DOI:10.16016/j.1000-5404.201606027

1 237 例胚胎移植术后母儿的围产结局分析

贺丽人,李玉艳,李元华,龙 玲,夏 欢,何 畏 (400038 重庆,第三军医大学西南医院妇产科生殖医学中心)

[**摘要**] **目的** 回顾性分析西南医院生殖医学中心 1 237 例胚胎移植术后母儿的围产结局。**方法** 收集整理 2011 年 1 月至 2014 年 7 月在我中心行体外受精/卵胞浆内单精子显微注射(*in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection,IVF/ICSI)助孕技术成功妊娠的孕妇 1 237 例(助孕组),其中鲜胚移植周期 711 例,冻融胚胎移植周期(frozen thawed embryo transfer,FET)526 例,以同期我院收治的自然妊娠孕妇(5 040 例)作为对照,分组比较母亲围产期情况及新生儿出生结局。**结果** 助孕组年龄为(30.4±4.2)岁,明显高于对照组($P<0.05$);助孕组多胎率及剖宫产率较对照组明显升高($P<0.05$);助孕组孕周及新生儿平均体质量较对照组明显偏小($P<0.05$);助孕组妊娠期高血压(pregnancy-induced hypertension,PIH)、前置胎盘、妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy,ICP)、产后出血、母亲入 ICU、新生儿住院、低体质量儿、早产以及新生儿入 ICU(neonatal ICU,NICU)发生率较对照组明显升高($P<0.05$),而胎盘早剥、胎膜早破(premature rupture of fetal membranes,PROM)、先兆子痫、死胎、新生儿死亡及新生儿畸形的发生率两组比较差异无统计学意义。在助孕组内,鲜胚组孕周及新生儿体质量较 FET 组小($P<0.05$),鲜胚组 ICP、PROM 和产后出血的发生率较 FET 低,低体质量儿出生率较 FET 高($P<0.05$),而 PIH、前置胎盘、先兆子痫、胎盘早剥、母亲入 ICU、死胎、新生儿死亡、新生儿住院、新生儿畸形、NICU 以及早产的发生率两组间比较差异无统计学意义。**结论** 辅助生殖助孕者的 PIH、前置胎盘、ICP、产后出血、母亲入 ICU、新生儿住院、低体质量儿、早产以及 NICU 的发生率较自然妊娠孕妇高。

[**关键词**] 体外受精;胚胎移植;围产期并发症;新生儿结局;自然妊娠
[**中图法分类号**] R195.1;R714.1;R714.7 [**文献标志码**] A

Analysis of perinatal and neonatal outcomes in 1 237 pregnancies through *in vitro* fertilization

He Liren, Li Yuyan, Li Yuanhua, Long Ling, Xia Huan, He Wei (Reproductive Medicine Center, Department of Gynecology and Obstetrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To retrospectively analyze the perinatal and neonatal outcomes in 1 237 pregnancies through *in vitro* fertilization (IVF). **Methods** A total of 1 237 women who were pregnant in our center through IVF/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) assisted pregnancy technologies (APT) from January 2011 to July 2014 were enrolled in this study. They were assigned as APT group, including 711 cases of fresh embryo transfer cycles and 526 cases of frozen thawed embryo transfer cycle (FET). And another 5 040 cases of natural pregnancy in our hospital during the same period served as the control group. The perinatal and neonatal outcomes were compared among these groups. **Results** The average age was 30.4±4.2 in the APT group, obviously older than that of the control group ($P<0.05$). The APT group had significantly higher rates of multiple pregnancy and cesarean section than the control group ($P<0.05$), but remarkably shorter average gestational age and lower average body weight of the neonates ($P<0.05$), and

[**基金项目**] 2015 年默克雪兰诺中国生殖医学研究基金(CREATE 基金)(WX20115-015)
[**通信作者**] 何 畏,E-mail:anyhewei@163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160901.0854.005.html

obviously higher incidences of pregnancy hypertension (PIH), placenta previa, pregnancy intrahepatic cholestasis (ICP), postpartum hemorrhage, mother in ICU, hospitalized neonates, low birth weight infants, preterm delivery and neonatal ICU rate (NICU) ($P<0.05$). There were no significant difference in the incidences of placental abruption, preeclampsia, premature rupture of membranes (PROM), stillbirth, neonatal death and neonatal malformation between the APT and natural pregnancy groups. In the APT group, the fresh embryo group had significantly shorter gestational age and lower weight of newborn than the FET group ($P<0.05$), but there was no difference in the incidences of PIH, placenta previa, pre eclampsia, placental abruption, mother into ICU, stillbirth, neonatal death, hospitalized neonates, neonatal malformations, NICU and preterm delivery between them ($P>0.05$). **Conclusion** The incidences of PIH, placenta previa, ICP, postpartum hemorrhage, mother into ICU, hospitalized neonates, low birth weight infants, premature birth and NICU are higher in the APT group than the natural pregnancy group.

