

# Related Factors and Research Progress of Premature Birth after Assisted Reproductive Technology

Huiwen Zhao, Xuenan Zhao, Hongmei Li\*

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi  
Email: 774204062@qq.com, \*1063366562@qq.com

Received: Sep. 9<sup>th</sup>, 2019; accepted: Sep. 20<sup>th</sup>, 2019; published: Sep. 27<sup>th</sup>, 2019

---

## Abstract

In recent years, the rapid development of assisted reproductive technology (ART) has brought hope to many infertile families, but many scholars have found that women who have been assisted by ART have a significantly higher risk of preterm birth than women who are naturally conceived. And the cause of premature delivery after ART is not very clear. By reading the relevant literature in recent years, it is found that multiple pregnancies, different assisted reproductive technologies, premature rupture of membranes, placenta, uterus factors, and female infertility are important factors affecting preterm birth after ART. This article reviews the related factors of premature birth in assisted reproductive technology, and provides more evidence for reducing the incidence of preterm birth after ART.

## Keywords

Assisted Reproductive Technology, Premature Birth, Relevant Factors

---

# 辅助生殖技术后早产的相关因素及其研究进展

赵慧文, 赵雪楠, 李红梅\*

延安大学附属医院, 陕西 延安  
Email: 774204062@qq.com, \*1063366562@qq.com

收稿日期: 2019年9月9日; 录用日期: 2019年9月20日; 发布日期: 2019年9月27日

---

\*通讯作者。

## 摘要

近年来, 辅助生殖技术(ART)的迅速发展为许多不孕家庭带去希望, 但是许多学者发现, 经ART助孕的妇女发生早产的风险明显大于自然受孕的妇女。并且ART后早产的病因并不十分明确, 通过阅读近年相关文献, 发现多胎妊娠、不同的辅助生殖技术、胎膜早破、胎盘、子宫因素、女性不孕等方面是影响ART后早产的重要因素。本文就辅助生殖技术后早产的相关因素进行了综述, 为降低ART后早产的发生提供更多依据。

## 关键词

辅助生殖技术, 早产, 相关因素

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)指在体外对配子和胚胎采用显微操作等技术, 帮助不育夫妇受孕的一组方法, 包括人工授精(AI)和体外受精 - 胚胎移植(IVF-ET)及其衍生技术, 用以满足不同种类不孕患者的治疗需求。如今, ART 的飞速发展使许多不孕家庭带去福音, 但因其开展时间较短、技术不够成熟而易发生一些不良产科结局, 如妊娠期糖尿病、子痫前期、早产等[1] [2]。并且国内外有研究表明, ART 后早产的发生率远高于自然妊娠(NC) [3] [4] [5]。目前, 关于 NC 早产的病因研究较多, 但是 ART 后早产的病因不太明确且有待于进一步研究。各个国家因经济、医疗卫生发展水平不同对早产的定义不同。我国早产定义为妊娠满 28 周但不足 37 周分娩者, 此期娩出的新生儿称为早产儿[6]。早产儿因各器官发育尚不健全, 机体耐受力差, 是新生儿死亡的主要原因之一。为了降低辅助生殖儿的早产率, 提高新生儿的存活率, 本文将从以下几个方面对 ART 后早产的相关因素进行分析和综述, 为预防、评估早产提供更多的依据。

## 2. 多胎妊娠

多胎妊娠指一次妊娠子宫腔内同时有两个或两个以上胎儿。ART 周期由于排卵诱导剂的广泛使用, 以及临床医生为了提高 ART 成功率通常移植多个胚胎, 因此使 ART 后多胎妊娠的发生率增加。多胎妊娠使子宫过度膨胀、子宫张力增大、宫腔内压力增加, 更容易诱发宫缩或导致胎膜早破而发生早产[7]。报道显示, 双胎妊娠极早期早产发生风险比单胎妊娠增加了 5 倍, 三胎妊娠早产的风险增加了 20 倍[8]。为了有效地降低多胎妊娠率及早产率, 现在主要有选择性单囊胚移植(Selective single blastocyst transfere SBT)和多胎妊娠减胎术(Multifetal pregnancy reduction MFPR)两种方法。目前国内外许多学者研究表明, 接受 eSBT 的妇女和接受双囊胚移植的妇女临床妊娠率和持续妊娠率无显著差异, 且明显降低了多胎妊娠和卵巢过度刺激综合征发生的风险[9] [10] [11], 是预防 ART 后多胎妊娠发生的有效方法之一, 从而降低 ART 后早产的发生。

