

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 13. 008

彩色多普勒超声检查预测冻融胚胎解冻移植妊娠结局的价值

陈慧佳, 吴艺佳, 张砚宇, 邹 姮, 何 帆, 李桑琳, 蔡留芸, 胡丽娜[△]
重庆医科大学附属第二医院生殖医学中心, 重庆 400010

摘 要:目的 探讨彩色多普勒超声检查测定子宫内膜厚度、形态、内膜及动脉血流, 评价子宫内膜容受性及预测冻融胚胎解冻移植(FET)妊娠结局的价值。方法 选择 2018 年 1—7 月在该院生殖医学中心接受 FET 的患者作为研究对象, 共 209 个周期, 采用彩色多普勒超声在移植当天测量子宫内膜厚度、形态、内膜及动脉血流, 根据临床妊娠与否分为妊娠组($n=105$)和未妊娠组($n=104$), 比较上述指标在两组间有无差异。结果 未妊娠组与妊娠组子宫内膜厚度比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 未妊娠组与妊娠组子宫内膜形态分型比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 未妊娠组与妊娠组子宫内膜血流分型比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 未妊娠组子宫内膜血流的搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、舒张期与收缩期血流速度比值(S/D)分别为 1.15 ± 0.13 、 0.62 ± 0.06 、 2.88 ± 0.19 , 明显高于妊娠组的 0.91 ± 0.09 、 0.56 ± 0.03 、 2.24 ± 0.19 , 差异均有统计学意义($P<0.05$); 未妊娠组与妊娠组子宫动脉血流的 PI、RI、S/D 比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 彩色多普勒超声检查子宫内膜情况对预测 FET 妊娠结局有一定价值。

关键词:彩色多普勒超声检查; 子宫内膜容受性; 冻融胚胎解冻移植; 妊娠结局
中图法分类号: R711.6; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2019)13-1819-04

Value of color Doppler ultrasonography detection in predicting pregnancy outcome of thawed embryos
CHEN Huijia, WU Yijia, ZHANG Chanyu, ZOU Heng, HE Fan, LI Sanglin, CAI Liuyun, HU Lina[△]
Reproductive Medicine Center, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Abstract: Objective To discuss the value of color Doppler ultrasound detection in measuring the endometrial thickness, endometrial pattern, endometrial and uterine artery blood flows in the evaluation of endometrial receptivity and prediction of freeze-thaw embryo thawing transfer (FET) pregnancy outcome. **Methods** The patients received FET from January 2018 to July 2018 in the Reproductive Medicine Center of the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University were selected as the research objects, and 209 cycles were conducted. The endometrial thickness, morphology, endometrial and arterial blood flow were measured by color Doppler ultrasound on the day of transplantation. According to the clinical pregnancy, they were divided into pregnancy group ($n=105$) and non-pregnancy group ($n=104$). The differences of the above indicators between the two groups were compared. **Results** There was no statistically significant difference between the non-pregnancy group and the pregnancy group in endometrial thickness ($P>0.05$). The endometrial pattern had statistically significant difference between the two groups ($P<0.05$). The endometrial blood flows had statistically significant difference between the two groups ($P<0.05$). In the non-pregnancy group, the pulse index (PI), resistance index (RI), ratio of diastolic to systolic blood flow velocity (S/D) of endometrial blood flows were 1.15 ± 0.13 , 0.62 ± 0.06 , 2.88 ± 0.19 , respectively, and were significantly higher than those in the pregnancy group, which were 0.91 ± 0.09 , 0.56 ± 0.03 , 2.24 ± 0.19 , and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The PI, RI and S/D of uterine artery blood flows had no statistically significant difference between the non-pregnancy group and the pregnancy group ($P>0.05$). **Conclusion** Detecting the endometrial pattern and endometrial blood flows by color Doppler ultrasound can evaluate endometrial receptivity and has a good predictive value for FET pregnancy outcomes.

