引用本文:孙晶雪,刘伟,郑娟,等.身体质量指数对卵巢储备下降病人行新鲜胚胎移植临床结局的影响分析[J].安徽医药,2023,27(7):1390-1396.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.07.026.**

◇临床医学◇

身体质量指数对卵巢储备下降病人行新鲜胚胎移植临床结局的影响分析

孙晶雪,刘伟,郑娟,郭岩文,任建枝

作者单位:陆军第七十三集团军医院生殖中心,福建 厦门 361000

通信作者:郑娟,女,副主任医师,研究方向为生殖内分泌,Email:juanzheng6@163.com

基金项目:厦门市医学优势亚专科建设项目(厦卫科教〔2018〕296号)

摘要: 目的 了解不同年龄卵巢储备下降(diminished ovarian reserve,DOR)病人行改良长方案体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization -embryo transfer,IVF-ET)/单精子卵胞浆内显微注射(intracytoplasmic sperm injection,ICSI)的临床结局与身体质量指数(body mass index,BMI)的关系。**方法** 回顾性分析2013年1月至2021年12月于陆军第七十三集团军医院行IVF/ICSI新鲜胚胎移植的DOR病人1 752例,根据年龄不同分为A组(<35岁)和B组(≥35岁),根据BMI进一步分为3个亚组,即A1(BMI<18.5)、A2(18.5≤BMI<24)、A3(24≤BMI<28)及B1(BMI<18.5)、B2(18.5≤BMI<24)、B3(24≤BMI<28)。分别比较A及B组3个亚组间的一般情况、超促排卵情况、实验室及临床妊娠结局。通过logistic回归分析不同BMI对临床妊娠率的影响。**结果** 超促排卵情况:A1组促性腺激素(gonadotropins,Gn)启动量[225.00(187.50,225.00)IU]及Gn总量[2 512.50(2 250.00,2 775.00)IU]显著低于A2[225.00(225.00,225.00)IU,2 700.00(2 325.00,2 925.00)IU]及A3组[225.00(225.00,225.00)IU,2 925.00(2 475.00,2 925,00)IU];A1组Gn启动时间[30.00(29.00,34.00)d]显著多于A2组[30.00(29.00,33.00)d],A3组人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,HCG)日雌二醇水平[1 886.00(1 067.25,3 506.25)μg/L]显著低于A1[2 634.00(1 698.00,4 087.00)μg/L]及A2组[2 470.50(1 461.00,3 746.25)μg/L];B3组Gn总量[2 925.00(2 662.50,3 150.00)IU]显著高于B2组[2 700.00(2 475.00,3 150.00)IU];实验室情况:A2组成熟卵数[7.00(4.00,9.00)个]、可利用胚胎数[4.00(3.00,6.00)个]及优质胚胎数[3.00(1.00,5.00)个]显著高于A1组[6.00(4.00,8.00)个,4.00(2.00,6.00)个,3.00(1.00,4.00)个],B1组可利用胚胎数[3.00(2.00,3.00)个]显著少于B2组[3.00(2.00,5.00)个]及B3组[3.00(2.00,5.50)个];B1组临床妊娠率[33.33%(11/33)]显著低于B3组[56.14%(32/57)]。logistic多因素回归分析显示,校正混杂因素后,BMI对<35岁DOR病人临床妊娠率的影响差异无统计学意义(P>0.05),对≥35岁DOR病人临床妊娠率的影响差异有统计学意义(P<0.05)。≥35岁DOR病人单纯超重组的临床妊娠率显著高于低BMI组,OR 95%CI:1.13(1.04,1.23)。**结论** 单纯性超重DOR病人可获得与正常BMI病人相似的临床结局,但对Gn反应性差,年轻病人可适当减重后行IVF-ET,高龄病人可减重同时行IVF-ET;低BMI对DOR病人的胚胎质量有负面影响,其中高龄低BMI的DOR病人的临床结局较差,可适当增重后行IVF-ET。

关键词: 卵巢储备功能; 身体质量指数; 年龄; 改良长方案; 体外受精-胚胎移植

Effect of body mass index on clinical outcomes of patients with decreased ovarian reserve undergoing fresh embryo transfer

SUN Jingxue,LIU Wei,ZHENG Juan,GUO Yanwen,REN Jianzhi

Author Affiliation:Center of Reproductive Medicine,The 73rd Group Military Hospital of the Army,Xiamen,Fujian 361000,China

Abstract: Objective To understand the relationship between clinical outcomes and body mass index (BMI) in decreased ovarian reserve (DOR) patients of different ages undergoing modified long protocol in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET)/intracytoplasmic sperm injection (ICSI).**Methods** A retrospective analysis was performed on 1 752 DOR patients undergoing IVF / ICSI fresh embryo transfer at The 73rd Group Military Hospital of the Army from January 2013 to December 2021. Patiens were assigned into group A (<35 years old) and group B (≥35 years old) according to age, group A and group B were further assigned into 3 subgroups according to body mass index, namely A1 (BMI<18.5), A2 (18.5≤BMI<24), A3 (24≤BMI<28) and B1 (BMI<18.5), B2 (18.5≤BMI<24), B3 (24≤BMI<28). The general conditions, superovulation conditions, laboratory and clinical pregnancy outcomes were compared between the three subgroups of group A and group B, respectively. The effect of different BMI on clinical pregnancy rate was analyzed by Logistic regression.**Results** Situation of superovulation: the starting amount of Gonadotropins (Gn) [225.00(187.50,225.00) IU] and the total amount of Gn [2 512.50(2 250.00,2 775.00) IU] in group A1 were significantly lower than those in group A2 [225.00(225.00,225.00)