### 3. 辅助生殖相关技术

#### 3.1. 冷冻胚胎移植/新鲜胚胎移植

冷冻胚胎移植及新鲜胚胎移植是体外胚胎移植的两种主要方式，并且两者的母婴预后问题是辅助生殖课题中的研究热点。多项研究表明与新鲜胚胎移植相比，冷冻胚胎移植可增加成功妊娠率、降低早产率、提升新生儿体质量[12] [13]。而冷冻胚胎移植与新鲜胚胎移植相比具有更好的母婴结局的机理尚不清楚，可能的解释如下[13]：1) 冷冻胚胎移植对卵巢刺激微小甚至没有刺激，子宫内膜处于生理状态，对胚胎早期植入、胎盘形成和胎儿生长发育有积极影响；2) 在新鲜胚胎移植周期中具有超生理激素水平的卵巢刺激，导致胚胎与子宫内膜之间的异步性，将不利于胚胎的发育；3) 胚胎冷冻保存和解冻过程清除质量差的胚胎，使高质量的胚胎存活，从而产生了更好的临床结果。虽然在冷冻胚胎移植过程中，胚胎会在冷冻、解冻复苏过程中受到损伤对胚胎的质量产生一定影响，但是现在的玻璃化冷冻与快速复温法可以有效地减少冷冻技术本身对其产生的影响。日后应该进一步探索冷冻胚胎移植在降低早产发生中的具体机制，使其更好地应用于临床。

#### 3.2. 胚胎不同移植时期

目前许多学者研究发现新生儿早产发生情况与胚胎移植的不同时期存在相关关系。临床上主要选择卵裂期或囊胚期胚胎进行移植，然而对于哪一时期移植母婴结果较优，目前尚无统一定论。早期胚胎移植时，人们倾向于选择发育至囊胚时期的胚胎，认为囊胚移植后的胚胎发育与自然受孕时的胚胎发育过程相似，有较好的围产期结局。Bergh 等学者的研究结果显示，囊胚移植与卵裂期移植相比妊娠后早产的风险没有增加[14] [15]。然而 Martins 等人在研究中发现，囊胚移植后围产期死亡率、早产的风险会比卵裂期移植时增加，认为囊胚移植时减少了可用胚胎移植的总数目，并且其在体外较长时间培养可能对胎儿产生负面影响[16] [17]。就这一争议话题，Alvigi 继续做出相关研究，认为先前对胚胎移植的研究具有局限性，他们合并了新鲜和冷冻胚胎移植的数据，没有考虑冷冻保存对妊娠结局的影响，于是 Alvigi 在比较囊胚与卵裂期胚胎移植导致的围产期结局时，同时评估了它们在新鲜和冷冻胚胎移植周期之间是否存在差异。结果显示，在新鲜周期中，囊胚移植早产和极早期早产的发生率高于卵裂期移植，然而，在冷冻和新鲜加冷冻周期中，囊胚和卵裂期移植早产和极早期早产的发生风险相似[18]，说明了胚胎的冷冻保存可以影响囊胚期和卵裂期移植的相关妊娠结局。当然由于证据水平的不同以及研究资料的异质性，在阐明囊胚移植的潜在风险和益处时仍需谨慎，并在日后做出更大规模的前瞻性研究明确其利弊。

### 4. 胎膜早破

胎膜早破是引起早产发生的主要原因之一。导致胎膜早破的原因较多，ART 后胎膜早破的发生主要与感染和胎位异常有关。临床上许多因不孕行 ART 助孕的孕妇常合并有盆腔炎性疾病，孕前曾多次行输卵管通液、子宫输卵管造影及宫腔镜检查 and 阴道穿刺等操作，均有可能引起子宫内膜炎和绒毛膜羊膜炎的亚临床感染[19]。当孕妇免疫力下降，生殖道内的病原微生物(B 族链球菌、衣原体、厌氧菌等)不但可由阴道、宫颈上行侵袭宫颈内口产生多种酶类、胶质及各种细胞因子引起胎膜裂解，而且其裂解释放的前列腺素也可促进子宫收缩，增加宫腔内压力，导致胎膜破裂，从而启动早产的发生[20]。另外，有学者研究发现，行 ART 助孕后早产的孕妇，胎位异常(臀位)所占比例也较高[21]，可能由于胎位异常时胎先露部形状不规则，不能与骨盆入口良好衔接，前羊膜囊受力不均匀，导致胎膜早破而引起[22]。所以临床医生应重视无菌操作，减少不必要的阴道穿刺，与孕妇共同防治生殖道感染，对于高危患者必要时预防性使用抗生素，是预防胎膜早破早产发生的重要措施。对于早期发现胎位异常者可通过人工干预使其胎位转变为正常胎位，减少胎膜早破的发生。

