

拮抗剂方案中 HCG 扳机日直径 16 ~ 18 mm 卵泡比例对 PCOS 患者 IVF-ET 结局的影响

彭丽君, 谢奇君, 杨 焯, 王鑫宇, 胡晴云, 凌秀凤

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81871210)

作者单位: 南京医科大学附属妇产医院(南京市妇幼保健院), 江苏 210004

第一作者: 彭丽君, 在读硕士研究生, 研究方向: 生殖医学。E-mail: 2315983105@qq.com

通信作者: 凌秀凤, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 生殖医学。E-mail: lingxiufeng_njfy@163.com

[摘要] **目的** 探讨拮抗剂方案中人绒毛膜促性腺激素(HCG)扳机日直径 16 ~ 18 mm 卵泡比例对接受拮抗剂方案的多囊卵巢综合征(PCOS)患者体外受精-胚胎移植(IVF-ET)结局的影响。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2021 年 12 月于南京医科大学附属妇产医院行 IVF-ET 助孕的 PCOS 患者的临床资料。根据 HCG 扳机日双侧卵巢直径 16 ~ 18 mm 卵泡比例以三分位法将患者分为三组, 该比例 < 0.43 为 A 组(262 例), $0.43 \sim 0.56$ 为 B 组(267 例), ≥ 0.56 为 C 组(247 例)。比较三组一般临床资料、超促排卵周期情况、胚胎发育情况、体外受精周期后首次冻融胚胎移植(FET)情况以及妊娠、围产期结局。**结果** B 组基础促黄体生成素(LH)、基础 LH 与基础促卵泡激素(FSH)比值显著高于 A 组和 C 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。A 组促性腺激素(Gn)使用总量高于 B 组和 C 组, HCG 扳机日雌二醇(E_2)水平低于 B 组、C 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。B 组和 C 组获卵数、2 原核(PN)数、卵裂数、囊胚形成数以及可移植胚胎数高于 A 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。C 组囊胚形成率高于 A 组和 B 组, 高分囊胚率高于 B 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。三组移植胚胎数、移植胚胎天数、内膜准备方案及内膜厚度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。三组胚胎着床率、生化妊娠率、临床妊娠率、流产率、活产率、妊娠期糖尿病发生率及妊娠期高血压发生率等比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在拮抗剂方案中, HCG 扳机日直径 16 ~ 18 mm 卵泡比例可反映卵母细胞发育潜能, 当该比例 ≥ 0.56 时可获得较好的获卵数、2PN 数、卵裂数、囊胚形成数以及可移植胚胎数, 在一定程度上可作为 PCOS 患者 HCG 扳机时机的参考指标, 但该比例并不影响后续首次 FET 的妊娠结局。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 体外受精-胚胎移植; 卵泡直径; HCG 扳机时机; 拮抗剂方案

[中图分类号] R 715.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2024)05-0517-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.05.08

Effect of ratio of follicles in diameter of 16-18 mm on IVF-ET outcomes in PCOS patients on HCG trigger day in antagonist protocols PENG Lijun, XIE Qijun, YANG Ye, WANG Xinyu, HU Qingyun, LING Xiufeng. Women's Hospital of Nanjing Medical University(Nanjing Women and Children's Healthcare Hospital), Jiangsu 210004, China

[Abstract] **Objective** To explore the effect of ratio of follicles in diameter of 16-18 mm on in vitro fertilization and embryo transfer(IVF-ET) outcomes in polycystic ovary syndrome(PCOS) patients receiving antagonist protocols on human chorionic gonadotropin(HCG) trigger day in antagonist protocols. **Methods** The clinical data of PCOS patients undergoing IVF-ET assisted pregnancy in Women's Hospital of Nanjing Medical University from January 2016 to December 2021 were retrospectively analyzed. The patients were divided into three groups(group A, group B and group C) according to the ratio of follicles in diameter of 16-18 mm in bilateral ovaries on the HCG trigger day using a tertile method. Group A had a ratio < 0.43 (262 cases), and group B had a ratio between 0.43 and 0.56 (267 cases), and group C had a ratio ≥ 0.56 (247 cases). The general clinical data, ovulation induction cycles, embryo development, first frozen-thawed embryo transfer(FET) outcomes after IVF-ET cycle, and pregnancy and perinatal outcomes were compared among the three groups. **Results** The values of baseline luteinizing hormone(LH) and baseline LH to baseline follicle-stimulating

