

文章编号: 0258-5898 (2009) 07-0850-04

· 论 著 ·

## 控制性超促排卵过程中雌激素水平对 IVF-ET 结局的影响

陆 湘, 李 路, 高晓红, 吴 煜, 徐 冰, 孙晓溪

(上海交通大学 医学院国际和平妇幼保健院生殖医学中心, 上海 200030)

**摘 要:** 目的 研究控制性超促排卵(COH)过程中雌激素水平对于体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗结局的影响。方法 回顾性分析 472 例采用黄体期长效 GnRH-a 降调节方案进行 IVF-ET 治疗患者的临床资料。计算 COH 过程中雌二醇( $E_2$ )水平的曲线下面积(AUC),以  $E_2$ 水平 AUC( $AUC_{E_2}$ )的百分位数定义卵巢反应并分组,比较各组一般情况及与 IVF-ET 治疗结局相关指标。结果  $AUC_{E_2}$ 第 10 和第 90 百分位数分别为 3 347.0 pmol/L 和 14 414.3 pmol/L。472 例患者分为卵巢低反应组( $AUC_{E_2} \leq 3 347.0$  pmol/L, 48 例)、正常反应组( $14 414.3$  pmol/L  $> AUC_{E_2} > 3 347.0$  pmol/L, 376 例)和高反应组( $AUC_{E_2} \geq 14 413.3$  pmol/L, 48 例)。各组年龄、体质量指数、基础促卵泡激素水平、促性腺激素应用天数、移植日子宫内膜厚度和移植胚胎数等一般情况比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。与低反应组和正常反应组比较,高反应组获卵数和可冷冻胚胎数明显增多( $P < 0.01$ ),中、重度卵巢过度刺激综合征的发生率较高( $P < 0.05$ );各组受精率、累计胚胎评分、优质胚胎率、临床妊娠率和种植率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 IVF-ET 治疗 COH 过程中的持续超生理状态的  $E_2$ 水平,在一定范围内对于卵子和胚胎质量以及妊娠率和种植率无明显不良影响。

关键词: 控制性超促排卵; 雌激素; 妊娠率; 种植率

中图分类号: R711.6

文献标志码: A

## Effects of serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation on outcomes of IVF-ET

LU Xiang, LI Lu, GAO Xiao-hong, WU Yu, XU Bing, SUN Xiao-xi

(Department of Reproductive Medicine, International Peace Maternity and Child Health Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

**Abstract:** *Objective* To analyse the effects of serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation (COH) on the outcomes of *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET). *Methods* The clinical data of 472 patients undergoing IVF-ET with GnRH analogues recombinant FSH long protocol were retrospectively analysed. The area under the curve (AUC) of estradiol ( $E_2$ ) level was calculated during COH, and patients were categorized into groups according to the percentile of AUC of  $E_2$  ( $AUC_{E_2}$ ) during COH. The general characteristics and parameters related to the outcomes of IVF-ET were compared among groups. *Results* The 10th percentile and 90th percentile of  $AUC_{E_2}$  were 3 347.0 pmol/L and 14 414.3 pmol/L, respectively. Four hundred and seventy-two patients were divided into lower reaction group ( $AUC_{E_2} \leq 3 347.0$  pmol/L,  $n = 48$ ), normal reaction group ( $14 414.3$  pmol/L  $> AUC_{E_2} > 3 347.0$  pmol/L,  $n = 376$ ) and higher reaction group ( $AUC_{E_2} \geq 14 413.3$  pmol/L,  $n = 48$ ). There was no significant difference in age, body mass index, baseline follicle stimulating hormone level, time of treatment with gonadotropin, endometrium thickness on day of transfer and embryos transferred ( $P > 0.05$ ). Compared with lower reaction group and normal reaction group, the number of oocytes per retrieval and number of embryos frozen were significantly larger ( $P < 0.01$ ) and the mild/severe ovarian hyperstimulation syndrome rate was significantly higher in higher reaction group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in fertilization rate, cumulative embryo score, high-grade embryo rate, clinical pregnancy rate and implantation rate among groups ( $P > 0.05$ ). *Conclusion* Sustained supraphysiological serum  $E_2$  levels during the COH process do not adversely affect the quality of oocytes and embryos, clinical pregnancy rate and implantation rate to some extent in IVF-ET.

Key words: controlled ovarian hyperstimulation; estradiol; pregnancy rate; implantation rate

作者简介: 陆 湘(1975—),女,主治医师,硕士;电子信箱: luxiang75@yahoo.com.cn.

通讯作者: 孙晓溪,电子信箱: sun\_xx@hotmail.com.

控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)对于体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)周期具有重要意义。关于 COH 过程中产生的超生理水平雌激素对 IVF-ET 结局的影响,学术界一直存有争议。有学者<sup>[1]</sup>认为,COH 导致的高雌激素水平并不影响妊娠率;但也有学者<sup>[2]</sup>认为,高雌激素水平是影响卵子和胚胎质量以及子宫内膜容受性的不利因素。这些研究大多以人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG)注射日的雌二醇( $E_2$ )水平作为研究指标,以既定的  $E_2$  水平为界限或以百分位数定义低反应、正常反应和高反应进行分析。由于 COH 过程中的雌激素反应呈曲线变化且因人而异,对卵子和子宫内膜的影响也应是一个持续累积的过程,因此,本研究通过观察和分析 COH 过程中卵泡期  $E_2$  水平的曲线下面积(area under the curve, AUC),探讨雌激素水平对 IVF-ET 治疗结局的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 资料收集** 收集 2007 年 1 月—2008 年 8 月上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院生殖医学中心接受 IVF-ET 治疗病例的临床资料。为避免不同特征人群卵巢反应性差异所致的偏差,设定纳入和排除标准如下。①纳入标准:第 1 次接受 IVF-ET 治疗,年龄 < 40 岁,月经第 2 天卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH) < 10 IU/mL;采用黄体期长效 GnRH-a 降调节方案,未行 Coasting 方案;卵裂期胚胎移植。②排除标准:单侧卵巢;因宫腔积液、预防卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)等原因致全胚冷冻者。本研究共纳入病例 472 例,其中 303 例 IVF 周期,169 例卵母细胞显微单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)周期。

**1.2 治疗方案回顾** 按本中心常规,月经第 5 天予短效口服避孕药(去氧孕烯炔雌醇片),共 21 d;月经周期第 21 天肌肉注射 GnRH-a(曲普瑞林)1.0 mg;转经第 3~5 天开始 rFSH 皮下注射促排卵治疗,起始剂量为 150~450 IU/d;3~5 d 后阴道超声检查监测卵泡发育情况并调整促排卵药物剂量,同时至少测定第 3 天( $P_1$ )、第 6~8 天( $P_2$ )、第 9~11 天( $P_3$ )和 HCG 日( $P_4$ )4 个时间点的  $E_2$  水平。当出现 3 个以上直径 18 mm 的卵泡时肌注 6 000 IU HCG,36 h 后超声引导下阴道穿刺取卵,依据当日精液情况决定受精方式(IVF/ICSI)。受精后 16~18 h 观察受

精,取卵后 48~72 h 移植胚胎( $\leq 3$  个),黄体酮 80 mg/d 肌注黄体支持。移植后 2 周测定血、尿 HCG,阳性者 2 周后 B 超检查提示孕囊或流产物病理检查见绒毛者诊断为临床妊娠,计算种植率(孕囊数/胚胎移植数  $\times 100\%$ )。移植后 3 个月 B 超随访有胎心搏动者视为继续妊娠。

### 1.3 资料回顾性分析

**1.3.1 一般资料:**包括不孕原因、临床妊娠率、种植率和继续妊娠率等。根据各时间点测定的  $E_2$  水平,按以下公式计算  $E_2$  水平的 AUC( $AUC_{E_2}$ )。

$$AUC_{E_2} = (P_2 - P_1)(EP_1 + EP_2)/2 + (P_3 - P_2)(EP_2 + EP_3)/2 + \dots + (P_{n+1} - P_n)(EP_n + EP_{n+1})/2$$

