

不孕症合并瘢痕子宫患者胚胎解冻移植周期妊娠结局分析

郭培培, 余照娟, 黄苗苗, 向卉芬, 曹云霞, 魏兆莲

摘要 目的 探讨不孕症合并瘢痕子宫(剖宫产术后)患者行胚胎解冻移植(F-ET)后妊娠结局及剖宫产后子宫切口憩室(PCSD)对F-ET妊娠结局的影响。方法 回顾性分析行F-ET助孕的瘢痕子宫(剖宫产术后)309个周期(瘢痕子宫组),按年龄匹配,随机选取同期行F-ET的因输卵管因素不孕非瘢痕子宫309个周期(对照组),PCSD组($n=67$),无PCSD(NPCSD)组($n=242$),分别比较3组胚胎种植及妊娠结局等。结果 单胚胎移植(SET)周期3组种植率及临床妊娠率差异无统计学意义。双胚胎移植(DET)PCSD组胚胎种植率及临床妊娠率均低于NPCSD组及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。NPCSD组及对照组在DET及三胚胎种植率、临床妊娠率均差异无统计学意义。3组在不同的移植胚胎数目时胚胎种植率、临床妊娠率均差异无统计学意义。3组患者SET后均无多胎妊娠发生,NPCSD组及对照组患者移植3枚胚胎时多胎妊娠率较DBT时增高,但差异无统计学意义。3组患者流产率及双胎活产率均差异无统计学意义。PCSD组患者报婴回家率低于其他两组($P<0.05$)。结论 SET可在不降低胚胎种植率的前提下有效降低多胎妊娠率。PCSD影响胚胎种植率、临床妊娠率、报婴回家率,但不影响流产率。

关键词 胚胎解冻移植;剖宫产;子宫切口憩室;妊娠结局
中图分类号 R 715.5

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2017)12-1876-04
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.12.028

因剖宫产术或子宫肌瘤(肌壁间肌瘤)剥除术切开缝合子宫肌层后的子宫称之为瘢痕子宫。我国的剖宫产率一直居高不下,WHO 2008年调查显示我国的剖宫产率为46.2%,其中无指征剖宫产率占11.7%^[1]。剖宫产后子宫切口憩室(previous cesarean scar defect, PCSD)属剖宫产术后远期并发症,主要是由于剖宫产切口处局部缺损或愈合不良造成的。随着国家二胎政策的实施,越来越多的瘢痕子宫(剖宫产术后)妇女有再生育要求,其中一部分因

合并其他不孕不育因素而行体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)助孕。由于对剖宫产后患者行IVF-ET助孕的妊娠情况以及PCSD对妊娠结局的影响研究尚无大样本数据统计分析报道,该研究旨在探讨不孕症合并瘢痕子宫(剖宫产术后)患者行胚胎解冻移植治疗情况及PCSD对胚胎解冻移植(frozen-thawed embryo transfer, F-ET)妊娠结局是否有影响。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取2013年1月~2015年8月在安徽医科大学第一附属医院妇产科生殖中心行F-ET助孕的瘢痕子宫(剖宫产术后)患者为瘢痕子宫组(309个周期),年龄24~40岁,中位年龄34岁,第25~75百分位数:31~37岁,按年龄匹配,随机选取同期行F-ET的输卵管因素不孕非瘢痕子宫患者为对照组($n=309$)。所有移植胚胎为高评分质量。瘢痕子宫组包括37例PCSD患者(67个F-ET周期)及无剖宫产后子宫切口憩室(no previous cesarean scar defect, NPCSD)患者175例(242个F-ET周期)。PCSD组入选标准为经阴道B超(transvaginal ultrasound, TVS)见剖宫产切口处见不规则的液暗区,与宫腔相通。比较3组不同移植胚胎数目时胚胎种植率及临床妊娠率等。

