



投稿



查稿



网上商城



考试



期刊



视频

首页

职称晋升

医学期刊

专科文献

期刊阅读

特色服务

医学新知

医学教育

网上商城

医学考试

经典专题

专科文献



在线投稿



稿件查询



期刊阅读



搜索

请输入您想要的信息

搜索

高级搜索

您当前位置: 首页 >> 专科文献>> 妇产科

妇产科

超促排卵主要问题探讨

发表时间: 2011-8-23 17:03:12 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 陈大霞,雷小敏 作者单位: 三峡大学医学院, 湖北, 宜昌

【关键词】 超促排卵 排卵诱导 卵巢过度刺激综合征

超促排卵打破了生理周期一个月只排一个卵的局限,增加了获卵数,从而提高了妊娠率。随着促排卵药物的改进和不断纯化,在一定程度上减少了药物的副作用,但是还有很多问题没有完全解决,如子宫内膜发育不同步、黄体功能不足(LPD)、空泡综合征(EFS)及卵巢肿瘤等。笔者主要从以上问题出发来探讨其现状。

1 超促排卵的原理

超排卵技术的机制基于卵子发生,卵泡生成的基本理论,但又有别于生理周期的排卵。卵母细胞发育过程大致为原始生殖细胞的迁移分化形成始基卵泡,然后始基卵泡启动生长,最终发育成熟并排卵。人类出生时始基卵泡数量约为30~50万个,而能够发育成熟并排卵的不过400个左右,因此大部分的卵泡在生长过程都发生凋亡和闭锁。促性腺激素制剂以及垂体降调节素的应用实际上有效地控制了超排卵过程中的卵泡数量及卵子质量,同时也调整子宫内膜的容受性。超排卵与诱发排卵不同。后者是对无排卵、不规则排卵的患者通过直接或间接刺激卵泡发育,诱发排卵,获取单个或少量卵子。而前者是针对有排卵的妇女,通过刺激卵巢多个卵泡发育,以获取更多量的卵子。目前临床上主要通过控制性的超排卵,以获得数目适量的卵子,满足体外受精的需要。

2 超促排卵存在的主要问题

2.1 子宫内膜容受性不同步及胚胎植入障碍

在每个有排卵的月经周期中子宫内膜仅在极短的时期内[在正常月经周期的20~24天,即黄体生成素(LH)高峰后的第7~11天]才允许胚胎植入称为“着床窗”,此时子宫内膜表现出最大的胚泡种植容受性,具体表现为特定细胞和分子事件的顺序发生,且受细胞因子、蛋白分子的调控。特别在辅助生育技术(ART)中,成功的着床取决于在这一时期母体的接受性和胚胎侵入的高度协调,即卵泡的体外发育成熟必须与子宫内膜的发育同步且在“着床窗”内植入子宫,在植入子宫内时必须要有基质的溶解滋养细胞才能成功植入,基质金属蛋白酶(MMPs)是参与细胞外基质降解的关键酶,因此也是滋养层细胞侵袭行为调控的关键因子。

2.1.1 胞饮突

胞饮突(Pinopode, pp)是在种植窗期扫描电镜下所见宫腔被覆上皮细胞膜顶端出现的膜突起。在自然周期,胞饮突成熟的时间与人类子宫内膜种植窗期时间一致,而且有可能参与囊胚的着床过程,因此被认为是子宫内膜容受性的特异形态学标志。关于胞饮突如何影响妊娠率有三种说法。Develioglu[1]认为,在刺激周期,胞饮突出现提前1~2天,很可能代表了子宫内膜着床窗的移动,胚胎和内膜发育的不同步,导致种植窗较早开放或较晚关闭,使周期的着床率较低。而Pauson RJ等[2]的研究发现:激素替代周期胞饮突推后出现,因此接受赠卵者的着床率往往高于行控制性促超排卵(COH)的赠卵者。Crues M等[3]则认为克罗米芬诱导排卵通过减少了子宫内膜

