

首次体外受精胚胎移植周期前宫腔镜检查对周期结局的影响

江美燕 费小阳 陈楠 王冲

【摘要】目的 观察首次体外受精胚胎移植周期前宫腔镜检查对患者周期结局的影响,并探讨获益最大的不孕症人群,以期为临床工作提供参考。**方法** 选取行首次体外受精胚胎移植的不孕症患者 715 例,根据移植周期前有无行宫腔镜检查将患者分为两组,N 组 374 例,未行宫腔镜检查;D 组 341 例,行宫腔镜检查。N 组与 D 组根据不孕的病因[输卵管因素不孕(A)、排卵障碍不孕(B)、不明原因不孕(C)、子宫内膜异位症不孕(D)、男性不育(E)]各又分 5 个亚组,分别为 NA 组 197 例、NB 组 49 例、NC 组 56 例、ND 组 24 例、NE 组 48 例和 DA 组 190 例、DB 组 52 例、DC 组 50 例、DD 组 23 例、DE 组 26 例。比较 N 组患者与 D 组患者临床特征与胚胎种植率、临床妊娠率;比较相同不孕病因的亚组间胚胎种植率、临床妊娠率。**结果** N 组患者与 D 组患者年龄、不孕年限、原发不孕与继发不孕比例、促性腺激素使用天数、促性腺激素用量、获卵数、移植日子宫内膜厚度、移植胚胎数等比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。D 组患者胚胎种植率、临床妊娠率均高于 N 组患者,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。DA 组患者胚胎种植率、临床妊娠率均高于 NA 组(均 $P < 0.05$)。NB 组与 DB 组、NC 组与 DC 组、ND 组与 DD 组、NE 组与 DE 组间胚胎种植率、临床妊娠率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 输卵管因素不孕患者首次体外受精胚胎移植周期前应常规行宫腔镜检查,以利于提高辅助生殖技术治疗成功率。

【关键词】 体外受精胚胎移植 宫腔镜 周期结局 不孕原因

Effects of pre-cycle hysteroscopic examination on outcome of the first in vitro fertilization and embryo transfer cycle JIANG Meiyuan, FEI Xiaoyang, CHEN Nan, et al. Reproductive Medicine Center, Hangzhou Women's Hospital, Hangzhou 310008, China

【Abstract】Objective To investigate the effect of pre-cycle hysteroscopic examination on the outcome of the first in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) cycle. **Methods** Seven hundred and fifteen infertile patients who underwent the first IVF-ET cycle were enrolled in the study. There were 341 cases receiving pre-cycle hysteroscopic examinations (D group) and 374 cases without pre-cycle hysteroscopic examination (N group). Group N and group D were further divided into 5 subgroups according to the causes of infertility: subgroup A: tubal factor infertility, subgroup B: ovulation disorder infertility, subgroup C: unexplained infertility, subgroup D: endometriosis infertility and subgroup E: male infertility. There were 197 cases in NA subgroup, 49 cases in NB subgroup, 56 cases in NC subgroup, 24 cases in ND subgroup, 48 cases in NE subgroup; 190 cases in DA subgroup, 52 cases in DB subgroup, 50 cases in DC subgroup, 23 cases in DD subgroup and 26 cases in DE subgroup. The clinical characteristics, embryo implantation rate and clinical pregnancy rate were compared between N and D groups and between corresponding subgroups. **Results** There were no significant differences between group N and group D in age, infertility years, ratio of primary infertility to secondary infertility, days of use of gonadotropin, dosage of gonadotropin, number of eggs obtained, intrauterine thickness and number of embryos transferred (all $P > 0.05$). The rates of embryo implantation and clinical pregnancy in group D were higher than those in group N (both $P < 0.05$). The rates of embryo implantation and clinical pregnancy in DA subgroup were higher than those in NA subgroup (both $P < 0.05$). There were no significant differences in the rates of embryo implantation and clinical pregnancy between NB and DB subgroup, NC and DC subgroups, ND and DD subgroups, NE and DE subgroups (all $P > 0.05$). **Conclusion** Hysteroscopic examination should be performed routinely before the first IVF-ET cycle in patients with tubal infertility to improve the success rate of assisted reproductive technology.

