

# 辅助生殖技术中单卵双胞胎的发生机制与危险因素

宋雅馨, 黄 锦\*

[北京大学第三医院妇产科生殖医学中心 女性生育力促进全国重点实验室 国家妇产疾病临床医学研究中心(北京大学第三医院) 辅助生殖教育部重点实验室(北京大学) 生殖内分泌与辅助生殖技术北京市重点实验室, 北京 100191]

**【摘要】** 近年来,随着辅助生殖技术(ART)的广泛应用,单卵双胞胎(MZT)的发生率有所上升,引起了广泛关注。MZT 可能导致严重的母胎并发症,如妊娠高血压、双胎输血综合征、选择性胎儿生长受限等。MZT 的发生机制复杂,涉及多种因素。ART 中的各个环节,如患者年龄、促排卵药物应用、显微操作技术、胚胎培养以及移植周期类型等均与 MZT 的发生可能相关。因此,了解辅助生殖技术各个环节与 MZT 的关系对于优化 ART 流程、降低 MZT 发生率、改善妊娠结局具有重要意义。本文对于 MZT 的发生机制及危险因素进行综述,以期临床工作提供指导。

**【关键词】** 辅助生殖技术;单卵双胞胎;危险因素

中图分类号:R714.7 文献标志码:A 文章编号:1004-7379(2025)11-0868-03

DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2025.11.007

在过去几十年中,随着辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的广泛应用,多胎妊娠的发生率显著增加,其中单卵双胞胎(monozygotic twins, MZT)的发生率尤为引人注目。MZT 是指由同一个受精卵分裂形成的双胞胎,通常发生在受精后的早期胚胎发育阶段。据文献报道,自然妊娠中 MZT 的发生率约为 0.3%~0.5%<sup>[1]</sup>,而在 ART 中,这一比例显著升高,达到 0.7%~5.6%<sup>[2]</sup>。MZT 与多种不良妊娠结局存在显著关联,包括妊娠期高血压疾病、胎膜早破、早产、产后出血、双胎输血综合征、胎儿发育异常,甚至连体婴儿等。本文旨在综述 ART 中各个环节与 MZT 发生的相关研究进展,以期临床减少 MZT 的发生提供潜在干预措施,从而改善母婴的健康结局。

## 1 MZT 的发生机制

**1.1 自然妊娠 MZT 的发生机制** 根据绒毛膜性质,单卵双胞胎分为两种类型:单绒毛膜单卵双胞胎和双绒毛膜单卵双胞胎。

**1.1.1 单绒毛膜 MZT 的发生机制** (1)单绒毛膜单卵双胞胎通常被认为是胚胎在囊胚阶段或囊胚之后分裂的结果,可能发生机制包括内细胞团分裂和力学作用等因素。(1)内细胞团(inner cell mass, ICM)分裂:Ladeira 等<sup>[3]</sup>研究显示,Jarid2、Nanog 等基因通过调控细胞极性或黏附影响 ICM 稳定性,在囊胚阶段或之后,ICM 因细胞黏附力降低导致分裂倾向增加,形成多个 ICM 群,共用同一滋养层(trophectoderm, TE)和绒毛膜,引发 MZT。(2)物理力作用:如果正在形成囊胚腔的植入前胚胎的内部细胞连接松散,囊胚腔形成过程中产生的流体压力可能将松散的 ICM 分隔为多组,最终导致形成共享绒毛膜的单卵双胞胎<sup>[4]</sup>。

**1.1.2 双绒毛膜 MZT 的发生机制** 据文献报道,双绒毛膜

单卵双胞胎是胚胎在早期阶段(如桑葚胚阶段之前)分裂的结果<sup>[5]</sup>。可能发生机制包括:(1)非典型孵化:胚胎未扩张的原始细胞过早孵化。它没有通过一个大缝隙从透明带孵化出来,而是通过小带上的一个小孔突出。这种胚胎的非典型孵化导致 ICM 和 TE 同时分裂,形成两个独立胚胎<sup>[6]</sup>。(2)透明带破损:胚胎早期(如卵裂期阶段)透明带破裂,导致两部分卵裂球独立发育,形成 MZT<sup>[4]</sup>。

