

未分化结缔组织病不孕患者的临床结局分析

毛文琪 蒋元华[△]

中国人民解放军联勤保障部队第 924 医院生殖中心 广西桂林 541002

【摘要】目的 探讨合并未分化结缔组织病 (UCTD) 不孕患者药物干预后行冻融胚胎移植 (FET) 的妊娠结局。方法选择 2018 年 1 月-2021 年 1 月在我院查抗核抗体 (ANA) 滴度 $\geq 1:320$ (阳性) 的不孕患者行体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 助孕全囊胚冷冻后初次进行冻融胚胎移植 (FET) 共 210 个周期, 比较确诊为未分化结缔组织病组 (UCTD 组)、未确诊未分化结缔组织病行药物干预组 (IVF 1 组) 及无药物干预组 (IVF 2 组) 的临床结局。**结果** UCTD 组的种植率、临床妊娠率、移植周期活产率低于 IVF 组, 流产率高于 IVF 组, 差异无统计学意义 ($P < 0.05$), IVF 1 组与 IVF 2 组相比, 种植率、临床妊娠率、移植周期活产率均略高, 流产率略低, 但差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 药物干预后的未分化结缔组织病 (UCTD) 不孕患者临床妊娠结局较未干预组有所改善。

【关键词】 未分化结缔组织病; 抗核抗体; 冻融胚胎移植; 临床结局

【中图分类号】 R593.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-4083 (2022) 03-010-03

有研究表明正常人群抗核抗体 (Antinuclear antibodies, ANA) 阳性检出率为 11.64%, 在不孕患者抗核抗体阳性率为 28.90%, 其中 ANA 滴度 $\geq 1:320$, 检出率 4.80%^[1]。抗核抗体是一系列针对各种细胞核及细胞质的自身抗体, 在各种自身免疫性风湿性疾病中是重要的诊断标记物。未分化结缔组织病 (Undifferentiated connective tissue disease, UCTD) 是一种系统性自身免疫疾病, 它不符合已明确的结缔组织病 (Connective tissue disease, CTD) 的诊断标准, 但具有 CTD 的临床表现及实验室检验结果, 属于排他性诊断^[2], 而抗核抗体是极其重要的诊断指标, 随着近年来妊娠与免疫的相关研究增多, UCTD 与妊娠的相互影响受到重视, 目前研究结果显示 UCTD 患者的不良妊娠事件发生率高于健康人群 3 倍, 约为 25-30%^[3], 因患病率高但临床表现轻微, 在不孕人群中易被忽视, 目前 UCTD 与不孕症的相关研究甚少, 本研究旨在探讨确诊为未分化结缔组织病、初次冻融胚胎移植患者行药物干预后的临床妊娠结局。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

回顾性分析 2018 年 1 月-2021 年 1 月在中国人民解放军联勤保障部队第 924 医院生殖中心行体外受精-胚胎移植 (In vitro fertilization embryo transfer, IVF-ET) 助孕后全囊胚冷冻的不孕患者, 术前检查血清抗核抗体 (ANA) 滴度均 $\geq 1:320$, 阳性, 根据中医风湿科专科诊断为未分化结缔组织病组 (UCTD 组) 及无自身免疫性疾病组 (IVF 组), IVF 组根据有无药物干预分为干预组 (IVF 1 组) 及无干预组 (IVF 2 组), 比较组间助孕患者的临床结局。

纳入标准: ①年龄 ≤ 35 岁; ②体外受精-胚胎移植助孕取卵后全部囊胚冷冻; ③初次解冻移植, 移植胚胎 ≤ 2 枚且至少有 1 枚优质囊胚; ④抗苗勒氏管 AMH ≥ 1.2 ng/ml; ⑤基础窦卵泡数 ≥ 7 个。排除标准: ①合并已确诊的除 UCTD 外的自身免疫性疾病; ②除 ANA 阳性外有其他免疫相关实验室指标异常; ③子宫及宫腔异常可能影响胚胎种植 (子宫黏膜下肌瘤、严重宫腔粘连及子宫内膜异位症); ④子宫畸形 (单角子宫、双子宫、纵隔子宫等); ⑤超声提示单侧或双侧输卵管积水未行输卵管结扎或切除者; ⑥单侧卵巢缺如者; ⑦夫妻双方任一方外周血染色体核型异常; ⑧既往有 ≥ 2 次不良孕产史。

