

网络出版时间: 2018-6-8 10:04 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180607.1131.019.html>

3种不同促排卵方案在高龄不孕患者IVF/ICSI-ET中的临床应用分析

王 靖 邢 琼 , 王 超 , 纪冬梅 , 徐千花 , 徐玉萍 , 贺小进 , 曹云霞

摘要 目的 探究高龄女性体外受精 - 胚胎移植 (IVF/ICSI-ET) 助孕过程中 3 种不同促排卵方案的临床结局。方法

回顾性分析行助孕治疗且年龄 ≥ 35 岁共 447 例患者的首次新鲜周期临床资料, 按照促排卵方案不同分为: 促性腺激素激动剂 (GnRH- α) 长方案组 (192 个周期), GnRH- α 短方案组 (162 个周期), 微刺激方案组 (93 个周期), 比较 3 组病例一般临床资料及助孕结局。结果 ① 3 组患者在年龄、不孕年限、基础促黄体生成素 (LH)、基础雌激素 (E2) 上差异无统计学意义。但是, GnRH- α 长方案组的基础窦卵数 (bAFC)、促性腺激素 (Gn) 使用天数、获卵数、优质胚胎数明显高于其他两组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); ② 3 组 Gn 使用总量、hCG 日 LH 水平, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中长方案组的 Gn 使用总量是最高的, 微刺激方案组的 hCG 日 LH 水平高于其他两组。GnRH- α 长方案组的临床妊娠率和活产率明显高于 GnRH- α 短方案组和微刺激方案组 ($P < 0.05$); ③ 微刺激方案组的新鲜周期取消率最高。微刺激方案组与 GnRH- α 短方案组相比, 临床妊娠率和活产率两组间差异无统计学意义。结论 GnRH- α 长方案较适用于卵巢功能较好的高龄不孕患者, 可取得较好的临床妊娠率及活产率。对于卵巢功能稍差的高龄患者, 微刺激方案是一个安全、经济的促排卵方案, 值得在合适的患者中推广应用。

关键词 高龄; IVF; GnRH- α 长方案; GnRH- α 短方案; 微刺激

中图分类号 R 711.7

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)07-1080-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.07.019

随着社会的发展, 生活理念、生活方式的不断变化, 越来越多的女性选择晚婚晚育。此外, 离婚、独生子女意外夭折、全面二胎政策放开等原因, 致使更多的高龄妇女需要辅助生殖助孕治疗。年龄是影响

2018-02-06 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81601345)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院妇产科生殖医学中心, 安徽医科大学生殖健康与遗传安徽省重点实验室, 安徽省生命资源保存与人工器官工程技术研究中心, 合肥 230022

作者简介: 王 靖, 女, 硕士研究生;

曹云霞, 女, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: caoyunxia6@126.com

女性生育力的一个重要因素, 35 岁以后, 女性生育力明显下降, 这主要体现在卵子的数目和质量上^[1]。另外, 随着年龄的增加, 子宫内膜的血流量减少、容受性降低。以上这些因素均可导致高龄不孕女性行体外受精 - 胚胎移植 (*in vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection - embryo transfer, IVF/ICSI-ET) 治疗的种植率和临床妊娠率降低。控制性促排卵是 IVF/ICSI-ET 的一个重要组成部分, 如何获取更多的高质量的卵子和胚胎是提高临床结局的关键。该研究回顾性分析了行 IVF/ICSI-ET 助孕且年龄 ≥ 35 岁的女性共计 447 首次周期的临床资料, 旨在探讨不同促排卵方案在高龄女性 IVF/ICSI-ET 助孕中的效果及产科结局。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2015 年 1 月 ~ 2016 年 12 月于安徽医科大学第一附属医院生殖中心接受 IVF/ICSI-ET 治疗的 447 个 IVF 周期的临床治疗进行分析。促性腺激素激动剂 (gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH- α) 长方案 192 个周期, GnRH- α 短方案 162 个周期, 微刺激方案 93 个周期。其中原发性不孕 74 个周期, 继发性不孕 373 个周期。长方案组中有 10 例, 短方案中有 29 例, 微刺激方案中有 28 例周期取消。纳入标准: ① 年龄 ≥ 35 岁; ② 采用 GnRH- α 长方案、GnRH- α 短方案和微刺激方案促排卵; ③ 首次接受 IVF/ICSI-ET 助孕。排除标准: ① 双方或一方存在染色体异常者; ② 高泌乳素血症及甲状腺内分泌疾病; ③ 子宫畸形、子宫内膜异位症和子宫腺肌症; ④ 卵巢功能减退、多囊卵巢综合征; ⑤ 仅单侧卵巢的女性。

