

·药物与临床·

早卵泡期长方案与拮抗剂方案对不孕症患者 子宫内膜容受性及临床妊娠的影响

夏婷婷¹, 曾克非²(井冈山大学附属医院生殖医学科¹, 妇产科², 江西吉安 343000)

摘要:目的 观察早卵泡期长效方案与拮抗剂方案对不孕症患者子宫内膜容受性及临床妊娠的影响。方法 选取2022年1月-3月在我院诊治的140例不孕症患者为研究对象。采用随机数字表法分为早卵泡期长方案组($n=70$)、拮抗剂组($n=70$),比较两组临床检测指标[促性腺激素(Gn)天数、Gn总量、HCG日的雌激素(E_2)、子宫内膜厚度]、子宫动脉血流参数[子宫动脉的阻力指数(RI)、搏动指数(PI)、收缩峰值血流速度与舒张末期血流速度比值(S/D)]、子宫内膜容受性、子宫内膜蠕动波分型、子宫内膜分型、子宫内膜超声多模态评分、优胚率、妊娠率。结果 早卵泡期长方案组Gn天数、Gn总量均大于拮抗剂组,HCG日 E_2 、RI、PI、S/D低于拮抗剂组,子宫内膜厚度、子宫内膜容受性大于拮抗剂组($P<0.05$);两组子宫内膜蠕动波分型、子宫内膜分型比较,差异无统计学意义($P>0.05$);早卵泡期长方案组子宫内膜超声多模态评分、优胚率、妊娠率高于拮抗剂组($P<0.05$)。结论 早卵泡期长方案对不孕症患者子宫内膜容受性及临床妊娠均具有积极的影响。虽然Gn的用量及天数均大于拮抗剂方案,但是可提高优胚率、妊娠率,改善子宫动脉血流参数,上调子宫内膜超声多模态评分,是一种较理想的促排卵方法。

关键词:早卵泡期长方案;拮抗剂;不孕症;子宫内膜容受性;妊娠

中图分类号:R714

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.12.028

文章编号:1006-1959(2023)12-0140-04

Effects of Long-term Regimen and Antagonist Regimen in Early Follicular Phase on Endometrial Receptivity and Clinical Pregnancy in Infertile Patients

XIA Ting-ting¹, ZENG Ke-fei²(Department of Reproductive Medicine¹, Department of Gynaecology and Obstetrics², Jinggangshan University Affiliated Hospital, Ji'an 343000, Jiangxi, China)

Abstract: Objective To observe the effects of long-term regimen and antagonist regimen in early follicular phase on endometrial receptivity and clinical pregnancy in infertile patients. **Methods** A total of 140 infertility patients diagnosed and treated in our hospital from January to March 2022 were selected as the research objects. They were divided into early follicular long-term regimen group ($n=70$) and antagonist group ($n=70$) by random number table method. The clinical detection indexes [gonadotropin (Gn) days, total Gn, estrogen (E_2) on HCG day, endometrial thickness], uterine artery blood flow parameters [uterine artery resistance index (RI), pulsatility index (PI), peak systolic blood flow velocity and end diastolic blood flow velocity ratio (S/D)], endometrial volume, endometrial peristaltic wave type, endometrial type, endometrial ultrasound multimodal score, excellent embryo rate, pregnancy rate were compared between the two groups. **Results** The number of Gn days and the total amount of Gn in the early follicular long-term regimen group were larger than those in the antagonist group, the E_2 on the HCG day, RI, PI and S/D were lower than that in the antagonist group, the endometrial thickness and volume were larger than that in the antagonist group ($P<0.05$). There was no significant difference in endometrial peristaltic wave type and endometrial type in the two groups ($P>0.05$). The endometrial ultrasound multimodal score, the excellent embryo rate and the pregnancy rate were higher than that of the antagonist group ($P<0.05$). **Conclusion** long-term regimen in early follicular phase has a positive effect on endometrial receptivity and clinical pregnancy in infertile patients. Although the dosage and number of days of Gn are greater than the antagonist regimen, it can also improve the high-quality embryo rate, pregnancy rate, uterine artery blood flow parameters, and increase the endometrial ultrasound multimodal score. It is an ideal ovulation induction method.

