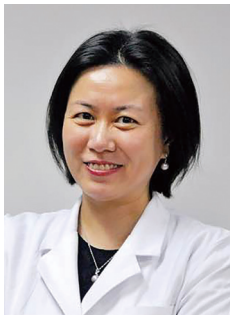


二孩妈妈 六成为 35 岁以上女性 看如何应对

辅助生殖的高龄分层及诊疗路径解析

▲北京大学第三医院生殖医学中心 李蓉



李蓉 教授

随着二孩政策的开放，有生育需求的高龄女性不断增加，据统计，60%符合二孩生育政策的女性在 35 岁以上。美国 CDC 2009-2013 年辅助生殖技术数据也显示，在各年统计中，> 35 岁患者所占比例均多于 < 35 岁的患者，且近年来 > 35 岁患者所占比例呈上升趋势。

高龄患者的卵巢储备评估

高龄患者进行生育力评估最重要的内容，是进行卵巢储备评估。常用卵巢储备功能评估指标包括：（1）年龄；（2）生化指标：卵泡刺

激素（FSH）/促黄体激素（LH）、基础 FSH 水平、E2 水平、抑制素 B、抗苗勒管激素；（3）影像学指标：窦卵泡数目（AFC）、卵巢体积。

卵泡输出率的临床价值

第 27 届欧洲生殖与胚胎学年会中提出，卵泡输出率即人绒毛膜促性腺激素（hCG）注射日成熟卵泡（直径 16~22 mm）计数与基础窦卵泡（直径 3~8 mm）计数的比值。

对高龄不孕人群进行卵巢储备和反应评估后，如何根据年龄、卵巢储备和前次控制性促排卵（COS）治疗结果制定治疗方案，缩短到“达到妊娠时限”值得探讨。

选择助孕方式

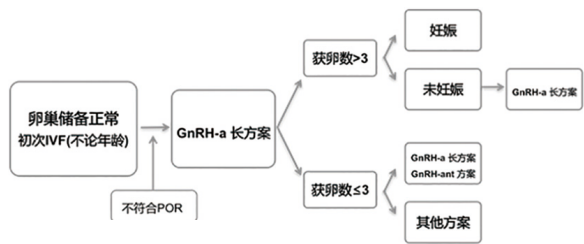
研究表明，对于高龄不明原因不育女性，相比于促排卵（OI）+ 宫腔内人工授精（IUI），立即开始体外受精（IVF）治疗是更好的获得妊娠和分娩的治疗方式，且能缩短“达到妊娠时限”。对来自 990 例患者的 7753 个胚胎（D3 和 D5 胚胎），进行 Array CGH 分析证实，根据产妇年龄校正后的线性回归分析，不考虑胚胎数，女性年龄越大，非整倍体率较高，可用胚胎数越多，整倍体数越多，获卵数越多，就有越多的冷冻胚胎供后续移植时使用，提高了累积妊娠的机

会，使活产率得到提高。特别值得关注的是卵母细胞中非整倍体比例随着母亲年龄而增加，但并不受 35 岁或以上女性可用胚胎数的影响。可用胚胎数越多，整倍体卵母细胞和胚胎越多，高龄女性亦然。提高卵母细胞数量能有机会获得更多整倍体胚胎。在 IVF 过程中，获卵数与活产率之间存在强关联，最优化 IVF 结局所需获卵数为 9~15 个卵母细胞。促排卵方案应根据个体表型，将正常反应患者、低反应患者、高反应患者区别对待。

选择促排卵方案

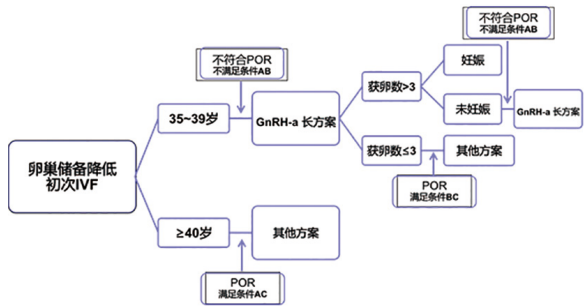
高龄不育人群的 IVF 助孕策略：对于高龄不明原因不育患者，缩短 OI 时间，尽快 IVF 治疗；高

龄患者添加 LH，提高临床妊娠率、种植率和活产率，COS 和 Gn 的选择以提高累积妊娠率为目标。



右侧 3 项满足 2 项即可	高龄（≥ 40 岁）或具有卵巢低反应的其他危险因素	
诊断为卵巢低反应	之前有卵巢低反应病史（常规刺激方案获卵数 ≤ 3 个）	×
	卵巢储备功能检测结果异常如：AFC 5~7 个，或者 AMH 0.5~1.1 ng/ml	×

正常储备人群



右侧 3 项满足 2 项即可	高龄（≥ 40 岁）或具有卵巢低反应的其他危险因素	A
诊断为卵巢低反应	之前有卵巢低反应病史（常规刺激方案获卵数 ≤ 3 个）	B
	卵巢储备功能检测结果异常如：AFC 5~7 个，或者 AMH 0.5~1.1 ng/ml	C

