

辅助生殖与自然受孕的单胎妊娠孕妇妊娠期并发症、不良妊娠结局及 sFlt-1/PLGF 的前瞻性对比研究

杨芳平, 郑剑兰, 刘景兮
(陆军第七十三集团军医院·厦门大学附属成功医院妇产科, 福建 厦门 361001)

【摘要】目的: 比较辅助生殖技术(ART)与自然受孕的单胎妊娠孕妇妊娠期并发症、不良妊娠结局及可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1(sFlt-1)/胎盘生长因子(PLGF)的差异。**方法:** 前瞻性纳入通过 ART 获得临床单胎妊娠的 547 例孕妇作为 ART 组($n=547$),在基线均衡性原则下以 1:2 比例匹配同期于本院产科建卡的 1 094 例自然单胎受孕孕妇纳入对照组($n=1\ 094$)。比较两组孕妇妊娠期并发症、妊娠结局及 sFlt-1/PLGF 比值。**结果:** ART 组孕妇妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、子痫前期、产后出血及胎儿窘迫发生率高于对照组($P<0.05$)。ART 组孕妇剖宫产、胎儿生长受限、早产及低出生体质量儿发生率高于对照组($P<0.05$)。ART 组孕妇血清 PLGF 水平低于对照组, sFlt-1 水平及 sFlt-1/PLGF 比值高于对照组($P<0.05$)。**结论:** ART 助孕的单胎妊娠孕妇,其妊娠期并发症、不良妊娠结局风险仍高于自然受孕,需加强对该类孕妇孕前-产前-产后的全程管理以改善母婴结局。

【关键词】 辅助生殖技术; 单胎妊娠; 妊娠期并发症; 不良妊娠结局; 可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1; 胎盘生长因子
【中图分类号】 R714 **【文献标志码】** A

Prospective comparative study of gestational complications, adverse pregnancy outcomes, and sFlt-1/PLGF in singleton pregnancies conceived via assisted reproductive technology versus spontaneous conception

YANG Fang-ping, ZHENG Jian-lan, LIU Jing-xi
(Department of Obstetrics and Gynecology, the 73rd Group Army Hospital of PLA, Chenggong Hospital Affiliated with Xiamen University, Xiamen 361001, Fujian, China)

【Abstract】 Objective: To compare the differences in gestational complications, adverse pregnancy outcomes, and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)/placental growth factor (PLGF) levels between singleton pregnancies conceived via assisted reproductive technology (ART) and natural conception. **Methods:** This prospective study enrolled 547 pregnant women with clinical singleton pregnancies achieved through ART as the ART group ($n=547$). Based on baseline balance principles, 1,094 naturally conceived singleton pregnant women registered at our hospital's obstetrics department during the same period were matched at a 1:2 ratio as the control group ($n=1,094$). The gestational complications, pregnancy outcomes, and the sFlt-1/PLGF ratio were compared between the two groups. **Results:** The incidence of gestational diabetes mellitus, gestational hypertension, preeclampsia, postpartum hemorrhage, and fetal distress in the ART group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The rates of cesarean section, fetal growth restriction, preterm birth, and low birth weight were higher in the ART group ($P<0.05$). Serum PLGF levels were lower, while sFlt-1 levels and the sFlt-1/PLGF ratio were higher in the ART group compared to the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Singleton pregnancies conceived through ART demonstrate higher risks of gestational complications and adverse outcomes compared to naturally conceived pregnancies, necessitating tailored management spanning pre-conception, prenatal, and postnatal stages to optimize maternal and neonatal outcomes.

【Key words】 Assisted reproductive technology; Singleton pregnancy; Gestational complications; Adverse pregnancy outcome; Soluble fms-like tyrosine kinase-1; Placental growth factor

不孕症定义为女性未避孕正常性生活至少 12 个月未孕,是妇科常见病之一^[1]。辅助生殖技术 (assisted reproductive technology, ART) 涵盖体外受精、卵胞浆内单精子注射等操作,旨在通过体外配

