

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.20170120.1113.022.html>

◇ 临床医学研究 ◇

40 岁以上高龄妇女获卵数 对体外受精 - 胚胎移植助孕结局的影响

彭玲^{1,2}, 储亚平¹, 魏兆莲¹, 许孝凤¹, 徐玉萍¹, 章志国¹

摘要 目的 探讨获卵数对 40 岁以上高龄不孕妇女行体外受精 - 胚胎移植(IVF-ET)治疗后的助孕结局的影响。方法

对行 IVF-ET 治疗的 40 岁以上高龄妇女的 229 个移植周期的临床资料进行回顾性分析。按获卵数分为 3 组: A 组: 获卵数 < 5 个; B 组: 获卵数 5 ~ 9 个; C 组: 获卵数 ≥ 10 个。分析 3 组 IVF-ET 治疗的妊娠结局。结果 统计 229 个移植周期, 48 个周期获临床妊娠, 23 个周期获活产, 临床妊娠率为 20.9%, 活产率为 10.0%。A、B、C 组的临床妊娠率分别为 15.7%、23.0%、22.1%, 活产率为 5.9%、12.1%、10.6%。结论 40 岁以上高龄不孕妇女 IVF 治疗活产率低, 临床妊娠率以及活产率不随获卵数增多而增加。

关键词 体外受精 - 胚胎移植; 高龄; 卵子; 获卵数

中图分类号 R 711.6

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2017)01-0105-04
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.01.022

随着二胎政策放开, 各生殖中心就诊人群的比例也在悄悄发生变化, 越来越多的高龄女性渴望通过辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)来实现再次做母亲的心愿。然而妇女生育能力在 30 岁开始下降, 35 岁以后更加显著, 40 岁达到警戒状态^[1]。高龄妇女行体外受精 - 胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transplantation, IVF-ET)助孕的结局并不理想。该研究回顾性分析接受 IVF-ET 治疗的高龄不孕妇女的获卵数与助孕结局的相关资料, 探讨获卵数与高龄妇女 IVF-ET 结局之间的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2011 年 1 月 ~ 2015 年 1 月在

2016-09-09 接收

基金项目: 国家科技支撑计划项目(编号: 2012BAI32B00)

作者单位: ¹安徽医科大学第一附属医院妇产科生殖中心, 合肥 230022

²马鞍山市妇幼保健院妇产科, 马鞍山 243000

作者简介: 彭玲, 女, 主治医师, 硕士研究生;

魏兆莲, 女, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: weizhaolian_1@126.com

安徽医科大学第一附属医院生殖中心接受 IVF-ET 治疗的 40 岁以上高龄不孕妇女, 共 229 个移植周期的临床资料进行回顾性分析。不孕妇女年龄 40 ~ 49(41.50 ± 1.74)岁, 不孕年限 1 ~ 23(6.88 ± 6.09)年, 不孕原因包括输卵管因素、慢性盆腔炎、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、多囊卵巢综合症、卵巢储备功能下降、生殖器结核、免疫因素、男性不孕因素以及其他不明原因等。根据获卵数的不同分为 3 组: A 组: 获卵数 < 5 个, 共 51 个移植周期; B 组: 获卵数 5 ~ 9 个(含 5 个以及 9 个), 共 74 个移植周期; C 组: 获卵数 ≥ 10 个, 共 104 个移植周期。

1.2 方法

1.2.1 基础性激素以及基础窦状卵泡的测定 在准备进入周期前 1 ~ 2 个月的月经第 2 ~ 3 天空腹抽血行血清基础性激素测定, 包括卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E2)、垂体泌乳素(prolactin, PRL)、睾酮(testosterone, T)等。在月经期第 8 ~ 10 天行经阴道彩色多普勒超声检查, 选取直径为 2 ~ 9 mm 的小窦卵泡数(antral follicle count, AFC)计数。

