

· 论 著 ·

血脂水平与体外受精周期胚胎质量的相关性研究

高松城, 李 毅, 陈 艳, 温丽萍

(广东省韶关市妇幼保健计划生育服务中心生殖医学中心 512026)

摘 要:目的 探讨血脂水平与体外受精周期胚胎质量的相关性研究。方法 收集 2015 年 10 月至 2016 年 6 月在该院生殖中心接受体外受精-胚胎移植技术(IVF-ET)治疗的不孕夫妇 603 对。所有受试者均接受长方案超排卵,检测不同时期的血脂水平,评判胚胎质量。结果 三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)和体质量指数(BMI)与受精率、2 个卵细胞内原核(2PN)受精率、卵裂率和优胚率均呈负相关关系($P < 0.05$),低密度脂蛋白(LDL)、非高密度脂蛋白(NHDL)和脂蛋白(a)[Lp(a)]与受精率、2PN 受精率、卵裂率和优胚率均呈负相关关系趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$),高密度脂蛋白(HDL)与受精率、2PN 受精率、卵裂率和优胚率呈正相关关系趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 血脂水平与胚胎质量呈线性相关性,可见检测血脂可用于评估胚胎质量,为 IVF-ET 治疗过程控制提供判定依据。

关键词:血脂; 体外受精; 胚胎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.08.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)08-1043-03

Study on the correlation between serum lipid level and anti-Müllerian hormone with embryo quality in vitro fertilization cycle

GAO Songcheng, LI Yi, CHEN Yan, WEN Liping

(Department of Reproductive Medicine, Maternal and Child Health Care Family

Planning Service Center, Shaoguan, Guangdong 512026, China)

Abstract: Objective To study the relationship between serum lipid level with embryo quality in vitro fertilization cycle. **Methods** A total of 603 pairs of infertile couples who were treated with in vitro fertilization and embryo transfer technique (IVF-ET) in our hospital from October 2015 to June 2016 were collected. All subjects underwent long-term ovarian hyperstimulation, blood lipid and the embryo quality were measured and evaluated. **Results** Triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and body mass index (BMI) were significantly negatively correlated with fertilization rate, 2PN fertilization rate, cleavage rate and embryo rate ($P < 0.05$). Density lipoprotein (LDL) and non-high density lipoprotein (NHDL) and lipoprotein (a) [Lp(a)] were negatively correlated with fertilization rate, 2PN fertilization rate, high density lipoprotein. The cholesterol (HDL) were positively correlated with fertilization rate, 2PN fertilization rate, cleavage rate and embryo rate ($P > 0.05$). **Conclusion** There is a linear correlation between blood lipid level and AMI and embryo quality. Serum lipids and AMI can be used to evaluate the quality of embryo and provide suggestion for the quality control of IVF-ET.

Key words: lipids; in vitro fertilization; embryo

体外受精-胚胎移植技术(IVF-ET)自诞生以来很大程度地缓解了许多夫妇不孕不育的难题。尽管临床妊娠率逐渐增高,但接受治疗的患者仍有超过 50% 难以成功妊娠,即使妊娠成功也容易发生自然流产。在 IVF-ET 的过程中,采用控制性超排卵用药促使多个卵泡发育,获得多个成熟卵子,多个质量好的胚胎以供移植或冷冻,提高成功率,因此任何影响胚胎的发育潜能均对妊娠结局起重要作用^[1]。血脂是血浆胆固醇、三酰甘油(TG)和类脂等的总称。较多研究已经证实不孕与超重、肥胖、血脂异常及脂代谢紊乱存在密切联系。在 IVF-ET 过程,血脂水平较高可能影响胚胎碎片评分^[2]。但目前较少研究血脂与体外受精周期胚胎质量的相关性,本研究旨在探讨血脂与体外受精周期胚胎质量的相关性,为 IVF-ET 治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 10 月至 2016 年 6 月在本院生殖中心接受 IVF-ET 治疗的不孕夫妇 603 对。

1.2 排除标准 非首次接受 IVF-ET 治疗者;双方染色体核型异常;不孕原因为输卵管阻塞;双方任何一方伴有内分泌疾

病;伴有心、肝和肾功能障碍,不孕家族遗传病史者,存在多囊卵巢综合征、卵巢囊肿、单侧卵巢或既往卵巢手术史者;双方任何一方 90 d 内有应用激素类药物史;双方任何一方存在明显生殖系统外伤史,男性有明显的睾丸、副睾及输精管异常;男方身体状况良好,无不良生活习惯。