特色服务

Serves

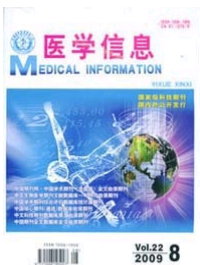
- 论文推荐
- 著书代理
- 统计学分析
- 学分获取
- 专业修稿
- 专业审稿
- 英文翻译
- 写作辅导

期刊约稿

- 中国社区医师
- 医学信息
- 吉林医学
- 中国医药指南
- 临床合理用药杂志

推荐期刊

医学信息



- 期刊介绍
- 在线阅读
- 在线订阅
- 在线投稿

绿色投稿通道

2.1.2 激素

卵巢甾体激素(E2/P4)对哺乳动物的胚泡着床具有启动作用,为胚泡的植入做好准备。卵泡期雌激素可以调节子宫上皮细胞的增殖,黄体分泌的孕激素可以启动基质细胞的增殖,而雌激素有加强基质细胞增殖作用,此时上皮细胞停止增殖呈分化状态,胚泡位点处的基质细胞广泛增殖分化成蜕膜细胞,子宫内膜容受性建立。具体机制为雌、孕激素受体(ER、PR)下调,PR下调与整合素 $\alpha v\beta 3$ 直接相关,而整合素 $\alpha v\beta 3$ 被认为是子宫内膜容受性的标记分子。P4能诱导大鼠子宫内膜上皮细胞胞饮突起的出现。Ozcakir等[4]研究发现,在GnRH-a控制性超排卵过程中,HCG日血清P/E2的比值 >1 ,可能出现隐匿性LH峰,卵泡过早黄素化,临床结局较差;血清E2/P比值在4.32~6.11区间,临床妊娠率显著增加,与以往研究结果相似。因此,在IVF-ET周期中由于卵巢的反应性不同,E2过高或P相对不足或E2/P比值不当,均可降低子宫内膜的容受性,导致胚胎着床失败[5],Tavaniotou等[6]和Ma等[7]也得到了相似的结论。

2.1.3 细胞因子

在子宫内膜表达的细胞因子中与内膜容受性的形成、胚胎的着床密切相关的是IL-1和IL-6。有学者认为[8],IL-1可诱导上皮细胞黏附分子表达的增加,使上皮对胚泡的黏附性升高,调节子宫内膜容受性。另外有研究发现[9],子宫内膜上皮细胞表达的IL-1 β 与瘦素(leptin)都可以增加整合素的表达,并且IL-1 β 还可以使瘦素及其受体的表达量升高,从而表明瘦素是IL-1 β 调控整合素 $\beta 3$ 作用中的效应分子,两者在子宫内膜容受性的形成及胚胎着床中发挥了重要作用。IL-6一方面具有直接调节胚泡穿过上皮细胞基底的能力,此外还能刺激子宫内膜软骨素硫酸多糖蛋白的合成和分泌,后者在胚泡生长和着床中具有重要作用,同时IL-6还有免疫营养作用,有利于妊娠及正常胎盘生长发育,在植入窗口期,其在子宫内膜的分泌水平较高,此时抑制细胞免疫反应的细胞因子发挥主导作用。

白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)为IL-6家族成员,在人和动物,LIF表达增高并达到峰值且正好与胚泡着床同步,说明其与子宫内膜容受性的形成、胚泡着床有关。LIF通过与LIF受体(LIFR)结合发生作用,该受体由LIFR α 和gp130两个跨膜蛋白组成。LIF与LIFR α 结合后形成复合物,再与gp130结合产生信号传导作用。对不能生育妇女而言,在子宫内膜容受性状态时,LIF的表达量很低,LIFR α 和gp130的表达量比正常生育妇女减少,LIF能够改变不孕妇女子宫内膜容受性状态,提高着床率[5]。

