

女性年龄对夫精宫腔内人工授精结局的影响

朱娟^{1,3}, 黄元华¹, 卢伟英¹, 张毅¹, 李崎¹, 羊在家², 马燕琳^{1,3}

(1. 海南医学院第一附属医院生殖中心, 海南 海口 570102;

2. 海南医学院管理学院, 海南 海口 571199;

3. 南方医科大学, 广东 广州 510515)

【摘要】 目的 分析不同年龄组促排卵周期夫精宫腔内人工授精(IUI)的临床结局及其影响因素。方法 回顾性分析 2008 年 1 月至 2015 年 12 月期间在海南医学院第一附属医院生殖中心进行促排卵周期 IUI 治疗的 4 228 个周期的临床资料, 分析临床妊娠率、抱婴率、流产率与女性年龄的关系。结果 IUI 临床妊娠率为 14.5% (614/4 228), 抱婴率为 10.1% (429/4 228), 流产率为 15.5% (95/614); 按照女性年龄分为 21~25 岁组、26~30 岁组、31~35 岁组、36~38 岁组、39~40 岁组、>40 岁组, 各组临床妊娠率依次分别为 16.5% (40/242)、16.8% (262/1 559)、14.2% (224/1 578)、13.1% (59/451)、8.9% (18/203)、5.6% (11/195); 其抱婴率依次分别为 10.3% (25/242)、12.2% (190/1 559)、10.2% (161/1 578)、8.4% (38/451)、4.9% (10/203)、2.6% (5/195); 其流产率依次分别为 7.5% (3/40)、14.1% (37/262)、13.4% (30/224)、25.4% (15/59)、27.8% (5/18)、45.5% (5/11); 各年龄组临床妊娠率、抱婴率、流产率比较差异均有显著统计学意义($P<0.01$); HCG 日子宫内膜厚度平均(9.4±2.0) mm, 各组的子宫内膜厚度比较差异无统计学意义($P>0.05$); 各组平均处理后前向运动精子数依次分别是(11.7±12.3)百万、(10.4±10.8)百万、(9.9±9.4)百万、(10.2±10.6)百万、(8.9±10.0)百万, 各组比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 各组的不孕年限依次分别为(3.5±1.5)年、(4.3±2.1)年、(5.2±2.7)年、(6.3±3.8)年、(6.3±4.6)年、(6.2±5.2)年; IUI 次数依次分别为(1.4±0.6)次、(1.5±0.8)次、(1.6±0.8)次、(1.6±0.8)次、(1.6±0.9)次、(1.7±1.2)次; 直径≥14 mm 卵泡个数依次分别为(2.8±2.1)个、(2.7±2.1)个、(2.5±1.9)个、(2.5±1.8)个、(2.4±1.6)个、(2.3±1.4)个; 不孕年限、IUI 次数、直径≥14 mm 的卵泡个数总体分布不全相同, 差异均有显著统计学意义($P<0.01$)。结论 年龄是影响 AIH 结局的重要因素, 对于年龄较大的患者特别是>40 岁者应慎重选择 IUI, 适当减少 IUI 次数。

