

网络出版时间: 2018-2-11 11:56 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180210.0835.025.html>

◇ 临床医学研究 ◇

高龄女性行人工辅助生殖治疗的临床结局分析

周燕君¹, 陈福才¹, 洪宝丽¹, 邹慧娟^{1,2,3}, 张小为^{1,2,3}, 陈蓓丽^{1,2,3}, 章志国^{1,2,3}, 曹云霞^{1,2,3}, 周平^{1,2,3}

摘要 目的 探讨年龄 ≥ 40 岁患者接受体外受精/卵胞浆内单精子显微注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)治疗的临床结局,旨在为高龄女性助孕提供新策略。方法 回顾性分析行IVF/ICSI-ET治疗1 075个周期患者的临床资料,按移植时间分为新鲜胚胎移植(N-ET)周期和冻融胚胎移植(F-ET)周期组,再按女方年龄分为A(40~41岁)、B(42~43岁)和C(≥ 44 岁)组,并比较不同促排卵方案的结局。结果 N-ET组种植率为16.15%,临床妊娠率为27.36%,流产率为24.14%,F-ET组种植率为14.96%,临床妊娠率为23.14%,流产率为39.62%,两组间差异无统计学意义。各年龄组的N-ET及F-ET亚组的临床结局差异无统计学意义。长方案的获卵数显著高于短方案、拮抗剂及微刺激方案($P < 0.05$),但促性腺激素(Gn)用量及使用天数也显著增加($P < 0.001$)。结论 对于年龄 ≥ 40 岁的高龄患者,冻融胚胎移植与新鲜胚胎移植具有相似的种植率及临床妊娠率,无禁忌者可选择鲜胚移植。

关键词 高龄;新鲜胚胎移植;冻融胚胎移植;促排卵方案

中图分类号 R 711.6

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2018)02-0241-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.02.015

研究^[1]表明年龄可作为一个独立因素影响最终的妊娠结局,女性的生育能力随着年龄的增加而逐年下降,35岁之后女性生育能力开始下降,40岁以后,这种下降明显加快。因此越来越多的高龄女性选择人工助孕,但很多研究^[2]表明临床上 ≥ 40 岁患者助孕妊娠结局并不理想。该研究回顾性分析了在安徽医科大学第一附属医院生殖中心行体外受精/卵胞浆内单精子显微注射-胚胎移植(*in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer, IVF/ICSI-ET)治疗的1 075个周期高龄(年龄 ≥ 40 岁)患者的临床资料,旨在为改善高龄女性实施人工辅助生殖治疗的临床结局提供策略。

2017-11-03 接收

基金项目 国家重点研发计划(编号:2017YFC1002004)

作者单位¹ 安徽医科大学第一附属医院妇产科生殖医学中心,合肥 230022

² 安徽医科大学生殖健康与遗传安徽省重点实验室,合肥 230022

³ 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 周燕君,女,硕士研究生;

周平,女,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: zhoup_325@aliyun.com

bryo transfer, IVF/ICSI-ET)治疗的1 075个周期高龄(年龄 ≥ 40 岁)患者的临床资料,旨在为改善高龄女性实施人工辅助生殖治疗的临床结局提供策略。

1 材料与方法

1.1 临床资料及分组 本研究回顾性分析了2014年1月~2016年12月在安徽医科大学第一附属医院生殖中心接受常规IVF/ICSI-ET治疗的1 075个周期患者的临床资料,年龄40~50(42.18 ± 1.95)岁,其中移植周期564个。将所有移植周期患者按移植时间分为新鲜胚胎移植(fresh-embryo transfer, N-ET)周期106个和冻融胚胎移植(frozen-thawed embryo transfer, F-ET)周期458个(冷冻胚胎均为患者40岁后所获),再按女方年龄分为A(40~41岁)、B(42~43岁)和C(≥ 44 岁)组,分别比较不同年龄段的N-ET与F-ET结局,并进一步对不同促排卵方案进行比较。排除供精及赠卵周期。

1.2 方法

1.2.1 控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH) 根据患者情况按照本中心常规促排方案进行。经阴道超声和激素水平监测卵泡发育,当1个优势卵泡直径 ≥ 18 mm或2个优势卵泡直径 ≥ 17 mm时肌内注射人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG) 10 000 IU或注射用重组人绒促性素(商品名艾泽,德国默克雪兰诺公司) 0.25 mg, 36~38 h后在经阴道超声(transvaginal ultrasound, TVS)介导下行穿刺取卵。

