

中图分类号: R969.4; R984 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)15-0092-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.15.023



卵巢低反应患者微刺激与拮抗剂方案促排卵结局 和妊娠临床结局比较*

聂丽娜, 唐志霞, 洪名云[△]

(安徽省合肥市妇幼保健院·安徽省妇女儿童医学中心, 安徽 合肥 230001)

摘要:目的 比较卵巢低反应(POR)患者微刺激方案与拮抗剂方案的促排卵结局和妊娠临床结局。方法 选取医院2016年3月至2022年1月接受微刺激方案和拮抗剂方案的POR患者371例,取卵周期中按治疗方案不同分为微刺激组(185例)和拮抗剂组(186例)。比较两组体外受精-胚胎移植(IVF-ET)助孕过程中的促排卵结局[促性腺激素(Gn)用量、Gn使用时间、获卵总数、2PN数、可移植胚胎数、优质胚胎数]和妊娠临床结局(周期取消率、临床妊娠率、生化妊娠率、双胎率、流产率、活产率)。结果 微刺激组的抗缪勒管激素(AMH)水平、Gn用量、Gn使用时间、获卵总数、2PN数、可移植胚胎数均显著低于拮抗剂组($P < 0.01$)。微刺激组周期取消率为83.24%,显著高于拮抗剂组的66.67%($P < 0.01$)。微刺激组临床妊娠率高于拮抗剂组,但差异无统计学意义(48.39%比40.32%, $P > 0.05$)。结论 微刺激方案可减少POR患者Gn的用量和使用时间,临床妊娠率稍高,可能是更可行的方案。但周期取消率高,需结合患者的卵巢功能进行选择。

关键词:微刺激方案;拮抗剂方案;卵巢低反应;体外受精;胚胎移植

Comparison of the Effects of Micro - Stimulation Scheme and Antagonist Scheme on Ovulation Induction Outcomes and Clinical Pregnancy Outcomes in Patients with Poor Ovarian Response

NIE Lina, TANG Zhixia, HONG Mingyun

(Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Anhui Medical University · Anhui Women and Children's Medical Center, Hefei, Anhui, China 230001)

Abstract: Objective To compare the effects of micro - stimulation and antagonist on ovulation induction outcomes and clinical pregnancy outcomes in patients with poor ovarian response (POR). **Methods** A total of 371 patients with POR who received micro - stimulation and antagonist in the hospital from March 2016 to January 2022 were selected and divided into micro - stimulation group (185 cases) and antagonist group (186 cases) according to different treatment regimens during the ovulation cycle. The ovulation induction outcomes [amount of gonadotropins (Gn), Gn use time, total number of harvest eggs, number of 2PN, number of transplantable embryos, and number of high - quality embryos] and clinical pregnancy outcomes (cycle cancellation rate, clinical pregnancy rate, biochemical pregnancy rate, twin rate, abortion rate, and live birth rate) during *in vitro* fertilization - embryo transfer (IVF - ET) assisted pregnancy were compared between the two groups. **Results** The anti - mullerian hormone (AMH), the amount of Gn and Gn use time, total number of harvest eggs, number of 2PN, and number of transplantable embryos in the micro - stimulation group were significantly lower than those in the antagonist group ($P < 0.01$). The cycle cancellation rate in the micro - stimulation group was 83.24%, which was significantly higher than 66.67% in the antagonist group ($P < 0.01$). The clinical pregnancy rate in the micro - stimulation group was lower than that in the antagonist group, without significant difference (48.39% vs. 40.32%, $P > 0.05$). **Conclusion** Micro - stimulation can reduce the dosage and duration of Gn in patients with POR, with a slightly higher clinical pregnancy rate, which may be a more feasible plan. However, the cancellation rate of the cycle is high, and the selection needs to be based on the patient's ovarian function.

