

基础促甲状腺素对体外受精助孕结局的影响

娄 华¹, 马 倩², 付喜玲², 王宝金²

摘要 目的 探讨基础促甲状腺素(TSH)水平对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)助孕患者治疗结局的影响。方法 回顾性分析3 039例IVF-ET助孕治疗患者资料,为排除年龄因素干扰将患者分为低龄组(≤ 35 岁)和高龄组(> 35 岁)两组,每组再根据TSH水平分为两个亚组:TSH ≤ 2.5 mIU/L组(对照组)、 $2.5 < \text{TSH} \leq 4.0$ mIU/L组(研究组),观察各组患者的获卵数、移植胚胎数、种植率、优胚率、临床妊娠率、流产率及活胎率等的差异。结果 ①在低龄组和高龄组中,对照组与研究组的年龄、不孕年限等基本资料差异均无统计学意义;②对照组种植率在低龄组中低于研究组而在高龄组中高于研究组($P < 0.05$),高龄和低龄的两亚组间优胚率、临床妊娠率、流产率及活胎率差异均无统计学意义;③TSH水平与垂体泌乳素(PRL)的表达呈正相关性($r = 0.081, P < 0.001$),与临床妊娠率、流产率等均无明显相关性($P > 0.05$)。结论 TSH $2.5 \sim 4.0$ mIU/L对IVF-ET结局影响不明显,是否需要行IVF-ET助孕前预治疗仍需进一步探讨。

关键词 促甲状腺素; 体外受精-胚胎移植; 种植率; 妊娠结局

中图分类号 R 711.6

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)12-1938-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.12.026

亚临床甲状腺功能减退(subclinical hypothyroidism, SCH)是以血液中游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲腺原氨酸(FT3)正常而TSH水平升高为特征的内分泌代谢性疾病。甲状腺作用广泛, SCH状态可致月经紊乱、不孕或流产等。2017年美国甲状腺协会发布《2017年妊娠及产后甲状腺疾病诊治指南》指出妊娠早期SCH的诊断,不再以TSH 2.5 mIU/L而是推荐TSH 4.0 mIU/L为切点值^[1]。然而, IVF-ET前TSH应该控制的水平,国内外尚无统

一标准。该研究探讨TSH水平对IVF-ET妊娠结局的影响,为IVF-ET助孕前需临床干预的TSH水平提供依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 对3 039例2011年8月~2015年12月于郑州大学第三附属医院生殖中心首次接受IVF-ET助孕女性的临床资料进行回顾性分析。纳入标准: ①卵巢储备功能正常; ②无甲状腺疾病史; ③采用促性腺激素释放激素长方案降调节; ④夫妻双方染色体正常; ⑤新鲜胚胎移植周期。排除标准: ①肝肾功能不全、心功能不全及严重肥胖患者; ②多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症、子宫畸形; ③接受供卵助孕。

1.2 方法

1.2.1 临床助孕过程 采用我中心“黄体中期长方案”控制性促排卵^[2],行“超声引导下经阴道取卵术”,选取优质胚胎移植后予黄体支持,移植后2周查血 β -hCG, hCG阳性者移植4周后阴道超声见宫内孕囊为临床妊娠。

1.2.2 检测指标 ①获卵数; ②移植胚胎数; ③种植率(%) = 孕囊数/移植胚胎数 $\times 100\%$; ④总周期数; ⑤临床妊娠率(%) = 临床妊娠周期数/移植周期数 $\times 100\%$; ⑥优胚率(%) = 优质胚胎数/可移植胚胎 $\times 100\%$; ⑦流产率(%) = 流产周期数/临床妊娠周期数 $\times 100\%$; ⑧活产率(%) = 有活产婴儿出生的分娩次数/移植周期数 $\times 100\%$; ⑨促性腺激素(Gn, 果纳芬, 瑞士默克雪兰诺公司, $112.5 \sim 300$ IU)用量; ⑩Gn天数。

1.3 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行分析。结果以 $\bar{x} \pm s$ 或率(%)表示,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,两变量的关联性用相关性分析;检验水准 $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较 3 039例IVF患者,低龄、高龄组对照组与研究组间年龄、不孕年限、基础FSH

2018-06-20 接收

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(编号: 201702110)

