

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00921

炔雌醇环丙孕酮片对多囊卵巢综合征患者预处理在供精人工授精中的应用

Pretreatment with cyproterone ethinyl estradiol tablet improves pregnancy rate of artificial insemination by donor in patients with polycystic ovarian syndrome

杨丽娟, 李冬兰, 徐璐, 万德芬

南昌市医学科学研究所附属医院, 南昌 330001

[摘要] **目的** 探讨实施供精人工授精前炔雌醇环丙孕酮片(达英-35)预处理对提高多囊卵巢综合征(PCOS)患者妊娠成功率的作用。**方法** 100例PCOS患者随机分成两组:(1)治疗组(44例),先口服达英-35共3个月,在下一个治疗周期采用克罗米芬加绝经期尿促性素(HMG)促排卵,在排卵前48h内和排卵后12h内,进行供精人工授精;(2)对照组(56例),在治疗周期直接采用克罗米芬加尿促性素促排卵,同法行供精人工授精。通过治疗前后内分泌激素值、子宫内膜厚度、HMG用量及每周平均促卵泡数、供精人工授精结局评价达英-35预处理后人工授精的效果。**结果** 治疗组使用达英-35后的血促黄体生成素(LH)浓度、LH/卵泡刺激素(FSH)比值明显较治疗前降低,并且低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组促卵泡数、取消周期数、卵泡过度刺激征(OHSS)发生率低于对照组($P < 0.01$),临床妊娠率高于对照组,流产率低于对照组($P < 0.05$)。**结论** PCOS患者行供精人工授精前使用达英-35预处理,不仅增加了促排卵药物的敏感性,提高了卵泡质量,使人工授精的妊娠成功率明显增加,而且降低了OHSS的发生风险,减少了取消的周期数,减轻了患者负担。

[关键词] 供精人工授精;多囊卵巢综合征;达英-35;周期妊娠率

[中图分类号] R 714.1

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2011)08-0921-03

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)以内分泌代谢紊乱为特征,致卵泡成熟障碍及排卵障碍,容易导致不孕。目前对要求生育的PCOS患者,多主张使用促排卵药物治疗,以解决排卵问题,但临床仍有约20%~25%PCOS患者对克罗米芬等促排卵药物产生抵抗^[1],无排卵或卵泡质量不好,不能受孕。炔雌醇环丙孕酮片(达英-35)是一种口服避孕药,也是治疗高雄激素血症的常用药,它能够通过改变患者的内分泌状态来治疗PCOS患者的内分泌异常。本研究观察了PCOS患者运用达英-35预处理后再使用促排卵药物进行供精人工授精的效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取2009年1月至2010年12月在我院做供精人工授精的PCOS患者112名,PCOS的诊断标准采用2003年美国生殖医学会鹿特丹会议制订的诊断标准^[2]:(1)稀发排卵或无排卵;(2)高雄激素的临床表现和(或)高雄激素血症;(3)卵巢多囊改变,超声提示一侧或双侧卵巢直径2~9mm的卵泡 ≥ 12 个,和(或)卵巢体积 ≥ 10 ml;(4)上述3项中符合2项并排除其他高雄激素病因、先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、分泌雄激素的肿瘤等。所选患者肝、肾功能均正常,3个月内未用过激素治疗,输卵管通畅。使用随机数字表方法各抽取56例患者作为治疗组和对照组,治疗组患者先使用达英-35调整月经周期3个月,再使用克罗米芬+绝经期尿促性素促排卵,但治疗过程中有12例患者因

无法坚持服用达英-35而中途撤出,故治疗组只对44例患者进行了观察。对照组56例患者直接使用克罗米芬+绝经期尿促性素促排卵。治疗组平均年龄为(27.27 \pm 3.98)岁,体质指数(BMI)(27.21 \pm 3.37)kg/m²,对照组平均年龄为(27.23 \pm 4.43)岁,BMI(26.70 \pm 3.38)kg/m²,两组比较差异无统计学意义。

