

·临床研究·

联合使用地屈孕酮改善阴道微粒化黄体酮时低孕酮水平的不良围产结局

谢言信, 林海燕, 黄 佳, 陈晓莉, 张清学, 李 予
(中山大学孙逸仙纪念医院妇产科生殖中心, 广州 广东 510220)

摘 要:【目的】探索激素替代疗法(HRT-FET)周期中,单独使用阴道微粒化黄体酮(MVP)作为黄体支持时,血清低孕酮(P4)水平对活产、胎龄和新生儿出生体质量的不良影响是否可通过联合口服地屈孕酮(DYG)得到改善。【方法】本研究分析了单独使用MVP的549个HRT-FET周期,并匹配年龄、血清P4水平的同期联合使用MVP和DYG的495个周期。主要结果指标为活产率(LBR),次要结果为临床妊娠率(CPR)、孕周(GW)和新生儿出生体质量(BW)。【结果】受孕日孕酮P4上升是获得活产的保护因素,单独使用MVP情况下,P4水平<7.46 ng/mL与高P4水平(≥ 7.46 ng/mL)相比,LBR(25.6% vs. 40.7%, $P < 0.001$),CPR(34.6% vs. 50.1%, $P < 0.001$)、足月分娩率(18.6% vs. 32.6%, $P = 0.003$)和新生儿正常出生体质量(normal birth weight, NBW)发生率(17.9% vs. 34.4%, $P < 0.001$)显著下降。与仅使用MVP组相比,虽然联合使用MVP和DYG并没有显著改善活产率(38.3% vs. 40.6%, $P = 0.366$),但显著延长新生儿分娩平均孕周[(37.28 \pm 3.01)周 vs. (38.36 \pm 1.48)周; $P = 0.043$],并提高新生儿NBW率(18.2% vs. 27.6%; $P = 0.039$),降低低出生体质量和低出生体质量儿(LBW+VLBW)的比例(7.7% vs. 2.2%; $P = 0.037$)。【结论】在单独使用MVP的HRT-FET周期中,低血清P4水平(<7.46 ng/mL)时,活产率、足月分娩率、新生儿NBW率显著下降。在血清P4浓度较低的情况下,联合使用DYG可显著延长新生儿分娩孕周,增加新生儿NBW率、降低新生儿LBW+VLBW比例,改善围产结局。

关键词:孕酮;活产率;解冻胚胎移植;激素替代周期

中图分类号:R711.6 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2022)05-0837-08

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0518

Additional Dydrogesterone Use Improves the Adverse Perinatal Outcomes during Low Progesterone Levels by Use of Micronized Vaginal Progesterone Alone

XIE Yan-xin, LIN Hai-yan, HUANG Jia, CHEN Xiao-li, ZHANG Qing-xue, LI Yu
(Reproductive Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510220, China)

Correspondence to: LI Yu; E-mail: liyu7@mail.sysu.edu.cn

Abstract:【Objective】To explore whether the impact of low serum progesterone (P4) levels on the adverse pregnancy outcomes could be improved by the additional use of oral dydrogesterone (DYG) during the single use of micronized vaginal progesterone (MVP) for luteal phase support in hormone replacement therapy frozen embryo transfer (HRT-FET) cycles.【Methods】In this retrospective study, the clinical and perinatal outcomes of HRT-FET cycles using MVP alone ($n = 549$) and MVP combined with DYG ($n = 495$) were analyzed. The primary outcome was live birth rate (LBR), and the secondary outcomes were clinical pregnancy rate (CPR), gestational weeks (GW) at delivery, and perinatal birth weight (BW).【Results】The elevated serum P4 level on the day of pregnancy test was a protective factor for live birth. In the group

收稿日期:2022-07-21

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1000205);白求恩中青年医生优才培养计划-女性健康科研项目(X-J-2019-024)

