

【临床研究】

中图分类号: R246.3 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2019)06-0529-04

作者简介:刘曼曼(1985-),女,河南杞县人,硕士,主治医师,研究方向:生殖医学。

clinical pregnancy rate and early abortion rate of patients with ovarian hyporesponsiveness and hyperresponsiveness between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in embryo implantation rate and early abortion rate of patients with normal ovarian responsiveness between the two groups ($P > 0.05$). The endometrial thickness and clinical pregnancy rate of patients with normal ovarian responsiveness in the GnRHa group were higher than those in the GnRHant group ($P < 0.05$).

Conclusion The GnRHa long protocol on ovarian reserve dysfunction has higher embryo implantation rate and clinical pregnancy rate. The effect of GnRHa long protocol on ovarian stimulation is better in ovarian reserve dysfunction patients with normal ovarian responsiveness. The effect of GnRHa long protocol and GnRHant protocol on ovarian stimulation in ovarian reserve dysfunction patients with ovarian hyperresponsiveness and hyporesponsiveness is similar.

Key words: ovarian reserve dysfunction; *in vitro* fertilization-embryo transfer; gonadotropin releasing hormone agonist; gonadotropin-releasing hormone antagonist; pregnancy outcome

卵巢储备功能减退患者卵巢产生卵子的能力减弱,导致生育能力下降。卵巢储备功能减退的原因主要包括遗传因素、免疫因素、环境心理因素、手术、感染、放射治疗、化学治疗等^[1]。目前,临床常用的助孕方法为体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET), IVF-ET 为众多不孕患者带来了福音,在 IVF-ET 治疗过程中常采用促排卵方案增加卵巢储备功能减退患者排卵数量,促进卵子成熟,增加受孕概率^[2]。临床常用的促排卵方案包括促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin releasing hormone agonist, GnRHa)长方案和促性腺激素释放激素拮抗剂(gonadotrophin releasing hormone antagonist, GnRHant)方案,但卵巢储备功能减退患者在促排卵过程中也会出现各种不良反应,如恶心、呕吐、月经不调、肝肾损伤及卵巢过度刺激综合征等,严重影响患者的心身健康和生育能力^[3]。因此,如何改善卵巢储备功能减退患者 IVF-ET 结局一直是生殖领域研究的重点。本研究旨在探讨不同促排卵方案对卵巢储备功能减退患者 IVF-ET 结局的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年1月至2017年12月于郑州大学第三附属医院生殖医学科进行 IVF-ET 助孕的卵巢储备功能减退患者150例,病例纳入标准:(1)符合卵巢储备功能减退诊断标准^[3];(2)采用 GnRHa 长方案或 GnRHant 方案促排卵;(3)均为第1周期行 IVF-ET 助孕。排除标准:(1)患有盆腔结核、子宫内膜异位症、子宫畸形及宫腔粘连等生殖系统炎症、生殖器官畸形及肿瘤者;(2)患有重要脏器疾病、夫妻双方染色体异常、甲状腺功能障碍及传染性疾病者。150例患者根据促排卵方案分为 GnRHa 组和 GnRHant 组。GnRHa 组79例,年龄26~45(33.56 ± 3.49)岁,<35岁者36例,≥35岁者43例;不孕时间1~10(3.63 ± 2.75)a,体质量指数19.45~25.64(22.69 ± 3.32) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$,血清基础卵泡刺激素(basal folliclestimulating hormone, bFSH)

9.85~15.26(12.93 ± 3.02) $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$,窦卵泡计数(antral follicle count, AFC)1~5(3.23 ± 1.12)个。GnRHant 组71例,年龄25~48(33.23 ± 4.03)岁,<35岁者34例,≥35岁者37例;不孕时间2~12a(4.03 ± 3.21)a,体质量指数19.57~24.98(22.76 ± 3.29) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$,血清 bFSH 9.72~15.50(12.56 ± 3.75) $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, AFC 1~5(3.05 ± 1.05)个。2组患者的年龄、不孕时间、体质量指数、bFSH 水平及 AFC 计数比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 促排卵方案

