

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.09.002

胚胎移植环节在改善体外受精 - 胚胎移植妊娠结局中的作用

欢迎扫码观看
文章视频简介

吴佳烟 欧建平

【摘要】 胚胎移植并不仅是简单的胚胎转移。一次成功有效的胚胎移植，除了优质的胚胎、合适的宫腔环境，移植本身的技术性也占据着至关重要的地位，重视并掌握胚胎移植环节有助于提高体外受精 - 胚胎移植的成功率。该文主要就胚胎移植过程的相关技术方法及临床技巧在改善妊娠结局中的作用进行讨论，以期为临床实践者提供实用的参考建议。

【关键词】 体外受精 - 胚胎移植；超声引导；妊娠结局；临床技巧

The role of embryo transfer in improving pregnancy outcomes of *in vitro* fertilization-embryo transfer Wu Jiayan, Ou Jianping, Center of Reproduction Medicine, the Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China
Corresponding author, Ou Jianping, E-mail: oujp3@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Embryo transfer is not just a simple process of implanting the embryos into the uterus. A successful and effective embryo transfer requires not only high-quality embryos and appropriate uterine environment, but also high technical level of embryo transfer itself. Emphasis on and mastering the embryo transfer techniques will help to increase the success rate of *in vitro* fertilization-embryo transfer. In this article, the role of embryo transfer techniques and clinical skills in improving pregnancy outcomes was investigated, aiming to provide practical reference for clinical practitioners.

【Key words】 *In vitro* fertilization-embryo transfer; Ultrasound guidance; Pregnancy outcome; Clinical skill

胚胎移植是体外受精 - 胚胎移植 (IVF-ET) 最后的技术环节，是影响 IVF-ET 成功率的直接因素之一。随着 IVF-ET 的广泛实践和经验积累，胚胎移植已受到业界重视并进行了多方面研究，有效地促进了人类辅助生殖技术的发展。业已认识，重视胚胎移植环节，优化移植过程有助于提高 IVF-ET 的成功率。本文主要就胚胎移植过程中的技术方法以及临床技巧进行综述，以期为临床医师深入认识胚胎移植与 IVF-ET 成功率的相互关系提供参考。

一、胚胎移植的辅助用药及技术方法

1. 辅助疗法及用药

1.1 中医辅助疗法

近年来中医辅助疗法如针灸、经皮穴位电刺激和中药在辅助生殖技术中的应用备受瞩目，理论上被认为可以改善妊娠结局，但其作用机制很大程度上尚未明确。目前关于经皮穴位电刺激以

及中药调理在辅助生殖领域应用的文献有限，没有足够的证据支持或者反对其在 IVF-ET 中的作用。针灸作为中医的重要传承，最初被寄予厚望，多位学者对针灸疗法对 IVF-ET 的妊娠结局进行了相关研究，然而综合研究结论提示，移植前针灸似乎与改善妊娠结局无关，并没有证据支持其能够提高活产率以及持续妊娠率^[1]。

1.2 宫缩抑制剂

鉴于子宫收缩频率与妊娠结局之间呈负相关关系^[2]。理论上通过药物抑制子宫收缩可以提高胚胎着床率。常见的宫缩抑制剂包括孕激素、硫酸镁、钙通道阻滞剂、 β 受体激动剂、缩宫素受体拮抗剂以及前列腺素合成酶抑制剂，其中孕激素为抑制宫缩的基础药物。目前大部分研究主张在取卵后开始进行黄体支持，给药途径包括口服、肌肉注射、阴道用药等，不同给药途径有效性差异不明显，可根据患者实际情况，结合成本及患者偏好制定用药方案^[3]。

阿托西班是一种具有高度特异性的缩宫素受体拮抗剂。在2007年Pierzynski报道了首例反复种植失败患者在接受阿托西班治疗后获得良好妊娠结局后,研究者陆续对阿托西班在胚胎移植中的应用进行了相关研究。尽管有一项研究否认了阿托西班的临床益处,但对于反复种植失败以及子宫内膜异位症的不孕症患者,多数研究提示阿托西班在提高种植率、临床妊娠率和降低流产率方面表现出良好的应用前景,这可能与抑制内膜前列腺素F2 α 合成以及扩张内膜血管、增加内膜血供有关^[46]。虽然阿托西班在生殖领域中的应用很有潜力,但仍需涵盖更多临床数据的高质量随机对照试验以进一步证实其在辅助生殖技术中的临床价值,同时考虑其价格较高,暂未在临床广泛应用。新型口服缩宫素受体抑制剂诺拉西班为临床治疗提供了更多的选择,目前已在欧洲完成了2项Ⅲ期临床研究^[7]。诺拉西班在抑制子宫收缩、提高胚胎种植率和临床妊娠率方面可能有积极作用,后续尚需更多的临床研究数据对其效果进行验证。