作者简介:谢言信,主治医师,研究方向:植入前遗传学诊断与生殖肿瘤生育力保存,E-mail: xieyanxin@mail.sysu.edu.cn;李予,通信作者,主任医师,研究方向:生殖医学及反复种植失败,E-mail: liyu7@mail.sysu.edu.cn

using MVP alone, compared with the high serum P4 concentration (≥ 7.46 ng/mL), the low serum P4 concentration (< 7.46 ng/mL) was closely associated with low LBR (25.6% vs. 40.7%, $P < 0.001$), CPR (34.6% vs. 50.1%, $P < 0.001$), rates of full-term birth (FTB) (18.6% vs. 32.6%, $P = 0.003$) and normal birth weight (NBW) (17.9% vs. 34.4%, $P < 0.001$). Compared with the group using MVP alone, combined use of MVP and DYG did not significantly improve LBR (38.3% vs. 40.6%, $P = 0.366$), but significantly increased the mean GW at delivery (37.28 ± 3.01 vs. 38.36 ± 1.48 weeks; $P = 0.043$), the neonatal NBW rate (18.2% vs. 27.6%; $P = 0.039$) and decreased the proportion of low BW and very low BW (LBW+VLBW) infants (7.7% vs. 2.2%; $P = 0.037$).【Conclusion】Additional use of DYG could significantly increase the GW at delivery and NBW rate, decrease the LBW+VLBW rates and thereby improve the adverse perinatal outcomes induced by low serum P4 levels (< 7.46 ng/mL) in the HRT-FET cycles using MVP alone.

Key words: progesterone (P4); live birth rate (LBR); frozen embryo transfer (FET), hormone replacement therapy cycles (HRT)

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(5): 837-844]

在解冻胚胎移植(frozen embryo transfer, FET)周期中使用激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)通过连续使用外源性雌二醇(estradiol, E2)和孕激素药物来诱导子宫内膜改变。雌激素刺激负反馈抑制下丘脑-垂体-卵巢轴,导致优势卵泡发育缺失,缺少黄体形成,因此,补充外源性孕酮(progesterone, P4)尤为重要。阴道用微粉化黄体酮胶囊(micronized vaginal progesterone, MVP)是目前临床上最受欢迎的黄体期支持药物之一。由于子宫首过效应, MVP增强了药物向子宫局部输送,但血清P4水平较低。在HRT-FET周期单独使用MVP作为黄体支持,血清P4浓度 < 15.7 ng/mL,或 > 31.13 ng/mL都与着床率降低有关^[1];低P4浓度(< 10.64 ng/mL)与活产率(live birth rate, LBR)下降、流产率增高显著相关^[2];单独使用MVP作为黄体支持获得持续妊娠P4阈值为8.8 ng/mL^[3]。地屈孕酮(dydrogesterone, DYG)由于药物本身具有9 β , 10 α -反式结构,代谢产生不同的化学结构,因此具有很好的生物利用度和活性。口服DYG免疫分析或光谱分析不与血清P4交叉反应,不会增加血清P4水平。Lotus II试验表明在新鲜移植周期中, DYG在中国人群中的疗效和安全性与MVP相似^[4], Lotus I、II、III试验表明,与MVP相比, DYG对母亲和胎儿均有良好的安全性^[4-6]。而在HRT-FET周期中,单独使用DYG,在ET后9~15 d,血清P4保持在基线水平,直到ET后16~22 d,不管是否妊娠,血清P4才略有增加^[7]。在FET周期中,使用DYG 40 mg/d和MVP 800 mg/d相比,两者孕12周妊娠率相似^[8]。鉴于此背景,本研究旨在探讨在

HRT-FET周期中,联合使用DYG和MVP是否可以通过增加更多的孕激素活性来改善单独使用MVP造成的低P4水平时的不良预后。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本回顾性研究于2017年1月1日至2019年3月31日在中山大学孙逸仙纪念医院生殖中心进行的549个仅使用MVP的HRT-FET周期(A组),入选标准如下:①年龄 ≤ 45 岁的女性患者;②血清FSH基础浓度 < 15 mU/mL;③第1/第2次胚胎移植周期;④研究开始前3个月不接受激素治疗。排除标准:①复发性流产;②反复植入失败;③生殖器畸形;④BMI ≥ 30 kg/m²;⑤全身性并发症,如糖尿病、高血压或全身性红斑狼疮;或⑥PGT周期。此外,纳入同一时期495个联合使用MVP+DYG作为黄体支持,符合上述入排标准的患者的HRT-FET周期(B组)。

所有患者同意并签署知情同意书,本回顾性研究经中山大学孙逸仙纪念医院伦理委员会批准(SYSEC-KY-KS-2020-039)。由于本中心从未进行过卵母细胞捐献,本文所提及的数据中没有涉及捐献卵子周期FET的相关信息。

1.2 研究设计

所有患者均接受了HRT进行子宫内膜准备。戊酸雌二醇(Progynova®;广州拜耳)自月经第2~3 d开始6~9 mg/d。在雌激素治疗10~14 d后,当子宫内膜厚度 ≥ 7.5 mm时,阴道超声检测血清E2

