

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.07.020

文章编号: 1005-8982(2016)07-0088-05

新鲜周期和冻融周期胚胎移植术后 发生异位妊娠的相关因素分析

刘畅, 凡秀丽, 刘能辉, 李艳萍, 刘冬娥, 姚仲元, 陈仙花
(中南大学湘雅医院 妇产科生殖医学中心, 湖南 长沙 410008)

摘要:目的 比较新鲜周期和冻融周期胚胎移植后异位妊娠(EP)的发生率,探讨体外受精-胚胎移植(IVF-ET)后 EP 的危险因素。**方法** 回顾性分析湘雅医院生殖医学中心 2013 年 1 月-2015 年 4 月行 IVF-ET 或卵胞浆内单精子注射-胚胎移植(ICSI-ET)治疗的移植周期 3 028 例,其中新鲜移植周期 1 696 例,发生 EP 75 例,冻融移植周期 1 332 例,发生 EP 49 例;比较两组患者的 EP 发生率,并探讨体外受精周期中发生 EP 的相关危险因素。**结果** 冻融周期 EP 发生率为 3.7%,新鲜周期 EP 发生率为 4.4%,差异无统计学意义。盆腔输卵管病变、既往 EP 史、既往人工流产史、子宫内膜厚度及不孕类型是胚胎移植后 EP 发生的相关因素。**结论** 冻融周期胚胎移植相比于新鲜周期,其 EP 发生率无明显降低。

关键词: 异位妊娠;体外受精-胚胎移植;卵胞浆内单精子注射-胚胎移植

中图分类号: R714.22

文献标识码: B

Related factors for ectopic pregnancy after fresh versus frozen embryo transfer

Chang Liu, Xiu-li Fan, Neng-hui Liu, Yan-ping Li, Dong-e Liu,
Zhong-yuan Yao, Xian-hua Chen

(Reproductive Medical Center, Department of Obstetrics and Gynaecology, Xiangya Hospital,
Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: Objective To investigate the ectopic pregnancy (EP) rate with fresh and frozen-thawed embryo transfers, and factors associated with ectopic pregnancy in patients undergoing *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET). **Methods** A total of 3,028 patients who underwent IVF-ET or intra-cytoplasmic sperm injection and embryo transfer (ICSI-ET) in Xiangya Hospital from January 2013 to April 2015 were analyzed retrospectively. Of the 1,696 women with fresh IVF transfer cycles (fresh transfer group), 75 had an EP; while 49 of the 1,332 women with frozen-thawed transfer cycles (frozen-thawed cycle group) had an EP. The incidences of EP were compared between both groups and the influential factors of EP were investigated. **Results** The incidence of EP per clinical pregnancy for the frozen-thawed cycle group and the fresh transfer group was 3.7% and 4.4% respectively; the difference was not statistically significant. The ectopic pregnancy was associated with pelvic oviduct disease, history of EP, history of artificial abortion, endometrial thickness and type of infertility. **Conclusions** The ectopic pregnancy rate of frozen-thawed embryo transfer is not lower than that of fresh transfer in patients undergoing IVF-ET.

Keywords: ectopic pregnancy; *in vitro* fertilization and embryo transfer; intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer

