

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.04.016

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201228.1707.039.html>(2020-12-29)

不同序贯移植方案对冻融胚胎移植妊娠结局的影响研究^{*}

金 锐,包俊华,唐大伟,马文叶,刘 芳,白 刚,任萌萌
(宁夏回族自治区银川市妇幼保健院生殖中心 750001)

[摘要] **目的** 比较不同序贯胚胎移植方案对冻融胚胎移植临床妊娠结局的影响。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月该院行序贯冻融胚胎移植患者的 341 个周期为研究对象。按解冻胚胎的移植方案分为卵裂期序贯移植组(A 组, $n=156$)和卵裂加/囊胚序贯移植组(B 组, $n=185$),两组均采用人工周期进行胚胎移植。分析两组临床一般资料、胚胎情况及妊娠结局。**结果** 与 B 组比较, A 组妊娠率(50.64% vs. 52.43%)、着床率(39.10% vs. 40.00%)、多胎率(30.13% vs. 34.05%)更低,流产率(10.26% vs. 9.19%)更高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。此外, A、B 组新生儿孕周[(38.00±1.97)周 vs. (37.95±2.23)周]、出生体重[(3 574.92±351.21)g vs. (3 595.20±329.19)g]、男孩比例(49.07% vs. 53.28%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 冻融胚胎移植应该根据患者胚胎的情况灵活选择合适的移植时间。

[关键词] 体外受精;胚胎移植;序贯移植;冻融胚胎移植;囊胚

[中图分类号] R711.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)04-0613-03

Study on the influence of different sequential transfer schemes on the pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer^{*}

JIN Rui,BAO Junhua,TANG Dawei,MA Wenye,LIU Fang,BAI Gang,REN Mengmeng
(Reproductive Medical Center,Maternal and Child Health Hospital of Yinchuan,
Yinchuan,Ningxia 750001,China)

[Abstract] **Objective** To compare the effect of different sequential embryo transfer protocols on the clinical pregnancy outcome of freeze-thawed embryo transfer. **Methods** The 341 cycles of patients undergoing sequential freeze-thawed embryo transfer in hospital from January 2016 to December 2018 were selected and divided into the cleavage phase sequential transfer group (group A, $n=156$) and the cleavage plus/blastocyst sequential transfer group (group B, $n=185$) according to the transfer plan of thawed embryos. Both groups used artificial cycles for embryo transfer. Analyzed the general clinical data,embryo status and pregnancy outcome of the two groups. **Results** Compared with group B,group A had lower pregnancy rate (50.64% vs. 52.43%),lower implantation rate (39.10% vs. 40.00%),lower multiple birth rate (30.13% vs. 34.05%),and higher miscarriage rate (10.26% vs. 9.19%),but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). In addition,the difference was not statistically significant in gestational weeks of newborns [(38.00±1.97)weeks vs. (37.95±2.23)weeks],birth weight [(3 574.92±351.21)g vs. (3 595.20±329.19)g]and the proportion of boys (49.07 vs. 53.28%) in group A and B ($P>0.05$). **Conclusion** Frozen-thawed embryo transfer should be based on the patient's embryos to choose a suitable transfer time flexibly.

[Key words] fertilization in vitro;embryo transfer;sequencing embryo transfer;frozen-thawed embryo transfer;blastula

对于新鲜周期种植失败的患者,采用冻融胚胎移植可以有效地利用患者剩余胚胎,提高患者的累计妊娠率。林明媚等^[1]研究表明,2/3 的体外受精-胚胎移植(IVF-ET)种植失败患者是子宫内膜容受性因素,1/3 是胚胎质量因素。目前常用的冻融胚胎移植的时间以第 3 天卵裂期胚胎或第 5~6 天囊胚期胚胎为

主,近几年采用的序贯移植方法就是在第 3 天移植 1 枚胚胎后,于第 5~6 天移植 1 枚囊胚,这类序贯移植的方法一般应用在有囊胚的患者,采用卵裂期+囊胚期序贯移植^[2]。对于没有囊胚的患者,采用第 3 天和第 4 天分别移植 1 枚卵裂期胚胎的序贯移植应用相对较少。本研究通过比较采用不同胚胎序贯移植方

^{*} 基金项目:宁夏回族自治区自然科学基金(2018AAC03229)。 作者简介:金锐(1977—),副主任医师,硕士,主要从事辅助生殖研究。

案对新鲜种植失败患者进行冻融胚胎移植临床妊娠结局,分析采用不同时间进行序贯移植方案的临床价值,为冻融胚胎移植提供临床资料参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月于本院行冻融胚胎移植患者的 341 个周期为研究对象。纳入标准:(1)至少 1 次新鲜移植失败;(2)年龄小于或等于 35 岁;(3)内膜厚度 7~15 mm;(4)至少有 2 枚冻存胚胎。排除标准:(1)女方移植前有内膜病变;(2)各种原因不能进行人工周期治疗的患者。依据患者是否有冷冻囊胚分为 A、B 两组,A 组 156 个周期,没有囊胚,只能进行卵裂期胚胎序贯移植。B 组 185 个周期,有冷冻囊胚,可以进行卵裂期胚胎/囊胚序贯移植,两组均采用人工周期方案进行内膜的准备。

