

- [7] Kuribayashi T, Ohara M, Sora S, et al. Scriptaid, a novel histone deacetylase inhibitor, enhances the response of human tumor cells to radiation [J]. *Int J Mol Med*, 2010, 25(1):25-29.
- [8] Shoji M, Ninomiya I, Makino I, et al. Valproic acid, a histone deacetylase inhibitor, enhances radiosensitivity in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(6):2140-2146.
- [9] Thiemann M, Oertel S, Ehermann V, et al. In vivo efficacy of the histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid in combination with radiotherapy in a malignant rhabdoid tumor mouse model [J]. *Radiat Oncol*, 2012, 29:7:25.
- [10] 王代旭, 黄元奎, 牛宏全, 等. 塞来昔布对胶质瘤 U251 细胞株放射敏感性的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(13):2018-2021.
- [11] 王利萍, 刘辉, 杜卫, 等. 丙戊酸钠静脉注射治疗难治癫痫持续状态 6 例体会 [J]. *实用药物与临床*, 2011, 14(5):437-438.
- [12] 尹玉磊, 韩胜利, 曾艳, 等. 关注抗癫痫药的联合用药警惕药物中毒 [J]. *实用药物与临床*, 2009, 12(6):428-429.

(收稿:2012-07-13 编辑:陈兵)

## 抗氧化剂左卡尼汀在 IVF 中的应用

黄映琴 覃爱平 孙惟佳 靳玉甫 李柳铭 欧奇志

**摘要** 目的:探讨抗氧化剂左卡尼汀在 IVF-ET 治疗中的临床疗效。方法:选择 2011 年 5 月至 2011 年 9 月在我院生殖中心初次行 IVF 治疗者 130 例,随机分为两组。左卡尼汀(L-carnitine)用药组为研究组(57 例),非用药组为对照组(73 例)。比较两组的临床结局情况。结果:研究组在 HCG 日的 E<sub>2</sub> 水平、受精数、卵裂数、优质胚胎数、可移植胚胎数均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而获卵数、生化妊娠率、胚胎种植率、临床妊娠率、流产率无显著区别( $P > 0.05$ )。研究组中年龄  $< 35$  岁者与对照组年龄相匹配者相比,HCG 日的 E<sub>2</sub> 水平、受精数、卵裂数、优质胚胎数、可移植胚胎数差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),年龄  $\geq 35$  岁者无差异( $P > 0.05$ )。结论:左卡尼汀在 IVF 治疗中能提高部分患者卵子质量,促进卵子成熟,有利于早期胚胎的形成及发育。年龄  $< 35$  岁者明显。

**关键词** 左卡尼汀; 体外受精-胚胎移植(IVF-ET); 受精数; 优质胚胎数; 临床妊娠率

**Application of the antioxidant of L-carnitine in IVF cycles** HUANG Ying-qin, QIN Ai-ping, SUN Wei-jia, JIN Yu-pu, LI Liu-ming, OU Qi-zhi. Center of Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530027, China

Corresponding author: QIN Ai-ping E-mail: 1217667556@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy of a treatment with antioxidant of L-carnitine in women undergoing in vitro fertilization (IVF) cycles. **Methods** One hundred and thirty women undergoing first IVF cycles in our center were analyzed from May to September 2011. All women were randomized into the control group and the study group. Women in the study group ( $n = 57$ ) received L-carnitine, but women in the control group ( $n = 73$ ) didn't receive L-carnitine. Clinical effects of women in these two groups were compared. **Results** The level of estradiol (E<sub>2</sub>) on the day of hCG injection, number of fertilization, number of embryo cleavage, number of perfect embryos and total number of embryos available in the study group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), but no significant difference in total number of oocytes retrieved, biochemical pregnancy rate, implantation rate, pregnant rate and abortion rate was found between these two groups. Significant increases in the level of estradiol (E<sub>2</sub>) on the day of hCG injection, number of fertilization, number of embryo cleavage, number of perfect embryos and total number of embryos available were shown in the women younger than 35 years old, not in those older than 35 years old, in the study group compared to those in the control group ( $P < 0.05$ , respectively). **Conclusions** L-carnitine could improve oocyte quality, enhance the number of mature oocytes, and increase the number of early embryonic formation and blastocyst development in some women, especially for the women younger than 35 years old.

