

两种不同治疗方案对 70 例多囊卵巢综合征不孕患者的治疗效果研究

朱素芳¹, 刘 慧¹, 何金英¹, 侯建华¹, 马玉珍¹, 孙文芳¹, 宋海霞²

(1. 内蒙古自治区人民医院 妇科, 内蒙古 呼和浩特 010017; 2. 内蒙古医科大学附属医院 超声医学科)

摘要:目的:探讨多囊卵巢综合征不孕病人体外受精-胚胎移植(IVF/ICSI)技术辅助生育时不同的降调节方案对于助孕治疗结局的影响。方法:纳入2016-10~2018-02在我院生殖中心助孕治疗的70例多囊卵巢综合征(PCOS)不孕女性作为研究对象,根据控制性超促排卵(COH)所应用的降调节方案的不同将病人随机分为两组:长效长方案组(A组)35例,经典长方案组(B组)35例。A组降调节是于早卵泡期注射长效GnRHa, B组降调节是于黄体中期使用短效GnRHa。对比研究两组方案的刺激天数(Gn天数)、以及促性腺激素使用的总剂量(Gn量)、HCG扳机日子宫内膜厚度、激素水平、取卵后的获成熟卵率(MII卵率)、优质胚胎率、移植后的种植率、临床妊娠率及全胚胎冷冻率。结果:(1)两组比较A组的Gn量和优胚率高于B组, HCG扳机日雌二醇、孕酮水平低于B组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); (2)两组的Gn天数、HCG扳机日的子宫内膜厚度、获成熟卵率、种植率以及临床妊娠率相比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:长效长方案较经典长方案可以达到充分降调节的目的, 抑制了黄体生成素(LH)峰在超促排卵前及过程中的出现, 可以提高多囊卵巢综合征病人的优胚率、降低HCG扳机日孕酮水平, 改善其妊娠结局, 可以成为多囊卵巢综合征不孕病人控制性超促排卵的一个理想选择。

关键词: 长效长方案; 经典长方案; 多囊卵巢综合征; 不孕; 体外受精; 妊娠结局

中图分类号: R711.75

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2020)03-0314-04

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS), 目前特指一种多系统的生殖-代谢失调, 在生育年龄妇女中的发病率约4%~12%, 而不育是PCOS的一个特征^[1]。PCOS不孕患者在体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)助孕过程中, 因基础激素水平异常、合并代谢综合征, 且双侧卵巢内窦卵泡数过多, 在控制性超促排卵过程中难以控制卵泡的生长, 可能会发生卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)^[2], 且新鲜周期因为HCG扳机日孕酮(P)水平升高可能影响胚胎质量及着床率, 所以科学家们致力于寻找一个平衡, 既可以避免超促排卵的并发症又可以获得恰当数量的优质卵子及胚胎^[3]。而这一平衡的掌握, 依赖于个体化的超促排卵方案。本文对比研究了我中心对PCOS不孕患者采用早卵泡期长效长方案及黄体期经典长方案降调节行控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)后IVF-ET助孕治疗的妊娠结局,

旨在探讨长效长方案IVF/ICSI助孕在PCOS不孕患者中的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以2016-10~2018-02在我院生殖中心接受IVF/ICSI助孕治疗的70例多囊卵巢综合征(PCOS)不孕病人为研究对象。根据所采用的不同控制性超促排卵方案, 随机的将入组对象分为A组(长效长方案组), B组(长方案组), 各35例。两组病人的年龄、基础激素水平、不孕年限等一般资料比较, 差异无统计学差异(见表1)。入组病人纳入标准依据2003年鹿特丹诊断标准^[4]。病人及家属均同意所定的促排卵方案, 并书面签署知情同意书。排除标准: 子宫内膜异位症、子宫肌瘤、宫腔粘连、输卵管积液等可能影响着床率的疾病。本研究已通过内蒙古自治区医院医学伦理委员会审核批准。

收稿日期: 2020-02-18; 修回日期: 2020-05-17

基金项目: 内蒙古自治区人民医院院内基金面上项目(201527)

作者简介: 朱素芳(1975-), 女, 内蒙古自治区人民医院妇科生殖中心主任医师。

通讯作者: 宋海霞, 主任医师, E-mail: 852129381@qq.com 内蒙古医科大学附属医院超声医学科, 010050

1.2 降调节方案

A组:病人于月经第2~3d注射长效促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa, 醋酸亮丙瑞林, 3.75mg, 上海丽珠制药, 批号:181201), 30~38d后降调节达标(FSH<5mIU/mL, LH<5mIU/mL, E2<50pg/mL, 子宫内膜<5mm, 无>10mm的囊肿), 开始促排卵(Gn启动); B组:病人均在月经第3d开始服用优思明(炔雌醇屈螺酮片)1片/d, 连用21d, 在月经第21d时给予皮下注射短效GnRHa(达菲林)0.1mg/qd × 8d, 改为0.05mg, qd × 6d, 降调节达标后(标准同A组)开始Gn启动。

