

· 论著 ·

卵巢高反应性不孕症患者应用改良超长拮抗剂方案治疗对其妊娠结局的影响观察*

吴媛媛* 何敏 郭沛沛

郑州大学第二附属医院生殖医学部 (河南 郑州 450014)

【摘要】目的 探究卵巢高反应性不孕症患者应用改良超长拮抗剂方案治疗对其妊娠结局的影响。**方法** 选取2018年~2021年期间于我院接受治疗的卵巢高反应性(HOR)不孕症患者200例。按治疗方案对所有患者进行分组,应用常规拮抗剂方案的84例病人为对照组,应用改良超长拮抗剂方案的116例病人为观察组。以控制性促排卵资料、血清肿瘤坏死因子(TNF)、血管内皮生长因子(VEGF)及基质金属蛋白酶3(MMP-3)水平、胚胎移植、获卵及受精、中重度卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生情况以及妊娠结局为观察指标,评估两种治疗方案。**结果** 观察组促性腺激素(Gn)使用时间、Gn使用量、人绒毛膜促性腺激素(HCG)日E2水平均较对照组明显下降,移植胚胎数、中重度OHSS发生率、早期流产和异位妊娠例数也呈现相同趋势;而HCG日P/E2、HCG日内膜厚度、移植取消率、种植率、平均取卵数、成熟卵数、成功受精卵数、临床妊娠、正常妊娠例数均较对照组明显升高;同时,与对照组相比,观察组TNF的含量显著升高,而VEGF和MMP-3的含量显著降低,以上数据差异均有显著性($P < 0.05$)。**结论** 对于卵巢高反应性不孕症患者,应用改良超长拮抗剂方案进行治疗,可显著改善病人的妊娠结局,对控制性促排卵资料和血清相关因子水平具有一定的正向调节作用,同时,还可改善胚胎移植、获卵及受精情况,降低中重度OHSS发生率,具有较好的应用效果。

【关键词】 卵巢高反应; 不孕症; 改良超长拮抗剂方案; 妊娠结局

【中图分类号】 R714.12

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20210367)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.09.030

Observation on the Effect of Improved Ultra-long Antagonist Regimen on Pregnancy Outcome in Patients with Ovarian Hyperresponsiveness Infertility*

WU Yuan-yuan*, HE Min, GUO Pei-pei.

Reproductive Medicine Department of the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the effect of improved ultra-long antagonist therapy on pregnancy outcome in patients with ovarian hyperresponsiveness infertility. **Methods** We selected 200 patients with ovarian hyperreactivity (HOR) infertility who were treated in our hospital between 2018 and 2021. All the patients were divided into two groups according to the treatment scheme. 84 patients with conventional antagonist scheme were used as the control group, and 116 patients with improved ultra-long antagonist scheme were used as the observation group. The data of controlled ovulation induction, serum levels of tumor necrosis factor (TNF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase-3(MMP-3), embryo transfer, oocyte retrieval and fertilization, the occurrence of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and pregnancy outcome were used as observation indicators to evaluate the two treatment schemes. **Results** The usage time and dosage of gonadotropin (Gn) and E2 level of human chorionic gonadotropin (HCG) in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the number of transplanted embryos, the incidence of moderate and severe OHSS, the number of early abortion and ectopic pregnancy also showed the same trend. On HCG day, P/E2, intimal thickness, transplant cancellation rate, implantation rate, average number of eggs retrieved, number of mature eggs, number of successful fertilized eggs, clinical pregnancy and normal pregnancy were significantly higher than those in the control group. At the same time, compared with the control group, the content of TNF in the observation group increased significantly, while the content of VEGF and MMP-3 decreased significantly, and the above data were significantly different ($P < 0.05$). **Conclusion** For the patients with ovarian hyperresponsiveness infertility, the treatment with the improved ultra-long antagonist can significantly improve the pregnancy outcome of the patients, and has a certain positive regulation effect on the data of controlled ovulation induction and the level of serum related factors. At the same time, it can also improve the embryo transfer, egg acquisition and fertilization, and reduce the incidence of moderate and severe OHSS, which has a good application effect.

