

网络出版时间: 2018-4-27 9:40 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180426.1411.027.html>

IVF/ICSI-ET 后血 β -HCG 结合孕囊胚芽对早期流产的预测

熊甜甜^{1,2}, 李君¹, 张洲¹, 吴欢¹, 陈蓓丽¹, 许孝凤¹, 周平¹, 章志国¹, 曹云霞¹, 魏兆莲¹

摘要 目的 探讨胚胎移植 14 d β -HCG 值结合胚胎移植 30 d 阴道彩超测量孕囊平均直径 (MSD) 与胚胎头臀长 (CRL) 的比值对早期流产的预测价值。方法 分析 2015 年 12 月 ~ 2016 年 12 月 IVF/ICSI 单胎妊娠共 1 134 周期, 按胚胎移植 14 d 血 β -HCG 值分为: ① ≤ 610 IU/L (174 个周期); ② 610 ~ 1 340 IU/L (249 个周期); ③ 1 340 ~ 2 200 IU/L (262 个周期); ④ $> 2 200$ IU/L (449 个周期) 4 组, 并将各组中满足 MSD/CRL ≥ 5 为 A 组, MSD/CRL < 5 为 B 组, 对不同 β -HCG 组段中 A 组和 B 组孕妇胚胎存活和流产的情况进行分析。结果 1 134 个周期中 A 组总的早期胚胎流产率 (84.92%) 高于 B 组 (12.00%), 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 4 组组内分别对 A 组和 B 组孕妇早期流产的情况进行比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。结论 胚胎移植 14 d β -HCG 值结合胚胎移植 30 d 阴道超声测 MSD/CRL 对 IVF/ICSI-ET 孕早期结局有预测价值, 可以作为识别胚胎早期流产的临界指标。此结果对临床是否需要继续保胎治疗有较高价值。

关键词 孕早期; β -人绒毛膜促性腺激素; 平均妊娠囊直径; 头臀长; 妊娠结局

中图分类号 R 714.22

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2018)05-0789-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.05.027

随着二胎政策的全面放开, 目前生殖辅助技术 (assisted reproductive techniques, ART) 已成为治疗不孕症的重要手段。研究^[1]显示, ART 妊娠的自然流产率为 14.7%^[2], 而且大多数流产发生在早期妊娠 (孕 12 周前)。进行体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植 (*in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer, IVF/ICSI-ET) 的患者, 其焦虑程度显著高于一般治疗的不孕患者^[3], 因此, 妊娠早期流产的预测显得尤为重要。目前国

内外对 IVF-ET 妊娠结局的预测研究方法较多, 有分析孕早期体内激素 [如血 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -human chorionic gonadotrophin, β -HCG)、雌二醇 (estradiol, E2)、催乳素 (prolactin, PRL) 等] 水平情况^[4], 亦有通过二维或三维阴道超声监测, 但定量预测早期流产的研究很少。该研究采用联合血 β -HCG 与阴道超声测量妊娠囊平均直径 (mean gestational sac diameter, MSD) 与头臀长 (crown-rump length, CRL) 的比值的方法, 对安徽医科大学第一附属医院生殖中心 (以下简称本中心) 1 134 个周期患者进行研究, 从而对 IVF/ICSI-ET 患者孕早期流产进行预测。

1 材料与方法

1.1 研究对象 以 2015 年 12 月 ~ 2016 年 12 月本中心收治的 IVF/ICSI-ET 单胎妊娠共 1 134 周期为研究对象, 年龄 20 ~ 50 (30.56 ± 4.51) 岁。截至随访时间 (2017 年 4 月 25 日), 已分娩者随访至妊娠结束, 继续妊娠者随访至当前孕周, 将单胎妊娠分为早孕流产组 (228 个周期) 和继续妊娠组 (906 个周期)。胚胎移植 (包括新鲜移植与解冻移植) 14 d 抽取静脉血行 β -HCG 测定; 30 d 阴道彩超测量妊娠囊及卵黄囊形态及大小、CRL、胎心率 (heart rate, HR) 等指标, 并计算出 MSD、卵黄囊平均直径 (yolk sac diameter, YSD)。

