

不同剂量 GnRH - a 超长降调节在 EMs 患者中的应用研究

陈益鲁

摘要 目的 探讨不同剂量促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin - releasing hormone agonist, GnRH - a) 超长降调节对改善子宫内膜异位症 (endometriosis, EMs) 患者体外受精/胚胎移植 (IVF - ET) 结局的作用。方法 将 50 例子宫内膜异位症患者 (腹腔镜术后) 随机分为两组接受改良超长方案治疗, A 组 (末次半量组): 30 例患者 GnRH - a 治疗 3 ~ 6 个月, 每次 1.88mg (1/2 支) 达菲林肌内注射, 间隔 28 天, 第 2 次注射达菲林后 2 周开始检测血清 CA125, CA125 降至 18U/L 以下后注射末次达菲林 1/2 支; B 组 (末次 0.375mg 组): 20 例患者末次治疗剂量改为 0.375mg (1/10 支) 达菲林肌内注射。两组均于末次达菲林注射后 2 ~ 6 周开始尿促性腺激素 (human menopausal gonadotropin, HMG) 225 ~ 300U (3 ~ 4 支) 肌内注射促进卵泡发育, 于最大卵泡直径 $\geq$ 16mm 时注射绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 5000 ~ 10000U, 32 ~ 36h 后取卵, 取卵后 48 ~ 72h 胚胎移植。结果 启动日黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 水平 A 组低于 B 组, 差异有统计学意义 ($P=0.04$)。A 组 HCG 日孕酮 (progesterone, P) 水平低于 B 组, 差异有统计学意义 ($P=0.05$), B 组有 2 例 HCG 日 P 升高至 3.0ng/ml 以上。A 组受精率 0.77 ± 0.03 , 高于 B 组, 差异有统计学意义 ($P=0.02$)。平均用药天数, 总剂量, 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。平均获卵数, 优质胚胎率, 种植率, 妊娠率, 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。A 组妊娠率 69%, B 组妊娠率 50%, 均高于本中心同期子宫内膜异位症患者行超长后短方案组妊娠率 (40.05%)。结论 两种剂量 GnRH - a 超长降调节治疗在子宫内膜异位症患者中应用均改善了其 IVF 结局, 0.375mg GnRH - a 可能不能全程抑制自发 LH 峰, 可能仍需联合短方案才能达到预期目的, 但由于抑制程度轻, 对卵巢功能低下的妇女可能获得较好的结局。

关键词 子宫内膜异位症 超长方案 促性腺激素释放激素激动剂 体外受精/胚胎移植

Effect of Modified Prolonged Gonadotropin - releasing Hormone Agonist Therapy on the Outcome of the in vitro Fertilization - embryo Transfer in Patients with Endometriosis. Chen Yilu. Reproductive Medicine Center, Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To investigate the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF - ET) in patients with endometriosis following modified prolonged gonadotropin - releasing hormone agonist (GnRH - a) therapy combined with human menopausal gonadotropin (HMG) stimulation. **Methods** Thirty patients received three to six courses of long - acting GnRH agonist, 1.88mg i. m. every 28 days. Twenty patients also did, but the last GnRH agonist dose was 0.375mg. HMG started 14 ~ 42days later. Conventional IVF - ET was performed as routine procedure. The clinical outcomes were compared between these two groups. **Results** There was no significant difference in total gonadotropin (Gn) using days and doses between the two groups. The progesterone (P) level on hCG day was $1.07 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ in group A, and it was significantly lower than that in group B. The fertilization rate was 0.77 ± 0.03 in group A, also significantly higher than that in group B. There were no significant difference in the high - quality - embryo rate, implantation rate or clinical pregnancy rate between the two groups. **Conclusion** The outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF - ET) in patients with endometriosis was improved if following modified prolonged GnRH - a therapy. Maybe the dose of 0.375mg GnRH - a can't control the spontaneous LH peak during the full ovary hyperstimulation, but it's beneficial to those women with poor ovarian function.