【Key words】 In vitro fertilization and embryo transfer Hysteroscopy Cycle outcomes Infertility reasons

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.20.2019-1160

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2017KY550)

作者单位:310008 杭州市妇产科医院生殖医学中心

通信作者:费小阳,E-mail:jmyzxb@163.com

尽管辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)可为部分不孕症患者解决生育问题,但临床实践发现仍有接近一半的患者不能成功妊娠。子宫内膜容受性是 ART 成功的关键因素之一,宫腔异常如粘连、息肉、黏膜下肌瘤等都会导致子宫内膜容受性降低^[1],患者出现反复胚胎移植失败、复发性流产^[2]。数据显示,25%~40%的不孕症患者、50%的复发性流产患者存在宫腔异常^[3-5],因此评估宫腔情况、提高子宫内膜容受性对提高 ART 的成功率有重要意义。与子宫输卵管造影检查和阴道超声检查相比,宫腔镜检查不仅可以全面、直视宫腔,发现微小病变,同时还可以进行宫腔治疗。因此,宫腔镜检查是诊断宫腔疾病的金标准。临床对于患者首次体外受精胚胎移植周期前是否应常规进行宫腔镜检查尚无统一标准。英国皇家妇产科学院与欧洲人类生殖和胚胎学学会均不建议在首次体外受精胚胎移植周期前常规进行宫腔镜检查^[6],但学界也存在反对的观点,他们认为对于胚胎移植反复失败的患者,移植前常规宫腔镜检查能够明显提高胚胎种植率和临床妊娠率^[7-8]。那么,首次体外受精胚胎移植周期前进行宫腔镜检查的受益的患者是哪些呢?本研究回顾性分析首次体外受精胚胎移植患者的临床资料,通过周期结局评估宫腔镜检查的临床意义,探讨宫腔镜检查真正受益的患者,以期为临床工作提供参考,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2016 年 2 月至 2018 年 10 月在本中心行首次体外受精胚胎移植的 715 例不孕症患者为研究对象。所有患者在首次进行体外受精胚胎移植周期前阴道超声或/和子宫输卵管造影检查均提示未见异常。根据移植周期前有无行宫腔镜检查将患者分为两组, N 组 374 例,未行宫腔镜检查; D 组 341 例,行宫腔镜检查,并同时行宫腔镜下子宫内膜搔刮术或其他宫腔治疗。N 组与 D 组根据不孕的病因[输卵管因素不孕(A)、排卵障碍不孕(B)、不明原因不孕(C)、子宫内膜异位症不孕(D)、男性不育(E)]各又分 5 个亚组,分别为 NA 组 197 例、NB 组 49 例、NC 组 56 例、ND 组 24 例、NE 组 48 例和 DA 组 190 例、DB 组 52 例、DC 组 50 例、DD 组 23 例、DE 组 26 例。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者均符合体外受精胚胎移植的指征,术前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 宫腔镜检查与治疗

D 组患者月经干净 3~7d 行宫腔镜检查,均按照操作规范进行,完善术前检查,排除

宫腔镜手术禁忌证。患者取膀胱截石位,常规消毒外阴及阴道,用宫颈钳夹持宫颈前唇,以探针探明宫腔深度和方向,使用 WOLF 一体镜(德国狼牌内窥镜公司,型号 8986.401),镜头直径 5mm,一般无需扩张宫颈。常规用 5%葡萄糖溶液或 0.9%氯化钠溶液膨宫,先排空镜鞘与光学镜管间的空气,缓慢置入宫腔镜,打开光源,注入膨宫液,膨宫压力 13~15kPa(1kPa=7.5mmHg),待宫腔充盈后,视野明亮,可转动镜头并按顺序全面观察。先检查宫底和宫腔前、后、左、右壁,再检查子宫角及输卵管开口。检查宫腔形态及子宫内膜情况,如有宫腔粘连,行宫腔镜下粘连机械分离;如有宫腔息肉,行宫腔镜下息肉钳夹摘除;如有黏膜下肌瘤行宫腔镜下肌瘤剔除术,每例宫腔镜患者均行宫腔镜下子宫内膜搔刮术,在直视下用抓钳轻柔环绕钳夹宫腔内膜各面,取少许内膜组织送病理学检查。最后在缓慢退出镜体时仔细检视宫颈内口和宫颈管。

