

生长激素对多囊卵巢综合征患者 体外受精-胚胎移植的影响

张林渊¹, 张金波², 陶永明¹, 常艳军¹, 刘维凯³

(山西省运城市中心医院, 1. 检验科, 2. 泌尿科, 3. 生殖医学科, 山西 运城, 044000)

摘要: **目的** 探讨生长激素(GH)对多囊卵巢综合征(PCOS)患者体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的影响。**方法** 选取110例PCOS患者作为研究对象,采用随机数表法分为GH组与对照组,每组55例。2组患者均采用IVF-ET治疗,且GH组在促排卵过程中接受重组人生长激素(rhGH)肌肉注射治疗。比较2组患者治疗前与人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日(简称HCG日)的血清GH、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平和取卵日的卵泡液GH、IGF-1水平,并比较2组患者卵母细胞发育情况和IVF-ET结局。**结果** HCG日, GH组血清GH、IGF-1水平高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组血清GH、IGF-1水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。HCG日, GH组血清GH、IGF-1水平依次为(9.76 ± 2.32)、(146.54 ± 23.79) $\mu\text{g/L}$, 分别高于对照组的(2.04 ± 0.53)、(109.88 ± 21.05) $\mu\text{g/L}$, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 取卵日, GH组卵泡液GH、IGF-1水平依次为(3.18 ± 0.52)、(101.42 ± 17.36) $\mu\text{g/L}$, 分别高于对照组的(2.66 ± 0.48)、(89.17 ± 13.58) $\mu\text{g/L}$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者GV期、MⅠ期卵子数目比较,差异无统计学意义($P > 0.05$); GH组MⅡ期卵子数目为(15.16 ± 3.23)个,多于对照组的(10.78 ± 2.59)个,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GH组卵胞浆内单精子注射(ICSI)受精率、卵裂率、优质胚胎率依次为86.93%、93.66%、49.66%, 分别高于对照组的80.61%、88.91%、41.84%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** PCOS患者促排卵过程中外源性补充GH可提高血清和卵泡液中GH、IGF-1含量,促进卵母细胞发育,提高ICSI受精率和优质胚胎率。

关键词: 多囊卵巢综合征; 体外受精-胚胎移植; 卵胞浆内单精子注射; 生长激素; 胰岛素样生长因子-1

中图分类号: R 711.75; R 456 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)04-048-04 DOI: 10.7619/jcmp.20222139

Effects of growth hormone on *in vitro* fertilization-embryo transfer in patients with polycystic ovary syndrome

ZHANG Linyuan¹, ZHANG Jinbo², TAO Yongming¹, CHANG Yanjun¹, LIU Weikai³

(1. Department of Laboratory Medicine, 2. Department of Urology, 3. Department of Reproductive Medicine, Yuncheng Central Hospital of Shanxi Province, Yuncheng, Shanxi, 044000)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of growth hormone (GH) on *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of 110 PCOS patients were selected and divided into GH group and control group by random number table method, with 55 cases in each group. Both groups were treated with IVF-ET, and the GH group innovatively received intramuscular injection of recombinant human growth hormone(rhGH) during ovulation induction. The serum GH and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels before treatment and on the injection day of human chorionic gonadotropin (HCG), levels of GH and IGF-1 in follicular fluid on the day of egg retrieval, development of oocytes, and IVF-ET outcomes of the two groups were compared. **Results** On HCG day, the serum GH, IGF-1 in the GH group were significantly increased than before treatment ($P < 0.05$), while the control group had no significant change compared with the treatment before ($P > 0.05$). The serum GH, and serum IGF-1 on HCG day in the GH group were (9.76 ± 2.32) $\mu\text{g/L}$ and (146.54 ± 23.79) $\mu\text{g/L}$, which were higher than (2.04 ± 0.53) $\mu\text{g/L}$ and (109.88 ± 21.05) $\mu\text{g/L}$ in the control group($P < 0.05$); the follicular fluid GH and IGF-1 on the day of oocyte retrieval in the GH group were (3.18 ± 0.52) $\mu\text{g/L}$ and (101.42 ± 17.36) $\mu\text{g/L}$, which were higher than (2.66 ± 0.48) $\mu\text{g/L}$ and (89.17 ± 13.58) $\mu\text{g/L}$ in control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant difference in

