

- (5) 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)(J). 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.
- (6) 李静芬, 田景伟, 陈瑞, 等. 圣乔治呼吸问卷对慢性阻塞性肺疾病患者生活质量的调查(J). 现代生物医学进展, 2016, 16(36): 7091-7094.
- (7) 刘欣欣, 王浩彦, 张曼林, 等. 改良版英国医学研究会呼吸困难量表评分及肺功能测定对慢性阻塞性肺疾病患者运动能力的预测价值研究(J). 临床内科杂志, 2016, 33(6): 404-406.
- (8) 王骥, 程亚明, 蔡荣. 噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗吸入剂对老年 COPD 患者 PCT、CRP、通气功能、凝血指标的影响(J). 中国老年学杂志, 2022, 42(14): 3448-3451.
- (9) 李朝英, 李芳秋, 李星鑫. 肺康复训练联合有氧运动对老年 COPD 患者血气指标及运动耐力的影响(J). 中国老年学杂志, 2021, 41(7): 1411-1414.
- (10) 胡正永, 马明, 刘文学. 膈神经电刺激在重症康复方面的应用进展(J). 中国康复医学杂志, 2020, 35(2): 252-255.
- (11) 蒋慧, 陈明辉, 甘景帆, 等. 神经肌肉电刺激联合呼吸训练在慢性阻塞性肺疾病康复中的应用效果(J). 临床医学工程, 2022, 29(5): 591-592.
- (12) 白晋锋, 李硕, 蒋宏莉, 等. 老年慢阻肺稳定期患者呼吸肌群锻炼依从性及影响因素分析(J). 河北医药, 2021, 43(12): 1822-1825.
- (13) 宋运莲, 张梦瑜, 邵荣雅, 等. 运动合并呼吸肌锻炼对慢性阻塞性肺疾病患者肺康复作用的研究进展(J). 护理与康复, 2019, 18(9): 39-42.
- (14) 庞怀刚. 呼吸肌功能锻炼联合神经肌肉电刺激对老年慢阻肺患者呼吸功能及运动能力的影响(J). 中华养生保健, 2021, 39(6): 176-177.
- (15) 谢建平, 谭九根, 归淑华, 等. 神经肌肉电刺激联合踏车训练在呼吸机撤机中的应用研究(J). 临床肺科杂志, 2021, 26(5): 701-704.

(文章编号) 1007-0893(2023)01-0105-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.01.033

## 辅酶 Q10 在老龄卵巢储备功能低下患者 IVF-ET 治疗中的应用效果及对卵巢功能的影响

许晓璐<sup>1</sup> 刘伟<sup>2</sup> 孙荣荣<sup>2</sup>

(1. 厦门市妇幼保健院, 福建 厦门 361000; 2. 厦门大学附属成功医院, 福建 厦门 361000)

**[摘要]** **目的:** 探讨辅酶 Q10 在老龄卵巢储备功能低下患者体外受精-胚胎移植(IVF-ET)中的应用效果及对卵巢功能的影响。**方法:** 选择 2018 年 1 月至 2020 年 1 月厦门大学附属成功医院生殖医学中心收治的 900 例高龄卵巢储备功能低下患者, 按照随机数表法分为观察组和对照组, 各 450 例。两组患者均接受 IVF-ET 治疗, 对照组患者术前采用维生素 E 预处理治疗, 观察组患者在对照组基础上联合辅酶 Q10 预处理治疗, 预处理治疗 3 个月后, 开始 IVF-ET 治疗。比较两组患者预处理治疗前、治疗 3 个月后卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)、抗苗勒管激素(AMH)、窦卵泡数量(AFC), 并比较两组患者治疗情况、妊娠结局及不良反应。**结果:** 治疗后, 观察组患者 FSH、LH 水平低于对照组, E<sub>2</sub> 高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后, 观察组患者 AMH、AFC 水平均高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者促性腺激素(Gn)总量及 Gn 使用天数均少于/短于对照组, 获卵数明显多于对照组, 周期取消率低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者临床妊娠率、活产率均高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者预处理治疗期间, 均未见明显不良反应。**结论:** 辅酶 Q10 在老龄卵巢储备功能低下患者 IVF-ET 中的应用效果明显, 有助于改善卵巢功能及治疗结局, 安全性好。