1.3 抗菌药物

考虑胚胎移植属于侵入性宫腔操作,操作时宫颈细菌定植的增加与辅助生殖成功率的降低有一定的关系^[8]。由这一点看来,移植前预防性使用抗菌药物似乎存在一定的合理性。Brook等^[9]进行了一项随机对照试验,对350例拟进行胚胎移植的患者在移植前一日和当日随机接受预防性抗菌药物或不使用抗菌药物,结果提示,虽然抗菌药物降低了导管污染率,但2组患者的临床妊娠率比较差异并无统计学意义。鉴于上述结果以及文献中缺乏其他证据支持胚胎移植时需要预防性使用抗菌药物,因此不建议在胚胎移植前常规使用抗菌药物。

1.4 麻醉和镇痛

目前并没有足够的证据表明麻醉可以改善移植后妊娠结局,同时出于麻醉风险的考虑,经宫颈移植围术期不建议进行麻醉镇痛。

2. 模拟移植

成功的胚胎移植应该是简单、无创的,模拟移植可为减少困难移植提供更好的准备。模拟移植的时机可以在卵巢刺激前、取卵时或者正式移植前。在超声引导下进行模拟移植,有助于了解移植是否容易、子宫的解剖形态是否正常、是否需要借助器械等以及预测潜在的困难,为后期真

正的移植提供参考^[10]。然而由于子宫的可活动性,并不能完全保证模拟移植的准确性。Henne等^[11]通过对比研究发现,子宫的长度和位置会随着卵巢刺激而改变,卵巢刺激前进行模拟移植时患者子宫为后倾位,在实际移植时常转变为前倾位,这可能与超排卵时位于子宫直肠窝增大的卵巢将子宫推向前倾位有关。

3. 超声引导

临床医师常规在经腹超声引导下进行胚胎移植,有证据表明超声引导相比于临床触摸的方法可以提高持续妊娠率、临床妊娠率以及活产率^[12]。超声引导下进行IVF-ET可减少困难移植,改善妊娠结局,主要体现在:①胚胎移植的可视化,清晰显示子宫形态、内膜、宫颈-宫体角度、移植管位置,使得临床医师可以通过直观的超声影像观察到置管以及胚胎移植的全过程;②精准定位移植管尖端的位置,将胚胎放置于子宫腔合适的位置;③避免移植管接触宫底诱发宫缩和切割内膜造成内膜损伤。

据有限的研究资料表明,与常规的经腹超声引导相比,经阴道超声(TVUS)引导下胚胎移植的应用一方面可以减轻患者膀胱扩张的不适感,也不需要其他医师辅助超声引导;另一方面对于部分肥胖的子宫后位患者,TVUS的可视化程度更高,成像更清晰,但两者的妊娠结局比较差异无统计学意义^[13]。

目前,绝大多数生殖医学中心常规在二维超声引导下进行胚胎移植。随着科技的进步,三维超声也逐渐进入人们的视野。三维超声通过显示子宫冠状面内导管尖端的位置,使其位于内膜腔中心。一项前瞻性随机对照试验比较了二维和三维超声引导下IVF-ET的临床妊娠率,结果提示两者妊娠结局相近^[14]。尽管三维超声作为一种现代化程序的标志,但目前并不推荐将其作为改善妊娠结局的策略。

4. 软性移植管移植

使用软性移植管进行胚胎移植有利于提高临床妊娠率,是胚胎移植的首选。移植管应该是足够柔软以避免宫颈内口和内膜损伤,同时又足够柔韧,能沿着自然轮廓进入宫腔。硬性移植管在困难移植时更利于放置,但同时也增加了出血以及内膜损伤的风险。软性移植管比硬性移植管对宫颈和内膜的损伤更少。目前临床上常用的软性移植管有Cook管、Wallace管。在移植过程中,根

据超声显示的宫颈角度，将移植外管弯曲成一定弧度，沿宫颈管平稳轻柔地置入，可避免刺激宫颈及损伤子宫内膜，减少困难移植以及降低出血的发生率，提高种植率以及临床妊娠率。软性移植管移植在遇到困难移植的情况下，可以采用导芯法，即使用外鞘套上导芯后调整导管角度，进入子宫颈内口后退出导芯，当移植软管顺利进入宫腔后，外鞘退出宫颈内口，尽量缩短其在宫颈内口的停留时间。