为 >200 pg/mL,血清P4 <1.5 ng/mL,认为可以给予外源性黄体支持。当使用激素替代疗法时,体质量是与P4浓度相关的1个决定因素^[9],A组根据BMI <25 kg/m²或 ≥ 25 kg/m²给予MVP(Utrogestan®;拜耳BESINS, Belgium)600或800 mg/d。B组在相同的MVP剂量的情况下,联合给予DYG(Duphaston®;荷兰雅培生物制药公司Abbott bioicals, The Netherlands)10 mg每日2次。

外源性给予黄体支持给药当天为第0天(D0),根据胚胎的玻璃化冷冻时间于D3~D5进行解冻胚胎移植。在妊娠试验当天(D3卵裂期胚胎移植后14 d,囊胚移植后12 d)测定血清P4和人绒毛膜促性腺激素(hCG)浓度,当检测到较低的血清P4水平时,不改变原LPS方案,hCG浓度大于50 U/mL认为生化妊娠,在妊娠情况下,戊酸雌二醇和外源性黄体支持维持至临床妊娠孕10周逐渐停药。

血液样本使用UniCel DxI 800分析仪(Beckman Coulter, USA)进行性激素检测,检测低限为E2:5 pg/mL,P4:0.03 ng/mL,hCG:0.6 U/L。P4的组内和组间变异系数均小于5%。

主要研究终点是活产(live birth, LB),定义为分娩孕周 ≥ 28 周,出生体质量(birth weight, BW) ≥ 1000 克,出生后心跳、呼吸、脐带搏动,骨骼肌收缩存在。次要研究目标包括:临床妊娠(clinical pregnancy, CP),定义为孕周(gestational week, GW)6~7周宫内妊娠见或未见胎心搏动(不包括宫外孕);足月分娩(full-term birth, FTB),定义为分娩时间 ≥ 37 周;早产(preterm term birth, PTB),定义为分娩时间 ≥ 28 周, <37 周;极早产(very preterm term birth, VPTB)定义为分娩时间 ≥ 28 周, <32 周;新生儿正常出生体质量(normal birth weight, NBW),定义为出生体质量 ≥ 2500 g, ≤ 4000 g;低出生体质量(low birth weight, LBW),定义为出生体质量 <2500 g;极低出生体质量(very low birth weight, VLBW)定义为出生体质量 <1500 g。

1.3 统计分析

采用SPSS软件进行统计学比较。文中孕酮P4水平呈非正态分布方差不齐,以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,其他数据包括女方年龄、子宫内膜厚度、分娩孕周、新生儿出生体质量呈正态分布且具有方差齐性,用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。采用 t 检验比较连续变量,非正态分布变量使用Wilcoxon秩和检验,组间分类变量比较

采用卡方检验或Fisher精确检验。所有 P 值均为双侧,采用 $P<0.05$ 的显著性水平。

2 结果

2.1 分娩结局

总共有1044 HRT-FET周期被纳入本研究,D3卵裂期胚胎移植646个周期,囊胚移植周期398个周期。总临床妊娠490周期,临床妊娠率(clinical pregnancy rate, CPR)为46.9%。其中64个周期孕12周前早期流产,早期流产率为13.1%。此外,3个周期晚期流产(孕22~25周),1个周期于孕16周发现胎儿巴氏水肿医学引产,1个周期于孕35周因脐带扭转致死产。共有411个周期获得活产,总LBR为39.3%。卵裂期胚胎移植的早期流产率显著高于囊胚移植周期(17.5% vs. 6.5%, $P<0.001$)、LBR(35.4% vs. 45.7%, $P=0.001$)显著低于囊胚移植周期。血清孕酮P4水平呈非正态分布方差不齐,平均孕酮值11.57 ng/mL,中位数值为9.58(7.12~13.28)ng/mL,卵裂期胚胎移植后孕酮水平与囊胚移植孕酮水平无显著差异(表1)。

在411个活产周期中,316个(76.9%)单胎,95个(23.1%)双胎。单胎平均分娩孕周显著高于双胎妊娠[(38.22 \pm 0.81)周 vs. (36.64 \pm 0.98)周; $P<0.001$];单胎新生儿平均出生体质量显著高于双胎新生儿[(3356.49 \pm 148.28)周 vs. (2248.42 \pm 149.67)g; $P<0.001$]。两对双胞胎中的两名新生儿被诊断患有先天性心脏病,并在出生后定期接受儿科随访,到目前为止,他们还没有接受手术治疗。

