

在体外受精-胚胎移植中多囊卵巢综合征患者卵巢高反应临床预测指标的探讨

赵 纯, 刘晓光, 李秀玲, 苏 雁, 张 娟, 凌秀凤*

(南京医科大学附属南京妇幼保健院生殖医学中心, 江苏 南京 210004)

[摘要] 目的:探讨多囊卵巢综合征(PCOS)患者进行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)长方案超促排卵(COH)治疗过程中卵巢高反应的临床预测指标。方法:对 163 例 PCOS 患者的临床资料进行回顾性分析,分为正常反应组(115 例)及高反应组(48 例),两组患者均使用黄体期长方案行 IVF-ET 治疗。采用化学免疫发光法检测患者基础促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、睾酮(T)及降调节后 FSH、LH、E2、人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日 E2,同时超声测量降调节后双侧卵巢内窦卵泡数。比较两组患者的不孕类型及原因、治疗过程及治疗结局。结果:与正常反应组相比,高反应组体质指数(BMI)、促性腺激素(Gn)天数及 Gn 总量均明显降低,而基础 LH、基础 LH/FSH、降调节后 LH/FSH、降调节后窦卵泡数、HCG 日 E2、获卵数、优胚数、全胚冷冻率、中重度卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率及累积妊娠率均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:基础 LH、基础 LH/FSH、降调节后 LH/FSH、降调节后窦卵泡数是 PCOS 患者 COH 卵巢高反应的潜在预测指标,卵巢高反应组的优胚数及累积临床妊娠率明显升高,但 OHSS 发生率及取消移植率也随之增加。

[关键词] 多囊卵巢综合征;卵巢高反应;体外受精-胚胎移植;LH/FSH;预测

[中图分类号] R711.6

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)12-1733-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20141234

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄妇女常见的一种内分泌紊乱性疾病^[1]。由于 PCOS 患者特异的内分泌环境使得其不同个体卵巢对促性腺激素(Gn)的反应具有差异,而 PCOS 患者启动卵泡发育的 Gn 阈值与发生卵巢高反应的阈值间的范围较窄,且存在个体差异,造成 PCOS 患者在超促排卵(COH)过程中 Gn 启动剂量的预测及卵巢反应的控制尤为复杂^[2]。预测 PCOS 患者卵巢高反应将有助于制订个体化的促排卵方案,预防卵巢过度刺激综合征等并发症的发生。目前国内文献报道的患者年龄、促卵泡生成素(FSH)、窦卵泡数、抗苗勒管激素(AMH)、抑制素 B 等可进行卵巢反应的预测^[1,3],然而这些指标还存在一定的局限性:基础 FSH 与促黄体生成素(LH)目前主要用于卵巢储备功能降低的预测;卵巢基础窦卵泡数多少能够反映卵巢的储备功能,然而对于 PCOS 患者,卵巢基础窦卵泡数普遍较多,因此基础窦卵泡数无法较好预测 PCOS 患者

的卵巢反应。尽管最新研究发现,卵泡液及血清 AMH 能够预测卵巢对 Gn 的反应性,但研究表明血清 AMH 尚不能有效用于所有 PCOS 患者卵巢高反应的预测^[4]。因此,本研究通过回顾性分析 PCOS 患者的体外受精/卵泡浆内单精子显微注射(IVF/ICSI-ET)周期的临床资料,以探讨有效的 PCOS 患者卵巢高反应的临床预测指标。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析 2011 年 3 月~2013 年 12 月于南京市妇幼保健院生殖医学中心首次接受 IVF/ICSI 治疗的 PCOS 患者并符合以下条件者共计 163 例:①黄体期口服避孕药(OC)+短效 GnRHa 长方案;②口服达英-35 治疗 3 个月;③具备完整随访资料;④患者知情同意。PCOS 的诊断标准按照 2003 年欧洲人类生殖和胚胎学会与美国生殖医学学会的专家会议推荐的标准:①稀发排卵或无排卵;②高雄激素血症的临床表现和(或)高雄激素血症;③卵巢多囊性改变:一侧或双侧卵巢中直径 2~9 mm 的卵泡 ≥ 12 个,和(或)卵巢体积 ≥ 10 ml;④上述 3 条中符合 2 条,并排除其他致雄激素水平升高的病因:先天性

