

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.012

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.012>

宫腔镜微创手术对于子宫内膜容受性的影响

贺艳

(湖北省十堰市郧阳区人民医院妇科, 湖北 十堰 442500)

[摘要] 目的: 探讨宫腔镜微创手术对于子宫内膜容受性的影响。方法: 选取本院妇产科2013年1月至2013年12月收治的98例体外受精-胚胎移植失败的患者, 进行宫腔镜下活检以及微创手术, 观察术后月经第5、10、15天的平均子宫内膜厚、整合素 $\beta 3$ 以及HOXA10表达情况以及术后ER以及PR的累计阳性率情况。结果: 98例患者微创术后月经第5、10、15天的平均子宫内膜厚分别(7.5 ± 1.3)、(12.3 ± 2.3)、(14.5 ± 3.2) mm, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 术后月经第5、10、15天整合素 $\beta 3$ 以及HOXA10表达显著上升, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 术后ER以及PR的累计阳性率相比于术前显著上升, 并随着时间呈现出上升趋势($P < 0.05$)。结论: 宫腔镜下微创手术治疗能显著改善子宫内膜术后容受性, 有利于体外受精-胚胎移植术的成功。

[关键词] 宫腔镜; 子宫内膜; 容受性; 体外受精-胚胎移植

Influence of endometrium minimally invasive surgery by hysteroscopy on endometrial receptivity

HE Yan

(Department of Gynaecology, Yunyang District People's Hospital of Shiyan City, Shiyan Hubei 442500, China)

Abstract **Objective:** To investigate the influence of endometrium minimally invasive surgery by hysteroscopy on endometrial receptivity. **Methods:** Selected 98 cases who couldn't underwent the IVF-ET from January 2013 to December 2013 in Department of Obstetrics and Gynecology of our Hospital, conducted the endometrium minimally invasive surgery by hysteroscopy; the average endometrial thickness, the integrin beta 3, HOXA10 and the cumulative positive proportion of ER and PR were examined on the 5th, 10th and 15th day after menstruation. **Results:** The average endometrial thickness of 5th, 10th and 15th day after menstruation were (7.5 ± 1.3), (12.3 ± 2.3), (14.5 ± 3.2) mm ($P < 0.05$); the integrin beta 3 and HOXA10 were higher compared with the preoperative level ($P < 0.05$); compared with the preoperative level, the cumulative positive proportion of ER and PR were higher and also showed a rising trend. **Conclusion:** Endometrium minimally invasive surgery by hysteroscopy can better the endometrial receptivity, which is sufficient for IVF-ET.

Keywords hysteroscopy; endometrium; receptivity; IVF-ET

收稿日期 (Date of reception): 2016-01-27

通信作者 (Corresponding author): 贺艳, Email: heyanyh6@126.com

近年来我国不孕不育患者的人数显著增多, 而体外受精-胚胎移植(*in vitro fertilization and embryo transfer*, IVF-ET)作为辅助生殖技术, 已得到广泛采用。多数临床工作者^[1]在研究了相关病例后发现, 约35%~40%左右的患者采用IVF-ET后并未成功受孕, 而其相关原因主要与子宫内膜容受性不足有关。子宫内膜容受性是指子宫内膜允许胚囊定位、附着、侵入以及相应的子宫内膜间质部分发生特异性变化从而有利于妊娠的能力^[2]。本研究通过选取本院妇产科2013年1月至2013年12月收治的98例体外受精-胚胎移植失败的患者, 经宫腔镜微创治疗后具体分析其子宫内膜厚度、整合素 $\beta 3$ 以及HOXA10表达等指标, 以揭示宫腔镜微创手术对于子宫内膜容受性的影响, 具体研究如下:

1 材料与方 法

1.1 一般材料

纳入标准: 1) 所有入组患者均为体外受精-胚胎移植失败的患者; 2) 入组患者近3个月未接受激素等类似药物的治疗; 3) 研究实施前获得患者本人的知情同意及本院医学伦理委员会的批准。

