

DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2018.10.003

关于胚胎移植数目的中国专家共识



扫一扫下载全文

孙贻娟, 黄国宁, 孙海翔, 范立青, 沈浣, 刘平, 卢文红, 张云山, 王秀霞, 张松英, 黄学锋, 伍琼芳, 全松, 周灿权, 周从容, 师娟子, 孙莹璞*, 冯云*

(中华医学会生殖医学分会第四届委员会)

【摘要】 辅助生殖技术(ART)助孕治疗的目的是单胎、足月、健康的婴儿出生,尽量减少双胎妊娠,杜绝三胎妊娠分娩。在辅助生殖助孕过程中减少移植胚胎数目是降低多胎妊娠的最有效措施,将每周周期胚胎移植数目减至 ≤ 2 枚,并通过选择性单胚胎移植(eSET)策略,持续关注减少多胎妊娠。在基本不影响胚胎着床率与累积妊娠率的基础上,减少胚胎移植数目,通过一个阶段努力及临床实践,争取尽早将我国 IVF-ET 的多胎率降低至 20% 以下。

【关键词】 辅助生殖技术; 胚胎; 选择性单胚胎移植; 多胎妊娠

Chinese expert consensus on numbers of embryos transferred

SUN Yi-juan, HUANG Guo-ning, SUN Hai-xiang, FAN Li-qing, SHEN Huan, LIU Ping, LU Wen-hong, ZHANG Yun-shan, WANG Xiu-xia, ZHANG Song-ying, HUANG Xue-feng, WU Qiong-fang, QUAN Song, ZHOU Can-quan, ZHOU Cong-rong, SHI Juan-zi, SUN Ying-pu*, FENG Yun*

The Fourth Session of the Committee of Chinese Society of Reproductive Medicine(CSRM)

【Abstract】 The purpose of assisted reproductive technology(ART) treatment is a single, full term and healthy baby, minimizing twin pregnancy and eliminating triplet pregnancy. Reducing the number of transferred embryos in the assisted reproductive process is the most effective measure to reduce the number of multiple pregnancies. Continue to focus on reducing the number of multiple pregnancies through controlling the number of embryos transferred per cycle to ≤ 2 and implementing the strategy of selective single embryo transfer(eSET). On the basis of not affecting the implantation rate and the cumulative pregnancy rate, we hope to reduce the multiple pregnancy rate of IVF-ET to less than 20% in China as early as possible

【Key words】 Assisted reproductive technology; Embryo; Elective single embryo transfer; Multiple pregnancies

(J Reprod Med 2018,27(10):940-945)

背景与目的

随着体外受精-胚胎移植(IVF-ET)及其衍生技术广泛开展,控制性促排卵(COS)方案逐步完善,实验室技术不断提高,胚胎种植率明显提高。在临床妊娠率显著增高的同时,由于移植多枚胚胎(2~3枚),导致接受 IVF 助孕的患者中多胎妊娠的发生率明显高于自然妊娠者。美国辅助生殖技术协会(SART)数据显示,2015 年小于 38 岁人群通过 IVF-ET 新鲜移植周期妊娠者中有 23.4% 是多胎妊娠^[1];欧洲人类生殖与胚胎协会(ESHRE)的数据显

示,2013 年 IVF-ET 新鲜移植周期妊娠者中多胎妊娠率 18%^[2]。多胎妊娠自然发生率仅为 1:89^[1]。

我国原卫生部 2003 年制定的《人类辅助生殖技术规范》规定:“每周周期移植胚胎总数不得超过 3 个,其中 35 岁以下妇女第一次助孕周期移植胚胎数不得超过 2 个”^[3]。我国批准开展人类辅助生殖技术(ART)的医疗机构移植胚胎数目都依据此规定。近十余年来,随着我国 IVF-ET 周期数的逐年增加、

* 通讯作者:冯云(artruijin@163.com);孙莹璞(syp2008@vip.sina.com)