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81270701);南京市卫生局十二五重大项目(ZDX12009);南京市科技发展计划项目(201201063)

* 通信作者 (Corresponding author), E-mail: lingxiufeng_njfy@163.com

肾上腺皮质增生、柯兴综合征、分泌雄激素的肿瘤等,以及其他引起排卵障碍的疾病如:高泌乳素血症,卵巢早衰和垂体或下丘脑性闭经,以及甲状腺功能异常。

1.2 方法

所有患者的 COH 方案均采用口服避孕药(OC)处理后的黄体期长方案。于 IVF/ICSI-ET 治疗前 1 个周期使用 OC,口服 OC 第 17 天使用达必佳 0.1 mg/d 皮下注射 7 d 后,改为达必佳 0.05 mg/d 皮下注射至 Gn 前抽血查 LH、FSH、雌二醇(E2)。达到垂体降调节后启用人基因重组促卵泡激素(Gonal-F 75 IU/支)或国产尿促卵泡素(丽申宝 75 IU/支)。剂量根据患者年龄、窦卵泡数确定,在 2~3 个优势卵泡达 17 mm 时,当晚肌肉内注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)5 000 IU,36 h 后阴道 B 超引导下穿刺取卵行 IVF/ICSI。

卵巢高反应:尚无公认的诊断标准,参考文献[5]标准,将满足获卵数≥15 个且 HCG 注射日血清 E2>4 000 pg/ml 的患者认为是卵巢高反应。D3 优质胚胎判定标准:取卵后第 3 天观察胚胎,细胞数≥7 个,同时碎片<10%确定为优质胚胎^[6]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件包进行数据处理,各组数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,对计量资料行 t 检验;组间率的比较采用 R×C 列联表卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同卵巢反应 PCOS 患者的临床特征及临床结局的比较

本研究共 163 例患者纳入研究,正常反应组 115 例,高反应组 48 例。①不孕因素方面:两组在不孕类型、不孕因素方面均无明显差异(表 1);②基本信息方面:两组年龄、不孕年限、基础 FSH、基础 E2、基础睾酮(T)均无明显差异。与正常反应组相比,高反应组平均 BMI 小,基础 LH、基础 LH/FSH 更高;③治疗情况方面:两组降调节天数、降调后 FSH、降调后 LH、降调后 E2、Gn 启动剂量均无明显统计学差异。高反应组降调后 LH/FSH、HCG 日 E2 水平、获卵数、优胚数、全胚冷冻率、中重度卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率及累计临床妊娠率均明显高于正常反应组,而 Gn 天数和 Gn 总量均明显低于正常反应组;④妊娠结局方面:与正常反应组相比,高反应组患者的获卵数、优胚数更高。尽管两组在鲜胚临床

妊娠率上无明显差异,但是高反应组鲜胚临床妊娠率的绝对数明显低于正常反应组。高反应组由于其获卵数和优胚数增加,所以其累计临床妊娠率明显高于正常反应组,然而却伴随着更高的全胚冷冻率和中重度 OHSS 发生率(表 2)。

2.2 两组不同卵巢反应 PCOS 患者 COH 卵巢反应性的关系

统计学分析显示(表 3),PCOS 患者的基础 LH、基础 LH/FSH、降调节后 LH/FSH、降调节后窦卵泡数均与 PCOS 患者 COH 过程中的卵巢反应性相关($P < 0.05$),但 BMI 与 PCOS 患者卵巢反应性之间无关($P = 0.108$)。