作者单位: 郑州大学第三附属医院¹ 生殖医学科、² 妇产科, 郑州 450000

作者简介: 娄 华,女,副主任医师;

王宝金,女,副主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: 307797362@qq.com

等基本资料差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1、2。

表1 低龄组 IVF/ICSI-ET 患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n = 1\ 646$)	研究组 ($n = 863$)	F 值	P 值
女方年龄(岁)	28.61 $\pm$ 3.54	28.42 $\pm$ 3.47	1.71	0.19
男方年龄(岁)	30.01 $\pm$ 4.51	29.53 $\pm$ 4.67	2.78	0.10
不孕年限(年)	3.78 $\pm$ 2.57	3.68 $\pm$ 2.52	0.99	0.32
BMI(kg/m ²)	22.48 $\pm$ 3.13	22.75 $\pm$ 3.24	0.09	0.76
基础 FSH(U/L)	6.60 $\pm$ 2.52	6.70 $\pm$ 2.37	0.04	0.84
基础 LH(U/L)	4.58 $\pm$ 2.29	4.29 $\pm$ 2.68	3.91	0.05

表2 高龄组 IVF/ICSI-ET 患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n = 344$)	研究组 ($n = 186$)	F 值	P 值
女方年龄(岁)	38.79 $\pm$ 2.51	38.74 $\pm$ 2.64	0.16	0.69
男方年龄(岁)	39.16 $\pm$ 4.36	39.59 $\pm$ 4.72	0.83	0.36
不孕年限(年)	6.51 $\pm$ 5.02	6.41 $\pm$ 5.11	0.12	0.73
BMI(kg/m ²)	23.18 $\pm$ 2.99	23.89 $\pm$ 2.74	0.41	0.53
基础 FSH(U/L)	7.70 $\pm$ 2.95	7.69 $\pm$ 3.03	0.29	0.59
基础 LH(U/L)	4.08 $\pm$ 1.89	3.76 $\pm$ 1.73	0.27	0.60

2.2 患者的临床资料比较 低龄对照组种植率低于研究组,高龄对照组种植率高于研究组($P < 0.05$),高龄和低龄对照、研究两组间优胚率、临床妊娠率、流产率及活胎率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表3、4。

表3 低龄组 IVF-ET 患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n = 1\ 646$)	研究组 ($n = 863$)	χ^2/F F 值	P 值
Gn 用量(IU)	2 208.31 $\pm$ 854.06	2 224.17 $\pm$ 879.94	0.60	0.44
Gn 天数(d)	11.74 $\pm$ 2.54	11.79 $\pm$ 2.39	2.19	0.14
移植日内膜厚度(mm)	10.70 $\pm$ 2.14	10.62 $\pm$ 2.06	2.51	0.11
获卵数	10.77 $\pm$ 4.99	10.59 $\pm$ 4.96	1.25	0.26
可利用胚胎数	5.43 $\pm$ 3.45	5.50 $\pm$ 3.50	0.26	0.61
移植胚胎数	1.88 $\pm$ 0.34	1.87 $\pm$ 0.34	1.82	0.18
孕囊数	0.84 $\pm$ 0.76	0.83 $\pm$ 0.73	3.44	0.06
种植率(%)	44.75	44.27	0.10	0.75
优胚率(%)	52.61	54.62	6.88	0.01
临床妊娠率(%)	61.67	62.92	0.38	0.54
流产率(%)	12.02	13.08	0.36	0.55
活产率(%)	53.28	53.19	0.00	0.96

表4 高龄组 IVF/ICSI-ET 患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n = 344$)	研究组 ($n = 186$)	χ^2/F F 值	P 值
Gn 用量(IU)	3 120.40 $\pm$ 976.60	3 067.47 $\pm$ 905.03	0.35	0.56
Gn 天数(d)	11.43 $\pm$ 2.46	11.16 $\pm$ 2.21	1.35	0.25
移植日内膜厚度(mm)	10.63 $\pm$ 1.91	10.20 $\pm$ 1.78	2.64	0.11
获卵数	8.19 $\pm$ 4.50	7.73 $\pm$ 4.37	0.43	0.51
可利用胚胎数	3.95 $\pm$ 2.80	9.92 $\pm$ 2.65	0.71	0.40
移植胚胎数	1.89 $\pm$ 0.55	1.91 $\pm$ 0.47	6.80	0.01
孕囊数	0.57 $\pm$ 0.69	0.48 $\pm$ 0.68	0.70	0.40
种植率(%)	30.00	25.00	1.75	0.17
优胚率(%)	53.57	46.48	8.76	0.03
临床妊娠率(%)	45.64	38.17	2.59	0.11
流产率(%)	36.31	26.76	2.00	0.16
活产率(%)	34.01	27.42	2.42	0.12