技术的不断进步和临床妊娠率的显著提高,IVF-ET 多胎的发生率较当年制定《人类辅助生殖技术规范》规定时升高,根据中华医学会生殖医学分会(CSRM)数据上报系统(<http://59.110.12.46>)统计,2016 年我国生殖医学中心的多胎妊娠率仍超过 30%,甚至有的生殖中心多胎妊娠率高达 40%以上。

鉴于多胎妊娠所带来的母亲安全风险和子代的风险,为了降低 ART 多胎妊娠发生率,在实施 IVF 时,临床医生有必要根据患者的具体情况,包括年龄、孕产史、健康情况、子宫病理情况以及胚胎质量(胚胎的挑选方法:形态学、Time-lapse、PGS 等)与胚胎发育时期(卵裂期胚胎或囊胚)等,选择恰当的移植胚胎数目,在不影响临床妊娠率或累积临床妊娠率的前提下,做到个体化选择胚胎移植数目,以降低多胎妊娠发生率。为了促进我国 ART 的健康发展,保障母婴安全,中华医学会生殖医学分会管理与伦理学组特制定了以下关于辅助生殖胚胎移植数目的专家共识。

方 法

本专家共识的设计与制订步骤参考 2014 年发布的《世界卫生组织指南制订手册》、2016 年中华医学会发布的《制订/修订〈临床诊疗指南〉的基本方法及程序》^[4]及 CSRМ 指南共识的制订规范^[5],结合我国的具体情况与临床实践,查询国内外相关研究成果,参考美国生殖医学会(ASRM)、ESHRE、英

国人类受精与胚胎学会(HFEA)、英国生育协会(BFS)和英国临床胚胎学家协会(ACE)等国外相关指南、共识及立法,查阅美国疾病预防控制中心(CDC)、ESHRE、澳大利亚和新西兰的国家围产期流行病学统计局的官方数据,并结合参加编写专家的经验,同时广泛征求和参考其他生殖医学与伦理学专家意见,达成专家共识。随着临床诊疗方法的提高和循证医学证据的完善,本共识也将不断修订更新。

一、共识发起和支持单位

按照中华医学会共识制订要求,本共识由中华医学会生殖医学分会发起,管理与伦理学组组织和撰写。

二、共识注册与计划书撰写

本专家共识已在实践指南注册平台(Global Practice Guidelines Registry Platform, <http://www.guidelines-registry.cn>)国内版进行注册,读者可联系该注册平台索要计划书。

三、共识范围

该专家共识拟定题目为“关于胚胎移植数目的中国专家共识”。该共识适用于实施 IVF/ICSI-ET 的医疗机构。共识的使用人群为实施 IVF-ET/ICSI 的医务工作者。共识的目标人群为接受助孕诊治的女性。

结 果

本共识共包含 5 条建议。

共识建议

1. 我国原卫生部 2003 年制定的《人类辅助生殖技术规范》根据当时辅助生殖技术条件与水准,对每周期胚胎移植数目有所限定。IVF-ET 经过十余年的进展和完善,胚胎着床率及临床妊娠率均显著提高,多胎妊娠也相应增多,建议进一步减少胚胎移植数目,以降低多胎妊娠,规避母婴风险。
2. 对于胚胎移植数目,需由医生与患者夫妇进行充分沟通,告知多胎妊娠的母婴风险及预防的重要性并签订知情同意书。
3. 在辅助生殖助孕过程中减少移植胚胎数目是降低多胎妊娠的最有效措施,无论任何年龄、移植周期次数,建议每周期胚胎移植数目均 ≤ 2 枚。
4. 通过选择性单胚胎移植(eSET)策略,持续关注减少多胎妊娠。存在以下情况时建议 eSET,包括卵裂期胚胎或囊胚:
 - (1)第 1 次移植,没有明显影响妊娠因素的患者;
 - (2)子宫因素不宜于双胎妊娠者,例如疤痕子宫、子宫畸形或矫形手术后、子宫颈机能不全或既往有双胎妊娠/流产/早产等不良孕产史者;
 - (3)全身状况不适宜双胎妊娠者,例如全身性疾病得到有效控制,尚包括身高 < 150 cm、体重 < 40 kg 等;
 - (4)经过 PGD/PGS 检测获得可移植胚胎者;
 - (5)经卵子捐赠的受卵者胚胎移植周期(参见“卵子捐赠与供/受卵相关问题的中国专家共识”)。
5. 在基本不影响胚胎着床率与累积妊娠率的基础上,减少胚胎移植数目,通过一个阶段努力及临床实践,争取尽早将我国 IVF-ET 的多胎率降低至 20%以下。

