

网络出版时间: 2020-7-15 9:01 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20200713.1200.017.html>

PCOS 患者冷冻胚胎移植后双胎妊娠结局分析

王芳芳^{1,2}, 李君^{1,3,4}, 李彩华^{1,3,4}, 徐玉萍^{1,3,4}, 邢琼^{1,3,4}, 章志国^{1,3,4}, 曹云霞^{1,3,4}, 魏兆莲^{1,3,4}

摘要 目的 分析多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者冷冻胚胎移植后所获双胎的妊娠结局。方法 回顾性分析接受体外受精-冷冻胚胎移植且获得双胎妊娠的患者1449例,PCOS组为多囊卵巢综合征因素导致不孕的患者421例,对照组为同期因单纯输卵管因素导致不孕的患者1028例,两组患者根据体质量指数(BMI)又分为非超重组(BMI < 24 kg/m²)和超重组(BMI ≥ 24 kg/m²),记为:非超重PCOS组、超重PCOS组;非超重对照组、超重对照组。分别比较非超重PCOS组与非超重对照组、超重PCOS组与超重对照组的一般资料、妊娠期并发症以及新生儿结局。结果 非超重PCOS组流产率及晚期流产率大于非超重对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组早期流产率、早产率、妊娠期高血压疾病发生率、妊娠期糖尿病发生率、剖宫产率、新生儿平均出生体质量、新生儿畸形率差异无统计学意义。超重PCOS组新生儿平均出生体质量小于超重对照组,流产率及晚期流产率大于超重对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组早期流产率、早产率、妊娠期高血压疾病发生率、妊娠期糖尿病发生率、剖宫产率及新生儿畸形率差异无统计学意义。结论 PCOS患者冷冻胚胎移植后所获双胎妊娠的流产率及晚期流产率增加,且超重PCOS患者新生儿出生体质量降低。

关键词 多囊卵巢综合征; 体外受精-胚胎移植; 双胎妊娠; 结局

中图分类号 R 711.6

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)08-1237-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.08.017

近年来随着辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的应用,多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)不孕患者使用ART技术治疗后,双胎妊娠的发生率逐年升高。以往关于P-

COS患者体外受精-胚胎移植的妊娠结局的文献报道大多未明确单胎或双胎妊娠^[1-2]。另外一方面,关于PCOS患者双胎妊娠结局的报道甚少^[3-4],研究对象也仅部分为体外受精-胚胎移植患者,且得出的结论也不尽相同。该研究以体外受精-冷冻胚胎移植患者为对象,回顾性研究PCOS对双胎妊娠结局的影响。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集2013年1月~2018年1月期间,因单纯PCOS和输卵管因素不孕在安徽医科大学第一附属医院生殖中心进行体外受精-冷冻胚胎移植且获得双胎妊娠的患者资料共1449例。根据不孕原因将PCOS因素导致不孕的患者记为PCOS组(421例),将同期因单纯输卵管因素导致不孕的患者记为对照组(1028例)。为了消除体质量因素对妊娠结局的影响,本研究根据体质量指数(body mass index, BMI)将PCOS组分为:非超重PCOS组(BMI < 24 kg/m², 265例)、超重PCOS组(BMI ≥ 24 kg/m², 156例);将对照组分为非超重对照组(BMI < 24 kg/m², 788例)、超重对照组(BMI ≥ 24 kg/m², 240例)。分别比较非超重PCOS组与非超重对照组、超重PCOS组与超重对照组的一般资料、妊娠期并发症以及新生儿结局。PCOS不孕组纳入标准:符合2003年PCOS鹿特丹诊断标准:①排卵少或无排卵;②雄激素增高的临床表现和(或)生化表现;③多囊卵巢改变;④3项中符合2项并排除其他高雄激素病因。对照组纳入标准:①年龄 < 35岁;②经过输卵管造影或腹腔镜探查发现有输卵管梗阻或严重黏连的单纯输卵管因素导致的不孕患者;③排卵正常。各组排除标准:①年龄 ≥ 35岁;②合并有盆腔子宫内异位症、子宫肌瘤、子宫内膜病变、卵巢囊肿、未经治疗的输卵管积水等;③合并其它内分泌疾病;④家族遗传疾病。

