

基础窦卵泡数预测 IVF 患者临床妊娠结局的 Meta 分析

张晓莉 赵春艳 同 军 张卓梅

摘 要 **目的** 通过 Meta 分析探讨基础窦卵泡数预测 IVF 妊娠结局的临床应价值。**方法** 收集国内外有关基础窦卵泡数与 IVF-ET 临床妊娠结局的相关研究,符合纳入与排除标准的相关文献共 11 篇,采用 RevMan5.2 软件对纳入的文献进行 Meta 分析。**结果** 通过对纳入的 11 项研究进行 Meta 分析显示,基础窦卵泡数越多,获卵数、临床妊娠率、继续妊娠率、种植率越高,差异有统计学意义。获卵数($SMD_{\text{合并}} = -0.87, 95\% \text{ CI}: -1.22 \sim -0.52; Z = 4.84, P = 0.000$),临床妊娠率($OR_{\text{合并}} = 0.62, 95\% \text{ CI}: 0.54 \sim 0.72, Z = 6.19, P = 0.000$)继续妊娠率($OR_{\text{合并}} = 0.21, 95\% \text{ CI}: 0.08 \sim 0.59, Z = 3.00, P = 0.003$);种植率($OR_{\text{合并}} = 0.59, 95\% \text{ CI}: 0.49 \sim 0.72, Z = 5.31, P = 0.000$),结果表明,基础窦卵泡数越多,获卵数和临床妊娠率就越高。**结论** 基础窦卵泡数可能是体外受精前量化卵巢储备功能的有利检测指标,并直接影响临床妊娠结局。

关键词 基础窦卵泡数 妊娠结局 Meta 分析

中图分类号 R711.6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.031

Number of Basal Antral Follicle May Predict Pregnancy Outcome in In Vitro Fertilization: A Meta-analysis. Zhang Xiaoli, Zhao Chunyan, Tong Jun, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital of Chinese People's Armed Police, Beijing 100039, China

Abstract Objective The number of basal antral follicle may predict pregnancy outcome in in vitro fertilization treatment cycles by meta analysis. **Methods** A literature search was performed that to identify basic antral follicle count and clinical pregnancy outcome of in vitro fertilization-embryo transfer is related, according to the inclusion and exclusion criteria, were included a total of 11 studies with meta-analysis by RevMan5.2 software. **Results** Eleven studies shows that basic antral follicle count have a significant differences in the number of oocytes retrieved, clinical pregnancy rate and ongoing pregnancy rate and implantation rate. oocytes retrieved($SMD = -0.87, 95\% \text{ CI}: -1.22 \sim -0.52; Z = 4.84, P = 0.000$), clinical pregnancy rate($OR = 0.62, 95\% \text{ CI}: 0.54 \sim 0.72, Z = 6.19, P = 0.000$) and ongoing pregnancy rate ($OR = 0.21, 95\% \text{ CI}: 0.08 \sim 0.59, Z = 3.00, P = 0.003$), implantation rate ($OR = 0.59, 95\% \text{ CI}: 0.49 \sim 0.72, Z = 5.31, P = 0.000$). The results shows that antral follicles count is related to number of oocytes obtained and clinical pregnancy rate. **Conclusion** Basic antral follicle count was considered the first choice when assess the ovarian reserve function and direction impact on clinical pregnancy outcome.

Key words Antral follicle count; Pregnancy outcome; Meta-analysis

自 1978 年英国剑桥的 Steptoe 和 Edwards 教授合作,应用体外受精-胚胎移植技术孕育的世界第 1 例试管婴儿 Louis Brown 诞生,辅助生殖技术已经成为不孕不育的主要治疗手段^[1]。但是近 10~20 年来,ART 技术的成功率并没有大的突破,宫腔内人工授精(IUI)的妊娠率为 7.4%~12.6%,而 IVF/ICSI-ET 的成功率仅为 30%~40% 活产率为 30%,如何获得数目较多且优质的卵子及胚胎被认为是增加临床妊娠成功率的主要突破口,而数量适中的卵子及胚胎与女性的卵巢储备有直接关系^[2,3]。生殖专家使

