

黄体期长方案与拮抗剂方案 在首次拮抗剂失败后 PCOS 患者中的应用比较

王田娟^{1,2,3}, 王超^{1,2,3}, 邢琼^{1,2,3}, 徐玉萍^{1,2,3}, 张文香^{1,2,3}, 周平^{1,2,3}, 许孝凤^{1,2,3}, 魏兆莲^{1,2,3}, 曹云霞^{1,2,3}

摘要 **目的** 探讨首次拮抗剂治疗失败的多囊卵巢综合征(PCOS)患者再次超促排卵时分别采用黄体期长方案和拮抗剂方案诱导排卵的临床效果及妊娠结局的优劣。**方法** 检索首次采用拮抗剂方案行IVF/ICSI-ET助孕失败后再次超促排卵的PCOS患者163例,根据第二次超促排卵方案,分为黄体期长方案组(共95例)和拮抗剂方案组(共68例)。回顾性分析比较两组患者的基础临床资料、临床及实验室指标及妊娠结局。**结果** ①两组患者的基础临床指标除了LH,其他指标差异均无统计学意义。②黄体期长方案组患者自身超排卵对比,促性腺激素(Gn)启动剂量、Gn总天数、Gn总用量、hCG注射日雌二醇(E₂)值、获卵数、卵子成熟率、2PN受精数、2PN卵裂数、囊胚形成率、优质囊胚形成率显著高于首次拮抗剂周期($P < 0.05$)。拮抗剂方案组患者自身超排卵对比也观察到类似改善。③两组第二次超促排卵周期比较,黄体期长方案组Gn总天数、总用量、总费用较高($P < 0.05$),而hCG注射日E₂及LH水平、卵子成熟率显

著低于拮抗剂方案($P < 0.05$),但两组间获卵数、2PN受精数、2PN卵裂数、囊胚形成率、OHSS率差异无统计学意义。④两组第二次超促排卵新鲜移植周期比较,黄体期长方案新鲜移植率、种植率、临床妊娠率及活产率略高,但差异无统计学意义。首次解冻周期的妊娠结局比较,拮抗剂组的生化妊娠率、临床妊娠率高于黄体期长方案组($P < 0.05$),但着床率、活产率、新生儿胎龄及出生体质量差异无统计学意义。**结论** 对于首次拮抗剂方案治疗失败的患者,适当增加Gn启动剂量及用量,两种方案均能获得满意的妊娠结局。相较于黄体期长方案,再次使用拮抗剂方案保持了其优势,包括治疗周期短、成本低、患者依从性好。

关键词 多囊卵巢综合征;体外受精;黄体期长方案;拮抗剂方案;控制性促排卵

中图分类号 R 711.6

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)06-0976-07
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.06.010

2024-03-25 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82271675);安徽医科大学基础与临床合作研究基金(编号:2021xkjT031)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230032

²国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室,合肥 230032

³出生人口健康教育重点实验室,合肥 230032

作者简介:王田娟,女,博士,主治医师;

曹云霞,女,博士,教授,博士生导师,责任作者,E-mail:caoyunxia6@126.com

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是导致育龄期女性发生无排卵性不孕症最常见的原因。体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer/intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI-ET)是治疗难治性PCOS的有效方法^[1]。控制性促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)是辅助生殖治疗中的关键步骤。黄体期长方案和促性腺激素释放激素拮抗剂方案是目前临床最常用的促排卵方案。拮抗剂方案具有治疗周期短、

in endometrial polyps(EP). **Methods** Subjects were patients with infertility due to EP (EP group, $n = 57$) and infertility due to non-uterine factors (Control group, $n = 44$). EP tissues and normal endometrial tissues were taken, respectively. The general characteristics of the two groups were evaluated by independent samples T-test or Wilcoxon rank sum test. The expressions of CD3 and TCR $\gamma\delta$ in proliferative endometrium and endometrial polyps were observed by immunofluorescence, and the expressions of IL-17 and IFN- γ in tissue homogenate were detected by ELISA. Uni-variable linear regression was used to analyze the correlation between the number of $\gamma\delta$ T cells and the expression level of IL-17 and IFN- γ . **Results** Both the number of $\gamma\delta$ T cells and the levels of IL-17 and IFN- γ significantly increased in endometrial polyp tissues, and the relationship between is linear(all $P < 0.05$). **Conclusion** $\gamma\delta$ T cells are associated with EP among infertile women, which may lead to embryo implantation failure by affecting the expression of inflammatory factors and regulating the imbalance of cell subsets.

