

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.15.011

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190701.0919.004.html(2019-07-01)

PPOS 方案对基础 FSH/LH 不同的卵巢功能减退患者 IVF-ET 结局的研究*

于春梅,戴秀亮,曹芳,高亭亭,夏西洋,王宇峰[△]

(江苏省常州市妇幼保健院生殖中心 213003)

[摘要] **目的** 探讨高孕激素促排卵(PPOS)方案在基础促卵泡激素(FSH)/内源性黄体生成素(LH)比值不同的卵巢功能减退(DOR)患者体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的临床效果。**方法** 回顾性分析2016年1月至2017年7月在该院诊断为DOR行IVF/ICSI-ET助孕的患者的临床资料,共346个周期,根据促排卵方案不同分为氯米芬(CC)微刺激组(CC组,166个周期)和PPOS组(180个周期),并按基础FSH/LH比值分为FSH/LH<2患者和FSH/LH≥2患者。比较CC组与PPOS组患者绝经期促性腺激素(HMG)用量、HMG使用时间、促排过程中血清激素水平的变化、获卵数、优胚数、临床妊娠率等。**结果** FSH/LH<2和FSH/LH≥2的患者中,PPOS组血清激素LH水平明显低于CC组($P<0.01$);与CC组相比,PPOS组获卵数、成熟卵泡数、正常受精卵数、优质胚胎数均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。FSH/LH<2的患者中,PPOS组累积妊娠率明显高于CC组($P<0.05$);FSH/LH≥2的患者中,PPOS组与CC组累积妊娠率无明显差异($P>0.05$)。**结论** FSH/LH<2的DOR患者推荐使用PPOS方案,FSH/LH≥2的DOR患者酌情使用。

[关键词] 高孕激素状态下促排卵;氯米芬;微刺激;卵巢储备功能减退

[中图分类号] R714

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)15-2562-04

Study on IVF-ET outcome in patients with decreasing ovarian reserve of different FSH/LH ratios by progestin-primed ovarian stimulation*

YU Chunmei, DAI Xiuliang, CAO Fang, GAO Tingting, XIA Xiyang, WANG Yufeng[△]

(Reproductive Center, Changzhou Maternal and Child Health Care

Hospital, Changzhou, Jiangsu 213003, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical outcomes of in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in patients with decreasing ovarian reserve (DOR) of different follicle stimulating hormone (FSH)/endogenous luteinizing hormone (LH) ratio by progestin primed ovarian stimulation protocol (PPOS). **Methods** The clinical data of 346 cycles in the women with DOR in this Hospital from January 2016 to July 2017 were retrospectively analyzed. The cycles were divided into two groups according to the ovulation induction program: 180 cycles treated with PPOS (the PPOS group), and 164 cycles treated with clomiphene citrated (CC) stimulation (the CC group). According to the basic FSH/LH ratio, the patients were divided into FSH/LH<2 patients and FSH/LH≥2 patients. The doses of human menopausal gonadotropin (HMG), the time of HMG use, changes of serum hormone levels during the process of promotion, number of oocytes retrieved, number of excellent embryos, and clinical pregnancy rate were compared between the CC group and the PPOS group. **Results** Among patients with FSH/LH<2 and FSH/LH≥2, serum LH levels in the PPOS group were significantly lower than those in the CC group ($P<0.01$); compared with the CC group, the number of oocytes retrieved, mature follicles, normal fertilized oocytes and high quality embryos in the PPOS group were increased, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Among the patients with FSH/LH<2, the cumulative pregnancy rate in the PPOS group was significantly higher than that in the CC group ($P<0.05$). There was no significant difference in the cumulative pregnancy rate between the PPOS group and the CC group in the FSH/LH≥2 patients ($P>0.05$). **Conclusion** DOR patients with FSH/LH<2 are recom-

* 基金项目:江苏省常州市应用基础研究计划项目(CJ20179049)。 作者简介:于春梅(1984-),助理研究员/临床检验医师,硕士,主要从事生殖医学方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:40665426@qq.com。

mended to use the PPOS, while DOR patients with $FSH/LH \geq 2$ are recommended to use the PPOS as appropriate.

