

辅助生殖技术治疗子宫畸形合并不孕

高 军¹, 徐艳文¹, 王 琮¹, 苗本郁¹, 李 洁¹, 邓明芬¹, 王子莲², 周灿权^{1*}

(中山大学附属第一医院 1.生殖医学中心, 2.产科, 广东 广州 510080)

摘 要:【目的】分析 64 名子宫畸形患者行体外受精/单精子卵胞浆注射(IVF/ICSI)治疗的临床资料,对子宫畸形患者的助孕结局做出分析总结,以期临床提供借鉴。【方法】回顾性分析 2002 年 1 月 1 日到 2009 年 12 月 31 日因不孕行 IVF/ICSI 治疗的子宫畸形患者,按照子宫畸形的类型进行分组,比较各组病人的基本资料及辅助生殖技术 ART 治疗结局。妊娠的患者追踪至分娩,比较自然流产率、早产率、活婴分娩率、新生儿体质量和分娩孕周以及有无合并畸形。【结果】因子宫畸形行 ART 治疗患者共 64 人,按照子宫畸形的类型分为 4 组,鞍形子宫 13 人,不完全纵隔子宫 14 人,单角子宫 19 人,双子宫 18 人。4 组患者在年龄、不孕年限、基础 FSH 水平方面都没有差异,获卵数、受精率、卵裂率、优质胚胎率 4 组相似,平均每病人妊娠率在不完全纵隔子宫组(78.57%)显著高于鞍形子宫组(38.46%)和双子宫组(38.89%),与单角子宫组(47.37%)无统计学差异。4 组均未出现宫外孕情况,在流产率、早产率、活婴分娩率、多胎妊娠率、分娩孕周和出生体质量方面均无统计学差异。所有出生婴儿均未发现有畸形。【结论】子宫畸形患者行 IVF 或 ICSI 有比普通不孕患者更差的临床妊娠率和种植率。不完全纵隔切除术后患者的临床妊娠率相对鞍形子宫和双子宫更高。

关键词:子宫畸形;体外受精-胚胎移植(IVF-ET);妊娠率;种植

中图分类号:R71

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2011)06-0772-05

Assisted Reproduction Techniques Outcome for Congenital Uterine Malformation

GAO Jun¹, XU Yan-wen¹, WANG Qiong¹, MIAO Ben-yu¹, LI Jie¹, DENG Ming-fen¹,

WANG Zi-lian², ZHOU Can-quan¹

(1.Reproductive Center, 2.Obstetric, First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract:【Objective】A retrospective analysis was performed to evaluate the reproductive outcome of 64 women with uterine malformation who underwent in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and embryo transfer (ET).【Methods】Database of First Affiliated Hospital of Sun Ye-sen University were indexed to seek patients who with uterine malformation undergo ART from 1 January 2002 to 31 December 2009. Patients were grouped according to the type of uterine malformation and their clinical and laboratory data were be compared. Once the patient was pregnant we followed up until delivery. The miscarriage rate, preterm delivery rate, term delivery rate, weight of newborn, gestation weeks and congenital malformation rate were compared.【Results】We conducted a retrospective analysis of data from 64 patients with the following types of congenital uterine malformation: 13 arcuate, 19 unicomate, 18 didelphys, 14 subseptate. There were no significant differences in the age, duration of infertility, bFSH, the number of oocytes retrived, fertility rate, cleavage rate, good quality embryo rate when the various types of uterine malformation were compared. Patients with subseptate uterus had significantly higher accumulation pregnant rate compared with patients with arcuate uterus and didelphys uterus($P < 0.05$). There was no difference in miscarriage rate, preterm delivery rate, take baby home rate, multiple pregnancy rate, weight of newborn, gestation weeks between four groups. There was no ectopic pregnancy and fetal anomaly in each group.【Conclusion】Clinical pregnancy rate and implantation rate are worse in patients with uterine malformation compare with patients without uterine malformation. Patients with subseptate uterus underwent metroplasty before assisted reproduction had better clinical pregnancy rate compare with patients with arcuate uterus and didelphys uterus.

