

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.09.002

文章编号 : 1005-8982 (2022) 09-0008-05

产科疾病专题·论著

## 去氧孕烯炔雌醇片预处理联合氯米芬用于宫颈机能不全患者体外受精-胚胎移植的临床研究\*

赵振钏<sup>1</sup>, 吴晓茜<sup>1</sup>, 刘永娟<sup>2</sup>, 梁莹<sup>1</sup>, 褚冬梅<sup>2</sup>, 常康<sup>1</sup>

(1. 石家庄市第四医院 生殖医学中心, 河北 石家庄 050031;  
2. 石家庄市第四医院东院 妇科, 河北 石家庄 050035)

**摘要: 目的** 观察去氧孕烯炔雌醇片预处理联合氯米芬用于宫颈机能不全患者体外受精-胚胎移植的临床疗效, 并分析其不良妊娠结局的影响因素。 **方法** 将120例拟接受体外受精-胚胎移植的宫颈机能不全患者随机分为观察组和对照组, 对照组给予氯米芬微刺激治疗, 观察组给予去氧孕烯炔雌醇片预处理联合氯米芬微刺激治疗。比较两组患者的周期取消率、生化妊娠率及临床妊娠率、获卵数、正常受精卵数、早孕期流产率、血清胰岛素样生长因子1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGFBP-3)。 **结果** 观察组患者的促性腺激素(GTH)用量、GTH刺激天数少于对照组, 人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日雌激素值小于对照组, 周期取消率、早孕期流产率、晚期流产率、早产率低于对照组( $P < 0.05$ ), 正常受精率、生化妊娠率、临床妊娠率、活产率、A型子宫内膜率高于对照组, 获卵数、正常受精卵数多于对照组, 扳机日子宫内膜厚度厚于对照组( $P < 0.05$ )。观察组患者刺激前后血清IGF-1、IGFBP-3水平的差值大于对照组( $P < 0.05$ )。一般Logistic回归分析结果显示, 不孕年龄 [ $\hat{OR} = 0.882$  (95% CI: 0.511, 0.999)]、不同刺激方案 [ $\hat{OR} = 1.062$  (95% CI: 1.001, 2.112)]、GTH用量 [ $\hat{OR} = 0.712$  (95% CI: 0.526, 0.941)]、获卵数 [ $\hat{OR} = 1.122$  (95% CI: 1.022, 1.201)]、可利用胚胎数 [ $\hat{OR} = 2.012$  (95% CI: 1.561, 2.300)]是妊娠不良结局的危险因素( $P < 0.05$ )。 **结论** 去氧孕烯炔雌醇片预处理联合氯米芬可显著改善患者的IGF-1、IGFBP-3水平及妊娠结局; 且可利用胚胎数较多、GTH用量较少的患者, 其妊娠结局较好、获卵数较多。

**关键词:** 体外受精-胚胎移植; 宫颈机能不全; 去氧孕烯炔雌醇片; 氯米芬; 血清胰岛素样生长因子

**中图分类号:** R714.8

**文献标识码:** A

## Clinical study of deoxypregnene ethinylestradiol tablets pretreatment combined with clomiphene for in vitro fertilization embryo transfer in patients with cervical insufficiency\*

Zhen-chuan Zhao<sup>1</sup>, Xiao-xi Wu<sup>1</sup>, Yong-juan Liu<sup>2</sup>, Ying Liang<sup>1</sup>, Dong-mei Chu<sup>2</sup>, Kang Chang<sup>1</sup>

(1. Reproductive Medicine Center, Shijiazhuang Fourth Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050031, China;

2. Department of Gynecology, East Hospital of Shijiazhuang Fourth Hospital,  
Shijiazhuang, Hebei 050035, China)

**Abstract: Objective** To observe the clinical effect of dexpregneneestradiol tablets combined with microstimulation program on in vitro fertilization embryo transfer in patients with cervical insufficiency, and to analyze the influencing factors of adverse pregnancy outcome. **Methods** Totally 120 patients with cervical insufficiency undergoing in vitro fertilization embryo transfer were randomly divided into observation group and control group. The control group was treated with clomiphene micro stimulation, and the observation group was