Keywords: Ovarian Hyperresponsiveness; Infertility; Improved Ultra-long Antagonist Scheme; Pregnancy Outcome

不孕症是指女性在一年及以上时间定期且没有保护的性交后,仍未实现临床妊娠的一种生殖系统疾病^[1-2]。在全球范围内,约有50-7000万育龄夫妻遭受着不孕症的巨大影响^[3]。排卵障碍为女性不孕之主要因素^[4]。临床上,应针对卵巢的不同反应,制定个体化的治疗方案^[5]。卵巢高反应(High ovarian response infertility, HOR)患者在控制性促排卵时容易发生中重度卵巢超刺激综合征(ovarian hyperstimulate syndrome, OHSS),严重影响了病人的妊娠结局^[6]。因此,对HOR患者实施促排卵疗法,既要降低中重度OHSS发生率,又要获得充足的优质胚胎,进而改善HOR患者的妊娠结局^[7]。本研究将对HOR不孕症患者应用改

良超长拮抗剂方案进行治疗,并观察其妊娠结局,探讨此种治疗方案对HOR不孕症患者的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年~2021年期间于我院接受治疗的卵巢高反应性(HOR)不孕症患者200例。按治疗方案对所有患者进行分组,应用常规拮抗剂方案的84例病人为对照组,应用改良超长拮抗剂方案的116例病人为观察组。本研究在伦理委员会批准下进行。

纳入标准:年龄低于35岁;首次接受助孕;获卵数>15枚;子宫附件形态、排卵功能均正常^[8];临床资料完整。

【第一作者】 吴媛媛,女,主治医师,主要研究方向:生殖内分泌,不孕不育,体外受精-胚胎移植等。E-mail: wy32973@163.com

【通讯作者】 吴媛媛

排除标准：其它原因引起的不育；合并内分泌疾病；肝肾功能障碍者；有子宫内疾病史；体重指数 $\geq 30\text{kg/m}^{2[9]}$ 。

1.2 方法

1.2.1 对照组 应用常规拮抗剂方案。在自然周期月经来潮后的第二天，注射重组人促卵泡激素启动，根据病人的具体情况来决定启动剂量。在启动4天后，测定血清激素，并结合阴道超声检查作出相应的评估，在优势卵泡或主导卵泡的直径分别在12和14毫米及以上，以及血清E2含量多于1100 pmol/L的情况下，开始每天给药0.25 mg的醋酸西曲瑞克；在至少2个主导卵泡经线大于或等于18mm的情况下，则需要注射人绒毛膜促性腺激素(Human chorionic gonadotropin, HCG)6000~ 10000U进行扳机，但是如果患者的HCG日血清E2超过6000 pg/mL时，则需要使用醋酸曲普瑞林0.2 mg +HCG 2000 U双扳机。

1.2.2 观察组 应用改良超长拮抗剂方案。于排卵后的第7天，皮下给药1.875 mg醋酸亮丙瑞林缓释微球，于21天后，持续使用同样的剂量，并在最后一次注射结束后的21~28天，进行血清激素及阴道超声检查，在达到降调标准后，给予人绝经促性腺激素(human menopausal gonadotropin, HMG)150~ 225 U/d启动，5天后根据患者的具体情况，调整给药剂量。在至少2个主导卵泡经线大于或等于18mm的情况下，注射HCG 6000~ 10000U进行扳机。全部患者均在扳机后34~36小时，在超声引导下行阴道穿刺取卵，然后进行体外受精和胚胎移植。在卵裂期对受精情况进行评估，并选择优质胚胎1~2枚植入宫腔。取卵后，每日给予20毫克黄体酮，连续17天进行肌注，以维持黄体功能。

