

· 论著 · 生殖健康研究 ·

【编者按】 生殖健康是指在生命所有阶段与生殖系统、生殖功能和生殖过程中有关的一切事物中身体、心理和社会适应都处于完好状态，而不仅仅是没有疾病和功能失调。母婴安全是生殖健康的核心内容，本期围绕辅助生殖对妊娠结局的影响及女性生殖相关疾病的检查与筛查进行了探讨。同时邀请北京大学第三医院妇产科任昉就高龄女性的产前评估进行了总结（见目次页），与您共同关注女性生殖健康！

年龄对卵巢低反应患者辅助生殖技术治疗后活产率的影响及其阈值效应分析



扫描二维码
查看原文

陈莹¹，李飞^{1*}，迪力夏提·阿不力孜²，吴道²，热依拉·木民²，冯兴梅¹，张亚莉¹

【摘要】 背景 卵巢低反应（POR）患者较差的妊娠结局一直是生殖医学领域难题之一，但目前关于年龄对POR患者辅助生殖技术（ART）治疗后活产率的阈值效应的研究少见。目的 分析年龄对POR患者ART治疗后活产率的影响及其阈值效应。方法 商丘市第一人民医院妇产科和新疆医科大学第一附属医院生殖助孕中心2014年8月至2018年12月共收治接受常规体外受精/卵胞质内单精子注射-胚胎移植（IVF/ICSI）助孕治疗的女性共19185例，选取其中诊断为POR者共3337例为研究对象。所有患者采用控制性促排卵方案，同时采用IVF/ICSI进行胚胎移植并给予黄体支持治疗。分析所有患者活产婴儿情况，年龄对POR患者ART治疗后活产率的影响采用单因素和多因素Logistic回归分析，并建立平滑拟合曲线、进行阈值效应分析。结果 3337例POR患者ART治疗后活产率33.98%（1134/3337），未活产率66.02%（2203/3337）。多因素Logistic回归分析结果显示，年龄是POR患者ART治疗后活产率的独立影响因素〔OR=0.920，95%CI（0.902，0.939），P<0.01〕。建立平滑拟合曲线发现，年龄与POR患者ART治疗后活产率呈负相关，但二者之间并非简单的线性关系；阈值效应分析结果显示，POR患者ART治疗后活产率下降的拐点为32岁，即年龄≤32岁的POR患者ART治疗后活产率不受年龄影响〔OR=1.000，95%CI（0.998，1.012），P=0.38〕，但年龄>32岁的POR患者ART治疗后活产率随年龄增长而降低〔OR=0.800，95%CI（0.799，0.823），P<0.01〕。结论 年龄是POR患者ART治疗后活产率的独立影响因素，年龄>32岁的POR患者ART治疗后活产率随年龄增长而降低。

【关键词】 生殖技术，辅助；卵巢；卵巢低反应；妊娠结局；年龄因素；胚胎移植

【中图分类号】 R 321-33 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.093

陈莹，李飞，迪力夏提·阿不力孜，等. 年龄对卵巢低反应患者辅助生殖技术治疗后活产率的影响及其阈值效应分析[J]. 中国全科医学, 2022, 25(3): 264-269. [www.chinagp.net]

CHEN Y, LI F, DILIXIATI · A, et al. Threshold effect analysis of influence of age on live birth rate in poor ovarian response patients treated by assisted reproductive technology [J]. Chinese General Practice, 2022, 25(3): 264-269.

Threshold Effect Analysis of Influence of Age on Live Birth Rate in Poor Ovarian Response Patients Treated by Assisted Reproductive Technology CHEN Ying¹, LI Fei^{1*}, DILIXIATI · Abulizi², WU Xiao², REYILA · Mumin², FENG Xingmei¹, ZHANG Yali¹

1. Department of Gynaecology and Obstetrics, the First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476000, China

2. Fertility Support Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

*Corresponding author: LI Fei, Attending physician; E-mail: xylaoli5@163.com

【Abstract】 **Background** Pregnancy outcome in patients with poor ovarian response (POR) has always been one of the difficult problems in reproductive medicine, but there is few threshold effect analysis of influence of age on live birth rate in POR patients treated by assisted reproductive technology (ART). **Objective** To analyze the threshold effect of influence of age on live birth rate in POR patients treated by ART. **Methods** Among 19185 women who received routine in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) and embryo transplantation in Department of Gynaecology and Obstetrics, the

