

## 高龄对生育及妊娠结局影响的研究进展

齐萌 张秀果

**【摘要】** 随着经济及社会的发展,推迟生育的夫妇在逐年增多。由于高龄男女的生育功能处于衰变过程,影响了妊娠结局及胎儿的生长发育,以至高龄生育的安全问题备受关注。国内外已有多方关于高龄对女性生育及妊娠结局的研究报道,而有关高龄男性生育的研究报道却相对少见。国内也少有关高龄妊娠研究报道的综述分析。本文现将近期有关高龄对男女生育及妊娠结局影响的相关研究做一综述。

**【关键词】** 高龄妊娠; 高龄男性; 生育; 辅助生殖; 妊娠结局

**Influence of delayed childbearing on fertility and pregnancy outcome** Qi Meng, Zhang Xiuguo.  
Department of Obstetrics and Gynecology, Houjie Hospital, Guangdong Medical College, Dongguan 523960, China

**【Abstract】** With the development of economics and society, the number of couples delaying childbearing is getting larger year by year. Because the fertility function of the couples delaying childbearing is decreasing, the pregnancy outcome and fetus are affected. Therefore, the safety of delayed childbearing is highly concerned. This raises major concerns because of the adverse effects of aging on couple fertility and pregnancy outcomes. There are a lot of studies about the fertility and pregnancy outcome in female delaying childbearing but few in male domestic and abroad. There are also few reviews about advanced maternal age in China. This paper aims to review the studies about the influence of delayed childbearing on fertility and pregnancy outcome in recent years.

**【Key words】** Advanced maternal age; Advanced paternal age; Fertility; Assisted reproductive techniques; Pregnancy outcome

目前,各国已普遍将年龄 $\geq 35$ 岁的妊娠列为高龄妊娠(advanced maternal age, AMA),而在高龄男性生育(advanced paternal age, APA)上尚未形成统一定论。国内外已有多方关于对母儿影响的研究报道,有关 APA 的研究报道却相对少见。有调查报告<sup>[1]</sup>显示多数妇女都清楚推迟生育的风险及并发症,却误认为辅助生殖技术(assisted reproductive techniques, ART)可以代偿年龄对生殖能力的影响。事实上,无论是自然受孕还是辅助生殖,年龄依旧是男女生殖能力最重要的决定因素。现就高龄对男女生

育及妊娠结局影响的研究进展方面综述如下。

### 1 高龄生育的人口统计学特征

随着人类寿命的延长,社会中职业、教育、经济压力的增大以及医学技术的进步,夫妻双方生育的年龄结构正在发生变化,AMA 及 APA 比例正在逐步增加。有文献报道深圳市 AMA 的比例从 1999 年的 3.00% 上升到 2008 年的 8.77%,10 年间上升近 3 倍<sup>[2]</sup>。2009 年全球华人公共卫生协会第五届年会中李月华等在《基于医院的全国高龄产妇比率变化趋势》里指出我国高龄产妇所占比例也在不断上升,目前已经接近经济发达国家。美国国家生命统计报告显示 2011 年 AMA 新生儿出生率是 1967 年以来最高的,同去年相比,35 ~ 39 岁妇女生育率增加了 3%,40 ~ 44 岁妇女生育率增加了 2%<sup>[3]</sup>。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2015.09.052

作者单位: 523960 东莞,广东医学院附属厚街医院妇产科

通信作者: 张秀果, E-mail: smilingtimes@163.com

尽管有关女性生育年龄比例的统计已有诸多记载,但由于新生儿出生信息中常缺少父亲信息的记录,对男性生育年龄的统计分析有着极大的困难。Jason 等<sup>[3]</sup>的研究表明在所有新生儿出生信息中 14% 父亲的年龄没有被记录,而通过对有记录父亲年龄的资料分析,45 ~ 49 岁男性中新生儿活产率从 1980 年的 6.1‰ 上升到 2007 年的 8.2‰。这些统计数据在世界多个发达国家都可以见到,例如,从 1991 年到 1999 年德国男性的平均婚龄延长近 2 年,2003 年英国 35 ~ 54 岁的男性生育比例较 10 年前增加 15%。目前尚需要更多的数据采集为 APA 的研究提供资料依据。