收稿日期: 2015-12-29

[通信作者] 刘能辉, E-mail: liunenghui@126.com; Tel: 0731-84327280

异位妊娠(ectopic pregnancy, EP)是辅助生育技术(assisted reproductive technology, ART)的严重并发症之一。一般情况下,自然妊娠的异位妊娠发病率为1%~2%,其中输卵管妊娠占98%左右^[1]。在体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)周期中,胚胎直接移植入子宫腔内,其异位妊娠发生率为2%~5%^[2-3]。输卵管病变,超排卵周期中过高的雌激素水平,使子宫内膜容受性的降低、胚胎移植入子宫腔过深等可导致异位妊娠的发生^[4]。如何有效地降低IVF-ET治疗周期中发生异位妊娠的几率是人们关注的焦点。近年来,冻融胚胎移植被认为可降低异位妊娠的发生率^[5-6],但也有学者认为与新鲜周期无差异^[7-9],因此,本研究回顾性分析新鲜周期与冻融周期异位妊娠的发生率,探讨IVF-ET后EP的危险因素,为临床减少IVF-ET后EP的发生,提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2013年1月-2015年4月在本院生殖中心行IVF-ET或卵胞浆内单精子注射胚胎移植(intra-cytoplasmic sperm injection and embryo transfer, ICSI-ET)治疗的患者。排除宫内外同时妊娠及未妊娠者。新鲜移植周期1 696例,其中异位妊娠75例;冻融移植周期1 332例,其中异位妊娠49例。所有患者移植胚胎为卵裂期胚胎。

1.2 新鲜周期控制性卵巢刺激方案

根据患者卵巢功能采用长、短及拮抗剂方案,应用促性腺激素释放激素激动剂及促性腺激素超促排卵;当 ≥ 2 个卵泡直径达18 mm时,肌内注射人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)5 000~10 000 u,36 h后阴道B超引导下取卵。采用常规体外受精或卵胞浆内单精子显微注射技术受精,进行胚胎体外培养72 h,移植1~2枚优质胚胎,如有剩余优质胚胎则冷冻保存。本中心移植为B超引导下由固定医师操作,移植位置距宫底约1.5 cm。

1.3 冻融周期内膜准备方案

根据患者个人情况采用自然周期、人工内膜或人绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotropin, HMG)诱发排卵3种方案准备子宫内膜,自然周期排卵后3 d行冻融胚胎移植,激素替代周期于内膜厚度达8 mm后开始给予黄体支持,黄体支持

4 d后行冻融胚胎移植,HMG诱发排卵周期于HCG注射后5 d行冻融胚胎移植。

1.4 妊娠结局判定

移植后12 d尿HCG阳性,移植后4~5周B超检查可见孕囊及原始心管搏动为临床妊娠。异位妊娠定义为血HCG升高,超声检查宫内未见孕囊,宫外出现包块、孕囊或胎心搏动,阴道后穹窿穿刺出不凝血,手术及病理学检查确认。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以率表示,用t检验、Mann-Whitney U检验、 χ^2 检验,分析多因素用二分类Logistic回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新鲜周期组与冻融周期组的异位妊娠发生率比较

新鲜周期1 696例,其中异位妊娠75例,异位妊娠发生率位4.4%;冻融周期1 332例,其中异位妊娠49例,异位妊娠发生率为3.7%。两组异位妊娠发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 新鲜周期组与冻融周期组的一般资料、不孕因素比较

两组患者的年龄、体重指数、移植胚胎数目及子宫内膜厚度等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$) (见表2)。新鲜周期与冻融周期的不孕因素比较差异无统计学意义($\chi^2 = 12.161, P = 0.058$) (见表3)。两组的不孕因素中,慢性盆腔炎在异位妊娠中

表1 冻融周期组与新鲜周期组异位妊娠发生率比较
例(%)

组别	妊娠类型		χ^2 值	P值
	宫内妊娠	异位妊娠		
冻融周期组	1 283(96.3)	49(3.7)	1.050	0.305
新鲜周期组	1 621(95.6)	75(4.4)		

表2 冻融周期组与新鲜周期组一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 / 岁	体重指数 / (kg/m ²)	移植胚胎数	内膜厚度 / mm
冻融周期组 (n=1 332)	30.62 \pm 4.56	21.44 \pm 2.80	1.96 \pm 0.25	9.89 \pm 2.16
新鲜周期组 (n=1 696)	30.34 \pm 4.34	24.88 \pm 87.67	1.98 \pm 0.17	10.01 \pm 2.29
t值	1.722	-1.427	-1.500	-1.464
P值	0.085	0.154	0.134	0.143

