

## 高龄妇女体外授精-胚胎移植妊娠成功率的影响因素

王琼<sup>1</sup>, 方丛<sup>1</sup>, 刘雅峰<sup>1</sup>, 雷琼<sup>2</sup>, 钟依平<sup>1</sup>, 张敏芳<sup>1</sup>, Sunita Bhandari<sup>1</sup>, 周灿权<sup>1</sup>  
(1. 中山大学附属第一医院生殖医学中心, 广东广州 510080; 2. 广东省妇幼保健院 广东广州 510010)

**摘要:**【目的】了解高龄妇女体外授精-胚胎移植(IVF-ET)的年龄界限值和影响高龄妇女 IVF-ET 妊娠成功率的因素。【方法】选择三级甲等医院生殖医学中心 1999 年 11 月至 2006 年 6 月进行 IVF-ET 的年龄大于或等于 35 岁的高龄妇女共 2 144 周期;同期进行 IVF-ET 的年龄小于 35 岁的妇女周期数为 5 559。分别比较  $\geq 35$  岁和  $< 35$  岁组以及 35 ~ 36, 37 ~ 38, 39 ~ 40 及  $\geq 41$  岁组的妊娠率。该研究剔除了生育情况随访资料欠完全的患者,他们均为妊娠试验阳性和部分临床妊娠患者。【结果】 $\geq 35$  岁组和  $< 35$  岁组的妊娠试验阳性率、胚胎植入率、早产率和活产率均差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),但是  $\geq 35$  岁组患者继发不孕、女方因素不孕及合并子宫内膜异位症者分别占 70.3%、69.9%及 14.9%,明显高于  $< 35$  岁患者组的 51.7%、37.5%及 9.5%( $P < 0.001$ ),而多囊卵巢患者在  $\geq 35$  岁组仅为 1.9%,明显少于  $< 35$  岁患者组的 3.7%( $P < 0.001$ )。虽然 IVF-ET 患者的妊娠率、胚胎植入率、早产率和活产率在  $< 35$  岁、35 ~ 36, 37 ~ 38, 39 ~ 40 及 41 岁以上组间均明显下降( $P < 0.01$ ),但是在仅因男方少弱精行 IVF-ET ICSI 治疗患者中,妊娠率、胚胎植入率、早产率和活产率在  $< 35$  岁、35 ~ 36 和 37 ~ 38 组之间无差异( $P > 0.05$ ),而在  $\leq 38$  和  $> 38$  组之间存在统计学差异( $P < 0.05$ )。【结论】35 ~ 38 岁的 IVF-ET 的高龄患者妊娠率下降的原因不仅是年龄因素的影响,还存在影响妊娠的其他妇科疾病的影响,对这些妇科疾病的治疗可能有助于提高患者的妊娠率。目前的 IVF-ET 治疗技术可以克服 35 ~ 38 岁患者的高龄影响,年龄大于 38 岁可能是目前 IVF-ET 治疗的年龄界限值,对这部分高龄患者进行 IVF-ET 时,除了原发不孕疾病的检查和治疗之外,改善辅助生殖治疗的方案也是必须的。

**关键词:** IVF-ET; 高龄; 妊娠率

**中图分类号:** R715.2      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1672-3554(2009)05-0581-04

### In Vitro Fertilization-Embryo Transfer Outcome in Advanced Women

WANG Qiong<sup>1</sup>, FANG Cong<sup>1</sup>, LIU Ya-feng<sup>1</sup>, LEI Qiong<sup>1,2</sup>, ZHONG Yi-ping<sup>1</sup>, ZHANG Min-fang<sup>1</sup>,  
Sunita Bhandari<sup>1</sup>, ZHOU Can-quan<sup>1</sup>

(1. Reproductive Medicine Center, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University;

