



生长激素在高龄女性促排治疗中的运用和探讨

文 壹 毛增辉 唐 君 王丽珍 (湖南省计划生育研究所生殖中心 湖南长沙 410000)

摘要: **目的** 探讨在辅助生殖技术中重组人生长激素(GH)对高龄患者拮抗剂方案超排治疗中的作用。**方法** 将高龄不孕症40~46岁患者111例随机分为研究组(75例)和对照组(36例),均采用拮抗剂方案,研究组在月经周期第2~3天予GN启动日始均每天加用GH5IU皮下注射直至HCG日,比较两组拮抗剂超排卵的治疗过程及结局。**结果** 两组患者在年龄、基础FSH、LH、E2水平和AFC及受精方式比较均无显著差异。研究组的Gn总用量和GN使用天数均低于对照组,研究组的HCG日E2值、获卵数、MII数目、2PN数、受精数、卵裂期可利用胚胎数均高于对照组,差异均有显著性意义($P < 0.05$)。研究组的受精率、卵裂率、优质胚胎数、优质胚胎率稍高于对照组,但差异均无显著性意义($P > 0.05$);研究组HCG日子宫内膜厚度稍高于对照组,但差异无显著性意义($P > 0.05$)。**结论** 高龄患者超排治疗中加用GH可改善卵巢反应性和卵母细胞质量,减少Gn的总使用量和Gn使用天数,增加其HCG日E2值、获卵数、MII数目、2PN数、受精数、卵裂期可利用胚胎数。

关键词: 生长激素 高龄 卵巢反应不良 辅助生殖技术

中图分类号: R714.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187(2017)06-013-02

随着十八届五中全会召开后“二胎政策”的开放,有生育需求的高龄女性将日益增多。高龄生育面临的挑战包括妊娠困难和妊娠后的风险。高龄人群的助孕策略成为了生殖医学界的研究热点和难点。高龄带来卵子数量和质量的同时下降^[1]。在助孕治疗中,高龄女性的卵巢呈低反应状态,卵泡少,Gn用量多,周期取消率高,获卵数少和临床妊娠率低^[2];高龄女性的妊娠率和活产率低,流产率高;而最终的抱婴回家率极低,据2014年STAR报道>42岁的高龄人群中的抱婴回家率仅8.6%。我中心针对高龄患者在控制性超排卵(COH)周期中加用组人生长激素辅助促排卵治疗,以观察GH对助孕结局的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

参考2011年欧洲人类生殖与胚胎协会(ESHRE)提出了POR的诊断标准(博洛尼亚标准)^[3],选取2016年1月至2017年2月在我中心行IVF或ICSI助孕治疗的患者111例,纳入标准:1)年龄:40~46岁。(2)血清基础卵泡刺激素(FSH)≥8-10IU/L;(3)双侧基础窦卵泡数(AFC)≤5-7个;(4)排除染色体、基因异常、卵巢肿瘤、生殖道畸形等。将病人随机分为研究组75例和对照组36例,研究组在超排卵中联合使用重组生长激素(GH),对照组未添加GH。

1.2 方法

1.2.1 COH方案

两组均采用拮抗剂方案,所有患者于月经第2-3天抽血查基础FSH、LH、E2、P,行B超了解卵巢窦卵泡数目和大小情况,根据患者年龄、IBM、AFC,两组患者启动日均注射用尿促卵泡素(丽申宝,丽珠药业)225IU-300IU启动,实验组在启动日始给予重组人生长激素(GH)5IU皮下注射每天一次,直至扳机HCG日,对照组未添加GH。超排过程中动态监测LH和卵泡生长的情况,当卵泡≥14mm或LH≥5IU/L时或LH有明显升高趋势时,给予GnRH拮抗剂0.25mg皮下每天一次,并持续至扳机日,维持LH:2-5IU/L。监测卵泡发育至:当2个卵泡直径≥18mm或3个≥17mm时给予当晚20:00皮下注射用重组人绒

促性素(HCG,艾泽,瑞士默克雪兰诺公司),250ug一支,予36h后经阴道B超引导下无痛取卵术,卵母细胞培养后4~6h行IVF或ICSI受精。

1.2.2 胚胎分级

卵裂期胚胎的分级:I级胚胎:胚胎的卵裂球均匀、透亮,胞浆无颗粒,碎片0%-5%;II级胚胎:胚胎的卵裂球略不均匀,胞浆有颗粒现象,碎片6%-20%;III级胚胎:胚胎的卵裂球明显不均匀,胞浆有明显颗粒现象,碎片21%-50%;IV级胚胎:胚胎的卵裂球严重不均,胞浆有严重颗粒现象,碎片>50%;

本中心将第三天6细胞以上的I级和II级胚胎定义为优质胚胎。

观察受精率、卵裂率及优质胚胎率,受精率=受精卵数/MII卵母细胞数,卵裂率=受精卵裂胚胎数/受精卵数,优质胚胎率=优质胚胎数/正常受精卵裂胚胎数;因考虑使用拮抗剂方案周期,其子宫内膜容受性下降均予取消移植,全胚冻存。

