文章编号:1000-5404(2010)15-1667-03

论著

重复IVF/ICSI-ET治疗对卵巢反应性及妊娠结局的影响

何 畏,俞炽阳,李红梅,王凤英,龙 玲,彭 倩,姚春丽 (400038 重庆,第三军医大学西南医院妇产科)

【摘要】 目的 探讨重复IVF/ICSI-ET治疗对卵巢反应性影响以及提高重复周期临床妊娠率的方法。方法 对本中心97例不孕症患者208个长方案超促排卵IVF/ICSI-ET治疗周期进行回顾性分析。结果 与第1次IVF/ICSI-ET治疗相比,第3次治疗组临床妊娠率显著提高(42.9%,$P<0.05$),但在获卵数、MⅡ卵、胚胎形成以及优质胚胎获得上无明显差异($P>0.05$)。其中50例患者接受了宫腔镜检查或子宫内膜清创术后,第2次治疗时,子宫内膜声像清晰者的临床妊娠率明显高于子宫内膜声像仍然欠清晰者(38.5% *vs* 16.7%,$P<0.05$);经输卵管切除术和造口术后的IVF/ICSI-ET治疗临床妊娠率为54.5%,明显高于输卵管积液穿刺术者20.0%($P<0.05$)。结论 在3个VF/ICSI-ET治疗周期内,卵巢反应性无明显改变。重复超促排卵治疗的患者应更加关注盆腔情况与子宫容受性的改善,提高临床妊娠率。

【关键词】 控制性超促排卵治疗;体外受精-胚胎移植;卵巢反应性;结局;重复周期
【中图法分类号】 R711.6;R321.3;R714.12 【文献标志码】 A

Effect of repeated IVF/ICSI-ET treatment on ovarian reaction and pregnant outcome

He Wei, Yu Chiyang, Li Hongmei, Wang Fengying, Long Ling, Peng Qian, Yao Chunli (Reproductive Medical Center, Department of Gynecology and Obstetrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 4300038, China)

【Abstract】 Objective To study the effect of repeated *in vitro* fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and embryo transfer (ET) treatment on ovarian reaction and the methods to increase the pregnancy rate during the repeated IVF/ICSI-ET treatment. Methods A total of 208 cycles of IVF/ICSI-ET treatment to promote ovulation in 97 infertility patients were retrospectively analyzed whoadmilted in our center from January 2005 to December 2009. Results The pregnancy rate was significantly higher after the third cycle than after the first cycle of IVF/ICSI-ET treatment ($P<0.05$). However, no significant difference was observed in the number of retrieved oocytes, MⅡ oocytes, embryogenesis and high-quality embryos. Of the 97 patients, 50 underwent hysteroscopy or endometrial debridement. The pregnancy rate was higher in patients with clearly visible hysteroscopy images than in those with unclearly visible hysteroscopy images (38.5% *vs* 16.7%, $P<0.05$) after the second cycle of IVF/ICSI-ET treatment. The pregnancy rate was higher for those after IVF/ICSI-ET treatment though ureterectomy and fistulation than for those after IVF/ICSI-ET treatment with sactosalpinx puncture (54.5% *vs* 20.0%, $P<0.05$). Conclusion There is no obviously difference in ovarian reaction during the three IVF/ICSI-ET treatment cycles. Attention should be paid to the pelvic cavity and uterine receptivity in those undergoing repeated IVF/ICSI-ET treatment in order to increase their pregnancy rate.

【Key words】 controlled promoting ovulation therapy; *in vitro* fertilization and embryo transfer; ovarian reaction; outcome; repeated cycle

Corresponding author: He Wei, E-mail: anyhewei@yahoo.com.cn

辅助生殖技术从诞生之日起,其妊娠率的高低就是医患双方最关注的焦点问题。目前接受体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer,IVF-ET)治疗的患者中,约一半的人无法在第1个周期成功妊娠[1,2]。如何提高重复IVF-ET的成功率以及多次重复超促排卵治疗是否会对卵巢反应性造成不良影响已成为临床广泛关注的问题。本研究回顾性分析了重复超促排卵治疗者的特性、治疗经过和结局,以期了解重复超促排卵治疗对卵巢反应性的影响,并探索提高重复体外受精/单精子卵胞浆内注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)临床妊娠率的有效途径。

【通信作者】 何 畏,E-mail:anyhewei@yahoo.com.cn

1 资料与方法

1.1 研究对象

从2005年1月至2009年12月因不孕症在本中心接受促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)降调节的长方案IVF/ICSI-ET治疗者中,选择因首次IVF-ET失败而多次接受IVF/ICSI-ET治疗者为研究对象,共97例,其中输卵管性因素占67.0%

