

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.12.003

子宫内膜异位症对冻融胚胎移植的影响*

张群芳^{1,2,3,4}, 刘芸^{1,2,3,4△}, 陈国勇¹, 何凌云¹

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院妇产科生殖中心, 福州 350025; 2. 福建医科大学
 福总临床医学院, 福州 350025; 3. 福建中医药大学教学医院, 福州 350025;
 4. 厦门大学附属东方医院, 福州 350025)

摘要:目的 探讨子宫内膜异位症(EMs)对冻融胚胎移植(FET)的影响。方法 回顾性分析 2015 年 1 月至 2017 年 12 月 EMs 患者(A 组, $n=657$)与盆腔输卵管因素不孕症患者(B 组, $n=3\ 271$)解冻囊胚移植周期的临床和实验室指标。结果 A 组患者年龄大于 B 组[(32.07±3.92)岁 vs. (31.41±4.42)岁]、不孕年限大于 B 组[(5.05±2.86)年 vs. (4.61±3.19)年],但差异无统计学意义($P>0.05$)。两组内膜厚度[(9.97±1.81)mm vs. (9.69±1.75)mm]、移植囊胚数[(1.35±0.48)个 vs. (1.34±0.47)个]比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组患者种植率、临床妊娠率、多胎率、流产率、异位妊娠率与 B 组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 与输卵管因素不孕症患者相比,EMs 对 FET 的妊娠结局无明显影响。

关键词:子宫内膜异位症; 体外受精-胚胎移植; 冻融胚胎移植; 输卵管性不孕; 妊娠结局
 中图分类号:R711.6 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2019)12-1640-03

Influence of endometriosis on the frozen-thawed embryo transfer*

ZHANG Qunfang^{1,2,3,4}, LIU Yun^{1,2,3,4△}, CHEN Guoyong¹, HE Lingyun¹

(1. Reproductive Medicine Center, Department of Obstetrics and Gynecology, the 900th Hospital of the Joint Logistics Support Force, PLA, Fuzhou, Fujian 350025, China; 2. Fuzhou General Clinic Medical College, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350025, China; 3. Teaching Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350025, China;
 4. Dongfang Hospital Affiliated to Xiamen University, Fuzhou, Fujian 350025, China)

Abstract: Objective To analyze the influence of endometriosis (EMs) on the frozen-thawed embryo transfer (FET). **Methods** EMs patients (group A, $n=657$) and patients with tubal infertility (group B, $n=3\ 271$) undergoing FET treatment in our center from January 2015 to December 2017 were retrospectively analyzed. **Results** Age [(32.07±3.92)years old] and infertility duration [(5.05±2.86)years] in group A were higher than that of group B [(31.41±4.42)years old, (4.61±3.19)years], but there were no significant differences ($P>0.05$). Differences of endometrial thickness [(9.97±1.81)mm vs. (9.69±1.75)mm] and number of embryo transfer (1.35±0.48 vs. 1.34±0.47) in two groups had no significant differences in two groups ($P>0.05$). Reduced implantation rate, clinical pregnancy rate, twins rate, miscarriage rate and ectopic pregnancy rate of group A had no significant differences with group B ($P>0.05$). **Conclusion** The pregnancy outcomes of FET in patients with EMs do not differ from that in patients with tubal factor infertility.

Key words: endometriosis; in vitro fertilization-embryo transfer; frozen-thawed embryo transfer; tubal infertility; pregnancy outcome

不孕症患者中 20%~50%伴有子宫内膜异位症(EMs), EMs 患者中 30%~50%合并有不孕症, EMs 导致不孕的机制仍有争议^[1-2]。EMs 患者常采用药物或保守方法治疗不孕, 而体外授精-胚胎移植(IVF-ET)是治疗 EMs 不孕症的有效方法^[3-6]。在新鲜取卵周期, 若子宫内膜≤7 mm, 或人绒毛膜促性腺激素

