

超声评估子宫内膜容受性在辅助生殖领域应用中的研究进展

罗美玲 张颀宇

摘 要 子宫内膜容受性是子宫内膜对胚胎接受能力的体现,是影响妊娠的关键因素之一。通过超声动态监测子宫内膜血流、蠕动波、容积、厚度、类型等变化,可以协助医师评估子宫内膜容受性,有针对性地指导临床,从而提高临床妊娠率。本文就目前超声评估子宫内膜容受性在辅助生殖领域应用中的研究进展进行综述。

关键词 超声检查;子宫内膜容受性;辅助生殖;胚胎着床;妊娠率

[中图法分类号]R445.1

[文献标识码]A

Research progress of endometrial receptivity evaluated by ultrasound in assisted reproduction

LUO Meiling, ZHANG Chanyu

Department of Gynaecology and Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

ABSTRACT Endometrial receptivity is the embodiment of endometrial receptivity to embryos and is one of the key factors affecting pregnancy. It can assist doctors evaluate endometrial receptivity and guide clinical practice to improve clinical pregnancy rate when the changes of endometrial blood flow, peristaltic wave, volume, thickness, type are dynamically monitored by ultrasound. This paper reviews the application of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity in assisted reproduction.

KEY WORDS Ultrasonography; Endometrial receptivity; Assisted reproduction; Embryo implantation; Pregnancy rate

成功的妊娠关键在于胚胎着床,而胚胎着床取决于胚胎质量、子宫内膜容受性及二者发育的同步性。子宫内膜容受性是指子宫内膜允许胚胎定位、黏附、侵入并最终使之着床的能力,其在胚胎着床过程中的影响较大,子宫内膜容受性差占着床失败原因的 2/3^[1]。近年来,辅助生殖技术被广泛应用于不孕症的治疗,而随着胚胎体外培养技术的成熟,胚胎质量逐渐得到优化,且还可以通过显微镜下形态学观察、植入前基因筛查或无创胚胎染色体筛查等手段对胚胎进行筛选,大大减少了因胚胎质量差导致的不良妊娠结局。但临床上仍有一半以上的病例不能成功妊娠,因此研究子宫内膜容受性从而精准地判断“种植窗”成为提高临床妊娠成功率的重要突破口。目前,评估子宫内膜容受性的方法有子宫内膜活检、激素水平检查和超声检查,其中子宫内膜活检为有创操作,为避免对内膜的损伤,临床并不建议常规使用;激素水平检查可间接反映子宫内膜容受性,能在一定程度上动态反映子宫内膜功能状态,但具体原理及影响因素尚未明确,仅在临床作为辅助检测手段,需结合其

他技术综合评估。随着超声技术的发展,尤其是三维超声和多普勒的应用为临床提供了一种简单、无创、可重复评估子宫内膜容受性的方法。目前在辅助生殖领域应用较多的评估子宫内膜容受性的超声观察内容主要包括子宫内膜血流、子宫内膜蠕动波、内膜类型、厚度及容积等,本文就其在辅助生殖技术领域应用中的研究进展进行综述。

一、子宫内膜血流与子宫内膜容受性的联系

血管生成在女性生殖过程如卵泡的发育、黄体的形成、子宫内膜的生长和胚胎植入等中起着关键作用。在子宫内膜从增殖期向分泌期转化的过程中,子宫内膜血流呈逐渐增加趋势,而丰富的内膜血供是胚胎成功着床的关键之一^[2]。通过超声动态监测子宫动脉、子宫内膜及内膜下血管的血流指数(FI)、血管化指数(VI)、血管-血流指数(VFI)、血流阻力指数和搏动指数等参数变化能有效了解子宫内膜血供,从而对子宫内膜容受性进行评估并选择合适的胚胎移植时机。在辅助生殖新鲜胚胎移植的研究^[3]中,子宫动脉及子宫内膜下血管搏动指

