

早期血清 β -hCG对卵裂期胚胎或囊胚移植后妊娠结局的预测

朱婉珊¹, 李婷婷^{1,2}, 郭映纯¹, 方丛¹

(1. 中山大学附属第六医院生殖医学研究中心, 广东 广州 510655; 2. 南方医科大学南方医院妇产科生殖医学中心, 广东 广州 510515)

摘要:【目的】比较卵裂期胚胎及囊胚移植后早期血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)妊娠结局的预测作用。【方法】回顾性分析自2010年6月至2015年5月共2 421个在本中心行IVF-ET后临床确认宫内单胎妊娠的患者周期的数据。比较分析卵裂期胚胎移植后14 d的血清 β -hCG值及囊胚移植后12 d的血清 β -hCG值与妊娠结局的关系。【结果】对于临床确认宫内妊娠的患者,囊胚移植组的早期 β -hCG水平高于卵裂期胚胎移植组(687 U/L vs 503 U/L)。根据妊娠结局分组后,这种差异同样存在于自然流产、继续妊娠(OP)及活产(LB)的患者中。根据新鲜或冷冻移植分组后,这种差异仅在冷冻移植组中有统计学意义。对于冷冻卵裂期胚胎移植的患者,以 β -hCG>475 U/L作为活产的预测值(灵敏度79.0%,特异度61.3%)。对于冷冻囊胚移植的患者,以 β -hCG>575 U/L作为活产的预测值(灵敏度74.9%,特异度59.2%)。【结论】冷冻移植周期中,囊胚移植的早期血清 β -hCG值高于卵裂期胚胎。移植胚胎时期不同,应用早期血清 β -hCG值预测妊娠结局的预测值也不同。囊胚或卵裂期胚胎移植后的早期血清 β -hCG值均能有效预测活产结局。

关键词: β -人绒毛膜促性腺激素; 体外受精-胚胎移植; 卵裂期胚胎; 囊胚; 妊娠结局

中图分类号: R711.75 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2017)06-0886-08

Predictive Value of Early Serum Beta-Human Chorionic Gonadotropin Measurements After Cleavage or Blastocyst Embryo Transfers

ZHU Wan-shan¹, LI Ting-ting^{1,2}, GUO Ying-chun¹, FANG Cong¹

(1. Reproductive Medicine Research Center, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China; 2. Center for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Corresponding to: FANG Cong; E-mail: fangcongd@foxmail.com

Abstract: 【Objective】 To compare early serum beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels after cleavage or blastocyst embryo transfers (ET) in predicting pregnancy outcome. 【Methods】 A total of 2 421 IVF-ET cycles in our center performed from June 2010 to May 2015 and resulted in clinical intrauterine pregnancies were analyzed retrospectively. The predictive value was compared between β -hCG on day 14 after cleavage ET and β -hCG on day 12 after blastocyst ET. 【Results】 Serum β -hCG levels of patients resulted in clinical intrauterine pregnancies were significantly higher with blastocyst ET compared with cleavage ET. This significant difference was also existed in patients resulted in miscarriage, ongoing pregnancy (OP) or live birth (LB). However, this significant difference was only existed in frozen embryo transfers. For a frozen cleavage ET, the cut-off value was 475 U/L (sensitivity 79%, specificity 61.3%) in predicting LB. For a frozen blastocyst ET, the cut-off value was 575 U/L (sensitivity 74.9%, specificity 59.2%) in predicting LB. 【Conclusion】 In frozen embryo transfers, early serum β -hCG level after blastocyst ET is higher than cleavage ET. The cut-off value in predicting pregnancy outcome is different according to the stage embryo transferred. Early serum β -hCG can effectively predict live birth after blastocyst or cleavage ET.

Key words: β -human chorionic gonadotropin (β -hCG); in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET); cleavage; blastocyst; pregnancy outcome

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(6): 886-893]

收稿日期: 2017-06-15

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金(A2015025)

作者简介: 朱婉珊, 硕士研究生, 研究方向: 生殖医学, E-mail: 827912291@qq.com; 李婷婷, 共同第一作者; 方丛, 通信作者, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 生殖医学, E-mail: fangcongd@foxmail.com

