

三种促排卵方案单次取卵周期累积分娩率的差异比较

冯英, 土增荣

山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030000

摘要: **目的** 比较三种常用促排卵方案每取卵周期累积分娩率差异,以期指导临床应用。**方法** 回顾性分析2017年7月至2018年5月山西医科大学第一医院就诊行体外授精-胚胎移植(IVF-ET)的卵巢正常反应不孕症患者的临床资料,其中使用黄体中期促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂长方案(A组)、卵泡早期GnRH激动剂长方案(B组)和GnRH拮抗剂方案(C组)促排卵者共1589例,排除未完成完整周期者27例(包括新鲜周期和解冻周期),入选符合纳入标准者1562例,其中A组514例,B组531例,C组517例。研究结局为:无可移植胚胎或获得首次活产,随访时间为2年。比较三组的多项临床结局指标及累积分娩率。每组根据年龄划分为:20~30岁、31~35岁、36~40岁和>40岁四个亚组。对同组不同年龄段间、同年龄段不同组间的累积分娩率、流产率及双胞胎率进行比较。检验水准取 $\alpha=0.05$,采用 $R \times C$ 表 χ^2 检验分割法时,校正为 $\alpha'=0.017$ 。**结果** 三组方案下基础激素水平、获卵数、卵成熟率、受精率、流产率、双胞胎率及累积分娩率等差异无统计学意义($P>0.05$);B组优质胚胎率分别明显高于A、C组、种植率明显高于A组($P<0.017$);A、B组促性腺激素(Gn)用量、人绒毛膜促性腺激素注射日(HCG日)的雌二醇(E2)及孕酮(P)水平均高于C组,HCG日的LH水平低于C组($P<0.05$)。同组不同年龄段患者间比较,随着年龄递增,累积分娩率不同程度下降($P<0.01$),流产率不同程度增高($P<0.01$);同年龄段不同组患者间比较,36~40岁年龄段患者累积分娩率C组(71.31%)分别高于A组(53.23%)、B组(53.54%)($P<0.017$),其余年龄段累积分娩率和所有年龄段双胞胎率、流产率三组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 对于36~40岁的不孕症患者,选择GnRH拮抗剂方案较黄体中期GnRH激动剂长方案和卵泡早期GnRH激动剂长方案有获得更好临床结局的可能,其余年龄段内区别并不明显,可行三种方案下的个体化选择。

关键词: 不孕症;累积分娩率;单次取卵周期;卵巢正常反应;GnRH拮抗剂方案;黄体中期GnRH激动剂长方案;卵泡早期GnRH激动剂长方案

中图分类号: R711.6 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2021)06-0735-06

Cumulative delivery rate of three ovulation induction schemes in single oocyte retrieval cycle

FENG Ying, TU Zeng-rong

First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China

Corresponding author: TU Zeng-rong, E-mail: sxytztz@126.com

Abstract: Objective To compare the difference of cumulative delivery rate of three commonly used ovulation induction programs per oocyte retrieval cycle, in order to guide clinical application. **Methods** The clinical data of 1562 infertile patients with normal ovarian response who received in vitro fertilization embryo transfer (IVF-ET) from July 2017 to May 2018 were retrospectively analyzed. Among them, 514 cases were treated with mid-luteal-phase long GnRH agonist protocol (group A), 531 cases were treated with early-follicular-phase long GnRH agonist protocol (group B) and 531 cases were treated with GnRH antagonist protocol (group C). The outcome of the study was no transplantable embryo or first live birth. The follow-up period was 2 years. The clinical outcomes and cumulative delivery rate of the three groups were compared. Each group was divided into four subgroups according to age: 20-30 years old, 31-35 years old, 36-40 years old, and

