

不同卵巢储备功能的 EMS 患者行 IVF-ET 方案的选择

裴雪婷^{1,2} 纪冬梅¹ 周平^{1,2} 曹云霞^{1,2}

摘要 目的 了解不同卵巢储备功能的子宫内膜异位症(EMS)患者行不同方案的体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗的结局差异。方法 回顾性分析行IVF-ET治疗的337例EMS患者资料。据卵巢储备功能及治疗方案差异分为A1组(卵巢储备功能正常,超长方案)、A2组(卵巢储备功能正常,长方案)和B1组(卵巢储备功能低下,超长方案)、B2组(卵巢储备功能低下,短方案),比较各组妊娠结局。结果 A1组较A2组、B1组较B2组的获卵数、成熟卵母细胞数、受精数、卵裂数、可移植胚胎数及优质胚胎数均低($P < 0.05$),但卵裂率、可移植胚胎率及优胚率的差异均无统计学意义;A1组新鲜周期及解冻周期胚胎着床率、生化妊娠率、临床妊娠率及活产率均较A2组低($P < 0.05$),但B1组与B2组新鲜周期及解冻移植(F-ET)周期胚胎着床率、生化妊娠率、临床妊娠率及活产率的差异均无统计学意义。结论 采取长方案取卵后行胚胎冷冻、治疗EMS后行F-ET是卵巢储备功能正常的EMS不孕患者IVF-ET最佳方案。

关键词 体外受精-胚胎移植;子宫内膜异位症;卵巢储备功能

中图分类号 R 714.8

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)04-0504-04

子宫内膜异位症(endometriosis, EMS)是具有活性的子宫内膜组织生长在宫腔以外部位的疾病,是育龄期妇女常见的不孕原因之一,近年来发病率呈明显增长趋势,达到10%~15%^[1]。据统计约30%的EMS可导致不孕,积极处理EMS十分重要。EMS患者的处理方案国内外已有相关报道^[2],但结论尚存争议。体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)是目前治疗EMS不孕患者较好的一种方法,常用的方案有超长方案、长方案和短方案等;临床上哪种方案更适用于EMS不孕患者,目前尚无定论。为了探讨不同卵巢储备功能的EMS不孕患者行IVF-ET治疗的最佳方案,对采

取超长方案、长方案及短方案治疗的患者一般资料、促排卵情况及妊娠结局等进行分析。结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病例资料 选取2011年1月~2013年10月于安徽医科大学第一附属医院生殖医学中心行IVF-ET助孕的337例EMS患者。纳入标准:①经开腹或者腹腔镜检查确诊EMS,分期Ⅲ~Ⅳ期(手术分期参照美国生育协会1985年修正版);②首次接受IVF-ET治疗,年龄20~35(30.36±3.46)岁,体重指数(body mass index, BMI)为18~25(21.68±2.70);③子宫正常,月经周期25~35 d,基础促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH) < 10 IU/L;④无其他不孕原因。

1.1.2 试剂 达菲林(益普生,法国);达必佳(辉凌,瑞士);果纳芬(雪兰诺,瑞士);丽申宝、注射用尿促性素、绒毛膜促性腺激素、黄体酮注射液(丽珠,中国)。

1.2 方法

1.2.1 分组 根据卵巢储备功能是否正常将患者分为A、B两组。A组患者卵巢储备功能正常,其中采取超长方案的为A1组,采取长方案的为A2组;B组卵巢储备功能低下,其中采取超长方案的为B1组,采取短方案的为B2组。

1.2.2 降调 A1组和B1组患者于月经第1~5天皮下注射长效促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin release hormone agonist, GnRH-a)达菲林3.75 mg,连用数次,末次应用GnRH-a后第28~35天开始超促排卵;A2组患者于月经第19~21天皮下注射达菲林0.8~1.3 mg,下次月经第3~5天开始超促排卵;B2组患者于月经第1~3天开始皮下注射短效GnRH-a达必佳0.1 mg/d至夜针日,月经第3~5天开始超促排卵。

