

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2022.03.013

三种促排卵方案对多囊卵巢综合征患者 体外受精-胚胎移植助孕的治疗效果*

赵考考 乔岩岩[△] 孙秀芹 魏丽娜
(济宁市第一人民医院, 济宁 272011)

摘要 **目的** 探讨体外受精-胚胎移植(IVF-ET)助孕中更适合多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者的促排卵方案。**方法** 回顾分析 2014 年 4 月至 2020 年 2 月我院生殖中心行 IVF-ET 助孕的 PCOS 患者资料,根据促排卵方案分为 3 组:超长方案组(A 组),74 个周期;拮抗剂组(B 组),80 个周期;长方案组(C 组),332 个周期。比较 3 组间患者的临床资料和妊娠相关指标。**结果** 3 组间患者年龄、BMI、AMH、基础 FSH、LH、E₂、T 水平,HCG 日 P 水平,获卵数、优胚数无统计学差异($P>0.05$);A 组和 B 组较 C 组 Gn 启动剂量大,A 组较 B 组和 C 组 Gn 总剂量、Gn 天数多,A 组较 C 组 HCG 日 E₂ 水平高,A 组较 B 组和 C 组 HCG 日 LH 水平低,C 组较 B 组 HCG 日 LH 水平低,差异均有统计学意义($P<0.05$);3 组间累计临床妊娠率及移植次数无统计学差异($P>0.05$),B 组较 A 组和 C 组卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率低,差异有统计学意义($P<0.0167$)。**结论** 拮抗剂方案 Gn 总量低、时间短,且 OHSS 发生率低,更适合 PCOS 患者。

关键词 多囊卵巢综合征;体外受精-胚胎移植;超长方案;拮抗剂方案;长方案

中图分类号:R711.75 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2022)06-208-04

Effects of three different COH protocols on the IVF-ET outcome of patients with polycystic ovary syndrome

ZHAO Kaokao, QIAO Yanyan[△], SUN Xiuqin, WEI Lina
(Jining No. 1 People's Hospital, Jining 272011, China)

Abstract: Objective To provide insights into a suitable protocol in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) in in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). **Methods** The infertile women with PCOS undergoing IVF-ET in our center from April 2014 to October 2019 were respectively analyzed. A total of 486 cycles were divided into three groups according the COH protocol: Group A: GnRH α super-long protocol group, 74 cycles; Group B: GnRHA protocol group, 80 cycles; Group C: GnRH α long protocol group, 332 cycles. The clinical and pregnancy data after matching were analyzed between the three groups. **Results** There were no significant differences in age, body mass index (BMI), anti Mullerian hormone (AMH), basal follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E₂), testosterone (T), progesterone (P) on HCG day, number of eggs obtained, and number of superior embryos among the three groups ($P>0.05$); Group A and group B were higher than group C in starting dose of pituitary Gn, group A was higher than group B and group C in total usage and days of Gn; group A was higher than group C in E₂ level on HCG day, group A was lower than that in group B and group C in LH level on HCG day, and that in group C was lower than that in group B. The difference was statistically significant ($P<0.05$); There was no significant difference in cumulative clinical pregnancy rate and transplantation times among the three groups ($P>0.05$), the incidence of OHSS in group B was lower than that in group A and C, and the difference was statistically significant ($P<0.0167$). **Conclusion** Compared with GnRH α super-long protocol and GnRH α long protocol, the GnRHA protocol had fewer Gn, shorter Gn time, and lower OHSS incidence, which was more suitable for PCOS

* [基金项目] 济宁市重点研发计划项目 (2019SMNS026)

[△] [通信作者] 乔岩岩, E-mail: qiaoyanyan027@163.com

patients.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; In vitro fertilization-embryo transfer; GnRH α super-long protocol; GnRHA protocol; GnRH α long protocol

