文章编号:0253-3626(2003)01-0029-03

枸橼酸西地那非片对不孕妇女子宫和卵巢动脉血流的影响

丘 彦[1], 桂文武[1], 曾品鸿[1], 徐红兵[1], 廖 慧[2], 周永芳[1], 张 扬[1]

(1.重庆医科大学临床学院辅助生殖中心;2.重庆医科大学临床学院超声心动室,重庆 400016)

【摘 要】目的:观察枸橼酸西地那非片(VIAGRA)对不孕妇女子宫和卵巢动脉血流的影响。方法:通过腹部彩色多普勒对 36 例人工授精患者口服枸橼酸西地那非片前后子宫和卵巢动脉的搏动指数(PI)及阻力指数(RI)进行检测,同时检测子宫内膜的变化情况。结果:枸橼酸西地那非片显著地降低子宫和卵巢动脉的 PI 和 RI(P 值均<0.05)。结论:枸橼酸西地那非片能有效地改善子宫和卵巢的血供。

【关键词】枸橼酸西地那非片;动脉搏动指数;动脉阻力指数

【中国图书分类法分类号】R711.6 【文献标识码】A 【收稿日期】2002-06-06

The influence of sildenafil citrate tablets(viagra) on the ovarian and uterine artery blood flow in the infertile women

QIU Yan, et al

(*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】 *Objective*: To observe the influence of sidenafil citrate on the ovarian and uterine artery blood flow in the infertile women. *Methods*: In the cases of IUI changes of the ovarian and uterine artery's pulsatility index(PI) and resistance index(RI), were observed using transabdominal color Doppler flow image before and after treatment with sidenafil citrate (Viagra). The PI and RI were inspected and the uterine endometrial development was examined simultaneously. *Results*: The PI and RI of the ovarian and uterine artery blood flow was decreased significantly by sidenafil citrate ($P<0.05$). *Conclusion*: Sidenafil citrate can effectively decrease the blood supply of the ovary and uterus.

【Key words】 Sidenafil citrate tablets; Artery pulsatility index; Artery resistance index

枸橼酸西地那非片是一种治疗男性勃起功能障碍的新药,它在治疗男性性功能障碍方面的作用报道较多,但在女性不孕方面的应用国外有少量报道,国内尚未见有关报道。本中心将其用于女性不孕患者的治疗中,观察其对子宫和卵巢动脉血流的影响。

1 资料和方法

1.1 病例选择

选择 2001 年 1 月至 2002 年 1 月间因不孕在本中心行宫腔内人工授精的患者 36 例为研究组,平均年龄(30.42±2.61)岁,平均不孕年限(4.67±2.42)年。其中子宫内膜发育欠佳(排卵期子宫内膜厚度≤8mm)组 15 例(包括有盆腔结核史者 6 例,不明原因者 9 例),前一周期人工授精时宫腔注液有阻力感,注液后有返流组 21 例。36 例均符合以下条件①子宫输卵管碘油造影或腹腔镜检查示双侧输卵管通畅。②自愿接受药物治疗。

1.2 药物治疗

优势卵泡直径达 18mm 以上,尿 LH 阳性或注射 HCG 日开始口服枸橼酸西地那非片 50mg,qd×3 天。人工授精按常规进行,LH(+)或注射 HCG 后 24h 左右进行首次人工授精,再根据个体情况于 48h 左右进行第二次人工授精。

1.3 仪器和方法

1.3.1 仪器 彩色多普勒超声仪为 HP1000 增强型,探头频率 3.5MHz。

1.3.2 检查方法 用药前后均由专人检测血流频谱,于子宫峡部测得两侧子宫动脉多普勒信号;腹部 B 超探及卵巢动脉后,再于骨盆漏斗韧带处用彩色多普勒测其血流频谱值。同时记录子宫内膜厚度。

1.3.3 观察方法 根据子宫及卵巢动脉的血流频谱,计算治疗前后的动脉搏动指数(PI)、阻力指数(RI),比较用药前后 PI 及 RI 大小。测量用药前一周期和用药后同期子宫内膜厚度的变化,同时观察人工授精时宫腔注液的返流情况。

1.4 统计学方法

资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用配对 t 检验,$P<0.05$ 认为有显

作者简介:丘 彦(1958-),女,副教授,
主要研究方向:生殖内分泌和辅助生殖。

著性。

2 结 果

2.1 治疗前后子宫动脉的血流变化情况(表 1)