1.2.2 N-ET周期 取卵后第5天有优质囊胚者随机选择1~2枚优质囊胚移植,移植后行黄体支持,剩余胚胎则经玻璃化冷冻。F-ET周期:患者在进行解冻胚胎移植前主要需行子宫内膜的准备:①自然周期:月经周期规律,排卵规则且内膜生长良好者在月经周期的第10~12天起监测卵泡并评估卵泡及内膜发育情况,确定排卵时间,排卵后第5天行F-ET;②人工周期:对于有排卵障碍、月经周期不规律、自然周期内膜或卵泡发育欠佳者,自月经周期第3天口服戊酸雌二醇片4~6 mg/d,经TVS监测内膜厚度,调整药物用量,至内膜厚度满意后同自然周期。

1.3 妊娠判断 移植后 14 d 测尿 HCG 及血 HCG, 阳性者为生化妊娠, 确定妊娠者于移植后 30 ~ 35 d 行 TVS 检查, 观察到孕囊及胚芽可见原始心管搏动即诊断为临床妊娠。流产定义为妊娠不满 28 周, 胎儿体重 < 1 000 g 而终止妊娠者, 包括早、晚期流产。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行分析, 计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 均值比较采用两独立样本 t 检验或单因素方差分析; 计数资料结果以率 (%) 表示, 行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床结局 本研究为回顾性研究, 在 564 个移植周期中, 共 135 个周期获得临床妊娠, 临床妊娠率为 23.93%, 其中 40 ~ 41 岁组妊娠 81 例 (81/258), 42 ~ 43 岁组妊娠 38 例 (38/183), ≥ 44 岁组妊娠 16 例 (16/123), 已获得 54 例活产儿, 活产率 40.00% (54/135), 流产率 36.30% (49/135)。其中 ≥ 44 岁组仅 1 例活产。

2.2 N-ET 和 F-ET 的临床资料比较 N-ET 及 F-ET 患者的不孕年限、体重指数等一般情况比较差异无统计学意义, 而 N-ET 患者年龄小于行 F-ET 的患者 ($P < 0.05$), 两组的内膜厚度比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。N-ET 组获卵数、受精率及优质胚胎率均小于 F-ET 组对应的取卵周期, 但胚胎种植率、临床妊娠率前者却高于后者 ($P > 0.05$)。见

表 1。

2.3 不同年龄组 N-ET 与 F-ET 临床资料的比较

根据女方年龄不同分为 A (40 ~ 41 岁)、B (42 ~ 43 岁) 和 C (≥ 44 岁) 组, 各年龄组再分为 N-ET 亚组及 F-ET 亚组, 分别进行比较。各亚组的不孕年限、体重指数、移植胚胎数及其相对应的取卵周期的获卵数、受精率、优质胚胎率两两比较差异均无统计学意义。A、B 组患者, N-ET 亚组的胚胎种植率低于 F-ET 亚组, 而临床妊娠率前者高于后者, 而 C 组患者则相反, 但差异均无统计学意义。另外, C 亚组中 F-ET 周期的流产率明显高于 N-ET 周期, 而在其他两个亚组中结果相反, 差异无统计学意义。而随着年龄的增加, 无论是 N-ET 还是 F-ET 亚组, 胚胎种植率及妊娠率都明显下降。见表 2。

2.4 不同促排卵方案患者的临床资料比较 在 A、B、C 3 个年龄分组的基础上, 再就促排卵方案分为长方案、短方案、拮抗剂及微刺激方案 4 个亚组, 分别比较不同方案的临床资料。3 个年龄组各亚组间一般情况比较差异均无统计学意义, 而 Gn 天数、Gn 总量及平均 Gn 用量差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。长方案亚组获卵数最多, 明显高于其他亚组, 各亚组间的比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 受精率、优质胚胎率比较差异无统计学意义。长方案亚组的胚胎种植率、临床妊娠率也均高于其他亚组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3、4。