[**Key words**] *in vitro* fertilization; embryo transfer; perinatal complications; neonatal outcome; natural pregnancy

Supported by the Merck Serono China Research Fund for Fertility Experts in 2015 (WX20115-015). Corresponding author: He Wei, E-mail:anyhewei@163.com

1978年世界首例试管婴儿诞生以来,体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer,IVF-ET)已逐渐成为治疗严重不孕不育患者的重要手段。然而,辅助生殖与自然妊娠在本质上不同,它涉及一系列非天然的手段,比如促排卵与取卵、体外受精与胚胎移植等,其中可能发生包括卵巢过度刺激综合征、多胎妊娠等一系列并发症。因此,IVF术后母儿的安全性愈来愈受到关注[1]。目前,国内外对这一结局的报道均不一致[2-4],基于此,本研究持续随访了我中心患者的围产期状况和新生儿出生情况,拟为这尚存争议的问题提供更多的理论、数据依据及参考,进一步探讨导致助孕孕妇与自然妊娠孕妇围产结局差异的本质原因。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取第三军医大学西南医院生殖医学中心2011年1月至2014年7月1 237例行体外受精/卵胞浆内单精子显微注射(IVF/intracytoplasmic sperm injection,IVF/ICSI)体外助孕者[鲜胚周期711例,冻融胚胎移植周期(frozen thawed embryo transfer,FET)526例]和同期5 040例在我院分娩的自然妊娠者为研究对象。排除标准:①自然受孕者排除通过IVF技术手段获得妊娠分娩者、医师无法计算孕周者、孕产记录不全者;②体外受精者排除冻卵周期、赠卵周期、人工授精、失访的患者以及随访中不能提供全面孕产信息者。以上病例数据的来源均得到患者及其家属的知情同意,且通过医院伦理委员会的审批[2015年科研第(67)号]。

1.2 方法

收集上述观察对象及其子代的随访信息,包括个人基本情况、孕期及分娩经过、新生儿出生情况。采用SPSS 19.0统计软件。定量资料先行正态性检验,正态分布用$\bar{x}\pm s$表示,两组均数间比较采用t检验;定性资料应用χ^2检验和Fisher检验,四格表χ^2检验,若理论频数$1\leqslant T\leqslant 5$,用连续校正的四格表χ^2检验,若理论频数$T<1$,采用Fisher精确检验。所有检验均为双侧,检验水准:$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 基本情况

助孕组不孕原因中,盆腔及输卵管因素962例(77.8%),排卵障碍35例(2.8%),子宫内膜异位症26例(2.1%),其余为原因不明。不孕类型中,原发不孕530例(42.8%),继发不孕707例(57.2%),不孕年限为(4.9±3.4)年。与对照组比较,助孕组年龄较大,多胎率较高,孕周较小($P<0.05$);助孕组内鲜胚组与FET组比较,其孕周较小($P<0.05$,表1)。

表1 助孕组与对照组基本情况

组别	n	年龄(岁)	子代数	男女比	单胎数	双胎数	多胎率	孕周(周)
助孕组	1 237	30.4±4.2[a]	1 583	123:100	891	346	28%[a]	38.1±2.2[a]
鲜胚组	711	30.6±4.3	925	124:100	497	214	30.1%	37.4±2.2[b]
FET组	526	30.2±4.2	658	122:100	394	132	25.1%	37.9±1.9
对照组	5 040	29.0±4.0	5 136	111:100	4 944	96	1.9%	38.8±1.9

a:$P<0.05$,对照组比较;b:$P<0.05$,与FET组比较

2.2 母亲孕期经过

2.2.1 助孕组早孕及复杂性妊娠 助孕组内鲜胚组与FET组比较,其早期流产率较低,晚期流产率较高,早期流产孕周较大($P<0.05$,表2)。

2.2.2 助孕组与对照组围产期并发症比较 与对照组比较,助孕组妊娠期高血压(pregnancy-induced hypertension,PIH)、前置胎盘、妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy,ICP)以及产后出血的发生率较高(*OR*分别为8.17、3.62、1.40和2.76,95% *CI*分别为5.87~11.38、2.92~4.62、1.07~1.84和1.96~3.90)。助孕组内鲜胚组与FET组比较,其ICP、胎膜早破(premature rupture of fetal membranes,PROM)以及产后出血的发生率较低(*OR*分别为2.49、2.16和1.85,95% *CI*分别为1.53~4.05、1.64~2.86和1.08~3.19,表3)。