1.2.3 超促排卵 应用的促性腺激素(gonadotropin, Gn)为果纳芬(75 IU)或丽申宝(75 IU),结合基础激素水平和窦状卵泡数目(antral follicle counts, AFC)决定Gn剂量,卵泡 $\phi \geq 14$ mm时加上注射用

2014-12-29 接收

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院生殖医学中心,合肥 230022

²安徽省生命资源保存与人工器官工程技术研究中心,合肥 230022

作者简介:裴雪婷,女,硕士研究生;

周平,女,副主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: zhou_p_325@yahoo.com.cn

尿促性素(75 IU),促排卵后阴道超声监测卵泡发育。

1.2.4 取卵及移植 当 $\phi \geq 18$ mm 的卵泡超过 2 个时予以绒毛膜促性腺激素 5 000 IU 36 h 后取卵,同时男方取精。体外受精第 3 天行新鲜周期移植或冷冻胚胎待解冻移植(frozen-thawed embryo transfer, F-ET)。移植条件:① 获卵数 < 20 枚,未发生卵巢过度刺激综合征;② 移植日内膜厚度为 8 ~ 14 mm,形态均匀;③ 无宫腔积液;④ 血清孕酮(progesterone, P)及糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)125 的水平正常。

1.2.5 黄体支持及随访 新鲜周期的取卵日、F-ET 周期的拟排卵日开始每天予以黄体酮注射液 60 mg 肌注维持。移植后第 14 天行尿妊娠试验,阳性者为生化妊娠;移植后第 35 天行超声检查,见胚芽及原始心管搏动者为临床妊娠。按期行中晚孕及分娩后随访。

1.2.6 CA125 水平检测 患者在降调、超促排卵及移植之前均抽血检测 CA125 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 *t* 检验;计数资料以 % 表示,行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床资料 A1 组与 A2 组、B1 组与 B2 组之间年龄、BMI、不孕年限、原发不孕率、卵巢囊肿手术剥除率、距手术时间、基础 FSH 水平、基础黄体生成素(luteinizing hormone, LH)值、基础雌二醇(estradiol, E2)水平、基础 AFC 及应用 GnRH-a 前的 CA125 水

平差异均无统计学意义;A1 组较 A2 组、B1 组较 B2 组应用 GnRH-a 的剂量高($P < 0.05$),应用 GnRH-a 后的 CA125 水平低($P < 0.05$);A 组卵巢囊肿手术剥除率比 B 组低(35.90% vs 53.52%, $\chi^2 = 10.39$, $P = 0.001$)。见表 1。

表 1 临床资料比较

项目	A 组(n=195)		B 组(n=142)	
	A1 组(n=127)	A2 组(n=68)	B1 组(n=80)	B2 组(n=62)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	29.12 ± 3.40	29.51 ± 3.31	31.80 ± 3.13	31.98 ± 2.80
BMI($\bar{x} \pm s$)	21.53 ± 2.61	21.94 ± 2.93	21.95 ± 2.63	21.36 ± 2.71
不孕年限(年, $\bar{x} \pm s$)	4.34 ± 2.81	4.59 ± 2.82	4.76 ± 3.32	5.40 ± 3.50
原发不孕率[n(%)]	84(66.14)	45(66.18)	51(63.75)	40(64.52)
卵巢囊肿手术剥除率[n(%)]	47(37.01)	23(33.82)	45(56.25)	31(50.00)
距手术时间(年, $\bar{x} \pm s$)	2.36 ± 1.42	2.91 ± 2.48	3.60 ± 2.32	2.68 ± 1.58
基础状态($\bar{x} \pm s$)				
FSH(IU/L)	6.21 ± 1.53	6.36 ± 1.59	7.98 ± 1.76	7.87 ± 1.42
LH(IU/L)	5.93 ± 3.92	5.57 ± 3.04	3.40 ± 1.45	3.38 ± 1.88
E2(pmol/L)	159.64 ± 89.19	149.47 ± 79.60	298.66 ± 53.09	299.96 ± 54.81
AFC(枚)	11.89 ± 3.85	11.95 ± 4.58	5.77 ± 2.01	5.33 ± 1.84
CA125 水平(IU/L, $\bar{x} \pm s$)				
予以 GnRH-a 前	47.55 ± 20.92	47.41 ± 29.44	47.86 ± 20.68	43.25 ± 18.66
予以 GnRH-a 后	15.80 ± 6.72*	47.41 ± 29.44	15.90 ± 3.04#	43.25 ± 10.66
予以 GnRH-a 量(mg, $\bar{x} \pm s$)	8.30 ± 2.66*	1.05 ± 0.17	8.33 ± 2.59#	1.04 ± 0.17