共识建议 1

我国原卫生部 2003 年制定的《人类辅助生殖技术规范》根据当时辅助生殖技术条件与水准,对每周期胚胎移植数目有所限定。IVF-ET 经过十余年的进展和完善,胚胎着床率及临床妊娠率均显著提高,多胎妊娠也相应增多,建议进一步减少胚胎移植数目,以降低多胎妊娠,规避母婴风险。

根据 CSRM 数据上报系统 (<http://59.110.12.46>) 中的数据,2013~2016 年间,每移植周期的平均移植胚胎数从 2013 年的 >2 枚降低至 2016 年的 <2 枚,而多胎率仍然在 30% 以上。

多胎妊娠带来的母亲安全风险和子代的风险已受到专业技术人员、卫生行政管理部门及社会各界的关注。多胎妊娠使母婴并发症显著增加^[6-7],上海市 1998~2007 年十年间 IVF-ET 子代出生缺陷分析显示多胎妊娠分娩所致的早产率、出生缺陷率都显著高于单胎妊娠^[8]。小于 28 周早产儿的风险在双胎妊娠中增加 2 倍,三胎妊娠中增加 6 倍,而 28~32 周早产儿的风险在双胎妊娠和三胎妊娠中分别增加 4 倍和 13 倍^[2]。国外 IVF-ET 子代出生缺陷分析显示多胎妊娠分娩所致的早产儿、低体重儿的危险增加,IVF 后双胎的死亡率几乎是单胎妊娠的 2 倍,另外双胎分娩新生儿脑瘫的发生风险为 1.5%,三胎为 8%,四胎接近 50%^[9]。2016 年世界卫生组织对 29 个国家孕期妇女的调查发现,双胎妊娠围产期严重威胁妇女生命,多器官功能衰竭、严重的产科并发症(产后出血及妊娠高血压疾病)和孕产妇死亡等发生率分别是单胎妊娠的 2.14、3.03、3.19、3.97 倍^[7]。而 ART 目前是引起多胎妊娠最主要的因素。已有荟萃分析证明 ART 引起的多胎妊娠往往与前置胎盘、择期剖宫产、早产、极早产、低出生体重和先天性畸形等产科并发症息息相关^[10]。

共识建议 2

对于胚胎移植数目,需由医生与患者夫妇进行充分沟通,告知多胎妊娠的母婴风险及预防的重要性并签订知情同意书。

医生应将实施辅助生殖技术机构的不同移植胚胎数目的妊娠率、累积妊娠率和多胎妊娠率,以及多胎妊娠的母婴风险,充分告知患者,并确保其对信息经过深思熟虑获得了相应的理解,在具有行为能力的基础上自愿接受并签署知情同意书。