其中,  $P_n$  为天数,  $EP_n$  为相应天数的  $E_2$  值。

**1.3.2 分组及分析:**①分组:以  $AUC_{E_2}$  百分位数定义卵巢反应并分组,  $AUC_{E_2} \leq$  第 10 百分位者为低反应组,第 90 百分位  $> AUC_{E_2} >$  第 10 百分位者为正常反应组,  $AUC_{E_2} \geq$  第 90 百分位者为高反应组。②分析和比较:比较各组一般情况及治疗结局相关指标,前者包括年龄、体质量指数(BMI)、基础 FSH 水平、促性腺激素(Gn)应用天数、HCG 注射日孕酮水平、移植日子宫内膜厚度、移植胚胎数、获卵数、受精率、优质胚胎率<sup>[3]</sup>、移植胚胎的累计胚胎评分(cumulative embryo score, CES)<sup>[4]</sup>、可冷冻胚胎数及中、重度 OHSS 的发生率等,后者包括临床妊娠率、种植率、流产率和继续妊娠率。

**1.3.3 其他资料分析:**对临床妊娠者与非妊娠者的  $AUC_{E_2}$  值进行比较;将因预防 OHSS 发生而予以全胚冷冻而未纳入者的  $AUC_{E_2}$  与纳入者的  $AUC_{E_2}$  进行比较。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 13.0 软件进行数据录入和处理。计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,差异比较采用方差分析和  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  表明差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 472 例入选对象均为移植周期。不孕原因中,管性因素 51.7% (244/472),男性因素 32.2% (152/472),子宫内膜异位症 5.7% (27/472),不明原因不孕 3.6% (17/472),合并因素 6.8% (32/472)。临床妊娠率 40.9% (193/472),种植率 25.7% (238/927),继续妊娠率 35.6% (168/472)。

**2.2  $AUC_{E_2}$  及分组结果** 472 例  $AUC_{E_2}$  平均为  $(8\ 486.7 \pm 4\ 663.3)$  pmol/L,第 10 和第 90 百分位数分别为 3 347.0 pmol/L 和 14 414.3 pmol/L。根据  $AUC_{E_2}$  百分位数将病例分为不同卵巢反应组,其中低反应组

48 例、正常反应组 376 例和高反应组 48 例。

2.3 不同卵巢反应组组间比较

2.3.1 一般情况: 各组间年龄、BMI、基础 FSH 值、Gn 应用天数、移植日子宫内膜厚度和移植胚胎数、受精率、CES 和优质胚胎率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与低反应和正常反应组比较, 高反应组 HCG 注射日  $E_2$  水平显著增高, 获卵数和可冷冻胚胎数明显增多 (均  $P < 0.01$ ); 此外, 高反应组中、重度 OHSS 发生率也明显高于其他两组 ( $P < 0.05$ ) (表 1)。

2.3.2 妊娠结局: 各组的种植率和临床妊娠率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与正常和高反应组比较, 低反应组的流产率较高, 而继续妊娠率较低, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (表 1)。

表 1 不同卵巢反应组一般情况和妊娠结局比较

Tab 1 Clinical characteristics and pregnancy outcome of patients in different groups

Item	Lower reaction (n = 48)	Normal reaction (n = 376)	Higher reaction (n = 48)
Clinical characteristics			
Age (years)	30.5 ± 3.6	30.2 ± 3.3	30.7 ± 3.6
Baseline FSH (mIU/L)	7.4 ± 1.5	7.6 ± 1.4	7.6 ± 1.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.3 ± 2.3	20.9 ± 2.2	20.3 ± 2.1
Time of treatment with Gn (d)	12.4 ± 1.9	12.4 ± 1.9	12.2 ± 1.7
Total dose of Gn used (IU)	2 334.1 ± 640.5	2 317.2 ± 797.8	2 110.8 ± 867.2 <sup>①</sup>
$E_2$ on HCG day (pmol/L)	3 730.3 ± 1 188.9	8 012.2 ± 2 801.5	14 197.9 ± 3 211.1 <sup>②</sup>
Progesterone on HCG day (nmol/L)	3.6 ± 1.7	4.5 ± 2.0	5.2 ± 2.0
Embryos transferred (n)	2.1 ± 0.4	2.1 ± 0.3	2.1 ± 0.3
CES	35.8 ± 16.1	35.4 ± 14.4	37.3 ± 13.9
Endometrium thickness (mm)	9.3 ± 1.8	9.8 ± 2.0	9.6 ± 1.8
Oocytes per retrieval (n)	9.7 ± 4.1	12.5 ± 4.7	17.2 ± 5.6 <sup>②</sup>
Fertilization rate (%)	72.0 ± 20.9	74.6 ± 18.9	72.9 ± 18.9
High-grade embryo rate (%)	73.9 ± 28.4	72.9 ± 26.7	72.9 ± 20.8
Embryos frozen (n)	2.6 ± 2.6	3.9 ± 3.3	6.5 ± 4.1 <sup>②</sup>
Mild/severe OHSS rate (%)	0	1.7	6.3 <sup>①</sup>
Pregnancy outcome			
Implantation rate (%)	24.0(24/101)	25.9(188/724)	25.5(26/102)
Clinical pregnancy rate (%)	39.5(19/48)	41.5(156/376)	37.5(18/48)
Spontaneous abortion rate (%)	10.5(2/19)	5.1(8/156)	5.0(1/18)
Continued pregnancy rate (%)	31.2(15/48)	36.4(137/376)	33.3(16/48)

①  $P < 0.05$ , ②  $P < 0.01$  vs lower and normal reaction group

2.4 其他比较 临床妊娠者(193 例)与非妊娠者(279 例)的  $AUC_{E_2}$  值分别为  $(8 532.4 \pm 4 814.3)$  pmol/L 和  $(8 454.6 \pm 4 562.6)$  pmol/L, 两者比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。另外, 同时期因预防 OHSS 发生而予以全胚冷冻的周期 32 例(未纳入), 占总周期数的 6.8%; 该 32 例患者的  $AUC_{E_2}$  平均为  $(21 156.6 \pm 6 708.9)$  pmol/L, 显著高于纳入研究者的平均水平及高反应组的临界水平 ( $P < 0.01$ )。

3 讨论

关于 COH 过程中  $E_2$  水平, 尤其是 HCG 注射日  $E_2$  水平与 IVF-ET 临床妊娠率的关系各研究报道不一, 定义卵巢反应性的标准也不尽相同。Ng 等<sup>[5]</sup>认为,  $E_2 > 5 000$  pg/mL 将影响妊娠率和种植率, 建议应将全部胚胎冷冻后, 行冷冻胚胎移植。此外, 以往研究多就某一时间点的  $E_2$  水平(如 HCG 日  $E_2$  水平)进行分析, 但 COH 过程中卵泡期  $E_2$  水平往往呈曲线变化且不尽相同, 计算出的 AUC 与 HCG 日  $E_2$  水平比较亦有差异, 这是 COH 过程中卵巢反应差异的表现。部分患者 HCG 日  $E_2$  值较高, 但由于促排卵初始  $E_2$  水平呈缓慢爬升型, 因此  $AUC_{E_2}$  值并不及 HCG 日  $E_2$  值; 而另一部分患者却因为  $E_2$  水平的成倍增长致  $AUC_{E_2}$  值明显大于 HCG 日  $E_2$  值, 并且  $E_2$  水平对于卵子和子宫内膜的影响是一个持续和累积的效应。因此, 我们认为以面代替点的  $E_2$  水平来定义不同的卵巢反应组, 探讨 COH 过程中  $E_2$  水平对于 IVF-ET 结局的影响更有意义, 能更加准确地反映  $E_2$  水平状态。

本研究发现,  $AUC_{E_2}$  值高者获卵数和可冷冻胚胎数相应较多, 但不同卵巢反应组之间的受精率、优质胚胎率和 CES 比较并无明显差别, 故认为 COH 产生的超生理水平的高雌激素状态对于 IVF-ET 周期的卵子和胚胎质量没有明显影响。Kosmas 等<sup>[6]</sup>亦认为并没有足够的证据支持高  $E_2$  水平对于 IVF 结局有不良影响。

