

卵泡期长方案和拮抗剂方案在卵巢高反应人群中安全性和有效性的研究分析

蔡馥蔓 阮路海^{通讯作者}

玉林市妇幼保健院生殖医学中心

【摘要】目的 探讨卵巢高反应人群实施卵泡期长方案以及拮抗剂方案效果差异。分析卵泡期长方案和拮抗剂方案在卵巢高反应人群中安全性和有效性。**方法** 回顾分析我院2019年8月至2020年6月期间收治的卵巢高反应患者200例，全部患者均实施体外受精-胚胎移植助孕治疗，按治疗方式分组，其中100例接受拮抗剂方案（对照组），另100例接受卵泡期长方案治疗（观察组），比较治疗效果，如妊娠结局、实验室数据等。**结果** 观察组HCG日LH低于对照组，Gn天数、Gn总量、获卵数、HCG日E2、P值高于对照组（ $P<0.05$ ）；观察组临床妊娠率77.3%、胚胎种植率44.44%、优质胚胎率61%高于对照组临床妊娠率51.6%、胚胎种植率25.86%、42%，早期流产率2.8%、周期取消率34%低于对照组早期流产率18.8%、周期取消率67%（ $P<0.05$ ），可用胚胎率76%、OHSS发生率6%高于对照组66%、2%，数据差异小（ $P>0.05$ ）。**结论** 卵巢高反应人群采用卵泡期长方案治疗，中重度OHSS发生率与采用拮抗剂方案治疗的发生率无明显差异，但相比与拮抗剂方案，患者妊娠结局更好。

【关键词】 卵巢高反应；卵泡期长方案；拮抗剂方案；妊娠结局

【中图分类号】 R714.8

【文献标识码】 A

【文章编号】 2095-9753 (2020) 09-001-03

【基金项目】 课题名称：卵泡期长方案和拮抗剂方案在卵巢高反应人群中安全性和有效性的研究分析，项目编码：玉市科201925006

随着近年环境、经济发展等变化，全球不孕症发病率逐年攀升，医学界已对此问题加大关注和重视。目前，临床解决不孕问题的主要方式为辅助生殖技术，使越来越多的不孕症病患可成功生育子女，其中体外受精-胚胎移植技术在临床使用较为广泛，实施辅助生殖技术前需做控制性超促排卵^[1]，临床需根据患者基础性激素、窦卵泡数、体重指数等制定个体化控制性超促排卵方案，达到优化治疗结局，降低并发症的目的。卵巢高反应指控制性超促排卵中，卵巢对促性腺激素刺激敏感性高，卵泡较多，E2水平高，发生卵巢过度刺激综合征的危险性也较高^[2]。近年，已有报告分析了卵泡期长方案、拮抗剂方案对卵巢高反应者的效果。但有关此两种方案对比的报告仍然较少，现纳入200例卵巢高反应者分组论述拮抗剂方案对比卵泡期长方案的疗效，找出高反应人群最佳治疗方案，指导临床用药，提高助孕治疗成功率。

1 资料及方法

1.1 一般资料

选择本院接受IVF-ET/ICSI助孕200例卵巢高反应患者为研究样本，按治疗方式分组。入选标准：（1）所有入组患者均在玉林市妇幼保健院生殖中心接受IVF-ET/ICSI助孕，符合卵巢高反应条件：年龄小于35岁；多囊卵巢综合征患者；AFC>15-20个；AMH≥3.7ng/ml；OHSS病史/前周期刺激获卵数多；卵巢对Gn刺激异常敏感，在COS中卵泡直径10mm以上卵泡数>20枚；E2峰值>4000pg/ml和/或获卵数>15个；卵巢多囊样改变的正常卵巢功能妇女；之前有OHSS发生史及采用促性腺激素释放激素（GnRH-a）降调节方案者。（2）病患及其家属享有知情同意权，在充分了解研究目的以及研究方法后表示自愿参加研究。排除标准：（1）经临床诊断不符合卵巢高反应诊断标准者；（2）合并子宫内膜疾病者，如子宫内膜炎、子宫内膜息肉、宫腔粘连等；（3）阴道B超检查显示输卵管积水反应或输卵管严重积水者；（4）中途转其他方式治疗者；（5）机体肝肾功能有严重障碍者；（5）合