## 2 高龄对生育影响的生理机制及对辅助生殖的影响

**2.1 高龄对女性生育的影响** 随年龄增长,生育衰老是一种自然的现象。Juan 等<sup>[4]</sup>认为生育衰老主要是由卵巢皮质卵泡数量的逐渐减少及卵母细胞质量的逐渐降低所引起,此过程可分两阶段:首先,随年龄增长卵母细胞总数以指数方式下降;其次,大约在 37 ~ 38 岁卵细胞的衰减速度开始加速。张秋芳等<sup>[5]</sup>指出造成卵母细胞衰老的主要原因是氧化损伤,并描述了氧化损伤对生育衰老的作用机制。目前,也有文献报道引发和促使女性生育衰退转变的机制同时包括卵巢功能及下丘脑-垂体轴的功能失常<sup>[6]</sup>。

**2.2 高龄对男性生育的影响** 随着辅助生殖技术的进步,研究报道中显示男性并没有确切不能生育的年龄限制。但目前研究已经证实高龄不仅对女性生育有影响,其同样对男性生育有影响。有文献表明 APA 与低受孕率<sup>[7, 8]</sup>、流产率<sup>[7-9]</sup>以及不良围产儿结局<sup>[7, 8]</sup>的增多相关。Sartorius 等<sup>[8]</sup>研究指出 APA 的后代在遗传疾病、癌症、自闭症和其他精神疾病上有着更高的发病率。国内刘文文等<sup>[10]</sup>通过研究也指出父亲生育年龄较高,子女罹患孤独症的风险可能高。

尽管已有许多 APA 对生育影响的报道,但其影响的确切生理机制有待完全阐明。已经被证实的相关机制有精液和精子数量的减少,精子活力的下降和形态的改变<sup>[7]</sup>。近期也有报道<sup>[11]</sup>表明高龄男性精子的基因组与表观基因组的缺陷发生率增加。

Belloc 等<sup>[7]</sup>指出虽然没有治疗方法可以完全恢复高龄所致的生育能力下降,但已有多种途径被证实可用来优化男性的生育能力。特殊治疗如曲张精索静脉切除术以及生活方式的改变如膳食中抗氧化剂的补充,这些都能降低与年龄相关的危因(如氧化损伤和内分泌异常)对精子发生的影响。

**2.3 高龄对辅助生殖的影响** 已有研究指出衰老的生殖细胞更易在减数分裂中由于染色体分离异常造成非整倍体或多倍体的形成,从而导致胚胎非整倍体、多倍体和嵌合体等染色异常<sup>[6, 11]</sup>。Toriello 等<sup>[12]</sup>在对 APA 遗传咨询的指南中列举了 APA 发生率较高的遗传疾病条目。Syuichi Ooki<sup>[13]</sup>在对实施 ART 后 219 185 名孕妇年龄与新生儿出生缺陷关系的研究报道中指出,≥ 30 岁的孕妇中染色体异

常的发病率显著升高,其提出对实施 ART 的高龄夫妇应进行染色体异常的早期检测;另外,研究还发现 ART 后活产新生儿非染色体遗传的出生缺陷风险在各孕龄阶段之间相差不大。这些信息可用以告知前来 ART 咨询的高龄夫妇,高龄本身不会对非染色体遗传的出生缺陷疾病产生额外风险。

有研究<sup>[14]</sup>表明对年龄在 30 ~ 35 岁之间推迟生育的女性,ART 的代偿受孕率为 50%,而对 35 ~ 40 岁之间的女性其代偿受孕率仅有 30%。Belloc 等<sup>[7]</sup>的文献中也指出某项使用捐赠卵母细胞的 ART 研究中,年龄在 55 岁以上的男性精子组内晚期囊胚发育显著减少。由此可见,目前 ART 并不能完全代偿与年龄相关的生殖能力下降引起的不孕。

