# CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG TIẾP NHẬN CỦA NỘI MẠC TỬ CUNG Ở BỆNH NHÂN MẮC HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

**CNSH. Nguyễn Thị Vân Anh, BS. Huỳnh Ngọc Bảo Lâm**

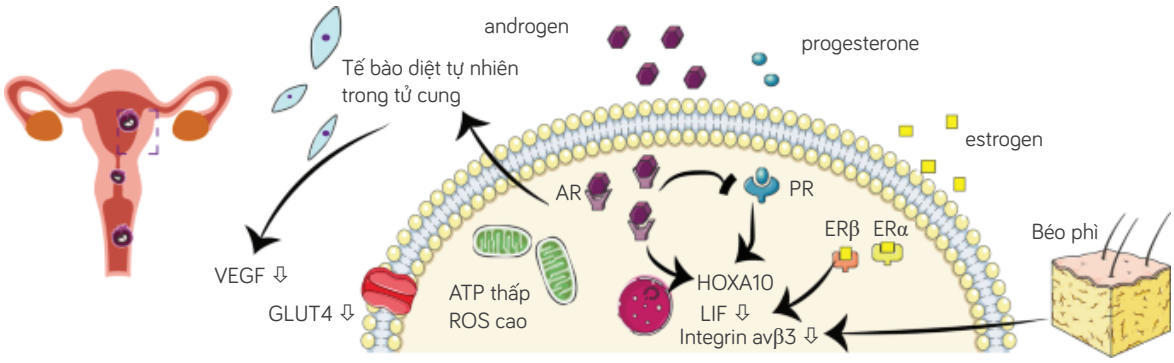
IVFMD Vạn Hạnh, Bệnh viện đa khoa Vạn Hạnh

## GIỚI THIỆU

Hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome – PCOS) là chứng rối loạn nội tiết, ảnh hưởng khoảng 4 – 21% phụ nữ trong độ tuổi sinh sản dẫn đến hiếm muộn[1]. Hội chứng được đặc trưng bởi rối loạn chức năng rụng trứng, nồng độ androgen huyết thanh tăng cao và những thay đổi hình thái buồng trứng. Bên cạnh đó, PCOS thường liên quan đến các bệnh lý như béo phì, kháng insulin và viêm mạn tính[2]. Bệnh nhân PCOS có tỷ lệ mang thai còn thấp và có nguy cơ sẩy thai cao. Có nhiều yếu tố gây nên tình trạng này, trong đó, khả năng tiếp nhận nội mạc tử cung bị suy giảm có thể là một trong những nguyên nhân dẫn đến kết quả thai kỳ bất lợi ở bệnh nhân PCOS[3].

Khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung liên quan đến một loạt các thay đổi sinh lý trong tử cung để cung cấp môi trường tốt nhất cho phôi bám dính, xâm lấn và làm tổ. Nội mạc tử cung cần sự hỗ trợ của estrogen và progesterone do hoàng thể tiết ra và cũng bị ảnh hưởng bởi nhiều gen, protein, cytokine và phân tử bám dính khác nhau (Hình 1)[4]. Ở phụ nữ bình thường, nội mạc tử cung có khả năng tiếp nhận phôi làm tổ trong khoảng thời gian 3 – 4 ngày, bắt đầu từ ngày thứ 7 đến ngày thứ 10 sau khi rụng trứng, được gọi là cửa sổ làm tổ. Khi có những tình trạng bệnh lý, cửa sổ này có thể bị rút ngắn hoặc dịch chuyển dẫn đến hiếm muộn hoặc sẩy thai[3].

Ở phụ nữ PCOS, rối loạn nội tiết tố buồng trứng có thể dẫn đến giảm khả năng tiếp nhận




Hình 1. Các con đường phân tử và dấu ấn sinh học của khả năng tiếp nhận nội mạc tử cung ở phụ nữ vô sinh mắc hội chứng buồng trứng đa nang[5].

của nội mạc tử cung. Bên cạnh đó, một số bất thường dấu ấn sinh học phân tử trên nội mạc tử cung của nhóm phụ nữ mắc PCOS đã được báo cáo[2]. Tuy nhiên, những hiểu biết về vấn đề này còn hạn chế. Do đó, bài viết này nhằm đánh giá ngắn gọn về các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung ở bệnh nhân mắc PCOS.

