

## 论著·临床研究

## 冻融囊胚移植影响子宫内膜异位症患者妊娠结局的相关因素分析

张群芳<sup>1,2</sup>, 刘芸<sup>1,2</sup>, 陈国勇<sup>1</sup>, 何凌云<sup>1</sup>

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院妇产科生殖医学中心, 福州 350025; 2. 福建医科大学福总临床医学院, 福建中医药大学教学医院, 厦门大学附属东方医院, 福州 350025

**[摘要]** **目的**·探讨行冻融胚胎移植 (frozen-thawed embryo transfer, FET) 过程中影响子宫内膜异位症 (endometriosis, EMT) 患者妊娠结局的因素, 为 EMT 患者临床选择 FET 策略提供参考。**方法**·回顾分析 2015 年 1 月—2017 年 12 月在中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院妇产科生殖医学中心行囊胚 FET 的 EMT 患者共 329 例, 按内膜准备方案将患者分为促性腺激素释放激素激动剂降调后激素替代周期组 (A<sub>1</sub> 组, 138 例)、激素替代周期组 (B<sub>1</sub> 组, 52 例) 和自然周期组 (C<sub>1</sub> 组, 139 例), 按年龄将其分为 <30 岁组 (A<sub>2</sub> 组, 109 例)、30~35 岁组 (B<sub>2</sub> 组, 161 例) 和 >35 岁组 (C<sub>2</sub> 组, 59 例), 以及按孕激素转化日子宫内膜厚度将其分为 <9 mm 组 (A<sub>3</sub> 组, 111 例)、9~12 mm 组 (B<sub>3</sub> 组, 181 例) 和 >12 mm 组 (C<sub>3</sub> 组, 37 例)。分别于不同因素分组下, 比较各组 EMT 患者囊胚 FET 妊娠结局的差异。**结果**·依内膜准备方案分组, A<sub>1</sub> 组患者的内膜厚度显著大于 B<sub>1</sub> 组 ( $P=0.041$ ), B<sub>1</sub> 组患者的种植率和临床妊娠率均显著高于 C<sub>1</sub> 组 ( $P=0.000$ ,  $P=0.003$ ); 与 A<sub>1</sub> 组相比, B<sub>1</sub> 组患者的种植率较高 ( $P=0.023$ ), C<sub>1</sub> 组则较低 ( $P=0.027$ )。依年龄分组, A<sub>2</sub> 组患者的流产率显著高于 B<sub>2</sub> 组 ( $P=0.007$ )。依孕激素转化日子宫内膜厚度分组, 与 A<sub>3</sub> 组相比, B<sub>3</sub> 组患者的种植率较高 ( $P=0.041$ ), 而 C<sub>3</sub> 组则较低 ( $P=0.026$ )。**结论**·激素替代周期内膜准备方案可提高 EMT 患者囊胚 FET 的种植率和临床妊娠率, 降低流产率和异位妊娠率。该方案可能是临床上较为经济、高效的内膜准备方案。

**[关键词]** 子宫内膜异位症; 冻融胚胎移植; 内膜准备; 促性腺激素释放激素激动剂; 降调; 激素替代周期

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.08.015 **[中图分类号]** R711.6 **[文献标志码]** A

## Analysis of relative factors affecting the pregnancy outcome of frozen-thawed embryo transfer in patients with endometriosis

ZHANG Qun-fang<sup>1,2</sup>, LIU Yun<sup>1,2</sup>, CHEN Guo-yong<sup>1</sup>, HE Ling-yun<sup>1</sup>

1. Reproductive Medicine Center, Department of Obstetrics &amp; Gynecology, The 900th Hospital of the Joint Logistics Support Force, PLA, Fuzhou 350025, China; 2. Fuzhou General Clinical Medical College, Fujian Medical University; Teaching Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine; Dongfang Hospital, Xiamen University, Fuzhou 350025, China