over 40 years old. The cumulative delivery rate, miscarriage rate and twin rate of the same group in different age subgroups and the same age subgroup in different groups were compared. **Results** There was no significant difference in basal hormone level, oocyte number, oocyte maturation rate, fertilization rate, abortion rate, twin rate and cumulative delivery rate among the three groups ($P > 0.05$). The high-quality embryo rate of group B was significantly higher than that of group A and C, and the implantation rate was significantly higher than that of group A ($P < 0.017$). The dosage of gonadotropin (Gn), and the level of estradiol (E2) and progesterone on human chorionic gonadotropin injection day (HCG day) in group A and B were higher than those in group C, and the level of luteinizing hormone (LH) on HCG day was lower than that in group C ($P < 0.05$). Compared with the patients of different ages in the same group, with the increase of age, the cumulative delivery rate decreased ($P < 0.01$), and the abortion rate increased ($P < 0.01$). Compared with the patients of different groups in the same age group, the cumulative delivery rate of group C (71.31%) in 36–40 years old group was higher than that of group A (53.23%), group B (53.54%) ($P < 0.017$). There was no significant difference in cumulative delivery rate, twin rate and abortion rate among other age groups ($P > 0.05$). **Conclusion** For infertile patients aged from 36 to 40 years old, it is possible to obtain better clinical outcomes by choosing GnRH antagonist scheme than mid-luteal-phase long GnRH agonist scheme and early-follicular-phase long GnRH agonist scheme, but there is no obvious difference in other age groups, so individualized selection under the three schemes is feasible.

Keywords: Sterility; Cumulative delivery rate; Single oocyte retrieval cycle; Normal ovarian response; GnRH antagonist protocol; Mid-luteal-phase long GnRH agonist protocol; Early-follicular-phase long GnRH agonist protocol

Fund program: Research and Development Project of Science and Technology Department of Shanxi Province (201603D321071)

世界第1例试管婴儿诞生于1978年,到目前为止,试管婴儿助孕出生的孩子超过了400万^[1],全球不孕不育症的患病率约为9%^[2]。目前针对女性不孕问题,主要的手段为人工授精和试管婴儿^[3],至今体外授精-胚胎移植(IVF-ET)成功率一直在40%左右,而高龄女性不孕症人数增加,为了追求更高的成功率及舒适度,医务工作者及科研人员致力于研究各种促排卵方案的同时,也追求更加合理准确的疗效评估指标,目前多数专家认为,每取卵周期累积分娩率为更准确评估IVF-ET疗效的标准。本研究比较目前常用的三种促排卵方案每取卵周期累积分娩率及其在各个年龄段的差异,探讨对不同年龄的不孕人群如何选择个体化治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性研究方法,收集2017年7月至2018年5月于山西医科大学第一医院生殖中心就诊行IVF-ET、完成完整治疗周期、卵巢正常反应的不孕症患者1562例,其中采用黄体中期促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)激动剂长方案治疗者514例(A组),卵泡早期GnRH激动剂长方案治疗者531例(B组),GnRH拮抗剂方案治疗者517例(C组)。

1.2 入选标准 (1)20岁以上的女性不孕症患者;(2)平素月经规律,月经周期为27~32d;(3)体质指数18~24;(4)基础促卵泡素(FSH) < 10 u/L;(5)基

础窦卵泡计数(antral follicle count, AFC) ≥ 10 个;(6)双侧卵巢同时存在;(7)对治疗方案同意并签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)多囊卵巢综合征;(2)既往存在卵巢不良反应史;(3)既往有卵巢手术史;(4)存在下丘脑垂体功能障碍者;(5)未纠正的高催乳素血症;(6)其他合并症等;(7)未纠正的有临床意义的宫腔病变。

1.4 每取卵周期累积分娩率 目前对累积分娩率的定义尚不完全统一,但国际辅助生殖技术监测委员会(ICMART)最新关于分娩的文献中认为,活产为获得活产的所有新生儿,分娩为不论单胎或多胎,均以一次分娩计算^[4],因此目前关于累积活产率的研究,均符合累积分娩率的定义。对于卵巢正常反应的患者,目前国际上比较认可的是以一次取卵周期作为分母,一篇较为权威的专家共识文献中指出,关于累积分娩率随访时间为2年较为合理,定义为一次取卵后用完所有可移植胚胎(新鲜周期及冷冻周期)所获得的首次分娩占有起始取卵周期数的百分比^[5]。

