

移植后补充戊酸雌二醇对 IVF-ET 妊娠结局的影响

马 兰, 谭 颖, 陈静思

(昆明医科大学第二附属医院生殖遗传科, 云南昆明 650101)

[摘要] **目的** 探讨胚胎移植后黄体期不同剂量戊酸雌二醇对体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 妊娠结局的影响. **方法** 选取 2011 年 2 月至 2012 年 10 月在昆明医科大学第二附属医院生殖医学科接受 IVF-ET 的患者 362 例, 随机分为 3 组, 用标准长方案进行控制性超促排卵, 均自取卵日后行黄体酮肌注 60 mg/d. A 组为对照组, 112 例, 不加用戊酸雌二醇; B 组为实验组 1, 122 例, 在移植后加用戊酸雌二醇 4 mg/d; C 组为实验组 2, 128 例在移植后加用戊酸雌二醇 6 mg/d; 比较各组妊娠结局. **结果** A 组和 B 组的胚胎种植率和妊娠率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); B 组和 C 组的胚胎种植率和妊娠率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); A 组和 C 组的胚胎种植率和妊娠率差异有统计学意义 ($P < 0.05$). **结论** 6 mg/d 补戊酸雌二醇用于黄体支持有可能提高 IVF 后的种植率和妊娠率.

[关键词] 体外受精-胚胎移植; 雌二醇; 黄体期; 妊娠率

[中图分类号] R71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2013) 11-0093-04

The Influence of Pregnancy Outcomes with Estradiol Valerate in Addition during Luteal Phase in IVF-ET Cycles

MA Lan, CHAN Ying, CHEN Jing-si

(Dept. of Reprogenetics, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the influence of pregnancy outcomes with different dosage of estradiol valerate in addition to progesterone for luteal supplementation in IVF-ET cycles. **Methods** From February 2011 to October 2012, 362 patients undergoing IVF-ET in the second affiliated hospital of Kunming Medical University were selected. The patients were randomly assigned into three groups. Since oocyte retrieval, all of them were injected luteal supplementation with progesterone in oil 60 mg/d, im. Group A as control group (112 cases) did not add with pentanoic acid estradiol; Group B for the experimental group (122 cases), added pentanoic acid estradiol 4 mg/d after embryo transfer; Group C for the experimental group (128 cases) added pentanoic acid estradiol 6 mg/d after embryo transfer. Finally the pregnancy outcome and implantation rate were compared for each group. **Results** There were no significant differences between group A and group B, group B and group C in the rate of embryos grow and pregnancy rate ($P > 0.05$). The embryo planting rate and pregnancy rate have significant difference between Group A and group C ($P < 0.05$). **Conclusion** 6 mg/d fill estradiol valerate for luteal supplementation may improve implantation rate and pregnancy rate after IVF.

[Key words] IVF-ET; Estradiol; Luteal phase; Pregnancy rate

近年来随着体外受精-胚胎移植术 (in vitro fertilized and embryo transfer, IVF-ET) 的广泛应用, 如何获得高质量、数目恰当的卵子, 同时达到胚胎与子宫内膜同步化, 获得良好的妊娠结局, 是

目前众多研究者关注的焦点. IVF-ET 后进行黄体支持是非常必要的, 而且目前已得到公认, 但胚胎移植后的黄体期是否补充雌二醇 (estradiol, E2) 及补充的剂量和作用尚存在很大争议. 本研究

选取在昆明医科大学第二附属医院生殖遗传科中心接受 IVF-ET 治疗的 362 名患者, 观察在胚胎移植后选用黄体酮支持的基础上, 不同剂量的戊酸雌二醇能否提高妊娠率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 2 月至 2012 年 10 月昆明医科大学第二附属医院生殖遗传科受 IVF-ET 的患者 (为单纯输卵管因素或男方因素) 362 例, 随机分为 3 组, 用标准长方案进行控制性超促排卵, 所有患者自取卵日后肌注黄体酮 60 mg/d。其中对照组 112 例, 不加用戊酸雌二醇; 实验组有 2 组, 分别在移植后加用戊酸雌二醇 4 mg/d (122 例)、6 mg/d (128 例)。