Key words $\gamma\delta$ T cells; endometrial polyps; interleukin-17; interferon- γ ; inflammatory reaction; embryo implantation failure; infertility

能有效抑制 LH 峰、不需要垂体脱敏、减少卵巢过度刺激的发生等特点,已成为 PCOS 这类高反应人群超排卵的主流方案^[2]。当 PCOS 患者首次采用拮抗剂方案治疗失败后,再次超促排卵治疗的方案如何选择,是临床值得探讨的问题之一。该研究通过回顾性队列分析,评估了安徽医科大学第一附属医院生殖医学中心首次行拮抗剂方案治疗失败的 PCOS 患者,改用黄体期长方案或再次使用拮抗剂方案进行再次超促排卵的治疗效果,并探讨了这两种治疗方案对于首次拮抗剂治疗失败的 PCOS 患者的潜在应用价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析 2016 年 1 月至 2023 年 9 月在安徽医科大学第一附属医院生殖中心行 IVF/ICSI-ET 助孕的首次拮抗剂失败的 PCOS 患者的临床资料(图 1)。纳入标准:①符合鹿特丹 PCOS 标准^[3];②年龄 < 40 岁;③首次 IVF/ICSI 周期采用拮抗剂方案;④再次促排卵间隔 < 2 年。排除标准:①年龄 ≥ 40 岁;②生殖道畸形、宫腔粘连;③子宫内膜异位症、子宫腺肌症;④夫妻双方任何一方有染色体异常;⑤ PGT 周期;⑥反复种植失败、复发性流产;⑦高泌乳素血症;⑧合并免疫及其他内分泌疾病。本研究经安徽医科大学第一临床医学院伦理委员会的审查批准(S20200007)。根据第二周期 IVF/ICSI-ET 采用的促排卵方案,分为黄体期长方案组和拮抗剂方案组。

1.2 促排卵方案

1.2.1 黄体期长方案 在前次月经周期的黄体中期(D18~22),使用长效促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a, 达菲林,法国益普生)1/4 至 1/2 标准剂量进行垂体降调节。降调 14 d 后,当超声检查确认双卵巢窦卵泡直径达到 4~5 mm,且卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH) < 5 IU/L,予以促性腺激素(gonadotrophin, Gn;果纳芬,瑞士默克雪兰诺;普丽康,美国欧加隆;金赛恒,中国金赛药业;丽申宝,尿促性素,中国珠海丽珠药业)75~225 IU/d 启动,以促进卵泡发育并检测激素水平。当超声提示 3 个主导卵泡直径 ≥ 17 mm 或 2 个主导卵泡径线 ≥ 18 mm 时扳机,给予人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG;艾泽,瑞士默克雪兰诺;HCG,中国珠海丽珠药业)6 500 IU 或 10 000 IU 注射,HCG 注射 36 h 后取卵。

1.2.2 拮抗剂方案 从月经第 3 天开始应用 Gn, Gn 起始剂量 100~225 IU。依据卵泡发育情况适时添加促性腺激素释放激素拮抗剂(gonadotropin-releasing hormone antagonist, GnRH-ant, 思则凯,瑞士默克雪兰诺;加尼瑞克,美国欧加隆)0.25 mg,直至 hCG 注射日。当超声提示 3 个主导卵泡直径 ≥ 17 mm 或 2 个主导卵泡径线 ≥ 18 mm 时扳机,给予达菲林 0.2 mg 皮下注射或艾泽 6 500 IU, HCG 注射 36 h 后取卵。

1.2.3 授精、囊胚培养、胚胎移植及冷冻 依据男方精液分析结果,选定采用 IVF 或 ICSI 进行授精,随后将受精卵转移至培养液中培养至第 5 天或第 6 天囊胚期。使用 Gardner 评分标准对囊胚进行评估,将 D5 评分 ≥ 3BB 或者 D6 评分 ≥ 4BB 的囊胚定义为优质囊胚。

1.2.4 新鲜移植周期黄体支持 根据取卵数量及患者 HCG 日孕酮(progesterone, P)水平决定是否新鲜移植,若新鲜移植,则自取卵日,开始给予标准的黄体支持治疗:地屈孕酮(达芙通,荷兰雅培)早晚各 10 mg 口服,及黄体酮注射液 60 mg(浙江仙琚制药有限公司,20 mg/支)肌肉注射。在取卵后的第 5 天,依据囊胚情况决定是否进行胚胎移植;若存在卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)高风险、子宫内膜问题、输卵管积液或因个人情况需暂缓移植,则将所有胚胎进行冷冻保存。

