

网络出版时间: 2017-1-20 11:13 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20170120.1113.060.html>

## 不同年龄段患者基础 FSH/LH 比值对 IVF/ICSI-ET 临床结局的预测价值

余照娟 郭培培 黄苗苗 章志国 魏兆莲

**摘要** 目的 探讨患者基础卵泡刺激素/基础黄体生成素 (FSH/LH) 比值对体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植 (IVF/ICSI-ET) 过程中获卵总数、优质胚胎的获得和临床结局的预测价值。方法 回顾性分析因单纯输卵管因素或男方因素行 IVF/ICSI-ET (长方案) 助孕并行新鲜胚胎移植的 1 629 例患者的病历资料, 根据患者的年龄和 FSH/LH 比值分为 A、B、C 共 3 组, A 组: 年龄 < 30 岁 (A1 亚组: FSH/LH < 2,  $n = 452$ ; A2 亚组: FSH/LH  $\geq 2$ ,  $n = 144$ ); B 组: 年龄 30 ~ 35 岁 (B1 亚组: FSH/LH < 2,  $n = 551$ ; B2 亚组: FSH/LH  $\geq 2$ ,  $n = 240$ ); C 组: 年龄 36 ~ 40 岁 (C1 亚组: FSH/LH < 2,  $n = 148$ ; C2 亚组: FSH/LH  $\geq 2$ ,  $n = 94$ )。比较各年龄段亚组患者控制性超促排卵 (COH) 结果以及 IVF 结局。结果 A 组中, A1 亚组的促性腺激素 (Gn) 用量明显低于 A2 亚组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); A1 亚组的获卵数和优质胚胎数明显高于 A2 亚组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。B 组中, B1 亚组的获卵数明显低于 B2 亚组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。C 组中, C1 亚组和 C2 亚组在获卵数和优

质胚胎数之间差异也具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。A、B、C 3 组各亚组在患者的妊娠率、流产率差异均无统计学意义。结论 基础 FSH/LH 比值可以作为判断不同年龄段患者 COH 结果的重要指标, 但却不能单独预测 IVF/ICSI-ET 临床结局。

**关键词** 基础 FSH/LH 比值; 年龄; COH; 体外受精-胚胎移植; 妊娠结局

中图分类号 R 714.12

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)02-0269-04

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.02.027

随着社会经济的高速发展, 平均受孕年龄的延迟, 越来越多的不孕人群选择通过辅助生殖技术来获得怀孕, 其中控制性超促排卵 (controlled ovarian hyperstimulation, COH) 是体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植 (*in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer, IVF/ICSI-ET) 治疗的关键环节, 获得高质量的卵子为 COH 的主要目标之一, 而 COH 过程成功的前提在于充分评估患者卵巢储备功能, 预计患者卵巢对促排卵药物的反应性, 从而确定促性腺激素 (gonadotropin, Gn) 的用药剂量和用药天数。研究<sup>[1]</sup>显示, 基础卵泡刺激素/基础黄体生成素 (follicle stimulating hormone/lu-

2016-11-28 接收

基金项目: 安徽省高等学校省级自然科学基金项目 (编号: KJ2014A114)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院生殖中心, 合肥 230022

作者简介: 余照娟, 女, 硕士研究生;

魏兆莲, 女, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: weizhaolian\_1@126.com

**Results** The average distance of mandibular canal outer edge to the buccal bone plate by former backward increased gradually, at least in the area of the mental foramen, at largest in the area of the mental foramen after 18 mm. The average distance between mandibular canal inner edge to lingual bone plate by former backward reduced gradually, at largest in the area of the mental foramen, at least in the area of the mental foramen after 18 mm. The average distance between mandibular canal upper edge to alveolar crest by former backward reduced gradually, at largest in the area of the mental foramen, at least in the area of the mental foramen after 18 mm. The average distance between the edge of mandibular canal to the edge of mandible by former backward reduced previous, then increased, at least in the area of the mental foramen after 6 mm, at largest in the area of the mental foramen after 18 mm. All the results had no significant statistical differences between the male and the female, and had no significant statistical differences between the left and the right. **Conclusion** The trajectory of the mandibular canal from front to back is downward first, then upward in the mesial of the first molar in the vertical, and whose from the buccal side to the lingual side. That has significance for assessment before implant in mandibular posterior area.