妊娠过程中,早期预测妊娠结局在临床上具有很重要的价值。一方面,对于可能出现不良妊娠结局的患者可以提前进行干预处理,改善妊娠结局,减少妊娠并发症。另一方面,可以帮助患者了解早期妊娠状态,减轻患者的心理压力,减少不必要的医疗费用^[1]。由于辅助生殖中不良妊娠结局的发生率,如自然流产、异位妊娠等,较自然妊娠高出2~5倍^[2-3],故对于辅助生殖而言,早期预测显得更为重要^[4-5]。多年以来已有不少研究对早期妊娠预测指标进行了探索。尽管超声检测是被认为对早孕妊娠状态判断较准确的手段,但其运用价值受孕周的限制,对于妊娠5~6周前的作用有限^[6]。目前较多研究认为 β -人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -hCG)对流产有较理想的预测作用,低水平的 β -hCG值通常预示不良妊娠结局,相对而言高水平的 β -hCG值更能预示理想的妊娠结局。另外,也有研究认为孕酮、抑制素、雌二醇水平、 β 2-糖蛋白等对妊娠结局有预测作用,但均未被明确证实^[7-8]。血清 β -hCG被认为是早期预测妊娠结局的一个最有价值的生化指标^[9-10]。目前临床上已普遍将血清 β -hCG作为早期妊娠检测项目之一。随着体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)逐渐成为最有效的助孕方式,血清 β -hCG值对于IVF-ET术后患者妊娠结局的预测作用研究也越来越多。同时,由于囊胚移植被认为在一定程度上提高胚胎着床率和减少多胎妊娠率^[11-12],囊胚移植与卵裂期胚胎移植同样地受到人们的关注。但目前关于两者的不同对早期血清 β -hCG值的影响研究较少。故卵裂期胚胎与囊胚移植术后的患者是否能采用同一套预测标准仍需进一步研究证实。本研究通过卵裂期胚胎移植与囊胚移植两组的比较,探索所移植胚胎发育阶段对早期血清 β -hCG值的影响以及运用 β -hCG预测妊娠结局的不同预测值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2010年6月至2015年5月在本中心行IVF-ET后临床确认宫内单胎妊娠的2421个患者周期,包括卵裂期胚胎移植1286个周期,囊胚移植1135个周期。排除标准包括:反复种植失败、复

发性流产、子宫畸形、免疫筛查异常、合并心血管或代谢性疾病、卵巢过度刺激综合征以及随访失败的患者。本研究已经过中山大学附属第六医院伦理委员会审批并获得患者签署书面知情同意。

1.2 助孕方法

采用本中心常规长方案或拮抗剂方案促排卵,在hCG扳机后36~38h行超声引导下取卵,根据精子质量采用常规IVF或ICSI方式受精,观察到受精正常的胚胎放入G1培养液(Vitrolife, Sweden)中培养。卵裂期胚胎根据本中心评分标准^[13]对胚胎进行评分:1级细胞大小均匀,形状规则,透明带完,碎片0%~5%;2级细胞大小略不均匀,形状略不规则,碎片10%~20%;3级细胞大小明显不均匀,碎片21%~50%;4级细胞大小严重不均匀,碎片50%以上。根据患者情况及胚胎情况将选择继续囊胚培养的胚胎放入G2培养液(Vitrolife, Sweden)进一步培养成囊胚,囊胚评分根据Gardner评分系统^[14]。根据评分结果选择优质胚胎进行移植。所有胚胎均采用统一的培养箱(日本ASTECC培养箱)进行培养。根据患者情况及患者选择决定新鲜或冷冻移植。冷冻胚胎采用玻璃化冷冻方式贮藏,新鲜移植安排在取卵后3d(卵裂期)或5d(囊胚)移植,冷冻胚胎移植的内膜准备采用常规自然周期或人工周期,自然周期从月经第10天起超声监测卵泡,结合性激素结果判断排卵日,移植安排在排卵后3d(卵裂期)或5d(囊胚),人工周期从月经第3天起予雌激素(补佳乐)口服,根据超声监测内膜情况调整剂量及拟定移植时间,两种方案患者移植日内膜厚度均 ≥ 7 mm。胚胎移植后的黄体支持方案均未采用hCG药物。

1.3 样品收集及激素测定

卵裂期胚胎移植后14d或囊胚移植后12d抽血测定 β -hCG,血液标本送中山大学附属第六医院生殖中心检验科检测,通过罗氏检测仪器采用化学发光法检测。

1.4 妊娠确定

移植后5周行阴道超声见宫内单个妊娠囊内单个胚芽及原始心管搏动为临床宫内单胎妊娠。

1.5 统计学分析

所有数据采用SPSS 20.0软件进行处理,计量资料经正态性检验均为非正态分布,采用中位数(四分位间距)表示,计数资料均用频数(率)表

示,组间比较采用非参数检验(Mann-Whitney U 检验)及卡方检验。多因素回归分析采用多重线性回归模型,首先通过对所有研究因素进行单因素相关分析,选择结果有统计学意义或临床意义较大的因素纳入回归分析,本研究中除纳入研究的胚胎阶段,同时还纳入患者年龄及移植胚胎数。诊断试验临界值计算采用ROC曲线。根据敏感度及特异度之和最大原则计算各组 β -hCG临界值,ROC曲线下面积在0.7以上有较高准确度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