**[Abstract]** **Objective**·To explore the factors affecting the pregnancy outcome of frozen-thawed embryo transfer (FET) in endometriosis (EMT) patients in order to provide reference for the clinical selection of FET strategies. **Methods**·A total of 329 EMT patients who received blastocyst FET at the Reproductive Medicine Center, Department of Obstetrics & Gynecology, The 900th Hospital of the Joint Logistics Support Force, PLA, from Jan. 2015 to Dec. 2017 were analyzed retrospectively. The patients were divided into three groups according to endometrial preparation protocols, ages, and endometrial thickness on the day of progesterone conversion, respectively. By endometrial preparation protocols, the three groups included gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) down-regulation+ hormone replacement therapy (HRT) group (GnRH-a+HRT group, A<sub>1</sub> group,  $n=138$ ), HRT group (B<sub>1</sub> group,  $n=52$ ), and natural cycle (NC) group (C<sub>1</sub> group,  $n=139$ ). By ages, the three groups included <30 years old group (A<sub>2</sub> group,  $n=109$ ), 30–35 years old group (B<sub>2</sub> group,  $n=161$ ), and >35 years old group (C<sub>2</sub> group,  $n=59$ ). By endometrial thickness on the day of progesterone conversion, the three groups included <9 mm group (A<sub>3</sub> group,  $n=111$ ), 9–12 mm group (B<sub>3</sub> group,  $n=181$ ), and >12 mm group (C<sub>3</sub> group,  $n=37$ ). The differences in pregnancy outcomes among EMT patients with blastocyst FET were compared under different grouping factors. **Results**·The endometrium of A<sub>1</sub> group was significantly thicker than that of B<sub>1</sub> group ( $P=0.041$ ), the implantation rate and clinical pregnancy rate of B<sub>1</sub> group were significantly higher than those of C<sub>1</sub> group ( $P=0.000$ ,  $P=0.003$ ). Compared with A<sub>1</sub> group, the implantation rate of B<sub>1</sub> group was significantly higher ( $P=0.023$ ), while it was significantly lower in group C<sub>1</sub> ( $P=0.027$ ). The abortion rate of A<sub>2</sub> group was significantly higher than that of B<sub>2</sub> group ( $P=0.007$ ). Compared with A<sub>3</sub> group, the implantation rate of B<sub>3</sub> group was significantly higher ( $P=0.041$ ), while it was significantly lower in C<sub>3</sub> group ( $P=0.026$ ). **Conclusion**·HRT endometrial preparation protocol for EMT patients with blastocyst FET can improve the implantation rate and clinical pregnancy rate, and reduce the abortion rate and ectopic pregnancy rate, which may be an economical and efficient endometrial preparation protocol in clinical.

**[Key words]** endometriosis (EMT); frozen-thawed embryo transfer (FET); endometrial preparation; gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a); down-regulation; hormone replacement therapy (HRT)

**[基金项目]** 福建省自然科学基金 (2016J01578) (Natural Science Foundation of Fujian Province, 2016J01578)。

**[作者简介]** 张群芳 (1970—), 女, 副教授, 副主任医师, 博士; 电子信箱: qunfangzhang111@126.com。

**[通信作者]** 刘芸, 电子信箱: liuyunfj@126.com。



有研究<sup>[1]</sup>显示 10% ~ 15% 的生育期女性患有子宫内膜异位症 (endometriosis, EMT), 且 EMT 合并不孕的发生率高达 40% ~ 50%。然而, 有关 EMT 导致女性不孕的机制尚未被阐明。Muzii 等<sup>[2]</sup>研究发现, 在 EMT 患者中患有卵巢 EMT 者占比 17% ~ 44%。目前发现, 体外受精-胚胎移植术 (*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 是治疗 EMT 合并不孕患者的有效手段, 但有研究<sup>[3]</sup>显示, EMT 患者新鲜胚胎移植的成功率显著低于因盆腔粘连、输卵管堵塞等原因行 IVF-EAT 治疗的患者。随着囊胚培养、玻璃化冷冻技术的日臻成熟, 冻融胚胎移植 (frozen-thawed embryo transfer, FET) 技术也显示出了较好的优势, 其不仅可避免反复促排卵及穿刺取卵对卵巢造成的损伤, 降低卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 风险, 还可增加子宫内膜容受性及患者的妊娠机会<sup>[4-6]</sup>。中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院 (原南京军区福州总医院) 妇产科生殖医学中心 (简称“本中心”) 常规于取卵周期第 3 日 (D<sub>3</sub>) 进行移植或将剩余的全部卵裂胚行囊胚培养; 如有囊胚形成, 则需行玻璃化冷冻予以保存, 随后择期行 FET。