1.2 治疗方法 F-ET周期:患者取卵后新鲜周期未行胚胎移植或移植后失败行F-ET助孕,F-ET治疗分为自然周期及人工周期准备内膜:①自然周期:患者于月经第10~12天开始行TVS监测内膜及卵泡生长情况,排卵日予以黄体支持,通常采用黄体酮注射液肌肉注射或地屈孕酮(荷兰雅培公司)口服;②人工周期:予以患者戊酸雌二醇(德国拜耳公司)口服或芬吗通(荷兰雅培公司)纳阴以准备内膜,TVS监测内膜至8~14 mm算排卵日,开始黄体支持。移植后14 d患者测尿hCG(+)或血 β -hCG(+)者为生化妊娠,继续黄体支持,确定妊娠者于移植后30 d行阴道超声检查,见妊娠囊为临床妊娠;28周内妊娠丢失定义为流产。所有研究对象采用门诊就诊及电话随访,记录F-ET周期胚胎移植

2017-08-11 接收

基金项目:卫生行业科研专项项目(编号:201402004)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院妇产科生殖医学中心,合肥 230022

作者简介:郭培培,女,硕士研究生;

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

表1 3组患者一般资料($\bar{x} \pm s$)

项目	PCSD 组($n=67$)	NPCSD 组($n=242$)	对照组($n=309$)	F 值	P 值
基础促卵泡激素(IU/L)	6.38 ± 1.61	6.79 ± 1.98	6.85 ± 2.04	1.53	0.22
排卵日内膜厚度(mm)	9.97 ± 2.01	10.44 ± 2.87	10.56 ± 1.96	1.98	0.14
基础黄体生成素(IU/L)	4.71 ± 2.04	5.23 ± 2.33	4.99 ± 2.25	2.39	0.92

情况、临床妊娠、流产、分娩等情况。

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 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析;计数资料用率表示,采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组一般资料的比较 3组患者的基础促卵泡激素、黄体生成素、移植日内膜厚度比较,均差异无统计学意义。见表1。

2.2 3组患者 F-ET 周期胚胎种植率的比较 单胚胎移植(single embryo transfer, SET)周期3组种植率差异无统计学意义。双胚胎移植(double embryo transfer, DET)周期3组胚胎种植率不全相同($\chi^2 = 12.09$, $P = 0.002$),其中 PCSD 组胚胎种植率低于 NPCSD 组及对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.64$ 、 12.12 , $P = 0.003$ 、 0.001);而 NPCSD 组与对照组胚胎种植率差异无统计学意义。PCSD 组共3个三胚胎移植周期,无胚胎种植;NPCSD 组及对照组三胚胎种植率差异无统计学意义。见表2。

NPCSD 组及对照组在不同的移植胚胎数目时胚胎种植率无明显改变;PCSD 组 SET 与 DET 时,胚胎种植率差异无统计学意义。见表2。

表2 3组患者 F-ET 治疗种植率的比较

移植胚胎数目(枚)	瘢痕子宫组($n=309$)		对照组($n=309$)
	PCSD 组($n=67$)	NPCSD 组($n=242$)	
1	11.11% (1/9)	35.00% (21/60)	30.77% (8/26)
2	13.64% (15/110)	27.47% (89/324)*	30.09% (130/432)*
3	-	21.05% (12/57)	24.39% (49/201)

与 PCSD 组比较:* $P < 0.05$;括号内为阳性数/总数

2.3 3组患者临床妊娠率的比较 DET 时 PCSD 组临床妊娠率低于 NPCSD 组、对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.38$ 、 8.80 , $P = 0.010$ 、 0.003);而 NPCSD 组与对照组临床妊娠率差异无统计学意义,移植3枚胚胎时,两组临床妊娠率差异无统计学意义。见表3。

NPCSD 组、对照组移植胚胎数目不同时,临床妊娠率无明显改变。PCSD 组 SET 与 DET 时,临床

妊娠率差异无统计学意义。见表3。

表3 3组患者 F-ET 治疗临床妊娠率的比较

移植胚胎数目(枚)	瘢痕子宫组($n=309$)		对照组($n=309$)
	PCSD 组($n=67$)	NPCSD 组($n=242$)	
1	11.11% (1/9)	35.00% (21/60)	30.77% (8/26)
2	20.00% (11/55)	38.65% (63/163)*	41.66% (90/216)*
3	-	42.10% (8/19)	40.30% (27/67)