除了以上因子外,与肿瘤生长因子- β (TGF- β)、集落刺激因子-1(CSF-1)和表皮生长因子(EGF)特别是肝素结合表皮生长因子(Hb-EGF)也有关。

2.1.4 蛋白

整合素(integrins)是一类普遍存在于细胞表面的跨膜糖蛋白,属于细胞黏附分子大家族。其表达的特征性改变与滋养细胞入侵时间相平行,从而推测整合素 $\alpha v\beta 3$ 在母体与滋养细胞最初接触过程中,可能参与子宫内膜容受性的建立,因此,整合素已作为评价子宫内膜容受性的一个有用标志[10]。Thomas等[11]研究发现,经IVF后妊娠的妇女子宫内膜 $\alpha v\beta 3$ 表达量显著高于非妊娠组,而且 $\alpha v\beta 3$ 阳性表达组的妊娠率为47%显著高于Engmann[12]最近统计的两个IVF周期后的平均妊娠率38.2%。

胎盘蛋白是子宫内膜表面分泌的一种糖蛋白,研究认为胎盘蛋白可以通过抑制母体子宫内自然杀伤(NK)细胞活性,从而达到子宫内免于排斥胚胎的目的。胎盘蛋白14相对低浓度明显与胚胎着床与妊娠的异常有关——可能是通过影响子宫内膜容受性的形成来调控胚胎着床。有研究者指出[13],血清中胎盘蛋白14是评价子宫内膜功能的最可靠指标。研究还发现[14],出现不规则的经期阴道流血及血清胎盘蛋白14浓度降低的妇女,患习惯性流产的概率是经血正常及胎盘蛋白14正常的妇女的5倍。精液中的胎盘蛋白14与母体子宫内分泌的胎盘蛋白14促进了子宫内膜容受性的形成、受精卵的着床及胎盘发育,抑制了母体的抗胎儿同种异型抗原的免疫排斥反应。

子宫内膜容受性的获得是子宫内膜由非黏附状态变成黏附状态,黏蛋白(Muc1)是一种抗黏附分子,可抑制着床时胚胎滋养层上皮和子宫内膜上皮顶端的黏附作用。子宫内膜接受期Muc1消失,被认为是胚胎着床环境建立的必要条件之一。

基质金属蛋白酶(MMPs)是降解细胞外基质的最重要酶,能与金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)以1:1的比例结合形成基本上不可逆的复合物。明胶酶MMP-2和MMP-9是参与细胞滋养、细胞侵袭的关键酶,他们依赖金属锌离子,有钙离子参与时活性最大。Whiteside[15]等认为,MMP-9和TIMP-3相互作用是细胞滋养细胞执行恰当侵袭力的关键因素。MMPs和TIMPs调控失衡可能会引起细胞滋养细胞侵袭力异常,如侵袭力不足,则反复流产、先兆子痫、宫内生长受限、妊娠高血压疾病发病的危险性增加。侵袭过度,则绒癌发生的可能性增加。

2.1.5 分子

研究发现[16],HOXA10 mRNA在分泌中、晚期的表达明显高于增生期及分泌早期,而在基质中的表达又明显高于内膜上皮,这提示HOXA10可能参与了胚胎着床。HOXA10基因缺陷可导致免疫功能紊乱、影响子宫内膜容受性的形成。有研究显示[17],在小鼠胚胎着床前通过转染HOXA10基因抑制剂而降低该基因在子宫内膜的表达,发现子宫内膜胞饮突数量大大降低,而在胞饮突形成前强化HOXA10的表达则能提高其形成数量,故认为该基因调控着胞饮突的发育。另外发现,HOXA10基因的蛋白产物可以直接调控整合素 $\beta 3$ 的表达,当HOXA10表达降低时,整合素 $\beta 3$ mRNA表达也随之降低。HOXA10基因很可能在决定子宫内膜容受性方面起主导作用[18]。

HOXA11与HOXA10一样,同为HOX基因的产物,是一种转录调节因子。EunKwon[19]认为HOXA11基因产物作为转录因子,可能参与子宫内膜容受性的形成,而Wong等[20]则认为HOXA11表达对胚泡的着床非常重要,改变其表达则胚泡着床率下降,具体相关性值得进一步研究。

