dylation of microRNA directs cytokine expression[J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(9):1157-1163.
[7] Paiva P, Menkhorst E, Salamonsen L, *et al*. Leukemia inhibitory factor and interleukin-11:critical regulators in the establishment of pregnancy[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2009, 20(4):319-328.
[8] 王竹洁,徐键. 白血病抑制因子在自然流产绒毛组织中的表达[J].浙江医学,2005,27(7):496-498.
[9] 王应雄,何俊琳,翁亚光,等.习惯性流产胚胎绒毛细胞LIF基因的表达[J]. 遗传,2001,23(2):111-113.
[10] Cheng J G, Chen J R, Hernandez L, *et al*. Dual control of LIF expression and LIF receptor function regulate Stat3 activation at the onset of uterine receptivity and embryo implantation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(15):8680-8685.
[11] Catalano R D, Johnson M H, Campbell E A, *et al*. Inhibition of Stat3 activation in the endometrium prevents implantation:a nonsteroidal approach to contraception[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(24):8585-8590.
[12] Isomoto H, Kobayashi S, Werneburg N W, *et al*. Interleukin 6 upregulates myeloid cell leukemia-1 expression through a STAT3 pathway in cholangiocarcinoma cells[J]. Hepatology, 2005, 42(6):1329-1338.
[13] Konnikova L, Kotecki M, Kruger M M, *et al*. Knockdown of STAT3 expression by RNAi induces apoptosis in astrocytoma cells[J]. BMC Cancer, 2003, 3:23.
[14] Aoki Y, Feldman G M, Tosato G. Inhibition of STAT3 signaling induces apoptosis and decreases survivin expression in primary effusion lymphoma[J]. Blood, 2003, 101(4):1535-1542.
[15] Jourdan M, Veyrune J L, De-Vos J, *et al*. A major role for Mcl-1 antiapoptotic protein in the IL-6-induced survival of human myeloma cells[J]. Oncogene, 2003, 22(19):2950-2959.
[16] 米亚英,张列转. 自然流产模型小鼠绒毛滋养层细胞凋亡及相关调控蛋白的表达[J]. 生殖医学杂志,2007,16(3):177-181.
[17] Hu S J, Ren G, Liu J L, *et al*. MicroRNA expression and regulation in mouse uterus during embryo implantation[J]. J Biol Chem, 2008, 283(34):23473-23484.

(收稿:2010-03-11 修回:2010-04-19)
(编辑 栾 嘉)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2010)15-1666-01

体外受精-胚胎移植后新生儿出生缺陷4例

俞炽阳,龙 玲,王凤英,何 畏,李玉艳,李红梅,屈宗银,李 敏 (400038 重庆,第三军医大学西南医院妇产科)

【关键词】 体外受精-胚胎移植;出生缺陷;新生儿结局
【中图法分类号】 R722.1 【文献标志码】 B

随着不孕症患者应用辅助生殖技术助孕治疗的人数日益增多,体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilizatim and embryo transfer,IVF-ET)技术是否增加了胎儿先天性畸形或出生缺陷的问题目前尚无定论[1,2]。我们总结2004年1月至2009年5月我院应用IVF-ET技术后290例临床妊娠患者及已分娩的250例新生儿资料(含双胎55例),结果显示流产、早产95例(其中双胎48例),共发现出生缺陷4例,发生率1.56%,现报告如下。

1 临床资料

病例1:女方35岁,原发不孕2年,月经周期正常,经量中等,因双侧输卵管原因行IVF-ET治疗。男方35岁,原发不育,弱精子症。双方血染色体核型正常,无血型不合,无解脲支原体、肺炎衣原体和病毒等感染史。2006年9月行IVF-ET治疗中给予长方案降调节控制性超排卵(COH),使用的药物包括短效曲普瑞林(达菲林)和基因重组促卵泡素(果纳芬),共获卵6枚行IVF,第3天移植优质胚胎和中等质量胚胎各1枚,14 d后查血绒毛膜促性腺激素(HCG) 355.9 U/L,2006年10月B超提示宫内单胚囊,见血管搏动,后定期产前检查正常。2007年1月孕20周行产前筛查时多维彩超和胎儿超声心动图提示胎儿多发性畸形,2007年3月行引产术,引产一死女婴(新生儿尸检病理结果主要是脊柱四肢畸形、胎儿胸部淋巴瘤、脏器异位、膈疝等),胎儿脐血染色体检查未见异常。