1.5 新鲜胚胎移植 A组采用黄体中期GnRH激动剂长方案:于月经第20天,给予皮下注射用醋酸曲普瑞林(达菲林,法国益普生公司)1.0~1.25 mg/d,给予降调节治疗,14d后进行内分泌及阴道超声检查,完全降调节标准为血清黄体生成素(LH) $< 5 \sim 10$ iu/L,FSH < 5 iu/L,雌二醇(E2) < 50 pmol/L。B组采用卵泡早期GnRH激动剂长方案:于月经周期的第2~

3天给予皮下注射用醋酸曲普瑞林(达菲林,法国益普生公司)3.75 mg降调节,28~30 d后进行内分泌及阴道超声检查,完全降调节标准为卵泡直径<5 mm, LH < 5 iu/L, FSH < 5 iu/L, E2 < 40 pmol/L。A、B两组启动促性腺激素(Gn)150~300 iu/d肌内注射,包括注射用尿FSH(丽申宝,丽珠集团丽珠制药)或注射用尿促性素(HMG,乐宝得,丽珠集团丽珠制药)进行促排卵治疗,当2~3个主导卵泡直径 \geq 18 mm时,给予绒毛膜促性腺激素(HCG,丽珠集团丽珠制药)6 000~10 000 iu肌内注射(HCG日),大约36 h后,经阴道超声下取卵。C组采用GnRH拮抗剂方案:于月经周期第2~3天,根据个体情况启动Gn 150~300 iu/d肌内注射(所用药品及生产厂家均与上述A、B组相同)进行促排卵治疗,直至主导卵泡直径 \geq 12~14 mm,或LH > 10 u/L,随即给予皮下注射醋酸加尼瑞克注射液(正大天晴药业)0.25 mg,直至HCG日,当至少2个卵泡直径达到18 mm时给予肌内注射HCG扳机,36 h后经阴道超声下取卵。三组均根据男方精液情况,并结合患者意愿,决定选择IVF或卵细胞浆内单精子注射(ICSI)助孕治疗,于取卵后第3天经腹部超声引导下新鲜胚胎移植(1~3枚),移植后给予黄体支持治疗:黄体酮注射液(广州白云山名兴制药)60 mg肌内注射1次/d+地屈孕酮(雅培美国)10 mg 3次/d+固肾安胎丸(北京勃然制药)3袋/d。

1.6 冷冻胚胎移植 对于三组新鲜周期未获得首次分娩且有可移植冷冻胚胎的患者行冷冻胚胎移植,根据患者激素水平、排卵情况,选择行自然周期或者激素替代周期,准备子宫内膜。选择自然周期的患者,若月经周期、排卵正常,则于月经周期的第9天开始监测子宫内膜情况。选择激素替代周期的患者,从月经周期第3天开始口服戊酸雌二醇(补佳乐,德国拜耳,2 mg,2次/d)+阿司匹林(德国拜耳,100 mg,2次/d),使子宫内膜厚度 \geq 8 mm。黄体支持4 d后,移植卵裂期胚胎,移植后继续给予黄体支持治疗(自然周期同人工周期),药品及剂量用法同新鲜胚胎移植。

1.7 妊娠结果的判定 移植35 d后经阴道B超检查可见原始心管搏动或胚芽为临床妊娠,可见两个原始心管搏动或胚芽,则为双胎妊娠;妊娠不满20周而终止者定义为流产;满20周以上至少获得一名活产儿定义为首次分娩。

1.8 观察指标 三组患者基础情况以及妊娠结局等;每取卵周期累积分娩率=(新鲜+冷冻周期期间

首次分娩患者数)/起始(或取卵)周期患者数 \times 100%;流产率=流产数/临床首次分娩数 \times 100%;双胎率=双胎数/临床首次分娩数 \times 100%。

