

[文章编号] 1007-0893(2023)21-0115-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.21.034

DOR 患者 IVF-ET 周期中应用微刺激方案和 PPOS 方案的临床疗效比较

陈 瑜 程婷婷

(徐州市妇幼保健院, 江苏 徐州 221000)

[摘要] 目的: 探究卵巢储备功能减退 (DOR) 患者体外受精 (IVF)-胚胎移植 (ET) 周期中应用微刺激方案和高孕激素状态下促排卵 (PPOS) 方案的临床疗效。方法: 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月于徐州市妇幼保健院生殖中心行 IVF-ET 治疗的 72 例 DOR 患者作为研究对象, 回顾性分析其临床资料, 根据其不同促排卵方案分为观察组与对照组, 各 36 例。观察组患者采用 PPOS 方案促排卵, 对照组患者采用微刺激方案促排卵。观察两组患者促排卵情况、人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 注射日血清性激素水平、临床妊娠结局。结果: 观察组患者促性腺激素 (Gn) 使用量、获卵数、可利用胚胎数多于对照组, Gn 使用时间长于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者 HCG 注射日血清雌二醇 (E2)、孕酮 (P)、黄体生成素 (LH) 水平均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者临床妊娠率高于对照组, 周期取消率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者早期流产率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: PPOS 方案是一种可行且有效的促排卵方案, 在 DOR 患者 IVF-ET 周期中应用 PPOS 方案可争取更多的妊娠机会, 获得比较满意的临床妊娠结局, 为 DOR 患者促排卵提供新的选择方案。

[关键词] 体外受精-胚胎移植; 卵巢储备功能减退; 促排卵方案; 微刺激方案; 高孕激素状态下促排卵方案
[中图分类号] R 711.75 **[文献标识码]** B

Comparison of Clinical Efficacy between Microstimulation Scheme and PPOS Scheme in IVF-ET Cycle of Patients with DOR

CHEN Yu, CHENG Tingting

(Xuzhou Maternal and Child Health Hospital, Jiangsu Xuzhou 221000)

[Abstract] Objective To explore the clinical efficacy of microstimulation and progestin primed ovarian stimulation (PPOS) during in vitro fertilization (IVF)-embryo transfer (ET) cycle in patients with diminished ovarian reserve (DOR). Methods A total of 72 patients with DOR who underwent IVF-ET treatment in the reproductive center of Xuzhou Maternal and Child Health Hospital from January 2019 to December 2020 were selected as the study objects. Their clinical data were retrospectively analyzed, and they were divided into an observation group and a control group according to different ovulation promotion schemes, with 36 cases in each group. The patients in the observation group received PPOS scheme and the control group received microstimulation scheme. Ovulation induction, serum sex hormone level on human chorionic gonadotropin (HCG) injection day and clinical pregnancy outcome were observed in the two groups. Results The consumption of gonadotropin (Gn), the number of eggs harvested and the number of available embryos in the observation group were higher than those in the control group, and the use time of Gn was longer than that in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The levels of serum estradiol (E2), progesterone (P) and luteinizing hormone (LH) on HCG injection day in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The clinical pregnancy rate of the observation group was higher than that of the control group, and the cycle cancellation rate was lower than that of the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the early abortion rate between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion PPOS scheme is a feasible and effective ovulation induction scheme. The application of PPOS scheme in the IVF-ET cycle of patients with DOR can strive for more pregnancy opportunities and obtain satisfactory clinical pregnancy outcome, which provides a new choice for ovulation induction in patients with DOR.

