

宫腔镜下子宫内膜微刺激术联合子宫内膜浆细胞检查对 IVF-ET 患者妊娠结局影响

温梅英 温伦辉 赖晓珺[▲]

浙江省丽水市人民医院妇产科,浙江丽水 323000

[摘要] 目的 探究宫腔镜下子宫内膜微刺激术联合子宫内膜浆细胞检查对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)患者妊娠结局的临床效果及预后影响。方法 选取 2016 年 4 月至 2018 年 3 月在我院收治的 60 例行 IVF-ET 患者,根据其在下一周期前是否行宫腔镜及内膜浆细胞检查分为宫腔镜检查组(实验组)和未行宫腔镜检查组(对照组),每组各 30 例,比较两组患者宫腔异常发生率、IVF-ET 妊娠结局及相关激素表达情况。结果 实验组宫腔正常 14 例,异常 16 例,对照组宫腔异常 15 例,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者移植胚胎数目比较,差异无统计学意义($P>0.05$);实验组妊娠率及胚胎种植率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);实验组术后 ER 以及 PR 表达水平均明显高于对照组,实验组 LIF 及 VEGF 表达水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 宫腔镜下子宫内膜微刺激术联合子宫内膜浆细胞检查能改善 IVF-ET 患者的妊娠结局,可提高患者的妊娠率及胚胎种植率,提高患者对疗效的满意度,值得临床推广。

[关键词] 子宫内膜微刺激术;浆细胞;IVF-ET;预后疗效

[中图分类号] R714.8

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)08-0068-04

Effects of hysteroscopic endometrial micro stimulation combined with endometrial plasma cell examination on pregnancy outcome in IVF-ET patients

WEN Meiyang WEN Lunhui LAI Xiaojun

Department of Obstetrics and Gynecology, Lishui People's Hospital in Zhejiang Province, Lishui 323000, China

[Abstract] Objective To explore the clinical effects of hysteroscopic endometrial micro stimulation combined with endometrial plasma cell examination on pregnancy outcome and prognosis in patients with in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). **Methods** A total of 60 patients with routine IVF-ET treated at our hospital between April 2016 and March 2018 were selected. According to whether to perform hysteroscopy and endoplasmic reticulum cell examination before the next cycle, they were divided into hysteroscopy group (experimental group) and non-hysteroscopy group (control group), with 30 cases in each group. The uterine abnormal incidence, pregnancy outcome of IVF-ET and related hormone expression between two groups were compared. **Results** There were 14 cases of normal uterine cavity and 16 cases of abnormal uterine cavity in the experimental group, and 15 cases of abnormal uterine cavity in the control group. There was no significant difference between the two groups($P>0.05$). There was no significant difference in the number of transplanted embryos between the two groups($P>0.05$). The pregnancy rate and embryo implantation rate of the experimental group were significantly higher than those of the control group($P<0.05$). After surgery, the expression levels of ER and PR in the experimental group were significantly higher than those in the control group, while the expression levels of LIF and VEGF in the experimental group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). **Conclusion** Hysteroscopic endometrial micro stimulation combined with endometrial plasma cell examination can improve the pregnancy outcome of IVF-ET patients, which can improve the pregnancy rate and embryo implantation rate, and improve the satisfaction of patients with the curative effect, which is worthy of clinical promotion.

[Key words] Endometrial micro stimulation; Plasma cells; IVF-ET; Curative effect and prognosis

目前不孕不育的患者越来越多,辅助生殖技术的出现及发展给这些患者带来了福音^[1]。体外受精-胚胎移植(In vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划项目(2018PY081)

▲通讯作者

技术已广泛应用在不孕不育的治疗中,但是其成功率较低,存在部分患者多次胚胎移植皆失败的现象^[2]。有研究表明,宫腔的种植环境是影响妊娠率的一个重要环节,而内膜微刺激可提高 IVF-ET 的着床率及临床妊娠率^[3]。本研究旨在探究宫腔镜下子宫内膜微刺激

