

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.18.027

辅助生殖技术对子代儿童患恶性肿瘤风险的 Meta 分析*

李陈渝¹, 何华云^{2△}

(1. 重庆市中医院脑病科 400021; 2. 重庆医科大学附属儿童医院新生儿二病房 400014)

[摘要] **目的** 评价辅助生殖技术(ART)对子代儿童恶性肿瘤发生率的影响。**方法** 通过计算机检索 EBSCO 全文数据库、Pubmed、德国 Springer 期刊数据库、Cochrane Library、中国学术期刊网络出版总库(CNKI)、万方和维普中文期刊全文数据库等,并辅助其他检索方式,纳入 ART 术后妊娠和自然妊娠的儿童健康状况的队列研究,使用 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 研究共纳入符合标准文献 16 篇,共 89 894 例 ART 出生子代。Meta 分析结果显示,ART 与非 ART 出生子代恶性肿瘤发生率之间差异无统计学意义($OR=1.85, P>0.05$)。**结论** ART 子代罹患恶性肿瘤的概率与非 ART 基本一致,但其远期的潜在风险尚未明确。

[关键词] 生殖技术;辅助;肿瘤;Meta 分析

[中图分类号] R321.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)18-2524-03

A Meta analysis of the cancer incidence of children conceived by assisted reproductive technology*

Li Chenyu¹, He Huayun^{2△}

(1. Department of Neurology, Hospital of Traditional Chinese Medicine of Chongqing City, Chongqing 400021, China;

2. Neonatal Ward 2, Children Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the incidence of cancer in children born with assisted reproductive technology (ART). **Methods** The literatures were obtained by computer through EBSCO full-text database, Pubmed, Germany Springer journal database, Cochrane Library, Chinese academic journals published in the pool of network (CNKI), Wanfang and Veipu Chinese Journal Full-text databases, and other search methods. ART and child health natural pregnancy cohort study were included. The Meta-analysis was conducted by using RevMan5.0 software. **Results** Sixteen studies were included according to the criteria, and 89 894 cases of ART-born offspring were collected. The results of Meta analysis revealed that there was no significant difference between ART and non-ART children on the incidence of tumor ($OR=1.85, P>0.05$). **Conclusion** This study showed that the probability of ART offspring suffering from malignant is basically the same with non-ART children, but the potential long-term risks are not yet clear.

[Key words] reproductive techniques, assisted; neoplasms; Meta-analysis

自 1978 年世界上首例体外受精的试管婴儿在英国诞生之后,各种辅助生殖技术(ART)迅速发展并不断改善,出现了如卵细胞单精子注射(ICSI)和未成熟卵体外培养(IVM)等诸多新方法,给不孕不育患者带来了希望的福音。研究报道显示,目前已有约占 1.1%~2.0% 的新生儿借助 ART 出生,并呈现不断攀升的趋势^[1]。然而,ART 儿童的生长发育,尤其是恶性肿瘤的发生率与自然受孕(NC)儿童是否存在差异,目前尚未形成广泛的共识。有观点认为,ART 不仅会提高胎儿的出生缺陷,还可增加其罹患恶性肿瘤的可能性,同时具有近期和远期的健康安全风险^[2]。但也有报道得出与此截然相反的结论,认为与 NC 儿童相比,以 ART 方式出生的儿童在生长发育、行为、心理状况、恶性肿瘤发生、健康状态等方面,均无明显的统计学差异^[3]。因此,在 ART 与子代儿童恶性肿瘤发生率的相关性方面的研究亦引起许多学者的关注和激烈的争论。本研究拟采用 Meta 分析,系统性分析既往相关报道结果,阐明 ART 与子代儿童恶性肿瘤发生率间的关联,以期为深入认识 ART 的远期安全性提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 以关键词为“试管婴儿、辅助生殖技术、体外受精胚胎移植、卵泡胞浆单精子注射和肿瘤、瘤、恶性、儿童(精

