

网络出版时间: 2020-9-4 10:24 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20200903.1449.030.html>

◇ 经验与体会 ◇

子宫厚度对 PCOS 冻胚移植周期妊娠结局的影响

姜小花^{1 2 3}, 徐玉萍^{1 2 3}, 魏兆莲^{1 2 3}, 郭培培^{1 2 3}, 李彩华^{1 2 3}, 曹云霞^{1 2 3}

摘要 回顾性分析 258 例多囊卵巢综合征(PCOS)患者和 604 例对照组,分析子宫厚度对 PCOS 患者足月产的预测价值及其相关影响因素。PCOS 组与对照组相比,子宫厚度较薄,足月产率降低($P < 0.05$)。子宫厚度对 PCOS 患者足月产预测的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.719(95% CI: 0.657-0.781, $P < 0.001$)。临界值为 34.5 mm,年龄与子宫厚度呈正相关($P < 0.001$),而基础睾酮与子宫厚度呈负相关($P = 0.033$)。PCOS 患者冻胚移植日子宫厚度较薄,是影响 PCOS 患者足月产率的一个重要因素,对 PCOS 患者足月产率有一定的预测价值。

关键词 多囊卵巢综合征;子宫厚度;足月产

中图分类号 R 711.6

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)10-1633-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.10.031

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种育龄期女性最常见的生殖内分泌相关疾病,主要的特点包含雄激素过多、排卵障碍以及卵巢多囊样改变,其发病率根据不同种族及不同诊断标准差别很大,中国女性 PCOS 的发病率约为 5.6%^[1]。不孕是 PCOS 的主要特征之一,约 75% 的 PCOS 患者因无排卵而不孕,且 PCOS 患者妊娠后出现不良妊娠结局的风险增加。研究^[2]表明 PCOS 患者不良妊娠结局发生率高的潜在原因包括高雄激素血症、胰岛素抵抗以及血脂异常等。PCOS 相关的肥胖、高雄激素血症和代谢综合征等发生异常,也可能影响青春期子宫的生长发育和功能改变,从而导致不良妊娠结局^[3]。目前关于 PCOS 的子宫厚度与其代谢特征及妊娠结局关系的研究报道极少,该研究探讨影响 PCOS 患者子宫厚度的可能因素以及子

宫厚度与妊娠结局的关系。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析于 2014 年 1 月~2017 年 6 月在安徽医科大学第一附属医院生殖中心进行冻胚移植的患者。纳入标准如下:年龄 20~36 岁;拟行冷冻胚胎移植周期助孕;移植后 30 d 经阴道超声(transvaginal ultrasound, TVS)提示单胎宫内妊娠;随访至妊娠结局。排除标准如下:生殖系统畸形(如单角子宫、纵隔子宫以及双子宫等);内分泌紊乱(甲状腺功能不全、先天性肾上腺增生、高泌乳素血症以及库欣综合征等);子宫内膜异位症;染色体异常;多胎妊娠。

PCOS 组为诊断明确的 PCOS 患者,诊断参照美国生殖医学学会鹿特丹工作组修正的诊断标准,具备下述 3 条中的 2 条即可确诊为 PCOS,包含:①无排卵或稀发排卵;②具有高雄激素血症的临床症状和(或)生化依据;③卵巢多囊样改变。排除先天性肾上腺皮质增生、分泌雄激素的肿瘤和库欣综合征等其他病因。对照组为同期行冻胚移植助孕的非 PCOS 患者,满足以上纳入及排除标准。

1.2 治疗方法 根据患者综合情况制定相应的超促排卵方案^[4],经 TVS 引导下取卵术,后根据男方精液情况选择体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)或卵胞浆内单精子注射(*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI)进行受精,经体外受精后获得胚胎,进行冷冻。

冻胚移植周期助孕,根据内膜准备方法分两种情况:①自然周期:根据患者经期长短,在月经周期第 8~12 天开始进行监测排卵,根据卵泡大小决定监测频率,必要时使用人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)诱导排卵。于排卵日根据患者体质量加用黄体酮 40 mg/d,排卵后第 5 天行冻胚解冻移植,TVS 引导下移植第 5 天或第 6 天囊胚 1~2 枚。②激素替代周期:经期第 2~3 天起开始口服补佳乐(戊酸雌二醇,德国拜耳医药保健有限公司)4~6 mg/d,5~7 d 后根据 TVS 提示的

2020-06-12 接收

基金项目:安徽省重点研究和开发计划(编号:1804h08020265)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230022

²国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室(安徽医科大学),合肥 230022

³生殖健康与遗传安徽省重点实验室,合肥 230022

作者简介:姜小花,女,硕士研究生;

