

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.05.040

辅酶 Q10 联合生长激素用于体外受精 - 胚胎移植 备孕期营养补充及对卵泡质量的影响*

金 晔, 刘东婷, 张惠娟, 韩宝生, 樊桂玲

(河北省唐山市妇幼保健院生殖遗传科, 河北 唐山 063000)

摘要:目的 探讨辅酶 Q10 联合生长激素用于体外受精 - 胚胎移植(IVF - ET)患者备孕期营养补充的效果及对患者卵泡质量的影响。方法 选择 2016 年 1 月至 2018 年 12 月医院收治的 IVF - ET 患者 92 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 46 例。两组患者均给予促排卵基础治疗,对照组患者在孕期给予生长激素治疗,观察组患者在此基础上联合辅酶 Q10 治疗。两组患者均连续治疗 12 周。结果 治疗后,观察组患者的促卵泡生成激素(FSH)、促黄体生成激素(LH)、雌二醇(E₂)指标水平平均低于对照组($P < 0.05$);观察组患者卵泡液细胞因子包括血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子 β_1 (TGF - β_1)、生长分化因子 - 9(GDF - 9)水平平均高于对照组($P < 0.05$);观察组患者的子宫内膜厚度、获卵数、优质胚胎数、胚胎种植率、妊娠率均高于对照组($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率为 13.04%,与对照组的 8.70% 相当($P > 0.05$)。结论 辅酶 Q10 联合生长激素用于 IVF - ET 患者备孕期营养补充效果良好,能显著改善性激素水平,提升卵泡质量,改善 IVF - ET 结局,提高妊娠成功率,安全性好,值得临床推广。

关键词:辅助生育;体外受精;胚胎移植;生长激素;辅酶 Q10;营养补充;卵泡质量

中图分类号:R969.4;R984

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)05-0149-03

Coenzyme Q10 Combined with Growth Hormone in Nutritional Supplementation During Pregnancy Preparation for *in Vitro* Fertilization - Embryo Transfer Patients and Its Effect on Follicular Quality

JIN Ye, LIU Dongting, ZHANG Huijuan, HAN Baosheng, FAN Guiling

(Department of Reproductive Genetics, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract: Objective To study the application of coenzyme Q10 combined with growth hormone in nutritional supplement during pregnancy preparation for *in vitro* fertilization - embryo transfer(IVF - ET) patients and its effect on follicular quality. **Methods** Ninety - two IVF - ET patients treated in the hospital from January 2016 to December 2018 were selected and divided into the observation group and control group according to random number table method, 46 cases in each group. Both groups were given basic treatment of ovulation induction; the control group was given growth hormone treatment during pregnancy, and the observation group was combined with coenzyme Q10 treatment on this basis. Both groups were continuously treated for 12 weeks. **Results** After treatment, the levels of follicle stimulating hormone(FSH), luteinizing hormone(LH) and estradiol(E₂) in the observation group were lower than those in the control group($P < 0.05$); the levels of follicular fluid cytokines including vascular endothelial growth factor(VEGF), transforming growth factor β_1 (TGF - β_1), growth differentiation factor - 9(GDF - 9) in the observation group were higher than those in the control group($P < 0.05$); the endometrial thickness, the number of eggs obtained, the number of high - quality embryos, fertilization rate, embryo implantation rate and pregnancy rate in the observation group were higher than those in the control group($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 13.04% in the observation group, which had no significant difference compared with 8.70% in the control group. ($P > 0.05$). **Conclusion** Coenzyme Q10 combined with growth hormone has a good effect in nutritional supplementation during pregnancy preparation for IVF - ET patients. It can improve the sex hormone level, follicle quality, IVF - ET outcomes, pregnancy success rate and treatment safety of patients with IVF - ET, which is worthy of clinical promotion.

