

网络出版时间: 2020-7-15 9:01 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20200713.1200.015.html>

◇ 临床医学研究 ◇

硬/软质人工授精导管的使用 对供精人工授精妊娠结局影响的比较

王佳佳^{1,2,3,4,5} 吴欢^{1,2,3,4,5} 李欣媛^{1,2,3,4,5} 贺小进^{1,2,3,4,5} 曹云霞^{1,2,3,4,5}

摘要 目的 比较硬/软质人工授精导管的使用对供精人工授精妊娠结局的影响。方法 回顾性分析了 2 747 个供精人工授精(AID)周期的临床资料,根据术中使用的硬/软质人工授精导管分为硬导管组和软导管组。组内根据卵泡发育方案分为硬质导管-自然周期组、硬质导管-促排卵周期组、软质导管-自然周期组、软质导管-促排卵周期组;根据每 AID 周期中宫腔内人工授精(IUI)次数分为硬质导管-单次授精组、硬质导管-双次授精组、软质导管-单次授精组、软质导管-双次授精组,分析比较了各组之间的生化妊娠率、临床妊娠率、活产率、多胎妊娠率、流产率。结果 软质导管-单次授精组的生化妊娠率、临床妊娠率、活产率均高于硬质导管-单次授精组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组的流产率差异无统计学意义。除此之外,其他的硬质导管组与软质导管组 AID 治疗的生化妊娠率、临床妊娠率、活产率、多胎妊娠率、流产率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论 AID 治疗过程中使用软质导管与使用硬质导管的妊娠结局没有差异,但当 AID 周期中 IUI 次数为单次时,使用软质导管的妊娠结局比硬质导管好。

关键词 供精人工授精;硬质导管;软质导管;妊娠结局

中图分类号 R 711.6

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)08-1227-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.08.015

供精人工授精(artificial insemination by donor, AID)技术是通过非性交方式将精子库来源的捐精

2020-03-06 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1908085QH313)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230022

²国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室(安徽医科大学),合肥 230032

³出生人口健康教育重点实验室(安徽医科大学),合肥 230032

⁴生殖健康与遗传安徽省重点实验室(安徽医科大学),合肥 230032

⁵安徽省生命资源保存与人工器官工程技术研究中心(安徽医科大学),合肥 230032

作者简介:王佳佳,女,硕士研究生;

曹云霞,女,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: caoyunxia6@126.com

者的精液优选后放置于女性生殖道内,利用精子与卵子自然结合而获得妊娠的一种辅助生育技术。相比于体外受精-胚胎移植(invitro fertilization-embryo transplantation, IVF-ET),AID 助孕方式更接近自然妊娠的过程,且手术操作简单,费用低,因此该技术已成为各种原因所导致的非梗阻性无精子症、少弱畸精子症以及男方患有显性遗传模式的单基因疾病的患者解决生育问题的首选助孕治疗方案^[1]。由于影响 AID 治疗结局的因素有很多,如供精者精子的质量、女方的年龄、不孕年限及人工授精次数,目前已报道的 AID 临床妊娠率存在差异性(15%~30%)^[2-6]。人工授精导管是宫腔内人工授精(intrauterine artificial insemination, IUI)操作过程中的重要辅助工具,优选后的精子需要通过导管注射入患者宫腔内。硬/软质人工授精导管的选择对 AID 的治疗结局是否有影响仍未知,且目前国内外罕有相关报道。该研究通过对 880 例使用硬质导管的 AID 周期和 1 867 例使用软质导管的 AID 周期的临床资料及妊娠结局进行回顾性统计分析,比较硬/软质人工授精导管的使用对 AID 妊娠结局的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2006 年 12 月~2017 年 12 月期间在安徽医科大学第一附属医院生殖医学中心实施的 2 747 个 AID 周期(包括 880 例使用硬质导管的 AID 周期和 1 867 例使用软质导管的 AID 周期)。统计接受 AID 治疗的女性患者的临床资料及妊娠结局情况。纳入标准:①男方诊断为严重少弱畸精子症、各种原因所导致的非梗阻性无精子症及患有显性遗传模式的单基因疾病不适合生育;②女方便具备健全的女性生殖道结构且双侧输卵管通畅或一侧输卵管通畅。女方于治疗前行血常规、肝肾功能、免疫、白带常规等检查,如有异常则对症处理后择期行 AID 治疗。夫妇双方均为自愿接受 AID 助孕治疗,并于术前签署 AID 知情同意书等。

