

# 体外受精超排卵周期中合用人类生长激素的观察<sup>①</sup>

庄广伦<sup>②</sup> 翁世湘 周灿权

(中山医科大学附属第一医院妇产科;广州,510089)

**提 要** 低剂量重组人类生长激素(HGH)与人类绝经期促性腺激素(HMG)合用于体外受精与胚胎移植(IVF-ET)超排卵周期中,反应欠佳的不育患者,发现能促进卵子成熟,提高受精率,增加移植胚胎数,明显改善妊娠率,但未能影响卵泡的增补及减少诱发排卵所需HMG的剂量和用药时间。血清IGF-1水平在使用外源性生长激素(GH)期间明显升高,而对照组无类似变化,证实低剂量GH在本研究中的使用是有效的。

**关键词** 超排卵周期; 生长激素; 类胰岛素生长因子-1; 体外受精-胚胎移植

**中图分类号** R711.6

在体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)超排卵周期中,有部分病人的卵巢对促性腺激素(Gonadotropin, Gn)刺激反应欠佳,表现为诱发排卵所需Gn用量较大,卵泡增补数及采集到的成熟卵细胞数较少,影响了IVF-ET的成功率。最近的资料显示:除Gn外,生长激素(Growth Hormone, GH)也可直接通过类胰岛素生长因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1)间接影响卵巢功能,调节卵泡的生长和发育<sup>[1]</sup>。本文观察IVF-ET超排卵周期中卵巢反应欠佳者合用GH后的疗效,研究GH对卵泡增补及发育、卵子受精、胚胎质量及妊娠率的影响,探讨外源性GH的作用机制及用于诱发排卵的有效剂量。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

将以前至少在一个IVF周期中对超排卵刺激反应欠佳的27例病者为研究对象。符合下述条件之一者被认为对超排刺激反应欠佳:(1)诱发排卵所需Gn总量 $\geq 25$ 安瓿或每日有效剂量 $\geq 3$ 安瓿;(2)持续用Gn 7 d未见卵泡发育,或持续用Gn时,卵泡增补少,至hCG注射日平均

直径 $\geq 14$ mm的卵泡数 $\leq 3$ 个,或采集到的卵子数 $\leq 3$ 个,可供ET的胚胎数 $\leq 2$ 个。此外,对象必须具备下列条件:(1)基础促卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平均正常(即血FSH $< 20$ mIU/L, LH $< 20$ mIU/L);有正常月经周期,基础体温(BBT)为双相;血清催乳素(PRL)水平正常( $< 23$ ng/ml);(2)不育原因多为输卵管因素或原因不明,均需用腹腔镜或子宫输卵管碘油造影检查诊断;(3)距前次IVF或用其他激素类药物至少相隔3个月。受试对象随机分成两组,GH组12例,对照组15例,其平均年龄分别为 $33.2 \pm 3.9$ 岁和 $32.3 \pm 3.9$ 岁,不育时间分别为 $7.2 \pm 2.8$ 年和 $6.3 \pm 3.2$ 年。

### 1.2 治疗方案

(1)对照组:诱发排卵方案为促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)/HMG/hCG见文献<sup>[2]</sup>,Gn的使用剂量根据前1周期卵巢的反应进行个体化的调节。(2)GH组:诱发排卵方案为GnRH-a/HMG-GH/hCG,与对照组不同的是病人从开始注射Gn日起合用GH(Saizen, Serono) 2 IU,隔日肌注,共6次。有关排卵监测、取卵、受精及胚胎移植操作步骤以及卵子成熟度和胚胎评分详见文献<sup>[3]</sup>。用放射免疫法测定血中雌二醇(E<sub>2</sub>)、黄体酮(P)、FSH、LH、IGF-1

① 本课题获国家自然科学基金资助  
② 第一作者,56岁,男,教授

的浓度,其批内及批间变异系数均在控制范围内。统计学处理采用成组比较的 *t* 检验、 $\chi^2$  检验及 Ridit 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组病人 Gn 给药与卵泡发育情况见表 1

在用药前一周期的卵泡早期(月经第 3 天)测得基础 FSH、LH、E<sub>2</sub>、GH 及 IGF-1 水平,两组间无显著性差异( $P>0.05$ )。

表 1 两组病人 Gn 给药与卵泡发育情况

	GH 组	对照组
Gn 用药时间(d)	6.7±1.3	8.1±1.6
Gn 用药总量(支)	16.6±4.9	19.2±5.6
hCG 注射日 E <sub>2</sub> 水平(pmol/ml)	3511±1949	2912±1495
取卵日≥14mm 的卵泡数(个)	5.2±2.6	4.2±2.1