1.2 方法

1.2.1 COS 方案 根据患者年龄、卵巢储备功能等情况, 采用本中心常规方案。目前本中心采用的有长方案、短方案、超长方案、拮抗剂方案、微刺激方案等^[5]。通过以上各种方案获卵后, 常规 IVF 及体外培养 5 ~ 6 d 至囊胚期, 适合新鲜移植者, 选取 1 ~ 2 枚择优移植, 并于取卵日起行黄体支持治疗; 若有 OHSS 倾向、患者体内激素水平、内膜状况等不适合行鲜胚移植, 则将胚胎培养至囊胚期予玻璃化冷冻, 待患者不适因素处理后再行解冻移植, 移植前 5 d 起同样需黄体支持治疗 (解冻周期移植 D5、D6 囊胚期胚胎)。

1.2.2 检测方法及指标 将入组患者进行 β -HCG

2018-03-06 接收

基金项目: 安徽高校自然科学研究重点项目 (编号: KJ2016A320)

作者单位: ¹ 安徽医科大学第一附属医院生殖医学中心, 合肥 230022

² 六安市金安区妇幼保健院产科, 六安 237005

作者简介: 熊甜甜, 女, 硕士研究生;

魏兆莲, 女, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: weizhaolian-1@126.com

及阴道超声检查。

患者于移植后 14 d 取清晨空腹静脉血,采用 BECKMAN COULTER UNICEL DXI 800X 型仪器,Access Total β HCG (5th IS) 检验试剂盒(化学发光法)进行定量检测。

患者于移植后 30 d 采用 TOSHIBA TA510 彩色多普勒超声诊断仪(型号 XARIO SSA-660A,阴超探头 PVT-661VT 6 MHz),对宫内外进行全面细致检测,主要检测指标为 MSD、CRL、YSD、HR,患者取膀胱截石位,MSD = (长径 + 横径) / 2; CRL 为胚芽的头臀长(即取胚胎正中矢状切面,测量从头顶至臀尾部的直线长度); YSD = (长径 + 横径) / 2; HR 为每分钟胎心搏动的次数,在冻结的 M 型超声图像上,通过电子标尺测量两个胎心波之间的距离后,应用 M 型超声仪器的软件计算。

1.2.3 妊娠确定及分组 移植后 14 d 血 β -HCG > 5 IU/L 为妊娠;移植后 30 d 阴道超声证实为宫内妊娠,而随访至 13 周过程中未见胚芽(即空囊);有胚芽未见胎心或有胎心而后胎心消失(即早孕胚胎停育)均为妊娠早期流产;截至随访时间(2017 年 4 月 25 日),胚胎及胎儿存活者为继续妊娠。

1.2.4 β -HCG 分组值及 MSD/CRL 的确定 按移植后 14 天血 β -HCG 值划分为 4 组:① β -HCG $\leq$ 610 IU/L (174 个周期);② $610 < \beta$ -HCG $\leq$ 1 340 IU/L (249 个周期);③ $1340 < \beta$ -HCG $\leq$ 2 200 IU/L (262 个周期);④ β -HCG > 2 200 IU/L (449 个周期),其中 4 个组段中满足 MSD/CRL $\geq$ 5 的归于 A 组,其余归于 B 组(早期妊娠流产包括空囊和早孕胚胎停育^[6],空囊组满足 MSD $\geq$ 5 mm 即归入 A 组,其余归入 B 组)。分别对不同组段中 A 组和 B 组孕妇胚胎存活和流产的情况进行分析比较。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。所有计量资料计算 $\bar{x} \pm s$ 及 95% 的置信区间(confidence interval, CI),计数资料采用 χ^2 检验,二元 Logistic 回归方程预测妊娠结局, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

寻找 MSD/CRL 的最优指标,根据上述两个参

数设一初值,用其将样本分为 A、B 两组,运用非参数检验中 K 个独立样本算出 χ^2 值,再以 1 为步长,滑动计算出上述两种参数各种组合的 χ^2 值,从中选出 P 值最小者为本研究的最佳指标值,即 GSD/CRL ≥ 5 ,并以此将样本分为 A、B 两组, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义^[7]。

2 结果

2.1 胚胎移植后 14 d 各组 β -HCG 值水平比较及分组 如表 1 所示,空囊组、胚胎停育组、继续妊娠组 β -HCG 值之间两两比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。取各组 95% CI 的下限进行本研究中“胚胎移植 14 d β -HCG 值”的分组,得出上述①②③④四组。

