

重点选题“生殖医学”·专题专栏

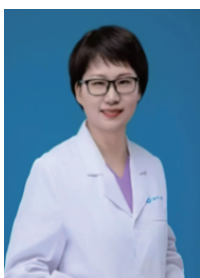
PPOS方案中醋酸甲羟孕酮总剂量对卵巢反应性的影响[▲]王晓宁^{1,2,3,4} 胡冬玲^{1,2,3,4} 李作倩^{1,2,3} 祝珊珊^{1,2,3,4} 张昌军^{1,2,3,4} 刁红录^{1,2,3,4} 张颖^{1,2,3,4*}

[1 湖北医药学院附属人民医院(十堰市人民医院)生殖医学中心,湖北省十堰市 442000;

2 湖北省生殖医学临床医学研究中心,湖北省十堰市 442000;

3 生殖与遗传十堰市重点实验室(十堰市人民医院),湖北省十堰市 442000;

4 湖北医药学院生物医学工程学院,湖北省十堰市 442000]



张颖,医学博士,主任医师、教授,博士研究生导师,美国新泽西州立罗格斯大学博士后。现任湖北医药学院第三临床学院副院长、湖北医药学院附属人民医院(十堰市人民医院)生殖医学中心主任。从事辅助生殖技术、遗传咨询及产前诊断相关临床和基础研究,带领团队完成中国大陆首例“子宫内膜种植窗”个体化移植胚胎植入前遗传学检测试管婴儿、全球首例夫妻双方染色体平衡易位第三代试管婴儿、全球首例阻断肾癌12型单基因遗传病第三代试管婴儿、全球首例阻断颅额鼻综合征第三代试管婴儿等,成功阻断遗传病的家族传递。担任湖北省第十四届人大代表、国家辅助生殖技术管理专家库专家、中华医学会生殖医学分会管理与伦理学组委员、湖北省生殖医学临床医学研究中心主任、《中华生殖与避孕杂志》第三届通讯编委。荣获湖北省女性科技创新人才、湖北省医德先进个人、十堰市医学科技领军人才、十堰市先进工作者等称号。获全国妇幼健康科学技术奖自然科学奖一等奖、十堰市科技进步奖一、二等奖。主持国家级项目2项、省市级科研基金资助项目4项,发表学术论文31篇,其中以第一作者或通信作者在SCI收录期刊发表21篇。

【摘要】目的 探讨高孕激素状态下促排卵(PPOS)方案中,醋酸甲羟孕酮(MPA)总剂量对卵巢反应性的影响。**方法** 回顾性分析接受PPOS方案行体外受精/卵胞浆内单精子显微注射的2 855例患者,按MPA总剂量分为MPA低剂量组(MPA总剂量 ≤ 63 mg/周期, $n=1 401$)和MPA高剂量组(MPA总剂量 > 63 mg/周期, $n=1 454$)。按照1:1比例进行倾向性得分匹配(PSM)后,比较两组患者卵巢敏感指数(OSI)、临床妊娠率、活产率、促排卵情况、胚胎实验室结局及冻融胚胎移植情况。采用线性回归模型分析MPA总剂量与OSI之间的关系,并采用平滑曲线拟合及阈值效应分析评估MPA总剂量与OSI的量效关系。**结果** PSM后,两组患者一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与MPA高剂量组相比,MPA低剂量组的OSI更高,MPA总剂量、促性腺激素(Gn)总剂量及使用天数更少,人绒毛膜促性腺激素扳机日的黄体生成素水平更高,可用囊胚数更多($P<0.05$),而两组患者临床妊娠率、活产率差异无统计学意义($P>0.05$)。线性回归分析结果显示,MPA总剂量与OSI之间呈负相关($P<0.05$);与MPA低剂量组相比,MPA高剂量组患者的OSI降低0.451个单位(调整混杂因素后)。阈值效应分析结果显示,MPA总剂量与OSI之间存在非线性关系。在每周期MPA总剂量 ≥ 50 mg时,MPA总剂量每增加1 mg,可导致OSI降低0.029个单位($\beta=-0.029, P<0.05$)。**结论** 在PPOS方案中,MPA与OSI的量效关系明显,尤其是在每周期MPA总剂量 ≥ 50 mg的范围内,MPA总剂量的增加可导致OSI降低。低剂量MPA不仅可维持与高剂量MPA相似的妊娠结局,还可提高卵巢反应性,同时减少Gn总用量和使用时间。

【关键词】 高孕激素状态下促排卵;醋酸甲羟孕酮;卵巢反应性;妊娠结局

【中图分类号】 R 711.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2025)11-1556-08

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2025.11.04

▲基金项目:国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心临床科研专项(WKZX2024DN0165)

第一作者简介:王晓宁,硕士,副主任医师,研究方向为生殖与遗传。

共同第一作者简介:胡冬玲,本科,主管护师,研究方向为生殖护理。

*张颖为通信作者。

Effect of total dose of medroxyprogesterone acetate in PPOS regimen on ovarian responsivenessWANG Xiaoning^{1,2,3,4}, HU Dongling^{1,2,3,4}, LI Zuoqian^{1,2,3}, ZHU Shanshan^{1,2,3,4}, ZHANG Changjun^{1,2,3,4}, DIAO Honglu^{1,2,3,4}, ZHANG Ying^{1,2,3,4}