本研究回顾性分析本中心行囊胚 FET 的 329 例 EMT 患者的妊娠结局, 探讨 FET 中内膜准备方案、年龄及孕激素转化日子宫内膜厚度等相关因素对 EMT 患者妊娠结局的影响, 以期为临床 FET 寻找最为适合的内膜准备方案提供参考。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象及分组

**1.1.1 研究对象** 回顾性分析 2015 年 1 月—2017 年 12 月在本中心行囊胚 FET 的 329 例 EMT 患者的妊娠结局。EMT 的诊断标准按照美国生殖医学学会 (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) 1997 年的“修正 EMT 分期法”<sup>[7]</sup>, EMT 评分系统 (r-AFS) 将其分为 4 期: I 期 (1 ~ 5 分)、II 期 (6 ~ 15 分)、III 期 (16 ~ 40 分) 和 IV 期 (>40 分)。

**入选标准:** ① 年龄 ≤ 38 岁, 卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) < 10 U/L, 孕激素转化日子宫内膜厚度 > 8 mm。② 经腹腔镜手术确诊为 II 期 EMT。③ 于 FET 前, 经阴道 B 超及宫腔镜检查, 无子宫畸形、宫腔内膜息肉及宫腔粘连等。④ 均为促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a) 长方案促排卵且行常规 IVF-ET 治疗<sup>[8-9]</sup>。

**排除标准:** ① 患有子宫腺肌症。② 输卵管积水而未行

输卵管近端结扎或输卵管切除。③ 中、重度宫腔粘连及子宫畸形。④ 合并有内科疾病, 如甲状腺功能异常、糖尿病、自身免疫系统疾病。⑤ 血液为高凝状态。

本研究经中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院医学伦理委员会的审批 (审批号: SC-2017-009), 患者均签署了知情同意书。

**1.1.2 分组** 本研究分别依据内膜准备方案、年龄及孕激素转化日子宫内膜厚度等相关因素将患者进行分组。① 按内膜准备方案将患者分为 3 组: GnRH-a 降调后激素替代周期 (hormone replacement therapy, HRT) 组 (GnRH-a+HRT 组, A<sub>1</sub> 组, 138 例)、HRT 组 (B<sub>1</sub> 组, 52 例) 和自然周期 (natural cycle, NC) 组 (C<sub>1</sub> 组, 139 例)。② 按年龄将其分为 3 组: <30 岁组 (A<sub>2</sub> 组, 109 例)、30 ~ 35 岁组 (B<sub>2</sub> 组, 161 例) 和 >35 岁组 (C<sub>2</sub> 组, 59 例)。③ 按孕激素转化日子宫内膜厚度将其分为 3 组: <9 mm 组 (A<sub>3</sub> 组, 111 例)、9 ~ 12 mm 组 (B<sub>3</sub> 组, 181 例) 和 >12 mm 组 (C<sub>3</sub> 组, 37 例)。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 FET 的内膜准备** 有关 3 种内膜方案, 具体准备工作如下。① GnRH-a+HRT 组 (A<sub>1</sub> 组): 于 FET 内膜准备前先给予患者 GnRH-a (醋酸曲普瑞林, 法国 Ipsen 公司) 治疗。月经第 2 日排除妊娠后, 注射长效醋酸曲普瑞林 (3.75 mg) 进行预处理, 21 d 后抽血并行 B 超检查是否达垂体降调节标准, 即 FSH < 5 U/L、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) < 5 U/L、雌二醇 (estradiol, E<sub>2</sub>) < 183.5 pmol/L、子宫内膜厚度 < 5 mm。若达到上述标准, 则开始行 HRT 操作。给予 EMT 患者雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合片 (荷兰雅培公司) 中的雌二醇 (口服), 每日 1 次, 每次 2 mg, 服用 4 d; 其后渐增为每日 2 次, 每次 2 mg, 服用 4 d; 再渐增为每日 3 次, 每次 2 mg, 服用 4 d; 13 d 后用 B 超监测子宫内膜厚度, 酌情调整药物剂量。当患者子宫内膜厚度 > 8 mm 时加用肌内注射黄体酮注射液 (浙江仙琚制药股份有限公司) 转化内膜, 每日 1 次, 每次 100 mg。于黄体酮转化内膜第 6 日行囊胚 FET。② HRT 组 (B<sub>1</sub> 组): 与 A<sub>1</sub> 组中 HRT 操作相同。③ NC 组 (C<sub>1</sub> 组): 月经第 3 日行超声排除卵巢囊肿, 第 10 日监测卵泡发育及子宫内膜厚度。当卵泡直径 > 16 mm, 则需根据血 LH、E<sub>2</sub> 和黄体酮水平适时予以人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG, 马鞍山丰原制药有限公司) 10 000 U 诱导排卵。经诱导排卵后第 3 日口服地屈孕酮片 (荷兰雅培公司) 转化内膜, 每日 2 次, 每次 20 mg。于 HCG 诱导排卵后第 7 日行囊胚 FET。