1.2 促排卵方案

1.2.1 GnRH- α 长方案 于前一个月经周期的黄体中期给予皮下一次肌注长效的 GnRH- α 1.0 mg (注射用醋酸曲普瑞林, 达菲林, 法国益普生, 3.75 mg/支) 降调节, 降调后 14 d 性激素提示雌激素 (estradiol, E2) < 50 pg/ml, 促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) < 5 mIU/ml, 孕酮 (progesterone, P) $<$

2.0 ng/ml 加用促性腺激素(gonadotropin, Gn)(注射用重组人促卵泡激素, 果纳芬, Merck Serono, 75 U/支或 450 U/支) 用药至 hCG 日, 期间根据血清激素水平和超声监测卵泡大小调整用药剂量。

1.2.2 GnRH- α 短方案 从月经周期 2~3 d 给予短效 GnRH- α 0.1 mg/d(醋酸曲普瑞林注射液, 达必佳, 德国辉凌公司, 0.1 mg/支) 皮下注射, 第 5 日使用 Gn(注射用尿促卵泡素, 丽申宝, 丽珠制药, 75 IU/支), 225~300 IU/d 皮下或肌肉注射至 hCG 注射日。

1.2.3 微刺激方案 月经第 3 天开始使用枸橼酸氯米芬胶囊(CC 塞浦路斯高特制药) 50~100 mg/d, 月经第 5 天根据 B 超监测情况使用注射用尿促性素(HMG, 丽珠制药, 75 U/支) 75~150 U/d, 并结合卵泡直径及雌孕激素水平调整剂量, 用至 hCG 日。

1.3 取卵、移植和黄体支持 所有患者经阴道超声监测卵泡发育, 当有 1~2 个卵泡直径 ≥ 18 mm 时给予人绒毛膜促性腺激素(hCG), 丽珠制药, 5 000/支) 5 000~10 000 IU 或者重组人绒促性腺素(艾泽, Merck Serono, 250 μg/支) 250 μg 肌注 34~36 h 后经阴道超声引导下穿刺取卵, 常规 IVF 或 ICSI 受精并观察胚胎情况。取卵后 2~3 d 选择优质胚胎移植, 黄体酮 60 mg/d 肌注行黄体支持。移植后 14 d 尿 hCG 阳性者为生化妊娠, 继续应用雌孕激素。移植后 35 d 超声检查, 若宫内见孕囊, 且见原始心管搏动者为临床妊娠。并黄体支持至移植后 65 d。

1.4 观察指标 观察 3 组的年龄、不孕年限、基础卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、LH、E2、基础窦卵数(basic antral follicle count, bAFC)、Gn 用药时间和总量、hCG 日子宫内膜厚度、获卵数、受精率、卵裂率、优质胚胎数、周期取消率、种植率、临床妊娠率、流产率以及活产率等。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行分析,

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异采用方差分析, 两两比较采用 SNK-q 检验, 组间方差不齐则采用非参数秩和检验比较; 计数资料以率(%)表示, 组间差异采用 χ^2 检验及 Fisher's确切概率法进行分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 3 组患者的年龄、不孕年限、体质指数(body mass index, BMI)、基础 LH、基础 E2 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。GnRH- α 长方案组 bAFC, 基础 FSH 与 GnRH- α 短方案组和微刺激方案组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 临床和实验室指标分析 GnRH- α 长方案组患者的 Gn 使用天数、hCG 日 E2 水平、获卵数、受精率以及优质胚胎数与 GnRH- α 短方案组和微刺激方案组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), GnRH- α 短方案组和微刺激方案组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。对于 Gn 使用总量、hCG 日 LH 水平, 3 组间两两比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。微刺激方案组的 hCG 日子宫内膜厚度明显低于 GnRH- α 长方案组和 GnRH- α 短方案组($P < 0.05$)。GnRH- α 长方案组患者的获卵数、受精率、优质胚胎数明显高于另外两组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 临床结局 微刺激方案组的新鲜周期移植率明显低于 GnRH- α 长方案和 GnRH- α 短方案组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。GnRH- α 长方案组患者的临床妊娠率和活产率明显高于 GnRH- α 短方案组和微刺激方案组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组患者的平均移植胚胎数、种植率、流产率比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 周期取消原因构成比分析 3 组患者的周期取消原因构成比中, GnRH- α 短方案组和微刺激组

