

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000001

不同促排卵方案对子宫内膜异位症患者体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响

宋娜, 孙丽君, 孙革青, 董孝贞, 马晓娟, 胡继君, 岳丽芳
(郑州大学第三附属医院生殖中心, 郑州 450003)

【摘要】目的:探讨不同促排卵方案对子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)患者体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryotransfer, IVF-ET)妊娠结局的影响。**方法:**回顾性分析郑州大学第三附属医院生殖中心 2010 年 1 月至 2012 年 12 月因 EMs 行 IVF-ET 共 108 个周期的患者临床资料, 根据促排方案不同, 分为长方案组(33 个周期)和超长方案组(75 个周期), 比较 2 组患者助孕结局。**结果:**2 组患者年龄、不孕年限及基础卵泡刺激素(follicle-stimulation hormone, FSH)、基础黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、基础雌二醇(estradion, E₂)比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 超长方案组患者促性腺激素(gonadotropin, Gn)总量、Gn 总天数均高于长方案组, 但获卵数、卵裂数、可利用胚胎数和优质胚胎数均低于长方案组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 超长方案组的临床妊娠率和胚胎植入率均高于长方案组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**Ⅲ-Ⅳ期 EMs 患者使用超长方案促排卵可以提高 IVF-ET 的临床妊娠率及胚胎植入率。

【关键词】子宫内膜异位症; 体外受精-胚胎移植; 超长方案

【中图分类号】R711.71

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-07-05

Effect of different down-regulation protocols on the outcome of in vitro fertilization-embryotransfer in patients with endometriosis

Song Na, Sun Lijun, Sun Geqing, Dong Xiaozhen, Ma Xiaojuan, Hu Jijun, Yue Lifang
(Reproductive Center, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of different down-regulation protocols on the outcome of in vitro fertilization-embryotransfer in patients with endometriosis. **Methods:** Clinical data of 108 patients with endometriosis who underwent in vitro fertilization-embryo transfer in the reproductive center of the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2010 to December 2012 were analyzed. According to the different down-regulation protocols, patients were divided into two groups: prolonged therapy group ($n=33$) and super prolonged therapy group ($n=75$). Outcome of assisted reproduction between the two groups was analyzed. **Results:** There was no obvious difference in patients' age, infertility duration, basic of follicle-stimulation hormone, luteinizing hormone and estradion levels ($P>0.05$). Total duration and dosage of gonadotropin were obvious higher in super prolonged therapy than in prolonged therapy group, but the number of oocytes and cleavage, number of transferable embryo and number of high quality embryo were fewer in super prolonged therapy than in prolonged therapy group ($P<0.05$). Clinical pregnancy rate and embryo implantation rate were higher in super prolonged therapy than in prolonged therapy group ($P<0.05$). **Conclusions:** Use of super prolonged protocol regulation can improve embryo implantation rate and pregnancy rate for patients with endometriosis at Ⅲ-Ⅳ stage.

【Key words】endometriosis; in vitro fertilization-embryotransfer; super prolonged protocol

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是导致女性不孕的主要原因之一, 且近几年发病率呈上升趋势。体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryotransfer, IVF-ET)逐渐成为治疗 EMs 合并不孕患者的主要方法, 然而其临床妊娠率一直处于较低水

平。如何提高此类患者 IVF-ET 妊娠结局已成为生殖医学研究的焦点。本研究回顾性分析不同促排卵方案对 EMs 患者 IVF-ET 妊娠结局的影响, 旨在指导临床, 改善 EMs 患者的妊娠率。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集 2010 年 1 月至 2012 年 12 月在郑州大学第三附属

作者介绍: 宋娜, Email: 396401160@qq.com,

研究方向: 生殖医学。

通信作者: 孙丽君, Email: docsjl@sina.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000001.html>

医院生殖中心行 IVF-ET 治疗的 EMs 合并不孕患者的病历资料,共 108 个周期。患者年龄 24~40 岁,不孕年限 1~18 年,基础内分泌均正常且月经周期基本规律。其中原发不孕 66 周期,继发不孕 42 周期。纳入标准:均经腹腔镜手术或开腹手术确诊为Ⅲ~Ⅳ期的 EMs 患者^[1];排除多囊卵巢综合征、输卵管积水、子宫肌瘤和男方因素等。患者均有明确的 IVF-ET 指征。本研究经郑州大学第三附属医院伦理委员会认证许可,均与患者签署知情同意书。根据治疗方案不同分为长方案组(33 周期)和超长方案组(75 周期)。

