新进展综述

子宫收缩与胚胎着床关系及子宫收缩抑制药物的研究概况

张译升(综述), 何 冰(审校)

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号:Z2015320)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院生殖医学与遗传中心
作者简介: 张译升(1984 -),女,医学硕士,主治医师,研究方向:不孕症及辅助生殖技术。E-mail:dotorzhangyisheng@163.com
通讯作者: 何 冰(1964 -),女,研究生学历,医学学士,主任医师,研究方向:不孕症及辅助生殖技术。E-mail:amyemf@163.com

[摘要] 胚胎着床是体外受精-胚胎移植术后妊娠成功的关键,而反复着床失败的原因复杂,治疗棘手,是生殖医学领域研究的热点。研究证实,异常的子宫收缩是导致胚胎着床失败的原因之一,若在胚胎移植前后应用药物抑制子宫收缩,可能会提高子宫内膜容受性,改善妊娠结局。该文就子宫收缩与胚胎着床的关系,以及子宫收缩抑制药物的研究概况进行综述。

[关键词] 胚胎移植; 子宫收缩; 反复着床失败; 药物治疗
[中图分类号] R 711.6 [文献标识码] A [文章编号] 1674 - 3806(2017)11 - 1117 - 04
doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2017.11.31

The progress of research on association between uterine contraction and embryo implantation and depressants of uterine contraction *ZHANG Yi-sheng, HE Bing. Center for Reproductive Medicine and Genetics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning* 530021, *China*

[**Abstract**] Embryo implantation is the key to successful pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. The cause of repeated embryo implantation failure is complicated, and difficult to treat, which is a research hotspot of reproductive medicine. Studies have shown that abnormal uterine contraction is one of the causes leading to the embryo implantation failure. If some depressants of uterine contraction are applied before and after embryo transfer, the inhibition of uterine contraction may be conducive to improving endometrial receptivity and the pregnancy outcome. In this paper, the progress of research on association between uterine contraction and embryo implantation and depressants of uterine contraction is reviewed.

[**Key words**] Embryo transfer; Uterine contractions; Repeated embryo implantation failure (RIF); Medical treatment

体外受精-胚胎移植技术(in vitro fertilization and embryo transplantation, IVF-ET)应用于临床已有几十年,但胚胎着床率始终徘徊在 20% ~30% 左右,妊娠率仍不能令人满意[1]。胚胎能够着床是妊娠成功的起始环节,在临床工作中,会遇到一些患者在经历多次移植优质胚胎后仍未妊娠,称为反复着床失败(repeated implantation failure, RIF),发生率约为 7.74% ~11.08%[2]。对于有优质胚胎移植且≥3 个周期均未孕的患者,需要进一步查找原因。部分 RIF 患者可通过切除积水的输卵管、分离宫腔粘连,或在控制性促排卵前进行子宫内膜的预处理、调整促排卵方案等措施提高妊娠率[3]。然而,仍有部分患者在这些因素都得到控制后,依然未能获得妊娠。近年来的研究[4]显示,子宫异常收缩是导致胚胎着床失败的原因之一,若能在胚胎移植前应用药物抑制子宫收缩,或可提高着床率,改善妊娠结局。

1 子宫收缩与子宫内膜蠕动波

子宫肌层作为平滑肌的一种,在生理状况下存在着自发性的运动,并导致子宫内膜的波状运动。子宫内膜与内膜下肌层具有相同的胚胎学起源及周期性变化的生殖功能[5],当子宫肌层发生运动时,子宫内膜能随之发生相应的运动。子宫内膜能随着子宫肌层的收缩而出现类似肠道蠕动的机械运动,称为子宫内膜蠕动波[6]。因此,子宫内膜蠕动波在

本质上反映的就是子宫肌层的运动状况。Ijlan 等[7]最早对月经周期中子宫内膜蠕动波进行了分类:在排卵前,内膜蠕动波主要是从宫颈向阴道方向蠕动的反向波,排卵后主要是从阴道到宫颈方向的正向波,且在排卵期子宫内膜蠕动强,而在排卵后的黄体期逐渐减弱甚至消失。子宫内膜在黄体期运动减弱或停止,相对稳定的宫腔环境有利于胚胎粘附和着床。