**1.2.2 胚胎冻融及囊胚移植** 按玻璃化冷冻操作对胚胎进行常规解冻、复苏,并于超声引导下行囊胚移植,所移植囊胚均为 Gardner 标准评分系统<sup>[10]</sup>中 $\geq 4BB$ 的优质D<sub>3</sub>囊胚。本中心对于囊胚移植数目的选择策略:对新鲜周期未移植者建议行单囊胚移植;对新鲜周期移植胚胎未孕者或既往有 FET 未孕者,则其可通过知情谈话选择移植 1~2 个囊胚。

**1.2.3 妊娠结局判断及观察指标计算** 行 FET 后第 14 日,进行尿妊娠试验并检测患者血  $\beta$ -HCG 水平是否升高。若上述检测均为阳性,则于移植后第 28 日行阴道 B 超检查,结果显示有胚芽及原始心管搏动者可判定为临床妊娠。种植率 = 孕囊数 / 移植囊胚数  $\times 100\%$ 。临床妊娠率 = 临床妊娠例数 / 移植例数  $\times 100\%$ 。多胎率 = 多胎妊娠例数 / 临床妊娠例数  $\times 100\%$ 。流产率 = 流产例数 / 临床妊娠例数  $\times 100\%$ 。异位妊娠率 = 异位妊娠例数 / 临床妊娠例数  $\times 100\%$ 。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对研究数据进行统计分析。定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,若方差齐时采用两独立样本  $t$  检验,方差不齐时采用 Cochran 近似  $t$  检验;定性资料的比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料比较

按内膜方案分组的结果(表 1)显示:与 B<sub>1</sub> 组相比,A<sub>1</sub> 组患者的内膜厚度较厚( $P=0.041$ );而 3 组患者的年龄、不孕年限及移植胚胎数间差异均无统计学意义。同时,分别按照年龄及孕激素转化日内膜厚度因素分组的结果发现,患者的上述 4 个指标间差异均无统计学意义。

表 1 不同内膜准备方案划分的各组 EMT 患者的一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab 1 Comparison of general data of EMT patients with three endometrial preparation protocols ( $\bar{x} \pm s$ )

临床资料	A <sub>1</sub> 组 (n=138)	B <sub>1</sub> 组 (n=52)	C <sub>1</sub> 组 (n=139)
年龄 / 岁	31.72 $\pm$ 3.73	32.04 $\pm$ 3.75	32.47 $\pm$ 3.64
不孕年限 / 年	5.50 $\pm$ 3.17	5.39 $\pm$ 2.37	5.19 $\pm$ 2.74
内膜厚度 / mm	10.39 $\pm$ 1.96 <sup>①</sup>	9.33 $\pm$ 1.35	9.71 $\pm$ 1.63
移植胚胎数 / 个	1.31 $\pm$ 0.46	1.29 $\pm$ 0.46	1.37 $\pm$ 0.48

