

不同子宫内膜准备方案 在高龄孕妇胚胎移植中的效果比较

文雯, 周寒鹰, 孟彬, 李萍, 潘丹, 王瑞

(西北妇女儿童医院生殖中心, 陕西西安, 710003)

摘要: **目的** 比较冻融卵裂胚移植自然周期方案(NC-FET)、人工周期内膜准备方案(HRT)及促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)联合HRT方案(GnRH-a-HRT)在高龄患者胚胎移植中的应用效果。**方法** 收集行冻融卵裂胚移植的高龄患者共2 599个周期,按照子宫内膜准备方案分为自然周期卵裂胚移植组(NC组, 351个周期), HRT组(1 552个周期)及GnRH-a-HRT组(696个周期)。胚胎移植后14 d监测人绒毛膜促性腺激素(hCG), 胚胎移植后28 d行B超确定临床妊娠。比较3组临床妊娠率、早期流产率、晚期流产率、宫外孕率及活产率。**结果** 3组周期数、年龄、不孕类型分布、内膜厚度、移植胚胎数、移植优胚数比较无显著差异($P>0.05$)。3组临床妊娠率、早期流产率、晚期流产率、宫外孕率、多胎率、活产率比较无显著差异($P>0.05$)。**结论** 3种子宫内膜准备方案在高龄患者胚胎移植中的效果相近,临床中应根据患者的具体情况制定对应方案。

关键词: 冻融卵裂胚移植; 自然周期; 激素替代治疗; 高龄孕妇; 妊娠率; 流产率; 宫外孕率

中图分类号: R 321 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2019)18-076-03 **DOI:** 10.7619/jcmp.201918022

Comparison of different endometrial preparation programs for embryo transplantation in pregnant women with elder age

WEN Wen, ZHOU Hanying, MENG Bin, LI Ping, PAN Dan, WANG Rui

(Reproductive Center, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710003)

ABSTRACT: Objective To compare the efficiency of natural cycle scheme for freeze-thaw blastomere transplantation (NC-FET), hormone replacement therapy (HRT), and gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH-a) combined with HRT (GnRH-a-HRT) for embryo transplantation in pregnant women with elder age. **Methods** A total of 2 599 cycles were collected from pregnant women with frozen-thaw cleavage embryo transplantation. According to the endometrial preparation plan, they were divided into natural cycle cleavage embryo transplantation group (NC group, 351 cycles), HRT group (1 552 cycles) and GnRH-a-HRT group (696 cycles). Human chorionic gonadotropin (hCG) was monitored at 14 days after embryo transplantation. Clinical pregnancy was confirmed by B-mode ultrasonography at 28 days after embryo transplantation. The clinical pregnancy rate, early abortion rate, late abortion rate, ectopic pregnancy rate and live birth rate were compared among the three groups. **Results** There were no significant differences in the number of cycles, age, distribution of infertility types, intima thickness, number of embryos transferred and number of good embryos transferred among the three groups ($P>0.05$). There were no significant differences in clinical pregnancy rate, early abortion rate, late abortion rate, ectopic pregnancy rate, multiple pregnancy rate and live birth rate among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** Three endometrial preparation schemes have similar effects for embryo transplantation in pregnant women with elder age, and the corresponding schemes should be formulated according to the specific conditions of patients in clinic.

KEY WORDS: freeze-thaw cleavage embryo transplantation; natural cycle; hormone replacement therapy; pregnant women with elder age; pregnancy rate; abortion rate; ectopic pregnancy rate

