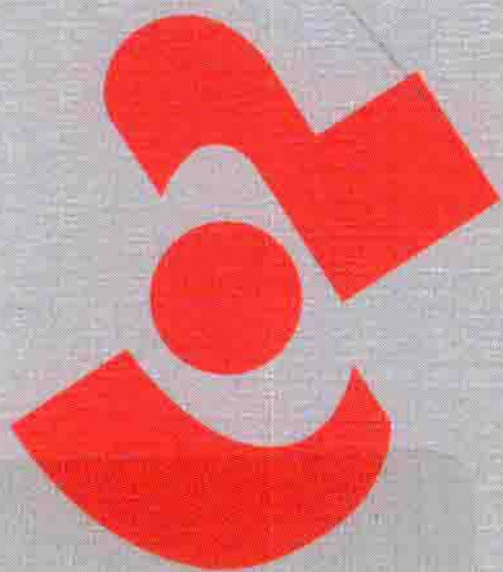


中国医师协会生殖医学专业委员会 组织编写

高龄女性不孕 诊治指南

Guidelines for Diagnosis and
Treatment of Infertility in Women of Advanced
Reproductive Age

主编 乔杰



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

中国医师协会生殖医学专业委员会 组织编写

高龄女性不孕 诊治指南

主 编 乔 杰

副主编 曹云霞 杨冬梓

王树玉 李 蓉

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

高龄女性不孕诊治指南 / 乔杰主编. —北京: 人民卫生出版社, 2017

ISBN 978-7-117-23964-6

I. ①高… II. ①乔… III. ①女性-不孕症-诊疗-指南
IV. ①R711.6-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 001903 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

高龄女性不孕诊治指南

主 编: 乔 杰

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph @ pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/32 印张: 4

字 数: 73 千字

版 次: 2017 年 1 月第 1 版 2017 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-23964-6/R · 23965

定 价: 25.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者名单(按姓氏笔画排序)

- | | |
|-----|-----------------|
| 王树玉 | 首都医科大学附属北京市妇产医院 |
| 王晓红 | 第四军医大唐都医院 |
| 卢美松 | 哈尔滨医科大学附属第一医院 |
| 匡延平 | 上海交通大学附属第九医院 |
| 乔 杰 | 北京大学第三医院 |
| 朱依敏 | 浙江大学医学院附属妇产科医院 |
| 刘嘉茵 | 南京医科大第一附属医院 |
| 李 蓉 | 北京大学第三医院 |
| 杨 菁 | 武汉大学人民医院 |
| 杨 蕊 | 北京大学第三医院 |
| 杨冬梓 | 中山大学孙逸仙纪念医院 |
| 陈子江 | 山东大学附属生殖医院 |
| 武学清 | 山西省妇幼保健院 |
| 金 帆 | 浙江大学医学院附属妇产科医院 |
| 胡丽娜 | 重庆医科大学附属第二医院 |
| 黄荷凤 | 上海国际和平妇幼保健院 |
| 曹云霞 | 安徽医科大学 |
| 廖秦平 | 清华长庚医院 |
| 魏兆莲 | 安徽医科大学第一附属医院 |

前 言

随着人类寿命的增加、女性进入职场以及高效避孕手段的普及,越来越多的育龄夫妇推迟其生育计划,高龄父母的比例逐渐增加。此外,随着我国计划生育政策的改变,“二孩政策”全面放开,高龄父母的比例将进一步上升。女性不孕症的发生率也随年龄增加而逐渐增加,据统计大于 35 岁女性不孕症的发生率可高达 30%~64%。同时,女性子宫肌瘤、瘢痕子宫、盆腔炎症等发生率亦显著增加,内科合并症,如高血压、糖尿病等发生风险亦增加。高龄女性即使通过辅助生殖技术获得成功妊娠,高龄患者流产风险增加,妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、胎死宫内、低出生体重、早产等风险亦会随年龄增大而增加。对于高龄不孕患者的诊治策略目前尚缺乏统一性,患者的诊治疗效更是参差不齐、良莠不齐。

