

及 60min 血清 INS 及 C 肽均较正常对照组低,表明 SDM 患者 INS 分泌曲线呈现低平状态,提示 SDM 患者体内 INS 存在相对或绝对不足。对两组患者血清 INS 及 C 肽释放达峰时间的比较显示,SDM 患者血清 INS 及 C 肽的达峰时间较正常对照组明显延迟,且 SDM 患者 180min 血清 INS 及 C 肽水平均未恢复至空腹水平,提示 SDM 患者存在胰岛 β 细胞分泌功能异常和 IR。因此在临床治疗 SDM 时应根据不同患者的不同特点,适当地选用 INS 及胰岛素增敏剂,此外适当的运动锻炼对 SDM 患者也是适合的。

SDM 是 GC 治疗过程中易于出现的并发症,其发病隐匿,多数患者无明显或特异的临床表现,易于漏诊而造成不良后果,延误患者病情,对服用 GC 患者应重视其家族史、年龄、治疗疗程等因素。定期检测血糖、HbA1c 及尿糖等指标将更加有助于 SDM 的早期诊断。另外,胰岛 β 细胞分泌功能异常、IR 及体内 INS 相对或绝对不足等诸多因素均参与了 SDM 的发生及发展。虽然本研究所观察的对象样本量有限,但也对 SDM 患者一般临床表现、体内 INS 及 C 肽变化情况等方面做了一些有益的探索。期待有更大样本的关于 SDM 诊治的循证医学的研究,以期为 SDM 的预防、早期诊断及治疗作出更大的贡献。

参考文献

- 1 WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, 2nd ed. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus [R]. Geneva: World Health Organisation, 1999: 1 - 59
- 2 Clore JN, Thurby - Hay L. Glucocorticoid - induced hyperglycemia [J]. *Endocr Pract*, 2009, 15(6): 469 - 474
- 3 万启军, 何永成, 栾韶东, 等. 使用糖皮质激素的原发性肾小球疾病患者发生类固醇糖尿病的危险因素分析 [J]. *实用医学杂志*,

- 2011, 27(4): 613 - 615
- 4 Zeng YJ, Zeng FQ, Dai L, *et al.* Characteristics and risk factors for hyperglycemia in Chinese female patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2010, 19(11): 1344 - 1350
- 5 Donihi AC, Saul M. Prevalence and predictors of corticosteroid - related hyperglycemia in hospitalized patients [J]. *Endocr Pract*, 2006, 12(4): 358 - 362
- 6 付慧稳, 权学莲, 王金燕, 等. 糖皮质激素继发糖尿病血糖变化特点及综合防治的临床研究 [J]. *河北医药*, 2009, 31(7): 811 - 812
- 7 路冬云, 刘章锁, 郑朝晖, 等. 罗格列酮预防类固醇糖尿病的临床观察 [J]. *医药论坛杂志*, 2009, 30(14): 7 - 8
- 8 Altinova AE, Toruner FB, Akturk M, *et al.* Reduced serum acylated ghrelin levels in patients with hyperthyroidism [J]. *Horm Res*, 2006, 65(4): 295 - 299
- 9 于永锋, 潘玉娟, 曲政海, 等. 长期吸入糖皮质激素对支气管哮喘儿童血清皮质醇、生长激素 - 胰岛素样生长因子系统的影响 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22(4): 275 - 276
- 10 Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(11): S57 - S63
- 11 Lehmann AE, Ennis K, Georgieff MK, *et al.* Evidence for a hyporesponsive limbic - hypothalamic - pituitary - adrenal axis following early - life repetitive hypoglycemia in adult male rats [J]. *American journal of physiology*, 2011, 301(2): 484 - 490
- 12 Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, *et al.* Glucocorticoid - induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases [J]. *Nephron Clin Pract*, 2007, 105(2): e54 - 57
- 13 萧建中, 马丽, 高捷, 等. 超大剂量的糖皮质激素治疗 SARS 致糖尿病的风险和对策 [J]. *中华内科学杂志*, 2004, 43(3): 179 - 182
- 14 Vondra K. Glucocorticoids and diabetes mellitus [J]. *Vnitř Lek*, 2006, 52(5): 493 - 497
- 15 Willi SM, Kennedy A, Brant BP, *et al.* Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid - induced diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 58(2): 87 - 96

(收稿: 2011 - 08 - 22)

(修回: 2011 - 09 - 14)

