

冷冻胚胎移植不同内膜准备方案与母儿结局

李佳芯^{1,2}, 张规宇^{2*}

¹重庆医科大学, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2022年11月23日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月22日

摘要

冷冻胚胎移植(Frozen-thawed embryo transfer, FET)在辅助生殖技术(Assisted reproductive technology, ART)中广泛应用, 影响冻胚复苏后成功植入的因素有胚胎质量、子宫内膜容受性以及子宫内膜与胚胎发育的同步性, 而子宫内膜的准备是其中之关键。目前, 辅助生殖助孕的成功不再仅限于妊娠率、活产率等, 围产期的母儿结局及预后也值得关注。本文就冷冻胚胎移植不同内膜准备方案对妊娠结局进行总结分析。

关键词

冷冻胚胎移植, 辅助生殖技术, 内膜准备方案, 母儿预后, 妊娠结局

Different Endometrial Preparation of Frozen Embryo Transfer Protocols and Maternal and Fetal Outcomes

Jiaxin Li^{1,2}, Chanyu Zhang^{2*}

¹Chongqing Medical University, Chongqing

²Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 23rd, 2022; accepted: Dec. 15th, 2022; published: Dec. 22nd, 2022

Abstract

Frozen embryo transfer (FET) has been widely used in assisted reproductive technology. The factors affecting the successful implantation of frozen embryo after resuscitated include embryo

*通讯作者。

quality, endometrial receptivity and the synchronicity of endometrial and embryo development, among which the preparation of endometrial is the key. At present, the success of assisted reproduction is no longer limited to pregnancy rate and live birth rate, and the outcome and prognosis of mother and child in the perinatal period are also worthy of attention. This paper summarized and analyzed the pregnancy outcome of different endometrial preparation schemes for frozen embryo transfer.

Keywords

Frozen Embryo Transfer, Assisted Reproductive Technology, Endometrial Preparation Protocol, Maternal and Infant Prognosis, Pregnancy Outcomes

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自 1985 年世界首例人类冻融胚胎移植成功以来, 冷冻胚胎移植在临床中的应用显著增加。控制性卵巢刺激可导致子宫内膜容受性降低, 而选择冷冻胚胎移植作为替代方案可能会改善预后。此外, 冷冻胚胎移植周期相较于新鲜周期, 能够更加精确地控制子宫内膜与胚胎发育的同步性。

为使子宫内膜与胚胎的发育阶段同步, 并给胚胎植入提供最优的环境, 胚胎学家们提出了不同的子宫内膜制备方法。常用的 FET 周期内膜准备方案: 自然周期(Natural cycle, NC)、激素替代周期(Hormone replacement therapy, HRT)、促排卵周期(Ovarian stimulation, OS) [1]。不同的内膜准备方案对母儿结局是否会有影响尚存争议。子宫内膜制备方法的选择是根据患者的病情和各辅助生殖中心的治疗政策以及医生的治疗经验来进行的。基于以往研究表明, 由于控制性促排卵超生理水平的雌孕激素, 子宫内膜发生了分子学和形态学上的改变, 导致其容受性降低影响胚胎植入[2]。如今, 辅助生殖技术在世界各地应用广泛, 随着胚胎实验室技术的进步和可利用胚胎率的升高, 相较于新鲜胚胎移植而言, 冷冻胚胎移植变得越来越受青睐。尽管如此, 在进行冻胚移植子宫内膜准备方案选择的同时, 也需重点关注辅助生殖结局、孕妇围产期风险、新生儿预后等。

本文拟对冷冻胚胎移植周期中不同内膜准备方案的妊娠结局进行综述, 以为今后冷冻胚胎移植前子宫内膜准备方案的选择提供参考。

2. 不同内膜准备方案对母亲的影响

2.1. 孕期并发症

冷冻胚胎移植是一种以相对较低的成本安全地治疗不孕夫妇的有效方法, 能够储存通过体外受精或胞浆内单精子注射产生的剩余胚胎, 有效避免了胚胎浪费和重复取卵。既往研究表明[3] [4] [5] [6], 与新鲜胚胎移植相比, 冷冻胚胎移植与改善围产期结局有关。冷冻胚胎移植可以减少超生理剂量的雌二醇对胚胎生长发育的影响, 而降低早产、低出生体重儿(Low birth weight, LBW)、小于胎龄儿(Small for gestational age, SGA)的风险。但大于胎龄儿(Large for gestational age, LGA)、妊娠期高血压疾病(Hypertensive disorders of pregnancy, HDP)的发生率较高。然而, 尚不清楚 FET 中的哪些影响因素可能与围产期并发症有关。

