

冻融胚胎周期中应用低分子肝素对 PCOS 患者妊娠结局的影响

温肖依, 邱颖婷, 刘禧, 苏迎春, 肖茸, 漆艳萍

(萍乡市妇幼保健院, 萍乡 337000)

摘要 **目的** 探讨在冻融胚胎周期中应用低分子肝素(LMWH)改善子宫动脉血流阻力对多囊卵巢综合征(PCOS)患者妊娠结局的影响。**方法** 83 例 PCOS 患者依据冻融胚胎移植(FET)期间是否使用 LMWH 分为对照组(40 例)与观察组(43 例)。分析两组子宫内膜血流相关指标[搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、收缩末期与舒张末期血流速度比值(S/D)]、妊娠结局及不良反应。**结果** 治疗后, 观察组子宫内膜血流 PI、RI 及 S/D 低于对照组, 胚胎种植率 66.23% 高于对照组 48.61%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 早期流产率 5.71% 低于对照组的 28.57% ($P < 0.05$); 两组临床妊娠率及不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在冻融胚胎周期中应用 LMWH 治疗, 可改善 PCOS 患者子宫动脉血流情况, 提高胚胎种植率, 改善患者妊娠结局。

关键词: 多囊卵巢综合征; 低分子肝素; 冻融胚胎周期; 妊娠结局

中图分类号: 711.75

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)03-0163-05

Effects of the application of low-molecular-weight heparin in frozen-thawed embryo cycles on pregnancy outcome in patients with PCOS

WEN Xiaoyi, QIU Yingting, LIU Xi, SU Yingchun, XIAO Rong, QI Yanping

(Pingxiang Maternity and Child Care, Pingxiang 337000, China)

Abstract **Objective** To investigate the effects of low-molecular-weight heparin (LMWH) applied to improve uterine arterial resistance to blood flow in frozen-thawed embryo cycles on pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** 83 patients with PCOS were divided into a control group (40 cases) and an observation group (43 cases) based on whether LMWH was used during freeze-thaw embryo transfer (FET). Endometrial blood flow-related indexes of pulsatility index (PI), resistance index (RI), ratio of end-systolic to end-diastolic blood flow velocity (S/D), pregnancy outcome and adverse reactions were analyzed in the two groups. **Results** After treatment, the endometrial blood flow PI, RI and S/D of the observation group were lower than those of the control group, and the

基金项目: 江西省卫生健康委科技计划项目(202212116)。

第一作者: 温肖依, 硕士, 主治医师, 研究方向为多囊卵巢综合征治疗, wenxiaoyi139@163.com。

embryo implantation rate as 66.23% was higher than that of the control group as 48.61%, with a statistically significant difference ($P<0.05$); the rate of early miscarriage was lower than that of the control group as 5.71%, which was lower than that of the control group as 28.57% ($P<0.05$); the comparison of the rates of clinical pregnancy and the incidence of adverse reactions of the two groups did not have a statistically significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** Application of LMWH therapy in frozen-thawed embryo cycles improves uterine arterial blood flow, increases embryo implantation rates, and improves pregnancy outcomes in patients with PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome; low-molecular-weight heparin; frozen-thawed embryo cycles; pregnancy outcome

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 属于孕龄期妇女常见的内分泌疾病, 患者以排卵稀发、雄激素过高及多囊卵巢为主要表现。PCOS 是导致育龄妇女无排卵性不孕的主要原因^[1-2]。体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET) 治疗是辅助生殖技术的重要组成部分。IVF-ET 已成为应对 PCOS 患者的常用方法, 而 IVF-ET 治疗过程中冻融胚胎移植 (frozen embryo transfer, FET) 可降低 PCOS 患者卵巢过度刺激综合征发生, 提高活产率^[3-4]。与正常孕龄期妇女相比, PCOS 患者的子宫动脉血流阻力增高, 子宫动脉血流阻力增高会导致内膜局部血管化程度降低, 对子宫血流灌注及母胎间血液循环造成影响, 不利于胚胎着床, 导致着床失败、反复种植失败或妊娠终止^[5]。低分子肝素 (low-molecular-weight heparin, LMWH) 具有较高的生物利用度及半衰期, 具有抗凝血酶及抗凝血作用, 能够调节血流动力学, 改善血液高凝状态, 降低 PCOS 患者子宫动脉血流阻力, 有助于胚胎着床^[6-7]。本研究探讨在冻融胚胎周期中应用 LMWH 治疗 PCOS 患者的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 10 月至 2023 年 10 月在萍乡市妇幼保健院接受治疗的 83 例 PCOS 患者, 依据 FET 期间是否使用 LMWH 分为对照组 (40 例) 与观察组 (43 例)。观察组年龄 23~37 岁, 平均 (30.2±3.6) 岁; 不孕年限 1.0~12.0 年, 平均 (3.5±1.2) 年; 体质量指数 (BMI) 17.6~30.8 kg/m², 平均 (23.96±3.30) kg/m²; 移植胚胎