发生率高于宫内妊娠;宫内妊娠的男方因素高于异位妊娠,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组其余不孕因素比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 4)。

2.3 影响胚胎移植后异位妊娠发生的多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析中(检验水准 $\alpha = 0.1$)筛选出的有统计学意义的指标纳入非条件多因素 Logistic 逐步回归分析模型,影响因素是自变量,EP 是因变量,

采用进入法,引入水平为 0.05,剔除水平为 0.10。结果显示,不孕因素中慢性盆腔炎相对于多囊卵巢综合征和男方因素可增加胚胎移植后异位妊娠的发生风险,其余不孕因素比较,差异无统计学意义;另外,既往异位妊娠史、既往人工流产史、继发不孕相对于原发不孕、较薄的子宫内膜厚度与异位妊娠的发生相关($P < 0.05$),可增加胚胎移植后异位妊娠的发生风险。见表 5。

表 3 冻融周期组与新鲜周期组不孕因素比较 例(%)

组别	慢性盆腔炎	多囊卵巢综合征	男方因素	子宫内膜异位症	卵巢功能减退	染色体异常	不明原因不孕症
冻融周期组	971(72.9)	167(12.5)	142(10.7)	26(2.0)	21(1.6)	4(0.3)	1(0.1)
新鲜周期组	1 273(75.1)	206(12.1)	169(10.0)	36(2.1)	9(0.5)	1(0.1)	2(0.1)

表 4 宫内妊娠组与异位妊娠组的不孕因素比较 例

组别	慢性盆腔炎		多囊卵巢综合征		男方因素		子宫内膜异位症		卵巢功能减退		染色体异常		不明原因不孕症	
	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否
宫内妊娠组	2 141	763	361	2 543	307	2 597	60	2 844	29	2 875	4	2 900	2	2 902
异位妊娠组	103	21	12	112	4	120	2	122	1	123	1	123	1	123
χ^2 值	5.405		0.835		6.963		0.001		0.063		-		-	
P 值	0.020		0.361		0.008		0.980 ¹⁾		0.802 ¹⁾		0.189 ²⁾		0.118 ²⁾	

注:1)采用校正 χ^2 检验;2)采用 Fisher 精确检验

表 5 EP 的多因素 Logistic 回归影响有关参数

变量	B	S _b	OR	95%CI		Wald χ^2	P 值
				下限	上限		
不孕类型(继发不孕)	1.597	0.245	4.939	3.056	7.980	42.540	0.000
内膜厚度	-0.178	0.050	0.837	0.758	0.923	12.526	0.000
人工流产史(无人工流产史)	0.787	0.240	2.197	1.373	3.517	10.762	0.001
异位妊娠史(无异位妊娠史)	0.825	0.234	2.281	1.442	3.610	12.408	0.000
不孕因素(慢性盆腔炎)						14.993	0.020
多囊卵巢综合征	-0.651	0.328	0.522	0.274	0.991	3.948	0.047
男方因素	-1.264	0.519	0.282	0.102	0.780	5.944	0.015
子宫内膜异位症	-0.367	0.739	0.693	0.163	2.947	0.247	0.619
卵巢功能减退	-0.213	1.036	0.808	0.106	6.159	0.042	0.837
染色体异常	1.644	1.193	5.177	0.500	53.642	1.900	0.168
不明原因不孕症	2.282	1.296	9.797	0.773	124.147	3.102	0.078
常量	-0.771	0.929	0.463			0.688	0.407

3 讨论

异位妊娠是最常见的妇科急症之一,是孕产妇死亡的主要原因之一,也是 IVF-ET 治疗过程中可能出现的高危并发症之一。其发生率明显高于自然妊娠,并有增加的趋势。异位妊娠的发生不仅是珍贵胚

