

## • 短篇论著 •

卵巢低反应患者不同剂量促性腺激素促排卵  
对体外受精结局的影响

余楠 杨菁 赵庆红 程琰 方健叶 蔡晶 彭良玉

**【摘要】目的** 探讨卵巢低反应患者不同的促性腺激素(Gn)用量和促排卵方案对体外受精(IVF)妊娠结局的影响。**方法** 收集2009年1月至2010年8月在武汉大学人民医院生殖中心接受体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗的213例卵巢低反应不孕患者的资料,将年龄进行分层分析,年龄 $\leq 30$ 岁、30~35岁、 $> 35$ 岁三个年龄段中,按Gn的用量分成Gn总量 $< 50$ 支组和Gn总量 $\geq 50$ 支组;根据促排卵方案分为三组:长方案组、短方案组和超长方案组,回顾性分析其临床妊娠率和周期取消率。**结果** 年龄分层分析中,Gn用量 $< 50$ 支组与Gn总量 $\geq 50$ 支组比较,基础促卵泡激素(bFSH)、雌二醇(E2)峰值、受精率、周期取消率和临床妊娠率均无统计学差异( $P > 0.05$ );超长方案组的种植率(26.85%)和临床妊娠率(45%)高于长方案和短方案组,周期取消率也较低,但无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 加大Gn剂量不能改善卵巢低反应患者的临床结局,故不可盲目增加卵巢低反应患者Gn的用量,以增加患者的经济负担。

**【关键词】** 受精,体外; 胚胎移植; 妊娠率; Gn的用量; 周期取消率

随着1978年世界第一例试管婴儿Louis Brown的诞生以来,近几十年来辅助生殖技术已发展成治疗不孕不育症最为行之有效的技术之一。尽管辅助生殖技术有了许多科学技术上的突破,但是,促排卵治疗中卵巢反应不良仍然被认为是辅助生殖技术中的难题,因为其导致获卵数、可供移植的胚胎数以及妊娠率均低于正常反应者。现在,对于卵巢低反应性并没有统一、明确的诊断标准,在发表的研究报道上关于卵巢反应不良的界定各异<sup>[1]</sup>:(1)至少两次体外受精(IVF)周期获卵数 $< 5$ 个;(2)人绒毛膜促性腺激素(hCG)注射日雌二醇(E2) $< 500$  pg/ml且获卵数 $< 3$ 个;(3)连续两个周期获卵数 $\leq 2$ 个卵泡或使用 $\geq 48$ 支促性腺激素(Gn);(4)获卵数 $< 6$ 个,其中 $< 4$ 个正常发育;(5)高基础促卵泡激素(rFSH)剂量(450 IU)使用时,发育 $< 4$ 个大卵泡。本中心采取的低反应标准是获卵数 $\leq 5$ 个。本研究回顾性地分析本院接受体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的卵巢低反应患者Gn用量和促排卵方案对妊娠率和周期取消率的影响,旨在发现其与妊娠率和周期取消率的关系,从而为临床治疗方案的选择、药物的调整提供资料。

### 一、对象和方法

1. 研究对象:选取2009年1月至2010年8月在武汉大学人民医院生殖中心接受IVF/卵胞浆内单精子注射(ICSI)治疗的获卵数 $\leq 5$ 个的卵巢低反应的198例不孕患者,共217个周期,平均年龄23~42岁,不孕年限1~10年,其中原发不孕108例,继发不孕105例,不孕原因包括:输卵管盆腔因素,子宫内膜异位症,排卵障碍,男方因素及不明原因等。

2. 超促排卵方案:(1)短方案:即月经第2天开始皮下注射促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a,达必佳,丹麦辉凌公司)0.1 mg/d直至hCG注射日,月经周期第3天开始肌肉注射Gn:重组促卵泡素150~300 IU/d(rFSH,果纳芬,75 IU/支,瑞士雪兰诺公司)和(或)尿促性腺激素(HMG,75 IU/支,中国丽珠医药公