1.9 统计学方法 于医院生殖助孕中心数据库获得患者的相关数据,包括年龄、不孕年限、基础AFC、获卵数、基础激素水平等,使用SPSS 20.0进行统计学分析。服从正态分布的计量资料,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,三组间差异性采用单因素方差分析和两两比较的LSD-*t*检验;不服从正态分布的计量资料,采用中位数(第一四分位数,第三四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,差异性分析采用秩和检验;计数资料均采用频数(构成比)表示,多组间差异性分析采用R \times C表 χ^2 检验,两两比较采用其分割法。检验水准取 $\alpha=0.05$,采用R \times C表 χ^2 检验分割法时,校正为 $\alpha'=0.017$ 。

2 结果

2.1 三组患者基础指标及HCG日指标比较 A、B、C组年龄分别为(33.48 \pm 5.98)岁、(33.77 \pm 6.29)岁、(33.28 \pm 6.45)岁,组间差异无统计学意义($P>0.05$)。三组患者不孕年限、基础FSH、E2水平和基础AFC等差异无统计学意义($P>0.05$);而Gn用量和HCG日的E2、孕酮(P)和LH水平差异有统计学意义($P<0.01$),其中A、B组Gn用量、HCG日的E2及P水平均高于C组,HCG日的LH水平低于C组($P<0.05$)。见表1。

2.2 治疗后观察指标比较 三组患者治疗后获卵数(表1)、卵成熟率、受精率、流产率、双胎率、累计分娩率等差异无统计学意义($P>0.05$);而优质胚胎率、种植率差异有统计学意义($P<0.01, P<0.05$),其中B组优质胚胎率分别明显高于A、C组,种植率明显高于A组($P<0.017$)。见表2。

2.3 各年龄组患者不同年龄段间妊娠结局比较 根据年龄将三组划分为四个年龄段:20~30岁532例(A组178例、B组183例、C组171例);31~35岁409例(A组130例、B组135例、C组144例);36~40岁373例(A组124例、B组127例、C组122例);>40岁248例(A组82例、B组86例、C组80例),进行各组不同年龄段间妊娠结局的比较。结果显示,A、B两组自31~35岁起、C组自36~40岁起,随年龄递增累积分娩率递降,流产率递升,总体比较($P<0.01$)和两两比较差异均有统计学意义($P<0.017$);>40岁患者在A组流产率高达45.83%,B组为42.31%,C组为41.67%。见表3。

2.4 各年龄段患者三组间妊娠结局比较 在三组间

相同年龄段间进行累积分娩率、双胎率、流产率的比较,结果示,36~40岁年龄段的患者,累积分娩率三组间差异有统计学意义($P < 0.01$),且C组(71.31%)分别高于A组(53.23%)、B组(53.54%)

($P < 0.017$)。其余年龄段累积分娩率和所有年龄段双胎率、流产率三组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表1 三组患者基础指标及HCG日指标比较

组别	不孕年限 ^a	基础 FSH(iu/L) ^b	基础 E2(pg/ml) ^b	基础 AFC(个) ^b	Gn 用量(iu) ^a
A组	4.00(2.00,5.00)	6.93 ± 1.97	49.42 ± 16.37	14.38 ± 3.67	2 700.00(2 325.00,3 150.00)
B组	4.00(2.00,5.00)	6.89 ± 2.14	49.51 ± 16.52	14.29 ± 5.06	2 750.00(2 325.00,3 150.00)
C组	4.00(2.00,5.00)	6.74 ± 1.79	50.20 ± 21.98	14.54 ± 3.53	1 800.00(1 625.00,2 100.00) ^{cd}
H/F 值	5.692	1.366	0.281	0.478	615.109
P 值	0.058	0.255	0.755	0.620	<0.001

