

16 例,占复合型珠蛋白生成障碍性贫血总数的 20.51%(16/78)。通过对深圳地区 αβ-复合型珠蛋白生成障碍性贫血基因型分析,与 CD41-42 及<sup>-SEA</sup>/αα 相关的复合型珠蛋白生成障碍性贫血共 42 例,占复合型珠蛋白生成障碍性贫血总数的 53.85%(42/78)。对于 αβ-复合型珠蛋白生成障碍性贫血基因患者,由于 αβ-珠蛋白生成障碍性贫血基因的同时缺失或突变,致使 αβ-珠蛋白的合成达到平衡,从而使得患者的临床贫血症状相对较轻,故在珠蛋白生成障碍性贫血常规筛查时容易漏诊,但该类患者由于携带 αβ-复合型珠蛋白生成障碍性贫血基因,在产前筛查中应重点防控,预防该类患者婚育导致重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿出生<sup>[7-9]</sup>。在临床实际工作中,αβ-复合型珠蛋白生成障碍性贫血基因发生机制较为复杂,而且 β-珠蛋白生成障碍性贫血的临床表型会掩盖 α-地贫的表型<sup>[10]</sup>,因此对于血液学筛查一定要同时进行 αβ-复合型珠蛋白生成障碍性贫血基因的检测,可以有效防止复合型珠蛋白生成障碍性贫血漏诊。

本研究应用膜条导流杂交技术检测患者珠蛋白生成障碍性贫血基因型,研究了珠蛋白生成障碍性贫血基因型的分布情况,基因突变类型及其流行病学特征,明确了深圳地区珠蛋白生成障碍性贫血的基因突变谱,为珠蛋白生成障碍性贫血的产前诊断提供了科学依据,且可促进深圳地区珠蛋白生成障碍性贫血的有效防治,对提高深圳地区的人口质量有重要意义。

参考文献

[1] MUSTAFA I, FIRDOUS N, SHEBL F M, et al. Genetic • 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.07.029

epidemiology of beta-thalassemia in the Maldives: 23 years of a beta-thalassemia screening program[J]. Gene, 2020,741:1445-44.

[2] 叶韵婕,林金端,黄振勇,等.广东清远地区非缺失型 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因型分布调查[J]. 检验医学与临床,2020,17(6):772-773.

[3] 林雨虹,林伟,王晓贤.中国福建地区 1474 例地中海贫血基因检测结果分析[J]. 中国实验血液学杂志,2019,27(3):899-903.

[4] 刘丽益,韩璐好,李维,等.深圳市南山区 2898 例地中海贫血基因检测结果分析[J]. 现代预防医学,2019,46(8):1528-1532.

[5] 裴元元,李高驰,曹宪振,等.4322 对夫妇孕期地中海贫血筛查与诊断分析[J]. 现代预防医学,2019,46(23):4285-4288.

[6] 曾祥兴,刘惠敏,廖悦余,等.广东河源客家人群 αβ 复合型地中海贫血基因型和表现型分析[J]. 国际遗传学杂志,2017,40(3):125-129.

[7] 杨良妹,曾云,胡碧英,等.惠州地区 7855 例地中海贫血基因型检测分析[J]. 中国城乡企业卫生,2019,34(1):73-75.

[8] 商璇,徐湘民.地中海贫血的分子基础与精准诊断[J]. 中国实用儿科杂志,2018,33(12):954-957.

[9] 鞠爱萍,刘艳霞,林铿,等.广州北部地区 αβ 复合型地中海贫血基因型和血液学特征[J/CD]. 中华诊断学电子杂志,2020,8(2):121-125.

[10] 刘凤芝,钟华,麦富巨.αβ 复合型地中海贫血患者的血液学与基因型研究[J]. 临床血液学杂志(输血与检验),2019,32(2):290-293.

