

宫腔镜子宫内膜息肉切除至取卵的时间间隔对 IVF/ICSI 鲜胚移植妊娠结局的影响

张扬^{1,2}, 刘帅^{1,2}, 邓明铭^{1,2}, 王秋敏^{1,3}, 黄玉真¹, 颜磊^{1,2}

(1.山东大学妇儿与生殖健康研究院(山东大学附属生殖医院)/山东大学生殖医学与子代健康全国重点实验室/山东大学国家辅助生殖与优生工程技术研究中心/山东大学生殖内分泌教育部重点实验室/山东省生殖健康技术创新中心/山东省生殖健康临床医学研究中心/山东省生殖医学重点实验室/中国医学科学院配子发生与辅助生殖于子代健康研究创新单元(2021RU001), 山东 济南 250012; 2.山东大学医学融合与实践中心, 山东 济南 250012; 3.浙江大学医学院附属妇产科医院, 浙江 杭州 310006)

摘要:目的 探讨宫腔镜下息肉切除与取卵间隔时间对外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)周期结局的影响。方法 本研究为回顾性队列研究,纳入了2014年1月至2021年12月期间在山东大学附属生殖医院被诊断为子宫内膜息肉并在IVF-ET周期前接受宫腔镜下子宫内膜息肉切除术的患者。所有患者在本中心行宫腔镜手术治疗,以及后续的辅助生殖助孕治疗。根据息肉切除至取卵的时间间隔,将患者分为5个亚组:1组(≤ 30 d)、2组(31~60 d)、3组(61~90 d)、4组(91~180 d)以及5组(> 180 d)。比较分析各组的临床特征和妊娠结局,采用多因素 Logistic 回归对混杂因素进行了校正。并根据不同促排卵方案进行了分层分析。观察的主要结局指标为活产率,次要结局指标包括生化妊娠率、临床妊娠率、流产率和双胎率。结果 根据从息肉切除到取卵的时间间隔,将2513例患者分为5组。结局变量为术后首次新鲜胚胎移植后的妊娠结局。各组活产率差异无统计学意义(50.8%、51.2%、54.2%、54.9%、49.7%),各项妊娠结局差异无统计学意义。Logistic 回归分析和分层分析同样证实各组间差异无统计学意义。结论 宫腔镜下息肉切除术与后续IVF-ET取卵之间的时间间隔,并不会显著影响这些周期的成功率。

关键词:不孕;辅助生殖;子宫内膜息肉;宫腔镜息肉切除术;取卵

中图分类号:R714.2

文献标志码:A

Impact of the time interval between hysteroscopic polypectomy and oocyte retrieval on the pregnancy outcomes of fresh embryo transfer in IVF/ICSI

ZHANG Yang^{1,2}, LIU Shuai^{1,2}, DENG Mingming^{1,2}, WANG Qiumin^{1,3}, HUANG Yuzhen¹, YAN Lei^{1,2}

(1. The Institute of Women, Children and Reproductive Health(Reproductive Hospital Affiliated to Shandong University)/State Key Laboratory of Reproductive Medicine and Offspring Health, Center for Reproductive Medicine, Institute of Women, Children and Reproductive Health/National Research Center for Assisted Reproductive Technology and Reproductive Genetics, Shandong University/Key Laboratory of Reproductive Endocrinology (Shandong University), Ministry of Education/Shandong Technology Innovation Center for Reproductive Health/Shandong Provincial Clinical Research Center for Reproductive Health/Shandong Key Laboratory of Reproductive Medicine/Research Unit of Gametogenesis and Health of ART-Offspring, Chinese Academy of Medical Sciences (No.2021RU001), Jinan 250012, Shandong, China; 2. Medical Integration and Practice Center, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China; 3. Women's Hospital School of Medicine Zhejiang university, Hangzhou 310006, Zhejiang, China)

Abstract: Objective To investigate whether the time interval between hysteroscopic polypectomy and oocyte retrieval (*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET) cycles affects the outcomes of IVF cycles. **Methods** This study is a retrospective cohort analysis that included all patients diagnosed with endometrial polyps who underwent hysteroscopic polypectomy prior to an IVF-ET cycle at Reproduceive Hospital Affiliated to Shandong University between January 2014 and December 2021. All patients underwent hysteroscopic surgery at our center, followed by assisted reproductive therapy. Patients were divided into five subgroups according to the interval between polyp resection and oocyte retrieval: Group 1 (≤ 30 days), Group 2 (31 to 60 days), Group 3 (61 to 90 days), Group 4 (91 to 180 days), and Group 5 (more than 180 days). The clinical characteristics and pregnancy outcomes between these groups were compared and analysed, adjusting for confounders using multivariate Logistic regression. In addition, stratified analysis was performed according to different ovulation induction protocols. The primary outcome measure was the live birth rate, while secondary outcome measures included biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, miscarriage rate, and twin rate. **Results** A total of 2,513 participants were divided into five groups according to the time interval between hysteroscopic polypectomy and oocyte retrieval. The outcome variables assessed were the pregnancy outcomes following the first post-operative fresh embryo transfer. There were no statistically significant differences in live birth rates between these groups (50.8%, 51.2%, 54.2%, 54.9%, 49.7%), and no significant differences were observed in any of the pregnancy outcomes. Both Logistic regression analysis and stratified analysis also confirmed that there were no statistically significant differences between these groups. **Conclusion** The interval between hysteroscopic polypectomy and the oocyte retrieval in subsequent IVF-ET cycles does not significantly affect the success rates of these cycles.

