

Research on the Therapeutic Outcomes of Pentoxifylline in Freeze-thaw Embryo Transfer Cycles

Xiuqin Sun Kaokao Zhao

Department of Reproductive Medicine, Jining First People's Hospital, Jining, Shandong, 272011, China

Abstract

Objective: To investigate the clinical effect of frozen-thawed embryo transfer (FET) cycle with pentoxifylline in patients with thin endometrium. **Methods:** A retrospective analysis was performed for 60 patients with thin endometrium who underwent FET in our hospital from January 2019 to June 2021, including 38 cases in the control group and 22 cases in the pentoxifylline group. **Results:** There was no significant difference in implantation rate and clinical pregnancy rate between the two groups, and the early spontaneous abortion rate in the pentoxifylline group was significantly lower than that in the control group ($P=0.046$). **Conclusion:** FET cycles with pentoxifylline can reduce the rate of early spontaneous abortion in patients with thin endometrium.

Keywords

endometrium; pentoxifylline; freeze-thaw embryo transfer; early spontaneous miscarriage

冻融胚胎移植周期使用己酮可可碱治疗结局研究

孙秀芹 赵考考

济宁市第一人民医院生殖医学科, 中国·山东 济宁 272011

摘要

目的: 探讨子宫内膜偏薄患者冻融胚胎移植(frozen-thawed embryo transfer, FET)周期使用己酮可可碱治疗的临床效果。**方法:** 回顾性分析2019年1月至2021年6月于我院进行FET的子宫内膜偏薄患者60例, 其中对照组38例, 己酮可可碱组22例, 比较两组间着床率、临床妊娠率及早期自然流产率差异。**结果:** 两组间着床率、临床妊娠率无显著差异, 己酮可可碱组早期自然流产率较对照组显著降低($P=0.046$)。**结论:** 子宫内膜偏薄的患者FET周期使用己酮可可碱治疗可降低早期自然流产率。

关键词

子宫内膜; 己酮可可碱; 冻融胚胎移植; 早期自然流产

1 引言

临床上广泛应用 FET 技术, 在于其能最大限度地提高累计妊娠率, 减少促排卵的次数, 降低卵巢过度刺激综合征(OHSS)的发生率和异位妊娠风险等。影响 FET 成功率的主要包括胚胎质量、子宫内膜容受性和两者之间的同步性三大重要因素^[1-2]。在 FET 助孕过程中移植前内膜厚度与临床妊娠率及活产率在一定程度上呈正相关, 有学者提出妊娠内膜厚度 < 6mm 胚胎着床率几乎为零, 胚胎着床期内膜最佳厚度为 8~14cm, 子宫内膜偏薄的患者宫腔免疫、炎性细胞因子表达失衡以及内膜血流的降低影响了妊娠结局, 目前临床上对子宫内膜偏薄的治疗方法效果欠佳, 患者不孕、自然流产等临床问题未能得到很好的改善。己酮可可碱免疫调节

作用以及降低血粘度、增加血流量以改善微循环的作用为子宫内膜偏薄患者的治疗提供了可行的理论依据, 越来越多的证据表明, 己酮可可碱可能对子宫内膜生长和发育有益作用, 目前尚缺乏单独使用己酮可可碱对移植后妊娠结局影响的研究^[3]。论文旨在探讨子宫内膜偏薄患者冻融胚胎移植周期使用己酮可可碱治疗的妊娠结局。

2 资料与方法

2.1 研究对象及分组

选取 2019 年 1 月至 2021 年 6 月在济宁市第一人民医院生殖医学科进行 FET 治疗并连续至少 1 次移植未孕的 60 例患者为研究对象, 于再次进行 FET 前采用激素替代方案准备子宫内膜, 其中给予己酮可可碱治疗者(己酮可可碱组) 22 例, 未行己酮可可碱治疗者(对照组) 38 例。

纳入标准: ①既往 FET 助孕失败史; ②年龄 ≤ 42 岁; ③既往移植日内膜厚度 > 6mm 且 < 8mm; ④因输卵管因素行体外受精-胚胎移植(IVF-ET), 伴或不伴有男方轻度少