Key words: color doppler ultrasound; endometrial receptivity; frozen-thawed embryo transfer; pregnancy outcomes

近年来, 体外受精-胚胎移植(IVF-ET)成为治疗不孕症的有效手段, 而冻融胚胎解冻移植(FET)是 IVF-ET 的重要补充。有研究表明, FET 的种植率、临床妊娠率、持续妊娠率均高于新鲜胚胎移植^[1], 对

于多囊卵巢综合征患者,FET 还可有效预防卵巢过度刺激综合征,降低总治疗费用,提高活产率^[2],因此,它也成为辅助生殖技术的重要部分。解冻后胚胎的质量和子宫内膜容受性是影响 FET 妊娠结局的 2 个重要因素。随着胚胎体外培养技术的改进,解冻后胚胎的质量得到优化,但子宫内膜容受性的评价仍依赖于子宫内膜厚度、形态的测量,存在明显局限性。有研究表明,子宫内膜及子宫动脉血流可能是评价子宫内膜容受性真正有价值的指标^[8]。本研究应用彩色多普勒超声测定 FET 患者移植当天子宫内膜厚度、形态、内膜及动脉血流,探讨其在评价子宫内膜容受性及预测 FET 妊娠结局的价值,现报道如下。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	FSH($\bar{x}\pm s$,mU/mL)	不孕年限($\bar{x}\pm s$,年)
未妊娠组	104	32.20±4.04	21.40±2.32	7.89±2.19	4.36±3.25
妊娠组	105	31.81±3.78	20.95±2.49	7.90±2.15	4.52±3.26
<i>t</i> / χ^2		0.725	1.369	-0.055	-0.373
<i>P</i>		0.469	0.172	0.956	0.710

组别	<i>n</i>	不孕类型(<i>n</i>)		不孕原因(<i>n</i>)		移植胚胎数目 ($\bar{x}\pm s$,个)	胚胎冻存时间 ($\bar{x}\pm s$,月)
		原发性	继发性	输卵管性	非输卵管性		
未妊娠组	104	53	51	77	27	1.87±0.44	6.61±6.05
妊娠组	105	56	49	79	26	1.84±0.42	6.28±6.00
<i>t</i> / χ^2		0.118		0.040		0.458	0.395
<i>P</i>		0.782		0.875		0.647	0.693

1.2 方法

1.2.1 子宫内膜准备和黄体支持方法 子宫内膜准备:(1)自然周期。月经周期较规律、有排卵的患者,阴道超声监测排卵直至成熟卵泡破裂,排卵日转化内膜,排卵后第 3 天行 FET。(2)人工周期。月经周期不规律、卵泡发育不良或无排卵的患者,月经第 3 天开始补充雌激素直至子宫内膜厚度≥8 mm 时转化内膜,转化后第 3 天行 FET。黄体支持:(1)自然周期。自转化内膜日起,给予地屈孕酮片(达芙通,雅培,荷兰)40 mg 口服,移植后第 14 天查血人绒毛膜促性腺激素(HCG)水平确定妊娠者是否继续接受黄体支持治疗,直至移植后第 28 天,超声检查见到孕囊后,逐渐减少药量,直至停药。(2)人工周期。自转化内膜日起,给予地屈孕酮片 40 mg 口服加黄体酮阴道缓释凝胶(雪诺同,默克雪兰诺,德国)90 mg 阴道上药,移植后第 14 天查血 HCG 水平确定妊娠者是否继续接受黄体支持治疗,直至移植后第 28 天,超声检查见到孕囊后,逐渐减少药量,直至停药。

1.2.2 超声测量方法 移植当天,同一医生对所有患者采用美国 GE Voluson E8 彩色多普勒超声仪测量其子宫内膜厚度、形态、内膜及动脉血流;各指标的测量及分型方法:(1)子宫内膜厚度。当子宫内膜的

