

# 选择性减胎术新进展

Mark I Evans<sup>1,2</sup>, Doina Ciorica<sup>2</sup>, David W. Britt<sup>2</sup>, John C. Fleter<sup>3</sup>

(1. 美国纽约西奈山医学院妇产科学教授,综合遗传系主任; 2. 美国胎儿医学基金会;  
3. 美国夏洛茨维尔弗吉尼亚大学生物伦理中心)

**【摘要】** 在过去的 25 年用减胎术来降低过度应用不孕症治疗技术所致的高数量的多胎妊娠的风险。近几十年多胎妊娠的人口统计学数据已经发生了如下变化:由于反对诱导排卵,导致 IVF 的比例增加;患者年龄偏大;使用捐赠卵子的比例增加。在行减胎术之前进行基因诊断越来越普遍,由有经验的医师来做又非常安全。对包括双胎妊娠在内的所有多胎妊娠的患者来说,减少胎儿数可以降低流产率、早产率、及胎儿死亡率和发病率。

**【关键词】** 多胎妊娠; 双胎; 减胎术; 伦理问题

## 1 引言

过去 25 年有超过 100 万的试管婴儿出生。非侵入性受孕疗法造就了几百万新生儿。这对家庭来说虽是好事,但却有着负面影响。几十年来双胎妊娠率一直维持在 1/90,现在却超过了 1/45。所有类型的多胎妊娠率都在持续增加(见表 1)。70% 以上的双胎及 99% 的高数量的多胎妊娠均源于不孕症疗法(见表 2)。尽管一些研究表明 3 胎和其他多胎妊娠的发生率在减少,但目前发生率依然很高。

表 1 美国多胞胎出生情况

年份	双胞胎	3 胞胎	4 胞胎	5 胞胎或更多
2002	125 134	6 898	434	69
2001	121 246	6 885	501	85
2000	118 916	6 742	506	77
1999	114 307	6 742	512	67
1998	110 670	6 919	627	79
1997	104 137	6 148	510	79
1996	100 750	5 298	560	81
1995	96 736	4 551	365	57
1994	97 064	4 233	315	46
1993	96 445	3 834	277	57
1992	95 372	3 547	310	26
1991	94 779	3 121	203	22
1990	93 865	2 830	185	13
1989	90 118	2 529	229	40
百分比变化	34.5%	172.2%	118.8%	212.5%
1989~2002	38.9%	172.8%	89.6%	72.5%

注:数据来源于 2003 年美国重要统计报告,第 52 卷,第 10 期,第 22 页

经主要作者同意摘译,原文发表于 Prenat Diagn, 2005; 807-813

表 2 多胞胎观察值与期望值比率

出生人数	观察值	期望值	比值
双胞胎	125 134	44 686	2.80:1
3 胞胎	6 898	496	13.9:1
4 胞胎	434	6	72.3:1
5 胞胎或更多	69	0.07	985.7:1

注:2002 年美国总出生人数为 4 021 726 人

现在认识到的多胎妊娠流产率主要与孕龄密切相关<sup>[15,16]</sup>。一些围产学家关于流产率过分乐观的报道是因为他们在孕龄约 20 周时才开始计算流产率,而此前许多病例已经流产了<sup>[16,29]</sup>。其他涉及这些问题的文章这里不再重复<sup>[3,29,32]</sup>。

早在 20 世纪 80 年代,约 75% 的多胎妊娠要求减胎的患者是由于用了诸如普格纳这样的促排卵药<sup>[20]</sup>。尽管第 1 个月用最小剂量的氯米芬可是还是可能怀 5 胞胎。这些年诸如体外受精(IVF)等辅助生殖技术(ART)应用所致的病例非常常见,约有 70% 的多胎妊娠病例应用了 ART(见表 3)。