1.2 治疗方法

采用标准长方案, FSH、尿性腺激素 (HMG) 方案超促排卵, 当 2 个卵泡直径达 18 mm 以上时, 晚 10 时肌注 HCG 10 000 IU, 34 ~ 36 h 后经阴道超声指导下采卵, 采卵后 4 ~ 6 h 常规受

精或单精子显微注射, 3 d 后腹部超声监视下移植胚胎。

1.3 黄体支持方法

黄体支持方法所有患者均自采卵日起肌注黄体酮 60 mg/d, 如妊娠则维持该剂量至移植后 30 日, 此后逐渐减量至停药; 自移植日起对照组不加用戊酸雌二醇, 实验组分别加用 4 或 6 mg/d 戊酸雌二醇口服, 移植后 14 d 查血 HCG, 移植后 30 d 超声检查发现孕囊即为临床妊娠。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 软件进行数据分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用方差分析方法进行分析; 计数资料采用例数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义

2 结果

比较各组间、平均不孕时间、平均年龄、平均基础 FSH 值、平均 Gn 用量、HCG 日平均 E2 水平等差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1、表 2, 妊娠结局比较的结果显示见表 2。

表 1 患者基础资料组间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of basic characteristic among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 (岁)	不孕年限 (a)	基础 FSH (mIU/mL)	Gn 用量 (IU)
A 组	112	31.2 \pm 4.1	5.2 \pm 3.8	6.2 \pm 1.4	2 100 \pm 750
B 组	122	32.0 \pm 3.9	4.9 \pm 4.6	6.4 \pm 1.3	2 250 \pm 675
C 组	128	31.4 \pm 3.7	4.7 \pm 4.2	6.5 \pm 1.3	2 325 \pm 675

表 2 患者基础资料组间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of basic characteristic among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HCG 日 E2 水平 (pg/mL)	获卵数 (个)	受精率 (%)	移植胚胎 (个)
A 组	112	1 882 \pm 2 101	11.4 \pm 3.9	62.1	2.3 \pm 0.3
B 组	122	2 161 \pm 3 095	11.7 \pm 4.3	62.5	2.2 \pm 0.5
C 组	128	1 886 \pm 5 045	10.8 \pm 3.9	59.7	2.4 \pm 0.4

表 3 3 组患者妊娠结局比较 [n (%)]

Tab. 3 Comparison of Pregnancy outcome among three groups [n (%)]

组别	n	临床妊娠率	早期流产率	胚胎种植率 (%)
A 组	112	41 (36.6)	5 (12.2)	17.1
B 组	122	52 (42.6)	6 (11.5)	25.2
C 组	128	67 (52.3)*	6 (9)	28.2*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

目前 IVF 技术大多采用药物控制性超排卵, 促进多卵泡发育, 以提高胚胎种植率. 但 GnRH-a 的应用抑制了内源性黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 的分泌, 以及取卵过程卵泡颗粒细胞的丢失, 控制性超排卵后产生的溶黄体作用等致使黄体功能不足, 对 IVF 周期的妊娠率有着一定的负面影响^[1,2]. 因此 IVF-ET 术后进行黄体支持很有必要, 目前黄体支持的常用药物是黄体酮和 HCG. 然而在进行黄体支持的基础上加用雌激素是否能提高 IVF-ET 的妊娠结局, 学术界尚存在争议.