魏兆莲,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: weizhaolian_1@126.com

子宫内膜厚度考虑是否加量,当子宫内膜超过 8 mm 时,加用黄体酮 60~80 mg/d,使用黄体酮后第 5 天解冻 1~2 枚第 5 天或第 6 天囊胚,TVS 引导下移植入宫腔。冻胚移植后,补佳乐及黄体酮的剂量维持不变,确认宫内妊娠后逐渐减量。

1.3 指标测定 所有纳入患者基础卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、雌二醇 (estradiol, E2) 以及睾酮 (testosterone, T) 均于月经周期第 2~5 天抽血使用化学发光免疫仪器(美国 Beckman 公司)进行测定。

所有患者子宫厚度的测定均在移植周期排卵日或黄体酮转化日时进行,通过 TVS(东芝 XARIOSSA-660A,日本)测量垂直于子宫内膜的最大径线记为子宫厚度。

1.4 结局指标判定 移植后 30 d TVS 下宫腔内见单孕囊者记为单胎临床妊娠;孕 12 周前出现妊娠终止者记为早期妊娠丢失 (early pregnancy loss, EPL);孕 12~24 周间出现妊娠终止者记为晚期妊娠丢失 (late pregnancy loss, LPL);孕 24~37 周之间分娩者记为早产 (preterm birth, PTB)^[5];孕 37 周以上分娩者记为足月产。

1.5 统计学处理 统计学处理采用 SPSS 16.0,所有测定的计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料间比较用 *t* 检验。所有计数资料结果以率 (%) 表示,计数资料间的比较用 χ^2 检验。将子宫厚度作为检验变量,足月产为状态变量,绘制 ROC 曲线。应用 Pearson 相关分析与 PCOS 患者子宫厚度可能相关的变量。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCOS 组与对照组基础资料及妊娠结局 两组患者的年龄差异无统计学意义 (*P* = 0.263)。与对照组患者相比,PCOS 患者基础 FSH 水平降低,体质指数 (body mass index, BMI)、基础 LH 水平、LH/FSH 比值以及基础 T 水平升高 (*P* < 0.05),基础 E2 水平差异无统计学意义 (*P* = 0.381)。与对照组患者相比,PCOS 组患者子宫厚度变薄 (*P* = 0.007)。PCOS 组 EPL、LPL 以及 PTB 的发生率高于对照组 (*P* < 0.05),PCOS 组足月产的发生率低于对照组 (*P* = 0.035)。两组剖宫产率以及新生儿出生体质量差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

2.2 PCOS 患者足月分娩的预测因素 子宫厚度是 PCOS 患者足月产的独立预测因素 (*OR* = 0.797,

95% *CI* = 0.738~0.862, *P* < 0.001),年龄、BMI、基础 FSH 水平、基础 LH 水平、LH/FSH 比值以及基础 T 水平不是 PCOS 患者足月产的独立预测因素 (*P* > 0.05),见表 2。子宫厚度的 AUC 为 0.719 (95% *CI*: 0.657~0.781),大于机会参考线下面积 (*P* < 0.001),最佳临界值为 34.5 mm。见图 1。

表 1 PCOS 组与对照组基础资料及妊娠结局 [$\bar{x} \pm s$ n(%)]

Table with 5 columns: 项目, PCOS 组(n=258), 对照组(n=604), t/χ², P值. Rows include age, BMI, E2, FSH, LH, LH/FSH, T, uterine thickness, EPL, LPL, PTB, full-term birth, cesarean section, and newborn weight.

表 2 PCOS 患者足月产的多因素回归分析

Table with 5 columns: 参数, B, P值, OR值, 95% CI. Rows include age, BMI, E2, FSH, LH, LH/FSH, T, and uterine thickness.

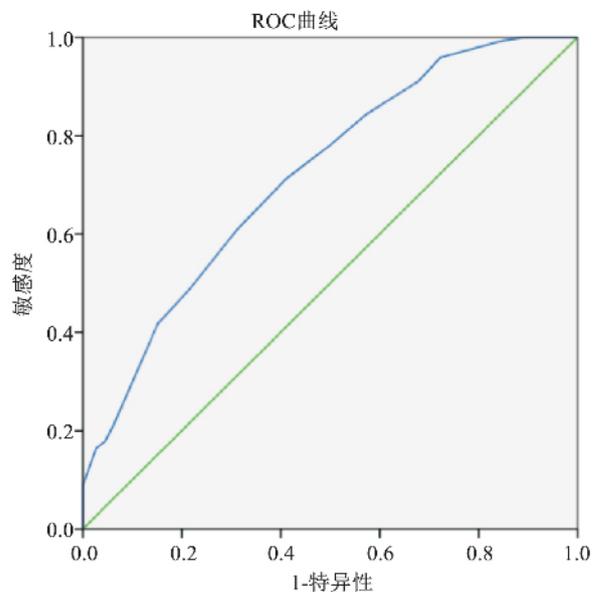


图 1 子宫厚度对 PCOS 患者足月产预测价值

2.3 Pearson 相关性分析 PCOS 患者 BMI、基础 FSH 水平、基础 LH 水平、基础 E2 水平、LH/FSH 比值与子宫厚度无相关性 ($P > 0.05$)。PCOS 患者年龄、基础 T 水平与子宫厚度的 Pearson 相关系数 (r) 分别为 0.249 和 -0.133。PCOS 患者年龄与子宫厚度呈正相关 ($P < 0.001$) 而基础 T 水平与子宫厚度呈负相关 ($P = 0.033$)。见表 3。