1.2.5 冻融胚胎移植(frozen-thawed embryo transfer, FET) ①自然周期:自月经周期的第 8 至 12 天开始,通过阴道超声监测排卵,必要时给予 hCG 以诱发排卵。排卵后,根据患者体质量给予地屈孕酮(达芙通,荷兰雅培)20~30 mg/d,于排卵后第 5 天实施冷冻胚胎移植,并持续使用黄体支持药物。②人工周期:自月经周期的第 2~5 天开始,口服戊酸雌二醇(补佳乐,德国拜耳)4~6 mg/d,并根据血清雌激素水平及子宫内膜厚度调整剂量。当子宫内膜厚度大于 8 mm,通过肌肉注射 40~60 mg 黄体酮进行内膜转化,并在 5 d 后进行 D5 或 D6 囊胚的移植。

1.2.6 妊娠诊断 在胚胎移植后 14 d,通过采集患者的外周血进行 β-hCG 检测,若 β-hCG 超过 25 IU/L,则判定为生化妊娠。在移植后 28~35 d 行阴道超声检查,若观察到孕囊及心管搏动,则确认为临床妊娠,包括宫内或宫外妊娠。对于确诊的临床妊娠患者,继续进行黄体支持至孕 10 周。若阴道超声检查显示为异位妊娠,则记为异位妊娠。若妊娠在

28 周前终止,则诊断为流产。孕满 28 周或出生体质量达 1 000 g 以上,并且至少有一个存活的新生儿分娩,称为活产。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 23.0 统计软件进行数据统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用独立样本 *t* 检验;非正态分布组间比较使用非参数检验;计数资料以率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 本研究共纳入 163 个周期,其中改用黄体期长方案组 95 个周期,再次采用拮抗剂组 68 个周期。比较两组不孕夫妇的多项基线特征,包括年龄、不孕类型(原发性或继发性)、不孕年限、

体质量指数 (body mass index, BMI)、以及基础水平 FSH、雌二醇 (estradiol, E₂)、P、催乳素 (prolactin, PRL) 和睾酮 (testosterone, T), 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05), 再次采用拮抗剂组的基础 LH 高于改用黄体期长方案组, 两组间差异有统计学意义 (*P* < 0.05) (表 1)。

2.2 黄体期长方案组自身两次超促排卵周期临床及实验室相关指标的比较 对黄体期长方案组患者自身两次超促排卵周期对比, 当第二次超促排卵周期改用黄体期长方案后, Gn 启动剂量、Gn 总天数、Gn 使用总量、hCG 注射日 E₂、hCG 注射日 > 17 mm 卵泡数、获卵数、卵子成熟率、2PN 受精数、2PN 卵裂数、囊胚形成率、优质囊胚率、中重度 OHSS 发生率显著高于第一次拮抗剂周期 (*P* < 0.05)。hCG