1.2.2 超排卵以及体外受精 - 胚胎移植方法 可以根据患者的年龄、卵巢储备功能及基础疾病等选择不同的超排卵方案^[2]。为了规避实验误差, 本组实验选用的均为经典长方案: 在前一次月经黄体中期肌注促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRHa)进行垂体降调节, 达到降调标准后在本周期月经第 3 天开始给予重组人促卵泡素(recombinant follicle stimulating hormone, rFSH)和(或)尿促卵泡素(human menopausal gonadotropin, HMG)进行控制性超排卵, 依据每个患者的个体差异, 剂量选择 150 ~ 375 IU/d; 经阴道 B 超监测卵泡生长情况, 至少有 1 个卵泡直径 ≥ 18 mm 或 2 个卵泡直径 ≥ 17 mm 或 3 个卵泡直径 ≥ 16 mm 时, 于当晚注射人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)5 000 ~ 10 000 IU, 34 ~

36 h 后在阴道超声引导下穿刺取卵。IVF-ET 均采用本中心常规操作。于 HCG 日当天抽血检测 E2、孕激素 (progesterone, P) 并测量子宫内膜厚度。卵母细胞体外受精 16 ~ 18 h 后观察受精情况, 出现 2PN [正常受精原核 (一半来自父系, 一半来自母系)] 为正常受精。一般取卵后 72 h 挑选形态学评分最优的 1 ~ 3 个胚胎移植, 剩余的暂不移植的胚胎可冷冻处理。移植后肌肉注射黄体酮 60 ~ 80 mg qd 行黄体支持。移植后第 14 天, 行尿妊娠试验, 阳性者为生化妊娠。移植后第 5 周行超声检查, 见妊娠囊者为临床妊娠。种植率 (%) = (B 超下见孕囊数 / 移植胚胎数) × 100%; 临床妊娠率 (%) = (临床妊娠数 / 胚胎移植周期数) × 100%; 活产率 (%) = (活产分娩数 / 胚胎移植周期数) × 100%; 流产率 (%) = (流产的周期数 / 所有临床妊娠周期数) × 100%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 多组计量资料间比较采用单因素方差分析或非参数检验; 率的比较采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者基础资料的比较 3 组间在年龄、不孕年限、体重指数 (body mass index, BMI)、E2、LH、PRL 等方面差异无统计学意义, 而基础 FSH 和 AFC

差异有统计学意义 (P < 0.05)。基础 FSH 水平与获卵数呈负相关, AFC 与获卵数呈正相关 (P < 0.05); 关注多卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 疾病史的变量因子, 获卵数的增加与 PCOS 病史率有关, 其中 C 组 PCOS 的发病率占到了 52.1%, 高于 A 组和 B 组, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 1。

2.2 卵巢反应性比较 A、B、C 组移植周期数分别为 51、74、104。3 组间获卵数差异有统计学意义, 且随着获卵数越多, 促性腺激素 (gonadotropin Gn) 的用量与 Gn 天数也增加, 获卵数与 Gn 天数呈正相关 (P < 0.05), 与 Gn 用量差异无统计学意义 (P > 0.05); HCG 日 E2、P 值均与获卵数呈正相关 (P < 0.05); 而子宫内膜方面, B 组的子宫内膜达到了 (11.7 ± 2.5) mm, 在 3 组中最高, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 2。

2.3 胚胎以及 IVF 结局的比较 本研究资料共计 229 个移植周期, 48 个周期获临床妊娠, 23 个周期获活产, 累积临床妊娠率 20.9%, 活产率为 10.0%。随获卵数增加, 各组移植胚胎数相应增加, C 组明显高于 A、B 两组 (P < 0.05); B 组受精率和种植率均高于 A、C 两组; 临床妊娠率和活产率都是 A 组最低, B 组最高, 达到 12.1%, 组间差异无统计学意义; 流产率则 A 组最高; 随着获卵数的增多, 卵巢过度刺激症 (ovarian hyper stimulation syndrome, OHSS)