hormone (FSH) ratio in group B were significantly higher than those in group A and group C ($P < 0.05$), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The total dose of gonadotropin (Gn) in group A was higher than that in group B and group C, and estradiol (E_2) level on the HCG trigger day in group A was higher than that in group B and group C, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The number of retrieved oocytes, 2-pronucleus (PN) embryos, cleavage-stage embryos, and blastocysts, as well as the number of transferable embryos in group B and group C were higher than those in group A, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The rate of blastocyst formation in group C was higher than that in group A and group B, and the rate of blastocyst formation with high scores in group C was higher than that in group B, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant differences among the three groups in terms of the number of transferred embryo, the days of transferred embryos, endometrial preparation protocols and endometrial thickness ($P > 0.05$). There were no significant differences among the three groups in embryo implantation rate, biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, miscarriage rate, live birth rate, gestational diabetes mellitus incidence and gestational hypertension incidence ($P > 0.05$). **Conclusion** In the antagonist protocols, the ratio of follicles in diameter of 16-18 mm on HCG trigger day can reflect the developmental potential of oocytes. When the ratio is greater than or equal to 0.56, better retrieved oocytes, 2PN embryos, cleavage-stage embryos, blastocyst formation and transferable embryos are achieved, serving as a reference indicator for HCG trigger timing in PCOS patients to a certain extent. However, the ratio does not affect the subsequent first FET pregnancy outcome.

[Key words] Polycystic ovary syndrome (PCOS); In vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET); Follicle diameter; Human chorionic gonadotropin (HCG) trigger timing; Antagonist protocol

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种内分泌代谢紊乱性疾病,其临床表现为高雄激素血症、月经紊乱和多囊卵巢形态^[1]。有研究表明,PCOS 占无排卵性不孕症的 75% 以上^[2]。体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 是治疗无排卵性不孕症和提高 PCOS 患者妊娠率的重要方法。相比于传统方案,拮抗剂方案具有安全性高、治疗周期短等优点,已被多数指南和专家推荐为 PCOS 患者的优先选用方案^[3-4]。控制性超促排卵 (controlled ovarian hyperstimulation, COH) 是 IVF-ET 治疗的核心环节,人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 扳机时机对于 COH 非常重要。在 COH 过程中,卵泡直径达到 18~22 mm 时,注射 HCG 诱导排卵,给药时间基于卵泡直径来确定。卵泡直径 ≥ 18 mm 时被定义为优势卵泡。有研究报道,优势卵泡的过度生长可能对卵母细胞质量产生负面影响,延迟 HCG 触发时间所诱导的卵泡过度生长可能会破坏卵母细胞的发育能力^[5]。Lin 等^[6]以优势卵泡比例 (≥ 18 mm 卵泡数/ ≥ 10 mm 卵泡数) 为标准,发现在 ≤ 30 岁人群中,优势卵泡比例越高,妊娠结局越好;而在 ≥ 40 岁人群中,当优势卵泡比例 $> 40\%$ 时,妊娠结局明显变差。卵泡直径 ≥ 14 mm 时获得的卵母细胞已具备受精能力,而 PCOS 患者促排卵后容易出现多卵泡同时发育,卵巢过度刺激等情况^[7]。如何选择合适的 HCG 扳机时机以获得更高质量的卵母细胞,降低卵巢过度刺激带来的风险成为学科关注的重点。本研究旨在

