

体重指数和年龄对非多囊卵巢综合征不孕患者体外受精的影响

陈虹 王文军 陈玉珍 麦美琪 欧阳能勇 陈静华 庾平

【摘要】 目的 探讨体重指数(BMI)和年龄对非多囊卵巢综合征(PCOS)不孕症患者体外受精-胚胎移植(IVF-ET)及卵细胞浆单精子注射(ICSI)结局的影响。方法 回顾性分析 IVF-ET 治疗的非 PCOS 不孕症患者 1426 例。比较 BMI(低体重: BMI < 18.5 kg/m², 标准体重: BMI 18.5 ~ 23.99 kg/m², 超重肥胖: BMI ≥ 24 kg/m²)与年龄(低龄: 20 ~ 34 岁, 高龄: 35 ~ 45 岁)对卵巢控制性超排卵[包括促性腺激素(Gn)用量及使用天数、人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日血清 E2 水平、获卵数及成熟卵数]、受精数、双原核(2PN)数、卵裂数、正常胚胎数、冷冻胚胎数及治疗结局的影响。结果 (1) 高龄者的 Gn 总量与年龄呈正相关($P < 0.001$), Gn 总量总变异的 12.70% 与高龄有关(标准化偏回归系数为 0.343); (2) 超重肥胖及高龄者 HCG 日 E2 值分别与 BMI 及年龄呈负相关(P 值分别为 0.037 和 0.018), HCG 日 E2 值总变异的 0.80% 与高龄及超重肥胖有关, 而高龄因素影响稍大(标准化偏回归系数分别为 0.066 和 0.058); (3) 高龄者的 Gn 使用天数、获卵数、成熟卵数、受精数、卵裂数、2PN 数、正常胚胎数及冷冻胚胎数均与年龄呈负相关($P < 0.05$); (4) 高龄低体重及高龄正常体重者妊娠的优势分别是低龄正常体重者的 0.482 倍和 0.529 倍。结论 年龄是影响非 PCOS 不孕患者 IVF/ICSI 治疗及结局的因素之一; 未发现 BMI 对非 PCOS 不孕患者 IVF/ICSI 结局有影响, 但超重或肥胖者在接受治疗前适当减轻体重可减少控制性超排卵过程中的 Gn 用量。

【关键词】 体重指数; 年龄; 多囊卵巢综合征; 不孕症; 体外受精-胚胎移植

Effects of body mass index and age on the treatment of in vitro fertilization-embryo transfer among patients with non-polycystic ovarian syndrome CHEN Hong, WANG Wen-jun, CHEN Yu-zhen, MAI Mei-qi, OUYANG Neng-yong, CHEN Jing-hua, TUO Ping. Centre of Reproduction and Infertility, The Second Affiliated Hospital of Sun-Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China
Corresponding author: WANG Wen-jun, Email: wenjungzcn@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the impacts of body mass index (BMI) and age on in vitro fertilization-embryo transfer (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) treatment in infertile patients without polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A retrospective study of 1426 patients during Jun. 2001 - Nov. 2009 was carried out. Multiple regression was used to analyze the effects of BMI (low weight: BMI < 18.5 kg/m², normal weight: BMI 18.5-23.99 kg/m² and over weight-obesity: BMI ≥ 24 kg/m²) and age (young: 20-34 years old, old: 35-45 years old) on controlled ovarian stimulation (COH) [including: dose and duration of Gn, E2 level on day of human chorionic gonadotropin (HCG) administration, number of oocytes collected and full-grown follicles], number of fertilization, cleavage, two-pronucleus, normal embryos and cryopreserved embryos and clinical pregnancy outcome. **Results** (1) Gn dose for the patients whose age were 35 and the above, had a positive correlation with age ($P < 0.001$), 12.70% of the total variation of Gn dose was related to age (standardized partial regression coefficient was 0.343). (2) Estradiol level on day of HCG administration had a negative correlation with BMI in overweight-obesity patients, and so were the patients whose age were 35 and above (P value respectively lower than 0.037 and 0.018). 0.80% of the total variation of estradiol (HCG day) is related to age and overweight-obesity while age took greater proportion (standardized partial regression coefficients were 0.066 and 0.058 respectively). (3) For older patients, age appeared to have negative relationships with duration of Gn and number of oocytes collected, full-grown follicles, fertilization, cleavage, two-pronucleus, normal embryos and cryopreserved embryos ($P < 0.05$). (4) Compared to young-normal weight patients, the odds ratio of

