

体外受精—胚胎移植合并妊娠期糖尿病单胎孕妇临床结局的比较研究

何雪琴, 谭利娜, 罗杰, 毕文卓, 姜锋

(空军军医大学第二附属医院妇产科, 陕西 西安 710038)

[摘要]目的 分析体外受精—胚胎移植(IVF-ET)合并妊娠期糖尿病(GDM)单胎孕妇的临床结局,以明确冷冻胚胎移植(FET)技术在GDM人群中是否会增加妊娠期及分娩期不良妊娠结局的发生风险。**方法** 采用回顾性分析方法,选取2020年11月至2022年5月期间在空军军医大学第二附属医院生殖中心行FET且孕期诊断为GDM的单胎足月活产的孕妇114例作为冷冻胚胎组,行新鲜胚胎移植且孕期诊断为GDM的单胎足月活产的孕妇75例作为新鲜胚胎组,选取同期自然妊娠合并GDM单胎足月活产的孕妇229例作为自然妊娠组。分别比较冷冻胚胎组与自然妊娠组、新鲜胚胎组与自然妊娠组孕妇的一般情况、分娩期并发症,以及新生儿不良结局,并进行统计分析。**结果** 冷冻胚胎组与自然妊娠组孕妇餐后1h血糖($t=2.817$)、餐后2h血糖($Z=3.804$)、产前体重指数(BMI)($Z=2.745$)、剖宫产史的比例($\chi^2=11.642$)、初产妇的比例($\chi^2=20.218$)、剖宫产率($\chi^2=17.863$)比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。冷冻胚胎组羊水过多的发生率是自然妊娠组的2.507倍($P=0.017$),多因素Logistic回归分析显示:冷冻胚胎组发生产后出血是自然妊娠组的0.215倍($P=0.015$,调整后 $OR=0.215$),冷冻胚胎组发生羊水过多是自然妊娠组的4.098倍($P=0.019$,调整后 $OR=4.098$)。冷冻胚胎组与自然妊娠组的胎儿腹围及新生儿出生身长、出生体重比较差异均有统计学意义(Z 值分别为2.285、3.736、4.935, $P<0.05$)。冷冻胚胎组巨大儿的发生率是自然妊娠组的2.496倍($P=0.007$),多因素Logistic回归分析显示:冷冻胚胎组发生巨大儿是自然妊娠组的4.106倍($P=0.010$,调整后 $OR=4.106$)。新鲜胚胎组与自然妊娠组孕妇空腹血糖(FPG)($Z=2.299$)、餐后1h血糖($t=2.605$)、餐后2h血糖($Z=2.491$)、产前BMI($Z=4.683$)、活产数 ≥ 1 的比例($\chi^2=7.390$)、初产妇的比例($\chi^2=19.534$)比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。新鲜胚胎组产后出血的发生率是自然妊娠组的3.761倍($P=0.006$),新鲜胚胎组胎膜早破的发生率是自然妊娠组的0.303倍($P=0.009$),多因素Logistic回归分析显示:新鲜胚胎组发生产后出血是自然妊娠组的3.756倍($P=0.029$,调整后 $OR=3.756$)。新鲜胚胎组低出生体重儿(LBW)的发生率是自然妊娠组的11.794倍($P<0.001$),多因素Logistic回归分析显示:新鲜胚胎组与自然妊娠组巨大儿、LBW、新生儿窒息的发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 与自然妊娠合并GDM相比,FET增加了羊水过多及巨大儿的发生率,降低了产后出血的发生率;新鲜胚胎移植增加了产后出血的发生率。

[关键词] 辅助生殖技术; 冷冻胚胎移植; 新鲜胚胎移植; 妊娠结局; 新生儿结局; 妊娠期糖尿病

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.05.013

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2024)05-0084-10

Comparative study of clinical outcome in singleton pregnant women with gestational diabetes mellitus combined with in vitro fertilisation-embryo transfer

HE Xueqin, TAN Lina, LUO Jie, BI Wenzhuo, JIANG Feng

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an 710038, China)

[Abstract] Objective To analyse the clinical outcomes of singleton pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM) combined with in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET), in order to clarify whether the frozen embryo transfer (FET) technique increases the risk of adverse pregnancy outcomes during gestation and delivery in the GDM population. **Methods** With retrospective analysis, 114 pregnant women who underwent FET and had a single full-term live birth with GDM diagnosed during pregnancy at the Reproductive Centre of the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University between November 2020 and May 2022 were selected as the frozen embryo group, 75 pregnant women who underwent fresh embryo transfer and had a single full-term live birth with GDM diagnosed during pregnancy as the fresh embryo group, and 229 pregnant women who underwent natural pregnancy combined with GDM as the natural pregnancy group during the same period were selected. Maternal general

