

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.02.017

高龄不孕症患者经自然周期排卵后继续黄体期促排的可行性分析^{*}

张明哲¹,彭先敏¹,叶贵丹^{1,2}

(1. 遵义医学院附属医院生殖中心, 贵州遵义 563000; 2. 贵州医科大学附属医院生殖中心, 贵阳 550001)

[摘要] **目的** 对高龄患者经自然周期促排卵后继续黄体期促排的结果进行可行性分析。**方法** 收集在该院生殖中心进行体外受精-胚胎移植技术(IVF-ET)助孕的夫妇资料,分别采用经自然周期排卵后继续黄体期促排方案和常规方案,统计分析对照组和试验组基本资料和实验室各指标的差异。**结果** 两组的周期数、年龄、不孕年限、基础小卵泡数、基础卵泡雌激素及基础雌二醇比较差异均无统计学意义($P>0.05$);对照组的获卵数、成熟卵子数、第3天优质胚胎数、成囊率、冷冻胚胎数低于试验组,差异具有统计学意义($P<0.05$);对照组的两原核受精率略高于试验组,但二者之间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 自然周期排卵后继续黄体期促排方案可提高高龄患者胚胎的数量和质量。

[关键词] 黄体期;卵泡;受精;体外;排卵诱导;高龄不孕症患者;促排卵;黄体期促排;体外受精-胚胎移植

[中图分类号] R711.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)02-201-02

Analysis on feasibility of promoting ovulation during continuous luteal phase after natural cycle ovulation in senile infertility patients^{*}

Zhang Mingzhe¹, Peng Xianmin¹, Ye Guidan^{1,2}

(1. Center of Reproductive Medicine, Affiliated Hospital, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China;

2. Center of Reproductive Medicine, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the feasibility of promoting ovulation during continuous luteal phase after natural cycle ovulation in senile infertility patients. **Methods** The data of couples of in vitro fertilization-embryo transplantation(IVF-ET) assisted pregnancy in the reproductive center of our hospital were collected. They respectively adopted the promoting ovulation scheme during continuous luteal phase after natural cycle ovulation and conventional scheme. The differences in the basic data and laboratory indexes in the control group and experimental group were statistically analyzed. **Results** The number of cycles, age, infertility years, number of basic small follicles, basic FSH and E2 had no statistically significant differences ($P>0.05$); the retrieved oocyte number (D3), matured egg(MII) number, high quality embryo number on 3 d(D3), forming cyst rate and frozen embryo number in the control group were significantly lower than those in the experimental group, the differences were statistically significant ($P<0.05$), but the two prokaryotic(2PN) fertilization rate in the control group was slightly higher than that in the experimental group, but the difference between them had no statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion** The promoting ovulation scheme during continuous luteal phase after natural cycle ovulation can improve the number and quality of embryos in senile patients.

[Key words] luteal phase; ovarian follicle; fertilization, in vitro; ovulation induction; elderly patients with infertility; ovulation induction; promotion of luteal phase; IVF-ET

随着女性生育年龄的推迟,环境污染的加重及社会压力的增大,女性不孕症的发病率逐年递增,而体外受精-胚胎移植技术(in vitro fertilization-embryo transplantation, IVF-ET)的诞生,使得不孕不育这一难题得到了解决。随着二胎政策的开放,高龄且有生育要求的女性越来越多,但这部分女性卵巢储备功能低下,对药物反应差,促排卵不理想,如何生育是目前困扰临床医师的一大难题^[1]。临床上医师根据不孕患者的不同情况选择恰当的促排卵方法,以期获得良好的临床结局^[2]。对于高龄患者大多采用自然周期方案,但最终临床疗效不佳。黄体期促排作为一种新型的促排卵方案,因其用药简单,且不受月经周期的影响,越来越受到广大临床医师的关注^[3]。本研究将对高龄患者经自然周期促排卵后继续黄体期促排的结果进行可行性分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2014年1月至2015年12月在本院生殖中心进行IVF助孕的夫妇资料,根据患者的自愿原则,按促排方案分为对照组100个周期和试验组108个周期。其中,对