基金项目：河南省科技攻关项目（212102310049）；2020年度河南省医学科技攻关计划联合共建项目（LHGJ20200933）

1.476000 河南省商丘市第一人民医院妇产科 2.830000 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市，新疆医科大学第一附属医院生殖助孕中心

*通信作者：李飞，主治医师；E-mail: xylaoli5@163.com

本文数字出版日期：2021-11-18

First People's Hospital of Shangqiu and Fertility Support Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from August 2014 to December 2018, 3 337 patients with POR were selected, and received controlled ovarian stimulation, embryo transplantation by IVF/ICSI and luteal support therapy. The incidence of live birth was analyzed. Univariate and multivariate Logistic analyses were used to analyze the influence of age on live birth in POR patients treated by ART. Moreover, smooth curve fitting and threshold effect analysis were conducted. **Results** Of the 3 337 cases, 1 134 obtained a live birth, the other 2 203 did not, achieving a rate of live birth of 33.98% (1 134/3 337). Multivariate Logistic analysis result showed that, age was independently associated with live birth in POR patients treated by ART [OR=0.920, 95%CI (0.902, 0.939), $P<0.01$]. Smooth curve fitting showed that, age was negatively correlated with live birth rate in POR patients treated by ART, but the correlation was not simple linear. Threshold effect analysis results showed that, 32 years old was the threshold for decrease of live birth rate in POR patients treated by ART, namely age did not affect the live birth rate in those ≤ 32 years old [OR=1.000, 95%CI (0.998, 1.012), $P=0.38$], but the live birth rate decreased as age grew in those over 32 years old [OR=0.800, 95%CI (0.799, 0.823), $P<0.01$]. **Conclusion** Age was an independent influencing factor of live birth in POR patients treated by ART. The live birth rate may decrease as age grows in these patients over 32 years old.

【Key words】 Reproductive techniques, assisted; Ovary; Poor ovarian response; Pregnancy outcome; Age factors; Embryo transfer

随着辅助生殖技术 (assisted reproductive technology, ART) 的迅猛发展, 近 30 年来全球范围内依靠 ART 出生的婴儿已超过 30 万^[1]。妇产科医生制定治疗方案的最终目标和应用 ART 的最终目的均是获得健康的活产婴儿^[2], 但由于卵巢低反应 (poor ovarian response, POR) 的病因复杂且发病机制不明^[3], 因此现阶段很难针对 POR 患者制定标准的、有效的 ART 治疗方案。

POR 患者较差的妊娠结局一直是妇产医学领域的难题之一, 虽然众多学者曾尝试探究活产的独立影响因素, 但目前尚未达成共识^[4]。随着循证医学的发展, 更加科学、准确地分析各种临床数据、实验室检查指标以指导临床工作显得尤为必要。本研究为回顾性研究, 旨在分析年龄对 POR 患者 ART 治疗后活产率的影响及其阈值效应, 以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 商丘市第一人民医院妇产科和新疆医科大学第一附属医院生殖助孕中心 2014 年 8 月至 2018 年 12 月共收治接受常规体外授精 / 卵胞质内单精子注射 - 胚胎移植 (in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI) 助孕治疗的女性共 19 185 例, 选取其中诊断为 POR 者共 3 337 例为研究对象。3 337 例 POR 患者年龄为 20~48 岁, 平均年龄为 (32.6 ± 5.3) 岁; 不孕时间为 0.4~22.0 年, 平均不孕时间为 (4.5 ± 3.5) 年; 体质指数为 15.2~32.3 kg/m², 平均体质指数为 (22.9 ± 4.4) kg/m²; 基础促卵泡生成激素 (FSH) 为 0.2~33.3 U/L, 平均基础 FSH 为 (7.0 ± 2.1) U/L; 基础促黄体生成素 (LH) 为 0.1~25.8 U/L, 平均基础 LH (5.5 ± 3.4) U/L; 基础雌二醇为 1.6~90.2 pmol/L, 平均基础雌二醇为 (40.2 ± 18.7) pmol/L; 基础孕酮为 0.3~11.5 nmol/L, 平均基础孕酮为 (0.6 ± 0.5) nmol/L; 基础抗缪勒管激素 (AMH) 为 1.2~23.0

本研究价值:

本研究结合来源于两个中心的患者建立了年龄对卵巢低反应患者辅助生殖技术治疗后活产率影响的平滑拟合曲线, 并通过阈值效应分析发现, 卵巢低反应患者辅助生殖技术治疗后活产率下降的拐点为 32 岁, 意指年龄 >32 岁的卵巢低反应患者辅助生殖技术治疗后活产率随年龄增长而降低。

$\mu\text{g/L}$, 平均基础 AMH 为 (3.1 ± 2.4) $\mu\text{g/L}$; 基础窦卵泡计数为 5~30 个, 平均基础窦卵泡计数为 (12.9 ± 5.8) 个; 接受 IVF 助孕治疗者 2 262 例, 接受 ICSI 助孕治疗者 1 075 例。本研究经商丘市第一人民医院伦理委员会审核批准, 并严格遵循《赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 POR 诊断标准 POR 的诊断参照波塞冬分类标准: (1) 女性卵巢储备正常 (基础窦卵泡计数 ≥ 5 个、AMH $\geq 1.2 \mu\text{g/L}$), 但发生了非预期的低反应或反应不佳; (2) 女性卵巢储备差 (基础窦卵泡计数 < 5 个、AMH $< 1.2 \mu\text{g/L}$)^[5-6]。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 患者诊断及 ART 治疗方案的制定均由具有副主任医师及以上职称的医生负责; (2) 商丘市第一人民医院妇产科和新疆医科大学第一附属医院生殖助孕中心促排卵方案及药物的选择均采用相同的标准作业程序 (standard operation procedure, SOP), 并由专人负责记录、整理。排除标准: (1) 临床资料不完整或数据不全; (2) 合并生殖结构畸形, 如子宫畸形; (3) 存在严重器质性病变, 如子宫黏膜下肌瘤直径 $\geq 4 \text{ cm}$ 、未治疗的输卵管积水、Ⅲ期或Ⅳ期子宫内膜异位症、严重子宫腺肌病、未治疗的子宫内膜病变; (4) 存在染色体异常或精神疾病; (5) 存在 IVF/ICSI 助孕治疗禁忌证; (6) 对本研究涉及药物过敏。

1.4 治疗方法 所有患者采用控制性促排卵方案^[6-7], 主要包括卵泡期长效长方案、黄体期短效长方案、拮抗剂方案及自然周期等; 采用 IVF/ICSI 进行胚胎移植, 之后给予黄体支持治疗: 地屈孕酮片 (商品名: 达芙通, 荷兰苏威制药有限公司生产, 规格: 10 mg/片, 国药准字 HJ20170221) 口服, 10 mg/次, 2 次/d, 或黄体酮软胶囊 (商品名: 安琪坦, 法国法杏制药厂生产, 规格: 0.1 g/粒, 国药准字 H20160264) 阴道给药, 0.2 g/次, 2 次/d。

1.4.1 卵泡期长效长方案 于患者月经第 2~4 天注射长效促性腺激素释放激素激动剂醋酸曲普瑞林 (德国辉凌制药有限公司生产, 国药准字 H20140123) 3.75 mg, 28~30 d 后进行超声检查和激素水平检测, 以 LH<5 U/L、FSH<5 U/L、雌二醇 <110.1 pmol/L、孕酮 <3.2 nmol/L 为降调标准; 重组人促卵泡激素 (商品名: 果纳芬, 瑞士默克雪兰诺公司生产, 国药准字 S20160041) 起始剂量则根据患者基础窦卵泡计数、年龄、体质指数和上一次卵巢刺激周期反应进行调整, 主导卵泡直径为 12~14 mm 时加用或换用人绝经期促性腺激素 (丽珠医药集团股份有限公司生产, 国药准字 S10930045); 优势卵泡 (直径 ≥ 16 mm) >60% 或 1 个主导卵泡直径 ≥ 20 mm 或至少 3 个主导卵泡直径 ≥ 18 mm 时注射人绒毛膜促性腺激素 (商品名: 艾泽, 瑞士默克雪兰诺公司生产, 国药准字 S20130091) 250 μg 扳机, 并于 37 h 内经阴道超声引导下取卵。