数(PI)和阻力指数(RI)在整个控制性促排卵周期中不断变化,整个过程中妊娠妇女的子宫动脉及子宫内下血管搏动指数和阻力指数均始终低于未妊娠妇女,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),说明妊娠妇女的子宫内下血流灌注优于未妊娠妇女。一项荟萃分析^[4]发现,接受辅助生殖技术治疗后,妊娠妇女与未妊娠妇女在胚胎移植日的子宫内下膜VI、FI、VFI和注射人绒毛膜促性腺激素(hCG)日的子宫内下膜下血管FI比较差异均有统计学意义(均 $P<0.001$),证实这些血流参数均与妊娠的发生存在潜在关系;且亚组分析发现,接受冷冻胚胎移植的妊娠妇女移植日子宫内下膜VI、FI、VFI均显著高于未妊娠妇女,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$),而在接受新鲜胚胎移植的周期中妊娠妇女与未妊娠妇女在移植日的子宫内下膜VI、FI和VFI,以及子宫内下膜下FI和VFI比较差异均无统计学意义,表明子宫内下膜VI、FI、VFI可用于指导冷冻胚胎移植时机的选择。因此在胚胎移植过程中子宫内下的血供对于成功受孕起到了关键作用,同时也证实了通过超声观察子宫内下膜血流能有效评估子宫内下膜容受性,判断“种植窗”,从而指导临床选择胚胎移植时机。在子宫内下膜周期性变化的过程中,内下膜血流受体内激素水平影响不断变化,检测时间不同可能会有不同的结果,因此在使用超声检测内下膜血流评估内下膜容受性时需动态监测血流变化情况,从而指导临床选择合适的时机进行胚胎移植。Lawrenz等^[5]研究也表明,由于子宫动脉终末支血管对雌、孕激素极其敏感,在新鲜胚胎移植周期中使用大量促排卵药物会干扰内源性甾体激素生理平衡及受体表达,使子宫内下的血管生成发生变化,从而影响子宫内下膜容受性及妊娠结局,因此临床建议在新鲜胚胎移植中如超声检测发现子宫内下膜血流灌注较差时,应终止本次移植,实施胚胎冷冻,待内下膜血流灌注恢复后再行解冻胚胎移植,减少胚胎浪费和流产的发生。

但仍有部分研究对超声下内下膜血流指数与子宫内下膜容受性的关系存在不同观点,如Mayer等^[6]研究发现,在接受冷冻胚胎移植周期中,妊娠妇女与未妊娠妇女移植日的子宫内下膜及内下膜下VI、VFI及FI比较差异均无统计学意义。Zhang等^[7]研究发现,妊娠组与非妊娠组、流产组与继续妊娠组在注射hCG日的子宫PI、RI,以及子宫内下膜及子宫内下膜下VI、FI、VFI比较差异均无统计学意义,认为子宫内下膜及内下膜下血流相关参数不能准确评估子宫内下膜容受性。但这些研究均存在一定的局限性:首先,均属于回顾性分析,对于研究对象的选择可能存在一定的偏倚;其次,仅针对某一种超促排卵方案的人群,其获得的结果是否与其他方案一致尚未清楚。故临床仍需大量随机对照研究以分析超声下血流参数预测体外受精胚胎移植时机的可行性和准确性。

二、子宫内下膜蠕动波与妊娠结局的关系

子宫内下膜蠕动波是指子宫内下膜随邻近肌层的非同步性收缩而引起的机械运动。子宫内下膜蠕动的周期性变化与生殖过程密切相关,随着卵泡的生长、发育,子宫内下膜蠕动逐渐增加,在排卵前达到高峰。排卵后受精卵进入宫腔,子宫内下膜蠕动减慢,宫腔处于安静状态,以有利于受精卵着床。子宫内下膜蠕动可影响胚胎的迁移,蠕动波频率过高会对胚胎着床产生不利影响^[8]。研究^[9]发现,超声检查可以无创、动态地监测子宫内下膜蠕动频率及振幅,然后利用弹性成像测定组织硬度来预估蠕动强

