

·临床研究·

不同促排卵方案在子宫内膜异位症合并不孕患者体外受精治疗中的效果比较

覃壁, 韦霁芸, 石德敏, 班婷, 李丽芳

(河池市人民医院生殖中心, 广西 河池 547000)

摘要:目的 研究不同促排卵方案在子宫内膜异位症合并不孕患者体外受精治疗中的效果。方法 选取2017年6月-2021年5月在我院接受体外受精治疗的子宫内膜异位症伴不孕患者112例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组56例。观察组予以拮抗剂促排卵方案,对照组予以超长促排卵方案,比较两组临床指标(GnRH-a使用总量、获卵数量、注射hCG时子宫内膜厚度、优胚数量、胚胎移植数量、胚胎冷冻数量)与临床结局(种植、妊娠、流产、异位妊娠)。结果 观察组体外受精治疗中GnRH-a使用总量、获卵数量少于对照组,注射hCG时子宫内膜厚度低于对照组($P<0.05$);而两组优胚数量、胚胎移植数量与胚胎冷冻数量、种植比例、妊娠比例、流产比例、异位妊娠比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 拮抗剂促排卵方案与超长促排卵方案在子宫内膜异位症合并不孕患者体外受精治疗中临床结局无明显差异,但拮抗剂促排卵方案GnRH-a使用总量更少,临床可结合患者实际情况合理选择不同促排卵方案。

关键词:促排卵方案;拮抗剂方案;子宫内膜异位症;不孕;体外受精

中图分类号:R711.71

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.08.029

文章编号:1006-1959(2022)08-0118-03

Comparison of the Effects of Different Ovulation Induction Regimens on In Vitro Fertilization in Patients with Endometriosis Complicated with Infertility

QIN Bi, WEI Ji-yun, SHI De-min, BAN Ting, LI Li-fang

(Reproductive Center of Hechi People's Hospital, Hechi 547000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To study the effect of different ovulation induction regimens on in vitro fertilization in patients with endometriosis complicated with infertility. **Methods** A total of 112 patients with endometriosis and infertility who received in vitro fertilization in our hospital from June 2017 to May 2021 were divided into observation group and control group by random number table method, with 56 cases in each group. The observation group was given an antagonist ovulation promotion program, and the control group was given an ultra-long ovulation promotion program. The clinical indicators (total amount of GnRH-a used, number of eggs harvested, endometrial thickness when hCG injected, number of excellent embryos, retrieved oocyte number, number of embryos frozen) and clinical outcomes (implantation, pregnancy, abortion, ectopic pregnancy) were compared between the two groups. **Results** The total amount of GnRH-a and retrieved oocyte number in the observation group were less than those in the control group, and the endometrial thickness at hCG injection was lower than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference between the two groups in the number of excellent embryos, the number of embryos transferred and the number of frozen embryos, implantation rate, pregnancy rate, abortion rate and ectopic pregnancy rate ($P>0.05$). **Conclusion** There is no significant difference in the clinical outcome between the antagonist ovulation promotion program and the ultra-long ovulation promotion program in the in vitro fertilization treatment of patients with endometriosis and infertility. However, the total amount of GnRH-a used in the antagonist ovulation induction protocol is less. Different ovulation induction protocols can be reasonably selected according to the actual situation of patients.

Key words: Ovulation promotion program; Antagonist programme; Endometriosis; Infertility; In vitro fertilization

子宫内膜异位症(endometriosis)作为当前临床较为常见的一种妇科疾病类型,患者基于活性内膜细胞着床、种植于子宫内膜以外位置导致病发。研究证实^[1,2],子宫内膜异位症患者可能基于排卵进程干扰、内膜细胞着床等多项原因导致女性不孕症状。据报道^[3],基于子宫内膜异位症导致的育龄期女性不孕患者数量占所有女性不孕症患者数量的20%~40%。根据《子宫内膜异位症的诊治指南》中相关建议,子宫内膜异位症患者中生育指数评分较低且伴有高度危险因素的患者可接受辅助生殖技术以达到辅助怀孕的目的^[4]。而结合当前子宫内膜异位症伴

