

不同受孕方式复发性流产患者的临床特征分析

何英明^{1,2}, 张哲慧³, 薛吟霜³, 黄悦³, 刘振冉³, 张品³, 向卉芬³

摘要 目的 探讨自然妊娠和体外受精-胚胎移植(IVF-ET)这两种不同受孕方式的复发性流产(RSA)的临床特征的差异。方法 选择237例RSA患者,按其既往受孕方式分为自然妊娠组($n=185$)和IVF组($n=52$),分析两组患者临床特征有无统计学差异。结果 IVF组和自然妊娠组相比,F组的初次妊娠年龄和发生RSA时的年龄均大于自然妊娠组,差异有统计学意义($P<0.05$)。IVF组生化妊娠次数多于自然妊娠组,自然流产次数少于自然妊娠组,差异有统计学意义($P<0.001$)。IVF组中月经不规则患者的比例高于自然妊娠组,差异有统计学意义($P<0.05$)。IVF组血清活化部分凝血酶原时间(APTT)、R值、K值、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、促甲状腺素(TSH)、同型半胱氨酸(HCY)均低于自然妊娠组,Angel值、最大振幅(MA)值、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和体质指数(BMI)均高于自然妊娠组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在两组患者病因构成的比较中,IVF组的解剖因素占比高于自然妊娠组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 既往受孕方式为IVF-ET的RSA患者,其多种流产危险因素的严重程度比自然受孕的RSA患者更强。建议进一步完善和落实不孕患者在IVF-ET治疗时的孕前检查和教育,从而降低其RSA的风险,获得更好的妊娠结局。

关键词 复发性流产; 生化妊娠; 体外受精-胚胎移植; 临床特征

中图分类号 R 714.21

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)02-0297-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.02.022

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指与同一性伴侣连续发生2次及2次以上的自然流产,包括妊娠28周之前的胎儿丢失和生化妊娠^[1]。RSA的发生率为1%~4%,已知的病因有自身免疫因素、易栓症、夫妻双方染色体异常、解剖学因素、内分泌因素、男方因素、心理因素及不良生

活状态(如肥胖、压力大、抽烟、嗜酒)等^[2]。RSA可发生在自然受孕和辅助生殖技术助孕后,而识别不同受孕方式的RSA患者的临床特征的差异,对患者孕前筛查的完善和RSA的病因诊断可能有所帮助,目前相关文献报道较少^[3]。该研究将自然妊娠和经体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)后妊娠的RSA患者的临床资料和生化指标进行了回顾性分析,以探讨两组患者临床特征的差异。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2020年7月-2021年10月于安徽医科大学第一附属医院生殖医学中心就诊并诊断为RSA的患者,按既往受孕方式分为自然妊娠组和IVF组。自然妊娠组纳入标准:自然流产或生化妊娠连续发生于自然妊娠后。IVF组纳入标准:自然流产或生化妊娠连续发生于通过IVF-ET或单精子胞浆内注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)妊娠后。排除标准:①同时满足自然妊娠组和IVF组纳入标准者;②就诊前已行RSA治疗干预者;③数据不全者。

1.2 临床数据收集 通过问卷收集临床数据,内容包括出生情况、婚史、月经周期、恶劣环境暴露、焦虑和抑郁、体质指数(body mass index, BMI)以及生育史、家族史。

1.3 生化指标检验 包括同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、凝血功能系列[包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)、凝血酶原时间国际标准化比值(international normalized ratio, PT-INR)、活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、血栓弹力图、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、25-羟维生素D3 [25-hydroxyvitamin D3, 25(OH)-D3]、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、血脂[包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白

2022-11-22 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 82071614)

作者单位: ¹安徽医科大学第一附属医院妇产科, 合肥 230012

²安徽省公共卫生临床中心, 合肥 230012

³安徽医科大学第一附属医院妇产科, 合肥 230022

作者简介: 何英明, 男, 硕士研究生;

向卉芬, 女, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 责任作者,

E-mail: huifen521@sina.com

胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol ,HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol ,LDL-C) 、染色体核型分析、抗核抗体(anti-nuclear antibody ,ANA) 、抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody ,ANCA) 、抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody ,ACL) 以及抗 β_2 糖蛋白 1 抗体(anti-beta 2 glycoprotein 1 antibody ,抗 β_2 -GP1) 、抗甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibodies ,TGAb) 和抗甲状腺过氧化物酶抗体(anti-thyroid peroxidase antibody ,TPOAb) 等。