5. 经子宫肌层移植

对于少数严重宫颈狭窄以及其他宫颈解剖异常、反复移植操作失败的患者而言，可以尝试经阴道-子宫肌层移植^[15]。患者在镇痛的状态下经阴道超声探头引导，将特制探针放在探头的穿刺架上，穿过子宫肌层进入内膜腔，拔出探针，装有胚胎的移植管通过穿刺针注入胚胎。现已有足够证据证明经子宫肌层移植的方法是安全有效的^[16]。

二、胚胎移植的操作技巧

1. 动作轻柔

从窥阴器的放置到宫颈黏液的清理，再到移植管的插入和取出，整个过程应该保持动作轻柔、平稳。对宫颈和宫底的机械刺激会诱发机体释放前列腺素及催产素，引起子宫收缩，从而降低临床妊娠率^[17]。因此，在非必须情况下应避免额外器械如宫颈钳的使用，同时应避免粗暴动作。

2. 膀胱的充盈

术前指导患者饮水保持适度的膀胱充盈，一方面有利于超声引导下的清晰成像，另一方面在重力作用下充盈的膀胱可以减小子宫前倾前屈的程度，有利于移植管的放置。过度充盈的膀胱会增加患者不适感，增加术后尿潴留风险，同时膀胱的过度充盈被证明与子宫收缩有关^[17-18]。当膀胱充盈不足时，超声成像模糊的可能性增大，临床上无法清晰判断移植外管的位置，无法了解胚胎推注后的情况。对于不同的患者，憋尿程度的要求也不同，体型偏瘦的患者少量憋尿即可达到良好的成像效果，而对于腹部脂肪较厚的患者则需要较大的膀胱充盈度。同时，与前位子宫者相比，后位子宫者少量憋尿即可。膀胱适度的充盈无法进行定量分析，只要能够在腹部超声下展示清晰的宫腔内膜线而患者无痛苦难忍状况发生，即为合适的膀胱充盈度。膀胱充盈程度仅与超声成像清晰度有关，并不影响妊娠结局。

3. 清除宫颈黏液

胚胎移植前使用无菌大棉签蘸取培养液或者生理盐水清洁宫颈，使用细棉签轻柔地拭去宫颈内肉眼可见的黏液，有助于胚胎移植的顺利进行以及提高临床妊娠率^[19]。宫颈定植的微生物在导管置入时可能会被带入宫腔，对妊娠结局造成影响。同时，宫颈黏液性状黏稠，移植管通过宫颈内口时，尖端容易被黏液阻塞，使胚胎推注至宫腔受阻。另外，推送胚胎后移植管撤离宫腔时，黏液也可能将胚胎带出，造成胚胎丢失或者胚胎残留移植管内。因此胚胎移植前的宫颈清洁非常重要。考虑到消毒液对胚胎的毒性作用，一般不主张使用消毒液进行阴道以及宫颈的消毒。临床上清除宫颈黏液时，再次强调手法要轻柔，避免宫颈出血，尤其是宫颈糜烂的患者。过度用力地清除可能会诱发宫缩，影响 IVF-ET 后的妊娠结局。

4. 调整角度

保证移植管顺利进入宫颈内口是移植过程中关键的一步，实际操作时经常会遇到一些困难，这时就需要临床医师的操作技巧。当模拟移植提示子宫呈一定角度的前倾或者后倾时，一方面可以操纵窥阴器调整阴道和子宫纵轴的角度，另一方面前倾位子宫可以通过保持膀胱充盈的方法帮助宫体-宫颈角度变直。当超声提示子宫呈一定角度的前屈或者后屈时，移植前可以将移植管弯曲成一个适当的角度，从合适的方向小心置入。如果仍无法纠正，导管进入困难，必要时可使用硬导芯或者额外器械。

5. 胚胎放置

移植外管顺利通过宫颈内口后，胚胎学家将装载有胚胎和连接注射器的内芯递给临床医师。目前一般采用移植液-空气-胚胎-空气-移植液或者移植液-空气-移植液（含胚胎）的装载方式，移植液总量不宜过多也不宜过少，20 μL 已足够。当移植液 > 60 μL 容易将胚胎冲出子宫排出阴道，而移植液 < 10 μL 时对种植率有负面影响^[20]。