术联合子宫内膜浆细胞检查对 IVF-ET 患者妊娠结局的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 4 月至 2018 年 3 月在我院收治的 60 例行 IVF-ET 的患者,根据其在下一周期前是否行宫腔镜及内膜浆细胞检查分为宫腔镜检查组(实验组)和未行宫腔镜检查组(对照组),每组各 30 例。实验组中女 30 例,年龄 22~45 岁,平均(26.5±2.8)岁,不孕时间 1~12 年,平均(4.5±1.8)年,平均体质量指数(BMI)(20.7±0.7)kg/m²;对照组中女 30 例,年龄 25~46 岁,平均(25.2±3.8)岁,不孕时间 1.1~12.3 年,平均(4.6±1.7)年,平均体质量指数(BMI)(20.5±0.9)kg/m²。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经相关部门许可,所有患者对本研究知情并签署同意书。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄(岁)	不孕时间(年)	BMI(kg/m ²)
实验组	30	26.5±2.8	4.5±1.8	20.7±0.7
对照组	30	25.2±3.8	4.6±1.7	20.5±0.9
t 值		1.509	0.221	0.961
P 值		0.068	0.413	0.170

纳入标准:①年龄≥18 岁;②首次周期前,经专业检查未发现宫腔异常,且在前次周期均有 2 个及以上优质胚胎移植者;③患者及家属支持且自愿参加研究。排除标准:①未成年;②患有先天性免疫缺陷疾病或自身免疫能力较差者;③以往有过宫腔手术史及人工流产史者;④就诊资料缺失或不全者。

1.2 方法

1.2.1 对照组 对照组患者在月经干净后的 1 周内(禁性行为)在门诊部门进行宫腔镜检查(日本 OLYMPUS),仪器包括宫腔镜检查镜、显像系统及膨宫器(膨宫介质为生理盐水)等。具体如下:患者取膀胱截石位,常规进行消毒铺巾等术前处理。采用静脉全身麻醉,然后置入宫腔镜检查镜,小心缓慢深入,然后依次观察宫颈管、宫底、子宫内膜、输卵管开口处等,过程中注意宫腔形态。对子宫内膜病变者需要病理检查确诊。对有慢性子宫内膜炎的患者在术后采用替硝唑(湖南迪诺制药有限公司;批准文号:国药准字 H43020659)宫腔灌注治疗,并且进行相应的抗生素治疗。对宫腔粘连者进行手术分离治疗^[4]。之后由经验丰富的医生使用小号刮匙取子宫内膜组织标本,约 1 g 固定在福尔马林中,进行病理检测并且检测 CD38、CD138 的表达。

适时对患者再次行 IVF-ET,进行常规检测。

1.2.2 实验组 实验组在对照组基础上采用子宫内膜微刺激术联合子宫内膜浆细胞检测,由经验丰富的医生使用小号刮匙轻轻的环绕患者的子宫内膜进行搔刮 1~2 周,然后取子宫内膜约 1 g 固定在福尔马林中,进行病理检测并且检测 CD38、CD138 的表达。适时对患者再次行 IVF-ET,进行常规检测。

1.3 观察指标

①比较两组患者宫腔异常发生率。宫腔异常包括^[5]:宫腔粘连、子宫内膜息肉、子宫内膜炎等。②比较两组患者在重复周期中临床妊娠率及胚胎种植率。③比较术前、术后子宫内膜雌激素受体(Estrogen receptor,ER)、孕激素受体(Progesterone receptor,PR)、白血病抑制因子(Leukaemia inhibitory factor,LIF)、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor,VEGF)的表达情况。采取患者静脉血,进行相关因子检测。免疫组化染色操作及主要试剂鼠抗人 ER 单抗、鼠抗人 PR 单抗、鼠抗人 VEGF 单抗、兔抗人 LIF 单抗、免疫组化检测试剂盒、DAB 显色试剂盒、PAP-Pen 免疫组化笔等试剂均购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司。按照免疫组化试剂盒说明的标准操作进行免疫组化染色、DAB 显色,视情况进行苏木素复染,留待图像分析。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 t 检验,计数资料用[n(%)]表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者宫腔异常发生率比较