近年来,人类辅生技术(ART)逐渐完善,冷冻胚胎移植(FET)已广泛应用于临床,其可有效预防体外受精-胚胎移植(IVF-ET)并发症发生(如卵巢过度刺激综合征),或拟行植入前遗传学检测(PGT-A)、新鲜周期内膜异常或内膜暴露于过高的雌激素水平而影响容受性并需要冷冻移植者,能提高患者的累积妊娠率,减轻患者精神负担^[1]。目前常用的FET内膜准备方案有3种,即自然周期方案(NC-ET)、改良自然周期方案(mNC-ET)、人工周期内膜准备方案(HRT),其中HRT又包含2种,即人工周期内膜准备方案、促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)联合HRT方案(GnRH-a-HRT方案)^[2]。各种内膜准备方案均有各自的优势,但关于使用何种内膜准备方案能够提高患者FET妊娠率尚无定论^[3]。保证子宫内膜与胚胎的同步性以及改善子宫内膜容受性是提高冻卵胚胎移植妊娠率的关键。HRT方案以及自然周期(NC)方案是目前临床较为常用的2种方案。自然周期方案模拟生理周期,更接近自然妊娠状态,不需要后续的黄体支持,但需要患者反复就诊以监测排卵次数,增加了治疗费用;HRT方案则增加了患者雌孕激素药物的使用,且后期需要黄体支持,并有增加宫外孕的风险^[4]。女性高龄患者FET内膜准备的方案目前尚存争议。本研究比较冻融卵裂期胚胎移植自然周期方案、HRT方案及GnRH-a-HRT方案在高龄患者胚胎移植中的应用效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2014年1月—2018年7月本院行冻融卵裂期胚胎移植的高龄患者共2599个周期。按照子宫内膜准备方案分为自然周期卵裂胚移植组(NC组,351个周期),HRT组(1552个周期)以及GnRH-a-HRT组(696个周期)。纳入标准:①女方年龄为35岁及以上;②移植胚胎的时期均是卵裂期(D₃)的冻融胚胎;③不孕患者夫妇的染色体均正常。排除标准:①排除高血压合并其他重要脏器功能障碍的患者(心脏、肝脏、脾脏、肾脏等);②排除其他慢性疾病患者(如糖尿病等);③排除认知障碍的患者;④排除严重的子宫畸形、内膜病变、宫腔粘连患者;⑤排除因各种原因而取消移植的患者。NC组患者年龄35~44岁,平均(39.23±3.32)岁,不孕

时间1~26年,平均(4.49±9.00)年;HRT组患者年龄35~54岁,平均(39.28±3.50)岁,不孕时间1~23年,平均(4.75±0.50)年;GnRH-a-FET组患者年龄35~53岁,平均(39.31±5.50)岁,不孕时间1~15年,平均(4.69±1.09)年。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

冻融胚胎方法及指标:促排卵、取卵、体外人工受孕(IVF)以及胚胎的培养均按照常规方法进行,对取卵后72h的胚胎进行观察,并评估胚胎质量。细胞碎片≤10%,细胞数目为6~10个,细胞均匀的评为I级胚胎;细胞碎片>10%~25%,细胞数目为6~10个,细胞部分不均的为II级胚胎;细胞碎片>25%~50%,细胞数目为4~10个,细胞不均匀数目小于1/2的为III级胚胎。细胞移植后,剩余胚胎进行冷冻保存,包括I、II、III级细胞,采用半封闭式载体,行快速冷冻/解冻的方法^[4]。

NC组患者为既往月经正常者,有正常排卵的情况,应根据患者的月经情况安排首次B超检查以监测卵泡时间,直至优势卵泡消失,或人绒毛膜促性腺激素(hCG)后36h消失,于当时给予黄体酮转化内膜,并在3d后行FET。采用肌注黄体酮注射液(40mg,2次/d)进行黄体支持。

HRT组患者既往月经不规律,监测卵泡有困难或有排卵障碍。准备内膜,采用雌激素递增法,月经第3~5天起口服戊酸雌二醇(补佳乐)药片4~12mg/d,用药1周后根据B超监测结果进行用量调整,12~14d后停止用药。B超检查于子宫内膜厚度≥8mm时进行,在原本的药量基础上加用黄体酮注射液,3d后行FET。采用维持戊酸雌二醇原量,并加用黄体酮注射液60mg进行黄体支持,1次/d。

GnRH-a-FET组患者既往月经不规律,监测卵泡有困难或有排卵障碍。月经第3~5天起B超检测无大于4cm非赘生性卵巢囊肿的患者,给予GnRH-a 3.75mg,30d后进行HRT内膜准备,方法同HRT。

1.3 观察指标

在胚胎移植后的14d监测hCG,血hCG含量>50IU/L为生化妊娠,于28d后B超检查见宫内妊娠囊为临床妊娠。临床妊娠率=临床妊娠数/移植周期数×100%;多胎率=双胞胎及以上妊

娠数/临床妊娠数 $\times 100\%$; 早期流产率 = 孕周 ≤ 12 周流产数/临床妊娠数 $\times 100\%$, 晚期早产率 = 孕周 12 ~ 28 周流产数/临床妊娠数 $\times 100\%$; 活产率 = 有活产婴儿出生的分娩次数/移植周期数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 进行数据统计, 计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 比较行 t 检验, 计数资料以 $[n(\%)]$ 表示, 比较行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

3 组周期数、年龄、不孕类型分布、内膜厚度、移植胚胎数、移植优胚数比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。3 组临床妊娠率、早期流产率、晚期流产率、宫外孕率、多胎率、活产率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 3 组患者一般资料比较 $(\bar{x} \pm s)$