IU, 2 700.00(2 325.00,2 925.00) IU] and A3 [225.00(225.00,225.00) IU, 2 925.00(2 475.00,2 925.00)IU]; the starting time of Gn in group A1 [30.00(29.00,34.00) days] significantly more than that in group A2 [30.00(29.00,33.00)days]. The daily estradiol level of human chorionic gonadotropin (HCG) in group A3 [1 886.00(1 067.25,3 506.25) μg/L] was significantly lower than that of group A1 [2 634.00(1 698.00,4 087.00) μg/L] and group A2 [2 470.50(1 461.00,3 746.25) μg/L]; the total Gn amount in group B3 [2 925.00(2 662.50,3 150.00) IU] was significantly higher than that in group B2 [2 700.00(2 475.00,3 150.00) IU]. Laboratory conditions: the number of mature eggs [7.00 (4.00, 9.00)] and the number of available embryos [4.00 (3.00, 6.00)] and the number of high-quality embryos [3.00 (1.00, 5.00)] in group A2 were significantly higher than those in group A1 [6.00 (4.00, 8.00), 4.00 (2.00, 6.00), 3.00 (1.00, 4.00)], and the number of available embryos in group B1 [3.00 (2.00, 3.00)] was significantly less than that in group B2 [3.00 (2.00, 5.00)] and group B3 [3.00 (2.00, 5.50)]. The clinical pregnancy rate [33.33% (11/33)] in group B1 was statistically significant lower than that in group B3 [56.14% (32/57)]. Logistic multivariate regression analysis showed that after adjusting for confounding factors, BMI had no significant effect on the clinical pregnancy rate of DOR patients aged <35 years (*P*>0.05), but had a statistically significant effect on the clinical pregnancy rate of DOR patients aged ≥35 years (*P*>0.05). The clinical pregnancy rate of overweight group was significantly higher than that of underweight group in DOR patients ≥35 years old [OR 95%*CI*: 1.13 (1.04, 1.24)].**Conclusions** Simple overweight DOR patients can achieve similar clinical outcomes as normal-weight patients, but have poor response to Gn. Young patients can undergo IVF-ET after appropriate weight loss, and elderly patients can lose weight and undergo IVF-ET at the same time. Low body mass has a negative effect on the embryo quality of patients with DOR, and the clinical outcome of DOR patients with advanced age and low body weight is poor, and IVF-ET can be performed after appropriate weight gain.

Key words: Ovarian reserve; Body mass index; Age; Modified long down-regulation protocol; In vitro fertilization -embryo transfer (IVF-ET)

随着生活水平提高,因生活方式和饮食结构改变导致中国女性发生超重的概率大幅度增加[1]。国内外关于身体质量指数(BMI)对体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization -embryo transfer,IVF-ET)/单精子卵胞浆内显微注射(intracytoplasmic sperm injection,ICSI)临床结局及分子机制的研究报道日益增多,但多着重于多囊卵巢综合征病人人群,且与超重/肥胖病人相关[2],而对于BMI是否影响卵巢储备下降(diminished ovarian reserve,DOR)病人临床结局缺乏相关报道。目前各大生殖中心面临的DOR病人群体比例逐渐增多,这类病人由于卵子数目少、卵子质量差及部分合并高龄等特点,为避免卵巢功能进一步下降而尽快助孕这一措施变得至关重要。低BMI及单纯性超重DOR病人临床结局如何,病人是否应将BMI改善至正常范围内后再行IVF-ET,这些都是临床亟待解决的问题。改良长方案已在临床广泛应用,多篇研究报道该方案对于卵巢储备下降病人亦可得到较满意的临床结局[3-5]。本研究回顾性分析1 752例行改良长方案的DOR病人的超促排卵、实验室及临床结局,以期了解不同年龄以及不同BMI对DOR行IVF-ET的影响作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年1月至2021年12月于陆军第七十三集团军医院采用改良长方案行IVF/ICSI的DOR病人1 752例。

纳入标准:(1)符合IVF/ICSI指征;(2)新鲜周期移植;(3)根据2011年卵巢低反应博洛尼亚共识[5]:DOR为抗苗勒管激素(AMH)<0.5~1.1个或AFC<5~7个,本研究采用月经第2天B超示双侧窦卵泡数(AFC)总数<7个标准入组;(4)胰岛素释放试验、糖耐量试验、肝肾功能、血脂均处于正常范围内;(5)BMI<28 kg/m^2;(6)月经规律,有自然排卵。

排除标准:(1)可能影响胚胎着床的因素:如子宫内膜异位症、子宫腺肌症、子宫畸形、宫腔粘连等。(2)合并甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退。(3)既往复发性流产史、不良孕产史。

