

· 临床医学 ·

# 联合多项超声指标在IVF-ET中评估子宫内膜容受性

胡涛<sup>1</sup>, 朱爱红<sup>1</sup>, 余晶晶<sup>1</sup>, 钱娟<sup>1</sup>, 金意<sup>2</sup>, 苏雁<sup>3</sup>, 吴云<sup>1</sup>, 曹荔<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学附属妇产医院(南京市妇幼保健院)超声科, <sup>2</sup>统计室, <sup>3</sup>辅助生殖医学中心, 江苏 南京 210009

**[摘要]** 目的:探讨多个超声指标在评估冻融胚胎移植周期中子宫内膜容受性(endometrial receptivity, ER)中的价值。方法:选择在京医科大学附属妇产医院接受冻融胚胎移植周期(frozen-thawed embryo transfer, FET)治疗的患者87例,为病例组(其中54例达到临床妊娠标准)和对照组34例,在内膜转化日进行超声指标评估,包括子宫内膜厚度、体积以及形态分型,内膜蠕动频率和方向,内膜血流深入分型及三维血流指数、血管指数和血流血管指数,双侧子宫动脉血流参数,随访妊娠结局。结果:病例组54例妊娠,妊娠率62.1%(54/87)。对照组18例妊娠,妊娠率52.9%(18/34)。两组的子宫内膜蠕动频率、子宫内膜血管深入分型以及左侧子宫动脉S/D值比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),其余指标差异无统计学意义。结论:子宫内膜蠕动频率、子宫内膜血管深入分型及部分子宫动脉血流参数等超声指标有评估ER的价值。

**[关键词]** 子宫内膜容受性;冻融胚胎移植;子宫内膜血流;子宫内膜蠕动

**[中图分类号]** R445.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2021)12-1825-04

doi:10.7655/NYDXBNS20211220

子宫内膜容受性(endometrial receptivity, ER)指母体子宫内膜处于一种允许胚胎外胚层与子宫内膜上皮细胞结合,并侵入内膜间质和脉管系统的成熟期<sup>[1]</sup>。在过去的研究中超声评估子宫内膜容受性指标有1个或几个,得出许多研究结果,结论不一。本研究运用目前多个已知超声指标,检测本院87例冻融胚胎移植周期(frozen-thawed embryo transfer, FET)患者和34例对照组的子宫内膜,前瞻性探讨同一FET中这些超声指标在评估子宫内膜容受性中的作用。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

随机选择2017年10月—2020年1月在南京医科大学附属妇产医院进行的FET,至少有1个优质胚胎,共87例,为病例组,纳入标准:①此前接受自然或人工调节方案,进入FET周期;②准备接受5 d胚胎移植。排除标准:①患有子宫腔疾病的患者,如子宫畸形、子宫内膜息肉、宫腔粘连、黏膜下子宫肌瘤;②自身免疫性疾病;③内分泌紊乱性疾病,包括糖尿病、甲状腺功能紊乱;④高血压;⑤曾经使用

节育器;⑥夫妻任何一方基因缺陷;⑦输卵管积水。34例对照组为因有生育需求,来本院监测排卵并自然受孕,同时符合标准的妇女。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 超声检查

采用美国GE公司生产的Voluson E6彩色多普勒超声诊断仪,使用经阴道容积超声探头,频率设为7.5 MHz,扫查角度120°。使多普勒超声入射方向与血流方向夹角 $<20^\circ$ ,在移植周期的内膜转化日上午嘱患者排空膀胱,取膀胱截石位,将经阴道探头置入阴道内。在标准子宫纵切面距离宫底部1~2 cm处测量子宫内膜厚度。放大图像,使子宫图像占据整个屏幕约一半时,运用能量多普勒观察子宫内膜血流深入程度并观察内膜分型。开启静态三维成像模式以及三维能量多普勒血管成像模式,获取子宫三维成像数据以及内膜三维能量血流成像数据,记录子宫内膜容积和内膜螺旋动脉血管指数(vascularization index, VI)、血流指数(flow index, FI)、血管血流指数(vascularization flow index, VFI)。计时1 min计数子宫内膜蠕动运动次数以及方向。测量双侧子宫动脉血流参数,包括阻力指数(resistance index, RI),搏动指数(pulsatility index, PI),脐动脉血比值(systolic/diastolic ratio, S/D值),所有血流至少连续显示3~5个完整的心动周

**[基金项目]** 江苏省妇幼健康科研项目(F201758)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: njcaoli7@hotmail.com

期,进行2次测量,取平均值。

内膜血流深入程度分型方法:0型指未见血流信号;1型指血流穿过结合带,未达内膜高回声外缘;2型指血流穿过高回声外缘,进入内膜低回声,未超过内膜厚度1/2;3型指血流超过内膜1/2,逼近中线。