1.2 AID 方法

1.2.1 供精来源与处理 AID 精子全部来自由国家卫健委认定的人类精子库,根据男方血型选择相应血型的冷冻供精。将选取的冷冻精液取出后解冻复苏,之后通过梯度离心法进行精子优选,最后将优选的精子稀释至 0.3 ~ 0.5 ml,抽吸入 1 ml 注射器中并放置在 37 ℃、5% O₂、6% CO₂和 89% N₂ 环境的孵箱中(库克公司,美国)备用。

1.2.2 卵泡监测方案 根据患者既往卵泡是否正常发育选择周期。① 自然周期组:于月经周期第 10 ~ 12 天开始连续超声监测卵泡发育;② 促排卵周期组:用于卵泡自然发育障碍者,于月经第 3 ~ 5 天口服克罗米芬(衡山药业公司,中国) 50 ~ 100 mg/d 或来曲唑(恒瑞医药公司,中国) 2.5 ~ 5.0 mg/d 共 5 d,然后开始超声监测卵泡发育,当卵泡直径 ≥ 18 mm 时,结合血清雌二醇(estradiol, E2)和尿黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平判断大概排卵时间。

1.2.3 人工授精导管 硬质导管(库克公司,美国,图 1)有固定弯曲的弧度,前端稍尖,并具备一定的硬度,没有内芯导丝,于 IUI 术中调整导管尖端方向,缓慢经由宫颈内口置入宫腔内。软质导管(太平洋康泰科学仪器有限公司,中国,图 2)管壁较软,有内芯导丝, IUI 术中根据患者子宫位置来调整授精导管的弧度,缓慢置入宫腔后再拔出内芯导丝。



图 1 硬质人工授精导管

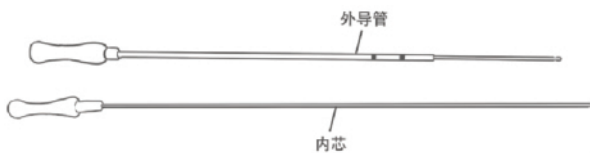


图 2 软质人工授精导管

1.2.4 IUI 时机及方法 在排卵前 12 ~ 24 h 行宫颈管内人工授精(intracervical insemination, ICI) 1 次,术后第 2 天再次超声检查,如卵已排,则行排卵后 IUI 1 次。如因门诊手术时间安排或排卵时间判断的误差,患者未行排卵前 12 ~ 24 h 的 ICI,则只需在排卵后行 IUI 1 次。术中患者取膀胱截石位,铺巾,妇科检查确定患者子宫位置,置入窥阴器充分暴露宫颈,然后将人工授精导管沿宫颈向宫腔方向缓

慢推进,进入深度约 4 ~ 5 cm(越过宫颈内口水平),再将已抽吸过优选后精子的 1 ml 注射器连接到授精导管的后端口,缓慢将精液沿导管推注入患者宫腔,最后将宫腔内的导管缓慢拔出。术后患者保持仰卧位平躺约 20 min 后离开。如放置导管过程中出现困难,可利用宫颈钳轻拉宫颈调整宫颈位置,以便于导管顺利进入。

1.2.5 临床分组 根据术中使用的硬/软质人工授精导管,将 AID 治疗周期分为硬质导管组和软质导管组。组内根据卵泡发育方案分为硬质导管-自然周期组,硬质导管-促排卵周期组,软质导管-自然周期组,软质导管-促排卵周期组;根据每 AID 周期中 IUI 次数分为硬质导管-单次授精组,硬质导管-双授精组,软质导管-单次授精组,软质导管-双授精组。

