

卵巢储备功能下降患者减量长效及短效长方案疗效的比较

宋天然,孙海翔*,王 玢

(南京大学医学院附属鼓楼医院生殖医学中心,江苏 南京 210008)

[摘要] **目的:**比较减量长效及短效促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin releasing hormone analogue, GnRH-a)在卵巢储备功能下降患者中的应用效果。**方法:**回顾性分析符合卵巢储备功能下降且采用减量长方案的 565 例体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)/卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)周期,根据使用 GnRH-a 类型,分为长效组(A 组)及短效组(B 组)。比较两组基本情况、促排过程、鲜胚及冻胚妊娠结局。**结果:**与 B 组相比, A 组患者一般情况及助孕方式无显著性差异。A 组取卵周期促性腺激素(gonadotropin, Gn)用量及促排天数明显多于 B 组,两组取卵数及有效胚胎数、鲜胚周期临床妊娠率、流产率及分娩率差异无统计学意义。B 组冻胚移植周期临床妊娠率、着床率及分娩率、累计临床妊娠率及分娩率均明显高于 A 组。**结论:**对于卵巢储备功能下降的患者仍可以使用减量长方案得到较多的可用胚胎和鲜胚移植机会,其临床妊娠率仍较高。长效 GnRH-a 增加了 Gn 用量,且冻胚移植周期妊娠率降低,因而建议这些患者使用减量短效 GnRH-a 长方案。

[关键词] 减量长方案;卵巢储备功能下降;临床结局;短效 GnRH-a;长效 GnRH-a

[中图分类号] R711.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)09-1143-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20160926

Comparison of low-dose of long-acting and short-acting GnRH agonist (GnRH-a) protocols in the patients with diminished ovarian reserve

Song Tianran, Sun Haixiang*, Wang Bin

(Reproductive Medical Center, Drum Tower Hospital Affiliated to Medicine School of Nanjing University, Nanjing 210008, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of low-dose of long- and short-acting gonadotrophin releasing hormone analogue (GnRH-a) agonist on patients with diminished ovarian reserve. **Methods:** Retrospective analysis was performed on 565 *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) cycles, which are consistent with diminished ovarian reserve and using the low-dose long down-deregulation protocol. According to the type of GnRH agonist, they were divided into the long-acting group (group A) and the short-acting group (group B). Then, we compared basic situation, ovulation induction process and outcome of ET and FET cycle of the two groups. **Results:** There were no significant differences between groups A and B in the general situation and assisted reproductive method. Compared with group B, the egg number and the number of effective embryos of group A had no statistical difference. However, both gonadotropin (Gn) stimulation days and Gn doses were significantly higher in group A compared with group B. In the ET cycle, there was no significant difference in clinical pregnancy rate, abortion rate and delivery rate between group A and B. However, in the FET cycle, the clinical pregnancy rate, implantation rate and delivery rate of group B were significantly higher than those of group A. The cumulative clinical pregnancy rate and delivery rate of group B were also significantly higher than that of group A. **Conclusion:** Patient with diminished ovarian reserve can still use low-dose long down-deregulation protocol to obtain more effective embryos and fresh embryo transplant opportunity. The clinical pregnancy rates were also high. Long-acting GnRH-a increased the amount of Gn, and the clinical pregnancy rate of this group in FET cycle was lower. This study suggests that these patients use low-dose short-acting GnRH agonist protocol.