导管尖端距离宫底的位置与妊娠结局的关系也一直被研究，通常建议将导管尖端置于宫腔的上部或者中部，远离宫底 > 1 cm，适当的移植深度可增加着床率、临床妊娠率和活产率，降低流产率^[21]。近年来，更多的研究评估胚胎推注后在宫腔的位置，临床上将气泡反光点作为胚胎的代替定位，虽然气泡在宫腔内的位置不能提前预测，但是有助预测妊娠结局。目前大多数的研究表明，

胚胎沉积位置靠近宫底时,能获得更高的临床妊娠率^[2]。也有学者提出不同意见, Saravelos 等^[23]通过三维超声评估移植后 1、5、60 min 胚胎反光点的运动情况,大多数胚胎反光点在移植后的 60 min 内经历了明显的迁移,该研究认为妊娠率与胚胎沉积的最终位置有关。这一结果给笔者带来了思考,若胚胎置入宫腔后出现明显的迁移,可能使对导管尖端位置或胚胎移植时气泡位置的初步测量评估变得多余,这尚需更多的数据进行研究探讨。

超声引导下确定好导管在宫腔内的位置后,应缓慢、平稳地推注胚胎,推注结束后,保持注射器活塞的压力直至移植管慢慢完全从子宫撤出,外鞘和内芯应在同一时间后退及移出,避免活塞效应。移植后立即拔出移植管与停留 30 s 后再拔出的妊娠率比较差异无统计学意义。移植管退出后交由胚胎学家检查,若发现胚胎残留,应立即重新装载并再次移植,此操作并不影响妊娠结局^[24]。

胚胎暴露于外界环境容易受到损害,因此整个移植过程中应尽量减少从装胚到放胚的时间。胚胎在移植管中停留的时间越长,妊娠率和种植率就越低。当胚胎停留时间达 120 s 时,妊娠率和种植率急剧下降,建议尽可能缩短移植的时间。然而,在优质胚胎的移植周期中,胚胎移植的速度似乎并不影响妊娠结局。胚胎装载时间与妊娠结局的相关性还需更多的临床研究验证。

三、移植后的影响因素

1. 移植后休息

移植后的卧床休息不是必要的。以往通常建议胚胎移植后卧床休息较长的时间,认为减少活动可以使胚胎更好地停留在宫腔内。实际上,胚胎移植后卧床休息相比于立即离床活动,并没有获得好处^[25]。甚至,移植前后的性生活也并不影响妊娠率^[26]。相反,长时间的卧床休息可能会增加患者心理压力,产生焦虑等不良情绪。

2. 心理因素

不良情绪同样也可能影响移植的妊娠结局。助孕患者长期受不孕的困扰,承受来自家庭、社会的压力,妊娠期望迫切,大部分患者存在不同程度的焦虑、抑郁等不良情绪,这种不良情绪在移植后的等待期更甚^[27]。焦虑、抑郁等不良情绪还会引起交感神经兴奋,导致子宫收缩,从而影响

妊娠结局。对于助孕患者,医护人员应该积极进行认知干预,消除患者恐惧心理,术后加强与患者的沟通联系,对患者进行心理疏导,引导患者积极应对。

四、小结

综上所述,胚胎移植作为 IVF-ET 最后且关键的步骤,各个环节及操作细节都不容忽视。提高胚胎移植的技术、掌握移植技巧、制定规范化的操作流程,有助改善妊娠结局。尽管目前已经有了初步的操作指南,但部分环节尚无统一的定论,仍需要更多设计良好的临床研究提供证据支持。期望未来在临床医师以及胚胎学家们的共同努力下,不断优化移植技术,提高临床妊娠率,为广大需助孕的患者带来福音。

参 考 文 献

- [1] Xi J, Chen H, Peng Z H, et al. Effects of acupuncture on the outcomes of assisted reproductive technology: an overview of systematic reviews. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018 : 7352735.
- [2] Zhu L, Che H S, Xiao L, et al. Uterine peristalsis before embryo transfer affects the chance of clinical pregnancy in fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles. *Hum Reprod*, 2014, 29 (6): 1238-1243.
- [3] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 孕激素维持妊娠与黄体支持临床实践指南. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41 (2): 95-105.
- [4] Ng E H, Li R H, Chen L, et al. A randomized double blind comparison of atosiban in patients undergoing IVF treatment. *Hum Reprod*, 2014, 29 (12): 2687-2694.
- [5] Yuan C, Song H, Fan L, et al. The effect of atosiban on patients with difficult embryo transfers undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer. *Reprod Sci*, 2019, 26 (12): 1613-1617.
- [6] Kim S H, Riaposova L, Ahmed H, et al. Oxytocin receptor antagonists, atosiban and nolasiban, inhibit prostaglandin F₂α-induced contractions and inflammatory responses in human myometrium. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 5792.
- [7] Griesinger G, Blockeel C, Pierzynski P, et al. Effect of the oxytocin receptor antagonist nolasiban on pregnancy rates in women undergoing embryo transfer following IVF: analysis of three randomised clinical trials. *Hum Reprod*, 2021, 36 (4): 1007-1020.
- [8] Moreno I, Codoñer F M, Vilella F, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215 (6): 684-703.
- [9] Brook N, Khalaf Y, Coomarasamy A, et al. A randomized controlled trial of prophylactic antibiotics (co-amoxiclav) prior to

