

· 个案报告 ·

# 供卵治疗卵巢早衰妊娠成功(附 1 例报告)

庄广伦 李洁 周灿权 张曦伟

(中山医科大学附属第一医院妇产科,广州,510080)

**提 要** 本文报道了我国首例卵巢早衰患者采用激素替代治疗和供卵获得妊娠成功。供者采用 GnRH-a/HMG/hCG 控制的超排卵方案。受者使用类固醇激素替代治疗(SCRT)方案,促使子宫具备胚胎植入的条件,并与供者排卵周期同步。受者于月经周期第 17 天接受经体外受精移植的胚胎 5 个。移植后 14 天妊娠试验阳性,采用外源性激素维持妊娠直至孕 14 周,于 1994 年 1 月 14 日分娩正常的足月活男婴。本文对卵巢早衰的发病、病因、激素替代治疗,供卵的指征及成功因素进行了讨论。

**主题词** 卵巢功能衰竭,早期; 雌激素补充疗法; 卵子输送

**中图分类号** R711.75

1984 年 Lutjen<sup>[1]</sup> 等报道世界第一例采用类固醇激素替代治疗和供卵为卵巢早衰(Premature ovarian failure, POF)患者获得分娩成活新生儿。近 10 年,这项技术不仅为缺乏正常卵子的妇女提供了生育的机会,而且为生殖医学基础研究提供了大量的科学资料,并拓展到优生学领域。至 1992 年全世界相继有 10 个生殖中心报道成功的病例,国内尚未见报道。我室从 1992 年开始,在稳定的体外受精胚胎移植(In Vitro Fertilization and embryo Transfer IVT-ET)技术基础上,开展了 POF 患者的供卵治疗,获得临床妊娠成功 1 例,于 1994 年 1 月 14 日足月分娩正常新生儿。

## 1 病例介绍

受者:患者 28 岁,因原发不孕 5 年,继发闭经 1 年就诊我院。月经初潮 17 岁,周期 20~60d,持续 3~4d,量中等,初潮后 2 年月经开始稀发,量减少,最后自动停止。既往无严重疾病史。全身检查无异常,身高 167cm,智力发育正常,第二性征发育良好,妇科检查:外阴发育正常,子宫前位,较正常小,双侧附件未扪及异常。血清激素测定 FSH 54.2U/L, LH92.1U/L, PRL0.27nmol/L,

E<sub>2</sub>18.3pmol/L, T2.46nmol/L。孕激素试验阴性,雌激素试验阳性,诊断为高促性腺激素性闭经。人工周期治疗 3 个月后,于月经第 3 天开始给予 HMG 治疗,采用 Pergonal (Serono) 第 3~6 天 150IU/d, 第 7~9 天 300IU/d, 阴道 B 超隔日监测,未发现有卵泡发育,诊断为卵巢早衰,决定采用供卵治疗。

第一阶段给予类固醇激素替代治疗 (Steroid Cyclic Replacement Therapy, SCRT)。给予口服戊酸雌二醇(Estradiol Valerate, EV)和肌肉注射黄体酮(Progesterone, P),即周期第 1~5 天,每天口服 EV1mg, 第 6~9 天增至 2mg, 第 10~13 天增至 4mg。第 14~18 天减为 2mg;于周期第 15 天~16 天,每天肌肉注射 P20mg, 第 17~26 天增至 40mg, 分别于给药的第 3、8、11、12、13、14、21、26 天的上午 9 时,测定外周血清激素 FSH、LH、E<sub>2</sub>、P 的变化, LH 在卵泡期已明显降低,治疗第 1 周期末已降至正常范围,并于周期的第 14 天出现内源性 LH 峰, FSH 从黄体期才开始降低,但未降低到正常范围。替代周期第 21 天取子宫前壁内膜作病理检查,光镜下呈现分泌中期改变。电镜下表现为巨大线粒体,糖原斑,核仁管状系统 3 大特征。

