文章编号:1000-5404(2010)13-1449-03

论著

来曲唑对多囊卵巢综合征患者促排卵作用的研究

胡 敏,丘 彦 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院辅助生殖中心)

[摘要] 目的 探讨来曲唑(letrozole,LE)用于多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者的促排卵疗效。**方法** 筛选我科2008年3月至2009年3月间门诊164例(共367个月经周期)PCOS患者分别用LE(68例,LE组)及枸橼酸克罗米芬(chloramiphene, CC)(96例,CC组)促排卵治疗。监测、评价两组治疗前后卵泡生长率、血清激素,子宫内膜生长、宫颈黏液性状变化情况。**结果** 卵泡生长速率LE组与CC组分别为1.67 mm/d、1.78 mm/d($P=0.14$)。睾酮(testosterone, T)水平黄体生成激素(luteinizing hormane, LH)峰日LE组与CC组分别为(2.1±1.9)ng/dl,(2.0±1.7)ng/dl ($P=0.93$),LE组T水平LH峰日与月经第3天分别为(2.1±1.9)ng/dl,(1.4±1.5)ng/dl ($P=0.09$)。雌二醇(estradiol, E_2)水平LH峰日LE组与CC组分别为(89.0±59.5)pg/ml, (108.1±46.0)pg/ml ($P=0.13$)。子宫内膜厚度LH峰日LE组与CC组分别为(11.3±1.6) mm,(9.7±1.4) mm ($P=0.07$),宫颈黏液评分LE组与CC组分别为(11.0±1.1)分,(8.3±3.1)分 ($P=0.003$)。**结论** LE用于多囊卵巢综合征不孕患者诱导排卵有效,治疗未加重雄激素水平异常。

[关键词] 来曲唑;促排卵;多囊卵巢综合征;血清雄激素
[中图法分类号] R711.605; R711.75; R979.23 **[文献标志码]** A

Effect of letrozole on ovulation in patients with polycystic ovary syndrome

Hu Min, Qiu Yan (Reproductive Medical Center, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[Abstract] Objective To study the effect of letrozole (LE) on ovulation in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). Methods One hundred and sixty-four patients with PCOS were divided into LE treatment group ($n=68$) and chloramiphene (CC) treatment group ($n=96$). Growth rate of follicles, serum hormone level, endometrial thickness, and cervix mucus were observed before and after treatment. Results The growth rate of follicles was 1.67 and 1.78 mm/d, respectively, in LE and CC treatment groups ($P=0.14$). The serum T level on the day of LH peak was 2.1±1.9 and 2.0±1.7ng/dL, respectively, in LE and CC treatment groups ($P=0.93$). The serum testosterone (T) level on day of LH peak and on day 3 of menses was 2.1±1.9 and 1.4±1.5 ng/d, respectively, in LE and CC treatment groups ($P=0.09$). The serum E_2 level on day of LH peak was 89.0±59.5 and 108.1±46.0 pg/ml, respectively, in LE and CC treatment groups ($P=0.13$). The endometrial thickness was 11.3±1.6 and 9.7±1.4 mm, respectively, in LE and CC treatment groups ($P=0.07$). The score of cervix mucus was 11.0±1.1 and 8.3±3.1, respectively, in LE and CC treatment groups ($P=0.003$). Conclusion Letrozole can effectively induce ovulation in patients with polycystic ovary syndrome, and does not increase serum T level.

[Key words] letrozole; induction of ovulation; polycystic ovary syndrome; serum testosterone

Supported by the Program of Chongqing Manicipal Health Bureau (2007-2-25). Corresponding author: Qiu Yan, Tel:86-23-89012397, E-mail:cqartq@163.com

枸橼酸克罗米芬(clomiphene citrate,CC)作为治疗排卵障碍的一线药物已经应用了40多年。Mitwally等[1]2000年首次报道来曲唑(letrozole, LE)用于促排卵治疗,发现LE治疗后排卵率达77%,与CC组比较无统计学意义。LE的促排卵机制是通过抑制芳香化酶合成,减少雄激素向雌激素的转化[2],降低体内雌激素水平,解除下丘脑-垂体-性腺轴的负反馈抑制作用,导致促性腺激素(gonadotropin ,Gn)分泌增加以促进卵泡发育。为了探讨LE是否适用于具有高雄激素水平特质的多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者促排卵,本研究将LE与CC分别用于PCOS不孕妇女,在比较促排卵疗效的同时观察血清雌、雄激素等相关指标。

