

高龄卵巢低储备人群不同促排卵方案的临床评价^{*}

简生燕 熊正方 马荣花 曾湘晖 王睿 李斌业

(青海省人民医院生殖医学中心, 青海 西宁 810001)

【摘要】 目的 探讨高龄卵巢低储备人群在体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 周期中应用不同促排卵方案的妊娠结局。**方法** 收集在我院生殖医学中心接受 IVF 助孕的高龄卵巢低储备患者 377 个周期的临床资料, 高孕激素状态下促排卵方案 (PPOS 组) 198 个周期、长方案 (长方案组) 103 个周期和拮抗剂方案 (拮抗剂组) 76 个周期。综合评价不同促排卵方案的临床指标。**结果** 长方案组促性腺激素 (Gn) 的使用总量及使用天数最高, HCG 日 LH 水平最低, MⅡ 卵泡成熟度、2PN 受精数和优胚数均高于其它两组 ($P < 0.001$)。PPOS 组获卵率最高, 其次为长方案组, 均高于拮抗剂组 ($P < 0.001$); 正常受精拮抗剂组最高, 其次为长方案组, 均高于 PPOS 组 ($P < 0.001$); 长方案组优胚率最高, 与拮抗剂组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在妊娠结局的比较中, 长方案组的鲜胚移植率高于拮抗剂组, 拮抗剂组的鲜胚移植取消率高于长方案组, 但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 在累积胚胎种植率的比较中, 长方案组高于拮抗剂组和 PPOS 组, 其中长方案组与 PPOS 组差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 长方案组的累积临床妊娠率和累积活产率均高于拮抗剂组和 PPOS 组, 但 3 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 3 组患者流产率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 高龄卵巢低储备人群在 IVF-ET 治疗中选择长方案作为促排卵方案, 可获得较好的妊娠结局。

【关键词】 高龄; 卵巢低储备; PPOS 方案; 长方案; 拮抗剂方案

【中图分类号】 R711.6 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.02.020

Comparison of different controlled ovarian hyperstimulation protocols in patients in advanced age with diminished ovarian reserve

JIAN Shengyan, XIONG Zhengfang, MA Ronghua, ZENG Xianghui, WANG Rui, LI Bingye

(Qinghai Province People's Hospital, Xining 810000, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the pregnancy outcomes of the advanced age patients with diminished ovarian reserve who received in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) cycle treatment with different ovulation induction programs. **Methods** The clinical data of 377 cycles of elderly patients with low ovarian reserve who received IVF in the reproductive medicine center of our hospital were collected. There were 198 cycles of ovulation induction regimen (PPOS group), 103 cycles of long regimen (long regimen) and 76 cycles of antagonist regimen (antagonist group). The clinical indexes of different ovulation induction schemes were evaluated comprehensively. **Results** The total amount and days of gonadotropin (Gn) used in the long regimen group were the highest, and the LH level on HCG day was the lowest. The maturation of MⅡ follicles, the number of 2PN fertilized and the number of excellent embryos were higher than those of the other two groups ($P < 0.001$). The egg acquisition rate of PPOS group was the highest, followed by long regimen group, which was higher than that of antagonist group ($P < 0.001$), the normal fertilization antagonist group was the highest, followed by long regimen group, which was higher than that of PPOS group ($P < 0.001$). In the comparison of pregnancy outcome, the fresh embryo transfer rate of long regimen group was higher than that of antagonist group, and the elimination rate of fresh embryo transfer of antagonist group was higher than that of long regimen group, but there was no significant difference ($P > 0.001$). The cumulative embryo implantation rate of long regimen group was higher than that of antagonist group and PPOS group, and there was significant difference between long regimen group and PPOS group ($P < 0.001$). The cumulative clinical pregnancy rate and cumulative live birth rate in the GnRH-a long

基金项目: 青海省科技合作项目 (2019-HZ-823)

通讯作者: 李斌业, E-mail: 598877924@qq.com

引用本文: 简生燕, 熊正方, 马荣花, 等. 高龄卵巢低储备人群不同促排卵方案的临床评价[J]. 西部医学, 2023, 35(2): 256-261. DOI: 10.3969/j.

protocol group were higher than those in the GnRH-ant protocol group and PPOS group, but there was no significant difference among the three groups ($P>0.05$). There was no significant difference in abortion rate among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** The patients with diminished ovarian reserve in advanced age can also choose GnRH-a long protocol should have better outcome for pregnancy in vitro fertilization and embryo transfer.