表 1 三组 β -HCG 值及 95% CI

组别	<i>n</i>	β -HCG 值 ($\bar{x} \pm s$)	95% CI
空囊	73	760.85 $\pm$ 645.02	610.36 ~ 911.35
胚胎停育	155	1 543.21 $\pm$ 1 232.18	1 347.69 ~ 1 738.73
继续妊娠	906	2 302.56 $\pm$ 1 540.53	2 202.11 ~ 2 403.01

2.2 各组间早期流产与继续妊娠情况比较 如表 2 所示,1 134 个周期中 A 组总的早期流产率(84.92%)高于 B 组(12.00%),差异有统计学意义($\chi^2 = 370.710$, $P < 0.001$)。各组早孕期胚胎自然流产率分别为:①组 75/174 = 43.10%;②组 71/249 = 28.51%;③组 39/262 = 14.89%;④组 43/449 = 9.58%。然而各组段中 A、B 两组早孕期胚胎自然流产率分别为:①A 组 97.73%,B 组 24.62%;②A 组 94.87%,B 组 16.2%;③A 组 72.22%,B 组 10.66%;④A 组 56.00%,B 组 6.84%。4 组分别进行组内 A、B 组早孕流产情况比较,差异均有统计学意义($\chi^2 = 71.651$ 、99.896、50.151、65.855, $P < 0.001$)。

2.3 β -HCG 值及 MSD/CRL 两个指标的二元 Logistic 回归分析及妊娠结局预测 如表 3 和表 4 所示,以“胚胎移植 14 d β -HCG 值”(因子 X1)及“胚

表 2 不同 β -HCG 组段中 A 组与 B 组孕妇胚胎存活和流产的情况比较(*n*)

项目	①组(<i>n</i> = 174)			②组(<i>n</i> = 249)			③组(<i>n</i> = 262)			④组(<i>n</i> = 449)		
	A 组	B 组	合计	A 组	B 组	合计	A 组	B 组	合计	A 组	B 组	合计
胚胎停育	43	32	75	37	34	71	13	26	39	14	29	43
继续妊娠	1	98	99	2	176	178	5	218	223	11	395	406
合计	44	130	174	39	210	249	18	244	262	25	424	449

表3 二元 Logistic 回归分析

因素	B	S. E	Wald	df	Sig	Exp(B)
X1	0.578	0.083	48.043	1	0.000	1.783
X2	3.573	0.276	167.877	1	0.000	35.634
常量	-6.714	0.577	135.379	1	0.000	0.001

表4 二元 Logistic 回归方程预测妊娠结局(n)

指标	早期流产	继续妊娠	合计
早期流产	107	121	228
继续妊娠	19	887	906
合计	126	1 008	1 134

胎移植 30 d 阴道超声测量 MSD/CRL”(因子 X2) 为自变量,妊娠结局为应变量进行二元 Logistic 回归分析,方程预测早期流产灵敏度为 46.93%,特异度为 97.90%,阳性预测值 84.92%,阴性预测值 88.00%,诊断正确率为 87.65%。 $\text{Logit}p = -6.714 + 0.578X1 + 3.573X2$ 。

3 讨论

HCG 主要是妊娠时胎盘滋养细胞合成和分泌的一种糖蛋白激素,由 α 和 β 亚基以非共价键结合,而 β -HCG 特异性强,故临床上检测血清 β -HCG 可以准确反映 HCG 水平。本中心选用 IVF/ICSI-ET 后 14 d 检测血清 β -HCG 值,在 2.2 中已得出各组 β -HCG 值越高,早期流产率越低的结论,但单纯的 β -HCG 值并不能预测各组段中哪些可能会发生早期流产。为了能更好地进行个体化预测,本研究需要引入另一个重要指标,结合 IVF/ICSI-ET 后 14 d 首次检测血清 β -HCG 值共同来对早期妊娠流产率进行预测。

目前,阴道超声越来越细致的被运用到早期妊娠的检查中,国内外已有多篇文献报道不同的超声指标预测妊娠结局,提示流产率的增高与孕妇年龄、阴道流血^[8]、孕囊过小^[9]、卵黄囊过大、过小或缺如^[10]、胚胎生长迟缓^[11]、胎心偏慢^[12]、黄体的大小及形态^[13] 相关。

