

性激素预处理在体外受精胚-胎移植超促排卵拮抗剂方案中的应用

任晋佳 陈秀娟

【摘要】 促性腺激素拮抗剂方案由于不需要对垂体进行降调节,促排卵时间短,在体外受精-胚胎移植技术临床上的应用越来越多,女性卵巢储备功能及对超促排卵药物的反应不同,性激素预处理在不同的卵巢反应人群的侧重点不同。高反应人群和正常反应人群通过拮抗剂方案能够很有效地降低卵巢过度刺激综合征发生风险,性激素预处理对于高反应人群是基于改善异常的性激素指标,提高卵子及胚胎的质量;正常反应人群和低反应人群性激素预处理是基于卵泡发育的均一性、增加获得卵子和胚胎的数量和质量;另外就是临床工作时间的安排等,性激素预处理应用的必要性和方法在临床上不统一。

【关键词】 性激素; 预处理; 拮抗剂方案

【中图分类号】 R71

理想的体外受精-胚胎移植技术(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)目标是通过超促排卵获得理想的卵泡数、有胚胎移植和冻存的机会、获得临床妊娠和生育健康新生儿,同时要避免超促排卵过程中的并发症。促性腺激素释放激素拮抗剂方案(gonadotropin-releasing hormone antagonist, GnRH-an)是控制性超促排卵中常用的方案,也是目前临床上逐渐增多的方案。拮抗剂应用的细节对于不同的卵巢储备也稍有不同,临床医生的侧重点也有不同。预处理的目的是进入 IVF 治疗之前通过药物治疗改善卵巢异常内分泌激素;促进卵泡发育同步化;预防自发 LH 峰的发生;减少卵巢囊肿的形成及方便 IVF 周期的安排。预处理对不同卵巢储备功能的患者辅助助孕治疗前应用的必要性和对 IVF-ET 的临床结局的影响报道不一。本综述对性激素预处理在体外受精胚-胎移植超促排卵拮抗剂方案中不同的卵巢反应人群中的应用进行总结。

一、卵巢高反应人群

卵巢高反应是指在超促排卵过程中,卵巢对促性腺激素过度敏感,导致卵泡生长过多,雌二醇水平过高,易发生卵巢过度刺激综合征。卵巢高反应的促排卵的目标是:获得合适的卵子数及胚胎数,降低卵巢过度刺激综合征(Ovarian hyperstimulation syndrom, OHSS)的发生,最终获得临床妊娠。鉴于目前冻融胚胎妊娠率的提高,高反应人群无论任何方案,一旦卵泡生长过多,最终全胚冷冻是最终选择。目前国内国际上及国内对于卵巢高反应人群首选拮抗剂方案^[1]。

卵巢高反应人群中以多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)为主,PCOS 多合并有高雄激素血症和代谢

综合征(胰岛素抵抗、高脂血症),临床 PCOS 治疗策略是降低雄激素水平、改善胰岛素抵抗、调整月经周期及诱发排卵治疗不孕。IVF 超促排卵前是否必须预处理高雄激素血症和高 LH,临床观点不一致。

1. 卵巢高反应人群高雄激素的预处理

PCOS 高雄激素的临床特点是患者血清具生物学活性的雄激素水平超过正常值水平,并可具有痤疮、多毛、脂溢性皮炎、脱发等高雄激素的临床表现;但由于 PCOS 患者的睾酮水平虽有升高,但一般不超过 2 ng/mL,故极少出现如阴蒂增大、喉结、声音嘶哑等男性化表现,可伴硫酸脱氢表雄酮的轻度升高。

(1) 高雄激素对卵泡发育及超促排卵的影响

体外培养发现,添加睾酮、双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)、脱氢表雄酮(dehydro-epiandrosterone, DHEA)或硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS),可以剂量依赖性方式增强小鼠窦前卵泡的发育,卵泡经历快速的颗粒细胞增殖并且对 FSH 反应增强。雄激素在卵泡发育及成熟过程中发挥了重要的积极作用,雄激素可以促进卵巢内卵泡的募集,但是动物实验提示:高水平的雄激素可阻碍卵泡的成熟,对卵泡发育产生不良的影响^[2]。

