

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20241010.003

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20241010.2037.006>

不同促排方案的新鲜胚胎移植周期中子宫内膜厚度与妊娠结局相关性分析

吴春娇¹, 吴亚妹², 马 宁², 宋心怡², 符 宇², 伍桂思¹, 潘奕好¹, 卢伟英²✉

(1. 海南医科大学第一附属医院, 海南 海口 570102; 2. 海南省妇女儿童医学中心生殖医学中心, 海南 海口 570312)

[摘要] **目的:** 本研究旨在探讨不同促排方案下子宫内膜厚度(endometrial thickness, EMT)与妊娠结局的相关性, 并寻找最佳临床妊娠率和活产率的 EMT 范围。 **方法:** 回顾性分析 2017 年 08 月~2022 年 12 月在海南省妇女儿童医学中心生殖中心接受体外受精/卵胞浆内单精子显微注射(IVF/ICSI)治疗年龄<38 岁不孕症患者的临床资料, 共纳入 1 844 个新鲜胚胎移植周期。根据促排方案将鲜胚移植周期分为激动剂长方案组(A 组)708 个周期和拮抗剂方案组(B 组)1 136 个周期, A、B 组分别按 HCG 日 EMT 分为 3 个亚组: EMT<8.0 mm、8.0 mm≤EMT≤12.0 mm、EMT>12.0 mm, 收集各组基础指标及临床结局相关数据, 通过单因素分析、多因素 logistic 回归分析、平滑曲线拟合及阈值效应分析探讨不同促排方案下 EMT 与新鲜胚胎移植妊娠结局的相关性。 **结果:** A 组、B 组中不同 EMT 亚组的临床妊娠率、活产率差异有统计学意义($P<0.05$), 流产率、异位妊娠率、平均单胎分娩孕周和平均单胎出生体重组间差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示 A 组、B 组中 EMT 的增加与临床妊娠率、活产率的增加显著相关($P<0.05$)。结合两组平滑曲线拟合图与阈值效应分析结果发现, 当 EMT<10.2 mm 时, 两组的临床妊娠率随着 EMT 的增加而显著增加($aOR=1.36$; 95% $CI=1.11, 1.67$, $P=0.003$)、($aOR=1.22$; 95% $CI=1.06, 1.41$, $P=0.006$); 当 EMT≥10.2 mm 时, 两组的临床妊娠率随着 EMT 增加变化平稳。而两组的活产率均随着 EMT 的增加而增加。 **结论:** 激动剂长方案和拮抗剂方案新鲜胚胎移植周期中, 临床妊娠率随着 EMT 的增加而显著增加, 当 EMT 达到 10.2 mm 后临床妊娠率趋于平稳。活产率随着 EMT 的增加而增加。

[关键词] 辅助生殖技术; 新鲜胚胎移植周期; 子宫内膜厚度; 妊娠结局

[中图分类号] R714.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2025)17-1344-09

Correlation between endometrial thickness and pregnancy outcome in fresh embryo transfer cycles with different protocols of ovulation promotion

WU Chunjiao¹, WU Yamei², MA Ning², SONG Xinyi², FU Yu², WU Guisi¹, PAN Yihao¹, LU Weiying²✉

(1. The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China; 2. Reproductive Medicine Center of Hainan Women and Children Medical Center, Haikou 570312, China)

[Foundation Project]: This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (82260304)

[Author]: WU Chunjiao, E-mail: 598074425@qq.com.

[Correspondence to]: LU Weiying, Chief Physician, Professor, E-mail: 2490206511@qq.com.

Received: 2024-07-11 **Revised:** 2024-10-03

JHMU, 2025;31(17):1344-1352

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation between endometrial thickness(EMT) and pregnancy outcomes under different protocols of ovulation promotion and to find the range of EMT for optimal clinical pregnancy and live birth rates. **Methods:** Clinical data of infertility patients aged <38 years who underwent *in vitro* fertilization/intracytoplasmic monosperm microinjection (IVF/ICSI) for treatment of infertility at the Reproductive Center of Hainan Provincial Women's and Children's Medical Center from August 2017 to December 2022 were retrospectively analyzed, and a total of 1 844 fresh embryo transfer cycles were includ-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82260304)