Key words: Long-term regimen in early follicular phase; Antagonist; Infertility; Endometrial receptivity; Pregnancy

子宫内膜容受性(endometrial receptivity)是子宫内膜对胚胎的接受能力,优质的子宫内膜容受性才能使胚胎实现着床和妊娠^[1]。目前,临床可通过三维能量多普勒超声子宫内膜超声多模态评分评估子宫容受性。体外受精-胚胎移植技术(IVF-ET)控制

性促排卵方案有长方案、短方案、拮抗剂方案等,不同控制性促排卵方案的用药方法、治疗效果、安全性等方面均存在差异^[2,3]。如何依据患者个体差异,科学合理选择安全、经济的有效促排卵方案是临床当前研究的重点问题之一。目前,关于早卵泡期长方案、拮抗剂方案对不孕症患者子宫内膜容受性及临床妊娠影响的研究尚未完全清楚,且已有研究存在差异^[4]。本研究结合我院诊治的140例不孕症患者临床资料,观察早卵泡期长方案与拮抗剂方案对不孕症患者子宫内膜容受性及妊娠的影响,现报道如下。

基金项目:吉安市科技局项目(编号:吉市科计字[2022]6号20222-026631)

作者简介:夏婷婷(1986.12-),女,黑龙江大兴安岭人,硕士,主治医师,主要从事生殖医学及妇产科工作

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年1月-3月在井冈山大学附属医院诊治的140例不孕症患者为研究对象,采用随机数字表法分为早卵泡期长方案组(70例)和拮抗剂组(70例)。早卵泡期长方案组年龄21~38岁,平均年龄(26.19±2.34)岁;体重指数18~24 kg/m²,平均体重指数(21.43±2.09)kg/m²。拮抗剂组年龄20~38岁,平均年龄(26.70±2.26)岁;体重指数19~24 kg/m²,平均体重指数(22.01±1.86)kg/m²。两组年龄、体重指数比较,差异无统计学意义($P>0.05$),研究可行。本研究经过医院伦理委员会批准,患者自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①年龄≤38岁;②月经周期正常,体重指数18~24 kg/m²;③基础卵泡刺激素(FSH)水平<10 IU/ml^[5]。排除标准:①卵巢反应不良[窦卵泡计数(AFC)]<7个或抗苗勒管激素(AMH)<1.1 ng/ml^[6];②合并高催乳素血症、子宫内膜异位症、输卵管积水和子宫解剖学异常、甲状腺疾病者^[7]。

1.3 方法

1.3.1 早卵泡期长方案组 在月经周期第2天或第3天给予全剂量(3.75 mg)醋酸亮丙瑞林(上海丽珠制药有限公司,国药准字H20090299,规格:3.75 mg)实施垂体降调节。降调节后28~40 d,根据抗苗勒管激素(AMH)、基础窦卵泡数量(AFC)、卵泡大小、年龄、体重指数等数据,给予Gn[果瑞士默克雪兰诺公司,批准文号S20030021,规格:5.5 mg(75 IU)/支]促排卵治疗10~12 d,根据经阴道超声检查及血清E₂、LH、P水平调整Gn用量。直径16 mm以上卵泡数≥3个或直径17 mm/18 mm以上卵泡数≥2个,给予注射用绒促性素(HCG)(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字H44020674,规格:1000 UI)5000~10000 IU扳机后36~38 h取卵。取卵后给予黄体酮(天津金耀药业有限公司,国药准字H12020534,规格:1 ml:10 mg)80 mg/d肌肉注射至移植日。移植前日进行三维能量多普勒超声(奥地利GE公司的VolusonE10)评分,取卵术后第3天即移植当日,排除取消移植指征后,查看胚胎情况,进行优胚移植,距宫底0.5~1.0 cm推注射器注入胚胎。移植后进行黄体支持,给予黄体酮40 mg/d肌肉注射,同时给予地屈孕酮[Abbott Biologicals B.V.(荷兰),国药准字H20170221,规格:10 mg]口服,2次/d,10 mg/次,尿妊娠试验阳性者,则继续应用黄体支持至ET后4~6周,行早期B超确定宫内妊娠后,可考虑逐步减量至孕10~12周停止黄体支持移植术后第14天抽

