DOI:10.16016/j.1000-5404.201901242

子宫内膜区动脉血流信号检测的临床价值

苟文婕,高明霞,张学红 730000 兰州,兰州大学第一医院生殖医学专科医院,甘肃省生殖医学与胚胎重点实验室

[摘要] **目的** 分析子宫内膜区动脉血流信号数与冻融胚胎移植(freeze-thawed embryo transfer,FET)结局的临床价值。**方法** 回顾性分析2015年10月至2017年3月于我中心行FET术并于子宫内膜厚度≥7 mm时经彩色多普勒超声检测子宫内膜区动脉血流信号数的周期175例。按子宫内膜区动脉血流信号数<2、2~5、≥6支将所有病例分为3组,分析3组患者FET胚胎种植率、生化妊娠率、临床妊娠率、异位妊娠率及早期流产率等指标。**结果** 子宫内膜区动脉血流信号数<2支组患者胚胎种植率及临床妊娠率显著低于2~5支组及≥6支组($P<0.05$),2~5支组及≥6支组比较差异无统计学意义($P>0.05$);3组间生化妊娠率和早期流产率差异无统计学意义($P>0.05$)。Logistic回归分析结果显示,子宫内膜区动脉血流信号数与临床妊娠相关,分组比较*OR*值分别为(4.33,4.70),95%*CI*分别为[(1.24, 15.19),(1.21, 18.28)],$P<0.05$。**结论** 子宫内膜区动脉血流信号数越少,胚胎种植率及临床妊娠率越低。

[关键词] 血流信号;冻融胚胎移植结局;子宫内膜容受性

[中图法分类号] R322.65; R331.3; R711.6 [文献标志码] A

Clinical value of arterial blood flow signals in endometrial area in outcomes of freeze-thawed embryo transfer

GOU Wenjie, GAO Mingxia, ZHANG Xuehong Special Hospital of Reproductive Medicine, Key Laboratory for Reproductive Medicine and Embryo of Gansu Province, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu Province, 730000, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the clinical value of arterial blood flow signals in the endometrial area in the outcomes of freeze-thawed embryo transfer (FET). **Methods** A total of 175 FET cycles in our special hospital from October 2015 to March 2017 were retrospectively analyzed, and the endometrial areas when endometrial thickness over 7 mm were detected the endometrial arterial blood flow signals with color Doppler ultrasonography. The cases were divided into 3 groups according to the numbers of endometrial arterial blood flow signals <2, 2~5, and ≥6. Pregnancy outcomes, such as embryo implantation rate, biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, ectopic pregnancy rate and early abortion rate were followed up in all the cases. **Results** The embryo implantation rate and clinical pregnancy rate were statistically lower in those with the number of endometrial arterial blood flow signals <2 than those with that of 2~5 and ≥6 ($P<0.05$), but no such difference were seen between the 2 latter groups ($P>0.05$). There were no significant differences in biochemical pregnancy rate and early abortion rate among the 3 groups ($P>0.05$). Logistic regression analysis showed that the number of endometrial arterial blood signals were correlated with clinical pregnancy in those with the number of signals 2~5 and ≥6 (*OR*=4.33, 95%*CI*: 1.24~15.19; *OR*=4.70, 95%*CI*: 1.21~18.28, $P<0.05$). **Conclusion** The fewer arterial blood flow signals in the endometrial area are, the lower embryo implantation rate and clinical pregnancy rate.

[**Key words**] blood flow signal; outcome of freeze-thawed embryo transfer, endometrial receptivity

Corresponding author: ZHANG Xuehong, E-mail:gucj10@lzu.edu.cn

[通信作者] 张学红, E-mail: zhangxueh@lzu.edu.cn

[网络首发] http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1126.r.20190404.1149.003.html

