

子宫动脉及内膜血流在评估子宫内膜容受性及预测妊娠结局中的应用价值

余彩茶 水旭娟 焦岩 林媛媛

摘要 目的 采用多模态超声量化评估子宫内膜容受性,探讨子宫动脉及内膜血供在子宫内膜容受性评估及妊娠结局预测中的应用价值。**方法** 选取2018年6月~2020年6月于温州市人民医院就诊并行卵泡监测的备孕女性286例,应用经阴道二维、三维超声等多种模式观察和检测受试者黄体中期子宫内膜厚度、类型、血流分型、体积、3D-PDA参数和双侧子宫动脉平均血流参数,根据妊娠结局分为观察组与对照组,比较两组各指标之间的差异。**结果** 所有入选者都成功排卵,妊娠结局利用临床早期妊娠检查,对是否成功受孕进行精确判断,并持续观察至妊娠3个月。两组入选者年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);超声多模态结果显示,两组子宫内膜类型、血流分型、体积比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组子宫内膜厚度,内膜VI、FI和VFI均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组双侧子宫动脉S/D、PI、RI均值水平均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 经阴道三维能量多普勒超声可以对子宫内膜容受性相关超声参数进行监测,特别是对子宫动脉和内膜血供的三维评估可以较客观的反映子宫内膜整体血流灌注,与妊娠结局相关高,可以作为子宫内膜容受性的常规预测指标。

关键词 子宫内膜血流 妊娠结局 内膜容受性 三维能量多普勒

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.03.016

Application Value of Uterine Artery and Endometrial Blood Flow in Evaluating Endometrial Receptivity and Predicting Pregnancy Outcome.

YU Caicha, SHUI Xujuan, JIAO Yan, et al. Department of Obstetrics and Gynecology Ultrasound, Wenzhou People's Hospital, Third Affiliated Hospital of Shanghai University, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To explore the application value of multimodal ultrasound quantitative assessment of uterine artery and endometrial blood supply in endometrial receptivity assessment and pregnancy outcome prediction. **Methods** A total of 286 women who underwent follicular monitoring in Wenzhou People's Hospital from June 2018 to June 2020 were selected. The endometrial thickness, endometrial type, endometrial blood flow type, endometrial volume, 3D-PDA parameters and mean blood flow parameters of bilateral uterine arteries in the midluteal phase of the subjects were observed and detected by transvaginal two-dimensional and three-dimensional ultrasound. According to pregnancy were divided into the observation group (clinical pregnancy) and the control group (non-pregnancy), and the differences in the above indicators between the two groups were compared. **Results** All the candidates were successfully ovulated, and the pregnancy outcome was accurately judged by clinical early pregnancy examination, which lasted until three months pregnant. There was no significant difference in age between two groups ($P > 0.05$). The ultrasound results showed no significant difference in endometrial type, endometrial blood flow type and endometrial volume ($P > 0.05$). The endometrial thickness, endometrial VI, FI and VFI in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The mean levels of S/D, PI and RI of bilateral uterine arteries in observation group were significantly lower than those in control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Transvaginal three-dimensional energy Doppler ultrasound can monitor the ultrasound parameters related to endometrial receptivity, in which the value of bilateral uterine artery parameters and Three-dimensional evaluation of intimal blood supply can reflect the endometrial blood perfusion, and are closely related to pregnancy outcomes, which can be used as a routine ultrasound index for evaluating endometrial receptivity.