Key words: assisted reproduction; *in vitro* fertilization; embryo transfer; growth hormone; coenzyme Q10; nutritional supplement; follicular quality

不孕不育症主要由排卵障碍、精液异常、输卵管异常、子宫内膜异位及其他不明原因引起^[1-2]。目前,随着辅助生育技术的发展和成熟,体外受精 - 胚胎移植术(IVF - ET)的应用日渐成熟^[3]。但其在应用过程中也存在一定问题,如受精率、胚胎种植率及最终妊娠状态

难以达到理想化,导致患者在 IVF 术后出现胚胎着床和早期妊娠失败等^[4]。因此,有必要采取适宜的干预方法改善患者 IVF - ET 的手术效果,提高妊娠率^[5]。使用有效的助孕药物也是目前生殖医学领域的研究热点,除了补充常规的促性腺激素、生长激素,IVF - ET 孕期的营

*基金项目:河北省重点研发计划自筹项目[172777130]。

第一作者:金晔,女,大学本科,主治医师,研究方向为生殖遗传,(电子信箱)xidan2048060@163.com。

养支持也十分重要^[6]。辅酶 Q10 是临床常用的营养补充剂,在心力衰竭、帕金森、黄斑性疾病等方面应用效果良好^[7]。目前,对于辅酶 Q10 在 IVF-ET 营养支持的助孕报道较少,本研究中观察了辅酶 Q10 联合生长激素用于孕期 IVF-ET 患者的效果及其对患者卵泡质量的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准^[6]:均为女性,确诊为不孕不育症;均具有 IVF-ET 手术治疗指征;对本研究中治疗药物无严重过敏反应。本研究方案经医院医学伦理学委员会批准,患者均签署知情同意书。

排除标准:凝血功能障碍;严重心血管、肝肾功能不全;精神障碍,不能配合完成研究过程;染色体异常、卵巢切除手术史;自身免疫病、甲亢、恶性肿瘤疾病。

病例选择与分组:选择 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在我院进行治疗的 IVF-ET 患者 92 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 46 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s, n = 46$)

组别	年龄 (岁)	不孕时间 (年)	BMI (kg/m ²)	基础性激素水平		
				FSH(U/L)	LH(U/L)	E ₂ (ng/L)
观察组	35.49 ± 7.23	8.12 ± 2.79	23.18 ± 1.98	89.72 ± 8.93	64.98 ± 5.92	43.91 ± 4.86
对照组	36.68 ± 7.44	7.58 ± 2.61	22.76 ± 1.95	87.96 ± 9.15	66.28 ± 6.23	44.85 ± 5.03
t 值	0.778	0.959	1.025	0.934	1.026	0.912
P 值	0.439	0.340	0.308	0.353	0.308	0.364

注: BMI 为体质指数, FSH 为促卵泡生成激素, LH 为促黄体生成激素, E₂ 为雌二醇。表 2 同。

1.2 方法

两组患者均给予促排卵基础治疗,予注射用醋酸曲普瑞林(商品名达菲林,法国博福益普生制药有限公司,国药准字 H20090274,规格为每支 3.75 mg)50 μg/kg,肌肉注射,每 4 周给药 1 次。对照组患者在孕期给予注射用重组人生长激素(商品名安苏萌,安徽安科生物工程<集团>股份有限公司,国药准字 S19990021,规格为每支 16 U/533 mg)3 mg/kg,每周 1 次。观察组患者在此基础上联合辅酶 Q10 胶囊(广东华南药业集团有限公司,国药准字 H19993662,规格为每粒 10 mg,每次 10 mg,每日 3 次,于饭后口服。两组患者均连续治疗 12 周。

1.3 观察指标

于治疗前后采集患者的静脉血约 3 mL,置抗凝管中,采用 SH-318KR 型高速离心机(常州万合仪器制造有限公司)离心(5 000 r/min,离心半径 10 cm),离心 10 min 后分离得到血清样本。采用放射免疫法检测激素

指标,包括 FSH, LH, E₂。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清中转化生长因子-β₁(TGF-β₁)、血管内皮生长因子(VEGF)、生长分化因子-9(GDF-9)水平。对患者的 IVF-ET 结局进行评估,评估指标包括子宫内膜厚度、获卵数、优质胚胎数、胚胎种植率、妊娠率。观察患者治疗期间不良反应发生率。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。观察组发生恶心呕吐、皮疹各 2 例,食欲降低、腹泻各 1 例,不良反应发生率为 13.04%(6/46);对照组发生恶心呕吐、皮疹、食欲降低、腹泻各 1 例,不良反应发生率为 8.70%(4/46)。组间比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.449, P = 0.503 > 0.05$)。