度,结果显示,子宫内下膜蠕动频率 <2.8 次/min的妇女获得妊娠的可能性(28%)高于内下膜蠕动频率 ≥ 2.8 次/min的妇女(10%),差异有统计学意义($P<0.05$);且子宫肌肉弹性指数 ≤ 1.7 的妇女获得妊娠的可能性(11%)低于弹性指数 >1.7 的妇女(44%),差异有统计学意义($P<0.001$);且二者联合年龄、子宫内下膜厚度及子宫内下膜回声模式在人工授精中预测临床妊娠率可达59.5%。这一研究为人工授精中评价子宫内下膜容受性、预测妊娠结局提供了一种新方法,在进行人工授精治疗过程中,若发现弹性指数及子宫内下膜蠕动波频率异常者,可考虑更换治疗方式,如体外受精胚胎移植等。Zhu等^[10]在体外受精胚胎移植研究中发现,胚胎移植前子宫内下膜蠕动波 <2 波/min时临床妊娠率最高(63.55%), >3 波/min时临床妊娠率显著降低(6.25%),差异有统计学意义($P<0.05$);因此可通过超声监测子宫内下膜蠕动波,指导胚胎移植时机,提高临床妊娠率,减少胚胎浪费。Chung等^[11]研究发现,胚胎移植后妊娠妇女子宫内下膜蠕动波为 (1.74 ± 0.67) 波/min,较非妊娠妇女 $[(2.14\pm 0.88)$ 波/min]明显降低,差异有统计学意义($P<0.001$);异位妊娠患者子宫内下膜蠕动波频率为 (2.21 ± 1.20) 波/min,较宫内妊娠妇女 $[(1.73\pm 0.65)$ 波/min]有升高趋势,但差异无统计学意义,说明胚胎移植后频繁的子宫内下膜蠕动波可能对胚胎的迁移产生不利影响,导致着床失败或异位妊娠。临床中还发现超生理剂量的激素^[8]及宫腔操作^[12]均会造成子宫内下膜蠕动波频率增加,对妊娠结局产生不良影响,因此研究如何调节“着床窗口期”周围的子宫内下膜蠕动波将有助于改善子宫内下膜容受性和妊娠率。

三、子宫内下膜类型与妊娠率的关系

子宫内下膜声像图表现可分为3种类型:A型为“三线征”,也就是子宫肌层-内下膜基底层交界处的强回声线状回声,其余表现为低回声;B型也可见“三线征”,但子宫肌层-内下膜基底层交界处可见明显强回声增厚,呈模糊样;C型内下膜表现为整个子宫内下膜均一强回声,“三线征”表现不清晰。子宫内下膜类型与子宫内下膜容受性的关系已经反复得以证实,Zhao等^[13]应用超声检测新鲜胚胎移植的治疗周期中注射hCG日的子宫内下膜类型,研究发现A型内下膜妇女的着床率和临床妊娠率(35.3%和55.2%)显著高于B型(32.1%和50.9%)和C型(23.4%和37.4%),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。Liao等^[14]研究也发现在新鲜胚胎移植周期中,与非妊娠妇女比较,妊娠妇女在注射hCG日超声检测到的子宫内下膜类型A型更多,差异有统计学意义($P<0.05$)。Chen等^[15]研究中提出无“三线征”的子宫内下膜对妊娠的影响不大,但无“三线征”的子宫内下膜流产率(15.6%)明显高于有“三线征”者(7.9%),差异有统计学意义($P<0.05$)。

有学者^[16]认为由于注射hCG日子宫内下膜处于晚期增殖期,若提前出现B型或C型子宫内下膜考虑与过早的分泌变化有关系,会影响胚胎着床。但在临床过程中发现部分非A型子宫内下膜的妇女体内孕酮浓度并未升高,故有研究^[15]提出非A型子宫内下膜导致着床率和妊娠率下降、流产率升高的原因不能用孕酮提前升高导致内下膜过早进入分泌期从而影响胚胎着床来解释。而超声下子宫内下膜类型的评判同时还受操作者主观性及设备清晰度影响,而子宫内下膜类型是动态变化的,仅于移植日或注射hCG日对子宫内下膜类型进行观察易产生误差,因此有研究^[17]将子宫内下膜类型进行量化,通过动态监测注射HCG日和取卵后