Key words: micro - stimulation scheme; antagonist scheme; poor ovarian response; *in vitro* fertilization; embryo transfer

随着辅助生殖技术(ART)的发展成熟,以及女性生殖年龄的增加,且不孕患者的病因越来越复杂,治疗方案逐渐趋向个体化。其中,卵巢对促性腺激素(Gn)的反应是影响试管婴儿妊娠率的关键因素。研究表明,在实施体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的过程中,10%~25%的女性会产生卵巢低反应(POR),主要表现为基础窦卵泡偏少,Gn用量高,卵巢反应低下,获得的卵泡数

少,着床率和怀孕率低^[1]。导致POR的原因很多,如卵巢手术史及卵巢子宫内膜异位囊肿。为更好改善POR患者的妊娠结局,一般使用大剂量生长激素(GH)及含有黄体生成素(LH)的Gn进行预处理^[2-4]。在促排卵过程中,采用合理促排方案改善POR患者的卵巢反应对改善妊娠结局具有重要意义。故本研究中比较了POR患者微刺激方案和拮抗剂方案的促排卵结局和妊娠临床结局。现报道如下。

* 基金项目:安徽省合肥市第七周期临床重点(培育)专科建设项目[合卫医秘[2023]72号];安徽省高等学校科学研究重点项目[2022AH050785];安徽省合肥市2022年度第三批市关键共性技术研发项目[GJ2022SM09];安徽省合肥市“借转补”基金项目[J2018Y03]。

第一作者:聂丽娜,女,硕士,主治医师,研究方向为生殖医学与围产,(电子信箱)13721077128@163.com。

[△]通信作者:洪名云,女,大学本科,主任医师,研究方向为不孕不育与妇科内分泌疾病的诊治,(电子信箱)2016mingyun@sina.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:POR诊断标准参考2011年在博洛尼亚欧洲人类胚胎与生殖学会(ESHRE)制订的相关标准^[1],年龄不低于40岁或其他POR危险因素(如既往卵巢手术治疗,免疫或医源性因素);POR既往史(既往获卵数量少于5枚);基础窦卵泡数量(AFC)低于5个或抗缪勒管激素(AMH)水平为0.5~1.1 ng/mL。以上3个因素应至少满足2个。

排除标准:合并重度肝、肺、肾和其他器官系统疾病;结合雄激素代谢的恶性肿瘤;合并子宫异位症;造血疾病;子宫畸形或宫腔粘连;有未经处理的输卵管积液;甲状腺素异常或催乳素过多。

病例选择与分组:选取我院2016年3月至2022年1月通过微刺激方案或拮抗剂方案行IVF-ET的POR患者371例,取卵周期中按治疗方案不同分为微刺激组(185例)和拮抗剂组(186例)。两组患者一般资料比较,微刺激组AMH水平显著低于拮抗剂组($P < 0.01$),其余指标无显著差异($P > 0.05$)。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	年龄(岁)	不孕年限(年)	体质量指数(kg/m ²)	AMH(ng/mL)
微刺激组(n=185)	39.26±5.78	4.93±4.62	23.45±2.79	0.46±0.31
拮抗剂组(n=186)	37.27±6.07	4.73±3.25	23.70±4.65	0.64±0.28
P	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01

1.2 方法

微刺激组:月经来潮后第3天至第5天,口服枸橼酸氯米芬胶囊(上海衡山药业有限公司,国药准字H31021107,规格为每粒50 mg)50 mg/d或来曲唑片(江苏恒瑞制药有限公司,国药准字H19991001,规格为每片2.5 mg)2.5 mg/d直至人绒毛膜促性腺激素(HCG)日;月经来潮后第5天至第6天,加用注射用尿促性腺激素(HMG,丽珠集团丽珠制药厂,国药准字H10940274,规格为每支150单位<以卵泡刺激激素效价计>)肌肉注射,依据卵泡发育情况调整药物用量。当至少1个卵泡的直径不低于16 mm且成熟卵泡的雌二醇(E₂)水平达200 pg/mL时,皮下注射注射用绒促素(青岛冠龙生物制药有限公司,国药准字H20184171,规格为每支2 000 IU)10 000 IU,36 h后取卵。

拮抗剂组:月经来潮后第2天或第3天予Gn,依据卵泡发育及E₂水平调整用量,当B超监测卵泡直径达到14 mm时,皮下注射0.25 mg/d注射用醋酸西曲瑞克(辉凌制药<中国>有限公司,国药准字H20183468,规格为每支0.25 mg)至HCG日。当有2~3个直径不低