不孕患者辅助生殖技术的发展与应用情况来看,诸多辅助生殖技术开始应用于子宫内膜异位症伴不孕患者的治疗进程中并取得良好效果^[5,6]。超长促排卵方案与拮抗剂促排卵方案是近年来临床应用较为广泛的两项治疗技术,本研究主要探讨上述两项促排卵方案在子宫内膜异位症伴不孕患者体外受精治疗中的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年6月-2021年5月河池市人民医院接受体外受精治疗的子宫内膜异位症伴不孕患者112例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组56例。观察组年龄24~42岁,平均年龄 (33.81 ± 3.56) 岁;体质量指数 $15\sim 31\text{ kg/m}^2$,平均体质量指数 $(19.75\pm 1.82)\text{ kg/m}^2$;不孕症状病程2~11

基金项目:河池市科学研究与技术开发计划项目(编号:B1717-06)

作者简介:覃壁(1982.11-),女,广西河池人,本科,主治医师,主要从事不孕的研究

年,平均不孕症状病程(6.25 ± 2.51)年;平均基础促卵泡激素水平(6.77 ± 1.56)U/L;AFS分期:I期12例、II期14例、III期15例、IV期15例。对照组年龄24~44岁,平均年龄(34.55 ± 3.28)岁;体质指数 $15\sim 32\text{ kg/m}^2$,平均体质指数(20.21 ± 1.66) kg/m^2 ;不孕症状病程2~10年,平均不孕症状病程(6.33 ± 2.92)年;平均基础促卵泡激素水平(6.22 ± 1.55)U/L;AFS分期:I期12例、II期15例、III期15例、IV期14例。两组患者年龄、体质指数、不孕症状病程、基础促卵泡激素水平、AFS分期比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①患者个人及家庭均有生育需求且夫妻之间保持正常性生活频率,在未使用避孕条件下未孕时间 ≥ 1 年;②符合AFS子宫内膜异位症分期标准^[7];③基础促卵泡激素水平均 $<10\text{ U/L}$ 。

1.2.2 排除标准 ①基于排卵障碍、卵巢早衰、子宫腺肌病等其他疾病导致的不孕症患者;②伴有生殖系统发育异常、多囊卵巢综合征、高泌乳素血症等对正常生育造成不利影响的疾病者;③伴有既往生殖系统肿瘤疾病手术史、化疗史者;④伴有严重脏器功能障碍及其他对女性妊娠造成不利影响的系统性疾病者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 予以超长促排卵方案:于患者月经来后第1~5天,为其注射长效促性腺激素释放激素激动剂醋酸加尼瑞克注射液(GnRH-a)(德国Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG,注册证号H20160574,规格:0.25 mg/0.5 ml,3.75 g/支),28 d后再次注射。依据患者实际情况选择注射次数,1~3次即可,最后1次注射后对患者卵巢窦卵泡进行B超检查。若患者B超检查卵泡直径 $\geq 18\text{ mm}$ 且数量 ≥ 1 ,为其注射人绒毛促性腺激素(hCG)(马鞍山丰原制药有限公司生产,国药准字H34023361,规格:1000 U)10 000 U,36 h后实施超声引导取卵,进行体外受精。

1.3.2 观察组 予以拮抗剂促排卵方案:于患者月经来后第2~3天开始治疗。依据患者年龄、体质指数、卵巢储备功能等因素使用重组卵泡雌激素和GnRH-a进行综合治疗,药物剂量依据上述指标综合判定,注意根据患者体内激素水平变化、B超检查结果变化调整药物剂量。若患者卵泡发育至合适状态时候停止使用GnRH-a(B超检查患者卵泡直径 $\geq 18\text{ mm}$ 且数量 ≥ 1),于当日晚间为患者注射人绒毛促性腺激素(HCG)6000~10 000单位。于注射36 h后为患者实施超声引导取卵,进行体外受精。

1.3.3 治疗后处理 两组患者在受精后第2天观察受精情况,胚胎培养48 h后观察卵裂情况。使用胚胎评分标准^[8]完成胚胎评分后,于取卵术后第3、5、6天选择评分较高的D3天胚胎或囊胚1~2枚,在B超引导下进行胚胎移植术,术后给予黄体支持。试管术后第12~14天检查患者血 $\beta\text{-hCG}$ 水平,了解患者妊娠情况。于试管术后第28~35天,对患者阴道进行超声检查,观察患者是否符合宫内妊娠标准。妊娠标准:患者超声检查结果提示宫内存在妊娠囊,或存在原始胎心搏动。