pregnancy in eld-low weight and eld-overweight-obesity patients were 0.482 and 0.529 ($P < 0.05$) respectively. **Conclusion** Age, but not the BMI, had significant effects on IVF/ICSI treatment. It seems that factors as losing weight before IVF or ICSI treatment effective in reducing the dose of Gn.

[Key words] Body mass index; Age; Polycystic ovary syndrome; Infertility; In vitro fertilization-embryo transfer

对不孕妇女的辅助生育治疗受诸多因素影响,除受年龄影响外,还受肥胖、卵巢储备功能等影响。Sneed等^[1]认为体重指数(BMI)对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗的影响呈年龄相关性,但该类研究未排除多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者。而PCOS是以肥胖、高雄性激素血症及胰岛素抵抗为特点的常见生殖内分泌疾病。由于该病存在复杂的异质性,对此类患者的辅助生育治疗失败往往存在许多混杂因素,并非单独受肥胖或年龄因素影响。本研究着重探讨BMI及年龄对非PCOS患者IVF-ET及卵细胞浆单精子注射(ICSI)治疗的影响。

对象与方法

1. 研究对象:选择2001年6月至2009年11月在本生殖医学中心接受第一新鲜周期IVF/ICSI助孕治疗的非PCOS不孕患者共1426例,年龄20~45岁,不孕年限1~23年(不孕年限不满2年者是双侧输卵管阻塞患者)。每例患者均于建档时测量身高及体重,计算BMI。

(1)纳入标准(满足以下2点者纳入):①年龄20~45岁;②因盆腔输卵管因素或男方因素或双方因素不孕的患者。

(2)排除标准(凡满足以下5点中任何一点者均排除):①年龄<20岁或>45岁;②符合2003年欧洲生育协会和美国生育协会共同制定的PCOS诊断标准(稀发排卵或无排卵,临床和/或实验室高雄激素特征,阴道B超发现至少一侧卵巢有直径2~9 mm的卵泡≥12个)中2个者^[2];③IVF不受精行补救ICSI者;④合并严重内外科疾病、急性感染期、各种恶性肿瘤(尤其乳腺肿瘤及妇科肿瘤)患者;⑤高泌乳素血症患者。

(3)分层:①按中国人标准BMI将研究对象分为^[3]:A(低体重: BMI < 18.5 kg/m²)、B(标准体重: BMI 18.5~23.99 kg/m²)及C(超重肥胖: BMI ≥ 24 kg/m²);②由于女性在35岁之后生育力明显下降^[4-6],推测该年龄段为女性生殖的界限,因此按年龄分为: I(低龄: 20~34岁)、II(高龄: 35~45岁)。可依次组合成6种水平: I A(低龄低体重)、

I B(低龄正常体重)、I C(低龄超重肥胖)、II A(高龄低重)、II B(高龄正常体重)及II C(高龄超重肥胖)。

2. 治疗方案及观察指标:所有患者均采用黄体晚期长方案超促排卵。于前一个月经周期黄体晚期使用促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a)降调节,在月经周期第3~5天使用重组卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)/人类绝经期促性腺激素(human menopause gonadotropin, HMG)启动超促排卵,根据患者卵巢的反应调整促性腺激素(Gn)剂量和使用时间,有3个卵泡直径≥16 mm或2个卵泡直径≥17 mm或1个卵泡直径≥18 mm时,当晚注射人绒毛膜促性腺激素(HCG) 5000~10 000 IU, 34~36 h后经阴道B超引导穿刺取卵。所获卵子在37℃、5.5% CO₂培养箱培养,根据男方精液情况采取IVF或ICSI,授精后第1天观察原核形成情况,第3天观察胚胎发育情况并在腹部B超引导下移植,剩余的可利用胚胎冷冻保存。移植后用黄体酮或HCG支持黄体功能,2周后查尿妊娠试验或血β-HCG检测确定是否妊娠。4周后B超检测到宫内孕囊者确定为临床妊娠。