[Key words] Advanced age; Diminished ovarian reserve; PPOS; GnRH agonist; GnRH antagonist

自 2015 年 10 月全面实施二胎政策以来,高龄夫妇的生育需求也随之增加,但年龄的增加导致卵巢功能及卵母细胞质量的下降和各种盆腔疾病的增加致使 35 岁以上的高龄女性妊娠率显著下降,流产率增加^[1-3]。体外受精-胚胎移植 (Vitre fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 或单精子卵泡浆内注射-胚胎移植 (Intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer, ICSI) 的治疗方法为她们的生育需求提供了技术支持,良好的妊娠结局取决于高质量卵子及优质胚胎。目前高龄卵巢低反应患者在 IVF-ET 促排卵过程中以促性腺激素释放激素拮抗剂 (Gonadotropin releasing hormone antagonist, GnRH-ant) 方案 (简称为拮抗剂方案)、高孕激素状态下促排卵 (Progestin primed ovarian stimulation, PPOS) 方案 (简称为 PPOS 方案) 和微刺激方案为主。而促性腺激素释放激素激动剂 (Gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a) 降调节长方案 (简称为长方案) 较少应用于该类人群,本文探讨高龄卵巢低储备患者应用长方案、拮抗剂方案和 PPOS 方案的实验室指标及临床结局,旨在寻找适宜于高龄女性最优的促排卵方案,助力该类人群的辅助生育获得最佳结局。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入 2016 年 3 月~2019 年 3 月在青海省人民医院生殖中心接受 IVF 助孕治疗的高龄卵巢低储备者 377 个周期的临床资料。PPOS 方案 (PPOS 组) 198 个周期、长方案 (长方案组) 103 个周期和拮抗剂方案 (拮抗剂组) 76 个周期。患者平均年龄 (39.43 ± 3.53) 岁,平均 BMI (22.37 ± 3.08) kg/cm²,平均不孕年限 (4.36 ± 3.55) 年。其中原发不孕 123 个周期 (32.6%),继发不孕 254 个周期 (67.4%)。参照其他研究^[4-7],制定纳入标准:①年龄 ≥ 35 岁。②阴道超声提示早期双侧卵巢窦卵泡数 (Antral follicle count, AFC) ≤ 7 个或基础卵泡刺激素 (Folliclestimulating hormone, FSH) ≥ 10 U/L。③符合 IVF 适应症。排除标准:①有 IVF 禁忌症的患者。②有卵巢手术史、子宫畸形、子宫肌瘤、子宫内膜病变、卵巢囊肿患者。③既往有子宫卵巢手术及放化疗史患者。④夫妻双方任何一方染色体异常。本研究患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法 控制性促排卵方案 (Controlled ovarian