分组标准:根据年龄分为A组(<35岁)及B组(≥35岁);根据BMI不同,参照中华人民共和国卫生行业标(WS/T428-2013)成人BMI判定[7]标准分为第1组即低BMI组(BMI<18.5)、第2组即正常BMI组(18.5≤BMI<24)、第3组即单纯性超重组(24≤BMI<28)。

病人或其近亲属知情同意,本研究经陆军第七十三集团军医院伦理委员会批准同意(批号73JYY202274675)。

1.2 研究方法

1.2.1 *改良长方案IVF* 月经期1~2 d肌内注射长效促性腺素释放激素激动剂即醋酸曲普瑞林3.75 mg降调节(达菲林,法国博福-益普生公司),4周后行激素及B超确认雌二醇<50 ng/L,黄体生成素(LH)及卵泡刺激素(FSH)<5 mIU/mL,双卵巢无直径>10 mm卵泡,子宫内膜厚度<5 mm,确认双侧卵巢至少1个卵泡直径>0.4 mm开始促性腺激素(Gn)启动,如未达到条件则推迟Gn时间。根据病人不同情况给予人绝经后促性腺激素(HMG)(丽珠公司)或联合应用重组FSH(r-FSH,果纳芬,德国默克雪兰

诺)150~300 IU启动,根据卵巢反应不同调整Gn用量。当有1个优势卵泡直径≥18 mm或超过2个卵泡直径≥17 mm时,停用Gn并应用重组人绒促性素250 μg(rhcG,艾泽,德国默克雪兰诺)或尿促绒毛膜性腺激素(uhcG)6 000 IU扳机。

1.2.2 取卵移植 扳机36~38 h后行取卵术,术后予常规黄体支持,取卵后第3天移植卵裂期胚胎或第5天移植囊胚。

1.2.3 随访 移植后2周如血清人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,HCG)5 U/L,即确认为妊娠。移植后4周如超声观察到一个或多个孕囊即确诊为临床妊娠。着床率为孕囊数/总移植胚胎数×100%。孕12周内自然流产(生化妊娠除外)确认为早期流产。

1.3 统计学方法 所有数据均采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,组间采用单因素方差分析进行比较。非正态分布的计量资料采用中位数(第25、75百分位数),即$M(P_{25},P_{75})$表示,组间采用Kruskal-Wallis H检验。计数资料以百分比或率表示,组间采用Pearson χ^2检验或Fisher确切概率法进行比较。logistic回归分析各因素与临床妊娠率的关系,单因素回归变量筛选采用enter法,多因素回归变量筛选采用逐步回归法。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DOR病人各组临床基本特征比较 A1组年龄显著低于A2组,B1组年龄显著低于B2组,B1组基础雌二醇显著高于B2及B3组,余指标均差异无统计学意义。详见表1。

2.2 DOR病人各组临床处理及结局的组间比较 (1)超促排卵情况:A1组Gn启动量及Gn总量显著低于A2及A3组,A1组Gn启动时间显著多于A2组,A3组HCG日雌二醇水平显著低于A1及A2组,B3组Gn总量显著高于B2组,A1组及A2组HCG日雌二醇水平显著高于A3组,余指标均差异无统计学意义。(2)实验室情况:A2组成熟卵数、可利用胚胎数及优质胚胎数显著高于A1组,B1组可利用胚胎数显著少于B2组及B3组,余指标均差异无统计学意义。(3)临床妊娠:A组各亚组间临床妊娠率差异无统计学意义。B1组临床妊娠率显著低于B3组。见表2。

2.3 logistic回归分析 将可能影响DOR病人临床妊娠率的各因素——年龄、BMI、AFC、基础雌二醇、基础FSH、基础LH、睾酮、AFC、Gn总量、Gn天数、Gn启动剂量、Gn启动时间、HCG日内膜厚度、获卵数、成熟卵数、可利用胚胎数、优质胚胎数、移植胚胎数、移植囊胚率纳入回归模型,进行logistic单因素回归分析。以P<0.10为标准将各因素纳入回归模型,进行logistic多因素回归分析。校正混杂因素后,BMI对<35岁DOR病人临床妊娠率的影响差异无统计学意义(P>0.05),对≥35岁DOR病人临床妊娠率的影响差异有统计学意义(P<0.05)。≥35岁DOR病人单纯超重组的临床妊娠率显著高于低BMI组,OR 95%CI:1.13(1.04,1.24)。见表3,4。

3 讨论

卵巢储备反映了卵巢内卵泡的总数,包括非生长卵泡及窦卵泡。流行病学调查显示,DOR的发病率约为10%~26%[8]。随着年龄的增长,卵巢储备呈下降趋势,35岁后更是急剧下滑[9]。DOR病人的特

