

## 多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植后的妊娠结局分析

张 丹, 徐艳文, 王子莲, 贾梦希, 王增艳, 袁 媛, 周灿权\*

(中山大学附属第一医院生殖中心, 广东 广州 510080)

**摘 要:**【目的】探讨体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 术后的 PCOS 患者和输卵管性不孕患者受孕后的妊娠结局。【方法】选取 2009 年 1 月至 2012 年 12 月在中山大学附属第一医院生殖中心第一次行 IVF 的 PCOS 患者共 104 例, 对照组为第一次行 IVF 的输卵管性不孕患者共 1 658 例。两组患者按年龄均分为 < 35 岁组和  $\geq$  35 岁组。对 4 组患者的基本资料、IVF-ET 周期的卵子和胚胎情况以及妊娠结局进行回顾性比较。【结果】PCOS 患者 IVF 周期中的临床妊娠率、流产率、早产率、多胎率、大于胎龄儿、小于胎龄儿以及畸形率与同年龄组的对照组比较, 差异没有统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但是 < 35 岁 PCOS 患者妊娠期糖尿病以及妊娠期高血压疾病的发生率高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而在  $\geq$  35 岁 PCOS 患者该两种疾病的发生率与对照组相比, 差异不具有统计学意义 ( $P > 0.05$ )。【结论】< 35 岁 PCOS 患者行 IVF-ET 治疗后的妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病的发生率增加,  $\geq$  35 岁 PCOS 患者的各种并发症发生率未升高。

**关键词:** 妊娠结局; 多囊卵巢综合征; 体外受精-胚胎移植

中图分类号: R711.75 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2013)04-00596-05

## Pregnancy Outcomes of Patients with Polycystic Ovary Syndrome after in Vitro Fertilization and Embryo Transfer

ZHANG Dan, XU Yan-wen, WANG Zi-lian, JIA Meng-xi, WANG Zeng-yan, YUAN Yuan, ZHOU Can-quan\*

(Center of Production, The Firth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** 【Objective】To investigate the pregnancy outcome in different age women with polycystic ovary syndrome (PCOS) compared with control groups after in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). 【Methods】Women with PCOS who underwent the first time of IVF from February 2009 to November 2011, were considered. A total of 104 PCOS patients (PCOS group) and 1658 patients with tubal infertility (control group) were included. They were divided into four groups: < 35 years PCOS group,  $\geq$  35 years PCOS group, < 35 years tubal factor group,  $\geq$  35 years tubal factor group, and reviewed focusing on the basal characteristics, IVF-ET outcomes, and pregnancy outcomes. 【Results】The clinical pregnancy rate, miscarriage rate, preterm delivery rate, multiple pregnancy rate, large for gestational age (LGA) infant and small for gestational age (SGA) infant rate, malformation infant rate were not different between two groups at the same age stage ( $P > 0.05$ ). On the other hand, the morbidity of gestational diabetes mellitus (GDM) and hypertensive disorder complicating pregnancy (HDCP) was significantly higher than those in control group in < 35 years group ( $P < 0.05$ ) but was not significantly higher in the  $\geq$  35 years group ( $P > 0.05$ ). 【Conclusion】PCOS patients after IVF-ET did not present various higher pregnancy outcomes, but < 35 years PCOS patients presented some worse pregnancy complications, especially in GDM and HDCP.

**Key words:** pregnancy outcomes; polycystic ovary syndrome; in vitro fertilization and embryo transfer

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2013, 34(4): 596-560]

收稿日期: 2012-07-12

基金项目: 广州市医药卫生科研究项目 (201102A211008)

作者简介: 张丹, 硕士, 住院医师, 研究方向: 生殖医学, E-mail: guangzhouddandan@163.com\*; 通信作者: 周灿权, 博士生导师, 教授, 研究方向: 生殖医学, E-mail: zhoucuanquan@hotmail.com

