

经阴道超声评估子宫内膜容受性的研究新进展

王小红 枚芳芳 谢玉玲 王丹彤 王莉云 (通讯作者)

广州市花都区妇幼保健院(胡忠医院) 广东 广州 510800

【摘要】: 在人类辅助生殖技术中, 胚胎质量和子宫内膜容受性是影响胚胎种植结局的关键因素, 良好的子宫内膜容受性是胚胎着床的必要条件。目前子宫内膜容受性阵列(Endometrial Receptivity Array, ERA)检测技术被认为是诊断子宫内膜容受性最客观、最准确的方法, 但其为侵入性检查, 且花费较高。而经阴道超声作为临床普及的非创伤性检查, 使用简便、快速, 且可连续动态监测子宫内膜参数变化评估子宫内膜容受性。本文就经阴道彩色多普勒超声检测子宫内膜厚度、形态、容积、子宫内膜血流灌注、子宫动脉血流及子宫内膜蠕动评估子宫内膜容受性的研究新进展进行总结。

【关键词】: 子宫内膜容受性; 经阴道超声; 生殖技术, 辅助; 胚胎植入; 子宫内膜

DOI:10.12417/2811-051X.25.09.036

子宫内膜容受性(Endometrial Receptivity)是一个复杂的过程, 它为激活状态的囊胚提供附着、侵入和发育的机会, 最终形成一个新的个体和物种的延续^[1]。子宫内膜容受期也称为“种植窗”。为了提高辅助生殖技术(Assisted Reproductive Technology, ART)的成功率, 越来越多的学者将子宫内膜容受性作为研究焦点, 但国内外尚无统一的评估子宫内膜容受性的方法。

目前, 评估子宫内膜容受性的方法包括宏观评估(经阴道超声)、微观评估(分子生物学评估、孢引突、ERA等)、内分泌测定以及宫腔镜检查等, 而经阴道超声具有简便廉价、分辨率高、无创伤以及可重复性等优点, 广泛应用于临床。超声评估子宫内膜容受性的指标包括子宫内膜厚度、子宫内膜容积、子宫内膜形态、子宫内膜血流灌注、子宫动脉血流以及子宫内膜蠕动。

然而, 这些指标在预测ART助孕结局中的作用仍存在争议^[2]。现对经阴道超声评估子宫内膜容受性的研究新进展进行综述。

1 子宫内膜厚度

子宫内膜厚度是指在子宫中矢状面子宫内膜-肌层交界处两个界面之间的最大距离。超声测量的子宫内膜厚度是ART周期中最常用的子宫内膜容受性指标。子宫内膜厚度对ART结局的预测价值已经研究了近40年, 研究者们提出了不同的分界值, 大多数研究都将薄型子宫内膜定义为排卵当天子宫内膜厚度低于7或8mm。Liao等^[3]的荟萃分析提示在子宫内膜厚度<7mm的患者中, 其临床妊娠率、胚胎种植率和活产率呈下降趋势, 而子宫内膜厚度为7~14mm者与子宫内膜厚度>14mm者相比无显著差异。

此外, 子宫内膜厚度<7mm的患者妊娠期高血压疾病和胎儿龄儿的发生率较高, 新生儿出生体重较低。Moshkalova等^[4]纳入了20546例患者的系统综述, 分析发现子宫内膜容受性受损患者的体外受精结果不仅取决于子宫内膜的状况, 风险因素如年龄、体重指数、盆腔手术史、妊娠丢失史、卵巢储备功能下降等和子宫内膜厚度显著影响新鲜和FET周期的活产率, 建议采用个性化的方法, 在改善子宫内膜容受性的同时达到足够的子宫内膜厚度以提高体外受精活产率。