表 2 两组患者性激素水平比较($\bar{X} \pm s, n = 46$)

组别	FSH(U/L)		LH(U/L)		E ₂ (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	89.72 ± 8.93	46.76 ± 5.12*	64.98 ± 5.92	24.87 ± 4.14*	43.91 ± 4.86	26.42 ± 3.69*
对照组	87.96 ± 9.15	51.87 ± 5.87*	66.28 ± 6.23	28.83 ± 4.71*	44.85 ± 5.03	29.86 ± 3.34*
t 值	0.934	4.449	1.026	4.272	0.912	4.674
P 值	0.353	0.000	0.308	0.000	0.364	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 3 同。

表 3 两组患者卵泡细胞因子水平比较($\bar{X} \pm s, n = 46$)

组别	VEGF(ng/L)		TGF-β ₁ (ng/L)		GDF-9(μg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	14.87 ± 4.23	48.09 ± 6.92*	9.12 ± 2.96	26.47 ± 4.93*	7.74 ± 2.69	31.75 ± 4.56*
对照组	15.95 ± 4.35	41.34 ± 6.81*	9.98 ± 3.13	21.94 ± 4.68*	8.51 ± 2.74	26.98 ± 4.19*
t 值	1.207	4.715	1.354	4.520	1.360	5.224
P 值	0.230	0.000	0.179	0.000	0.177	0.000

表 4 两组患者 IVF-ET 结局比较($n = 46$)

组别	子宫内膜厚度 ($\bar{X} \pm s, \text{mm}$)	获卵数 ($\bar{X} \pm s, \text{个}$)	优质胚胎数 ($\bar{X} \pm s, \text{个}$)	胚胎种植 [例(%)]	妊娠率 [例(%)]
观察组	13.28 ± 3.21	4.42 ± 1.39	2.13 ± 0.55	31(67.39)	26(56.52)
对照组	9.78 ± 2.75	3.19 ± 1.17	1.69 ± 0.41	21(45.65)	16(34.78)
t/ χ^2 值	5.616	4.592	4.350	4.423	4.381
P 值	0.000	0.000	0.000	0.035	0.036

3 讨论

IVF-ET 手术的成功率与患者备孕期获得的卵子和胚胎的数量及质量密切相关,备孕期的患者同样还需要给予相应的药物干预进行助孕,对于获得良好的优质胚胎和提高妊娠成功率有重要作用。常规在患者备孕期给予促性腺激素释放激素、促性腺激素等进行促排卵干预,但对于排卵后的受精、胚胎着床、胚胎生长、质量改

善及妊娠成功率提高无显著改善^[8-9]。生长激素也是IVF-ET患者备孕期常用的辅助治疗药物,生长激素可刺激患者的卵泡生长,促进卵泡的排卵功能,并提高卵子质量,从而提高患者胚胎种植率和妊娠率^[10]。辅酶Q10为临床常用的营养支持治疗药物,具有保护心肌、保护皮肤、抗氧化、抗疲劳、抗癌等多重作用,有报道指出,辅酶Q10能提高IVF备孕期的获卵数^[11-12]。

本研究结果显示,治疗后,观察组性激素指标FSH, LH, E₂水平均低于对照组,表明辅酶Q10联合生长激素可显著改善性激素水平。观察组VEGF, TGF- β_1 , GDF-9水平均高于对照组,表明辅酶Q10联合生长激素可显著改善卵巢储备功能。卵泡液是卵子发育的主要微环境,卵泡液中的细胞因子水平能反映卵子的代谢和生长状态;TGF- β_1 , VEGF, GDF-9等均为代表性的生长因子,其中TGF- β_1 对机体成纤维细胞具有较强的分化作用,在组织细胞生长过程中发挥重要作用;VEGF是血管内皮生长因子,有促进新生血管的形成作用;GDF-9水平的升高对于表皮细胞的增殖、分化有重要的促进作用。卵泡液中TGF- β_1 , VEGF, GDF-9水平升高,表明辅酶Q10对患者卵子的分化、形成、生长有促进作用^[13-14]。辅酶Q10广泛存在于细胞线粒体膜上,是一种高效的抗氧化剂,能阻止卵泡细胞的脂质及蛋白质的过氧化,清除卵泡组织中的氧化自由基,从而保护卵泡组织作用,从促进卵子生长,增强卵巢的抗氧化保护作用,改善卵巢储备,提高卵巢反应性^[15-16]。患者卵巢功能得到保护和改善,由卵巢组织分泌的性激素水平也得相应的改善。观察组患者的子宫内膜厚度、获卵数、优质胚胎数、胚胎种植率、妊娠率均高于对照组,表明辅酶Q10可促使IVF-ET患者有良好的备孕结局。观察组不良反应较对照组未明显增加,表明安全性良好。