实验组宫腔粘连、子宫内膜炎、子宫内膜息肉、其他及总发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者宫腔异常发生率比较[n(%)]

组别	n	宫腔粘连	子宫内膜炎	子宫内膜息肉	其他	总发生
实验组	30	7(23.33)	5(16.67)	2(6.67)	2(6.67)	16(53.33)
对照组	30	6(20.00)	3(10.00)	3(10.00)	3(10.00)	15(50.00)
χ^2 值		0.098	0.106	0.218	0.218	0.067
P 值		0.234	0.283	0.323	0.323	0.197

2.2 两组患者 IVF-ET 妊娠结局比较

两组患者移植胚胎数目比较,差异无统计学意义($P>0.05$);实验组妊娠率为 40.00%,胚胎种植率为 36.67%,明显高于对照组的 16.67%、13.33%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表3 两组患者 IVF-ET 妊娠结局比较

组别	n	移植胚胎数目 ($\bar{x}\pm s$, 个)	妊娠率 [n(%)]	胚胎种植率 [n(%)]
实验组	30	3.26±0.31	12(40.00)	11(36.67)
对照组	30	3.34±0.21	5(16.67)	4(13.33)
χ^2 值		1.170	4.022	4.356
P 值		0.123	0.031	0.028

2.3 两组患者 ER、PR 表达情况比较

两组患者术前 ER、PR 表达情况比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);两组患者术后 ER 以及 PR 表达水平均高于较术前,且实验组明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者 LIF、VEGF 表达情况比较

两组患者术前 LIF、VEGF 表达情况比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);实验组术后 LIF 及 VEGF 表达水平均明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

3 讨论

3.1 影响 IVF-ET 临床妊娠率的因素

影响 IVF-ET 的临床妊娠率的因素有很多,子宫内膜容受性的下降是其重要原因,子宫内膜异常增厚会影响子宫内膜容受性,不利于胚胎着床^[6];各种促排卵药物及激素类药物的不正确使用及患者本身的相关炎症、宫内节育器(IUD)的使用、流产及分娩等均可增加子宫内膜病变^[7],进而损伤患者基底层间质细胞和腺体的正常运作,致使患者的子宫内膜再生修复能力下降及功能发生障碍,从而降低患者子宫内膜的容受性,对胚胎着床造成不利影响,最终降低妊娠率^[8]。另外子宫异常等情况的发生也是影响妊娠成功率的重要因素^[9],异常的发生能改变子宫内膜的局部微环境,影响其免疫因子及免疫细胞的类型分布,引起机体免疫蛋白的分泌^[10]。机体处于正常生理条件时,其

子宫内膜基底层部位存在一定数量的 B 细胞,而功能层没有;当子宫内膜发生炎症时,即处于病理状态时,能促进浆细胞的生成与分化^[11]。

3.2 宫腔镜下子宫内膜微刺激术的作用

有相关研究显示,子宫内膜微刺激能有效提高患者子宫内膜的容受性,从而提高临床的妊娠效果^[12]。子宫内膜微刺激是指借助外力对患者的子宫内膜造成局部机械性损伤,进而诱导子宫进行自身修复,达到改善子宫内膜容受性的目的,常用的方式主要包括子宫内膜活检及刮匙搔刮。通常单纯的宫腔镜检查也属于子宫内膜轻微刺激的范畴。子宫内膜微刺激对提高胚胎的着床率及妊娠率有积极作用,目前,大多数研究选择在患者胚胎的黄体期或卵泡中晚期进行内膜微刺激,原因是在此时植入基因会进行高表达,而内膜微刺激可更好的触发植入基因的表达,进而诱发外界胚胎的植入;如果在其他时期,如在排卵前进行内膜微刺激,有可能会破坏增殖期的子宫内膜,使子宫内膜容受性受到不好的影响,降低妊娠率^[13]。