1.3 临床妊娠结局诊断标准及观察指标 AID 治疗后患者接受黄体支持治疗,地屈孕酮(雅培) 20 mg/d;于 AID 后的第 14 天测血人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG),HCG > 5 IU/L 为生化妊娠,并再于治疗后第 35 ~ 40 天行腹、盆腔超声检查,发现孕囊并见胚芽及原始心管搏动者为临床妊娠。生化妊娠率 = 生化妊娠周期数/人工授精周期数;临床妊娠率 = 临床妊娠周期数/人工授精周期数;活产率 = 活产儿数/人工授精周期数;多胎妊娠率 = 多胎妊娠周期数/临床妊娠周期数;流产率 = 流产周期数/临床妊娠周期数。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,总体为正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究纳入的共有 2 747 个 AID 周期,其中硬质导管组含 880 个周期,按卵泡监测方案分为:自然周期组(283 个周期),促排卵周期组(597 个周期);按 IUI 次数分为:单次授精组(117 个周期),双授精组(763 个周期)。软导管组含 1 867 个周期,按上述分组方式分为:自然周期组(1 017 个周期),促排卵周期组(850 个周期);单次授精组(386 个周期),双授精组(1 481 个周期)。对硬质导管组和软质导管组患者的年龄、不孕年限、体质量指数(body mass index, BMI)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、LH、E2 等一般

情况进行比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

2.2 硬/软质人工授精导管对 AID 妊娠结局的影响 软质导管组的生化妊娠率、临床妊娠率、活产率均高于硬质导管组,流产率低于硬质导管组,但差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。硬质导管 - 自然周期组与软质导管 - 自然周期组在生化妊娠率、临床妊娠率、活产率、多胎妊娠率和流产率方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);硬质导管 - 促排卵周期组与软质导管 - 促排卵周期组在生化妊娠率、临床妊娠率、活产率、多胎妊娠率和流产率方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);软质导管 - 单次授精组的生化妊娠率、临床妊娠率、活产率均高于

硬质导管 - 单次授精组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),两组的流产率差异无统计学意义($P > 0.05$);软质导管 - 双授精组的生化妊娠率、临床妊娠率、活产率均高于硬质导管 - 双授精组,但差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

3 讨论

AID 作为辅助生育治疗最重要的技术之一为有生育力缺陷的男性患者成功获得子代带来了希望,对患者家庭的稳定及社会的稳定意义重大。虽然 IVF-ET 的治疗效率更高,但由于 AID 手术具有简单、安全、费用低和没有潜在的严重并发症等优点,常作为男性生育力障碍患者的首选治疗方案^[5-7]。

表 1 硬质导管组与软质导管组患者的基本情况($\bar{x} \pm s$)

项目	硬质导管组($n=880$)	软质导管组($n=1867$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	27.74 ± 4.15	27.58 ± 4.00	0.966	0.334
不孕年限(年)	3.92 ± 2.81	3.86 ± 2.88	0.631	0.528
BMI(kg/m^2)	21.66 ± 3.04	21.84 ± 3.05	-1.485	0.138
基础 FSH(IU/L)	6.95 ± 2.59	7.02 ± 2.36	-0.673	0.501
基础 LH(IU/L)	5.29 ± 2.43	5.27 ± 2.77	0.210	0.701
基础 E2(pmol/L)	155.39 ± 86.52	156.77 ± 88.19	-0.384	0.834
生化妊娠率[%(n/N)]	20.57(181/880)	22.82(426/1867)	1.758	0.185
临床妊娠率[%(n/N)]	19.55(172/880)	21.85(408/1867)	1.912	0.167
活产率[%(n/N)]	17.61(155/880)	20.03(374/1867)	2.250	0.134
多胎妊娠率[%(n/N)]	3.49(6/172)	2.70(11/408)	0.267	0.605
流产率[%(n/N)]	13.37(23/172)	10.29(42/408)	1.152	0.283

