

口服避孕药对体外受精-胚胎移植术中 卵巢反应不良患者的意义

李舟¹,朱桂金^{1,2},靳镭¹,章汉旺¹

(华中科技大学同济医学院 1. 附属同济医院妇产科; 2. 计划生育研究所, 武汉 430030)

[摘要] **目的** 研究促排卵周期前应用口服避孕药(OCP)对体外受精-胚胎移植术(IVF-ET)中卵巢反应不良者的意义。**方法** 将143例行IVF-ET的卵巢反应不良患者按排卵周期前是否使用过OCP药分为OCP治疗组69例和对照组74例,对入选患者的病历资料进行统计分析,评估口服避孕药对患者促排卵的效果以及对IVF-ET手术结果的影响。**结果** 预先使用OCP的患者促性腺激素用量[平均(44.06±9.30)支]较对照组[平均(51.37±13.68)支]少,周期取消率(11.6%)较对照组(25.7%)低(均 $P < 0.05$),但两组获卵数、受精率、临床妊娠率等均差异无显著性。**结论** 对卵巢反应不良的患者,在行IVF-ET前口服避孕药可改善促排卵治疗效果,降低周期取消率。

[关键词] 避孕药,口服;体外受精-胚胎移植;反应不良

[中图分类号] R979.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2007)02-0168-03

Effect of Oral Contraceptive Pills on Poor Responder Patients Undergoing In Vitro Fertilization-Embryo Transfer Cycles

LI Zhou¹, ZHU Gui-jin^{1,2}, JIN Lei¹, ZHANG Han-wang¹ (1. Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Tongji Hospital; 2. Institute of Family-Planning, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT Objective To study the effect of oral contraceptive pills (OCP) administered before the stimulation cycle on poor responder patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) cycles. **Methods** 143 poor responder patients undergoing IVF-ET cycles were divided into 2 groups according to the history whether the patients had been treated with OCP before the ovulatory period (trial group, $n = 69$) or not treated with the drug (control group, $n = 74$). A statistical analysis of the anamnestic data of the patients was carried out for the assessment of the ovulation-promoting effect of OCP and their influence on the IVF-ET operation. **Results** The required dosis of gonadotrophin was lower in patients pre-treated with OCP [(51.37 ± 13.67) amps] than that in patients of the control group [(44.06 ± 9.30) amps] ($P < 0.05$). The cycle cancel rate in patients of the trial group (11.6%) was also lower than that in patients of the control group (25.7%) ($P < 0.05$). The differences between patients of the 2 groups with respect to number of oocyte retrieval, fertilization rate and clinical pregnancy rate, however, were insignificant. **Conclusion** OCP administered before IVF-ET were shown to improve the effect of ovulation-promotive treatment and decrease the cycle cancel rate in poor responder patients.

KEY WORDS Oral contraceptive pill; In vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET); Poor responder

近年来,体外受精-胚胎移植技术(IVF-ET)已成为不孕症治疗的重要手段之一。应用该项技术需要使用促性腺激素对女方进行超排卵控制,以获得足够数量的成熟卵泡,而在实际应用中发现,有相当一部分患者对促性腺激素并不敏感,称为卵巢低反应者(poor responder)。促性腺激素对这部分患者的治疗结果不理想,表现在即使大量使用促性腺激素,发育卵泡仍很少,且生长慢,周期去效率高,临床妊娠率低,并常伴有卵母细胞的受精率低和胚胎质量低下等^[1]。在不同的文献中,由于判定标准不一,卵巢反应不良者的发生率为5%~18%^[2]。

卵巢反应不良是IVF-ET术中一个相当棘手的问题,如何提高这部分患者促排卵治疗的质量,一直是助孕技术研究的热点^[3]。有学者认为,在促排卵前预先使用若干周期的口服避孕药(OCP)是一种简便、经济的改善卵巢反应性的方法,但对此观点也存在争议。笔者对几年来在本院进行体外受精-胚胎移植术中反应不良者的治疗方案进行了回顾性分析,希望能对临床工作提供一定的借鉴。