表 1 N-ET 周期和 F-ET 周期的临床资料比较

项目	N-ET (n = 106)	F-ET (n = 458)	t/Z/ χ^2 值	P 值
女方年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	41.57 $\pm$ 1.63	42.14 $\pm$ 1.86	-3.006	0.003
男方年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	41.75 $\pm$ 4.64	42.83 $\pm$ 4.69	-1.748	0.080
体重指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.25 $\pm$ 2.85	23.04 $\pm$ 2.77	-0.785	0.432
不孕年限 (年, $\bar{x} \pm s$)	5.56 $\pm$ 5.52	5.40 $\pm$ 5.11	-0.121	0.903
内膜厚度 (mm, $\bar{x} \pm s$)	11.43 $\pm$ 2.36	10.40 $\pm$ 1.89	-3.903	<0.001
移植胚胎数 (枚, $\bar{x} \pm s$)	1.80 $\pm$ 0.47	1.82 $\pm$ 0.60	-0.018	0.985
Gn 天数 (d, $\bar{x} \pm s$)	10.09 $\pm$ 2.53	9.69 $\pm$ 2.79	-0.690	0.490
Gn 总量 (IU, $\bar{x} \pm s$)	2 614.55 $\pm$ 1 229.76	2 259.15 $\pm$ 937.63	-2.922	0.003
平均 Gn 用量 (IU, $\bar{x} \pm s$)	253.23 $\pm$ 59.40	229.03 $\pm$ 50.45	-3.650	<0.001
获卵数 (枚, $\bar{x} \pm s$)	7.30 $\pm$ 3.73	7.98 $\pm$ 5.83	-0.358	0.720
受精率 (%)	65.12 (504/774)	65.5 (2 366/3 608)	0.060	0.807
优质胚胎率 (%)	46.23 (233/504)	53.7 (1 271/2 366)	9.343	0.002
胚胎种植率 (%)	16.15 (31/192)	14.96 (124/829)	0.171	0.679
临床妊娠率 (%)	27.36 (29/106)	23.14 (106/458)	0.840	0.359
生化妊娠率 (%)	29.25 (31/106)	28.38 (130/458)	0.031	0.860
流产率 (%)	24.14 (7/29)	39.62 (42/106)	2.361	0.124

受精率 (%) = 2PN 数 / 获卵数 $\times$ 100%, 优质胚胎率 (%) = 优质胚胎数 / 正常受精卵裂胚胎数 $\times$ 100%, 胚胎种植率 (%) = 孕囊数 / 移植胚胎数 $\times$ 100%, 临床妊娠率 (%) = 临床妊娠周期数 / 移植周期数 $\times$ 100%, 生化妊娠率 (%) = 生化妊娠人数 / 临床妊娠周期数 $\times$ 100%, 流产率 (%) = 流产周期数 / 临床妊娠周期数 $\times$ 100%

表2 不同年龄组 N-ET 与 F-ET 临床资料的比较

项目	A 组(40~41岁)		B 组(42~43岁)		C 组(≥44岁)	
	N-ET	F-ET	N-ET	F-ET	N-ET	F-ET
移植周期数(<i>n</i>)	60	198	33	150	13	110
不孕年限(年, $\bar{x} \pm s$)	5.93 ± 5.46	5.41 ± 4.85	5.46 ± 5.61	5.71 ± 5.53	4.38 ± 5.71	4.96 ± 5.09
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.43 ± 2.86	22.93 ± 2.88	22.66 ± 2.99	23.21 ± 2.99	23.96 ± 2.27	22.99 ± 2.23
内膜厚度(mm, $\bar{x} \pm s$)	11.94 ± 2.44	10.48 ± 1.85*	11.14 ± 2.20	10.45 ± 1.91	10.72 ± 2.15	10.17 ± 1.88
移植胚胎数(个, $\bar{x} \pm s$)	1.82 ± 0.43	1.80 ± 0.55	1.76 ± 0.44	1.74 ± 0.61	1.92 ± 0.64	1.93 ± 0.65
获卵数(枚, $\bar{x} \pm s$)	7.37 ± 3.70	8.53 ± 6.26	6.82 ± 3.63	8.12 ± 5.84	8.23 ± 4.25	6.84 ± 4.87
受精率(%)	63.57(281/442)	64.88(1079/1663)	69.78(157/225)	65.88(786/1193)	61.68(66/107)	66.62(501/752)
优质胚胎率(%)	47.33(133/281)	53.94(582/1079)	45.22(71/157)	53.31(419/786)	43.94(29/66)	53.69(269/501)
胚胎种植率(%)	19.27(21/109)	20.95(75/358)	12.07(7/58)	14.01(36/257)	12.00(3/25)	6.54(14/214)
临床妊娠率(%)	33.33(20/60)	30.81(61/198)	21.21(7/33)	20.67(31/150)	15.38(2/13)	12.73(14/110)
生化妊娠率(%)	36.67(22/60)	35.86(71/198)	21.21(7/33)	25.33(38/150)	15.38(2/13)	19.09(21/110)
流产率(%)	20.00(4/20)	32.79(20/61)	14.29(1/7)	51.61(16/31)	100.00(2/2)	42.86(6/14)