2.2 孕酮水平与活产结局

在HRT-FET周期的活产多因素回归分析模型中,女方年龄增加(aOR=1.123, 95% CI=(1.081, 1.168), $P<0.001$)是一个危险因素,而P4水平升高(aOR=0.971; 95% CI=(0.947, 0.995); $P=0.019$)为保护因素。胚胎移植时期、子宫内膜厚度、双胎或单胎妊娠无显著统计学意义(表2)。

A组共549个单独使用MVP作为黄体支持。以活产作为主要研究指标,根据血清P4水平进行ROC曲线分析,AUC为0.578, 95% CI=(0.529, 0.627); $P=0.002$ 。血清P4预测活产模型的灵敏度为80.0%,特异度为33.2%,根据约登指数(灵敏度+特异度-1)获得最大截断值为7.46 ng/mL(图1)。

表1 卵裂期胚胎与囊胚移植孕酮水平及临床妊娠结局比较

Table 1 Comparison of P4 levels and clinical pregnancy outcomes between cleavage embryos and blastocysts

Items	Total cycles	Cleavage	Blastocysts	[$M(P_{25}\sim P_{75}), n(\%)$]	
				Z/χ^2	P
P4	9.58(7.12~13.28)	9.67(7.19~12.97)	9.52(7.07~13.75)	-0.461	0.645
Clinical pregnancy	490(46.9)	291(45.0)	199(50.5)	2.426	0.068
Biochemical pregnancy	42(4.0)	22(3.4)	20(5.0)	1.673	0.129
Ectopic pregnancy	10(2.0)	7(2.4)	3(1.5)	0.477	0.365
Early pregnancy loss	64(13.1)	51(17.5)	13(6.5)	12.577	<0.001
Later pregnancy loss	5(1.0)	4(1.4)	1(0.5)	0.890	0.325
Live birth	411(39.4)	229(35.4)	182(45.7)	10.903	0.001

表2 获得活产多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis prediction of the likelihood of a live birth

Items	b	S_b	Wald χ^2	P	\widehat{OR}	95% CI
Maternal Age	0.116	0.020	34.893	<0.001	1.123	1.081, 1.168
Endometrial thickness	0.012	0.052	0.050	0.823	1.012	0.913, 1.121
Lifetime of transferred embryos	-0.050	0.083	0.374	0.541	0.951	0.809, 1.118
Serum P4 level	-0.030	0.013	5.522	0.019	0.971	0.947, 0.995
MVP dose per day	-0.001	0.001	0.743	0.389	0.999	0.997, 1.001
No. of transferred embryos	0.159	0.165	0.930	0.335	1.173	0.848, 1.621
Constant	-4.609	2.143	4.625	0.032		

P4: progesterone; MVP: micronized vaginal progesterone; \widehat{OR} : adjusted odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval.

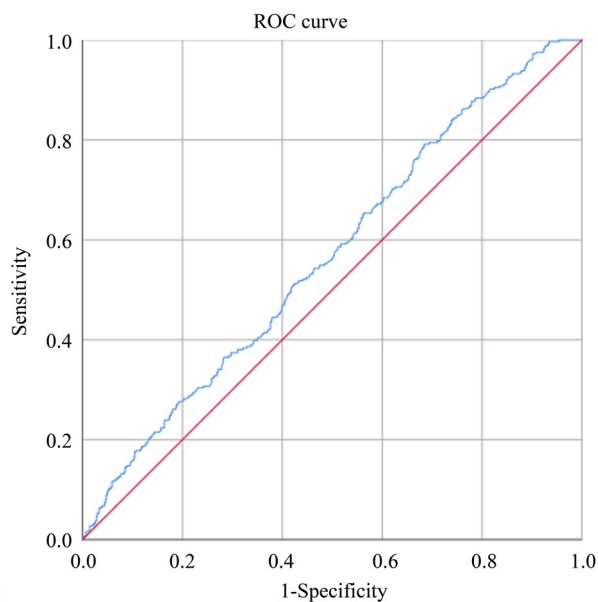


图1 血清P4水平预测活产ROC曲线图

Fig. 1 Receiving operating characteristic (ROC) curve for prediction of live birth by serum P4.