表 3 多胎妊娠的病因变化

	诱导排卵(%)	辅助生殖技术(%)
1980s	75	25
1990s	50	50
2000s	70	30

尽管 ART 的应用日益增多<sup>[14]</sup>,5 胞胎或更多的多胎妊娠比例却大幅下降,甚至不到多胎妊娠病

例总数的10%。即便如此,ART协会(SART)的2000年度报告表明,美国所有应用ART怀孕的病例中58.5%是单胎、28%为双胎、7.5%是3胎或更多,5.9%未知<sup>[46]</sup>。在从应用促排卵药尤其是FSH类似物的患者的研究中发现,怀5胞胎或更多的比例已经有所下降,但并不显著<sup>[23]</sup>。

以上数据提示,应控制应用不孕症治疗技术。对绝大多数多胎妊娠病例而言,医生虽然拥有良好的设备和期望,却造成了不幸的、无法预测或无法避免的不良后果。如果能对不孕症治疗技术的应用更加谨慎,可以避免不良后果的发生<sup>[1,12,23]</sup>。

## 2 患者方面的问题

过去的几十年间,多胎妊娠减胎术(MFPR)患者在人口统计学方面已经发生了变化<sup>[1,23]</sup>。随着捐献卵子更易获得,要求MFPR的高龄女性比例大幅增加。在一些研究项目中,10%以上的寻求MFPR的女性年龄超过40岁,并且她们中大多数使用捐献卵子。患者年龄结构的转变,让许多先前怀孕过有孩子的人想再要1个孩子。目前,仅少量有经验的医疗中心愿意做2胎至1胎的减胎术,但我们认为这种情况在当下可能是合理的<sup>[1,12,23]</sup>。

对那些年龄较大,尤其是用自身卵子的患者来说,已开始考虑使用遗传诊断。截止2001年,美国50%以上应用ART的患者年龄大于35岁(表4)<sup>[21,33,46,50]</sup>。20世纪80年代及90年代早期,最常用的方法是在16~17周时对仍为双胎的孕妇行羊膜腔穿刺术。1篇1995年的文章报道行羊膜腔穿刺术的这些病例有11%的流产率,这引起了相当的关注<sup>[42]</sup>。不过,1项更大的协作性研究解决了这一问题,它的数据显示,这些患者的流产率并不比进行了MFPR而未行羊膜腔穿刺术的患者高<sup>[34]</sup>。该协作性报道的流产率是5%,这自然不比行MFPR后未进行遗传诊断人群的流产率高。

由于那些有丰富MFPR经验的医疗中心在绒毛膜取样术(CVS)方面也很有经验,联合应用2种技术也是符合逻辑的。关于在怀孕前3个月进行遗传诊断的最好方法,主要有2派观点,即:是在进行MFPR之前还是之后进行?19世纪早期报道的数

据显示在减胎术前行CVS,尤其是在减胎前获得完整的染色体组型,仅存在1%~2%的检测错误率<sup>[5]</sup>。因此,在最初的10~15年里通常应用的方法是:在大约10.5周孕龄时首先减胎,减至双胎或3胎,然后1周后行CVS<sup>[21,23]</sup>。不过对于减为单胎的患者,实质上是“把所有的鸡蛋放在1个篮子里”孤注一掷,笔者认为最好在减胎前了解所有胚胎的情况<sup>[1,23]</sup>。对这些病例通常给每个胎儿都做CVS,或者比要保留的胎儿数多做1个,并用探针针对13,18,21,X,Y染色体进行荧光原位杂交(FISH),但约30%的染色体组型分析异常用探针进行FISH不能检测<sup>[20]</sup>,常常会有残留风险<sup>[27]</sup>。若FISH和超声检查结果正常(包括探测颈项透明层宽度)<sup>[26]</sup>,其绝对风险仅为1/400,低于等待1~2周后做全染色体组型分析的绝对风险。无论胎儿数目多少,这种方法已经广泛应用于所有适合做产前诊断的患者。过去几年里,超过半数的患者联合应用了CVS和MFPR。到目前为止,数据显示应用IVF,尤其胞浆内精子注射技术的患者,胎儿染色体变异及其他变异的风险增加。因此,产前诊断的应用可能会更加广泛<sup>[6,7,24,37,38,48]</sup>。