Wang等^[5]对11738个体外受精(In Vitro Fertilization, IVF)/卵胞质内单精子注射(Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI)周期进行分析发现, 新鲜胚胎移植周期的子宫内膜厚度与异位妊娠率成反比, 与临床妊娠率成正比, 胚胎移植当天子宫内膜厚度 ≥ 11 mm时, 异位妊娠率较低且临床妊娠率较高。但也有研究指出, 子宫内膜厚度在预测胚胎移植术后是否妊娠的能力是有限的, 根据目前的meta分析提示依据子宫内膜厚度来决定是否全胚冷冻或停止进一步IVF治疗是不合理的, 需要进一步的研究来调查子宫内膜厚度在IVF中的独立意义^[6]。增厚的子宫内膜有助于胚胎着床, 增加临床妊娠及出生率, 降低异位妊娠率及妊娠丢失率。目前不支持因子宫内膜厚度低于任意阈值则改变管理^[7], 在临床工作中, 需综合评估患者自身情况及病史, 个性化治疗改善子宫内膜厚度及子宫内膜容受性。

2 子宫内膜容积

经阴道超声测量子宫内膜容积, 子宫位于纵切面的中心, 然后在扫描图像上叠加一个体积框, 通过传感器在所选区域上的自动扫描来捕获体积。子宫内膜容积已被证明比子宫内膜厚度测量更可靠, 最好使用标准化的多平面视图进行评估。在体外受精周期中, 在注射用绒毛促性素(HCG)扳机日和胚胎移植

作者简介: 王小红(1990-), 女, 广东省茂名市人, 硕士, 生殖内分泌专业。

基金项目: 广州市卫生健康科技项目(20241A011111)。

当天测量较高的子宫内膜容积与妊娠有关, 临界值分别为 3.265ml 和 2.95ml^[8]。

此外, Liu Y 等^[9]对冻融胚胎移植 (Freeze-thawed Embryo Transfer, FET) 周期患者分别在黄体酮注射日、黄体酮注射第三天、胚胎移植日测量子宫内膜容积, 分析发现如果子宫内膜容积首次改变不减少, 可能不利于临床妊娠和持续妊娠, 如果胚胎移植当天子宫内膜容积的第二次改变没有减少, 更有利于持续妊娠。

一项对 230 名不孕妇女的前瞻性分析, 自然周期首次 FET 过程中在排卵日和胚胎移植日进行超声扫描, 发现在总体人群中, 排卵日以 C 型为主, 移植日以 B 型最常见, 而子宫内膜容积下降, 在妊娠组中所有超声参数的变化与总体人群的变化方向相同, 在非妊娠组中, 子宫内膜容积从排卵日到移植日变化无差异^[10]。而在首次 IVF 鲜胚移植周期中, 胚胎移植日的子宫内膜厚度显著高于 HCG 日, 子宫内膜容积明显小于 HCG 日, 但子宫内膜厚度和容积下降不影响活产率^[11]。此外, 也有研究认为 FET 周期中在妊娠组和非妊娠组之间子宫内膜容积没有显著性差异, 认为子宫内膜容积对妊娠结局的预测价值有限^[12]。子宫内膜容积作为子宫容受性的可能预测因素仍存在争议, 目前尚未确定统一的临界值, 临床中仍需综合其他内膜因素评估内膜对妊娠结局的影响。

3 子宫内膜形态

子宫内膜形态是指对子宫内膜和肌层的相对回声状况的一种分型方法。根据子宫内膜的形态分为:

A 型 (三线型, 特征是低回声子宫内膜, 外壁和中心回声线高回声);

B 型 (等回声子宫内膜, 外壁和中心线回声模糊) 为弱三线型, 显示均一的中等强度回声, 宫腔强回声中线断续不清;

C 型 (均匀高回声子宫内膜)。

Liao S 等^[13]对 12991 新鲜 IVF 周期分析, 发现扳机日的子宫内膜 C 型者临床妊娠率显著较低, B 型和 C 型患者子宫内膜厚度与临床妊娠率呈一致正相关, 当子宫内膜厚度 < 14 mm 时, 不同子宫内膜形态的妊娠率排序为 A 型 > B 型 > C 型。

