

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.07.002

探讨高龄体外受精患者温和刺激方案中生长激素预处理的疗效^{*}张潇潇, 吕 群[△]

(四川省医学科学院·四川省人民医院生殖中心, 成都 610072)

摘 要:目的 探讨高龄体外受精(IVF)患者温和刺激方案中生长激素预处理的疗效。方法 将 80 例接受 IVF 助孕的高龄患者随机分为试验组和对照组, 每组各 40 例。试验组在促排卵开始的前 1 个月经周期的黄体期(即排卵后 6~7 d)开始皮下注射生长激素 4.5 U, 1 次/日, 对照组整个过程不注射生长激素。比较两组的周期取消率、平均获卵数、正常受精率和临床妊娠率等。结果 试验组的取卵周期取消率(2.50% vs. 20.00%)、移植周期取消率(5.00% vs. 25.00%)均低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 优质胚胎率(41.09% vs. 22.80%)与临床妊娠率(47.36% vs. 23.33%)高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 生长激素对卵巢储备功能减退的高龄 IVF 患者预处理可提高临床妊娠率。

关键词:生长激素; 体外受精; 妊娠结局; 高龄患者

中图法分类号:R714.8

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)07-0900-03

Investigation of the application of growth hormone with the mild stimulus
protocol to the elderly patients during in vitro fertilization^{*}

ZHANG Xiaoxiao, LYU Qun[△]

(Department of Reproductive Center, Sichuan Provincial Academy of Medical Sciences &
Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

Abstract: **Objective** To investigate on the application of growth hormone with the mild stimulus protocol to the elderly patients during in vitro fertilization(IVF). **Methods** A total of 80 infertile elderly patients on the mild stimulus protocol accepted IVF treatment were randomly divided into treatment group($n=40$) and control group($n=40$). The treatment group was treated with growth hormone(4.5 U) from the 6-7 day. The control group did not use growth hormone throughout the course. The average number of eggs, the transplan-tation rate, the normal fertilization rate and the clinical pregnancy rates were observed in the two groups. **Re-sults** There were statistically significant differences in the cancellation rate of oocyte retrieval(2.50% vs. 20.00%) and the cancellation rate of embryo transfer(5.00% vs. 25.00%)($P<0.05$). The high quality embryo rates(41.09% vs. 22.80%) and the clinical pregnancy rates(47.36% vs. 23.33%) were statistically higher than the control group($P<0.05$). **Conclusion** The application of growth hormone to the elderly IVF patients could increase the clinical pregnancy rates.

Key words: growth hormone; in vitro fertilization; pregnancy outcome; elderly patient

2015 年美国妇产科医师协会制定的“卵巢储备功能测试”临床实践指南中指出, 年龄 >35 岁且 6 个月内未孕的女性是卵巢储备功能减退的高危人群^[1]。这类患者往往面临生育困难, 需要借助辅助生殖技术助孕。传统的促排卵方案对这类患者并不适用, 近年来, 温和刺激方案、微刺激方案、拮抗剂方案等应运而生。2015 年国内生殖专家发表了《卵巢低反应专家共识》^[2], 文中指出, 生长激素(GH)在卵巢甾体激素合成和卵泡发育中起重要作用, 在体外受精(IVF)中可协同促性腺激素(Gn), 能促进卵巢低反应患者的卵泡募集。本文通过研究卵巢储备功能减退的高龄 IVF

患者温和刺激方案中生长激素预处理的临床疗效, 按照前瞻性、随机、单盲、对照、单中心临床研究设计探讨生长激素对助孕结局的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2017 年 1 月于四川省人民医院生殖中心首次接受辅助生殖助孕, 拟行温和刺激方案的 80 例高龄女性为研究对象, 随机分为试验组和对照组, 试验组在促排卵开始的前 1 个月经周期的黄体期(即排卵后 6~7 d)开始皮下注射 GH 4.5 U, 1 次/日, 对照组整个过程不注射 GH。经院伦理委员会审核批准, 所有患者及家属均自愿加入

^{*} 基金项目: 四川省科技支撑计划资助项目(2011SZ0136)。

作者简介: 张潇潇, 女, 主治医师, 主要从事生殖医学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 359399006@qq.com。

本研究并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准^[3] (1)年龄>35 岁。(2)满足以下 4 项中的任意 2 项:①基础促卵泡生成素(FSH)≥10 U/L;②双侧窦卵泡数≤5 个;③抗苗勒氏管激素(AMH)≤1.5 ng/mL;④FSH/促黄体生成素(LH)>3。(3)患者夫妇双方在 IVF 术前检查未见明显异常。

1.2.2 排除标准 (1)年龄≤35 岁;(2)多囊卵巢综合征;(3)合并肿瘤;(4)合并内分泌疾病或自身免疫性疾病:如糖尿病、胰岛素抵抗、甲状腺功能减低、甲状腺功能亢进;(5)正在服用糖皮质激素者;(6)子宫明显异常,宫腔粘连者。