收稿日期: 2021-07-23

\* 基金项目: 2019年度河北省医学科学研究重点课题 (No: 20191432)

[通信作者] 吴晓茜, E-mail: pr66288b24@yeah.net

treated with deoxypregnene ethinylestradiol tablets pretreatment combined with clomiphene micro stimulation. The cycle cancellation rate, biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, number of retrieved eggs, number of normal fertilized eggs, abortion rate in early pregnancy, serum IGF-1 and IGFBP-3 levels were observed and compared between the two groups. **Results** The cycle cancellation rate, abortion rate in early pregnancy, late abortion rate, premature delivery rate in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Normal fertilization rate, biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, number of eggs retrieved, the number of normal fertilized eggs, live birth rate, endometrial thickness on trigger day, and type A endometrial rate were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The difference of serum IGF-1 and IGFBP-3 levels before and after stimulation in the observation group was greater than that in the control group ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that infertility age [ $\hat{OR} = 0.882$  (95% CI: 0.511, 0.999)], different stimulation schemes [ $\hat{OR} = 1.062$  (95% CI: 1.001, 2.112)], GTH dosage [ $\hat{OR} = 0.712$  (95% CI: 0.526, 0.941)], number of eggs retrieved [ $\hat{OR} = 1.122$  (95% CI: 1.022, 1.201)], number of available embryos [ $\hat{OR} = 2.012$  (95% CI: 1.561, 2.300)] were risk factors for adverse pregnancy outcomes ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Steroid pretreatment combined with clomiphene microstimulation can significantly improve IGF-1, IGFBP-3 levels and pregnancy outcome, and pregnancy outcome is positively related to the number of eggs and embryos available, and negatively related to the total use of GTH.

**Keywords:** fertilization in vitro; uterine cervical incompetence; deoxypregnene ethinylestradiol tablets; clomiphene; serum insulin-like growth factor

宫颈机能不全是导致早产和复发性晚期流产的常见原因，指在无宫缩的情况下，由于功能或解剖缺陷，子宫颈无法维持妊娠至足月的疾病<sup>[1]</sup>。近年来，宫颈机能不全发病率逐年上升，其导致流产和早产占妊娠的0.05%~1.80%，如不纠正则反复发生<sup>[2]</sup>。腹腔镜下宫颈环扎术是治疗宫颈机能不全的有效方法，但对接受体外受精-胚胎移植的宫颈机能不全患者，临床处理更为棘手、相关报道较少<sup>[3-4]</sup>。近年来，氯米芬微刺激方案逐渐成为宫颈机能不全患者的常用治疗方案，具有操作简单、用药少、周期短、患者经济负担小和就医依从性高等优点。本研究旨在观察去氧孕烯炔雌醇片预处理联合氯米芬用于宫颈机能不全患者体外受精-胚胎移植的临床疗效，并分析其不良妊娠结局的影响因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2011年1月—2011年12月石家庄市第四医院收治的120例拟接受体外受精-胚胎移植的宫颈机能不全患者作为研究对象，采用信封法随机分为观察组和对照组，每组60例，研究期间均未发生脱落。患者均知情同意，自愿参加本研究，本研究经医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①首次行体外受精-胚胎移植治疗；手术时间为孕前2~3个月；②术前超声检查宫颈管长度<2.5 cm；③不明原因晚期流产史或早产史。

