

# GnRH-a长方案、短方案和GnRH-ant方案治疗卵巢低反应的疗效评估

依力米努尔·阿布拉江, 苏合热提·努尔夏提, 巩晓芸\*

新疆医科大学第一附属医院生殖中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月27日

## 摘要

目的: 对比3种促排卵方案对卵巢低反应(POR)的治疗效果。方法: 回顾性选取本院生殖中心接诊的行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的POR共300个周期, 根据促排卵方案的不同分为3组: 促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)长方案108个周期(长方案组)、GnRH-a短方案82个周期(短方案组)、促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-ant)方案110个周期(拮抗剂组)。记录3组促性腺激素药物(Gn)总量、Gn天数、总获卵数及临床妊娠结局等。根据根据获卵数不同对3组患者进行分层, 对比各亚组的卵泡输出率(FORT)差异。结果: 3组Gn总量、Gn天数、总获卵数、2PN数、hCG日LH及P水平比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), hCG日E<sub>2</sub>、内膜厚度、MII数及优质胚胎数比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。长方案组Gn总量、hCG日P最高, 总获卵数最多, Gn天数最长, 2PN数最少, hCG日LH最低; 拮抗剂组Gn总量最少、Gn天数最短, 2PN数最多; 短方案组总获卵数最少。3组正常受精率、临床妊娠率、周期取消率、早产流产率、异位妊娠率比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。长方案组OHSS发生率显著高于另外两组( $P < 0.05$ ), 短方案组与拮抗剂组OHSS发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。获卵数  $\leq 4$ 个时, 3组年龄、AMH、AFC及FORT比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 获卵数  $> 4$ 个时, 3组FORT比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 长方案组FORT显著高于另外两组( $P < 0.05$ ), 短方案组与拮抗剂组FORT比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。FORT截断值为62.30%时, 对IVF-ET临床妊娠有较高的预测价值(AUC = 0.811), 灵敏度、特异度分别为85.27%和70.11%, 95%CI为0.748~0.889。结论: 3种促排卵方案治疗POR的助孕结局相似, 但短方案的获卵数偏少, 长方案的Gn用量大、费用高, 拮抗剂方案促排时间短、Gn用量少, 在时间-经济成本方面更具优势。但对于获卵数  $> 4$ 个次优反应患者, 长方案的卵泡同步性发育更具优势。

## 关键词

拮抗剂, 卵巢低反应, 体外受精-胚胎移植, 促性腺激素释放激素

\*通讯作者。

# Evaluation of the Efficacy of GnRH-a Long Protocol, Short Protocol, and GnRH-ant Protocol in the Treatment of Ovarian Hyporesponsiveness

Yiliminuer·Abulajiang, Suhereti·Nuexiati, Xiaoyun Gong\*

Reproductive Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Dec. 27<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To compare the therapeutic effects of three ovulation promotion regimens on ovarian low response (POR). **Methods:** A total of 300 cycles of POR undergoing in vitro fertilization embryo transfer (IVF-ET) received from our reproductive center were retrospectively selected and divided into three groups according to different ovulation promotion protocols: 108 cycles of gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) long protocol (long protocol group), 82 cycles of GnRH-a short protocol (short protocol group), and 110 cycles of gonadotropin-releasing hormone antagonist (GnRH-ant) (antagonist group). The total amount of gonadotropin drugs (Gn), the number of days of Gn, the total number of oocytes retrieved, and clinical pregnancy outcomes were recorded in the three groups. Three groups of patients were stratified according to the number of oocytes retrieved, and the differences in follicle output rate (FORT) among each subgroup were compared. **Results:** There were statistically significant differences in the total amount of Gn, the number of days of Gn, the total number of oocytes retrieved, the number of 2PN, the level of LH and P on the day of hCG among the three groups ( $P < 0.05$ ), but there was no statistically significant difference in the number of  $E_2$ , intimal thickness, MII, and high-quality embryos on the day of hCG among the three groups ( $P > 0.05$ ). The total amount of Gn and daily P of hCG in the long protocol group were the highest, the total number of eggs captured was the highest, the number of Gn days was the longest, the number of 2PN was the lowest, and the daily LH of hCG was the lowest; The total amount of Gn in the antagonist group was the lowest, the number of Gn days was the shortest, and the number of 2PN was the highest; the total number of eggs captured in the short-acting group was the lowest. There was no significant difference in the normal fertilization rate, clinical pregnancy rate, cycle cancellation rate, premature abortion rate, and ectopic pregnancy rate among the three groups ( $P > 0.05$ ). The incidence of OHSS in the long-acting group was significantly higher than that in the other two groups ( $P < 0.05$ ), while there was no statistically significant difference in the incidence of OHSS between the short-acting group and the antagonist group ( $P > 0.05$ ). When the number of eggs retrieved was  $\leq 4$ , there was no statistically significant difference in age, AMH, AFC, and FORT among the three groups ( $P > 0.05$ ). When the number of eggs retrieved was greater than 4, there was a statistically significant difference in FORT among the three groups ( $P < 0.05$ ), while the long protocol effect group had a significantly higher FORT than the other two groups ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in FORT between the short protocol effect group and the antagonist group ( $P > 0.05$ ). When the cutoff value of FORT was 62.30%, it had a high predictive value for IVF-ET clinical pregnancy (AUC = 0.811), with sensitivity and specificity of 85.27% and 70.11%, respectively, and 95%CI was 0.748 to 0.889. **Conclusion:** The outcomes of the three ovulation promoting regimens in the treatment of POR are similar, but

