

体外受精-胚胎移植中未获卵周期 临床影响因素的探讨

张 晶¹, 全 松², 陈雷宁²

(1. 南华大学附属第一医院妇产科生殖医学中心, 湖南 衡阳 421001;

2. 南方医科大学附属南方医院生殖医学中心)

摘 要: **目的** 分析各因素对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)未能获卵的影响,探讨 IVF-ET 未能获卵可能的原因。**方法** 回顾性收集接受 IVF 治疗后未获得卵子的 70 例不孕妇女为未获卵组,140 例获得卵子的不孕妇女为获卵组,分析总结其临床资料,对各可能影响获卵的因素进行 *t* 检验和多元线性回归分析。**结果** 两组患者年龄、卵巢储备卵数、HCG 日 E2 值、LH 值比较,差异均有显著性($P < 0.05$)。经多元线性回归分析,其中 HCG 日 E2 值、LH 值和左卵巢储备卵数对获得卵子数的影响较大。**结论** 年龄、卵巢储备卵数、HCG 日 E2 值、LH 值对于是否获卵影响较大。IVF-ET 周期治疗中,综合分析身高和体重、基础 E2 与 FSH,给与适量的促性腺激素促卵泡生长,能降低未能获卵的发生。

关键词: 体外受精-胚胎移植; 获卵数; 年龄; 储备卵泡; 雌激素

中图分类号:R71 文献标识码:A

The Research about the Related Clinical Features of Failing to Obtain Follicle in IVF-ET

ZHANG Jing, QUAN Song, CHEN Leining

(Reproductive Medicine Center, the First Affiliated Hospital, University of South China,
Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To analyze the effect of related factors on the IVF-ET fail to obtain follicle, to explore the possible reasons of unavailable follicle in IVF-ET. **Methods** Retrospectively collected acceptance of IVF / ICSI treatment in 70 patients did not obtain follicle for infertile women, as the not obtain follicle group, 140 cases of infertile women who had obtain follicle as the obtain follicle group. to analyze the factors that may affect our access to follicle with T-test and multiple linear regression analysis. **Results** Age, the E2 and LH data in the day of HCG injection and the number of follicle in reserve of ovary between the two groups had significant difference ($P < 0.05$). Multivariate linear regression analysis showed that the values of E2 \ LH and the number of ovarian follicles reserved by the left ovary have larger effects on the number of obtained follicle. **Conclusion** Age, the number of follicle in reserve of ovary and the E2 and LH data in the Day of HCG injection play an important role in the availability of obtain follicle; In treatment cycle of IVF-ET, combined with height and other factors, have a comprehensive analysis and give an appropriate amount of gonadotropin which can stimulate follicle growth to reduce the risk of failure in obtain follicle.

Key words: IVF-ET; retrieved oocytes; age; antral follicle count; hormone

体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transplantation, IVF-ET)成功的前提之一就是要获得适宜数量及良好质量的卵子,但在体外受精(IVF)周期中有时会出现取卵后不能获得卵子的情况,对其发生的原因目前仍处于探索阶段^[1]。为分析临

床各因素对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)未能获卵的影响,预测 IVF 中获卵失败的发生几率,本文收集在南方医科大学附属南方医院生殖医学中心接受 IVF-ET 治疗却未获得卵子的不孕妇女的临床资料,并对其临床相关影响因素进行了研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2006 年 10 月~2011 年 10 月在南方医科大学附属南方医院生殖医学中心接受 IVF-ET 治疗未获得卵子的不孕妇女为未获卵组,共 70 例(5 年内 70 例未取到卵)。同时回顾性收集接受 IVF-ET 治疗获得卵子的不孕妇女为获卵组,共 140 例。未获卵组不孕原因包括输卵管因素 35 例、男方因素 22 例、多囊卵巢综合征 13 例及其他不明原因 0 例;而获卵组依次为 80 例、26 例、24 例及 10 例。

1.2 促排卵方案

所有病例均采用短效长方案;Gn 启动时机均为降调后 14~16 天内。所有患者均由资深生殖专业主任医师取卵,捡卵均为经验丰富的生殖专业实验室技术人员。在月经第 3 天观察卵巢中 2~5 mm 的小卵泡数即为储备卵泡数。

1.3 基础卵泡刺激激素水平测定

在 IVF-ET 前 1~2 周期采用免疫发光法于月经第 3 天测血清基础卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌激素(E2)水平,IVF-ET 周期中决定注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)当日晨测血清 E2、LH、孕激素(P)水平。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。10 个影响因素的作用大小采用多元线性回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 两组年龄、储备卵泡、基础激素水平及 HCG 日激素水平的比较

