

文章编号:1003-6946(2020)05-0350-04

《中国高龄不孕女性辅助生殖临床实践指南》解读

沈 浣¹, 罗旭飞², 吴 丹¹

(1. 北京大学人民医院生殖医学中心, 北京 100044; 2. 兰州大学公共卫生学院 兰州大学循证医学中心, 甘肃 兰州 730000)

中图分类号:R711.6

文献标志码:B

随着生育年龄推后以及国家“二孩政策”实施,我国接受辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的高龄患者比例持续增多,但对高龄患者实施 ART 在许多方面尚未达成共识,缺乏规范的临床实践。因此,2019 年中华医学会生殖医学分会颁布了《中国高龄不孕女性辅助生殖临床实践指南》^[1]。

该指南的制定严格遵循了《世界卫生组织指南制订手册》以及中华医学会和中华医学会生殖医学分会发布的指南制订的方法及流程^[2,3]。指南制订小组的人员除了生殖科医生之外,还包括了循证医学专家以及产科医生、护理人员、卫生经济学专家。现对该指南进行详细地解读,并与 2019 年欧洲人类生殖与胚胎学会(ESHRE)新发布的《IVF/ICSI 卵巢刺激指南》的相关内容进行比较。

1 指南制订的方法和流程

1.1 临床问题的遴选及确定 临床实践指南不同于教科书的系统讲解,它是针对特定临床问题经过系统循证分析,最终根据循证证据针对这些问题提出推荐的诊疗意见。因此指南的制订首先需要确定该部指南所需要解决的临床问题,这些问题不是由专家闭门造车臆想出来的,而是经过科学调研产生出来的。我们以调查问卷的方式,向不同地区、不同级别医院以及不同级别医生共 105 家医院的 333 名医生征集了其在高龄女性助孕过程中所关注的临床问题,去重后,整理归纳了 21 个临床问题。再次对这 21 个问题的重要性进行调研排名,最终确定了该指南需要解决的 10 个临床问题,分别是:①高龄是否为女性妊娠的危险因素? ②卵巢储备功能低下的诊断标准是什么? ③哪些改善卵巢功能的干预措施能够影响高龄妇女的妊娠结局? ④针对高龄助孕女性,应行单胚胎移植,还是双胚胎或三胚胎移植? ⑤高龄女性实施体外受精(in vitro fertilization, IVF)还是单精子卵胞浆内注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)有更好的妊娠结局? ⑥高龄女性助孕治疗选择宫腔内人工授精(intrauterine insemination, IUI)还是 IVF? ⑦超促排卵

时添加黄体生成激素(LH)是否有利于高龄女性的助孕结局? ⑧哪种黄体支持方案最有利于高龄女性 IVF 治疗结局? ⑨高龄双胎妊娠女性是否应减胎,何时减胎? ⑩植入前胚胎遗传学筛查(preimplantation embryo screen, PGS)是否有利于高龄助孕女性的妊娠结局? 每个问题包含数个以 PICO 形式呈现的问题,即 1 个临床问题包含了患者(patient)、干预方法(intervention)、对照(control)和结局(outcome)4 个要素。

1.2 系统检索和文献评价 对纳入的临床问题,由文献检索专家进行了系统的检索,系统检索方法如下:首先检索临床问题相关的系统评价和 Meta 分析,然后检索相关的随机对照临床研究(RCT),最后检索观察性研究,检索截止时间为 2017 年 4 月 1 日。文献的纳入标准如下:如果有临床问题相关的系统评价和 Meta 分析,则优先纳入,如果没有,则依次纳入 RCT 研究,观察性研究来支持推荐意见。此外,我们还纳入了高质量的中国相关研究证据支持我们的推荐意见。

采用不同的质量评价工具对相应的文献进行质量评价,采用推荐意见分级的评估、制订及评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)方法对证据体和推荐意见进行分级。GRADE 证据质量分为 4 级:A 级证据指来源于系统评价或 Meta 分析以及高质量的 RCT,对其真实值接近估计值非常有信心;B 级证据真实值有可能接近估计值,但也仍存在两者大不相同的可能性;C 级证据是指对估计值的确信程度有限,真实值可能与估计值大不相同;D 级证据是指对估计值几乎没有信心,真实值很可能与估计值大不相同。

此外,在文献检索的同时我们还对 50 例患者针对某些临床问题进行了问卷调查。

1.3 形成推荐意见 指南制订小组的专家对所纳入的证据及证据质量进行了综合分析,同时还考虑了患者偏好,经过 1 轮德尔菲法投票(运用匿名方式反复多次征询意见和进行背靠背的交流,从而达成一致的

