论著

文章编号:1000-5404(2005)12-1272-04

对 IVF 超促排卵周期结局的分析

王凤英,李玉艳,俞炽阳,常　青,梁志清,冯　娇,屈宗银　(第三军医大学西南医院妇产科,重庆 400038)

提　要: 目的　评价 IVF-ET 治疗不孕症的效果,分析 IVF-ET 失败的相关因素。**方法**　回顾性分析 28 个 IVF 治疗周期结局。28 例不孕症患者接受 GnRH-a 结合 FSH/hMG 或 CC 结合 hMG 等药物进行超促排卵后,将卵细胞在体外授精(IVF),取卵后 2 d 进行胚胎移植(ET)。ET 2 周后测血或尿 HCG,6 周后 B 超监测胚胎情况。**结果**　28 例患者中,2 例因未取到卵细胞而终止周期,1 例仅得到 1 枚卵进行宫腔内配子移植,其余 25 个周期获得胚胎移植,其中临床妊娠 9 例,生化妊娠后流产 2 例,14 例未获得妊娠。临床妊娠率为 36.0%,生化妊娠率为 44.0%,胚胎着床率 16.4%。临床妊娠组与未妊娠组(除外生化妊娠和临床妊娠)受精率、卵裂率、高质量胚胎率、平均 ET 数等无明显差别,但临床妊娠组血清 E_2 水平明显高于未妊娠组,卵泡生长数和平均获卵数也多于未妊娠组,而胚胎移植率低于未妊娠组。输卵管积液、移植管插入困难、子宫内膜薄、子宫形态异常等情况仅见于非妊娠组。此外,临床妊娠组与非妊娠组在促排卵方案方面存在一定差异。**结论**　IVF-ET 治疗不孕症是有效的,IVF-ET 失败的原因主要与促排卵方案、患者对超排卵药物反应低、空卵泡综合征、输卵管积液、移植困难及子宫内膜或子宫形态异常等有关。

关键词: 体外受精;胚胎移植;超促排卵
中图法分类号: R711.77; R711.6　　**文献标识码**: A

Analysis on outcome of controlled ovarian hyperstimulation cycles in 28 cases

WANG Feng-ying, LI Yu-yan, YU Chi-yang, CHANG Qing, LIANG Zhi-qing, FENG Jiao, QU Zong-yin (Department of Gynecology and Obstetrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective　To assess the outcomes of IVF-ET (*in vitro* fertilization and embryo transfer) and analyze the factors of failure in IVF-ET. **Methods**　The outcomes of 28 patients treated by IVF-ET were retrospectively studied. Controlled ovarian hyperstimulation (COH) was accomplished with long or short GnRH agonist protocols with recombinant FSH or hMG, or with clomiphene (CC) recombinant hMG. The oocytes were fertilized *in vitro* and cultured. The embryos at cleavage-stage were transferred into uterine cavity on post-retrieval day 2. The serum or urine HCG was tested in 2 weeks after ET. Embryos were examined in 6 weeks after ET. **Results**　Among the 28 patients, no oocytes was retrieved from 2 patients, so the cycles were cancelled. Only one oocyte was obtained from 1 patient and gamete intra-uterine transfer (GIUT) was carried out. Twenty-five patients obtained more than one embryo for ET. After ET, 9 patients got clinical pregnancy, 2 patients chemical pregnancy, and 14 patients did not get pregnant. The clinical pregnancy rate was 36.0% and chemical rate was 44.0%. Implantation rate (IR) was 16.4%. Fertilization rate (FR), multi-sperm fertilization rate (MSFR), cleavage rate (CR), high quality embryo rate (HER) and average number of ET showed no significant difference between the clinical pregnancy group (CP group) and non-pregnancy group (NP group). However, the serum E_2 levels in clinical pregnancy patients were markedly higher and the ET rate was lower than those in non-pregnancy group. The clinical pregnancy patients retried more oocytes than in non-pregnancy group. The hydrosalpinx, difficulty in transfer, thin endometrium and abnormal-shape uterine only presented in non-pregnancy patients. **Conclusion**　Our results show the infertility treatment with IVF-ET is effective. The failure in IVF-ET may be related to COH protocol, patients' lower or poor response to drugs of controlled ovarian hyperstimulation, empty follicle syndrome, hydrosalpinx, difficulty in transfer, thin endometrium and abnormal-shape uterine.