司)。当有两个卵泡平均直径 $\geq 1.8$  cm时停止使用rFSH,测定E2水平并于当晚21:00肌肉注射hCG(瑞士雪兰诺公司)5000~10 000 IU。34~36 h后在阴道超声引导下经阴道穿刺取卵,记录获卵数。(2)长方案:即前次月经周期第21天或黄体中期开始使用GnRH-a,0.1 mg/qod,d3开始肌肉注射Gn,其他同短方案。(3)超长方案:即前1~3个月经周期第1天使用长效GnRH-a 3.75 mg肌肉注射1~3个月,开始肌肉注射Gn。

3. IVF-ET过程:体外受精、胚胎移植等均按本中心工作常规进行。

4. 子宫内膜支持和妊娠结果判定:于取卵后第2天开始肌注黄体酮60 mg/d,移植后12 d测血hCG $> 10$  IU/L为生化妊娠,移植后4周超声出现孕囊及心管搏动为临床妊娠。妊娠者继续给予黄体支持治疗至移植后60 d。

5. 分组标准:根据患者的年龄不同,分成年龄 $\leq 30$ 岁、30~35岁、 $> 35$ 岁三个年龄段,在各个年龄段中按Gn的用量分成两组,第i组Gn总量 $< 50$ 支和第ii组Gn总量 $\geq 50$ 支;根据患者超促排卵时选用的方案不同分成三组,第I组长方案者90个周期、第II组短方案者103个周期和第III组超长方案者24个周期。

6. 观察指标:观察各组患者的年龄,获卵数,基础促卵泡激素(bFSH),E2峰值,受精率,卵裂率,优胚率,移植数,Gn时间和用量,种植率,临床妊娠率,周期取消率。

7. 统计学分析:采用SPSS 17.0版统计软件分析结果,资料结果以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组之间的均数比较采用独立样本t检验,三组之间均数比较采用单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较采用LSD法的q检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

### 二、结果

1. Gn用量对卵巢低反应患者妊娠结局的影响:见表1~3。将年龄进行分层分析,结果显示年龄 $\leq 30$ 岁、30~35岁、 $> 35$ 岁三个年龄段中,Gn用量 $< 50$ 支组和Gn总量 $\geq 50$ 支组比较,bFSH、E2峰值、受精率、周期取消率和临床妊娠率均无统计学差异( $P > 0.05$ )。年龄 $\leq 30$ 岁的低反应患者Gn用量 $< 50$ 支组的获卵数比Gn总量 $\geq 50$ 支组高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表1 年龄≤30岁患者不同Gn用量间基本情况和妊娠结局的比较

组别	周期数	获卵数(个, $\bar{x} \pm s$ )	bFSH(mIU/ml, $\bar{x} \pm s$ )	E2峰值(pg/ml, $\bar{x} \pm s$ )	受精率(% , $\bar{x} \pm s$ )	妊娠率(%)	取消率(%)
第i组	50	3.76 ± 1.26	6.44 ± 2.51	1937.53 ± 1267.28	67.24 ± 31.13	34.0	18.0
第ii组	19	2.80 ± 1.42	8.47 ± 4.54	1364.40 ± 1051.40	57.56 ± 39.54	42.1	36.8
t值		2.520	-1.660	1.590	1.086	0.391	2.744
P值		0.014	0.115	0.117	0.282	0.532	0.098

表2 30岁<年龄≤35岁患者不同Gn用量间基本情况和妊娠结局的比较

组别	周期数	获卵数(个, $\bar{x} \pm s$ )	bFSH(mIU/ml, $\bar{x} \pm s$ )	E2峰值(pg/ml, $\bar{x} \pm s$ )	受精率(% , $\bar{x} \pm s$ )	妊娠率(%)	取消率(%)
第i组	39	3.83 ± 1.42	6.72 ± 2.64	1731.38 ± 1015.87	63.10 ± 27.61	41.0	25.6
第ii组	35	3.88 ± 1.20	9.10 ± 2.66	1792.08 ± 932.68	75.20 ± 47.74	34.3	31.4
t值		-0.145	-3.298	-0.227	-1.145	0.356	0.304
P值		0.885	0.002	0.821	0.258	0.551	0.581