2.2.3 助孕组与对照组单、双胎围产期并发症比较

与对照组单胎比较,助孕组PIH、前置胎盘、ICP以及产后出血的发生率高($P<0.05$);与对照组双胎比较,助孕组ICP以及先兆子痫的发生率高($P<0.05$,表4)。

2.3 母亲分娩经过

助孕组孕妇剖宫产率[1 127/1 237(91.1%)]明显高于对照组[2 450/5 040(48.6%)]($P<0.05$),助孕组孕妇因孕期并发症入住ICU的概率也较对照组高(10/1 237 *vs* 3/5 040,*OR*为13.68,95% *CI*为3.76~49.8),但助孕组内鲜胚组与FET组比较差异无统计学意义(4/711 *vs* 6/526,$P>0.05$)。

2.4 新生儿出生结局

2.4.1 新生儿基本情况 与对照组比较,助孕组新生儿入ICU(neonatal ICU,NICU)、低体质量儿、早产以及新生儿因黄疸、肺炎等疾病住院的概率较高(*OR*分别为12.25、4.70、2.04和1.98,95% *CI*分别为1.27~117.8、4.01~5.50、1.66~2.50和1.70~2.32),后代体质量较低($P<0.05$)。助孕组内鲜胚组与FET组比较,其低体质量儿率较高(*OR*为1.30,95% *CI*为1.03~1.64),后代体质量较低($P<0.05$,表5)。

2.4.2 助孕组与对照组单、双胎新生儿出生情况比较

与对照组单胎比较,助孕组NICU、低体质量儿以及新生儿住院率较高,后代体质量较高,孕周较小($P<0.05$);与对照组双胎比较,助孕组低体质量儿以及新生儿住院率较低,后代体质量较高,孕周较大($P<0.05$,表6)。

表2 鲜胚组与FET组早孕及复杂性妊娠比较

组别	*n*	早期流产[例(%)]	晚期流产[例(%)]	异位妊娠[例(%)]	早期流产孕周(周)	宫内外同时妊娠[例(%)]
鲜胚组	947	117(12.4)[a]	60(6.3)[a]	34(3.6)	13.3±4.6[a]	25(2.6)
FET组	710	115(16.2)	18(2.5)	33(4.6)	10.2±4.2	18(2.5)

a:$P<0.05$,与FET组比较

表3 助孕组与对照组围产期并发症比较[例(%)]

组别	*n*	PIH	胎盘早剥	前置胎盘	ICP	PROM	产后出血	先兆子痫
助孕组								
鲜胚组	711	58(8.2)[a]	4(0.6)	74(10.4)[a]	27(3.8)[ab]	109(15.3)[b]	24(3.4)[ab]	8(1.1)
FET组	526	46(8.7)	3(0.6)	71(13.5)	47(8.9)	148(28.1)	32(6.1)	5(1.0)
对照组	5 040	56(1.1)	24(0.5)	176(3.5)	219(4.3)	1057(21.0)	85(1.7)	50(1.0)

a:$P<0.05$,与对照组比较;b:$P<0.05$,与FET组比较

表4 助孕组与对照组单、双胎母亲围产期并发症比较[例(%)]

组别	*n*	PIH	前置胎盘	ICP	产后出血	先兆子痫	胎盘早剥	PROM
单胎								
助孕组	891	66(7.4)[a]	112(12.6)[a]	58(6.5)[a]	33(3.7)[a]	11(0.2)	5(0.6)	172(19.3)
对照组	4 944	52(1.1)	172(3.5)	209(4.2)	82(1.7)	46(0.9)	21(0.4)	1 038(21.0)
双胎								
助孕组	346	38(11)	33(9.5)	16(4.6)[b]	23(6.6)	2(0.6)[b]	2(0.6)	85(24.6)
对照组	96	4(4.2)	4(4.2)	10(10.4)	3(3.1)	4(4.2)	3(3.1)	19(19.8)

a:$P<0.05$,与对照组单胎比较;b:$P<0.05$,与对照组双胎比较

表5 助孕组与对照组新生儿出生基本情况比较[例(%)]