Key words: IVF; embryo transfer; controlled ovarian hyperstimulation

作者简介:王凤英(1965-),女,四川省高县人,博士,副主任护师,主要从事胚胎与胎儿发育方面的研究,发表论文 22 篇。电话:(023)68754000-65903
收稿日期:2004-11-24;修回日期:2005-04-28

体外授精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)技术的发展为不孕患者带来了福音,但目前的成功率仍不能令人满意。2004 年 3 - 12 月共有 28 例不孕患者在我院接受了 IVF-ET 治疗,本研究对这 28 例病例的治疗结果进行初步分析,以了解影响 IVF-ET 成功妊娠的有关因素。

1　资料与方法

1.1　临床资料

2004 年 3 - 12 月因输卵管不通在我院生殖中心接受 IVF-ET 治疗的不孕患者 28 例。患者年龄 27 ~ 40 岁,平均 31.7 岁,其中,≥35 岁 4 例,< 35 岁 24 例。每例行 1 个治疗周期,治疗周期开始前对夫妇双方行常规体检,包括乙肝两对半、肝功、性传播疾病、内分泌激素、免疫性抗体、子宫输卵管造影、精液分析等。用于 IVF 的控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)方案包括 GnRH-a (Decapeptyl,达必佳,德国辉灵公司)结合卵泡刺激素(FSH, Serono 公司)的长、短方案,结合 FSH 及人绝经期促性腺激素(hMG,珠海丽珠公司)的混合的长、短方案及克罗米芬(clomiphene, CC)结合 hMG 方案。长方案于治疗前 1 个月经周期的第 21 天,短方案于治疗周期第 2 ~ 3 天开始用 GnRH-a,0.1 mg/d,直至注射 hCG 时停止。FSH 用量为 225 ~ 300 U/d,月经第 2 ~ 3 天开始使用。如为 CC + hMG 方案,则是于月经第 3 天开始服用 CC,50 mg,连续 5 d,然后每天肌注 hMG 150 ~ 225 U。采用阴道 B 超、结合患者血清 E_2 及 LH 水平等监测卵泡发育情况,当优势卵泡直径≥1.8 cm 或可能出现 LH 峰时停止使用 FSH 或 hMG,并于当日肌注绒毛膜促性腺激素 (hCG, Serono 公司) 10 000 IU(第 1 例病人未用),34 ~ 36 h 后在阴道 B 超引导下经阴道穿刺取卵。

1.2　IVF-ET 方法

在解剖显微镜下找到卵-冠丘复合体(OCCS),将其移入含 0.5%PPF(Sigma)的 mHTF 液中漂洗 2 ~ 3 次,再经含 0.5% PPF 的 HTF 洗涤后,按 3 ~ 6 个卵/孔置入预先平衡于四孔皿内的 HTF 中,于 37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养。采用上游法处理精液。取卵后 2 h 左右授精,精子密度(2 ~ 5) × 10^5/ml。授精后 18 ~ 24 h 观察受精情况,换液,授精后 48 h 观察卵裂和胚胎情况,并行宫腔内胚胎移植(ET),每个患者移植 1 ~ 3 个胚胎。

胚胎评分按 Puissant 的标准略作修改:4 分:卵裂球大小均匀,形态规整,无碎片。3 分:卵裂球形态大小稍不均,碎片 < 20%。2 分:卵裂球形态大小不均,碎片 < 50%。1 分:卵裂球可辩,碎片 > 50%。0 分:卵裂球不可分辨,全部碎裂。