探讨 HCG 扳机日直径 16~18 mm 卵泡比例对接受拮抗剂方案治疗 PCOS 患者 IVF-ET 助孕结局的影响,为确定 PCOS 患者最佳 HCG 扳机时机提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2016 年 1 月至 2021 年 12 月于南京医科大学附属妇产医院行 IVF-ET 助孕的 PCOS 患者的临床资料。根据 HCG 扳机日双侧卵巢直径 16~18 mm 卵泡比例,以三分位法将其分为 A 组 (直径 16~18 mm 卵泡比例 < 0.43 , 262 例)、B 组 ($0.43 \leq$ 直径 16~18 mm 卵泡比例 < 0.56 , 267 例) 和 C 组 (直径 16~18 mm 卵泡比例 ≥ 0.56 , 247 例)。本研究获南京医科大学附属妇产医院医学伦理委员会批准 (批号:2023KY-018-01)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)受精方式为体外受精,治疗方案为拮抗剂方案;(2)病历资料完整;(3)符合 PCOS 的诊断标准 (参考 2003 年鹿特丹标准)^[8];(4)患者取卵后因卵巢因素、内膜因素、激素水平因素或其他个人因素进行全胚冷冻并进行首次冻融胚胎移植 (frozen-thawed embryo transfer, FET) 的 IVF-ET 周期。排除标准:(1)子宫异常,包括子宫畸形、子宫内膜息肉等;(2)卵巢异常,包括单侧卵巢缺失、卵巢囊肿等;(3)接受植入前遗传学筛查的夫妇;(4)丈夫或妻子染色体异常;(5)合并其他因素引起的排卵障碍以及高雄激素血症;(6)合并内分泌疾病;(7)合并自身免疫性疾病。

1.3 促排卵方案 患者于月经第 2~3 天检查内分

泌指标水平,并测量基础窦卵泡计数,参考国际标准化组织(International Standards Organization, ISO)标准化流程^[9]制定促排卵方案。当经阴道超声下至少有 3 个卵泡直径 > 17 mm 或 2 个卵泡直径 > 18 mm 时,结合血清雌二醇(estradiol, E₂)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和孕酮(progesterone, P)水平,注射 HCG 5 000 ~ 10 000 U 诱发排卵,HCG 扳机日后 36 h 在经阴道超声监测下取卵。

1.4 体外受精胚胎培养 在取卵当日,男方采用自慰方式留取精液标本,然后通过密度梯度离心法进行处理。体外受精后将胚胎置于 G1 plus 培养液(瑞典 Vitrolife 公司)中进行培养,于第 1 天观察并记录胚胎情况。正常受精的胚胎继续培养至第 3 天,冷冻 2 枚优质胚胎,剩余胚胎进行囊胚培养。卵裂期胚胎按照 Peter 卵裂期胚胎评分系统进行卵裂期胚胎评分,发育至 6 ~ 10 个细胞且碎片率 < 20% 的胚胎判定为优质胚胎^[10]。囊胚评分标准参考 Gardner 评分系统^[11],囊胚评分 ≥ 3BB 为优质囊胚。

1.5 内膜准备方案和 FET 本研究所有 PCOS 患者均进行全胚冷冻,主要由于鲜胚移植卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)发生风险升高或因患者内膜因素取消鲜胚移植^[12]。FET 周期内膜准备方案有两种。(1)自然周期方案:适用于月经周期规律及正常排卵者。月经周期第 10 ~ 12 天监测卵泡生长和子宫内膜。当卵泡直径 > 18 mm、子宫内膜厚度 ≥ 7 mm 时,肌内注射 10 000 U HCG。(2)人工周期方案:适用于月经周期不规律、排卵障碍、自然周期子宫内膜生长不良患者。月经周期第 2 天口服雌激素,当子宫内膜厚度达到 7 mm, E₂ 水平达到 200 pg/mL 时,给予孕激素转化内膜。采用玻璃化方案进行胚胎冷冻复苏,根据患者体质指数(body mass index, BMI)、胚胎质量、瘢痕子宫存在情况以及个人意愿等进行综合考评,选择移植 1 ~ 2 枚复苏后 50% 以上的卵裂球存活的卵裂期胚胎或评分在 3BC 以上的囊胚进行移植。

1.6 随访 移植后 14 d 检测血清人绒毛膜促性腺激素 β(β-human chorionic gonadotropin, β-HCG),若 β-HCG > 50 U/L,持续予黄体支持至妊娠 8 ~ 10 周。妊娠 6 周后经 B 超检查确认孕囊或原始心管搏动,每 2 周进行 1 次 B 超检查,至妊娠 8 ~ 10 周。专人电话随访妊娠中晚期及分娩情况。

