

◇ 临床医学研究 ◇

GnRH-a 联合 IVF-ET 治疗子宫腺肌病不孕患者的妊娠结局分析

章龙玉 邢 琼 吴 娟 章志国 曹云霞 魏兆莲

摘要 目的 分析促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)联合体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗子宫腺肌病合并不孕患者的临床妊娠结局。方法 回顾性分析156例不孕症患者,其中包括56例子宫腺肌病不孕和100例输卵管因素不孕的患者通过GnRH-a和IVF-ET治疗后分析两组的妊娠结局。结果 病例组患者的获卵数(11.54 ± 7.35 vs 15.56 ± 7.25)、受精率(68.73% vs 81.43%)、卵裂率(93.24% vs 97.79%)、胚胎种植率(41.79% vs 56.96%)、胎儿体重(kg)(2.81 ± 0.80 vs 3.22 ± 0.76)均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。病例组的自然流产率(25.00% vs 10.00%)、早产率(28.57% vs 10.00%)、胎膜早破率(16.67% vs 3.33%)均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而低出生体重儿率(28.57% vs 16.67%)、妊娠期高血压率(9.52% vs 7.78%)、妊娠期贫血率(7.14% vs 5.56%)、前置胎盘率(4.76% vs 5.56%)之间两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 子宫腺肌病患者的IVF-ET不良妊娠结局较输卵管不孕患者明显增多。

关键词 子宫腺肌病; 输卵管因素; 体外受精-胚胎移植; GnRH-a; 妊娠结局

中图分类号 R 714.25; R 714.7

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)04-0483-04

子宫腺肌病是一种常见的妇科疾病,严重影响育龄女性的生殖健康。对于有生育要求的患者,促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a)和体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transplantation, IVF-ET)是子宫腺肌病合并不孕症患者的有效治疗方法。目前研究^[1]表明子宫腺肌病对IVF-ET结局有负面影响,降低了妊娠率,但关于子宫腺肌病合并不孕症患者在通过GnRH-a和IVF-ET的联合治疗后获得妊娠的最终妊娠结局的报道较少。该研究针对子宫腺肌病和因输卵管因素不孕的患者行GnRH-a和IVF-ET联合治疗并最终获得妊娠的临床结局进行分析比较,主要探讨子宫腺肌病对IVF-ET妊娠产科结局的影响。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集2009年1月~2012年12月

2013-12-20 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1208085MH161)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院生殖中心,合肥 230022

作者简介:章龙玉,女,硕士研究生;

魏兆莲,女,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: weizhaolian_1@126.com

Chemical constituents from *Litsea Coreana* L.

Wang Jing, Lu Weili, Zhang Yilong, et al

(School of Pharmacy, Anhui Provincial Laboratory on Bioactivity of Natural Products, Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract Objective To study the chemical constituents in *Litsea Coreana* L. **Methods** The constituents were isolated and purified by silica gel, ODS, and Sephadex LH-20 column chromatographies as well as HPLC. Their chemical structures were elucidated on the basis of spectral data. **Results** The compounds were isolated from the ethyl acetate and *n*-butyl alcohol fractions of ethanol extract and identified as Catechin (1), Epicatechin (2), Phaseic acid (3), Kaempferol-3-O- β -D-rutinoside (4), Pinocembrin-7-O- β -D-glucopyranoside (5), Aromadendrin-3-O- α -L-arabinopyranoside (6), 2,4,6-trihydroxybutyrophenone-2-O- β -D-glucopyranoside (7), adenoside (8), (+)-isolariciresinal-9-O- β -D-glucopyranoside (9), respectively. **Conclusion** Compounds 3~9 are firstly isolated from *Litsea Lam. genus*, and compounds 1 and 2 are isolated from this plant for the first time.