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, P-COS)是育龄期妇女最常见的排卵障碍性内分泌疾病,因稀发排卵或无排卵导致不孕,经常规促排卵治疗试孕失败后,大多需行体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)助孕。由于 PCOS 患者双侧卵巢多囊样改变以及复杂的内分泌和代谢情况,控制性超促排卵后,更易发生卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS),中重度 OHSS 发生率约为 14%~16%^[1],给 PCOS 患者带来极大的痛苦和经济负担。因此,一种用药少、OHSS 发生率低、临床妊娠率高的促排卵方案一直是生殖医生的迫切追求。本研究回顾性分析了行 IVF-ET 助孕的 PCOS 患者,比较分析了应用超长方案、拮抗剂方案、长方案 PCOS 患者的一般资料和临床妊娠结局,以期寻出更适合 PCOS 患者的促排卵方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 4 月至 2020 年 2 月行 IVF-ET 助孕的 PCOS 患者,共计 486 个周期为研究对象。P-COS 诊断参照 2003 年鹿特丹标准^[2]。排除标准:1)高泌乳素血症;2)夫妻任何一方染色体异常;3)子宫内膜异位症;4)甲状腺功能异常;5)男方重度少、弱精子症,无精症;6)子宫畸形。根据促排方案分为 3 组:超长方案组(A 组),74 个周期;拮抗剂方案组(B 组),80 个周期;长方案组(C 组),332 个周期。本研究的标本采集均征得研究对象同意,并获得济宁市第一人民医院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 A 组 研究对象于月经来潮第 1~3 天给予长效 GnRH α 3.75mg(亮丙瑞林,珠海丽珠集团,中国)1 次,28~35d 后抽取肘静脉血检测激素水平,并行阴道超声检查。当达到垂体降调节标准,即内膜厚度 < 0.5cm, FSH、LH < 5mIU/ml, E₂ < 173.2pmol/L,双侧卵巢无直径 > 0.8cm 窦卵泡,肌肉注射尿促性素(乐宝得,珠海丽珠集团,中国)150~300IU/d 直到卵泡成熟。

1.2.2 B 组 研究对象于月经来潮第 2 天开始给予 Gn 150~300IU/d(果纳芬,默克雪兰诺,德国;丽

申宝,珠海丽珠集团,中国),4~5d 后行阴道超声检查,并检测激素水平,当满足下列三项中任何一项时开始加用 GnRHA(思则凯,默克雪兰诺,德国)0.25mg/d 至 HCG 扳机日:1)至少一个卵泡直径 ≥ 1.4 cm;2) E₂ > 300pg/mL;3) LH > 10IU/L。根据卵泡发育情况,卵泡晚期增加尿促性素。

1.2.3 C 组 研究对象于黄体中期给予短效曲谱瑞林(达菲林,辉凌制药,德国)14d,前 7d 每日注射 1 支,后 7d 隔日注射 1 支,共 10 支。停针隔日抽取肘静脉血检测激素水平,并行阴道超声检查。当达到垂体降调节标准,给予果纳芬或者丽申宝 150~300IU/d,根据卵泡发育情况,卵泡晚期增加尿促性素。

1.2.4 移植、妊娠确定 促排过程中根据卵泡大小及激素水平调整 Gn 用量,当至少有一个卵泡直径 ≥ 1.8 cm 或至少两个卵泡直径 ≥ 1.7 cm 时给予扳机,34~36h 后经阴道穿刺取卵。超长方案和长方案给予绒促性素 6000 IU(HCG,珠海丽珠集团,中国)扳机,拮抗剂方案给予 HCG 4000 IU 及短效曲谱瑞林 0.2mg 扳机。取卵术后 3d 进行胚胎移植,若获卵数 ≥ 15 个,或患者有明显腹痛、腹胀等不适取消移植,行全胚冷冻。取卵当天给予地屈孕酮(达芙通,苏威制药,荷兰)早晚各 20mg,及黄体酮阴道缓释凝胶(雪诺酮,默克雪兰诺,德国)每日 1 支行黄体支持。移植后 14d,血清 HCG ≥ 50 IU/L 为生化妊娠,移植后 28d,阴道超声见宫内孕囊为临床妊娠。