最近一些研究学者将目光聚焦于冷冻胚胎移植中子宫内膜的准备方案。一系列研究表明[7] [8] [9] [10], 黄体缺失与不良产科结局之间存在联系。HDP 风险增加可能与 HRT-FET 女性的特点有关, 即黄体缺失与 HDP 的发生之间存在联系, 且黄体个数与 HDP 发生率呈负相关[4] [10] [11]。在 HRT-FET 中, 外源性雌二醇和孕酮用于子宫内膜准备, 排卵受抑制即无黄体状态。黄体可分泌雌孕激素以及血管活性物质, 如松弛素和血管内皮生长因子[4] [12]参与胚胎着床、胎盘形成和妊娠维持, 在调节免疫反应、抑制炎症反应、改善子宫-胎盘循环等方面发挥着不可或缺的作用; 此外, 孕激素还参与绒毛外滋养细胞入侵和血管重建的过程, 使胎盘获得低压力和高血流量[13]。黄体缺失, 体内血管活性物质缺乏、类固醇激素水平改变, 与妊娠早期滋养层血管侵袭改变和螺旋动脉的重建有关, 可能会引起血压升高, 从而干扰妊娠过程, 导致胎盘相关并发症的发生[14], 如 HDP、前置胎盘、胎盘早剥。可以推测, 相较于有黄体存在的周期, 黄体缺失的周期如 HRT 组在一定程度上会增加产科并发症的风险[9] [15]。Saito 等人[16]在日本进行了一项 100,000 多个 FET 周期的大型回顾性队列研究, 首次提出与 NC 组妊娠妇女相比, HRT 组发生 HDP 和植入性胎盘的风险增加。这一结果表明, 子宫内膜准备方法与产科并发症的后期发展有关。由于雌激素和黄体酮对正常胎盘发育必不可少, 因此这些激素水平的改变可能导致与胎盘相关的并发症, 例如 HDP、胎盘植入、前置胎盘和胎盘早剥等。有研究表明[17]发生 HDP 的女性患心血管疾病的风险增加。

与之类似, 妊娠期糖尿病(GDM)也可能与胎盘有关, 相较于 NC-FET, 接受 HRT-FET 的妇女患 GDM 的可能性较小, 可能是由于胎盘会产生抗胰岛素激素并在怀孕期间引起生理性胰岛素抵抗。Zong 等人[15]进行的一项回顾性研究表明 NC、HRT、OS 三组间 GDM 的发生率差异有统计学意义。亚组分析显示 OS-FET 的 GDM 发生率高于 NC-FET, 而 HRT-FET 与 NC-FET 无差异。此外, 有研究表明与 NC-FET 相比, 在 OS-FET 中观察到的 GDM 风险较高可归因于胚胎植入前 NC-FET 与 OS-FET 间荷尔蒙环境的差异。据推测, 受刺激周期期间的超生理类固醇激素水平可诱导异常子宫内膜血管生成和异常胎盘, 通过表观遗传机制导致 GDM 风险增加。Wang 等人[7]进行了一项回顾性队列研究, 该研究将三种常见的冻融胚胎移植子宫内膜准备方案进行比较, 发现 HRT-FET 较 NC-FET 和 OS-FET 更易发生前置胎盘。然而有学者持不同观点[10], 我国的一项关于 3458 例单胎分娩的回顾性队列研究表明, 以上三种方案在 GDM、前置胎盘、胎膜早破或产后出血的发生率无统计学差异。