并心脑血管疾病者；（6）肿瘤病患；（7）病患存在严重认知功能障碍，无法正常进行言语交流者；（8）不配合研究者。

对照组：不孕时间2-8.5年，平均为（4.3±1.99）年，年龄23-37岁，平均为（30±2.8）岁，共100个周期；研究组：不孕时间2.1-8.7年，平均为（4.02±1.96）年，年龄23.2-37.1岁，平均为（29±2.3）岁，共100个周期。基本资料差异小（ $P>0.05$ ）。

1.2 方法

对照组接受拮抗剂方案治疗，月经第2-3d时，使用果纳芬（批准文号：注册证号S20030021，瑞士进口），每日112.5-187.5U/d，可根据患者卵巢储备功能、BMI、年龄等确定启动剂量。使用果纳芬4-5天后，按照血清激素结果评估卵泡发育并调整剂量，优势卵泡直径>12mm或主导卵泡直径≥14mm，血清E2>300pg/ml，给予思则凯（批准文号：注册证号H20050128，批准文号：德国Baxter Oncology GmbH），皮下注射0.25mg，待主导卵泡经线≥18mm（2个）或≥3个直径超过17mm的卵泡时，注射6000-10000U HCG或HCG2000U+0.2mg醋酸曲普瑞林双扳机。

观察组接受卵泡期长方案治疗，在月经第2天至第4天使用注射用醋酸曲普瑞林（注册证号H20090274，益普生法国生物技术公司，3.75mg/支）3.75mg进行注射治疗，在治疗28天至40天之后，待患者卵泡生成激素、黄体生成激素以及雌二醇水平平均达到降调指标（FSH<5mIU/mL，LH<5mIU/mL，E2<50pg/ml，内膜<5mm）后，予以注射用重组人促卵泡激素治疗，每天进行75IU至187.5IU治疗，注射5-6天后复诊，有必要时调整注射剂量，待其出现≥3个直径超过17mm的卵泡或出现≥2个直径超过18mm的卵泡时，当晚予以注射用绒促性素6000U至1000U肌内注射。

两组均在诱发排卵后36小时至38小时内在阴道超声指引下实施阴道穿刺，并采集卵泡，随后进行体外受精-胚胎移植治疗。每组患者均从取卵当日开始每天肌注黄体酮

注射液（国药准字 H12020534，天津金耀氨基酸有限公司，10mg/1ml）40–60mg，14 天后对于有效妊娠者继续进行黄体支持，在胚胎移植后四周行 B 超检查。

1.3 指标判定

(I 级胚胎数 + II 级胚胎数 + III 级胚胎数) / 卵裂数 $\times 100\%$ = 可用胚胎率；着床胚胎数 / 移植胚胎数 $\times 100\%$ = 种植率；妊娠周期数 / 移植周期总数 $\times 100\%$ = 临床妊娠率；早期流产周期数 / 临床妊娠周期总数 $\times 100\%$ = 早期流产率；异位妊娠周期数 / 临床妊娠周期数 $\times 100\%$ = 宫外孕率；中重度 OHSS 周期数 / 取卵周期数 $\times 100\%$ = 中重度 OHSS 发生率；取消周期数 / 总周期数 = 周期取消率。

表 1：获卵数、HCG 日 LH、E2、P 值、Gn 天数、Gn 总量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	周期数	获卵数	HCG 日 LH (mIU/ml)	HCG 日 E2 (pg/L)	HCG 日 P (ng/ml)	Gn 天数	Gn 总量 (U)
观察组	100	14.9 $\pm$ 4.9	0.72 $\pm$ 0.26	2908 $\pm$ 942	0.63 $\pm$ 0.27	12.2 $\pm$ 1.7	1730 $\pm$ 487
对照组	100	12.99 $\pm$ 5.18	1.94 $\pm$ 1.88	2118.0 $\pm$ 1040.0	0.55 $\pm$ 0.35	10.0 $\pm$ 1.80	1876.0 $\pm$ 553.0
t		2.6786	6.4282	5.6299	1.8097	354.6208	1.9814
P		0.0080	0.0001	0.0001	0.0718	0.0001	0.0489