[收稿日期] 2023-05-30

[作者简介] 何雪琴(1990—),女,住院医师,在读硕士研究生,主要从事围产医学的研究。

[通讯作者] 姜锋,副主任医师。

conditions, complications during labour, and adverse neonatal outcomes were compared between the frozen embryo group and the natural pregnancy group, and between the fresh embryo group and the natural pregnancy group, respectively. Statistical analysis was conducted. **Results** The differences between the frozen embryo group and the natural pregnancy group were statistically significant when comparing pregnant women's postprandial blood glucose at 1 hour ($t=2.817$), postprandial blood glucose at 2 hours ($Z=3.804$), pre-pregnancy body mass index (BMI) ($Z=2.745$), the proportion of cesarean section history ($\chi^2=11.642$), the proportion of primiparous women ($\chi^2=20.218$), and the cesarean section rate ($\chi^2=17.863$) (all $P<0.05$). The occurrence of abnormal amniotic fluid in the frozen embryo group was 2.507 times higher than that in the natural pregnancy group ($P=0.017$). Multivariate logistic regression analysis showed that the frozen embryo group had a 0.215 times lower risk of postpartum hemorrhage compared to the natural pregnancy group ($P=0.015$, adjusted $OR=0.215$), and a 4.098 times higher risk of abnormal amniotic fluid ($P=0.019$, adjusted $OR=4.098$). There were statistically significant differences in fetal abdominal circumference, neonatal birth weight, and birth length between the frozen embryo group and natural pregnancy group ($Z=2.285, 3.736, 4.935$, respectively, $P<0.05$). The occurrence of macrosomia in the frozen embryo group was 2.496 times higher than that in the natural pregnancy group ($P=0.007$). The frozen embryo group had a 4.106 times higher risk of macrosomia compared to the natural pregnancy group ($P=0.010$, adjusted $OR=4.106$). For the fresh embryo group compared to the natural pregnancy group, there were statistically significant differences in fasting blood glucose (FPG) ($Z=2.299$), postprandial blood glucose at 1 hour ($t=2.605$), postprandial blood glucose at 2 hours ($Z=2.491$), pre-pregnancy BMI ($Z=4.683$), the proportion of live births ≥ 1 ($\chi^2=7.390$), and the proportion of primiparous women ($\chi^2=19.534$) (all $P<0.05$). The incidence of postpartum hemorrhage in the fresh embryo group was 3.761 times higher than that in the natural pregnancy group ($P=0.006$), and the incidence of premature rupture of membranes in the fresh embryo group was 0.303 times lower than that in the natural pregnancy group ($P=0.009$). The fresh embryo group had a 3.756 times higher risk of postpartum hemorrhage compared to the natural pregnancy group ($P=0.029$, adjusted $OR=3.756$). The incidence of low birth weight (LBW) in the fresh embryo group was 11.794 times higher than that in the natural pregnancy group ($P<0.001$). There was no statistically significant difference in the incidence of macrosomia, LBW, and neonatal asphyxia between the fresh embryo group and natural pregnancy group (all $P>0.05$). **Conclusion** Compared with natural pregnancy with GDM, FET increases the incidence of abnormal amniotic fluid and macrosomia and decreases the incidence of postpartum hemorrhage. Fresh embryo transfer increases the incidence of postpartum hemorrhage.

[Key words] assistant reproductive technology; frozen embryo transfer; fresh embryo transfer; pregnancy outcomes; neonatal outcomes; gestational diabetes mellitus

体外受精-胚胎移植(in-vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)指将不孕症夫妇的卵子及精子分别从体内取出,将其置于培养皿中,使之受精并培养到一定阶段,当受精卵发育成胚胎时,植入患者宫腔内促使其受精卵着床、发育为胎儿的过程。我国约有 15% 的育龄夫妇患有不孕症^[1],辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的发展为其带来了希望。到目前为止,全球已有 800 万例试管婴儿出生^[2],并且试管婴儿的出生率仍以每年 20 万例的速度增长。有研究表明,IVF-ET 在妊娠期和产后可能引起母婴不良结局的发生,包括妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)、前置胎盘、巨大儿和低出生体重儿(low birth weight, LBW)等,其中 GDM 是常见的代谢紊乱疾病之一^[3]。临床中,发现 IVF-ET 治疗的不孕症患者在孕中晚期 GDM 的发生率较自然受孕者明显增加。有研究还发现,IVF-ET 与自然妊娠孕妇相比,其子

代不良结局的发生风险也随之增加,主要表现为早产、LBW、巨大儿、新生儿窒息等,以及远期的心血管疾病和代谢性疾病,如 2 型糖尿病^[4]。

在 IVF-ET 操作过程中,新鲜胚胎移植与冷冻胚胎移植(frozen embryo transfer, FET)有着本质的区别,新鲜胚胎移植采用了促排卵药物治疗,但 FET 因卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)、患者自身等某些原因未接受或者接受了小剂量促排卵药物治疗,最终结果表明新鲜胚胎移植与 FET 妊娠结局的不同在于新鲜胚胎移植患者体内的激素异常升高^[5-6]。

新鲜胚胎移植与 FET 在胚胎着床率和母胎妊娠期并发症方面比较,临床上建议放弃新鲜胚胎移植而施行 FET,主要是雌激素水平过高导致子宫内膜与胚胎发育不协调,从而降低了移植成功率^[7]。但有研究认为,新鲜胚胎移植与自然妊娠周期的内膜发育相似,所以临床结局可能优于 FET^[8]。对高

龄女性而言,其胚胎、DNA 对氧化应激的修复能力较年轻女性有所下降,胚胎冷冻过程中的损伤可能会更加严重。而 FET 较新鲜胚胎移植降低了母体并发症,如胎盘功能不全导致的缺血性胎盘疾病^[9]。有研究已证实新鲜胚胎移植可能会导致产后出血、胎盘早剥,以及前置胎盘患病率的增加,并且会进一步增加 LBW 的患病率;FET 可降低患者妊娠期和分娩期的并发症,如 GDM、胎膜早破等,从而增加巨大儿的患病率^[10]。

