



· 论 著 ·

# 基于整合医学对体外受精-胚胎移植临床质量提高影响因素的研究

孙逸凡<sup>1</sup> 李昱萱<sup>1</sup> 闫舰飞<sup>1</sup> 陆鹏程<sup>1</sup> 张洁琼<sup>2</sup> 巨 瑛<sup>3\*</sup>

1 空军军医大学基础医学院 陕西西安 710032 2 空军军医大学卫勤训练基地卫勤教研室 陕西西安 710000

3 空军军医大学唐都医院妇产科 陕西西安 710000

**摘要:** 由于影响 IVF-ET 成功率的因素十分复杂, 单一因素对 IVF-ET 成功率的影响微乎其微, 本文通过整合医学思维来阐述影响 IVF-ET 成功率的各种因素, 为进一步提高 IVF-ET 成功率提供依据。

**关键词:** 体外受精-胚胎移植 影响因素 整合医学

**中图分类号:** R714.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2018) 13-016-02

**基金项目:** 陕西省自然科学基金资助项目 (2017JM7018)

## 1 环境因素

### 1.1 重金属污染

重金属可造成雌性哺乳动物体内内分泌紊乱, 影响卵泡发育, 对生殖细胞具有直接毒害作用, 甚至可影响基因的表达。

### 1.2 电磁辐射

Beraldi<sup>[1]</sup> 的研究发现, IVF-ET 胚胎对低频电磁场较自然受精胚胎更敏感。

### 1.3 空气污染

LegroRS<sup>[2]</sup> 研究发现: 中高浓度的 PM<sub>2.5</sub> 会降低临床妊娠率、优胚率。PM<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub> 等, 也会影响生殖系统。

### 1.4 水污染

不同地区水中重金属、农药等具有地区差异性。水质不同给孕龄妇女带来的不良影响是肯定的, 但具体内在联系还需进一步研究。

### 1.5 噪声

噪声除可损伤听觉系统, 对生殖系统也有不良影响。对女性可能导致流产和胎儿畸形, 但其机制尚待进一步研究。

## 2 社会因素

### 2.1 地区

不同地区其地理、气候饮食、医疗等均不同, 这都造成妊娠率的不同。但这种影响是综合的, 需要更大数据的支持和更深入的研究。

### 2.2 患者及其亲属的文化程度

有研究显示, 文化程度低对不孕患者心理健康有负性作用。文化程度越高的患者, 往往能够积极配合治疗; 另一方面文化程度高的丈夫在面对妻子不孕时, 能够更加理解和支持妻子, 减少女方心理负担。

### 2.3 患者家庭经济水平

高额的 IVF-ET 治疗费用对于普通工薪家庭和低收入家庭来说仍会带来较大的经济负担。经济上的压力会加重患者原有负罪感和内疚心理。

### 2.4 家庭关系

传统观念使不孕女性更容易产生心理问题。如果家庭和谐度强, 家庭成员情感联系强, 在面对不孕时会提供更多支持。

## 3 饮食因素

### 3.1 农药化肥残留

农药具有类雌激素作用或抗雄激素作用, 影响人体内分泌系统。刘国红<sup>[3]</sup> 等的实验发现, 体内总有机氯农药残留水平不同, 产妇血和脐带血 FSH、LH、E2 和 P 含量呈现明显的改变, 有剂量依赖关系。

### 3.2 转基因食品

宋洁、刘虹<sup>[4]</sup> 等人的实验表明: 转基因食用油对酵母菌的生殖具有一定消极影响。由于酵母菌为真核生物, 所以转基因食品对人类的生殖功能是否存在影响还需更进一步的研究。

## 4 个人因素

### 4.1 年龄

年龄越大, 女性胚胎移植成功率明显下降, 女性年龄每增长 2.3

岁临床妊娠率每年下降 0.5%。随着年龄增长, 体内过氧化物增加, 导致晚排卵的卵细胞染色体异常的概率增加, 进而使得胚胎质量下降。子宫容受性降低, 导致受精卵无法着床或早期流产率增加。

### 4.2 肥胖

肥胖患者存在瘦素抵抗, 引起高瘦素血症。过多瘦素使女性内分泌紊乱, 影响卵泡内激素合成。瘦素抵抗减弱瘦素对胰岛素分泌的抑制作用, 干扰“脂肪-胰岛素轴”, 加重高胰岛素血症或胰岛素抵抗。高胰岛素血症、过量脂肪组织释放大长链饱和脂肪酸导致氧化反应增加, 使得卵巢及卵泡发育微环境受损。

