文章编号:1000-5404(2010)16-1777-04

论著

体外受精-胚胎移植周期中不同卵巢反应性与临床结局的分析

李玉艳,何 畏,俞炽阳,王凤英,龙 玲,屈宗银,李红梅,邓 丽 (400038 重庆,第三军医大学西南医院妇产科)

【摘要】 目的 分析常规体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer,IVF-ET)周期中不同卵巢反应性与临床结局的关系。**方法** 回顾性分析2008-2009年在本生殖中心行常规IVF-ET治疗的414例患者资料,按获卵数不同分为卵巢低反应组(获卵数≤5个,$n=79$)、正常反应组(6~15个,$n=239$)及高反应组(≥16个,$n=96$),对临床结局与获卵数、年龄、用药、激素水平、受精率及优胚率等参数的相关性进行分析。**结果** 低反应组的临床妊娠率(25.3%)明显低于正常反应组(41.4%)及高反应组(43.8%)($P<0.05$),而周期取消率(20.0%)明显高于正常反应组(2.9%)和高反应组(5.2%)($P<0.05$)。临床结局与年龄、获卵数、ET日内膜厚度及ET优胚数显著相关(r分别为-0.145、0.150、0.141、0.215,$P<0.01$),卵巢低反应组与其他组间年龄、HCG日的E_2、LH、ET日E_2、P/E_2比值、2PN数、胚胎数、优胚数等差异均有统计学意义($P<0.01$,$P<0.05$)。**结论** 卵巢反应性(获卵数)与临床结局密切相关,而年龄是影响获卵数的重要因素,提高卵巢反应性有助于提高临床妊娠率。

【关键词】 体外受精-胚胎移植;卵巢反应;获卵数;妊娠结局;年龄
【中图法分类号】 R321-33;R322.65;R711.6 **【文献标志码】** A

Correlation in ovarian responses and clinical outcome of *in vitro* fertilization and embryo transfer cycles

Li Yuyan, He Wei, Yu Chiyang, Wang Fengying, Long Ling, Qu Zongyin, Li Hongmei, Deng Li (Department of Gynecology and Obestetrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship of the different ovarian response and clinical outcome in *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET) cycles. Methods A total of 414 cases of IVF-ET during 2008 to 2009 in our department were retrospectively analyzed. Poor responder was defined as ≤5 retrieved oocytes ($n=79$), normal responder as retrieved oocytes >5 and ≤15 ($n=239$), and high responder as retrieved oocytes >15 ($n=96$). Correlation of number of retrieved oocytes with clinical outcome, age, medicine, hormone level, fertilization ratio and the good embryo ratio was evaluated. Results Clinical pregnancy ratio in poor responders was significantly lesser than normal responders group and higher responder group (25.3% *vs* 41.4% and 43.8%, $P<0.05$). The cancellation cycle ratio in poor responders group was significantly higher than that in the other groups (20.0% *vs* 2.9% and 5.2%, $P<0.05$). The clinical outcomes was significantly correlated with ages, endometrium thickness at ET, retrieved oocyte numbers and the number of good embryo for ET ($r=-0.145$, 0.150, 0.141, and 0.215 respectively, $P<0.01$). The retrieved oocyte numbers was significantly correlated with age, E_2 and LH at HCG injection day, E_2 and P and P/E at ET day ($P<0.01$, $P<0.05$). Conclusion The ovarian responders (the retrieved oocyte numbers) is tightly related with clinical outcomes, and the age is an important contribution factor on retrieved oocyte numbers. Pregnant rate may be improved by elevating ovarian response.