Key words *Litsea Coreana* L.; ethyl acetate; *n*-butyl alcohol; structure identification

在安徽医科大学第一附属医院生殖中心行 IVF-ET 治疗并获得临床妊娠的 156 例患者。其中包括 56 例子宫腺肌病合并不孕症患者作为病例组, 100 例输卵管因素不孕患者作为对照组。凡新生儿出生体重不足 2 500 g, 不论其胎龄如何均称为低出生体重儿。子宫腺肌病诊断依据标准: 进行性痛经, 月经过多史, 伴不孕; 妇科检查子宫均匀增大或局限性隆起、质硬且有压痛; 阴道 B 超提示子宫明显增大, 多呈球形, 肌壁回声增粗不均匀, 伴或不伴有高回声区。治疗前病例组患者的血 CA125 水平平均值为 56.89 U/ml。结合临床症状、血 CA125 水平、阴道 B 超诊断子宫腺肌病^[2]。两组均排除多囊卵巢综合征、子宫畸形、男方因素导致的不孕, 无全身疾病, 肝肾功能正常, 无 IVF-ET 的禁忌证, 无 IVF-ET 治疗史。

1.2 方法 病例组采用超长方案 IVF-ET 治疗, 于月经来潮第 1~3 天皮下注射 GnRH-a(醋酸亮丙瑞林微球, 武田公司) 3.75 mg, 4 周后重复注射, 用量为 1.88 mg, 一般注射 3~6 支。根据阴道超声(transvaginal ultrasound, TVS) 确定卵巢的抑制情况及子宫体积的缩小程度, 同时检查使子宫腺肌病患者的 CA125 处于正常范围之内(<35 U/ml), 之后每日注射重组卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH) 或人绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotropin, HMG)。对照组前一个月经周期的黄体中期始皮下注射 GnRH-a 0.9~1.2 mg, 2 周后[超声检查卵巢的卵泡 $\phi < 5$ mm, 雌二醇(estradiol, E_2) <110 pmol/L]开始 FSH 或 HMG 启动促排卵方案。在促排卵的过程中应用 TVS 监测卵泡的生长情况, 至有 2 个或 2 个以上的卵泡 $\phi > 18$ mm, 当晚 9 时行人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG, 丽珠公司) 10 000 IU 注射。36 h 后在阴道 B 超监测下取卵。男方同日手淫法取精, 精子质量达到 IVF-ET 的标准。在受精后 24、48 或 72 h 观察胚胎情况, 每位患者移植 2~3 枚胚胎, 移植后每日给予黄体支持^[3]。

1.3 临床妊娠 胚胎移植后 14 d 用早早孕试纸测晨尿, 尿 HCG 阳性者为生化妊娠。胚胎移植后 4~5 周 B 超检查见孕囊及原始心管搏动者为临床妊娠。随访孕期至分娩情况。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 19.0 进行统计学分析, 计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料均以百分数表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组一般情况对比 两组患者的平均年龄、不孕年限、体重指数(basic mass index, BMI)、基础黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平、FSH 水平、 E_2 水平和睾酮水平(testosterone, T)、HCG 日血清 E_2 水平、HCG 日子宫内膜厚度之间比较差异无统计学意义。病例组的 Gn 使用时间、Gn 总量明显多于对照组($P < 0.05$)。见表 1。治疗后病例组的 CA125 为 (19.09 ± 7.16) U/ml。

表 1 两组患者的一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	病例组($n=56$)	对照组($n=100$)	t 值	P 值
年龄(岁)	32.63 $\pm$ 4.19	31.85 $\pm$ 3.60	1.164	0.247
不孕年限(年)	5.21 $\pm$ 2.28	4.50 $\pm$ 2.39	1.823	0.070
BMI(kg/m ²)	21.35 $\pm$ 2.35	20.93 $\pm$ 2.02	1.181	0.239
LH(IU/L)	7.62 $\pm$ 2.69	7.25 $\pm$ 2.57	0.846	0.399
FSH(IU/L)	7.63 $\pm$ 3.25	7.72 $\pm$ 2.50	-0.205	0.838
E_2 (pmol/L)	79.94 $\pm$ 20.64	80.20 $\pm$ 25.59	-0.064	0.949
T(nmol/L)	1.12 $\pm$ 0.62	1.46 $\pm$ 3.65	-0.672	0.502
FSH/HMG 使用时间(d)	11.05 $\pm$ 2.40	10.17 $\pm$ 2.13	2.372	0.019
FSH/HMG 总量(IU)	2 677.61 $\pm$ 739.86	1 881.50 $\pm$ 591.41	6.910	0.000
HCG 日 E_2 (pmol/L)	11 386.52 $\pm$ 5 145.75	12 327.19 $\pm$ 5 176.89	-1.091	0.277
HCG 日内膜(cm)	10.24 $\pm$ 1.40	10.09 $\pm$ 1.18	0.723	0.471

