

HCG 扳机次日血清 HCG 水平的影响因素及其与临床结局的关系

姜春榕¹⁾, 孟昱时²⁾, 李丽娟¹⁾, 白双勇¹⁾, 赵丽娜¹⁾, 马 兰¹⁾
(1) 昆明市第一人民医院生殖遗传中心, 云南 昆明 650051;
(2) 昆明医科大学第二附属医院生殖医学科, 云南 昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨体外受精-胚胎移植(IVF-ET)助孕过程中人绒毛膜促性腺激素(HCG)扳机次日血清HCG水平的影响因素及其与临床结局的关系。**方法** 回顾性分析2020年1月至2022年12月在昆明市第一人民医院生殖遗传中心行IVF-ET助孕的253例不孕症患者资料,根据扳机次日血清HCG水平分为4组,A组:HCG<50 IU/L,8例;B组:50 IU/L≤HCG<100 IU/L,73例;C组:100 IU/L≤HCG<150 IU/L,90例;D组:HCG≥150 IU/L,82例。分析体重指数(BMI)、扳机日雌二醇、扳机日直径≥14 mm卵泡数对扳机次日血清HCG水平的影响,以及扳机次日血清HCG水平的高低与临床结局的关系。**结果** BMI在各组间差异有统计学意义($P<0.05$)。BMI与扳机次日血清HCG水平的线性回归系数-11.896($P<0.05$),呈明显的负相关。4组获卵率、成熟(MII)卵率、正常受精率比较差异有统计学意义($P<0.05$),余观察指标差异无统计学意义($P>0.05$),但优质胚胎率、胚胎种植率、临床妊娠率随HCG水平的升高有增加的趋势。**结论** 扳机后次日血清HCG水平对获卵率、MII卵率、正常受精率有显著的影响,可能影响优质胚胎率、临床妊娠率、胚胎种植率。BMI是影响扳机次日血清HCG水平的重要因素,应根据BMI的高低个性化的给予HCG扳机剂量。

[关键词] 扳机; HCG水平; 体重指数; 临床结局

[中图分类号] R711.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)08-0074-05

Factors Affecting Serum HCG Levels on the Next Day of HCG Trigger and Its Relationship with Clinical Outcomes

JIANG Chunrong¹⁾, MENG Yushi²⁾, LI Lijuan¹⁾, BAI Shuangyong¹⁾, ZHAO lina¹⁾, MA Lan¹⁾
(1) *Reproductive Genetic Center, The 1st People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan 650051;* (2) *Dept. of Reproductive Medicine, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China*)

[Abstract] **Objective** To investigate the influencing factors of serum HCG levels on the next day of human chorionic gonadotropin (HCG) trigger during in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) and its relationship with clinical outcomes. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the data of 253 infertile patients who underwent IVF-ET fertility assistance at the Reproductive Genetics Center of the First People's Hospital in Kunming from January 2020 to December 2022. Patients were divided into 4 groups based on the serum HCG levels on the trigger day: Group A: HCG <50 IU/L with 8 cases; Group B: 50 IU/L ≤ HCG <100 IU/L with 73 cases; Group C: 100 IU/L ≤ HCG <150 IU/L with 90 cases; Group D: HCG ≥150 IU/L with 82 cases. The analysis included the impact of body mass index (BMI), estradiol level on the trigger day, effect of number of follicles with a diameter ≥14 mm on the trigger day on the serum HCG level on the trigger day, and the relationship between the high and low levels of serum HCG on the trigger day and the clinical outcomes. **Results** There were statistically significant differences in

[收稿日期] 2023-12-05

[基金项目] 云南省科技厅重大科技专项计划基金资助项目(202302AA310044)

[作者简介] 姜春榕(1990~),女,云南曲靖人,医学硕士,主治医师,主要从事生殖内分泌与辅助生殖技术研究工作。

[通信作者] 孟昱时, E-mail: mengyushi0102@163.com

BMI among the groups ($P < 0.05$). The linear regression coefficient between BMI and serum HCG levels on the next day of trigger was -11.896 ($P < 0.05$), showing a significant negative correlation. There were statistically significant differences in oocyte retrieval rate, Meiosis II (MII) oocyte rate and normal fertilization rate among the four groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in other observed indicators ($P > 0.05$), but there was an increasing trend in the rates of high-quality embryos, embryo implantation, and clinical pregnancy with increasing HCG levels. **Conclusion** The serum HCG levels of the day after trigger have a significant effect on the oocyte retrieval rate, MII oocyte rate and normal fertilization rate potentially affecting the high-quality embryo rate, clinical pregnancy rate and embryo implantation rate. BMI is an important factor affecting the serum HCG levels on the day after trigger, and the dosage of HCG trigger should be personalized based on BMI levels.