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄期妇女最常见的内分泌疾病,也是临床常见的不孕病因之一。目前诊断多以鹿特丹标准<sup>[1]</sup>。其典型的临床表现有月经稀发、多毛、高雄激素、高 LH 以及胰岛素抵抗、肥胖等,同时,患者本人和后代发生代谢性疾病风险增高<sup>[2]</sup>。也有研究表明,多囊卵巢患者的产科并发症如妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM)、妊娠期高血压疾病 (hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP)、大于胎龄儿 (large for gestational age infant, LGA)、早产等的发生率明显增加。本研究回顾性分析 PCOS 患者第一次行 IVF-ET 后的妊娠结局。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2009 年 1 月至 2011 年 10 月在我中心行 IVF 的多囊卵巢患者 137 例作为研究组 (PCOS 组),其中 ET 周期 104 例,取消周期 33 例。按年龄分为 < 35 岁组和  $\geq$  35 岁组。选择输卵管性不孕患者 2 003 例作为对照组,其中 ET 周期 1 658 例,取消周期 345 例。入选标准为:①PCOS 组患者规范促排卵治疗至少 3 个周期,指导同房或人工授精未孕,行 IVF-ET 治疗。②对照组患者因输卵管因素不孕行 IVF-ET 治疗,既往月经周期正常,基础内分泌指标、临床表现及 B 超检测均无多囊卵巢表现。排除标准为:入选患者排除子宫内膜异位症、子宫肌瘤、子宫畸形、染色体异常、全身系统性疾病、既往不良孕产史、反复流产史、子宫或卵巢手术史、遗传病家族史、男方因素不孕。

### 1.2 方法

1.2.1 PCOS 诊断 PCOS 诊断的鹿特丹标准<sup>[1]</sup>:①稀发排卵或无排卵;②高雄激素临床表现和(或)生化表现;③卵巢多囊样改变。上述 3 条符合 2 条,排除其他高雄激素疾病(如先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、分泌雄激素的肿瘤),并排除甲状腺激素、高催乳素血症以及既往经过手术治疗的 PCOS 患者(如卵巢打孔、卵巢楔形切除术等)。

1.2.2 IVF-ET 方案 所有患者均接受常规促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH-a) 长方案超排卵,即月经第 18 ~ 22 d 使用长效 GnRH-a 1.0 ~ 1.3 mg 降调节,月经第 3 天起使用尿促性素 (HMG),启动剂量为 r-FSH 150~300U,根据 B 超监测情况调整其用量。当有 2 个卵泡平均直径  $\geq$  18 mm,或有 3 个卵泡平均直径  $\geq$  16 mm 时,停用 HMG,并直射绒促性素 (HCG) 6 000 ~ 10 000 U。注射 HCG 后 36 h 经阴道 B 超阴道下取卵。常规体外受精,行第 3 天胚胎移植后常规给予黄体支持。移植后 14 d 尿 HCG 阳性确定妊娠,第 5 ~ 6 周行超声检查,若宫腔内见妊娠囊或原始心管搏动确定为临床妊娠。

1.3 观察指标 对于确定临床妊娠的患者,定期进行随访并记录妊娠情况和妊娠结局,统计其临床妊娠率、流产率、早产率、多胎率、妊娠期糖尿病发生率、妊娠期高血压疾病发生率、小于胎龄儿比率、大于胎龄儿比率以及新生儿畸形率等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。均数间比较运用 *t* 检验,率的比较运用  $\chi^2$  检验,多组间均数比较运用 One-way ANOVA,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 多囊卵巢患者与输卵管因素不孕患者的一般情况比较

Table 1 Patient characteristics of PCOS group and tubal infertility group

| Group                           | <35 years                    |                         | $\geq$ 35 years    |                        | P value |
|---------------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------|------------------------|---------|
|                                 | PCOS (n = 58)                | Tubal factor (n = 1213) | PCOS (n = 46)      | Tubal factor (n = 445) |         |
| Age / years                     | 29.5 $\pm$ 2.7               | 29.7 $\pm$ 2.8          | 36.4 $\pm$ 1.1     | 37.7 $\pm$ 2.5         | > 0.05  |
| BMI / (kg/m <sup>2</sup> )      | 21.7 $\pm$ 3.1 <sup>1)</sup> | 20.8 $\pm$ 2.5          | 23.5 $\pm$ 3.3     | 22.0 $\pm$ 2.6         | < 0.05  |
| Primary infertility / %         | 68.8 <sup>2)</sup>           | 31.9                    | 54.6 <sup>3)</sup> | 22.7                   | < 0.05  |
| Duration of infertility / years | 4.4 $\pm$ 2.7                | 3.9 $\pm$ 2.6           | 5.9 $\pm$ 3.7      | 5.9 $\pm$ 4.2          | > 0.05  |
| Basal FSH / (mIU/mL)            | 5.1 $\pm$ 1.6                | 5.7 $\pm$ 3.3           | 5.7 $\pm$ 1.6      | 6.8 $\pm$ 2.8          | > 0.05  |

1) PCOS group vs tubal factor group at <35 age; 2) PCOS group vs tubal factor group at <35 age; 3) PCOS group vs tubal factor group at  $\geq$ 35 age.