于16 mm的卵泡时,当晚皮下注射250 mg重组人绒毛促性腺激素注射液(Merck Serono S. p. A, 国药准字SJ20130091,规格为每支250 μg:0.5 mL),36 h后取卵。

两组患者根据取卵后的受精和既往情况,受精方式选择体外受精(IVF)或卵泡质内单精子注射(ICSI)。取卵和受精3 d后进行试管移植,每次移植1~2个D3试管胚胎或1个D5试管胚胎,在胚胎移植后使用黄体酮。若移植过程中内膜厚度不超过7 mm,应将试管中的所有胚胎冷冻。试管移植后14 d,行血清蛋白β-HCG检测,如测试结果超过10 mIU/mL,则判断为生化妊娠。移植30 d后,行阴道彩色多普勒超声检查,如出现孕囊和原始心管搏动,则判断为临床妊娠。

1.3 观察指标

1)促排卵结局,包括Gn使用时间,Gn用量、获卵总数、2PN数、可移植胚胎数、优质胚胎数。胚胎质量评估方法为试管胚胎体外培养3 d,根据胚胎卵裂球的数目、形状、大小是否均匀及是否有碎片分为I级、II级、III级、IV级胚胎。其中,6个及以上体细胞为II级胚胎,属优质胚胎。2)妊娠临床结局,包括周期取消率、生化妊娠率、临床妊娠率、双胎率、流产率和活产率。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行t检验或秩和检验;计数资料以率(%)表示,行χ²检验或Fisher检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 促排卵结局

微刺激组的Gn使用时间、Gn用量、获卵总数、2PN数、可移植胚胎数均显著低于拮抗剂组($P < 0.01$)。详见表2。

表2 两组患者促排卵结局比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of ovulation induction outcomes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	Gn用量(IU)	Gn使用时间(d)	获卵总数(个)	2PN数(个)	可移植胚胎数(个)	优质胚胎数(个)
微刺激组(n=185)	1 144.81±60.86	6.99±2.26	1.76±0.91	1.26±0.91	0.82±0.80	0.66±0.48
拮抗剂组(n=186)	2 245.81±714.13	8.01±2.16	3.44±2.09	2.18±1.53	1.52±1.37	1.07±0.83
P值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05

2.2 妊娠临床结局

微刺激组和拮抗剂组周期取消分别有154例和124例,微刺激组周期取消显著高于拮抗剂组(83.24%比66.67%)($P < 0.01$);两组临床妊娠率、生化妊娠率、双胎率、流产率差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表3。

3 讨论

随着ART技术的广泛应用,IVF-ET技术正逐渐用于临床医学,越来越多的不育患者接受促排卵药物

表3 两组患者妊娠临床结局比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of pregnancy clinical outcomes between the two groups [case (%)]

组别	生化妊娠	临床妊娠	双胎	流产	活产
微刺激组(n=31)	16(51.61)	15(48.39)	2(6.45)	2(6.45)	12(38.71)
拮抗剂组(n=62)	26(41.94)	25(40.32)	2(3.23)	1(1.61)	24(38.71)
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

治疗。POR是危害妊娠率的重要环节,年龄是影响卵巢反应的关键因素。卵巢反应会随着年龄的增长而缓慢下降,卵母细胞产生程序性凋亡,卵子缓慢减少,部分患者体内出现抗Gn抗体^[5]。在卵巢促排卵过程中,卵巢功能低下对超排药物反应不良。子宫和卵巢对Gn的反应不高,Gn蛋白激酶减少,且其数据信号传递异常,使给定的外源性Gn无效,导致卵巢反应较差^[6]。

拮抗剂方案和微刺激方案是近年来辅助生殖技术中治疗POR促排的常用方法。拮抗剂方案基于GnRH-ant融合GnRH蛋白激酶,并充分发挥其抑制作用,具有抑制早期发作LH峰的作用,应用于卵泡发育的中后期,为卵泡的早期生长和发育创造了优势。微刺激方案中枸橼酸氯米芬抑制LH峰,加用Gn达到促进卵泡发育的目的。微刺激方案是指不进行垂体调节^[7],采取枸橼酸氯米芬或来曲唑联合Gn,抑制雌激素的负反馈,促进下丘脑垂体释放卵泡刺激素(FSH)和LH,减少外源Gn的使用量,促进卵泡的生长发育和卵母细胞质量的改善,再实施IVF-ET促排卵的计划,更接近于生理卵泡的生长和发育。对卵泡的刺激可能会损害胚胎的非整倍性率,减少药物的干预时间和剂量可提高卵母细胞质量^[8]。因此,微刺激方案可减少非整倍体卵母细胞的比例。