1.4.2 黄体期短效长方案 于患者黄体中期开始注射短效促性腺激素释放激素激动剂醋酸曲普瑞林 (德国辉凌制药有限公司生产, 国药准字 H20130797) 0.10 mg, 7 d 后采用彩超监测无功能性囊肿, 尿人绒毛膜促性腺激素试验阴性者继续用药 3 d, 并于第 4 天减量为 0.05 mg; 降调标准、扳机时机与卵泡期长效长方案一致。

1.4.3 拮抗剂方案 于患者月经第 3 天开始注射重组人促卵泡激素 (商品名: 果纳芬, 瑞士默克雪兰诺公司生产, 国药准字 S20160041) 112.5~300.0 U, 注意通过超声检查测量卵泡大小, 同时检测激素水平以观察卵巢反应并调整剂量; 给予醋酸西曲瑞克 (法国 Pierre Fabre Medicament Production, Aquitaine Pharm International 生产, 国药准字 H20140476) 0.25 mg/d; 扳机时机与卵泡

期长效长方案一致。

1.5 活产婴儿判定标准 以胚胎移植 4 周后超声检查发现孕囊为临床妊娠, 活产婴儿则指至少娩出 1 个妊娠 ≥ 28 周的具有心跳、呼吸、脐带搏动、随意肌收缩等生命体征的婴儿^[8]。

1.6 统计学方法 采取 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。计量资料中年龄、不孕时间、体质指数、基础 FSH、基础 LH、基础雌二醇、基础孕酮、基础 AMH、基础窦卵泡计数、促性腺激素用量、获卵数、成熟卵数经 Kolmogorov-Smirnov 检验均符合正态分布, 经 Bartlett 法检验均满足方差齐性, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两独立样本 *t* 检验; POR 患者 ART 治疗后活产婴儿的影响因素分析采用单因素和多因素 Logistic 回归分析, 并计算 OR 值及其 95%CI, OR<1 为危险因素, OR>1 为保护因素; 采用 R 3.6.1 软件包建立独立影响因素的平滑拟合曲线并进行阈值效应分析、计算阈值折点前后 OR 值及其 95%CI。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 婴儿活产情况 3 337 例 POR 患者 ART 治疗后活产婴儿 1 134 例 (活产组), 未活产婴儿 2 203 例 (非活产组), 活产率为 33.98% (1 134/3 337)。

2.2 单因素分析 两组患者年龄、不孕时间、体质指数、基础 LH、基础 AMH、基础窦卵泡计数、促性腺激素用量比较, 差异有统计学意义 (*P*<0.05); 两组患者基础 FSH、基础雌二醇、基础孕酮、获卵数、成熟卵数比较, 差异无统计学意义 (*P*>0.05), 见表 1。

2.3 单因素和多因素 Logistic 回归分析 以是否活产婴儿为因变量 (赋值: 是 =1, 否 =0), 以表 1 中的指标为自变量 (赋值: 实测值) 进行单因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 年龄、不孕时间、体质指数、基础 LH、基础 AMH、基础窦卵泡计数、促性腺激素用量是 POR 患者 ART 治疗后活产婴儿的影响因素 (*P*<0.05), 见表 2。以是否活产婴儿为因变量 (赋值: 是 =1, 否 =0), 以单因素 Logistic 回归分析发现的影响因素为自变量 (赋值: 实测值) 进行多因素 Logistic 回归分析 (非条件), 结果显示, 年龄是 POR 患者 ART 治疗后活产婴儿的独立影响因素 (*P*<0.05), 见表 2。

表 1 POR 患者 ART 治疗后活产婴儿影响因素的单因素分析 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Univariate analysis of influencing factors of live birth in poor ovarian response patients treated by assisted reproductive technology

组别	例数	年龄 (岁)	不孕时间 (年)	体质指数 (kg/m ²)	基础 FSH (U/L)	基础 LH (U/L)	基础雌二醇 (μg/L)	基础孕酮 (μg/L)	基础 AMH (μg/L)	基础窦卵泡计数 (个)	促性腺激素用量 (U)	获卵数 (个)	成熟卵数 (个)
活产组	1 134	30.9 ± 4.3	4.1 ± 2.9	22.7 ± 3.2	7.0 ± 2.1	5.7 ± 3.5	40.43 ± 27.87	0.59 ± 0.66	3.4 ± 2.2	13.7 ± 5.8	2 661.9 ± 994.1	7.8 ± 2.7	6.3 ± 2.6
非活产组	2 203	33.5 ± 5.6	4.7 ± 3.7	23.0 ± 5.0	7.0 ± 2.0	5.4 ± 3.3	41.13 ± 29.24	0.57 ± 0.68	3.0 ± 2.2	12.4 ± 5.7	2 833.6 ± 956.5	7.9 ± 4.1	6.2 ± 3.7
<i>t</i> 值		-13.97	-5.56	-2.40	0.75	2.35	-0.76	0.80	4.31	5.82	-4.78	-0.98	1.50
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	0.01	0.47	0.02	0.46	0.44	<0.01	<0.01	<0.01	0.32	0.14