1.2.2 体外受精胚胎移植方案

所有患者均采用黄体期长方案。患者黄体中期开始使用曲普瑞林(长春金赛药业,0.1mg/瓶,批号 H20044922)0.1mg/d 或 0.05mg/d 进行垂体降调节,用药 14d 后,月经周期的第 3~5 天开始使用重组人卵泡刺激素(德国默克雪兰诺公司,450U/支,批号 S20160040),根据患者情况用量 150~300U/d,阴道超声监测卵泡发育情况并适当调整促性腺激素(Gn)剂量。当有 3 个卵泡直径 $\geq 18\text{mm}$ 时,注射人绒毛膜促性腺激素(丽珠医药集团股份有限公司,5 000U/瓶,批号 H44020668)10 000U,注射后 34~36h 取卵。患者取卵后 72h 进行胚胎移植及胚胎冷冻,胚胎移植后予黄体酮针(浙江仙琚制药股份有限公司,10mg/瓶,批号 H33020828)40mg/d 肌肉注射+地屈孕酮片(美国雅培公司,10mg/粒,批号 H20170221)40mg/d 口服进行黄体功能支持。

1.3 观察指标

(1)观察 D 组患者宫腔镜检查结果;(2)比较 N 组患者与 D 组患者临床特征与胚胎种植率、临床妊娠率;(3)比较相同不孕病因的亚组间胚胎种植率、临床妊娠率。胚胎着床指患者胚胎移植后第 12 天检测血人绒毛膜促性腺激素水平,若明显升高则确定为胚胎着床。胚胎种植率=(着床胚胎数/总移植胚胎数) $\times 100\%$ 。临床妊娠指患者胚胎移植后第 26 天超声检查证实宫腔内有孕囊,则确定为临床妊娠。临床妊娠率=(临床妊娠周期数/总周期数) $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以频数和构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 D 组患者宫腔镜检查结果 341 例 D 组患者中宫腔镜检查示宫腔正常 228 例(66.9%),示宫腔异常 113

例(33.1%),其中子宫内膜息肉 54 例(15.8%)、宫腔粘连 45 例(13.2%)、慢性子宫内膜炎 4 例(1.2%)、宫颈管粘连 1 例(0.3%)、宫腔粘连合并子宫内膜息肉 5 例(1.5%)、子宫黏膜下肌瘤 4 例(1.2%)。

2.2 N 组患者与 D 组患者临床特征比较 见表 1。

表 1 N 组患者与 D 组患者临床特征比较

组别	n	年龄(岁)	不孕年限(年)	原发不孕/ 继发不孕(n)	Gn 使用天数(d)	Gn 用量(U)	获卵数(个)	移植日子宫 内膜厚度(mm)	移植胚胎数(个)
N 组	374	31.07±4.04	3.58±2.56	191/183	10.54±1.99	2035.00±755.93	9.97±5.12	11.10±1.75	1.94±0.24
D 组	341	31.00±4.15	3.68±2.60	166/175	10.83±1.81	2056.00±712.49	10.12±4.89	10.18±1.69	1.97±0.16
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

由表 1 可见,N 组患者与 D 组患者年龄、不孕年限、原发不孕与继发不孕比例、Gn 天数、Gn 用量、获卵数、移植日子宫内膜厚度、移植胚胎数等比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3 N 组患者与 D 组患者胚胎种植率、临床妊娠率比较 见表 2。

表 2 N 组患者与 D 组患者胚胎种植率、临床妊娠率比较(%)

组别	n	胚胎种植率	临床妊娠率
N 组	374	34.2(248/726)	50.5(189/374)
D 组	341	41.7(278/667)	61.3(209/341)
P 值		<0.05	<0.05

由表 2 可见,D 组患者胚胎种植率、临床妊娠率均高于 N 组患者,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.4 相同不孕病因的亚组间胚胎种植率、临床妊娠率比较 见表 3。

表 3 相同不孕病因的亚组间胚胎种植率、临床妊娠率比较(%)

组别	n	胚胎种植率	临床妊娠率
NA 组	197	30.4(116/381)	41.1(81/197)
DA 组	190	41.6(155/373)*	60.5(115/190)*
NB 组	49	39.6(38/96)	75.5(37/49)
DB 组	52	40.8(42/103)	57.7(30/52)
NC 组	56	32.1(35/109)	46.4(26/56)
DC 组	50	41.1(39/95)	66.0(33/50)
ND 组	24	30.4(14/46)	41.7(10/24)
DD 组	23	37.8(17/45)	52.2(12/23)
NE 组	48	47.9(45/94)	72.9(35/48)
DE 组	26	49.0(25/51)	73.1(19/26)