一般资料	NC 组	HRT 组	GnRH-a-HRT 组
周期数	351	1 552	696
平均年龄/岁	39.23 \pm 3.32	39.28 \pm 3.5	39.31 \pm 5.5
不孕类型	原发性不孕	89	305
	继发性不孕	262	1247
内膜厚度/mm	13.2 \pm 2.08	10.19 \pm 4.34	10.08 \pm 7.36
移植胚胎数	1 枚	88	363
	2 枚	252	1 144
	3 枚	11	46
移植优胚数/枚	140	764	302
平均移植胚胎数/枚	1.78 \pm 1.00	1.79 \pm 0.01	1.89 \pm 0.01

表 2 3 组妊娠结果比较 $[n(\%)]$

妊娠结果	NC 组	HRT 组	GnRH-a-HRT 组
临床妊娠	129(36.75)	532(34.26)	258(37.01)
早期流产	28(21.70)	132(24.81)	83(32.17)
晚期流产	2(1.55)	15(2.82)	3(1.16)
宫外孕	5(3.88)	7(1.32)	4(1.55)
多胎	23(17.83)	116(21.80)	44(17.05)
活产	92(26.21)	358(23.05)	154(22.13)

3 讨论

胚胎种植及妊娠的关键是子宫内膜成熟与胚胎发育的同步性^[6-7]。NC 是实现胚胎与子宫内膜同步发育、提高妊娠率的最简便方法。该方案中, 处于发育期的卵泡生成内源性的甾体激素是子宫内膜内分泌准备的环节, 对排卵时间或内源性的黄体生成素峰值 (LH 峰) 进行监测可确定 ET 时间。该过程与排卵后的胚胎着床最为接近, 基本不需要应用药物, 只要行超声监测对排卵时间进行确定, 避免了药物应用可能存在的不良反应, 减少了治疗费用, 提高了患者依从性^[8]。但该方案的排卵存在不确定性, 可导致卵泡未破裂黄素化或者卵泡发育不良, 周期取消率较高。

子宫内膜在 HRT 周期中的准备是对外源性的孕激素 (P) 与雌激素 (E) 来实现的, 子宫内膜被外源性 P 转化至分泌期的时间决定了何时进行胚胎解冻, 因此其周期有统筹性, 且周期取消率

较低。但该方案在外源性 E 使用过程中, 垂体完全抑制存在不确定性, 因此可在周期中发生优势卵泡发育, 诱导自发性 LH 峰的出现^[9]。相关研究^[10]发现, HRT 实施 FET 使用 E 时, 约 7% 的卵泡出现募集, 约 5% 则出现过早的卵泡黄素化, 且外源性药物的使用可增加患者痛苦及潜在不良反应发生率, 加重患者经济负担。

HRT 周期中, 使用大剂量外源性 E 可导致高雌二醇 (E_2) 状态出现, 临床认为高水平的 E_2 可使子宫内膜性质与开放种植窗时间发生变化^[11-13]。本研究发现 HRT 组子宫内膜厚度与 NC 组的差异不大。临床中应视患者具体情况进行子宫内膜方案的细化准备, 使患者能获得理想的子宫内膜厚度, 提高其容受性, 降低治疗费用, 使子宫内膜与胚胎进行同步发育, 提高患者的依从性, 减轻经济压力, 得到较为满意的妊娠结局^[14-15]。

综上所述, 冻融卵裂胚移植自然周期方案与 HRT 方案在高龄患者胚胎移植中均可获得较好的临床成效, 但本研究的样本数量有限且是回顾性分析研究, 仍有待进一步的前瞻性随机对照研究进行证实。

参考文献

- [1] 汤友苗, 王兴玲, 乔玉莲, 等. 不同移植方案对高龄患者冻胚移植妊娠结局的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(10): 1594-1597. (下转第 90 面)