- embryo transfer. *Hum Reprod*, 2006, 21 (11): 2911-2915.
- [10] Shamoni M I, Spandorfer S D, Rosenwaks Z. Ultrasound-guided embryo transfer and the accuracy of trial embryo transfer. *Hum Reprod*, 2005, 20 (3): 709-716.
- [11] Henne M B, Milki A A. Uterine position at real embryo transfer compared with mock embryo transfer. *Hum Reprod*, 2004, 19 (3): 570-572.
- [12] Brown J, Buckingham K, Buckett W, et al. Ultrasound versus 'clinical touch' for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 3 : CD006107.
- [13] Karavani G, Ben-Meir A, Shufaro Y, et al. Transvaginal ultrasound to guide embryo transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*, 2017, 107 (5): 1159-1165.
- [14] Saravelos S H, Kong G W, Chung J P, et al. A prospective randomized controlled trial of 3D versus 2D ultrasound-guided embryo transfer in women undergoing ART treatment. *Hum Reprod*, 2016, 31 (10): 2255-2260.
- [15] Ferreri J, Portillo E G, Peñarrubia J, et al. Transmyometrial embryo transfer as a useful method to overcome difficult embryo transfers—a single-center retrospective study. *JBRA Assist Reprod*, 2018, 22 (2): 134-138.
- [16] Arora P R, Mani A. Live birth following transmyometrial embryo transfer. *J Hum Reprod Sci*, 2020, 13 (1): 65-67.
- [17] Chung C H, Wong A W, Chan C P, et al. The changing pattern of uterine contractions before and after fresh embryo transfer and its relation to clinical outcome. *Reprod Biomed Online*, 2017, 34 (3): 240-247.
- [18] 白玮, 连建华, 郭蔚. 胚胎移植手术前膀胱充盈方法的探讨. *中国中医药科技*, 2014, 21 (S1): 195-196.
- [19] Moini A, Kiani K, Bahmanabadi A, et al. Improvement in pregnancy rate by removal of cervical discharge prior to embryo transfer in ICSI cycles: a randomised clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2011, 51 (4): 315-320.
- [20] 吴海萃, 张建伟, 高海霞, 等. 两种胚胎装载方式对冻胚复苏移植患者妊娠结局的影响. *山东医药*, 2018, 58 (42): 40-42.
- [21] Wang Y, Zhu Y, Sun Y, et al. Ideal embryo transfer position and endometrial thickness in IVF embryo transfer treatment. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 143 (3): 282-288.
- [22] Cenksoy P O, Fıçıcıoğlu C, Yesiladali M, et al. The importance of the length of uterine cavity, the position of the tip of the inner catheter and the distance between the fundal endometrial surface and the air bubbles as determinants of the pregnancy rate in IVF cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 172 : 46-50.
- [23] Saravelos S H, Wong A W, Chan C P, et al. Assessment of the embryo flash position and migration with 3D ultrasound within 60 min of embryo transfer. *Hum Reprod*, 2016, 31 (3): 591-596.
- [24] Alvero R, Hearn-Stokes R M, Catherino W H, et al. The presence of blood in the transfer catheter negatively influences outcome at embryo transfer. *Hum Reprod*, 2003, 18 (9): 1848-1852.
- [25] Gaikwad S, Garrido N, Cobo A, et al. Bed rest after embryo transfer negatively affects *in vitro* fertilization: a randomized controlled clinical trial. *Fertil Steril*, 2013, 100 (3): 729-735.
- [26] Ola B, Hammadih N, Papaioannou S, et al. The effect of intercourse on pregnancy rates during assisted human reproduction. *Hum Reprod*, 2001, 16 (9): 2029-2030.
- [27] Awtani M, Kapoor G K, Kaur P, et al. Anxiety and stress at different stages of treatment in women undergoing *in vitro* fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *J Hum Reprod Sci*, 2019, 12 (1): 47-52.

(收稿日期: 2022-04-04)

(本文编辑: 林燕薇)