基金项目:中华医学会临床医学科专项基金项目(编号:17020540723)
通讯作者:沈 浣, E-mail:shenhuan@pkuph.edu.cn

过程)和 4 轮面对面专家讨论会,最终针对以上临床问题,形成了 25 条推荐意见。根据文献的证据等级不同,将推荐强度分为二级:1 级为强推荐,指干预措施明显利大于弊,推荐使用(+1);或干预措施明显弊大于利,推荐不使用(-1);2 级为弱推荐,指干预措施可能利大于弊,建议使用(+2);或干预措施可能弊大于利或利弊关系不明确(-2),建议不使用^[4]。

2 指南推荐意见解读

2.1 高龄女性的生育风险

2.1.1 高龄增加生育风险 推荐意见:女性年龄是影响生育力及妊娠结局的独立危险因素。基于国内外相关研究证据,本指南将 ≥ 35 岁定为女性生殖高龄的分界线(1A)。 ≥ 35 岁的女性,其自然流产风险随年龄显著增加,不孕症发生率逐渐增加,妊娠率和活产率开始显著下降,各种妊娠合并症、并发症及新生儿出生缺陷的发生风险不断上升(1A)。

解读:高证据等级研究表明,高龄女性生育相关风险增高。表现为生育能力下降,自然妊娠率和活产率降低,不孕症发生率增高以及自然流产风险增加。同时影响生育的妇科疾病如子宫肌瘤、子宫腺肌病、子宫内膜病变等发病率增高。同时高龄女性的妊娠相关风险也显著升高,妊娠合并症如慢性高血压、糖尿病、卒中和心脏病风险明显增加,妊娠并发症如妊娠期糖尿病和妊娠期高血压疾病的发生率也明显增加。新生儿出生缺陷如唐氏综合征、小儿脑瘫等的发生风险也随着年龄增加而增长。

因此该指南根据较强的循证证据,将 ≥ 35 岁定为女性生殖高龄的分界线。

2.1.2 高龄女性不孕症评估的时间及内容 推荐意见:对于 ≥ 35 岁的女性,在未避孕的情况下尝试怀孕 6 个月或更久仍未能成功妊娠时,可进行卵巢储备功能的评估和全面的不孕检查(2B)。

解读:考虑到女性卵巢储备在 35 岁后急剧下降,国际上多个指南均指出,对高龄女性应将不孕评估的时间提前,建议如果试孕 6 个月未孕,即可进行不孕症的全面评估和治疗,同时还应对卵巢储备功能进行评估。对于 ≥ 40 岁的女性,该评估还需提前,如果有需要也可以采用 ART 以缩短达到妊娠的时间。

2.1.3 高龄女性实施 IVF 的风险 推荐意见:接受 IVF 治疗的 ≥ 35 岁女性,应向其告知,随着年龄增加,其 IVF 累积妊娠率和活产率会降低,流产率会增加(1B)。

解读:IVF 妊娠率和活产率随年龄增加而降低,因此要告知患者所在年龄段的妊娠率、活产率和流产率。各生殖医学中心可登录中华医学会生殖医学分

会辅助生殖数据上报系统(<http://59.110.12.46>)查询全国、本省及本中心各年龄段 IVF 的妊娠率,以方便患者知情。2016~2018 年全国上报的 195744 例 IVF(不包含 ICSI)数据显示, < 35 岁、35~37 岁、37~39 岁、39~40 岁、41~44 岁以及 > 44 岁组 IVF 的活产率分别为 48.01%、37.84%、25.92%、13.32%、11.24%以及 3.02%,IVF 后流产率分别为 12.19%、19.20%、29.95%、44.23%、59.25%以及 59.15%。医生也应将各中心的妊娠率或活产率告知患者。同时助孕成功后要注意排查及预防孕产妇及胎儿的不良妊娠结局风险。

推荐意见:建议对接受 ART 的高龄女性患者进行健康教育。对部分患者,必要时建议其接受相关的心理咨询或干预(2C)。

解读:高龄不孕患者更容易有抑郁、焦虑等情绪,临床医生在进行不孕治疗的同时,还要有针对性地进行心理疏导。

2.2 高龄不孕患者卵巢储备功能评估 推荐意见:当前尚无公认的卵巢储备功能低下的诊断标准,推荐按年龄、激素水平、抗苗勒管激素(AMH)、B 超显示的窦卵泡数等方面对卵巢储备功能进行综合评估(2C)。可用基础卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E_2)、AMH 等指标综合评估卵巢储备功能(2C)。但该评估更主要的是反映卵巢的反应能力,与生育结局不一定相关。不推荐抑制素 B(INH B)作为卵巢储备功能的评估指标(1B)。建议行经阴道超声检测基础窦卵泡数(AFC)来协助评估卵巢储备功能(2C),不推荐将卵巢体积(OV)作为评估卵巢储备功能低下的指标(1B)。