注: FSH= 促卵泡生成激素, LH= 促黄体生成素, AMH= 抗缪勒管激素

表2 POR患者ART治疗后活产婴儿影响因素的单因素和多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Univariate and multivariate Logistic analyses of influencing factors of live birth in poor ovarian response patients treated by assisted reproductive technology

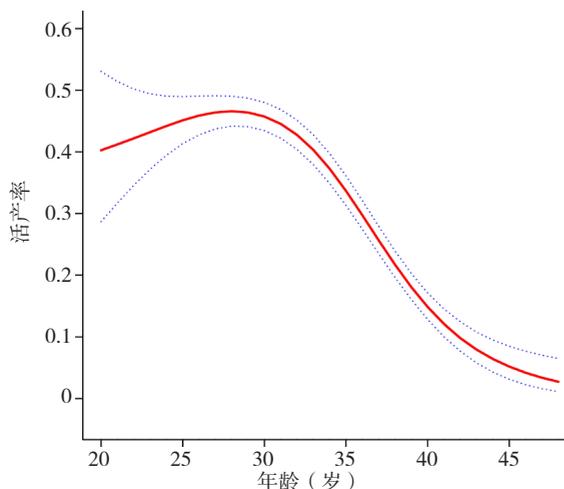
变量	单因素 Logistic 回归分析					多因素 Logistic 回归分析				
	B	SE	Wald χ^2 值	OR (95%CI)	P 值	B	SE	Wald χ^2 值	OR (95%CI)	P 值
年龄	-0.100	0.008	175.393	0.904 (0.891, 0.918)	<0.01	-0.083	0.010	67.004	0.920 (0.902, 0.939)	<0.01
不孕时间	-0.062	0.011	30.087	0.939 (0.919, 0.961)	<0.01	-0.021	0.014	2.371	0.979 (0.954, 1.006)	0.12
体质指数	-0.028	0.011	6.068	0.973 (0.951, 0.994)	0.01	-0.065	0.035	3.404	0.989 (0.965, 1.013)	0.36
基础 FSH	0.013	0.018	0.525	1.013 (0.979, 1.048)	0.47	-	-	-	-	-
基础 LH	0.026	0.011	5.889	1.026 (1.005, 1.048)	0.02	-0.003	0.013	0.070	0.997 (0.972, 1.022)	0.79
基础雌二醇	-0.001	0.001	0.537	0.999 (0.997, 1.002)	0.46	-	-	-	-	-
基础孕酮	0.041	0.053	0.603	1.042 (0.940, 1.155)	0.44	-	-	-	-	-
基础 AMH	0.063	0.015	18.509	1.065 (1.035, 1.095)	<0.01	-0.008	0.022	0.115	0.992 (0.950, 1.037)	0.73
基础窦卵泡计数	0.036	0.006	33.983	1.037 (1.025, 1.050)	<0.01	-0.002	0.010	0.049	0.998 (0.979, 1.017)	0.83
促性腺激素用量	0.001	0.003	23.164	1.003 (1.001, 1.006)	<0.01	<0.001	<0.001	0.881	1.000 (1.000, 1.000)	0.35
获卵数	0.010	0.010	0.990	0.990 (0.971, 1.010)	0.32	-	-	-	-	-
成熟卵数	0.016	0.011	2.206	1.016 (0.995, 1.038)	0.14	-	-	-	-	-

注：- 表示无此数据

2.4 平滑拟合曲线及阈值效应分析 建立平滑拟合曲线(广义加性模型)发现,年龄与POR患者ART治疗后活产率呈负相关,但二者之间并非简单的线性关系(图1)。阈值效应分析结果显示,POR患者ART治疗后活产率下降的拐点为32岁,即年龄 ≤ 32 岁的POR患者ART治疗后活产率不受年龄影响[OR=1.000, 95%CI(0.998, 1.012), P=0.38],但年龄>32岁的POR患者ART治疗后活产率随年龄增长而降低[OR=0.800, 95%CI(0.798, 0.823), P<0.01]。