与 A2 组比较: * $P < 0.05$; 与 B2 组比较: # $P < 0.05$

2.2 超促排卵情况 A1 组较 A2 组、B1 组较 B2 组的 Gn 启动剂量、天数及总量均高($P < 0.05$),但夜针日 E2 值、 $\phi \geq 14$ mm 卵泡数、获卵数、成熟卵母细胞(metaphase II, MII)数、受精数、卵裂数、可移植胚胎数及优质胚胎数均低($P < 0.05$),卵裂率、可移植胚胎率及优质胚胎率差异无统计学意义。A1 组比 A2 组受精率高($\chi^2 = 4.27$, $P = 0.039$),B1 组比 B2 组 MII 率低($\chi^2 = 4.75$, $P = 0.029$),见表 2。

表 2 超促排卵情况比较

项目	A 组(n=195)		B 组(n=142)	
	A1 组(n=127)	A2 组(n=68)	B1 组(n=80)	B2 组(n=62)
Gn 启动剂量(IU, $\bar{x} \pm s$)	236.02 ± 35.69*	180.33 ± 36.48	258.75 ± 47.58#	192.34 ± 31.31
Gn 天数(d, $\bar{x} \pm s$)	12.54 ± 2.07*	11.69 ± 2.23	11.10 ± 3.45#	8.48 ± 1.31
Gn 总量(IU, $\bar{x} \pm s$)	2 994.13 ± 704.04*	2 177.16 ± 669.37	3 064.69 ± 1 273.39#	1 927.42 ± 1 736.36
夜针日状态($\bar{x} \pm s$)				
E2($\times 10^{-12}$ mol/L)	14 842.50 ± 2 533.99*	21 076.34 ± 2 848.72	5 699.74 ± 1 446.97#	6 513.27 ± 1 948.00
$\phi \geq 14$ mm 卵泡数(枚)	11.16 ± 4.19*	12.68 ± 4.14	4.78 ± 2.32#	5.98 ± 2.39
获卵数(枚, $\bar{x} \pm s$)	13.30 ± 5.79*	17.47 ± 6.97	4.78 ± 2.92#	6.42 ± 2.66
MI I 数(枚, $\bar{x} \pm s$)	11.62 ± 5.40*	15.16 ± 6.22	3.84 ± 2.58#	5.53 ± 2.49
MI I 率[n(%)]	1 476/1 689(87.39)	1 031/1 188(86.78)	307/382(80.37)#	343/398(86.18)
受精数(枚, $\bar{x} \pm s$)	10.54 ± 5.17*	13.37 ± 5.82	3.24 ± 2.23#	4.69 ± 2.27
受精率[n(%)]	1 339/1 476(90.72)*	909/1031(88.1)	259/307(84.36)	291/343(84.84)
卵裂数(枚, $\bar{x} \pm s$)	11.40 ± 5.16*	13.26 ± 5.84	3.15 ± 2.28#	4.53 ± 2.39
卵裂率[n(%)]	1 321/1 339(98.66)	902/909(99.23)	252/259(97.30)	281/291(96.56)
可移植胚胎数(枚, $\bar{x} \pm s$)	5.08 ± 3.15*	6.69 ± 3.48	1.93 ± 1.30#	2.68 ± 1.57
可移植胚胎率[n(%)]	645/1 321(48.83)	455/902(50.44)	154/252(61.11)	166/281(59.07)
优质胚胎数(枚, $\bar{x} \pm s$)	3.08 ± 2.34*	4.18 ± 2.99	1.06 ± 1.15#	1.44 ± 1.49
优质胚胎率[n(%)]	392/645(60.78)	284/455(62.42)	85/154(55.19)	89/166(53.61)