解读:由于卵巢储备评估相关文献所用的方法其预测指标阈值没有统一标准,国际尚无卵巢储备功能低下的统一诊断标准,因此本指南也未能制订卵巢储备功能低下的诊断标准。目前常用的卵巢储备功能评估方法按预测价值由高至低依次为 AMH、AFC、FSH、年龄、基础 FSH/黄体生成素(LH)比值。不推荐 INHB 为预测指标。需要综合评估这些指标。该推荐与 2019 年 ESHRE 发布的《IVF/ICSI 卵巢刺激指南》略有不同,在其指南中,AFC 或 AMH 为优先推荐评估指标,基础 FSH 水平和 INHB 有中等预测准确性,而基础 E_2 、年龄、BMI 不推荐作为预测指标^[5]。

AMH < 0.5 ng/ml 预示卵巢储备低下,AMH < 1.0 ng/ml 预示卵巢储备下降, 1.0 ng/ml $< AMH < 3.5$ ng/ml 提示卵巢反应良好,AMH > 3.5 ng/ml 预示卵巢高反应。AFC 预测卵巢储备功能低下的界值在 5~10 个。大多数文献以 FSH ≥ 10 U/L 作为卵巢储备功能低下的诊断标准,也有以 FSH > 12 U/L 或 15 U/L 作为诊断标准。FSH/LH 比值预测卵巢储备低

下的数值则介于 2.0 ~ 3.6。基础 $E_2 > 292.8$ pmol/L 是卵巢低反应及 IVF 低妊娠率的预测值。建议 FSH 和 E_2 同时测定。

需要注意的是,卵巢储备功能的评估更倾向于反映卵巢的反应性,与生育结局不一定相关。

2.3 改善卵巢功能的干预措施对高龄妇女妊娠结局的影响 推荐意见:针对卵巢储备功能低下患者,脱氢表雄酮(DHEA)可能能够改善卵巢的反应性,提高卵子或胚胎质量,增加获卵数,提高临床妊娠率,但目前证据尚不充分(2C)。

解读:有关 DHEA 改善卵巢储备功能的 4 篇系统评价未进行年龄分层。其中 3 篇表明 DHEA 可提高卵巢储备功能不足患者的临床妊娠率,但卵巢反应性相关指标结果有所不同;流产率差异无统计学意义。DHEA 的不良反应主要有痤疮、肥胖和多毛,但缺少远期安全性研究。因此 DHEA 有效性和安全性证据不够充分,该指南对 DHEA 的应用是弱推荐。而在 2019 年 ESHRE 卵巢刺激的指南中,也因为证据不一致,缺乏大样本研究,对卵巢低反应者是否加用 DHEA 给出了很可能不推荐的意见^[5]。

推荐意见:针对卵巢储备功能低下、卵巢低反应的患者,生长激素(GH)能够改善卵巢的反应性,提高活产率,但目前证据尚不充分(2C)。

解读:2 篇系统评价和 1 篇随机对照研究表明,有较弱的证据提示 GH 可能提高临床妊娠率和活产率,增加卵巢反应性,不良反应发生率低。而在 2019 年 ESHRE 卵巢刺激的指南中,也是对卵巢低反应者弱推荐使用 GH,但 RCT 样本量小,证据有限,存在剂量混乱及缺乏长期安全性研究的问题^[5]。

2.4 高龄不孕患者 ART 选择 推荐意见:年龄与 IUI 治疗后的妊娠率密切相关,对于 ≥ 30 岁的女性,其 IUI 临床妊娠率随年龄增长而逐渐下降, ≥ 40 岁者尤其明显。故对于 ≥ 40 岁患者不建议行 IUI 治疗,而应该直接进行 IVF 以提高妊娠机会(1B)。

解读:我国的多个 RCT 及回顾性研究均显示, ≥ 40 岁组 IUI 治疗的临床妊娠率明显降低,而 IVF 治疗则有更高的临床妊娠率,因此推荐 ≥ 40 岁的不孕患者直接采用 IVF 治疗。