Key words: uterine malformation; IVF-ET; pregnancy rate; implantation

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2011, 32(6): 772-776]

收稿日期:2011-05-31

基金项目:广东省科技计划项目(2008A030201028)

作者简介:高军,博士,主治医师,从事妇产科生殖医学专业,E-mail:jungao1977@hotmail.com; *通信作者:周灿权,教授,博士生导师, zhoucquan@hotmail.com

生殖道畸形主要起源于副中肾管产生不同程度的发育与融合缺陷,国外文献报道子宫畸形的发生率在普通人群中为5.5%,在不孕妇女中为8%^[1]。子宫畸形患者大部分可以正常妊娠和分娩,但是也有少部分人由于合并其它不孕因素需辅助生育治疗。随着辅助生殖技术(assisted reproductive techniques, ART)的发展,女性生殖道畸形的不孕患者进行ART治疗的妊娠结局也引起临床医生的关注。我们搜索了CNKI数据库和PubMed数据库,国内尚无子宫畸形患者行ART治疗的报道,而国外关于子宫畸形与IVF结局的研究也不多且结果不一致。本研究回顾性分析了自2002年1月至2009年12月在中山大学附属第一医院生殖中心合并子宫畸形的不孕妇女行体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)或单精子卵泡浆注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)的治疗方案及妊娠结局,对子宫畸形患者助孕结局作出分析与总结,以期为临床提供借鉴。

1 材料与方法

1.1 病例采集

在中山大学附属第一医院生殖中心的辅助生殖技术数据库中搜索2002年1月1日到2009年12月31日因不孕在中山大学附属第一医院生殖医学中心行IVF/ICSI治疗的子宫畸形患者,逐本病历调阅,记录患者基本情况、IVF/ICSI治疗方案、临床资料、实验室资料及妊娠结局。共收集到64人,按照子宫畸形的分类标准^[2]分为4组:鞍形子宫13人,不完全纵隔子宫14人,单角子宫19人,双子宫18人。不完全纵隔子宫患者均在ART治疗前行宫腔镜下子宫纵隔切除术。均为经三维B超或宫腔镜或腹腔镜证实的子宫畸形,外周血染色体检查均正常,无合并其它泌尿道畸形。所有研究对象均具有IVF治疗指征。

1.2 IVF-ET过程

IVF-ET过程根据本中心常规进行。采用长方案者在上1个月经周期的黄体期予GnRH-agonist (Diphereline, Ipsen, France) 1.3 mg或1.0 mg降调节,月经第3天用r-FSH (Gonal-F, Serono Europe Ltd, UK)启动,采用短方案者在月经周期第3天予GnRH-agonist (Diphereline, Ipsen, France) 0.1 mg

皮下注射,同时予r-FSH (Gonal-F, Serono Europe Ltd, UK)启动,根据卵巢反应性调整用药方案,至少2个卵泡直径达到18 mm后予HCG (丽珠制药厂) 10 000 U或重组HCG (Ovidrel, Serono, SP, Brazil) 250 μ g肌注。34 h后取卵。常规IVF或ICSI受精,取卵后3 d胚胎移植。黄体支持采用HCG 2 000 U每隔3 d肌注1次或黄体酮40 mg每天肌注1次,ET后14 d验尿。若尿HCG阳性继续给予黄体支持直至妊娠10周,ET后5周行阴道超声检查,可见孕囊及胎心搏动为继续妊娠。所有患者追踪至分娩,并记录分娩方式及新生儿身长、体质量,有无合并畸形等。

1.3 统计学处理

用SPSS 11.0统计学软件进行分析,计量资料统计结果以($\bar{x} \pm s$)表示,单因素方差分析(One way ANOVA)进行多个样本均数间的显著性检验,两样本比较采用配对资料 t 检验,率的比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结 果

2.1 子宫畸形患者行ART总体情况

因不孕在中山大学附属第一医院生殖医学中心行IVF/ICSI治疗的子宫畸形患者共64人,原发不孕40人(占62.5%),继发不孕24人(占37.5%;表1),ART治疗指征29人(45.31%)为女方输卵管因素,其次16人(25%)为男方因素,双方因素及不明原因不孕比例相似(15.63% vs 14.06%)。患者平均年龄32($S = 4$)岁,不孕年限(5 ± 2)年(表2),基础FSH值(6.02 ± 2.04) IU/L,64人共进行了103个周期的促排卵治疗,共取消16个周期,其中1个周期为卵子不受精,1个周期已经排卵,9个周期卵巢反应不良,2个周期胚胎不分裂,3个周期取卵过多胚胎全部冷冻。平均获卵数(10.9 ± 7.7)个,受精率(65 ± 22)%,卵裂率(97 ± 15)%,87个新鲜胚胎移植周期,40个冷冻胚胎移植周期,共移植了301个胚胎,有36周期32人获得妊娠,平均每病人妊娠率50%(32/64)。