本研究选取的研究对象均为长方案的胚胎移植周期, 除外卵巢反应不良放弃周期和因预防 OHSS 而全胚冷冻的患者, 这样就在研究中去除了 COH 过程中  $E_2$  水平的两个极端状况。通常认为, 超高雌激素状态通过影响子宫内膜容受性影响胚胎着床, 包括高雌激素作用下子宫内膜分泌不足、腺体和间质发育不同步、雌孕激素受体表达下降和胞饮突过早表达, 以及 IL-6 和 IL-11 等着床相关因子在超高雌激素状态下的表达下降等<sup>[7]</sup>, 从而降低种植率。但此次研究中不

同卵巢反应组的临床妊娠率、继续妊娠率和种植率的差异并无统计学意义,因此,我们认为 COH 过程中的  $E_2$  水平在一定范围内并不影响妊娠率和种植率。

此外,研究发现因预防 OHSS 而全胚冷冻患者的  $AUC_{E_2}$  值明显高于纳入研究对象的平均  $AUC_{E_2}$  值,同样也高于研究中定义的高反应组的临界水平。全胚冷冻是预防重度 OHSS 发生的重要措施之一,本中心全胚冷冻率(预防 OHSS)约为 6.8%。除了  $E_2$  水平外,BMI、获卵数、卵巢大小和盆腔积液等都是决定是否全胚冷冻的因素。对于那些允许新鲜胚胎移植的患者而言,单纯的  $E_2$  水平可能并不是一个影响妊娠率和种植率的决定因素,相反较高的  $E_2$  水平可能意味着较多的获卵数和相应多的可冷冻胚胎数。COH 过程中  $E_2$  水平对于 IVF-ET 妊娠率影响的报道不一,可能与全胚冷冻指征的把握不同有关。高雌激素状态可能确实影响种植率和临床妊娠率,但预防 OHSS 发生进行的全胚冷冻很大程度上去除了这一部分导致种植率下降的真正的高雌激素状态。

综上所述,我们认为 COH 过程中持续的超生理状态的  $E_2$  水平在一定范围内对于卵子和胚胎质量,以及妊娠率和种植率无明显不良影响。而进一步的研究,如对不同卵巢反应患者“种植窗”期间子宫内膜的组织和细胞超微结构分析,能更好地阐明这一问题。

#### 参考文献:

- [ 1 ] Wu CH, Kuo TC, Wu HH, et al. High serum estradiol levels are not detrimental to *in vitro* fertilization outcome[J]. *TaiWan J Obstet Gynecol*, 2007, 46(1): 54 - 59.
- [ 2 ] Mitwally MF, Bhakoo HS, Crickard K, et al. Estradiol production during controlled ovarian hyperstimulation correlates with treatment outcome in women undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer [J]. *Fertil Steril*, 2006, 86(3): 588 - 596.
- [ 3 ] Dale B, Elder K. *In vitro* fertilization [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1997: 115 - 116.
- [ 4 ] Steer CV, Mills CL, Tan SL, et al. The cumulative embryo score: a predictive embryo scoring technique to select the optimal number of embryos to transfer in an *in vitro* fertilization and embryo transfer program[J]. *Hum Reprod*, 1992, 7(1): 117 - 119.
- [ 5 ] Ng EHY, Yeung WS, Lau EYL, et al. High serum estradiol concentrations in fresh IVF cycles do not impair implantation and pregnancy rates in subsequent frozen-thawed embryo transfer cycles [J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(2): 250 - 255.
- [ 6 ] Kosmas IP, Kolibianakis EM, Devroey P. Association of estradiol levels on the day of hCG administration and pregnancy achievement in IVF: a systematic review[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(11): 2446 - 2453.
- [ 7 ] Makkar G, Ng EH, Yeung WS, et al. Reduced Expression of Interleukin-11 and Interleukin-6 in the perimplantation endometrium of excessive ovarian responders during *in vitro* fertilization treatment [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8): 3181 - 3188.

收稿日期: 2009-02-24

本文编辑: 王淑平

(上接第 832 页)

- [ 11 ] Ng DP, Nurbaya S, Choo S, et al. Genetic variation at the SLC12A3 locus is unlikely to explain risk for advanced diabetic nephropathy in Caucasians with type 2 diabetes[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(7): 2260 - 2264.
- [ 12 ] The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26 (Suppl 1): S5 - S20.
- [ 13 ] Molitch ME, DeFronzo RA, FranzMJ, et al. Nephropathy in diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(Suppl 1): S79 - S83.
- [ 14 ] Liu L, Zheng T, Wang N, et al. The manganese superoxide dismutase Val16Ala polymorphism is associated with decreased risk of diabetic nephropathy in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 322(1 - 2): 87 - 91.
- [ 15 ] Mastroianni N, De Fusco M, Zollo M, et al. Molecular cloning,

expression pattern, and chromosomal localization of the human Na-Cl thiazide-sensitive cotransporter (SLC12A3) [J]. *Genomics*, 1996, 35(3): 486 - 493.

- [ 16 ] Parvanova AI, Trevisan R, Iliev IP, et al. Insulin resistance and micro-albuminuria: a cross-sectional, case-control study of 158 patients with type 2 diabetes and different degrees of urinary albumin excretion [J]. *Diabetes*, 2006, 55(5): 1456 - 1462.
- [ 17 ] Baum L, Ng MC, So WY, et al. A case-control study of apoA5-1131T→C polymorphism that examines the role of triglyceride levels in diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Complications*, 2007, 21 (3): 158 - 163.
- [ 18 ] Simon DB, Nelson-Williams C, Bia M, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter [J]. *Nat Genet*, 1996, 12(1): 24 - 30.

收稿日期: 2009-02-26

本文编辑: 王淑平

# 控制性超促排卵过程中雌激素水平对IVF-ET结局的影响

作者: [陆湘](#), [李路](#), [高晓红](#), [吴煜](#), [徐冰](#), [孙晓溪](#), [LU Xiang](#), [LI Lu](#), [GAO Xiao-hong](#),  
[WU Yu](#), [XU Bing](#), [SUN Xiao-xi](#)  
作者单位: [上海交通大学, 医学院国际和平妇幼保健院生殖医学中心, 上海, 200030](#)  
刊名: [上海交通大学学报 \(医学版\)](#) **ISTIC PKU**  
英文刊名: [JOURNAL OF SHANGHAI JIAOTONG UNIVERSITY \(MEDICAL SCIENCE\)](#)  
年, 卷(期): 2009, 29(7)  
被引用次数: 0次

## 参考文献(7条)

1. Wu CH, Kuo TC, Wu HH [High serum estradiol levels are not detrimental to in vitro fertilization outcome](#) 2007(01)
2. Mitwally MF, Bhakoo HS, Crickard K [Estradiol production during controlled ovarian hyperstimulation correlates with treatment outcome in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer](#) 2006(03)
3. Dale B, Elder K [In vitro fertilization](#) 1997
4. Steer CV, Mills CL, Tan SL [The cumulative embryo score: a predictive embryo scoring technique to select the optimal number of embryos to transfer in an in vitro fertilization and embryo transfer program](#) 1992(01)
5. Ng EHY, Yeung WS, Lan EYL [High serum estradiol concentrations in fresh IVF cycles do not impair implantation and pregnancy rates in subsequent frozen-thawed embryo transfer cycles](#) 2000(02)
6. Kosmas IP, Kolihiianakis EM, Devroey P [Association of estradiol levels on the day of hCG administration and pregnancy achievement in IVF: a systematic review](#) 2004(11)
7. Makkar G, Ng EH, Yeung WS [Reduced Expression of Interleukin-11 and Interleukin-6 in the periimplantation endometrium of excessive ovarian responders during in vitro fertilization treatment](#) 2006(08)