数 1~2 枚, 平均 (1.65±0.15) 枚; 血清促卵泡生成素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 3.6~7.9 mIU/mL, 平均 (5.36±0.52) mIU/mL。对照组年龄 23~37 岁, 平均 (30.0±3.1) 岁; 不孕年限 0.5~7.0 年, 平均 (3.3±1.1) 年; BMI 17.6~30.3 kg/m², 平均 (23.74±2.89) kg/m²; 移植胚胎数 1~2 枚, 平均 (1.63±0.12) 枚; FSH 4.2~9.3 mIU/mL, 平均 (5.41±0.55) mIU/mL。两组一般资料比较, 无统计学差异 ($P>0.05$)。本研究获萍乡市妇幼保健院医学伦理委员会审核批准, 患者及家属知情, 签署知情同意书。

纳入标准: ①临床资料完整; ②PCOS 的诊断符合《多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识》中的相关标准^[8]; ③拟行 FET 助孕治疗, 移植优质胚胎 1~2 枚; ④能够耐受相关药物治疗。

排除标准: ①夫妻任何一方染色体异常; ②合并子宫畸形或异常; ③严重肝、肾功能不全; ④未能控制高血压或糖尿病; ⑤合并恶性肿瘤; ⑥合并传染性疾病; ⑦合并较严重的心血管系统、呼吸系统和消化系统疾病。

1.2 方法

两组均采用降调+人工周期方案进行 FET。对照组在内膜转化日开始至月经期第 2~3 天, 皮下注射长效促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH-a) 醋酸曲普瑞林 (Ipsen Pharma Biotech, 国药准字: HJ20130797) 3.7 g, 皮下注射后第 25~30 天进行 B 超及内分泌指标检查, 以确认降调是否成功。成功后, 则采用芬吗通红片 (Abbott Biologicals B.V, 国药准字: H20150345) 治疗, 首日剂量 4 mg, 然后, 每 4 d 增加 2 mg, 12~14 d 后, 依据 B 超及内分泌指标检测结果进行内膜转化,

肌注黄体酮(天津金耀药业有限公司,国药准字:H20205021),80 mg/d;口服地屈孕酮(Abbott B.V.,国药准字:HJ20170221),20 mg/d,2 次/日。观察组在对照组基础上,采用 LMWH 治疗,从内膜转化日开始,注射低分子量肝素钙注射液(河北常山生化药业股份有限公司,国药准字:H20063910),4 100 IU/d,持续至移植后 12~14 d,确认是否妊娠,并复查子宫动脉血流指标。如已妊娠,则继续使用 LMWH 至移植后 28 d。

1.3 评价指标

①子宫内膜血流相关指标:搏动指数(pulse index,PI)、阻力指数(resistance index,RI)、收缩末期与舒张末期血流速度比值(systolic/diastolic,S/D)。分别于治疗前、治疗后 18 d,采用彩色多普勒超声诊断仪(美国 GE 公司,型号 Logic E9)进行检查,检查前排空膀胱,取截石位,包绕探头并消毒后,将探头送入阴道内,进行常规经阴道超声检查,对不同方向及不同切面扫描,采用多普勒超声观察子宫内膜血流特征,测定 PI、RI 和 S/D,取两侧平均值进行统计分析。②妊娠结局指标:胚胎种植率(胚胎种植是指

精子与卵子在输卵管内相遇并结合,形成受精卵的过程)、临床妊娠率[移植后 12~14 d,人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,HCG)检查为阳性,移植后 4 周,可见孕囊及原始心管搏动即为临床妊娠]、早期流产率(早期流产是指妊娠 12 周内发生的妊娠终止),胚胎种植率=孕囊数/移植胚胎数×100%,临床妊娠率=临床妊娠数/移植周期数×100%,早期流产率=流产例数/临床妊娠数×100%。③不良反应包括皮疹、潮热等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据,计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 子宫内膜血流相关指标 PI、RI 及 S/D

观察组子宫内膜血流相关指标 PI、RI 及 S/D 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表 1 所示。

表 1 两组子宫内膜血流相关指标 PI、RI 及 S/D 比较

组别	n/例	PI		RI		S/D	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	2.48±0.47	1.98±0.39 *	0.85±0.05	0.78±0.06 *	7.67±1.72	5.40±1.72 *
观察组	43	2.54±0.50	1.82±0.27 *	0.87±0.05	0.73±0.04 *	7.66±2.08	4.64±1.05 *
t		0.562	2.186	1.821	4.496	0.024	2.449
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.2 妊娠结局

