

- ration and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis [J]. *Pediatrics*, 2010, 125 (6): 1483-1492.
- [11] Bashinsky A L. Retinopathy of Prematurity [J]. *N C Med J*, 2017, 78 (2): 124-128.
- [12] Chen Y, Leske D A, Zhang S, et al. Duration of acidosis and recovery determine preretinal neovascularization in the rat model of acidosis-induced retinopathy [J]. *Curr Eye Res*, 2002, 24 (4): 281-288.
- [13] Hauspurg A K, Allred E N, Vanderveen D K, et al. Blood gases and retinopathy of prematurity: the ELGAN study [J]. *Neonatology*, 2011, 99 (2): 104-111.
- [14] 李月, 代震宇, 张德纯. 血小板分布宽度作为新型血小板活化特异性标志物的评价 [J]. *重庆医科大学学报*, 2011, 36 (2): 200-202.
- [15] 李翠洁, 叶天航, 邹毅, 等. 早产儿视网膜病变的发病机制研究进展 [J]. *湖北民族学院学报: 医学版*, 2018, 35 (1): 63-66.
- [16] Maione T E, Gray G S, Petro J, et al. Inhibition of angiogenesis by recombinant human platelet factor-4 and related peptides [J]. *Science*, 1990, 247 (4938): 77-79.
- [17] Iruela-Arispe M L, Bornstein P, Sage H. Thrombospondin exerts an antiangiogenic effect on cord formation by endothelial cells in vitro [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88 (11): 5026-5030.
- [18] Patzelt J, Langer H F. Platelets in angiogenesis [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2012, 10 (5): 570-577.
- [19] Vinekar A, Hegde K, Gilbert C, et al. Do platelets have a role in the pathogenesis of aggressive posterior retinopathy of prematurity? [J]. *Retina*, 2010, 30 (4): 20-23.
- [20] Klement G L, Yip T T, Cassiola F, et al. Platelets actively sequester angiogenesis regulators [J]. *Blood*, 2009, 113 (12): 2835-2842.
- [21] Etulain J, Fondevila C, Negrotto S, et al. Platelet-mediated angiogenesis is independent of VEGF and fully inhibited by aspirin [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 170 (2): 255-265.
- [22] Etulain J, Negrotto S, Tribulatti M V, et al. Control of angiogenesis by galectins involves the release of platelet-derived proangiogenic factors [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (4): e96402.
- [23] Cekmez F, Tanju I A, Canpolat F E, et al. Mean platelet volume in very preterm infants: a predictor of morbidities? [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17 (1): 134-137.
- [24] Tao Y, Dong Y, Lu C W, et al. Relationship between mean platelet volume and retinopathy of prematurity [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253 (10): 1791-1794.
- [25] 孙慧清, 李明超, 余增渊, 等. 平均血小板体积与重度早产儿视网膜病的关系研究 [J]. *中华新生儿科杂志*, 2019, 34 (1): 29-33.
- [26] 吴晓蓉, 邵毅, 袁高乐, 等. 1 型阈值前期和阈值期早产儿视网膜病变血小板参数分析 [J]. *眼科新进展*, 2016, 36 (2): 129-132.
- [27] 孙慧清, 李明超, 余增渊, 等. 血小板减少对早产儿视网膜病变的影响 [J]. *眼科新进展*, 2018, 38 (8): 779-782.
- [28] Celik K, Ekinci D, Asena M, et al. Can Hematological Parameters be a Indicator Risk Factor in the Development of Retinopathy of Prematurity? [J]. *Klin Padiatr*, 2021, 233 (5): 216-220.