LPD是指黄体发育和功能不全，孕激素分泌不足，子宫内膜分化不良伴月经失调的综合征候群。正常的黄体功能是胚胎着床和维持妊娠必不可少的，在COH中会引起LPD，导致妊娠率下降，LPD可造成孕妇反复自然流产，发生率高达23%~67%。至于如何判断LPD，目前尚无统一、准确的诊断标准，比较公认一致的是连续三次测定黄体期孕酮水平<15ng/ml。卵巢刺激多个卵泡发育，使黄体早期血清雌激素浓度异常升高，孕酮浓度提前升高，子宫内膜由增生期转化为分泌期，“种植窗”提前开放和关闭，子宫内膜容受性降低。同时过高的雌和(或)孕激素负反馈抑制LH的分泌，溶黄体提早发生，黄体发育不良。此外，在取卵过程中，在吸出卵母细胞的同时也带出部分颗粒细胞，导致黄体期产生激素的细胞减少。关于LPD的治疗已经有一套成型的方案，但是每种方案都有其副作用，寻找LPD的确切病因，进一步了解LH在COH中的作用，预防LPD的发生才是黄体支持的关键所在。

2.3 EFS

在ART中，少数患者在COH治疗后，B超监测多个卵泡发育正常，血清E2水平正常，但在超声引导下经阴道或腹腔取卵时，即使反复冲洗与抽吸，仍得不到卵细胞，这种现象被称为EFS，发生率为1%~7%，有复发倾向。EFS发生机制至今未明。目前被普遍接受的观点是由于HCG有效性的降低，导致卵泡发育成熟障碍，不能排卵。研究发现[21]，HCG注射时间和取卵时间之间的间隔缩短，LH峰出现的时间与取卵时间之间的关系改变或HCG未能充分发挥生物学效应都可引发EFS。亦有研究显示[22]，注射HCG后36h与37h取卵差异无显著性，但优于35h取卵组。Quintans等[23]研究发现给予2 000 IU以激发排卵的患者成功概率为77.3%，而给予5 000 IU或10 000 IU的患者取卵成功率分别为99.5%和98.1%，所以，HCG注射剂量也和EFS有关。除以上原因外，EFS还和遗传、取卵操作有关。发生EFS后的一个重要的补救措施即再次注射HCG后，等待36h后行第二次取卵术，可能的话延长HCG注射时间以使卵-冠-丘复合物从卵泡壁上分离下来。

2.4 卵巢肿瘤

目前认为超促排卵与一些肿瘤的发生有关，特别是与雌激素依赖的乳腺、卵巢和子宫的肿瘤密切相关。另外，近来还有不少研究在探讨促排卵治疗者子代肿瘤风险是否增加。卵巢癌是妇科恶性肿瘤中最常见的死亡原因。不孕症本身就是发生卵巢癌的独立危险因素，特别是未产妇有难治不孕症者，而这些患者多数可能会接受促超排卵药物的治疗，从而显得促超排卵药与卵巢癌有明显的关系。Ayhan等[24]对现有资料研究后认为在促排卵治疗后，患乳腺癌、子宫癌和浸润性卵巢癌风险没有增加，但交界性卵巢肿瘤风险可能增加。在治疗受孕和自然受孕来源的儿童中，癌症的风险类似。

3 结语

近几十年来，生殖内分泌学发展迅速，诱发排卵药物更是层出不穷。20世纪30年代临床上仅应用雌激素和孕激素来诱发排卵，50年代末出现非类固醇的抗雌激素类药物克罗米芬，60年代提纯人纯经期促性腺激素(hMG)，70年代开始使用促性腺激素释放激素(GnRH)及溴隐亭，80年代末在临床试用GnRH类似物、生长激素(GH)等，并与其他促排卵药物联合应用来提高诱发排卵成功率。促排卵药物的广泛应用极大地推进了不孕症的治疗，为广大不孕患者带来了希望，然而其副作用及并发症带来的风险也日益被人们所关注：在避免LH峰的同时，如何防止黄体功能不足，减少流产率；在有效地促进多卵泡发育的同时，如何防止OHSS的发生；以及如何提高卵母细胞的质量，达到与子宫内膜发育的同步化，提高妊娠率等很多问题还值得进一步的研究。在临床工作中，我们要充分了解患者的病因、发病机制及对药物的反应性来综合判断及合理选择用药，制定促排卵方案，严格掌握促排卵药物适应证，积极防治并发症，谨慎选择新药，最关键的是要达到用药的个体化。