表1 卵巢储备下降(DOR)病人各组临床基本特征比较

指标	低BMI	正常BMI	单纯性超重	$Z(F)$值	P值
年龄<35岁	A1(n=167)	A2(n=973)	A3(n=79)		
女方年龄/[岁,$M(P_{25},P_{75})$]	30.00(28.00,32,00)	31.00(29.00,33.00)	30.00(28.00,33.00)	13.44	0.001
不孕年限/[年,$M(P_{25},P_{75})$]	3.30(1.70,5.00)	3.40(2.00,5.00)	4.00(2.00,6.00)	2.29	0.318
基础雌二醇/(ng/L,$\bar{x} \pm s$)	40.39±13.33	38.23±13.92	36.75±14.96	(2.33)	0.098
基础FSH/[mIU/mL,$M(P_{25},P_{75})$]	7.94(6.65,9.77)	7.78(6.68,9.30)	8.01(6.93,9.76)	2.12	0.346
基础LH/(mIU/mL,$\bar{x} \pm s$)	4.54±1.71	4.37±1.94	4.22±1.64	(0.91)	0.405
睾酮/[μg/L,$M(P_{25},P_{75})$]	0.39(0.26,0.51)	0.39(0.27,0.52)	0.39(0.28,0.52)	0.43	0.806
AFC/[个,$M(P_{25},P_{75})$]	5.00(5.00,6.00)	5.00(5.00,6.00)	6.00(4.00,6.00)	0.42	0.812
年龄≥35岁	B1(n=33)	B2(n=443)	B3(n=57)		
女方年龄/[岁,$M(P_{25},P_{75})$]	36.00(35.00,37.50)	37.00(36.00,39.00)	37.00(36.00,38.00)	8.78	0.012
不孕年限/[年,$M(P_{25},P_{75})$]	3.60(1.85,6.65)	4.00(2.00,7.50)	4.00(1.70,8.80)	1.83	0.401
基础雌二醇/[ng/L,$M(P_{25},P_{75})$]	59.00(40.00,74.50)	42.00(32.00,59.00)	34.00(25.50,45.00)	21.31	<0.001
基础FSH/[mIU/mL,$M(P_{25},P_{75})$]	7.81(6.89,9.69)	7.67(6.46,9.35)	7.86(6.66,8.97)	0.50	0.778
基础LH/[mIU/mL,$M(P_{25},P_{75})$]	4.10(3.25,5.25)	3.99(2.89,5.08)	3.62(2.58,5.35)	1.70	0.427
睾酮/[μg/L,$M(P_{25},P_{75})$]	0.34(0.20,0.51)	0.38(0.26,0.52)	0.39(0.28,0.53)	1.09	0.580
AFC/[个,$M(P_{25},P_{75})$]	5.00(4.00,6.00)	5.00(4.00,6.00)	5.00(4.00,6.00)	0.328	0.849

注:FSH为卵泡刺激素,LH为黄体生成素,AFC为窦卵泡数。

表2 卵巢储备下降(DOR)病人各组临床处理及结局的组间比较

组别	例数	Gn启动量/[IU,$M(P_{25},P_{75})$]	Gn总天数/[d,$M(P_{25},P_{75})$]	Gn总量/[IU,$M(P_{25},P_{75})$]	Gn启动时间/[d,$M(P_{25},P_{75})$]	优质胚胎数/[个,$M(P_{25},P_{75})$]	HCG日内膜厚度/mm①
年龄<35岁							
低BMI	167	225.00(187.50,225.00)	12.00(11.00,13.00)	2 512.50(2 250.00,2 775.00)	30.00(29.00,34.00)	3.00(1.00,4.00)	10.90(9.30,12.90)
正常BMI	973	225.00(225.00,225.00)	12.00(11.00,13.00)	2 700.00(2 325.00,2 925.00)	30.00(29.00,33.00)	3.00(1.00,5.00)	10.90(9.40,12.60)
单纯性超重	79	225.00(225.00,225.00)	13.00(11.00,13.00)	2 925.00(2 475.00,2 925,00)	29.00(29.00,33.00)	2.00(1.00,4.00)	10.97(9.40,12.60)
Z值		6.34,0.042	3.06,0.216	9.25,0.010	10.52,0.005	8.25,0.016	0.17,0.917
年龄≥35岁							
低BMI	33	225.00(225.00,225.00)	12.00(11.00,13.00)	2 700.00(2 475.00,2 925.00)	29.00(29.00,32.00)	2.00(1.00,3.00)	10.45±2.27
正常BMI	443	225.00(225.00,225.00)	12.00(11.00,14.00)	2 700.00(2 475.00,3 150.00)	29.00(29.00,32.00)	2.00(1.00,4.00)	10.74±2.52
单纯性超重	57	225.00(225.00,225.00)	13.00(12.00,14.00)	2 925.00(2 662.50,3 150.00)	29.00(29.00,32.00)	2.00(1.00,4.00)	10.18±2.58
$Z(F)$,P值		1.09,0.579	3.77,0.152	4.67,0.097	0.67,0.715	1.66,0.435	(1.38),0.253