组别	HCG 日内膜厚度(mm) ^b	HCG 日 E2 水平(pg/ml) ^a	HCG 日 LH 水平(iu/L) ^a	HCG 日 P 水平(ng/ml) ^a	获卵数(个) ^b
A组	10.61 ± 1.85	1 181.20(818.00,1 805.80)	0.40(0.30,0.60)	0.75(0.50,0.99)	15.03 ± 7.30
B组	10.62 ± 2.04	1 173.10(820.70,1 806.60)	0.40(0.30,0.70)	0.69(0.38,1.12)	15.14 ± 7.45
C组	10.69 ± 1.58	1 075.30(866.40,1 387.40) ^{cd}	1.40(1.10,2.20) ^{cd}	0.44(0.31,0.63) ^{cd}	14.28 ± 6.39
F/H 值	0.293	11.335	747.360	114.410	2.268
P 值	0.746	0.003	<0.001	<0.001	0.104

注:^a表示数据为 $M(P_{25}, P_{75})$;^b表示数据为 $\bar{x} \pm s$;与A组比较,^c $P < 0.05$;与B组比较,^d $P < 0.05$ 。

表2 三组患者治疗后观察指标比较 [频数(%)]

组别	卵成熟率	受精率	优质胚胎率	种植率	流产率	双胎率	每取卵周期累积分娩率
A组	7 013(90.76)	6 175(88.05)	2 361(38.23)	487(22.06)	39(11.40)	90(26.32)	342(66.54)
B组	7 305(90.86)	6 439(88.15)	3 051(47.38) ^a	504(25.53) ^a	40(11.30)	92(25.99)	354(66.67)
C组	6 731(91.14)	5 959(88.53)	1 989(33.38) ^{ab}	496(23.97)	40(11.02)	75(20.66)	363(70.21)
χ^2 值	0.727	0.853	263.297	7.003	0.028	3.920	2.067
P 值	0.695	0.653	<0.001	0.030	0.986	0.141	0.356

注:与A组比较,^a $P < 0.017$;与B组比较,^b $P < 0.017$;各项指标频数分别为卵数、精子数、胚胎数、胚胎数、胚胎数、胚胎数和活产儿数。

表3 各组患者不同年龄段间累积分娩率、双胎率、流产率比较 [频数(%)]

年龄段	A组			B组			C组		
	每取卵周期累积分娩率	双胎率	流产率	每取卵周期累积分娩率	双胎率	流产率	每取卵周期累积分娩率	双胎率	流产率
20~30岁	146(82.02)	42(28.77)	8(5.48)	149(81.42)	43(28.86)	9(6.04)	140(81.87)	31(22.14)	8(5.71)
31~35岁	106(81.54)	26(24.53)	10(9.43)	111(82.22)	27(24.32)	11(9.91)	112(77.78)	24(21.43)	12(10.71)
36~40岁	66(53.23) ^{ab}	14(21.21)	10(15.15)	68(53.54) ^{ab}	14(20.59)	9(13.24)	87(71.31)	12(13.79)	10(11.49)
>40岁	24(29.27) ^{abc}	8(33.33)	11(45.83) ^{abc}	26(30.23) ^{abc}	8(30.77)	11(42.31) ^{abc}	24(30.00) ^{abc}	8(33.33)	10(41.67) ^{abc}
χ^2 值	93.332	2.123	34.556	93.841	2.138	29.523	76.979	5.082	27.040
P 值	<0.001	0.547	<0.001	<0.001	0.544	<0.001	<0.001	0.166	<0.001

注:与20~30岁比较,^a $P < 0.017$;与31~35岁比较,^b $P < 0.017$;与36~40岁比较,^c $P < 0.05$;各项指标频数分别为活产儿数、胚胎数、胚胎数。

表4 各年龄段患者三组间妊娠结局比较 [频数(%)]