将评分 4 分和 3 分的胚胎定为高质量胚胎。移植时优先选择评分高的胚胎,相同评分情况下优先选择 3 细胞和 4 细胞的胚胎。

1.3　患者血 E_2、LH 水平测定

采用化学发光法测定,试剂购自 BECAMAN 公司,操作步骤按说明书进行。

1.4　分组、用药情况及并发症或合并的不良因素

未取到卵或因卵太少未获得胚胎者为无 ET 组;ET 后血 HCG 升高或尿 HCG 阳性后流产者被视为生化妊娠组;ET 后 B 超见胎血管搏动并继续妊娠者被视为临床妊娠组,ET 后未获生化或临床妊娠者为非妊娠组。在临床妊娠组 9 个周期中,除 1 个周期为 FSH + hMG 的混合长方案外,其余 8 个周期分别是 FSH 长方案(3 个)和 FSH 短方案(5 个)。生化妊娠组 2 例,1 例为 FSH + hMG 混合短方案。非妊娠组共 14 个周期,包括 5 个 FSH 长方案,1 个 FSH 短方案,5 个 FSH + hMG 混合方案,3 个 CC + hMG 方案。无 ET 组 3 例,1 例 FSH 长方案,1 例 FSH 短方案,1 例 CC + hMG 方案。

IVF-ET 过程中出现的并发症合并症如下:临床妊娠组出现 1 例轻度卵巢过度刺激综合征(OHSS);生化妊娠组中 1 人为单侧卵巢;非妊娠组出现 2 人次轻度 OHSS, 有 5 人次出现 ET 困难,5 人次有输卵管积液,2 人次子宫内膜薄,1 人次为鞍状子宫;无 ET 组有 1 人合并输卵管积液。

1.5　统计学方法

卵泡生长数、周期获卵数、平均 ET 数、血 E_2 和 LH 水平采用单因素方差分析,计数数据采用 χ^2 检验。

2　结果

28 例病例有 2 例未取到卵,其余周期共获卵 156 枚(平均 6.2 枚)。1 例只有 1 枚卵而行配子移植。25 例行 ET,9 例获得临床妊娠(妊娠率为 32.1%,其中 1 例为双胎),2 例生化妊娠,14 例未获妊娠。移植胚胎数为 61 个(平均 2.4 个),着床 10 个,移植胚胎着床率为 16.4%。其中临床妊娠组和未妊娠组(不包括生化妊娠)患者平均年龄分别为(30.1 ± 2.3)岁及(32.2 ± 4.1)岁,无显著性差异($P > 0.05$)。

接受 COH 处理后,临床妊娠组和未妊娠组患者取卵前的卵泡生长数目及大小(直径)见表 1,通过构成比分析发现两组患者卵泡大小的构成比无显著差异($P > 0.05$),故将不同等级的卵泡合并后进一步分析,结果发现妊娠组和非妊娠组卵泡的平均生长数分别为(15.8 ± 5.2)、(8.6 ± 5.6),妊娠组卵泡生长数明显多于非妊娠组($P < 0.05$)。

表 1　取卵前卵泡生长数目及构成比

Tab 1　Number and constituent ratio of follicles before collecting eggs

Group	*n*	Diameter and number of follicle (%)		
		≥2.0 cm	≥1.4 cm	≤1.3 cm
CP	9	30(21.1)	67(47.2)	45(31.7)
NP	14	27(22.5)	58(48.3)	35(29.2)

临床妊娠组和未妊娠组的获卵数、平均 ET 数及 HCG 日血清 E_2 和 LH 水平见表 2,卵子受精及胚胎情况见表 3。其中临床妊娠组血清 E_2 水平明显高于非妊娠组,同时妊娠组取卵数、ET 数明显多于非妊娠组,相反,ET 率低于非妊娠组,而血清 LH、受精率、多精受精率、卵裂率、高质量胚胎率等在两组间无明显差异($P > 0.05$)。