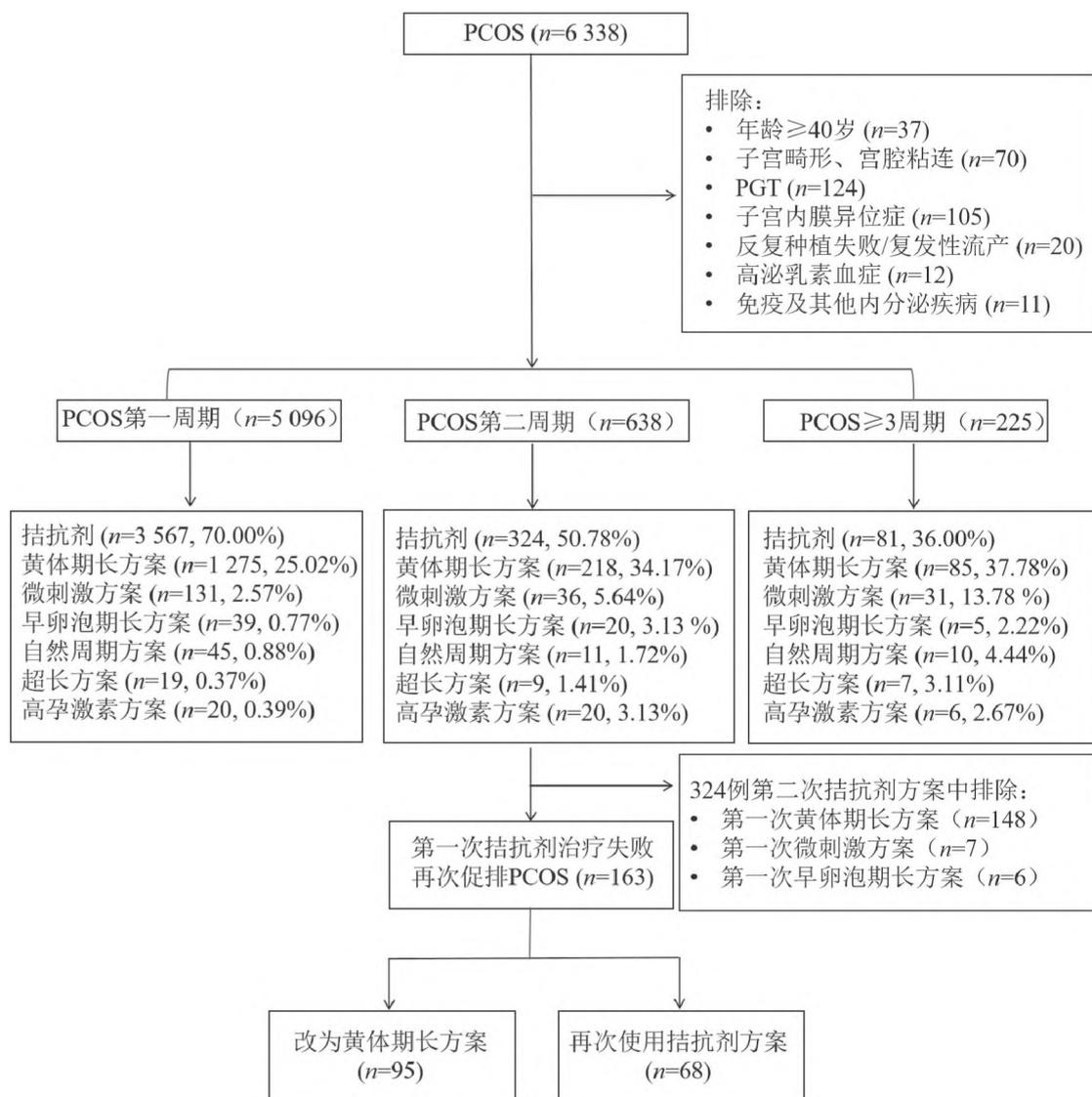


图 1 病例筛选流程图

表1 两组控制性超促排卵周期患者的基础情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	黄体期长方案组($n=95$)	拮抗剂组($n=68$)	χ^2/Z 值	P 值
女方年龄(岁)	29.55 ± 3.35	29.16 ± 3.46	-0.628	0.530
男方年龄(岁)	30.62 ± 3.99	30.21 ± 3.64	-0.865	0.387
不孕年限(年)	3.43 ± 1.95	3.64 ± 2.20	-0.346	0.729
BMI(kg/m ²)	24.72 ± 3.86	24.96 ± 4.06	-0.289	0.772
基础FSH(IU/L)	6.65 ± 1.46	6.35 ± 1.52	-1.134	0.257
基础E ₂ (pmol/L)	144.01 ± 90.87	183.72 ± 150.84	-1.868	0.062
基础P(nmol/L)	2.45 ± 2.30	1.68 ± 1.23	-1.290	0.197
基础PRL(nmol/L)	15.01 ± 8.96	15.77 ± 9.05	-0.690	0.490
基础LH(IU/L)	8.08 ± 5.45	9.90 ± 5.21	-2.656	0.008
基础T(nmol/L)	2.20 ± 4.36	2.01 ± 1.39	-0.708	0.479
原发/继发不孕	64/31	44/68	0.126	0.723
两次促排间隔时间(d)	224.83 ± 157.88	245.47 ± 172.91	-0.590	0.555

注射日子宫内膜厚度、hCG注射日孕酮值、取消周期率两组差异无统计学意义。黄体期长方案hCG注射日LH、无可利用胚胎率显著低于第一次拮抗剂周期($P < 0.05$) (表2)。