2 子宫收缩与 IVF-ET

在正常的月经周期中,适当的子宫收缩及内膜运动,有利于经血的排出,配子及胚胎在子宫输卵管中的运输以及胚胎着床[8];异常的子宫收缩,可能引起经血逆流导致痛经及子宫内膜异位症,也可对胚胎着床产生不良影响,导致不孕、流产及异位妊娠等[4]。在辅助生殖技术的促排卵过程中,可能会引起异常的子宫收缩和子宫内膜蠕动波的改变。有研究指出,在 IVF-ET 周期中约有 30% 的患者存在子宫收缩增强,部分患者的子宫内膜在移植日不是处在静止状态,而是出现不同形状的内膜蠕动波[9]。Fanchin 等[10]研究发现,在 IVF-ET 周期中,从注射人绒毛膜性腺激素(HGG)日开始能监测到子宫收缩[(4.4 ± 0.2)次/min],HCG 后 4 d 为[(3.5 ± 0.2)次/min],HCG 后 7 d 为[(1.5 ± 0.2)次/min],子宫收缩的频率显著降低($P < 0.01$)。予 HCG 后第 7 天子宫收缩频率逐渐下降,子宫基本达到一个静止状态,这也是囊胚移植可获得较高的着床率的原因之一。另一项纳入 209 例患者的共计 220 个促排卵周期且每周期至少获得 3 个优质胚胎的前瞻性研究结果显示,随着子宫收缩频率的增加,着床率、临床妊娠率及累积妊娠率均递减($P < 0.01$),且与血浆孕激素水平和子宫收缩频率呈负相关($r = -0.34$, $P < 0.01$)[11]。因此,子宫收缩增强,胚胎会因无法着床而被排出。其原因可能是在多种因素刺激下,子宫发生异常收缩,导致子宫内膜运动方式及频率异常,使子宫内膜血流灌注减少,内膜功能紊乱,子宫内膜容受性降低,影响胚胎着床[12]。

3 子宫收缩的影响因素

3.1 催产素和催产素受体　众所周知,催产素可引起子宫收缩。催产素与其受体结合,可调节人子宫平滑肌细胞的收缩和子宫平滑肌细胞的增殖[13]。非孕期的子宫内膜腺体可以分泌催产素,在月经周期中,血清催产素的浓度随着卵泡的发育而不断增高,至排卵期达到高峰。排卵期前后,子宫内膜催产素 mRNA 表达水平最高。与此同时,子宫肌层中催产素受体随雌激素(estrogen, E_2)水平增高而增加,以增加非孕子宫对催产素的反应[14]。

3.2 雌激素及孕激素　子宫动力学研究显示,非孕期子宫的收缩受血中雌、孕激素的影响,宫缩可影响受精及胚胎种植的过程[12]。在有排卵的自然周期中,随卵泡的长大,血中雌激素水平逐渐增高,雌激素可增加子宫平滑肌对催产素的敏感性,从而增强子宫收缩,尤其是卵泡晚期和黄体早期。而在 IVF-ET 的促排卵过程中,E2 水平较自然排卵周期升高数倍,因此可能会诱发子宫收缩频率和幅度的改变。Ayoubi 等[15]研究显示,自然月经周期 LH 峰日和 IVF 周期 HCG 日的子宫收缩频率无显著性差异;但自然周期 LH 峰后 4 d 的子宫收缩频率比 IVF 周期 HCG 日后 4 d 的子宫收缩频率显著降低($P < 0.05$),且自然周期组雌、孕激素水平也显著低于促排卵治疗组($P < 0.05$)。因此,IVF 周期较正常月经周期的子宫收缩频率升高,且子宫静态的恢复时间延迟,这些都可能与促排卵引起的雌、孕激素水平升高有关。