[作者简介] 吴春娇, E-mail: 598074425@qq.com。

[通讯作者] 卢伟英, 主任医师, 教授, E-mail: 2490206511@qq.com。

[收稿日期] 2024-07-11 **[修回日期]** 2024-10-03 **网络出版时间:** 2024-10-11 09:30:12

ed. The fresh embryo transfer cycles were divided into 708 cycles in the agonist long protocol group (Group A) and 1 136 cycles in the antagonist protocol group (Group B) according to the protocol of ovulation promotion, and Groups A and B were divided into three subgroups according to the EMT on the day of HCG, respectively: $EMT < 8.0 \text{ mm}$, $8.0 \text{ mm} \leq EMT \leq 12.0 \text{ mm}$, $EMT > 12.0 \text{ mm}$. Data related to basic indexes and clinical outcomes were collected from each group, and the correlation between EMT and pregnancy outcomes of fresh embryo transfer under different regimens of ovulation promotion was explored by one-way analysis, multifactorial logistic regression analysis, smoothed curve fitting and threshold effect analysis. **Results:** The differences in clinical pregnancy rate and live birth rate among different EMT subgroups in Groups A and B were statistically significant ($P < 0.05$), and the differences among miscarriage rate, ectopic pregnancy rate, mean gestational week of delivery of a single fetus, and mean weight of a single birth group were not statistically significant ($P > 0.05$). The results of multifactorial logistic regression analysis showed that the increase in EMT was significantly correlated with the increase in clinical pregnancy rate and live birth rate in Groups A and B ($P < 0.05$). Combining the smoothed curve fit plots of the two groups with the results of the threshold effect analysis, it was found that when the EMT was $< 10.2 \text{ mm}$, the clinical pregnancy rate in the two groups increased significantly with the increase of EMT ($aOR = 1.36$; 95% $CI = 1.11, 1.67$, $P = 0.003$), ($aOR = 1.22$; 95% $CI = 1.06, 1.41$, $P = 0.006$); when the $EMT \geq 10.2 \text{ mm}$, the clinical pregnancy rate in both groups changed smoothly with increasing EMT. And the live birth rate increased with increasing EMT in both groups. **Conclusion:** Clinical pregnancy rates in the agonist long protocol group and antagonist protocol group in fresh embryo transfer cycles increased significantly with the thickening of the EMT, and the clinical pregnancy rates leveled off when the EMT reached 10.2 mm . The live birth rate increased with the thickening of the EMT.

[Key words] Assisted reproductive technology; Fresh embryo transfer cycle; Endometrial thickness; Pregnancy outcome

妊娠的建立需要具有良好发育潜能的胚胎、具有容受性的子宫内膜以及两者的同步发育,胚胎质量和子宫内膜容受性(endometrial receptivity, ER)是辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)成功的最重要因素。目前有许多技术如扩展胚胎培养、滋养外胚层活检等能够对胚胎进行有效选择,然而ER仍缺乏有效的改善手段。

超声因其无创、经济、简便的特点,已经成为ART中评估ER的常用方法,如子宫内膜厚度(endometrial thickness, EMT),内膜类型、宫腔容积、内膜血流参数、内膜蠕动波等超声参数都能够有效评估ER^[1,2]。因EMT最容易经超声进行测量且在ART中是必查项目,无需额外付出,因此成为评估ER最广泛使用的间接指标之一^[1],也常被用作评估ART妊娠结局的预测参数。

关于EMT与胚胎移植后临床妊娠率、活产率之间可能存在的关系,目前的文献结论众说纷纭。薄型子宫内膜已被证明与较低的妊娠率相关,是生殖临床最棘手的问题之一,但TE的确切定义仍缺乏共识。大多数研究将TE定义为在自然受孕卵泡成熟时或ART中HCG日、内膜转化日 $EMT \leq 7.0 \text{ mm}$ 或 $\leq 8.0 \text{ mm}$ ^[3-5]。大量研究提示 $EMT > 7.0 \text{ mm}$ 或 $> 8.0 \text{ mm}$ 可明显改善ART的妊娠结局^[5,6]。然而也有一些研究未能证明EMT与妊娠结局之间的关系^[7,8]。另外,新生儿健康状况也是ART后需要关注的重大问题之一,最近的研究结果表明,EMT与围产期结局有很强的相关性^[9,10]。激动剂长方案和拮抗剂方案是目前绝大多数生殖中心使用的主

流促排方案,尚缺乏两方案下不同EMT与鲜胚移植周期妊娠结局的相关性研究。为了控制卵子质量的潜在影响,本研究仅纳入了年龄 < 38 岁的患者进行研究^[11,12]。考虑到多胎妊娠对胎儿发育的显著影响^[13],如分娩孕周、出生体重等,本研究仅纳入了单胎妊娠周期。本研究旨在通过大样本数据系统分析不同促排方案下鲜胚移植周期中EMT与妊娠结局相关性,是否存在达最佳临床妊娠率及活产率的EMT范围,为临床实践提供参考依据。

1 资料及方法

1.1 资料收集

回顾性分析2017年8月~2022年12月在海南省妇女儿童医学中心生殖中心行IVF/ICSI-ET助孕年龄 < 38 岁的不孕症患者的临床资料,根据纳入、排除标准共纳入鲜胚移植周期1 844个。根据促排方案将鲜胚移植周期分为激动剂长方案组(A组)708个周期和拮抗剂方案组(B组)1 136个周期,依据既往相关文献^[3,5,14],将每组进一步按HCG日EMT分为3个亚组: $< 8.0 \text{ mm}$ 、 $8.0 \text{ mm} \leq EMT \leq 12.0 \text{ mm}$ 、 $> 12.0 \text{ mm}$,收集各组的相关基础指标及其临床妊娠率、流产率、异位妊娠率、活产率、单胎分娩孕周、单胎出生体重等相关数据并对其进行差异性分析。本研究通过海南省妇女儿童医学中心伦理委员会批准HNWCMC伦审2024年第(137)号。