确匹配)”为检索策略,检索 1986 年 1 月至 2014 年 1 月间中国学术期刊网络出版总库(CNKI),万方和维普中文期刊全文数据库,中国学术期刊全文数据库,中国博士、硕士学位论文全文数据库,中国重要会议论文全文数据库,国际会议论文全文数据库等;以“(In vitro fertilization or Assisted reproduction technology or Intracytoplasmic sperm injectio) and (Child or Children or Adolescent or Teenager) and (Cancer or tumor or Malignant)”为检索策略,检索了 Pubmed、EBSCO 全文数据库、德国 Springer 期刊数据库和 Cochrane Library。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准:(1)研究类型为队列研究;(2)研究对象为学龄前的儿童;(3)研究报道的数据资料应包括 NC 组与 ART 组的人数、肿瘤类型等数据,并能通过足够的信息计算相对危险度(OR)值。排除标准:(1)具有部分重复发表的内容或研究对象;(2)质量差、数据不完整而无法利用的文献;(3)能提取可供统计分析的数据研究,以及综述、评论等。

1.3 数据摘录及质量评价 所有文献均有两位研究者分别仔细阅读所有文献的题目和摘要并认真阅读,包括相关的综述和文章的参考文献。相关数据在此过程中提取,对提取到的数据进行比对,如果结论不一致,先进行差异商讨,若仍不能达成一致意见,由第 3 位研究者介入商讨并采取投票方式进行得到最

* 基金项目:国家临床重点专科建设项目(国卫办医[2013]544 号)。 作者简介:李陈渝(1981-),副主任医师,博士,主要从事脑血管基本的基础与临床研究。△ 通讯作者,E-mail:hhy1528@aliyun.com。

终结论。所有相关数据建立统一的数据摘录表格,摘录信息包括:研究作者姓名、国家/地区、样本量、随访时间、恶性肿瘤发生情况等。采用 Newcastle-Ottawa Scale 标准予以质量评价,包括暴露与非暴露研究对象的选择、组间可比性、结果评价等方面。

1.4 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析。利用 OR 值分析统计量,首先进行异质性检验并根据 P 值大小进行效应模型的选择,如果齐性检验 $P > 0.01$,选择固定效应模型,反之,则选择随机效应模型。然后计算合并效应量及平均效应的 95%CI,计算合并检验统计量。对发表偏倚,采用漏斗图检验,若漏斗图基本对称,可判断为无明显发表偏倚,反之则认为发表偏倚存在。对漏斗图的对称性,采用 Egger 线性回归方程检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索结果和子代标准恶性肿瘤标准化发生率计算结果 经有效检索和导入 Endnote 软件,与检索词和主题相关的

文献有 2 451 篇,其中有 189 篇涉及 ART 与子代的肿瘤发生的相关性。经纳入和排除标准的筛选,105 篇文献因标题或摘要不符合排除,68 篇不符合纳入标准,共有 16 篇文献符合标准纳入本次 Meta 分析,均为英文文献。纳入文献基本特征见表 1,同时计算子代标准恶性肿瘤标准化发生率。文献预计肿瘤发生例数均分别由已发表或公布的特定类型恶性肿瘤发生率,扣除年龄、性别等干扰因素计算所得。实际发生恶性肿瘤的例数则分别从文献中获取,计算两者的比值,即子代标准恶性肿瘤标准化发生率,结果见表 1。

2.2 Meta 分析结果 如图 1 所示,由于各项研究之间存在一定的统计学异质性($I^2 = 94\%$, $P < 0.05$),因此,研究采用随机效应模型,共纳入 89 894 例 ART 出生子代,Meta 分析结果显示 ART 与非 ART(Non-ART)子代恶性肿瘤发生率差异无统计学意义[OR = 1.85, 95%CI(0.67 ~ 5.11), $Z = 1.19$, $P = 0.23$]。

