

生长激素预处理在卵巢低反应患者体外受精治疗中的应用

葛小花^{1,2,3,4}, 王建业^{1,3,4}, 张雅梦^{1,3,4}, 章志国^{1,3,4}, 郑贤芳², 周平^{1,3,4}, 曹云霞^{1,3,4}

摘要 目的 探讨生长激素(GH)预处理对卵巢低反应(POR)患者体外受精(IVF)治疗结局的影响。方法 回顾性分析136例POR患者,其中107例行组间对照,29例行自身对照;分别组间对照比较和自身对照比较促性腺激素(Gn)的使用总量、天数及临床效果。结果 组间对照中预处理组Gn的使用总量和使用天数明显减少,其胚胎数、优质胚胎数、移植率、生化妊娠率、临床妊娠率明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但其获卵数差异无统计学意义($P > 0.05$)。自身对照组应用GH预处理后不但Gn的使用时间与总量减少,而且获卵数、胚胎数、优质胚胎数、移植率、生化妊娠数、临床妊娠数均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 GH预处理可明显提高POR患者IVF的临床结局,并明显减少Gn的使用总量和天数。

关键词 卵巢低反应;生长激素;预处理;治疗结局

中图分类号 R 714.13

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)08-1291-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.08.025

卵巢低反应(poor ovarian response, POR)是卵巢对促性腺激素(gonadotropins, Gn)刺激反应不良的病理状态,具体表现主要是促排卵周期Gn用量多、卵泡的发育少、雌激素峰值低,导致取卵周期取消率高、获卵数少和临床妊娠率低。近年随着生育年龄的延迟,POR患者有明显增加趋势,且一直无有效的治疗方法。30多年前生长激素(growth hormone, GH)就被应用于辅助生殖领域,但因GH应用时,患者选择标准、卵巢刺激方案、GH治疗时

间或优化剂量等方面没有共识,所以其改善体外受精结局的有效性一直存在争议^[1-3]。该文回顾性分析136例POR患者,探讨GH预处理对POR患者体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)治疗结局的影响,以期发现GH更合理的用药方法。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析2017年4月~2018年10月在安徽医科大学第一附属医院生殖中心就诊的136例POR患者,纳入标准基本参照2011年欧洲人类生殖和胚胎协会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)制定的POR博洛尼亚标准^[4]: ① 高龄(≥ 38 岁)或存在卵巢反应不良的其他危险因素; ② 前次IVF周期应用常规促排卵方案,最终表现符合POR的主要表现,其中获卵数 ≤ 3 个; ③ 卵巢储备下降抗苗勒氏管激素(anti miillerian hormone, AMH) $< 1.1 \mu\text{g/L}$ 或窦卵泡计数(antral follicle count, AFC) $< 5 \sim 7$ 个或卵泡生成激素(follicle-stimulating hormone, FSH) $> 10 \text{ mU/ml}$ [(满足以上3条中的任意一条)。满足以上①②③标准任意2条。排除标准: ① 男方原因引起的不孕患者; ② 女方患有除卵子质量问题外严重影响妊娠结局的妇科疾病如: 子宫内膜病变、引起宫腔形态变化的子宫肌瘤及子宫畸形、子宫腺肌症、卵巢手术史等; ③ 女方合并内科疾病,包括代谢性、免疫系统疾病,如: 糖尿病、甲状腺疾病、系统性红斑狼疮等; 严重肝肾方面疾病,如: 急性活动性肝炎、肝硬化、急性肾炎、慢性肾功能不全等。

研究分组间对照和自身对照。其中组间对照107例,应用GH预处理组(Gn启动前应用约4周的GH治疗, $n = 58$)与非预处理组(Gn启动开始间断予以GH治疗, $n = 49$),自身对照29例,移植或取卵失败后应用GH预处理(Gn启动前连续应用约4周的GH治疗);分别组间对照和自身对照比较Gn使用总量、使用天数、获卵数、胚胎数、优质胚胎数、种植率、生化妊娠率/生化妊娠数及临床妊娠率/临床妊娠数。

1.2 研究方法

2019-05-15 接收

基金项目: 国家重点研发计划生殖健康及重大出生缺陷防控研究重点专项项目(项目编号: 2017YFC1002000)