【关键词】 宫腔内人工授精(IUI); 临床妊娠率; 抱婴率; 流产率; 妊娠结局

【中图分类号】 R715 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)17-2796-04

Influence of women's age on the pregnancy outcome of intrauterine insemination with husband's sperm in ovulation-promoting cycle. ZHU Juan^{1,3}, HUANG Yuan-hua¹, LU Wei-ying¹, ZHANG Yi¹, LI Qi¹, YANG Zai-jia², MA Yan-lin^{1,3}. 1. Reproductive Center, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, Hainan, CHINA; 2. School of Management, Hainan Medical University, Haikou 571199, Hainan, CHINA; 3. Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effect of women's age on the pregnancy outcomes of intrauterine insemination with husband's sperm in ovulation-promoting cycle. **Methods** The clinical data of 4 228 ovulation-promoting cycles of intrauterine insemination with the husband's sperm which performed in the Reproductive Center of the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University from January 2008 to December 2015 were collected and retrospectively analyzed. The correlations between clinical pregnancy rate, delivery rate, miscarriage rate and women's age were analyzed. **Results** The overall clinical pregnancy rate, delivery rate and miscarriage rate were 14.5% (614/4 228), 10.1% (429/4 228), and 15.5% (95/614), respectively. According to the women's age, the cycles were divided into the following groups: 21-25 years group, 26-30 years group, 31-35 years group, 36-38 years group, 39-40 years group, over 40 years group. The clinical pregnancy rates of the different age groups were 16.5% (40/242), 16.8% (262/1 559), 14.2% (224/1 578), 13.1% (59/451), 8.9% (18/203) and 5.6% (11/195), respectively; the delivery rates were 10.3% (25/242), 12.2% (190/1 559), 10.2% (161/1 578), 8.4% (38/451), 4.9% (10/203) and 2.6% (5/195), respectively; the abortion rates were 7.5% (3/40), 14.1% (37/262), 13.4% (30/224), 25.4% (15/59), 27.8% (5/18), 45.5% (5/11), respectively. There were statistically significant differences in the clinical pregnancy rate, delivery rate and miscarriage rate between the different age groups ($P<0.01$). The average endometrial thickness of HCG day was (9.4±2.0) mm, and there was no statistical difference in the endometrial thickness between the different age groups ($P>0.05$). The average progressive sperms' count (millions) of the different age groups were (11.7±12.3) millions, (10.4±10.8) millions, (9.9±9.4) millions, (10.2±10.6) millions, (8.9±10.0) millions respectively, and there was no statistical difference between the groups ($P>0.05$); the duration of infertility respectively were (3.5±1.5) year, (4.3±2.1) year, (5.2±2.7) year, (6.3±3.8) year, (6.3±4.6) year, (6.2±5.2) year; the times of IUI were respectively (1.4±0.6) times, (1.5±0.8) times, (1.6±0.8) times, (1.6±0.8) times, (1.6±0.9) times, (1.7±1.2) times; the follicles over 14 mm were respectively (2.8±2.1), (2.7±2.1), (2.5±1.9), (2.5±1.8), (2.4±

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81460034); 海南省重大科技项目(编号: ZDZX2013003); 海南省自然科学基金(编号: 812201)

通讯作者: 马燕琳. E-mail: mayl1990@foxmail.com

1.6), (2.3±1.4). There were significant differences in the duration of infertility, the times of IUI, the number of the follicles with diameter equal or greater than 14 mm between the different age groups ($P<0.01$). **Conclusion** Woman's age is the most important factor that affect the IUI pregnancy outcome. In women over 40 years old, IUI might not be the first-line treatment, and the times of IUI treatment might be need to reduce.

【Key words】 Intrauterine insemination (IUI); Clinical pregnancy rate; Delivery rate; Miscarriage rate; Pregnancy outcomes

人工授精(artificial Insemination, AI)是指将精子通过非性交方式注入女性生殖道内,使不育夫妇受孕的一种技术,是一种简单、经济而非手术性的治疗方式。夫精人工授精(artificial insemination by husband, AIH)是一种接近自然受孕过程的辅助生殖技术,是病因为男性精液异常、性功能障碍及女性宫颈因素等不孕症的首选治疗方式,临床中又以宫腔内人工授精(intrauterine insemination, IUI)为首选。但多年来 IUI 妊娠率一直较低,报道为 8%~22%^[1-2],影响 IUI 妊娠率的影响因素众多且国内外各生殖中心报道不一^[3-6]。文献表明年龄是影响 IUI 成功率的重要因素^[7-8]。本研究通过回顾性分析我院 4 228 个促排卵 IUI 周期,进一步探讨女性年龄对 IUI 妊娠结局的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 1 月至 2015 年 12 月期间因不孕症在海南医学院第一附属医院生殖中心进行 IUI 治疗患者的资料。所有患者均符合卫生部《人类辅助生殖技术规范》规定的夫精人工授精适应证。入组条件:①不孕年限≥1 年;②通过子宫输卵管造影或腹腔镜检查证实至少一侧输卵管通畅;③男方精液纳入标准,根据世界卫生组织(WHO)标准^[9-10];处理后活动精子数≥100 万,精子畸形率≤96%;④均采用促排卵方案治疗;⑤授精时机:注射绒毛膜促性腺激素(HCG)或曲普瑞林后 39~43 h。按照女性年龄分为以下六组:21~25 岁组、26~30 岁组、31~35 岁组、36~38 岁组、39~40 岁组、>40 岁组。