比较卵裂期胚胎组(1 286个周期)与囊胚组(1 135个周期)两组临床资料(表1),两组患者的年龄及体质量指数均无明显差异($P>0.100$)。卵裂期胚胎组(73.7%)中初次移植的患者比例较囊胚组(41.6%)高($P<0.001$)。卵裂期胚胎组中新鲜移植方案的比率(82.2%)更高,而囊胚组则以冷冻移植方案(82.6%)居多($P<0.001$)。在移植胚胎的数目选择上,两组有差异($P<0.001$),尽管两组均以移植2枚胚胎为主,但囊胚组(30.0%)移植一枚胚胎的比例高于卵裂期胚胎组(9.1%)。

2.2 两组血清 β -hCG水平的比较

本研究比较了卵裂期胚胎组移植后14 d β -hCG与囊胚胚胎组移植后12 d β -hCG(表2)。囊胚组总体早期 β -hCG平均为687 U/L,而卵裂期胚胎组总体早期 β -hCG平均为503 U/L,囊胚组早期血清 β -hCG值高于卵裂期胚胎组($P<0.001$)。根

据妊娠结局分别对比自然流产、继续妊娠(ongoing pregnancy, OP)、活产(live birth, LB)结局下两组的早期血清 β -hCG值,囊胚组均高于卵裂期胚胎组($P<0.001$)。根据新鲜或冷冻移植分组(表3),新鲜移植组共1 254个周期(卵裂期胚胎1 057个周期,囊胚197个周期),冷冻移植组共1 167个周期(卵裂期胚胎229个周期,囊胚938个周期)。冷冻移植的早期血清 β -hCG值均高于新鲜移植($P<0.001$)。其中,冷冻移植周期中囊胚组早期血清 β -hCG值仍高于卵裂期胚胎组(755 U/L vs 605 U/L, $P=0.002$),但新鲜移植周期中两组无统计学上的差异($P=0.054$)。

2.3 冷冻周期中早期 β -hCG的影响因素

本研究中研究了冷冻周期(1 167个周期)中对早期 β -hCG有影响的因素(表4)。本研究通过单因素相关分析,筛选出与 β -hCG有相关性的因素,包括年龄、移植胚胎数及移植胚胎所处阶段。在多因素回归分析中纳入上述研究因素,结果显示年龄对结果有影响($P<0.001$),移植胚胎所处阶段对结果也有影响($P=0.043$),胚胎移植数并无影响($P=0.086$)。囊胚移植较卵裂期胚胎移植早期血清 β -hCG值高(OR=87.127)。年龄越大,早期血清 β -hCG值越低(OR=-13.769)。但在妊娠结局为活产的病例中,年龄与血清 β -hCG值并无相关性($P=0.057$)。

2.4 各组预测值

用ROC曲线法计算早期 β -hCG对于活产结局预测的临界值(表5)。新鲜移植周期取卵后17 d β -hCG >282 U/L为其活产结局的预测值(敏感度82.2%,特异度43.1%),AUC为0.660(图1)。冷冻

表1 卵裂期胚胎与囊胚两组患者特点

Table 1 Characteristics of patients with cleavage and blastocyst embryo transfer [M(Q₁~Q₃) or n(%)]

	Cleavage(n=1 286)	Blastocyst(n=1 135)	Z / χ^2	P
Age/year	32(29~35)	32(29~35)	-0.447	0.655
Body mass index/(kg/m ²)	21.6(19.9~23.8)	21.7(20~23.7)	-0.196	0.845
First IVF cycle	948(73.7)	472(41.6)	-16.017	< 0.001
Fresh	1 057(82.2)	197(17.4)	1 015.070	< 0.001
Frozen	229(17.8)	938(82.6)		
No. of embryos transferred				
One	117(9.1)	499(30.0)		
Two	1 019(79.2)	632(68.4)	458.384	<0.001
Three	150(11.7)	4(0.6)		

表2 卵裂期胚胎或囊胚移植后临床宫内单胎妊娠的患者的血清 β -hCG水平Table 2 Serum β -hCG levels according to clinical intrauterine singleton pregnancy outcome resulting

from cleavage and blastocyst embryo transfer

[$M(Q_1 \sim Q_3)$ or $n(\%)$]