表4 母亲年龄与应用辅助生殖技术情况<sup>[49]</sup>

所有病例	81 915
非捐献卵子	60 780
35岁以下	28 778
35~37岁	14 416
38~40岁	11 301
41~42岁	4 365
42岁以上	2 190

另一研究采用首先做CVS和完全染色体组型,然后行减胎术。虽然该技术在10年前发生“错误”很常见,但是未检出的概率却大大下降,并且那些支持完全染色体组型分析的人也证明了等待的做法是正确的。2种方法哪个更好至今尚无定论。

## 3 过程

MFPR的临床应用始于20世纪80年代,那时美国和欧洲的少数中心尝试通过选择性终止或把胎

儿减少到1个易于处理的数目来改善多胎妊娠的不良结局。1986年Dumez和Oury<sup>[12]</sup>报道了欧洲第1例,1988年Evans等<sup>[17]</sup>报道了美国第1例,而后1988年,Berkowitz等<sup>[4]</sup>又有更深入的报道,之后Wapner等<sup>[49]</sup>于1990年又提出通过外科手术来提高疗效。

即便是在这些早期的报道中,患者和医生也已经意识到所面临的伦理难题<sup>[13]</sup>。20世纪80年代中

期,可视超声相对普及,可以经腹穿刺并进入胎儿胸腔注射氯化钾或者通过机械破坏胎儿,空气栓塞等方法终止妊娠。也有人尝试了经宫颈吸出胚胎,但是没取得太大成功。一些中心应用经阴道机械性破坏的方法,但数据证明这个方法比经腹的常规方法流产率高<sup>[44]</sup>。现在主要由有经验的术者在超声引导下经腹穿刺。

表5 多胎妊娠减胎术-每年流产率<sup>[23]</sup>

总数	流产率(周)		出生率(周)				
	%(<24)	%(>24)	%(25-28)	%(29-32)	%(33-36)	%(37+)	
1986~1990	508	13.2	4.5	10.0	21.1	15.7	35.4
1991~1994	724	9.4	0.3	2.8	5.4	21.1	61.0
1995~1998	1356	6.4	0.2	4.3	10.2	31.5	47.4

#### 4 结局

一些有经验的中心通过合作研究来增加它们数据的影响力。1993年,第1篇合作研究的报道显示满24孕周病例有16%的流产率<sup>[19]</sup>,这对减胎术来说是个巨大进步。进一步的合作研究证实了该技术对改善妊娠结局的持续重大作用(表5)。2001年的数据显示3胎减至双胎与4胎减至双胎的结局基本上和一开始就是双胎的结局一样<sup>[11]</sup>。在早产新生儿的护理方面也有惊人的进步:3胎存活率95%,4胎存活率92%,统计数据显示了早产儿护理技术的巨大进步。通过减胎术干预后,不仅流产率大幅降低,极危险的早期早产率也大幅降低,这些都与初始怀孕数目密切相关。不出意料的是,过去几年的数据显示,初始怀孕数目较多的人群预后改善较明显(图1)。

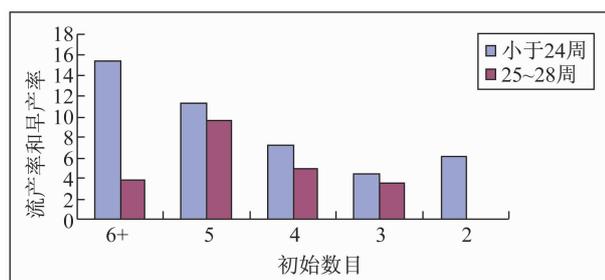


图1 妊娠初始数目与流产率及极早期早产率关系

减至双胎的流产率是最低的,单胎流产率次之,紧接着是3胎。意料之中的是,3胞胎早期早产率最高,其次是双胎,单胎最低。高数量多胎妊娠分娩时平均孕周较低。随着初始和终止时胎儿数目增加,由于早产率的增加,做MFPR后的新生儿出生体重减低<sup>[47]</sup>。