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1—7 月在本院生殖医学中心接受 FET 的患者作为研究对象,共 209 个周期,入选患者至少有一个优质胚胎(Ⅱ级或Ⅱ级以上),年龄<40 岁,基础状态血卵泡刺激素(FSH)<15 mU/mL,超声检查子宫形态基本正常,没有卵巢肿瘤,并且排除内分泌疾病,如糖尿病、高血压及甲状腺功能亢进或减退等。根据临床妊娠与否分为未妊娠组和妊娠组,两组患者年龄、体质量指数(BMI)、FSH 等一般资料比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性,见表 1。

纵切面显示内膜的整个部分时,测量内膜的最大垂直距离。(2)子宫内膜形态分型。根据 Gonen 和 Gaps-er 子宫内膜形态分型标准将子宫内膜形态分为 A、B、C 三型。(3)子宫内膜血流分型。Ⅰ型,未检测到血流;Ⅱ型,仅检测到内膜下血流;Ⅲ型,可检测到内膜及内膜下血流。(4)子宫内膜血流。于子宫矢状面、子宫内膜和子宫肌层交界处、彩色血流最鲜明处获取多普勒频谱,并测量搏动指数(PI)、阻力指数(RI)及收缩期与舒张期血流速度比值(S/D),每个值测量 3 次并取平均值。(5)子宫动脉血流。于子宫颈内口水平处获取多普勒频谱,测量 PI、RI、S/D,每个值测量 3 次取平均值。

1.2.3 FET 妊娠结局判断及分组方法 移植后第 14 天测量血 HCG,阳性者继续接受黄体支持治疗,直至移植后第 28 天,超声检查见到孕囊者诊断为临床妊娠,纳入妊娠组;未见孕囊者诊断为生化妊娠,生化妊娠及未妊娠纳入未妊娠组。比较两组患者子宫内膜厚度、形态分型、血流分型、内膜及动脉血流有无差异。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数表示,两组间比

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 两组患者子宫内膜厚度、形态分型及血流分型比较 见表 2。未妊娠组患者子宫内膜厚度为 (8.12 ± 1.69) mm,与妊娠组的 (8.60 ± 2.02) mm 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);未妊娠组与妊娠组患者子宫内膜形态分型比较,差异有统计学意义($P<0.05$),子宫内膜形态分型为 A、B、C 型的妊娠率分别为 78.48%(62/79)、45.76%(27/59)、22.54%(16/

71);未妊娠组与妊娠组患者子宫内膜血流分型比较,差异有统计学意义($P<0.05$),子宫内膜血流分型为 I、II、III 型的妊娠率分别为 18.03%(11/61)、52.54%(31/59)、70.79%(63/91)。

2.2 两组患者子宫内膜及子宫动脉血流参数比较 见表 3。未妊娠组患者子宫内膜血流的 PI、RI、S/D 均明显高于妊娠组,差异均有统计学意义($P<0.05$);未妊娠组患者子宫动脉血流的 PI、RI、S/D 与妊娠组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组患者子宫内膜厚度、形态分型及血流分型比较

组别	n	子宫内膜厚度 ($\bar{x}\pm s$, mm)	子宫内膜形态分型(n)			子宫内膜血流分型(n)		
			A 型	B 型	C 型	I 型	II 型	III 型
未妊娠组	104	8.12±1.69	17	32	55	50	28	26
妊娠组	105	8.60±2.02	62	27	16	11	31	63
t/ χ^2		-1.867		49.583			42.311	
P		0.063		0.000			0.000	

表 3 两组患者子宫内膜及子宫动脉血流参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	子宫内膜			子宫动脉		
		PI	RI	S/D	PI	RI	S/D
未妊娠组	104	1.15±0.13	0.62±0.06	2.88±0.19	2.26±0.37	0.84±0.04	6.67±1.48
妊娠组	105	0.91±0.09	0.56±0.03	2.24±0.19	2.16±0.39	0.83±0.04	6.36±1.79
t		15.872	10.401	24.300	1.965	1.690	1.386
P		0.000	0.000	0.000	0.051	0.093	0.167