## KHẢ NĂNG TIẾP NHẬN CỦA NỘI MẠC TỬ CUNG Ở PHỤ NỮ MẮC HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

### Ảnh hưởng của hormone và thụ thể

Khả năng nội mạc tử cung đáp ứng với estrogen phụ thuộc vào mật độ thụ thể estrogen (Estrogen receptor – ER) trên bề mặt tế bào. Biểu hiện ER cao nhất ở giai đoạn tăng trưởng muộn, giảm dần ở giai đoạn hoàng thể. Sau khi hiện tượng rụng trứng xảy ra, progesterone ức chế sự tăng sinh của các tế bào nội mạc tử cung bằng cách điều hòa giảm ER. Hơn nữa, progesterone còn làm giảm sự biểu hiện của thụ thể androgen (Androgen receptor – AR) trong tế bào nội mạc tử cung và mô đệm. Trong khi đó, androgen làm giảm khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung do ức chế sự điều hòa estrogen. AR cao nhất được quan sát thấy ở giai đoạn nội mạc tử cung tăng sinh và giảm dần trong giai đoạn chế tiết[1,4].

Ở phụ nữ mắc PCOS, nội mạc tử cung có sự gia tăng hoạt động của estrogen và mức độ ER dường như tăng lên trong tất cả các giai đoạn của chu kỳ. Hơn nữa, mRNA và protein của thụ thể estrogen alpha (ER–α) và các chất đồng hoạt hóa cao hơn so với phụ nữ bình thường trong giai đoạn chế tiết. Kích hoạt ER–α tăng cường có liên quan đến hiện tượng apoptosis hiếm gặp. Rối loạn rụng trứng dai dẳng do PCOS dẫn đến sự phát triển của hoàng thể bị suy giảm. Các báo cáo chỉ ra mô nội mạc tử cung của bệnh nhân PCOS có hiện tượng giảm khả năng đáp ứng với progesterone, còn gọi là "kháng progesterone". Sự kháng progesterone này có thể là do giảm khả năng liên kết và kích hoạt thụ thể progesterone (Progesterone receptor – PR). Mặt khác, nồng độ androgen tăng cao trong giai đoạn nang trứng có thể dẫn đến khả năng tiếp nhận nội mạc tử cung giảm ở bệnh nhân PCOS. Mức độ biểu hiện AR tại biểu mô nội mạc tử cung tăng rõ rệt ở bệnh nhân PCOS so với mức độ bình thường. Do đó, nội mạc tử cung của phụ nữ PCOS có tác dụng vượt trội của estrogen, androgen đồng thời giảm tác dụng của progesterone do sự biểu hiện và chức năng của các thụ thể[3].

### Các dấu ấn sinh học phân tử

Các dấu ấn sinh học phân tử đặc trưng cho khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung như prolactin, các protein liên kết với yếu tố tăng trưởng giống insulin (Growth factor binding protein 1 – IGFBP–1), các tế bào mô đệm biểu hiện sự điều hòa phiên mã gen homeobox (HOXA–10 và HOXA–11) và yếu tố ức chế bệnh bạch cầu (Leukemia inhibitor factor – LIF)[1]. HOXA–10 quy định biểu hiện IGFBP–1 cần thiết cho sự làm tổ của phôi nang và cải thiện khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung, HOXA–11 ức chế gen prolactin. Trong khi đó, bệnh nhân PCOS có biểu hiện kháng progesterone, do đó làm giảm biểu hiện HOXA–10 và HOXA–11[4]. Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng (Randomized controlled trial – RCT) năm 2019, thực hiện trên 33 bệnh nhân PCOS cho kết quả biểu hiện HOXA–10, HOXA–11 và LIF thấp hơn đáng kể so với nhóm đối chứng ($P < 0,05$)[1].

LIF là một cytokine đa năng thuộc họ Interleukin–6 có ảnh hưởng đến sự bám dính, kích hoạt các con đường tạo ra protein

cần thiết cho quá trình làm tổ, tăng cường khả năng phát triển của các tế bào mô đệm nội mạc tử cung. LIF còn kích thích tế bào lá nuôi phôi tiết fibronectin và thúc đẩy biểu hiện integrin–αvβ3. Integrin–αvβ3 trên nội mạc tử cung là một integrin quan trọng gắn kết phôi và nội mạc tử cung trong giai đoạn thai kỳ sớm. Nghiên cứu trên mô hình chuột (2019) về khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung ghi nhận mức độ LIF và integrin–αvβ3 đã giảm ở nhóm PCOS so với nhóm không mắc PCOS[4]. Sau đó, một nghiên cứu (2022) được thực hiện bởi Dhadhal và cộng sự đánh giá các dấu hiệu phân tử trong tình trạng sẩy thai sớm trên chuột mắc PCOS. Kết quả cho thấy biểu hiện integrin–αvβ3 ($P < 0,01$), HOXA–10 ($P < 0,01$) và con đường tín hiệu LIF–STAT3 ($P < 0,01$) giảm ở nhóm PCOS so với nhóm đối chứng[6].