我们发现,较低血清P4水平(<7.46 ng/mL)时, LBR (25.6% vs. 40.7%, OR=0.502; 95% CI=(0.333, 0.758); $P=0.001$); CPR (34.6% vs. 50.1%; OR=0.527; 95% CI=(0.359, 0.774); $P=0.001$); FTB 发生率 (19.2% vs. 32.6%; OR=0.493; 95% CI=(0.314, 0.774); $P=0.001$) 以及 NBW 发生率 (17.9% vs. 34.4%; OR=0.418; 95% CI=(0.264, 0.661); $P<0.001$)均较高孕酮水平时(≥ 7.46 ng/mL)明显下降。不同P4水平间,早期流产率、平均分娩孕周、PTB率、新生儿平均出生体质量、以及LBW+VLBW比率的差异无统计学意义(表3)。

2.3 两种黄体支持方案的临床和围产结局

与A组相比,B组495个联合使用MVP+DYG作为黄体支持的HRT-FET周期中,女方年龄、子宫内膜厚度和移植胚胎数量基本相似。由于DYG对血清P4水平没有交叉反应,两种黄体支持方案的血清P4浓度的平均值和四分位数分布相似(表4)。

表3 单独使用MVP不同血清P4水平临床和分娩结局的比较
Table 3 Comparison of outcomes of serum P4 levels using MVP alone [M(P₂₅~P₇₅), n(%)]

P4/(ng/ mL)	<7.46	≥7.46	χ^2/t	<i>P</i>	OR(95% CI)
No. of cycles	156	393			
Live birth	40 (25.6)	160(40.7)	10.953	0.001	0.502(0.333, 0.758)
Clinical pregnancy	54 (34.6)	197(50.1)	10.827	0.001	0.527(0.359, 0.774)
Early miscarriage	12 (22.2)	36 (18.2)	0.427	0.317	0.826(0.418, 1.633)
GW/week	37.32±3.67	37.58±2.62	-0.547	0.588	
FTB	30 (19.2)	128(32.6)	9.694	0.001	0.493(0.314, 0.774)
PTB	10 (6.4)	32 (8.1)	0.474	0.311	0.773(0.370, 1.612)
BW/g	2 784.00±755.41	2 971.22±636.27	-0.094	0.413	
NBW	28 (17.9)	135(34.4)	14.392	< 0.001	0.418(0.264, 0.661)
LBW+VLBW	12 (7.7)	25 (6.4)	0.315	0.348	1.227(0.600, 2.507)

P4: progesterone; GW: gestational week; FTB: full-term birth; PTB: pre-term birth; BW: birth weight; NBW: normal birth weight; LBW+VLBW: low birth weight and very low birth weight.

表4 两组黄体支持方案的基线特征
Table 4 Baseline characteristics of two groups of luteal support protocols [($\bar{x} \pm s$), n]

Items	Group A	Group B	<i>t/Z</i>	<i>P</i>
No. of cycles	549	495		
Age/years	33.51±5.12	33.76±5.28	-0.761	0.477
Endometrial thickness/mm	9.59±1.83	9.42±1.64	1.632	0.103
No. of transferred embryos	1.75±0.57	1.81±0.58	-1.64	0.101
Average P4/(ng/mL)	11.31±7.23	11.85±8.09	-0.130	0.247
25 th quantile	7.15	7.09		
50 th quantile	9.50	9.70	-0.680	0.497
25 th quantile	12.89	14.61		

Group A: MVP only; Group B: MVP combined with DYG.

我们发现A、B组两种不同黄体支持方案的LBR、CPR以及早期流产差异无统计学意义。但B组中新生儿VPTB率(3.3% vs. 0.2%, OR= 13.790, 95% CI = (2.227, 125.907), *P*<0.001)、VLBW率(6.8% vs. 2.0%, OR= 3.541, 95% CI= (1.294, 9.690), *P*=0.007)、LBW率(25.0% vs. 17.0%, OR= 1.627, 95% CI=(1.005, 2.510), *P*=0.017)与A组相比显著下降,而NBW率(63.6% vs. 76.1%, OR= 0.549, 95% CI=(0.374, 0.807), *P*<0.001),及双胎新生儿出生平均BW(2 274.58±537.82) g vs.