Key words Endometrial blood flow; Pregnancy outcome; Endometrial receptivity; Three-dimensional energy Doppler

基金项目:浙江省基础公益研究基金资助项目(LGF18H180003);浙江省医药卫生科技计划项目(2018ZD043);温州市基础性科研计划项目(Y20180181)

作者单位:325000 温州市人民医院、上海大学附属第三医院妇产超声科

通信作者:水旭娟,电子邮箱:shuixujuan@126.com

近年来,不孕症的发生率逐年上升,女性不孕症的发生在此过程中占主要部分,其中子宫内膜容受性(endometrial receptivity, ER)是影响女性不孕的最主要原因之一。ER指的是子宫内膜接受胚胎植入的一种能力和状态,由于超声无创简便,作为预测ER的一种检查方法已越来越被接受^[1,2]。过去超声预测ER主要利用子宫内膜的形态和厚度,近年来有研究结果显示,子宫内膜血流的相关指标在预测ER的价值更高^[3]。本次研究旨在通过对多种模式下超声监测参数进行分析化处理,探究子宫动脉及内膜血供在评估ER中的应用价值。

对象与方法

1. 研究对象:选取2018年6月~2020年6月于温州市人民医院就诊并行卵泡监测的备孕女性286例,年龄25~40岁;其中78例妊娠患者纳入观察组,208例未妊娠患者纳入对照组。观察组平均年龄为 32.13 ± 4.59 岁,对照组平均年龄为 32.02 ± 5.38 岁,两组年龄比较,差异无统计学意义($P=0.911$),具有可比性。所有入选女性平素月经规律,月经周期为25~32天,平均周期为 29.45 ± 2.12 天;有生育史151例,无生育史135例;备孕时间1~3个月,平均备孕时间为 2.60 ± 0.45 个月。所有入选对象均无生殖器官病变史、宫腔操作史、流产史、胎停史、不孕不育史及相关用药史。

2. 种植窗期的确定^[4]:所有入选对象均于月经周期第10天开始行超声下卵泡监测,在出现优势卵泡后连续观察卵泡发育情况直至卵泡排出或消失,所有入选对象均正常排卵后指导同房。选择排卵后7~8天为“种植窗”期,在此期间行超声下ER评估。

3. 仪器及方法:采用GE公司的Voluson E10腔内容积探头,探头频率(5~9)MHz。在月经周期第10天起观察和监测卵泡生长,直至卵泡排出,指导夫妻同房;排卵后第7~8天应用腔内三维超声对子宫及内膜进行检查,所有数据采集由统一培训的有经验超声医师进行,所有数据均测量3次取平均值。(1)在子宫矢状切面距宫腔底部约1cm处测量子宫内膜厚度,观察子宫内膜回声类型:A型为三线征显示清晰;B型为三线征显示欠清晰,回声由基底向宫腔逐渐增高;C型为子宫内膜呈均质高回声。(2)应用彩色多普勒超声观察子宫内膜及内膜-肌层结合带血流分布,获取内膜血流分型,I型为内膜-肌层结合带及内膜均未见血流信号,II型为内膜未见血流信号,内膜-肌层结合带可见血流信号,III型为内膜-

肌层结合带及内膜均可见血流信号。(3)将取样门放置于宫颈内口外侧方约2cm处测量子宫动脉血流,连续获取3~5个稳定子宫动脉的血流频谱图,分别测量左右两侧子宫动脉收缩期峰值流速与舒张末期流速比值(S/D)、子宫动脉搏动指数(PI)和子宫动脉阻力指数(RI),取平均值(图1)。(4)激活能量多普勒,启用三维功能键,应用多平面模式,调整取样框,使内膜完全包在取样框内,容积角度 120° ,获取三维容积数据,通过VOCAL软件,获得内膜容积(V)、子宫内膜区域血管形成指数(VI)、血流指数(FI)、血管形成-血流指数(VFI)等超声参数(图2)。