治疗期间记录各组Gn的用量及使用时间、获卵数、成熟卵数、受精数、卵裂数、双原核(2PN)数、正常胚胎数及冷冻胚胎数,计算临床妊娠率。观察指标相关定义:①不孕症^[7]:凡婚后有正常性生活未避孕,同居2年未受孕者;原发不孕:婚后未避孕而未妊娠者;继发性不孕:曾有过妊娠而后未避孕连续2年不孕者。②IVF周期受精数=单原核数+双原核数+多原核数+晚期卵裂数, ICSI周期受精数=单原核数+双原核数+多原核数,临床妊娠率=妊娠数/移植周期数。

3. 性激素测定:①血样采集时间:经期第1~5天8:00~9:00时在安静状态下空腹抽肘静脉血用于基础生殖激素[包括基础卵泡刺激素(b-FSH)、黄体生成素(b-LH)、雌二醇(E2)]测定;注射HCG当日(HCG注射前数小时)抽肘静脉血用于E2水平测定。②处理方法:真空采样管内所有血液标本完全自然凝固后在室温下以3000 r/min离心10 min,吸取足量血清样本于BECKMAN COULTER公司

Access 仪器上进行检测。③试剂和方法:使用 BECKMAN COULTER 公司配套试剂,仪器自动检测、绘制标准曲线,直接读数。

4. 统计学分析:运用 SPSS 13.0 软件分析。正态分布资料的统计描述使用 $\bar{x} \pm s$, 满足线性、独立性、正态性及方差齐性的连续型定量变量采用多重线性回归模型分析,对满足前三者而方差不齐的连续型定量变量(如受精数、卵裂数、2PN 数、获卵数及冷冻胚胎数)使用加权最小二乘法估计偏回归系数。多重回归模型以 BMI 及年龄为自变量,将 BMI 分为 3 段,年龄分为 2 段,分别定义哑变量,以 Gn 总量、Gn 天数、HCG 日 E2 值、获卵数、成熟卵数、受精数、卵裂数、2PN 数、正常胚胎数及冷冻胚胎数为因变量。考虑到 BMI 与年龄之间可能存在交互效应,于是向模型中引入一个新的自变量(即 BMI 与年龄的乘积)后采用 Enter 法,实现交互作用的多重回归分析。分析发现 BMI 与年龄对各个因变量无交互作用,进一步用 Enter 法实现不考虑交互作用的多重线性回归分析。logistic 回归分析 IVF/ICSI 治疗的结局(妊娠与否),BMI 及年龄间亦不存在交互效应,以 I B 为参照,与其他(如 I A、I C、II A、II B 及 II C)相比较。设定检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 一般资料:观察病例 1426 例,平均年龄(31.81 ± 4.23)岁, BMI (20.96 ± 3.04) kg/m², 血清基础 FSH (7.14 ± 3.69) IU/L, 基础 LH (5.05 ± 3.91) IU/L, 基础 E2 (59.93 ± 16.36) pg/ml, 窦状卵泡计数(10.56 ± 5.90)个。IVF/ICSI 治疗的妊娠情况见表 1。

2. BMI 对 IVF/ICSI 治疗中相关指标的影响:正常体重及低龄者未被纳入回归方程。高龄患者的年龄与 Gn 总量呈正相关($P<0.001$),与 Gn 天数、HCG

日 E2 值、获卵数、成熟卵数、受精数、卵裂数、2PN 数、正常胚胎数及冷冻胚胎数均呈负相关($P<0.05$)。超重肥胖者的 HCG 日 E2 值 BMI 呈负相关($P<0.037$)。其余各指标在各 BMI 水平均无意义(表 2)。