子宫内膜回声模式变化,计算高回声子宫内膜面积占整个子宫内膜面积的比值,即子宫内膜回声值,并且发现取卵第2日的子宫内膜回声值预测临床成功妊娠的曲线下面积最大,当取卵第2日子宫内膜回声值 $<60\%$ 时,临床妊娠率从 80% 下降至 20% ,可建议取消新鲜胚胎移植,实施胚胎冷冻。该研究为评价子宫内膜容受性提供了新的思路,临床可以通过超声动态监测子宫内膜类型在“种植窗口期”的变化,再将子宫内膜回声定量分析,以此减少误差,从而更准确地评判移植时机,并结合其他超声下内膜参数对子宫内膜容受性进行综合评估,以较好地指导临床。

四、子宫内膜厚度的指导作用及局限性

超声界定子宫内膜厚度是指在子宫正中纵平面上测量,从子宫前壁到子宫后壁的子宫内膜-肌层界面之间的最大距离。月经周期中子宫内膜厚度受体内雌激素调节,在一定程度可反映子宫内膜的功能状态。在辅助生殖技术治疗中,子宫内膜厚度的变化对妊娠结局产生重要的影响,临床常以子宫内膜厚度来评估子宫内膜容受性。研究^[18]发现胚胎着床时子宫内膜厚度为 $8\sim 14\text{ mm}$ 时子宫内膜容受性较好,有利于胚胎着床。当内膜厚度 $<8\text{ mm}$ 时临床妊娠率(21.4%)及活产率(21.4%)均明显低于内膜厚度 $\geq 8\text{ mm}$ 时(55.4% 、 52.0%),且临床妊娠率及活产率随着子宫内膜厚度的增加呈升高趋势,但当子宫内膜厚度 $>14\text{ mm}$,妊娠率未随子宫内膜增厚而改善,反而出现降低的情况。目前临床上也将在一定雌激素作用下的超声所测厚度 $<7\text{ mm}$ 的子宫内膜称为薄型子宫内膜,薄型子宫内膜对辅助生殖产生的负面影响已被普遍认可^[19]。但另有研究^[20]指出测量子宫内膜厚度在辅助生殖周期中对子宫内膜容受性的评价能力有限,准确性较低(曲线下面积为 0.56),建议临床减少仅依赖子宫内膜厚度做出的临床决策,需结合多种检查指标共同评估,且应将超声对子宫内膜厚度的动态监测作为评估子宫内膜容受性的有效指标,用于指导胚胎移植。

五、子宫内膜容积对妊娠结局的预测价值

三维超声的临床应用解决了二维超声无法测定冠状面的局限,能实时、动态、有效地监测子宫内膜容积,反映子宫腔内的整体状况。正常月经周期中子宫内膜容积在卵泡期稳定增加至排卵,而在黄体期保持相对恒定。研究^[21]发现,在围排卵期不孕女性的子宫内膜容积为(7.68 ± 1.71)ml,明显小于正常女性[(11.15 ± 2.09)ml],差异有统计学意义($P<0.05$),说明子宫内膜容积与妊娠结局有关。在体外受精胚胎移植过程中也发现,妊娠妇女与非妊娠妇女在注射hCG日和胚胎移植日子宫内膜厚度比较差异均无统计学意义的情况下,子宫内膜容积比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$)^[22];且内膜容积 $<2\text{ ml}$ 的妇女均未获得成功的临床妊娠,证明子宫内膜容积在 2 ml 以下的子宫内膜容受性较差,对妊娠结局的预测较子宫内膜厚度的敏感性更高,其阴性预测值高达 93% ^[1],因此应用三维超声测定子宫内膜容积可作为评估子宫内膜容受性的有效指标,用于预测妊娠结局。除此之外,在体外受精胚胎移植前应用三维超声检查还可排除先天性子宫畸形和肌瘤、子宫肌瘤等肌层病变,研究子宫腺肌病的子宫内膜-肌层交界区,并利用生理盐水灌注评估子宫腔内病变,如子宫内膜息肉、黏膜下或腔内肌瘤和宫内粘连等^[23],从而指导后续的治疗,改善子宫内膜整体状况,提高子宫内膜容受性,以期获得更佳的妊娠结局。