纳入标准:(1)仅纳入IVF/ICSI-ET方案为:长方案(包括黄体期全量长方案、卵泡期全量长方案、超长方案)、拮抗剂方案;(2)年龄 < 38 岁;(3)单胎

妊娠。排除标准:(1)供卵周期;(2)合并生殖系统畸形,如:单双角子宫、纵隔子宫、双子宫等;(3)夫妻双方的染色体异常。

1.2 研究方法

1.2.1 控制性超促排卵方案

1.2.1.1 激动剂长方案 在前一个月经周期的黄体中期或经期第2天开始予长效促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin releasing hormone agonist, GnRH-a)(亮丙瑞林或曲普瑞林)3.750 mg降调节。在用药后28~35 d检测血清FSH、LH、 E_2 、P及行经阴道B超监测窦卵泡数量、大小,并结合患者自身情况,确定是否启动促排卵及外源性促性腺激素(gonadotrophin, Gn)起始剂量(Gn药物包括注射用尿促卵泡素75 u/支,丽珠集团丽珠制药厂、注射用尿促性素75 u/支,丽珠集团丽珠制药厂、重组人促卵泡激素注射液450 u/支,德国Merck Serono公司等)。常用Gn起始剂量为75.0~225.0 IU/d,启动促排后,定期行经阴道B超监测卵泡生长情况及监测血清FSH、LH、 E_2 、P水平,及时调整Gn剂量。当卵泡直径 ≥ 16.0 mm的卵泡数 $\geq 60.0\%$ (卵泡总数 ≥ 14 个)或卵泡直径 ≥ 18.0 mm的卵泡数 > 3 个,予注射艾泽250 μ g或HCG 2 000~4 000 U+艾泽250 μ g,扳机后36 h~37 h取卵。

1.2.1.2 拮抗剂方案 在月经周期第2~3天视窦卵泡数量、大小及性激素水平决定是否启动促排卵,根据患者卵巢储备及体重情况选择Gn药物种类、起始剂量,常用起始剂量为75.0 IU/d~300.0 IU/d。Gn后4天起根据B超监测卵泡生长情况及血清FSH、LH、 E_2 、P水平调整Gn用量。Gn第5~6天添加促性腺激素释放激素拮抗剂(注射用醋酸西曲瑞克0.25 mg,德国Merck Serono公司或醋酸加尼瑞克注射液0.25 mg,正大天晴药业公司)。当卵泡直径 ≥ 18.0 mm的卵泡数 > 1 个或卵泡直径 ≥ 17.0 mm的卵泡数 > 2 个,并结合LH及 E_2 水平,予注射GnRH-a 0.2 mg+HCG 1 000~10 000 U或艾泽250 μ g,扳机后34~36 h取卵。

1.2.2 EMT测量评估 在HCG日由固定的经验丰富的超声医师使用同型号彩色多普勒超声诊断仪(日本ARIETTA 60)经阴道测量EMT,挑选最清晰的子宫内膜画面及其回声图像,测量正中矢状面距宫底1 cm处子宫内膜-肌层界面之间的双侧内膜最大直径即为EMT,测量单位为mm,最高精确度为0.1 mm。

1.2.3 妊娠结局 胚胎移植第32~35天后行经阴道B超,若宫内或宫外可见孕囊或原始心管搏动者,

即为临床妊娠^[16]。孕28周后分娩一名活婴儿即为单胎活产。妊娠28周前妊娠丢失、胎儿体重小于1 000 g即为流产^[17]。异位妊娠定义为B超在子宫体腔外观察到妊娠囊。

1.2.4 研究指标及计算公式 主要观察指标:临床妊娠率(临床妊娠率=临床妊娠周期数/移植周期数 $\times 100\%$)、活产率(活产率=活产周期数/移植周期数 $\times 100\%$)。

次要观察指标:流产率(流产率=流产周期数/临床妊娠周期数 $\times 100\%$)、异位妊娠率(异位妊娠率=异位妊娠周期数/临床妊娠周期数 $\times 100\%$)、平均单胎分娩孕周、平均单胎出生体重。

1.3 统计学处理

所有统计学分析在SPSS 26.0、基于R语言的Empower Stats 4.2软件上进行。连续变量表示为中位数 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验。分类变量表示为率(%),组间比较采用卡方检验或Fisher精确检验。使用单因素分析评估EMT及其他因素与妊娠结局的相关性。依据单因素分析结果,通过多因素logistic回归分析校正有统计学意义的变量,进一步分析EMT与妊娠结局的关系。采用平滑曲线拟合图绘制出EMT与妊娠结局之间的平滑曲线,评估EMT与妊娠结局之间是否存在线性关系。再通过阈值效应分析,寻找是否存在有意义EMT阈值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料与妊娠结局

本研究将ET周期按促排卵方案不同分为激动剂长方案组(A组)708个周期和拮抗剂方案组(B组)1 136个周期。表1列出了所有患者的一般资料和妊娠结局。见表1。

2.2 影响临床妊娠率、活产率的单因素分析

临床妊娠率、活产率随着EMT增厚而显著增加,与 $EMT < 8.0$ mm组相比, $8.0 \text{ mm} \leq EMT \leq 12.0$ mm组和 $EMT > 12.0$ mm组的临床妊娠率、活产率显著增加。Gn天数、Gn总量、移植胚胎数显著影响临床妊娠率、活产率,且呈正相关。女方年龄显著影响临床妊娠率、活产率,且呈负相关。HCG日P值显著影响活产率,且呈负相关。见表2。

2.3 不同促排方案中EMT与临床妊娠率、活产率的多因素logistic回归分析

进行多因素logistic回归,将上述单因素分析具有统计学意义的因素进行校正后,发现EMT仍显著影响临床妊娠率、活产率,与A1组的患者相比,

表 1 所有患者的一般资料和妊娠结局
Tab 1 General information and pregnancy outcome of all patients