照组采用长方案、短方案或微刺激/自然周期方案促排;而试验组采用经自然周期排卵后继续黄体期促排。纳入患者的年龄为37~48岁,平均(40.2±3.5)岁;不孕原因包括输卵管因素、排卵障碍、盆腔粘连、子宫内膜异位、男方因素和不明原因不孕等。两组患者在年龄、不孕原因、血清基础激素水平、基础小卵泡数目等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 (1)长方案:在前一个月经周期黄体中期开始用药,而后根据基础窦卵泡数使用促性腺激素直至人绒毛膜促性腺激素(HCG)日停药。(2)短方案:在促排的前一周采用口服避孕药预处理,在月经的第3天给予促性腺激素(Gn)至HCG日。(3)微刺激/自然周期:在月经第3天给予Gn,当卵泡大于或等于14 mm时给予拮抗剂,或自然周期在月经周期第8~12天超声监测卵泡大小,当最大卵泡直径大于或等于14 mm时,每日监测血清黄体生成激素(LH)及雌二醇(E₂)水平,并测定尿LH值,当卵泡直径达到18 mm左右,且血清E₂≥550 pmol/L时,若出现LH峰,则在LH峰值后6~10 h

^{*} 基金项目:贵州省科学技术基金(黔科合J字2012-2363号)。 作者简介:张明哲(1982—),主治医师,硕士,主要从事生殖内分泌及辅助生殖技术方面研究。

取卵,若未出现 LH 峰,则注射 HCG 5~10 kU 后 36 h 左右取卵。(4)经自然周期排卵后继续黄体期促排:在 B 超明确自然周期排卵或取卵术后 3 天左右开始,B 超提示卵泡直径小于或等于 10 mm 时开始促排用药,使用剂量稍大于卵泡期促排剂量,也是在卵泡发育至大于或等于 18 mm 后予以注射 HCG,约 36 h 后取卵。获得的卵子进行体外受精,培养 3~5 d 后进行全胚胎冻存。

1.2.2 观察指标 比较两组患者的基本情况,详细登记患者的年龄、不孕年限、基础小卵泡数、基础 FSH 及基础 E₂;实验室指标获卵数、成熟卵子(MII)数、两原核(2PN)受精率、第 3 天(D3)优质胚胎数、成囊率、冷冻胚胎数等各项指标。

1.3 统计学处理 利用统计学软件 SPSS16.0 进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者基本情况比较 两组的周期数、年龄、不孕年

限、基础小卵泡数、基础 FSH 及基础 E₂ 比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者入周前的基本情况比较		
项目	对照组	试验组
周期数(<i>n</i>)	100	108
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	39.24±2.71	40.37±3.15
不孕年限($\bar{x} \pm s$,年)	7.27±3.53	6.83±3.80
基础小卵泡数($\bar{x} \pm s$,个)	2.81±1.79	2.52±1.94
基础 FSH($\bar{x} \pm s$,IU/L)	13.66±4.08	14.09±4.37
基础 E ₂ ($\bar{x} \pm s$,pg/mL)	49.35±20.16	50.98±22.41

2.2 两组患者实验室各项指标比较 对照组的获卵数、MII 数、D3 优质胚胎数、成囊率、冷冻胚胎数低于试验组,差异具有统计学意义($P<0.05$);对照组的 2PN 受精率略高于试验组,但二者之间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组患者实验室各项指标比较						
组别	获卵数($\bar{x} \pm s$,个)	MIⅡ数($\bar{x} \pm s$,个)	2PN 受精率(%)	D3 优质胚胎数($\bar{x} \pm s$,个)	成囊率(%)	冷冻胚胎数($\bar{x} \pm s$,个)
对照组	1.02±0.54 ^a	0.97±0.31 ^a	89.75	0.66±0.32 ^a	69.09 ^a	0.39±0.18 ^a
试验组	3.41±0.79	3.05±0.67	87.84	2.34±0.41	84.47	1.93±0.56

^a: $P<0.05$,与试验组比较。

3 讨 论

妇女高龄生殖的年龄界定为 35 岁以上,且有研究表明从 30 岁开始妇女的生殖能力开始下降,35 岁以后显得更为显著,而 40 岁则到了一个警戒状态^[4]。近年来随着试管婴儿技术的普及,给广大妇女一种错误的导向,认为女性的生殖能力在任何年龄阶段都可以人工操作,继而延误了大多数妇女的就诊时间^[5]。近几年来国内外学者证实了黄体期也能获得成熟的卵子并能成功受精,其缩短疗程且一个月经周期内可取卵两次,缩短患者等待时间,缺点是新鲜周期由于子宫内膜发育不同步而不能移植,因此,取卵后胚胎需冷冻^[6-7]。李敏等^[8]临床研究发现在卵巢储备功能低下的患者中应用自然周期、超促排周期未获卵的情况下开始黄体期促排,能成功获得卵子并发育成胚胎。同样朱光丽等^[9]也认为黄体期促排卵方案可为卵巢储备低下患者争取到更多的妊娠机会。因此本研究针对高龄患者促排卵难的问题,评价经自然周期排卵后继续黄体期促排方案与其他经典方案对高龄患者卵子数量和胚胎质量的影响,分析其可行性。