Key words: Infertility; Assisted reproduction; Endometrial polyps; Hysteroscopic polypectomy; Oocyte retrieval

子宫内 膜息肉表现为局部子宫内 膜腺体和间质过度生长,可单发或多发,大小从几毫米到几厘米不等^[1-2]。有数据表明,原发及继发不孕症患者中子宫内 膜息肉的检出率分别为 3.8%~38.5%和 1.8%~17.0%^[3]。子宫内 膜息肉是阻碍胚胎着床、引发不孕症和增加早期妊娠丢失风险的一个关键因素,息肉患者因宫腔环境异常导致体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)助孕期间种植率及妊娠结局欠佳^[4]。子宫内 膜息肉是宫腔镜检查中最常见的病变^[5-6],其患病率难以准确估计,现有研究表明,在月经不规则的不孕妇女中,其发病率为 6%~15%,在整个不孕人群中高达 32%^[7]。息肉对生育力的负面影响具体表现在:异常子宫出血、慢性子宫内 膜炎、阻碍精卵结合以及导致胚胎植入所需微环境的改变等。鉴于这些潜在的负面影响,目前普遍认为在进行辅助生殖治疗前应先行子宫内 膜息肉切除术^[8-10]。宫腔镜下子宫内 膜息肉切除术是临床应用最广泛,已被证实有效且安全的诊断与治疗方 法,术后有助于提高妊娠率及改善妊娠结局^[11-13]。

有研究数据显示,86%的子宫内 膜息肉患者在接受宫腔镜下息肉切除术后 1 个月,子宫内 膜切口已完全愈合,且并未出现新的宫腔粘连现象^[14]。这一结果表明,此类患者可能在术后 1 个月就具备开始下一个辅助生殖周期治疗的条件,但外观愈合并不代表子宫内 膜功能及容受性完全恢复至正常。若手术时间与后续体外助孕的时间间隔较短,则胚胎移植时的内 膜有功能未完全恢复的可能,而若间隔

时间较长,则有子宫内 膜息肉复发的风险^[15]。在山东大学附属生殖医院行宫腔镜子宫内 膜息肉切除的患者大多数有术后行辅助生殖的计划,是否有最佳的间隔时间是患者非常关心的问题。然而,当前文献中关于宫腔镜息肉切除术后行辅助生殖治疗的最佳时机仍需进一步探讨。2016 年有回顾性研究试图调查宫腔镜息肉切除术后到体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)周期的时间间隔是否影响妊娠结局,结果显示时间间隔对活产率无显著影响^[16]。另有一项关于多种宫腔镜手术(包括息肉切除术)与随后的胚胎移植之间的间隔时间对临床结局的研究,也未发现最佳间隔时间^[17]。目前尚未明确这两种手术之间的理想间隔时间,缺乏间隔时间超过 3 个月的研究组以确定最优方案^[16-20]。而且不同促排卵方案启动时间各有差异^[21],目前没有相关研究探讨不同促排卵方案下的息肉手术与取卵间隔时间对妊娠结局的影响。

先前有研究^[22]探讨了宫腔粘连后胚胎移植的最佳时间窗口,发现宫腔镜下宫腔粘连分离术与新鲜胚胎移植(embryo transfer, ET)之间的间隔时间显著影响体外受精/卵胞浆内单精子注射(*in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI)周期的临床结局。其研究结果表明,宫腔镜下宫腔粘连分离术后进行胚胎移植的理想间隔时间为 90~180 d,建议至少间隔 3 个月以确保最佳治疗效果。因此,通过扩大队列规模、延长间隔时间并增加

分层亚组分析,重新评估了息肉切除术后等待时间对后续体外受精结局的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经山东大学附属生殖医院伦理委员会批准(批准号:2024-128)。

选取2014年1月至2021年12月期间,在山东大学附属生殖医院接受IVF-ET或卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)前行宫腔镜下子宫内膜息肉切除术的患者进行了回顾性分析。

纳入标准:为在上述时间段内,在新鲜胚胎移植周期前接受宫腔镜子宫内膜息肉切除术的患者。

排除标准:年龄>35岁;体质量指数(body mass index, BMI) ≥ 28 kg/m²;基础窦卵泡计数(antral follicle count, AFC) < 5;移植周期取消;冻融胚胎周期;植入前遗传学检测(preimplantation genetic test, PGT)周期;供卵周期;冻卵周期;反复IVF失败以及其他子宫异常,如黏膜下肌瘤、未治疗的宫腔粘连、子宫纵隔或可疑子宫内膜增生的患者。根据患者接受IVF或ICSI治疗的间隔时间,将患者分为5个亚组: ≤ 30 d、31~60 d、61~90 d、91~180 d和>180 d。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有患者均由宫腔镜诊断子宫内膜息肉^[23],并且经术后病理证实。宫腔镜检查是本中心在启动辅助生殖助孕周期前的常规标准程序。宫腔镜下息肉切除术绝大多数安排在月经周期的卵泡期,在手术室内进行,术后送常规病理检查确诊。患者在全身麻醉状态下接受手术。采用外径为10 mm、视角为12°的电切镜(Olympus Optical Co., 日本)。在连接膨宫液系统、光源和电极后,先进行宫颈扩张,随后经阴道置入宫腔镜。维持宫腔膨胀压力在80~110 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)范围内,在宫腔镜直视下,精确评估息肉的位置、大小及数量,并使用电切环沿基底部完整切除息肉^[24]。手术后是否选择辅助生殖及何时开始用药准备促排卵由患者本人与生殖科医生商议决定,结合患者的时间安排及其他后勤因素综合考虑。基于医院的临床常规程序来对患者接受监测和管理。促排卵方案的选择基于生殖科医生的长期临床经验和个体化评估,综合考虑患者的年龄、卵巢功能和其他相关因素。包括基于促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing

hormone, GnRH)激动剂的方案(如长方案、超长方案、短方案),基于GnRH拮抗剂的方案(如拮抗剂方案),以及其他方案如顺势、促排卵方案和微刺激方案。生殖科医生根据女性的年龄、卵巢功能及临床经验等因素选择最合适的刺激方案。当最大卵泡直径达到18 mm或至少两个卵泡直径为17 mm时,给予人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG 4 000~8 000 IU)。在hCG给药后34~36 h,在阴道超声引导下进行卵母细胞抽吸。随后根据男方精液质量进行常规IVF或ICSI。在取卵后立即开始黄体支持,采用口服地屈孕酮、黄体酮胶囊或黄体酮阴道凝胶,持续至妊娠10周。基于卵裂球数量、大小、碎片率和多核卵裂球的存在情况进行胚胎评估。选择受精后第3天的卵裂期或第5天的囊胚期胚胎进行移植。胚胎移植后14 d测定血清 β -hCG水平以确认妊娠^[25]。所有妊娠均纳入随访评估。

1.2.2 观察指标

本研究系统记录了受试者的人口统计学和基线特征,包括年龄及BMI,体外受精相关的基线参数,包括基础卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH, IU/L)、基础黄体生成素(luteinizing hormone, LH, IU/L)、基础雌二醇(estradiol, E2, pg/mL)、AFC以及不孕类型(原发性或继发性),控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)的参数包括方案类型(长方案、短方案、超长方案、拮抗剂方案以及其他方案)、是否合并子宫内膜异位症、总Gn天数(d)、总Gn剂量(IU)、扳机日孕酮(progesterone, P, ng/mL)水平、扳机日E2水平(pg/mL)、扳机日子宫内膜厚度(mm)、获卵数、移植胚胎数及胚胎移植时机。此外,还详细记录了新鲜胚胎移植后的妊娠结局。通过回顾性分析,对妊娠结局进行了全面评估,包括生化妊娠、临床妊娠、流产、活产及双胞胎情况。

为了评估宫腔镜下息肉切除术与后续体外受精取卵间隔时间、生化妊娠、临床妊娠等妊娠结局及其他相关结局之间的关系,构建了Logistic回归模型。该模型包括未校正和校正模型,用于估计比值比(OR)及其95%置信区间(CI)。在校正模型中,考虑了潜在的混杂因素,包括年龄、BMI、基线E2水平、AFC、刺激方案、扳机日的子宫内膜厚度、扳机日的E2水平、扳机日的P水平、总Gn剂量、总Gn天数和获卵数。此外,考虑到不同促排卵方案的启动时间不完全一致,根据促排卵方案的不同进行了分层分析,进一步验证了的结果。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 27.0 统计学软件。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;三组及以上的比较采用单因素相关分析,组内两两比较采用 Tukey HSD 检验;两组间的比较采用独立样本 t 检验。不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;三组及以上的比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,组内两两比较采用 Dunn 检验;两组间的比较采用 Mann-Whitney U 检验。

2 结果

2.1 组间一般资料比较

共纳入 2 513 例因子宫内膜息肉接受宫腔镜息肉切除术的育龄女性。所有患者均在术后 1 年内进行 IVF 或 ICSI。根据取卵间隔时间,将患者分为 5 个组:1 组 ($n = 331$),取卵间隔时间 ≤ 30 d;2 组 ($n = 895$),取卵间隔时间为 31~60 d;3 组 ($n = 786$),取卵间隔时间为 61~90 d;4 组 ($n = 350$),取卵间隔

时间为 91~180 d;5 组 ($n = 151$),取卵间隔时间 >180 d。本研究中最短时间间隔为 14 d,最长时间间隔为 365 d。主要结局指标为首次新鲜胚胎移植后的妊娠结局。

患者的基线特征及妊娠结局汇总,见表 1。比较了两组患者的年龄、BMI、FSH、LH、E2、不孕类型、是否有子宫内膜异位症、扳机日内膜厚度、AFC、刺激方案(长方案、短方案、超长方案、拮抗剂方案及其他方案)、扳机日 E2 水平、扳机日 P 水平、总 Gn 天数、总 Gn 剂量、获卵数、移植胚胎数以及控制性超促排卵(COH)相关参数。结果显示,五组患者的年龄、BMI、不孕类型、基础 FSH、基础 LH、子宫内膜异位症、扳机日 P、移植胚胎数和移植时机的差异均无统计学意义。而基础 E2 水平、扳机日子宫内膜厚度、AFC、促排卵方案、扳机日 E2、总 Gn 天数、总 Gn 剂量以及取卵数在各组间差异有统计学意义。五组间的妊娠结局,包括:生化妊娠率、临床妊娠率、流产率、活产率及双胎率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 患者基线特征/[$n(\%)$, $M(P_{25},P_{75})$]
Table 1 Demographics of all patients/[$n(\%)$, $M(P_{25},P_{75})$]