**【Key words】** L-carnitine; In vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET); Number of fertilization; Number of perfect embryos; Pregnant rate

doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2013.02.056

基金项目:广西医疗卫生重点科研课题(编号:200836)

作者单位:530000 广西医科大学第一附属医院生殖医学研究中心

通信作者:覃爱平 E-mail:1217667556@qq.com

近年动物生殖的实验研究发现左卡尼汀在生殖领域有一定的积极作用,左卡尼汀可以增强卵母细胞成熟及早期胚胎发育过程中脂肪酸  $\beta$  氧化,有利于胚胎的发育<sup>[1-3]</sup>。因此,本文旨在通过 IVF-ET 治疗女性患者添加左卡尼汀的研究,探讨左卡尼汀是否可以改善 IVF-ET 治疗的临床结局。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象及分组** 选择 2011 年 5 月至 2011 年 9 月在我院生殖中心初次接受 IVF-ET 治疗的不孕妇女。纳入标准:(1)22 ~ 48 岁;(2)有行 IVF-ET 指征的患者。排除标准:(1)基础窦卵泡数 < 5,FSH > 15 mIU/mL 者;(2)严重宫腔粘连者;(3)重度输卵管积水且有阴道排液史者;(4)3 个月内至半年内使用过其他抗氧化剂者;(5)对乙醇过敏者;(6)患糖尿病血糖未控制者;(7)严重肝肾疾病者。共 130 例,进行前瞻性研究,随机分为研究组(57 例)和对照组(73 例)。

**1.2 方法** 符合标准的妇女自愿加入本研究,进行如下治疗:(1)超排卵方案(常规长方案):当至少 1 个卵泡直径  $\geq 18$  mm 时肌注 hCG 10 000 U (5 000 U/支,荷兰 Organon 公司),34 ~ 36 h 后取卵。所有患者均于注射 HCG 日测血  $E_2$  值。胚胎移植后 14 d 留晨尿妊娠试验或测血  $\beta$ -hCG,结果阳性或血  $\beta$ -hCG > 50 mIU/mL,诊断为生化妊娠。移植后 4 周 B 超监测见妊娠囊并见原始心管搏动则确定为临床妊娠。(2)研究组于长方案降调日始口服左卡尼汀口服液(10 mg/支,中国东北制药公司),至胚胎移植日,10 mg/次,2 次/d。

**1.3 统计学处理** 所得数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,应用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料比较采用  $t$  检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,检验水准取  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 各组一般情况的比较** 两组一般情况的比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。两组存在均衡可比性。

表 1 各组一般情况比较  $\bar{x} \pm s$

指标	研究组( $n = 57$ )	对照组( $n = 73$ )	$P$ 值
年龄(岁)	31.3 $\pm$ 5.0	32.9 $\pm$ 5.1	0.076
不孕年限(年)	4.5 $\pm$ 3.6	4.8 $\pm$ 3.1	0.587
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.6 $\pm$ 3.3	21.3 $\pm$ 2.4	0.544
基础 FSH(mIU/mL)	7.4 $\pm$ 1.6	7.5 $\pm$ 2.1	0.768
基础 LH(mIU/mL)	5.0 $\pm$ 2.3	4.6 $\pm$ 2.4	0.350
基础 $E_2$ (pg/mL)	55.5 $\pm$ 26.0	53.6 $\pm$ 19.6	0.641
AFC(枚)	17.1 $\pm$ 7.5	15.1 $\pm$ 5.4	0.930

**2.2 各组临床结局比较** 两组中获卵数、生化妊娠率、胚胎种植率、临床妊娠率、流产率无统计学差异( $P > 0.05$ ),而 HCG 日  $E_2$  水平、受精数、卵裂数、优质胚胎数、可移植胚胎数差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 各组临床结局的比较  $\bar{x} \pm s$