表 2 各分组内使用硬质导管与软质导管患者的临床妊娠结局比较[%(n/N)]

组别	生化妊娠率	临床妊娠率	活产率	多胎妊娠率	流产率
自然周期组					
硬管($n=283$)	19.79(56/283)	19.43(55/283)	17.31(49/283)	1.82(1/55)	12.73(7/55)
软管($n=1017$)	22.42(228/1017)	21.73(221/1017)	19.67(200/1017)	0.90(2/221)	9.95(22/221)
χ^2 值	0.898	0.698	0.790	0.000	0.360
P 值	0.343	0.404	0.374	1.000	0.548
促排卵周期组					
硬管($n=597$)	20.94(125/597)	19.60(117/597)	17.76(106/597)	4.27(5/117)	13.68(16/117)
软管($n=850$)	23.18(197/850)	22.00(187/850)	20.47(174/850)	4.81(9/187)	10.70(20/187)
χ^2 值	1.016	1.219	1.657	0.048	0.612
P 值	0.314	0.270	0.198	0.827	0.434
单次授精组					
硬管($n=117$)	13.68(16/117)	13.68(16/117)	12.82(15/117)	0.00(0/16)	12.50(2/16)
软管($n=386$)	24.35(94/386)	23.83(92/386)	21.50(83/386)	1.09(1/92)	10.87(10/92)
χ^2 值	5.991	5.496	4.314	-	0.000
P 值	0.014	0.019	0.038	-	1.000
双授精组					
硬管($n=763$)	21.63(165/763)	20.45(156/763)	18.22(139/763)	3.21(5/156)	13.46(21/156)
软管($n=1481$)	22.42(332/1481)	21.34(316/1481)	19.65(291/1481)	3.16(10/316)	9.18(29/316)
χ^2 值	0.183	0.241	3.158	0.000	2.024
P 值	0.669	0.624	0.076	1.000	0.155

本研究将纳入的 880 例使用硬质导管的 AID 周期和 1 867 例使用软质导管的 AID 周期的女性患者的一般临床资料进行了统计学分析,发现两组患者的年龄、不孕年限、BMI、FSH、LH、E2 差异均无统计学意义。此外,选择在 AID 治疗周期中评估硬/软质人工授精导管对 IUI 妊娠结局的影响,因此本研究亦排除了男方精子因素对观察结局的影响。国外一项随机对照研究^[8]比较了硬/软质人工授精导管对 IUI 妊娠结局的影响,两组的临床妊娠率分别为 19.00% 和 20.00%,差异无统计学意义。本研究回顾性统计分析了 AID 治疗周期中使用硬/软质导管的临床妊娠率分别为 19.55% 和 21.85%,差异无统计学意义,与上述研究结论相一致。

国内外多项研究^[9-11]表明由于硬质导管移植容易对宫颈及子宫内膜造成损伤出血,一方面血液会影响胚胎着床与发育,另一方面创伤也可能引起子宫的收缩,降低种植率,所以在 IVF-ET 过程中使用软质导管移植临床妊娠结局比硬质导管好。此外,Egbase et al^[12]研究表明胚胎移植导管尖端携带宫颈细菌进入宫腔,可能会导致亚临床子宫内膜炎的发生,破坏宫腔内环境稳态,从而降低临床妊娠率。本研究 AID 术中使用的硬质导管前端开口稍尖,置入过程中易损伤宫颈管和子宫内膜导致出血。并且由于硬质导管弯曲的弧度固定,如遇子宫的倾角或屈度异常的患者,容易造成导管置入困难,操作时间长,在此过程中不仅容易损伤患者的宫颈黏膜或子宫内膜,还容易刺激子宫释放内源性缩宫素^[13],引起子宫异常收缩,增加宫腔内感染几率,降低患者临床妊娠率。另外,软质导管的外导管前端柔软,有内芯,置入的过程中可减少宫颈黏液和阴道分泌物被带入宫腔的量,减少精子的滞留,保持宫腔内的相对无菌,提高了临床妊娠率,降低了流产率。在本研究中,单次授精时软质导管组临床妊娠结局明显好于硬质导管组可能与上述因素相关。此外,其他分组中软质导管组的生化妊娠率、临床妊娠率、活产率均高于硬质导管组,但差异无统计学意义。由于本研究样本量的限制,此结论还需进一步的多中心大样本的随机对照研究来验证。

