基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001211

不同剂量来曲唑促排卵效果及对内膜、性激素影响的研究

孙文洁，林　奕，吕江涛，郝丽娟，刘　宝
（重庆市妇幼保健院生殖内分泌科，重庆　400013）

【摘　要】目的：比较 3 种不同剂量来曲唑(letrozol，LE)促排卵效果及对内膜、性激素的影响。**方法**：选择Ⅱ型排卵障碍的不孕患者 92 例，随机分为 3 组，第 1 组(30 例)及第 2 组(32 例)在月经第 3 天分别给予来曲唑 2.5 mg/d、5 mg/d，共 5 d，第 3 组(30 例)在月经第 3 天顿服来曲唑 20 mg。观察人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin，HCG)注射日的卵泡成熟天数、成熟卵泡数目、子宫内膜厚度、血雌二醇(estradiol，E_2)、黄体生成素(luteinizing hormone，LH)、总睾酮(testosterone，T)水平、排卵率、未破卵泡黄素化综合征(luteinized unruptured follicle syndrome，LUFS)的发生率及排卵后 7 d 血 E_2、孕酮水平。**结果**：3 组间 HCG 注射日的卵泡成熟天数、成熟卵泡数目、子宫内膜厚度、血 E_2、LH、T 水平、排卵率以及排卵后 7 d 血孕酮水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。3 组间 LUFS 发生率、排卵后 7 d 血 E_2 水平差异有统计学意义。**结论**：3 组方案均能有效促进卵泡发育，HCG 日内膜厚度均达到 0.8 cm 以上，排卵后血孕酮水平均高于 60 nmol/L。仅 LE 20 mg 单次口服组排卵后 7 d 血 E_2 水平可达自然生理周期黄体期正常水平，而总体给药剂量较低，使用方便，推荐可作为 LE 促排卵首选方案。

【关键词】来曲唑；诱发排卵；内膜；性激素
【中图分类号】R714　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2016-06-26

Ovulation induction efficacy of different doses of letrozole and their effect on endometrium and sexual hormones

Sun Wunjie，Lin Yi，Lü Jiangtao，Hao Lijuan，Liu Bao
(*Departement of Reproductive Endocrinology，Chongqing Health Center for Women and Children*)

【Abstract】*Objective*：To explore the ovulation induction efficacy of different doses of letrozole(LZ) and their effect on endometrium and sexual hormones in infertility patients. ***Methods***：A total of 100 infertility patients were randomly divided into three groups. The patients of the first group(n=30) and the second group(n=32) were treated with LE 2.5 mg/d and 5 mg/d respectively for five days from 3 d of menses. The patients of the third group(n=30) took LE 20 mg on 3 d of menses. On the HCG injection day，follicle maturity days，number of mature follicles，endometrial thickness，serum estradiol(E_2)，luteinizing hormone(LH)，testosterone(T) level，ovulation rate，incidence of luteinized unruptured follicle syndrome(LUFS) and the level of E_2 and progesterone on 7 d after ovulation were observed. ***Results***：There was no significant difference in the 3 groups of HCG days after injection，follicle maturity days，number of mature follicles，endometrium thickness，E_2，LH，T，ovulation rate and the level of progesterone in blood of 7 d after ovulation(all $P>0.05$). There were significant difference in the 3 groups in the incidence of LUFS and the level of E_2 in blood of 7 d after ovulation ($P<0.05$). ***Conclusion***：The therapy of all three groups can effectively promote the development of ovarian follicle，and ensure the endometrial thickness above 0.8 cm on HCG injection day，and the level of progesterone in blood higher than 60 nmol/L after ovulation. But only in LE 20 mg single oral group，blood E_2 level can reach normal level of natural physiological cycle after 7 d of ovulation. Taking LE 20 mg on 3 d of menses is easy to perform，therefore is recommended as the first choice for LE ovulation induction program.