高雄激素可能可以通过干扰卵泡的发育及成熟、影响优质胚胎形成、降低子宫内膜容受性,从而增加反复流产的风险。对 PCOS 患者研究表明,游离睾酮指数(free testosterone index, FTI)升高(≥ 3.08)使辅助生殖治疗后临床妊娠率降低^[3],FTI 升高组的优质胚胎率较低,提示雄激素过多可能影响卵母细胞的发育,从而降低胚胎质量。Pan 等^[4]的研究表明,血清基础雄激素水平升高(>40 ng/dL)患者接受辅助生殖治疗后持续妊娠率较低,该研究中,hCG 注射日的子宫内膜厚度和基础雄激素水平呈负相关,提示高雄激素能引起子宫内膜发育不良、容受性降低,从而影响妊娠结局。高雄激素通过戊糖磷酸途径阻止葡萄糖通量抑制子宫内膜间质细胞分化,增加 PCOS 妇女胚胎植入失败的发生率^[5]。

基金项目:内蒙古自治区科技计划项目(2021GG0389)

作者单位:010050 呼和浩特,内蒙古医科大学附属医院生殖医学中心

通信作者:陈秀娟(90098687@sina.com)

(2) 卵巢高发应人群性激素预处理的应用

临床医师在 PCOS 启动超促排卵时,需要监控 E_2 、LH、P,防止出现隐匿 LH 峰值。超促排卵前是否应用短效口服避孕药(oral contraceptives, OC)预处理,降低雄激素及促黄体生成素水平,目前临床研究报道结论不一,预处理的时间不一,停用 OC 与启动超促排卵的时间间隔即避孕药在体内的洗脱时间不等。以往有学者报道拮抗剂方案 OC 预处理可以改善临床结局^[6];也有报道应用 OC 预处理与不应用 OC 预处理,临床结局没有区别^[7-8]。研究报道 PCOS 患者在拮抗剂方案促排卵前给予口服避孕药预处理 ≤ 2 个月或连续口服避孕药处理 ≥ 3 个月均可显著提高临床妊娠率,降低卵巢过度刺激综合征发生率^[4];多中心研究显示,OC 预处理 21-25 天,与黄体酮 6-10 天预处理见血和自然见血启动拮抗剂周期,鲜胚移植临床妊娠率及活产率降低^[9];也有研究报道,12-30 天的 OC 预处理,停药 5 天启动拮抗剂超促排卵,鲜胚移植,妊娠率、活产率及累计活产率没有区别,OC 预处理的患者促排卵时间及 Gn 用量增加,孕激素组成成分不同的 OC 预处理里临床结局没有区别^[10];欧洲人类生殖与胚胎学学会(European society of human reproduction and embryology, ESHRE)2020 卵巢刺激指南中不建议拮抗剂方案提前的 OC 预处理^[11],但没有提及 PCOS 高雄激素是否需要提前治疗。

目前 PCOS 患者拮抗剂促排卵之前降雄激素的预处理尽管有争议,但是高雄激素女性反复性流产、妊娠期高血压病及子痫前期,妊娠期糖尿病、早产风险高,胎儿宫内发育迟缓发生率高,动物雌性后代排卵障碍、卵巢多囊样改变及内分泌功能障碍、动物雄性后代睾丸容积及精子数量降低、动物后代外周胰岛素敏感性降低,高胰岛素血症及糖耐量受损、脂代谢异常及心血管系统异常,PCOS 女性子代中心血管疾病发生率增高^[12]。PCOS 患者提前 3 个月的炔雌醇/环丙孕酮的降雄激素治疗后,妊娠期糖尿病,妊娠期高血压病及早产率明显降低^[13]。优生优育的角度考虑,在不影响拮抗剂临床结局的前提下,合并高雄激素的 PCOS 患者,提前降低雄激素治疗的必要性值得探讨。

二、正常反应人群性激素预处理的应用

正常反应是超促排卵过程中女性卵巢对促性腺激素类药物反应正常,多数卵巢储备功能在正常范围。正常反应人群拮抗剂方案多数预处理目的是降低卵泡早期的不均一性^[14],方便周期时间安排^[15]。

OC 还是雌激素预处理对 IVF 临床结局报道结论不一。雌激素预处理后延缓卵泡的生长速度,增加促排卵药物的使用时间和使用量,同时会增加获卵数^[14];雌激素预处理后获胚胎数、胚胎质量及临床妊娠结局没有影响^[16];与 OC 预处理相比,雌激素预处理的 Gn 时间短, Gn 用量少,拮抗剂使用量、获卵数、受精率、及临床妊娠结局没有区别^[15]。雌激素预处理可以改善卵巢反应性,获卵数、成熟卵子数、受精卵、冷冻胚胎率增加^[17]。1 项纳入 210 例患者的随机对照研究