表 1 IVF/ICSI 治疗的妊娠情况

分组	妊娠例数	未妊娠例数	分组	妊娠例数	未妊娠例数
I A	79	99	II A	11	25
I B	367	402	II B	83	172
I C	60	58	II C	29	38

表 2 显示, HCG 日 E2 值总变异的 0.80% 与高龄及超重肥胖有关($r^2=0.004$), 高龄的影响较大(标准化偏回归系数分别为 0.066 和 0.058); 此外, Gn 总量总变异的 12.70%、Gn 天数总变异的 0.40%、获卵数总变异的 4.60%、成熟卵数总变异的 3.90%、受精数总变异的 2.80%、卵裂数总变异的 2.80%、2PN 数总变异的 2.70%、正常胚胎数总变异的 2.60% 及冷冻胚胎数总变异的 3.70% 均与高龄有关。

3. BMI 及年龄对 IVF/ICSI 治疗结局(妊娠与否)的影响:以 I B 为参照, I A、I C、II A、II B 及 II C 妊娠的优势见表 3。

讨 论

1. BMI、年龄对卵泡发育及控制性超排卵(COH)的影响:在辅助生育治疗中,评判卵泡发育的指标主要依靠形态学(直径 ≥ 14 mm 卵泡数)及 E2 水平的测定。但在实际临床工作中更倾向于以形态学为辅,主要用 HCG 日 E2 值来评判卵泡发育情况。研究结果显示,非 PCOS 不孕症患者 HCG 日 E2 值总变异的 0.80% 与高龄及超重肥胖有关,而高龄的影响较大(标准化偏回归系数分别为 0.066 和 0.058)。成熟卵数总变异的 3.90%、获卵数总变异的 4.60% 与高龄相关,与超重肥胖均无关。

表 2 BMI 和年龄对 IVF/ICSI 治疗中相关指标的影响

项目	Gn 总量(IU) ^a			Gn 天数 ^a			E2(pg/ml, HCG 日) ^c			获卵个数 ^d			成熟卵个数 ^e		
	<i>s_e</i>	β	P 值	<i>s_e</i>	β	P 值	<i>s_e</i>	β	P 值	<i>s_e</i>	β	P 值	<i>s_e</i>	β	P 值
A(BMI < 18.5 kg/m ²)	61.143	-0.046	0.068	0.234	-0.039	0.153	196.985	-0.009	0.734	0.478	0.019	0.476	0.409	0.005	0.845
B(BMI ≥ 24 kg/m ²)	65.115	0.039	0.129	0.249	0.014	0.592	211.280	-0.058	0.037	0.508	-0.042	0.109	0.445	-0.017	0.529
II(年龄 ≥ 35 岁)	50.263	0.343	<0.001	0.192	-0.055	0.041	158.925	-0.066	0.018	0.390	-0.203	<0.001	0.343	-0.194	<0.001

项目	受精个数 ^f			卵裂个数 ^g			2PN 个数 ^h			正常胚胎个数 ⁱ			冷冻胚胎个数 ^j		
	<i>s_e</i>	β	P 值	<i>s_e</i>	β	P 值	<i>s_e</i>	β	P 值	<i>s_e</i>	β	P 值	<i>s_e</i>	β	P 值
A(BMI < 18.5 kg/m ²)	0.387	-0.019	0.471	0.377	-0.011	0.677	0.323	-0.013	0.624	0.373	-0.011	0.674	0.283	-0.013	0.629
B(BMI ≥ 24 kg/m ²)	0.415	-0.019	0.480	0.402	-0.028	0.288	0.344	-0.016	0.540	0.398	-0.031	0.251	0.304	-0.013	0.621
II(年龄 ≥ 35 岁)	0.319	-0.164	<0.001	0.308	-0.162	<0.001	0.264	-0.162	<0.001	0.305	-0.157	<0.001	0.231	-0.191	<0.001