与 PCSD 组比较:* $P < 0.05$;括号内为阳性数/总数

2.4 3组患者 F-ET 治疗后多胎妊娠情况的比较

3组患者 SET 后均无多胎妊娠发生;PCSD 组 DBT 时多胎妊娠率为 5.45%;NPCSD 组及对照组患者移植3枚胚胎时多胎妊娠率较 DBT 时增高(12.88% vs 15.79%;15.74% vs 20.89%),但差异无统计学意义。

2.5 3组患者 F-ET 临床结局的比较 3组患者流产率及双胎活产率均差异无统计学意义。分别与 NPCSD 及对照组相比,PCSD 组患者报婴回家率较低,差异有统计学意义($P < 0.05$);NPCSD 组与对照组临床妊娠率及报婴回家率差异无统计学意义。见表4。

表4 3组患者 F-ET 临床结局的比较

项目	瘢痕子宫组($n=309$)		对照组($n=309$)
	PCSD 组($n=67$)	NPCSD 组($n=242$)	
流产率(%)	8.33 (1/12)	21.73 (20/92)	18.40 (23/125)
报婴回家率(%)	14.92 (10/67)	29.75 (72/242)*	33.01 (102/309)*
双胎活产率(%)	33.33 (1/3)	30.43 (7/23)	45.83 (22/48)

与 PCSD 组比较:* $P < 0.05$;括号内为阳性数/总数

3 讨论

3.1 移植胚胎数与 F-ET 结局 现代辅助生殖技术的发展给不孕不育夫妇带来了福音,但在助孕过程中为了获得较多的胚胎,在超促排阶段增加促卵泡激素的用量,在 ET 时一般移植 2~3 枚胚胎以提高妊娠率。研究^[2]显示较 DET 组而言选择性 SET 组胚胎种植率增高(54.09% vs 37.71%),多胎率明显降低,临床妊娠率差异无统计学意义,该研究中均采用囊胚移植,其表明囊胚种植率较高与其发育潜

能有关,与年龄无明显相关。研究^[3]显示 ≤ 35 岁患者行选择性 SET 与 DET 相比临床妊娠率差异无统计学意义, > 35 岁患者选择性 SET 临床妊娠率低于 DET。本研究中患者年龄 24 ~ 40 岁,中位年龄 34 岁,第 25 ~ 75 百分位数:31 ~ 37 岁,NPCSD 组及对照组患者 SET、DET、三胚胎移植后胚胎种植率差异无统计学意义,临床妊娠率差异无统计学意义,提示瘢痕子宫患者在不考虑年龄,且胚胎评分较高时,增加 ET 胚胎数目,并不明显增加其胚胎种植率及临床妊娠率,但是多胎妊娠率增加。2011 年一项调查^[4]显示与自然妊娠相比 IVF-ET 周期多胎妊娠率显著升高,其中双胎妊娠率 29%,三胎妊娠率为 3.7%。研究^[5]表明多胎妊娠的发生与胚胎移植数目相关,减少胚胎移植数可降低多胎妊娠率。国内有学者指出双胎的发生于次优胚胎发育速度评分相关,与最优胚胎无明显相关^[6]。最近的一项研究^[7]通过比较 DET 和 SET 显示:对于 < 35 岁患者 SET 组报婴回家率较 DET 组升高 (68.0% vs 57.7%),多胎妊娠率下降 (1.2% vs 24.7%),且行人类辅助生殖技术治疗费用、孕期及产后新生儿的花费降低。

瘢痕子宫患者行胚胎移植时,建议其选择性移植一枚胚胎,选取最高评分胚胎,可以在不降低胚胎种植率的前提下降低多胎妊娠率。多胎妊娠除了增加围生期母婴患病率、病死率,还可能给瘢痕子宫患者带来更严重的后果:① 如子宫瘢痕处愈合不良,随着孕周的增加,宫腔内压力升高,特别是多胎,可能引起子宫破裂;② 临产后逐渐增强的子宫收缩可致瘢痕处开裂,严重危及母婴生命。为降低多胎妊娠对瘢痕子宫的风险,还应该在患者移植后 30 d 行 B 超检查时发现多胎妊娠时,若有自然减胎者,密切随访;若多胎均发育良好,与患者充分沟通,告知其风险,建议其行 B 超引导下减胎术。