结果显示:正常反应人群,OC 及 E_2 预处理后成熟卵子数、胚胎质量及子宫内膜厚度与对照组没有区别,雌激素预处理后临床妊娠率有所提高,没有临床统计意义^[18]。OC 预处理后,促排卵时间增加, Gn 使用量增加,获卵数及胚胎质量没有区别,胚胎种植率低于非 OC 预处理^[19],最新的一项荟萃分析并没有发现 OC 预处理对不同反应的妇女有明确的有益效果^[20], OC 预处理影响黄体形成,增加早卵泡期血中孕酮水平,对促排卵周期子宫内膜及卵子的质量有不利的影响^[9]。

三、卵巢低反应性激素预处理的应用

卵巢低反应是指超促排卵过程中女性卵巢对促排卵药物反应不良,卵泡生长少。有年轻卵巢储备功能下降者,也有高龄卵巢储备功能生理性下降,极少卵巢储备正常但由于某种原因对超促排卵反应差。

1. 雄激素预处理

雄激素在卵泡发育及成熟过程中发挥了重要的积极作用,雄激素可以促进卵巢内卵泡的募集。小鼠实验证实硫酸脱氢表雄酮通过调整钙离子泵, P 型 ATP 酶/质膜(ATP-consuming plasma membrane calcium pump (PMCA) 和 P 型 ATP 酶/内质网(sarco-endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPases, SERCA)维持钙振荡激活卵子^[21]。一些生殖中心使用雄激素(DHEA 或睾酮)预处理卵巢反应低下的患者(主要是年龄较大者,年龄 ≥ 35 岁),提高其对于 FSH 刺激的反应能力,增强卵泡的募集能力^[22]。雄激素的应用时间不等,促排卵方案不一,临床结论不一。DHEA 预处理未改善 IVF 临床监测指标^[23], DHEA 预处理改善临床监测指标^[24-25]。DHEA 预处理 12 周后,抗苗勒氏管激素(anti-mullerian hormone, AMH)值明显升高,基础 FSH 值下降,但 IVF 临床结局没有改善^[26]。META 分析发现使用 DHEA 预处理可改善 DOR 患者妊娠结局,为了进一步证实这一效应,需要更多的随机对照研究进行大样本的试验^[27]。

尽管缺乏足够的证据证明 DHEA 是灵丹妙药,有 25% 生殖临床医师应用 DHEA 预处理卵巢低反应患者,补充 DHEA 对于卵巢低反应(poor ovarian response, POR)患者可能是很好的选择,但应该开展多中心设计严谨的 RCT 研究来证实,不应以 DHEA 副作用小就应用^[28]。DHEAS 可能是通过调节 ATP 依赖性跨膜转运双峰调节钙离子泵,影响钙离子震荡,影响卵子的激活,血中低浓度的 DHEAS 阻滞钙离子震荡的发生,高浓度的 DHEAS 产生单一钙离子峰值,而非预期的钙离子波形,从而影响卵子激活、胚胎质量及临床结局,基于这个理论一项针对 2~3 次 IVF 受精失败,再次 IVF 助孕的女性,不明原因的 3~4 次宫腔内人工授精失败的女性,年龄均在 25~42 岁,依据血中 DHEAS 水平分为低浓度组、正常浓度组及高浓度组,研究结论建议对于血中低浓度的 DHEAS 给与 3 个月的 DHEAS 预处理,高浓度的 DHEAS 给与 3 个月的二甲双胍治疗,降低血中 DHEAS 均可以改善卵子成熟、胚胎质量及临床结局^[21],同时提出,不是所有的

DOR 或者 POR 患者,血中的 DHEAS 都低,也不是所有的 PCOS 患者血中的 DHEAS 都高。

一项随机对照研究通过经皮睾酮凝胶 2 周、3 周、4 周的治疗后,进行 IVF 超促排卵,3 周和 4 周的睾酮治疗,能明显提高获卵数和成熟卵子数,4 周的治疗提高临床妊娠率和活产率^[29]。对包括 3 项共纳入 221 名受试者的随机对照试验的 Meta 分析,经皮睾酮凝胶预处理可以改善卵巢低反应患者的获卵数、临床妊娠率及活产率^[30],文章提到由于所有随机对照临床样本量较小,且存在异质性,需要更优质的随机对照研究来验证经皮睾酮凝胶在卵巢低反应患者 IVF 预处理中的作用。也有研究报道经皮睾酮预处理对卵巢低反应患者卵巢刺激临床结局没有改善^[31]。

2. 雌激素和 OC

卵巢低反应患者促排卵之前的卵泡协同化对于促排卵结局有利,雌激素预处理可以抑制黄体期卵泡刺激素的上升,不影响月经周期,降低周期取消率,增加获卵数、成熟卵子数及优质胚胎数^[32]。雌激素预处理降低周期取消率,增加获卵数、成熟卵子数、受精卵数、优质胚胎数、临床妊娠率及活产率^[33],回顾性研究也提示黄体期雌激素预处理对于年轻的卵巢低反应患者能增加胚胎种植率及临床妊娠率^[34]。