排除标准: 1) 明确诊断的子宫腺肌症、子宫肌瘤等子宫器质性病变的患者; (2) 合并多囊卵巢综合症; 3) 合并附件区肿瘤的患者; 4) 肝肾功能显著障碍的患者; 5) 子宫内膜息肉; 6) 患者近3个月内口服避孕药或者放置宫内节育器如IUD, 或者近期3个月内发生慢性盆腔炎、流产刮宫术等子宫内膜疾病。

选取本院妇产科2013年1月至2013年12月收治的98例体外受精-胚胎移植失败的患者, 年龄29~43岁, 平均年龄(29.86 \pm 4.45)岁, 其中49例出现月经失调等临床表现: 月经紊乱19例, 经期延长、月经量多22例, 月经周期缩短8例。体外受精-胚胎移植失败次数: 35例发生1次IVF-ET失败, 32例发生2次IVF-ET失败, 18例发生3次IVF-ET失败, 其余13例发生4次或者4次以上IVF-ET失败。不孕原因分析: 输卵管梗阻45例, 男方精子发育异常32例, 其余原因21例。不孕时间分析: 98例患者不孕时间分布为2~6.5年, 评价不孕时间为(3.86 \pm 0.45)年。

1.2 治疗方法

内膜活检: 月经干净第3~5天在宫腔镜直视下采用活检钳取部分子宫内膜组织约3 mg左右, 及时用15 mL生理盐水冲洗, 之后立即放入10%福尔马

林溶液中浸泡, 送常规病理检查。宫腔镜下内膜微创手术: 在宫腔镜直视下采用刮匙轻柔刮除子宫内膜, 对于宫腔镜下肉眼观察相对正常的子宫内膜刮匙轻柔刮除1次, 对于内膜发育相对不佳的部位重点刮除, 可重复刮2~3次, 注意术后宫腔镜下止血, 必要时宫腔填塞纱布。注意无菌操作, 尽量减少术后抗生素的使用。

1.3 观察指标

引导超声彩色多普勒检查子宫内膜厚度(月经第5、10、15天); 采用免疫组织化学方式测定子宫内膜宫腔镜微创术后10 d相关整合素 $\beta 3$ 以及HOXA10的表达, 整合素 $\beta 3$ 以及HOXA10的兔单克隆抗体购自南京凯基生物科技有限公司, 整合素 $\beta 3$ 以及HOXA10的二抗多克隆羊抗体购自江苏吴生生物发展有限公司; 观察术后3天、术后1周以及术后2周子宫内膜组织中腺上皮以及间质细胞中雌激素受体ER以及孕激素受体PR的阳性率。

1.4 统计学处理

以上数据采用SPSS17.0统计软件处理, 计量资料用均数 \pm 标准差表示($\bar{x}\pm s$), 采用配对或自身 t 检验, 计数资料用频数 n 和%表示, 率或者构成比的比较采取 χ^2 检验, 累计发病率的比较采用Kaplan-Meier的Log-Rank检验, $P<0.05$ 表示有统计学差异, $P<0.01$ 表示差异极为显著。

2 结果

2.1 98例体外受精-胚胎移植失败的患者宫腔镜微创术后相关子宫内膜厚度检查结果

98例体外受精-胚胎移植失败的患者宫腔镜微创术后相关子宫内膜厚度检查结果提示, 98例患者微创术后月经第5、10、15天的平均子宫内膜厚分别(7.5 \pm 1.3)、(12.3 \pm 2.3)、(14.5 \pm 3.2) mm, 提示宫腔镜微创术后子宫内膜恢复较好, 内膜厚度较为理想。详见表1。

2.2 98例体外受精-胚胎移植失败的患者宫腔镜微创术后整合素 $\beta 3$ 以及HOXA10表达免疫组织化学检测结果

98例体外受精-胚胎移植失败的患者宫腔镜微创术后整合素 $\beta 3$ 以及HOXA10表达免疫组织化学检测结果提示, 术后月经第5、10、15天整合素 $\beta 3$ 以及HOXA10表达显著上升, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。详见表2。

表1 98例体外受精-胚胎移植失败的患者宫腔镜微创术后相关子宫内膜厚度检查结果

Table 1 The average endometrial thickness after endometrium minimally invasive surgery by hysteroscopy

参数	术前	术后第5天	术后第10天	术后第15天
内膜厚度/mm	4.5 ± 0.4	7.5 ± 1.3*	12.3 ± 2.3*	14.5 ± 3.2*
t值	-	9.34	12.45	14.56
P值	-	<0.05	<0.05	<0.05

相比于术前, * $P < 0.05$, 有统计学差异。

* $P < 0.05$ vs. preoperation, with significantly difference.

