

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.23.005

胚胎移植困难对体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响

关少良¹, 林海燕², 焦雪丹², 文 娅², 冯月枝², 李 予², 杨冬梓², 张清学^{2△}

(1. 广东省佛山市禅城区中心医院妇产科 528031; 2. 中山大学

孙逸仙纪念医院妇产科生殖中心, 广州 510120)

摘要:目的 探讨胚胎移植过程的难易程度对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)妊娠结局的影响。方法 分析该院妇产科生殖中心 2011 年 1 月至 2012 年 12 月 209 个移植困难新鲜周期(困难移植组),与同期进行胚胎移植顺利的 2 489 个新鲜周期(容易移植组),比较胚胎困难移植组与胚胎容易移植组的助孕情况和临床结局。结果 困难移植组与容易移植组比较,移植管血染率(51.20% vs 27.68%, $P < 0.05$)、胚胎种植率(31.14% vs 35.54%, $P < 0.05$)和临床妊娠率(46.41% vs 55.56%, $P < 0.05$)比较差异有统计学意义;但异位妊娠率及流产率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 胚胎移植困难会影响 IVF-ET 的临床妊娠结局,移植过程中应尽量避免困难移植,以提高临床妊娠率。

关键词:辅助生殖;移植困难;妊娠结局

中图分类号:Q813.7

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)23-2988-03

The impact of difficult embryo transfer on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer

Guan Shaogen¹, Lin Haiyan², Jiao Xuedan², Wen Ya², Feng Yuezhi², Li Yu², Yang Dongzi², Zhang Qingxue^{2△}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Chancheng District Central Hospital of Foshan City,

Foshan, Guangdong 528031, China; 2. Reproductive center, Sun Yat-sen Memorial

Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect of the difficult embryo transfer on the clinical pregnancy outcome of in vitro fertilization-embryo transfer(IVF-ET). **Methods** There were 209 fresh cycles of difficultly transferring and 2 489 fresh cycles of easily embryo transferring between January 2011 and December 2012. The clinical outcome was compared. **Results** There were statistically significant differences in the catheter blood staining rates (51.20% vs 27.68%, $P < 0.05$), implantation rate(31.14% vs 35.54%, $P < 0.05$), and clinical pregnancy rate (46.41% vs 55.56%, $P < 0.05$) between the two groups. There was no significant difference in the rates of ectopic pregnancy and miscarriage between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** Difficulty ET will influence the clinical pregnancy. Therefore, all efforts should be made to avoid the difficult transfer in order to increase the pregnant rate.

Key words: in vitro fertilization; difficult embryo transfer; pregnancy outcome

在体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)和卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)周期中有诸多因素影响临床妊娠结局^[1],如胚胎质量、内膜接受性、胚胎移植技术等。其中,胚胎移植是至关重要的一个步骤。胚胎移植的难易程度、胚胎放置宫腔的深度、移植管的类型等均直接影响胚胎种植率和妊娠率^[2]。本文回顾性分析了中山大学孙逸仙纪念医院妇产科生殖中心自 2011 年 1 月至 2012 年 12 月 209 个移植困难新鲜周期,与同期进行胚胎移植顺利的 2 489 个新鲜周期,探讨胚胎移植技术对其临床结局的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 1 月至 2012 年 12 月在本中心进行 IVF/ICSI 共 2 698 个新鲜周期,用药方案均为为长方案(包括长效及短效长方案),患者年龄均小于 40 岁者为研究对象。

1.2 促排卵方案 月经规律者在前一周黄体中期给予促性腺激素释放激素激动剂曲普瑞林(Triptorelin)长效针剂 0.93~1.25 mg 肌肉注射或短效针剂达必佳 0.05~0.1 mg 皮下注射 1 次/日(Qd)×2 周,垂体达到完全降调节后(即血雌二醇小于或等于 50 pg/L,血促黄体生成素(LH)≤5 U/L,子宫内膜

小于或等于 5 mm),开始每日肌注促性腺激素(gonadotropin, Gn)150~225 U/d,定期复查阴道 B 超及性激素以调整 Gn 用量,当阴道 B 超监测有 2 个卵泡直径大于或等于 18 mm 或 3 个卵泡直径大于或等于 17 mm,肌注人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)5 000~10 000 IU,36 h 后阴道超声引导下取卵,72~120 h 后进行胚胎移植。