注:^a $F=67.545, r^2=0.127, P<0.001$; ^b $F=2.059, r^2=0.004, P>0.05$; ^c $F=3.662, r^2=0.008, P<0.012$; ^d $F=22.612, r^2=0.046, P<0.001$; ^e $F=17.515, r^2=0.039, P<0.001$; ^f $F=13.058, r^2=0.028, P<0.001$; ^g $F=13.493, r^2=0.028, P<0.001$; ^h $F=12.966, r^2=0.027, P<0.001$; ⁱ $F=12.811, r^2=0.026, P<0.001$; ^j $F=17.908, r^2=0.037, P<0.001$

表3 BMI和年龄与妊娠的关系

分组	exp(β)的95%CI	P值
I A	0.874(0.630 ~ 1.213)	0.421
II C	1.133(0.769 ~ 1.670)	0.527
II A	0.482(0.234 ~ 0.993)	0.048
II B	0.529(0.392 ~ 0.712)	<0.001
II C	0.836(0.505 ~ 1.383)	0.486

(1)BMI对卵泡发育及COH的影响:①部分学者发现超重肥胖者的HCG日E2值明显低于正常体重者^[8-10],本研究亦发现HCG日E2值与超重肥胖呈显著负相关。其原因可能是由于BMI增高者循环中胰岛素、雄激素及胰岛素样生长因子I(IGF-1)不同程度增加,前两者水平升高可抑制肝脏产生性激素载体-性激素结合球蛋白(SHBG),而SHBG是影响循环中雄激素和E2生物活性的重要因素,SHBG降低使游离雄激素及E2比例升高,生物利用度不同程度上升,对下丘脑-垂体-性腺轴产生负反馈抑制作用,因此抑制了Gn的释放,使血清E2下降^[8]。②成熟卵数及获卵数虽随着BMI的增加呈减少趋势,但差异无统计学意义,Thum等^[11]亦证实该结果,说明非PCOS女性的肥胖对卵泡的生长发育成熟并无负面影响。

关于BMI对COH过程中卵巢反应性的影响仍有争论。不少学者研究表明BMI升高者Gn用量增加^[8,12,13],使用时间延长^[9,13];也有研究发现,肥胖者Gn用量及使用时间与正常BMI或BMI偏低者相比无明显差异^[10,11]。但这些文献未将肥胖者按PCOS与非PCOS分组研究。本研究显示,非PCOS超重肥胖者的Gn用量与BMI呈正相关趋势,但差异无统计学意义($P=0.129$)。其可能机制是①超重肥胖者体内存在不同程度的高雄激素血症及高胰岛素血症,产生抗Gn作用^[14],从而影响卵泡的发育,使卵母细胞发育成熟所需的Gn量增加;另外,BMI增高者对Gn的吸收率低于BMI正常者^[15]。②与Lashen等^[8]研究结果相同,BMI对Gn使用天数无明显影响,各BMI水平的Gn使用天数均无差异。

(2)年龄对卵泡发育及COH的影响:随年龄增加,卵巢中剩余卵母细胞数目逐渐减少,且卵巢对COH的反应性降低,需大量Gn,而获卵数相对较低^[16]。本研究结果显示:①HCG日E2值、成熟卵数及获卵数与高龄呈明显负相关($P<0.05$);②高龄与Gn总量呈正相关。

2. BMI、年龄对IVF/ICSI治疗结局的影响:

(1)BMI对IVF/ICSI治疗结局的影响:部分研究认为BMI对不孕症患者IVF/ICSI治疗结局无负面

影响^[8,12,13,17]。本研究对非PCOS肥胖者的研究发现,低龄超重肥胖者与低龄正常体重者妊娠结局的差异无统计学意义,推测BMI对IVF/ICSI治疗结局的影响不大,提示在无内分泌代谢障碍的非病理性超重或肥胖不孕症患者中,BMI的升高不会影响性激素代谢及子宫内膜容受性,因而对IVF/ICSI的治疗结局不产生负面影响。这与van Swieten等^[18]研究结果相悖,可能是由于本研究在病例选择上排除了PCOS患者而引起的差异。