1.3 观察指标 以控制性促排卵资料、血清肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及基质金属蛋白酶3(matrix metalloproteinase 3, MMP-3)水平、胚胎移植、获卵及受精、中重度OHSS发生情况以及妊娠结局^[10]为观察指标，评估两种治疗方案。其中，控制性促排卵资料包括促性腺激素(gonadotrophic hormone, Gn)使用时间、Gn使用量等。

1.4 统计分析 计量资料均以($\bar{x} \pm s$)表示，组间、组内比较分别采用独立样本t和配对样本t检验。分类计数资料均以%表示，组间比较采用 χ^2 检验。P<0.05，表明差异有显著性。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 数据表明，两组间的一般资料差异无统计学意义(P>0.05)，见表1。

2.2 两组控制性促排卵资料比较 结果发现，与对照组相比，观察组的Gn使用时间、Gn使用量和HCG日E2含量均明显降低；HCG日P/E2、HCG日内膜厚度均明显升高，且均有显著性差异(P<0.05)，见表2。

2.3 两组TNF、VEGF、MMP-3水平比较 结果显示，在肌肉注射Gn日，观察组TNF水平明显高于对照组，VEGF、MMP-3水平均明显低于对照组，差异均具有统计学意义(P<0.05)；同时在肌肉注射HCG日也具有相同的结果，见表3。

2.4 两组胚胎移植情况比较 结果显示，观察组移植胚胎数明显低于对照组；移植取消率(41.38%)、种植率(47.41%)均明显高于对照组(27.38%、33.33%)，差异均具有显著性(P<0.05)，见表4。

2.5 两组获卵、受精以及中重度OHSS发生情况比较 结果显示，观察组平均取卵数、成熟卵数以及成功受精卵数均明显高于对照组；中重度OHSS发生率较对照组明显下降，差异均具有显著性(P<0.05)，见表5。

2.6 两组妊娠结局比较 结果显示，观察组临床妊娠、正常妊娠例数均明显多于对照组；早期流产和异位妊娠例数均明显少于对照组，差异均具有显著性(P<0.05)，见表6。

表1 两组一般资料比较

组别	年龄(岁)	不孕年限(年)	BMI(kg/m ²)
对照组(n=84)	25.392.24	4.020.40	25.311.94
观察组(n=116)	25.432.17	4.070.38	25.421.86
T	0.127	0.898	0.405
P	0.899	0.370	0.686

表2 两组控制性促排卵资料比较

组别	Gn使用时间(d)	Gn使用量(U)	HCG日P/E2	HCG日E2(pg/mL)	HCG日内膜厚度(cm)
对照组(n=84)	13.521.36	2914.62198.34	0.350.21	6579.511916.76	1.010.18
观察组(n=116)	10.051.24	1542.34159.27	0.430.24	6021.491865.27	1.090.23
T	18.751	54.207	2.450	2.064	2.653
P	0.000	0.000	0.015	0.040	0.009

表3 两组TNF、VEGF、MMP-3水平比较

组别	TNF		VEGF		MMP-3	
	肌肉注射Gn日	肌肉注射HCG日	肌肉注射Gn日	肌肉注射HCG日	肌肉注射Gn日	肌肉注射HCG日
对照组(n=84)	38.954.21	25.842.74	498.2551.34	1446.51150.34	26.322.58	38.273.85
观察组(n=116)	43.264.34	31.242.89	468.3952.47	1330.45151.39	22.842.64	22.963.24
T	7.019	13.328	4.008	5.367	9.289	30.457
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表4 两组胚胎移植情况比较

组别	移植取消率	移植胚胎数(个)	种植率
对照组(n=84)	23(27.38)	1.560.83	28(33.33)
观察组(n=116)	48(41.38)	1.320.73	55(47.41)
χ^2/T	4.169	2.166	3.979
P	0.041	0.032	0.046