注: <sup>①</sup> $P=0.041$ ,与 B<sub>1</sub> 组相比

2.2 妊娠结局比较

**2.2.1 不同内膜准备方案对 EMT 患者妊娠结局的影响** 采用  $\chi^2$  检验对患者的妊娠结局进行分析,结果(表 2)显

示: B<sub>1</sub> 组患者的种植率和临床妊娠率均较 C<sub>1</sub> 组显著升高( $P=0.000$ , $P=0.003$ ),且 B<sub>1</sub> 组患者的种植率显著高于 A<sub>1</sub> 组( $P=0.023$ ),而 A<sub>1</sub> 组的种植率亦显著高于 C<sub>1</sub> 组( $P=0.027$ );3 组患者的流产率、异位妊娠率间差异均无统计学意义。

表 2 不同内膜准备方案划分的各组患者的妊娠结局比较 [n (%)]  
Tab 2 Comparison of pregnancy outcomes of EMT patients with three endometrial preparation protocols [n (%)]

妊娠结局	A <sub>1</sub> 组 (N=138)	B <sub>1</sub> 组 (N=52)	C <sub>1</sub> 组 (N=139)
种植率	98 (54.14) <sup>①</sup>	47 (70.15) <sup>②③</sup>	81 (42.63)
临床妊娠率	89 (64.49)	40 (76.92) <sup>④</sup>	74 (53.24)
多胎率	13 (14.61)	8 (20.00)	10 (13.51)
流产率	13 (14.61)	2 (5.00)	10 (13.51)
异位妊娠率	1 (1.12)	0 (0)	3 (4.05)

注:基于本中心囊胚移植数目的选择策略,移植囊胚数大于移植例数(患者例数),即 1 例患者移植 2 个囊胚后见 2 个孕囊,则孕囊数、移植囊胚数均计为 2,多胎妊娠例数、临床妊娠例数计为 1;若该患者发生流产或异位妊娠,则流产例数、异位妊娠例数均计为 1。<sup>①</sup> $P=0.027$ ,<sup>②</sup> $P=0.000$ ,<sup>③</sup> $P=0.003$ ,与 C<sub>1</sub> 组相比;<sup>④</sup> $P=0.023$ ,与 A<sub>1</sub> 组相比

**2.2.2 不同年龄对 EMT 患者妊娠结局的影响** 采用  $\chi^2$  检验对患者的妊娠结局进行分析,结果(表 3)显示: A<sub>2</sub> 组患者的流产率显著高于 B<sub>2</sub> 组( $P=0.007$ ),而种植率、临床妊娠率在 3 组患者间的差异均无统计学意义。

表 3 不同年龄因素划分的各组患者的妊娠结局比较 [n (%)]  
Tab 3 Comparison of pregnancy outcomes of EMT patients among three groups of different ages [n (%)]

妊娠结局	A <sub>2</sub> 组 (N=109)	B <sub>2</sub> 组 (N=161)	C <sub>2</sub> 组 (N=59)
种植率	82 (56.16)	114 (53.02)	35 (45.45)
临床妊娠率	72 (66.06)	100 (62.11)	32 (54.24)
流产率	14 (19.44) <sup>①</sup>	6 (6.00)	5 (15.63)

注:基于本中心囊胚移植数目的选择策略,移植囊胚数大于移植例数(患者例数)。<sup>①</sup> $P=0.007$ ,与 B<sub>2</sub> 组相比

**2.2.3 孕激素转化日子宫内膜厚度对 EMT 患者妊娠结局的影响** 采用  $\chi^2$  检验对患者的妊娠结局进行分析,结果(表 4)显示:与 A<sub>3</sub> 组患者相比, B<sub>3</sub> 组种植率显著升高( $P=0.041$ ),而 C<sub>3</sub> 组则显著降低( $P=0.026$ ),而 3 组患者的临床妊娠率、流产率间差异均无统计学意义。

表 4 孕激素转化日不同子宫内膜厚度划分的各组患者的妊娠结局比较 [n (%)]  
Tab 4 Comparison of pregnancy outcomes of EMT patients among three groups with different endometrial thickness on the day of progesterone conversion [n (%)]

妊娠结局	A <sub>3</sub> 组 (n=111)	B <sub>3</sub> 组 (n=181)	C <sub>3</sub> 组 (n=37)
种植率	68 (47.55)	141 (58.26) <sup>①</sup>	22 (41.51) <sup>②</sup>
临床妊娠率	63 (56.76)	121 (66.85)	20 (54.05)
流产率	4 (6.35)	17 (14.05)	4 (20.00)