[Keywords] In vitro fertilization-embryo transfer; Diminished ovarian reserve; Ovulation induction scheme; Microstimulation scheme; Progestin primed ovarian stimulation scheme

[收稿日期] 2023 - 09 - 11

[作者简介] 陈瑜, 女, 副主任医师, 主要研究方向是生殖医学。

卵巢储备功能减退 (diminished ova-rian reserve, DOR) 是指女性 40 岁前卵巢产生卵子的能力下降及卵泡质量下降, 导致女性生育能力减弱^[1-2]。目前, 我国三胎政策开放, 高龄、有生育意愿且希望借助辅助生殖技术达成生育愿望的女性越来越多, 此类女性面临的最大问题是 DOR, 导致患者对促性腺激素 (gonadotropins, Gn) 的反应性降低, 易引起辅助生殖治疗失败^[3-5]。因此, 针对 DOR 患者, 在其体外受精 (in vitro fertilization, IVF) - 胚胎移植 (embryo transfer, ET) 周期中采取何种促排卵方案以提高临床妊娠成功率是临床研究热点^[6]。鉴于此, 本研究探究 DOR 患者 IVF-ET 周期中应用微刺激方案和高孕激素状态下促排卵 (progestin primed ovarian stimulation, PPOS) 方案的临床疗效, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月于徐州市妇幼保健院生殖中心行 IVF-ET 治疗的 72 例 DOR 患者作为研究对象, 回顾性分析其临床资料, 根据其不同促排卵方案分为观察组与对照组, 各 36 例。观察组患者年龄 23~40 岁, 平均 (27.79±3.52) 岁; 不孕病程 1~4 年, 平均 (2.17±0.46) 年。对照组患者年龄 21~40 岁, 平均 (28.02±4.08) 岁; 不孕病程 1~4 年, 平均 (2.21±0.59) 年。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (XFYSJL-2023-08)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 经彩色多普勒超声检查、实验室检查证实, 符合《妇产科学》^[7]中 DOR 的诊断标准; (2) 年龄在 20~40 岁; (3) 具有生育意愿、性生活正常; (4) 男性生育能力正常; (5) 临床资料完整有效; (6) 患者知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 伴甲状腺功能异常、高泌乳素血症、子宫内膜异位症者; (2) 伴生殖器畸形者; (3) 伴泌尿系统疾病者; (4) 伴性传播疾病者; (5) 其他疾病引起的高雄激素疾病、排卵异常或不孕者; (6) 伴有精神系统疾病者; (7) 中途退出本研究者。

1.3 方法

1.3.1 观察组 采用 PPOS 方案促排卵, 于患者月经周期的第 2 天或卵泡直径 3~5 mm 时予以尿促卵泡素 (丽珠集团丽珠制药厂, 国药准字 H20052130) 或者人绝经后尿促性素 (human menopausal gonadotropin, HMG) (丽珠集团丽珠制药厂, 国药准字 H10940097) 肌肉注射以促排卵, 初始剂量为 150~225 IU·d⁻¹, 同时予以甲羟孕酮片 (浙江仙琚制药股份有限公司, 国药准字 H33020715) 口服, 剂量为 10 mg·d⁻¹, 根据患者的卵泡发育情况及激素水平适时调整 Gn 用量, 若有 1 个

及以上直径超过 18 mm 的卵泡或血清雌激素水平超过 300 pg·mL⁻¹, 则停用甲羟孕酮片和 Gn, 并在当日肌肉注射人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) (丽珠集团丽珠制药厂, 国药准字 H44020672) 10000 IU 诱导排卵, 注射后 36 h 进行取卵。

1.3.2 对照组 采用微刺激方案促排卵, 于患者月经周期第 2 天进行 B 超检查, 记录窦卵泡数量及大小, 观察有无卵巢囊肿, 并检测其血清卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 及雌二醇 (estradiol, E2) 水平, 若血清 FSH 水平 < 20 U·L⁻¹ 且血清 E2 水平 < 100 pg·mL⁻¹, 则予以患者枸橼酸氯米芬 (北京中新药业股份有限公司, 国药准字 H13022188) 口服, 剂量为 50~100 mg·d⁻¹, 同时予以尿促卵泡素或 HMG 150~225 IU·d⁻¹ 肌肉注射, 并定期行 B 超检查及激素水平检测, 监测其卵泡发育情况, 及时调整 Gn 用量, 若患者的双侧卵泡有 1 个及以上直径超过 18 mm 的主导卵泡, 则停止枸橼酸氯米芬及 Gn 给药, 并予以 10000 IU HCG 肌肉注射以诱发排卵, 根据患者的血清 E2 及黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 水平确定其 HCG 的注射时间以及取卵时间, 一般在 HCG 注射后 36 h 取卵。

