

DOI: 10.3969/j.issn.1005- 8982.2017.06.019

文章编号: 1005- 8982 (2017) 06- 0093- 04

## 卵泡黄素化周期与自然排卵周期行 冻融胚胎移植的临床结局比较\*

梁新红, 许常龙, 丘映

(广西壮族自治区南宁市第二人民医院 生殖医疗中心, 广西 南宁 530031)

**摘要:目的** 分析比较在卵泡不破裂黄素化(LUF)周期和自然排卵周期中行冻融胚胎移植(FET)的临床结局。**方法** 回顾性分析 2013 年 7 月 - 2015 年 6 月广西壮族自治区南宁市第二人民医院生殖医疗中心 1380 个自然周期下 FET 的临床结局。按卵裂期胚胎和囊胚期胚胎分组,比较 174 个 LUF 周期和 1206 个自然排卵周期在同样的黄体支持方案下行 FET 的患者 LUF 或排卵前 1 天雌二酮(E2)和促黄体生成激素(LH)、LUF 日或排卵日内膜厚度、胚胎生化妊娠率、胚胎种植率、临床妊娠率和早期流产率。**结果** 卵裂期胚胎 LUF 组的 LH [33.78±16.20) mIU/ml]与自然排卵组[39.69±17.18) mIU/ml]比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),卵裂期胚胎 LUF 组的 LH 比自然排卵组低。囊胚期胚胎 LUF 组的 LH[32.84±17.91) mIU/ml]与自然排卵组的[40.27±17.28) mIU/ml]比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),囊胚期胚胎 LUF 组的 LH 比自然排卵组低。而两组胚胎的 LUF 组与自然排卵组的内膜厚度、排卵前 1 天的 E2、胚胎生化妊娠率、胚胎种植率、临床妊娠率及早期流产率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** FET 周期中,LUF 周期在适当黄体支持下可取得和自然排卵周期相似的妊娠结局。

**关键词:** 冻融胚胎移植;自然周期;卵泡不破裂黄素化;黄体支持

**中图分类号:** R714.8

**文献标识码:** A

## Comparison of clinical outcomes of frozen-thawed embryo transfer in luteinized unrupture follicle cycle and natural cycle\*

Xin-hong Liang, Chang-long Xu, Ying Qiu

(Reproductive Medical Center, the Second People's Hospital of Nanning, Nanning, Guangxi 530031, China)

**Abstract: Objective** To compare the clinical outcomes of frozen-thawed embryo transfer in luteinized unrupture follicle (LUF) cycle and the natural cycle. **Methods** Totally 1,380 natural cycles of frozen-thawed embryo transfer which were performed in the Reproductive Medical Center of the Second People's Hospital of Nanning, Guangxi from July 2013 to June 2015 were retrospectively analyzed. The 1,380 cycles, including 174 LUF cycles and 1,206 natural cycles, were divided into cleavage stage embryo group and blastocyst group. The levels of E2 and LH on the day before LUF or ovulation, endometrial thickness, biochemical pregnancy rate, implantation rate, clinical pregnancy rate and early abortion rate were compared. **Results** In the cleavage stage embryo group, the level of LH on the day before LUF was statistically lower than that on the day before ovulation [(33.78 ± 16.20) mIU/ml vs (39.69 ± 17.18) mIU/ml,  $P<0.05$ ]. Meanwhile, in the blastocyst group, the level of LH on the day before LUF was also statistically lower than that on the day before ovulation [(32.84 ± 17.91) mIU/ml vs (40.27 ± 17.28) mIU/ml,  $P<0.05$ ]. But there was no obvious statistical difference in endometrial thickness, biochemical pregnancy rate, implantation rate, clinical pregnancy rate or early

收稿日期:2016-04-25

\* 基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题 No:z2014456)

[通信作者] 许常龙, E-mail: xuchanglong2011@Hotmail.com; Tel: 0771-2246412

abortion rate between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** For frozen-thawed embryo transfer, LUF cycle with adequate luteal phase support can achieve a pregnancy outcome similar to the natural ovulation cycle.