两组患者的基本情况比较发现,其周期数、年龄、不孕年限、基础小卵泡数、基础 FSH 及基础 E₂ 水平在两组之间的差异均无统计学意义,说明入周前两组患者的各项基本情况无显著差异,可以进行不同方案的促排,然后对两组患者的促排结果进行类比。从基础小卵泡数可以看出,两组患者的小卵泡数均在(2.81±1.79)个与(2.52±1.94)个左右,如此之少的小卵泡数却对后期的促排造成了莫大的困扰,有研究认为原始卵泡储备过少与后期不同的促排方案对临床结局有着一定的影响^[10-12]。因此,一个好的促排方案显得尤为重要。

本研究中实验室各指标显示,自然周期排卵后继续黄体期促排方案比长方案、短方案或微刺激/自然周期方案促排能获得更多的卵子数,且成熟卵子数也得到了显著提高。卵子受精后胚胎培养数据指出,试验组的 D3 优质胚胎数、成囊率、冷冻胚胎数均要显著高于对照组。国内学者唐静^[13]在研究中指

明,对卵巢储备功能下降患者应用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)长方案、GnRH-a 短方案及促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-ant)方案进行促排卵,3 组患者的获卵数、卵裂数、种植率均差异有统计学意义($P<0.05$),认为 3 种方案对 DOR 的影响是无差异的。由此证实了自然周期排卵后继续黄体期促排方案相比长方案、短方案或微刺激/自然周期方案,对高龄患者的获卵数以及胚胎数量和质量有着显著提高。两组患者的受精率显示其差异无统计学意义。本研究认为试验组能提高胚胎数量和质量是因为获卵数的提高而提升的,并不是因为受精率的变化而引起的。Tsafrir 等^[14]研究提示高龄妇女获卵数与治疗结局相关,当 40~41 岁妇女获卵数超过 4 个以上时能获得较好的结局,而本研究中试验组的获卵数为(3.41±0.79)个,说明试验组能促使高龄妇女获得较好的临床结局。但由于本研究中按照患者自愿的原则将其分为了两组,缺少对研究对象进行一个详细的分析,没有明确自然周期排卵后继续黄体期促排方案的适用范围。因此下一步本课题组将根据高龄患者的基础激素水平、基础窦卵泡数等因素,详尽分析其不同因素条件下自然周期排卵后继续黄体期促排方案的结果,以期找到自然周期排卵后继续黄体期促排方案最为适用的患者人群,为广大临床医师提供一个参考依据。

综上所述,经自然周期排卵后继续黄体期促排方案不仅能使高龄患者获得更多的卵子数,而且还能提高胚胎的数量和质量,以期获得较好的临床妊娠结局奠定基础。但是,对于高龄不孕患者来说,及早就诊,尽量避免诊治的延误才是最可行的办法。

参考文献

[1] 葛明晓,陶莉莉,陈小平,等. 高龄妇女 409 个周期体外受精的临床结局[J]. 广东医学,2014,35(12):1907-1910.
[2] 谭爱雅,陈雷宁,欧湘红,等. 不同年龄段患者促性腺激素释放激素拮抗剂方案与激动剂长方案助(下转第 206 页)

个体中以野生型为主,基因杂合程度均不高,且与血清中 APN 水平并不相关,提示 SNP-11377 基因多态性与 MS 不相关。这与桂北地区汉族体检人群的研究结论一致^[13]。但与 Lin 等^[14]研究表明血浆 APN 水平降低,是 MS 发生的一个危险因素,结论不一致。

总之,APN+45G 基因型和 APN+276T 基因型所导致的血清中低 APN 水平可能与广西地区汉族、壮族 MS 患者的发生密切相关。将 APN+45 和 APN+276 基因位点作为 MS 的筛选基因之一有助于早期发现广西地区 MS 的易感人群。

参考文献

- [1] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2012, 19(18): 5-15.
- [2] Xu XT, Xu Q, Tong JL, et al. Meta-analysis: circulating adiponeetin levels and risk of coloreetal cancer and adeno-ma[J]. J Dig Dis, 2011, 12(4): 234-244.
- [3] Garg MK, Dutta MK, Mahalle N. Adipokines (adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1) in metabolic syn-drome[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16(1): 116-123.
- [4] Flynn C, Bakris GL. Interaction between adiponectin and aldosterone[J]. Cardioresenal Med, 2011, 1(2): 96-101.
- [5] 孙琳, 廖羽, 叶琳, 等. FADS1/FADS2 基因多态性与冠心病发病的关联性分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2012, 38(1): 115-118.
- [6] 何慧婧, 卫大英, 王淳秀, 等. 四川凉山汉族 2 型糖尿病与

脂联素基因多态性[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(3): 302-304.

