

促性腺激素释放激素激动剂与早期妊娠

周灿权, 钟依平, 庄广伦

(中山医科大学附属第一医院生殖医学中心, 广东 广州 510080)

摘要: 【目的】研究于妊娠早期意外使用促性腺激素释放激素激动剂后的妊娠结局。【方法】回顾分析过去 7 年 3 000 多个体外受精与胚胎移植周期中发生的 13 个于妊娠早期意外使用促性腺激素释放激素激动剂的病例之临床资料。【结果】在 13 例中, 5 例分娩健康婴儿 6 个(其中 1 例双胞胎), 2 例流产, 3 例在妊娠中(其中 1 例双胞胎), 失访 3 例。【结论】早期宫内妊娠短期意外使用 GnRH 激动剂, 可分娩正常婴儿, 不必要终止妊娠。

关键词: 促性腺激素释放激素激动剂; 妊娠; 流产

中图分类号: R321-33 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2000)05-0363-03

Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist and Early Pregnancy

ZHOU Can-quan, ZHONG Yi-ping, ZHUANG Guang-lun

(Department of Productive Medicine Center, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University of Medical Science(SUMS), Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To evaluate the outcomes of human gestations exposed in very early stage to Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH agonist). 【Methods】To summarize the clinical data including the pregnancy outcomes of 13 case, who were exposed to GnRH agonist at very early stage of their pregnancies, among 3 000 in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) cycles during the last 7 years. 【Result】Five pregnancies produced six normal babies, two pregnancies are aborted and three are carrying on. Three pregnancies lost following up. 【Conclusion】There appear to be no increased risk of birth defects or pregnancy wastage in pregnancies exposed to daily low dose GnRH therapy in early of gestation.

Key words: GnRH agonist; pregnancy; abortion

我院于 1993 年开始在体外受精与胚胎移植(IVF-ET)的超排卵中应用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH 激动剂)。至今已在 3 000 多个周期中应用, 绝大多数采用长方案治疗, 即在上 1 个周期的黄体中期(约于 28 d 规律月经周期的 21 d)开始应用 GnRH 激动剂, 在应用过程中有 13 例发现宫内早期妊娠的存在, 国内无类似的研究报道。

1 对象与方法

1.1 一般资料

研究对象为本院生殖医学中心于 1993~2000 年 5 月行 IVF-ET 患者在控制性超排卵时应用 GnRH 激动剂后, 发现早期妊娠共 13 例, 原发不孕 9 例, 继发不孕 4 例。年龄 26~37 岁, 不孕年限 3~10 年。不孕原因, 见表 1。

1.2 方法

患者在 IVF-ET 控制性超排卵中, 应用长方案即在上 1 个月经周期的黄体中期, 开始应用 GnRH 激动剂, 此时, 尚无技术手段可查出早期妊娠的存在。再过 2 周无月经来潮, 查尿绒毛膜促性腺激素(hCG), 如尿 hCG(+), 则停用 GnRH 激动剂, 应用 hCG 安胎, 首剂 5 000 单位, 以后 2 000 单位每 3 天

收稿日期: 2000-06-30

基金项目: 广东省科委重点攻关资助项目(9827810)

作者简介: 周灿权(1961-), 男, 广东东莞人, 副教授, 硕士生导师, 专长: 生殖医学。

1次, 3周后查B超见宫内妊娠存活, 则安胎至妊娠12周。本研究的13例患者在应用GnRH激动剂后, 发现宫内妊娠, 即停用GnRH激动剂, 给予安胎治疗至妊娠12周, 并建议患者加强及重视围产期保健, 应用电话、信访的形式随访妊娠结局, 7例已有产科妊娠结局, 3例正在妊娠, 3例失访。

2 结果

13例早期妊娠时意外使用GnRH激动剂时

间为12~18d, 随访到的10例患者中, 有5例分娩健康婴儿6人(其中4例单胎足月产, 1例双胎宫内妊娠36周分娩); 2例流产而行清宫术; 3例正在妊娠中(其中1例双胎), 胎儿宫内发育良好; 3例失访。见表1。

