

# 阿托西班对瘢痕子宫不孕症患者解冻胚胎移植结局的影响

汪晶<sup>1,2,3</sup>, 邹慧娟<sup>1,4,5</sup>, 朱大敏<sup>4,5,6</sup>, 马聪<sup>1,4,5</sup>, 李丹阳<sup>1,4,5</sup>, 曹云霞<sup>1,4,5</sup>, 许孝凤<sup>1,2,3</sup>

**摘要** 目的 探讨瘢痕子宫不孕症患者在行解冻胚胎移植前使用阿托西班对其移植结局的影响。方法 回顾性分析剖宫产瘢痕子宫的继发性不孕症患者 278 例,根据解冻移植前 30 min 内是否静脉注射小剂量阿托西班(6.75 mg/0.9 ml)分为观察组(128 例)和对照组(150 例),分别从整体和不同移植次数(1 次、2 次、≥3 次)分层来比较观察组和对照组之间的胚胎种植率、生化妊娠率、临床妊娠率和活产率的差异。结果 整体观察组的胚胎种植率、生化妊娠率、临床妊娠率和活产率均有改善,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );观察组中第 2 次移植的患者的移植结局改善较大,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 解冻胚胎移植前注射阿托西班不能显著改善瘢痕子宫不孕症患者的移植结局。**关键词** 阿托西班;解冻胚胎移植;瘢痕子宫;移植结局  
中图分类号 R 711.6  
文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)10-1661-04  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.10.030

全世界约有 15% 的夫妇患有不孕症<sup>[1]</sup>,体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 是用于治疗不孕症最有效的辅助生殖技术之一。在过去的几十年里,大量的方法被用来克服与体外受精相关的妊娠失败,包括改进子宫内膜准备、优化体外培养基以及在移植前预先选择优质的胚胎<sup>[2]</sup>。据报道,阿托西班可降低妊娠和非妊娠患者的子宫收缩力<sup>[3]</sup>,在胚胎成功植入子宫的基础启动中发挥了有益作用,它还具有良好的胚胎安

全性<sup>[4]</sup>。

瘢痕子宫主要发生于剖宫产术、子宫肌瘤剔除术、子宫穿孔或破裂修复术等妇产科手术之后,其中剖宫产术是导致瘢痕子宫的最主要原因。随着我国二孩政策的放开,越来越多的瘢痕子宫患者要求生育二孩,其中一部分夫妇因合并不孕不育的因素而不得不选择辅助生殖技术助孕。瘢痕子宫患者多胎妊娠会有子宫破裂的风险,一般建议其选择移植一枚优质胚胎,所以改善其子宫内膜容受性、提高单胎移植的成功率尤为重要。目前瘢痕子宫不孕症患者是否是阿托西班的适合人群不得而知,该研究旨在探讨阿托西班对瘢痕子宫不孕症患者解冻胚胎移植结局是否也具有改善作用。

## 1 材料与方法

**1.1 病例收集** 筛选 2018 年 7 月—2019 年 7 月在安徽医科大学第一附属医院生殖中心行解冻胚胎移植的瘢痕子宫不孕症患者,共 278 例。纳入标准:① 子宫下段剖宫产术后瘢痕子宫患者,不孕年限 ≥ 1 年;② 年龄 23 ~ 45(35.72 ± 3.88) 岁;③ 因女方输卵管因素或男方精子异常而导致的不孕不育;④ 促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH) < 10 IU/L;⑤ 第 5 天的优质囊胚数 > 1 个。排除标准:① 子宫疾患,如:子宫肌瘤、子宫内膜息肉、宫腔粘连及子宫畸形等;② 子宫内膜异位症;③ 卵巢肿瘤;④ 夫妇双方或一方存在染色体异常,不包括染色体多态性;⑤ 其他影响妊娠结局的内分泌、自身免疫及代谢性疾病。

**1.2 分组** 首先根据解冻移植前是否使用阿托西班分为观察组和对照组,观察组(128 例)于移植前 30 min 内静脉注射小剂量阿托西班(6.75 mg/0.9 ml, 瑞士辉凌制药有限公司),对照组(150 例)在移植前未使用阿托西班。为了排除移植次数对移植结局的影响,按照不同移植次数再次分组,观察组(第 1 次移植  $n = 73$ ; 第 2 次移植  $n = 29$ ; ≥ 3 次移植  $n = 26$ ),对照组(第 1 次移植  $n = 78$ ; 第 2 次移植  $n = 40$ ; ≥ 3 次移植  $n = 32$ )。