【参考文献】

- [1]Develioglu OH, Hsiu JG, Nikas G, et al. Endometrial estrogen and progesterone receptor and pinopode expression in stimulated cycles of oocyte donors [J]. *Fertil Steril*,1999,71(6): 1040-1047.
- [2]Pauson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Potential enhancement of endometrial receptivity in cycles using controlled ovarian hyperstimulation with antiprogesterins: a hypothesis [J]. *Fertil Steril*,1997,67(2): 321-325.
- [3]Crues M, Ordi J, FbareUges F, et al. The effect of different hormone therapies on integrin expression and pinopode formation in the human endometrium: a controlled study [J]. *Hum Reprod*,2003,18(4): 683-693.
- [4]Ozcakir HT, Levi R, Tavmergen E, et al. Premature luteinization defined as progesterone estradiol ratio > 1 on hCG administration day seems to adversely affect clinical outcome in long gonadotropin-releasing hormone agonist cycles [J]. *Obstet Gynaecol Res*,2004,30(2): 100-104.
- [5]Aghajanova L. Leukemia inhibitory factor and human embryo implantation [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2004, 1034: 176-183.
- [6]Tavaniotou A, Allbano C, Smitz J, et al. Impact of ovarian stimulation on corpus luteum function and embryonic implantation [J]. *J Reprod Immunol*, 2002,55(1-2): 123-130.
- [7]Ma WG, Song H, Das SK, 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.
- [8]Rossi M, Sharkey AM, Vigano P, et al. Identification of genes regulated by interleukin-1beta in human endometrial stromal cells [J]. *Reproduction*, 2005, 130(5): 721-729.

[9]Gonzalez RR, Rueda BR, Ramos MP, et al. Leptin induced increase in leukemia inhibitory factor and its receptor by human endometrium is partially mediated by interleukin 1 receptor signaling [J]. *Endocrinology*,2004,145(8): 3850-3857.

[10]Lessey BA. Adhesion molecules and implantation [J]. *Reprod Immunol*,2002,55(122): 101-112.

[11]Thomas K. Endometrial integrin expression in women undergoing in vitro fertilization and the association with subsequent treatment outcome [J]. *Fertil Steril*, 2003, 80(3): 502-507.

[12]Engmann L, Maconochie N, Bekir JS, et al. Cumulative probability of clinical pregnancy and live birth after a multiple cycle IVF package: a more realistic assessment of overall and age-specific success rates [J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999, 106(2): 165-170.

[13]Westergaard LG, Yding AC, Erb K, et al. Placental protein14 concentrations in circulation related to hormonal parameters and reproductive outcome in women undergoing IVF/ICSI [J]. *Reprod Biomed Online*, 2004,8(1): 91-98.

[14]Kunert-Keil C, Wiehm eier E, Jeschke U, et al. Immunolocalization of glycodelin in the genital tract of rats [J]. *J Mol Histol*,2005,36(1-2): 111-117.

[15]Whiteside EJ, Jackson MM, Herington AC, et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 are key regulators of extracellular matrix degradation by mouse embryos [J]. *Biol Reprod*,2001,64(5): 1331-1337.

[16]Kim JJ, Fazleabas AT. Uterine receptivity and implantation: the regulation and action of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), HOXA10 and forkhead transcription factor-1 (FOXO-1) in the baboon endometrium [J]. *Reprod Biol Endocrinol*,2004,16(2): 34-39.

[17]张武文, 黄丽丽. 子宫内膜容受性相关调控因子的时序表达及功能[J]. *国外医学: 妇产科学分册*, 2007, 34(1): 12-15.