1.2 研究方法 PCOS组中存在胰岛素抵抗的患者均给予二甲双胍口服。PCOS组的患者及对照组的患者冷冻胚胎移植均采用激素替代周期或促排卵周期,在月经周期的第12天开始经阴道超声监测子

2020-04-29 接收

基金项目:安徽省重点研究和开发计划项目(编号:1804h08020265)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230022²安徽医科大学附属安庆医院妇产科,安庆 246003³安徽医大学生殖健康与遗传安徽省重点实验室,合肥 230022⁴安徽省生命资源保存与人工器官工程技术研究中心,合肥 230022

作者简介:王芳芳,女,硕士研究生;

魏兆莲,女,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: weizhaolian_1@126.com

宫内膜厚度和卵泡大小 ,内膜达 8 mm 在黄体转化的第 5 天解冻优质胚胎移植 ,同时给予黄体支持。胚胎移植后第 14 天检查血 β -HCG 以判断是否妊娠 移植后第 30 天进行经阴道超声检查 ,发现宫内孕囊者定义为临床妊娠(两个孕囊者诊断为双胎妊娠 ,且选择双绒毛膜双羊膜囊);患者确定临床妊娠后继续黄体支持治疗直至孕 10 周 ,同时定期随访并记录妊娠相关情况以及妊娠结局。

1.3 观察指标 记录并统计患者一般资料、妊娠期并发症及新生儿结局。流产指妊娠未达到 28 周、胎儿体质量不足 1 000 g 而终止者。其中 ,发生在妊娠 12 周前者为早期流产 ,而发生在妊娠 12 周或之后者则称为晚期流产。早产指妊娠达到 28 周但不足 37 周分娩者。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行分析 ,正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示 ,非正态分布数据用中位数及四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示 ,两组间的比较采用 t 检验(正态分布资料)和 Mann-whitney 秩和检验(偏态分布资料);计数资料的比较采用 χ^2 检验和 Fisher 精确检验 ,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 非超重 PCOS 组与非超重对照组一般资料比较 非超重 PCOS 组与非超重对照组的年龄、不孕年限、BMI、移植日子宫内膜厚度差异无统计学意义。见表 1。

表 1 非超重组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 非超重 PCOS 组 (n=265) | 非超重对照组 (n=788) | $\chi^2/Z/t$ 值 | P 值 |
|----------------------------------|-----------------------|-------------------|----------------|-------|
| 年龄(岁) | 28.01 \pm 2.89 | 27.99 \pm 3.01 | 0.120 | 0.905 |
| 不孕年限[年, $M(P_{25}, P_{75})$] | 3.00(2.00, 4.00) | 3.00(2.00, 4.00) | -1.465 | 0.143 |
| BMI(kg/m ²) | 20.50 \pm 1.87 | 20.48 \pm 1.68 | 0.200 | 0.842 |
| 移植日子宫内膜厚度(mm) | 10.29 \pm 1.22 | 10.43 \pm 1.34 | -1.426 | 0.154 |

2.2 超重 PCOS 组与超重对照组一般资料比较 超重 PCOS 组与超重对照组的年龄、不孕年限、BMI、移植日子宫内膜厚度差异无统计学意义。见表 2。

2.3 非超重 PCOS 组与非超重对照组妊娠期并发症及新生儿结局比较 非超重 PCOS 组流产率及晚期流产率大于非超重对照组 ,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组早期流产率、早产率、妊娠期高血压疾病发生率、妊娠期糖尿病发生率、剖宫产率、新生儿平均出生体质量及新生儿畸形率差异无统计学意义。

义。见表 3。

表 2 超重组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 超重 PCOS 组 (n=156) | 超重对照组 (n=240) | $\chi^2/Z/t$ 值 | P 值 |
|----------------------------------|----------------------|------------------|----------------|-------|
| 年龄(岁) | 28.51 \pm 2.95 | 28.83 \pm 3.10 | -1.024 | 0.306 |
| 不孕年限[年, $M(P_{25}, P_{75})$] | 4.00(2.00, 5.00) | 3.00(2.00, 5.00) | -1.576 | 0.115 |
| BMI(kg/m ²) | 26.45 \pm 1.91 | 26.45 \pm 1.87 | -0.022 | 0.983 |
| 移植日子宫内膜厚度(mm) | 10.12 \pm 1.23 | 10.27 \pm 1.27 | -1.174 | 0.241 |

