DOI:10.16016/j.1000-5404.1994.04.016

三苯氧胺促排卵效果的探讨

常 青 何世荣 (第三军医大学西南医院妇产科) 630038

提 要 本文作者测定了因对克罗米芬(CC)抗药而改用三苯氧胺(TMX)治疗的患者血中卵泡刺激素(FSH),促黄体生成素(LH),雌二醇(E_2)及孕酮(P)的浓度。观察了宫颈粘液的变化。以B超监测卵泡发育情况。结果发现:用TMX后,卵泡期血FSH、E_2浓度较治疗前显著上升,黄体期血E_2和P浓度明显高于正常组。用TMX治疗23个月经周期(13例),14个月经周期有排卵,2例妊娠。TMX对宫颈粘液影响比CC小。在卵泡发育方面,TMX组与CC组类似。以上结果说明:TMX诱导排卵是通过下丘脑一垂体一卵巢轴。部分对CC抗药的病人改用TMX后可获得良好的促排卵效果。

关键词 他膜昔芬;FSH;排卵

中图法分类号 R711.75

三苯氧胺(Tamoxifen,TMX)为一种非甾体类雌激素拮抗剂,已广泛用于治疗乳腺肿瘤。TMX作为促排卵剂用于治疗因排卵功能异常引起的不孕症,调整月经周期,恢复正常排卵功能.国外已应用,国内尚未见报道。TMX促排卵作用机制尚未阐明。我们对罗米芬抗药或有副反应的妇女改用TMX诱导排卵,测定其血清卵泡刺激素(FSH),促黄体生成素(LH),雌二醇(E_2)、孕酮(P)水平;观察宫颈粘液性状及蛋白含量变化;同时用B超监测卵泡发育情况。并以正常妇女为对照,探讨TMX的促排卵机制。于克罗米芬抗药或有副反应的病人观察TMX调整月经周期,恢复正常排卵功能的效果。

1 对象和方法

1.1 分组及用药剂量

1.1.1 排卵功能正常组(正常组):8例,年龄23～30岁,月经周期及经量正常。近半年未用任何激素类药物。

1.1.2 排卵功能障碍组:34例,无全身性疾病。血泌乳素(PRL)水平正常。表现为月经稀发及功能性子宫出血。

1.1.2.1 克罗米芬治疗组(CC组):21例,年龄为22～28岁。从月经周期或孕激素撤药性出血的第5天开始用枸橼酸克罗米芬,剂量为50～150 mg日1次,共5 d。

1.1.2.2 三苯氧胺治疗组(TMX组):13例,曾用CC治疗3个月经周期失败者(11例)或因副反应不能耐受CC治疗(2例)改用TMX。TMX剂量为10～20 mg日2次,从月经周期或孕激素撤药性出血第5天开始,共5 d。

1.2 检测指标及方法

1.2.1 血标本采取及测定:排卵功能障碍组治疗前于卵泡早期取外周血测定血FSH、LH、E_2、和PRL水平。治疗期不用其他激素制剂。正常组、CC组及TMX组于卵泡中期、围排卵期、黄体期取血测定以上激素和孕激素水平。

放射免疫法测定FSH、LH、E_2、P和PRL。所有激素测定的批内差<10%,批间差<15%。

1.2.2 宫颈粘液检查:CC组和TMX组于排卵期、围排卵期取宫颈粘液检查。

1.2.2.1 宫颈评分:采用Insler评分法。

1.2.2.2 宫颈粘液的pH值:用pH试纸测量。

1.2.2.3 宫颈粘液蛋白含量测定:按Lowry法。

1.2.3 B型超声监测双侧卵巢卵泡发育情况

B超监测排卵的诊断标准:(1)卵泡消失,原卵泡所在部位无任何超声特征;(2)卵泡塌陷,卵泡直径缩小0.5 cm以上;(3)排卵后原卵泡部位呈多孔图像,1 d消失;(4)子宫直肠陷窝内有少量液体。