Key words Endometriosis (EMs); Prolonged protocol; GnRH - a; In vitro fertilization and embryo transfer (IVF - ET)

多数研究表明子宫内膜异位症会影响 IVF 结局, 故研究者对子宫内膜异位症患者行 IVF 前用促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH - a) 预处理 3 ~ 6 个月, 可增加卵子和胚胎数量, 改善子宫环境, 从而提高妊

娠率^[1]。但也有文献报道 GnRH - a 治疗导致 IVF 周期中卵巢反应性降低, 郭军军等^[2]采用不同剂量 GnRH - a 预防子宫内膜异位症术后复发, 表明每次剂量 3.75mg 与 1.88mg (1/2 支), 两组术后复发率相似, 差异无显著性, 但 1.88mg 组并发症少。另据周灿权等^[3]报道 0.375mg GnRH - a 即可有效抑制早发

的 LH 峰,故考虑末次剂量可减少到 0.375mg。本研究旨在通过改变 GnRH-a 用量及使用 HMG 促排卵改善卵巢反应性,希望能获得更好的 IVF-ET 结局。

对象与方法

1. 研究对象:选择 2010 年就诊于笔者医院生殖中心的单纯子宫内异症腹腔镜术后患者 50 例,患者年龄 22~41 岁,平均年龄 28.90±0.48 岁。子宫内异症分期Ⅱ~Ⅳ期,平均 2.6±0.13,GnRH-a 预处理时间平均 3.80±0.80 次。男方精液检查基本正常。

2. 方法:将 50 例子宫内异症患者随机分为两组行改良超长方案治疗。A 组:30 例患者 GnRH-a 治疗 3~6 个月,每次 1.88mg 达菲林(1/2 支)肌内注射,间隔 28 天;第 2 次注射达菲林后 2 周开始检测血清 CA125,CA125 降至 18U/L 以下后注射末次达菲林 1/2 支;B 组:20 例患者末次治疗剂量改为 0.375mg(1/10 支)达菲林肌内注射。两组均于末次达菲林注射后 2~6 周开始 HMG(225~300U)肌内注射促进卵泡发育;记录启动日血清 LH、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone,FSH)、雌二醇(estrogen,E₂)水平,于最大卵泡直径≥16mm 时注射 HCG 5000~10000U,32~36h 后取卵,取卵后 48~72h 胚胎移植。统计两组用药时间及剂量,启动日 LH、FSH、E₂值,HCG 日 LH、E₂、P 值;取卵数、受精率、优质胚胎率、种植率、妊娠率。

结 果

一般情况比较详见表 1。两组患者的年龄、卵巢储备功能,子宫内异症分期,GnRH-a 预处理周期,差异无统计学意义(P>0.05)。

表 1 一般情况比较

项目	A 组	B 组	t	P
年龄(岁)	28.30±0.66	30.30±1.52	0.88	0.39
基础 FSH(U/L)	8.36±0.67	7.99±1.54	1.78	0.20
基础 E ₂ (pg/ml)	25.45±5.63	29.33±4.26	2.89	0.13
内异症分期(期)	2.50±0.13	2.90±0.24	1.52	0.22
GnRH-a 预处理周期(次)	3.60±0.80	4.50±0.54	1.76	0.20

两组患者 IVF-ET 周期中卵巢反应性的比较:见表 2。启动日 LH 水平 A 组低于 B 组,差异有统计学意义(P=0.04)。HCG 日 P 水平 A 组低,差异有统计学意义(P=0.05),B 组有 2 例上升至 3.00ng/ml 以上,均取消当周期移植。用药天数,Gn 用量两组比较差异无统计学意义(P>0.05)。

两组患者 IVF/ET 周期临床结局的比较:见表 3。A 组受精率高于 B 组,差异有统计学意义(P<0.05)。妊娠率 A 组有升高趋势,但差异无显著性(P>0.05)。另外,A 组有 1 例发生异位妊娠,1 例自然流产。B 组有 1 例生化妊娠。