1.2.1 GnRHa 组 采用 GnRHa 长方案促排卵。于前1个月经周期的第3天开始皮下注射醋酸曲普瑞林(法国博福益普生制药有限公司,进口药品注册证号 H20130797)0.1 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$,直至人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG)注射日,期间监测卵泡大小及血清 E_2 、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平,降调节达标($\text{FSH} \leq 5 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{LH} \leq 5 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{E}_2 \leq 50 \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, 子宫内膜厚度 $\leq 5 \text{mm}$)后皮下注射重组人促卵泡激素(瑞士默克雪兰诺有限公司,进口药品注册证号 S20110004)100~300 $\text{U} \cdot \text{d}^{-1}$,启动剂量根据患者的年龄、体质量指数、卵巢储备功能及卵巢反应性来确定;刺激4~5d后根据患者情况及时调整剂量,直至 HCG 注射日。

1.2.2 GnRHant 组 采用 GnRHant 方案促排卵。于前1个月经周期的第3天开始皮下注射重组人促卵泡激素,启动剂量与 GnRHa 长方案相同。刺激4~5d后根据患者情况及时调整剂量,当卵泡直径 $\geq 14 \text{mm}$ 、 $\text{E}_2 \geq 400 \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 或 $\text{LH} \geq 10 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,开始皮下注射醋酸西曲瑞克(瑞士默克雪兰诺有限公司,进口药品注册证号 H20140476)0.25 mg ,每日1次,直至 HCG 注射日。

1.3 IVF-ET 根据取卵当日男方精液质量进行体外受精,同时,自取卵日开始进行黄体支持(孕酮60 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$,地屈孕酮20 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$),取卵后第3天

移植卵裂期胚胎 1~2 枚,移植后 14 d 检测血清 β -HCG 水平确定是否妊娠, β -HCG $\geq 5\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 为生
化妊娠,移植后 30 d 超声检查,可见孕囊为临床妊
娠。

1.4 观察指标 (1)使用彩色多普勒超声诊断仪
检测患者月经周期第 2 天双侧卵巢 AFC、HCG 注射
日子宫内膜厚度;(2)于患者月经周期第 2 天抽取 2
组患者晨起空腹肘静脉血 5 mL,采用化学发光法检
测血清 bFSH 水平;(3)记录 2 组患者胚胎着床率、
临床妊娠率和早期流产率。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 18.0 软件进行统计
分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两两
比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检

表 1 2 组年龄 <35 岁患者临床结果比较

Tab.1 Comparison of clinical outcomes of patients aged less than 35 years between the two groups

组别	<i>n</i>	AFC/个	bFSH/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	子宫内膜厚度/mm	胚胎着床/例(%)	临床妊娠/例(%)	早期流产/例(%)
GnRHant 组	34	12.03 \pm 2.85	6.09 \pm 1.63	9.32 \pm 1.66	10(29.41)	11(32.35)	1(2.94)
GnRHa 组	36	12.23 \pm 2.88	5.90 \pm 1.59	10.77 \pm 1.56	10(27.78)	21(58.33)	2(5.56)
t/χ^2		0.292	0.494	3.768	0.023	4.756	0.002
<i>P</i>		0.771	0.623	0.000	0.880	0.029	0.968

表 2 2 组年龄 ≥ 35 岁患者临床结果比较

Tab.2 Comparison of clinical outcomes of patients aged ≥ 35 years between the two groups

组别	<i>n</i>	AFC/个	bFSH/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	子宫内膜厚度/mm	胚胎着床/例(%)	临床妊娠/例(%)	早期流产/例(%)
GnRHant 组	37	9.83 \pm 1.66	6.87 \pm 2.40	9.63 \pm 2.12	10(27.03)	10(27.03)	1(2.70)
GnRHa 组	43	10.02 \pm 1.68	6.45 \pm 2.36	9.87 \pm 2.02	21(48.84)	21(48.84)	2(4.65)
t/χ^2		0.507	0.788	0.518	3.986	3.986	0.002
<i>P</i>		0.614	0.433	0.606	0.046	0.046	0.967

2.2 2 组不同卵巢反应性患者临床结果比较 结
果见表 3。2 组卵巢低反应性和高反应性患者的子
宫内膜厚度、胚胎着床率、临床妊娠率及早期流产率
比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组卵巢正常

表 3 2 组不同卵巢反应习性患者临床结果比较

Tab.3 Comparison of clinical outcomes of patients with different ovarian reactivity between the two groups