注:基于本中心囊胚移植数目的选择策略,移植囊胚数大于移植例数(患者例数)。<sup>①</sup> $P=0.041$ ,<sup>②</sup> $P=0.026$ ,与 A<sub>3</sub> 组相比



### 3 讨论

现有研究普遍认为, 重度 EMT 可造成患者卵巢储备功能下降或影响其卵母细胞的质量。本研究入选的研究对象均为经腹腔镜手术确诊的 II 期 EMT 患者 (r-AFS 评分 6 ~ 15 分), 未对重度 EMT 患者进行分析。本研究按照内膜准备方案、年龄及孕激素转化日子宫内膜厚度等因素分别对患者进行分组, 结果显示患者的一般资料包括年龄、不孕年限、移植胚胎数间差异均无统计学意义, 继而表明患者的一般资料在不同分组因素下具有一定的可比性。Li 等<sup>[11]</sup>研究发现, EMT 生育指数评分可有效评估患者的自发妊娠率。Rossi 等<sup>[12]</sup>检索 2000—2013 年间的 13 项 meta 分析发现, 由于胚胎质量及子宫内膜容受性下降, 可使 EMT 患者的 IVF 临床妊娠率下降。

EMT 对囊胚 FET 妊娠结局的影响目前仍存在争议。Kaur 等<sup>[13]</sup>认为与卵裂胚移植相比, 囊胚 FET 的临床妊娠率和胚胎种植率均较高, 且其早期流产率也存在下降的趋势。王芳等<sup>[14]</sup>认为, 轻度 EMT 患者经全胚冷冻后首次行 FET 的临床妊娠率与行鲜胚移植相似, 但其早期流产率更低、活胎分娩率更高。本课题组的前期研究<sup>[15]</sup>发现, EMT 对 FET 的妊娠结局无明显影响。据统计, 本中心近 4 年来的单囊胚移植率在解冻囊胚移植中占比超过 80%, 且对于未行新鲜卵裂胚移植者本中心均建议其行单囊胚移植。本研究结果显示, 依据内膜准备方案划分的 3 组 EMT 患者中, 其移植胚胎数分别为  $(1.31 \pm 0.46)$  个、 $(1.29 \pm 0.46)$  个、 $(1.37 \pm 0.48)$  个, 即可视为单囊胚移植的情况下 3 组患者均取得了较高的临床妊娠率 (64.49%、76.92%、53.24%), 且分别依据年龄和孕激素转化日子宫内膜厚度等因素进行分组的患者也均获得了较理想的妊娠结局。

目前, 有关子宫内膜准备方案是否能够较好地应用于 FET 临床研究, 报道仍不一致。Groenewoud 等<sup>[16]</sup>认为患者采用自然周期、来曲唑促排和 HRT 方案准备内膜的 FET 临床结局相似。杜彦等<sup>[17]</sup>发现 GnRH-a+HRT 方案比自然周期及 HRT 方案有较高的妊娠率, 而流产率则相似。Mackens 等<sup>[18]</sup>则认为患者行 FET 过程中没有最佳的内膜准备方案。

关于 EMT 患者 FET 的内膜准备策略也有争议。郭海燕等<sup>[19-20]</sup>研究发现, EMT 患者行 FET 时通过自然周期准备内膜较为经济、高效, 且自然周期方案与来曲唑促排、HRT 内膜准备方案有相似的妊娠率。对于月经规律、明确排卵的患者行 FET 时, 采用自然周期内膜准备方案可以避免使用外源性药物, 减少对 EMT 和子宫内膜容受性

的影响, 且该种方案符合胚胎着床的生理要求, 简单、经济。而对于月经不规律、卵泡发育停滞、有排卵障碍以及自然周期内膜较薄的 EMT 患者, 采用 HRT 方案准备内膜可使患者获得较高的妊娠率。本研究也发现, 采用 HRT 方案的患者的种植率和临床妊娠率最高。