作者单位: ¹安徽医科大学第一附属医院妇产科生殖医学中心,合肥 230022

²安徽医科大学附属巢湖医院妇产科,巢湖 238000

³安徽医科大学生殖健康与遗传安徽省重点实验室,合肥 230022

⁴安徽省生命资源保存与人工器官工程技术研究中心,合肥 230022

作者简介: 葛小花,女,副主任医师,硕士研究生;

周平,女,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: zhou_p_325@aliyun.com

1.2.1 治疗方案 GH 预处理: Gn 启动前约 4 周开始用 GH 2 U 皮下注射 1 次/日, Gn 启动日改为 4 U 皮下注射 1 次/日直至人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG) 日。GH 非预处理: Gn 启动日开始给予 4 U 皮下注射 1 次/隔日直至 HCG 日。

所有患者均采用拮抗剂方案促排卵。Gn 启动周期后通过阴道超声(transvaginal ultrasonography, TVS) 监测子宫内膜厚度及窦卵泡直径, Gn 具体用量根据卵巢反应调整。只有监测发现 1 个主导卵泡直径 13 mm 左右或血清雌二醇(estradiol, E2) > 360 ng 时才开始加用拮抗剂, 且拮抗剂持续用至 HCG 日。当至少有 2 个优势卵泡直径 ≥ 8 mm 时才停用 Gn, 给予扳机, 扳机应用 36 h 左右在 TVS 引导下行穿刺取卵, 术后给予黄体支持。再将培养至 5~6 d 的可利用囊胚全部冷冻, 在取卵后第 2 次月经来潮开始人工周期准备内膜, 待 TVS 监测宫内条件合适(内膜厚约 9 mm 左右、均匀、稳定且宫腔无积液) 行解冻胚胎移植, 移植胚胎 1~2 枚。移植后 14 d 测血 HCG 明确是否妊娠, 30 d 行 B 超检查妊娠囊数目和胎心管搏动情况明确是否临床妊娠。

1.2.2 囊胚的分级标准 本研究中囊胚的分级标准是按照 Gardner 囊胚分级法标准^[5], 对第 5 天(day 5, D5) 胚胎或 D6 胚胎进行分级。Gardner 囊胚分级标准首先根据囊胚的孵化程度和囊胚腔的大小, 将囊胚发育分为 6 个时期: ① 囊胚腔小于胚胎体积的一半; ② 囊胚腔大于等于胚胎体积的一半; ③ 完全扩张囊胚, 囊胚腔完全占据了胚胎的总体积; ④ 扩张囊胚, 囊胚腔完全充满胚胎, 胚胎总体积变大, 透明带变薄; ⑤ 正在孵出的囊胚, 囊胚的一部分从透明带中逸出; ⑥ 孵出的囊胚, 囊胚从透明带中全部逸出。其中①~②期为早期囊胚, ③~⑥期的囊胚再根据囊胚内细胞团数目和滋养外胚层细胞数目分为 A、B、C 3 个等级。对内细胞团的评级标准如下: A: 细胞多、致密; B: 细胞数目偏少、松散分组; C: 非常少的细胞。对滋养外胚层的评级标准如

下: A: 许多细胞形成黏附的上皮; B: 少数细胞形成疏松的上皮; C: 非常少的大细胞。将 ≥ 3BB 的囊胚定义为优质囊胚。

1.2.3 统计指标 ① 年龄、不孕年限、FSH、FSH/促黄体生成素(luteotropic hormone, LH)、身体质量指数(body mass index, BMI)、AFC; ② Gn 使用总量和使用天数、获卵数、胚胎数、优质胚胎数; ③ 种植率、生化妊娠率/生化妊娠数、临床妊娠率/临床妊娠数。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 进行统计分析, 所有计数资料用率(%) 表示结果, 行 χ^2 检验; 所有计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示结果, 对符合正态分布的用 *t* 检验, 不符合正态分布的采用秩和检验; 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 GH 预处理组与非预处理组患者的年龄、不孕年限、FSH、FSH/LH、BMI 和 AFC 的比较, 差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