基于以上情况,中国医师协会生殖医学专业委员会组织生殖内分泌及辅助生殖技术专家编写了《高龄女性不孕诊治指南》,并将更加详细的版本编写成本指南的解读版本,希望本指南可以规范我国高龄不孕女性患者的诊治流程。广大生殖医学工作者通过对指南的解读,可以有更高的诊

疗效率、更好的治疗结果,从而使患者可以得到更好的治疗结局以及最为合理的咨询、评估结果。

本书从高龄女性的生育状况、需要进行的相关生育力评估及指标解读,以及高龄女性孕前身体和营养准备、咨询、相关妊娠风险评估等入手进行深入探讨。同时本书分析了目前临床、实验室的热点问题:高龄女性子代遗传学特征及评估、咨询,以及相应的实验室筛查、诊断方法和操作规范。另外,对于高龄女性妇产科及内外科合并症发生率高的状况,针对不同合并症探讨了相应的诊疗规范。最后,综合各方面情况制定了高龄女性不孕症的助孕策略,为高龄不孕女性的诊治提供依据和指导。



2017年1月

目 录

第一章 高龄女性生育状况	1
一、高龄生育的定义	1
二、高龄女性生育特点	2
第二章 高龄女性生育力评估	7
一、高龄女性生育力评估内容	7
二、高龄女性生育力评估指标解读	8
第三章 高龄女性孕前身体和营养准备、 咨询	18
一、孕前准备	18
二、孕前咨询与风险评估	20
第四章 高龄女性子代遗传学特征及评估、 咨询	36
一、高龄妇女生育面临的问题	36
二、高龄女性产后不良结局增加	38

三、高龄女性生育对策	39
四、高龄女性应加强产前检查	41

第五章 高龄常见内外科疾病(合并症)

助孕前评估及处理	44
一、高龄女性合并循环系统疾病	44
二、高龄女性合并血液系统疾病	50
三、高龄女性合并内分泌系统疾病	52
四、高龄女性合并胆道系统疾病	58
五、高龄女性合并传染性疾病	61

第六章 高龄常见妇科疾病(合并症)

助孕前评估及处理	68
一、子宫肌瘤	68
二、瘢痕子宫	75
三、子宫内膜息肉	80
四、宫颈上皮内瘤变	82
五、卵巢肿瘤	84

第七章 高龄女性助孕策略

一、需要完善的高龄女性的生育力 评估	94
二、完善孕前检查及孕前咨询	94

三、高龄不孕患者助孕方式选择	95
四、促排卵方案的应用	95
五、加强助孕过程遗传学筛查	101
六、卵巢功能衰竭女性的供卵策略	105
中英文对照索引	109

第一章 高龄女性生育状况

一、高龄生育的定义

尽管对女性晚生育年龄(高龄生育)尚无确切定义,但女性生育力与年龄的相关性非常明确,特别是在 35 岁后女性不孕发生率逐渐增加。经典的关于女性年龄对生育能力影响的报道指出,未采取避孕措施而一直未妊娠妇女的百分比随着女性年龄增加而逐渐升高:不孕症发生率在 20~24 岁已婚妇女中占 6%,25~29 岁 9%,30~34 岁 15%,35~39 岁 30%,40~44 岁 64%。夫精宫腔内人工授精(intrauterine insemination, IUI)的临床研究和体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)临床资料均显示,即使应用辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART),随着女性年龄增加临床妊娠率仍逐渐下降,尤其是高龄女性妊娠率急剧下降,且发生自然流产的风险随其年龄增加而增加,表明 ART 治疗亦不能改变年龄导致的生育力降低^[1]。医学界定义女性超过 35 周岁属于高龄孕妇或高龄产妇,其中隐含了母亲的健康风险和生育畸形儿的风险增加。

二、高龄女性生育特点

1. 高龄与不孕

年龄是引起高龄妇女生育力下降的重要因素,主要影响因素包括:①卵巢储备功能下降,卵子的非整倍体率增加,是造成高龄妇女,尤其是40岁以上妇女生育力下降的主要因素;②盆腔炎症、输卵管炎症的可能性增加;③输卵管内膜的功能因年龄增加而下降;④子宫内膜血流减少;⑤子宫肌瘤、子宫内膜异位症的机会增加,病情加重;⑥子宫内膜的容受性下降。有研究表明,女性年龄可以作为一个独立的因素影响最终的妊娠结局^[2]。