注:两组比较, $P>0.05$

### 2.2 两组病人超排卵周期血中激素变化

尽管采用 GnRH-a 长方案给药,两组病人血清 IGF-1 及 GH 基础水平并未因降调节作用而降低。血清 IGF-1 水平在使用外源性 GH 后明显上升,在 Gn 注射第 4 日为  $211 \pm 38\text{ng/ml}$ ,第 7 日为  $222 \pm 46\text{ng/ml}$ ,与 Gn 开始注射日的浓度( $150 \pm 44\text{ng/ml}$ )相比,其差异有显著性( $P$  值分别  $<0.05$  及  $0.01$ ),以后逐渐回复基础水平,并于黄体期又有上升。对照组超排卵周期血清 IGF-1 的水平未见类似变化(见附图)。测定超排卵周期血清中 FSH、LH、E<sub>2</sub>、P 的浓度变化未能发现这些激素水平在两组间有显著性差异。

### 2.3 GH 治疗对卵子、胚胎及妊娠率的影响

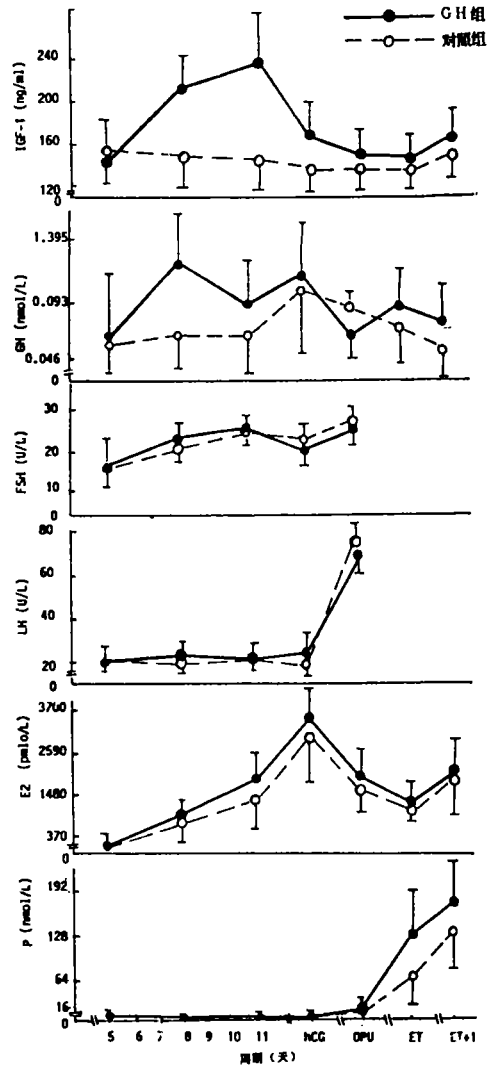
表 2 显示 GH 组卵子较为成熟。由表 3 可见两组病人取卵数无明显差别,但 GH 组受精卵数及受精率均显著高于对照组。两组病人卵裂率相近,但获得胚胎数及移植胚胎数在 GH 组明显多于对照组。由于卵裂率及胚胎形态评分在两组间没有显著差别,故 GH 组胚胎数及移植胚胎数的增加与受精率提高有关。GH 组临床妊娠 5 例(其中 1 例孕 2<sup>+</sup> 月流产,另 4 例正在妊娠中,均

为单胎),妊娠率 41.7%。对照组临床妊娠 2 例(1 例已分娩一正常胎儿,另一例正在妊娠中,均为单胎),妊娠率 13.3%。

表 2 卵子成熟的分级

	Ⅲ级	Ⅱ级	I级	合计
GH 组	46	33	11	80
对照组	38	42	7	87

注:两组比较, $P<0.025$



附图 两组病人超排卵周期血中激素变化

## 3 讨论

### 3.1 GH 对卵巢反应性及卵泡增补的影响

随着生殖生理各个环节研究的深入,人们已认识到 Gn 并非是卵巢功能唯一的调节因素, GH 及各种肽生长因子对卵泡发育也具有重要的意义。Homburg 等<sup>[4]</sup>作者报道合用 GH 和 HMG 治疗卵巢对 Gn 抵抗的病人可增强卵巢反应性,显著减少诱发排卵所需 HMG 的总剂量、每日有效剂量及用药时间。而本研究结果显示对超排卵方案反应欠佳的妇女加用 GH 并未改善卵巢反应性及卵泡增补情况,因两组病人诱发排卵所需的 Gn 总量及用药时间、hCG 注射日血清 E<sub>2</sub> 浓度及取卵日 ≥14mm 直径的卵泡数均无显著性差别。这种差异的原因可能因为本研究的治疗对象不同,因有资料<sup>[5]</sup>证实 GH 水平低下的病