表 3 非超重组妊娠期并发症及新生儿结局比较 [n(%)]

| 项目 | 非超重 PCOS 组 (n=265) | 非超重对照组 (n=788) | χ^2/Z 值 | P 值 |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--------------|-------|
| 流产率 | 43(16.23) | 77(9.77) | 8.183 | 0.004 |
| 早期流产率 | 17(6.42) | 37(4.70) | 1.205 | 0.272 |
| 晚期流产率 | 26(9.81) | 40(5.08) | 7.569 | 0.006 |
| 早产率 | 139(52.45) | 376(47.72) | 1.781 | 0.182 |
| 妊娠期高血压疾病发生率 | 27(10.19) | 65(8.25) | 0.936 | 0.333 |
| 妊娠期糖尿病发生率 | 22(8.30) | 47(5.96) | 1.769 | 0.183 |
| 剖宫产率 | 189(85.14) [*] | 613(86.22) [#] | 0.164 | 0.686 |
| 新生儿平均出生体质量 [g, $M(P_{25}, P_{75})$] | 2 390.00 (2 200.00, 2 750.00) | 2 425.00 (2 260.00, 2 750.00) | -1.411 | 0.158 |
| 新生儿畸形率 | 1(0.38) | 6(0.76) | 0.053 | 0.818 |

^{*} 总病例数为 222; [#] 总病例数为 711

2.4 超重 PCOS 组与超重对照组妊娠期并发症及新生儿结局比较 超重 PCOS 组流产率及晚期流产率大于超重对照组 ,差异有统计学意义($P < 0.05$);超重 PCOS 组新生儿平均出生体质量小于超重对照组 ,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组早期流产率、早产率、妊娠期高血压疾病发生率、妊娠期糖尿病发生率、剖宫产率及新生儿畸形率差异无统计学意义。见表 4。

表 4 超重组妊娠期并发症及新生儿结局比较 [n(%)]

| 项目 | 超重 PCOS 组 (n=156) | 超重对照组 (n=240) | χ^2/Z 值 | P 值 |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--------------|---------------------|
| 流产率 | 31(19.87) | 27(11.25) | 5.622 | 0.018 |
| 早期流产率 | 12(7.69) | 12(5.00) | 1.204 | 0.273 |
| 晚期流产率 | 19(12.18) | 15(6.25) | 4.235 | 0.040 |
| 早产率 | 82(52.56) | 116(48.33) | 0.677 | 0.411 |
| 妊娠期高血压疾病发生率 | 19(12.18) | 23(9.58) | 0.672 | 0.412 |
| 妊娠期糖尿病发生率 | 16(10.26) | 19(7.92) | 0.642 | 0.423 |
| 剖宫产率 | 103(82.40) [*] | 178(83.18) [#] | 0.034 | 0.854 |
| 新生儿平均出生体质量 [g, $M(P_{25}, P_{75})$] | 2 350.00 (2 037.50, 2 640.00) | 2 380.00 (2 097.50, 2 775.00) | -2.170 | 0.030 |
| 新生儿畸形率 | 0(0) | 1(0.42) | | 1.000 ^{**} |

^{*} 总病例数为 125; [#] 总病例数为 214; ^{**} Fisher 精确概率法

3 讨论

3.1 流产、早期流产、晚期流产 Chen et al^[5] 在一项研究中得出了 PCOS 对临床流产率无影响的结论,但本研究显示 PCOS 增加了双胎妊娠流产率以及晚期流产率,其机制可能与高胰岛素血症引起滋养细胞发育不全^[6]或与 PCOS 患者宫颈机能不全有关。Feigenbaum et al^[7] 在一项研究中指出,PCOS 患者孕期新发诊断宫颈机能不全的比例显著增加,但是 PCOS 患者宫颈机能不全在多大程度上影响晚期流产尚未有文献阐述。有研究^[8]显示 PCOS 患者较易发生早期流产,但本研究显示 PCOS 组与对照组早期流产率的差异无统计学意义,可能因素是本研究中二甲双胍的使用在妊娠早期阶段降低了胰岛素抵抗状态,优化胚胎功能,从而抵消了 PCOS 增加早期流产的影响,其机制是二甲双胍通过增加植入标记基因表达来调节关键微小 RNA,从而改善 PCOS 患者子宫内膜容受性^[9]。