注:与 NA 组比较,* $P<0.05$

由表 3 可见,DA 组患者胚胎种植率、临床妊娠率均高于 NA 组(均 $P<0.05$)。NB 组与 DB 组、NC 组与 DC 组、ND 组与 DD 组、NE 组与 DE 组间胚胎种植率、临床妊娠率比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

3 讨论

提高行 ART 治疗患者的临床妊娠率一直是生殖医学努力的目标。ART 成功与否取决于胚胎的质量和子宫内膜容受性。目前大部分临床生殖医学中心优胚率均在 50%以上,90%的患者有可供移植的优质胚胎,但胚胎种植率仍只达 50%左右,因此子宫内膜容受性是 ART 成功的关键因素。宫腔异常如粘连、息肉、黏膜下肌瘤等都会导致子宫内膜容受性下降^[1]。轻度的宫腔异常如轻度的粘连、微小的黏膜下肌瘤及宫腔息肉会导致反复胚胎移植失败和复发性流产^[2]。数据显示,25%~40%不孕症患者存在宫腔异常^[2-4]。本研究 D 组患者中宫腔镜检查示宫腔异常占 33.1%,主要以子宫内膜息肉和宫腔粘连为主。不孕症患者常合并有宫腔异常,且宫腔异常与妊娠结局呈负相关^[9-10]。因此,患者进行体外受精胚胎移植前确保正常的宫腔环境尤其重要。

临床常用的 3 种评估宫腔的方法是子宫输卵管造影、阴道超声及宫腔镜检查。子宫输卵管造影检查可以发现宫腔内充盈缺损或者宫腔形态异常,但其优势主要是对于双侧输卵管的评估;阴道超声检查可以发现宫腔内强回声或内膜连续性中断等异常。但是该两种检查方法均存在假阳性和假阴性,且发现异常无法同时进行治疗。宫腔镜检查不仅可以发现子宫输卵管造影及阴道超声不能发现的一些宫腔内微小病变,而且可以同时进行治疗;对于宫腔镜检查提示宫腔正常的患者,还可以对其进行子宫内膜搔刮术提高子宫内膜容受性。此外,宫腔镜检查具有微创、并发症少、手术时间短、局部麻醉、恢复快、患者方便、费用低等优势,现被越来越多的不孕症患者所接受。Kilic^[8]将 498 例行体外受精胚胎移植的患者分为两组,胚胎移植前行宫腔镜检查组 100 例,对照组 398 例直接进行胚胎移植,宫腔镜检查组活产率明显高于对照组。Pundir 等^[11]对 6 篇随机对照研究进行分

析, 体外受精胚胎移植前进行宫腔镜检查组 3 179 例, 直接进行胚胎移植 1 902 例为对照组, 发现宫腔镜检查组临床妊娠率和活产率均明显高于对照组。

本研究也得出了相似的结论: 首次体外受精胚胎移植周期前进行宫腔镜检查的患者胚胎种植率和临床妊娠率均较未行宫腔镜检查直接进行胚胎移植的患者高。分析其原因可能为: (1) 对宫腔病变进行治疗后能够恢复宫腔正常形态、优化宫腔环境、增加子宫内膜容受性; 同时使得胚胎移植操作更加容易且定位更加准确, 提高胚胎种植率和临床妊娠率^[12]; (2) 增生期对子宫内膜同时进行搔刮能够促使血管生成, 诱导子宫内膜蜕膜化, 增加胚胎和内膜的同步化, 有助于胚胎着床^[13]; (3) 子宫内膜搔刮会刺激大量生长因子和酶的释放, 包括雌激素受体、孕激素受体、白血病抑制因子、血管内皮生长因子的分泌, 有助于胚胎着床^[14]; (4) 局部子宫内膜的搔刮可能导致组织结构和功能改变, 如胞饮突的成熟和甾体受体的下调^[15]。此外, 本研究按照患者不孕病因进行亚组分析发现: 输卵管因素不孕患者首次体外受精胚胎移植周期前行宫腔镜检查, 其胚胎种植率和临床妊娠率均较未行宫腔镜检查的患者高, 而排卵障碍不孕、子宫内膜异位症不孕、不明原因不孕、男性不育原因不孕患者体外受精胚胎移植周期前行宫腔镜检查与未行宫腔镜检查的患者比较, 胚胎种植率和临床妊娠率均无明显差异。Hongchu 等^[15]、Wang 等^[16]研究发现, 输卵管积水患者子宫内膜炎症因子 TNF- α 和 IL-2 的表达水平明显升高, IL-10 和转化生长因子 β 的表达水平下降, 此外宫腔异常发生率明显高于输卵管正常组, 子宫内膜容受性降低。本研究发现对于其他不孕病因的患者, 首次体外受精胚胎移植周期前宫腔镜检查没有明显提高胚胎种植率和临床妊娠率, 不过这可能与研究样本量小有关, 因此今后尚需要进行大样本量的 RCT 研究进行验证。

