

# 长效 GnRH 激动剂治疗多囊 卵巢综合征的疗效

李 蓉<sup>①</sup> 庄广伦 周灿权

(中山医科大学附属第一医院妇产科,广州,510080)

**提 要** 在体外受精-胚胎移植(IVF-ET)周期中,应用长效促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin releasing hormone agonist, GnRH-a)合用促性腺激素(gonadotrophin, Gn)治疗26例顽固性多囊卵巢综合征患者并与其中19例前次常规 IVF-ET 方案治疗的结果相比较。结果:①长效 GnRH 激动剂治疗组受孕率和妊娠率分别为76.2%和38.6%,有明显提高( $P < 0.05$ )。②用药2周后,子宫内膜厚度及卵巢面积明显缩小,用药第4周时,达最小值。③促黄体生成素(LH)、促卵泡生成素(FSH)、睾酮(T)、雌二醇( $E_2$ )在用药1周后开始下降,至用药第4周达早卵泡期水平。结果提示:对于使用常规 IVF-ET 方案过程中,曾发生卵巢过度刺激综合征或早熟 LH 峰以及使用外源性 Gn 6 个周期无受孕的多囊卵巢综合征病人,长效 GnRH 联合 Gn 超排卵是较好的选择方案。

**主题词** 促性腺激素释放激素/治疗应用; 多囊卵巢综合征/药物治疗; 受精,体外; 胚胎移植

**中图分类号** R 711.6

多囊卵巢综合征(PCOS)具有许多内分泌和代谢紊乱的特征,其中,促黄体生成素(LH)基值偏高是影响卵泡发育的主要因素<sup>[1]</sup>,导致持续无排卵或产生劣质卵子亦是引起不育的原因之一<sup>[2]</sup>。目前使用多种激素类药物治疗 PCOS 不育,如:克罗米芬、人绝经期促性腺激素(HMG)、纯促卵泡生成素(pFSH)或三者联合使用,部分 PCOS 病人仍无法排卵或即使排卵亦无法受孕。本研究通过观察 IVF-ET 周期中,使用长效下丘脑促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin releasing hormone agonist, GnRH-a)联合促性腺激素(gonadotrophin, Gn)治疗顽固性 PCOS 不育病人,以探讨这方案的疗效和适应征及其作用机理。

## 1 对象和方法

### 1.1 对 象

收集本院1993年9月~1995年1月,26例顽固性 PCOS 不育患者,平均年龄30.4岁±3.5岁(23~38岁),结合其病史及内分泌和超声检查诊断 PCOS 的标准为<sup>[3]</sup>:B 超所示卵巢中央反射增强,单侧卵巢卵泡数>10个,卵泡直径<9 mm;无排卵和不育2年以上,闭经、月经稀发和/或多毛、体胖特征;LH/FSH >2。其中19例为前次 IVF-ET 超排卵周期中,14例患者发生重度卵巢过度刺激综合征(OHSS),另有5例为早熟 LH 峰(premature LH surge),还有7例是使用外源性 Gn 6 个周期无受孕者。

### 1.2 方 法

Decapeptyl 组26例,距前次超排卵时间为6个月,月经周期第2天(d2)深部肌肉注射长效 GnRH-a(decapetyl, ferring, 每安瓿含3.75 mg GnRH-a),在给药前,给药后1周、2周、3周、4周分别抽血测 FSH、LH、T、 $E_2$ ,抽血的同时进行 B 超检查,了解卵巢及子宫内

<sup>①</sup> 第一作者,1967年出生,女,在职博士,讲师

膜情况。给药后4周达到以下标准<sup>[4]</sup>则开始使用 pFSH: (1)所有卵泡直径 $<5\text{ mm}$ ; (2)雌二醇( $E_2$ ) $<50\text{ ng/L}$ ; (3) $LH < 6\text{ IU}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 如第1次用药后4周末达到以上标准者,再注射第2支 Decapeptyl,直至达到标准后才开始用 pFSH,每天2支,连用5 d 后改用人绝经期促性腺激素(HMG),采用常规 IVF-ET 方案取卵及胚胎移植<sup>[5]</sup>。非 Decapeptyl 组为上述19例 PCOS 病人曾经采用常规 IVF-ET 方案治

疗的情况。

## 2 结 果

### 2.1 临床效果

Decapeptyl 治疗组的26例 PCOS 不育患者中,10例临床妊娠,其中1例妊娠早期流产,妊娠率为38.5%,流产率为10%(见表1)。

表1 两组不同用药组情况比较

项 目	Decapeptyl 组( $n=26$ 例)	非 Decapeptyl 组( $n=19$ 例)	$P$ 值
Gn 天数(d)	$9.00 \pm 2.14$	$6.13 \pm 1.45$	$<0.05$
取卵数(个)	$13.33 \pm 5.57$	$16.44 \pm 8.58$	$<0.02$
受精个数(率)	$10.16 \pm 4.15(76.2\%)$	$10.38 \pm 7.83(63\%)$	$<0.05$
卵裂个数(率)	$9.34 \pm 3.98(90.85\%)$	$9.50 \pm 7.88(80.78\%)$	$>0.05$
移植胚胎数(个)	$4.56 \pm 0.86$	$3.67 \pm 2.10$	$>0.05$
妊娠例数	10	0	$<0.005$

