

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.23.014

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200901.1026.004.html\(2020-09-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200901.1026.004.html(2020-09-01))

子宫内膜局部损伤对冻融胚胎移植妊娠结局的影响*

唐志霞,洪名云[△],何芳,宣恒华,严春

(安徽医科大学附属妇幼保健院/安徽省妇幼保健院生殖中心,合肥 230001)

[摘要] **目的** 探讨于月经周期第 3 天行子宫内膜局部损伤对冻融胚胎移植(F-ET)临床结局的影响。**方法** 选取 2017 年 10 月至 2019 年 4 月在该中心行冻融胚胎移植的 420 个周期不孕症患者为研究对象,分为损伤组(210 个周期)和对照组(210 个周期)。比较两组不孕症患者临床妊娠率、着床率、流产率及多胎妊娠率等。**结果** 损伤组转化日子宫内膜厚度(9.93 ± 1.74)mm 明显高于对照组(9.05 ± 1.66)mm,差异有统计学意义($P=0.023$)。损伤组转化日 A+B 型子宫内膜比例(97.14%)明显高于对照组(88.10%),差异有统计学意义($P<0.001$);转化日内膜有血流比例(96.67%)明显高于对照组(89.05%),差异有统计学意义($P=0.003$);临床妊娠率(56.19%)、多胎妊娠率(33.90%)和着床率(43.08%)均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 既往移植失败次数大于或等于 1 次的患者月经周期第 3 天行子宫内膜局部损伤可以改善子宫内膜形态、血流和 F-ET 妊娠结局。

[关键词] 胚胎移植;子宫内膜损伤;着床率;妊娠率;妊娠,多胎**[中图分类号]** R711.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)23-3923-03

Effect of endometrial local injury on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer*

TANG Zhixia, HONG Mingyun[△], HE Fang, XUAN Henghua, YAN Chun

(Reproductive Center, Maternal and Child Health Care Hospital Affiliated to Anhui

Medical University/Anhui Maternal and Child Health Care Hospital, Hefei, Anhui 230001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of endometrial local injury at the 3rd day of menstrual cycle on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer (F-ET). **Methods** A total of 420 cycles infertility patients undergoing frozen-thawed embryo transfer in the center from October 2017 to April 2019 were selected as study subjects and divided into the injury group (210 cycles) and the control group (210 cycles). The clinical pregnancy rate, implantation rate, abortion rate and multiple pregnancy rate were compared between the two groups. **Results** The endometrial thickness at initiation day in the injury group group (9.93 ± 1.74) mm was significantly higher than the control group (9.05 ± 1.66) mm, which was statistically significant ($P=0.023$). The proportion of type A+B of endometrium at initiation day in the injury group (97.14%) was significantly higher than that of control group (88.10%), which was statistically significant ($P<0.001$). The proportion of endometrial blood flow at initiation day in the injury group (96.67%) was significantly higher than that of control group (89.05%), which was statistically significant ($P=0.003$). The clinical pregnancy rate (56.19%), multiple pregnancy rate (33.90%) and implantation rate (43.08%) were significantly higher in the injury group than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Endometrial local injury at the 3rd day of menstrual cycle can improve the endometrial morphology, blood flow and F-ET pregnancy outcomes of patients with more than 1 previous transplant failure.

[Key words] embryo transfer; endometrial injury; implantation rate; pregnancy rate; pregnancy, multiple

人类辅助生殖技术的发展日新月异,越来越多的不孕症患者选择体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)助孕,大约超过一半的患者可能需要行冻融胚胎移植(frozen thawed-em-

bryo transfer, F-ET)助孕。目前,临床上常常碰到移植优质胚胎,仍然出现着床失败的情况,因此,子宫内膜容受性越来越受到关注。BARASH 等^[1]的研究表明子宫内膜损伤可以明显提高胚胎着床率,进而改善