以上结果表明, 冷冻胚胎移植不同内膜准备方案与产科并发症的后期发展可能有关, 并且存在着不同的风险。因此, 临床在选择子宫内膜制备方案上时需综合评估。

2.2. 产后健康

自 ART 出现以来, 促排卵药物的使用会提高性腺激素水平, 导致其与远期女性生殖系统肿瘤间的可能联系存在争议。一项荟萃分析[18]指出促排卵药物对子宫内膜癌和子宫肉瘤的发展没有有害影响。Rizzuto 等人[19]于 2013 年进行的系统综述表明, 没有发现接受排卵刺激药物治疗低生育力的女性会增加浸润性卵巢肿瘤的风险。然而, 同团队于 2019 年在原始综述上进行更新, 提出与一般人群或未接受 ART 的妇女相比, 促排卵药物可能会增加患卵巢癌的风险。行 ART 的女性患宫颈癌的风险降低, 其机制尚不明确, 可能与拟行辅助生殖助孕女性均需完善相应宫颈细胞学筛查有关。研究表明[20]不孕症相关肿瘤, 恶性程度较低, 对治疗敏感, 预后相对较好。

促排卵药物与女性生殖系统恶性肿瘤之间的关联仍有待确定。如今, 接受排卵诱导药物治疗的不孕女性人数众多且存在持续上升趋势, 鉴于此, 对行辅助生殖技术助孕的女性应定期监测相关指标, 延长随访时间。目前, 关于冷冻胚胎移植不同内膜准备方案与女性生殖系统恶性肿瘤之间的关联尚无相关报道, 在此之前, 应采取相应预防措施, 并且针对于激素依赖性药物的使用进行个体化。

3. 不同内膜准备方案对子代的影响

3.1. 新生儿结局

既往研究表明[21] [22], 三种常用的冻胚移植子宫内膜准备方案的临床妊娠率和持续妊娠率相似。但 NC-FET 的活产率略高于 HRT-FET 和 OS-FET 的患者, 且早期流产率更低。可能的原因是卵巢刺激引起子宫内膜蜕膜化受损, 从而导致子宫内膜容受性下降[23] [24] [25]。在活产患者中 NC-FET 发生 LBW 和 SGA 的风险较 HRT-FET 和 OS-FET 相比更低[16] [24]。

以往的研究大多集中在 FET 不同子宫内膜准备方案的临床妊娠率、流产率和活产率。然而, 这些周期方案对围产儿结局的影响, 包括出生体重、胎龄以及相关结局也不容忽视。研究表明[15], 采用不同内膜准备周期方案受孕的新生儿的平均出生体重及孕周具有可比性, 与 NC-FET 相比, OS-FET 和 HRT-FET 与发生母体和新生儿并发症的风险相关。Yang 等人[8]在中国进行的一项回顾性队列研究表明, 与 NC-FET 相比, HRT-FET 的妊娠增加了早产, LBW 的风险。Wang 等人[7]进行的一项回顾性队列研究表示, 与 NC-FET 及 HRT-FET 助孕出生的新生儿相比, OS-FET 新生儿平均出生孕周及出生体重较低, 差异具有显著性。HRT 组并未显著降低 SGA 的风险, 但确实增加了 LGA 的风险。

3.2. 子代远期结局

值得注意的是, 并发先兆子痫或妊娠期高血压的孕妇被发现会导致后代的心血管及心理精神异常结果的风险增加。Tuovinen 等人[26]开展了一项回顾性队列研究, 纳入了在正常血压和并发妊娠期高血压或先兆子痫后出生的 5970 名儿童。结果显示, 妊娠期无蛋白尿的高血压与子女成年后发生严重精神障碍的风险较高相关; 较高的孕晚期收缩压和妊娠期高血压疾病与后代较高的收缩压有关。研究表明[15]母体对胎儿体重大小有影响, 新生儿出生体重随着母体血压的增加而在一定范围内升高, 这种效应可能是通过增加子宫胎盘血流量介导的。

暴露于 LBW 和 LGA 的孕妇可以预测受其影响妊娠后代的内分泌疾病和代谢健康的结果, 低出生体重和高出生体重可能分别与成年期肥胖存在正交互作用, 共同增强了对成年期糖代谢异常的影响, 使得后代远期容易出现肥胖, 而导致能量平衡功能障碍和相关的慢性疾病[27] [28] [29]。但目前尚不清楚 FET 是否通过增加 HDP 的发生率影响新生儿出生体重, 从而间接增加子代近、远期风险。综上所述, 对于今后临床中关于冷冻胚胎移植中子宫内膜准备方案的研究可纳入母亲血压这一影响因素。