用各种工具监测患者的卵巢储备功能,目的就是预测卵子的数量和质量^[4]。有很多生物学标志物应用于评估卵巢储备功能,包括基础 FSH 水平、AMH 水平、E₂、超声监测卵巢体积基础窦卵泡数(AFC)作为一种监测工具,能直接有效的评价卵巢储备功能如卵子的数量及质量,但其是否能够准确预测 IVF 的临床妊娠结局是不可知的^[5,6]。因此,本研究通过对已发表的文献进行 Meta 分析,综合分析基础窦卵泡数预测卵巢储备功能并影响 IVF 妊娠结局的临床应用价值。

资料与方法

1. 检索方法:数据库检索:Pubmed (NCBI)、EM-base、Medline、中知网、维普和万方数据库。中文检索词包括基础窦卵泡、临床妊娠结局、体外受精等。英

文检索词包括 Antral follicle count、Antral follicle number (AFC)、clinical pregnancy outcome、In vitro fertilization (IVF)、In vitro fertilisation 同时辅助以 Google 学术网络搜索和手工检索,末次检索时间为 2015 年 4 月。

2. 研究方法:纳入标准:①研究对象:进行超排卵的 IVF 患者,应用 GnRHa 进行垂体降调节,并应用促性腺激素 (gonadotrophin, Gn);②收集的类型:前瞻性或回顾性研究;③研究设计:队列或病例对照研究;④评价标准:使用二维或三维超声测量基础窦卵泡的必须有具体数据;⑤质量控制:研究中使用盲法,避免偏倚。2015 年 2 月前已公开发表的国内外研究。排除标准:①动物实验及基础机制研究;②重复发表的文章;③不符合纳入标准的文章。结局指标:获卵数、临床妊娠率、继续妊娠率、种植率。

3. 文献的质量评价:由两名评价员独立索取数据,严格审查纳入的全文,应用纽卡斯尔-渥太华量表 (the Newcastle - Ottawa Scale, NOS) 评价文献质量,并采用统一的数据提取表提取数据,如有争议或分歧,则进行讨论以得出结果,或由第 3 位评价者决定该篇文献是否纳入。

4. 统计学方法:采用 RevMan5.2 软件进行统计分析,结果指标为二分类变量和数值变量,二分类变量使用比值比 (odds ratio, OR) 为效应量;各 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示各效应量,95% CI 为: $\exp[\ln(OR) \pm 1.96 \times SE(\ln OR)]$, SE 为 OR 的标准误,计量资料采用加权均数差 (weighted mean difference, WMD) 或标准化的均数差值 (standardized mean difference, SMD) 为效应量,各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验结合统计量 I^2 ,若 $P > 0.05$, $I^2 < 50\%$,采用固定效应模型 (fixed effects model) 分析;若 $P < 0.05$, $I^2 > 50\%$,则采用随机效应模型 (random effects model)。

结 果

1. 检索结果:通过检索得到 1530 篇相关文献,通过阅读题目排除重复、与本研究目的不符、动物实验及基础机制研究,最终纳入 11 篇合格文献,合计研究 11425 例进行 Meta 分析。对纳入的 11 篇文献应用纽卡斯尔-渥太华量表 (the Newcastle - Ottawa Scale, NOS) 进行文献质量评价,全部文献均为 5 颗 ☆ 及以上,质量合格。结果见图 1。

