

# 子宫血流超声参数在评估体外受精-胚胎移植患者子宫内膜容受性中的应用

张玲玲(综述) 郭瑞君(审校)

**摘要** 子宫内膜容受性是指子宫内膜具有使囊胚黏附、侵入并最终种植于子宫内膜而使胚胎着床的特殊状态。子宫内膜容受性与子宫内膜血流状态存在良好相关性。目前经阴道彩色多普勒超声已广泛应用于临床评估体外受精-胚胎移植患者子宫血流状态。但是,临床哪些血流参数与内膜容受性的相关性最强,以及多种超声参数如何关联预测妊娠结局更加准确,至今尚无统一的标准。本文就子宫血流超声参数在评估体外受精-胚胎移植患者子宫内膜容受性中的应用现状和进展进行综述,以期临床治疗提供帮助。

**关键词** 超声检查;内膜及内膜下血流;体外受精-胚胎移植;子宫内膜容受性  
[中图分类号] R445.1 [文献标识码] A

## Application of uterine blood flow ultrasonic parameter in assessment of endometrial receptivity in patients with IVF – ET

ZHANG Lingling, GUO Ruijun

Department of Ultrasound, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

**ABSTRACT** Endometrial receptivity is refers to endometrium has a unique state of the blastocyst adhesion, invasion and eventually grown in endometrium and makes embryo implantation. The endometrial receptivity and endometrial blood flow state exists a good correlation. At present, transvaginal color Doppler ultrasound has been widely used to evaluate uterine blood flow state in patients with in vitro fertilization and embryo transplantation. But there is no unified standard on which blood flow parameters are relevant with endometrial receptivity and how a variety of ultrasonic parameters predict accurately the pregnancy outcome. This paper reviews the application and progress of uterine blood flow parameters in evaluation of endometrial receptivity in patients with IVF-ET, in order to provide help for the clinical treatment.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Endometrial-subendometrial blood flow; In vitro fertilization-embryo transplantation; Endometrial receptivity

体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)技术已经成为不孕症治疗的重要手段,其成功率备受国内外学者关注。成功妊娠取决于优质胚胎和良好的子宫内膜容受性。子宫内膜容受性是指内膜处于一种允许囊胚黏附、穿透并植入,从而让胚胎着床的状态,是决定 IVF-ET 成功与否的关键因素之一。Achache 等<sup>[1]</sup>研究显示,移植失败中高达 2/3 为较差的子宫内膜容受性引起。子宫内膜容受性影响因素众多,包括内膜厚度、容积、形态、血供、局部内分泌改变及生长因子的分泌等。临床一般从子宫内膜形态学、超声学及分子生物学等指标对其进行评价。目前评估子宫内膜容受性的金标准为子宫

内膜活检,但其具有创伤性,不易被患者接受,因此对子宫内膜进行直接评价非常困难。目前尚无统一的无创评价子宫内膜容受性的方法。1988 年, Goswamy 等<sup>[2]</sup>首次提出子宫血流灌注不足可能是引起 IVF-ET 失败的原因,认为借助多普勒超声观测子宫血流,可以了解内膜容受性,从而改进治疗方案。此后,随着经阴道彩色多普勒超声在生殖医学领域的广泛应用,IVF-ET 的妊娠率与子宫血流关系的研究大量开展。本文重点介绍子宫血流参数在评估 IVF-ET 中子宫内膜容受性中的应用。