[18]Du H, Taylor HS. Molecular regulation of müllerian development by hoxgenes [J]. *Ann NY Acad Sci*,2004,1034: 152-165.

[19]Eun Kwon H, Taylor HS. The role of HOX genes in human implantation [J]. *Ann NY Acad Sci*,2004,1034: 1-18.

[20]Wong KH, Wintch HD, Capecchi MR. Hoxa11 regulates stromal cell death and proliferation during neonatal uterine development [J]. *Mol Endocrinol*,2004,18(1): 184-193.

[21]Esposito MA, Patrizio P. Partial follicle aspiration for salvaging an IVF cycle after improper hCG administration: A case report [J]. *Reprod Med*,2000,45(11): 511-514.

[22]Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GL. Study of the optimum time of human chorionic gonadotropin pick up interval in vitro fertilization [J]. *J Assist Reprod Genet*, 1994, 11(10): 478-481.

[23]Quintans CJ, Donaldson MJ, Blanco LA, et al. Empty follicle syndrome due to human errors: its occurrence in an in vitro fertilization programme [J]. *Hum Reprod*,1998,13(10): 2703-2705.

[24]Ayhan A, Salman MC, Celik H, et al. Association between fertility drugs and gynecologic cancers, breast cancer, and childhood cancers [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*,2004,83(12): 1104-1111.

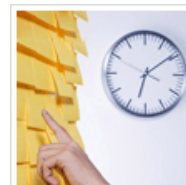
最热点击



创新之冠花落谁家?



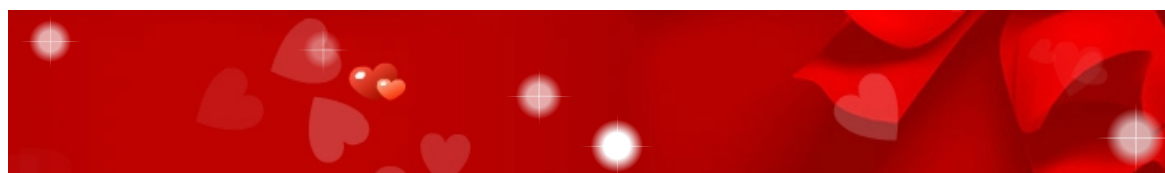
考试第一练兵平台



年底核心期刊限时抢排



期刊信息全面大汇总





★ 加入收藏夹

👤 复制给朋友

🔗 分享到外站

评论内容

请文明上网，文明评论。

发表评论

重置

▲ 上一页

当前第1页，共1页

▼ 下一页

友情链接

心理咨询师 | 脱发 | 家庭医生在线 | 中医养生 | 宁波整形 | 食道癌研究所 | 华东健康网 | 99健康网 | 小儿肾病 | 309医院骨科 | 樊灵水苏糖 | 99192健康网 | 医药资讯 | 健康养生 | 好头发社区 | 南北巷装修社区 | 中国手术在线 | 成都牙科 | 中华食管癌 | 健康无忧 | 湖南省肿瘤医院 | 黄石妇科医院 | 中医人 | 医药卫生网 | 福州男科医院 | 上海眼科医院 | 健康无忧 | 广州男科医院 | 广州男科疾病网 | 39大夫网 | 中华爱肝网 | 健康商城 | 上海男科医院 | 煲汤食谱大全 | 广州心理咨询 | 114网址大全 | 中医网 | 腾讯企业QQ

—卫生厅网站—

—医学网站—

—医院网站—

—合作网站—

—论坛—

—权威机构—



关于我们 | 合作伙伴 | 特色服务 | 客户留言 | 免责声明 | 学术团队 | 学术动态 | 项目合作 | 招贤纳士 | 联系方式

电话: 400-6089-123 029-68590970 68590971 68590972 68590973 传真: 029-68590977

服务邮箱: vip@yixue360.com QQ: 1254635326 (修稿) QQ: 545493140 (项目合作)

Copyright © 2007 - 2009 www.yixue360.com, All Rights Reserved 陕ICP备:08003669号

匿名交谈