病例2:女方27岁,继发不孕3年,工人,既往曾足月分娩正常新生儿1胎。月经周期正常,因双侧输卵管原因行IVF-ET治疗。男方32岁,工人,弱精子症,乙肝病毒携带者。双方无血型不合和病毒等感染史。于2007年5月行IVF-ET治疗,给予长方案降调节控制性超排卵(COH),使用的药物包括达菲林和果纳芬,共获卵14枚行IVF,第3天移植优质胚胎2枚,14 d后查血HCG 664.23 U/L。2007年6月23日B超提示宫内单胚囊,见血管搏动。产前筛查发现胎儿外观唇腭裂,无胎儿心脏畸形,2008年2月手术产一男婴,体质量3 900 g,外观唇腭裂,一次手术修补成功,目前新生儿生长发育正常。

病例3:女方23岁,原发不孕5年,工人,月经周期正常,因双侧输卵管原因行IVF-ET治疗。无血型不合和病毒等感染史。男方重度少弱精子症。于2009年5月选择单精子卵细胞浆内注射术(ICSI)治疗,给予长方案降调节控制性超排卵(COH),使用的药物包括达菲林和基因重组促卵泡素(普丽康),共获卵17枚行ICSI,第3天移植优质胚胎2枚,14 d后查血HCG 185.79 U/L。2009年6月29日B超提示宫内单胚囊,见血管搏动。2009年10月产前筛查发现胎儿双肾肾窦分离,囊袋扩张畸形,于2009年12月引产一死女婴,尸检病理结果同前,胎儿脐血染色体正常。

病例4:女方24岁,原发不孕4年,因双侧输卵管原因行IVF-ET治疗。于2006年5月行IVF-ET治疗,给予长方案降调节控制性超排卵(COH),使用的药物包括达菲林和普丽康,共获卵8枚行IVF,第3天移植中等质量胚胎2枚,10 d后查血HCG 338.0 U/L。2006年6月26日B超提示宫内多胎妊娠,见血管搏动,产前筛查未发现异常。2007年1月因早产、双胎行手术产一男婴2 800 g(大)和一女婴2 030 g(小),女婴于出生后5个月因先天性心脏病死亡。

(下转1669页)

【通信作者】 俞炽阳,电话:(023)68765406,E-mail:chiyangyu@hotmail.com

者可采取子宫内膜清创术或宫腔镜检查术,尤其适用于既往有优质胚胎移植未孕历史者。宫腔镜检查术后或子宫内膜清创术可能通过去除局灶的组织学病理改变,促进上皮和基质细胞增生与分化等,促进胚胎着床[7,8]。本研究也与 Oliveira 等[9]报道在人类助孕周期的前一周期月经第 8、12、21 天和第 26 天进行内膜活检可提高妊娠率一致。本研究证实了对于反复输卵管积液者采取彻底根治输卵管性病灶的方法可以明显改善这类患者的临床妊娠率,与文献[10]报道一致。

在 IVF/ICSI 治疗中,患者通常都要接受较大剂量的 FSH、取卵手术等刺激,这些都是可能影响到患者今后卵巢的反应性以及卵巢贮备功能。在重复治疗周期中,GN 剂量、获卵数、卵子质量都是卵巢反应性重要评价指标。从本研究的结果表明:3 次以内的重复超促排卵治疗并未明显影响获卵数、MⅡ卵数以及优质胚胎形成数等,提示患者的卵巢反应性无明显改变,合理地重复运用控制性超促排卵治疗是安全的[11-13]。由此我们建议,对于重复周期的 IVF 患者应当更加关注盆腔情况与子宫容受性的改善。

参考文献:

[1] 何畏,俞炽阳,王凤英,等. 适当的降调节在体外受精-胚胎移植长方案治疗中的价值[J]. 第三军医大学学报,2009,31(21):2081-2083.

[2] Centers for Disease Control and Prevention. 2004 Assisted Reproductive Technology Success Rates: National Summary and Fertility Clinic Reports[R]. Atlanta: National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2006.

[3] Van-Voorhis B J. Clinical practice. *In Vitro* Fertilization[J]. N Engl J Med, 2007, 356(4): 379-386.

[4] Greus M, Penarrubia J, Fabregues F, *et al*. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome[J]. Hum Reprod, 2000, 15(11): 2341-2346.

[5] Bancsi L F, Broekmans F J, Mol B W, *et al*. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after *in vitro* fertilization: a meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2003, 79(5): 1091-1100.