the number of ovum in GV stage and M I stage between the two groups ($P > 0.05$). The number ovum in M II stage in the GH group was (15.16 ± 3.23), which was higher than (10.78 ± 2.59) in control group ($P < 0.05$). The fertilization rate, cleavage rate and high quality embryo rate of the GH group were 86.93% , 93.66% and 49.66% , which were higher than 80.61% , 88.91% and 41.84% in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The exogenous supplementation of GH in the process of ovulation induction in PCOS patients can increase the content of GH and IGF-1 in serum and follicular fluid, synergistically promote oocyte development and oocyte development, and increase ICSI fertilization rate and high-quality embryo rate.

Key words: polycystic ovary syndrome; *in vitro* fertilization-embryo transfer; intracytoplasmic sperm injection; growth hormone; insulin-like growth factor-1

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄女性常见病,发病率为6%~10%,且造成了约75%的无排卵性不孕。体外受精-胚胎移植(IVF-ET)是PCOS不孕患者的重要治疗手段,但由于卵泡发育及卵母细胞成熟障碍等问题,常会治疗失败^[1]。研究^[2]认为,卵巢对促性腺激素(Gn)刺激的反应性会影响卵母细胞质量与数量,故如何有效提高PCOS患者卵巢组织对Gn的反应性已成为临床人员关注的热点问题。研究^[3]表明,在控制性促排卵过程中添加外源性生长激素(GH)有利于提高卵巢组织对Gn的反应性,但该方案的有效性仍需更多研究加以验证。本研究探讨GH对接受IVF-ET治疗的PCOS患者血清和卵泡液GH、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平等的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经医院伦理委员会审核批准(审批号YK-2020-06),选取2020年2月—2021年2月于本院接受IVF-ET治疗的110例PCOS患者作为研究对象,患者均签署知情同意书。纳入标准:①符合《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[4]中PCOS诊断标准者;②具有IVF-ET/卵胞浆内单精子注射(ICSI)治疗指征者;③年龄≤35岁者。排除标准:①有其他卵巢疾病或手术史患者;②伴子宫内膜异位症等可能影响生育能力的疾病者;③配偶精液异常或夫妻双方染色体异常者。2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 2组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄/岁	体质量指数/(kg/m ²)	基础FSH/(U/L)	基础E ₂ /(pmol/L)	基础LH/(U/L)
对照组	55	29.79 ± 3.57	22.17 ± 2.08	6.09 ± 1.13	142.18 ± 18.31	7.75 ± 1.27
GH组	55	30.31 ± 3.89	22.42 ± 2.29	6.21 ± 1.05	139.47 ± 15.45	7.69 ± 1.40

FSH: 促卵泡激素; E₂: 雌二醇; LH: 黄体生成素。

1.2 方法

1.2.1 促排方案: 采用黄体期降调节长方案控制性超排卵方案,黄体中期肌肉注射(简称肌注)促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)1.3 mg,月经第2天抽血检测黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)水平评价降调节效果(血清E₂ < 110 pmol/L, LH < 5 U/L),第3天肌肉注射75.0~112.5 U/d促卵泡激素(FSH)并用阴道B超监测卵泡发育。GH组参考文献^[5]进行短期辅助治疗,即促排卵同步应用重组人生长激素(rhGH)(珍怡,上海联合赛尔生物)至人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日(简称HCG日),4 U/d。当检测到成熟卵泡时停止注射FSH,当晚11点采集患者静脉血并肌注HCG(上海丽珠),剂量5 000~10 000 IU,注射