冻融胚胎移植(freeze-thawed embryo transfer,FET)因其可以提高体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer,IVF-ET)患者累积妊娠率[1],并能够作为卵巢过度刺激、宫腔积液、内膜容受性不良等情况下新鲜周期取消移植的补充措施[2],在辅助生育技术(assistedreproductive technology,ART)临床中广为应用。在冻融胚胎移植周期中,子宫内膜容受性(endometrial receptivity,ER)为胚胎成功着床与否的重要影响因素,也是生殖医师关注的热点问题。研究表明影响子宫内膜容受性的因素众多,如内膜活检标志物胞饮突、整合素、白血病抑制因子、白介素、血管内皮生长因子等[3],但需内膜取样等有创操作,临床较少应用。近年来,超声技术不断发展并在辅助生殖临床中广泛应用,越来越多的研究提示使用超声监测子宫内膜厚度、形态、容积、血流灌注、内膜蠕动波等可能有助于评价子宫内膜容受性[4]。超声评价子宫内膜容受性具有无创优势,但具体的指标和标准并未明确。目前较少有研究讨论使用彩色多普勒超声检测子宫内膜区动脉血流信号数对子宫内膜容受性的评价作用。本研究回顾性分析我中心175例周期子宫内膜区动脉血流信号数与FET妊娠结局的相关性,以明确子宫内膜区动脉血流信号数对评估子宫内膜容受性的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2015年10月至2017年3月于兰州大学第一医院生殖医学专科医院行FET术并通过经阴道彩色多普勒超声检测子宫内膜区动脉血流信号的175例周期。所有患者在治疗前均签署知情同意书,研究方案符合伦理学标准,并得到兰州大学第一医院伦理委员会批准(LDYYLL2017-06)。纳入标准:①女方年龄20~40岁;②输卵管因素或男方因素导致的不孕症患者;③自然周期超声监测子宫内膜回声均匀。排除标准:①反复种植失败患者;②子宫畸形:超声或宫腔镜检查示单角子宫、双子宫、纵隔子宫等患者;③子宫内膜活检示内膜单纯性增生、复杂性增生等子宫内膜异常增生者;④子宫内膜结核患者;⑤子宫肌瘤压迫宫腔、子宫腺肌症患者;⑥甲状腺功能亢进、糖尿病及其他全身性疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 子宫内膜准备方案及黄体支持 子宫内膜准备方案:自然周期监测排卵后,于月经周期第20天给予长效GnRH-a(达必佳,辉凌制药)0.5 mL皮下注射预处理2个周期(间隔21 d),然后予戊酸雌二醇(补佳乐,德国拜耳)4~6 mg/d口服滋养子宫内膜。

黄体支持:雌激素替代第14天经阴道超声监测子宫内膜,内膜厚度≥8 mm时,口服地屈孕酮(达芙通,美国雅培)30 mg/d和阴道内用黄体酮软胶囊(安琪坦,法国Besins)600 mg/d进行黄体支持,黄体支持第4天选择冻融的优质卵裂期胚胎进行移植,移植术后继续给予黄体支持。

1.2.2 子宫内膜区动脉血流信号检测 在HRT过程中定期行经阴道超声监测子宫内膜厚度,当子宫内膜厚度≥7 mm时,由同1位超声医师采用美国GE-LOGIQ7超声诊断仪(阴道探头频率为9~11 MHz),于子宫纵切面完全清晰地显示子宫内膜,使用彩色多普勒血流显像,以内膜高回声外边缘为界计数子宫内膜区内彩色点状动脉血流信号,当彩色多普勒血流显像判断困难时,使用频谱多普勒鉴别是否动脉血流信号。

1.2.3 FET结局判断 FET后第16天测定血hCG,对hCG阳性者继续黄体支持并于移植后30 d行阴道超声检查,见宫内妊娠囊及原始心管搏动确定为临床妊娠;仅有血hCG>25 U/L但超声宫内外未见妊娠囊,且血hCG逐渐下降者为生化妊娠;血hCG升高,宫内未见妊娠囊,附件区或者宫颈可见妊娠囊者为异位妊娠;宫内可见妊娠囊,妊娠3月内发生流产或者阴道排出物见妊娠囊者为早期流产。

1.3 统计学分析

所有数据采用SPSS 23.0统计软件进行分析,计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示,计数资料采用率(%)表示。计量资料符合正态分布使用单因素方差分析;若不符合正态分布,采用非参数检验(Kruskal - Wallis检验)。计数资料组间比较采用卡方检验,当理论数<5时使用Fisher确切概率法。检验水准:$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 一般资料

研究共纳入175例冻融胚胎移植周期,按子宫内膜区动脉血流信号数<2、2~5、≥6支将所有病例分为3组,比较3组患者年龄、不孕年限、BMI、移植日内膜厚度、移植胚胎数以及移植胚胎分级,组间差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

表 1 患者一般情况比较[$\bar{x}\pm s$,n(%)]