子/胚胎处理实现妊娠,自 1978 年首例试管婴儿诞生以来,ART 已成为解决不孕问题的重要途径之一^[2]。然而研究^[3-4]表明,ART 可能改变胚胎发育进程,增加多胎妊娠风险以及妊娠期并发症、不良妊娠结局发生率。临床中通常通过减少转移到子宫内的胚胎数量来规避多胎妊娠相关风险,即单胚胎移植策略^[5]。当前针对 ART 与自然受孕单胎妊娠的母婴结局对比研究仍相对匮乏,且研究^[6-8]结论存在异质性。值得注意的是,血管生成因子-可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1(soluble fms-like tyrosine kinase-1,sFlt-1)与胎盘生长因子(placental growth factor,PLGF)作为胎盘功能标志物,其血清水平已被证实合并胎盘相关疾病的妊娠中发生改变,研究发现其比值与子痫前期、胎儿生长受限、早产、死产等密切相关^[9-10]。然而,该比值在 ART 受孕人群中的变化特征尚未明确。基于上述背景,本研究开展前瞻性队列研究,欲比较 ART 与自然受孕的单胎妊娠孕妇间妊娠期并发症、不良妊娠结局及 sFlt-1/PLGF 的差异,旨在为 ART 孕妇的早期风险预警及干预方案的制定提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2025 年 1 月通过 ART 获得临床单胎妊娠的 547 例孕妇作为 ART 组($n=547$),在基线均衡性原则下以 1:2 比例匹配同期于陆军第七十三集团军医院建卡的 1 094 例自然单胎受孕孕妇纳入对照组($n=1\ 094$),研究对象共计 1 641 例孕妇。入组标准:(1)所有孕妇均经超声确认单孕囊及胎心搏动;(2)年龄范围 20~45 岁;(3)ART 组不孕因素限于输卵管病变和/或男方少弱精子症;(4)夫妻双方染色体正常;(5)临床资料完整,且签署知情同意书。排除标准:(1)孕前严重躯体性

疾病(心、肝、肾功能不全等);(2)合并严重精神类疾病、感染性疾病;(3)存在复发性流产史、异位妊娠史、输血史、手术史;(4)存在可能导致终止妊娠的其他疾病。

1.2 方法

(1)一般资料收集:通过查阅病历及问卷调查的形式,收集两组孕妇年龄、受教育程度、孕前体质量指数(BMI)、居住地及是否初产妇。(2)孕妇妊娠期、分娩期并发症比较:记录两组孕妇妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、子痫前期、甲状腺功能异常、妊娠期肝内胆汁淤积症、胎膜早破、产后出血及胎儿窘迫发生情况。(3)分娩方式及妊娠结局比较:包括剖宫产、胎儿生长受限、早产及低出生体质量儿、新生儿死亡、新生儿畸形、新生儿肺炎、新生儿缺氧缺血性脑病、新生儿低血糖症、新生儿高胆红素血症。(4)血清 sFlt-1/PLGF 比值测定:于妊娠晚期,采用罗氏 cobas e 601 电化学发光分析仪及配套试剂盒测定孕妇血清 sFlt-1 及 PLGF 浓度,计算 sFlt-1/PLGF 比值,操作严格遵循说明书流程。

1.3 统计学分析

本研究数据采用 SPSS 23.0 软件进行处理与分析。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇一般资料比较

两组孕妇一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组孕妇妊娠期、分娩期并发症发生情况比较

ART 组孕妇妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、子痫前期、产后出血及胎儿窘迫发生率均高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组孕妇一般资料比较 $[\bar{x}\pm s,n(\%)]$

组别	年龄(岁)	受教育程度		孕前 BMI (kg/m ²)	居住地		初产妇
		小学/初中	高中及以上		城镇	农村	
ART 组($n=547$)	33.81±4.89	81(14.81)	466(85.19)	22.84±4.12	498(91.04)	49(8.96)	461(84.28)
对照组($n=1\ 094$)	34.02±5.30	167(15.27)	927(84.73)	22.51±4.38	987(90.22)	107(9.78)	903(82.54)
t/χ^2 值	0.776		0.059	1.467		0.287	0.784
P 值	0.438		0.807	0.143		0.592	0.376

表 2 两组孕妇妊娠期、分娩期并发症发生情况比较 $[n(\%)]$

组别	妊娠期糖尿病	妊娠期高血压	子痫前期	甲状腺功能异常	妊娠期肝内胆汁淤积症	胎膜早破	产后出血	胎儿窘迫
ART 组($n=547$)	133(24.31)	35(6.40)	28(5.12)	15(2.74)	3(0.55)	29(5.30)	24(4.39)	34(6.22)
对照组($n=1\ 094$)	172(15.72)	24(2.19)	19(1.74)	26(2.38)	7(0.64)	43(3.93)	19(1.74)	30(2.74)
χ^2 值	17.792	18.601	14.993	0.655	0.050	1.634	10.042	11.739
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.200	0.823	0.201	0.002	0.001

2.3 两组孕妇分娩方式及妊娠结局比较

ART 组孕妇剖宫产、胎儿生长受限、早产及低

出生体质量儿发生率高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组孕妇不良妊娠结局发生情况比较 [$n(\%)$]