[Key words] low-dose long down-deregulation protocol; diminished ovarian reserve; clinical outcome; short-acting GnRH-a; long-acting GnRH-a

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(09): 1143-1146]

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81200410);江苏省临床医学科技专项(BL2014003)

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

卵巢皮质区存留卵泡的数量和质量反映了女性的生育潜能,称为卵巢储备。随着人们生活环境、方式、疾病谱等的改变,影响卵巢功能的危险因素不断增加,卵巢储备下降的发病率逐年上升,其患者约占不孕症的 10%,且此比例仍在不断升高^[1-2]。目前体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)已成为治疗不孕症的常规方法,但对于卵巢储备功能下降的患者选用何种促排方式仍没有统一的意见^[3-4]。为此本研究回顾性分析了 2013 年 1 月—2014 年 6 月南京大学医学院附属鼓楼医院生殖医学中心卵巢储备功能下降患者选用减量长效或短效促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin releasing hormone analogue, GnRH-a)后的促排过程及妊娠结局,希望对这部分患者的临床治疗提出指导性建议。

1 对象和方法

1.1 对象

2013 年 1 月—2014 年 6 月在南京鼓楼医院生殖医学中心行体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)/卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)助孕且卵巢储备功能下降并采用减量长方案的患者,每例患者只采用第 1 个周期。本研究采用以下诊断标准:①年龄 ≥ 40 岁;②2 次测量基础血清卵泡刺激素(basal follicle-stimulating hormone, bFSH) >10 mU/mL;③自然周期经阴道超声检查提示双侧卵巢窦状卵泡之和(antral follicle count, AFC) ≤ 7 个;④如满足以上标准中的任意 1 条即诊断为卵巢储备功能下降。排除标准:①有过 IVF 助孕病史;②子宫腺肌症患者;③子宫内膜损伤患者。采用减量长效 GnRH-a 组为 A 组,减量短效 GnRH-a 组为 B 组。

1.2 方法

1.2.1 刺激方案

减量长效 GnRH-a 组(A 组)患者于月经第 2~4 天注射长效 GnRH-a(曲普瑞林,商品名达必佳)0.94 mg 1 次。减量短效 GnRH-a 组(B 组)中,排卵正常者于黄体中期开始皮下注射短效 GnRH-a 0.5 mg/d;无排卵者从月经来潮第 3 天开始口服去氧孕烯-炔雌醇(妈富隆)每天 1 片,共 21 d,服药第 17~18 天开始皮下注射短效 GnRH-a 0.5 mg/d。降调满意后[雌二醇(estradiol, E2) ≤ 146.4 pmol/L;卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH) ≤ 5 U/L;黄体生成激素(luteinizing hormone, LH) ≤ 5 U/L;内膜厚度 ≤ 5 mm;

卵泡直径 <10 mm],给予重组卵泡刺激素(rFSH) 225~300 U 启动,4~5 d 后 B 超监测,调整促性腺激素(gonadotropin, Gn)用量。当 2~3 个主导卵泡直径 ≥ 18 mm,注射绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG),36~38 h 后取卵^[5]。

1.2.2 胚胎培养及移植

取卵后 4~6 h 加入处理后精子进行 IVF,或进行 ICSI。体外培养 2~3 d 后评估质量,并选择优质胚胎移植或冷冻。优质胚胎标准:发育速度正常,如体外培养第 2 天的 4 细胞或第 3 天的 6~8 细胞;胚胎形态评分 3~4 分^[6]。

1.2.3 冻胚移植周期(frozen embryo transfer, FET)

激素替代周期:从月经第 1 天开始给予雌激素 14~20 d,内膜厚度 ≥ 8 mm 时给予孕激素,4~5 d 后进行胚胎移植。自然周期:监测卵泡发育和 LH 值,在 LH 峰出现的第 4 天或排卵后的第 3 天进行胚胎移植。

1.2.4 随访及妊娠结局的判定

胚胎移植后继续黄体支持,移植 2 周血 β -HCG 升高,初步判断可能妊娠;移植 4 周后宫内、外探及孕囊者,为临床妊娠;妊娠 28 周前分娩者,为流产;妊娠 37 周前分娩者,为早产。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 软件进行分析,计数资料(如妊娠率、着床率、流产率等)采用 χ^2 检验,计量资料(如年龄、基础 FSH、AFC、Gn 用量及天数、取卵数等)经正态性检验后采用独立样本 *t* 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A 组与 B 组基本情况比较

