

网络出版时间: 2019-5-9 10:21 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20190506.1438.030.html>

囊胚解冻移植临床结局相关影响因素分析

王小雪, 邹薇薇, 纪冬梅, 蒋欢欢, 吴欢, 曹云霞

摘要 目的 探讨囊胚解冻移植(FBT)临床结局的相关影响因素。方法 选取囊胚移植的患者812例为研究对象。所有患者均采用同一囊胚解冻移植方法,对所有患者女方年龄、男方年龄、基础促卵泡生成激素(FSH)、基础促黄体生成激素(LH)、基础雌二醇(E2)、移植日内膜厚度、不孕类型、装管技师、移植医师、移植囊胚天数、移植胚胎数、移植管类型等信息进行收集。采用 χ^2 检验或 t 检验对各因素对患者临床结局的影响进行单因素分析,将单因素分析中差异有统计学意义者进行多因素Logistic分析。结果 单因素分析结果显示女方年龄、男方年龄、移植囊胚天数的不同患者FBT临床结局明显不同,差异有统计学意义($P < 0.05$)。基础FSH、基础LH、基础E2、移植日内膜厚度、不孕因素、装管技师、移植医师、移植胚胎数、移植管类型患者临床结局差异无统计学意义($P > 0.05$)。多因素分析结果显示:女方年龄(95% CI = 4.057, 95% CI: 1.291 ~ 11.576)、男方年龄(95% CI = 2.068, 95% CI: 1.611 ~ 6.059)、移植囊胚天数(95% CI = 4.086, 95% CI: 1.015 ~ 5.942)为FBT临床结局独立性影响因素($P < 0.05$)。结论 FBT临床结局受男女双方年龄

及移植囊胚天数的影响,如患者同时有第5天和第6天优质胚胎,选择性移植第5天胚胎以提高临床妊娠率。

关键词 囊胚解冻移植;临床结局;相关因素

中图分类号 R 321

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)05-0801-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.05.030

冷冻胚胎移植(frozen embryo transfe, FET)技术是保存生育功能的成熟方法,该技术可通过试管培育技术得到胚胎或囊胚,并将其置于液氮中使其得以长时间保存,可有效降低卵巢过度刺激综合症的发生率^[1]。从1994年我国第一例囊胚解冻移植(frozen blastoyst transfe, FBT)妊娠以来,FBT技术逐渐成熟,因玻璃化冷冻法操作简单,复苏率较高,而越来越受到医师的青睐,逐渐取代程序冷冻法^[2]。而目前对于患者妊娠结局影响因素方面的研究较少,为探讨FBT临床结局相关影响因素,该研究回顾性分析进行囊胚移植812例患者的临床资料,采用单因素分析与多因素分析结合分析各临床因素与临床妊娠结局的关系。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取2017年7月~2018年4月在安徽医科大学第一附属医院生殖中心进行囊胚移植的患者812例为研究对象,女方患者纳入标准:①

2019-01-22 接收

基金项目:国家重点研发专项(编号:2017YFC1001300);安徽省自然科学基金(编号:1808085QH273)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院妇产科生殖医学中心,合肥 230022

作者简介:王小雪,女,硕士研究生;

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

Association alleles study of HLA-DQ in psoriasis by Meta-analysis

Chen Jingjing, Yang Fan, Zhang Yan, et al

(Dept of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective Based on the Meta-analysis method, to clarify the association between psoriasis and HLA-DQ. **Methods** By search the PubMed and ISI Web of Knowledge databases, articles were selected from case-control studies on the association between psoriasis and HLA-DQ published from January 1, 1972 to July 1, 2018. **Results** 16 articles covering 6 075 participants (2 944 for case group) were included. Through Meta-analysis, 51 HLA-DQ alleles were reported, among which 11 were associated with susceptibility to disease, 12 were protective and 28 were unassociated. **Conclusion** A significant association was identified between psoriasis and 23 HLA-DQ alleles. The association varied in terms of race, clinical type, and onset age and family history of psoriasis.