**Key words** CBCT; mandibular canal; implant

teinizing hormone ,FSH/LH) 比值较 FSH 值能更早地预测卵巢的反应性 ,尤其是对于 FSH 值在正常范围内的年轻的 COH 低反应患者 ,通过 FSH/LH 比值能便于及时调整 COH 的方案及用量 ,但关于其预测价值尚不明确。该研究拟通过大样本的回顾分析论证 FSH/LH 比值是否具有预测卵巢储备功能的价值 ,以及对不同年龄段患者 IVF/ICSI - ET 受孕结局预测意义。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 收集 2013 年 1 月 ~2015 年 12 月在安徽医科大学第一附属医院生殖中心因单纯输卵管性因素或男方因素进行 IVF/ICSI-ET(长方案)治疗的 1 629 例患者临床资料 ,进行回顾性分析。患者符合以下要求:年龄 <40 岁 ,月经周期在 23 ~35 d ,基础 FSH <12 U/L ,并行新鲜周期胚胎移植。所有研究对象排除高泌乳素血症、甲状腺以及肾上腺疾病等内分泌异常。

**1.2 COH 方案** 自上一次月经周期的黄体中期予以促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin-releasing hormone-agonists ,GnRH-a) (达菲林 ,法国益普生公司) 0.8 ~1.2 mg 降调节 ,月经周期第 3 ~5 天开始用重组促卵泡素 (rFSH) (果纳芬 ,瑞士雪兰诺公司) 150 ~300 U/d ,根据患者的年龄、体重指数 (body mass index ,BMI)、窦卵泡数、FSH、LH 和雌二醇 (estrogen ,E<sub>2</sub>) 水平及既往超促排卵周期中卵巢反应情况决定起始 FSH 剂量 ,从促性腺激素 (Gn) 第 5 天开始定期行阴道超声监测及测血清 E<sub>2</sub>、LH、孕酮(P) 水平并及时调节 Gn 的用量。当有 1 个卵泡直径达到 18 mm、2 个达 17 mm 或 3 个达 16 mm 时的主导卵泡出现 ,则停用 Gn ,当晚 10 时左右注射人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin ,HCG) 后 24 ~36 h 行经阴道超声引导下的阴道穿刺取卵术。根据取卵日男方的精液检查结果相应地采用 IVF、ICSI 或 IVF + ICSI 授精方式。取卵后第 3 ~

5 天选择 1 ~2 枚胚胎移植。自 ET 日起给予黄体酮 60 mg 肌注 ,ET 后第 35 天后行阴道超声检查 ,宫腔内见妊娠囊及心管搏动者 (包括宫外孕) 则认为获得临床妊娠。孕 28 周前若宫内妊娠自然终止者则认为流产。

**1.3 血清性激素水平测定** 所有研究对象于月经周期第 2 ~5 天抽血测定基础激素水平 ,激素检测采用化学发光免疫仪器 (美国 Beckman 公司) 进行测定。

**1.4 分组** 根据患者年龄分为 A 组: 年龄 <30 岁 (A1 亚组: FSH/LH <2 ,n =452; A2 亚组: FSH/LH ≥2 ,n =144); B 组: 年龄 30 ~35 岁 (B1 亚组: FSH/LH <2 ,n =551; B2 亚组: FSH/LH ≥2 ,n =240); C 组: 年龄 36 ~40 岁 (C1 亚组: FSH/LH <2 ,n =148; C2 亚组: FSH/LH ≥2 ,n =94)。

**1.5 统计学处理** 使用 SPSS 16.0 软件进行分析 ,亚组之间的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示 ,计数资料采用率 (%) 表示。对不同年龄段各亚组两组间比较采用两独立样本 t 检验 ,不同年龄段多组间均数比较采用单因素方差分析 ,两两比较采用 SNK-q 检验 ;对计数资料则采用  $\chi^2$  检验 检验水准  $\alpha =0.05$ 。

### 2 结果

**2.1 A、B、C 3 组患者各亚组一般指标的比较** 3 组各亚组患者基础 FSH 值、基础 LH 值在 3 组各亚组间差异有统计学意义 (P <0.05)。其中在 A 组、B 组两组的基础 E<sub>2</sub> 在 FSH/LH ≥2 亚组明显高于 FSH/LH <2 组 ,并且差异有统计学意义 (P <0.05)。3 组各亚组之间在患者的年龄、不孕年限之间差异均无统计学意义。见表 1。