## 相似文献(10条)

1. 学位论文 [马艳华](#) [子宫内膜上皮细胞饮突在自然月经周期与控制性超促排卵周期的表达及与雌激素受体、孕激素受体表达的关系](#) 2002

目的: (1) 研究子宫内膜上皮超微结构—胞饮突(pinopode)与正常月经周期的关系, 观察其发展变化特点; (2) 探讨在控制性超促排卵周期(controlled ovarian hyperstimulation, COH) 胞饮突的发生、发展、萎缩消失规律; (3) 控制性超促排卵周期完全发展胞饮突形成与子宫内膜雌激素受体(estrogen receptors, ERs)、孕激素受体(progesterone receptors, PRs) 表达的关系, 以及与外周血雌激素(estrogen)、孕激素(progesterone)、雌/孕激素比值(E<sub>2</sub>/P) 的关系。结论: (1) 自然月经周期人类子宫内膜上皮完全发展胞饮突大约出现在月经周期第21d; (2) COH周期子宫内膜上皮胞饮突大约出现在月经周期第19d; (3) COH使ERs、PRs的表达比自然周期提前降低, 外周血中E<sub>2</sub>/P比值明显增加, 可能是超排卵周期种植窗发生改变的原因; (4) 推测子宫内膜上皮细胞超微结构—胞饮突为孕激素依赖, 孕激素过高可使COH周期胞饮突提前出现。

2. 学位论文 [李秋芬](#) [地塞米松、来曲唑促排卵作用的基础与临床研究](#) 2008

自1978年世界上第一例“试管婴儿”诞生以来, 人类辅助生殖技术有了很大进步与发展, 技术日臻成熟, 成功率也逐步提高。适宜的控制性超促排卵技术使绝大多数患者获得足够的卵子数, 从而有更多的可供移植胚胎, 增加了临床妊娠率。但在COH过程中仍存在很多问题, 如雌激素水平低、卵泡发育速度慢、子宫内膜与卵泡发育不同步等。基于雌激素合成的两种细胞两种促性腺激素学说, 针对COH过程中雌激素水平低的情况, 临床医生通过加入芳香化酶抑制剂来增加合成雌激素的底物—孕酮和雄烯二酮。但LH并不能改善所有雌激素水平低患者的状况, 于是近年有学者致力从另一途径寻找能提高雌激素水平的方法。

促排卵是辅助生殖技术中首要而关键的一步。现临床上用于促排卵的药物主要包括两种, 一种是口服的克罗米酚; 另一种是可注射的促性腺激素类药物, 主要是重组的促卵泡生成激素(r-FSH), 然而这些药物在促排卵的同时却带来了一些副作用。近来国内外许多研究报道, 治疗雌激素依赖性疾病的芳香化酶抑制剂—来曲唑可作为生育调节剂用于促进人和动物模型卵泡的发育, 同时发现其副作用小、促排卵效果好。其促排卵作用已引起国内外学者的关注。

芳香化酶抑制剂最初用于雌激素依赖性疾病如乳腺癌、子宫肌瘤、子宫内膜异位症的治疗。近年来由于其特殊的作用机制及优越性逐渐用于不孕患者的促排卵治疗。有研究表明, 第三代芳香化酶抑制剂来曲唑可明显降低体外子宫肌细胞培养液中雌二醇的水平, 但关于来曲唑对体外培养的人卵巢颗粒细胞分泌雌二醇的影响的研究尚未见报道。

本研究拟以雌激素产生过程中的芳香化酶活性为中心, 分别探讨: ①在动物和人体多种细胞中证实有上调芳香化酶活性的地塞米松, 是否也具有上调人类卵巢颗粒细胞芳香化酶活性、促进E<sub>2</sub>分泌的作用? 这将为今后的临床应用提供理论依据。②具有下调芳香化酶活性的来曲唑对人卵巢颗粒细胞的直接作用如何。

### 第一章地塞米松及来曲唑对体外人卵巢颗粒细胞分泌雌激素的影响

目的:

1. 探讨地塞米松对体外人卵巢颗粒细胞分泌雌激素的影响。
2. 探讨地塞米松联合来曲唑对体外人卵巢颗粒细胞分泌雌激素的影响。

方法:

1. 标本来源和分组:

1) 标本来源: 卵巢颗粒细胞标本来自南方医院生殖中心2007年8月至2007年12月之间接受体外受精-胚胎移植的10例不孕女性患者。病例选择标准: 年龄 $\leq$ 35岁, 平均年龄 $30.3 \pm 2.54$ 岁; 盆腔输卵管因素性不孕或男性因素不孕; 行常规IVF-ET或单精子卵细胞浆内注射治疗; 留取患者取卵日卵泡液提取颗粒细胞进行培养。

2) 分组: 根据加入地塞米松浓度不同将每位患者的颗粒细胞分为5组, 空白对照组, 10-7mol/L组, 10-5mol/L组, 10-3mol/L组, 10-5mol/L地塞米松+10-5mol/L来曲唑组。

2. 观察指标及实验方法: 以雌二醇水平为指标, 采用电化学发光法进行测定。

3. 统计学方法: 所有数据应用spss11.5统计软件进行分析,  $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。结果以均数 $\pm$ 标准差表示, 采用One-wayANOVA方差分析。

结果:

1. 在人卵巢颗粒细胞体外培养体系中加入不同浓度的地塞米松处理后, 发现地塞米松组雌激素水平高于空白对照组, 并且随着地塞米松浓度递增雌二醇水平逐渐增加, 差异有统计学意义。

2. 采用LSD方法进行多重比较, 10-7mol/L地塞米松组的E2水平高于空白对照组, 但差异无统计学意义; 10-5mol/L组E2水平为 $(135.77 \pm 10.30)$  pg/ml, 10-3mol/L组 $(141.42 \pm 10.58)$  pg/ml, 显著高于空白对照组 $(119.6 \pm 13.84)$  pg/ml; 10-7mol/L组与10-5mol/L组, 10-7mol/L组与10-3mol/L组之间均有显著性差异; 10-5mol/L组与10-3mol/L组之间无显著性差异( $P=0.278$ )。

3. 在培养液中同时加入浓度均为10-5mol/L地塞米松和来曲唑, 其上清液E2水平 $(117.15 \pm 13.55)$  pg/ml, 稍低于空白对照组, 但差异无统计学意义。

小结:

1. 在人卵巢颗粒细胞体外培养体系中加入地塞米松后, E2水平升高, 提示地塞米松能促进雌激素的合成, 这可能是通过增强芳香化酶活性完成的, 为其临床应用提供理论依据。

2. 地塞米松联合来曲唑作用于颗粒细胞后, E2水平变化不显著, 提示地塞米松可能通过增强芳香化酶活性拮抗了来曲唑下调芳香化酶活性的效应。

### 第二章地塞米松在控制性超促排卵中的临床应用

目的: 比较地塞米松和人绝经期促性腺激素在用于控制性超促排卵过程中E2水平低患者的效果。

方法:

1. 标本来源和分组:

1) 标本来源: 研究对象为2007年7月至2008年1月就诊于南方医院生殖医学中心因“盆腔输卵管因素性不孕或男性因素不孕”行IVF-ET治疗的女性不孕患者。

2) 分组: 将注射促性腺激素后5天卵泡发育不理想、E2水平低的32例患者随机分为两组, 分别在注射Gn的同时服用地塞米松和注射人绝经期促性腺激素, 均用药至注射人绒毛膜促性腺激素(hCG)日。用药当天及hCG日抽血测血清E2水平。B超监测卵泡及子宫内膜发育情况。

2. 实验指标及检测方法: 以血清E2水平、子宫内膜厚度、用药天数为指标; E2水平采用电化学发光法进行测定, 子宫内膜厚度经B超监测。

3. 统计学方法: 所有数据应用spss11.5统计软件进行分析,  $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。结果以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用独立样本t检验。

结果:

