

宫腔镜在体外受精-胚胎移植失败病例中的应用价值

张清学, 古少君, 于丛一, 冯淑英, 李 予, 陈 勃, 梁玉萍, 陈湘云

(中山大学附属第二医院妇产科生殖中心, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】探讨宫腔镜在体外受精-胚胎移植(IVF-ET)失败病例诊断中的应用价值。【方法】收集从1996到2004年在中山大学附属第一和第二医院生殖中心行体外受精-胚胎移植失败患者107例,在我院进行了宫腔镜检查,其中83例进行了内膜活检,总结分析该资料。【结果】宫腔镜发现正常宫腔74例(69.16%),异常33例(30.84%),其中包括宫腔粘连6例、内膜薄6例、宫腔息肉6例、内膜肥厚5例、黏膜下子宫肌瘤4例、宫颈管狭窄3例、内膜炎2例、子宫纵隔1例。83例子宫内膜病理活检则发现正常内膜54例(65.06%),其中增生期18例、分泌期36例;内膜异常29例(34.94%),其中黄体功能不全(LDP)12例、轻度增生过长7例(其中有一例同时伴有宫腔息肉),内膜炎症5例、宫腔息肉3例、子宫内膜结核2例。【结论】对体外受精-胚胎移植失败病例,进行宫腔镜检查有助于明确病因。

关键词:宫腔镜; 体外受精-胚胎移植; 宫腔病变

中图分类号:R711.6

文献标识码:A

文章编号:1672-3554(2005)06-0688-04

Role of Hysteroscopy in the Failure Cases After *in vitro* Fertilization-Embryo Transfer

ZHANG Qing-xue, GU Shao-jun, YU Cong-yi, FENG Shu-ying, LI Yu, CHEN Qing, LIANG Yu-ping, CHEN Xiang-yun

(Department of Gynecology & Obstetrics, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: 【Objectives】 To evaluate the role of hysteroscopy in the failure cases after *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET). 【Methods】 One hundred and seven patients who failed to conceive after *in vitro* fertilization-embryo transfer in two centers of assisted reproductive medicine were collected. All the patients underwent the hysteroscopic examination and 83 of them also had endometrial biopsy. 【Results】 During hysteroscopic examination, there were 74 patients (69.16%) with normal uterine cavity and 33 patients (30.84%) with abnormal uterine cavity. The intrauterine abnormalities include adhesion, thin endometrium, endometrial polyps, thick endometrium, submucosal myomas, cervical canal stenosis, endometritis, and uterine septum. During endometrial histological examination in 83 patients, there were 54 patients (65.06%) with normal endometrium, 18 of them were in proliferative phase and 36 were in secretory phase. There were 29 patients (34.94%) with abnormal endometrium, among them 12 with luteal phase defeat (LPD), 7 with hyperplasia of endometrium, 5 with endometritis, 3 with endometrial polyps, and 2 with endometrial tuberculosis. 【Conclusion】 The incidence of pathologic findings by hysteroscopy is high in patients with repeated IVF-ET failures. Evaluation of endometrial integrity by hysteroscopy is highly valuable and should be applied to all such cases.

Key words: hysteroscopy; *in vitro* fertilization-embryo transfer; intrauterine abnormalities

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2005,26(6):688-691]

自从辅助生育技术开展以来,人们不断努力研究如何提高体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)的妊娠率,但效果不尽人意,成功率仍徘徊在25%~35%左右^[1],远远低于人们所需求的目标。妊娠成功主要依赖两方面的因

素,包括胚胎的质量和子宫内膜的容受性。随着实验室技术的进步,胚胎质量已经有了很大提高^[2]。近年来子宫内膜中的一些细胞分子及细胞结构已先后被发现与其容受性相关^[3],但是均未有应用于临床。目前宫腔镜已广泛应用于不孕患者中,而有

收稿日期:2005-05-23

基金项目:广东省科技计划基金资助项目(E002003030);广东省卫生厅科研基金资助项目(A2003216)

作者简介:张清学(1964-),男,河南开封人,博士,副教授. E-mail: zhangqingxue@tom.com

关 IVF-ET 失败后患者的报道较少。本文对 IVF-ET 失败后行宫腔镜检查的病人及其部分病人的内膜病理活检的资料进行总结分析。

1 资料和方法

1.1 病例来源

收集从 1996 年 9 月到 2004 年 10 月在中山大学附属第一和第二医院生殖中心行体外受精-胚胎移植失败的患者 107 例, 在我院进行了宫腔镜检查, 其中 83 例进行了内膜活检, 复习其一般资料和病史情况, 分析其宫腔镜和病理检查结果。有 22 例病人在宫腔镜手术治疗后再行 IVF-ET 助孕, 距离下次 IVF-ET 时间为 1~21(4.6±5.2)个月, 随访其妊娠情况。