3 讨论

2017年,中华医学会第十一次全国围产医学学术会议重申了《欧洲生殖医学年会共识》的观点,即ART



注:实线代表变量之间的平滑曲线拟合,虚线代表95%CI从拟合

图1 年龄与POR患者ART治疗后活产率关系的平滑拟合曲线

Figure 1 Smooth curve fitting of the relationship between age and live birth rate in poor ovarian response patients treated by assisted reproductive technology

的最终目的是获得健康活产婴儿,最终的活产结局是妇产科临床医生制定治疗方案共同目标。目前,随着国家生育政策改革,高龄女性比例逐年攀升,但各种技术难题及流产问题仍需克服,尤其在POR患者中。目前,POR患者活产婴儿的获得仍是生殖医学及围生医学领域的难题之一^[8],虽然多家研究机构曾尝试探索POR患者活产婴儿的影响因素,但尚未达成共识。

既往研究表明,根据年龄、卵巢功能、自身特点等制定有针对性的临床治疗方案对提高育龄女性活产率具有重要意义^[9-10];女性年龄对生育能力的影响至关重要:随着年龄增加,女性卵巢储备逐渐下降、卵母细胞数量和质量明显降低,而这会对接受IVF/ICSI助孕治疗者获取活产胎儿产生非常严重的负面影响^[11]。事实上,在生殖医学领域有一相当广泛的共识,即>35岁不孕症患者与年龄相关的各种生殖能力下降,而这不仅体现在卵母细胞数量下降方面,也体现在卵母细胞质量降低方面^[7, 12]。GOLDMAN等^[13]研究表明,年龄与女性生育率下降明显相关,对高龄女性活产率的影响尤其大。LEBOVITZ等^[14]通过多个重复体外受精周期研究发现,>35岁的女性妊娠率明显降低,41~44岁女性妊娠成功率极低。HOGAN等^[15]进行的1项大样本回顾性研究发现,供卵者年龄是影响女性累积活产率的关键因素,受体女性年龄与累积活产率无关,使用<35岁供卵者卵母细胞的受体女性妊娠率明显高于使用>35岁供卵者卵母细胞的受体女性。此外,多项大数据研究也表明女性活产率随年龄增大而降低^[16-18],还有一些研究表明促性腺激素、体质指数、LH、AMH、窦卵泡计数对获得活产胎儿具有较高的预测价值^[19-21]。本研究通过单因素和多因素Logistic回归分析发现,年龄是POR患者

ART 治疗后活产婴儿的独立影响因素, 与上述研究结果相符。

虽然已有大量研究证实年龄是育龄女性活产率的独立影响因素、35岁可能是女性卵巢功能下降及活产率降低的拐点, 但由于POR患者卵巢状态和活产率更为复杂, 因此35岁这一拐点可能并不能很好地反映POR患者真实情况, 科学、准确地评估此类患者活产率拟合曲线和年龄拐点仍十分必要。近年来, 科学的统计和大数据分析在循证医学中发挥着愈发重要的作用。本研究通过广义加性模型建立平滑拟合曲线发现, 年龄与POR患者ART治疗后活产率呈负相关, 但二者之间并非简单的线性关系, 提示年龄可能是衡量POR患者生殖能力和卵母细胞质量的最重要的指标, 可能直接影响活产胎儿的获取; 进一步行阈值效应分析发现, POR患者ART治疗后活产率下降的折点为32岁, 即年龄 \leq 32岁的POR患者ART治疗后活产率不受年龄影响, 但年龄 >32 岁的POR患者ART治疗后活产率随年龄增长而降低(年龄每增长1岁, 活产率降低8%)。

综上所述, 年龄是POR患者ART治疗后活产婴儿的独立影响因素, 年龄 >32 岁的POR患者ART治疗后活产率随年龄增长而降低, 因此应鼓励POR患者尽早生育; 但本研究为回顾性研究且病例仅来源于两个中心, 存在一定信息偏倚和选择偏倚, 同时女性妊娠是一个持续变化的过程且活产婴儿还受感染因素、内分泌因素、环境因素、情绪因素、分娩方式、妊娠并发症、保胎治疗等诸多因素影响, 因此今后仍需进行前瞻性、大样本、多中心研究以进一步明确年龄对POR患者ART治疗后活产率的影响及阈值效应, 进而更好地指导临床治疗。