**1.3 解冻移植周期子宫内膜准备方案** 自然周期:

2021-06-08 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1908085MH244);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(编号:2019PT310002)

作者单位:<sup>1</sup> 安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230022<sup>2</sup> 国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室,合肥 230032<sup>3</sup> 出生人口健康教育重点实验室,合肥 230032<sup>4</sup> 生殖健康与遗传安徽省重点实验室,合肥 230032<sup>5</sup> 安徽省生命资源保存与人工器官工程技术研究中心,合肥 230032<sup>6</sup> 安徽医科大学附属巢湖医院妇产科,巢湖 238001

作者简介:汪晶,女,硕士研究生;

许孝凤,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: xxf0550@126.com

患者于月经第 10 天左右开始行阴道 B 超监测卵泡及内膜,排卵日开始每天口服地屈孕酮片(10 mg/片,荷兰雅培)20 mg 予以黄体支持。人工周期:患者于月经第 3 天开始每日口服戊酸雌二醇片(1 mg/片,德国拜尔)4 mg,持续 10 d 以上,从月经第 10 天左右开始行阴道 B 超监测子宫内膜厚度,达到或超过 8 mm,则每日加用黄体酮注射液(浙江仙琚制药)60 mg 肌肉注射。两种方案均在排卵或黄体转化后第 5 天解冻移植优质胚胎。

**1.4 胚胎质量评价** 按 Gardner 标准进行囊胚评分<sup>[5]</sup> 根据囊胚腔大小和扩张程度分为 6 期,根据内细胞团和滋养层细胞数目分为 A、B、C 三级。内细胞团 A 级:细胞数目多,排列紧密;B 级:细胞数目少,排列松散;C 级:细胞数目很少。滋养层细胞 A 级:上皮细胞层由较多的细胞组成,结构致密;B 级:上皮细胞层由不多的细胞组成,结构松散;C 级:上皮细胞层由稀疏的细胞组成。将 3 期评分 > 3 BB 的囊胚定义为优质囊胚 A 期及以上评分 ≥ 4 BB 的囊胚定义为优质囊胚。

**1.5 黄体支持及妊娠诊断** 胚胎移植后继续肌肉注射黄体酮或口服地屈孕酮片给予黄体支持。移植后 14 d 测血清中人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)浓度,β-hCG > 25 U/L 者为生化妊娠,继续给予黄体支持;移植后第 28 ~ 35 天行阴道超声了解胚胎发育情况,包括孕囊位置(宫内或宫外)及个数,宫腔内见孕囊,囊内有胚芽及原始心管搏动者为临床妊娠,若 28 周内妊娠丢失为流产。所有患者的移植结局采用门诊或电话随访。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS 16.0 软件进行数据处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,使用独立样本 *t* 检验进行组间比较。计数资料用率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。采用双侧检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ , $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组一般资料比较** 观察组和对照组在年龄、体质指数(body mass index, BMI)、基础雌二醇(estradiol, E<sub>2</sub>)和基础促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、FSH 方面的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 整体分析两组移植结局** 由表 2 可知,观察组的胚胎种植率、生化妊娠率、临床妊娠率、活产率均有所提高,但与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 观察组和对照组一般资料的比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	观察组 (n=128)	对照组 (n=150)	t 值	P 值
年龄(岁)	36.09 ± 3.95	35.40 ± 3.81	1.47	0.14
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.16 ± 3.38	23.22 ± 2.87	-0.16	0.88
FSH(IU/L)	6.88 ± 1.53	6.77 ± 1.56	0.63	0.53
E <sub>2</sub> (pmol/L)	171.60 ± 104.76	170.38 ± 113.12	0.09	0.93
LH(IU/L)	4.26 ± 1.89	4.08 ± 1.47	0.84	0.40

表 2 观察组和对照组整体移植结局的比较[% (n/N)]