1.4 观察指标 ①临床指标:统计两组患者体外受精治疗中GnRH-a使用总量、注射hCG时子宫内膜厚度、获卵数量、优胚数量、胚胎移植数量、胚胎冷冻数量;②临床结局:统计两组患者种植、妊娠、流产、异位妊娠情况。

1.5 统计学方法 采用SPSS 24.0统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床指标比较 观察组体外受精治疗中GnRH-a使用总量、获卵数量少于对照组,注射hCG时子宫内膜厚度低于对照组($P<0.05$);观察组优胚数量、胚胎移植数量与胚胎冷冻数量与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 两组临床结局比较 观察组种植、妊娠、流产、异位妊娠比例与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表1 两组临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	GnRH-a使用总量 (U)	获卵数量 (个)	注射hCG时子宫 内膜厚度(cm)	优胚数量 (个)	胚胎移植数量 (个)	胚胎冷冻数量 (个)
观察组	56	1999.5 \pm 1062.8	5.00 \pm 0.92	0.86 \pm 0.25	2.72 \pm 2.21	1.76 \pm 1.75	1.30 \pm 1.21
对照组	56	2816.2 \pm 1175.6	8.51 \pm 3.26	1.05 \pm 0.22	2.75 \pm 2.22	1.77 \pm 0.82	1.45 \pm 1.88
<i>t</i>		3.856	7.754	4.270	0.072	0.271	0.502
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.471	0.393	0.308

表2 两组临床结局比较[n(%)]

组别	n	种植	妊娠	流产	异位妊娠
观察组	56	18(32.14)	26(46.43)	1(1.79)	0
对照组	56	14(25.00)	28(50.00)	2(3.57)	0
χ^2		0.700	0.143	0.343	/
P		0.403	0.705	0.558	/

3 讨论

子宫内膜异位症作为一种多种因素综合作用引发的女性生殖系统疾病,其原因与体内盆腔组织中免疫细胞、细胞因子等息息相关^[9,10]。此外,子宫内膜异位症患者基于手术治疗导致其卵巢储备功能衰弱也会对患者受孕造成不利影响^[11]。而在子宫内膜异位症伴不孕患者的治疗过程中,辅助生殖技术的发展使得越来越多的促排卵方案开始广泛应用,常用的促排卵方案包括短促排卵方案、长促排卵方案、超长促排卵方案、拮抗剂促排卵方案(也被称为非降调促排卵方案)等,其中短促排卵方案适用于年龄较大或长促排卵方案反应不良的患者^[12],长促排卵方案适用于卵巢功能较为正常的患者^[13],超长促排卵方案适用于伴有子宫内膜异位症、子宫腺肌症等疾病的不孕患者^[14]。

相较于长促排卵方案,超长促排卵方案能够保证患者卵泡发育的一致性和良好性,并有效降低基于子宫内膜异位症导致的盆腔组织炎性反应^[15]。在国际范围内,超长促排卵方案甚至已经成为多囊卵巢综合征患者、卵巢低反应患者的主流促排卵方案。在超长促排卵方案实施进程中,使用 GnRH-a 则能有效提高体外受精的成功率^[16]。研究证实^[17],超长促排卵方案能有效降低患者卵泡液毒性细胞因子水平,进而避免卵子体外受精时的损伤。而拮抗剂促排卵方案与长促排卵方案相比更加灵活。研究表明^[18],拮抗剂促排卵方案能有效降低患者卵巢过度刺激综合征的发生率。本研究结果显示,观察组体外受精治疗中 GnRH-a 使用总量、获卵数量少于对照组,注射 hCG 时子宫内膜厚度低于对照组($P<0.05$)。此外,观察组优胚数量、胚胎移植数量与胚胎冷冻数量与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组种植、妊娠、流产、异位妊娠比例与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。体外受精治疗中获卵数量提升并非不孕症治疗的最终目标,降低治疗期间对不孕患者卵巢的过度刺激,获得一定数量的正常卵子并形成优秀的移植胚胎即可。同时,注射 hCG 时子宫内膜厚度只要 ≥ 8 mm,则不会对不孕患者体外受精时的胚胎种植率造成不利影响。因此,本研究中观察组获卵数量较低、子宫内膜厚度较薄并不会对其临床结局造成不利影响。