表2 获卵数、平均ET数、血清E_2及LH水平

Tab 2 Number of oocytes retrieved and ET, levels of serum E_2 and LH

Group	n	Number of eggs	Average number of ET	E_2 (pg/ml)	LH (mIU/ml)
CP	9	8.6±3.3	3.0±0.0	34 251±10 029	5.1±3.3
NP	14	5.2±3.1	2.3±0.8	7 866±11 160	8.3±4.5
P		<0.05	<0.05	<0.01	>0.05

表3 卵母细胞受精和胚胎情况(%)

Tab 3 Rates of oocytes fertilized, cleaved and transferred(%)

Group	n	FR	MSFR	CR	HQER	ETR
CP	9	63/77(81.8)	7/77(9.1)	61/63(96.8)	29/61(47.5)	28/61(45.9)
NP	14	54/73(73.9)	7/73(9.6)	48/54(88.9)	20/48(41.7)	32/48(66.7)
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

3 讨论

由于IVF-ET结果容易受体内体外各种因素的影响,很多生殖中心初期的妊娠成功率往往不高,随着IVF-ET试剂的改进和相关技术的发展,妊娠率会得到提高。目前,国内IVF-ET的妊娠率约30%左右,国外略高[1]。本中心25例IVF-ET的初步结果显示其受精率、卵裂率、高质量胚胎、着床率等与其他生殖中心接近,表明本中心的实验条件和临床治疗方案已经能够满足48 h胚胎培养和移植的要求。同时,妊娠组和非妊娠组授精率、多精受精率、卵裂率、高质量胚胎率均无明显差异,表明非妊娠组失败的原因与实验条件无关。

影响IVE-ET成功妊娠的原因首先有用药方案不当,卵巢的低反应性及空卵泡综合征(OHSS)等。

超排卵用药方案包括长方案、短方案、超短方案。超促排卵药主要包括FSH和hMG,从价格上,FSH和hMG相差近10倍,因此,从患者经济角度考虑,使用hMG可节约经费,但其促排卵的效果存在争议。hMG包含FSH和LH两种成分,虽然有研究表明hMG也能有效地促进卵泡发育,FSH与hMG配合应用时,其比例改变并不影响妊娠和出生率[2]。但不少研究者通过比较发现,纯的FSH促排卵效果更好,使用者总的获卵数和妊娠率高于用hMG促排卵者[3]。在我们治疗的患者中,有11例因为经费问题全部或部分使用hMG。使用hMG者卵泡生长数目均较少,虽然有1例妊娠,却是在FSH已经成功地引导卵泡发育的基础上改为hMG的,且患者比较年轻。因此,我们认为,单纯使用hMG的促排卵效果不如纯FSH,使用时除应考虑患者年龄和经济情况外,最好能够与FSH适当配合应用。

在超排卵过程中,患者血清E_2水平与卵泡生长的个数呈正比,卵泡生长越多,E_2水平越高。本研究中未妊娠组E_2水平显著低于临床妊娠组,且卵泡生长数、获卵数和平均ET数等也明显少于临床妊娠组,而ET率高于临床妊娠组。表明足够的获卵数是IVF-ET成功的基础和首要条件,获卵数不足,将导致可供移植的胚胎数减少,尤其是移植的高质量胚胎数减少,可能是IVF-ET失败的重要原因。有研究表明,接受COH过程中,低或高血清E_2水平组的妊娠丢失率高于平均E_2水平组[4],说明血清E_2水平与妊娠率有关。

接受COH的病人对超排卵的反应存在很大的个体差异。卵巢低反应表现为回收卵子数≤3个。其机制尚不明确,可能与卵巢的功能储备、卵巢的卵细胞含量、细胞Gn受体含量降低或部分患者存在Gn抗体等有关。在本研究中,未妊娠组14个IVF-ET周期就有5个周期获卵数≤3,其发生除可能与上述机制有关外,还可能与部分患者超排卵用药不当有关。另外,获卵数小于3个的5个周期中,有4个周期进行时间均在2003年7-8月天气炎热季节,因此,这种卵巢的低反应是否与季节有关值得进一步探讨。

