

体外受精-胚胎移植不同阶段的抑郁、焦虑状态与助孕结局的关系分析

刘尧芳,王芳,黄桂英,徐玲*

基金项目:西南医科大学附属医院博士启动基金(项目编号:19084)

作者单位:646000 四川 泸州,西南医科大学附属医院生殖医学科

作者简介:刘尧芳,毕业于重庆医科大学,博士,副主任医师,主要研究方向为生殖医学

* 通信作者,E-mail:393271631@qq.com

【摘要】目的 分析体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)助孕不同阶段的抑郁、焦虑状态差异与助孕结局的联系。**方法** 选择2016年1月至2018年12月西南医科大学附属医院211例卵巢储备功能正常并接受IVF-ET的女性,分别于进周期日(T1)、hCG日(T2)完成抑郁自评量表、焦虑自评量表,回顾性分析不同阶段抑郁、焦虑变化及与胚胎移植结局的联系。**结果** T2焦虑评分(51.19 ± 8.43)及发生率(44.55%)均显著高于T1($46.61 \pm 8.46, 28.91\%$),差异有统计学意义($P < 0.05$);抑郁评分及发生率在T1、T2间差异无统计学意义($P > 0.05$);不同阶段抑郁组与无抑郁组比较、焦虑组与无焦虑组比较,实验室结局(获卵率、MⅡ卵率、优胚率等)、鲜胚移植及第一次冻融胚胎移植的临床妊娠率和胚胎种植率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 女性在IVF-ET不同阶段存在较高的抑郁或焦虑发生风险,取卵前焦虑状态较为明显;长方案IVF-ET助孕患者进周期日、hCG日抑郁、焦虑与助孕结局无显著联系。

【关键词】 体外受精-胚胎移植;抑郁;焦虑;结局

【中图分类号】 R 715.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-4020(2022)12-037-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2022.12.09

The analysis of the influence of depression and anxiety at different stages on the outcome in patients with in vitro fertilization and embryo transfer

Liu Yaofang, Wang Fang, Huang Guiying, Xu Ling*

Department of Reproductive Technology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou Sichuan 646000, P. R. China

* Corresponding author, E-mail:393271631@qq.com

【Abstract】Objective To explore the difference between depression and anxiety at different stages of in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) and its relationship with IVF-ET outcomes. **Methods** 211 IVF-ET women with normal ovarian reserve in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from January 2016 to December 2018 were included. Self-rating depression scale (SDS) and self-rating anxiety scale (SAS) were completed to determine the depression and anxiety on the day they started their treatment (T1) and on hCG day (T2), respectively, and the relationship between depression and anxiety at different stages and IVF-ET outcome were analyzed retrospectively. **Results** The anxiety score (51.19 ± 8.43) and incidence (44.55%) at stage T2 were significantly higher than those at stage T1 ($46.61 \pm 8.46, 28.91\%$), the differences were statistically significant ($P < 0.05$). While depression score and incidence were not significantly different at different stages ($P > 0.05$). The laboratory outcome (egg harvesting rate, MⅡ egg rate, excellent embryo rate, etc) and IVF-ET outcome were not significantly different between women with anxiety (depression) and cases without anxiety (depression) ($P > 0.05$). **Conclusion** IVF-ET patients have a high risk of depression or anxiety at different stages of treatment, and the anxiety state before ovum pick-up is obvious. There may be no significant relationship between IVF-ET outcome and the depression and anxiety on the day they started their treatment or on hCG day in patients underwent long protocol.

【Key words】 in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET); depression; anxiety; outcome

体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET) 作为治疗不孕症的技术, 40 余年的发展过程中, 如何提高其助孕成功率、哪些因素与助孕结局相关? 一直以来都是研究热点。不孕症女性常常存在负面情绪如抑郁、焦虑^[1-2], 这些负面情绪是否与 IVF-ET 助孕成功率有关呢? 目前相关研究的结论存在争议。有报道认为, IVF-ET 妇女的抑郁、焦虑情绪会对助孕结局产生不良影响^[3-4], 但也有研究认为两者无相关关系^[5-6]。而 IVF-ET 过程涉及促排卵、取卵等不同阶段, 是否不同阶段的抑郁、焦虑状态与助孕结局的联系存在差异呢? 本研究为进一步分析两者的相关性, 对女性助孕过程中进周期日、hCG 日的抑郁、焦虑状态进行评估, 探究其与助孕结局的联系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在西南医科大学附属医院生殖医学科接受 IVF-ET 的患者。纳入标准: ① 初次助孕, 年龄 < 35 岁, 卵巢储备功能正常者; ② 常规黄体期方案、常规 IVF; ③ 鲜胚移植。排除标准: 既往确诊心理健康疾病未治疗或近 2 年内确诊心理相关疾病。最终纳入研究对象 211 例。

