

## • 短篇论著 •

## 甲氨蝶呤治疗异位妊娠对体外受精结局的影响分析

赵庆红 石华 李星 杨菁

**【摘要】目的** 探讨孕龄期妇女行甲氨蝶呤治疗异位妊娠对后续体外受精结局的影响。**方法** 对106例体外受精低反应周期的相关资料进行回顾性统计学分析,其中不孕原因为宫外孕引起的输卵管因素的占34个周期,根据异位妊娠治疗手段的不同分为异位妊娠化疗组、保守手术组和患侧输卵管切除术3组,比较各组的获卵数、优胚数、妊娠率。**结果** 异位妊娠化疗组、保守手术组和患侧输卵管切除组3组间的获卵数、优胚数、妊娠率进行比较均无统计学差异( $P>0.05$ )。但是,保守手术治疗组的获卵数、优胚数及妊娠率较高。**结论** 甲氨蝶呤治疗异位妊娠对体外受精的结局没有产生明显影响,但是仍然可能是体外受精周期低反应的一个原因,在对有生育要求的宫外孕患者进行治疗时要选择对卵巢功能影响小的方式。

**【关键词】** 妊娠,异位; 药物疗法; 妊娠率

化疗是肿瘤治疗的重要方法之一,目前也广泛用于异位妊娠的保守治疗。由于化疗药物的选择性较差,在杀伤肿瘤细胞的同时对正常组织细胞也有明显的细胞毒性作用,因此对宫外孕妇女进行化疗是否也会对卵巢组织造成损伤引起了很多学者的关注。本文重点分析异位妊娠行甲氨蝶呤治疗后进行体外受精-胚胎移植助孕治疗的结局,以期发现化疗对卵巢的储备功能是否有不良影响。

## 一、资料与方法

1. 研究对象:2009年1月至2010年8月在本生殖中心接受体外受精治疗的低反应周期106个,其中因异位妊娠引起的输卵管因素有34个周期,异位妊娠进行化疗组7个周期,异位妊娠保守手术组7个周期,进行患侧输卵管切除组20个周期。

2. 方法:(1)超促排卵方案:主要是长方案和短方案,具体方法见参考文献<sup>[1]</sup>。(2)体外受精-胚胎移植:所获卵子在37℃、5%CO<sub>2</sub>培养箱培养,根据男方精液情况采取体外受精,受精后第1天观察原核形成情况,第3天观察胚胎发育情况并在腹部超声引导下进行胚胎移植,剩余的可利用胚胎冷冻保存。(3)胚胎质量分级:根据胚胎形态特征将第2天或第3天胚胎进行如下分级。A级:细胞大小相对均匀,形状规则,碎片≤5%卵裂球面积;B级:细胞大小略不均,形状略不规则,碎片5%~20%;C级:细胞大小明显不均,可有明显的形态不规则,碎片21%~50%;D级:细胞大小严重不均,碎片>50%。第2天细胞数≥4的A和B级胚胎,第3天细胞数≥6的A和B级胚胎为优质胚胎;第2天细胞数<4的A和B级胚胎或细胞数>4的C级胚胎,第3天细胞数<6的A和B级胚胎或细胞数≥6的C级胚胎为非优质胚胎。(4)妊娠判断及监测:胚胎移植后第12天测定血清β-HCG,阳性者(β-HCG>10 IU/L)在移植后第30天行阴道超声检查。超声提示宫外或宫内孕囊且可见胚芽者为临床妊娠。

3. 统计学方法:所有数据使用SPSS 13.0软件包进行分析。统计检验主要用 $t$ 检验和 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 二、结果

1. 患者的一般情况:共34个周期,化疗组和保守手术组分别7个周期,患侧输卵管切除组有20个周期。患者年龄21~40(31.12±3.25)岁,异位妊娠术后的不孕年限1~8年,平均(4.51±2.82)年,平均获卵数(3.6±1.6)个,平均优胚数(1.2±0.9)个,妊娠率29.4%。

2. 34个异位妊娠引起的输卵管因素不孕患者的体外受精结局(表1):化疗组患者的获卵数和优质胚胎数低于后两组,但是差异无统计学意义( $P>0.05$ ),患侧输卵管切除组的妊娠率低于前两组,但是差异没有统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 34个周期的体外受精结局

