

随着二胎政策的实施、高龄产妇增多、不孕不育问题日益突出、妇科疾病增加带来的生育风险等，国内生殖、妇产科医生的临床工作面临更多挑战。为促进中国生殖医学领域的交流和发展，提高生殖医学科医师的学术水平，倡导生殖领域的规范化诊疗，中国医师协会生殖医学专业委员会联合《医师报》于2017年在全国举办了医师协会生殖医学共识及进展巡讲学习班。

大会主席、中国医师协会生殖医学专业委员会副主任委员兼总干事、北医三院生殖医学中心兼妇产科主任李蓉教授介绍，巡讲学习班自开设以来，受到广大生殖和相关领域医生的欢迎，先后在石家庄、深圳、上海等地举办，数百名医生参与学习和交流。昆明作为2017年巡讲的最后一站，继续邀请了国内知名专家，与大家分享子宫内膜容受性、黄体支持、炎症因子与妊娠等热点话题，探索前沿，共促规范。



## 中国医师协会生殖医学共识及进展巡讲学习班·昆明站

# 探讨生殖医学热点 促进诊疗规范

▲医师报记者 裘佳

### 子宫内膜容受性与移植策略是胚胎成功着床的关键之一

云南省第一人民医院生殖医学科马艳萍教授介绍，近30年来，体外受精-胚胎移植（IVF-ET）技术得到迅速发展，但周期胚胎种植率一直徘徊在20%~30%。50%~70%的妊娠丢失源于种植失败，低种植率成为限制人工辅助生殖技术（ART）发展的瓶颈。反复种植失败（RIF）主要由于胚胎染色体异常和子宫内膜容受性（ER）遭破坏，而ER是影响胚胎成功着床的最关键因素。

控制性促排卵（COS）导致获卵数增加，卵泡颗粒细胞增殖；雌激素水平增高引起孕激素水平增高，致围排卵期及排卵后子宫内膜子宫内腺分泌期改变提前，是影响COS中子宫内膜发育的主要原因。降调节药物主要通过影响FSH及LH水平改变雌孕激素水平来改变ER状况。为避免促排阶段用药造成的子宫内膜容受性改变，近年来全胚胎冷冻的比率逐年升高。采用新鲜胚胎还是冷冻胚胎是胚胎移植中关注的重要问题。

新鲜胚胎移植适用于

希望快速进入周期的子宫内膜厚度、E2和孕酮水平合适的患者。也适于冷冻设备及实验室人员配比不足的生殖中心。冷冻胚胎移植常用于OHSS风险患者，因某些全身性因素、子宫内膜原因或宫颈原因无法行新鲜胚胎移植的患者；某些意外社会因素或心理原因无法接受新鲜胚胎移植的患者等。子宫内膜容受性即移植窗的时机近年来有研究开展，通过基因芯片或高通量测序来研究患者模拟周期的子宫内膜移植窗的标志性m-RNA表达来确定FET人工周期的移植时间。针

对子宫内膜容受性发生改变的患者，优化移植时机可提高妊娠率。

目前国际上仍以新鲜胚胎移植为主。综合所有研究，没有明确指出冷冻胚胎和新鲜胚胎究竟哪个更合适。我国生殖医学工作人员短缺，而冷冻胚胎移植对中心设备和技术要求较高，临床可首选新鲜胚胎移植。鲜胚移植失败时，增加冷冻胚胎，增加累积妊娠率。马教授表示，需个体化评估，权衡冻胚新鲜胚胎，权衡移植时间，针对不同患者的不同特点进行个体化的治疗。

### 孕酮水平可在新鲜移植周期中预测子宫内膜容受性

兰州大学第一医院生殖中心李丽斐教授表示，在IVF过程中，胚胎通常是关注的焦点，却往往忽视了子宫内膜容受性问题。其实，胚胎与子宫内膜就像种子与土壤，着床是子宫内膜和胚胎间复杂的相互作用结果。

张教授介绍，子宫内膜容受性的评价方法包括：（1）超声检查，观察内膜厚度、形态特点、体积、血流模式等，因无创易操作，而临床常用；（2）组织学标记，主要观察电镜下的“胞饮突”；（3）生物化学标记物，包括整合素、白血病抑制因子、降钙素等；（4）内膜容受性芯片。先天性子宫异常、黏膜下和肌壁间子宫肌瘤、子宫内膜息