组别	获卵数/[个,$M(P_{25},P_{75})$]	成熟卵数/[个,$M(P_{25},P_{75})$]	可利用胚胎数/[个,$M(P_{25},P_{75})$]	HCG日雌二醇/[ng/L,$M(P_{25},P_{75})$]	移植胚胎数/[个,$M(P_{25},P_{75})$]	移植囊胚率/例(%)	临床妊娠率/例(%)
年龄<35岁							
低BMI	7.00(5.00,9.00)	6.00(4.00,8.00)	4.00(2.00,6.00)	2 634.00(1 698.00,4 087.00)	2.00(1.00,2.00)	29(17.37)	98(58.68)
正常BMI	7.00(5.00,10.00)	7.00(4.00,9.00)	4.00(3.00,6.00)	2 470.50(1 461.00,3 746.25)	2.00(1.00,2.00)	172(17.68)	627(64.44)
单纯性超重	7.00(4.00,10.00)	6.00(4.00,9.00)	3.00(2.00,6.00)	1 886.00(1 067.25,3 506.25)	2.00(1.00,2.00)	10(12.66)	47(59.49)
$Z(\chi^2)$,P值	4.14,0.126	6.78,0.034	9.35,0.009	12.65,0.002	1.10,0.578	(3.47),0.483	(0.57),0.277
年龄≥35岁							
低BMI	5.00(3.00,7.00)	4.00(3.00,6.00)	3.00(2.00,3.00)	1 985.00(1 044.00,3 406.00)	1.00(1.00,2.00)	5(15.15)	11(33.33)
正常BMI	6.00(4.00,8.00)	5.00(3.00,7.00)	3.00(2.00,5.00)	1 960.00(1 053.00,3 274.00)	2.00(1.00,2.00)	64(14.45)	215(48.53)
单纯性超重	5.00(3.50,9.00)	4.00(3.00,8.50)	3.00(2.00,5.50)	1 671.00(823.00,2 576.00)	2.00(1.00,2.00)	7(12.28)	32(56.14)
$Z(\chi^2)$,P值	2.04,0.361	2.88,0.237	6.15,0.046	3.56,0.168	1.95,0.378	(0.22),0.897	(4.37),0.112

注:Gn为促性腺激素,HCG为血清人绒毛膜促性腺激素。

①符合正态分布的以$\bar{x} \pm s$表示,组间采用单因素方差分析进行比较,非正态分布的计量资料用$M(P_{25},P_{75})$表示。

点在于卵泡数目减少,卵子质量下降,且高龄病人居多。因此,相对于卵巢高储备及正常储备病人,DOR病人更需要尽快实施辅助生殖技术。这意味着生殖医生需在卵巢功能每况愈下前尽快“抢收”,才可能获得更多优质卵子。

目前国内外亦逐渐重视BMI对辅助生殖技术的影响,对于超重/肥胖是否影响IVF-ET妊娠结局尚存在争议。多项研究中显示高BMI可能导致不良的IVF/ICSI结局[10-11]。Orvieto等[12]认为,BMI>25会影响植入率,接受IVF治疗的超重和肥胖妇女可获得的卵母细胞较少,相对于相同获卵数的正常BMI妇女,植入失败和流产的风险更高。另外一些学者则认为,高BMI并不影响IVF/ICSI结局。Schliep等[13]对721对夫妻行IVF的研究结果支持了BMI状况并不影响正在接受不孕症治疗的夫妇生育力的观点。但以上研究未对病人人群进行细致划分,未排除年龄、是否合并内分泌代谢疾病及卵巢储备等因素对妊娠结局的影响。对于单纯性超重DOR人群,与正常BMI人群的妊娠结局相比是否有差异缺乏相关性报道,如需花费较长时间控制BMI,是否会因卵巢储备进一步下降反而无法获得理想的妊娠结局,这些都是临床所面对的棘手问题。

表3 卵巢储备下降(DOR)病人1 752例临床妊娠率相关影响因素的logistic单因素回归分析

变量	年龄<35岁组				年龄≥35岁组			
	*OR*值	95%*CI* 下限	95%*CI* 上限	*P*值	*OR*值	95%*CI* 下限	95%*CI* 上限	*P*值
女方年龄	1.04	1.00	1.09	0.080	0.82	0.75	0.90	<0.001
不孕年限	0.92	0.87	0.97	0.001	0.95	0.91	0.99	0.025
BMI	1.02	0.96	1.09	0.524	1.17	1.06	1.28	0.002
基础雌二醇	1.00	0.99	1.01	0.491	1.00	0.99	1.01	0.698
基础FSH	0.99	0.93	1.04	0.612	1.03	0.95	1.11	0.466
基础LH	0.99	0.93	1.06	0.761	0.95	0.86	1.04	0.273
睾酮	0.80	0.55	1.16	0.242	1.07	0.67	1.33	0.740
AFC	1.11	1.01	1.22	0.035	1.07	0.92	1.24	0.406
Gn总量	1.00	1.00	1.00	0.172	1.00	1.00	1.00	0.034
Gn天数	1.18	0.94	1.47	0.153	1.49	0.98	2.27	0.064
Gn启动剂量	1.00	0.99	1.01	0.569	1.01	0.99	1.03	0.230
Gn启动时间	1.00	0.95	1.02	0.506	0.98	0.93	1.04	0.559
HCG日雌二醇	1.00	1.00	1.00	0.239	1.00	1.00	1.00	0.489
HCG日内膜厚度	1.04	0.99	1.10	0.106	1.04	0.97	1.12	0.260
获卵数	1.07	0.96	1.19	0.227	0.89	0.74	1.06	0.193
成熟卵数	0.90	0.80	1.03	0.127	0.94	0.76	1.17	0.581
可利用胚胎数	0.96	0.86	1.07	0.452	1.10	0.92	1.32	0.283
优质胚胎数	1.21	1.09	1.34	<0.001	1.18	1.00	1.39	0.046⑦
移植胚胎数	2.14	1.59	2.88	<0.001	1.49	1.01	2.82	0.047
移植囊胚率	1.04	0.70	1.56	0.834	1.52	0.82	2.20	0.189