黄体化不破裂卵泡综合征(LUFS)诊断标准:(1)B超监测显示卵泡长大成熟,但无排卵征象;(2)预计排卵日卵泡囊壁增厚或内部回声逐渐增加,2～4d后消失;(3)卵泡体积增大至0.3～0.5 cm,并持续存在至周期末或下次月经周期开始。

1.2.4 基础体温测量:患者自测BBT。选择测量准确的双相BBT进行分析。

经以上各项检测,达到以下指标诊断为排卵功能正常:(1)黄体期血P值大于15.6 nmol/L;(2)B超监测有排卵;(3)BBT双相,高温相较低温相上升0.3℃以上;高温持续时间大于10～12 d。不能达到以上标准为排卵功能障碍。

2 结果

CC治疗21例,48个月经周期,28个周期有排卵,排卵率为58.3%,7例妊娠,1例流产,1例LUFS。

TMX治疗13例,23个月经周期,14个周期有排卵,排卵率为61%,2例妊娠,1例LUFS。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.1 血清激素水平

表 1　正常组及 TMX 组治疗前后卵泡期激素水平

Tab 1　Hormone levels during the follicular phase in control and TMX group before and after treatment ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

	Control group ($n=8$)	TMX group	
		before treatment ($n=12$)	after treatment ($n=12$)
FSH(IU/L)	6.9±0.7	3.9±0.6※△	9.9±2.3
LH(IU/L)	4.9±0.6	12.1±2.3※△	4.3±1.1
E_2(pmol/L)	478.2±48.4	521.1±109.0※	1080.1±246.3※※

※：$P<0.05$, the TMX group before treatment vs the TMX group after treatment

※※：$P<0.05$, the TMX group before treatment vs the control group

△：$P<0.05$, the TMX group before treatment vs the control group

治疗前卵泡期血 FSH 明显低于正常组（$P<0.05$），血 LH 明显高于正常组（$P<0.05$）（表 1）。

TMX 治疗后，患者血清激素水平见表 2。

表 2　血清激素水平（$\bar{x} \pm s_x$）

Tab 2　Serum hormone levels ($\bar{x} \pm s_x$)

	Control group (n=8)	CC group (n=10)	TMX group (n=12)
Follicular phase			
FSH(IU/L)	6.9±0.7	4.8±1.0	9.9±2.3
LH(IU/L)	4.9±0.6	9.7±2.0	4.3±1.1
E_2(pmol/L)	478.2±48.4	1153.5±205.5	1080.1±246.3※
Periovulatory phase			
FSH	21.9±4	10.6±2.4	19.2±3.0
LH	46.7±11.9	31.1±12.7	21.7±11.6
E_2	823.2±205.5	1289.3±257.3	1207.1±145.7
Luteal phase			
FSH	6.5±1.2		4.3±0.7
LH	4.2±0.4		4.9±1.5
E_2	485.2±18.0	1234.6±289.2	1101.7±124.8※
P(nmol/L)	37.1±5.0	88.6±15.6	74.6±13.7※

※：$P<0.05$ the TMX group vs the control group

患者血 FSH 水平较治疗前明显升高（$P<0.05$）。血 LH 水平下降（$P<0.05$）与正常组相近。血 E_2 值明显上升高于正常组（$P<0.05$）。围排卵期，正常组、CC 组及 TMX 组三组间血中 FSH、LH、E_2 水平无明显差异。黄体期、TMX 组血 E_2、P 浓度明显高于正常组（$P<0.05$），血 FSH、LH 值与正常组接近。

2.2 TMX 对宫颈情况的影响

2.2.1　宫颈评分：在卵泡期，围排卵期宫颈总分 CC 组均明显低于 TMX 组（$P<0.01$）（表 3）。

表 3　CC 组与 TMX 组宫颈情况比较（$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$）

Tab 3　Condition of cervix uteri of the CC group in comparision with the TMXgroup ($\bar{x} \pm s_x$)