1.3 促排卵

A、B两组促性腺激素(Gn)均使用注射用重组人促卵泡素(果纳芬, 75IU/支, 瑞士Serono公司, 批号:BA050930), 起始用量为112.5~150 IU/d, 使用4~5d。根据卵泡生长情况及E2水平调节Gn量, 添加注射用尿促性腺激素(HMG, 上海丽珠制药, 批号:181004)或重组人促黄体生成素(乐芮, 瑞士Serono公司, 批号:AU022843)。扳机均选用重组人绒毛膜促性腺激素(艾泽, 250μg/支, 瑞士Serono公司, 批号:BA049029)皮下注射。扳机后36~38h之间取卵。

1.4 观察指标

两组治疗前后, 经阴道超声扫描观察卵泡生长情况及子宫内膜变化情况; 两组均在HCG扳机日测量子宫内膜厚度、抽血查激素水平(LH, E2, P)。(1)对比两组Gn刺激天数(Gn天数)、使用促性腺激素总剂量(Gn量)、HCG扳机日的雌二醇、孕酮水平(E2, P)及子宫内膜厚度;(2)对比两组促排卵后的获MII卵率(MII卵数/获卵数)、优质胚胎率、全胚冷冻率、胚胎种植率(临床妊娠孕囊数/移植胚胎数)、临床妊娠率(临床妊娠例数/移植周期例数)相关指标, 对具体出现的反应进行观察和分析。

1.5 统计学分析

采用SPSS16.0统计软件进行数据分析, 计量资料采用均数±标准差表示, 均数间比较采用t检验(正态分布, 方差齐); 率的比较采用卡方检验。检验水准为α=0.05双侧。

2 结果

2.1 对相关的一般资料进行对比分析

两组病人年龄、不孕年限、基础内分泌激素比较无统计学差异(P>0.05)(见表1)。

表1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s, n$)

组别	n	年龄(岁)	不孕年限(a)	基础FSH(mIU/mL)	基础LH(mIU/mL)	基础E2(pg/mL)	基础T(ng/dL)
A组	35	29.85 ± 2.85	4.77 ± 2.20	6.17 ± 1.57	9.06 ± 3.97	52.39 ± 23.04	57.85 ± 21.92
B组	35	29.75 ± 2.53	4.04 ± 1.83	5.89 ± 0.91	10.77 ± 7.61	49.82 ± 25.41	54.51 ± 17.95
t值		0.3097	1.2102	0.6409	-0.8286	0.1838	0.7816
P值		0.6206	0.8827	0.7370	0.2065	0.5723	0.7800

2.2 两组扳机日各项临床指标比较

两组病人在Gn使用量上存在显著差异, A组Gn量明显高于B组(P<0.05); HCG扳机日E2、P水

平A组明显低于B组, 有统计学差异(P<0.05), 而Gn天数、HCG日子宫内膜厚度相关指标两组对比均无统计学差异(P>0.05)(见表2)。

表2 两组扳机日各项临床指标对比($\bar{x} \pm s, n$)

组别	n	Gn天数(d)	Gn量(IU)	HCG日子宫内膜厚度(mm)	HCG日E2(pg/mL)	HCG日P(ng/mL)
A组	35	12.06 ± 4.03	2729.4 ± 477.29	11.52 ± 2.29	3632.98 ± 1812.19	0.93 ± 0.007
B组	35	9.97 ± 1.84	1677.0 ± 106.06	10.79 ± 2.42	4858.48 ± 1788.53	1.18 ± 0.74
t值		0.7419	12.7343	0.2742	-2.0484	-1.9987
P值		0.7696	0.0000	0.6076	0.0221	0.0371

2.3 两组超促排卵后治疗结局比较

A组优胚率高于B组, 体现了显著的统计学意

义(P<0.05)。对比两组的种植率指标、MII卵率指标以及全胚冷冻率指标, 均无统计学意义(见表3)。

表3 两组超促排卵治疗结局对比(n,%)

组别	n	MII卵率	优胚率	全胚冷冻率	胚胎种植率	临床妊娠率
A组	35	83.63(460/550)	70.74(312/441)	45.71(16/35)	34.21(13/38)	63.16(12/19)
B组	35	85.69(531/622)	64.65(322/498)	42.85(15/35)	35(14/40)	70(14/20)
χ^2 值		0.0670	3.9548	0.0578	0.0053	0.2052
P值		0.4124	0.0467	0.8098	0.9416	0.6505

