

·临床研究·

冻融胚胎移植不同内膜准备方案对不明原因反复种植失败患者妊娠结局的影响

邹志玲¹, 邓智心¹, 陈博², 陈雪梅²

(1. 广东医科大学研究生学院, 广东 湛江 524023;

2. 广东省东莞市第三人民医院生殖中心, 广东 东莞 523326)

摘要:目的 探讨不同冻融胚胎移植内膜准备方案对不明原因反复种植失败患者子宫内膜容受性及妊娠结局的影响。方法 回顾分析 2016 年 7 月~2018 年 7 月在东莞市第三人民医院生殖中心不明原因反复种植失败 ≥ 2 次, 行冻融胚胎移植的 30 例患者的临床资料。本周期自身配对比较, 按子宫内膜准备方案分组: 其中 30 周期设为 HRT 组, 25 周期设为 NC 组, 38 周期设为 GnRHa-HRT 组。结果 NC 组与 HRT 组、GnRHa-HRT 组子宫内膜厚度比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。GnRHa-HRT 组临床妊娠率、胚胎种植率、继续妊娠率明显高于 HRT 组、NC 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 NC 组比 HRT 组在冻融周期临床妊娠率有提高的趋势, GnRHa-HRT 方案可以显著提高冻融周期胚胎反复种植失败患者的临床妊娠率。

关键词: 冻融胚胎移植; 反复种植失败; 内膜准备; 子宫内膜容受性

中图分类号: R714

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.21.025

文章编号: 1006-1959(2018)21-0094-03

Pregnancy Outcome in Patients with Unexplained Recurrent Implantation Failure of Frozen Thawed Embryo Transfer in Different Endometrial Preparation

ZOU Zhi-Ling¹, DENG Zhi-xin¹, CHEN Bo², CHEN Xue-mei²

(1. Graduate School of Guangdong Medical University, Zhanjiang 254023, Guangdong, China;

2. Reproductive Center of the Third People's Hospital of Dongguan City, Dongguan 523326, Guangdong, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of Pregnancy outcome in patients with unexplained recurrent implantation failure of frozen thawed embryo transfer in different endometrial preparation. Methods Retrospective analysis of the failure of repeated planting of ≥ 2 times in the reproductive center of the Third People's Hospital of Dongguan from July 2016 to July 2018, clinical data of 30 cases of frozen and thawed embryo transfer. According to the endometrial preparation scheme, 30 cycles were divided into HRT group, 25 cycles as NC group and 38 cycles as GnRHa-HRT group. Results The difference in endometrial thickness between the NC group and the HRT group and the GnRHa-HRT group was statistically significant ($P < 0.05$). The clinical pregnancy rate, embryo implantation rate and continued pregnancy rate in GnRHa-HRT group were significantly higher than those in HRT group and NC group ($P < 0.05$). Conclusion The clinical pregnancy rate of the NC group is higher than that of the HRT group during the freeze-thaw cycle. The GnRHa-HRT program can significantly improve the clinical pregnancy rate of patients with failed embryo implantation in the freeze-thaw cycle.

Key words: Frozen-thawed embryo transfer; Recurrent implantation failure; Endometrial preparation; Endometrial receptivity

冻融胚胎移植 (frozen-thawed embryo transfer, FET) 在辅助生殖技术中的应用, 具有提高临床妊娠率、预防卵巢过度刺激综合征、降低费用等明显优势。子宫内膜容受性和移植胚胎的质量是影响 FET 周期的妊娠成功率的两大重要因素。部分患者不明原因反复种植失败更是临床医生面临的重大难题。本研究回顾性分析反复种植失败的患者的不同子

基金项目: 2015 年东莞市医疗卫生科技计划一般项目 (编号: 2016105101039)