黄体酮针和地屈孕酮片对子宫内膜影响的比较研究

陈 霞 赵军招 陈茜茜 黄卡特

摘 要 目的 验证口服地屈孕酮的孕激素活性, 了解超排周期黄体支持后子宫内膜的变化。**方法** 将 2010 年 6 ~ 9 月本中心 47 例超排卵后有卵巢过度刺激综合征倾向患者按不同黄体支持方法随即分为两组: A 组 (22 例) 采用肌内注射黄体酮针进行黄体支持; B 组 (25 例) 采用口服地屈孕酮进行黄体支持。7 天后进行诊刮, 取子宫内膜活检, 测定 hCG 注射日雌二醇 (E_2) 水平, 并测量诊刮日子宫内膜厚度。**结果** 子宫内膜活检提示注射黄体酮针组, 18 例 (81.82%) 转化为分泌期, 3 例 (13.64%) 为分泌期伴分泌不足, 1 例 (4.55%) 仍为增生期; 口服地屈孕酮组, 17 例 (68%) 转化为分泌期, 5 例 (20%) 为分泌期伴分泌不足, 3 例

作者单位: 325027 温州医学院附属第一医院生殖医学中心

通讯作者: 赵军招, 主任医师, 电子信箱: Z. joyce08@163.com

(12%) 仍为增生期。两组患者黄体支持后的子宫内膜较 hCG 日有增厚的趋势, 但无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 口服地屈孕酮用于体外受精治疗中的黄体支持效果与黄体酮针剂相似, 且依从性更优。

关键词 黄体支持 地屈孕酮 子宫内膜 分泌期

Comparison of Dydrogesterone and Progesterone in the Effects of Endometrium in Subsequent Controlled Ovarian Hyper-stimulation Cycles. Chen Xia, Zhao Junzhao, Chen Xixi, Huang kate. Department of Reproductive Medicine, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective To validate the biological activity of dydrogesterone and study the changes of endometrium in the subsequent controlled ovarian hyper-stimulation (COH) cycle of luteal support. **Methods** Forty seven cases after COH due to ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) from June 2010 to September 2010 were divided into 2 groups: group A (simple intramuscular progesterone) with 22 cases and group B (simple dydrogesterone) with 25 cases according to different ways of luteal support. All patients were followed up for endometrium pathological examination after 7 days. At the same time, endometrium thickness was observed. Blood test for measuring the level of E_2 was performed on the day of hCG injection. **Results** Eighteen cases (81.82%) were of secretory phase, 3 cases (13.64%) of deficient secretory phase, 1 case (4.55%) of proliferation phase after intramuscular progesterone. Seventeen cases (68%) were of secretory phase, 5 cases (20%) of deficient secretory phase, 3 cases (12%) of proliferation phase after dydrogesterone followed with pathological diagnosis. The endometrium thicknesses after luteal support was thicker than that at the hCG's day, but the difference had no statistical significance ($P > 0.05$). There was also no significant difference between the two groups in the level of E_2 . **Conclusion** Oral dydrogesterone has not only the same effect compared to intramuscular progesterone in luteal-phase supplementation but also the good compliance.

Key words Luteal support; Dydrogesterone; Endometrium; Secretory phase

控制性超排卵 (controlled ovarian hyperstimulation, COH) 是辅助生殖技术 (assisted reproductive technology, ART) 中的重要步骤之一。由于使用促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH-a) 进行降调节, 垂体分泌激素的能力未恢复等原因, 致黄体功能不足, 影响胚胎着床与发育。用黄体酮进行黄体支持的方案被人们所公认, 但目前又无公认的最佳方法^[1]。最常用的是黄体酮针剂, 需长期到医院注射, 给患者带来不便, 且长期注射会出现局部蜂窝组织炎或变态反应^[2]。造成的局部硬结、感染、吸收不全, 影响疗效。因此现临床上多倾向于口服黄体酮进行黄体支持, 很多报道也表明口服孕激素患者的依从性明显优于其他途径^[3]。但口服黄体酮是否能达到与针剂一样的效果? 基于以上原因, 本研究对常用的黄体酮针剂和口服地屈孕酮在超排卵周期中对子宫内膜的影响进行比较, 以期找到黄体支持的合理方案。

资料与方法

1. 研究对象: 选择 2010 年 6~9 月在笔者医院生殖中心进行体外受精过程中取卵后出现卵巢过度刺激综合征倾向的患者, 与之知情谈话后, 同意行全胚胎冷冻者共 47 例。患者年龄 21~36 岁, 平均年龄 28.8 ± 3.4 岁; 不孕年限 1~11 年, 平均 4.2 ± 2.6 年。不孕原因中, 排除子宫内膜异位症、盆腔粘连、子宫内膜粘连史、生殖结核者。研究对象均满足以下条件: ①用标准长方案进行控制性超促排卵; ②首次接受常规 IVF 或单精子卵胞质内注射 (ICSI) 治疗。