作者贡献: 陈莹、李飞进行文章的构思, 研究的设计、实施与可行性分析, 数据收集, 论文撰写, 对文章整体负责、监督管理; 李飞进行论文的修订; 迪力夏提·阿不力孜、吴道、冯兴梅进行数据整理; 热依拉·木民进行统计学处理; 张亚莉进行结果的分析与解释、文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1093/humupd/dml034.
- [2] GRYNBERG M, LABROSSE J. Understanding Follicular Output Rate (FORT) and its implications for POSEIDON criteria [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 246. DOI: 10.3389/fendo.2019.00246.
- [3] 王树玉. 人类的研究进展 [J]. *北京医学*, 2017, 39 (11): 1085-1087. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2017.11.001.
- [4] VAN LOENDERSLOOT L L, VAN WELY M, LIMPENS J, et al. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis [J]. *Human Reprod Update*, 2010, 16 (6): 577-589. DOI: 10.1093/humupd/dmq015.
- [5] HAAHR T, DOSOUTO C, ALVIGGI C, et al. Management strategies for POSEIDON groups 3 and 4 [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 614. DOI: 10.3389/fendo.2019.00614.
- [6] WANG R, LIN S, WANG Y, et al. Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (4): e0175985. DOI: 10.1371/journal.pone.0175985.
- [7] LINTSEN A M E, EIJKEMANS M J C, HUNAULT C C, et al. Predicting ongoing pregnancy chances after IVF and ICSI: a national prospective study [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22 (9): 2455-2262. DOI: 10.1093/humrep/dem183.
- [8] TOFTAGER M, SYLVEST R, SCHMIDT L, et al. Quality of life and psychosocial and physical well-being among 1, 023 women during their first assisted reproductive technology treatment: secondary outcome to a randomized controlled trial comparing gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist protocols [J]. *Fertil Steril*, 2018, 109 (1): 154-164. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.020.
- [9] VAEGTER K K, LAKIC T G, OLOVSSON M, et al. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8, 400 IVF/ICSI single-embryo transfers [J]. *Fertil Steril*, 2017, 107 (3): 641-648. e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.005.
- [10] European IVF-monitoring Consortium (EIM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), CALHAZ-JORGE C. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32 (10): 1957-1973. DOI: 10.1093/humrep/dex264.
- [11] 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]. *Hum Reprod*, 2008, 23 (7): 1633-1638. DOI: 10.1093/humrep/den135.
- [12] SCHEFFER J B, SCHEFFER B B, DE CARVALHO R F, et al. Age as a predictor of embryo quality regardless of the quantitative ovarian response [J]. *Int J Fertil Steril*, 2017, 11 (1): 40-46. DOI: 10.22074/ijfs.2016.4579.
- [13] GOLDMAN R H, FARLAND L V, THOMAS A M, et al. The combined impact of maternal age and body mass index on cumulative live birth following in vitro fertilization [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221 (6): 617.e1-617.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.043.
- [14] LEOVITZ O, HAAS J, JAMES K E, et al. The expected cumulative incidence of live birth for patients starting IVF treatment at age 41 years or older [J]. *Reprod Biomed Online*, 2018, 37 (5): 533-541. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.08.014.
- [15] HOGAN R G, WANG A Y, LI Z, et al. Oocyte donor age has a significant impact on oocyte recipients' cumulative live-birth rate: a population-based cohort study [J]. *Fertil Steril*, 2019, 112 (4): 724-730. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.012.
- [16] BLEIL M E, GREGORICH S E, ADLER N E, et al. Race/ethnic