1.4 诊断标准 通过稳态模型法得出胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance ,HOMA-IR) ,从而评估胰岛素抵抗,计算公式为 $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$,以 2.69 为胰岛素抵抗的分界值^[4]。通过焦虑自评量表(self-rating anxiety scale ,SAS) 和抑郁自评量表(self-rating depression scale ,SDS) 评估患者情绪状态 ,SAS 标准分 ≥ 50 分为焦虑 ,SDS 标准分 ≥ 53 分为抑郁^[5]。肥胖诊断标准为 $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ^[6]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计量资料不满足正态分布 ,用中位数 $M (P_{25} \sim P_{75})$ 表示 ,采用非参数检验中的 Mann-Whitney U 检验; 计数资料用例(%) 表示 ,采用卡方检验进行比较。有序等级资料用例(%) 表示 ,采用非参数检验中的 Wilcoxon 符号秩和检验。 $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组患者的婚史、恶劣环境暴露、焦虑和抑郁情绪、肥胖情况比较 ,差异无统计学意义($P > 0.05$)。IVF 组初次妊娠年龄和发生 RSA 时的年龄均高于自然妊娠组 ,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外 ,IVF 组月经不规律者占比和 BMI 高于自然妊娠组 ,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 生育史和家族史 IVF 组和自然妊娠组相比 ,妊娠丢失次数、活产史、母亲自然流产史和家族 RSA 史的差异无统计学意义($P > 0.05$)。IVF 组的生化妊娠次数高于自然妊娠组 ,自然流产次数低于自然妊娠组 ,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 2。

2.3 生化指标

2.3.1 自身免疫因素和染色体 两组患者 ANCA、ANA、TGAb、TPOAb、ACL-IgG/IgM 以及抗 β -GP1-IgG/IgM 等自身免疫性抗体及染色体的比较 ,差异无统计学意义($P > 0.05$) ,见表 3。

2.3.2 凝血因素 IVF 组的 PT、PT-INR、PTA 低于自然妊娠组 ,FIB、TT 高于自然妊娠组 ,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。IVF 组的 APTT、R 值、K 值低于自然妊娠组 ,Angel 值、最大振幅(maximum ampli-

表 1 两组患者一般资料比较

项目	IVF 组	自然妊娠组	χ^2/Z 值	P 值
初次妊娠年龄[岁 , $M (P_{25} \sim P_{75})$]	27(24 ~ 30)	26(23 ~ 28)	-2.447	0.014
发生 RSA 时年龄[岁 , $M (P_{25} \sim P_{75})$]	30(28 ~ 33)	28(26 ~ 30)	-3.817	<0.001
婚史[$n(\%)$]				
初婚	48(92.3)	171(92.4)	0	1.000
再婚	4(7.7)	14(7.6)		
月经周期[$n(\%)$]				
规律	30(57.7)	147(79.5)	10.172	0.001
不规律	22(42.3)	38(20.5)		
恶劣环境暴露[$n(\%)$]				
有	2(3.8)	15(8.1)	0.560	0.454
无	50(96.2)	170(91.9)		
焦虑[$n(\%)$]				
是	9(17.3)	21(11.4)	1.303	0.254
否	43(82.7)	164(88.6)		
抑郁[$n(\%)$]				
是	24(46.2)	70(37.8)	1.173	0.279
否	28(53.8)	115(62.2)		
肥胖[$n(\%)$]				
是	4(7.7)	13(7.0)	0	1.000
否	48(92.3)	172(93.0)		
BMI[kg/m^2 , $M (P_{25} \sim P_{75})$]	23.2(21.9 ~ 25.4)	22.4(20.7 ~ 24.1)	-2.275	0.023

表2 两组患者生育史和家族史的比较

项目	IVF组	自然妊娠组	χ^2/Z 值	P值
自然流产[次, $M(P_{25} \sim P_{75})$]	2(1~2)	2(2~3)	-4.519	<0.001
生化妊娠[次, $M(P_{25} \sim P_{75})$]	1(0~2)	0(0~1)	-6.462	<0.001
妊娠丢失[次, $M(P_{25} \sim P_{75})$]	2(2~3)	3(2~3)	-1.046	0.296
活产史[n(%)]				
有	3(5.8)	27(14.6)	2.860	0.091
无	49(94.2)	158(85.4)		
母亲自然流产史[n(%)]				
有	11(21.2)	49(26.5)	0.610	0.435
无	41(78.8)	136(73.5)		
家族RSA史[n(%)]				
有	2(3.8)	9(4.9)	0	1.000
无	50(86.2)	176(95.1)		