Pregnancy outcome	Cleavage ($n=1\ 286$)		Blastocyst ($n=1\ 135$)	
	No. of cycles	β -hCG/(U/L)	No. of cycles	β -hCG/(U/L)
Clinical intrauterine singleton pregnancy	1 286	503(310~759) ²⁾	1 135	687(404~1 039) ²⁾
Miscarriage	264(20.5) ¹⁾	347(175~569) ²⁾	295(26.0) ¹⁾	454(246~751) ²⁾
Ongoing pregnancy	1 022(79.5) ¹⁾	537(356~790) ²⁾	840(74.0) ¹⁾	758(492~1 126) ²⁾
Live birth	1 013(78.8) ¹⁾	537(356~789) ²⁾	826(72.8) ¹⁾	762(493~1 125) ²⁾
Unknown outcome	9(0.7) ¹⁾		14(1.2) ¹⁾	

1), 2) Significant difference between cleavage group and blastocyst group; 1) $P=0.002$, 2) $P<0.001$ 表3 新鲜或冷冻移植的血清 β -hCG水平Table 3 Serum β -hCG levels resulting from fresh or frozen embryo transfer [$M(Q_1 \sim Q_3)$]

	Cleavage ($n=1\ 286$)	Blastocyst ($n=1\ 135$)	Z	P
Fresh($n=1254$)	479(299~717)	436(302~617)	-1.926	0.054
Frozen($n=1167$)	605(410~977)	755(469~1129)	-3.113	0.002
Z	-5.507	-9.837		
P	<0.001	<0.001		

表4 冷冻移植后临床宫内单胎妊娠的患者血清 β -hCG水平的多因素回归分析Table 4 Multivariable regression analysis determining variables predictive of higher serum β -hCG levels of clinical intrauterine pregnancies resulting from frozen embryo transfer

	OR	95%CI		P
		Lower	Upper	
Age	-13.769	-21.033	-6.504	<0.001
No. of embryos transferred (One as reference)	-59.970	-128.389	8.449	0.086
Blastocyst transfer (Cleavage as reference)	87.127	2.862	171.393	0.043

移植周期中通过计算,卵裂期胚胎移植后14 d β -hCG>475 U/L为其活产结局的预测值(敏感度79.0%,特异度61.3%),AUC为0.720。囊胚移植后12 d β -hCG>575 U/L为其活产结局的预测值

(敏感度74.9%,特异度59.2%),AUC为0.717(图2)。

2.5 两组妊娠结局的亚组分析

本研究根据移植方案为新鲜移植或冷冻移植对两组的妊娠结局进行了亚组分析(表6),新鲜移植组共1 254个周期,冷冻移植组共1 167个周期。结果提示在新鲜移植后确认临床宫内单胎妊娠的患者中,其不同妊娠结局的比例无差异($P>0.05$)。在冷冻移植后确认临床宫内单胎妊娠的患者中,其不同妊娠结局的比例同样也无差异($P>0.05$)。无论新鲜移植或冷冻移植,两组间流产率、继续妊娠率、活产率均无差异。

3 讨论

随着不孕症越来越受到人们的关注,IVF-ET已在世界范围广泛应用。通过IVF-ET妊娠的患者对妊娠结局的焦虑担忧程度远远高于自然妊娠的患者,其心理负担对正常的工作生活也产生了许多不良影响,故寻找能在早期对妊娠结局进行有效预测的手段十分必要^[15-16]。人绒毛膜促性腺激素(hCG)是由胎盘合体滋养细胞分泌的一种糖蛋白激素,由 α 、 β 两个亚基通过非共价键连接组成。在受精后6 d受精卵滋养层开始分泌微量hCG,其产生与滋养细胞的数量和发育直接相关,其中 β -hCG特异性较强,可准确地反映体内hCG水平。目前,应用胚胎着床早期的血清 β -hCG值检测来预测IVF-ET的妊娠结局已是大势所趋^[8]。尽管较多的研究已证实早期的血清 β -hCG值对妊娠结局的预测价值^[17-18],但对于具体

表5 血清 β -hCG水平对活产结局的预测Table 5 Prediction of live birth by serum β -hCG levels

	Cut-off	AUC	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	
Fresh	282	0.660	0.822	0.431	84.7	38.8	
Frozen	Cleavage	475	0.720	0.790	0.613	84.6	52.1
	Blastocyst	575	0.717	0.749	0.592	82.7	47.5