**Keywords:** frozen-thawed embryo transfer; natural cycle; luteinized unrupture follicle; luteal phase support

自 1983 年世界首例冻融胚胎移植 (frozen-thawed embryo transfer, FET) 成功妊娠以来<sup>[1]</sup>, 冻融胚胎移植已经成为辅助生殖技术的重要组成部分, 主要用于提高胚胎有效利用率、增加累计妊娠率、降低多胎发生率等方面<sup>[2]</sup>。目前冻融胚胎移植内膜准备的主要方案有: 自然周期、促排卵周期及人工周期<sup>[3]</sup>。其中自然周期的子宫内膜最符合自然生理状态, 容受性较好, 监测较简便, 患者容易接受, 是较常用的 FET 内膜准备方案<sup>[4-6]</sup>。但在卵泡监测过程中, 部分患者有可能出现卵泡不破裂黄素化 (luteinized unrupture follicle, LUF), 而目前对卵泡不破裂黄素化周期能否行 FET 观点不一, 在很多中心有可能因为出现 LUF 而取消 FET<sup>[6-8]</sup>, 而患者往往因为生育愿望迫切及工作、生活时间安排等, 仍希望当个周期可完成胚胎移植。本文对自然周期下 FET 的妊娠结局进行回顾性分析, 比较 LUF 周期和自然排卵周期的妊娠结局, 探讨 LUF 周期下 FET 的可行性。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析 2013 年 7 月 - 2015 年 6 月在广西壮族自治区南宁市第二人民医院生殖医疗中心于自然周期下行 FET 的 1 380 个周期, 其中卵裂期胚胎组中 LUF 周期 84 个, 自然排卵周期 639 个; 囊胚期胚胎组中 LUF 周期 90 个, 自然排卵周期 567 个。患者年龄 20~40 岁, 不孕年限 1~22 年, 具有正常月经周期, 既往 B 超监测有排卵, 排除子宫腺肌病、移植前经宫腔镜或 B 超排除宫腔及子宫内膜病变等。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 冻融胚胎的获得** 按中心常规促排卵、取卵、常规体外受精 (in vitro fertilization, IVF) 或卵胞浆内单精子显微受精 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) 及胚胎培养, 经过新鲜胚胎移植后剩余的优质胚胎或因卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 高风险、绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 日孕酮升高、宫腔积液等取消新鲜胚胎移植的优质胚胎, 其中卵裂期胚胎按 Edwards 标准评分, 囊胚期胚胎按 Gardner

囊胚分级法进行分级<sup>[9]</sup>。经过患者夫妇同意, 按中心玻璃化冷冻及解冻流程予以玻璃化冷冻保存及解冻。

**1.2.2 子宫内膜的准备** 对月经规律、既往排卵正常的患者采用自然周期, 在月经第 9~11 天开始 B 超监测卵泡发育情况、内膜厚度及形态, 结合患者月经周期, 当卵泡平均直径约 14 mm 开始检测血清雌二醇 (Estradiol, E2)、促黄体生成激素 (luteinizing hormone, LH), 综合 B 超及激素检测结果判断排卵或 LUF 日期。排卵日或 LUF 日内膜  $\geq 7$  mm 者可考虑胚胎移植。

**1.2.3 胚胎移植的类型和时间** 所有胚胎均为玻璃化冷冻, 根据胚胎培养天数分为卵裂期胚胎组和囊胚期胚胎组。卵裂期胚胎移植时间选择排卵后或 LUF 后 2 d, 囊胚移植时间为排卵后或 LUF 后 4 d, 胚胎均提前 1 d 解冻, 进行过夜培养。

