

预处理对代谢综合征不孕患者IVF/ICSI结局的影响

王丹,姚霞,寇青*

南京医科大学附属妇产医院(南京市妇幼保健院)妇科,江苏 南京 210004

[摘要] 目的:探讨预处理对代谢综合征(MS)不孕患者体外受精-胚胎移植过程及结局的影响。方法:回顾性分析2015年1月—2017年10月112例不孕患者共167个短效方案体外受精(IVF)或卵胞浆内单精子注射-胚胎移植(ICSI-ET)周期,根据WHO制定的亚洲成人BMI标准及2005年国际糖尿病联盟制定的MS标准按照是否预处理分为A正常组:无MS且体重正常;B1:超重MS未处理组,B2:超重MS处理组;C1:肥胖MS未处理组,C2:肥胖MS处理组。比较超促排卵结局、胚胎情况及妊娠结局。结果:①治疗情况:B、C两组的受精数、可移植胚胎数及优质胚胎数均显著低于A组($P < 0.05$),而B1、C1组则明显低于B2、C2组($P < 0.05$);②妊娠结局:B1、C1组的胚胎种植率及临床妊娠率明显低于其他3组($P < 0.05$);B1、C1组的不良妊娠率较A、B2、C2组高($P < 0.05$)。结论:代谢综合征影响卵泡细胞的成熟及排卵,患者易产生不孕及不良妊娠结局。预处理影响IVF的治疗并改善其助孕结局。

[关键词] 代谢综合征;预处理;体重指数;体外受精

[中图分类号] R711.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)12-1752-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20181222

随着现代人们生活质量的日渐提高,尤其是饮食结构和生活方式的变化,出现了代谢综合征(metabolic syndrome, MS)及其相关疾病的发病率增加的现象,已经严重威胁到了人们的生命健康,同时也影响到了更多人的正常生活^[1]。代谢综合征以中心性肥胖、糖调节受损、血脂异常以及胰岛素抵抗为其病理生理基础,其集簇发生可能与胰岛素抵抗有关,而肥胖尤其是中心性肥胖是引起胰岛素抵抗的始动原因^[2]。对于生育期女性而言,代谢综合征患者内分泌的变化和代谢环境的改变不仅影响卵细胞的发育、成熟及排卵,也可能引起子宫内膜容受性下降,导致生育能力下降,进而发生不良的妊娠结局^[3]。因而通过对这些患者进行预处理,使体重指数(BMI)降到正常范围,变得尤为重要。本文通过研究代谢综合征不孕患者预处理和未处理的体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗和结局,来探讨这之间的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2015年1月—2017年10月本院生殖中心经过治疗并留有记录的112例不孕患者共167个周期,年龄范围在21~39岁,均接受了长方案IVF-ET

[基金项目] 南京市科技发展计划(201503049)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 1441398743@qq.com

的治疗。不包括染色体异常、子宫内膜异位症、卵巢储备功能不足等不孕因素。根据WHO制定的亚洲成人BMI标准及2005年国际糖尿病联盟制定的代谢综合征标准按照是否预处理分为A组(体重正常且无MS组): $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 23 \text{ kg/m}^2$;B组(超重MS组): $23 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$,B1组:超重MS未处理组,B2组:超重MS处理组;C组(肥胖MS组): $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$,C1组:肥胖MS未处理组,C2组:肥胖MS处理组。比较超促排卵结局、胚胎情况及妊娠结局。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查

取隔夜禁食12 h以上静脉血,测空腹血糖、胰岛素、甘油三酯、血总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇。

1.2.2 MS诊断标准

根据2005年国际糖尿病联盟^[2]提出的MS诊断标准:基本要求:中心性肥胖(华人男性腰围 $\geq 90 \text{ cm}$,女性 $\geq 80 \text{ cm}$);另有以下2项或更多:高甘油三酯血症($\geq 1.7 \text{ mmol/L}$)或针对这种血脂异常进行过治疗;低高密度脂蛋白胆固醇血症(男性 $< 1.03 \text{ mmol/L}$,女性 $< 1.29 \text{ mmol/L}$)或针对这种血脂异常进行过治疗;血压升高(收缩压 $\geq 130 \text{ mmHg}$ 或舒张压 $\geq 85 \text{ mmHg}$)或已确认高血压并治疗者;空腹血糖 $\geq 5.6 \text{ mmol/L}$ 或已