作者简介: 邹志玲 (1990.8-), 女, 湖南衡阳人, 硕士, 住院医师, 研究方向: 妇科生殖内分泌

通讯作者: 陈雪梅 (1969.2-), 女, 广东梅州人, 本科, 主任医师, 研究方向: 妇科生殖内分泌

子宫内膜准备方法的临床资料, 比较不同内膜准备方法对移植的临床妊娠率的影响, 以便更好地改善临床结局。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 7 月~2018 年 7 月在东莞第三人民医院生殖中心行 FET 且既往胚胎种植失败 ≥ 2 次的患者的临床资料, 共 30 例。本研究经广东省东莞市第三人民医院医学伦理委员会批准, 受试者知情同意并签署知情同意书。按子宫内膜准备方案分组: HRT 组 (单纯激素替代疗法 30 个周期), NC 组 (自然周期替代法 28 个周期), GnHa-HRT 组 (GnRHa 降调联合 HRT 周期替代法 35 个周期)。

所有纳入研究的患者符合以下纳入标准:年龄 42 岁以下、宫腔镜检查宫腔形态未见异常。排除标准包括:在肌注 HCG 日或给予黄体支持当天子宫内膜厚度反复 <7 mm,存在输卵管积水、瘢痕憩室、子宫内膜异位症、子宫腺肌病、子宫肌瘤剔除手术史、染色体多态形、患甲状腺功能疾病以及自身免疫性疾病等。

1.2 子宫内膜准备方案及胚胎移植

1.2.1 HRT 组 于月经第 3 天开始服用戊酸雌二醇(生产单位:Delpharm Lille SAS,JX20100066,1 mg/片)3 mg,2 次/d,于月经第 13 天开始口服,行 B 超检查内膜 ≥ 8 mm A-B,且双侧卵巢无成熟卵泡,如内膜 ≤ 8 mm A-B,给予最大剂量戊酸雌二醇 6 mg,2d/日口服,黄体酮 60 mg 1 次/d 肌注(黄体支持),第 3d 后移植卵裂期胚胎,并继续黄体支持至 11 周左右。

1.2.2 NC 组 对于月经规律的患者,月经第 10 天开始 B 超卵泡大小及内膜厚度,卵泡发育 ≥ 14 mm 时,予监测尿 LH 峰,当 LH 峰后(D_0)且 B 超子宫内膜 ≥ 8 mm A-B 时,黄体酮 40 mg 1 次/d 肌注,第 4 天(D_3)移植卵裂期胚胎,并继续黄体支持至 11 周左右。

1.2.3 GnHa-HRT 组 月经第 1~5 天肌注醋酸曲普瑞林 3.75 mg(生产单位:Ipsen Pharma Biotech,JX20080018,3.75 mg/支)于 28 d 后开始行 HRT 替

代治疗。

1.3 临床结局判断标准 ①胚胎种植率:超声下观察到的孕囊数与移植胚胎数的比值;②临床妊娠:移植后 28~35d 阴道 B 超宫内或宫外可见孕囊和原始心管搏动;③继续妊娠:为孕 10 周时有胎心搏动。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件对研究所取得的数据进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用两组独立样本 t 检验,计数资料采用(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基本的临床特点比较 HRT 组、NC 组、GnRHa-HRT 组的年龄、不孕年限、移植胚胎数、BMI、优质胚胎率差异无统计学意义($P > 0.05$)。NC 组分别与 HRT 组及 GnRHa-HRT 组子宫内膜比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HRT 组与 GnRHa-HRT 组子宫内膜厚度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 三组妊娠结局比较 GnRHa-HRT 组、临床妊娠率、胚胎种植率、继续妊娠率明显高于 HRT 组、NC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。NC 组胚胎临床妊娠率、种植率、继续妊娠率高于 HRT 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 三组患者基本的临床特点比较($\bar{x} \pm s$, %)