## 5. 子宫相关因素

### 5.1. 子宫畸形

子宫畸形, 又称子宫发育异常, 是女性生殖器畸形中最常见的一种。不同程度及类型的子宫畸形, 对女性生育能力和妊娠结局也会产生不同的影响。对于子宫畸形是否能引起早产发生率增高, 国内外研究结果不相一致。Venetis 等比较了有先天性子宫异常(CUA)和正常子宫女性行 IVF-ET 术后的生殖和产科结果, 研究发现, CUA 患者的妊娠率降低、自然流产率增加、早产率及低出生体重儿发生率显著升高[23]。另有 Kemal 等学者将单角子宫患者及子宫正常患者接受 ICSI 和鲜胚、冻胚移植后的产科结果进行比较, 研究结果同 Venetis, 表明了 ART 助孕后子宫异常和早产存在相关关系[24]。而胡玉琴研究结果显示, 子宫畸形组临床妊娠率、分娩孕周及新生儿体重与正常对照组比较均无统计学差异, 分析这可能与纳入研究对象子宫内膜厚度、子宫腔径线、子宫畸形严重程度以及植入鲜胚或冻胚等技术相关, 还需要大量的研究数据, 得出进一步的研究结果[25]。目前, 子宫畸形对 ART 临床结局的影响虽然报道有异, 但更多的研究表明子宫畸形会一定程度影响妊娠结局, 因此, 对于要行 ART 助孕的妇女且合并严重的子宫畸形, 可考虑对畸形进行相应的处理从而降低早产发生的风险。

### 5.2. 宫颈机能不全

宫颈机能不全可表现为宫颈长度缩短, 孕晚期通常表现为无痛性宫颈扩张, 胎膜成漏斗状进入宫颈内口, 羊膜囊突出, 造成流产或早产。研究显示既往多次妊娠分娩、人工流产或者诊治不孕过程中多次诊刮、宫腔镜检查等多次宫颈操作均可引起宫颈管损伤造成宫颈机能不全, 从而使晚期流产和早产的几率增加[26]。尤其是宫颈锥切术后可使经 ART 助孕妇女早产的风险增加, 使 ART 双胎妊娠早产和极早期早产发生风险增加 2 倍[27]。因此, 对既往有多次人流、宫颈手术史等高危因素的孕妇或明确诊断有宫颈机能不全的妇女, 可在孕期连续监测宫颈长度、检查有无宫颈扩张, 必要时行宫颈环扎术, 从而降低流产率及早产率的发生。对于行宫颈锥切术的妇女, 在行 ART 时考虑是否采用单胚胎移植降低多胎妊娠, 从而降低早产发生的风险。

### 5.3. 子宫内膜异位症

子宫内膜异位症是妇科常见疾病之一, 以痛经、慢性盆腔痛和不孕为其主要症状。据报道 30~50% 患有子宫内膜异位症的女性不育, 而 25~50% 的不育女性患有子宫内膜异位症[28]。一项荟萃分析表明, 经过 ART 助孕和 NC 的妇女相比, 患子宫内膜异位症者发生早产的风险高于无子宫内膜异位症的女性[29], 其对早产的影响, 可能与炎症变化和子宫变化相关。一方面, 子宫内膜异位症可能促进局部和全身炎症反应, 引起炎症介质的改变, 将有助于分娩的启动和早产的发生。另外, 促炎性状态可能与血管异常和蜕膜衰老有关, 也会影响妊娠的成功。另一方面, 在早期子宫内膜异位症患者中发现了子宫交界区的改变, 考虑子宫的相关变化也参与了子宫内膜异位症患者早产的发生。以上这些改变皆可能引起早产发生风险增加[29]。

## 6. 女性不孕因素

我们知道, 对于存在男女性不孕因素以及不明原因的不孕症, 在通过其他常规治疗无法妊娠均为 ART 的适应症。一项研究表明[3], 对于行 ART 助孕的妇女, 仅有女性不孕或男女性均不育者发生早产的几率高于男性不育者, 从而表明与女性不孕相关的因素可能进一步增加 ART 后妇女早产的风险。这可能与松弛素的高度表达存在相关关系[30]。松弛素是一种在母胎界面产生的多肽激素, 由于其对宫颈胶原蛋白的溶解降低了宫颈张力并导致随后的宫颈成熟从而参与了早产的发生。与 NC 相比, 通过促排卵怀孕的妇