36 h后取卵,同时收集卵泡液。
1.2.2 IVF-ET: 取卵后对M II期卵子进行ICSI授精,2~3 d后将胚胎移植至宫腔内。移植后每日肌注黄体酮40 mg,2周后检测血清β-HCG水平,4周后经阴道B超检查确认临床妊娠。
1.3 观察指标
1.3.1 血清和卵泡液GH、IGF-1水平: 治疗前和HCG日分别采集患者空腹外周静脉血,取卵日收集患者卵泡液。离心(2 500 转/min, 15 min)后留取上清液,采用时间分辨免疫荧光法检测血清和卵泡液GH水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清和卵泡液IGF-1水平。
1.3.2 胚胎评级: 参考文献^[6]对胚胎进行形态学评分,分为I级、II级、III级、IV级。优质胚胎判

定标准为第 2 天胚胎细胞数目 3~5 个且形态学评分 $\geq$ Ⅱ级,或第 3 天胚胎细胞数目 7~9 个且形态学评分 $\geq$ Ⅱ级。

1.3.3 卵母细胞发育情况:比较 2 组患者 GV 期卵子数目、MⅠ期卵子数目、MⅡ期卵子数目。

1.3.4 体外受精情况:比较 2 组 ICSI 受精率、卵裂率、优质胚胎率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学处理,计数资料以[$n(\%)$]描述,比较采用 χ^2 检验,

计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,比较采取 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 GH、IGF-1 水平比较

HCG 日, GH 组血清 GH、IGF-1 水平高于治疗前,且高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$); HCG 日,对照组血清 GH、IGF-1 水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者血清 GH、IGF-1 水平比较($\bar{x} \pm s$) μg/L

组别	n	血清 GH		血清 IGF-1	
		治疗前	HCG 日	治疗前	HCG 日
对照组	55	1.88 ± 0.44	2.04 ± 0.53	106.57 ± 20.48	109.88 ± 21.05
GH 组	55	1.71 ± 0.45	9.76 ± 2.32* [#]	107.06 ± 17.76	146.54 ± 23.79* [#]

GH: 生长激素; HCG: 胰岛素样生长因子-1。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, [#] $P < 0.05$ 。

2.2 卵泡液 GH、IGF-1 水平比较

取卵日, GH 组卵泡液 GH、IGF-1 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者取卵日的卵泡液 GH、IGF-1 水平比较($\bar{x} \pm s$) μg/L

组别	n	卵泡液 GH	卵泡液 IGF-1
对照组	55	2.66 ± 0.48	89.17 ± 13.58
GH 组	55	3.18 ± 0.52*	101.42 ± 17.36*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 卵母细胞发育情况

2 组 GV 期、MⅠ期卵子数目比较,差异无统计学意义($P > 0.05$); GH 组 MⅡ期卵子数目多于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者卵母细胞发育情况比较($\bar{x} \pm s$) 个

组别	n	GV 期卵子数目	MⅠ期卵子数目	MⅡ期卵子数目
对照组	55	1.05 ± 0.25	2.64 ± 0.41	10.78 ± 2.59
GH 组	55	1.13 ± 0.28	2.84 ± 0.49	15.16 ± 3.23*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 体外受精情况

GH 组 ICSI 受精率、卵裂率和优质胚胎率均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 2 组患者体外受精情况比较[$n(\%)$]

组别	n	ICSI 受精	卵裂	优质胚胎
对照组	55	478(80.61)	425(88.91)	200(41.84)
GH 组	55	725(86.93)*	679(93.66)*	360(49.66)*

ICSI: 卵胞浆内单精子注射; 对照组 ICSI 受精率、卵裂率、优质胚胎率计算中的分母依次为 593、478、478, 观察组则依次为 834、725、725。与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨 论