与 A2 组比较: * $P < 0.05$; 与 B2 组比较: # $P < 0.05$

2.3 A1组、A2组、B1组及B2组的妊娠结局

2.3.1 新鲜周期妊娠结局 A1组比A2组的新鲜周期移植率高($P < 0.05$) ,但是胚胎着床率、生化妊娠率、临床妊娠率及活产率均低 ($\chi^2 = 4.27、4.93、4.09、4.30, P < 0.05$)。B1组比B2组的新鲜周期移植率高($P < 0.05$) ,但是胚胎着床率、生化妊娠率、临床妊娠率及活产率差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.04、0.34、0.47、0.65$) ,见表3。

表3 新鲜周期妊娠结局比较

项目	A组(n=195)		B组(n=142)	
	A1组(n=127)	A2组(n=68)	B1组(n=80)	B2组(n=62)
新鲜周期移植率[n(%)]	102(80.31)*	46(67.65)	64(80.00)#	40(64.52)
移植胚胎数(枚 $\bar{x} \pm s$)	1.70 \pm 0.92	1.53 \pm 1.06	1.50 \pm 0.96	1.50 \pm 1.16
胚胎着床率[n(%)]	68/216(31.48)*	45/104(43.27)	28/120(23.33)	22/90(24.44)
生化妊娠率[n(%)]	51/102(50.00)*	32/46(69.57)	22/64(34.38)	16/40(38.10)
临床妊娠率[n(%)]	46/102(45.10)*	29/46(63.04)	20/64(31.25)	10/40(25.00)
活产率[n(%)]	39/102(38.24)*	26/46(56.52)	19/64(29.69)	9/40(22.50)

与A2组比较:* $P < 0.05$;与B2组比较:# $P < 0.05$

2.3.2 F-ET周期累积妊娠结局 A1组比A2组的F-ET周期移植率低($P < 0.05$) ,胚胎着床率、生化妊娠率、临床妊娠率及活产率均低 ($\chi^2 = 17.51、4.05、8.53、14.06, P < 0.05$)。B1组比B2组的F-ET周期移植率低($P < 0.05$) ,但胚胎着床率、生化妊娠率、临床妊娠率及活产率差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.24、0.25、0.09、0.09$)。见表4。

表4 F-ET周期累积妊娠结局比较

项目	A组(n=195)		B组(n=142)	
	A1组(n=127)	A2组(n=68)	B1组(n=80)	B2组(n=62)
F-ET周期移植率[n(%)]	53(41.73)*	41(60.29)	9(11.25)#	25(40.32)
解冻前予GnRH-a量(mg $\bar{x} \pm s$)	8.29 \pm 2.63	8.51 \pm 2.66	8.70 \pm 2.63	8.48 \pm 2.66
予GnRH-a后CA125水平(IU/L $\bar{x} \pm s$)	16.15 \pm 6.72	16.46 \pm 7.00	17.70 \pm 19.28	15.63 \pm 8.48
移植胚胎数(枚 $\bar{x} \pm s$)	2.51 \pm 0.62	2.40 \pm 0.57	1.89 \pm 0.93	2.00 \pm 0.73
胚胎着床率[n(%)]	22/191(11.52)*	38/125(30.4)	2/17(11.76)	9/54(16.67)
生化妊娠率[n(%)]	28/53(52.83)*	30/41(68.29)	4/9(44.44)	9/25(36.00)
临床妊娠率[n(%)]	14/53(26.42)*	23/41(56.10)	3/9(33.33)	7/25(28.00)
活产率[n(%)]	10/53(18.87)*	23/41(56.10)	3/9(33.33)	7/25(28.00)