在 GDM 人群中,IVF-ET 技术对妊娠期及分娩期不良妊娠结局的影响十分重要。目前临床缺乏对 IVF-ET 合并 GDM 人群的研究,故本文通过对 GDM 人群中的 FET 和新鲜胚胎移植分别与自然妊娠分娩期并发症及新生儿不良结局进行比较,以明确在 GDM 人群中 IVF-ET 技术是否会增加分娩期母婴不良妊娠结局发生的风险,为产科和新生儿科应用产前干预 IVF-ET 合并 GDM 母婴及防治新生儿疾病、改善预后等提供理论依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2020 年 11 月至 2022 年 5 月在空军军医大学第二附属医院生殖中心行 IVF-ET 助孕患者 585 例,剔除人工授精(artificial insemination, AI)、卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)、胚胎植入前遗传学检测(pre-implantation genetic testing, PGT)144 例,减胎术 8 例,妊娠合并症 148 例,非 GDM 共 86 例,超声资料不全 10 例,最终将孕期诊断为 GDM 的孕妇 189 例纳入研究;其中行 FET 的单胎足月活产的孕妇 114 例作为冷冻胚胎组,行新鲜胚胎移植的单胎足月活产的孕妇 75 例作为新鲜胚胎组。收集同期自然妊娠者 695 例,剔除妊娠期并发症 26 例,减胎术 3 例,非 GDM 共 416 例,超声资料不全 21 例,最终将同期自然妊娠合并 GDM 单胎足月活产的孕妇 229 例作为自然妊娠组。

本研究获空军军医大学医学伦理委员会审批(K202402-25)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①年龄在 20~40 岁的育龄期妇女;②孕 24~28 周行葡萄糖耐量试验(oral glucose

tolerance test, OGTT)诊断为 GDM 者;③单胎足月活产者。排除标准:①AI、ICSI、PGT、子痫前期、孕前糖尿病(pregestaional diabetes mellitus, PGDM)、高血压、心脏病、多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)、甲状腺疾病、传染病、减胎术后;②夫妻单方或双方有免疫性疾病、染色体病或遗传病;③认知功能障碍和精神障碍等。

1.3 研究资料的收集

通过医疗记录获取患者分娩期并发症及新生儿结局等资料。

孕妇一般资料包括:孕妇的年龄、产前体质量指数(body mass index, BMI)、活产数、助孕相关资料、产次(初产/经产)、既往剖宫产史、分娩方式等。OGTT 结果包括:空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 1h 血糖、餐后 2h 血糖及分娩期并发症。胎儿(分娩前最后一次超声)及新生儿资料包括:孕周、双顶径、头围、腹围、股骨长,性别、体重和身长等。

1.4 临床主要观察指标

妊娠期并发症(主要结局指标):产后出血、胎膜早破、羊水过多、胎盘位置异常、脐带插入异常;新生儿结局(次要结局指标):性别、LBW、巨大儿及新生儿窒息等。

1.5 统计学方法

利用 Excel 软件将所有信息录入后构建数据库。应用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据。服从正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用两独立样本 t 检验,不服从正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(QR)$]表示,使用秩和检验;计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,使用 χ^2 检验;采用单因素 Logistic 回归和多因素 Logistic 回归分析 IVF-ET 合并 GDM 在分娩期并发症及新生儿结局中的作用,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冷冻胚胎组与自然妊娠组的对比

2.1.1 冷冻胚胎组与自然妊娠组孕妇一般资料的比较

冷冻胚胎组孕妇餐后 1h 血糖、餐后 2h 血糖、产前 BMI 均明显高于自然妊娠组($P < 0.05$);冷冻胚胎组剖宫产史的比例明显低于自然妊娠组($P < 0.05$);

冷冻胚胎组初产妇的比例明显高于自然妊娠组 ($P<0.05$);冷冻胚胎组与自然妊娠组其余指标比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。

表 1 冷冻胚胎组与自然妊娠组孕妇一般资料的比较 [$\bar{x}\pm s,M(QR),n(\%)$]

Table 1 Comparison of general information between frozen embryos group and natural pregnancy group [$\bar{x}\pm s,M(QR),n(\%)$]

指标	自然妊娠组(n=229)	冷冻胚胎组(n=114)	$t/Z/\chi^2$	P
年龄(岁)	32.00±3.73	32.75±3.50	1.802	0.073
FPG(mmol/L)	5.20(0.40)	5.22(0.60)	0.876	0.381
餐后 1h 血糖(mmol/L)	9.18±1.69	9.73±1.73	2.817	0.005 *
餐后 2h 血糖(mmol/L)	7.80(1.64)	8.50(2.00)	3.804	<0.001 *
孕龄(周)	39.14(1.71)	39.57(1.57)	1.875	0.061
孕期增加体重(kg)	14.00(7.00)	15.00(6.13)	0.526	0.599
产前 BMI(kg/m ²)	27.51(3.97)	28.62(5.90)	2.745	0.006 *
活产数(个)				
0	65(28.38)	31(27.19)		
≥1	164(71.62)	83(72.81)	0.054	0.817
剖宫产史				
无	171(74.67)	103(90.35)		
有	58(25.33)	11(9.65)	11.642	0.001 *
产次				
经产	70(30.57)	10(8.77)		
初产	159(69.43)	104(91.23)	20.218	<0.001 *
分娩方式				
顺产	97(42.36)	22(19.30)		
剖宫产	132(57.64)	92(80.70)	17.863	<0.001 *