诊断为2型糖尿病。

1.2.3 治疗

预处理:对B2组和C2组患者在接受IVF-ET之前进行预处理,采用的方法有运动、饮食调控、二甲双胍等药物治疗。等到患者各项指标均恢复正常后或不在MS范畴之内后才准予进入周期。进入周期后,每位患者均接受长方案促排卵治疗:由促性腺激素释放激素激动剂联合重组卵泡刺激素及人绝经期促性腺激素组成。通过体外受精(IVF)或卵胞浆内单精子注射(ICSI)方式受精后,根据胚胎质量情况,于受精后2~5 d行移植术^[4]。

1.2.4 观察

开始治疗周期前的月经来潮第2~5天测定体重、腰围、胰岛素、血脂、血压、性激素。治疗完成后统计促性腺激素(gonadotrophin, Gn)用量及使用天数、内膜厚度及类型、获卵数、受精率、优质胚胎率等,随访统计是否发生临床妊娠、流产及胎儿分娩等情况^[4]。

1.3 统计学方法

采用SPSS16.0软件,各组间数据比较采用方差分析或秩和检验,率和构成比的比较采用卡方检验或Fisher精确概率法。BMI与激素值等的相关性研究用

Spearman相关分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者基础情况比较

A组53例,B1组31例,B2组21例,C1组35例,C2组27例,共167个周期。各组间基础卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)、黄体生成素(LH)/FSH值、男方因素均无明显差异($P > 0.05$)。其中BMI值、腹围A、B、C组间差异显著($P < 0.05$),B1、B2组间无差异($P > 0.05$),C1、C2组间无差异($P > 0.05$)。

2.2 治疗情况比较

各组患者在受精方式、取卵后移植天数、注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)日内膜厚度、HCG日孕酮(P)值、取卵日内膜厚度和取卵后移植天数等方面没有明显差异($P > 0.05$)。C1、C2组的Gn用量明显高于其他三组($P < 0.05$);B1、C1、C2组HCG日雌二醇(E2)水平明显低于与正常组($P < 0.05$);B1组、C1组获卵数及M II期卵细胞数低于A组($P < 0.05$),B2组和C2组与A组无差异;B1、B2、C1、C2组的受精数、可用胚胎数及优质胚胎数均显著低于A组($P < 0.05$),B1、C1组的受精数及受精率分别低于B2、C2组($P < 0.05$,表1)。