**1.2.4 黄体支持方案** 移植后均使用黄体酮软胶囊 200 mg/次, 2 次/d 阴道用药、口服地屈孕酮 10 mg/次, 2 次/d, 以及补佳乐 1 mg/次, 2 次/d 进行黄体支持。于胚胎移植后 12~14 d 检测血  $\beta$ -HCG 判断是否获生化妊娠, 阳性者于胚胎移植后 28~30 d 行彩超检测是否宫内妊娠、孕囊个数、是否活胎, 确定临床妊娠。黄体支持维持到孕 8~10 周后逐渐减量直至孕 12 周。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 用  $t$  检验; 计数资料以率表示, 用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

两组胚胎 LUF 组和自然排卵组年龄、不孕年限、排卵或 LUF 前 1 天 E2、排卵日或 LUF 日 Em 厚度、移植胚胎个数比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。而卵裂期胚胎 LUF 组 LUF 前 1 天的 LH 与自然排卵组比较, 经  $t$  检验, 差异有统计学意义 ( $t = 2.980$ ,  $P = 0.003$ ), LUF 组的 LH 比自然排卵组低。囊胚期胚胎 LUF 组 LUF 前 1 天的 LH 与自然排卵组比较, 经

$t$  检验, 差异有统计学意义 ( $t=3.774, P=0.000$ ), LUF 组的 LH 比自然排卵组低。见表 1。

## 2.2 两组妊娠结局比较

卵裂期胚胎 LUF 组与自然排卵组生化妊娠率、

种植率、临床妊娠率及早期流产率比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。囊胚期胚胎 LUF 组与自然排卵组生化妊娠率、种植率、临床妊娠率及早期流产率比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 2。

表 1 两组患者一般情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	卵裂期胚胎 723 个周期)					
	年龄 / 岁	不孕年限 / 年	E2( pg/ml)	LH( mIU/ml)	Em 厚度 / mm	移植胚胎个数
LUF 组	32.17± 3.94	5.00± 3.55	233.00± 134.52	33.78± 16.20	10.20± 2.06	2.04± 0.29
自然排卵组	32.33± 4.08	4.59± 3.09	253.00± 106.15	39.69± 17.18	10.22± 1.78	2.00± 0.41
$t$ 值	0.342	0.113	1.631	2.980	0.001	0.742
$P$ 值	0.732	0.736	0.104	0.003	0.998	0.459
组别	囊胚期胚胎 657 个周期)					
	年龄 / 岁	不孕年限 / 年	E2( pg/ml)	LH( mIU/ml)	Em 厚度 / mm	移植胚胎个数
LUF 组	31.00± 3.99	4.70± 3.31	248.22± 125.92	32.84± 17.91	10.24± 1.87	1.71± 0.46
自然排卵组	31.35± 4.18	4.94± 3.44	262.07± 100.43	40.27± 17.28	10.21± 1.77	1.80± 0.40
$t$ 值	0.734	0.121	0.993	3.774	0.141	1.832
$P$ 值	0.463	0.342	0.322	0.000	0.889	0.070

表 2 两组妊娠结局比较 %

组别	卵裂期胚胎 723 个周期)				囊胚期胚胎 657 个周期)			
	生化妊娠率	种植率	临床妊娠率	早期流产率	生化妊娠率	种植率	临床妊娠率	早期流产率
LUF 组	39.29 (33/84)	22.22 (38/171)	34.52 (29/84)	6.90 (2/29)	60.00 (54/90)	41.88 (67/160)	57.78 (52/90)	9.62 (5/52)
自然排卵组	44.60 (285/639)	24.94 (319/1279)	39.90 (255/639)	9.80 (25/255)	69.84 (396/567)	48.78 (520/1066)	65.78 (373/567)	10.99 (41/373)
$\chi^2$ 值	0.852	0.603	0.903	0.264	3.491	2.662	2.184	0.091
$P$ 值	0.356	0.438	0.342	0.613	0.062	0.103	0.140	0.765

## 3 讨论

1975 年 JEWELWICZ<sup>[10]</sup> 首先提出有卵泡不破裂而黄素化的情况, 并命名为未破裂卵泡黄素化综合征 (luteinized unruptured follicle syndrome, LUFS)。有研究发现, 在 71 个有规则月经周期的妇女中, LUFS 的发生率为 11.2%, 在不孕症的妇女中占 25%~43%<sup>[11]</sup>。本研究 1380 个周期中 174 个周期发生 LUF, 比例为 12.61%。

