短篇论著

文章编号:1000-5404(2010)15-1682-02

改良长降调节方案在子宫内膜异位症患者体外受精-胚胎移植中的应用

沙爱国,任建枝,韩冬梅,李 萍,邓 星,肖 庆 (361003 福建 厦门,解放军第174医院生殖医学中心)

【摘要】 目的 探讨改良长降调节方案在子宫内膜异位症患者体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer,IVF-ET)中应用的价值。方法 回顾性分析我院2008年1月至2009年6月44个周期使用改良长降调节方案IVF-ET治疗子宫内膜异位症患者的资料,在月经第1天或黄体中期一次性注射长效促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin release hormone agonist, GnRHa)3.75 mg或每日注射短效GnRHa 0.05 mg,28 d后开始使用促性腺激素(gonadotropin, Gn)超促排卵行IVF-ET。临床妊娠结果及实验室指标与同期使用常规长方案的子宫内膜异位症患者IVF-ET治疗的58个周期进行比较。结果 2组间患者的平均年龄、平均不孕年限、受精率、优质胚胎数、平均植入胚胎数无统计学差异($P>0.05$);改良长方案组Gn用量(30.75±2.73)支比常规长方案组(27.67±2.02)支明显增加($P<0.05$);改良长方案组种植率(38.16%,29/76)及临床妊娠率(56.82%,25/40)明显高于常规长方案组(种植率25.49%,26/102,临床妊娠率38.46%,20/52)($P<0.05$)。结论 采用改良长降调节方案能提高子宫内膜异位症患者IVF-ET的临床妊娠率。

【关键词】 子宫内膜异位症;改良长降调节方案;体外受精-胚胎移植

【中图法分类号】 R711.6;R711.71 **【文献标志码】** A

子宫内膜异位症(endometriosis,EMs)是一种常见的妇科疾病,在育龄妇女中EMs总患病率为10%,根据腹腔镜检查,EMs在不孕症的妇女中患病率可达42.4%~55.7%。EMs在女性不孕因素中占20%~40%[1]。对于许多接受药物或手术治疗后仍未妊娠的EMs患者,辅助生殖技术是目前解决其生育问题较好的办法。本研究回顾性分析我中心采用改良长降调节方案对需要行体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer,IVF-ET)治疗EMs患者的治疗结果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008年1月至2009年6月在本中心进行常规IVF-ET治疗的EMs患者94例共102个周期。所有患者经腹腔镜手术确诊为EMs,按美国生育协会修正分期(AFS-r)评分标准为Ⅰ~Ⅱ期。行IVF-ET治疗指征为:合并一侧或双侧输卵管不通,合并盆腔粘连,合并丈夫轻度少弱精症,3次夫精宫腔内人工授精未怀孕,年龄≥35岁且不孕年限≥5年。IVF-ET前6个月内血基础生殖激素均在正常范围,卵泡刺激素(FSH)≤10 IU/L。AFS-r评分确诊为Ⅰ期且血清CA_{125}值正常者选用常规长方案(52例,58个周期),AFS-r评分确诊为Ⅱ期或Ⅰ期伴有血清CA_{125}值轻度升高者选用改良长方案(42例,44个周期),CA_{125}值为35~52 mIU/ml。所有患者IVF-ET治疗前1个月阴道超声检测两侧卵巢窦卵泡≥9个。排卵功能异常、EMs Ⅲ~Ⅳ期患者、有一侧卵巢切除史及IVF-ET治疗前发现一侧卵巢子宫内膜囊肿直径≥2 cm的患者被排除。

1.2 治疗方法

常规长方案按我中心的常规进行[2]。改良长方案:于月经第1天或黄体中期一次性注射长效促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin release hormone agonist, GnRHa)3.75 mg,或每日注射短效GnRHa 0.05 mg至注射绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)日,28 d后开始使用Gn超促排卵行IVF-ET,启动剂量为每日150~300 IU肌注,IVF-ET流程中其他处理按本中心常规进行[2]。