3.3 前列腺素　前列腺素(PGs)是一组具有相似化学结构但不同生理活性的不饱和羟基脂肪酸衍生物,因 PG 的类型和子宫的生理状态的不同,其对子宫平滑肌的作用也不尽相同。PGE 可使非孕子宫松弛,而 PGF 则使非孕子宫收缩。在自然排卵周期中,卵泡晚期和黄体早期,雌激素和 PGF2α 分泌增加,可诱发宫缩。在 IVF-ET 过程中,超生理状态的 E_2 水平,不但可以诱导催产素和催产素受体水平升高,还间接诱导 PGF2α 分泌和释放增加,从而增强子宫收缩,可能对胚胎着床造成不良影响[16]。

3.4 胚胎移植操作　在 IVF-ET 中,胚胎移植是最精细的一个操作步骤,移植胚胎手术过程中的手术步骤,如抹洗阴道、去除宫颈黏液,胚胎移植导管经宫颈进入宫腔等,这些操作都会不可避免地引起子宫收缩[17]。有研究发现,子宫收缩会随胚胎移植管进入宫腔时间的增加而增强,且与着床率和妊娠率呈负相关,胚胎移植困难者妊娠率降低,而移植过程简单、顺利者妊娠率高[18]。Dorn 等[19]对胚胎移植操作诱发子宫收缩的机制进行前瞻性研究发现,移植管前端的弯直弧度会影响患者血清催产素的水平,移植管前端弯曲可一过性升高血清催产素浓度。因此,在胚胎移植手术过程中,应当尽量轻柔操作,以减少对子宫的刺激。

4 子宫收缩的抑制药物

4.1 催产素拮抗剂　催产素拮抗剂阿托西班能够在受体水平上起到阻断催产素的作用,Pierzynski 等[20]报道,对一位反复着床失败的 42 岁患者(IVF-

ET 8 个周期共移植 12 枚优质胚胎),在第 9 个周期的胚胎移植前予阿托西班治疗,使其成功妊娠。随后一个前瞻性随机对照研究显示,阿托西班组子宫收缩频率下降明显,且胚胎种植率及妊娠率均显著高于安慰剂组[21]。Chou 等[22]研究指出,对于反复着床失败的 IVF-ET 患者在使用阿托西班后,能提高妊娠率。宋学茹等[17]在解冻胚胎移植的研究结果显示,使用阿托西班可以提高种植率及妊娠率,不增加早产、流产的风险,未发现不良反应。但是阿托西班价格昂贵,不能满足大部分患者的需求。

4.2 孕激素 孕激素可以使子宫肌层松弛,目前已得到共识。Fanchin 等[23]监测了 IVF-ET 患者的宫缩频率及血中孕激素水平,根据移植日血孕酮水平分为低孕酮水平组($P \leqslant 100$ ng/ml)及高孕酮水平组($P > 100$ ng/ml),两组在 HCG 日宫缩强度无差异;在移植日宫缩频率在低孕酮水平组仍平稳,而在高孕酮水平组宫缩频率显著下降($P < 0.01$),孕酮水平与宫缩呈负相关。后续实验进一步证实,取卵后立即使用阴道给药的黄体酮可有效抑制子宫内膜波动。口服或肌肉注射黄体酮后,血孕酮水平升高不如阴道局部给药使子宫局部孕酮水平升高,后者更能使子宫内膜处于安静的状态,有利于胚胎着床,且取卵后立即给药这一效果更为明显[24]。因此,在胚胎移植前开始使用孕酮行黄体支持,可减少宫缩,改善 IVF 结局。

4.3 非甾体类抗炎药 前文已述,前列腺素可以引起子宫肌层收缩,吡罗昔康是一种非甾体类抗炎药,可以减少前列腺素的合成,起到松弛子宫的作用,从而减少子宫收缩。一项前瞻性双盲随机对照研究发现,胚胎移植前给予患者吡罗昔康 10 mg 口服,可使胚胎种植率及妊娠率均显著增高[25]。但吡罗昔康属 FDA 分类 C 级(孕晚期为 D 级),孕早期使用可能导致流产风险升高,其安全性有待研究。