1.7 观察指标 通过医院电子病历系统收集相关指标资料。

1.7.1 一般临床资料 女方年龄、男方年龄、女方

BMI、男方 BMI、不孕年限、不孕类型、基础促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、基础 LH、基础 LH/FSH、基础睾酮(testosterone, T)、基础抗缪勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)。

1.7.2 超促排卵周期情况 促性腺激素(gonadotropin, Gn)使用总量、Gn 使用天数、HCG 扳机日 LH、HCG 扳机日 P、HCG 扳机日 E₂、处理后精子存活率、处理后前向运动精子率以及中重度 OHSS 发生率。其中 FSH、LH、E₂、T 和 P 水平应用罗氏化学发光分析仪进行检测。AMH 水平采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒均购自美国 RB 公司。处理后精子存活率 = 处理后精子存活数量/处理后精子总数量 × 100%;处理后前向运动精子率 = 处理后前向运动精子数量/处理后精子总数量 × 100%;中重度 OHSS 发生率 = 中重度 OHSS 周期数/周期总数 × 100%。

1.7.3 胚胎发育情况 获卵数、2 原核(pronucleus, PN)数、多 PN 数、多 PN 率、卵裂数、囊胚形成数、囊胚形成率、可移植胚胎数、高分囊胚数、高分囊胚率。多 PN 率 = 多 PN 数/获卵数 × 100%;囊胚形成率 = 囊胚形成数/培养囊胚数 × 100%;高分囊胚率 = 高分囊胚数/培养囊胚数 × 100%。

1.7.4 胚胎移植情况、妊娠结局和围产期结局 移植胚胎数、移植胚胎天数、内膜准备方案、内膜厚度、胚胎着床率、生化妊娠率、临床妊娠率、流产率、早期流产率、晚期流产率、异位妊娠率、活产率、足月产率、分娩方式、低出生体质量儿发生率、巨大儿发生率、妊娠期高血压发生率及妊娠期糖尿病发生率等。其中, FET 后血 HCG 阳性为生化妊娠;移植 4 周后经 B 超确认有宫内妊娠囊为临床妊娠;妊娠后未满 12 周的妊娠丢失为早期流产,发生在 12 周后但未达到 28 周的为晚期流产,妊娠满 28 周以后的流产属于引产;妊娠满 28 周但未满 37 周分娩为早产,达到 37 周而未满 42 周为足月产;新生儿出生体质量 < 2 500 g 为低出生体质量儿, > 4 000 g 为巨大儿;同一手臂至少 2 次测量的收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,为妊娠期高血压;妊娠期首次发现或发生糖代谢异常为妊娠期糖尿病^[13-15]。胚胎着床率 = 着床胚胎数/移植胚胎数 × 100%(单胚胎移植双胎妊娠着床数计为 1);生化妊娠率 = 生化妊娠例数/移植例数 × 100%;临床妊娠率 = 临床妊娠例数/移植例数 × 100%;流产率 = 流产例数/临床妊娠例数 × 100%;早期流产率 = 早期流产例数/临床妊娠例数 × 100%;晚期流产率 = 晚期流产例数/临床妊娠例数 × 100%;异位妊娠率 = 异位妊娠例数/临床妊娠例数 ×

100% ;活产率 = 活产例数/移植例数 × 100% ;足月产率 = 足月产例数/移植例数 × 100% ;低出生体质量儿发生率 = 低出生体质量儿数/分娩儿数 × 100% ;巨大儿发生率 = 巨大儿数/分娩儿数 × 100% ;妊娠期糖尿病发生率 = 妊娠期糖尿病例数/分娩例数 × 100% ;妊娠期高血压发生率 = 妊娠期高血压例数/分娩例数 × 100% 。

1.8 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。不符合正态分布的计量资料以中位数(下

四分位数,上四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以百分率(分子/分母) [$\% (n_1/n_2)$] 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 三组一般临床资料比较 B 组基础 LH、基础 LH/FSH 显著高于 A 组和 C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),三组间其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 三组一般临床资料比较 [$M(P_{25}, P_{75}), \%(n_1/n_2)$]