**1.2 辅助生殖技术 MZT 发生的高危因素及机制** MZT 的发生涉及多种因素,包括 ART 操作中的各个环节,如母体年龄以及遗传因素、显微操作技术、胚胎培养时间、移植周期类型、促排卵药物应用等均与 MZT 的发生密切相关。

**1.2.1 患者自身因素** (1)母体年龄。大多数研究认为,低育龄可能增加 MZT 的风险。2021 年发表的一项 19130 例回顾性研究中提出女性低育龄与 MZT 的发生显著相关<sup>[7]</sup>。2021 年 Liu 等<sup>[8]</sup>在一项 8549 例的回顾性研究中观察到女方高育龄与更低的 MZT 发生率有关。可能原因:育龄女性的年龄越小,其卵巢及内膜的功能就越强。即 MZT 的产生是更年轻、更健康的卵母细胞展示其优越生殖潜力的一种方式;高龄患者的卵子老化,卵子质量和生殖激素水平的下降抑制了卵母细胞的分裂倾向,且高龄母亲的妊娠由于在达到临床妊娠之前更易发生染色体异常和流产,从而降低了 MZT 发生的可能性<sup>[9]</sup>。(2)遗传因素。部分科学家们认为, MZT 的高发病率可能与遗传因素有关。首先,与异卵双胞胎不同,单卵双胞胎在人群中的发生率在不同地区相对一致,大约每 250 例怀孕中就有 1 例<sup>[10]</sup>。其次,有报道称,单卵双胞胎家族病例跨越四代,通过对患者家庭遗传成分的详细调查揭示了 MZT 遗传背景的证据,科学家发现胚胎分裂为单卵双胞胎遵循常染色体显性遗传,但直接负责人类 MZT 的

\* 通信作者 Email:huangjin-2004@163.com

特定基因尚未被鉴定出来<sup>[11]</sup>。这一发现为研究提供了新的视角,在 ART 中,通过使用各种促排方案,高质量卵母细胞数量增加,植入率更高、流产率低,这些因素可能增强了“产生 MZT”的常染色体显性遗传信息,从而在一定程度上解释了 ART 中 MZT 发生率较高的现象。

**1.2.2 显微操作技术** ART 中的显微操作包括卵母细胞单精子注射 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI)、辅助孵化 (assisted hatching, AH) 和胚胎植入前遗传学检测 (preimplantation genetic testing, PGT)。目前 MZT 的发生和透明带操作的关联意见不一。有研究认为 MZT 和透明带操作有关联, Dallagiovanna 等<sup>[12]</sup> 在一项 300 例的病例对照研究中发现,与 IVF 相比,使用 ICSI 后发生单卵双胎的可能性增加了 2.42 倍。可能的解释是透明带的非生理性破裂可能诱发电理信号传导通路的异常激活或受损基质释放旁分泌因子,使得胚胎发育初期关键的分子调控网络难以维持其精密调控状态导致 MZT 的发生<sup>[13]</sup>。此外,囊胚扩张过程中,部分细胞团通过显微操作造成的裂隙发生非对称性突出,而残留细胞群仍受透明带机械性束缚,最终使囊胚被分割为两部分<sup>[14]</sup>。总而言之,上述途径无论是单独作用还是共同作用,都可能增加 MZT 的风险。但是,也有研究认为 MZT 与透明带操作关联较弱或无关联,2021 年 Liu 等<sup>[15]</sup> 在一项 3463 例的回顾性研究中分析了涉及透明带操作的技术,包括 ICSI、AH,没有发现这些广泛采用的技术增加了 MZT 的风险。这与 Wu 等<sup>[16]</sup> 报道一致,认为胚胎相关的显微操作技术不会增加 MZT 发生的风险。

**1.2.3 胚胎体外培养时间对 MZT 的影响** 许多研究表明,囊胚期移植 MZT 发生的可能性较高<sup>[17]</sup>。囊胚较卵裂期胚胎需要在体外继续培养 2~4d。Hviid 等<sup>[18]</sup> 在 meta 分析中表明囊胚期移植 MZT 发生率是卵裂期移植的 2 倍。可能原因:(1)体外培养时限延长导致的累积性外源性刺激,可能削弱细胞之间的黏附,导致胚胎结构稳定性下降与分裂易感性增强,最终触发 MZT 生成<sup>[13]</sup>。(2)培养周期延长可能导致透明带的硬化,在此基础上,当囊胚突破柔韧性较差的透明带时,机械应力可能增加 ICM 的挤压和分裂,进而诱导 MZT 生成。(3)囊胚本身的特异性生物学特性也不容忽视。研究显示,囊胚期胚胎对显微操作力学载荷及体外培养系统中理化参数瞬时波动 (包括温度、pH) 具有高度敏感性,这种发育窗口期的特异性可能与 MZT 形成机制存在关联<sup>[10]</sup>。但也有学者认为,胚胎培养时长与 MZT 风险无明显相关性。2015 年一项 5908 例回顾性分析中提出 MZT 在卵裂期胚胎或囊胚期胚胎移植中的发生率没有区别<sup>[19]</sup>。因此,关于囊胚移植的影响未来还需进一步证实。