2. 高龄与妊娠结局

高龄女性妊娠能力下降的同时自然流产率升高,死胎发生率增加,活产率降低。根据美国1999年ART年度报告,获得临床妊娠(超声下见到卵黄囊)却无活产的百分比随着女性年龄的升高而升高:女性年龄<35岁为14%,35~37岁为19%,38~40岁为25%,40岁以上为40%^[3]。根据2007年美国CDC报告,38 198个ART临床妊娠周期的流产率与年龄密切相关:女性年龄<35岁流产率为14%,40岁为28%,44岁为59%^[4]。2016年CDC报告美国辅助生殖协会(SART)数据,2013年美国467个生殖中心共190 773周期。随着年龄增大,尤其在35岁以后,流产率显著增加;≤35岁人群平均流产率为10%,而至44岁可

高达 65%;每个起始周期活产率在小于 35 岁人群为 40.1%,而大于 42 岁女性仅 4.5%;每移植周期活产率小于 35 岁人群为 47.7%,而大于 42 岁患者仅 7.3%^[5]。即使近 10 年来 IVF 治疗方案有改变和更新,但其对流产率的影响很小。

女性年龄增加导致自然流产率升高、活产率下降的主要原因是染色体非整倍体发生率增加^[6],最常见的是常染色体三倍体^[7],包括多种致死性染色体三体、唐氏综合征、其他染色体三体综合征,因高龄女性卵母细胞减数分裂时,纺锤体的染色体排列和纺锤丝基质组成经常出现异常^[8],在 IVF-ET 中,即使挑选形态正常的胚胎进行移植,其非整倍体发生率仍较高,故已经阴道超声观察到胎心搏动的高龄妇女的流产率同样较年轻妇女明显增高。

3. 高龄妊娠与内科合并症

随着年龄的增加,多脏器功能趋于衰老,罹患内科疾病的风险进行性增加,高血压、糖尿病等慢性疾病均可影响妊娠后母儿的安危。年龄对于心血管系统的最重要影响是使其逐渐丧失适应性,而妊娠期循环呈现一种高排低阻高血流动力学状态的改变,高龄孕妇对这种血流动力学的适应性改变会比较困难,妊娠期高血压疾病一旦发展至重度可致胎盘早剥、医源性早产、产后出血,危及母婴生命。高龄孕妇更易患妊娠期糖尿病,妊娠期糖尿病对胎儿的影响主要表现为巨大儿发生率高、胎儿生长受限、流产和早产、胎儿畸形;对孕妇

的影响为感染、羊水过多、难产、产道损伤等。因此对于合并内科疾病的高龄女性,需系统评估其全身状况是否能够耐受妊娠。

鉴于高龄女性不仅生育力低下、损害生育能力的疾病发生率增加,而且具有较高流产率,故应积极评估年龄 >35 岁试妊娠半年后未成功女性的妊娠能力并积极干预。

4. 高龄与高危妊娠

高危妊娠是指可能危害母婴健康或导致围产期预后不良的妊娠。35 岁以上的高龄女性,发生高危妊娠的风险高于年轻女性,而且一旦发生病情更为凶险,涉及以下几个方面:

(1) 一般资料:身高小于 145cm;从事接触有毒物质职业者;有烟、酒或某些药物成瘾者。

(2) 既往病史:有心血管、肝、肾、呼吸、内分泌、神经、精神病史者或有重大外科手术病史者。家族及本人遗传病或先天异常者。

(3) 既往孕产史:有月经失调、不孕症史;多次流产、早产、死胎、死产及新生儿死亡,畸形病史;难产、产后出血史者。

(4) 本次妊娠:孕早期有阴道出血、病毒感染、服过某些对胎儿有影响的药物或接触放射性物质者。

(5) 产前检查发现异常者:包括有内外科合并症如心血管病、呼吸系统疾病、肝肾内分泌、血液系统疾病及外科疾患。也包括有产科并发症者如妊娠高血压综合征、多胎妊娠、胎儿宫内发育异