1.2 血清抗核抗体检测

采用间接免疫荧光法: 外周静脉采血 3ml, 稀释血清, 以

人喉癌上皮细胞为抗原底物, 待血清反应后, 加入荧光素标记兔抗人 IgG 抗体, 光学显微镜下观察, ANA $\geq 1:100$, 细胞或组织内出现特征性绿色荧光显像则为阳性, 无荧光或极弱均匀荧光则为阴性, 根据血清稀释程度做定量分析,。

1.3 冷冻胚胎及评价标准

冻融胚胎移植胚胎来源于本中心 IVF-ET 患者, 常规促排、取卵、体外受精、胚胎培养、全部囊胚冷冻; 评分采用 Gardner 评分系统^[4], 从囊胚腔的扩张程度、内细胞团和滋养外胚层的发育进行评估, 3 期及以上且内细胞团及滋养外胚层细胞评分均 $\geq C$ 级定义为可用囊胚, 其中内细胞团及滋养外胚层细胞评分均 $\geq B$ 级以上为优质囊胚, 玻璃化冻存可移植囊胚。

1.4 内膜准备

根据患者具体情况采用自然周期或激素替代周期方案准备内膜, 经期开始口服醋酸泼尼松 (10mg/日)、硫酸羟氯喹 (0.4g/日), 月经干净后开始口服阿司匹林 (50mg) 治疗, 自然周期排卵日或人工周期 14 天以上, 血清雌二醇 ≥ 200 pg/ml, 子宫内膜厚度 ≥ 7 mm 开始添加黄体酮, 当日的内膜厚度为黄体转化日内膜, 内膜转化后 D6 胚胎移植, 移植当日复苏冷冻胚胎。

1.5 常规黄体支持及临床结局判定

移植后常规肌注黄体酮 60mg/日或阴道放置黄体酮缓释凝胶 90mg/日, 口服黄体酮胶囊 100mg/次, 2 次/日, 协同黄体支持。移植 14d 查血 hCG, 若阳性, 继续黄体支持至移植后 28 天行超声检查, 见孕囊为临床妊娠。有孕囊但着床位置在子宫以外的为宫外孕; 妊娠不足 28 周、胎儿体重不足 1000g 而终止者为流产; 分娩存活的胎儿为活产, 已分娩新生儿是否存在畸形。

1.6 观察指标

分组统计患者年龄、体重指数 (BMI)、不孕年限、移植日膜厚度、平均移植胚胎数、平均移植优质胚胎数、胚胎种植率、临床妊娠率、流产率、活产率等。

1.7 统计学处理

使用 SPSS19.0 进行统计学分析, 正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($M\pm s$) 表示, 统计学方法采用独立样本 t 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 根据样本量采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

本研究 UCTD 组共纳入周期 59 例, IVF 组共纳入周期 97 例, 其中 IVF 1 组 52 例, IVF 2 组 45 例。在女方年龄、体重指数、

不孕年限、不孕类型、移植周期厚度、基础 FSH、LH 及移植日雌激素水平等三组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 详见表 1。

表 1: 三组患者的一般资料比较

项目	分类	UCTD 组 (n=59)	IVF 1 组 (n=97)	IVF2 组 (n=52)	P
平均年龄 (岁)		31.25±3.62	31.54±3.19	32.58±3.27	0.059
平均不孕年限 (岁)		4.21±1.32	3.89±1.45	3.79±1.56	0.51
体重指数 (kg/m ²)		23.90±4.30	22.75±4.21	22.76±3.79	0.056
不孕类型	原发不孕 (例)	23	35	17	
	继发不孕 (例)	36	64	35	
基础 FSH (miu/ml)		7.75±3.45	8.21±3.31	7.21±3.26	0.76
基础 LH (miu/ml)		4.66±2.17	4.35±2.23	4.31±2.14	0.056
FET 日内膜厚度 (mm)		8.75±1.21	9.12±1.46	8.34±1.27	0.791
FET 日 E ₂ 水平 (pg/ml)		158.89±45.78	145.78±43.15	152.75±45.69	0.089