综上所述, 宫腔镜检查可发现不孕症患者宫腔内微小病变并进行治疗, 同时还能对子宫内膜进行搔刮, 提高子宫内膜容受性, 尤其对输卵管因素不孕患者效果明显, 可提高胚胎种植率和临床妊娠率。因此笔者建议输卵管因素不孕患者首次体外受精胚胎移植周期前应常规行宫腔镜检查, 以利于提高 ART 成功率。

4 参考文献

- [1] Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M, et al. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET [J]. *Human Reproduction*, 2006, 21(12):3036-3043. DOI: 10.1093/humrep/del305.
- [2] Cholkeri-Singh A, Sasaki KJ. Hysteroscopy for infertile women: a review [J]. *Minim Invasive Gynecol*, 2015, 22(3):353-362. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.12.163.
- [3] Cenksoy P, Ficicioglu C, Yildirim G, et al. Hysteroscopic findings in women with recurrent IVF failures and the effect of correction of hysteroscopic findings on subsequent pregnancy rates [J]. *Archives of Gynecology & Obstetrics*, 2013, 287(2):357-360. DOI: 10.1007/s00404-012-2627-5.
- [4] El-Mazny A. Outpatient hysteroscopy: a routine investigation before assisted reproductive techniques? [J]. *Fertility & Sterility*, 2011, 95(1):272-276. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.033.
- [5] Doldi N. Pathologic findings in hysteroscopy before in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) [J]. *Gynecological endocrinology*, 2005, 21(4):235-237. DOI: 10.1080/09513590500366696.
- [6] O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline [J]. *British Journal of General Practice*, 2014, 64(618):50-51. DOI: 10.3399/bjgp14X676609.
- [7] 陈平平, 高敏芝, 赵晓明, 等. 体外受精-胚胎移植中反复种植失败后宫腔镜检查的临床意义 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2012, 32(8):992-996. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2012.08.007.
- [8] Kilic Y. Validity and efficacy of office hysteroscopy before in vitro fertilization treatment [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2013, 287(3):557-561. DOI: 10.1007/s00404-012-2584-z.
- [9] Angelis CD, Antinori M, Cerusico F, et al. Hysteroscopic surgery prior to IVF [J]. *Reproductive Biomedicine Online*, 2010, 20(10):S81-S81. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)62598-9.
- [10] Fernandez H, Peyrelevade S, Legendre G, et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review [J]. *Hum Reprod Update*, 2010, 16(82):1-11. DOI: 10.1093/humupd/dmp033.
- [11] Pundir J, Pundir V, Omanwa K, et al. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis [J]. *Reproductive Biomedicine Online*, 2014, 28(2):151-161. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.09.025.
- [12] Hosseini MA, Ebrahimi N, Mahdavi A, et al. Hysteroscopy in patients with repeated implantation failure improves the outcome of assisted reproductive technology in fresh and frozen cycles [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2014, 40(5):1324-1330. DOI: 10.1111/jog.12315.
- [13] 覃桂荣, 熊艳敏, 李柳铭. 宫腔镜子宫内微创术对子宫内膜容受性影响的研究 [J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(2):128-131. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.07.032.
- [14] 彭丹. 宫腔镜子宫内微创术对子宫内膜容受性生化指标的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(32):5321-5325. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2014.32.49.
- [15] Hongchu B, Guichan W, Xin H, et al. The impact of HSF on endometrium [J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2017, 63(12):1069-1075. DOI: 10.1590/1806-9282.63.12.1069.
- [16] Wang WJ, Zhang H, Chen ZQ, et al. Endometrial TGF- β , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis [J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2019, 17(1):2. DOI: 10.1186/s12958-018-0444-9.

(收稿日期: 2018-04-15)

(本文编辑: 李媚)