注:BMI为身体质量指数,FSH为卵泡刺激素,LH为黄体生成素,AFC为窦卵泡,Gn为促性腺激素,HCG为人绒毛膜促性腺激素。

表4 卵巢储备下降(DOR)病人1 752例临床妊娠率相关影响因素的logistic多因素回归分析

变量	年龄<35岁组				年龄≥35岁组			
	OR值	95%*CI* 下限	95%*CI* 上限	*P*值	OR值	95%*CI* 下限	95%*CI* 上限	*P*值
女方年龄	1.04	1.00	1.09	0.064	0.83	0.76	0.90	<0.001
不孕年限	0.92	0.88	0.97	0.002	0.95	0.91	1.00	0.027
优质胚胎数	1.15	1.09	1.22	<0.001	1.12	1.03	1.22	0.009
移植胚胎数	2.01	1.58	2.55	<0.001	1.24	0.90	1.71	0.195
BMI	1.01	0.95	1.07	0.829	1.14	1.04	1.24	0.005

注:BMI为身体质量指数。

本研究限定人群为DOR病人,且进行年龄分层,尽量排除混杂因素对结果的影响。在对于单纯性超重组的研究中发现,在DOR病人中,单纯性超重病人的获卵数、成熟卵数、胚胎质量及临床妊娠率均与正常BMI病人差异无统计学意义(P>0.05),这表明单纯性超重DOR病人可获得与正常BMI的DOR病人相似的临床结局。尤其在年轻病人中,BMI对临床结局无明显影响,这一点也在logistic回归分析的结果中得到了证实,BMI并不是影响年轻(<35岁)单纯性超重病人临床妊娠率的独立因素。这可能与本研究排除了合并有内分泌代谢问题及排卵障碍的超重人群,且控制BMI<28 kg/m^2,避免了内分泌紊乱对子宫内膜容受性、卵子质量及受精结果的影响有关[14-15]。但相对于正常BMI的DOR病人,全年龄段单纯性超重DOR病人Gn总量均显著增多,HCG日雌二醇水平却显著降低,这与一项对1 344例非多囊卵巢综合征病人的研究[16]结果一致。HCG日雌二醇水平往往反映的是卵巢对超促排卵药物的反应,这说明高BMI的DOR病人卵巢对Gn的反应性差,需更大剂量Gn刺激。究其原因可能与超重人群体表面积较大,脂肪细胞比例高,进而影响Gn进入体内的吸收途径及代谢速度有关[17]。故而,单纯性超重的DOR病人仍需控制BMI,从而减少Gn使用量,增加卵巢对Gn刺激敏感性,节省费用,并且能够减少妊娠期高血压、糖尿病等并发症的发生风险,但减重处理与助孕时机应根据不同年龄制定个体化方案。《中国超重/肥胖不孕不育病人体质量管理路径与流程专家共识》指出,年龄<35岁合并DOR的单纯性超重/肥胖病人,建议减重5%~10%;伴有以肥胖为基础的合并症,应纠正代谢指标至正常后助孕。年龄≥35岁超重DOR病人的获卵数、胚胎质量、着床率及临床妊娠率均显著低于年轻病人,助孕的干预手段应尽快实施。所以,年龄≥35岁合并DOR的单纯性超重/肥胖病人减重的同时进行助孕治疗;伴有以肥胖为基础的合并症,应纠正代谢指标至正常,减重的同时进行助孕治疗[18]。

超重/肥胖人群对IVF/ICSI妊娠结局的影响已被广泛重视,但对于低BMI病人的临床结局存在争议。马龙对于行单个鲜胚移植的1 784例病人进行分析得出结论,低BMI组获卵率显著高于正常BMI及超重肥胖组,而流产率及活产率差异无统计学意义[19]。而另一项回顾性分析首次进行垂体降调节长方案促排的IVF/ICSI治疗的503例周期不孕病人的研究中发现低BMI不孕女性可对IVF-ET治疗的临床妊娠率、活产率、流产率等妊娠结局造成负面影响[20]。但对于DOR病人的临床结局如何仍鲜有报道,无法为临床决断提供理论依据。

一项包含了116 671例女性的前瞻性对照研究显示BMI与不孕发生风险之间呈U型关联,BMI过低或过高均与不孕相关[21]。本研究中亦发现,高龄低BMI组DOR病人的可利用胚胎数及优质胚胎数显著低于正常BMI组,这与许月明等[22]对8 171例病人行IVF/ICSI新鲜周期移植的回顾性分析结果基