血检查患者血清人绒毛膜促性腺激素β-HCG值,在移植后第30天阴道超声检查妊娠^[8]。

1.3.2 拮抗剂组 在月经周期第2天或第3天根据抗苗勒管激素(AMH)、基础窦卵泡数量(AFC)、卵泡大小、年龄、体重指数等数据,给予Gn促排卵治疗8~10 d,根据经阴道超声检查及血清E₂、LH、P水平调整Gn用量。拮抗剂添加标准,采用灵活方案,即E₂≥300 pg/ml并且卵泡≥12 mm或卵泡≥14/15 mm。两组患者均在取卵术后第2天,即鲜胚移植前日,进行经阴道三维能量多普勒超声检查评估子宫内膜容受性,并进行子宫内膜超声多模态评分卵子采集、体外受精、胚胎移植同早卵泡期长方案组。

1.4 观察指标 比较两组临床检测指标(Gn天数、Gn总量、HCG日E₂水平、子宫内膜厚度)、子宫动脉血流参数(RI、PI、S/D)、子宫内膜容积、子宫内膜蠕动波分型、子宫内膜分型、子宫内膜超声多模态评分、优胚(优胚的定义为:2PN来源,Day3细胞数6~9个,碎片数≤20%)率、妊娠(阴道超声检查见到宫内卵黄囊^[9])率。

1.4.1 子宫内膜蠕动波分型^[10] 正向波:指运动方向由宫颈至宫底的蠕动波;负向波:指运动方向由宫底至宫颈的蠕动波;静止波:内膜处于“静止”状态;双向波:宫底、宫颈部的内膜同时开始收缩。

1.4.2 子宫内膜分型^[11] A型(三线型或多层子宫内膜):表现为外层、中层强回声和内层低回声,宫腔中线回声明显,HCG日内膜三线型妊娠率高。B型(弱三线型):表现为内膜呈均匀的相对高回声,内膜分层结构不清,宫腔中线回声不明显,但内膜与肌层分界清晰;C型:内膜呈均质强回声,无宫腔中线回声。

1.4.3 子宫内膜超声多模态评分^[12] 包括子宫内膜厚度(<7 cm为0分,7~8.9 cm为2分,9~14 cm为4分)、内膜类型(C型为0分,B型2分,A型3分)、内膜容积(≤1 V/cm³为0分,1.1~2.0 V/cm³为1分,>2 V/cm³为2分)、蠕动频率(≥4为0分,2.1~3.9为1分,0~2为2分)、蠕动方向(负向波0分,正向波/局部波1分,双向波/静止为2分)、血流分型(I型为1分,II型为2分,III型为3分)、血流数(≤3为0分,4~5为1分,6~7为2分,8~9为3分,≥10为4分)、PI(血流反向或缺失/>1.0为0分,≤1为1分)、RI(血流反向或缺失/>0.6为0分,≤0.6为1分)。≤13分以下时建议取消移植;14~17分考虑移植,移植之前应与患者及家属充分沟通,在患者知情同意情况下给予移植;超声内膜容受性得分18~22分给予移植。

1.5 统计学方法 使用SPSS 21.0统计软件,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,比较用 t 检验,计数资料用[n(%)]表

示,比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床指标比较 早卵泡期长方案组 Gn 天数、Gn 总量均大于拮抗剂组, HCG 日 E_2 小于拮抗剂组, 子宫内膜厚度大于拮抗剂组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组子宫内膜蠕动波分型、子宫内膜分型比较 两组子宫内膜蠕动波分型、子宫内膜分型比较, 差异

无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 两组子宫动脉血流参数及子宫内膜容积比较 早卵泡期长方案组 RI、PI、S/D 均小于拮抗剂组, 子宫内膜容积大于拮抗剂组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组子宫内膜超声多模态评分、优胚率、临床妊娠率比较 早卵泡期长方案组均高于拮抗剂组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Gn 天数(d)	Gn 总量(IU)	HCG 日 E_2 (pmol/L)	子宫内膜厚度(cm)
早卵泡期长方案组	70	12.41±2.30	2334.10±860.10	3528.11±1518.20	1.91±0.21
拮抗剂组	70	10.54±1.80	1921.20±498.40	4758.22±1898.30	0.91±0.25
t		2.102	21.296	36.945	3.294
P		0.044	0.004	0.007	0.033

表 2 两组子宫内膜蠕动波分型、子宫内膜分型比较 [n(%)]