1.2.5 观察指标 采集所有研究对象的相关临床及实验室指标,包括年龄、BMI、AMH、基础 FSH、LH、E₂ 及 T, Gn 启动剂量、总剂量及天数, HCG 日 LH、E₂、P, 获卵数, 优胚数, 诊断临床妊娠共移植次数。累计临床妊娠率 = 获得临床妊娠周期数(包括所有新鲜周期移植和冷冻移植后,得到的临床妊娠周期数)/新鲜刺激周期治疗周期总数 $\times 100\%$, 全胚冷冻周期 OHSS 发生率 = OHSS 周期数(包括轻、中、重度)/新鲜刺激周期中行全胚冷冻治疗周期总数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学方法

采用 SPSS19.0 进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,连续变量 3 组间的比较采用方差分

析,进一步两两比较。计数资料采用 χ^2 检验,其中对于 $1 < \text{最小理论频数} < 5$,采用连续性校正 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 种促排卵方案一般情况及促排情况的比较

3 组间患者年龄、BMI、AMH、基础 FSH、LH、 E_2 、T 水平, HCG 日 P 水平, 获卵数、优胚数无统计学差异 ($P > 0.05$); A 组和 B 组较 C 组 Gn 启动剂量大, A 组较 B 组和 C 组 Gn 总剂量、Gn 天数多, A 组较 C 组 HCG 日 E_2 水平高, A 组较 B 组和 C 组 HCG 日 LH 水平低, C 组较 B 组 HCG 日 LH 水平低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 种促排卵方案一般情况及促排情况的比较

项目	A 组(n=74)	B 组(n=80)	C 组(n=332)	F	P
年龄/岁	30.32±3.43	30.13±2.98	29.01±3.11	2.526	0.082
BMI/(kg·m ⁻²)	26.15±3.24	26.54±3.67	25.41±3.72	1.132	0.324
AMH/(ng·ml ⁻¹)	9.59±4.55	8.99±4.52	8.03±2.79	0.371	0.406
FSH/(IU·ml ⁻¹)	5.85±1.20	5.45±0.85	5.91±1.11	0.935	0.394
LH/(IU·ml ⁻¹)	9.09±4.35	8.53±4.16	10.58±6.24	2.286	0.751
E ₂ /(pmol·l ⁻¹)	153.46±63.08	144.88±58.90	139.28±49.42	0.354	0.702
T/(nmol·l ⁻¹)	1.54±0.52	1.34±0.41	1.33±0.44	0.294	0.746
Gn 启动剂量/IU	275.68±83.16	238.13±58.97	188.56±41.34	30.112	<0.001
Gn 总剂量/IU	3502.70±1534.73	2312.50±701.88	2053.25±725.66	18.247	<0.001
Gn 天数/d	11.92±2.76	9.35±1.14	10.05±1.56	9.472	0.006
HCG 日 LH/(IU·ml ⁻¹)	0.88±0.41	5.19±2.62	2.41±1.31	40.531	<0.001
HCG 日 E ₂ /(pmol·L ⁻¹)	18429.48±10214.88	12754.06±5976.65	13986.72±4449.06	2.629	0.071
HCG 日 P/(mmol·L ⁻¹)	2.66±1.14	2.97±1.53	2.75±1.16	0.468	0.787
获卵数(个)	18.41±5.65	17.13±5.64	17.15±5.62	0.487	0.615
优胚数(个)	8.54±4.94	8.35±3.98	8.29±3.83	0.097	0.908

2.2 3 种促排卵方案妊娠结局比较

3 组间比较累计临床妊娠率及移植次数无统计学差异 ($P > 0.05$), 两两比较 B 组较 A 组和 C 组卵巢过度刺激综合征 (OHSS) 发生率低, 差异有统计学意义 ($P < 0.0167$)。见表 2。