1 材料与方法

1.1 临床资料 入选患者143例,入选标准:①基础FSH>10 U·L⁻¹;②既往有卵巢反应不良病史;③年龄>39岁。其中19例在治疗前使用了1~3个周期的OCP,69例在促排卵周期前应用了OCP,将这部分患者设为研究组(OCP组),其余74例未使用OCP者设为对照组。

[收稿日期] 2006-04-23 **[修回日期]** 2006-05-08

[作者简介] 李舟(1976-),男,广东广州人,在读博士,主要从事生殖医学研究。电话:(0)13006127670, E-mail: lizhou618@hotmail.com。

1.2 研究方法 OCP 组患者在促排卵前的 1~3 个月经周期内,均自每个月经周期的第 5 天始口服避孕药去氧孕烯/炔雌醇(商品名:妈富隆,孕烯醇酮 150 mg + 炔雌醇 30 μg,欧加农公司生产)或敏定偶(孕二烯酮 75 μg + 炔雌醇 30 μg,惠氏制药),1 片·d⁻¹,连续服用 3 周后停药,待月经来潮,服药最后一个月的月经周期第 21 天开始以 GnRH_a 行垂体降调节。对照组按照常规长方案,于促排卵前 1 个月经周期黄体高峰期开始垂体降调节。降调药物采用短效曲普瑞林(商品名:达必佳,辉瑞制药有限公司)0.1 mg 皮下注射,隔天一次,根据垂体降调的满意程度决定用药天数,最多者直至促排卵周期注射 HCG 日;促排卵药物采用重组 FSH(商品名:果纳芬,瑞士雪兰诺)与 HMG(商品名:普格纳,雪兰诺或 HMG,丽珠制药有限公司),有两个以上的卵泡(需根据实际个体差异情况决定)达到 18 mm 时肌内注射 HCG 10 000 U。36 h 后行超声介导下经阴道采卵术,采卵当天行受精术,经过胚胎体外培养,采卵后 48~72 h 行胚胎移植。比较两组患者的促排卵效果与 IVF-ET 术结果。

1.3 统计学方法 对所的数据采用 *t* 检验和卡方检验。

2 结果

2.1 两组患者一般情况 结果见表 1。由表 1 可知,两组患者的平均年龄差异无显著性,OCP 组月经第 3 天基础 FSH 水平明显高于对照组(*P* < 0.05)。两组原发不孕的比例、手术方式等一般情况均差异无显著性,两组具有可比性。

表 1 两组患者一般情况统计结果 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	平均年龄/ 岁	基础 FSH	原发不孕 例数	第一次周期 例数
OCP 组	69	36.98 ± 6.42	10.23 ± 5.17	27	49
对照组	74	37.34 ± 5.67	9.96 ± 3.98	32	62

2.2 两组促排卵过程中卵巢反应性 结果见表 2。由表 2 可知,在促排卵治疗中,OCP 组患者平均 Gn 用量较对照组少,周期取消率较对照组低,成熟卵泡数也较多(均 *P* < 0.05)。

表 2 两组患者促排卵过程中卵巢反应性

组别	例数	Gn 用量/ 支	周期取 消数	E ₂ 峰值/ (pg·mL ⁻¹)	>15 mm 卵 泡数
OCP 组	69	44.06 ± 9.36 ^{*1}	8 ^{*1}	526.176 ± 214.19	5.84 ± 2.18 ^{*1}
对照组	74	51.37 ± 13.67	19	449.700 ± 185.48	3.15 ± 1.94

与对照组比较,^{*1}*P* < 0.05

2.3 两组手术结果 结果见表 3。由表 3 可见,OCP 组获卵数较对照组多,但差异无显著性,两组受精率、临床妊娠率等亦差异无显著性。

表 3 两组患者手术结果 $\bar{x} \pm s$

组别	获卵数	受精率/ %	可移植 胚胎数	临床妊娠 例数
OCP 组	5.92 ± 1.98	52.32 ± 10.29	2.46 ± 1.98	10
对照组	4.39 ± 2.16	56.65 ± 14.10	2.23 ± 2.05	13