指标	1 组($n = 331$)	2 组($n = 895$)	3 组($n = 786$)	4 组($n = 350$)	5 组($n = 151$)	F	P
间隔时间/d	≤ 30	31~60	61~90	91~180	>180		
年龄	30.00 (29.00,33.00)	30.00 (28.00,33.00)	30.00 (28.00,32.00)	31.00 (28.00,33.00)	31.00 (28.00,32.00)	3.03	0.553
BMI/单位	21.96 (20.32,24.46)	22.42 (20.55,24.53)	22.46 (20.57,24.61)	22.59 (20.76,24.85)	22.50 (20.42,24.77)	4.59	0.332
不孕类型						2.34	0.674
原发	231(69.8)	604(67.5)	538(68.4)	251(71.7)	105(69.5)		
继发	100(30.2)	291(32.5)	248(31.6)	99(28.3)	46(30.5)		
基础 FSH/(IU/L)	6.81 (5.80,8.21)	6.61 (5.78,7.74)	6.60 (5.66,7.69)	6.54 (5.57,7.70)	6.53 (5.43,8.00)	8.26	0.082
基础 LH/(IU/L)	4.52 (3.57,6.09)	4.47 (3.45,6.04)	4.62 (3.51,6.06)	4.64 (3.45,6.12)	4.51 (3.33,6.04)	0.82	0.935
基础 E2/(pg/mL)	37.70 (28.30,47.50)	36.78 (28.30,48.40)	34.10 (26.38,43.23)	34.95 (26.40,46.58)	35.20 (27.70,51.25)	17.69	0.001
子宫内膜厚度/(cm)	1.10 (1.00,1.20)	1.10 (1.00,1.25)	1.20 (1.00,1.30)	1.20 (1.00,1.30)	1.10 (1.00,1.25)	25.84	<0.001
AFC	12.00 (9.00,16.00)	12.00 (9.00,16.00)	13.00 (10.00,17.00)	13.0 (10.00,17.00)	12.0 (8.00,17.00)	18.99	0.001
促排卵方案						242.49	<0.001
长方案	14(4.2)	431(48.2)	507(64.5)	197(56.3)	49(32.5)		
短方案	140(42.3)	186(20.8)	93(11.8)	50(14.3)	36(23.8)		
超长方案	0(0)	26(2.9)	77(9.8)	35(10.0)	6(4.0)		
拮抗剂方案	172(52.0)	243(27.2)	101(12.8)	64(18.3)	50(33.1)		
其他	5(1.5)	9(1.0)	8(1.0)	4(1.1)	10(6.6)		
子宫内膜异位症	24(7.3)	56(6.3)	39(5.0)	21(6.0)	13(8.6)	0.373	

续表

指标	1组(n=331)	2组(n=895)	3组(n=786)	4组(n=350)	5组(n=151)	F	P
扳机日 P/(ng/mL)	0.68 (0.47,0.94)	0.70 (0.50,0.96)	0.71 (0.48,0.93)	0.71 (0.47,0.93)	0.67 (0.43,0.92)	3.49	0.479
扳机日 E2/(pg/mL)	2 341.0 (1 626.0,3 104.5)	2 726.5 (1 916.0,3 606.5)	2 766.0 (2 038.0,3 880.0)	2 519.0 (1 849.5,3 178.0)	2 305.0 (1 610.5,3 056.5)	41.89	<0.001
总 Gn 天数	9.0 (8.0,10.0)	10.0 (9.0,11.0)	11.0 (9.0,12.0)	10.0 (9.0,12.0)	10.0 (9.0,11.0)	143.68	<0.001
总 Gn 剂量/(IU)	1 550.0 (1 200.0,2 025.0)	1 650.0 (1 350.0,2 250.0)	1 787.5 (1 350.0,2 512.5)	1 725 (1 350.0,2 512.5)	1 800.0 (1 312.5,2 325.0)	30.37	<0.001
取卵个数	8.0 (5.0,12.0)	9.0 (7.0,12.0)	10.0 (7.0,13.0)	9.0 (6.0,12.0)	8.0 (5.0,11.0)	49.48	<0.001
移植胚胎个数	2.0 (1.0,2.0)	2.0 (1.0,2.0)	2.0 (2.0,2.0)	2.0 (2.0,2.0)	2.0 (1.0,2.0)	4.01	0.405
移植时机/%						8.48	0.094
D3	266(80.4)	716(80.0)	668(85.0)	289(82.6)	125(82.8)		
D5	65(19.6)	179(20.0)	118(15.0)	61(17.4)	26(17.2)		
生化妊娠	219(66.2)	618(69.1)	562(71.5)	241(68.9)	96(63.6)	5.63	0.229
临床妊娠	196(59.2)	547(61.1)	499(63.5)	220(62.9)	87(57.6)	3.31	0.507
流产	28(14.3)	89(16.3)	73(14.6)	28(12.7)	12(13.8)	1.80	0.772
活产	168(50.8)	458(51.2)	426(54.2)	192(54.9)	75(49.7)	3.21	0.523
双胞胎	67(34.2)	203(37.1)	191(38.3)	773(33.2)	337(42.5)	3.53	0.474

2.2 Logistic 回归分析

我们采用了校正前后的 Logistic 回归模型进行组间差异分析。在校正模型中,考虑了潜在的混杂因素,纳入单因素回归模型中对妊娠结局有影响的变量,以及临床经验认为影响妊娠结局的变量,包括

年龄、BMI、基线 E2 水平、AFC、刺激方案、扳机日的子宫内膜厚度、扳机日的 E2 水平、扳机日的 P 水平、总 Gn 剂量、总 Gn 天数和获卵数。各组间生化妊娠率、临床妊娠率、活产率、流产率、双胞胎率差异均无统计学意义,见表 2。