OC 对于卵泡刺激素的抑制作用较强,对于卵巢低反应患者,OC 的抑制作用导致促排卵开始时窦卵泡经线小,对促排卵药物的反应性不良^[31],OC 预处理增加促排卵 Gn 用量,对妊娠率没有影响^[35]。OC 预处理影响黄体形成,增加早卵泡期血中孕酮水平,对促排卵周期子宫内膜及卵子的质量有不利的影[36],卵巢低反应患者,采用来曲唑加拮抗剂方案,OC 预处理增加促排卵时间及总 Gn 用量,降低临床妊娠率^[37]。

针对拮抗剂方案预处理的临床研究较多,但多数都是回顾性研究及 Meta 分析,对于临床工作有很好的借鉴,由于前瞻性随机对照研究极少,后续的大样本临床研究很有必要。

参 考 文 献

- 胡琳莉,陈彩虹. 控制性卵巢刺激方案的新理念. 实用妇产科杂志,2020,36:241-242.
- 陈志燕,金力. 多囊卵巢综合征的高雄激素血症对生育的影响. 中华妇产科杂志,2019,54:425-428.
- 林秀峰,伍畅,郑湘琼,等. 游离睾酮指数对多囊卵巢综合征不孕患者 IVF-ET 治疗妊娠结局的预测价值. 生殖医学杂志,2016,25:135-138.
- Pan JX, Liu Y, Ke ZH, et al. Successive and cyclic oral contraceptive pill pretreatment improves IVF/ICSI outcomes of PCOS patients and ameliorates hyperandrogenism and antral follicle excess. Gynecol Endocrinol,2015,31:332-336.
- Bindu N. Chimote M. Sc., M. Phil, Ph. D. Is the 'oestro-androgenic' hormone dehydro-epiandrosterone sulphate (DHEAS) the intracrine regulator of implantation and early pregnancy? a prospective study in

- women undergoing IVF. Fertil Steril,2019,112,188.
- Fukuda M, Fukuda K, Yding Andersen C, Byskov AG. Does anovulation induced by oral contraceptives favor pregnancy during the following two menstrual cycles? Fertil Steril 2000,73:742747.
- Ozmen B, Süktür YE, Seval MM, et al. Dual suppression with oral contraceptive pills in GnRH antagonist cycles for patients with polycystic ovary syndrome undergoing intracytoplasmic sperm injection. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2014,183:137-140.
- Pinkas H, Sapir O, Avrech OM, et al. The effect of oral contraceptive pill for cycle scheduling prior to GnRH antagonist protocol on IVF cycle parameters and pregnancy outcome. J Assist Reprod Genet 2008,25:2933.
- Wei D, Shi Y, Li J, et al. Effect of pretreatment with oral contraceptives and progestins on IVF outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod,2017,32:354-361.
- Montoya-Botero P, Martinez F, Rodríguez-Purata J, et al. Erratum. The effect of type of oral contraceptive pill and duration of use on fresh and cumulative live birth rates in IVF/ICSI cycles. Hum Reprod,2021,36:1159-1161.
- ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch E, Broer S, et al. Erratum; ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open,2020,2020:hoaa067.
- 李卓,李蓉. 女性高雄激素对妊娠和子代影响的研究进展. 中华生殖与避孕杂志,2020,40:837-841.
- Li Y, Ruan X, Wang H, et al. Comparing the risk of adverse pregnancy outcomes of Chinese patients with polycystic ovary syndrome with and without antiandrogenic pretreatment. Fertil Steril. 2018, 109: 720-727.
- 易思思,梁新红,丘映. GnRH 拮抗剂方案中雌激素预处理与正常反应患者临床结局的 Meta 分析. 生殖医学杂志,2017,26: 345-350.
- Pereira N, Petrini AC, Zhou ZN, et al. Pretreatment of normal responders in fresh in vitro fertilization cycles: A comparison of transdermal estradiol and oral contraceptive pills. Clin Exp Reprod Med,2016,43:228-232.
- Cédrin-Durnerin I, Guivarc'h-Levêque A, Hugues JN. Pretreatment with estrogen does not affect IVF-ICSI cycle outcome compared with no pretreatment in GnRH antagonist protocol: a prospective randomized trial. Fertil Steril,2012,97:1359-1364. e1.
- Sefrioui O, Madkour A, Kaarouch I, et al. Luteal estradiol pretreatment of poor and normal responders during GnRH antagonist protocol. Gynecol Endocrinol,2019,35:1067-1071.
- Shahrokh Tehrani Nejad E, Bakhtiari Ghaleh F, Eslami B, et al. Comparison of pre-treatment with OCPs or estradiol valerate vs. no pre-treatment prior to GnRH antagonist used for IVF cycles: An RCT. Int J Reprod Biomed,2018,16:535-540.
- Andersen AN, Witjes H, Gordon K, et al. Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/ GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment. Hum Reprod,2011,26:3413-3423.
- Li J, Sun Y, Mo S, et al. Effects of oral contraceptive for different