六、总结及展望

综上所述,超声检查是一种经济、无创、有效的评估子宫内膜容受性的方法,其能通过多种超声参数对子宫内膜不同方面、不同阶段进行观察评估,结合超声下多种观察指标进行综合评估,并动态观察监测,以更加精确地评估子宫内膜容受性,预测妊娠结局。随着超声技术的发展及临床的广泛应用,超声对子宫内膜容受性的研究将更加深入,在未来将逐渐规范化、模式化,形成一个成熟的评价体系,从而更加有效地服务于临床实践。

参考文献

- [1] Craciunas L, Gallos I, Chu J, 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] Koo HS, Park CW, Cha SH, et al. Serial evaluation of endometrial blood flow for prediction of pregnancy outcomes in patients who underwent controlled ovarian hyperstimulation and in vitro fertilization and embryo transfer[J]. J Ultrasound Med, 2018, 37(4): 851-857.
- [3] Silva Martins R, Helio Oliani A, Vaz Oliani D, et al. Subendometrial resistance and pulsatility index assessment of endometrial receptivity in assisted reproductive technology cycles[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2019, 17(1): 62.
- [4] Wang J, Xia F, Zhou Y, et al. Association between endometrial/subendometrial vasculature and embryo transfer outcome: a Meta-analysis and subgroup analysis[J]. J Ultrasound Med, 2018, 37(1): 149-163.
- [5] Lawrenz B, Fatemi HM. Effect of progesterone elevation in follicular phase of IVF-cycles on the endometrial receptivity [J]. Reprod Biomed Online, 2017, 34(4): 422-428.
- [6] Mayer RB, Ebner T, Weiss C, et al. The role of endometrial volume and endometrial and subendometrial vascularization parameters in a frozen embryo transfer cycle[J]. Reprod Sci, 2019, 26(7): 1013-1018.
- [7] 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(1): 66-71.
- [8] Zhu L, Li Y, Xu A. Influence of controlled ovarian hyperstimulation on uterine peristalsis in infertile women[J]. Hum Reprod, 2012, 27(9): 2684-2689.
- [9] Swierkowski-Blanchard N, Boitrelle F, Alter L, et al. Uterine contractility and elastography as prognostic factors for pregnancy after intrauterine insemination[J]. Fertil Steril, 2017, 107(4): 961-968.
- [10] Zhu L, Che HS, Xiao L, et al. Uterine peristalsis before embryo transfer affects the chance of clinical pregnancy in fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles[J]. Hum Reprod, 2014, 29(6): 1238-1243.
- [11] Chung CHS, Wong AWY, Chan CPS, et al. The changing pattern of uterine contractions before and after fresh embryo transfer and its relation to clinical outcome [J]. Reprod Biomed Online, 2017, 34(3): 240-247.
- [12] Zhu L, Xiao L, Che HS, et al. Uterine peristalsis exerts control over fluid migration after mock embryo transfer [J]. Hum Reprod, 2014, 29(2): 279-285.