• 临床研究 •

卵泡期长效长方案不同促性腺激素启动剂量助孕效果的比较

福建省妇幼保健院 福建医科大学妇儿临床医学院 (福州 350001) 陈晓菁 朱素芹 李榕珊 姜雯雯¹

【摘要】 目的 探讨接受辅助生殖技术中卵泡期长效长方案超促排卵治疗的患者低剂量促性腺激素 (gonadotropin, Gn) 启动对助孕效果的影响。**方法** 收集于我中心接受助孕的 1 289 例患者临床资料, 按照 Gn 启动剂量分为低剂量 Gn 启动组 894 例, 常规 Gn 启动组 395 例, 将两组患者的基本资料及临床结局进行统计分析。**结果** 低剂量启动组的平均 Gn 起始剂量为 (136.5±16.4) IU, 常规剂量组为 (207.0±27.1) IU, 两组间 Gn 起始剂量差异有统计学意义 ($P<0.05$)。低剂量组的 Gn 总量少于常规剂量组, 两者差异有统计学意义 ($P<0.05$)。低剂量组的临床妊娠率高于常规剂量组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 而宫外孕率与早期流产率两组差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。中度卵巢过度刺激综合征 (OHSS) 发生率在低剂量组稍高于常规剂量组, 而重度 OHSS 发生率在低剂量组稍低, 但两者间差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。**结论** 卵泡期长效长方案中采用低剂量 Gn 启动超促排卵可以获得更好的助孕效果, 值得在临床进一步推广应用。

【关键词】 卵泡期长效长方案; 低剂量促性腺激素; 临床结局

【中图分类号】 R711.6 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)03-0016-04

¹ 通信作者, Email: jiangww0574@163.com

Comparison of assisted reproductive outcome of different gonadotropin initiation dose groups in follicular phase long-acting long protocol

CHEN Xiaojing, ZHU Suqin, LI Rongshan, JIANG Wenwen. College of Clinical Medicine for Obstetrics & Gynecology and Pediatrics, Fujian Medical University, Fujian Maternity and Child Health Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of low dose Gonadotropin (Gn) initiation on pregnancy outcome in patients undergoing ovarian hyperstimulation with follicular phase long-acting long protocol in assisted reproductive technology. **Methods** The clinical data of 1 289 patients who received assisted pregnancy in our center were collected and divided into low dose Gn initiation group (n=894) and conventional Gn initiation group (n=395) according to the dose of Gn initiation. The basic data and clinical outcomes of the two groups were statistically analyzed. **Results** The average Gn initial dose in the low-dose initiation group was (136.5 ± 16.4) IU, and that in the conventional dose group was (207.0 ± 27.1) IU. The difference in Gn initial dose between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The total amount of Gn in the low-dose group was lower than that in the conventional dose group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The clinical pregnancy rate in the low dose group was higher than that in the conventional dose group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the ectopic pregnancy rate and early abortion rate between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of moderate ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) was slightly higher in the low-dose group than in the conventional dose group, while the incidence of severe OHSS was slightly lower in the low-dose group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Low dose Gn in the follicular phase long-acting long protocol can achieve better clinical outcome and economic benefit, which is worth further promotion and exploration in clinical practice.

【Key words】 follicular phase long-acting long protocol; low dose gonadotropin; clinical outcomes

控制性促排卵 (controlled ovarian hyperstimulation, COH) 是辅助生殖技术的核心环节。卵泡期促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a) 长效方案作为经典的 COH 方案, 通过抑制黄体晚期内源性促卵泡生成素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 的上升, 获得良好的卵泡发育一致性^[1], 但也正是因为该方案卵泡发育同步性好, 其发生卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 的风险随之上升^[2], 而这就涉及到了对促性腺激素 (gonadotropin, Gn) 启动剂量及总剂量的把握。本研究拟通过对比该方案中不同 Gn 起始剂量组卵巢反应及临床结局, 探讨最佳个体化治疗方案, 以期取得更好的助孕结局。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 收集 2018 年 7 月 1 日至 2019 年 7 月 31 日在福建省妇幼保健院生殖中心接受辅助生殖助孕的女性患者资料, 治疗方案为卵泡期 GnRH-a 长效方案。纳入标准: 1) 年龄 20~40 岁; 2) 不孕原因为输卵管因素、多囊卵巢综合征、男方因素或不明原因不孕等。排除标准: 1) 行胚胎植入前遗传学检测 (preimplantation genetic testing, PGT); 2) 合并全身其他系统疾病, 如垂体肿瘤、Cushing 综合征及其他等。本研究经我院伦理审查委员会批准 (审批号 2022KYLLR03039), 根据纳入与排除标准, 共纳入 1 289 例, 按照 Gn