项目	子宫内膜区动脉血流信号数			P 值
	<2	2~5	≥6	
例数	14(8.00%)	113(64.57%)	48(27.43%)	
年龄/岁	31.86±5.72	30.61±5.23	30.46±4.82	0.641
不孕年限/年	5.23±3.35	4.50±3.66	4.06±2.68	0.489
BMI(kg/m^2)	23.33±2.59	22.89±3.44	21.78±3.42	0.108
移植日内膜厚度	0.89±0.13	0.95±0.17	0.99±0.18	0.091
移植胚胎数/枚	2.43±0.51	2.30±0.48	2.33±0.48	0.638
移植胚胎分级	2.62±0.38	2.61±0.39	2.65±0.43	0.901

2.2 临床指标比较

175 例周期中未见异位妊娠。胚胎种植率及临床妊娠率组间比较差异具有统计学意义(P<0.05),组内比较<2 支组显著低于 2~5 支组及≥6 支组(P<0.05),2~5 支组及≥6 支组差异无统计学意义(P>0.05);生化妊娠率及早期流产率差异无统计学意义(P>0.05,表 2)。

表 2 子宫内膜区动脉血流信号组间临床结局比较(%)

妊娠结局	子宫内膜区动脉血流信号数			P 值
	<2	2~5	≥6	
胚胎种植率	14.71%(5/34)	33.21%(87/262)	38.39%(43/112)	0.037[a]
生化妊娠率	7.14%(1/14)	8.85%(10/113)	8.33%(4/48)	1.000
临床妊娠率	28.57%(4/14)	63.72%(72/113)	64.58%(31/48)	0.033[b]
异位妊娠率	0%(0/14)	0%(0/113)	0%(0/48)	/
早期流产率	50.00%(2/4)	23.61%(17/72)	9.68%(3/31)	0.081

a:P=0.028、0.010,与 2~5 支及≥6 支组比较;P=0.335,与≥6 支组比较;b:P=0.019、0.030,与 2~5 支及≥6 支组比较;P=0.917,与≥6 支组比较

2.3 子宫内膜区动脉血流信号组与 FET 结局的 Logistic 回归分析

以子宫内膜区动脉血流信号的分组为自变量,是否生化妊娠、临床妊娠、早期流产为因变量分别行 Logistic 回归分析,调整年龄、BMI、移植日内膜厚度、移植胚胎数及移植胚胎分级,其中子宫内膜区动脉血流信号 2~5 及≥6 支组较<2 支组均有更高的临床妊娠率,*OR* 值分别为(4.33,4.70),95%*CI* 分别为[(1.24,15.19),(1.21,18.28)],P<0.05,生化妊娠及早期流产未见显著性(P>0.05,表 3)。

3 讨论

现有研究表明当采用冻融胚胎移植策略时,IVF 结局更好,产科和围产期发病率降低[5-6],因此,有学者提出了“非选择性全胚胎冷冻移植(freeze-all ET)”的概念[7],虽然这一概念仍具争议,但目前越来越多的生殖中心将 FET 作为首选治疗策略[2]。在 FET 周期中,准确评价子宫内膜容受性至关重要。子宫内膜容受性即子宫内膜接受胚胎的能力,是影响妊娠结局的重要因素。胚胎植入是人类生殖过程中的关键步骤,自然周期中,子宫内膜首先在雌激素作用下基质细胞和腺上皮细胞增殖,螺旋动脉伸长而发生增殖期改变,排卵后黄体酮上升引起内膜分泌变化,一般认为此时内膜“种植窗”开放,子宫内膜获得允许胚胎植入的接受表型[8-9],大约 2/3 的胚胎植入失败是由子宫内膜容受性不足所致[10]。

目前尚无评价子宫内膜容受性的统一指标与共识。研究认为子宫内膜形态学评估、子宫内膜组织类固醇激素及其受体、子宫内膜组织局部相关因子等可作为在评价子宫内膜容受性的相关指标[3]。此外,相关基因以及对其进行调节的微小 RNA 也可以作为子宫内膜容受性的生物标志物[11-12]。以上指标的特异度及敏感性有限,且需内膜取样,具有一定创伤性。