(2 472.93±605.54) g, *P*=0.036显著增加(表5)。

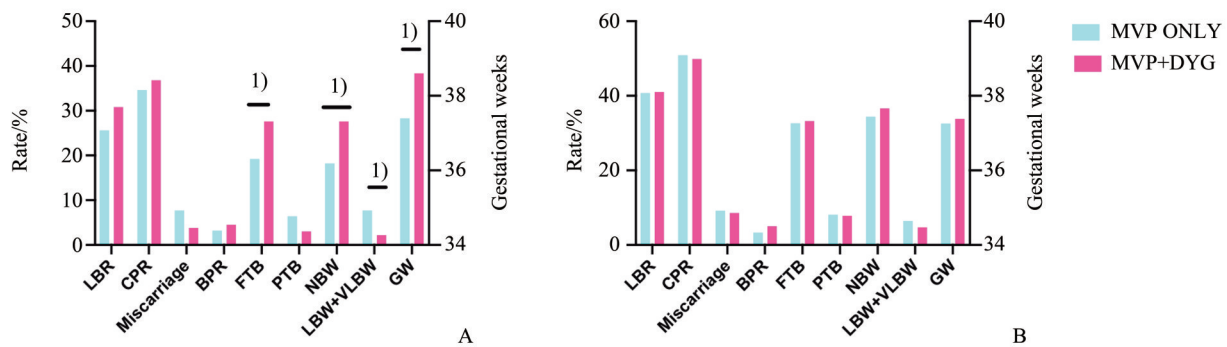
同时我们发现,在血清P4水平较低(<7.46 ng/mL)时,与A组相比,B组虽然没有显著改善LBRs,但显著延长分娩孕周[(37.28±3.01)周 vs. (38.36±1.48)周; *P*=0.043],增加FTB率(19.2% vs. 27.6%; *P*=0.061),NBW(18.2% vs. 27.6%; *P*=0.039)率显著增加, LBW+VLBW率(7.7% vs. 2.2%; *P*=0.037)显著降低。当P4水平较高(≥7.46 ng/mL)时,A、B两组临床结局和围产期结局无显著差异(图2)。

表5 两种黄体支持方案的临床和围产结局比较

Table 5 Comparison of clinical and perinatal outcomes between two luteal support protocols $[(\bar{x} \pm s), n]$

Items	Group A	Group B	χ^2/t	<i>P</i>	OR(95% CI)	
Live birth	210(38.3)	201(40.6)	0.166	0.366		
Clinical pregnancy	251(45.7)	249(48.3)	0.272	0.323		
Early miscarriage	37(6.7)	27(5.5)	0.761	0.224		
GW/week	37.50±2.72	37.97±0.55	-1.901	0.055		
VPTB	18(3.3)	1(0.2)	13.790	<0.001	16.746(2.227, 125.907)	
BW/g	2 973.78±664.32	3 082.17±544.13	0.078	0.821		
Singleton	Live birth	155(28.2)	161(32.5)	2.272	0.075	0.816(0.627, 1.063)
	BW/g	3 226.76±621.63	3 216.42±462.83	0.163	0.871	
Twins	Live birth	55(10.0)	43(8.7)	0.542	0.265	1.170(0.770, 1.779)
	BW/g	2 274.58±537.82	2 472.93±605.54	-2.114	0.036	
VLBW	18(6.8)	5(2.0)	6.823	0.007	3.541(1.294, 9.690)	
LBW	66(25.0)	42(17.0)	4.985	0.017	1.627(1.005, 2.510)	
NBW	168(63.6)	188(76.1)	9.401	<0.001	0.549(0.374, 0.807)	

Group A: MVP only; Group B: MVP combined with DYG; GW: gestational week; VPTB: very pre-term birth; BW: birth weight; NBW: normal birth weight; LBW+VLBW: low birth weight and very low birth weight.



A: comparison when serum P4<7.46 ng/mL; B: comparison when serum P4≥7.46 ng/mL; LBR: live birth rate; CPR: clinical pregnancy rate; Miscarriage: early abortion rate; BPR: biochemical pregnancy rate; FTB: full-term birth; PTB: preterm birth; NBW normal birth weight; LBW+ VLBW: low birth weight and very low birth weight; GW: gestational week. ¹⁾ *P*<0.05.

图2 不同孕酮水平两种黄体支持方案组的临床和围产期结局的比较

Fig. 2 Comparison of clinical and perinatal outcomes between two luteal support group with different P4 levels

3 讨论

3.1 低孕酮水平对临床结局、新生儿预后的不良影响

妊娠早期 P4 水平较低 (< 11.00 ng/mL) 是妊娠期高血压疾病^[10]、胎盘功能障碍的重要危险因素^[11]。这可能与妊娠黄体的缺失有关,造成妊娠期 E2 和 P4 的下降,导致胎盘血管活性产物的缺失,如