一、子宫不同动脉血流参数评估子宫内膜容受性的应用价值  
1. 子宫动脉:检测方法为在子宫颈水平两侧,探头与宫颈长

轴呈 45° 时,纵向扫描显示弯曲状血流束,取相当于子宫颈内口水平处最大血流频谱,获得子宫动脉血流信号。子宫动脉血流参数有收缩期峰值血流速度(PSV)、舒张末期血流速度(EDV)、搏动指数(PI)及阻力指数(RI)。子宫动脉在经阴道彩色多普勒超声下表现为宫颈两侧形状各异的彩色信号;脉冲多普勒子宫动脉血流频谱表现为快速向上陡直的收缩期高峰和舒张期低速血流。子宫动脉血流阻力采用 PI 和 RI 表示。早期应用彩色多普勒超声评估子宫内腔容受性,主要观察子宫动脉血流,当子宫动脉血流阻力增高时内膜血供减少,发育不良,从而导致其容受性下降。Günther 等<sup>[3]</sup>发现妊娠者的子宫动脉随时间推移血流量增加,PI 显著下降。当 PI<2 时,子宫容受性最好;PI>3 时,妊娠率非常低。张烁等<sup>[4]</sup>开展的一项关于 IVF-ET 周期患者子宫血流参数与妊娠结局关系的研究也得到了类似的结果,研究发现人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日子宫动脉 RI<0.67,PI<1.61 时妊娠阳性率约为 90%,而当子宫动脉 RI>0.92、PI>2.06 时妊娠率<5%,提示血流参数显示高阻力指数或未检测到舒张末期血流时,预示着床的可能性很低。最近,Khan 等<sup>[5]</sup>进一步证实,当观察到当子宫动脉 PI>2.8 时,将要进行的 IVF-ET 周期的妊娠可能性几乎为零。因此认为子宫动脉血流灌注直接影响妊娠的成功。但 Ng 等<sup>[6]</sup>认为体外受精过程中子宫动脉 PI 和 RI 并不能反映子宫内腔的实际血供。王锦惠等<sup>[7]</sup>研究也表明妊娠组子宫动脉 PI、RI 及 PSV 与 EDV 比值(S/D)低于未妊娠组,但两组比较差异无统计学意义。以上研究提示,PI、RI 正常值范围相差较大,与异常值存在着重叠。子宫动脉血流参数与妊娠结局无关,其原因可能为子宫动脉存在很多分支,其血流主要灌注子宫肌层,并与卵巢血管之间有侧支循环,而子宫内腔由更小分支供应。因此,子宫动脉血流参数能否作为反映子宫内腔容受性的指标尚未定论。

2.螺旋动脉:检测方法为应用彩色多普勒超声显示内膜血流,在子宫内腔区域彩色血流最明亮处,脉冲多普勒测量 PSV、EDV、PI 及 RI。螺旋动脉为细小、迂曲的低速血流,其同一时期检出率较子宫动脉低,随着彩色多普勒超声诊断仪分辨率和灵敏度的提高,低速血流可视化已成为可能。Wang 等<sup>[8]</sup>和姚丽婷等<sup>[9]</sup>分别在 HCG 注射日和胚胎移植日发现,妊娠组螺旋动脉 PI 和 RI 明显低于非妊娠组,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。然而,屈文娟等<sup>[10]</sup>研究发现,无论是 HCG 注射日还是胚胎移植日妊娠组与非妊娠组螺旋动脉血流参数比较差异均无统计学意义,并且认为单独一支螺旋动脉的血流指标并不能准确反映整个子宫内腔的血供情况,需结合子宫螺旋动脉血管分支数及分布,才能更好地反映子宫内腔容受性。

### 3.内膜及内膜下血流

(1)内膜及内膜下血流不同分型。目前,应用较多的分型方法有以下两种:①根据子宫内腔显示情况将患者分为 3 型,A 型:不能检测到子宫内腔血流;B 型:仅可检测到子宫内腔下血流;C 型:可检测到子宫内腔及内膜下血流;②根据内膜及内膜下血流分布状况分为 3 型:I 型为血管穿过内膜外侧低回声带,但未达到内膜高回声外缘;II 型为血管穿过内膜高回声外缘,但未进入内膜低回声区;III 型为血管进入内膜低回声区。另外,还有根据血流状况,检测到内膜及内膜下血流分支数目进行分组。

(2)内膜及内膜下血流对 IVF-ET 妊娠结局的评价。子宫内腔及内膜下血流包括子宫基底动脉和螺旋动脉,其血流供应内膜及其表面,使子宫内腔增长,为保证胚胎着床提供了良好的内环境。内膜及内膜下血流检查方法为在子宫矢状面内膜与肌层交界处的暗带区域、彩色血流最明亮处获取内膜下血流多普勒频谱,自动获得 PI、RI 及 S/D 值。组织学证实,子宫内腔下区域为子宫最内肌层,超声显示为肌层与内膜之间的一薄层低回声区,较外肌层血管更丰富。有学者<sup>[11]</sup>指出,子宫内腔血流被认为是评估内膜容受性的生理参数。目前,关于内膜下区域并无统一标准,范围约 5~10 mm<sup>[12-13]</sup>。Ng 等<sup>[6]</sup>通过比较自然周期与刺激周期中子宫动脉和内膜各种血流参数显示,子宫动脉血流参数不能较好地评价子宫内腔血供,而子宫内腔及内膜下血流能真实反映子宫内腔血流灌注,可作为子宫内腔容受性的评估指标。王锦惠等<sup>[14]</sup>通过探讨 IVF-ET 患者子宫内腔血流参数与妊娠结局的关系表明,妊娠组内膜及内膜下血流 PI、RI、S/D 较未妊娠组明显减低,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ),认为内膜及内膜下血流参数对妊娠结局有一定的预测价值。但仍有诸多研究<sup>[15-17]</sup>结果与上述不一致,可能与预测时间(IVF-ET 周期中卵泡期、促性腺激素启动日、HCG 注射日、取卵日、移植日)、内膜下区域定义,以及内膜血流分级方法不同等因素相关。