3.3 宫腔镜联合子宫内膜浆细胞检测的优势

临床表明,不孕妇女中有近一半的患者存在宫腔异常,这些异常包括子宫内膜息肉、不同程度的宫腔粘连、子宫黏膜下肌瘤、子宫畸形及子宫内膜发育不良等^[14]。目前女性不孕症的常规检查主要为子宫输卵管造影和盆腔超声,这两种方式皆存在一定优势,但两种检查均存在较高的假阳性与假阴性率。患者宫腔的健康程度与妊娠的成功与否有着密切的联系,且考虑到宫腔内病变的不确定性及高发性,在进行治疗和接受种植胚胎前对患者宫腔进行正确检测评价便显得尤其关键。CD38 和 CD138 是存在于浆细胞表面部位的特异性免疫位点,相比于传统染色方式(HE 染色法,HE 染色法检测范围较广,特异性较差,染色质量对于鉴定结果影响较大),免疫组化法具有更高的灵敏度和特异度^[15-18]。雌、孕激素是指导子宫内膜容受性

表4 两组患者 ER、PR 表达情况比较($\bar{x}\pm s$, MOD 值)

组别	n	ER				PR			
		术前	术后	t 值	P 值	术前	术后	t 值	P 值
实验组	30	0.168±0.007	0.231±0.009	30.264	0.000	0.033±0.009	0.078±0.015	14.090	0.000
对照组	30	0.171±0.008	0.191±0.007	10.305	0.000	0.036±0.008	0.053±0.014	5.775	0.000
t 值		1.546	4.871			1.364	5.312		
P 值		0.064	0.011			0.089	0.000		

表5 两组患者 LIF、VEGF 表达情况比较($\bar{x}\pm s$, MOD 值)

组别	n	LIF				VEGF			
		术前	术后	t 值	P 值	术前	术后	t 值	P 值
实验组	30	0.205±0.017	0.251±0.020	9.599	0.000	0.138±0.019	0.298±0.025	27.909	0.000
对照组	30	0.211±0.018	0.223±0.027	2.025	0.024	0.145±0.018	0.213±0.024	12.415	0.000
t 值		1.327	4.564			1.465	13.434		
P 值		0.095	0.000			0.074	0.000		

建立的首要激素,而 ER、PR 的表达直接决定了子宫内膜对激素的应答能力^[19-20]。本研究结果显示,实验组术后 ER 及 PR 表达水平均高于对照组。LIF 是重要的着床因子,其在子宫内膜腺腔上皮的强阳性表达与着床窗口期的开放具有时间同步性,可作为评估子宫内膜容受性的分子指标,本研究结果显示,实验组术后 LIF 及 VEGF 表达水平均高于对照组。实验组妊娠率及胚胎种植率明显高于对照组($P<0.05$),提示实验组具有更好的疗效。