**1.2.2 排除标准** ①纵隔子宫、畸形子宫等；子宫肌瘤、腺肌症、子宫内膜异位症等妇科疾病；②内分泌、感染因素造成的早产或妊娠中晚期流产；③甲状腺功能减低；④参与其他研究。

### 1.3 方法

**1.3.1 分组** 观察组给予甾体激素预处理治疗，于月经开始第3~5天，给予口服去氧孕烯炔雌醇片（荷兰欧加农公司，规格：去氧孕烯0.15 mg/片和炔雌醇30 μg/片，生产批号20101206），1片/d，持续1个月经周期，连续使用25 d，并及时采取氯米芬微刺激方案治疗。而对照组仅采取氯米芬微刺激方案进行治疗。

**1.3.2 氯米芬微刺激治疗** 腹腔镜下宫颈环扎术后2~3个月，月经第3天给予口服氯米芬片（德国Medochemie Ltd公司，100 mg/次，1次/d）微刺激治疗，治疗5 d后，采用阴道B超检查子宫内膜情况、卵泡数及大小。根据患者超声结果，治疗满意后注射尿促性素（云南丽珠集团丽珠制药厂，150 IU/次，1次/d），定期B超检查并检测黄体生成素、孕酮、雌二醇。待卵泡直径达18 mm，各成熟卵泡血雌二醇达200 pg/mL时，肌内注射人绒毛膜促性腺素

(human chorionic gonadotropin, HCG)5 000~10 000 IU, 并于(35±1)h后取卵。

**1.3.3 冷冻胚胎复苏移植术** 在腹部超声引导下进行单胚胎移植, 每次移植1或2枚, 并给予黄体酮支持。2周后进行人绒毛膜促性腺激素β亚单位测定, 4~5周进行阴道超声检查, 若发现孕囊, 则为临床妊娠, 妊娠12周以前的流产为早期自然流产。

#### 1.4 观察指标

**1.4.1 临床结局** 包括促性腺激素(gonadotropic hormone, GTH)用量、GTH刺激天数、HCG注射日雌激素(Estrogen, E2)值、正常受精率、周期取消率、生化妊娠率及临床妊娠率、获卵数、正常受精卵数、早孕期流产率。周期取消率指因卵子质量问题或精子问题造成没有可移植的胚胎而不得放弃周期; 生化妊娠率即没有临床妊娠, 目前医学上称此症状为亚临床流产。所有患者随访观察1年, 比较两组患者的正常受精率、周期取消率、生化妊娠率及临床妊娠率、获卵数、正常受精卵数、早孕期流产率、扳机日子宫内膜厚度、A型子宫内膜占比情况。

**1.4.2 血清胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP-3)**

**水平** 于刺激前一次月经第21天, 启动刺激时月经第2~3天及HCG注射日抽取患者空腹静脉血5 mL, 离心后取血清置于-20℃冰箱冷冻保存。采用化学发光法(德国西门子CENTAUR仪)测定血清IGF-1、IGFBP-3水平。

**1.4.3 不良反应** 分别对两组患者治疗过程中出现的潮热、皮疹、心率加快等不良反应进行比较。

#### 1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件。计数资料以率(%)表示, 比较用 $\chi^2$ 检验; 计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 比较用t检验; 影响因素的分析采用一般Logistic回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料比较

两组患者年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、不孕年限、基础促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、E2、抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)、基础小卵泡数目(average follicle count, AFC)比较, 经t检验, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。见表1。

表1 两组患者的临床资料比较 ( $n=60$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄/岁	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	不孕年限	FSH/(IU/L)	E2/(pmol/L)	AMH/(ng/mL)	AFC/个
观察组	33.7±2.8	22.4±4.7	5.9±1.6	6.1±1.8	132±2.4	3.4±1.2	4±2
对照组	34.0±2.8	22.7±4.7	6.2±1.6	5.5±2.0	143±1.9	3.5±1.5	5±2
t值	0.590	0.350	1.021	1.020	0.587	0.601	0.460
P值	0.561	0.732	0.312	0.302	0.547	0.577	0.694