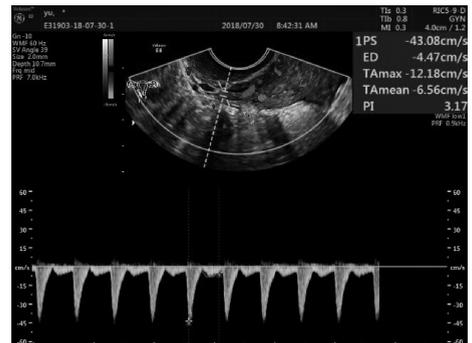


图1 子宫动脉3D-PDA血流参数



图2 子宫内膜3D-PDA内膜容积及血流参数

4. 统计学方法:采用SPSS 26.0统计学软件对数据进行统计分析。计量资料符合正态分布的数据均采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布资料采用中位数(四分位数间距) $[M(Q1, Q3)]$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;分类计数资料采用例数(百分比) $[n(\%)]$ 表示,无序分类资料组间比较采用 χ^2 检验,有序分类资料组间比较采用Mann-Whitney U 检验;各指标间的相关性采用Spearman相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者年龄及子宫内膜各超声指标结果比较:两组患者年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

两组患者内膜回声类型、血流分型、体积比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组内膜厚度明显高于对照组,观察组 FI、VI、VFI 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

表 1 两组患者内膜各超声指标结果比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

超声指标	对照组 ($n = 208$)	观察组 ($n = 78$)	统计量 (t, χ^2, Z)	P
内膜厚度 (mm)	7.76 ± 2.55	8.46 ± 1.55	1.997	0.048
内膜回声类型			0.521	0.771
A 型	98 (47.1)	42 (53.8)		
B 型	44 (21.2)	14 (17.9)		
C 型	66 (31.7)	22 (28.2)		
内膜血流分型			-1.554	0.120
I 型	78 (37.5)	10 (12.8)		
II 型	78 (37.5)	52 (66.7)		
III 型	52 (25.0)	16 (20.5)		
内膜体积 (ml)	2.96 (1.82, 4.03)	3.02 (2.51, 3.73)	-1.181	0.238
内膜 3D - PDA 参数				
VI	2.00 (1.20, 3.22)	2.94 (2.15, 3.79)	-3.148	0.002
FI	21.88 ± 5.62	23.91 ± 4.30	2.034	0.044
VFI	0.49 (0.11, 0.94)	0.98 (0.80, 1.59)	-4.791	<0.001

2. 两组患者子宫动脉超声指标比较:观察组双侧子宫动脉 S/D、PI、RI 均值水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

(mS/D)、PI 均值 (mPI)、RI 均值 (mRI) 之间无相关性($P > 0.05$),与 VI、VFI 之间均存在明显正相关性($r_s > 0, P < 0.05$,表 3、图 3)。

表 2 两组患者子宫动脉指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 ($n = 208$)	观察组 ($n = 78$)	t	P
mS/D	6.83 ± 2.31	5.75 ± 1.55	2.683	0.008
mPI	2.40 ± 0.59	2.10 ± 0.43	2.859	0.005
mRI	0.84 ± 0.06	0.81 ± 0.05	2.665	0.009

表 3 VI、VFI、FI、子宫动脉均值与内膜厚度的相关性

指标	内膜厚度	
	r_s	P
VI	0.188	0.026
FI	0.128	0.130
VFI	0.204	0.015
mS/D	0.070	0.408
mPI	0.012	0.888
mRI	0.089	0.293