1 资料与方法

1.1 治疗方案

根据2003年鹿特丹会议修订诊断标准[3]选择2008年3

[基金项目] 重庆市卫生局科研计划项目(2007-2-25)
[通信作者] 丘 彦,电话:(023)89012397,E-mail:cqartq@163.com

月至2009年3月间我科门诊164例PCOS患者,随机数字表法随机给予LE(LE组)及CC(CC组)促排卵治疗,两组患者的年龄、不孕年限、体质量指数、Body Mass Inder(BMI)比较差异均无统计学意义($P>0.05$)(表1),具有可比性。LE组68例(178个月经周期)于月经周期的第5天开始口服来曲唑2.5 mg/d×5 d,CC组96例(189个月经周期)于月经周期的第5天开始口服CC 50 mg/d×5 d。

表1 两组一般临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄(岁)	不孕年限(年)	BMI(kg/m^2)
LE组	68	27.46±4.02	3.23±2.16	22.46±3.68
CC组	96	28.01±3.79	3.87±2.28	22.96±2.03

1.2 监测方法

1.2.1 排卵监测 从月经周期第10~12天开始B超监测卵泡生长情况。计算卵泡生长速率。卵泡生长速率(mm/d)=(卵泡成熟时横径和纵径的平均值-10 mm)/卵泡从10 mm生长到成熟时所需的天数[4]。同时动态测定尿黄体生成激素(luteinizing hormare, LH)水平和宫颈黏液评分[5]、子宫内膜厚度及形态。

1.2.2 激素测定 分别于月经周期的第2~3天及LH峰日采肘部静脉血,酶联免疫法测定血清中雌二醇(estradiol, E_2)、睾酮(testosterone, T)。

1.3 统计学方法

应用SPSS 11.5统计软件,计量资料用t检验,计数资料用χ^2检验。

2 结果

LE组与CC组卵泡生长速率无明显差异性($P>0.05$)。LH峰日两组血清E_2、T水平均无显著性差异($P>0.05$)。血清T水平LE组中LH峰日与月经第3天无差异($P=0.09$)。LH峰日子宫内膜厚度LE组与CC组无显著性差异($P=0.07$),宫颈黏液评分LE组与CC组有显著性差异($P=0.003$),见表2。

3 讨论

LE通过抑制芳香化酶合成,减少雄激素向雌激素转化。一方面,卵泡发育早期,LE解除内源性雌激素对下丘脑-垂体-性腺轴的负反馈抑制作用,使Gn分泌增加促进卵泡发育[6]。同时LE半衰期较短,随着卵泡的发育其降低雌激素水平的作用减弱,明显升高的雌激素通过下丘脑-垂体的负反馈作用,抑制促卵泡激素(follicle stimulating normore, FSH)生成并导致小卵泡闭锁,因此在大多数情况下,可仅选择一个优势卵泡发育成熟并排卵。另一方面,来曲唑阻碍卵巢雄激素向雌激素转化,使卵泡内雄激素暂时性积聚[7]。Vendola等[8]通过动物实验发现卵泡发育早期暂时增加的雄激素可增加卵泡募集。同时卵泡内雄激素的蓄积可通过外周胰岛素样生长因子1系统以及内分泌、旁分泌因子与FSH协同作用促进卵泡发育和排卵[9]。本研究发现血清T水平LE组与CC组组间比较,LH峰日无显著性差异($P=0.93$),LE组组内比较LH峰日与月经第3天无显著性差异($P=0.12$)。LE组卵泡生长率无显著差异性($P=0.14$)。

