

· 临床研究 ·

超长促排卵方案中基础LH水平对排卵正常患者IVF/ICSI治疗结局的影响

于春梅,王宇峰,戴秀亮,夏西洋,高亭亭,陈莉*

常州市妇幼保健院生殖中心,江苏 常州 213003

[摘要] **目的:**探讨超长促排卵方案中基础黄体生成素(basic luteinizing hormone, BLH)水平对排卵正常患者体外受精/卵胞浆内单精子注射(*in vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI)治疗结局的影响。**方法:**回顾性分析本中心2018—2019年就诊306例采用超长促排卵方案的排卵正常患者,按BLH水平不同分为低BLH组($BLH < 5$ U/L)158例和高BLH组($BLH \geq 5$ U/L)148例。分别比较两组促性腺激素(gonadotrophic hormone, Gn)用量、平均Gn天数、扳机日血清激素水平、获卵数、优势卵泡数、临床妊娠率等。**结果:**Gn用量、Gn天数、优势卵泡数、获卵数、成熟卵子数、正常受精数、优质胚胎数均无明显差异($P > 0.05$);获卵率、正常受精率、囊胚形成率两组也无统计学差异($P > 0.05$);但是高BLH组优质胚胎率明显高于低BLH组($P < 0.001$)。新鲜胚胎移植结果显示,低BLH组和高BLH组的临床妊娠率无统计学差异(65.3% vs. 64.8%, $P > 0.05$);低BLH组的早期流产率(15.6%)明显高于高BLH组(4.4%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**超长促排卵方案中BLH水平对排卵正常患者IVF/ICSI治疗结局有一定影响,BLH水平偏高者更适合此方案。

[关键词] 超长促排卵方案;BLH;排卵功能;IVF/ICSI;治疗结局

[中图分类号] R321

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)01-088-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20210116

Effects of the basic LH level in the super-long protocol on the outcome of IVF/ICSI treatment for patient with normal ovulation

YU Chunmei, WANG Yufeng, DAI Xiuliang, XIA Xiyang, GAO Tingting, CHEN Li*

Center of Reproductive Medicine, Changzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Changzhou 213003, China

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of the basic luteinizing hormone (BLH) level in the super-long protocol on the outcome of IVF/ICSI treatment for patient with normal ovulation. **Methods:** The clinical data of 306 infertility women undergoing IVF/ICSI and stimulated by super-long protocols in our center from 2018 to 2019 were collected and retrospectively analyzed. According to the level of BLH, they were divided into low BLH group ($BLH < 5$ U/L, 158 cases) and high BLH group ($BLH \geq 5$ U/L, 148 cases) respectively. The dosage of Gn, the average days of Gn, the serum hormone level on hCG day, the number of oocytes obtained, the number of high-quality embryos and the clinical pregnancy rate were compared between the two groups. **Results:** There was no significant difference of Gn dosage, Gn days, number of dominant follicles, number of oocytes obtained, number of MII oocytes, number of normal fertilization and number of high-quality embryos ($P > 0.05$); there was no significant difference of the rate of oocyte obtained, normal fertilization rate and blastocyst formation rate between the two groups ($P > 0.05$); but the rate of high-quality embryos in low BLH group was significantly higher than that in low BLH group ($P < 0.001$). The results of fresh embryo transfer showed that the clinical pregnancy rate was no statistical difference (65.3% vs. 64.8%, $P > 0.05$); but the early abortion rate of low BLH group (15.6%) was significantly higher than that of low BLH group (4.4%) ($P < 0.05$). **Conclusion:** The BLH of the patients with normal ovulation who was treated super-long protocol has a certain impact on the outcome of IVF/ICSI treatment, and the patients with high LH level is more suitable for this protocol.

[Key words] super-long protocol; basic LH; ovarian function; IVF/ICSI; outcome

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(01):088-091]

[基金项目] 常州市应用基础研究计划(CJ20179049)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: shaoshan686@sina.com

研究证实超长方案可改善子宫内膜,降低卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的发生,目前主要应用于子宫内膜异位症^[1]、子宫腺肌症以及多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)^[2]的患者中,其临床妊娠率及活产率均高于其他促排方案^[3-5]。但超长方案在卵巢功能正常人群中应用较少,在行体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transform, IVF-ET)患者中至少有50%卵巢功能是正常的。两性腺激素理论认为,维持卵泡的正常生长发育取决于基础黄体生成素(basic luteinizing hormone, BLH)的水平,过高或过低都会导致卵泡发育出现异常^[6-7]。本研究旨在验证超长促排卵方案对不同BLH水平卵巢功能正常患者体外受精/卵胞浆内单精子注射(*in vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI)的效果。