指标	EMT<8.0 mm	8.0 mm≤EMT≤12.0 mm	EMT>12.0 mm	P
周期数	117	1 065	662	
女方年龄(岁)	32.00 (30.00-34.00)	32.00 (30.00-35.00)	32.00 (30.00-34.00)	0.481
BMI(kg/m ²)	21.00 (19.60-23.30)	21.40 (19.60-23.40)	21.30 (19.60-23.60)	0.544
不孕年限(年)	3.00 (2.00-5.00)	3.00 (2.00-5.00)	4.00 (2.00-6.00)	0.111
不孕类型[n(%)]				<0.001
原发性不孕	27 (23.08)	486 (45.63)	336 (50.76)	
继发性不孕	90 (76.92)	579 (54.37)	326 (49.24)	
AMH(ng/mL)	2.40 (1.21-4.37)	2.78 (1.57-4.55)	2.75 (1.65-4.03)	0.030
Gn天数(天)	9.00 (8.00-11.00)	10.00 (9.00-11.00)	10.00 (9.00-11.00)	<0.001
Gn总量(IU)	1 800.00 (1 325.00-2 250.00)	1 800.00 (1425.00-2200.00)	1 937.50 (1 500.00-2 450.00)	<0.001
HCG 日 E ₂ (pg/mL)	1 859.00 (1138.00-2573.00)	2 160.00 (1364.00-3055.00)	2 166.50 (1 430.50-3 052.25)	0.055
HCG 日 LH(IU/L)	2.53 (1.87-3.57)	2.74 (1.87-3.98)	2.32 (1.65-3.39)	<0.001
HCG 日 P(ng/mL)	0.37 (0.25-0.53)	0.39 (0.25-0.56)	0.37 (0.25-0.55)	0.196
移植胚胎类型[n(%)]				0.868
卵裂胚	60 (51.28)	573 (53.85)	354 (53.47)	
囊胚	57 (48.72)	491 (46.15)	308 (46.53)	
移植胚胎数[个,n(%)]				0.044
1	89 (76.07)	767 (72.02)	460 (69.49)	
2	27 (23.08)	297 (27.89)	202 (30.51)	
3	1 (0.85)	1 (0.09)	0 (0.00)	
临床妊娠率	46 (39.32)	563 (52.86)	382 (57.70)	<0.001
流产率	11 (23.91)	109 (19.36)	56 (14.66)	0.096
异位妊娠率	2 (4.35)	14 (2.49)	7 (1.84)	0.524
活产率	33 (28.21)	439 (41.22)	321 (48.49)	<0.001
平均单胎分娩孕周(周)	38.43 (37.86-39.29)	38.86 (38.00-39.43)	38.86 (38.00-39.57)	0.144
平均单胎出生体重(kg)	3 006.00 (2 700.00-3 150.00)	3 000.00 (2 800.00-3 307.50)	3 100.00 (2 900.00-3 400.00)	0.055

注:EMT:子宫内膜厚度;BMI:体质量指数;AMH:抗缪勒氏管激素;Gn:促性腺激素;E₂:雌二醇;LH:黄体生成素;P:孕酮;括号内:阳性数/总数。

A2组和A3组患者的临床妊娠率、活产率显著增加($P<0.05$)。与B1组相比,B3组的临床妊娠率、活产率显著增加($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组中EMT与临床妊娠率、活产率相关的平滑曲线拟合图

通过绘制出的平滑曲线拟合图,可以很直观地得出EMT与临床妊娠率、活产率之间的关系。校正上述单因素分析中具有统计学意义的变量后,可见两组中随着EMT的增加,临床妊娠率先上升后逐渐达到一个平台期,活产率呈直线上升。见

图1、2。

2.5 阈值效应分析

校正混杂因素后,阈值效应分析结果显示,A组中临床妊娠率的EMT阈值为10.2 mm,当EMT<10.2 mm时,临床妊娠率随着EMT增加而显著增加($aOR=1.36$; 95% $CI=1.11, 1.67, P=0.003$),当EMT≥10.2 mm时,临床妊娠率不再显著增加而趋于平稳($aOR=1.01$; 95% $CI=0.92, 1.11, P=0.827$)。B组中临床妊娠率EMT阈值也为10.2 mm,当EMT<10.2 mm时,临床妊娠率随着EMT

表2 影响临床妊娠率、活产率的单因素分析
Tab 2 Univariate analysis of factors affecting clinical pregnancy and live birth rates

指标	临床妊娠率 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	活产率 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
EMT(mm)				
<8.0	1		1	
8.0≤EMT≤12.0	1.73 (1.17, 2.56)	0.006	1.79 (1.17, 2.72)	0.007
EMT>12.0	2.11 (1.41, 3.15)	<0.001	2.40 (1.56, 3.69)	<0.001
女方年龄(岁)	0.96 (0.94, 0.99)	0.009	0.96 (0.93, 0.98)	0.001
BMI(kg/m ²)	1.01 (0.98, 1.04)	0.478	0.98 (0.95, 1.01)	0.261
不孕年限(年)	0.98 (0.95, 1.01)	0.234	0.97 (0.93, 1.00)	0.066
不孕类型				
原发性不孕	1		1	
继发性不孕	0.89 (0.74, 1.07)	0.198	0.97 (0.81, 1.17)	0.785
AMH(ng/mL)	0.98 (0.95, 1.02)	0.385	0.99 (0.95, 1.03)	0.551
Gn天数(天)	1.00 (1.00, 1.00)	0.027	1.00 (1.00, 1.00)	0.008
Gn总量(IU)	1.09 (1.04, 1.15)	<0.001	1.11 (1.06, 1.17)	<0.001
HCG 日 E ₂ (pg/mL)	1.00 (1.00, 1.00)	0.228	1.00 (1.00, 1.00)	0.086
HCG 日 LH(IU/L)	0.97 (0.94, 1.01)	0.182	0.99 (0.95, 1.03)	0.474
HCG 日 P(ng/mL)	0.69 (0.48, 0.99)	0.043	0.74 (0.51, 1.07)	0.115
移植胚胎类型				
卵裂胚	1		1	
囊胚	0.93 (0.78, 1.12)	0.464	0.90 (0.75, 1.08)	0.264
移植胚胎数				
1	1		1	
2	1.43 (1.17, 1.76)	<0.001	1.36 (1.11, 1.67)	0.003
3	0.95 (0.06, 15.26)	0.973	0.00 (0.00, 0.00)	