CC是一种人工合成的雌激素衍生物,具有抗雌激素与微弱雌激素的双重活性。通过在下丘脑一垂体水平竞争结合雌激素受体,反馈性刺激促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)和Gn分泌增加,是传统有效的促排卵药。但CC具有抗雌激素效应,可影响子宫内膜容受性及宫颈黏液性状。来曲唑代谢快,无拮抗雌激素作用,不占据宫颈及子宫内膜雌激素受体,随着卵泡的生长发育,分泌增多的雌激素作用于生殖系统各组织,为胚胎种植创造有利条件。Baruah等[10]将CC及LE分别用于PCOS患者促排卵治疗,观察到LE组HCG日子宫内膜厚度为优于CC组($P<0.05$);子宫螺旋动脉PI及RI值明显低于CC组($P<0.05$);妊娠率LE组为19%,CC组为12.5%,提示LE能改善子宫间质血流,利于子宫内膜充分生长,提高妊娠率。Cortinez等[11]将LE用于不孕患者促排卵治疗,子宫内膜厚度与自然周期类似;同时通过电镜扫描观察子宫内膜细胞,发现经LE促排卵治疗后,与子宫内膜容受性相关的胞饮突在胚胎植入期表达增加,提示LE促排卵不影响子宫内膜容受性。本研究观察到使用LE或CC促排卵治疗后,两组血清E_2水平LH峰日无显著性差异($P=0.13$),结果与Cortinez[11]等一致。子宫内膜平均厚度LH峰日LE组与CC组无显著性差异($P=0.07$);宫颈黏液评分LE组与CC组有显著性差异($P=0.003$)。来曲唑用于PCOS患者促排卵治疗,对子宫内膜及宫颈黏液无不良影响,并未发现雄激素异常升高,表明来曲唑用于PCOS不孕患者诱导排卵有效,治疗未加重T水平异常。

参考文献:

[1] Mitwally M F, Casper R F. The aromatase inhibitor, letrozole: a promising alternative for clomiphene citrate for induction of ovulation[J]. Fertil Steril, 2000, 74(3): 535.

表2 LE与CC对促排卵治疗的临床监测指标($\bar{x}\pm s$)

组别	n	第3天E_2(pg/ml)	LH峰日E_2(pg/ml)	第3天T(ng/dl)	TLH峰日(ng/dl)	LH峰日子宫内膜厚(mm)	LH峰日宫颈黏液评分	卵泡生长率(mm/d)
LE组	68	48.3±18.0	89.0±59.5	1.4±1.5	2.1±1.9	11.3±1.6	11.0±1.1	1.67±0.56
CC组	96	52.4±19.9	108.1±46.0	1.6±1.1	2.0±1.7	9.7±1.4	8.3±3.1 [a]	1.78±0.33

a: $P<0.05$,与LE组比较

[2] Winer E P, Hudis C, Burstein H J, *et al*. American society of clinical oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(3): 619 - 629.

[3] 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(1): 19 - 25.

[4] 艾芳, 丘彦. 地塞米松对多囊卵巢综合征促排卵治疗效果的影响[J]. 中华内分泌外科杂志, 2009, 3(2): 91 - 94.

[5] Badawy A, Mosbah A, Tharwat A, *et al*. Extended letrozole therapy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a novel protocol[J]. Fertil Steril, 2009, 92(1): 236 - 239.

[6] Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction[J]. Fertil Steril, 2006, 85(2): 277 - 284.

[7] Shozu M, Sebastian S, Takayama K, *et al*. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene[J]. N Engl J Med, 2003, 348(19): 1855 - 1865.

[8] Vendola K A, Zhou J, Adesanya O O, *et al*. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary[J]. J Clin Invest, 1998, 101(12): 2622 - 2629.

[9] Shetty G, Krishnamurthy H, Krishnamurthy H N, *et al*. Effect of estrogen deprivation on the reproductive physiology of male and female primates[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1997, 61(3/6): 157 - 166.

[10] Baruah J, Roy K K, Rahman S M, *et al*. Endometrial effects of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome using spiral artery Doppler[J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 279(3): 311 - 314.

[11] Cortinez A, De-Carvalho I, Vantman D, *et al*. Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients[J]. Fertil Steril, 2005, 83(1): 110 - 115.