### 2.2 两组患者临床结局比较

两组患者GTH用量、GTH刺激天数、HCG注射日E2值、周期取消率、早孕期流产率、晚期流产率、早产率比较, 经t或 $\chi^2$ 检验, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 观察组少或低于对照组。两组患者正常受精率、生化妊娠率、临床妊娠率、获卵数、正常受精卵数、活产率、扳机日子宫内膜厚度、A型子宫内膜率比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 观察组高或大于对照组。观察组活产率为23.3%, 对照组为6.7%, 未能正常受精或流产的原因主要为未获卵、卵不熟、卵子畸形、未受精、异常受精、胚胎差等。见表2。

### 2.3 两组患者血清IGF-1、IGFBP-3水平的变化

两组患者刺激前后血清IGF-1、IGFBP-3水平的差值比较, 经t检验, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 观察组大于对照组。见表3。

### 2.4 妊娠结局的Logistic回归分析

以妊娠不良率为因变量, 以不孕年龄、不同刺激方案、GTH用量、获卵数和可利用胚胎数为自变量(赋值情况见表4), 进行一般Logistic回归分析, 结果: 不孕年龄[ $\hat{OR}=0.882$  (95% CI: 0.511, 0.999)], 不同刺激方案[ $\hat{OR}=1.062$  (95% CI: 1.001, 2.112)], GTH用量[ $\hat{OR}=0.712$  (95% CI: 0.526, 0.941)], 获卵数[ $\hat{OR}=1.122$  (95% CI: 1.022, 1.201)], 可利用胚胎数[ $\hat{OR}=$

表2 两组患者的临床结局比较 (n=60)

组别	GTH用量/(支, $\bar{x} \pm s$ )	GTH刺激天数/(d, $\bar{x} \pm s$ )	HCG注射日E2值/(pg/ml, $\bar{x} \pm s$ )	正常受精率/%	周期取消率/%	生化妊娠率/%	临床妊娠率/%	获卵数/(个, $\bar{x} \pm s$ )
观察组	5.6 ± 0.7	4.7 ± 0.4	980.5 ± 92.0	91.0	12.2	20.3	49.1	10.4 ± 0.7
对照组	30.2 ± 1.4	9.9 ± 0.3	3 114.9 ± 591.5	75.2	23.5	10.0	34.5	3.2 ± 0.7
t/ $\chi^2$ 值	121.741	80.562	27.623	8.887	4.350	4.130	4.380	56.340
P值	0.000	0.000	0.000	0.003	0.037	0.042	0.036	0.000
组别	正常受精卵数/(个, $\bar{x} \pm s$ )	早孕期流产率/%	晚期流产率/%	早产率/%	活产率/%	扳机日子宫内膜厚度/(mm, $\bar{x} \pm s$ )	A型子宫内膜率/%	
观察组	5.7 ± 1.8	9.0	8.3	8.3	23.3	10.4 ± 1.9	50.0	
对照组	2.3 ± 0.7	20.0	21.7	25.0	6.7	8.8 ± 1.7	36.0	
t/ $\chi^2$ 值	13.636	11.620	4.183	6.002	6.541	4.861	4.000	
P值	0.000	0.000	0.041	0.014	0.011	0.000	0.046	

表3 两组患者刺激前后血清IGF-1、IGFBP-3水平的差值比较 (n=60, ng/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	IGF-1	IGFBP-3
观察组	12.34 ± 2.34	8.13 ± 0.98
对照组	8.23 ± 1.09	6.78 ± 2.01
t值	12.330	10.090
P值	0.000	0.000