**2.2 A、B、C 3 组患者各亚组之间的 COH 结果及 IVF/ICSI 受孕结局的比较** A 组中 ,A1 亚组的 Gn 用量明显少于 A2 亚组 ,差异有统计学意义 (P <0.05) ,A1 亚组的获卵总数和优质胚胎数明显高于 A2 亚组 ,差异有统计学意义 (P <0.05)。B 组中 ,

表 1 患者一般情况在各亚组同年龄段比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	<30 岁			30 ~35 岁			36 ~40 岁		
	FSH/LH <2 (n =452)	FSH/LH ≥2 (n =144)	P 值	FSH/LH <2 (n =551)	FSH/LH ≥2 (n =240)	P 值	FSH/LH <2 (n =148)	FSH/LH ≥2 (n =94)	P 值
年龄 (岁)	27.08 ±1.38	27.17 ±1.29	0.494	32.21 ±1.69	32.20 ±1.68	0.939	37.66 ±1.43	37.71 ±1.31	0.753
不孕年限 (年)	3.38 ±1.92	3.31 ±1.82	0.663	4.41 ±2.99	4.33 ±3.11	0.737	5.79 ±4.38	5.09 ±3.85	0.202
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.90 ±5.65	22.38 ±3.13	0.335	21.88 ±2.69	22.03 ±3.18	0.001	22.63 ±2.72	22.86 ±2.36	0.513
基础 E <sub>2</sub> (pmol/ml)	164.02 ±134.39	134.40 ±77.63	0.012	159.87 ±107.84	140.74 ±82.98	0.015	164.97 ±115.49	153.24 ±78.97	0.388
基础 FSH(U/L)	6.59 ±3.36	7.31 ±1.85	0.014	6.86 ±1.81	7.58 ±1.92	0.001	6.83 ±1.74	8.10 ±1.85	0.001
基础 LH(U/L)	5.76 ±3.35	2.76 ±0.89	0.001	5.40 ±2.02	2.90 ±0.97	0.001	5.38 ±2.01	3.15 ±0.93	0.001

表2 患者 COH 相关指标在各亚组同年龄段比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	<30 岁			30~35 岁			36~40 岁		
	FSH/LH <2	FSH/LH ≥2	P 值	FSH/LH <2	FSH/LH ≥2	P 值	FSH/LH <2	FSH/LH ≥2	P 值
	(n=452)	(n=144)		(n=551)	(n=240)		(n=148)	(n=94)	
Gn 用量(U)	2 213.58 ± 749.22	2 580.88 ± 852.58	0.001	2 573.48 ± 813.57	2 796.46 ± 919.07	0.001	2 648.84 ± 906.81	2 697.65 ± 867.49	0.679
Gn 天数(d)	12.06 ± 2.13	12.43 ± 2.30	0.075	12.05 ± 2.25	12.02 ± 2.53	0.879	11.28 ± 2.52	10.78 ± 2.70	0.139
获卵总数(个)	12.25 ± 4.79	10.88 ± 4.67	0.003	11.22 ± 4.60	10.10 ± 4.66	0.002	9.80 ± 4.77	7.62 ± 3.87	0.001
优质胚胎数(个)	3.86 ± 2.79	3.28 ± 2.33	0.025	3.24 ± 2.53	2.89 ± 2.37	0.067	2.59 ± 2.19	1.73 ± 1.77	0.002
移植胚胎数(个)	1.96 ± 0.22	1.99 ± 0.20	0.257	1.95 ± 0.26	1.94 ± 0.27	0.710	1.93 ± 0.42	1.98 ± 0.44	0.409

表3 患者临床结局在各亚组同年龄段比较

指标	<30 岁			30~35 岁			36~40 岁		
	FSH/LH <2	FSH/LH ≥2	P 值	FSH/LH <2	FSH/LH ≥2	P 值	FSH/LH <2	FSH/LH ≥2	P 值
	(n=452)	(n=144)		(n=551)	(n=240)		(n=148)	(n=94)	
临床妊娠率(%)	51.33(232/452)	48.60(70/144)	0.570	48.46(267/551)	46.67(112/240)	0.643	33.78(50/148)	30.85(29/94)	0.635
流产率(%)	8.62(20/232)	4.28(3/70)	0.231	9.74(26/267)	14.29(16/112)	0.198	10.00(5/50)	24.14(7/29)	0.173