与A2组比较:* $P < 0.05$;与B2组比较:# $P < 0.05$

3 讨论

3.1 EMS和IVF-ET EMS导致不孕机制主要如下:①自身免疫异常、广泛炎症使盆腔结构发生改变;②干扰颗粒细胞及内分泌功能,影响排卵、排出卵子质量,降低受孕率、胚胎质量;③宫腔微环境改变使子宫内膜容受性下降、胚胎着床率降低^[3]。临

床处理EMS一般遵循三步曲:①手术明确诊断,清除病灶;②药物治疗;③辅助生殖技术。Grzechocinska et al^[4]提出,I~II期年轻的EMS患者可以考虑期待治疗或腹腔镜手术后行人工授精,III~IV期患者手术后若仍未受孕应该尽快行IVF-ET助孕,35岁以上患者应该直接考虑行人工授精或IVF-ET。本研究资料中有EMS手术史的患者距手术时间为2~3年,说明有较多EMS患者可能因为对病情认识不够深刻导致术后期待治疗的时间过长。

3.2 EMS囊肿剥除术和卵巢储备功能

20%~40%的EMS患者可发现至少1处EMS囊肿^[5],EMS囊肿的特性导致其手术有一定困难性。最近一项流行病学数据^[6]显示手术治疗不能提高妊娠率且比囊肿本身对卵巢储备功能更加不利。Raffi et al^[7]行一项系统回顾分析表明,EMS患者行囊肿剥除手术后其血清抗苗勒试管激素水平显著降低。本研究资料中B组患者FSH与LH比值平均为2.34,E2水平达 299.23×10^{-12} mol/L,符合卵巢储备功能低下的诊断标准。B组囊肿剥除手术率较A组明显升高,提示该组患者卵巢储备功能低下极可能与手术损伤有关。

3.3 IVF-ET最佳方案 研究^[8-10]表明行IVF-ET前予GnRH-a肌注3~6个月可以提高卵子质量,提高胚胎种植率和妊娠率;也有学者^[11]认为大量应用GnRH-a可能会长久深度地抑制卵巢功能,引起卵巢对Gn反应低下,从而导致获卵数目变少、卵子质量降低,影响IVF-ET妊娠结局。本研究显示A1组比A2组、B1组比B2组Gn启动剂量、天数及总量均高,但夜针日E2值、 $\phi \geq 14$ mm卵泡数、获卵数、MII数、受精数、卵裂数、可移植胚胎数及优质胚胎数均低,说明大剂量的GnRH-a抑制了卵巢功能。高水平CA125可致宫腔微环境改变,引起IVF-ET成功率下降^[12],故移植胚胎前必须控制CA125水平在正常范围内,F-ET周期在移植胚胎前也需予以GnRH-a治疗^[13]。

本研究结果显示,A1组比A2组、B1组比B2组新鲜移植周期率高,F-ET移植率低,主要是因为A1组和B1组在超促排卵前已予GnRH-a治疗,故可以行新鲜周期移植,而A2组和B2组必须行胚胎冷冻,待CA125水平降至正常范围后才能移植。与A2组相比,A1组新鲜移植周期及F-ET周期的胚胎着床率、生化妊娠率、临床妊娠率及活产率均较低,说明大剂量的GnRH-a可以使卵巢储备功能正常的EMS患者IVF-ET成功率降低;与B2组相比,B1组