### 二、不同超声血流成像技术评估子宫内腔容受性的应用价值

既往由于检测手段的限制,子宫内腔血流检测率低。随着超声影像技术的发展,超声检查的准确率得到了大幅度提高。近年来,彩色多普勒能量图、三维超声已广泛应用于子宫内腔血流的检测。其中,彩色多普勒能量图具有对低速血流敏感性高,对角度依赖性小及无混叠等优点。Sardana 等<sup>[18]</sup>应用二维能量多普勒超声在激素替代周期冻融胚胎移植日测量了内膜血流情况,结果显示内膜及内膜下均可探及血流信号组与均未探及血流信号组临床妊娠率比较差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。三维超声的出现有效弥补了二维超声的缺点,能够将冠状面的图像信息通过计算机技术合成分析,提供三维立体图像,有效测量子宫内腔的容积血流参数,如血管指数(VI)、血流指数(FI)及血管血流指数(VFI)。Kim 等<sup>[19]</sup>在胚胎移植日应用三维能量多普勒超声,发现妊娠组子宫内腔的 VI、FI、VFI 评分较非妊娠组高,且成功妊娠组 VI、FI、VFI 临界值分别为 0.95、12.94 及 0.15,而两组间内膜下 VI、FI、VFI 评分差异均无统计学意义。然而,Zhang 等<sup>[20]</sup>在 HCG 注射日应用三维能量多普勒超声分别检测内膜及内膜下 VI、FI、VFI,研究发现妊娠组与非妊娠组各血流参数比较差异无统计学意义。关于三维能量多普勒超声评估子宫内腔容受性的价值方面仍然存在争议,可能与研究样本量很小,收集样本持续时间长,纳入研究对象采用促排卵方案不统一,或超声检测时间不同等有关。

近年,超声造影在女性盆腔疾病中的应用广泛,其中二维超声造影能增强血管与周围组织的对比度,提高微血管显示率,实时动态观察子宫内腔血流灌注变化。三维超声造影(three-dimensional contrast-enhanced ultrasound, 3D-CEUS)是在三维超声成像的基础上,利用超声造影剂良好的血流示踪作用,增强组织器官内血流的散射信号强度,以提高超声对组织器官细微结构的分辨能力和局部组织血流信号的检测能力,并反映组织的

整体血流灌注情况。Dorn 等<sup>[21]</sup>首次在三维超声造影技术的基础上应用三维能量多普勒超声评价接受体外受精女性取卵日子宫内膜及内膜下 VI、FI 及 VFI, 结果表明三维能量多普勒超声造影检测子宫内膜下血流的敏感性优于传统能量多普勒超声。但是, 这些血流参数与妊娠结局无明显相关性。关于 3D-CEUS 在辅助生殖中不孕症患者子宫内膜血流灌注情况和妊娠结局的研究相对较少, 需要大型多中心的研究的进一步探讨。

三、不同时期检测子宫内膜血流评估子宫内膜容受性的应用价值

准确评价子宫内膜容受性, 选取最佳移植时机是提高胚胎着床率的关键环节。超声在预测 IVF-ET 结局方面一直存在争议, 测量时机也不统一, 目前多选择于 HCG 注射日或胚胎移植日进行超声血流检测。但有研究<sup>[22]</sup>发现注射 HCG 能诱导子宫动脉阻抗升高高达 48 h, 引起内膜和内膜下血流下降, 因而影响超声的评价; 因而可于注射 HCG 前预测种植能力, 临床医师有选择推迟注射 HCG 或应用药物治疗, 改善子宫动脉血流阻抗<sup>[23]</sup>。正常育龄妇女子宫内膜血流在月经周期中呈周期性变化, 通常子宫内膜血流在卵泡中期到后期显著升高, 随后下降, 然后在黄体期慢慢上升并持续到月经来潮<sup>[24]</sup>。因此选择在 HCG 注射前进行超声检测, 此时卵泡尚未排出, 子宫动脉血流、内膜及内膜下血流处于高峰期, 超声容易检测。此外, Jinno 等<sup>[25]</sup>在黄体期第 4 天和第 6 天进行研究发现, 体外受精后妊娠组患者的内膜血流供应丰富。虽然超声检测的最佳时机尚无统一结论, 但目前仍有大量研究选择在 HCG 注射日进行。