the number of oocytes obtained in the luteal phase is relatively small, while the amount of Gn used in the follicular phase is large and the cost is high. The antagonist regimen has a shorter ovulation promoting time and less Gn used, which is more advantageous in terms of time economic cost. However, for patients with suboptimal responses with more than 4 oocytes retrieved, synchronous follicular development with a long follicular phase scheme has a more advantageous advantage.

## Keywords

Antagonists, Ovarian Hyporesponsiveness, *In Vitro* Fertilization - Embryo Transfer, Gonadotropin Releasing Hormone

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

近年来, 不孕症已成为继恶性肿瘤和心血管疾病后的全球第 3 大疾病, 我国不孕症的患病率高达 10%~15%, 并且仍有逐年升高趋势[1]。体外受精 - 胚胎移植(*In Vitro* Fertilization and Embryo Transfer, IVF-ET)是治疗女性不孕症的重要手段。在 IVF-ET 过程中, 卵巢对促性腺激素药物(Gonadotropin, Gn)的反应性下降是导致妊娠率低下的主要原因, 研究指出约有 9%~24%的辅助生殖技术助孕女性都存在卵巢低反应(Poor Ovarian Response, POR) [2]。POR 使得女性卵巢内卵泡数量减少, 卵母细胞质量下降, 获卵数减少, 临床妊娠率仅为 10%~20% [3]。对于进行辅助生殖助孕的 POR 患者, 临床建议通过促排卵方案提高卵巢反应性, 改善妊娠结局[4]。目前, 临床常用的促排卵方案较多, 如促性腺激素释放激素激动剂(Gonadotropin Releasing Hormone Agonist, GnRH-a)长方案、GnRH-a 短方案、促性腺激素释放激素拮抗剂(Gonadotropin Releasing Hormone Antagonist, GnRH-ant)方案等, 但 POR 患者助孕过程中选择何种促排卵方案最为安全、有效、经济, 还存有争议[5] [6]。本文拟通过回顾性分析, 探讨 3 种促排卵方案(GnRH-a 长方案、GnRH-a 短方案、GnRH-ant 方案)在 POR 治疗中的应用效果, 现报道如下。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象

回顾性选取本院生殖中心在 2020 年 1 月至 2023 年 1 月收治的行 IVF-ET 治疗患者的临床资料。1) POR 诊断标准[7]: ① 年龄  $\geq 40$  岁或具备 POR 的任何危险因素; ② 前次 POR (常规刺激卵子获取数  $\leq 3$  个); ③ 一个异常卵巢储备试验结果(抗苗勒管激素  $< 0.5\sim 1.1$  ng/mL, 或窦卵泡数  $< 5\sim 7$  个), 满足其中至少 2 条即可诊断。2) 纳入标准: ① 符合 POR 诊断标准; ② 自愿接受 IVF-ET 治疗; ③ 卵巢完整无囊肿。3) 排除标准: ① 夫妻任意一方存在染色体异常者; ② 生殖器官畸形者; ③ 有内分泌或全身系统疾病者; ④ 男方重度少弱精症者。共纳入符合条件的 300 个周期, 根据促排卵方案的不同分为 3 组: GnRH-a 长方案 108 个周期(长方案组)、GnRH-a 短方案 82 个周期(短方案组)、GnRH-ant 方案 110 个周期(拮抗剂组)。