AUC: area under curve; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value

表6 新鲜或冷冻移植后临床宫内单胎妊娠患者的妊娠结局

Table 6 Pregnancy outcome according to clinical intrauterine singleton pregnancy resulting from fresh and frozen embryo transfer [n(%)]

	Cleavage	Blastocyst	χ^2	<i>P</i>
No. of fresh ET cycles resulting in				
Miscarriage	203 (19.2)	47 (23.9)	2.447	0.294
Ongoing pregnancy	854 (80.8)	150 (76.1)	2.252	0.145
Live birth	846 (80.0)	148 (75.1)	2.447	0.294
Unknown outcome	8 (0.8)	2 (1.0)	2.447	0.294
No. of frozen ET cycles resulting in				
Miscarriage	61 (26.6)	248 (26.4)	1.186	0.553
Ongoing pregnancy	168 (73.4)	690 (73.6)	0.004	0.934
Live birth	167 (72.9)	678 (72.3)	1.186	0.553
Unknown outcome	1 (0.4)	12 (0.3)	1.186	0.553

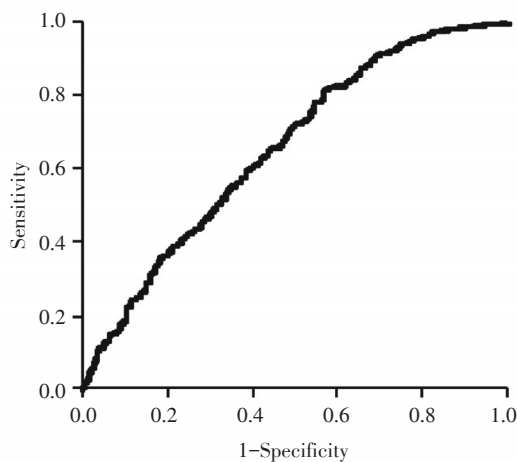
图1 新鲜胚胎移植血清 β -hCG值预测活产结局的ROC曲线

Fig.1 ROC curves of serum β -hCG values for prediction of live birth resulting from fresh embryo transfer

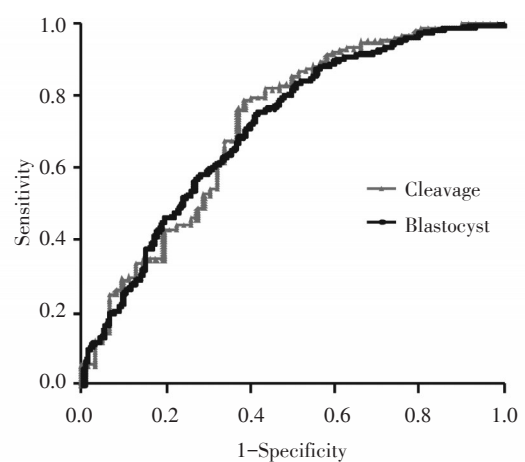
图2 冷冻胚胎移植血清 β -hCG值预测活产结局的ROC曲线

Fig.2 ROC curves of serum β -hCG values for prediction of live birth resulting from frozen embryo transfer

预测方案的制定、具体预测值及相关影响因素方面仍有许多不同的意见,为得到更准确的预测值和达到更理想的预测效果,研究学者们仍在一步一步地探索中,IVF-ET过程中的各种参与因素是否可能对早期 β -hCG产生影响仍需不断证实。如Sites等^[19]、Xue等^[20]研究认为慢速冷冻或玻璃化冷冻等胚胎冻存的方式对 β -hCG有影响,迟洪滨等^[21]研究认为采用IVF或ICSI受精方式对临床妊娠患者 β -hCG无影响等。随着囊胚培养的发展,囊胚与卵裂期胚胎移植差异的研究越来越受到重视,Kathiresan等^[22]、Kumbak等^[23]、Oron等^[24]多项研究结果提示囊胚移植早期血清 β -hCG值较卵裂期胚胎组升高,尽管各研究检测 β -hCG的时间不尽相同。Papageorgiou等^[25]研究结果则提示两组 β -hCG无明显差异。另外,Zhang等^[26]研究结果则提示囊胚组早期 β -hCG明显低于卵裂期胚胎组。故本研究为了进一步得出结论,主要着重探讨胚胎移植所处阶段对早期血清 β -hCG值及妊娠结局预测值的影响。