(1 Reproductive Medicine Center, the Affiliated People's Hospital of Hubei University of Medicine [Shiyan Renmin Hospital],

Shiyan 442000, Hubei, China; 2 Hubei Clinical Research Center for Reproductive Medicine, Shiyan 442000, Hubei, China;

3 Shiyan Key Laboratory of Reproduction and Genetics [Shiyan Renmin Hospital], Shiyan 442000, Hubei, China;

4 School of Biomedical Engineering, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of total dose of medroxyprogesterone acetate (MPA) in progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) regimen on ovarian responsiveness. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 2855 patients who received PPOS regimen and underwent *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Patients were assigned to low- or high-dose MPA group (with total dose of MPA ≤ 63 mg per cycle, 1401 cases, or total dose of MPA > 63 mg per cycle, 1454 cases) according to total dose of MPA. After propensity score matching (PSM) at a ratio of 1:1, the ovarian sensitivity index (OSI), clinical pregnancy rate, live birth rate, ovulation induction status, laboratory embryo outcomes, and frozen-thawed embryo transfer status were compared between patients of the two groups. Linear regression model was adopted to analyze the relation of total dose of MPA with OSI. Smooth curve fitting and threshold effect analysis were employed to evaluate the dose-effect relation of total dose of MPA with OSI. **Results** After PSM, there was no statistically significant difference in general status between patients of the two groups ($P > 0.05$). Compared with the high-dose MPA group, the low-dose MPA group exhibited higher OSI, less total doses of MPA and gonadotropin (Gn), and less usage days of Gn, whereas higher luteinizing hormone level on human chorionic gonadotropin trigger day, as well as more number of available blastocysts ($P < 0.05$). However, there was no statistically significant difference in clinical pregnancy rate and live birth rate between patients of the two groups ($P > 0.05$). The results of linear regression analysis revealed that the total dose of MPA negatively correlated with OSI ($P < 0.05$). Compared with the low-dose MPA group, the OSI of patients in the high-dose MPA group decreased by 0.451 units (after adjusting for confounding factors). The results of threshold effect analysis indicated that there was a non-linear relation between the total dose of MPA and OSI. When the total dose of MPA ≥ 50 mg/per cycle, for every 1 mg increased in the total dose of MPA, the OSI decreased by 0.029 units ($\beta = -0.029$, $P < 0.05$). **Conclusion** In PPOS regimen, the dose-effect relation of MPA with OSI is significant, especially within the range where the total dose of MPA is ≥ 50 mg/per cycle, an increase in the total dose of MPA can lead to a decrease in OSI. However, low-dose MPA not only can maintain similar pregnancy outcomes as high-dose MPA, but also can enhance ovarian responsiveness, while reducing the total dosage and duration of Gn administration.

【Key words】 Progestin-primed ovarian stimulation, Medroxyprogesterone acetate, Ovarian responsiveness, Pregnancy outcome

在人类辅助生殖技术的应用中,为了获得更多的卵泡和优质胚胎,控制性超促排卵技术是必不可少的。高孕激素状态下促排卵(progestin-primed ovarian stimulation, PPOS)方案自2015年问世以来^[1],其临床应用取得良好效果。作为一种简化、经济的促排卵方案,PPOS方案在不同卵巢反应人群中(卵巢储备功能正常者、卵巢低反应者、多囊卵巢综合征患者等)展现出与传统方案相当的疗效,且同样适用于卵巢过度刺激综合征高风险、子宫内膜异位症及需生育力保存的人群^[2-4]。此外,有研究表明,PPOS方案安全性良好,并不会增加不良新生儿结局的发生率^[5]。在PPOS方案中,醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate, MPA)可作为口服替代药物,有效预防体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)周期中控制性超促排卵

期间女性过早出现黄体生成素(luteinizing hormone, LH)激增的情况,但孕激素的反馈作用可能会导致LH持续下降,从而增加促性腺激素(gonadotropin, Gn)的剂量,有时还会导致卵泡发育不良,从而增加患者的经济和时间成本。因此,需要确定MPA的最佳剂量,以提高其成本效益、效率和安全性。

卵巢敏感指数(ovarian sensitivity index, OSI)是评估IVF周期中卵巢对外源性Gn反应性的重要指标,有研究表明,OSI能够很好地评估卵巢反应性,预测IVF的妊娠结局^[6-7]。本研究通过分析MPA总剂量与OSI之间的量效关系,探讨PPOS方案中MPA的最佳剂量,旨在分析MPA总剂量对卵巢反应性的影响,为制订更精准的临床促排卵方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析2017年1月至2020年1月在湖北医药学院附属人民医院生殖医学中心接受IVF/卵胞浆内单精子显微注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)的女性患者的临床资料。纳入标准:年龄20~45岁,不孕症病史 \geq 1年;月经周期25~35 d;接受PPOS方案促排卵治疗。排除标准:有严重内科疾病的患者,如高血压、糖尿病等;合并有其他会影响代谢的内分泌疾病的患者,如甲状腺疾病、高泌乳素血症等。最终纳入共2 855例患者(2 855个周期)。