未采卵而取消周期者未统计获卵数、受精率与可移植胚胎数

3 讨论

在 IVF-ET 术前应用 OCP 有助于改善结果,该观点在多年以前即已被提出,并在一些临床研究中得到支持。对此的解释主要有以下几点。①改善“高 FSH 环境”对残存卵泡的“毒害”:正常女性卵巢内,在始基卵泡发育过程中,FSH 受体水平是一个逐渐增加的过程,这有利于其在卵泡早期被募集而得到继续发育的能力。而在卵巢储备低下的患者的卵巢内,虽然仍残存少量有继续成熟能力的始基卵泡,但由于患者体内 FSH 维持在较高水平,从而抑制了始基卵泡上 FSH 受体水平的增加,结果导致卵泡未能得到募集而走向退化。这就是所谓的高水平 FSH 对卵泡的“毒害”作用,也是对促性腺激素反应不良的重要原因之一^[4]。而口服避孕药内的高效孕激素成分可以通过负反馈抑制 FSH 水平的上升,有“上调”FSH 受体的作用,从而保护了残存的卵泡,有助于卵泡的募集,从而改善卵巢的反应性。②抑制排卵,调节周期:OCP 有抑制排卵的作用,在促排卵前使用可以抑制术前几个周期的排卵,从而使卵巢得到一个“休息”的过程,从而有助于改善卵巢对促性腺激素的反应性。另外,使用 OCP 时一般月经周期正常,有利于降调药物的使用^[5]。③由于 OCP 对性腺轴的负反馈作用,最近有学者认为 OCP 能部分甚至完全取代 GnRH-a 的降调节作用,减少 GnRH_a 的用量,从而能避免 GnRH-a 的过度抑制作用,提高卵巢反应性^[6]。但也有不少学者对以上观点提出了质疑,认为预先使用 OCP 并未能改善卵巢反应不良患者的结果^[7]。

笔者研究发现,OCP 组与对照组比较,卵巢反应性的确得到了部分改善(Gn 用量较低,周期取消率下降,发育卵泡数增加,获卵数也有一定的增加,但差异无显著性),但两组胚胎质量与临床妊娠率差异并无显著性。因此,笔者初步认为:①对于 FSH 水平升高对卵巢反应性的影响,OCP 可能有改善作用,但由于始基卵泡的发育到成熟周期约为 3 个月,因此用药可能也要持续相应的时间。在本实验中,服药的周期为 1~3 个不等,结果已有一定的改善。其中有 4 例基础 FSH 大于 10 的患者经正规服用 OCP 3 个周期后,复查

FSH 均降至正常水平,并在促排卵治疗中获得了满意的效果,其中 1 例还获得了临床妊娠(因例数少,在结果部分中未列出)。因此,有理由认为预先正规使用约 3 个周期的 OCP 有助于改善高 FSH 水平患者的卵巢反应性;②应用 OCP 有助于垂体快速到达降调节状态;笔者另外对研究对象中采取“停止”方案降调节(即垂体达到充分降调水平后即停用 GnRHa,开始使用 Gn 促排卵)的病例进行分析后发现,OCP 组相比对照组的患者需要更少剂量的 GnRHa 就能达到理想的降调状态(因例数少,未在结果中列出),由此笔者认为,OCP 能部分代替 GnRH 的降调节作用,从而减少了 GnRHa 的使用,反过来又避免了垂体的过度抑制,而有助于改善卵巢的反应性。③至于两组的胚胎质量及临床妊娠率未见统计学差异的原因,笔者认为可能因为卵巢反应不良患者的残存卵泡除了数目少外,其本身质量可能就存在异常(如染色体变异,胞质老化等),这些都不是使用 OCP 所能解决的问题。

综上所述,笔者认为预先使用口服避孕药能在一定程度上改善 IVF-ET 术中卵巢储备低下的患者对促排卵药物的反应性,从而减少用药量,降低周期的取消率,值得在临床上推荐使用。但是,可能由于患者自身因素的局限,目前尚未能发现其对最终的治疗结果有所帮助。

[参考文献]

[1] KOVACS P, BARG P E, WITT B R. Hypothalamic-pituitary suppression with oral contraceptive pills does not improve outcome in poor responder patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles[J]. *J Assist Reprod Genet*,2001,18(7):391-394.