1 对象和方法

1.1 对象

将常州市妇幼保健院生殖中心2018—2019年收治的306例超长促排卵患者按照不同的BLH水平分为两组,其中低BLH组($BLH < 5$ U/L)158例,高BLH组($BLH \geq 5$ U/L)148例。纳入标准:①平素月经规律(自来月经、月经周期为25~35 d);②基础内分泌正常,卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH) < 10 U/L;③输卵管因素、男性因素或者兼具两者导致不孕不育来诊^[8]。排除子宫内膜异位症、PCOS等疾病的患者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 改良超长促排卵方案

正常卵巢功能患者于月经第3天肌肉注射1支长效醋酸曲谱瑞林(贝依,3.75 mg/支),待注射后30 d降调达标后开始启动促性腺激素(Gn)进行促排卵,根据患者年龄和体重指数决定Gn的启动剂量,促排药物有基因重组卵泡刺激素(果纳芬,75 U/支)、尿促卵泡刺激素(丽申宝,75 U/支)及尿促性腺激素(HMG,75 U/支),根据激素水平及卵泡生长情况调整用药种类及剂量,待到2个或2个以上的优势卵泡(卵泡直径 ≥ 18 mm),当晚肌肉注射基因重组人绒毛膜促性腺激素(艾泽,250 μ g/支)250 μ g,36~38 h后阴道B超下行取卵术。

1.2.2 胚胎培养、移植及冷冻策略

为了保证每位患者有可移植胚胎,于胚胎培养的第3天选择1~2枚优质卵裂胚进行冷冻保存或者

移植,剩余的胚胎进行囊胚培养,于第5天或者第6天再进行囊胚移植或冷冻保存。根据患者意愿及自身情况决定移植1枚还是2枚胚胎,移植卵裂胚还是囊胚,一般情况卵裂胚选择移植2枚,囊胚移植1枚。

胚胎移植后14 d测血人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG) > 30 U/L诊断为生化妊娠。48 h后复查hCG,若hCG增加 < 1 倍/2 d,需严密观察有宫外孕或胚胎停育的风险。移植后30 d阴道B超见宫内妊娠孕囊且见原始心管搏动诊断为宫内临床妊娠,黄体酮逐渐减量至10周停用^[9]。

1.3 统计学方法

采用Graphad Prime 5统计软件进行统计学分析,对于计量资料服从近似正态分布的数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,选用成组 t 检验;对于不服从近似正态分布的连续性变量采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]进行统计描述,用Mann-Whitney U 检验进行组间比较;分类资料采用例数和构成比(率)进行统计描述,卡方检验进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同基础LH水平患者基本情况分析

回顾性分析使用超长促排卵患者306例,完成取卵周期306个。两组患者在年龄、体重指数(body mass index, BMI)、不孕年限、抗缪勒氏激素(antimüllerian hormone, AMH)、窦卵泡数(number of antral follicles, AFC)和不孕原因(包括盆腔输卵管因素和男方因素)差异无统计意义($P > 0.05$)。基础激素水平除了孕酮(progesterone, P)值外,FSH和雌二醇(estradiol, E_2)指标的差异都具有统计学意义($P < 0.001$,表1)。

2.2 两组不同BLH水平患者的促排卵结果分析

两组患者的促排卵结局分析显示,Gn用量、Gn天数、优势卵泡数、获卵数、成熟卵子数、正常受精数、优质胚胎数均无明显差异($P > 0.05$);获卵率、正常受精率、囊胚形成率两组也无明显统计学差异($P > 0.05$);但是降调后的黄体生成素(LH)水平及hCG日FSH、 E_2 水平明显高于低BLH组($P < 0.05$),优质胚胎率高BLH组明显高于低BLH组($P < 0.001$,表2)。

2.3 两组不同基础LH水平患者临床结局分析

306例促排卵患者中有203例患者进行了新鲜胚胎移植,低BLH组98例,高BLH组105例,两组内膜厚度无明显差异($P > 0.05$);两组第3天、第5天移

表1 患者的基本情况

Table 1 The basic characteristics of patients

指标	低BLH组 (n=158)	高BLH组 (n=148)	P值
年龄(岁)	31.1 ± 3.6	30.9 ± 3.5	0.58
BMI(kg/m ²)	22.9 ± 3.5	22.3 ± 3.7	0.09
AFC(n)	10.6(8.0, 12.0)	11.4(8.0, 14.0)	0.30
AMH(ng/mL)	3.3(2.1, 4.0)	3.5(2.3, 4.3)	0.45
基础FSH(U/L)	6.1(5.2, 6.9)	7.1(5.9, 7.9)	<0.001
基础E ₂ (U/L)	59.2(22.0, 39.3)	44.7(27.4, 46.1)	<0.001
基础P(mg/L)	4.9(0.3, 10.5)	6.2(0.4, 11.3)	0.59
不孕因素[n(%)]			
盆腔输卵管因素	93(58.9)	74(50.0)	0.14
男方因素	23(14.6)	26(17.6)	0.53