2.3 拮抗剂组自身两次超促排卵周期临床及实验室相关指标的比较 拮抗剂组患者自身两次超促排卵周期对比,第二次拮抗剂周期的Gn启动剂量、Gn使用总量、hCG注射日E₂、hCG注射日 >17 mm卵泡数、获卵数、卵子成熟率、2PN受精数、2PN卵裂数、囊胚形成率、优质囊胚率显著高于第一次拮抗剂周期($P < 0.05$)。Gn总天数、hCG注射日子宫内膜厚度、hCG注射日孕酮值、中重度OHSS发生率、取消周期率两组差异无统计学意义。第二次拮抗剂周期hCG注射日LH、无可利用胚胎率显著低于第一次拮抗剂周期($P < 0.05$) (表2)。

2.4 两组第二次超促排卵周期临床及实验室相关指标的比较 两组第二次超促排卵周期对比,黄体期长方案组Gn总天数、Gn使用总量、Gn总费用显著高于拮抗剂周期($P < 0.05$),而hCG注射日E₂、hCG注射日LH显著低于拮抗剂方案($P < 0.05$),但两组间获卵数、2PN受精数、2PN卵裂数、囊胚形成率、优质囊胚率、无可利用胚胎率、取消周期率、中重度OHSS发生率差异均无统计学差异(表2)。

2.5 两组第二次超促排卵周期妊娠结局的比较 在比较两种方案的新鲜胚胎移植周期时,发现采用黄体期长方案的患者在新鲜移植率、种植率、临床妊娠率和活产率方面略高于拮抗剂方案组,但这些差异均无统计学意义(表3)。对两组首次解冻周期的妊娠结局比较,拮抗剂组的生化妊娠率、临床妊娠率均高于黄体期长方案组($P < 0.05$),着床率、活产率、新生儿胎龄及出生体质量差异均无统计学意义(表4)。

3 讨论

黄体期长方案是经典的ART周期方案,在PCOS患者的早期IVF-ET治疗中应用最为广泛,其获卵数较高,在新鲜移植周期中可改善子宫内膜容受性,但存在Gn治疗时间长,垂体点火(flare-up)效应、发生低雌激素等缺点,同时与OHSS风险增加有关^[4]。研究发现PCOS患者给予黄体期长方案与拮抗剂方案妊娠率相似^[5-6],邓可等^[7]对2335例中国不孕患者应用GnRH-a长方案与GnRH拮抗剂方案的结局进行Meta分析,发现尚不能认为两种超促排卵方案存在差异,应用GnRH-a长方案可增加获卵数,却增加了OHSS的发生风险。但是,目前的研究尚未充分评估首次使用拮抗剂方案失败后的PCOS患者再次进行COH时不同治疗方案的临床结局。因此,对于首次拮抗剂失败的PCOS患者再次超促排卵选用何种COH方案更具优势尚无定论。

在超促排卵过程中因为GnRH-a与GnRH-ant的使用、黄体早期雌孕激素水平升高、大剂量hCG诱发排卵以及取卵时颗粒细胞的丢失等原因可造成黄体功能不足,影响治疗的成功率^[8-9]。Chen et al^[10]提出对PCOS患者的全胚冷冻策略会导致更高的活产率、更低的流产率和更低的OHSS率。一项纳入了1214例PCOS患者的Meta分析发现,与黄体期长方案相比,拮抗剂方案显著降低OHSS率、Gn时间更短、Gn使用量更少,而活产率、临床妊娠率、流产率及周期取消率均无显著差异^[11],本研究结果基本一致。尽管黄体期长方案组在新鲜胚胎移植妊娠结局方面略优于拮抗剂方案组,但由于涉及的新鲜移植周期数量有限,这些差异均无统计学差异。这主要由于对于首次拮抗剂失败的PCOS患者,无论哪种COH方案,医师在制定新鲜胚胎移植

表2 两组两次超促排卵周期的临床及实验室相关指标($\bar{x} \pm s$)