注: * $P<0.05$ 。

2.1.2 冷冻胚胎组与自然妊娠组孕妇分娩期并发病的单因素 Logistic 回归分析

经单因素 Logistic 回归分析显示,冷冻胚胎组羊水过多的发生率是自然妊娠组的 2.507 倍 ($P=0.017$);冷冻胚胎组与自然妊娠组产后出血、胎膜早破、胎盘位置异常、脐带插入异常的发生率比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$),见表 2。

表 2 冷冻胚胎组与自然妊娠组孕妇分娩期并发病的单因素 Logistic 回归分析 [$n(\%)$]

Table 2 Univariate logistic regression analysis of pregnancy complications between fresh embryo group and natural pregnancy group [$n(\%)$]

指标	自然妊娠组(n=229)	冷冻胚胎组(n=114)	P	OR	95%CI
产后出血	9(3.93)	10(8.77)	0.072	2.350	0.927~5.959
胎膜早破	51(22.27)	23(20.18)	0.657	0.882	0.507~1.534
羊水过多	14(6.11)	16(14.04)	0.017 *	2.507	1.177~5.340
胎盘位置异常	6(2.62)	7(6.14)	0.118	2.431	0.798~7.411
脐带插入异常	2(0.87)	1(0.88)	0.997	1.004	0.090~11.195

注: * $P<0.05$ 。

2.1.3 冷冻胚胎组与自然妊娠组孕妇分娩期并发症的多因素 Logistic 回归分析

经过单因素 Logistic 回归分析显示,冷冻胚胎组与自然妊娠组在羊水过多的发生率之间差异存在统计学意义,因此将孕妇的年龄、餐后 1h 血糖、餐后 2h 血糖、产前 BMI、剖宫产史、产次和分娩方式因素纳入多因素分析模型,对产后出血、胎膜早破、羊水过多、胎盘位置异常、脐带插入异常进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:冷冻胚胎组发生产后出血是自然妊娠组的 0.215 倍($P=0.015$,调整后 $OR=0.215$),冷冻胚胎组发生羊水过多是自然妊娠组的 4.098 倍($P=0.019$,调整后 $OR=4.098$);冷冻胚胎组与自然妊娠组胎膜早破、胎盘位置异常、脐带插入异常的发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.1.4 冷冻胚胎组与自然妊娠组胎儿及新生儿结局的比较

冷冻胚胎组胎儿腹围及新生儿出生身长、出生体重均明显高于自然妊娠组($P<0.05$),冷冻胚胎组与自然妊娠组胎儿双顶径、头围、股骨长比较差异均

无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

2.1.5 冷冻胚胎组与自然妊娠组新生儿结局的单因素 Logistic 回归分析

经单因素 Logistic 回归分析显示,冷冻胚胎组巨大儿的发生率是自然妊娠组的 2.496 倍($P=0.007$);冷冻胚胎组与自然妊娠组新生儿性别、LBW、新生儿窒息的发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 3 冷冻胚胎组与自然妊娠组孕妇分娩期并发症的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of pregnancy complications between frozen embryo group and natural pregnancy group

指标	P	调整后 OR	95% CI
产后出血	0.015 *	0.215	0.062~0.741
胎膜早破	0.477	0.799	0.431~1.482
羊水过多	0.019 *	4.098	1.267~13.255
胎盘位置异常	0.510	1.779	0.321~9.864
脐带插入异常	0.723	0.608	0.039~9.543

注: * $P<0.05$,调整年龄、餐后 1h 血糖、餐后 2h 血糖、产前 BMI、剖宫产史、产次、分娩方式因素。

表 4 冷冻胚胎组与自然妊娠组胎儿及新生儿结局的比较 [$M(QR), \bar{x} \pm s$]

Table 4 Comparison of fetal and neonatal outcomes between frozen embryo group and natural pregnancy group [$M(QR), \bar{x} \pm s$]

指标	自然妊娠组(n=229)	冷冻胚胎组(n=114)	Z/t	P
胎儿				
双顶径(cm)	9.40(0.55)	9.42(0.40)	1.828	0.068
头围(cm)	33.28±1.18	33.54±0.98	1.935	0.054
腹围(cm)	34.22(1.60)	34.35(1.46)	2.285	0.022 *
股骨长(cm)	7.20(0.40)	7.20(0.30)	1.915	0.055
新生儿				
出生身长(cm)	50.00(3.00)	51.00(2.00)	3.736	<0.001 *
出生体重(g)	3 300.00(500.00)	3 530.00(573.00)	4.935	<0.001 *

注: * $P<0.05$ 。

表 5 冷冻胚胎组与自然妊娠组新生儿结局的单因素 Logistic 回归分析 [$n(\%)$]

Table 5 Univariate logistic regression analysis of neonatal outcomes between frozen embryo group and natural pregnancy group [$n(\%)$]

指标	自然妊娠组(n=229)	冷冻胚胎组(n=114)	P	OR	95% CI
新生儿性别			0.416	1.208	0.766~1.906
女	103(44.98)	46(40.35)			
男	126(55.02)	68(59.65)			
巨大儿	19(8.30)	21(18.42)	0.007 *	2.496	1.281~4.862
LBW	4(1.75)	0	0.996	0.000	—
新生儿窒息	4(1.75)	4(3.51)	0.318	2.045	0.502~8.332