2.3 发表偏倚检测 如漏斗图所示,经 Egger 法线性回归检验显示研究并无存在显著的发表偏倚,见图 2。

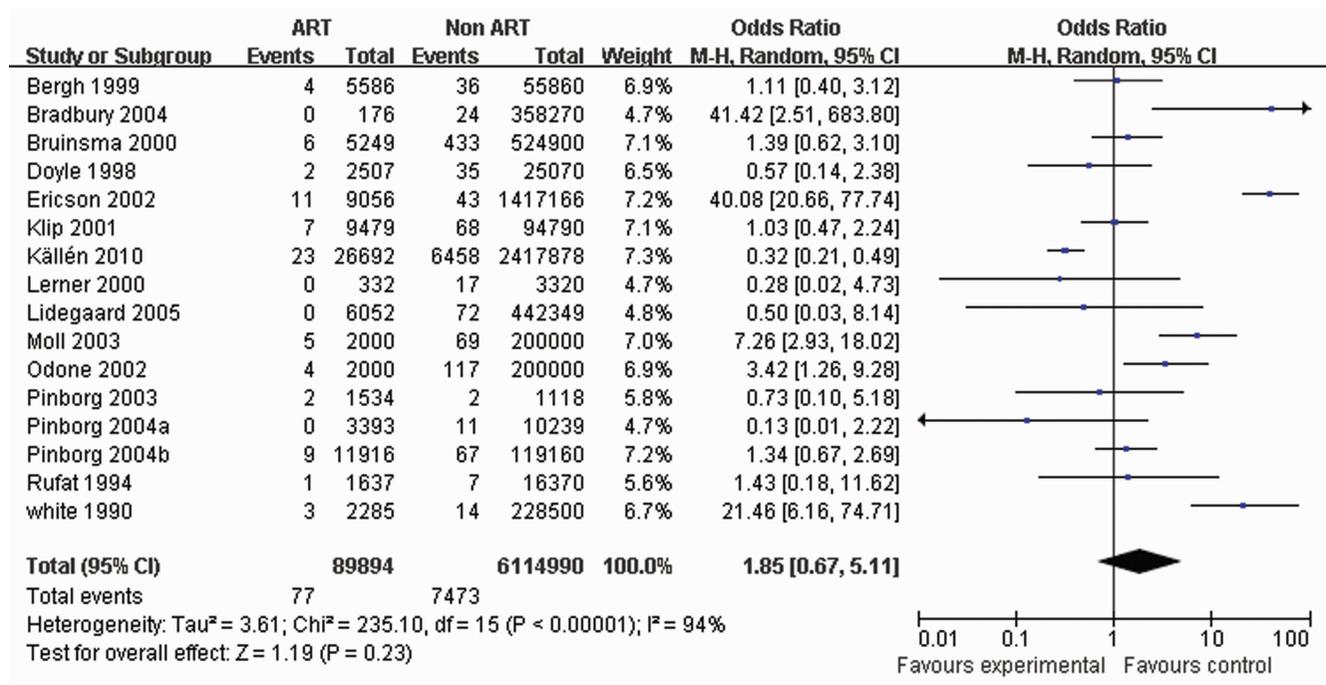


图 1 Meta 分析结果森林图

表 1 纳入文献的基本特征,质量评价结果和文献子代标准恶性肿瘤发生率概况

作者	发表年份	国家/地区	随访时间(年)	恶性肿瘤发生情况	质量评价			实际发生例/预计恶性肿瘤发生例数 (n/n)	恶性肿瘤标准化发生率(%)	
					对象选择 (4分)	可比性 (2分)	结果评价 (3分)			
White 等 ^[4]	1990	澳大利亚	2 285	—	3 例恶性肿瘤	3	2	3	3/0.14	21.43
Rufat 等 ^[5]	1994	法国	1 637	1	1 例恶性肿瘤	3	2	2	1/0.70	1.43
Doyle 等 ^[6]	1998	英国	2 507	9	2 例恶性肿瘤	4	2	2	2/3.50	0.57
Bergh 等 ^[7]	1999	瑞典	5 586	13	4 例恶性肿瘤	3	2	2	4/3.60	1.11
Bruinsma 等 ^[8]	2000	澳大利亚	5 249	3	6 例恶性肿瘤	3	1	2	6/4.33	1.39
Lerner-Geva 等 ^[9]	2000	以色列	332	1	未发生	3	1	2	0/1.70	0
Klip 等 ^[10]	2001	荷兰	9 479	5	7 例恶性肿瘤	4	2	2	7/6.78	1.03
Ericson 等 ^[11]	2002	瑞典	9 056	13	11 例恶性肿瘤	4	2	2	11/12.50	0.88
Odone 等 ^[12]	2002	巴西	2 000	5	4 例恶性肿瘤	3	2	2	4/1.17	3.42
Moll 等 ^[13]	2003	荷兰	2 000	1	5 例恶性肿瘤	3	2	2	5/0.69	7.25