【Key words】 *in vitro* fertilization-embryo transfer; ovary response; retrieved oocyte number; pregnancy outcome; age

Supported by the Tackling Fund for Science and Technology Research of Population and Family Planning Committee of Chongqing (06-3-01). Corresponding author: Wang Fengying, Tel: 86-23-68765903, E-mail: fyw018@163.com

体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer,IVF-ET)技术开展至今已30余年,临床妊娠率逐渐提高。在临床工作中,由于患者年龄、不孕原因以

【基金项目】 重庆市人口计生委科技攻关基金(06-3-01)
【通信作者】 王凤英,电话:(023)68765903,E-mail:fyw018@163.com

及促排卵方案等的变化,IVF-ET周期取卵数目具有较大差异,其临床结局也可能不同[1]。为了探讨取卵数目与妊娠结局的相关性以及可能的影响因素,我们将本中心于2008－2009年行IVF-ET治疗的414例患者资料进行统计分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

来源于2008－2009年在我院生殖医学中心行常规IVF-ET治疗的414个IVF取卵周期,患者年龄24～46岁,排除未获卵周期和卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection,ICSI)治疗周期。不孕原因包括输卵管因素、子宫内膜异位症、男方因素、原因不明以及其他因素等。患者均符合IVF手术指征,并知情同意。

1.2 方法

1.2.1 超排卵方案 根据患者年龄、窦卵泡数及基础内分泌等决定促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)进行长方案或短方案降调节,长方案从治疗前1周期的黄体中期开始给予短效GnRHa(0.1 mg/支,曲普瑞林)每日0.05～0.1 mg,月经来潮后血清雌二醇(E_2)<50 pg/ml,黄体生成素(LH)<5 mIU/ml定义为达到降调标准,开始给予促性腺素。短方案则从月经第2天开始给予GnRHa,每日0.1 mg,第3天开始加用促性腺素(GN)。促性腺素采用重组促卵泡生成素(FSH),起始剂量根据患者年龄、窦卵泡数和之前对促性腺素的反应等决定,此后根据卵泡发育及E_2监测结果调整剂量。当主导卵泡达到18 mm,或2个以上卵泡达到17 mm直径时,予以肌注绒毛膜促性腺素10 000 U,34～36 h后采卵。按获卵数分为3组,卵巢低反应组(A组)为获卵数≤5个,共79个周期(19.08%);正常反应组(B组)获卵数为6～15个,共239个周期(57.73%);高反应组(C组)获卵数≥16个,共96个周期(23.19%)。

1.2.2 体外受精和胚胎培养 所获卵细胞按常规方法进行体外受精,18 h后观察原核和极体等评价受精情况,第2天和第3天观察胚胎情况,第2天移植者细胞数达到3个,第3天移植者细胞数目为6～10个,卵裂球形态规则且碎片小于15%记为优质胚胎。于第2～3天行胚胎移植,于胚胎移植后第4～5周经阴道B超检测有孕囊,或手术病检证实为宫外孕者诊断为临床妊娠,有HCG升高,但未见胚囊者诊断为生化妊娠。无可移植的胚胎或因卵巢过度刺激取消新鲜胚胎移植周期记为未移植周期。

1.2.3 激素测定 E_2、孕酮(P)水平均采用化学发光法测定。

1.3 统计学分析

计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,采用SPSS 13.0统计软件分别对资料进行χ^2检验、方差分析及相关性分析。

2 结果

2.1 不同卵巢反应组间的临床结局

A组ET的胚胎数明显少于B组,但A组与C组及B组与C组间ET的胚胎数无统计学差异($P>0.05$)。A组取卵周期的临床妊娠率明显低于B组和C组,而周期取消率高于B组及C组($P<0.05$)。B组与C组比较,临床妊娠率、生化妊娠率及周期取消率无统计学差异($P>0.05$,表1)。

2.2 IVF-ET结局与临床参数的相关性

相关分析发现临床妊娠结局与患者年龄有显著的负相关关系,与获卵数、ET日子宫内膜厚度(简称内膜厚度)及ET优胚数呈正相关,与GN及GnRHa的使用无相关性(表2)。