B1 亚组的获卵总数明显低于 B2 亚组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。C 组中, C1 亚组和 C2 亚组在获卵数和优质胚胎数之间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。3 组的各亚组在 Gn 天数、移植胚胎数之间差异无统计学意义。见表 2。

**2.3 A、B、C 3 组患者各亚组的临床受孕结局的比较** 3 组各亚组之间在临床妊娠率、流产率之间差异均无统计学意义。见表 3。

**2.4 多组间 COH 结果的比较** SNK- $q$  检验显示 A1、B1 组, A1、C1 组在 Gn 的天数之间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。此外, A1、B1 组, A1、C1 组, B1、C1 组在获卵总数和优质胚胎数之间差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。SNK- $q$  检验显示 A2、B2 组, A2、C2 组之间在 Gn 的天数差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

卵巢储备功能已经被认为可以预测 IVF 治疗结局, 因此正确地评估卵巢反应功能不仅是 COH 的重要前提, 也是 IVF 助孕获得良好妊娠结局的重要保证。然而在超促排过程中, 会有一些因未获得足够数目的卵泡而取消周期。因此正确评估卵巢储备功能至关重要。目前可以预测卵巢反应性的指标有: 患者年龄、卵巢体积、窦卵泡数 (antral follicle count, AFC)、基础抑制素水平、基础 FSH、基础 LH、基础  $E_2$ 、FSH/LH 比值、抗苗勒氏管激素 (anti millerian hormone, AMH) 以及 GnRH 刺激试验等<sup>[2-4]</sup>, 当下评估卵巢反应性的主要指标是 AFC 和 AMH 的水平, 但其中任何一项指标都有其局限性, 故在临床诊疗中须进行多因素综合评估卵巢的反应性, 从而确定

方案及用药。其中 FSH 是由垂体前叶分泌, 其不仅可以促进卵泡的生长, 而且能促进  $E_2$  的产生。LH 则引发排卵和调节激素的分泌, 高的 FSH 水平会反应卵巢功能的早衰, 根据“两细胞-两促性腺素”学说, 维持 FSH 与 LH 之间的动态平衡对于卵泡的正常发育具有重要的意义。

在提出的关于基础 FSH/LH 比值可以作为预测卵巢反应性的研究中, 徐冰等<sup>[5]</sup> 研究认为当 FSH/LH ≥ 2 时, 较 FSH/LH < 2 组 Gn 用量明显增大, 获卵总数也随之减少, 所获取的优质胚胎数目也减少。Shrim et al<sup>[6]</sup> 研究认为当基础 FSH/LH > 3 可以用来预测 IVF 结局及卵巢反应性。Barroso et al<sup>[7]</sup> 也认为 FSH/LH > 3 在预计卵巢低反应性上的敏感度和特异度分别是 13% 和 96%。但关于基础 FSH/LH 的比值究竟多少最为合适, 尚缺乏定论。何于夏等<sup>[8]</sup> 通过 ROC 曲线发现 FSH/LH 比值在 ROC 曲线下面积为 0.724 (0.634 ~ 0.815), 其界点为 ≥ 2.06, 这论证了 FSH/LH 对卵巢反应性的预测价值。因此在本篇回顾性分析中采用基础 FSH/LH 比值 ≥ 2, 根据不同年龄段分组中, 认为基础 FSH/LH 比值 ≥ 2 时, COH 的结果较对照组差, 差异有统计学意义。这也验证说明基础 FSH/LH 可以作为预测 COH 结果的重要指标。然而关于 FSH/LH 比值能预测 IVF 的临床受孕结局是有争议的, 有学者认为基础 FSH/LH 比值能预估年龄 > 37 岁患者的 IVF 妊娠结果, 却不能预测年轻患者的受孕结局<sup>[9]</sup>。van Rooij et al<sup>[10]</sup> 认为年龄比 FSH 值对 IVF 结局的意义更大。通过大样本回顾分析中研究对象是进行长方案治疗的患者, 这部分患者年龄相对较轻, 并且以年龄分组, 单独探讨基础 FSH/LH 比值对