表1 各组患者治疗情况比较

指标	A组	B1组	B2组	C1组	C2组
受精方式					
IVF(%)	61.5	80	75.2	61.6	60.2
ICSI(%)	32.7	16.7	21.3	29.5	34.3
IVF-ICSI(%)	5.8	3.3	3.00	5.9	5.5
Gn用量(ampoule)	24.77 ± 8.50	24.48 ± 4.92	27.72 ± 10.14	31.00 ± 12.09 ^{*#Δ}	33.85 ± 13.90 ^{*#Δ}
Gn使用天数(d)	11.25 ± 2.56	10.10 ± 2.34	12.20 ± 4.95	11.88 ± 2.51	13.53 ± 5.53
HCG日E2(pg/mL)	2 811.72 ± 1 224.56	1 746.16 ± 1 156.44 [*]	2 227.4 ± 1 412.51	1 598.13 ± 1 264.80 [*]	1 877.9 ± 1 323.94 [*]
HCG日P(pg/mL)	0.83 ± 0.73	0.65 ± 0.44	0.60 ± 0.23	0.75 ± 0.74	0.53 ± 0.48
HCG日内膜厚度(mm)	11.81 ± 2.12	11.22 ± 2.27	11.11 ± 1.92	11.82 ± 2.74	11.81 ± 2.33
取卵日内膜厚度(mm)	11.73 ± 2.34	11.05 ± 1.68	11.00 ± 2.00	11.82 ± 2.74	11.73 ± 2.29
取卵后移植天数(d)	2.96 ± 0.41	3 ± 0.47	3.26 ± 0.65	3.00 ± 0.00	3.04 ± 0.45
获卵数(n)	12.79 ± 7.36	9.57 ± 6.55 [*]	10.95 ± 5.73	9.00 ± 4.98 [*]	10.65 ± 6.10
M II期卵细胞数(n)	11.67 ± 6.65	9.00 ± 5.63 [*]	10.45 ± 5.53	8.00 ± 3.87 [*]	10.04 ± 6.15
M II期卵细胞数率(%)	91.04	90.94	95.2	86.24	91.12
胚胎数(n)	12.97 ± 5.64	7.90 ± 5.38	7.93 ± 5.36	6.32 ± 3.33	8.33 ± 5.36
受精数(n)	13.06 ± 5.66	7.93 ± 5.34 [*]	8.47 ± 4.96 ^{*#}	6.53 ± 3.34 [*]	8.27 ± 5.86 ^{*Δ}
受精率(%)	81.17	80.14	86.99 [#]	72.54	83.65 ^Δ
可用胚胎数	8.71 ± 3.69	5.10 ± 3.54 [*]	5.00 ± 3.51 [*]	4.29 ± 2.75 [*]	5.52 ± 4.96 [*]
优质胚胎数(n)	4.36 ± 3.13	2.17 ± 2.30 [*]	1.87 ± 2.61 [*]	1.68 ± 2.18 [*]	2.71 ± 3.42 [*]
移植胚胎数(n)	1.88 ± 0.64	2.24 ± 0.69	2.00 ± 0.75	2.12 ± 0.48	2.13 ± 0.45

与A组比较,^{*} $P < 0.05$;与B1组比较,[#] $P < 0.05$;与B2组比较,^Δ $P < 0.05$;与C1组比较,^Δ $P < 0.05$ 。

2.3 IVF/ICSI-ET结局比较

B1、C1组的胚胎种植率及临床妊娠率低于其他组($P < 0.05$);B1、C1组的不良妊娠率较其他组高($P < 0.05$),而A、B2、C2三组比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

表2 各组患者IVF/ICSI-ET结局比较 (%)

指标	A组	B1组	B2组	C1组	C2组
胚胎种植率	32.81	23.17	29.23	21.05	30.50
临床妊娠率	44.12	25.84	38.67	23.76	35.85
不良妊娠率	16.70	36.40	18.90	36.30	19.30

3 讨论

代谢综合征不仅导致育龄女性生育力下降,同样对接受体外受精治疗的患者促排卵及临床结局均存在影响,如获卵率、受精率、优质胚胎率等。代谢综合征影响子宫内膜容受性的确切机制不明,目前认为可能与胰岛素代谢异常有关^[5]。

代谢综合征的预处理包括控制饮食、适量运动、认知行为的改变及药物治疗等多种方法,从而达到减重、降血压、降血脂、降血糖等目的。作为一线治疗,预处理是最简单有效也易于被患者接受的。胰岛素抵抗的改善也是预处理的目标之一。生活方式的调整可以很好地改善胰岛素敏感性,但更多的超重及肥胖患者接受了药物治疗。胰岛素增敏剂是指一类能提高机体胰岛素敏感性,增加循环中胰岛素水平来发挥治疗作用的药物,临床上常用的有二甲双胍和噻唑烷二酮(TZD)类药物。目前二甲双胍已广泛用于治疗存在代谢综合征及胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征患者。2003年一项Meta分析显示二甲双胍与氯米芬联用,其诱导排卵作用明显优于安慰剂组和单用氯米芬组^[6]。同时二甲双胍与促性腺激素联用可提高受精率,减少卵巢过度刺激综合征的发生^[7]。近年有研究发现二甲双胍应用于体外受精治疗中有积极作用^[8]。李蓉等^[9]观察到多囊卵巢综合征患者在合用二甲双胍的IVF周期中,与前次不成功的IVF周期相比,Gn使用量、促排卵天数、获卵数均显著降低。最大规模的随机双盲对照研究显示,从降调节开始到取卵结束,短期服用二甲双胍即可使IVF-ET的临床妊娠率提高,同时降低卵巢过度刺激综合征的风险^[10]。