本一致。这可能与维持正常生殖系统运作的能量平衡有关,低BMI女性往往摄入能量不足,导致能量失衡,影响卵子质量及胚胎质量[23]。另外,低BMI组年轻DOR病人的Gn启动时机较正常BMI组更晚,可能是由于低BMI人群体表面积小,药物浓度水平相对高,导致降调节后垂体抑制程度更深,从侧面提示该类人群了行改良长方案发生卵巢低反应的风险更高。在妊娠结局方面,研究显示低BMI组高龄DOR病人的临床妊娠率显著低于单纯性超重组病人,差异有统计学意义($P<0.05$)。低BMI年轻DOR病人妊娠率较正常BMI组降低5.76%,但差异无统计学意义($P>0.05$),与单纯性超重组妊娠率相似。排除混杂因素后,logistic结果显示BMI为影响高龄单纯性超重DOR病人临床妊娠率的独立因素。≥35岁DOR病人单纯性超重组的临床妊娠率显著高于低BMI组。一项针对4 798例中国女性的回顾性分析亦指出,低BMI与体外受精新鲜周期的负面预后相关,特别是对于高龄女性[24]。究其原因,可能与一种称作瘦素的脂肪激素相关,其已被证明可以控制能量稳态和食物摄入。动物和人类试验表明,瘦素将营养状况传递给中枢神经系统,并通过直接作用于卵巢和间接作用于中枢神经系统参与生殖功能的控制。BMI与年龄是影响瘦素分泌的独立因素,瘦素与BMI呈正相关,与年龄呈负相关。因此,瘦素水平降低可能是导致高龄低BMI病人临床结局不佳的因素[25]。故而在DOR病人行IVF/ICSI之前,亦应重视低BMI人群,尤其是高龄病人,应制定合理化饮食,增加能量摄入,改善临床结局。

总之,单纯性超重DOR病人不影响IVF/ICSI临床结局,但Gn用量大,费用增高。年轻病人应减重5%~10%后再行助孕,高龄病人建议减重同时助孕。低BMI的DOR病人尤其是高龄病人对IVF/ICSI临床结局有负面作用,建议调整饮食结构,适当增重后再行助孕。

参考文献

[1] RISK FACTOR COLLABORATIONNCD. Worldwide trends in body-mass index, under-weight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults[J].Lancet,2017,390(10113):2627-2642.

[2] FERRARETTI AP, LA MARCA A, FAUSER BC,et al. ESHRE consensus on the definition of poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria[J]. Hum Reprod, 2011,26(7):1616-1624.

[3] 周城,孙琴,程茜,等.卵巢低反应波塞冬分类年轻患者促排卵方案的选择[J].医学研究生学报,2020,33(9):948-951.

[4] 黎淑贞,陈希曦,李冬梅,等.改良长方案与超长方案在卵巢储备功能下降患者中的应用[J].中国综合临床,2013,29(8):879-881.

[5] 李文澍,刘雪梅.卵泡期长效长方案在体外受精中的应用[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2021,40(5):407-410.

[6] INAL HA, YILMAZN, GORKEM U, et al. The impact of follicular fluid adiponectin and ghrelin levels based on BMI on IVF outcomes in PCOS[J]. J Endocrinol Invest, 2016;39(4):431-437.

[7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.国家卫生产业标准:WS/T428-2013 成人体重判断[S].北京:中国标准出版社,2013.

[8] 郑蕾蕾,丁辉,李焕,等.卵巢储备功能下降研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(7):202-208.

[9] FABREGUES F, FERRERI J, MMENDEZet al. In vitro follicular activation and stem cell therapy as a novel treatment strategies in diminished ovarian reserve and primary ovarian insufficiency [J]. Frontiers in Endocrinology, 2021, 11: 617704. DOI: 10.3389/fendo.2020.617704.

[10] 董友杰,张瀚林,易晓芳,等.孕前女性体重指数对新鲜周期体外受精结局的影响[J].现代医药卫生,2020,36(12):1785-1788.

[11] 刘丹,李丽,严晓彦,等.体重指数对行体外受精-胚胎移植治疗的不孕症患者妊娠结局的影响[J].世界中西医结合杂志,2021,16(5):923-927.

[12] ORVIETO R, MELTCER S, NAHUM R, et al. The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009,104(1):53-55.

[13] SCHLIEP KC, MUMFORD SL, AHRENS KA, et al. Effect of male and female body mass index on pregnancy and live birth success after in vitro fertilization[J]. Fertil Steril, 2015, 103(2): 388-395.

[14] BELLVER J, BUSSO C, PELLICER A, et al. Obesity and assisted reproductive technology outcomes[J]. Reprod Biomed Online, 2006,12(5):562-568.

[15] 肖宇,黄永刚,侯晓红,等.体重指数异常对体外受精-胚胎移植结局有负面作用[C]//浙江省医学会计划生育与生殖医学分会.2012浙江省计划生育与生殖医学学术年会论文集.温州:浙江省医学会计划生育与生殖医学分会,2012:188-196.

[16] 邹琴燕,李建芬,杨慎敏,等.单纯超重与肥胖不育患者体外受精-胚胎移植助孕临床结局[J].生殖医学杂志,2016,25(7):623-626.

[17] VALENT AM, HALL ES, DEFRANCO EA. The influence of obesity on perinatal outcomes in pregnancies achieved with assisted reproductive technology: a population-based retrospective cohort study[J]. Obstet Med, 2016,9(1):34-39.