指标	HRT 组	NC 组	GnRHa-HRT 组
年龄(岁)	36.30 \pm 5.26	34.80 \pm 4.43	35.60 \pm 5.46
不孕年限(年)	4.97 \pm 1.54	4.82 \pm 2.13	4.27 \pm 2.23
子宫内膜厚度(mm)	9.21 \pm 1.24	12.00 \pm 1.26	9.32 \pm 1.27
移植胚胎数(个)	2.45 \pm 0.21	2.63 \pm 0.32	2.71 \pm 0.38
BMI(kg/m ²)	21.52 \pm 0.41	20.32 \pm 0.42	21.24 \pm 0.28
优质胚胎率	100.00	100.00	100.00

表 2 三组患者临床结局比较(%)

指标	HRT 组	NC 组	GnRHa-HRT 组
胚胎种植率	11.12	19.21	33.24
临床妊娠率	17.20	25.46	46.31
继续妊娠率	12.36	18.15	31.27

3 讨论

不同的子宫内膜准备方案,可能会影响子宫内膜容受性,进而影响种植成功率。目前 FET 中较常使用有三种子宫内膜准备方案,分别为自然周期方案、激素周期方案、GnRHa 降调联合 HRT 周期替代法。自然周期通常应用于月经规律且有排卵的患者,需要 B 超监测卵泡排卵来决定胚胎复苏及移植时间,常会因为卵泡无排卵而取消周期,而 HRT 具有

用药方便、B 超监测内膜周期取消率低等优势。GnRHa-HRT 方案是在垂体降调后,外源性激素能更容易调控子宫内膜,抑制异常的自发排卵,增加周期移植成功率。但目前尚缺乏明确的证据确定 3 种子宫内膜准备方案在 FET 的实施中某一种比另一种更有效^[1]。

吴晓燕等^[2]认为对子宫内膜形态欠佳的 RIF 患者采用 GnRHa-HRT 方案可改善其妊娠结局,差异有统计学意义。我们的研究显示 NC 组与 GnRHa-HRT 组、HRT 组子宫内膜分别为(12.00 \pm 1.26)mm、(9.32 \pm 1.27)mm、(9.21 \pm 1.24)mm,NC 组分别与 HRT 组及 GnRHa-HRT 组子宫内膜比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),与 Arefi 等^[3]研究结果相一致。Chai J

等^[4]发现自然周期比人工周期的子宫内膜雌激素受体 ER α 明显减少;人工周期的孕酮受体蛋白在子宫内膜腺体低表达,而在间质中高表达。这提示自然周期比单纯人工周期能更好地提高子宫内膜容受性。

Groenewoud 等研究认为 NC、HRT、GnRHa-HRT 不同内膜准备方案冻融胚胎移植妊娠率比较,差异无统计学意义^[5]。我们的研究显示:在不明原因 RIF 患者 FET 中,GnRHa-HRT 组临床妊娠率、胚胎种植率、继续妊娠率明显高于 HRT 组、NC 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。可能的机制是 GnRHa-HRT 移植前垂体抑制后激素替代周期后更容易掌握内膜种植的窗口期,子宫内膜发育与胚胎的同步性较好,有利于胚胎的种植,能得到更高的临床妊娠率。东亚君等^[6]的研究认为 FET 周期使用 GnRHa 进行降调节预处理后,子宫内膜胞饮突比降调前形成明显增多,子宫内膜容受性明显改善,子宫内膜发育与胚胎的同步性较好,有利于胚胎的种植;而激素替代,后期仍可能由于体内雌激素水平的升高对下丘脑-垂体产生正反馈作用而出现早发 LH 峰,从而干扰胚胎着床的内环境。GnRHa 与子宫内膜上的 GnRH 受体结合后可增加子宫内膜细胞黏附分子的表达,抑制胚胎毒性自身抗体的产生,改善宫腔的免疫微环境,提高子宫内膜容受性,从而提高种植率^[7]。反复种植失败的患者,局部内膜肿瘤坏死因子浓度较高,可能会导致局部子宫内膜 NK 细胞、IL-12、IL-15、IL-18 失调,GnRHa 移植前降调后低雌激素有效减少局部内膜 TNF- α 浓度,更接近自然激素的状态,提供了一个稳定植入微环境,改善子宫内膜容受性^[8]。此外,Niu ZH 等^[9]认为反复种植失败患者可能存在未被发现的轻度子宫内膜异位症,潜在干扰胚胎的植入,FET 前使用 GnRHa 进行降调节预处理后可改善子宫腺肌症患者的妊娠结局。然而,目前对于 GnRHa-HRT 内膜准备方案在 FET 中的应用仍有争议,Ozgun K 等的研究^[10]认为对于卵巢功能正常、月经规律的患者,给予 GnRHa 预处理并不能改善 FET 周期的胚胎着床率、临床妊娠率及活产率。