### 2.2. 研究方法

#### 2.2.1. GnRH-a 长方案

月经周期第 2~3 d, 应用长效 GnRH-a (达菲林, 法国博福益普生制药有限公司, 注册证号 H20140298,

规格: 3.75 mg), 单剂量 3.75 mg, 进行垂体降调节处理, 14~21 d 后垂体降调节达标[B 超显示卵泡直径 $\leq 5$  mm, 子宫内膜  $\leq 5$  mm, 血促黄体生成素(LH) $\leq 5$  IU/mL, 血卵泡刺激素(FSH) $\leq 5$  IU/mL, 雌二醇( $E_2$ ) $\leq 30$  pg/mL], 开始应用促性腺激素药物(Gn)。Gn 启动剂量为 225~300 单位, 之后的药量根据血激素水平、卵泡发育情况进行调整, 当 $\geq 18$  mm 卵泡数量  $\geq 1$  个或 $\geq 17$  mm 卵泡数量  $\geq 3$  个, 结合血  $E_2$  水平, 注射绒毛膜促性腺激素(hCG, 珠海丽珠制药公司)6000~10000 U, 34~36 h 后行 B 超下取卵术。

### 2.2.2. GnRH-a 短方案

月经来潮第 2~3 d, 开始每天用 Gn (启动剂量 225~300 单位), 之后的药量根据血激素水平、卵泡发育情况进行调整; 月经来潮第 2~3 d, 应用短效 GnRH-a (达菲林, 博福益普生制药有限公司, 注册证号 H20130797, 规格 0.1 mg) 0.1mg/d, 直至 hCG 日。当 $\geq 18$  mm 卵泡数量  $\geq 1$  个或 $\geq 17$  mm 卵泡数量  $\geq 3$  个, 结合血  $E_2$  水平, 注射绒毛膜促性腺激素(hCG, 珠海丽珠制药公司) 6000~10,000 U, 34~36 h 后行 B 超下取卵术。

### 2.2.3. GnRH-ant 方案

月经来潮第 2~3 d 开始用 Gn (启动剂量 225~300 单位), 4~5 d 后进行卵泡及血清激素水平监测, 最大卵泡直径  $\geq 1.4$  cm 时, 加用 GnRH-ant (注射用醋酸西曲瑞克, 南京健友生化制药股份有限公司, 国药准字 H20213977, 规格 0.25 mg) 0.25 mg/d, 直至 HCG 日。当直径  $\geq 18$  mm 卵泡数  $\geq 1$  个或 $\geq 17$  mm 卵泡数量  $\geq 3$  个, 结合血  $E_2$  水平, 注射 hCG 2000 U 扳机, 34~36 h 后行 B 超下取卵术。

取卵后第 3 d 行胚胎移植, 移植胚胎数量不超过 3 个(II 级 4 细胞以上胚胎), 移植后持续进行黄体支持。移植后第 14 d 检查血 hCG 判定是否妊娠, 妊娠者持续黄体支持, 移植术后 28~30 d 行阴道 B 超检查, 探及宫内妊娠囊判定为临床妊娠; 探及宫外孕囊、胚芽、胎心搏动则判定为异位妊娠。

## 2.3. 观察指标

1) 对比 3 组的促排卵情况及实验室指标, 包括 Gn 总量、Gn 天数、hCG 日激素水平及内膜厚度、总获卵数、MII (成熟的卵母细胞)数、两个原核(2PN, 受精正常)数、优质胚胎数。2) 对比 3 组的妊娠结局, 包括正常受精率、临床妊娠率、周期取消率[(未取卵周期 + 未获卵周期 + 无可移植胚胎周期)/促排卵总周期  $\times 100\%$ ]、早产流产率、异位妊娠率、卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率。3) 根据获卵数不同( $>4$  个、 $\leq 4$  个)对 3 组患者进行分层, 共分成 6 个亚组, 对比各亚组的年龄、窦卵泡数(AFC)、抗苗勒管激素(AMH)及卵泡输出率(FORT)差异,  $FORT = hCG$  日优势卵泡数(直径  $\geq 16$  mm)/促排卵前  $AFC \times 100\%$ 。