2.2 两组 IVF-ET 周期各指标的比较 病例组患者的获卵数、受精数、卵裂数、受精率、卵裂率、胚胎种植率均明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者的 IVF-ET 周期各指标比较

项目	病例组($n=56$)	对照组($n=100$)	t 值	χ^2 值	P 值
获卵数	11.54 $\pm$ 7.35	15.56 $\pm$ 7.25	-3.310	-	0.001
受精数	7.93 $\pm$ 4.48	12.67 $\pm$ 6.22	-5.489	-	0.000
卵裂数	7.39 $\pm$ 4.03	12.39 $\pm$ 6.24	-6.066	-	0.000
受精率(%)	68.73(444/646)	81.43(1 267/1 556)	-	42.469	0.000
卵裂率(%)	93.24(414/444)	97.79(1 239/1 267)	-	20.755	0.000
胚胎种植率(%)	41.79(56/134)	56.96(131/230)	-	7.795	0.005

2.3 两组妊娠结局的比较 子宫腺肌病患者的自然流产率、早产率、胎膜早剥率明显高于输卵管因素患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。病例组的胎儿体重明显低于对照组($P < 0.05$)。而低出生体重儿率、妊娠期高血压率、妊娠期贫血率、前置胎盘率于两组间比较差异无统计学意义。见表 3。

表3 两组患者的妊娠结局比较

项目	病例组(n=56)	对照组(n=100)	t值	χ^2 值	P值
自然流产率(%)	25.00(14/56)	10.00(10/100)	-	0.013	0.020
早产率(%)	28.57(12/42)	10.00(9/90)	-	0.007	0.010
胎膜早破率(%)	16.67(7/42)	3.33(3/90)	-	0.007	0.012
妊娠期高血压率(%)	9.52(4/42)	7.78(7/90)	-	0.735	0.743
妊娠期贫血率(%)	7.14(3/42)	5.56(5/90)	-	0.722	0.709
前置胎盘率(%)	4.76(2/42)	5.56(5/90)	-	0.850	1.000
胎儿体重(kg)	2.81±0.80	3.22±0.76	-2.760	-	0.007
低出生体重儿率(%)	28.57(12/42)	16.67(15/90)	-	0.114	0.163

3 讨论

3.1 子宫腺肌病与不孕的关系 子宫腺肌病常合并难治性不孕。近年来研究^[4-7]显示子宫腺肌病可能影响基因表达、子宫蠕动的改变、内膜蜕膜化不全、子宫内膜腺体表面和基质中,有大量的巨噬细胞的聚集,由于其分泌细胞因子和活性氧(自由基)等降低子宫内膜容受性,干扰胚胎的着床,进而降低患者的生育能力和 IVF-ET 的妊娠结局。有报道^[8]表明在赠卵 IVF 周期治疗中,子宫腺肌病并不影响胚胎种植,但该研究提示病例组的胚胎种植率明显低于对照组。