(收稿日期:2020-07-07 修回日期:2021-01-29)

卵胞浆内单精子注射子代出生缺陷及围生期情况研究分析\*

刘 蕾<sup>1</sup>,倪俊学<sup>2△</sup>

1.昆明医科大学临床医学院儿科,云南昆明 650500;2.云南省第一人民医院儿科,云南昆明 650000

摘要:目的 了解卵胞浆内单精子注射(ICSI)出生子代出生缺陷及围生期情况。方法 选取 2018 年 7 月至 2019 年 9 月在云南省第一人民医院接受 ICSI 技术所生足月活产新生儿 102 例作为 ICSI 组。另随机抽取同期自然妊娠足月活产新生儿 126 例作为对照组。比较两组分娩方式、围生期并发症、妊娠期疾病、出生体质量、出生缺陷、生后并发症情况。结果 ICSI 组的剖宫产率、低出生体质量发生率、出生后合并贫血发生率及妊娠期甲状腺功能减低发生率明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);两组子代出生心脏畸形发生率、围生期并发症发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。结论 ICSI 子代出生缺陷及生后并发症高于自然妊娠,ICSI 子代安全性仍需持续关注。

关键词:卵胞浆内单精子注射; 出生缺陷; 围生期

中图法分类号:R714

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)07-0966-03

辅助生殖技术(ART)包括体外受精-胚胎移植(IVF)和卵胞浆内单精子注射(ICSI)技术,已经在全

世界范围内广泛使用,且已成为治疗不孕不育的有效方法。其中,ICSI 于 1992 年投入使用,由于单精子显

\* 基金项目:昆明医科大学应用基础研究联合专项(201601UH00556)。

△ 通信作者,E-mail:njxnsx@163.com。

本文引用格式:刘蕾,倪俊学.卵胞浆内单精子注射子代出生缺陷及围生期情况研究分析[J]. 检验医学与临床,2021,18(7):966-968.

微注射受孕的绝大多数精子的质量和数量低下,而且相比 IVF 有更多的侵入性操作<sup>[1]</sup>,使得人们对它的安全性产生了疑问。本研究选取在云南省第一人民医院接受 ICSI 技术所生足月活产新生儿及同期自然妊娠足月活产新生儿进行分析,了解 ICSI 子代出生缺陷及围生期情况。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2018 年 7 月至 2019 年 9 月在云南省第一人民医院接受 ICSI 技术所生足月活产新生儿 102 例作为 ICSI 组,并随机抽取同期自然妊娠足月活产新生儿 126 例作为对照组。

**1.2 方法** 两组新生儿均由儿科医师进行体格检查并填写信息收集卡,记录两组性别、孕周、胎次、分娩方式、围生期并发症、妊娠期疾病、出生体质量、出生缺陷、产后并发症情况。出生缺陷不能靠体检发现的,由儿科医师开具彩超检查进一步确定。鉴于早产增加出生缺陷、低出生体质量的风险<sup>[2-3]</sup>,因此本研究中 ICSI 组和对照组均为足月活产新生儿,且对照组排除辅助生殖技术妊娠。两组新生儿的胎次、性别比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 两组围生期情况比较** ICSI 组的剖宫产率高于对照组,而对照组的自然分娩率高于 ICSI 组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组围生期并发症,如胎膜早破、胎儿宫内窘迫、胎盘异常等发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组围生期情况比较[n(%)]

分类	对照组(n=126)	ICSI 组(n=102)	$\chi^2$	P
性别			0.370	0.543
男性	65(51.6)	48(47.1)		
女性	61(48.4)	54(52.9)		
胎次				
1 胎	59(46.8)	46(45.1)	0.155	0.694
2 胎	42(33.3)	37(36.3)	0.003	0.958
3 胎	18(14.3)	10(9.8)	0.997	0.318
≥4 胎	7(5.6)	9(8.8)	0.963	0.326
围生期并发症				
胎膜早破	11(8.7)	9(8.8)	0.001	0.98
先兆临产	5(4.0)	0(0.0)	2.495	0.114
羊水过少	1(0.8)	2(2.0)	0.034	0.854
羊水过多	7(5.6)	1(1.0)	2.265	0.132
胎儿宫内窘迫	5(4.0)	4(3.9)	<0.001	1.000
脐绕颈	9(7.1)	7(6.9)	0.007	0.934
胎盘异常	3(2.4)	4(3.9)	0.081	0.776
出生方式				
自然分娩	70(55.6)	27(26.5)	19.032	<0.001
剖宫产	49(38.9)	70(68.6)	20.797	<0.001
产钳助产	7(5.6)	5(4.9)	0.041	0.840