Zhao Y 等^[14]对超促排卵后鲜胚移植 6246 妊娠周期分析, 发现 HCG 日子宫内膜厚度 < 8 mm 合并 C 型子宫内膜显著增加了新鲜胚胎移植后异位妊娠的风险, 子宫内膜厚度变薄和 C 型子宫内膜可能与子宫内膜容受性/蠕动波异常有关。

联合分析显示, 子宫内膜厚度 > 8mm、内膜呈三线型的患者临床妊娠率较高, 而自然流产率和活产率差异无统计学意义, 表明单独或联合分析子宫内膜厚度和形态对 IVF 治疗后的活产都没有预测作用, 而胚胎质量可能才是真正有影响的^[15]。

而 Shalom-Paz E 等^[16]基于多变量分析, 发现 A 型子宫内

膜在不同子宫内膜厚度组之间具有可比性, 但不会增加子宫内膜厚度对妊娠结局的预测。

此外, 也有研究提示在 FET 周期中妊娠组和非妊娠组之间子宫内膜形态没有显著性差异^[12]。

因此内膜形态对妊娠的影响仍未达成共识, 单纯子宫内膜形态并不足以评价子宫内膜容受性, 也不可预测胚胎移植后妊娠结局。

4 子宫内膜血流灌注

评估子宫内膜血流灌注的主要指标有搏动指数 (Pulse Index, PI)、阻力指数 (Resistance Index, RI)、收缩/舒张比值 (Systolic/Diastolic Ratio, S/D)、血管形成指数 (Vascular Index, VI)、血流指数 (flow index, FI)、血管形成-血流指数 (VFI)。

现有的子宫血流超声指标, 无论是 2D 还是 3D, 都存在争议。子宫内膜血流对体外受精后成功妊娠至关重要, 一项对 1390 周期激素替代方案患者分析发现, 在 FET 周期中子宫内膜血流分支的数量与临床妊娠呈正相关, 从一个新的角度证明了子宫内膜供血在胚胎移植中的重要性^[12,17]。

II 区和 III 区的子宫内膜血流灌注可提高妊娠率, 与 II 区相比, I 区的子宫内膜血流灌注非妊娠率提高了 4 倍; 与 III 区相比, I 区的子宫内膜血流灌注非妊娠率提高了 13.5 倍^[18]。ICSI 周期中妊娠妇女在扳机日和胚胎移植日两天的 VFI 显著高于非妊娠妇女, 但 VI、FI 在两组间无明显差异, 认为较高的 VFI 与妊娠有关^[8]。

在 FET 周期中, 患有反复移植失败的女性子宫内膜下动脉的阻力指数更高^[19]。在激素替代周期中, FET 患者使用孕激素替代后, 妊娠和非妊娠者子宫内膜均有血流改变, 血流量下降, 妊娠和活产者于月经周期第 15 天至移植日平均血流百分比下降较低, 移植日 RI 和 S/D 比值升高^[20]。但也有研究表明子宫内膜血流分析的变化对预测 IVF 结局没有帮助^[9]。在自然周期 FET 中, 从排卵日到胚胎移植日, 子宫内膜 VI、VFI、内膜下 VI、FI、VFI 显著下降, 与非妊娠组相比, 妊娠组子宫内膜体积和血流灌注量有明显减少的趋势, 然而, 这些子宫内膜的变化并不意味着怀孕就一定会发生^[10]。文献中报道的相互矛盾的结果似乎是由于周期特征、周期、移植胚胎质量和执行超声检查日期的不同而引起的。

因此, 需要一项更全面的研究, 分析子宫内膜血流灌注对不同原因不孕症的影响。

5 子宫动脉血流

子宫动脉多普勒最早由 Campbell 于 1983 年描述, 其在产科和生殖领域的重要性一直被不断研究, 子宫动脉搏动指数 (PI)、阻力指数 (RI)、收缩/舒张期 (S/D) 比值和早期舒张期切迹的出现是评价子宫动脉血流的常用指标。

