

辅助生殖技术

· 论 著 ·

自然周期体外受精-胚胎移植在卵巢低反应患者中的应用价值

杜爱军 张印峰 徐凤琴 杨 琨 张云山[△]

【摘 要】 目的:探讨自然周期体外受精-胚胎移植(IVF-ET)技术治疗卵巢低反应不孕患者的价值。方法:对2010年1月—2011年6月80例不孕症患者101个自然周期IVF-ET的临床资料进行回顾性分析;按是否获卵分为获卵组和未获卵组,分析其临床结局和影响因素。结果:101个取卵周期中,取卵周期获卵率77.2%,取卵周期胚胎移植率56.4%,取卵周期妊娠率16.8%,获卵周期妊娠率21.8%,移植周期临床妊娠率29.8%。获卵组人绒毛膜促性腺激素(hCG)日黄体生成激素(LH)值明显低于非获卵组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:对于卵巢低反应患者,采用自然周期IVF-ET是一种简单、经济、有效的方法;hCG日LH值是影响自然周期获卵的重要因素。

【关键词】 卵巢功能早衰;受精,体外;胚胎移植;月经周期;排卵监测

Clinical Value of Natural Cycle IVF-ET in Patients with Ovarian Low Response DU Ai-jun, ZHANG Yin-feng, XU Feng-qin, YANG Kun, ZHANG Yun-shan. Reproductive Medicine Center, Tianjin Central Hospital of Obstetrics and Gynecology, Tianjin 300052, China (DU Ai-jun, ZHANG Yin-feng, XU Feng-qin, ZHANG Yun-shan); Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China (YANG Kun)
Corresponding author: ZHANG Yun-shan, E-mail: tjzys@hotmail.com

【Abstract】 Objective: To evaluate the application of natural-cycle in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in infertile women with ovarian low response. Methods: The retrospective analysis was designed. The natural-cycle IVF-ET was applied in 80 infertile women with ovarian low response in Reproductive Medicine Center, Tianjin Central Hospital for Obstetrics and Gynecology, from January 2010 to June 2011. Patients were divided into two groups according to obtaining oocytes or not. Results: 102 oocytes-retrieved cycles were performed in 80 cases. The obtained oocytes rate, embryo transfer rate and pregnancy rate in oocytes-retrieved cycles, the pregnancy rate in the obtained-oocytes cycles and clinical pregnancy rate in embryos transferred cycles were 77.2%, 56.4%, 16.8%, 21.8% and 29.8%, respectively. LH values on the day of hCG administration in the obtained oocytes group was significantly higher than that in another group ($P<0.05$). Conclusions: Natural-cycle IVF-ET is a simple, effective and economic therapeutics for patients with ovarian low response. LH values on the day of hCG administration may have a predicting value for obtaining oocytes.

【Key words】 Ovarian failure, premature; Fertilization in vitro; Embryo transfer; Menstrual cycle; Ovulation detection

(J Int Reprod Health/Fam Plan, 2012, 31: 225-227)

采用控制性超排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH) 方案进行体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET) 过程中, 部分患者发生卵巢低反应是生殖医生常面临的棘手问题。有研究证实, 对于卵巢低反应患者采用自然周期IVF-ET具有简单、经济、可重复、无并发症等优点^[1]。笔者分析80例卵巢低反应患者自然周期IVF-ET的临床资料, 旨在探讨自然周期IVF-ET在卵巢低反应不孕患者中的临床应用价值。

作者单位: 300052 天津市中心妇产科医院生殖医学中心 (杜爱军, 张印峰, 徐凤琴, 张云山); 天津医科大学 (杨 琨)

[△]通信作者: 张云山, E-mail: tjzys@hotmail.com

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2010年1月—2011年6月在天津市中心妇产科医院生殖医学中心采用自然周期方案行IVF-ET治疗的患者80例作为研究对象。本中心卵巢低反应的判定标准: ①年龄 ≥ 40 岁或具有其他卵巢低反应的因素。②获卵数 ≤ 3 个。③窦卵泡数低于5~7个或抗苗勒管激素(AMH)低于1.6~3.5 nmol/L。同时具备上述2个及以上条件视为卵巢低反应患者^[2]。患者平均年龄(36.64 ± 4.72)岁, 不孕时间中位数为4.00年(四分位数间距为5.00年), 基础卵泡刺激素(FSH)为(8.68 ± 4.19) U/L, 黄体生成激素(LH)和雌二醇(E_2)的中位数(四分位数间距)分别3.18(2.01) U/L和44.46(36.57) ng/L, 平均发育卵泡数(1.05 ± 0.29)个, 获卵数 0.84 ± 0.52 , 获卵率(获卵例数/总例数)为77.2%(78/101), ET周期率(ET周期数/总例数)

56.4%(57/101), 取卵周期妊娠率16.8%(17/101), 获卵周期妊娠率21.8%(17/78), ET周期妊娠率29.8%(17/57)。不孕原因包括盆腔粘连(30例)、输卵管病变(13例)、子宫内膜异位症(8例)、子宫肌瘤(4例)、男性因素(21例)、不明原因(4例)。