【Key words】letrozole；ovulation induction；endometrium；sexual hormones

作者介绍：孙文洁，Email：837689606@qq.com，
研究方向：不孕症及妇科内分泌。
通信作者：林　奕，Email：linyi_191@sina.com。
基金项目：重庆市卫计委医学科研基金资助项目(编号：2010-2-323)。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170313.1531.101.html
(2017-03-13)

促排卵是无排卵患者及辅助生殖技术中重要的一步。目前临床上用于促排卵的药物主要包括两种：一种是口服的克罗米芬，另一种是促性腺激素类药物。然而这些药物带来了一些副作用，如宫颈黏液质量差、子宫内膜薄、子宫内膜成熟延迟、未破卵泡黄素化综合征（luteinized unruptured follicle syndrome，LUFS）、高排卵率低妊娠率、卵巢过度刺激综合征（ovarian hyperstimulation syndrome，OHSS）以及多胎妊娠等，而且促性腺激素类药物花费高。来曲唑（letrozol，LE）是高选择性芳香化酶抑制剂，通过抑制芳香化酶有效地抑制雄激素向雌激素转化，降低雌激素水平而消除雌激素对肿瘤生长的刺激作用，主要用于乳腺癌患者[1]。研究表明，LE 在妇产科领域亦有广泛应用前景，被越来越多地用于无排卵患者的促排卵治疗[2]，但 LE 应用于促排卵的最佳剂量方案仍不明确。本研究将 3 种不同剂量的 LE 用于Ⅱ型排卵障碍的不孕患者，分别观察其促排卵效果及对内膜、性激素的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 2011 年 1 月至 2013 年 12 月于重庆市妇幼保健院生殖内分泌门诊就诊拟行促排卵的 92 例患者，征得患者同意后纳入研究。纳入标准：①按世界卫生组织（WHO）标准明确诊断为Ⅱ型排卵障碍的不孕妇女；②年龄≤40 岁；③婚后性生活正常，未避孕，≥1 年未孕；④经子宫输卵管造影或腹腔镜诊治，至少一侧输卵管通畅；⑤检查无子宫畸形、子宫肌瘤及卵巢肿瘤等；⑥男方精液检查正常；⑦3 个月内未使用任何激素类药物。所有参加治疗的患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

按照 SPSS 16.0 程序所产生的随机数字将患者随机分为 3 组，第 1 组（2.5 mg/d 组）于月经第 3 天口服 LE 2.5 mg/d（芙瑞 2.5 mg/片，江苏恒瑞医药股份公司生产），共 5 d；第 2 组（5 mg/d 组）于月经第 3 天口服 LE 5 mg/d，共 5 d；第 3 组（20 mg 单次口服组）于月经第 3 天口服 LE 20 mg。阴道超声检测卵泡发育及子宫内膜情况，当最大卵泡直径≥18 mm 予肌注人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin，HCG）10 000 IU 诱发排卵，并嘱患者于 HCG 注射 24~48 h 后同房，注射 HCG 48 h 后经阴道超声检测卵泡是否破裂，超过 96 h 卵泡未破裂者诊断为 LUFS。记录当月周期内卵泡成熟天数、成熟卵泡数目、子宫内膜厚度、血雌二醇（estradiol，E_2）、黄体生成素（luteinizing hormone，LH）、总睾酮（testosterone，T）水平、排卵后 7 d 血 E_2、孕激素水平等指标，观察排卵率、LUFS 发生率等情况。测量标准：卵泡大小以 2 条垂直的卵泡内径表示，平均直径≥18 mm 认为成熟，子宫内膜厚度取子宫体正中纵切面最厚处测量。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件，计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，计数资料以率（%）表示。若计量资料是正态分布且 2 组方差齐，均数比较采用单因素方差分析，如 3 组间有统计学差异，组间两两比较用 LSD-t 检验法；若是正态分布而方差不齐，采用 Games-Howell 检验法；若非正态分布，组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验；率的比较采用 Fisher 确切概率法。检验水准 α=0.05。

2 结 果

3 组共 92 例患者，均完成全部治疗及检查，所有患者均无胃肠道反应、过敏反应及其他不良反应，用药前后查肝功、肾功均正常。

2.1 基本情况的比较

3 组患者的一般资料比较见表 1。3 组患者的年龄、不孕年限、用药前体质指数（body mass index，BMI）、卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）、LH、E_2 以及 T 比较差异均无统计学意义（P>0.05），具有可比性。

2.2 诱发排卵效果比较

比较卵泡成熟天数、成熟卵泡数目以及排卵率等 3 组间差异均无统计学意义（P>0.05）。LUFS 发生率 3 组间比较差异有统计学意义（P<0.05），第 2、3 组 LUFS 发生率均明显低于第 1 组，组间两两比较，第 2、3 组分别与第一组比较差异均有统计学意义（P=0.010、P=0.024），而第 2、3 组比较差异无统计学意义（P>0.05）。见表 2。

