

血清孕酮水平对体外受精-胚胎移植结局的影响

钟依平, 周灿权, 庄广伦, 梁晓燕, 李洁

(中山医科大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)日血清孕酮水平对体外受精与胚胎移植(IVF-ET)结局的影响。【方法】回顾分析2000年2月至2001年1月947个IVF-ET周期的资料。【结果】在控制性超排卵中,按注射HCG日血清孕酮浓度不同分3组,依次为 ≤ 2.86 nmol/L(0.9 ng/mL)组、 > 2.86 nmol/L $\sim \leq 9.54$ nmol/L(3 ng/mL)组、 > 9.54 nmol/L组,IVF-ET的种植率分别为22.20%、19.75%、11.83%,临床妊娠率分别为45.91%、42.40%、26.53%。孕酮 > 9.54 nmol/L组的种植率及临床妊娠率比其它组低,经 χ^2 检验,有统计学意义。【结论】HCG注射日血清孕酮明显升高时,IVF-ET的种植率及临床妊娠率明显下降。

关键词: 受精, 体外; 胚胎移植; 孕酮; 妊娠

中图分类号: R711.71

文献标识码: A

文章编号: 1000-257X(2002)02-0124-03

Impact of Serum Progesterone Levels on Clinical Outcome of *in Vitro* Fertilization and Embryo Transfer

ZHONG Yi-ping, ZHOU Can-quan, ZHUANG Guang-lun, LIANG Xiao-yan, LI Jie. (Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Abstract 【Objective】 To evaluate the impact of serum progesterone concentration on the day of human chorionic gonadotropin (HCG) administration on clinical outcome of *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET). 【Methods】 947 cycles of IVF-ET performed in Reproductive Medical Center of the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences from February 2000 to January 2001 were analyzed retrospectively. 【Results】 Patients were divided into three groups according to serum progesterone levels ≤ 2.86 nmol/L(0.9 ng/mL), > 2.86 nmol/L $\sim \leq 9.54$ nmol/L(3 ng/mL), > 9.54 nmol/L on the day of HCG administration. Implantation rate was 22.20%, 19.75% and 11.83% respectively and pregnancy rate (PR) was 45.91%, 42.40% and 26.53% respectively in this 3 groups. Comparing with other groups, the implantation rate and PR were low in progesterone > 9.54 nmol/L group. The difference was statistically significant. 【Conclusion】 Implantation rate and clinical pregnancy rate significantly decrease when serum progesterone levels on the day of HCG administration dramatically increase.

Key words: fertilization in vitro; embryo transfer; progesterone; pregnancy

在体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的控制性促排卵中,注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)日的孕酮水平与IVF-ET结局的关系,国外有不少报道,结果不一,但国内很少,本研究回顾分析了本院2000年2月至2001年1月947个IVF-ET周期的资料,报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象为2000年2月至2001年1月在中山医科大学附属第一医院生殖中心接受体外受精的不孕病人。取卵周期共1056人次,去除供卵、代母治疗、输卵管配子移植、不成熟卵体外培养、因其它原因[如发热、重度卵巢过度刺激综合征(OHSS)]暂缓移植胚胎病例,共收集到947个体外

受精与胚胎移植周期。不孕原因包括男方因素、女性输卵管因素、盆腔粘连、子宫内膜异位症及其它因素(排卵障碍、多次人工受精失败及不明原因等)。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 在IVF-ET治疗前,收集病人的各项指标(年龄、不孕原因、年限及治疗情况)。注射HCG日采血分离血清,测定孕酮水平。取卵日记录获卵数,胚胎种植日记录受精数、卵裂数、移植胚胎数,移植胚胎后14 d查尿HCG,如果阳性定期查血、尿HCG,至妊娠7周左右超声实时显像检查妊娠胎数。

1.2.2 控制性超排卵方案 控制性超排卵应用长方案:在治疗前一个周期的黄体中期应用开始促性腺激素释放激素激动剂(GnRH_a)降调节,在月经周期的第3~5 d始给予促性腺激素进行控制性超排

收稿日期: 2001-09-08

基金项目: 广东省科委重点攻关基金资助项目(9827810)

作者简介: 钟依平(1963-),男,广东梅县人,主治医师,硕士,专长:生殖医学;周灿权,主任,教授,项目负责人。

卵(COH),用量依患者年龄及卵巢储备功能决定,一般每天肌注150~225 IU,有目的地控制和促进卵巢内多个卵泡的同步化发育和成熟,直到卵泡成熟(超声实时显像见双卵巢内有1个以上卵泡直径大于18 mm时),当天使用HCG 5 000~10 000 IU,在HCG使用后的36 h左右回收卵母细胞。

1.2.3 血清性激素水平的测定 注射HCG日上午采血分离血清,采用雅培测定系统(Abbott AxSYM System),以微粒酶标免疫分析方法(MEIA)测定血清孕酮水平。孕酮水平测定的灵敏度为0.064 nmol/L(0.02 ng/mL),批内变异3.33%~9.66%,批间变异<3.91%。