注:EMT:子宫内膜厚度;BMI:体质量指数;AMH:抗缪勒氏管激素;Gn:促性腺激素;E₂:雌二醇;LH:黄体生成素;P:孕酮。

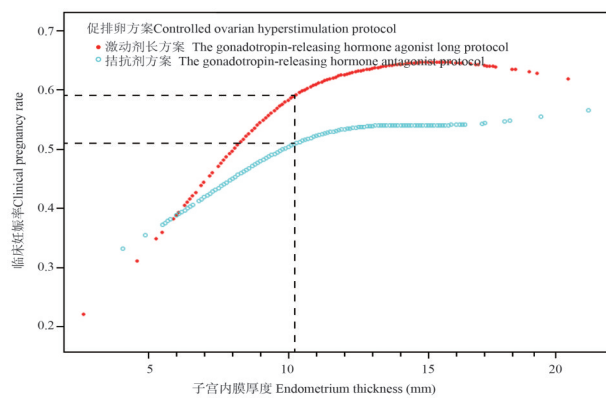


图1 两组中EMT与临床妊娠率平滑曲线拟合图
Fig 1 Smoothed curve fit of EMT to clinical pregnancy rate in both groups

增加而显著增加($aOR=1.22$; 95% $CI=1.06, 1.41$, $P=0.006$), 当 $EMT \geq 10.2$ mm 时, 临床妊娠率不再显著增加而趋于平稳($aOR=0.99$; 95% $CI=0.90$,

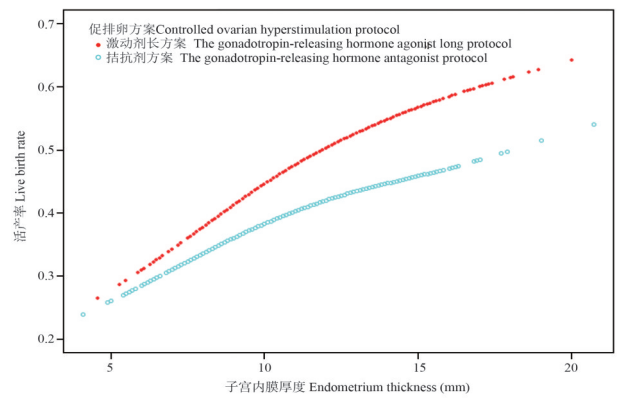


图2 两组中EMT与活产率平滑曲线拟合图
Fig 2 Smoothed curve fit of EMT to live birth rate in both groups

1.09, $P=0.783$)。两组的活产率均随着 EMT 增加而呈增加。见表 4。

表3 两组中 EMT 与临床妊娠率、活产率的多因素 logistic 回归分析
Tab 3 Multifactorial logistic regression analysis of EMT and clinical pregnancy and live birth rates in the two groups

组别	HCG 日 EMT	临床妊娠率 aOR(95% CI)	P	活产率 aOR(95% CI)	P
A 组	A1 组	1.00		1.00	
	A2 组	2.24(1.15, 4.33)	0.017	2.55(1.23, 5.29)	0.012
	A3 组	2.37(1.22, 4.61)	0.011	3.04(1.47, 6.32)	0.003
B 组	B1 组	1.00		1.00	
	B2 组	1.52(0.93, 2.48)	0.092	1.42(0.84, 2.39)	0.188
	B3 组	1.83(1.09, 3.05)	0.021	1.82(1.05, 3.13)	0.032

注: A1 组示 EMT<8.0 mm, A2 组示 8.0 mm≤EMT≤12.0 mm, A3 组示 EMT>12.0 mm; B1 组示 EMT<8.0 mm, B2 组示 8.0 mm≤EMT≤12.0 mm, B3 组示 EMT>12.0 mm。

表4 EMT 与临床妊娠率、活产率的阈值效应分析
Tab 4 Threshold effect analysis of EMT with clinical pregnancy rate and live birth rate

组别	妊娠结局	EMT 临界值(mm)	aOR(95% CI)	P
A 组	临床妊娠率	<10.2	1.36(1.11, 1.67)	0.003
		≥10.2	1.01(0.92, 1.11)	0.827
	活产率		1.11(1.04, 1.19)	0.001
B 组	临床妊娠率	<10.2	1.22(1.06, 1.41)	0.006
		≥10.2	0.99(0.90, 1.09)	0.783
	活产率		1.08(1.03, 1.13)	<0.001