内膜分型采用常用的Gonen分型标准<sup>[2]</sup>:A型指三线型,外层、内层、中线回声为高-低-高,宫腔中线回声明显;B型指内膜回声相对均匀增高,内膜分层结构欠清,两层内膜间宫腔线模糊,但与肌层分界清晰;C型指内膜为均匀强回声,无宫腔中线回声。

子宫内膜蠕动运动方向分为:①无运动;②宫颈向宫底正向运动;③宫底向宫颈负向运动;④相向运动;⑤不规则运动。

根据是否行FET将患者分为两组,即病例组和对照组,妊娠判定标准为胚胎移植后14 d查血HCG>50 U/L。

1.3 统计学方法

所有数据采用SPSS22.0进行分析,比较病例组和对照组两组患者数据,计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用t检验,比较两组子宫内膜厚度、容积、子宫内膜蠕动频率和各种血流参数等超声特征差异。计数资料采用卡方检验和Fisher确切概率法,比较子宫内膜形态、子宫内膜血管深入分型、蠕动方向等超声特征差异。运用受试者工作特征曲线(ROC),计算曲线下面积(AUC),分析子宫内膜特征及血流参数预测FET患者妊娠结局的价值。AUC>0.9为准确性高,0.7≤AUC≤0.9为准确性较高,并用Logistic回归建立预测模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况

87例FET患者中,年龄22~40岁,平均年龄(30.47±4.75)岁,不孕年限1~12年,平均(3.60±2.23)年,54例达到临床妊娠标准,临床妊娠率为62.1%。34例对照组患者中,年龄21~47岁,平均年龄(31.00±5.22)岁,不孕年限1~13年,平均(4.06±2.94)年,18例达到临床妊娠标准,临床妊娠率为52.9%。组间年龄、不孕年限和妊娠率经统计检验差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

2.2 子宫内膜非血流参数及血流参数组间比较

病例组与对照组子宫内膜厚度、容积,子宫内膜蠕动方向、内膜形态分型,差异均无统计学意义;病例组子宫内膜蠕动频率高于对照组,差异有统计

学意义( $P=0.026$ )。

经均值比较和方差分析,病例组与对照组子宫内膜三维血流参数(VI、FI、VFI)以及除左侧子宫动脉S/D值外的子宫动脉血流参数(PI、RI、S/D),组间差异无统计学意义;病例组比对照组的内膜血管更深入,左侧子宫动脉S/D值较低,组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.3 病例组子宫内膜非血流参数预测妊娠结局的ROC曲线