表2 宫腔镜微创术后整合素 $\beta 3$ 以及HOXA10表达免疫组织化学检测结果

Table 2 The expression of beta 3, HOXA10 after endometrium minimally invasive surgery by hysteroscopy

参数	术前	术后第5天	术后第10天	术后第15天
整合素 $\beta 3$	2.5 ± 0.2	4.5 ± 1.3*	7.3 ± 1.6*	8.5 ± 2.2*
HOXA10	2.7 ± 0.4	4.9 ± 1.6*	8.3 ± 1.9*	8.5 ± 2.5*
t值	-	7.64	8.95	9.46
P值	-	<0.05	<0.05	<0.05

相比于术前, * $P < 0.05$, 有统计学差异。

* $P < 0.05$ vs. preoperation, with significantly difference.

2.3 98例体外受精-胚胎移植失败的患者宫腔镜微创术后雌激素受体以及孕激素受体累计阳性率检测结果

98例体外受精-胚胎移植失败的患者宫腔镜微创术后雌激素受体以及孕激素受体累计阳性率检测结果提示, 术后ER以及PR的累计阳性率相比于术前显著上升, 并随着时间呈现出上升趋势(采用重复测量的方差检验, $\chi^2 = 12.45$, $P < 0.05$)。详见图1。

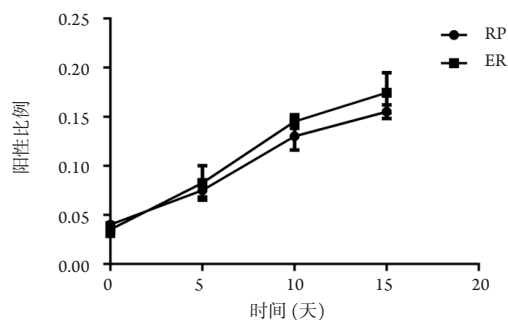


图1 宫腔镜微创术后雌激素受体以及孕激素受体累计阳性率检测结果

Figure 1 The cumulative positive proportion of ER and PR after endometrium minimally invasive surgery by hysteroscopy

3 讨论

1) 子宫内膜容受性研究现状。近年来对于不孕不育患者行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)辅助生殖技术的患者显著增多, 而体外受精-胚胎移植(IVF-ET)技术难以使得约30%左右的病例成功受孕。侯震晖等^[3]学者认为, 子宫内膜容受性不足显著影响了体外受精-胚胎移植(IVF-ET)技术的成功应用。对于子宫内膜容受性的评价主要通过3个方面, 如子宫内膜形态学改变、阴道超声学的改变以及相关生化指标的水平差异, 徐玲丽等^[4]在研究了345例采用辅助生殖技术受孕失败病例相关子宫内膜容受性改变的临床资料, 结果发现25.6%的病例的子宫内膜在月经第10天 < 8 mm, 并发现整合素 $\beta 3$ 以及HOXA10持续性地低表达; 而Iyoke等^[5]学者在回顾性分析亚洲238例采用IVF-ET辅助受孕失败的病例, 结果发现其子宫内膜月经第10天相关雌激素以及孕激素的阳性率显著降低(相比于对照组78例正常受孕的病例), 并认为ER或者PR的阴性表达水平是IVF-ET是否成功受孕的独立风险因素。而宫腔镜下子宫内膜微创手术近年来被广泛应用于子宫内膜病变的治疗, 而在IVF-ET受孕失败的病例中, 采用宫腔镜微创手术是否有利于显著改