注: * $P<0.05$ 。

2.1.6 冷冻胚胎组与自然妊娠组新生儿结局的多因素 Logistic 回归分析

经过单因素 Logistic 回归分析显示,冷冻胚胎组与自然妊娠组在巨大儿的发生率之间差异存在统计学意义,因此将孕妇的年龄、餐后 1h 血糖、餐后 2h 血糖、产前 BMI、剖宫产史、产次和分娩方式因素纳入多因素分析模型,对巨大儿、LBW、新生儿窒息进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:冷冻胚胎组发生巨大儿是自然妊娠组的 4.106 倍($P=0.010$,调整后 $OR=4.106$);冷冻胚胎组与自然妊娠组 LBW、新生儿窒息的发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

2.2 新鲜胚胎组与自然妊娠组的对比

2.2.1 新鲜胚胎组与自然妊娠组孕妇一般资料的比较

新鲜胚胎组孕妇 FPG、餐后 1h 血糖、餐后 2h 血

糖、产前 BMI 均明显高于自然妊娠组($P<0.05$);新鲜胚胎组活产数 ≥ 1 的比例明显低于自然妊娠组($P<0.05$);新鲜胚胎组初产妇的比例明显高于自然妊娠组($P<0.05$);新鲜胚胎组与自然妊娠组其余指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 7。

表 6 冷冻胚胎组与自然妊娠组新生儿结局的多因素 Logistic 回归分析

Table 6 Multivariate logistic regression analysis of neonatal outcomes between frozen embryo group and natural pregnancy group

指标	<i>P</i>	调整后 <i>OR</i>	95% <i>CI</i>
巨大儿	0.010 *	4.106	1.412~11.942
LBW	0.521	2.158	0.206~22.634
新生儿窒息	0.072	0.180	0.028~1.169

注: * $P<0.05$,调整年龄、餐后 1h 血糖、餐后 2h 血糖、产前 BMI、剖宫产史、产次、分娩方式因素。

表 7 新鲜胚胎组与自然妊娠组孕妇一般资料的比较 [$\bar{x}\pm s,M(QR),n(\%)$]

Table 7 Comparison of general information of pregnant women between fresh embryo group and natural pregnancy group [$\bar{x}\pm s,M(QR),n(\%)$]

指标	自然妊娠组($n=229$)	新鲜胚胎组($n=75$)	$Z/t/\chi^2$	<i>P</i>
年龄(岁)	32.00 $\pm$ 3.73	32.49 $\pm$ 4.54	1.840	0.067
FPG(mmol/L)	5.20(0.40)	5.30(0.65)	2.299	0.021 *
餐后 1h 血糖(mmol/L)	9.18 $\pm$ 1.69	9.74 $\pm$ 1.99	2.605	0.010 *
餐后 2h 血糖(mmol/L)	7.80(1.64)	8.20(1.15)	2.491	0.013 *
孕龄(周)	39.14(1.71)	39.14(1.21)	0.389	0.698
孕期增加体重(kg)	14.00(7.00)	13.00(7.00)	0.757	0.449
产前 BMI(kg/m ²)	27.51(3.97)	29.30(4.27)	4.683	<0.001 *
活产数(个)				
0	65(28.38)	34(45.33)		
≥ 1	164(71.62)	41(54.67)	7.390	0.007 *
剖宫产史				
无	171(74.67)	63(84.00)		
有	58(25.33)	12(16.00)	2.773	0.096
产次				
经产	70(30.57)	4(5.33)		
初产	159(69.43)	71(94.67)	19.534	<0.001 *
分娩方式				
顺产	97(42.36)	23(30.67)		
剖宫产	132(57.64)	52(69.33)	3.232	0.072

注: * $P<0.05$ 。

2.2.2 新鲜胚胎组与自然妊娠组孕妇分娩期并发症的单因素 Logistic 回归分析

经单因素 Logistic 回归分析显示,新鲜胚胎组产后出血的发生率是自然妊娠组的 3.761 倍($P =$

0.006),新鲜胚胎组胎膜早破的发生率是自然妊娠组的 0.303 倍($P = 0.009$);新鲜胚胎组与自然妊娠组羊水过多、胎盘位置异常和脐带插入异常的发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 8。

表 8 新鲜胚胎组与自然妊娠组孕妇分娩期并发症的单因素 Logistic 回归分析 [$n(\%)$]

Table 8 Univariate logistic regression analysis of pregnancy complications between fresh embryo group and natural pregnancy group [$n(\%)$]

指标	自然妊娠组($n=229$)	新鲜胚胎组($n=75$)	P	OR	95%CI
产后出血	9(3.93)	10(13.33)	0.006 *	3.761	1.466~9.647
胎膜早破	51(22.27)	6(8.00)	0.009 *	0.303	0.125~0.739
羊水过多	14(6.11)	4(5.33)	0.804	0.865	0.276~2.714
胎盘位置异常	6(2.62)	2(2.67)	0.983	1.018	0.201~5.156
脐带插入异常	2(0.87)	1(1.33)	0.728	1.534	0.137~17.158

注: * $P < 0.05$ 。

2.2.3 新鲜胚胎组与自然妊娠组孕妇分娩期并发症的多因素 Logistic 回归分析

经过单因素 Logistic 回归分析显示,新鲜胚胎组与自然妊娠组在产后出血、胎膜早破的发生率之间差异均存在统计学意义,因此将孕妇的年龄、FPG、餐后 1h 血糖、餐后 2h 血糖、产前 BMI、活产数、产次因素纳入多因素分析模型,对产后出血、胎膜早破进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:新鲜胚胎组发生产后出血是自然妊娠组的 3.756 倍($P = 0.029$,调整后 $OR = 3.756$);新鲜胚胎组与自然妊娠组胎膜早破的发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 9。