[2] TARLATZIS C, ZEPHIDIS A, GRIMBIZIS A. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*,2003,9(1):61-76.

[3] UBALDI M, RIENZIL A, FERREROS, et al. Management of poor responders in IVF[J]. *Reprod Biomed Online*,2005,10(2):235-246.

[4] MARTIN J S, NIKER J A, TUMMOV I S, et al. Future in vitro fertilization pregnancy potential of women with variably elevated day 3 follicle-stimulating hormone levels[J]. *Fertil Steril*,1996,65(6):1238-1240.

[5] BARMATL I, CHANTILISS J, HURSTB S, et al. A randomized prospective trial comparing gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist/recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) versus GnRH-agonist/rFSH in women pretreated with oral contraceptives before in vitro fertilization[J]. *Fertil Steril*,2005,83(2):321-330.

[6] KOVA S, BARG P E, WITT B R, et al. Hypothalamic-Pituitary Suppression with Oral Contraceptive Pills Does Not Improve Outcome in Poor Responder Patients Undergoing In Vitro Fertilization-Embryo Transfer Cycles[J]. *J Assi Repro Genetics*,2001,7:391-394.

[7] AL-MIZYENE A, SABATINIL B, LOWERA M, et al. Does pretreatment with progestogen or oral contraceptive pills in low responders followed by the GnRHa flare protocol improve the outcome of IVF-ET? [J]. *J Assist Reprod Genet*,2000,17(3):140-146.

根据前驱症状施药 能有效减轻复发性生殖器疱疹病情

邓云华,李 皓,陈兴平

(华中科技大学同济医学院附属同济医院皮肤科,武汉 430030)

[摘要] 目的 探讨利用前驱症状的“警示”信号尽早使用国产法昔洛韦胶囊对复发性生殖器疱疹(RGH)临床疗效的影响。**方法** 将 60 例 RGH 患者随机分为试验组和对照组各 30 例。试验组患者于复发的前驱症状出现时经自行判断而尽早服用备用法昔洛韦胶囊,每次 0.25 g,tid,连用 6 d,皮损处外搽 1% 喷昔洛韦乳膏,第 2 次复发时给药方法同前;对照组患者于复发后立即复诊用药。记录两组患者复发皮损面积、复发间隔时间与皮损痊愈时间。**结果** 试验组复发皮损面积较对照组显著缩小($P < 0.01$),试验组复发皮损痊愈时间较对照组显著缩短($P < 0.01$),两组 2 次复发后间隔时间差异无显著性。**结论** 利用 RGH 前驱症状的“警示”信号在复发的最早期及时使用有抗疱疹病毒药物的疗法能有效减轻 RGH 复发病情。

[关键词] 法昔洛韦;生殖器疱疹,复发性;前驱症状;复发病情

[中图分类号] R978.7;R752.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2007)02-0170-02

近年来,复发性生殖器疱疹(RGH)的病原体单纯疱疹病毒(HSV)-2 已被证实为 HIV 性传播的重要协同因素之一^[1]。在临床上,RGH 有容易反复发作、难以治愈的特点。因此,积极寻找有效控制 RGH 的药物与措施已成为当前研究的焦点^[2]。

RGH 患者常因病情反复发作而痛苦不堪,他们多焦虑不安而思想包袱沉重,其中多在皮损形成前出现前驱症状。为对这些 RGH 患者尽早实施抗病毒治疗以提高临床疗效,笔者尝试以前驱症状为“警示”信号而及时服药的方法治疗了 30 例 RGH 患