1.3 移植程序及难易程度 胚胎移植当天,患者充盈膀胱,经腹部超声了解盆腔情况及子宫位置、宫体与宫颈管角度。取膀胱截石位,窥阴器暴露宫颈,清除宫颈黏液。根据宫颈管与宫体的角度,在 B 超指示下放置胚胎移植管(COOK,澳大利亚)外管至宫颈内口处,胚胎装载在 20 μL 培养液的软管中,通过外管放置在距宫底 1.0~1.5 cm 处缓慢推注,停留 10 s 后取出移植管送培养室检查有无胚胎遗留及移植管血染。有胚胎残留者立即重新移植。移植过程中外套管放置困难者,必要时用铁芯引导插管,宫颈与宫体角度过大时需用宫颈钳轻轻牵拉宫颈纠正宫体位置,然后再置入外管。

根据移植过程难易程度分为:容易移植组(209 例)即移植内、外管顺利通过颈管,无需借助器械;困难移植组(2 489 例)即移植管插管困难,需用用宫颈钳牵拉宫颈。

1.4 临床结局 取卵后每日肌注黄体酮 60 mg/d 或雪诺酮 90 mg/d,行黄体支持。胚胎移植后 14 d 验晨尿妊娠试验,阳性者测定血清 HCG 及孕酮水平以确定生化妊娠,继续给予黄体支持。胚胎移植后 5 周,B 超检查有无孕囊,见宫腔内有明确孕囊或胎心搏动者确诊为临床宫内妊娠;若在宫外,包括宫颈、宫角、输卵管等见孕囊者,则诊断为异位妊娠;宫内、宫外均发现孕囊者诊断为复合妊娠;妊娠至 28 周前而终止者诊断为流产。

1.5 统计学处理 采用 SSPS17.0 统计软件进行分析,均数比较应用 *t* 检验,率的比较应用 χ^2 检验,分析移植困难程度与妊娠结局的关系。取 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2 698 个 IVF/ICSI-ET 周期,其中困难移植 209 周期(7.75%),容易移植 2 489 周期(92.25%),两组患者平均年龄和一般临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。移植管血染率、胚胎种植率和临床妊娠率两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);异位妊娠率及流产率两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。再分别比较使用铁芯及宫颈钳的情况,铁芯引导组的临床妊娠率、移植率均低于无铁芯引导组,临床妊娠率两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而移植率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2;使用宫颈钳的临床妊娠率、移植率同样均低于未使用宫颈钳组,两组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 1 胚胎移植难易程度对妊娠结局的影响

项目	困难移植组 (n=209)	容易移植组 (n=2 489)	P
女方年龄(岁)	32.1±4.0	31.9±3.9	0.404
不孕年限(年)	5.0±2.9	4.8±3.2	0.309
基础 FSH(IU/L)	7.8±2.8	8.3±2.7	0.053
ICSI/IVF	59/150	639/1850	0.412
成熟卵子数(n)	10.3±5.3	10.0±4.9	0.403
受精数(n)	9.3±5.3	8.9±4.8	0.310
内膜厚度(mm)	11.4±2.7	11.5±2.8	0.621
移植胚胎数	2.2±0.5	2.2±1.2	0.807
移植管血染(%)	51.20(107/209)	27.68(689/2 489)	0.000
种植率(%)	31.14(142/456)	35.54(1 947/5 478)	0.048
临床妊娠率(%)	46.41(97/209)	55.56(1 383/2 489)	0.014
流产率(%)	2.87(6/209)	4.94(123/2 489)	0.115
宫外孕率(%)	2.39(5/209)	1.25(31/2 489)	0.327

$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 2 铁芯使用情况对妊娠结局的影响

项目	铁芯引导 (n=206)	无铁芯引导 (n=2 492)	P
女方年龄(岁)	32.1±4.0	31.9±3.9	NS
不孕年限(年)	5.0±2.9	4.8±3.2	NS
基础 FSH(IU/L)	7.8±2.8	8.2±2.6	NS
成熟卵子数(n)	10.2±5.3	10.0±4.9	NS
受精数(n)	9.2±5.2	9.0±4.8	NS
内膜厚度(mm)	11.4±2.7	11.5±2.8	NS
临床妊娠率(%)	46.60(96/206)	55.53(1 384/2 482)	0.016
种植率(%)	31.47(141/448)	35.51(1 948/5 486)	0.09

表 3 宫颈使用情况对妊娠结局的影响

项目	使用宫颈钳组 (n=17)	未使用宫颈钳组 (n=2 681)	P
女方年龄(岁)	29.5±3.9	31.9±3.9	NS
不孕年限(年)	5.4±2.5	4.8±3.2	NS
基础 FSH(IU/L)	8.1±2.4	8.2±2.7	NS
成熟卵子数(n)	10.9±4.5	10.0±4.9	NS
受精数(n)	9.0±5.3	9.0±4.8	NS
内膜厚度(mm)	12.7±2.2	11.5±2.8	NS
临床妊娠率(%)	47.06(8/17)	54.90(1 472/2 681)	0.627
种植率(%)	24.32(9/37)	35.27(2 080/5 897)	0.226