2.2 四种子宫畸形患者ART临床及实验室结果比较

4组患者在IVF指征、年龄、不孕年限、基础FSH水平方面都没有差异,获卵数、受精率、卵裂率、优质胚胎率4组相似,平均每病人妊娠率在不完

全纵隔子宫组为 78.57%显著高于鞍形子宫组和双子宫组,但每移植胚胎种植率和每移植周期妊娠率 4 组之间没有统计学差异(表 2)。

2.3 四种子宫畸形患者 ART 妊娠结局比较

4 组患者的妊娠结局见表 3:早期流产率在鞍形子宫组最低,为 20%,但与其它 3 组差异未达

统计学意义。早产率在单角子宫组最低为 10%。36 个妊娠周期中有 9 个周期为双胎妊娠,没有 3 胎妊娠周期,其中 3 个周期双胎减为单胎。4 组均未出现宫外孕情况。4 组平均分娩孕周和平均新生儿出生体重无差异。所有出生婴儿均未发现有畸形。

表 1 子宫畸形患者不孕因素分析

Table 1 The reason of infertility of the patients with uterine anomalies

	Arcuate uterus (n = 13)	Subseptate uterus (n = 14)	Unicornuate uterus (n = 19)	Didelphys uterus (n = 18)	Total
Infertility					
Primary	9 (69.23%)	8 (57.14%)	11 (57.89%)	12 (66.67%)	40 (62.5%)
Secondary	4 (30.77%)	6 (42.86%)	8 (42.11%)	6 (33.33%)	24 (37.5%)
Cause of infertility					
Tubal factor	4 (30.77%)	4 (28.57%)	9 (47.37%)	12 (66.67%)	29 (45.31%)
Male factor	5 (38.46%)	3 (21.43%)	4 (21.05%)	4 (22.22%)	16 (25.00%)
Combine female and male factor	3 (23.08%)	4 (28.57%)	5 (26.32%)	1 (5.55%)	10 (15.63%)
Unexplained	1 (7.69%)	3 (21.43%)	1 (5.26%)	1 (5.55%)	9 (14.06%)

表 2 子宫畸形患者行 ART 治疗临床特征及结局

Table 2 Characteristics of the patients and outcome of treatment by assisted reproduction in 64 women with uterine anomalies

	Arcuate uterus (n = 13)	Subseptate uterus (n = 14)	Unicornuate uterus (n = 19)	Didelphys uterus (n = 18)	P
Mean age/years	32 ± 4	33 ± 4	32 ± 4	33 ± 5	NS
Duration of infertility/years	5 ± 2	4 ± 3	5 ± 2	6 ± 4	NS
bFSH/IU/L	5.2 ± 1.4	6.0 ± 1.7	5.9 ± 1.0	6.8 ± 3.1	NS
Cycles	1.5 ± 0.7	1.9 ± 1.2	1.6 ± 0.8	1.5 ± 0.8	NS
No. of oocytes retrived	9.9 ± 5.7	10.2 ± 7.3	10.6 ± 7.7	12.9 ± 9.6	NS
Fertilization rate/%	71 ± 23	59 ± 27	65 ± 21	69 ± 14	NS
Cleavage rate/%	98 ± 4	92 ± 27	99 ± 3	99 ± 5	NS
Good quality embryo rate/%	71 ± 33	73 ± 24	74 ± 24	65 ± 26	NS
No.of embryos transfered	2.25 ± 0.8	2.23 ± 0.9	2.31 ± 0.7	2.50 ± 0.5	NS
Implantation rate per embryo[n/N(%)]	7/59 (11.86)	14/81 (17.23)	13/89 (14.61)	11/72 (15.28)	NS
Pregnancy rate per embryo transfer(%)	5/25 (20)	13/34 (38.24)	10/38 (26.32)	8/30 (26.67)	NS
Pregnancy rate per patient[n/N(%)]	5/13 (38.46)	11/14 (78.57) ¹⁾	9/19 (47.37)	7/18 (38.89)	< 0.05

1)significant difference between subseptate uterus group and arcuate uteru group, and so were didelphys uterus group.