1. Dex组患者年龄 $(29.94 \pm 4.40)$ 岁, hMG组年龄 $(32.19 \pm 4.03)$ 岁, 差异无统计学意义, 具有可比性。

2. 将两组患者用药前后血清雌激素水平的变化的差值进行比较: Dex组血清E2的增加显著高于hMG组 $(2696.64 \pm 1630.91)$  vs.  $1680.76 \pm 1040.02$  pg/ml, 差异有统计学意义;

3. 将两组用药前后的子宫内膜厚度变化的差值及用药天数进行比较, Oex组子宫内膜厚度增加值大于hMG组 $(6.06 \pm 2.54)$  vs.  $4.92 \pm 1.23$  mm, 但无显著性差异; Dex组平均用药天数多于hMG组 $(8.81 \pm 3.10)$ , vs.  $7.00 \pm 2.31$  天, 但差异无统计学意义。

小结:

1. 分别给予COH过程中E2水平低的患者Dex和hMG, Dex较hMG更多地促进E2合成。提示: 芳香化酶在雌激素合成过程中起重要作用。

2. 地塞米松组E2水平的增加显著高于hMG组, 但子宫内膜厚度并没有显著增长, 提示: 在诱导排卵周期, E2浓度超过一定值后与子宫内膜厚度无正相关。

### 第三章来曲唑对体外人卵巢颗粒细胞分泌雌激素的影响

目的: 探讨来曲唑对体外培养的人卵巢颗粒细胞分泌雌激素的影响。

方法:

1. 标本来源和分组:

1) 标本来源: 卵巢颗粒细胞标本来自南方医院生殖中心2007年8月至2007年12月之间接受体外受精-胚胎移植的30例不孕女性患者。病例选择标准: 年龄 $\leq$ 35岁, 平均年龄 $28.67 \pm 3.24$ 岁; 盆腔输卵管因素性不孕或男性因素不孕; 行常规IVF-ET/ICSI治疗; 留取患者取卵日卵泡液提取颗粒细胞进行培养。

2) 分组: 根据加入来曲唑浓度不同将每位患者的颗粒细胞分为四组, 空白对照组, 10-5mol/L组, 10-7mol/L组, 10-9mol/L组。

2. 观察指标及实验方法: 以雌二醇水平为指标, 采用电化学发光法进行测定。

3. 统计学方法: 所有数据应用spss11.5统计软件进行分析,  $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。结果以均数 $\pm$ 标准差表示, 采用One-wayANOVA方差分析。

结果:

1. 在人卵巢颗粒细胞体外培养体系中加入不同浓度(10-5mol/L, 10-7mol/L, 10-9mol/L)的来曲唑, 发现来曲唑组E2水平显著低于空白对照组 $(68.83 \pm 10.67, 85.03 \pm 12.19, 112.00 \pm 14.96)$  vs.  $122.39 \pm 15.45$  pg/ml, 差异有统计学意义。

2. 10-5mol/L组、10-7mol/L组和10-9mol/L组雌二醇水平显著低于对照组( $P < 0.01$ ): 且随着来曲唑浓度递增雌二醇水平逐渐降低。

小结:

1. 在颗粒细胞体外培养体系中加入来曲唑后, E2水平降低, 提示芳香化酶抑制剂来曲唑能减少雌激素的合成。

2. 随着来曲唑浓度的升高, E2水平逐渐降低, 提示雌激素的合成可能对来曲唑有浓度依赖性。

全文小结

1. 在人卵巢颗粒细胞体外培养体系中加入地塞米松, E2水平升高, 提示地塞米松能促进雌激素的合成, 这可能是通过增强芳香化酶活性完成的, 为其临床应用提供理论依据。

2. 地塞米松联合来曲唑作用于颗粒细胞后, E2水平变化不显著, 提示地塞米松可能通过增强芳香化酶活性拮抗了来曲唑下调芳香化酶活性的效应。

3. COH过程中雌激素水平低的患者, 分别应用地塞米松和hMG后, 地塞米松组E2增加量显著高于应用hMG组。地塞米松可能是通过增强芳香化酶的活性促进了雄激素向雌激素的转化。

4. 在人卵巢颗粒细胞体外培养体系中加入来曲唑后, 培养液中E2水平降低, 提示芳香化酶抑制剂来曲唑能减少颗粒细胞雌激素的合成。

### 3. 期刊论文 [丘彦. 张扬. 桂文武. 曾品鸿. 郝丽娟. 石少权. 超促排卵周期中人绒毛膜促性腺激素注射日每卵子雌激素水平与妊娠率的关系 - 重庆医科大学学报2003, 28\(3\)](#)

目的: 探讨每卵子雌激素水平在体外受精胚胎移植中预测妊娠率的临床价值。方法: 控制性超促排卵周期中采用磁性分离酶联免疫法测定HCG注射日血清E2浓度。结果: 每卵子E2水平为 $70 \sim 140$  pg/ml时妊娠率最高。结论: 在体外受精-胚胎移植周期中, 注射HCG日的每卵子E2水平是预测妊娠成功的较好指标。

### 4. 学位论文 [马英英. 控制性超促排卵对小鼠子宫内膜种植窗期水通道蛋白2的影响](#) 2006



背景 水通道蛋白是介导生物体内水分转运的非常重要的一种跨膜蛋白。迄今为止已发现13种水通道蛋白,广泛地分布在哺乳动物的各种组织器官,有选择而高效地完成水的转运。大量的研究显示有多种水通道蛋白丰富的表达于睾丸、精子、卵泡、子宫、胎盘胎膜等组织。已经发现有多种水通道蛋白表达于双侧卵巢切除并以卵巢甾体激素作替代治疗的小鼠子宫和围种植窗期的小鼠子宫(孕1-8天),其中只有水通道蛋白2(AQP2)在小鼠子宫内腔上皮和腺上皮有显著表达,并且明显受雌激素的调控。然而,AQP2在子宫内腔种植窗期的表达、作用以及与着床的关系到目前为止尚不清楚。

随着现代辅助生育技术(Assistedreproductivetechnology, ART)的广泛开展,使用控制性超促排卵(controlledovarianhyperstimulation, COH)已成功获得多个成熟卵子,用于体外受精和胚胎移植,但其妊娠率却一直徘徊在较低水平。其中一个重要因素即子宫内腔容受性(uterinereceptivity),是影响ART成败的主要因素之一。在每个有排卵的月经周期中,子宫内腔仅在极短的时间内才允许胚泡植入,称为种植窗期(implantationwindow),通常在月经周期的20-24d,即LH高峰后的第7-11d。此时子宫内腔表现出最大的胚泡种植窗容受性。大部分学者认为控制性超促排卵(COH)对子宫内腔容受性有负面影响,可能通过一些被视为子宫内腔容受性的标志物起作用,如:白血病抑制因子(leukemia-inhibitoryfactor, LIF)、整合素家族(integrins)和胞饮突(pinopode)等。最近有研究发现,水通道可能通过调控种植窗期子宫腔的闭锁和胚泡黏附于子宫内腔的过程而影响着床,因而可能是一种未被发现的子宫内腔容受性的标志物。到目前为止,尚没有实验研究控制性超促排卵(COH)损害子宫内腔的容受性与COH影响子宫内腔水通道蛋白的相关性。

研究目的 本实验以小鼠为研究对象,设计超促排卵组和对照组模型,通过比较小鼠种植窗期子宫内腔水通道蛋白2(AQP2)mRNA在两组中量表达的差异,来探讨控制性超促排卵(COH)对小鼠子宫内腔水通道蛋白2(AQP2)在种植窗期表达的影响,从而为超排卵方案影响胚胎成功着床是否与COH影响种植窗期子宫内腔水通道蛋白的表达相关性提供理论依据。