尽管文献报道不一致,而研究经验表明3胎减至双胎的结局在流产率和早产率方面都比不减胎的3胞胎要好。所以,如果患者的首要目的是生出健康的孩子,那么把3胎减至双胎是最好的结局。

先前的一些文章已经讨论了3胞胎是否要减胎以改善预后问题。Yaron等人<sup>[52]</sup>在1999年比较了3胞胎减至双胎的数据与未减胎的3胞胎的数据,结果表明减过胎的双胎比3胎结局有相当大的改善。最近合作研究的数据显示初始是3胞胎或4胞胎减至双胎的妊娠结局与原本就是双胞胎的妊娠结局基本上没什么差别。对应用不孕症疗法受孕的孕妇可采用谨慎的侵入性疗法以改善复杂的临床情况。不过胎儿数目越多,获得良好结局的几率就越小。1999年的1篇文章认为减胎的3胞胎妊娠结局比不减胎要糟糕<sup>[30]</sup>。该研究的数据显示,行MFPR后的流产率是在合作研究中报道的2倍<sup>[11]</sup>,其他指标也比报道的不减胎的3胞胎结局更差。最近

其他的文献同样表明不减胎的3胞胎比减胎病例有更高的风险<sup>[2,25,31,40]</sup>。很明显在选择对比的群组时我们要格外谨慎(表6)。把单卵(MZ)双胞胎包含在高数量多胎妊娠中的情况越来越多<sup>[51]</sup>。研究经验证实:倘若单胎看起来是正常的,可以通过对MZ双胞胎行减胎术获得最好的结果。很明显,如果单胎不是健康的,那惟一选择是保留双胎。

多胎妊娠中,流产并不是惟一的坏结果。极早期早产也与胎儿初始数目有关。人们并没有充分地认识到大约20%出生体重小于750g的婴儿发展为脑瘫的事实<sup>[43]</sup>。在澳大利亚西部,Petterson等人<sup>[35]</sup>发现出生时双胎的脑瘫发生率比单胎高4.6倍,若按每次妊娠的脑瘫发生率估算的话,则高出8.3倍。1996年,Pharoah和Cooke<sup>[36]</sup>的统计数据显示,每1000例存活1年的婴儿,脑瘫发生率在单胎为2.3%、双胎为12.6%、3胎为44.8%。

2001年Evans等人<sup>[23]</sup>报道了154例行2至1减胎术的患者(非胎儿异常减胎)。这些数据显示了与3至2减胎术相似的流产率,但是约1/3行3至2减胎术的患者有减胎的医学指征,例如:母亲有心脏疾病、有危险的双胎早产史或子宫畸形。近几年人口统计数据发生了变化,这些病例大多数年龄在40多岁,甚至50多岁。由于她们中一些人是用捐献卵子的,有比医疗因素更多的社会因素驱使她们希望自己只是单胎妊娠<sup>[36,44]</sup>。新的数据显示双胎减至1胎比保留双胎要好<sup>[13]</sup>。与此一致的是,很多女性主观地希望减至单胎。回顾多例3胞胎的病例发现,要求减至双胎的门诊患者平均年龄是

37岁,要求减至单胎的平均年龄为41岁<sup>[18]</sup>。而3至1减胎术的流产风险下降幅度并非比3至2减胎术大,分别为15%~7%和15%~5%,但减至单胎的病例分娩时孕周较大,且双胎出生体重小于1500g的发生率比单胎高10%<sup>[33]</sup>。这些数据使得为患者进行咨询比先前更加复杂(图2和3)。很显然,那些想要双胞胎或单胎的夫妇之间存在差异<sup>[28]</sup>。他们的决定还有公共卫生保健因素在里面,因为最近的数据显示,美国每年有102亿美元用于新生儿护理,其中57%分配给了占总数9%的孕周不足37周出生的婴儿<sup>[41]</sup>。