[**Key words**] Trigger; HCG levels; Body mass index; Clinical outcomes

卵泡期长方案是在早卵泡期给予长效促性腺激素释放激素激动剂降调节,抑制内源性黄体生成素(luteinizing hormone, LH)峰值的出现,但卵子的最后成熟与排卵需要LH峰的作用。人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)与LH的 β 亚单位在结构和功能上类似,氨基酸序列约80%吻合,可以同样作用于LH受体,发挥与LH相同的作用,且HCG半衰期明显长于LH^[1],临床上利用HCG代替LH,促进颗粒细胞黄素化及卵丘复合物从卵泡壁脱落^[2]。但由于个体差异,即使注射相同剂量的HCG,注射后次日血清HCG水平也可能不一样^[3],血清HCG水平不同,可能产生不同的临床效应。本文旨在探讨卵泡期长方案HCG扳机次日血清HCG水平的影响因素及扳机次日血清HCG水平与临床结局的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2020年1月至2022年12月在昆明市第一人民医院生殖遗传中心行体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)助孕治疗的不孕症患者资料。纳入标准:(1)采用卵泡期长方案促排卵;(2)基础抗苗勒管激素值 ≥ 1.2 ng/mL^[4];(3)扳机日采用重组人绒毛促性素注射液250 μ g扳机;(4)临床资料齐全。排除标准:(1)取消取卵的周期;(2)严重子宫腺肌病^[5];(3)输卵管积水^[6]。根据纳入、排除标准,共收入253例临床资料,其中145例进行了新鲜周期胚胎移植。本研究通过昆明市第一人民医院医学伦理委员会审查(YLS2023-19)。

1.2 超排卵方案

采用卵泡期长方案促排卵,月经周期第2~4

天来院检查,B超确定窦卵泡数、抽血查性激素确定为早卵泡期开始降调节,肌肉注射醋酸曲普瑞林3.75 mg,注射后30 d复查,酌情启动促排卵。促排卵过程同李九凤^[7]的卵泡期长方案,使用艾泽250 μ g扳机,受精方式为IVF/ICSI,符合移植条件的周期取卵后第3天或第5天进行新鲜周期移植,移植1~2枚卵裂期胚胎或囊胚,否则取消新鲜周期移植,移植后常规进行黄体支持。

1.3 分组方法

根据扳机次日血清HCG水平,以50 IU为间距分为4组。A组:HCG < 50 IU/L,8例;B组:50 IU/L \leq HCG < 100 IU/L,73例;C组:100 IU/L \leq HCG < 150 IU/L,90例;D组:HCG ≥ 150 IU/L,82例。

1.4 观察指标

影响因素: BMI(body mass index, BMI)、扳机日雌激素(estradiol, E_2)、扳机日直径 ≥ 14 mm卵泡数。

临床结局:重度卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)发生率、获卵率、成熟卵率(Meiosis II卵率)、正常受精率、正常卵裂率、可利用胚胎率、优质胚胎率、囊胚形成率、平均移植胚胎数、胚胎种植率、新鲜周期移植临床妊娠率、早期流产率、活产率。率的计算根据中华医学会辅助生殖技术临床关键指标、胚胎实验室关键指标质控专家共识中的标准进行。

1.5 统计学处理

采用SPSS24.0软件进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。不符合正态分布,采用非参数Kruskal-Wallis秩和检验。计数资料以百分率表示,采用卡方检验,组间比较采用Bonferroni检验。回归分析采用线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4组基本情况比较

4组患者的基本情况:年龄、不孕年限、基础卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、基础LH、基础E₂差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 扳机后次日血清HCG水平的影响因素比较

4组扳机日E₂、扳机日 ≥ 14 mm 卵泡数各组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。4组BMI比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 扳机后次日血清HCG水平的影响因素的线性回归分析

扳机日E₂、扳机日 ≥ 14 mm 卵泡数与扳机次日血清HCG水平的线性回归分析没有明显的相关性($P > 0.05$)。BMI与扳机次日血清HCG水平的线性回归分析,回归系数-11.896, BMI与扳机次

日血清HCG水平呈负相关($P < 0.001$),随着BMI的增大血清HCG水平降低,见表3。

2.4 4组临床结局的比较

4组获卵率、MII卵率、正常受精率差异有统计学意义($P < 0.05$),A组获卵率、MII卵率、正常受精率最低,D组MII卵率、正常受精率最高;余观察指标差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