治疗前后子宫动脉血流频谱检出率为 100%。

治疗前后同侧子宫动脉的 PI 及 RI 有显著差异($P<0.01$, $P<0.02$)。

治疗前后左右两侧子宫动脉的 PI 及 RI 对比均无显著差异($P>0.05$)。

2.2 治疗前后卵巢动脉的血流变化情况(表 2)

治疗前后卵巢动脉血流频谱检出率为 75.0%。

治疗前后同侧卵巢动脉的 PI 及 RI 有显著差异($P<0.05$, $P<0.02$, $P<0.001$)。

治疗前左右两侧卵巢动脉 PI 及 RI 均无显著差异($P>0.05$),治疗后右侧显著低于左侧($P<0.001$)。

36 例中右侧优势卵泡者 29 例,占 80.5%。左侧优势卵泡者 7 例,占 19.5%。

2.3 治疗前后子宫内膜的变化情况(表 3)

表 1 子宫动脉的血流变化情况($\bar{x} \pm s$)

	例数(n)	PI		RI	
		左	右	左	右
治疗前	36	2.57±0.80	2.36±0.66	0.83±0.067	0.81±0.074
治疗后	36	2.12 ±0.62*	2.01 ±0.58△	0.79 ±0.062△	0.77 ±0.053△

与同侧治疗前比较 * $P<0.01$ △ $P<0.02$

表 2 卵巢动脉的血流变化情况($\bar{x} \pm s$)

	例数(n)	PI		RI	
		左	右	左	右
治疗前	27	2.81±0.87	2.56±0.79	0.98±0.037	0.96±0.041
治疗后	27	2.37 ±0.89*	1.92 ±0.53△	0.95 ±0.024=	0.90 ±0.052=

与同侧治疗前比较 * $P<0.05$ △ $P<0.02$ = $P<0.001$

表 3 治疗前后子宫内膜的变化情况($\bar{x} \pm s$)

	例数(n)	用药前(mm)	用药后(mm)	P 值
研究组	36	9.12±3.12	10.08±2.67	>0.05
宫内膜欠佳组	15	7.55±1.13	8.11 ±1.45	>0.05
宫腔有返流组	21	9.56±3.41	10.85±3.02	>0.05

研究对象用药前一周期与用药周期子宫内膜厚度无显著差异($P>0.05$)。其中内膜发育欠佳的15人用药前后子宫内膜的厚度无显著差异($P>0.05$)。另 21 人用药前后子宫内膜的厚度差异亦无显著性($P>0.05$)。

2.4 宫腔阻力及返流情况

用药后人工授精时返流组中有 5 例发生返流,16 例无返流。与用药前相比返流例数明显减少。

3 讨 论

枸橼酸西地那非片常用于治疗勃起功能障碍的药物,是环状一磷酸鸟苷(cCMP)特异的 5 型磷酸二酯酶(PDE5)的选择性抑制剂,通过抑制 PDE5 提高一氧化氮(NO)的作用。NO 有强烈的血管舒张作用,作用机制是通过 NO－cGMP 通路实现的。生殖系统血管内皮细胞及平滑肌细胞能够产生 NO,NO 激活鸟苷酸环化酶,后者使细胞内第二信使 cCMP 生成增多,导致平滑肌松驰。磷酸二酯酶(PDEs)分布于海绵体平滑肌、子宫动脉平滑肌等多种组织中,可以水解 cGMP,使之转化为 5GMP 而失活。因此枸橼酸西地那非不仅对海绵体平滑肌及血管起作用也能作用于子宫动脉平滑肌,增加子宫动脉的血流量,改善子宫内膜的发育。本研究同时观察了卵巢动脉使用该药后的血流变化,优势卵泡侧血供改善似较明显,枸橼酸西地那非对卵巢动脉平滑肌的松驰作用有待进一步研究。

本组资料显示,治疗前后患者的子宫动脉血流信号检出率为 100%,而卵巢动脉 78.6%,其检出率与国外学者结果类似[1]。

不孕症妇女的子宫和卵巢动脉血供障碍是造成不孕的原因之一[2,3],子宫灌注不良可降低人工授精的成功率[4]。有研究表明子宫动脉的 RI 与子宫内膜厚度呈显著性负相关[5]。本研究显示,枸橼酸