表 1 两组不孕类型和病因分析

病因	高反应组 (n=48)	正常反应组 (n=115)	P 值
继发不孕/原发不孕	13/35	29/86	0.804
双侧输卵管梗阻/炎症	33	70	0.799
盆腔手术史	3	14	0.259
男方因素	11	19	0.363
3 次以上宫内人工受精未妊娠	4	16	0.322

表 2 两组临床特征及临床结局比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	高反应组 (n=48)	正常反应组 (n=115)	P 值
年龄(岁)	28.00±3.41	27.79±3.46	0.725
BMI(kg/m ²)	22.23±3.00	23.58±3.52	0.022
不孕年限(年)	3.48±2.37	3.96±2.32	0.237
基础 FSH(IV/L)	6.24±1.38	6.51±1.33	0.242
基础 LH(IV/L)	7.27±3.64	5.58±3.00	0.003
基础 LH/FSH	1.16±0.51	0.87±0.46	0.630
基础 E2(ng/ml)	39.90±17.38	41.64±22.31	0.784
基础 T(ng/ml)	0.49±0.18	0.50±0.18	0.689
降调天数(d)	13.25±1.88	13.13±1.67	0.209
降调后 FSH(IV/L)	3.81±0.97	4.00±0.86	0.251
降调后 LH(IV/L)	1.96±0.76	1.81±0.74	0.029
降调后 LH/FSH	0.53±0.20	0.46±0.17	0.646
降调后 E2(ng/ml)	24.85±13.80	23.79±13.29	0.029
降调后窦卵泡数(个)	22.63±2.83	21.50±3.31	0.776
Gn 起始用量(IV)	161.72±25.84	160.54±23.21	0.044
Gn 使用天数(d)	9.10±1.63	9.74±2.20	0.000
hCG 注射日 E2(ng/ml)	8 329.90±3 436.29	4 295.90±1 744.07	0.016
Gn 用量(IV)	1 459.40±364.96	1 638.20±453.25	0.000
获卵数(个)	17.91±2.69	8.94±2.65	0.000
优胚数(个)	11.00±7.14	4.75±2.75	0.698
鲜胚临床妊娠率(%)	50.00	55.56	0.003
累积临床妊娠率(%)	89.58	65.21	0.000
全胚冷冻率(%)	70.83	21.73	0.029
中重度 OHSS 发生率(%)	12.50	2.61	

正常反应组还有 12 例未行冻胚移植,高反应组还有 1 例未行冻胚移植。

表 3 各预测指标与 PCOS 患者 COH 卵巢反应性间的关系

指标	高反应组	正常反应组	P 值
BMI(kg/m ²)			
≤23.16	30	56	0.108
>23.16	18	59	
基础 LH(IV/L)			
≤6.08	20	73	0.010
>6.08	28	42	
基础 LH/FSH			
≤0.959	18	86	0.000
>0.959	30	29	
降调后 LH/FSH			
≤0.478	22	72	0.048
>0.478	26	43	
降调后窦卵泡数(个)			
≤21.83	9	42	0.026
>21.83	39	73	

3 讨论

3.1 PCOS 患者基础情况与发生卵巢高反应的关系

本研究首先探讨了不孕类型和不孕因素对 PCOS 患者卵巢反应的影响,显示高反应组和正常反应组间患者的病因组成无明显统计学差异。有报道显示输卵管切除或者盆腔手术可能影响卵巢血供,从而影响卵巢的储备功能,导致卵巢反应性降低^[7],而本文结果并没有显示出盆腔手术史与 PCOS 患者卵巢反应性相关,可能是由于本研究纳入的病例都是黄体期长方案行 IVF 的患者,在一定程度上已经排除了一些卵巢功能减退的 PCOS 患者。

既往研究表明卵巢功能随着年龄增长而逐渐减退,颗粒细胞对于 Gn 的反应也会越来越差,因此对于普通的患者,年龄是一个较好的卵巢反应性的预测指标。然而本研究发现对于 PCOS 患者来说,年龄并不能很好地预测卵巢的高反应性。有报道显示由于肥胖患者卵巢的颗粒细胞对外源性的 Gn 的反应减低,导致卵巢反应性降低,因此肥胖的 PCOS 患者需要使用更多的促排卵药物,而获卵数较少^[8]。本文分析也同样发现 PCOS 患者高反应组的 BMI 值明显低于正常反应组,然而本研究显示 BMI 值并不与 PCOS 患者 COH 卵巢反应性相关。

