

体外受精-胚胎移植后妊娠早期阴道流血对妊娠结局的影响

徐千花¹, 郭培培¹, 陈娟¹, 张勤², 吴欢¹, 贺小进¹, 曹云霞¹

摘要 目的 探讨体外受精-胚胎移植(IVF-ET)后妊娠早期阴道流血的发生率及其对妊娠结局的影响。方法 回顾性分析行 IVF-ET 或胚胎解冻-移植(F-ET)获得临床妊娠 823 例患者的临床资料,分析早期阴道流血与患者年龄、不孕年限、体质指数(BMI)、孕酮及人绒毛膜促性腺激素水平、不孕类型、流产、妊娠期并发症、早产及剖宫产率的相关性。结果 ①妊娠早期阴道流血发生率为 23.69%,多元回归分析结果显示妊娠早期阴道流血与妊娠期并发症的发生明显相关,差异有统计学意义($OR = 2.90, 95\% CI: 1.85 \sim 4.57, P < 0.05$),与流产、早产及剖宫产率无明显相关;②患者孕前 BMI 是影响剖宫产的独立危险因素($OR = 1.09, 95\% CI: 1.02 \sim 1.17, P < 0.05$)。结论 IVF/F-ET 后妊娠早期阴道流血对妊娠结局如流产、早产率无明显影响,但与妊娠期并发症的发生密切相关。

2017-12-07 接收

基金项目: 卫生行业科研专项项目(编号: 201402004)

作者单位: ¹ 安徽医科大学第一附属医院妇产科生殖医学中心, 合肥 230022

² 安徽医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 合肥 230032

作者简介: 徐千花,女,主治医师;

曹云霞,女,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: caoyuxia6@126.com

关键词 体外受精-胚胎移植; 阴道流血; 妊娠结局

中图分类号 R 714.12

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2018)03-0424-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.03.020

随着体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)广泛开展,在给不孕患者带来福音的同时,也带来了远高于自然妊娠的病理性妊娠风险^[1],因此探讨 IVF-ET 助孕后影响妊娠结局的因素意义重大。阴道出血是妊娠早期最常见的病理现象,其主要原因包括胚胎发育异常、异位妊娠、早期流产、宫腔积血等,以及合并生殖系统病变如宫颈息肉、宫颈糜烂、阴道炎或创伤等,常给患者带来恐慌和焦虑情绪。目前尚无 IVF-ET 后早期少量阴道流血是否影响妊娠结局的大样本量研究报道,该研究通过对 IVF-ET 助孕后患者临床资料的分析旨在进一步探讨 IVF-ET 后妊娠早期阴道流血对妊娠结局及妊娠期并发症的影响。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2015 年 1 月~2016 年 1 月安

was used to detect the expression of SLC12A5 and Ki-67. The correlation between their positive expression and the clinicopathologic features were analyzed. **Results** The positive rates of SLC12A5 in cancer group, adenoma group and normal group were 87.50% (35/40), 46.67% (14/30) and 32.50% (13/40) respectively, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive rates of Ki-67 in the cancer group, adenoma group and normal group were 82.50% (33/40), 50.00% (15/30) and 20.00% (8/40) respectively, the difference was statistically significant. The positive rates of SLC12A5 in cancer group, adenoma group and normal group were 87.50% (35/40), 46.67% (14/30) and 32.50% (13/40) respectively, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive rates of Ki-67 in the cancer group, adenoma group and normal group were 82.50% (33/40), 50.00% (15/30) and 20.00% (8/40) respectively, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Expression of SLC12A5 was positively related with expression of Ki-67 in esophageal squamous cell carcinoma tissues ($r = 0.518, P = 0.000$). The positive expression of SLC12A5 and Ki-67 were correlated with the depth of tumor invasion, TNM stage, lymph node metastasis, liver metastasis and vessel invasion ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of SLC12A5 and Ki-67 are higher in colorectal adenocarcinoma tissues, which have correlation with the depth of tumor invasion, TNM stage, lymph node metastasis, vessel invasion and liver metastasis.

Key words SLC12A5; Ki-67; colorectal neoplasms; immunohistochemistry; clinicopathological features; clinical significance

徽医科大学第一附属医院妇产科生殖中心行 IVF/F-ET 助孕获得临床妊娠的 823 例患者作为研究对象,纳入标准: IVF-ET 或胚胎解冻-移植(frozen-thawed embryo transfer, F-ET)后 30~35 d 经阴道超声检查可见宫内孕囊且有胚芽、心管搏动者,有阴道流血患者其流血量少于月经量,时间 > 1 d,伴轻微腹痛或无腹痛。排除标准: 经阴道 B 超检查示宫内空孕囊、无胚芽、胚胎停止发育、异位妊娠。有阴道流血患者行妇科检查或超声检查,排除其他引起阴道出血的疾病如宫颈糜烂、宫颈息肉、宫颈癌等。

