

〔文章编号〕 1007-0893(2021)22-0154-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.22.058

拮抗剂与微刺激方案对卵巢低反应者 IVF-ET 结局的影响

王琳¹ 苏迎春²

(1. 南阳市中心医院, 河南 南阳 473000; 2. 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450000)

〔摘要〕 **目的:** 分析拮抗剂与微刺激方案对卵巢低反应者体外受精与胚胎移植 (IVF-ET) 结局的影响。**方法:** 选取南阳市中心医院 2017 年 1 月至 2019 年 5 月期间收治的 102 例卵巢低反应不孕症患者, 将其随机分为对照组和观察组, 各 51 例。给对照组患者给予拮抗剂方案治疗, 给观察组患者给予微刺激方案治疗, 观察并比较两组患者 IVF-ET 的结局。**结果:** 观察组患者促性腺激素 (Gn) 使用剂量为 (1339.87 ± 823.16) U, 少于对照组的 (2584.61 ± 981.33) U, Gn 使用时间 (8.47 ± 3.12) d 短于对照组的 (11.39 ± 2.34) d, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患者黄体生成素 (LH) 水平较对照组高, 雌二醇 (E2)、孕酮 (P)、子宫内膜厚度等较对照组低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者获卵数量、可移植的胚胎数量均低于对照组, 周期取消率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但是两组患者妊娠率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 临床上治疗卵巢低反应患者时, 应用微刺激方案与拮抗剂治疗方案都可, 但是微刺激方案对 IVF-ET 结局的影响较小, 并且能够明显减少患者使用 Gn 的剂量, 但是周期取消率会有所增加, 因此, 临床治疗人员应根据患者的具体情况选择相应的治疗方案。

〔关键词〕 不孕症; 卵巢低反应; 体外受精与胚胎移植; 拮抗剂方案; 微刺激方案

〔中图分类号〕 R 588.6 〔文献标识码〕 B

卵巢低反应指的是女性在控制性超促排卵的过程中, 卵巢对外源性促性腺激素反应比较低下的一种病理状态, 这也成了近年来在促排卵方面的治疗难题。有研究人员发现, 不孕症女性在采用辅助生殖技术助孕的过程中发生卵巢低反应的几率为 9%~24%, 并且近几年以来, 其发生率还呈现出逐年上升的趋势^[1]。关于其引发因素, 有学者认为有高龄、子宫内膜异位症、盆腔粘连等^[2]。卵巢低反应患者其在排卵期所获得的卵子数量比较少, 导致有效的胚胎数量减少, 妊娠率较低。为了改善卵巢低反应患者体外受精与胚胎移植 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 结局, 临床研究人员根据患者的具体情况提出了一些治疗方案, 比较常用的为拮抗剂方案和微刺激方案。本研究选取了 102 例卵巢低反应不孕症患者, 通过分析, 详细地比较了拮抗剂方案和微刺激方案应用于卵巢低反应患者治疗中的优势, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南阳市中心医院 2017 年 1 月至 2019 年 5 月期间收治的 102 例卵巢低反应不孕症患者, 将其随机分为对照组和观察组, 各 51 例。对照组年龄 41~48 岁, 平均年龄 (44.25 ± 1.21) 岁; 体质量指数 (body mass index, BMI) $17 \sim 28 \text{ kg} \cdot \text{m}^2$, 平均 BMI $(21.35 \pm 2.52) \text{ kg} \cdot \text{m}^2$; 不孕时间

1~6 年, 平均不孕时间 (3.35 ± 0.66) 年; 基础卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) $6.0 \sim 10.0 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, 平均 FSH $(7.89 \pm 1.34) \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$ 。观察组年龄 40~48 岁, 平均年龄 (44.6 ± 1.1) 岁; BMI $16 \sim 27 \text{ kg} \cdot \text{m}^2$, 平均 BMI $(21.47 \pm 2.49) \text{ kg} \cdot \text{m}^2$; 不孕时间 1~7 年, 平均不孕时间 (3.41 ± 0.62) 年; 基础 FSH $6.0 \sim 9.0 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, 平均 FSH $(7.52 \pm 1.26) \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$ 。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经过了医院伦理委员会的批准。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 符合 2011 年欧洲人类胚胎与生殖学会共同制定的卵巢低反应的诊断标准 (①年龄 ≥ 40 岁; ②存在卵巢反应不良的其他高危因素 (如染色体异常、盆腔感染、卵巢肿瘤手术、化疗史等); ③采用常规促排卵方案治疗后获卵数量未超过 3 个; ④窦卵泡数 $< 5 \sim 7$ 个; ⑤抗苗勒管激素水平 $< 0.5 \sim 1.1 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; ⑥月经量较少、月经周期延长、甚至出现了闭经, 伴随腰膝酸软、失眠多梦等症状满足以上 6 项中的任意 3 项^[3]; (2) 临床资料完整; (3) 患者及家属对本研究知情同意。