与 N-ET 比较: * $P < 0.05$ 表3 不同促排卵方案患者的一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组(40~41岁)				B 组(42~43岁)				C 组(≥44岁)			
	长方案	短方案	拮抗剂方案	微刺激方案	长方案	短方案	拮抗剂方案	微刺激方案	长方案	短方案	拮抗剂方案	微刺激方案
周期数(<i>n</i>)	91	108	3	56	44	77	2	60	14	48	4	57
女方年龄(岁)	40.44 ± 0.50	40.49 ± 0.50	40.50 ± 0.71	40.46 ± 0.50	42.28 ± 0.45	42.39 ± 0.49	42.00 ± 0.00	42.40 ± 0.49	44.57 ± 0.76	44.60 ± 1.22	45.00 ± 0.82	44.91 ± 1.32
男方年龄(岁)	40.68 ± 4.16	41.13 ± 4.50	42.50 ± 0.71	41.64 ± 3.34	41.65 ± 6.01	42.88 ± 3.96	37.50 ± 4.95	44.52 ± 5.10*	44.43 ± 3.96	44.27 ± 3.92 [△]	42.75 ± 2.22	46.30 ± 4.21
不孕年限(年)	5.41 ± 4.30	6.11 ± 5.66	6.50 ± 3.54	4.28 ± 4.12	5.86 ± 6.42	5.09 ± 4.83	1.50 ± 0.71	6.41 ± 5.72	6.58 ± 7.84	5.19 ± 4.83	4.75 ± 3.86	4.70 ± 4.92
体重指数(kg/m ²)	23.01 ± 3.36	23.03 ± 2.41	23.70 ± 1.13	23.21 ± 2.91	22.78 ± 2.72	23.30 ± 3.07	24.17 ± 4.90	23.03 ± 3.09	23.68 ± 2.13	22.99 ± 2.56	22.67 ± 1.82	22.96 ± 1.97
内膜厚度(mm)	10.80 ± 1.92	10.70 ± 2.50	9.25 ± 0.35	10.81 ± 1.98	10.46 ± 1.91	10.59 ± 1.94	13.50 ± 2.12	10.60 ± 2.03	10.11 ± 2.00	10.67 ± 2.07	9.85 ± 0.66	9.93 ± 1.80
Gn 天数(d)	11.98 ± 2.18	9.12 ± 2.25	11.00 ± 0.00	8.41 ± 2.07*	11.70 ± 2.34	9.78 ± 2.82*	6.50 ± 0.71*	8.95 ± 2.82*	11.50 ± 2.58	8.35 ± 2.26*	11.50 ± 3.51	8.74 ± 2.42*
Gn 总量(IU)	3 063.41 ± 1 195.36	2 233.33 ± 821.04* [#]	2 750.00 ± 777.82	1 806.48 ± 621.72* [#]	2 783.14 ± 892.34	2 569.98 ± 1 099.68 ^{#△}	1 858.04 ± 813.96*	2 842.86 ± 688.70	1 985.42 ± 589.71*	2 981.25 ± 1 715.05 [△]	1 758.33 ± 684.70*	1 758.33 ± 684.70*
平均 Gn 用量(IU)	253.51 ± 62.26*	241.74 ± 44.10*	250.00 ± 70.71*	215.60 ± 51.08*	235.84 ± 50.14*	257.03 ± 50.11* [#]	203.35 ± 52.32*	247.85 ± 37.49*	237.18 ± 26.70 [△]	243.81 ± 85.07*	198.81 ± 51.44*	198.81 ± 51.44*
移植胚胎数(个)	1.89 ± 0.48	1.78 ± 0.54	1.50 ± 0.71	1.73 ± 0.52	1.91 ± 0.53	1.70 ± 0.61	1.00 ± 0.00	1.71 ± 0.56	2.29 ± 0.73	1.90 ± 0.66	1.75 ± 0.50	1.89 ± 0.62