stimulation, COS): ① PPOS 组于月经周期第 2~3 日起口服安宫黄体酮 (醋酸甲羟孕酮, 浙江仙琚制药) 10mg/d 至取卵后 10 d, 同时口服来曲唑 (芙瑞, 浙江海正药业股份有限公司) 2.5 mg/d 直到 HCG 注射日, 根据患者卵巢储备及卵泡生长情况皮下注射尿促卵泡素 (丽申宝, 广州丽珠制药)。② 长方案组: 在前一个月经周期的黄体中期 (月经第 21~22 日) 单次皮下注射 GnRH-a 激动剂醋酸曲普瑞林 (3.75 mg/支) 1.25 mg, 注射后 14 d 经阴道超声评价卵泡情况, 当子宫内膜厚度小于 5 mm, FSH < 5 IU/L, E₂ < 50 pg/mL, LH < 5 IU/L 时, 给予尿促卵泡素 (丽申宝, 广州丽珠制药) 至 HCG 注射日, 促排卵期间根据卵泡大小和激素水平调整用药剂量。③ 拮抗剂组: 月经周期的第 2 天行性激素水平检测及阴道超检查, 评估患者卵巢储备功能, 给予尿促卵泡素 (丽申宝, 广州丽珠制药), 监测卵泡发育情况并调整 Gn 用量, 当主导卵泡直径达到 14 mm 时, 皮下注射 0.25 mg/d 的促性腺激素释放激素拮抗剂 (思则凯, 默克雪兰诺, 瑞士), 直至 HCG 注射日。启动剂量依据患者年龄、BMI、AMH 及既往促排卵周期卵巢的反应性等因素综合考虑决定。取卵、胚胎移植及鲜胚黄体支持: 当双侧卵巢有 2~3 个卵泡直径达到 17~18 mm 时, 肌肉注射人绒毛膜促性腺激素 (Human chorionic gonadotropin, HCG, 珠海丽珠医药) 6000~10000 U, 诱导卵泡成熟。HCG 注射后 35~37 h 经阴道超声引导穿刺取卵抽吸 14 mm 以上卵泡, IVF 进行受精 (精液采用精子分离液密度梯度离心方法处理), 取卵后开始黄体支持, 口服地屈孕酮 (达芙通, 10 mg) 20 mg/日, 同时黄体酮 60 mg/d 肌肉注射, 72 h 后有可移植胚胎, 排除宫腔、内膜及 HCG 日孕酮值升高影响内膜容受性因素, 给予移植 2 枚胚胎。PPOS 组进行全胚冷冻。胚胎质量评判: 卵裂期 D3 胚胎评分标准^[8]: I 级: 卵裂球大小均匀, 形状规则, 无明显 DNA 碎片; II 级: 卵裂球大小略不均, 形态略不规则, DNA 碎片 $< 20\%$; III 级: 卵裂球大小明显不均, DNA 碎片 $20\% \sim 50\%$; IV 级: DNA 碎片 $> 50\%$ 。卵裂期优质胚胎定义为: D3 胚胎评分为 I~II 级, 卵裂球数为 6~9 枚。冻融胚胎移植 (FET) 及黄体支持: 患者至少有 2 个 D3 可移植胚胎, 根据患者不孕原因、月经情况等个体化选择内膜准备方案。自然周期: 有正常排卵患者于月经 8~9 d 起监测排

卵,排卵后给予口服地屈孕酮 40 mg/日,3 d 后在彩超阴道下进行胚胎移植。人工周期:月经 2~3 d 开始口服 17 β -雌二醇,4~6/mg,连服 7 d 后开始阴道超声监测子宫内膜厚度及形态,调整 17 β -雌二醇剂量,当内膜厚度达到 8 cm 以上,并口服药物时间达 11 d 以上,给予口服地屈孕酮 40 mg/日,同时黄体酮凝胶 90 mg/d 阴塞转化内膜后在超声引导下移植胚胎。妊娠结果判断:胚胎移植后 14 d 采集患者空腹静脉血 β -hCG,阳性者并于 2 周后 B 超检查见孕囊者确诊为临床妊娠,妊娠者监测至妊娠 3 个月,妊娠 3 个月内出现的流产为自然流产。观察指标:Gn 天数和总量、注射 HCG 日 E₂、LH、P、直径 $\geq$ 1.4cm 卵泡数,获卵数、MII 卵数、2PN 受精数、优质胚胎数、早发 LH 峰等临

床指标;计算获卵率、正常受精率、优胚率、周期取消率、胚胎种植率、累积临床妊娠率、流产率指标。

1.3 统计学分析 数据采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,计量资料描述以均数+标准差($\bar{x}\pm s$)或中位数(M)表示,计数资料描述用率(%)表示。多组计量资料采用方差分析,组间差异分析采用 SNK *t* 检验;计数资料采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。显著性检验水平 $\alpha=0.05$ (双侧),以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般情况比较 患者的年龄、BMI、不育年限、AFC、bE2、bFSH、bLH 等观察指标在各组间差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者一般情况比较($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of the general information among the three groups