续表 1 纳入文献的基本特征,质量评价结果和文献子代标准恶性肿瘤发生率概况

作者	发表年份	国家/地区	样本量	随访时间(年)	恶性肿瘤发生情况	质量评价			实际发生例/预计恶性肿瘤发生例数 (n/n)	恶性肿瘤标准化发生率(%)
						对象选择 (4分)	可比性 (2分)	结果评价 (3分)		
Pinborg 等 ^[14]	2003	丹麦	1 534	4	2 例恶性肿瘤	3	2	2	2/3.40	0.59
Pinborg 等 ^[15]	2004	丹麦	3 393	1	未发生	3	2	2	0/1.10	0
Pinborg 等 ^[16]	2004	丹麦	11 916	1	9 例恶性肿瘤	3	2	2	9/6.70	1.34
Bradbury 等 ^[17]	2004	美国	176	13	未发生	4	2	2	0/0.01	0
Lidegaard 等 ^[18]	2005	丹麦	6 052	7	未发生	4	2	2	0/0.74	0
Källén 等 ^[19]	2010	瑞典	26 692	23	53 例恶性肿瘤	4	2	2	53/38.00	1.42

—:此项无数据。

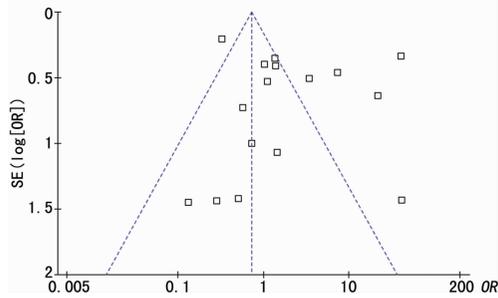


图 2 Meta 分析结果漏斗图

3 讨论

ART 已广泛应用于临床近三十余年,其对不孕不育症的治疗做出了重大贡献。然而,由于 ART 在生命形成的最初阶段给予了大量非生理性的操作,这种影响对胚胎的发育、细胞的增殖及遗传的稳定性等方面均有着不可预测的健康风险,因此,ART 的安全性问题愈发受到人们的普遍关注。既往的研究多数集中于 ART 子代的出生缺陷、染色体异常表现及遗传病的发生率等近期影响,而对于远期的大范围随访和观察则较少研究,如 ART 子代是否具有较高的恶性肿瘤发生率等问题目前尚未得到有效共识^[1,3],且研究结果多呈现矛盾。因此,本研究回顾性分析了 1990 年至 2010 年间以 ART 出生的子代恶性肿瘤发生状况的队列研究文献为分析对象,予以系统的 Meta 分析。结果显示 ART 与非 ART(Non-ART)子代恶性肿瘤发生率差异无统计学意义,此结果与既往多数流行病学研究结果相近^[20-21]。

多数流行病学队列研究显示,ART 出生的子代发生肿瘤的风险性并没有发生显著性增高。例如,Doyle 等^[6]随访观察了 1978 年至 1991 年间英国以 ART 出生婴儿,仅有 2 例罹患恶性肿瘤,低于实际预测发生的 3.5 例,标准化发生率仅为 0.57,与 NC 婴儿的癌症发生率无明显差别。Lerner-Geva 等^[9]、Bradbury 等^[17]研究小组也通过 10 余年的随访观察发现,IVM 婴儿并没有发生视网膜母细胞瘤等癌症,与一般人群相比均无显著区别;Lidegaard 等^[18]在丹麦两所医学中心长达 7 年的调查研究中也发现,6 052 例 IVM 儿童和 442 349 例 NC 儿童的恶性肿瘤发生例数分别是 0 例和 72 例,两者的肿瘤发生率几乎相等。但是,在瑞典癌症中心的研究中却发现,在 1982 年至 2005 年长达 23 年的随访观察中,26 692 例 IVM 出生儿童中有 53 例罹患不同类型的恶性肿瘤,包括白血病,眼部、神经中枢肿瘤和其他实体肿瘤,患癌的风险值可达 1.42,提示 ART 在一定程度上仍可能增加子代罹患恶性肿瘤的风险^[19],White 等^[4]和 Moll 等^[13]的研究成果也证实了这一可能性。由此可见,目前对于 ART 是否能够增加其出生的子代患癌的风险尚没有统一的结论。