与短方案比较: [#] $P < 0.05$; 与拮抗剂方案比较: [△] $P < 0.05$; 与微刺激方案比较: * $P < 0.05$

表4 不同促排卵方案患者的临床结局比较

项目	A 组(40~41岁)				B 组(42~43岁)				C 组(≥44岁)			
	长方案	短方案	拮抗剂方案	微刺激方案	长方案	短方案	拮抗剂方案	微刺激方案	长方案	短方案	拮抗剂方案	微刺激方案
获卵数(枚, $\bar{x} \pm s$)	11.38 ± 6.68	7.57 ± 4.37* [△]	5.00 ± 1.41	4.63 ± 2.69*	12.44 ± 6.70	7.38 ± 4.45* [△]	2.50 ± 0.71*	5.34 ± 3.52*	10.21 ± 5.77	8.17 ± 5.39 [△]	3.75 ± 2.50	5.50 ± 3.27*
受精率(%)	63.32(656/1 036)	66.79(531/795)	90.00(9/10)	62.16(161/259)	67.48(361/535)	64.96(369/568)	60.00(3/5)	67.74(210/310)	72.73(104/143)	65.56(257/392)	80.00(12/15)	62.98(194/308)
优质胚胎率(%)	52.29(343/656)	50.66(269/531)	55.56(5/9)	59.63(96/161)	53.19(192/361)	53.12(196/369)	33.33(1/3)	48.10(101/210)	43.27(45/104)	52.53(135/257)	41.67(5/12)	56.19(109/194)
胚胎种植率(%)	26.16(45/172)	17.65(33/187)	20.00(1/5)	17.53(17/97)	14.63(12/82)	12.98(17/131)	0(10/99)	10.10(10/99)	15.63(5/32)	9.89(9/91)	14.29(1/7)	1.89(2/106)
临床妊娠率(%)	40.66(37/91)	25.93(28/108)	33.33(1/3)	26.79(15/56)	27.27(12/44)	20.78(16/77)	0(10/60)	16.67(10/60)	28.57(4/14)	18.75(9/48)	25.00(1/4)	3.51(2/57)
生化妊娠率(%)	43.96(40/91)	32.41(35/108)	33.33(1/3)	30.36(17/56)	34.09(15/44)	22.08(17/77)	0(13/60)	21.67(13/60)	42.86(6/14)	18.75(9/48)	25.00(1/4)	3.51(2/57)
流产率(%)	29.73(11/37)	32.14(9/28)	100(1/1)	26.67(4/15)	58.33(7/12)	29.41(5/17)	0(5/10)	50.00(5/10)	75.00(3/4)	33.33(3/9)	100.0(1/1)	50.00(1/2)

与拮抗剂方案比较: [△] $P < 0.05$; 与微刺激方案比较: * $P < 0.05$

3 讨论

自我国完成首例冻融胚胎移植妊娠以来^[1],胚胎的冷冻保存技术飞速发展,已广泛被许多生殖中心接受和运用,但其临床助孕结局仍存在争议。很多学者认为这两种移植方式能获得相似的临床妊娠率,但冻胚移植可以减少并发症,而且改善母亲及新生儿的预后^[4]。因此本研究对 N-ET 与 F-ET 的临床资料进行比较,结果显示 N-ET 组获卵数、受精率及优质胚胎率均小于 F-ET 组,但胚胎种植率、临床妊娠率前者却高于后者,流产率 F-ET 组高于 N-ET 组,差异无统计学意义。因此,本研究进一步比较了 3 个年龄组的 N-ET 与 F-ET 亚组,结果显示临床妊娠率 N-ET 亚组均比 F-ET 亚组高,流产率 N-ET 亚组均比 F-ET 亚组低,在 ≥ 44 岁组则 N-ET 高,差异无统计学意义。提示对于高龄患者如果没有鲜胚移植禁忌,可行新鲜胚胎移植,不需要等待 2~3 个月的时间才开始复苏周期,可从一定程度上改善高龄女性随着时间推移卵泡进行性的丢失及颗粒细胞功能的急剧下降所导致的不良结局。但是本研究为回顾性分析,可能存在选择性偏倚,同时 N-ET 组样本量较小,因此需要大样本的前瞻性研究来进一步证实。