研究对象与方法 普通级雌性健康ICR小鼠20只,鼠龄6-7周,体重20~25g。按随机表顺序将20只ICR小鼠分为对照组和超促排卵组(COH组)。对照组:每日上午9:00时行阴道分泌物和阴道涂片(HE染色)检查,确定动情周期。COH组:腹腔注射孕马血清促性腺激素(PMSG)10IU,48h后注射绒毛膜促性腺激素(HCG)10IU。对照组排卵后(阴道涂片出现排卵征象)48h,COH组注射HCG48h后,脱颈椎处死小鼠,迅速剖取取出子宫。用免疫组化方法确定水通道蛋白2在小鼠子宫内腔种植窗期的组织学定位,并通过RT-PCR方法和Real-timePCR检测小鼠子宫内腔水通道蛋白2的mRNA的表达,并进行相对定量分析。

结果 1.免疫组织化学结果:在小鼠子宫内腔种植窗期,水通道蛋白2(AQP2)主要存在于小鼠子宫内腔上皮和腺上皮胞膜和胞浆。

2.实时荧光PCR结果:检测时以 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)作为内参照,对照组和超促排卵组(COH组) $\Delta$ CT值分别是2.665 $\pm$ 0.443,1.055 $\pm$ 0.443,两组比较有显著差异( $P < 0.05$ )。表明超促排卵组子宫内腔AQP2mRNA的表达量明显高于对照组。

结论 1、成熟小鼠子宫内腔种植窗期有水通道蛋白2(AQP2)mRNA的表达;

2、AQP2蛋白主要定位于小鼠子宫内腔上皮和腺上皮细胞的胞膜和胞浆;

3、控制性超排卵(COH)使小鼠种植窗期子宫内腔AQP2表达呈非生理状态,可能是影响子宫内腔容受性的机制之一。

## 5. 期刊论文 马艳华,糜若然.MA Yan-hua,MI Ruo-ran 人类子宫内腔种植窗期激素受体表达研究 -天津医科大学学报2006,12(4)

目的:研究人类生理情况下种植窗期子宫内腔上皮细胞雌激素受体、孕激素受体表达与在控制性超促排卵周期激素表达的比较,探讨激素受体表达与外周血激素浓度的关系。方法:实验组:30例超促排卵周期患者,对照组:48名健康育龄已生育妇女。子宫内腔连续取材,运用免疫组织化学行雌、孕激素受体测定,取外周血进行雌激素(雌酮, E)、孕激素(progesterone, P)浓度检测,计算E2/P比值。结果:在控制性超促排卵周期子宫内腔雌激素受体及孕激素受体的表达较自然周期提前降低。外周血E2/P促排卵周期升高与自然周期比较有极其显著差异。结论:控制性超排卵周期与自然周期较子宫内腔种植窗提前2 d开放。

## 6. 学位论文 周枫 不同移植时机对IVF/ICSI周期高获卵人群妊娠结局的影响 2008

背景:

随着社会经济的发展,人民生活水平的提高,生殖健康正成为广大群众新的需求增长点,不孕不育发生率在已婚育龄夫妇中已占10%,并呈逐渐上升趋势,并已成为影响家庭男女身心健康的一个重要问题。自从1978年全世界第一位试管婴儿Louise Brown在英国诞生至今,试管婴儿的发展已有近30年的历史了,全世界已经有超过100万个经体外受精、胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)及其相关辅助生殖技术(assisted reproductive technique, ART)出生的婴儿。这三十年来,由于生殖科技的日新月异,超促排卵方案的改良,体外培养技术的改进,以及胚胎植入方式的改变……等等,使得试管婴儿技术已成为所有不孕症夫妇求子的最佳辅助治疗手段。

在开展IVF-ET技术的早期,人们的研究还还处于摸索阶段,集中在提高对人类配子和胚胎的认识,以及提高临床妊娠率和胚胎植入率。近年来,如何筛选更有活力的胚胎,减少胚胎移植的数目,降低多胎妊娠率和减少超排卵的副反应是目前临床方面的研究热点。

在辅助生育过程中,往往应用控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)募集较多的卵母细胞。但是这一过程中,过多的获卵或过高的雌激素水平,可能使子宫内腔和胚胎处于超生理剂量的甾体激素环境,可能影响子宫内腔的发育和功能,尤其在卵巢高反应者中,异常升高的雌激素可能对子宫内腔发育和胚胎着床有不良影响,从而影响到临床妊娠。因此,选择适当的时机移植可能以提高临床妊娠率和胚胎植入率,同时可以避免晚期卵巢过度刺激综合征的发生。目的研究体外受精-胚胎移植周期控制性超促排卵(COH)中高获卵人群,采用促排卵周期双胚胎移植、单胚胎移植或取消促排卵周期移植,全部胚胎冷冻,进行冻胚移植等移植方式,比较各组间的妊娠结局及并发症发生情况。并最终为提高高获卵者IVF的临床妊娠率,减少并发症提出切实有效的移植时机。

方法:

回顾性分析我院生殖中心2005年8月至2007年10月内进行的第一次。IVF或卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)周期临床资料,采用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)/重组促卵泡激素(rFSH)/人绒毛膜促性腺激素(hCG)长、短方案促排卵,共997个周期,从中选取获卵个数 $>20$ 个的促排卵周期共191个(IVF周期94个,ICSI周期52个,部分ICSI周期45个),其中91个取消促排卵周期移植,将已进行了首次冷冻胚胎移植的77个列为A组,86个采取促排卵周期双胚胎移植(B组),14个促排卵周期单胚胎移植(C组),比较高获卵组与纳入研究总体的平均年龄、不育年限、基础FSH值、使用促性腺激素时间、用药剂量等差异,以及卵子成熟率、优胚率的差异,不同移植时机的着床率、临床妊娠率、继续妊娠率、累积妊娠率、多胎率的差异及晚期中、重度卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)发生情况。实验数据均数用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用SPSS15.0软件包进行数据处理,对计量资料行t检验,计数资料行卡方检验,检验标准 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

结果:

1. 高获卵组与纳入研究的全部周期比较:高获卵组占研究总体的19.16%,高获卵组的平均年龄为29.90 $\pm$ 3.51岁,显著年轻于总体平均水平31.93 $\pm$ 4.34岁( $P < 0.01$ ),不育年限4.06 $\pm$ 2.92年,与总体平均水平4.74 $\pm$ 3.43年有显著性差异( $P < 0.01$ ),且基础FSH值为7.13 $\pm$ 4.78IU/L,与总体平均水平的7.90 $\pm$ 3.02 IU/L亦有显著性差异( $P < 0.01$ )。在使用促性腺激素(gonadotrophin, Gn)方面,高获卵组的用药时间9.06 $\pm$ 1.94天较平均水平8.03 $\pm$ 1.74天显著延长( $P < 0.01$ ),Gn用药量1679.84 $\pm$ 564.03IU显著低于平均水平1937.45 $\pm$ 747.88IU( $P < 0.01$ )。高获卵组HCG日的E2值为5064.53 $\pm$ 2746.10ng/l,获卵数25.64 $\pm$ 5.60个,MI卵母细胞数为20.97 $\pm$ 5.79个,胚胎数17.68 $\pm$ 4.97个,其中优胚数7.73 $\pm$ 4.55个,以上均显著高于纳入研究总体的平均水平( $P < 0.01$ )。

高获卵组的平均卵子成熟率仅82.47% $\pm$ 17.67%,要显著低于总体平均水平的87.38% $\pm$ 21.31%( $P < 0.01$ ),但平均优胚率42.47% $\pm$ 20.33%与研究总体平均水平42.50% $\pm$ 26.93%无显著性差异。

2. 取消促排卵周期移植,采用冻胚移植与促排卵周期双胚胎移植比较:取消促排卵周期移植,全部胚胎冻存后,首次冻胚移植的着床率为43.40%(69/159),高于促排卵周期双胚胎移植的33.14%(57/172),但无显著性差异( $P > 0.05$ );临床妊娠率为64.94%(50/77),与促排卵周期双胚胎移植的48.84%(42/86)存在显著性差异;两组间的继续妊娠率、累积妊娠率及多胎率无显著性差异( $P > 0.05$ )。