共识建议 3

在辅助生殖助孕过程中减少移植胚胎数目是降低多胎妊娠的最有效措施,无论任何年龄、移植周期次数,建议每周期胚胎移植数目均 ≤ 2 枚。

在过去 40 年中,美国通过 ART 产生的多胎妊娠率随着胚胎移植数目的减少而逐渐下降。1998~2011 年,美国三胎及三胎以上移植从 79% 下降到 24%、双胚移植从 16% 上升到 55%、单胚移植从 6% 上升至 21%,因此对应的三胎及以上妊娠率下降了 79%,而单胎妊娠率上升了 29%,可见影响多胎妊娠最关键的因素就是胚胎移植数目^[11]。一项根据 2012 年美国 CDC 数据进行的分析研究表明,多胎活产的近一半来源于以下类型: <35 岁预测良好或一般的患者经行双新鲜囊胚移植;受卵周期中双新鲜囊胚移植以及 <35 岁行双胚冻融胚胎移植(FET)的患者。在 <35 岁的预测良好或一般的患者和受卵者行单囊胚移植会大幅降低双胎及三胎以上的妊娠率^[12]。2016 年 ESHRE 的数据显示,欧洲在 ART 中推行选择性单胚移植后,IVF/ICSI 周期的多胎出生率呈下降趋势(2005 年为 21.8%,2012 年为 17.9%)^[13]。SART 数据显示在 <38 岁患者中实施选择性单胚移植显著降低了多胎妊娠率,但对于同一取卵周期的累积活产率却无明显影响^[14]。我国的一项卵裂期胚胎的 FET 周期的研究显示: <40 岁的人群移植 2 枚胚胎较移植 3 枚可在不影响妊娠率、着床率和出生率的情况下显著降低多胎妊娠率; >40 岁者移植 3 枚胚胎并不增加妊娠率^[15]。

一项根据美国 CDC 的数据对 2011 年新鲜胚胎移植周期的分析结果显示,以妊娠期 ≥ 37 周、出生体重 >2500 g、单胎做为围产期结局良好的标准, <35 岁预测良好的患者中,无论囊胚还是卵裂期胚胎,单胚移植获得的围产期结局明显优于双胚移植,而在 <40 岁预测一般的患者中或 <35 岁预测较差的患者中,移植卵裂期双胚的围产期结局优于单胚移植^[16],提示我们如何根据患者自身条件在胚胎移植数目和围产期结局间做好一个最优的平衡。

在 <42 岁患者中,移植 1 枚 PGS 检测过的整倍体囊胚可以获得与移植 2 枚未行 PGS 检测的囊胚相当的妊娠率,同时又可有效降低多胎妊娠率^[17]。在 >35 岁的高龄女性人群中,结合囊胚培养后 PGS 检测的 eSET 策略降低多胎妊娠率而不影响累积妊娠率^[18]。

共识建议 4

通过选择性单胚胎移植(eSET)策略,持续关注减少多胎妊娠。存在以下情况时建议 eSET,包括卵裂期胚胎或囊胚:(1)第 1 次移植,没有明显影响妊娠因素的患者;(2)子宫因素不宜于双胎妊娠者,例如疤痕子宫、子宫畸形或矫形手术后、子宫颈机能不全或既往有双胎妊娠/流产/早产等不良孕产史者;(3)全身状况不适宜双胎妊娠者,例如全身性疾病得到有效控制,尚包括身高 <150 cm、体重 <40 kg 等;(4)经过 PGD/PGS 检测获得可移植胚胎者;(5)经卵子捐赠的受卵者胚胎移植周期(参见“卵子捐赠与供/受卵相关问题的中国专家共识”)。

ART 助孕治疗的目的是单胎、足月、健康的婴儿出生,尽量减少双胎妊娠,杜绝三胎妊娠分娩。在 IVF-ET 助孕中减少胚胎移植数目(推行 eSET)是降低多胎妊娠率最根本有效且可行的措施。为了降低 ART 的多胎妊娠率,更好地保障母婴安全,各国相继推出并更新符合自己国情的单胚胎移植指南^[19]:澳大利亚行业建议 <35 岁者第 1 次移植采用 eSET, <40 岁者不超过 2 枚;加拿大有指南建议 <35 岁者第一和第二周期行 eSET,在 36 岁和 37 岁预后好的患者考虑 eSET;魁北克省 2010 年立法除不理想状态和有其他临床因素外都需行 eSET;法国限于双胚胎移植(DET),移植 2 枚以上胚胎需有临床理由;日本妇产科协会自 2008 年起建议最多移植 2 枚胚胎;新西兰政府资助的 IVF 周期, <35 岁者第一和第二周期需 eSET, <40 岁者移植不超过 2 枚胚胎。