2.2 临床结局

UCTD 组的种植率、临床妊娠率、移植周期活产率低于 IVF 组, 流产率高于 IVF 组, 差异统计学意义 ($P<0.05$), IVF

1 组与 IVF 2 组相比, 种植率、临床妊娠率、移植周期活产率均略高, 流产率略低, 但差异无统计学意义 ($P<0.05$) 见表 2。

表 2: 三组患者的结局比较

项目	UCTD 组 (n=59)	IVF 1 组 (n=97)	IVF2 组 (n=52)	P
平均移植胚胎数 (个)	1.25±0.21	1.54±0.35	1.45±0.27	0.122
种植率 (%)	34.46±5.22	36.78±4.75	35.79±5.37	0.167
临床妊娠率 (%)	53.66±5.57	55.79±4.45	54.26±5.23	0.381
流产率 (%)	13.31±2.45	12.26±2.13	12.67±2.16	0.348
活产率 (%)	25/59 (42.37%)	45/97 (46.39%)	23/52 (42.23%)	0.583
胎儿畸形数 (个)	0	0	1	

3 讨论

3.1 未分化结缔组织病对辅助生殖治疗不孕的影响

未分化结缔组织病是指具有结缔组织疾病症状, 但无法诊断为结缔组织病的一类疾病。UCTD 是育龄期女性最常见的风湿病之一, 1980 年首次被提出用于描述有手部肿胀及雷诺现象但尚不符合 CTD 诊断标准的一类综合征^[5], 目前广泛被接受的是 Mosca 提出的初步诊断标准^[6]: 符合至少一种 CTD 的症状或体征, 且自身抗体指标 (如 ENA 抗体谱、ANA 抗体等) 呈阳性持续至少一年, 排除其他 CTD 疾病则可诊断 UCTD。UCTD 可增加不良妊娠事件, 包括自然流产、早产、先兆子痫、死胎、胎儿生长受限等, 妊娠亦可促使 UCTD 的病情进展。UCTD 增加不良妊娠的机制可能与其自身抗体、免疫失衡致使胎盘发育异常引起胎盘功能不全、微血栓形成有关, 自身抗体阳性是其中重要特征之一。我们已发表的 meta 分析证实行 IVF/ICSI 助孕的 ANA 阳性患者的胚胎种植率、临床妊娠率较抗核抗体阴性患者的低, 且流产率偏高^[7]。最近一系列的研究探讨了 ANA 与 IVF-ET 的妊娠结局的关系, 一些研究表明对于 IVF/ICSI 的患者 ANA 阳性会导致不良妊娠结局。Kikuchi 等人研究发现 ANA 阳性降低 IVF 患者的胚胎种植率、临床妊娠率。但目前 ANA 检测多用于反复流产免疫学的筛查, 对于药物治疗一直以来都是研究热点之一。

本研究选择抗核抗体阳性作为 UCTD 的筛选条件, UCTD 组种植率、临床妊娠率、移植周期活产率低于 IVF 组, 不孕患者药物治疗后仍然影响 IVF 临床结局, 早发现、早治疗是提高 IVF 临床结局的关键, 但本研究药物干预自解冻周期内膜准备开始, 胚胎移植前药物治疗的时长是否足够尚不明确, 目前临床对于用药时机并无统一结论, 在 IVF 治疗前即开始使用免疫药物干预是否能进一步改善 UCTD 患者的妊娠结局仍有待研究。