表 2 两组患者 IVF-ET 周期中卵巢反应性的比较

项目	A 组	B 组	t	P
启动日 LH(U/L)	0.55±0.06	0.73±0.20	4.500	0.04
启动日 FSH(IU/L)	4.17±0.33	7.72±1.08	2.660	0.11
启动日 E ₂ (pg/ml)	19.18±2.47	17.00±1.02	3.650	0.06
HCG 日 LH(U/L)	0.15±0.24	1.85±0.70	2.820	0.10
HCG 日 P(ng/ml)	1.07±0.13	1.52±0.33	4.080	0.05
Gn 用药天数(天)	13.51±4.23	8.55±0.81	0.880	0.35
Gn 总剂量(支)	35.51±1.86	30.44±3.67	0.002	0.96

表 3 两组患者临床结局的比较

项目	A 组	B 组	F	P
取卵数(n)	9.59±1.12	6.77±2.21	0.15	0.69
受精率(%)	77±3	69±9	5.60	0.02
优质胚胎率(%)	75±4	90±8	0.12	0.72
种植率(%)	31±7	33±14	0.58	0.45
移植周期临床妊娠率(%)	69	50	2.31	0.13

讨 论

子宫内异症可引起卵细胞及早期胚胎发育欠佳,盆腔粘连影响卵子的排出、摄取和孕卵的运行,子宫内异症容受性降低导致胚胎种植的障碍等。因此在进行 IVF 的不孕患者中,卵泡发育及其受精率、种植率、临床妊娠率差于其他原因的不孕患者^[1]。有研究表明,GnRH-a 长期应用可改善 EMs 患者的生殖内环境,Majatovic 等也证实了 GnRH-a 预处理 3~6 个月可能会改善 EMs 患者 IVF/ET 的妊娠结局^[4~7]。

但 GnRH-a 治疗导致 IVF 周期中卵巢反应性降低。一般认为垂体降调节后的 LH 水平在 0.5~2.5U/L 之间对于普通反应的患者可以获得正常的卵巢反应,LH 下降影响了雌激素的分泌而间接影响了内膜容受性从而影响种植,因而长期低 LH 水平降低妊娠率^[8,9]。本研究中两组患者均减少了末次 GnRH-a 治疗剂量减轻了卵巢抑制,并且选择在 LH 水平升高到 0.5U/L 以上启动周期,启动日 E₂ 水平接近早卵泡期水平,又采用了 HMG 促排卵,提高了高龄及卵巢反应不良患者的卵巢反应^[10]。两组卵巢反应均佳,获卵数达到 A 组 9.59±1.12 个,B 组 6.77±2.21 个,A 组妊娠率 69%,B 组妊娠率 50%,均高于本中心同期子宫内异症患者行超长后短方案组妊娠率(40.05%),由此可见两种剂量 GnRH-a 超长降调节治疗在子宫内异症患者中应用均改善了其 IVF 结局。

Yim 等^[11]的随机对照研究中采用全量和半量 GnRH-a 降调节,发现半量 GnRH-a 可降低抑制程

度,改善卵巢反应性,获得较多的卵子及获得类似的妊娠结局。本研究也发现 0.375mg 组较半量组抑制程度相对减轻,启动日 LH 水平高,提高了卵巢反应性,因而总剂量及用药天数比较在 0.375mg 组有降低趋势。因此,0.375mgGnRH-a 对于卵巢功能低下的 EMs 患者,有较好的应用前景。但本研究发现 0.375mg GnRH-a 组 HCG 日 LH,P 水平均高于半量 GnRH-a 组,甚至有两例 P 上升至 3.0ng/ml 以上,提示 0.375mg GnRH-a 可能不能全程抑制自发 LH 峰,仍需联合短方案才能达到预期目的^[3]。