组别	n	子宫内膜蠕动波分型				子宫内膜分型		
		正向波	负向波	静止波	双向波	A 型	B 型	C 型
早卵泡期长方案组	70	8(11.43)	24(34.29)	6(8.57)	32(45.71)	12(17.14)	51(72.86)	7(10.00)
拮抗剂组	70	9(12.86)	25(35.71)	5(7.14)	31(44.28)	11(15.71)	50(71.43)	9(12.86)
χ^2		0.894	0.921	0.775	0.820	0.679	0.801	0.651
P		0.487	0.494	0.481	0.475	0.319	0.421	0.325

表 3 两组子宫动脉血流参数及子宫内膜容积比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	RI	PI	S/D	子宫内膜容积(V/cm ³)
早卵泡期长方案组	70	0.72±0.23	0.50±0.03	2.09±0.36	5.45±1.72
拮抗剂组	70	0.98±0.13	0.67±0.09	2.69±0.32	4.32±1.50
t		3.520	4.394	3.786	4.201
P		0.029	0.019	0.026	0.020

表 4 两组子宫内膜超声多模态评分、优胚率、临床妊娠率比较 [$\bar{x} \pm s$, n(%)]

组别	n	子宫内膜超声多模态评分(分)	优胚率	临床妊娠率
早卵泡期长方案组	70	21.02±1.02	50(71.43)	41(58.57)
拮抗剂组	70	18.45±1.20	34(48.57)	26(37.14)
统计值		t=4.293	$\chi^2=16.405$	$\chi^2=13.497$
P		0.041	0.000	0.000

3 讨论

目前,临床上使用较多的促排卵方案有拮抗剂方案,应用 Gn 拮抗剂的优势在于无需过度抑制垂体和卵巢,可以有效缩短卵巢刺激时间,且注射次数较少^[13,14]。但是随着临床不断地研究,早卵泡期长方案临床应用报道逐渐增多,疗效显著,适用范围逐渐扩大;同时也未因为 Gn 的大剂量地使用和延长降调节时间而增加卵巢低反应的几率^[15]。相反,卵泡期降调在获得优质卵母细胞及改善子宫内膜容受性上

更具优势。但是目前临床关于早卵泡期长方案和拮抗剂方案的随机对照研究报道存在差异,并且控制性超促排卵对着床产生的影响仍然存在争议,具体的应用优劣势还需要临床不断探究证实^[16]。

本研究结果显示,早卵泡期长方案组 Gn 天数、Gn 总量均大于拮抗剂组, HCG 日 E_2 小于拮抗剂组,子宫内膜厚度大于拮抗剂组 ($P < 0.05$),表明早卵泡期长方案 Gn 时间长,总量相对较大,与拮抗剂方案比较,需要进行降调节,一定程度上可增加患者治

疗次数,从而影响治疗依从性。但是早卵泡期长方案,HCG日E₂水平低于拮抗剂组,从而导致血清中的E₂浓度峰值的降低和更多的生理卵泡选择。同时子宫内膜厚度大于拮抗剂组,可促进着床。分析认为,低血清E₂水平会减少刺激引起的其他激素改变,从而减小对子宫内膜不利影响,进一步促进着床,提高临床妊娠率^[7]。同时研究结果显示,早卵泡期长方案组RI、PI、S/D均小于对照组,子宫内膜容积均大于拮抗剂组($P<0.05$),提示早卵泡期长方案可显著改善子宫内膜血供和容积,进一步改善子宫内膜容受性,为临床着床提供条件,该结论与朱莉等^[8]的研究结果相似。因为,Gn剂量的增加,会延长垂体功能恢复时间。而长时间低性腺激素水平状态下,有利于卵巢残余窦卵泡的清除、抑制甚至清除炎性内膜的增生,使Gn刺激日卵泡的募集更加同步,从而使子宫RI、PI、S/D减小,子宫内膜灌注良好,子宫内膜容积增大,进一步使内膜容受性更佳,从而为成功妊娠提供有利条件^[9]。早卵泡期长方案组子宫内膜蠕动波分型、子宫内膜分型比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示早卵泡期长方案与拮抗剂方案对不孕症患者子宫内膜蠕动波分型、子宫内膜分型影响基本一致,无显著差异。此外,早卵泡期长方案组子宫内膜超声多模态评分、优胚率、妊娠率均高于拮抗剂组($P<0.05$),可能为早卵泡期长方案可使卵泡充分休息,实现卵泡发育同步化,促进子宫良好的内环境,使卵泡充分生长^[10],同时内膜容受性更好,更利于鲜胚移植,进一步使最终的妊娠结局更优。