表 2 分组 Logistic 回归结局
Table 2 Outcomes of Logistic regression

分组	生化妊娠				临床妊娠				流产			
	原始模型		校正模型*		原始模型		校正模型		原始模型		校正模型	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
1组 (n=331)	1.12 (0.75~1.68)	0.580	1.27 (0.83~1.93)	0.269	1.07 (0.72~1.58)	0.741	1.19 (0.79~1.79)	0.396	1.04 (0.50~2.16)	0.913	0.95 (0.45~2.01)	0.893
2组 (n=895)	1.28 (0.89~1.83)	0.182	1.21 (0.83~1.75)	0.323	1.16 (0.82~1.64)	0.416	1.09 (0.76~1.57)	0.632	1.22 (0.63~2.33)	0.558	1.31 (0.68~2.55)	0.422
3组 (n=786)	1.44 (0.997~2.07)	0.0528	1.17 (0.80~1.72)	0.416	1.28 (0.90~1.82)	0.173	1.05 (0.72~1.52)	0.817	1.07 (0.56~2.07)	0.838	1.22 (0.62~2.40)	0.568
4组 (n=350)	1.27 (0.85~1.89)	0.248	1.09 (0.72~1.66)	0.678	1.25 (0.84~1.84)	0.269	1.08 (0.72~1.62)	0.706	0.91 (0.44~1.89)	0.803	0.96 (0.46~2.01)	0.914
5组 (n=151)												
分组	活产				双胞胎							
	原始模型		校正模型		原始模型		校正模型					
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P				
1组 (n=331)	1.04 (0.71~1.54)	0.825	1.19 (0.80~1.77)	0.405	0.70 (0.42~1.18)	0.180	0.75 (0.44~1.29)	0.298				
2组 (n=895)	1.06 (0.75~1.50)	0.732	1.01 (0.70~1.42)	0.982	0.80 (0.50~1.26)	0.334	0.73 (0.46~1.18)	0.196				
3组 (n=786)	1.20 (0.85~1.70)	0.307	1.02 (0.68~1.41)	0.916	0.84 (0.53~1.33)	0.453	0.68 (0.42~1.11)	0.121				
4组 (n=350)	1.23 (0.84~1.81)	0.286	1.12 (0.73~1.61)	0.695	0.67 (0.40~1.12)	0.125	0.59 (0.35~1.00)	0.051				
5组 (n=151)												

*校正模型校正了包括年龄、BMI、基础 E2、AFC、刺激方案、扳机日子宫内膜厚度、扳机日 E2、扳机日 P、总 GnRH 剂量、总 GnRH 天数、获卵数在内的混杂因素

2.3 分层分析

考虑到不同促排卵方案的启动时间不尽相同,对息肉手术到取卵的间隔时间有直接影响,进行了分层分析,在同一个方案内比较息肉术后间隔时间对鲜胚周期妊娠率的影响。因为数据量的限制,在分层分析时重新分为 A 组($d \leq 60$)、B 组(61~90)、C 组($d > 90$)。如表 3 所示,分别在长方案、短方案、超长方案、拮抗剂方案中用多因素 Logistic 回归分析了时间间隔对包括生化妊娠、临床妊娠、流产、活产以及双胎在内的多种妊娠结局,校正回归模型同

样纳入了包括年龄、BMI、基线 E2 水平、AFC、刺激方案、扳机日的子宫内膜厚度、扳机日的 E2 水平、扳机日的 P 水平,总 Gn 剂量、总 Gn 天数和获卵数在内的混杂变量。结果为各项妊娠结局均未见有统计学意义的显著差异。超长方案分层中的流产率因各组数据量较少(A 组 3 例、B 组 10 例、C 组 3 例),故未行回归分析。其他方案包括顺势方案、促排卵方案、微刺激方案等,启动时间不统一且各组数据量过少,故未单独行分层分析。

表 3 不同促排卵方案妊娠结局多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of pregnancy outcomes in different ovarian stimulation protocols

组别/ 校正 模型**	生化妊娠			临床妊娠			流产			活产			双胎		
	频数/ %	OR (95%CI)	P	频数/ %	OR (95%CI)	P	频数/ %	OR (95%CI)	P	频数/ %	OR (95%CI)	P	频数/ %	OR (95%CI)	P
长方案															
A 组 (n=445)	322 (72.4)	1.19 (0.83,1.69)	0.342	283 (63.6)	1.00 (0.71,1.40)	0.978	35 (12.4)	0.91 (0.51,1.65)	0.763	248 (55.7)	1.04 (0.75,1.44)	0.816	114 (40.3)	1.19(0.79, 1.81)	0.409
B 组 (n=507)	376 (74.2)	1.21 (0.85,1.70)	0.288	334 (65.9)	0.99 (0.71,1.38)	0.965	42 (12.6)	0.89 (0.50,1.56)	0.674	292 (57.6)	1.03 (0.75,1.42)	0.847	124 (37.1)	0.93 (0.62,1.39)	0.715
C 组* (n=236)	173 (70.3)			161 (65.4)			23 (14.3)			138 (56.1)			58 (36.0)		
短方案															
A 组 (n=326)	198 (60.7)	0.89 (0.53,1.49)	0.651	185 (56.7)	1.01 (0.61,1.67)	0.985	34 (18.4)	1.30 (0.52,3.25)	0.572	151 (46.3%)	0.94 (0.57,1.55)	0.813	57 (30.8)	1.12 (0.54,2.33)	0.767
B 组 (n=93)	57 (61.3)	0.86 (0.46,1.61)	0.635	50 (53.8)	0.84 (0.45,1.55)	0.571	7 (14.0)	0.89 (0.28,2.87)	0.849	43 (46.2)	0.89 (0.48,1.63)	0.703	19 (38)	1.48 (0.61,3.62)	0.390
C 组 (n=86)	54 (62.8)			48 (55.8)			7 (14.6)			41 (46.7)			14 (29.2)		
超长方案															
A 组 (n=26)	16 (61.5)	0.24 (0.07,0.84)	0.026	15 (57.7)	0.52 (0.17,1.65)	0.269	3 (20.0)			12 (46.2)	0.49 (0.16,1.45)	0.195	6 (40.0)	0.46 (0.11,1.99)	0.299
B 组 (n=77)	60 (77.9)	0.55 (0.19,1.56)	0.258	54 (70.1)	0.78 (0.31,1.96)	0.593	10 (18.5)			44 (57.1)	0.67 (0.28,1.59)	0.365	28 (51.9)	1.06 (0.38,2.92)	0.913
C 组 (n=41)	32 (78.0)			28 (68.3)			3 (10.7)			25 (61.0)			14 (50.0)		
拮抗剂方案															
A 组 (n=415)	294 (70.8)	1.32 (0.84,2.08)	0.233	254 (61.2)	1.19 (0.77,1.84)	0.432	45 (17.7)	1.78 (0.74,4.24)	0.195	209 (50.4)	0.98 (0.64,1.51)	0.936	92 (36.2)	0.94 (0.52,1.70)	0.841
B 组 (n=101)	63 (62.4)	0.87 (0.49,1.54)	0.625	57 (56.4)	0.92 (0.53,1.61)	0.771	13 (22.8)	2.49 (0.90,6.90)	0.080	44 (43.6)	0.71 (0.41,1.23)	0.220	19 (33.3)	0.85 (0.39,1.84)	0.683
C 组 (n=114)	74 (64.9)			66 (57.9)			7 (10.6)			59 (51.8)			23 (34.8)		