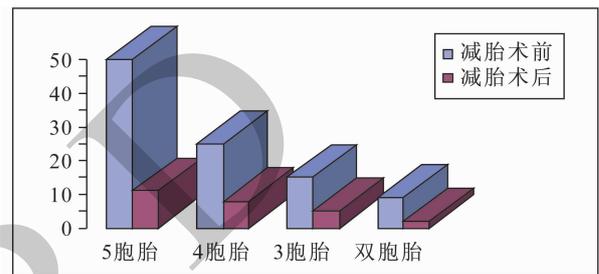


图2 风险降低值与妊娠初始数目关系

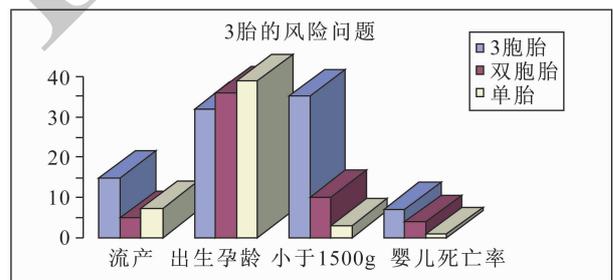


图3 3胎减至双胎与减至单胎相比,流产率较低,而早产、低出生体重、婴儿死亡率较高

表6 3胞胎减胎与不减胎比较<sup>[22]</sup>

年份	MFPR 病例				
	流产率(周)		出生率(周)		
	<24(%)	4~28(%)	29~32(%)	3~36(%)	37+(%)
1998s	6.7	6.1	9.1	36.9	47.9
1990~1994	5.7	5.2	9.9	39.2	45.2
1995~1998	4.5	3.2	6.9	28.3	55.1
1998~2002	5.1	4.6	10.8	41.8	37.6
1998~2002(3->1)	8.0	4.0	12.0	4.0	72.0
		平均孕龄 35.5 周		PMR10.0/1000	
		平均孕龄 39.5 周		PMR 0/1000	
		不减胎的3胞胎病例			
1998(Leondires)	9.9	平均孕龄 33.3 周		PMR55/1000	
1999(Angel)	8.0	平均孕龄 32.3 周		PMR29/1000	
1999(Lipitz)	25.0	平均孕龄 33.5 周		PMR109/1000	
2002(Francois)	8.3	平均孕龄 31.0 周		PMR57.6/1000	

## 5 社会问题

MFPR 一直以来颇受争议。关于 MFPR 笔者的主张也不是来自经典的“支持堕胎和反对堕胎”2种方法<sup>[15,19,21,23]</sup>。笔者认为在今后的5~10年里真正的争论焦点不是是否对3胞胎或多胎妊娠行MFPR,而是是否常规为双胎实行MFPR,即使通常认为它们的结局足够好<sup>[18]</sup>。笔者的数据表明2至1减胎术事实上改善了所保留的胎儿的预后<sup>[18]</sup>。对常规行2至1减胎术的合适性目前还无一致意见,不过很可能会达成共识。笔者确实很希望看到在接下来的几年中,减至单胎的患者比例稳步上升。

关于 MFPR 的伦理问题也一直存在争议。在过去几年中,已有很多文章围绕这个问题展开了讨论,意见从愤怒谴责到完全接受各不相同。除了说服大多数支持者都相信这不是轻率的决定以外,没有比本文更加简明的讨论可以合理解决这个问题。若用均衡性原理来看待它,治疗的目的是以最小的伤害获得最大的收益<sup>[8-10]</sup>。