表6 两组妊娠结局比较[n(%)]

组别	临床妊娠	早期流产	异位妊娠	正常妊娠
对照组(n=84)	43(51.19)	11(13.10)	9(10.71)	22(26.19)
观察组(n=116)	84(72.41)	6(5.17)	4(3.45)	62(53.45)
χ^2	9.468	3.932	4.232	14.860
P	0.002	0.047	0.040	0.000

表5 两组获卵、受精以及中重度OHSS发生情况比较

组别	平均取卵数(个)	成熟卵数(个)	成功受精卵数(个)	中重度OHSS
对照组(n=84)	6.141.86	5.161.35	4.491.09	19(22.62)
观察组(n=116)	6.852.34	5.861.67	5.721.76	7(6.03)
χ^2/T	2.303	3.165	5.665	11.848
P	0.022	0.002	0.000	0.001

3 讨论

HOR是指在超促排卵时，卵巢对促性腺激素的正常剂量出现较大的反应，引起多卵泡发育和雌激素水平的异常增高，从而引起生殖系统乃至全身的应激状态改变，最终导致OHSS的发生^[11]。

^[12]。目前，对于HOR不孕症患者的治疗，拮抗剂方案在临床上逐渐被越来越多地采用，但此方案对中重度OHSS发生率以及妊娠结局是否具有明显的改善作用，目前仍无统一论^[13]。拮抗剂方案主要包括常规拮抗剂方案和改良超长拮抗剂方案。改良超长拮抗剂方案是以常规拮抗剂方案为基础，研发出来的新型方案^[14-15]。本研究中，对HOR不孕症患者实施改良超长拮抗剂方案，以探究改良超长拮抗剂方案对妊娠结局的影响，以期对HOR不孕症患者的临床治疗提供参考依据。

本研究结果显示，观察组Gn使用时间、Gn使用量、HCG日

E2、移植胚胎数均显著低于对照组($P<0.05$)；HCG日P/E2、HCG日内膜厚度、移植取消率、种植率、平均取卵数、成熟卵数以及成功受精卵数均显著高于对照组($P<0.05$)。分析原因为：改良超长拮抗剂方案无需等待垂体受体脱敏，对Gn的抑制作用在很短的时间内就可以被激活，并且不会对垂体产生过度的抑制作用，因此可以有效地减少治疗过程中Gn的消耗，缩短治疗时间。

卵泡微环境的变化对胚胎生长发育有很大的影响。在HOR患者中，Gn可引起血清中多种细胞因子水平的改变，而且还会严重影响细胞的发育，以及正常的受精和妊娠过程^[16]。本研究中，观察组TNF水平明显高于对照组($P<0.05$)，VEGF、MMP-3水平均明显低于对照组($P<0.05$)。TNF、VEGF以及MMP-3水平与卵母细胞的发育、受精和妊娠的正常进行具有较大的相关性。已有研究数据表明，在HOR不育的患者中，MMP-3的含量普遍高于正常值，并与疾病的严重性成正比^[17]。此外，观察组中重度OHSS发生率较对照组明显下降($P<0.05$)，同时妊娠结局明显优于对照组($P<0.05$)。这是因为改良超长拮抗剂方案可以缩短Gn在排卵时的使用时间和剂量，并以GnRH-a进行扳机，达到预防中重度OHSS发生的目的。并且此方案可以达到完全的降调效果，同时还可以改善E2和其他雌激素的含量，增加子宫内膜的容受性，使着床窗后移，有利于妊娠的正常进行。与袁春艳^[18]等人的研究一致。

综上所述，应用改良超长拮抗剂方案治疗HOR不孕症患者，可显著改善病人的妊娠结局，对控制性促排卵资料和血清相关因子水平具有一定的正向调节作用，同时，还可改善胚胎移植、获卵及受精情况，降低中重度OHSS发生率，临床应用效果较好。

参考文献

- [1] 王玮, 李婷, 马宇洁, 等. ADOPT护理干预模式在女性不孕症BMI>28kg/m²患者中的应用价值[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(5): 99-101.
- [2] 汪韬, 王晓彬, 李静秋, 等. 螺旋CT仿真子宫输卵管造影在女性不孕症诊断中的临床应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(9): 138-140.