组别	剖宫产	胎儿生长受限	早产	新生儿死亡	新生儿畸形	低出生体质量儿	新生儿肺炎	新生儿缺氧缺血性脑病	新生儿低血糖症	新生儿高胆红素血症
ART 组($n=547$)	359(65.63)	44(8.04)	49(8.96)	2(0.37)	0(0.00)	29(5.30)	97(17.73)	75(13.71)	28(5.12)	40(7.31)
对照组($n=1\ 094$)	452(41.32)	51(4.66)	50(4.57)	3(0.27)	0(0.00)	33(3.02)	162(14.81)	124(11.33)	59(5.39)	71(6.49)
χ^2 值	86.247	7.648	12.383	0.100	—	5.238	2.347	1.933	0.055	0.391
P 值	<0.001	0.006	<0.001	0.751	—	0.022	0.123	0.164	0.815	0.532

2.4 两组孕妇妊娠晚期血清 sFlt-1、PLGF 及其比值比较

ART 组孕妇血清 PLGF 水平低于对照组, sFlt-1 水平及 sFlt-1/PLGF 比值高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组孕妇血清 sFlt-1、PLGF 及其比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	sFlt-1(pg/mL)	PLGF(pg/mL)	sFlt-1/PLGF
ART 组($n=547$)	2 012.21 $\pm$ 572.06	73.97 $\pm$ 14.35	28.26 $\pm$ 9.92
对照组($n=1\ 094$)	1 148.22 $\pm$ 366.67	344.70 $\pm$ 87.03	3.58 $\pm$ 1.56
t 值	37.016	72.253	80.332
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

既往研究^[11-12]证实,ART 妊娠与妊娠期并发症风险增加相关,其主要归因于 ART 伴随的多胎妊娠率升高,临床中针对这一问题主要通过单胚胎移植或最小化胚胎移植改善^[13]。本研究纳入的 1 641 例单胎妊娠孕妇数据显示,ART 组孕妇妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、子痫前期、产后出血及胎儿窘迫发生率均高于对照组,说明即使排除多胎因素,ART 仍可通过独立病理机制增加单胎妊娠孕妇妊娠期并发症风险,分析其作用机制可能如下:(1)ART 干预过程中,高剂量外源性激素刺激可能对胰岛素信号通路产生影响,降低外周葡萄糖利用,加之不孕症群体本身存在的代谢紊乱,将共同增加发病风险^[14]。(2)ART 的高雌激素环境可能通过影响母体免疫微环境而增加慢性低度炎症风险,从而促进血管内皮损伤^[15];此外,本研究通过对比发现,ART 组妊娠晚期血清 sFlt-1/PLGF 比值明显高于对照组。这一结果提示,激素环境的改变与侵入性操作打破了胎盘分泌的促血管生成因子与抗血管生成因子之间的平衡,导致胎盘浅着床、子宫螺旋动脉重铸不足及血流阻力升高,进而增加高血压、子痫前期风险^[16]。(3)ART 孕妇胎盘异常附着风险较高,可能导致产后子宫收缩乏力,同时上文指出的 ART

孕妇妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病风险升高,可能削弱子宫收缩力并影响凝血功能共同增加产后出血风险^[17]。(4)ART 相关的胎盘血管重铸异常可导致绒毛间隙血流灌注压下降,直接导致胎儿窘迫风险增加,而 ART 在一定程度上增加了脐带缠绕、扭转等发生风险,可通过影响胎儿血供和氧供进一步增加胎儿窘迫发生风险^[18]。上述结论与多胎妊娠的同类研究^[19-22]结论相似。

在分娩方式与妊娠结局方面,ART 组孕妇剖宫产率较高,且胎儿生长受限、早产及低出生体质量儿发生率高于对照组。究其可能原因,较高的剖宫产率及早产风险与胎盘着床位置异常、子宫/激素环境不理想以及医患双方对高危妊娠的谨慎医疗决策态度相关。黄鲁等^[23]通过对比研究发现,ART 受孕的孕妇剖宫产发生率更高。朱婷婷等^[24]指出,ART 助孕可增加单胎妊娠早产风险。胎儿生长受限、低出生体质量儿发生风险增加,则可能涉及胚胎/操作因素与母体因素两方面:从胚胎层面看,ART 体外培养操作、合成孕激素的药物治疗均可能对胎盘正常发育产生影响;就母体角度而言,其本身存在的代谢紊乱、妊娠期并发症以及较大的心理压力等因素进一步增加了不良妊娠结局发生风险。简萍等^[25]研究发现,ART 受孕是低出生体质量儿的独立风险因素。

综上,ART 助孕的单胎妊娠孕妇,其妊娠期并发症、不良妊娠结局风险仍高于自然受孕。建议 ART 助孕者应于孕前接受全面基础疾病筛查,并于妊娠期间密切监测血压、血糖、激素动态变化及胎盘功能,特别是血清 sFlt-1/PLGF 比值异常升高者;此外,产后需对产妇及新生儿实施重点监护,以改善母婴结局。

参考文献

- [1] 袁怡清,曹蕾,曹力,等.经阴道实时三维超声子宫输卵管超声造影和 X 线子宫输卵管碘油造影在女性不孕症中的临床应用价值[J].中国妇幼保健,2021,36(21):4997—4999.
- [2] Ata B,Somigliana E.Endometriosis,staging,infertility and as-

sisted reproductive technology: time for a rethink[J]. Reproductive Biomedicine Online, 2024, 49(1): 103943.