(HCG)扳机日雌激素(E₂)水平≥5 000 pg/mL, 或黄体酮(P)≥1.4 ng/dL, 或获卵数≥15 个时取消移植, 全胚冷冻, 日后选择合适时机行冻融胚胎移植(FET)。目前 EMs 对 IVF-ET 临床妊娠率的影响也有争论, 有研究显示, EMs 患者与输卵管因素不孕症患者比较, IVF-ET 治疗效果较差^[7-8]; 也有部分学者

* 基金项目:福建省自然科学基金项目(2016J01578)。

作者简介:张群芳,女,副主任医师,主要从事生殖医学方面的研究。△ 通信作者, E-mail: liuyunfj@126.com。

认为 EMs 患者与输卵管因素不孕症患者有相同的妊娠结局^[9-12]。本研究旨在探讨在 FET 治疗中,与输卵管因素不孕症患者相比,EMs 对 EMs 患者临床疗效的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在本中心接受 FET 的 EMs 患者(A 组, $n=657$)和输卵管因素不孕患者(B 组, $n=3\ 271$)的妊娠结局。EMs 纳入标准参考文献^[9,13]中的相关标准。本研究经过本院医学伦理委员会批准,患者均签署了知情同意书。

1.2 方法 内膜准备:根据患者月经周期,既往是否排卵选择激素补充治疗(HRT)方案或促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)+HRT 方案或自然周期方案。

1.2.1 HRT 方案 月经来潮第 1 天口服芬吗通(红片),每次 2 mg,1 次/天,共 4 d;逐渐增加为 2 次/天,共 4 d;再增加为 3 次/天,共 4 d。月经第 13 天 B 超监测内膜厚度 <8 mm,继续用药 2~3 d。当内膜厚度 ≥ 8 mm,肌肉注射黄体酮 100 mg/d 转化内膜,注射黄体酮的第 6 天解冻囊胚进行移植。

1.2.2 GnRH-a+HRT 方案 月经第 2 天注射 GnRH-a(达菲林,每支 3.75 mg,博福益普生,法国)3.75 mg,注射后 21 d 查卵泡生成激素(FSH)、黄体生成激素(LH)、 E_2 、P,垂体达降调节标准($FSH < 5$ mIU/mL, $LH < 5$ mIU/mL, $E_2 < 30$ pg/mL,子宫内膜厚度 <5 mm),开始 HRT 方案,内膜准备同前。

1.2.3 自然周期方案 月经 8~10 d 采用 B 超监测卵泡及内膜,卵泡直径达 14 mm 检测尿 LH 试板,出现弱阳性后开始检测 LH、 E_2 、P,若 $E_2 \geq 200$ pg/mL 且内膜厚度 ≥ 8 mm 可考虑 FET; $LH \geq 20$ IU/mL 或 $LH < 20$ IU/mL 时分别于当天下午或当天晚上注射 HCG 共 10 000 IU,次日或注射后 2 d 视为排卵,口服地屈孕酮片(雅培,荷兰),每次 20 mg,2 次/天,第 6 天解冻囊胚进行移植。

1.3 胚胎冻融和移植 按玻璃化冷冻操作常规解冻、复苏,B 超引导下移植。囊胚 FET 一般建议单囊胚移植。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 对数据进行统计分析。服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,若方差齐时采用两独立样本 t 检验,方差不齐时采用近似 t 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本情况比较 两组患者年龄、不孕年限、内膜厚度、移植囊胚数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基本情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	不孕年限(年)	内膜厚度(mm)	移植囊胚数(个)
A 组	657	32.07 \pm 3.92	5.05 \pm 2.86	9.97 \pm 1.81	1.35 \pm 0.48
B 组	3 271	31.41 \pm 4.42	4.61 \pm 3.19	9.69 \pm 1.75	1.34 \pm 0.47

2.2 两组患者治疗结果比较 A 组患者种植率、临床妊娠率、多胎率、流产率、异位妊娠率与 B 组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗结果比较(%)