指标	PPOS 组	长方案组	拮抗剂组	F/H	P
周期数	198	103	76		
年龄(岁)	39.65 $\pm$ 3.05	39.65 $\pm$ 2.93	39.14 $\pm$ 3.25	0.831	0.437
BMI(kg/cm ²)	21.96 $\pm$ 2.68	22.17 $\pm$ 2.21	22.81 $\pm$ 2.82	2.948	0.054
不孕年限(年)	4.75 $\pm$ 4.00	4.30 $\pm$ 3.39	4.07 $\pm$ 3.23	1.116	0.329
AFC(个)	3.98 $\pm$ 1.76	4.12 $\pm$ 1.52	4.27 $\pm$ 2.13	1.871	0.249
bFSH(U/L)	11.67 $\pm$ 3.71	11.79 $\pm$ 3.25	11.50 $\pm$ 3.67	2.106	0.123
bLH(U/L)	4.32 $\pm$ 3.75	3.35 $\pm$ 1.70	4.51 $\pm$ 5.26	2.897	0.056
bE2(pg/mL)	65.72 $\pm$ 31.76	60.50 $\pm$ 60.39	53.95 $\pm$ 24.18	2.403	0.092

2.2 患者促排卵周期临床及实验室指标 3 组中长方案组 Gn 的使用总量最高,且明显高于 PPOS 组和拮抗剂组($P<0.001$),长方案组使用 Gn 的天数也显著长于其他两组($P<0.001$)。拮抗剂组和 PPOS 组的 HCG 日 LH 平均水平均高于长方案组,拮抗剂组最高,为长方案组的 3.3 倍,PPOS 组次之,是长方案组的 2.8 倍,差异均有统计学意义($P<0.001$)。HCG 日 P 值在拮抗剂组和长方案组差异有统计学意义($P<0.05$)。HCG 日 E₂ 最低为 PPOS 组,其次为长方案组,拮抗剂组最高,前者明显低于后两组(均 $P<0.001$)。卵泡直径 $\geq$ 1.4 cm 最多的为拮抗剂组(M=5),最少的为 PPOS 组(M=5),拮抗剂组和长方案组均多于 PPOS 组,差异均有统计学意义($P<0.001$)。

PPOS 方案组的 MII 卵泡成熟度、2PN 受精数及优胚数最低,长方案的 MII 卵泡成熟度、2PN 受精数和优胚数均高于其他两组,差异有统计学意义(均 $P<0.001$) (见表 2)。拮抗剂组的早发 LH 峰明显高于长方案组($P<0.05$)。3 组获卵率最高者为 PPOS 组,其次为长方案组,最低者为拮抗剂组,PPOS 组获卵率显著高于拮抗剂组($P<0.001$)。正常受精率拮抗剂组最高,其次是长方案组,均高于 PPOS 组($P<0.001$)。长方案组的优质胚胎率最高达 76.8%,拮抗剂组仅为 62.3%,两组差异有统计学意义($P<0.001$)。3 组患者间周期取消率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 3 组患者促排卵周期临床及实验室指标比较[$M(q_{25}, q_{75})$]
Table 2 Comparison of clinical and laboratory indexes in ovulation stimulation cycle among the three groups

指标	PPOS 组	长方案组	拮抗剂组	χ^2	P
周期数	198	103	76		
Gn 总量(U)	2362.5(1725.0,3093.7)	2775.0(1950.0,4725.0) ^①	2381.2(1809.2,2987.5) ^②	13.14	<0.001
Gn 天数(d)	9(7,10)	10(9,12) ^①	8(7,10) ^②	23.137	<0.001
HCG 日 LH(IU/L)	3.44(1.92,4.98)	1.21(0.55,4.65) ^①	4.00(2.00,6.71) ^②	37.05	<0.001
HCG 日 E ₂ (pg/mL)	449.5(275.8,669.8)	890.0(543.0,1378.0) ^①	957.0(566.0,1711.8) ^①	99.58	<0.001
HCG 日 P(ng/mL)	0.62(0.40,0.81)	0.60(0.48,0.87)	0.77(0.47,1.22) ^②	9.83	<0.05
卵泡直径 $\geq$ 1.4 cm(个)	3(2,4)	5(4,6) ^①	5(3,6) ^①	31.29	<0.001
MIⅡ(个)	2(1,3)	3(2,5) ^①	3(1,4) ^②	19.72	<0.001
2PN(个)	1(1,2)	3(1,4) ^①	2(1,3) ^②	30.36	<0.001
优胚数(个)	1(0,2)	2(1,3) ^①	1(0,2) ^②	25.67	<0.001