项目	黄体期长方案组		拮抗剂方案组		黄体期长方案组		拮抗剂方案组		两组患者	
	(n=95)		(n=68)		自身比较		自身比较		第二周期比较	
	第一周期	第二周期	第一周期	第二周期	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
Gn 启动剂量(U)	163.55 ±36.50	200.05 ±53.93	171.49 ±63.35	195.22 ±52.81	-6.072	<0.001	-3.707	<0.001	-0.921	0.357
Gn 总天数(d)	9.93 ±2.79	11.79 ±2.49	9.66 ±2.79	9.99 ±1.80	-5.362	<0.001	-1.093	0.274	-5.226	<0.001
Gn 使用总量(U)	1 832.71 ±852.034	2 516.92 ±900.36	1 819.13 ±1 012.59	1 972.06 ±715.11	-4.554	<0.001	-2.341	0.019	-4.459	<0.001
hCG 注射日子宫 内膜厚度(mm)	11.46 ±2.16	10.90 ±2.59	10.89 ±2.15	10.94 ±2.19	-1.694	0.090	-0.137	0.891	-0.270	0.787
hCG 注射日雌二醇值 (pmol/L)	10 232.68 ±6 186.45	11 728.83 ±5 378.42	12 206.86 ±6 300.38	14 336.38 ±5 034.04	-2.038	0.042	-2.410	0.016	-3.095	0.002
hCG 注射日黄体 生成素值(IU/L)	7.22 ±8.96	1.17 ±0.91	6.01 ±7.40	3.68 ±3.78	-8.100	<0.001	-2.821	0.005	-7.612	<0.001
hCG 注射日孕酮值 (nmol/L)	4.41 ±3.96	3.94 ±2.55	4.65 ±5.08	4.89 ±4.29	-0.807	0.420	-0.408	0.683	-0.739	0.460
hCG 注射日 >17mm 卵泡数(个)	5.09 ±3.17	9.52 ±4.45	6.56 ±4.73	10.19 ±4.98	-6.739	<0.001	-4.408	<0.001	-0.809	0.419
获卵数(个)	8.37 ±6.06	14.67 ±7.05	11.17 ±8.78	16.39 ±8.42	-6.580	<0.001	-4.095	<0.001	-1.055	0.292
卵子成熟率(%)	66.42 (528/795)	79.48 (1 108/1 394)	77.48 (571/737)	84.15 (945/1 123)	118.196	<0.001	13.146	<0.001	393.682	<0.001
2PN 受精数(个)	3.43 ±3.16	7.54 ±5.28	5.10 ±5.32	8.76 ±5.49	-6.568	<0.001	-4.498	<0.001	-1.319	0.187
2PN 卵裂数(个)	3.21 ±2.87	7.23 ±5.26	4.87 ±5.19	8.40 ±5.25	-6.555	<0.001	-4.343	<0.001	-1.398	0.162
囊胚形成率(%)	38.19 (173/453)	51.82 (498/961)	32.20 (151/469)	53.65 (426/794)	22.942	<0.001	54.702	<0.001	0.585	0.444
优质囊胚形成率	58.96 (102/173)	80.12 (399/498)	60.93 (92/151)	80.05 (341/426)	30.394	<0.001	21.761	<0.001	0.001	0.978
中重度 OHSS 发生率(%)	2.10 (2/95)	12.63 (12/95)	8.82 (6/68)	11.76 (8/68)	5.693	0.017	0.319	0.573	0.028	0.868
无可利用胚胎率(%)	20.00 (19/95)	5.26 (5/95)	16.18 (11/68)	2.94 (2/68)	5.588	0.018	6.889	0.009	/	0.700
取消周期率(%)	7.37 (7/95)	1.05 (1/95)	7.35 (5/68)	0	/	0.065	/	0.058	/	1.000
Gn 总费用(元)	/	7 483.22 ±2 322.89	/	6 453.26 ±1 742.12	/	/	/	/	-2.669	0.008

*:采用 Fisher 精确检验

表3 新鲜周期移植结局比较[% (n/n)]

项目	黄体期长方案组(n=11)	拮抗剂组(n=3)	χ^2 值	P 值
新鲜周期移植率	11.58(11/95)	4.41(3/68)	2.593	0.107
新鲜周期移植种植率	58.33(7/12)	33.33(1/3)	-	0.569*
新鲜周期移植临床妊娠率	63.63(7/11)	33.33(1/3)	-	0.538*
新鲜周期移植活产率	54.55(6/11)	33.33(1/3)	-	1.000*