但也有相关研究^[14-15]报道由于 IUI 与 IVF-ET 二者间存在受精位置和着床时间的差异,胚胎植入和附着到子宫内膜的顶膜蛋白是种植的最早阶段,发生在移植后几天内。而 IUI 过程中注入的精子与女方排出的卵子结合受精是发生在输卵管内的,在受精卵移动到宫腔之前,子宫内膜对 IUI 导管置入

操作造成的损伤可能已经自然愈合了,因此硬/软质导管的使用对 IUI 的治疗结局没有影响。此外,另有研究^[8,14]表明在 IUI 过程中,通过使用软质导管预防子宫收缩的重要性较胚胎移植时小,因为胚胎移植时,只有数量非常少的胚胎被移植到宫腔中,任何子宫收缩都可能导致胚胎被排出宫腔和移植失败。而 AID 治疗是将大量优选的精子注入宫腔,即使有部分精液可能因子宫收缩而返流至宫腔外,仍有大量精子能够经过宫腔到达输卵管的受精部位,因此患者的受孕几率可能不会受到影响。最后,IUI 过程中手术医生的操作技术对 AID 的临床妊娠率也起到关键性作用。本研究中所纳入的患者的 AID 治疗均由具备丰富 IUI 手术经验的医师操作,手术医生耐心、标准的手术操作可能在一定程度上克服了硬质导管的不足之处,所以虽然本研究纳入的病例在使用软质导管时临床妊娠率高于硬质导管,但二者间差异无统计学意义。

本研究通过回顾性统计分析发现在宫腔内 AID 治疗过程中,使用软质人工授精导管时患者的临床妊娠率、活产率均高于硬质导管,虽然二者间差异无统计学意义,但当 AID 周期中 IUI 次数为单次时,使用软质导管的 AID 临床结局显著好于硬质导管。因此,在 IUI 治疗过程中推荐使用软质人工授精导管,手术操作更简单有效的同时以期获得更好的临床妊娠结局。由于本研究为样本量有限的回顾性分析研究,上述结论还需多中心大样本的随机对照研究予以验证。

参考文献

- [1] 乔杰. 生殖工程学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 71-98.
- [2] 张蔚, 耿琳琳, 刘美玲, 等. 供精人工授精临床妊娠率影响因素分析[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(6): 531-6.
- [3] 张清健, 宋革, 钟小英, 等. 供精人工授精 10690 个周期妊娠结局的多因素分析[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(2): 101-5.
- [4] Huang D, Song S, Liao A. Short-term safety evaluation of the offspring conceived by 7272 artificial insemination cycles with donor spermatozoon[J]. Andrologia, 2016, 48(7): 817-23.
- [5] 刘莹, 刘新宇, 王冰松, 等. 供精人工授精妊娠结局的影响因素及子代安全性分析[J]. 中华男科学杂志, 2016, 22(3): 229-32.
- [6] Thijssen A, Creemers A, Van Der Elst W, et al. Predictive factors influencing pregnancy rates after intrauterine insemination with frozen donor semen: a prospective cohort study[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 34(6): 590-7.
- [7] Adams D, Fernandez R, Moore V, et al. Sperm donation perinatal