注:与 PPOS 比较,① $P<0.05$;与长方案比较,② $P<0.05$

表 3 3 组患者促排卵周期临床及实验室指标比较

Table 3 Comparison of clinical and laboratory indexes in ovulation stimulation cycle among the three groups

指标	PPOS 组	长方案组	拮抗剂组	χ^2	<i>P</i>
周期	198	103	76		
早发 LH 峰($\times 10^{-2}$)	1.0(2/198)	0(0/103)	6.6(5/76)b	—	0.008*
获卵率($\times 10^{-2}$)	91.2(583/639)	87.8(410/467)	79.9(255/319)②	2.5001	<0.001
正常受精率($\times 10^{-2}$)	72.7(346/476)	82.0(296/361)①	83.6(173/207)①	14.959	<0.001
优质胚胎率($\times 10^{-2}$)	68.5(231/337)	76.8(207/266)	62.3(96/154)②	10.338	0.006
周期取消率($\times 10^{-2}$)	21.7(43/198)	20.4(21/103)	22.4(17/76)	0.115	0.944

注:与 PPOS 组比较,① $P<0.05$;与长方案组比较,② $P<0.05$; * 为 Fisher 确切概率法

2.3 3 组患者的妊娠结局 研究发现,在鲜胚移植中长方案组的妊娠率高于拮抗剂组,而拮抗剂组的鲜胚移植取消率高于长方案组,但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在累积妊娠结局的比较,中长方案组的累积胚胎种植率高于拮抗剂组和 PPOS 组,长方案组与 PPOS 组比较差异有统计学意义($P<0.05$);长方案组的累积临床妊娠率和累积活产率均高于拮抗剂组和 PPOS 组,但 3 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组患者的流产率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 3 组患者妊娠结局比较

Table 4 Comparison of pregnancy outcomes among the three groups

指标	PPOS 组	长方案组	拮抗剂组	χ^2	<i>P</i>
鲜胚妊娠率($\times 10^{-2}$)	—	41.2(7/17)	30.0(3/10)	0.001	0.992
鲜胚移植取消率($\times 10^{-2}$)	—	79.3(65/82)	83.1(49/59)	0.033	0.855
累积种植率($\times 10^{-2}$)	12.5(42/337)	21.4(57/266)①	14.9(23/154)	9.039	0.011
累积临床妊娠率($\times 10^{-2}$)	23.2(36/155)	36.6(30/82)	27.1(16/59)	4.792	0.091
累积活产率($\times 10^{-2}$)	16.8(26/155)	28.0(23/82)	20.3(12/59)	4.17	0.124
流产率($\times 10^{-2}$)	27.8(10/36)	23.3(7/30)	25.0(4/16)	0.174	0.917

注:与 PPOS 组比较,① $P<0.05$

3 讨论

年龄是影响女性 IVF-ET 临床结局的主要因素之一^[9]。随着女性年龄的增长伴随卵子数目的逐渐减少,同时卵母细胞胞浆内过氧化反应增强,氧自由基增加^[10-11],导致卵母细胞质量下降,在胚胎分裂过程中染色体非整倍体率增加^[12-14],妊娠率降低,流产率也增加。

本研究应用 3 种不同促排卵方案对高龄卵巢低储备患者 377 个周期的临床实验室检查指标及临床妊娠相关结局进行评价,研究发现 PPOS 组的获卵率最高,其次为长方案组。然而,研究结果发现长方案组的 MⅡ 卵数、2PN 受精数和优胚数均高于其他两组;PPOS 方案组的 MⅡ 卵数、2PN 受精数及优胚数最低。说明虽然 PPOS 组的获卵率高,但该组的卵泡成熟度及正常受精数却不高,导致优胚数下降。所以,在高龄卵巢低储备人群中保障获取足够数量的成熟卵子将为成功妊娠奠定良好的先决条件。已有研究^[15]发现,在辅助生殖促排卵过程中,当获卵数<15 枚时,活产率随着获卵数的增加而升高。长方案组的降调节作用可以很好的抑制促卵泡生成素(Follicle Stimulation Hormone,FSH),促进卵泡的同步发育,同时降调节作用也可以有效的抑制内源性 LH 峰,防