注:胎盘异常包括前置胎盘、胎盘粘连、低置胎盘。

### 2.2 两组母亲妊娠期疾病发生情况比较 ICSI 组母

亲妊娠期甲状腺功能减低、甲状腺功能亢进比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );ICSI 组妊娠高血压综合征(妊高征)发生率高于对照组,妊娠期糖尿病发生率低于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组母亲妊娠期疾病发生情况统计表[n(%)]

分类	对照组(n=126)	ICSI 组(n=102)	$\chi^2$	P
妊娠期糖尿病	17(13.5)	13(12.7)	0.028	0.868
妊高征	8(6.3)	11(10.8)	1.451	0.228
甲状腺功能减低	4(3.2)	17(16.7)	12.271	<0.001
甲状腺功能亢进	0(0.0)	4(3.9)	5.029	0.039
血小板减少	1(0.8)	3(2.9)	1.508	0.327

注:妊高征包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫期。

**2.3 两组子代出生缺陷比较** ICSI 组子代出生心脏畸形发生率高于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组子代出生缺陷情况比较[n(%)]

分类	对照组(n=126)	ICSI 组(n=102)	$\chi^2$	P
先天性心脏病				
房间隔缺损	0(0.0)	3(2.9)	1.832	0.176
动脉导管未闭	6(4.8)	10(9.8)	2.196	0.138
法洛四联征	0(0.0)	1(1.0)	0.011	0.916
骨骼畸形	0(0.0)	2(2.0)	2.492	0.199
泌尿系统畸形	0(0.0)	1(1.0)	1.241	0.447
头部器官畸形	1(0.8)	1(1.0)	0.023	1.000
消化系统畸形	1(0.8)	0(0.0)	0.813	1.000

注:骨骼畸形包括足变形,多指(趾)畸形;泌尿系统畸形包括重复肾、肾囊肿;头部器官畸形包括小耳畸形,耳前窦道;消化系统畸形包括胆道闭锁。

**2.4 两组子代生后并发症发生情况比较** ICSI 组贫血、低出生体质量发生率明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),对照组 ABO 血型不合性黄疸、感染性疾病发生率均高于 ICSI 组,前者差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组肺炎、血糖异常、电解质紊乱等疾病因病例数较少,未显示出统计学意义。见表 4。

表 4 两组子代生后并发症发生情况比较[n(%)]

分类	对照组(n=126)	ICSI 组(n=102)	$\chi^2$	P
ABO 血型不合性黄疸	29(23.0)	13(12.7)	3.957	0.047
感染性疾病	42(33.3)	30(29.4)	0.401	0.526
窒息	5(4.0)	5(4.9)	0.117	0.756
胎粪吸入综合征	4(3.2)	0(0.0)	3.296	0.130
肺炎	6(4.8)	9(8.8)	1.513	0.219
低血糖及高血糖	2(1.6)	4(3.9)	1.199	0.412
贫血	2(1.6)	14(13.7)	12.728	<0.001
电解质紊乱	3(2.4)	4(3.9)	0.450	0.703
低出生体质量(<2 500 g)	1(0.8)	27(26.5)	34.499	<0.001

注:电解质紊乱包括低钠、低镁、低钾、低钙血症。

### 3 讨 论

新生儿胎龄越小, 出生体质量越低, 各器官发育越不成熟, 伴随的并发症就越多, 且有研究指出早产与剖宫产率、低出生体质量发生率有关<sup>[2-3]</sup>。本研究结果显示, ICSI 组的剖宫产率、低出生体质量发生率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 与文献<sup>[4-6]</sup>的研究结果一致。

有研究显示, 与自然妊娠相比, 通过 ICSI 技术受孕的子代出生缺陷的风险显著增加, 泌尿系统畸形和循环系统畸形患病率较高<sup>[7-8]</sup>。有研究发现, 与自然妊娠相比, 接受 ICSI 组子代发生先天性心脏间隔缺陷的风险显著增加, 而 ICSI 有创的受精方式和配子较高的低质量率所带来的胚胎染色体及基因异常率增加, 可能与 ICSI 组子代较高的冠心病发生率有关<sup>[9-11]</sup>。本研究确实发现, ICSI 组心脏畸形发生率高于对照组, 但由于病例数较少, 差异未显示出统计学意义。