2. Department of Obstetric, Guangdong Women and Children Hospital and Health Institute, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** 【Objective】 To explore the appropriate age for IVF-ET treatment and the factors impact on advanced women in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). 【Methods】 Statistic analysis has been done for the IVF-ET women from November 1999 to June 2006 in the Reproductive Center of tertiary hospital.  $\geq 35$  years old women 2 144 cycles, and 5559 cycles  $< 35$  years old;  $\geq 35$  and  $< 35$  years old as well as 35 ~ 36, 37 ~ 38, 39 ~ 40 and over 41 years old cycles had been compared respectively in this study. 【Results】 The pregnancy rate, the embryo implantation rate, the premature delivery rate, and take home baby rate were significantly different between the  $\geq 35$ -year-old group and  $< 35$ -year-old group ( $P < 0.001$ ). However, in the patients over 35 years old, secondary infertility rate, female infertility rate, and endometriosis rate were 70.3%, 69.9% and 14.9%, separately, which were significantly higher than those rates in the group less than 35 years old (51.7%, 37.5%, and 9.5% separately,  $P < 0.001$ ). Patients with polycystic ovary syndrome count 1.9% in the group over 35 years old, which was significantly lower than that in the group less than 35 years old (3.7%,  $P < 0.001$ ). Furthermore, although the pregnancy rate, the embryo implantation rate, the premature delivery rate and take home baby rate were significantly different among patients in the  $< 35$ -year-old, 35-36, and

收稿日期: 2008-08-15

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863 计划, 2006AA02A101)

作者简介: 王琼, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, E-mail: wangqiongz@yahoo.com.cn

37-38 age groups, significant differences were only found in those rates between the patients over and less than 38 years old. No differences were found among those rates in the group of <35-year-old, 35-36, 37-38 age in IVF-ET ICSI cycle for male infertility. 【Conclusion】 The declined IVF-ET pregnancy rate of advanced women was not only affected by the age but also affected by their gynecological diseases. It seems that age 38 or older were the threshold for the good outcome of IVF treatment, and the treatment strategy should be improvement except the primary infertility disease screening and treatment in this group of advanced women.

**Key words:** in vitro fertilization-embryo transfer; advanced women; pregnancy rate

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2009, 30(5): 581-584]

虽然已经有诸多的大样本的流行病学调查认为大于 35 岁的高龄妇女的生育能力明显下降,要求妊娠的高龄妇女仍然逐年增加。美国 2001 年年年龄在 35 ~ 39、40 ~ 44、45 ~ 49 岁妇女生育婴儿的出生率就比 1990 年分别高出 30%、47%和 190%<sup>[1]</sup>。随着辅助生殖技术的发展,部分高龄妇女的生育困难问题得到了解决<sup>[2]</sup>。但是,毋庸置疑,辅助生殖技术并不能解决所有高龄妇女的生育问题,能通过辅助生殖技术获得帮助的高龄妇女的年龄界限值以及如何让高龄妇女获得良好的妊娠率是目前生殖医学的热点问题之一<sup>[3-4]</sup>。本文通过对大样本的高龄妇女 IVF-ET 妊娠情况进行分析,了解年龄对体外受精-胚胎移植 (In Vitro Fertilization-Embryo Transfer, IVF-ET) 的影响的界限值,并探讨高龄妇女 IVF-ET 成功率的影响因素。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象及分组

1999 年 11 月至 2006 年 6 月在本中心进行 IVF-ET(包括常规 IVF-ET, ICSI, PESA 和 TESA)患者,剔除因卵巢过度刺激而行全部胚胎冷冻患者、受精失败患者(无胚胎 ET 患者)和妊娠试验阳性后未随访到详细出生状况的患者,共纳入统计的年龄大于或等于 35 岁的周期数为 2 144, 年龄小于 35 岁的周期数为 5 559。患者年龄为 21 ~ 45 岁,平均 32(S = 3.4)岁。