Key words psoriasis; HLA-DQ; Meta-analysis

以人工周期或自然周期准备内膜行囊胚解冻移植;
② 年龄 20 ~ 38 (31.03 ± 4.94) 岁; ③ 不孕年限 1 ~ 6 年; ④ 患者已获知情同意并签署知情同意书。
排除标准: ① 子宫因素: 生殖道畸形、子宫腺肌病、子宫肌瘤其他内分泌疾病者; ② 囊胚因素: 囊胚评分 BC 级以下(评分标准后述)。

1.2 方法

1.2.1 FBT 方法

① 囊胚的获取以及培养: 不孕患者行体外受精(*in vitro* fertilization IVF)/单精子胞浆内注射(intracytoplasmic sperm injection ICSI)-胚胎移植(embryo transfer, ET)治疗,超促排卵过程中当直径 16 mm 的卵泡个数在 3 个以上或直径 17 mm 的卵泡个数在两个以上或直径 18 mm 的卵泡个数在 1 个以上,则使用 5 000 ~ 10 000 IU 的人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)作为扳机,促进卵泡成熟。在 HCG 使用 36 h 后取卵。根据取卵日男方精液的质量行 IVF 或 ICSI。囊胚评分标准^[3]根据内细胞团和滋养层细胞的细胞数及细胞间紧密程度将内细胞团和滋养层分为 3 级,即 A 级、B 级、C 级。选择分级 BC 以上第 5 天或者第 6 天优质囊胚进行玻璃化冷冻。② 囊胚的冷冻: 按照由日本加藤公司提供的试剂盒说明书进行操作,将其放入液氮中套上盖子,进而在液氮罐中保存^[4]。③ 囊胚的解冻: 应用与囊胚冷冻相同的试剂盒,将胚胎从液氮罐中取出,按试剂盒说明书进行操作进行囊胚解冻移植。如果解冻的胚胎卵裂球 50% 以上都完好透亮则为囊胚存活^[5]。④ 临床结局判定: 囊胚移植后 14 d 患者自测尿 HCG(+) 或检验血 β -HCG(+) 者,继续予以黄体支持,移植后 30 ~ 35 d 行经阴道超声检查,发现宫内孕囊且见心管搏动为临床妊娠。

1.2.2 资料收集

对所有患者女方年龄、男方年龄、基础促卵泡生成激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、基础促黄体生成激素(luteinizing hormone, LH)、基础雌二醇(estradiol, E2)、移植日内膜厚度、不孕因素、装管技师、移植医师、移植囊胚天数、移植胚胎数、移植管类型等信息进行收集。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,其中计数资料进行 χ^2 检验,计量资料进行 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用多因素 Logistic 回归分析进行妊娠结局的相关影响因素分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 FBT 临床结局单因素分析 单因素分析结果

显示女方年龄、男方年龄、移植囊胚天数的不同患者囊胚解冻移植临床结局差异有统计学意义($P < 0.05$)。基础 FSH、基础 LH、基础 E2、移植日内膜厚度、不孕因素、装管技师、移植医师、移植胚胎数、移植管类型患者临床结局差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 FBT 临床结局多因素分析结果

将单因素分析中有统计学意义的因素按以下方式进行赋值: 女方年龄(0: 20 ~ 30 岁, 1: > 30 岁), 男方年龄直接纳入, 移植囊胚天数(0: 第 5 天囊胚, 1: 第 6 天囊胚), 多因素结果显示: 女方年龄(95% CI = 4.057, 95% CI: 1.291 ~ 11.576)、男方年龄(95% CI = 2.068, 95% CI: 1.611 ~ 6.059)、移植囊胚天数(95% CI = 4.086, 95% CI: 1.015 ~ 5.942)为 FBT 临床结局独立性影响因素($P < 0.05$)。见表 2。

3 讨论

自从 20 世纪初我国完成首例冻融胚胎移植妊娠以来,该技术在我国得到了迅速的发展。随着快速冷冻技术的应用及安全性能更高的胚胎冷冻保护剂的研制成功使冷冻胚胎移植临床妊娠率明显提高^[6]。目前国内对于 FBT 临床结局相关影响因素方面的研究较少且多采用单因素分析,因 FBT 的临床结局是受多方面因素综合作用的结果,因此有必要对其进行多因素分析。