组别	n	死胎及新生儿死亡	NICU	低体质量儿	早产	新生儿住院	后代体质量(g)
助孕组	1 583	–	–	–	–	–	2 964 ±635[a]
鲜胚组	925	25(2.6)	0[a]	253(27.4)[ab]	93/711(13.1)[a]	162(17.5)[a]	2 900 ±621[b]
FET 组	658	18(2.7)	3(0.5)	148(22.5)	57/526(10.8)	123(18.7)	3 055 ±645
对照组	5 136	143(2.7)	0	346(6.7)	320/5 040(6.3)	661(12.9)	3 241 ±531

a:$P<0.05$,与对照组比较;b:$P<0.05$,与 FET 组比较

表6 助孕组与对照组单、双胎新生儿出生基本情况比较[例(%)]

组别	n	NICU	低体质量儿	早产	新生儿住院	后代体质量(g)	孕周(周)
单胎							
助孕组	891	2(0.2)[a]	59(6.6)[a]	63(7.1)	171(19.2)[a]	3 326 ±513[a]	38.7 ±1.8
对照组	4 944	0	229(4.6)	298(6.0)	602(12.2)	3 280 ±488	38.9 ±1.8
双胎							
助孕组	692	1(0.1)	342(49.4)[b]	87/346(25.1)	114(16.5)[b]	2 501 ±450[b]	36.4 ±2.2[b]
对照组	192	0	117(60.9)	22/96(22.9)	59(30.7)	2 233 ±601	35.1 ±3.0

a:$P<0.05$,与对照组单胎比较;b:$P<0.05$,与对照组双胎比较

2.4.3 新生儿出生缺陷 助孕组的1 583例活产婴儿中,有13例心脏发育异常,7例六指畸形,4例尿道下裂,2例单脐动脉,畸形发生率(1.6%,26/1 584),与对照组(1.5%,78/5 136,其中10例尿道下裂,12例唇腭裂,5例单脐动脉,17例六指畸形,25例心脏发育异常,2例脐膨出,3例双肾畸形,2例外生殖器畸形,2例消化道畸形)比较差异无统计学意义($P>0.05$);助孕组内鲜胚组(8例)与FET组(5例)间差异也无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

随着IVF技术的问世,每年约有几百万婴儿通过该技术出生,该技术给不孕不育家庭解决生育难题的同时,其后代与自然妊娠后代是否有差异一直是不孕家庭父母担心的问题。目前,国内外已有大量关于辅助助孕母儿结局与自然妊娠的对比研究报道,但是结果均无一致性,Farhi 等[5]曾报道母亲围产期并发症无差异,但是助孕者的新生儿结局较差,Qin 等[6]报道助孕孕妇的母儿围产结局均较自然妊娠者差,Wennberg 等[7]指出母儿围产结局与母亲年龄有关,母亲高龄时其围产结局与自然妊娠无差异,甚至优于自然妊娠。因此,对母儿结局的定论尚存争议。本研究分析了1 237例助孕孕妇与5 040例自然妊娠孕妇的围产结局,并且进行了单双胎的分组比较,此外,还比较了助孕组中新鲜胚胎移植与冷冻复苏胚胎移植的母儿结局。

本研究中助孕组的母儿围产期并发症较自然妊娠高,对两组分别进行单、双胎比较时,我们发现在单胎中结果亦如此,但是在双胎中,自然妊娠的母儿围产结局较助孕者差。FAN 等[8]曾报道体外受精双胎后代发生体质量不协调的比例更低,Bensdorp 等[9]也有相似的报道,他认为体外受精母亲发生妊娠高血压的比例更低,但有研究却做了相反的报道[10-13],他们认为体外受精双胎有更高的早产以及低体质量儿出生率。本文这一结果可能与自然妊娠双胎数较少,而助孕组双胎数较多有极大关系,这需要我们在后续的工作中增大自然妊娠双胎样本观察量来进一步解析该问题。

Vahanian 等[14]的研究提示:体外受精孕妇较易发生胎盘位置种植异常(包括前置胎盘、前置血管以及脐带帆状插入),这会导致较高的NICU、新生儿死亡、孕妇围产期死亡等的发生风险,本研究结果与之一致。侯丽等[15]和 Ramoğlu 等[16]曾报道,体外受精母儿围产期并发症较高的原因可能与其自身患有不孕疾病(如多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症以及高泌乳素血症等)和行不孕治疗(如促排卵)有关。这提示辅助助孕患者本身患有不孕疾病及接受不孕治疗可能是导致其较高围产期并发症的始动因素,也提醒我们在将来辅助助孕的工作中,应该更加关注不孕患者胎盘的形成机制以及不孕病史对围产结局的影响。