1.2.4 结果判定 取卵后培养4~6 h进行体外受精,受精后16~20 h检查原核确认受精情况,受精后约48 h见分裂成两细胞或以上为卵裂,临床妊娠判定见^[1]。

1.2.5 统计学处理 组间年龄、获卵数差别采用方差分析,组间率比较采用卡方检验。

2 结果

2.1 一般资料

观察对象的年龄21~45岁,平均(32±4)岁。不育年限半年至18年,平均(6±3)年。不孕原因:

输卵管因素487周期(51.43%)、男方因素293周期(30.94%)、盆腔粘连及子宫内膜异位症100周期(10.56%)、其它因素67周期(7.07%)。共获卵12 952个,每周期获卵1~58个,平均(14±8)个。总受精数9 528个,每周期受精1~37个,平均(10±6)个。总卵裂数8 998个,每周期卵裂1~37个,平均(9±6)个。总移植胚胎数3 181个,每周期移植胚胎数1~5个(一般限制≤3个),平均(3.4±0.8)个。种植胎数653个,种植率20.53%。临床妊娠数410例,临床妊娠率43.29%,重度OHSS 23例,其发生率2.43%。进行IVF-ET周期第1次697周期(73.60%)、第2次170周期(17.95%)、第3次51周期(5.39%)及第4次以上29周期(3.06%)。孕酮水平0.032~28.843 nmol/L(0.01~9.07 ng/mL)。

2.2 孕酮水平对IVF结局的影响

按孕酮水平由低到高分A组≤2.86 nmol/L(0.9 ng/mL)组、B组>2.86 nmol/L~≤9.54 nmol/L(3 ng/mL)组、C组>9.54 nmol/L组,其病因构成比、IVF-ET周期第次构成比,经 χ^2 检验, $P>0.05$,差异无统计学意义。各组的年龄、获卵数、受精率、卵裂率、移植胚胎数、种植率、临床妊娠率、重度OHSS发生率比较(表1)。

表1 各组孕酮水平对IVF结局的影响

Table 1 The impact of serum progesterone levels on clinical outcome of IVF-ET

	A group	B group	C group	P
IVF-cycles	464	434	49	
Age(year)	32±4	32±4	32±4	>0.05
Retrieved oocytes	12±7	15±8	19±11	<0.01
Fertilization rate(%)	73.97	73.24	73.09	>0.05
Cleavage rate(%)	94.62	94.30	94.27	>0.05
Implantation rate(%)	22.20	19.75	11.83	<0.01
Transferred embryos	3.4±0.8	3.4±0.8	3.4±0.6	>0.05
Pregnancy rate(%)	45.91	42.40	26.53	<0.05
Severe OHSS rate(%)	1.72	2.95	4.65	>0.05

孕酮水平>9.54 nmol/L组的种植率及妊娠率比其它组低($P<0.05$)。各组的年龄、移植胚胎数经方差分析,差异无统计学意义($P>0.05$)。各组的受精率、卵裂率、重度OHSS发生率,均经 χ^2 检验, $P>0.05$ 。各组比较获卵数逐渐增多, P 水平高,获卵多,将获卵数与孕酮水平进行Pearson相关分析,获卵数与孕酮水平呈正相关($r=0.229, P<0.01$)。

3 讨论

3.1 HCG注射日血清孕酮水平升高的原因

在自然周期中,已证实排卵前卵泡内的颗粒细胞亦能产生孕酮,由于颗粒细胞层缺乏血管,产生孕酮不能直接进入血循环,所以卵泡期血清孕酮很低,一般≤2.86 nmol/L,张以文等^[4]认为在卵泡期排卵前血清LH/FSH峰出现前约12 h,血清E₂、雄

激素水平降低,孕酮水平却略升,对 LH/FSH 峰的形成起协同作用。排卵后卵泡内膜血管进入黄体,孕酮能直接进入血循环,因此,黄体期血清孕酮水平升高。如血孕酮水平 $> 9.54 \text{ nmol/L}$,提示可能已排卵或黄素化。

有不少报道在控制性超排卵中卵泡晚期出现孕酮水平升高, Schoolcraft 等^[3]将 HCG 注射日血清孕酮水平以 2.86 nmol/L 为界,将血清孕酮水平 $> 2.86 \text{ nmol/L}$ 定为孕酮水平升高,发生率最低为 12% ^[4],最高为 71% ^[5], Fanchin 等^[6]综合报道发生率超过 30% 周期。本研究结果发生率为 51% (483/947)。

按孕酮水平由低到高不同分 3 组,平均获卵数分别为 (12 ± 7) 个、 (15 ± 8) 个、 (19 ± 11) 个,获卵数逐渐增多,将获卵数与孕酮水平进行 Pearson 相关分析显示,相关系数 $r = 0.229$, $P < 0.01$,获卵数与孕酮水平呈正相关。Abuzeid 等^[5]认为控制性超排卵中,经垂体降调节后 HCG 注射前孕酮水平的轻微升高,是来自多个卵泡的卵泡膜细胞的正常排卵前激素分泌,血清孕酮水平与卵泡发育的多少有关,血清孕酮水平稍为上升,是由于多个晚期卵泡分泌的孕酮进入血液所致。

