

卵巢次优反应人群行拮抗剂方案取消移植的影响因素探讨

王锦华 刘 芸 黄吴键 毛丽华 王彩霞 何凌云

摘 要 **目的** 探讨影响卵巢次优反应人群行拮抗剂方案体外受精/卵胞质内单精子注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)中新鲜周期取消移植的影响因素和对策。**方法** 采用回顾性病例对照研究,选取2016年7月~2018年6月在中国人民解放军联勤保障部队第900医院生殖医学中心采用拮抗剂灵活方案超促排卵的169例卵巢次优反应患者的临床资料,以黄体期激动剂长方案患者148例为对照组,拮抗剂方案组根据是否新鲜周期移植进一步分为鲜胚移植亚组(119例)、高孕酮取消移植亚组(32例),比较组间的临床和实验室情况。**结果** 拮抗剂方案与长方案应用于卵巢次优反应人群,均可获得较好的新鲜周期移植的临床妊娠率以及累积活产率,差异无统计学意义($P > 0.05$);拮抗剂方案组新鲜周期移植取消率29.58%,高于长方案组的10.81%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。早发孕酮升高(扳机日血清孕酮 $\geq 1.5\text{ng/ml}$)是拮抗剂方案组取消鲜胚移植的最主要原因。拮抗剂方案两亚组比较,经黄体期雌激素预处理,高孕酮取消移植亚组较鲜胚移植亚组超促排卵启动日血清雌二醇更低、促黄体生成素较高,更早加拮抗剂,差异有统计学意义($P < 0.05$);两亚组外源性促性腺激素总量和总使用天数,扳机日促黄体生成素、获卵数、优胚数等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 卵巢次优反应人群行拮抗剂方案可以获得与激动剂黄体期长方案相当的累积活产率;早发孕酮升高是拮抗剂方案取消鲜胚移植的最主要原因;可能的危险因素包括雌激素预处理反应不良、过早添加拮抗剂、拮抗剂使用剂量过大或时间过长等。

关键词 卵巢次优反应 GnRH 拮抗剂灵活方案 新鲜胚胎移植 早发孕酮升高 黄体期雌激素预处理

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.11.023

Analysis on the Influencing Factors of Cancellation for Fresh-embryo Transfer with GnRH Antagonist Protocol in Sub-optimal Ovarian Responders. Wang Jinhua, Liu Yun, Huang Wujian, et al. The 900th Hospital of the Joint Logistics Support Forces of the Chinese People's Liberation Army; Fuzhou General Clinical Medical College, Fujian Medical University; Dongfang Hospital Affiliated to Xiamen University, Fujian 350025, China

Abstract Objective To analyze the influencing factors and strategies for high cancellation rate of fresh-embryo transfer in the sub-optimal ovarian responders receiving (in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI-ET) with GnRH flexible antagonist protocol. **Methods** Data of the infertile patients who underwent controlled ovarian hyperstimulation and oocyte-retrieval with either antagonist protocol ($n = 169$, the study group) or agonist protocol ($n = 148$, the control group) as, in the Reproductive Center of the 900th Hospital of the Joint Logistics Support Forces of the Chinese People's Liberation Army from July 2016 to June 2018, were retrospectively collected. The antagonist group was further divided into two sub-groups; the fresh embryo transfer (ET) sub-group ($n = 119$), and ET cancellation (because of an elevated progesterone) sub-group ($n = 32$) with serum progesterone $> 1.5\text{ng/ml}$ on the hCG day. The clinical and laboratory parameters were compared. **Results** There were no significant differences between the study and control groups ($P > 0.05$) regarding the clinical pregnancy rate, abortion rate, ectopic pregnancy rate, and cumulative live birth rate per cycle. The cancellation rate in the study group was higher than that in the control group (29.58% vs 10.81%, $P < 0.05$). The main cause for ET cancellation was due to an elevated serum progesterone ($> 1.5\text{ng/ml}$ during late follicular phase of antagonist protocol). Compared between the two sub-groups, both pretreated with estrogen, elevated progesterone sub-group had a lower serum estradiol level, higher serum LH level on the Gn-start-up day, and earlier addition of antagonists ($P < 0.05$). There were no significant differences for the total doses and length of Gn usage, LH level on trigger-day, the numbers of qualified oocytes and high-quality embryos between the two sub-groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Although the cancellation rate of ET by antagonist protocol was higher than that by agonist protocol,