在卵泡发育的早期阶段,体内 LH 水平必须保持在卵泡 LH 阈值窗内,才能为雌激素合成提供底物,从而与 FSH 协同作用来保证卵泡的发育,当体内 LH 水平低于一定阈值,卵泡就不能正常发育成熟^[9],然而对于大多数 PCOS 患者来说,基础血清 LH 及 LH/FSH 明显高于正常排卵者,基础 LH 和

LH/FSH 水平在一定阈值内升高会使得 PCOS 患者获卵数、成熟卵子数及 HCG 日 E2 水平明显升高^[10]。本研究结果也显示了基础 LH 和 LH/FSH 水平在一定程度上与 PCOS 患者的卵巢反应性相关。而血清 FSH 水平一直以来都被认为能够衡量卵巢的反应性,FSH 升高表明卵巢对 Gn 的反应性减退,既往有研究显示基础 FSH 水平低的患者发生卵巢高反应的危险性较大^[11],然而本研究却显示基础 FSH 水平与 PCOS 患者卵巢反应性关系不大,不能作为预测 PCOS 患者卵巢高反应的有效指标。同样,E2 和 T 对于预测 PCOS 患者卵巢高反应亦不存在明显意义。

3.2 降调后各项指标与卵巢高反应

学者认为,由于 GnRHa 降调后 FSH 的分泌不再受下丘脑-垂体-卵巢轴的控制,因此降调后的 FSH 可能更直接地反映卵巢反应,但也有人提出单凭 FSH 上升并不代表卵巢反应性降低,卵巢功能减退时 FSH 和 LH 均会明显升高,而早期 FSH 上升更明显,因此提出 LH/FSH 可能比 FSH、LH 更能反映卵巢的储备功能^[12]。IVF 降调后 LH/FSH 比值低,成熟卵子数目少;LH/FSH 比值升高,卵巢敏感性高,易对 Gn 反应,获卵数明显提高,HCG 日 E2 水平明显升高,OHSS 发生率显著升高^[13]。因此本研究也观察到患者降调后 FSH、LH、E2 在两组间均无明显差异,而降调后 LH/FSH 比值与 PCOS 患者卵巢反应性相关。因此,本研究首次提出降调后 LH/FSH 比值可以作为预测 PCOS 患者 COH 卵巢反应性的一个潜在临床指标。

窦卵泡数一直是公认的卵巢储备功能的良好预测指标,总窦卵泡数是反映卵巢反应性最直接的指标。对于 PCOS 患者在未用 OC 处理前双侧或一侧卵巢直径在 5 mm 以上的窦卵泡数>12 枚,然后有一部分患者在用 OC 及 GnRHa 预处理后卵巢中直径>5 mm 的窦卵泡数明显减少,因此本研究认为降调后窦卵泡数更能准确地预测 PCOS 患者卵巢高反应,而结果也证实了这一观点。

3.3 COH 后各项指标与卵巢高反应

HCG 注射日高 E2 水平是卵巢高反应的表现,因此高反应组 HCG 注射日 E2 水平显著高于正常反应组。此外,本研究结果显示,高反应组和正常反应组在 Gn 起始用量上无统计学差异,两组平均起始用量均在 2.1 支/d,而高反应组 Gn 天数和 Gn 总量已经明显低于正常反应组,提示如果能够很好地预测 PCOS 卵巢高反应性,将更好地指导临床医生对于卵巢高反应的患者通过使用更低的 Gn 起始用