### 4.3 吸烟、酗酒

吸烟对男性精液量、正常精子形态百分率等各种指标均有负面影响; 对于女性, 吸烟产生的各种氧活性物质会引起氧化应激; 氧化应激的积累引起线粒体和 DNA 损伤, 导致非整倍染色体细胞的产生及细胞破碎。长期、大量的酒精摄取会导致男性生殖功能障碍。对于女性, 酒精影响胎儿、胎盘、母体间物质的主动和被动转运功能, 导致胎儿自身合成蛋白质率下降, 严重影响生长发育。

### 4.4 子宫内膜厚度

适当厚度的内膜是妊娠必须的条件。一般认为, 内膜厚度 < 8mm, 会明显降低种植率和妊娠率。Ahlam<sup>[5]</sup> 等认为 7~11mm 是最适宜妊娠的内膜厚度。

### 4.5 自身抗体

对妊娠产生影响的自身抗体有血清抗精子抗体、抗心磷脂抗体、抗卵巢抗体、抗子宫内抗体、抗透明带抗体等。有研究指出, IVF 失败者抗核抗体阳性率显著高于 IVF 成功者, 但是尚缺乏大样本的临床资料证明。

### 4.6 TORCH

这些因素对孕妇能致早期流产, 畸胎等。

## 5 心理因素

### 5.1 抑郁和焦虑心理

抑郁和焦虑心理会影响女性生理和心理健康。中国偏远地区男尊女卑, 更加加剧抑郁和焦虑, 形成恶性循环。

### 5.2 怀疑心理

很多女性患者始终怀疑诊断结果的真实性和可靠性, 造成很大的心理压力。而乱投医、乱诊断, 给患者造成更大的心理负担和障碍。

### 5.3 失落心理

很多不孕女性患者会有失落和绝望心理, 尤其是久治无果的女性内心产生了失望, 同时也失去治疗的信心。

### 5.4 愧疚心理

“相夫教子”的观念使得不孕女性会承受各种压力而产生愧疚心理, 加重心理负担。

### 5.5 恐惧与痛苦心理

在不孕症的治疗过程中, 患者往往要面对一些有创性的检查和手术, 容易产生恐惧和痛苦心理。

\* 通讯作者: 巨瑛



2.3 URSA患者外周血CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>/-Tregs中FOXP3的表达低于正常育龄妇女

流式分选的URSA组与正常非孕组CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>/-Tregs中FOXP3的表达均大于95%，差异无统计学意义。URSA组CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>/-Tregs内FOXP3的MFI较正常育龄组降低(p<0.01) (图2)。

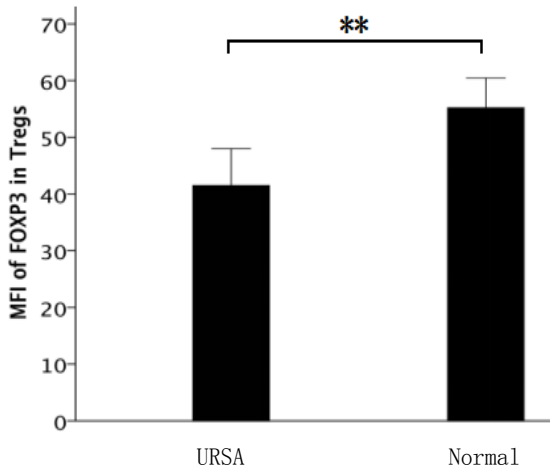


图2: URSA患者及正常育龄妇女外周血CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>/-Tregs中FOXP3荧光强度比较 (\*\*P<0.01)。

### 3 讨论

妊娠的失败多因母体对胚胎的排斥所致。Tregs能抑制效应T细胞的活化和增殖，是一组具有免疫抑制特性的TLCs亚群。URSA的发病与Tregs异常有关。Mei等<sup>[4]</sup>研究发现URSA患者外周血CD4+CD25<sup>high</sup>Tregs比例较URSA早孕流产患者及正常未孕妇女降低。研究指出URSA患者蜕膜CD4+CD25<sup>high</sup>Tregs比例<sup>[5]</sup>及FOXP3<sup>[4]</sup>表达均低于正常早孕妇女。

但是，上述研究均将CD4+CD25<sup>+</sup>或CD4+CD25<sup>high</sup>作为Tregs的表面标志，近年来的研究提示CD4+CD25<sup>int-low</sup>及CD4+CD25<sup>high</sup>中都混杂有一部分活化的效应性T细胞<sup>[2, 6]</sup>。FOXP3直接主控Tregs表型及活性，是Tregs发育和功能维持的重要调节基因<sup>[7]</sup>。但是由于检测FOXP3需要打孔，检测后细胞无法存活。CD127是近几年来新发现的一种检测Tregs的新指标。体内外实验均证实，CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>/-与FOXP3<sup>+</sup>有强相关性<sup>[3, 8]</sup>。因此，本研究首次在URSA研究领域采用CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>/-定义Tregs，我们发现URSA患者外周血CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>/-Tregs较正常育龄妇女降低，提示URSA患者外周血中存在Tregs数量减少，这可能导致母体对胚胎免疫耐受降低，使胚胎遭受免疫攻击，引起流产。