启动剂量分为两组, 其中低剂量组 894 例, 常规剂量组 395 例。两组患者年龄、BMI、原发性不孕数、输卵管性不孕占比、不孕年限、抗苗勒氏管激素 (Antimüllerian hormone, AMH) 及基础窦卵泡数 (Antral follicle number, AFC) 的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组数据间对比具有可行性。

1.2 方法: 控制性超促排卵, 卵泡期 GnRH-a 长效方案。在月经周期的第 2~5 天, 给予长效促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH-a, 达菲林, 法国博福-益普生医药生物公司, 批号: M22636-P04463) 3.75 mg, 肌肉注射。达到垂体降调节标准 ($E2 < 50$ pg/mL, $LH < 5$ mIU/mL, 卵泡直径均 < 10 mm) 后, 根据患者年龄、BMI、基础 AMH、AFC 等情况给予重组人促卵泡素 α [果纳芬 (Gonal-F), 德国默克雪兰诺公司, 批号: BA045937~BA052696] 启动, 启动剂量为 75~300 IU。当至少有 2 个卵泡直径 ≥ 18 mm 时, 于当晚皮下注射 hCG (注射用尿绒促性素 6 000~10 000 IU, 马鞍山丰原制药有限公司, 批号: 180132-2~190409-2), 注射 36 h 后在阴道 B 超引导下取卵。卵母细胞在体外培养后进行体外受精, 于受精后第 3 日选择优质胚胎在腹部 B 超引导下进行移植。当获卵超过 15 枚时, 患者在移植当日行阴道超声检查, 若考虑有中重度卵巢过度刺激综合征 (OHSS) 发生可能行全部胚胎冷冻。移植后常规进

行黄体支持,移植后 14 d 查血 hCG 确定是否生化妊娠,移植后 1 个月行 B 超检查,见胚芽及心管搏动诊断为临床妊娠。Gn 启动剂量划分按照初始启动剂量分为低剂量 Gn 启动组,即 Gn 启动剂量 75~150 IU;常规剂量 Gn 启动组,即 Gn 启动剂量 151~300 U。

1.3 评价指标: 1) Gn 使用总量: COH 过程中 Gn 药物的使用总量; 2) Gn 使用天数: COH 过程中 Gn 药物的使用天数; 3) 临床妊娠率: 超声检测到妊娠囊周期数/移植周期数; 4) 中重度 OHSS 发生率: 中度及重度的卵巢过度刺激综合征发生周期/取卵周期。

1.4 统计学处理: 采用 SPSS 22.0 分析数据,计量资料以均数±标准差表示,组间资料比较采用 *t* 检验或秩和检验;计数资料用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 促排卵过程相关数据比较: 由表 1 可得,低

剂量启动组的 Gn 起始剂量小于常规剂量组,两者差异有统计学意义 ($P<0.05$)。虽然低剂量组的 Gn 使用天数较常规剂量组长,但低剂量组的 Gn 总量还是明显少于常规剂量组,且两者差异有统计学意义 ($P<0.05$)。在 HCG 注射日,雌激素(E2)和孕激素(P)在低剂量组也低于常规剂量组,两者差异有统计学意义 ($P<0.05$)。相应地,低剂量组的获卵数少于常规剂量组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。HCG 注射日的内膜厚度和移植胚胎数在两组间的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.2 临床结局比较: 低剂量组的临床妊娠率高于常规剂量组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),而宫外孕率与早期流产率在两组间差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。从并发症角度来看,中度 OHSS 发生率在低剂量组稍高于常规剂量组,而重度 OHSS 发生率在低剂量组稍低,但两者间差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。