组别	例数	女方年龄(岁)	男方年龄(岁)	女方 BMI(kg/m ²)	男方 BMI(kg/m ²)	不孕年限(年)	不孕类型	
							原发性	继发性
A 组	262	28.00 (26.00,30.00)	29.00 (27.00,31.00)	24.50 (21.75,27.50)	24.49 (22.07,26.21)	3.00 (2.00,5.00)	74.05(194/262)	25.95(68/262)
B 组	267	28.00 (26.00,30.00)	29.00 (27.00,31.00)	23.45 (21.23,25.95)	24.60 (22.35,27.36)	3.00 (2.00,4.00)	72.66(194/267)	27.34(73/267)
C 组	247	28.00 (26.00,29.75)	29.00 (27.00,31.00)	23.75 (21.50,26.78)	24.69 (21.81,26.79)	3.00 (2.00,5.00)	72.87(180/247)	27.13(67/247)
H/χ^2		0.422	0.215	5.565	2.102	4.983	0.149	
P		0.810	0.898	0.062	0.350	0.083	0.928	

组别	例数	基础 FSH(U/L)	基础 LH(U/L)	基础 LH/FSH	基础 T(ng/mL)	基础 AMH(ng/mL)
A 组	262	6.47(5.40,7.38)	6.30(4.36,9.09)	1.01(0.71,1.34)	0.60(0.45,0.73)	10.08(7.38,15.44)
B 组	267	6.43(5.59,7.40)	7.14(5.16,10.32) ^a	1.17(0.83,1.53) ^a	0.58(0.44,0.74)	11.19(7.65,15.12)
C 组	247	6.34(5.44,7.50)	6.67(4.51,9.27) ^b	0.99(0.73,1.45) ^b	0.56(0.43,0.73)	10.95(8.13,15.85)
H/χ^2		1.706	9.990	7.874	2.016	0.327
P		0.426	0.007	0.020	0.365	0.849

注:与 A 组比较,^a $P < 0.05$;与 B 组比较,^b $P < 0.05$

2.2 三组超促排卵周期情况比较 A 组 Gn 使用总量高于 B 组和 C 组,HCG 扳机日 E₂ 水平低于 B 组、C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。三组间 Gn 使

用天数、HCG 扳机日 LH、HCG 扳机日 P、处理后精子存活率、处理后前向运动精子率、中重度 OHSS 发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 三组超促排卵周期情况比较 [$M(P_{25}, P_{75}), \%(n_1/n_2)$]

组别	例数	Gn 使用总量(IU)	Gn 使用天数	HCG 扳机日 LH(U/L)	HCG 扳机日 P(ng/mL)
A 组	262	1800.00(1487.50,2300.00)	9.00(8.00,11.00)	2.54(1.62,4.15)	1.26(0.90,1.71)
B 组	267	1737.50(1400.00,2000.00) ^a	9.00(8.00,10.00)	2.45(1.62,3.86)	1.34(0.89,1.81)
C 组	247	1650.00(1425.00,1962.50) ^a	9.00(8.00,10.00)	2.37(1.41,3.59)	1.36(0.98,1.91)
H/χ^2		9.085	5.530	2.939	2.592
P		0.011	0.063	0.230	0.274

组别	例数	HCG 扳机日 E ₂ (pg/mL)	处理后精子存活率(%)	处理后前向运动精子率(%)	中重度 OHSS 发生率(%)
A 组	262	5518.50(4161.50,8202.00)	99.00(98.00,99.00)	98.00(97.00,99.00)	5.73(15/262)
B 组	267	6778.00(4805.37,9077.00) ^a	99.00(99.00,99.00)	98.00(97.00,98.00)	5.24(14/267)
C 组	247	6182.00(4709.00,9379.00) ^a	99.00(98.00,99.00)	98.00(97.00,98.00)	3.64(9/247)
H/χ^2		14.662	4.505	1.558	1.288
P		0.001	0.105	0.459	0.525

注:与 A 组比较,^a $P < 0.05$

2.3 三组胚胎发育情况比较 B 组和 C 组获卵数、2PN 数、卵裂数、囊胚形成数以及可移植胚胎数高于 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。C 组囊胚形成率高于 A 组和 B 组,高分囊胚率高于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 三组体外受精周期后首次 FET 情况以及妊