1.3 控制性超排卵^[3] 所有受试者均接受长方案超排卵,即前次黄体中期或月经周期 d21 使用促性腺激素释放激素激动剂(0.1 mg/d),月经周期 d3 肌肉注射促性腺激素,参考阴道 B 超获得卵泡数量、卵泡增长速度并结合激素水平调整促性腺激素服用量,当卵泡直径 ≥ 18 mm,肌注绒促性素 10 000 U,38 h 后借助阴道 B 超,行穿刺取卵术,约 6 h 后行体外受精。

1.4 检测指标与判断标准

1.4.1 血脂水平 采用酶法和乳胶比浊法检测所有受试者空腹外周血的血清总胆固醇(TC)、TG、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、非高密度脂蛋白(NHDL)和脂蛋白(a)[Lp(a)]的检测。检测仪器为日立 7080 全自动生化分析仪,血脂测定试剂盒均由利德曼公司提供。

作者简介:高松城,男,主管技师,主要从事临床检验、生殖医学方向的研究。

1.4.2 胚胎质量评判 受精后 16 h 观察受精情况,卵细胞内原核(PN)≥1 个为受精,根据 PN 数记录 1PN、2PN 和多 PN。正常受精应有 2PN,受精率=受精数/获卵数×100%。取卵后 72 h 再观察胚胎,登记胚胎细胞数目和碎片。按等级法将胚胎划分为 4 等级:Ⅰ级卵裂球,形态规则,大小均匀,透明带完整,碎片比例 0~5%;Ⅱ级卵裂球,形态略不规则,大小略不均匀,碎片比例 6%~20%;Ⅲ级卵裂球,形态明显不规则,大小明显不均匀,碎片比例 21%~50%;Ⅳ级卵裂球,形态大小严重不规则均匀,碎片比例>50%。本中心以Ⅰ级和Ⅱ级胚胎 7%~9%细胞为优质胚胎,优胚率=优胚数/卵裂数×100%。体质量指数(BMI)=体质量(kg)/身高(m)²。

1.5 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用比较采用 *t* 检验,应用 Spearman 相关分析血脂水平与体外受精周期胚胎质量的关系,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况及胚胎质量 603 对不孕夫妇,女性平均年龄

(33.1±4.2)岁,男性平均年龄(35.3±5.9)岁,女性 BMI (26.5±2.3)kg/m²,不孕年限(5.2±0.9)年,男性精子浓度(68.5±9.4)×10⁶/mL,总周期数 726,每例患者的平均获卵数(8.5±4.6),取卵子数 6 198,受精卵 4 390,受精率 70.82%(4 390/6 198),2PN 受精 3 877,卵裂数 4 302,卵裂率 98.0%(4 302/4 390),优胚数 2 045,优胚率 47.54%(2 045/4 302)。

2.2 受试女患者的血脂水平 TG、TC、HDL、LDL、NHDL 和 Lp(a)水平分别为 0.76~1.16 mmol/L、0.84~4.26 mmol/L、0.64~1.52 mmol/L、1.02~2.64 mmol/L、0.79~2.87 mmol/L 和 162.47~172.56 mmol/L。

2.3 血脂与胚胎质量的相关性 TG、TC 和 BMI 与受精率、2PN 受精率、卵裂率和优胚率均呈负相关关系(*P*<0.05),LDL、NHDL 和 Lp(a)与受精率、2PN 受精率、卵裂率和优胚率均呈负相关关系,但差异无统计学意义(*P*>0.05),HDL 与受精率、2PN 受精率、卵裂率和优胚率呈正相关关系,但差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 血脂与胚胎质量的相关性

参数	受精率(%)		2PN 受精率(%)		卵裂率(%)		优胚率(%)	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TG	-0.56	0.035	-0.49	0.038	-0.42	0.043	-0.38	0.046
TC	-0.50	0.040	-0.42	0.043	-0.37	0.047	-0.34	0.049
HDL	0.13	0.056	-0.09	0.062	0.08	0.083	0.03	0.086
LDL	-0.26	0.052	-0.16	0.069	-0.13	0.079	-0.08	0.086
NHDL	-0.19	0.059	-0.12	0.072	-0.09	0.089	-0.05	0.195
Lp(a)	-0.27	0.053	-0.20	0.067	-0.18	0.073	-0.10	0.093
BMI	-0.53	0.032	-0.04	0.040	-0.03	0.048	-0.30	0.049