LUFS 的发生主要是由中枢性激素分泌紊乱 (如 LH 分泌不足或异常)、卵巢局部组织学及分泌功能紊乱、局部机械性因素 (如子宫内膜异位症、盆腔炎症等) 及医源性因素 (如用克罗米芬促排卵) 等原因引起。CHECK<sup>[12]</sup> 通过对排卵缺陷的研究, 发现 LUFS 患者月经周期的 LH 峰值较正常月经周期明显降低。而 LH 分泌不足可影响卵巢内环磷酸腺苷的增加, 使 P 分泌减少, 局部纤维蛋白溶解酶激活剂活性低下,

降低纤维蛋白的溶解和卵泡壁自身消化作用, 使卵泡的成熟、破裂及卵排出障碍。本研究结果提示, LUF 组的 LH 比自然排卵组低, 低平的 LH 峰值导致卵泡继续生长而不破裂。

LUFS 患者常常出现黄体功能不全, 黄体期雌、孕激素水平明显降低, 引起分泌期子宫内膜发育延迟, 内膜与胚胎不同步而着床失败<sup>[13]</sup>。有研究表明, LUF 患者 P 水平低下可引起雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 降调节失败和整合素  $\alpha v \beta 3$  的表达下降, 而导致子宫内膜容受性低下, 但给予充分黄体支持后可能会通过下调子宫内膜中 ER、PR 的表达, 增加子宫内膜上皮细胞中整合素  $\alpha v \beta 3$  的表达, 来增加子宫内膜的容受性<sup>[14-16]</sup>。姚秋萍等<sup>[17]</sup> 研究认为, LUF 周期 P 水平低, 导致 FET 种植率和妊娠率较自然排卵周期降低, 建议拟自然周期行 FET 的患者出现 LUF 时取消

周期,但也提出是否可以通过加强黄体支持来提高 LUF 患者的妊娠率。而在另一项研究中,充分给予黄体支持后 LUF 周期的妊娠率为 51.7%,高于自然排卵周期的 41.2%,差异无统计学意义<sup>[19]</sup>。WANG 等<sup>[19]</sup>比较同期行 FET 的 144 例 LUF 患者和 866 例自然排卵患者,在给予相同黄体支持下,两组患者的胚胎种植率、临床妊娠率等临床结局差异无统计学意义,认为 LUFS 不影响 FET 的临床结局,LUFS 的患者也同样可以包括到 FET 周期治疗中。南宁市第二人民医院生殖医疗中心结合患者既往月经周期,在卵泡  $\Phi$  14mm 左右开始监测 E2 和 LH,在 E2 和 LH 先后出现峰值后结合 B 超结果决定 LUF 周期 FET 时机,并于 LUF 日开始添加适量雌、孕激素行黄体支持。在本研究中,LUF 组 LUF 前 1 天的 E2 和 LUF 日的内膜厚度与自然排卵组排卵前 1 天的 E2 及排卵日的内膜厚度比较,差异无统计学意义,提示 LUF 组患者的子宫内膜同样可以获得和自然排卵组患者相似的 E2 刺激,并增殖发育达到和自然排卵组患者相近的较理想的内膜厚度,这成为 FET 成功妊娠的前提。研究结果发现,给予相同黄体支持后,LUF 组患者的生化妊娠率、胚胎种植率及临床妊娠率与自然排卵组比较,差异无统计学意义;同时两组患者的早期流产率相近,差异无统计学意义,未发现 LUF 组患者有流产率升高趋势。估计 LUF 周期可能因为黄体功能不全,雌、孕激素下降,影响子宫内膜容受性,而通过于 LUF 日开始给予黄体支持,添加适量雌、孕激素,下调子宫内膜中 ER、PR 的表达,增加子宫内膜上皮细胞中整合素  $\alpha v\beta 3$  的表达,而弥补 LUF 自然状态下内膜发育的缺陷,使增殖期内膜呈高分分泌状态,改善内膜容受性,提高胚胎着床率。因此,自然周期行 FET 的患者出现 LUF 时,在适当添加孕激素行黄体支持下是可以获得和自然排卵周期相似的妊娠结局的,当月仍可考虑行 FET。但是否可以通过增加 LUF 周期黄体支持的孕激素用量来进一步改善临床结局,尚需进一步研究。