获卵组与未获卵组患者比较,年龄小,卵巢储备卵泡数多,且在 HCG 日血清 E2 水平更高,而 LH 水平低($P < 0.05$)。未获卵组基础激素 FSH 水平、E2 水平较获卵组偏高,但差异尚无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

表 1 两组年龄、储备卵泡、基础激素水平及 HCG 日激素水平的比较

组别	未获卵组	获卵组	<i>P</i> 值
<i>n</i>	70	140	
年龄(岁)	39.57 ± 5.16	32.07 ± 3.36	0.001
储备卵泡数(个)			
左侧卵巢	2.71 ± 2.43	9.21 ± 3.93	0.002
右侧卵巢	2.57 ± 2.99	8.71 ± 3.07	0.003
基础激素			
FSH(u/L)	8.24 ± 3.03	6.89 ± 1.31	0.296
LH(u/L)	5.24 ± 1.56	6.34 ± 1.31	0.614
E2(pg/mL)	94.2 ± 132.6	23.1 ± 9.1	0.054
获卵数	0	14.64 ± 6.44	0.000
BMI(kg/m ²)	20.29 ± 3.50	19.87 ± 4.06	0.468
HCG 日激素			
P(ng/mL)	0.43 ± 0.29	0.61 ± 0.23	0.140
LH(u/L)	7.14 ± 3.84	0.78 ± 0.40	0.000
E2(pg/mL)	633.0 ± 350.9	2 465.3 ± 1 208.4	0.001

2.2 各临床因素对获卵数的影响

采用多元回归方法分析 10 个影响因素对获卵数的影响,以标准回归系数 Beta 表示。结果发现,10 个影响因素中对获得卵子数影响最大的为 HCG 日 E2 值,其次是 HCG 日 LH 值,再者是左卵巢储备卵数($P < 0.05$)。其他因素对获卵数的影响从大到小依次为年龄、HCG 日 *P* 值、基础 E2 值、右卵巢储备卵数、体质指数、基础 FSH 值和基础 LH 值,但无统计学差异($P > 0.05$)(表 2)。

表 2 各临床因素对获卵数的影响

因素	标准回归系数(Beta)	<i>P</i> 值	95% 的可信区间	
			下限	上限
年龄	0.357	0.005	0.063	0.127
左储备卵泡	0.447	0.039	0.003	0.090
右储备卵泡	-0.226	0.533	-0.118	0.066
基础 FSH	0.085	0.748	-0.117	0.156
基础 LH	-0.064	0.712	-0.048	0.034
基础 E2	-0.278	0.309	-0.005	0.002
HCG 日 E2	1.042	0.008	0.003	0.012
HCG 日 P	0.295	0.220	-0.399	1.487
HCG 日 LH	-0.952	0.007	-0.201	-0.045
体质指数	0.176	0.135	-0.058	0.217

3 讨 论

3.1 年龄和储备卵泡数

已往研究表明生育能力与育龄妇女年龄密切相关。20~24 岁妇女不孕发生率为 6%,25~29 岁时

为 9%, 30 ~ 34 岁时为 15%, 35 ~ 39 岁时为 30%, 40 ~ 44 岁时为 64%^[2]。本研究结果显示, 获得卵子组的年龄与未获得卵子组存在显著差异 ($P = 0.005$), 获得卵子组年龄偏小, 提示随着年龄的增长, 获卵数减少, 未能获得卵子的机率增加。生育力随年龄下降主要是因卵巢储备降低, 卵子数量减少。研究发现, 35 岁以上妇女的生育能力明显下降, 超过 40 岁者妊娠发生的可能性极小^[1]。Watt 等^[3]报道随年龄增长, 卵巢对超促排卵的反应性降低, 获卵数相对较低, 且年龄与 IVF 周期取消率呈正相关, 与受精率、妊娠率呈负相关。研究表明, 年龄每增长 2.3 岁, 获卵数将下降 1 枚, 临床妊娠率每年下降 0.5%^[4]。而获卵数优势比研究提示获卵数每增加 1 枚, 妊娠率升高 4.5%^[5]。