1.2 临床方案

1.2.1 促排卵用药及分组:(1)PPOS方案^[1](2017年1月至2018年12月进入促排卵周期的患者)。月经第2~3天开始口服MPA(安宫黄体酮片,浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字:H33020715,规格为2 mg/片)10 mg/d和皮下注射Gn(重组人促卵泡激素注射液,Merck Serono Co., Ltd.,批号为S20130055,规格为75 IU/支;或尿促性素注射液,丽珠医药集团股份有限公司,国药准字:H10940097,规格为75 IU/支)150~225 IU/d,用药至人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)扳机日(用药时间8~12 d)。(2)来曲唑+PPOS^[8](LePPOS方案,2019年1月至2020年1月进入促排卵周期的患者)。月经第2天或第3天开始口服来曲唑(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H19991001,规格为2.5 mg/片)2.5 mg/d,连续3 d,同时给予皮下注射Gn(药品同PPOS方案)150~225 IU/d,用药至hCG扳机日(用药时间8~12 d)。于Gn使用第5天开始口服MPA(药品同PPOS方案)10 mg/d,用药至hCG扳机日(用药时间4~8 d)。

计算促排卵过程中使用的MPA总剂量,将患者按照MPA总剂量进行分组^[9],即MPA低剂量组(MPA总剂量 \leq 63 mg/周期)1 401例和MPA高剂量组(MPA总剂量 $>$ 63 mg/周期)1 454例。

1.2.2 取卵及胚胎冷冻:当超声监测到有2个卵泡直径达18~22 mm时,给予肌肉注射hCG(丽珠医药集团股份有限公司,国药准字H44020673,规格为2 000 IU/支)2 000 IU及皮下注射促性腺激素释放激素类似物(Ferring公司,国药准字HJ20160237,规格为0.1 mg/支)0.2 mg进行扳机,34~36 h后行经阴道超声引导下穿刺取卵术,抽吸所有直径 \geq 14 mm的卵泡。根据配偶精液参数采用IVF或ICSI进行受精。取卵

后第3天按照Cummins等^[10]提出的标准评估胚胎质量,取优质胚胎(1级和2级胚胎)进行玻璃化冷冻。当胚胎(包含1级、2级、3级胚胎)总数量 \geq 3个时,则先进一步培养,直到取卵后第5天或第6天发育成囊胚,然后进行玻璃化冷冻。

1.2.3 内膜准备及胚胎移植:(1)采用降调节+激素替代方案进行内膜准备^[11]。月经第3天给予肌肉注射促性腺激素释放激素类似物(药品同1.2.2)3.75 mg,降调节35 d后口服戊酸雌二醇(Bayer公司,国药准字J20171038,规格为1 mg/片)4~6 mg/d,分2~3次口服14~16 d进行子宫内膜准备。经阴道超声监测子宫内膜厚度 \geq 7 mm时,肌肉注射黄体酮注射液(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33020828,规格为20 mg/支)60 mg/d进行内膜转化及黄体支持治疗。根据冷冻胚胎情况,在内膜转化后第3天进行卵裂期胚胎移植,或在内膜转化后第5天行囊胚移植。继续黄体支持至胚胎移植后14 d,检测血 β -hCG水平,如提示妊娠,则黄体支持治疗至妊娠10周。胚胎移植后30 d行经阴道超声检查,将宫内/宫外见孕囊定义为临床妊娠。将妊娠满28周以上分娩活胎定义为活产。

1.3 观察指标 (1)主要观察指标:OSI。OSI=获卵数 \times 1 000/Gn总剂量^[7]。(2)次要观察指标:临床妊娠率、活产率。(3)其他观察指标:①基础情况,包括不孕原因、不孕类型(原发/继发)、不孕年限、年龄、体质指数,以及基础抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平(月经第3天)、基础窦卵泡数(月经第3天)、基础性激素[卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、LH、雌二醇和孕激素]水平(月经第3天)。②促排卵情况,包括Gn总剂量、Gn使用天数、促排卵过程中及hCG扳机日LH水平。③胚胎实验室结局,包括获卵数、成熟卵子(M II卵)数、受精数、正常受精数、可用胚胎(包括1级、2级、3级胚胎)数、可用囊胚数。④冻融胚胎移植(frozen embryo transfer, FET)情况,包括胚胎移植日子宫内膜厚度、移植胚胎类型、移植胚胎个数、种植数、其他妊娠结局(早期流产率、中期流产率、异位妊娠率)。其中,正常受精指受精后16~18 h观察到卵母细胞中出现两个清晰的原核(雌雄原核各一个)和两个极体;可用囊胚指根据Gardner标准^[12],囊胚分期在3期及以上,内细胞团和滋养层细胞评分在C级及以上的囊胚。

1.4 统计学分析 应用EmpowerStats软件(基于R语言)及SPSS 27.0.1软件进行统计学分析。符合正态

分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,重复测量资料的比较采用重复测量方差分析;非正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。为减少混杂因素影响,采用倾向性得分匹配(propensity score matching, PSM)法,以 1:1 的比例对低 MPA 剂量组和高 MPA 剂量组进行匹配,匹配的变量包括年龄、体质指数、不孕年限、不孕类型(原发/继发)、不孕原因、基础 AMH 水平、基础窦卵泡数、基础 FSH 水平、基础 LH 水平、基础孕激素水平、基础雌二醇水平、促排卵方案。采用线性回归模型分析 MPA 总剂量与 OSI 之间的关系。为进一步观