**[关键词]** 卵巢储备功能低下; 体外受精-胚胎移植; 辅酶 Q10; 卵巢功能

**[中图分类号]** R 711.6 **[文献标识码]** B

**[收稿日期]** 2022-10-24

**[作者简介]** 许晓璐, 女, 主治医师, 主要研究方向是生殖医学。

卵巢储备功能是反映卵巢皮质区域卵泡生长发育形成优质卵母的一种能力,随着女性年龄的增加,卵巢储备功能也会随之降低,临床妊娠率较差<sup>[1-2]</sup>。体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)是治疗女性不孕的重要手段,目前在临床上的应用已趋于成熟<sup>[3]</sup>。然而在高龄卵巢储备功能低下的患者中,由于患者卵巢反应性较低,总体的促排卵效果不尽人意。因此积极提高患者的卵巢反应性显得十分重要。辅酶Q10属于一种线粒体营养剂,具有激活细胞能量、加强免疫力、抗氧化等作用,广泛应用于心血管疾病、肝病等的辅助治疗。随着研究的不断深入,有报道发现,辅酶Q10对卵巢组织具有保护作用,能促进卵巢功能恢复<sup>[4]</sup>。同时有试验显示,辅酶Q10有助于改善年轻(年龄<35岁)卵巢储备功能低下患者的卵巢反应性及胚胎学参数,有较好的应用价值<sup>[5]</sup>。但其在高龄卵巢储备功能低下患者的效果仍处于探讨阶段。因此,本研究旨在探讨辅酶Q10在高龄卵巢储备功能低下患者IVF-ET中的应用效果,并观察其对卵巢功能的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2018年1月至2020年1月厦门大学附属成功医院生殖医学中心收治的900例高龄卵巢储备功能低下患者。按照随机数表法分为观察组和对照组,各450例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表1。

1.1.1 纳入标准 (1)确诊为卵巢储备功能低下,经卵巢储备功能检查显示,双侧卵巢的窦卵泡数量(antral follicle count, AFC) < 6个,抗苗勒管激素(anti mullerian hormone, AMH)水平 < 0.5 ~ 1.1 ng · mL<sup>-1</sup><sup>[6]</sup>; (2)年龄 ≥ 35岁; (3)初次接受LVF-ET治疗,有备孕需求; (4)患者及家属均知情同意本研究。

1.1.2 排除标准 (1)染色体异常、生殖道畸形、子宫内膜损伤、宫腔粘连等; (2)合并卵巢良恶性肿瘤或卵巢器质性疾病; (3)合并甲状腺功能障碍、糖尿病、高密乳素血症等; (4)精神异常,无法配合研究。

表1 两组患者一般资料比较

(n = 450)

组别	年龄/ $\bar{x} \pm s$ , 岁	身体质量指数/ $\bar{x} \pm s$ , kg · m <sup>2</sup>	不孕年限/ $\bar{x} \pm s$ , 年	不孕原因/例	
				原发性不孕	继发性不孕
对照组	40.63 ± 3.62	22.80 ± 2.24	4.63 ± 0.95	132	318
观察组	40.84 ± 3.07	22.73 ± 2.61	4.59 ± 1.03	121	329

### 1.2 方法

两组患者在IVF-ET治疗前采用不同的预处理方式,对照组口服维生素E(浙江医药股份有限公司新昌制药厂,国药准字H20003539), 0.1 g · 次<sup>-1</sup>, 3次 · d<sup>-1</sup>。观察组在对照组基础上联合辅酶Q10(中国卫材药业有限公司,国药准字H10930021)口服, 10 mg · 次<sup>-1</sup>, 3次 · d<sup>-1</sup>。均持续预处理治疗3个月。