松弛素和血管内皮生长因子,这些物质被认为对最初的胎盘形成很重要,胎盘功能不正常会导致维持妊娠所需的胎盘黄体酮分泌减少,影响分娩时机。除此以外,妊娠早期血清 P4 水平降低会影响滋养层的侵袭和螺旋动脉的重塑,从而导致胎盘受损。

在妊娠 16~20 周开始使用孕激素已被全世界的产科医生广泛用于预防 PTB。目前孕激素预防早产的研究主要集中在孕激素抗炎作用和免疫调

节方面。Areia等^[12-13]假设,随着妊娠进展,孕激素膜受体 α (mPR α) Treg细胞减少,P4的抗炎作用减弱,分娩可能随之发生。Lissauer等^[14]报道,以生理剂量暴露于P4的母性T细胞,导致CD4(+)和CD8(+) T细胞的细胞因子生成曲线发生独特的倾斜,不仅潜在有害的IFN- γ 和TNF- α 的生成减少,而且IL-10和IL-5的生成也减少。这些研究都支持孕激素在母体T细胞调节中的作用,预防早产的发生。此外,胎盘受损可能会干扰免疫调节剂和妊娠激素的分泌,并导致长期的不适宜胎儿生长的宫内环境和出生体质量异常的风险。一项前瞻性研究单胎妊娠女性妊娠早期P4浓度与早产风险之间的关系的研究表明,其孕早期血清P4低浓度与妊娠期缩短或早产风险增加无关^[15],另一项小样本的研究表明低血清P4显著增加LBW风险,并且可能与妊娠期高血压疾病有关^[16]。但这些研究针对的对非ART获得妊娠的女性。

我们的研究第一次表明,单独使用MVP作为黄体支持,孕早期血清P4水平较低是HRT-FET临床活产率的危险因素,我们还发现较低的P4水平将对新生儿足月分娩率、正常出生体质量率造成不良影响。本研究的局限性在于其回顾性研究本身,即使患者的血清P4水平很低,我们仍没有改变黄体支持方案,以探索低P4水平对HRT-FET活产及围产结局的真实影响。在HRT-FET周期中,P4水平降低与低足月分娩率相关的确切机制尚未被清楚阐明。

3.2 联合使用不同黄体酮制剂可改善低孕酮水平引起的不良结局

在本研究中,在较低的血清P4(<7.46 ng/mL)水平下,MVP联合口服DYG虽然没有显著提高LBR,但延长了平均胎龄,降低了新生儿低出生体质量(<2 500 g)的风险。与我们结论相似,一项前瞻性研究认为单独使用MVP相比,联合口服DYG的黄体支持具有更高的LBR和更低的流产率^[17]。DYG是一种合成黄体酮药物,具有增强口服生物利用度,被认为是一种免疫调节剂,可上调Th2细胞因子的产生,下调Th1细胞因子的产生。DYG维

持了母体-胎儿的耐受性,下调炎症细胞因子的分泌,增强抗炎细胞因子的产生^[18]。本研究中观察到的结果可能主要是由于DYG的活性对孕激素受体具有高特异性^[19],在阴道黄体期支持方法中添加口服DYG有助于避免与阴道MVP吸收不良相关的潜在问题,通过增加孕激素活性可以改善新生儿预后。

世界卫生组织将早产定义为妊娠37周前分娩,它是最常见的妊娠并发症之一,2014年全球发病率估计为10.6%,早产大大增加了新生儿发病和死亡的风险,包括长期后遗症,并可能对家庭造成长期的健康和经济影响^[20]。Vuong等^[17]研究表明约有1/3的女性在HRT-FET单独使用MVP作为黄体支持时存在P4水平下降风险,在此情况下,如何改善新生儿预后是亟待解决的一个临床时机问题。临床上可以通过增加孕激素其他剂型,如联合使用MVP+DYG,以最终改善预后;或者将评估血清P4水平的时机提前,一旦发现血清P4浓度低于阈值水平,可以选择取消周期、并在接下来的内膜准备过程中增加孕酮的使用或改用自然周期避免黄体的缺失,从而改善妊娠结局。本研究中,我们发现联合MVP和DYG虽然不能提高较低血清P4水平的LBR,但可以显著延长孕周,增加新生儿正常出生体质量比例,降低低出生体质量儿的风险,从而改善新生儿预后。目前我们已经设计并开展了一项大样本前瞻性研究,探讨联合使用不同孕激素制剂作为黄体支持是否能改善HRT-FET结局。