本研究通过比较囊胚移植后12 d与卵裂期胚胎移植后14 d β -hCG的血值,得出冷冻周期囊胚组较卵裂期胚胎组早期 β -hCG升高,说明在冷冻周期中尽管两者检测时处于受精后的同一时期,但由于体外培养时间的不同以及移植胚胎所处阶段的不同而得出差异性的结果。 β -hCG的血值是与滋养细胞的质量相关的,其高低可能与胚胎质量的高低也是相关的,本研究结果可能提示囊胚移植中所移植胚胎质量及发育潜能都较卵裂期胚胎更优,囊胚组血值的升高可能得益于体外延长培养时间达到进一步筛选胚胎的效果。

由于考虑到新鲜移植或冷冻移植可能对 β -hCG的血值有所影响,本研究同时探讨了两种移植周期早期 β -hCG的差别,得出冷冻移植的 β -hCG较新鲜移植周期升高。这与Keane等^[27]的研究中新鲜或冷冻移植的 β -hCG对妊娠结局的预测值有所不同的结论一致,可能与新鲜周期高雌孕激素环境对内膜容受性产生不良影响相关^[28],而冷冻周期移植前内膜准备较充分,在内膜容受性以及同步性方面都较新鲜移植周期有优势。而Reljic等^[29]、Poikkeus等^[4]研究认为新鲜移植与冷冻移植对 β -hCG值并无影响,Sites等^[19]的研究认为新鲜移植的 β -hCG反而更高,这些结果的差异可能与不同研究中纳入人群、解冻及移植

方案的差异相关。因此考虑到移植周期对结果的影响,本研究将数据分为新鲜移植及冷冻移植两组进行讨论,发现囊胚组早期血清 β -hCG值高于卵裂期胚胎组的差异仅存在于冷冻移植的胚胎中,在新鲜移植的胚胎中无明显差异,这进一步证实可能冷冻移植内膜的容受性较新鲜移植更为合适,新鲜移植中内膜的种植窗可能由于促排卵的影响发生了改变,故冷冻移植的结局主要由胚胎原有的发育潜能决定,而新鲜移植的胚胎种植则受到内膜容受性改变的一定影响,这种差别同样也体现在早期的血清 β -hCG值中。故囊胚组与卵裂期胚胎组早期 β -hCG的差异在冷冻移植的胚胎中体现更为明显。同时,本研究就冷冻胚胎早期血清 β -hCG值的影响因素进行了多因素回归分析,明确了移植胚胎阶段对其的影响。另外结果也提示年龄对其也有影响,考虑到年龄对妊娠结局的影响,不排除年龄升高,流产率升高所导致的血清 β -hCG值低。故本研究进一步筛选活产妊娠结局的病例进行年龄与血清 β -hCG值的相关性分析,结果提示并无相关性,这证实了上述猜想,与普遍认知中高龄导致高流产率、低活产率的结果也是一致的^[30]。而胚胎移植数在单因素相关分析中提示与血清 β -hCG值有相关性,在多因素回归中则提示无影响,由于囊胚组移植单个胚胎的比例更高,故胚胎移植数和移植胚胎阶段这两个研究因素之间存在明显共线性,考虑主要影响来自移植胚胎阶段。

根据本研究结果,考虑到胚胎移植所处阶段对 β -hCG的影响,在制定早期 β -hCG对IVF-ET后妊娠结局的预测值时,应区分新鲜移植及冷冻移植进行讨论,同时冷冻移植应区分卵裂期胚胎和囊胚进行讨论,才能达到理想的预测效果。故本研究进一步通过ROC曲线进行了各分组预测值的计算。分别计算了冷冻周期中卵裂期胚胎及囊胚早期 β -hCG对妊娠结局的最佳预测值,AUC均在0.7以上,提示较好的预测价值,针对冷冻周期移植不同时期的胚胎可采用不同的预测标准对妊娠结局进行预测。另外,尽管新鲜周期的AUC较低,仅0.660,其特异性也较差,低于0.5,但其敏感性较高,有一定参考价值。本研究中计算出的 β -hCG预测值是为了更准确地预测活产的成功率和自然流产的风险,如血值水平低提示流产可能性大,有助于协助指导下一步保胎治疗的必要性,可