娠、围产期结局比较 三组移植胚胎数、移植胚胎天数、内膜准备方案及内膜厚度比较差异无统计学意义($P > 0.05$),三组胚胎着床率、生化妊娠率、临床妊娠率、流产率、活产率、妊娠期糖尿病发生率及妊娠期高血压发生率等比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 3 三组胚胎发育情况比较 [$M(P_{25}, P_{75}), \% (n_1/n_2)$]

组别	例数	获卵数(枚)	2PN 数(枚)	多 PN 数(枚)	多 PN 率(%)	卵裂数(枚)
A 组	262	13.00(10.00,17.00)	10.00(7.00,14.00)	0.00(0.00,1.00)	0.00(0.00,10.13)	11.00(8.00,14.00)
B 组	267	15.00(12.00,18.00) ^a	12.00(9.00,15.00) ^a	0.00(0.00,1.00)	0.00(0.00,8.70)	12.00(9.00,16.00) ^a
C 组	247	15.00(11.00,19.00) ^a	12.00(8.00,15.00) ^a	0.00(0.00,1.00)	0.00(0.00,9.09)	13.00(9.00,16.00) ^a
H/χ^2		13.779	16.327	0.190	0.063	17.103
P		0.001	0.000	0.909	0.969	<0.001

组别	例数	囊胚形成数(枚)	囊胚形成率(%)	可移植胚胎数(枚)	高分囊胚数(枚)	高分囊胚率(%)
A 组	262	5.00(2.00,7.00)	58.90(1433/2433)	9.50(6.00,13.00)	2.00(1.00,5.00)	34.69(844/2433)
B 组	267	6.00(3.00,9.00) ^a	58.92(1714/2909)	11.00(8.00,14.00) ^a	3.00(1.00,6.00)	33.14(964/2909)
C 组	247	6.00(3.00,10.00) ^a	61.92(1639/2647) ^{ab}	11.00(8.00,15.00) ^a	3.00(1.00,6.00)	36.04(954/2647) ^b
H/χ^2		13.403	6.671	14.305	3.945	5.182
P		0.001	0.036	0.001	0.139	0.075

注:与 A 组比较,^a $P < 0.05$;与 B 组比较,^b $P < 0.05$

表 4 三组体外受精周期后首次 FET 情况以及妊娠、围产期结局比较 [$M(P_{25}, P_{75}), \% (n_1/n_2)$]

组别	例数	移植胚胎数(枚)	移植胚胎天数		内膜准备方案		内膜厚度(mm)	胚胎着床率(%)
			D3	D5/D6	自然周期	人工周期		
A 组	262	2.00(2.00,2.00)	15.27(40/262)	84.73(222/262)	14.12(37/262)	85.88(225/262)	9.50(8.50,11.00)	55.06(261/474)
B 组	267	2.00(2.00,2.00)	12.73(34/267)	87.27(233/267)	11.61(31/267)	88.39(236/267)	9.50(8.00,11.00)	57.11(277/485)
C 组	247	2.00(2.00,2.00)	12.15(30/247)	87.85(217/247)	9.72(24/247)	90.28(223/247)	9.50(8.50,10.50)	53.28(244/458)
H/χ^2		2.055	1.224		2.385		1.143	1.408
P		0.358	0.542		0.303		0.565	0.495

组别	例数	生化妊娠率(%)	临床妊娠率(%)	流产率(%)	早期流产率(%)	晚期流产率(%)	异位妊娠率(%)	活产率(%)
B 组	267	85.39(228/267)	75.28(201/267)	18.91(38/201)	10.45(21/201)	8.46(17/201)	0.00(0/201)	61.05(163/267)
C 组	247	82.59(204/247)	73.28(181/247)	17.68(32/181)	11.60(21/181)	6.08(11/181)	0.00(0/181)	60.32(149/247)
H/χ^2		0.773	0.447	0.979	0.168	2.338	—	0.069
P		0.680	0.800	0.613	0.920	0.311	0.649*	0.966