2.2.4 新鲜胚胎组与自然妊娠组胎儿及新生儿结局的比较

新鲜胚胎组与自然妊娠组胎儿双顶径、头围、腹围、股骨长,以及新生儿出生身长、出生体重比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 10。

表 10 新鲜胚胎组与自然妊娠组胎儿及新生儿结局的比较 [$M(QR)$]

Table 10 Comparison of fetal and neonatal outcomes between fresh embryo group and natural pregnancy group [$M(QR)$]

指标	自然妊娠组($n=229$)	新鲜胚胎组($n=75$)	Z	P
胎儿				
双顶径(cm)	9.40(0.55)	9.41(0.20)	0.388	0.698
头围(cm)	33.26(1.41)	33.26(0.88)	0.705	0.481
腹围(cm)	34.21(1.58)	34.21(1.61)	0.137	0.891
股骨长(cm)	7.20(0.40)	7.18(0.30)	1.055	0.291
新生儿				
出生身长(cm)	50.00(3.00)	51.00(3.00)	1.631	0.103
出生体重(g)	3 290.00(515.00)	3 360.00(610.00)	0.299	0.765

2.2.5 新鲜胚胎组与自然妊娠组新生儿结局的单因素 Logistic 回归分析

经单因素 Logistic 回归分析显示,新鲜胚胎组 LBW 的发生率是自然妊娠组的 11.794 倍($P < 0.001$);新鲜胚胎组与自然妊娠组新生儿性别、巨大儿、新生儿窒息的发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 11。

表 9 新鲜胚胎组与自然妊娠组孕妇分娩期并发症的多因素 Logistic 回归分析

Table 9 Multivariate logistic regression analysis of pregnancy complications rates between fresh embryo group and natural pregnancy group

指标	P	调整后 OR	95%CI
产后出血	0.029 *	3.756	1.144~12.334
胎膜早破	0.616	1.186	0.611~2.302

注: * $P < 0.05$,调整年龄、FPG、餐后 1h 血糖、餐后 2h 血糖、产前 BMI、活产数、产次因素。

表 11 新鲜胚胎组与自然妊娠组新生儿结局的单因素 Logistic 回归分析 [n(%)]

Table 11 Univariate logistic regression analysis of neonatal outcomes between fresh embryo group and natural pregnancy group [n(%)]

指标	自然妊娠组(n=229)	新鲜胚胎组(n=75)	P	OR	95%CI
新生儿性别			0.799	0.934	0.554~1.576
女	103(44.98)	35(46.67)			
男	126(55.02)	40(53.33)			
巨大儿	19(8.30)	5(6.67)	0.650	0.789	0.284~2.193
LBW	4(1.75)	13(17.33)	<0.001*	11.794	3.715~37.450
新生儿窒息	4(1.75)	2(2.67)	0.622	1.541	0.277~8.587

注：* P<0.05。

2.2.6 新鲜胚胎组与自然妊娠组新生儿结局的多因素 Logistic 回归分析

经过单因素 Logistic 回归分析显示,新鲜胚胎组与自然妊娠组在 LBW 的发生率之间差异存在统计学意义,因此将孕妇的年龄、FPG、餐后 1h 血糖、餐后 2h 血糖、产前 BMI、活产数、产次因素纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示:新鲜胚胎组与自然妊娠组巨大儿、LBW、新生儿窒息的发生率比较差异均无统计学意义(P>0.05),见表 12。

表 12 新鲜胚胎组与自然妊娠组新生儿结局的多因素 Logistic 回归分析

Table 12 Multivariate logistic regression analysis of neonatal outcomes between fresh embryo group and natural pregnancy group

指标	P	调整后 OR	95%CI
巨大儿	0.948	0.967	0.350~2.673
LBW	0.400	2.016	0.394~10.310
新生儿窒息	0.845	1.278	0.109~14.947

注:调整年龄、FPG、餐后 1h 血糖、餐后 2h 血糖、产前 BMI、活产数、产次因素。

3 讨论

随着全球每年接受 IVF-ET 治疗不孕症患者的不断增加,在为不孕症夫妇带来希望的同时,IVF-ET 技术所衍生的后代安全性问题也成为该领域研究的热点课题^[11-13]。有研究显示,IVF-ET 合并 GDM 较自然妊娠合并 GDM 在分娩期出现更多并发症和子代不良预后的风险,主要表现为:前置胎盘、胎盘早剥、产后出血、巨大儿、LBW 和新生儿窒息等^[14]。围产期不良妊娠结局的发生与早期移植的胚胎类型有关,包括新鲜胚胎移植和 FET。