1.2 方法 治疗组先在月经第5天起口服达英-35每日1片,每月服用21d,停药撤药第5天又重复口服达英-35,每日1片,服用21d。共3个月,在下个月经周期第5天起(阴超检查正常)每天口服克罗米芬50mg,共5d,月经周期第10天起,每天视卵泡生长情况注射绝经期尿促性素75~150单位,阴道超声监测卵泡大小,测定血黄体生成素(LH)及尿LH峰,血雌二醇(E₂)水平,尽可能准确估计排卵时间,在排卵前48h内和排卵后12h内,尽量接近排卵时间进行双子宫颈管内供精人工授精。对照组直接使用克罗米芬加尿促性素促排卵治疗,同时间同法进行双子宫颈管内供精人工授精。两组患者在阴超确定排卵后第3天起开始使用绒促性素2000单位,隔日肌注,共3次,黄体酮胶囊口服100mg,每日2次,共服用10d,如果未孕,再行促排卵进入下一周期。

1.3 观察指标 分别测定治疗组患者治疗前后的血LH、睾酮(T)水平及LH/卵泡刺激素(FSH)比值;测定对照组治疗前的LH、T水平及LH/FSH比值、观察患者绝经期尿促性素的使用量、hCG注射日E₂值、子宫内膜厚度及两次授精前

[收稿日期] 2011-04-08

[接受日期] 2011-07-14

[作者简介] 杨丽娟,主任医师. E-mail: yanglj2006@163.com

后时间,促排卵治疗后的促卵泡数、周期数、取消周期数、妊娠率、流产率、卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率等。FSH、LH、T测定方法采用化学发光法(美国库尔特原装进口 ACCESS2 化学发光仪,试剂同时由该厂提供)。所有采血均于月经周期3~5 d(闭经者日期不限)空腹采集静脉血3 ml,离心收集血清,当天不能完成的则-20℃保存。

1.4 排卵和妊娠判断标准^[3] 排卵判断:经阴道B超显示成熟卵泡消失,内部结构模糊,子宫直肠陷凹见游离液体。妊娠判断:排卵后35 d尿hCG测定阳性,B超显示子宫内有孕囊者为临床妊娠。

1.5 统计学处理 采用SPSS 11.0软件包,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后数据的比较采用配对 t 检验,治疗组和对

照组间的比较采用两独立样本的 t 检验。计数资料采用精确 χ^2 检验。检验水平(α)为0.05。

2 结果

治疗组使用达英-35后的血LH浓度、LH/FSH比值、T较治疗前降低,并且低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1);治疗组促卵泡数、注射hCG日 E_2 值低于对照组($P < 0.01$),而注射hCG日子宫内膜厚度、HMG用量、两次授精相距时间两组比较差异无统计学意义(表2);治疗组临床妊娠率高于对照组,流产率、OHSS发生率低于对照组($P < 0.05$,表3)。

表1 达英-35处理前后及对照组内分泌激素值的比较

组别	例数	LH (mIU·ml ⁻¹)	LH/FSH	T ρ_B /(ng·ml ⁻¹)
对照组	56	14.45±5.37	2.21±0.32	0.79±0.17
治疗组	44			
处理前		13.35±3.76	2.14±0.28	0.74±0.23
处理后		11.43±2.06* Δ	1.78±0.34* Δ	0.65±0.12* Δ

LH: 黄体生成素; FSH: 卵泡刺激素; T: 睾酮. * $P < 0.05$ 与对照组比较; $\Delta P < 0.05$ 与治疗组处理前比较

表2 两组每个人工授精周期子宫内膜厚度、 E_2 、HMG用量、授精间隔时间及促卵泡数的比较

组别	周期数	注射hCG日子宫内膜厚度 l/mm	注射hCG日 E_2 值 ρ_B /(pg·ml ⁻¹)	HMG用量(支)	两次授精相距时间 t/h	促卵泡数 (个)
对照组	141	10.53±1.36	433.05±135.26	8.42±4.01	24.95±8.48	3.10±2.77
治疗组	129	10.21±2.01	387.99±119.31**	7.61±3.10	23.74±8.96	1.85±1.30**

hCG: 人体绒毛膜促性腺激素; HMG: 绝经期尿促性素; E_2 : 雌二醇. ** $P < 0.01$ 与对照组比较

表3 两组促排卵治疗后进行供精人工授精结局的比较

组别	周期数	取消 周期数	周期妊娠率 [% (n/N)]	流产率 [% (n/N)]	OHSS 发生率[% (n/N)]
对照组	141	9	19.86(28/141)	7.14(2/28)	5.36(3/56)
治疗组	129	0*	32.56(42/129)*	0(0/42)*	0*