## 2 结 果

### 2.1 卵巢患者与输卵管因素不孕患者的一般情况比较

PCOS 患者年龄、不孕年限、基础 FSH 与同一年龄组别的对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。< 35 岁 PCOS 患者的 BMI 稍高于对照组( $P < 0.05$ ),  $\geq 35$  岁 PCOS 患者的 BMI 也稍高于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。PCOS 患者的原发性不孕所占比例在相同年龄组都高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ , 表 1)。

### 2.2 两种不孕类型患者的 IVF 参数比较

在 IVF 周期,PCOS 患者 hCG 日的 E2 水平、取卵数、受精率、优质胚胎数、冷冻胚胎数与同年

龄组别的输卵管因素组相比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。< 35 岁组 PCOS 患者的胚胎移植数高于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),  $\geq 35$  岁组 PCOS 患者的胚胎移植数高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。< 35 岁 PCOS 组的胚胎种植率低于对照组,  $\geq 35$  岁 PCOS 组的胚胎种植率高于对照组,但差异均无统计学意义( $P > 0.05$ , 表 2)。

### 2.3 两种不孕类型患者的妊娠结局比较

PCOS 患者临床妊娠率、流产率、早产率、多胎率、SGA 发生率、LGA 发生率以及新生儿畸形率与同年龄组别的对照组比较,差异均没有统计学意义( $P > 0.05$ )。< 35 岁 PCOS 患者的 GDM 发病率和 HDCP 发病率均高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。  $\geq 35$  岁 PCOS 组的 GDM 发病率

表 2 多囊卵巢患者与输卵管因素不孕患者的 IVF 参数比较  
Table 2 IVF parameters of PCOS group and tubal infertility group

| Groups                     | < 35 years          |                     | $\geq 35$ years             |                     | P value |
|----------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|---------|
|                            | PCOS                | Tubal factor        | PCOS                        | Tubal factor        |         |
| E2 on hCG day / (pg/mL)    | 3035.4 $\pm$ 3107.6 | 2694.9 $\pm$ 1612.4 | 3048.4 $\pm$ 2352.5         | 2054.0 $\pm$ 1931.4 | > 0.05  |
| No. of retrieved oocytes   | 16.2 $\pm$ 9.4      | 13.9 $\pm$ 7.7      | 14.8 $\pm$ 7.4              | 9.8 $\pm$ 6.8       | > 0.05  |
| Fertilization rate / %     | 69.1 $\pm$ 27.7     | 72.4 $\pm$ 25.3     | 75.9 $\pm$ 17.0             | 69.3 $\pm$ 29.5     | > 0.05  |
| No. of good embryos        | 6.3 $\pm$ 5.3       | 5.9 $\pm$ 4.7       | 5.4 $\pm$ 3.6               | 3.8 $\pm$ 5.1       | > 0.05  |
| No. of transferred embryos | 2.0 $\pm$ 0.3       | 2.0 $\pm$ 0.3       | 3.0 $\pm$ 0.0 <sup>1)</sup> | 2.5 $\pm$ 0.7       | < 0.05  |
| Implantation rate / %      | 24.8                | 32.3                | 30.8                        | 17.5                | > 0.05  |

1) PCOS group vs tubal infertility group at  $\geq 35$  age.