正常排卵周期受到性腺及卵巢内环境的调节,是一种复杂的生理过程。GH 可通过调节下丘脑-垂体-卵巢轴影响卵巢及卵泡发育,与 PCOS 有密切关联。PCOS 患者大多会出现基础 GH 分泌减少,引起垂体 GH 储备不足。邬晓琳等^[7]认为, rhGH 对卵巢储备功能减退、卵巢低反应、胚胎反复种植失败均有显著改善作用。rhGH 是对机体生长发育具有调节作用的多肽,较高水平的 rhGH 有利于促进下丘脑及垂体分泌更多的 GH 受体,从而增加 Gn 的分泌,并提高卵巢对 Gn 的反应性,因此从理论上而言,外源性补充 rhGH 可发挥一定的助孕作用,这也是将 rhGH 应用于 PCOS 患者 IVF-ET 的理论依据。

体外研究^[8]证实,超排卵过程中外源性补充 GH 可通过对配体-受体途径及 IGF-1 介导通路的作用影响卵巢的细胞因子微环境,从而促进 PCOS 患者的卵母细胞成熟。基于此,本研究创新性地在 PCOS 患者常规促排方案基础上给予外源性补充 GH,发现 GH 组 MⅡ期卵子数目、ICSI 受精率、卵裂率和优质胚胎率均显著多于或高于对照组,提示外源性补充 GH 可促进卵母细胞发育,改善 PCOS 患者 IVF-ET 结局。研究^[9]表明, GH 可调节下丘脑-垂体-卵巢轴,从而影响卵巢成熟及卵母细胞发育。研究^[10]发现, GH 不足可引发卵巢成熟障碍,并使性腺对 Gn 的敏感度降低,不利于胚胎发育,而外源性补充 GH 则可有效促进卵母细胞成熟及卵巢成熟,使 IVF-ET 治疗的 ICSI 受

精率、卵裂率、优质胚胎率显著提高。ZEHRAMI 等^[11]研究证实, GH 可调节线粒体活性及细胞内钙稳态, 进而提高卵母细胞质量, 增加 M II 期卵子数目, 提高胚胎质量。此外, GH 可改善卵巢血流循环及微环境, 进而改善卵巢反应性、获卵数和胚胎质量。

MELDRUM D R 等^[12]认为, 促排卵过程中外源性补充 GH 对 PCOS 患者 GH-IGF 轴功能的影响是改善 IVF-ET 治疗结局的关键, 但 GH 无法直接促进卵巢细胞中 IGF-1 分泌, 也无法上调人卵巢 IGF-1 受体基因表达。本研究结果显示, 相较于治疗前, GH 组患者 HCG 日的血清 GH、IGF-1 水平均显著升高, 但对照组无显著变化, 此外 GH 组患者取卵日的卵泡液 GH、IGF-1 水平均显著高于对照组, 说明外源性补充 GH 后血清与卵泡液中 GH、IGF-1 水平的升高是刺激卵巢反应的主要途径。NORMAN R J 等^[13]研究证实, 血清 GH 水平升高可对下丘脑-垂体-卵巢轴造成刺激, 促进肝脏中 IGF-1 合成并与 GH 协同提高卵巢反应性, 与本研究结论相符。

IGF-1 具有胰岛素样生物学效应, 可协同 Gn 促进性激素合成, 并对卵巢周期性优势卵泡的选择进行调节。另外, IGF-1 可通过以下途径影响卵泡发育: 一是有助于启动原始卵泡向初级卵泡转变; 二是与 LH 协同刺激卵泡膜细胞, 增加雄烯二酮、孕激素等的合成, 从而促进卵泡发育; 三是与 LH 等共同调节血管内皮生长因子, 促使卵泡颗粒细胞分泌血管内皮生长因子, 从而促进排卵; 四是有利于抑制卵泡凋亡^[14]。因此, 卵泡液 IGF-1 水平越高, 胚胎质量越好。卵泡液是卵母细胞生长的环境, 对刺激卵子成熟及精子活动有重要作用。研究^[15]表明, 卵泡液中相关因子水平可影响胚胎发育及囊胚期细胞数, 其中以 GH、IGF-1 的影响最为显著, 可协同调节颗粒中雌激素、孕激素的合成, 并提高卵泡刺激素及芳香化酶的活性, 从而促进卵泡发育。