*:采用 Fisher 精确检验

表4 第二次取卵周期首次解冻周期的妊娠结局比较

项目	黄体期长方案组	拮抗剂组	χ^2 值	P 值
首次解冻移植周期数	80	64		
着床率[%(n/n)]	44.03(59/134)	54.21(58/107)	2.466	0.116
生化妊娠率[%(n/n)]	60.00(48/80)	81.25(52/64)	7.567	0.006
临床妊娠率[%(n/n)]	57.50(46/80)	73.43(47/64)	3.948	0.047
流产率[%(n/n)]	19.57(9/46)	17.02(8/47)	0.101	0.751
活产率[%(n/n)]	80.43(37/46)	82.98(39/47)	0.101	0.751
新生儿胎龄(周, $\bar{x} \pm s$)	36.83 \pm 2.99	37.59 \pm 2.61	-1.262	0.210
新生儿出生体质量(g, $\bar{x} \pm s$)	2 911.56 \pm 852.90	3 006.28 \pm 680.44	-0.574	0.567

计划时普遍采取了更为谨慎的策略。

值得关注的是,在促排卵过程中需防止出现隐匿 LH 峰,平稳调控血 LH 值以利于卵子发育成熟^[12]。因此,如何有效地预防 PCOS 等卵巢高反应人群过早的 LH 峰的发生非常重要^[13]。在本研究中,两组在第二周期的治疗中,hCG 注射日 LH 值均显著低于自身第一周期($P < 0.05$)。当第二周期对 LH 峰控制的更理想时,能够获得更优质的卵子。龙晓宇等^[14]对 242 例行 IVF-ET 助孕获卵数 ≤ 5 枚的 PCOS 患者再次超促排卵助孕的方案进行比较,发现超长方案、长方案、短方案和拮抗剂方案的获卵数、着床率、临床妊娠率和累积活产率无差异,但拮抗剂方案组的 Gn 用量和使用时间均明显少于长方案组($P < 0.05$),再次促卵排平均可以达到 10 个以上的获卵数从而能获得理想的助孕结局。本研究结果与之一致。因此,通过充分总结第一次超促排卵失败的经验,重视对患者的全面评估,当做到确保足量启动,改善卵泡发育同步性,增加获卵数,控制扳机日 E2、LH 激素水平,再次超促排卵时两种方案均能获得比较满意的妊娠结局。

综上所述,黄体期长方案及拮抗剂方案对于首次拮抗剂助孕失败的 PCOS 患者均能获得比较满意的妊娠结局,与改用黄体期长方案相比,再次拮抗剂方案仍延续了其一直以来的优势,即 Gn 总天数短、花费少、患者依从性好。然而,本项研究为单一中心的回顾性分析,未来有必要开展涉及多个医疗中心、更大规模样本,并采用前瞻性随机对照设计的研究。

参考文献

- [1] Balen A H, Morley L C, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance[J]. Hum Reprod Update, 2016, 22(6): 687 - 708.
- [2] 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 - 16.
- [3] 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 - 7.
- [4] Al-Inany H G, Youssef M A, Ayeleke R O, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 4(4): CD001750.
- [5] 王海燕, 李北氢, 李跃红. 拮抗剂方案与标准长方案用于多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植妊娠结果分析[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37(3): 201 - 4.
- [6] 刘博文, 陈娇, 杨亦青, 等. 拮抗剂方案和长方案促排卵对 PCOS 患者妊娠结局影响的 Meta 分析[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(4): 512 - 21.
- [7] 邓可, 李玲, 王雨宁, 等. GnRH 激动剂长方案与 GnRH 拮抗剂方案用于中国不孕患者有效性和安全性比较的系统评价和 meta 分析[J]. 中华生殖与避孕杂志. 2022, 42(5): 490 - 502.
- [8] Kotlyar A M, Seifer D B. Women with PCOS who undergo IVF: a comprehensive review of therapeutic strategies for successful outcomes[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2023, 21(1): 70.
- [9] Orvieto R, Venetis C A, Fatemi H M, et al. Optimising follicular development, pituitary suppression, triggering and luteal phase support during assisted reproductive technology: a delphi consensus[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 675670.
- [10] Chen Z J, Shi Y, Sun Y, et al. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome[J]. N Engl J Med, 2016, 375(6): 523 - 33.
- [11] Kadoura S, Alhalabi M, Nattouf A H. Conventional GnRH antagonist protocols versus long GnRH agonist protocol in IVF/ICSI cycles of polycystic ovary syndrome women: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 4456.
- [12] Liu S, Lv Y S, Han S, et al. A novel GnRH antagonist protocol based on LH levels versus traditional flexible GnRH antagonist protocol in PCOS patients undergoing *in vitro* fertilization: study protocol for a randomized controlled, non-inferiority trial[J]. Trials, 2022, 23(1): 654.
- [13] Huang T C, Huang M Z, Seow K M, et al. Progesterin primed ovarian stimulation using corifollitropin alfa in PCOS women effectively prevents LH surge and reduces injection burden compared to GnRH antagonist protocol[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 22732.