植率及临床妊娠率也无明显差异(65.3% vs. 64.8%, $P > 0.05$);低BLH组的早期流产率(15.6%)高于高BLH组(4.4%),差异具有统计学意义($P < 0.05$,表3)。

3 讨论

对于排卵正常的患者,传统的标准长方案因为其妊娠结局比较稳定在大部分IVF/ICSI治疗中占主导地位,但此方案的弊端就是激素水平过高易导致卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)^[10],过高的激素也会影响子宫内膜容受性,使得大部分患者不能进行新鲜胚胎的移植,增加患者治疗周期及治疗成本^[11]。

超长方案因其用药方便,注射次数少,Gn用量较

表2 不同基础LH水平患者的促排卵情况

Table 2 Ovulation induction in patients with different basic LH levels

指标	低BLH组(n=158)	高BLH组(n=148)	P值
Gn用量(n)	2 235 ± 1 050	2 091 ± 774	0.18
Gn天数(d)	11.3 ± 2.6	11.4 ± 2.6	0.70
降调后LH(U/L)	0.60 ± 0.04	0.90 ± 0.06	<0.001
HCG日FSH(U/L)	12.2(8.4, 14.9)	13.3(9.2, 16.6)	0.03
HCG日LH(U/L)	1.25(0.52, 1.55)	1.78(0.60, 1.79)	0.05
HCG日E ₂ (U/L)	1 992(1 334, 2 489)	2 260(1 534, 2 753)	0.02
HCG日P(mg/L)	0.76(0.53, 0.86)	0.82(0.56, 0.95)	0.09
优势卵泡数(n)	10.3(7.0, 12.0)	11.1(8.0, 13.0)	0.07
获卵数(n)	9.5(6.0, 12.0)	10.3(7.0, 13.0)	0.05
成熟卵子数(n)	8.7(6.0, 11.0)	9.5(6.0, 12.0)	0.06
正常受精数(n)	6.7(4.0, 8.0)	7.2(4.0, 9.0)	0.17
优质胚胎数(n)	4.6(2.0, 6.0)	4.7(2.0, 7.0)	0.87
获卵率[n/N(%)]	1 504/1 618(89.4)	1 531/1 676(91.3)	0.10
正常受精率[n/N(%)]	1 056/1 381(76.5)	1 051/1 399(75.1)	0.43
优质胚胎率[n/N(%)]	720/1 381(52.1)	684/1 051(65.1)	<0.001
囊胚形成率[n/N(%)]	413/618(66.8)	396/584(67.8)	0.76

表3 不同基础LH水平新鲜周期妊娠结局比较

Table 3 Pregnancy outcomes in patients with different basic LH levels

指标	低BLH组 (n=98)	高BLH组 (n=105)	P值
内膜厚度(cm)	12.5 ± 2.6	12.3 ± 2.1	0.50
临床妊娠率[n/N(%)]	64/98(65.3)	68/105(64.8)	1.00
第3天移植率[n/N(%)]	88/98(89.8)	92/105(87.6)	0.67
第5天移植率[n/N(%)]	10/98(10.2)	13/105(12.4)	0.67
早期流产率[n/N(%)]	10/64(15.6)	3/68(4.4)	0.04

少,患者来院次数减少等优势近年来备受青睐^[11]。与标准长方案相比,超长方案促排过程中雌激素水平

降低,改善了子宫内膜容受性,大大提高了新鲜周期移植率及临床妊娠率,同时还降低了OHSS的发生率^[12-14]。本研究结果也证实超长促排卵方案新鲜周期移植率66.2%(237/358),新鲜胚胎临床妊娠率为66.2%(157/237),相比同期的标准长方案新鲜周期移植率为46.3%,新鲜周期临床妊娠率为57.02%,结局有所改善,不良妊娠结局以及OHSS的发生率也有所下降(2.79% vs. 4.22%),其中超长方案OHSS发生率为2.79%。对于排卵正常的患者,超长促排卵方案可以作为首选方案。