Ngoài ra, matrix metalloproteinase (MMP) là một họ endopeptidase phụ thuộc vào kẽm cũng được báo cáo có vai trò chính trong những thay đổi mang tính chu kỳ của nội mạc tử cung, làm tổ và bám dính. Trong đó, MMP–2 và MMP–9 tiết ra từ tế bào lá nuôi phôi làm thoái hóa và tái tạo chất nền ngoại bào khi phôi bắt đầu xâm nhập vào thành tử cung[1]. Một nghiên cứu cho thấy ở nội mạc tử cung của bệnh nhân PCOS có mức độ biểu hiện MMP–2 và MMP–9 thấp hơn đáng kể so với nhóm đối chứng ($P < 0,01$)[4]. Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (Vascular epithelial growth factor – VEGF) rất quan trọng cho sự hình thành mạch, góp phần vào quá trình làm tổ bằng cách tăng cường sự phát triển của phôi, cải thiện khả năng tiếp nhận nội mạc tử cung. Các nghiên cứu đã chứng minh nồng độ VEGF trong huyết thanh và dịch nang trứng của bệnh nhân PCOS cao hơn so đáng kể với phụ nữ bình thường. Tuy nhiên, biểu hiện VEGF ở nội mạc tử cung vào cửa sổ làm tổ thấp hơn ở bệnh nhân PCOS. Sự điều hòa giảm này có thể làm giảm khả năng tiếp nhận nội mạc tử cung ở bệnh nhân mắc PCOS[7].

MicroRNA (miRNA) tham gia vào nhiều quá trình sinh học, bao gồm cả những quá trình có liên quan chặt chẽ đến rối loạn sinh sản. Trong đó, miRNA–223 và miRNA–449 ở nội mạc tử cung điều chỉnh tiêu cực sự biểu hiện của thụ thể kết hợp protein LIF và protein G, gián tiếp làm giảm khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung. Các nghiên cứu miRNA trong tương lai sẽ giúp hiểu hơn về cơ chế điều hòa biểu hiện gen liên quan đến khả năng tiếp nhận nội mạc tử cung của bệnh nhân PCOS[1].

Nghiên cứu RCT tiến hành năm 2022 trên ba bệnh nhân PCOS, định lượng 6.524 protein, xác định được 232 protein thay đổi đáng kể trong nhóm PCOS so với nhóm đối chứng. Bên cạnh đó, kết quả còn cho thấy tổn thương khả năng tiếp nhận nội mạc tử cung không phải một yếu tố đơn lẻ mà xảy ra do nhiều protein, con đường, hệ thống, các bất thường bệnh lý và sự tương tác giữa các yếu tố trên với nhau. Vì vậy, thực hiện các nghiên cứu về khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung rất khó khăn[8]. PCOS là tình trạng đa yếu tố nên tác động của nó lên nội mạc tử cung cần được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp tiếp cận toàn bộ gen.

## TÁC DỤNG CỦA THUỐC KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG LÊN KHẢ NĂNG TIẾP NHẬN NỘI MẠC TỬ CUNG CỦA BỆNH NHÂN PCOS

Clomiphene citrate (CC) thể hiện đặc tính kháng estrogen do CC liên kết với ER. Sự suy giảm ER ở vùng hạ đồi sẽ kích thích tuyến yên tiết ra gonadotropin thúc đẩy nang trứng phát triển bình thường[1]. Letrozole là một chất ức chế aromatase, ngăn chặn sự