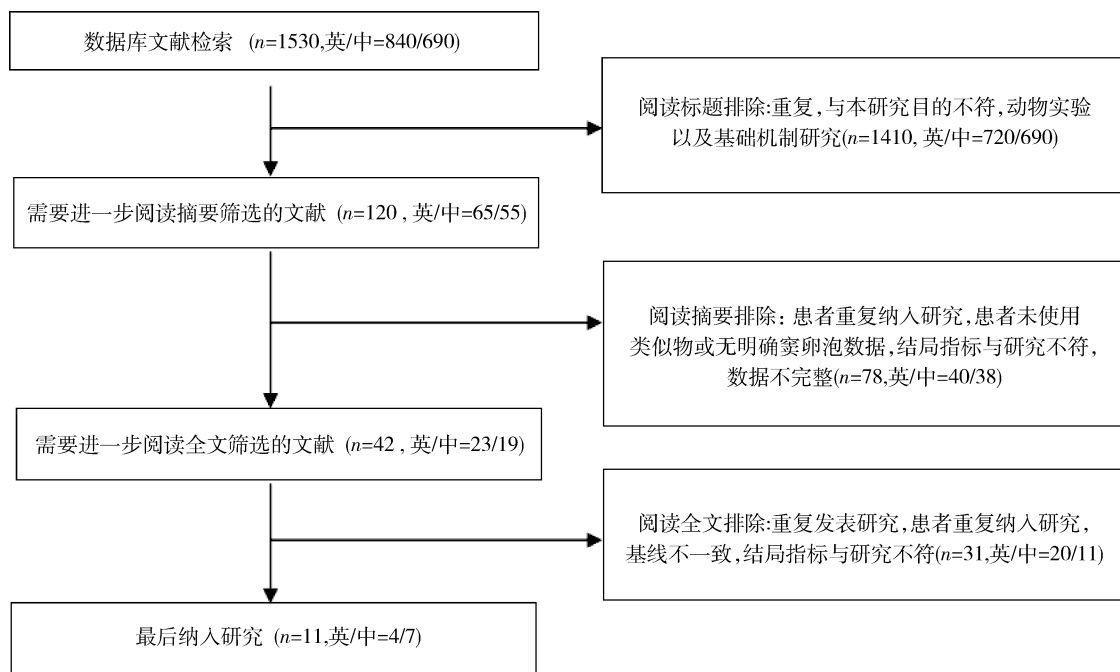


图 1 文献筛选流程

2. 纳入研究的基本信息:在所纳入的 11 项研究中,8 项研究结果表明窦卵泡会对临床妊娠结局产生正面影响,随着卵泡个数增多可提高临床妊娠率;其

他 3 项研究结果则表明窦卵泡个数对临床妊娠结局无影响。详见表 1。

表 1 纳入研究的一般情况

编号	纳入研究	国家	研究类型	研究人数	主要结局指标	bAFC 对妊娠的影响
1	SalehA2006 ^[7]	美国	回顾性	135	临床妊娠率继续妊娠率	正影响
2	Maseelall2009 ^[8]	美国	回顾性	278	临床妊娠率活产	正影响
3	Ng EHY2000 ^[9]	中国	回顾性	128	获卵数	无影响
4	王俊霞 2010 ^[10]	中国	回顾性	5865	临床妊娠率	正影响
5	林文琴 2008 ^[11]	中国	前瞻性	144	获卵数临床妊娠率	无影响
6	陈士岭 2011 ^[12]	中国	回顾性	1319	获卵数临床妊娠率	正影响
7	Klinkert2005 ^[13]	荷兰	前瞻性	221	临床妊娠率继续妊娠率	正影响
8	全吴敏 2012 ^[14]	中国	回顾性	1353	临床妊娠率	正影响
9	Antonio2009 ^[15]	西班牙	前瞻性	1740	临床妊娠率	无影响
10	倪郝 2012 ^[16]	中国	回顾性	112	临床妊娠率	正影响
11	Chang1998 ^[17]	中国	前瞻性	130	临床妊娠率	正影响

在纳入的 11 项研究中,受精方式包括常规 IVF ($n = 4$) 和 IVF/ICSI ($n = 7$),大部分研究根据窦卵泡个数决定卵巢低反应或取消周期 ($n = 8$),根据获卵数 + 窦卵泡数决定卵巢低反应或取消周期 ($n = 1$),1 项研究根据获卵数,1 项研究根据窦卵泡数 + 成熟卵泡数。详见表 2。