2.3 TSH 水平实验室及临床相关指标的相关性分析 基础 TSH 水平与 PRL 呈正相关性($P < 0.05$),与临床妊娠率、流产率均无明显相关性($P > 0.05$),见表5。

3 讨论

甲状腺功能减退又称“甲减”,为育龄期妇女的常见疾病之一,包括甲减、亚临床甲减、低甲状腺素血症和甲状腺自身抗体阳性等^[3]。妊娠期 SCH 妇女发展为临床甲减的危险率为 2%~5%,且其发生率与 TSH 水平成正比^[4]。

年龄是影响临床妊娠的一个关键性因素。30 岁以后 IVF-ET 成功率逐渐下降,35 岁以后更显著,年龄超过 40 岁是卵巢低反应公认的高危因素。因此,为排除年龄的干扰,本研究将患者分为低龄和高龄两组,结果显示同一年龄组内,移植胚胎数、临床妊娠率,流产率,种植率无差异,但不论 TSH ≤ 2.5 mIU/L 还是 $2.5 < \text{TSH} \leq 4.0$ mIU/L,高龄患者胚胎种植率、临床妊娠率均明显降低,流产率明显升高与文献报道相符^[5]。

SCH 影响垂体-甲状腺轴的负反馈调节,导致促甲状腺激素释放激素(TRH)水平升高,进而促进泌乳素(PRL)的分泌。此外,甲减会影响多巴胺代谢,降低多巴胺分泌,增加 PRL 的分泌^[6]。因而,甲减常合并高泌乳素血症,易致排卵障碍、黄体功能

表5 TSH 与实验室及临床相关指标的相关分析

参数	PRL	获卵数	可移植 胚胎数	优质 胚胎数	优胚率	种植率	孕囊数	子宫内膜 厚度	临床 妊娠	流产率
R 值	0.081	-0.008	0.013	0.004	0.001	0.001	-0.002	-0.013	0.008	0.124
P 值	<0.001	0.654	0.473	0.825	0.940	0.977	0.916	0.458	0.649	0.187

不足、月经稀发、闭经。本研究证实了基础 TSH 水平与 PRL 呈正相关性,可见 SCH 可由高水平的 TSH 引发 PRL 分泌增多,进而影响女性生殖内分泌轴,进而影响辅助生殖妊娠结局。

甲状腺激素能促进 FSH 诱导颗粒细胞表面的 LH、人绒毛膜促性腺激素(hCG)受体的生成,并影响孕激素的分泌,因此 SCH 可能减少颗粒细胞对 FSH 的反应性,降低卵泡质量,增加不良妊娠结局如流产、早产等的风险^[1]。大部分学者认为界定亚临床甲减的 TSH 正常上限值为 2.5 mIU/L,因此妊娠早期阶段当 TSH 高于 2.5 mIU/L 时需要治疗。研究^[2]显示 IVF 患者,TSH 高于 2.5 mIU/L 组发生早产和低出生体重儿的概率明显大于 TSH 低于 2.5 mIU/L 组。Fumarola et al^[3]的一项回顾性研究显示 TSH 水平高于 2.5 mIU/L 的临床妊娠率显著低于 TSH 水平正常者,而获卵数、胚胎数及卵巢低反应差异均无统计学意义。李真等^[4]研究表明 TSH 水平控制在 2.5 mIU/L 以下时,胚胎种植率、临床妊娠率均明显提高,且妊娠早期流产率显著降低。但是也有很多学者认为低于 4.0 mIU/L 范围内,TSH 水平对于 IVF/ICSI-ET 的妊娠结局无明显影响。刘蓉等^[5]研究显示 IVF/ICSI-ET 前 TSH $\geq$ 2.5 mIU/L 但是 $<$ 4.2 mIU/L 时不增加早期自然流产率,也不影响新生儿出生体重。张艳馨等^[6]发现,TSH 在 0.3~4.2 mIU/L 区间时,TSH 水平对于 IVF/ICSI-ET 的妊娠结局无明显影响。2017 年的美国甲状腺协会(ATA)指南推荐妊娠早期 TSH 为 4.0 mIU/L 是诊断甲减的切点值。本研究将年龄分层后结果显示 TSH $\leq$ 2.5 mIU/L 时优胚率在低龄组低于而在高龄组高于 TSH 2.5~4.0 mIU/L 时,高龄组和低龄组优胚率、临床妊娠率、流产率及活胎率差异均无统计学意义;基础 TSH 水平与临床妊娠率、流产率均无明显相关性,提示当基础甲功三项在正常范围内时 TSH 水平不影响 IVF-ET 结局,将 TSH 4.0 mIU/L 作为 IVF-ET 前 TSH 应该控制的切点值是合理的。