这可能有以下 3 个方面的影响因素:(1)部分流行病学调查研究的随访观察年限较短,不论是 ART 儿童还是 NC 儿童,其罹患肿瘤的概率本身就偏低,在这种情况下很难识别两者间的差异;(2)恶性肿瘤的发生是一个漫长的、多因素、多基因交互作用的结局,受到自然和社会环境、个体差异等多重影响,在样本量小、失访人数多、纳入对象偏倚大的情况下,研究的结果亦存在一定的偏差;(3)随着世界各国工业化程度的不断深入和健康行为习惯的改变,恶性肿瘤的发生率自身也处于不断攀升的过程,而在此过程中,ART 与这些外界因素改变的相互作用存在着诸多不确定性,这也是造成调查结果大相径庭的重要原因。

综上所述,ART 作为一种治疗不孕不育的有效方法,正越来越被大众所接受。然而鉴于妊娠后子代近期及远期健康风险性的可能增加,需要提示临床医师在治疗前应及时告知不孕不育患者,并严格把握治疗的适应证。同时,受地区、种族、环境等诸多因素的影响,对于 ART 长期的安全性研究是亟待攻克的关键课题,需要在未来研究中开展大样本量、规范的、长时间的关联性研究。

参考文献

- [1] 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(9): 2318-2331.
- [2] Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, et al. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 8: CD010537.
- [3] 章瑜, 黄荷凤. 辅助生殖技术安全性研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(10): 796-800.
- [4] White L, Giri N, Vowels MR, et al. Neuroectodermal tumours in children born after assisted conception[J]. Lancet, 1991, 336(8730): 1577.
- [5] Rufat P, Olivennes F, De Mouzon J, et al. Task force report on the outcome of pregnancies and children conceived by in vitro fertilization (France: 1987 to 1989)[J]. Fertil Steril, 1994, 61(2): 324-330.
- [6] Doyle P, Bunch KJ, Beral V, et al. Cancer incidence in children conceived with assisted reproduction technology [J]. Lancet, 1998, 352(9126): 452-453.
- [7] Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, et al. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study[J]. Lancet, (下转第 2530 页)

理性的主要因素,高校应加强对学生的理念教育和行为引导,应创新低碳理念教育的方式方法,充实低碳理念的教育内容,并纳入学生素质教育课程教学体系,着力构筑以课堂教学为主阵地、以第二课堂为补充的全方位、多角度宣传教育网络,采取与大学生思想政治教育、新生入学教育、校园文化建设、学生社团建设等有机结合的宣传教育方式,通过专题讲座、主题论坛、参观调研、座谈讨论、社会实践等宣传教育形式,推进低碳生活理念的宣传教育进课本、进课堂、进大脑,培养低碳经济发展和节能减排工作所需的各类实用型、创新型专业人才^[9]。同时,大力倡导低碳生活,通过制定各个工作岗位的绿色标准、印发低碳生活手册等方式,教育师生注重节电、节水、节油、节气等节约行为,引导他们参与到低碳生活的行动中,不断增强他们的节能环保意识,扩大低碳教育的影响力、感染力、辐射力;抓好低碳校园建设的宣传,借助校报、校园网络、广播、橱窗、手机短信等宣传媒介,形成良好的校园舆论氛围,以促进低碳校园建设工作的健康、有序开展,提高低碳校园建设的实效性^[10]。