这些年来,患者是如何“听”和理解这些数据很吸引我们。我们已经形成了“勾勒”的概念,就是让患者可以直接去观察这些数据<sup>[8-10]</sup>。根据笔者的研究经验,患者的背景和教育程度是很重要的。具有科学或医疗背景的患者需要看到数字和对数据的确凿分析。那些具有虔诚的宗教背景的患者会把对信条的违背降到最小,她们通过这样的方式看待这些数据,不惜一切代价避免终止妊娠。很多患者发现解决多胎问题时,尤其对需要作出妥协的一方而言,常常是非常令人困扰的。有时,夫妻之间也会有冲突<sup>[8]</sup>,很显然,不同的夫妻对胎儿异常诊断结果的反应也不同。对于大多数期望单胎妊娠的患者来说,这个诊断是毁灭性的,而对于那些多胎妊娠患者需考虑选择性减胎的患者来讲,其中1个胎儿异常的这个诊断事实上给他们带来了解脱——做减胎术这个决定对他们来说变得很容易。

## 6 小结

过去15年里,MFPR作为侵入性治疗手段用于治疗不孕症后遗症的一种方法,已经成为不孕症

治疗的一部分。20世纪80年代中期,这种方法所带来的风险和收益只能靠凭空猜测<sup>[29]</sup>。现在有了关于风险和收益的精确数据,并且认识到多胎妊娠患者的风险随着初始和终止时胎儿数目增加而增加。合作研究的结果表明多胎妊娠的流产率分别为:3胞胎4.5%、4胞胎8%、5胞胎11%、6胞胎或更多15%,目前看来由有经验的术者来行减胎术是合理的选择。笔者的经验及其他研究组的报告都证实,由缺乏经验的术者来做会带来很糟糕的结果。

流产不是惟一的坏结果。另外1个需要关注的问题是早产儿的远期结局。这里再次提出,不良后果的发生率随初始胎儿数目增加而增加。最终分娩的胎儿数目也至关重要,初始时3胞胎或更多胎且减至双胎的病例可以获得最好的妊娠结局。然而,3至1减胎术的流产风险下降幅度并非比3至2减胎术大。然而笔者已经认识到:单胎早产率比双胎低,这使得咨询与决策变得更为复杂。无论如何,笔者仍然希望随着促排卵药物能更好的控制排卵,MFPR会过时,进而废弃;同时也希望ART导致的多胎妊娠越来越少。

## 参考文献

- [1] Adashi EY, Barri PN, Berkowitz R, et al. Infertility therapy-assisted multiple pregnancies (births): an on-going epidemic [J]. *Reprod Biomed Online*, 2003, 7: 515-542.
- [2] Angel JL, Kalter CS, Morales WJ, et al. Aggressive perinatal care for high-order multiple gestations: does good perinatal outcome justify aggressive assisted reproductive techniques [J]? *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 181: 253-259.
- [3] Anwar HN, Ihab MU, Johnny BR, et al. Pregnancy outcomes in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 189: 513-518.
- [4] Berkowitz RL, Lynch L, Chitkara U, et al. Selective reduction of multiple pregnancies in the first trimester [J]. *N Engl J Med*, 1988, 318: 1043.
- [5] Brambati B, Tului L, Baldi M, et al. Genetic analysis prior to selective termination in multiple pregnancy: technical aspects and clinical outcome [J]. *Hum Reprod*, 1995, 10: 818-825.
- [6] Brambati B, Tului L, Guercilena S, et al. Outcome of first trimester chorionic villus sampling for genetic investigation