2.3 HCG 注射日的子宫内膜厚度、性激素比较

HCG注射日 3 组的子宫内膜厚度、E_2、LH、T 水平等比较差异均无统计学意义（P>0.05）。见表 3。

表 1 3 组患者一般资料的比较

Tab.1 Basic characteristics of three groups

组别	例数	年龄（岁）	不孕年限（年）	BMI（kg/m²）	FSH（IU/L）	LH（IU/L）	E_2（pmol/L）	T（nmol/L）
第 1 组	30	30.1±3.6	4.1±3.2	21.0±2.1	5.4±1.5	4.0±2.7	125.0±72.8	1.7±0.7
第 2 组	32	28.6±3.2	3.8±2.5	21.6±2.6	5.2±2.1	5.0±2.5	141.3±104.7	2.1±0.9
第 3 组	30	29.1±4.1	4.3±2.9	21.8±2.6	5.3±2.0	3.8±2.4	112.4±39.2	1.7±0.8
F 值		1.317	0.260	0.815	0.091	2.110	1.076	2.375
P 值		0.273	0.772	0.446	0.913	0.127	0.345	0.099

表 2 诱发排卵效果比较

Tab.2 Comparison of induced ovulation

组别	例数	卵泡成熟天数（d）	HCG日成熟卵泡数目	排卵率（%）	LUFS发生率（%）
第 1 组	30	13.0 ± 2.0	1.2 ± 0.7	73.3	20.0
第 2 组	32	13.1 ± 2.3	1.2 ± 0.5	87.5	0.0[a]
第 3 组	30	13.5 ± 2.6	1.1 ± 0.3	83.3	0.0[b]
F/χ^2 值		0.394	0.366	2.160	–
P 值		0.675	0.694	0.340	–

注：a，第 1 组与第 2 组比较，P=0.010；b，第 1 组与第 3 组比较，P=0.024，Fish 精确检验，直接得到 P 值

表 3 HCG 注射日的子宫内膜厚度、性激素比较

Tab.3 Comparison of endometrial thickness and sex hormone on HCG day of injection

组别	例数	HCG注射日子宫内膜厚度（cm）	HCG注射日 E_2(pmol/L)	HCG注射日 LH (IU/L)	HCG注射日 T(nmol/L)
第 1 组	30	0.83 ± 0.22	564.7 ± 218.8	15.9 ± 13.3	2.3 ± 1.0
第 2 组	32	0.83 ± 0.24	542.5 ± 215.6	14.1 ± 13.6	2.8 ± 1.2
第 3 组	30	0.85 ± 0.23	554.6 ± 212.8	12.4 ± 16.6	2.4 ± 1.0
F 值		0.034	0.082	0.416	2.103
P 值		0.966	0.921	0.661	0.128

2.4 排卵后 7 d 性激素比较

排卵后 7 d 3 组间孕酮水平比较差异无统计学意义（P>0.05），血 E_2 水平比较差异有统计学意义（P=0.006），组间两两比较，第 2、3 组比较差异有统计学意义（P=0.002），第 1 组分别与第 2、3 组比较差异均无统计学意义（P>0.05）。见表 4。

表 4 排卵后 7 d 性激素比较

Tab.4 Comparison of sex hormone on 7 d after ovulation

组别	例数	排卵后 7 d E_2（pmol/L）	排卵后 7 d 孕酮（nmol/L）
第 1 组	30	433.6 ± 141.9	71.0 ± 21.0
第 2 组	32	370.1 ± 140.8	68.2 ± 26.6
第 3 组	30	499.0 ± 180.8	62.0 ± 23.0
F 值		5.338	1.141
P 值		0.006	0.324

3 讨 论

来曲唑（LE）为第三代口服的选择性非甾体类芳香化酶抑制剂，1999 年首次用于不孕妇女促排卵治疗[3]。

LE 通过抑制芳香化酶活性，在卵巢水平阻断雄激素向雌激素的转化，导致卵巢内雄激素短暂蓄积，而雄激素可增加卵泡 FSH 受体的表达，雄激素通过放大 FSH 的作用直接促进卵泡的发育和雌激素的合成[4]。其次，卵巢内雄激素增加刺激了胰岛素样生长因子 I 以及内分泌、旁分泌因子与 FSH 的协同作用，从而促进卵泡发育和促排卵，但它对下丘脑雌激素受体无抑制作用，当卵泡发育雌激素增加后，可引起正常负反馈，避免 FSH 持续升高，减少多卵泡发育及 OHSS 的发生[5-6]。