表1 不同卵巢反应组临床结局构成比较

组别	周期数	ET胚胎数	临床妊娠[例(%)]	生化妊娠[例(%)]	周期取消[例(%)]
A组	79	2.05±0.69[a]	20(25.3)[ab]	2(2.53)	15(20.0)[ab]
B组	239	2.20±0.49	99(41.4)	6(2.51)	7(2.9)
C组	96	2.13±0.43	42(43.8)	5(5.21)	5(5.2)

a:$P<0.05$,与B组比较;b:$P<0.05$,与C组比较

表2 体外受精-胚胎移植结局与临床参数的相关性分析

统计值	获卵数(个)	年龄(岁)	GN天数(d)	GN用量(IU)	GnRHa天数	GnRHa用量(mg)	内膜厚度(cm)	ET胚胎数	ET优胚数
r	0.150	−0.145	0.072	−0.071	−0.107	0.077	0.141	0.033	0.215
P	0.002	0.003	0.158	0.162	0.167	0.140	0.006	0.515	0.000

2.3 不同卵巢反应组的临床参数

不同卵巢反应组的临床参数见表3。A组年龄明显大于B组和C组($P<0.01$),3组的GN、GnRHa使用情况及ET日内膜厚度无统计学差异($P>0.05$)。

2.4 不同卵巢反应组的内分泌变化

A组GN日的LH明显高于C组,GN日的FSH则明显高于B组和C组,但GN日E_2水平在3组间无统计学差异($P>0.05$)。经过GN促排卵后,HCG日的E_2、LH水平、P/E_2比值以及ET日的E_2水平、P/E_2比值在3组间有统计学差异($P<0.05$),HCG日和ET日的E_2水平随获卵数(反应性)增加而升高,而HCG日的LH、P/E_2比值及ET日P/E_2比值则随获卵数增加而降低($P<0.05$,表4)。

2.5 不同卵巢反应组的受精结果

虽然不同卵巢反应组MⅡ期卵率、受精率及优质胚胎率等无统计学差异($P>0.05$),但受精后第1天的2PN数、第2天/第3天的胚胎数及优胚数存在统计学差异:A组获得的2PN数、胚胎数及优胚数均明显少于B组和C组,而C组又显著高于B组($P<0.01$,表5)。

表3 不同卵巢反应组的临床参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	周期数	年龄(岁)	GN天数(d)	GN用量(IU)	GnRHa天数(d)	GnRHa量(mg)	内膜厚度(cm)
A组	79	34.49±4.74	9.86±1.51	1 791.72±556.84	15.16±4.76	1.52±0.66	1.01±0.17
B组	239	31.59±4.02[a]	9.80±1.41	1 716.40±495.33	13.55±3.29	1.66±0.85	1.02±0.17
C组	96	29.74±3.59[a]	9.62±1.09	1 669.59±391.60	13.79±3.75	1.59±0.61	1.02±0.18

a:$P<0.01$,与A组比较

表 4 不同卵巢反应组的内分泌参数比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	周期数	GN 日 E_2（ng/ml）	GN 日 LH（mIU/ml）	GN 日 FSH（mIU/ml）	HCG 日 E_2（pg/ml）	HCG 日 LH（mIU/ml）	HCG 日 P/E_2	ET 日 E_2（pg/ml）	ET 日 P/E_2
A 组	79	30.35 ± 45.77	3.13 ± 2.35[b]	7.16 ± 7.19[ab]	1 285.84 ± 743.65[ab]	3.43 ± 2.38[ab]	11.01 ± 72.54[b]	1 005.14 ± 4 533.62[ab]	151.00 ± 138.90[ab]
B 组	239	27.86 ± 46.03	2.78 ± 1.94	4.45 ± 2.43	4 521.32 ± 5 319.59[b]	2.53 ± 1.48[b]	0.38 ± 0.58	1 130.41 ± 600.67[b]	78.45 ± 88.89
C 组	96	39.26 ± 105.96	2.43 ± 1.36	3.82 ± 1.56	13 254.54 ± 9 526.45	2.12 ± 1.45	0.17 ± 0.29	3 429.06 ± 5 118.09	59.72 ± 63.01