3.2 非自身免疫性疾病的血清 ANA 阳性, 药物治疗不改善 IVF 临床结局

抗核抗体 (ANA) 是一组将自身真核细胞内 DNA、RNA、蛋白质及核抗原为靶目标的自身抗体总称^[8], 其种属及器官特异性较低, 可存在于血清、胸水、滑膜液和尿液中^[9]。ANA 在不孕症女性的检出率约为 25-28%^[10, 11], 既往研究发现, IVF-ET 治疗的 ANA 阳性患者的临床妊娠率显著低于 ANA 阴性^[9, 10, 11], 提示 ANA 影响胚胎种植^[13], 可能机制如下: ① ANA 影响卵母细胞成熟及受精卵分裂致使胚胎质量下降^[9]; ② ANA 引起胚胎滋养层细胞功能障碍致使胚胎植入失败^[14]。

本研究结果显示, UCTD 组的种植率、临床妊娠率、移植周期活产率低于 IVF 组, 流产率高于 IVF 组, 差异统计学意义 ($P<0.05$), IVF 1 组与 IVF 2 组相比, 种植率、临床妊娠率、移植周期活产率均略高, 流产率略低, 但差异无统计学意义。单纯抗核抗体滴度阳性, 若无明确的自身免疫失衡, 给予免疫药物干预对 IVF 临床结局无积极意义, 但由于样本量较小、缺乏引起 ANA 阳性可能因素的分层分析, 结果可能存在偏倚。

综上, 不孕患者合并未分化结缔组织病行辅助生殖治疗临床结局较无免疫因素不孕患者低, 需临床药物干预改善临床结局, 但治疗时机仍需探讨。单纯的高滴度 ANA 使用药物干预是否可改善不孕患者的妊娠结局尚未明确, 仍需大样本随机对照实验验证, 但 ANA 高滴度阳性患者应重视其临床表现, 如诊断自身免疫性疾病, 孕前即积极干预以期获得良好的临床结局。

参考文献

[1] 王一鹏, 李颖, 孙丽梅, 闫惠平. 抗核抗体在不孕人群中的表达研究. 中国优生与遗传杂志. 2015, 23(7):111-113.
 [2] MOSCA M, TANI C, NERI C, et al. Undifferentiated

(下转第 13 页)

绩, 实验组操作考试成绩明显优于对照组, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。如表 2 所示:

表 2: 对比两组护士线上培训后考核成绩 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	操作考试
对照组	100	88.92 ± 2.75
实验组	100	97.77 ± 1.96
t	-	13.617
p	-	0.000

2.3 对比两组护士线上培训后的满意度评分

采用统计学护理方法评价两组护士线上培训后的满意度评分, 研究组满意度评分明显优于对照组, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。如表 3 所示:

表 3: 对比两组护士线上培训后的满意度评分 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	满意度评分
对照组	27	78.63 ± 9.28
实验组	27	96.37 ± 16.39
t	-	4.894
p	-	0.000

3 讨论

3.1 线上培训更容易被护士接受

信息技术的发展不但助力了我国医疗行业的发展, 而且也成为了助力护理事业发展的重要方法。我们如今身处互联网环境下, 可以通过手机等移动设备不受时间、地点等的约束来完成护理技能的学习^[4]。但既往所采取的线下培训方法, 科室需要提前准备各项工作, 如确定培训场地、准备培训所需材料等, 并且为了确保全部护士都可以参与到培训当中来, 培训老师经常需要反复讲授护理技能知识, 耗费了大量的时间和精力, 而且护理技能培训效果也甚微^[5]。本研究调查结果表明: 研究组对线上培训的满意度评分为 (96.37 ± 16.39) 分, 可见大多数护士可以接受线上培训。与线下培训与考核

相比较, 线上培训因不受培训场地、设备等因素的影响, 护士可根据自己的时间灵活安排培训; 授课老师不用一课多讲也能保证所有护士接受相关培训。

3.2 线上培训有助于提升培训效率

本研究中分析护士考核结果发现, 研究组操作考核为 (97.77 ± 1.96) 分。护士在参加线上培训时, 可以反复学习和观看培训资料, 有利于深化对培训知识的记忆。所以, 护士的考核成绩比较高, 充分说明护士掌握了护理技能知识。护士的培训构成医院日常工作的关键内容, 这对于促进医疗护理能力的提升是非常有益处的。随着信息技术的更新, 培训与考核的方法也随之更新, 探索实操性高、效率高的培训方法就显得尤为重要。所以, 线上培训通过结合“互联网+”, 能够显著提高护士的培训效率, 并获取显著的培训效果。