表3 两组患者自身免疫因素和染色体的比较[n(%)]

指标	IVF组	自然妊娠组	χ^2 值	P值
ANA				
阳性	7(13.5)	26(14.1)	0.012	0.913
阴性	45(86.5)	159(85.9)		
ANCA				
阳性	0(0)	1(0.5)	0	1.000
阴性	52(100.0)	184(99.5)		
ACL(IgG/IgM)				
阳性	0(0)	4(2.2)	0.212	0.645
阴性	52(100.0)	181(97.8)		
抗 β -GPI(IgG/IgM)				
阳性	0(0)	2(1.1)	0	1.000
阴性	52(100.0)	183(98.9)		
TGAb				
阳性	8(15.4)	30(16.2)	0.021	0.885
阴性	44(84.6)	155(83.8)		
TPOAb				
阳性	7(13.5)	29(15.7)	0.154	0.694
阴性	45(86.5)	156(84.3)		
夫妻双方染色体				
正常	51(98.1)	176(95.1)	0.294	0.588
异常	1(1.9)	9(4.9)		

tude, MA) 和凝血指数 (clotting index, CI) 高于自然妊娠组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者凝血因素的比较 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]

指标	IVF组	自然妊娠组	Z值	P值
HCY($\mu\text{mol/L}$)	8.48(7.00~9.70)	9.31(7.93~11.10)	-2.515	0.012
PT(s)	12.90(12.40~13.50)	13.10(12.60~13.43)	-1.594	0.111
PTA(%)	99.50(93.75~104.25)	100.00(94.75~104.25)	-0.252	0.801
PT-INR	1.00(0.96~1.03)	1.00(0.97~1.03)	-0.404	0.686
APTT(s)	35.30(31.30~36.55)	35.80(34.05~37.95)	-2.912	0.004
FIB(g/L)	2.94(2.62~3.31)	2.79(2.52~3.27)	-1.185	0.236
TT(s)	16.75(15.98~17.35)	16.50(16.00~17.10)	-1.239	0.215
R(min)	5.90(5.45~6.65)	6.50(5.80~7.20)	-2.829	0.005
K(min)	1.80(1.60~2.20)	2.10(1.80~2.40)	-2.603	0.009
Angel($^{\circ}$)	63.70(58.45~67.25)	60.70(56.90~64.35)	-2.453	0.014
MA(mm)	65.60(62.55~70.65)	62.50(59.50~66.40)	-3.110	0.002
CI	0.50(-0.55~1.50)	-0.60(-1.55~0.40)	-3.235	0.001

2.3.3 内分泌因素 IVF组和自然妊娠组相比, IVF组25-(OH) VitD、HOMA-1R、TC、TG均高于自然妊娠组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。IVF组LDL-C、TSH、HCY均低于自然妊娠组, HDL-C高于自然妊娠组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表5。

2.4 病因构成 两组患者的自身免疫因素、易栓症、夫妻双方染色体异常、内分泌因素、其他因素、不明原因等病因分布的占比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。IVF组解剖因素占比高于自然妊娠组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表6。

3 讨论

女性高龄会导致更高的流产率, 而随着避孕药的普及、教育及就业范围的扩大等原因, 女性初次生育年龄不断延迟^[7]。Bilibio et al^[3]研究发现, IVF组患者发生RSA时的年龄高于自然妊娠组。本研究中IVF组初次妊娠年龄和发生RSA时的年龄差异均高于自然妊娠组, 这与Bilibio et al^[3]研究结果一致。鉴于年龄增加对于不孕及自然流产的不利影

表5 两组患者内分泌因素的比较 [M(P₂₅ ~ P₇₅)]

指标	IVF组	自然妊娠组	Z值	P值
TSH(mIU/L)	2.03(1.47 ~ 2.57)	2.35(1.73 ~ 3.33)	-2.793	0.005
25-(OH) VitD(ng/ml)	15.10(11.80 ~ 18.48)	14.00(10.98 ~ 17.63)	-0.708	0.479
HOMA-IR	2.63(1.82 ~ 3.84)	2.49(1.68 ~ 3.62)	-1.054	0.292
TC(mmol/L)	4.62(4.22 ~ 5.15)	4.58(4.00 ~ 5.08)	-0.545	0.586
TG(mmol/L)	1.11(0.77 ~ 1.65)	1.04(0.76 ~ 1.41)	-0.467	0.640
HDL-C(mmol/L)	1.28(1.14 ~ 1.41)	1.36(1.21 ~ 1.52)	-2.471	0.013
LDL-C(mmol/L)	2.91(2.56 ~ 3.36)	2.64(2.21 ~ 3.18)	-1.969	0.049