a：$P < 0.05$，与 B 组比较；b：$P < 0.05$，与 C 组比较

表 5 不同卵巢反应组的受精结果比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	周期数	MⅡ期卵率（%）	2PN 数	受精率（%）	胚胎数	卵裂率（%）	优胚数	优胚率（%）
A 组	79	77 ± 32	2.29 ± 1.38	68 ± 33	2.20 ± 1.45	94 ± 21	1.02 ± 1.35	48 ± 41
B 组	239	77 ± 20	6.12 ± 3.05[ab]	63 ± 25	5.97 ± 3.03[ab]	96 ± 10	2.60 ± 2.27[ab]	44 ± 32
C 组	96	77 ± 18	12.45 ± 5.23[a]	61 ± 23	12.00 ± 5.06[a]	95 ± 7	4.60 ± 3.67[a]	38 ± 24

a：$P < 0.01$，与 A 组比较；b：$P < 0.01$，与 C 组比较

3 讨论

IVF-ET 技术经过不断发展，其临床妊娠率和活产率高，已被证实是一种安全、有效的助孕治疗方法[1]。但影响患者成功受孕的因素很多，其中卵巢对促性腺素（GN）的反应，主要决定于女性的卵巢储备[2]，被认为是 IVF 成功的主要决定因素之一[3]。卵巢低反应是指在促排卵过程中卵巢对促性腺激素刺激反应不良的病理状态，主要表现为卵巢刺激周期中发育的卵泡数量少，血清雌二醇（E_2）峰值低，其发生率占 IVF 周期的 9% ~24%[4]。临床上常将 IVF 中获卵数小于 3 ~ 5 个定义为卵巢反应不良，预示着临床结局较差。本研究资料中 414 个 IVF 周期中共有 79 个周期为卵巢低反应者，占 19.08%，与文献[4]的报道近似。

本研究显示临床妊娠结局与获卵数及 ET 的优胚数呈正相关（$r = 0.150$ 和 0.215），临床妊娠率随获卵数增加而增加，获卵数在 5 个以下者即卵巢低反应组的移植周期的临床妊娠率显著低于其他 2 组（$P < 0.05$），而周期取消率明显高于其他 2 组（$P < 0.05$）。此外，不同卵巢反应组的优胚数明显不同，随获卵数增多，优胚数明显增加。这些结果表明获卵数或卵巢反应性是影响临床结局最重要的因素。本研究发现临床结局与患者年龄呈负相关（$r = -0.145$），不同获卵数组的年龄存在显著差别，获卵数越少的组别年龄越大，而获卵数直接关系到受精后的 2PN 数、胚胎数及优质胚胎数，表明年龄是影响卵巢反应性及临床结局的主要因素。在以往的研究中，我们已发现高龄患者在超促排卵阶段常因卵巢反应低下而取消周期，在胚胎培养阶段则常发生延迟受精或胚胎发育迟缓甚至停滞的情况[5]。这些结果提示卵巢低反应性主要通过影响可移植的胚胎数和优质胚胎数而影响临床结局。

本资料中正常反应组与高反应组的优质胚胎数有显著差异，但临床妊娠率无显著差异，可能与本中心移植的胚胎数目在 2 ~3 个，其中优质胚胎控制在 2 个以内有关。对于卵巢高反应者，有研究认为不会增加妊娠率，反而会增加周期取消率及重度卵巢过度刺激综合征（OHSS）发生[6]。本研究发现的结果有所不同，我们发现高反应组的妊娠率最高，而周期取消率与正常反应组无明显差别。可能与本中心对 OHSS 的处理关注程度高、处理比较积极有关。

本资料显示临床妊娠结局与 ET 日子宫内膜厚度呈正相关（$r = 0.141$），这是由于内膜厚度增加，有利于胚胎着床的缘故。左 3 个不同获卵数组间 ET 日内膜并无统计学差异（$P > 0.05$），提示 ET 日内膜厚度是影响临床结局的一个独立因素，因此，内膜的调整需要临床特别的关注与处理。