人对外源性 Gn 治疗不敏感, GH 缺乏可以是垂体机能减退的一个组成部分,因此,在下丘脑—垂体功能障碍及卵巢对 Gn 不敏感的病人可能有相对性 GH 缺乏或受刺激后 GH 的分泌能力异常,加用 GH 后可明显增强卵巢反应性。然而本研究选择的是血清 Gn 及 GH 基础水平正常,有规则月经的不育妇女,尽管经过 GnRH-a 降调节抑制,但其卵泡早期血清 GH 及 IGF-1 水平并未受影响, GH 分泌能力也无异常,故补充 GH 不改变卵巢的敏感性。另外,由于本方案使用的 GH 剂量较小,是否该剂量 GH 尚未能影响卵巢对 Gn 的反应性及卵泡增补,而只是改善了现有卵子的成熟与质量,这有待今后继续探讨。

表3 两组患者受精率、卵裂率及妊娠率的比较

组别	取卵数 (个)	受精卵数		卵裂数 (%)	胚胎数 (个)	移植胚胎数 (个)	妊娠	
		个	(%)				例数	(%)
GH	6.7±3.4	5.3±2.3	78.8	87.3	4.6±1.9	3.7±1.15	5	41.7
对照	5.8±3.1	3.7±2.2	63.8	84.1	3.1±2.1	2.6±1.5	2	13.3
P	>0.5	<0.05	<0.01	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

### 3.2 GH 对卵子、胚胎质量及妊娠率的影响

本研究结果显示两组病人卵泡增补数及取卵数无明显性差异,但 GH 组卵子较对照组更为成熟,受精率及受精卵数明显高于对照组,这一结果尚未见有文献报道。有关 GH 和/或 IGF-1 对卵子质量的影响尚不清楚,推测由于 IGF-1 促进 FSH 诱导的 LH 受体形成而使颗粒细胞对 hCG 反应性增高,刺激卵子恢复减数分裂而达到最后成熟。也有人认为一些卵巢对 Gn 刺激反应不良者其卵巢内生长因子及其调节可能有异常,加用 GH 后可纠正这种异常而促进卵子成熟<sup>[6]</sup>。本实验还发现两组病人间获得胚胎数和移植胚胎数有显著性差异,但胚胎形态评分及卵裂情况而无明显差别,说明前者的增加是由于受精率提高而引起,后者则反映合用 GH 并未改善胚胎质量,这与 Paria 等发现在种植前鼠胚胎中加入 IGF-1 也可能调节胚胎早期的生长、发育,这方面有待进一步证实。

本研究结果证实合用 GH 后妊娠率有明显提高,这不仅由于卵泡发生的改善,更主要与受精卵裂数及移植胚胎数增加有关。最近,也有的证据<sup>[7]</sup>表明在增生晚期内膜及蜕膜中有 IGF-1 及其结合蛋白基因的表达,提示 IGF-1 对胚胎种植过程亦有影响。体外实验<sup>[8]</sup>提示 GH 与 hCG 有协同作用,增加人类黄体细胞产生 P,有助于维持黄体分泌活性。本实验也发现 GH 组血清 IGF-1 水平在黄体早期又有上升,且同期血清 P 水平较对照组增高,尽管其差异尚未达到显著性水平,但亦提示 GH 及 IGF-1 可能对黄体功能有影响,因此,推测妊娠率的提高也可能与 GH 直接或通过 IGF-1 间接改善内膜接受性有关。

### 3.3 关于外源性 GH 的有效剂量

关于外源性 GH 用于诱发排卵时有效剂量仍在探讨之中, Homburg 等在初期研究中使用大剂量 GH(24 IU/日,隔日肌注,共6次,总剂量 144 IU/周期,相当于侏儒症患者替代治疗剂

量的6倍),显然这种剂量是药理性的。作者以后使用少得多的剂量亦可获得类似效果。目前认为外源性GH使卵巢对Gn刺激敏感性是一种生理替代机制,GH在生殖过程中起允许作用(Permissive role)。Burger<sup>[9]</sup>等对卵巢抵抗Gn的病人使用3种不同的GH剂量(分别28、84及120 IU/周期),发现在减少诱发排卵所需Gn用量方面效果相似,提示小剂量GH在增强卵巢反应性方面同样有效。Blumenfeld<sup>[10]</sup>等使用GH 16 IU/周期,治疗1例低Gn垂体性闭经病人,显著减少了HMG用量并获得妊娠。本实验采用的GH剂量更小(2 IU/日,隔日肌注共6次,总剂量为12 IU/周期),发现血清IGF-1水平有明显升高,并显著改善了受精率,增加了可移植胚胎数及妊娠率,说明该小剂量GH的使用仍然有效,但却降低了治疗成本,避免了大剂量GH给药可能发生的副作用(如高血压、关节痛、内脏增大、高血糖及免疫反应等异常)。然而,GH的最低有效剂量还有待进一步确定。