表4 赋值表

因素	赋值
不孕年龄	实际值
不同刺激方案	0 =对照组, 1 =观察组
GTH用量	实际值
获卵数	实际值
可利用胚胎数	实际值

2.012(95% CI: 1.561, 2.300)]是妊娠不良结局的危险因素( $P < 0.05$ )。见表5。

表5 两组患者妊娠结局的Logistic回归分析参数

自变量	b	$S_b$	Wald $\chi^2$	P值	$\hat{\text{OR}}$	95% CI	
						下限	上限
不孕年龄	-0.121	1.230	0.193	0.025	0.882	0.511	0.999
不同刺激方案	1.006	0.358	8.866	0.003	1.062	1.001	2.112
GTH用量	-1.099	0.241	20.795	0.000	0.712	0.526	0.941
获卵数	1.974	0.820	5.751	0.016	1.122	1.022	1.201
可利用胚胎数	1.164	0.316	13.568	0.000	2.012	1.561	2.300

## 2.5 不良反应比较

观察组、对照组各出现1例潮热患者,观察组患者发现2例皮疹患者,两组患者发生不良反应率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.342, P=0.751$ )。

## 3 讨论

体外受精-胚胎移植的关键步骤在于获取优质卵子及胚胎,随着辅助生殖技术和促排卵方案的进步,如何根据卵巢储备功能选择合适促排卵方案成为临床医生面临的关键问题<sup>[5-6]</sup>。宫颈机能不全导致晚期流产和早产的主要原因之一,发病机制较

为复杂,需要进行手术校正,但在手术之前,采用甾体激素预处理措施可显著改善患者的卵母细胞数量,同时通过对患者的甾体预处理,可显著提升产妇的活产率及持续妊娠率,优化患者的卵巢反应及周期<sup>[7-8]</sup>。该类患者在接受体外受精-胚胎移植时选择合适的促排卵方案十分重要。

因卵巢功能下降导致高质量卵子减少,是体外受精-胚胎移植的最大障碍,过去几十年,人们尝试了多种卵巢刺激方案和药物,其中氯米芬微刺激方案逐渐成为一种安全、有效的选择<sup>[9]</sup>。该方案指不进行垂体降调节,而是直接采用氯米芬进行促排卵。

氯米芬可拮抗下丘脑垂体的E2受体,使E2负反馈降低,从而增加卵泡刺激素达到排卵目的<sup>[10]</sup>。在本研究中,与常规促排卵方案相比,观察组GTH用量、GTH刺激天数、HCG注射日E2值、周期取消率、生化妊娠率、临床妊娠率、获卵数、正常受精卵数和早孕期流产率均少或低于对照组,提示该治疗方案所需费用少,且对卵巢的刺激较小,唯一的缺点是观察组生化妊娠率与临床妊娠率下降。分析其原因可能是氯米芬在促使卵泡发育的过程中,也参与子宫内膜上刺激素受体的结合过程,从而使E2刺激子宫内膜增生的作用受到抑制,故妊娠率下降<sup>[11]</sup>。

IGF-1除可促进细胞增长发育外还能在卵巢局部调节卵细胞生长,IGF-1激活后可促进卵泡发育<sup>[12-13]</sup>。人体中99%IGF-1与IGFBP结合,后者可决定IGF-1的生物活性<sup>[14-15]</sup>。本研究探讨了氯米芬微刺激方案对血清IGF-1、IGFBP-3水平的影响,发现观察组患者刺激前后血清IGF-1、IGFBP-3水平的差值大于对照组,提示去氧孕烯炔雌醇片预处理联合氯米芬微刺激方案可能通过调节IGF-1、IGFBP-3水平发挥作用。

为进一步探究氯米芬微刺激方案对宫颈机能不全患者体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响,进行一般Logistic回归分析。结果显示当GTH用量增加时,妊娠结局不良率增加;当获卵数与可利用胚胎数增加,采用氯米芬微刺激方案时,妊娠结局不良率下降,进一步证实氯米芬微刺激方案可使宫颈机能不全患者在体外受精-胚胎移植术中获益。