从胚胎发育的角度来看,精子和次级卵母细胞结合形成受精卵,受精卵发育并完成着床过程,此时合体滋养细胞开始分泌绒毛膜促性腺激素,维持黄体寿命与功能。囊胚的内细胞团逐渐分化形成胚胎,滋养细胞逐渐形成胎盘组织。正常妊娠 4 周时胚盘与体蒂可辨,开始形成原始心管,到 5 周末 6 周初经阴道超声可观察到胎芽及心管搏动^[14],孕 6 周当胚芽(CRL) > 5 mm 时总能看到心管搏动^[15]。如果胚胎发育过程中滋养细胞发育异常,可能会导致

血清 β -HCG 水平较正常妊娠低,亦会导致孕囊水肿,从而干扰胚芽的进一步生长发育甚至停育,阴道超声可能表现为“大孕囊小胚芽”;如果囊胚的内细胞团发育异常,可能会出现胚芽生长发育缓慢,从而影响胚胎的正常发育,阴道超声可能表现为“空囊”或“小孕囊小胚芽”。故而各生殖中心在移植囊胚前均对囊胚进行形态学分级,优质囊胚的移植失败率及早期流产率均明显下降^[16]。由上述分析得出,选用“IVF/ICSI-ET 后 30 d 阴道超声检测 MSD/CRL”作为预测早期流产率是一个重要指标。

表 2 所示四组各组段中 A 组早期流产率分别为 97.73%、94.87%、72.22% 及 56%,对于①A 组及②A 组,与孕妇妥善沟通,停止保胎治疗,1 周后复查阴道超声若无心管搏动积极终止妊娠处理,同时可行绒毛染色体检查分析核型;③A 组及④A 组继续期待治疗并定期复查血清 β -HCG 值及 B 超了解胚胎发育情况,进行必要的心理干预,避免因胚胎丢失造成巨大心理创伤以及引发的精神创伤。各组段中 B 组早期流产率分别为 24.62%、16.20%、10.66% 及 6.84%,应采取积极保胎治疗处理,定期复查血清 β -HCG 值及阴道超声检查。

IVF/ICSI-ET 患者中自然流产的原因与孕妇年龄、胚胎质量、父母及胚胎染色体异常、孕妇先天性解剖结构异常、内分泌异常、免疫性因素、感染性疾病以及孕妇心理健康状况^[17] 等相关。近年 Frutos et al^[18] 通过动物模型,评估空气污染对哺乳动物生育的影响,得出空气污染的正常临界值即可导致流产率上升。找到识别胚胎早期流产的临界指标在临床工作中具有重要意义,但如何减少 IVF/ICSI-ET 患者妊娠早期流产率才是关键问题,应该考虑在获得妊娠前积极治疗或改善原发病,改善生活和工作环境,尽可能避免胚胎流产的发生,同时也要考虑结合实验室工作进行深入研究。

参考文献

- [1] Petracchi F, Colaci D S, Jgarzabal L, et al. Cytogenetic analysis of first trimester pregnancy loss [J]. Int J Gynaecol Obstet 2009, 104(3): 243-4.
- [2] Schieve L A, Tatham L, Peterson H B, et al. Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States [J]. Obstet Gynecol 2003, 101(5 Pt 1): 959-67.
- [3] Salvatore P, Gariboldi S, Offidani A, et al. Psychopathology, personality and marital relationship in patients undergoing in vitro fertilization procedures [J]. Fertil Steril 2001, 75(6): 1119-25.
- [4] 程玲慧, 曹云霞. 催乳素、孕酮、雌二醇及其受体对早期胚胎发