组别	例数	足月产率(%)	分娩方式		低出生体质量儿发生率(%)	巨大儿发生率(%)	妊娠期糖尿病发生率(%)	妊娠期高血压发生率(%)
			阴道分娩	剖宫产				
A 组	262	40.08(105/262)	22.36(36/161)	77.64(125/161)	26.76(57/213)	7.51(16/213)	2.29(6/262)	4.20(11/262)
B 组	267	39.33(105/267)	28.22(46/163)	71.78(117/163)	26.51(57/215)	3.72(8/215)	1.87(5/267)	5.24(14/267)
C 组	247	42.51(105/247)	21.48(32/149)	78.52(117/149)	22.56(44/195)	8.21(16/195)	2.43(6/247)	3.24(8/247)
H/χ^2		0.583	2.340		1.177	4.064	0.204	1.269
P		0.747	0.310		0.555	0.131	0.903	0.530

注:*为 Fisher 确切概率法所得值

3 讨论

3.1 随着辅助生殖技术的不断发展,当通过其他诱导排卵方法助孕失败时,体外受精/卵胞浆内单精子显微注射技术(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)成为 PCOS 患者助孕的有效方法^[16]。在不同的超促排卵方案中,拮抗剂方案相较于传统的长方案具有无 flare-up 效应、促排卵时间短、OHSS 发生风险低、患者依从性好等优点,故其临床应用越来越广泛。而 PCOS 患者在控制性超促排卵过程中容易发生多卵泡发育、雌激素水平增高、晚卵泡期 P 水平升高等,影响子宫内膜容受性,进而影响胚胎着床;另外,虽然该方案获卵数多,但优质卵子数及可移植胚胎数并不多^[17]。目前,鲜有针对 PCOS 患者使用拮抗剂方案最佳 HCG 扳机时机的相关研究文献。

3.2 研究表明,从大卵泡(直径 ≥ 18 mm)中取出的

卵母细胞质量通常优于从小卵泡中取出的卵母细胞,而且来自大卵泡的卵母细胞更容易发育成高质量的胚胎^[18-19]。在临床工作中,常通过延长 HCG 扳机时间来获得更多的大卵泡,以获得更多成熟卵子^[20],且可提高卵母细胞成熟率,提升其发育潜能^[18],但也有研究提出延迟 HCG 扳机时间会减少获卵率,对胚胎质量有负面影响^[5]。在 PCOS 患者控制性超促排卵过程中,HCG 扳机日当天更容易观察到多卵泡同时发育,如果为获得更多的优势卵泡而延长 HCG 扳机时间,血清 E₂ 水平和 OHSS 发生风险也会相应增加,但提前扳机又可能会影响卵母细胞的成熟度,因此,控制性超促排卵过程中扳机时机对 PCOS 患者获得更多成熟卵子及优质胚胎至关重要^[6]。

3.3 本研究按 HCG 扳机日直径 16 ~ 18 mm 卵泡比例进行分组,结果显示 B 组和 C 组获卵数、2PN 数、卵

裂数、囊胚形成数以及可移植胚胎数显著高于 A 组,且 C 组囊胚形成率显著高于 A 组和 B 组,三组间中重度 OHSS 发生率比较差异无统计学意义,提示在 PCOS 患者中,更多的直径为 16 ~ 18 mm 的卵泡数有助于提高获卵数,并在一定程度上提高卵母细胞后续的发育潜能,且不会增加 OHSS 的发生风险。而推迟扳机时间,直径 16 ~ 18 mm 卵泡比例降低,会导致获卵数减少,影响囊胚形成。

3.4 本研究还比较了各组体外受精后首次 FET 的妊娠及围产期结局,结果提示 HCG 扳机日直径 16 ~ 18 mm 卵泡比例对首次 FET 后的妊娠及围产期结局无显著影响。这可能是由于 PCOS 患者获卵数较多,首次 FET 可以选择的优质胚胎较多,且本研究纳入患者虽然采用拮抗剂方案,但均为全胚冷冻,因此,患者内膜并不受超促排卵影响。

综上所述,HCG 扳机日直径 16 ~ 18 mm 卵泡比例可能是指导使用拮抗剂方案 PCOS 患者最佳 HCG 扳机时机的良好指标,在临床工作中并不需要因追求优势卵泡数而延迟 HCG 扳机时间,当直径 16 ~ 18 mm 卵泡比例 ≥ 0.56 时进行 HCG 扳机,尽管并不能改善首次 FET 的妊娠结局,但可显著提高获卵数及囊胚形成数等,从而更加有效地利用卵母细胞,且不会增加 OHSS 的发生风险。