2.2 临床数据比较

2.2.1 GH 预处理组与非预处理组的比较 预处理组的 Gn 使用总量和使用天数明显少于非预处理组, 且预处理组的胚胎数、优质胚胎数、种植率、生化妊娠率、临床妊娠率明显高于非预处理组, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05), 但获卵数无明显变化, 差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

2.2.2 GH 预处理前后自身的比较 应用 GH 预处理后 Gn 的使用时间与总量少于预处理前, 其获卵数、胚胎数、优质胚胎数、种植率、生化妊娠数、临床妊娠数均高于预处理前, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

3 讨论

本文通过对 POR 患者辅助生殖中应用 GH 治疗进行回顾性研究, 发现不管是组间对照还是自身对照, GH 预处理后 Gn 的使用总量和使用天数明显

表 1 GH 预处理组与非预处理组患者的一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

观察参数	预处理组(<i>n</i> = 58)	非预处理组(<i>n</i> = 49)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	36.20 ± 4.73	36.51 ± 3.51	0.379	0.706
不孕年限	4.31 ± 3.48	4.59 ± 4.52	0.362	0.719
FSH(mIU/ml)	9.76 ± 4.26	10.00 ± 3.10	0.328	0.744
FSH/LH	2.68 ± 1.33	2.51 ± 1.05	0.724	0.471
BMI(kg/m ²)	22.67 ± 2.63	23.70 ± 3.13	1.850	0.068
AFC(<i>n</i>)	4.59 ± 2.71	5.22 ± 1.57	0.659	0.512

表2 GH 预处理组与非预处理组患者的临床资料比较

观察参数	预处理组($n=58$)	非预处理组($n=49$)	t/χ^2 值	P 值
Gn 的使用天数($\bar{x} \pm s$)	8.93 ± 2.53	11.63 ± 3.04	5.015	<0.001
Gn 的使用总量(IU $\bar{x} \pm s$)	2 031.03 ± 945.55	3 578.24 ± 1 277.56	7.185	<0.001
获卵数($\bar{x} \pm s$)	4.98 ± 3.10	4.67 ± 1.95	0.606	0.546
胚胎数($\bar{x} \pm s$)	2.38 ± 1.75	1.76 ± 1.01	2.190	<0.05
优质胚胎数($\bar{x} \pm s$)	1.79 ± 1.41	1.14 ± 1.14	2.590	<0.05
种植率	30/83(36.14%)	11/58(18.97%)	4.886	<0.05
生化妊娠率	32/58(55.17%)	12/49(24.49%)	10.328	<0.01
临床妊娠率	28/58(48.28%)	9/49(18.37%)	10.503	<0.01

表3 GH 预处理前后自身的临床资料比较($n=29$)

观察参数	预处理前后	T/χ^2 值	P 值
Gn 的使用天数		124	<0.05
Gn 的使用总量(IU)		-13.5	<0.01
获卵数		-13.5	<0.01
胚胎数		-6.5	<0.01
优质胚胎数		0	<0.01
种植率	(0/13)/(16/48)	4.278	<0.05
生化妊娠数	1/16	10.885	<0.01
临床妊娠数	0/14	9.008	<0.01

减少,其胚胎数、优质胚胎数、移植率、生化妊娠率/生化妊娠数、临床妊娠率/临床妊娠数明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但组间对照中获卵数差异无统计学意义($P > 0.05$)。说明GH预处理在POR患者辅助生殖中能明显提高其优质胚胎数、生化妊娠率及临床妊娠率,且Gn用量少、时间短。而GH非预处理治疗仅能提高获卵数。

GH是由垂体前叶分泌的,调节脊椎动物生长发育的重要多肽类激素之一,包含191个氨基酸,在人体的细胞生长及新陈代谢上起重要作用。本研究结果与近年国内外多篇文献报道的一致。Choe et al^[6]和吴洪波等^[7]研究表明GH的应用仅能提高获卵数,并不能改善妊娠结局,其中GH的应用方法分别为间断给药和Gn启动后给药。而Keane et al^[8]和Cai et al^[9]研究表明GH的应用可明显提高POR患者的IVF结局,其中Keane et al^[8]指出GH治疗时机为启动前4~6周、剂量为1~1.5 U/d、持续至HCG日,Cai et al^[9]也指出GH的治疗时机为取卵前约6周,剂量为2 U/d持续至HCG日。