临床指标	观察组 (n=128)	对照组 (n=150)	$\chi^2$ 值	P 值
胚胎种植率	34.4 (54/157)	29.0 (53/183)	1.16	0.28
生化妊娠率	50.0 (64/128)	41.3 (62/150)	3.66	0.06
临床妊娠率	38.3 (49/128)	34.7 (52/150)	0.39	0.53
活产率	27.3 (35/128)	25.3 (38/150)	0.14	0.70

**2.3 按移植次数分析两组移植结局** 根据表 3,先在同一移植次数内比较观察组和对照组的移植结局,观察组中第 1 次和第 2 次移植的患者胚胎种植率、生化妊娠率、临床妊娠率和活产率均高于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),≥ 3 次移植的患者胚胎种植率高于对照组,但生化妊娠率、临床妊娠率和活产率均低于对照组,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );再比较观察组中不同移植次数之间的移植结局,第 2 次移植的患者胚胎种植率、生化妊娠率、临床妊娠率和活产率有较大的改善,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 3 观察组和对照组不同移植次数的移植结局的比较[% (n/N)]

临床指标	观察组 (n=128)	对照组 (n=150)	$\chi^2$ 值	P 值
胚胎种植率				
1 次	32.1 (27/84) <sup>#</sup>	26.7 (23/86)	0.60	0.44
2 次	42.9 (15/35) <sup>#</sup>	32.7 (16/49)	0.91	0.34
≥ 3 次	29.7 (11/37) <sup>#</sup>	29.2 (14/48)	0.00	0.96
生化妊娠率				
1 次	46.6 (34/73) <sup>#</sup>	37.2 (29/78)	1.37	0.24
2 次	62.1 (18/29) <sup>#</sup>	42.5 (17/40)	2.58	0.11
≥ 3 次	46.2 (12/26) <sup>#</sup>	50.0 (16/32)	0.09	0.77
临床妊娠率				
1 次	35.6 (26/73) <sup>#</sup>	29.5 (23/78)	0.65	0.42
2 次	48.3 (14/29) <sup>#</sup>	40.0 (16/40)	0.47	0.49
≥ 3 次	34.6 (9/26) <sup>#</sup>	40.6 (13/32)	0.22	0.64
活产率				
1 次	28.8 (21/73) <sup>#</sup>	25.6 (20/78)	0.19	0.67
2 次	37.9 (11/29) <sup>#</sup>	25.0 (10/40)	1.33	0.25
≥ 3 次	11.5 (3/26) <sup>#</sup>	25.0 (8/32)	0.93 <sup>*</sup>	0.34

<sup>#</sup>观察组中三种移植次数之间比较: $P > 0.05$ ; <sup>\*</sup>理论频数小于 5,采用校正  $\chi^2$  检验

### 3 讨论

IVF-ET 的成功依赖于良好的胚胎质量和最佳的宫内环境。随着目前胚胎实验室技术的日渐成熟, 子宫内膜容受性可能比胚胎质量更加不容易改变。子宫收缩活动是子宫容受性的重要组成部分, 移植时子宫高频率的收缩会降低植入率和妊娠率<sup>[6]</sup>。从药理学的角度来看, 宫缩抑制剂对妊娠成功率有积极的影响, 但由于安全考虑, 未能进入常规临床使用。阿托西班是一种催产素/血管加压素 V1a 受体拮抗剂, 对子宫具有更好的选择性, 可以间接地阻止细胞内钙离子浓度的上升, 松弛子宫平滑肌<sup>[7]</sup>, 干扰催产素/前列腺素 F<sub>2α</sub> 系统, 从而通过减少子宫收缩和增加子宫内膜灌注来提高体外受精的成功率<sup>[8]</sup>。在 IVF-ET 周期中使用阿托西班的首次报道是 1 例 42 岁的妇女, 她经历多次植入失败后注射阿托西班实现活产<sup>[6]</sup>。此外, 也有研究显示阿托西班可明显改善子宫内膜异位症不孕患者的临床妊娠结局<sup>[9]</sup>。