- [3] Szamatowicz M, Szamatowicz J. Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility[J]. Adv Med Sci, 2020, 65(1): 93-96.
- [4] Wasilewski T, Ąukasiewicz-Zajac M, Wasilewska J, et al. Biochemistry of infertility[J]. Clin Chim Acta, 2020, 508: 185-190.
- [5] Saha S, Roy P, Corbitt C, et al. Application of stem cell therapy for infertility[J]. Cells, 2021, 10(7): 1613.
- [6] 朱光丽, 张玉婷, 李婷, 等. 高孕激素下促排卵方案与拮抗剂方案在卵巢高反应人群中的治疗效果及成本比较[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(6): 630-632.
- [7] 莫莉菁, 付伟平, 朱琴, 等. 高孕激素下促排卵方案与拮抗剂方案在卵巢高反应人群中的治疗效果比较[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(11): 854-856, 861.
- [8] 沈秀珍, 沈新光, 王芳敏. 促性腺激素释放激素激动剂联合小剂量人绒毛膜促性腺激素双扳机在卵巢高反应患者拮抗剂促排卵周期中的应用效果[J]. 中国性科学, 2021, 30(6): 84-87.
- [9] 姚秋萍, 朱加娟, 王丽萍, 等. 长方案促排卵5d雌激素水平及卵泡发育对卵巢高反应的预测价值[J]. 中国性科学, 2021, 30(7): 71-75.
- [10] 柳玉璞. 孕三烯酮与米非司酮治疗对腹腔镜术后子宫内异位症合并不孕症患者卵巢功能及IVF-ET结局的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(9): 66-68.
- [11] 郝好英, 张翠莲, 谢娟珂, 等. 体质量校正促性腺激素起始量对预期卵巢高反应患者控制性促排卵的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2023, 37(3): 288-293.
- [12] 韩明, 宋宇仪, 梁蓉, 等. 来曲唑在卵巢高反应患者促排卵中的应用[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(4): 394-397.
- [13] 卢娜, 李菲, 屈鹏飞, 等. 拮抗剂方案与卵泡期方案在卵巢高反应患者中的应用比较[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(8): 1055-1060.
- [14] 杜旭园, 刘人杰, 吴俊长, 等. 高孕激素状态下促排卵方案在卵巢高反应患者中的应用效果[J]. 山东医药, 2022, 62(31): 65-68.
- [15] 李佳霖, 孙永, 张硕. PPOS方案与拮抗剂方案对卵巢低反应患者IVF-ET助孕结果的影响[J]. 中华内分泌外科杂志, 2021, 15(6): 657-660.
- [16] 李小玉, 郝娟娟, 卢娜, 等. 穴位埋线对多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗患者卵泡内微环境及IVF-ET妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(11): 48-52.
- [17] Barraza DE, Zampini R, Apichela SA, et al. Modifications of extracellular matrix features in the left and right uterine horns during the embryo pre-implantation period in Vicugna pacos[J]. Theriogenology, 2020, 157: 440-448.
- [18] 袁春艳, 蒲爱民, 杨霞, 等. 改良超长拮抗剂方案在卵巢高反应性不孕治疗中的应用研究[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(1): 38-41.