4 结论

我们的研究表明,在仅使用MVP的HRT-FET周期中,验孕当天P4水平升高为获得活产的保护因素,较低的血清P4水平对活产、围产期结局造成不良影响,活产率、足月分娩率、新生儿NBW率显著下降。在血清P4浓度较低(<7.46 ng/mL)的情况下,联合MVP+DYG作为黄体支持,可以明显延长平均分娩孕周,增加新生儿正常出生体质量比例,降低低出生体质量儿的风险。

参考文献

- [1] Yovich JL, Conceicao JL, Stanger JD, et al. Mid-luteal serum progesterone concentrations govern implantation rates for cryopreserved embryo transfers conducted under hormone replacement [J]. *Reprod Biomed Online*, 2015, 31 (2): 180-191.
- [2] Gaggiotti-Marre S, Martinez F, Coll L, et al. Low serum progesterone the day prior to frozen embryo transfer of euploid embryos is associated with significant reduction in live birth rates [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 35 (5): 439-442.
- [3] Labarta E, Mariani G, Paoletti S, et al. Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone [J]. *Hum Reprod*, 2021, 36 (3): 683-692.
- [4] Yang DZ, Griesinger G, Wang W, et al. A Phase III randomized controlled trial of oral dydrogesterone versus intravaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization (Lotus II): results from the Chinese mainland subpopulation [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 36 (2): 175-183.
- [5] Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial [J]. *Hum Reprod*, 2018, 33 (12): 2212-2221.
- [6] Griesinger G, Blockeel C, Tournaye H. Oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles: a new standard? [J]. *Fertil Steril*, 2018, 109 (5): 756-762.
- [7] Neumann K, Depenbusch M, Schultze-Mosgau A, et al. Characterization of early pregnancy placental progesterone production by use of dydrogesterone in programmed frozen-thawed embryo transfer cycles [J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 40 (5): 743-751.
- [8] Macedo, LCGM, Cavagna Neto M, et al. Oral dydrogesterone in frozen-thawed embryo transfer cycles [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2022, 68 (1): 100-105.
- [9] González-Foruria I, Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, et al. Factors associated with serum progesterone concentrations the day before cryopreserved embryo transfer in artificial cycles [J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 40 (6): 797-804.
- [10] Singh B, Reschke L, Segars J, et al. Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications [J]. *Fertil Steril*, 2020, 113 (2): 252-257.
- [11] Navathe R, Berghella V. Progesterone as a tocolytic agent for preterm labor: a systematic review [J]. *Curr Opin Obstet Gyn*, 2016, 28 (6): 464-469.
- [12] Areia A, Vale-Pereira S, Alves V, et al. Membrane progesterone receptors in human regulatory T cells: a reality in pregnancy [J]. *BJOG*, 2015, 122 (11): 1544-1550.
- [13] Areia A, Vale-Pereira S, Alves V, et al. Can membrane progesterone receptor α on T regulatory cells explain the ensuing human labour? [J]. *J Reprod Immunol*, 2015, 113: 22-26.
- [14] Lissauer D, Eldershaw SA, Inman CF, et al. Progesterone promotes maternal-fetal tolerance by reducing human maternal T-cell polyfunctionality and inducing a specific cytokine profile [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45 (10): 2858-2872.
- [15] Shen SY, Chen QZ, Zhang LF, et al. Association between serum progesterone concentration in early pregnancy and duration of pregnancy: a cohort study [J]. *J Matern-Fetal Neo M*, 2018, 33 (12): 2096-2102.
- [16] He S, Allen JC, Malhotra R, et al. Association of maternal serum progesterone in early pregnancy with low birth weight and other adverse pregnancy outcomes [J]. *J Matern-Fetal Neo M*, 2015, 29 (12): 1999-2004.
- [17] Vuong LN, Pham TD, Le KTQ, et al. Micronized progesterone plus dydrogesterone versus micronized progesterone alone for luteal phase support in frozen-thawed cycles (MIDRONE): a prospective cohort study [J]. *Hum Reprod*, 2021, 36 (7): 1821-1831.
- [18] Verma P, Verma R, Nair RR, et al. Altered crosstalk of estradiol and progesterone with myeloid-derived suppressor cells and Th1/Th2 cytokines in early miscarriage is associated with early breakdown of maternal-fetal tolerance [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 81 (2): e13081.
- [19] Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial [J]. *Hum Reprod*, 2018, 33 (12): 2212-2221.
- [20] Ibrahim SA, Haas DM. Role of progestogens in women at risk for spontaneous preterm birth: the final word? [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10280): 1158-1159.