表 1 患者基础资料比较

项目	A 组 (<5 个)	B 组 (5 ~ 9 个)	C 组 (≥10 个)	F 值	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	41.8 ± 1.8	41.4 ± 1.8	41.2 ± 1.5	1.990	0.139
不孕年限 (年, $\bar{x} \pm s$)	6.1 ± 5.9	6.4 ± 5.6	8.1 ± 6.6	2.085	0.127
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.1 ± 2.5	23.5 ± 2.9	23.8 ± 2.5	1.582	0.208
PCOS 史 (% n)	16.9 (12/71)	19.1 (13/68)	52.1 (37/71)* #	-	0.000
AFC (个, $\bar{x} \pm s$)	4.3 ± 2.4	5.8 ± 2.6	10.1 ± 4.6* #	59.301	0.000
FSH (IU/L, $\bar{x} \pm s$)	8.1 ± 4.0	7.4 ± 2.2*	6.7 ± 1.9*	8.850	0.000
LH (IU/L, $\bar{x} \pm s$)	4.4 ± 1.8	4.4 ± 1.6	5.0 ± 1.8	2.697	0.070
E2 (pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	222.5 ± 151.3	200.6 ± 115.9	178.5 ± 132.2	1.906	0.151
PRL (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	14.4 ± 6.6	15.9 ± 8.4	16.4 ± 5.9	1.524	0.220

与 A 组比较: * P < 0.05; 与 B 组比较: # P < 0.05

表 2 不同组别中超促排卵资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组 (<5 个)	B 组 (5 ~ 9 个)	C 组 (≥10 个)	F 值	P 值
Gn 天数 (d)	9.7 ± 3.7	10.3 ± 2.5	11.3 ± 2.8*	5.088	0.009
Gn 剂量	2 545.0 ± 1 325.2	2 709.0 ± 884.3	2 763.0 ± 876.0	0.831	0.437
HCG 日 E2 (pmol/L)	6 694. ± 4 523.2	10 733 ± 6 503.3	18 027 ± 8 415.2* #	52.531	0.000
HCG 日 P (pmol/L)	2.9 ± 1.5	3.1 ± 1.5	4.5 ± 2.6* #	15.166	0.000
HCG 日内膜厚 (mm)	10.6 ± 2.3	11.7 ± 2.5*	11.4 ± 2.9	3.414	0.035
获卵数 (个)	2.5 ± 1.3	6.5 ± 1.3*	15.1 ± 4.6* #	351.79	0.000

与 A 组比较: * P < 0.05; 与 B 组比较: # P < 0.05

表3 各组间胚胎以及 IVF 结局比较

项目	A组(<5个)	B组(5~9个)	C组(≥10个)	P值
受精率(%)	74.4(134/180)	78.6(338/430)	73.9(794/1074)	0.161
移植胚胎数(个, $\bar{x} \pm s$)	1.7 ± 0.7	2.2 ± 0.6*	2.4 ± 0.5*#	0.000
种植率(%)	11.39(9/79)	13.58(22/162)	12.17(28/230)	0.868
临床妊娠率(%)	15.7(8/51)	23.0(17/74)	22.1(23/104)	0.571
活产率(%)	5.9(3/51)	12.1(9/74)	10.6(11/104)	0.560
流产率(%)	50.0(4/8)	47.1(8/17)	43.5(10/23)	1.000
宫外孕率(%)	12.5(1/8)	0.0(0/17)	8.7(2/23)	0.390
OHSS率(%)	0.0(0/71)	5.9(4/68)	7.0(5/71)	1.000