1.2 促排卵治疗 女方在月经周期第 3~5 天行阴道超声后开始促排卵,采用克罗米芬(CC) 50~100 mg/d×5 d、来曲唑(LE) 2.5~5.0 mg/d×5 d、绝经期促性腺激素(hMG)75 U/d×5~6 d 或者数药联合使用进行促排卵治疗;药物剂量根据患者的个体差异确定。通过阴道超声动态监测卵泡的发育情况、子宫内膜厚度与类型,根据监测结果及时调整促排卵药物的用量,当至少有一个卵泡直径达到 18~20 mm 时,下午 5 点给予肌肉注射给予绒毛膜促性腺激素(hCG, 丽珠集团) 8 000~10 000 IU 或皮下注射达菲林(注射用醋酸曲普瑞林) 0.1 mg。

1.3 精液的采集和处理 精液标本为授精当日按 WHO 规定的标准程序采集,男方禁欲 3~7 d,用手淫法采集精液至无菌的采精杯中。采用梯度离心法处理,提取前向运动精子制成精子悬液约 0.5 mL,用于人工授精。

1.4 人工授精的时机、方法及黄体支持 注射 hCG 或达菲林后次日 8 点(15 h)行阴道超声监测,已排卵的患者当日行 IUI,未排卵的患者于注射 HCG 或达菲林后第二天(39~43 h)行 IUI。女方取膀胱截石位,用灭菌注射用水常规进行会阴、阴道清洗,擦拭宫颈黏液,用一次性人工授精管将制备好的精液约 0.5 mL 缓慢由子宫颈及子宫颈内口注入宫腔,停留 3~5 s 后取出授精管,嘱患者头低臀高位在床上静卧 30 min 后起床离院。人工授精后次日行阴道超声监测,确认排卵后当日即开始肌注黄体酮(20 mg/d×15 d)或者口服黄体酮胶囊(300 mg/d×15 d)。

1.5 妊娠诊断 IUI 后第 16 日行晨尿妊娠试验或测血 hCG, IUI 后 30 d 行 B 超检查,发现有孕囊者,确诊为临床妊娠,其中包括宫外孕(注:本研究中流产的例数仅纳入临床妊娠后流产者,不包括生化妊娠)。

1.6 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组计量资料比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 共收集到 4 228 个周期患者的临床资料,女性年龄 21~49 岁,平均(31.9±4.6)岁,平均不孕时间为(5.0±3.0)年, HCG 日子宫内膜厚度(9.4±2.0) mm,直径≥14 卵泡数平均(2.6±1.9)个。临床妊娠率(临床妊娠例数/总的周期数)为 14.5% (614/4 228), 抱婴率(成功抱婴的周期数/总的周期数)为 10.1% (429/4 228), 流产率(流产的周期数/临床妊娠的周期数)为 15.5% (95/614)。

2.2 年龄与结局的关系 IUI 患者年龄段主要集中在 26~30 岁、31~35 岁,各组之间的临床妊娠率、抱婴率、流产率比较,差异有统计学意义($P=0.000$ 、 0.000 、 0.004)。进一步经多组间两两比较,并用 Bonferroni 方法校正检验水平。临床妊娠率的比较:>40 岁组与 21~25 岁组、26~30 岁组、31~35 岁组比较差异有统计学意义($P=0.000$ 、 0.000 、 0.001);抱婴率的比较:>40 岁组与 21~25 岁组、26~30 岁组、31~35 岁组比较差异有统计学意义($P=0.001$ 、 0.000 、 0.001), 26~30 岁组与 39~40 岁组比较差异有统计学意义;流产率的比较:>40 岁组与 21~25 岁组之间相比差异有统计学意义($P=0.002$);其余各组间比较差异无统计学意义,见表 1。临床妊娠率、抱婴率随年龄的增加有下降趋势,女性年龄 35 岁以上流产率随年龄的增加有明显上升趋势,见图 1。