[6] Rama-Raju G A, Shashi-Kumari G, Krishna K M, *et al*. Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome[J]. Arch Gynecol Obstet, 2006, 274(3): 160-164.

[7] Barash A, Dekel N, Fieldust S, *et al*. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing *in vitro* fertilization[J]. Fertil Steril, 2003, 79(6): 1317-1322.

[8] Camuzcuoglu H, Yildirim Y, Sadik S. *et al*. Comparison of the accuracy of hysteroscopy and hysterosalpingography in evaluation of the uterine cavity in patients with recurrent pregnancy loss[J]. Gynecol Surg, 2005, 2(3): 159-163.

[9] Oliveira F G, Abdelmassih V G, Diamond M P, *et al*. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing *in vitro* fertilization-Embryo transfer who repeatedly cannot conceive[J]. Fertil Steril, 2003, 80(6): 1371-1375.

[10] Bontis J N, Theodoridis T D. Laparoscopic management of hydrosalpinx[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1092: 199-210.

[11] Silberstein T, Trimarchi J R, Gonzalez L, *et al*. Pregnancy outcome in *in vitro* fertilization decreases to a plateau with repeated cycles[J]. Fertil Steril, 2005, 84(4): 1043-1045.

[12] Wang J G, Douglas N C, Dicken C, *et al*. Cryopreservation of supernumerary high quality embryos predicts favorable outcomes for patients undergoing repeated cycles of *in vitro* fertilization[J]. Fertil Steril, 2008, 89(2): 368-374.

[13] Kolibianakis E M, Devroey P. No decrease occurs in the number of COCs retrieved with repeated IVF cycles[J]. Hum Reprod, 2004, 19(8): 1927-1928.

(收稿:2010-03-05 修回:2010-04-20)
(编辑 王小宴)

(上接 1666 页)

2 讨论

导致新生儿畸形的风险增加与双胎增多有关,不同的 IVF 实施方法如受精方式(ICSI)导致的胎儿畸形风险也有差别,某些物理、化学因素可能诱导染色体畸变和异常精子受精率增加[3]。多数新生儿出生缺陷的发生呈散发性、个体化特点,个案报道形式多见,如先天性心脏病、神经管畸形等[4]。国外报道 IVF-ET 出生缺陷的发生率为 3.4% ~9.9%[5]。我院近 5 年来 IVF-ET 后出生缺陷发生率 1.56%,略低于文献报道,尽管 IVF-ET 等技术具有出生缺陷的风险,但其良好的治疗效果使其仍然存为治疗不孕症患者的重要手段之一。因此,在实施 IVF 治疗前控制可能增加出生缺陷风险的因素尤其重要,如母体特殊病原体感染、病毒感染、生殖免疫性抗体异常,血型不合和年龄超过 35 岁时的风险评估及移植时机的选择。IVF 实施过程中做好胚胎室质量控制,增加优质胚胎率,提高单胚胎或囊胚移植率,以减少双胎发生的可能性,有利于减少出生缺陷的发生。妊娠后染色体检查和产前筛查是必要的。环境职业因素目前尚没有定论,应注意孕前避免接触有毒、有害物质如重金属,严格控制药物使用;男方避免烟酒和电离辐射,适当运动,注意休息都有利于提高精子质量,降低出生缺陷的发生率。

参考文献:

[1] Olson C K, Keppler-Noreuil K M, Romitti P A, *et al*. *In vitro* fertilization is associated with an increase in major birth defects[J]. Fertil Steril, 2005, 84(5): 1308-1315.

[2] Koivurova S, Hartikainen A L, Gissler M, *et al*. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after *in-vitro* fertilization[J]. Hum Reprod, 2002, 17(5): 1391-1398.

[3] Rimm A A, katayama A C, Diaz M, *et al*. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children[J]. J Assist Reprod Genet, 2004, 21(12): 437-443.

[4] 陈士岭,黎淑贞,孙玲,等. 1 274 例体外受精-胚胎移植治疗分娩新生儿结局分析[J]. 南方医科大学学报,2007,27(4): 439-441.

[5] Zadori J, Kozinszky Z, Orvos H, *et al*. The incidence of major birth defects following *in vitro* fertilization[J]. J Assist Reprod Genet, 2003, 20(3): 131-132.

(收稿:2010-03-02 修回:2010-05-12)
(编辑 王小宴)