2013 年 1 月—2014 年 6 月本中心符合卵巢储备功能下降并采用减量长方案的患者共 565 例,其中 A 组 249 例, B 组 316 例。IVF 周期 456 例(占 80.71%),ICSI 周期 109 例(占 19.29%);原发性不孕 236 例(41.77%),继发性不孕 329 例(58.23%)。

两组患者年龄、基础 FSH 值、基础 E2、基础 AFC 均无明显区别,两组原发不孕及 IVF 方式所占比例亦无显著性差异(表 1)。

2.2 A 组与 B 组促排过程比较

A 组促排天数及 Gn 用量均明显多于 B 组, A 组内膜厚度及 HCG 日 E2 水平明显少于 B 组,但两组取卵数及有效胚胎数无统计学差异(表 2)。其中 A 组有 4 例取卵后无可用胚胎。

表 1 A 组与 B 组患者基本情况比较

观察指标	A 组(n=249)	B 组(n=316)	P 值
年龄(岁)	34.63 ± 4.34	33.89 ± 4.59	0.051
基础 FSH(mU/mL)	9.32 ± 2.06	9.03 ± 1.72	0.075
基础 E2(pg/mL)	59.17 ± 74.10	55.82 ± 48.53	0.519
AFC(个)	8.94 ± 3.54	8.95 ± 2.92	0.960
原发性不孕[n(%)]	93(37.35)	143(45.25)	0.059
IVF 助孕[n(%)]	210(84.34)	246(77.85)	0.052

表 2 A 组与 B 组促排过程比较

观察指标	A 组(n=249)	B 组(n=316)	P 值
Gn 天数(d)	13.56 ± 2.62	10.15 ± 1.54	<0.001
Gn 用量(U)	3 653.62 ± 744.14	2 699.56 ± 518.20	<0.001
HCG 日 E2(pg/mL)	2 899.6 ± 1 758.6	3 376.6 ± 1924.9	0.003
取卵数(个)	7.11 ± 4.12	7.03 ± 3.96	0.815
有效胚胎数(个)	3.44 ± 2.70	3.41 ± 2.27	0.912
内膜(mm)	9.99 ± 2.16	10.62 ± 2.00	<0.001

表 3 A 组与 B 组鲜胚移植周期妊娠结局比较

组别	移植周期数(个)	移植胚胎数(个)	胚胎评分(分)	临床妊娠数[n(%)]	着床数[n(%)]	流产数[n(%)]	分娩数[n(%)]
A 组(n=249)	208	1.92 ± 0.27	3.74 ± 0.40	115(55.29)	146(37.82)	22(19.13)	91(43.75)
B 组(n=316)	275	1.93 ± 0.25	3.77 ± 0.35	158(57.45)	217(42.05)	27(17.09)	127(46.18)
P 值	0.242	0.626	0.048	0.634	0.200	0.664	0.595

表 4 A 组与 B 组冻胚周期妊娠结局比较

组别	移植周期数(个)	移植胚胎数(个)	胚胎评分(分)	临床妊娠数[n(%)]	着床数[n(%)]	流产数[n(%)]	分娩数[n(%)]
A 组(n=249)	102	1.85 ± 0.35	3.56 ± 0.51	34(33.33)	42(23.60)	6(17.65)	28(27.45)
B 组(n=316)	142	1.89 ± 0.30	3.56 ± 0.45	77(54.23)	98(38.00)	8(10.39)	68(47.89)
P 值		0.333	0.937	0.001	0.002	0.288	0.001

3 讨论

卵巢储备功能下降是指卵巢产生卵泡数目减少、卵子质量下降,从而导致生育能力降低。目前对于卵巢储备功能下降尚无统一诊断标准^[7-8]。临床多采用 10 U/L<基础 FSH<40 U/L 提示卵巢储备功能下降;而 2011 年博洛尼亚共识提出卵巢低反应标准:①年龄(≥40 岁)或存在卵巢反应不良的其他危险因素;②前次 IVF 周期常规方案获卵数≤3 个;③卵巢储备下降(AFC<5~7 个或抗苗勒氏管激素<0.5~1.1 μg/L)^[9-10]。本研究为对初次行 IVF 助孕的卵巢储备下降患者提出更高效、经济的治疗方案,综合上述意见,将入选标准定为:①年龄≥40 岁;②2 次测量 bFSH>10 mU/mL;③AFC≤7 个。

