

多基因变异对外受精结局的影响

姚 瑶^{1,2}, 胡永芳¹

(北京大学 1. 第三医院药剂科、2. 药学院药事管理与临床药系, 北京 100191)

中国图书分类号: R-05; R 321.1; R 322.65; R 347.512; R 392.11; R 394.2; R 977.12

文献标识码: A 文章编号: 1001-1978(2010)01-0014-04

摘要:外源性促性腺激素广泛应用于体外受精(in-vitro fertilization, IVF)促超排卵(controlled ovarian stimulation, COH), 具有促进卵泡成熟和排卵的作用。除了年龄、卵巢储备等环境因素外, 卵巢对这些激素的反应性还受到遗传因素的影响。该文将从遗传药理学角度阐述导致卵巢反应性个体差异的原因, 综述 FSHR 和 ESR 等基因的遗传变异对促超排卵、体外受精结局的影响。

关键词:促超排卵; 体外受精; 卵巢反应性; 促卵泡激素受体基因; 雌激素受体基因; 单核苷酸多态性

促卵泡激素(FSH)、促性腺激素释放激素(GnRH)、人绒毛膜促性腺激素(hCG)等外源性促性腺激素广泛应用于促超排卵(COH)辅助生殖技术。COH是人工受精的重要环节, 但个体对外源性促性腺激素的反应不尽相同: 低反应者会因刺激不足而使获卵数减少, 妊娠率降低; 高反应者则可能刺激过度而出现严重不良反应, 如卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)。因此, 预测卵巢反应性对于体外受精安全有效地进行有重要作用。临床上通过测定多种参数来预测卵巢反应性, 包括年龄、体重指数、卵巢储备(卵巢体积、窦卵泡数)、血浆FSH水平及雌激素水平等。但以上非遗传因素并不能准确预测个体对外源性促性腺激素的反应。许多研究证实^[1], 遗传变异也是影响药物反应差异的重要因素。近年来, 国外许多研究者从遗传药理学角度出发, 研究个体间外源性促性腺激素反应性差异的原因, 希望从遗传因素以及非遗传因素考虑, 确定外源性促性腺激素个体给药方案。本文旨在综述与人类生殖密切相关的FSH受体(FSH receptor, FSHR)、雌激素受体(estrogen receptor, ER)等的基因变异对COH和体外受精结局影响的研究状况, 以期有助于国内开展这方面的研究以及临床个体化给药。

1 FSHR 基因多态性对 IVF 结局的影响

收稿日期: 2009-08-19, 修回日期: 2009-09-23

基金项目: “十一五”重大新药创制资助项目(No 2008ZX09312-015)

作者简介: 姚 瑶(1987-), 女, 硕士, 研究方向: 临床药学和遗传药理学, Tel: 010-82333354, E-mail: yaoyao1108@gmail.com; 胡永芳(1966-), 女, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 临床药理学和遗传药理学, Tel: 010-82266688-8924, E-mail: hhyx66@sohu.com

1.1 FSHR 结构和功能 FSH在人类生殖中发挥重要作用, 它的主要功能是刺激卵泡发育, 促进粒层细胞的增殖以及活化芳香化酶(CYP19A1)进而合成雌激素。FSH通过与其受体FSHR特异性结合发挥生物学活性。FSHR主要表达于卵巢的粒层细胞和睾丸的滋养细胞。它属于G蛋白偶联受体超家族, 由678个氨基酸构成, 含有7个跨膜结构域。胞外区(359个氨基酸)形成马蹄形的活性口袋, 是FSH的结合位点。当FSH与之结合后, 可激活腺苷酸环化酶使细胞内cAMP水平升高, 进而激活蛋白激酶A(PKA), 实现信号转导, 它也可能激活PKB/PKC通路^[2]。

1.2 FSHR SNPs 对人类生殖的影响 FSHR位于染色体2p21-p16, 全长约54 kb有10个外显子, 9个内含子。前9个外显子编码细胞外结构域, 第10外显子编码跨膜结构域和胞内区。美国国家生物技术中心(NCBI)SNP数据库迄今已确定了FSHR SNPs超过900个(www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/)。绝大多数SNPs存在于内含子, 少数存在于外显子。

1995年, Aittomäki等^[3]首次在芬兰人群中发现了FSHR的无活性突变。566C>T使189位氨基酸由丙氨酸(Ala)转变为缬氨酸(Val), TT纯合子基因型妇女FSHR功能完全丧失, 并出现原发或继发性闭经、卵巢发育不全和第二性征发育不全等严重的临床症状; 同时这部分人群中FSH和LH水平升高^[4]。将突变基因转染MSC-1细胞, 发现细胞cAMP与IP₃水平下降, 但FSH-FSHR结合不受影响^[2]。C566T突变等位基因的发生率在芬兰人群中相对较高, 但尚未在其他种族中发现^[4]。

至2009年, 个案病例先后发现了Asn191Ile、Ile160Thr、Arg573Cys、Asp224Val、Leu601Val、Pro348Arg、Ala419Thr、Pro510Thr、Phe591Ser、Gly221Val共10个功能缺损的SNPs^[2,5], 这些变异使FSHR功能部分或全部丧失, 携带突变基因的患者对FSH反应弱, 另外还发现Asp567Asn、Thr449Ile、Thr449Ala、Ile545Thr、Asp567Gly共5个功能活化的SNPs^[2], 这些变异使FSHR对FSH敏感性增加, 其携带者发生OHSS的危险性增高。