[3] Graham ME, Jelin A, Hoon AH Jr, et al. Assisted reproductive technology: Short-and long-term outcomes[J]. Developmental Medicine and Child Neurology, 2023, 65(1): 38–49.

[4] 曾倩凌, 赵静. 辅助生殖技术与不良妊娠结局及妊娠期并发症的研究进展[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(6): 1451–1456.

[5] 傅雨晴, 夏雷震, 赵琰, 等. 辅助生殖技术受孕双绒毛膜双胎手术减胎与自然减胎活产儿母婴结局分析[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(12): 1249–1254.

[6] Bianchi C, Brocchi A, Baronti W, et al. Assisted reproductive technology, risk of gestational diabetes, and perinatal outcomes in singleton pregnancies[J]. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2023, 39(5): e3625.

[7] Sun H, Liu Y, Huang S, et al. Association between pre-pregnancy body mass index and maternal and neonatal outcomes of singleton pregnancies after assisted reproductive technology[J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 12: 825336.

[8] 郑威, 任炳楠, 杨宸, 等. 人类辅助生殖技术单胎活产的围产期结局: 一项回顾性倾向性评分匹配队列研究[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(6): 559–565.

[9] Stepan H, Galindo A, Hund M, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction[J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2023, 61(2): 168–180.

[10] Satorres E, Martinez-Varea A, Diago-Almela V. sFlt-1/PlGF ratio as a predictor of pregnancy outcomes in twin pregnancies: a systematic review[J]. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2023, 36(2): 2230514.

[11] 麦卓瑶, 陈慧. 辅助生殖与妊娠并发症的防控[J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(2): 27–30.

[12] Nguyen-Hoang L, Chaemsaitong P, Ip PN, et al. Biomarkers in the prediction of complications in pregnancy after assisted reproductive technology[J]. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2024, 167(3): 1178–1190.

[13] 金春炎, 刘丽英, 郭毅, 等. 辅助生殖多胎减胎后单胎妊娠与直接单胎妊娠结局比较[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(5): 625–630.

[14] Hu S, Xu B, Zhang Y, et al. Risk factors of gestational diabetes mellitus during assisted reproductive technology procedures[J]. Gynecological Endocrinology, 2020, 36(4): 318–321.

[15] Wu L, Chen F, Chen M, et al. Additive interaction of pre-pregnancy BMI and assisted reproductive technology on the risk of pregnancy-induced hypertension[J]. Gynecological Endocrinology, 2024, 40(1): 2433136.

[16] Shinohara S, Hiraoka N, Mochizuki K, et al. sFlt-1/PlGF ratio predicts serious outcomes in confirmed early-onset preeclampsia[J]. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, 2024, 300: 159–163.

[17] Yamamura A, Okuda A, Abe A, et al. The impact of assisted reproductive technology on the risk of postpartum hemorrhage: Difference by the mode of delivery and embryo transfer[J]. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2023, 49(4): 1167–1172.

[18] 林琳, 孙雯, 杜丽丽, 等. 辅助生殖技术单胎妊娠结局分析[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(5): 321–325.

[19] 武茜, 余朝艳, 温海秀. 辅助生殖技术助孕双绒毛膜双胎与自然妊娠双绒毛膜双胎妊娠结局比较[J]. 生殖医学杂志, 2024, 33(11): 1437–1442.

[20] 李欣, 谢奇君, 张姍秋, 等. 辅助生殖技术后的母婴结局: 基于倾向性评分匹配研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(2): 28–33.

[21] Garcia-Espinosa M, Manriquez-de Jesús CE, Rosales-Murillo CF, et al. Complications of twin pregnancy by assisted reproductive techniques compared with spontaneous[J]. Gaceta Medica de Mexico, 2024, 160(4): 384–392.

[22] 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]. Fertility and Sterility, 2014, 101(2): 385–391.

[23] 黄鲁, 付玉静, 翟建军, 等. 辅助生殖技术下单胎妊娠孕妇妊娠并发症及妊娠结局分析[J]. 中国医刊, 2020, 55(11): 1252–1254.

[24] 朱婷婷, 王腾飞, 吴慧婷, 等. 辅助生殖技术助孕后单胎妊娠早产风险的 Meta 分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(9): 86–91.

[25] 简萍, 李妍, 马丽丽, 等. 早产低出生体重儿 781 例相关危险因素分析[J]. 中国医刊, 2022, 57(3): 290–293.

(收稿日期: 2025–06–10 修回日期: 2025–08–05)