[Key words] progestin primed ovarian stimulation; clomiphene; mild stimulation; diminished ovarian reserve

随着人们生活习惯及社会环境的变化,不孕人群的比例逐年增加,尤其是卵巢储备功能减退(decreasing ovarian reserve, DOR)女性越来越多;再加上国家二孩政策的开放,将有更多的高龄女性选择再生育,而高龄女性也是 DOR 的高危人群。DOR 患者比例增大严重影响体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的成功率。目前,针对 DOR 患者微刺激方案是较为常用的方法之一,但仍有部分患者不能有效抑制内源性黄体生成素(LH)峰的发生。目前,高孕激素促排卵(PPOS)方案因具有周期短,费用低,有效抑制 LH 峰等优点,备受关注。本研究旨在讨论与微刺激方案相比 PPOS 方案在不同卵泡刺激素(FSH)/LH 比值的 DOR 患者 IVF-ET 中的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 1 月至 2017 年 6 月在本院生殖中心接受 IVF-ET 助孕的 DOR 患者的临床资料。根据促排卵方案不同分为氯米芬(CC)组[CC+人绝经期促性腺激素(HMG)]和 PPOS 组[甲羟孕酮(MPA)+HMG]。研究证实以基础 FSH/LH=2 划分的亚组间,患者的获卵数、优质胚胎数存在明显差异,即 FSH/LH 比值对于卵巢反应性有一定的预测价值。两组按基础 FSH/LH 比值分为 FSH/LH<2 组和 FSH/LH \geq 2 组。纳入标准即 DOR 的诊断标准:(1)基础 FSH \geq 85 U/L;(2)年龄大于或等于 35 岁;(3)月经周期第 3 天阴道 B 超提示双侧窦卵小于或等于 5 个,以上 3 项符合 2 项即可。排除标准:(1)排除双方任何一方染色体异常患者;(2)排除甲状腺功能异常,生殖系统及其他全身性疾病患者;(3)男方梗阻性无精子症或极重度少、弱、畸精子症患者。入组的患者共 346 个周期,PPOS 组 180 个周期,CC 组 166 个周期。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 促排卵方案 口服 CC 促排卵方案(CC+HMG):月经第 3 天开始使用 CC(每片 50 mg,塞浦路斯药业有限公司)50 mg/d,同时使用 HMG 注射针(每支 75 IU,丽珠集团丽珠制药厂),根据卵泡生长情况调整 HMG 的用药剂量(75~300 IU)。当有 3 个卵泡直径大于或等于 16 mm 或 2 个卵泡直径大于或等于 17 mm 或 1 个卵泡直径大于或等于 18 mm 时,给予醋酸曲普瑞林注射液(每支 0.1 mg,德国辉凌制药有限公司)0.2 mg 和 HCG(每支 2 000 IU,丽珠集团丽珠制药厂)4 000 IU 扳机,34~36 h 经阴道超声

取卵。口服黄体酮(P)促排卵方案(MPA+HMG):月经第 3 天开始使用 MPA(每片 2 mg,浙江仙琚制药)10 mg/d 和 HMG 150~300 IU/d 至 HCG 扳机日。其余同 CC 促排卵方案。

1.2.2 观察指标 主要观察指标为 HMG 用量、获卵数、获卵率、可移植胚胎数、优质胚胎数、优质胚胎率、胚胎利用率等。优质胚胎=Ⅰ级+Ⅱ级胚胎数。

1.3 统计学处理 用 SPSS19.0 统计学软件进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基本情况 在 FSH/LH<2 与 FSH/LH \geq 2 的患者中,CC 组与 PPOS 组年龄、不孕年限、体质量指数(BMI),以及月经第 3 天基础 FSH、LH、雌二醇(E2)、T 水平和窦卵泡(AFC)计数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 患者促排卵过程中血清激素水平变化 FSH/LH<2 的患者中,PPOS 组患者 HCG 注射前 1 d 和 HCG 注射当天 FSH、E2 和 P 水平均高于 CC 组,除 HCG 注射前 1 d E2 水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$);HCG 注射前 1 d 和 HCG 注射当天 LH 水平低于 CC 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。FSH/LH \geq 2 的患者中,PPOS 组患者 HCG 注射前 1 d 和 HCG 注射当天 FSH 高于 CC 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);HCG 注射前 1 d 和 HCG 注射当天 LH 水平低于 CC 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2、3。