1.3 FSHR SNPs 对卵巢功能及 IVF 治疗结局的影响 近年来, 对IVF患者FSHR的回顾性研究主要集中在Ala307Thr(919A>G)和Ser680Asn(2039A>G)两个位点。307氨基酸残基位于连接配体结合区与跨膜结构域的铰链区, 680残基位于胞内区。多项研究发现, 这两个位点存在连锁不平衡, Thr307-Asn680和Ala307-Ser680两种基因型在各种群发生率较高(>90%)^[7,9]。

2000年, Perez等^[6]在161名IVF患者中研究了Ser680Asn基因多态性对卵巢功能的影响, 结果显示雌激素峰浓度、获卵数和胚胎数在3组(Ser/Ser、Ser/Asn和Asn/

Asn)间差异无显著性。然而, Ser/Ser 组患者基础 FSH 水平明显高于 Ser/Asn 和 Asn/Asn 组(依次是 8.3 ± 0.6 、 7.9 ± 0.3 、 6.4 ± 0.4 IU · L⁻¹, $P < 0.01$), 且为获得相同的雌激素峰浓度, Ser/Ser 组需要更大剂量的 FSH ($P < 0.01$)。这表明 FSHR 多态性对卵巢反应性有影响, 且携带 Ser/Ser 的妇女反应性更低。其他研究也得到了相似结论^[7-10]。Jun 等^[11]对韩国妇女的研究中, 同样发现对于 Ser/Ser 组, 患者基础 FSH 水平更高, 雌激素水平更低, 且需要更大剂量的 FSH (差异都无显著性)。Asn/Asn 组妊娠率明显高于另两组 (45.7% vs 30.5%)。Klinkert 等^[12]的结论则刚好相反, 他们发现该位点多态性与卵巢反应性无相关性, 但 Ser 纯合子携带者妊娠率是 Asn 纯合子的 3 倍。

Loutradi 等^[10]的研究表明, 卵巢功能异常的患者更可能携带 Ser/Ser ($P > 0.05$)。而高反应性患者基因型是 Ser/Asn 的可能性更高 ($P < 0.05$)。de Castro 等^[13]也发现 Ser/Ser 携带者出现卵巢低反应的几率更大, 尤其对于年龄小于 35 岁的年轻患者, 差异具有显著性, 另外, Ser/Ser 组周期取消的比率比另两组高出 21%。

从以上绝大部分研究, 我们可以发现 Asn680 携带者对外源性促性腺激素反应更强烈, 我们似乎可以推断该人群发生医源性 OHSS 的几率更高。但其他研究却不支持这个推论: Daelemans 等^[14]的研究发现 Ser680 在 OHSS 患者中比在非 OHSS 患者中的发生率高, 但对于已发生 OHSS 的患者, Asn 携带者的症状更为严重。而另外两项研究则未发现 FSHR 基因型与医源性 OHSS 存在相关性^[15,16]。

转染 293T 细胞的体外实验表明, 该位点的变异不影响 FSHR 的配体结合能力和 cAMP 表达^[7], 这说明 FSHR 多态性不直接影响 FSHR 功能。

Achrekar 等^[17]在 50 名印度患者中考察了 Ala307Thr 和 Ser680Asn 两个 SNPs 对 IVF 结局的影响。对于 Ala307Thr, 在获得相同卵泡、卵子数和妊娠率的情况下, 携带 Thr 纯合子的患者较另两组需要更大剂量的 FSH ($P < 0.05$), Ala/Ala 组的雌激素水平和 OHSS 患病率 (86% vs 19.3%, 25%) 亦高于 Ala/Thr 组和 Thr/Thr 组 ($P < 0.05$)。对于 Ser680Asn, 各项临床参数在 3 组间差异无显著性 ($P > 0.05$), 但 Ser/Ser 组雌激素水平较另两组更高。

2 ESR 遗传变异与 IVF 结局的相关性

2.1 ER 结构和功能

ER 属于核受体超家族, 是一种能与雌激素特异性结合的糖蛋白, 具有特异性强、亲和力高和结合容量低的特性。ER 在人类中发现两种亚型 ER α 和 ER β , ER β 比 ER α 小, 但两者具有相似的结构, 与配体及 DNA 结合方式亦相同。ER 通过与其配体雌激素结合发挥生理作用, 与女性第二性征的形成、生殖周期和生育能力、妊娠的维持和子宫内膜细胞的生长分化等方面密切相关。

2.2 ESR 多态性

ER α 和 ER β 分别由 ESR1 和 ESR2 编码。ESR1 位于染色体 6q25.1, 单拷贝, 全长约 140 kb, 有 8 个外显子; ESR2 位于染色体 14q23.2, 全长约 40 kb, 也包括 8 个外显子。

近年来的研究^[18-20,22]已发现数个可能对人类生殖及

IVF 结局有影响的 ESR DNA 多态性: 位于 ESR1 第一内含子的 Pvu II T/C (rs2234693) 和 Xba I A/G (rs9340799) 两个 SNPs; 位于 ESR1 上游高变区 (TA)_n 微卫星; ESR2 Rsa I G/A (rs1256049) 和 ESR2 (CA)_n 微卫星多态性。其中对 Pvu II 和 Xba I 酶切位点多态性研究较多 (分别以 P 与 p 和 X 与 x 表示, P 和 X 表示不存在酶切位点)。