2. 控制性超促排卵方案: 所有患者均采用黄体中期降调节的方案, 进行控制性超促排卵。在月经周期的黄体中期肌内注射达菲林针 $0.5 \sim 0.7$ mg 降调节。待月经来潮后, 于月经周期第 3 天测卵巢内分泌激素及 B 超监测降调节情况, 当提示垂体到去敏感状态 ($E_2 \leq 184$ pmol/L, 卵泡直径 ≤ 5 mm, 子宫内膜厚度 ≤ 5 mm, $FSH/LH \leq 5$ U/L), 开始使用基因重组促卵泡激素 (Gonal-F) $150 \sim 225$ U/L 进行控制性超排卵, 用药时根据阴道 B 超监测卵泡发育情况, 同时测定血清 E_2 水平, 及时调整用药量及时间以便剂量个体化。当主导卵泡中有 1 个直径达 18 mm 或两个达 17 mm 或 3 个达 16 mm 时停用 FSH, 并于当晚 9 时肌内注射人绒毛膜促性腺激素 (hCG) $3000 \sim 5000$ U (注射 hCG 日常规检测血清 E_2 水平), 诱导卵泡最后成熟, 34~36 h 后取卵, 获得卵子后, 常规进行 IVF/ICSI。待卵子受精、形成的优质胚胎予以全部冷冻。

3. 黄体支持方法: 入选患者为获卵数目 ≥ 15 个和 (或) hCG 日雌二醇 (E_2) ≥ 15000 pmol/L, 有卵巢过度刺激综合征的高危者, 同意行全胚冷冻。A 组 (22 例): 取卵当日开始予以黄体酮针剂 40 mg 肌内注射, 每日 1 次, 共 7 天。B 组 (25 例): 取卵日开始口服地屈孕酮片 (商品名: 达芙通, 10 毫克/片, 荷兰苏威制药公司生产), 每日 2 次, 每次 20 mg, 共 7 天。所有患者于黄体支持 7 天后来院进行诊刮, 取子宫内膜活检。诊刮当日测患者血清孕酮水平。

4. 子宫内膜厚度测定方法: 全面扫查盆腔后, 在 3 个不同冻结的子宫最大矢状切面图像上距宫底 2 cm 处测量子宫前、后壁肌层与内膜交界回声之间的距离, 包括内膜交界回声线 (即宫腔线) 的双层子宫内膜最大厚度, 记录平均值。分别在注射 hCG 日和黄体支持 7 天后测量所有患者的子宫内膜厚

度。

5. 取材及病检:在取卵用药后 7 天,刮取子宫内膜置入 10% 的甲醛液并置于 4℃ 的冰箱中固定,后行病理检查。取材由专人操作,专人看片。

6. 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。两组间样本均数差别的检验采用 *t* 检验,组间率差别的检验

采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基本资料的比较:两组患者间年龄、不孕年限、hCG 注射日血 E_2 水平、取卵数以及诊刮日血 P 水平均无统计学差异($P > 0.05$,表 1)。

表 1 两组患者基本资料的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	不孕年限(年)	hCG 日血 E_2 (pmol/L)	获卵数(个)
A 组	22	28.9 ± 3.6	4.2 ± 3.0	16066 ± 7165	19 ± 6
B 组	25	28.7 ± 3.3	4.2 ± 2.3	18343 ± 7429	21 ± 6

2. 两组患者不同黄体支持后的疗效分析:两组患者予以两种黄体支持方法,子宫内膜活检后,病理检查表明:注射黄体酮针组,18 例转化为分泌期,占 81.82%;3 例为分泌期伴分泌不足,占 13.64%;1 例仍为增生期,占 4.55%。口服地屈孕酮组,17 例转化为分泌期,占 68%;5 例为分泌期伴分泌不足,占 20%;3 例仍为增生期,占 12%。两组患者的两种黄

体支持方法的疗效相当($P > 0.05$,表 2、图 1)。

表 2 两种黄体支持方式后子宫内膜的分期 [$n(\%)$]

疗效	注射黄体酮针组 (<i>n</i> = 22)	口服地屈孕 酮组(<i>n</i> = 25)	χ^2	<i>P</i>
增生期	1(4.55)	3(12.00)	0.15	0.697
分泌期 + 分泌不足	21(95.45)	22(88.00)		