与A组比较:* $P < 0.05$;与B组比较:# $P < 0.05$

发生率上升趋势,A组最低0.0%,B、C组偏高,分别为5.9%、7.0%,但差异无统计学意义。见表3。

3 讨论

3.1 高龄妇女的卵巢储备 IVF治疗中,年龄是最重要的影响因素。女性30岁以后的生育潜能以每年1.5%的速度递减^[3],40岁以后IVF种植率减少2/3^[4]。众所周知女性在35岁后卵泡闭锁开始加速,到围绝经期时卵泡只剩下不到1000个^[5]。因此多数40岁以上妇女卵巢储备已处于下降阶段,即隐匿性衰竭,临床上多表现为FSH正常、E2升高和AFC减少^[6]。本研究对象是FSH < 15 IU/L, E2 > 165 pmol/ml,卵巢仍有反应性的高龄妇女,发现FSH和E2随着获卵数减少而递增,AFC反方向减少,在获卵数最少的A组FSH和E2值最高,而AFC却不足5个。这表明40岁以上妇女的卵巢储备已经处于衰竭边缘,通过控制性超排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)获得的获卵数与残留的卵巢储备呈正比,储备越好,获取卵子的机会就越多,可移植的胚胎数也越多,IVF成功率也越高。本研究中,BC两组获卵数多,可移植胚胎数多,因此临床妊娠率和活产率明显大于A组。值得一提的是B、C两组获卵数的增加可能与PCOS病史率增加有关,PCOS是大量小窦卵泡发育成熟障碍性疾病,患者的卵巢生理年龄推迟,卵巢储备减退缓慢,生育周期延长,往往经促排后能获得较多的成熟卵子。

3.2 获卵数与妊娠结局的关系 2005年Klipstein et al^[7]研究了2705例40岁以上不孕妇女,最终活产率为13.9%~7.6%。本研究共计229个移植周期,48个周期获临床妊娠,23个周期获活产,临床妊娠率20.9%,活产率10.0%。且C组虽然获得了最多的获卵数和移植胚胎数,但临床妊娠率(22.1%)和活产率(10.6%)都不及B组(23.0%)和(12.1%)。可见虽然高获卵数可伴随较多的可利

用胚胎数,但并不能改变最终的不良结局。研究^[8]显示,随着获卵数增加,血清E2升高,对卵裂期胚胎发育产生毒性作用,还会影响胚胎与子宫内膜上皮细胞的黏附,降低胚胎植入率。分析主要原因是高龄妇女卵子质量的下降已经超过了卵泡数量的丢失。已知卵子数量的减少多同时伴随着质量的下降,在卵巢储备减少的早期,可以通过提高获卵数来弥补质量的不足,但随着年龄的增加,在数量减少达到一定阈值后,即使获得再多的成熟卵子也不能补偿质量下降带来的不利影响。本研究中C组有PCOS病史的患者较多,PCOS患者拥有的多是不成熟卵泡,经促排后获得的卵子质量和胚胎质量低下,再加上高龄患者自身染色体异常增加,使得早期胚胎丢失和自然流产率大幅度升高,因此C组在已经取得高获卵数的有利条件下其临床妊娠率反而不如B组。

国外对接受赠卵治疗的妇女进行研究^[9],排除卵子质量因素后,不同年龄段妇女IVF活产率差异很大,推测子宫内膜容受性是差异的主要原因。研究^[10]表明,子宫内膜随着年龄增加而发生变化,如细胞中DNA含量降低,雌、孕激素受体减少、血流量减少、病理改变等,从而引起高龄妇女生育力下降。临床上常用子宫内膜厚度、内膜形态等来评估。本研究中B组HCG日的子宫内膜厚度为(11.7 ± 2.5)mm,高于其他两组,推测其子宫内膜容受性要好于A、C两组,这可能是该组妊娠结局改善的原因之一。

3.3 获卵数与OHSS 曾有研究^[11]报道,在获卵数过多的患者中,OHSS发生率约为正常人群的6.8倍。本研究中B组发病率在5.9%(4/68),C组为7.0%(5/71),A组则无发生。到目前为止OHSS发病的最终原因不明,但既往经验提示它易发生于卵泡数量多,E2水平高的患者中。有建议用HCG日的E2水平作为判断指标^[12]。本研究B、C组中有