注: A 组示激动剂长方案组; B 组示拮抗剂方案组。

3 讨论

3.1 子宫内膜厚度与妊娠结局的关系

子宫内膜充分生长并向分泌期转化进而具有接受胚胎种植的能力,是成功妊娠必不可少的条件。本研究结果显示,在校正了潜在的混杂因素后,仍然发现鲜胚移植周期中 EMT 是临床妊娠率、活产率的独立预测因素。在激动剂长方案组和拮抗剂方案鲜胚移植周期中,EMT<8.0 mm 组的临床妊娠率、活产率始终低于 EMT>12.0 mm 组的临床妊娠率、活产率。结合平滑曲线拟合图和阈值效应分析结果得出,当 EMT<10.2 mm 时,两组的临床妊娠率随着 EMT 增加而显著增加,当 EMT≥10.2 mm 时,两组的临床妊娠率增加趋于平稳。而两组的活产率均随着 EMT 的增加而增加。这一研究结果一定程度上与 Mahutte, Gallos, Xu 等^[14,16,18]的研究结果相一致。Gallos 等^[16]一项涉及 25 767 例鲜胚移植周期的研究报告称 EMT 与活产率和流产率密切相关,活产率 EMT 临界值为 10.0 mm。Mahutte 等^[14]的一项大样本研究发现,在鲜胚移植周期中,活产率随着 EMT 增加而显著增加,当 EMT 达到 10.0 mm~12.0 mm 后趋于平稳;同样在冻融胚胎

移植周期中,活产率随着 EMT 增加而显著增加,当 EMT 达到 7.0 mm~10.0 mm 后趋于平稳。Xu 等^[18]发现 EMT 与鲜胚移植周期的妊娠结局呈曲线关系,当 EMT≥12.0 mm 时,临床妊娠率和活产率可达到最佳水平,但当 EMT≥15.0 mm 后会出现不良妊娠结局。本研究结果发现 EMT 和临床妊娠率、活产率之间始终呈正相关,未发现增厚的子宫内膜对临床妊娠率、活产率的不利影响。可能与本研究仅纳入年龄<38 岁的不孕症人群有关,而上述研究纳入了总体人群;此外,也可能与本研究中过厚的子宫内膜样本量较少有关。但需要注意的是异常增厚的子宫内膜与许多宫腔内病变相关,如子宫内膜息肉、黏膜下肌瘤或是子宫内膜异常增生等,这些病变均会对胚胎着床产生不利的影响,因此降低妊娠率^[19,20]。所以,对于子宫内膜异常增厚的患者,有必要进行宫腔镜检查,以明确并治疗相应宫腔内病变^[5]。

目前,子宫内膜薄的患者临床妊娠率、活产率较低是公认的观点。Kasius 等^[21]一项 meta 分析发现在鲜胚移植周期中,EMT≤7.0 mm 的女性的临床妊娠率为 23.3%,显著低于 EMT>7.0 mm 女性的临床妊娠率 48.1%。Yuan 等^[5]也得出了类似的研究结果,在鲜胚移植周期中 EMT<8.0 mm 的女性的临床妊娠率为 23.0%,而 EMT≥8 mm 女性的临床妊娠率可增加至 41.4%。本研究得出了比上述研究中临床妊娠率更高的结果,即在鲜胚移植周期中 EMT<8.0mm 的女性的临床妊娠率为 39.3%,活产率为 28.2%。可能与本研究主要涉及年龄<38 岁的不孕症人群,而上述研究纳入了总体人群有关。另外,也可能得利于本中心关于薄型子宫内膜的有效诊治,例如皮下注射生长激素(growth hormone, GH)或宫腔内灌注自体富血小板血浆

(platelet-rich plasma, PRP)。GH和PRP可以改善薄型子宫内膜患者妊娠结局的疗效在许多研究中已得到证实^[22-24]。现存研究报道成功妊娠的最小EMT是3.7 mm^[25]。本研究中成功妊娠的最薄EMT为4.1 mm,该患者在移植前多次接受了宫腔内灌注PRP。

本研究中虽然激动剂长方案组与拮抗剂方案组的临床妊娠率的EMT阈值均为10.2 mm,但结合两组的平滑曲线拟合图分析显示,A组EMT $\geq$ 10.2 mm时临床妊娠率 $\geq$ 60.0%,活产率 $\geq$ 50.0%,B组EMT $\geq$ 10.2 mm时临床妊娠率 $\geq$ 50.0%,活产率 $\geq$ 40.0%。虽然本研究为回顾性研究,无法严格控制两组的混杂因素后进行比较,但是这可能是一个有意义的临床趋势。且这一结果与Bahçeci等^[26]、Xia等^[27]的研究结果在某种程度上相一致。Bahçeci等^[26]研究发现,鲜胚移植周期中拮抗剂方案组的着床率和临床妊娠率均低于激动剂长方案组,但在后续冻融胚胎移植周期中两组的着床率和临床妊娠率无显著差异。Xia等^[27]的研究也得出了相似的结果。这表明使用拮抗剂可能对ER产生不利影响,但不影响卵子和胚胎质量^[28]。Chen等^[29]研究发现拮抗剂方案中,对胚胎着床起关键作用的B型肌酸激酶、ER标志物HOXA10在子宫内膜上的表达水平显著降低。最近的一项研究发现拮抗剂方案组患者的HCG日EMT比激动剂长方案组患者的HCG日EMT更薄^[17]。本研究也观察到这一显著差异,A组HCG日EMT为11.7(10.0,13.4)mm、B组HCG日EMT为10.8(9.5,12.5)mm($P<0.001$),对于这一差异性结果还有待通过进一步研究证实。