指标	研究组( $n = 57$ )	对照组( $n = 73$ )	$P$ 值
HCG 日 $E_2$ (pg/mL)	3 743.8 $\pm$ 1 984.3	2 746.2 $\pm$ 1 633.4	0.002
获卵数(枚)	11.8 $\pm$ 5.3	10.1 $\pm$ 5.0	0.660
受精数(枚)	8.7 $\pm$ 5.4	6.7 $\pm$ 4.7	0.022
卵裂数(枚)	8.5 $\pm$ 5.4	6.4 $\pm$ 4.4	0.015
优质胚胎数(枚)	5.5 $\pm$ 4.0	3.5 $\pm$ 3.2	0.004
可移植胚胎数(枚)	7.0 $\pm$ 4.6	5.1 $\pm$ 3.7	0.014
生化妊娠率(%)	25(43.9)	34(46.6)	0.637
胚胎种植率(%)	35(32.7)	44(34.1)	0.821
临床妊娠率(%)	25(47.2)	33(50.0)	0.759
流产率(%)	0(0)	3(9.1)	0.177

**2.2 各组年龄 < 35 岁者临床结局比较** 研究组年龄 < 35 岁者 HCG 日  $E_2$  水平、受精数、卵裂数、优质胚胎数、可移植胚胎数,高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),年龄  $\geq 35$  岁者差异无统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

## 3 讨论

动物的实验研究发现,将猪的卵母细胞进行体外培养,发现在含有左卡尼汀的培养基中,卵母细胞的线粒体活性要明显高于对照组。推测,左卡尼汀可通过减少颗粒细胞凋亡和改善线粒体活性,提高人类卵泡的体外生长中卵母细胞的减数分裂能<sup>[4]</sup>。在老鼠的不成熟卵子试管培育过程中加入左卡尼汀,可以增强细胞线粒体脂肪酸  $\beta_2$  氧化,提高卵子的质量,提高受精率及促进胚胎发育<sup>[5]</sup>。Abdelrazik 等<sup>[6]</sup>的研究也证明,在胚胎的体外培养基中加入左旋肉碱,可能会成为促进胚胎发育的新颖且经济的技术,这可能改善 IVF 的妊娠结局。

本研究是初次将抗氧化剂左卡尼汀应用于人类 IVF-ET 治疗中的临床探索研究,研究显示,在 IVF-ET 治疗中加服左卡尼汀的患者在 HCG 日有较高的  $E_2$  水平、受精数、卵裂数、优质胚胎数、可移植胚胎数,与对照组相比,有显著差异( $P < 0.05$ ),证实左卡尼汀通过减少颗粒细胞凋亡和改善线粒体活性,提高卵母细胞的减数分裂能力,促进了卵子的成熟;FSH 作用于有活性的颗粒细胞,促进了  $E_2$  的合成和释放;左卡尼汀还通过促进了卵子的成熟,降低卵泡液内活性氧浓度,提高细胞内的抗氧化水平,减少氧化应激对卵母细胞的损伤,促进了

表 3 各组内不同年龄段临床结局比较

 $\bar{x} \pm s$ 

指标	研究组(年龄<35岁41例,年龄≥35岁16例)	对照组(年龄<35岁42例,年龄≥35岁31例)	P 值
HCG 日 E <sub>2</sub> (pg/mL)			
年龄<35岁	4 019.5 ± 1 965.5	3 042.4 ± 1 486.3	0.012
年龄≥35岁	3 037.1 ± 1 912.3	2 344.9 ± 1 759.4	0.221
受精数(枚)			
年龄<35岁	10.1 ± 5.5	7.4 ± 5.0	0.022
年龄≥35岁	5.3 ± 3.5	5.7 ± 4.1	0.743
卵裂数(枚)			
年龄<35岁	9.9 ± 5.5	7.0 ± 4.7	0.015
年龄≥35岁	5.2 ± 3.5	5.5 ± 3.9	0.779
优质胚胎数(枚)			
年龄<35岁	6.4 ± 4.1	3.9 ± 3.6	0.004
年龄≥35岁	3.3 ± 2.9	3.1 ± 2.7	0.832
可移植胚胎数(枚)			
年龄<35岁	8.1 ± 4.7	5.6 ± 4.0	0.014
年龄≥35岁	4.1 ± 2.8	4.5 ± 3.1	0.733