一项回顾性分析显示, 接受 ICSI 技术的孕妇发生不良妊娠结局, 如妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、胎盘早剥、产后出血、羊水过多、早产和低出生体质量的发生率较高<sup>[12]</sup>。本文研究中, ICSI 组低出生体质量发生率高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但其余不良妊娠结局未显示出明显差异, 考虑与病例数偏少有关, 需进一步累积病例进行研究。另外, 本研究发现, 与对照组相比, ICSI 组孕产妇甲状腺功能减低发生率较高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。而 SAFARIAN 等<sup>[13]</sup>研究表明, 在患有甲状腺自身免疫性疾病的女性中, 不孕症的患病率高达 47%。目前研究普遍认为, 在自然妊娠和使用辅助生殖技术实现的妊娠中, 亚临床甲状腺功能减退症和(或)甲状腺自身免疫与不良妊娠结局之间存在关联<sup>[14]</sup>。

综上所述, ICSI 子代在剖宫产率、低出生体质量发生率方面高于自然妊娠, 由于完整的统计需要大样本、随访、数据收集等过程, 大多数研究属于回顾性队列研究, 样本量少, 随访时间短, 且每个国家的诊断方法和筛查方式不同, 导致本研究与其他国家研究结果有一定差异<sup>[15]</sup>。随着接受 ICSI 的人数逐年增加, ICSI 子代安全性仍需要持续关注, 特别在出生缺陷方面, 需要大样本、多中心的临床研究, 以促进 ICSI 技术的改进和完善, 提高其应用安全性。

### 参考文献

[1] LACAMARA C, ORTEGA C, VILLA S, et al. Are children born from singleton pregnancies conceived by ICSI at increased risk for congenital malformations when compared to children conceived naturally: a systematic review and meta-analysis[J]. JBRA Assist Reprod, 2017, 21(3): 251-259.

[2] 柏如海, 章琦, 王玲玲, 等. 2010—2013 年西安市新生儿出

生缺陷发生状况及其影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(26): 3149-3152.

- [3] 李巧玲, 王书光, 李书芳, 等. 625 例早产与低出生体重儿的影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(3): 520-523.
- [4] BANG J K, LYU S W, CHOI J, et al. Does infertility treatment increase male reproductive tract disorder[J]. Urology, 2013, 81(3): 644-648.
- [5] YU H T, YANG Q, SUN X X, et al. Association of birth defects with the mode of assisted reproductive technology in a Chinese data-linkage cohort[J]. Fertil Steril, 2018, 109(5): 849-856.
- [6] LEI L L, LAN Y L, WANG S Y, et al. Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology a retrospective cohort study[J]. Chin Med J, 2019, 132(20): 2408-2416.
- [7] LIE R T, LYGSTADAAS A, ØRSTAVIK K H, et al. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF methods: a meta-analysis [J]. Int J Epidemiol 2005, 34(3): 696-701.
- [8] BANKER M, ARORA P, BANKER J, et al. Prevalence of structural birth defects in IVF-ICSI pregnancies resulting from autologous and donor oocytes in Indian subcontinent: results from 2444 births[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2019, 98(6): 715-721.
- [9] GIORGIONE V, PARAZZINI F, FESSLOVA V, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018, 51(1): 33-42.
- [10] WEN J, JIANG J, DING C, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta analysis[J]. Fertil Steril, 2012, 97(6): 1331-1337.
- [11] 欧莹, 华芮, 林妙玲, 等. 辅助生殖技术和子代先天性心脏缺陷率相关性队列研究的 Meta 分析[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(12): 1175-1183.
- [12] 王丽雅, 钱叶青, 金帆. 借助辅助生殖技术出生子代的安全性研究进展[J]. 浙江大学学报, 2017, 46(3): 279-284.
- [13] SAFARIAN G K, GZGZYAN A M, DZHEMLIKHANOVA L K, et al. Does subclinical hypothyroidism and/or thyroid autoimmunity influence the IVF/ICSI outcome: review of the literature[J]. Gynecol Endocrinol, 2019, 35(Suppl 1): S56-S59.
- [14] BUSNELLI A, PAFFONI A, FEDELE L, et al. The impact of thyroid auto-immunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2016, 22(6): 775-790.
- [15] CHEN L, YANG T, ZHENG Z, et al. Birth prevalence of congenital malformations in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection worldwide: a systematic review and meta-analysis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(5): 1115-1130.