OHSS: 卵巢过度刺激综合征. * $P < 0.05$ 与对照组比较

3 讨论

供精人工授精作为人类辅助生殖技术之一,为解决男性因素所致的不育提供了现实的技术支持。精子的质量、人工授精的时机是影响供精人工授精的妊娠成功率的关键因素,女方的年龄、卵泡的质量、是否能正常排卵也是供精人工授精妊娠成功与否的重要影响因素。到医院寻求供精人工授精的女性患者中,仍有不少患有PCOS,而PCOS患者往往是以持续性无排卵、高雄激素和高胰岛素血症及胰岛素抵抗为特征,因此卵泡发育停滞,无成熟卵泡而致不孕,大大降低了供精人工授精的周期妊娠率。

PCOS的不孕治疗除限制饮食、规律运动、减轻体质量外,需使用克罗米芬促排卵,但临床中发现有些患者存在着克罗米芬抵抗,本研究将达英-35运用于供精人工授精中的PCOS患者,检测两组中的LH、LH/FSH比值变化,探讨其

在PCOS不孕的治疗中的作用。达英-35每片含醋酸环丙孕酮2 mg、炔雌醇35 μ g,是目前唯一具有治疗高雄激素适应证的口服避孕药。国内外多个研究认为,环丙孕酮可直接抑制垂体的LH水平,使LH/FSH的比值恢复正常,减少卵巢雄激素的分泌;能抑制雄激素对所有靶器官的作用,与雄激素受体竞争性结合,从而起到抑制外周雄激素的作用;抑制LH分泌,逐渐使LH/FSH的比值恢复正常,同时也可能通过减少孕烯醇酶的形成或直接影响ACTH的释放,抑制肾上腺合成雄激素,诱导性激素结合蛋白合成,减低游离雄激素水平,降低雄激素活性^[4-6]。本研究中使用达英-35的治疗组,血LH浓度明显较治疗前降低,LH/FSH比值恢复正常($P < 0.05$),与对照组相比,血LH浓度和LH/FSH比值均显著降低($P < 0.05$),而使用的HMG的用量并不比对照组更多($P > 0.05$),而治疗组周期临床妊娠率32.56%(42/129),远高于对照组的19.86%(28/141),流产率则由7.14%

(2/28)下降为0($P < 0.05$)。提示通过使用达英-35降低雄激素,患者内分泌环境恢复正常,使克罗米芬等促排卵药物能正常发挥作用,增加了卵泡对药物的敏感性,改善卵巢的微环境,有利于卵子的成熟,同时亦相应提高了卵子的质量,有利于卵子的受精及胚胎的生长。因此临床妊娠率明显增加,流产率下降,统计学上有显著差异。

PCOS由于高雄激素的影响,促进了小卵泡的发育,基础卵巢体积和基础卵泡数增加,在使用促排卵药物时可使得多卵泡生长发育成熟,有多胎可能;再则成熟的卵泡分泌多量 E_2 ,易诱发卵巢过度刺激综合征,在供精人工授精中,为避免多胎和OHSS的发生,建议超过3个以上的成熟卵泡应取消该周期,本研究中对照组中促卵泡数明显多于治疗组,取消周期数为9个,6个周期的取消是因为成熟卵泡数超过3个,另有3个周期的取消是因卵泡未破裂自行闭锁黄素化造成,这可能与PCOS部分患者同时伴有高泌乳素血症有关。治疗组中由于使用达英-35降低雄激素,促卵泡数更少,也没出现卵泡自行闭锁现象,取消周期数为0,两组差异有统计学意义。同时,由于达英-35的降低雄激素作用,优势卵泡数减少,使得治疗组hCG注射日 E_2 值明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