2.3 患者促排卵方案周期结局比较 FSH/LH<2 的患者中,PPOS 组患者 HMG 用量、HMG 使用时间、优势卵泡数(直径大于或等于 14 mm)高于 CC 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);PPOS 组患者获卵数、成熟卵数、双原核(2PN)卵子数、卵裂数及优质胚胎数多于 CC 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);PPOS 组周期取消率高于 CC 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);PPOS 组 FET 累积妊娠率高于 CC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。FSH/LH \geq 2 的患者中,PPOS 组患者 HMG 用量、HMG 使用时间、优势卵泡数高于 CC 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);PPOS 组患者获卵数、成熟卵数、2PN 卵子数、卵裂数及优质胚胎数多于 CC 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);PPOS 组周期取消率和 FET 累积妊娠率略高于 CC 组,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 1 两组患者基本情况比较($\bar{x}\pm s$)

| 项目 | FSH/LH<2 | | | FSH/LH≥2 | | |
|-------------------------|------------|--------------|------|------------|--------------|------|
| | CC 组(n=71) | PPOS 组(n=83) | P | CC 组(n=95) | PPOS 组(n=97) | P |
| 年龄(岁) | 36.08±0.64 | 35.47±0.61 | 0.49 | 34.90±0.46 | 34.70±0.53 | 0.72 |
| 不孕年限(年) | 5.65±0.59 | 4.89±0.51 | 0.33 | 3.88±0.29 | 4.21±0.36 | 0.48 |
| BMI(kg/m ²) | 22.77±0.37 | 23.05±0.38 | 0.61 | 22.60±0.31 | 22.30±0.30 | 0.50 |
| bE2(ng/L) | 36.91±3.35 | 40.02±2.85 | 0.48 | 27.10±1.51 | 31.60±2.02 | 0.34 |
| bT(mg/L) | 20.18±1.27 | 20.47±1.38 | 0.88 | 19.90±1.19 | 18.10±1.53 | 0.34 |
| AFC(n) | 4.94±0.38 | 5.25±0.43 | 0.58 | 4.05±0.29 | 4.79±0.28 | 0.07 |

表 2 HCG 注射前 1 d 患者促排卵周期血清激素水平变化($\bar{x}\pm s$)

| 项目 | FSH/LH<2 | | | FSH/LH≥2 | | |
|-----------|----------------|----------------|--------|----------------|----------------|--------|
| | CC 组(n=71) | PPOS 组(n=83) | P | CC 组(n=95) | PPOS 组(n=97) | P |
| FSH(IU/L) | 17.60±0.72 | 20.10±0.60 | 0.008 | 18.70±0.59 | 21.40±0.58 | 0.001 |
| LH(IU/L) | 5.97±0.41 | 2.85±0.20 | <0.001 | 5.18±0.32 | 2.48±0.21 | <0.001 |
| E2(ng/L) | 1 080.00±90.40 | 1 328.00±88.30 | 0.054 | 1 109.00±87.90 | 1 224.00±91.60 | 0.370 |
| P(mg/L) | 0.81±0.05 | 1.07±0.07 | 0.003 | 1.13±0.08 | 1.06±0.06 | 0.750 |

表 3 HCG 注射当天患者促排卵周期血清激素水平变化($\bar{x}\pm s$)

| 项目 | FSH/LH<2 | | | FSH/LH≥2 | | |
|-----------|-----------------|-----------------|--------|----------------|-----------------|--------|
| | CC 组(n=71) | PPOS 组(n=83) | P | CC 组(n=95) | PPOS 组(n=97) | P |
| FSH(IU/L) | 16.90±0.70 | 19.90±0.55 | 0.008 | 17.90±0.60 | 21.00±0.59 | <0.001 |
| LH(IU/L) | 6.43±0.47 | 2.50±0.19 | <0.001 | 5.46±0.37 | 2.17±0.16 | <0.001 |
| E2(ng/L) | 1 403.00±121.60 | 1 840.00±137.10 | 0.020 | 1 326.00±98.10 | 1 514.00±113.70 | 0.210 |
| P(mg/L) | 0.95±0.07 | 1.16±0.07 | 0.030 | 1.13±0.08 | 1.13±0.06 | 0.940 |