表 1 女性不同年龄组之间临床妊娠率、流产率、抱婴率的比较 [例(%)]

女性年龄(岁)	周期数	临床妊娠率	抱婴率	流产率
21~25	242	40 (16.5)	25 (10.3)	3 (7.5)
26~30	1 559	262 (16.8)	190 (12.2)	37 (14.1)
31~35	1 578	224 (14.2)	161 (10.2)	30 (13.4)
36~38	451	59 (13.1)	38 (8.4)	15 (25.4)
39~40	203	18 (8.9)	10 (4.9)	5 (27.8)
>40	195	11 (5.6)	5 (2.6)	5 (45.5)
χ^2 值		25.844	26.966	14.901
P 值		0.000	0.000	0.004

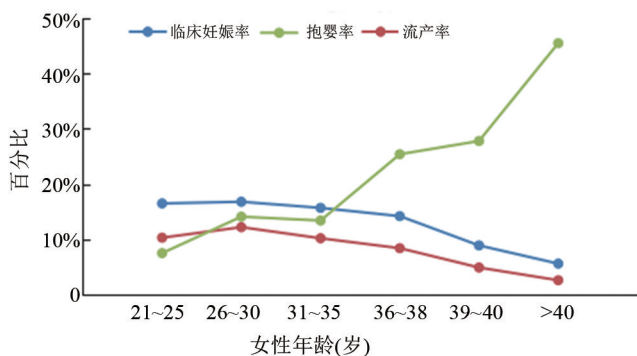


图 1 女性不同年龄组间临床妊娠结局的变化趋势图

2.3 各组间其他妊娠相关因素的比较 各组的子宫内膜厚度、处理后前向运动精子数总体分布相同,差异无统计学意义($P=0.222, 0.145$)。各组的不孕年限、IUI次数、直径 ≥ 14 mm 卵泡数总体分布不全相同,差异有统计学意义($P=0.000, 0.000, 0.013$),见表 2。

表 2 女性不同年龄组之间不孕年限、卵泡数、子宫内膜厚度、精子数的比较 ($\bar{x}\pm s$)

女性年龄(岁)	不孕年限	IUI次数	直径 ≥ 14 mm 卵泡数	子宫内膜厚度	处理后前向运动精子数(百万)
21~25	3.5 \pm 1.5	1.4 \pm 0.6	2.8 \pm 2.1	10.0 \pm 2.4	11.7 \pm 12.3
26~30	4.3 \pm 2.1	1.5 \pm 0.8	2.7 \pm 2.1	9.5 \pm 3.1	10.4 \pm 10.8
31~35	5.2 \pm 2.7	1.6 \pm 0.8	2.5 \pm 1.9	9.6 \pm 2.3	9.9 \pm 9.4
36~38	6.3 \pm 3.8	1.6 \pm 0.8	2.5 \pm 1.8	9.6 \pm 2.3	10.2 \pm 10.6
39~40	6.3 \pm 4.6	1.6 \pm 0.9	2.4 \pm 1.6	9.3 \pm 2.1	10.9 \pm 11.3
>40	6.2 \pm 5.2	1.7 \pm 1.2	2.3 \pm 1.4	9.6 \pm 2.6	8.9 \pm 10.0
F 值	55.735	5.115	1.396	2.893	1.680
P 值	0.000	0.000	0.013	0.222	0.145

3 讨论

随着社会的发展、女性社会角色的转换,推迟生育年龄的妇女逐年增加。此外,随着我国“二孩”政策的全面放开,越来越多的高龄女性会有再次生育的要求。然而,女性的生殖能力随着年龄的增加而逐渐下降。因此,对高龄女性如何选择合适的助孕策略以提高妊娠率和抱婴率是生殖医学研究的热点。众所周知,人工授精是一种简单、经济的辅助生殖治疗方式,因为其接近自然受孕过程、费用较低,易于被患者接受。但对于高龄女性,选择人工授精是否为首选的治疗手段呢?