2.3 ESR 多态性对卵巢功能的影响

1999 年, Sundararajan 等^[18]对实施 IVF 的 200 名新加坡华裔妇女进行回顾性分析, 发现不孕患者与正常人群的基因分布差异无显著性, 故 ESR Pvu II 多态性不能作为不孕的单一独立因素。但 IVF 患者卵泡数、卵子数和妊娠率在 pp, Pp, PP 3 组间差异均存在显著性 (pp > Pp > PP), Georgiou 等^[19]在希腊人群中的研究亦得出相似结论。而 Chio 等^[20]对韩国妇女的研究则认为 Pvu II 和 Xba I 多态性与妊娠率无相关性。一项对于正常人群的调查发现 pp 基因型妇女流产比率更低, pp 和 pp_{xx} 的人群 (包括男性和女性) 倾向于有更多的子女^[21]。

Altmäe 等^[22]以 159 例正常排卵的爱沙尼亚不孕妇女为对象, 分析多个 ESR 变异对 COH 治疗结局的影响。研究发现, 不明原因不孕患者的 ESR1 (TA)_n 长度更短 ($P < 0.05$)。 (TA)_n 长度与 Pvu II 和 Xba I 基因型相关, 且随着 Pvu II TT→TC→CC 和 Xba I AA→AG→GG 的顺序增加。Pvu II CC 患者与其他基因型相比: 卵泡、卵子数更多 ($P < 0.05$), 卵泡质量和雌激素水平更高, 需要的 FSH 剂量也更小。ESR2 (CA)_n 长度随着 ESR2 Rsa I AA→AG→GG 的顺序增加, Xba I GG 组雌激素水平明显升高。研究并未发现这几个多态性与妊娠率有相关性。

3 其他相关基因

除 FSHR 和 ESR 外, BMP15、CYP19A1 等基因的多态性也被列入到与卵巢反应相关性的研究中。骨形成蛋白 15 (BMP15) 属于转化生长因子 β 超家族, 这个超家族参与众多调节细胞功能的过程, BMP15 与卵泡发育和排卵有关, Morón 等^[23]对 BMP15-675C > T, -9C > G, IVS1 + 905A > G 和 c.308A > G 的单体型分析显示, TCGA 在高反应性患者中的发生率较其他单倍体型高 (30% vs 17.6%), 其携带者实施 IVF 时更易罹患 OHSS。Binder 等^[24]的研究发现 CYP19A1 rs10046 位点基因多态性与医源性 OHSS 无关。

另有研究同时考察 FSHR Ser680Asn、ESR1 g.938C > T、ESR2 *39A > G 和 CYP19 c.1672C > T 4 个 SNPs, 仅发现 FSHR Ser/Asn 在低反应患者中发生率较高, 但是 FSHR、ESR1、ESR2 的 SNPs 联合分析可以解释 10% ~ 15% 治疗反应弱的原因^[25]。

4 结语

外源性促性腺激素广泛应用与促超排卵, 在 IVF 中发挥重要作用。国外大多数学者发现, 编码 FSHR 和 ER 基因的遗传变异可能是造成个体间外源性促性腺激素反应差异的重要遗传因素。近年来的回顾性研究主要集中在 FSHR Ser680Asn 和 Ala307Thr, ESR1 Pvu II T/C 和 Xba I A/G, 以及 ESR2 Rsa I G/A 等变异位点。目前相关的研究虽取得了一定进展, 但还未能得到一个比较肯定的结论。这可能

本量不够、促排卵方案不统一,种族、地域以及环境差异等方面因素有关。且大多数研究着眼于单个 SNP 或少数 SNPs 对 COH 结局的影响,而个体间外源性促性腺激素反应差异往往不能用单个 SNP 解释,它可能是多个 SNPs 共同相互作用(单体型)所致。基于以上原因,研究者需要进行更大规模的流行病学研究,研究重心也应该从单基因、单 SNP 转向多基因、多位点的协同分析。

另外,基因的遗传变异频率存在明显的种族差异,以上 SNPs 在中国人群中分布尚不明确,故而在国内开展相关研究是十分必要的:通过大样本病例对照研究 FSHR SNPs、ESR1 和 ESR2 SNPs 等遗传变异共同与 COH 治疗结局的相关性。并最终将药物遗传学研究结果应用于临床,依据患者基因特性确定给药方案,以期提高妊娠率,降低中、重度 OHSS 发生。

参考文献:

[1] 胡永芳,翟所迪,邱 雯. CYP3A5*3 和 CYP3A4*18B 基因多态性对肾移植患者环孢素药代动力学的影响[J]. 中国药理学通报,2009,25(3):378-82.

[1] Hu Y F, Zhai S D, Qiu W. Effect of CYP3A5*3 and CYP3A4*18B genetic polymorphisms on cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant patients[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2009, 25(3): 378-82.

[2] Lussiana C, Guani B, Mari C, et al. Mutations and polymorphisms of the FSH receptor (FSHR) gene clinical implications in female fecundity and molecular biology of FSHR protein and gene[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2008, 63(12):785-95.

[3] Aittomäki K, Lucena J L, Pakarinen P, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure[J]. *Cell*, 1995, 82(6):959-68.

[4] Loutradis D, Vlismas A, Drakakis P, Antsaklis A. Pharmacogenetics in ovarian stimulation-current concepts[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1127:10-9.

[5] Nakamura Y, Maekawa R, Yamagata Y, et al. A novel mutation in exon8 of the follicle-stimulating hormone receptor in a woman with primary amenorrhea[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2008, 24(12):708-12.