1.3 观察及比较指标

2组患者的平均年龄、平均不孕年限、周期取消率、Gn用量、平均获卵数、受精率、优质胚胎数、平均移植胚胎数、种植率及临床妊娠率。

统计学处理:采用SPSS 11.5统计软件,计量资料行t检验,计数资料行χ^2检验。

2 结果

2组患者平均年龄、平均不孕年限、周期取消率无统计学差异($P>0.05$)。常规长方案组所有患者血清CA_{125}值<35 mIU/ml,改良长方案组中16例行IVF前血清CA_{125}值增高(35~52 mIU/ml),经过降调28 d后抽血复查均下降至正常范围。改良长方案组Gn用量比常规长方案组明显增加($P<0.05$),平均获卵数明显低于常规长方案组($P<0.05$);2组患者受精率、优质胚胎数、平均植入胚胎数也无统计学差异($P>0.05$,表2)。见表1。改良长方案组种植率(38.16%,29/76)及临床妊娠率(56.82%,25/40)明显高于常规长方案组(种植率25.49%,26/102,临床妊娠率38.46%,20/52)($P<0.05$)。

表1 2组间临床及实验室指标比较

组别	周期数	女方年龄(岁)	不孕年限(年)	周期取消率	Gn用量(支)	平均获卵数(个)	受精率(%)	优质胚胎数(个)	平均植入胚胎数(个)
改良长方案组	44	31.11±1.08	4.97±0.95	9.09 (4/44)	30.75±2.73[a]	7.81±1.34[a]	73.91±4.53	2.61±0.98	1.90
常规长方案组	58	30.95±1.01	4.38±0.84	10.34 (6/58)	27.67±2.02	11.72±1.35	69.10±3.96	3.75±1.08	2.06

a:$P<0.05$,与常规长方案组比较

【通信作者】 沙爱国,E-mail:13906027701@139.com

3 讨论

子宫内膜异位症与女性不孕的关系一直是学者们关注的问题，尤其是 AFS-r Ⅰ ~ Ⅱ期的早期 EMs，其盆腔解剖关系并未受到破坏时，是否会影响生殖能力，至今未取得一致意见。近年来，不少文献报道了 EMs 可能导致不孕原因的研究探讨，如腹腔液微环境的变化：巨噬细胞活性的增强，多种蛋白酶和细胞因子的增加，PGs 浓度的增高[3]；子宫内膜容受性的改变：整合素 β3 和胞饮小泡的降低[4]；卵巢的分泌功能和排卵功能异常：促黄体生成素（LH）峰低下，催乳激素（PRL）水平增高，卵巢局部微环境 PG 含量增加，卵泡颗粒细胞凋亡加速以及受精率及卵裂率降低、胚胎着床能力下降等[5]，均提示即使轻度的 EMs 没有盆腔解剖关系的破坏，也可能导致不孕。因此，目前对轻、中度 EMs 合并输卵管功能异常、盆腔黏连和行宫腔内人工授精未孕的患者，多建议采用 IVF-ET 助孕方式[6]。但文献[7]报道的 Meta 分析表明，与单纯输卵管因素不孕相比，EMs 患者的妊娠率明显降低。Barnhart 等[8]认为 EMs 患者体外受精的妊娠率几乎是其他原因患者的一半。有研究表明，EMs 患者，在施行辅助生殖前，应用 3 个月的长效 GnRHa 可以使异位的子宫内膜萎缩，明显改善免疫状态，降低盆腔微环境对辅助生殖的不利影响[9]。临床试验也表明，子宫内膜异位症患者，尤其是重度患者，IVF 前应用 2 ~ 3 个月的 GnRHa 进行降调节能够提高种植率。但其缺点是由于长期应用 GnRHa 引起卵巢过度抑制，造成卵巢对 Gn 反应性降低，导致 Gn 用量增加及周期取消率增加。如何规避 GnRHa 的负面影响，同时又能充分利用 GnRHa 对 EMs 患者治疗的优势，改善 EMs 患者的辅助生殖技术结局，是临床工作中需要解决的问题。目前对轻度患者是否需要长时间降调，降调多长时间为宜，文献报道甚少，现在临床广泛应用的常规长方案是否完全适用于轻度 EMs 患者，值得临床探索研究。

人工合成的 GnRHa 对垂体的 GnRH 受体具有高度的亲和力，并可抵抗内肽酶降解，延长半衰期，应用 3 ~ 4 周后，体内 FSH、LH 合成及分泌急剧下降，血浆内源性雌激素降至去势水平[10,11]，使异位的子宫内膜萎缩。基于此，本研究采用的改良长方案将降调的时间延长至 28 d，目的是通过延长降调时间使异位的子宫内膜萎缩，改善其盆腔和卵巢微环境内免疫细胞及细胞因子等影响卵泡发育的不良因素，提高受精率及子宫内膜的容受性，以期提高其妊娠率。我们通过比较发现，改良长方案组 Gn 用量比常规长方案组明显增加，平均获卵数则明显减少，这可能与改良长方案组 GnRHa 的应用剂量比常规长方案增多，对卵巢功能抑制作用较强且持久有关，这一结果亦与文献[12]一致。