(**收稿**:2009-11-21;**修回**:2010-01-26)
(编辑 邓强庭)

文章编号:1000-5404(2010)13-1451-01

个案与短篇

大黄联合早期肠内营养支持对神经外科危重患者预后的影响

杨 涛,顾建文,匡永勤,黄海东,杨立斌,卢 敏 (610083 成都,成都军区总医院神经外科)

[关键词] 神经外科;危重患者;肠内营养;大黄
[中图法分类号] R651 **[文献标志码]** B

神经外科危重患者易发生多器官并发症,从而会导致脑水肿、颅内压升高等情况发生,严重影响患者预后[1]。营养支持对于减少危重患者并发症、改善预后有重要意义。中药大黄作用广泛,主治下淤血闭症[2,3]。我科对 86 例危重患者应用大黄联合早期肠内营养支持治疗,取得较好的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2006 年 1 月至 2009 年 1 月本科住院的 86 例危重患者,其中男性 47 例,女性 39 例,平均年龄 46.4(21 ~ 76)岁。其中重型颅脑损伤 35 例,颅内动脉瘤破裂出血术后 11 例,脑动静脉畸形出血术后 3 例,高血压脑出血 18 例,颅内肿瘤术后 19 例。纳入标准:①格拉斯格昏迷评分(GCS)6 ~ 8 分;②既往无重要脏器及内分泌疾病如糖尿病等;③预计存活时间超过 3 周。按随机数字表法分为 3 组:全肠外营养组(肠外组)25 例、肠内营养组(肠内组)31 例及大黄联合肠内营养组(大黄组)30 例。各组性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

患者治疗按相关指南进行,各组除营养支持外的治疗原则相同。热量按第 1 周 20 ~ 25 kcal/(kg · d),第 2 周 25 ~ 30 kca1/(kg · d)进行。肠内组及大黄组患者在入组后 24 h 左右置鼻胃管开始肠内营养,制剂为肠内营养乳剂(1 kcal/ml)500 ml,3 次/d,共 10 ~ 14 d;大黄组患者在 48 ~ 72 h 开始给予温水 100 ml 加大黄 6 ~ 9 g,经鼻胃管缓慢注入,1 ~ 2 次/d,共 5 ~ 7 d,鼻饲营养制剂与大黄间隔不少于 2 h。能量不足部分由静滴葡萄糖注射液补足。肠外组热量完全由肠外营养提供,制剂包括脂肪乳氨基酸 17 葡萄糖注射液、脂肪乳、葡萄糖注射液等。

1.3 临床观察指标

生化指标:于患者入组时,住院第 7、14 天抽取静脉血检测血红蛋白(Hb)及血清白蛋白(Alb)。记录患者住院时间、并发症情况、APACHE Ⅱ 评分及入组 6 个月后的 GOS 评分情况。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件,APACHE Ⅱ 评分用秩和检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 营养指标变化

治疗前 3 组 Hb 和 Alb 无差异。治疗第 7 天,3 组指标均较治疗前下降,其中大黄组的 Alb 高于其余 2 组($P<0.05$),肠外组和肠内组间无差异。第 14 天,各组的指标呈现回升,大黄组的 Hb 高于其余 2 组($P<0.05$),肠外组和肠内组间无差异。肠外组 Alb 低于其余 2 组($P<0.05$),大黄组和肠内组间无差异。

3 组 APACHE Ⅱ 评分在治疗前无明显差异,治疗 2 周后大黄组评分较肠内组下降($P<0.05$),较肠外组明显下降($P<0.01$);与治疗前比较 3 组评分均下降。治疗 6 个月后,大黄组存活 28 例,GOS 4 ~ 5 分 25 例;肠内组存活 25 例,GOS 4 ~ 5 分 21 例;肠外组存活 18 例,GOS 4 ~ 5 分 13 例。大黄组病死率(6.7%)明显低于另外 2 组(19.4%,28%)。

(下转 1455 页)

[通信作者] 杨 涛,电话:(028)86571091,E-mail: kisinfire@163.com