[18] 中国超重/肥胖不孕不育患者体质量管理路径与流程专家共识编写组.中国超重/肥胖不孕不育患者体质量管理路径与流程专家共识[J].中华生殖与避孕杂志,2020,40(12):965-971.

[19] 马龙,韩乐,马翔,等.女性体重指数对IVF/ICSI周期结局的影响[J].南京医科大学学报(自然科学版),2022,42(1):71-74.

[20] 杨玉滢.体重指数对体外受精-胚胎移植结局的影响[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2020.

[21] RICH-EDWARDS JW, SPIEGELMAN D, GARLAND M, et al. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility[J]. Epidemiology,2002;13(2):184-190.

[22] 许月明,张杰,尹力,等.低体质量对体外受精-胚胎移植妊娠

结局的影响[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2020,39(2):101-103.
[23] WADE GN, JONES JE. Neuroendocrinology of nutritional infertility[J].Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,2004 ,287(6):1277-1296.
[24] CAI J, LIU L, ZHANG J, et al. Low body mass index compromises live birth rate in fresh transfer in vitro fertilization cycles: a retrospective study in a Chinese population[J]. Fertil Steril,2017,107(2):422-429.
[25] CATTEAU A, CAILLON H, BARRIÈRE P, et al. Leptin and its potential interest in assisted reproduction cycles[J]. Hum Reprod Update, 2016,22(3):320-341.

(收稿日期:2022-03-17,修回日期:2022-04-18)

引用本文:崔颖,杜文华,刘丽丽,等.弥漫大B细胞淋巴瘤合并高钙危象1例并文献复习[J].安徽医药,2023,27(7):1396-1399.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.07.027.**

◇临床医学◇

弥漫大B细胞淋巴瘤合并高钙危象1例并文献复习

崔颖[1],杜文华[2a],刘丽丽[2b],高冠起[2a]
作者单位:[1]潍坊医学院临床医学院,山东 潍坊261000;
[2]临沂市人民医院,[a]内分泌与代谢病科,[b]病理科,山东 临沂276000
通信作者:高冠起,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为内分泌与全身性疾病,Email:lygqgao@163.com

摘要: 目的 探讨合并高钙危象的弥漫大B细胞淋巴瘤病人的临床特点,提高对该疾病的认识。**方法** 回顾性分析临沂市人民医院于2021年11月收治的1例弥漫大B细胞淋巴瘤合并高钙危象的临床资料。**结果** 病人经腹腔肿物穿刺活检确诊弥漫大B细胞淋巴瘤,给予利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春地辛+甲泼尼龙(R-CHOP)化疗,化疗次日出现恶心、嗜睡、尿频,乏力,复查血钙4.31 mmol/L,合并高钙危象,并辅以水化、碱化、大量补液、护胃保肝、降血钙等治疗,血钙下降至正常,随访未再升高,后因病情恶化放弃治疗自动出院。**结论** 弥漫大B细胞淋巴瘤合并高钙危象少见且症状因人而异,预后不良,做到早期识别及诊断,将有利于提高这类病人的疗效。

关键词: 淋巴瘤,大B细胞,弥漫性; 高钙血症; 伊班膦酸钠; 甲状旁腺激素相关蛋白质; 高钙危象

Diffuse large B-cell lymphoma with hypercalcium crisis: case report and literature review

CUI Ying[1],DU Wenhua[2a],LIU Lili[2b],GAO Guanqi[2a]
Author Affiliations:[1]School of Clinical Medicine,Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261000, *China;*
[2a]Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, [2b]Department of Pathology, Linyi People's Hospital, Linyi, Shandong 276000, *China*

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with high calcium crisis, and to improve the understanding of this disease.**Methods** The clinical data of a case of diffuse large B-cell lymphoma complicated with hypercalcemia crisis admitted to Linyi People's Hospital in November 2021 were retrospectively analyzed.**Results** Diffuse large B-cell lymphoma was diagnosed by abdominal biopsy of the tumor, and Rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + vindesine + methylprednisolone (R-CHOP) chemotherapy was given. Nausea, drowsiness, frequent urination, and fatigue occurred the next day after chemotherapy, re-examination of blood calcium was 4.31 mmol/L, the patient combined with hypercalcium crisis, and supplemented with hydration, alkalization, massive fluid replenishment, stomach and liver protection, reducing blood calcium and other treatments. After treatment, blood calcium decreased to normal, and no hypercalcemia occurred during the follow-up, then abandoned treatment due to deterioration of the condition and patient was automatically discharged.**Conclusion** Diffuse large B-cell lymphoma with hypercalcium crisis is rare, the symptoms vary from person to person, and the prognosis is poor. Early recognition and diagnosis will be beneficial to improve the efficacy of this kind of patients.

Key words: Lymphoma,large B-cell,diffuse; Hypercalcemia; Sodium ibandronate; Parathyroid hormone-related protein; High calcium crisis

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma,DLBCL)是一种起源于成熟B细胞的恶性肿瘤,其临床特征及预后具有高度异质性,是非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin's lymphoma,NHL)最常见的