3 讨论

3.1 GnRH激动剂在IVF-ET的应用

1987年Neveu等^[1]首次在IVF-ET的超排卵

表1 病人的特征及妊娠结局

Table 1 Patient characteristics and pregnancy outcome

Patient	Age (years)	Infertile duration (years)	Cause of infertility diagnosis	Failed treatment	Pregnancy outcome
1	26	5	Oligo-asthenozoospermia	repeat IUI	Term delivery
2	31	7	Endometriosis		Term delivery
3	32	6	Damage of fallopian tube	IVF-ET	Term delivery
4	24	3	Damage of fallopian tube		Term delivery
5	32	8	Oligo-asthenozoospermia		Premature delivery (36 w twin)
6	27	3	Oligo-asthenozoospermia		Abortion (10 w)
7	34	8	Chronic inflammation of tube	IVF-ET	Abortion (11 w)
8	37	10	Oligo-asthenozoospermia	repeat IUI	Carrying on (13 w)
9	26	3	Oligo-asthenozoospermia		Carrying on (30 w twin)
10	30	7	Unexplain infertility	repeat IUI	Carring on (18 w)
11	25	3	Pelvic adhesion	repeat IUI	Lost follow up
12	28	4	Pelvic adhesion	repeat IUI	Lost follow up
13	28	4	Unexplain infertility	repeat IUI	Lost follow up

周期中, 应用GnRH激动剂Buserelin (GnRH激动剂中的一种)。随后有更多的作者^[2]报道这一方法, 根据GnRH激动剂在IVF-ET的应用时间的不同, 将之分为长方案、短方案及超短方案^[3,4]。我院于1993年起在IVF-ET控制性超排卵中, 应用Buserelin。其中, 长方案是在上次月经周期的黄体中期, 开始应用GnRH激动剂至卵泡成熟注hCG日当天。一般认为使用GnRH激动剂的优点有: ①抑制内源性黄体生成素(LH)分泌, 有效防止卵泡过早黄素化; ②促进卵泡发育的同步化; ③降低卵巢局部的雄激素水平, 改善卵细胞质量; ④通过降调节, 在ART程序中方便监测及安排采卵时间; ⑤长效制剂可改善子宫内膜异位症。但不足之处包括: ①增加促性腺激素的用量及时间; ②由于GnRH激动剂对垂体分泌LH的抑制作用, 取卵后

短期内卵巢缺乏LH的刺激, 容易发生黄体功能不全, 影响孕卵着床而发生早期流产。

3.2 GnRH激动剂对妊娠的影响

长方案中GnRH激动剂在黄体中期开始应用, 因此, 个别早期妊娠患者有可能意外使用GnRH激动剂。Cahill^[5]报告发生率为0.8%。Wilshire等^[6]报告在3000多个IVF-ET超排卵周期中发现17例患者共18人次在应用GnRH激动剂后发现早期妊娠。国内未见同类资料报道。我院1993年至今共行3000多个IVF-ET超排卵周期, 共13例患者在应用GnRH激动剂后发现早期妊娠。GnRH激动剂的使用与妊娠关系应注意以下方面: ①早期妊娠意外使用GnRH激动剂的原因: 1)可能在应用GnRH激动剂时已处于妊娠早期。由于我们开始应用GnRH激动剂时间在黄体中期(标准化