低储备人群

高龄不育人群诊疗路径

AMH 检测助推临床辅助生殖个体化诊疗 前景广阔



Scott Nelson 教授

随着二孩政策的放开，不少符合条件的家庭开始考虑新的生育计划，女性尤其是高龄女性的生殖健康又再次成为热点话题。一些家庭在自然受孕未果的前提下，开始求助于辅助生殖技术（IVF）以完成其生育的需求。而不同个体对 IVF 的反应有差异，这也导致最终的临床结局各有不同。累计的生育需求和个体的差异对 IVF 领域提出了新的要求——如何针对不同的患者制定个体化的诊疗方案，更高效、安全地进行 IVF 临床实践。作为目前倍受关注的女性生殖健康

新指标之一的“抗缪勒管激素（AMH）”能帮助评估卵巢储备功能，预测刺激后卵巢的反应，在 IVF 领域体现出越来越重要的应用价值。近日，由“中国优生科学协会”和“北京华医智库医学技术交流中心”联合主办的“生殖内分泌与辅助生殖技术学习班暨 AMH 临床应用高端研修班”在京举行。会上，英国格拉斯哥大学皇家医院妇产科主任 Scott Nelson 教授聚焦于 AMH 相关进展，从多个角度对 AMH 的临床应用价值进行了分享和讨论。

回望三十年发展 全自动电化学发光法实现精准检测

AMH 检测始于上个世纪九十年代，经过近三十年的实践，已由手工酶联免疫吸附试验（ELISA）检测法发展到了全自动化学发光免疫检测。临床实践发现，最初采用 ELISA 检测方法受样本不稳定及补

体因素干扰，室间差异显著。而不稳定的检测结果对指导 IVF 临床实践亦会造成一定的影响。

为弥补手工检测法的相对不足，并进一步提高 AMH 检测的自动化程度，Elecsys® AMH 全自动电化

学发光免疫检测试剂盒于 2014 年上市。Elecsys® AMH 电化学发光免疫检测试剂盒消除了补体干扰，且不受样本类型、储存温度及储存时间的影响。一项多中心研究显示，在 7 个研究中心间其检测结果差异极小。

Nelson 教授指出：“基于其在性能上的显著提升，以罗氏诊断 Elecsys 试剂盒为代表的全自动电化学发光法 AMH 检测已开始广泛应用于临床，其在全球范围内的重复性和一致性均得到了广泛认可。”

AMH 成为女性生殖健康重要指标

女性体内 AMH 主要由卵巢颗粒细胞分泌，反映了女性卵巢的“排卵潜力”，在儿童期和青春升高，至 25 岁左右 AMH 水平最高，之后逐渐下降直至更年期。

相比雌二醇、孕酮等随月经周期变动较大的激素检测指标，AMH 相对稳定，可在月经周期任何一天检测，人种差异影响亦有限。影响 AMH 水平的因素包括检测相关因素及一些生理或病理因素。Nelson 教授指出，多囊卵巢综合征（PCOS）女性 AMH 水平相对较高；一些

疾病则会暂时性降低 AMH 水平。外源性因素，包括吸烟、促性腺激素释放激素类似物（GnRHa）、复合避孕药及任何影响卵泡发育的生物因素或药物亦会降低 AMH 水平。

随着 AMH 在临床应用中的逐渐普及，有研究表明，AMH 检测优于窦卵泡计数（AFC）、年龄、促卵泡刺激素（FSH）、雌二醇（E2）等常用指标，其预测卵巢储备相关性高达 0.78。Nelson 教授强调，过去曾认为 AMH 效能等同于 AFC，但 MERIT 及 MEGASET 多中心临床研究显示，几乎每

个研究中心的 AMH 检测结果都优于 AFC，且 AMH 的一致性更好。

Nelson 教授介绍，AMH 水平与辅助生殖中的获卵数、活产率密切相关，利用 AMH 水平，可对患者进行分层管理。对于低 AMH 的患者，应尽最大努力获得尽可能多的卵子而不必过分担忧卵巢过度刺激综合征（OHSS）风险；对于正常水平 AMH 患者，采用标准治疗；对于高水平 AMH 患者，则需警惕 OHSS，使用较低的药物剂量。多项临床研究显示，AMH 是一个预测卵巢反应

的强大的生物标志物，可识别出能从特定方案、剂量和促性腺激素受益的患者，一个预先指定的目标卵巢反应可提供有效性和安全性间的平衡，并可根据 AMH 制定个体化给药剂量模式。

“近年来，AMH 检测在预测绝经、鉴别诊断 PCOS、评估化疗后卵巢损伤、监测颗粒细胞瘤等方面也有诸多研究进展和科研成果。” Nelson 教授表示，“AMH 检测将其高医学价值被纳入常规检测项目，并有更广阔的临床应用空间。”