从治疗情况看,Maheshwari等^[11]分析总结了既往文献,认为BMI ≥ 25 kg/m²超重人群IVF需要更多的Gn,且妊娠率更低,流产率更高^[12]。本研究结果Gn使用天数无明显差异,但Gn用量肥胖组比正常

组及超重组明显增多,说明肥胖者体内有明显的Gn抵抗状态,而预处理对Gn使用量影响不大。既往有研究表明^[13],卵泡发育障碍与高胰岛素血症对卵泡内颗粒细胞功能的影响有关,胰岛素抵抗和肥胖都会影响卵母细胞的质量,而其相关性尚无明确的理论依据。MS患者卵泡募集过多与高胰岛素使窦前卵泡对FSH敏感性升高有关;颗粒细胞合成过多E2及FSH经负反馈调节下降,使正常卵泡选择及优势化发生障碍;卵泡过早获得LH敏感性加之高LH水平启动卵泡内颗粒细胞增殖停止、性激素合成量增加,卵泡生长即停滞及发生无排卵。本研究B1组和C1组的M II期卵细胞数、获卵数均低于A组,B2和C2组与A组无差异,提示获卵数和代谢异常明显相关,而预处理则非常重要,基本可以改善获卵数及M II期卵细胞数。这些均与B1、C1组HCG日E2水平相对较低是相对应的。B、C两组受精数、受精率、可用胚胎数及优质胚胎数则均明显低于A组,而未进行预处理的代谢综合征组比处理组更低,而未处理组及预处理组之间超重和肥胖组比较差异不明显,提示有代谢综合征的患者对卵子质量、受精及胚胎质量影响很大,而进行预处理则可以改善这方面的影响^[12]。

周期治疗结局提示,未进行预处理的代谢综合征组的胚胎种植率及临床妊娠率明显低于其他组。进行了预处理的代谢综合征组的结局情况却与正常组无明显差异,提示MS患者体内严重的代谢紊乱状态对胚胎种植、妊娠及继续妊娠的影响非常明显,而对这种紊乱的代谢进行干预则非常必要。

以上研究结果提示MS患者在进行辅助生殖技术治疗中既存在促排卵结果也存在临床结局的不良影响,而通过改善生活方式、减轻体重及使用药物治疗,使体内的代谢紊乱状态得到基本改善是至关重要的。

综上所述,进行了预处理的代谢综合征组Gn使用量、受精率、可用胚胎数及优质胚胎数均低于正常组,但HCG日E2水平、M II期卵细胞数、获卵数、临床妊娠率、胚胎种植率及不良妊娠率方面与正常组均无统计学差异。因此,准备接受IVF/ICSI辅助生殖的肥胖患者,均应进行代谢相关检查,如空腹血糖、胰岛素、血脂四项、血压等。如有代谢异常,应适当降体重、服用药物以控制血压、血脂、血糖,以获得更好的治疗效果。

[参考文献]

- [1] 安运锋,李霞,向月应,等. 代谢综合征与恶性肿瘤相 (下转第1759页)

目的。同时,其对高血脂亦有改善。焦建华等^[1]的研究表明,小麦纤维素颗粒对功能性便秘的老年患者有显著疗效且不良反应小。本研究表明,使用小麦纤维素颗粒辅助老年人结肠镜前肠道准备的效果优于单独服用聚乙二醇的效果。因此,小麦纤维素颗粒可作为患功能性便秘的老年患者肠道准备的辅助手段,值得临床推广应用。

[参考文献]

[1] Yoshida N, Naito Y, Murakami T, et al. Safety and efficacy of a same-day low-volume 1L PEG bowel preparation in colonoscopy for the elderly people and people with renal dysfunction[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(11): 3229-3235