基金项目:军队计生专业科研课题项目(16JS013)

作者单位:350025 福州,中国人民解放军联勤保障部队第900医院、福建医科大学福总临床医学院、福建中医药大学福总临床医学院、厦门大学附属东方医院妇产科生殖医学中心

通讯作者:刘芸,电子信箱:liuyunfj@126.com

there was no significant difference in the cumulative live birth rate for each oocyte retrieval cycle. The early increase of serum progesterone in late follicular phase was the most important factor for cancellation of ET in the sub-optimal ovarian responders with GnRH antagonist protocol. The risk factors may include the poor response to luteal estradiol pre-treatment and too early use or excessively large dose of antagonist.

Key words Sub-optimal respond of ovary; GnRH flexible antagonist protocol; Fresh embryo transfer; Early elevated progesterone; Luteal estradiol pre-treatment

体外受精/卵胞质内单精子显微注射 (in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI) 的目标是尽快获得活产。波塞冬标准将卵巢次优反应人群定义为年龄 < 35 岁, 抗苗勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) > 1.2 ng/ml, 双侧卵巢窦卵泡数 (antral follicle count, AFC) ≥ 5 个, 标准剂量控制性卵巢刺激 (controlled ovarian hyperstimulation, COH), 获卵数 4 ~ 9 个^[1]。该人群占 IVF/ICSI 人群的 43%, 与获卵 > 15 个的卵巢高反应患者比较, 该人群发生卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 的风险低^[2]。与 35 岁以上、获卵数 ≤ 3 个的卵巢低反应者比较, 该人群卵子整倍体率高, 新鲜周期无可移植胚胎的风险较低^[3]; 故优化这一群体的促排方案, 尽量争取新鲜周期移植, 具有重要临床意义。

GnRH 拮抗剂 (gonadotropin-releasing hormone antagonist, GnRH-A) 方案与 GnRH 激动剂 (gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a) 方案比较, 在控制早发黄体生成激素 (luteal hormone, LH) 峰出现的同时, 能缩短治疗周期^[4]。笔者医院生殖中心自 2014 年开始采用拮抗剂方案, 从雌激素 (estradiol, E₂) 预处理、黄体支持等方面对该方案不断完善, 但新鲜周期胚胎移植率在卵巢次优反应人群中始终较低, 本研究旨在分析其影响因素, 并探讨对策^[5,6]。

材料与方法

1. 研究对象: 2016 年 7 月 1 日 ~ 2018 年 6 月 30 日笔者医院生殖中心采用 GnRH 拮抗剂灵活方案 (以下简称拮抗剂方案) 和 GnRH 激动剂黄体期长方案 (以下简称长方案) COH 并取卵的卵巢次优反应患者的临床资料, 分为拮抗剂组和长方案组, 拮抗剂组根据是否新鲜周期胚胎移植及取消移植原因分为鲜胚移植亚组、高孕酮取消移植亚组。

2. 纳入标准: 年龄 < 35 岁, AMH ≥ 1.2 ng/ml, 基础促卵泡素 (base-follicle-stimulating hormone, bF-SH) ≤ 12 IU/L, 双侧卵巢基础窦卵泡数 (AFC 5 ~ 15 个, 获卵数 4 ~ 9 个, 体重指数 (body mass index,

BMI) 17 ~ 25 kg/m²。

3. 排除标准: ①有高泌乳素血症或合并甲状腺、肾上腺等其他内分泌系统疾病; ②拟行胚胎植入前遗传学检测; ③助孕周期数 > 2 个; ④合并子宫腺肌症、子宫腔粘连、宫腔占位者; ⑤随访至 2020 年 6 月 30 日尚未活产且还有冷冻胚胎者, 或虽已获临床妊娠但尚未活产者; ⑥失访者。