1.3 方法 纳入研究的患者全部使用温和刺激方案:月经来潮第 2~3 天查性激素及阴道 B 超,若无异常,于当日开始服用来曲唑片(芙瑞,江西恒瑞)5 mg,每日 1 次,注射用重组人促卵泡激素(乐宝得,丽珠制药)150~225 U,助孕期间需根据阴道 B 超及血激素了解卵泡发育情况,必要时需每日皮下注射 Gn 释放激素(加尼瑞克,默沙东)0.25 mg,如卵泡无生长,则取消治疗周期。当双侧卵巢有 1~2 个直径≥18 mm 的成熟卵泡时,皮下注射 1 次重组人绒 Gn(艾泽,默克雪兰诺)250 μg,36~38 h 后经阴道超声引导下卵巢穿刺获取卵母细胞。胚胎培养第 3 天若无取消移

植的指针,则改用新鲜胚胎移植;若有多余胚胎可行囊胚培养或者胚胎冷冻保存。移植术后常规予以黄体支持,移植后 28~30 d 再次进行腹部 B 超检查,了解宫内有无孕囊胎心,因临床妊娠为宫内胚胎有胎心或发现为宫外孕。

1.4 评价指标 研究两组患者年龄、基础激素水平、不孕年限等一般情况,统计注射 Gn 天数、剂量、取卵数、内膜厚度等,并计算各组的卵子优质胚胎率、临床妊娠率等。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计学软件对数据进行分析处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以率或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者的年龄、不孕年限、卵巢基础激素、体质量指数及 AMH 水平等比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 两组患者实验室指标及助孕情况比较 试验组取卵周期取消率、移植周期取消率低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。试验组优质胚胎率、临床妊娠率较对照组高,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	年龄 (岁)	不孕年限 (年)	FSH (U/L)	LH (U/L)	雌激素 (pmol/L)	雄激素 (nmol/L)	体质量指数 (kg/m ²)	AMH (ng/mL)
试验组	40.21±2.24	4.09±1.66	12.23±1.98	4.45±1.92	189.25±64.23	1.13±0.34	23.93±1.59	0.98±0.39
对照组	40.42±2.36	4.08±2.02	11.98±1.86	4.68±2.32	173.00±67.98	1.21±0.52	23.65±1.72	0.97±0.42
<i>t</i>	-0.074	0.678	0.556	-1.234	0.398	-0.826	0.576	0.588
<i>P</i>	0.312	0.562	0.682	0.134	0.763	0.422	0.624	0.619

表 2 两组实验室指标及临床助孕情况比较

组别	注射 Gn 天数 ($\bar{x} \pm s, d$)	注射 Gn 总量 ($\bar{x} \pm s, U$)	平均获卵数 ($\bar{x} \pm s, n$)	移植日内膜厚度 ($\bar{x} \pm s, mm$)	取卵周期取消率 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	优质胚胎率 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	移植周期取消率 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	临床妊娠率 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]
试验组	8.52±0.96	1 828.71±342.38	3.15±0.59	8.97±0.98	2.50(1/40) [△]	41.09(30/73) [△]	5.00(2/40) [△]	47.36(18/38) [△]
对照组	8.99±0.97	1 925.17±436.21	3.13±0.52	8.95±1.02	20.00(8/40)	22.80(13/57)	25.00(10/40)	23.33(7/30)
<i>t/χ²</i>	-0.561	-0.653	0.583	0.745	6.135	4.836	6.275	4.17
<i>P</i>	0.575	0.472	0.562	0.423	0.013	0.028	0.012	0.041

注:与对照组比较,△*P*<0.05

3 讨 论

高龄卵巢储备功能减退的患者在 IVF 助孕中常出现卵巢反应不佳,周期取消率高,获卵数少,胚胎质量差,妊娠率低^[3]。目前临床上对这类患者的处理除了选择合适的促排卵方案外,也开始重视使用某些帮助卵泡发育药物的预处理。常用的预处理药物主要有 GH 类药物、雄激素、芳香化酶抑制剂等^[2]。

GH 是由位于垂体前叶分泌的一类单链多肽,在

体内成脉冲式分泌,近年来,有研究在窦卵泡阶段在卵母细胞表面发现了 GH 受体^[4],且有大量研究发现,它在卵巢组织中有广泛的分泌表达,为 GH 参与卵泡发育提供了基础^[5-6]。但既往对卵巢低反应患者的研究中,GH 通常作为 Gn,主要在进行促排卵阶段与 Gn 同步添加^[7]。

2015 年 WEALL 等^[8]报道使用 GH 预处理与未作 GH 预处理的胚胎进行对照研究,通过自身前后对

照发现,GH 预处理能够直接改善胚胎的整倍体率,获得更多的优质胚胎,并且能改善妊娠结局。这一报道让 GH 的研究从与 Gn 合并短程使用向影响小窦卵泡发育的预处理过渡^[9]。