依据“两细胞两促性腺激素”学说,垂体分泌的FSH和LH共同调控卵泡的正常发育,FSH在卵泡发

育过程中的作用已经得到公认,但是LH在卵巢激素的生成和卵子的发生过程中同样发挥着重要的生物学功能,LH可以协同FSH合成雌激素,促进卵子的成熟和子宫内膜的增生,黄体期促进黄体功能,刺激颗粒细胞分泌孕激素等^[15-16]。

本研究分析比较了超促排卵方案中BLH水平对排卵正常患者IVF/ICSI治疗结局的影响,发现与低BLH组相比,高BLH组hCG日FSH和E₂明显偏高($P < 0.05$),但是所用Gn量略偏少,提示BLH水平可能和超长促排卵的卵巢反应性相关。同时本研究还发现高BLH组优胚率明显升高,虽然获卵数、成熟卵子数、优胚数、囊胚形成率没有明显的统计学差异,但是都略偏高,提示BLH水平偏高更有利于卵泡及胚胎的发育。新鲜周期临床妊娠结局更加证实了这一结果,BLH水平偏高组虽然临床妊娠率无明显变化,但早期流产率明显降低($P < 0.05$)。提示BLH水平偏高组胚胎发育潜能要高于偏低组。以上结果说明,超促排卵过程中高水平BLH可能促进了排卵正常患者卵泡的发育,改善了胚胎质量及临床结局。

综上所述,超长方案可以作为排卵正常患者的首选方案;超促排卵方案中BLH水平对排卵正常患者IVF/ICSI治疗结局有一定影响,BLH水平偏高者更适合此方案。

[参考文献]

- [1] 吴春香,丁卫,王琳,等.不同分期子宫内膜异位症患者使用长方案和拮抗剂方案促排卵的妊娠结局比较[J].生殖医学杂志,2018,27(3):223-227
- [2] 姚佳娜,曾晓霞.改良超长方案与拮抗剂方案对高龄肥胖多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J].实用医院临床杂志,2019,16(4):95-97
- [3] 刘海萍,王海玉,盛连兵,等.超长促排卵方案在子宫腺肌病患者IVF-ET治疗中的应用[J].山东医药,2013,53(4):41-43
- [4] 董兰,徐望明,罗增丽,等.两种降调节方案对体外受精胚胎移植中子宫内膜异位症不孕患者有效性的Meta

分析[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2013,9(3):287-294

- [5] 许定飞,伍琼芳.超长方案和拮抗剂方案在PCOS患者行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗中的应用比较[J].江西医药,2015,50(1):13-15,61
- [6] 阎梦,华芮,周瑶,等.长方案控制性超促排卵过程中黄体生成素水平对多囊卵巢综合征患者IVF-ET结局的影响[J].南方医科大学学报,2016,36(3):381-385
- [7] 赵梓彤,刘冬娥.多囊卵巢综合征GnRH-a长方案卵巢慢反应相关因素分析[J].中国实用妇科与产科杂志,2016,32(10):1006-1011
- [8] 李浩德,郝佳渊,廖源.高孕激素超促排卵方案中基础LH水平对PCOS患者IVF/ICSI治疗结局影响[J].中国性科学,2018,12(11):92-95
- [9] 刘亚杰,孙秀丽,吴亚丽,等.不孕症的治疗新进展[J].临床合理用药杂志,2014,7(16):196-197
- [10] 肖菊霞,蔡立义,熊芳,等.抗苗勒管激素对卵巢过度刺激综合征的预测价值[J].南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(8):1047-1050
- [11] HO C H, CHEN S U, PENG F S, et al. Prospective comparison of short and long GnRH agonist protocols using recombinant gonadotrophins for IVF/ICSI treatments [J]. Reprod Biomed Online, 2008, 16(5):632-639
- [12] 胡毅娜,赵琰,丁涛.小剂量促卵泡生成素在超长方案IVF-ET治疗中的临床观察[J].江西医药,2018,53(4):367-369
- [13] 杜娟,包俊华,郝苗苗.正常卵巢反应人群中超长方案与长方案在IVF-ET中妊娠结局的比较研究[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(6):110-112
- [14] 贾彦全,吕群,张潇潇.两种促排卵方案在体外受精-胚胎移植中的对比研究[J].实用医院临床杂志,2016,13(4):79-81
- [15] 凌秀凤,李红霞.黄体生成素与辅助生殖[J].国外医学(妇幼保健分册),2003,14(5):285-288
- [16] 黄颖,黄柳静.黄体生成素添加治疗在控制性超排卵中的应用[J].广西医科大学学报,2015,32(4):679-681

[收稿日期] 2020-01-13