(收稿日期: 2023-07-25)

(校对编辑: 谢诗婷)

(上接第71页)

出现嗜睡病例，考虑原因主要是天然孕酮代谢产物对于中枢神经系统γ氨基丁酸受体亲和力有一定影响，具有催眠及镇静效果，故而会有嗜睡情况，也提示临床用药中需要尽量采用最小有效剂量，以便减少ADR，提高患者顺应性，同时还需医生提前告知患者规范用药对于减少ADR的重要性，且嘱咐患者用药后不要做高危作业、减少活动，以免因ADR造成不良损害。

第三，值得注意的是，为保障疗效，尚需患者注意调适心情，合理应对生活压力，切勿过度劳累，多放松，或是适度运动，以便调节身心健康状态，同时也不宜过度节食，多补充富含维生素、蛋白质铁等食物，有助于改善机体代谢状况，缓解贫血及病情；另外，遵医嘱合理、按时按量用药，切勿随意更改药物剂量，以免发生撤药性大出血^[14-15]；此外，日常生活中多注意外阴部卫生状况，亦有助于加快恢复速度。

第四，本研究入组病例偏少，可能影响统计值评定，加之观察指标较少，也可能会影响不同剂量孕酮效果的判断，另外，本研究仅对两种孕酮剂量展开了对比分析，也有一定的缺陷，因此，为了进一步明确不同剂量孕酮的有效性、安全性，今后尚需改进上述不足之处。

综上所述，由于对无排卵型月经失调患者采用200mg/次的孕酮剂量，疗效显著，能够调节月经紊乱，改善月经量、月经周期与子宫内膜厚度，且不会显著提升ADR发生风险，具有推广价值。

参考文献

- [1] 李红梅. 不同剂量黄体酮软胶囊对无排卵型月经失调的应用价值[J]. 中国实用医药, 2019, 14(12): 122-124.

- [2] 魏冬梅, 甘崇志, 李钢, 等. 采用不同剂量黄体酮胶囊治疗无排卵型月经失调效果分析[J]. 临床研究, 2019, 27(6): 64-66.
- [3] 杨丽芳. 不同剂量黄体酮软胶囊治疗无排卵型月经失调临床效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(13): 113-115.
- [4] 高经纬, 吴文静, 张野. 不同剂量孕酮在无排卵型月经失调治疗中的应用效果分析[J]. 当代医学, 2020, 26(7): 159-160.
- [5] 宋涛, 蒙丽, 文谋燕, 等. 不同剂量黄体酮软胶囊治疗无排卵型月经失调的疗效比较[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(1): 85-86.
- [6] 邱薇. 无排卵型月经失调服用不同剂量孕酮对减少患者子宫内膜厚度的影响[J]. 临床研究, 2020, 28(6): 68-69.
- [7] 周园园. 不同剂量孕激素治疗无排卵型月经失调的疗效比较[J]. 中国基层医药, 2019, 26(14): 1755-1757.
- [8] 谷青青, 张水荣. 补肾养血调经丸治疗月经不调的临床研究[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(9): 55-56.
- [9] 李耀伟. 91例不孕女性需求性激素六项水平检查结果分析及指导意义[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(2): 108-110.
- [10] 潘裕荣, 潘坤荣. 无排卵型月经失调应用不同剂量孕酮治疗的临床效果及可行性分析[J]. 黑龙江中医药, 2022, 51(1): 39-41.
- [11] 辛永丽. 不同剂量黄体酮软胶囊治疗无排卵型月经失调的临床效果观察[J]. 中国医药指南, 2019, 17(4): 117-118.
- [12] 任全珍, 陈勇. 不同剂量孕酮治疗无排卵型月经失调的临床效果比较[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(10): 97-98.
- [13] 刘秀英. 不同剂量黄体酮治疗无排卵型月经失调的效果研究[J]. 中国实用医药, 2020, 15(29): 162-164.
- [14] Rehal A, Benk Z, De Paco Matallana C, et al. Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies: the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 224(1): 86.
- [15] 刘美荣. 不同剂量黄体酮在无排卵型月经失调治疗中应用效果的比较研究[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(21): 133-135.

(收稿日期: 2022-11-25)

(校对编辑: 谢诗婷)