高龄患者卵巢中剩余的卵母细胞数量不断减少,可利用的卵子数量也逐年降低,许多文献^[5-7]报道高龄患者临床妊娠率低,流产率高,周期取消率高。对于高龄患者,目前临床上并没有最佳的促排方案,因此寻找安全有效的促排卵方案是提高高龄女性行人工助孕成功率的关键问题。张少娣等^[7]认为相对于短方案,长方案和微刺激方案更适合高龄患者;本研究结果与此相似:长方案亚组获卵数最多($P < 0.05$),胚胎种植率、临床妊娠率也高于其他组,但只在 ≥ 44 岁差异有统计学意义,因此推测长方案可能是一种比较适合高龄患者的促排方案。长方案较好的原因可能包括以下几点:①长方案是在黄体中期开始用药,通过竞争性结合垂体细胞表面促性腺激素释放激素受体,导致 Gn 减少,达到垂体降调节,使卵泡募集期募集更多同步发育的卵泡,以获得更多的成熟卵泡,同时可以抑制促排卵过程中内源性早发的 LH 峰及避免卵泡过早黄素化^[8];②长方案的降调节使血清 LH 呈低水平,增加舒血管物质的分泌,使子宫内膜血管通透性增加,改善子宫内膜容受性,有利于胚胎的着床^[9];③高龄女性的卵泡期较短,卵泡的募集与选择发生较早,短方案的

“flare-up”的作用未能及时发挥作用;④微刺激方案是应用低剂量的促排卵药物进行促排,每个周期生长的卵泡数目很少,获卵数也很少,因而影响最后的结局。但数据也显示长方案组 Gn 天数及 Gn 总量也明显多于其他亚组,其中短方案及微刺激组 Gn 天数及 Gn 总量少于其他两组,因此认为这两种方案缩短治疗时长、减少治疗费用等方面具有一定优势。

年龄是影响受孕的重要因素,由于高龄而行辅助生殖技术助孕的妇女逐渐增加,但研究^[10]表明这些患者并不能获得较好的妊娠结局。Yan et al^[9]回顾性分析了 11 830 个 IVF-ET 周期的临床资料,其中 40 岁以上患者 428 个周期,发现 ≥ 40 岁患者的 IVF 治疗成功率(19.30%)明显低于 40 岁以下患者,同时伴随着低种植率、低获卵率。Zhou et al^[11]发现年龄超过 40 岁患者移植的临床妊娠率为 17.7%,活产率为 8.5%,44 岁以上患者活产率极其低。本研究临床妊娠率为 23.93% (135/564),流产率为 36.30% (49/135),活产率为 40.00% (54/135),44 岁以上活产仅 1 例患者。可能与以下原因均有关:临床用药以及促排卵方案的选择,本中心对于卵巢储备功能相对较好的患者采用长方案,卵巢反应不良、窦卵泡数较少的患者则主要应用短方案,对于反复 IVF 失败及卵巢低反应的高龄的患者多采用微刺激方案或自然周期。纳入研究的患者均为囊胚移植,且移植前均行激光辅助孵化,胚胎冷冻为玻璃化冷冻。有研究^[12-13]提示激光辅助孵化可以提高高龄女性冻融胚胎移植周期的胚胎种植率及临床妊娠率。玻璃化冷冻方法优于程序化冷冻,并且能够更好地保存胚胎复苏后的发育潜能^[14]。囊胚培养能够淘汰发育潜能较低和(或)染色体异常的胚胎,降低了胚胎的非整倍体率,而且囊胚培养使子宫内膜与胚胎发育同步,因此行囊胚移植优于卵裂期胚胎移植^[15]。另外,其他 IVF-ET 实验室技术的完善包括未成熟卵体外培养成熟卵子激活技术等,以及胚胎培养液成分的优化以及移植前内膜的准备,移植技术的熟练及移植管的改良等,推测这些原因从一定程度上改善高龄女性不良助孕结局。

综上所述,对于高龄患者,N-ET 与 F-ET 可获得相似的胚胎种植率及临床妊娠率,无鲜胚移植禁忌可行鲜胚移植,还是要充分考虑时间、经济等具体情况行个体化方案以达到患者利益的最大化。长方案利于获得更多的卵子数,且临床妊娠率高于其他方案组,推测长方案可能是一种比较适合高龄患者的