3. 促排卵周期单胚胎移植与促排卵周期双胚胎移植比较:两组的临床妊娠率无显著差异( $P > 0.05$ ),但单胚胎移植的着床率为9/14(64.29%),显著性高于双胚胎移植的着床率48/172(27.91%)。晚期中、重度OHSS发生率在促排卵周期单胚胎移植与双胚胎移植两组间无显著差异( $P > 0.05$ )。

4. 取消促排卵周期移植,全部胚胎冻存后,采用冻胚移植与促排卵周期单胚胎移植比较:着床率、临床妊娠率、继续妊娠率及累积妊娠率均无显著性差异。( $P > 0.05$ )。

结论:

1、尽量减少使用促性腺激素剂量,但对年轻、卵巢储备功能良好的不同患者仍不可避免地会出现卵巢过度刺激效应。

2. COH中高获卵后卵巢高反应可能对胚胎种植造成影响，有选择的取消促排周期移植，全部胚胎冻存，进行冻胚移植的方式能避免晚期OHS的发生，并提高着床率及临床妊娠率。
3. 发生卵巢高反应后，采用促排周期单胚胎移植，不影响临床妊娠率，但可以避免多胎妊娠的发生，减少妊娠并发症。

## 7. 期刊论文 傅薇, 韩金兰 IVF超促排卵过程中对卵巢反应性的预测 - 生殖与避孕 2004, 24 (4)

不孕患者在控制性超促排卵过程中卵巢的反应是影响体外受精-胚胎移植结局的关键之一。在进行超促排卵前正确预测卵巢的反应有助于选择合理的治疗方案,调整用药剂量,提高成功率。为此,临床上采用了众多的反映卵巢功能的指标,包括卵泡刺激素、雌激素、抑制素及B超等,但是临床上对这些指标的预测价值看法不一。

## 8. 学位论文 耿秋平 复方丹参滴丸对于控制性超促排卵中内膜过薄临床效果的研究 2009

体外受精-胚胎移植(In vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)在解决不孕不育问题中发挥了巨大作用,尽管在控制性超促排卵(CO) (Controlled ovarian hyperstimulation, COH)、卵母细胞的采集、受精和体外培养技术得到了不断改进,技术日益成熟,但仍然面临着低种植率和低妊娠率的问题;胚胎植入的成功有赖于优质的胚胎和内膜容受性。胚胎质量的评价标准已得到广泛的认可,在IVF-ET周期COH时对于子宫内膜容受性的影响及如何对其评价和评价标准仍未达成共识,子宫内膜容受性是围着床期子宫内膜接受胚胎着床的能力,只有胚胎与内膜发育同步,容受胚胎着床,种植才能成功。因此明确子宫内膜容受性的特征性改变就显得尤为重要。一般从子宫内膜的分子生物学、形态学指标方面对其进行评价。在人类由于试验本身的限制,以往有通过内膜活检检查内膜形态和胞饮突出现评价子宫内膜容受性,但此为创伤性检查方法。

经阴道彩色多普勒超声(Transvaginal colour doppler sonography, TVCDS)是一种非创伤性检查方法,目前越来越多的研究者倾向于使用非创伤性且价廉的高分辨率经阴道多普勒超声,来间接反映子宫内膜容受性。用以反映内膜容受性的超声指标包括:解剖学参数(内膜厚度、内膜类型、内膜容积)和生理学参数(子宫动脉及内膜下的血流情况)。

大量临床研究认为人绒毛膜促性腺激素(Human chorionic gonadotropin, hCG)注射日子宫内膜厚度 $<8.0$  mm时,可影响胚泡在子宫内膜着床和发育,极少见临床妊娠[1-7]。对于子宫内膜过薄的治疗目前有小剂量阿司匹林、雌激素、阴道用万艾可、维生素E、己酮可碱联合大剂量维生素E及短效口服避孕药释放激素激动剂(Gonadotropin Releasing Hormone agonist, GnRHa)等,但效果报道不一[8]。

本研究将中药复方丹参滴丸引入子宫内膜过薄患者的治疗,旨在探讨复方丹参滴丸对体外受精-胚胎移植中子宫内膜薄的治疗作用。分别探讨:①IVF-ET周期复方丹参滴丸对COH过程中内膜过薄患者内膜厚度的影响。②使用非创伤性的高分辨率经阴道多普勒超声,检测子宫动脉血流变化来间接评价子宫内膜容受性,及初步探讨复方丹参滴丸作用于超促排卵中子宫内膜的血流动力学机制。

## 9. 期刊论文 张翠莲, 谢娟娟, 张少娣, 乔玉环, 王蛟峰, 王蛟峰, 张静, ZHANG Cui-lian, XIE Juan-ke, ZHANG Shao-di, QIAO Yu-huan, WANG Jiao-feng, WANG Jiao-feng, ZHANG Jing 选择性黄体期雌激素补充方案对体外受精-胚胎移植

### 治疗结局的影响 - 生殖医学杂志 2008, 17 (1)

目的 探讨黄体期添加小剂量雌激素的必要性及其对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)胚胎种植率和临床妊娠率的影响。方法 回顾性分析216个长方案控制性超促排卵(CO) IVF-ET周期的治疗结果,根据其黄体期支持用药情况分为两组:A组:97个周期,单用黄体酮(P)60 mg/d及口服地屈孕酮20 mg/d;B组:119个周期,对ET日血清雌二醇(E2)水平下降 $\geq 30\%$ 的89个周期,采用P 60 mg/d+戊酸雌二醇3 mg/d。结果 (1)216个治疗周期中,各组的取卵数目、受精率、卵裂率、人绒毛膜促性腺激素(hCG)E2水平、优质胚胎数、内膜厚度和移植胚胎数目相比均无显著性差异( $P>0.05$ )。(2)A组ET日血清E2下降 $\geq 30\%$ 时,胚胎种植率和临床妊娠率下降差异有显著性( $P<0.05$ );B组E2下降 $\geq 40\%$ 时,胚胎种植率和临床妊娠率差异仍有显著性( $P<0.05$ );说明给予补充3 mg/d戊酸雌二醇,可改善E2下降30%~40%的患者,而下降 $\geq 40\%$ 的患者需更大剂量的雌激素补充。(3)两组整体相比, B组胚胎种植率明显高于A组( $P<0.05$ ),而妊娠率稍高于A组,但无统计学差异( $P=0.15$ )。结论 (1)长方案COH、IVF-ET中,当移植日血清E2水平下降 $\geq 30\%$ 时,黄体期支持给予雌激素补充以改善胚胎种植率和临床妊娠率;(2)雌激素补充的剂量要根据E2下降幅度而定, E2下降越大补充剂量也应越大。

## 10. 学位论文 郭燕红 溶血磷脂酸受体3和环氧合酶2及子宫内膜胞饮突与小鼠子宫内膜容受性的相关研究 2009

胚胎植入是妊娠成功的关键因素之一,子宫内膜容受性的建立是胚胎成功植入的决定因素。因此对子宫内膜胚胎容受性的研究显得尤为重要。子宫内膜容受性是指子宫内腔在卵巢黄体激素作用下,子宫内膜形态、组织结构和分泌蛋白等发生一序列变化,使子宫内膜处于一种允许囊胚定位、黏附、侵入并使内腔间质发生改变从而导致胚胎着床的状态。这个特定的时期称为“着床窗期”。此时子宫内膜和胚胎相互作用,在非常短的着床窗期共同完成着床过程。在此前后,子宫内膜对胚胎处于不容受阶段。在这一过程中,众多因素包括类固醇激素、生长因子、细胞因子信号以及黏附分子等,他们在不同的时间和空间环境控制下表达并发挥作用,共同构成了支持胚胎成功植入的分子基础。任何一个或几个因素表达水平出现异常,都有可能对内腔环境发生改变,影响子宫内膜容受性,从而导致不孕。目前,子宫内膜容受性建立的确切机制尚不甚清楚。这对提高辅助生殖技术和调节生育方法的发展是极大的障碍,进一步了解参与调节子宫内膜容受性的信号途径,将有助于更好地理解胚胎种植失败的原因,从而提高临床妊娠率。<br>