2.5 控制性卵巢刺激中使用 LH 对高龄女性助孕结局的影响 推荐意见:对于 ≥ 35 岁且使用长方案进行控制性超促排卵的高龄女性,推荐在卵泡中晚期 LH < 2 U/L 时添加重组促黄体生成素(r-LH),以提高临床妊娠率与胚胎种植率等指标,改善助孕结局(1C)。

解读:包括系统评价、RCT 研究和国内的回顾性研究结果均表明, ≥ 35 岁的高龄女性,促性腺激素释

放激素激动剂(GnRH-a)长方案卵巢刺激时添加 r-LH,可提高胚胎种植率和临床妊娠率,增加绒促性素(HCG)日 E_2 水平,提高 ≥ 14 mm 的卵泡数、受精率以及优质胚胎数,同时显著降低流产率。

推荐意见:对于 ≥ 35 岁且使用拮抗剂方案进行控制性超促排卵的高龄女性,尚无证据显示添加 r-LH 有利于其妊娠结局(2B)。

解读:2015 年的 1 项 RCT 和 2010 年的 Cochrane 系统评价结果均表明, ≥ 35 岁的高龄女性,使用 GnRH 拮抗剂方案进行卵巢刺激时添加 r-LH 不能改善活产率、临床妊娠率和持续妊娠率。重组卵泡刺激素(r-FSH)用量、获卵数、胚胎数、优质胚胎数、卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率以及流产率等也与未添加 r-LH 者无差异。在 2019 年 ESHRE 卵巢刺激的指南中,由于对 r-LH 的添加尚不能达成统一意见,所以没有给出推荐意见^[5]。

2.6 高龄女性 IVF 时授精方式的选择 推荐意见:卵泡浆内单精子显微注射技术(ICSI)不能改善高龄女性 ART 的结局,选择 IVF 还是 ICSI 与患者年龄无关(1B)。对于非男性因素导致不孕的患者,ICSI 与 IVF 相比,并没有改善受精后的妊娠结局,而相同周期 ICSI 费用比 IVF 高,建议行 IVF 治疗(1B)。

解读:2015 年发表于美国医学会杂志(JAMA)的 1 个大样本回顾性研究表明, ≥ 38 岁的非男性因素不孕患者 ICSI 周期的胚胎种植率、活产率和多胎活产率均低于 IVF 周期。几项系统研究表明,IVF 和 ICSI 的临床妊娠率、后代先天畸形的风险没有显著性差异。ICSI 虽然有受精率高的优势,但妊娠率低,费用增加。因此不推荐对非男性因素的高龄女性实施 ICSI 授精。

2.7 高龄女性胚胎移植前遗传学筛查(PGS)相关问题 推荐意见:对接受 ART 的高龄女性,在考虑进行 PGS 之前,应该提供有关 PGS 利弊的详细信息,以帮助其确定是否有必要进行该项筛查(2C)。

解读:由于 PGS 技术和临床应用的快速发展,国际上有多个协会发布了有关 PGS 应用的指南,要求对计划接受 PGS 治疗的不孕夫妇进行详细地咨询,需要妇科专家、胚胎学家和遗传学家共同参与咨询,在卵巢刺激前、取卵后以及基因检测后分别进行讨论。虽然一些指南将高龄作为 PGS 的指征之一,但目前尚没有足够的证据来证明 PGS 的长期效果。

推荐意见:对接受 ART 的高龄女性,进行 PGS 可提高胚胎种植率、持续妊娠率,但存在不同程度的误诊率及对胚胎的损伤风险(2C)。

解读:除了目前已被淘汰的荧光原位杂交技术(FISH)外,队列研究表明与传统形态学方法相比,PGS 全染色体筛查(CCS)的技术提高了胚胎种植率、

临床妊娠率和持续妊娠率;其中,二代测序技术(NGS)比微阵列比较基因组杂交技术(aCGH)对嵌合体胚胎和阶段性非整倍体胚胎更具有诊断优势。但同时,PGS 存在胚胎损伤、无可移植胚胎以及嵌合胚胎导致误诊的风险,以及费用增加的弊端。

推荐意见: >38 岁或有反复种植失败、反复自然流产史的高龄女性可考虑接受 PGS 筛查(2C)。

解读:参考我国发布的《高通量基因测序植入前胚胎遗传学诊断和筛查技术规范(试行)》、《植入前胚胎遗传学诊断及筛查技术与规范》以及 2010 年ESHRE 胚胎植入前遗传前诊断(PGD)联盟建议的 PGS 适应证,本指南提出年龄 >38 岁或有反复种植失败、反复自然流产史的高龄女性可考虑行 PGS 筛查。