3 讨 论

血脂水平及 BMI 对胚胎质量的影响存在争议或多种观点,如 Bellver 等^[4]的研究显示不同 BMI 患者胚胎质量无明显差异;莫馥华等^[5]认为,尽管 BMI 正常,但血脂异常因增加 IVF/ICSI 治疗中的 Gn 使用剂量,进而降低了获卵数、受精数和优胚数,以至于影响了临床妊娠率;Crichton 等^[6]体外研究显示,采用环糊精为载体的胆固醇与骆驼的精子共培养可显著降低精子体外死亡率进而提高胚胎质量。但大部分学者至少认可血脂高对胚胎质量存在不良影响。本研究结果显示 TG、TC 和 BMI 与受精率、2PN 受精率、卵裂率和优胚率均呈负相关关系,LDL、NHDL 和 Lp(a)与受精率、2PN 受精率、卵裂率和优胚率均呈负相关关系趋势,HDL 与受精率、2PN 受精率、卵裂率和优胚率呈正相关关系趋势。卵冠丘复合物(COC)的卵丘颗粒细胞包绕卵母细胞,并通过分解代谢胆固醇经缝隙连接为卵母细胞的发育、成熟、排卵至受精全过程提供必要的能量,但当血脂异常,可对卵母细胞产生脂毒性,因为血脂异常可以产生大量活性氧,诱导内质网(ER)应激,破坏 ER 的完整性,导致细胞死亡。连续 4 周采用高脂饲料喂养的小鼠的 COC 的内脂类物质水平显著增高,脂类物质蓄积较多可引发卵丘颗粒细胞死亡,COC 内 ER 标记物葡萄糖调节蛋白(GRP78)和激活转录因子 4(ATF4)表达上调,凋亡率增加,抑

制 ER 的应激可显著改善小鼠植入前胚胎发育,类似的结果也在血脂异常妇女显示,提示血脂增高者的卵巢细胞内存在的脂毒性,ER 改变而影响胚胎质量。相关研究表明经过血脂水平与胚胎质量的相关性,也得到类似的结果^[7-8]。大量文献所报道的肥胖患者的妊娠结局较差也间接提示提示血脂对胚胎质量有不良影响。对此,Mirabi 等^[9]认为血脂对胚胎质量的影响一分为二,即饱和脂肪酸,如棕榈酸和硬脂酸可影响卵母细胞成熟与植入,但不饱和脂肪酸,如油酸和二十碳五烯酸则可以抵消上述不良反应。可见血脂对胚胎质量的影响远比我们目前研究的复杂,因此血脂对胚胎质量的影响机制仍有待于进一步研究。另一方面,与血脂异常相比,人们对 BMI 对胚胎质量的关注相对较少,可能与 BMI 和血脂的关系随着人口结构及饮食多样化而越来越模糊^[10],本研究结果显示 BMI 与胚胎质量呈负相关关系,这一点是基于 BMI 与血脂可能存在密切的线性关系,即 BMI 越高,血脂异常的可能性越大,上述关系是否成立仍需要在大样本人群研究获得。

综上所述,血脂水平与胚胎质量呈线性相关性,可见检测血脂用于评估胚胎质量,为 IVF-ET 治疗提供判定依据。

参考文献

[1] 庄广伦. 现代辅助生殖技术[M]. 北京:(下转第 1047 页)

关^[11]。据 Marshall 等^[12]报道,ET 水平在正常范围内可以基本排除 ET 血症,而 ET>0.6 pg/mL 与革兰阴性菌感染、脓毒症发生、患者病死率呈正相关。然而在本研究中,虽然 ET 水平在脓毒症组、严重脓毒症组和脓毒症休克组要显著高于 SIRS 组,且差异有统计学意义($P<0.05$),但 ET 诊断脓毒症效能较差(AUC=0.612),而且对患者预后预测价值不大。这与相关研究认为 ET 水平在脓毒症与非脓毒症组并无显著差异,也不能用于诊断脓毒症和反映脓毒症严重程度,基本一致^[13-14]。究其原因可能与 ET 检测方法、研究对象不同有关。