察不同 MPA 总剂量与 OSI 的关系,采用平滑曲线拟合分析 OSI 与 MPA 总剂量之间的线性关系,通过阈值效应分析量化 MPA 总剂量对 OSI 的影响。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况的比较 PSM 前,两组患者的年龄、不孕年限、基础 FSH 水平、基础 LH 水平、基础 AMH 水平、基础窦卵泡数、不孕原因、促排卵方案比较,差异有统计学意义($P>0.05$);PSM 后两组患者一般情况比较,差异无统计意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	PSM 前				PSM 后			
	MPA 低剂量组 (n=1 401)	MPA 高剂量组 (n=1 454)	$t/u/\chi^2$ 值	P 值	MPA 低剂量组 (n=357)	MPA 高剂量组 (n=357)	$t/u/\chi^2$ 值	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	34.27 \pm 5.50	35.08 \pm 5.97	-3.772	<0.001	34.09 \pm 5.67	34.47 \pm 5.87	-0.888	0.375
体质指数($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.06 \pm 3.35	23.06 \pm 3.35	0.034	0.973	23.63 \pm 3.79	23.62 \pm 3.64	0.025	0.980
不孕年限 $[M(P_{25}, P_{75})]$, 年]	3.00(2.00, 6.00)	3.00(2.00, 6.00)	-3.411	0.004	3.00(2.00, 5.00)	3.00(2.00, 6.00)	-1.854	0.085
基础 FSH($\bar{x}\pm s$, IU/L)	7.47 \pm 3.20	8.03 \pm 4.04	-4.122	<0.001	8.37 \pm 3.39	8.56 \pm 3.21	-0.755	0.451
基础 LH($\bar{x}\pm s$, IU/L)	4.87 \pm 3.15	5.61 \pm 3.44	-5.828	<0.001	5.00 \pm 2.94	4.83 \pm 2.63	0.826	0.843
基础雌二醇($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	46.57 \pm 21.51	46.61 \pm 22.21	-0.043	0.966	43.61 \pm 20.17	42.02 \pm 20.96	1.034	0.302
基础孕激素 $[M(P_{25}, P_{75})]$, ng/mL]	0.50(0.34, 0.81)	0.54(0.34, 0.90)	-1.881	0.060	0.50(0.34, 0.84)	0.54(0.36, 0.84)	-0.443	0.658
基础 AMH $[M(P_{25}, P_{75})]$, ng/mL]	1.84(1.06, 3.03)	1.42(0.71, 2.54)	5.027	<0.001	1.74(1.01, 3.15)	1.51(0.77, 2.69)	1.602	0.110
基础窦卵泡数($\bar{x}\pm s$, 个)	7.11 \pm 3.56	6.43 \pm 3.41	5.145	<0.001	6.80 \pm 3.67	6.38 \pm 3.40	1.598	0.110
不孕类型 $[n(\%)]$								
原发性不孕	556(39.69)	572(39.34)			141(39.50)	140(39.22)		
继发性不孕	845(60.31)	882(60.66)	0.189	0.850	216(60.50)	217(60.78)	0.006	0.939
不孕原因 $[n(\%)]$								
盆腔输卵管因素	831(59.32)	1 073(73.80)			224(62.75)	222(62.19)		
排卵障碍	261(18.63)	188(12.93)			70(19.61)	67(18.77)		
男方因素	166(11.85)	1116(7.98)	84.737	<0.001	19(5.32)	28(7.84)	2.524	0.866
不明原因	25(1.78)	16(1.10)			35(9.80)	34(9.52)		
双方因素	118(8.42)	61(4.19)			9(2.52)	6(1.68)		
促排卵方案 $[n(\%)]$								
PPOS 方案	114(8.14)	1 012(69.60)			59(16.53)	58(16.25)		
LePPOS 方案	1 287(91.86)	442(30.40)	1 128.542	<0.001	298(83.47)	299(83.75)	0.010	0.919

2.2 两组患者 OSI、药物使用及促排卵情况的比较 (1)MPA 低剂量组的 OSI 高于 MPA 高剂量组,且 MPA 总剂量、Gn 总剂量、Gn 使用天数均少于 MPA 高剂量组($P<0.05$),见表 2。(2)由于不存在交互效应($F_{交互}=0.166, P_{交互}=0.684$),直接根据主效应分析结果进行评估。主效应分析结果显示,两组患者 LH 水

平差异有统计学意义($F_{组间}=427.513, P_{组间}<0.001$),其中 MPA 低剂量组促排卵第 1、4、6、8 天的 LH 水平低于 MPA 高剂量组,而 hCG 扳机日的 LH 水平高于 MPA 高剂量组;两组患者 LH 水平有随时间变化的趋势($F_{时间}=7.657, P_{时间}<0.001$),整体上 LH 水平呈先升高后降低的变化趋势,见表 3。

表2 两组患者药物使用情况及OSI的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	OSI(%)	MPA总剂量(mg)	Gn总剂量(IU)	Gn使用天数(d)
MPA低剂量组	357	3.11±1.88	51.34±9.14	1 792.81±518.44	8.99±1.80
MPA高剂量组	357	2.49±1.50	77.06±12.93	2 327.75±628.61	10.81±1.84
t值		4.841	-30.681	-12.390	-13.372
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 促排卵过程中两组患者LH水平变化情况的比较($\bar{x}\pm s$, IU/L)