2009 年第 27 届 ESHRE 会议已提倡应该对胚胎移植的数目进行限制^[20]。HFEA 目前提出, <40 岁者移植不超过 2 枚胚胎, ≥ 40 岁者最多可移植 3 枚胚胎^[21],同时其目标是将多胎率降至 10% 以下。ASRM 对移植胚胎个数进行了详细的建议^[22]:对于预后良好的患者,无论什么年龄,只要是整倍体胚胎都建议移植 1 枚胚胎;35 岁以下患者无论胚胎质量如何,都建议移植 1 枚胚胎;35~37 岁患者,强烈建议移植 1 枚胚胎。英国 BFS 和 ACE 2015 年公布了 eSET 的指南^[23]:多胎妊娠是生育治疗中的最大风险之一,机构须应用有效、灵活的 eSET 策略,持续关注减少多胎妊娠;不推荐单纯关注多胎妊娠率的 eSET 策略;胚胎质量差时,考虑移植 2 枚胚胎;机构应根据自己的 eSET 成功率和整体多胎率及时修改 eSET 策略,至少每年一次;关注优化促排方案,

提高卵子和胚胎质量是有效的 eSET 策略的关键;患者应知晓囊胚移植可较快获得妊娠,但是可能降低整体的成功率;有效的 eSET 方案应包括新鲜周期和后续的冷冻周期,即“完整周期”方案;机构应优化冷冻方法以保证复苏存活率等。英国卫生保健学会(NICE)建议: <39 岁者前两个周期有一个优质胚胎者行单胚移植,没有优质胚胎者行双胚移植,其中 <37 岁者均行单胚移植;第三周期以上与 >40 岁者,均行双胚移植,移植胚胎数不能超过 2 枚。

共识建议 5

在基本不影响胚胎着床率与累积妊娠率的基础上,减少胚胎移植数目,通过一个阶段努力及临床实践,争取尽早将我国 IVF-ET 的多胎率降低至 20% 以下。

美国 2017 年 10 月出版的 2015 年国家辅助生殖数据^[1],按照年龄分段统计了每移植周期的平均胚胎数和双胎妊娠率,不同年龄段患者新鲜移植周期双胎妊娠率 23.4%~5.3%,冻融移植周期双胎妊娠率 18.7%~8.6%。同时报告指出妊娠 37 周以上、出生体重 2 500 g 以上婴儿在单胚胎移植人群中占 30%,随着移植胚胎数的增多,这个比例逐渐减少,在移植 4 枚胚胎以上的人群中仅有 11%。从 2006 年到 2015 年,美国每新鲜移植周期中,单胚移植周期从 10.6%增至 33.5%,双胚移植周期从 46%增至 52.3%,三胚移植周期从 27.6%降至 10.5%,四胚及以上移植周期从 15.8%降至 3.7%。

根据 ESHRE 2013~2017 年公布的欧洲 2009~2013 年 ART 报告^[2,13,24-26],从 2009 年至 2013 年,新鲜移植周期单胚移植周期比例从 24.2%上升至 31.4%,三胚移植从 16.9%降至 11.5%;冻融胚胎移植周期中单胚移植周期比例从 14.4%上升至 43.8%,双胚移植周期比例从 72.4%下降至 49%,三胚移植周期比例从 12%下降至 7%;新鲜胚胎移植周期的多胎妊娠率从 20.2%降至 18%,而冻融胚胎移植周期的多胎妊娠率维持在 13% 以下。

在欧洲不同国家内,新鲜胚胎平均移植数目也有很大的不同。2013 年有 6 个国家报告其选择性单囊胚比率超过 50%(芬兰 77.3%、瑞典 76.9%、捷克 57.2%、冰岛 55.0%、比利时 53.1%、奥地利 51.2%)。相比 2011 年(3 个)、2012 年(4 个),目前欧洲选择单胚移植的国家越来越多,这可能是将来的一种趋势。2013 年的 3 枚胚胎移植中,芬兰、瑞

典、马耳他和冰岛的比例为 0%，希腊、立陶宛、摩尔多瓦、黑山和塞尔维亚超过 40%。

早在 2012 年, Sullivan 等^[27] 通过大量澳大利亚及新西兰数据已证明, eSET 移植应该用于一线 ART 治疗, 可以预防由于多胎妊娠而引起的不良围产期结局。澳大利亚及新西兰没有发表关于胚胎移植数目的指南或共识, 但通过国家流行病统计组织颁布的 2012~2015 年澳大利亚及新西兰的数据^[28-31] 表明, 目前上述两国其主流趋势已经是单胚胎移植, 从 2012 年到 2015 年, 单胚移植周期比例从 76.3% 上升至 85.7%, 双胚移植周期比例从 23% 降至 14%, 各年龄段的多胎妊娠率都控制在 10% 以下。