1.2 调查方法

使用 Zung 氏抑郁自评量表 (self-rating depression scale, SDS)^[7] 和 Zung 氏焦虑自评量表 (self-rating anxiety scale, SAS)^[8]。每个量表条目 20 个, 每个条目评分 4 级, 粗得分乘以 1.25 为标准分。标准分 ≥ 50 分为有抑郁(焦虑), 50 ~ 59 分、60 ~ 69 分、 ≥ 70 分分别为轻、中、重度抑郁(焦虑)。患者进周期日 (T1, 此时患者需要每天接受药物注射)、hCG 日 (T2, 患者隔日需行取卵手术) 各填量表 1 次。调查前详细告知患者本研究的目的、要求及内容。

1.3 促排卵方案及处理

患者于黄体中期开始接受醋酸曲普瑞林 0.1 mg/d 皮下注射 (进周期日), 达到降调节标准后注射重组人促卵泡激素促排卵, 动态监测卵泡发育情况及雌二醇、孕酮、黄体生成素水平, 至少 1 个主导卵泡直径 ≥ 20 mm 或者 3 个 ≥ 18 mm 停止促排, 予重组人绒毛膜促性腺激素注射液 (human chorionic gonadotropin, hCG, Merck 公司) 250 ug 扳机 (hCG 日), 36 ~ 37 h 取卵。常规 IVF, 胚胎培养第 3 日结合患者 hCG 日雌二醇水平、胚胎情况及内膜厚度等进行移植、冷冻或继续囊胚培养。移植者 2 周后查血 hCG > 3 U/L 为生化妊娠, 4 ~ 5 周后超声检查宫腔内见孕囊及原始心管搏动为临床妊娠。鲜胚移植未孕且有剩余胚胎者行冻融胚胎移植 (frozen-thawed embryo transfer, FET), 根据患者既往子宫内膜厚度、排卵情况等行自然周期或替代周期 FET。

1.4 评估指标

获卵率 = (获卵数/hCG 日 ≥ 14 mm 的卵泡数) $\times 100\%$; M II 卵率 = (M II 卵数/获卵数) $\times 100\%$; 2PN

率 = (2PN 数/IVF 加精卵数) $\times 100\%$; 优胚率 = (优质胚胎数/正常受精胚胎数) $\times 100\%$; 临床妊娠率 = (临床妊娠周期数/移植周期数) $\times 100\%$; 胚胎种植率 = (孕囊数/移植胚胎数) $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件进行分析, 计数资料以率 (%) 表示, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法、独立样本 t 检验等, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特点及抑郁、焦虑检出结果

211 例患者, 年龄 20 ~ 34 岁, 平均年龄 (29.42 \pm 2.90) 岁, 不孕年限 1 ~ 11 年, 平均不孕年限 (2.95 \pm 1.85) 年; 原发不孕 83 例, 继发不孕 128 例; 不孕因素: 输卵管因素 163 例, 排卵障碍 8 例, 不明原因性不孕 20 例, 男性因素 20 例。

抑郁评分 T1、T2 分别为 (42.71 \pm 7.55)、(41.78 \pm 6.13); 抑郁检出率 T1 为 15.17% (32/211, 轻、中、重度者分别为 23 例、7 例、2 例), T2 为 9.00% (19/211, 轻、中、重度者分别为 14 例、5 例、0 例), 抑郁评分及检出率 T1 均高于 T2, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

焦虑评分 T1、T2 分别为 (46.61 \pm 8.46)、(51.19 \pm 8.43); 焦虑检出率 T1 为 28.91% (61/211, 轻、中、重度分别为 42 例、12 例、7 例), T2 为 44.55% (94/211, 轻、中、重度分别为 58 例、27 例、9 例), 焦虑评分及检出率 T1 均显著低于 T2 ($P < 0.05$)。