组别	20~30岁			31~35岁			36~40岁			>40岁		
	每取卵周期累积分娩率	双胎率	流产率	每取卵周期累积分娩率	双胎率	流产率	每取卵周期累积分娩率	双胎率	流产率	每取卵周期累积分娩率	双胎率	流产率
A组	146(82.02)	42(28.77)	8(5.48)	106(81.54)	26(24.53)	10(9.43)	66(53.23)	14(21.21)	10(15.15)	24(29.27)	8(33.33)	11(45.83)
B组	149(81.42)	43(28.86)	9(6.04)	111(82.22)	27(24.32)	11(9.91)	68(53.54)	14(20.59)	9(13.24)	26(30.23)	8(30.77)	11(42.31)
C组	140(81.87)	31(22.14)	8(5.71)	112(77.78)	24(21.43)	12(10.71)	87(71.31) ^{ab}	12(13.79)	10(11.49)	24(30.00)	8(33.33)	10(41.67)
χ^2 值	0.024	2.161	0.043	1.021	0.371	0.099	10.928	1.804	0.441	0.020	0.051	0.099
P 值	0.988	0.339	0.979	0.600	0.831	0.992	0.004	0.406	0.802	0.990	0.975	0.952

注:与A组比较,^a $P < 0.05$;与B组比较,^b $P < 0.05$;各项指标频数分别为活产儿数、胚胎数、胚胎数。

3 讨论

每取卵周期累积分娩率为临床评价促排卵方案疗效的新标准,该指标包含两个内容,(1)分母为每取卵周期。目前存在争议较大,有的学者使用每治疗周期、每移植周期等^[6],而这些指标均为同一水平的横向指标。首先,在临床实践中,为追求更高的治疗成功率,会淘汰掉一些高龄、卵巢反应不良或功能下降的患者;其次,对于获得的优质胚胎数目较少的患者因追求移植高成功率而导致评分不高的胚胎被排除在外减少移植机会而致妊娠率下降;再者,通过增加移植胚胎数提高单移植周期妊娠率会增加妊娠风险。患者通常需要通过1个或1个以上移植周期才能成功妊娠,因此,评价一种促排卵方案下1个取卵周期中所有可移植胚胎,可能更为合理^[7]。(2)分子:目前在关于累积活产率结局的研究中均为获得一次活产为终止,因此累积分娩率更符合目前相关研究的描述。

有研究显示,拮抗剂方案在治疗卵巢正常反应人群更为安全可靠^[8]。相较于黄体期,在卵泡期降调节可以提高卵巢对Gn的反应性,从而获得更多的优质胚胎^[9]。本研究结果显示,卵泡早期长方案优质胚胎率明显高于黄体期中长方案和拮抗剂方案,结果与之相符。近年一项回顾性随机对照研究结果显示,黄体期长方案和卵泡期长方案在妊娠率、Gn用量、获卵数、周期刺激天数差异均无统计学意义^[10],本研究结果与其一致。另有研究表明,因为拮抗剂方案HCG日雌激素水平较低,反而对子宫内膜的容受性具有有利影响,所以IVF成功率较长方案高^[11]。但有研究表明,长方案和拮抗剂方案临床妊娠率和活产率相似^[12],本研究结果显示,C组拮抗剂方案在HCG日E2、P水平明显低于A、B组的长方案,HCG日LH水平高于长方案,累积分娩率则三种方案相近。

影响IVF-ET临床妊娠结局的因素较多,一项多因素回归模型分析发现年龄是其独立风险因素^[13],Toni-Filippini^[14]的报告指出,从大约34岁开始,每个取卵周期的活产率几乎不间断地线性下降。类似研究显示,年龄 ≥ 40 岁助孕价值不大^[15]。本研究结果显示三种方案下,累积分娩率均随年龄增长而降低,流产率则升高,符合现有研究结果。一项回顾性分析结果显示,黄体期长方案和拮抗剂方案在20~35岁的累积分娩率无明显差异^[16]。另有研究显示,拮抗剂方案更适于 < 30 岁或卵巢高反应者, > 40 岁及卵巢低反应者次于黄体期长方案,其他分组拮抗剂方案仍