表 2 纳入研究的体外受精及胚胎移植情况

编号	纳入研究	受精方式	卵巢低反应或周期取消	黄体支持	临床妊娠定义
1	SalehA2006 ^[7]	IVF/ICSI	窦卵泡数 ≤ 10 个	未报道	植入后 6 ~ 12 周 B 超提示宫内可见胎芽组织
2	Maseelall2009 ^[8]	IVF	窦卵泡数 < 10 卵巢低反应	HCG	子宫内妊娠看到胎心搏动
3	Ng EHY2000 ^[9]	IVF/ICSI	窦卵泡 ≤ 6 个	HCG	10 ~ 14 天后超声检查见宫内孕囊
4	王俊霞 2010 ^[10]	IVF/ICSI	窦卵泡数 ≤ 10	黄体酮或 HCG	β - hCG 升高伴 B 超见孕囊
5	林文琴 2008 ^[11]	IVF/ICSI	窦卵泡 10	未报道	未报道
6	陈士岭 2011 ^[12]	IVF	获卵数 < 5	未报道	未报道
7	Klinkert2005 ^[13]	IVF/ICSI	获卵数 < 4 窦卵泡 < 5	HCG 或 Micronized P	取卵 18 天后妊娠试验阳性
8	全吴敏 2012 ^[14]	IVF/ICSI	窦卵泡 < 5	黄体酮	未报道
9	Antonio2009 ^[15]	IVF	窦卵泡 < 5 成熟卵泡数 < 4	Micronized P	5 周 B 超示宫内孕囊
10	倪郝 2012 ^[16]	IVF/ICSI	窦卵泡 < 6	黄体酮	β - HCG 升高伴 B 超示孕囊
11	Chang1998 ^[17]	IVF	窦卵泡 ≤ 3	HCG	移植 17 天后妊娠试验阳性

3. 获卵数:对纳入获卵数 Meta 分析的 3 篇研究进行异质性检验, $\chi^2 = 9.46, P = 0.009, I^2 = 79\%$,故认为这些研究不具有同质性,因此,采用随机效应模型计算合并统计量,标准化均数差的合并效应量

$SMD_{\text{合并}} = -0.87, 95\% CI = -1.22 \sim -0.52$;合并效应量的检验 $Z = 4.84, P = 0.000$,差异具有统计学意义。详见图 2。

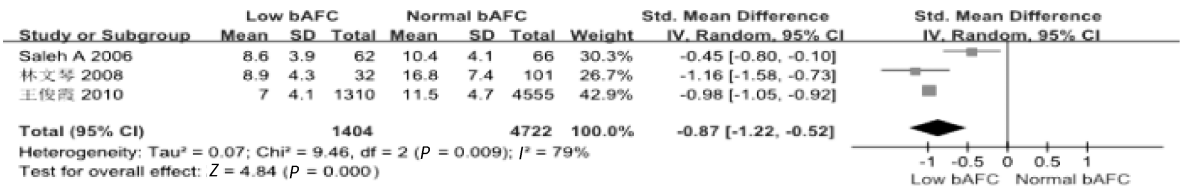


图 2 获卵数比较的森林图

临床妊娠率:对 10 篇报道临床妊娠率的研究进行异质性检验, $\chi^2 = 12.50, P = 0.130, I^2 = 36\%$,检验后表示这 10 篇报道具有同质性,使用固定效应模型计算合并统计量,OR 值的合并效应量为 0.62,其

95% CI 为 0.54 ~ 0.72,合并效应量的检验 $Z = 6.19, P = 0.000$,差异具有统计学意义,合并统计量 $OR_{\text{合并}}$ 的 95% CI 落在无效线左侧,表明 bAFC 减少明显降低了临床妊娠率。详见图 3。

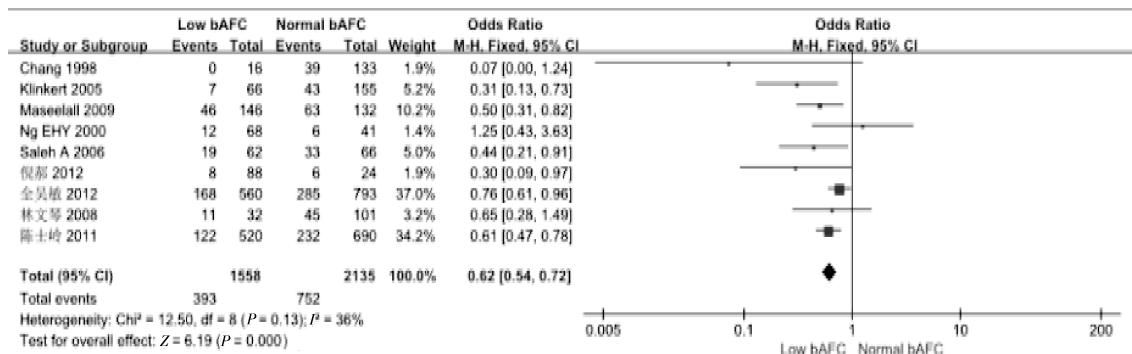


图3 临床妊娠率比较的森林图

继续妊娠率:对2篇报道继续妊娠率的研究进行异质性检验, $\chi^2 = 0.87$, $P = 0.350$, $I^2 = 0\%$, 可以认为这2项研究具有同质性,使用固定效应模型进行合并