止卵泡过早黄素化及早排的发生,这是提高卵母细胞质量和胚胎质量的重要条件^[16]。

本研究中 HCG 日 LH 水平在拮抗剂组中最高,其次为 PPOS 组,长方案组最低;相对应的呈现出了拮抗剂方案中的早发 LH 峰最多(5 例),其次为 PPOS 组(2 例),长方案组最低仅 1 例。研究再次提示长方案在抑制早发 LH 峰的作用中优于 PPOS 方案及拮抗剂方案。研究报道在正常卵巢储备患者中有 0.34%~8.0%的患者使用拮抗剂方案抑制早发 LH 峰失败^[17-18]。2015 年 Lefebvre 等^[19]研究表明,拮抗剂方案在卵巢低反应患者中不能改善获卵率及妊娠结局,即使增加 Gn 使用剂量也不能增加获卵数。拮抗剂方案的不足之处即为卵泡均一性较差,获卵率较低,尤其表现在高龄患者,这是由于在高龄卵巢低储备患者的前一周期的黄体后期即可有增高的 FSH 募集卵泡的生长,这使高龄卵巢低储备的患者卵泡早期就有较大卵泡的生长。而且该类患者在促排卵过程中容易发生早发 LH 峰,导致卵泡早排^[20],周期取消率高。

妊娠结局的比较中,长方案的鲜胚妊娠率和累积临床妊娠率均高于拮抗剂方案,长方案组的累积胚胎种植率高于拮抗剂方案组和 PPOS 方案组。但只有长方案和 PPOS 方案组胚胎种植率比较差异有统计

学意义,其余组别比较无统计学意义,考虑可能与样本量较少有关。研究结果与 Al-Inany^[21] 研究基本一致,发现长方案的临床妊娠率高于拮抗剂方案。此外,朱洁茹等^[22]研究也证实长方案的胚胎种植率显著高于拮抗剂方案,尤其在年龄 ≥ 38 岁和获卵数 ≤ 5 的人群中差异更为明显。这可能的原因为长方案降调节后子宫内膜发生磷酸化和细胞因子调节作用,减少白细胞介素 1 和肿瘤坏死因子 α 等炎症细胞因子的释放,抑制子宫内膜炎症,改善宫腔环境,提高子宫内膜容受性^[23-24],从而提高临床妊娠率。考虑高龄患者更易出现卵泡发育异常及排卵障碍,在我中心的此类患者多选择人工周期解冻移植,虽然长方案的累积胚胎种植率、累积临床妊娠率和活产率都优于其他两种方案,一方面可能是有赖于长方案增加了可移植胚胎数,另一方面优化了子宫内膜环境。但无论是任何方案,高龄患者卵巢储备功能下降,卵母细胞质量降低均无法改善,所以,各组间的比较统计学差异并不明显。在本研究中,子宫内膜薄或回声不均和 HCG 日孕酮值的升高是取消鲜胚移植的主要原因,考虑拮抗剂有溶黄体作用^[25],并且高龄患者胚胎数量有限,所以拮抗剂方案的鲜胚移植取消率高于长方案,但两组差异无统计学意义。

此外,研究还发现长方案组 Gn 的使用总量最高,使用 Gn 的天数也显著长于其他两组。由于垂体降调节后降低了 FSH,同时高龄妇女卵泡数量少,卵泡募集的阈值随之升高,对 Gn 反应性差,需要更高剂量及延长 Gn 的使用来改善卵泡的反应性是导致这一现象出现的主要原因^[26-27]。尽管长方案促排卵时间略长,Gn 使用剂量较多,但该方案和拮抗剂可以选择鲜胚移植,缩短了达妊娠时间(Time to pregnant, TTP)。而 PPOS 方案无法鲜胚移植,TTP 明显长于其他两组,增加了患者的治疗费用和心理负担。鉴于此,高龄卵巢低储备人群在 IVF-ET 过程中是可以选择长方案获得较为理想的临床结局。