(2)年龄对IVF/ICSI治疗结局的影响:年龄是预测妊娠率的重要因素之一,随年龄增长,卵巢度过了最合适的生物时期,妊娠率逐渐下降。自然情况下,30、35和40岁妇女1年内的妊娠率分别为75%、66%和44%^[19];在IVF治疗中,30岁以后妊娠率逐渐下降,35岁以后明显下降^[6,20]。本文表3示:高龄正常体重者妊娠的优势为低龄正常体重者的0.529倍,说明高龄对IVF/ICSI妊娠结局存在负面影响。可能原因是,随年龄增加①卵子数量减少,难以形成足够的优良胚胎^[21];②卵子质量下降,卵子及其周围的过氧化反应增强、氧自由基增加,损伤线粒体DNA、蛋白质和脂类,致能量供应物质三磷酸腺苷减少,使卵细胞凋亡增加及影响减数分裂和染色体分离,卵子或胚胎染色体异常、非整倍体数目增加,临床妊娠率下降。③子宫内膜容受性降低。子宫内膜的胶原含量增加,内膜细胞中雌激素受体减少,且子宫血流量和可产生脱膜的容积可能减少。Bar-Hava等^[22]认为由于子宫内膜容受性问题,即使移植优质胚胎,44岁以上患者的妊娠率依然很低。

综上所述,BMI对IVF/ICSI的治疗结局不存在负面影响,但超重或肥胖者在接受治疗前适当减轻体重可减少控制性超排卵过程中的Gn用量;年龄是独立影响IVF/ICSI治疗及妊娠结局的重要因素之一,但仅考虑年龄因素具有一定的局限性,需结合其他因素(如卵巢储备功能、实验室技术、治疗方案的选择等)对IVF/ICSI治疗结局进行更确切的评价。

参 考 文 献

- [1] Sneed ML, Uhler ML, Grotjan HE, et al. Body mass index: impact on IVF success appears age-related. Hum Reprod, 2008, 23(8): 1835-1839.
- [2] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril, 2004, 81(1): 19-25.
- [3] The Working Group on Obesity in China. Prevention and control guidelines about Chinese adults who are overweight and obesity.