组别	n	促排卵第1天	促排卵第4天	促排卵第6天	促排卵第8天	hCG扳机日
MPA低剂量组	357	3.70±0.16	4.48±0.20	4.57±0.23	3.92±0.20	3.17±0.15
MPA高剂量组	357	3.80±0.12	5.13±0.15	4.81±0.18	3.98±0.15	2.49±0.12

2.3 两组患者胚胎实验室结局的比较 两组患者的较,差异无统计学意义($P>0.05$),MPA低剂量组患者获卵数、MII卵数、受精数、正常受精数、可用胚胎数比的可用囊胚数多于MPA高剂量组($P<0.05$),见表4。

表4 两组患者胚胎实验室结局的比较

组别	n	获卵数 ($\bar{x}\pm s$, 个)	MII卵数 ($\bar{x}\pm s$, 个)	受精数 ($\bar{x}\pm s$, 个)	正常受精数 ($\bar{x}\pm s$, 个)	可用胚胎数 [$M(P_{25}, P_{75})$, 个]	可用囊胚数 [$M(P_{25}, P_{75})$, 个]
MPA低剂量组	357	5.38±3.09	4.51±2.87	4.24±2.68	4.12±2.56	2.00(1.00, 3.00)	1.00(0.00, 2.00)
MPA高剂量组	357	5.47±3.03	4.80±2.85	4.51±2.66	4.37±2.55	2.00(1.00, 4.00)	0.00(0.00, 2.00)
t/u值		-0.382	-1.376	-1.378	-1.350	-1.995	1.784
P值		0.702	0.169	0.169	0.178	0.073	0.003

2.4 两组患者FET情况、临床妊娠率及妊娠结局的比较 MPA低剂量组、MPA高剂量组分别有256例、261例进入FET。MPA低剂量组患者的移植囊胚比例高于MPA高剂量组,而移植胚胎个数少于MPA高剂量组($P<0.05$),但两组患者的胚胎移植日子宫内膜厚度、种植数、临床妊娠率、妊娠结局差异无统计学意义($P>0.05$),见表5。

表5 两组患者FET情况、临床妊娠率及妊娠结局的比较

指标	MPA低剂量组	MPA高剂量组	t/ χ^2 值	P值
移植周期数(n)	256	261		
子宫内膜厚度($\bar{x}\pm s$, mm)	5.57±1.81	5.61±1.96	-0.224	0.823
移植胚胎个数($\bar{x}\pm s$, 个)	1.73±0.56	1.84±0.58	-2.157	0.031
种植数($\bar{x}\pm s$, 个)	0.71±0.71	0.66±0.74	0.935	0.350
移植胚胎类型[n(%)]				
卵裂期胚胎	81(31.64)	119(45.59)	10.608	0.002
囊胚	175(68.36)	142(54.41)		
临床妊娠率[n(%)]	144(56.25)	131(50.19)	1.905	0.167
妊娠结局*[n(%)]				
早期流产	23(15.97)	31(23.66)		
中期流产	6(4.17)	6(4.58)		
异位妊娠	2(1.39)	2(1.53)	2.728	0.435
活产	113(78.47)	92(70.23)		

注:*表示以临床妊娠的例数作为分母进行计算。

2.5 MPA总剂量与OSI之间关系的线性回归分析 以OSI为因变量(连续变量),以MPA总剂量为自变量(MPA低剂量=1,MPA高剂量=2),进行线性回归分析。结果显示,MPA总剂量与OSI之间呈负相关($P<0.05$),即MPA高剂量时OSI降低。未调整

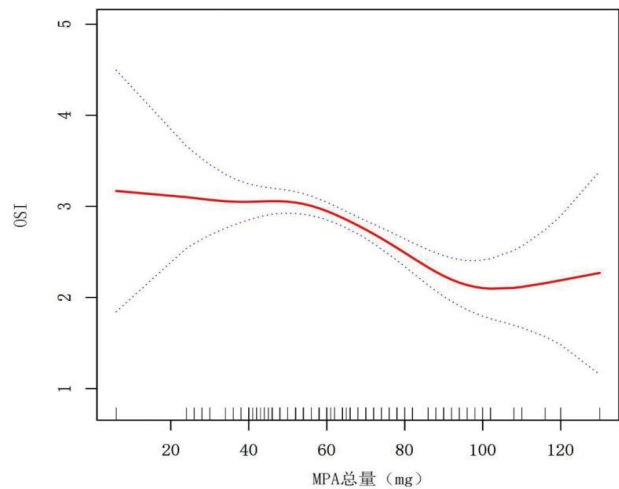
混杂因素时,与MPA低剂量组相比,MPA高剂量组患者的OSI降低0.618个单位($\beta=-0.618$);在调整混杂因素(年龄、基础AMH水平、体质指数、基础窦卵泡数、促排卵方案)后,与MPA低剂量组相比,MPA高剂量组患者的OSI降低0.451个单位($\beta=-0.451$),见表6。

表6 线性回归分析结果

自变量	β 值(95% CI)	SE值	t值	P值
MPA总剂量(模型 I)	-0.618(-0.868,-0.367)	0.128	-4.845	<0.001
MPA总剂量(模型 II)	-0.451(-0.636,-0.267)	0.094	-4.788	<0.001