#### 参 考 文 献:

- [1] TROUNSON A, MOHR L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo[J]. Nature, 1983, 305(5936): 707-709.
- [2] SHAPIRO B S, DANESHMAND S T, GARNER F C, et al. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders[J]. Fertil Steril, 2011, 96(2): 344-348.
- [3] GHOBARA T, VANDEKERCKHOVE P. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): 560.
- [4] 朱桂杰, 谭丽. 三种内膜准备方案对冻融胚胎移植结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2013, 22(2): 129-131.
- [5] XIAO Z, ZHOU X, XU W, et al. Natural cycle is superior to hormone replacement therapy cycle for vitrified-preserved frozen-thawed embryo transfer[J]. Syst Biol Reprod Med, 2012, 58(2): 107-112.
- [6] 程昭霞, 曲文玉, 王蔓. 自然周期冻融胚胎移植日雌二醇水平对妊娠结局的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(5): 393-394.
- [7] 林洪波, 李蓉, 钱卫平. 冷冻胚胎移植周期中不同内膜准备方案对助孕结局的影响[J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2014(4): 457-460.
- [8] 王晓兰, 刘能辉, 李艳萍, 等. 3 种子宫内膜准备方案对冻融胚胎移植的临床结局比较[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(4): 431-434.
- [9] GARDNER D K, LANE M, STEVENS J, et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer[J]. Fertil Steril, 2000, 73(6): 1155-1158.
- [10] JEWELEWICZ R. Management of infertility resulting from anovulation[J]. Am J Obstet Gynecol, 1975, 122(8): 909-920.
- [11] DAL J, VURAL B, CALISKAN E, et al. Power doppler ultrasound studies of ovarian, uterine, and endometrial blood flow in regularly menstruating women with respect to luteal phase defects[J]. Fertil Steril, 2005, 84(1): 224-227.
- [12] CHECK JH. Ovulation defects despite regular menses: part III[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2007, 34(3): 133-136.
- [13] KONINCKX P R, KENNEDY S H, BARLOW D H. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid[J]. Hum Reprod Update, 1998, 4(5): 741-751.
- [14] 王琦, 陈蔚清, 陈朝军, 等. lufs 患者子宫内膜容受性的主要影响因素及其冻融胚胎移植时机选择[J]. 广东医学, 2016, 37(6): 885-888.
- [15] 蒋蕾, 徐望明, 杨菁, 等. 卵泡未破裂黄素化患者子宫内膜中雌、孕激素受体及整合素  $\alpha v\beta 3$  的表达及其意义[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(12): 929-932.
- [16] 张媛, 占海英, 李红发, 等. 黄体功能不全患者着床期子宫内膜整合素  $\beta 3$  的表达及超微结构改变[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2009, 38(4): 473-476.
- [17] 姚秋萍, 王丽萍, 方春霞, 等. 卵泡未破裂黄素化周期行冻融胚胎移植的结局分析[J]. 生殖医学杂志, 2015(7): 546-550.
- [18] 余兰, 马延敏, 贾婵维, 等. 卵泡不破黄素化周期行冻融胚胎移植的临床结局分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013(8): 150.
- [19] WANG L, QIAO J, LIU P, et al. Effect of luteinized unruptured follicle cycles on clinical outcomes of frozen thawed embryo transfer in Chinese women[J]. J Assist Reprod Genet, 2008, 25(6): 229-233.

(童颖丹 编辑)