年龄 <40 岁患者的预测意义,显示其并不能作为预测 IVF 结局的指标。这一定程度上提醒在 IVF 过程中,尤其基础 FSH 值在正常范围的年轻女性,即使 FSH/LH 值比 FSH 值更早、更加敏感,但绝不能仅以 FSH/LH 比值作为判断指标,因为其对于预测 IVF 的受孕结局不敏感,常需要联合其他指标综合评估。但可以指导临床医师根据 FSH/LH 的比值对患者分组:卵巢高反应组和卵巢低反应组,从而更好地进行个体化治疗;其次,对于 FSH/LH 比值大的首次就诊患者可以调整 Gn 的用量,从而获得更好的超排效果。

### 参考文献

- [1] Mukherjee T, Copperman A B, Lapinski R, et al. An elevated day three follicle-stimulating hormone: luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation [J]. *Fertil Steril*, 1996, 65(3):588-93.
- [2] Kline J, Kinney A, Kelly A, et al. Predictors of antral follicle count during the reproductive years [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(8):2179-89.
- [3] Smotrich D B, Widra E A, Gnidoff P R, et al. Prognostic value of day estradiol on *in vitro* fertilization outcome [J]. *Fertil Steril*, 1995, 64(6):1136-40.
- [4] Kim H A, Seong M K, Kim J H, et al. Prognostic value of anti-müllerian hormone and inhibin B in patients with premenopausal hormone receptor-positive breast cancer [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(3):1051-7.
- [5] 徐冰,李路,陆湘,等. 基础 FSH/LH 比值及晚卵泡期 LH 水平对体外受精-胚胎移植结局的影响 [J]. *生殖与避孕*, 2010, 30(7):449-52.
- [6] Shrim A, Elizur S E, Seidman D S, et al. Elevated day 3 FSH/LH ratio due to low LH concentrations predicts reduced ovarian response [J]. *Reprod Biomed Online*, 2006, 12(4):418-22.
- [7] Barroso G, Oehninger S, Monzó A, et al. High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2001, 18(9):499-505.
- [8] 何于夏,夏容,陈薪,等. 在体外受精-胚胎移植中应用多项卵巢储备功能评估指标预测卵巢反应性 [J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(2):216-20.
- [9] 刘颖,姜宏. 基础 FSH/LH 比值 IVF-ET 临床结局的预测价值 [J]. *生殖与避孕*, 2015, 24(7):553-4.
- [10] van Rooij I A, Bancsi L F, Broekmans F J, et al. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in *in vitro* fertilization [J]. *Fertil Steril*, 2003, 79(3):482-8.

## Value of basal FSH/LH ratio on the pregnancy outcome of IVF/ICSI-ET

Yu Zhaojuan, Guo Peipei, Huang Miaomiao, et al

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

**Abstract Objective** To explore the predictive value of the ratio of baseline follicle stimulating hormone versus luteinizing hormone (FSH/LH) in the number of oocytes retrieved, the high-quality of embryos and the clinical outcome in the process of IVF/ICSI-ET. **Methods** Medical records of 1 629 patients undergoing long GnRH-a protocol were analyzed. The patients was divided into three groups according to the female's age: group A (under 30 years), group B (30 ~ 35 years) and group C (36 ~ 40 years). Then each group was subdivided into two subgroups based on the FSH/LH ratio: group A1 (FSH/LH < 2, n = 452), group A2 (FSH/LH ≥ 2, n = 144), group B1 (FSH/LH < 2, n = 551), group B2 (FSH/LH ≥ 2, n = 240), group C1 (FSH/LH < 2, n = 148) and group C2 (FSH/LH ≥ 2, n = 94). The results of the COH and the outcome of IVF were compared between subgroups of all age groups. **Results** The dosage of Gn used in group A1 was significantly lower than that in A2 ( $P < 0.05$ ), and the number of oocytes retrieved and the high-quality of embryos in group A1 and C1 were significantly higher than those in group A2 and C2 (all  $P < 0.05$ ). Meanwhile, there was significant difference between group B1 and B2 in the number of oocytes retrieved ( $P < 0.05$ ), but there were no significant differences between group A1 and A2, B1 and B2, C1 and C2 in clinical pregnancy rate and abortion rate. **Conclusion** The ratio of FSH/LH might be selected as one of the important predictors of COH, but it can't predict the clinical outcome of IVF/ICSI-ET alone.

**Key words** baseline FSH/LH ratio; age; controlled ovarian hyperstimulation; *in vitro* fertilization and embryo transfer; pregnancy outcome