	CC group	TMX group
Follicular phase	$n=10$	$n=13$
pH value in cervical mucus	7.7±0.2	7.7±0.1
Cervical score	3.3±0.4	6.5±0.6※※
Protein content in cervical mucus (mg/g)	16.7±4.2	6.5±1.4※※
Periovulatory phase	$n=18$	$n=23$
pH value in cervical mucus	7.4±0.2	7.5±0.5
Cervical score	7.1±0.5	8.5±0.5※
Protein contentin cervical mucus mg/g	13.2±3.1	4.9±0.7※※

※：$P<0.05$, the TMX group *vs* the CC group

※※：$P<0.05$, the TMX group *vs* the CC group

2.2.2　宫颈粘液 pH 值：CC 组与 TMX 组无区别。

2.2.3　宫颈粘液蛋白含量：在卵泡期、围排卵期宫颈粘液蛋白含量 CC 组均明显高于 TMX 组。（$P<0.01$）。

2.3 基础体温

BBT 在正常月经周期中呈双相变化。CC 组和 TMX 组在 BBT 各项指标均无差异（表4）。

表4　CC 组和 TMX 组基础体温对比

Tab 4　Basal body temperature (BBT) of the CC group and TMX group

	CC group ($n=21$)		TMX group ($n=13$)	
	$\bar{x} \pm s_x$	range	$\bar{x} \pm s_x$	range
Low temperature sustained fime (day)	16.5±0.60	10～22	16.2±1.10	10～23
Temperatue in the low temperature phase (℃)	36.5±0.02	36.4～36.7	36.5±0.03	36.4～36.9
High temperature sustained time (day)	13.3±0.70	8～19	13.1±0.90	9～20
Temperature in the high temperature phase (℃)	30.9±0.04	36.6～37.7	36.9±0.09	36.8～37.2
Rising range on BBT (℃)	0.37±0.02	0.1～0.5	0.37±0.02	0.2～0.5

n as menstruation cycle

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

3 讨论

3.1 TMX 促排卵机制的初步探讨

TMX 为一种非甾体类雌激素拮抗剂，具有抗雌激素和弱的雌激素效应。TMX 可与靶细胞浆雌激素受体结合，形成受体－拮抗剂复合物，产生类似雌激素的效应。然后，该复合物从胞浆转移至胞核，长时间滞留于核内，胞浆雌激素受体无从补充，导致后期的抗雌雌素效应[1]。TMX 为排卵的诱导剂，其作用机制不明。有作者[2]报道应用 TMX 治疗期间或治疗后几天，血中促性腺激素水平增高，随后，血中 E_2 水平升高形成峰值，触发 LH 峰，诱发排卵。本文作者也观察到，用 TMX 后，卵泡期血FSH值明显高于治疗前（$P<0.05$），分析其原因可能是由于 TMX 在下丘脑和垂体水平阻断 E_2 受体，竞争性抑制雌激素作用，减弱雌激素对下丘脑的负反馈，GnRH 分泌增加，血 FSH 水平上升[2]。因此，TMX 诱导排卵的作用部位可能在下丘脑和垂体水平。Fukushima 等发现[3]应用 TMX 促排卵后，患者血中促性腺激素水平无明显变化。而在卵泡期，排卵期及黄体期血 E_2 浓度均明显高于正常对照组。因此，该作者认为高雌激素血症可能是 TMX 对卵巢直接作用的结果。我们发现，用 TMX 后卵泡期血 E_2 值明显上升，与血中 FSH 浓度上升有关，但也可能是 TMX 对卵巢的直接作用引起。

本研究结果表明，用 TMX 后，黄体期血中 E_2 和 P 浓度明显高于正常对照组（$P<0.05$），血 FSH 和 LH 浓度与正常组近似。黄体期血 P 浓度明显上升，而垂体促性腺激素无变化，提示 TMX 有直接的促黄体作用。Tajima[4]在用 TMX 诱导排卵时，将黄体期血中 E_2、P 及 LH 浓度作治疗前后自身对照，其结果与我们的结果类似。通过临床观察发现，用 TMX 后月经周期无明显缩短。从 BBT 图像上观察，也无黄体功能不足的表现。因此，TMX 可能在黄体内与雌激素竞争结合雌激素受体，抑制雌激素的溶黄体作用，增加黄体功能[4]。