2.2 实验室指标、临床指标、妊娠结局及并发症

观察组临床妊娠率 77.3%、胚胎种植率 44.44%、优质胚胎率 61% 高于对照组临床妊娠率 51.6%、胚胎种植率 25.86%、42%，早期流产率 2.8%、周期取消率 34% 低于对照组早期流产率 18.8%、周期取消率 67% ($P < 0.05$)，可用胚胎率 76%、OHSS 发生率 6% 高于对照组 66%、2%，数据差异小 ($P > 0.05$)。见表 2：

表 2：比较实验室指标、临床指标、妊娠结局、并发症 [n, (%)]

组别	例数	临床妊娠率 (%)	胚胎种植率 (%)	可用胚胎率 (%)	优质胚胎率 (%)
观察组	100	77.27 (51/66)	44.44 (56/126)	76 (780/1030)	61 (477/780)
对照组	100	51.6 (16/31)	25.86 (15/58)	66 (616/937)	42 (260/616)
χ^2	—	6.5011	7.5723	2.4284	7.22654
P	—	0.0108	0.0059	0.1192	0.0072

组别	例数	早期流产率 (%)	异位妊娠率 (%)	周期取消率 (%)	OHSS 发生率 (%)
观察组	100	2.8 (1/36)	0 (0/36)	34 (34/100)	6 (6/100)
对照组	100	18.8 (3/16)	18.7 (3/16)	67 (67/100)	2 (2/100)
χ^2	—	3.9797	7.1633	21.7822	2.0833
P	—	0.0461	0.0074	0.0001	0.1439

3 讨论

COH 是 IVF-ET 技术的关键环节，关系到 IVF-ET 的临床妊娠率、OHSS 发生率等临床效果。卵泡早期长方案的优点是抑制早发 LH 峰的发生，减少取消周期数，卵泡同步性好，获卵数目多，临床妊娠率稳定。拮抗剂方案在月经期或者撤退性出血后开始启动，因此启动时垂体处于未抑制状态，窦卵泡仍受内源性 FSH 的影响，使其同步性不如卵泡期长方案，但反而利于卵巢高反应患者减少获卵数。Gn R H 拮抗剂方案的另一个优势是当卵巢反应过度时，可以使用 Gn R H 激动剂诱发内源性 LH 峰来替代人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 的扳机。Gn R H 激动剂扳机可明显降低 OHSS 的风险，但在长时间使用口服避孕药和下丘脑垂体反馈异常的患者中可能出现 LH 峰值不够而严重影响获卵率。

促性腺激素释放激素来源于人体下丘脑，可调节人体生殖功能^[3-4]。促性腺激素释放激素也可由人工合成，包含 GnRH-ant、GnRH-a，前者相比与后者，对内源性 LH 释放的抑制效果更快，无需垂体脱敏，用药时间短^[5]。本研究结果显示，对照组 Gn 用量、Gn 天数、获卵数、HCG 日 E2 均低于观察组 ($P < 0.05$)。分析认为：观察组的方案因使用 GnRH-a，可深度抑制垂体，造成药物性垂体去势，机体中雌激素、LH、FSH 长时间低于水平线，所以，需长时间和大剂量 Gn 刺激卵巢^[6-7]。辅助生殖技术中危害性较大且常见的医源性并发症为

1.4 统计学方法

获卵数、HCG 日 LH、E2、P 值、Gn 天数、Gn 总量（计量数据， $\bar{x} \pm s$ ）和早期流产率、异位妊娠率、临床妊娠率、种植率、移植胚胎数、可用胚胎率、周期取消率（计数数据，%），输入到统计学软件（SPSS22.0 版本）中，用 t、 χ^2 检验，若 $P < 0.05$ ，则有统计学意义。

