

卵巢过度刺激综合征全胚胎冷冻后首次冻融移植临床分析

许伟标 杨桂艳 郑煜丽

【摘要】 目的 探讨卵巢过度刺激综合征(OHSS)患者全胚胎冷冻后首次冻融胚胎移植(FET)的临床结局。**方法** 对珠海市妇幼保健院生殖中心2006年1月至2009年12月行辅助生育技术的1211个周期进行回顾性分析。将因并发OHSS而冷冻全部胚胎并首次行FET的42个周期定为FET组A组,同期并发OHSS且行新鲜周期胚胎移植的186个周期为伴OHSS新鲜胚胎移植组(B组),同期无并发OHSS且行新鲜周期胚胎移植的983个周期为无伴OHSS新鲜胚胎移植组(C组)。对A组与B组、C组患者的种植率、妊娠率、早期流产率进行比较分析。**结果** FET组的临床妊娠率为52.38%、早期流产率为9.09%,与伴OHSS新鲜周期移植组、无伴OHSS新鲜周期移植组相比,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** 与新鲜周期移植相比,OHSS患者冷冻全部胚胎后首次行FET对临床结局无影响,但是否冷冻全部胚胎后行FET还要结合患者的实际情况来决定。

【关键词】 卵巢过度刺激综合征; 胚胎移植

在进行辅助生育技术过程中,由于超排卵药物的使用,卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)相当常见,是一种严重的并发症。OHSS的发生与患者所使用超排卵药物的种类、剂量,治疗方案,患者的内分泌状况以及是否妊娠有关。在接受超排卵的患者中,OHSS的总体发生率约为20%,其中中、重度者发生率为1%~10%^[1]。在妊娠周期中,OHSS发生率大约4倍于非妊娠周期,而且病情会加重,病程也会延长。目前对OHSS的发病机制尚不清楚,治疗也缺乏针对性强的有效方法,故主要以预防为主。临床上,对于具有发生中重度OHSS风险的患者,常常取消新鲜周期胚胎移植并冷冻全部胚胎,待下个周期行冻融胚胎移植(frozen-thawed embryo transfer, FET),这样可以避免严重OHSS的发生^[2-3]。本研究主要通过将冷冻全部胚胎的OHSS患者首次FET的临床结局,与同期并发或不并发OHSS且行新鲜周期胚胎移植的临床结局进行比较,观察首次FET的治疗效果。

一、资料与方法

1. 临床资料与分组:1211个周期来自珠海市妇幼保健院2006年1月至2009年12月行辅助生育技术的患者,其中行卵泡浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)357个周期,行体外受精(in vitro fertilization, IVF)854个周期。患者年龄24~42岁,中位年龄32岁;不孕年限1~13年,中位年限4年。不孕原因包括输卵管阻塞、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症、男方少弱畸精子症、女方复合因素、男女方复合因素等。将发生OHSS而冷冻全部胚胎并首次行FET的42个周期定为FET组(A组),并发OHSS且行新鲜周期胚胎移植的186个周期定为伴OHSS新鲜周期移植组(B组),无并发OHSS且行新鲜周期移植的983个周期定为无伴OHSS新鲜胚胎移植组(C组)。

2. OHSS患者取消新鲜周期胚胎移植的指征:(1)患者年轻(<35 岁)、瘦小。(2)双侧卵巢卵泡数目 >20 个。(3)肌注HCG日血清雌二醇(E2) >4000 pg/ml。(4)卵巢直径 >5 cm。(5)患者有腹胀、少尿等临床症状或体征。我院OHSS患者同时满足以上所有指征即取消新鲜周期胚胎移植并将全部胚胎冷冻。