因雌激素水平的增加可刺激血管内皮生长因子产生,使血管通透性增加,可导致OHSS发生,当hCG注射日 E_2 水平 ≥ 6000 pg/ml,患者有80%的几率发生OHSS,在非IVF周期当 E_2 水平在2000 pg/ml以上应停止给予hCG^[7]。而在本研究的两组人工授精周期中,采取超过3个卵泡数即取消周期,使 E_2 水平高者,放弃了hCG的使用及妊娠的可能,降低了OHSS的发生机会,而两组中 E_2 的水平均处于较低的状态,故OHSS发生率极低,治疗组没有OHSS发生,对照组仅为5.36%(3/56),且均为轻中度OHSS。

PCOS患者在促排卵时常易发生OHSS,这与PCOS患者卵巢内肾素-血管紧张素系统(RAS)功能亢进有关^[7]。本研究治疗组在运用达英-35治疗3个周期后进行促排卵治疗,无一例OHSS发生,这与环丙孕酮能有效缓解RAS功能亢进,改善卵巢微环境有关。

PCOS患者因高雄激素原因长期无排卵,使子宫内膜处于增生状态,口服避孕药能对抗雌激素引起的子宫内膜增殖,于子宫局部抑制内膜增殖,使腺体萎缩,腺体数目减少,间质蜕膜改变,内膜变薄。在使用达英-35 3个月后会否造成子宫内膜过薄,从而影响胚胎着床,尚需观察。Duvan等^[8]

的研究提示年龄大的妇女在GnRH拮抗剂方案体外授精、胚胎移植前使用口服避孕药可导致子宫内膜变薄,年轻的妇女使用口服避孕药对子宫内膜的厚度无影响。本研究中达英-35治疗组在hCG注射日测定子宫内膜厚度比对照组稍薄,但差异无统计学意义,提示达英-35似乎并未影响排卵过程中子宫内膜的厚度。

综上所述,对PCOS的患者在行供精人工授精首先使用达英-35预处理,不仅增加了促排卵药物的敏感性,提高了卵泡质量,使人工授精的妊娠成功率明显增加,而且降低了OHSS的发生风险,减少了取消的周期数,降低了供精人工授精的费用,减轻了患者的经济负担,在临床上值得推广。

[参考文献]

- [1] 李美芝. 多囊卵巢综合征的研究背景与现状[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, 18: 641-642.
- [2] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2004, 81: 19-25.
- [3] 彭璇,熊小娟,骆霞,雷美云,梅圆圆. 达英-35治疗多囊卵巢综合征并不孕的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22: 1077-1078.
- [4] Hwang J L, Seow K M, Lin Y H, Huang L W, Hsieh B C, Tsai Y L, et al. Ovarian stimulation by concomitant administration of cetrorelix acetate and HMG following Diane-35 pre-treatment for patients with polycystic ovary syndrome a prospective randomized study[J]. Hum Reprod, 2004, 19: 1993-2000.
- [5] 叶碧绿. 多囊卵巢综合征伴无排卵性不孕的治疗[J]. 生殖医学杂志, 2007, 16: 228-231.
- [6] 魏巍,孙壮状,安媛,李力男,关咏梅,王卓然. 达英-35与胰岛素增敏剂治疗多囊卵巢综合征后促排卵药物的效果观察[J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25: 618-621.
- [7] 曹云霞. 卵巢过度刺激综合征[M]. 乔杰,苏萍. 生殖工程学. 北京:人民卫生出版社, 2007: 160.
- [8] Duvan C I, Berker B, Turhan N O, Satiroglu H. Oral contraceptive pretreatment does not improve outcome in microdose gonadotrophin-releasing hormone agonist protocol among poor responder intracytoplasmic sperm injection patients[J]. J Assist Reprod Genet, 2008, 25(2-3): 89-93.

[本文编辑] 孙岩