- [7] 王遂军, 贾伟平, 包玉倩, 等. 脂联素基因多态性与代谢综合征相关性研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(7): 659-661.
- [8] 徐丽, 凌文华. 脂联素基因多态性研究进展[J]. 国外医学(内分泌学分册), 2005, 25(1): 1-3.
- [9] Kizer JR, Barzilay JI, Kuller LH, et al. Adiponectin and risk of coronary heart disease in older men and women [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(9): 3357-3364.
- [10] 薛磊, 李丹丹, 庞妩燕. 代谢综合征患者脂联素基因多态性与胰岛素抵抗的相关性[J]. 山东医药, 2014, 54(33): 78-79.
- [11] 朱晓巍, 吴文君, 卜瑞芳, 等. 代谢综合征患者脂联素基因多态性分析[J]. 山东医药, 2010, 50(49): 10-12.
- [12] 史凯蕾, 朱毅, 缪应新, 等. 脂联素基因 SNPs+45T>G 和 SNP+276G>T 与老年非糖尿病冠心病的相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(3): 47-49.
- [13] 汪琳姣, 于健, 叶瑶, 等. 桂北地区汉族体检人群代谢综合征调查及脂联素基因多态性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(11): 1133-1138.
- [14] Lin CH, Ho CY, Liu CS, et al. Influence of adiponectin gene polymorphisms on adiponectin serum level and insulin resistance index in taiwanese metabolic syndrome patients[J]. Chin J Physiol, 2012, 55(6): 405-411.

(收稿日期: 2016-07-22 修回日期: 2016-11-07)

(上接第 202 页)

- 助孕结局比较[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(6): 438-442.
- [3] Bedoschi GM, De Albuquerque FO, Ferriani RA, et al. O-variant stimulation during the luteal phase for fertility preservation of cancer patients: case reports and review of the literature[J]. J Assist Reprod Genet, 2010, 27(8): 491-494.
- [4] 丁锦丽, 杨菁, 李风和. 移植胚胎数量和辅助孵化对高龄不孕症患者助孕临床结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(1): 16-21.
- [5] Wyndham N, Marin Figueira PG, Patrizio P. A persistent misperception: assisted reproductive technology can reverse the "aged biological clock"[J]. Fertil Steril, 2012, 97(5): 1044-1047.
- [6] Maman E, Meirow D, Brengauz M, et al. Luteal phase oocyte retrieval and in vitro maturation is an optional procedure for urgent fertility preservation[J]. Fertil Steril, 2011, 95(1): 64-67.
- [7] 唐奕, 张红, 罗克莉, 等. 黄体期促排卵方案在卵巢低反应患者中的初步研究[J]. 生殖与避孕, 2014, 34(6): 462-466.

- [8] 李敏, 王嵩明, 商微, 等. 黄体期促排卵取卵在卵巢低反应患者中的应用[J]. 生殖医学杂志, 2013, 22(8): 612-614.
- [9] 朱光丽, 吕玉珍, 宋文月. 人工黄体期促排卵在卵巢储备功能低下患者中的应用[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(4): 273-276.
- [10] 张娟, 方小玲, 李辉, 等. 五种促排卵方案在卵巢储备功能下降患者中的临床疗效观察[J]. 生殖医学杂志, 2012, 21(6): 578-583.
- [11] 罗克莉, 蔡素芬, 林戈, 等. 改良超长方案在卵巢储备功能低下高龄患者中的应用[J]. 生殖与避孕, 2013, 33(1): 11-15.
- [12] Patrizio P, Sakkas D. From oocyte to baby: a clinical evaluation of the biological efficiency of in vitro fertilization [J]. Fertil Steril, 2009, 91(4): 1061-1066.
- [13] 唐静. 不同促排卵方法对卵巢储备功能下降患者的疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(5): 96-99.
- [14] Tsafirri A, Simon A, Revel A, et al. Comparison of "poor" responders with "good" responders using a standard buserelin/human menopausal gonadotrophin regime for IVF[J]. Reprod Biomed Online, 2007, 14(3): 348-355.

(收稿日期: 2016-07-28 修回日期: 2016-09-14)