- Acta Nutr Sinica, 2004, 26(1): 1-4. (in Chinese)
中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南. 营养学报, 2004, 26(1): 1-4.
- [4] Song J, Chen SL, Sun L, et al. Analysis of embryo implantation and clinical pregnancy outcome in women of different ages. J Pract Med, 2008, 24(9): 1539-1541. (in Chinese)
宋娟, 陈士岭, 孙玲, 等. 不同年龄妇女的胚胎着床和临床妊娠结局分析. 实用医学杂志, 2008, 24(9): 1539-1541.
- [5] Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, et al. Assisted conception following ovarian response to gonadotrophin. Br Obstet Gynaecol, 1997, 104(5): 521-527.
- [6] Meyer WR, Lunenfeld B, Eshel A, et al. Evidence of gonadal and gonadotrophin antibodies in women with a suboptimal and gonadotrophin antibodies in women with a suboptimal ovarian response to exogenous gonadotrophin. Fertil Steril, 1990, 75(5): 795-799.
- [7] Yue J. Obstetrics and gynecology. 6th eds. Beijing: People's Health Publishing House, 2004: 358. (in Chinese)
乐杰. 妇产科学. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 358.
- [8] Lashen H, Ledger W, Bernal AL. Extremes of body mass do not adversely affect the outcome of superovulation and in-vitro fertilization. Hum Reprod, 1999, 14(3): 712-715.
- [9] Dokras A, Baredziak L, Blaine J. Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women. Obstet Gynecol, 2006, 108(1): 61-69.
- [10] Spandorfer SD, Kump L, Goldschlag D. Obesity and in vitro fertilization: negative influences on outcome. J Reprod Med, 2004, 49(12): 973-977.
- [11] Thum MY, El-Sheikhah A, Faris R. The influence of body mass index to in-vitro fertilization treatment outcome, risk of miscarriage and pregnancy outcome. J Obstet Gynaecol, 2007, 27(7): 699-702.
- [12] Dechaud H, Anahory T, Reyfmann L. Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006, 127(1): 88-93.
- [13] Matalliotakis I, Cakmak H, Sakkas D. Impact of body mass index on IVF and ICSI outcome: a retrospective study. Reprod Biomed Online, 2008, 16(6): 778-783.
- [14] Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, et al. Obesity and reproductive disorder in women. Hum Reprod Update, 2003, 9(4): 359-372.
- [15] Steinkamp MP, Hammond KR, Nichols JE, et al. Effect of obesity on recombinant follicle stimulating hormone absorption: subcutaneous versus intramuscular administration. Fertil Steril, 2003, 80(1): 99-102.
- [16] Lim AS, Tsakor MF. Age-related decline in fertility: a link to degenerative oocytes? Fertil Steril, 1997, 68(2): 265-271.
- [17] Martinuzzi K, Ryan S, Luna M. Elevated body mass index (BMI) does not adversely affect in vitro fertilization outcome in young women. J Assist Reprod Genet, 2008, 25(5): 169-175.
- [18] van Swieten EC, van der Leeuw-Harmsen L, Badings EA. Obesity and clomiphene challenge test as predictors of outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. Gynecol Obstet Invest, 2005, 59(4): 220-224.
- [19] Ng EH, Ho PC. Ageing and ART: a waste of time and money? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2007, 21(1): 5-20.
- [20] Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, et al. Assisted conception following ovarian response to gonadotrophin. Br Obstet Gynaecol, 1997, 104(5): 521-527.
- [21] Ziebe S, Loff A, Petersen JH, et al. Embryo quality and development potential is compromised by age. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001, 80(2): 169-174.
- [22] Bar-Hava I, Ferber A, Ashkenazi J, et al. Natural cycle in vitro fertilization in women aged over 44 years. Gynecol Endocrinol, 2000, 14(4): 248-252.

(收稿日期: 2009-05-04)

(本文编辑: 张林东)

· 消息 ·

本刊现已实行“中华医学会信息管理平台”在线投稿

2010年中华医学会信息管理平台升级, 本刊登录网址更新为中华医学会网站: <http://www.cma.org.cn>。在线投稿请点击首页上方“业务中心”。新老用户使用过程中具体注意如下: (1) 第一次使用本系统进行投稿的作者, 必须先注册, 才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码, 该用户名和密码长期有效。(2) 已注册过的作者, 请不要重复注册, 否则将导致查询稿件时信息不完整。如果遗忘密码, 可以从系统自动获取, 系统将自动把您的账号信息发送到您注册时填写的邮箱中。向中华医学会系列杂志中不同杂志投稿时无须重复注册, 进入系统后即可实现中华医学会系列杂志间的切换。本刊的审稿专家可使用同一个用户名作为审稿人进行稿件审理和作者投稿。(3) 作者投稿请直接登录后点击“个人业务办理”, 然后点击左上角“远程稿件处理系统”, 在页面右上角“选择杂志”对话框中的“中华流行病学杂志”再点击“作者投稿”。投稿成功后, 系统自动发送回执邮件。作者可随时点击“在线查稿”, 获知该稿件的审稿情况、处理进展、审稿意见、终审结论等; 有关稿件处理的相关结果编辑部不再另行纸质通知。投稿成功后请从邮局寄出单位介绍信, 来稿需付稿件处理费20元/篇(邮局汇款), 凡未寄单位介绍信和稿件处理费者, 本刊将对文稿不再做进一步处理, 视为退稿。如有任何问题请与编辑部联系, 联系电话: 010-61739449, 58900730, Email: lxbonly@public3.bta.net.cn。

本刊编辑部