胎的浪费,而且无论是保守治疗还是手术治疗都对患者身心造成重大伤害。因此,在辅助助孕治疗中如何降低异位妊娠的发生率显得尤为重要。

辅助生殖技术中异位妊娠的发生率为 2%~5%^[2-3],ART 致异位妊娠风险增高的确切原因仍不明确^[10]。

盆腔输卵管病变是异位妊娠的最常见病因,是辅助助孕治疗的主要不孕原因,也是 IVF-ET 后发生异位妊娠的重要危险因素^[11]。另外,适宜的雌激素水平及其与孕激素比值是良好的子宫内膜容受性的保证,是胚胎着床的关键因素^[12]。然而在超促排卵过程中,超生理水平的雌激素及雌/孕激素的比例失调,可导致子宫内膜容受性降低,同时激素水平的异常改变增加子宫平滑肌收缩敏感性,使其收缩性增强,可能导致宫腔的胚胎逆行到输卵管内,发生异位妊娠^[13]。胚胎移植入子宫腔过深也被认为会增加异位妊娠的发生率^[14]。移植胚胎的数目及质量、子宫内膜异位症、囊胚移植、上皮细胞钙粘蛋白的表达等也会影响异位妊娠的发生^[15-16]。

相对于新鲜胚胎移植周期,冻融胚胎移植周期更接近于自然妊娠生理情况。而有关新鲜胚胎移植后与冻融胚胎移植后异位妊娠发生率的比较尚存在争议。本研究发现,冻融胚胎移植周期后异位妊娠发生率为 3.7%, 稍低于新鲜胚胎移植周期的 4.4%。Shapiro^[5]与 Ishihara 等^[6]回顾性研究表明,冻融周期异位妊娠发生率显著低于新鲜周期胚胎移植。其推测认为各种各样的输卵管病变、控制性卵巢刺激周期中过高的雌激素水平通过增加子宫的收缩运动、卵巢过度刺激影响子宫内膜容受性、卵裂期胚胎的移植(宫腔内游走、迁移时间延长)、胚胎移植入子宫腔过深等因素可增加发生异位妊娠的风险。而 Decler^[7]和 Jee 等^[9]进行的回顾性分析认为,新鲜周期与冻融周期的异位妊娠发生率比较,差异无统计学意义。

多因素分析显示,在体外受精或单精子注射治疗的患者中,因盆腔输卵管病变导致的不孕较多囊卵巢综合征及男性因素发生异位妊娠的风险增加;同时异位妊娠组盆腔输卵管病变导致不孕所占比例高于宫内妊娠组,与国外研究结果一致^[11-16]。患者既往的异位妊娠史及人工流产史均会增加异位妊娠的发生率,与黄琴^[17]、王玢等^[18]的研究结果相一致。周燕等^[19]认为,继发不孕相对于原发不孕患者,其异位妊娠发生率也明显增加,可能原因是继发不孕患者大多有流产史,从而导致盆腔输卵管的病变,与本研究结果一致。另外,Oliveira 等^[20]认为,达到临床妊娠的最小内膜厚度必须 ≥ 7 mm, 否则胚胎不易着床,并可能增加异位妊娠的风险,但由于病例数少,未予以证实。本研究发现子宫内膜厚度是异位妊娠发生的相关因素,较厚的子宫内膜相对于较薄的子宫内膜

可降低异位妊娠的发生风险。

综上所述,异位妊娠危害较大,辅助生殖技术后发生异位妊娠的机制复杂,新鲜周期与冻融周期异位妊娠发生率的比较结果尚存在争议。本研究发现,冻融周期胚胎移植异位妊娠发生率与新鲜周期比较,差异无统计学意义;需增加样本量进一步比较分析,如果进行前瞻性随机对照临床试验更有说服力。盆腔输卵管病变、既往异位妊娠史、既往人工流产史、继发不孕、子宫内膜厚度是胚胎移植后异位妊娠发生的相关因素。因此,笔者建议育龄女性做好避孕工作,尽量避免人工流产术,减少盆腔炎性疾病的发生以降低异位妊娠的发生风险。另外,采用全胚胎玻璃化冻融胚胎移植替代新鲜周期胚胎移植,可能是降低异位妊娠发生率的一个有效手段。