统计量计算;OR值的合并效应量为0.21,其95%CI为0.08~0.59,合并效应量的检验 $Z = 3.00$, $P = 0.003$,差异有统计学意义。详见图4。

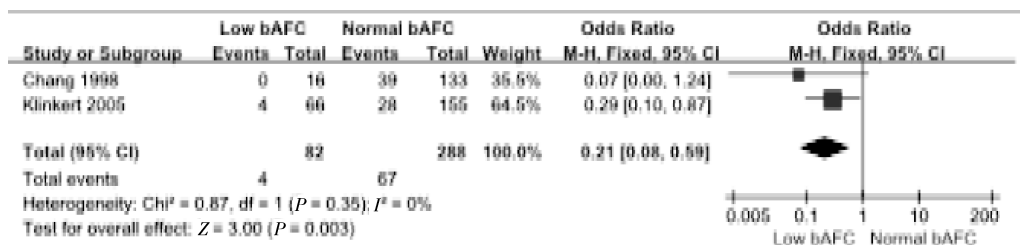


图4 继续妊娠率比较的森林图

种植率:对纳入种植率Meta分析的3篇研究进行异质性检验 $\chi^2 = 1.36$, $P = 0.510$, $I^2 = 0\%$, 认为这3篇文献具有同质性,进行合并统计量计算时应用固定

效应模型;OR值的合并效应量为0.59,95%CI为0.49~0.72,合并效应量的检验 $Z = 5.31$, $P = 0.000$,差异具有统计学意义。详见图5。

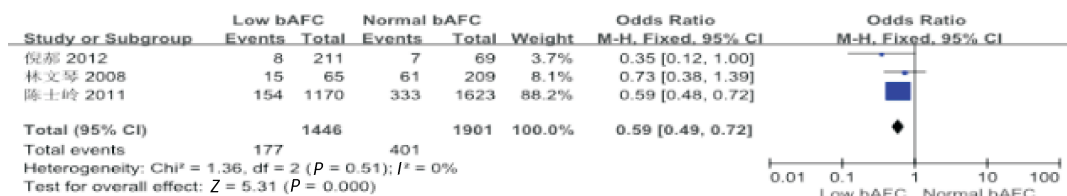


图5 种植率比较的森林图

讨 论

随着高龄IVF患者的增多,导致治疗过程中卵巢年龄增加对超排卵药物无反应或反应低下。如果在治疗前就能准确评估卵巢反应性,有助于制定更好的促排卵方案,降低并发症的发生,获取更多的优质卵泡。基础窦卵泡(AFC)是IVF前评价卵巢低反应性的首要指标,AFC是指超声下卵巢直径2~9mm的卵泡。基础窦卵泡的个数与卵巢低反应性呈直接线性关系,卵巢反应性评价的标准参照Bancsi等^[18]基础窦卵泡数 ≤ 4 个或取消周期被认为是卵巢反应差,其余均被认为是正常卵巢反应;包括取卵所得的卵

泡 >20 个的高反应或因卵巢过度刺激 >30 个卵泡而取消促排卵周期。因此,卵巢储备(DOR)下降的监测直接可以通过基础窦卵泡数反应^[19]。

研究表明,募集数量适中的卵母细胞(最多到15)与胚胎数和活产率直接相关^[20]。窦卵泡数从5个增加到11个时妊娠率也随之增加了15%~20%。但是,邓伟等Meta分析提示,基础窦卵泡数其对临床妊娠的诊断价值较低,不及对卵巢低反应的预测能力,其机制可能为基础窦卵泡数对卵巢低反应的影响较为重要故其预测的能力亦较强,而临床妊娠结局受到年龄、基础、促性腺激素使用总量、胚胎质量、子宫

内膜容受性等多个因素影响,而且基础窦卵泡数预测了卵母细胞的数量,而不能预测其质量。因此,本研究通过对符合纳入标准的相关文献进行 Meta 分析,证明窦卵泡数直接影响 IVF 的妊娠结局。