常、胎盘异常、羊水异常、胎位异常、骨盆狭窄、软产道异常、胎儿宫内窘迫、早产或过期产等。

因此,高龄女性一定要注重孕前检查、孕前保健,早期识别、积极处理,使高危妊娠转化为低危妊娠,改善母婴预后。

(廖秦平、卢美松 执笔,陈子江 审校)

参考文献

1. Smith KE, Buyalos RP. The profound impact of patient age on pregnancy outcome after early detection of fetal cardiac activity. *Fertil Steril*, 1996, 65 (1): 35-40.
2. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS.N Engl J Med*. 1982, 18; 306 (7): 404-406.
3. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology, RESOLVE. 1999 Assisted reproductive technology success rates. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2001.
4. Farr SL, Schieve LA, Jamieson DJ. Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology, United States, 1999-2002. *Am J Epidemiol*, 2007, 165 (12): 1380-1388.
5. Hornstein MD. State of the ART: Assisted Reproductive Technologies in the United States. *Reprod Sci*, 2016, 23 (12): 1630-1633.
6. Munne S, Alikani M, Tomkin G, et al. Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. *Fertil Steril*, 1995, 64 (2): 382-

391.

7. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, et al. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod*, 1996, 11 (10): 2217-2222.
8. Pellestor F, Andréo B, Arnal F, et al. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet*, 2003, 112 (2): 195-203.

第二章 高龄女性生育力评估

一、高龄女性生育力评估内容

高龄女性生育力评估的内容主要包括卵巢储备功能的评估,此外还应进行常规子宫、输卵管和全身性疾病的评估。子宫的评估可通过B超检测子宫内膜的厚度,是否有子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫内膜息肉及宫颈病变等影响怀孕的因素存在;输卵管的评估可以通过输卵管通液、输卵管造影等进行评估;全身性疾病应评估是否存在影响生育或不宜生育的疾病,例如是否存在内分泌疾病或其他全身性疾病如甲状腺疾病、高泌乳素血症、高血压和肿瘤等。如有相关疾病存在应进行相应的处理。本指南主要介绍卵巢储备功能的评估。

目前临床上常用的卵巢储备功能评估的指标包括:①年龄;②生化指标:基础性激素及细胞因子水平测定;③影像学指标:超声检查卵巢大小、基础窦卵泡数目和卵巢间质血流等;④卵巢刺激试验。前三项为卵巢的被动性检查方法(静态评估),卵巢刺激试验为诱发性检测方法(动态评估)。

二、高龄女性生育力评估指标解读

1. 年龄

年龄是评估女性生育力最常用、最直接、最关键的指标。高龄女性生育力随年龄增长而下降。女性生育力从35岁开始明显减退,37岁后减退更为迅速。35岁以上女性生育力低下的发生率可达30%~50%。高龄女性因年龄增长导致的不孕率升高,主要与卵子数量减少、质量下降有关,年龄25~34岁妊娠率最高可达65%,35~40岁为40%~50%;>35岁开始下降, ≥ 40 岁成功率在10%左右,且活产率明显下降,超过45岁妊娠率极低,胚胎染色体异常导致的子代畸形和先天异常发生率显著增加。但是单纯年龄因素并不能完全反映卵巢功能的真实状态,例如多囊卵巢综合征和卵巢早衰患者。因此,需要借助其他指标准确评估卵巢储备功能。

2. 生化指标

(1) 基础FSH(bFSH)水平:指月经第2~3天的血清FSH水平,bFSH随年龄的增长而升高。不同实验室之间bFSH的参考值范围略有差异,通常认为bFSH水平 $\leq 10\text{IU/L}$,提示卵巢储备功能正常;连续两个周期bFSH水平 $>10\sim 15\text{IU/L}$,预示卵巢功能不良;bFSH值连续两个周期 $>20\text{IU/L}$ 提示卵巢功能衰竭隐匿期;bFSH值连续两个周期 $>40\text{IU/L}$,提示卵巢功能衰竭^[1]。bFSH检测简单易行,但是单用bFSH不能预测卵巢反应