表 4 患者促排卵结局

| 项目 | FSH/LH<2 | | | FSH/LH≥2 | | |
|-------------------------------|----------------|-----------------|--------|-----------------|----------------|--------|
| | CC 组(n=71) | PPOS 组(n=83) | P | CC 组(n=95) | PPOS 组(n=97) | P |
| HMG 用量($\bar{x}\pm s$, IU) | 1 755.00±99.50 | 2 785.00±104.80 | <0.001 | 1 929.00±101.90 | 2 829.00±92.10 | <0.001 |
| HMG 使用时间($\bar{x}\pm s$, d) | 8.20±0.28 | 9.58±0.29 | 0.001 | 8.94±0.35 | 9.75±0.25 | 0.060 |
| 优势卵泡数($\bar{x}\pm s$, 个) | 3.20±0.24 | 4.43±0.27 | 0.001 | 2.59±0.15 | 3.95±0.25 | <0.001 |
| 获卵数($\bar{x}\pm s$, 个) | 2.79±0.20 | 4.89±0.30 | <0.001 | 3.56±0.25 | 4.62±0.30 | 0.007 |
| 成熟卵数($\bar{x}\pm s$, 个) | 2.58±0.18 | 4.52±0.30 | <0.001 | 3.41±0.24 | 4.21±0.29 | 0.035 |
| 2PN 卵子数($\bar{x}\pm s$, 个) | 2.01±0.17 | 3.43±0.24 | <0.001 | 2.51±0.17 | 4.21±0.29 | <0.001 |
| 卵裂数($\bar{x}\pm s$, 个) | 2.21±0.18 | 3.57±0.26 | <0.001 | 2.75±0.18 | 3.50±0.26 | 0.020 |
| 优质胚胎数($\bar{x}\pm s$, 个) | 1.45±0.13 | 2.15±0.21 | 0.007 | 1.61±0.14 | 2.23±0.24 | 0.030 |
| 周期取消率[n/n(%)] | 6/71(8.45) | 9/83(10.8) | 0.650 | 11/95(11.6) | 10/97(10.3) | 0.800 |
| FET 累积妊娠结局[% (n/n)] | 51.2(32/62) | 77.0(47/61) | 0.005 | 35.0(28/80) | 41.9(31/74) | 0.410 |

3 讨 论

卵巢储备功能的评估是 IVF-ET 过程中个体化促排卵方案的基础所在,常用的评估卵巢储备功能的指标有年龄、基础 FSH/LH 比值、AFC 和 AMH 等。其中基础 FSH/LH 比值及年龄因素的临床预测价值较为肯定^[1-4]。研究证实,以 FSH/LH 比值为 2 划分的亚组间患者的获卵数、优质胚胎数存在明显的差异,即 FSH/LH 比值对于卵巢反应性有一定的预测价值。

DOR 是指卵泡池内卵泡数量减少和卵泡质量下

降。FSH 分泌明显升高,雌激素分泌减少,负反馈调节减弱,对垂体 FSH、LH 反应减弱,导致女性生育力下降。有报道显示,在促排卵过程中,9%~24% 的 DOR 患者发生卵巢低反应(POR),也就是 DOR 往往预示着 POR,如何从 DOR 患者有限的卵泡储备中获得优质卵细胞供 IVF-ET 使用,是目前生殖学科临床医生努力的方向^[5]。

DOR 患者的促排卵方案选择比较关键。经典的垂体降调节方案通过增加促性腺激素(GN)的用量来增加获卵数,比较适合卵巢功能正常的患者,对于

DOR 患者因降调过度会导致医源性的 POR,再加上周期长,用药多,是否能增加获卵数提高妊娠率还存在争议。近几年微刺激方案因具有治疗周期短、经济、并发症少等优点,比较适合此类患者。临床上常用的是 CC 微刺激方案,其原理可能是 CC 阻断雌激素受体,通过降低雌激素对下丘脑的正反馈作用,抑制早发的 LH 峰^[6]。实际临床用药中发现部分患者未能有效抑制 LH 峰的发生。本研究 CC 组有 25 例患者出现了 LH 升高并添加了 GnRH 拮抗剂,由此可见,CC 并不能完全抑制早发 LH 峰的发生,而 PPOS 方案可以很好地解决这个问题。

PPOS 方案是一种新型的促排卵方案,其核心原理是在雌激素上升前使用孕激素,高孕激素可以有效阻断雌激素诱导的正反馈作用,从而抑制早发 LH 峰的发生。研究表明,PPOS 方案适应于卵巢功能正常^[7]、PCOS^[8]、POR^[9]及子宫内膜异位症患者^[10],不仅可以抑制早发的 LH 峰,还可以提高优质胚胎率,改善内膜环境,降低 OHSS 的发生。