[6] Perez Mayorga M, Gromoll J, Behre H M, et al. Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(9):3365-9.

[7] Sudo S, Kudo M, Wada S, et al. Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene[J]. *Mol Hum Reprod*, 2002, 8(10): 893-9.

[8] Behre H M, Greb R R, Mempel A, et al. Significance of a common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene for the ovarian response to FSH: a pharmacogenetic approach to controlled ovarian hyperstimulation[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2005, 15(7):451-6.

[9] Simoni M, Nieschlag E, Gromoll J. Isoforms and single nucleotide polymorphisms of the FSH receptor gene: implications for human reproduction[J]. *Hum Reprod Update*, 2002, 8(5):413-21.

[10] Loutradis D, Patsoula E, Minas V, et al. FSH receptor gene polymorphisms have a role for different ovarian response to stimulation

in patients entering IVF/ICSI-ET programs[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2006, 23(4):177-84.

[11] Jun J K, Yoon J S, Ku S Y, et al. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphism and ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation for IVF-ET[J]. *J Hum Genet*, 2006, 51(8): 665-70.

[12] Klinkert E R, te Velde E R, Weima S, et al. FSH receptor genotype is associated with pregnancy but not with ovarian response in IVF[J]. *Reprod Biomed Online*, 2006, 13(5):687-95.

[13] de Castro F, Ruiz R, Montoro L, et al. Role of follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism in the efficacy of follicle-stimulating hormone[J]. *Fertil Steril*, 2003, 80(3): 571-6.

[14] Daelemans C, Smits G, de Maertelaer V, et al. Prediction of severity of symptoms in iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome by follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(12): 6310-5.

[15] d'Alva C B, Serafini P, Motta E, et al. Absence of follicle-stimulating hormone receptor activating mutations in women with iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2005, 83(6):1695-9.

[16] Kerkela E, Skottman H, Friden B, et al. Exclusion of coding region mutations in luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone receptor genes as the cause of ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2007, 87(3): 603-6.

[17] Achrekar S K, Modi D N, Desai S K, et al. Follicle-stimulating hormone receptor polymorphism (Thr307Ala) is associated with variable ovarian response and ovarian hyperstimulation syndrome in Indian women[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(2): 432-9.

[18] Sundarajan C, Liao W, Roy A C, Ng S C. Association of oestrogen receptor gene polymorphisms with outcome of ovarian stimulation in patients undergoing IVF[J]. *Mol Hum Reprod*, 1999, 5(9):797-802.

[19] Georgiou I, Konstantelli M, Syrrou M, et al. Oestrogen receptor gene polymorphisms and ovarian stimulation for *in vitro* fertilization[J]. *Hum Reprod*, 1997, 12(7):1430-3.

[20] Choi Y S, Kim S H, Ku S Y, et al. Efficacy of ER-alpha polymorphisms and the intrafollicular IGF system for predicting pregnancy in IVF-ET patients[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2009, 67(2):73-80.

[21] Corbo R M, Ulizzi L, Piombo L, et al. Estrogen receptor alpha polymorphisms and fertility in populations with different reproductive patterns[J]. *Mol Hum Reprod*, 2007, 13(8): 537-40.

[22] Altmäe S, Haller K, Peters M, et al. Allelic estrogen receptor 1 (ESR1) gene variants predict the outcome of ovarian stimulation in *in vitro* fertilization[J]. *Mol Hum Reprod*, 2007, 13(8):521-6.

[23] Morón F J, de Castro F, Royo J L, et al. Bone morphogenetic protein 15 (BMP15) alleles predict over-response to recombinant follicle stimulation hormone and iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, 16(7): 485-95.

[24] Binder H, Ditttrich R, Hager I, et al. Association of FSH receptor and CYP19A1 gene variations with sterility and ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Reproduction*, 2008, 135(1):107-16.

[25] de Castro F, Morón F J, Montoro L, et al. Human controlled ovarian hyperstimulation outcome is a polygenic trait[J]. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(5):285-93.

具抑制端粒酶活性的 G-四链体小分子配体研究进展

李燕梅^{1,2}, 沈晓燕¹

(1. 中山大学药学院药理与毒理学实验室, 广东 广州 510275;

2. 暨南大学生命与健康工程研究院, 医药生物技术研究开发中心, 广东 广州 510632)

中国图书分类号: R-05; R 342.3; R 345.9; R 977; R 977.3; R 979.1

文献标识码: A 文章编号: 1001-1978(2010)01-0017-04

摘要: 端粒酶能阻止端粒的缩短使细胞无限增殖形成肿瘤。端粒 3' 端富 G 序列在一定生理条件下可形成具有抑制端粒酶活性的 G-四链体结构, 从而达到促进肿瘤细胞凋亡的作用。能够诱导 DNA 特别是致癌基因富 G 区域形成并稳定 G-四链体结构的配体具有重要的抗肿瘤意义。以 G-四链体为抗癌药物作用靶点对化合物进行筛选和结构设计是目前化学家和生物学家的关注点。该文对近年来以 G-四链体为靶点的小分子端粒酶抑制剂的研究进行了综述。

关键词: G-四链体; 端粒酶抑制剂; 小分子配体; DNA; 致癌基因; 抗肿瘤药物

端粒是真核细胞线性染色体末端的一段特殊结构, 由富含鸟嘌呤的 DNA 和相关结合蛋白组成。它在控制细胞生长和防止染色体断裂、重组和降解中起重要作用^[1]。正常细胞中端粒长度随着 DNA 的复制而相应缩短, 当端粒缩短到临界长度时细胞开始凋亡。癌细胞中存在一种特殊的 DNA 聚