但是本次研究也与有关文献^[2-3]报道的不一致。Lattes et al^[2]通过自身对照发现GH应用后获卵数和Gn量无差异,但临床妊娠率明显提高,用药方法为给予POR患者重复周期从Gn启动日开始予以GH 0.5 U/d持续至HCG日。Dunne et al^[3]研究显示GH应用并不能改善POR患者的优胚率和临床妊娠率,用药方法为微刺激方案前黄体期给予

GH 10 U/d,持续14 d。通过对比显示,GH在POR患者体外受精中的作用取决于GH的应用时机、剂量和持续时间。

本研究表明GH在Gn启动前约4周小剂量的应用可明显改善POR患者的妊娠结局。原因可能是因为这个时机是小窦卵泡阶段,也是颗粒细胞发育及线粒体增殖的启动时机,这时应用GH有助于始基卵泡的募集与激活,能通过提高卵母细胞发育能力来提高胚胎的质量,而非仅仅的数量变化。然而,GH在生殖领域具体的作用机制目前为止仍不清楚。部分研究^[10]认为,GH能改善POR患者的促排反应,与其增加卵泡液中胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)的水平有关。Walters et al^[11]研究表明IGF-1在调节体细胞和生殖细胞成熟和早期窦卵泡发育中起重要作用,且作用大小与IGF-1使用的剂量和阶段有关。这些与Serafim et al^[12]的研究结果吻合。他们研究发现GH以剂量依赖性的方式维持卵泡形态,并与FSH联合刺激体外卵泡生长和E2的产生。这也与Dunne et al^[3]的研究结果吻合,Dunne et al^[3]在Gn启动前应用GH是觉得这样更有助于卵泡的募集,但结果没有达到预期的结果,可能是因为卵泡期缺少GH的维持。也有部分研究认为,GH通过促进卵泡液中GH受体的表达和线粒体的功能活力来提高着床前胚胎的发育潜能^[13],也可通过提高卵泡液中GH的量来提高卵巢对Gn的敏感性,减少Gn量^[14]。另少部分研究^[15]显示GH对子宫内膜也有作用,GH不仅在诱导排卵和子宫内膜厚度的发育上起重要作用,而且可以提高子宫内膜的容受性。

综上所述,GH预处理能明显改善POR患者的IVF结局,既有临床实践结果支持,又有基础理论支持,为POR患者治疗提供一种新的思路。但因样本量小、回顾性分析中研究对象选择的偏倚以及GH在生殖领域具体作用机制仍不详,所以接下来需要大样本前瞻性研究来证实这一结果及探讨其具体作