表 2 3 种促排卵方案累计妊娠结局比较

组别	累计临床妊娠率/%	移植次数/次	OHSS 发生率/%
A	83.78(62/74)	1.26±0.42	20.00(8/40)
B	81.25(65/80)	1.48±0.50	2.78(2/72)
C	82.53(274/332)	1.40±0.56	16.83(34/202)
χ^2/F 值	0.171	1.032	10.065
P	0.918	0.400	0.007

注: B 组较 A 组和 C 组 OHSS 发生率低, $P < 0.0167$ 差异有统计学意义

3 讨论

PCOS 是排卵障碍性不孕症患者最常见的病因, 促排卵治疗 6 个周期仍未孕, 部分患者需行

IVF-ET 助孕, PCOS 复杂的内分泌及代谢异常易导致卵子质量差、子宫内膜容受性降低、OHSS 等。高 LH 水平和 LH/FSH 比例倒置使卵泡过早黄素化, 卵子质量及形成的胚胎质量相对较差^[3]。高 LH 水平使子宫内膜过早表达孕激素受体改变内膜的种植窗; 长期雌激素刺激可使子宫内膜异常增生降低内膜的容受性。双侧卵巢多囊样改变、高 AMH 水平增加了超促排卵 OHSS 发生率。因此, IVF-ET 助孕过程中个体化的促排卵方案对 PCOS 患者至关重要, 低费用、低 OHSS 发生率、高优胚率, 并最终安全分娩一位健康的婴儿是每位临床医生追求的目标。目前, PCOS 患者常用的促排方案有超长方案、拮抗剂方案、长方案等, 哪一种方案更适合 PCOS 患者尚无统一论。

GnRH 激动剂方案主要有超长方案、长方案。GnRH 激动剂通过饱和垂体相关受体后达到垂体脱敏, 可很好的改善 PCOS 患者高 LH 水平、抑制早发 LH 峰的出现, 且卵泡的同步性好^[4]。超长方案通过长效 GnRH α 预处理, 可以增加子宫内膜整合素 $\alpha v \beta 3$ 分泌及胞饮突的数量提高内膜的容受性^[5-6], 进而提高临床妊娠率。但是垂体的抑制作用需要更多 Gn 促排卵, 且临床治疗周期长, 增加了患者经济负担及 OHSS 发生率。超长方案较长方案垂体降调节的时间更长, 一般 28~35d。拮抗剂方案无“flare up”作用, 能迅速抑制早发 LH 峰出现, 缩短 Gn 的用量及时间, 经济效益高^[7], 可用 GnRH α 替代 HCG 诱导 LH 峰促进卵泡成熟, 降低 OHSS 发生率^[8]。但是拮抗剂可与内膜相关受体结合降低内膜容受性, 且 GnRH α 较 HCG 半衰期短, 受体结合能力差, 溶黄体提早发生, 黄体功能缺陷^[9-10], 因此, 在我们研究中, 拮抗剂方案组新鲜周期采取了全胚冷冻, 择期行冻胚移植。

我们研究显示拮抗剂方案 Gn 启动剂量较长方案大, 但 Gn 总剂量无差异。超长方案 Gn 总剂量及 Gn 天数较拮抗剂方案和长方案多; 超长方案 Gn 总剂量多, 这与超长方案垂体抑制作用强烈, 需要更多的 Gn 让卵巢“苏醒”, 高 Gn 总量导致 HCG 日 E_2 水平升高, 有更多的卵泡发育, 但未增加获卵数及优胚数, 且 3 组间累计临床妊娠率、移植次数无显著差异。超长方案增加了患者经济负担, 并没有明显改善临床妊娠结局。全胚冷冻是减少 OHSS 发生的有效措施, 而我们的研究对象中 B 组因拮抗剂对内膜容受性的影响采取了全胚冷冻, 为