合酶即端粒酶, 可以稳定端粒长度, 使癌细胞永生^[2,3]。而正常组织中除干细胞和生殖细胞外几乎不表达端粒酶。目前的资料表明, 85%~95% 的各类恶性肿瘤组织中都存在端粒酶的阳性表达, 如肺癌 (30%)、胃癌 (50%)、前列腺癌 (90%) 等, 而癌周围组织和正常组织的端粒酶阳性率则很低^[4-6]。

端粒的 3' 端富 G 序列在一定的生理条件下可以形成 G-四链体。G-四链体是由 G-四分体堆积形成的, 每个 G-四分体则是由一个平面上的 4 个鸟嘌呤所构成, 每个鸟嘌呤都同时作为氢键的供体和受体。端粒末端 DNA G-四链体的形成, 不仅阻止了端粒酶对端粒 DNA 的识别而且抑制了端粒酶活性的表达, 从而达到促肿瘤细胞凋亡的作用^[7]。目前, 以 DNA G-四链体为抗癌药物作用靶点对化合物进行筛选和结构设计是化学家和生物学家密切关注的热点。已经开发出了许多能够使 DNA G-四链体结构稳定的化合物, 大部分化合物结构具有平面芳香大共轭体系且带正电荷, 通常是与 G-四链体的 G-四方体平面通过 π - π 堆积和静电作用两种结合模式来稳定 G-四链体的结构。本文对近几年研究开发的以 G-四链体为作用靶点的小分子端粒酶抑制剂进行综述。

1 醌胺萘醌类化合物 (Anthraquinones)

萘醌类化合物是发现较早的能够与 DNA 相互作用的化合物, 具有广泛的抗肿瘤活性, 并对三螺旋 DNA 有较高的选择性。继 1997 年 Sun 等^[8]报道了第 1 个以 G-四链体为靶点的小分子端粒酶抑制剂——2,6-二乙酰萘醌衍生物 BSU 1051(1) 后, Tatsuya 等^[9]又发现了一类天然的萘醌衍生物——大黄素 (1,3,8-trihydroxy-6-methylanthraquinone) 在体内和体外均具有抑制肿瘤发展的作用, 他们研究了大黄素抑制血管生成的作用, 发现在细胞和动物模型中大黄素皆可以剂量依赖性地抑制内皮细胞的增殖、转移和血管生成, 其作

收稿日期: 2009-09-28, 修回日期: 2009-11-16

基金项目: 中山大学“985”百人计划科研启动基金资助项目 (No 36000-3171313)

作者简介: 李燕梅 (1979-), 女, 博士生, 助理研究员, 研究方向: 药物药理与毒理学, E-mail: maykimaomi@163.com;

沈晓燕 (1968-), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向: 药物药理与毒理学, 通讯作者, Tel 020-39943073, E-mail: shxiaoy@mail.sysu.edu.cn

Influence of multiple gene variation on IVF outcomeYAO Yao^{1,2}, HU Yong-fang¹

(1. Dept of Pharmacy, Peking University Third Hospital, 2. Dept of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract: Exogenous gonadotropins are widely used in controlled ovarian stimulation (COH) for patients undergoing in-vitro fertilization (IVF), because of the effect of follicle maturation and ovulation. Except for environmental factors such as age and ovarian reserve, genetic variability seems also to be a key factor in determining the ovarian response to the exogenous gonadotropins. In

this review, the reason for the interindividual difference in ovarian response as well as the influence of the genetic polymorphisms of FSHR and ESR on COH and IVF outcome has been summarized.

Key words: COH; IVF; ovarian response; FSHR; ESR; single nucleotide polymorphism (SNP)

多基因变异对体外受精结局的影响

作者: 姚瑶, 胡永芳, YAO Yao, HU Yong-fang
作者单位: 姚瑶, YAO Yao(北京大学, 第三医院药剂科, 北京, 100191); 北京大学, 药学院药事管理与临床药理学系, 北京, 100191), 胡永芳, HU Yong-fang(北京大学, 第三医院药剂科, 北京, 100191)
刊名: 中国药理学通报 ISTIC PKU
英文刊名: CHINESE PHARMACOLOGICAL BULLETIN
年, 卷(期): 2010, 26(1)
被引用次数: 0次

参考文献(26条)