参考文献

- [1] 张举钢,周吉光,丁欣. 低碳经济背景下矿产资源参与宏观调控的路径探讨[J]. 资源与产业, 2012, 14(6): 65-69.
 - [2] 王文哲,王炳坤. 基于时间序列低碳经济发展的协调性分析[J]. 资源与产业, 2013, 15(2): 163-167.
 - [3] 张林,王珍义. 大学生低碳理念与低碳行为的研究——基于武汉高校的调查问卷分析[J]. 经济研究导刊, 2012(18): 268-270.
 - [4] 田粟,赵丽娟,孙磊,等. 石家庄市大学生食品安全相关知识态度行为调查[J]. 中国学校卫生, 2010, 31(5): 543-545.
 - [5] 胡玉东,瞿丹丹. 大学生低碳生活方式现状及对策调查报告[J]. 中国电力教育, 2010, 6(6): 196-197.
 - [6] 戴萍萍,娄燕燕,施雯,等. 大学生低碳生活认知度与实践度现状调查—基于浙江越秀外国语学院的分析[J]. 中外企业家, 2011, 12(24): 81-82.
 - [7] 邓志高. 低碳经济时代大学生低碳生活适应性研究[J]. 中南林业科技大学学报: 社会科学版, 2011, 5(6): 134-135, 138.
 - [8] 王建国,徐振宇. 城市年轻人低碳消费“知”与“行”[J]. 浙江经济, 2010(19): 48-49.
 - [9] 吴志鹏,徐新宿,展标,等. 大学生对低碳生活的认知与策略调研[J]. 赤峰学院学报: 自然科学版, 2011(11): 81-83.
 - [10] 宋兴怡,苏天照,姜峰,等. 当代大学生低碳生活认知、态度与行为调查研究——以太原市四所高校为例[J]. 中国电力教育, 2012(1): 118-120.
- (收稿日期: 2014-11-28 修回日期: 2015-01-16)
-
- (上接第 2526 页)
- 1999, 354(9190): 1579-1585.
 - [8] Bruinsma F, Venn A, Lancaster P, et al. Incidence of cancer in children born after in-vitro fertilization[J]. Hum Reprod, 2000, 15(3): 604-607.
 - [9] Lerner-Geva L, Toren A, Chetrit A, et al. The risk for cancer among children of women who underwent in vitro fertilization[J]. Cancer, 2000, 88(12): 2845-2847.
 - [10] Klip H, Burger CW, De Kraker J, et al. Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF[J]. Hum Reprod, 2001, 16(11): 2451-2458.
 - [11] Ericson A, Nygren KG, Olausson PO, et al. Hospital care utilization of infants born after IVF[J]. Hum Reprod, 2002, 17(4): 929-932.
 - [12] Odone FV, Cristofani LM, Bonassa EA, et al. In vitro fertilization and childhood cancer[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2002, 24(5): 421-422.
 - [13] Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, et al. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation [J]. Lancet, 2003, 361(9354): 309-310.
 - [14] Pinborg A, Loft A, Schmidt L, et al. Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1 132 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(6): 1234-1243.
 - [15] Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, et al. neonatal outcome in a Danish National cohort of 3438 IVF/ICSI and 10,362 non-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000 [J]. Hum Reprod, 2004, 19(2): 435-441.
 - [16] Pinborg A, Loft A, Nyboe Andersen A. Neonatal outcome in a Danish National cohort of 8 602 children born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection; the role of twin pregnancy[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004, 83(11): 1071-1078.
 - [17] Bradbury BD, Jick H. In vitro fertilization and childhood retinoblastoma[J]. Br J Clin Pharmacol, 2004, 58(2): 209-211.
 - [18] Lidegaard ø, Pinborg A, Andersen AN. Imprinting diseases and IVF: Danish National IVF cohort study[J]. Hum Reprod, 2005, 20(4): 950-954.
 - [19] Källén B, Finnström O, Lindam A, et al. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization[J]. Pediatrics, 2010, 126(2): 270-276.
 - [20] Källén B, Finnström O, Nygren KG, et al. In vitro fertilization in Sweden; child morbidity including cancer risk [J]. Fertil Steril, 2005, 84(3): 605-610.
 - [21] Spector LG, Luke B, Wantman E, et al. Assisted reproductive technology & risk of childhood cancer[J]. Fertil Steril, 2013, 100(3S): S165.
- (收稿日期: 2014-12-11 修回日期: 2015-02-27)