使 3 组间资料的可比性,我们比较了 3 组间全胚冷冻周期中 OHSS 发生率,发现拮抗剂方案较超长方案、长方案 OHSS 发生率低。赵冬梅等^[11]报道超长方案较长方案 Gn 天数、Gn 总量高,但获卵数、优胚率、临床妊娠率无差异,与本文研究结果一致。李苏萍等^[12]报道超长方案较长方案临床妊娠率高,早期自然流产率低。Alinany 等^[13]报道拮抗剂方案可使高反应人群 OHSS 发生率降低 10%,与本文研究结果一致。蔡文元等^[14]报道超长方案 Gn 天数、Gn 总量、临床妊娠率高于拮抗剂方案,但中重度 OHSS 发生率高。本研究提示超长方案、长方案、拮抗剂方案累计临床妊娠率无差异,这可能与超长方案组 HCG 日低 LH 水平抵消了超长方案对内膜及卵子质量的部分优势,另一方面拮抗剂组采取了冻胚移植,拮抗剂对内膜容受性及黄体功能的影响不存在。

拮抗剂方案促排时间短、Gn 用量少,且 OHSS 并发症发生率低,对 PCOS 患者来说是一种较为理想的促排卵方案。

参考文献:

[1] 孙赞,朱琴玲.高反应人群应用拮抗剂方案就可避免 OHSS 发生吗? [J]. 生殖医学杂志,2015,24(10): 789-792. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2015.10.004.

[2] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PLOS Consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril,2004,81:19-25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.

[3] Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al. A meta analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome [J]. Hum Reprod Update, 2006,12:13-21. DOI: 10.1093/humupd/dmi036.

[4] Zhai XH, Zhang P, Wu FX, et al. GnRH antagonist for patients with polycystic ovary syndrome undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer in fresh cycles[J]. Exp Ther Med, 2017,7(5):52-55. DOI: 10.3892/etm.2017.4309.

[5] Surrey ES, Minjarez DA, Schoolcraft WB. The incidence of aberrant endometrial alpha(v)3 vitronectin expression in a high risk infertility population; could pro-

longed GnRH agonist therapy play a role [J]. J Assist Reprod Genet, 2007, 24(11): 553-556. DOI: 10.1007/s10815-007-9164-3.

[6] 龚斐,郭慧,彭炬,等.改良超长方案改善多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者子宫内膜容受性的研究[J]. 生殖与避孕,2015,35(5):300-309. DOI: 10.7619/jc-mp.201623022.

[7] Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type [J]. Hum Reprod Update, 2017, 23(5): 560-579. DOI: 10.1093/humupd/dmx017.

[8] Kummer NE, Feinn RS, Griffin DW, et al. Predicting successful induction of oocyte maturation after gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH_a) trigger [J]. Hum Reprod, 2013, 28(1): 152-159. DOI: 10.1093/humrep/des361.

[9] Meng Y, Guo Y, Qian Y, et al. Effects of GnRH antagonist on endometrial protein profiles in the windows of implantation [J]. Proteomics, 2015, 14: 2350-2359. DOI: 10.1002/pmic.201400145.

[10] Miller CE, Zbella E, Webster BW, et al. Clinical comparison of ovarian stimulation and luteal support agents in patients undergoing GnRH antagonist IVF cycles [J]. J Reprod Med, 2013, 58: 153-160.

[11] 赵冬梅,耿旭景,谭丽,等.多囊卵巢综合征个体化调整内分泌治疗疗效观察[J]. 郑州大学学报(医学版), 2018, 53(4): 466-469. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2017.12.009.

[12] 李苏萍,刘海鹏,陈艺,等. GnRH 激动剂长效剂型的两种促排卵方案在 PCOS 患者中的应用 [J]. 生殖医学杂志, 2018, 2(27): 140-144. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2018.02.008.

[13] Alinany HG, Yousser MAFM, Aboulghar M, et al. GnRH antagonists are safer than agonists: an update of a Cochrane review [J]. Hum Reprod Update, 2011, 17: 435. DOI: 10.1093/humupd/dmr004.

[14] 蔡文元,马晓玲,张学红,等.拮抗剂方案与改良超长方案在卵巢高反应人群中应用的比较[J]. 生殖医学杂志, 2019, 2(28): 134-139. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2019.02.007.

(收稿日期 2021-03-09)

(本文编辑:甘慧敏)