月经周期第21天),所以在应用 GnRH 激动剂前无法诊断早期妊娠。2)或由于应用 GnRH 激动剂骤发作用诱发排卵, GnRH 激动剂首先刺激垂体前叶分泌 FSH、LH, 用药后 2~3 d 可使血中 FSH、LH 迅速升高, 这样可骤发而诱发排卵, 同时卵巢的 E₂、P 分泌可升高, 有可能会产生对妊娠有利的影响。3)Eva Maria Casan^[7] 最近认为输卵管内旁分泌/自分泌的 GnRH 可能促进卵子和精子在输卵管内的受精和早期胚胎的发育, 而 GnRH 激动剂的作用比 GnRH 更强、更持久, 短时间应用 GnRH 激动剂亦可能有此作用。所以, 个别多年不孕的病人在应用 GnRH 激动剂后妊娠。本研究 13 例患者不孕时间 3~10 年, 均进行过其它助孕治疗, 其中 6 例多次行人工受精 (IUI)、2 例行 IVF-ET 未成功。本研究中的 13 例患者应用 GnRH 激动剂妊娠, 可能与以上原因有关。但在确定妊娠后应随即停用 GnRH 激动剂。②影响黄体功能而流产: 本组随访 10 例中有 2 例在宫内妊娠早期因胚胎停止发育流产而清宫术。Cahill^[5] 总结其发生率为 15.03% (52/346)。原因可能是 GnRH 激动剂首先刺激垂体前叶分泌 FSH、LH, 用药后 2~3 d 可使血中 FSH、LH 迅速升高, 持续使用 GnRH 激动剂, 引起降调节作用而抑制 FSH、LH 分泌, 使循环 FSH、LH 水平一过性升高之后 5~7 d 开始下降, 14 d 之内降低到基础值以下。从而使女性卵巢类固醇激素(包括雌激素、孕激素)生成减少, 使雌激素降到近似于绝经妇女或手术去势后患者的水平^[4]。最后可能影响妊娠黄体的生长、发育, 同时亦可能影响子宫内膜的蜕膜化, 影响胎盘的发育。③致畸作用: 早期宫内妊娠意外使用 GnRH 激动剂下(时间多为 10~20 d), 如继续妊娠, 人们则担心胎儿先天缺陷的危险性是否增加, 本组随访到 10 例未发现胎儿畸形, 因样本少不能说明问题。Cahill^[5] 综合总结畸形发生率为 1.45% (5/346) (2 例染色体异常, 1 例多发畸形, 1 例下肢畸形, 1 例颞裂), 与正常人群的畸形率相近, 中国 29 个省市流行病学调查新生儿畸形率为 1.3%^[8]。但其危险性有待进一步跟踪随访。

3.3 预防及治疗

由于 GnRH 激动剂在 IVF-ET 控制性超排卵

中具有优点, 在 IVF-ET 超排卵中有重要作用。但要注意防止在应用 GnRH 激动剂过程中出现早期妊娠。方法有①在使用 GnRH 激动剂的周期实施避孕; ②在卵泡早期而不是黄体中期开始使用 GnRH 激动剂; ③使用短效的 GnRH 激动剂, 以便能及时停药; ④一旦发现早期妊娠意外使用 GnRH 激动剂, 随即停用 GnRH 激动剂并行安胎治疗, 可应用 hCG 或加用黄体酮安胎, 治疗至妊娠 3 个月, 并加强和重视围产期保健, 可得到良好的产科结局。

参考文献:

- [1] Veveu S, Heden B, Bringer J, *et al.* Ovarian stimulation by a combination of a gonadotropin releasing hormone agonist and gonadotropins for in vitro fertilization [J]. *Fertil Steril*, 1987, 47(4): 639.
- [2] Kathleen D, Suheil J, Muasher M D, *et al.* Value of suppression with a gonadotropin-releasing hormone agonist prior to gonadotropin stimulation for in vitro fertilization [J]. *Fertil Steril*, 1989, 51(2): 292.
- [3] 庄广伦, 顾正田, 周灿权. Buserelin 在体外受精超排卵中的作用及其对排卵前卵泡液的影响 [J]. *中华妇产科杂志*, 1993, 28(1): 10.
- [4] 周灿权, 钟依平. 促性腺激素释放激素激动剂的临床应用 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 1999, 15(12): 754.
- [5] Cahill D J. Risks of GnRH agonist administration in early pregnancy [M]. *Ovulation Induction update 1998*, edited by Marco Filicori and Carlo Flamingni, New York: The Parthenon Publishing Group, 1998. 97~105.
- [6] Wilshire G B, Emmi A M, Gagliardi C C, *et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonist administration in early human pregnancy is associated with normal outcomes [J]. *Fertil Steril*, 1993, 60(6): 980.
- [7] Casan E M. Human Oviductal Gonadotropin-Releasing Hormone: Possible Implications in Fertilization, Early Embryonic Development, and Implantation [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000, 84(4): 1377.
- [8] 李守柔. 产前诊断的重要性及其进展 [J]. *实用妇科与产科杂志*, 1992, 8(4): 171.

(编辑 关淡庄)