1.2 方法

1.2.1 降调方案 长方案组采用黄体中期注射短效 GnRH-a (达菲林)0.1 mg/d, ≥ 14 d,至垂体完全降调节(子宫内膜厚度 ≤ 5 mm、血清黄体生成素(luteinizing hormone, LH) ≤ 5 mIU/ml、雌二醇(estradion, E_2) ≤ 30 pg/ml)时开始促排。超长方案组采用月经初期注射长效 GnRH-a (达菲林)3.75 mg,间隔 28 d 后再注射 1 支,连续注射 2~3 支,最后 1 次注射后 20 d 开始促排。

1.2.2 促排卵方案 促排卵所用卵泡刺激素(follicle-stimulation hormone, FSH)包括:果纳芬(75 IU)、普丽康(100 IU)或丽申宝(75 IU),结合患者年龄、基础性激素水平和窦卵泡数量决定促性腺激素(gonadotropin, Gn)的用量,当卵泡直径 ≥ 14 mm 时,加用尿促性素。B 超监测卵泡发育,如有 3 个或 3 个以上主导卵泡直径达到 18 mm 时,当晚注射人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)2 000 IU,加重重组 HCG(艾泽)250 μ g。

1.2.3 体外受精,胚胎培养及胚胎移植 36~38 h 后经阴道 B 超引导取卵,同日收集其丈夫精液,行 IVF。于取卵后第 3 天选择可利用胚胎移植;年龄 < 35 岁且是第 1 周期的患者移植 2 枚胚胎,年龄 ≥ 35 岁或第 2 周期的患者移植 3 枚胚胎。取消移植原因:子宫内膜厚度 ≤ 7 mm、中-重度卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)或无可移植胚胎。

1.2.4 妊娠监测 移植后每天注射黄体酮针(60 mg)及口服地屈孕酮片(20 mg)进行黄体支持。移植后 14 d 测血 HCG 阳性为生化妊娠,移植后 35 d 行阴道 B 超检查见胚芽及原始心管搏动,即为临床妊娠。

1.3 统计学处理

利用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料(对称分布)用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用 t 检验,率的比较采用卡方检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组取消周期资料比较

长方案组未获卵 1 例,无可移植胚胎 1 例,完整 IVF-ET 共 31 周期。超长方案组未获卵 2 例,无可移植胚胎 3 例,中-重度 OHSS 3 例,完整 IVF-ET 周期共 67 周期。2 组差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 一般临床资料

2 组患者年龄、不孕年限、基础内分泌比较均无统计学意义(表 1)。

2.3 2 组控制性促排卵比较

超长方案组 Gn 总天数及 Gn 总量均高于长方案组,差异有统计学意义。但组间 Gn 启动日内膜厚度、HCG 日 E_2 、孕酮(progesterone, P)、HCG 日内膜厚度、选择优质 2 原核(bipronuclear, 2PN)、2PN 卵裂数比较差异均无统计学意义(表 2)。长方案组获卵数、卵裂数、可利用胚胎数、优质胚胎数均高于超长方案组,差异有统计学意义($P<0.05$)。超长方案组临床妊娠率、胚胎植入率高于长方案组,HCG 日 LH 值低于长方案组,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表 2)。

3 讨论

EMs 通常是指具有活性的子宫内膜组织出现在子宫内以外的部位,其病因至今尚未完全明确^[2]。不孕是此类患者常见症状,导致不孕的原因可能有^[3]:①Ⅲ~Ⅳ期 EMs 患者,由于盆腔粘连,盆腔解剖结构遭到破坏,影响输卵管的蠕动造成“拾”卵困难及影响卵子运输,进而影响受孕。②EMs 影响卵子质量,造成卵母细胞受精率显著下降,妊娠率降低。③EMs 患者卵泡液、腹腔及子宫内膜腺体表面聚集大量巨噬细胞,干扰受精、卵裂及胚胎着床。④EMs 患者子宫内膜的蛋白、基因表达及免疫状态都与正常子宫内膜有差异,而且影响基底膜排列的抗 Laminin-1 抗体,从而影响内膜形态。⑤EMs 患者内膜孕激素受体表达降低,影响内膜对孕酮的敏感性,从而影响胚胎着床和发育。EMs 合并不孕患者的传统治疗方法包括药物治疗、腹腔镜手术治疗及辅助生殖技术治疗。单纯药物治疗可缓解疼痛症

表 1 2 组 EMs 患者一般资料比较

Tab.1 Comparison on general information between two groups

组别	患者年龄(岁)	不孕年限(年)	基础 FSH(mIU/ml)	基础 LH(mIU/ml)	基础 E_2 (pg/ml)
长方案组($n=33$)	32.9 ± 4.10	4.30 ± 3.00	7.45 ± 3.10	4.38 ± 1.90	63.50 ± 28.80
超长方案组($n=75$)	33.6 ± 4.50	4.65 ± 3.70	7.22 ± 4.40	5.28 ± 5.90	48.70 ± 38.30
F 值	4.27	0.20	0.06	0.66	3.59
P 值	0.05	0.65	0.79	0.41	0.06