宫腔镜下子宫内膜微刺激术联合子宫内膜浆细胞检查能改善 IVF-ET 患者的妊娠结局,可提高患者的妊娠率及胚胎种植率,提高患者对疗效的满意度,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] Huang H, Wang X. Effects of estradiol valerate combined with sildenafil citrate on endometrial receptivity and pregnancy outcome in patients with thin endometrium[J]. Chinese Journal of Medicinal Guide, 2017, 27(9): 84-85.
- [2] Baradwan S, Shafi D, Baradwan A, et al. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcome in patients with Asherman's syndrome post-hysteroscopic adhesiolysis[J]. International Journal of Womens Health, 2018, 10(4): 77-82.
- [3] Nongbua T, Guo Y, Edman A, et al. Effect of bovine seminal plasma on bovine endometrial epithelial cells in culture[J]. Reproduction in Domestic Animals, 2018, 53(1): 85.
- [4] Ashrafi M, Tehraninejad ES, Haghiri M, et al. The effect of endometrial scratch injury on pregnancy outcome in women with previous intrauterine insemination failure: A randomized clinical trial[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(9): 1421.
- [5] Aumiphin J, Crochet P, Knight S, et al. Outcome and follow-up of patients with endometrial carcinoma diagnosed on operative hysteroscopic resection specimens[J]. Anti-cancer Research, 2017, 36(8): 4341-4345.
- [6] 田雪子, 赵飞燕, 王树玉. 不同促排卵方案对卵巢子宫内膜异位囊肿术后卵巢储备功能下降患者 IVF-ET 助孕结局的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 12(3): 785-789.
- [7] 谭佳, 匡继林, 张翼. 促黄体汤合地屈孕酮对 IVF-ET 术后妊娠结局的影响[J]. 湖南中医杂志, 2018, 21(7): 45-49.
- [8] 李世杰, 罗小婉, 孙广范. 血清抗苗勒管激素水平对子宫内膜异位症合并不孕患者术后妊娠的影响[J]. 实用临床医学, 2019, 12(4): 57-60.
- [9] Troncon JK, Meola J, Candidodosreis FJ, et al. Analysis of differential genetic expression in endometrial polyps of postmenopausal women[J]. Climacteric the Journal of the International Menopause Society, 2017, 20(5): 1-5.
- [10] Promberger R, Ott J. Anti-Mullerian hormone as a parameter for endometrial trauma in Asherman syndrome: A retrospective data analysis[J]. Reproductive Biology, 2017, 17(2): 159-163.
- [11] Underwood M, Chadha R, Hudda A, et al. The role of the myoSure hysteroscopic tissue removal system in the office setting at detecting abnormal pathology in women with post-menopausal bleeding, who have had blind endometrial sampling reported as inadequate, inactive or benign endometrium[J]. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2017, 24(7): 143-147.
- [12] Kumar A. Early Hysteroscopic diagnosis of endometrial tuberculosis[J]. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2017, 24(7): 132.
- [13] Yung S, Chan T, Lee C, et al. Gene expression profiling of human peri-implantation endometria before and after hysteroscopic polypectomy in subfertile patients with endometrial polyps[J]. Oxford University Press, 2017, 113(2): 202.
- [14] 田海英, 徐祥波, 王嵩明. 反复移植失败伴慢性子宫内膜炎不同检测方法比较及高危因素分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(4): 263-266.
- [15] 余芝芝, 吴瑞芳, 傅晓华. 宫、腹腔镜联合探查对原因不明性不孕诊断及临床疗效[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(6): 742-746.
- [16] 徐晓航, 陈圆辉, 张翠莲. 盆腔子宫内膜异位症合并不孕患者腹腔镜术后体外受精-胚胎移植妊娠结局影响因素[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39(4): 274-278.
- [17] Bauersachs S, Simintiras CA, Sturmeijer RG, et al. Effect of metabolic status on conceptus-maternal interactions on Day 19 in dairy cattle; II. Effects on the endometrial transcriptome[J]. Biology of Reproduction, 2017, 97(3): 568-569.
- [18] Kuribayashi Y, Nakagawa K, Sugiyama R, et al. Frequency of endometrial cancer and atypical hyperplasia in infertile women undergoing hysteroscopic polypectomy[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(9): 245-248.
- [19] Nappi L, Sorrentino F, Angioni S, et al. Feasibility of hysteroscopic endometrial polypectomy using a new dual wavelengths laser system (DWLS): Preliminary results of a pilot study[J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2017, 295(1): 3-7.
- [20] 陈淑霞, 鄢曹鑫. 不同超声参数在评估 IVF-ET 患者子宫内膜容受性中的价值[J]. 中华全科医学, 2019, 17(5): 412-417.

(收稿日期: 2020-07-11)