1. 胡永芳, 翟所迪, 邱雯 [CYP3A5*3和CYP3A4*18B基因多态性对肾移植患者环孢素药代动力学的影响](#)[期刊论文]-[中国药理学通报](#) 2009(3)
2. Hu Y F, Zhai S D, Qiu W [Effect of CYP3A5*3 and CYP3A4*18B genetic polymorphisms on cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant patients](#) 2009(3)
3. Lussiana C, Guani B, Mari C [Mutations and polymorphisms of the FSH receptor\(FSHR\)gene clinical implications in female fecundity and molecular biology of FSHR protein and gene](#) 2008(12)
4. Aittomöki K, Lucena J L, Pakarinen P [Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure](#) 1995(6)
5. Loutradis D, Vlismas A, Drakakis P, Antsaklis A [Pharmacogenetics in ovarian stimulation-current concepts](#) 2008
6. Nakamura Y, Maekawa R, Yamagata Y [A novel mutation in exon8 of the follicle-stimulating hormone receptor in a woman with primary amenorrhea](#) 2008(12)
7. Perez Mayorga M, Gromoll J, Behre H M [Ovarian response to follicle-stimulating hormone\(FSH\)stimulation depends on the FSH receptor genotype](#) 2000(9)
8. Sudo S, Kudo M, Wada S [Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene](#) 2002(10)
9. Behre H M, Greb R R, Mempel A [Significance of a common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the follicle-stimulating hormone\(FSH\)receptor gene for the ovarian response to FSH:a pharmacogenetic approach to controlled ovarian hyperstimulation](#) 2005(7)
10. Simoni M, Nieschlag E, Gromoll J [Isoforms and single nucleotide polymorphisms of the FSH receptor gene:implications for human reproduction](#) 2002(5)
11. Loutradis D, Patsoula E, Minas V [FSH receptor gene polymorphisms have a role for different ovarian response to stimulation in patients entering IVF/ICSI-ET programs](#) 2006(4)
12. Jun J K, Yoon J S, Ku S Y [Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphism and ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation for IVF-ET](#) 2006(8)
13. Klinkert E R, te Velde E R, Weima S [FSH receptor genotype is associated with pregnancy but not with ovarian response in IVF](#) 2006(5)
14. de Castro F, Ruiz R, Montoro L [Role of follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism in the efficacy of follicle-stimulating hormone](#) 2003(3)
15. Daelemans C, Smits G, de Maertelaer V [Prediction of severity of symptoms in iatrogenic ovarian](#)

[hyperstimulation syndrome by follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism 2004\(12\)](#)

16. [d'Alva C B, Serafini P, Motta E Absence of follicle-stimulating hormone receptor activating mutations in women with iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome 2005\(6\)](#)

17. [Kerkelö E, Skottman H, Friden B Exclusion of coding region mutations in luteinizing hormone and folliclestimulating hormone receptor genes as the cause of ovarianhyperstimulation syndrome 2007\(3\)](#)

18. [Achrekar S K, Modi D N, Desai S K Follicle-stimulating hormone receptor polymorphism\(Thr307Ala\) is associated with variable ovarian response and ovarian hyperstimulation syndrome in Indian women 2009\(2\)](#)

19. [Sundarrajan C, Liao W, Roy A C, Ng S C Association of oestrogen receptor gene polymorphisms with outcome of ovarian stimulation in patients undergoing IVF 1999\(9\)](#)

20. [Georgiou I, Konstantelli M, Syrrou M Oestrogen receptor gene polymorphisms and ovarian stimulation for in vitro fertilization 1997\(7\)](#)

21. [Choi Y S, Kim S H, Ku S Y Efficacy of ER-alpha polymorphisms and the intrafollicular IGF system for predicting pregnancy in IVF-ET patients 2009\(2\)](#)

22. [Corbo R M, Ulizzi L, Piombo L Estrogen receptor alpha polymorphisms and fertility in populations with different reproductive patterns 2007\(8\)](#)

23. [Altmöe S, Haller K, Peters M Allelic estrogen receptor 1\(ESR1\)gene variants predict the outcome of ovarian stimulation in in vitro fertilization 2007\(8\)](#)

24. [Morón F J, de Castro F, Royo J L Bone morphogenetic protein 15\(BMP15\)alleles predict over-response to recombinant follicle stimulation hormone and iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome\(OHSS\) 2006\(7\)](#)

25. [Binder H, Dittrich R, Hager I Association of FSH receptor and CYP19A1 gene variations with sterility and ovarian hyperstimulation syndrome 2008\(1\)](#)

26. [de Castro F, Morón F J, Montoro L Human controlled ovarian hyperstimulation outcome is a polygenic trait 2004\(5\)](#)

相似文献(10条)

1. 期刊论文 周莉, 商微 三种促超排卵方案体外受精-胚胎移植临床妊娠率分析 -河北医药2003, 25(7)

目的分析三种促超排卵方案体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的临床妊娠率。方法112例不孕患者应用方案降调节, 月经第3天随机分成三组, 采用三种不同促超排卵方案, A组37例, 应用高纯促卵泡成熟激素(FSH-HP):B组38例, FSH-HP+人绝经期促性腺激素(hMG)联合用药;C组37例, 用hMG促超排卵, 至卵泡成熟后, 经阴道B超引导下取卵, 实验室体外培养受精, 优质胚胎移植。结果三组获卵数、获得的I级胚胎数、胚胎移植后临床妊娠率、卵巢过度刺激综合征发生率等差异均无显著性。结论。三组促超排卵方案IVF-ET的临床妊娠率差异无显著性。国产hMG用于IVF-ET的促超排卵方案, 可降低该技术的费用。多囊卵巢综合征(PCOS)患者采用IVF-EF, 可减少卵巢过度刺激综合征(OHSS)的发生, 明显提高妊娠率。

2. 期刊论文 张慧琴, 邓晓惠, 于红玲, 闫雯, 孔北华, 江森, 杜丽娟, 洪凡真 三种促超排卵方案体外受精-胚胎移植临床妊娠率的分析 -现代妇产科进展2001, 10(4)