组别	周期 (个)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	获卵数 (个, $\bar{x} \pm s$ )	优胚数 (个, $\bar{x} \pm s$ )	妊娠率 (%)
化疗	7	36.4±3.4	3.1±1.6	1.1±0.9	28.6(2/7)
保守	7	32.0±5.0	4.0±0.8	2.1±1.5	42.8(3/7)
切除	20	33.6±4.7	3.8±1.2	1.6±1.5	25.0(5/20)
$P$ 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:两两比较, $P$ 均>0.05

## 三、讨论

化疗是肿瘤治疗中比较重要的一种方法,育龄妇女在接受化疗时,卵巢功能可能会受到影响,出现月经紊乱、闭经等围绝经期症状,甚至会导致不孕<sup>[2]</sup>。因此化疗在提高育龄期妇科肿瘤患者生存率的同时,可能会降低其生育力,给女性身心健康带来极大的影响。本研究分析了宫外孕引起的输卵管因素不孕患者的相关资料,报道了化疗对体外受精结局的影响。

影响女性生理和生育功能的化疗药物分为三类:一是具有明显性腺毒性的药物,主要是烷化剂,如环磷酰胺(CTX)、氮芥等;二是对性腺毒性小的药物,如甲氨蝶呤、氟尿嘧啶(5-FU)、6-基嘌呤等<sup>[3]</sup>;三是对性腺毒性尚不肯定的药物,如顺铂、长春新碱等。其中环磷酰胺是最常见的可引起卵巢功能损害的药物。化疗药物剂量、浓度、给药方式、用药时间和患者年龄等均对卵巢损害的程度有影响<sup>[3]</sup>。

化疗药物引起的卵巢损伤表现为卵巢萎缩,卵巢皮质增厚,结构混乱,间质纤维化;组织学显示组织缺氧、细胞间水肿、线粒体肿胀、空泡化等;严重者染色质浓缩边集,核膜溶解,偶可见凋

亡小体。化疗药物导致卵巢功能损害的机制尚未完全清楚。细胞凋亡可能是化疗药物引起卵巢结构及功能破坏的重要机制,进一步研究提示可能与神经酰胺和鞘氨醇-1-磷酸介导的细胞凋亡有关<sup>[4]</sup>。

药物保守治疗适用于早期输卵管妊娠,要求保存生育能力的年轻患者。甲氨蝶呤是一种十分有效的叶酸拮抗剂,可以抑制二氢叶酸还原酶,阻止嘌呤和嘧啶的合成,从而干扰DNA的合成和细胞倍增。自1982年,甲氨蝶呤被广泛用于未破裂型输卵管妊娠的治疗,它主要通过抑制滋养细胞的合成使胚胎坏死、溶解而达到治疗的目的。妊娠时滋养细胞活跃,滋养细胞对甲氨蝶呤高度敏感,现在甲氨蝶呤已经是最常用的治疗输卵管妊娠的药物<sup>[5]</sup>,治疗方法有口服、静脉注射、腹腔镜或阴道超声引导下局部注射。

Saurel-Cubizolles等<sup>[6]</sup>认为妊娠前或妊娠期暴露于抗肿瘤药物的护士,自然流产或异位妊娠率增加。Valanis等<sup>[7]</sup>研究表明母方职业性接触抗肿瘤药物会导致自然流产率及死胎率增加。这些现象引起了临床工作者对宫外孕化疗对妇女生育力影响的关注。甲氨蝶呤治疗宫外孕是否干扰随后生育率,干扰持续时间等,目前国内外相关研究较少,尚无定论。Payson等<sup>[8]</sup>指出甲氨蝶呤治疗宫外孕对卵巢的储备及后续体外受精结局有不利影响,表现为甲氨蝶呤治疗后基础卵泡刺激素(bFSH)升高( $P=0.08$ ),体外受精妊娠率(18%)降低。Orvieto等<sup>[9]</sup>研究了14例宫外孕甲氨蝶呤治疗后辅助生殖技术结局,结果表明甲氨蝶呤对辅助生殖技术中的各观察指标均没有不良影响。McLaren等<sup>[10]</sup>重点研究了甲氨蝶呤治疗宫外孕后干扰生育率的持续时间,在甲氨蝶呤治疗宫外孕后6个月以内的窦卵泡数(AFC)和bFSH均低于甲氨蝶呤治疗前,差异具有统计学意义。在甲氨蝶呤治疗后6个月以后,患者的AFC和bFSH与甲氨蝶呤治疗前相比,均无统计学差异。这些结果表明甲氨蝶呤对生育力的影响具有时间依赖性和可逆性。这可能是和甲氨蝶呤的毒性代谢周期(4~6个月)有关,也可能是和卵泡的生长周期(9个月)有关,甲氨蝶呤主要影响原始卵泡和成熟卵泡,而不是窦前卵泡和窦状卵泡。本文重点研究了化疗组和保守手术、输卵管切除组之间的获卵数、优质胚胎数及妊娠率等体外受精指标,三组间比较均不具有统计学意义,这可能是和患者甲氨蝶呤化疗宫外孕与体外受精助孕治疗之间的时间间隔比较长有关。