预处理治疗3个月后,开始IVF-ET治疗,具体治疗方法如下: (1)在月经周期第2~3天口服醋酸甲羟孕酮片(上海信谊天平药业有限公司,国药准字H31020976), 6 mg · d<sup>-1</sup>,直至到人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)扳机日; (2)于HCG扳机日当日开始,给予注射用尿促性素(丽珠集团丽珠制药,国药准字H10940097)肌内注射,剂量225~300 U · d<sup>-1</sup>,根据阴道超声检查卵泡发育情况调整用量; (3)当患者3个主导卵泡直径 ≥ 18 mm时,给予HCG(马鞍山丰原制药有限公司,国药准字JX20000070)肌内注射,剂量10000 U,单次注射,注射34~36 h后取卵; (4)常规体外受精处理,评估胚胎质量,将可用的胚胎进行玻璃化冷冻; (5)患者月经来潮后使用激素替代方案进行冷冻胚胎移植,患者内膜 ≥ 8 mm转化内膜,并根据不同患者情况决定胚胎移植数量,一般不超过

3枚,胚胎移植后进行黄体支持处理,口服地屈孕酮片(荷兰Abbott Biologicals B.V.,批准文号H20130110), 10 mg · 次<sup>-1</sup>, 3次 · d<sup>-1</sup>,持续用药3个月。

### 1.3 观察指标

(1)性激素、卵巢储备功能:采集预处理治疗前、治疗3个月后来潮第2~5天时的空腹静脉血5 mL,置于离心管中,常规离心处理,转速3500 r · min<sup>-1</sup>,时间10 min,提取上层血清液样本储存于低温冷冻箱中备检,采用美国贝克曼库尔特全自动化学免疫分析仪ACCESS2测定相关指标,比较预处理治疗前、治疗3个月性激素、卵巢储备功能的变化,性激素指标包括卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(Estradiol, E2),卵巢储备功能指标为AMH,并采用阴道B超测定AFC。(2)治疗情况:记录两组患者IVF-ET治疗期间促性腺激素(gonadotropin, Gn)总量(注射用尿促性素使用剂量)、Gn使用天数、获卵数、优质胚胎数(6个以上均匀、大小一致的卵裂球,且细胞碎片 < 20%)、周期取消率(无优质胚胎进行移植,取消周期治疗)。(3)妊娠情况:治疗结束后,随访1年,记录两组患者临床妊娠率、异位妊娠率及活产率。(4)安全性:记录两组患者预处理治疗期间不良反应。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件分析数据，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用  $\chi^2$  检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后性激素水平比较

治疗后，两组患者 FSH、LH 水平均降低，E2 升高，且观察组患者 FSH、LH 水平低于对照组，E2 高于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后性激素水平比较 (*n* = 450,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	FSH/U · L <sup>-1</sup>	LH/U · L <sup>-1</sup>	E2/pg · mL <sup>-1</sup>
对照组	治疗前	16.66 ± 2.77	7.17 ± 1.35	29.01 ± 2.20
	治疗后	13.07 ± 1.63 <sup>a</sup>	6.32 ± 0.83 <sup>a</sup>	36.28 ± 3.19 <sup>a</sup>
观察组	治疗前	16.84 ± 2.60	7.13 ± 1.64	28.93 ± 2.84
	治疗后	11.28 ± 1.39 <sup>ab</sup>	5.82 ± 0.74 <sup>ab</sup>	40.02 ± 3.75 <sup>ab</sup>

注：FSH—卵泡刺激素；LH—黄体生成素；E2—雌二醇。与同组治疗前比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，<sup>b</sup>*P* < 0.05。

### 2.2 两组患者治疗前后卵巢储备功能比较

对照组治疗前后 AFC 比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗后，两组患者 AMH 均高于治疗前，观察组 AFC 高于治疗前，且观察组 AMH、AFC 水平均高于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后卵巢储备功能比较 (*n* = 450,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	AMH/ng · mL <sup>-1</sup>	AFC/个
对照组	治疗前	0.78 ± 0.17	4.12 ± 1.04
	治疗后	1.24 ± 0.15 <sup>e</sup>	4.20 ± 0.86
观察组	治疗前	0.79 ± 0.13	4.08 ± 1.29
	治疗后	1.39 ± 0.18 <sup>cd</sup>	6.12 ± 1.05 <sup>cd</sup>