第二阶段调整月经周期与供卵者同步。自愿供者:28岁,月经正常,生育一胎,现4岁,无慢性疾病史,家族无遗传病史,全身及妇科检查未发现异常。采用我院常规(GnRH-a/HMG/hCG控制的超排卵方案<sup>[2]</sup>),获得卵子14个,其中Ⅲ级卵子5个,Ⅱ级卵子7个,Ⅰ级卵子2个,与经上游法处理后的受者丈夫精子在体外受精16h后有10个卵子受精。48h后获胚胎7个,1个6细胞阶段,4个5细胞阶段,1个4细胞阶段,1个2细胞阶段。选择5个胚胎移植入受者宫腔,此时为替代周期的第17天。移植胚胎后第4天,增加给药剂量,P为40mg/d,另补充黄体酮栓剂25mg/d。植入胚胎后第14天晨尿妊娠试验阳性,改EV为3mg/d,P为60mg/d。植入胚胎第18天出现早孕反应,尿hCG2500IU/L,孕6周腹部B超见宫内胚囊22.3mm及胎心搏动。此后每周测定外周血清E<sub>2</sub>、P、E<sub>3</sub>、尿hCG。监测胚胎发育,调整药物剂量,EV最大剂量为4mg/d,P为100mg/d。孕7周出现妊娠剧吐,不能进食,尿hCG=256万IU/L,尿酮酮强阳性,经输液、止吐、镇静治疗1周症状缓解,尿酮酮转阴性,随后尿hCG下降至正常范围。孕11周开始,药物逐渐减量至14周完全撤退,安全地进入妊娠中期。孕18周觉胎动,孕28周B超复查未见胎儿畸形,孕38周入院,因“宝贵胎儿”于1994年1月14日剖宫产分娩一足月成熟活男婴,自然啼哭,体重3.1kg,产后一个月复查新生儿发育正常。

## 2 讨论

### 2.1 卵巢早衰的概念

卵巢早衰(Premature ovarian failure, POF)指40岁以前闭经,促性腺激素持续高达绝经期水平(FSH>40U/L、LH>20U/L),伴雌激素持续缺乏的疾病。在人群中的发病率为1%~3%,占原发闭经的10%~28%,继发闭经4%~8%<sup>[3]</sup>,发病年龄13~

35岁,平均发病年龄23.3岁,近年来发病有上升趋势<sup>[4]</sup>。发病原因目前仍不十分清楚,常见有染色体异常,卵巢去势(化学性、放射性、手术切除),特发性卵巢早衰(约占70%),自身免疫性疾病(约占11%),半乳糖血症等。直到今天,仍未有一项技术能彻底解决POF患者的生殖功能衰竭。60年代将卵巢抵抗综合征(Ovarian Resistant Syndrom, ORS)归于POF的一种类型,现认为是两种疾病,尽管在临床上同是表现闭经,高促性腺激素和低性腺激素,但组织学则完全不同,ORS在光镜下可见正常数量的原始卵泡,无卵泡进一步发育的迹象<sup>[3]</sup>。部分病例经采用大剂量HMG(40~100安瓿/疗程)治疗可观察到卵泡发育和排卵现象<sup>[5]</sup>,临床上偶而可见到妊娠病例。尽管准确的活检资料对区分POF与ORS十分重要,但结果并不能提供有效的治疗。Aiman<sup>[3]</sup>引用1964~1984年有关POF(包括ORS)的治疗,共计14例妊娠,仅占同期病例的1/9200。因此目前主张将ORS纳入供卵、供胚胎的指征之一。

### 2.2 激素替代在POF治疗中的作用

POF患者必需先进行类固醇激素替代治疗(SCRT),并使之与供者的月经同步。SCRT的意义在于:(1)促进子宫发育,产生周期性的子宫内膜改变,使其具备胚胎着床的条件。(2)模仿正常月经周期的性激素变化,诱导内源性LH峰发生及子宫内膜雌、孕激素受体产生,改善机体的内分泌环境。经典的SCRT方案是采用口服EV和肌肉注射P。目前雌激素给药途径尚可通过阴道环、皮下给药、皮肤外用,但稳定性较差。孕激素给药还可通过阴道栓剂,由于栓剂的使用会抑制口服E<sub>2</sub>吸收,因此在黄体期应适当增加P的剂量<sup>[6]</sup>。适合胚胎种植的子宫内膜环境仍然是以黄体功能健全与否为标准。通常在周期第21天或22天取子宫内膜活检,分泌中期子宫内膜为典型的改变。