1.2 方法

1.2.1 治疗方式

患者月经第 2 天开始口服芬吗通红片 2 mg,每天 3 次,每次间隔 7 d 行 B 超检查内膜厚度,当内膜厚度达到标准后,给予肌注黄体酮 40 mg/d,进行内膜转换,A 组于转换第 3~4 天行发育第 3 天的卵裂期胚胎移植,B 组于转换第 3 天行卵裂期胚胎移植并于转换第 5 天行囊胚移植。移植术后注意事项:术后禁止同房,适当活动,避免卧床不起,术后出现尿少、腹胀、胃部不适、胸闷等情况及时就诊,对症处理。

1.2.2 评价指标

(1)移植后 14 d 查血人绒毛膜促性腺激素判断是否妊娠,移植后 28~30 d 行阴道 B 超检查,若探及妊娠囊及原始心管搏动者为临床妊娠;(2)妊娠囊大于或等于 2 个为多胎;(3)妊娠不足 12 周,胎儿体重小于 1 000 g 终止妊娠者为早期流产。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,满足方差齐性时采用独立样本 t 检验,不满足方差齐性时采用 Mann-Whitney 检验;计数资料以频数或百分率表示,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 两组一般情况比较

两组年龄、移植胚胎数目、内膜厚度等一般情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组($n=156$)	B 组($n=185$)	t	P
年龄(岁)	32.64±4.77	32.04±4.51	1.200	0.231
移植胚胎数目(个)	2.09±0.37	2.05±0.42	0.953	0.341
内膜厚度(mm)	9.21±1.84	8.83±1.99	1.810	0.071

2.2 两组妊娠结局比较

A 组妊娠率、着床率、多胎率较 B 组低,流产率较 B 组高,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组妊娠结局比较($n(\%)$)

项目	A 组($n=156$)	B 组($n=185$)	χ^2	P
妊娠率	79(50.64)	97(52.43)	0.109	0.742
着床率	61(39.10)	74(40.00)	0.052	0.877
多胎率	47(30.13)	63(34.05)	0.264	0.631
流产率	16(10.26)	17(9.19)	0.036	0.999

2.3 两组新生儿情况比较

两组新生儿孕周、出生体重、男孩比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 两组新生儿情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组($n=108$)	B 组($n=137$)	t/χ^2	P
孕周($\bar{x} \pm s$,周)	38.00±1.97	37.95±2.23	0.197	0.844
出生体重($\bar{x} \pm s$,g)	3 574.92±351.21	3 595.20±329.19	-0.046	0.649
男孩比例($n(\%)$)	53(49.07)	73(53.28)	0.292	0.600

3 讨 论

3.1 序贯移植提高妊娠率的原因

子宫内腔容受性是指子宫内腔对胚胎的接受性。胚胎只有具有种植能力的子宫内腔才能实现着床。种植窗是子宫内腔能够允许胚胎种植并生长的最佳时机,一般在排卵后 5~7 d。胚胎种植过程中胚胎与内膜的同步性及子宫内腔的容受性是提高妊娠率的关键^[4-5]。但在部分种植失败的患者中,其种植窗开放的时间特殊,存在提前和推后的可能,如何准确地把握子宫内腔的种植窗,在适当的时间把胚胎移植回子宫腔内,一直困扰着临床医师。

序贯移植就是在同一周期中将不同发育时间的胚胎分两次移植入患者子宫腔内,可以在内膜转换后第 3 或 4 天移植,也可以在内膜转换后第 3 或 5 天移植。采用序贯移植,可以充分地利用不同发育阶段的胚胎,以保证在不同的子宫内腔时间段均有胚胎进入。序贯移植中,初次移植的卵裂期胚胎作为“信使”,其进入宫腔后,可以促进子宫内腔血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)等表达^[6],从而刺激子宫内腔人绒毛膜促性腺激素的分泌,有效提高胚胎与子宫“种植窗口期”建立通道完成对话的机会^[7-8]。另外,移植管的进入,对子宫内腔有一定的机械刺激,也有改善内膜的容受性的作用^[9]。