Wu[5]曾观察到月经频发，月经稀发的患者卵泡期血 FSH 浓度明显低于正常。卵泡早期垂体分泌 FSH 不足可导致卵泡发育不良或导致卵泡发育需要较长时间（2～5月）。以后，无正常的 LH 峰值可导致排卵失败。我们观察到，患者治疗前血中 FSH 浓度明显低于正常。用 TMX 后，卵泡期血 FSH 浓度较治疗前明显增高，可促进卵泡发育，血 E_2 浓度上升，形成正反馈，触发 LH 峰，诱发排卵。可见，TMX 可通过下丘脑－垂体－卵巢轴诱发排卵。

3.2 TMX 与 CC 促排卵作用的比较

TMX 与 CC 结构类似，均为三苯乙烯的衍生物，有人[6]发现部分病人对 CC 有抗药性，或用 CC 出现严重副反应时可改用 TMX。对 CC 抗药者改用 TMX 可成功地诱发排卵，推测 TMX 和 CC 除促排卵作用机制相似外，TMX 还可直接作同于卵巢引起血 E_2 浓度升高。另外有作者[7]发现，TMX 可使血 PRL 水平下降，这可能是 TMX 诱导排卵的机制之一。

我们的研究结果表明，在卵泡中期，围排卵期 TMX 组宫颈评分明显高于 CC 组，而宫颈粘液中蛋白含量 TMX 组明显低于 CC 组，有人发现[8]用 TMX 和 CC 分别治疗性交后试验异常的不孕妇女时，在排卵期，围排卵期，精子穿透能力 TMX 组明显高于 CC 组。另外，宫颈粘液中蛋白含量高时，粘液粘稠，不利精子活动[9]。所以，TMX 可提高妊娠率。

总之，TMX 诱导排卵是通过下丘脑－垂体－卵巢轴影响垂体促性腺激素释放，促进卵巢发育，血雌激素浓度上升，触发 LH 峰，诱发排卵。部分对 CC 抗药的病人改用 TMX 后可获得良好的促排卵效果。另外，TMX 可改善宫颈粘液的条件提高受孕率。

参考文献

1 Koseki Y, ZAVA DT, Chamness GC, et al. Estrogen receptor translocation and r plenishment by the antiestrogen tamoxifen. Endocr, 1977, 101: 1104

2 Tajima C, Fukushima T. Endocrine profiles in tamoxifen－induced ovulatory cycles. Fertil Steril, 1983, 40: 23

3 Tajime C. Endocrine profiles in tamoxifen－induced conception cycles. Fertil Steril, 1984, 42: 548

4 Tajima C. Luteotropic effects of tamoxifen in infertile women. Fertil Steril, 1984, 42: 223

5 Wu CH, Mikhal G. Plasma hormone profile in anovulation. Fertil S Steril, 1979, 31: 258

6 Borenstein R, Shoham Z, Yemini M, et al. Tamoxifen treatment in women with failure of clomiphene citrate thera-

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

py. Aust NSJ Obstet Gynoecol，1989，29：173
7 Groom GY，Griffiths K. Effect of the anti－oestrogen tamoxifen on plasema levels of luteinizing hormone，follicle－sti，ulating hormone，prolactin，oestradiol and progesterone in normal pre－menopausal women. J Endocr，1976，70：421
8 Roumen FJME，et al. Treatment of infertil women with a deficient postcoital test with two antiestrogen：clomiphene and tamoxifen. Fertil Steril，1984，41：237
9 Elstein M，Macdonald RR. The relation of cervical mucus proteins to sperm penetrability. J Obster Gynaecol，1970，70：1123