目的: 分析三种促超排卵方案(tropic hyperovulation programme, THOP)体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的临床妊娠率。方法: 不孕症136例分为3组: 1组51例, 应用高纯促卵泡成熟激素(HP-FSH, 商品名Metrodine-HP), 递减给药促超排卵, 应用促性腺激素释放激素兴奋剂(GnRH-a, 商品名Buserelin)长方案降调节, 从月经第3天开始递减HP-FSH。2组50例, HP-FSH和人绝经期促性腺激素(hMG)联合递减给药的促超排卵方案(降调节。3组35例, hMG递增给药促超排卵。分析3种THOP的平均取卵数、受精后卵裂数、移植数、临床妊娠数及IVF-ET移植周期的临床妊娠率。结果: (1)1组, 平均取卵数10.13±4.49, 卵受精数7.83±4.13, 受精率77.29%, 卵裂数7.62±4.19, 移植数3.88±1.17及临床妊娠数18, 临床妊娠率35.29%; (2)2组, 平均取卵数9.16±5.49, 卵受精数6.84±4.23, 受精率74.67%, 卵裂数6.5±4.22, 移植数3.68±0.99及临床妊娠数15, 临床妊娠率30.0%; (3)3组, 平均取卵数11.31±7.64, 卵受精数7.89±5.36, 受精率69.82%, 卵裂数7.75±5.94, 移植数3.68±1.08及临床妊娠数15, 临床妊娠率42.86%。1组与2组用药安瓿比较, 差异有高度显著性(P<0.001), 2组与3组比较, 差异亦有高度显著性(P<0.001)。3组IVF-ET临床妊娠率无统计学差异。结论: 3组促超排卵用药方案IVF-ET的临床妊娠率差异无显著性。国产hMG可用于IVF-ET的促超排卵方案。多囊卵巢综合征(PCOS)患者采用IVF-ET, 可减少卵巢过度刺激综合征(OHSS)的发生, 明显提高妊娠率。

3. 期刊论文 刘嘉茵, 杨乃明, 冒韵东, 傅士龙, 刘翠珍 体外受精和胚胎移植促超排卵降调节方案的比较 -江苏医药

目的体外受精和胚胎移植(IVF-ET)促排卵治疗中降调节方案比较.方法临床资料分析,比较两组方案的促性腺激素使用量、刺激天数、成熟卵泡数、取卵数、受精率、卵裂率和优质卵泡率.结果两组降调节方案在使用促性腺激素量和卵巢过度刺激综合征发生上有显著性差异,其余无显著性差异.结论降调节方案比短方案的促性腺激素使用量多、刺激周期略长、卵泡数略多,较易发生卵巢过度刺激综合征,在选择时应考虑这些因素.

4. 期刊论文 [李晓红, 武学清, 王嵩, 张晓, 程慧虹, 王素梅, 陈菲 减量促性腺激素释放激素激动剂在促超排卵中的应用](#) - [生殖医学杂志](#)2003, 12(3)

目的比较控制性促超排卵中减量与常规剂量促性腺激素释放激素激动剂(GnRH_a)对于垂体降调节作用的效果.方法进行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的患者随机分成两组,对照组98例应用常规剂量GnRH_a 3.75 mg,减量组93例应用GnRH_a 1.25 mg.两组患者在月经周期第19~21天肌注不同剂量的GnRH_a垂体降调节,下次月经周期的第2日测血雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)及黄体生成素(LH)水平,并进入促超排卵和体外受精程序,比较两组的人绝经期促性腺激素(HMG)支数、取卵数、受精胚胎数、移植和冷冻胚胎数、生化妊娠率及药物费用.结果两组患者的取卵数、受精胚胎数、移植和冷冻胚胎数、妊娠率、血E2、FSH、LH水平无显著差异,HMG支数和药物费用有显著差异($P < 0.01$).结论减量GnRH_a是一种安全有效的垂体降调节方法.

5. 期刊论文 [马彩虹, 乔杰, 陈贵安, 刘平, 陈新娜, 张曼丽 输卵管切除术对促超排卵周期卵巢反应的影响](#) - [中国妇产科临床杂志](#)2002, 3(2)

目的探讨输卵管切除术对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)周期促超排卵中卵巢反应的影响.方法对我院2001年1月至2001年12月间91例因异位妊娠切除输卵管的患者(观察组)接受体外受精-胚胎移植治疗时促超排卵中卵巢反应和结局进行分析.91例因男性因素或不明原因行IVF-ET术的患者为对照组.结果两组患者的年龄、促性腺激素用量、内膜厚度、卵泡数、取卵数、胚胎移植数及妊娠率间的差异无显著性.单侧输卵管切除的患者中输卵管切除侧卵巢与对侧卵巢的卵泡数和取卵数间的差异无显著性.双侧输卵管切除术后卵巢总卵泡数和取卵数与对照组相比差异无显著性($P > 0.05$).结论输卵管切除术对IVF-ET周期中卵巢反应和妊娠率无显著影响.

6. 期刊论文 [叶翎, 陈辉莲, 汤倩倩 国产GnRH-a\(丙氨瑞林\)在IVF-ET促超排卵中的应用](#) - [实用预防医学](#)2005, 12(4)

目的探讨国产促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin releasing hormone agonist, GnRH-a)药物丙氨瑞林(原名为阿拉瑞林)在体外受精-胚胎移植(IVF-ET)促超排卵中的应用.方法对30例使用丙氨瑞林长方案降调节与国产尿促性腺激素(HMG)联合促超排卵的IVF-ET周期病历资料进行回顾性分析.结果30例患者临床妊娠率为36.7%,受精率为83.00%.丙氨瑞林与HMG联合促超排卵在获卵数、受精率、优质胚胎数、绒毛膜促性腺激素(HCG)日内膜厚度、临床妊娠率等方面有令人满意的结果.结论丙氨瑞林与HMG联合促超排卵是一种简单、经济、有效的控制性促排卵方案.