参考文献

- [1] Aversa A, La Vignera S, Rago R, et al. Fundamental concepts and novel aspects of polycystic ovarian syndrome: expert consensus resolutions[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020,11:516.
- [2] Costello M, Garad R, Hart R, et al. A review of first line infertility treatments and supporting evidence in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Med Sci (Basel)*, 2019,7(9):95.
- [3] 中国女医师协会生殖医学专业委员会专家共识编写组. 辅助生殖领域拮抗剂方案标准化应用专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*,2022,42(2):109-116.
- [4] ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation. Erratum: ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI[J]. *Hum Reprod Open*, 2020,2020(4):hoaa067.
- [5] Li Y, Li RQ, Ou SB, et al. Association between the proportion of dominant follicles and oocyte developmental competence[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2014,31(12):1599-1604.
- [6] Lin HY, Li Y, Wang WJ, et al. Role of the proportion of dominant follicles in patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization-embryo transfer[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2019,132(12):1448-1453.
- [7] Bergh C, Broden H, Lundin K, et al. Comparison of fertilization, cleavage and pregnancy rates of oocytes from large and small follicles[J]. *Hum Reprod*, 1998,13(7):1912-1915.
- [8] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group.

Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome(PCOS)[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1):41-47.

- [9] 魏艺,凌秀凤,赵纯,等. 多囊卵巢综合征患者行拮抗剂方案发生卵巢过度刺激综合征危险因素分析及临床预测模型的构建[J]. *生殖医学杂志*,2023,32(12):1849-1856.
- [10] 黄国宁,孙莹璞,孙海翔. 临床诊疗指南. 辅助生殖技术和精子库分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2021:163.
- [11] Gardner DK, Lane M, Stevens J, et al. Reprint of: blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer[J]. *Fertil Steril*, 2019,112(4 Suppl 1):e81-e84.
- [12] 王甜,莫少康,王玲. 卵巢过度刺激综合征相关分子机制的研究进展[J]. *中国临床新医学*,2023,16(2):195-199.
- [13] 黄泰帅,左延莉,滕敏,等. 高龄女性 IVF/ICSI 助孕临床妊娠结局影响因素研究[J]. *中国临床新医学*,2020,13(4):363-367.
- [14] 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.
- [15] Zegers-Hochschild F, Nygren KG, Adamson GD, et al. The ICMART glossary on ART terminology[J]. *Hum Reprod*, 2006,21(8):1968-1970.
- [16] Costello MF, Misso ML, Balen A, et al. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility[J]. *Hum Reprod Open*, 2019,2019(1):hoy021.
- [17] Yang Y, Liu B, Wu G, et al. Exploration of the value of progesterone and progesterone/estradiol ratio on the hCG trigger day in predicting pregnancy outcomes of PCOS patients undergoing IVF/ICSI: a retrospective cohort study[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021,19(1):184.
- [18] Ectors FJ, Vanderzwalmen P, Van Hoec J, et al. Relationship of human follicular diameter with oocyte fertilization and development after in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection[J]. *Hum Reprod*, 1997,12(9):2002-2005.
- [19] Wittmaack FM, Kregger DO, Blasco L, et al. Effect of follicular size on oocyte retrieval, fertilization, cleavage, and embryo quality in in vitro fertilization cycles: a 6-year data collection[J]. *Fertil Steril*, 1994,62(6):1205-1210.
- [20] Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, et al. Is earlier administration of human chorionic gonadotropin (hCG) associated with the probability of pregnancy in cycles stimulated with recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists? A prospective randomized trial[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(5):1112-1115.

[收稿日期 2023-11-17][本文编辑 余军 蒋龙艳]

本文引用格式

彭丽君,谢奇君,杨焯,等. 拮抗剂方案中 HCG 扳机日直径 16 ~ 18 mm 卵泡比例对 PCOS 患者 IVF-ET 结局的影响[J]. *中国临床新医学*, 2024,17(5):517-522.