3.2 早产 Løvvik et al^[3] 研究发现双胎妊娠伴 PCOS 患者早产风险增加。本研究显示 PCOS 组患者早产率均高于对照组但差异无统计学意义,推测是由于 Løvvik et al 的研究时间跨度大,不同时间段采用了不同的 PCOS 诊断标准,且对照组与实验组间样本量差异过大,故导致不同的统计结果。

3.3 妊娠期高血压疾病 本研究显示,无论是否超重,PCOS 组与对照组比较,妊娠期高血压疾病发生率均没有显著性差异。Elkholi et al^[10] 的研究表明,在体质量与年龄匹配时,PCOS 本身并不影响妊娠期高血压的发生。

3.4 妊娠期糖尿病 本研究显示,在匹配了 BMI 和年龄后,PCOS 组与对照组妊娠期糖尿病差异无统计学意义,这与 Jonsdottir et al^[4] 得出的结论相一致。罗小琼等^[2] 在研究中得出结论,PCOS 肥胖组妊娠期糖尿病发生率比超重组、体质量正常组显著增高,可以推测妊娠期糖尿病发生率的影响因素方面 PCOS 可能弱于 BMI,也就是说肥胖本身更容易导致妊娠期糖尿病增加,肥胖可能是预测 PCOS 患者妊娠期糖尿病的独立危险因素。

3.5 剖宫产 Sterling et al^[11] 研究显示 PCOS 对剖宫产率无显著影响。本研究也得出相同的结论,当然我国剖宫产率曾经受到人为选择的因素影响较大,可降低 PCOS 对剖宫产率影响的准确性。

3.6 新生儿出生体质量 PCOS 患者异常血糖代谢状态不同程度地影响患者胎盘功能,可能引起胎

儿宫内发育异常^[12]。本研究显示非超重 PCOS 组新生儿平均出生体质量小于非超重对照组但差异无统计学意义,而超重 PCOS 组新生儿平均出生体质量小于超重对照组且有显著性差异,推测 PCOS 会不同程度地降低新生儿出生体质量,而高 BMI 会加重孕妇胰岛素抵抗和高血压的发生,进一步放大了 PCOS 对胎儿宫内发育和生长的限制作用。

3.7 新生儿畸形 本研究中无论是超重组还是非超重组,均显示 PCOS 对新生儿畸形发生率无影响,这也与 Sterling et al^[11] 的研究结果一致。

本研究是单一中心回顾性研究,样本量不足,可能存在一定的偏倚,未来需要多中心大样本前瞻性研究来验证该研究结果,从而提供充足的循证医学证据;关于妊娠结局未来也需要进一步拓展,包括胎膜早破、前置胎盘、妊娠期肝内胆淤积症、短期或长期新生儿神经发育等方面。

综上,本研究表明 PCOS 患者冷冻胚胎移植后所获双胎妊娠的流产率及晚期流产率均增加,然而不会影响早产率、早期流产率、剖宫产率、新生儿畸形率、妊娠期高血压疾病发生率和妊娠期糖尿病发生率,且在 BMI ≥ 24 kg/m² 时,PCOS 患者新生儿出生体质量降低。

参考文献

- [1] Mostinckx L, Segers I, Belda F, et al. Obstetric and neonatal outcome of ART in patients with polycystic ovary syndrome: IVM of oocytes versus controlled ovarian stimulation [J]. Hum Reprod, 2019, 34(8): 1595-607.
- [2] 罗小琼,覃莉,黄伟媚,等.多囊卵巢综合征患者体质指数对体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J].中国计划生育学杂志,2019,27(7):898-901.
- [3] Løvvik T S, Wikstrom A K, Neovius M, et al. Pregnancy and perinatal outcomes in women with polycystic ovary syndrome and twin births: a population-based cohort study [J]. BJOG, 2015, 122(10): 1295-302.
- [4] Jonsdottir F, Nilas L, Andreassen K R, et al. Obstetrical complications in dichorionic twin pregnancies in women with polycystic ovary syndrome [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017, 96(12): 1453-9.
- [5] Chen Y, Ye B, Yang X, et al. Predicting the outcome of different protocols of in vitro fertilization with anti-mullerian hormone levels in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Int Med Res, 2017, 45(3): 1138-47.
- [6] Glueck C J, Sieve L, Zhu B, et al. Plasminogen activator inhibitor activity, 4G5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and first-trimester miscarriage in women with polycystic ovary syndrome [J]. Metabolism, 2006, 55(3): 345-52.
- [7] Feigenbaum S L, Crites Y, Hararah M K, et al. Prevalence of cervi-