由于年龄、卵巢手术、炎症或其他不明原因等导致卵巢储备功能下降，甚至卵巢早衰的患者，仍渴望获得自己的后代，对这部分患者仍值得进行 IVF 治疗，但如何提高卵巢反应性以及对于卵巢低反应者如何进行方案的调整对治疗结果具有重要意义。在本研究中，我们发现不同获卵数组 GN 及 GnRHa 的用量、天数无明显差别（$P > 0.05$），提示用药量可能对获卵数没有直接影响，但个体用药量差异较大。有研究者认为，对于卵巢低反应者，盲目增加 GN 用量没有意义，而采用微刺激方案可能更适用于卵巢反应低下者[7]。对获卵数过低患者，胡频等[8]认为进行 ICSI 可能更利于受精，有助于提高妊娠率。

本研究同时观察了 GN 使用前后激素水平与获卵数及妊娠率的关系。发现低反应组 GN 日的 LH 明显高于高反应组，GN 日的 FSH 则明显高于正常反应组和高反应组。我们分析这可能主要与该组患者年龄大，采用短方案进行超促排卵的周期相对较多，使用 GN 前未进行降调节有关。本研究发现 GN 促排卵后，HCG 日和 ET 日的 E_2 水平随获卵数（反应性）增加而升高，与以往的研究结果一致[9]。有研究认为 P/E_2 比值增高提示卵泡出现黄素化，并与卵巢反应低下有关[10]。本研究发现 HCG 日的 LH、P/E_2 比值及 ET 日 P/E_2 比值随获卵数增加而降低，结果与之有相似之处。此外，本资料发现临床结局与 HCG 日及 ET 日的

E_2无明显相关，与 Aboulghar[11] 的研究近似，认为 HCG 日的 E_2可预测 OHSS 的发生，但与妊娠结局无关。

综上所述，IVF 周期中卵巢反应性可能是临床妊娠的主要决定因素，年龄与获卵数及临床结局密切相关，具有一定的预测作用，提高卵巢反应性有助于改善临床结局，因此应积极探索更加科学的促排卵方案提高获卵数、调整子宫内膜厚度[12]、优化胚胎培养条件等以提高妊娠率。对于低卵巢反应患者，应注意提高卵子质量[13]，有效利用所获卵母细胞，促进受精和优胚形成，以提高临床妊娠率。

志谢 本研究的数据分析得到重庆市卫生信息中心孙安龙副主任的帮助，在此表示衷心的感谢

参考文献：

[1] 李蓉，乔杰，刘平，等. 胚胎移植 12 491 个周期的临床效果及影响因素分析[J]. 中华妇产科杂志，2008，43(8)：563－566.

[2] Broekmans F J, Kwee J, Hendriks D J, *et al*. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome[J]. Hum Reprod Update, 2006, 12(6): 685－718.

[3] Shanbhag S, Aucott L, Bhattacharya S, *et al*. Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyperstimulation (COH) in *in-vitro* fertilisation (IVF) [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, (1): CD004379.

[4] Keay S D, Liversedge N H, Mathur R S, *et al*. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1997, 104: 521－527.

[5] 王凤英，俞炽阳，何畏，等. 常规 IVF 中受精失败相关因素及后续处理结果分析[J]. 生殖与避孕，2009，29(10)：648－653.

[6] 陈秋菊，孙晓溪，李路，等. 控制性超排卵中卵巢高反应对体外受精-胚胎移植/卵胞浆内单精子注射周期妊娠结局的影响[J]. 生殖医学杂志，2007，16(1)：7－11.

[7] Demirol A, Gurgan T. Comparison of microdose flare-up and antagonist multiple-dose protocols for poor-responder patients: a randomized study [J]. Fertil Steril, 2009, 92(2): 481－485.

[8] 胡频，曹云霞，周平，等. 获单卵周期体外受精和单精子胞浆内注射对 IVF-ET 结局的影响[J]. 中国优生与遗传杂志，2008，16(3)：112－113，118.

[9] 王凤英，李玉艳，俞炽阳，等. 对 IVF 超促排卵周期结局的分析[J]. 第三军医大学学报，2005，27(12)：1272－1275.