2.2 抑郁、焦虑与实验室结局的联系分析

按照有、无抑郁进行分组比较发现: T1、T2 抑郁组的 2PN 率均低于无抑郁组, 但差异无统计学意义; 每阶段两组间的获卵率、M II 卵率及优胚率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。按照有、无焦虑进行分组比较发现: M II 卵率、2PN 率及优胚率 T2 焦虑组均低于无焦虑组, 但差异无统计学意义; T1 两组间比较差异也无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 抑郁、焦虑与鲜胚移植结局的联系分析

鲜胚移植 D3 天胚胎 (D3-ET) 共 157 例, 临床妊娠 68 例 (双胎妊娠 15 例), 妊娠率为 43.31%; 鲜胚移植 D5 天胚胎 (D5-ET) 共 54 例 (单囊胚移植 34 例), 临床妊娠 26 例 (双胎妊娠 4 例), 妊娠率 48.15%。D3-ET、D5-ET 的临床妊娠率及胚胎种植率在 T1、T2 阶段的抑郁组、无抑郁组间比较, 差异均无统计学意义; 焦虑组、无焦虑组间比较差异也无统计学意义 ($P > 0.05$), 见下页表 1。

2.4 抑郁、焦虑与冻融胚胎移植结局的联系分析

第一次 FET 的患者共 102 例, 其中 FET D3 胚胎 (D3-FET)、D5 胚胎 (D5-FET) 分别为 64 例、38 例, 临床妊娠率分别为 53.13% (34/64) 和 60.53% (23/38), 胚胎种植率分别为 29.84% (37/124) 和 38.03% (27/71); 按照有、无抑郁(焦虑)比较分析差别均无统计学意义 (见表 2)。焦虑者鲜胚移植、鲜胚移植未孕者第一次 FET 的临床妊娠率及胚胎种植率比较差异均无统计学

意义(见表3);因抑郁组行FET的病例数较少,未行鲜胚移植及FET结局比较分析。

3 讨论

本研究中不孕症患者IVF-ET进周期日抑郁、焦虑检出率分别为15.17%和28.91%,与Dan C等^[9-10]的报道相似。IVF-ET技术作为增加不孕症女性妊娠机会的一种方法,涉及促排卵、取卵、移植等过程,并具有费用较高、过程较复杂及治疗结果不确定性等特点,这些可能会给患者带来不同程度的心理压力^[11-12],从而导致助孕过程中心理状态发生变化。hCG日标志着患者经过前期的准备、用药促排卵后,隔日将行取卵术,属于围手

术期阶段。本研究发现hCG日抑郁评分及检出率与进周期日比较差异无统计学意义,而焦虑评分(51.19 ± 8.43)及焦虑检出率(44.55%)均显著高于进周期日。刘金莲等^[13]也发现围手术期焦虑得分高,该结果提示IVF-ET女性在助孕的不同阶段,其负面情绪会发生变化,这与宋东红等^[14]研究结果一致。hCG日焦虑检出率高可能与患者在hCG日的各种担忧包括对取卵手术的恐惧、对获卵个数的未知以及对后期胚胎培养结果的担忧等有关,而这些问题医生可能也无法给予患者确切的解答。因此,在hCG日应关注患者的心理状态,与患者多沟通,并给予心理疏导,减少其心理压力从而改善焦虑状态^[15]。

表1 抑郁、焦虑与鲜胚移植结局的联系分析

ET	T1 抑郁				T2 抑郁			
	是	否	χ^2 值	P 值	是	否	χ^2 值	P 值
D3-ET								
临床妊娠率	46.15(12/26)	42.75(56/131)	0.10	0.75	40.00(6/15)	43.66(62/142)	1.00	0.51
胚胎种植率	31.25(15/48)	27.42(68/248)	0.29	0.59	25.00(7/28)	28.36(76/268)	0.83	0.45
D5-ET								
临床妊娠率	71.43(5/7)	44.68(21/47)		0.24 ^a	100.00(4/4)	44.00(22/50)		0.05 ^a
胚胎种植率	55.56(5/9)	38.46(25/65)		0.47 ^a	66.67(4/6)	38.24(26/68)		0.22 ^a
ET	T1 焦虑				T2 焦虑			
	是	否	χ^2 值	P 值	是	否	χ^2 值	P 值
D3-ET								
临床妊娠率	46.82(22/47)	41.82(46/110)	0.33	0.56	45.33(34/75)	41.46(34/82)	0.24	0.63
胚胎种植率	33.33(30/90)	25.73(53/206)	1.80	0.18	30.71(43/140)	25.64(40/156)	0.94	0.33
D5-ET								
临床妊娠率	71.43(10/14)	40.00(16/40)		0.06 ^a	41.67(10/24)	53.33(16/30)	0.73	0.39
胚胎种植率	57.89(11/19)	34.55(19/55)	3.19	0.07	38.24(13/34)	42.50(17/40)	0.14	0.71