(65/97),子宫内膜异位症占9.3%(9/97),排卵异常占7.2%(7/97),男性因素占16.5%(16/97),合并多因素占12.4%(12/97);年龄(32.02±3.95)岁,不孕时间2~14年;在总共的208个治疗周期中采用常规体外受精181个周期,ICSI 27个周期;其中第1次IVF/ICSI-ET治疗97个周期(A组),第2次治疗97个周期(B组),第3次治疗14个周期(C组);3组的年龄分别为(32.0±3.9)、(32.4±3.8)岁和(32.4±2.5)岁。

凡单侧卵巢、早卵泡期卵泡刺激素(folliclestimulating hormone, FSH)>10 IU/ml或因预防过度卵巢刺激而取消新鲜胚胎移植者均不在本研究范围内。所有患者具有IVF/ICSI-ET治疗适应症,并符合国家计划生育政策,在接受辅助生殖助孕治疗前均签署知情同意书,并报本院医学伦理委员会批准。

1.2 长方案IVF/ICSI-ET

按本中心常规,于前次月经周期的黄体中期开始每天皮下注射GnRHa醋酸曲普瑞林0.05 mg,在转经第3~5天开始加用重组卵泡刺激素(rFSH)150~300 IU/d;每2~4天后行阴道超声检查和血清性激素检测,以监测卵泡发育情况并调整rFSH用量;当出现3个以上直径18 mm的卵泡时肌注10 000 IU人绒毛膜促性腺激素(HCG),34~36 h后超声引导下经阴道穿刺取卵;依据当日精液情况决定受精方式(IVF或ICSI);受精后16~18 h观察原核,并于48~72 h后在B超引导下行胚胎移植术(移植胚胎数≤3个),同时每天给予黄体酮40~60 mg肌肉注射;移植后2周测定血β-HCG。血β-HCG明显升高者继续黄体酮支持,并在3周后行B超检查;发现孕囊或流产物病理检查见绒毛者诊断为临床妊娠。

1.3 子宫内膜清创术及宫腔镜检查

对首次IVF/ICSI-ET治疗中移植优质胚胎未孕或HCG日子宫内膜回声欠清晰者建议行子宫内膜清创术或宫腔镜检查术。征得患者同意后,于月经前1周常规消毒下行子宫内膜清创术(28例)或宫腔镜检查术(22例)。

1.4 输卵管切除或输卵管造口术

对首次IVF/ICSI-ET治疗中反复发现输卵管积液,且未孕者建议行腹腔镜检查;征得患者同意后于月经干净后3~7 d全麻下行单或双侧输卵管造口术、单或双侧输卵管切除,共11例。

1.5 统计学方法

结果以$\bar{x}\pm s$或百分数表示,采用SPSS 11.0统计软件,行t检验和Fisher精确概率法。

2 结果

2.1 重复IVF/ICSI-ET治疗后卵巢反应性及妊娠结局的比较

3组患者在控制性超促排卵治疗中使用促性腺激素(GN)剂量、HCG日E_2水平、获卵数、MⅡ卵、胚胎形成以及优质胚胎数方面均无统计学差异($P>0.05$);第2次和第3次治疗组的临床妊娠率明显高于与第1次治疗组($P<0.05$)。见表1。

2.2 子宫内膜改善对临床妊娠率的影响

第1次IVF/ICSI-ET治疗过程中HCG日超声发现子宫内膜异常细小回声者或影像不清晰共50例,重复治疗前分别接受了宫腔镜检查和子宫内膜清创术;再次治疗时,子宫内膜声像清晰者的临床妊娠率明显高于子宫内膜声像仍然欠清晰者($P<0.05$)。见表2。

表2 重复周期中子宫内膜改善与临床妊娠率的关系

HCG日超声结果	n	获卵数	优质胚胎数	临床妊娠率(%)
子宫内膜清晰	26	10.2±4.3	3.4±1.8	10(38.5)[a]
子宫内膜欠清晰	24	10.5±4.8	2.7±2.1	4(16.7)

a:$P<0.05$,与子宫内膜欠清晰比较

2.2.1 宫腔镜检查 22例宫腔镜检查患者均来自B组,其中8例未发现明显异常,5例宫内膜息肉,4例宫腔轻度黏连,2例子宫内膜瘢痕,2例子宫内膜发育不良,1例宫腔微小纵隔;异常发现率约63.6%(14/22)。经宫腔镜下息肉摘除、黏连松解、纵隔切除等3~24个月后,重复IVF/ICSI-ET治疗中HCG日子宫内膜清晰,或呈现"三线征"者12例。