2002 年英国国家 ART 统计数据 displays, ART 治疗产生的多胎妊娠使英国国家医疗服务体系 (NHS) 的费用上升^[32]。2002 年 ART 多胎率为 27%, NHS 对所有 IVF 出生的婴儿总支出为 33 239 595 英镑, 尽管其中单胎出生婴儿占到了 73%, 但其仅占总支出的 46%, 而三胎出生婴儿虽然仅仅只占 2%, 但却占到了总支出的 10.6%, 其余 25% 的双胎占到了总支出的 43%。可见, 多胎妊娠无论对家庭或国家卫生经济都造成了严重的负担。

Lee 等^[33] 通过对 3 篇关于在美国单胎、双胎、三胎分娩费用的文章进行分析, 利用消费者价格指数计算了美国每次分娩和每个胎儿出生后 1 年内的住院费用, 结果表明随着妊娠胎数的增加, 支出金额大大增加。三胎妊娠分娩的费用是单胎分娩的 7.9~26.7 倍 (按每个婴儿计算是 2.6~8.9 倍)。

结 语

多胎妊娠及分娩给母婴健康带来极大风险, 给医疗健康体系和家庭带来巨大的经济负担。充分利用中华医学会生殖医学分会数据库信息, 以及多中心多地区的数据与分析, 建立和提供我国移植胚胎数目和多胎妊娠相关的证据, 降低多胎率, 减少多胎, 获得单胎、足月、健康婴儿的出生是 ART 治疗的最终目标。我们的工作任重而道远。

参与编写专家: 孙赞、冒韵东、郭艺红、李洁、靳镭、杨业洲、胡蓉、王晓红、王嵩明、马艳萍

【参 考 文 献】

[1] National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Reproductive Health. Assisted reproductive technology, National Summary Report [R]. https://

www.cdc.gov/art/pdf/2015-report/ART-2015-National-Summary-Report.pdf

[2] European IVF-monitoring Consortium (EIM); European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2013; results generated from European registers by ESHRE [J]. Hum Reprod, 2017, 32:1957-1973.

[3] 中华人民共和国国家卫生部. 修订人类辅助生殖技术与人类精子库相关技术规范、基本标准和伦理原则的通知 (卫科教发〔2003〕176 号) [Z]. 2003. http://www.nhfp.gov.cn/zwgkzt/wsbysj/200805/35747.shtml

[4] 蒋竹明, 詹思延, 贾晓魏, 等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序 [J]. 中国医学杂志, 2016, 96:250-253.

[5] 胡琳莉, 黄国宁, 孙海翔, 等. CSR 指南共识的制定规范 (2016) [J]. 生殖医学杂志, 2017, 26:289-301.

[6] The ESHRE Capri Workshop Group. Multiple gestation pregnancy [J]. Hum Reprod, 2000, 15:1856-1864.

[7] Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, et al. Twin pregnancy and severe maternal outcomes: the world health organization multicountry survey on maternal and newborn health [J]. Obstet Gynecol, 2016, 127:631-641.

[8] 韩金兰, 陈华, 牛志宏, 等. 1998-2007 年上海市体外受精-胚胎移植子代出生缺陷情况分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45:124-127.

[9] Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies; risks and prevention [J]. Hum Reprod Update, 2005, 11:575-593.

[10] Qin JB, Wang H, Sheng X, et al. Assisted reproductive technology and risk of adverse obstetric outcomes in dichorionic twin pregnancies; a systematic review and meta-analysis [J]. Fertil Steril, 2016, 105:1180-1192.

[11] Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones HW, et al. Fertility treatments and multiple births in the United States [J]. N Engl J Med, 2013, 369:2218-2225.