3. 治疗方案:(1)临床方案:所有患者均采用促性腺激素释放激素激动剂(达菲林)长方案降调节,于月经第3天后行超排卵治疗,当卵泡最大直径达18 mm后肌注HCG 5000~10 000 IU,间隔36 h左右取卵。A组患者于取卵后第3天将全部胚胎冷冻,待下个周期行FET;B组及C组患者则于取卵后第3天行胚胎移植,移植胚胎数目为1~3个。(2)冻融移植周期内膜的准备:在A组冻融移植周期的内膜准备中,激素替代周期者7个,自然周期者35个,在激素替代周期中,患者于月经期3~5 d开始口服戊酸雌二醇(补佳乐)4~8 mg,当子宫内膜厚度 ≥ 8 cm,血E2达200~300 pg/ml时,加黄体酮80 mg/d,第3天行FET。(3)胚胎的冻融移植:采用TESTARTs慢速冷冻和快速复苏方法^[4],胚胎复苏2 h后移植,移植胚胎数目为1~3个。胚胎质量评估的形态学参数有卵裂球数目、大小、形状、对称性,胞质的形态,有无碎片等,共分为A、B、C、D四个级别。A级:细胞大小均匀,形状规则,胞质没有颗粒现象,碎片0~5%。B级:细胞大小略不均匀,形状略不规则,胞质可有颗粒现象,碎片10%~20%。C级:细胞大小明显不均匀,形状明显不规则,胞质可有颗粒现象,碎片21%~50%。D级:细胞大小严重不均匀,胞质可有严重颗粒现象,碎片50%以上。优质胚胎的定义为培养至第3天胚胎的卵裂球数目 ≥ 6 个,评级为A~B级。(4)临床妊娠定义:胚胎移植后14 d查尿HCG阳性确定妊娠,移植后30 d超声检查见孕囊确定为临床妊娠。

4. 统计学分析:应用SPSS 11.0统计软件对数据进行 t 检验或 χ^2 检验。

二、结果

A组与B组、C组临床结局的比较结果显示,A组与B组、C组的年龄、不孕年限、移植胚胎数、移植优质胚胎数、种植率、临床妊娠率、早期流产率比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)(表1)。

表1 A组与B组、C组临床结局的比较

组别	周期数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	不孕年限 (年, $\bar{x} \pm s$)	移植胚胎数 (个, $\bar{x} \pm s$)	移植优质胚胎数 (个, $\bar{x} \pm s$)	种植率 (%)	临床妊娠率 (%)	早期流产率 (%)
A组	42	30.21 \pm 3.90	4.31 \pm 2.49	2.19 \pm 0.45	2.02 \pm 0.56	28.26	52.38	9.09
B组	186	30.88 \pm 3.71	4.24 \pm 2.17	2.24 \pm 0.47	2.09 \pm 0.58	38.46	61.29	11.30
C组	983	32.11 \pm 4.07	4.33 \pm 2.28	2.22 \pm 0.55	1.91 \pm 0.69	35.08	54.43	12.50
P_a 值		0.890	0.200	0.303	0.569	0.066	0.288	0.761
P_b 值		0.295	0.278	0.063	0.058	0.179	0.795	0.634

注: a 为A组与B组比较的 P 值; b 为A组与C组比较的 P 值

三、讨论

OHSS是辅助生育技术过程中较为常见且严重的并发症。由于发病机制至今尚未阐明,因此缺乏明确、有针对性的治疗方法,目前对该病的治疗主要以预防为主。使用外源性的促性腺激素是OHSS发生的基础,然而单使用促卵泡生成素不足以诱发典型的OHSS,OHSS通常出现在使用HCG后,由于一旦妊娠,HCG在体内持续存在,症状及体征将会持续1~2个月,而且严重的OHSS常常发生在妊娠的患者。因此,对OHSS的患者取消新鲜周期胚胎移植并冷冻全部胚胎,虽然这样避免不了OHSS的发生,但对预防中重度OHSS却起到了很好的作用。临床上,常常因为各种原因而取消新鲜周期胚胎移植并冷冻全部胚胎,如OHSS、内膜回声不均、黄体酮水平升高、输卵管积水、阴道炎等,但最常见的原因还是OHSS。

冷冻胚胎的复苏受多种因素的影响,包括胚胎发育阶段、冷冻及复苏技术、培养液质量等,因此,与新鲜胚胎比较,冷冻胚胎复苏后可能一定程度上影响胚胎的质量,从而影响移植的临床结局^[5]。近年研究发现,冷冻全部胚胎后首次行FET的临床结局明显优于新鲜周期胚胎移植的临床结局^[6-7]。徐凤琴等^[6]通过对164例全胚胎冷冻后首次行FET的患者及781例行新鲜周期胚胎移植的患者进行对照研究,发现前者的发育卵泡数、获卵数、冷冻胚胎数、临床妊娠率明显高于后者。宋韬等^[7]对1169个新鲜胚胎移植周期、172个FET周期作为首次胚胎移植者进行回顾性分析,结果发现FET组的临床妊娠率为63.4%,新鲜胚胎移植组为49.4%,前者明显高于后者,并且年龄、移植优质胚胎数是影响临床妊娠率的重要因素。