3.1 FET 母婴结局的分析

在 ART 的治疗过程中,将新鲜胚胎移植后剩余的次优胚胎进行冷冻保存,以便于后续治疗之需,从而提高胚胎移植的临床妊娠率。保存冷冻胚胎是为了新鲜移植失败患者在后续的治疗周期中无需进行第二次诱导排卵^[15-16]。冷冻胚胎保存技术的优势主要体现在 5 个方面:①防止移植后对卵巢产生过度刺激;②子宫内膜薄、结构异常及其不满足新鲜胚胎移植的患者,可以选择保存冷冻胚胎,并在内膜接近生理状态时进行移植^[17];③需要第三代试管者;④减少下次促排卵治疗及取卵手术给患者造成的疼痛和不良风险;⑤保存生育力。一些研究发现,FET 比新鲜胚胎移植具有更好的妊娠结局,这可能与冷冻胚胎数量减少有关;由于在促排卵过程中使用外源性雌二醇会影响卵母细胞的发育潜力,因此会对不良妊娠结果产生影响^[18-20]。本研究显示,对相关因素进行调整后,再进行多因素 Logistic 回归分析,冷冻胚胎组与自然妊娠组比较,结果显示,产后出血的发生率降低,羊水过多的发生率增加,且差异均具有统计学意义,提示 FET 是产后出血的保护因素,并进一步证明 FET 具有较好的围产结局^[21]。由于本研究中巨大儿的发生率与 Galliano 等^[22]的研究结论一致,因此对其产生的结果进行分析,首先,本研究所纳入人群是合并 GDM 的患者,而 GDM 自身又是巨大儿和羊水过多的一个独立危险因素^[23-24];其次,本研究中未收集孕前 BMI 相关资料,无法排除患者自身肥胖或超重造成羊水过多的原因^[25]。

在 FET 中,巨大儿不良围产结局的风险增加,如死胎、新生儿窒息、肩难产及相关损伤等^[21]。有研究发现,FET 中巨大儿可能是一种隐匿性的表观遗传病理,罕见的表观遗传疾病在 ART 后比自然受孕更容

易发生,如贝克威斯-威德曼综合征(Beckwith-Wiedemann syndrome,BWS)、普-威综合征(Prader-Willi syndrome,PWS)、天使症候群/快乐木偶综合征(angelman syndrome,AS)、新生儿糖尿病和视网膜母细胞瘤,以及可能的癌症^[20]。Berntsen 等^[26]进行的荟萃分析表明,FET 周期后出生的新生儿中,巨大儿的出生比例从 0.08% 升到 18.00%,在自然妊娠中从 3.5% 升到 3.8%,与自然妊娠相比,FET 巨大儿患病率显著增加(调整后 $OR = 1.42, 95\%CI: 1.17 \sim 1.71, P < 0.01$)。

本研究在对孕妇的年龄、餐后 1h 血糖、餐后 2h 血糖、产前 BMI、剖宫产史、产次和分娩方式相关因素调整后发现,冷冻胚胎组与自然妊娠组相比,巨大儿的发生率明显升高,胎儿腹围及新生儿出生身长、出生体重均明显增加($P < 0.05$),冷冻胚胎组与自然妊娠组 LBW、新生儿窒息的发生率,以及胎儿双顶径、头围、股骨长比较差异均无统计学意义。20 世纪 90 年代,Barker 首次提出的“成人疾病的胎儿起源”假说^[27],该假说证实了胎儿宫内环境及新生儿出生体重异常和巨大儿与远期疾病的风险有关,如肥胖、糖尿病和高脂血症等代谢性疾病。因此,对新生儿出生体重的控制一直是学者们关注的问题之一。

3.2 新鲜胚胎组母婴结局的分析

产后出血占全世界孕产妇死亡率的 25%~30%,是分娩期严重的并发症之一^[28]。子宫收缩乏力是导致产后出血的主要原因。有研究显示,产程延长、宫缩抑制剂的使用及绒毛膜羊膜炎均是导致子宫收缩乏力的因素^[29]。分析其原因可能与 ART 助孕患者对于新生命有过高的期望,导致在整个孕产期及分娩过程中神经和精神过度紧张,影响了子宫收缩,继而引起产后出血的发生。相关研究显示,导致产后出血的原因可能与胚胎经阴道、宫颈转移及高雌激素状态有关,主要表现为在 IVF-ET 中,新鲜周期高激素状态导致胎盘异常地形成^[30-31]。本研究显示,与自然妊娠组相比,在对孕妇的年龄、FPG、餐后 1h 血糖、餐后 2h 血糖、产前 BMI、活产数、产次相关因素调整后正发现,新鲜胚胎组产后出血的发生率升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),因此在产程中应密切关注子宫的收缩情况,以便及时发现和处理。

综上所述,本研究对 GDM 人群中新鲜胚胎移植和 FET 分别与自然妊娠的母婴临床结局进行了

对比分析。在调整孕妇年龄、餐后 1h 血糖、餐后 2h 血糖、产前 BMI、剖宫产史、产次、分娩方式因素后,冷冻胚胎组分娩期产后出血的发生率较自然妊娠组降低,冷冻胚胎组羊水过多的发生率较自然妊娠组增加,冷冻胚胎组巨大儿的发生率较自然妊娠组增加。在调整孕妇年龄、FPG、餐后 1h 血糖、餐后 2h 血糖、产前 BMI、活产数、产次因素后,新鲜胚胎组分娩期产后出血的发生率较自然妊娠组增加,但并未增加新生儿并发症的发生率。本研究为回顾性研究,由于各组例数偏少,且未考虑雌二醇浓度对子代产生的影响,以后有待进一步增加样本量,对临床大样本进行前瞻性研究。

[参考文献]