1.2.2 排除标准 (1) 夫妻双方有 1 人有吸毒、吸烟、酗酒等不良行为; (2) 夫妻双方有 1 人有泌尿系统感染性疾病; (3) 有 IVF-ET 治疗禁忌证; (4) 合并内分泌代谢性疾病; (5) 合并会对 IVF-ET 治疗结果造成影响的疾病

〔收稿日期〕 2021-09-02

〔作者简介〕 王琳, 女, 住院医师, 主要研究方向是生殖医学。

(如子宫肌瘤体积 ≥ 4 cm、比较严重的子宫腺肌病、子宫内膜异位症 III 期或者 IV 期、未治疗的输卵管积水、未治疗的子宫内膜病变等)；(6) 对本研究中所用的药物有过敏史；(7) 不能配合完成本研究。

1.3 方法

1.3.1 对照组 给予拮抗剂方案治疗。患者月经开始的第 2 天，治疗人员取 150 ~ 300 U · d⁻¹ 的果纳芬 (Merck Serono SA Succursale d Aubonne, 注册证号 S20181008) 给其肌肉注射，实施促排卵治疗，之后密切观察患者卵泡的生长情况。根据患者卵泡生长的情况对注射的剂量进行及时调整。当所有卵泡中具有生长优势的卵泡 (≥ 1 个) 直径达到 14 mm 时，此时治疗人员取 0.25 mg · d⁻¹ 的促性腺激素释放激素拮抗剂 (gonadotropin releasing hormone Antagonist, GnRH-ant) - 曲普瑞林 (长春金赛药业有限责任公司, 国药准字 H20041531) 给患者皮下注射，并密切观察患者卵泡的生长情况，当至少 2 枚生长优势明显的卵泡直径超过 18 mm 时，给其皮下注射 10000 U 人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) (Merck Serono S.p.A, 批准文号 S20130091)，一直到扳机日。

1.3.2 观察组 给予微刺激方案治疗。患者在月经开始后的第 3 天，治疗人员取 100 mg · d⁻¹ 的克罗米芬 (上海衡山药业有限公司, 国药准字 H31021107) 给患者服用，一直到月经的第 8 天取 150 U · d⁻¹ 的促性腺激素 (gonadotropins, Gn) (注射用尿促性素, 马鞍山丰原制药有限公司, 国药准字 H20045721) 给患者肌肉注射，对卵泡的生长情况进行密切的观察，根据卵泡的生长情况对 Gn 的注射剂量进行调整。当至少 2 枚生长优势明显的卵泡直径超过 18 mm 时，给其皮下注射 10000 U 的 HCG，持续使用直至 HCG 扳机日。

两组患者均在注射 HCG 之后的 32 ~ 34 h 后在阴道超声的辅助下行穿刺取卵术。在月经周期的第 7 ~ 9 天，至少有 1 个卵泡直径 ≥ 14 mm、雌二醇 (estradiol, E2) > 600 pg · mL⁻¹、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) > 10 mIU · mL⁻¹，如果达到上述 3 个条件之一，开始给患者注射拮抗剂治疗，一直到扳机日。给患者应用 GnRH-ant，连续使用第 5 天后根据 B 超监测、激素水平变化情况对 Gn 的使用剂量进行调整，36 ~ 37 h 后在阴道 B 超的辅助下取卵，术后 3 d 在腹部超声的引导下行胚胎移植。从移植日开始，加用地屈孕酮片 (Abbott Biologicals B.V, 批准文号 H201702211) 10 mg 行黄体支持，一直到移植后的 14 d 停药。在移植周期中，若子宫内膜厚度在 7 mm 之内，则需对其进行冻存全胚胎。在移植后的 14 d，对患者均行血清 β-HCG 检测，如检测结果 > 10 mIU · mL⁻¹，则判定为生化妊娠；在移植后第 4 ~ 5 周行超声检查，如超声结果显示宫腔内有孕囊存