随着SCRT治疗的开始,外周血FSH、LH水平逐渐降低,但FSH通常不能降至正

常水平,现已证明主要是由于POF患者血清中缺乏颗粒细胞产生的对FSH有特异性抑制作用的物质——抑制素(Inhibin)所致<sup>[1]</sup>。

Healy<sup>[7]</sup>追踪使用SCRT方案2年以上的患者8例,测定凝血功能,肝肾功能,血脂(包括胆固醇、甘油三脂、高低密度脂蛋白),血磷、血钙浓度,尿钙的排出均在正常范围。仅2例性激素结合蛋白轻度升高,1例低密度脂蛋白与高密度脂蛋白之比轻度升高,子宫内膜显示分泌期改变,无过度增生的迹象。本例在使用激素治疗期间未发现明显副作用。由于雌激素在改善更年期症状、预防和治疗绝经后骨质疏松及心血管疾病等方面具有积极的作用,SCRT越来越受到重视,有关其远期效应尤其是在骨质和血液代谢方面还需进一步研究。

### 2.3 供卵治疗的指征。

供卵的指征分为无卵巢功能和有卵巢功能两大类,前者包括反复IVF失败,卵子异常。后者包括性腺发育异常,ORS,POF。1992年Catrioña统计了1 023例供卵治疗,其中77%为卵巢功能衰竭,14.5%为反复IVF失败,8.5%为性腺畸形<sup>[8]</sup>。近5年随着优生学的发展,因为遗传因素所进行的供卵治疗明显增多,常见的有染色体平衡移位,Robertsonian移位,X-性连锁疾病,X染色体畸变,常染色体显性和常染色体隐性遗传疾病。

### 2.4 供者与受者月经周期的同步是胚胎移植成功与否的关键

在自然周期中,子宫仅仅只能在短时间内接受胚胎的植入。胚胎于LH峰值后4~5d到达子宫腔<sup>[9]</sup>,7d左右植入内膜<sup>[10]</sup>。动物实验证实存在一个暂时的移植窗口。乳牛的实验表明,如果供者与受者周期相差在2d以内,可获得70%的妊娠率,而当超过2d后,妊娠率则明显下降<sup>[11]</sup>。Rosenwaks<sup>[6]</sup>总结了大量的供卵治疗资料,指出在替代周期的15~20d,尤其是17~19d或给予黄体酮3~5d移植胚胎,得到的妊娠率最高。为了克服逐渐增量方案使用中供者与受者月经周期同步困

难,Serhal和Craft<sup>[12]</sup>首先引入了恒量方案。这种方案最大的优点是有一个长短可变的“卵泡期”,通过改变雌激素使用时间控制卵泡期长短,能最大程度地满足调整供者与受者月经周期同步的需要。Navot<sup>[13]</sup>进一步的研究证实,在给予雌二醇6~35d期间,都可获得满意的血清激素水平和合适的子宫内膜条件。事实上,在使用雌激素9天<sup>[14]</sup>至9周<sup>[15]</sup>之间,可见到妊娠病例报道。因此提出在卵泡期增加雌激素剂量对胚胎植入不是必需的,而且对控制卵泡期的长短并不是十分严格的。我们认为同步的目的就是要使用供者与受者的LH峰值日相差在 $\pm 2d$ 之内。本例受者的LH峰值日较供者早1d,于受者月经周期第17天移植4~6细胞阶段的胚胎,子宫内膜与胚胎发育同步,因而获得妊娠。