将病例组子宫内膜非血流参数进行ROC曲线分析,显示病例组子宫内膜非血流参数AUC均<0.7,对妊娠结局的预测准确性不高(图1,表1)。

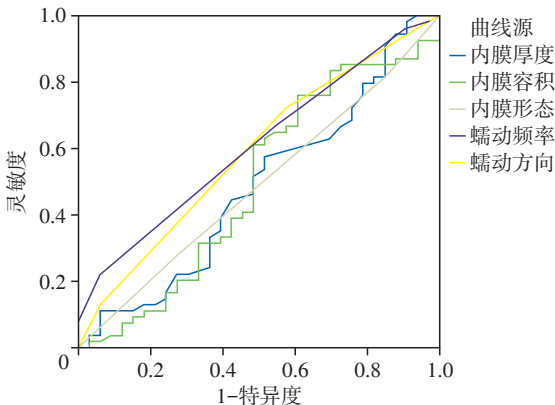


图1 病例组子宫内膜非血流参数预测妊娠结局的ROC曲线

表1 病例组子宫内膜非血流参数预测妊娠结局的曲线下面积

检验结果变量	AUC
内膜厚度	0.484
内膜容积	0.495
内膜形态	0.490
蠕动频率	0.610
蠕动方向	0.589

2.4 病例组子宫血流参数预测妊娠结局的ROC曲线

将病例组子宫内膜血流参数进行ROC曲线分析,显示AUC均<0.7,病例组血流参数对妊娠结局的预测准确性不高(图2,表2)。

2.5 Logistic回归建立预测模型

使用Logistic回归分析病例组超声检测参数,显示病例组右侧子宫动脉RI、S/D对妊娠结局有预测价值( $P<0.05$ ,表3)。

3 讨 论

目前基于形态学、分子生物学、蛋白组学、基因芯片评估ER方法一般存在有创、耗时长的问题,且

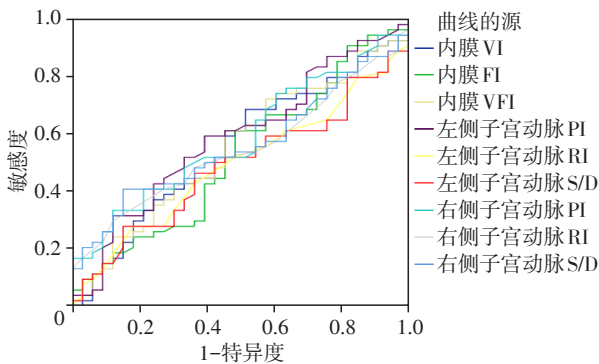


图2 病例组血流参数预测妊娠结局的ROC曲线

表2 病例组血流参数预测妊娠结局的曲线下面积

检验结果变量	AUC
内膜VI	0.549
内膜FI	0.522
内膜VFI	0.549
左侧子宫动脉PI	0.588
左侧子宫动脉RI	0.492
左侧子宫动脉S/D	0.488
右侧子宫动脉PI	0.585
右侧子宫动脉RI	0.546
右侧子宫动脉S/D	0.557

表3 病例组妊娠结局的Logistic回归模型结果

参数	自由度	最大似然估计	标准误差	Wald卡方	P	OR	95%CI
右侧子宫动脉RI	1	-44.005	18.510	5.652	0.017	<0.001	<0.001~<0.001
右侧子宫动脉S/D	1	1.171	0.481	5.931	0.015	3.224	1.257~8.271

需要提前1个月经周期评估,不能及时做出移植周期的妊娠指导。无创的子宫内膜容受性评估方法和指标成为辅助生殖医学的迫切需要。超声评估在临床上具有无创、简便及时、可操作性强的优势,被认为可能在评估ER中发挥作用<sup>[3]</sup>。随着多普勒超声分辨率和三维超声技术提高,超声能清晰地显示低速的末梢血流信号,重建子宫内膜的三维立体影像。越来越多的超声指标用于观察子宫内膜,并试图找到对ER有预测价值的指标,出现了许多不同研究结果。

一些学者的研究认为,子宫内膜厚度可以预测妊娠结局。Kasius等<sup>[4]</sup>Meta分析显示,子宫内膜厚度 $\leq 7$  mm者临床妊娠率与 $>7$  mm者差异有统计学意义。Georg等<sup>[5]</sup>认为,内膜厚度无法预测妊娠结局。2018年《辅助生殖技术中异常子宫内膜诊疗的中国专家共识》中指出,单纯用子宫内膜厚度对ART的妊娠结局没有预测价值<sup>[6]</sup>。Liu等<sup>[7]</sup>认为子宫内膜厚度具有良好的阴性预测能力。Chen等<sup>[8]</sup>认为,A型内膜胚胎种植率及妊娠率高于B型和C型。而Zhang等<sup>[9]</sup>研究发现妊娠组与未妊娠组子宫内膜类型差异无统计学意义。还有学者认为子宫动脉、内膜血流及内膜下血流能预测ER<sup>[10-11]</sup>,也有学者研究认为这些血流指标预测妊娠特异性欠佳<sup>[12]</sup>。既往研究中,大多数采用1种或几种超声指标研究与ER的关系,而且进行超声检查的时间点也不尽相同,得到很多不同结果。

FET周期患者的子宫内膜较新鲜胚胎周期更接近生理状态,为了考察接近自然状态的ER,本研究

选择了FET周期患者,且内膜采用自然周期或激素人工周期准备。排除解剖异常、内分泌疾病、宫腔疾病和高血压以及基因异常等干扰因素,同时选择了34例符合条件的自然受孕病例作为对照,尽量单纯地观察子宫内膜超声指标与ER的关系。因为ER是一种多因素、多通路共同作用形成的暂时性状态,1个或有限几个指标评估ER相对片面。本研究采用了现有公认的多个超声指标多因素考察与ER的关系,结果表明在一般资料中患者年龄、种植失败次数与妊娠成功率有很好的相关性,这部分结果和以往研究结果相符。相比对照组,影响病例组妊娠结局的因素,主要是子宫内膜容受性。在超声指标中,病例组的子宫内膜蠕动频率、子宫内膜血管深入分型及左侧子宫动脉S/D值与对照组比较,差异均有统计学意义。

与其他研究比较,本研究测量时间点不同,增加了子宫内膜蠕动波的观察指标。结合以往研究,说明排除其他因素干扰,在不同测量时间点,子宫内膜蠕动频率、内膜血管深入分型及左侧子宫动脉S/D值可能是评估ER,影响妊娠结局的超声指标。病例组子宫内膜蠕动频率高于对照组,说明内膜有活力的规律运动,可能有助于胚胎在子宫中寻找合适的位置着床。病例组比对照组的内膜血管更深入,左侧子宫动脉S/D值较低,血管阻力小,说明充足的血供有助于内膜接纳胚胎,维持妊娠状态。但是内膜三维能量血流超声参数VI、FI、VFI没有统计学意义,这些参数探查的是子宫内膜的整体血管和血流的密度,根据存在宫腔粘连、宫腔息肉、黏膜下