4.4 抗胆碱能受体的药物 东莨菪碱及山莨菪碱均属于抗胆碱能受体的药物,注射抗胆碱能受体药物后,子宫内膜蠕动波的频率显著下降,认为抗胆碱类受体的药物能有效抑制子宫内膜蠕动[26]。Kido 等[27]对 3 例 RIF 且在移植前一周期观察到子宫内膜负向蠕动波的妇女,于胚胎移植前肌注东莨菪碱 20 mg,均获得了临床妊娠。但胆碱能受体阻断药物特异性差,有散瞳、加快心率及其他一系列抗胆碱样不良反应。

4.5 纯平滑肌解痉药 间苯三酚是一种亲肌性纯平滑肌解痉药,可直接作用于平滑肌,临床多用于治疗各种急性痉挛性疼痛[28]。它的特点是不具有抗胆碱样不良反应,对心血管系统影响小,只作用于痉挛状态的平滑肌,且可以缓解胚胎移植或宫腔内人工授精引起的子宫收缩及早孕期子宫收缩[29]。间苯三酚的半衰期约为 15 min,给药 48 h 后体内仅有少量的药物残留。国内外研究均表明,间苯三酚在妇产科领域内有良好的作用与确切的疗效[30],安全性高,对母婴无明显不良影响[31]。2013 年 Xu 等[32]首次报道,间苯三酚可以有效抑制子宫内膜的负向蠕动波,可以提高着床率,改善妊娠结局。随后,叶雅萍等[33]报道,对既往至少有 2 次胚胎移植失败史的患者,在激素替代方案冻融胚胎移植前后予肌注间苯三酚,可提高妊娠率,减少异位妊娠的发生。

5 展望

综上所述,在辅助生殖过程中,子宫收缩与胚胎着床密切相关,寻找一种安全、副作用少、价格低廉的减少异常子宫收缩的药物,改善子宫内膜容受性,可有望提高反复着床失败患者的着床率及妊娠率。

参考文献

1 Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE[J]. Hum Reprod,2014,29(10):2099-2113.

2 Sharif KW, Ghunaim S. Management of 273 cases of recurrent implantation failure: results of a combined evidence-based protocol[J]. Reprod Biomed Online, 2010,21(3):373-380.

3 倪 郝, 华 芮, 陈东红, 等. 胚胎反复着床失败相关因素及控制性卵巢刺激策略[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015,31(11):1044-1047.

4 Bulletti C, de Ziegler D. Uterine contractility and embryo implantation[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2006,18(4):473-484.

5 Noe M, Kunz G, Herbertz M, et al. The cyclic pattern of the immunocytochemical expression of oestrogen and progesterone receptors in human myometrial and endometrial layers: characterization of the endometrial-subendometrial unit[J]. Hum Reprod, 1999,14(1):190-197.

6 吴 锦, 高天旸. 子宫内膜蠕动波研究进展[J]. 广东医学, 2016, 37(18):2821-2823.

7 Ijland MM, Evers JL, Dunselman GA, et al. Endometrial wavelike movements during the menstrual cycle[J]. Fertil Steril, 1996,65(4):746-749.

8 Daido S, Nakai A, Kido A, et al. Anticholinergic agents result in weaker and shorter suppression of uterine contractility compared with intestinal motion: time course observation with cine MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2013,38(5):1196-1202.

9 Pierzynski P. Oxytocin and vasopressin V(1A) receptors as new therapeutic targets in assisted reproduction[J]. Reprod Biomed Online, 2011,22(1):9-16.

10 Fanchin R, Ayoubi JM, Righini C, et al. Uterine contractility de-

creases at the time of blastocyst transfers[J]. Hum Reprod, 2001, 16(6):1115 – 1119.

11 Fanchin R, Righini C, Olivennes F, et al. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization[J]. Hum Reprod, 1998,13(7):1968 – 1974.

12 Fanchin R, Ayoubi JM. Uterine dynamics: impact on the human reproduction process[J]. Reprod Biomed Online, 2009, 18 (Suppl 2):57 – 62.

13 Busnelli M, Rimoldi V, Viganò P, et al. Oxytocin-induced cell growth proliferation in human myometrial cells and leiomyomas[J]. Fertil Steril, 2010,94(5):1869 – 1874.

