

[12] 鞠波,于建敏,孙彦波,等.超早期微创手术治疗高血压脑出血的疗效分析[J].华南国防医学杂志,2010,24(1):476-478

脑出血[J].华南国防医学杂志,2013,27(4):265-266,270

(2014-02-27 收稿)

[13] 李建荣,魏雨雨,叶世泰,等.CT定位微创穿刺抽吸术治疗高血压

# 不同间隔启动促排卵对达英-35 治疗后 PCOS 患者妊娠结局的影响

李晓雯

【关键词】 多囊卵巢综合征;达英-35;妊娠

【中图分类号】 R 711.75

【文献标识码】 B

doi:10.3969/j.issn.1009-2595.2014.09.030

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)是妇科常见的内分泌代谢疾病,发病机制复杂,临床表现为月经异常、高雄激素、不孕、卵巢多囊样等,有时会伴有胰岛素抵抗、肥胖、血脂代谢异常等,是心脑血管病、2型糖尿病以及多种妇科癌症发病的高危因素,严重影响了患者的生活质量<sup>[1-2]</sup>。对PCOS不孕患者的治疗,通常采取在促排卵之前纠正高雄激素血症。炔雌醇环丙孕酮(ethinylestradiol and cyproterone acetate,Diane35)(达英-35)是一种口服避孕药,也可用于妇女雄激素依赖性疾病的治疗,包括PCOS患者的高雄性激素血症,但目前对于纠正高雄激素血症后,停用达英-35间隔多久开始启动促排卵尚无定论。本研究探讨了使用达英-35治疗PCOS不孕患者后,不同间隔时间启动人尿促性腺激素(human menopausal gonadotropin,HMG)促排卵对妊娠结局的影响,为临床合理用药提供依据。

LH)、睾酮(testosterone,T)、雌二醇(estradiol,E<sub>2</sub>)值等一般情况差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

表1 两组病例一般情况比较 ( $\bar{x} \pm s, n=34$ )

项目	短间隔组	长间隔组	P值
年龄(岁)	28.3±3.27	26.9±2.85	0.32
不孕时间(年)	2.49±1.31	2.67±1.25	0.77
BMI	22.74±2.91	24.14±2.25	0.24
FSH(U/L)	5.13±1.72	5.79±1.83	0.42
LH(U/L)	8.48±2.08	6.88±2.43	0.13
PRL(nmol/L)	0.63±0.11	0.62±0.09	0.72
E <sub>2</sub> (nmol/L)	0.18±0.08	0.21±0.06	0.39
T(nmol/L)	2.47±0.38	2.71±0.35	0.16

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2012-01/2013-12月在作者医院就诊并依照卫生部关于PCOS的标准<sup>[2]</sup>诊断的不孕患者68例,均有高雄激素血症和HMG促排卵指征,排除输卵管和男性不育因素作为入选标准。患者年龄17~35岁。入选病例均无肝、肾疾病,糖尿病,心脏病等内科疾病,3个月内无激素类药物使用史。两组患者在年龄、不孕时间、体质量指数(body mass index,BMI)、基础卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone,FSH)、催乳素(prolactin,PRL)、黄体生成素(luteotropic hormone,

### 1.2 治疗方法

68例PCOS不孕患者应用达英-35抗雄激素治疗,治疗前检测BMI、LH、FSH、E<sub>2</sub>、PRL、T水平以及肝功能等。达英-35服用期间每隔1~3个月间断复查患者T值,T值达正常范围后随机将68例PCOS不孕患者分为短间隔组:第1个月经周期,即停药出血的当月月经第5天启动HMG促排卵治疗;长间隔组:第2个月经周期,即停药出血后间隔1个月经周期的第5天给患者应用HMG促排卵。

HMG用量为75~150U/d,应用阴道B超监测用药期间卵泡的生长情况并据此调整HMG剂量,直径≥18mm的卵泡至少出现一个时给予人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,HCG)5000~10000IU并对同房时间给以相应指导。排卵后给予黄体酮20mg/d,并监测排卵后2周β-HCG水平,对β-HCG阳性的患者继续给予黄体支持。临床妊娠的诊断标准为B超发现宫内妊娠囊及胎心搏动,20周以前妊娠自行终止定义为自然流产。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件处理,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用t检验,计数资料

采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

达英-35 治疗 2 月后, 患者的总 T 恢复到正常水平, 两组间 HMG 用量、HCG 日内膜厚度以及  $> 15$  mm 卵泡数的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。短间隔组的临床妊娠率 (23.53%) 明显低于长间隔组 (52.94%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 促排卵情况与妊娠结局 ( $\bar{x} \pm s, n = 34$ )

项目	短间隔组	长间隔组	$\chi^2/t$ 值	P 值
促排卵周期数 (d)	24	24	-	-
治疗时间 (月)	1.94 ± 0.57	2.27 ± 0.62	0.808	0.23
治疗后 T 值 (nmol/L)	1.98 ± 0.50	1.79 ± 0.54	0.784	0.43
HMG 用量 (支)	10.2 ± 2.30	11.90 ± 2.68	0.621	0.14
$> 15$ mm 卵泡数 (个)	4.51 ± 1.78	3.49 ± 1.82	0.992	0.22
HCG 日内膜厚度 (cm)	0.96 ± 0.20	1.12 ± 0.32	0.108	0.20
临床妊娠率 (%)	23.53(8/34)	52.94(18/34)	6.227	0.02