3.2 GnRH-a 联合 IVF-ET 对子宫腺肌病合并不孕症的治疗作用 子宫腺肌病是雌激素依赖性疾病,目前的主要治疗方法是采用 GnRH-a 治疗。GnRH-a 与脑垂体上的 GnRH 受体结合,抑制 LH 和 FSH 的分泌,使体内呈现低雌激素状态,起到药物性卵巢去势的作用,低雌激素水平使子宫腺肌病的病灶减小、萎缩、子宫体积明显缩小,痛经症状明显改善。另外 GnRH-a 具有调节体内免疫的作用,抑制组织中的一氧化氮、过氧硝酸盐和芳香化酶 P450 的表达^[9-10],减少组织中的炎症反应和血管生成,诱导细胞凋亡^[11],从而改善子宫内膜对胚胎的接受性。子宫腺肌病患者自然妊娠率很低,而行 IVF-ET 则可提高妊娠率,与子宫腺肌病患者可能存在精子运输障碍、受精率低、子宫输卵管运输能力下降等相关,行 IVF-ET 可部分纠正上述不利因素,改善妊娠情况。

3.3 子宫腺肌病患者的 IVF-ET 妊娠结局 本组资料分析显示病例组的获卵数、受精数、卵裂数、受精率、卵裂率均明显低于对照组,可能由于 GnRH-a 对卵巢的长期抑制作用,短期内卵巢对外源性 FSH/HMG 的反应阈值升高,总 FSH/HMG 用量增加,成熟卵泡数及获卵数偏少。使用 GnRH-a 治疗可以减

轻子宫肌层纤维化程度,改善内膜炎性反应,提高 IVF-ET 的临床妊娠率和种植率^[12],但是 GnRH-a 治疗依然不能根治子宫腺肌病的肌层纤维化改变,子宫肌层与子宫内膜的交界区的破坏影响最初的胚胎种植和此后的胎盘形成^[13],导致流产风险增加。在赠卵周期中,尽管子宫腺肌病患者临床数据和生物学标记提示胚胎种植并未受影响,但自然流产率仍明显增高^[7]。Juang et al^[14]通过回顾性分析也发现子宫腺肌病的早产率包括自发早产率和胎膜早破率升高。本研究结果也同样表明病例组的自然流产率、早产率、胎膜早破率显著增高。临床和实验室证据支持大多数的早产发生主要有四方面诱因:①产妇产或胎儿下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活;②子宫蜕膜绒毛膜、羊膜或全身的炎症反应;③蜕膜的出血(胎盘早剥);④子宫的病态膨胀^[15]。子宫腺肌病和早产之间的关系更倾向的是子宫蜕膜绒毛膜、羊膜或全身的炎症反应。此外,子宫腺肌病患者的子宫纤维化加重,孕期很难随着胎儿的生长而相应的增加,流产和早产的发生增多。

胎盘形成缺陷被认为是妊娠期高血压疾病的源头,滋养细胞不能浸入子宫合适位置、浸润过浅、滋养细胞数量不足以及螺旋动脉重塑障碍形成相对缺氧的滋养层组织和造成子宫胎盘血流减少导致妊娠期高血压疾病、宫内胎儿生长受限的发生^[16]。胎盘血供不足同样也是前置胎盘的危险因素,前置胎盘往往会妊娠晚期出血,易导致早产和低体重儿的出生。子宫腺肌病的蜕膜化过程中螺旋动脉的重塑障碍,血管阻力和胎盘形成障碍的风险增加,与妊娠期高血压疾病、早产和低体重儿等异常的产科结局有关^[17]。本资料显示子宫腺肌病患者的妊娠期高血压疾病、妊娠期贫血、前置胎盘和体重过低产儿的发生率并未有明显的改变,但是病例组出生的胎儿体重明显降低,可能与 IVF 治疗前 GnRH-a 的使用有关,有待样本扩大后进一步证实。

综上所述,子宫腺肌病对患者的妊娠结局有负面影响。GnRH-a 联合 IVF-ET 的治疗对子宫腺肌病本身有诸多的益处,但是对于子宫腺肌病带来的负面妊娠结局包括较高的流产率、早产率、胎膜早破率等的治疗手段仍然需要进一步的研究。

参考文献

- [1] Salim R, Riris S, Saab W, et al. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF [J]. Reprod BioMed On-