#### 四、不足及展望

良好的子宫内膜容受性是胚胎成功植入的决定因素, 对内膜容受性的评估具有极其重要的作用。尽管目前已有多种评估方法, 然而至今尚无统一的标准能够准确地评估内膜容受性, 对其形成的具体机制更是了解甚少。超声血流参数预测妊娠结局的指标众多, 尚未观察到较一致的预测价值最好的指标。因此, 单一超声参数对子宫内膜容受性的预测价值有限, 联合多种超声参数预测妊娠结局至关重要。三维超声造影检查内膜血流的敏感性高, 包含子宫内膜整体信息, 有助于提高诊断的准确性, 探讨其具体参数及临界值与子宫内膜容受性的相关性具有广泛的应用前景。随着超声对子宫内膜容受性研究的不断深入, 研究现有评价指标, 进一步挖掘新的预测意义和评价方法, 可为临床预测 IVF-ET 治疗结果提供新思路。

#### 参考文献

- [1] Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation[J]. Hum Reprod Update, 2006, 12(6): 731-746.
- [2] Goswamy RK, Steptoe PC. Doppler ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles[J]. Hum Reprod, 1988, 3(6): 721-726.
- [3] Günther V, Waldvogel D, Nossowitz M, et al. Dissection of Drosophila MTF-1 reveals a domain for differential target gene activation upon copper overload vs. copper starvation[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(2): 404-411.
- [4] 张烁, 杨晓丽, 王锦惠, 等. 彩色超声多普勒对体外受精-胚胎移植妊娠结局的预测价值[J]. 生殖医学杂志, 2011, 20(2): 146-148.
- [5] Khan MS, Shaikh A, Ratnani R. Ultrasonography and Doppler study to predict uterine receptivity in infertile patients undergoing embryo transfer[J]. J Obstet Gynaecol India, 2016, 66(Suppl 1): 377-382.
- [6] Ng EH, Chan CC, Tang OS, et al. Relationship between uterine blood flow and endometrial and subendometrial blood flows during stimulated and natural cycles[J]. Fertil Steril, 2006, 85(3): 721-727.
- [7] 王锦惠, 门殿霞, 于子芳, 等. 经阴道彩色多普勒超声评价体外受精-胚胎移植子宫内膜容受性的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2011, 27(4): 349-352.
- [8] Wang L, Qiao J, Li R, et al. Role of endometrial blood flow assessment with color Doppler energy in predicting pregnancy outcome of IVF-ET cycles[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2010, 8(1): 122.
- [9] 姚丽婷, 黄枢, 闫建平, 等. 子宫内膜容积和内膜下血流对子宫内膜容受性影响的比较[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(4): 388-396.
- [10] 屈文娟, 姜宏, 罗福成, 等. 经阴道彩色多普勒超声在 IVF-ET 中对子宫内膜容受性的评估价值[J]. 中国超声医学杂志, 2011, 27(11): 1027-1030.
- [11] Li T, Hu J, He GH, et al. Up-regulation of NDRG2 through nuclear factor-kappa B is required for Leydig cell apoptosis in both human and murine infertile testes[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(2): 301-313.
- [12] Chien LW, Au HK, Chen PL, et al. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer[J]. Fertil Steril, 2002, 78(2): 245-251.
- [13] Schild RL, Knobloch C, Dorn C, et al. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow[J]. Fertil Steril, 2001, 75(2): 361-366.
- [14] 王锦惠, 于子芳, 闫芳, 等. 经阴道二维及三维超声对体外受精-胚胎移植子宫内膜容受性的评估价值[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2015, 12(4): 319-324.
- [15] Ng EH, Chan CC, Tang OS, et al. Changes in endometrial and subendometrial blood flow in IVF[J]. Reprod Biomed Online, 2009, 18(2): 269-275.
- [16] 杨莉莉, 赵云, 胡兵, 等. 经阴道彩超检测内膜及内膜下血流预测 IVF-ET 结局[J]. 长江大学学报(自科版)医学卷, 2013, 10(6): 30-35.
- [17] 张昀, 项静英, 陈洁, 等. 子宫血流测定在体外受精新鲜移植周期中的应用[J]. 江苏大学学报(医学版), 2015, 25(5): 431-434.
- [18] Sardana D, Upadhyay AJ, Deepika K, et al. Correlation of subendometrial-endometrial blood flow assessment by two-dimensional power Doppler with pregnancy outcome in frozen-thawed embryo transfer cycles[J]. J Hum Reprod Sci, 2014, 7(2): 130-135.
- [19] Kim A, Jung H, Choi WJ, et al. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2014, 53(3): 360-365.
- [20] Zhang T, He Y, Wang Y, et al. The role of three-dimensional power Doppler ultrasound parameters measured on hCG day in the prediction