1.2 治疗方法 IVF-ET 周期患者经超促排后行取卵术,经体外受精后获得胚胎。若内膜情况良好且无卵巢过度刺激综合征可能,行新鲜移植准备,取卵后第 5 天予以囊胚移植。患者取卵后新鲜周期未行胚胎移植或移植后失败者行 F-ET 助孕,按本中心的方案分别通过自然周期及人工周期准备子宫内膜,并行冻融囊胚移植,并予以黄体支持。ET 后 14 d 测尿人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG) (+) 或血 β -hCG (+) 者继续黄体支持并于 ET 后 30~35 d 行经阴道 B 超了解胚胎发育情况,见孕囊为临床妊娠; 28 周内妊娠丢失定义为流产。妊娠期并发症包括: 妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、前置胎盘、胎盘早剥、妊娠肝内胆汁淤积症等。

所有入组患者有专人询问并记录有无阴道流血情况及腹痛情况,移植后 14 d 血 β -hCG 值,并电话随访后期妊娠情况包括有无流产、早产及妊娠并发症及分娩情况等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,计量资料以中位数(四分位间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示; 计数资料用率表示; 对影响 IVF/F-ET 妊娠结局的相关因素进行 Logistic 回归分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 患者的基本临床资料 本研究共纳入 823 例患者(768 例活产,55 例流产),其中原发性不孕 494 例(494/823, 60.02%),继发性不孕 329 例(329/823, 39.98%)。新鲜周期移植 231 例(231/823, 28.06%), F-ET 592 例(592/823, 71.93%)。823 例患者中 195 例(23.69%) 出现孕早期阴道流血,106 例(13.80%) 出现妊娠期并发症,剖宫产率 87.23%,见表 1。

2.2 影响妊娠结局相关因素的多元回归分析 以

表 1 823 例患者一般临床资料

项目	$n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$
年龄(岁)	29(27, 32)
BMI(kg/m^2)	21.88(20.04, 23.90)
不孕年限(年)	3(2, 5)
不孕类型(n)	
原发性不孕	494(60.02)
继发性不孕	329(39.98)
基础 FSH(mIU/ml)	6.54(5.51, 7.81)
基础 LH(mIU/ml)	4.55(3.31, 6.25)
助孕方式(n)	
IVF-ET	231(28.06)
F-ET	592(71.93)
IghCG	5.18(5.00, 5.30)
孕酮(mIU/ml)	114.91(80.31, 127.21)
有阴道流血(n)	195(23.69)
孕囊数目(个)	
1	484(58.81)
≥ 2	339(41.19)
流产(n)	55(6.68)
有妊娠期并发症(n)	106(13.80)
分娩(n)	768(93.32)
早产(n)	192(25.00)
活产数(个)	
1	543(70.70)
2	225(29.30)
剖宫产(n)	670(87.23)

BMI: 体质指数

年龄、不孕年限、BMI、IghCG、孕酮、孕囊数目、阴道流血为变量行多元回归分析显示,上述变量并不明显影响流产及早产的发生,差异无统计学意义;孕早期阴道流血与妊娠期并发症的发生密切相关($OR = 2.90, 95\% CI: 1.85 \sim 4.57, P < 0.05$),孕前 BMI 与剖宫产率密切相关($OR = 1.09, 95\% CI: 1.02 \sim 1.17, P < 0.05$),而其他因素不影响妊娠期并发症的发生和剖宫产率。见表 2。

3 讨论

3.1 影响 IVF-ET 妊娠结局的相关因素 有数据^[2]显示 2011 年中国大陆通过人类辅助生殖技术助孕出生的新生儿比例为 1.013%, IVF-ET 技术的飞速发展更多的不孕患者实现了生育梦。但 IVF-ET 后多胎妊娠率明显高于自然妊娠,是引起妊娠期及围生期并发症增高的主要原因。有研究^[3]显示即使单胎妊娠, IVF-ET 后妊娠并发症的发病率和产科并发症也高于自然妊娠者,推测可能与控制性超促排卵中高雌激素环境,体外培养、胚胎冷冻技术等相关。本研究中妊娠并发症的发生率为 13.80%(106/768),早产率为 25.00%(192/768),