【作者简介】 孙秀芹(1965-), 女, 中国山东济宁人, 硕士, 教授、主任医师, 从事生殖内分泌、不孕不育、人类辅助生殖技术研究。

弱精子症；⑤激素替代周期 FET。

排除标准：①夫妇双方任一方染色体异常；②内分泌异常；③子宫内异症；④男方重度少弱精子症、无精子症；⑤生殖器肿瘤。

所有患者均签署知情同意书，且经过本院医学伦理委员会同意认可。

2.2 子宫内膜准备及黄体支持

所有研究对象均于月经来潮第 2~3 天开始口服戊酸雌二醇片 2mg，每日 1 次 4 天，4mg，每日 1 次 4 天，6mg，每日 1 次 4 天，12 天后行阴道 B 超检查根据内膜厚度决定是否继续口服。月经干净后口服阿司匹林肠溶片 25mg，每日 2 次至移植后 14 天。月经干净后阴塞芬吗通红片，每日 1 片至移植后 14 天。己酮可可碱组于月经干净后开始口服己酮可可碱缓释片 0.4g，每日 1 次至移植后 14 天。当内膜厚度达到近 8mm 时给予人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 4000IU 肌肉注射，于肌注 HCG 第二天口服地屈孕酮 20mg，每日 2 次至移植后 14 天；肌注 HCG 第三天黄体酮注射液 40mg 肌肉注射或者黄体酮阴道缓释凝胶 90mg 阴塞，每日 1 次至移植后 14 天。肌注 HCG 第五天行卵裂期胚胎移植术，第八天行囊胚移植术。移植后 12~14 天血 HCG 阳性，移植后 28 天行阴道 B 超检查见妊娠囊为临床妊娠。

2.3 观察指标

采集所有研究对象的相关临床及实验室指标，包括年

龄、身体质量指数 (BMI)、抗缪勒氏管激素 (AMH)、基础卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E_2)、移植前内膜厚度及移植胚胎数。着床率 = 着床胚胎数 / 移植胚胎总数 $\times 100\%$ ，临床妊娠率 = 获得临床妊娠周期数 / FET 移植周期数 $\times 100\%$ ，早期自然流产率 = 孕 12 周内发生自然流产周期数 / 获得临床妊娠周期数 $\times 100\%$ 。

2.4 统计学分析

本研究数据采用 SPSS 27.0 统计学软件包进行统计学分析。两组间计量资料比较采用 t 检验，用均数 \pm 标准差 ($\pm s$) 表示；或采用两样本秩和检验，用中位数 (下四分位数，上四分位数)。计数资料用 n (%) 表示，采用 χ^2 检验；其中对于 $1 <$ 最小理论频数 < 5 ，采用连续校正 χ^2 检验， $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 患者基线特征

两组患者基线年龄、BMI、AMH、基础 FSH、LH、 E_2 水平、移植前内膜厚度、移植胚胎数无统计学差异 ($P > 0.05$)，见表 1。

3.2 妊娠结局

两组间着床率、临床妊娠率无显著差异 ($P > 0.05$)，己酮可可碱组早期自然流产率较对照组显著降低，差异有统计学意义 ($P=0.046$)，见表 2。

表 1 患者基线特征

	对照组 (n=38)	己酮可可碱组 (n=22)	P 值
年龄 (岁)	34.00 (29.00, 38.50)	33.00 (28.79, 38.00)	0.451
BMI (kg/m^2)	23.67 \pm 3.44	23.68 \pm 2.93	0.996
AMH (ng/mL)	3.33 (1.99, 5.95)	2.88 (1.56, 7.83)	0.872
FSH (mIU/mL)	6.46 (5.62, 7.65)	6.34 (5.05, 7.64)	0.758
LH (mIU/mL)	5.37 (3.69, 6.49)	4.98 (3.74, 6.40)	0.776
E_2 (mIU/mL)	117.1 (88.47, 156.45)	151.00 (112.00, 174.50)	0.164
移植前内膜厚度 (mm)	7.20 (7.00, 7.53)	7.50 (6.93, 7.73)	0.383
移植胚胎数 (个)	2 (2, 2)	2 (1, 2)	0.586

表 2 两组间妊娠结局比较

	对照组	己酮可可碱组	P 值
生化妊娠率 (%)	47.37% (18/38)	63.64% (14/22)	0.224
着床率 (%)	23.53% (16/68)	21.05% (8/38)	0.770
临床妊娠率 (%)	42.11% (16/38)	36.36% (8/22)	0.662
早期自然流产率 (%)	37.50% (6/16)	0.00% (0/8)*	0.046

* 己酮可可碱组较对照组早期自然流产率降低，差异有统计学意义 ($P=0.046$)。

4 讨论

在 FET 助孕过程中移植前内膜厚度影响临床妊娠率及活产率，尽管很多学者认为用内膜厚度、内膜类型、血流等综合评价体外受精胚胎移植的妊娠结局较用内膜厚度进行单纯评价更有临床意义，但内膜厚度过薄时妊娠率显著降低^[4]。子宫内膜偏薄患者宫腔免疫、炎症细胞因子表达失衡

以及内膜血流的降低影响了妊娠结局，在子宫内膜基底层严重受损的情况下，大量的炎性细胞，淋巴细胞和成纤维细胞在子宫内膜损伤处聚集，引起急、慢性炎症，分泌的多种炎性介质，造成子宫内膜细胞和腺体再生不活跃，导致子宫内膜容受性降低^[5]。子宫内膜功能层薄，胚胎着床位置接近基底层流量大的螺旋动脉，此处产生的活性氧阻碍胚胎的着