宫腔镜检查的22例患者与未行宫腔镜检查的75例患者的临床妊娠率分别为27.3%(6/22)和40.0%(30/75);宫腔镜检查未发现异常者在重复IVF/ICSI-ET治疗中的临床妊娠率较发现异常者稍高,分别为37.5%(3/8)和21.4%(3/14),但均无统计学差异($P>0.05$)。

2.2.2 子宫内膜清创术 28例患者行子宫内膜清创术,其中B组20例,C组8例,术中未发现宫腔明显异常。

2.3 输卵管切除或输卵管造口术后临床妊娠率情况

第1次IVF/ICSI-ET治疗中反复出现输卵管积液共21例,第2次或第3次IVF/ICSI治疗前行单或双侧输卵管切除共7例,行输卵管造口术4例,行经阴道输卵管积液穿刺术者10例。经输卵管切除术和造口术后的IVF/ICSI-ET治疗临床妊娠率为54.5%(6/11),明显高于输卵管积液穿刺术者20.0%(2/10)($P<0.05$)。

3 讨论

影响IVF/ICSI-ET治疗的因素主要有胚胎质量、子宫内膜容受性、患者年龄及心理状况等[3-5]。受各种情况的制约,临床上IVF/ICSI-ET治疗的临床妊娠率尚停留在40%~60%;约半数的患者在第1次治疗中不得不面临失败。

本研究表明:需要重复IVF/ICSI治疗组中,HCG日超声提示宫内膜声像不良发生率为51.5%(50/97)、输卵管积液发生率21.6%(21/97),提示它们是主要影响IVF/ICSI成功率的重要因素。对发生上述异常,尤其是取卵术后者,可以考虑减少新鲜胚胎的移植,而在治疗后改行冷冻胚胎移植。

由于宫腔内存在的隐性微小病变对宫腔内环境造成的不良影响不容忽视[6]。因此,凡宫内膜可疑异常

表1 重复IVF/ICSI-ET治疗后卵巢反应性与妊娠结局的比较

组别	n	GN剂量(U)	HCG日E_2(pg/ml)	获卵数	MⅡ卵	胚胎形成数	优质胚胎数	临床妊娠率
第1次(A)	97	1 622.9±402.4	4 937.3±7 855.3	10.6±6.3	8.2±5.5	5.9±4.2	1.6±1.6	17/97(17.5%)
第2次(B)	97	1 577.7±256.9	5 554.3±8 459.4	9.8±6.7	7.3±4.9	6.6±5.0	2.3±2.2	36/97(37.1%)[a]
第3次(B)	14	1 650.0±229.7	2 055.9±1 463.6	9.4±3.8	7.6±4.1	6.2±3.4	2.4±1.5	6/14(42.9%)[a]

a:$P<0.05$,与第1次比较

者可采取子宫内膜清创术或宫腔镜检查术,尤其适用于既往有优质胚胎移植未孕历史者。宫腔镜检查术后或子宫内膜清创术可能通过去除局灶的组织学病理改变,促进上皮和基质细胞增生与分化等,促进胚胎着床[7,8]。本研究也与 Oliveira 等[9]报道在人类助孕周期的前一周期月经第 8、12、21 天和第 26 天进行内膜活检可提高妊娠率一致。本研究证实了对于反复输卵管积液者采取彻底根治输卵管性病灶的方法可以明显改善这类患者的临床妊娠率,与文献[10]报道一致。

在 IVF/ICSI 治疗中,患者通常都要接受较大剂量的 FSH、取卵手术等刺激,这些都是可能影响到患者今后卵巢的反应性以及卵巢贮备功能。在重复治疗周期中,GN 剂量、获卵数、卵子质量都是卵巢反应性重要评价指标。从本研究的结果表明:3 次以内的重复超促排卵治疗并未明显影响获卵数、MⅡ卵数以及优质胚胎形成数等,提示患者的卵巢反应性无明显改变,合理地重复运用控制性超促排卵治疗是安全的[11-13]。由此我们建议,对于重复周期的 IVF 患者应当更加关注盆腔情况与子宫容受性的改善。

参考文献:

[1] 何畏,俞炽阳,王凤英,等. 适当的降调节在体外受精-胚胎移植长方案治疗中的价值[J]. 第三军医大学学报,2009,31(21):2081-2083.

[2] Centers for Disease Control and Prevention. 2004 Assisted Reproductive Technology Success Rates: National Summary and Fertility Clinic Reports[R]. Atlanta: National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2006.

[3] Van-Voorhis B J. Clinical practice. *In Vitro* Fertilization[J]. N Engl J Med, 2007, 356(4): 379-386.