观察组胚胎种植率 66.23%高于对照组 48.61%,早期流产率 5.71%低于对照组 28.57%($P<0.05$);两组临床妊娠率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),结果如表 2 所示。

表 2 两组妊娠结局比较

组别	n/例	胚胎种植率/%	临床妊娠率/%	早期流产率/%
对照组	40	48.61	70.00	28.57
观察组	43	66.23	81.40	5.71
χ^2		4.735	1.471	4.495
P		<0.05	>0.05	<0.05

2.3 不良反应

观察组皮疹2例,潮热1例,不良反应发生率为6.98%(3/43);对照组潮热2例,不良反应发生率为5.00%(2/40),差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

随着胚胎冷冻技术的不断发展,FET已被广泛用于临床。有研究^[9-10]指出,FET能够降低卵巢过度刺激综合征发生率,获得与新鲜胚胎移植相似或更高的妊娠率,同时FET能够保存多余胚胎,降低反复取卵时患者所经受的经济压力及痛苦。目前,多数PCOS患者选择FET周期助孕,但由于PCOS患者内分泌环境异常,极易发生血液高凝状态,导致凝血功能障碍,引起血管微血栓形成,使子宫动脉阻力增高,胚胎难以从绒毛间隙获得营养物质,而导致胚胎着床失败^[11-12]。胚胎着床失败原因较多,包括子宫内膜发育不良、容受性差及胚胎染色体异常等^[13-14]。故如何改善FET周期妊娠结局、促进胚胎着床是辅助生殖助孕治疗领域关注的重点^[15]。

LMWH是普通肝素经化学水解或酶解后生成的产物,可抑制凝血因子Xa及凝血酶活性,发挥抗凝血作用^[16]。LMWH具有不良反应少、半衰期长及生物学活性好等优点,因LMWH不能通过胚盘,所以LMWH对胎儿健康无影响^[17]。本研究结果显示,观察组在冻融胚胎周期中采用LMWH治疗后,子宫内膜血流PI、RI及S/D低于对照组,观察组胚胎种植率高于对照组,早期流产率低于对照组;两组临床妊娠率及不良反应发生率没有明显差异。这提示,在冻融胚胎周期中,应用LMWH能够降低PCOS患者的子宫动脉阻力,改善患者子宫内膜容受性,提高PCOS患者胚胎种植率,降低流产率。LMWH有抗凝血作用,能抑制胎盘微血栓形成,因而可改善胚胎着床环境及胎盘的血流供应^[18-19]。LMWH有抗炎及抗凝作用,可抑制补体激活,改善子宫内膜循环,增加子宫内膜血流灌注,促进内膜修复^[20-21]。LMWH不但有助于胚胎着床,还可通过调控肝素结合性表皮生长因子、干细胞生长因子及胰岛素样生长因子-1等调节子宫内膜容受性,促进滋养层细胞侵入子宫内膜,改善胚胎着床环境^[22-23]。与普通肝素相比,

LMWH抑制凝血因子Xa活性明显,对其他凝血因子的作用小,应用时发生出血及血小板减少的风险低。边有鑫等^[24]研究发现,复发性流产患者采用LMWH治疗,能够降低子宫动脉血流指标S/D、PI、RI。巩晓芸等^[25]指出,首次种植失败患者在再次解冻移植周期中应用LMWH能够改善患者的助孕效果,与本研究结果基本相似。PCOS患者血液呈高凝状态,会增加子宫动脉阻力,本研究中在冻融胚胎周期中应用LMWH可改善PCOS患者的子宫动脉血流参数,提高子宫内膜容受性和FET临床妊娠率。

4 结论

在冻融胚胎周期中应用LMWH可降低PCOS患者子宫动脉血流阻力,降低子宫内膜血流指标PI、RI和S/D,提高胚胎种植率,降低流产率,改善妊娠结局。

参考文献

- [1] 王丽萍,方春霞,付伟平,等.减轻体质量对肥胖的多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植周期卵巢反应性及妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健,2023,38(4):679-682.
- [2] 刘聪,李伟伟,殷秀荣.宫腔灌注人绒毛膜促性腺激素对行冻融胚胎移植的多囊卵巢综合征患者性激素水平和妊娠结局的影响[J].广西医学,2021,43(11):1297-1300.
- [3] WÄNGGREN K, DAHLGREN GRANBOM M, ILIADISS I, et al. Progesterone supplementation in natural cycles improves live birth rates after embryo transfer of frozen-thawed embryos: a randomized controlled trial[J]. Hum Reprod, 2022,37(10):2366-2374.
- [4] 习艳霞,王慧春,刘慧文.体外受精-胚胎移植中冻融胚胎移植与新鲜胚胎移植临床妊娠结局比较[J].中国计划生育学杂志,2021,29(12):2593-2597.
- [5] 向玉,杨惠林,马英兰,等.子宫内膜螺旋动脉血流参数与多囊卵巢综合征不孕症的关系及对体外受精-胚胎移植助孕妊娠结局的判断价值研究[J].临床和实验医学杂志,2023,22(15):1643-1646.
- [6] 白春梅,土增荣,王丽媛,等.宫腔内灌注粒细胞集落刺激因子联合低分子肝素在薄型子宫内膜患者冻融胚胎移植周期中的研究[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2020,39(3):185-189.