本研究结果显示,FET组的临床妊娠率为52.38%、早期流产率为9.09%,并发OHSS新鲜胚胎移植组的临床妊娠率为61.29%、早期流产率为11.30%,无并发OHSS新鲜胚胎移植组的临床妊娠率为54.43%、早期流产率为12.50%,前者与后两者的临床妊娠率、早期流产率比较没有显著性差异(P 均 >0.05)。结果提示,对于OHSS患者,冷冻全部胚胎后首次行FET没有显著降低临床妊娠率,也没有增加早期流产率。与新鲜胚胎移植相比,冷冻全部胚胎后首次行FET不影响临床结局。影响胚胎移植临床妊娠的因素很多,包括年龄、不孕年限、子宫内腔容受性、移植胚胎数、移植优质胚胎数等^[8]。虽然新鲜胚胎移植可以选择最好的胚胎,但超排卵改变了体内的内分泌环境,使雌激素水平显著升高,雌/孕激素比例失调,形态学及基因研究提示子宫内腔发育不良,子宫内腔容受性差,可能在一定程度上影响了胚胎的种植率;而FET时具有自然的子宫内腔,有利于胚胎的种植,并且冷冻全部胚胎后首次行FET也可选择最好的胚胎进行移植,因此其临床结局并不比新鲜胚胎移植者差^[9-10]。本研究结果与既往报道^[6-7]不一致,可能与本研究中FET组的例数相对较少有关,亦可能与本研究仅选取因OHSS而取消新鲜周期胚胎移植的患者有关,因此,需扩大样本量进一步研究。

综上所述,对于OHSS患者来说,取消新鲜周期胚胎移植并冷冻全部胚胎,待下个周期再行FET不影响妊娠结局,是预防中重度OHSS发生的一种理想方法。但是,这种方法并没有显著提高临床妊娠率及减少早期流产率,而且取消新鲜周期胚胎移植对患者精神心理状态可能产生不利影响,同时亦加重经济负担。因此,OHSS患者是否冷冻全部胚胎后行FET要权衡利弊,须结合患者的身体状况及临床症状等来作出综合判断。

参 考 文 献

- [1] 庄广伦. 现代辅助生育技术. 北京:人民卫生出版社,2005:407-411.
- [2] 庄广伦,卢光琇,石一复,等. 辅助生育技术进展. 中国实用妇科与产科杂志,2001,17(1):4-31.
- [3] Vlahos NF, Gregoriou O. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1092:247-264.
- [4] Testart J, Lassalle B, Belaisch-Allart J, et al. High pregnancy rate after early human embryo freezing. Fertil Steril, 1986, 46(2):268-272.
- [5] 周颖,黄学锋,林金菊,等. 冻融胚胎复苏状态对移植周期临床结果的影响. 生殖医学杂志,2003,12(5):279-282.
- [6] 徐凤琴,张云山,薛凤霞,等. 全胚胎冷冻不孕患者行解冻胚胎移植结局分析. 天津医药,2009,37(8):639-641.
- [7] 宋韬,刘柳,周枫,等. 冻融胚胎移植替代新鲜胚胎移植提高体外受精-胚胎移植临床妊娠率的探讨. 中华医学杂志,2009,89(41):

2928-2930.

- [8] 李蓉, 乔杰, 刘平, 等. 胚胎移植 12491 个周期的临床效果及影响因素分析. 中华妇产科杂志, 2008, 43: 563-566.
- [9] Basir GS, O WS, Ng EH, et al. Morphometric analysis of peri-implantation endometrium in patients having excessively high oestradiol concentrations after ovarian stimulation. Hum Reprod, 2001, 16(3): 435-440.
- [10] Haouzi D, Assou S, Mahmoud K, et al. Gene expression profile of human endometrial receptivity: comparison between natural and stimulated cycles for the same patients. Hum Reprod, 2009, 24(6): 1436-1445.

(收稿日期: 2010-08-05)

(本文编辑: 戚红丹)

许伟标, 杨桂艳, 郑煜丽. 卵巢过度刺激综合征全胚胎冷冻后首次冻融移植临床分析[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(1): 236-238.