3 讨 论

子宫发育畸形是由于副中肾管在胚胎发育过程中受各种因素的影响,发育停滞在不同阶段而形成的,按照发育异常的程度可以分为单角子宫、

双子宫、双角子宫、纵隔子宫、鞍形子宫等。近年来,不孕症与自然流产的发生率不断提高,对于不孕症及自然流产的原因的研究不断深入。先天性子宫发育畸形作为导致不孕症与自然流产的常见原因^[1,3],越来越受到重视。

本文回顾分析了 2002 年 1 月至 2009 年 12

表 3 子宫畸形患者 ART 妊娠结局比较

Table 3 Pregnancy outcome in four types of uterine malformation

	Arcuate uterus (n = 13)	Subseptate uterus (n = 14)	Unicornuate uterus (n = 19)	Didelphys uterus (n = 18)	P
Total No. of pregnancies	5	13	10	8	—
Miscarriage rate[n/N(%)]	1/5(20)	5/13(38.46)	4/10(40)	3/8(37.5)	NS
Ectopic pregnancy	0/5	0/13	0/10	0/8	NS
Preterm delivery rate[n/N(%)]	2/5(40)	4/13(30.77)	1/10(10)	3/8(37.5)	NS
Take baby home rate[n/N(%)]	4/5(80)	8/13(61.54)	6/10(60)	5/8(62.5)	NS
Multiple pregnancy rate[n/N(%)]	2/5(40)	1/13(7.7)	3/10(30)	3/8(37.5)	NS
Fetal reduction cycles	0	0	2	1	—
Gestation at time of delivery/week	36.5 ± 1.3	36.2 ± 3.8	38.1 ± 1.6	36.1 ± 1.6	NS
Birth mass/kg	2.59 ± 0.48	2.50 ± 0.65	2.90 ± 0.50	2.42 ± 0.40	NS

月间在中山大学附属第一医院行 IVF 或 ICSI 的子宫畸形患者,按照子宫畸形的类型分为 4 类,分别为鞍形子宫、不完全纵隔子宫、单角子宫和双子宫。资料表明 4 组病人年龄相近,不孕年限相似,不孕类型和 ART 指征无显著差异。子宫畸形患者原发不孕 40 人(占 62.5%),继发不孕 24 人(占 37.5%),这一比例与文献[4]报道的相似(分别为 58.8%和 41.2%),可见子宫畸形患者原发不孕占比例较大,而根据我中心 2009 年至 2010 年资料统计表明,普通 IVF 患者继发不孕比例稍大于原发不孕(分别为 55%和 45%),可见子宫畸形给患者的生殖能力带来不利的影响,伴有子宫畸形的妇女更容易出现不孕问题。

关于子宫畸形患者行 ART 治疗结局,国内外少有文献报道,其结论也不一致。Lavergne 等^[5]报道了 38 例子宫畸形患者,共 119 个周期的 IVF 临床研究,与同时期进行 IVF 治疗的人群比较妊娠结局,结果发现:子宫畸形患者的周期妊娠率(11.7% vs. 19.1%)、移植的妊娠率(13.6% vs. 24.9%)及种植率(5.8% vs. 11.7%)均低于人群的水平。Marcus 等^[6]对 24 例各种生殖道畸形患者行 47 个周期的 IVF 治疗,子宫畸形患者其临床妊娠率(37.3% vs. 38.8%)和种植率(17.5% vs. 13.0%)接近同时期的该院的平均率。本文研究发现子宫畸形患者每移植周期妊娠率低于我院 2002–2009 年平均每移植周期妊娠率(28.35% vs 36.82%),每移植胚胎种植率低于我院 2002–2009 年平均每移植胚胎种植率(14.95% vs 19.72%)。我们的研究结果与 Lavergne 等^[5]一致,因此认为子宫畸形患者行 IVF 或 ICSI 有比普通不孕患者更差的助孕结

局。究其原因,可能是子宫畸形患者常常合并子宫或卵巢血管缺乏或走行异常,导致子宫、卵巢血液供应减少,内膜发育异常和卵巢反应不良的发生率增高^[7]。其次是子宫形态异常导致宫腔容积减小,内膜发育异常,子宫内膜容受性降低,胚胎种植率降低^[5]。但是不完全纵隔子宫患者 14 人有 11 人获得妊娠,平均每病人妊娠率相对鞍形子宫和双子宫更高,差异达到统计学意义,每移植周期妊娠率和每移植胚胎种植率也相对更好,可能是研究例数太少,差异未达到统计学意义。Lavergne 等^[5]将不完全纵隔子宫分为手术切除纵隔组和未手术组,比较两组种植率和妊娠率,结果表明手术组胚胎种植率(10.5% vs 4.6%)和妊娠率(20% vs 12.5%)均显著高于未手术组。Ban-Frangez 等^[8]研究发现即使是小的子宫纵隔手术切除后行 IVF 自然流产率也显著降低。Tomažević 等^[9]研究发现纵隔子宫患者行宫腔镜切除纵隔后行 IVF 或 ICSI 治疗,妊娠率和活产率均显著高于未行手术前。可能是由于通过宫腔镜手术切除了纵隔后患者宫腔畸形得以纠正,胚胎更容易种植。本文不完全纵隔子宫组术前均已行纵隔切除术,因此妊娠结局相对其它 3 组更好。因此患有不完全纵隔子宫的病人在行助孕治疗前应先行宫腔镜切除纵隔^[10]。