1.2 宫腔镜检查

分别于月经周期的第 7~13 天或第 18~24 天检查, 平均距离前次 IVF-ET 失败时间为 1~15 (2.8±2.5) 个月。采用德国蛇牌 TV411 型宫腔镜及摄像系统, 选用 50 g/L 葡萄糖液体或 CO₂ 气体膨宫, 膨宫压力 10.67~24.00 kPa, 检查范围包括双侧输卵管口、宫角、宫腔及子宫颈管, 从宫底后退镜边观察。检查前常规用 20 g/L 利多卡因行子宫颈旁阻滞麻醉, 对于置镜困难者, 扩张宫颈至 5.5 号扩条, 83 例病人在宫腔镜检查后行内膜活检行病理组织检查。

1.3 统计学方法

资料输入电脑, 应用 SPSS10.0 统计软件包进行统计学分析, 统计指标用均数±标准差表示, 采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况和宫腔镜检查

107 例病人年龄为 23~48 (32.7±4.4) 岁, 不孕年限为 1~14(6.43±3.26) 年, IVF-ET 失败次数为 1~11(2.0±1.5) 次, 其中原发不孕 40 例(37.40%), 继发不孕 67 例 (62.60%)。宫腔镜检查发现正常宫腔 74 例 (69.16%), 异常宫腔 33 例 (30.84%), 其中包括宫腔粘连 6 例、内膜薄 6 例、宫腔息肉 6 例、内膜肥厚 5 例、黏膜下子宫肌瘤 4 例、宫颈管狭窄 3 例、内膜炎 2 例、子宫纵隔 1 例。

根据不同年龄段、原发和继发不孕、IVF 失败次数宫腔镜检查结果见表 1, 统计学分析差别没有

显著意义。40 例原发不孕中宫腔异常主要有宫腔息肉(4 例)和内膜菲薄(3 例), 67 例继发不孕中则主要为宫腔粘连(4 例)和内膜肥厚(4 例), 结果详见表 2, 两组间构成比无统计学显著性差别。宫腔镜手术矫治异常宫腔 9 例, 再次助孕有 4 例妊娠, 成功率 44.44%, 宫腔镜下正常宫腔 13 例, 再次助孕有 2 例妊娠, 成功率 15.38%, 两者差异没有统计学差别, $P=0.132$ 。宫腔镜检查中没有发生子宫穿孔, 也没有发生术后感染或严重子宫出血。

表 1 不同年龄、原发和继发不孕、IVF 失败次数的宫腔镜检查结果

Table 1 Hysteroscopic findings compared with age, type of fertility, and times of IVF-ET failure

	Normal	Abnormal	χ^2	P
Age<35 years	52	19		
Age≥35 years	22	14	1.647	0.199
Primary infertility	28	12		
Secondary infertility	46	21	0.021	0.884
IVF-ET failure<2 times	47	17		
IVF-ET failure ≥2 times	27	16	1.367	0.242

表 2 原发不孕组与继发不孕组的宫腔异常

Table 2 The cavity abnormalities compared between primary and secondary infertility patients

	Primary infertility	Secondary infertility	χ^2	P
Adhesion	2(17)	4(19)	0.03	1.00
Thin endometrium	3(25)	3(14)	0.59	0.64
Endometrial polyps	4(33)	2(10)	2.91	0.16
Thick endometrium	1(8)	4(19)	0.68	0.63
Submucosal myomas	1(8)	3(14)	0.25	1.00
Cervical canal stenosis	1(8)	2(10)	0.01	1.00
Endometritis	0	2(10)	1.22	0.52
Uterine septum	0	1(5)	0.59	1.00
Total	12(100)	21(100)		

$P \leq 0.05$ means statistically significant difference

2.2 子宫内膜组织病理检查

107 例宫腔镜检查的病人中, 对 83 例病人进行子宫内膜病理活检, 发现正常内膜 54 例 (65.06%), 其中增生期 18 例、分泌期 36 例; 内膜异常 29 例 (34.94%), 其中黄体功能不全(LDP)12 例、轻度增生过长 7 例 (其中有 1 例同时伴有宫腔息

肉), 内膜炎症 5 例、宫腔息肉 3 例、子宫内膜结核 2 例。

3 讨 论

3.1 IVF/ICSI 在辅助生育中的意义

在育龄夫妇中大约有 15% 有受孕障碍问题, 给病人身心带来了巨大痛苦, 辅助生育技术为他们带来了生育希望。常规体外受精-胚胎移植技术解决了不少女性不育, 如输卵管阻塞、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合症、盆腔粘连和免疫因素等, 单精子卵胞浆内注射技术更治疗了男性不育如少弱精症, 让人类有了一定的自我生殖调控能力, 但是由于种种原因, IVF-ET 的妊娠率仍停留在较低水平, 宫腔异常可能是导致 IVF-ET 失败的原因之一。