另外,本研究发现随着EMT增厚,平均单胎分娩孕周及平均单胎出生体重均呈现增加趋势,但差异无统计学意义,提示EMT与平均单胎分娩孕周及平均单胎出生体重可能存在相关性,今后需更多大样本量和长期随访的观察性研究进一步证实EMT对ART后围产期结局的重要性。

3.2 薄型子宫内膜影响妊娠结局及围产期结局的相关机制

目前尚不清楚TE与不良妊娠结局相关的原因。一种推测是TE患者子宫内膜局部氧浓度增加^[30]。早期研究表明,排卵后子宫螺旋动脉收缩,减少了流向子宫内膜表面的血流量,因此降低了胚胎着床时功能层的氧浓度^[31]。在妊娠早期,绒毛间隙中的低氧浓度是胚胎形成和生长发育的主要先

决条件^[32]。然而,TE可使胚胎着床更靠近基底层的更高的血管分布和氧浓度。随后产生的活性氧影响了胚胎着床和胎盘形成,最终影响妊娠结局和胎儿生长发育^[32]。另外一种推测是螺旋动脉血管重塑缺陷。胎盘形成与独特的血管重塑有关^[33,34]。成功着床后子宫-胎盘循环的形成对于胎儿生长发育至关重要,这一形成过程包括绒毛外滋养细胞穿透蜕膜侵入子宫浅肌层,并在该区域中螺旋动脉完全转化为低阻力的子宫胎盘血管^[34]。而TE的病理生理学特征是子宫动脉血流阻力增高,腺上皮生长不良,血管内皮细胞生长因子水平降低以及血管发育不良^[35],从而影响了螺旋动脉的血管重塑。螺旋动脉血管重塑的缺失或部分转化减少了对胎盘的血液供应,最终使胎盘形成缺陷和产生不良的围产期结局^[33,34]。还有研究提出TE具有异常的Th1促炎/Th2抗炎平衡、细胞毒性条件增加,以及对氧化应激的保护性反应受损,这些异常的分子机制可能是引起TE的患者胚胎着床失败的相关因素^[36]。总之,需要进一步的研究来提供更有力的证据支持这些推测。目前关于TE的治疗方法多种多样,除了上述所提到的皮下注射GH、宫腔内灌注PRP,其他还有延长和增加补充雌激素的给药时间和剂量、粒细胞集落刺激因子、中医治疗等。另外,干细胞治疗也被证明是一种有前景的治疗方案^[37]。

本研究结果显示,EMT的增加有助于改善不孕症患者的妊娠结局。在日常ART诊疗工作中,建议常规测量EMT,如EMT达到10.2 mm以上建议尽量鲜胚移植,但本研究为单中心数据的回顾性研究,需要收集多个中心扩大研究数据量和进行前瞻性研究进一步深究及验证本研究的结果。

作者贡献度说明:

吴春娇:研究设计、数据统计分析、作图、文章撰写;伍桂思、潘奕好:数据整理;吴亚妹、马宁、宋心怡、符宇:论文审阅修改;卢伟英:文章项目构思、研究指导、论文审阅修改。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

- 1 Laurentiu C, Ioannis G, Justin C, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: A systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2019, 25 (2): 202-223.
- 2 李政英,王惠.经阴道超声评估子宫内膜容受性的应用研究进展[J].生殖医学杂志,2023,32(9):1451-1456.