据报道,空卵泡综合征的发生率约3%,其发生机制目前尚不清楚。我们进行的28个IVF周期中,有2例未取到卵,是否均为空卵泡还不能肯定,因第1例患者未使用HCG,且取卵负压可能也偏小(第1例取卵负压为120 mmHg,第2例起改为150 mmHg)。

在我们的研究中,未妊娠组患者还存在移植管插入困难,子宫内膜薄、盆腔结核、子宫形态异常(鞍状子宫)、反复输卵管积液等情况。

移植过程困难被普遍认为是IVF-ET失败的主要原因。因为移植或插管困难往往引起宫颈出血、内膜损伤从而影响胚胎着床。研究表明输卵管积液可明显降低妊娠率,其原因可能是因为输卵管积液不断流向宫腔,从而干扰胚胎与子宫内膜的接触,同时,输卵管炎性物质如进入宫腔后可直接造成对子宫内膜和胚胎的损害。此外,输卵管积液也可能造成对卵巢的损害。为此,研究者们试图通过抽吸输卵管积液或采用输卵管切除等方法以提高输卵管积液患者IVF的妊娠率,但效果并不一致[5,6]。我们在COH过程中,对有输卵管积液患者也进行了抽吸术,但2例患者仍未获得妊娠。当然,由于样本量小,还很难评估其治疗效果。

子宫因素包括子宫结构、形态及内膜异常均可影响IVF-ET的成功。本研究中3人次子宫内膜薄或形态异常者均妊娠失败。内膜发育不良主要是功能性子宫内膜增殖失败,表现为子宫内膜薄。因此,有人认为对B超发现内膜薄的妇女给予激素替代治疗可能对内膜增殖有益,辅助剂如低剂量阿司匹林、长效阴道微粒化E_2、阴道甘油栓等可改善子宫内膜薄的周期结局,但对结构或形态异常者几乎没有意义[7]。另外,研究发现GnRH-a有利于胚胎着床,使流产率降低,因此

大量资料报道[8,9]COH 中 GnRH-a 配合 FSH 或 hMG 的长方案降调节能获得较高的妊娠率。但该结果在本研究中未得到验证，尚需进一步观察。

（致谢：感谢重庆市科技情报研究所孙安龙副主任在本研究数据处理方面给予的帮助和指导。）

参考文献：

[1] Silberstein T, Weitzen S, Frankfurter D, *et al*. Cannulation of a resistant internal os with the malleable outer sheath of a coaxial soft embryo transfer catheter does not affect *in vitro* fertilization-embryo transfer outcome[J]. Fertil steril, 2004, 82(5): 1402 - 1406.

[2] Keye W R Jr, Marrs R P, Check J H, *et al*. Evaluation of mixed protocols with Bravelle (human-derived FSH) and Repronex (hMG) to assess clinical efficacy (EMBRACE) in women undergoing *in vitro* fertilization[J]. Fertil Steril, 2004, 82(2): 348 - 357.

[3] Berger B M, Ezcurra D, Alper M M. Comparison of *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET) outcomes in patients treated with recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH) or r-hFSH and human menopausal gonadotropins (hMG) [J]. Fertil Steril, 2004, 82(Suppl 2): S236 - S237.

[4] Mitwally M F M, Abdel-Razeq S S, O'Gavaghan H, *et al*. Estradiol production during controlled ovarian hyperstimulation correlates with the risk of pregnancy loss in pregnancies achieved after IVF-ET[J]. Fertil Steril, 2004, 82(Suppl 2): S198 - S198.

[5] Hammadieh N, Afnan M, Sharif K, *et al*. The effect of hydrosalpinx on IVF outcome: a prospective, randomized controlled trial of vaginal ultrasound-guided hydrosalpinx aspiration during egg collection[J]. Fertil Steril, 2003, 80(Suppl 3): 131 - 132.

[6] 钟　影，谭　超，吴　东，等. 抽吸输卵管积液以提高 IVF-ET 妊娠率[J]. 实用妇产科杂志，2004，20 (1)：36 - 37.