表6 两组患者病因分布的比较 [n(%)]

项目	IVF组	自然妊娠组	χ ² 值	P值
自身免疫因素				
有	16(30.8)	62(33.5)	0.138	0.710
无	36(69.2)	123(66.5)		
易栓症				
有	14(26.9)	48(25.9)	0.020	0.887
无	38(73.1)	137(74.1)		
夫妻双方染色体异常				
有	1(1.9)	9(4.9)	0.294	0.588
无	51(98.1)	176(95.1)		
解剖因素				
有	16(30.8)	23(12.4)	9.928	0.002
无	36(69.2)	162(87.6)		
内分泌因素				
有	40(77.0)	124(67.0)	1.865	0.172
无	12(23.0)	61(33.0)		
其他因素				
有	31(59.6)	91(49.2)	1.767	0.184
无	21(40.4)	94(50.8)		
不明原因				
是	4(7.7)	33(17.8)	3.171	0.075
否	48(92.3)	152(82.2)		

响,应倡导条件允许的育龄期女性尽早试孕。无避孕措施且有规律性生活至少12个月未能获得临床妊娠的女性应尽早就诊,及时诊断和治疗不孕症。

生化妊娠是妊娠失败的一种表现形式,是指胚胎已经着床,但由于某种原因妊娠终止,β-人绒毛膜促性腺激素仅一过性升高^[8]。连续生化妊娠已被建议归类于RSA中。在IVF-ET治疗中,子宫内膜厚度及容受性、母体高雄二醇水平、卵子及胚胎质量等可能是生化妊娠的危险因素。但一项前瞻性研究^[9]显示,相较于自然妊娠,IVF-ET助孕并不会增加生化妊娠的发生率,反而可能会降低。本研究显示,在RSA患者中,IVF组的生化妊娠次数多于自然妊娠组。与Zeadna et al^[9]的研究结果有差异可能是研究人群的不同导致的,但由于生化妊娠的临床表现较隐蔽,且回顾性研究存在局限性,可能有尚未检出并记录的生化妊娠。因此该研究结果仍需进一步的前瞻性研究验证。

不健康的生活状态会增加偶发自然流产的发生,其中过高的BMI已明确与RSA有重要关联^[10]。肥胖可增加氧化应激和炎症的发生,而氧化应激也是肥胖发生的诱因,二者互相促进可造成多种代谢紊乱,进一步影响卵母细胞质量和子宫内环境,并与RSA、不孕、早产等各种生殖疾病相关。范蒙洁等^[11]将早期妊娠丢失的患者分为IVF-ET和自然妊娠这两种不同受孕方式时,发现前者的BMI更高。本研究也发现在RSA患者中,虽然两组患者的肥胖比例差异无统计学意义,但是IVF组的BMI高于自然妊娠组。一项研究^[12]表明,在有流产史的女性中,异常的血脂浓度(包括高TC、高TG、低HDL-C、高LDL-C)与受孕能力下降相关,尤其是在超重和肥胖的女性中。本研究两组患者的血脂比较发现,IVF组相较于自然妊娠组处于不良的血脂状态,其LDL-C高于自然妊娠组,HDL-C低于自然妊娠组。

易栓症是RSA的另一常见病因,是指存在抗凝血蛋白、凝血因子、纤溶蛋白等缺陷或其他危险因素所致的高血栓栓塞倾向^[13]。易栓症可通过APTT、PT、TT等常用的凝血功能指标进行检测。血栓弹力图可全程动态反映凝血过程,评估凝血因子活性、纤维蛋白原和血小板的水平和功能,近年来也常作为易栓症的检测指标之一。本研究两组患者血栓弹力图的比较中,多种指标的差异有统计学意义,一致表明IVF组比自然妊娠组凝血功能更强,表现出更高的血栓形成倾向。