两组患者在取卵后均按照医院生殖中心规定行常规 IVF 或单精子卵细胞质内注射 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) 受精, 于相同条件下行体外胚胎培养, 并均行全胚胎冷冻。后予以人工周期准备内膜, 待子宫内膜厚度、形态等达到医院生殖中心移植标准后行解冻 ET 助孕, 在取卵后第 1~2 次月经周期的第 2 天进行 B 超检查, 观察患者的卵巢恢复情况, 并检测其血清 E2 及 LH 水平, 排除不适宜妊娠情况后, 予雌激素 4~6 mg·d⁻¹ 口服调理内膜, 当患者的子宫内膜超过 8 mm 且孕酮 (progesterone, P) 水平低于 1.5 ng·mL⁻¹ 时, 予孕激素转化内膜后移植胚胎, 在移植后予以黄体支持治疗, 移植后第 14 天检测其血清 HCG 水平, 确定是否生化妊娠, 移植后第 28 天进行阴道超声检查, 确定是否临床妊娠, 并观察其着床孕囊数, 并在移植第 42 天再次进行阴道超声检查了解妊娠情况, 期间黄体支持开始逐步减药。

1.4 观察指标

观察两组患者促排卵情况、HCG 注射日血清性激素水平、临床妊娠结局。(1) 促排卵情况。包括 Gn 使用量、Gn 使用时间、获卵数、可利用胚胎数。(2) HCG 注射日血清性激素水平。包括血清 E2、P、LH 水平。(3) 临床妊娠结局。统计两组患者临床妊娠率、早期流产率 (早期流产率 = 孕早期流产数 / 临床妊娠数 × 100%) 以及周期取消率 (周期取消率 = 取消周期数 / 启动周期数 × 100%)。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者促排卵情况比较

观察组患者 Gn 使用量、获卵数、可利用胚胎数多于对照组，Gn 使用时间长于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组患者促排卵情况比较 ($n = 36, \bar{x} \pm s$)

组别	Gn 使用量 /IU	Gn 使用时间 /d	获卵数 / 个	可利用胚胎数 / 个
对照组	1805.72 ± 261.20	9.21 ± 1.39	2.45 ± 1.05	1.34 ± 0.94
观察组	2774.82 ± 417.38 ^a	10.33 ± 1.87 ^a	4.91 ± 1.70 ^a	3.09 ± 1.32 ^a

注：Gn 一促性腺激素。
与对照组比较，^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者 HCG 注射日血清性激素水平比较

观察组患者 HCG 注射日血清 E2、P、LH 水平均高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组患者 HCG 注射日血清性激素水平比较 ($n = 36, \bar{x} \pm s$)

组别	E2/IU · L ⁻¹	P/ng · mL ⁻¹	LH/IU · L ⁻¹
对照组	1408.28 ± 237.63	1.32 ± 0.56	7.14 ± 2.31
观察组	2889.01 ± 413.22 ^b	3.01 ± 1.15 ^b	3.66 ± 1.90 ^b

注：E2 一雌二醇；P 一孕酮；LH 一黄体生成素；HCG 一人绒毛膜促性腺激素。
与对照组比较，^b $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者临床妊娠结局比较

观察组患者临床妊娠率高于对照组，周期取消率低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者早期流产率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 3。

表 3 两组患者临床妊娠结局比较 ($n = 36, \%$)

组别	临床妊娠率	早期流产率	周期取消率
对照组	11.11(4/36)	25.00(1/4)	11.11(4/36)
观察组	22.22(8/36) ^c	25.00(2/8)	2.78(1/36) ^c