4. 新鲜周期取消移植标准: ① OHSS 风险: 扳机日 E₂ > 5000 pg/ml 或穿刺卵泡数 > 20 个、或获卵数 > 15 个; ② 子宫内膜因素: 宫腔粘连、拟移植日存在宫腔积液或内膜厚度 < 6 mm 等; ③ 早发孕酮升高: 扳机日孕酮 ≥ 1.5 ng/ml; ④ 胚胎因素: 包括未获卵、未正常受精、胚胎退化等; ⑤ 其他因素: 包括拟移植日女方身体不适、男方未到场、证件不符等情况。

5. 优质卵裂胚标准沿用 1999 年 Peter 卵裂胚评分标准: ① 卵裂球均一、无多核、空泡等现象; ② 碎片率 ≤ 20%; ③ 第 3 天 7 ~ 9 个卵裂球。优质囊胚标准: 根据 GARDNER 标准对囊胚评分, 第 5/6 天 4BC 或 4CB 以上囊胚为优质囊胚^[7]。

6. 控制性卵巢刺激方案: (1) 拮抗剂方案: 患者自 COH 前次月经黄体中期开始口服雌激素预处理药物 17β-雌二醇 (芬吗通红色片, 荷兰雅培制药有限公司) 2 mg, 每天 2 次, 月经来潮第 2 天停预处理药同时开始每日使用外源性促性腺激素 (gonadotropin, Gn) 基因重组人促卵泡素 (果纳芬, 瑞士默克雪兰诺制药有限公司), 150 ~ 225 IU; 当最大卵泡直径 ≥ 10 mm 或血清 E₂ > 500 pg/ml, 且血清 LH 较 Gn 启动日有上升趋势时, 注射 GnRH 拮抗剂 (西曲瑞克, 瑞士默克雪兰诺制药有限公司) 0.125 ~ 0.250 mg/d; 根据卵泡生长及激素水平调整 Gn 及拮抗剂使用剂量, 当至少 3 个优势卵泡直径达 17 mm 时, 当日 20:30 时左右注射人绒毛膜促性腺激素 (安徽丰原药业股份有限公司) 6000 ~ 10000 IU 扳机。36 ~ 38 h 后阴道超声引导下经阴道穿刺取卵。(2) 长方案: 患者自 COH 前次月经黄体中期开始使用长效制剂 (醋酸曲普瑞林, 法国博福益普生制药公司) 1.13 ~ 1.31 mg 肌肉注

射 1 次,或短效 GnRH - a (醋酸曲普瑞林,法国博福益普生制药公司) 0.05mg 每日皮下注射,14 天后测性激素和卵泡直径,达垂体降调节标准 ($LH < 5IU/L$, $E_2 < 50pg/ml$, 卵泡直径 $< 7mm$, 内膜 $< 5mm$, 无功能性囊肿),启动 Gn 诱导卵泡发育,适时扳机,扳机标准及药物同拮抗剂方案。(3)体外受精和胚胎培养及移植:取卵当日取精,根据男方精液情况行常规 IVF 或 ICSI,移植第 3 天卵裂期胚胎 1~2 枚,其余继续行囊胚培养和冷冻,本研究中无新鲜囊胚移植病例。移植后按各方案常规行黄体支持。移植后 14 天查血 $\beta - hCG > 50IU$ 确定为生化妊娠,移植后 28 天经阴道超声见宫内孕囊及胎心为临床妊娠,活产按国内定义为妊娠 28 周后分娩的活产婴儿。(4)冻融胚胎移植:新鲜胚胎移植未妊娠者或全胚冷冻者,如有冷冻胚胎,自取卵次月开始行冻融胚胎移植,采用自然周期或激素替代周期准备内膜,移植 1~2 枚囊胚或卵裂胚,黄体支持按常规进行。妊娠及活产观察同新鲜周期移植。

7. 观察指标:包括纳入人群的一般资料、临床和实验室情况。其中临床妊娠率(%) = 临床妊娠周期数/总移植周期数 $\times 100\%$ 、流产率(%) = 流产周期数/临床妊娠周期数 $\times 100\%$ 、每取卵周期累积活产率(%) = 活产周期数/取卵周期数 $\times 100\%$ 、移植取消率(%) = 取消移植周期数/周期总数 $\times 100\%$ [8]。