国外研究^[16-17]证实, 高水平 IGF-1 与受体结合后可激活多条信号传导通路, 包括蛋白激酶 B、丝裂原活化蛋白激酶通路等, 进而调节下游因子活性, 但具体调控机制及其相关因子仍未明确, 有待在后续研究中进一步探讨。此外, GH 用药指征、用药剂量等仍缺乏统一标准, 确定外源性补充 GH 的最适宜人群和 GH 最小使用剂量等可能是未来的主要研究方向之一。

综上所述, PCOS 患者促排卵过程中外源性

补充 GH 可提高血清和卵泡液中 GH、IGF-1 含量, 协同促进卵母细胞发育, 提高 ICSI 受精率和优质胚胎率。

参考文献

- [1] 李扬璐, 阮祥燕. 多囊卵巢综合征与不良妊娠结局的研究进展[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(1): 8-11.
- [2] 董亚光, 朱琳, 陈浩喏. 多囊卵巢综合征产科并发症及其机制的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(9): 112-116.
- [3] 秦爽, 阮祥燕, 王宾红, 等. 多囊卵巢综合征患者促排卵周期中成熟卵泡性激素浓度对妊娠的影响[J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(4): 530-535.
- [4] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [5] 田莉, 王婷, 卢娜, 等. 生长激素不同应用时间对 IVF 助孕结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(2): 188-192.
- [6] 肖亚玲, 孙正怡. 胚胎形态学评估的临床应用价值[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(1): 60-64.
- [7] 郭晓琳, 黄玲玲, 梁蕾, 等. 重组人生长激素在人类辅助生殖技术助孕中的应用进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(3): 241-245.
- [8] 吴正中, 李雪梅, 刘兰云, 等. 生长激素改善多囊卵巢综合征患者卵母细胞成熟度的研究[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(11): 1346-1351.
- [9] ESMAEILNEZHAD Z, BABAJAFARI S, SOHRABI Z, *et al.* Effect of synbiotic pomegranate juice on glycemic, sex hormone profile and anthropometric indices in PCOS: a randomized, triple blind, controlled trial[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2019, 29(2): 201-208.
- [10] 江波. 代谢相关性多囊卵巢综合征及其理论基础[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(2): 1-4, 9.
- [11] ZEHRAMI M, MAQBOOL M, ARA I. Polycystic ovary syndrome and infertility: an update[J]. Int J Adolesc Med Health, 2021, 34(2): 1-9.
- [12] MELDRUM D R, QUAAS A M, SU H I. Why is growth hormone underutilized for our most difficult IVF couples? [J]. Fertil Steril, 2018, 110(7): 1261-1262.
- [13] NORMAN R J, ALVINO H, HULL L M, *et al.* Human growth hormone for poor responders: a randomized placebo-controlled trial provides no evidence for improved live birth rate[J]. Reprod Biomed Online, 2019, 38(6): 1261-1262.
- [14] 黄惠娟, 向伟楚, 王晶, 等. 多囊卵巢综合征患者 GH、IGF-1 水平检测对预测体外受精-胚胎移植结局的价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(3): 368-370, 286.
- [15] LAZUROVA I, FIGUROVA J, LAZUROVA Z, *et al.* Insulin-like growth factor (IGF) system and hormonal-metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome[J]. Bratisl Lek Listy, 2021, 122(7): 469-473.
- [16] TULAY P, ONAL T, VATANSEVER S. Molecular regulation of polycystic ovary syndrome; altered gene expression levels in mouse models pretreatment and post-treatment[J]. Zygote, 2022, 30(3): 352-357.
- [17] TAHERI M, HAYATI ROODBARI N, AMIDI F, *et al.* The protective effect of sulforaphane against oxidative stress in granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) through activation of AMPK/AKT/NRF2 signaling pathway[J]. Reprod Biol, 2021, 21(4): 100563-100566.

(本文编辑: 陆文娟)