## 2.4. 统计学方法

统计学软件选用 SPSS25.0, 计数资料[例( $n$ )或百分比(%)]比较进行  $\chi^2$  检验, 通过正态分布检验的计量资料以[均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )]表示, 多组计量资料的单因素分析进行方差分析, 进一步两两比较采用 LSD- $t$  检验, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 FORT 对 IVF-ET 助孕结局的预测价值, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 基线资料比较

3 组 POR 患者的年龄、体重指数(BMI)、月经周期、不孕年限、既往 IVF 次数、基础 FSH、基础 LH、基础  $E_2$ 、抗苗勒管激素(AMH)及 AFC 比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**Table 1.** Comparison of baseline data among three groups of POR patients ( $\bar{x} \pm s$ )  
**表 1.** 3 组 POR 患者的基线资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	周期数	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	月经周期(d)	不孕年限(年)	既往 IVF 次数(次)	基础 FSH(IU/L)	基础 LH(IU/L)	基础 E <sub>2</sub> (pg/mL)	AFC(个)	AMH(ng/ml)
长方案组	108	37.21 ± 4.69	23.41 ± 2.85	28.95 ± 3.65	4.25 ± 1.70	1.54 ± 0.63	12.35 ± 4.51	4.40 ± 1.20	51.43 ± 11.82	5.51 ± 2.60	2.33 ± 0.31
短方案组	82	38.42 ± 5.13	24.06 ± 3.11	29.41 ± 2.03	5.09 ± 1.25	1.44 ± 0.38	11.64 ± 6.25	3.98 ± 1.04	49.27 ± 10.35	5.24 ± 1.96	2.27 ± 0.29
拮抗剂组	110	38.10 ± 4.91	23.67 ± 2.97	29.10 ± 3.74	4.80 ± 1.14	1.60 ± 0.47	10.99 ± 5.34	5.20 ± 0.99	48.84 ± 13.59	5.19 ± 1.44	2.40 ± 0.31
<i>F</i>		0.922	1.377	0.852	1.101	0.621	0.267	0.354	1.046	0.903	1.066
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

### 3.2.3 组的促排卵情况及实验室指标比较

3 组 Gn 总量、Gn 天数、总获卵数、2PN 数、hCG 日 LH 及 P 水平比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), hCG 日 E<sub>2</sub>、内膜厚度、MII 数及优质胚胎数比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。3 组相比, 长方案组 Gn 总量、hCG 日 P 最高, 总获卵数最多, Gn 天数最长, 2PN 数最少, hCG 日 LH 最低; 拮抗剂组 Gn 总量最少、Gn 天数最短, 2PN 数最多; 短方案组总获卵数最少。短方案组与拮抗剂组 hCG 日 LH、P 水平接近( $t = 0.677, 1.205, P > 0.05$ ), 长方案组与短方案组 2PN 数接近( $t = 0.951, P > 0.05$ )。见表 2。

**Table 2.** Comparison of ovulation induction and laboratory indicators among three groups ( $\bar{x} \pm s$ )  
**表 2.** 3 组促排卵情况及实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	Gn 总量(IU)	Gn 天数(d)	hCG 日				总获卵数(个)	MII 数(个)	2PN 数(个)	优质胚胎数(个)
			LH (IU/L)	E <sub>2</sub> (pmol/L)	P (nmol/L)	内膜厚度(mm)				
长方案组(n = 108)	2732.94 ± 855.96	12.05 ± 1.38	2.23 ± 2.10	6667.55 ± 1782.42	0.71 ± 0.32	10.18 ± 2.45	3.68 ± 0.98	1.82 ± 0.14	2.14 ± 0.78	0.68 ± 0.33
短方案组(n = 82)	2465.48 ± 742.95	8.22 ± 0.75	4.32 ± 1.38	6872.72 ± 1829.74	0.60 ± 0.38	9.76 ± 2.33	3.06 ± 0.40	1.51 ± 0.37	2.41 ± 0.74	0.68 ± 0.36
拮抗剂组(n = 110)	1965.72 ± 624.54	6.14 ± 0.94	4.65 ± 2.17	6546.83 ± 1319.85	0.57 ± 0.43	9.82 ± 2.41	3.40 ± 0.67	1.66 ± 0.41	2.88 ± 0.61	0.80 ± 0.27
<i>F</i>	8.417	9.211	7.373	1.232	5.306	0.977	5.764	0.877	6.452	0.792
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