量,从而有效降低 OHSS 发生率。

通过对卵巢高反应组和正常反应组妊娠结局的比较显示,高反应组获卵数、优胚数、全胚冷冻率、中重度 OHSS 发生率明显高于正常反应组。高反应组新鲜周期临床妊娠率与正常反应组间无明显统计学差异,但高反应组鲜胚临床妊娠率的绝对数明显低于正常反应组,可能由于高反应组 E2 水平高,影响子宫内膜容受性相关。尽管高反应组由于获卵数高,累积妊娠率明显高于正常反应组,然而却伴随着全胚冷冻率和中重度 OHSS 发生率的明显上升,患者的花费也明显提高。

此外,本研究还提示临床医生对于高基础 LH 及高基础 LH/FSH 比值的 PCOS 患者可以使用 OC 充分预处理后再行 IVF-ET,这对于改善 PCOS 患者卵巢高反应性可能具有一定的作用。而降调节后 LH/FSH 比值及降调节后窦卵泡数在高反应组明显高于正常反应组,但降调后 LH、FSH、E2 及降调节的天数在两组没有显著差异提示对于基础 LH 高、基础窦卵泡数明显多的 PCOS 患者可以适当延长降调节的天数,充分降调节,这样使得 Gn 后募集的卵泡减少,降低 PCOS 卵巢高反应性有重要的作用。

综上所述,基础 LH、基础 LH/FSH、降调后 LH/FSH、降调后窦卵泡数在一定程度上均能预测 PCOS 患者的卵巢高反应,为临床上准确评估 PCOS 患者的卵巢反应提供了一些参考指标。然而需要更多的临床数据及前瞻性研究来更准确地说明它们在预测中的全面作用。在临床工作中,需要对这几个指标进行更灵活地全面综合评估,从而为患者选择最合适的个体化治疗方案。

[参考文献]

- [1] Weintraub A, Margalioth EJ, Chetrit AB, et al. The dynamics of serum anti-Mullerian-hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation with GnRH-antagonist short protocol in polycystic ovary syndrome and low responders[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 176:163-167
- [2] Bosch E, Labarta E, Crespo J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization analysis of over 4000 cycles[J]. Hum Reprod, 2010, 25(8):2092-2100
- [3] 赵旭, 刘平. 预测卵巢反应性的相关因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(8):1092-1094
- [4] 陈薪, 尹敏娜, 叶德盛, 等. 血清与卵泡液抗苗勒氏管激素对多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植临床结果的预测价值[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(4):546-549
- [5] 郭悦, 杨菁, 蔡晶, 等. 卵巢高反应多因素预测模型的建立及对辅助生殖技术治疗结局的影响[J]. 武汉大学学报:医学版, 2013, 34(5):751-755
- [6] 李媛, 陈子江, 杨慧军, 等. 慢速程序化冷冻与玻璃化冷冻对第3天分裂期胚胎发育潜能的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(11):753-755
- [7] 杨晓葵, 段华. 输卵管手术与卵巢储备功能损伤[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(6):420-421
- [8] 刘俊玲, 孙壮状, 刘彬, 等. 体重指数对 PCOS 患者体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(12):130-133
- [9] 洛丽华, 刘雨生, 季静娟, 等. 长方案卵巢刺激启动日血黄体生成激素水平作为黄体生成激素添加指标的价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(8):619-623
- [10] 耿旭景, 欧湘红, 廖旖欣, 等. 基础状态血清高黄体生成素水平及黄体生成素/卵泡刺激素比值对多囊卵巢综合征患者体外受精妊娠结局的影响[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(6):857-860
- [11] 李怡梅, 丘映. 控制性超促排卵治疗中卵巢高反应影响因素分析[J]. 生殖与避孕, 2010, 30(8):533-538
- [12] 冯玉蓉, 黄绘, 韦玮, 等. 降调节后血清 E2 和 FSH/LH 比值预测卵巢反应性及助孕结局的探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(8):126-128
- [13] 许浩丽, 丘映, 滕联秧, 等. 发生中重度卵巢过度刺激综合征危险因素预测的相关分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(3):141-144

[收稿日期] 2014-06-17