### 1.2 治疗方案

治疗方案包括 GnRH $\alpha$  超长方案、长方案和短方案,所有患者根据年龄、基础 FSH 值用 Gn 促排卵, 卵泡达到 2 个 18 mm 或 3 个 16 mm 使用 HCG, HCG 注射后 34 ~ 36 h 取卵。获得的卵子经体外受精或单精子注射受精,受精后体外培养 3 d 选择优质的胚胎进行移植,移植胚胎数从 2000 年开始 35 岁以上 3 个, 35 岁以下第 1 周期 2 个,大于 1 个周期 3 个。移植术后 14 天根据尿妊娠试验判断妊娠, 移植术后 21 d 根据超声判断临床妊娠,并计数妊娠胎数。大于 2 个胎儿的妊娠常规向患者交待并发症,嘱其减胎。产后记录生产孕周、胎重、胎儿身长、胎儿性别、生产方式及有无胎儿畸形及新生儿并发症。

### 1.3 统计方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,进行卡方检验。

## 2 结 果

### 2.1 两组患者行 IVF-ET 的妊娠情况

纳入统计的  $\geq 35$  岁的 2 144 周期和 < 35 岁的 5 559 周期。 $\geq 35$  岁的妊娠试验阳性率、胚胎植入率、早产率和活产率均低于 < 35 岁组,差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),而早期流产率高于 < 35 岁,差异亦有统计学意义( $P < 0.05$ ),但是晚期流产率两组无统计学意义( $P < 0.05$ , 图 1)。

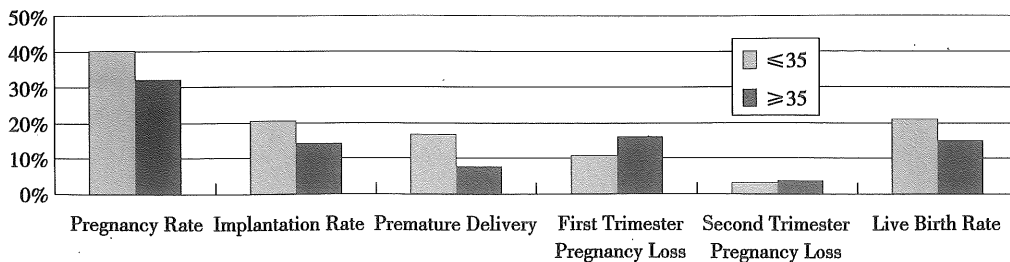


图 1 大于等于 35 岁和小于 35 岁患者 IVF 的成功率

Fig.1 IVF outcome in the patients with the age over and less than 35

## 2.2 两组妇女行 IVF-ET 的病因分析

≥35 岁及 < 35 岁妇女行 IVF-ET 治疗的病因

表 1 大于等于 35 岁患者的 IVF 治疗原因

Table 1 The causes for IVF treatment in the patients age over and less than 35

Age (cases)	< 35(5 559)	≥35(2 144)	P
Primary infertility	2 686(48.3%)	637(29.7%)	< 0.001
Secondly infertility	2 873(51.7%)	1 507(70.3%)	< 0.001
Male infertility	1 809(32.5%)	429(20.0%)	< 0.001
Female infertility	2 084(37.5%)	1 499(69.9%)	< 0.001
Endometriosis	527(9.5%)	319(14.9%)	< 0.001
PCOS	233(3.7%)	33(1.9%)	< 0.001

构成差异有统计学意义, ≥35 岁因不孕行 IVF-ET 治疗患者其继发不孕、女方因素不孕及合并子宫内膜异位症者明显高于 < 35 岁患者组, 而多囊卵巢的发生率在 ≥35 岁明显减少 ( $P < 0.001$ , 表 1)。

## 2.3 因男方少弱精行 IVF-ET ICSI 治疗患者与所有 IVF-ET 患者妊娠结局的比较

在 ≥35 岁的 2 144 周期和 < 35 岁的 5 559 周期中选择女方未发现不孕因素而仅因男方少弱精行 IVF-ET ICSI 治疗的 957 周期, 957 个周期与所有纳入统计的 IVF-ET 患者的胚胎移植 (embryo transfer, ET) 周期均按年龄段进行分组 (表 2)。统计学分析表明, IVF-ET 患者的妊娠率、胚胎植入率、早产率和活产率在 < 35 岁、35 ~ 36, 37 ~ 38,

表 2 男性不孕和总体不孕患者不同年龄组的妊娠率

Table 2 The outcome in male infertility and total infertility patients with different age