本研究结果显示,不同 FSH/LH 比值 PPOS 组患者血清 LH 水平低于 CC 组($P < 0.01$);MPA+HMG 方案能够有效抑制 LH 峰的发生,与相关研究结果一致^[11]。DOR 患者根据基础 FSH/LH 比值不同分为 FSH/LH < 2 组和 FSH/LH ≥ 2 组,与 CC 组相比,不管是 FSH/LH < 2 还是 FSH/LH ≥ 2 的患者,PPOS 组促排卵结局优质胚胎率、获卵数、成熟卵泡数、正常受精数、优质胚胎数明显升高($P < 0.05$),说明 PPOS 方案在改善 DOR 患者卵细胞质量方面优于 CC 方案,可能是由于 PPOS 方案可以有效抑制 LH 的分泌,过高的 LH 会引起卵泡闭锁和卵泡的过早黄素化,从而影响卵细胞质量。FSH/LH < 2 的患者中,PPOS 组 FET 累积妊娠率高于 CC 组($P < 0.05$),更进一步证实了卵细胞质量改善后胚胎发育潜力的提高。FSH/LH ≥ 2 的患者中,两组 FET 累积妊娠率无明显差异($P > 0.05$),可能和样本量较小或者胚胎发育潜力没有明显改善有关,需要加大样本量进一步验证。提示对于 FSH/LH ≥ 2 的 DOR 患者 PPOS 方案酌情使用。

由于 MPA 和 CC 都会影响子宫内膜容受性,降低胚胎种植率,因此患者所获得的胚胎均进行了冷冻,择期进行 FET。近年来,随着冷冻技术的飞速发展,尤其是玻璃化冷冻技术的发展,保障了胚胎的冻融胚胎复苏率和以后的胚胎种植率及临床妊娠率。

综上所述,PPOS 方案在有效抑制 DOR 患者早发 LH 峰,增加可移植胚胎数方面优于 CC 方案,再加上费用低廉、应用方便、患者的接受度也较高,是一种比较理性的治疗方案。本研究分析表明,FSH/LH < 2 的 DOR 患者推荐用 PPOS 方案,累积妊娠率明显提高,效果显著。对于 FSH/LH ≥ 2 的 DOR 患者 PPOS

方案酌情使用。本研究尚存在一定的缺陷,因是回顾性分析,入组 DOR 病例共 346 例,样本量较小,研究时间较短,患者中 FET 共 283 例,目前尚有患者未分娩,故暂时无法统计流产及婴儿出生情况。PPOS 也是一种新型方案,有待进一步扩大样本量,追踪妊娠结局及子代的安全性。

参考文献

- [1] Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion no. 618: ovarian reserve testing [J]. *Obstet Gynecol*, 2015,125(1):268-273.
- [2] LIU K, GREENBLATT E M. Elevated day 3 follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone ratio ≥ 2 is associated with higher rates of cancellation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles [J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(2):297-301.
- [3] SECKIN B, TURKCAPAR F, OZAKSIT G. Elevated day 3 FSH/LH ratio: a marker to predict IVF outcome in young and older women [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2012, 29(3):231-236.
- [4] 孟昱时,周红林,陈金宝,等. 年龄、基础 FSH、E2、窦卵泡数预测卵巢反应性的回顾性研究 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2012, 20(12):836-839.
- [5] 耿嘉瑄,张少娣,张翠莲,等. 不同促排卵方案在卵巢低反应患者中的应用 [J]. *生殖与避孕*, 2010, 30(10):837-840.
- [6] 高彦,冒韵东,王婷,等. 微刺激和自然周期体外受精/卵胞浆内单精子注射疗的临床结局分析 [J]. *生殖医学杂志*, 2013, 22(1):34-38.
- [7] KUANG Y, CHEN Q, FU Y, et al. Medmxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization [J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(1):62-70.
- [8] WANG Y, CHEN Q, WANG N, et al. Control ovarian stimulation using Medmxyprogesterone acetate and hMG in patients with polycystic syndrome treated for IVF [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(9):e2939.
- [9] CHEN Q, WANG Y, SUN L, et al. Control ovulation of the dominant follicle using progestin in minimal stimulation in poor responders [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2017, 15(1):71.
- [10] GUO H Y, WANG Y, CHEN Q J, et al. Use of Medmxyprogesterone acetate in women with ovarian endometriosis undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):11927.
- [11] 郭丽娜,贾新转,吕翠婷,等. 高孕激素状态下促排卵方案用于卵巢正常反应患 IVF-ET 的自身对照研究 [J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26(2):127-132.