拮抗剂方案是POR患者促排的经典刺激方案,是目前被认为可作为标准激动剂短效长方案的一种替代方案^[9]。GnRH拮抗剂与GnRH结合蛋白激酶在卵泡早期有利于防止卵泡中内源性LH和FSH的早期深度抑制。GnRH拮抗剂与GnRH蛋白激酶融合,充分发挥抑制作用,可增强卵巢对Gn的反应。本研究结果显示,两组患者的AMH差异显著,可能与微刺激组患者的年龄偏大相关,但两组AMH水平均低于1.0 ng/mL,符合POR的定义。本研究结果显示,与拮抗剂组相比,微刺激组患者的卵巢功能稍差,AMH更低,所用促排药物更少,临床妊娠率更高,后期加大样本量可能会缩小差距。两组患者年龄、不孕时间和体质量指数比较无显著差异($P > 0.05$),可能与样本量少有关。由表2可知,微刺激组的Gn用量、Gn使用时间、获卵总数、2PN数、可移植胚胎数均显著低于拮抗剂组($P < 0.01$)。微刺激组的优质胚胎数少于拮抗剂组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

POR患者卵母细胞和胚胎数量的增加是IVF成功的关键^[10]。来曲唑是一种非选择性第3代芳香化酶抑制剂,可降低雄烯二酮和睾酮向E₂的转化^[11]。研究表明,雌激素的初始水平较低,导致对下丘脑-垂体-卵巢轴FSH的负反馈抑制消失,分泌Gn,刺激卵泡的生长发育^[12]。此外,来曲唑无抗雌激素作用,对子宫内膜无影响^[13]。本研究结果显示,微刺激组患者的周期取消率显著高于拮抗剂组($P < 0.01$)。可能是由于微刺激方案使用枸橼酸氯米芬会影响子宫内膜的容受性,有拮抗雌激素的作用,周期取消率更高;微刺激组患者的临床妊娠率、生化妊娠率、双胎率、流产率均高于拮抗剂组,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),与文献^[14-15]的报道结论相近。

综上所述,采用微刺激方案的POR患者的周期取消率较高,可减少Gn的用量和使用时间。与GnRH拮抗剂方案相比,予微刺激方案患者的卵巢功能稍差,所用促排药物更少,临床妊娠率更高,可能临床应用更广泛,但2种方案需结合患者实际卵巢功能选择。本研究不足之处在于纳入样本量小,后续将加大样本量作进一步研究。

参考文献

- [1] 陈蓉,罗敏. 早发性卵巢腺全的相关术语[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(9): 869-871.
- [2] 刘博文,倪媛,杨亦青,等. 添加生长激素对卵巢低反应患者IVF-ET妊娠结局影响的Meta分析[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(9): 998-1005.
- [3] LIU FT, HU KL, LI R. Effects of Growth Hormone Supplementation on Poor Ovarian Respondents in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Reproductive Sciences, 2020, 8(10): 1007-1020.
- [4] 张燕,郝苗苗,包俊华. 早卵泡期长方案血清黄体生成素(LH)低的患者添加r-LH的临床结局分析[J]. 吉林医学, 2019, 40(8): 1757-1759.
- [5] MOHAMMADI YL, MOINI A, HEMMAT M, et al. The association of different auto-antibodies against ovarian tissues and gonadotropins and poor ovarian response in intracytoplasmic sperm injection cycles [J]. Hum Fertil (Camb), 2017, 20(2): 126-131.
- [6] XU YY, NISENBLAT V, LU C, et al. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial [J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2018, 16(1): 29-33.
- [7] 李磊磊. 基于随机森林算法的IVF-ET治疗结局预测模型建立及预测特征分析研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [8] 杜晓果,杨蕊,陈新娜. 启动促性腺激素前不同预处理对POSEIDON预期卵巢低反应患者临床结局的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(7): 540-546.