### 2.2 激素测定

2.2.1 测定垂体激素的结果 给药前(0时) LH 和 FSH 的平均浓度为( $33.98 \pm 14.84$ )  $\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ 与( $12.51 \pm 3.08$ )  $\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ ,用药后1周 LH、FSH 降到( $10.6 \pm 3.3$ )  $\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ 与( $6.82 \pm 2.4$ )  $\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ ,与给药前(0时)LH、FSH 平均值比较,有显著性差异( $P < 0.05$ ),至第4周 LH、FSH 降到最低点( $6.73 \pm 2.12$ )  $\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ 和( $6.33 \pm 2.48$ )  $\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ ,属早期卵泡期水平,说明 Decapeptyl 对垂体有降调节作用(见图1)。

2.2.2 测定性激素的结果 血清睾丸酮(T)和  $E_2$  浓度在给药前(0时)为( $1.12 \pm 0.39$ )  $10^{-6}\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和( $135.7 \pm 45.2$ )  $10^{-9}\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,提示有高雄激素血症及雌激素水平偏高,用药后1周的 T 和  $E_2$  降为( $0.93 \pm 0.51$ )  $10^{-6}\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ( $P < 0.05$ )和( $56.4 \pm 25.3$ )  $10^{-9}\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ( $P < 0.05$ ),用药后第2周期 T 和  $E_2$  降到( $0.56 \pm 0.22$ )  $10^{-6}\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ( $P < 0.025$ )和( $25.7 \pm 10.5$ )  $10^{-9}\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}/\text{L}$ ,第3、4周与第2周无明显差异(见图2)。

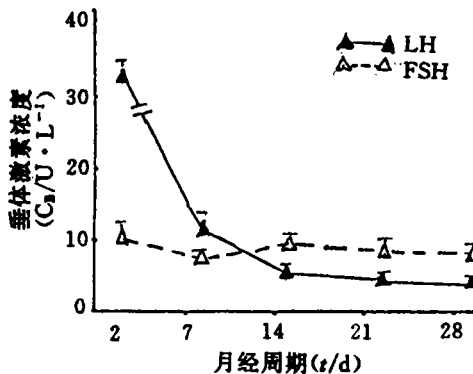


图1 Decapeptyl 对垂体促性腺激素的影响

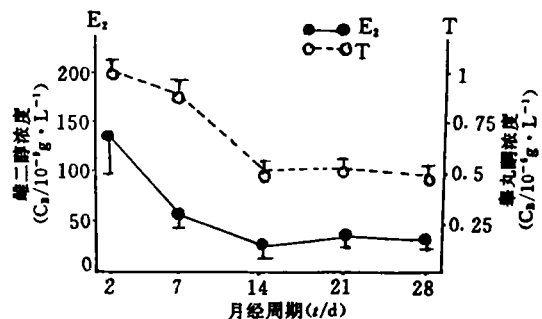


图2 Decapeptyl 对卵巢激素的影响

### 2.3 卵巢与子宫内膜 B 超检查

用药前子宫内膜厚度为  $(6.13 \pm 1.86)$  mm, 双侧卵巢平均面积为  $(5.8 \pm 2.6)$  cm<sup>2</sup>; 用药后2周子宫内膜厚度缩小到  $(4.33 \pm 0.96)$  mm, 双侧卵巢平均面积减小到  $(4.7 \pm 1.3)$  cm<sup>2</sup>, 与用药前比较均有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。用药第4周子宫内膜厚度和双侧卵巢平均面积达最小值, 分别为  $(2.08 \pm 0.65)$  mm 和  $(3.9 \pm 1.0)$  cm<sup>2</sup>, 与用药2周比较两者亦有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨 论

### 3.1 IVF-ET 周期中应用长效 GnRH-a 治疗 PCOS 是适应的

超排卵过程中, 由于 PCOS 病人发育的卵泡数目较多, 常常发生不同程度的 OHSS 及早熟 LH 峰, 采用 IVF-ET 方案, 可将卵泡液尽可能地抽吸, 从而降低了 E<sub>2</sub> 水平, 防止 OHSS 的发生, 同时, 如果 IVF-ET 周期中发生 OHSS 或者有剩余胚胎, 可将胚胎冷冻保存, 待正常月经周期植入解冻的胚胎, 以提高妊娠率, 减少超排卵带来的危险性, 故对于曾经发生过 OHSS 的病人, IVF-ET 不失为一种有效的解决方法。

PCOS 病人 LH 基值偏高, 易发生早熟 LH 峰, 影响卵子质量及受精率, 致使妊娠率低, 流产率偏高, 采用 Gn 或克罗米芬 (CC) 促排卵, 没有机会纠正体内 LH 水平。对于此类 PCOS 不育患者, 长效 GnRH-a 联合 Gn 联合 Gn 超排卵是较好的选择方案。