* 基金项目:安徽省重点研究开发项目(1704a0802171);合肥市应用医学研究项目(hwk2017yb009);合肥市“借转补”项目(J2018Y03)。

作者简介:唐志霞(1980—),副主任医师,在职博士,主要从事生殖内分泌的研究。△ 通信作者, E-mail:1286239575@qq.com。

子宫内腔容受性。本研究探讨既往移植失败次数大于或等于 1 次的人群月经期行子宫内腔局部损伤对 F-ET 妊娠结局的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 10 月至 2019 年 4 月本中心拟行 F-ET 的不孕症患者,共 470 个周期。纳入标准:既往移植失败次数大于或等于 1 次,年龄小于或等于 40 岁,月经期查孕酮小于或等于 1.2 ng/mL,宫腔形态正常,无盆腔手术史,无移植困难史,近 3 个月内无激素类药物服用史和宫腔操作史。排除标准:子宫内腔异位症及子宫腺肌症,宫腔中重度粘连,输卵管积水,子宫异常。其中有 50 个周期退出(20 个周期子宫内腔小于或等于 7 mm,15 个周期胚胎质量差,10 个周期宫腔分离,3 个周期宫腔内异常回声,2 个周期个人原因),最终纳入研究 420 个周期。F-ET 周期中,在月经周期第 3 天行子宫内腔局部损伤的 210 个周期为损伤组,具体操作为:嘱患者术前排空膀胱,取截石位,常规消毒铺巾,予小号刮匙轻柔刺激宫腔上下左右 1 周,手术由同一临床医生操作,术后抗炎 3 d,禁性生活 2 周。月经期未行任何处理的 210 个周期为对照组。本研究经过医院伦理委员会批准[2017(08)],患者及家属签署知情同意书,中国临床试验注册中心注册号 ChiCTR-IPR-17014013。

1.2 方法

所有患者均选择激素替代周期(HRT)。月经周期第 3 天开始口服 6 mg/d 补佳乐(德国拜耳医药公

司,每片 1 mg),至少 14 d,根据超声和血雌二醇水平调整用量,待内膜厚度大于或等于 8 mm 且雌二醇大于或等于 200 ng/mL 时,进行黄体转化,根据胚胎评分的情况 3~5 d 行 F-ET。采用迈瑞 DC-6 型彩色多普勒超声诊断仪,监测黄体转化日子宫内腔有无血流及子宫内腔分型^[2]。优质胚胎的判定和 F-ET 及黄体支持均按照本中心的操作流程^[3]。本研究所有移植的囊胚均通过收集囊胚培养的培养液进行无创染色体筛选,并初步鉴定为正常^[4]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况

两组患者在年龄、不孕年限、体重指数、基础卵泡刺激素(FSH)值、移植胚胎数、移植 D3 胚胎比例及移植优质胚胎比例差异均无统计学意义($P > 0.05$)。损伤组转化日子宫内腔厚度、转化日 A+B 型子宫内腔比例、转化日内膜有血流比例明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者 F-ET 的临床结局

损伤组临床妊娠率、多胎妊娠率和着床率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);流产率及异位妊娠率稍低于对照组,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者基本资料比较

项目	损伤组($n=210$)	对照组($n=210$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	30.56±4.39	30.64±4.20	-0.207	0.836
不孕年限($\bar{x} \pm s$,年)	4.00±3.00	3.90±2.93	0.406	0.685
体重指数($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	22.26±3.20	22.59±3.32	-1.193	0.233
ET 失败次数($\bar{x} \pm s$,次)	1.30±1.18	1.29±1.24	-0.450	0.944
基础 FSH 值($\bar{x} \pm s$,mIU/mL)	6.91±1.78	7.06±1.72	-1.009	0.313
移植胚胎数($\bar{x} \pm s$,个)	1.86±0.48	1.88±0.46	-0.450	0.653
转化日子宫内腔厚度($\bar{x} \pm s$,mm)	9.93±1.74	9.05±1.66	1.974	0.023
转化日 A+B 型子宫内腔[n(%)]	204(97.14)	185(88.10)	16.448	<0.001
转化日内膜有血流[n(%)]	203(96.67)	187(89.05)	9.500	0.003
移植 D3 胚胎[n(%)]	124(59.05)	125(59.52)	1.129	0.310
移植优质胚胎[n(%)]	135(64.29)	134(63.81)	0.008	1.000

表 2 两组患者治疗结局比较[n/n(%)]

项目	损伤组($n=210$)	对照组($n=210$)	χ^2	P
临床妊娠	118/210(56.19)	95/210(45.24)	5.039	0.025
多胎妊娠	40/118(33.90)	20/95(21.05)	4.292	0.038
着床	168/390(43.08)	130/395(32.91)	8.611	0.003
流产	15/118(12.71)	15/95(15.79)	0.412	0.521
异位妊娠	2/118(1.69)	2/95(2.11)		1.000*

*:Fisher 确切概率法。

3 讨论

在人类辅助生殖中,胚胎着床是非常重要的步骤之一,在这个特殊的过程中子宫内腔的容受性具有举

足轻重的地位。子宫内腔容受性是指子宫内腔处于一种特殊状态,子宫内腔间质发生蜕膜样改变,允许囊胚定位、黏附等,同时受时间和空间的严格限制,有利于胚胎着床。因此,寻找提高子宫内腔容受性的方法,能让更多的不孕症患者受益。

目前子宫内腔局部损伤用于改善子宫内腔的容受性方面研究比较多,常常用在反复着床失败患者^[5-6]或者不明原因不孕的患者^[7-8]。大多数研究都认为子宫内腔损伤在 IVF-ET 前一个周期的黄体期进行是有效、可行的。2019 年一项随机对照研究发现在接受 IVF-ET 的妇女中,月经周期第 3 天子宫内腔