子宫动脉多普勒是一种客观评价妊娠前后血流状态的方法。研究表明, 子宫动脉 PI 对新鲜胚胎移植的子宫内膜容受性和妊娠结局有预测价值^[21]。在 FET 周期中, 妊娠组子宫动脉 PI 值明显高于非妊娠组, 但子宫动脉 RI 无统计学差异^[18]。而在反复移植失败的患者中, 其与首次 FET 的患者子宫动脉 PI 和收缩峰值速度无统计学差异, 但其子宫动脉 RI 显著增高^[19]。在拮抗剂方案促排后鲜胚移植患者与 FET 患者中, FET 组子宫动脉 RI 和子宫内膜厚度均低于鲜胚移植组, FET 组可检测到的子宫内膜-子宫下血流比例明显高于鲜胚移植组, 两组流产率差异无统计学意义, 但 FET 组的临床妊娠率、植入率和活产率均显著高于新鲜移植组, 提出在拮抗剂方案中择期冻融移植是理想的选择, 可提高胚胎着床率、临床妊娠率和活产率, 从而为提高胚胎利用率提供了一种有效的策略^[22]。

Yang W 等对 870 名复发性妊娠丢失女性于黄体中期行经阴道多普勒超声检查, 测量子宫动脉的 PI、RI 和 S/D, 发现复发性妊娠丢失女性子宫动脉平均 PI、RI、S/D 值均显著高于非复发性妊娠丢失女性^[23]。

而 Fan J 等^[24]对 115 周期 FET 患者在种植窗期进行经阴道子宫动脉多普勒检测, 发现临床妊娠组与非临床妊娠组子宫动脉平均 PI、RI、S/D 均无显著性差异, 而子宫动脉平均收缩峰值速度和平均舒张末血流速度对临床妊娠有一定的预测价值, 而无舒张期末血流与早孕期自然流产有关。

同样, Li L 等^[25]发现接受 FET 的患者在子宫内膜转化当天的子宫动脉 PI 不是妊娠结局的良好预测指标。

此外, 子宫动脉多普勒检查结果与反复自然流产、子痫前期、胎儿宫内发育受限、妊娠高血压等疾病密切相关^[21,26]。良好的子宫动脉血流灌注有助于妊娠, 减少妊娠丢失及妊娠期并发症, 但其作用仍存在争议, 将其应用于临床仍需更多高质量、大样本的临床研究来验证。

6 子宫内膜蠕动

子宫内膜蠕动 (Endometrial Peristalsis), 是由于子宫内膜下肌层收缩引起子宫内膜发生的类似于肠道蠕动的波形运动。自然周期 FET 周期中, 从排卵日到移植日, 子宫内膜蠕动频率

下降^[10]。子宫内膜收缩活动的增加与临床怀孕呈负相关, 在体外受精周期中, 胚胎移植时子宫收缩频率增加 (>3 次/分钟) 会产生负面影响^[27]。

而 Masroor M J 等^[28]认为胚胎移植前子宫蠕动 <4 次/分的患者与子宫收缩频率较高的患者相比, 植入成功率和妊娠率较高。

此外, 一项前瞻性队列研究对 286 例接受 IVF 后新鲜胚胎移植的妇女在胚胎移植前 5min、移植后 5min 和移植后 60min 测量了子宫收缩频率和方向, 发现胚胎移植后 5 min 平均子宫蠕动频率显著高于胚胎移植前 5min, 但胚胎移植后 60min 时子宫蠕动频率与胚胎移植前 5min 时相近, 胚胎移植后 5min 子宫收缩频率高者活产率显著降低, 提出了胚胎移植后 5min 检测的子宫收缩频率似乎是体外受精结局的一个重要预测因子^[29]。但也有研究分析子宫内膜厚度、容积、子宫内膜蠕动或子宫内膜血流在妊娠组及未妊娠组间无统计学差异, 提出了基于超声评价子宫内膜厚度、体积、回声、蠕动和血流的子宫内膜容受性评分系统, 临床妊娠率随着子宫内膜容受性评分的增加而增加, 当子宫内膜容受性评分大于或等于 5 时, 冻融胚胎移植周期临床妊娠率超过 60%^[30]。