表3 年龄>35岁患者不同Gn用量间基本情况和妊娠结局的比较

组别	周期数	获卵数(个, $\bar{x} \pm s$ )	bFSH(mIU/ml, $\bar{x} \pm s$ )	E2峰值(pg/ml, $\bar{x} \pm s$ )	受精率(% , $\bar{x} \pm s$ )	妊娠率(%)	取消率(%)
第i组	39	3.69 ± 1.24	7.34 ± 2.97	2064.54 ± 1232.07	58.06 ± 31.83	33.3	25.6
第ii组	35	3.09 ± 1.31	7.50 ± 2.33	1831.06 ± 1245.79	58.19 ± 29.80	22.9	25.7
t值		2.043	-0.244	1.156	-0.015	0.996	0.000
P值		0.607	0.808	0.251	0.988	0.318	0.994

表4 不同促排卵方案患者基本情况和妊娠结局的比较

组别	周期数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	获卵数(个, $\bar{x} \pm s$ )	受精率(% , $\bar{x} \pm s$ )	卵裂率(% , $\bar{x} \pm s$ )	优胚率(% , $\bar{x} \pm s$ )	移植数(个, $\bar{x} \pm s$ )
第I组	90	34.54 ± 4.54	3.39 ± 1.33	63.07 ± 37.65	92.58 ± 41.49	59.39 ± 38.31	1.32 ± 1.12
第II组	103	32.07 ± 3.76	3.91 ± 1.25	64.69 ± 30.02	98.46 ± 24.44	52.58 ± 39.14	1.55 ± 0.97
第III组	24	33.63 ± 5.07	2.96 ± 1.30	72.99 ± 30.81	99.79 ± 60.66	47.63 ± 43.94	1.67 ± 0.96
P值		0.000	0.001	0.436	0.517	0.389	0.187

  

组别	bFSH(mIU/ml, $\bar{x} \pm s$ )	Gn时间(d, $\bar{x} \pm s$ )	Gn总量(支, $\bar{x} \pm s$ )	E2峰值(pg/ml, $\bar{x} \pm s$ )	种植率(% , $\bar{x} \pm s$ )	妊娠率(%)	取消率(%)
第I组	7.68 ± 2.75	10.39 ± 3.98	42.39 ± 20.72	2081.51 ± 1210.73	16.95 ± 27.66	31.15	32.2
第II组	6.81 ± 2.63	11.50 ± 1.95	47.63 ± 21.19	1843.13 ± 1155.17	20.09 ± 32.05	32.14	18.4
第III组	8.17 ± 4.33	12.75 ± 2.85	62.83 ± 32.35	1877.44 ± 1163.03	26.85 ± 30.86	45.00	16.7
P值	0.040	0.001	0.001	0.008	0.477	0.494	0.055

2. 促排卵方案对妊娠结局的影响:见表4。可见第III组的种植率和临床妊娠率最高,周期取消率最低,第I组、第II组的种植率和临床妊娠率比第III组低,周期取消率比第III组高,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。三组的受精率、卵裂率、优胚率、移植胚胎数差异无统计学意义( $P$ 均  $> 0.05$ ),年龄、获卵数、bFSH、Gn使用时间和总量,差异有显著统计学意义( $P < 0.05$ ),其中第III组的获卵数在三组中最低,bFSH和Gn使用时间和总量在三组中最高。

三、讨论

在辅助生殖技术中,由于年龄、卵巢功能及卵巢对药物反应的不同,有9%~24%<sup>[2]</sup>的患者在超促排卵时表现为卵巢低反应性,部分患者在取卵日仅获得少数的成熟卵细胞。对这类患者处理的目的是为了增加获卵数、改善卵子质量,提高种植率和妊娠率,降低周期取消率,临床上采用的方法主要有增加Gn用量,采用不同剂量的促性腺激素释放激素类似物,使用生长激素等。