表 1 3 组患者一般资料分析($\bar{x} \pm s$)

项目	GnRH- α 长方案组($n = 192$)	GnRH- α 短方案($n = 162$)	微刺激方案组($n = 93$)	F 值	P 值
年龄(岁)	40.03 ± 2.58	40.20 ± 2.62	40.58 ± 2.55	1.41	0.245
不孕年限(年)	5.09 ± 4.21	5.90 ± 5.03	5.19 ± 5.07	1.60	0.204
体质质量指数(kg/m ²)	22.79 ± 2.91	23.13 ± 2.88	22.95 ± 2.79	0.62	0.530
基础窦卵(个)	7.86 ± 3.46	4.68 ± 2.41 [*]	4.05 ± 2.26 [*]	84.26	< 0.001
基础 FSH(mIU/ml)	7.52 ± 2.22	8.28 ± 3.05 [*]	8.53 ± 2.69 [*]	6.57	0.002
基础 LH(mIU/ml)	4.29 ± 1.91	3.96 ± 1.80	4.21 ± 1.96	1.39	0.250
基础 E2(pmol/L)	178.55 ± 157.60	181.06 ± 102.43	196.51 ± 89.98	0.66	0.520

与 GnRH- α 长方案组比较: * $P < 0.05$

表2 3组患者的临床及实验室指标($\bar{x} \pm s$)

项目	GnRH- α 长方案组($n = 192$)	GnRH- α 短方案($n = 162$)	微刺激方案($n = 93$)	F 值	P 值
Gn 天(d)	12.52 ± 1.96	8.38 ± 3.02 [*]	8.41 ± 2.29 [*]	179.12	< 0.001
Gn 总剂量(IU)	3 189.6 ± 991.89	2 160.5 ± 1 058.72 [*]	1 820 ± 830.12 [*]	76.21	< 0.001
hCG 日 E2 (pg/ml)	2 922.1 ± 1 465.99	2 325.6 ± 1 405.75 [*]	2 232.7 ± 1 451.66 [*]	14.52	< 0.001
hCG 日 LH (mIU/ml)	1.60 ± 1.14 [#]	6.26 ± 3.70 [#]	8.61 ± 5.34	238.2	< 0.001
hCG 日 P(nmol/L)	4.30 ± 2.22 [#]	3.91 ± 2.25 [#]	8.61 ± 5.34	41.00	< 0.001
内膜厚度(mm)	12.25 ± 2.92 [#]	11.32 ± 2.73 [#]	7.96 ± 2.60	69.87	< 0.001
获卵数(个)	8.78 ± 3.86	5.10 ± 3.28 [*]	4.98 ± 3.62 [*]	55.24	< 0.001
受精率(%)	84.78(1 264/1 491)	86.21(575/667) [*]	78.59(290/369) [*]	11.14	0.004
卵裂率(%)	97.94(1 238/1 264)	96.87(557/575)	96.90(281/290)	2.398	0.302
优质胚胎数(个)	3.77 ± 2.17	2.61 ± 1.77 [*]	2.91 ± 1.83 [*]	13.29	< 0.001

与 GnRH- α 长方案组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与微刺激方案组比较: [#] $P < 0.05$