* A 组(间隔时间 ≤ 60 d), B 组(60~90 d), C 组(间隔时间 > 90 d)

** 校正模型纳入了包括年龄、BMI、基础 E2、AFC、刺激方案、扳机日子宫内膜厚度、扳机日 E2、扳机日 P、总 GnRH 剂量、总 GnRH 天数、获卵数在内的混杂因素。

2.4 基于 Logistic 回归的 RCS 曲线

为了更深入地探讨这一模式,本研究利用限制性立方样条来观察妊娠结局与时间间隔之间的非线性关系。

图 1 横轴表示从宫腔镜下息肉切除术到 IVF 或 ICSI 治疗之间的时间间隔(以天数为单位,作为连续变量),纵轴表示事件发生率,具体包括生

化妊娠率、临床妊娠率、流产率和活产率。结果显示,随着时间间隔的变化,活产率未见明显波动,时间间隔对妊娠结局并无显著影响。见图1。

X轴表示从宫腔镜下息肉切除术到IVF或ICSI

治疗之间的时间间隔(以天数为单位,作为连续变量)。Y轴表示事件发生率,具体包括生化妊娠率、临床妊娠率、流产率和活产率。阴影区域代表95% CI。

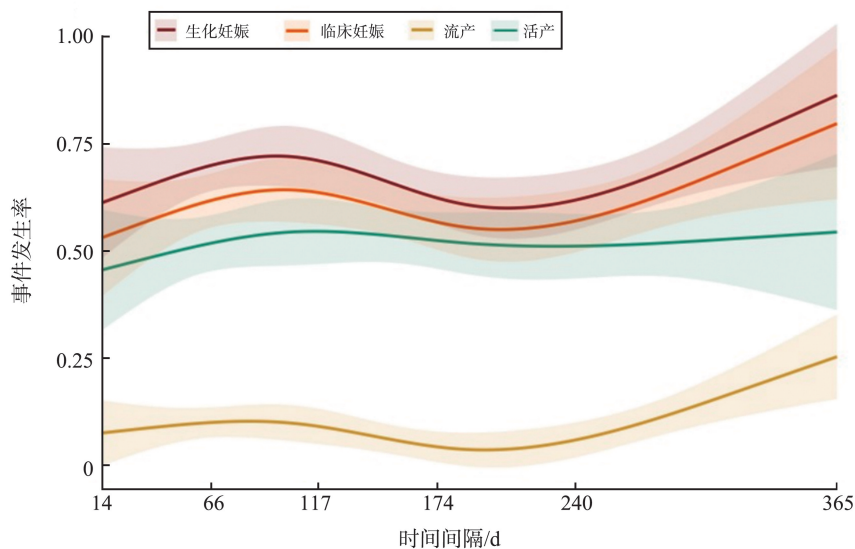


图1 间隔时间作为连续变量的妊娠结局

Figure 1 Pregnancy outcome with interval as a continuous variable

3 讨论

息肉切除术后新鲜胚胎移植的时机是临床上一个关键的考量因素。子宫内膜息肉的发生可能与机械性及炎症性损伤、局部激素环境的变化、子宫内膜基底的过度增殖以及细胞增殖与凋亡之间的失衡有关^[26-30]。众多研究与成本效益分析显示,对于有生育需求的女性而言,切除子宫内膜息肉手术不仅安全可靠,而且具有良好的经济效益^[1]。Pereira等^[16]探讨了宫腔镜息肉切除术后恢复到IVF-ET周期的时间与妊娠结局之间的关系。研究结果显示,在宫腔镜下进行息肉切除术与启动新的IVF-ET周期之间的时间间隔对治疗效果无显著影响。一项研究表明,多种宫腔镜手术(包括息肉切除术)与随后的胚胎移植之间的间隔时间对临床结局并无显著影响^[17]。这都表明行息肉切除术的患者可无需等待,尽快行辅助生殖助孕治疗。随后,有研究探讨了冷冻胚胎移植的最佳时间间隔,有的认为宫腔镜下息肉切除和冷冻胚胎移植的间隔时间不应超过120 d^[20]。有研究认为应术后尽快安排FET治疗^[31],也有研究表明宫腔镜下息肉切除术后,等待≥2个月经周期后进行冷冻胚胎移植(frozen embryo transfer, FET)不一定获得优于1次月经周期后进行FET的结局^[19]。关于冻胚移植的讨论使得