3 讨论

3.1 扳机后次日血清HCG水平的影响因素

扳机是控制性超促排卵的重要环节,扳机后次日血清HCG水平能很好的预测获卵率^[3]。但同样的超促排卵方案,注射相同剂量的HCG扳机,扳机后次日血清HCG水平仍不同,这可能与很多因素有关。

本研究中,研究对象的基本情况无差异,但在不同血清HCG水平组BMI有差异,进一步研

表1 不同血清HCG水平组患者的基本情况比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of the basic information of patients with different serum HCG levels($\bar{x} \pm s$)

项目	A组	B组	C组	D组	χ^2	P
n	8	73	90	82		
年龄(岁)	32.75±3.66	31.34±4.42	31.60±4.15	30.49±4.20	3.573	0.311
不孕年限(a)	4.88±3.14	4.00±3.07	3.88±3.22	3.94±2.82	1.895	0.595
基础FSH(mIU/mL)	5.62±1.18	6.26±1.59	6.55±1.69	6.44±1.54	2.607	0.456
基础LH(mIU/mL)	6.48±1.68	6.76±3.28	6.59±2.94	6.01±2.25	2.591	0.459
基础E ₂ (Pmol/L)	113.33±49.14	154.65±102.61	153.85±85.03	153.11±63.34	3.771	0.287

表2 各影响因素的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of influencing factors($\bar{x} \pm s$)

项目	A组	B组	C组	D组	χ^2	P
n	8	73	90	82		
BMI(kg/m ²)	26.55±2.05	24.45±3.69	21.47±2.08 ^{▲#}	20.47±2.07 ^{▲#&}	71.207	<0.001*
扳机日E ₂ (Pmol/L)	14853.41±5468.19	13750.90±5801.57	13200.40±5628.57	14647.56±6118.44	2.075	0.557
扳机日 ≥ 14 mm卵泡数(个)	16.88±3.94	14.16±5.17	13.21±4.58	13.76±4.10	5.009	0.171

与A组比较, [▲] $P < 0.05$; 与B组比较, [#] $P < 0.05$; 与C组比较, [&] $P < 0.05$; * $P < 0.05$ 。

表3 扳机后次日HCG水平与各影响因素的线性回归分析

Tab. 3 Linear regression analysis of HCG level and influencing factors on the next day after trigger

项目	β	SE	t	P
BMI	-11.896	1.340	-8.880	<0.001*
扳机日E ₂	0.003	0.003	0.941	0.347
扳机日 ≥ 14 mm卵泡数	-0.791	1.058	-0.748	0.455

* $P < 0.05$ 。

表 4 不同血清 HCG 水平组各临床结局的比较(%)

Tab. 4 Comparison of clinical outcomes in different serum HCG levels (%)

项目	A组	B组	C组	D组	χ^2	P
n	8	73	90	82		
重度OHSS率	0(0/8)	1.37(1/73)	1.11(1/90)	0(0/82)	1.148	0.766
获卵率	84.78(156/184)	92.84(1427/1537) [▲]	95.07(1773/1865) ^{▲#}	93.30(1573/1686) [▲]	31.719	<0.001*
MII卵率	82.69(129/156)	85.14(1215/1427)	87.99(1560/1773)	88.62(1394/1573) [#]	12.071	0.007*
正常受精率	59.69(77/129)	70.29(854/1215)	67.31(1050/1560)	72.45(1010/1394) ^{▲&}	15.495	0.001*
正常卵裂率	96.10(74/77)	98.36(840/854)	98.48(1034/1050)	98.61(996/1010)	2.955	0.399
可利用胚胎率	60.81(45/74)	51.79(435/840)	52.90(547/1034)	49.70(495/996)	4.657	0.199
优质胚胎率	43.24(32/74)	37.98(319/840)	41.49(429/1034)	40.86(407/996)	2.89	0.409
囊胚形成率	61.90(39/63)	59.56(436/732)	59.34(540/910)	59.77(526/880)	0.18	0.981
平均移植胚胎数	2.00±0.00	1.64±0.49	1.56±0.50	1.56±0.50	4.238	0.237
胚胎种植率	60(6/10)	36.36(28/77)	51.28(40/78)	52.24(35/67)	5.488	0.139
临床妊娠率	100(5/5)	53.19(25/47)	64(32/50)	67.44(29/43)	5.244	0.155
早期流产率	0(0/5)	12(3/25)	6.25(2/32)	10.34(3/29)	1.148	0.766
活产率	100(5/5)	51.06(24/47)	56(28/50)	51.16(22/43)	4.64	0.200

与A组比较, [▲] $P < 0.05$; 与B组比较, [#] $P < 0.05$; 与C组比较, [&] $P < 0.05$; * $P < 0.05$ 。