卵巢刺激是 IVF 的重要组成部分,它增加了获卵数,为移植提供了更多可用的胚胎,从而提高了

2.3 A 组与 B 组临床结局比较

鲜胚移植周期:A 组有 208 个移植周期,B 组有 275 个移植周期,B 组鲜胚移植率高于 A 组,但两者间无统计学差异;两组间移植胚胎数、临床妊娠率、着床率、流产率、分娩率均无统计学差异,但 B 组胚胎评分高于 A 组(表 3)。其中 A 组有 2 例、B 组有 4 例异位妊娠。

冻胚移植周期:至 2015 年 2 月底 A 组共有 102 个冻胚移植周期,B 组有 142 个冻胚移植周期,两组移植胚胎数、胚胎评分、流产率无统计学差异,而 B 组临床妊娠率、着床率及分娩率明显高于 A 组($P < 0.05$,表 4)。其中 A 组有 1 例晚孕期因胎儿中脑发育异常引产。统计累计妊娠率显示:A 组累计妊娠数(率)及分娩数(率)分别为 148(59.44%)、119(47.79%),B 组分别为 235(74.37%)、195(61.71%),因此无论是临床妊娠率还是分娩率,B 组均显著高于 A 组($P < 0.05$)。

妊娠率。而卵巢储备功能下降的患者在促排过程中可表现为卵巢反应低下或无反应,获卵少或无,妊娠率偏低,而流产率增加^[11]。因此,选择适当的促排药物和方案是整个 IVF 治疗的关键步骤。对卵巢储备功能下降者常采用以下几种方案:减量长方案、短方案、微刺激方案、拮抗剂方案及自然周期方案^[12-13]。短方案易发生卵泡发育不同步,获卵数少而周期取消率高;微刺激方案及拮抗剂方案对子宫内膜容受性影响较大,通常放弃鲜胚移植;而自然周期获卵数更少。虽然随着冷冻及复苏技术的进步,冻胚周期妊娠率不断提高,但总体来说鲜胚周期成功率仍高于冻胚,且患者对取卵周期的期待也更高。对首次行 IVF 助孕的患者我们仍希望得到更多的胚胎及鲜胚移植机会,因此采用了减量长方案。

长方案中使用 GnRH-a 降调节的目的是促进卵泡发育同步化,抑制内源性 LH 峰,防止过早黄素

化。GnRH-a 分长效缓释制剂和短效制剂两种。从使用来看,长效制剂只需单次注射,使用更方便;而治疗效果如何则需要进一步分析。Albuquerque 等^[14]用 Meta 分析显示:卵巢功能正常者长效 GnRH-a 和短效 GnRH-a 降调节具有相似的 IVF 结局,但前者 Gn 用量多,使用时间长。也有研究显示:短效制剂组持续妊娠率较长效组明显提高。而也有研究提示:长效组卵泡之间的同步性更好,建议卵巢储备开始下降的患者选择长效制剂。