表 3 多囊卵巢患者与输卵管因素不孕患者的妊娠结局比较  
Table 3 Pregnancy outcomes and complications of each group

| Groups                  | <35 years             |              | $\geq 35$ years |              | P value |
|-------------------------|-----------------------|--------------|-----------------|--------------|---------|
|                         | PCOS                  | Tubal factor | PCOS            | Tubal factor |         |
| Clinical pregnancy rate | 23(39.7)              | 566(45.8)    | 13(28.3)        | 138(31.0)    | > 0.05  |
| Miscarriage rate        | 3(13.0)               | 71(12.5)     | 5(38.5)         | 27(19.6)     | > 0.05  |
| Multiple pregnancy rate | 8(34.8)               | 201(35.5)    | 4(30.8)         | 138(31.0)    | > 0.05  |
| Preterm delivery        | 4(17.4)               | 72(12.7)     | 2(15.3)         | 24(17.4)     | > 0.05  |
| GDM                     | 4(17.4) <sup>1)</sup> | 17(3.1)      | 1(7.7)          | 5(3.6)       | < 0.05  |
| HDCP                    | 1(4.3) <sup>2)</sup>  | 8(1.4)       | 0(0)            | 2(1.4)       | < 0.05  |
| SGA                     | 1(4.3)                | 64(11.3)     | 2(15.4)         | 23(17.7)     | > 0.05  |
| LGA                     | 2(8.7)                | 14(2.4)      | 0(0)            | 4(2.9)       | > 0.05  |
| Malformation            | 0(0)                  | 5(0.9)       | 0(0)            | 3(2.2)       | > 0.05  |

1), 2) PCOS group vs tubal infertility group at age < 35 years.

高于对照组,  $\geq 35$ 岁PCOS组的HDCP发病率低于对照组, 差异均没有统计学意义( $P > 0.05$ , 表3)。

### 3 讨论

有研究认为, 不仅PCOS对妊娠结局有影响, 肥胖同样是产科并发症的独立危险因素<sup>[3]</sup>。流行病学调查显示, 亚洲人种的肥胖标准以及与危害健康的肥胖指标都要低于西方人种<sup>[4]</sup>, 因此, 在“WHO-The Asia-Pacific Perspective”中定义了肥胖的新标准为BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>。尽管本研究中PCOS患者的BMI略高于输卵管因素组, 但是两组的BMI均值都没有超过25 kg/m<sup>2</sup>, 所以我们并没有对BMI进行分组。而年龄已是公认的对妊娠结局产生影响的重要因素, 因而本研究中我们对两组患者的年龄进行了分组。

既往有研究认为, PCOS患者的卵泡质量会下降<sup>[5-6]</sup>, 但在我们的研究中, 两组的获卵数、受精率、优质胚胎数、冷冻胚胎数均没有统计学差异。 $< 35$ 岁PCOS患者的胚胎种植率高于对照组, Han AR等分析可能是因为后者的输卵管释放炎症因子等影响了局部种植环境所致<sup>[6]</sup>。 $\geq 35$ 岁PCOS患者胚胎移植数高于后者, 胚胎种植率也高于对照组, 但差异均无统计学意义, 这可能与样本量小有关。

Kubowicz等人的研究认为, PCOS患者容易发生早期流产(约40%)<sup>[7]</sup>, 这可能跟该类患者的高LH水平<sup>[8]</sup>、促排卵药物如克罗米芬的雌激素抵抗效应影响内膜质量<sup>[9]</sup>或者肥胖导致的高胰岛素抵抗<sup>[10]</sup>相关。与既往的研究资料结论相反, 我们的资料显示 $< 35$ 岁组的PCOS患者的流产率并没有高于输卵管性不孕患者, 可能与我们的患者BMI不高、未使用克罗米芬促排卵等因素有关。

本研究中PCOS患者的早产率高于同年龄组的对照组, 但没有显著性差异, 这与Han AR等的研究一致<sup>[6]</sup>。但也有研究认为PCOS患者的C反应蛋白和血红蛋白水平升高以及妊娠期子宫血管多普勒指数异常会导致早产率的增加<sup>[11-12]</sup>。

胰岛素抵抗被认为是PCOS的发病机制之一, 它与妊娠中、晚期孕妇体内的抗胰岛素样物质增加产生叠加作用, 最终可导致妊娠期糖尿病的发生, 因此, 很多研究认为PCOS妇女发生GDM以及巨大儿的风险升高<sup>[3]</sup>。也有数据显示非肥胖PCOS