- responder women before GnRH antagonists; a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37:977-986.
- 21 Chimote BN, Chimote NM. Fertility interventions 'add-ons' in clinical ART practice; Ethical, Moral and Commercial Considerations. *J Assist Reprod Genet*, 2021, 38:2579-2580.
- 22 Qin JC, Fan L, Qin AP. The effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on women with diminished ovarian reserve (DOR) in IVF cycle; Evidence from a meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2017, 46:1-7.
- 23 Keane KN, Hinchliffe PM, Rowlands PK, et al. DHEA supplementation confers no additional benefit to that of growth hormone on pregnancy and live birth rates in IVF patients categorized as poor prognosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:14.
- 24 Sciard, C., Berthiller, J., Brosse, A. et al. Preliminary results of DHEA in poor responders in IVF. *Open J Obstet Gynecol*, 2016, 6: 396-403.
- 25 Zhang D, Gao J, Liu X, et al. Effect of three androgen indexes (FAI, FT, and TT) on clinical, biochemical, and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci*, 2021, 28: 775-784.
- 26 Vlahos N, Papalouka M, Triantafyllidou O, et al. Dehydroepiandrosterone administration before IVF in poor responders; a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online*, 2015, 30:191-196.
- 27 Qin JC, Fan L, Qin AP. The effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on women with diminished ovarian reserve (DOR) in IVF cycle; Evidence from a meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2017, 46:1-7.
- 28 Triantafyllidou O, Sigalos G, Vlahos N. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation and IVF outcome in poor responders. *Hum Fertil (Camb)*, 2017, 20:80-87.
- 29 Kim CH, Ahn JW, Moon JW, et al. Ovarian features after 2 weeks, 3 weeks and 4 weeks transdermal testosterone gel treatment and their associated effect on IVF outcomes in poor responders. *Dev Reprod*, 2014, 18:145-152.
- 30 Luo S, Li S, Li X, et al. Effect of pretreatment with transdermal testosterone on poor ovarian responders undergoing IVF/ICSI: A meta-analysis. *Exp Thr Med*, 2014, 8:187-194.
- 31 Nassar J, Tadros T, Adda-Herzog E, et al. Steroid hormone pretreatments in assisted reproductive technology. *Fertil Steril*, 2016, 106: 1608-1614.
- 32 王彩霞, 刘芸, 黄吴键, 等. 雌激素预处理在不同卵巢反应人群使用拮抗剂方案中的应用研究. *中华生殖与避孕杂志*, 2020, 40: 708-715.
- 33 Lee H, Choi HJ, Yang KM, et al. Efficacy of luteal estrogen administration and an early follicular Gonadotropin-releasing hormone antagonist priming protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Obstet Gynecol Sci*, 2018, 61:102-110.
- 34 Shastri SM, Barbieri E, Kligman I, et al. Stimulation of the young poor responder; comparison of the luteal estradiol/gonadotropin-releasing hormone antagonist priming protocol versus oral contraceptive microdose leuprolide. *Fertil Steril*, 2011, 95:592-595.
- 35 Bendikson K, Milki AA, Speck-Zulak A, et al. Comparison of GnRH antagonist cycles with and without oral contraceptive pretreatment in potential poor prognosis patients. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2006, 33:145-147.
- 36 Elassar A, Nulsen J, Engmann L, et al. Estradiol and antagonist pretreatment prior to microdose leuprolide in in vitro fertilization. Does it improve IVF outcomes in poor responders as compared to oral contraceptive pill. *J Reprod Med*, 2015, 60:199-204.
- 37 Kasapoglu T.; Polat M.; Boynukalin K, et al. Oral contraceptive (OCP) pretreatment is detrimental for pregnancy outcome in poor ovarian responders (PORs) undergoing IVF employing the letrozole/ antagonist (L/A) protocol. *Fertil Steril*, 2013, 100:S105.

(收稿日期:2021-12-20)