3 讨论

促性腺激素激动剂对其受体具有很高的亲和力,当GnRHa持续作用时,GnRH的受体大部分被占据,使得垂体表面的GnRH受体明显减少;而且持续的非脉冲式兴奋垂体导致了垂体的无反应性,称为垂体降调节^[5]。近20年来黄体期长方案因降调节后能够抑制控制性超促排卵前及过程中黄体生成素的升高而被做为PCOS病人的合理选择方案^[6]。但是随着PCOS病人IVF-ET治疗过程中存在OHSS发生率难以杜绝、而成熟卵率偏低及HCG扳机日孕酮水平升高等问题,生殖医学专家开始对PCOS病人治疗方案的选择提出了不同的意见。长效GnRHa降调节方案最早是针对子宫内膜异位症病人使用的^[7]。长效GnRHa降调节后使卵巢处于早卵泡期甚至绝经期水平,内膜异位病灶萎缩,并降低了相关因子及一些自身免疫抗体的产生,从而有助于胚胎着床。多囊卵巢综合征病人黄体生成素(LH)呈高脉冲分泌,并引起高雄激素血症,这些激素的异常导致与胚胎粘附、着床相关的特异性基因表达异常,影响子宫内膜蜕膜化,从而影响其容受性;同时胰岛素抵抗和糖代谢异常会影响子宫内膜内环境的稳定性,导致胰岛素受体减少,降低子宫内膜蜕膜化信号的产生,从而降低子宫内膜容受性^[8]。通过使用长效GnRHa,可以充分降调节Gn启动前的LH、E2,抑制了LH峰的出现及子宫内膜过早向分泌期转化,从而改善PCOS病人基础内分泌及代谢紊乱造成的妊娠率降低。

孕酮水平在HCG扳机日升高有可能会影响子宫内膜容受性,从而影响鲜胚周期临床妊娠率^[9,10]。本研究中A组孕酮(P)水平低于B组,结果与李游^[11]等的研究结果一致,这与长效长方案降调节后LH水平控制良好有关,从而抑制了卵泡成熟前子宫内膜过早转化为分泌期,使得子宫内膜容受性得到了改善。Song^[12]等的研究认为长效长方案垂体降调节是有效改善子宫内膜容受性的治疗方案。PCOS病人稀发排卵、子宫内膜长期受雌激素

刺激不能转化为分泌期,增加了子宫内膜增生过长的发病风险^[13],这都会影响子宫内膜容受性。长效GnRHa使用后雌激素水平非常低,有些病人甚至达到绝经期雌激素水平,使子宫内膜呈药物性萎缩后再生长,这更加有利于胚胎的着床。Drakopoulos P等^[14]的最新研究认为在COH过程中,孕酮在刺激周期的晚卵泡期升高不但影响子宫内膜容受性,并且影响胚胎质量,而有选择的全胚冷冻不能完全解决与孕酮升高相关的妊娠结局下降。本研究中A组病人孕酮水平低于B组,而优胚率高于B组,结果提示长效长方案组有较高的优胚率及较好的子宫内膜容受性。但临床妊娠率及种植率两组比较无显著性差异,可能因为样本例数偏少,且一些病人为防止OHSS选择全胚冷冻,故无法在控制所移植胚胎质量的基础上进一步做比较,未来需增加样本量并考虑胚胎质量后进一步研究。因为长效长方案降调节对垂体功能抑制太深,部分病人Gn启动过早,所以研究组的Gn使用量明显高于对照组,差异有显著性,这与Duan L^[15]等的研究结果一致。

综上所述,本研究认为长效长方案降调节可以降低多囊卵巢综合征病人超促排卵过程中HCG扳机日孕酮水平,改善子宫内膜容受性,提高卵子质量,从而提高优胚率,可作为多囊卵巢综合征不孕病人的一个治疗优选。

参考文献

- [1]林守清主译, Yen & Jaffe 生殖内分泌学第5版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 591-625
- [2]庄广伦, 现代辅助生育技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 111-112
- [3]Santos-Ribeiro S, Mackens S, Racca A, et al. Towards complication-free assisted reproduction technology[J]. Best Prac Res Clin Endocrinol Metab, 2018; (10): 006
- [4]RotterdamESHRE/ASRM-SponsoredPCOSconsensusworkshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. HumReprod, 2004; 19(1): 41-47