参 考 文 献:

- [1] Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E, et al. Diagnosis and management of ectopic pregnancy [J]. J Fam Plann Reprod Health Care, 2011, 37(4): 231-240.
- [2] Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 1998 results generated from the American society for reproductive medicine/society for assisted reproductive technology registry[J]. Fertil Steril, 2002, 77(1): 18-31.
- [3] Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2000 results generated from the American society for reproductive medicine/society for assisted reproductive technology registry[J]. Fertil Steril, 2004, 81(5): 1207-1220.
- [4] 崔毓桂,代晓南,刘嘉茵. 辅助生殖技术与异位妊娠的风险[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2012, 31(2): 81-83.
- [5] Shapiro BS, Daneshmand ST, Leon L, et al. Frozen-thawed embryo transfer is associated with a significantly reduced incidence of ectopic pregnancy[J]. Fertil Steril, 2012, 98(6): 1490-1494.
- [6] Ishihara O, Kuwahara A, Saitoh H. Frozen-thawed blastocyst transfer reduces ectopic pregnancy risk: an analysis of single embryo transfer cycles in Japan [J]. Fertil Steril, 2011, 95(6): 1966-1969.
- [7] Decler W, Osmanagaoglu K, Meganck G, et al. Slightly lower incidence of ectopic pregnancies in frozen embryo transfer cycles versus fresh in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a retrospective cohort study[J]. Fertil Steril, 2014, 101(1): 162-165.
- [8] Zhang YL, Sun J, Su YC, et al. Ectopic pregnancy in frozen-thawed embryo transfer: a retrospective analysis of 4,034 cycles and related factors[J]. Syst Biol Reprod Med, 2013, 59(1): 34-37.
- [9] Jee BC, Suh CS, Kim SH. Ectopic pregnancy rates after frozen versus fresh embryo transfer: a meta-analysis[J]. Gynecol Obstet Invest, 2009, 68(1): 53-57.

- [10] Shaw JL, Dey SK, Critchley HO, et al. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy[J]. Hum Reprod Update, 2010, 16(4): 432-444.
- [11] Malak M, Tawfeeq T, Holzer H, et al. Risk factors for ectopic pregnancy after in vitro fertilization treatment[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2011, 33(6): 617-619.
- [12] Ozturk S, Demir R. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation[J]. Histol Histopathol, 2010, 25(9): 1215-1228.
- [13] Makrigiannakis A, Karamouti M, Petsas G, et al. The expression of receptivity markers in the fallopian tube epithelium[J]. Histochem Cell Biol, 2009, 132(2): 159-167.
- [14] Pope CS, Cook EK, Arny M, et al. Influence of embryo transfer depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes[J]. Fertil Steril, 2004, 81(1): 51-58.
- [15] Revel A, Ophir I, Koler M, et al. Changing etiology of tubal pregnancy following IVF[J]. Hum Reprod, 2008, 23(6): 1372-1376.
- [16] Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures[J]. Obstet Gynecol, 2006, 107(3): 595-604.
- [17] 黄琴, 明蕾, 杨菁, 等. 辅助生殖技术后异位妊娠相关因素分析[J]. 生殖医学杂志, 2011, 20(6): 465-469.
- [18] 王玢, 周建军, 刘景瑜, 等. 异位妊娠后行体外受精-胚胎移植的临床结局分析[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(5): 392-396.
- [19] 周燕, 郭银花, 王慧红, 等. 体外受精-胚胎移植后异位妊娠相关因素分析[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(5): 110-112.
- [20] Oliveira JB, Baruffi RL, Mauri AL, et al. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins[J]. Hum Reprod, 1997, 12(11): 2515-2518.

(童颖丹 编辑)