7. 期刊论文 [张军, 王树玉, 马延敏, 刘英, 贾婵维 HCG注射日E2/P比值对临床妊娠率和多胎率的影响](#) - [中国医刊](#)2008, 43(8)

目的 探讨体外受精促超排卵过程中HCG注射日E2/P比值对临床妊娠率和多胎率的影响.方法 1006个IVF-ET及ICSI周期,按HCG日E2/P比值将病例分为三组:1组E2/P介于0.00~1.00之间,2组介于1.01~2.00之间,3组 ≥ 2.01 ,研究各组间临床妊娠率和多胎率的差异.结果 随着HCG注射日E2/P比值的升高,获卵数、MII期卵子数显著升高($P < 0.05$).3组的种植率、临床妊娠率和多胎率较1组、2组显著升高($P < 0.05$).结论 HCG注射日E2/P比值影响获卵数、MII期卵子数、种植率、临床妊娠率和多胎率.HCG日E2/P ≥ 2.01 时,种植率、临床妊娠率和多胎率显著升高.能否通过促超排卵方案的选择和药物的调整以获得高HCG日E2/P比值从而提高临床妊娠率值得进一步研究;另外,对HCG日E2/P ≥ 2.01 的病例,能否通过减少移植胚胎数量以减少多胎妊娠的发生也需进一步探讨.

8. 期刊论文 [林锦丽 体外受精-胚胎移植取消周期21例临床分析](#) - [成都医药](#)2004, 30(2)

目的:探讨在体外受精-胚胎移植周期中因卵巢反应不良而取消周期的病因及处理方法.方法:对2000年1月至2002年12月接受促超排卵周期因而取消周期21例进行分析,选择与取消周期者同日或最接近日进入周期接受促超排卵并完成移植周期的35例作为对照组.结果:在促超排卵周期中因卵巢反应不良而取消周期19例,占6.03%,取消周期组平均年龄及不孕年限均较对照组长($P < 0.05$),基础FSH $> 8 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 和(或)E2 $> 50 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 取消周期组明显高于对照组($P < 0.01$),反应不良组Gn起始用量及每日用量均明显高于对照组($P < 0.01$).结论:反应不良的原因为卵巢储备功能低下,体内存在Gn抗体,原因不明;加大Gn剂量、降低GnRH-a用量、合用生长激素为常用处理方法.

9. 期刊论文 [马延敏, 张军, 王树玉, 任国庆, MA Yan-min, ZHANG Jun, WANG Shu-yu, REN Guo-qing 促超排卵时相与临床妊娠率关系的初步研究](#) - [中国优生与遗传杂志](#)2005, 13(8)

目的研究IVF-ET及ICSI过程中控制性促超排卵的时相与临床妊娠率之间的关系,及其对胚胎质量、子宫内膜状态的影响.方法选取本院生殖中心的112个IVF-ET及ICSI周期,包括黄体中期方案、短方案、超短方案等模拟自然周期的促超排卵方案,研究促性腺激素(Gn)启动日、Gn使用天数、hCG日等时相性因素与临床妊娠率之间的关系,并分析Gn使用天数对胚胎质量及hCG日对子宫内膜状态的影响.结果Gn启动日与临床妊娠率无显著相关性,Gn使用天数为9~10d或hCG日在月经第12~14d的临床妊娠率显著升高(P 分别 < 0.01 及 $= 0.001$),而且,Gn使用天数为9~10d所获得的胚胎质量提高($P < 0.05$).结论 IVF-ET及ICSI的临床妊娠率与促超排卵的时相相关,适当的Gn使用天数可以提高胚胎质量、适宜的hCG日则通过同步胚胎与子宫内膜的发育发挥作用.

10. 期刊论文 [谭晓珊, 王丽, 陈家仙, 张明哲, 褚宇强 三种达必佳降调方案用于体外受精-胚胎移植的效果比较](#) - [遵义医学院学报](#)2006, 29(1)

目的比较3种达必佳垂体降调节方案在IVF-ET中的效果.方法回顾分析2004年6月至2005年11月本中心在84个IVF-ET长方案周期中采用3种短效达必佳降调方案的病历资料.3组各28例,达必佳用法均为隔日注射1支(0.1mg/支).其中,1组达必佳在注射hCG日前停药(总量5~7支/周期);2组达必佳用至注射hCG日停药(总量8~12支/周期);3组根据卵泡数及生长速度决定达必佳停药时间(总量3~7支/周期).结果 3组周期获卵数、受精率、胚胎种植率及临床妊娠率比较差异无显著性($P > 0.05$).1组较2、3组发生早发LH峰及取消周期数增加,胚胎冷冻率下降.2组较1、3组应用达必佳时间及总量多,使用促性腺激素少,受精率高($P < 0.05$),无卵巢抑制发生.3组应用达必佳时间明显缩短,虽使用促性腺激素较多,但临床妊娠率与2、3组接近,发生早发LH峰率和取消周期数低于1组.结论 2、3组改良降调方案优于1组.小剂量达必佳用药也应个体化.

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgylyxb201001004.aspx

授权使用: 广东药学院(gdyxyip), 授权号: 677f3e5a-bf88-41ff-b3eb-9e1a0107f157

下载时间: 2010年10月25日