## 3 讨论

PCOS 是育龄期妇女常见的一种内分泌代谢异常性疾病, 以高雄激素血症、慢性无排卵和卵巢多囊样改变为主要特征<sup>[3]</sup>。国外文献报道的患病率为 5%~10%<sup>[4]</sup>。我国 PCOS 患者数量庞大, 但尚缺乏大规模的流行病学调查。由于地域、民族、饮食、环境等方面的差异, PCOS 发病特点也有很大差异<sup>[5]</sup>。不孕是 PCOS 患者最大的困扰, 较高的雄激素水平, 导致卵巢囊性纤维化增厚, 抑制卵泡发育和排卵, 最终引起卵巢囊性增大和慢性无排卵。

PCOS 的治疗宜根据患者的临床症状与年龄、体征以及有无生育要求等而分别给予西药、中药、手术或其他治疗手段<sup>[6-7]</sup>。达英-35 作为一种孕激素制剂具有很强的抗雄激素活性, 可以明显改善内分泌失调, 促进形成规则的月经周期, 对多毛和痤疮也有一定疗效, 对 LH/FSH 比值明显紊乱者有较好的调节作用<sup>[8]</sup>。达英-35 可通过多种机制改善促排卵效果, 抑制 LH 的分泌, 减少卵巢源性的雄激素, 抑制外周靶器官雄激素的作用, 为促排卵准备了较理想的内分泌环境, 可增加肝脏性激素结合球蛋白的产生, 减少游离 T; 减少肾上腺来源的雄激素, 进而降低高雄激素血症和高胰岛素血症<sup>[9]</sup>。秦璐<sup>[10]</sup>报道达英-35 治疗 PCOS 不孕症患者, 可显著改善患者症状和内分泌水平, 排卵率和妊娠率也得到大幅提高。本研究应用达英-35 治疗 PCOS 2 月后, 患者的总 T 恢复到正常水平, 与文献结果一致, 进一步证实了达英-35 的对 PCOS 的疗效。

刘艳红等<sup>[11]</sup>应用达英-35 治疗 PCOS, 在撤退性出血第 3~5 天即启动 HMG 促排卵, 最终妊娠率为 30%。本研究结果显示, 长间隔组的临床妊娠率 (52.94%) 明显高于短间隔组 (23.53%), 说明达英-35 治疗 PCOS 后间隔 1 个月经周期再启动促排卵是可行的, 能明显提高妊娠率。雄激素已被证实可以增加血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达水平, 体外实验证明, S115 细胞在给予 T 后, 其 VEGF mRNA 的表达水平显著增加, 而达英-35 的主要成分—醋酸环丙孕酮可以阻抑此过程<sup>[12]</sup>。由此推测在停用达英-35 短期内, 体内醋酸环丙孕酮还没有完全消除, 仍然保持对子宫内膜内血管生成过程的作用, 从而使达英-35 撤药后月经来潮当月的胚胎种植窗子宫内膜的血管密度降低并导致血管内皮细胞的体积百分比减少, 进而影响 PCOS 患者临床妊娠的成功率。另外, PCOS 治疗后, 间隔较长时间再给药促排卵, 也有利于子宫内膜厚度的恢复, 从而利于孕卵着床。

## 参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. WS330-2011 多囊卵巢综合征诊断[EB/OL]. [2014-01-12]. <http://www.nhfp.gov.cn/zwgkzt/s9492/201107/52289.shtml>
- [2] 徐碧红, 张 凤. 肥胖与非肥胖多囊卵巢综合征患者内分泌激素对比研究[J]. 华南国防医学杂志, 2011, 25(5): 446-447
- [3] 邹宇洁, 杨 菁, 尹太郎. 多囊卵巢综合征病因学的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(1): 64-66
- [4] Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome[J]. Clin Epidemiol, 2013, 6: 1-13
- [5] Ma YM, Li R, Qiao J, et al. Characteristics of abnormal menstrual cycle and polycystic ovary syndrome in community and hospital populations[J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(16): 2185-2189
- [6] 梁 静, 孙维峰, 周建龙. 复方多襄调经汤治疗多囊卵巢综合征的机制研究[J]. 华南国防医学杂志, 2013, 27(6): 397-405
- [7] 崔 英, 熊 斌, 周 娅. 针刺对多囊卵巢综合征性激素及细胞因子的影响[J]. 华南国防医学杂志, 2012, 26(6): 547-549
- [8] 庄广伦. 多囊卵巢综合征的助孕策略[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(8): 484-486
- [9] 叶碧缘, 杨海燕, 赵军招, 等. 二甲双胍与复方醋酸环丙孕酮联合应用对多囊卵巢综合征患者内分泌代谢的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(12): 745-748
- [10] 秦 璐. 多囊卵巢综合征 70 例临床治疗探讨[J]. 基层医学论坛, 2014, 18(4): 481-482
- [11] 刘艳红, 王 霞, 王爱华. 二甲双胍联合达英-35 在多囊卵巢综合征促排卵疗效的影响[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(9): 1266-1268
- [12] Boddy JL, Fox SB, Han C, et al. The androgen receptor is significantly associated with vascular endothelial growth factor and hypoxia sensing via hypoxia-inducible factors HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ , and the prolyl hydroxylases in human prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(21): 7658-7663

(2014-03-18 收稿)