究发现扳机后次日血清 HCG 水平与 BMI 呈负相关, BMI 越高, 血清 HCG 水平越低。这与很多学者的研究结果一致^[8]。有学者认为患者 BMI 越高, 脂肪组织越大, 其激素的分布、吸收、代谢速度与低 BMI 者不尽相同^[9]。对于 BMI 较高的患者, 可以考虑增加 HCG 的扳机剂量以提高扳机次日血清 HCG 水平。但大剂量的 HCG 刺激, 可能加重卵巢刺激, 诱发 OHSS^[10], 因此对于 OHSS 高危患者, 需要考虑在获得合适卵子数量的同时, 确保患者的安全性。有学者认为^[11] 在人群中可能存在 1 个较合适的血清 HCG 水平, 在达到此水平或在一定的范围内, 既可使血清 HCG 水平达到足够的血药浓度, 使卵母细胞成熟, 顺利获取卵子, 又能够避免 OHSS 的发生。但具体 HCG 注射剂量的参考范围, 还有待进一步大样本深入研究。

3.2 扳机后次日血清 HCG 水平与临床结局的关系

赵培娟等^[12] 对 620 例患者的临床数据进行分析, 发现扳机次日血清 HCG 低水平是导致获卵困难的独立危险因素。这与本研究的结果相似, 患者的获卵率随 HCG 水平升高而升高。但 HCG 达峰值之后, 血清 HCG 水平继续升高对获卵率的提升无明显意义^[9]。本研究中, 扳机次日血清 HCG 水平小于 50 IU/L 时获卵率最低, 随着血清 HCG 水平升高, 获卵率随之显著升高, 但大于 100 IU/L 后, 血清 HCG 小于 150 IU/L 与大于 150 IU/L 获卵率差异无统计学意义($P < 0.05$)。这与伍春蓉^[3] 同样是 50 IU/L 1 个梯度进行分组得出的结论不一

样, 可能是样本量少的的原因。HCG 取代 LH 峰促进卵母细胞成熟必须达到一定的峰值^[13], 如果注射 HCG 后没有产生有效的峰, 或没有达到理想的峰值, 可能会导致卵子不成熟或卵丘复合体不易从卵泡壁脱落^[14], 从而影响获卵率及卵子成熟率, 甚至导致假性空卵泡综合征^[15], 但是 HCG 的阈值水平目前没有标准化。

本研究中, MII 卵率随血清 HCG 水平升高而升高。卵母细胞成熟需要细胞核和细胞质同步成熟^[16], 有效的 LH 峰可以重启卵母细胞减数分裂, 促进卵母细胞核的成熟。张红^[17] 对 71 例空卵泡综合征患者的资料进行分析, 42 例第 2 次促排卵时加大 HCG 扳机剂量, 其中 41 例获得了卵子, 其 HCG 用量和取卵日 HCG 水平显著高于第 1 次促排卵周期, 同样说明卵母细胞成熟需要 LH 达到一定的峰值。

受精是精子与卵母细胞发生一系列相互作用的过程, 需要正常的精子与成熟的卵母细胞。获卵率、MII 卵率升高, 优质卵子数增加继而正常受精率升高。但也有学者认为, 使用 250 μg 重组 HCG 扳机后血清 HCG 的浓度与获卵数、MII 卵率、受精率无相关性^[18]。本研究中因为样本量少, 没有区分受精方式, IVF 受精中根据取卵后第 1 日情况判断卵子的成熟度, 因此可能存在偏倚, 还需要大样本随机对照实验的证实。

很多学者认为: 扳机后次日血清 HCG 水平与卵裂率、优质胚胎率、临床妊娠率无明显相关性^[19], 这与本研究结果相似。但本研究显示优质

胚胎率、胚胎种植率、临床妊娠率随 HCG 水平的升高有增加的趋势,除 A 组例数少,考虑存在偏倚。考虑随着扳机后血清 HCG 水平升高,获卵率、MII 卵率升高,正常受精率升高,导致优质胚胎率升高,同时扳机后 HCG 水平升高,黄体功能加强^[20],新鲜周期移植后胚胎种植率升高、临床妊娠率升高,但早期流产率无明显差异。这与一些学者的研究结果一致,随着血清 HCG 水平增加,临床妊娠率显著提高^[21]。当然本研究中新鲜周期移植例数总体偏少,仍需后续大样本研究证实。