我们的资料表明子宫畸形患者自然流产率高达 36.11%,均为早期流产,早产率达 27.78%,这与文献报道的相似^[11]。畸形子宫在早期妊娠时易引起自然流产,中期妊娠由于畸形子宫的子宫颈肌肉成分增加,结缔组织减少,宫颈无力对抗妊娠后增高的不对称宫腔压力,导致易发生流产、早产^[12]。其

中流产率最低、活婴分娩率最高的是鞍形子宫,这一数据与文献报道的类似^[1]。Francisco 等^[11]为研究生育年龄妇女子宫畸形发生率及畸形对生育能力的影响,回顾性分析 1980–1995 年的 3181 名妇女,包括不孕、不育及已育妇女,结果发现单角子宫和双子宫生育能力比较差,而纵隔子宫和双角子宫生育能力相对较好,鞍形子宫对生育能力没有影响。本研究单角子宫 10 个周期有 3 个周期为双胎妊娠,有 2 人行减胎术,因此单角子宫组早产率最低,为 10%,平均分娩孕周最长,平均新生儿体质量最大。可能是临床医生考虑到患者为单角子宫,宫腔容积减小,为避免流产而行减胎术,因此临床结局较好。

本文总结了中山大学附属第一医院近 8 年来合并不孕因素的 64 名子宫畸形患者进行 103 个 ART 治疗周期的临床和实验室数据,是目前已报道的类似研究中病例数量最多的。子宫畸形患者行 IVF 或 ICSI 有比普通不孕患者更差的临床妊娠率和种植率,不完全纵隔切除术后患者的临床妊娠率相对鞍形子宫和双子宫更高,因此在行 ART 治疗前应进行仔细的检查以及早发现子宫畸形并给予纠正。考虑到子宫畸形患者自然流产率和早产率均较高,子宫畸形患者在获得多胎妊娠后建议减为单胎,将有助于获得更好的妊娠结局。

参考文献:

- [1] Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review[J]. Hum Reprod Update, 2011, 17(6): 761–771.
- [2] Heinonen PK, Kuismanen K, Ashorn R. Assisted reproduction in women with uterine anomalies[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2000, 89(2): 181–184.
- [3] Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review and meta-analysis [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011 Aug 10. [Epub ahead of print]
- [4] Buttram VC, Gibbons WE. Mullerian anomalies: a proposed classification: An analysis of 144 cases [J]. Fertil Steril, 1979, 32(1): 40–46.
- [5] Lavergne N, Aristizabal J, Zarka V, et al. Uterine anomalies and in vitro fertilization: what are the results? [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1996, 68(1–2): 29–34.
- [6] Marcus S, Shawaf T, Brinsden P. The obstetric outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in women with congenital uterine malformation [J]. Am J Obstet Gynecol, 1996, 175(1): 85–89.
- [7] Zhang Y, Zhao YY, Qiao J. Obstetric outcome of women with uterine anomalies in China[J]. Chin Med J, 2010, 123(4): 418–422.
- [8] Ban-Frangez H, Tomazevic T, Virant-Klun I, et al. The outcome of singleton pregnancies after IVF/ICSI in women before and after hysteroscopic resection of a uterine septum compared to normal controls [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009, 146(2): 184–187.
- [9] Tomaževič T, Ban-Frangež H, Virant-Klun I, et al. Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI[J]. Reprod Biomed Online, 2010, 21(5): 700–705.
- [10] Letterie GS. Management of congenital uterine abnormalities[J]. Reprod Biomed Online, 2011, 23(1): 40–52.
- [11] Francisco R. Reproductive impact of congenital mullerian anomalies[J]. Human Reprod, 1997, 12 (10): 2277–2281.
- [12] Hua M, Odibo AO, Longman RE, et al. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes [J]. Am J Obstet Gynecol, 2011 Jul 22. [Epub ahead of print]

(编辑 张恩健)