[4] Greus M, Penarrubia J, Fabregues F, *et al*. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome[J]. Hum Reprod, 2000, 15(11): 2341-2346.

[5] Bancsi L F, Broekmans F J, Mol B W, *et al*. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after *in vitro* fertilization: a meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2003, 79(5): 1091-1100.

[6] Rama-Raju G A, Shashi-Kumari G, Krishna K M, *et al*. Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome[J]. Arch Gynecol Obstet, 2006, 274(3): 160-164.

[7] Barash A, Dekel N, Fieldust S, *et al*. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing *in vitro* fertilization[J]. Fertil Steril, 2003, 79(6): 1317-1322.

[8] Camuzcuoglu H, Yildirim Y, Sadik S. *et al*. Comparison of the accuracy of hysteroscopy and hysterosalpingography in evaluation of the uterine cavity in patients with recurrent pregnancy loss[J]. Gynecol Surg, 2005, 2(3): 159-163.

[9] Oliveira F G, Abdelmassih V G, Diamond M P, *et al*. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing *in vitro* fertilization-Embryo transfer who repeatedly cannot conceive[J]. Fertil Steril, 2003, 80(6): 1371-1375.

[10] Bontis J N, Theodoridis T D. Laparoscopic management of hydrosalpinx[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1092: 199-210.

[11] Silberstein T, Trimarchi J R, Gonzalez L, *et al*. Pregnancy outcome in *in vitro* fertilization decreases to a plateau with repeated cycles[J]. Fertil Steril, 2005, 84(4): 1043-1045.

[12] Wang J G, Douglas N C, Dicken C, *et al*. Cryopreservation of supernumerary high quality embryos predicts favorable outcomes for patients undergoing repeated cycles of *in vitro* fertilization[J]. Fertil Steril, 2008, 89(2): 368-374.

[13] Kolibianakis E M, Devroey P. No decrease occurs in the number of COCs retrieved with repeated IVF cycles[J]. Hum Reprod, 2004, 19(8): 1927-1928.

(收稿:2010-03-05 修回:2010-04-20)
(编辑 王小宴)

(上接 1666 页)

2 讨论

导致新生儿畸形的风险增加与双胎增多有关,不同的 IVF 实施方法如受精方式(ICSI)导致的胎儿畸形风险也有差别,某些物理、化学因素可能诱导染色体畸变和异常精子受精率增加[3]。多数新生儿出生缺陷的发生呈散发性、个体化特点,个案报道形式多见,如先天性心脏病、神经管畸形等[4]。国外报道 IVF-ET 出生缺陷的发生率为 3.4% ~9.9%[5]。我院近 5 年来 IVF-ET 后出生缺陷发生率 1.56%,略低于文献报道,尽管 IVF-ET 等技术具有出生缺陷的风险,但其良好的治疗效果使其仍然存为治疗不孕症患者的重要手段之一。因此,在实施 IVF 治疗前控制可能增加出生缺陷风险的因素尤其重要,如母体特殊病原体感染、病毒感染、生殖免疫性抗体异常,血型不合和年龄超过 35 岁时的风险评估及移植时机的选择。IVF 实施过程中做好胚胎室质量控制,增加优质胚胎率,提高单胚胎或囊胚移植率,以减少双胎发生的可能性,有利于减少出生缺陷的发生。妊娠后染色体检查和产前筛查是必要的。环境职业因素目前尚没有定论,应注意孕前避免接触有毒、有害物质如重金属,严格控制药物使用;男方避免烟酒和电离辐射,适当运动,注意休息都有利于提高精子质量,降低出生缺陷的发生率。

参考文献:

[1] Olson C K, Keppler-Noreuil K M, Romitti P A, *et al*. *In vitro* fertilization is associated with an increase in major birth defects[J]. Fertil Steril, 2005, 84(5): 1308-1315.

[2] Koivurova S, Hartikainen A L, Gissler M, *et al*. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after *in-vitro* fertilization[J]. Hum Reprod, 2002, 17(5): 1391-1398.

[3] Rimm A A, katayama A C, Diaz M, *et al*. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children[J]. J Assist Reprod Genet, 2004, 21(12): 437-443.

[4] 陈士岭,黎淑贞,孙玲,等. 1 274 例体外受精-胚胎移植治疗分娩新生儿结局分析[J]. 南方医科大学学报,2007,27(4): 439-441.

[5] Zadori J, Kozinszky Z, Orvos H, *et al*. The incidence of major birth defects following *in vitro* fertilization[J]. J Assist Reprod Genet, 2003, 20(3): 131-132.

(收稿:2010-03-02 修回:2010-05-12)
(编辑 王小宴)