综上所述,与拮抗剂方案对比,早卵泡期长方案对不孕症患者子宫内膜容受性及临床妊娠具有更优的影响,可提高子宫内膜容受性、临床妊娠率、优胚率,增厚子宫内膜厚度,改善RI、PI、S/D以及子宫内膜容积,具有重要的临床应用价值。

参考文献:

- [1]Liu KE,Hartman M,Hartman A.Management of thin endometrium in assisted reproduction:a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society [J].Reprod Biomed Online,2019,39(1):49-62.
- [2]孙婷,潘丹,柏海燕.两种不同内膜准备方案对多囊卵巢综合征患者妊娠结局的影响 [J].中国妇幼保健研究,2019,30(11):1363-1367.
- [3]Sattar N,Hopkinson ZE,Greer IA.Insulin-sensitising agents in polycystic-ovary syndrome[J].Lancet,1998,351(9099):305-307.
- [4]马媛,王晓红.GnRH激动剂黄体期长方案的优势与不足[J].生殖医学杂志,2019,28(10):1115-1119.
- [5]赵志明,郝桂敏,崔娜,等.早卵泡期长效方案对多囊卵巢综合征患者体外受精临床结局的影响 [J].中国计划生育学杂志,2018,26(8):709-713.
- [6]陈子江,刘嘉茵,黄荷凤.不孕症诊断指南[J].中华妇产科杂志,2019,53(8):505-511.
- [7]文元,马晓玲,张学红.拮抗剂方案与改良超长方案在卵巢高反应人群中应用的比较[J].生殖医学杂志,2019,28(2):134-139.
- [8]Kuijsters NPM,Methodst WG,Kortenhorst MSQ,et al.Uterine peristalsis and fertility: current knowledge and future perspectives: a review and meta-analysis[J].Reprod Biomed Online,2017,35(1):50-71.
- [9]宋文妍,王雪改,孙莹璞,等.三组促排卵方案对不同年龄子宫内膜异位症患者IVF-ET妊娠及出生结局的影响[J].郑州大学学报,2016,51(2):227-232.
- [10]赵馨琳,童英,庞春元.不同促排卵方案对多囊卵巢综合征患者IVF-ET疗效的影响 [J].中国计划生育学杂志,2017,25(2):97-100.
- [11]Yadav P,Singla A,Sidana A,et al.Evaluation of sonographic endometrial patterns and endometrial thickness as predictors of ectopic pregnancy[J].Int J Gynaecol Obstet,2017,136(1):70-75.
- [12]聂玲,赵琰.早卵泡期长方案治疗中促性腺激素时长对多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植助孕治疗结局的影响[J].中华生殖与避孕杂志,2018,38(4):274-278.
- [13]Takahashi S,Komatsu S,Ohara T,et al.Detecting intimal tear and subintimal blood flow of thrombosed acute aortic dissection with ulcer-like projections using non-obstructive angioscopy[J].J Cardiol Cases,2018,18(5):164-167.
- [14]江胜芳,孙志丰,江兴,等.IVF-ET中运用醋酸地塞米松降低HCG日血清孕酮水平的回顾性研究 [J].湖北医药学院学报,2020,39(1):39-43.
- [15]刁俊荣,张云山,杜爱军,等.HCG日孕酮升高对妊娠结局的影响及其早期预测因素的探讨[J].实用妇产科杂志,2016,32(1):33-37.
- [16]曹颖,刘娇,张云山.扳机日血清孕酮升高在不同卵巢反应人群中与优胚率的相关性分析[J].天津医科大学学报,2019,25(4):385-390.
- [17]郝苗苗,张燕,包俊华.长效与短效GnRH-a激动剂长方案对体外受精-胚胎移植患者对卵泡期、黄体期的指标影响对比研究[J].吉林医学,2019,40(9):1998-2000.
- [18]朱莉,黄建洲,罗国群,等.卵泡期长方案与黄体期长效方案的临床效果比较[J].深圳中西医结合杂志,2019,29(14):180-181.
- [19]张帆.卵泡期长效方案与黄体期短效方案在卵巢储备良好患者IVF-ET中的应用比较 [J].中国优生与遗传杂志,2019,27(2):245-246.
- [20]许定飞,伍琼芳.超长方案和拮抗剂方案在PCOS患者行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗中的应用比较[J].江西医药,2015,50(1):13-15.

收稿日期:2022-08-03;修回日期:2022-08-20

编辑/肖婷婷