- cal insufficiency in polycystic ovarian syndrome [J]. *Hum Reprod* , 2012 27(9) : 2837 – 42.
- [8] Jakubowicz D J ,Iuorno M J ,Jakubowicz S ,et al. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Endocrinol Metab* 2002 87(2) : 524 – 9.
- [9] Zhai J , Yao G D , Wang J Y ,et al. Metformin Regulates key microRNA to improve endometrial receptivity through increasing implantation Marker Gene expression in patients with PCOS undergoing IVF/ICSI [J]. *Reprod Sci* 2019 26(11) : 1439 – 48.
- [10] Elkhohi D G E , Nagy M. The effects of adipocytokines on the endocrinometabolic features and obstetric outcome in pregnant obese women with polycystic ovary syndrome [J]. *Middle East Fertil Soc* 2014 19: 293 – 302.
- [11] Sterling L ,Liu J ,Okun N ,et al. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization [J]. *Fertil Steril* ,2016 105(3) : 791 – 7.
- [12] Bennett S N ,Tita A ,Owen J , et al. Assessing white' s classification of pregestational diabetes in a contemporary diabetic population [J]. *Obstet Gynecol* 2015 125(5) : 1217 – 23.

Analysis of twin pregnancy outcome after frozen – embryo transfer in PCOS patients

Wang Fangfang^{1 2} , Li Jun^{1 3 4} , Li Caihua^{1 3 4} , et al

(¹Dept of Obstetrics and Gynecology ,The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230022;

²Dept of Obstetrics and Gynecology ,The Attached Anqing Hospital of Anhui Medical University Anqing 246003;

³Anhui Province Key Laboratory of Reproductive Health and Genetics ,Hefei 230022; ⁴Biopreservation and Artificial Organs , Anhui Provincial Engineering Research Center , Anhui Medical University ,Hefei 230022)

Abstract Objective To analyze the pregnancy outcome of twins in infertile women with polycystic ovary syndrome (PCOS) after the frozen-embryo transfer. **Methods** Retrospective analysis was made on 1449 patients who received in vitro fertilization-frozen embryo transfer and obtained twin pregnancy. The PCOS group was 421 patients with infertility caused by polycystic ovary syndrome , and the control group was 1028 patients with infertility caused by fallopian tube factors alone in the same period. The two groups of patients were further respectively divided into non-overweight group (BMI < 24 kg/m²) and overweight group (BMI ≥ 24 kg/m²) , which were recorded as: non-overweight PCOS group , overweight PCOS group; non-overweight control group , overweight control group. General information , pregnancy complications , and neonatal outcomes of non-overweight PCOS group and non-overweight control group were compared , which were also compared between the overweight PCOS group and the overweight control group. **Results** The abortion rate and late abortion rate in non-overweight PCOS group were higher than those in the non-overweight control group (*P* < 0.05) . There was no significant difference in early abortion rate , premature delivery rate , morbidity of hypertensive disorders of pregnancy (HDP) , gestational diabetes mellitus (GDM) , cesarean section rate , average weight and malformation rate of newborn between the two groups. The mean neonatal birth weight in overweight PCOS group was lower than that in overweight control group ; abortion rate and late abortion rate in PCOS group were higher than those in overweight control group (*P* < 0.05) . There was no significant difference in early abortion rate , premature delivery rate , morbidity of HDP、GDM , cesarean section rate and neonatal malformation rate between the two groups. **Conclusion** PCOS after frozen-embryo transfer increase the pregnancy abortion rate and late abortion rate of twins , and PCOS in overweight patients reduce the neonatal birth weight.

Key words polycystic ovary syndrome; in vitro fertilization-embryo transfer; twin pregnancy; outcome