为了保障临床妊娠率,每个IVF周期移植的胚胎数为2~3个,因此多胎率显著升高,本文中辅助助孕的多胎率达28%,而自然妊娠则为1.9%。多胎会引起一系列母儿围产并发症,如较高的剖宫产率、早产率

和妊娠期高血压发病率等,这在 Henningsen 等[17]和 Qin 等[6]的文章中均有报道。此外,母亲有不孕病史如再合并多胎,会导致较差的新生儿出生结局,比如低体质量儿、小于胎龄儿、新生儿死亡、新生儿呼吸窘迫综合征以及出生缺陷等,这在文献[5,18-20]中有相应报道。有研究指出较差的新生儿结局会导致较高的新生儿因病住院率,从而增加家庭花费[21],但 Pourali 等[22]报道的新生儿结局却未见与自然妊娠的差异,这需要我们在将来的研究中增大样本量进一步观察。目前,国内外的研究中均指出对于多胎这一问题的解决,可以通过移植优质单胚胎或者提倡单胎孕育来实现,但仍需大量临床数据证实[6,23]。有趣的是,Henningsen 等[24]在 2014 年做了一项超过 20 年围产期并发症的前后对比研究,发现母儿围产期并发症较之前明显下降,主要得益于对多胎的严格限制,但仍需平衡母亲的基本情况来进一步评估。

Pelkonen 等[25]和 Belva 等[26]曾提到冻胚和鲜胚的异位妊娠率和早期流产率均明显高于自然妊娠,冻胚孕妇的平均年龄和孕周较大,妊娠期高血压的发生率和新生儿平均出生体质量较高,早产、低体质量儿以及小于胎龄儿的发生率较低,新生儿死亡率、畸形率及新生儿住院率等未见与鲜胚的差异,本研究结果与之一致。此外,本研究还提示冻胚组妊娠期肝内胆汁淤积症、胎膜早破和产后出血的发生率较鲜胚组高,原因目前尚不清楚,是否存在人群分布差异?还需要增加样本量持续随访。

综上所述,辅助生殖助孕者与自然妊娠者在母儿围产结局方面的确显示出了较大的差异,尤其是多胎、胎盘位置异常(前置胎盘)、PIH、产后出血以及早产等。多胎以及较高的前置胎盘和 PIH 的发生率值得我们重点关注,因为助孕患者本身患有不孕疾病及接受不孕治疗可能是导致其发生的始动因素,这提醒我们在将来辅助助孕工作中,应深入对不孕患者胎盘形成机制及不孕病史对围产结局影响进行研究。本研究没有评估入选病患的生活因素对围产结局的影响,比如孕前是否饮酒、吸烟、体质指数以及之前孕产次数等,在今后的研究中,我们将利用更充裕、更全面的资料进行分组、分层分析。

参考文献:

[1] Jie L, Jing Y, Xu W M, *et al*. Comparison of the Perinatal Outcome of Twins Conceived After Assisted Reproductive Technologies Versus Those Conceived Naturally[J]. J Reprod Med, 2015, 60(1/2): 37-42.

[2] Sun L, Zou G, Wei X, *et al*. Clinical outcomes after assisted reproductive technology in twin pregnancies: chorionicity-based comparison[J]. Sci Rep, 2016, 6: 26869. DOI: 10.1038/srep26869

[3] Šljivančanin T, Konti ć-Vučini ć O. Perinatal outcomes of pregnancies conceived by assisted reproductive technologies [J]. Srp Arh Celok Lek, 2015, 143(9/10): 632-638.

[4] Kaveh M, Ghajarzadeh M, Davari Tanha F, *et al*. Pregnancy Complications and Neonatal Outcomes in Multiple Pregnancies: A Comparison between Assisted Reproductive Techniques and Spontaneous Conception [J]. Int J Fertil Steril, 2015, 8(4): 367-72.

[5] Farhi A, Reichman B, Boyko V, *et al*. Maternal and neonatal health outcomes following assisted reproduction[J]. Reprod Biomed Online, 2013, 26(5): 454-461. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.01.014

[6] Qin J, Wang H, Sheng X, *et al*. Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies[J]. Fertil Steril, 2015, 103(6): 1492-1508. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.018

[7] Wennberg A L, Opdahl S, Bergh C, *et al*. Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology[J]. Fertil Steril, 2016, 106(5): 1142-1149. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.021

[8] Fan C, Sun Y, Yang J, *et al*. Maternal and neonatal outcomes in dichorionic twin pregnancies following IVF treatment: a hospital-based comparative study[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(10): 2199-2207.