本研究在排除了子宫腺肌症、内膜损伤等明显影响胚胎着床的因素后,比较了卵巢功能减退患者对两种制剂的反应。结果显示:获卵数及可用胚胎数两组间无差异,但长效组 Gn 用量及天数明显高于短效组,提示长效组成本更高。鲜胚周期无论是移植率、临床妊娠率、着床率、流产率及分娩率两组间均无统计学差异,提示鲜胚周期妊娠结局无差异。冻胚移植周期移植胚胎数、胚胎评分及流产率两组间无统计学差异,但短效组临床妊娠率、着床率及分娩率均明显高于长效组,提示冻胚周期短效组妊娠结局更好。可能原因是:长效 GnRH-a 对垂体的抑制更强,使得 Gn 用量增加且天数延长;大剂量 Gn 对卵母细胞的发育潜能和表观遗传学影响较大,会干扰卵母细胞减数分裂,使得染色体异常增多,非整倍体增加^[15-16]。有研究表明外源性 Gn 的剂量是影响临床妊娠率的独立因素,且不受年龄等其他因素的影响。本研究显示:在鲜胚移植周期中,长效组胚胎评分低于短效组,这虽然没有影响本周期妊娠结局但也提示长效组胚胎质量可能低于短效组;冻胚周期中,长效组妊娠率低也可能是胚胎发育潜能差的原因。

综上所述,本研究显示对于卵巢储备功能下降的患者仍可以使用减量方案得到较多可用胚胎和鲜胚移植机会,其临床妊娠率仍较高。长效 GnRH-a 虽然使用方便,但会增加 Gn 剂量,IVF 成本提高,且冻胚移植妊娠率及累计妊娠率降低,提示对于卵巢功能下降的患者使用短效 GnRH-a 可能更有利。

[参考文献]

- [1] Gurtcheff SE, Klein NA. Diminished ovarian reserve and infertility[J]. Clin Obstet Gynecol, 2011, 54(4): 666-674
- [2] Richardson MC, Guo M, Fauser B, et al. Environmental and developmental origins of ovarian reserve[J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(3): 353-369
- [3] Loutradis D, Drakakis P, Vomvolaki E, et al. Different ovarian stimulation protocols for women with diminished ovarian reserve[J]. J Assist Reprod Genet, 2007, 24(12): 597-611
- [4] Szymusik I, Marianowski P, Zygula A, et al. Poor responders in IVF—is there any evidence-based treatment for them? [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2015, 36(3): 209-213
- [5] 宋天然, 孙海翔, 王 玢. 鲜胚移植后累计妊娠率及其影响因素[J]. 江苏医药, 2015, 41(8): 886-888, 889
- [6] 邢 俊, 王俊霞, 王 玢, 等. HCG 注射日血清低孕酮水平不会降低 IVF 妊娠率及活产率[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2014, 34(12): 1737-1740
- [7] Tpcotasfr M. Testing and interpreting measures of ovarian reserve; a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2015, 103(3): e9-e17
- [8] Mutlu MF, Erdem M, Erdem A, et al. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-Müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in *in vitro* fertilization cycles [J]. J Assist Reprod Genet, 2013, 30(5): 657-665
- [9] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization; the Bologna criteria [J]. Hum Reprod, 2011, 26(7): 1616-1624
- [10] Papanthanasios A. Implementing the ESHRE ‘poor responder’ criteria in research studies; methodological implications [J]. Hum Reprod, 2014, 29(9): 1835-1838
- [11] Rouston A, Perrin J, Debals-Gonthier MA, et al. Surgical diminished ovarian reserve after endometrioma cystectomy versus idiopathic DOR; comparison of *in vitro* fertilization outcome [J]. Hum Reprod, 2015, 30(4): 840-847
- [12] Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in *in vitro* fertilization; a review [J]. Ann Transl Med, 2015, 3(10): 137
- [13] Merviel P, Cabry-Goubet R, Lourdel EA, et al. Comparative prospective study of 2 ovarian stimulation protocols in poor responders; effect on implantation rate and ongoing pregnancy [J]. Reprod Health, 2015, 12: 52
- [14] Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, et al. Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(1): CD002808
- [15] Van Blerkom J, Davis P. Differential effects of repeated ovarian stimulation on cytoplasmic and spindle organization in metaphase II mouse oocytes matured *in vivo* and *in vitro* [J]. Hum Reprod, 2001, 16(4): 757-764
- [16] 黄荷凤, 吴琰婷, 王婷婷. 大剂量促性腺激素超排卵的安全性——负面影响 [J]. 生殖医学杂志, 2008, 17(6): 412-414