综上所述, 线上培训能够显著提高护士护理技能水平, 有效完善技能培训管理模式, 值得广泛推广和应用该培训方法。

参考文献

- [1] 高晓琳, 庞贵凤, 赵晶晶, 贺鹭, 王伟, 李向云, 赵芳. 新入职护士规范化培训效果的三维度评价 [J]. 护理研究, 2022, 36(03):476-479.
- [2] 杜艳会, 刘玲. PDCA 循环管理模式在护士规范化培训中的应用 [J]. 继续医学教育, 2022, 36(01):41-44.
- [3] 吴慧颖, 杨斌, 车宏伟. 机动护士规范化培训在手术室护理中的应用价值 [J]. 中国实用护理杂志, 2021, 37(26):2058-2062.
- [4] 樊朝凤, 徐小凤, 刘志勇, 毛伯镛, 段丽娟. 线上培训与考核在神经外科护士中的应用效果分析 [J]. 中国继续医学教育, 2021, 13(06):57-60.
- [5] 龙敏, 霍红炜, 高丽萍. 多元化护理教育在轮转护士规范化培训中的应用效果分析 [J]. 中国医药指南, 2020, 18(02):299.

(上接第 11 页)

connective tissue diseases (UCTD) [J]. Autoimmunity reviews, 2006, 6(1): 1-4.

[3] 杨邵英, 吕良敬. 未分化结缔组织病合并妊娠的研究进展 [J]. 中华风湿病学杂志, 2021, (第 4 期):265-9.

[4] GARDNER D K, LANE M, STEVENS J, et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer [J]. Fertil Steril, 2000, 73(6): 1155-8.

[5] LEROY E C, MARICQ H R, KAHALEH M B. Undifferentiated connective tissue syndromes [J]. Arthritis and rheumatism, 1980, 23(3): 341-3.

[6] MOSCA M, NERI R, BOMBARDIERI S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria [J]. Clinical and experimental rheumatology, 1999, 17(5): 615-20.

[7] Zeng MF, Wen P, Duan JL. Association of antinuclear antibody with clinical outcome of patients undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment: A metaanalysis. Am J Reprod Immunol. 2019 Sep;82(3):e1315 [8] FRAGKOU I A, MAVROGIANNI V S, CRIPPS P J, et al. The bacterial flora in the teat duct of ewes can protect against and can cause mastitis [J]. Veterinary research, 2007, 38(4): 525-45.

[9] 李颖, 兰永连, 梁毓, 雷玲玲, 张军, 王树玉. 自身

抗体与不孕症的相关性研究进展 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, (第 4 期):385-6, 90.

[10] YING Y, ZHONG Y P, ZHOU C Q, et al. Antinuclear antibodies predicts a poor IVF-ET outcome: impaired egg and embryo development and reduced pregnancy rate [J]. Immunological investigations, 2012, 41(5): 458-68.

[11] KIKUCHI K, SHIBAHARA H, HIRANO Y, et al. Antinuclear antibody reduces the pregnancy rate in the first IVF-ET treatment cycle but not the cumulative pregnancy rate without specific medication [J]. American journal of reproductive immunology, 2003, 50(4): 363-7.

[12] 蒋元华, 毛文琪, 曾梅芳, 苏素勤, 莫柠毓, 段金良. 抗核抗体与体外受精-胚胎移植临床结局的相关性分析 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, (第 4 期):33-6, 41.

[13] 曾勇, 梁佩燕, 刁梁辉, 赵明, 黄春宇, 陈伟洪, 金燕, 陈现. 不明原因不孕患者血清中抗核抗体、抗心磷脂抗体和抗 β -糖蛋白 I 抗体的检测价值 [J]. 生殖医学杂志, 2015, (第 12 期):998-1002.

[14] YING Y, ZHONG Y P, ZHOU C Q, et al. A further exploration of the impact of antinuclear antibodies on in vitro fertilization-embryo transfer outcome [J]. American journal of reproductive immunology, 2013, 70(3): 221-9.