1.2.3 统计学分析

数据分析采用SPSS19.0统计软件,组间样本率比较用 χ^2 检验,两样本均数采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见下表1、表2、表3、表4。

表1:研究组和对照组患者基本情况对比

	年龄 (岁)	基础FSH (mIU/ml)	基础LH (mIU/ml)	基础E2 (pg/ml)	AFC (个)
研究组	43.39±1.82	8.75±1.92	5.18±2.45	35.57±16.12	5.41±1.92
对照组	43.22±1.88	10.81±4.45	4.98±2.68	37.24±25.99	4.89±2.30

表2:研究组和对照组患者助孕方式对比

		GH		合计	Pearson 卡方	P
		对照组	研究组			
助孕方式	ICSI	5	20	25	2.276	0.152
	IVF	31	55	86		

表3:研究组和对照组助孕过程和结果比较

	GN总量(IU)	GN天数(天)	HCG日E2值(pg/ml)	获卵数(个)	MIIO数(个)	2PN数(个)	受精数(个)	卵裂期胚胎数(个)
研究组	1392.01±971.07	6.86±3.55	982.86±198.72	4.45±3.50	3.55±2.76	2.00±1.94	2.75±2.51	1.49±1.38
对照组	1722.93±632.40	8.21±1.95	519.54±436.53	2.42±2.71	1.92±2.14	1.17±1.56	1.50±1.84	0.83±1.11

表4:研究组和对照组过程和助孕结果比较

	HCG日子宫内膜 厚度(mm)	受精率 (%)	卵裂率 (%)	优质胚胎数 (枚)	优胚率 (%)
研究组	8.84±3.01	59%	82%	0.51	21%
对照组	8.42±2.77	45%	55%	0.42	18%

统计数据显示两组患者在年龄、基础FSH、LH、E2水平、AFC和受精方式比较均无显著差异。研究组的GN总用量和GN使用天数均低于对照组,研究组的HCG日E2值、获卵数、MII数目、2PN数、受精

数、卵裂期可利用胚胎数均高于对照组,差异均有显著性意义($P < 0.05$)。研究组的受精率、卵裂率、优质胚胎数、优质胚胎率稍高于对照组,但差异均无显著性意义($P > 0.05$);研究组HCG日子宫内膜厚度稍高于对照组,但差异无显著性意义($P > 0.05$);

3 讨论

随年龄增长POR发生率增加,在大于40岁的女性中发生率>50%^[4]。本中心对于高龄人群的IVF或ICSI助孕多采用拮抗剂、微刺激或PPOS方案;其一方面减少垂体的直接抑制程度,能够让内、



外源性 Gn 起协同作用; 另一方面减轻对卵巢的抑制, 增加卵巢对 Gn 的敏感而改善卵巢的反应性。

重组人生长激素 (GH) 作为一种肽类激素, GH 主要在垂体前叶直接分泌, 在性腺、胎盘和乳腺等组织也有分泌; 生长激素的主要生理功能是促进生长和发育, 参与性别分化和青春期成熟等。既往主要用于治疗儿童生长激素缺乏症; 随着近年的研究不断深入, 发现其在人类卵巢组织中广泛表达, GH 受体在卵母细胞及颗粒细胞上的表达与年龄是相关联的^[5]。青春后期 GH 分泌随年龄增加下降, 每 10 年 GH 分泌率下降约 14%^[6], GH 对卵巢的直接作用和通过 (胰岛素样生长因子) IGF 系统的间接作用调节卵巢功能促进卵泡的生长、发育和成熟, 抗卵泡闭锁的作用^[7]。改善卵母细胞质量, 有助于类固醇合成, 改善子宫内膜容受性的作用^[8]。2015 年中国《辅助生殖促排卵药物治疗专家共识》^[9] 推荐了生长激素用 GH 缺乏、卵巢反应不良、反复着床失败及高龄患者。

在本研究中, 所选取患者均为卵巢储备功能低下的高龄患者, 其 GH 相对缺乏, 添加 GH 后, 生长激素显著改善低反应患者 FSH 受体及 LH 受体表达, 增加了卵泡对促性腺激素的敏感性^[10], 进而改善卵巢的低反应状态, 因此在本研究中研究组的 Gn 天数及 Gn 用量均较对照组显著降低, HCG 日 E2 水平也较对照组显著提高。在 Weall^[11] 等在近期研究中证实 GH 可提高线粒体活性, 直接改善卵母细胞的质量。在多位学者的研究中显示 GH 在高龄 POR 中超排治疗中获卵数、受精率、优质胚胎数均显著增多的, 显著提高临床妊娠率及活产率; 而有学者研究显示^[12]GH 增加了获卵数和双原核 (2PN) 数和优质胚胎数, 但是临床妊娠率无明显改善。在本研究中, 研究组的受精率、卵裂率、优质胚胎数、优质胚胎率略高于对照组, 但是差异无统计学意义。马新想等^[13] 对子宫内膜反应不良患者添加 GH 可显著改善子宫内膜厚度, 但是内膜形态无明显改善。本研究中 GH 可改善子宫内膜厚度, 但对于是否同时对子宫内膜形态和容受性有积极影响还需要大样本来探讨。