在进行常规超诱发排卵时, 随着年龄的增长, 卵巢对控制性超促排卵的反应性降低, 一方面表现为卵巢对促性腺激素 (Gn) 敏感性下降, 另一方面随年龄的增长卵巢卵母细胞的数目即卵巢储备也减少。本研究也显示未获得卵子组较获得卵子组双侧卵巢储备卵泡数少 ($P = 0.002$, $P = 0.003$), 提示双侧卵巢储备卵泡数越少, 未能获得卵子的机率增加, IVF-ET 取消率增加。Scheffer 等^[6]研究发现, 储备卵泡数可以预测获卵数和周期取消率。Bancsi 等^[7]在 120 例 IVF 首次周期的研究中, 比较储备卵泡数、卵巢体积、基础 FSH 水平、E2 和 INH-B 水平, 发现储备卵泡数是预测卵巢反应性的最好的独立指标。即便是年轻妇女, 若卵巢储备卵泡数少, 其周期取消的危险性仍较高, 且无论采用何种刺激方案, 产生卵子的数量均较低^[1]。本研究还发现, 左侧卵巢储备卵泡数对获卵数有显著影响 ($P = 0.039$), 而右侧卵巢储备数对获卵数无显著影响 ($P = 0.533$)。在同一人, 左右卵巢并不一致, 一般左侧大于右侧。文献^[8]对左右卵巢动脉直径进行研究, 发现 82 例无盆腔疾病组中, 78 例左侧直径 0.6 ~ 1.2 mm, 平均直径 0.9 ± 0.3 mm, 75 例右侧直径 0.5 ~ 1.2 mm, 平均直径 0.8 ± 0.3 mm, 提示由于左侧卵巢动脉直径较右侧宽, 血流灌注好, 血液供应丰富, 致该侧卵泡发育质量好, 数量多, 因此, 左侧卵巢储备卵泡数对获卵数更具有预测性。

3.2 HCG 日 E2 值、LH 值和 P 值

雌激素对受精、早期胚胎发育和子宫着床的准备起着重要的作用, 与卵泡的成熟、排出、黄体的形成密切相关, 尤其对卵泡成熟过程的关键步骤起着

调节作用, 卵泡期雌激素升高被公认为是卵泡成熟的重要标志。

超促排卵周期大量的卵子生长使血清雌激素水平明显高于自然周期, 通常将注射 HCG 日的 E2 水平视为 E2 的峰值浓度。E2 的峰值浓度是卵巢内所有卵泡分泌的雌激素总量的综合反映, 是卵巢反应性高低的标志。卵巢功能好, 生长、发育成熟的卵泡数量多, 产生的 E2 总量多。每个患者获得的卵子数不同, 血清 E2 水平的个体差异较大, 且每个实验室测得值差异也较大, 一般认为平均每个成熟卵泡产生的 E2 约 250 ~ 300 pg/mL。本研究显示, 未能获得卵子组较获卵组 HCG 日 E2 水平明显减少 ($P = 0.001$), 且对获得卵子数有显著影响 ($P = 0.008$)。故认为 HCG 注射日过低的 E2 水平表明患者对控制性超排卵的反应差, 获卵数少, 甚至未能获得卵子, 使得可供移植的胚胎数量少或取消周期, 导致较差的妊娠结局。文献^[9]研究亦取得了类似的结果。

黄体生成素 (LH) 的主要生理功能是在卵泡期刺激卵泡膜细胞合成雄激素, 为雌二醇的合成提供底物; 排卵前促使卵母细胞进一步成熟及排卵; 在黄体期维持黄体功能, 促进孕激素、雌激素合成与分泌。本研究显示, 未获卵组较获卵组, HCG 日 LH 水平高, 有统计学差异 ($P = 0.000$), 且对获卵数有显著影响 ($P = 0.007$)。排卵通常发生在血 LH 峰后 48 小时, 不排除未获卵组存在已出现 LH 峰, 在取卵前卵泡已排的可能性。空卵泡综合征 (empty follicle syndrome, EFS) 指在体外受精 (IVF) 周期中有时会出现卵巢反应良好但取不出卵的情况。Aktas 等^[10]通过研究发现, 出现 EFS 周期的原因是终末卵母细胞成熟时 HCG 分泌时机不当, 早排卵及卵巢应答反应差。因此, 选择诱导终末卵母细胞成熟的准确时机是成功获取卵母细胞所必需的, 在控制性超排卵的过程中, 应严密监测血 LH 水平, 适时注射 HCG, 及时取卵, 以预防 IVF-ET 中未能获卵的发生。

黄体在维持妊娠中唯一的产生甾体激素, 甾体激素中孕激素 (P) 尤为重要, 它是维持早期妊娠唯一必需的甾体激素。本研究显示, 未获卵组较获卵组 HCG 日 P 水平无统计学差异 ($P = 0.140$), 且对获卵数无显著影响 ($P = 0.220$)。获卵数与 IVF-ET 结局密切相关, 但 HCG 注射日孕激素 (P) 水平与 IVF-ET 结局是否存在相关性到目前为止尚未达成广泛共识。有研究采用 ROC 曲线评价