肉及粘附、子宫腺肌症、输卵管积水、慢性子宫内膜炎等疾病都会导致子宫内膜容受性下降。IVF中由于COS等，子宫内膜容受性、种植窗出现时间都会受到影响，内膜提前转化超过3d就无法获得妊娠。

子宫内膜是孕酮主要作用的靶器官，提示种植窗的胞饮突的出现也依赖于孕酮的作用。卵泡晚期孕酮水平是研究最多的

预测子宫内膜容受性的因子。研究显示，孕酮升高（>0.8 ng/ml）降低新鲜周期妊娠率，而对随后FET周期或供卵周期的妊娠率没有影响。新鲜周期，D6胚胎比D5胚胎受孕酮升高的影响更显著；解冻周期，D5和D6胚胎妊娠结局相当。提示质量欠佳的胚胎更容易受不良子宫内环境情况的影响。孕酮水平可以在新鲜移植周期中预测子宫内膜容受性。



李蓉 教授



马艳萍 教授



曾勇 教授



李丽斐 教授

### 大量研究证实阴道黄体酮凝胶的黄体支持作用

北医三院生殖医学中心李蓉教授介绍，黄体功能不全以内膜发育与胚胎发育不同步为主要特征，与不孕或流产密切相关。黄体酮对维持正常妊娠必不可少，参与胚胎保护性免疫调节；提高子宫内膜容受性，利于胚胎着床；抑制子宫收缩，起保胎作用；增加胎儿胰岛素分泌，促进胎儿生长。

2012年一项纳入全球82个国家408家中心的数据显示，ART黄体支持中，90%均采用阴道给药，其中77%的采用单独阴道给药，远高于单独肌注给药和单独口服给药。

2015年国内两项显示，阴道黄体酮与肌注黄体酮临床结局相当。2014-2016年国内一项多中心RCT研究显示，阴道黄体酮在持续妊娠率方面与肌注黄体酮相当。2010年国外一项RCT研究显示，阴道黄体酮患者满意度优于肌注黄体酮。2012年和2017年有2项国内研究显示，阴道黄体酮凝胶在提高临床妊娠率、胚胎着床率上，比阴道胶囊有显著优势。

《黄体支持与孕激素补充共识（2015）》指出，冷冻周期需进行黄体支持。3.7%~20%的自然周期患者存在黄体功能

不全，而在正常排卵的不孕患者中也存在8.1%的黄体功能不全。在FET周期子宫内膜的准备方案上，中国自然周期和人工周期都有使用，自然周期适合排卵规律的患者，但是需要多次监测卵泡，需要IVF中心安排更多的人力；而人工周期适合高龄、排卵不规律的患者，可以方便医生安排移植时间，同时也避免患者多次卵泡监测，各有利弊。

国内临床研究显示，FET人工周期阴道黄体酮凝胶与肌注黄体酮临床结局相当。2000年一项前瞻队列研究比较雪诺同90 mg，1次/d；雪诺同90 mg，2次/d；肌注100 mg。结果显示，三组在临床妊娠率、持续妊娠率、种植率、流产率没有差异；雪诺同90 mg，1次/d足以达成100%子宫内膜同步性。

### 反复种植失败或需关注炎症因子

深圳中山泌尿外科医院院长曾勇教授介绍，胚胎可在母体的子宫内生长而不被排斥，母体对于胚胎的识别和免疫耐受至关重要。

在RIF患者的发病原因中，母体周围血的促炎因子与抑炎因子的失衡可能起非常重要的作用。一方面，促炎因子过高或抑炎因子产生不足，可能导致母胎界面的免疫细胞活化，攻击和杀伤滋养层细胞，使母体对胎儿产生免疫排斥，导致胚胎种植失败。另一方面，过低的促炎因子或抑炎因子表达过高，可能会使胚胎

难以粘附和侵入子宫内膜，血管生成降低，导致胚胎种植失败。

研究表明，子宫内膜自然杀伤细胞（uNK）是子宫内膜中数量最多的一群免疫细胞。在子宫内膜的分泌中期即黄体中期，uNK数量急剧上升，且在孕早期的母胎界面可高达70%。曾教授团队研究表明，RIF患者的uNK数量显著高于正常

可孕妇女。前瞻性临床试验显示，糖皮质激素可降低uNK数量，并可提高RIF患者的临床妊娠率。此外，uNK数量异常低的患者的临床妊娠结局更不乐观。研究发现，G-CSF宫腔灌注可显著改善uNK细胞表达量偏低患者的临床妊娠结局，提示uNK或可成为G-CSF宫腔灌注治疗RIF患者的指征。