3. 3D - PDA 参数、子宫动脉均值与内膜厚度的相关性分析:内膜厚度与 FI、子宫动脉 S/D 均值

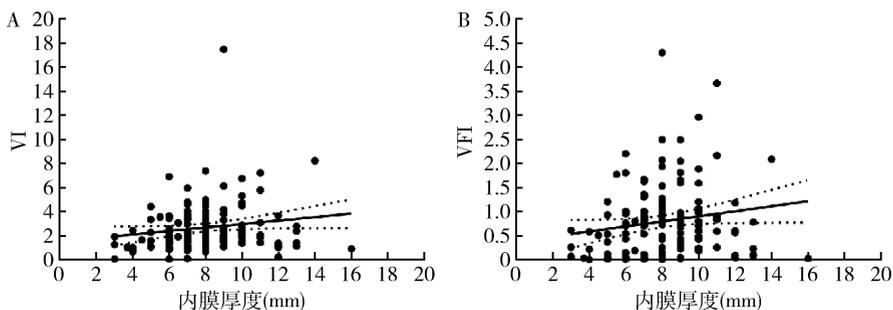


图 3 内膜厚度与 VI (A)、VFI (B) 相关性分析散点图

4. VI、VFI、FI 与子宫动脉均值的相关性分析:子宫动脉血流均值与 VI、FI 之间的相关性比较,差异均

无统计学意义($P > 0.05$),S/D 均值、RI 均值与 VFI 之间均存在明显负相关($r_s < 0, P < 0.05$,表 4、图 4)。

表 4 VI、VFI、FI 与子宫动脉均值的相关性

指标	mS/D		mPI		mRI	
	r_s	P	r_s	P	r_s	P
VI	-0.067	0.431	-0.069	0.418	-0.076	0.370
FI	-0.023	0.785	-0.031	0.715	-0.066	0.441
VFI	-0.186	0.028	-0.163	0.055	-0.199	0.018

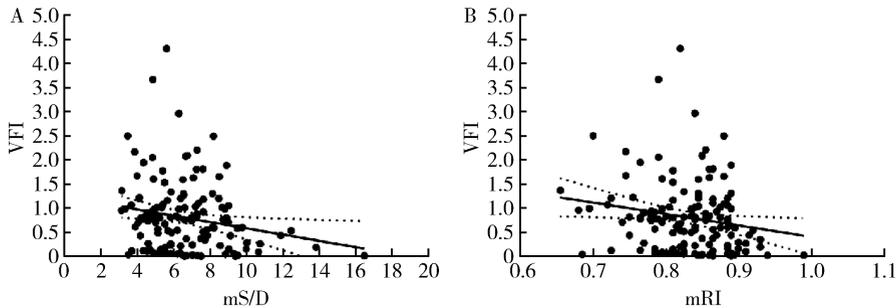


图 4 VFI 与子宫动脉 mS/D (A) 和 mRI (B) 的相关性散点图

不但能测量子宫内膜厚度、观察子宫内膜回声类型及血流分型,还能真实反映子宫内膜容积、定量评估内膜及内膜下的血供情况。子宫内膜厚度是 ER 评估的常用超声指标之一,但子宫内膜厚度预测 ER 的价值,仍存在不同观点^[6]。多数研究者认为胚胎成功种植的主要原因之一是适宜的内膜厚度,内膜过薄,不利于胚胎种植;《中国妇科超声检查指南(2017 版)》提出,胚胎着床最合适的内膜厚度是 $\geq 10\text{mm}$ ^[7-9]。而有研究发现,临床妊娠率与内膜厚度之间并无直接关系,子宫内膜厚度不能客观反映全部内膜的真实容积^[10]。本研究对比观察组与对照组内膜厚度发现,两组间内膜厚度存在差异,观察组内膜较对照组增厚($P < 0.05$),表明内膜厚度对 ER 的评估仍具有一定的价值。而被认为与内膜厚度相关且可能更加客观的子宫内膜容积,本研究数据显示,两组超声数据比较差异无统计学意义($P > 0.05$),与周秀萍等^[11]研究一致,考虑内膜容积的数值可能与子宫大小、形态以及内膜形态等有关,而与内膜厚度不总是呈线性相关,预测内膜容受性的价值仍有待探究。

内膜血管生成对胚胎着床和生长发育起着重要的作用,因此子宫内膜血供是影响 ER 的主要原因之一。目前评价 ER 仍以内膜活检为金标准,但因其为有创检查,未能广泛开展;有研究发现内膜的血流灌注量与内膜胞饮突数量呈正相关,因此内膜的血流可作为其替代观察指标^[12]。子宫螺旋动脉血管丰富,是内膜的主要血流来源,可直接体现胚胎着床部位内膜微血管情况,因此,子宫螺旋动脉血供被认为是评