[14] 龙晓宇, 李 蓉, 孔 菲, 等. 获卵数低多囊卵巢综合征患者再次促排卵的妊娠结局及影响因素分析[J]. 中国妇产科临床

杂志, 2021, 22(6): 567-70.

Comparison of luteal phase long protocol and GnRH antagonist protocol in PCOS patients after the first antagonist failure cycle

Wang Tianjuan^{1,2,3}, Wang Chao^{1,2,3}, Xin Qiong^{1,2,3}, Xu Yuping^{1,2,3}, Zhang Wenxiang^{1,2,3},
Zhou Ping^{1,2,3}, Xu Xiaofeng^{1,2,3}, Wei Zhaolian^{1,2,3}, Cao Yunxia^{1,2,3}

(¹Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032;

²NHC Key Laboratory of Study on Abnormal Gametes and Reproductive Tract, Hefei 230032;

³Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle, Ministry of Education of the People's Republic of China, Hefei 230032)

Abstract Objective To investigate the clinical effects and pregnancy outcomes of using luteal phase long protocol and GnRH antagonist protocol in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) who have failed their first GnRH antagonist protocol therapy. **Methods** The clinical data of 163 PCOS patients who underwent IVF/ICSI-ET were retrieved. After the failure of their first GnRH antagonist protocol treatment, they were divided into two groups in the second controlled ovarian hyperstimulation (COH) cycle: Luteal phase long protocol group ($n = 95$) and GnRH antagonist protocol group ($n = 68$). A retrospective analysis and comparison of basic clinical data, clinical and laboratory indicators, and pregnancy outcomes between two groups were conducted. **Results** ① There was no statistically significant difference in basic clinical indicators between two group except LH. ② Compared the first and second cycle treatments of patients in the luteal phase long protocol group, the initiation dose of gonadotropin (Gn), total number of Gn days, total Gn usage, estradiol (E_2) on the day of hCG injection, number of retrieved eggs, oocyte maturation rate, 2PN fertilization rate, 2PN cleavage rate, blastocyst formation rate, high-quality blastocyst formation rate, and moderate to severe OHSS rate were significantly higher than those in the first GnRH antagonist cycle ($P < 0.05$). The GnRH antagonist protocol group also showed similar improvements. ③ The comparison of the second COH cycle between two groups showed that the total number of Gn days, total Gn usage, and total Gn cost in the luteal phase long protocol group were significantly higher ($P < 0.05$), while the E_2 and LH on the day of hCG injection, and the maturation rate of eggs were significantly lower than those in the GnRH antagonist protocol group ($P < 0.05$). However, there was no statistically significant difference in the number of retrieved eggs, 2PN fertilization, 2PN cleavage, blastocyst formation rate, high-quality blastocyst formation rate, and OHSS rate between the two groups; ④ The comparison of fresh transplantation cycles for the second COH cycle between the two groups showed that the luteal phase long protocol fresh transplantation rate, implantation rate, clinical pregnancy rate, and live birth rate were slightly higher than those of the GnRH antagonist protocol group, but the difference was not statistically significant. Comparing the outcomes of pregnancy following the initial frozen-thawed embryo transfer (FET) between two groups, the biochemical pregnancy rate and clinical pregnancy rate of the GnRH antagonist protocol group were higher than those of the luteal phase long protocol group ($P < 0.05$). However, no significant statistical variations were found in implantation rate, live birth rate, neonatal gestational age, and birth weight. **Conclusion** For PCOS patients who fail the first GnRH antagonist protocol, an appropriate increase in the initiating dose and usage of Gn can achieve satisfactory pregnancy outcomes with both protocols. Compared with change to a luteal phase long protocol, reusing the GnRH antagonist protocol still maintains its long-standing advantages, such as shorter total Gn days, lower costs, and better patient compliance.

Key words polycystic ovary syndrome; *in vitro* fertilization; luteal phase long protocol; GnRH antagonist protocol; controlled ovarian hyperstimulation