3.2 宫腔镜检查在不孕症中的意义

在不孕妇女中 34%~62% 有子宫腔异常, 发病率很高, 有必要对其宫腔内环境进行评估, 常用的方法有宫腔输卵管碘油造影、超声波检查和宫腔镜检查等。目前世界卫生组织是以宫腔输卵管碘油造影作为不孕妇女宫腔评价的基本方法, 大部分生殖中心也是用宫腔输卵管碘油造影和超声波对即将进行体外受精-胚胎移植病人进行初步评估。宫腔输卵管碘油造影有较高的敏感性 (65%~79%)^[4], 但其特异性不高 (23%~70%)。有研究对宫腔输卵管碘油造影和宫腔镜检查这两种方法进行比较, 发现宫腔输卵管碘油造影有较高的假阳性率 (15%~32%) 及假阴性率 (2%~50%)^[5]。最近有作者报道, 应用阴道超声诊断宫内病变也有较高的敏感性和特异性^[6], 但对子宫内膜炎症、内膜薄、较小的宫腔息肉、肌瘤和子宫内膜增生过长等病变容易漏诊、误诊, 而且不能明确宫腔病变的性质。宫腔镜检查是唯一可以直接窥视宫腔情况的方法, 同时可以对可疑部位进行病理活检进一步明确诊断, 是一种检查不孕妇女宫腔情况的有效手段, 已成为宫腔情况诊断的金标准。

3.3 宫腔镜在 IVF 失败者中的应用价值

在准备行 IVF-ET 的病人中宫腔镜检查能发现 20%~50% 的病人存在宫腔异常^[7,8], 并且有人统计, 对反复 IVF 失败的妇女行宫腔镜检查发现异常的比例在 18%~28% 之间, 因而主张宫腔镜检查作为行 IVF/ICSI-ET 前的常规检查^[9,10]。

本资料显示 IVF 失败者行宫腔镜检查, 30.48%

有宫腔异常, 对部分病人进一步行病理组织学检查有 34.94% 的内膜异常。异常宫腔包括宫腔粘连、内膜薄、宫腔息肉、黏膜下子宫肌瘤和内膜炎等。宫腔粘连常改变宫腔形态及大小, 影响胚胎着床, 子宫内膜过薄能影响胚胎植入, 容易早期流产, 宫腔息肉和黏膜下子宫肌瘤, 不但可以改变宫腔内膜形态, 影响子宫收缩和运送胚胎的能力, 还会释放一些细胞因子导致内膜非感染性炎症和血管改变^[11], 影响胚胎植入。子宫内膜炎能分泌多种炎性物质, 影响胚胎着床, 一般影像学检查难以发现。而宫颈管狭窄、内口过紧等可影响 ET 过程, 置管困难, 引起宫缩以致排出胚胎。本资料对原发不孕与继发不孕分组分析, 发现两组间异常宫腔构成比无差异。宫腔粘连一直被认为与宫腔操作 (如人工流产术、诊刮术等) 有关, 在继发不孕组中发生宫腔粘连 4 例, 她们既往均有 1 次或以上人工流产术史, 但在原发不孕组中同样也有宫腔粘连 2 例, 提示宫腔粘连可能与其他原因有关。本资料经病理活检还发现了 2 例子宫内膜结核, 其中 1 例伴有瘢痕化。虽然结核病在解放后得到了有效控制, 但近年有上升趋势, 结核病被认为是能严重影响胚胎植入的重要因素, 所以对不孕妇女伴月经减少应警惕子宫内膜结核的可能。众所周知, 胚胎着床仅发生在黄体中期的种植窗, 胚胎成功植入需要胚胎与内膜的同步发育, 黄体功能不全及增生过长子宫内膜均不利于胚胎着床, 影响胚胎种植。

宫腔镜不但能够进行诊断, 同时可行微创手术治疗, 如镜下切除息肉、分解粘连、肌瘤切除等。国外报道对宫腔镜发现异常的病例经宫腔镜治疗后可提高妊娠率^[12,13], 本资料再次助孕共 22 例, 异常宫腔患者经相应治疗后比正常宫腔者再次助孕的妊娠率高, 但无统计学意义, 还有待于增加例数进一步观察。综上所述, 对于多次体外受精-胚胎移植失败的病人宫腔镜检查是很必要的, 而且宫腔镜下活检有助于发现子宫内膜异常。建议对 IVF-ET 失败者常规行宫腔镜检查, 发现异常及早纠正, 以免 IVF-ET 再次失败, 给病人带来更多痛苦和经济负担。

参考文献:

- [1] Nyboe Andersen A, Gianaroli L, Nygren KG, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE[J].