子宫内膜在雌激素环境中暴露时间充足, 能更好地生长和成熟, 可明显改善子宫内膜厚度, 对植入的胚胎有更高的容受性, 降低流产风险^[3]. 雌激素水平急剧变化, 可能会影响子宫内膜的容受性: 适量的雌激素可使子宫内膜接受和传递胚胎给予的信息, 低雌激素水平使子宫内膜成熟障碍, 导致植入相关基因表达异常^[4]. 黄体期适量雌激素能使子宫内膜接受和传递胚胎给与信息, 在雌孕激素的共同作用下, 内膜基质细胞出现分裂, 促使蜕膜反应, 维持妊娠, 降低流产率. 也有学者认为, 黄体期小剂量 E2 雌激素就能使子宫内膜接受胚胎的信息传递, E2 的特定浓度相当于一个阈值, 即 E2 对于子宫内膜是一种“允许作用”, 并非剂量-效应的“调节作用”^[5], 大剂量 E2 反而会抑制子宫内膜活化^[6]. 这就表明适量剂量的雌激素有可能更好地使子宫内膜接受胚胎的信息传递, 有利于胚胎着床, 黄体期适量地添加雌激素有可能可以提高临床妊娠率.

对于胚胎移植后的黄体期补充雌激素是否能提高临床妊娠率, 目前临床上有很多研究. Gerli 等研究表明戊酸雌二醇对卵泡的发育无影响, 诱导排卵周期添加戊酸雌二醇能减轻或消除抗雌激素作用, 对提高妊娠率有改善作用^[7]. 章汉旺等^[8]选择了 392 个长方案降调后 IVF 患者进行研究, 结果显示 6mg/d 雌激素组早期妊娠率、妊娠率和种植率均高于未添加组及更低剂量组. Krzysztof 等^[9]将 231 个 COH 长方案 IVF-ET 治疗周期其分为 3 组, 黄体支持自取卵日添加不同剂量的雌激素, 也发现 3 组间的妊娠率和胚胎种植率有显著差异, 其中给予 E2 6 mg/d 组效果最好. 但是也有学者认为, 胚胎移植后应用雌激素进行黄体支持不能改善 IVF-ET 的妊娠率结局. Huang YuNg 等^[10]

对年龄 <40 岁首次做 IVF 的妇女进行研究, 显示黄体期雌激素水平急剧下降不影响患者的妊娠率. 江成龙等^[11]研究亦表明, 黄体中期 E2 变化程度不影响 IVF 妊娠率及种植率, 但黄体中期雌激素浓度急剧下降给予外源性雌激素能否提高助孕成功率尚有争议. 本实验表明: A 组 (单用黄体酮进行黄体支持) 和 B 组 (应用黄体酮加戊酸雌二醇 4 mg/d 进行黄体支持) 的妊娠率和胚胎种植率无显著性差异 ($P>0.05$); B 组 (应用黄体酮加戊酸雌二醇 4 mg/d 进行黄体支持) 和 C 组应用黄体酮加戊酸雌二醇 6 mg/d 进行黄体支持的妊娠率和胚胎种植率无显著性差异 ($P>0.05$); A 组单用黄体酮进行黄体支持) 和 C 组 (应用黄体酮加戊酸雌二醇 6 mg/d 进行黄体支持) 的妊娠率和胚胎种植率有显著性差异 ($P<0.05$). 本研究结果显示 6 mg/d 补佳乐用于黄体支持有可能提高 IVF 术后的种植率和妊娠率. 因此笔者认为黄体期应用适量的戊酸雌二醇可以提高临床妊娠率.

胚胎移植后的黄体期应用雌激素可以提高临床妊娠率, 但应用雌激素也会带来一定的风险, 主要有血栓形成、血液浓缩、肝功损害和加重卵巢过度刺激等. 因此在保证临床妊娠率和着床率的同时, 笔者也应密切注意孕妇的安全情况, 合理的应用雌激素, 做到更安全、更有效.

[参考文献]

- [1] FAUSER B C, DEVROEY P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences [J]. Trends Endocrinol Metab, 2003, 14(5):236-242.
- [2] JEE B C, SUH C S, KIM S H, et al. Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta-analysis [J]. Fertil Steril, 2010, 93(2):428-436.
- [3] MA W G, SONG H, DAS S K, et al. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(5):2963-2968.
- [4] 易姣, 刘雨生. 雌激素补充治疗在体外受精-胚胎移植中的应用研究 [J]. 国外医学计划生育、生殖健康分册, 2007, 26(1):31-35.
- [5] ZIEGLER D, FANCHIN R, MOUSTIER B, et al. The hormonal control of endometrial receptivity: estrogen (E2) and progesterone [J]. J Reprod Immunol, 1998, 39(1-2):149-166.
- [6] 孙莹璞, 张轶乐, 苏迎春, 等. 晚卵泡期及胚胎移植日血清雌激素比值与体外受精结局的关系 [J]. 生殖医学杂志, 2005, 14(6):329-332.