· 论著 · 生殖健康研究 ·

两种非依赖内源性卵巢周期的内膜准备方案对薄型子宫内膜冻融胚胎移植患者妊娠结局的影响研究



扫描二维码
查看原文

魏珑珑, 张翠莲*

【摘要】 背景 薄型子宫内膜是导致患者妊娠率降低的重要原因之一。全胚冷冻是薄型子宫内膜患者助孕过程中的重要策略, 对于其后的冻融胚胎移植方案的选择尚存争议。目的 探讨在薄型子宫内膜患者中两种非依赖内源性卵巢周期的内膜准备方案, 即人工周期和促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)降调节人工周期中妊娠结局的差异。方法 回顾性分析2016年12月至2019年7月于河南省人民医院生殖中心接受体外受精/卵胞质内单精子显微注射胚胎移植(IVF/ICSI-ET)助孕治疗, 取卵当月因子宫内膜厚度 ≤ 7 mm进行全胚冷冻, 后采用人工周期(人工周期组, $n=409$)和GnRH-a降调节人工周期(GnRH-a降调节人工周期组, $n=103$)进行冻融胚胎移植患者的临床资料。比较两组患者妊娠结局。结果 人工周期组患者平均移植胚胎(1.60 ± 0.49)枚, GnRH-a降调节人工周期组患者平均移植胚胎(1.66 ± 0.52)枚, 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组临床妊娠率、着床率、流产率、异位妊娠率及多胎率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。人工周期组中, 移植1枚、2枚、3枚胚胎者临床妊娠率、着床率、流产率、异位妊娠率及多胎率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); GnRH-a降调节人工周期组中, 移植1枚、2枚、3枚胚胎者临床妊娠率、着床率、流产率、异位妊娠率及多胎率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 子宫内膜厚度 ≤ 7 mm的薄型子宫内膜患者中两种非依赖内源性卵巢周期的内膜准备方案即人工周期和GnRH-a降调节人工周期妊娠结局相似, 不建议在无子宫内异位症、反复种植失败等特殊病史的常规薄型子宫内膜患者群体中使用GnRH-a联合激素替代的内膜准备方案。

【关键词】 子宫疾病; 薄型子宫内膜; 胚胎移植; 移植胚胎数; 妊娠率; 月经周期

【中图分类号】 R 711.22 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.075

魏珑珑, 张翠莲. 两种非依赖内源性卵巢周期的内膜准备方案对薄型子宫内膜冻融胚胎移植患者妊娠结局的影响研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(3): 269-274. [www.chinagp.net]

WEI L L, ZHANG C L. Influence of two endometrial preparation programs independent of endogenous ovarian cycle on the pregnancy outcome of thin endometrial patients with freeze-thaw embryo transfer [J]. Chinese General Practice, 2022, 25(3): 269-274.

基金项目: 2020年度河南省医学科技攻关计划省部共建重大项目(SBGJ202001002)

450052 河南省郑州市, 河南省人民医院生殖医学研究所

*通信作者: 张翠莲, 主任医师, 教授, 博士生导师; E-mail: 1257672564@qq.com

本文数字出版日期: 2021-10-28

disparities in reproductive age: an examination of ovarian reserve estimates across four race/ethnic groups of healthy, regularly cycling women [J]. Fertil Steril, 2014, 101(1): 199-207. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.015.

[17] SABATINI L, ZOSMER A, HENNESSY E M, et al. Relevance of basal serum FSH to IVF outcome varies with patient age [J]. Reprod Biomed Online, 2008, 17(1): 10-19. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60287-8.

[18] TAL R, TAL O, SEIFER B J, et al. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis [J]. Fertil Steril, 2015, 103(1): 119-130. e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.041.

[19] 石礼红, 纪亚忠, 张迅轶, 等. 年龄对体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J]. 同济大学学报(医学版), 2019, 40(1):

91-97. DOI: 10.16118/j.1008-0392.2019.01.018.

SHI L H, JI Y Z, ZHANG X Y, et al. Impact of age on pregnant outcome of in vitro fertilization-embryo transfer cycles [J]. Journal of Tongji University (Medical Edition), 2019, 40(1): 91-97. DOI: 10.16118/J.1008-0392.2019.01.018.

[20] PELUSO C, FONSECA F L, GASTALDO G G, et al. AMH and AMHR2 polymorphisms and AMH serum level can predict assisted reproduction outcomes: a cross-sectional study [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(4): 1401-1412. DOI: 10.1159/000373961.

[21] HSU A, ARNY M, KNEE A B, et al. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance [J]. Fertil Steril, 2011, 95(2): 474-479. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.023.

(收稿日期: 2021-09-16; 修回日期: 2021-10-22)

(本文编辑: 鹿飞飞)