总之, 高龄人群卵巢低反应患者在超排治疗中联合 GH 是获益的, 其对卵巢功能发挥调节作用, 减少了 Gn 用量以及使用天数, 并且可以增加 HCG 日雌激素水平、获卵数, 改善受精率、卵裂率、优质胚胎率等。由于本研究考虑到拮抗剂对子宫内膜容受性的影响和高龄人群需累计胚胎数的因素, 均未移植, 对于临床着床率和临床妊娠率的情况暂不能完全统计, 还需要进一步研究探讨; 再则目前 GH 周期内给药的用途较广泛, 而黄体中期开始的短期给药和提前处理均还需要更多大样本量的研究。需要开展更多的研究以使 GH 更好地应用于生殖领域。

参考文献

[1] 曹云霞. 高龄女性生育力的变化与评估 [J]. 中国计划生育和

妇产科, 2014; 6 (8): 8-12.

[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] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE Working Group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria [J]. Hum Reprod, 2011, 26 (7): 1616-1624.

[4] Khalaf Y, El-Toukhy T, Taylor A, et al. Increasing the gonadotrophin dose in the course of an in vitro fertilization cycle does not rectify an initial poor response [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2002, 103 (2): 146-149.

[5] Weall BM, Al-Samerria S, Conceicao J, et al. A direct action for GH in improvement of oocyte quality in poor-responder patients [J]. Reproduction, 2015 Feb; 149 (2): 147-154.

[6] Zadik Z, Chalew SA, McCarter RJ Jr, et al. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90 (5): 513-516.

[7] Kiapekou E, Ioutradis D, Drakakis P, et al. Effects of GH and IGF-I on the invitro maturation of mouse oocytes [J]. Endocrinology, 2005, 144 (4): 155-160.

[8] Silva JR, Figueiredo JR, van den Hurk R. Involvement of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) system in ovarian folliculogenesis [J]. Theriogenology, 2009 May; 71 (8): 1193-1208.

[9] 乔杰, 马彩虹, 刘嘉茵, 等. 辅助生殖促排卵药物治疗专家共识 [J]. 生殖与避孕, 2015 年, 35 (4): 211-223.

[10] de Ziegler D, Streuli I, Meldrum DR, et al. The value of growth hormone supplements in ART for poor ovarian responders. Fertil Steril, 2011, 96 (5): 1069-76.

[11] Weall BM, 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): 147-54.

[12] Eftekhari M, Aflatoonian A, Mohammadian F, et al. Adjuvant growth hormone therapy in antagonist protocol in poor responders undergoing assisted reproductive technology [J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 287 (5): 1017-21.

[13] 马新想, 孙莹璞, 苏迎春, 等. 生长激素在子宫内膜发育不良中的作用 [J]. 现代妇产科进展, 2009, 18: 330-332.

(上接第 11 页)

以在利用细胞穿刺活体组织检查方法时应该借助其他辅助手段进一步确诊, 在进行细胞穿刺活检时应该采取多个部位和多个结节的组织, 抽取足够的细胞量进行检查。只有确定好甲状腺结节的类型和性质才能为进一步的治疗提供方向, 制定更为科学合理的治疗方案, 从而增强治疗效果, 有效保证患者的生命健康安全和生活质量。

参考文献

[1] 毛雪梅. 89 例甲状腺结节的细胞学及组织病理学的临床对比研究 [J]. 中国保健营养, 2015, 25 (17): 14.

[2] 张颖, 邓建平. 细针穿刺细胞学在甲状腺结节鉴别诊断中的价值 [J]. 医学信息, 2015, (40): 77-78.

[3] 吴启敏, 王超洋. 146 例甲状腺结节细胞穿刺病理学分析 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2015, (1): 70-71.

[4] 陈娅娅, 严赞, 司徒明珠等. 超声引导下负压细针抽吸细胞学检查对甲状腺结节的诊断价值 [J]. 现代实用医学, 2015, 27 (9): 1232-1234.

[5] 陈茂胜. 甲状腺细针穿刺细胞学检查在甲状腺结节诊断中的应用价值 [J]. 世界临床医学, 2016, 10 (18): 34, 36.

(上接第 12 页)

康复护理能有效增加患者康复几率。

本研究中, 我院在传统的脑梗塞护理方法中加入早期康复护理, 对比传统的护理模式, 取得确切明显的疗效。

综上所述, 早期康复护理在脑梗塞护理中疗效显著, 可以改善患者临床症状, 恢复患者运动功能, 改善患者生活质量, 值得临床上广泛推广应用。

参考文献

[1] 张雪静. 早期康复护理模式在脑梗塞患者临床护理中的应用 [J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21 (20): 3095-3097.

[2] 罗学英. 早期康复护理模式在脑梗塞患者的临床护理中的应用效果评价 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (B04): 60-60.

[3] 刘春玲. 脑梗塞疾病中早期康复护理的效果观察 [J]. 临床医药文献杂志 (电子版), 2015, 2 (6): 1126-1127.

[4] 谭莲芬. 早期康复护理在脑梗塞护理中的效果观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26 (22): 5273-5274.