综上所述,辅酶Q10联合生长激素用于体外受精-胚胎移植患者备孕期营养补充中效果良好,能改善性激素水平,提升卵泡质量,改善IVF-ET结局,提高妊娠成功率,安全性好,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 路新梅,刘素英,董 曦. 二步法(序贯)胚胎移植策略在体外受精-胚胎移植中的研究进展[J]. 生殖与避孕, 2018, 38(4):75-78.
- [2] 陆碧玉,黄际卫,黄 诚,等. 免疫因素对体外受精-胚胎移植结局的影响研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(10):11-13.
- [3] 赵振钊,卞 蓉,梁 莹,等. 生长激素在卵巢储备功能低下患者IVF治疗中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017(1): 125-127.
- [4] 石玉华,李 敬. 高龄女性助孕措施选择[J]. 山东大学学报(医学版), 2017, 55(1):30-33.
- [5] 孙亦婷,周惠耕,赵雅云,等. 辅酶Q(10)联合HMG治疗弱精子症不育的疗效观察[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 35(2): 54-55.
- [6] FEI C, FAN L, LU J, et al. Coenzyme Q10 combined with trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease complicated with renal dysfunction undergoing elective cardiac catheterization: a randomized control study and in vivo study[J]. European Journal of Medical Research, 2018, 23(1):23-29.
- [7] MEHRDADI P, KOLAHDOUZ MR, ALIPOOR E, et al. The Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Circulating Levels of Novel Adipokine Adiponin/CTRP12 in Overweight and Obese Patients with Type 2 Diabetes[J]. Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes, 2017, 125(3):156-162.
- [8] 王学乾,梁 路,黄德清,等. 针灸应用于体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的临床研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 28(9):29-31.
- [9] ALEHAGEN U, AASETH J, ALEXANDER J, et al. Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: A validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly[J]. Plos One, 2018, 13(4):120-127.
- [10] YUE T, XU HL, CHEN PP, et al. Combination of coenzyme Q10-loaded liposomes with ultrasound targeted microbubbles destruction(UTMD) for early theranostics of diabetic nephropathy[J]. Int J Pharm, 2017, 528(1):664-674.
- [11] 张盼盼,董 莉. 改善体外受精-胚胎移植患者卵泡及子宫内膜容受性作用机制的研究进展[J]. 中国综合临床, 2017, 33(1):75-77.
- [12] 姜晶晶,高姗姗,张 洋,等. 注射用醋酸西曲瑞克用于辅助生殖91例临床评价[J]. 中国药业, 2015, 24(23):38-40.
- [13] 洪艳丽,谈 勇,施艳秋,等. 益气养阴方联合体外受精-胚胎移植对卵巢低反应患者卵细胞质量及妊娠结局的影响[J]. 中医杂志, 2015, 56(2):115-119.
- [14] 薛 辉. 调更益精汤对体外受精-胚胎移植卵巢低反应患者卵泡质量的影响[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(14): 2912-2914.
- [15] 邹宇洁,尹太郎,李 洁,等. 辅酶Q10联合维生素E对高龄女性卵巢功能及IVF结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(10):1028-1034.
- [16] AKARSU S, GODE F, ISIK AZ, et al. The association between coenzyme Q10 concentrations in follicular fluid with embryo morphokinetics and pregnancy rate in assisted reproductive techniques[J]. Journal of Assisted Reproduction & Genetics, 2017, 34(5):1-7.

(收稿日期:2019-04-16;修回日期:2019-06-23)