3.2 PCSD 对 F-ET 治疗的影响 PCSD 是剖宫产切口处愈合过程中形成与宫腔相通的子宫内层及肌层的缺损,该缺损可位于子宫前壁下段、子宫峡部或宫颈管上端,经血或炎性液体可积聚于此,可引起异常子宫出血或宫腔积液;还可引起痛经,继发不孕^[8]。一次剖宫产后 PCSD 的发生率为 61%,随着剖宫产次数的增加 PCSD 发生率增加,其中三次剖宫产后 PCSD 发生率为 100%^[9]。PCSD 的形成与切口处瘢痕机化相关,不同的手术方式、缝合方法等都会影响瘢痕子宫组织的机化愈合,产妇机体抵抗力、代谢因素、力学因素、切口血肿形成及感染均可影响到瘢痕愈合而形成不同程度的缺陷^[10]。目前

诊断 PCSD 的常用的有宫腔镜、宫腔碘油造影、MRI、TVS、宫腹腔镜。其中应用最广泛的是 TVS,超声下显示先前剖宫产切口部位见以液性暗区,可呈楔形且与宫腔相通,此处子宫肌层有不同程度的分离,一般最薄处肌层厚 2 ~ 4 mm。有学者根据缺损处子宫肌层厚度将 PCSD 分度,认为大的憩室为 TVS 下缺损处子宫肌层厚度 < 2.2 mm^[9]。一般 TVS 检查有无 PCSD 选择在早卵泡期,该期憩室内有残留经血易于观察。

本研究选取的 309 个瘢痕子宫周期,其中 PCSD 周期共 67 个且均由 TVS 诊断。国外学者^[11]报道 4 例不孕患者合并 PCSD 行 IVF-ET 治疗后妊娠至分娩,提出 PCSD 合并不孕患者可以选择 IVF-ET 治疗,但是孕期要监测及评估风险。本研究主要探讨 PCSD 对 F-ET 治疗结局的影响,结果显示 DET 时 PCSD 组胚胎种植率及临床妊娠率均明显低于 NPCSD 组、对照组,差异有统计学意义;3 组流产率差异无统计学意义。PCSD 组患者报婴回家率明显低于其他两组。本研究中所有 ET 胚胎均为优质胚胎,两组排卵日子宫内膜厚度差异无统计学意义,具有可比性。因此本研究考虑可能是 PCSD 的存在影响子宫内膜容受性,造成胚胎种植率及临床妊娠率降低。子宫内膜容受性主要包括:内膜厚度 (9 ~ 12 mm) 合适、内膜形态均匀、内膜血供丰富、有相关细胞因子表达、无过度子宫收缩和内膜蠕动频率增加。PCSD 可能从以下几个方面影响子宫内膜容受性:① 憩室处内膜脱落后,肌层较薄可引起收缩不良;② 憩室内膜与宫腔内膜不同步剥脱;③ 憩室处血供较差,内膜再生修复时间较长;④ 憩室与宫腔连接通道较窄,引起经血流出受阻,月经期延长且可能继发感染^[12-13]。因此合并 PCSD 或反复种植失败 PCSD 患者行宫腔镜下憩室修补术、憩室内积液抽吸术,可能提高胚胎种植率。