帮助医患双方权衡利弊做出决策,以免徒增患者的精神与经济负担。

本研究纳入了2 421个周期,样本量较大,并均随访至妊娠终止,追踪至最终妊娠结局,弥补了既往同类研究的缺失。同时考虑到多胎妊娠与单胎妊娠在血清 β -hCG值中的显著差异^[7],本研究仅纳入临床确认宫内单胎妊娠的病例。另外,本研究以活产结局为主要预测目标,由于早期生化妊娠原因较为混杂,其 β -hCG的血值波动较大,异位妊娠则因妊娠部位、胚胎活性等多种因素不同血值差异也较大,故为减少此类病例的影响,本研究也已排除早期生化妊娠及异位妊娠的病例。但本研究仍有不足之处,两组间的部分混杂因素存在较明显差异,如卵裂期胚胎组移植胚胎数明显多于囊胚组,但假如移植胚胎数对早期 β -hCG有影响,考虑应为卵裂期胚胎组所得血值更高,于本研究中无体现,且通过多因素回归分析也得出移植胚胎数对确认临床单胎妊娠患者的血清 β -hCG值无影响,故考虑并不存在显著影响。另外有研究认为囊胚组与卵裂期胚胎组的活产率及流产率并无差异^[31],也有研究认为囊胚组的活产率较卵裂期胚胎组更高^[32],而本研究结果则显示卵裂期胚胎组活产率更高、流产率更低,故本研究进一步根据移植方案进行亚组分析,结果提示在临床确认宫内单胎妊娠的患者中,卵裂期胚胎与囊胚移植两组间活产率及流产率均无明显差异,但本研究仅针对确认临床单胎妊娠的患者,不排除去除了早期胚胎着床及发育能力差异的影响,故囊胚较卵裂期胚胎并未显现优势。由此可知,冷冻移植周期中囊胚组与卵裂期胚胎组血清 β -hCG值的差异并不是由于两组流产率或活产率差异造成的,考虑囊胚组早期 β -hCG高于卵裂期胚胎的结果是可靠的。另外两组的流产率均较正常人群高,由于本研究纳入的人群均为不孕患者,考虑其胚胎染色体或基因异常的概率较正常人群高所致^[3]。本研究属于回顾性研究,所得结论仍需进一步临床研究证实。

综上所述,早期血清 β -hCG值对IVF-ET妊娠结局的预测起到至关重要的作用。而由于胚胎移植所处阶段对 β -hCG值有影响,囊胚移植对于活产的预测值比卵裂期胚胎移植高。在临床上,需区分移植胚胎情况来解读血清 β -hCG值的预测意义。

参考文献

- [1] Guth B, Hudelson J, Highbie J, et al. Predictive value of hCG level 14 days after embryo transfer [J]. *J Assist Reprod Genet*, 1995, 12(1): 13-14.
- [2] Marcus SF, Brinsden PR. Analysis of the incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy following in-vitro fertilization and embryo transfer [J]. *Hum Reprod*, 1995, 10(1): 199-203.
- [3] Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction [J]. *Fertil Steril*, 1999, 71(2): 282-286.
- [4] Poikkeus P, Hiilesmaa V, Tiitinen A. Serum HCG 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(7): 1901-1905.
- [5] Kim JH, Shin MS, Yi G, et al. Serum biomarkers for predicting pregnancy outcome in women undergoing IVF: Human chorionic gonadotropin, progesterone, and inhibin A level at 11 days post-ET [J]. *Clin Exp Rep Med*, 2012, 39(1): 28-34.
- [6] Lawler CC, Budrys NM, Rodgers AK, et al. Serum beta human chorionic gonadotropin levels can inform outcome counseling after invitro fertilization [J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(2): 505-507.
- [7] Urbancsek J, Hauzman E, Fedorcsák P, et al. Serum human chorionic gonadotropin measurements may predict pregnancy outcome and multiple gestation after in vitro fertilization [J]. *Fertil Steril*, 2002, 78(3): 540-542.
- [8] Hauzman E, Fedorcsak P, Klinga K, et al. Use of serum inhibin A and human chorionic gonadotropin measurements to predict the outcome of in vitro fertilization pregnancies [J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1): 66-72.
- [9] Carmona F, Balasch J, Creus M, et al. Early hormonal markers of pregnancy outcome after in vitro fertilization and embryo transfer [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2003, 20(12): 521-526.
- [10] Porat S, Savchev S, Bdolah Y, et al. Early serum β -human chorionic gonadotropin in pregnancies after in vitro fertilization: Contribution of treatment variables and prediction of long-term pregnancy outcome [J]. *Fertil Steril*, 2007, 88(1): 82-89.
- [11] Gardner DK, Schoolcraft WB, Wagley L, et al. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in-vitro fertilization [J]. *Hum Reprod*, 1998, 13(12): 3434-3440.
- [12] Milki AA, Fisch JD, Behr B. Two-blastocyst transfer