3.2 HCG 注射日血清孕酮水平升高对 IVF 临床妊娠的影响

HCG 注射日孕酮水平升高是否对 IVF 的结局有影响一直有争论。本研究结果按孕酮水平不同分 3 组, A 组 $\leq 2.86 \text{ nmol/L}$ 、B 组 $> 2.86 \sim \leq 9.54 \text{ nmol/L}$ 、C 组 $> 9.54 \text{ nmol/L}$,各组的种植率分别为 22.20% 、 19.75% 、 11.83% ,妊娠率分别为 45.91% 、 42.40% 、 26.53% 。A 组与 B 组比较,种植率及临床妊娠率无明显差异,当孕酮 $> 9.54 \text{ nmol/L}$ 时,其种植率及妊娠率较低,与其它组比较,经 χ^2 检验,有统计学意义。HCG 注射日孕酮水平轻微上升并不影响胚胎种植率,但 HCG 注射日血清中孕酮水平明显升高 $(> 9.54 \text{ nmol/L})$ 时,IVF 种植率及妊娠率明显下降。

有多位学者^[4,7]等报道 HCG 注射日血清孕酮水平升高对 IVF 临床妊娠率有影响。Fanchin^[7]总结 585 个 IVF 周期孕酮水平 $> 2.86 \text{ nmol/L}$ ($n = 100$) 与 $\leq 2.86 \text{ nmol/L}$ ($n = 485$) 组比较,结果为获卵数、受精率、移植胚胎数无差别,但孕酮水平 $> 2.86 \text{ nmol/L}$ 组种植率及临床妊娠率较低,认为孕酮水平升高 $2.86 \sim 3.18 \text{ nmol/L}$ 并持续 2 d,可使

子宫内膜提早向分泌期转变,从而移动种植窗,影响胚胎的种植。Fanchin 等^[6]通过对赠卵治疗的研究报告, HCG 注射日血清孕酮水平升高 $> 2.86 \text{ nmol/L}$ 组与 $\leq 2.86 \text{ nmol/L}$ 组,获得的卵母细胞受精率、卵裂率无明显差异,受卵者的种植率、临床妊娠率亦无差异,提示孕酮水平升高对卵母细胞质量影响不明显,而影响子宫内膜容受性。

Nikas^[8]、Paulson 等^[9]发现排卵前血清孕酮水平过早升高与子宫内膜较早出现胞饮突有关,而子宫内膜胞饮突的研究提示了子宫内膜胞饮突的形成严格依赖血清孕酮的存在,子宫内膜胞饮突数量与 IVF 中胚胎移植的着床率有密切关系,血清孕酮水平过早上升,则子宫内膜胞饮突过早出现,加速了子宫内膜着床窗的提早关闭,降低了移植入子宫腔内的胚胎成功着床的机会。卵泡期血清孕酮水平过早明显升高,可使子宫内膜提早向分泌期转变,加速了子宫内膜着床窗的提早关闭,而影响子宫内膜容受性。

参考文献:

- [1] 钟依平,周灿权,庄广伦. 女性年龄对体外受精与胚胎移植临床效果的影响[J]. 中山医科大学学报, 1999, 20 增刊: 55.
- [2] 曹泽敏. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 34 ~ 59.
- [3] Schoolcraft W, Sinton E, Schlenker T, et al. Lower pregnancy rate with premature luteinization during pituitary suppression with leuprolide acetate. Fertil Steril 1991, 55: (3)563.
- [4] Silverberg K M, Bums W N, Olive D L, et al. Serum progesterone levels predict success of *in vitro* fertilization/embryo transfer in patients stimulated with leuprolide acetate and human menopausal gonadotropins[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 73(4): 797.
- [5] Abuzeid M D, Sasy M B. Elevated progesterone levels in the late follicular phase do not predict success of *in vitro* fertilization-embryo transfer[J]. Fertil Steril 1996, 65(5): 981.
- [6] Fanchin R, Righini C, Olivennes F, et al. Premature progesterone elevation do not alters oocyte quality in *in vitro* fertilization[J]. Fertil Steril 1996, 65(5): 1178.
- [7] Fanchin R, Ziegler D, Taieb J. Premature elevation of plasma progesterone alters pregnancy rates of *in vitro* fertilization and embryo transfer[J]. Fertil Steril 1993, 59(5): 1090.
- [8] Nikas G, Develioğlu O H, Toner J P, et al. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles[J]. Hum Reprod 1999, 14(3): 787.
- [9] Paulson R J, Sauer M V, Lobo R A. Potential enhancement of endometrial receptivity in cycles using controlled ovarian hyperstimulation with antiprogesterins: a hypothesis[J]. Fertil Steril 1997, 67(2): 321.

(编辑 张恩健)