[9] Bensdorp A J, Hukkelhoven C W, van der Veen F, *et al*. Dizygotic twin pregnancies after medically assisted reproduction and after natural conception: maternal and perinatal outcomes[J]. Fertil Steril, 2016, 106(2): 371-377. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.042

[10] Simões T, Queirós A, Marujo A T, *et al*. Outcome of monochorionic twins conceived by assisted reproduction[J]. Fertil Steril, 2015, 104(3): 629-632. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.002

[11] Yang X, Li Y, Li C, *et al*. Current overview of pregnancy complications and live-birth outcome of assisted reproductive technology in mainland China[J]. Fertil Steril. 2014, 101(2): 385-391. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.017

[12] Moini A, Shiva M, Arabipoor A, *et al*. Obstetric and neonatal outcomes of twin pregnancies conceived by assisted

reproductive technology compared with twin pregnancies conceived spontaneously: a prospective follow-up study[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 165(1): 29-32. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.07.008

[13] Caserta D, Bordi G, Stegagno M, *et al*. Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 174: 64-9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.011

[14] Vahanian S A, Lavery J A, Ananth C V, *et al*. Placental implantation abnormalities and risk of preterm delivery: a systematic review and metaanalysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 213(4 Suppl): S78-S90. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.058

[15] 侯丽, 郑剑兰, 汪文雁. IVF-ET后双胎与自然受孕双胎的临床结局分析[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(14): 2343-2345. DOI: l0.3969/j.issn.1006-5725.2015.14.032

[16] Ramoğlu M, Kavuncuo ğ lu S, Aldemir E, *et al*. Neurodevelopment of preterm infants born after *in vitro* fertilization and spontaneous multiple pregnancy[J]. Pediatr Int, 2016. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/ped.13012

[17] Henningsen A A, Wennerholm U B, Gissler M, *et al*. Risk of stillbirth and infant deaths after assisted reproductive technology: a Nordic study from the CoNARTaS group[J]. Hum Reprod, 2014, 29(5): 1090-1096. DOI: 10.1093/humrep/deu031

[18] Qin J, Sheng X, Wang H, *et al*. Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies[J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 292(4): 777-798. DOI: 10.1007/s00404-015-3707-0

[19] Dhalwani N N, Boulet S L, Kissin D M, *et al*. Assisted reproductive technology and perinatal outcomes: conventional versus discordant-sibling design[J]. Fertil Steril, 2016, 106(3): 710-716. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.038

[20] Xu X K, Wang Y A, Li Z, *et al*. Risk factors associated with preterm birth among singletons following assisted reproductive technology in Australia 2007-2009: a population-based retrospective study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2014, 14: 406. DOI: 10.1186/s12884-014-0406-y

[21] van Heesch M M, Evers J L, van der Hoeven M A, *et al*. Hospital costs during the first 5 years of life for multiples compared with singletons born after IVF or ICSI[J]. Hum Reprod. 2015, 30(6): 1481-1490. DOI: 10.1093/humrep/dev059

[22] Pourali L, Ayati S, Jelodar S, *et al*. Obstetrics and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancy following ART compared with spontaneous pregnancy[J]. Int J Reprod Biomed (Yazd), 2016, 14(5): 317-322.

[23] 王倩倩, 朱依敏, 吴明远, 体外受精母亲与子代健康状况分析[J]. 浙江大学学报: 医学版, 2009, 38(5): 515-520. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2009.05.014

[24] Henningsen A A, Gissler M, Skjaerven R, *et al*. Trends in perinatal health after assisted reproduction: a Nordic study from the CoNARTaS group[J]. Hum Reprod, 2015, 30(3): 710-716. DOI: 10.1093/humrep/deu345

[25] Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M, *et al*. Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995-2006[J]. Hum Reprod, 2010, 25(4): 914-923. DOI: 10.1093/humrep/dep477

[26] Belva F, Bonduelle M, Roelants M, *et al*. Neonatal health including congenital malformation risk of 1072 children born after vitrified embryo transfer[J]. Hum Reprod, 2016, 31(7): 1610-1620. DOI: 10.1093/humrep/dew103

(**收稿**: 2016-06-06;**修回**: 2016-08-12)

(编辑 吴培红)