子宫内膜蠕动作为评估子宫容受性的预测因素仍存在争议, 目前尚未确定统一的收缩蠕动频率阈值, 且超声检测的时机尚不一致, 临床中建议综合其他内膜因素评估内膜对妊娠结局的影响。

综上所述, 通过经阴道彩色多普勒超声检测子宫内膜厚度、形态、容积、子宫内膜血流灌注、子宫动脉血流及子宫内膜蠕动评价子宫内膜容受性, 目前各项指标的预测价值仍存在争议, 且均尚无确定的阈值及检测时机, 更多地倾向于综合各项指标评估子宫内膜容受性。此外也需考虑患者的自身因素、治疗措施及使用的设备和超声操作者的水平等等的影响。

现阶段无创的超声子宫内膜容受性评分系统是较为大家可接受, 但其存在一定的局限性, 在未来的研究中, 进一步完善各项指标和实验设计, 提出更加全面的超声子宫内膜容受性评分系统。

参考文献:

- [1] Lessey B A, Young S L. What exactly is endometrial receptivity? [J]. *Fertility and sterility*, 2019, 111 (4): 611-617.
- [2] 段霞, 王治鸿. 评估子宫内膜容受性的研究进展 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2022, 14(11): 30-34.
- [3] Liao Z, Liu C, Cai L, et al. The effect of endometrial thickness on pregnancy, maternal, and perinatal outcomes of women in fresh cycles after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis [J]. *Frontiers in endocrinology*, 2022, 12: 814648.
- [4] Moshkalova G, Karibayeva I, Kurmanova A, et al. Endometrial thickness and live birth rates after IVF: a systematic review [J]. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 2023, 94(3).