善子宫内膜容受性的研究尚少。

2) 子宫内膜容受性超声学检查结果分析。本研究对于98例体外受精-胚胎移植失败的患者行宫腔镜微创术后相关子宫内膜厚度检查结果分析后发现, 98例患者微创术后月经第5、10、15天的平均子宫内膜厚分别(7.5±1.3)、(12.3±2.3)、(14.5±3.2) mm, 均显著高于宫腔镜微创术前子宫内膜厚度, 同时其相应子宫内膜厚度已达正常女性水平, 提示微创术能显著利于子宫内膜术后恢复性增生, 薛翔等^[4,6]学者认为, 宫腔镜下子宫内膜搔刮可能通过促进组胺的释放从而诱导子宫内膜蜕膜化改变, 并通过搔刮的机械性刺激促进子宫内膜增殖, 而梁琳琳等^[7]学者认为, 宫腔镜下微创术使得局部子宫内膜微动脉增生, 从而改善了相应的血流供应, 有利于胚胎成功种植。

3) 子宫内膜容受性相关生化指标结果分析。整合素β3以及HOXA10是近年来研究较多子宫内膜容受性相关的生化指标, 整合素β3作为细胞外一种糖基质蛋白, 属于黏附分子家族成员, 可促进子宫内膜上皮腺体细胞间信号连接和传递, 而Check等^[8]学者认为整合素β3表达于黄体期的子宫内膜, 并与子宫内膜窗口开放期具有较好的一致性, 从而被认为显著体现了子宫内膜容受性水平; 而HOXA10作为调节胚胎形态的多基因家族成员, 其表达水平在子宫内膜窗口期的开放时显著升高, 并有学者认为HOXA10可能在mRNA水平显著参与了子宫内膜胞饮突部数量的调节, 从而有利于胚胎在该部位种植。本研究在分析了98例体外受精-胚胎移植失败的患者宫腔镜微创术后整合素β3以及HOXA10表达免疫组化检测结果后发现, 术后月经第5、10、15天整合素β3以及HOXA10表达显著上升, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 提示子宫内膜微创术后相关子宫内膜容受性显著改善, 这与Gaviño-Gaviño等^[9]学者的结论一致, Gaviño-Gaviño等学者发现宫腔镜下微创术后子宫内膜相关整合素β3以及HOXA10表达显著改善了IVF-ET辅助生殖技术结局, 但对于其具体相关机制讨论尚少, 仅有Abuzeid等^[10]学者认为, 整合素β3以及HOXA10的表达水平的上调可能与子宫内膜微创术后导致的局部增生性改变以及组胺释放有关, 但对于相关信号通路的探索尚未开展。而ER、PR被认为显著参与到了胚胎种植着床的过程中, 黄洁冰等^[1,11]学者发现, 在IVF-ET辅助生殖技术失败的病例中, ER、PR表达水平显著降低, 同时黄晓阳等^[12]学者也认为, 子宫内膜间质细胞必须保持一定水平的PR才能维持子宫内膜间质的分

泌样以及蜕膜化改变, 本研究发现宫腔镜微创术后ER以及PR的累计阳性率相比于术前显著上升, 并随着时间呈现出上升趋势, 提示了微创术后子宫内膜相关生化指标的改善将显著利于胚胎的着床, 从而改善辅助生殖技术的结局。

综上所述, 对于IVF-ET失败的病例, 采用宫腔镜下子宫内膜微创性手术, 能通过显著改善术后子宫内膜厚度、整合素β3以及HOXA10表达水平以及ER、PR阳性表达情况, 从而有利于改善IVF-ET受孕结局, 但对宫腔镜术后子宫内膜形态学的研究本研究限于条件所限, 并未讨论, 希望后续研究能对于微创术后子宫内膜形态学特别是胞饮突的改变进行相关分析, 以进一步揭示宫腔镜微创手术对于子宫内膜容受性的影响。