FOXP3的表达如同“开-关”切换控制TLCs的免疫抑制能力。研究显示Tregs中FOXP3的表达降低与自身免疫性疾病的发生有关，其以剂量依赖的方式诱导免疫耐受的丢失<sup>[9]</sup>。最近的研究已经表明FOXP3表达的降低的或异常与Tregs免疫抑制功能障碍有关<sup>[10, 11]</sup>。我们的研究显示，URSA患者外周血CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>/-Tregs中

FOXP3的蛋白质和mRNA表达均低于正常育龄妇女。我们推测URSA患者FOXP3蛋白及mRNA表达的降低是其免疫抑制功能下降的重要原因之一。

综上，我们认为CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>/-Tregs在维持母胎免疫耐受过程中具有不可替代的作用。URSA患者体内CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>/-Tregs存在数量上的降低，同时，其Tregs中FOXP3蛋白质表达下降，这些变化可能导致URSA患者妊娠时的免疫耐受被打破，造成母体对胚胎产生免疫攻击。这一结论不仅丰富了妊娠免疫耐受理论，而且进一步加深了对妊娠生理过程的认识。

### 参考文献

- [1]Baecher-Allan, C., V. Viglietta, and D.A. Hafler, Human CD4+CD25+ regulatory T cells. *Semin Immunol*, 2004. 16(2): p. 89-98.
- [2]Williams, L.M. and A.Y. Rudensky, Maintenance of the Foxp3-dependent developmental program in mature regulatory T cells requires continued expression of Foxp3. *Nat Immunol*, 2007. 8(3): p. 277-84.
- [3]Liu, W., et al., CD127 expression inversely correlates with Foxp3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *J Exp Med*, 2006. 203(7): p. 1701-11.
- [4]Mei, S., et al., Changes of CD4+CD25<sup>high</sup> regulatory T cells and FOXP3 expression in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *Fertil Steril*, 2010. 94(6): p. 2244-7.
- [5]Yang, H., et al., Proportional change of CD4+CD25+ regulatory T cells in decidua and peripheral blood in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *Fertil Steril*, 2008. 89(3): p. 656-61.
- [6]Baecher-Allan, C., et al., CD4+CD25<sup>high</sup> regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol*, 2001. 167(3): p. 1245-53.
- [7]Fontenot, J.D., M.A. Gavin, and A.Y. Rudensky, Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol*, 2003. 4(4): p. 330-6.
- [8]Hartigan-O'Connor, D.J., et al., Human CD4+ regulatory T cells express lower levels of the IL-7 receptor alpha chain (CD127), allowing consistent identification and sorting of live cells. *J Immunol Methods*, 2007. 319(1-2): p. 41-52.
- [9]Zhang, L. and Y. Zhao, The regulation of Foxp3 expression in regulatory CD4(+)CD25(+)T cells: multiple pathways on the road. *J Cell Physiol*, 2007. 211(3): p. 590-7.
- [10]Moes, N., et al., Reduced expression of FOXP3 and regulatory T-cell function in severe forms of early-onset autoimmune enteropathy. *Gastroenterology*, 2010. 139(3): p. 770-8.
- [11]Chauhan, S.K., et al., Levels of Foxp3 in regulatory T cells reflect their functional status in transplantation. *J Immunol*, 2009. 182(1): p. 148-53.

(上接第16页)

### 参考文献

- [1]Beraldi R, Sciamanna I, Mangiacasale R, et al. Mouse early embryos obtained by natural breeding or in vitro fertilization display a differential sensitivity to extremely low-frequency electromagnetic fields [J]. *Mutat Res*, 2003, 538(1-2):163-170
- [2]Legro RS, Sauer MV, Mottla GL, et al. Effect of air quality on assisted human reproduction[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(5): 1317-1324.

- [3]刘国红, 刘西平, 杨克敌, 刘四海, 鲁文红. 产妇产体内有机氯农药残留对血中4种生殖激素水平的影响[J]. *Environ Occup Med*, Dec 2005 Vol.22 No.6
- [4]宋洁, 刘虹, 唐士琳, 刘爽. 转基因食用油对酵母菌生殖影响探究[J]. *轻工科技*, 2014年8月第8期
- [5]Ahlam, Al-Ghamdi, Serdar Coskun, et al. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET-ET) outcome[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2008, 6:37.