有研究<sup>[10]</sup>表明子宫的收缩类似胃肠道的蠕动波, 起源于子宫黏膜下肌层。子宫瘢痕的形成降低了局部子宫肌纤维的弹性, 使宫缩受到影响<sup>[11]</sup>, 故而可能会影响胚胎植入。因此本研究探讨了阿托西班是否会改善瘢痕子宫不孕症患者的移植结局, 结果显示: 从整体来看, 在胚胎移植前接受阿托西班治疗的瘢痕子宫患者的移植结局得到改善, 但差异没有统计学意义。有研究<sup>[12]</sup>显示, 子宫收缩会随着移植周期的增加而逐步增加, 因此本研究又按移植次数(1 次、2 次、≥3 次) 分组, 结果显示: 在相同移植次数中比较观察组和对照组, 观察组中第 1 次和第 2 次移植的患者移植结局有改善, 移植 ≥3 次的患者移植结局没有得到改善, 差异均无统计学意义; 再进一步比较观察组中不同移植次数之间的移植结局, 阿托西班对第 2 次移植的患者的移植结局有较大的改善作用, 但差异无统计学意义。

Moraloglu et al<sup>[13]</sup> 报道了一项阿托西班安慰剂对照试验, 发现阿托西班对 160 例普通试管婴儿患者的胚胎植入率和临床妊娠率都有显著改善, 但这并不是一项真正意义上的随机对照研究。2014 年, Ng et al<sup>[14]</sup> 首次报道了一项在体外受精中使用阿托西班的随机双盲试验, 结果显示在胚胎移植前后接受阿托西班输注的妇女妊娠结局没有任何改善, 包括生化妊娠、临床妊娠、持续妊娠和活产率。本研究纳入的瘢痕子宫患者均有子宫下段剖宫产史, 剖宫

产切口瘢痕缺乏收缩能力, 但由于正常的子宫收缩自子宫底向子宫下段扩散, 收缩力向下逐渐减弱, 所以此处的肌层对整个子宫收缩的强度和频率有影响, 但较小; 此外, 胚胎移植部位主要是位于宫体部的子宫腔, 子宫下段收缩节律的改变并不能对胚胎种植产生根本性的影响, 所以与对照组比较, 阿托西班观察组的移植结局可能改善不明显。

阿托西班是一种作用时间很短的药物, 停止阿托西班的注射后, 子宫收缩的减少可能不会持续很长时间。此外, 影响 IVF-ET 妊娠结局的因素诸多, 国内外研究<sup>[15]</sup>表明, 许多不孕症及行 IVF-ET 患者存在焦虑、抑郁症状, 这些负面情绪直接影响 IVF-ET 的成功率。既往失败周期较多的患者器械操作、激素刺激较多, 如经阴道取卵、不断经阴道超声监护、卵巢刺激等, 这些混杂因素均会影响移植结局, 本研究中移植次数 ≥3 次组中可能反复种植失败的患者占比较大, 降低子宫收缩频率可能无法抵消反复种植失败患者其他的不利因素, 这也可能是本研究中移植次数 ≥3 次的患者移植结局没有得到改善的原因。

本研究的局限性在于未能测量阿托西班注射前后子宫收缩频率的改变。子宫的瘢痕组织具体会对子宫收缩力产生何种影响, 目前并无文献明确报道。

综上所述, 本研究认为瘢痕子宫不孕症患者于解冻移植前 30 min 内静脉注射小剂量阿托西班不能显著改善移植结局。阿托西班能适当降低子宫收缩频率, 但探索其适用人群及延长药物作用时间更加关键, 这需要开展大规模、多中心的随机对照研究, 促使阿托西班更广泛的应用于临床。

### 参考文献

- [1] Wang W, Ren L, Wei D, et al. Effect of maternal and embryonic factors on frozen-thawed IVF-ET outcome after pre-equilibration with hyaluronan [J]. *Arch Gynecol Obstet* 2019, 299(1): 247-58.
- [2] Margalioth E J, Ben-Chetrit A, Gal M, et al. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET [J]. *Hum Reprod* 2006, 21(12): 3036-43.
- [3] Akerlund M. Involvement of oxytocin and vasopressin in the pathophysiology of preterm labor and primary dysmenorrhea [J]. *Prog Brain Res* 2002, 139: 359-65.
- [4] Mishra V, Agarwal H, Goel S, et al. A prospective case-control trial to evaluate and compare the efficacy and safety of atosiban versus placebo in in vitro fertilization-embryo transfer program [J]. *J Hum Reprod Sci* 2018, 11(2): 155-60.
- [5] Gardner D K, Lane M, Stevens J, et al. Blastocyst score affects im-

- plantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer [J]. *Fertil Steril* 2000 73(6): 1155–8.
- [6] Pierzynski P, Reinheimer T M, Kuczynski W. Oxytocin antagonists may improve infertility treatment [J]. *Fertil Steril* 2007 88(1): e19–22.
- [7] Husslein P. Development and clinical experience with the new evidence-based tocolytic atosiban [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002 81(7): 633–41.
- [8] Kalmantis K, Loutradis D, Lymperopoulos E, et al. Three dimensional power doppler evaluation of human endometrium after administration of oxytocin receptor antagonist (OTRa) in an IVF program [J]. *Arch Gynecol Obstet* 2012 285(1): 265–70.
- [9] 王影, 胡晶晶, 吴荣, 等. 阿托西班对不同年龄子宫内异位症不孕患者行解冻胚胎移植妊娠结局的影响 [J]. *安徽医科大学学报* 2018 53(12): 1920–3.
- [10] 黄苗苗, 何晔, 李绪清, 等. 缩宫素受体在子宫内异位症子宫结合带中的表达 [J]. *中华生殖与避孕杂志* 2017 37(3): 203–7.
- [11] 邓丽珍, 陈茂芳, 何干玲, 等. 不同时间给予地塞米松辅助卡贝缩宫素对减少疤痕子宫剖宫产后出血的效果分析 [J]. *中国实用医药* 2020 15(19): 139–41.
- [12] He Y, Wu H, He X, et al. Application of atosiban in frozen-thawed cycle patients with different times of embryo transfers [J]. *Gynecol Endocrinol* 2016 32(10): 811–5.
- [13] Moraloglu O, Tonguc E, Var T, et al. Treatment with oxytocin antagonists before embryo transfer may increase implantation rates after IVF [J]. *Reprod Biomed Online* 2010 21(3): 338–43.
- [14] Ng E H, Li R H, Chen L, et al. A randomized double blind comparison of atosiban in patients undergoing IVF treatment [J]. *Hum Reprod* 2014 29(12): 2687–94.
- [15] Panagopoulou E, Vedhara K, Gainiarzi C, et al. Emotionally expressive coping reduces pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization [J]. *Fertil Steril* 2006 86(3): 672–7.

## Effect of atosiban on outcomes of frozen – thawed embryo transfer in infertile patients with scar uterus

Wang Jing<sup>1 2 3</sup>, Zou Huijuan<sup>1 4 5</sup>, Zhu Damin<sup>4 5 6</sup>, et al

(<sup>1</sup>Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

<sup>2</sup>NHC Key Laboratory of Study on Abnormal Gametes and Reproductive Tract, Anhui Medical University,

Hefei 230032; <sup>3</sup>Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle, Anhui Medical University, Ministry

of Education of The People's Republic of China, Hefei 230032; <sup>4</sup>Anhui Province Key Laboratory

of Reproductive Health and Genetics, Hefei 230032; <sup>5</sup>Biopreservation and Artificial Organs,

Anhui Provincial Engineering Research Center, Anhui Medical University, Hefei 230032;

<sup>6</sup>Dept of Obstetrics and Gynecology, The Affiliated Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu 238001)

**Abstract Objective** To investigate the effect of atosiban on frozen-thawed embryo transfer outcomes in infertile patients with scar uterus. **Methods** This was a retrospective study. 278 secondary infertile patients with cesarean scar uterus were divided into two groups, the study group ( $n = 128$ ) treated with low-dose atosiban (6.75 mg/0.9 ml, iv) within 30 min before frozen-thawed embryo transfer, while the control group ( $n = 150$ ) without treatment with atosiban. Then the two groups were respectively stratified according to the times of embryo transfer, which were the first time, second time and third time or more. The differences of embryo implantation rate, biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate and live birth rate between study group and control group were compared. **Results** The embryo implantation rate, biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate and live birth rate of the overall study group were improved, but the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ); atosiban could greatly improve the transfer outcomes of patients in the second embryo transfer, but the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Treatment with atosiban before frozen-thawed embryo transfer can't significantly improve transfer outcomes of infertile patients with scar uterus.

**Key words** atosiban; frozen-thawed embryo transfer; scar uterus; transfer outcome