表 2 2 组患者 IVF-ET 治疗情况比较
Tab.2 Comparison on outcome of IVF-ET between two groups

	长方案组	超长方案组	χ^2 值	P 值
Gn 启动日内膜 (mm)	4.46 ± 1.60	4.29 ± 1.70	0.451	0.653
Gn 总量 (支)	31.60 ± 12.10	44.40 ± 13.10	4.412	0.000
Gn 总天数	10.97 ± 1.90	12.61 ± 2.30	3.336	0.001
HCG 日激素				
LH (mIU/ml)	1.43 ± 1.00	1.04 ± 0.80	2.040	0.044
E ₂ (pg/ml)	3 826.00 ± 2 386.00	3 135.00 ± 2 491.00	1.289	0.200
P (ng/ml)	1.20 ± 0.80	1.34 ± 0.60	0.858	0.393
HCG 日内膜 (mm)	11.11 ± 2.29	11.31 ± 2.80	0.350	0.727
获卵数	10.65 ± 4.30	7.61 ± 3.70	3.564	0.001
卵裂数	8.06 ± 3.80	6.09 ± 3.50	2.485	0.015
2PN 数	7.10 ± 3.38	5.61 ± 3.81	1.856	0.067
2PN 卵裂数	6.61 ± 3.00	5.21 ± 3.40	1.945	0.055
可利用胚胎数	5.19 ± 2.50	3.90 ± 2.60	2.327	0.022
优质胚胎数	2.94 ± 2.30	2.03 ± 1.60	2.184	0.031
移植胚胎数	2.09 ± 0.40	2.19 ± 0.60	0.812	0.419
临床妊娠率 (%)	32.30	43.30	6.680	0.010
胚胎植入率 (%)	19.12	27.24	6.025	0.014

注: $P \leq 0.05$ 具有统计学意义; 胚胎植入率 = 胚囊数/移植胚胎数

状,但不能改善 EMs 患者妊娠结局,腹腔镜剥离术可显著改善 I~II 期 EMs 患者妊娠结局,而对 III~IV 期患者效果不佳,且术后再次黏连,异位灶复发风险较高。而 IVF-ET 则可以避开不利于受孕的盆腔微环境,成为 EMs 合并不孕患者的首选治疗方案^[4]。

EMs 为雌激素依赖性疾病,药物治疗 EMs 主要是通过抑制卵巢功能,进而抑制内膜病灶的生长。GnRH-a 为人工合成的十肽化合物,作用与 GnRH 相同,且半衰期更长,能促进垂体 FSH、LH 的分泌,但 GnRH-a 与 GnRH 受体亲和力强,与垂体 GnRH 受体结合后,产生降调节作用,长期连续使用 GnRH-a,垂体的 GnRH-a 受体将耗尽,造成药物性暂时去势及体内低 E₂ 水平状态。此外 GnRH-a 还能够直接作用于子宫内膜细胞,使患者出现假孕及不排卵,继而导致异位子宫内膜萎缩。目前大多数学者认为^[5]: III~IV 期 EMs 患者在促排卵前先给予长效(2~3 个月) GnRH-a 降调节,不仅可以降低异位内膜活性,使异位病灶萎缩消失、局部巨噬细胞活性下降,还可以抑制免疫反应,改善盆腔微环境并显著提高该类患者 IVF 妊娠率。

本研究通过比较 2 组促排方案 IVF-ET 妊娠结局,发现超长方案组 Gn 总天数及 Gn 总量均高于长方案组,但获卵数、可利用胚胎数,优质胚胎数均低于长方案组,可能是由于长效 GnRH-a 较短效 GnRH-

a 作用更持久,且超长方案组用药时间更长,对垂体的抑制作用也更强的原因。超长方案组 Gn 用量及时间均多于长方案组,但获卵数仍低于长方案组,可能与长期应用 GnRH-a 引起卵巢过度抑制,造成卵巢对 Gn 反应性降低有关。超长方案组 HCG 日 LH 值低于长方案组,可能是长效 GnRH-a 作用后能更好的降低内源性 LH,避免 LH 峰的出现及卵泡过早黄素化和提前排卵的发生,提高卵子质量及获卵数。超长方案组虽然获卵数、可利用胚胎数及优质胚胎数均低于长方案组,但临床妊娠率及胚胎植入率均高于长方案组,可能是经 GnRH-a 预处理后降低了腹腔中白细胞介素-1、肿瘤坏死因子等对胚胎产生毒性作用物质的浓度,进而更有利于胚胎着床,另一方面可能是 GnRH-a 改善了子宫内膜局部微环境,提高了子宫内膜容受性。有文献报告^[6]: GnRH-a 可使 EMs 患者种植窗期子宫内膜表面的白血病抑制因子、整合素、血管内皮生长因子、胞饮突等表达增强,并增加了舒血管物质的分泌,使子宫内膜血管通透性增加。因此,临床工作中对 EMs 合并不孕患者应选择合适时机及恰当的个体化治疗方案。I~II 期 EMs 患者应用长方案促排卵,可明显降低患者助孕的治疗费用。III~IV 期 EMs 患者应用超长方案促排卵,不仅可以显著改善盆腔及子宫内膜局部微环境,还可提高此类患者临床妊娠率及胚胎植入率。