讨 论

根据体外受精-胚胎移植数据模型证实,ER 是影响生殖成功的主要因素,占 $1/3 \sim 2/3$ ^[5]。因此,ER 的深入研究是生殖医学研究的重点内容之一。

近年来,腔内三维能量多普勒超声成像(3D-PDA)技术在 ER 评估中的应用越来越受到重视。它

估 ER 较为有价值的指标^[10]。近年来很多研究通过二维彩色多普勒观察子宫内膜下血流灌注来评价 ER,此方法虽然操作容易,但是因为内膜血流管径小,流速慢,检测子宫螺旋动脉的 PI 和 RI 值仅能反映局部检测血管的血流动力学情况,易受主观因素影响,并不能综合反映整个内膜和内膜下血流的灌注情况^[13,14]。而 3D-PDA 不但可以获得子宫内膜的体积,更能定量评估内膜区的血流情况,比血流分级、分型等其他评价方式更加准确和客观^[15,16]。本研究发现,VI、VFI 及 FI 观察组高于对照组,与徐子宁等^[17]研究结果相似,说明良好的妊娠结局依赖更佳的子宫内膜血供。而两组间内膜血流分型的比较差异无统计学意义,不存在差异性,进一步验证了通过测量三维能量多普勒超声血流灌注参数,量化内膜血流信息,对 ER 的评估更加有价值。

子宫螺旋动脉是子宫动脉最末端的分支,因此子宫动脉的血流情况也可以间接地反映内膜血供。研究表明,子宫动脉血流超声指标异常时容易导致不良妊娠结局^[18]。本研究结果显示,观察组子宫动脉各超声指标低于对照组,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$),同样提示子宫动脉血流指标异常可能是胚胎着床失败的原因之一,当子宫动脉 RI 升高时,子宫内膜血流灌注变少、内膜发育不良,导致 ER 变低;也有研究认为,子宫动脉与妊娠结局没有相关性,子宫动脉超声指标不能预测 ER^[19]。本研究进一步对内膜和内膜下 VI、VFI 及内膜 FI 与子宫动脉和子宫内膜厚度的相关性进行对比分析,发现内膜下血流

VI、VFI 与子宫内膜厚度存在正相关,说明内膜的生长需要内膜血供营养支持;子宫动脉 S/D、RI 与 VFI 之间均存在明显负相关,反映了子宫动脉与内膜血供之间也存在一定的联系,后期将针对这些参数进行进一步研究。

综上所述,经阴道三维超声多普勒技术量化子宫动脉及内膜血供在评估子宫内腔容受性及预测妊娠结局中具有较大的参考价值,可以作为常规指标。但是内膜容受性的影响因素较多,后期应继续加大样本量,进一步展开内膜血供超声指标与内膜容受性相关的基础研究,选择更加合理的超声参数,旨在提供一个更加科学而合理的子宫内腔容受性的超声评价体系。

参考文献

- 1 宋瑞芳, 苏迎春, 王芳. 子宫及内膜血流参数与冻融胚胎移植妊娠结局的关系[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2016, 35(5): 365-368
- 2 吕丽华, 张玉, 刘效群, 等. 子宫内腔形态及血流对冻融胚胎移植临床结局的影响[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(10): 930-933
- 3 王丽娜, 苏雪松, 乔杰, 等. 子宫内腔及子宫内腔下血流对胚胎解冻移植周期妊娠结局的影响[J]. 中国微创外科杂志, 2012, 12(3): 245-249
- 4 焦岩, 水旭娟, 余彩茶, 等. 超声多模态评分在复发性自然流产患者子宫内腔容受性评价中的应用研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(3): 299-304
- 5 Rogers PA, Milne BJ, Trounson AO. A model to show human uterine receptivity and embryo viability following ovarian stimulation for in vitro fertilization[J]. J In Vitro Fertil Embryo Transf, 1986, 3(2): 93-98
- 6 马黔红. 子宫内腔容受性评价进展[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(2): 87-90
- 7 Momeni M, Rahbar MH, Kovanci E. A Meta-analysis of the relationship between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization cycles[J]. J Hum Reprod Sci, 2011, 4(3): 130-137