表2 影响妊娠结局相关因素的多元回归分析

变量	OR(95% CI)			
	流产	妊娠期并发症	早产	剖宫产
年龄	0.98(0.91 ~ 1.06)	0.57(0.93 ~ 1.04)	1.01(0.95 ~ 1.06)	1.02(0.97 ~ 1.08)
不孕年限	1.13(0.98 ~ 1.29)	1.09(0.99 ~ 1.20)	1.00(0.92 ~ 1.08)	1.05(1.02 ~ 1.15)
BMI	0.97(0.88 ~ 1.08)	0.22(0.89 ~ 1.03)	1.00(0.94 ~ 1.08)	1.09(1.02 ~ 1.17) *
IghCG	1.00(1.00 ~ 1.00)	1.00(1.00 ~ 1.00)	1.00(1.00 ~ 1.00)	1.00(1.00 ~ 1.00)
孕酮	1.00(0.99 ~ 1.01)	0.42(1.00 ~ 1.01)	1.00(1.00 ~ 1.01)	0.99(0.99 ~ 1.00)
孕囊数目	1.84(0.87 ~ 3.90)	1.05(0.60 ~ 1.83)	0.67(0.40 ~ 1.12)	1.32(0.82 ~ 2.14)
阴道流血	1.04(0.51 ~ 2.11)	2.90(1.85 ~ 4.58) *	1.13(0.72 ~ 1.78)	1.17(0.75 ~ 1.82)

* $P < 0.05$

共有 768 例患者活产,其中双胎活产为 29.30% (225/768)。随着辅助生殖技术的进步,双胎妊娠率不断升高,有调查^[4]显示 IVF-ET 周期多胎妊娠率显著高于自然妊娠,其中双胎妊娠率 29%。我国人类辅助生殖技术后剖宫产率明显高于自然妊娠者,WHO 报道 2008 年我国剖宫产率为 46.2%,其中无指征剖宫产率占 11.7%^[5],社会因素也是 IVF-ET 后剖宫产率增加的主要原因。有报道^[6]自然妊娠与 IVF-ET 术后剖宫产率分别为 46.9%、86.9%。本研究中剖宫产率为 87.23% (670/768),IVF-ET 后剖宫产率增加的原因主要有患者及家属对其分娩期望大,且 IVF-ET 术后双胎妊娠率高。本研究通过多元回归分析显示患者孕前 BMI 是影响剖宫产的独立危险因素,差异有统计学意义(OR = 1.09, 95% CI: 1.02 ~ 1.17, $P < 0.05$)。育龄期妇女超重和肥胖除能够引起月经失调、排卵功能障碍甚至不孕外,也可导致妊娠期并发症增加。在 IVF-ET 助孕过程中,BMI 增高可导致卵子质量下降,影响受精卵发育和临床妊娠率^[7-8]。本研究的结果显示 BMI 并不影响流产、早产及妊娠期并发症的发生,与文献^[9]报道一致。

3.2 阴道流血对妊娠结局影响 阴道流血是妊娠早期常见的并发症,有研究^[10]显示宫内妊娠患者早期阴道流血/腹痛的发生率为 25% ~ 30%,有学者通过对 1 432 例 IVF-ET 后获得临床宫内妊娠患者统计分析发现,有妊娠早期阴道流血者占 17.7%,且阴道流血与女性年龄、产次、治疗方式无明显相关。有研究^[11]显示不孕症患者 IVF-ET 后先兆流产的风险并未增加,但有孕早期阴道流血者其先兆流产发生率高于无阴道流血者(30.8% vs 19.8%),对于年龄 > 35 者孕早期阴道流血可以预测先兆流产。本研究中共纳入 823 例早期宫内妊娠患者,其中有阴道流血者占 23.69%,流产率仅为 6.68%,多元 Logistic 回归分析表明,妊娠早期阴道流血并不影响

流产及早产率,该结果可能也与本研究中研究对象均为妊娠早期阴道流血患者出血量较少且持续时间较短的患者,且移植 30 d 前出现阴道流血且发生自然流产及胚胎停止发育者未纳入本研究有关。

有研究^[12]指出孕早期阴道流血是妊娠期并发症如先兆子痫、胎盘早剥、胎儿宫内发育受限的独立危险因素,且与出血量呈正相关性,认为妊娠前 3 个月的阴道流血提示可能存在潜在的胎盘功能障碍,而妊娠后期出现的胎盘早剥及先兆子痫等并发症与胎盘功能障碍密切相关。晚期囊胚着床后滋养层细胞迅速分化为细胞滋养层及合体滋养层,其中合体滋养层合成分泌 hCG,可以一定程度上反映滋养层的功能状态,滋养层异常可导致绒毛膜发育不良和流产^[13]。滋养层与胚外中胚层共同组成胎盘的叶状绒毛膜,妊娠早期绒毛侵入孕母蜕膜的血管壁以及妊娠早期宫腔积血均可导致阴道流血,从而引起子宫内微环境的改变,破坏原有的低氧环境,产生高自由基环境,产生氧化应激反应,从而影响胎盘的功能^[14]。而胎盘是母胎连接的桥梁,其结构和功能发生异常将导致妊娠期并发症如先兆子痫、胎盘早剥、妊娠期糖尿病、胎儿生长受限等的发生^[15]。本研究的结果也证实,IVF-ET 术后妊娠早期阴道流血是妊娠期并发症的独立影响因素(OR = 2.90, 95% CI: 1.85 ~ 4.57)。有研究^[16]指出 IVF-ET 术后妊娠早期出现宫腔积血可能导致不良妊娠结局如妊娠期并发症的发生。

综上所述,IVF/F-ET 后剖宫产率较高,除社会因素外,BMI 也影响剖宫产率;IVF/F-ET 后妊娠早期阴道流血对妊娠结局如流产、早产、剖宫产率无明显影响,但增加妊娠期并发症的发生。

参考文献

- [1] Allen V M, Wilson R D, Cheung A, et al. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2006, 28(3): 220 - 33.