综上所述,去氧孕烯炔雌醇片预处理联合氯米芬微刺激方案对宫颈机能不全患者体外受精-胚胎移植有助孕疗效并可改善妊娠结局,可以作为宫颈机能不全患者进行体外受精-胚胎移植时的促排卵方案。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 王眉.经腹腔镜宫颈环扎术与经阴道宫颈环扎术对宫颈机能不全病人预后的影响[J].全科护理,2021,19(4):499-502.
- [2] 赵莹.不同孕期与不同治疗时机采取宫颈环扎术对宫颈机能不全产妇妊娠结局的影响[J].临床研究,2021,29(2):11-13.
- [3] 张洋,亢庆铃,查莹,等.双胎妊娠宫颈机能不全患者的临床治疗及预后分析[J].华中科技大学学报(医学版),2021,50(2):189-193.
- [4] 吴思婷,胡兵.超声评估非孕期宫颈机能不全研究进展[J].中国医学影像技术,2021,37(4):608-611.
- [5] 邱江南,陈黎,张国英,等.宫颈机能不全行紧急环扎术的预后分析[J].重庆医学,2021,50(1):22-26.
- [6] 吴耀球,梁晓燕,杨星.行辅助生殖技术助孕后子宫颈机能不全患者妊娠结局及其晚期流产的高危因素分析[J].实用妇产科杂志,2020,36(4):280-284.
- [7] BARINOV S V, ARTYMUK N V, NOVIKOVA O N, et al. Analysis of risk factors and predictors of pregnancy loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth[J]. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2021, 34(13): 2071-2079.
- [8] ALVES AP VD, FREITAS AB, LEVI JE, et al. COL1A1, COL4A3, TIMP2 and TGFB1 polymorphisms in cervical insufficiency[J]. Journal of Perinatal Medicine, 2021, 49(5): 553-558.
- [9] NDUBUISI V A, EZUGWU E C, IYODE C. A ten year review of time interval between elective cervical cerclage removal at term and spontaneous onset of labour in Enugu, South-East Nigeria[J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2021, 41(4): 552-556.
- [10] ÁRPÁD V, ISTVÁN K, DÁVID S. Surgery for craniovertebral junction pathologies: minimally invasive anterior submandibular retropharyngeal key-hole approach[J]. BMC Surgery, 2021, 21(1): DOI: 10.1186/s12893-021-01198-z.
- [11] ZARETSKY M V, RODRIGUEZ RIESCO L G, PAN Z X, et al. Comparison of obstetrical outcomes in patients undergoing cerclage with or without amniocentesis[J]. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2021, 34(7): 1104-1108.
- [12] DEMIR M, INCE O, YILMAZ B, et al. The effect of human papilloma virus vaccination on embryo yield and clinical in vitro fertilisation outcomes: a matched retrospective cohort study[J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2021, 41(3): 421-427.
- [13] ANTARA C, ROJAN S, ANNA D, et al. Combination of histochemical analyses and micro-MRI reveals regional changes of the murine cervix in preparation for labor[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): DOI: 10.1038/s41598-021-84036-9.
- [14] SON G H, CHOI S Y, JU Y J, et al. Whole blood RNA sequencing reveals a differential transcriptomic profile associated with cervical insufficiency: a pilot study[J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2021, 19(1): DOI: 10.1186/s12958-021-00715-2.
- [15] SUNSHINE M D, CASSARÀ A M, NEUFELD E, et al. Restoration of breathing after opioid overdose and spinal cord injury using temporal interference stimulation[J]. Communications Biology, 2021, 4(1): DOI: 10.1038/s42003-020-01604-x.

(童颖丹 编辑)

**本文引用格式:**赵振钏,吴晓茜,刘永娟,等.去氧孕烯炔雌醇片预处理联合氯米芬用于宫颈机能不全患者体外受精-胚胎移植的临床研究[J].中国现代医学杂志,2022,32(9):8-12.

**Cite this article as:** ZHAO Z C, WU X X, LIU Y J, et al. Clinical study of deoxypregnene ethinylestradiol tablets pretreatment combined with clomiphene for in vitro fertilization embryo transfer in patients with cervical insufficiency[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(9): 8-12.