损伤不能增加活产率^[9]。相反,也有研究发现月经期行子宫内 膜损伤可以提高子宫内膜形态不良患者 IVF-ET 助孕的妊娠率^[10-11]。本研究选择既往移植失败次数大于或等于 1 次的患者,于月经周期第 3 天行子宫内 膜损伤,当月行 F-ET,发现子宫内膜局部损伤后子宫内膜的厚度、形态及内膜血流均有明显改善,这为子宫内膜局部损伤在临床中的应用提供一定的参考。

子宫内膜局部损伤对于改善子宫内膜容受性来说是一种相对安全有效、操作简便、费用低的方法。但是,它毕竟是一种侵袭性手术,存在发生手术并发症的风险。2019 年,最新的两篇 Meta 分析均认为目前的证据不支持所有 IVF-ET 患者无选择性地均行子宫内 膜损伤,并认为不能提高着床率、临床妊娠率、活产率^[12-13]。王丽蔓等^[14]研究发现月经期子宫内膜损伤能提高反复着床失败患者的妊娠率。宋玉霞等^[15]认为月经来潮 24 h 内行子宫内 膜损伤可以明显改善 F-ET 妊娠结局。本研究发 现,平均移植胚胎数目均少于 2 枚的情况下,子宫内膜损伤组临床妊娠率高于对照组,差异有统计学意义。子宫内膜局部损伤重点是操作轻柔,环绕子宫内膜轻轻刺激一周,避免损伤内膜基底层,从而造成宫腔粘连和内膜薄的后果。子宫内膜局部损伤可以去除内膜局灶性病变,更好地促进新一个周期内膜增生同步性,改善子宫内膜的形态,使子宫内膜有足够的时间修复,从而有利于胚胎着床。

综上所述,既往移植失败次数大于或等于 1 次的患者,月经周期第 3 天行子宫内 膜局部损伤可以明显改善 F-ET 妊娠结局,本研究的不足之处在于没有分析活产率。此外,子宫内膜局部损伤术是否可以广泛使用,仍需进一步多中心、大样本的研究,目前建议谨慎考虑,充分知情同意。

参考文献

- [1] BARASH A, DEKEL N, FIELDUST S, et al. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization[J]. *Fertil Steril*, 2003, 79(6): 1317-1322.
- [2] 唐志霞,洪名云,张玲,等. 子宫动脉及子宫内膜血流对体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2015, 7(7): 15-17.
- [3] 唐志霞,江长君,洪名云,等. 阿托西班牙联合人绒毛膜促性腺激素宫腔灌注对不孕症患者妊娠结局的影响[J]. *安徽医学*, 2018, 39(5): 529-532.
- [4] XU J J, FANG R, CHEN L, et al. Noninvasive chromosome screening of human embryos by genome sequencing of embryo culture medium for in vitro fertilization[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(42): 11907-11912.
- [5] VITAGLIANO A, DI SPIEZIO SARDO A, SACCONI G, et al. Endometrial scratch injury for women with one or more previous failed embryo transfers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(4): 687-702.
- [6] POTDAR N, GELBAYA T, NARDO L G. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2012, 25(6): 561-571.
- [7] PARSANEZHAD ME, DADRAS N, MAHARLOUEI N, et al. Pregnancy rate after endometrial injury in couples with unexplained infertility: a randomized clinical trial[J]. *Iran J Reprod Med*, 2013, 11(11): 869-874.
- [8] 赵少华,张子东,冯会敬,等. 子宫内膜搔刮术治疗不明原因不孕不育患者的临床疗效及安全性[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(4): 532-534.
- [9] LENSEN S, OSAVLYUK D, ARMSTRONG S, et al. A randomized trial of endometrial scratching before in vitro fertilization[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 325-334.
- [10] 葛明晓,张金玉,李海霞,等. 搔刮术对子宫内膜形态不良患者体外受精-胚胎移植临床结局的影响[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2012, 13(5): 352-354.
- [11] 罗国群,邓伟芬,马文敏. 机械刺激子宫内膜对内膜形态不良者 IVF-ET 临床结局的影响[J]. *生殖与避孕*, 2012, 32(2): 139-143.
- [12] VITAGLIANO A, ANDRISANI A, ALVIGGI C, et al. Endometrial scratching for infertile women undergoing a first embryo transfer: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data from randomized controlled trials[J]. *Fertil Steril*, 2019, 111(4): 734-746.
- [13] VAN HOOGENHUIJZE N E, KASIUS J C, BROEKMANS F J M, et al. Endometrial scratching prior to IVF; does it help and for whom? A systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Open*, 2019, 30(1): 1-19.
- [14] 王丽蔓,姚佳娜. 两种机械刺激子宫内膜方法对反复着床失败患者妊娠结局的影响[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(16): 2683-2685.
- [15] 宋玉霞,赵冬梅,项云改,等. 月经初期内膜搔刮对冷冻胚胎移植结局的影响[J]. *中国社区医师*, 2018, 34(28): 46-48.