LE 能降低体内雌激素水平，但不与雌激素受体相结合，并且其半衰期短，到卵泡发育后期，其降低雌激素水平的作用明显减弱，使得卵泡发育后期以及排卵后黄体期所产生的雌激素能够作用于子宫内膜，为精子穿行、受精卵着床提供较为合适的内环境，从而有利于妊娠[7]。

但是 LE 用于促排卵的最佳剂量尚不确定，目前临床上使用方法为每天口服 2.5~7.5 mg，月经第 3~5 天起，连续 5 d 方案。Pritts 认为来曲唑 5 mg 比 2.5 mg 优势卵泡数、成熟卵泡数、排卵率、妊娠率增加，刺激卵泡时间缩短，内膜厚度无差异[8]。2011 年 1 项 RCT 研究提示，不同剂量来曲唑作用下子宫内膜厚度、优势卵泡数、成熟卵泡数、卵泡生长时间、妊娠率均无差异，故认为 LE 5 mg 并未显示优于 2.5 mg[9]。Mitwally 和 Casper[10]提出了 LE 的单剂量用药方案，指出在月经第 3 天单次口服 LE 20 mg 与 2.5 mg/d 连用 5 d 的方案临床妊娠率相似。单次高剂量 LE 利于早期卵泡的募集，使 LE 有足够的时间从体内完全清除，不影响胚胎着床及早期发育[11]。

本研究参考上述文献 LE 的不同使用剂量及方案，将患者随机分为 3 组（第 1 组为 2.5 mg/d、第 2 组为 5 mg/d、第 3 组为 20 mg 单次口服），共 92 例患者，均完成全部治疗及检查，所有患者均无胃肠道反应、过敏反应及其他不良反应，用药前后查肝、肾功均正常。说明这 3 组 LE 剂量及方案用于无排卵患者的促排卵治疗时，其副反应小，患者依从性好，安全性可。

本研究 3 组患者的年龄、不孕年限、BMI、基础性激素水平比较差异均无统计学意义，具有可比性。本研究显示，3 组 HCG 注射日卵泡成熟天数、成熟卵泡数目差异均无统计学意义，卵泡成熟天数均接近正常周期的卵泡发育成熟的天数，成熟卵泡数目基本为单个卵泡生长发育成熟。3 组排卵率分别为 73.3%、87.5%、83.3%，均有较高的排卵率，差异无统计学意义；LUFS 发生率 5 mg/d 组及 20 mg 顿服组低于 2.5 mg/d 组，差异有统计学意义。说明 3 种剂量的 LE 均能有效地促进卵泡发育成熟，且为单个卵泡的发育成熟，从而有利于减少多胎妊娠及

OHSS发生的危险；此外，随着 LE 总剂量的增大，LUFS 的发生率降低。

当月经中期子宫内膜厚度<6 mm 时，将不会有妊娠发生，如果子宫内膜厚度在 6~8 mm 时，生化妊娠率会有显著增加[12]。本研究显示，3 组 HCG 注射日的子宫内膜厚度均达到 0.8 cm 以上，差异无统计学意义。说明 3 种剂量的 LE 在促进卵泡发育的同时，均可有效促进子宫内膜的生长，达到妊娠发生所需的足够厚度，对子宫内膜的生长没有不利影响，从而增加妊娠机会，降低生化妊娠率。

本研究显示，HCG 注射日 3 组的 E_2、LH、T 水平等比较差异均无统计学意义。各组 E_2、LH 水平尚未达排卵峰值，T 水平在正常值范围。本研究显示，排卵后 7 d 各组孕酮平均值为 62.6~70.9 nmol/L，均达自然生理周期黄体期正常水平，3 组间比较差异无统计学意义。说明 3 种剂量的 LE 有效促进排卵后，所形成的卵巢黄体合成的孕酮水平均可达自然生理周期黄体期正常水平，有利于促进子宫内膜的分泌化改变，从而减少黄体功能不足引起的流产。本研究发现，随着 LE 总剂量的增大，LUFS 的发生率降低。理论上推测，第 2、3 组的卵泡成熟天数较第 1 组长 1 d 左右，E_2 高峰持续时间大于 50 h 的概率增加，E_2 促进 FSH 和 LH 高峰的正反馈作用才能更好地发挥，减少了由于对 HCG 不敏感导致的排卵失败及 LUFS。故随着 LE 总剂量的增大，LUFS 的发生率降低。但是，关于这个问题的研究极少，还需进一步研究探讨其原因。