注：AMH—抗苗勒管激素；AFC—窦卵泡数量。与同组治疗前比较，<sup>e</sup>*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，<sup>d</sup>*P* < 0.05。

### 2.3 两组患者治疗情况比较

观察组患者周期取消率 14% (63/450)，低于对照组 20.89% (94/450)，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。观察组患者 Gn 总量及 Gn 使用天数均少于/短于对照组，获卵数明显多于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)；两组患者优质胚胎数比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 4。

表 4 两组患者治疗情况比较 (*n* = 450,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	Gn 总量 /U	Gn 使用天数 /d	获卵数 /枚	优质胚胎数 /枚
对照组	1683.12 ± 358.04	8.95 ± 1.22	4.58 ± 0.69	2.53 ± 0.38
观察组	1329.34 ± 312.19 <sup>e</sup>	8.02 ± 1.37 <sup>e</sup>	5.19 ± 1.15 <sup>e</sup>	2.57 ± 0.33

注：Gn—促性腺激素。与对照组比较，<sup>e</sup>*P* < 0.05。

### 2.4 两组患者妊娠结局比较

观察组患者临床妊娠率 35.78% (161/450)、活产率 75.16% (121/161) 均高于对照组的 28.44% (128/450) 和 62.50% (80/128)，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，观察组患者的异位妊娠率为 3.73% (6/161)，与对照组的 5.47% (7/128) 比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

### 2.5 安全性评价

两组患者预处理治疗期间，均未见明显不良反应。

## 3 讨论

据数据显示，随着近年来晚婚晚育人数的增加，我国至 2016 年的高龄妊娠女性已增加至 31%<sup>[7]</sup>。且自 2021 年 6 月起，我国三胎政策的开展及落实，有生育要求的高龄女性比例也进一步增加。女性的生育能力和年龄存在着密切关系，年龄的不断增加，卵母细胞的数量、质量可随之降低，多数女性会出现卵巢储备功能低下，影响到生育能力。

IVF-ET 是不孕女性的重要治疗手段，有助于改善不孕女性的妊娠结局<sup>[8-9]</sup>。然而在高龄卵巢储备功能低下患者 IVF-ET 治疗期间，常常出现卵泡发育不良、提前排卵、获卵数量低、周期取消率高、临床妊娠率等情况，可给患者造成较大的心理压力及经济负担。因此，寻找一种合适的方法提高高龄卵巢储备功能低下患者卵巢反应性，让患者获得足够、优质的卵子，在改善妊娠结局方面有着重要意义。

辅酶 Q10 位于线粒体内膜中，广泛存在于细胞膜的疏水区域，是线粒体呼吸链电子及质子的载体，被公认为线粒体的重要营养物质。研究发现，在生殖领域过程中，和衰老相关的卵母质量降低与线粒体功能障碍之间存在密切关系，机体辅酶 Q10 缺乏或许是年龄相关性卵母细胞质量降低的重要原因<sup>[10]</sup>。同时有报道指出，氧化应激和女性卵巢损伤及凋亡关系密切，可促使卵泡活化及丢失，加速卵巢功能衰竭，而辅酶 Q10 具有抗氧化应激等作用，在改善卵巢功能方面有重要的应用价值<sup>[11]</sup>。有动物实验显示，辅酶 Q10 能改善卵巢衰竭小鼠模型的卵巢干细胞功能，促进卵巢功能恢复，从而增加受精卵数量及胚胎发育率<sup>[12]</sup>。近年来，逐渐也有研究将辅酶 Q10 应用于临床生殖领域中，Izhar R 等<sup>[13]</sup>一项实验中显示，在多囊卵巢综合征患者中接受辅酶 Q10 联合促排卵治疗后，能改善克罗米芬抵抗患者的治疗效果，提高排卵率及受孕率。我国也有相关报道显示，辅酶 Q10 能有效提高多囊卵巢综合征患者 IVF-ET 的受精率及优质胚胎数，但未能明显提高临床妊娠率<sup>[14]</sup>。考虑是由于该研究的样本量较少相关。