无论有无 PCSD,瘢痕子宫患者妊娠后一定要警惕瘢痕妊娠的发生。瘢痕妊娠是指妊娠囊种植在剖宫产切口处,发生率约为 1/1 800 ~ 1/2 216,占剖宫产后瘢痕子宫者异位妊娠的 6.1%^[14],目前对于瘢痕子宫患者孕早期行超声检查时要警惕有无瘢痕妊娠的发生,早期发现瘢痕妊娠可以采取药物治疗、手术治疗及子宫动脉栓塞术,其中子宫动脉栓塞术的主要指征为有生产史且血 β -HCG 较高者^[15],通过上述处理可以有效规避子宫大出血及子宫破裂的风险。本研究中未发生瘢痕妊娠及子宫破裂。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 连伟玲, 金海霞, 孙莹璞, 等. 新鲜周期选择性移植单个囊胚对降低多胎妊娠风险的作用[J]. 生殖与避孕 2012, 32(6):382–6.
- [3] 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]. 生殖与避孕 2017, 37(1):10–5.
- [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] Harbottle S, Hughes C, Cutting R, et al, Association of clinical embryologists elective single embryo transfer: an update to UK best practice guidelines[J]. Hum Fertil (Camb) 2015, 18(3):165–83.
- [6] 牛志宏, 冯云, 张爱军, 等. 双胚胎移植后发生双胎妊娠的影响因素分析[J]. 中华妇产科杂志 2009, 44(6):413–7.
- [7] Crawford S, Boulet S L, Mneimneh A S, et al. Costs of achieving live birth from assisted reproductive technology: a comparison of sequential single and double embryo transfer approaches[J]. Fertil Steril 2016, 105(2):459–66.
- [8] Allomuvor G F, Xue M, Zhu X, et al. The definition, aetiology, presentation, diagnosis and management of previous caesarean scar defects[J]. J Obstet Gynaecol 2013, 33(8):759–63.
- [9] Osser O V, Jokubkiene L, Valentin L. High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 34(1):90–7.
- [10] Yazicioglu F, Gökdoğan A, Kelekci S, et al. Incomplete healing of the uterine incision after caesarean section: is it preventable[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006, 124(1):32–6.
- [11] Filipeikova R, Oborna I, Brezinova J, et al. Dehiscent scar in the lower uterine segment after caesarean section and IVF infertility treatment: a case report[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2013, 158(4):654–8.
- [12] 王马列, 梁润彩. 剖宫产术后子宫切口憩室的治疗进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志 2013, 29(5):390–2.
- [13] Tower A M, Frishman G N. Cesarean scar defects: an under recognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications[J]. J Minim Invasive Gynecol 2013, 20(5):562–72.
- [14] Litwicka K, Greco E. Cesarean scar pregnancy: a review of management options[J]. Curr Opin Obstet Gynecol 2013, 25(6):456–61.
- [15] 潘孝华, 李莉, 颜士杰, 等. 子宫瘢痕早期妊娠 107 例临床治疗研究[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(9):1337–40.

Analysis of the outcome of pregnancy patients with scar uterine in the cycle of frozen-thawed embryo transfer

Guo Peipei, Yu Zhaojuan, Huang Miaomiao et al

(Reproductive Medicine Center, Dept of Obstetrics and Gynecology,

The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To observe the pregnancy outcome of the patients with scar uterine (after cesarean section) and the effect of the previous cesarean section defect (PCSD) on the pregnancy outcome in the frozen-thawed embryo transfer cycle. **Methods** A retrospective analysis was made including 309 F-ET cycles with scar uterine (PCSD group $n=67$, NPCSD $n=242$) and 309 F-ET cycles with tubal factor infertility in the same period. Then compared the condition of embryo implantation and the pregnancy outcome among the three group. **Results** There were no significant differences in embryo implantation rate (IR) and clinical pregnancy rate (PR) among the three group of single embryo transfer cycles. The PR and IR in the PCSD group were significantly lower than NPCSD group and control group respectively in the double embryo transfer cycles ($P<0.05$). There were no significant differences in embryo IR and PR among the three group when the embryos numbers were different. Patients in the three group had no multiple pregnancy after single embryo transfer (SET). Patients in the NPCSD group and control group had higher rate of multiple pregnancy, but there was not significant difference. There were no significant differences in miscarriage rate and twins live birth rate among the three group. The rate of take baby home in the PCSD group were lower than those in NPCSD group and control group, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** SET may reduce multiple pregnancy rate effectively on the premise of affecting the IR. PCSD reduces the IR, PR, take baby home rate, excluding the miscarriage rate.

Key words frozen-thawed embryo transfer; cesarean section; caesarean section previous cesarean section defect; pregnancy outcome