表3 3组患者的临床结局

项目	GnRH- α 长方案组($n = 192$)	GnRH- α 短方案组($n = 162$)	微刺激方案组($n = 93$)	F/ χ^2 值	P 值
新鲜周期移植率(%)	31.77(61/192) [*]	25.93(42/162) [*]	11.83(11/93)	13.139	0.001
移植数(个 $\bar{x} \pm s$)	1.63 ± 0.52	1.74 ± 0.44	1.55 ± 0.52	0.886	0.416
种植率(%)	39.60(40/101)	22.22(12/54) [#]	23.53(4/17)	5.542	0.063
临床妊娠率(%)	54.10(33/61)	26.19(11/42) [#]	36.36(4/11) [#]	8.111	0.017
流产率(%)	18.18(6/33)	18.18(2/11)	33.33(1/3)	0.930	0.828
活产率(%)	44.26(27/61)	21.43(9/42) [#]	27.27(3/11) [#]	5.937	0.047

与微刺激方案组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与 GnRH- α 长方案组比较: [#] $P < 0.05$

表4 3组周期取消原因构成比(%)

项目	GnRH- α 长方案组($n = 192$)	GnRH- α 短方案组($n = 162$)	微刺激方案组($n = 93$)	χ^2 值	P 值
新鲜周期取消率	68.23(131/192) [*]	74.07(120/162) [*]	88.17(82/93)	13.139	0.001
OHSS	30.53(40/131)	3.33(4/120) [#]	0(0/82) [#]	54.097	< 0.001
内膜因素	24.43(32/131)	25(30/120)	24.39(20/82)	0.014	0.993
无可移植胚胎	5.34(7/131) [*]	25.83(31/120) [*]	40.24(33/82)	38.895	< 0.001
其他	39.69(52/131)	45.83(55/120)	35.37(29/82)	2.327	0.312

与微刺激方案组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与 GnRH- α 长方案组比较: [#] $P < 0.05$

患者中卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)发生比例均低于 GnRH- α 长方案组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。无可移植胚胎因素在三组中所占的比例均不相同, 且 GnRH- α 长方案组患者中所占比例最低(5.34%), 微刺激方案组中最高(40.24%)。内膜和其他原因在各组中所占比例相近, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表4。

3 讨论

年龄是影响高龄女性生育力的一个主要因素^[2-3]。高龄女性生育力下降主要表现在卵巢储备功能减退和卵母细胞质量下降两方面。随着年龄的增长, 卵巢内卵母细胞发生不可逆的减少, 出生时约100万~200万个, 至青春期只剩下30万~50万个卵泡, 并随着年龄的增长, 持续减少。39岁以后女性原始卵泡耗竭速度较前增加6倍。此外, 研究^[4]

表明卵母细胞减数分裂过程中染色体非整倍体发生率增加是导致卵母细胞质量下降的最重要的原因。卵胞质内聚积了大量的过氧化物, 过氧化反应增强, 氧自由基增加, 细胞核和线粒体的DNA受损, 减少了能量供给, 导致处于第一次减数分裂期的卵母细胞核纺锤体异常, 影响减数分裂和染色体分离, 从而导致非整倍体的发生以及颗粒细胞凋亡增加。另外, 子宫内膜血流减少导致容受性降低。以上这些因素导致促排卵过程中获卵数、可利用胚胎数、种植率和临床妊娠率显著降低, 周期取消率增加, 胚胎染色体异常率及流产率增加^[5]。随着辅助生殖技术的成熟发展, 促排卵方案越来越多样化, 如何选择最佳的治疗方案获得优质的卵子和胚胎, 避免和减少并发症的发生, 制定出对患者最优化及经济的治疗方案, 是临床医师面临的关键问题。为了避免引起结果偏差, 所有周期均为首次促排卵周期。目前传统的促排卵方案有长方案、短方案、拮抗剂、微刺

激等。

临幊上,长方案属于经典的促排卵方案,通过应用GnRH- α 降调节,有效的抑制内源性的Gn,促进多个卵泡的募集,以获得较多的成熟卵子。且同时抑制早发的内源性LH峰,降低因过早排卵造成的周期取消。但有Gn使用时间长,Gn总剂量大,OHSS发生率高等缺点^[6]。本研究中长方案组的患者的bAFC、优质胚胎数、临床妊娠率、活产率明显高于短方案组和微刺激方案组。因此,卵巢储备功能正常的患者建议使用经典的GnRH- α 长方案促排卵,以期获得较好的临幊妊娠结局。