Age	Groups	< 35	35 ~ 36	37 ~ 38	39 ~ 40	Over 41	P <sup>1)</sup>	P <sup>2)</sup>
Number of ET Cycles	Total	5 068	837	520	253	162		
	Male infertility	697	111	80	42	27		
Pregnancy Rate	Total	2 031/5 068 (0.401)	317/837 (0.379)	173/520 (0.333)	55/253 (0.217)	22/162 (0.135)	< 0.01	< 0.01
	Male infertility	234/697 (0.336)	45/111 (0.405)	32/80 (0.400)	11/42 (0.262)	4/27 (0.148)	> 0.05	< 0.05
Implantation Rate	Total	2 805/13 766 (0.204)	424/2 562 (0.166)	224/1 586 (0.141)	62/730 (0.859)	16/281 (0.057)	< 0.01	< 0.01
	Male infertility	307/1 990 (0.154)	53/367 (0.144)	39/255 (0.153)	16/127 (0.126)	5/81 (0.062)	> 0.05	< 0.01
Premature Delivery	Total	341/2 031 (0.168)	31/317 (0.098)	9/173 (0.052)	1/55 (0.018)	2/22 (0.091)	< 0.01	< 0.01
	Male infertility	27/234 (0.115)	6/45 (0.133)	2/32 (0.062)	1/11 (0.091)	0	> 0.05	> 0.05
Second Trimester Pregnancy Loss	Total	63/2 031 (0.031)	13/317 (0.041)	7/173 (0.040)	0	1	> 0.05	> 0.05
	Male infertility	5/234 (0.021)	1/45 (0.022)	1/32 (0.031)	0	0	> 0.05	> 0.05
First Trimester Pregnancy Loss	Total	218/2 031 (0.107)	43/317 (0.136)	31/173 (0.006)	12/55 (0.218)	6/22 (0.273)	< 0.01	< 0.01
	Male infertility	44/234 (0.188)	3/45 (0.067)	4/32 (0.125)	2/11 (0.182)	1/4 (0.250)	> 0.05	< 0.01
Live Birth Rate	Total	1 070/5 068 (0.211)	165/837 (0.197)	72/520 (0.138)	21/253 (0.083)	10/162 (0.062)	< 0.01	< 0.01
	Male infertility	152/697 (0.218)	24/111 (0.216)	17/80 (0.212)	6/42 (0.143)	2/27 (0.074)	> 0.05	< 0.05

1): Statistic between the age < 35, 35 ~ 36 and 37 ~ 38 years groups.; 2): Statistic between the age ≤ 38 and > 38 years groups.

39 ~ 40 及 41 岁以上组间均明显下降, 差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ), 同时早期流产率明显升高( $P < 0.01$ )。但是在仅因男方少弱精行 IVF-ET ICSI 治疗患者中, 妊娠率、胚胎植入率、早产率和活产率在  $< 35$ 、 $35 \sim 36$  和  $37 \sim 38$  岁组之间无差异( $P > 0.05$ ), 而在  $\leq 38$  and  $> 38$  岁组之间存在统计学差异( $P < 0.05$ , 表 2)。

### 3 讨 论

已经有诸多的文献报道 30 ~ 35 岁以后随着年龄的增加妇女的生育力下降<sup>[3]</sup>。我们的研究分析了本中心进行 IVF-ET 的大样本资料, 得到与文献报道一致的结论, 即大于等于 35 岁的各个年龄段患者较之于小于 35 岁患者, 其妊娠试验阳性率、胚胎种植率、早产率和活产率均有降低, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ ), 而早期流产率升高, 差异亦有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但是晚期流产率无显著差别。由于在统计过程中发现各年龄组患者的失访率不一致, 大于等于 35 岁患者的失访率明显低于小于 35 岁患者, 所以该研究剔除了所有生育资料不完整的失访患者, 而他们几乎都是已经获得妊娠的患者。虽然该剔除研究病例的方法导致该研究显示的妊娠率低于我们实际的妊娠率, 但是保证了该研究科学性。