注:模型 I 未调整混杂因素。模型 II 调整混杂因素包括年龄(连续变量)、基础 AMH 水平(连续变量)、体质指数(连续变量)、基础窦卵泡数(连续变量)、促排卵方案(赋值:PPOS=0,LePPOS=1);模型检验结果显示 $F=107.04, P<0.001$,调整后 $R^2=0.473$ 。

2.6 平滑曲线拟合及阈值效应分析结果 以 OSI 为因变量(连续变量),以 MPA 总剂量为自变量(连续变量),以年龄(连续变量)、基础 AMH 水平(连续变量)、体质指数(连续变量)、基础窦卵泡数(连续变量)、基础雌二醇水平(连续变量)、基础 FSH 水平(连续变量)、促排卵方案(赋值:PPOS=0,LePPOS=1)为调整变量,进行平滑曲线拟合及阈值效应分析。阈值效应分析结果显示,OSI 与 MPA 总剂量之间存在非线性关系,见图 1。在单线线性模型中,MPA 总剂量每增加 1 mg,OSI 下降 0.015 个单位($\beta=-0.015, P<0.05$)。在分段线性模型中,通过分段回归识别出效应折点(κ 值),即当 MPA 总剂量达到 50 mg 时出现效应折点。MPA 总剂量<50 mg 时,MPA 总剂量每增加 1 mg,OSI 无显著变化($P>0.05$);MPA 总剂量 ≥ 50 mg 时,MPA 总剂量每增加 1 mg,可导致 OSI 降低 0.029 个单位($\beta=-0.029, P<0.05$)。以 50 mg 作为 MPA 总剂量分界点,两段的效应差具有统计学意义($P<0.05$);对数似然比检验 $P<0.05$,表明分段线性模型优于单线线性模型。见表 7。



注:红线代表变量之间的平滑曲线拟合,蓝色虚线代表 95% CI。

图1 MPA 总剂量与 OSI 之间关系的平滑曲线拟合结果

表7 MPA 总剂量与 OSI 之间关系的阈值效应分析结果

项目	β 值(95% CI)	P值
单线线性模型	-0.015(-0.021,-0.009)	<0.001
分段线性模型[折点($\kappa=50$)]		
< κ 段(1)效应	0.009(-0.014,0.033)	0.441
$\geq \kappa$ 段(2)效应	-0.029(-0.056,-0.002)	<0.001
(2)与(1)的效应差	-0.029(-0.056,-0.002)	0.038
折点处 y 预测值	3.342(3.131,3.552)	—
对数似然比检验	—	0.036

3 讨论

PPOS 方案的主要机制是通过孕激素抑制 LH 峰,避免提前排卵。在 PPOS 方案的基础上,研究者陆续提出了固定 PPOS 方案(在卵巢刺激期间固定剂量使用孕激素)和灵活 PPOS 方案(根据患者反应调整孕激素剂量或给药时机)^[13],同时衍生出改良 PPOS 方案(LePPOS^[8]、克罗米芬+PPOS^[14]等)。然而,不论是传统 PPOS 方案还是改良 PPOS 方案,大多数都是通过使用 MPA 来抑制 LH 峰,但是目前针对 MPA 用量及其量效关系的研究仍较少。本研究分析在 PPOS 方案中不同剂量 MPA 对 OSI 的影响,结果显示,在整体接受促排卵的患者中,MPA 低剂量组患者的 OSI 高于 MPA 高剂量组($P<0.05$);MPA 总剂量与卵巢反应性存在量化关系:当促排卵过程中 MPA 总剂量 ≥ 50 mg 时,MPA 总剂量每增加 1 mg,可导致 OSI 降低 0.029 个单位($P<0.05$)。

在促排卵过程中,为协调卵泡发育,防止卵泡过早黄素化,提高获卵效率,并减少并发症风险,抑制 LH 峰是关键步骤^[15-17]。目前,多将血清 LH 水平 >10 IU/L 定义为早发 LH 峰临界值^[18]。MPA 抑制内源性 LH 峰的机制包括对下丘脑-垂体-性腺轴的直接作用,以及对相关神经递质和激素反馈通路的调节作用:首先,MPA 是一种类似天然孕酮的合成孕激素,与天然孕酮相比,MPA 具有更强的受体亲和力或更长的半衰期^[19],能够通过负反馈作用于下丘脑,抑制促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)的脉冲式分泌,GnRH 脉冲频率的降低直接导致垂体 LH 分泌减少^[20]。其次,在自然周期中,雌激素的升高会通过正反馈触发 LH 峰,MPA 还可能干扰雌激素正反馈环路。有研究表明,慢性雌激素暴露会下调雌激素受体 α ,从而抑制 LH 峰^[21],而 MPA 可能通过类似途径增强这种抑制作用^[22]。再者,MPA 还可能干扰视前区的 kisspeptin 神经元活动来调节雌激素的正反馈^[23-24],也可能通过激活内侧杏仁核后部的 γ -氨基丁酸能神经元抑制 LH 脉冲^[25-26],甚至还可能通过调节脑干去甲肾上腺素能通路抑制 LH 峰。最后,已有多