- in multiple pregnancy[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001, 17: 209-216.
- [7] Brambati B, Tului L, Camurri L, et al. First trimester fetal reduction to a singleton infant or twins; outcome in relation to the final number and karyotype before reduction by transabdominal chorionic villus sampling[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191: 2035-2040.
- [8] Britt DW, Risinger ST, Mans M, et al. Devastation and relief: conflicting meanings in discovering fetal anomalies[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002, 20: 1-5.
- [9] Britt DW, Evans WJ, Mehta SS, et al. Framing the decision: determinants of how women considering MFPR as a pregnancy-management strategy frame their moral dilemma[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2004, 19: 232-240.
- [10] Britt DW, Risinger ST, Mans M, et al. Anxiety among women who have undergone fertility therapy and who are considering MFPR: trends and scenarios[J]. *J Mater Fetal Neonatal Med (in press)*.
- [11] De Catte L, Foulon W. Obstetric outcome after fetal reduction to singleton pregnancies[J]. *Prenat Diagn*, 2002, 22: 206-210.
- [12] Dumez Y, Oury JF. Method for first trimester selective abortion in multiple pregnancy[J]. *Contrib Gynecol Obstet*, 1986, 15: 50-53.
- [13] Evans MI, Fletcher JC. *Medicine of the Fetus and its Mother* [M]. Philadelphia: Lippincott Harper Publishing, 1992: 1345-1362.
- [14] Evans MI, Ciorica D, Britt DW, et al. *Multiple Pregnancy* [M]. Parthenon Publishers: London (in press).
- [15] Evans MI, Rodeck CH, Stewart KS, et al. *Principles and Practices of Medical Therapy in Pregnancy* [M]. 3rd ed. Norwalk, CT: Appleton and Lange Publishing, 235-242.
- [16] Evans MI, Ayoub MA, Shalhoub AG, et al. Spontaneous abortions in couples declining multifetal pregnancy reduction[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2002, 17: 343-346.
- [17] Evans MI, Fletcher JC, Zador IE, et al. Selective first trimester termination in octuplet and quadruplet pregnancies: clinical and ethical issues[J]. *Obstet Gynecol*, 1988, 71: 289-296.
- [18] Evans MI, Kaufman MI, Urban AJ, et al. Fetal reduction from twins to a singleton: a reasonable consideration[J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 104: 102-109.
- [19] Evans MI, Dommergues M, Wapner RJ, et al. Efficacy of transabdominal multifetal pregnancy reduction: collaborative experience among the world's largest centers[J]. *Obstet Gynecol*, 1993, 82: 61-67.
- [20] Evans MI, Henry GP, Miller WA, et al. International, collaborative assessment of 146,000 prenatal karyotypes: expected limitations if only chromosome-specific probes and fluorescent in situ hybridization were used[J]. *Hum Reprod*, 1999, 14: 1213-1216.
- [21] Evans MI, Littman L, St Louis L, et al. Evolving patterns of iatrogenic multifetal pregnancy generation: implications for aggressiveness of infertility treatments[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172: 1750-1753.
- [22] Evans MI, Krivchenia EL, Kaufman, et al. The optimal management of first-trimester triplets; reduce[R]. The Central Association of Obstetricians and Gynecologists Annual Meeting, Las Vegas, NV, 2002, October, 27-30.
- [23] Evans MI, Berkowitz R, Wapner R, et al. Multifetal pregnancy reduction (MFPR): improved outcomes with increased experience[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 184: 97-103.
- [24] Fiddler M, Fredrickson MC, Chen PX, et al. Assessment of fetal status in multiple gestation pregnancies using interphase FISH[J]. *Prenatal Diagn*, 2001, 21: 196-199.
- [25] Francois K, Sears C, Wilson R, et al. Twelve year experience of triplet pregnancies at a single institution[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185: 112.
- [26] Greene RA, Wapner J, Evans MI. *Triplet Pregnancy* [M]. London, New York: Parthenon Publishing Group, 2004: 73-84.
- [27] Homer J, Bhatt S, Huang B, et al. Residual risk for cytogenetic abnormalities after prenatal diagnosis by interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) [J]. *Prenat Diagn*, 2003, 23: 556-571.
- [28] Kalra SK, Milad MP, Klock SC, et al. Infertility patients and their partners: differences in the desire for twin gestations[J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 102: 152-155.
- [29] Keith LG, Blickstein I. *Triplet Pregnancies* [M]. London: Parthenon Press, 2002.
- [30] Leondires MP, Ernst SD, Miller BT, et al. Triplets: outcomes of expectant management versus multifetal reduction for 127 pregnancies[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 72: 257-260.
- [31] Lipitz S, Shulman A, Achiron R, et al. A comparative study of multifetal pregnancy reduction from triplets to twins in the first versus early second trimesters after detailed fetal screening[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001, 18: 35-85.
- [32] Luke B, Brown MB, Nugent C, et al. Risk factors for adverse outcomes in spontaneous versus assisted conception