EMs 患者体液的 CA_{125} 浓度较正常人高，其浓度与 EMs 临床分期呈正相关。因此，临床上常用测定 CA_{125} 来检测残留子宫内膜异位病灶的活性，监测其病情的转归。CA_{125} 浓度的升高提示患者体内子宫内膜异位病灶具有一定活性，而活动的子宫内膜异位病灶可能引起患者卵巢局部微环境的异常以及免疫状态和盆腔微环境的异常而影响怀孕。本研究改良长方案组经过 28 d 的降调，CA_{125} 均较前明显降低，其中 90% 降至正常范围。提示增加降调时间可有效的抑制子宫内膜异位病灶的活性，提高妊娠概率。

本研究表明，改良长方案相比常规长方案增加了降调时间，使异位的子宫内膜萎缩，改善了免疫状态，降低了盆腔微环境对辅助生殖的不利影响，取得了满意的受精率和优质胚胎率，从而提高了临床妊娠率；同时，又因降调时间相对超长方案较短，避免了长期应用 GnRHa 引起卵巢过度抑制，造成卵巢对 Gn 反应性降低的弊端，取消率无增加。虽然与常规长方案相比，Gn 用量有所增加和平均获卵率相对较低，但均在可接受的理想范围。更值得一提的是，改良长方案组的种植率及临床妊娠率均显著高于常规长方案组，取得了令人满意的效果。我们认为，改良长方案方便、易行，效果好，尤其对合并 CA_{125} 轻度增高且卵巢储备功能正常的轻度子宫内膜异位症患者，有很好的临床应用价值。

参考文献：

[1] Hart R. Unexplained infertility, endometriosis, and fibroids [J]. BMJ, 2003, 327(7417): 721 - 724.
[2] 沙爱国，任建枝，李萍，等. 体外受精-胚胎移植中卵巢低反应 80 例分析[J]. 中国优生与遗传杂志，2009，17(9): 124 - 126.
[3] 王琳，史常旭. 子宫内膜异位症导致不孕的原因探讨[J]. 第三军医大学学报，1996，18(5): 433 - 435.
[4] 李世杰，谢梅青. 子宫内膜容受性与子宫内膜异位症[J]. 国外医学：妇产科学分册，2005，32(6): 358 - 360.
[5] 罗丽兰. 子宫内膜异位症[M]//曹泽毅. 中华妇产科学：下册. 第 2 版. 北京：人民卫生出版社，2007: 1501.
[6] 朱兰，谭先杰. 第二次全国子宫内膜异位症专题学术会议纪要[J]. 中华妇产科杂志，2006，41(10): 652 - 655.
[7] 沙桂华，孙爱军，林守清. 子宫内膜异位症[M]//林守清，何方方，郁琦，等，译. 生殖内分泌学. 北京：人民卫生出版社，2006: 677 - 700.
[8] Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on *in vitro* fertilization[J]. Fertil Steril, 2002, 77(6): 1148 - 1155.
[9] Meresman G F, Bilotas M, Buquet R A, *et al*. Gonadotropin-releasing hormone agonist induces apoptosis and reduces cell proliferation in eutopic endometrial cultures from women with endometriosis[J]. Fertil Steril, 2003, 80(Suppl 2): 702 - 707.
[10] 张鉴. 促性腺激素释放激素激动剂[J]. 国外医药：合成药、生化药、制剂分册，1995，16(5): 269 - 271.
[11] 何畏，俞炽阳，王凤英，等. 适当的降调节在体外受精-胚胎移植长方案治疗中的价值[J]. 第三军医大学学报，2009，31(21): 2081 - 2083.
[12] 林文琴，林金菊，叶碧绿，等. 子宫内膜异位症对常规体外受精、单精子卵胞浆内注射与胚胎移植的影响[J]. 温州医学院学报，2003，33(1): 54 - 56.

（收稿：2010-03-08 修回：2010-04-29）
（编辑 王小宴）