表 3 子宫内膜区动脉血流信号分组与 FET 结局的 Logistic 回归分析

子宫内膜区动脉血流信号	生化妊娠		临床妊娠		早期流产	
	OR 值(95%*CI*)	P 值	*OR* 值(95%*CI*)	P 值	*OR* 值(95%*CI*)	P 值
<2						
未调整	1		1		1	
调整[a]	1		1		1	
2~5						
未调整	1.26(0.15~10.67)	0.8308	4.39(1.29~14.89)	0.0176*	1.06(0.22~5.18)	0.9402
调整[a]	2.04(0.22~18.72)	0.5271	4.33(1.24~15.19)	0.0241*	0.99(0.20~5.02)	0.9905
≥6						
未调整	1.18(0.12~11.52)	0.8857	4.56(1.24~16.76)	0.0224*	0.40(0.06~2.67)	0.3443
调整[a]	2.06(0.19~22.45)	0.5547	4.70(1.21~18.28)	0.0347*	0.36(0.05~2.56)	0.3065

a:P<0.05

经阴道超声检查具有简便、可重复、无创伤的特点,可以避免对患者子宫内膜容受性产生影响,且能直观地观察子宫内膜厚度、分型,并通过多普勒检测子宫内膜的血流灌注等,是目前评估内膜容受性比较常用的方法。

文献[4]对于超声评价子宫内膜容受性的讨论多集中于子宫内膜形态、厚度、体积以及子宫内膜血流参数等,对子宫内膜区动脉血流信号与 FET 结局论述较少。研究表明,子宫内膜血流可能更好的提示子宫内膜容受性[13]。SARDANA 等[14]研究发现,在 FET 周期中子宫内膜下血流存在时临床妊娠率和植入率更高,但未探讨子宫内膜区血流情况;KHAN 等[15]认为无子宫内膜血管化与妊娠失败相关,但未详细论述子宫内膜血管信号数目情况。子宫内膜血流来源于子宫动脉,子宫动脉在上行过程中向深部发出弓状动脉,再由弓状动脉发出走向肌壁中 1/3 并与宫腔面垂直的放射动脉,在深入内膜之前,每支放射动脉分为营养基底的直动脉(基底动脉)及营养功能层的螺旋动脉[16]。本研究中主要采用彩色多普勒血流显像获取并记数特定时期子宫纵切面内膜区动脉血流信号,以血流信号数目反映子宫内膜区动脉血流丰富程度。

本研究通过分析发现,血流信号数 2 支以上的分组中胚胎种植率与临床妊娠率显著高于小于 2 支组($P<0.05$),同时 Logistic 回归分析也显示子宫内膜区动脉血流信号数与 FET 周期临床妊娠情况显著相关($P<0.05$),提示子宫内膜区动脉血流信号数对子宫内膜容受性有一定的预测价值,当血流信号<2 时临床妊娠率较低。因此我们认为子宫内膜区动脉血流信号数可作为评估子宫内膜容受性的参考指标。另外,本研究发现各组生化妊娠率基本一致($P=1.000$),提示了子宫内膜区动脉血流与生化妊娠的发生似乎没有必然的关系。龚衍等[17]研究发现女方年龄、亚临床甲状腺功能减退及受精方式为体外受精-胚胎移植生化妊娠的影响因素,但生化妊娠发生机制尚不完全明确,也可能与胚胎染色体异常等相关[18],需要更多的研究进一步探讨生化妊娠的影响因素。同时,在我们的研究中观察到血流信号数≥6 组的早期流产率相对较低,提示血流信号数少可能与早期流产相关,但由于样本量较小,组间比较差异无统计学意义($P=0.081$),需扩大样本量进一步观察。

综上所述,子宫内膜区动脉血流信号数对子宫内膜容受性有一定的预测价值,可作为评估子宫内膜容受性的参考指标。在临床中,对于子宫内膜区动脉血流信号数<2 支的患者可结合其他相关评价指标建议进一步改善子宫内膜区血流灌注,提高子宫内膜容受性后择期解冻移植。本研究仅讨论子宫内膜区动脉血流信号数目,具有一定的局限性。单一超声参数对子宫内膜容受性的预测价值有限,有待于进一步探索如何联合多种超声参数预测妊娠结局。

参考文献:

[1] CHANG J C, CHEN M J, GUU H F, *et al*. Does the "freeze-all" policy allow for a better outcome in assisted reproductive techniques than the use of fresh embryo transfers? -A retrospective study on cumulative live birth rates[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2017, 56(6): 775-780. DOI:10.1016/j.tjog.2017.10.013.

[2] 胡琳莉,孙莹璞. 全胚冷冻策略:是时候了吗? ——述评[J]. 生殖医学杂志,2018,27(8):725-726. DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2018.08.004.
HU L L,SUN Y P. Freeze-all policy: is it time for that? ——commentary[J]. J Reprod Med, 2018, 27(08): 725-726. DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2018.08.004.