参考文献

- 1 刘风华,张岭梅,黄青,等. 子宫内腺异位症合并不孕患者行体外受精-胚胎移植术效果分析[J]. 广州医学院学报,2009,37(2): 31-34
- 2 郭军军,陈瑞冬,王云. 不同剂量 GnRH-a 预防子宫内膜异位术后复发比较[J]. 中国误诊学杂志,2007,7(9):2697-2698
- 3 周灿权,黄孙兴. 经典降调解方案[J]. 生殖医学杂志,2009,8(18):3-7
- 4 Sharpe Timms KL,Keisler LW,McIntush EW,et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 concentrations are attenuated in peritoneal fluid and sera of women with endometriosis and restored in sera by gonadotropin-releasing hormone agonist therapy[J]. Fertil Steril,1998,

- 69:1128-1134
- 5 Lessey BA. Medical management of endometriosis and infertility[J]. Fertil Steril,2000,73:1089-1098
 - 6 Mijatovic V, Florijn E, Halim N, et al. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2010,151(1):62-65
 - 7 Mohamed AM, Chouliaras S, Jones CJ, et al. Live birth rate in fresh and frozen embryo transfer cycles in women with endometriosis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2011,156(2):177-180
 - 8 Alviggi, Clarizia R, Molla, et al. Outlook: who needs LH in ovarian stimulation? [J]. Reprod Biomed online,2006,12(5):599-607
 - 9 Björcke S, Fedorcsak P, Abyholm T, et al. IVF/ICSI outcome and serum LH concentration on day 1 of ovarian stimulation with recombinant FSH under pituitary suppression[J]. Hum Reprod,2005,20(9):2441-2447
 - 10 Sönmez M, İltemir Duvan C, Özmen B, et al. Outcomes after early or midfollicular phase LH supplementation in previous inadequate responders[J]. Reprod Biomed Online,2010,20(3):350-357
 - 11 Yim SF, Lok IH, Cheung LP, et al. Dose-finding study for the use of long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogues prior to ovarian stimulation for IVF[J]. Hum Reprod,2001,16(3):492-494

(收稿:2011-03-24)

(修回:2011-04-26)

帕瑞昔布钠用于老年髋关节置换术后的镇痛效果和安全性

卢园园 徐红党 周 密 黄志莲 张旭彤 李 军

摘 要 目的 研究帕瑞昔布钠用于老年髋关节置换术后的镇痛效果和安全性。方法 择期行全(半)髋关节置换术患者 60 例,ASA II 或 III 级,随机分为帕瑞昔布钠组(P 组)和对照组(C 组), $n=30$ 。两组患者在给予硬膜外 1mg 吗啡负荷量后,P 组术后应用 2 天帕瑞昔布钠 40mg,每日 2 次,静脉注射,C 组行硬膜外病人自控镇痛(PCEA,0.15% 罗哌卡因+吗啡 2mg 共 100ml,2ml/h)。记录术后 48h 内各时点的静息和运动 VAS 评分及疼痛补救措施,记录术后不良反应和生化指标变化,行术后 24、48h 患者总体满意度评价。结果 P 组仅术后 24h 静息 VAS 评分高于 C 组($P<0.05$),而其余时点与 C 组比较差异无统计学意义($P>0.05$);P 组术后 12、18、24、28、36、48h 时点运动 VAS 评分明显低于 C 组($P<0.05$),且术后 24、48h 镇痛评价“非常好”比率明显优于 C 组($P<0.05$),而术后瘙痒、恶心呕吐、心动过速、低血压、发热的发生率均低于 C 组($P<0.05$)。结论 髋关节置换术后静脉使用帕瑞昔布钠 40mg,每日 2 次静脉注射,可以提供良好的镇痛效果,提高患者总体满意度,减少不良反应。

关键词 帕瑞昔布 髋关节置换 镇痛效应 安全性 老年

Effectiveness and Safety of Parecoxib-sodium Treatment in Elderly Hip Replacement for Postoperative Analgesia. Lu Yuanyuan, Xu Hongdang, Zhou Mi, Huang Zhilian, Zhang Xutong, Li Jun. Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective To observe the effectiveness and safety of parecoxib treatment in elderly hip replacement for postoperative an-