另外, PCOS 病人不仅常伴有高雄激素血症, 而且雌激素水平也偏高, 子宫内膜长期处于增殖期, 不利于胚胎种植, 也是选择长效 GnRH-a 的适应症之一。

### 3.2 GnRH-a 降调节对提高妊娠率的内分泌作用

与非 Decapeptyl 组比较, 本组所用的 Gn 天数较多, 所取的卵子数目则明显减少, 受精率明显提高, 妊娠率为 38.6%。De-

capeptyl 为人工合成长效 GnRH 类似物, 在第6位上用 D-色氨酸取代 Gly, 增强了其与垂体上的 GnRH 受体的亲和力, 且 D-氨基酸肽键不会被蛋白水解酶作用, 因而延长了它在体内的半衰期, 使其生物活性成几何级数倍增长, 这样对垂体产生持续刺激, 消耗内源性 GnRH 受体, 使垂体降调节 (Down-regulation), 并通过破坏信息传导系统的 Ca<sup>2+</sup> 通道达到垂体“脱敏” (Desensitization) 的作用<sup>[7]</sup>, 阻止 Gn 进一步分泌, 故降低了 LH 基值, 本组病例用药后1周, FSH、LH 分泌降低到早卵泡期水平, 因而卵巢合成的甾体激素大大减少, 达到 GnRH-a 的“药物去势”作用, 这样, 使用 GnRH-a 后, 可以通过人工使用外源性 Gn 使整个性腺轴系统同步化、正常化, 使 LH/FSH 比率恢复到生理水平, 降低卵巢激素水平, 减少对垂体的反馈, 从而防止过早 LH 峰的出现, 因此, 提高了受精率和妊娠率。

由于对垂体的降调节作用, LH、FSH 在用药1周后开始下降, 至第2周降至卵泡期水平, 一般认为第3周后才降到垂体功能低下的水平, 因此用药后4周开始使用 Gn 更为合理。GnRH-a 的“药物去势”作用使雌激素水平下降, B 超结果显示, 子宫内膜厚度于用药后2周明显变薄, 至第4周达最薄, 此时, 通过人工使用外源性 Gn 使子宫内膜厚度正常生理性发育, 以利于胚胎种植, 提高妊娠率。

### 3.3 GnRH-a 可能产生的副作用

10例病人使用 Decapeptyl 后8~10d, 月经干净后3~5d, 出现少许不规则阴道流血, 由于 GnRH-a 的“药物去势”的作用, 雌激素水平下降, 有述阴道干燥, 但症状较轻, 使用 Gn 后症状消失。总之, GnRH-a 产生的副作用较轻, 可以耐受, 故比较安全。

## 参 考 文 献

- 1 Johnshua D, David B, Adrian S. The effect of gonadotropin releasing hormone agonist on the

- ovarian response and in vitro fertilization result in polycystic ovarium syndrome: a prospective study. *Fertil Steril*,1992,57:366
- 2 Stranger JD, Yovich JL:Reduced in vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. *Br J Obstet Gynaecol*,1985, 92:385
  - 3 Homburg R , Felbberg D , Levy T . Gonado - tropin-releasing hormone agonist reduces the miscarriage rate for pregnancies achieved in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*,1993,59:527
  - 4 Jack A, Dov F, Dov D. IVF-ET in women with refractory polycystic ovarium disease. *Eu J Obstet Gynaecol Rep Bio* 1989,30:157-61
  - 5 庄广伦,周灿权,张秀俊,等.体外授精-胚胎移植 34例报告. *生殖医学杂志*,1992,1(1):20
  - 6 Ratnam S S, Sen D K, Ng S C. Implantation in the stimulation cycle Contribution to Obstet and Gyneacol,1994,3:115
  - 7 Henzl MR . Gonadotropin - releasing hormone and Its Analogues:From Laboratory to Bedside. *Clinc Obstet and Gynecol*,1993,36:671

(1995-04-24收稿 1995-11-28修回)

## RESULTS OF IN VITRO FERTILIZATION AND EMBRYO TRANSFER BY COMBINE LONG-ACTING GONADOTROPIN RELEASING HORMONE AGONIST AND GONADOTROPIN FOR TREATMENT OF REFRACTORY PCOS

Li Rong Zhuang Guanglun Zhou Canquan

(Department of Obstetric and Gynecology First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University of Medical Sciences,Guangzhou,510080)

Women with polycystic ovarium syndrome(PCOS) who had failed to conceive on treatment with conventional IVF-ET protocol or during six ovulatory cycle on gonadotropin underwent 26 cycles of IVF-ET by combined long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist and gonadotropin. A self-control group was 19 PCOS women who had received 19 treatment cycle with conventional IVF-ET protocol more than 6 months previously. A comparison of this two groups showed that treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist and gonadotropin improved the fertility rate (76.2% , $P<0.05$ ) and Pregnancy rate (38.5% , $P<0.05$ ). It is suggested that patient with refractory PCOS should be referred for IVF-ET , especially after treatment with longacting gonadotropin-releasing hormone agonist

**Subject headings** Gonadorelin/therapeutic use; polycystic ovarium syndrome/drug therapy; fertilization in vitro; embryo transfer