- [13] Zhao J, Zhang Q, Li Y. The effect of endometrial thickness and pattern measured by ultrasonography on pregnancy outcomes during IVF-ET cycles[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2012, 10(1):100-106.
- [14] Liao S, Wang R, Hu C, et al. Analysis of endometrial thickness patterns and pregnancy outcomes considering 12, 991 fresh IVF cycles[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2021, 21(1):176-189.
- [15] Chen S, Wu F, Luo C, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010, 8(1):30.
- [16] Zhao J, Zhang Q, Wang Y, et al. Endometrial pattern, thickness and growth in predicting pregnancy outcome following 3319 IVF cycle[J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 29(3):291-298.
- [17] Hou Z, Zhang Q, Zhao J, et al. Value of endometrial echo pattern transformation after hCG trigger in predicting IVF pregnancy outcome: a prospective cohort study [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17(1):74.
- [18] Chan JM, Sukumar AI, Ramalingam M, et al. The impact of endometrial thickness (EMT) on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) administration on pregnancy outcomes: a 5-year retrospective cohort analysis in Malaysia [J]. *Fertil Res Pract*, 2018, 4(1):5.
- [19] Liu KE, Hartman M, Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society[J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 39(1):49-62.
- [20] Hershko-Klement A, Tepper R. Ultrasound in assisted reproduction: a call to fill the endometrial gap [J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(6):1394-1402.
- [21] 贺德慧, 乔亮. 实时三维超声检测子宫内腔容积在评价不孕症患者内膜容受性的价值[J]. *健康之路*, 2017, 16(5):265.
- [22] Maged AM, Kamel AM, Abu-Hamila F, et al. The measurement of endometrial volume and sub-endometrial vascularity to replace the traditional endometrial thickness as predictors of in-vitro fertilization success[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(11):949-954.
- [23] Arya S, Kupesic Plavsic S. Preimplantation 3D ultrasound: current uses and challenges[J]. *J Perinat Med*, 2017, 45(6):745-758.

(收稿日期:2020-07-13)

· 病例报道 ·

Ultrasonic misdiagnosis of granulomas on polyacrylamide hydrogel granuloma as breast cancer: a case report 聚丙烯酰胺水凝胶肉芽肿超声误诊为乳腺癌 1 例

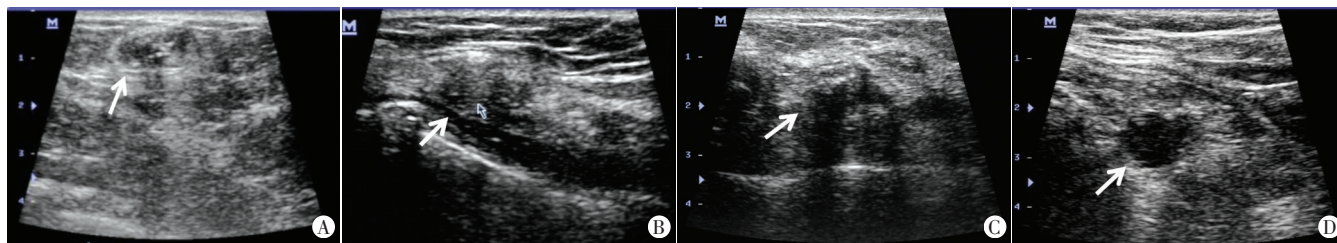
周 芳 张 刚

[中图法分类号]R445.1

[文献标识码]B

患者女,53岁,因“发现右乳包块4个月”就诊。有注射水溶性聚丙烯酰胺凝胶(polyacrylamide hydrogel, PAHG)隆乳术史及抽吸PAHG术史。体格检查:右侧乳腺外上象限扪及一大小约2.0 cm×1.0 cm包块,质中,表面尚光滑,无波动感。超声检查:右乳皮下脂肪层、腺体内、乳腺后间隙及右侧胸大肌层见多个异常回声,以低回声或极低回声为主,较大者位于11点钟距乳头4 cm(皮下脂肪层),大小约1.8 cm×1.1 cm,呈混合性,形态欠

规则,边界欠清晰,其内回声不均,可见不规则极低回声区及多个点状强回声,后伴声影;CDFI于其周边及内部未探及明显血流信号。超声提示:右乳异常回声,癌? BI-RADS 4a(图1)。乳腺增强MRI提示:右侧乳腺下方、胸大肌及腹直肌深面占位性病变(图2),考虑假体残留炎性病变可能性大,肿瘤待排? BI-RADS 4a类。后行粗针穿刺活检术,术后病理诊断:异物伴多核巨细胞反应,符合PAHG肉芽肿(图3)。



A:箭头示皮下脂肪层;B:箭头示腺体内;C:箭头示乳腺后间隙;D:箭头示胸大肌层

图1 PAHG肉芽肿声像图

(下转第862页)