4. 结束语

子宫内膜的准备方式是 FET 的重要环节, 但对于冷冻胚胎最佳准备方案的选择尚存争议。在冷冻解冻单胚胎移植的情况下, 以上方案在临床结果、成本效益和患者依从性方面都是有效的。子宫内膜准备方案的选择应根据妇女的月经和排卵特点, 或患者对周期规划的需要以及综合其对母儿预后的影响评判。在 FET 周期中, 如何根据患者情况制定个性化方案, 仍值得进一步研究。

参考文献

- [1] 唐淮云, 汤丽莎, 尚利青, 等. 三种子宫内膜准备方式在冻融胚胎移植中的结局比较[J]. 吉林医学, 2012, 33(31): 6779-6781.
- [2] Matheus, R., Marcello, V., Fernando, G., *et al.* (2015) Freeze-All Policy: Fresh vs. Frozen-Thawed Embryo Transfer. *Fertility and Sterility*, **103**, 1190-1193. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.045>
- [3] Liu, S.Y., Teng, B., Fu, J., *et al.* (2013) Obstetric and Neonatal Outcomes after Transfer of Vitrified Early Cleavage Embryos. *Human Reproduction*, **28**, 2093-2100. <https://doi.org/10.1093/humrep/det104>
- [4] Ginström, E.E., Wennerholm, U.B., Khatibi, A., *et al.* (2019) Neonatal and Maternal Outcome after Frozen Embryo

- Transfer: Increased Risks in Programmed Cycles. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **221**, 126.e1-126.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.010>
- [5] Wennerholm, U.B., Henningsen, A.K., Romundstad, L.B., *et al.* (2013) Perinatal Outcomes of Children Born after Frozen-Thawed Embryo Transfer: A Nordic Cohort Study from the CoNARTaS Group. *Human Reproduction*, **28**, 2545-2553. <https://doi.org/10.1093/humrep/det272>
- [6] Zhang, J., Du, M., Li, Z., *et al.* (2018) Fresh versus Frozen Embryo Transfer for Full-Term Singleton Birth: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Ovarian Research*, **11**, 59. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0432-x>
- [7] Wang, B., Zhang, J., Zhu, Q.Q., *et al.* (2020) Effects of Different Cycle Regimens for Frozen Embryo Transfer on Perinatal Outcomes of Singletons. *Human Reproduction*, **35**, 1612-1622. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa093>
- [8] Yang, Z., Bai, X., Han, Y., *et al.* (2022) Adverse Obstetric and Perinatal Outcomes in 2333 Singleton Pregnancies Conceived after Different Endometrial Preparation Protocols: A Retrospective Study in China. *BMC Pregnancy Childbirth*, **22**, Article No. 378. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04682-3>
- [9] Hu, K.L., Zhang, D. and Li, R. (2021) Endometrium Preparation and Perinatal Outcomes in Women Undergoing Single-Blastocyst Transfer in Frozen Cycles. *Fertility and Sterility*, **115**, 1487-1494. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.016>
- [10] Xu, J., Zhou, H., Zhou, T., *et al.* (2022) The Impact of Different Endometrial Preparation Protocols on Obstetric and Neonatal Complications in Frozen-Thawed Embryo Transfer: A Retrospective Cohort Study of 3,458 Singleton Deliveries. *Reproductive Biology Endocrinology*, **20**, 141. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-01009-x>
- [11] Singh, B., Reschke, L., Segars, J., *et al.* (2020) Frozen-Thawed Embryo Transfer: The Potential Importance of the Corpus Luteum in Preventing Obstetrical Complications. *Fertility and Sterility*, **113**, 252-257. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.12.007>
- [12] Martin, B., Romero, G. and Salama, G. (2019) Cardioprotective Actions of Relaxin. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **487**, 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.12.016>
- [13] Ghobara, T., Gelbaya, T.A. and Ayeleke, R.O. (2017) Cycle Regimens for Frozen-Thawed Embryo Transfer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **7**, CD003414. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003414.pub3>
- [14] von Versen-Höyneck, F., Narasimhan, P., Selamet Tierney, E.S., *et al.* (2019) Absent or Excessive Corpus Luteum Number Is Associated with Altered Maternal Vascular Health in Early Pregnancy. *Hypertension*, **73**, 680-690. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12046>
- [15] Zong, L., Liu, P., Zhou, L., *et al.* (2020) Increased Risk of Maternal and Neonatal Complications in Hormone Replacement Therapy Cycles in Frozen Embryo Transfer. *Reproductive Biology Endocrinology*, **18**, 36. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00601-3>
- [16] Saito, K., Kuwahara, A., Ishikawa, T., *et al.* (2019) Endometrial Preparation Methods for Frozen-Thawed Embryo Transfer Are Associated with Altered Risks of Hypertensive Disorders of Pregnancy, Placenta Accreta, and Gestational Diabetes Mellitus. *Human Reproduction*, **34**, 1567-1575. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez079>
- [17] Kajantie, E., Eriksson, J.G., Osmond, C., *et al.* (2009) Pre-Eclampsia Is Associated with Increased Risk of Stroke in the Adult Offspring: The Helsinki Birth Cohort Study. *Stroke*, **40**, 1176-1180. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.538025>
- [18] Saso, S., Louis, L.S., Doctor, F., *et al.* (2015) Does Fertility Treatment Increase the Risk of Uterine Cancer? A Meta-Analysis. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **195**, 52-60. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.002>
- [19] Rizzuto, I., Behrens, R.F. and Smith, L.A. (2013) Risk of Ovarian Cancer in Women Treated with Ovarian Stimulating Drugs for Infertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 8, CD008215. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008215.pub2>
- [20] 李美玲. 体外受精-胚胎移植术后远期恶性肿瘤发病及围产期出生缺陷的调查研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [21] Queenan, J.T., Veeck, L.L., Seltman, H.J., *et al.* (1994) Transfer of Cryopreserved-Thawed Pre-Embryos in a Natural Cycle or a Programmed Cycle with Exogenous Hormonal Replacement Yields Similar Pregnancy Results. *Fertility and Sterility*, **62**, 545-550. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56943-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56943-X)
- [22] Pattinson, H.A., Greene, C.A., Fleetham, J., *et al.* (1992) Exogenous Control of the Cycle Simplifies Thawed Embryo Transfer and Results in a Pregnancy Rate Similar to That for Natural Cycles. *Fertility and Sterility*, **58**, 627-629. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55278-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55278-9)
- [23] 吴静, 黄剑磊, 李博, 等. 两种不同子宫内膜准备方案对FET周期单胎产子代围产期结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(4): 447-452.
- [24] Li, C., He, Y.C., Xu, J.J., *et al.* (2021) Perinatal Outcomes of Neonates Born from Different Endometrial Preparation