8. 统计学方法:采用 SPSS 21.0 统计学软件对基线资料与结局等指标进行处理分析,正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:拮抗剂方案($n = 169$)与长方案($n = 148$)两组间、拮抗剂方案鲜胚移植($n = 119$)与高孕酮取消移植($n = 32$)两亚组间,患者的年龄、BMI、AFC、bFSH、bLH、AMH 等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1、表 2。

表 1 两方案患者基本情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	不孕年限(年)	AFC(个)	bFSH(IU/L)	bLH(IU/L)	AMH(ng/ml)
拮抗剂方案组	169	30.42 $\pm$ 2.79	20.43 $\pm$ 1.52	4.10 $\pm$ 2.71	10.36 $\pm$ 2.39	7.37 $\pm$ 2.04	3.79 $\pm$ 1.50	2.67 $\pm$ 1.24
长方案组	148	30.41 $\pm$ 2.67	20.18 $\pm$ 3.09	4.45 $\pm$ 2.93	10.52 $\pm$ 2.27	7.31 $\pm$ 1.75	3.95 $\pm$ 1.64	2.56 $\pm$ 1.12
<i>P</i>		0.97	0.21	0.27	0.53	0.79	0.36	0.66

表 2 拮抗剂方案两亚组间基本情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	AFC(个)	bFSH(IU/L)	bLH(IU/L)	AMH(ng/ml)
鲜胚移植亚组	119	30.60 $\pm$ 2.56	20.36 $\pm$ 1.89	10.37 $\pm$ 2.50	7.35 $\pm$ 2.20	3.82 $\pm$ 1.65	2.67 $\pm$ 1.24
高孕酮取消移植亚组	32	29.72 $\pm$ 3.47	20.66 $\pm$ 1.95	10.5 $\pm$ 2.01	7.34 $\pm$ 1.57	3.70 $\pm$ 1.20	2.56 $\pm$ 1.12
<i>P</i>		0.11	0.43	0.78	0.96	0.96	0.66

2. 拮抗剂方案与长方案治疗结局比较:组间每取卵周期累积活产率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组新鲜周期移植的临床妊娠率、流产率、宫外孕率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。拮抗剂方案新鲜周期移植取消率为 29.58% (50/169),明显高于长方案的 10.81% (16/148),差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。

3. 拮抗剂方案与长方案取消移植原因比较:拮抗剂方案新鲜周期因扳机日孕酮升高取消移植 32 例,占该组总数的 18.93%,与长方案的 3.37% 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),是该方案取消鲜胚移植的最主要原因,详见表 4。

表 3 两方案治疗结局比较 [n/N (%), $\bar{x} \pm s$]

组别	新鲜周期移植 胚胎数(个)	新鲜周期移植 临床妊娠率	新鲜周期流产率	新鲜周期宫外孕率	每取卵周期 累积活产率	新鲜周期 移植取消率
拮抗剂方案组	1.81 $\pm$ 0.39	56/119 (47.05)	7/56 (12.50)	2/56 (3.57)	101/169 (59.76)	50/169 (29.58)
长方案组	1.77 $\pm$ 0.44	54/132 (40.90)	5/54 (9.25)	4/54 (7.40)	87/148 (58.78)	16/148 (10.81)
<i>P</i>	0.43	0.37	0.76	0.64	0.43	0.00

新鲜周期移植临床妊娠率项内“/”前面数字为临床妊娠数,后面数字为移植周期数;新鲜周期流产率、宫外孕率项内“/”后面数字为临床妊娠数

表 4 两方案新鲜周期取消移植原因比较[$n/N(\%)$]

组别	高孕酮	子宫内膜因素	无可移植胚胎	预防 OHSS	其他
拮抗剂方案组	32/169(18.93)	6/169(3.55)	5/169(2.95)	2/169(1.18)	5/169(2.95)
长方案组	5/148(3.37)	4/148(2.70)	1/148(0.67)	1/148(0.67)	5/148(3.37)
<i>P</i>	0.00	0.75	0.22	1.00	1.00

4. 拮抗剂方案鲜胚移植与因高孕酮取消移植亚组间 Gn 使用情况比较:高孕酮亚组较鲜胚移植亚组 Gn 启动日促卵泡素、血清雌二醇更低,血清促黄体生成素较高,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组 Gn 启动日孕酮、Gn 总量、Gn 总天数比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 5。