本研究在单因素分析的基础上,采用多因素 Logistic 分析,结果显示: ① 女方年龄(95% CI = 4.057, 95% CI: 1.291 ~ 11.576),目前在 FBT 中,年龄对临床结局的影响尚未形成共识,国内有研究^[7]结果显示年龄在 36 岁以上的妇女胚胎种植率与 36 岁以下的妇女胚胎种植率相当。但另外研究^[8]表明,女方年龄对 FBT 的临床妊娠率有重要的影响,特别是年龄在 40 岁以上的妇女。本研究结果显示 20 ~ 30 岁人群临床妊娠比例高于 30 岁以上人群,分析原因可能与随着年龄的增长,女方卵巢功能逐步衰退,同时在 35 岁以后卵泡耗竭加速使卵子质量下降,卵细胞染色体非整倍率明显上升,此类卵细胞授精形成胚胎后使染色体非整倍体增加,优级胚胎量较少^[9]。② 男方年龄(95% CI = 2.068, 95% CI: 1.611 ~ 6.059),本研究结果显示未妊娠组患者男方年龄明显较高,囊胚移植临床结局不仅受女方年龄的影响,男方年龄同样重要。年龄对男性精液质量的影响主要有以下 2 个方面^[10]: 一是随着年龄的增长,睾丸、输精管、前列腺、附睾等生殖器官均有不同

表1 FBT临床结局单因素分析

影响因素	临床妊娠组 (n = 455)	未妊娠组 (n = 357)	χ^2/t 值	P 值
女方年龄(岁)			39.005	<0.001
20 ~ 30	329	182		
> 30	126	175		
男方年龄(岁)			10.933	<0.001
22 ~ 35	323	266		
> 35	132	91		
基础 FSH(mIU/mL)	7.69 ± 4.05	7.81 ± 2.84	-0.345	0.711
基础 LH(mIU/ml)	5.85 ± 3.63	5.61 ± 3.84	-0.508	0.620
基础 E2(pmol/L)	132.0 ± 79.62	131.20 ± 84.19	-0.126	0.899
移植日内膜厚度(mm)	10.64 ± 1.57	10.27 ± 1.63	-0.308	0.628
不孕类型			0.368	0.544
原发性不孕	258	210		
继发性不孕	197	147		
装管技师			0.019	0.889
A	231	183		
B	224	174		
移植医师			3.913	0.141
A	222	157		
B	188	150		
C	45	50		
移植囊胚天数			89.414	<0.001
第5天囊胚	383	192		
第6天囊胚	72	165		
移植胚胎数			3.240	0.198
1枚	223	183		
2枚	231	170		
3枚	1	4		
移植管类型			1.111	0.292
Cook管	390	315		
Wallace管	65	42		

表2 FBT临床结局多因素分析结果

因素	β	OR 值	95% CI	Wald 值	P 值
女方年龄	1.304	4.057	1.291 ~ 11.576	5.921	<0.05
男方年龄	1.742	2.068	1.611 ~ 6.059	5.289	<0.05
移植囊胚天数	1.593	4.086	1.015 ~ 5.942	5.618	<0.05

程度的退化,上述器官对激素均较为敏感,随着年龄的增长,敏感度下降导致精子的产生过程受到影响。另外随着年龄的增长,吸烟、饮酒、职业暴露等不良因素暴露的概率增加,进一步使其精液质量下降。③ 移植囊胚天数(95% CI = 4.086, 95% CI: 1.015 ~ 5.942),第5天临床妊娠率明显高于第6天,与相关研究^[11]结果相一致。Ferreux et al^[12]曾对第5天、第6天的囊胚的非整倍体率进行对比,结果显示两者无显著性差异,且第6天优质囊胚的发育潜能及临床结局均与第5天优质囊胚相一致,但在非优质囊胚上第6天的临床妊娠率、胚胎种植率均明显下降,因此认为两者妊娠结局上的差异主要是非优质

囊胚所致。

综上所述,FBT临床结局受男女双方年龄及移植囊胚天数的影响,临床上建议不孕夫妇早期进行FBT治疗,在无法改变男女双方年龄的前提下,同时有第5天和第6天优质胚胎,选择性移植第5天胚胎以提高临床妊娠率。