注：与对照组比较，^c $P < 0.05$ 。

3 讨论

微刺激方案在临床上是比较常用的促排卵方案，具有费用少的优点，且能够获得较满意的妊娠结局，但此方法无法对患者实施垂体降调节，患者在卵泡发育过程中易出现血清 LH 水平异常升高的情况，而导致其卵泡发育出现停滞或者闭锁，进而导致卵泡早排率及周期取消率升高^[8-9]。PPOS 方案是近年来在临床上应用的一种新型促排卵方案，是在卵泡期应用 Gn 和孕激素模拟黄体期自然持续的高孕激素状态以抑制早发 LH 峰进行促排卵的方案^[10]。

本研究结果显示，观察组患者 Gn 使用量、获卵数、可利用胚胎数多于对照组，Gn 使用时间长于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者 HCG 注射日血清 E2、P、LH 水平均高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；提示与微刺激方案相比，PPOS 方案

能够促进雌激素负反馈垂体作用，延迟垂体对促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 反应性延迟，抑制 FSH 分泌，延缓卵泡发育启动时间，以维持更好的垂体降调作用，以获得更高的可利用胚胎数及胚胎质量^[11]。本研究结果显示，观察组患者临床妊娠率高于对照组，周期取消率低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者早期流产率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；提示在 DOR 患者 IVF-ET 周期中应用 PPOS 方案可争取更多的妊娠时机，有效提高 DOR 患者的妊娠成功率^[12]。

综上所述，PPOS 方案是一种可行且有效的促排卵方案，在 DOR 患者 IVF-ET 周期中应用 PPOS 方案可争取更多的妊娠机会，获得比较满意的临床妊娠结局，为 DOR 患者促排卵提供新的选择方案。

[参考文献]

- [1] 梁见弟, 张昭. 微刺激方案与黄体期促排卵方案在卵巢储备功能低下患者体外受精-胚胎移植周期中的应用效果对比 [J]. 中国当代医药, 2018, 25 (26): 94-96, 99.
- [2] 罗玉萍, 黄官友, 赵淑云. 两种孕激素在卵泡期高孕激素状态下促排卵方案中治疗效果的比较 [J]. 生殖医学杂志, 2021, 30 (9): 1164-1168.
- [3] 周惠玲, 刘奇才, 邹亦庐, 等. 高孕激素状态下促排卵方案中不同促性腺激素对卵巢储备功能低下患者促排卵效果的研究 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41 (11): 980-985.
- [4] 刘洋, 南燕, 陈帆, 等. 不同促排卵方案在高龄卵巢储备功能减退患者中的应用效果比较 [J]. 新乡医学院学报, 2020, 37 (5): 465-470.
- [5] 付养华, 杨替楚, 习海涛, 等. 卵泡期高孕激素状态下促排卵在卵巢储备功能低下患者中的应用 [J]. 温州医科大学学报, 2017, 47 (4): 258-262.
- [6] 李哲, 张俊伟, 胡继君, 等. 卵巢低反应患者微刺激促排卵取卵后继续黄体期促排卵的临床效果观察 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39 (4): 269-273.
- [7] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [8] 陈英, 梁辉, 王娜. 微刺激联合黄体期促排卵对卵巢低反应患者体外受精-胚胎移植中的效果观察 [J]. 贵州医药, 2018, 42 (2): 179-181.
- [9] 张少娣, 贾楠, 李杭生, 等. 微刺激联合黄体期促排卵方案在卵巢低反应患者 IVF-ET 助孕中的应用 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30 (24): 4170-4173.
- [10] 张晓敏, 季静娟, 刘雨生. 双刺激方案与微刺激并拮抗剂方案在卵巢储备功能下降患者中的应用 [J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50 (10): 1489-1493.
- [11] 巫珊, 李丹, 刘晶晶, 等. 子宫内微刺激对 IVF-ET 中 LIF、OPN 表达及子宫内膜容受性的影响 [J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20 (10): 8-12.
- [12] 杜旭园, 刘人杰, 吴俊长, 等. 高孕激素状态下促排卵方案在卵巢高反应患者中的应用效果 [J]. 山东医药, 2022, 65 (31): 65-68.