-
- Protocols after Frozen Embryo Transfer: A Retrospective Cohort Study. *BMC Pregnancy Childbirth*, **21**, Article No. 341. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03791-9>
- [25] Liu, X., Wang, H., Pan, R., *et al.* (2021) Comparison of the Method of Endometrial Preparation Prior to Frozen-Thawed Embryo Transfer: A Retrospective Cohort Study from 9733 Cycles. *Reproductive Sciences*, **28**, 3155-3163. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00603-5>
- [26] Tuovinen, S., Rääkkönen, K., Pesonen, A.K., *et al.* (2012) Hypertensive Disorders in Pregnancy and Risk of Severe Mental Disorders in the Offspring in Adulthood: The Helsinki Birth Cohort Study. *Journal of Psychiatric Research*, **46**, 303-310. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.11.015>
- [27] Spiegel, E., Shoham-Vardi, I., Sergienko, R., *et al.* (2019) The Association between Birth Weight at Term and Long-Term Endocrine Morbidity of the Offspring. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **32**, 2657-2661. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1443440>
- [28] Baran, J., Weres, A., Baran, R., *et al.* (2022) Preterm Birth and the Type of Birth and Their Impact on the Incidence of Overweight and Obesity in Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article No. 12042. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912042>
- [29] Paz Levy, D., Sheiner, E., Wainstock, T., *et al.* (2017) Evidence That Children Born at Early Term (37-38 6/7 Weeks) are at Increased Risk for Diabetes and Obesity-Related Disorders. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **217**, 588.e1-588.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.07.015>