- [2] Yang X, Li Y, Li C, et al. Current overview of pregnancy complications and live-birth outcome of assisted reproductive technology in mainland China [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(2): 385–91.
- [3] Pinborg A, Wennerholm U B, Romundstad L B, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome. Systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(2): 87–104.
- [4] Lawlor D A, Nelson S M. Effect of age on decisions about the numbers of embryos to transfer in assisted conception: a prospective study [J]. *Lancet*, 2012, 379(9815): 521–7.
- [5] Lumbiganon P, Laopaiboon M, Gülmezoglu A M, et al. Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007–08 [J]. *Lancet*, 2010, 375(9713): 490–9.
- [6] 赵文杰, 马华刚, 刘洁. 体外受精-胚胎移植妊娠与自然妊娠新生儿结局对比分析 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(7): 1271–4.
- [7] 李慧蓉, 魏兆莲, 曹云霞, 等. 体重指数对多囊卵巢综合征患者 IVF 结局的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2010, 45(1): 109–12.
- [8] Rittenberg V, Sobaleva S, Ahmad A, et al. Influence of BMI on risk of miscarriage after single blastocyst transfer [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(10): 2642–50.
- [9] Čedíková M, Babuška V, Lhotská P, et al. Effect of overweight on the outcome of assisted reproductive technology in infertile women [J]. *Ceska Gynecol*, 2014, 79(1): 16–21.
- [10] Senapati S, Sammel M D, Butts S F, et al. Predicting first trimester pregnancy outcome: derivation of a multiple marker test [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(7): 1725–32.
- [11] Pezeshki K, Feldman J, Stein D E, et al. Bleeding and spontaneous abortion after therapy for infertility [J]. *Fertil Steril*, 2000, 74(3): 504–8.
- [12] Weiss J L, Malone F D, Vidaver J, et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190(3): 745–50.
- [13] Tsampalas M, Griselet V, Berndt S, et al. Human chorionic gonadotropin: a hormone with immunological and angiogenic properties [J]. *J Reprod Immunol*, 2010, 85(1): 93–8.
- [14] Johns J, Hyett J, Jauniaux E. Obstetric outcome after threatened miscarriage with and without a hematoma on ultrasound [J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 102(3): 483–7.
- [15] Young B C, Levine R J, Karumanchi S A. Pathogenesis of pre-eclampsia [J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5: 173–92.
- [16] Xiang L, Wei Z, Wu J, et al. Clinical significance of first-trimester intrauterine haematomas detected in pregnancies achieved by IVF-embryo transfer [J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 29(4): 445–51.

The correlations of vaginal bleeding in early pregnancy with the pregnancy outcomes after *in vitro* fertilization-embryo transfer

Xu Qianhua, Guo Peipei, Chen Juan, et al

(*Reproductive Medicine Center, Dept of Obstetrics and Gynecology,
The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022*)

Abstract Objective To explore the correlations of vaginal bleeding in early pregnancy with the pregnancy outcomes after *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET). **Methods** The clinical data of 823 pregnancy women received IVF-ET or frozen-thawed embryo transfer (F-ET), and the correlations of vaginal bleeding in early pregnancy with females' age, duration of infertility, body mass index (BMI), levels of progesterone and human chorionic gonadotropin, the rates of miscarriage, pregnancy complications, premature delivery and cesarean section were analyzed by multivariate logistic regression. **Results** Among 823 pregnant women, 23.69% women experienced vaginal bleeding in early pregnancy. There were positive correlations between vaginal bleeding in the early pregnancy and the rate of pregnancy complications ($OR = 2.90, 95\% CI: 1.85 \sim 4.57, P < 0.05$), as well as the BMI and the rate of cesarean section ($OR = 1.09, 95\% CI: 1.02 \sim 1.17, P < 0.05$). While no significant correlations of vaginal bleeding in the early pregnancy with the rates of miscarriage, premature delivery and cesarean section were found. **Conclusion** Vaginal bleeding in early pregnancy after IVF/F-ET is significantly associated with the occurrence of pregnancy complications, but not with the occurrences of miscarriage and premature deliver.

Key words IVF-ET; vaginal bleeding; the outcome of pregnancy