有学者发现, GnRH-a 能有效抑制脑垂体分泌激素, 改善子宫内膜容受性且 HRT 能够促进子宫内膜生长, 因此 GnRH-a+HRT 内膜准备方案可提高 FET 后的患者妊娠率<sup>[21]</sup>。有研究<sup>[22]</sup>发现, 与 HRT 方案相比, GnRH-a+HRT 方案可明显提高 EMT 患者 FET 的成功率; 且 van der Houwen 等<sup>[23]</sup>认为, GnRH-a+HRT 方案更适合重度 EMT 患者。王家美等<sup>[24]</sup>研究发现, 用 GnRH-a 处理体外培养的子宫内膜间质细胞 HOXA10 后可增加该细胞的表达, 可能在一定程度上改善患者子宫内膜容受性。而 Ding 等<sup>[25]</sup>则认为, GnRH-a 预处理不改善 FET 患者的妊娠结局。本研究发现, 在内膜准备方案分组中, 虽然 GnRH-a+HRT 组的 EMT 患者的子宫内膜厚度显著高于 HRT 组, 但 HRT 组的种植率和临床妊娠率均显著高于 GnRH-a+HRT 组和 NC 组, 与 Ding 等<sup>[25]</sup>的研究结果相一致。

目前, 针对 EMT 患者年龄因素对 FET 成功率的影响鲜有报道。Devesa 等<sup>[26]</sup>以 38 岁为划分界限对不孕症患者进行研究, 结果发现 38 岁以下的患者冷冻胚胎率、FET 临床妊娠率及累计妊娠率等均显著高于 38 岁以上的患者。而本研究将 EMT 患者按 <30 岁、30 ~ 35 岁和 >35 岁分为 3 组, 发现 3 组患者的种植率和临床妊娠率间差异均无统计学意义。

Guo 等<sup>[27]</sup>研究发现, 8 ~ 15 mm 内膜组患者的种植率、妊娠率均高于 7 ~ 8 mm 内膜组患者, 但差异无统计学差异。为比较孕激素转化日子宫内膜厚度因素对 EMT 患者行 FET 的妊娠结局的影响, 本研究将患者分为 <9 mm 组、9 ~ 12 mm 组和 >12 mm 组发现, 9 ~ 12 mm 组患者的种植率显著高于 <9 mm 组和 >12 mm 组患者, 而 3 组患者的临床妊娠率、流产率间差异均无统计学意义。因此, 本研究认为无论采取何种内膜准备方案, 适中的内膜厚度 (9 ~ 12 mm) 将是利于胚胎着床的最为有利的条件。

此外, 由于本研究的样本量较小且为回顾性分析, 获得的结果及其结论可能存在一定的偏倚。在后续研究中, 我们将扩大样本量并在可能的情况下开展多中心的前瞻性研究, 就影响 EMT 患者 FET 妊娠结局的多种因素进行更深入的分析。

综上所述, EMT 患者采用 3 种内膜准备方案行 FET 均获得了较好的妊娠结局; 且 HRT 方案能够显著增加患者的胚胎种植率、临床妊娠率并降低其流产率, 继而推



测该方案可能是 EMT 患者较为适合的内膜准备方案。同时,本研究还发现,EMT 患者于 30 ~ 35 岁间行 FET 的流产率较低,9 ~ 12 mm 的内膜厚度较有利于胚胎的着