PCOS 病史的患者较多,基础窦卵泡多,经促排后生长发育成成熟卵泡的数量就多,产生的 E2 也高于 A 组,因此 OHSS 的概率增加。当然本研究数据有限,还需要大数据样本来分析二者之间究竟有无相关性。

从计划生育到二胎生育,更多的高龄妇女渴望抓住这最后的生育机会,如何延缓卵巢储备功能下降,提高 IVF 成功率是这些妇女和生殖中心工作人员共同面对的难题,也是努力的方向。相信通过严格筛选和合理促排,辅助治疗,将会有更多的高龄女性成功受孕,达到满意的结局。

参考文献

- [1] Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment [J]. *Hum Reprod* 2004, 19(7):1548-53.
- [2] Huang Z Y. Estradiol profiles during the luteal phase in patients undergoing IVF-ET cycles [J]. *Progress Modern Bio Med* 2007, (12):1846-8.
- [3] Ziebe S, Loft A, Petersen J H, et al. Embryo quality and developmental potential is compromised by age [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001, 80(2):169-74.
- [4] Hull M G, Fleming C F, Hughes A O, et al. The age-related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after *in vitro* fertilization [J]. *Fertil Steril* 1996, 65(4):783-90.
- [5] Faddy M J, Gosden R G. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women [J]. *Hum Reprod*, 1996, 11(7):1484-6.
- [6] Crawford N M, Steiner A Z. Age-related infertility [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015, 42(1):15-25.
- [7] Klipstein S, Regan M, Ryley D A, et al. One last chance for pregnancy: a review of 2,705 *in vitro* fertilization cycles initiated in women age 40 years and above [J]. *Fertil Steril* 2005, 84(2):435-45.
- [8] Valbuena D, Martin J, de Pablo J L, et al. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo [J]. *Fertil Steril* 2001, 76(5):962-8.
- [9] Yeh J S, Steward R G, Dude A M, et al. Pregnancy outcomes decline in recipients over age 44: an analysis of 27,959 fresh donor oocyte *in vitro* fertilization cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology [J]. *Fertil Steril* 2014, 101(5):1331-6.
- [10] 魏丽坤, 张雷, 王蔼明. 子宫内膜容受性的评价及其改善措施 [J]. *生殖与避孕* 2008(5):298-303.
- [11] Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand M C, et al. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005, 84(7):611-6.
- [12] Mathur R. Ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra*, 2015, 21(1):19-27.

Impact of retrieved oocytes number on IVF-ET outcome in infertile women over 40 years of age

Peng Ling^{1,2}, Chu Yaping¹, Wei Zhaolian¹, et al

(¹Reproductive Medicine Center, Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; ²Dept of Obstetrics and Gynecology, Maanshan Municipal Health Hospital for Women and Children, Maanshan 243000)

Abstract Objective To determine the influence of retrieved oocytes number on the outcome of *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET) in the infertile women over 40 years of age. **Methods** A retrospective study of 229 cycles of IVF in the infertile women over 40 years of age performed. They were divided into three groups depending on retrieved oocytes number: A group: <5; B group: 5~9; C group: ≥10. **Results** There were 229 transplanted cycles. The clinical pregnancy rate was 20.9% occurred in 48 cycles, and the live birth rate was 10% occurred in 23 cycles. The clinical pregnancy rates of A, B, C groups were 15.7%, 23.0%, 22.1%, and the live birth rates were 5.9%, 12.1%, 10.6%. **Conclusion** The live birth rate in the advanced age infertile women is low, and there is no direct correlation between the number of oocytes retrieved and the clinical pregnancy rate and live birth rate.

Key words fertilization *in vitro*; advanced age; ovum egg; retrieved oocytes