用机制。

参考文献

- [1] Bassiouny Y A , Dakhly D M R , Bayoumi Y A. Does the addition of growth hormone to the *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection antagonist protocol improve outcomes in poor responders? A randomized , controlled trial[J]. *Fertil Steril* ,2016 , 105(3) : 697 – 702.
- [2] Lattes K , Brassesco M , Gomez M. Low-dose growth hormone supplementation increases clinical pregnancy rate in poor responders undergoing *in vitro* fertilisation [J]. *Gynecol Endocrinol* , 2015 , 31(7) : 565 – 8.
- [3] Dunne C , Seethram K , Roberts J. Growth hormone supplementation in the luteal phase before microdose GnRH agonist flare protocol for *in vitro* fertilization [J]. *J Obstet Gynaecol Can* ,2015 , 37(9) : 810 – 5.
- [4] Ferraretti A P , La Marca A , Fauser B C , et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria [J]. *Hum Reprod* ,2011 26(7) : 1616 – 24.
- [5] Gardner D K , Lane M , Stevens J , et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer [J]. *Fertil Steril* ,2000 , 73(6) : 1155 – 8.
- [6] Choe S A , Kim M J , Lee H J , et al. Increased proportion of mature oocytes with sustained-release growth hormone treatment in poor responders: a prospective randomized controlled study [J]. *Arch Gynecol Obstet* ,2018 , 297(3) : 791 – 6.
- [7] 吴洪波 , 李柳铭 , 李慕军 , 等. IVF-ET 中卵巢低反应患者拮抗剂方案中应用生长激素的研究 [J]. *生殖与避孕* ,2016 , 36(5) : 416 – 20.
- [8] Keane K N , Yovich J L , Hamidi A , et al. Single-centre retrospective analysis of growth hormone supplementation in IVF patients classified as poor-prognosis [J]. *BMJ Open* ,2017 , 7(10) : e018107.
- [9] Cai M H , Liang X Y , Wu Y Q , et al. Six-week pretreatment with growth hormone improves clinical outcomes of poor ovarian responders undergoing *in vitro* fertilization treatment: A self-controlled clinical study [J]. *J Obstet Gynaecol Res* ,2019 , 45(2) : 376 – 81.
- [10] 蔡 贺 , 张天真 , 孔令晶 , 等. 生长激素对卵巢低反应患者卵泡液生长激素、胰岛素样生长因子-I 及胰岛素样生长因子结合蛋白-3 水平的影响 [J]. *中国妇产科临床杂志* ,2016 , 17(4) : 328 – 32.
- [11] Walters K A , Binnie J P , Campbell B K , et al. The effects of IGF-I on bovine follicle development and IGFBP-2 expression are dose and stage dependent [J]. *Reproduction* , 2006 , 131(3) : 515 – 23.
- [12] Serafim M K , Duarte A B , Silva G M , et al. Impact of growth hormone (GH) and follicle stimulating hormone (FSH) on *in vitro* canine preantral follicle development and estradiol production [J]. *Growth Horm IGF Res* , 2015 , 25(2) : 85 – 9.
- [13] Weall B M , Al-Samerria S , Conceicao J , et al. A direct action for GH in improvement of oocyte quality in poor-responder patients [J]. *Reproduction* , 2015 , 149(2) : 147 – 54.
- [14] Chen Y , Liu F , Nong Y , et al. Clinical efficacy and mechanism of growth hormone action in patients experiencing repeat implantation failure [J]. *Can J Physiol Pharmacol* ,2018 , 96(9) : 929 – 32.
- [15] Drakopoulos P , Pluchino N , Bischof P , et al. Effect of growth hormone on endometrial thickness and fertility outcome in the treatment of women with panhypopituitarism: a case report [J]. *J Reprod Med* ,2016 , 61(1-2) : 78 – 82.

Application of growth hormone preconditioning on poor ovarian response patients undergoing *in vitro* fertilization

Ge Xiaohua^{1 2 3 4} , Wang Jianye^{1 3 4} , Zhang Yameng^{1 3 4} , et al

(¹Reproductive Medicine Center , Dept of Obstetrics and Gynecology ,

The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230022;

²Dept of Obstetrics and Gynecology , Chaohu Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Chaohu 238000;

³Anhui Province Key Laboratory of Reproductive Health and Genetics , Anhui Medical University , Hefei 230022;

⁴Biopreservation and Artificial Organs , Anhui Provincial Engineering Research Center , Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the effect of growth hormone (GH) preconditioning on the outcome of *in vitro* fertilization treatment in patients with poor ovarian response (POR) . **Methods** Data of 136 patients with POR , including 107 cases of intergroup control and 29 cases of self-control , were retrospectively analyzed. The total amount and days of Gn administration and its clinical effects were compared between two groups. **Results** In intergroup control group , the total amount and days of Gn administration were significantly decreased , and the number of embryos , the number of high-quality embryos , transplantation rate , biochemical pregnancy rate and clinical pregnancy rate were significantly increased in patients treated with GH preconditioning , with statistically significant differences ($P < 0.05$) ; however , there was no significant difference in the number of retrieved oocytes between two groups

网络出版时间: 2019-7-15 18:06 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20190715.0922.026.html>