3 讨 论

子宫内膜容受性是指胚胎能够黏附、穿透、植入子宫内膜的一种子宫内膜状态。因此,准确评价子宫内膜容受性是 FET 成功与否的决定性因素。在过去,子宫内膜活检多用来评价子宫内膜容受性,但因其具有侵袭性,不易被患者所接受,且检查周期不适合妊娠,对拟进行 FET 周期的子宫内膜容受性评价并无帮助。近年来,随着彩色多普勒超声检查的快速发展,因其具有无创、实时、可重复、简便、价廉等优点,已广泛应用于测量子宫内膜厚度、形态、血流等,并以此来评价子宫内膜容受性,预测 FET 的妊娠结局。

3.1 子宫内膜厚度及子宫内膜形态对 FET 妊娠结局的影响 学者们对子宫内膜厚度与妊娠结局的相关性意见不统一,ARCE 等^[4]认为,子宫内膜厚度与妊娠结局相关性较高,当子宫内膜厚度 <5 mm 时,应当取消移植;但本研究结果表明,未妊娠组和妊娠组在移植当天测定的子宫内膜厚度差异无统计学意义($P>0.05$)。子宫内膜形态与妊娠结局之间的相关性也存在争议,唐志霞等^[5]研究结果表明,子宫内膜形态对妊娠率无预测性;但另有研究表明,子宫内膜形态为三线型者妊娠率(73.70%)明显高于子宫内膜形

态为非三线型者妊娠率(48.50%),差异有统计学意义($P<0.05$)^[6]。本研究结果显示,A、B、C 型子宫内膜的妊娠率分别为 78.48%、45.76%、22.54%,A 型子宫内膜的妊娠率明显高于 B、C 型,说明 A 型子宫内膜可能是最有利于胚胎着床的子宫内膜形态。

3.2 子宫内膜及子宫动脉血流对 FET 妊娠结局的影响 以往的研究多以子宫动脉血流来评价子宫内膜容受性。然而,KIM 等^[7]认为,子宫动脉血流反映的是整个子宫的血流状态,而对于胚胎而言,直接反映着床部位血流状态的子宫内膜血流更为重要。本研究表明,子宫内膜血流分型为 I、II、III 型患者的妊娠率分别为 18.03%、52.54%、70.79%,III 型子宫内膜血流的妊娠率明显高于 I、II 型,与田密苏等^[8]的报道相符。王锦惠等^[9]的研究表明,未妊娠组子宫内膜血流参数(PI、RI、S/D)均明显高于妊娠组,差异均有统计学意义($P<0.05$),本研究结果均与以上相关研究结果相符。由此可以推测,子宫内膜血流才是评价子宫内膜容受性真正有价值的指标,可预测 FET 的妊娠结局,子宫内膜血流缺失或缺乏可导致 FET 妊娠率降低。

综上所述,彩色多普勒超声检查子宫内膜情况对预测 FET 妊娠结局有一定价值。对于子宫内膜血流

缺乏甚至缺失的 FET 患者,有研究表明,应用西地那非、雌二醇/雌二醇地屈孕酮片复合包装等药物可明显改善子宫内膜血流情况,提高患者的胚胎种植率及临床妊娠率^[10-11]。由此提示,临床上适量应用上述药物有助于改善 FET 患者的妊娠结局,但应避免滥用,并且要注意可能出现的药物不良反应。而对于子宫内膜血流较好的 FET 患者,可行单个胚胎移植,以降低多胎妊娠率。

参考文献

[1] 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.

[2] CHEN Z J, SHI Y, SUN Y, et al. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(6): 523-533.

[3] 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): S377-382.

[4] ARCE H, VELILLA E, LÓPEZ-TEIJÓ N M. Association between endometrial thickness in oocyte donation cycles and pregnancy success rates[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2015, 28(9): 1288-1294.