1.2 方法 月经第9~11 d起开始检测卵泡发育, 卵泡直径>14 mm开始测定血LH和E₂水平, 当卵泡直径达16.5~18 mm, 血LH<15 U/L时, 注射人绒毛膜促性腺激素(hCG), 34~36 h取卵; 若血LH≥15 U/L, 适时取卵(OPU); 如果出现LH峰后LH下降, 当天下午OPU。取卵针为单枪取卵针, 抽吸负压为100~120 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 抽取优势卵泡, 如卵泡液中未见卵母细胞, 培养液冲洗卵泡腔后再次抽取。取卵后4~6 h行IVF或胞浆内单精子注射(ICSI)。采用黄体酮进行黄体支持, 移植后2周测血清hCG, 移植4周后行超声检查, 见妊娠囊则确诊为临床妊娠。按获卵与否分为获卵组与未获卵组。

1.3 统计学方法 采用SPSS19.0统计软件进行分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验。计量资料符合正态性分布的用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较用t检验; 非正态性分布的用中位数(四分位数间距)表示, 组间比较用秩和检验。影响因素分析采用Logistic回归分析。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2组患者年龄、不孕时间、内膜厚度、月经d3 FSH、d3 LH、d3 E₂、平均发育卵泡数、hCG日E₂水平差异均无统计学意义; 获卵组hCG日LH水平低于未获卵组(P<0.05), 提示hCG日低水平LH有利于获卵, 见表1。进一步采用Logistic回归分析结果一致, 仅hCG日LH是获卵与否的影响因素($\beta=-0.071$, OR=0.932, P=0.012)。

3 讨论

3.1 自然周期IVF-ET的临床应用价值 目前治疗卵巢低反应的IVF-ET方案主要有氯米芬(CC)+人绝经期促性腺激素(HMG)、促性腺激素(Gn)+促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH_A)、自然周期、GnRH激动剂(GnRH_a)短方案、超短方案和长方案。自然周期与其他方案相比, 具有以下几方面优势: ①避免了COH时卵巢过度刺激综合征(OHSS)和多胎妊

娠的发生。②子宫内膜未受外源性激素的影响, 容受性好易于着床。③不需要注射促排药物, 减轻了患者经济和心理负担。卵巢低反应患者超排卵过程中往往需要增加Gn剂量, 但卵泡发育并不理想, 给患者经济、身体和精神都带来了沉重的压力并因此影响IVF-ET预后^[3]。④避免了诱发激素依赖性肿瘤的可能性^[4]。⑤自然周期联合体外卵子成熟技术(IVM)在治疗多囊卵巢综合征患者方面取得了理想的结果, 同时避免重度OHSS^[5]。Klinkert等^[6]的GnRH_a长方案结果表明, 增加Gn启动剂量和总剂量并不能改善卵巢低反应患者的治疗结局。Ata等^[7]将304例卵巢低反应者随机分为自然周期组、GnRH长方案组、GnRH_A组和微刺激组, 结果显示自然周期组临床妊娠率(20%)明显高于GnRH长方案组(3.8%)、GnRH_A组(14.4%)和微刺激组(15.4%), 提示采用自然周期方案是卵巢低反应者的理想治疗方案。本研究对80例卵巢低反应患者采用自然周期IVF-ET, 获得较满意的结果, 总临床妊娠率为16.8%, 取卵周期妊娠率21.8%, 移植周期临床妊娠率达29.8%, 并大大减少了患者的医疗费用。

3.2 自然周期方案取卵时机的选择 自然周期方案的一个重要缺点是取卵时机不易掌握、获卵率低, 有报道取卵取消率高达30%, 严重影响了自然周期的成功率。关于取卵时机的选择, 目前尚无统一标准。Pelinck等^[8]总结了两个生殖中心在没有出现LH峰和出现LH峰之后取卵的差异: 受精率和卵裂率相近, 但是两中心自然周期妊娠率分别为(32.0% vs. 15.9%)和(11.5% vs. 8.3%), 表明出现LH峰后妊娠率降低。王俊霞等^[9]的研究同样发现, 自然周期方案周期取消率高, 起始周期妊娠率低, 周期取消率为26.8%, 为降低自然周期取消率必须加强监测, 适时取卵。通过超声监测评估卵泡的发育, 结合血清E₂及LH水平, 尽量防止提前排卵; 当LH峰出现时, 适时取卵, 不放弃周期, 降低周期取消率。本研究的结果显示, 获卵组hCG日LH值明显低于未获卵

表1 获卵组与非获卵组一般情况比较

组别	n	年龄(岁)	不孕时间(年)	内膜厚度(mm)	d3 FSH(U/L)	d3 LH(U/L)
获卵组	78	36.97±4.63	4.0(6.0)	8.32±2.64	8.67±4.33	3.16(2.12)
未获卵组	23	35.52±4.93	5.0(3.0)	7.40±3.84	8.70±3.67	3.72(1.96)
t		0.005	-0.602	3.87	0.27	-0.842