组别	<i>n</i>	子宫内膜厚度/mm	胚胎着床/例(%)	临床妊娠/例(%)	早期流产/例(%)
GnRHant 组					
卵巢低反应	18	9.67 \pm 1.89	5(27.78)	4(22.22)	1(5.56)
卵巢正常反应	27	8.78 \pm 1.78	7(25.93)	8(29.63)	0(0.00)
卵巢高反应	26	9.27 \pm 1.37	8(30.77)	9(34.62)	1(3.84)
GnRHa 组					
卵巢低反应	20	10.23 \pm 2.01	7(35.00)	8(40.00)	1(5.00)
卵巢正常反应	33	9.82 \pm 1.97 ^a	14(42.42)	20(60.61) ^a	2(6.06)
卵巢高反应	26	9.75 \pm 2.03	10(38.46)	14(53.85)	1(3.84)

注:与 GnRHa 组比较^a $P<0.05$ 。

3 讨论

卵巢储备功能减退是临床较为常见的疾病,目
前其发病机制尚未明确,卵巢储备功能减退患者往
往生育能力下降,容易发生不孕、早产及流产^[4]。
近年来,随着产妇年龄的增长,卵巢储备功能减退发
病率也随之逐渐升高。在卵巢储备功能减退的治疗
过程中往往伴随诸多并发症,比如卵巢过度刺激综

验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组不同年龄患者临床结果比较 结果见表 1
和表 2。2 组年龄 <35 岁患者的 AFC、血清 bFSH 水
平、胚胎着床率及早期流产率比较差异无统计学意
义($P>0.05$);GnRHa 组年龄 <35 岁患者的子宫内
膜厚度及临床妊娠率大于 GnRHant 组,差异有统计
学意义($P<0.05$)。2 组年龄 ≥ 35 岁患者的 AFC、
血清 bFSH 水平、子宫内膜厚度及早期流产率比较
差异无统计学意义($P>0.05$);GnRHa 组年龄 ≥ 35
岁患者的胚胎着床率及临床妊娠率高于 GnRHant
组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

反应性患者的胚胎着床率及早期流产率比较差异无
统计学意义($P>0.05$);GnRHa 组卵巢正常反应性
患者的子宫内膜厚度和临床妊娠率高于 GnRHant
组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

合征、异位妊娠、胎儿畸形等。在 IVF-ET 助孕过程
中,临床最为常用的促排卵方案为 GnRHa 长方案和
GnRHant 方案^[5]。GnRHa 长方案是临床应用最为
广泛的促排卵方案。卵巢储备功能减退患者在
GnRHa 的持续作用下,垂体的促性腺激素释放激素
(gonadotrophin releasing hormone, GnRH)受体被大
量征用,整体潜能被抑制,对 GnRH 的作用力大大减
弱,从而使 FSH 和 LH 的分泌水平下降,达到垂体的

降调节作用,进而提高卵泡发育,改善妊娠结局^[6]。同时,GnRHa 长方案也可能使患者出现不良反应,促性腺激素(gonadotrophin,Gn)使用剂量过大或持续时间过长可能会导致黄体功能不全,增加卵巢过度刺激综合征发生的概率^[7]。近年来,GnRHant 方案因其更加符合生理过程的优势,在进行 IVF-ET 助孕的卵巢储备功能减退患者促排卵治疗中越来越被重视^[8]。GnRHant 可以直接与受体进行竞争性结合,不受垂体激发作用的影响,能够在短时间内抑制内源性 Gn 的释放,从而减少 Gn 的剂量和使用时间,同时大大降低了卵巢过度刺激综合征发生的概率。相关研究表明,GnRHant 方案的胚胎着床率低于 GnRHa 长方案,并认为 GnRHa 可能影响子宫内膜容受性而使胚胎着床率降低^[9]。但也有研究显示,应用 GnRHant 方案患者的子宫内膜的容受性与自然周期内膜容受性更加接近^[10]。还有研究认为,对高龄患者采取 IVF-ET 助孕中使用 Gn 可以显著提高受精卵同精子结合的概率^[11];而对于年轻患者,Gn 使用时间及使用量、获卵数、种植率、妊娠率均无显著影响^[12];对于卵巢反应正常的妇女使用 Gn 并不能提高妊娠率^[13]。这些研究结果提示,不同年龄卵巢储备功能减退患者治疗方案的选择对 IVF-ET 助孕结局将会产生不同的影响。