2 结果

2.1 获卵数、HCG 日 LH、E2、P 值、Gn 天数、Gn 总量

观察组获卵数、HCG 日 LH、E2 低于对照组，Gn 天数、Gn 总量、HCG 日 P 高于对照组 ($P < 0.05$)，见表 1：

OHSS，而卵巢高反应者中，发生 OHSS 的风险最高，有研究证明，拮抗剂方案能降低中重度 OHSS 发生率，又可以改善新鲜周期的临床妊娠率，但本研究证明在高反应患者中，卵泡期长方案组与拮抗剂方案组，观察组临床妊娠率 77.3%、胚胎种植率 44.44%、优质胚胎率 61% 高于对照组临床妊娠率 51.6%、胚胎种植率 25.86%、42%，早期流产率 2.8%、周期取消率 34% 低于对照组早期流产率 18.8%、周期取消率 67% ($P < 0.05$)，可用胚胎率 76%、OHSS 发生率 6% 高于对照组 66%、2%，数据差异小 ($P > 0.05$)，考虑是长效降调节药物更理想地控制了卵巢高反应患者异常激素水平，激素环境更有利于改善卵母细胞质量，Gn R H-a 可增加子宫内膜容受性的数量，增强整合素的表达，同时减少体液中细胞因子如肿瘤坏死因子和白细胞介素-1 的浓度，抑制局部炎症反应和自身抗体的产生，改善生殖内环境，有利于胚胎着床。

总之，卵巢高反应患者在进行 IVF 助孕时，选用卵泡期长效长方案可能通过更加充分的降调节，能募集更多卵泡，提高获卵数、改善卵母细胞质量，同时改善子宫内膜容受性，提高临床妊娠率、种植率，获得拮抗剂方案更好的临床结局。不足之处是 Gn 使用天数增加且用药量大，可能增加临床治疗费用，但妊娠结局更好。

参考文献：

（下转第 5 页）

性^[4]。有研究显示^[5]，女性在妊娠后会因机体内激素水平的变化而造成骨盆出现生理性失稳现象，特别是女性分娩及产后哺乳期，卵巢黄体会生成大量松弛素等肽物质，降低泌乳、宫缩，同时也会造成骨盆生理不稳定状况。

产后骨盆环损伤综合征造成腰腿疼痛在祖国医学中属于“产后痹症”范畴中。因产妇失血量增加、产力过大及产道受损等多种因素造成肝脾两虚、耗气伤血，气血运行不畅，不同则痛。膀胱经络加环跳穴的补泻手法不但能增强骨盆及腰椎的稳定性，恢复腰椎正常曲度，能有效避免对产后女性的机体软组织的二次损伤^[6]，从而达到缓解和临床治愈的目的；同时红外线骨盆修复仪能通过温热的良性刺激促使血液循环，改善组织营养状况，提升局部新陈代谢，有利于炎症吸收，缓解疼痛症状。本文研究显示，研究组患者治疗效果相较于对照组显著提升，且疼痛症状明显降低，均以A组患者最优，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。证实中医综合康复治疗联合骨盆修复仪具有较高的临床应用价值，且早期开展治疗临床效果最优。

总而言之，中医综合康复治疗联合骨盆修复仪在产后能快速修复骨盆，降低疼痛症状；与产后6周介入治疗效果最佳，具有良好的临床应用前景。

参考文献：

[1] 秦大贵. 整脊手法配合四维牵引修复产后骨盆移位106例[J]. 养生保健指南, 2019, 28(5):281.

[2] 章银灿, 潘旭伟, 陈之青, 等. 多功能充气式骨盆、髋关节创伤急救固定器在骨盆骨折损伤控制中的应用[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(13):787-795.

[3] 王勇, 白福光, 南贺, 等. 脊椎矫正配合软组织松懈调治产后骨盆对位不良效果观察[J]. 家有孕宝, 2020, 2(2):50-51.

[4] 乔杰, 张军, 董晓俊, 等. 产后骨盆痛患者耻骨联合分离与疼痛的关系初探[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(1):7-9.