（收稿：1993-09-18；修回：1994-05-27）

Efficacy of tamoxifen to induce ouulation and its mechanism

Chang Qing，He Shirong（Department of Obstetrics and Gynecology，Southwest Hospital，Third Military Medical College，Chongqing，630038）

Abstract　The level of follicle－stimulating hormone（FSH），leuteinizing hormone（LH），estradiol（E_2）and progesterone（P）was determined in the women who were resistant to clomiphene（CC）and were changed to receive tamoxifen（TMX）. The changes of cervical mucus were observed and the development and maturation of ovarian follicles were monitored with ultrasonography. It was found that after the administration of TMX，the serum level of FSH and E_2 was significantly increased in the follicular phase as compared with that before TMX administration and the serum level of E_2 and P in luteal phase was obviously higher than that of the normal control. After TMX treatment for 23 menstrual cycles，ovulation was induced in 14 cycles and 2 patients conceived. The effect of TMX on cervical mucus was less obvious than that of CC and the effect of TMX and CC on the development and maturation of ovarian follicles was similar.

The above findings suggest that the site of TMX action to induce ovulation is the hypothalamus－pituitary－ovary axis and TMX can be used to induce ovulation successfully in some CC－resistant patients.

Key words　tamoxifen（TMX）；FSH；ovulation

（上接 262 页）

鹅口疮在临床上分心脾积热及虚火上炎论治[3]。前者用原方，后者加丹皮、肉桂。水煎分3次服，每日一剂。该方为一周岁患儿的剂量，根据月龄酌减，不满四周患儿药量减半。本方以治心脾积热者疗效最好。

4　疗效观察

用针刺和内服中药治疗鹅口疮60例，其中58例3 d 内症状消失，口腔粘膜及舌上白屑消退。另外2例，5 d 内治愈。

5　病案举例

肖××，女，6个月。腹泻2周伴雪口3 d。患儿于2周前因喝变质饮料而腹泻，大便稀黄，每天4～6次，经服吡哌酸一周，腹泻次数减少，每日2～3次，但仍稀黄，并伴食欲不振，呕吐奶块，哭闹不安。于3 d 前发现患儿唇内与舌面发白，好象布满了一层馒头渣样白屑，日渐增多。不发热。查体：发育正常，营养一般，神志清楚，查体欠合作。皮肤无黄染、皮疹、出血点及溃疡；颌下淋巴结可触及。头颅无畸形，前囟约3 cm×3 cm 大小，发稍稀黄。巩膜无黄染；颊粘膜及舌上面均布有白膜，未发现溃疡。颈软无抵抗。心肺（－）。腹部较胀，叩诊稍呈鼓音。肝于右肋弓下缘及剑突下可触及，脾未触及。口腔粘膜上白膜涂片镜检：可见白色念珠菌孢子、菌丝。诊断：鹅口疮、迁延性消化不良。治疗：点刺承浆、劳宫（双）、四缝穴（双），四缝穴挤出少许血液，因病程尚短未见白色粘液。中药用黄连5 g，赤芍5 g，连翘5 g，木通3 g，灯芯6 g，竹叶6 g，山楂6 g，神曲6 g，麦芽6 g，苏梗6 g。取3剂，水煎分服，每日一剂。服药24 h 后，可见舌上面白屑面积缩小，服药3 d 后，鹅口疮完全消退，食欲增加，大便每日1～2次，成形。痊愈出院。

关键词　鹅口疮；针刺；中药
中图法分类号　R781.5

参考文献

1 李　江. 中西医结合治婴幼儿鹅口疮. 新中医，1989，21(11)：48
2 陈天祥，倪绿菌. 青梅散治疗小儿口腔炎1157例疗效观察. 浙江中医学院学报，1989，9(5)：34
3 江育仁，王玉润，刘弼臣，等. 中医儿科学. 北京：人民卫生出版社，1993：71

（收稿：1994-03-16；修回：1994-07-16）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net