关于该问题的证据更加全面。然而,现有研究存在若干局限性,可能对其适用性产生影响。具体而言,这些研究的样本量相对有限,对间隔时间较长的情况讨论不足,并且未考虑不同促排卵方案下时间间隔的影响。

在本研究中,所有纳入人群依据时间间隔被划分为五个组别,整个研究周期超过180 d。本研究纳入人群中最短时间间隔为14 d,病历资料显示其为黄体期行宫腔镜下子宫内膜息肉切除术,术后月经来潮便进入促排卵,采用短方案,于宫腔镜术后14 d行取卵手术。现临床普遍在卵泡期行息肉切除术,此类病例为个例。关于手术时机已有研究表明黄体期施术并非影响息肉复发的预后因素^[15],本研究保留了黄体期手术的病例以保证数据真实性。我们纳入人群的最长时间间隔为365 d在本研究中长时间间隔组启动IVF-ET治疗的延迟的主要原因是患者个人想在术后尝试自然受孕可能,以及地域因素及个人时间安排等原因。不同促排卵方案的用药时间长短各有不同,比如长方案及超长方案均需要降调,本中心的长方案普遍使用黄体期长方案,在黄体中期即月经周期第21天左右开始,而短方案的是月经2~3 d开始用药,用药时间短,拮抗剂方案相对灵活,也无需提前降调。考虑到这些差别,本研究针对促排卵方案进行了分层分析,在同一方案内比较息肉术后间隔时间对鲜胚周期妊娠率的影响。

本研究数据与先前的研究结果相符,表明息肉手术后至取卵之间的等待间隔对体外受精胚胎移植结局并无显著的影响。考虑到息肉具有较高的复发率,特别是对于那些有多发性息肉、子宫内膜异位症、既往息肉切除术史、肥胖以及慢性子宫内膜炎的患者,其息肉复发的风险较高^[5,32-34]。文献报道,在随访时间超过3年的育龄女性中,息肉复发率高达68%^[35]。因此,仍建议已接受宫腔镜息肉切除术的患者在术后无需长时间等待,可在下次月经周期准备进入辅助生殖治疗。临床中心在为患者提供指导时应保持谨慎态度。

本研究相较于以往发表的相关研究具有显著优势,主要体现在样本量的大幅增加,从而提升了数据的可靠性和稳健性。通过采用更大的样本量和更精细的时间间隔,本研究结果的可信度得到了显著增强。对于不同促排卵方案的分层分析也更有力地说明了结论的稳健性。为临床中患者关心的息肉术后等待时间的问题提供了证据。然而,本研究也存在一些局限性,①研究设计为回顾性,这在一定程度上限制了研究的因果推断能力;②本研究仅纳入了新鲜胚胎移植的结果,未涵盖冷冻胚胎移植的数据;③我们未能获取息肉切除术前的息肉数量和大小信息。尽管进行了多项混杂因素的校正,但生活习惯、心理状态等因素可能对结果产生影响,本研究未纳入。仍需通过进一步研究,特别是前瞻性大样本的研究,来验证研究结论,并深入探讨潜在的影响因素。

综上所述,对于患子宫内膜息肉的不孕女性,宫腔镜下子宫内膜息肉切除术与术后新的辅助生殖助孕周期取卵之间的间隔时间并不显著影响周期成功率。

参考文献:

- [1] Vitale SG, Haimovich S, Laganù AS, et al. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 260: 70-77. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.03.017
- [2] 全佳丽, 冯力民, 薛凤霞, 等. 子宫内膜息肉临床诊疗路径[J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(7): 491-495.
TONG Jiali, FENG Limin, XUE Fengxia, et al. Clinical pathway for diagnosis and management of endometrial polyps [J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2022, 57(7): 491-495.
- [3] Nijkang NP, Anderson L, Markham R, et al. Endometrial polyps: pathogenesis, sequelae and treatment[J]. *SAGE Open Med*, 2019, 7: 2050312119848247. doi:10.1177/2050312119848247
- [4] Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(6): 1632-1635.
- [5] Gu F, Zhang HX, Ruan SM, et al. High number of endometrial polyps is a strong predictor of recurrence: findings of a prospective cohort study in reproductive-age women [J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(3): 493-500.
- [6] Zhang YN, Zhang YS, Yu Q, et al. Higher prevalence of endometrial polyps in infertile patients with endometriosis [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2018, 83(6): 558-563.
- [7] Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(8): 1959-1965.
- [8] Carbonnel M, Pirtea P, de Ziegler D, et al. Uterine factors in recurrent pregnancy losses [J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(3): 538-545.
- [9] Afifi K, Anand S, Nallapeta S, et al. Management of endometrial polyps in subfertile women: a systematic review [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 151(2): 117-121.
- [10] 中国优生科学协会生殖道疾病诊治分会, 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组. 子宫内膜息肉诊治中国专家共识(2022年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(8): 809-813.
- [11] Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 12(12): CD009461. doi:10.1002/14651858.CD009461.pub4
- [12] Hosseini MA, Ebrahimi N, Mahdavi A, et al. Hysteroscopy in patients with repeated implantation failure improves the outcome of assisted reproductive technology in fresh and frozen cycles [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(5): 1324-1330.
- [13] El-Mazny A, Abou-Salem N, El-Sherbiny W, et al. Outpatient hysteroscopy: a routine investigation before assisted reproductive techniques? [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(1): 272-276.
- [14] Yang JH, Chen MJ, Chen CD, et al. Optimal waiting period for subsequent fertility treatment after various hysteroscopic surgeries [J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(7): 2092-2096.
- [15] 郭艳, 杨玲玲, 夏恩兰, 等. 宫腔镜子宫内息肉切除术后影响息肉复发的多因素分析: 手术时机的研究 [J]. *中国微创外科杂志*, 2023, 23(10): 726-730.
GUO Yan, YANG Lingling, XIA Enlan, et al. Multivariate analysis of factors affecting endometrial polyp recurrence after transcervical resection of polyp: a study on