本研究发现,试验组临床妊娠率、优质胚胎率均高于对照组,取卵周期取消率、移植周期取消率较对照组低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。考虑 GH 预处理让 GH 在人体内作用时间更长,使其与体内的 GH 受体结合更充分,更能提高体内 GH 水平。GH 作用时间的延长及体内 GH 水平的增高,更能增加高龄女性体内促黄体生成素受体水平,增加卵巢芳香化酶活性,更提高了外源性 Gn 的作用效果,改善卵巢储备及胚胎质量,提高临床妊娠率^[10]。同时本研究发现,GH 预处理还能减少周期取消率,也为患者节省了时间,减轻了经济压力。本研究中试验组的注射 Gn 天数与 Gn 总量虽数值较对照组减少,但差异无统计学意义($P>0.05$),考虑可能是由于本研究样本量较小,后期可进一步扩大样本例数进行研究。

综上所述,GH 预处理有助于提高临床妊娠率及优质胚胎率,改善高龄卵巢储备功能降低的 IVF 患者其妊娠结局,为进一步研究提供了一定的依据。但对于 GH 预处理的最佳时机和剂量还需要多中心、大样本的前瞻性临床研究加以证实。

参考文献

[1] Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing [J]. Obstet Gynecol,

2015,125(1):268-273.
[2] 武学清,孔蕊,田莉,等.卵巢低反应专家共识[J].生殖与避孕,2015,35(2):71-79.
[3] 吴洪波,李柳铭,李慕军,等. IVF-ET 中卵巢低反应患者拮抗剂方案中应用生长激素的研究[J]. 中华生殖与避孕杂志,2016,36(5):416-420.
[4] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 高龄女性不孕诊治指南[J]. 中华生殖与避孕杂志,2017,37(2):87-100.
[5] 蔡贺,张天真,孔令晶,等. 生长激素对卵巢低反应患者卵泡液生长激素、胰岛素样生长因子-I 及胰岛素样生长因子结合蛋白-3 水平的影响 [J]. 中国妇产科临床杂志,2016,17(4):328-332.
[6] 郭莹,蒋向荣,杨娜. 小剂量生长激素对卵巢低反应患者第二周期体外受精-胚胎移植治疗结局的影响[J]. 中国优生与遗传杂志,2017,25(8):111-113.
[7] 林碎玲,李雪梅,刘大艳,等. 生长激素对卵巢储备功能下降患者 IVF-ET 结局的影响[J]. 中国优生与遗传杂志,2017,25(6):105-106.
[8] WEALL B M,AL-SAMERRIA S,CONCEICAO J,et al. A direct action for GH in improvement of oocyte quality in poor-responder patients [J]. Reproduction, 2015, 149 (2):147-154.
[9] 唐奕,张红,卢光琇,等. 生长激素在卵巢低反应患者中的应用研究[J]. 中国现代医学杂志,2013,23(15):49-53.
[10] 李肖肖,王珊,于彩虹,等. 生长激素对 IVF-ET 结局影响的研究进展[J]. 中国计划生育学杂志,2017,25(2):141-144.

(收稿日期:2017-08-18 修回日期:2017-10-25)

(上接第 899 页)

(SAF) for controlling microbial biofilms of root canals in the treatment of apical periodontitis [J]. Stomatologiia (Mosk),2016,95(6):26-28.
[2] 黎石坚,陈燕,陆兆威,等. 激光与镍钛器械在一次性根管治疗术的联合应用[J]. 口腔医学研究,2010,26(1):83-85.
[3] 谭小兵,徐静舒,肖艳. 下颌第 2 恒磨牙 C 型根管发生率及其一次性根管治疗的疗效研究[J]. 天津医药,2014,42 (11):1118-1120.
[4] ESTRELA C,FREITAS SILVA B S,SILVA J A,et al. Stem cell marker expression in persistent apical periodontitis[J]. J Endod,2017,43(1):63-68.
[5] KITANO T,MIKAMI Y,IWASE T,et al. Loop-mediated isothermal amplification combined with PCR and immunohistochemistry for detecting Porphyromonas gingivalis in periapical periodontitis[J]. J Oral Sci,2016,58(2):163-169.
[6] 孙秀玲,符之熙,陈海贝,等. 根管治疗根尖周炎感染患者的效果分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(3):654-655.
[7] 孙玉亮,梁学萍,赵今. 比较一次法与多次法根管治疗术

治疗慢性牙髓炎,根尖周炎疗效的系统评价[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志,2011,21(8):452-458.
[8] GAMA T G,PIRES F R,ARMADA L,et al. Cellular profile and expression of immunologic markers in chronic apical periodontitis from HIV-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy [J]. J Endod, 2016,42(6):921-927.
[9] 谭小兵,张玉皓,徐静舒. 慢性根尖周炎患牙一次性与多次性根管治疗的疗效比较[J]. 重庆医学,2013,42(26):3129-3130.
[10] 周卓君,何宏. 2 种根管预备系统一次性根充治疗慢性根尖周炎的疗效评价[J]. 上海口腔医学,2013,22(1):85-88.
[11] 肖喜梅,张春阳,段艳艳,等. 3 种根管充填糊剂牙根抗折性的体外研究[J]. 实用口腔医学杂志,2014,30(3):422-423.
[12] 宫佳乐,吴雪,牛卫东. AHPlus 和 EndoREZ 根管充填糊剂根尖封闭性能的体外研究[J]. 口腔医学研究,2010,26 (3):353-355.

(收稿日期:2017-08-22 修回日期:2017-11-15)