对于年龄对妊娠的负面影响, 几乎所有的研究都认为这是由于高龄妇女卵巢功能的下降导致卵子数目减少<sup>[5]</sup>、子宫内膜容受性下降<sup>[6]</sup>和卵子的非整倍体率增加<sup>[7]</sup>。尽管有不少早期的研究认为辅助生殖技术的卵子非整倍体发生率与年龄并无关系<sup>[8]</sup>, 但是始终未有涉及影响高龄妇女辅助生殖技术妊娠的其他因素的研究。本研究通过对大于 35 岁和小于 35 岁患者的病因构成比进行分析, 发现两组患者的病因构成不同, 差异有统计学意义。小于 35 岁患者男方因素不孕与女方因素不孕均占 35% 左右, 而在大于等于 35 岁患者组女方因素不孕占 69.9%, 高于小于 35 岁组, 因此可以推测影响大于等于 35 岁的妇女妊娠率下降除了年龄因素之外可能还存在某些导致不孕的妇科疾病的影响, 尤其是对妊娠具有明显负面影响的子宫内膜异位症患者在大于等于 35 岁妇女中明显增加(14.9% vs 9.5%), 导致高龄妇女妊娠率下降。

鉴于我们发现大于等于 35 岁组和小于 35 岁

组的病因构成不同, 我们将单纯因为男性少弱精而进行 IVF-ET-ICSI 治疗的患者挑选出来进行进一步分析, 发现单纯因为男性少弱精进行 IVF-ET-ICSI 治疗的  $< 35$  岁、 $35 \sim 36$  岁和  $37 \sim 38$  岁 3 组患者的妊娠率、种植率、早产率和活产率均差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。即不存在女方不孕因素的患者, 在 38 岁以前其妊娠成功率下降不明显。这一结论与大样本的正常人群的流行病学调查结论不相符<sup>[1]</sup>, 我们考虑可能是 IVF-ET 治疗过程中的多卵泡发育和胚胎选择克服了 35 ~ 38 岁患者的年龄增加卵巢功能下降导致的不孕, 所以, 无女方因素的 35 ~ 38 岁不孕患者其妊娠率与小于 35 岁患者相当。相比 35 ~ 38 岁的辅助生殖技术治疗的所有高龄患者妊娠率则随着年龄增加而明显下降, 可以认为影响该部分高龄患者不孕的不仅仅是年龄因素, 还存在影响妊娠的其他妇科疾病的影响。已经有文献报道女方的盆腔炎症、输卵管积水、子宫内膜异位症、子宫腺肌症等妇科疾病均有可能影响子宫内膜的胚胎植入环境而降低患者的妊娠率<sup>[9-11]</sup>, 因此, 对大于 35 岁的辅助生殖技术治疗患者导致不孕的原发疾病进行检查和治疗, 是提高这部分患者的妊娠成功率至关重要的环节。

无论是因为男性少弱精进行 IVF-ET ICSI 治疗的患者还是纳入统计的全部 IVF-ET 患者, 他们的妊娠率、胚胎植入率、早产率和活产率在  $> 38$  岁组均明显低于  $\leq 38$  岁组, 而早期自然流产率在  $> 38$  岁组明显高于  $\leq 38$  岁组。实际上这种妊娠率的变化与生育年龄妇女的妊娠率在 30 岁以后出现稳定下降, 而在 38 岁以后加速下降的曲线是吻合的。从本研究 IVF-ET 的结果来看, 要保持稳定的 IVF-ET 妊娠成功率, 可以将辅助生殖技术治疗的界限值定为 38 岁以上, 但是有文献报道认为通过辅助生殖技术方案的改善, 大于 40 岁的妇女还是可以得到较好的妊娠率的<sup>[12]</sup>。因此, 对于年龄大于 38 岁的寻求辅助生殖技术治疗的患者, 除了原发不孕疾病的检查和治疗之外, 改善我们目前的辅助生殖治疗的方案也是必须的。

#### 参考文献:

- [1] Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2005[J]. Natl Vital Stat Rep, 2007, 56(6):1-103.

(下转第 590 页 to page 590)