短方案主要运用GnRH- α 使用后的一过性刺激(flare-up)效应,使内源性Gn在短时间内迅速升高,尤其是FSH,与外源性的Gn共同作用,强化卵泡的募集。短方案具有GnRH- α 使用时间短,对垂体的抑制作用轻,垂体功能恢复快,Gn使用剂量和时间短等优点。本研究中短方案的hCG日LH水平明显高于长方案组,临床妊娠率及活产率却低于长方案组。其可能的原因是高LH分泌,影响的最终的卵子及胚胎质量,影响了子宫内膜分泌期的转化以及降低了子宫内膜容受性有关^[7-8]。一项关于>40岁女性行GnRH- α 长方案和短方案的比较中,长方案具有较高的优质胚胎率和妊娠率,高龄患者行IVF/ICSI-ET治疗长方案优于短方案^[9]。本研究结果与之一致。

经典的降调节方案抑制内源性FSH、LH合成和释放,虽降低了过早排卵导致的周期取消,但另一方面也导致了Gn使用量增加、促排卵时间延长,过多卵泡发育导致OHSS发生卵巢肿瘤的远期危险可能会上升等。对于卵巢功能低下的患者,更容易出现卵巢低反应,而取消周期。虽然前期认为提高Gn的量可能获得较多的卵子和较高的妊娠率。但大多数文献^[10-11]证实,对卵巢反应不良的患者,加大Gn的剂量并不能显著增加卵泡的数目、改善卵子的质量和提高妊娠率,同时还面临大量药物刺激带来的副作用和昂贵的费用。

微刺激方案是一种比较温和的促排卵方案,模拟人体的生理环境,联合使用低剂量的促排卵药和Gn来促进卵泡发育,无降调节过程,因此不对内源性的Gn产生抑制作用,一般一个周期仅少数卵泡发育,故OHSS等并发症发生率低,且促排卵天数和Gn使用总剂量均较低。研究^[12-13]证实,bAFC、基础FSH水平是反映卵巢储备功能的两个可靠指标。本研究中微刺激方案组患者基础窦卵数显著低于长

方案组。基础FSH水平显著高于长方案。与传统的GnRH- α 短方案相比,Gn使用天数、获卵数、受精率、优质胚胎数差异无统计学意义。由于纳入病例数少,微刺激方案组的临床妊娠率、活产率两组间差异无统计学意义,但在数值上微刺激方案组有较明显的稍高趋势。微刺激方案组患者的新鲜周期取消率明显高于短方案组。其中无可移植胚胎胚胎所占比例最大(40.24%),而OHSS的发生率为0。这与文献^[6]报道结果相似。

控制性超促排卵方案进行IVF/ICSI-ET过程中,卵巢低反应患者约占10%,这类患者的IVF/ICSI-ET周期取消率高,且临床妊娠率明显降低。卵巢低反应是对Gn刺激反应不良的病理状态,主要表现为卵巢刺激周期发育的卵泡数量血E2峰值低、Gn用量多、周期取消率高、获卵数少和妊娠率很低^[14]。因此,对于卵巢低反应患者,微刺激方案是一种经济的促排卵方案,可以获得不错的累计妊娠率。

在临幊实际应用中,应根据患者的具体情况制定灵活的个性化方案。一般卵巢储备功能较好的高龄患者首次周期多采用GnRH- α 长方案。由于本研究为回顾性研究,样本量小,结果可能有偏倚。但总的来说,微刺激方案与常规促排卵治疗方案相比,有治疗时间短、费用低、并发症少、重复性好的优点。同时由于每个治疗周期只有少数卵泡生长,极大地降低了促排卵过程中严重并发症的发生。当然,该方案也有不足之处,如获卵数少等,所以应该选择合适的患者使用。如果使用得当,该方案有更高的成本-效益比,值得在合适的患者中推广应用。

参考文献

- [1] te VER , Pearson P L. The variability of female reproductive aging[J]. *Hum Reprod Update*, 2002, 8(2): 141-54.
- [2] 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): 1633-8.
- [3] Broekmans F J , Soules M R , Fauser B C. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences [J]. *Endocr Rev*, 2009, 30(5): 465-93.
- [4] Jones K T , Lane S I. Molecular causes of aneuploidy in mammalian eggs [J]. *Development*, 2013, 140(18): 3719-30.
- [5] Khan G H , Galazis N , Docheva N , et al. Overlap of proteomics biomarkers between women with pre-eclampsia and PCOS: a systematic review and biomarker database integration [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(1): 133-48.