4 结论与启示

高龄卵巢低储备患者可以选择长方案作为辅助生殖技术的治疗方案之一,在治疗中可以获得更高的可移植胚胎数、鲜胚妊娠率和累积临床妊娠率。虽然本研究为高龄卵巢低储备人群在辅助生殖促排卵方案中进行了初步探讨,并提供了临床指导和借鉴,但本研究为局部地区的小样本回顾性研究,治疗方案的选择与医生的临床经验有一定关系,结果的验证性受到诸多尚未纳入到本研究的因素影响,因此开展多中心的大样本前瞻性研究将更加迫切。

【参考文献】

- [1] CHEN, ZI-JIANG. Clinical concern of the second pregnancy under the two-child policy[J]. Reproductive and Developmental Medicine, 2019, 3(4): 195-198.
- [2] 周月会,赵晓琴,胡佳慧,等. 枸橼酸氯米芬、辅酶 Q10 联合重组人促黄体激素治疗高龄卵巢储备功能减退不孕患者的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(32): 49-51, 55.
- [3] CUI L, QIN Y, GAO X, *et al.* Anti-Müllerian hormone: Correlation with age and androgenic and metabolic factors in women from birth to postmenopause[J]. Fertility and Sterility, 2016, 105(2): 481-485.
- [4] LEE T H, LIU C H, HUANG C C, *et al.* Impact of female age and male infertility on ovarian reserve markers to predict outcome of assisted reproduction technology cycles[J]. Reproductive Biology and Endocrinol, 2009, 7: 100.
- [5] 陈瑛,郁琦. 年龄与卵巢功能-对卵巢衰老的认识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(1): 68-70.
- [6] 禹果,项云改,李艳,等. 高效孕激素下超促排卵和微刺激方案在卵巢功能减退患者中应用效果分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(5): 502-506.
- [7] 武学清,孔蕊,田莉,等. 卵巢低反应专家共识[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(2): 71-79.
- [8] VERLOHREN S, HERRAIZ I, LAPAIRE O, *et al.* New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fraction like tyrosine kinase-1 /placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia[J]. Hypertension, 2014, 63(2): 346-352.
- [9] WANG Y A, HEALY D, BLACK D, *et al.* Age-specific success rate for women undertaking their first assisted reproduction technology treatment using their own oocytes in Australia, 2002-2005[J]. Human reproduction, 2008, 23(7): 1633-1638.
- [10] 谢广妹,杨杰,许思娟,等. 不同卵巢刺激方案对高龄不孕患者卵泡液氧化应激及 ART 结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(5): 603-608.
- [11] 于阳洋,孙振高. 卵母细胞衰老的氧化应激机制研究进展[J]. 中国性科学, 2019, 28(8): 113-116.
- [12] TATONE C, AMICARELLI F. The aging ovary-the poor granulosa cells[J]. Fertility and sterility, 2013, 99(1): 12-17.
- [13] GE Z J, SCHATTEN H, ZHANG C L, *et al.* Oocyte ageing and epigenetics[J]. Reproduction (Cambridge, England), 2015, 149(3): R103.
- [14] SIMSEK-DURAN F, LI F, FORD W, *et al.* Age-associated metabolic and morphologic changes in mitochondria of individual mouse and hamster oocytes[J]. PloS one, 2013, 8(5): e64955.
- [15] STEWARD R G, LAN L, SHAH A A, *et al.* Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth; an analysis of 256, 381 in vitro fertilization cycles[J]. Fertility and sterility, 2014, 101(4): 967-973.
- [16] 邓宇,尹敏娜,梁佩玲,等. 长方案添加黄体生成素对体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(11): 1501.
- [17] AL-INANY H G, YOUSSEF M A, AYELEKE R O, *et al.* Gonadotrophin releasing hormone antagonists for assisted reproduc-