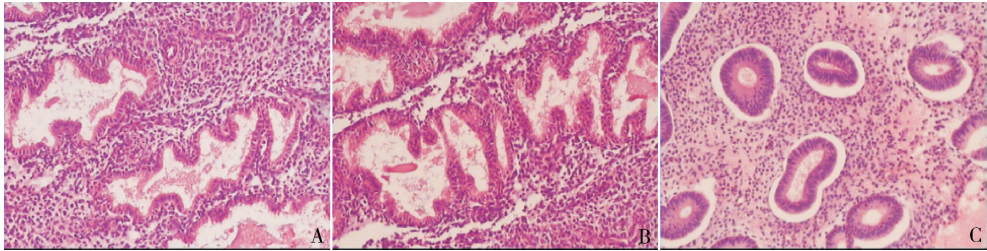


图 1 子宫内膜各期表现

A. 分泌期子宫内膜;B. 分泌不足子宫内膜;C. 增生期子宫内膜

3. 两组患者不同时间子宫内膜厚度的比较:A 组患者在注射 hCG 日测量子宫内膜厚度为 9.0 ± 2.1 mm,黄体期子宫内膜厚度为 9.5 ± 1.8 mm,后者较前者增厚,但无统计学意义($P > 0.05$)。B 组患者在注射 hCG 日及黄体期子宫内膜厚度分别为 9.5 ± 1.4 mm 和 10.1 ± 1.6 mm,后者亦较前者增厚,亦无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

表 3 两组不同时期子宫内膜厚度比较(mm)

组别	<i>n</i>	注 hCG 日内膜厚度	黄体期内膜厚度	<i>P</i>
A	22	9.0 ± 2.1	9.5 ± 1.8	0.441
B	25	9.5 ± 1.4	10.1 ± 1.6	0.189

讨 论

在体外受精 - 胚胎移植(in vitro fertilization - embryo transfer, IVF - ET)的促排卵中大多数使用 GnRH - a 降调节,通过抑制内源性的 LH 峰,再用外

源性促性腺激素募集多个同步化的卵泡,以获取较多的卵细胞。但由于①这种抑制作用使垂体分泌促性腺激素的能力未能迅速恢复;②卵泡抽吸术引起卵泡结构损伤引起颗粒细胞减少,导致黄体功能不足;③促排卵后多卵泡发育导致的雌、孕激素比例失调等问题使黄体支持成为 ART 的常规。

黄体支持药物主要包括雌激素、孕激素和 hCG。药物使用的种类、剂量、剂型和使用时间无统一标准。取卵后补充雌激素尚有争论,hCG 的黄体支持效应是间接发挥作用的,即通过刺激黄体分泌使血清 E_2 和孕酮水平升高。多项资料分析结果已证明,hCG 的黄体支持作用与天然孕酮具有同等的效果^[4]。hCG 的主要缺点是增加卵巢过度刺激发生的风险,并有可能使黄体期的 E_2 增加到不合适水平,颠倒 E_2 /孕酮比例,影响胚胎种植。因此,目前在 ART 临床多使用黄体酮类药物进行患者支持。黄体酮主要有肌肉注射、口服和阴道给药 3 种方式。肌肉注射黄体酮由于半

衰期短,患者需要每天注射,而且为油性制剂,在注射部位往往不易被吸收而疼痛、结块,甚至有脓肿形成,降低患者的耐受性;黄体酮阴道给药可能带来阴道瘙痒,分泌物增多,同样也会降低患者的耐受性;口服给药最方便,不受地域条件限制,但口服黄体酮制剂中的微粉化因生物活性低,需大量多次服用,肝脏首过效应大导致嗜睡、肝损等不良反应而不宜被接受。6-去氢逆孕酮,即地屈孕酮能有效克服这一问题,其生物活性为微粉化孕酮的20倍,仅发挥单纯的孕激素和抗雌激素作用,不良反应少,安全性高,缺点是不能检测其血药浓度。