卵子的受精、卵裂,减少了胚胎碎片形成,促进了优质胚胎的形成及发育。但目前,其具体的作用机制尚未完全明确,还有待进一步深入研究。

本研究还发现左卡尼汀的抗氧化应激作用在年龄<35岁患者中更明显。研究组中年龄<35岁患者 HCG 日 E<sub>2</sub> 水平、受精数、卵裂数、优质胚胎数、可移植胚胎数,均高于对照组,而年龄≥35岁者上述指标无差异。研究表明<sup>[7]</sup>年龄和氧化应激有相关性,年龄越大,氧化应激的损伤越重。从而可以推测年龄过大的妇女通过添加左卡尼汀本应可以获得更大益处。本研究结果的原因可能是:卵子的质量差是导致高龄妇女生育力下降的主要原因之一,这是由于细胞内积聚的过氧化物,如氧自由基等对处于第1次减数分裂静止期的卵子有破坏作用,且随着年龄的增加,这种作用越明显,可引起卵子非整倍体增加<sup>[8]</sup>,降低卵子及随后形成的胚胎的活性;另外,随着年龄的增长,对左卡尼汀的需求量也在增加,而左卡尼汀的利用率却大大降低,线粒体的能量代谢功能也在不断衰退。故而左卡尼汀的抗氧化应激作用在年龄<35岁患者中更明显。能否通过增加左卡尼汀用药剂量及用药时间来改善35岁及以后患者 IVF 妊娠结局还值得进一步研究和探讨。

总之,本研究结果显示,在 IVF 治疗周期中,添加抗氧化剂左卡尼汀,对于提高卵子和胚胎质量,有着积极的作用,值得更多研究者关注和进一

步深入研究。

#### 4 参考文献

- [1] Dunning K R, Cashman K, Russell D L, et al. Beta-oxidation is essential for mouse oocyte developmental competence and early embryo development [J]. *Biol Reprod*, 2010,83(6):909-918.
- [2] Somfai T, Kaneda M, Akagi S, et al. Enhancement of lipid metabolism with L-carnitine during in vitro maturation improves nuclear maturation and cleavage ability of follicular porcine oocytes [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2011,23(7):912-920.
- [3] Wu G Q, Jia B Y, Li J J, et al. L-carnitine enhances oocyte maturation and development of parthenogenetic embryos in pigs [J]. *Theriogenology*, 2011,76(5):785-793.
- [4] Hashimoto S. Application of in vitro maturation to assisted reproductive technology [J]. *J Reprod Dev*, 2009,55(1):1-10.
- [5] Dunning K R, Akison L K, Russell D L, et al. Increased Beta-Oxidation and Improved Oocyte Developmental Competence in Responseto L-Carnitine During Ovarian In Vitro Follicle Development in Mice [J]. *Biol Reprod*, 2011,85(3):548-555.
- [6] Abdelrazik H, Sharma R, Mahfouz R, et al. L-carnitine decreases DNA damage and improves the in vitro blastocyst development rate in mouse embryos [J]. *Fertil Steril*, 2009,91(2):589-596.
- [7] Ito M, Miyado K, Nakagawa K. Age-associated changes in the subcellular localization of phosphorylated p38 MAPK in human granulosa cells [J]. *Oxford J*, 2010,16(12):928-937.
- [8] Chiang T, Schultz R M, Lampson M A. Meiotic origins of maternal age-related aneuploidy [J]. *Biol Reprod*, 2012,86(1):1-7.

(收稿:2012-08-25 编辑:黄月新)