- twin pregnancies[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81: 315-319.
- [33] Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al. Births: Final Data for 2001, National Vital Statistics Reports[R]. National Center for Health Statistics, Hyattville, MD, 2002.
- [34] McLean LK, Evans MI, Carpenter RJ, et al. Genetic amniocentesis (AMN) following multifetal pregnancy reduction (MFPR) does not increase the risk of pregnancy loss[J]. *Prenat Diagn*, 1998, 18: 186-188.
- [35] Petterson B, Nelson K, Watson L, et al. Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s [J]. *Br Med J*, 1993, 307: 1239-1243.
- [36] Pharoah PO, Cooke T. Cerebral palsy and multiple births [J]. *Archives Dis Child Fetal Neonatal*, 1996, 75: 1774-1779.
- [37] Pinborg A, Loft A, Schmidt L, et al. Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons; health-related and social implications for the children and their families[J]. *Hum Reprod*, 2003, 18: 1234-1243.
- [38] Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization[J]. *Fertil Steril*, 2003, 80: 1388-1397.
- [39] Retzliff MG, Hornstein MD. Is intracytoplasmic sperm injection safe[J]? *Fertil Steril*, 2003, 80: 851-859.
- [40] Sepulveda W, Munoz H, Alcalde JL. Conjoined twins in a triplet pregnancy: early prenatal diagnosis with three-dimensional ultrasound and review of the literature[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003, 22: 199-204.
- [41] St. John EB, Nelson KG, Oliver SP, et al. Cost of neonatal care according to gestational age at birth and survival status [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 182: 170-175.
- [42] Tabsh KM, Theroux NL. Genetic amniocentesis following multifetal pregnancy reduction twins; assessing the risk[J]. *Prenat Diagn*, 1995, 15: 221-223.
- [43] Task Force of American College of Obstetricians and Gynecologists[R]. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Defining the Pathogenesis and Pathophysiology. ACOG: Washington, DC, 2003.
- [44] Templeton A. The multiple gestation epidemic. The role of the assisted reproductive technologies[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190: 894-898.
- [45] Timor-Tritsch IE, Peisner DB, Monteagudo A, et al. Multifetal pregnancy reduction by transvaginal puncture: evaluation of the technique used in 134 cases[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 168: 799-804.
- [46] Toner JP. Progress we can be proud of: U. S. trends in assisted reproduction over the first 20 years[J]. *Fertil Steril*, 2002, 78: 943-950.
- [47] Torok O, Lapinski R, Salafia CM, et al. Multifetal pregnancy reduction is not associated with an increased risk of intrauterine growth restriction, except for very high order multiples [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179: 221-225.
- [48] Tournaye H. ICSI: a technique too far[J]. *Int J Androl*, 2003, 26: 63-69.
- [49] Wapner RJ, Davis GH, Johnson A. Selective reduction of multifetal pregnancies[J]. *Lancet*, 1990, 335: 90-93.
- [50] Wright VC, Schieve LA, Reynolds MA, et al. 2004. Assisted reproductive technology surveillance-United States [R]. *MMWR Surveill Summ*, 2001, 53: 1-20.
- [51] Yakin K, Kahraman S, Comert S. Three blastocyst stage embryo transfer resulting in a quintuplet pregnancy[J]. *Hum Reprod*, 2001, 16: 782-784.
- [52] Yaron Y, Bryant-Greenwood PK, Dave N, et al. Multifetal pregnancy reduction (MFPR) of triplets to twins: comparison with non-reduced triplets and twins[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 180: 1268-1271.

郝克红 摘译  
郭丽丽 郁君 校