### 3.3.3 组妊娠结局比较

3 组正常受精率、临床妊娠率、周期取消率、早产流产率、异位妊娠率比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。长方案组 OHSS 发生率显著高于另外两组( $\chi^2 = 5.559, 6.247, P < 0.05$ ), 短方案组与拮抗剂组 OHSS 发生率比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.046, P > 0.05$ )。见表 3。

**Table 3.** Comparison of pregnancy outcomes among three groups [*n* (%)]  
**表 3.** 3 组妊娠结局比较[*n* (%)]

指标	正常受精率	临床妊娠率	周期取消率	早产流产率	异位妊娠率	OHSS 发生率
长方案组(n = 108)	86 (79.63)	26 (24.07)	20 (18.52)	4 (3.70)	1 (0.93)	9 (8.33)
短方案组(n = 82)	66 (80.49)	15 (18.29)	14 (17.07)	5 (6.10)	0 (0)	2 (2.44)
拮抗剂组(n = 110)	91 (82.73)	22 (20.00)	27 (24.55)	8 (7.27)	3 (2.73)	1 (0.91)
$\chi^2$	0.359	1.044	1.962	1.338	2.869	8.204
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05



### 3.4.3 3种方案患者不同获卵数时的 FORT 比较

获卵数  $\leq 4$  个时, 3 组年龄、AMH、AFC 及 FORT 比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 获卵数  $> 4$  个时, 3 组年龄、AMH、AFC 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), FORT 比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 长方案组的 FORT 显著高于另外两组( $P < 0.05$ ), 短方案组与拮抗剂组 FORT 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

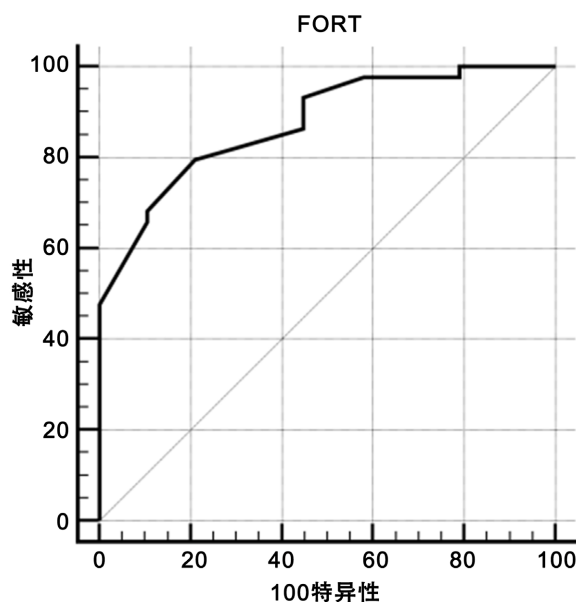
**Table 4.** Comparison of FORT for patients with different egg numbers under three different regimens ( $\bar{x} \pm s$ )

**表 4.** 3 种方案患者不同获卵数时的 FORT 比较( $\bar{x} \pm s$ )

获卵数	组别	周期数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	AMH (ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )	AFC (个, $\bar{x} \pm s$ )	FORT [n (%)]
$\leq 4$ 个	长方案组	30	38.20 $\pm$ 3.67	2.65 $\pm$ 0.78	5.04 $\pm$ 2.33	13 (43.33)
	短方案组	29	39.10 $\pm$ 4.62	2.43 $\pm$ 1.02	4.96 $\pm$ 1.87	11 (37.93)
	拮抗剂组	49	38.84 $\pm$ 3.95	2.39 $\pm$ 0.97	5.10 $\pm$ 1.95	20 (40.82)
	$F/\chi^2$		0.565	0.787	0.651	0.179
	$P$		$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$
$> 4$ 个	长方案组	78	36.75 $\pm$ 4.86	2.24 $\pm$ 0.97	5.92 $\pm$ 2.41	52 (66.67)
	短方案组	53	37.48 $\pm$ 6.28	2.14 $\pm$ 0.84	5.67 $\pm$ 1.98	25 (47.17)
	拮抗剂组	61	37.60 $\pm$ 5.34	2.11 $\pm$ 0.75	6.03 $\pm$ 2.00	31 (50.82)
	$F/\chi^2$		1.517	0.255	0.747	6.946
	$P$		$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$	$<0.05$

### 3.5. FORT 对助孕结局的预测价值

通过绘制 ROC 曲线(见图 1), 分析发现 FORT 的截断值为 62.30%时, 对 IVF-ET 临床妊娠有较高的预测价值, 曲线下面积(AUC)为 0.811, 灵敏度、特异度分别为 85.27%和 70.11%, 95% CI 为 0.748~0.889。