略优于长方案^[17]。本研究结果显示20~35岁三种方案临床结局无明显差异,36~40岁患者选择拮抗剂方案可能更佳,研究结果的不一致可能与对象的选择有关。而 > 40 岁患者三种方案的妊娠结局均不够理想,有研究显示,对40~42岁患者,经过6个取卵周期数,累积分娩率由12.3%增加到31.5%,提示对于高龄患者通过增加取卵周期数可能提高累积分娩率^[18]。目前研究大多显示年龄相关的分娩率下降对妊娠结局的影响相较于其他因素更为独立和深远。IVF-ET周期是依赖优势卵泡的生长,随后内源性E2、P促使子宫内膜成熟。临床超声检查评估子宫内膜厚度超过10 mm是雌激素介导的子宫内膜增殖的有用标记。Teruya等^[19]的研究表明随着年龄的增长子宫内膜对雌激素的反应降低。而子宫内膜厚度对拮抗剂方案行冷冻胚胎移植妊娠结局有着非常重要的意义^[20],另有研究提示,拮抗剂方案有提高子宫内膜免疫细胞阳性数量、对子宫内膜容受性有积极影响的可能^[21],在35~40岁患者中,拮抗剂方案较长方案有更高累积分娩率也可能与此相关。

本研究主要研究不同促排卵方案下的累积分娩率,在36~40岁的卵巢正常反应人群中,拮抗剂方案相较于黄体中期长方案和卵泡早期长方案,有更高的累积分娩率,而流产率、双胎率无明显差异,其余年龄段下差异均不明显,其原因可能受所选人群的年龄、取卵情况、胚胎质量、激素水平等多因素影响;基于目前研究成果提示,对于36~40岁不孕女性,可根据自身及经济情况等综合考虑选择拮抗剂方案来获得更好妊娠结局。本研究排除了治疗中断的患者,结果存在一定偏差,且对于卵巢反应不良或卵巢功能下降的患者、反复助孕失败患者的长期疗效及其他多种混淆因素的影响未纳入研究范畴,基于目前促排卵方案的多样性以及对于IVF-ET研究的多面性及不一致性,要实现逐年增加的高龄患者的个体化选择,还需要综合多因素进行研究。

参考文献

- [1] 李大可. 人类辅助生殖技术研究的里程碑——2010年诺贝尔生理学或医学奖解读[J]. 生物化学与生物物理进展, 2010, 37(10): 1041-1046.
- [2] Boivin J, Bunting L, Collins JA, et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care [J]. Hum Reprod, 2007, 22(6): 1506-1512.
- [3] 张尊月, 王昆华, 唐莉, 等. 人类辅助生殖技术的伦理思考[J]. 医学争鸣, 2019, 10(6): 38-41.