注:^a表示 Fisher 确切概率法

表2 抑郁、焦虑与第一次FET结局的联系分析

FET	T1 抑郁				T2 抑郁			
	是	否	χ^2 值	P 值	是	否	χ^2 值	P 值
D3-FET								
临床妊娠率	41.67(5/12)	55.77(29/52)	0.78	0.38	42.86(3/7)	54.39(31/57)		0.70 ^a
胚胎种植率	24.00(6/25)	31.31(31/99)	0.51	0.48	21.43(3/14)	30.91(34/110)		0.55 ^a
D5-FET								
临床妊娠率	50.00(2/4)	61.76(21/34)		1.00 ^a	66.67(2/3)	60.00(21/35)		1.00 ^a
胚胎种植率	33.33(2/6)	38.46(25/65)		1.00 ^a	66.67(2/3)	36.76(25/68)		0.55 ^a
FET	T1 焦虑				T2 焦虑			
	是	否	χ^2 值	P 值	是	否	χ^2 值	P 值
D3-FET								
临床妊娠率	47.62(10/21)	55.81(24/43)	0.38	0.54	54.84(17/31)	51.52(17/33)	0.07	0.79
胚胎种植率	25.58(11/43)	32.10(26/81)	0.57	0.45	31.67(19/60)	28.13(18/64)	0.19	0.67
D5-FET								
临床妊娠率	60.00(6/10)	60.71(17/28)		1.00 ^a	62.50(15/24)	57.14(8/14)	0.11	0.74
胚胎种植率	40.00(8/20)	37.25(19/51)	0.05	0.83	38.64(17/44)	37.04(10/27)	0.02	0.89

注:^a表示 Fisher 确切概率法

表3 焦虑者鲜胚及第一次 FET 移植结局比较

FET	T1 焦虑				T2 焦虑			
	ET	FET	χ^2 值	P 值	ET	FET	χ^2 值	P 值
D3								
临床妊娠率	46.82(22/47)	47.62(10/21)	0.00	0.95	45.33(34/75)	54.84(17/31)	0.79	0.37
胚胎种植率	33.33(30/90)	25.58(11/43)	0.82	0.37	30.71(43/140)	31.67(19/60)	0.02	0.89
D5								
临床妊娠率	71.43(10/14)	60.00(6/10)		0.67 ^a	41.67(10/24)	62.50(15/24)	2.09	0.15
胚胎种植率	57.89(11/19)	40.00(8/20)	1.25	0.26	38.24(13/34)	38.64(17/44)	0.00	0.97

注:^a 表示 Fisher 确切概率法

临床上,部分 IVF-ET 患者存在原因不明的卵子质量异常或胚胎质量异常,在 IVF-ET 过程中的抑郁或焦虑状态是否与其有一定联系呢?本研究按照患者是否存在抑郁进行分组比较,结果显示无论是进周期日还是 hCG 日处于抑郁状态者的获卵率、MⅡ卵率、优胚率等均与无抑郁者无显著差别,焦虑分组分析得到同样的结果。这说明进周期日、hCG 日患者的抑郁、焦虑状态可能不影响卵子的受精及优质胚胎的形成^[16]。

本研究按照进周期日、hCG 日有、无抑郁分别进行分组分析,结果显示两个检测点的抑郁组、无抑郁组间鲜胚移植、后续 FET 的临床妊娠率、胚胎种植率差异均无统计学意义。焦虑分组比较也得到同样的结果。这与 Maroufizadeh S 等^[17]的研究结果一致。由此推论,进周期日、hCG 日的抑郁及焦虑状态可能不影响鲜胚或后续的 FET 结局。本研究进一步比较了焦虑组鲜胚移植、FET 结局的差异(因抑郁组行 FET 患者少,未进行比较),结果显示 D3 胚胎 ET、FET 的临床妊娠率 T1 焦虑组分别为 46.82%、47.62%,T2 焦虑组分别为 45.33%、54.84%,差异无统计学意义;D5 胚胎移植比较得到同样的结果。这再次说明进周期日、hCG 日焦虑可能与助孕结局无显著联系。