## 3 AMA 的妊娠结局

**3.1 AMA 妊娠合并症与并发症的研究现状** 国内外已经有大量的研究表明 AMA 和不良妊娠结局有关,Montans 等<sup>[15]</sup>指出产科并发症包括肥胖、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、产前出血、前置胎盘、多胎妊娠、胎膜早破及早产发病率的升高与孕妇年龄增长相关;分娩期并发症如胎位不正、头盆不称、异常分娩、产时宫缩剂使用的增加、剖宫产、助产、肛门括约肌受损及产后出血均在 AMA 中有更高的发病率。Biro 等<sup>[16]</sup>对维多利亚 2005 至 2006 年 AMA 妊娠结局的分析后指出高龄初产妇在妊娠期糖尿病、前置胎盘、多胎妊娠及剖宫产上最多发病,而高龄经产妇在糖尿病及前置胎盘上最多发病。Ludford<sup>[17]</sup>对南非 1998 至 2008 年高龄初产妇妊娠结局的分析报道中指出慢性高血压、前置胎盘、可疑宫内胎儿生长受限、妊娠期糖尿病、臀位、胎儿窘迫的发病率均随年龄增长而增加;而且高龄初产妇更易无自然临产,更多需要使用引产术引产。Parazzini 等<sup>[18]</sup>研究表明了高龄产妇有使围产期子宫切除率增高的趋势。Fruscalzo<sup>[19]</sup>在对臀位发生危因的研究中指出高龄产妇、低龄产妇、低体重新生儿及女婴是导致臀位分娩的危险因素,而经产妇及撒哈拉沙漠以南的非洲种族是臀位的保护因素。国内张秋君<sup>[20]</sup>的研究表明高龄组胎位不正的发生与非高龄组相比无明显差异,认为其可能与定期孕前保健,尽早发现跟治疗有关。

另外,有研究<sup>[21, 22]</sup>也表明 AMA 是产后尿失禁发病的危因。而 2012 年 Adonis 等<sup>[23]</sup>在对 AMA 与压力性尿失禁关系的综述研究中指出短期研究(研究时间 ≤ 12 个月)中多得出 AMA 是压力性尿失禁的独立危因,而长期研究(研究时间 ≥ 6 年)中这一结论是有争议的,尚待进一步的临床研究。

**3.2 AMA 分娩方式的研究现状** 2006 年 10 月中国实用妇科与产科杂志发表了高龄妊娠对母儿影响的专题报道,其中李卫平在对 AMA 分娩方式选择的研究中指出 AMA 阴道分娩率逐渐下降,急诊剖宫产率显著升高,选择性剖宫

产率逐渐上升;对于年龄在 35 ~ 39 岁的高龄初产妇,由于阴道分娩的安全性和 20 ~ 34 岁年龄组相当且成功率较高,如无产科手术指征,应在高度知情同意的基础上鼓励阴道试产,对于 40 岁及以上的高龄初产妇,可适当放宽剖宫产指征。杜海燕<sup>[24]</sup>的研究也表明 AMA 阴道分娩不会增加新生儿窒息的发生率,因此 AMA 不能作为剖宫产的指征。

2010 年柴泽英等<sup>[25]</sup>的研究中表明了 AMA 剖宫产指征以妊高征为首,AMA 剖宫率与非高龄组无差别,70% 左右高龄经产妇能自然或经产钳助产下成功阴道分娩,高龄初产妇的阴道分娩率也达 40% 左右。2013 年张新宇等<sup>[26]</sup>研究表明 AMA 剖宫产率较非高龄组高,高龄初产妇前 4 位手术指征依次为社会因素、妊娠合并症及并发症、胎儿窘迫、产程阻滞,非高龄初产妇前 4 位手术指征依次为妊娠合并症及并发症、社会因素、产程阻滞、胎儿窘迫;高龄经产妇与非高龄经产妇前 4 位手术指征顺位一致,依次为疤痕子宫、妊娠合并症及并发症、社会因素和产程阻滞。由此看出,AMA 剖宫产的发生率及指征排序上仍存在争议。