项临床研究表明,在 PPOS 方案中,MPA 能有效抑制早发 LH 峰,且与 GnRH 拮抗剂的效果相当^[19,27-28]。

虽然 MPA 能有效抑制 LH 峰,但部分患者可能出现 LH 抑制过度的现象。有学者发现,在 MPA 联合 GnRH 拮抗剂使用时,LH 水平从基线的 2.26 IU/L 降至 -0.89 IU/L(相对基线),MPA 引起的 LH 骤降可能通过影响卵巢局部激素环境(雌激素反馈等)进一步加剧对 LH 的抑制^[29],从而增加卵泡生长停滞的风险^[30]。还有研究发现,在 IVF 周期中,与 GnRH 激动剂相比,4 mg 的 MPA 显示出相似的 LH 抑制效果(对活产率无显著影响),且可显著减少 Gn 的使用剂量;而与低剂量(4 mg)的 MPA 相比,更高剂量(10 mg)的 MPA 可能进一步降低卵巢反应性及 LH 水平,提示低剂量的 MPA 可能会更好地平衡抑制效果与安全性^[31]。本研究结果显示,MPA 低剂量组的 hCG 扳机日 LH 水平及可用囊胚数高于或多于 MPA 高剂量组($P < 0.05$),这也证实了上述观点。因此,鉴于 PPOS 方案促排卵的有效性 & 安全性,有学者建议探索 MPA 的最低有效剂量,以避免 LH 被过度抑制^[32]。传统 PPOS 方案中,MPA 用量为 10 mg/d,虽然没有文献明确说明抑制 LH 峰的“最小”MPA 剂量,但既往有研究发现,4 mg/d 的 MPA 用量可以达到抑制 LH 峰的目的,且妊娠结局没有受到影响^[32]。这些结果为本研究尝试进行 MPA 总剂量的灵活调整提供了一定的参考。在本研究中,所有患者在促排卵过程中均未出现早发 LH 峰,也证实了灵活调整 MPA 总剂量是可行的。此外,本研究结果显示,MPA 低剂量组在获得与高剂量组相似临床妊娠率、活产率的情况下,提高了 OSI,并减少了 Gn 总剂量和使用天数($P < 0.05$),这进一步表明临床促排卵过程中可以适当灵活使用 MPA,以最小的成本获得最大的利益。

综上所述,在 PPOS 方案中,MPA 与 OSI 的量效关系明显,尤其是在每周期 MPA 总剂量 ≥ 50 mg 时,MPA 总剂量的增加可导致 OSI 降低,而低剂量的 MPA 不仅能够抑制 LH 峰,还可提高 OSI,同时能够取得与高剂量 MPA 相近的妊娠结局。因此,在应用 PPOS 方案时需要灵活进行方案选择及药物调控,以降低治疗成本,有效减少 Gn 总剂量和使用时间。

参 考 文 献

- [1] Kuang YP, Chen QJ, Fu YL, et al. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for *in vitro* fertilization[J]. Fertil Steril, 2015, 104(1): 62-70.e3.
- [2] Calero M, Robert J, Ranisavljevic N, et al. Fertility preservation in women with endometriosis: a retrospective non-inferiority study comparing dienogest in the PPOS protocol to antagonist and agonist protocols[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2025, 54(6): 102950.
- [3] Hendrickx S, De Vos M, De Munck N, et al. Progesterin primed ovarian stimulation using dydrogesterone from day 7 of the cycle onwards in oocyte donation cycles: a longitudinal study[J]. Reprod Biomed Online, 2024, 48(5): 103732.
- [4] Sounigo O, Cohen Aloro L, Grynberg M, et al. Progesterin-primed ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in patients with nonmedical indications: a case-control study[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2025, 23(1): 64.
- [5] Du M, Zhang J, Ren B, et al. Comparison of the neonatal outcomes of progesterin-primed ovarian stimulation and flexible GnRH antagonist protocols: a propensity score-matched cohort study[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2023, 14: 1156620.
- [6] Lee IT, Berger DS, Koelper N, et al. Race, ovarian responsiveness, and live birth after *in vitro* fertilization[J]. Fertil Steril, 2023, 120(5): 1023-1032.
- [7] He Y, Liu L, Yao F, et al. Assisted reproductive technology and interactions between serum basal FSH/LH and ovarian sensitivity index[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2023, 14: 1086924.
- [8] Wang X, Zhang Y, Diao H, et al. Letrozole cotreatment progesterin-primed ovarian stimulation in women undergoing controlled ovarian stimulation for *in vitro* fertilization[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2024, 50(5): 890-898.
- [9] Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables[J]. BMJ, 2006, 332(7549): 1080.
- [10] Cummins JM, Breen TM, Harrison KL, et al. A formula for scoring human embryo growth rates in *in vitro* fertilization: its value in predicting pregnancy and in comparison with visual estimates of embryo quality[J]. J In Vitro Fert Embryo Transf, 1986, 3(5): 284-295.
- [11] 季晓媛,王佳怡,赵 纯,等.不同内膜准备方案对多囊卵巢综合征患者冻融胚胎移植周期临床结局的影响[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2019, 38(1): 16-19.
- [12] Gardner DK, Lane M, Schoolcraft WB. Culture and transfer of viable blastocysts: a feasible proposition for human IVF[J]. Hum Reprod, 2000, 15(Suppl 6): 9-23.