NSCLC 肿瘤及癌旁组织 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞 PD-1 的表达及意义

袁 飞, 王新乐, 张 灿, 吴显宁, 徐美青

摘要 目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)肿瘤及癌旁组织 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞上程序性死亡分子-1(PD-1)的表达及意义。方法 采用流式细胞术检测 79 例 NSCLC 患者肿瘤组织及 78 例 NSCLC 患者癌旁组织中 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞上 PD-1 的表达百分比,并分析其与 NSCLC 患者临床病理特征相关性。结果 肿瘤组织 PD-1⁺ 细胞占有细胞百分比显著高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.01$)。肿瘤组织 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞表达水平显著高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.01$)。肿瘤组织 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞上 PD-1 表达水平显著高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.01$)。肿瘤 > 3 cm 患者 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞上 PD-1 表达水平高于肿瘤 ≤ 3 cm 患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺鳞癌患者 CD8⁺ T 细胞上 PD-1 表达水平高于肺腺癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),而肺鳞癌患者 CD4⁺ T 细胞上 PD-1 表达水平与肺腺癌患者间差异无统计学意义($P > 0.05$)。PD-1 表达在不同性别、年龄、病理分期、有无淋巴结转移间差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 NSCLC 患者肿瘤组织 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞上 PD-1 表达水平明显高于癌旁组织,并与肿瘤大小具有相关性,可能为肺癌的研究提供参考。

关键词 程序性死亡分子-1; 非小细胞肺癌; 临床病理特征; T 淋巴细胞

中图分类号 R 655.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)08-1295-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.08.026

2019-01-30 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金(编号: 1808085QH270)

作者单位: 安徽医科大学附属安徽省立医院胸外科, 合肥 230001

作者简介: 袁 飞, 男, 硕士研究生;

徐美青, 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: xmqahslyy@163.com

程序性死亡分子-1(programmed death-1, PD-1)为 B7 家族新成员^[1-2], 常表达于活化的 T 细胞、B 细胞等表面。PD-L1 为其配体之一, 是由 CD274 基因编码的 CD28/CTLA4 家族的免疫抑制蛋白。PD-1 与肿瘤表面的 PD-L1 结合后, 既可抑制 T 细胞活化信号, 也可向激活的 T 细胞传导抑制信号, 达到抑制 T 细胞杀伤功能的目的, 从而在肿瘤的免疫逃逸中发挥重要作用^[3-4]。肿瘤抗原特异性 T 细胞无反应性及诱导凋亡是肿瘤免疫逃逸的主要机制, 促进肿瘤的发生发展^[5]。阻断 PD-1 和 PD-L1 的结合可部分恢复 T 细胞功能, 抗 PD-1/PD-L1 单克隆抗体在多种肿瘤的治疗中也已显示出巨大优势, 这使 PD-1/PD-L1 信号通路的研究成为近年热点。该研究采用流式细胞术分析检测 79 例非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者肿瘤组织和癌旁组织 CD4⁺ T 细胞及 CD8⁺ T 细胞表面 PD-1 的表达水平, 并分析其与患者临床病理特征的相关性, 以为肺癌的研究提供一定的参考依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2017 年 8 月~2018 年 6 月在安徽省立医院接受手术的 NSCLC 患者 79 例, 其中男 56 例, 女 23 例, 年龄 38~82(66.01 ± 9.72) 岁。均经术后病理检查证实。病理类型腺癌 46 例, 鳞癌 33 例; 肿瘤直径 ≤ 3 cm 患者 42 例, > 3 cm 患者 37 例; 病理分期 I/II 期 56 例, III 期 23 例; 有淋巴结转移 29 例, 无淋巴结转移 50 例。患者均接受标准肺癌根治性手术; 有完整临床资料; 术前均未进行抗肿瘤治疗。取 79 例患者的肺癌肿瘤组织及对应的 78

($P > 0.05$)。In the self-control group, the total amount and days of Gn administration were significantly decreased, and the number of retrieved oocytes, the number of embryos, the number of high-quality embryos, transplantation rate, the number of biochemical pregnancy and clinical pregnancy were significantly increased after treatment with GH preconditioning, with statistically significant differences($P < 0.05$). **Conclusion** For POR patients undergoing *in vitro* fertilization, GH preconditioning may significantly improve the clinical outcome of *in vitro* fertilization, and reduce the total amount and days of Gn administration.

Key words poor ovarian response; growth hormone; preconditioning; treatment outcome