3.3 AMA 对围生儿的影响 Ludford<sup>[17]</sup> 研究中指出 AMA 更易出现小于适龄儿、早产及围生儿死亡,AMA 是某些特定不良新生儿结局的独立危因。赵光临<sup>[2]</sup> 研究指出产妇年龄是低出生体重儿和早产儿的独立危因。随产妇年龄增加,新生儿出生缺陷率显著增加,≥ 40 岁产妇出生缺陷率高达 33.05%。但也有研究证据<sup>[15]</sup> 表明 AMA 对围生儿结局影响不大。张新宇等<sup>[26]</sup> 也指出目前有关高龄与围生儿结局关系的研究报道存在争议,加强孕妇产前保健及孕期监测,AMA 可以获得尚理想的围生儿结局。

#### 4 AMA 的孕期保健与检查

朱瑜婷等<sup>[27]</sup> 的研究表明定期进行孕期保健与检查的孕妇,其妊娠并发症的发生率明显低于未定期保健的孕妇。Akush 等<sup>[28]</sup> 也认为良好的产前和围产期保健使得大多数 AMA 能够成功的妊娠。

美国妇产科医师协会指南建议所有 35 岁以上的孕妇需进行介入性产前诊断。我国《母婴保健法》也规定医师应当对初产妇年龄超过 35 周岁的进行产前诊断。但由于介入性产前诊断有潜在流产及胎心率改变等风险,是否行此检查对 AMA 来说是难以抉择的。张璘等<sup>[29]</sup> 分析了 1981 例高龄孕妇羊水及脐带血检测的胎儿染色体结果后,建议 AMA 尤其 40 岁以上的可省略血清筛查,直接进行产前诊断。相反许惠惠等<sup>[30]</sup> 研究表明 AMA 行血清筛查联合羊膜腔染色体诊断技术,其诊断效率明显高于未行产前筛查者,尤其是对于提高 18-三体检出率具有重要临床意义。陈汝芳等<sup>[31]</sup> 也指出对 AMA 行产前筛查,包括母体血清学筛查及产前超声筛查能显著提高胎儿异常染色体的检出率,而单纯年龄因素异常染色体的检出率低。

## 5 讨论

近几十年内,许多国家高龄生育的夫妇已大为增多。高龄不仅是自然受孕或辅助生殖的危因,也是某些不良妊娠及围生儿结局的危因。目前,高龄对男性生育影响的确切生理机制有待进一步阐明,国内在 APA 对妊娠并发症及围生儿结局的影响方面尚需更多的数据采集与研究分析。而关于高龄初产妇与高龄经产妇之间妊娠并发症、合并症的发生率有无不同,AMA 剖宫产的发生率及指征排序以及 AMA 对围生儿结局的影响方面,各家报道不一,尚需更多的资料进一步佐证。同时,国内有关 AMA 对妊娠结局影响的研究多基于单个医院小样本分析,尚需要更多多中心大样本的临床研究,为进一步加强 AMA 管理与孕期保健提供理论依据。

#### 参考文献

- [1] Maheshwari A, Porter M, Shetty A, et al. Women's awareness and perceptions of delay in childbearing[J]. *Fertil Steril*, 2008, 90 (4): 1036-1042.
- [2] 赵光临. 深圳市 2008 年高龄产妇妊娠结局分析[J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25 (21): 2948-2950.
- [3] Kovac JR, Addai J, Smith RP, et al. The effects of advanced paternal age on fertility[J]. *Asian J Androl*, 2013, 15 (6): 723-728.
- [4] Balasch J, Gratacós E. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2012, 24 (3): 187-193.
- [5] 张秋芳, 刘平. 女性生殖衰老及其对人工助孕结局的影响[J]. *生殖与避孕*, 2005, 25 (8): 45-48.
- [6] Neal-Perry G, Nejat E, Dicken C. The neuroendocrine physiology of female reproductive aging: An update[J]. *Maturitas*, 2010, 67 (1): 34-38.
- [7] Belloc S, Hazout A, Zini A, et al. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility[J]. *Maturitas*, 2014, 78 (1): 22-29.
- [8] Sartorius GA, Nieschlag E. Paternal age and reproduction[J]. *Hum Reprod Update*, 2010, 16 (1): 65-79.
- [9] Belloc S, Cohen-Bacrie P, Benkhalifa M, et al. Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rates after intrauterine insemination[J]. *Reprod Biomed Online*, 2008, 17 (3): 392-397.
- [10] 刘文文, 杨曹骅, 张林娜, 等. 父母生育年龄及围生期因素与孤独症的关系[J]. *临床精神医学杂志*, 2013, 23 (5): 289-291.
- [11] Chianese C, Brilli S, Krausz C. Genomic changes in spermatozoa of the aging male[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 791: 13-26.
- [12] Toriello HV, Meck JM, Professional Practice and Guidelines Committee. Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age[J]. *Genet Med*, 2008, 10 (6): 457-460.
- [13] Ooki S. Maternal age and birth defects after the use of assisted reproductive technology in Japan, 2004-2010[J]. *Int J Womens Health*, 2013, 5: 65-77.
- [14] Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19 (7): 1548-1553.
- [15] Montan S. Increased risk in the elderly parturient[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2007, 19 (2): 110-112.