综上所述,扳机后次日血清 HCG 水平对获卵率、MII 卵率、正常受精率有显著的影响,可能影响优质胚胎率、胚胎种植率、临床妊娠率。BMI 是影响扳机后次日血清 HCG 水平的重要因素,需要根据 BMI 的高低,相应的调整扳机时 HCG 的剂量,低 BMI 者减少 HCG 扳机剂量,高 BMI 者增加 HCG 扳机剂量,有 OHSS 倾向者酌情减少 HCG 扳机剂量,但具体扳机剂量还有待进一步扩大样本量研究。

[参考文献]

- [1] Dosouto C, Haahr T, Humaidan P. Advances in ovulation trigger strategies[J]. *Panminerva Med*, 2019, 61(1): 42-51.
- [2] 郑明明,魏超峰,连方.空卵泡综合征的最新研究进展[J].*中国生育健康志*, 2022, 33(1): 74-77.
- [3] 伍春蓉,冯兰青,黄惠英,等. IVF 长方案促排周期 HCG 扳机次日血清 β -HCG 水平与临床结局的关系[J].*现代医院*, 2020, 20(1): 143-146, 150.
- [4] Alviggi C, Andersen C Y, Buehler K, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: From a poor ovarian response to a low prognosis concept[J]. *Fertility and Sterility*, 2016, 105(6): 1452-1453.
- [5] 子宫腺肌病伴不孕症诊疗中国专家共识编写组. 子宫腺肌病伴不孕症诊疗中国专家共识 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(4): 287-295.
- [6] 张颐,张师前,邓雷,等. 输卵管积水相关不孕症诊治中国专家共识(2023 年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(10): 1009-1016.
- [7] 李九凤,谭美华. 卵泡期长方案和常规长方案在首次 IVF/ICSI 治疗的卵巢储备良好患者中的应用 [J]. *妇产与遗传(电子版)*, 2021, 11(3): 15-19.
- [8] Noorhasan D J, McGovern P G, Cho M, et al. Serum HCG levels following the ovulatory injection: Associations with patient weight and implantation time[J]. *Obstetrics and Gynecology International*, 2015, 2015: 520714.
- [9] 吴惠华,孟庆霞,丁洁,等. HCG 扳机后血清 HCG 水平对 IVF 结局的影响 [J]. *生殖医学杂志*, 2021, 30(3): 331-336.
- [10] 张希奇,杨美琼. 不同剂量 HCG 控制性促排卵诱导卵泡成熟及对胚胎移植妊娠结局影响 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(12): 2045-2048.
- [11] 彭兆锋,孙莹璞,王芳,等. 控制性超排卵注射 hCG 后血清 β -hCG 水平与体质量指数的关系 [J]. *生殖与避孕*, 2010, 30(5): 321-324.
- [12] 赵培娟,谭丽,齐超凡,等. 获卵困难患者补充肌注 hCG 的临床效果研究 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2022, 14(2): 65-68, 79.
- [13] Richani D, Gilchrist R B. The epidermal growth factor network: Role in oocyte growth, maturation and developmental competence[J]. *Human Reproduction Update*, 2018, 24(1): 1-14.
- [14] 石雪冬,张娜,甄秀丽,等. 扳机后 12~13h 血清人绒毛膜促性腺激素水平对体外受精结局的影响 [J]. *山东医药*, 2020, 60(2): 49-51.
- [15] 安欣裕,张学红. 2 种补救注射 hCG 扳机方案治疗假性空卵泡综合征 1 例 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2023, 15(9): 105-108.
- [16] 李彦奇,张坤,孙健. 一例卵母细胞成熟障碍综合征的分析报告 [J]. *新疆医学*, 2019, 49(3): 323-324.
- [17] 张红,唐奕,罗克莉,等. 空卵泡综合征 71 例临床分析 [J]. *生殖医学杂志*, 2014, 23(10): 834-837.
- [18] Mizrachi Y, Horowitz E, Farhi J, et al. Human chorionic gonadotropin serum levels following ovulation triggering and IVF cycle outcome[J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2018, 35(5): 891-897.
- [19] 袁丽娜,韩莹,王昕妍,等. 扳机后血清 hCG 浓度与获卵率及其他体外受精参数的相关性 [J]. *江苏医药*, 2022, 48(4): 402-406.
- [20] Coleson M P, Sanchez N S, Ashley A K, et al. Human chorionic gonadotropin increases serum progesterone, number of corpora lutea and angiogenic factors in pregnant sheep[J]. *Reproduction*, 2015, 150(1): 43-52.
- [21] Zhou J, Wang S, Wang B, et al. The value of HCG serum concentrations after trigger in predicting pregnancy and live birth rates in IVF-ICSI[J]. *Reprod Bio Med Online*, 2015, 30(6): 667-673.