本研究发现不孕症女性在 IVF-ET 不同阶段存在较高的抑郁或焦虑发生风险,尤其在取卵前焦虑明显;长方案 IVF-ET 助孕患者进周期日、hCG 日抑郁、焦虑与助孕结局无显著联系。但由于样本量的局限本研究未进行抑郁、焦虑程度(轻、中、重度)的分层比较,存在一定局限性,负面情绪的程度是否与助孕结局存在联系还需后期扩大样本量进一步分析。

【参考文献】

- [1] Lin K, Yun S, Jing X, et al. Quantitative and qualitative analyses of psychological experience and adjustment of in vitro fertilization-embryo transfer patients [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 8069-8077.
- [2] Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility [J]. Dialogues in Clinical Neuroscience, 2018, 20(1): 41-47.
- [3] Terzioğlu F, Turk R, Yücel C, et al. The effect of anxiety and depression scores of couples who underwent assisted reproductive techniques on the pregnancy outcomes [J]. African Health Sciences, 2016, 16(2): 441-450.
- [4] Xu HM, Ouyang NY, Li RQ, et al. The effects of anxiety and depression on in vitro fertilisation outcomes of infertile Chinese

- women [J]. Psychology Health & Medicine, 2017, 22(1): 37-43.
- [5] Pasch LA, Gregorich SE, Katz PK, et al. Psychological distress and in vitro fertilization outcome [J]. Fertility and Sterility, 2012, 98(2): 459-464.
- [6] Cesta CE, Viktorin A, Olsson H, et al. Depression, anxiety, and antidepressant treatment in women: association with in vitro fertilization outcome [J]. Fertility and Sterility, 2016, 105(6): 1594-1602.
- [7] Zung WW. A self-rating depression scale [J]. Archives of General Psychiatry, 1965, 12(1): 63-70.
- [8] William WZ. A rating instrument for anxiety disorders [J]. Psychosomatics, 1971, 12(6): 371-379.
- [9] Dan C, Jing PZ, Ling J, et al. Factors that influence in vitro fertilization treatment outcomes of Chinese men: a cross-sectional study [J]. Appl Nurs Res, 2016, 32(1): 222-226.
- [10] Li-Hua Huang, Ching-Pyng Kuo, Yen-Chiao Lu, et al. Association of emotional distress and quality of sleep among women receiving in-vitro fertilization treatment [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2019, 58(1): 168-172.
- [11] Lakatos E, Szigeti JF, Ujma PP, et al. Anxiety and depression among infertile women: a cross-sectional survey from Hungary [J]. BMC Women's Health, 2017, 17(1): 48-57.
- [12] Awtani M, Kapoor GK, Kaur P, et al. Anxiety and stress at different stages of treatment in women undergoing in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection [J]. J Hum Reprod Sci, 2019, 12(1): 47-52.
- [13] 刘金莲, 黄琴, 宋东红, 等. IVF-ET 治疗过程中不同阶段患者的焦虑、抑郁情绪变化 [J]. 中国生育健康杂志, 2022, 33(1): 38-40, 43.
- [14] 宋东红, 王艳华, 张曦, 等. 体外受精-胚胎移植夫妻双方不同治疗阶段的生育生活质量与焦虑水平现状及相关性研究 [J]. 中国性科学, 2022, 31(2): 35-40.
- [15] Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgård NG, et al. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis [J]. BMJ Open, 2015, 5(1): e006592-6610.
- [16] Miller N, Herzberger EH, Pasternak Y, et al. Does stress affect IVF outcomes? a prospective study of physiological and psychological stress in women undergoing IVF [J]. Reprod Biomed Online, 2019, 39(1): 93-101.
- [17] Maroufizadeh S, Navid B, Omani-Samani R, et al. The effects of depression, anxiety and stress symptoms on the clinical pregnancy rate in women undergoing IVF treatment [J]. BMC Res Notes, 2019, 12(1): 256-259.

(收稿日期: 2021-03-17 编辑: 唐琦杰)