chuyển đổi androgen thành estrogen, làm giảm tạm thời nồng độ estradiol dẫn đến tăng tiết FSH. Letrozole làm thay đổi biểu hiện gen nội mạc tử cung mà không liên kết với ER, trái ngược CC[2]. Các nghiên cứu đã đánh giá tác động của letrozole và CC lên nội mạc tử cung ở bệnh nhân PCOS thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm (In vitro fertilisation – IVF). Theo nghiên cứu RCT của Wang và cộng sự tiến hành năm 2021 (n = 270) so sánh tác dụng của letrozole và CC trên bệnh nhân PCOS. Kết quả cho thấy tỷ lệ thai lâm sàng và thai diễn tiến của nhóm letrozole cao hơn đáng kể so với nhóm CC (25,6% so với 13,3%; 23,3% so với 11,1%) (P < 0,05). Các dấu ấn phân tử trong dịch tử cung của nhóm letrozole cao hơn đáng kể nhóm CC về nồng độ integrin–αvβ3 (29,2 ± 10,3 so với 13,5 ± 7,1) và VEGF (35,6 ± 11,2 so với 17,9 ± 9,4) ( P < 0,05). Ngoài ra, các thông số siêu âm như độ dày, thể tích, chỉ số mạch máu của nội mạc tử cung cao hơn ở nhóm letrozole[9]. Đây là lý do đằng sau khuyến nghị dùng letrozole làm liệu pháp đầu tiên để gây phóng noãn trong nhóm bệnh nhân PCOS ít/không phóng noãn[2].

Sử dụng metformin ở bệnh nhân PCOS có tỷ lệ rụng trứng, tỷ lệ có thai tương đương với letrozole nhưng cao hơn CC[1]. Yuan và cộng sự (2021) phân tích 62 RCT (n = 6571 bệnh nhân) cho thấy metformin làm tăng đáng kể độ dày nội mạc tử cung (SMD = 2,04; KTC 95%, 0,96 – 3,12; P = 0,0002), cải thiện tỷ lệ có thai lâm sàng (RR = 1,26; KTC 95%, 1,11 – 1,43; P = 0,0003) và giảm tỷ lệ sẩy thai ( RR = 0,73; KTC 95%, 0,58 – 0,91; P = 0,006)[10]. Theo một nghiên cứu gần đây (2023), kết quả cho thấy sự biểu hiện của gen chức năng nội mạc tử cung (HOXA–10, ESR–1) và tín hiệu insulin (GAB–1 và SLC2A–4) ở nhóm PCOS can thiệp metformin và kiểm soát chế độ ăn cao hơn đáng kể so với nhóm PCOS (P < 0,05)[11]. Do đó, metformin có thể cải thiện khả năng tiếp nhận nội mạc tử cung ở bệnh nhân PCOS.

Các nghiên cứu trên nhằm xác định tác động của thuốc kích thích buồng trứng lên nội mạc tử cung của bệnh nhân PCOS. Các yếu tố được đánh giá chủ yếu là độ dày nội mạc tử cung, biểu hiện các gen đặc trưng của nội mạc tử cung. Tuy nhiên, PCOS là một hội chứng phức tạp và không đồng nhất. Do đó, cần thực hiện các nghiên cứu so sánh hồ sơ toàn bộ hệ phiên mã liên quan nội mạc tử cung ở bệnh nhân PCOS với phụ nữ khỏe mạnh trải qua kích thích buồng trứng để hiểu được cơ chế tác động thực tế lên cấp độ gen chính xác hơn[1].

## ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG TIẾP NHẬN CỦA NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ Ý NGHĨA ĐIỀU TRỊ

Phương pháp đánh giá khả năng tiếp nhận nội mạc tử cung (Endometrial receptivity array – ERA) là một xét nghiệm phân tích các dấu hiệu phiên mã bằng cách sử dụng một bảng gồm 238 gen có liên quan. Mục đích của xét nghiệm là xác định thời điểm làm tổ ở những bệnh nhân ở giai đoạn hoàng thể có nội mạc tử cung phát triển nhanh hoặc chậm. Nhờ đó cho phép chuyển phôi vào đúng thời điểm để tạo ra sự đồng bộ giữa phôi và nội mạc tử cung. Mặc dù, xét nghiệm ERA được khuyến nghị với những trường hợp IVF thất bại nhiều lần, thất bại không rõ nguyên nhân hoặc sẩy thai liên tiếp. Tuy nhiên, dữ liệu liên quan đến lợi ích của thử nghiệm này còn hạn chế[3].