促排方案,但 Gn 用量大,治疗周期长;微刺激和短方案 Gn 用量较少,但临床结局相对较差,本研究样本量不足,因此对于高龄患者临床选择促排方案仅有参考意义。

参考文献

- [1] Menken J, Trussell J, Larsen U, et al. Age and infertility [J]. Science, 1986, 233(4771): 1389-94.
- [2] Tsafir A, Simon A, Revel A, et al. Retrospective analysis of 1217 IVF cycles in women aged 40 years and older [J]. Reprod Biomed Online, 2007, 14(3): 348-55.
- [3] 张丽珠, 陈贵安, 刘平, 等. 冻融胚胎移植临床妊娠成功 [J]. 中华妇产科杂志, 1994, (12): 706-7.
- [4] Evans J, Hannan N J, Edgell T A, et al. Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence [J]. Human Reprod Update, 2014, 20(6): 808-21.
- [5] Yan J, Wu K, Tang R, et al. Effect of maternal age on the outcomes of *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET) [J]. Sci China Life Sci, 2012, 55(8): 694-8.
- [6] Aflatoonian A, Eftekhari M, Mohammadian F, et al. Outcome of assisted reproductive technology in women aged 40 years and older [J]. Iran J Reprod Med, 2011, 9(4): 281-4.
- [7] 张少娣, 谢娟珂, 耿嘉瑾, 等. 40 岁以上患者体外受精-胚胎移植不同促排方案的疗效分析 [J]. 生殖与避孕, 2011, 31(4): 250-4.
- [8] Ou J, Xing W, Li T, et al. Short versus long gonadotropin-releasing hormone analogue suppression protocols in advanced age women undergoing IVF/ICSI [J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(8): 622-4.
- [9] Check J H, Choe J K, Cohen R, et al. The effect of conventional vs mild ovarian hyperstimulation on the total number of live babies born from a given oocyte retrieval [J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2015, 42(5): 571-2.
- [10] Sunderam S, Kissin D M, Crawford S B, et al. Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2014 [J]. MMWR Surveill Summ, 2017, 66(6): 1-24.
- [11] 周星宇, 冯淑娴, 李雪兰, 等. 40 岁以上妇女行体外受精-胚胎移植治疗的结局分析 [J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(12): 1632-7.
- [12] Kanyo K, Zeke J, Kriston R, et al. The impact of laser-assisted hatching on the outcome of frozen human embryo transfer cycles [J]. Zygote, 2016, 24(5): 742-7.
- [13] 刘婷婷, 章志国, 曹云霞, 等. 激光辅助孵化对冻融囊胚移植妊娠结局的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(6): 749-52.
- [14] Zhang Z, Liu Y, Xing Q, et al. Cryopreservation of human failed-matured oocytes followed by *in vitro* maturation: vitrification is superior to the slow freezing method [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2011, 9: 156.
- [15] Staessen C, Platteau P, Van Assche E, et al. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial [J]. Hum Reprod, 2004, 19(12): 2849-58.

Clinical outcome of advanced age women undergoing assisted reproductive technology

Zhou Yanjun, Chen Fucui, Hong Baoli, et al

(Reproductive Medicine Center, Dept of Obstetrics and Gynecology,
The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To analyze the clinical outcome of *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer (IVF/ICSI-ET) in women aged ≥ 40 years, and provide the most suitable strategy for advanced women. **Methods** 1 075 IVF/ICSI cycles were enrolled and patients were divided into fresh-embryo transfer (N-ET) and frozen-thawed embryo transfer (F-ET) groups. Then according to maternal age, patients were divided into three sub-groups: group A (40 ~ 41 years), B (42 ~ 43 years) and C (≥ 44 years). The clinical outcomes of different ovarian stimulation protocols were analyzed. **Results** The embryo implantation rate, clinical pregnancy rate and miscarriage rate was 16.15%, 27.36% and 24.14%, respectively in N-ET group and the parameters were 14.96%, 23.14% and 39.62% in F-ET group. There were no statistical significance in these two groups, and there were no significant difference in clinical outcomes of the sub-group between the N-ET group and F-ET group. The mean retrieved oocyte numbers of GnRH-a long protocol, were significantly higher than GnRH-a short protocol, GnRH-antagonist protocol and mini-stimulation protocol ($P < 0.05$). And the stimulation days of Gn and the total dose of Gn were also significantly higher than others ($P < 0.001$). **Conclusion** For patients ≥ 40 years, freeze-thaw embryo transfer and fresh embryo transfer has a similar planting rate and clinical pregnancy rate, no contraceptive can choose fresh embryo transplantation.

Key words advanced age; fresh-embryo transfer; frozen-thawed embryo transfer; ovarian stimulation protocols.