溶血磷脂酸(LPA)是Mullis等在卵巢癌腹水中发现的一种新的生长因子,为细胞膜脂类衍生物,是细胞间磷脂类信号分子。存在于血清、眼房水和血浆等多种体液中,主要由活化的血小板、成纤维细胞和脂肪细胞以及癌细胞分泌,也可由某些炎症细胞、内皮细胞等产生。LPA主要通过与其靶细胞上特异G蛋白偶联受体结合,发挥多种生物学功能,包括细胞的生存、增殖、分化、细胞骨架的重排、细胞间的相互作用以及肿瘤的形成和侵袭等。LPA受体主要有四种(LPAR1) LPAR1-4,属内皮分化基因家族。LPAR1、LPAR2在机体内广泛存在,而LPAR3主要表达于卵巢、心脏、睾丸、前列腺等组织。最近研究发现, LPAR1、LPAR2主要参与小鼠神经系统的发育、颅面的形成,与神经系统疾病密切相关; LPAR3则主要与雌性生殖系统有关。敲除LPAR3基因的雌性小鼠,表现为胚胎种植延迟、分布空间异常、子宫内膜环氧合酶-2(COX-2)、前列腺素E2(PGE2)、前列腺素12(PGI2)表达降低。COX-2是合成前列腺素的限速酶。对该基因缺失小鼠给予外源性PGE2和PGI2类似物-前列环素(cPGI),可有效改善LPAR3基因缺失所致的胚胎种植延迟,提示LPA可能通过LPAR3-COX2-PGS下游信号途径调节胚胎种植。目前对LPAR3研究较多的是其在肿瘤侵袭、转移中的作用。最新研究表明,卵巢癌高表达LPA及其受体LPAR2~3,可刺激肿瘤细胞的增殖、迁移、粘附、基质金属蛋白酶(MMP)活化和血管生成因子的分泌,促进肿瘤细胞的侵袭转移。胚胎着床过程与肿瘤细胞的侵袭过程有一定的相似之处。目前对LPAR3在子宫内膜容受性的建立和胚胎着床方面的研究甚少。<br>

胞饮突是扫描电镜下所见的子宫内腔上皮细胞顶端出现的大而平滑的膜状突起。在啮齿类动物,它的出现与子宫内膜着床窗完全一致。在人类正常月经周期,它出现在月经中期LH峰的6~8d,正是囊胚开始与子宫内膜粘附的时期。因此,胞饮突被认为是代表子宫内膜容受性的特异性形态学标记物。发育完全的胞饮突只存在24小时,代表了暂时性的细胞状态。目前有关胞饮突调节生殖作用的研究较多,但与LPAR3间关系的研究,国内外尚未见报道。<br>

控制性超促排卵(CO)是决定体外受精-胚胎移植技术(IVF-ET)成功与否的重要环节。在此过程中,为了获得多个同步发育的成熟卵子,常应用促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)和促排卵药物。目前临床上最常用GnRHa长方案超促排卵。大量研究显示,该方案能有效改善卵子质量,提高卵子回收率,受精率及优质胚胎率,但胚胎种植率和临床妊娠率仍较低。多数学者认为,这可能跟GnRHa长方案超促排卵后,干扰了内源性激素的平衡,影响了子宫内膜形态及分泌功能,使内膜发育与胚胎发育不同步,从而降低了子宫内膜容受性有关。但COH影响子宫内膜容受性的确切机制还不清楚。因此,探讨了子宫内膜容受性降低的机制并寻找有效的拮抗方法,对提高IVF-ET的临床妊娠率将有着重要意义。目前GnRHa长方案促排卵对子宫内膜LPAR3及胞饮突时空上共同影响的研究,国内外未见报道。<br>

因此,研究LPAR3、COX-2在小鼠围着床期子宫内膜中的表达、作用及其调节机制以及与胞饮突的关系,可能会为探讨子宫内膜容受性的建立,揭示COH影响子宫内膜容受性的分子机制,提供理论依据。<br>

应用人类临床取材的制约,本研究选用昆明小鼠作为研究对象,因小鼠和人类同属哺乳动物,着床过程类似。<br>

第一部分溶血磷脂酸受体3和环氧合酶-2在小鼠围着床期子宫内膜的表达及胞饮突发育的研究<br>

目的:探讨溶血磷脂酸受体3(LPAR3)mRNA及其蛋白,环氧合酶(COX-2)在小鼠围着床期子宫内膜的表达以及胞饮突的发育情况。<br>

方法:采用半定量RT-PCR和Western blotting法以及免疫组织化学SP法,检测真孕组和假孕组小鼠LPAR3 mRNA及其蛋白在围着床期子宫内膜组织的表达规律。应用免疫组织化学SP法检测COX-2蛋白在子宫内膜的表达。扫描电镜显微镜观察小鼠围着床期子宫内膜胞饮突的发育。<br>

结论: LPAR3、COX-2和胞饮突可能参与了胚胎的着床及子宫内膜容受性的建立过程。LPAR3和子宫内膜的超微结构、胞饮突,表达时序一致,可作为判断子宫内膜具有容受性的分子参考指标。LPAR3和胞饮突的变化与宫腔内是否有胚胎存在无显著相关性,说明主要受母体信号的调节。COX-2可能参与胚胎植入过程。<br>



第二部分雌孕激素对小鼠子宫内膜及Ishikawa细胞LPAR3表达的影响<br>

目的：探讨雌、孕激素和孕激素拮抗剂米非司酮（RU486）对去势雌性小鼠在体子宫内膜及体外培养的子宫内膜腺癌细胞株Ishikawa细胞LPAR3 mRNA及其蛋白表达的影响。<br>

方法：建立去势雌性昆明小鼠动物模型，随机分为雌激素组，孕激素组，雌孕激素联合组以及孕激素+RU486组，应用半定量RT-PCR、Western blotting法，检测子宫内膜LPAR3 mRNA及其蛋白的表达。体外培养高分化子宫内膜腺癌细胞Ishikawa细胞，分别加入不同浓度17-β雌二醇（10-9M，10-8M，10-7M）、孕激素（10-7M，10-6M，10-5M），雌+孕激素（10-8M+10-6M）。采用免疫细胞化学方法检测给药刺激48 h后LPAR3蛋白的表达。<br>

结论：在体动物实验：孕激素单独作用，显著提高小鼠子宫内膜LPAR3 mRNA及其蛋白的表达，呈时间依赖性，无明显量效关系；雌激素单独作用对小鼠子宫内膜LPAR3表达无明显影响；雌、孕激素联合作用，雌激素降低孕激素对LPAR3表达上调作用；RU486减弱孕激素的表达上调作用。雌、孕激素对Ishikawa细胞，LPAR3蛋白的表达无显著影响。<br>

第三部分 GnRHa方案促排卵对围床期小鼠子宫内膜LPAR3的表达及胞饮突发育的影响<br>

目的：研究GnRHa/HMG/HCG控制性超促排卵（COH）对小鼠子宫内膜LPAR3 mRNA及其蛋白表达的影响以及胞饮突发育的变化。探讨COH方案促排卵影响子宫内膜容受性的可能分子机制，为临床改善促排卵方案提供理论依据。<br>

方法：将雌性健康未孕昆明系小鼠随机分为COH组和自然受孕组（NC），用半定量RT-PCR、Western blotting方法，检测3 d.p.c~6d.p.c子宫内膜LPAR3 mRNA及其蛋白的表达，同时应用扫描电子显微镜观察子宫内膜胞饮突发育情况。全自动免疫测定仪检测小鼠血清雌、孕激素水平。<br>

结论：COH影响小鼠内源性激素的平衡，使雌、孕激素异常升高。可能通过改变与子宫内膜容受性相关的分子和超微结构的时序变化影响子宫内膜容受性，从而影响着床。

本文链接：[http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_shdeykdxxb200907022.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_shdeykdxxb200907022.aspx)

授权使用：广东药学院(gdyxyip)，授权号：fe02f006-fe0a-493b-ba57-9e1a0107e416

下载时间：2010年10月25日