综上,是否需要 TSH 2.5~4.0 mIU/L 的患者行 IVF 助孕前进行预处理,仍需进一步的研究和探讨。本研究仅是初步的回顾性分析,存在一定局限性,如没有分析抗甲状腺过氧化物酶抗体对 IVF-ET 结局的影响,没有对新生儿的远期结局进行随访,尚需要进行大样本的前瞻性研究来验证。

参考文献

- [1] Alexander E K, Pearce E N, Brent G A, et al. 2017 Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum [J]. Thyroid, 2017, 27(3): 315-89.
- [2] 孙丽君,冯营营,胡继君,等. 卵巢正常反应不孕症患者体外受精不同方案促排卵效果的研究 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(5): 361-5.
- [3] 中华医学会内分泌学会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(5): 354-71.
- [4] Zulewski H. Hypothyroidism [J]. Ther Umsch, 2011, 68(6): 315-20.
- [5] 乔岩岩,张俊博,侯高林,等. 女性年龄对体外受精-胚胎移植助孕结局的影响 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(4): 126-8.
- [6] Hekimsoy Z, Kafesciler S, Gulu F, et al. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism [J]. Endocr J, 2010, 57(12): 1011-5.
- [7] 夏艳,周跃华,宗旦棣,等. 妊娠期母体甲状腺自身免疫与亚临床甲减对子代智力与运动发育影响的研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(8): 670-2.
- [8] Abdel Rahman A H, Aly Abbassy H, Abbassy A A. Improved *in vitro* fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women [J]. Endocr Pract, 2010, 16: 792-7.
- [9] Fumarola A, Grani G, Romanzi D, et al. Thyroid function in infertile patients undergoing assisted reproduction [J]. Am J Reprod Immunol, 2013, 70(4): 336-41.
- [10] 李真,郑迎春. 不孕症患者促甲状腺素水平变化对 IVF/ICSI-ET 结局的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(24): 2067-70.
- [11] 刘蓉,孙海翔,周建军,等. 基础甲状腺功能与 IVF-ET 妊娠结局的相关性研究 [J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(5): 423-7.
- [12] 张艳馨,姚丽芬,冒韵东,等. 促甲状腺激素(TSH)水平对 IVF/ICSI 妊娠结局的影响 [J]. 生殖与避孕, 2012, 32(1): 17-23.

Effects of the basal levels of thyrotropin on outcomes of fertilization and pregnancy *in vitro*

Lou Hua¹, Ma Qian², Fu Xiling², et al

(¹Dept of Reproductive Medical Center, ²Dept of Gynecology,

The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000)

Abstract Objective To explore the effect of pre-conception baseline thyroid stimulating hormone (TSH) level on

网络出版时间: 2018-11-5 15:38 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20181105.0926.027.html>