女在整个妊娠期都具有很高的松弛素水平,使得因女性因素不孕者行 ART 助孕后,早产的风险增加。所以我们要在产检中重视因女性不孕因素行 ART 助孕的妇女其早产相关指标变化,适当地对其进行干预,在保证母婴安全的基础上尽可能延长孕周,减少早产的发生。

## 7. 胎盘因素

胎盘是胎儿和母体进行物质交换的基础,是维持胎儿生长发育的重要器官,若发生异常,对母儿危害较大。胎盘异常(前置胎盘,胎盘早剥和胎盘植入)会导致一系列母儿疾病,如子痫前期,产后出血,胎儿宫内生长受限、早产等。多项研究发现经 ART 受孕的妇女出现胎盘异常的风险比 NC 高,并且胎盘异常者早产发生的几率也较高[31] [32] [33]。ART 后胎盘异常主要由于人工植入的胚胎与高水平激素刺激下的子宫内膜不能同步发育相关[32]。而导致其早产发生的主要原因为治疗性早产,以保障母婴安全[34]。

## 8. 展望

综上所述,可以看出目前研究提示 ART 后导致早产是多因素共同作用的结果,并且各因素与早产之间的相关关系与机制还并不能准确阐述,对于如何选择胚胎移植时期、采用 eSBT 还是 DBT 等问题仍需要大样本的临床研究证实。只有真正的明确了 ART 后早产的病因,才能更加规范地进行产前筛查和早产的预测,并通过积极合理的干预措施改善母亲及新生儿的产科结局。让辅助生殖技术更好地应用于临床,受益于更多家庭。

## 参考文献

- [1] Zhang, J., Ding, Y. and Yu, L. (2015) Association of Assisted Reproductive Technology with Adverse Pregnancy Outcomes. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, **13**, 169-180.
- [2] Giulia, B., Gluck, O., Mizrachi, Y. and Bar, J. (2016) A Comparison of Maternal and Perinatal Outcome between in Vitro Fertilization and Spontaneous Dichorionic-Diamniotic Twin Pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **30**, 2974-2977. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1270934>
- [3] Dunietz, G.L., Holzman, C., Mckane, P., et al. (2015) Assisted Reproductive Technology and the Risk of Preterm Birth among Primiparas. *Fertility and Sterility*, **103**, 974-979.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.015>
- [4] Qin, J.B., Wang, H., Sheng, X., Xie, Q. and Gao, S. (2016) Assisted Reproductive Technology and Risk of Adverse Obstetric Outcomes in Dichorionic Twin Pregnancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fertility & Sterility*, **105**, 1180-1192. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.12.131>
- [5] 虞慧婷, 陈国武, 钱耐思. 上海 2004-2015 年辅助生殖技术婴儿不良出生结局分析[J]. 中国公共卫生, 2018, 34(1): 56-59.
- [6] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 95-98.
- [7] 杨学舟, 章旺旺. 辅助生殖技术妊娠后异常时限分娩相关因素分析[J]. 现代妇产科进展, 2009, 18(12): 925-928.
- [8] Kupka, M.S., Ferraretti, A.P., de Mouzon, J., et al. (2014) Assisted Reproductive Technology in Europe, 2010: Results Generated from European Registers by ESHRE. *Human Reproduction*, **29**, 2099-2113.
- [9] Eum, J.H., Park, J.K., Kim, S.Y., et al. (2016) Clinical Outcomes of Single versus Double Blastocyst Transfer in Fresh and Vitrified-Warmed Cycles. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, **43**, 164-168. <https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.3.164>
- [10] Sundhararaj, U.M., Madne, M.V. and Biliangady, R. (2017) Single Blastocyst Transfer: The Key to Reduce Multiple Pregnancy Rates without Compromising the Live Birth Rate. *Journal of Human Reproductive Sciences*, **10**, 201-207. [https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS\\_130\\_16](https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_130_16)
- [11] 洪焱, 黄绘, 骆荣. 选择性单囊胚移植在辅助生殖技术中的应用研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(5): 1101-1103.
- [12] Ishihara, O., Araki, R., Kuwahara, A., et al. (2014) Impact of Frozen-Thawed Single Blastocyst Transfer on Maternal and Neonatal Outcome: An Analysis of 277,042 Single Embryo Transfer Cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertility and Sterility*, **101**, 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.025>
- [13] Zhao, J., Xu, B., Zhang, Q. and Li, Y.P. (2016) Which One Has a Better Obstetric and Perinatal Outcome in Singleton Pregnancy, IVF/ICSI or FET?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **14**,

51. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0188-3c>
- [14] Chambers, G.M., Chughtai, A.A., Farquhar, C.M. and Wang, Y.A. (2015) Risk of Preterm Birth after Blastocyst Embryo Transfer: A Large Population Study Using Contemporary Registry Data from Australia and New Zealand. *Fertility and Sterility*, **104**, 997-1003. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1130>
- [15] Bergh, C. (2016) Neonatal and Maternal Outcome after Blastocyst Transfer: A Population-Based Registry Study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **214**, 378.e1-378.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.040>
- [16] Martins, W.P., Nastri, C.O., Rienzi, L., et al. (2016) Obstetrical and Perinatal Outcomes Following Blastocyst Transfer Compared to Cleavage Transfer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction*, **31**, 2561-2569. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew244>
- [17] Dar, S., Lazer, T., Shah, P.S. and Librach, C.L. (2014) Neonatal Outcomes among Singleton Births after Blastocyst versus Cleavage Stage Embryo Transfer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction Update*, **20**, 439-448. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu001>
- [18] Alviggi, C., Conforti, A., Carbone, I.F., et al. (2018) Influence of Cryopreservation on Perinatal Outcome after Blastocyst- vs Cleavage-Stage Embryo Transfer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **51**, 54-63. <https://doi.org/10.1002/uog.18942>
- [19] 周灿权, 袁媛, 古芳. 重视辅助生殖技术对女性的近远期影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6): 577-580.
- [20] 杨磊. 早产胎膜早破 95 例妊娠结局的临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(6): 458-460.
- [21] 李莹, 杨晓葵, 张为远. 辅助生殖技术妊娠和自然妊娠早产相关因素及早产儿结局临床分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(8): 41-44.
- [22] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 195-198.
- [23] Venetis, C.A., Papadopoulos, S.P., et al. (2014) Clinical Implications of Congenital Uterine Anomalies: A Meta-Analysis of Comparative Studies. *Reproductive Biomedicine Online*, **29**, 665-683. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.09.006>
- [24] Ozgur, K., Bulut, H., Berkkanoglu, M. and Coetzee, K. (2017) Reproductive Outcomes of IVF Patients with Unicornuate Uteri. *Reproductive Biomedicine Online*, **34**, 312-318. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.12.013>
- [25] 胡玉琴, 刘迎春, 宋小敏. 先天性子宫畸形患者 IVF/ICSI 临床结局分析[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(12): 51-55.
- [26] 季小红, 乌兰, 苗治晶, 等. 极早期和早期早产并发症及早产儿结局分析[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(8): 596-599.
- [27] Pinborg, A., Ortoft, G., Loft, A., Rasmussen, S.C. and Ingerslev, H.J. (2015) Cervical Conization Doubles the Risk of Preterm and Very Preterm Birth in Assisted Reproductive Technology Twin Pregnancies. *Human Reproduction*, **30**, 197-204. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu260>
- [28] Mishra, V.V., Bandwal, P., Agarwal, R. and Aggarwal, R. (2017) Prevalence, Clinical and Laparoscopic Features of Endometriosis among Infertile Women. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, **67**, 208-212. <https://doi.org/10.1007/s13224-016-0931-x>
- [29] Pérez-López, F.R., Villagrasa-Boli, P., et al. (2018) Association between Endometriosis and Preterm Birth in Women with Spontaneous Conception or Using Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Reproductive Sciences*, **25**, 311-319. <https://doi.org/10.1177/1933719117749760>
- [30] Bryant-Greenwood, G.D., et al. (2010) Human Decidual Relaxin and Preterm Birth. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1041**, 338-344. <https://doi.org/10.1196/annals.1282.054>
- [31] Papanikolaou, I.G., Ekaterini, D., George, D., et al. (2018) Abnormal Placentation: Current Evidence and Review of the Literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **228**, 98-105. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.06.004>
- [32] Vermey, B., Buchanan, A., Chambers, G., et al. (2019) Are Singleton Pregnancies after Assisted Reproduction Technology (ART) Associated with a Higher Risk of Placental Anomalies Compared with Non-ART Singleton Pregnancies? A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **126**, 209-218. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15227>
- [33] Kroener, L., Wang, E. and Pisarska, M. (2015) Predisposing Factors to Abnormal First Trimester Placentation and the Impact on Fetal Outcomes. *Seminars in Reproductive Medicine*, **34**, 27-35. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570029>
- [34] Silver, R.M. (2015) Abnormal Placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta. *Obstetrics & Gynecology*, **126**, 654-668. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001005>