西地那非片能够明显地降低患者子宫和卵巢动脉的 PI 及 RI 值(P 值均<0.05),增加子宫和卵巢的血供,有利于妊娠,这与 Sher 等[6]的研究结果相同。研究中用药后子宫内膜虽好于用药前一周期的同期水平,但差异无显著性($P>0.05$),分析其原因可能为①本研究中 6 例患者有贫腔结核史,病变可能累及内膜;②用药时间短,疗程不够;③样本量小,有待进一步总结。另外,在研究中观察到用药前宫腔注液时有返流的病例治疗后大部分返流现象消失,可能系枸橼酸西地那非使子宫平滑肌舒张,降低了宫腔内的压力。总的来说用枸橼酸西地那非片治疗后能改善子宫和卵巢的血供,有利于内膜的发育,提高人工授精的成功率。

本研究中用枸橼酸西地那非片治疗前患者左右两侧子宫和卵巢动脉的 PI 及 RI 无显著性差异($P>0.05$);治疗后两侧子宫动脉相比,其 PI 及 RI 值右侧虽低于左侧,但无统计学意义($P>0.05$)。治疗后比较两侧卵巢动脉的 PI 及 RI 值,右侧明显低于左侧($P<0.01$),提示枸橼酸西地那非片能改善优势卵泡侧卵巢的血供,有利于卵泡的发育。这一结果也可能与本研究 80.5% 的患者该周期为右侧优势卵泡,优势卵泡侧的动脉血流阻力明显低于对侧有关[3],也可能与部分左侧卵巢动脉来源于左肾动脉有关。

参 考 文 献

[1] Aleem FA, Predanic M. Transvaginal color Doppler determination of the ovarian and uterine blood flow characteristics in polycystic ovary discase [J]. Fertil Steril, 1996; 65(3): 510 - 516.

[2] 罗丽兰. 不孕与不育[M]. 第 1 版, 人民卫生出版社, 1998; 734.

[3] 王玉洁, 罗丽兰, 万轩金, 等. 彩色多普勒能量图对不孕症妇女子宫动脉血液变化的观察[J]. 同济医科大学报, 2000; 29(2): 165 - 167.

[4] Goswamy RK, Williams G, Steptoe PC. Decreased uterine perfusion a cause of infertility [J]. Hum Reprod, 1988; 3(8): 955 - 959.

[5] 乐桂容, 王迎春, 朱桂金. 经阴道彩色多普勒多囊卵巢综合症治疗前后子宫卵巢动脉血流的研究[J]. 同济医科大学学报, 2000; 29(6): 584 - 587.

[6] Sher G, Fich JD. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel met hod to improve uterine artery blood flow endometrial development in patients undergoing IVF[J]. Hum Reprod, 2000; 15(4): 806 - 809.

(上接第 24 页) cell production of chemokines [J]. Contrib Nephrol, 1997; 120(1): 210 - 218.

[3] Malathi P, Preiser H, Fairclough P, et al. A rapid method for the isolation of kidney brush border membranes [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 1979; 554(1): 259 - 263.

[4] Das KC, Lewis MY, White CW. Thiol modulation of TN-Fa and 1L - 1 induced MnSOD gene expression and activation of NF - κB [J]. Mol Cell Biochem, 1995; 148(1): 45 - 57.

[5] Mudge SJ, Paizis K, Auwardt RB, et al . Activation of nuclear factor - kappa B by podocytes in the autologous phase of passive Heymann nephritis [J]. Kidney Int, 2001; 59(3): 923 - 931.

[6] Penny MJ, Boyd RA, Hall BM. Role of T cells in the mediation of Heymann nephritis. ii: Identification of Thl and cytotoxic cells in golmeruli [J]. Kidney Int , 1997; 51(4): 1059 - 1068.

[7] Cattell V, Largen P, De HE, et al. Glomeruli synthesize nitrite in active Heymann nephritis: the source is infiltrating macrophages [J]. Kidney Int, 1991; 40(5): 847 - 851.

[8] Los M, Schenk H, Hexel K, et al. IL - 2 gene expression and NF - κB activation through CD28 requires reactive oxygen production by 5 - lipoxygenase [J]. EMBO J, 1995; 14(15): 3731 - 3740.

[9] Dorada B, Portoles P, Ballester S. NF - κB in Th_2 cells: delayed and long - lasting induction through the TCR complex [J]. Eur J Immunol, 1998; 28(7): 2234 - 2244.

[10] Siebenlist U , Franzoso G, Brown K. Structure , regulation and function of NF - κB [J]. Annu Rew Cell Biol, 1994; 10(4): 405 - 455.

[11] Litwin A, Adams LE, Lwvy R, et al. Cellular immunity in experimental glomerulonephritis of rats. I. Delayed hypersensitivity and lymphocyte stimulation studies with renal tubular antigens [J]. Immunology, 1971; 20(5): 755 - 766.