- Hum Reprod, 2004, 19(3): 490 - 503.
- [2] Levitas E, Lunenfeld E, Har-Vardi I, *et al.* Blastocyst-stage embryo transfer in patients who failed to conceive in three or more day 2-3 embryo transfer cycles: a prospective, randomized study[J]. Fertil Steril, 2004, 81(3):567-71.
- [3] Lindhard A, Bentin-Ley U, Ravn V, *et al.* Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation[J]. Fertil Steril, 2002, 78(2):221-33.
- [4] Gaglione R, Valentini AL, Pistilli E, *et al.* A comparison of hysteroscopy and hysterosalpingography [J]. Int J Gynaecol Obstet, 1996, 52(2):151-3.
- [5] Wang CW, Lee CL, Lai YM, *et al.* Comparison of hysterosalpingography and hysteroscopy in female infertility[J]. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 1996, 3(4): 581-4.
- [6] Ragni C, Diaferia D, Vegetti W, *et al.* Effectiveness of sonohysterography in infertile patient work-up: a comparison with transvaginal ultrasonography and hysteroscopy[J]. Gynecol Obstet Invest, 2005, 59(4): 184-8.
- [7] Balmaceda JP, Ciuffardi I. Hysteroscopy and assisted reproductive technology [J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 1995, 22(3):507-18.
- [8] Tan BK, Vandekerckhove P, Kennedy R, *et al.* Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK[J]. BJOG. 2005, 112(6):773-80.
- [9] Hinckley MD, Milki AA. 1000 office-based hysteroscopies prior to *in vitro* fertilization: feasibility and findings[J]. JSLS, 2004, 8(2):103-7.
- [10] Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on *in vitro* fertilization-embryo transfer cycle outcome [J]. Fertil Steril, 2001, 75 (2) : 405-10.
- [11] Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, *et al.* Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive[J]. Fertil Steril, 2003, 80(6): 1371-5.
- [12] Feghali J, Bakar J, Mayenga JM, *et al.* Systematic hysteroscopy prior to *in vitro* fertilization [J]. Gynecol Obstet Fertil, 2003, 31(2): 127-31.
- [13] Denirol A, Gurgan T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure[J]. Reprod Biomed Online, 2004, 8 (5): 590-4.

(编辑 张恩健)

(上接第 643 页 from page 643)

移植时 GVHD 的发生,但也有可能增加感染发生率。

参考文献:

- [1] 周敦华,黄绍良,吴燕峰,等. 人间充质干细胞体外扩增及其生物学特性的研究[J]. 中华儿科杂志, 2003, 44(8):607-11.
- [2] 朱美玲,陈汝光,刘 华,等. 人中期胚胎、新生儿脐血及成人骨髓间充质干细胞基本生物学特性的比较 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2004, 25(6):504-7.
- [3] Yamaguchi M, Hirayama F, Kanai M, *et al.* Serum-free coculture system for ex vivo expansion of human cord blood primitive progenitors and SCID mouse-reconstituting cells using human bone marrow primary stromal cells[J]. Exp Hematol, 2001, 29(2): 174-82
- [4] Kusadasi N, Oostendorp RA, Koevoet WJ, *et al.* Stromal cells from murine embryonic aorta-gonad-mesonephros region, liver and gut mesentery expand human umbilical cord blood-derived CAFC (week6) in extended long-term cultures [J]. Leukemia, 2002, 16(9): 1782-90.
- [5] Xu R, Reems JA. Umbilical cord blood progeny cells that retain a CD34⁺ phenotype after ex vivo expansion have less engraftment potential than unexpanded CD34⁺ cells [J]. Transfusion, 2001, 41(2): 213-8.
- [6] Bhatia M, Bonnet D, Kapp U, *et al.* Quantitative analysis reveals expansion of human hematopoietic repopulating cells after short-term *ex vivo* culture [J]. J Exp Med, 1997, 186(4): 619-24.
- [7] McNiece IK, Almeida-Porada G, Shpall EJ, *et al.* *Ex vivo* expanded cord blood cells provide rapid engraftment in fetal sheep but lack long-term engraftment potential [J]. Exp Hematol, 2002, 30(6): 612-6.
- [8] Cheng L, Qasba P, Vanguri P, *et al.* Human mesenchymal stem cells support megakaryocyte and pro-platelet formation from CD34⁺ hematopoietic progenitor cells [J]. J Cell Physiol, 2000, 184(1): 58-69.