组别	n	种植率	临床妊娠率	多胎率	流产率	异位妊娠率
A 组	657	46.06	56.16	14.09	11.11	2.98
B 组	3 271	51.05	59.77	16.57	12.94	1.64

3 讨论

EMs 导致女性不孕的机制与输卵管和子宫收缩蠕动异常,子宫内膜容受性异常,在位内膜结构和功能异常,氧化应激异常,基因、细胞因子、免疫功能异常等有关^[13]。子宫内膜容受性是胚胎种植的关键因素。

本课题组前期的研究结果也显示 EMs 患者的血清和卵泡液中抵抗素水平增加,但 EMs 对 IVF-ET 妊娠结局没有影响^[14]。

DE 等^[15]用单核苷酸多态性(SNP)技术检测 74 例 EMs 患者和 70 例输卵管因素不孕患者生长分化因子-9 基因(GDF-9)、抗苗勒氏管基因(AMH)和其受体 AMHR2 的基因多态性,两组患者的年龄和 FSH 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);GDF-9 基因和 AMHR2 基因多态性的频率差异无统计学意义($P > 0.05$),但 AMH 基因多态性频率差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 AMH 基因与 EMs 性不孕症有关。

BRICEAG 等^[16]报道输卵管因素不孕患者的致病因素有感染(衣原体、淋病、生殖器结核等)、宫内节育器放置、腹部手术后并发症等。UGBOAJA 等^[17]采用腹腔镜检查了 2015—2017 年 230 例不孕女性,证实输卵管阻塞导致的不孕患者所占比例(56.5%)是 EMs 导致不孕患者所占比例(8.8%)的 6.84 倍。本研究纳入 3 928 例患者,其中 A 组有 657 例、同期 B 组 3 271 例,输卵管因素患者约为 EMs 的 4.98 倍,病种的构成比符合不孕症构成比,与 UGBOAJA 等^[17]的研究结果一致。

同时,本研究发现,两组患者年龄、不孕年限、内膜厚度、移植囊胚数等差异均无统计学意义($P > 0.05$),说明两组之间具有可比性。因此,FET 移植囊胚数较少,建议单囊胚移植。

宁艳春等^[18]发现 EMs 患者体外授精获卵率、成

熟卵率、受精率、优胚率、生化妊娠率和临床妊娠率显著低于对照组($P < 0.05$), 卵细胞细胞质内单精子注射补救(R-ICSI)率显著高于对照组($P < 0.05$), 同时, EMs 患侧卵巢卵泡液中白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达高于健侧卵巢及对照组, 他认为 EMs 患者卵巢卵泡液炎症微环境影响其 IVF 妊娠结局。朱晗璐等^[19]研究也发现, GnRH-a 预处理可改善 EMs 合并不孕症患者 FET 的周期结局, 原因是 GnRH-a 可改善盆腔微环境, 提高子宫内膜容受性, 利于胚胎种植, 分析原因可能是 EMs 在 IVF-ET 新鲜取卵周期可降低卵巢对超促排卵的反应性, 从而减少获卵率, 但是当卵母细胞被取出体外后, 脱离原来的微环境后可在体外正常环境下受精、卵裂, 形成胚胎, 因此不影响种植率及临床妊娠率。本研究也显示, 两组患者种植率、临床妊娠率、异位妊娠率、流产率、多胎率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 表明 EMs 对 FET 的异位妊娠率、流产率、多胎率等均无明显影响, 虽然 EMs 影响获卵和受精, 但是一旦受精成功, 后续过程不受影响。SINGH 等^[20]研究发现, 行 IVF 治疗的 78 例进展期 EMs 患者与 100 例输卵管因素患者的种植率和临床妊娠率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 与本研究结果一致。

综上所述, 与输卵管因素不孕症患者相比, EMs 对 FET 的妊娠结局无明显影响。

参考文献

[1] POLAT M, YARALI I, BOYNUKALM K, et al. In vitro fertilization for endometriosis-associated infertility [J]. Womens Health (Lond), 2015, 11(5): 633-641.