参考文献

- [1] 郭延秀,殷艳晶,田莉.新鲜胚胎移植与冻融胚胎移植对母婴结局影响的研究进展[J].生殖医学杂志,2016,25(8):753-6.
- [2] 牟联俊,李楠,韦继红等.冻融胚胎和冻融囊胚对移植周期和分娩结局影响的比较[J].中国组织工程研究,2014,18

- (27): 4412–7.
- [3] 夏兰, 吴娟, 徐慧慧, 等. 胚胎质量对冻融周期中生化妊娠和胚胎早期停止发育的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(3): 344–7.
- [4] 李晓旭, 仝丽丽, 谭丽. 玻璃化冷冻囊胚复苏移植与玻璃化冷冻胚胎复苏后继续培养至囊胚移植的妊娠结局比较[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(7): 623–5.
- [5] Mackenna A, Crosby J, Zegers-Hoehsch F. Sibling embryo blastocyst development as a prognostic factor for the outcome of day-3 embryo transfer [J]. *Reprod Biomed Online*, 2013, 26(5): 486–90.
- [6] 王雪, 甄璟然, 孙正怡, 等. 囊胚冷冻保存时间对复苏移植临床结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(5): 389–94.
- [7] 李为玉, 陈攀宇, 方丛, 等. 解冻后囊胚形态学评分对复苏单囊胚人工周期移植临床妊娠的影响[J]. 新医学, 2016, 47(2): 117–21.
- [8] Hiura H, Hattori H, Kobayashi N, et al. Genome-wide microRNA expression profiling in placentae from frozen-thawed blastocyst transfer [J]. *Clinical Epigenetics*, 2017, 9: 79.
- [9] 吕兴钰, 黄军, 耿丽红, 等. 单囊胚复苏移植中不同年龄妇女妊娠结局的比较[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(10): 967–71.
- [10] 毛金观, 彭忠英, 李琴. 男性年龄与精子质量和精浆生化的关系[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(7): 679–84.
- [11] 武龙梅, 邹薇薇, 纪冬梅, 等. 不同发育天数囊胚冻融移植后妊娠结局分析[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(10): 779–85.
- [12] Ferreux L, Bourdon M, Sallem A, et al. Live birth rate following frozen-thawed blastocyst transfer is higher with blastocysts expanded on Day 5 than on Day 6 [J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(3): 102–5.

Analysis of related factors associated with clinical outcome of blastocyst thawed transplantation

Wang Xiaoxue, Zou Weiwei, Ji Dongmei, et al

(Reproductive Medicine Center, Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the related influencing factors of clinical outcome of blastocyst thawing transplantation. **Methods** 812 patients with blastocyst transplantation in our center were selected as the study subjects. All patients underwent blastocyst thawing transplantation in the same way. The information of age, basal follicle stimulating hormone (FSH), basal luteinizing hormone (LH), basal estradiol (E2), transplantation endometrium thickness, infertility type, tube doctor, transplant doctor, stage of transplanted blastocysts, number of transplanted embryos and the kind of transplantation tube were collected. Single-factor analysis was performed on the effect of each factor on the clinical outcomes by chi-square test or t-test. Multivariate Logistic analysis was performed for those with significant differences in single factor analysis. **Results** Single-factor analysis showed that the clinical outcome was associated with the age and the stage of blastocyst and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant differences in the clinical outcome between the basic FSH, the basic LH, the basic E2, the endometrial thickness of the transplant day, the infertility type, the transplant doctor, the number of transplanted embryos, and the kind of transplanted tube ($P > 0.05$). Multivariate results showed: female age (95% CI = 4.057, 95% CI: 1.291 ~ 11.576), male age (95% CI = 2.068, 95% CI: 1.611 ~ 6.059) and graft blastocyst days (95% CI = 4.086, 95% CI: 1.015 ~ 5.942) were the independent influencing factors of clinical outcome of thawing embryo transplantation ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical outcome of thawing blastocyst transplantation is affected by the age of couples and the stage of transplanted blastocysts. For example, Day5 embryos should be transplanted to improve the clinical pregnancy rate for patients with Day5 and Day6 high-quality embryos.

Key words blastocyst thawed transplantation; clinical outcome; related factors