- of pregnancy during in vitro fertilization treatment[J].Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 203(8):66-71.
- [21] Dom C, Reinsberg J, Willeke C, et al. Three-dimensional power Doppler ultrasound of the subendometrial blood flow under the administration of a contrast agent(Levovist)[J].Arch Gynecol Obstet, 2004, 270(2):94-98.
- [22] Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly, et al. Evaluation of endometrial receptivity during in-vitro fertilization using three-dimensional power Doppler ultrasound[J].Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 26(7): 765-769.
- [23] Hsieh YY, Chang FC, Tsai HD. Doppler evaluation of the uterine and spiral arteries from different sampling sites and phases of the menstrual cycle during the controlled ovarian hyperstimulation [J].Ultrasound Obstet Gynecol, 2000, 16(2):192-196.
- [24] Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, et al. Quantifying the changes in endometrial vascularity throughout the normal menstrual cycle with three-dimensional power Doppler angiography [J].Hum Reprod, 2004, 19(2):330-338.
- [25] Jinno M, Ozaki T, Iwashita M, et al. Measurement of endometrial tissue blood flow: a novel way to assess uterine receptivity for implantation[J].Fertil Steril, 2001, 76(6):1168-1174.
- (收稿日期:2016-10-21)

· 病例报道 ·

## Ultrasonic diagnosis of neonatal adrenal hemorrhage: a case report 超声诊断新生儿肾上腺出血 1 例

于海生 蒋霖 赵兴燕

[中图分类号] R586.21;R445.1

[文献标识码] B

患儿男, 7 d, 早产, 双胎之一, 因新生儿黄疸、吐奶入院。体格检查: 右下腹可触及一包块。超声检查: 右侧肾上腺区探及一大小约 24 mm × 20 mm 混合回声, 边界清晰, 形态尚规则, 内可见少许中等回声及片状无回声, 其内未见明显血流信号(图 1)。超声提示: 右侧肾上腺区混合回声占位, 考虑右侧肾上腺出血可

能性大, 随访。血常规: 血红蛋白为 104 g/L, 提示新生儿贫血。积极治疗后 7 d 复查, 肿块有所减小, 3 个月后复查肿块明显减小, 表现为稍高回声(图 2), 半年后复查肾上腺恢复正常, 未见明显占位性病变(图 3)。

讨论: 新生儿肾上腺出血是新生儿期少见疾病, 常发生在出



图 1 出生 7 d 右侧肾上腺声像图

图 2 出生后 3 个月右侧肾上腺声像图

图 3 出生后 6 个月右侧肾上腺(RK)声像图

生 2 周内, 男婴及右侧肾上腺更易受累。新生儿肾上腺约为肾脏的 1/3, 且距体表近, 更易受到外力侵及。目前该病因及发病机制尚不明确, 一般认为主要与宫内缺氧、巨大儿、双胎、产伤及凝血机制障碍等因素有关。临床主要表现为新生儿黄疸、贫血、腹部肿块, 常缺乏特异性临床症状, 易被误诊或漏诊。

该病典型超声表现: 出血早期肾上腺区呈低回声或类圆形团块状稍高回声, 内部可见无回声区或低回声内出现片状稍高回声区; 随着血肿不断液化, 超声示肾上腺区呈无回声区, 壁较薄、

界清, 形态欠规则, 内见散在点状强回声, 无血流信号; 血肿吸收后肾上腺区呈团状强回声, 即钙化灶或逐渐缩小呈三角形而恢复正常肾上腺形态。超声诊断主要与肾包膜下血肿、肾脓肿, 神经母细胞瘤及重复肾等相鉴别。本病例于胎儿右侧肾上腺区未见正常肾上腺结构, 仅见一界清、形态尚规则的混合回声团块, 未见明显血流信号, 结合其临床病史, 故考虑诊断为新生儿肾上腺出血可能性大, 治疗后肿块缩小直至恢复正常, 支持诊断。

(收稿日期:2016-12-12)