表 1 不同 Gn 剂量启动组患者相关特征比较

项目	低剂量组 (n=894)	常规剂量组 (n=395)	统计值	P 值
Gn 起始剂量/IU	136.5±16.4	207.0±27.1	$t=-57.578$	0.000
Gn 总量/IU	2 174.6±750.2	2 885.2±856.1	$t=-14.997$	0.000
Gn 天数/天	13.2±2.0	12.5±2.0	$t=6.009$	0.000
hCG 注射日 E2/ (pg/mL)	2 945.3±2051.1	3 362.9±1775.9	$t=-3.507$	0.000
hCG 注射日 P/ (ng/mL)	0.9±0.6	1.0±0.7	$t=-3.286$	0.001
hCG 注射日内膜厚度/mm	11.7±2.1	11.9±2.2	$t=-1.555$	0.120
平均获卵数/个	10.5±6.4	12.8±5.8	$t=-6.319$	0.000
移植胚胎数/个	1.1±0.9	1.1±0.9	$t=0.415$	0.273
临床妊娠率/ [% (例)]	61.0 (337/552)	46.6 (103/221)	$\chi^2=13.428$	0.000
宫外孕率/ [% (例)]	1.2 (4/337)	1.9 (2/103)	$\chi^2=0.334$	0.628
早期流产率/ [% (例)]	8.0 (27/337)	11.7 (12/103)	$\chi^2=1.293$	0.256
中度 OHSS/ [% (例)]	1.6 (14/894)	1.3 (5/395)	$\chi^2=0.187$	0.666
重度 OHSS/ [% (例)]	1.1 (10/894)	1.3 (5/395)	$\chi^2=0.044$	0.835

3 讨论

卵泡期长效长方案是目前国内的主流 COH 方案之一,该方案操作简便,患者不必频繁往返医院,并且能改善子宫内膜容受性、提高胚胎着床率及降低流产率等,在临床上得到了广泛的应用^[3]。近几年,我中心将卵泡期长效长方案的使用人群逐步扩大,子宫内膜异位症、输卵管性不孕、多囊卵巢综合征及因男性因素行助孕者均可尝试选用该方案促排卵。随着对该方案的临床经验的积累,优质胚胎率、新鲜移植率、临床妊娠率均保持在相对稳定的高水平,与国内学者李文澍等^[4]的研究结果相

似,并且在高龄患者中,卵泡期长效长方案的每移植周期临床率达到了 41.67%^[5]。然而,卵泡期长效长方案由于垂体抑制的问题,可能存在 Gn 启动剂量增大、Gn 总量过大导致获卵数过多,引起 OHSS 的发生^[6-7]。OHSS 是辅助生殖技术超促排卵引起的医源性的并发症^[8],严重者可引起大量盆腔积液、胸腔积液等危及生命安全。在保证安全的前提下,既要维持稳定的临床妊娠率,又要减轻患者时间及经济上的负担,我们在 Gn 起始剂量及总剂量上进行了相关的探索。

控制性超促排卵的依据是卵泡窗及卵泡阈值得理

论。Borwn^[9] 在 1978 年提出卵泡发育阈值理论, FSH 在卵泡发育所需要的最高水平, 也就是阈值以上 10%~30% 时, 即可以刺激并维持卵泡正常发育, 当进一步增加 Gn 剂量时就会导致卵巢过度刺激。生理状态下, 垂体分泌的 FSH 在前一月经周期的黄体晚期开始上升, 在下一周期的早卵泡期达到阈值并维持一段时间即窗口期。窗口期中, 卵泡池中已募集的窦卵泡从静息期进入生长期, 并逐步完成选择、优势化等过程^[10]。基于这一理论, 我们试图优化卵泡期长效方案中 Gn 的启动剂量。