- 育的影响[J]. 实用妇产科杂志 2011 27(4):307-9.
- [5] 乔杰, 马彩虹, 刘嘉茵, 等. 辅助生殖促排卵药物治疗专家共识[J]. 生殖与避孕 2015 35(4):211-23.
- [6] Yegul N T, Filly R A. Further observations on the empty "amniotic sign" [J]. *J Clin Ultrasound* 2010 38(3):113-7.
- [7] 赵璇, 柳露, 李海倩. 孕早期妊娠黄体结合孕囊胚芽对妊娠结局的临床研究[J]. 实用妇产科杂志 2013 29(8):595-8.
- [8] Hasan R, Baird D D, Herring A H, et al. Association between first-trimester vaginal bleeding and miscarriage. [J]. *Obstet Gynecol*, 2009 114(4):860-7.
- [9] Doubilet P M, Benson C B, Bourne T, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester[J]. *Ultrasound Q*, 2014 30(1):3-9.
- [10] Varelas F K, Prapas N M, Liang R I, et al. Yolk sac size and embryonic heart rate as prognostic factors of first trimester pregnancy outcome. [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 138(1):10-3.
- [11] Altay M M, Yaz H, Haberal A. The assessment of the gestational sac diameter, crown - rump length, progesterone and fetal heart rate measurements at the 10th gestational week to predict the spontaneous abortion risk [J]. *J Obstet Gynaecol Res* 2009 35(2):287-92.
- [12] Rauch E R, Schattman G L, Christos P J, et al. Embryonic heart rate as a predictor of first-trimester pregnancy loss in infertility patients after *in vitro* fertilization [J]. *Fertil Steril* 2009 91(6):2451-4.
- [13] Brogan P T, Henning H, Stout T A, et al. Relationship between colour flow Doppler sonographic assessment of corpus luteum activity and progesterone concentrations in mares after embryo transfer [J]. *Anim Reprod Sci* 2016 166:22-7.
- [14] Hanprasertpong T, Phupong V. First trimester embryonic/fetal heart rate in normal pregnant women [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2006 274(5):257-60.
- [15] Laing F, Mendelson E, Böhm-vélez M, et al. First trimester bleeding. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria [J]. *Radiology* 2000 215 Suppl:879-93.
- [16] Irani M, Reichman D, Robles A, et al. Morphologic grading of euploid blastocysts influences implantation and ongoing pregnancy rates [J]. *Fertil Steril* 2017 107(3):664-70.
- [17] 白乌云. 妊娠妇女心理健康状况 2523 例调查与分析 [J]. 中国实用妇科与产科杂志 2003 19(1):31-2.
- [18] Frutos V, Gonzálezcomadrán M, Solà I, et al. Impact of air pollution on fertility: a systematic review [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015 31(1):7-13.

Prediction of the early miscarriage in IVF/ICSI -ET by β -HCG combined with gestational sac and embryo

Xiong Tiantian^{1,2}, Li Jun¹, Zhang Zhou¹, et al

(¹ Reproductive Medicine Center, Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; ² Dept of Obstetrics, Jin'an District Maternal and Child Care Service Centre, Lu'an 237005)

Abstract Objective To investigate the predictive value of early miscarriage by using β -HCG level on the 14th day after embryo transfer combined with the mean gestational sac diameter (MSD) and the crown-rump length (CRL) on the 30th day after embryo transfer by transvaginal sonography. **Methods** A retrospective review study during December 2015 ~ December 2016, were made on 1 134 IVF/ICSI pregnant cycles diagnosed with a single live embryo by transvaginal sonography (TVS), which according to the β -HCG level on the 14th day after embryo transfer were divided into four groups: ① ≤ 610 IU/L (174 cycles), ② 610 ~ 1 340 IU/L (249 cycles), ③ 1 340 ~ 2 200 IU/L (262 cycles), ④ > 2200 IU/L (449 cycles). In each group, GSD/CRL ≥ 5 were classified in class A, the others were in class B. The differences of pregnant outcome between class A and class B in four groups were analyzed. **Results** In all 1 134 cycles, the early miscarriage rate of class A was 84.92% which was significantly higher than that of class B (12.00%) ($P < 0.001$). The differences of the early miscarriage rate between class A and class B in all the four groups were significant statistically ($P < 0.001$). **Conclusion** β -HCG level on the 14th day after embryo transfer combined with the ratio of mean gestational sac diameter (MSD) and the crown-rump length (CRL) on the 30th day after embryo transfer by TVS in IVF/ICSI -ET has important value in predicting the early pregnancy outcomes, which can be regarded as a critical indicator in predicting an early miscarriage. It has a high clinical value for the necessity of continuing spuc treatment.

Key words early pregnancy; β -HCG; mean gestational sac diameter; crown-rump length; pregnant outcome