2.8 高龄不孕患者胚胎移植数量 推荐意见:对于预后情况良好的 35~37 岁女性,建议选择选择性单胚胎移植,以降低多胎妊娠率和母婴并发症(1A)。

解读:多个系统评价表明,预后良好女性(<36 岁,有充足优质胚胎)行单胚胎移植虽然活产率有所下降,但多胎妊娠率降低更为显著,累积活产率相当。低体质量儿、早产等不良围产结局发生率均显著降低,围产期结局更好。参考 2017 年美国生殖医学会(ASRM)、2016 年英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)指南,该指南建议 35~37 岁预后良好的女性(第 1 个 IVF 周期且有冷冻胚胎)可行选择性单胚胎移植。医生要向患者进行宣教,促进选择性单胚胎移植。

推荐意见:对于预后情况不佳或 >37 岁的女性,可考虑双胚胎移植,但需告知多胎妊娠和母婴并发症的风险(2B)。

解读:回顾性及前瞻性的的大样本队列研究均表明,35~37 岁预后较差的女性(IVF 周期失败史、无冷冻胚胎)、37~40 岁预后一般的女性和 >40 岁的女性,双胚胎移植比单胚胎移植有着更好的围产期结局,活产率增加。与三胚胎移植相比,多胎妊娠率、早产率、低体质量儿率发生风险显著降低。以上推荐参考了 2017 年 ASRM 指南和 2016 年 NICE 指南。

2.9 关于高龄女性 IVF 后黄体支持的选择 推荐意见:对于进行 ART 的高龄女性,可肌肉注射、阴道用药或口服黄体酮的形式进行黄体支持,尚无证据证明不同的黄体支持用药途径在活产率、临床妊娠率、持续妊娠率、流产率及多胎妊娠率等方面存在统计学差异(1B)。黄体酮肌肉注射时局部会产生硬结、红肿、感染等不良反应,且随着用药剂量的增大,不良反应发生率增高(2C)。黄体支持途径存在患者偏好,使用时

可根据患者意愿进行选择(2C)。

解读:多项系统评价和 RCT 研究均表明,应用不同黄体酮制剂进行黄体支持的临床妊娠率、流产率和持续妊娠率均无统计学差异。选择黄体支持的方法存在患者偏好。

2.10 关于减胎 推荐意见:建议双胎妊娠的高龄女性接受减胎术,将双胎减为单胎,可降低早产率和新生儿低体质量发生率,提高足月产率、平均妊娠孕周和新生儿体质量均值。若患者不愿意接受减胎,应向其充分告知可能风险(2C)。

解读:非针对高龄女性的研究显示,双胎减为单胎可降低早产率和低体质量儿新生儿、小于胎龄儿发生率,增加足月产率、平均妊娠孕周和新生儿体质量均值。因此我国多胎妊娠减胎术操作规范(2016)建议多胎妊娠的高龄女性减为单胎。

推荐意见:建议减胎时机为孕早期或孕中期,尤其是具有高危因素(≥ 40 岁高龄,或有反复胚胎自然流产、遗传病家族史或有分娩遗传病胎儿高风险)的女性可考虑期待至孕中期行减胎术(2C)。

解读:针对多胎妊娠减胎时机的回顾性研究表明,虽然 \leq 孕 8 周减胎流产率低于 >孕 8 周减胎,但孕早期减胎后剩余单胎胚胎停育率高于孕 11~14 周减胎组。有反复自然流产、遗传病家族史或分娩遗传病胎儿史孕妇早期减胎可能增加剩余单胎胚胎停育率。所以也可以在孕 11~24 周进行畸形排查后再减胎。由于缺少相应的临床研究,对减胎孕周的选择仍有争议。

已上是对中华医学会生殖医学分会《中国高龄不孕女性辅助生殖临床实践指南》的解读。值得注意的是,由于证据相对缺乏或不确定,部分推荐意见为弱推荐,提示临床医生应对根据患者酌情处理,建议今后相关机构开展高质量的临床研究。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会生殖医学分会. 中国高龄不孕女性辅助生殖临床实践指南[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(3): 253-270.
- [2] 蒋朱明, 詹思延, 贾晓巍, 等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(4): 205-253.
- [3] 胡琳莉, 黄国宁, 孙海翔, 等. CSRMM 指南共识的制定规范(2016)[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(4): 289-301.
- [4] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926.
- [5] ESHRE. ESHRE Guideline: Ovarian stimulation for IVF/ICSI [EB/OL]. [2019-12]. <http://www.eshre.eu/Guidelines-and-legal>.

(收稿日期:2020-02-13)