HCG 注射日患者 P 水平及 P/E2 值对临床妊娠结局的诊断价值, 结果示曲线下面积分别为 0.505 ± 0.068 和 0.598 ± 0.067 , 均 $P > 0.05^{[11]}$, 面积的 95% 可信区间均包括 0.5, 故可认为 HCG 注射日患者 P 水平及 P/E2 值对临床妊娠结局无诊断价值。

3.3 其他影响因素

临床研究显示, 在控制性超排卵过程中, 患者的体重越重, 如不能增加相应剂量的促性腺激素, 获卵子数则降低, 而患者身高带来的影响却往往被忽略^[12]。本研究发现, 体质指数对获卵数无显著影响 ($P = 0.135$)。因此, 患者体质指数需结合其他因素综合分析, 给与患者适当的促性腺激素的剂量有助于获得更多卵子, 改善 IVF-ET 的妊娠结局。

基础 FSH 是卵泡群大小的间接指标, 且受多种因素(包括抑制素、活化素、雌激素和卵泡抑制素)的调节。本研究发现, 未获卵组较获卵组, 基础 FSH 水平无统计学差异 ($P = 0.296$), 且对获卵数无显著影响 ($P = 0.748$)。血清 E2 主要由生长卵泡产生, 其水平随着卵泡的生长逐渐上升; 本研究发现, 未获卵组较获卵组, 基础 E2 水平无统计学差异 ($P = 0.054$), 且对获卵数无显著影响 ($P = 0.309$)。研究表明, 在 24 ~ 50 岁的月经规律妇女中, 基础 E2 水平无显著差异。血清 E2 升高到何种水平会影响卵巢反应性尚无统一标准, 且单用基础 FSH 不能预测卵巢低反应。因此, 基础 E2 与 FSH 结合分析, 可能提供更多的临床参考^[2]。

总之, 致使 IVF-ET 治疗周期中未能获卵的因素很多, 还可能与其他激素、细胞因子及取卵技术等方面有关, 本文仅从年龄、卵巢储备卵泡数、HCG 日 E2 值、LH 值等因素对其的影响进行了初步的探讨。对 IVF-ET 未能获卵周期原因的深入研究, 有助于在以后的治疗中寻找预防和减少其发生率的方法, 最终提高 IVF-ET 妊娠的成功率。

参考文献:

[1] Toner JP. Age = egg quality, FSH level = egg quantity [J]. Fertil Steril, 2003, 79(3):491.

[2] 陈士岭. 卵巢储备功能的评价[J]. 国际生殖健康计划生育杂志, 2009, 28(5):281-286.

[3] Watt AH, Legedza AT, Ginsburg ES, et al. The prognostic value of age and follicle stimulating hormone levels in women over forty years of age undergoing in vitro fertilization [J]. J Assist Reprod Genet, 2000, 17(5):264-268.

[4] Ziebe S, Loft A, Petersen JH, et al. Embryo quality and development potential is compromised by age [J]. Acta Obstet Gynecol, 2001, 80(2):169-172.

[5] Gong XY, Cai X, Shi M, et al. Logistic regression analysis of influential factors on the pregnancy outcome of in vitro fertilization and embryo transfer [J]. J Xin Jiang Medical University, 2006, 29(2):109-113.

[6] Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, et al. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility [J]. Fertil Steril, 1999, 72:845-851.

[7] Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, et al. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve [J]. Fertil Steril, 2002, 77:328-335.

[8] 刘凤永, 王茂强, 王志军. 卵巢动脉的血管造影解剖及其临床意义[J]. 解剖学杂志, 2007, 30(6):783-796.

[9] Yu Ng EH, Yeung WS, Yee Lan Lau E, et al. High serum estradiol concentrations in fresh IVF cycles do not impair implantation and pregnancy rates in subsequent frozen-thawed embryo transfer cycles [J]. Hum Reprod, 2000, 15(2):250-255.

[10] Aktas M, Beckers NG, Van Inzen WG, et al. Oocytes in the empty follicle: A controversial syndrome [J]. Fertil Steril, 2005, 84(6):1643-1648.

[11] 郭洪胜, 李红, 全松. HCG 注射日孕激素水平对卵巢储备能力正常者 IVF 妊娠结局的预测价值[J]. 广东医学, 2009, 30(9):1329-1331.

[12] Ku SY, Kim SD, Jee BC, et al. Clinical efficacy of body mass index as predictor of in vitro fertilization and embryo transfer outcomes [J]. J Korean Med Sci, 2006, 21(2):300-303.

(此文编辑: 朱雯霞)