在病因构成的比较中,IVF组的解剖因素占比高于自然妊娠组。RSA的解剖因素主要包括纵膈子宫、单角或双角子宫、子宫发育不良和宫颈机能不全等。这些因素不仅与自然流产相关,也是不孕症的潜在病因,因此可能会增加IVF组RSA的发病率,但在二维经阴道超声中子宫解剖异常检出较为困难,因此仍需进一步的前瞻性研究来验证。

既往受孕方式为IVF-ET的RSA患者,其多种流产危险因素的严重程度比自然受孕的RSA患者更强,应完善和落实不孕患者在IVF-ET治疗时的孕

前检查和教育,帮助其降低 RSA 的风险并获得更好的妊娠结局。

参考文献

- [1] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-90.
- [2] Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, et al. Recurrent pregnancy loss [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 98.
- [3] Bilibio J P, Gama T B, Nascimento I C M, et al. Causes of recurrent miscarriage after spontaneous pregnancy and after *in vitro* fertilization [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2020, 83(5): e13226.
- [4] 胡倩, 张哲慧, 王博雅, 等. 复发性流产患者体质指数、胰岛素水平与糖代谢状态的特征研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(11): 1798-802.
- [5] 李媛, 雷云香. 生活希望计划干预对肝癌患者家庭照顾者心理负担、希望水平及生活质量的影响 [J]. 中国健康心理学杂志, 2019, 27(9): 1382-6.
- [6] 周北凡. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体重指数和腰围切点的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(1): 5-10.
- [7] Schmidt L, Sobotka T, Bentzen J G, et al. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood [J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18(1): 29-43.
- [8] 任秀莲, 刘平. 着床失败、生化妊娠和流产是一码事吗? [J]. 生殖医学杂志, 2014, 23(3): 191-3.
- [9] Zeadna A, Son W Y, Moon J H, et al. A comparison of biochemical pregnancy rates between women who underwent IVF and fertile controls who conceived spontaneously [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(4): 783-8.
- [10] Ng K Y B, Cherian G, Kermack A J, et al. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7081.
- [11] 范蒙洁, 田婵, 常亮, 等. 体外受精-胚胎移植与自然妊娠后早期妊娠丢失的临床因素分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(11): 755-60.
- [12] Pugh S J, Schisterman E F, Browne R W, et al. Preconception maternal lipoprotein levels in relation to fecundability [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(5): 1055-63.
- [13] 李凡, 乔宠. 复发性流产患者易栓症的筛查 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1054-7.

Clinical characteristics analysis of recurrent pregnancy loss with different modes of fertilization

He Yingming^{1,2}, Zhang Zhehui³, Xue Yinshuang³, Huang Yue³, Liu Zhenran³, Zhang Pin³, Xiang Huifen³
 (¹Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230012;
²Anhui Public Health Clinical Center, Hefei 230012; ³Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the difference of clinical characteristics of recurrent spontaneous abortion (RSA) in patients with losses after spontaneous gestation and after *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET). **Methods** 237 patients diagnosed with RSA were divided into spontaneous gestation group ($n = 185$) and IVF group ($n = 52$) according to their previous modes of fertilization. The clinical characteristics of the two groups were analyzed. **Results** Compared with the spontaneous gestation group, the age of the first pregnancy and the age at the time of RSA in the IVF group were statistically greater than those in the natural pregnancy group ($P < 0.05$). The number of biochemical pregnancies in IVF group was statistically higher than that in spontaneous gestation group, and the number of spontaneous abortions in IVF group was statistically lower than that in spontaneous gestation group ($P < 0.001$). The proportion of patients with irregular menstruation in IVF group was statistically higher than that in spontaneous gestation group ($P < 0.05$). The serum activated partial prothrombin time (APTT), R, K, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), thyrotropin (TSH) and homocysteine (HCY) in IVF group were statistically lower than those in spontaneous gestation group, and the Angel, Ma, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and body mass index (BMI) in IVF group were statistically higher than those in spontaneous gestation group ($P < 0.05$). In the comparison of etiological composition between the two groups, the proportion of anatomical factors in IVF group was statistically higher than that in spontaneous gestation group ($P < 0.05$). **Conclusion** The abortion risk factors in RSA patients after IVF-ET is more serious than that in RSA patients after natural pregnancy. It is suggested to further improve and implement the pre-pregnancy examination and education of infertile patients during IVF-ET treatment, so as to reduce the risk of RSA and obtain a better pregnancy outcome.

Key words recurrent pregnancy loss; biochemical pregnancy; *in vitro* fertilization and embryo transfer; clinical characteristics