综上所述,本研究通过回顾性分析不明原因反复移植失败患者的冷冻移植周期,结果发现 GnRHa-HRT 更有利于提高子宫内膜容受性,可改善不明原因 RIF 患者的临床结局;而对月经规律且有排卵的患者,自然周期替代法比单纯激素替代法有较高的临床妊娠率。但由于本研究的样本量有限,需要

进一步加大样本量前瞻性队列研究,以进一步明确不明原因反复种植失败患者子宫内膜容受性的细胞分子学机制,明确不同方案的临床应用指征和价值,从而更好地改善反复种植失败患者的临床结局。

参考文献:

- [1]Younis A,Hawkins K,Mahini H,et al.Serum tumor necrosis factor- α ,interleukin-6,monocyte chemotactic protein-1 and paraoxonase-1 profiles in women with endometriosis,PCOS,or unexplained infertility[J].J Assist Reprod Genet,2014,31(11):1445-1451.
- [2]吴晓燕,李志凌,林虹.多次胚胎移植失败患者采用冻融胚胎移植 3 种内膜准备方案结局分析 [J]. 中国计划生育学杂志,2014,22(4):248-251.
- [3]Arefi S,Hoseini A,Farifteh F,et al.Modified natural cycle frozen-thawed embryo transfer in patients with repeated implantation failure: An observational study [J].Int J Reprod BioMed,2016,14(7):465-470.
- [4]Chai J,Lee KF,Ng EH,et al.Ovarian stimulation modulates steroid receptor expression and spheroid attachment in peri-implantation endometria: studies on natural and stimulated cycles [J].Fertil Steril,2011,96(3):764-768.
- [5]Groenewoud ER,Cantineau,Kollen BJ,et al.What is the optimal means of preparing the endometrium in frozenthawed embryo transfer cyclesA systematic review and Meta-analysis [J].Hum Reprod Update,2013,19(5):458-470.
- [6]东亚君,李玉艳,李敏,等.GnRH-a 预处理在冻融胚胎移植中的价值[J].第三军医大学学报,2014,36 (15):1619-1622.
- [7]Ren J,Sha A,Han D,et al.Does prolonged pituitary down-regulation with gonadotropin-releasing hormone agonist improve the live-birth rate in in vitro fertilization treatment?[J].Fertil Steril,2014,102(1):75-81.
- [8]Niu ZH,Chen Q,Sun YJ,et al.Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis [J].Gynecol Endocrinol,2013,29 (12):1026-1030.
- [9]Kdous M,Chaker A,Bouyahia M,et al.Increased risk of early pregnancy loss and lower live birth rate with GnRH antagonist vs. long GnRH agonist protocol in PCOS women undergoing controlled ovarian hyperstimulation [J].Tunis Med,2009,87(12):834-842.
- [10]Ozgun K,Berkkanoglu M,Bulut H,et al.Agonist depot versus OCP programming of frozen embryo transfer: a retrospective analysis of freeze-all cycles [J].Assist Reprod Genet,2016,33 (2):207-214.

收稿日期:2018-8-22;修回日期:2018-9-2

编辑/冯清亮