慢性肾脏病 4~5 期患者 血清 25 羟维生素 D 水平与左心室肥厚相关性的研究

王丽华, 任伟, 汪鹏, 姜俊, 倪力军, 黄婷

摘要 目的 探讨慢性肾脏病 4~5 期(CKD4~5)患者血清 25 羟维生素 D [25(OH)D] 水平与左心室肥厚(LVH)的相关性及影响 LVH 的相关因素分析。方法 回顾性收集医院肾内科收治的 CKD4~5 期 223 例患者的一般资料、实验室检查及超声心动图检查结果,按照美国与欧洲超声心动图学会推荐标准,以左心室质量指数(LVMI)判断 LVH。采用 Spearman 相关分析探讨血清 25(OH)D 水平与 LVMI 的相关性,同时采用二元 Logistic 回归探讨 LVH 的危险因素,并计算各危险因素的优势比(OR)及 95% 的可信区间(CI)。结果 223 例 CKD4~5 患者中, LVH 组 130 例(58.3%), LVMI (153.39 ± 32.72) g/m², 血清 25(OH)D 水平 (8.62 ± 5.98) μg/L; 非 LVH 组 93 例(41.7%), LVMI (102.65 ± 14.92) g/m², 血清 25(OH)D 水平 (12.83 ± 8.33) μg/L。LVH 组的血清 25(OH)D 水平明显低于非 LVH 组 ($t = 4.163, P < 0.001$)。Spearman 相关分析显示血清 25(OH)D 水平与 LVMI 呈负相关性,多因素二元 Logistic 回归分析显示血清 25(OH)D 水平 (OR = 0.933, 95% CI: 0.885 ~ 0.983, $P = 0.010$)、左心室射血分数 (OR = 0.892, 95% CI: 0.843 ~

0.944, $P < 0.001$)、体质量指数 (OR = 1.143, 95% CI: 1.033 ~ 1.246, $P = 0.010$) 为 LVH 的影响因素。血清 25(OH)D 水平对左心室肥厚的 ROC 曲线下面积为 0.672 (95% CI: 0.602 ~ 0.743, $P < 0.001$)。血清 25(OH)D 水平为 9.1 μg/L 时诊断左心室肥厚的敏感度和特异度最高 (敏感度 63.4%, 特异度 61.5%)。结论 CKD4~5 期患者中普遍存在血清 25(OH)D 的缺乏,这类患者中同时普遍存在 LVH,两者间存在负相关。血清 25(OH)D 缺乏与 CKD4~5 期患者 LVH 的危险性增加有关。

关键词 慢性肾脏病; 血清 25-羟维生素 D; 左心室肥厚**中图分类号** R 692.5**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2018)12-1941-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.12.027

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已经成为 21 世纪威胁人类的主要公共健康问题之一,而心血管疾病是慢性肾脏病最常见的并发症及首要的死亡原因。血清 25(OH)D 是反映机体维生素 D 水平的指标,有调查^[1]显示,随着 CKD 的逐渐进展,25(OH)D 的缺乏逐渐增加,其缺乏可使罹患高血压、心血管疾病等的危险性增加。既往研究^[2]显示 25(OH)D 缺乏与左心室肥厚、心功能和心力衰竭患者死亡率和预后密切相关,但研究对象主要是血液透析或老年患者^[3]。而 CKD4~5 期这部分患者的

2018-08-01 接收

基金项目 安徽省科技厅年度重点科研项目(编号:12070403059)**作者单位** 安徽医科大学附属安徽省立医院肾内科,合肥 230001**作者简介** 王丽华,女,硕士研究生;

任伟,男,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: renweishn@163.com

pregnancy outcome for women undergoing IVF-ET. **Methods** A retrospective study was performed, including data of 3 039 patients. In order to exclude age-related factors, patients were divided into two groups: younger age group (≤ 35 years old) and senior age group (> 35 years old). Each group was divided into two subgroups according to TSH levels: TSH ≤ 2.5 mIU/L group (control group), $2.5 < \text{TSH} \leq 4.0$ mIU/L group (study group). Many items, such as the number of oocytes retrieved, the number of embryos transferred, implantation rate, excellent embryo rate, clinical pregnancy rate, abortion rate and live birth rate were observed in each group. **Results** ① In the younger group and senior group, there were no difference in age, year of infertility and other basic conditions between group A and B. ② The planting rate of group A was lower than group B in younger patients, while higher in senior patients ($P < 0.05$). There was no difference in the excellent embryo rate, clinical pregnancy rate, miscarriage rate and live fetus rate between group A and B. ③ The level of TSH was no significant correlation with clinical pregnancy rate and abortion rate ($P > 0.05$), while was positively correlated with prolactin(PRL) ($P < 0.05$). **Conclusion** TSH 2.5~4.0 mIU/L has no significant effect on the outcome of IVF-ET. Whether or not IVF-ET pre-pregnancy therapy needs further investigation.

Key words thyrotropin; in vitro fertilization-embryo transfer; implantation rate; pregnancy outcome