- line, 2012, 25(3): 273–7.
- [2] Meredith S M, Sanchez-Ramos L, Kaunitz A M. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and metaanalysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201(1): 107. e1–6.
- [3] 王玉侠, 魏兆莲. 子宫腺肌病对体外受精-胚胎移植临床结局的影响 [J]. *中国基层医药* 2010, 17(21): 2897–8.
- [4] Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility [J]. *Reprod BioMed Online*, 2012, 24(1): 35–46.
- [5] Mehasseb M K, Bell S C, Pringle J H, et al. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium [J]. *Fertil Steril*, 2009, 93(7): 2130–6.
- [6] Tremellen K, Russell P. Adenomyosis is a potential cause of recurrent implantation failure during IVF treatment [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2011, 51(3): 280–3.
- [7] Tremellen K P, Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: Adenomyosis and macrophages [J]. *J Reprod Immunol*, 2012, 93(1): 58–63.
- [8] Martinez-Conejero J A, Morgan M, Montesinos M, et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation [J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(4): 943–50.
- [9] Kamada Y, Nakatsukal M, Asagiri K, et al. GnRH agonist-suppressed expression of nitric oxide synthases and generation of peroxynitrite in adenomyosis [J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(12): 2512–9.
- [10] Ishihara H, Kitawaki J, Kado N, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas [J]. *Fertil Steril*, 2003, 79 Suppl 1: 735–42.
- [11] Khan K N, Kitajima M, Hiraki K, et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(3): 642–53.
- [12] Ku S Y, Suh C S, Kim S H, et al. A pilot study of the use of low dose human menopausal gonadotropin in ovulation induction [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2003, 109(1): 55–9.
- [13] Home A W, Critchley H O. The effect of uterine fibroids on embryo implantation [J]. *Semin Reprod Med*, 2007, 25(6): 483–9.
- [14] Juang C M, Chou P, Yen M S, et al. Adenomyosis and risk of preterm delivery [J]. *BJOG*, 2007, 114(2): 165–9.
- [15] Slattery M M, Morrison J J. Review: preterm delivery [J]. *Lancet*, 2002, 360(9344): 1489–97.
- [16] Kadyrov M, Kindom J C, Huppertz B. Divergent trophoblast invasion and apoptosis in placental bed spiral arteries from pregnancies complicated by maternal anemia and early onset preeclampsia/intrauterine growth restriction [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 194(2): 557–63.
- [17] Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis [J]. *Placenta*, 2013, 34(2): 100–5.

Outcome analysis of adenomyosis patients achieved pregnancy through combined treatment of IVF-ET and GnRH-a

Zhang Longyu, Xing Qiong, Wu Juan, et al

(Reproductive Medical Center, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To analyze the impact of adenomyosis on outcomes of women achieved pregnancy through combined treatment of GnRH-a and IVF-ET. **Methods** A retrospective study of 156 infertile women, including 56 patients with infertility due to adenomyosis and 100 patients with tubal factor infertility. All patients obtained pregnancy through IVF-ET. **Results** Oocytes-retrieved number (11.54 ± 7.35 vs 15.56 ± 7.25), fertilization rate (68.73% vs 81.43%), cleavage rate (93.24% vs 97.79%), implantation rate (41.79% vs 56.96%) and birth weight (2.81 ± 0.80 vs 3.22 ± 0.76) in the adenomyosis group decreased obviously, compared to the tubal factor group ($P < 0.05$). Rates of spontaneous abortion (25.00% vs 10.00%), preterm birth (28.57% vs 10.00%), premature rupture of membranes (16.67% vs 3.33%) increased significantly in the adenomyosis group ($P < 0.05$). Rates of small-for-gestational-age (SGA) infants (28.57% vs 16.67%), pregnancy hypertension (9.52% vs 7.78%), pregnancy anemia (7.14% vs 5.56%), placenta previa (4.76% vs 5.56%) between the two groups were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The rates of adverse pregnancy outcome in adenomyosis patients increase significantly, compared to patients with tubal factor infertility.

Key words adenomyosis; tubal factor; IVF-ET; GnRH-a; pregnancy outcome