新鲜移植周期及 F-ET 周期胚胎着床率、生化妊娠率、临床妊娠率及活产率差异均无统计学意义,可能是因为患者自身卵巢储备功能较差限制了 IVF-ET 成功率,但是该类患者行 IVF-ET 短方案有提高获卵质量的潜力。考虑到本研究属于回顾性分析且样本量较少,在今后临床工作中进行更大样本量的前瞻性研究有十分重要的意义。

参考文献

- [1] Gylfason J T, Kristjansson K A, Sverrisdottir G, et al. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years [J]. Am J Epidemiol 2010, 172(3):237-43.
- [2] Giudice L C. Clinical practice of endometriosis [J]. N Engl J Med 2010, 362(25):2389-98.
- [3] de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management [J]. Lancet, 2010, 376(9742):730-8.
- [4] Grzechocinska B, Wielgos M. Management of infertility in women with endometriosis [J]. Neuro Endocrinol Lett 2012, 33(7):674-9.
- [5] Lind T, Lampic C, Hammarström M, et al. Young women's perceptions of fertility-related information and fertility distress before surgery for ovarian cysts [J]. Acta Obstet Gynecol Scand 2013, 92(11):1290-6.
- [6] Legendre G, Catala L, Morinière C, et al. Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when? [J]. Fertil Steril 2014, 101(3):608-14.
- [7] Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab 2012, 97(9):3146-54.
- [8] Mijatovic V, Florijn E, Halim N, et al. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010, 151(1):62-5.
- [9] Dessolle L, Ferrier D, Colombel A, et al. Prolonging GnRH-agonist to achieve ovarian suppression does not compromise the results of a long protocol [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011, 159(1):111-4.
- [10] Mohamed A M, Chouliaras S, Jones C J, et al. Live birth rate in fresh and frozen embryo transfer cycles in woman with endometriosis [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011, 156(2):177-80.
- [11] 梁菊艳, 孙莹璞, 孔慧娟, 等. 子宫内膜异位症不孕患者辅助生殖技术治疗结局分析 [J]. 生殖与避孕 2009, 29(2):73-7.
- [12] Khan K N, Kitajima M, Hiraki K, et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy [J]. Hum Reprod, 2010, 25(3):642-53.
- [13] Groenewoud E R, Cantineau A E, Kollen B J, et al. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update 2013, 19(5):458-70.

The best IVF-ET protocols of EMS patients with normal and low ovarian reserve function

Pei Xueting^{1,2}, Ji Dongmei¹, Zhou Ping^{1,2}, et al

(¹Reproductive Medicine Center, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Anhui Provincial Engineering Technology Research Center of Biopreservation and Artificial Organs, Hefei 230022)

Abstract Objective To compare the outcomes of *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET) between endometriosis (EMS) patients with different ovarian reserve function treated by different protocols. **Methods** A retrospective clinical analysis of 337 EMS patients undergoing IVF-ET. According to ovarian reserve and protocol, these cases were divided into group A1 (normal ovarian reserve, super prolonged protocol), group A2 (normal ovarian reserve, prolonged protocol), group B1 (poor ovarian reserve, super prolonged protocol) and group B2 (poor ovarian reserve, short protocol). Then we compared the outcomes. **Results** The number of retrieved oocytes, MII oocytes, fertilization, cleavage, transferable embryos and high quality embryos were larger in group A2 than group A1, group B2 than group B1 ($P < 0.05$). But there was no statistical difference in the cleavage rate, transplanted embryo rate and high quality embryo rate. The implantation rate, biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate and live birth rate in fresh cycles and thawing cycles were higher in group A2 than group A1 ($P < 0.05$), but they showed no statistical difference between group B1 and group B2. **Conclusion** Prolonged protocol is the optimal IVF-ET therapy in EMS patients with normal reserve.

Key words IVF-ET; endometriosis; ovarian reserve