[10] Younis J S, Matilsky M, Radin O, *et al*. Increased progesterone/estradiol ratio in the late follicular phase could be related to low ovarian reserve in *in vitro* fertilization-embryo transfer cycles with a long gonadotropin-releasing hormone agonist[J]. Fertil Steril, 2001, 76(2): 294－299.

[11] Aboulghar M. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Estradiol level has an important role in the prediction of OHSS[J]. Hum Reprod, 2003, 18(6): 1140－1141.

[12] Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, *et al*. The correlation between endometrial thickness and outcome of *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2008, 6: 37.

[13] Verberg M F, Eijkemans M J, Macklon N S, *et al*. The clinical significance of the retrieval of a low number of oocytes following mild ovarian stimulation for IVF: a meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2009, 15(1): 5－12.

(收稿 2010-03-02 修回 2010-04-09)

(编辑 王小宴)

(上接 1776 页)

统计学分析：采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间差异用 t 检验，计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

A 组术后发生胆漏 2 例(发生率 5.6%)，B 组发生 12 例(发生率 23.5%)，2 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。A 组：1 例为无症状型胆漏；另 1 例易处理型胆漏，经加强抗感染，调整腹腔引流管，术后第 13 天胆漏停止，治愈出院。B 组：7 例为无症状型胆漏；3 例为易处理型胆漏，术后 4 周内痊愈；2 例难处理型胆漏，其中 1 例术后第 2 天大量胆漏，胆汁性腹膜炎，经再次手术，缝补漏胆口，置 T 管引流治愈，另 1 例为肝内胆管癌并肝外转移，姑息性切除，术后 48 d 死亡时胆瘘仍未痊愈。胆漏与肝内胆管扩张的程度有明显关系：B 组病例中，仅有轻微或轻度肝胆管扩张的 28 例中仅发生 1 例无症状胆漏；而 23 例中、重度扩张者，发生无症状型胆漏 6 例，易处理型胆漏 3 例，难处理型胆漏 2 例。

3 讨论

肝切除术无须常规附加 T 管引流，而合并肝吸虫病者，术后易发生胆漏[1]，其原因可能与慢性胆管炎症导致 Oddi 括约肌功能失调[2]造成胆道压力短暂或持续性增高有关。本组在中、重度肝胆管扩张中，有 12 例作了术中、术后胆道静水压测量[3]，其中 10 例 <25 cmH_2O，2 例达 50～60 cmH_2O，直至术后 1 周才下降到 15～25 cmH_2O 水平，估计为炎症水肿、痉挛所致。此外，肝吸虫病胆管扩张明显者还常常产生胆汁分泌亢进[4]，这也可能引起术后胆漏。我们的体会是附加 T 管引流对于预防该复合疾病术后胆漏是确切有效的，术中冲洗驱虫可使胆道通畅，还可观察肝断面泄漏情况，仔细结扎断面泄漏胆管。但是，附加手术也会增加手术创伤，术后胆汁大量丢失也会带来风险。另外，术后胆漏的严重程度与肝胆管扩张程度一致，因此，对于中、重度胆管扩张，即使仅作简单肝楔状切除，也须作 T 管引流为妥；胆道扩张仅为轻微或轻度者，特别又是作简单肝切除、创面处理可靠的，不必附加 T 管引流手术。

参考文献：

[1] 郑培秋. 肝吸虫病与肝切除术后胆漏[J]. 华夏医学，2009，22(3)：441－443.

[2] 吴硕东. Oddi 括约肌异常的分类及防治对策[J]. 中国实用外科杂志，2007，27(2)：129－130.

[3] 曹红勇，井清源. 术中胆道压力流量测定在胆总管下端疾病诊断中的应用[J]. 中国农村医学，1996，24(8)：15－16.

[4] 郑培秋. 华支睾吸虫病术后胆汁分泌亢进 21 例分析[J]. 第三军医大学学报，2009，31(22)：2292－2293.

(收稿 2010-05-13 修回 2010-06-21)

(编辑 吴培红)