[3] 徐少元, 刘倍余, 李洁, 等. 人类子宫内膜容受性评估的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2013, 22(1): 19-23. DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2013.01.005.
XU S Y, LIU B Y, LI J, *et al*. Advance of endometrium receptivity evaluated in human[J]. J Reprod Med, 2013, 22(1): 19-23. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2013.01.005.

[4] 梁靓, 李蓉, 吕笑冬, 等. 子宫内膜容受性的超声评估方法研究进展[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(12): 873-878. DOI:10.7669/j.issn.0253-357X.2015.12.0873.
LIANG L,LI R,LV X D,*et al*. Recent study progress of endometrial receptivity by ultrasound[J]. Reprod Contracept, 2015, 35(12): 873-878. DOI: 10.7669/j.issn.0253-357X.2015.12.0873.

[5] ROQUE M. Freeze-all policy: is it time for that? [J]. J Assist Reprod Genet, 2015, 32(2): 171-176. DOI: 10.1007/s10815-014-0391-0.

[6] ROQUE M, VALLE M, GUIMARÃES F, *et al*. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer[J]. Fertil Steril, 2015, 103(5): 1190-1193. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.045.

[7] 王桂泉, 孙赟. 全胚冷冻效率优于鲜胚移植? [J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(9): 875-878. DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2018.09.010.
WANG G Q, SUN Y. Is whole embryo freezing efficiency

better than fresh embryo transfer? [J]. J Reprod Med, 2018, 27(9): 875-878. DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2018.09.010.

[8] MAHAJAN N. Endometrial receptivity array: Clinical application[J]. J Hum Reprod Sci, 2015, 8(3): 121-129. DOI:10.4103/0974-1208.165153.

[9] PSYCHOYOS A. Hormonal control of ovoimplantation[J]. Vitam Horm, 1973, 31: 201-256.

[10] ACHACHE H, REVEL A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation[J]. Hum Reprod Update, 2006, 12(6): 731-746. DOI:10.1093/humupd/dml004.

[11] ALTMÄE S, KOEL M, VÕSA U, *et al*. Meta-signature of human endometrial receptivity: A meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10077. DOI:10.1038/s41598-017-10098-3.

[12] GARRIDO-GÓMEZ T, RUIZ-ALONSO M, BLESA D, *et al*. Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results[J]. Fertil Steril, 2013, 99(4): 1078-1085. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.12.005.

[13] MERCÉ L. Ultrasound markers of implantation[J]. Ultrasound Rev Obstet Gynecol, 2002, 2(2): 110-123. DOI:10.1080/14722240208500468.

[14] SARDANA D, UPADHYAY A J, DEEPIKA K, *et al*. Correlation of subendometrial-endometrial blood flow assessment by two-dimensional power Doppler with pregnancy outcome in frozen-thawed embryo transfer cycles[J]. J Hum Reprod Sci, 2014, 7(2): 130-135. DOI:10.4103/0974-1208.138872.

[15] KHAN M S, SHAIKH A, RATNANI R. Ultrasonography and doppler study to predict uterine receptivity in infertile patients undergoing embryo transfer[J]. J Obstet Gynaecol India, 2016, 66(Suppl 1): 377-382. DOI:10.1007/s13224-015-0742-5.

[16] 常才,戴晴,谢晓燕,译. Peter W,Callen 著. 妇产科超声学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:788.
CHANG C,DAI Q,XIE X Y, Translated. CALLEN P W. Ultrasonography in obstetrics and gynecology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House(PMPH),2010:788.

[17] 龚衍, 赵梓琳, 刘伟信, 等. 体外受精-胚胎移植中与生化妊娠相关因素的分析[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(9): 896-901. DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2017.09.009.
GONG Y, ZHAO Z L, LIU W X, *et al*. Analysis of influencing factors of biochemical pregnancy after IVF/ICSI[J]. J Reprod Med, 2017, 26(9): 896-901. DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2017.09.009.

[18] WESELAK M, ARBUCKLE T E, WALKER M C, *et al*. The influence of the environment and other exogenous agents on spontaneous abortion risk[J]. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2008, 11(3/4): 221-241. DOI:10.1080/10937400701873530.

(**收稿**:2019-01-31;**修回**:2019-03-29)

(编辑 王 红)