- outcomes in an Australian population cohort [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(12) : 1830 - 9.
- [8] Vermeulen A M , D'Hooghe T , Debrock S , et al. The type of catheter has no impact on the pregnancy rate after intrauterine insemination: a randomized study [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(9) : 2364 - 7.
- [9] Van Weering H G I , Schats R , Mc Donnell J , et al. The impact of the embryo transfer catheter on the pregnancy rate in IVF [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(3) : 666 - 70.
- [10] Tiras B , Korucuoglu U , Polat M , et al. Effect of blood and mucus on the success rates of embryo transfers [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 165(2) : 239 - 42.
- [11] 任秀莲, 刘平, 廉颖, 等. 不同的胚胎移植管对体外受精 - 胚胎移植技术结局的影响 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2016, 48(5) : 905 - 9.
- [12] Egbase P E , Al-Sharhan M , Al-Othman S , et al. Incidence of microbial growth from the tip of the embryo transfer catheter after embryo transfer in relation to clinical pregnancy rate following in-vitro fertilization and embryo transfer [J]. *Hum Reprod*, 1996, 11(8) : 1687 - 9.
- [13] Pierzynski P , Zbucka-Kretowska M. Uterine contractile activity at Embryo Transfer-as a new pharmacotherapeutic target in assisted reproduction [J]. *Ginekol Pol*, 2014, 85(8) : 609 - 13.
- [14] Abou-Setta A M , Mansour R T , Al-Inany H G , et al. Intrauterine insemination catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(8) : 1961 - 7.
- [15] Miller P B , Acres M L , Proctor J G , et al. Flexible versus rigid intrauterine insemination catheters: A prospective, randomized, controlled study [J]. *Fertil and Steril*, 2005, 83(5) : 1544 - 6.

Comparison of the effect of rigid/flexible artificial insemination catheter on pregnancy outcome of artificial insemination by donor

Wang Jiajia^{1 2 3 4 5}, Wu Huan^{1 2 3 4 5}, Li Xinyuan^{1 2 3 4 5}, et al

(¹Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; ²NHC Key Laboratory of Study on Abnormal Gametes and Reproductive Tract (Anhui Medical University), Hefei 230032; ³Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle (Anhui Medical University), Ministry of Education of the People's Republic of China, Hefei 230032; ⁴Anhui Province Key Laboratory of Reproductive Health and Genetics (Anhui Medical University), Hefei 230032; ⁵Biopreservation and Artificial Organs, Anhui Provincial Engineering Research Center (Anhui Medical University), Hefei 230032)

Abstract Objective To compare the effect of rigid/flexible artificial insemination catheter on pregnancy outcome of artificial insemination by donor. **Methods** The clinical data of 2 747 artificial insemination by donor (AID) cycles were analyzed retrospectively. According to the rigid/flexible artificial insemination catheter used in the operation, they were divided into rigid catheter group and flexible catheter group. According to the follicular development scheme, they were furtherly divided into rigid catheter-natural cycle group, rigid catheter-promoted ovulation cycle group, flexible catheter-natural cycle group and flexible catheter-promoted ovulation cycle group. And according to the times of intrauterine insemination (IUI) in each AID cycle, they were furtherly divided into rigid catheter-single insemination group, rigid catheter-double insemination group, flexible catheter-single insemination group and flexible catheter-double insemination group. Then the biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, live birth rate, multiple pregnancy rate and abortion rate among the groups were compared and analyzed. **Results** The biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate and live birth rate of the flexible catheter-single insemination group were higher than those of the rigid catheter-single insemination group, and the difference had statistical significance ($P < 0.05$). The difference between the abortion rates of the two groups had no statistical significance. In addition, the biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, live birth rate, multiple pregnancy rate and abortion rate of other rigid catheter groups and flexible catheter groups had no statistical significance (all $P > 0.05$). **Conclusion** There is no difference in pregnancy outcome between using flexible catheters and rigid catheters in AID treatment. However, when there is only single IUI in an AID cycle, the pregnancy outcome of using flexible catheters is better than that of using rigid catheters.

Key words artificial insemination by donor; rigid catheter; flexible catheter; pregnancy outcome