**Figure 1.** ROC curve of FORT predicting IVF-ET clinical pregnancy

**图 1.** FORT 预测 IVF-ET 临床妊娠的 ROC 曲线图

## 4. 讨论

在体外受精助孕治疗中, 控制性卵巢刺激是卵泡浆内单精子注射成功的关键, POR 患者多存在早发 LH 峰、获卵数较少, 周期取消率高的问题, 所以这部分患者的促排卵治疗仍是临床医师面对的一大难题。目前用于 POR 的促排卵策略较多, 如 GnRH-a 长方案、短方案、拮抗剂方案、微刺激方案、改良自然周期等, 这些方法各有优缺点和不同的适用人群[5]。其中, GnRH-a 长方案具有适用人群广, 促排卵效果及预后好的特点, 但其缺陷在于对垂体的过度抑制, Gn 用量大, 费用高, 且早发型 OHSS 风险较高[8]。短方案在卵泡早期可刺激内源性 LH、FSH 释放, 与外源性 Gn 协同作用, 启动卵泡募集, 对内源性 Gn 进行抑制。该方案由于 GnRH-a 的使用时间短, 不会过度抑制垂体及卵巢, 并且还能对垂体 GnRH-a 受体产生 Flare-up 效应, 协同内源性 Gn 增强促排卵效果, 从而减少外源性 Gn 的用量, 但其在获卵数、助孕结局方面不及长方案[9]。拮抗剂方案是 POR 的经典促排卵策略, 该方案在抑制早发 LH 峰方面有显著作用, 且在卵泡发育中晚期用药避免了卵泡募集阶段内源性 LH 及 FSH 抑制, 让卵泡发育过程与自然过程更为接近[10]。有报道指出, 卵泡期长效长方案与拮抗剂方案对 POR 的助孕结局无显著性差异, 但后者的 Gn 用量更少, Gn 应用时间更短[11]。本次研究得出了类似结果: 长方案组的 Gn 总量最高、Gn 天数最长, 拮抗剂组的 Gn 总量最少、Gn 天数最短。其原因是拮抗剂方案的垂体抑制作用较轻, 启动剂量相同的情况下, 拮抗剂方案所需 Gn 剂量更少, Gn 作用时间更短。另有学者对卵泡期长效长方案和黄体期短效长方案的促排卵效果进行对比发现, 长方案组的 HCG 日 LH 水平较短方案组显著下降, 获卵数显著多于短方案组, 但两组的临床妊娠率、活产率、累积妊娠率未见明显差异, 认为卵泡长效长方案可获得更多优质胚胎, 二者的临床结局接近[12]。本研究发现: 3 组中长方案组的 hCG 日 LH 水平最低, 但获卵数最多, OHSS 发生率最高, 而短方案组的获卵数最少。且 3 组的正常受精率、临床妊娠率、周期取消率、早产流产率、异位妊娠率接近。该结果与李昕妍等[13]报道相符, 表明 3 种促排卵方案均可获得较好的助孕结局, 虽然拮抗剂方案的获卵数不及长方案, 但其可通过提高卵母细胞利用率及胚胎质量来降低 OHSS 发生风险, 再加上拮抗剂方案的 Gn 用量更少, Gn 天数更短, 能使患者在更短的时间内成功受孕, 并减少花费。

FORT 是近年来临床提出的一个用于预测卵巢反应性及妊娠结局的新指标, 有报道指出不同 BMI、FORT 组不孕症女性的获卵数、优质胚胎率及临床妊娠率对比有明显差异, BMI 与临床妊娠呈负相关性 ( $r = -0.034, P = 0.031$ ), 而 FORT 与临床妊娠呈正相关性 ( $r = 0.418, P = 0.023$ ) [14]。国内有研究显示, AMH 及 FORT 对 IVF-ET 的卵巢妊娠率无直接影响, 但累积妊娠率可随着二者的升高而增加, 而 OHSS 的发生率也会随之增加[15]。本研究通过 ROC 曲线分析发现, FORT 对 IVT-ET 临床妊娠有较高的预测价值, 当 FORT < 62.30% 时提示卵巢反应性偏低, IVF-ET 临床妊娠率较低, 此时需采取相应的干预对策, 以改善妊娠结局。报道指出[16], 卵泡早期的类固醇合成过程中, LH 发挥着重要作用, 其能间接协调 FSH 来促进卵泡发育, LH-CG 受体、LH- $\beta$  亚基的多态性可引起非预期卵巢反应不良。卵泡长方案会对垂体产生深度抑制作用, 使得 LH 处于低水平, 增加卵巢反应不良风险。本研究通过对比相同获卵数下 3 种促排卵方案的 FORT, 发现获卵数  $\leq 4$  个时, 3 组的 FORT 接近, 获卵数  $> 4$  个时, 长方案组的 FORT 显著高于另外两组。这一结果表明对于次优反应患者, 相比拮抗剂方案和 GnRH-a 短方案, GnRH-a 长方案的卵泡转化能力更强, 获得同等优势卵泡数所需的窦卵泡更少。尽管长方案会造成血清 LH 水平下降, 但临床表型较轻的次优反应患者, 长方案的卵泡同步性发育优势更为显著[17]。