- [13] Matsuda Y, Takebayashi A, Tsuji S, et al. Comparison of fixed and flexible progestin-primed ovarian stimulation in women classified in patient-oriented strategies encompassing individualized oocyte number(Poseidon) group 4[J]. Arch Gynecol Obstet, 2024, 310(4): 2203-2209.
- [14] Liu A, Li J, Shen HF, et al. Progestin-primed ovarian stimulation protocol with or without clomiphene citrate for poor ovarian responders: a retrospective cohort study[J]. BMC Womens Health, 2022, 22(1): 527.
- [15] Zhang YY, Xu Y, Yu J, et al. A premature luteinizing hormone surge without elevated progesterone levels has no adverse effect on cumulative live birth rate in patient undergoing a flexible GnRH antagonist protocol: a retrospective study[J]. J Ovarian Res, 2023, 16(1): 119.
- [16] Chi HB, Song Y, Jin L, et al. SHR7280, an oral gonadotropin-releasing hormone antagonist, for the prevention of premature luteinizing hormone surge in controlled ovarian hyperstimulation: a dose-finding, phase 2 trial[J]. Hum Reprod, 2025, 40(7): 1357-1365.
- [17] Ruan LL, Lv XY, Hu YL, et al. Metabolic landscape and pathogenic insights: a comprehensive analysis of high ovarian response in infertile women undergoing *in vitro* fertilization[J]. J Ovarian Res, 2024, 17(1): 105.
- [18] Kao TC, Hsieh YC, Yang IJ, et al. Progestin-primed ovarian stimulation versus GnRH antagonist protocol in poor responders: risk of premature LH surge and outcome of oocyte retrieval[J]. J Formos Med Assoc, 2023, 122(1): 29-35.
- [19] Tandulwadkar S, Gupta S, Singh A, et al. Medroxyprogesterone acetate versus gonadotropin-releasing hormone antagonist for the prevention of premature luteinizing hormone surge in hyper-responder women undergoing controlled ovarian stimulation for IVF/ICSI cycles[J]. JBRA Assist Reprod, 2023, 27(1): 15-19.
- [20] Uenoyama Y, Tsukamura H. KNDy neurones and GnRH/LH pulse generation: current understanding and future aspects[J]. J Neuroendocrinol, 2023, 35(9): e13285.
- [21] Kunimura Y, Iwata K, Ishii H, et al. Chronic estradiol exposure suppresses luteinizing hormone surge without affecting kisspeptin neurons and estrogen receptor alpha in anteroventral periventricular nucleus†[J]. Biol Reprod, 2024, 110(1): 90-101.
- [22] Evans MC, Stowe SM, Sawyer IL, et al. RFRP neurons are required for acute stress-induced suppression of the estrogen-stimulated LH surge in female mice[J]. Endocrinology, 2025, 166(8): bqaf106.
- [23] Griesgraber MJ, Coolen LM, Onslow KM, et al. Critical role of arcuate nucleus kisspeptin and Kiss1R in regulation of the ovine luteinizing hormone surge[J]. J Neuroendocrinol, 2025, 37(5): e70010.
- [24] Shen X, Liu Y, Li X, et al. Optogenetic stimulation of Kiss1ARC terminals in the AVPV induces surge-like luteinizing hormone secretion *via* glutamate release in mice[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1036235.
- [25] McIntyre C, Li XF, de Burgh R, et al. GABA signaling in the posterodorsal medial amygdala mediates stress-induced suppression of LH pulsatility in female mice[J]. Endocrinology, 2022, 164(1): bqac197.
- [26] Ivanova D, Voliotis M, Tsaneva-Atanasova K, et al. NK3R signalling in the posterodorsal medial amygdala is involved in stress-induced suppression of pulsatile LH secretion in female mice[J]. J Neuroendocrinol, 2024, 36(5): e13384.
- [27] Muharam R, Nurdya AN, Yo EC, et al. Comparing dydrogesterone versus medroxyprogesterone in progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) for patients undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review[J]. Cureus, 2025, 17(6): e85959.
- [28] Antunes RA, Souza MDCB, Marinho MS, et al. Switching from cetrorelix to dydrogesterone in an IVF cycle - a new strategy for unexpected freeze-all cycles[J]. JBRA Assist Reprod, 2023, 27(4): 754-757.
- [29] Iwata K, Ogata R, Sato M, et al. Short-term depletion of plasma estrogen affects hypothalamic kisspeptin-neurokinin B-dynorphin A neurons, gonadotrophs, and pulsatile luteinizing hormone secretion in female rats[J]. Peptides, 2023, 160: 170929.
- [30] Guo XY, Zhu XP, Wu XL, et al. Preventing growth stagnation and premature LH surge are the keys to obtaining a viable embryo in monofollicular IVF cycles: a retrospective cohort study[J]. J Clin Med, 2022, 11(23): 7140.
- [31] Glujovsky D, Pesce R, Miguens M, et al. Progestogens for prevention of luteinising hormone(LH) surge in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation as part of an assisted reproductive technology (ART) cycle[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023, 11(11): CD013827.
- [32] Li HL, Shen BB, He ZL, et al. Progestin-primed ovarian stimulation with letrozole using different doses of medroxyprogesterone acetate per day: a retrospective cohort study[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2024, 15: 1429338.

(收稿日期:2025-08-05 修回日期:2025-10-07)