[12] Kissin DM, Kulkarni AD, Mneimneh A, et al. Embryo transfer practices and multiple births resulting from assisted reproductive technology; an opportunity for prevention [J]. Fertil Steril, 2015, 103:954-961.

[13] European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C, de Geyter C, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012; results generated from European registers by ESHRE [J]. Hum Reprod, 2016, 31:1638-1652.

[14] Mancuso A, Boulet SL, Duran E, et al. Elective single embryo transfer in women under age 38 reduces multiple birth rates, but not live birth Rates, in United States fertility clinics [J]. Fertil Steril, 2016, 106:1107-1114.

[15] Sun Y, Feng Y, Zhang A, et al. Frozen-thawed embryo transfer cycles in China; clinical outcomes of two and three multicellular embryos transfers [J]. J Assist Reprod Genet, 2012, 29:417-421.

- [16] Kissin DM, Kulkarni AD, Kushnir VA, et al. Number of embryos transferred after in vitro fertilization and good perinatal outcome [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123 (2 Pt 1): 239-247.
- [17] Forman EJ, Hong KH, Ferry KM, et al. In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial [J]. *Fertil Steril*, 2013, 100:100-107.
- [18] Ubaldi FM, Capalbo A, Colamaria S, et al. Reduction of multiple pregnancies in the advanced maternal age population after implementation of an elective single embryo transfer policy coupled with enhanced embryo selection: pre-and post-intervention study [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30:2097-2106.
- [19] Maheshwari A, Griffiths S, Bhattacharya S. Global variation in the uptake of single embryo transfer [J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17:107-120.
- [20] European Society of Human Reproduction and Embryology. Comparative analysis of medically assisted reproduction in the EU: regulation and technologies-Final Report[R]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/study_eshre_en.pdf
- [21] Human Fertilisation & Embryology Authority. Getting started your guide to fertility treatment [EB/OL]. <https://ifqlive.blob.core.windows.net/umbraco-website/2063/getting-started-guide-2017.pdf>
- [22] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer; number of embryos to transfer; a committee opinion [J]. *Fertil Steril*, 2017, 107:901-903.
- [23] Harbottle S, Hughes C, Cutting R, et al. Elective single embryo transfer: an update to UK Best Practice Guidelines [J]. *Hum Fertil(Camb)*, 2015, 18:165-183.
- [24] Ferraretti AP, Goossens V, Kupka M, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE [J]. *Hum Reprod*, 2013, 28:2318-2331.
- [25] Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29:2099-2113.
- [26] European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Kupka MS, D'Hooghe T, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31:233-248.
- [27] Sullivan EA, Wang YA, Hayward I, et al. Single embryo transfer reduces the risk of perinatal mortality, a population study [J]. *Hum Reprod*, 2012, 27:3609-3615.
- [28] The Fertility Society of Australia. Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand 2012[R]. https://npesu.unsw.edu.au/sites/default/files/npesu/surveillances/Assisted_reproductive_technology_in_Australia_and_New_Zealand_2012.pdf
- [29] The Fertility Society of Australia. Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand 2013[R]. https://npesu.unsw.edu.au/sites/default/files/npesu/surveillances/Report_of_the_Australian_and_New_Zealand_Neonatal_Network_2013.pdf
- [30] The Fertility Society of Australia. Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand 2014[R]. https://npesu.unsw.edu.au/sites/default/files/npesu/surveillances/Assisted_reproductive_technology_in_Australia_and_New_Zealand_2014.pdf
- [31] The Fertility Society of Australia. Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand 2015[R]. https://npesu.unsw.edu.au/sites/default/files/npesu/surveillances/Assisted_Reproductive_Technology_in_Australia_and_New_Zealand_2015.pdf
- [32] Ledger WL, Anumba D, Marlow N, et al. The costs to the NHS of multiple births after IVF treatment in the UK [J]. *BJOG*, 2006, 113:21-25.
- [33] Lee MS, Evans BT, Stern AD, et al. Economic implications of the Society for Assisted Reproductive Technology embryo transfer guidelines: healthcare dollars saved by reducing iatrogenic triplets [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106:189-195.

[编辑:罗宏志]