5. 拮抗剂方案鲜胚移植与因高孕酮取消移植亚组间拮抗剂使用情况比较:高孕酮亚组更早添加拮抗剂,加拮抗剂日雌二醇较低、孕酮较高,拮抗剂总剂

量、总天数较多,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 6。

6. 拮抗剂方案鲜胚移植与因高孕酮取消移植亚组间扳机日情况及胚胎结局:高孕酮亚组扳机日血清孕酮较高($0.85\pm0.27\text{ng/ml}$ vs $1.84\pm0.63\text{ng/ml}$),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组扳机日雌二醇、促黄体生成素、获卵数、优胚数、优质囊胚数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 7。

表 5 拮抗剂方案两亚组间 Gn 使用情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	周期	Gn 启动日 E ₂ (pg/ml)	Gn 启动日 FSH (IU/L)	Gn 启动日 LH (IU/L)	Gn 启动日 孕酮 (ng/ml)	Gn 总量 (IU)	Gn 总天数 (天)
鲜胚移植亚组	119	126.17±69.17	5.45±2.80	2.41±1.39	0.87±0.77	2471.21±633.91	10.71±1.17
高孕酮取消移植亚组	32	86.49±54.46	6.09±2.92	3.09±1.46	1.07±0.90	2539.21±502.65	10.59±1.26
<i>P</i>		0.007	0.256	0.029	0.426	0.576	0.630

表 6 拮抗剂方案两亚组间拮抗剂使用情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	周期	拮抗剂开始日 Gn 天数	拮抗剂开始日 卵泡数(个)*	拮抗剂开始日 E ₂ (pg/ml)	拮抗剂开始日 FSH (IU/L)	拮抗剂开始日 LH (IU/L)	拮抗剂开始日 孕酮 (ng/ml)	拮抗剂总量 (g)	拮抗剂使用 总天数(天)
鲜胚移植亚组	119	8.51±1.16	7.82±3.10	1267.27±564.23	18.37±8.07	6.17±4.19	0.79±0.32	0.69±0.25	3.01±1.03
高孕酮取消移植亚组	32	7.83±1.39	9.34±2.99	915.09±512.93	15.51±3.12	4.71±4.58	1.26±0.67	0.85±0.29	3.59±1.21
<i>P</i>		0.00	0.01	0.00	0.40	0.08	0.00	0.00	0.00

* 在 Gn5/6 天指直径≥6mm 卵泡,在 Gn7/8 天指直径≥11mm 卵泡

表 7 拮抗剂方案两亚组间扳机日及胚胎情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	周期	扳机日 E ₂ (pg/ml)	扳机日 促 LH (IU/L)	扳机日孕酮 (ng/ml)	扳机日内膜 厚度 (mm)	MII 卵数 (个)	优胚数 (个)	优质囊胚数 (个)
鲜胚移植亚组	119	2140.84±768.91	2.12±1.61	0.85±0.27	10.83±1.79	6.23±1.61	3.45±1.97	1.37±1.49
高孕酮取消移植亚组	32	2332.61±930.25	2.85±2.46	1.84±0.63	10.78±2.31	6.38±1.79	3.19±2.07	1.38±1.34
<i>P</i>		0.23	0.13	0.00	0.17	0.65	0.51	0.98

讨 论

1. 卵巢次优反应人群界定的意义:2016 年发布的波塞冬标准将卵巢低反应人群分为 4 类,第 1 类指年龄<35 岁、AFC≥5 枚、AMH≥1.2ng/ml 的卵巢正常储备人群常规 COH 出现非预期的低反应,此组进一步分为 1a 组(获卵数<4 枚)、1b 组(获卵数 4~9 枚)^[1]。本研究针对的人群严格按波塞冬 1b 组纳入,且限定 FSH≤12IU/L、基础窦卵泡数 5~15 个、BMI 为 17~25kg/m² 等标准,目的是减少“预估卵巢