- [5] Wang S,Qi L,Liu Y,et al.Suitable endometrial thickness on embryo transfer day may reduce ectopic pregnancy rate and improve clinical pregnancy rate[J].BMC Pregnancy and Childbirth,2023,23(1):517.
- [6] Kasius A,Smit J G,Torrance H L,et al.Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF:a systematic review and meta-analysis[J].Human reproduction update,2014,20(4):530-541.
- [7] Mathyk B,Schwartz A,DeCherney A,et al.A critical appraisal of studies on endometrial thickness and embryo transfer outcome[J].Reproductive BioMedicine Online,2023:103259.
- [8] Maged A M,Kamel A M,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].Gynecological Endocrinology,2019,35(11):949-954.
- [9] Liu Y,Yue Q,Wang L,et al.Using 2D/3D ultrasound observation of endometrial thickness,endometrial volume,and blood flow changes to predict the outcome of frozen embryo transfer cycles:a prospective study[J].Quantitative Imaging in Medicine and Surgery,2023,13(6):3915.
- [10] Li X,Peng Y,Mao Y,et al.Endometrial receptivity change:ultrasound evaluation on ovulation day and transplantation day during the natural frozen embryo transfer cycle[J].Frontiers in Endocrinology,2023,14:1118044.
- [11] Lam M T,Li H W R,Ng E H Y.Impact of endometrial thickness and volume compaction on the live birth rate following fresh embryo transfer of in vitro fertilization[J].Journal of Ultrasound in Medicine,2022,41(6):1455-1463.
- [12] Hazari V,Sarvi F,Alyasin A,et al.Enhancing endometrial receptivity in FET cycles:exploring the influence of endometrial and subendometrial blood flow along with endometrial volume[J].Frontiers in Medicine,2024,11:1260960.
- [13] Liao S,Wang R,Hu C,et al.Analysis of endometrial thickness patterns and pregnancy outcomes considering 12,991 fresh IVF cycles.BMC Med Inform Decis Mak.2021 Jun 3;21(1):176.
- [14] Zhao Y,Xu A,Liu D,et al.An endometrium of type C along with an endometrial thickness of <8 mm are risk factors for ectopic pregnancy after stimulated cycles with fresh embryo transfer[J].BMC Pregnancy and Childbirth,2023,23(1):713.
- [15] Yang W,Zhang T,Li Z,et al.Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles with morphological good-quality blastocyst:A retrospective cohort study[J].Medicine,2018,97(2):e9577.
- [16] Shalom-Paz E,Atia N,Atzmon Y,et al.The effect of endometrial thickness and pattern on the success of frozen embryo transfer cycles and gestational age accuracy[J].Gynecological Endocrinology,2021,37(5):428-432.
- [17] Zhang Q,Wang X,Li Z,et al.Association between endometrial blood and clinical outcome in frozen single blastocyst transfer cycles[J].Frontiers in Physiology,2023,14:1113853.
- [18] Bahrami F,Eftekhari M,Zanbagh L.Uterine artery Doppler and endometrial blood flow in frozen embryo transfer:A cohort study[J].International Journal of Reproductive BioMedicine,2023,21(3):205.
- [19] Bayati F,Eftekhari M,Homayoon N,et al.Comparison of Doppler ultrasound indices of uterine artery and sub endometrial blood supply in frozen embryo transfer with and without repeated implantation failure:A cross-sectional study[J].International Journal of Reproductive BioMedicine,2023,21(11):937.
- [20] Sadek S,Matitashvili T,Kovac A,et al.Assessment of uterine receptivity by endometrial and sub-endometrial blood flow using Slow flow HD in hormone prepared frozen embryo transfer cycles:a pilot study[J].Journal of Assisted Reproduction and Genetics,2022,39(5):1069-1079.
- [21] Tian Y,Yang X.A review of roles of uterine artery Doppler in pregnancy complications[J].Frontiers in Medicine,2022,9:813343.
- [22] Yu J,Li B,Li H,et al.Comparison of uterine,endometrial and subendometrial blood flows in predicting pregnancy outcomes between fresh and frozen-thawed embryo transfer after GnRH antagonist protocol:A retrospective cohort study[J].Journal of Obstetrics and Gynaecology,2023,43(1):2195937.
- [23] Yang W,Wu Z,Yu M,et al.Characteristics of midluteal phase uterine artery hemodynamics in patients with recurrent pregnancy loss.J Obstet Gynaecol Res.2019 Jul;45(7):1230-1235.

- [24] Fan J,Zhang J,Xu S,et al.The predictive value of uterine artery Doppler in the success rate of pregnancy from the first frozen embryo transfer during the implantation window[J].BMC Pregnancy and Childbirth,2023,23(1):825.
- [25] Li L,Du M,Wu S,et al.Analysis of the uterine artery pulsatility index on the day of endometrial transformation and pregnancy outcomes of patients undergoing frozen - thawed embryo transfer[J].Frontiers in Endocrinology,2024,15:1278504.
- [26] Lloyd-Davies C,Collins S L,Burton G J.Understanding the uterine artery Doppler waveform and its relationship to spiral artery remodelling[J].Placenta,2021,105:78-84.
- [27] Moliner B,Llacer J,Sellers F,et al.4D ultrasound as a method to assess uterine peristalsis[J].Fertility and Sterility,2021,116(1):272-274.
- [28] Masroor M J,Asl L Y,Sarchami N.The Effect of Uterine Contractions on Fertility Outcomes in Frozen Embryo Transfer Cycles:A Cohort Study[J].Journal of Reproduction&Infertility,2023,24(2):132.
- [29] Chung C H S,Wong A W Y,Chan C P S,et al.The changing pattern of uterine contractions before and after fresh embryo transfer and its relation to clinical outcome[J].Reproductive biomedicine online,2017,34(3):240-247.
- [30] Zhang C,Chen C,Wang J,et al.An endometrial receptivity scoring system basing on the endometrial thickness,volume,echo,peristalsis,and blood flow evaluated by ultrasonography[J].Frontiers in Endocrinology,2022,13:907874.