- surgical timing[J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2023, 23(10): 726-730.
- [16] Pereira N, Amrane S, Estes JL, et al. Does the time interval between hysteroscopic polypectomy and start of in vitro fertilization affect outcomes? [J]. Fertil Steril, 2016, 105(2): 539-544.
- [17] Aharon D, Sekhon L, Lee JA, et al. Optimal interval of time from operative hysteroscopy to embryo transfer in an in vitro fertilization cycle[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2019, 26(6): 1083-1087.
- [18] Eryilmaz OG, Gulerman C, Sarikaya E, et al. Appropriate interval between endometrial polyp resection and the proceeding IVF start [J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 285(6): 1753-1757.
- [19] Wang BJ, Meng N, Zhang WJ, et al. Optimal waiting period for frozen embryo transfer after hysteroscopic polypectomy: a propensity score matching analysis[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 986809. doi:10.3389/fendo.2022.986809
- [20] Tu YA, Yang PK, Chen SU, et al. Optimal time interval between hysteroscopic polypectomy and frozen-thawed blastocyst transfer: a retrospective study [J]. PLoS One, 2020, 15(10): e0240882. doi:10.1371/journal.pone.0240882
- [21] 祝婷, 周郁恬, 王超仪, 等. 不同促排卵方案在波塞冬低预后患者 IVF/ICSI 治疗中的应用进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2024, 44(3): 304-309.
ZHU Ting, ZHOU Yutian, WANG Chaoyi, et al. Progress in the application of different controlled ovarian stimulation protocols in IVF/ICSI treatment for POSEIDON patients[J]. Chinese Journal of Reproduction and Contraception, 2024, 44(3): 304-309.
- [22] Deng K, Song XH, Han XM, et al. Optimal waiting period for fresh embryo transfer after hysteroscopic adhesiolysis: a retrospective cohort study [J]. Chin Med J, 2019, 132(19): 2333-2339.
- [23] Elias RT, Pereira N, Sinem Karipcin F, et al. Impact of newly diagnosed endometrial polyps during controlled ovarian hyperstimulation on *in vitro* fertilization outcomes [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2015, 22(4): 590-594.
- [24] 李小娟, 段海霞. 辅助生殖治疗中宫腔镜手术应用及注意事项[J]. 山东大学学报(医学版), 2019, 57(10): 38-44.
LI Xiaojuan, DUAN Haixia. Application and key points of hysteroscopic surgery in assisted reproductive technology [J]. Journal of Shandong University (Health Science), 2019, 57(10): 38-44.
- [25] Guo ZZ, Xu XX, 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.
- [26] Jiang J. Endometrial polyps[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 226(5): 734-735.
- [27] Du HL, Taylor HS. The role of hox genes in female reproductive tract development, adult function, and fertility[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 6(1): a023002. doi:10.1101/cshperspect.a023002
- [28] Riemma G, Laganà AS, Schiattarella A, et al. Ion channels in the pathogenesis of endometriosis: a cutting-edge point of view[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 1114. doi:10.3390/ijms21031114
- [29] Rackow BW, Jorgensen E, Taylor HS. Endometrial polyps affect uterine receptivity[J]. Fertil Steril, 2011, 95(8): 2690-2692.
- [30] Richlin SS, Ramachandran S, Shanti A, et al. Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications for implantation[J]. Hum Reprod, 2002, 17(10): 2742-2747.
- [31] 吴宇轩, 孟子凡, 董丽, 等. 宫腔镜子宫内息肉手术后冻融胚胎移植时机对妊娠结局的影响[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2024, 43(4): 274-278.
WU Yuxuan, MENG Zifan, DONG Li, et al. The effect of time interval between hysteroscopic polypectomy and start of frozen-thawed embryo transfer cycles on pregnancy outcomes [J]. Journal of International Reproductive Health/Family Planning, 2024, 43(4): 274-278.
- [32] 麻婷, 周怡, 杨芳, 等. 宫腔镜下息肉电切术后子宫内膜息肉复发影响因素分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2024, 32(12): 2934-2938.
MA Ting, ZHOU Yi, YANG Fang, et al. Analysis of the influencing factors of the endometrial polyp recurrence after hysteroscopic polypectomy[J]. Chinese Journal of Family Planning, 2024, 32(12): 2934-2938.
- [33] Xu J, Liu B, Feng X, et al. Multivariate analysis of recurrence after hysteroscopic diagnosis and treatment of endometrial polyps following IVF-ET failure [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022: 4140022. doi:10.1155/2022/4140022
- [34] Qu DC, Liu Y, Zhou HG, et al. Chronic endometritis increases the recurrence of endometrial polyps in premenopausal women after hysteroscopic polypectomy[J]. BMC Womens Health, 2023, 23(1): 88. doi:10.1186/s12905-023-02232-3
- [35] Ludwin A, Lindheim SR, Booth R, et al. Removal of uterine polyps: clinical management and surgical approach[J]. Climacteric, 2020, 23(4): 388-396.