高储备”、体重等因素对 COH 方案和剂量选择的干扰,避免研究结果偏倚^[9]。

2. 不同 COH 方案对卵巢次优反应人群新鲜周期取消移植的影响:黄体期长方案和短效长方案避免了超长方案对垂体的过度抑制,适度的降调节使卵泡同步性和内膜容受性优于拮抗剂方案^[10]。拮抗剂方案则可以使垂体快速脱敏而无“点火”效应,且较长治疗方案治疗周期短,因此,在卵巢次优人群中,黄体期长方案和拮抗剂方案的抉择一直是争议的焦点^[11]。本研

究中拮抗剂方案与激动剂黄体期长方案比较,新鲜周期临床妊娠率、每取卵周期累积活产率比较差异均无统计学意义,这点与 Toftager 等^[12]的研究结论相似。但本研究显示,拮抗剂方案新鲜周期移植取消率高达 29.58%,显著高于长方案的 10.81%,其中因早发孕酮升高取消移植占该方案人群的 18.9%,也显著高于与长方案的 3.37%,全胚冷冻增加了患者到达活产的时间和经济成本,近年来有研究显示,冻胚移植较鲜胚移植子代出生体重增加及孕妇产前风险增加^[13]。因此,对于卵巢次优反应人群,无论是拮抗剂方案还是黄体期长方案,都应争取新鲜周期移植。

3. 卵巢次优反应人群早发孕酮升高取消鲜胚移植的界定:晚卵泡期的孕酮升高不仅影响子宫内膜容受性,一项大样本回顾性分析还发现,无论激动剂方案还是拮抗剂方案,优胚率的减少与扳机日孕酮升高有关,优胚率显著降低时的孕酮界值在卵巢高反应人群为 1.8ng/ml,在卵巢正常储备人群为 1.5ng/ml^[14]。卵巢次优反应人群有正常的卵巢储备,因此,本研究将取消新鲜周期移植的扳机日孕酮界值定在 1.5ng/ml。本研究中孕酮升高并未影响优胚率和优质囊胚形成率,可能是因为本研究样本量较小,且针对的是卵巢正常储备的 <35 岁年轻人群。

4. 拮抗剂灵活方案早发孕酮升高的原因分析及对策探讨

(1)与雌激素预处理反应不良有关:卵泡的募集始于前个月经周期黄体晚期雌、孕激素水平下降后对垂体负反馈状态的解除。笔者医院生殖中心自 2014 年开始尝试对拮抗剂灵活方案使用雌激素预处理,王彩霞等^[4,7]研究发现,正常反应和低反应人群雌激素预处理可以改善卵泡同步性,增加累积妊娠率。本研究中,高孕酮取消移植亚组较鲜胚移植亚组经雌激素预处理后的血清 E₂ 水平明显偏低,血清 LH 水平明显偏高,可能与雌激素对垂体负反馈作用不足有关;虽然两组 AFC 比较差异无统计学意义,但高孕酮亚组添加拮抗剂日生长卵泡较多、血清孕酮较高,即使早加拮抗剂也无法阻止扳机日孕酮的升高,差异有统计学意义;同时,雌激素负反馈作用不足致前一周期黄体晚期卵泡提前募集,导致 COH 过程卵泡同步性差,拮抗剂日较多的生长卵泡 (8.51 ± 1.16 个 vs 7.83 ± 1.39 个)并未增加最终的合格卵数和优胚数。笔者医院生殖中心添加雌激素的时机选择在黄体中期至月经来潮第 2 天拟启动 Gn 日,根据药代动力学研究,每天口服雌二醇,约 5 天后血清雌二醇达稳态,

消除半衰期在 10~16h。有研究认为,延长雌激素预处理时间可以改善卵泡同步性,包括从前次月经周期排卵后 3 天开始用药、Gn 启动后继续使用雌激素至扳机日,旨在预防停用雌激素后内源性 FSH 的反应性升高和 FSH 受体的下调、增强对颗粒细胞 FSH 受体的刺激作用,提高胚胎质量^[15,16]。因此对于月经第 2 天 E₂ 水平偏低患者重复周期时可以考虑延长雌激素预处理时间。