[5] 唐芳, 姚丽娜, 王玉坤, 等. 中药外敷联合骨盆带治疗产后耻骨联合分离疗效分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(10):1452-1455.

[6] 吴家满, 卓缘圆, 覃晓玲, 等. 盆骶调筋针法联合手法整复治疗产后骨盆痛: 随机对照研究[J]. 中国针灸, 2020, 40(3):262-266.

表2: 疼痛状况组间比对

组别	例数	PRI	VAS	PPI
对照组	40	13.27±5.12	7.32±1.52	3.28±0.82
A	40	5.93±2.83	2.84±1.63	1.62±0.80
研究组 B	40	7.13±2.04	4.26±1.71	2.95±0.72
C	40	9.32±2.23	5.93±1.32	3.14±0.78
F		13.272	7.291	5.382
P		0.000	0.000	0.000

(上接第2页)

[1] 以善佳, 陈正勤, 滕若冰, 等. 非多囊卵巢综合征患者控制性促排卵过程中卵巢高反应的预测指标探讨[J]. 妇产与遗传(电子版), 2018, 8(004):11-16.

[2] 邢卫杰, 欧建平, 蔡柳洪, 等. 拮抗剂方案在卵巢高反应患者中的安全性探讨[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(03):68-70.

[3] 农璎琦, 刘文娟, 黄倩文, 等. 拮抗剂方案中卵泡期促黄体生成素水平对不同卵巢反应者体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 038(003):P.192-199.

[4] 帅妹, 黄云, 吴润香, 等. 拮抗剂方案与黄体期长效

方案在卵巢正常反应人群中应用分析[J]. 江西医药, 2019, 054(007):781-782.

[5] 王彩霞, 刘芸, 黄吴键. 雌激素预处理在不同卵巢反应人群使用拮抗剂方案中的应用研究[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(00):E034-E034.

[6] 张少娣, 李秋圆, 尹轶莎, 等. 不同年龄卵巢低反应患者早卵泡期长效方案与拮抗剂促排卵方案临床效果比较[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39(7):521-526.

[7] 胡瑜凌, 刘敬, 饶津宁. 黄体期改良长方案与拮抗剂方案在卵巢低反应患者中的临床效果比较[J]. 四川医学, 2018, 039(008):939-942.

(上接第3页)

照患者的不同阶段进行肩关节活动、肘关节活动、腕关节活动、手指关节活动, 长时间坚持锻炼, 有利于血管搏动、肌肉运动等, 进而使淋巴液回流加速, 有利于患肢功能恢复^[5]。

综上所述, 对乳腺癌术后上肢淋巴水肿患者实施徒手淋巴引流结合上肢功能锻炼, 水肿情况得到明显改善。

参考文献：

[1] 王祝香, 吴春燕, 杜娟. 徒手淋巴引流结合上肢功能锻炼对乳腺癌术后上肢淋巴水肿的预防效果分析[J]. 重庆医学, 2019, 48(21):3646-3648, 3653.

[2] 张惠婷, 钟巧玲, 张慧珍, 等. 七步综合消肿疗法对

乳腺癌术后上肢淋巴水肿的效果[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(9):1015-1020.

[3] 关琪, 梁金兴. 乳腺癌术后徒手淋巴引流联合中频治疗早期干预患肢效果的观察[J]. 中国医药指南, 2018, 16(20):162-163.

[4] 张丽娟, 黄中英, 朱晓丽, 等. 徒手淋巴引流预防乳腺癌术后上肢淋巴水肿的效果[J]. 实用医学杂志, 2015(17):2910-2913.

[5] 李晓瑾, 李文姬, 周春兰, 等. 徒手淋巴引流法联合功能锻炼对乳腺癌术后患者生活质量的影响[J]. 广东医学, 2018, 39(2):316-319.

表2: 检验患肢功能改善情况

组别	优	良	差	优良率
实验组 (n=30)	18 (60.00%)	11 (36.67%)	1 (3.33%)	29 (96.67%)
参照组 (n=30)	12 (40.00%)	10 (33.33%)	8 (26.67%)	22 (73.33%)
χ^2 值				6.4052
p 值				0.0113