**1.2.4 胚胎冻融对 MZT 的影响** 冻融胚胎移植与 MZT 的关系目前存在争议。Ikemoto 等<sup>[20]</sup> 研究显示,玻璃化冻存胚胎移植与 MZT 发生率的升高存在相关性。其潜在机制可能包括冻存保护剂与复苏液的化学组成差异、低温对胚胎发育潜能的累积性影响以及透明带结构完整性在冻融过程中的不可逆损伤<sup>[18]</sup>。然而,也有一些研究提出冻融周期进行的胚胎移植与 MZT 的发生无关。如 Mateizel 等<sup>[17]</sup> 研究证实冻融周期进行的胚胎移植与 MZT 发生率显著降低相关。这可能由于胚胎对于冷冻复苏过程的耐受性不同所致。

**1.2.5 促排卵药物应用** 促排卵是 ART 助孕的一个重要环节,是 MZT 发生的可能危险因素之一。一项 2018 年高质

量的 meta 分析指出,应用促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 激动剂抑制方案后 MZT 发生频率增加,高剂量卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 后 MZT 发生率降低<sup>[18]</sup>。促排卵药物应用导致 MZT 发生率上升的原因可能在于人工促排卵后透明带硬化不均匀,从而形成一些薄弱点,导致囊胚突出,进而分裂形成两个独立的胚胎<sup>[21]</sup>。此外, Van Der Auwera 等<sup>[22]</sup> 研究还证实促排卵会导致植入前胚胎发育明显延迟,并可能因而导致 MZT 的发生。

## 2 总结与展望

ART 与 MZT 的发生密切相关,低育龄、透明带操作、囊胚期移植、玻璃化冻存胚胎移植以及促排卵药物的使用均可能增加 MZT 的发生风险。然而,这些因素的影响在不同研究中存在一定争议,部分研究认为某些操作与 MZT 的关联较弱或无关联。这提示我们在 ART 实践中需综合考虑多种因素,制定个性化的治疗方案。

为了降低 MZT 的发生率,提高母婴健康水平,建议在 ART 中优化促排卵方案,调整胚胎培养条件,谨慎选择移植时机,推广玻璃化冻存技术,减少不必要的显微操作,并加强遗传咨询。未来的研究应进一步探索 MZT 的具体遗传机制,鉴定与 MZT 相关的特定基因,并开发针对性的干预措施。此外,还需通过大规模的临床研究,进一步验证不同因素对 MZT 发生率的影响,以更好地预防和管理 ART 中的 MZT 问题,从而为临床实践提供更科学的指导。

## 参考文献

- [1] Gill P, Lende MN, vanHook JW. Twin Births [M]. Treasure Island; StatPearls Publishing, 2022
- [2] Kadam N, Woodhead G, Kellam L, et al. Odds and predictors of monozygotic twinning in a multicentre cohort of 25,794 IVF cycles [J]. J Clin Med, 2023, 12(7): e123456
- [3] Landeira D, Bagci H, Malinowski AR, et al. Jarid2 coordinates nanog expression and PCP/Wnt signaling required for efficient ESC differentiation and early embryo development [J]. Cell Rep, 2015, 12(4): 573-586
- [4] Jin H, Han Y, Zenker J. Cellular mechanisms of monozygotic twinning: clues from assisted reproduction [J]. Hum Reprod Update, 2024, 30(6): 692-705
- [5] Semrl N, Barth M, Feigl S, et al. Birth of monozygotic dichorionic twins after a single blastocyst embryo transfer: a case report of genetic determination of zygosity [J]. F S Rep, 2023, 4(2): 231-234
- [6] Sundaram V, Ribeiro S, Noel M. Multi-chorionic pregnancies following single embryo transfer at the blastocyst stage: a case series and review of the literature [J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35(12): 2109-2117
- [7] Esposito G, Somigliana E, Franchi M, et al. Trend of medically induced monozygotic twin deliveries according to age, parity, and type of assisted reproductive technique during the period 2007-2017 in lombardy region, Northern Italy: a population-based study [J]. J Assist Reprod Genet, 2021, 38(9): 2341-2347
- [8] Liu X, Shi J. Maternal age is associated with embryo splitting after single embryo transfer: a retrospective cohort study [J]. J Assist Reprod Genet, 2021, 38(1): 79-83
- [9] 杨旻, 肖玲玲, 汪吉梅. 双胎妊娠中母亲年龄和妊娠不良结局的关系 [J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(3): 238-244

(下转第 873 页)