一个方案是否合适及是否被优化需要从临床结果及经济效益等多方面来评价。我们的研究显示低剂量 Gn 启动组的平均 Gn 起始剂量远远小于常规剂量组, 虽然 Gn 使用天数延长, 但 Gn 总量还是明显减少, 且两组间的差异有明显的统计学差异。这就很大程度上减轻了患者使用 Gn 带来的不良反应及经济负担。莫莉菁等^[11] 的研究也提示卵巢高反应组和正常反应组间的 Gn 启动剂量有差异。由于 Gn 使用剂量的减少, 获卵数也相应减少, 扳机日的雌激素水平有所下降, 从而减少了 OHSS 发生概率。我们的结果中, 重度 OHSS 的发生率在低剂量组为 1.11%, 对比常规剂量组中的 1.27% 略有下降, 虽然差异无统计学意义, 但从临床角度来看, 重度 OHSS 的下降减轻了患者身体及经济上的负担, 有良好的现实意义的。从临床结局上看, 低剂量组的临床妊娠率高于常规剂量组近 15%, 差异比较明显, 而宫外孕率与早期流产率在两组间差异无统计学意义。正如很多学者关注到的一样, Gn 对临床结局的影响性可能比想象中的大^[12]。Baker 等^[13] 的一项超 60 万个 IVF 周期的大型回顾性研究显示, 高 Gn 剂量与新鲜胚胎移植周期的活产率呈负相关, 且此负相关关系独立于年龄和获卵数。

综上所述, 我们优化了卵泡期长效方案 Gn 的启动剂量, 在提高临床妊娠率的同时获得了较满意的临床妊娠率, 是值得推广的。但在 COH 过程中, 我们仍需要根据患者本身情况及前次 COH 反应等来个性化选择 Gn 启动剂量, 切不可认为剂量越小越好。过低的 Gn 启动剂量可能会引起卵巢低反应, 导致卵泡发育不良而取消周期, 这要求我们在合适的 Gn 启动剂量、卵巢适当反应、预防

OHSS 发生等之间寻找最佳的平衡点, 在做到治疗有效性和安全性的前提下, 使得患者时间、经济效益的最大化。

参考文献

- [1] Van Rooij I A, Broekmans F J, Hunault C C, et al. Use of ovarian reserve tests for the prediction of ongoing pregnancy in couples with unexplained or mild male infertility [J]. *Reprod Biomed Online*, 2006, 12 (2): 182-190.
- [2] Xi Q, Tao Y, Qiu M, et al. Comparison Between PPOS and GnRHa-Long Protocol in Clinical Outcome with the First IVF/ICSI Cycle: A Randomized Clinical Trial [J]. *Clin Epidemiol*, 2020, 12: 261-272.
- [3] 陈彩虹, 郭艺红. 卵泡期长效方案促排卵早期思考 [J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28 (10): 1130-1132.
- [4] 李文澍, 包洪初, 张伟, 等. 卵泡期长效方案改善子宫内膜异位症患者 IVF/ICSI 的临床结局 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41 (6): 496-502.
- [5] 柯张红, 郑备红, 孙艳, 等. 卵泡期长效方案在高龄女性中的运用分析 [J]. *生殖医学杂志*, 2021, 30 (1): 19-24.
- [6] 李娜, 师娟子. 激动剂长方案中卵巢过度刺激综合征的预防 [J]. *生殖医学杂志*, 2015, 24 (10): 783-789.
- [7] Albuquerque L E, Saconato H, Maciel M C, et al. Depot versus daily administration of GnRH agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles: a Cochrane Review [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18 (10): 2008-2017.
- [8] Christ J, Herndon C N, Yu B. Severe ovarian hyperstimulation syndrome associated with long-acting GnRH agonist in oncofertility patients [J]. *Assist Reprod Genet*, 2021, 38 (3): 751-756.
- [9] Brown J B. Pituitary control of ovarian function—concepts derived from gonadotrophin therapy [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1978, 18 (1): 46-54.
- [10] Fauser B C, Van Heusden A M. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences [J]. *Endocr Rev*, 1997, 18 (1): 71-106.
- [11] 莫莉菁, 付伟平, 朱琴, 等. 联合指标对多囊卵巢综合征患者发生卵巢高反应的预测价值 [J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36 (6): 1324-1328.
- [12] Sarkar P, Ying L, Plosker S, et al. Duration of ovarian stimulation is predictive of in-vitro fertilization outcomes [J]. *Minerva Ginecol*, 2019, 71 (6): 419-426.
- [13] Baker V L, Brown M B, Luke B, et al. Gonadotropin dose is negatively correlated with live birth rate: analysis of more than 650, 000 assisted reproductive technology cycles [J]. *Fertil Steril*, 2015, 104 (5): 1145-1152.