表 3 PCOS 患者子宫厚度与相关参数之间的相关性

参数	年龄	BMI	FSH	LH	LH/FSH	E2	T
r	0.249	0.063	-0.081	-0.034	-0.028	-0.101	-0.133
P	<0.001	0.313	0.195	0.588	0.658	0.107	0.033

3 讨论

PCOS 是育龄期妇女不孕症的常见原因,辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)是解决 PCOS 患者生育需求安全而有效的方法之一,但是 PCOS 患者在接受 ART 助孕的过程中伴随着高风险的不良妊娠结局,严重影响 PCOS 患者的身心健康。已有研究^[2]旨在探索 PCOS 患者高风险不良妊娠结局出现的原因,提示高雄、代谢异常以及慢性炎症等可能是导致 PCOS 患者发生不良妊娠结局增加的原因。但对于一些不存在异常临床表型的 PCOS 患者来说,其不良妊娠结局的发生率仍较高的原因也难以解释。本文的分析结果表明,PCOS 患者早、晚期流产率及早产的发生率高于对照组,足月产率低于对照组,结果与以往的一些研究^[2]结果一致。此外,本研究显示 PCOS 组的子宫厚度小于对照组,子宫厚度是 PCOS 患者足月产的独立预测因子,对 PCOS 患者足月产有一定的预测价值,其最佳的截断值为 34.5 mm,且 PCOS 患者子宫厚度与基础 T 水平呈负相关,与年龄呈正相关。

子宫是女性妊娠期及分娩后体内变化最大的器官,至妊娠足月时,子宫形态及血流等都有巨大的改变,在孕晚期子宫体积增加 500 ~ 1 000 倍,重量约增加 20 倍,子宫血流量也增加,早期子宫血流量约为 50 ml/min,足月妊娠时增加到 450 ~ 650 ml/min,这些改变都是为了适应胎儿生长发育的需要并为分娩做准备,因此子宫出现任何功能或形态学上的异常都会导致不良妊娠结局的产生。目前已有研究^[6-7]发现,PCOS 患者的子宫可能存在某些功能和形态学上的异常。然而,关于 PCOS 患者和非 PCOS 患者之间子宫参数差异性比较的研究仍较少。Panidis et al^[8]的研究表明 PCOS 患者的子宫体积比健

康对照组稍小,但差异无统计学意义。本研究表明 PCOS 患者的子宫厚度小于对照组,较薄的子宫厚度可能与子宫生物学上的发育不成熟有关。不成熟的子宫能够导致患者出现不良的妊娠结局^[9]。近期的研究^[10-11]还发现,子宫和宫颈生物学上的不成熟可能导致 PCOS 妇女妊娠并发症的发生率增加,从而导致 PCOS 患者足月产率下降。

本研究还观察到 PCOS 患者的子宫厚度与年龄呈正相关。有研究^[8]已经证明 PCOS 患者的子宫体积随着年龄的增长而不断增大,本研究结果与之一致,性激素对子宫肌层的长期影响是可能的原因之一。此外,本研究结果显示基础 T 水平与子宫厚度呈负相关,与基础 E2 水平无关。目前关于雄激素对子宫的影响及其机制的研究不多,且结论也是矛盾的^[12-14]。一些研究^[12]表明雄激素有可能通过影响子宫细胞的增殖和(或)凋亡率从而对子宫生长产生负面影响。最近的一项研究^[13]还表明,T 能够减少蜕膜化的子宫内膜基质细胞的增殖,且这种作用呈现出剂量依赖性。此外,雄激素增加已被证实能够导致 PCOS 患者子宫的血流灌注减少^[15],从而影响子宫发育,导致子宫厚度减小。雌激素的水平与性器官的成熟有很大的相关性,雌激素具有促进子宫肌层细胞增生的能力,有助于子宫的血管生成,从而促进子宫发育。关于性激素对 PCOS 患者子宫的确切影响及其可能机制尚需进一步研究。