- 法腹腔镜胆囊切除术的疗效比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(9): 1758-1761.
- [9] 胡荣生, 于伟, 李秋波. 不同术式腹腔镜下胆囊切除术对患者预后及生活质量的影响的观察和分析[J]. 航空航天医学杂志, 2016, 27(4): 412-415.
- [10] 胡俊, 刘双海, 贾竞超, 等. 经脐单孔腹腔镜胆囊切除术转为多孔腹腔镜胆囊切除术原因分析[J]. 中国临床医生, 2013, 41(10): 39-40.
- [11] 傅志红, 戴文化, 吕翔. 腹腔镜传统三孔、经脐单孔与经脐三孔的胆囊切除术疗效比较[J]. 现代实用医学, 2015, 27(3): 348-349.
- [12] Bošković I, Konikoff F M, Ben Muvhar S, et al. A novel gallbladder umbrella stent (the Shai™ Stent) for prevention of stone migration and impaction: results on feasibility and short-term safety in a Porcine model[J]. Surg Endosc, 2019, 33(9): 3050-3055.
- [13] 杨志勇. 三孔法胆囊切除术对早期急性胰腺炎合并胆囊结石患者的疗效及 ALT + AST 指标比较分析[J]. 当代医学, 2019, 25(9): 162-163.
- [14] 胡浩, 金昌国, 吴振宇, 等. 经右上腹免气腹单孔法与传统三孔法保胆取石术的临床对比研究[J]. 肝胆外科杂志, 2019, 27(1): 43-46.
- [15] Liu X L, Huang J, Liu L G, et al. MPZL1 is highly expressed in advanced gallbladder carcinoma and promotes the aggressive behavior of human gallbladder carcinoma GBC-SD cells[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(3): 2725-2733.
- [16] 张建华. 腹腔镜胆囊切除术治疗急性胆结石性胆囊炎护理效果分析[J]. 中外女性健康研究, 2019(4): 160-161.
- [17] 高建忠. 用经脐单孔腹腔镜胆囊切除术治疗胆囊结石合并胆囊炎的效果探讨[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(13): 49-51.
- [18] 张运栋. 经脐单孔腹腔镜胆囊切除术治疗结石性胆囊炎患者临床研究[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(6): 87-88.
- [19] 周超阳, 张家春. 改良两孔法腹腔镜胆囊切除术和三孔法腹腔镜胆囊切除术的优劣差异[J]. 中国医药科学, 2019, 9(14): 189-192.
- [20] 王志军. 腹腔镜下三孔法胆囊切除术与传统手术治疗急性胆囊炎的临床效果比较[J]. 河南医学研究, 2017, 26(10): 1847-1848.

(上接第 78 面)

- [2] 许虹, 张曦倩, 徐丽清, 等. 不明原因反复种植失败患者 4 种冻融胚胎移植内膜准备方案的比较[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(12): 1195-1199.
- [3] 周林燕, 文娅, 杨冬梓, 等. 高龄妇女冻融胚胎移植临床结局及影响因素[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(7): 595-599.
- [4] 刘芳, 赵杰, 陈秀娟, 等. 不同方案和移植前激素对移植解冻后生长胚胎妊娠结局的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(23): 95-98.
- [5] 石明华, 莫似恩, 邓立, 等. 四种子宫内膜准备方法在玻璃化冻融囊胚移植中的意义[J]. 中国性科学, 2017, 26(6): 142-146.
- [6] 谭丽, 刘昕媛, 楚喜英, 等. 不同促排卵与激素替代治疗方案对种植窗期子宫内膜 LIF、IL-1 β 与整合素 α V β 3 表达的影响[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2017, 52(5): 605-609.
- [7] 罗铁群, 全松. 冷冻胚胎移植周期中黄体支持的研究现状[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2015, 34(4): 339-343.
- [8] 袁莹莹, 景万红, 吴昕, 等. 3 种内膜准备方案在多囊卵巢综合征患者冻融胚胎移植中的应用比较[J]. 宁夏医学杂志, 2015, 37(9): 775-777.
- [9] 朱素芳, 马玉珍. 两种内膜准备方案冻融胚胎移植妊娠结局的回顾性分析[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2015, 34(6): 507-509.
- [10] 范晓玲, 王蕾, 张亚凤, 等. 用自然周期方案、激素替代周期方案准备内膜的助孕治疗者短时和过夜培养冻胚的移植结局观察[J]. 山东医药, 2016, 56(35): 5-8.
- [11] 陈红, 孙文芳, 马玉珍. 两种不同预处理对子宫颈内膜形态不良者体外受精-胚胎移植结局影响[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(4): 383-384, 387.
- [12] 曹鹏燕, 王治鸿. 冻融胚胎移植中子宫内膜不同转化时间对妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(7): 28-31.
- [13] 杨逸尘. 子宫内膜厚度对冻融卵裂期和囊胚期胚胎移植妊娠结局的影响分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(2): 26-28.
- [14] 范含笑, 王兴玲, 杜明泽, 等. 两种子宫内膜准备方案在年龄小于 35 岁的多囊卵巢综合征患者冻融胚胎移植中的应用比较[J]. 河南医学研究, 2019, 28(12): 2137-2140.
- [15] 李晓霞, 王娜. 子宫内膜厚度和类型与体外受精-胚胎移植妊娠率的相关性研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(2): 26-28.