妇女GDM的发生率并没有显著升高, 因而推测肥胖是导致PCOS患者发生GDM的重要原因<sup>[13]</sup>。但在我们的研究中, PCOS患者的BMI与对照组没有显著差异, 但PCOS组GDM的发病率都高于对照组, 而两组LGA的发生率无显著差异。从而我们推测, LGA的发生可能与肥胖相关, 但GDM的发生与肥胖无之间相关性。

PCOS患者的高胰岛素血症可促使血管平滑肌增生, 导致血管狭窄、阻力增加以及血管内皮再生障碍。PCOS患者这种代谢异常和及血管异常状态, 导致其发生PIH的风险也随之升高。PCOS患者的代谢因素及血管因素可能增加妊娠期高血压发生的风险。一项meta分析显示, PCOS妇女妊娠期高血压疾病的发病率升高<sup>[14]</sup>。也有大样本资料表明PCOS患者发生PIH的风险并没有增高, 而仅仅是初产妇的PCOS孕妇PIH的发病率才有升高<sup>[15]</sup>。我们的资料显示, PCOS患者的原发性不孕比例显著高于对照组, 但只有低年龄组的PCOS患者PIH的发病率比对照组明显增高, 高年龄组患者PIH的发病率并没有显著性差异。

PCOS患者的血管状态可能导致胎盘功能不足以及过早暴露于雄性激素<sup>[16]</sup>, 这些都可能增加胎儿宫内生长受限的发生风险。但是, 目前的资料对PCOS患者是否容易发生SGA仍存在争议<sup>[17]</sup>。我们的资料显示, PCOS患者与对照组间SGA的发生率没有显著性差异。

PCOS患者中没有发现新生儿畸形,  $< 35$ 岁对照组中有5例新生儿畸形,  $\geq 35$ 岁对照组中有3例新生儿畸形。既往多项研究并没有发现PCOS与新生儿畸形发生相关<sup>[18]</sup>。

由于PCOS患者对后代健康的长期影响, 一些研究认为PCOS妇女的后代发生心血管疾病、II型糖尿病、肥胖以及高血压的风险都增高。但是我们在这项研究中, 尚未对PCOS患者的后代进行长期随访。

#### 参考文献:

- [1] Authors. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2004, 81(1): 19-25.
- [2] Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 1999, 28(2): 341-359.

- [3] Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Semin Reprod Med*, 2008, 26(1):72-84.
- [4] Deurenberg P, Bhaskaran K, Lian PL. Singaporean Chinese adolescents have more subcutaneous adipose tissue than Dutch Caucasians of the same age and body mass index [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2003, 12(3): 261-265.
- [5] Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence [J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(1): 17-33.
- [6] Han AR, Kim HO, Cha SW, et al. Adverse pregnancy outcomes with assisted reproductive technology in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a case-control study [J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2011, 38(2): 103-108.
- [7] Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, et al. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(2): 524-529.
- [8] Homburg R, Armar NA, Eshel A, et al. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome [J]. *BMJ*, 1988, 297(6655): 1024-1026.
- [9] Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, et al. Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies [J]. *Hum Reprod*, 1996, 11(12): 2623-2628.
- [10] Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment [J]. *Hum Reprod*, 2001, 16(12): 2606-2609.
- [11] Lohsoonthorn V, Qiu C, Williams MA. Maternal serum C-reactive protein concentrations in early pregnancy and subsequent risk of preterm delivery [J]. *Clin Biochem*, 2007, 40(5-6): 330-335.
- [12] Palomba S, Falbo A, Russo T, et al. Uterine blood flow in pregnant patients with polycystic ovary syndrome: relationships with clinical outcomes [J]. *BJOG*, 2010, 117(6): 711-721.
- [13] Turhan NO, Seckin NC, Aybar F, et al. Assessment of glucose tolerance and pregnancy outcome of polycystic ovary patients [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003, 81(2): 163-168.
- [14] Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovarysyndrome [J]. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(1): 13-21.
- [15] Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, et al. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2001, 16(2): 226-229.
- [16] Manikkam M, Crespi EJ, Doop DD, et al. Fetal programming: prenatal testosterone excess leads to fetal growth retardation and postnatal catch-up growth in sheep [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(2): 790-798.
- [17] Sir-Petermann T, Hitchensfeld C, Maliqueo M, et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(8): 2122-2126.
- [18] Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM, et al. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis [J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(2): 667-677.

(编辑 徐杰)