- [7] 刘海全. 中药骨康对绝经后骨质疏松症骨质量改善作用的动物实验及临床研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2011:23.
- [8] 章汉旺,王文璇,马文红,等. 黄体酮加补佳乐用于黄体支持对IVF-ET妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2008,23(29):41 63 - 41 65.
- [9] KRZYSZTOF L, JOANNA L, MARIUSZ L, et al. E2 supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients under-going in vitro fertilization-embryo transfer cycles [J]. Fertil Steri, 2005,83(5):1 372 - 1 376.
- [10] HUANG YU NG E, SHU BIU YEUNG W, YEE LAN LAN E, et al. A rapid decline in serum oestradiol concentrations around the midluteal phase had no adverse effect on outcome in 763 assisted reproduction cycles [J]. Hum Reprod, 2000,15(9):1 903 - 1 908.
- [11] 江成龙,张昌军,王华,等. 黄体中期E2变化对IVF-ET结局的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008,16(2): 97 - 99.

(2013-09-17 收稿)

(上接第88页)

性的传播等, 儿科感染性疾病的治疗成为临床医生经常面临的问题, 抗感染药物对非感染或病毒性感染不但无效, 而且存在许多安全隐患和副作用^①。在儿科诊断是否为细菌感染性疾病时, 虽然细菌培养是金标准, 被使用得最多, 但由于培养、分离病原菌的时间较长, 常在病情好转出院时, 细菌培养结果尚未报告, 因此对疾病早期诊断的意义不大。而 hs-CRP 不受性别、年龄、贫血、抗生素、免疫抑制剂和激素等因素的影响, 具有发生细菌感染时迅速升高, 治疗有效时迅速下降的特点, 可以很好地鉴别细菌感染和病毒感染, 及时指导临床医师合理使用抗生素和进行疗效观察^②。本文结果显示, 在儿科感染性疾病中, 细菌感染 hs-CRP 水平与病毒感染及正常对照有显著差异, 而病毒感染与正常对照则无显著差异。细菌感染与病毒感染 hs-CRP 阳性率依次为 96.3% 和 31.8%。说明 hs-CRP 可以用来鉴别不同病原体的感染, 与国内外文献报道一致。

综上所述, 血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 在细菌感染患儿中的水平明显高于病毒性感染患儿, 加之具有较高的灵敏性和特异性, 可作为细菌感染或病毒感染的首选鉴别诊断指标。血清

hs-CRP 检测对于儿科感染性疾病的诊断、指导临床医师合理使用抗生素以及进行疗效观察等方面都具有较好的应用前景。

[参考文献]

- [1] 丛玉隆. 检验医学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009: 582.
- [2] 马廷和,王玉屏,吉大章,等. 小儿C-反应蛋白检查的相关分析[J]. 中国小儿急救医学, 2006,13(3):258 - 259.
- [3] 黄小兵,冯丽春,覃志坚. 血清CRP作为感染性标志物的临床应用研究[J]. 右江民族医学院学报, 2002,24(2): 271 - 272.
- [4] 郝莲英. C反应蛋白对小儿急性发热的鉴别田[J]. 中国中西医结合儿科学, 2010,2(4):363 - 364.
- [5] 金强. c反应蛋白检测在儿童急性感染性疾病中的应用[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2010,9(1):43 - 44.
- [6] 安有芬,唐仁满. 定量全血CRP检测的临床价值[J]. 西藏医药杂志, 2002,23(3):48 - 49.

(2013-09-03 收稿)