本研究将 2008 年 1 月至 2015 年 12 月间因不孕症在

海南医学院第一附属医院生殖中心进行 IUI 治疗患者的资料按年龄分组后进行回顾性分析,结果显示,各年龄组之间的 IUI 临床妊娠率、抱婴率比较差异有统计学意义。 >40 岁组与 21~25 岁组、26~30 岁组、31~35 岁组和 36~38 岁组之间临床妊娠率及抱婴率比较差异均有统计学意义。 >40 岁组的临床妊娠率显著低于 21~25 岁组、26~30 岁组、31~35 岁和 36~38 岁组。 >40 岁组与 39~40 岁组临床妊娠率及抱婴率比较差异无统计学意义。以上结果显示年龄 >40 岁患者 IUI 妊娠率明显降低,这与以往其他报道一致^[11-12]。因此,女方年龄是影响 IUI 妊娠率的一个重要因素^[13-14],随着女性年龄增加,卵巢储备功能下降,生育能力明显降低。其原因可能与卵子质量下降、子宫内腔容受性降低、内分泌功能减退等有关^[14]。

研究亦显示各年龄组的流产率比较差异有统计学意义,35 岁以上患者随着年龄的增加流产率有增高趋势, >40 岁组与 21~25 岁组比较差异有统计学意义。既往研究表明高龄女性流产率提升与受精卵的非整倍体率增加有关^[15]。非整倍体胚胎出现的比率随女性年龄的增加而明显上升。随着年龄的增大,卵子质量下降,纺锤体老化加剧,影响了细胞分裂过程中染色体的分离,造成了染色体的不分离或过早分离,导致了非整倍体的发生。非整倍体的胚胎由于等位基因间平衡的失调,等位基因表达产物减半或增倍,以致胚胎停育、自然流产及死产等。

研究中进一步对各组的子宫内膜厚度、处理后前向运动精子数进行了比较,其总体分布相同。但不孕年限、IUI 次数、直径 ≥ 14 mm 卵泡数总体分布差异有统计学意义。年龄大的组不孕时间较长、优势卵泡数稍少,这也是随着年龄增加临床妊娠率降低的部分原因。

本资料中 IUI 的临床妊娠率为 14.5%,抱婴率为 10.1%,与文献报道的相符^[1-2]。不同于以往报道,本研究纳入病例均在促排卵周期完成,IUI 授精时机、男方精液标准统一,通过严格筛选入组条件,减小了统计偏倚。研究中按年龄分组分析了妊娠率、抱婴率、流产率等指标,同时对亚群指标不孕年限、IUI 次数、直径 ≥ 14 mm 卵泡数等亦进行了统计分析,透彻的阐明了女性年龄、特别是高龄对宫腔内人工授精结局的影响,为高龄女性助孕策略的选择提供了指导。虽然人工授精较简单、费用低,易于被患者接受,但由于高龄女性随着年龄的增长卵巢功能将迅速降低。为提高每个周期的生殖力,缩短妊娠的时间,对于高龄不孕女性应尽快给予全面准确的生育力评估,综合选择个体化切实有效的助孕措施,尽可能帮助她们获得理想的妊娠结局。

综上所述,女性年龄是影响 IUI 妊娠结局的重要因素,年龄 >40 岁患者 IUI 妊娠率明显降低,我们建议对于年龄 >40 岁的不孕患者应慎重选择 IUI,适当减少 IUI 次数。

克罗米酚联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的疗效及其对性激素、胰岛素抵抗水平的影响

侯丹凤, 丁晓丽, 赵随香

(定边县人民医院妇产科, 陕西 定边 718600)