当然,本研究存在不足之处。其一,作为单中心研究,病例的来源有限,需要多中心的合作,增加样本量。其二,本次研究中检测的 PCT 和 ET 都是收集病例之后才开始检测,低温保存可能对 ET 的活性有影响^[14]。总之,早期诊断与治疗脓毒症对于改善患者预后至关重要。相比 APACHE-II 评分和 ET,PCT 检测有助于临床医师早期诊断和治疗脓毒症患者。

参考文献

- [1] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. N Engl J Med, 2003, 348(16):1546-1554.
- [2] 黄伟平,江稳强,胡北,等.降钙素原对全身炎症反应综合征患者病情预后的判断价值[J].中国危重病急救医学, 2012, 24(5):294-297.
- [3] 于农,金欣,陈建魁,等.脓毒症患者血浆内毒素检测的临床意义[J].中国卫生检验杂志, 2012, 22(6):1350-1351.
- [4] Yaguchi A, Yuzawa J, Klein DJ, et al. Combining intermediate levels of the Endotoxin Activity Assay (EAA) with other biomarkers in the assessment of patients with sepsis: results of an observational study [J]. Critical Care, 2012, 16(3):R88.
- [5] 黄凤楼,刁孟元,钱海飞,等.降钙素原及内毒素对腹腔感

- 染脓毒症患者预后的评估[J].东南国防医药, 2014, 16(2):147-149.
- [6] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4):1250-1256.
- [7] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection [J]. Lancet, 1993, 341(8844):515-518.
- [8] Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(2):206-217.
- [9] 陈艳,王天.降钙素原对脓毒血症患者的早期诊断及预后判断的意义[J].中国医药指南, 2014, 12(19):45-46.
- [10] 叶敏球,黄跃清,黄丹菊.血清降钙素原水平对 ICU 严重脓毒症患者早期诊断和病情评估的临床意义[J].临床医学工程, 2015, 22(3):333-334.
- [11] Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79(6):1605-1608.
- [12] Marshall JC, Foster D, Vincent JL, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study [J]. J Infect Dis, 2004, 190(3):527-534.
- [13] 方强,吴晓梁,苏群,等.血清前降钙素及内毒素水平与脓毒症的相关性分析[J].中华急诊医学杂志, 2003, 12(12):843-845.
- [14] Cohen J. The detection and interpretation of endotoxaemia [J]. Intensive Care Med, 2000, 26(Suppl 1):S51-56.

(收稿日期:2016-09-14 修回日期:2016-11-15)

(上接第 1044 页)

- 人民卫生出版社, 2005.
- [2] Fontana R, Della-Torre S. The deep correlation between energy metabolism and reproduction: a view on the effects of nutrition for women fertility [J]. Nutrients, 2016, 8(2):87-122.
- [3] Tsakos E, Tolikas A, Daniilidis A, et al. Predictive value of anti-müllerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count on the outcome of ovarian stimulation in women following GnRH-antagonist protocol for IVF/ET [J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 290(6):1249-1253.
- [4] Bellver J, Busso C, Pellicer A, et al. Obesity and assisted reproductive technology outcomes [J]. Reprod Biomed Online, 2006, 12(5):562-568.
- [5] 莫馥华,覃爱平.血脂异常对 IVF/ICSI 妊娠结局影响的研究[J].广西医科大学学报, 2016, 33(5):787-790.
- [6] Crichton EG, Malo C, Pukazhenthi BS, et al. Evaluation of

- cholesterol- treated dromedary camel sperm function by heterologous IVF and AI [J]. Anim Reprod Sci, 2016, 174(11):20-28.
- [7] 侯振,刁飞扬,马翔,等.血脂水平与体外受精周期胚胎质量的相关性初步研究[J].生殖与避孕, 2012, 32(10):676-680.
- [8] Li GH, Fan L, Zhang L, et al. Metabolic parameters and perinatal outcomes of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome [J]. J Perinat Med, 2010, 38(2):141-146.
- [9] Mirabi P, Chaichi MJ, Esmaeilzadeh S, et al. The role of fatty acids on ICSI outcomes: a prospective cohort study [J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1):18-26.
- [10] Jayawardene WP, Lohrmann D, Dickinson S, et al. Clinical measures of obesity and cumulative cardiometabolic risk in adolescents [J]. Clin Obes, 2017, 7(1):11-21.

(收稿日期:2016-09-13 修回日期:2016-11-14)