肌瘤等病变内膜破坏,患者仍能怀孕的现象,推测胚胎种植可能受局部种植处内膜的血供影响更大,而不是子宫内膜的整体血供情况。因本研究的纳入条件严格,样本量偏少,子宫内膜蠕动频率、子宫内膜血管深入分型及左侧子宫动脉S/D值等阳性超声指标预测妊娠结局的准确性不高,用于评估ER定量分析的能效有待收集更多样本进一步研究。在使用Logistic回归分析中,发现右侧子宫动脉PI和S/D值具有预测妊娠结局的价值,结合左侧子宫动脉S/D值有组间统计学差异,可能双侧子宫动脉S/D值都有一定价值,具体效能有待扩大样本量进一步探讨。

目前利用超声评估ER的研究中,基本假定患者不同月经周期的移植窗时间固定,但事实并非如此,在不同月经周期移植窗的时间点会有变化。所以,找到一种根据个体化的ER评估方法,可能是ER评估研究的方向。研究报道已经开发一种内膜容受性阵列(endometrial receptivity array, ERA),用于预测ER,并且个性化地指导胚胎移植最佳日期。该研究正在寻找快速、准确及低侵入性的临床工具,实现个性化地胚胎移植指导<sup>[13]</sup>。Hashimoto等<sup>[14]</sup>通过50例反复移植失败患者进行ERA测试,发现利用ERA寻找个体化植入窗具有重要意义。在FET周期中,超声可能在胚胎植入实时定位和内膜蠕动波检测方面发挥独特作用,结合超声、ERA以及现代分子技术的优势,将更能准确地评估ER,提高FET的妊娠率。

本研究发现在FET周期中子宫内膜厚度、容积、内膜蠕动分型、内膜形态分型、内膜血流三维参数评估ER时缺乏价值,子宫内膜蠕动频率、子宫内膜血管深入分型以及部分子宫动脉血流参数等超声指标有评估ER的价值。

#### [参考文献]

- [1] LESSEY B A, YOUNG S. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology physiology, pathophysiology, and clinical management[M]. Philadelphia: Elsevier, 2019: 206-247
- [2] GONEN Y, CASPER R F, JACOBSON W, et al. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in IVF[J]. Fertil Steril, 1989, 52(3): 446-450
- [3] ROBERT F. Frozen embryo transfer: evidence - based markers for successful endometrial preparation[J]. Fertil Steril, 2020, 113(2): 248-251
- [4] KASIUS A, SMIT J G, TORRANCE H L, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and Meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(4): 530-541
- [5] GEORG G, SILVIA T, BARBARA C. Endometrial thickness on the day of embryo transfer is a poor predictor of IVF treatment outcome [J]. Hum Reprod Open, 2018, 2018(1): hox031
- [6] 赵 静, 黄国宁, 孙海翔, 等. 辅助生殖技术中异常子宫内膜诊疗的中国专家共识[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(11): 1057-1064
- [7] LIU K E, HARTMAN M, HARTMAN A, et al. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40000 embryo transfers[J]. Hum Reprod, 2018, 33(10): 1883-1888
- [8] CHEN S L, WU F R, LUO C, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort stud [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2010, 24(8): 1-7
- [9] ZHANG T J, HE Y Q, WANG Y, et al. The role of three-dimensional power Doppler ultrasound parameters measured on hCG day in the prediction of pregnancy during in vitro fertilization treatment [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 203: 66-71
- [10] SILVA MARTINS R, HELIO OLIANI A, VAZ OLIANI D, et al. Subendometrial resistance and pulsatility index assessment of endometrial receptivity in assisted reproductive technology cycles [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2019, 17(1): 62-68
- [11] TONG R Q, ZHOU Y, HE Q, et al. Analysis of the guidance value of 3D ultrasound in evaluating endometrial receptivity for frozen - thawed embryo transfer in patients with repeated implantation failure [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(15): 944
- [12] 周秀萍, 赵雅萍, 王启亮, 等. 经阴道三维能量多普勒血流显像超声监测IVF-ET中子宫内膜参数评估子宫内膜容受性[J]. 浙江医学, 2019, 41(10): 1053-1056
- [13] MIRAVET-VALENCIANO J, RUIZ-ALONSO M, SIMÓN C. Modern evaluation of endometrial receptivity[J]. [M]// STADTMAUER L A, TUR-KASPA I. Ultrasound Imaging in Reproductive Medicine. Cham: Springer, 2019: 357-366
- [14] HASHIMOTO T, KOIZUMI M, DOSHIDA M, et al. Efficacy of the endometrial receptivity array for repeated implantation failure in Japan: a retrospective, two - centers study[J]. Reprod Med Biol, 2017, 16(3): 290-296

[收稿日期] 2021-06-30