很多患者的内膜“种植窗口期”并不是完全一致的^[10]，“种植窗口期”存在提前开放和推迟开放的可能性,采用序贯移植,可以在不同的时间具有胚胎放置于子宫腔内,参与种植过程,进而提高了患者的妊娠率。序贯移植与常规移植术后的患者注意事项一致,不需要其他特殊的治疗方案。两次移植时均要注意移植的深度,一般在后序移植时移植管不可过深进

入,可以通过腹部超声看到前次移植后宫腔内出现的强回声光团,注意不要把胚胎移植在光团处,移植术后注意事项:患者禁止同房,适当活动,避免卧床不起,术后出现尿少、腹胀、胃部不适、胸闷等情况及时就诊,对症处理。

3.2 优选患者有限胚胎,以便提高胚胎种植率

目前,各大中心囊胚的形成率一般为 50%~60%^[11-12],对于没有囊胚冻存的患者,多数中心会采用卵裂期胚胎移植的方案。但是,有部分患者的子宫内膜“种植窗口”期存在推迟和提前的情况^[13],卵裂期移植方案存在与最佳的“移植窗口期”不一致的情况^[14],可能错过了胚胎种植的最佳时机。采用卵裂期胚胎序贯移植,在内膜转换后的第 3、4 天分别放入解冻的第 3 天卵裂期胚胎,同样可以达到刺激子宫内膜转换^[15],改善妊娠结局的目的。

综上所述,灵活应用序贯移植方案既可有效地利用患者的卵裂期胚胎,又可避免患者新鲜周期无囊胚移植的风险,但应该根据患者胚胎的情况灵活选择合适的移植时间。同时,因本研究样本量有限,对于序贯移植的研究仍需要扩大样本量后进一步探究。

参考文献

[1] 林明媚,罗璐,李涛,等.囊胚和卵裂期胚胎的早期胚胎流产率比较[J].生殖与避孕,2013,33(5):311-316.

[2] 梁怡姘,吴泽璇,李予,等.二步胚胎移植在反复种植失败中的临床应用价值[J].中山大学学报(医学科学版),2016,37(1):110-114.

[3] HEALY M W, PATOUNAKIS G, CONNELL M T, et al. Does a frozen embryo transfer ameliorate the effect of elevated progesterone seen in fresh transfer cycles[J]. Fertil Steril, 2016, 105(1):93-99.

[4] LUKE B. Adverse pregnancy outcomes after in vitro fertilization: effect of number of embryos transferred and plurality at conception[J]. Fertil Steril, 2015, 104(1):275-282.

[5] HARBOTTLE S, HUGHES C, CUTTING R, et al. Elective single embryo transfer: an update to UK best practice guidelines[J]. Hum Fertil, 2015, 18(3):165-183.

[6] YAZBECK C, BEN JAMAA N, HAZOUT A, et al. Advantages of the twostep embryo transfer strategy in human IVF/ICSI cycles[J]. Zygote, 2013, 21(1):77-83.

[7] BOURDIEC A, CALVO E, RAO C V, et al. Transcriptome analysis reveals new insights into the modulation of endometrial stromal cell receptive phenotype by embryo-derived signals interleukin-1 and human chorionic gonadotropin: possible involvement in early embryo implantation[J]. PLoS One, 2013, 8(5):e64829.

[8] CHENG M J, CHEN C, GAO J, et al. Capacity of wander and spread beams in log-normal distribution non-Kolmogorov turbulence optical links[J]. Optik, 2014, 125(14):3714-3717.

[9] MITRI F, NAYOT D, CASPER R F, et al. Current tools for the optimization of embryo transfer technique for recurrent implantation failure[J]. Minerva Ginecol, 2016, 68(4):431-449.

[10] 宋文妍,侯小漫,吴亮,等.体外受精-胚胎移植周期中不同天数和发育阶段囊胚移植妊娠结局的比较[J].生殖与避孕,2016,36(10):807-815.

[11] 陈华平,杨洁,肖国宏,等.冻融胚胎个体化移植方案的探讨[J].实用医学杂志,2015,17(31):2812-2815.

[12] 高红,王嵩明,林莉,等.新鲜周期选择性单囊胚与双囊胚移植临床结局的比较[J].生殖医学杂志,2017,26(12):1182-1186.

[13] 张奕文,李蓉.评估和改善子宫内膜容受性治疗反复种植失败的研究进展[J].中华生殖与避孕杂志,2017,37(9):754-758.

[14] ZHOU L, LI R, WANG R, et al. Local injury to the endometrium in controlled ovarian hyperstimulation cycles improves implantation rates[J]. Fertil Steril, 2008, 89(5):1166-1176.

[15] YAZBECK C, BEN JAMAA N, HAZOUT A, et al. Advantages of the two-step embryo transfer strategy in human IVF/ICSI cycles[J]. Zygote, 2013, 21(1):77-83.