- [7] 马敏,姚淑艳,李玉敏.低分子肝素联合环孢素A治疗不明原因复发性流产效果及对免疫平衡、血液流变学影响[J].中国计划生育学杂志,2023,31(1):153-158.
- [8] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会.多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2018,34(1):1-7.
- [9] AREFI S, ATAEI M, MALEKI N, et al. Sequential (two-step) day 3/day 5 frozen-thawed embryo transfer: does it improve the pregnancy rate of patients suffering recurrent implantation failure? [J]. J Med Life, 2022, 15(11): 1365-1370.
- [10] ZHU X X, YE H J, YE J, et al. Progesterone protocol versus gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in women with polycystic ovarian syndrome undergoing *in vitro* fertilization treatments with frozen-thawed embryo transfer: a prospective randomized controlled trial[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(5):387.
- [11] 柯抒晨,许张晔.子宫及卵巢大小、子宫内膜厚度联合卵巢血流动力学在多囊卵巢综合征中的应用价值[J].中国医师进修杂志,2021,44(6):558-563.
- [12] 席思思,单学敏,王宁,等.体外受精-胚胎移植拮抗剂方案前行口服避孕药预处理在非多囊卵巢综合征患者中的疗效评价[J].中华医学杂志,2021,101(28):2228-2232.
- [13] 李馥洁,裴莉,黄国宁,等.阿托西班在不同年龄胚胎着床失败患者冻融胚胎移植的妊娠结局分析[J].实用妇产科杂志,2021,37(2):147-151.
- [14] 王梦婷,袁佳颖,李强,等.反复着床失败患者慢性子宫内膜炎的诊治价值[J].中华生殖与避孕杂志,2023,43(10):1051-1056.
- [15] 罗桂英,程静娴,王春艳,等.不同体质量指数对PCOS患者冻融胚胎移植围产结局及新生儿结局的影响[J].中华生殖与避孕杂志,2023,43(1):57-63.
- [16] 高丽娜,王新玲,王杰,等.低分子肝素钙联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2022,38(17):1979-1983.
- [17] BEKSAC M S, TANACAN A, OZTEN G, et al. Low-dose low-molecular-weight heparin prophylaxis against obstetrical complications in pregnancies with metabolic and immunological disorder-associated placental inflammation[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(8):1546-1553.
- [18] 王颖,王孝高,官泽宇,等.低分子肝素联合普通肝素在下肢深静脉血栓形成导管直接溶栓中的应用[J].中华全科医学,2023,21(4):568-571.
- [19] 苏淑娘.低分子肝素联合阿司匹林治疗子痫前期对患者妊娠结局、内皮损伤及胎盘血流灌注的影响[J].临床合理用药,2023,16(17):98-101.
- [20] 谭小方,许健,戴小颖,等.低分子肝素对胚胎反复种植失败患者子宫动脉血流的影响[J].中国妇幼保健,2019,34(13):3034-3036.
- [21] 刘晔,付婷婷,邹存华,等.氯米芬联合低分子肝素钙治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床疗效观察[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(4):438-441.
- [22] 沈颖,叶利群.加味寿胎丸联合低分子肝素钙注射液治疗多囊卵巢综合征合并复发性流产患者血栓前状态临床研究[J].新中医,2022,54(13):6-11.
- [23] 姜凌,汪紫燕,张培.低分子肝素钙抗凝对多囊卵巢综合征所致不孕症患者来曲唑诱导排卵疗效的影响[J].中国妇幼保健,2022,37(4):664-668.
- [24] 边有鑫,张艳,王文东.低分子肝素治疗复发性流产效果及患者外周血Th1/Th2各型细胞因子及子宫动脉血流阻力变化[J].中国计划生育学杂志,2023,31(2):286-290.
- [25] 巩晓芸,腊晓琳,李霞,等.低分子肝素钠在首次种植失败患者再次解冻移植周期中的应用[J].新疆医科大学学报,2020,43(9):1200-1203.

[收稿日期:2024-01-12]

[责任编辑:涂剑,向秋 英文编辑:李佳睿,王彦翔]