在，则判定为临床妊娠。

1.4 观察指标

观察并比较两组患者临床用药情况 (包括 GnRH-ant-曲普瑞林的使用剂量 (所有用药剂量)、使用时长等)、HCG 注射日临床检测指标 (包括 E2、孕酮 (progesterone, P)、LH、子宫内膜厚度等)、以及 IVF-ET 结局 (包括获卵数量、可移植的胚胎数量、周期取消率、临床妊娠率等)。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 Gn 使用剂量及使用时长比较

观察组 Gn 使用剂量为 (1339.87 ± 823.16) U，少于对照组的 (2584.61 ± 981.33) U，Gn 使用时间 (8.47 ± 3.12) d 短于对照组的 (11.39 ± 2.34) d，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 两组患者 HCG 注射日各检测指标比较

观察组 LH 较对照组高，E2、P、子宫内膜厚度等较对照组低，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组患者 HCG 注射日各检测指标比较 (n = 51, $\bar{x} \pm s$)

组别	E2/pmol · L ⁻¹	LH /mIU · mL ⁻¹	P/ng · mL ⁻¹	子宫内膜厚度 /mm
对照组	1385.21 ± 745.33	6.04 ± 4.75	1.05 ± 0.36	9.92 ± 2.34
观察组	973.68 ± 461.58 ^a	11.84 ± 6.72 ^a	0.85 ± 0.23 ^a	7.08 ± 1.91 ^a

与对照组比较，^a $P < 0.05$

注：HCG 一人绒毛膜促性腺激素；E2 一雌二醇；LH 一黄体生成素；P 一孕酮

2.3 两组患者的 IVF-ET 结局比较

观察组获卵数量、可移植的胚胎数量均低于对照组，周期取消率高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，但是两组妊娠率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2、表 3。

表 2 两组患者的获卵数量及可移植的胚胎数量比较

(n = 51, $\bar{x} \pm s$, 个)

组别	获卵数量	可移植的胚胎数量
对照组	3.59 ± 1.73	2.14 ± 1.33
观察组	2.67 ± 1.41 ^b	1.31 ± 1.02 ^b

与对照组比较，^b $P < 0.05$

表 3 两组患者的周期取消率和临床妊娠率比较 (n = 51, n (%))

组别	周期取消	临床妊娠
对照组	8(15.69)	16(31.37)
观察组	18(35.29) ^c	17(33.33)

与对照组比较，^c $P < 0.05$

3 讨论

卵巢低反应患者在临床上比较常见,尤其是40岁以上的女性多发,随着患者年龄的增加,其卵巢储备功能逐渐下降,卵泡逐渐闭锁、衰竭。部分患者体内存在Gn抗体,故在给予其外源性Gn时起不到明显的效果,极易导致卵巢反应不良。卵巢低反应导致的不良妊娠结局对不孕症夫妇带来了极大的精神负担及经济压力,目前临床上关于卵巢低反应患者的治疗方式并没有统一的规定,也就是说对于卵巢低反应患者没有统一的有效的促排卵方案。随着临床研究的逐步深入,GnRH-ant在临床上被广泛应用,目前也已经被大量应用在了对卵巢低反应患者的治疗中。此种治疗方案能够对垂体Gn的分泌进行迅速的抑制,并且不需要脱敏就可进行治疗。正是由于GnRH-ant的添加时间还可以在卵泡晚期进行,所以治疗的过程中为了能够有效防止LH水平的突然增高,采用GnRH-ant治疗,不但不会对早期卵泡的发育情况进行抑制,而且对于卵泡数量有限的卵巢低反应患者而言,此种治疗条件是非常重要的^[4]。近几年来,临床上治疗卵巢低反应患者排卵的方案有拮抗剂方案和微刺激方案,拮抗剂方案是利用GnRH-ant与GnRH受体进行结合而发挥抑制的效应,比较适合应用于卵泡发育的中晚期,这也为卵泡的早期发育创造了便利的条件。而微刺激治疗方案则是通过持续使用克罗米芬对LH峰进行了抑制,在此基础上联合了Gn,更好地达到了促卵泡发育的目的^[5]。