本文也存在一些局限性。首先,回顾性设计可能会对结果产生一些无法估计的影响。此外,仅研究了 PCOS 患者子宫厚度与妊娠结局之间的相关性,未对子宫体积及子宫血流与妊娠结局之间的相关性进行研究,需要进一步进行设计良好的前瞻性研究来验证这些结果。

综上所述,PCOS 患者的子宫厚度较薄,且子宫厚度是本研究中预测 PCOS 患者足月产的唯一影响因素,具有一定的预测能力。临床医师应该给予足够的重视,密切关注妊娠期间的变化,在妊娠晚期密切关注宫颈长度及功能等。目前尚不清楚 PCOS 患者子宫生长调节的确切机制及其对妊娠结局的影响。进一步的研究揭示这些潜在的调控机制将有助于我们更好地理解子宫功能与 PCOS 的关系。

参考文献

- [1] Li R, Zhang Q, Yang D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study [J]. Hum Reprod, 2013, 28(9): 2562-9.

- [2] Palomba S, de Wilde M A, Falbo A, et al. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(5): 575–92.
- [3] Brosens I, Muter J, Gargett C E, et al. The impact of uterine immaturity on obstetrical syndromes during adolescence [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217(5): 546–55.
- [4] 陈福才, 邹薇薇, 周燕君, 等. 新鲜周期单囊胚移植 314 例临床结局 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2017, 37(1): 10–5.
- [5] Fenton T R, Kim J H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants [J]. *BMC Pediatr*, 2013, 13: 59.
- [6] Sajadi M, Noroozadeh M, Bagheripour F, et al. Contractions in the isolated uterus of a rat model of polycystic ovary syndrome compared to controls in adulthood [J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2018, 16(2): e63135.
- [7] Saleh H A, Shawky Moiety F M. Polycystic ovarian syndrome and congenital uterine anomalies: the hidden common player [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(2): 355–60.
- [8] Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, et al. Uterine volume and endometrial thickness in the early follicular phase in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Endocr Pract*, 2014, 20(6): 540–7.
- [9] Rabaglino M B, Post Uiterweer E D, Jeyabalan A, et al. Bioinformatics approach reveals evidence for impaired endometrial maturation before and during early pregnancy in women who developed preeclampsia [J]. *Hypertension*, 2015, 65(2): 421–9.
- [10] Taylor B K. Sonographic assessment of cervical length and the risk of preterm birth [J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2011, 40(5): 617–31.
- [11] Brosens I, Benagiano G. Menstrual preconditioning for the prevention of major obstetrical syndromes in polycystic ovary syndrome [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213(4): 488–93.
- [12] Guerra M T, Sanabria M, Grossman G, et al. Excess androgen during perinatal life alters steroid receptor expression, apoptosis, and cell proliferation in the uteri of the offspring [J]. *Reprod Toxicol*, 2013, 40: 1–7.
- [13] Freis A, Renke T, Kammerer U, et al. Effects of a hyperandrogenaemic state on the proliferation and decidualization potential in human endometrial stromal cells [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 295(4): 1005–13.
- [14] Simitsidellis I, Gibson D A, Cousins F L, et al. A role for androgens in epithelial proliferation and formation of glands in the mouse uterus [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(5): 2116–28.
- [15] Lam P, Johnson I, Raine-Fenning N. Endometrial blood flow is impaired in women with polycystic ovarian syndrome who are clinically hyperandrogenic [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, 34(3): 326–34.

Effect of uterine thickness on pregnancy outcomes of frozen embryo transfer in PCOS patients

Jiang Xiaohua^{1 2 3}, Xu Yuping^{1 2 3}, Wei Zhaolian^{1 2 3}, et al

¹Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²NHC Key Laboratory of Study on Abnormal Gametes and Reproductive Tract (Anhui Medical University),

Hefei 230022; ³Anhui Province Key Laboratory of Reproductive Health and Genetics, Hefei 230022]

Abstract A retrospective analysis of 258 polycystic ovary syndrome (PCOS) patients and 604 control persons was conducted to analyze the predictive value of uterus thickness on term delivery of PCOS patients and its related factors. Compared with the control group, the uterus thickness of PCOS group was significantly smaller than that of the control group, and the term delivery rate was significantly lower ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of uterus thickness predicted for the term delivery of PCOS patients was 0.719 (95% CI: 0.657–0.781, $P < 0.001$). The cut-off value of uterus thickness was 34.5 mm. There was a significant positive correlation between age and uterus thickness ($P < 0.001$), while there was a significant negative correlation between basal testosterone and uterus thickness ($P = 0.033$) in PCOS patients. The thickness of uterus in PCOS patients is significantly thinner than that in the control group. Uterus thickness is an important factor affecting the term delivery rate of PCOS patients. It has a certain predictive value for the term delivery rate of PCOS patients.

Key words polycystic ovary syndrome; uterus thickness; term delivery