- [16] Biro MA, Davey MA, Carolan M, et al. Advanced maternal age and obstetric morbidity for women giving birth in Victoria, Australia: A population-based study[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2012, 52(3): 229-234.
- [17] Ludford I, Scheil W, Tucker G, et al. Pregnancy outcomes for nulliparous women of advanced maternal age in South Australia, 1998-2008[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2012, 52(3): 235-241.
- [18] Parazzini F, Ricci E, Cipriani S, et al. Temporal trends and determinants of peripartum hysterectomy in Lombardy, Northern Italy, 1996-2010[J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 287(2): 223-228.
- [19] Fruscalzo A, Londero AP, Salvador S, et al. New and old predictive factors for breech presentation: our experience in 14 433 singleton pregnancies and a literature review[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 27(2): 167-172.
- [20] 张秋君. 高龄产妇妊娠危险因素及对结局影响的分析[J]. 医药论坛杂志, 2014, 35(1): 79-80.
- [21] 肖建平, 龚健, 邹菊华, 等. 孕期压力性尿失禁发生情况及其相关因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2008, 24(6): 365-367.
- [22] 李琳, 朱兰. 初产妇妊娠分娩相关尿失禁的流行病学调查及发病相关因素的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2010, 19(12): 946-948.
- [23] Hijaz A, Sadeghi Z, Byrne L, et al. Advanced maternal age as a risk factor for stress urinary incontinence: a review of the literature[J]. Int Urogynecol J, 2012, 23(4): 395-401.
- [24] 杜海燕. 高龄产妇不同分娩方式对新生儿窒息的影响[J]. 社区医学杂志, 2014, 8(4): 81-82.
- [25] 柴泽英, 唐金娇, 曾宝金, 等. 高龄孕妇妊娠结局的分析[J]. 中国妇幼保健, 2010, 4(7): 901-902.
- [26] 张新宇, 张倩. 454 例高龄孕产妇妊娠结局分析[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(36): 5968-5970.
- [27] 朱瑜婷, 赵文波. 孕期保健对高龄产妇产后并发症发生率影响研究[J]. 中国农村卫生事业管理, 2013, 7(7): 810-811.
- [28] Topalovska D, Batashki I, Milchev N, et al. Pregnancy outcomes in women of advanced maternal age[J]. Akush Ginekol (Sofia), 2006, 45(1): 7-11.
- [29] 张璜, 张晓红, 任梅宏, 等. 1981 例高龄孕妇的产前细胞遗传学诊断[J]. 中国妇产科临床杂志, 2010, 11(4): 261-264.
- [30] 许惠惠, 章卫国, 刘佳媚, 等. 唐氏综合征筛查在高龄孕妇产前诊断中的应用价值[J]. 中国预防医学杂志, 2013, 7(10): 751-753.
- [31] 陈汝芳, 欧水英, 孙雯雯, 等. 高龄孕妇染色体异常核型产前筛查相关因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(16): 2578-2581.

(收稿日期: 2014-11-11)  
(责任校对: 吴琴娟)

## 公 告

《国际医药卫生导报》为中华医学会系列杂志, 自 2008 年 1 月起, 《国际医药卫生导报》杂志封面由中华医学会统一设计制作下发, 凡封面标有“学术版”、“综合版”的《国际医药卫生导报》杂志皆为假冒, 欢迎举报, 举报电话(020) 83823031、83833613。

《国际医药卫生导报》编辑部

二〇一五年元月一日