- [4] Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017 [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(9): 1786 – 1801.
- [5] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 基于单次促排卵周期的累积分娩/活产率专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38(12): 963 – 968.
- [6] The European IVF-monitoring programme (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(3): 490 – 503.
- [7] 王多静, 龙梅, 腊晓琳. 体外受精胚胎移植累积妊娠率的临床评估[J]. *新疆医科大学学报*, 2015, 38(4): 482 – 485.
- [8] 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, 54(7): 781 – 782, 791.
- [9] Zhang M, Bu T, Tian HQ, et al. Use of cumulative live birth rate per total number of embryos to calculate the success of IVF in consecutive IVF cycles in women aged ≥ 35 years [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 6159793.
- [10] Sarhan A, Harira M, Elshazly S, et al. Comparing stimulation requirements and final outcome between early follicular and mid luteal pituitary suppression in the long gonadotropin releasing hormone agonist protocol [J]. *JBRA Assist Reprod*, 2016, 20(2): 59 – 61.
- [11] Kara M, Aydin T, Aran T, et al. Comparison of GnRH agonist and antagonist protocols in normoresponder patients who had IVF-ICSI [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(6): 1413 – 1416.
- [12] Johnston-MacAnamy EB, DiLuigi AJ, Engmann LL, et al. Selection of first in vitro fertilization cycle stimulation protocol for good prognosis patients: gonadotropin releasing hormone antagonist versus agonist protocols [J]. *J Reprod Med*, 2011, 56(1/2): 12 – 16.
- [13] 石礼红, 纪亚忠, 张迅轶, 等. 年龄对体外受精 – 胚胎移植妊娠结局的影响[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2019, 40(1): 91 – 97.
- [14] Tonti-Filippini NA. The effect of female age on the likelihood of a live birth from one in-vitro fertilisation treatment [J]. *Med J Aust*, 2003, 179(4): 220 – 221.
- [15] 夏梦, 董娟, 马龙, 等. 40岁以上高龄女性体外受精 – 胚胎移植妊娠结局分析[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2019, 38(4): 269 – 275.
- [16] 吴春香, 张婷, 舒黎, 等. 每取卵周期的累积活产率在 IVF/ICSI 妊娠结局评估中的价值[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(3): 160 – 166.
- [17] Zhang W, Xie D, Zhang H, et al. Cumulative live birth rates after the first ART cycle using flexible GnRH antagonist protocol vs. standard long GnRH agonist protocol: a retrospective cohort study in women of different ages and various ovarian reserve [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 287.
- [18] Smith ADAC, Tilling K, Nelson SM, et al. Live-birth rate associated with repeat in vitro fertilization treatment cycles [J]. *JAMA*, 2015, 314(24): 2654 – 2662.
- [19] Teruya Y, Kamiyama S, Hirakawa M, et al. Accelerated decline in pregnancy rate after in vitro fertilization and embryo transfer in 35-41-year-old women: 15 years' experience in the Okinawa Islands, Japan [J]. *Reprod Med Biol*, 2006, 5(1): 51 – 57.
- [20] 董丽, 张娟娟, 赵纯, 等. 影响拮抗剂方案冻胚移植临床妊娠结局的相关因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(22): 5707 – 5710.
- [21] 徐士儒, 许健, 陈聪, 等. GnRH 拮抗剂方案对黄体中期子宫内膜免疫细胞数量的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28(12): 1463 – 1468.

收稿日期: 2020 – 10 – 05 修回日期: 2020 – 11 – 06 编辑: 石嘉莹

(上接第 734 页)

- [12] Wu Q, Jin HF, Yang ZP, et al. MiR-150 promotes gastric cancer proliferation by negatively regulating the pro-apoptotic gene EGR2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392(3): 340 – 345.
- [13] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay [J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 597 – 610.
- [14] Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJ. The long and short of microRNA [J]. *Cell*, 2013, 153(3): 516 – 519.
- [15] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*, 2009, 136(2): 215 – 233.
- [16] Tsai MM, Wang CS, Tsai CY, et al. Potential diagnostic, prognostic and therapeutic targets of MicroRNAs in human gastric cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): E945.
- [17] Li XH, Zhang Y, Zhang YF, et al. Survival prediction of gastric cancer by a seven-microRNA signature [J]. *Gut*, 2010, 59(5): 579 – 585.
- [18] Mraz M, Chen LG, Rassenti LZ, et al. miR-150 influences B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia by regulating expression of GAB1 and FOXP1 [J]. *Blood*, 2014, 124(1): 84 – 95.
- [19] Sun W, Zhang Z, Wang J, et al. MicroRNA-150 suppresses cell proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma by inhibiting the GAB1-ERK axis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(10): 11595 – 11608.
- [20] Huang SY, Chen YS, Wu W, et al. miR-150 promotes human breast cancer growth and malignant behavior by targeting the pro-apoptotic purinergic P2X7 receptor [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e80707.
- [21] Smid D, Kulda V, Srbecka K, et al. Tissue microRNAs as predictive markers for gastric cancer patients undergoing palliative chemotherapy [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(6): 2693 – 2703.

收稿日期: 2020 – 11 – 21 修回日期: 2020 – 12 – 26 编辑: 石嘉莹