[5] 唐志霞,洪名云,张玲,等. 子宫动脉及子宫内膜血流对体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2015, 34(7): 15-17.

[6] 李江涛,曹金丽,程传生,等. 经阴道三维超声在冻融胚胎解冻移植时机选择中的运用价值[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(9): 3782-3785.

[7] KIM A, JUNG H, CHOI W J, et al. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2014, 53(3): 360-365.

[8] 田密苏,郑波,吕芳杰. 彩色多普勒能量超声评估子宫内膜容受性预测胚胎解冻移植妊娠结局的价值[J]. *宁夏医科大学学报*, 2016, 38(9): 1058-1060.

[9] 王锦惠,于子芳,闫芳,等. 经阴道二维及三维超声对体外受精-胚胎移植子宫内膜容受性的评估价值[J/CD]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2015, 12(4): 319-324.

[10] 李华,李蓉,王丽娜,等. 西地那非改善反复移植失败患者子宫内膜血流的研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2015, 16(2): 115-118.

[11] 李华,李蓉,刘洋,等. 芬吗通改善反复胚胎移植失败患者子宫内膜血流和提高妊娠率的研究[J]. *生殖医学杂志*, 2014, 23(1): 37-41.

(收稿日期:2019-01-20 修回日期:2019-04-24)

(上接第 1818 页)

参考文献

[1] 朱笑频,王成刚. NT-proBNP 和 cTnI 联合检测在急诊心力衰竭患者诊治中的应用[J]. *检验医学*, 2013, 28(1): 30-32.

[2] 张广慧,邓琳,费爱华,等. 增强型心肌钙蛋白 I 检测在急性冠状动脉综合征诊断中的应用[J]. *检验医学*, 2012, 27(5): 345-348.

[3] MOAMMAR M Q, ALI M I, MAHMOOD N A, et al. Cardiac troponin I levels and alveolar-arterial oxygen gradient in patients with community-acquired pneumonia[J]. *Heart Lung Circ*, 2010, 19(2): 90-92.

[4] 程玥,徐思琪,刘春华,等. 杭州市健康人群血清中 36 项理化指标的参考区间调查[J]. *科技通报*, 2014, 30(7): 32-36.

[5] SHIMIZU Y, ICHIHARA K, ASIA-PACIFIC F B. Sources of variation analysis and derivation of reference intervals for ALP, LDH, and amylase isozymes using sera from the asian multicenter study on reference values[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 446(6): 64-72.

[6] 曾洁,闫颖,张传宝,等. 北京地区汉族人群 ALT、AST、GGT 和 LDH 的参考区间研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2011, 34(12): 1073-1077.

[7] GEORGE M D, MCGILL N K, BAKER J F. Creatine ki-

nase in the US population impact of demographics, comorbidities, and body composition on the normal range[J]. *Medicine*, 2016, 95(33): 33-36.

[8] STRUNZ C M, ARAKI L M, NOGUEURA A A, et al. Gender differences in serum CK-MB mass levels in healthy brazilian subjects[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2011, 44(3): 236-239.

[9] APPLE F S, JESSE R L, NEWBY L K, et al. National academy of clinical biochemistry and IFCC committee for standardization of markers of cardiac damage laboratory medicine practice guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(4): 547-551.

[10] 胡孝彬,逯心敏,于晓,等. 健康人群心肌标志物参考区间调查[J]. *检验医学*, 2013, 28(7): 573-576.

[11] ZANINOTTO M, MION M M, NOVELLO E, et al. Creatine-kinase MB mass: age and sex-associated reference limits in two different platforms that use the same method[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2009, 401(1/2): 162-164.

[12] ZHANG G M, XIA Y J, GUO X X, et al. Reference intervals of total bilirubin, ALT, AST, and creatinine in healthy elderly Chinese[J]. *Med Sci Monitor*, 2014, 20(10): 1778-1782.

(收稿日期:2019-01-14 修回日期:2019-04-06)