- Li ZY, Wang H. Progress in the application of transvaginal ultrasound to assess endometrial tolerance [J]. J Reprod Med, 2023, 32 (9): 1451-1456.
- 3 Liu KE, Hartman M, Hartman A, et al. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: An analysis of over 40 000 embryo transfers [J]. Human Rep (Oxford, England), 2018, 33 (10): 1883-1888.
- 4 Wang Y, Tang Z, Teng X. New advances in the treatment of thin endometrium [J]. Front Endocrinol, 2024, 15:1269382-1269382.
- 5 Yuan X, Saravelos SH, Zhou C, et al. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF-ICSI cycles [J]. Rep Biomed Online, 2016, 33 (2): 197-205.
- 6 Ma NZ, Chen L, Dai W, et al. Influence of endometrial thickness on treatment outcomes following *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection [J]. Rep Biol Endocrinol, 2017, 15 (1): 5.
- 7 Laurentiu C, Ioannis G, Justin C, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: A systematic review and meta-analysis [J]. Human Reprod Update, 2019, 25 (2): 202-223.
- 8 Jialyu H, Jiaying L, Hongyuan G, et al. Value of endometrial thickness change after human chorionic gonadotrophin administration in predicting pregnancy outcome following fresh transfer *in vitro* fertilization cycles [J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, (prepublish): 1-8.
- 9 Oron G, Hiersch L, Rona S, et al. Endometrial thickness of less than 7.5 mm is associated with obstetric complications in fresh IVF cycles: A retrospective cohort study [J]. Reprod Biomed Online, 2018, 37 (3): 341-348.
- 10 Guo Z, Xu X, Zhang L, et al. Endometrial thickness is associated with incidence of small-for-gestational-age infants in fresh *in vitro* fertilization-intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles [J]. Fertil Steril, 2020, 113 (4): 745-752.
- 11 Xinmei L, Yubing L, Jun X, et al. Mitochondrial dysfunction in cumulus cells is related to decreased reproductive capacity in advanced-age women. [J]. Fertil Steril, 2022, 118 (2): 393-404.
- 12 ALA Marca, Capuzzo M, Imbrogno MG, et al. The complex relationship between female age and embryo euploidy [J]. Minerva Obstet Gynecol, 2021, 73 (1): 103-110.
- 13 Saavedra M. Birth weight and infant health for multiple births [J]. J Health Economics, 2020, 69: 102255-102255.
- 14 Mahutte N, Hartman M, Meng L, et al. Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw *in vitro* fertilization cycles: An analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers [J]. Obstet Gynecol Survey, 2022, 77 (8): 483-484.
- 15 胡琳莉, 黄国宁, 孙海翔, 等. 辅助生殖技术临床关键指标质控专家共识 [J]. 生殖医学杂志, 2018, 27 (9): 828-835.
- Hu LL, Huang GN, Sun HX, et al. CSRM consensus on key indicators for quality control in ART clinical operation [J]. J Reprod Med, 2018, 27 (9): 828-835.
- 16 Gallos ID, Khairy M, Chu J, et al. Optimal endometrial thickness to maximize live births and minimize pregnancy losses: Analysis of 25 767 fresh embryo transfers [J]. Reprod Biomed Online, 2018, 37 (5): 542-548.
- 17 Jie Z, Fei YS, Ming YX, et al. Effect of endometrium thickness on clinical outcomes in luteal phase short-acting GnRH-a long protocol and GnRH-Ant protocol [J]. Front Endocrinol, 2021, 12:578783-578783.
- 18 Xu J, Zhang S, Jin L, et al. The effects of endometrial thickness on pregnancy outcomes of fresh IVF/ICSI embryo transfer cycles: An analysis of over 40 000 cycles among five reproductive centers in China [J]. Front Endocrinol, 2022, 12:788706.
- 19 Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: An updated systematic review of the evidence [J]. Fertil Steril, 2008, 91 (4): 1215-1223.
- 20 Don EE, Mijatovic V, Huirne JAF. Infertility in patients with uterine fibroids: A debate about the hypothetical mechanisms [J]. Hum Reprod (Oxford, England), 2023, 38 (11): 2045-2054.
- 21 Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: A systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2014, 20 (4): 530-541.
- 22 Cui N, Li AM, Luo ZY, et al. Effects of growth hormone on pregnancy rates of patients with thin endometrium [J]. J Endocrinol Invest, 2019, 42 (1): 103.
- 23 Aghajanova L, Houshdaran S, Balayan S, et al. *In vitro* evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration [J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35 (5): 757-770.
- 24 Lin Y, Qi J, Sun Y. Platelet-rich plasma as a potential new strategy in the endometrium treatment in assisted reproductive technology [J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 707584.
- 25 Noyes N, Liu HC, Sultan K, et al. Endometrial thick-

- ness appears to be a significant factor in embryo implantation *in vitro* fertilization [J]. Hum Reprod, 1995, 10: 919-922.
- 26 Bahçeci M, Ulug U, Erden HF, et al. Frozen-thawed cleavage-stage embryo transfer cycles after previous GnRH agonist or antagonist stimulation [J]. Reprod Biomed Online, 2009, 18 (1): 67-72.
 - 27 Xia M, Zheng J. Comparison of clinical outcomes between the depot gonadotrophin-releasing hormone agonist protocol and gonadotrophin-releasing hormone antagonist protocol in normal ovarian responders [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2021, 21 (1): 372-372.
 - 28 Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, et al. GnRH antagonist *versus* long agonist protocols in IVF: A systematic review and meta-analysis accounting for patient type [J]. Hum Reprod Update, 2017, 23 (5): 560-579.
 - 29 Chen Q, Fan Y, Zhou X, et al. GnRH antagonist alters the migration of endometrial epithelial cells by reducing CKB [J]. Reprod (Cambridge, England), 2020, 159 (6): 733-743.
 - 30 Casper RF. It's time to pay attention to the endometrium [J]. Fertil Steril, 2011, 96 (3): 519-521.
 - 31 Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, et al. Oxidative stress in placental pathology [J]. Placenta, 2018, 69: 153-161.
 - 32 Zhao H, Wong RJ, Stevenson DK. The impact of hypoxia in early pregnancy on placental cells [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (18): 9675-9675.
 - 33 Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I the placental bed: From spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes [J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221 (5): 437-456.
 - 34 Labarrere AC, DiCarlo LH, Bammerlin E, et al. Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta [J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 216 (3): 287.e1-287.e16.
 - 35 Miwa I, Tamura H, Takasaki A, et al. Pathophysiologic features of "thin" endometrium [J]. Fertil Steril, 2008, 91 (4): 998-1004.
 - 36 Maekawa R, Taketani T, Mihara Y, et al. Thin endometrium transcriptome analysis reveals a potential mechanism of implantation failure [J]. Reprod Med Biol, 2017, 16 (2): 206-227.
 - 37 Keyhanvar N, Zarghami N, Bleisinger N, et al. Cell-based endometrial regeneration: Current status and future perspectives [J]. Cell Tissue Res, 2021, 384 (2): 1-14.

[本文编辑] 谭贝加 宋睿璞 朱 昊