- [1]杨静微,邓成艳,黄雪锋,等.中华医学会生殖医学分会年度报告:2017 年辅助生殖技术数据分析[J].生殖医学杂志,2020,29(2):143-148.
- [2]Singh N, Malhotra N, Mahey R, et al. Comparing maternal outcomes in spontaneous singleton pregnancies versus in vitro fertilization conception: single-center 10-year cohort study[J]. JBRA Assist Reprod, 2022, 26(4): 583-588.
- [3]Elsayed N A, Aleppo G, Aroda V R, et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes-2023[J]. Diabetes Care, 2023, 46(9): 1715.
- [4]Wu Q, Chen Y, Zhou M, et al. An early prediction model for gestational diabetes mellitus based on genetic variants and clinical characteristics in China[J]. Diabetol Metab Syndr, 2022, 14(1): 15.
- [5]Kim S K, Kim H, Oh S, et al. Development of a novel nomogram for predicting ongoing pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer[J]. Obstet Gynecol Sci, 2018, 61(6): 669-674.
- [6]Shi Y, Sun Y, Hao C, et al. Transfer of fresh versus frozen embryos in ovulatory women[J]. New England J Med, 2018, 378(2): 126-136.
- [7]曾倩凌,刘能辉,燕怡等.辅助生殖技术新鲜及冻融周期异位妊娠相关因素分析[J].中国妇幼健康研究, 2022, 33(5): 26-34.
- [8]Zhang W, Xiao X, Zhang J, et al. Clinical outcomes of frozen embryo versus fresh embryo transfer following in vitro fertilization: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 298(2): 259-272.
- [9]Johnson K M, Hacker M R, Resetskova N, et al. Risk of ischemic placental disease in fresh and frozen embryo transfer cycles[J]. Fertil Steril, 2019, 111(4): 714-721.

- [10] Ferreira L A P, Piccinato C A, Cordioli E, et al. Pre-gestational body mass index, weight gain during pregnancy and perinatal outcome: a retrospective descriptive study[J]. *Einstein(Sao Paulo)*, 2019, 18: eAO4851.
- [11] Lei L L, Lan Y L, Wang S Y, et al. Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2019, 132(20): 2408-2416.
- [12] da Silva S G, da Silveira M F, Bertoldi A D, et al. Maternal and child-health outcomes in pregnancies following-assisted reproductive technology (ART): a prospective cohort study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1): 106.
- [13] Luke B, Brown M B, Wantman E, et al. The risk of birth defects with conception by ART [J]. *Hum Reprod*, 2021, 36(1): 116-129.
- [14] Pereira N, Elias R T, Christos P J, et al. Supraphysiologic estradiol is an independent predictor of low birth weight in full-term singletons born after fresh embryo transfer[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(7): 1410-1417.
- [15] Di Tommaso M, Sisti G, Colombi I, et al. Influence of assisted reproductive technologies on maternal and neonatal outcomes in early preterm deliveries[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2019, 48(10): 845-848.
- [16] Pan H, Zhang X, Rao J, et al. Comparison of general maternal and neonatal conditions and clinical outcomes between embryo transfer and natural conception [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1): 422.
- [17] Peeraer K, Couck I, Debrock S, et al. Frozen-thawed embryo transfer in a natural or mildly hormonally stimulated cycle in women with regular ovulatory cycles: a RCT[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(11): 2552-2562.
- [18] Lattes K, Checa M A, Vassena R, et al. There is no evidence that the time from egg retrieval to embryo transfer affects live birth rates in a freeze-all strategy[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(2): 368-374.
- [19] Kaseva N, Väärasmäki M, Matinoli H M, et al. Pre-pregnancy overweight or obesity and gestational diabetes as predictors of body composition in offspring twenty years later: evidence from two birth cohort studies [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2018, 42(4): 872-879.
- [20] Sha T, Yin X, Cheng W, et al. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(2): 330-42.e9.
- [21] Busnelli A, Schirripa I, Fedele F, et al. Obstetric and perinatal outcomes following programmed compared to natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(7): 1619-1641.
- [22] Galliano D, Garrido N, Serra-Serra V, et al. Difference in birth weight of consecutive sibling singletons is not found in oocyte donation when comparing fresh versus frozen embryo replacements[J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(6): 1411-8.e1-3.
- [23] Ganer Herman H, Marom O, Koren L, et al. Gestational diabetes mellitus in in-vitro fertilization pregnancies-clinical and placental histological characteristics[J]. *Placenta*, 2022, 117: 156-160.
- [24] 王琛琛, 陈薇, 丁其培, 等. 妊娠期糖尿病孕妇分娩巨大儿的危险因素分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(11): 2647-2651.
- [25] 高洁, 姜啸, 崔琳琳. 配子及胚胎冷冻对子代远期健康影响的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2022, 31(4): 316-318+320.
- [26] Berntsen S, Pinborg A. Large for gestational age and macrosomia in singletons born after frozen/thawed embryo transfer(FET) in assisted reproductive technology (ART)[J]. *Birth Defects Res*, 2018, 110(8): 630-643.
- [27] Lee J C, Badell M L, Kawwass J F. The impact of endometrial preparation for frozen embryo transfer on maternal and neonatal outcomes: a review[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20(1): 40.
- [28] 赵丽娟, 陈立章, 王婷婷, 等. 基于前瞻性队列研究体外受精-胚胎移植对不良妊娠结局的影响[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(12): 1328-1336.
- [29] Elbohoty A E, Mohammed W E, Sweed M, et al. Randomized controlled trial comparing carboprostol, misoprostol, and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following an elective cesarean delivery[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2016, 134(3): 324-328.
- [30] Zhang Y, Xiao C M, Zhang Y, et al. Factors associated with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 1-18.
- [31] Wong K M, van Wely M, Verhoeve H R, et al. Transfer of fresh or frozen embryos: a randomised controlled trial[J]. *Human Rep*, 2021, 36(4): 998-1006.

[专业责任编辑: 童国庆]

[中文编辑: 王 懿; 英文编辑: 孙兰迪]