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000105

氟达拉滨联合环磷酰胺治疗慢性淋巴细胞白血病 41 例的疗效评估

刘 欣,肖 青,刘 芬,吕敬龙

(重庆医科大学附属第一医院血液科,重庆 400016)

【摘要】目的:观察氟达拉滨联合环磷酰胺(fludarabine combined with cyclophosphamide,FC)方案治疗慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia,CLL)的近期临床疗效和不良反应。**方法:**回顾性分析 2008 年 1 月至 2013 年 1 月就诊于我院经 FC 方案治疗的 41 例 CLL 患者资料。**结果:**41 例 CLL 患者的完全缓解(complete response,CR)率、部分缓解(partial response,PR)率及总缓解(overall response,OR)率分别为 41.5%、36.6%及 78.1%,而初治组 CR 率、PR 率及 OR 率与复治组比较无显著性差异(58.8%、23.5%及 82.4% vs. 29.1%、45.8%及 75%, $P>0.05$),而主要毒副作用是骨髓抑制和免疫功能抑制,而对于初治和复治组的血液毒性作用无显著性差异($P>0.05$);完成 4 周期化疗的 32 例患者中,2 年总生存(overall survival,OS)率及无病生存(disease free survival,DFS)率分别为 59.1%和 35%,其中,初治组 2 年 DFS 率优于复治组(53.6% vs. 20.8%, $P<0.05$),而 2 组 2 年 OS 率无显著差异(77.1% vs. 47.3%, $P>0.05$)。**结论:**FC 方案对 CLL 近期疗效较好,耐受性好,有可能改善患者的预后提高 DFS,值得推广和应用,但远期疗效有待进一步观察。

【关键词】氟达拉滨;环磷酰胺;慢性淋巴细胞白血病**【中图分类号】**R733.72;R730.53**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-12-05

Efficacy of fludarabine combined with cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukemia

Liu Xin,Xiao Qing,Liu Fen,Lyu Jinglong

(Department of Hematology,The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective:To evaluate the efficacy of fludarabine combined with cyclophosphamide(FC) regimen for chronic lymphocytic leukemia (CLL). **Methods:**Clinical data of 41 patients with CLL treated by FC regimen were retrospectively analyzed. **Results:**The rates of complete response(CR),partial response(PR) and overall response(OR) were 41.5%,36.6% and 78.1% respectively. There was no difference between initial and secondary treatment groups in CR,PR and OR rates(58.8%,23.5%,82.4% vs. 29.1%,45.8%,75%, $P>0.05$). The main side effects were myelosuppression and immunologic function suppression and there was no difference in

hematotoxicity between two groups($P>0.05$). The overall survival(OS) and disease-free survival(DFS) rates of 32 patients who had finished 4 cycles of chemotherapy,were 59.1% and 35% respectively.The DFS rate of initial treatment group was better than that of secondary treatment group(53.6% vs. 20.8%,

作者介绍:刘 欣,Email:13508323818@163.com,

研究方向:血液系统疾病。

通信作者:肖 青,Email:13220327680@163.com。

基金项目:重庆市卫生局重点项目课题(编号:2013-1-013)。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000105.html

参 考 文 献

- [1] Catenacci M,Sastry S,Falcone T.Laparoscopic surgery for endometriosis[J].Clin Obstet Gynecol,2009,52(3):351-361.
- [2] 乐 杰.妇产科学[M].6 版.北京:人民卫生出版社,2004:354-361.
- [3] 牛海燕,陈美英,多运莲.不同降调节方案在子宫内膜异位症患者 IVF-ET 结局的影响[J].中国优生与遗传,2011,19(6):113-114.
- [4] Surrey ES.Endometriosis and assisted reproductive technologies; maximizing outcomes[J].Semin Reprod Med,2013,31(2):154-163.
- [5] Chen ML,Lee KC,Yang CT,et al.Simultaneous laparoscopy for endometriotic women undergoing in vitro fertilization[J].Taiwan J Obstet Gynecol,2012,51(1):66-70.
- [6] Mariee N,Li TC,Laird SM.Expression of leukaemia inhibitory factor and interleukin 15 in endometrium of women with recurrent implantation failure after IVF;correlation with the number of endometrial natural killer cells[J].Hum Reprod,2012,27(7):1946-1954.

(责任编辑:唐宗顺)