本研究结果显示，联合辅酶 Q10 治疗的患者性激素

指标、AMH 及 AFC 均得到明显改善,显示该方案对卵巢功能更具有保护作用。主要原因是由于,通过补充辅酶 Q10 可恢复患者卵母细胞的线粒体功能,延缓卵巢的生理性衰老过程,改善卵巢储备功能及卵母细胞质量,同时其具有清除自由基、抗氧化等作用,可对卵巢功能产生抗氧化保护作用,抑制细胞凋亡,从而提高卵巢反应性<sup>[15-16]</sup>,这也为后期的 IVF-ET 治疗提供了可靠的基础。同时,本研究也显示,联合辅酶 Q10 治疗的患者 Gn 总量及 Gn 使用天数更少,获卵数更高,周期取消率更低,且临床妊娠率及活产率更高,显示出联合辅酶 Q10 在积极改善卵巢反应性后,能进一步提高 IVF-ET 的治疗结局。且本研究中,患者均无明显不良反应,提示该方案也具有较好的应用安全性。然而本研究也有不足,例如样本量来源单一,未能观察辅酶 Q10 对患者线粒体功能、氧化应激反应指标水平的影响等,今后也有待持续开展更高质量的试验。

综上所述,辅酶 Q10 在高龄卵巢储备功能低下患者 IVF-ET 中的应用效果明显,有助于改善卵巢功能及治疗结局,安全性好。

[参考文献]

(1) Massarotti C, La Pica V, Sozzi F, et al. Influence of age on response to controlled ovarian stimulation in women with low levels of serum anti-Müllerian hormone (J) . *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(12): 1074-1078.

(2) 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识专家组,中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识 (J) . *生殖医学杂志*, 2022, 31(4): 425-434.

(3) Scheffer JB, Scheffer BB, Carvalho RF, et al. A comparison of the effects of three luteal phase support protocols with estrogen on in vitro fertilization-embryo transfer outcomes in patients on a GnRH antagonist protocol (J) . *JBRA Assist Reprod*, 2019, 23(3): 239-245.

(4) 赵梦璐,李静,梁琦,等. 辅酶 Q10 对卵巢储备功能下降患者的防治作用 (J) . *医药导报*, 2020, 39(1): 73-78.

(5) Xu Y, Nisenblat V, Lu C, et al. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-

prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial (J) . *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 29.

(6) 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识 (J) . *中华妇产科杂志*, 2016, 51(12): 881-886.

(7) Shan D, Qiu PY, Wu YX, et al. Pregnancy Outcomes in Women of Advanced Maternal Age: a Retrospective Cohort Study from China (J) . *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12239.

(8) 陈琳,周知,马宁,等. 两种不同方案在卵巢储备功能下降患者体外受精-胚胎移植中的应用 (J) . *河北医学*, 2020, 26(11): 1915-1918. .

(9) Doody KJ. Infertility Treatment Now and in the Future (J) . *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2021, 48(4): 801-812.

(10) Ben-Meir A, Yahalomi S, Moshe B, et al. Coenzyme Q-dependent mitochondrial respiratory chain activity in granulosa cells is reduced with aging (J) . *Fertil Steril*, 2015, 104(3): 724-727.

(11) Lee HJ, Park MJ, Joo BS, et al. Effects of coenzyme Q10 on ovarian surface epithelium-derived ovarian stem cells and ovarian function in a 4-vinylcyclohexene diepoxide-induced murine model of ovarian failure (J) . *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 1-10.

(12) 覃颖. 抗氧化剂改善卵巢功能的研究进展 (J) . *中国生育健康杂志*, 2021, 32(1): 91-94.

(13) Izhar R, Husain S, Tahir MA, et al. Effect of Adminstrating Coenzyme Q10 with Clomiphene Citrate on Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome Cases with Resistance to Clomiphene Citrate: A Randomized Controlled Trial (J) . *J Reprod Infertil*, 2022, 23(3): 177-183.

(14) 胡雪,熊平安,张志军. 辅酶 Q10 对多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植结局的影响 (J) . *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(2): 26-31.

(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) Kiremitli T, Kiremitli S, Akselim B, et al. Protective effect of Coenzyme Q10 on oxidative ovarian and uterine damage induced by methotrexate in rats (J) . *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(9): 1537-1544.