本研究结果显示,观察组Gn使用剂量少于对照组,Gn使用时间短于对照组,提示克罗米芬微刺激治疗方案能够减少Gn药物的使用剂量和使用时间,也为患者减轻了治疗的经济负担。本研究结果还显示,观察组HCG注射日的LH高于对照组,可能是由于微刺激治疗不能进行垂体降调节,当患者机体内的LH水平升高,会对颗粒细胞的增殖造成较大的影响,进而损害到卵子的质量^[6]。这也在一定程度上减少了患者获卵数量以及可移植的胚胎数量。本研究结果还显示,观察组子宫内膜厚度低于对照组,周期取消率高于对照组,本研究中的周期取消率包括未获卵情况、卵不熟、卵子畸形、未受精、异常受精以及胚胎差等几种情况,相比较而言,拮抗剂治疗组卵不熟、胚胎差等周期取消情况比较明显,而微刺激方案治疗组未获卵、卵子畸形、未受精、胚胎差等周期取消情况比较明显,两组异常受精情况基本相当。这可能是因为克罗米芬抑制了子宫内膜腺体的生长发育,进而影响

到了组织分泌期的转化,减弱了子宫内膜的受容性,导致周期取消率升高。但是两组妊娠率没有统计学差异($P > 0.05$),提示两种治疗方案均能够取得较好的妊娠结局。除此之外笔者还发现,GnRH-ant由于具备直接的拮抗作用,有效的保留了垂体的反应性,最大限度的增加了卵巢对Gn的反应。另外,GnRH还有效避免了GnRH激动剂的作用引起的卵泡早期LH过度释放及分泌对卵子质量、胚胎质量造成的影响,使得卵泡的发育与自然状态更加接近。由于GnRH-ant能够有效抑制LH的分泌,所以也在很大程度上避免了LH峰的过早出现,将其应用于对卵巢低反应患者的治疗中,发挥出了独特的优势。也有大量的研究结果证实,对卵巢低反应患者实施GnRH-ant能够有效减少Gn的用药剂量以及用药时间,由于周期取消次数减少,治疗成本明显降低,并且妊娠率得到了提升,所获得的卵母细胞数量较佳^[7]。所以说,GnRH-ant方案为临床治疗卵巢低反应患者指明了新的方向。

总之,卵巢低反应患者在行IVF-ET治疗时,应用微刺激方案与拮抗剂治疗方案都可,但是微刺激方案对IVF-ET结局的影响较小,并且能够明显减少患者使用Gn药物的剂量,但是周期取消率会有所增加,因此,临床治疗人员应根据患者的具体情况选择相应的治疗方案。

〔参考文献〕

- (1) 周莉娜,陈威,吴煜,等.拮抗剂方案与微刺激方案对卵巢低反应患者体外受精-胚胎移植结局的比较(J).国际生殖健康/计划生育杂志,2019,38(5):374-377,388.
- (2) 农柳莹.拮抗剂方案与微刺激方案在卵巢储备功能减退患者中的助孕效果比较(D).南宁:广西医科大学,2019.
- (3) 张晨露,潘宇,龙亚玲,等.卵巢低反应人群的个体化控制性卵巢刺激的研究进展(J).中华生殖与避孕杂志,2022,42(1):86-90.
- (4) 朱云霞.拮抗剂方案与微刺激方案在卵巢储备功能减退促排卵中的应用效果(J).中国处方药,2021,19(8):131-132.
- (5) 魏秀英,王春珺,张燕.拮抗剂方案与微刺激方案在卵巢储备功能低下的高龄患者中的临床结局及费效比比较(J).中国妇幼卫生杂志,2018,9(3):63-65,69.
- (6) 梁静一,杜珊.比较拮抗剂、克罗米芬微刺激方案在卵巢低反应患者体外受精胚胎移植中的效果(J).首都食品与医药,2018,25(7):31-32.
- (7) 张慧芳,杨晓丽,王云燕,等.促性腺激素释放激素拮抗剂方案与微刺激方案对卵巢低反应患者助孕结局的比较研究(J).山西医药杂志,2020,49(8):1003-1006.