本研究结果显示,在<35岁患者中,2组患者的AFC、血清bFSH水平、胚胎着床率及早期流产率比较差异无统计学意义,GnRHa长方案组患者的HCG注射日子宫内膜厚度和临床妊娠率均高于GnRHant方案;在≥35岁患者中,2组患者的AFC、bFSH、HCG注射日子宫内膜厚度及早期流产率比较差异无统计学意义,GnRHa长方案组患者的胚胎着床率和临床妊娠率均高于GnRHant方案;本研究还显示,2组卵巢低反应性和高反应性患者的子宫内膜厚度、胚胎着床率、临床妊娠率及早期流产率比较差异无统计学意义,2组卵巢正常反应性患者的胚胎着床率及早期流产率比较差异无统计学意义,GnRHa组卵巢正常反应性患者的子宫内膜厚度和临床妊娠率高于GnRHant组。不同年龄患者身体状况有差异,不同的治疗方案对IVF-ET助孕结局会产生不同的影响。GnRHa能够作用于子宫内膜,通过调节细胞因子而抑制局部炎症反应,改善生殖内环境,有利于胚胎着床;适宜的GnRHa能够抑制FSH分泌,有效防止卵泡过早黄素化,提高临床妊娠率。但长期应用GnRHa也会导致垂体完全抑制,黄体功能不足、卵巢反应性降低、促排卵Gn用量增加等问题在超促排卵过程中也不可忽视^[14]。

综上所述,卵巢储备功能减退患者使用GnRHa

长方案治疗的胚胎着床率和临床妊娠率更高;卵巢正常反应性的卵巢储备功能减退患者采用GnRHa长方案促排卵效果更好,卵巢高反应性和低反应性的卵巢储备功能减退患者采用GnRHa长方案与GnRHant方案促排卵的效果相当。

参考文献:

- [1] 杨会生,房繁恭,李晓彤,等. 针灸对体外受精-胚胎移植患者妊娠结局影响的随机对照试验系统评价[J]. 中华中医药杂志, 2017,32(12):5591-5598.
- [2] 郭莹,杨娜,蒋向荣,等. IVF-ET中不同年龄卵巢储备功能减退女性应用生长激素的效果分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2017,25(11):760-763.
- [3] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 孕前和孕期保健指南:第1版[J]. 中华妇产科杂志,2011,46(2):150-153.
- [4] ZHAO X, MA B, MO S, et al. Improvement of pregnancy outcome by extending embryo culture in IVF-ET during clinical application [J]. J Assist Reprod Genet, 2018,35(2):321-329.
- [5] 孙雪,桑敏,孙晓妍,等. 中医药协同体外受精-胚胎移植技术治疗多囊卵巢综合征所致不孕症[J]. 中医学报,2017,32(1):106-109.
- [6] HSU Y C, LIANG I T, HUANG S Y, et al. Transcutaneous electrical acupoint stimulation (TEAS) treatment improves pregnancy rate and implantation rate in patients with implantation failure [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2017,56(5):672-676.
- [7] 王智超,朱亮. 子宫内膜异位症合并不孕患者经体外受精/卵胞质内单精子注射-胚胎移植治疗后妊娠结局及相关因素的分析[J]. 中华生殖与避孕杂志,2017,37(3):222-226.
- [8] 康卉娟,马彩虹,魏媛,等. 体外受精-胚胎移植与单胎妊娠早产风险关系研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(6):609-612.
- [9] 冯翠娥,姜宏. 40岁以上高龄妇女体外受精/卵胞质内单精子显微注射-胚胎移植临床结局分析[J]. 生殖与避孕,2015,35(1):62-66.
- [10] 李玉梅,巴林林,刘冬娥,等. 卵泡期联合黄体期促排卵在卵巢储备功能减退患者实施辅助生殖技术中的应用[J]. 生殖医学杂志,2014,23(9):728-732.
- [11] 孙玲,陈志恒,尹敏娜,等. 新鲜周期全胚冷冻策略不影响体外受精-胚胎移植妊娠及产科结局:≤35岁患者的疗效分析[J]. 南方医科大学学报,2017,37(7):929-932.
- [12] 王芳,柯雪,李敏. 不同方案GnRH-a降调节对轻中度子宫内膜异位症患者体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. 实用妇产科杂志,2017,33(11):869-872.
- [13] KITANO Y, HASHIMOTO S, MATSUMOTO H, et al. Oral administration of L-carnitine improves the clinical outcome of fertility in patients with IVF treatment [J]. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(8):684-688.
- [14] 朱洁茹,欧建平,邢卫杰,等. GnRH激动剂长方案与GnRH拮抗剂方案在不同年龄组、不同反应人群中的新鲜周期临床结局比较[J]. 中山大学学报(医学科学版),2017,38(5):738-745.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)