参 考 文 献

- 1 Adashi EY, Resnick CE, Hernandaz RD, et al. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr Rev*, 1985, 6 : 400
- 2 庄广伦, 顾正田, 周灿权. Buserelin 在超排卵周期中的作用及对卵泡液影响. *中华妇产科杂志*, 1993, 28 : 10
- 3 庄广伦, 周灿权, 张秀俊, 等. 人类体外授精与胚胎移植. *中山医科大学学报*, 1991, 12 : 299

- 4 Homburg R, Eshel A, Abdalla HI. Growth hormone facilitates ovulation induction by gonadotropins. *Clin Endocrinol*, 1988, 29 : 113
- 5 Menashe Y, Lunenfeld B, Parient C, et al. Can growth hormone increase, after clonidine administration, predict the dose of human menopausal hormone needed for induction of ovulation? *Fertil Steril*, 1990, 53 : 432
- 6 Owen EJ, West C, Mason BA, et al. Co-treatment with growth hormone of sub-optimal responders in IVF-ET. *Hum Reprod*, 1991, 6 : 524
- 7 Croze F, Kennedy TG, Schroedter IC, et al. Expression insulin-growth factor-1 and insulin-growth factor binding protein-1 in the rat uterus during decidualization. *Endocrinology*, 1990, 127 : 1995.
- 8 Lanzone A, Fulghesu AM, Simone ND, et al. Human growth hormone enhance progesterone production by human luteal cells in vitro , evidence of a synergistic effect with human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*, 1992, 57 : 92
- 9 Burger HG, Kovacs GT, Polson DM, et al. Ovarian sensitization to gonadotropin by human growth hormone. *Clin Endocrinol*, 1991, 35 : 119
- 10 Blumenfeld Z, Lunenfeld B. The potentiating effect of growth hormone on follicle stimulation with human menopausal gonadotropin in a panhypopituitary patient. *Fertil Steril* , 1989, 52 : 328

(1993-08-07 收稿 1994-05-23 修回)



· 题 录 ·

李 刚, 等 逆转录聚合酶链反应快速诊断登革病毒感染及型别鉴定 *中华医学杂志*, 1993, 73(10) : 605~608

# THE EFFECT OF CO-ADMINISTRATION OF GH AND GN IN WOMEN WITH SUB-OPTIMAL RESPONSE TO OVARIAN HYPERSTIMULATION IN IVF-ET

Zhuang Guanlun    Wong Shixiang    Zhou Canquan  
(Department of Gynecology & Obstetrics, First Affiliated Hospital of  
Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

The co-administration of low dose GH and Gn to women with suboptimal response to GnRH-a/HMG/hCG hyperstimulation regimen during previous cycles in IVF-ET might be beneficial by promoting the maturation of oocytes, improving the fertilization rate and increasing the number of embryos replaced. Our results showed the pregnancy rate increased significantly. However, this protocol neither enhanced ovarian response to Gn, nor reduced Gn dosage required for follicular recruitment. The levels of IGF-1 in the Co-treatment group increased significantly as compared with the control group. The present study showed that the administration of GH in low doses is effective.

**Key words**    superovulation cycle; somatotropin; insulin-like growth factor-1; in vitro fertilization and embryo transfer

\*\*\*\*\*

· 新成果 ·

## 鼻咽癌早诊研究——EB 病毒血清学与光 纤镜检查的前瞻性观察

课题负责  闵华庆

(中山医科大学附属肿瘤医院, 广州, 510060)

本成果是由肿瘤医院闵华庆教授等人完成, 于1993年获广东省科技进步三等奖。课题组在广东省鼻咽癌高、中、低发区的五个市、县现场对12万余名居民进行了4年以上的追踪观察, 用EB病毒血清学的3项指标, 进一步阐明了EB病毒与鼻咽癌的密切关系, 并提出鼻咽癌高危人群的监测指标。本研究结合鼻咽光纤镜检查, 使筛查手段更深入, 明显提高了鼻咽癌的早期检出率, 有利于鼻咽癌二级预防的开展, 具有较大的实用价值和社会效益。

(陈丽芳)