床和发育^[6]。目前临床上对子宫内膜偏薄的治疗方法有很多:雌激素;西地那非、阿司匹林、神经肌肉电刺激;子宫内膜搔刮刺激;HCG或者粒细胞集落刺激因子宫腔灌注等等。这些常规的治疗方法对子宫内膜的恢复欠佳,患者不孕、自然流产等临床问题未能得到很好的改善,所以临床上急需寻求新的、有效的治疗方法。

己酮可可碱是从可可豆中提取的可可豆碱,再引入己酮基而得到的一种生物碱,为黄嘌呤衍生物,具有类似可可碱、咖啡因和茶碱的特性,是一种非特异性磷酸二酯酶抑制剂,能够阻止环腺苷酸(cAMP)转为腺苷酸(AMP),减少cAMP的降解,从而使细胞内cAMP浓度升高^[7],主要在肝脏中去甲基及氧化代谢,其代谢产物具有改善微循环、降低血粘度等药理作用。己酮可可碱可以通过提高细胞内的cAMP来减少炎症细胞因子的产生和活性,此外,己酮可可碱还具有抑制T和B淋巴细胞活化、降低NK细胞活性、减少白细胞对内皮细胞的黏附等作用^[8-9]。

目前,己酮可可碱在泌尿生殖系统应用的相关报道有很多,但大多集中在改善精子质量方面,对于子宫内膜偏薄治疗的研究相对较少。己酮可可碱抗炎、免疫抑制作用以及降低血粘度改善微循环的作用为子宫内膜偏薄的治疗提够了可行的理论依据。Acharya等^[10]观察了20例己酮可可碱对薄型子宫内膜患者的治疗情况,子宫内膜厚度中位值从用药前的4.37mm增至用药后的6.05mm,8例患者最终成功妊娠,该研究认为,己酮可可碱具有舒张血管、抑制炎症反应、降低血粘度等功能,并可通过对TNF- α 的拮抗作用提高胚胎种植率。另一篇研究发现己酮可可碱可改变子宫内膜的纤维化状态,增加子宫内膜厚度,18例中13人内膜明显增厚,用药前后内膜厚度分别为 $4.9 \pm 0.6\text{mm}$ 、 $6.2 \pm 1.4\text{mm}$,妊娠率33%,分娩率27%^[11]。既往研究记录了接受己酮可可碱对妊娠结局的影响,但未设置对照组,无法得出单独使用己酮可可碱是否对改善妊娠结局产生影响。我们的研究发现既往FET助孕周期中子宫内膜偏薄的患者(内膜厚度 $> 6\text{mm}$,小于 8mm),己酮可可碱治疗无法改善这些患者胚胎着床率及临床妊娠率,但显著降低早期自然流产率,这可能与己酮可可碱改善微循环及免疫抑制作用有关。目前进行的临床研究观察人数较少,仍需增加研究对象进一步验证研究结果。

参考文献

[1] De Neubourg D, Peeraer K, Debrock S, et al. Belgium Model of

Coupling Reimbursement of ART Costs to Restriction in Number of Embryos Transferred[J]. *BMJ*,2014,348:g1559.

- [2] Jian-Chun Li, Yan-Hong Wang, li-Ying Peng, et al. A Novel Promising Endometrial Preparation Protocol for Frozen-Thawed Embryo Transfer: A Randomized Controlled Trial.
- [3] Krief F, Simon C, Goldstein R, et al. Efficacy of tocopherol and pentoxifylline combined therapy for women undergoing assisted reproductive treatment with poor endometrial development: a retrospective cohort study on 143 patients[J]. *Human fertility Cambridge, England*,2019:1-9.
- [4] Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(4):530-541.
- [5] FAN X, KRIEG S, KUOC J, et al. VEGF blockade inhibits angiogenesis and reepithelialization of endometriums[J]. *The FAS EBJournal*,2008,22(10):3571-3580.
- [6] Casper RF. It's time to pay attention to the endometrium[J]. *Fertil Steril*, 2011,96(3):519-521.
- [7] Huang PT, Chen SU, Chao KH, et al. Effects of fertilization promoting peptide, adenosine, and pen toxifylline on thawed human sperm[J]. *Arch Androl*, 2003,49(2):145-153.
- [8] Halme J, Becker S, Wing R. Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*,1984,148(1):85-90.
- [9] Steinleitner A, Lambert H, Roy S. Immunomodulation with pentoxifylline abrogates macrophage-mediated infertility in an in vivo model: a paradigm for a novel approach to the treatment of endometriosis associated subfertility[J]. *Fertility and Sterility*, 1991,55(1):26-31.
- [10] ACHARYA S, YASMIN E, BALEN AH. et al. The use of a combination of pentoxifylline and tocopherol in women with a thin endometrium undergoing assisted conception therapies: a report of 20 cases[J]. *Hum Fertil*, 2009,12(4):198-203.
- [11] Ledee-Bataille N, Olivennes F, Lefaix J L, et al. Combined treatment by pentoxifylline and tocopherol for recipient women with a Thin endometrium enrolled in an oocyte donatin programme[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(5):1249-1253.