- [5]陈子江,生殖内分泌学[M].北京:人民卫生出版社,2016:10-11
- [6]Thessaloniki, ESHRE/ASRM- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome[J].Hum Reprod, 2008; **23** (3): 462-477
- [7]Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, et al.Effect of prolonged gonadotropin- releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization- embryo transfer in patients with endometriosis[J].Fertil Steril, 2002; **78**(4): 699-704
- [8]Maureen M.B, Schulte, Jui- he Tsai, et al.Obesity and PCOS:The Effect of Metabolic Derangements on Endometrial Receptivity at the Time of Implantation[J].Reprod Sci, 2015; **22**(1):6-14
- [9]Venetis CA, Kolobianakis EM, Bosdou JK, et al.Estimating the net effect of progesterone elevation on the day of hCG on live birth rates after IVF:a cohort analysis of 3296 IVF cycles[J].Hum Reprod, 2015; **30**:684-691
- [10]Racca A, Santos- Ribeiro S, De Munck N, et al.Impact of late-follicular phase elevated serum progesterone on cumulative live birth rates:is there a deleterious effect on embryo quality? [J].HumReprod, 2018; **33**:860-868
- [11]李游,伍琼芳,易迎春,超长方案降调节对多囊卵巢综合征不孕患者行IVF结局的影响[J]江西医药, 2014; **49**(2): 117-120
- [12]Song J, Sun X, Qian K, Endometrial but not ovarian response is associated with clinical outcomes and can be improved by prolonged pituitary downregulation in patients with thin and medium endometrium[J].Reprod Sci, 2018 ; **11**(4):e255-e256
- [13]Yoshinori Okamura, Fumitaka Saito, Kiyomi Takaishi, et al. Polycystic ovary syndrome:early diagnosis and intervention are necessary for fertility preservation in young women with endometrial cancer under 35 years of age[J].Reprod Med Biol, 2017; **16**(1):67-71
- [14]Drakopoulos P, Racca A, Errazuriz J, et al.The role of progesterone elevation in IVF[J].Reprod Biol, 2019 ; **19**(1):1-5
- [15]Duan L, Bao S, Li K, et al.Comparing the long- acting and short-acting forms gonadotropin- releasing hormone agonists in the long protocol of IVF/ICSI cycles:A retrospective study[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017; **43**(6):1037-1042

(上接第271页)

- [4]任艳琴,高胜利,赵凯华,等.降钙素原对急性ST段抬高型心肌梗死急诊PCI术患者不良心血管事件的预测价值[J].临床心血管病杂志, 2018; **34**(4):348-351
- [5]Jr M W, Bishop J W, Darcy T P. Evaluation of red cell volume distribution width (RDW).[J]. Hematologic Pathology, 1987; **1** (2):117-123
- [6]Sim Y E, Wee H E, Ang A L, et al. Prevalence of preoperative anemia, abnormal mean corpuscular volume and red cell distribution width among surgical patients in Singapore, and their influence on one year mortality.[J]. Plos One, 2017; **12** (8):e0182543
- [7]Khuseynova N, Imhof A, Rothenbacher D, et al. Association between Lp-PLA2 and coronary artery disease: focus on its relationship with lipoproteins and markers of inflammation and hemostasis[J]. Atherosclerosis, 2005; **182**(1):181-188
- [8]Braunwald E, Antman E M, Beasley J W, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non- ST- segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guideline[J]. Circulation, 2002; **40**(7):1366-1374
- [9]Park K I, Kim K Y. Clinical Evaluation of Red Cell Volume Distribution Width (RDW)[J]. Yonsei Medical Journal, 1987; **28**(4):282-290
- [10]Lippi G, Plebani M. Red blood cell distribution width (RDW) and human pathology. One size fits all[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2014; **52**(9):1247-1249
- [11]Salvagno G L, Sanchis-Gomar F, Picanza A, et al. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications[J]. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2015; **52**(2):86-105
- [12]Packard C J, O'Reilly D S, Caslake M J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group.[J]. N Engl J Med, 2000; **343**(16):1148-1155
- [13]Tomotaka D, Katsumi M, Shinya O, et al. Decreased circulating lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome[J]. Atherosclerosis, 2011; **219**(2): 907-912
- [14]张明明,高伟,刘欣,等.不同类型冠心病患者Lp-PLA2基因N133K位点多态性的意义[J].广东医学, 2017; **38**(4): 538-541
- [15]Yčas J W, Horrow J C, Home B D. Persistent increase in red cell size distribution width after acute diseases: A biomarker of hypoxemia?[J]. Clinica Chimica Acta, 2015; **448**:107-117