【摘要】 **目的** 探讨克罗米酚联合二甲双胍治疗多PCOS的疗效及其对性激素、胰岛素抵抗水平的影响。**方法** 选择定边县人民医院妇产科2015年4月至2016年6月期间收治的88例PCOS不孕患者为研究对象,根据随机数表法将患者分为观察组与对照组,每组44例。对照组患者予克罗米酚治疗,观察组同时联合应用二甲双胍治疗,疗程均为3个月。比较两组患者治疗前后的血清FSH、LH、T水平以及HOMA-IR的变化;治疗后随访3个月,记录促排卵疗效及妊娠率。**结果** 治疗后,观察组患者的血清LH、T水平及HOMA-IR分别为(8.89±1.46) U/L、(1.94±0.73) nmol/L、(2.23±0.72),均明显低于对照组的(11.68±1.84) U/L、(2.28±0.69) nmol/L、(2.76±0.76),差异均有统计学意义($P<0.05$);随访3个月,观察组患者的卵泡成熟时间为(11.05±1.18) d,明显短于对照组的(12.27±1.23) d,排卵率、妊娠率分别为75.00%、35.64%,均明显高于对照组的52.27%、18.18%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 克罗米酚联合二甲双胍治疗PCOS不孕可有效调节患者性激素水平,改善胰岛素抵抗,提高促排卵效果及妊娠率。

【关键词】 多囊卵巢综合征;不孕;克罗米酚;二甲双胍;胰岛素抵抗

【中图分类号】 R442.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)17-2799-03

Efficacy of clomiphene citrate combined with metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome and its influence on sex hormone and insulin resistance. HOU Dan-feng, DING Xiao-li, ZHAO Sui-xiang. Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Dingbian County, Dingbian 718600, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of clomiphene citrate combined with metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) and its influence on sex hormone level and insulin resistance.

通讯作者:侯丹凤。E-mail:13289771122@139.com

参考文献

- [1] Azantee YW, Murad ZA, Roszaman R, et al. Associated factors affecting the successful pregnancy rate of intrauterine insemination at International Islamic University Malaysia (IIUM) Fertility Centre [J]. Med J Malaysia, 2011, 66(3): 195-198.
- [2] Kably Ambe A, Carrera Lomas E, Carballo E, et al. Intrauterine insemination results in the Specialized Center for Women's Care [J]. Ginecol Obstet Mex, 2011, 79(5): 280-284.
- [3] Zadehmodarres S, Oladi B, Saeedi S, et al. Intrauterine insemination with husband semen: an evaluation of pregnancy rate and factor affecting outcome [J]. J Assist Reprod Genet, 2009, 26(1): 7-11.
- [4] Dong FJ, Sun Yp, Su Yc, et al. Relationship between processed total motile sperm count of husband or donor semen and pregnancy outcome following intrauterine insemination [J]. Syst Biol Reprod Med, 2011, 57(5): 251-255.
- [5] 徐仰英, 王海燕, 乔杰, 等. 影响宫腔内人工授精妊娠率的临床因素分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2013, 45(6): 887-891.
- [6] 秘祖霞, 徐雯, 卢伟英, 等. 宫腔内供精人工授精结局影响因素分析[J]. 海南医学, 2012, 23(9): 9-12.
- [7] Schorsch M, Gomez R, Hahn T, et al. Success rate of inseminations dependent on maternal age? an analysis of 4246 insemination cycles [J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2013, 73(8): 808-811.
- [8] Dinelli L, Courbière B, Achard V, et al. Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2 019 cycles [J]. Fertil Steril, 2014, 101(4): 994-1000.
- [9] World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction [M]. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1999: 3-35.
- [10] World Health Organization. Laboratory manual for the examination and processing of human semen [D]. 5th ed. Geneva: WHO, 2010: 5-161.
- [11] Tsafirir A, Simon A, Margalioth EJ, et al. What should be the first-line treatment for unexplained infertility in women over 40 years of age-ovulation induction and IUI, or IVF [J]. Reprod Biomed Online, 2009, 19(Suppl4): 4334.
- [12] Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, et al. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the forty and over treatment trial (FORT-T) [J]. Fertil Steril, 2014, 101(6): 1574-1581.
- [13] 王琼. 高龄妇女与生殖助孕[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(10): 791-793.
- [14] ATA. Guideline of ATA for the diagnosis and management of thyroid [S]. Pregnancy and fetal development, 2011, 21(10): 1081-1125.
- [15] Kroon B, Harrison K, Martin N, et al. Miscarriage karyotype and its relationship with maternal body mass index, age, and mode of conception [J]. Fertil Steril, 2011, 95(5): 1827-1829.

(收稿日期:2017-03-30)