[2] Wu K L, Rayner C K, Chuah S K, et al. Impact of low-residue diet on bowel preparation for colonoscopy.[J]. *Dis Colon Rectum*, 2011, 54(1): 107-112

[3] 张文娟, 王朝霞. 4种不同肠道准备方法对无痛结肠镜检查老年患者机体的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(13): 3265-3266

[4] Lu J, Cao Q, Wang X, et al. Application of oral lactulose in combination with polyethylene glycol electrolyte powder for colonoscopy bowel preparation in patients with

constipation.[J]. *Am J Ther*, 2016, 23(4): e1020-1024

[5] Rutherford CC, Calderwood AH. Update on bowel preparation for colonoscopy[J]. *Curr Treat Options Gastroenterology*, 2018, 16(1): 165-181

[6] 方秀才. 罗马IV诊断标准在慢性便秘诊断中的应用[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(12): 1321-1323

[7] 赵子夜, 李骏强, 单永琪, 等. 结直肠癌平均风险人群结肠镜检查的息肉与腺瘤检出率及其年龄分布情况[J]. *中华消化内镜杂志*, 2014, 31(2): 64-68

[8] 郭红伟, 赵媛媛, 王海元, 等. 无痛结肠镜前聚乙二醇口服时间对肠道准备效果的影响[J]. *中国内镜杂志*, 2017, 23(9): 20-23

[9] 王玉欣, 路国涛, 肖炜明, 等. 结直肠癌患者伴发结直肠息肉的临床特点[J]. *世界华人消化杂志*, 2014(2): 286-290

[10] Soh J S, Kim K J. Combination could be another tool for bowel preparation? [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(10): 2915-2921

[11] 焦建华, 孙怡燕. 生物反馈联合小麦纤维素颗粒治疗功能性便秘疗效观察[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(16): 162-163

[收稿日期] 2018-06-19

(上接第 1754 页)

关性研究进展[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2017, 4(3): 343

[2] 张悦, 王嵩明. 肥胖对女性生殖健康的影响[J]. *吉林医药学院学报*, 2018, 40(1): 51-53

[3] 胡卫红, 乔杰, 王黎娜, 等. 多囊卵巢综合征患者代谢综合征的发生及临床特征的相关性[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2010, 42(2): 159-163

[4] 孙挺, 李蓉, 郝桂琴, 等. 代谢综合征对女性生育功能的影响及相关机制研究[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2013, 32(1): 16-19

[5] Niu Z, Ye Y, Xia L, et al. Follicular fluid cytokine composition and oocyte quality of polycystic ovary syndrome patients with metabolic syndrome undergoing in vitro fertilization[J]. *Cytokine*, 2017, 91: 180-186

[6] Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(3): CD003053, doi: 10.1002/14651858.CD003053

[7] Sever MJ, Kocjan T, Pfeifer M, et al. Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin [J].

Eur J Endocrinol, 2014, 170(3): 451-459

[8] Christianson MS, Wu H, Zhao Y, et al. Metformin use in patients undergoing in vitro fertilization treatment: results of a worldwide web-based survey [J]. *J Assisted Reproduction and Genetics*, 2015, 32(3): 401-406

[9] 李蓉, 张帆, 卢丽华, 等. 二甲双胍与促性腺激素协同作用在体外受精-胚胎移植周期中的应用[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2004, 25(4): 350-353

[10] Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): CD006105, doi: 10.1002/14651858.CD006105

[11] Maheshwari A, Stoffberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology-a systematic review [J]. *Human Reproduction Update*, 2007, 13(5): 433-444

[12] 姚霞, 李蓉, 黄士荷. 代谢综合征对 IVF/ICSI-ET 助孕结局影响的临床观察[J]. *中国性科学*, 2013, 21(10): 40-44

[13] Borrueal S, Fernández-Durán E, Alpañés M, et al. Global adiposity and thickness of intraperitoneal and mesenteric adipose tissue depots are increased in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(3): 1254-1263 [收稿日期] 2018-06-13