综上所述, 3 种促排卵方案治疗 POR 的助孕结局相似, 但 GnRH-a 短方案的获卵数偏少, GnRH-a 长方案的 Gn 用量大、费用高, GnRH-ant 方案促排时间短、Gn 用量少, 在时间 - 经济成本方面更具优势。但对于获卵数  $> 4$  个次优反应患者, GnRH-a 长方案的卵泡同步性发育更具优势。

## 参考文献

- [1] Bond, J.C., Abrams, J., Wesselink, A.K., *et al.* (2022) Predictors of Non-Response to a Sexual Health Survey in a North American Preconception Cohort Study. *The Journal of Sexual Medicine*, **19**, 1707-1715. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2022.08.199>
- [2] 陈莹, 李飞, 迪力夏提·阿不力孜, 等. 年龄对卵巢低反应患者辅助生殖技术治疗后活产率的影响及其阈值效应分析[J]. 中国全科医学, 2022, 25(3): 264-269.
- [3] 卜晓萌, 牟天伊, 崔乐乐, 等. 不同卵巢反应预测指标对不孕女性卵巢反应功能的评价效果比较[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(7): 801-805.
- [4] 骆晓荣, 朱海英, 孙小燕, 张学红. 卵巢低反应患者促排卵方案的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39(6): 502-506.
- [5] 徐小娅, 禹果, 程兰兰, 谭丽, 赵冬梅. 不同促排卵方案在高龄卵巢储备功能低下人群中的应用研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(12): 1219-1223.
- [6] 孙环宇, 赵邦霞, 刘芳, 郭京京. 浅谈卵巢慢反应人群促排卵方案的改善[J]. 中国性科学, 2022, 31(6): 58-61.
- [7] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 高龄女性不孕诊治指南[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(2): 87-100.
- [8] 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.
- [9] 李冬兰, 李琳, 杨丽娟, 陈韦君, 胡小菊. 四种促排卵方案对高龄女性 IVF 助孕结局的比较[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(6): 791-795.
- [10] 陈雅婕, 吴庚香. PPOS 方案与 GnRH 拮抗剂方案应用于卵巢低反应患者的促排卵疗效的 Meta 分析[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(7): 925-931.
- [11] 钱易, 张园, 袁纯, 等. 比较早卵泡期长效方案和拮抗剂方案在不明原因不孕人群中的应用[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(11): 957-965.
- [12] 谭颖, 崔媛媛, 马从顺, 等. IVF 卵泡期长效方案与黄体期短效方案累积妊娠率的比较[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(11): 1410-1414.
- [13] 李昕妍, 王志强, 柴三明, 等. 不同助孕策略在卵巢低反应患者中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(11): 2018-2021.
- [14] 李晓云, 李明轩, 李明丽, 秦倩倩, 高波. 卵泡输出率联合体重指数对女性不孕症患者辅助生殖治疗后妊娠结局的评估[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(10): 1235-1238.
- [15] 赵秀红, 宋姝君. 卵泡输出率与血清 let-7g、let-7f 联合评估超促排卵卵巢反应及临床意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(1): 37-42.
- [16] 唐小饰, 温灿鑫, 潘萍, 张清学, 李予. 黄体生成素基因多态性与拮抗剂方案中卵巢反应的临床研究[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39(6): 467-472.
- [17] 邢阿英, 王大琳, 耿蒙慧, 张璨, 胡艳秋. 控制性超促排卵过程中评估卵巢敏感性的新指标[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(12): 1028-1031.