- 8 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
- 9 中国医师协会超声医师分会. 中国妇科超声检查指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017
- 10 王锦惠, 于子芳, 闫芳, 等. 经阴道二维及三维超声对体外受精-胚胎移植子宫内腔容受性的评估价值[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2015, 12(4): 319-324
- 11 周秀萍, 赵雅萍, 王启亮, 等. 经阴道三维能量多普勒血流显像超声监测 IVF-ET 中子宫内腔参数评估子宫内腔容受性[J]. 浙江医学, 2019, 41(10): 1053-1056
- 12 刘红梅, 何燕妮, 刑福祺. 子宫内腔血流灌注在评价子宫内腔容受性中的作用[J]. 中国医学影像学杂志, 2012, 4(12): 282-289
- 13 马林, 翁轶南, 来蕾, 等. 三维能量多普勒超声监测子宫内腔容受性在促排卵治疗中的应用[J]. 浙江医学, 2020, 42(4): 353-356
- 14 Tan SY, Hang F, Purvarshi G, et al. Decreased endometrial vascularity and receptivity in unexplained recurrent miscarriage patients during midluteal and early pregnancy phases[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2015, 54(5): 522-526
- 15 何亚琼, 杨静, 张天杰, 等. IVF/ICSI-ET 中三维超声对子宫内腔容受性的评价价值[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(9): 618-625
- 16 Akmal EM, Nermeen AS, Hossain E, et al. Doppler study of uterine hemodynamics in women with unexplained infertility[J]. Eur J Obstet Gynecol, 2013, 171(1): 84-87
- 17 徐子宁, 彭成忠, 吕亚儿, 等. 子宫内腔容受性的多模态超声评估[J]. 中华医学超声杂志: 电子版, 2020, 17(2): 103-107
- 18 Hollis B, Prefumo F, Bhide A, et al. Thilaganathan B. First-trimester uterine artery blood and birth weight[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003, 22(4): 373-376
- 19 张倩, 李芷舒, 张宇明, 等. 反复移植失败患者子宫内腔容受性的超声评价[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(4): 350-354

(收稿日期: 2021-09-22)

(修回日期: 2021-10-09)

(上接第 38 页)

- 24 Sheng B, Zhao L, Zang XF, et al. MicroRNA-21 prevents excessive inflammation and cardiac dysfunction after myocardial infarction through targeting KBTBD7[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 86: 254-261
- 25 Bejerano L, Etzion S, Elyagon S, et al. Nanoparticle delivery of miRNA-21 mimic to cardiac macrophages improves myocardial remodeling after myocardial infarction[J]. Nano Lett, 2018, 18(9): 5885-5891
- 26 Members of the American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Crit Care Med, 1992, 20(6): 864-874

- 27 Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics 2017 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2017, 135(10): e146-e603
- 28 Krzywińska O, Bracha M, Jeanniery C, et al. Meta-analysis of the potential role of miRNA-21 in cardiovascular system function monitoring[J]. Biomed Res Int, 2020, 31: 4525410
- 29 Liu X, Zhang YG, Jiang P, et al. Ultrasonic cardiogram and MiRNA-21 analysis of cardiac dysfunction in patients with cardiac arrest following cardiopulmonary resuscitation[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2020, 190: 105284
- 30 Galluzzo A, Gallo S, Pardini B, et al. Identification of novel circulating microRNAs in advanced heart failure by next-generation sequencing[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(4): 2907-2919

(收稿日期: 2021-09-28)

(修回日期: 2021-10-12)