目前对于各种处理方法对临床妊娠结局的影响,国内外尚无统一的意见,本文就本中心的相关情况进行了回顾性的分析。

在控制性超促排卵过程中,对卵巢反应不良的患者,首选和最简单的方法是增加Gn的剂量,但是大剂量Gn超排卵是否有助于改善助孕结局,文献尚无统一论, Hafmann等<sup>[3]</sup>和 Fabe等<sup>[4]</sup>认为增加Gn的用量能提高E2峰值水平、增加获卵数和胚胎数、降低周期取消率,提高临床妊娠率。但 Tarlatzis等<sup>[5]</sup>和 Van Hoff等<sup>[6]</sup>分别采用系统分类回顾分析和双盲前瞻性随机研究,均认为没有充分的证据支持高剂量的Gn对改善卵巢低反应患者助孕结局是有效的。本研究按年龄进行分层回顾性分析也显示,在年龄≤30岁、30~35岁、>35岁三个年龄段中,Gn用量<50支组和Gn总量≥50支组比较,bFSH、E2峰值、受精率、周期取消率和临床妊娠率均无统计学差异。因此,我们认为增加Gn的用量不能改善卵巢低反应性患者的助孕结局。故建议对于卵巢低反应的患者不可为了获得更多的卵子数而盲目的增加

外源性 Gn 的用量,从而增加患者的经济负担。

关于不同促排卵方案对卵巢低反应患者妊娠结局的影响,本研究发现,超长方案组获卵数少、bFSH、Gn 使用时间和 Gn 总量均高于另两组,比较各组的种植率和妊娠率发现,虽然各组之间没有统计学差异,但是超长方案组的种植率(26.85%)和临床妊娠率(45%)高于另两组,主要是由于样本例数太少,需要加大样本例数进一步研究。故我们认为对于卵巢低反应的患者使用超长方案促排卵治疗对于妊娠结局是有利的,建议对重度 P-COS、高 LH 及子宫内膜异位症等适应证者的反应不良患者可以使用超长方案促排卵。

超长方案促排卵具有较高妊娠率的原因,盛燕霞等<sup>[7]</sup>认为 GnRH-a 的预处理抑制了子宫肌层内的子宫内膜增生,促使子宫体缩小,有利于增加子宫内膜对胚胎的容受性,从而提高妊娠率。黄筱金等<sup>[8]</sup>研究也显示,较长时间使用 GnRH-a 可以抑制输卵管和腹腔内巨噬细胞活性,降低腹腔液中白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)的浓度,加速了异位内膜细胞的凋亡,改善子宫内膜整合素的表达,从而改善子宫微环境,提高子宫内膜容受性,有利于妊娠。

综上所述,对于行 IVF-ET 促排卵的过程中卵巢低反应患者,大剂量的使用 Gn 促排卵并不能有效改善患者的临床妊娠率和周期取消率,故认为不可盲目的提高患者外源性 Gn 的用量,增加其经济负担,应注意患者促排卵方案的选择和子宫内膜容受性的提高。超长方案促排卵可以提高患者的子宫内膜容受性从而增加临床妊娠率,对有适应证反应不良患者可以使用超长方案促排卵。

## 参 考 文 献

[1] Venetis CA, Kolibianakis EM, Tarlatzi TB, et al. Evidence-based man-

agement of poor ovarian response. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1205: 199-206.

[2] Kodaman PH, Taylor HS. Hormonal regulation of implantation. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2004, 31: 745-766.

[3] Hafmann G, Toner J, Muasher S, et al. High-dose follicle stimulating hormone(FSH) ovarian stimulation in low-responder patients for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf*, 1989, 6: 285-289.

[4] Faber BM, Mayer J, Cox B, et al. Cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. *Fertil Steril*, 1998, 69: 826-830.

[5] Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, et al. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 2003, 9: 61-76.

[6] Van Hoff MH, Alberda AT, Huisman GJ, et al. Doubling the human menopausal gonadotropin dose in the course of an in-vitro fertilization treatment cycle in low responders: a randomized study. *Hum Reprod*, 1993, 8: 369-373.

[7] 盛燕霞, 乔杰. 不同控制促排卵方案对子宫腺肌病患者体外受精-胚胎移植结局的影响. *生殖与避孕*, 2010, 30: 375-378.

[8] 黄筱金, 韩艳, 柳鸣, 等. 子宫内膜异位症并发不育患者体外受精-胚胎移植治疗结局分析. *实用临床医学*, 2007, 8: 75-76.

(收稿日期: 2011-10-11)

(本文编辑: 戚红丹)

余楠, 杨菁, 赵庆红, 等. 卵巢低反应患者不同剂量促性腺激素促排卵对体外受精结局的影响[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(4): 1019-1021.

中 华 临 床 医 学 会