(2)可能与外源性 Gn 和拮抗剂使用剂量、时间有关:大样本 Meta 分析提示,外源性 Gn 每日剂量过高、天数延长与扳机日孕酮升高及妊娠率下降有关,原因在于持续外源大剂量促卵泡素刺激颗粒细胞来源的孕酮合成增多^[17]。当 LH 足够时,孕酮在膜细胞转化为雄激素,如 LH 不足则代谢受阻、孕酮累积,且雌激素合成分泌障碍,进而影响卵泡的发育及成熟。同样,若拮抗剂过早添加、总剂量过大,或患者对药物特别敏感均有可能出现垂体抑制过度,血清促黄体生成素水平过低,卵巢反应性降低、Gn 时间延长及用量增加。本研究中高孕酮亚组拮抗剂使用天数更长、总量更多,差异有统计学意义;Gn 总量较鲜胚移植亚组有升高趋势,差异虽无统计学意义,但提示个体化地选择合适的 Gn 启动剂量和 GnRH-A 添加时机、促排过程适时调整二者剂量、及时扳机可能有助于预防早发孕酮升高。

(3)可能与肾上腺来源或上周期黄体来源孕酮及有关:早卵泡期的孕酮主要来源于肾上腺,本研究中,高孕酮亚组 Gn 启动日孕酮与鲜胚移植亚组比较 (1.07 ± 0.90 ng/ml vs 0.87 ± 0.77 ng/ml),差异无统计学意义,但呈升高趋势^[18]。一项关于地塞米松对早卵泡期孕酮升高女性 IVF 治疗结局影响的前瞻性研究证明小剂量地塞米松可降低 COH 过程的孕酮水平,随访至婴儿生后 1 年未发现不良妊娠结局,因此对于早发孕酮升高患者可以考虑添加小剂量地塞米松,但地塞米松对于超促排卵的影响目前业界尚无定论^[19]。另外,在非降调节 COH 方案,如上 1 个月经周期的黄体萎缩不全,也可导致下 1 个周期中黄体来源的早卵泡期孕酮水平异常偏高,有研究者提出,在 COH 前连续 3 天使用 GnRH 拮抗剂可使孕酮水平正常化^[20]。

综上所述,卵巢次优反应人群具有年轻、卵巢储备功能正常的特点,与激动剂黄体期长方案比较,行拮抗剂方案同样可以取得良好的妊娠结局,但新鲜周期因早发孕酮升高取消移植率高。识别偏高的孕酮

来源,剖析其危险因素,通过调整预处理策略、个体化地选择 Gn 剂量、GnRH - A 添加时机,或重复周期时改行激动剂方案有助于降低早发孕酮升高风险,提高这部分人群鲜胚移植率。进一步可以针对各个危险因素设计前瞻性队列研究以更好地指导临床实践。

本研究通过近年来笔者医院生殖中心卵巢次优反应患者拮抗剂方案与激动剂黄体期长方案患者的临床、实验室相关指标的回顾性队列研究发现,尽管卵巢次优反应人群拮抗剂方案新鲜周期移植取消率高于激动剂黄体期长方案,但两方案每取卵周期累积活产率相似。早发孕酮升高是拮抗剂灵活方案新鲜周期移植取消率高的最主要原因。危险因素包括雌激素预处理反应不良、外源性促卵泡素和拮抗剂使用剂量过大或时间过长、早卵泡期肾上腺来源的孕酮水平偏高等。

参考文献

- 1 Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, *et al.* A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept[J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(6): 1452 - 1453
- 2 Polyzos NP, Sunkara SK. Sub - optimal responders following controlled ovarian stimulation: an overlooked group? [J]. *Human Reprod*, 2015, 9: 2015 - 2018
- 3 Conforti A, Esteves SC, Picarelli S, *et al.* Novel approaches for diagnosis and management of low prognosis patients in assisted reproductive technology: the POSEIDON concept[J]. *Panminerva Med*, 2019, 61(1): 24 - 29
- 4 Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, *et al.* ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI[J]. *Hum Reprod Open*, 2020, 2: 1 - 13
- 5 王彩霞, 刘芸, 黄吴键, 等. 雌激素预处理在不同卵巢反应人群使用拮抗剂方案中的应用研究[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2020, 40: 708 - 715
- 6 毛丽华, 刘芸, 黄吴键, 等. 拮抗剂方案促排卵新鲜周期移植的黄体支持方案分析[J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29: 323 - 327
- 7 Gardner DK, Lane M, Stevens J, *et al.* Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer [J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(6): 1155 - 1158
- 8 中国医师协会生殖医学专业委员会. 基于单次促排卵周期的累积分娩/活产率专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 12:

963 - 968

- 9 席思思, 徐子衿, 徐阳, 等. 81 例非预期卵巢低反应病例特点及危险因素分析[J]. *中国生育健康杂志*, 2020, 31(6): 529 - 534
- 10 Chen Q, Yu F, Li Y, *et al.* Comparative Proteomics reveal negative effects of gonadotropin - releasing hormone agonist and antagonist on human endometrium[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 1855 - 1863
- 11 彭露, 刘玲, 汤鲜, 等. GnRH 拮抗剂方案和 GnRH 激动剂长方案对 IVF - ET/ICSI 患者疗效及安全性的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(8): 1805 - 1808
- 12 Toftager M, Bogstad J, Løssl K, *et al.* Cumulative live birth rates after one ART cycle including all subsequent frozen - thaw cycles in 1050 women: secondary outcome of an RCT comparing GnRH - antagonist and GnRH - agonist Protocols[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32: 556 - 567
- 13 Abha Maheshwari, Edwin Amalraj Raja, Siladitya Bhattacharya. Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer: an analysis of 112, 432 singleton pregnancies recorded in the human fertilisation and embryology authority anonymized database[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106: 1703 - 1708
- 14 曹颖, 刘娇, 张云山. 扳机日血清孕酮升高在不同卵巢反应人群中与优胚率的相关性分析[J]. *天津医科大学学报*, 2019, 25(4): 385 - 390
- 15 胡秀玉, 张宏展, 莫美兰, 等. 黄体期雌激素预处理对卵巢次优反应者累积妊娠率的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29(5): 576 - 580
- 16 Lee H, Choi HJ, Yang KM, *et al.* Efficacy of luteal estrogen administration and an early follicular Gonadotropin - releasing hormone antagonist priming protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2018, 61(1): 102 - 110
- 17 Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, *et al.* Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta - analysis of over 60 000 cycles[J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19: 433 - 457
- 18 江胜芳, 孙志丰, 江兴, 等. IVF - ET 中运用醋酸地塞米松降低 HCG 日血清孕酮水平的回顾性研究[J]. *湖北医药学院学报*, 2020, 39(1): 39 - 43
- 19 范丽娟, 史霖, 王涛, 等. 地塞米松在 IVF 治疗中降低血清孕酮水平的疗效及安全性研究[J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28(11): 1283 - 1288
- 20 Hamdine O, Macklon NS, Eijkemans MJ, *et al.* Elevated early follicular progesterone levels and in vitro fertilization outcomes: a prospective intervention study and Meta - analysis[J]. *Fertil Steril*, 2014, 102(2): 448 - 454

(收稿日期: 2021 - 06 - 04)

(修回日期: 2021 - 09 - 21)

(上接第 99 页)

- 15 魏玉清, 王茜桥. 阻塞性睡眠呼吸暂停与高血压及缺乏性心脏病的相关性探讨[J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 48(8): 7 - 9
- 16 Makarem N, Shechter A, Carnethon MR, *et al.* Sleep duration and blood pressure: recent advances and future directions[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(5): 33
- 17 Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review[J]. *JAMA*, 2020, 323(14): 1389 - 1400
- 18 Kwon Y, Stafford PL, Lim DC, *et al.* Blood pressure monitoring in sleep: time to wake up[J]. *Blood Press Monit*, 2020, 25(2): 61 - 68
- 19 Mehrdash M, Bakker JP, Ayas N. Predictors of continuous positive

airway pressure adherence in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Lung*, 2019, 197(2): 115 - 121

- 20 Crinion SJ, Ryan S, Kleinerova J, *et al.* Nondipping nocturnal blood pressure predicts sleep apnea in patients with hypertension[J]. *J Clin Sleep Med*, 2019, 15(7): 957 - 963
- 21 Javaheri S, Gottlieb DJ, Quan SF. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea patients: The Apnea Positive Pressure Long - term Efficacy Study (APPLES) [J]. *J Sleep Res*, 2020, 29(2): e12943

(收稿日期: 2021 - 05 - 26)

(修回日期: 2021 - 09 - 21)