参考文献

1. 黄洁冰, 杨健之. 定点活检提高反复种植失败患者的临床妊娠率[J]. 现代妇产科进展, 2013, 22(12): 1010-1011.
HUANG Bingjie, YANG Jianzhi. Targeted biopsy repeatedly planting failure patients clinical pregnancy rate[J]. Progress in modern obstetrics and gynecology, 2013, 22(12): 1010-1011.
2. 刘明慧, 晁贺, 高巍, 等. 干预治疗对子宫内膜形态不良者体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(9): 667-670.
LIU Minghui, CHAO He, GAO Wei, et al. Intervention therapy of endometrial morphology were the outcome of in vitro fertilization and embryo transplantation[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2014, 30(9): 667-670.
3. 侯震晖, 全松, 钱卫平, 等. 子宫内膜异位症患者体质量指数与体外受精-胚胎移植周期临床结局的关系[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(3): 379-382.
HOU Zhenhui, QUAN Song, QIAN Weiping, et al. Relationship between body mass index and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer cycle in patients with endometriosis[J]. Journal of Southern Medical University, 2014, 34(3): 379-382.
4. 徐玲丽, 连方. 改变子宫内膜血流状态以提高体外受精-胚胎移植成功率的中西医结合研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2014, 45(9): 157-158.
XU Lingli, LIAN Fang. Change endometrial blood flow state in order to improve the success rate of in vitro fertilization and embryo transplantation of the Chinese and western medicine research progress[J]. Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014, 45(9): 157-158.
5. Iyoke CA, Ugwu GO, Ezugwu FO, et al. The role of ultrasonography

- in in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET)[J]. Niger J Med, 2013, 22(3): 162-170.
6. 薛翔, 赵金燕. 宫腔镜对体外受精常见宫腔影响因素的评估和治疗结局[J]. 国际妇产科学杂志, 2014, 41(5): 542-544.
XUE Xiang, ZHAO Jinyan. Evaluation and Treatment Outcomes of Hysteroscopy on Common Intrauterine Factors in IVF[J]. Foreign Medical Sciences (Obstet Gynecol Fascicle), 2014, 41(5): 542-544.
 7. 梁琳琳, 何巧花, 李杭生, 等. 月经期子宫内膜病理分型对体外受精失败患者复融周期成功率的影响[J]. 河南大学学报: 医学版, 2014, 33(3): 190-194.
LIANG Linlin, HE Qiaohua, LI Hangsheng, et al. Influence of menstrual endometrial pathological features on the success rate of freezing-thawed cycles in patients undergoing IVF failure[J]. Journal of Henan University: Medical Edition, 2014, 33(3): 190-194.
 8. Check JH, Bostick-Smith CA, Choe JK, et al. Matched controlled study to evaluate the effect of endometrial polyps on pregnancy and implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET)[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2011, 38(3): 206-208.
 9. Gaviño-Gaviño F, Guzmán-González E, Reyes-Muñoz E, et al. Impact of office hysteroscopy in patients with a history of two or more failed cycles of IVF-ET and pre-ICSI in assisted an reproduction center[J]. Ginecol Obstet Mex, 2010, 78(1): 9-14.
 10. Abuzeid M, Ghourab G, Abuzeid O, et al. Reproductive outcome after IVF following hysteroscopic division of incomplete uterine septum/arcuate uterine anomaly in women with primary infertility[J]. Facts Views Vis Obgyn, 2014, 6(4): 194-202.
 11. 刘灿华, 孔凤贝, 王晓萍, 等. 经阴道彩色多普勒超声对IVF-ET中子宫内膜容受性的评估价值[J]. 南昌大学学报: 医学版, 2014, 54(4): 38-40.
LIU Canhua, KONG Fengbei, WANG Xiaoping, et al. Value of transvaginal color Doppler ultrasonography in assessment of endometrial receptivity in IVF-ET[J]. Journal of Nanchang University: Medical Edition, 2014, 54(4): 38-40.
 12. 黄晓阳, 陈莉, 杨海燕, 等. 子宫内膜轻创术对子宫内膜容受相关因子表达的影响[J]. 陕西医学杂志, 2013, 32(10): 1282-1284.
HUANG Xiaoyang, CHEN Li, YANG Haiyan. Endometrial less invasive surgery on related factors of endometrial receptivity in expression[J]. Shaanxi Medical Journal, 2013, 32(10): 1282-1284.

本文引用: 贺艳. 宫腔镜微创手术对于子宫内膜容受性的影响[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(5): 591-595. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.012

Cite this article as: HE Yan. Influence of endometrium minimally invasive surgery by hysteroscopy on endometrial receptivity[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2016, 36(5): 591-595. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.012