组别	n	d3 E ₂ (U/L)	平均发育卵泡数(个)	hCG 日 LH (U/L)	hCG 日 E ₂ (pg/mL)
获卵组	78	43.11(39.12)	1.08±0.26	7.05(9.77)	242.70±152.90
未获卵组	23	47.89(27.77)	0.96±0.36	7.5(26.6)	200.09±114.88
t		-1.383	0.16	-2.138*	1.04

注: *P<0.05, 不孕时间、d3 FSH、d3 LH、d3 E₂、hCG日LH的数据为中位数(四分位数间距), 其余指标为均数±标准差。

组,提示hCG日LH低有利于获卵。由于本中心在血LH<20 U/L时注射hCG,34~36 h 取卵,可能与注射hCG后促进了卵子成熟有关。当LH出现峰值时,取卵时机不易掌握,取卵前卵子可能已经排出。有关取卵时机的选择尚需进一步研究论证。

尽管自然周期IVF-ET在提高妊娠率方面还有很多问题亟待解决,但随着自然周期方案在治疗卵巢低反应患者中应用逐渐增多,已显示出优势,为临床医生处理卵巢低反应患者生育问题提供了一个新的选择。

参 考 文 献

- [1] Papaleo E, De Santis L, Fusi F, et al. Natural cycle as first approach in aged patients with elevated follicle-stimulating hormone undergoing intracytoplasmic sperm injection: a pilot study [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2006, 22(7): 351-354.
- [2] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. 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.
- [3] Gourounti K, Anagnostopoulos F, Vaslamatzis G. The relation of psychological stress to pregnancy outcome among women undergoing in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection [J]. *Women Health*, 2011, 51(4): 321-339.
- [4] Schimberni M, Morgia F, Colabianchi J, et al. Natural-cycle in vitro fertilization in poor responder patients: a survey of 500 consecutive cycles [J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(4): 1297-1301.
- [5] Xu Y, Li J, Zhou G, et al. Clinical outcomes for various causes of infertility with natural-cycle in vitro fertilization combined with in vitro maturation of immature oocytes [J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(2): 777-780.
- [6] Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, et al. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(3): 611-615.
- [7] Ata B, Yakin K, Balaban B, et al. Embryo implantation rates in natural and stimulated assisted reproduction treatment cycles in poor responders [J]. *Reprod Biomed Online*, 2008, 17(2): 207-212.
- [8] Pelinck MJ, Hoek A, Simons AH, et al. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature [J]. *Hum Reprod Update*, 2002, 8(2): 129-139.
- [9] 王俊霞, 孙海翔, 胡娅莉, 等. 卵巢低反应者应用自然周期方案体外受精-胚胎移植的价值 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2008, 24(11): 830-831.

(收稿日期: 2011-10-19)

[本文编辑 秦 娟]

(上接 p211)

流较少;太原的医院对避孕知识的宣教和避孕药具的推荐较少),逐步完善流产后保健体系。

本次流产后,对象避孕意愿上升,尤其是使用常规避孕方法的意愿上升,可能与医院进行信息宣教有关,也不排除对象因本次避孕失败获得的教训有关。有文献报道,通过在医院开展避孕信息宣教和咨询等服务干预6个月后随访发现,避孕套正确及坚持使用率上升、人工流产率降低^[6]。提示流产中的咨询与教育是有效的。其次,意愿与实际的行动还存在差距^[7],如何将避孕意愿上升为坚持的行为是值得关切的问题。医院应加强对人工流产后女性的随访与咨询等服务,实现从人工流产到计划生育服务的衍生与拓展,强化未婚女性的避孕意愿,使意愿上升为行动,从而降低重复人工流产率。

志谢 本项目由世界卫生组织资助,在此表示衷心的感谢

参 考 文 献

- [1] No authors listed. Women should be offered post-abortion psychological care [J]. *Lancet*, 2008, 372(9639): 602.
- [2] 赵更力, 周敏, 陈丽君. 城市妇女非意愿妊娠的原因及避孕知识态度和行为调查 [J]. *中国妇幼保健*, 2006, 21(4): 522-523.
- [3] 程怡民, 李颖, 郭欣, 等. 中国重复流产状况和规范化流产后服务的必要性[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2004, 20(9): 571-573.
- [4] 甘玉洁, 林霞, 齐青萍. 650例未婚人工流产女性生殖健康状况及需求调查分析 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2011, 3(3): 56-59.
- [5] 张培育, 金虹, 徐晓, 等. 医院服务提供者流产后服务现状 [J]. *中国妇幼保健*, 2007, 22(27): 3839-3843.
- [6] 常明秀, 徐晓, 张晓静, 等. 医院流产后计划生育服务干预效果分析 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2008, 16(11): 665-669.
- [7] Nguyen MH, Gammeltoft T, Rasch V. Situation analysis of quality of abortion care in the main maternity hospital in hai phong, viet nam[J]. *Reprod Health Matters*, 2007, 15(29): 172-182.

(收稿日期: 2011-10-17)

[本文编辑 秦 娟]