床。因此,在临床上可根据患者的具体情况选择个体化的 FET 策略,来改善接受辅助生殖治疗的 EMT 患者的妊娠结局。

## 参 考 文 献

- [1] Becker CM, Gattrell WT, Gude K, et al. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review[J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(1): 125-136.
- [2] Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, et al. Management of endometriomas[J]. *Semin Reprod Med*, 2017, 35(1): 25-30.
- [3] Singh N, Lata K, Naha M, et al. Effect of endometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donor *in vitro* fertilization cycles[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2014, 7(2): 143-147.
- [4] Blockeel C, Drakopoulos P, Santos-Ribeiro S, et al. A fresh look at the freeze-all protocol: a SWOT analysis[J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(3): 491-497.
- [5] Şanverdi İ, Özkaya E, Kutlu T, et al. Non-invasive prediction of implantation window in controlled hyperstimulation cycles: can the time from the menstrual day at embryo transfer to expected menstrual cycle give a clue?[J]. *Turk J Obstet Gynecol*, 2016, 13(3): 116-122.
- [6] Levron J, Yerushalmi GM, Brengauz M, et al. Comparison between two protocols for thawed embryo transfer: natural cycle *versus* exogenous hormone replacement[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(7): 494-497.
- [7] Damario MA, Rock JA. Classification of endometriosis[J]. *Semin Reprod Endocrinol*, 1997, 15(3): 235-244.
- [8] Zhang QF, Chen GY, Liu Y, et al. Relationship between resistin and IL-23 levels in follicular fluid in infertile patients with endometriosis undergoing IVF-ET[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(9): 1431-1435.
- [9] 张群芳, 刘芸, 陈国勇, 等. 卵泡抑素表达水平与子宫内膜异位症患者体外受精-胚胎移植结局预后相关性分析[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2019, 39(5): 365-369.
- [10] Gardner DK, Lane M, Stevens J, et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer[J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(6): 1155-1158.
- [11] Li X, Zeng C, Zhou YF, et al. Endometriosis fertility index for predicting pregnancy after endometriosis surgery[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(16): 1932-1937.
- [12] Rossi AC, Prefumo F. The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following *in vitro* fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 294(3): 647-655.
- [13] Kaur P, Swarankar ML, Maheshwari M, et al. A comparative study between cleavage stage embryo transfer at day 3 and blastocyst stage transfer at day 5 in *in-vitro* fertilization/intra-cytoplasmic sperm injection on clinical pregnancy rates[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2014, 7(3): 194-197.
- [14] 王芳, 柯雪, 李敏. 轻度子宫内膜异位症患者全胚冷冻后首次冻融胚胎移植助孕结局分析[J]. *生殖医学杂志*, 2018, 27(3): 248-253.
- [15] 张群芳, 刘芸, 陈国勇, 等. 子宫内膜异位症对冻融胚胎移植的影响[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(12): 1640-1642.
- [16] Groenewoud ER, Cantineau AEP, Kollen BJ, et al. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(5): 458-470.
- [17] 杜彦, 李洁亮, 杜静, 等. 反复种植失败患者冻融胚胎移植的三种内膜准备方案的分析[J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26(11): 1104-1108.
- [18] Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(11): 2234-2242.
- [19] 郭海燕, 汪云, 陈秋菊, 等. 自然周期准备内膜在子宫内膜异位症患者冻融胚胎移植中的结局分析[J]. *生殖与避孕*, 2016, 36(6): 458-463.
- [20] Guo HY, Wang Y, Chen QJ, et al. Different endometrial preparation protocols yield similar pregnancy outcomes for frozen-thawed embryo transfer in patients with advanced endometriosis[J]. *J Reprod Contracep*, 2016, 27(1): 1-11.
- [21] Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, et al. GnRH antagonist *versus* long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type[J]. *Hum Reprod Update*, 2017, 23(5): 560-579.
- [22] 朱晗璐, 何晔, 吴欢, 等. GnRH-a 预处理对子宫内膜异位症患者冻融胚胎移植结局的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(9): 1303-1307.
- [23] van der Houwen LE, Mijatovic V, Leemhuis E, et al. Efficacy and safety of IVF/ICSI in patients with severe endometriosis after long-term pituitary down-regulation[J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 28(1): 39-46.
- [24] 王家美, 肖淑兰, 王英. 体外 GnRH-a 预处理对子宫内膜异位症黄体中期子宫内膜细胞 HOXA10 表达的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(22): 2235-2238.
- [25] Ding JT, Rana N, Dmowski WP. GnRH-agonist down-regulation is not essential for the success of frozen embryo transfers[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(4 Suppl): S174-S175.
- [26] Devesa M, Tur R, Rodríguez I, et al. Cumulative live birth rates and number of oocytes retrieved in women of advanced age. A single centre analysis including 4500 women  $\geq$  38 years old[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(11): 2010-2017.
- [27] Guo Z, Shi P, Hao C. Effect of GnRH-a on Th17/Treg cells in peripheral blood of patients with unexplained repeated implantation failure[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 298(6): 1211-1218.

[收稿日期] 2019-02-26

[本文编辑] 邢宇洋