综上所述,拮抗剂促排卵方案与超长促排卵方案对子宫内膜异位症合并不孕患者体外受精治疗的

临床结局无明显差异,但拮抗剂促排卵方案 GnRH-a 使用总量更少,临床可结合患者实际情况合理选择不同促排卵方案。

参考文献:

- [1]赵璇,任志红.子宫内膜异位症合并不孕症的发病原因及不同方法的治疗效果分析[J].中国妇幼保健,2019,34(4):872-874.
- [2]陈曼,林虹,王玉莲,等.子宫内膜异位症相关不孕患者体外受精/卵胞浆内单精子注射助孕方案的比较[J].实用医学杂志,2020,36(17):100-104.
- [3]何丽清,蔡序子,王艳,等.子宫内膜异位症腹腔镜保守治疗后联用 GnRH-a 对临床妊娠率的影响[J].南方医科大学学报,2018,38(5):98-102.
- [4]中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组.子宫内膜异位症的诊治指南[J].中华妇产科杂志,2015,50(5):161-169.
- [5]鲍玉敏,曾湘晖,王莉云.子宫内膜异位症不同分期妇女行辅助生殖助孕的结局分析[J].贵州医药,2019,43(8):97-99.
- [6]马黔红,黄仲英.辅助生殖技术中胚胎冻存新观念及解冻移植策略的探讨[J].实用妇产科杂志,2020,36(4):8-10.
- [7]吴亚男,李红霞,霍志平,等.不同 R-AFS 分期子宫内膜异位症患者血清 CA125 及 BDNF 检测及其诊断价值[J].临床和实验医学杂志,2019,18(10):73-75.
- [8]赵华,王雪,耿嘉瑄,等.人类胚胎线粒体三磷酸腺苷和钙离子水平与胚胎形态学分型的关系研究[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(6):533-535.
- [9]孙艳,王文祥,陈文翰,等.基于生物信息学分析子宫内膜异位症与不孕症在基因组学与蛋白质组学层面的关联[J].生殖医学杂志,2020,29(12):109-114.
- [10]李金姑,石淑卿,林元.C-myc 和 cyclin D1 在子宫内膜异位症中免疫反应性增强[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2017,26(2):152-159.
- [11]王玲娟,魏薇.腹腔镜卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术对卵巢储备功能的影响[J].中国生育健康杂志,2018,29(1):86-88.
- [12]郭莹,蒋向荣,杨娜,等.生长激素联合不同促排卵方案对卵巢储备功能减退高龄女性 IVF-ET 结局的影响[J].中国优生与遗传杂志,2018,26(6):132-134.
- [13]梁婷,黄伟媚.卵泡期高孕酮状态下促排卵方案与长方案促排卵在高龄卵巢功能低下患者中的应用效果比较[J].广西医学,2019,41(9):1082-1085.
- [14]黄伟媚,黄卡立.子宫腺肌病合并不孕接受达菲林超长方案超促排卵后行 IVF-ET 治疗效果回顾性分析[J].中国性科学,2018,27(7):82-85.
- [15]田雪子,赵飞燕,王树玉,等.不同促排卵方案对卵巢子宫内膜异位囊肿术后卵巢储备功能下降患者 IVF-ET 助孕结局的影响[J].中国优生与遗传杂志,2019,16(3):355-356.
- [16]温灿鑫,潘萍,刘庆洲,等.GnRH 激动剂延长降调节方案改善有症状的子宫腺肌症患者体外受精助孕结局[J].生殖医学杂志,2020,29(5):586-592.
- [17]焦旭梅,高小琴.不同促排卵方案对子宫内膜异位症患者卵泡液中血管内皮生长因子水平及其助孕结局的影响[J].中国药物与临床,2020,20(15):2569-2571.
- [18]廖靖欣,全松.卵巢储备功能的评估与控制性卵巢刺激方案的选择[J].实用妇产科杂志,2019,35(5):324-326.

收稿日期:2021-07-21;修回日期:2021-08-16

编辑/杜帆