虽然一些年龄、胚胎质量等因素未纳入研究分析,但通过 Meta 分析对 4 个结局指标检验,合并统计量 OR 合并的 95% CI 均落在无效线左侧,窦卵泡数对获卵数、临床妊娠率、继续妊娠率、种植率的影响差异均有统计学意义,被认为基础窦卵泡数能够预测临床妊娠结局,为 IVF 的妊娠成功率提供更好的辅助作用,帮助临床医生提供个体化治疗方案。另外,辅助生殖技术中卵巢过度刺激对患者的危害也很大,重度 OHSS 可导致促排卵患者死亡,甚至发生肾衰竭及电解质失衡等严重并发症,对多囊卵巢患者提前评估基础窦卵泡数,有效降低 FSH 或 HMG 的使用剂量,减少 OHSS 的发生率,改善临床妊娠结局。

本研究虽然证明了基础窦卵泡数能够预测临床妊娠结局,但未对窦卵泡数进行定量其诊断阈值为本研究的不足之处。但是,通过 Meta 分析表明周期前监测窦卵泡可作为重要的预测工具,以帮助临床医生制定最佳的刺激方案,加强卵巢反应的敏感度,提高体外受精的成功率,并可作为评估卵巢功能的重要指标之一。

参考文献

- 1 Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo[J]. *Lancet*, 1978, 12(8085):366-370
- 2 Ferraretti AP, Goossens. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE[J]. *Human Reprod*;2012, 27(9):2571-2584
- 3 乔杰,李红真. 提高辅助生殖技术的成功率[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2013, 32(1):1-2
- 4 Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(3):9-17
- 5 Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome[J]. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(6):685-718
- 6 Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, et al. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(1):170-175
- 7 Saleh A, Ayoub H. The number of basal antral follicles may predict ovarian responsiveness and pregnancy rates in vitro fertilization/intracy-

- toplasmic sperm injection treatment cycles[J]. *Fertil Steril*, 2006, 86(2):473-476
- 8 Maseelall PB, Armando E. Antral follicle count is a significant predictor of livebirth in vitro fertilization cycles[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(4):1595-1597
- 9 Ng EHY, Tang OS, Ho PC. The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an in vitro fertilization programme[J]. *Human Reprod*, 2000, 15(9):1937-1942
- 10 王俊霞,孙海翔,王玢,等. 5865 例 IVF/ICSI-ET 患者基础窦卵泡数预测卵巢储备功能的价值[J]. *生殖与避孕*, 2010, 7(3):453-455
- 11 林文琴,杨海燕,林金菊,等. 阴道超声窦卵泡计数预测卵巢反应性的价值[J]. *现代妇产科进展*, 2008, 4(15):319-320
- 12 陈士岭,夏容,陈薪,等. 基础窦卵泡数结合年龄用于评估卵巢储备及预测卵巢低反应和体外受精临床结局[J]. *南方医科大学学报*, 2011, 4(15):572-576
- 13 Klinkert ER, Frank J. The antral follicle count is a better marker than basal follicle-stimulating hormone for the selection of older patients with acceptable pregnancy prospects after in vitro fertilization March[J]. *Fertil Steril*, 2005, 83(3):811-814
- 14 全吴敏,朱桂金. 基础窦卵泡数在评价卵巢的反应性及预测人类辅助生殖技术(ART)结局中的作用[J]. *生殖与避孕*, 2012, 9(6):630-639
- 15 Antonio M, Melo B. Antral follicle count (AFC) can be used in the prediction of ovarian response but cannot predict the oocyte/embryo quality or the in vitro fertilization outcome in an egg donation program-January[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(1):148-156
- 16 倪郝,陈雷. 基础窦卵泡数与高生育年龄患者 IVF/ICSI-ET 结局的关系及经济学评价[J]. *实用妇产科杂志*, 2012, 2(3):124-127
- 17 Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, et al. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies[J]. *Fertil Steril*, 1998, 69(3):505-510
- 18 Bancsi LF, Broekmans F, Eijkemans MJ, et al. Predictors of poor ovarian response in invitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve[J]. *Fertil Steril*, 2002, 77(2):328-336
- 19 Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ, et al. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18(1):1-11
- 20 Yang SH, Patrizio P, Yoon SH, et al. Comparison of pregnancy outcomes in natural cycle IVF/M treatment with or without mature oocytes retrieved at time of egg collection[J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2012, 58(3):154-159

(收稿日期:2016-01-08)

(修回日期:2016-03-04)