- [6] 杨菁, 冯亭亭, 孙伟, 等. 3种不同超促排卵方案在高龄患者体外受精-胚胎移植中的临床效果分析[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(11): 830-3-837.
- [7] 何亚琼, 王杨, 路瑶, 等. 微量GnRH- α 长方案和短方案在≥35岁不孕患者IVF/ICSI-ET中临床结局的比较[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(1): 15-21.
- [8] 艾海权, 赵静, 腊晓琳, 等. 3种不同促排卵方案在高龄不孕妇女中应用效果评价[J]. 新疆医科大学学报, 2014, 37(4): 395-8.
- [9] Sbracia M, Farina A, Poverini R, et al. Short versus long gonadotropin-releasing hormone analogue suppression protocols for superovulation in patients > or = 40 years old undergoing intracytoplasmic sperm injection[J]. Fertil Steril, 2005, 84(3): 644-8.
- [10] 周星宇, 冯淑娴, 李雪兰, 等. 40岁以上妇女行体外受精-胚移植治疗的结局分析[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(12): 1632-7.
- [11] 苏琼, 伍琼芳, 田莉峰, 等. 高龄患者体外受精-胚胎移植(IVF-ET)不同促排卵方案的临床分析[J]. 江西医药, 2014, 49(8): 723-5.
- [12] Amanvermez R, Tosun M. An update on ovarian aging and ovarian reserve tests[J]. Int J Fertil Steril, 2016, 9(4): 411-5.
- [13] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2012, 98(6): 1407-15.
- [14] 陈雨露, 谢宝国, 卢伟英, 等. 两种促排卵方案对高龄卵巢储备功能下降患者的疗效分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(2): 125-7.

Clinical application of three different controlled ovarian hyperstimulation protocols *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer in elderly infertile patients

Wang Jing, Xing Qiong, Wang Chao, et al

(Reproductive Medicine Center, Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University; Anhui Province Key Laboratory of Reproductive Health and Genetics, Anhui Medical University; Anhui Provincial Engineering Technology Research Center for Biopreservation and Artificial Organs Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the clinical outcome of three different controlled ovarian hyperstimulation protocols *in vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer (IVF/ICSI-ET) in elderly infertile patients. **Methods** A retrospective analysis was performed in a total of 447 patients aged ≥35 undergoing IVF/ICSI-ET treatment. They were divided into three groups according to the different stimulation protocols: GnRH- α long group (192cycles), GnRH- α short group (162cycles), micro simulation group (93cycles). Finally, The clinical data of 3 groups and the results of assisted pregnancy were compared. **Results** ① There were no statistically differences in the age, duration of infertility, the level of basic LH and E2. However, the basic antral follicle (bAFC), gonadotropin (Gn) time, the number of collected eggs, and high-quality embryos of the GnRH- α long group were significantly higher than those in the other two groups ($P < 0.05$). The total amount of Gn and the level of LH on hCG injection day were statistically different between the three groups ($P < 0.05$). ② The total amount of Gn of the GnRH- α long group was the highest. The level of LH on hCG injection day of the micro simulation group was significantly higher than that in the other two groups. Clinical pregnancy rate and live birth rate of the GnRH- α long group were significantly higher than the GnRH- α short group and the micro stimulation group ($P < 0.05$). ③ Cycle cancelled rate of the micro simulation group was the highest. There was no significant differences of the clinical pregnancy rate and live birth rate between the GnRH- α short program group and the micro stimulation group. But the micro stimulation group had a slightly higher trend. **Conclusion** The GnRH- α long protocol is more suitable for those elderly patients with better ovarian function and can achieve better clinical pregnancy rate and live birth rate. For those elderly patients with slightly less ovarian function, the micro stimulation protocol is a safe and economical ovulation program that deserves to be used in the right patients.

Key words advanced age; IVF; GnRH- α long protocol; GnRH- α short protocol; micro simulation