- tive technology[J]. Cochrane Database SyetRev, 2016,4:D1750
- [18] LAMBALK C B, BANGA F R, HUIRNE J A, *et al.* GnRH antagonist versus long agonist protocol sin IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type[J]. Hunm Reprod Update, 2017,23(5):560-579.
- [19] LEFEBVRE J, ANTAKI R, KADOCH I J, *et al.* 450 IU versus 600 IU gonadotropin for controlled ovarian stimulation in poor responders: a randomized controlled trial[J]. Fertil Steril, 2015, 104(6):1419-1425.
- [20] KUMMER N E, WEITZMAN V N, BENADIVACA, *et al.* In-vitro fertilization outcomes inpatient sexperiencing a premature rise in luteinizing hormone during agonadotropin releasing hormone antagonist cycle[J]. Fertilsteril, 2011,95(8):2592-2594.
- [21] AL-INANY H G, YOUSSEF M A F M, ABOULGHAR M, *et al.* GnRH antagonists are safer than agonists; an update of a Cochrane review [J]. Human reproduction update, 2011, 17 (4): 435-435.
- [22] 朱洁茹, 欧建平, 邢卫杰, 等. GnRH 激动剂长方案与 GnRH 拮抗剂方案在不同年龄组, 不同反应人群中的新鲜周期临床结局比较[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2017,38(5): 738-745.
- [23] 张少娣, 耿嘉瑄, 路锦, 等. 促性腺激素释放激素激动剂降调节方案对子宫内膜容受性的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017,37(8):675-678.
- [24] IZVOLSKAIA M S, SHAROVA V S, ZAKHAROVA L A. Mechanisms of the hypothalamic-pituitary and immune system regulation: the role of gonadotropin-releasing hormone and immune mediators[J]. Izv Akad Nauk SerBiol, 2010(4):451-461.
- [25] 席思思, 杨慕坤, 曾诚, 等. 减量降调方案与拮抗剂方案在卵巢储备功能低下患者中的临床疗效观察[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018,34(5):559-562.
- [26] 宋文妍, 田成成, 金海霞, 等. ICSI 联合 IVM 技术在卵巢低反应高龄患者中的应用[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2019,38 (3):181-184.
- [27] 张雯碧, 孙始娟, 陈军玲, 等. 高龄患者 IVF-ET 周期不同促排卵方案的临床结局分析[J]. 生殖医学杂志, 2017,26(6):503-510.
- (收稿日期:2021-10-22;修回日期:2022-11-24;编辑:王小菊)

(上接第 255 页)

- [17] FUSARO M, GALLIENI M, AGHI A, *et al.* Osteocalcin (bone GLA protein) levels, vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in hemodialysis patients with diabetes mellitus[J]. J Nephrol, 2020,33(2):239-249.
- [18] XU Y, MA X, SHEN Y, *et al.* Serum osteocalcin level as an indicator of low-grade albuminuria in Chinese men free of kidney disease[J]. Current medical research and opinion, 2019,35(4): 667-673.
- [19] ALAMDARIS, PFAENDTNER J. Impact of Glutamate Carboxylation in the Adsorption of the α -1 Domain of Osteocalcin to Hydroxyapatite and Titania[J]. Molecular systems design & engineering, 2020,5(3):620-631.
- [20] GAO L, GONG F, MA L, *et al.* Uncarboxylated osteocalcin promotes osteogenesis and inhibits adipogenesis of mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells via the PKA-AMPK-SIRT1 axis[J]. Experimental and therapeutic medicine, 2021, 22(2):880.
- [21] AN Y, LIU S, WANG W, *et al.* Low serum levels of bone turnover markers are associated with the presence and severity of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. J Diabetes, 2021,13(2):111-123.
- [22] ZENG H, GE J, XU W, *et al.* Type 2 Diabetes Is Causally Associated With Reduced Serum Osteocalcin: A Genomewide Association and Mendelian Randomization Study[J]. J Bone Miner Res, 2021,36(9):1694-1707.
- [23] DESENTIS-DESENTIS M F, RIVAS-CARRILLO J D, SÁNCHEZ-ENRÍQUEZ S. Protective role of osteocalcin in diabetes pathogenesis [J]. J Bone Miner Metab, 2020,38(6): 765-771.
- [24] ZHANG X L, WANG Y N, MA L Y, *et al.* Uncarboxylated osteocalcin ameliorates hepatic glucose and lipid metabolism in KKAY mice via activating insulin signaling pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2020,41(3):383-393.
- (收稿日期:2022-04-23;修回日期:2022-05-30;编辑:王小菊)