### 2.5 妊娠的维持

POF供卵治疗成功与否的另一个关键是妊娠的维持。Csapo<sup>[16]</sup>发现切除黄体的妇女,直到妊娠后50~60d才出现胎盘类固醇激素。因此POF患者必需从妊娠早期开始逐渐地增加EV和P的剂量,以维持妊娠的需要直至胎盘功能完全建立。增加剂量没有固定的模式,主要取决全血清E<sub>2</sub>和P的水平。通常胚胎移植后10~14d尿hCG阳性,一般认为马上开始增加给药剂量。Lutjen<sup>[1]</sup>主张应使激素水平维持在这一正常范围内,即E<sub>2</sub>100~500pmol/L,P100~200mg/L,给药剂量EV为2~9mg/d,P50~100mg/L。Navot<sup>[13]</sup>维持血清激素在超生理水平。Norfolk<sup>[8]</sup>方案是个别化处理,药物剂量的调整不仅灵活,而且高度依赖于血清激素水平。Rosenwaks<sup>[6]</sup>发现由胎盘产生的内源性E<sub>2</sub>孕8周开始上升。Lutjen<sup>[1]</sup>认为来源于胎盘的激素升高是药物减量的指征。多数作者认为从第8周开始减量,按每周25%的方式递减,至第12~13周完全撤退外源性激素。我们除监测E<sub>2</sub>、P、尿hCG,还增加了血清E<sub>3</sub>的测定,更直接地反应胎盘功能,E<sub>3</sub>从孕8周开始上升,本例子孕10周稳定在

69 340pmol/L 以上,给药从孕 11 周开始减量,至 14 周完全撤退,帮助孕妇安全进入妊娠中期。

卵子赠送是近 10 年发展起来为一群特定患者提供的助孕技术。随着人们对生殖生理知识和遗传疾病研究的深入,要求这项治疗的患者明显地增加,尽管供卵供胚胎治疗是一项辅助生育技术,从医学的角度出发,供卵类似于供精,但是卵子的获得显得相对的不易,寻找供者的困难始终存在。目前不论卵子的来源如何,大多数治疗机构都存在卵子供不应求的问题。有关胚胎和卵子赠送的法律和伦理问题尚在争论之中。

供卵与胚胎治疗不仅使 POF 患者获得生育的机会,更重要的是为研究胚胎、子宫内膜和类固醇激素的相互作用提供了唯一的人类模型,它将进一步地揭示人类生殖和不育的奥秘,在辅助生育技术、优生学和计划生育领域具有广泛的应用前景。

(本文承中山医科大学肿瘤医院电镜室罗天锡教授等支持,特致谢忱)

### 参 考 文 献

- 1 Lutjen P, Trounson A, Leeton J, et al. The establishment and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*. 1984,307 : 174
- 2 庄广伦,顾正田,周灿权. Buserelin 在超排卵周期中的作用及对卵泡液的影响, *中华妇产科杂志*, 1993, 28 : 10
- 3 Aiman J, Craig SK. Premature ovarian failure. *Obstetrics & Gynecology*. 1985, 66 : 9
- 4 Chan CLK, Davendra S. Embryo and donation Contribution to Obstetrics and Gynecology Volume 1. Ratnam SS, et al 1991. 1. Longman Sinan Publishers Ltd
- 5 Check JH, Nowroozi K, Nazari A. Viable pregnancy in a women with premature ovarian failure treated with gonadotropin suppression and human menopausal gonadotropin stimulation A