[2] 徐健荧, 罗英, 曲仕浩, 等. 子宫内膜异位症不孕患者腹腔镜术后 IVF-ET 妊娠结局影响因素分析[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(6): 540-544.

[3] 吴春香, 丁卫, 王琳, 等. 不同分期子宫内膜异位症患者使用长方案和拮抗剂方案促排卵的妊娠结局比较[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(3): 223-227.

[4] 王芳, 柯雪, 李敏. 不同方案 GnRH-a 降调节对轻中度子宫内膜异位症患者体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(11): 869-872.

[5] 蒋海玲. 不同 GnRH-a 降调节方案用于子宫内膜异位症合并不育者的体外受精-胚胎移植研究[J]. 现代医学与健康研究, 2018, 2(9): 1-3.

[6] 张群芳, 赵猛, 陈国勇, 等. 影响体外受精-胚胎移植妊娠结局的多因素分析[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(14): 1994-1996.

[7] 梁毓, 兰永连, 李颖, 等. 子宫内膜异位症对体外受精-胚胎移植助孕结局影响的相关因素分析[J]. 中国优生与遗

传杂志, 2018, 26(8): 116-117.

[8] PAOLO V, DARIO C, DHOHA D, et al. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod, 2014, 29(5): 964-977.

[9] 吴成平, 王芳. 子宫内膜异位症对体外受精-胚胎移植治疗效果的影响[J]. 泰山医学院学报, 2019, 39(11): 1301-1302.

[10] 郭海燕, 汪云, 陈秋菊, 等. 自然周期准备内膜在子宫内膜异位症患者冻融胚胎移植中的结局分析[J]. 生殖与避孕, 2016, 36(6): 458-463.

[11] 王芳, 柯雪, 李敏. 轻度子宫内膜异位症患者全胚冷冻后首次冻融胚胎移植助孕结局分析[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(3): 248-253.

[12] 徐芝慧, 周洁春, 陈惠南, 等. 宫腔内注射 hCG 在子宫内膜异位症患者冻融胚胎移植周期中的应用与效果[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(11): 93-97.

[13] LU X, WU Z, WANG M, et al. Effects of vitamin C on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in endometriosis: a randomized controlled study [J]. J Int Med Res, 2018, 46(11): 4624-4633.

[14] ZHANG Q F, CHEN G Y, LIU Y, et al. Relationship between resistin and IL-23 levels in follicular fluid in infertile patients with endometriosis undergoing IVF-ET [J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26(9): 1431-1435.

[15] DE C E, MATTE U, BILIBIU J P, et al. Endometriosis-associated infertility: GDF-9, AMH, and AMHR2 genes polymorphisms [J]. J Assist Reprod Genet, 2017, 34(12): 1667-1672.

[16] BRICEAG I, COSTACHE A, PURCAREA V L, et al. Fallopian tubes-literature review of anatomy and etiology in female infertility [J]. J Med Life, 2015, 8(2): 129-131.

[17] UGBOAJA J O, OGUEJIOFOR C B, OGELLE O M. Tuboperitoneal anomalies among infertile women in Nigeria as seen on laparoscopy [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 141(1): 52-56.

[18] 宁艳春, 刘宝莲, 韩宝生, 等. 卵巢内异症患者卵泡液中炎症因子对体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(47): 3829-3832.

[19] 朱晗璐, 何晔, 吴欢, 等. GnRH-a 预处理对子宫内膜异位症患者冻融胚胎移植结局的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(9): 1303-1307.

[20] SINGH N, LATA K, NAHA M, et al. Effect of endometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donor in vitro fertilization cycles [J]. J Hum Reprod Sci, 2014, 7(2): 143-147.

(收稿日期: 2018-12-10 修回日期: 2019-03-02)