Simón và cộng sự (2020) thực hiện RCT đa trung tâm trên 458 bệnh nhân, so sánh kết quả chuyển phôi (Embryo transfer – ET) cá nhân hóa bằng ERA trong IVF. Kết quả nhóm được thực hiện ERA so với nhóm chuyển phôi trữ và nhóm chuyển phôi tươi

cho thấy cải thiện đáng kể về tỷ lệ mang thai sau chuyển phôi lần đầu (72,5% so với 54,3% và 57,5%, P = 0,05), tỷ lệ làm tổ (57,3% so với 43,2% và 38,6%, P < 0,05) và tỷ lệ sinh sống tích lũy (71,2% so với 55,4% và 58,5%, P < 0,05)[3]. Mặt khác, một tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp năm 2023 từ 12 RCT (n = 14.224) thực hiện xét nghiệm ERA. Kết quả ghi nhận không có sự khác biệt giữa nhóm xét nghiệm và với nhóm không xét nghiệm ERA trước chuyển phôi về tỷ lệ sinh sống (OR = 1,00; KTC 95%, 0,63 – 1,58; $I^2$ = 92,7%), tỷ lệ thai lâm sàng (OR = 1,20; KTC 95%, 0,90 – 1,61; I2 = 86,5%), tỷ lệ thai sinh hóa (OR = 0,83, KTC 95%, 0,46–1,49; I2 = 87%), tỷ lệ làm tổ (OR 1,18; KTC 95% 0,44 – 3,14, $I^2$ = 93,2%) và tỷ lệ sẩy thai (OR= 0,91; KTC 95%, 0,62 – 1,34; I2 = 67,1%)[12]. Do đó, nên xem xét lại lợi ích của ERA ở bệnh nhân thực hiện IVF. Trong tương lai cần nhiều nghiên cứu hơn để làm rõ khía cạnh này và những giá trị của ERA với bệnh nhân PCOS vẫn chưa được xác định.

## KẾT LUẬN

Tóm lại, khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung có liên quan chặt chẽ đến thụ thể hormone sinh dục và các dấu ấn sinh học phân tử liên quan. Sự mất cân bằng các yếu tố này là nguyên nhân gây suy giảm khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung ở bệnh nhân PCOS. Tuy nhiên, tất cả các phát hiện chủ yếu dựa trên các nghiên cứu đơn gen hoặc con đường riêng lẻ. Vì vậy, trong tương lai cần các nghiên cứu tác động trên toàn bộ gen, bộ phiên mã và quá trình chuyển hóa lên nội mạc tử cung ở phụ nữ PCOS nhằm cải thiện kết quả điều trị hỗ trợ sinh sản.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO


1. Pathare, A., I. Hinduja, and R. Mahadik, Basic aspects of endometrial receptivity in PCOS patients. Molecular Biology Reports, 2022. 49: p. 1–10.
2. Alebić, M.Š., Endometrial receptivity and PCOS; endometrial gene expression specificities — literature review. 2022. 49(2).
3. Alice, A. and A. Dragoş, Endometrial Receptivity in Patients with Polycystic Ovary Syndrome, in Infertility and Assisted Reproduction, W. Wei–Hua, Editor. 2021, IntechOpen: Rijeka. p. Ch. 4.
4. Bai, X., et al., Research progress of endometrial receptivity in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. Reprod Biol Endocrinol, 2021. 19(1): p. 122.
5. Guo, F., et al., Altered Molecular Pathways and Biomarkers of Endometrial Receptivity in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome. Reprod Sci, 2022. 29(12): p. 3335–3345.
6. Dhadhal, S. and L. Nampoothiri, Decoding the molecular cascade of embryonic–uterine modulators in pregnancy loss of PCOS mother– an "in vivo" study. Reproductive Biology and Endocrinology, 2022. 20(1): p. 165.
7. Guo, X., et al., Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Embryo Implantation: Clinical Implications. Biomolecules, 2021. 11: p. 253.
8. Li, J., et al., Proteomic alteration of endometrial tissues during secretion in polycystic ovary syndrome may affect endometrial receptivity. Clin Proteomics, 2022. 19(1): p. 19.
9. Wang, L., et al., Letrozole Versus Clomiphene Citrate and Natural Cycle: Endometrial Receptivity During Implantation Window in Women With Polycystic Ovary Syndrome. Frontiers in Endocrinology, 2021. 11.
10. Yuan, L., et al., The function of metformin in endometrial receptivity (ER) of patients with polycyclic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta–analysis. Reprod Biol Endocrinol, 2021. 19(1): p. 89.
11. García–Gómez, E., et al. The Effect of Metformin and Carbohydrate–Controlled Diet on DNA Methylation and Gene Expression in the Endometrium of Women with Polycystic Ovary Syndrome. International Journal of Molecular Sciences, 2023. 24, DOI: 10.3390/ijms24076857.
12. Zolfaroli, I., et al., Impact of Endometrial Receptivity Analysis on Pregnancy Outcomes In Patients Undergoing Embryo Transfer: A Systematic Review and Meta–Analysis. Journal of assisted reproduction and genetics, 2023. 40(5): p. 985–994.