子宫内膜的容受性是指子宫内膜对胚胎的接受能力,是妊娠建立的关键因素,包括子宫内膜组织形态、子宫内膜超声形态和子宫内膜细胞形态^[5]。在正常月经周期中,卵巢排卵后子宫内膜在雌、孕激素的共同作用下,腺体和间质逐步发育成熟,表现出相应的形态和功能上的改变,为胚胎种植做好准备。而孕激素的作用是使子宫增殖期的内膜转化成分泌期内膜。有研究发现hCG日子宫内膜厚度 $\geq 8\text{mm}$ 时,周期妊娠率高^[6]。本研究比较了黄体酮针剂组与地屈孕酮组子宫内膜厚度,发现虽然两组中黄体期的子宫内膜均厚于注射hCG日子宫内膜,但无统计学意义($P > 0.05$)。早期的研究认为子宫内膜的厚度影响ART的结局,近年来对子宫内膜厚度是否对妊娠有影响许多学者持否定的态度。在子宫内膜细胞形态学方面,胞饮突是最受关注的一个指标。在种植窗期,可以在电镜下发现子宫内膜上皮细胞顶质膜形成大量胞质外突起,成花朵状。胞饮突的出现、完全发育及退化的时间与植入窗开放和关闭的时间完全吻合。人子宫内膜胞饮突的发育依赖于孕激素和雌激素,其中孕酮受体在调控胞饮突形成中发挥重要作用^[5]。

地屈孕酮是一种黄体酮的立体异构体,具有内源性孕酮的生物学活性及临床特征,化学结构的微小变化使得地屈孕酮的代谢更稳定,口服后生物利用度高,治疗方便。此外,地屈孕酮不产生雄激素或抗雄激素活性,降低对胚胎性别分化的影响^[7]。在体外受精的黄体支持方面及保胎方面都证实了地屈孕酮的作用^[8]。在国外,地屈孕酮应用于临床近10年,未见致胎儿畸形的报道^[9]。由于目前服用地屈孕酮后不能在血液中检测其产生的血药浓度,常规试剂盒只能检测体内自然分泌以及外源性补充的天然孕激素的水平,故临床医师会担忧地屈孕酮是否能达到注射黄体酮针一样的效果。本研究在行IVF患者中选择

卵巢高反应者即注射hCG日血 $E_2 \geq 15000\text{pmol/L}$ 和(或)获卵数目 ≥ 15 个者,为预防OHSS的发生,行全胚胎冷冻,即未行胚胎移植,使之后的诊刮及子宫内膜病理检查成为可能。本研究结果显示口服地屈孕酮能作用于子宫内膜使之由增生期转化为分泌期反应,即40mg地屈孕酮与40mg黄体酮针剂的效应相当。A组与B组中有1例和3例患者的子宫内膜仍为增生期,可能由于以上几例患者的雌激素水平相对偏低使子宫内膜增生不充分,由 E_2 诱导的子宫内膜P受体发育不良,子宫内膜不能对P有所反应而仍表现为增生期子宫内膜^[10]。这个结果可以更好地指导临床,但样本数量有限,有待于进一步研究。

黄体酮针剂价格低廉,属于传统老药,但使用不便,容易出现肿痛、硬结甚至感染,影响吸收。口服地屈孕酮避免了肌内注射的弊端,容易被患者所接受。虽然部分妇女使用后可能发生胃肠道不适反应,但口服制剂使用方便,患者依从性好,不失为IVF-ET周期补充黄体功能另一可供选择的药物。

参考文献

- 1 Pabuccu R, Akar ME. Luteal phase support in assisted reproductive technology[J]. Curr opin Obstet Gynecol, 2005, 17(3): 277-281
- 2 Tavanitout A, Smitz J, Bourgain C, et al. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments[J]. Hum Reprod Update, 2000, 6(2): 139-148
- 3 Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005, 97(5): 416-420
- 4 Nosarka S, Kruger T, Siebert I, et al. Luteal phase support in in vitro fertilization: Meta-analysis of randomized trials[J]. Gynecol Obstet Invest, 2005, 60(2): 67-74
- 5 杨海燕,林文琴,叶碧绿. 子宫内膜形态学对子宫内膜容受性影响的研究进展[J]. 生殖医学杂志,2010,19(1): 67-70
- 6 Gerli S, Gholami H, Manna C, et al. Use of ethinyl estradiol to reverse the antiestrogenic effects of clomiphene citrate in patients undergoing intrauterine insemination: a comparative, randomized study[J]. Fertil Steril, 2000, 73(1): 85-89
- 7 Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins[J]. Maturitas, 2003, 46(suppl): 7-16
- 8 连蔚,欧阳贺月. 地屈孕酮预防多囊卵巢综合征患者卵泡黄素化的意义[J]. 亚太传统医学,2009,5(6): 86-87
- 9 李雪梅,赵坤,刘庆芝,等. 地屈孕酮治疗先兆流产的临床观察[J]. 实用医学杂志,2007,23(8): 1245-1246
- 10 陈红,宋学茹,赵晓徽,等. 口服黄体酮在黄体支持中的作用[J]. 中国妇幼保健,2009,24(11): 1526-1528

(收稿:2011-11-26)

(修回:2012-02-28)