[7] Zenke U, Chetkowski R J. Transfer and uterine factors are the major recipient-related determinants of success with donor eggs[J]. Fertil Steril, 2004, 82(4): 850 - 856.

[8] 周灿权. 促排卵药物的应用及其副反应的防治[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2001，17(4)：209 - 213.

[9] 孙莹璞，苏迎春，郭艺红，等. 体外受精-胚胎移植技术在常规超排卵 304 个治疗周期中的应用[J]. 郑州大学学报(医学版)，2002，37(1)：1 - 3.

（编辑　王　红）

文章编号：1000-5404(2005)12-1275-01

个案与短篇

阵发性不纯性心房扑动诱发 7.5 s 全心停搏 1 例

A case of 7.5 s whole heart arrest triggered by paroxysmal atrial flutter

钟杭美，黄　岚，罗昭林　（第三军医大学新桥医院心血管内科，全军心血管内科中心，重庆 400037）

1　临床资料

患者，女性，74 岁。发作性心悸 4 年，加重伴黑蒙、晕厥 2 个月。患者于 4 年前无明显诱因出现心悸，但无晕厥，神志不清、大小便失禁、耳鸣、视物旋转、呕吐等症状，约持续数秒钟后症状自行缓解，此后上述症状反复发作，经治疗后好转。近 2 个月加重且发作时伴有头昏、晕厥，每次约持续几秒至十几秒后自行缓解。1 d 前无明显诱因再次出现晕厥而入院。查体：血压 140/80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)，心率 105 次/min，心界不大，心律不齐，未闻及病理性杂音，双肺呼吸音清晰，肝脾不肿大，神经系统检查正常。实验室检查血钾、钠、钙及心肌酶谱正常。心脏彩色多普勒超声心动图示左房略大，右房正常高值；室间隔增厚；主动脉动度降低。静息心电图为窦性心律，左房肥大，偶发房性期前收缩。临床诊断：病态窦房结综合征（慢－快型综合征），冠心病，阵发性心房颤动，心功能Ⅱ级。

作者简介：钟杭美(1954 -)，女，安徽省桐城市人，主任技师，主要从事无创性心电信息检测技术(动态心电图、动态血压及活动平板心电图等)对冠心病、高血压病及心力衰竭患者伴发心肌缺血、心律失常的临床研究，发表论文 10 余篇。电话：(023)68774659

收稿日期：2005-03-31；修回日期：2005-05-15

2　动态心电图特点与诊断

动态心电图示第 1、3 个心搏为窦性心搏，P 波增宽呈双峰，时限 0.12 s，QRS 波群形态呈室上性(图略)。第 2、4、6 个心搏为房性期前收缩，可见第 6 个房性期前收缩后诱发心房扑动，心房率 280 次/min，房室传导比例为 2∶1 ~ 4∶1。第 5 个心搏延迟出现，其后有逆行 P 波，为交接区性逸搏伴室房传导(图略)。连续记录，前半部为不纯性心房扑动，心房率 370 次/min，心室率 135 ~ 155 次/min，房室传导比例为 2∶1 ~ 3∶1，可见心房扑动自行终止后出现 2 次长 R-R 间歇，时限分别为 7.5 s 与 3.6 s，延迟出现的心搏为过缓性交接区性逸搏，其后又见 1 次房性期前收缩诱发心房扑动(持续 1 h 余，自行终止后出现 > 3.0 s 的长间歇 2 次及过缓性交接区性逸搏心律，图略)，发生于晚上 10:36 患者睡眠中，自诉有时头痛。全程监测 23 h 51 min，仅见少数下传的窦性心搏，最高心率约 70 次/min。可见心房扑动反复发作，偶尔为心房颤动，而在心房扑动未发作时或发作后，多为二度窦房传导阻滞和窦性停搏，较久性全心停搏，频发的交接区性逸搏或过缓性交接区性逸搏心律(图略)。全程出现 > 2.0 s 的长 R-R 间歇 34 次，多数 > 3.0 s，其中≥5.0 s 为 8 次，均

（下转 1278 页）