有学者认为腹腔镜下输卵管切除术、多剂量或单剂量甲氨蝶呤化疗治疗异位妊娠后的输卵管通畅率、宫内再孕率、重复异位妊娠率等相似<sup>[11]</sup>,因此对于有生育要求的育龄期宫外孕患者应该选择对卵巢功能损伤小的治疗方式。本研究中患侧输卵管切除组的获卵数和优质胚胎数均不低于化疗组,而临床妊娠率

则低于化疗组,可能的原因是切除输卵管后影响了子宫内膜的血液供应,导致子宫内膜的容受性不好而不能获得较好的临床妊娠率。

本研究中,保守手术组患者的获卵数、优质胚胎数及妊娠率均较高,说明保守手术对患者的后续体外受精结局影响较小。保守手术保留了患者的输卵管的正常形态,保留了输卵管的血管对卵巢的血液供应,因此对卵巢的功能不产生影响。

综上所述,甲氨蝶呤治疗异位妊娠对后续的体外受精的结局并没有产生明显的不良影响,但是可能是体外受精低反应的一个原因。甲氨蝶呤对卵巢功能的损伤需要进一步扩大样本量、分时间段进行研究。

### 参 考 文 献

- [1] 余楠,杨菁,赵庆红,等. 卵巢低反应患者不同剂量促性腺激素促排卵对体外受精结局的影响[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6: 1019-1021.
- [2] Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol, 1996, 14: 1718-1729.
- [3] Falcone T, Bedaiwy MA. Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. Curr Opin Obstet Gynecol, 2005, 17: 21-26.
- [4] Perez GI, Jurisicova A, Matikainen T, et al. A central role for ceramide in the age-related acceleration of apoptosis in the female germline. FASEB J, 2005, 19: 860-862.
- [5] 涂权梅, 沙圣芬, 杨安素, 等. 氨甲蝶呤联合米非司酮保守治疗异位妊娠的疗效及预后生殖状态. 中国妇幼保健, 2008, 23: 523-525.
- [6] Saurel-Cubizolles MJ, Job-Spira N, Estryng-Behar M. Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. Lancet, 1993, 341: 1169-1171.
- [7] Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents; self reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. J Occup Environ Med, 1999, 41: 632-638.
- [8] Payson J, Allard R, Alvero J, et al. Methotrexate affects ovarian reserve in treatment of ectopic pregnancies resulting from ART. Ferti and Steri, 2004, 82: s143-s144.
- [9] Orvieto R, Kruchkovich J, Zohav E, et al. Does methotrexate treatment for ectopic pregnancy influence the patient's performance during a subsequent in vitro fertilization/embryo transfer cycle? Fertil Steril, 2007, 88: 1685-1686.
- [10] McLaren JF, Burney RO, Milki AA, et al. Effect of methotrexate exposure on subsequent fertility in women undergoing controlled ovarian stimulation. Fertil Steril, 2009, 92: 515-519.
- [11] Buster JE, Krotz S. Reproductive performance after ectopic pregnancy. Semin Reprod Med, 2007, 25: 131-133.

(收稿日期: 2012-09-14)

(本文编辑: 戚红丹)