黄体雌激素分泌对维持孕酮促进正常子宫内膜分泌化十分重要，黄体雌激素分泌不足可引起不孕或早期妊娠流产[13]。本研究显示，排卵后 7 d 血 E_2 水平仅第 3 组达自然生理周期黄体期正常水平，第 1、2 组均低于自然生理周期黄体期正常水平，3 组间比较差异有统计学意义，组间两两比较，第 2、3组比较差异有统计学意义，第 1 组分别与第 2、3 组比较差异均无统计学意义。由此可见仅 20 mg 顿服组排卵后 7 d 血 E_2 水平达自然生理周期黄体期正常水平，这可能与单剂量顿服，其体内清除更快，在排卵期残留水平更低、副作用更小有关。

综上所述，LE 的 3 组方案均能有效促进卵泡发育，尤其单个卵泡的发育成熟，可减少 OHSS 及多胎妊娠发生的危险；对子宫内膜厚度没有不利影响，HCG 注射日均达到 0.8 cm 以上，排卵后各组孕酮的平均值均高于 60 nmol/L，对肝肾无影响，无胃肠道等不良反应。其中月经第 3 天 LE 20 mg 单次口服，排卵率较高，LUFS 发生率低，排卵后 7 d 血 E_2 水平可达自然生理周期黄体期正常水平，有利于维持孕酮促进正常子宫内膜分泌化，有利于孕卵着床及减少流产，而总体给药剂量较低，更加经济安全，副反应低，使用方便，可作为 LE 促排卵的选择方案。但由于本研究所选择的样本量较少，要得到可靠的结论尚需进一步大样本研究。

参 考 文 献

[1] Gluck S, von Minckwitz G, Untch M. Aromatase inhibitors in the treatment of elderly women with metastatic breast cancer[J]. Breast, 2013, 22(2): 142-149.

[2] Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. Letrozole, gonadotropin, or clomiphene for unexplained infertility[J]. N Engl J Med, 2015, 373(13): 1230-1240.

[3] Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate[J]. Fertil Steril, 2001, 75(2): 305-309.

[4] Abu Hashim H, Shokeir T, Badawy A. Letrozole versus combined metformin and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial[J]. Fertil Steril, 2010, 94(4): 1405-1409.

[5] Montville CP, Khabbaz M, Aubuchon M, et al. Luteal support with intravaginal progesterone increases clinical pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome using letrozole for ovulation induction [J]. Fertil Steril, 2010, 94(2): 678-683.

[6] 原振宇，刘梅梅，张艳华，等. 两种多囊卵巢综合征动物模型比较及来曲唑诱导的动物模型卵巢组织中血管内皮生长因子和内皮素 1 的表达[J]. 国际免疫学杂志，2015，38(2)：124-128.

[7] Wallace KL, Johnson V, Sopelak V, et al. Clomiphene citrate versus letrozole: molecular analysis of the endometrium in women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2011, 96(4): 1051-1056.

[8] Pritts EA. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation[J]. Cur Opin Obetet Gynecol, 2010, 22(4): 289-294.

[9] Ramezanzadeh F, Nasiri R, Sarafraz YM, et al. A randomized trial of ovulation induction with two different doses of letrozole in women with PCOS[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 284(1): 1029-1034.

[10] Mittally MF, Casper RF. Single-dose administration of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation[J]. Fertil Steril, 2005, 83(1): 229-231.

[11] Kar S. Current evidence supporting "letrozole" for ovulation induction[J]. J Hum Reprod Sci, 2013, 6(6): 93-98.

[12] Zhao J, Zhang Q, Wang Y, et al. Endometrial pattern, thickness and growth in predicting pregnancy outcome following 3 319 IVF cycle [J]. Reprod Biomed Online, 2014, 29(3): 291-298.

[13] 李继俊. 妇产科内分泌治疗学[M]. 北京：人民军医出版社，2014.

（责任编辑：方 济）