- case report. *J-Reprod-Med*. 1991, 136 : 195
- 6 Rosenwaks Z. Donor eggs. *In vitro Fertilization-Norfolk*. Baltimore: williams Wilkins. 1986, 270
- 7 Healy PJ, Lutjey CL, Chan, JK: Surrogate Menstrual cycle for oocyte donor IVF: Implications for inhibin. *Future Aspects in Human In Vitro Fertilization*, 1987 : 28 (Berlin: Springer-Verlag)
- 8 Catriona M, King and Cabor T, Kovacs. Oocyte donation: Review of Results Report *Fertil Dev*. 1992, 4 : 719
- 9 Croxatto HB, Ortiz ME, Diaz S, et al. Studies on the duratio of egg transport by the Human oviduct. I Ovum Location at various intervals following Luteinizing hormone peak. *Am J Obstet & Gynecol*. 1978, 132 : 629
- 10 Lenton EA. Pituitary and ovarian hormones in implantation and early pregnancy. *Implantation: Biological and clinical Aspects*, 1988 : 17 (BerLin :Springer-Verlag)
- 11 Seidel GE. Superovlation and embryo transfer in cattle. *Science*. 1981, 211 : 351
- 12 Serhhah PF, Craft IL. Ovum donation-simplifie approach. *Fertil & Steril*. 1987, 48 : 265
- 13 Navot D, Anderson TL, Drosch K, et al. Hormonal manipulation of endometrial maturation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989, 68 : 801
- 14 Ben-Num I, Ghetler Y, Gruber A, et al. Egg donation in an IVF and ET programme. *Proceedings of VIth World Congress of In Vitro Fertilization*, Jerusalem, April, 1989 : 86
- 15 Hernandez S, Garcia M, Galache P, et al. The width of the endometrial window for oocyte donation. *Precedings of VIth World Congers of In Vitro Fertilization*. Jerusalem, April 1989 : 74
- 16 Csapo AI, Pulkinen KO, Wisest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant. *AM J Obstet Gynecol*. 1973, 115 : 759

(1994-04-04 收稿 1994-12-12 修回)

# SUCCESSFUL PREGNANCY BY OOCYTE DONATION IN A PATIENT WITH PREMATURE OVARIAN FAILURE

Zhuang Guanglun      Li Jie      Zhou Canquan      Zhang Xiwei

(Department of Obstetrics and Gynaecology First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

This paper reports of the first pregnancy in an ovarian failure patient, by using steroid hormone replacement therapy (SCRT) and oocyte donation in our country. The donor was stimulated with GnRH-a/HMG/hCG protocol for superovulation. The recipient was treated with SCRT protocol to prepare the uterus for embryos implantation and synchrony of the menstrual cycles between the donor and the recipient. Five embryos were transferred into the recipient uterus on the 17th days of the cycle. Pregnancy test was positive on 14th days after embryo transfer. Exogenous hormones were to maintain early pregnancy till the 14th weeks after gestation and delivered a normal baby on 14 January 1994. The etiology, SCRT and indication for oocyte donation and successful factors were also discussed.

**Subject headings** ovarian failure, premature; estrogen replacement therapy; ovum transport

· 动 态 ·

## 体外反搏作用机制研究的新方向

经过 18 年近 4 000 家医院的临床应用,体外反搏(ECP)治疗缺血性心脑血管疾病的疗效已比较肯定,然其作用机制尚待深入研究。过去的研究重点为 ECP 的血流动力学效应和对动脉侧支循环建立的促进作用。近年发现 ECP 可能还有其他作用机制。目前的研究从以下两个方面展开:

### 1 ECP 与微循环的关系

微循环研究一向局限于微血管舒缩状态和血液有形成分的流态特性,对动脉灌注压力未予重视。从激光多普勒血流计观察发现在 ECP 过程中,体表微循环血流量较静息时增加 50%~130%。临床上 ECP 对一些非心脑血管系统的缺血性疾病如:病毒性肝炎、难愈性褥疮、骨折等有效,提示其治疗和康复作用可能是通过解除共同的病理过程——局部微循环障碍而实现的。

### 2 ECP 与血管内皮系统的关系

在第 4、5 届全国体外反搏学术会议上已有观察报告,发现 ECP 可改变某些血管活性物质,如心钠素(ANF)、前列环素(PGI<sub>2</sub>)和血栓素(TXA<sub>2</sub>)等的浓度。进一步的研究将揭示 ECP 显著提高舒张期血压后对血管内皮细胞形态和功能的影响。采用细胞分子生物学方法,系统观察内皮素 NO 合成酶、血小板及血细胞功能的动态变化,有助于阐明 ECP 与内皮系统的关系。

上述研究有可能从不同角度探讨 ECP 的作用机制,为血管生物学研究增添新的内容。

(廖晓星 郑振声)