3 讨 论

本研究表明困难移植会降低胚胎种植率和妊娠率,但不增加流产及异位妊娠的发生率,困难移植增加了移植管血染的概率,而移植管血染是否降低临床妊娠率有待进一步的研究。

3.1 胚胎移植难易程度对妊娠结局的影响 众多学者认为^[3-5],移植管容易通过宫颈内口,将获得理想的胚胎种植率和妊娠率;相反,困难移植即移植管反复多次操作才能进入宫颈内口,明显降低临床妊娠率。本研究显示,困难移植组的胚胎种植率和临床妊娠率低于容易移植组,可能因为困难胚胎移植操作时间较长、对宫颈和子宫的刺激作用较强,刺激子宫内源性缩宫素的释放,增加了子宫收缩,引起临床妊娠率下降;重复操作还可以把微生物带入宫腔,可能增加宫内感染的概率,从而影响妊娠结局。此外,移植困难患者可能存在宫颈宫腔形态异常、宫颈的炎症及宫颈管的粘连、狭窄等,导致移植管血染,而移植管血染又会导致血液污染宫腔,造成胚胎发育的内环境发生改变,影响胚胎着床。但 Morragiani 等^[6]认为移植管血染主要是因为组织损伤和移植困难,而不一定影响临床妊娠结局。

3.2 困难移植对异位妊娠的影响 早期研究认为困难的胚胎移植术可引起子宫收缩,并在子宫底部形成强的子宫内层,迫使胚胎进入输卵管内,这一过程可能使体内前列腺素和催产素分泌增加,引起子宫收缩,增加异位妊娠发生的概率^[7]。但本研究结论与 Listijono 等^[8]报道的相似,困难移植组与容易移植组的异位妊娠发生率相似,差异无统计学意义($P > 0.05$)。原因在于异位妊娠的发生还可能与胚胎移植时移植管插入的深度、注射培养液的量及压力有关^[9],而本中心常规采用 B 超引导下进行移植^[10]。由于 B 超引导下对内膜无创伤,胚胎放置部位相对准确,能有效提高临床妊娠率^[11],并可降低异位妊娠的发生^[12],尤其对以前有困难移植史的患者有很大帮助。另一方面,操作者经验丰富,技术熟练,注射培养液的量和压力比较恒定,故两组比较差异无统计学意义。

3.3 胚胎移植中器械辅助对妊娠结局的影响 由于宫颈与宫体角度过大,导管通过宫颈插入宫腔困难,常常采用宫颈钳钳夹宫颈。早期学者^[13-14]研究认为宫颈钳提拉宫颈也可以提高催产素的释放和宫颈与宫体交界区的收缩,对 IVF 结果产生负面的影响。本资料显示使用铁芯及宫颈钳组的临床妊娠率、移植率均低于没有使用铁芯及宫颈钳组,但两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),考虑可能是因为病例数少的原因。

胚胎移植是 IVF-ET 的关键技术。近年来,移植管的改进、技术的成熟降低了移植对子宫内膜的损伤,移植率和妊娠率均有明显的提高。然而,无论移植技术和移植管类型如何改进,在胚胎移植过程中,仍然不可能完全避免困难移植情况的发生^[15]。因此,移植前若发现患者有宫颈炎症应给予抗感染

治疗,减少胚胎移植时接触性出血的发生;在胚胎移植过程中,应熟悉患者的宫腔形态走向,采用B超引导下进行胚胎移植;动作要轻、稳、准,减少对宫颈和子宫的刺激,尽量避免出血;注入胚胎时应控制推注的压力,压力不宜过大。对于既往有移植困难史的患者,术前30 min可注射苯巴比妥(鲁米那)针0.1 g,肌肉注射阿托品0.5 mg;移植特别困难者,应将胚胎冷冻保存;进一步行宫腔镜检查明确原因;再次移植时,可在实施移植前1周期进行预移植,先以探针探测宫腔深度,以判断移植管进入子宫腔的难易程度及方向,继而试插胚胎移植导管,记录进入宫颈内口时受阻的位置、进入子宫腔的方向及深度,以利于再次移植的顺利进行。总之,应该尽量避免困难移植的发生,改善临床妊娠结局。

参考文献:

- [1] 庄广伦 主编. 现代辅助生殖技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:164-173.
- [2] Sallam HN. Embryo transfer: factors involved in optimizing the success[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2005, 17(3):289-298.
- [3] Spandorfer SD, Goldstein J, Navarro J, et al. Difficult embryo transfer has a negative impact on the outcome of in vitro fertilization[J]. *Fertil Steril*, 2003, 79(3):654-655.
- [4] Sallam HN, Agameya AF, Rahman AF, et al. Impact of technical difficulties, choice of catheter, and the presence of blood on the success of embryo transfer experience from a single provider[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2003, 20(4):135-142.
- [5] Tomás C, Tikkinen K, Tuomivaara L, et al. The degree of difficulty of embryo transfer is an independent factor for predicting pregnancy[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(10):2632-2635.
- [6] Morragiani VA, Cohen JD, Smith SE, et al. Effect of macroscopic or microscopic blood and mucus on the success rates of embryo transfers[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(2):570-573.

(上接第 2987 页)

者中均未发现肿瘤出血,若发生肿瘤出血,急诊行手术治疗。除此之外,患者还可能出现局部皮肤疼痛、麻木、发热等可能,对症处理即可^[8]。

综上所述,通过术前 DSA 检查能明确大型脑膜瘤的供血动脉,从而通过术前栓塞,降低肿瘤术中出血量,软化肿瘤质地,降低手术难度,增加肿瘤的全切率及手术安全性。

参考文献:

- [1] 王忠诚. 神经外科学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社,1998:250-251.
- [2] 周政,刘俊,杨辉,等. 术前超选择性栓塞高血运脑膜瘤 98 例的临床意义[J]. *重庆医学*, 2004, 33(5):721-722.
- [3] Engelhard HH. Progress in the diagnosis and treatment of patients with meningiomas. Part I: diagnostic imaging, preoperative embolization[J]. *Surg Neurol*, 2001, 55(2):89-101.

- [7] Lesny P, Killick SR, Tetlow RL, et al. Embryo transfer: can we learn anything new from the observation of junctional zone contraction[J]. *Hum Reprod*, 1998, 13(6):1540-1546.
- [8] Listijono DR, Boylan T, Cooke S, et al. An analysis of the impact of embryo transfer difficulty on live birth rates, using a standardised grading system [J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2013, 16(3):211-214.
- [9] Pope CS, Cook EK, Amy M, et al. Influence of embryo transfer depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1):51-58.
- [10] 张清学,苏宁,于丛一,等. 超声引导下宫腔内胚胎移植术的临床观察[J]. *中山大学学报:医科版*, 2006, 27(2):208-211.
- [11] Brown JA, Buckingham K, Abou-Setta A, et al. Ultrasound versus 'clinical touch' for catheter guidance during embryo transfer in women [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (1): CD006107. doi: 10.1002/14651858.CD006107.pub3.
- [12] Eytan O, Elad D, Jaffa AJ. Bioengineering studies of the embryo transfer procedure[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2007, 1101:21-37.
- [13] Abusheikha N, Lass A, Akagbosu F, et al. How useful is cervical dilatation in patients with cervical stenosis who are participating in an in vitro fertilization-embryo transfer program? The Bourn Hall experience[J]. *Fertil Steril*, 1999, 72(4):610-612.
- [14] Lesny P, Killick SR, Robinson J, et al. Junctional zone contractions and embryo transfer: Is it safe to use a tenaculum? [J]. *Hum Reprod*, 1999, 14(9):2367-2370.
- [15] Mains L, Van Voorhis BJ. Optimizing the technique of embryo transfer[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(3):785-790.

(收稿日期:2014-03-10 修回日期:2014-06-17)

- [4] 祝斐,黄新,朱炯明,等. 术前栓塞在巨大脑膜瘤手术中的应用[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2009, 14(6):337-342.
- [5] Borg A, Ekanayake J, Mair R, et al. Preoperative particle and glue embolization of meningiomas: indications, results and lessons learned from 117 consecutive patients [J]. *Neurosurgery*, 2013, 34(1):167-169.
- [6] Matsuda K, Takeuchi H, Arai Y, et al. Atypical and ischemic features of embolized meningiomas[J]. *Brain Tumor Pathology*, 2012, 29(1):17-24.
- [7] 罗超,陈龙钦. 脑膜瘤周水肿形成机制的研究进展[J]. *重庆医学*, 2002, 31(9):880-882.
- [8] Chun JY, McDermott MW, Lamborn KR, et al. Delayed surgical resection reduces intraoperative blood loss for embolized meningiomas[J]. *Neurosurgery*, 2002, 50(6):1235-1237.

(收稿日期:2014-01-08 修回日期:2014-05-11)