- has similar pregnancy rates and a decreased multiple gestation rate compared with three-blastocyst transfer [J]. *Fertil Steril*, 1999, 72(2): 225-228.
- [13] Fang C, Huang R, Li TT, et al. Day-2 and day-3 sequential transfer improves pregnancy rate in patients with repeated IVF-embryo transfer failure: A retrospective case-control study [J]. *Reprod Biomed Online*, 2013, 26(1): 30-35.
- [14] Gardner DK, Lane M, Stevens J, et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer [J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(6): 1155-1158.
- [15] Boivin J, Takefman JE. Stress level across stages of in vitro fertilization in subsequently pregnant and nonpregnant women [J]. *Fertil Steril*, 1995, 64(4): 802-810.
- [16] Yong P, Martin C, Thong J. A comparison of psychological functioning in women at different stages of in vitro fertilization treatment using the mean affect adjective check list [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2000, 17(10): 553-556.
- [17] Anckaert E, Nanos N, Schiettecatte J, et al. Serum hormones for predicting pregnancy outcome after assisted reproductive technology [J]. *Reprod Biomed Online*, 2005, 11(2): 183-188.
- [18] Homan G, Brown S, Moran J, et al. Human chorionic gonadotropin as a predictor of outcome in assisted reproductive technology pregnancies [J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(2): 270-274.
- [19] Sites CK, St Marie P, Rahil T. Implantation of fresh and thawed - warmed embryos in single embryo transfer cycles: interpreting the initial beta-HCG [J]. *Reprod Biomed Online*, 2015, 30(3): 319-321.
- [20] Xue Y, Tong X, Jiang L, et al. Effect of vitrification versus slow freezing of human day 3 embryos on β -hCG levels [J]. *J Assist Reprod Gen*, 2014, 31(8): 1037-1043.
- [21] 迟洪滨, 乔杰, 李红真, 等. 不同受精方式对体外受精-胚胎移植妊娠早期血清绒毛膜促性腺激素水平的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(31): 2192-2194.
- Chi HB, Qiao J, Li HZ, et al. Effects of different fertilizations upon serum HCG level of IVF versus ET in early pregnancy [J]. *Natl Med J China*, 2009, 89(31): 2192-2194.
- [22] Kathiresan ASQ, Cruz-Almeida Y, Barrionuevo MJ, et al. Prognostic value of beta-human chorionic gonadotropin is dependent on day of embryo transfer during in vitro fertilization [J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(6): 1362-1366.
- [23] Kumbak B, Oral E, Karlikaya G, et al. Serum oestradiol and beta-HCG measurements after day 3 or 5 embryo transfers in interpreting pregnancy outcome [J]. *Reprod Biomed Online*, 2006, 13(4): 459-464.
- [24] Oron G, Esh-Broder E, Son W, et al. Predictive value of maternal serum human chorionic gonadotropin levels in pregnancies achieved by in vitro fertilization with single cleavage and single blastocyst embryo transfers [J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(6): 1526-1531.
- [25] Papageorgiou TC, Leondires MP, Miller BT, et al. Human chorionic gonadotropin levels after blastocyst transfer are highly predictive of pregnancy outcome [J]. *Fertil Steril*, 2001, 76(5): 981-987.
- [26] Zhang X, Barnes R, Confino E, et al. Delay of embryo transfer to day 5 results in decreased initial serum beta-human chorionic gonadotropin levels [J]. *Fertil Steril*, 2003, 80(6): 1359-1363.
- [27] Keane KN, Mustafa KB, Hinchliffe P, et al. Higher β -HCG concentrations and higher birthweights ensue from single vitrified embryo transfers [J]. *Reprod BioMed Online*, 2016, 33(2): 149-160.
- [28] Er Ahin AA, Acet M, Er Ahin SSP, et al. Frozen embryo transfer prevents the detrimental effect of high estrogen on endometrium receptivity [J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2017, 18(1): 38-42.
- [29] Reljić M, Knez J, Vlaisavljević V. Human chorionic gonadotropin levels are equally predictive for pregnancy outcome after fresh and vitrified-warmed blastocyst transfer [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2013, 30(11): 1459-1463.
- [30] Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, et al. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: A multi-country assessment [J]. *BJOG*, 2014, 121 Suppl 1: 49-56.
- [31] Martins WP, Nastro CO, Rienzi L, et al. Blastocyst vs cleavage-stage embryo transfer: Systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes [J]. *Ultrasound Obstet Gyn*, 2017, 49(5): 583-591.
- [32] Wang SS, Sun HX. Blastocyst transfer ameliorates live birth rate compared with cleavage-stage embryos transfer in fresh in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection cycles: Reviews and meta-analysis [J]. *Yonsei Med J*, 2014, 55(3): 815-825.