14 Richter ON, Kübler K, Schmolling J, et al. Oxytocin receptor gene expression of estrogen-stimulated human myometrium in extracorporeally perfused non-pregnant uteri[J]. Mol Hum Reprod, 2004,10 (5):339 – 346.

15 Ayoubi JM, Epiney M, Brioschi PA, et al. Comparison of changes in uterine contraction frequency after ovulation in the menstrual cycle and in in vitro fertilization cycles[J]. Fertil Steril, 2003,79(5): 1101 – 1105.

16 Vrachnis N, Malamas FM, Sifakis S, et al. The oxytocin-oxytocin receptor system and its antagonists as tocolytic agents[J]. Int J Endocrinol, 2011,2011(2):350546.

17 宋学茹，赵晓徽，白晓红，等. 缩宫素受体拮抗剂阿托西班在解冻胚胎移植中的应用[J]. 中华妇产科杂志, 2013,48(9): 667 – 670.

18 Matorras R, Mendoza R, Expósito A, et al Influence of the time interval between embryo catheter loading and discharging on the success of IVF[J]. Hum Reprod, 2004,19(9):2027 – 2030.

19 Dorn C, Reinsberg J, Schlebusch H, et al. Serum oxytocin concentration during embryo transfer procedure[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1999,87(1):77 – 80.

20 Pierzynski P, Reinheimer TM, Kuczynski W. Oxytocin antagonists may improve infertility treatment[J]. Fertil Steril, 2007,88(1): 213 – 219.

21 Moraloglu O, Tonguc E, Var T, et al. Treatment with oxytocin antagonists before embryo transfer may increase implantation rates after IVF[J]. Reprod Biomed Online, 2010,21(3):338 – 343.

22 Chou PY, Wu MH, Pan HA, et al. Use of an oxytocin antagonist in in vitro fertilization-embryo transfer for women with repeated implantation failure: a retrospective study[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2011,50(2):136 – 140.

23 Fanchin R, Ayoubi JM, Olivennes F, et al. Hormonal influence on the uterine contractility during ovarian stimulation[J]. Hum Reprod, 2000,15(Suppl 1):90 – 100.

24 Fanchin R, Righini C, de Ziegler D, et al. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer[J]. Fertil Steril, 2001,75(6):1136 – 1140.

25 Moon HS, Park SH, Lee JO, et al. Treatment with piroxicam before embryo transfer increases the pregnancy rate after in vitro fertilization and embryo transfer[J]. Fertil Steril, 2004,82(4):816 – 820.

26 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.

27 Kido A, Togashi K, Hatayama H, et al. Uterine peristalsis in women with repeated IVF failures: possible therapeutic effect of hyoscine bromide[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2009,31(8):732 – 735.

28 Chassany O, Bonaz B, Bruley DES, et al. Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/trimethylphloroglucinol. A randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007,25(9):1115 – 1123.

29 Hourcabie J, Ambonville C, Albalat F, et al. Value of the rapid perfusion of Spasfon in high doses in dynamic dystocia and anomalies of dilatation[J]. J Gynmeco Obstet Biol Reprod(Paris), 1976,5 (6):847 – 848.

30 曾　婕. 间苯三酚在妇产科中的临床应用现状[J]. 中国医药指南, 2014,12(12):394 – 395.

31 Lacroix I, Hurault-Delarue C, Kessler S, et al. First epidemiologic data about phloroglucinol exposure during first trimester of pregnancy [J]. Gynecol Obstet Fertil, 2011,39(12):694 – 697.

32 Xu A, Li Y, Zhu L, et al. Inhibition of endometrial fundocervical wave by phloroglucinol and the outcome of in vitro fertilization[J]. Reprod Biol, 2013,13(1):88 – 91.

33 叶雅萍，欧奇志. 间苯三酚在胚胎移植中的应用价值[J]. 广西医科大学学报, 2015,32(5):783 – 785.

[收稿日期　2017 – 06 – 21][本文编辑　谭　毅　吕文娟]