

论著·临床研究

贝依在子宫腺肌病合并不孕患者行体外受精-胚胎移植治疗中的应用*

李著艳, 龚宝兰[△], 马亚琳

(湖北医药学院附属人民医院妇科, 湖北十堰 442000)

摘要:目的 探讨醋酸亮丙瑞林微球(贝依)在子宫腺肌病合并不孕患者行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗中的应用效果。方法 选择 2012 年 1 月至 2016 年 5 月在该院生殖医学中心接受 IVF-ET 的子宫腺肌病合并不孕患者 122 例作为研究对象, 根据随机数字表法将其分为试验组与对照组, 各 61 例。试验组给予注射贝依治疗, 对照组给予注射醋酸曲普瑞林治疗, 然后均给予体外受精-胚胎移植治疗, 调查与随访预后情况。结果 试验组促性腺激素类药物(Gn)使用剂量少于对照组, 且 Gn 使用时间也明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验组人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日的促黄体生成素(LH)明显高于对照组, 而雌二醇(E2)、孕酮(P)与子宫内膜厚度明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验组的获卵数、可移植胚胎数低于对照组, 周期取消率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但两组临床妊娠率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 贝依在子宫腺肌病合并不孕患者行 IVF-ET 治疗中的应用能减少 Gn 使用剂量与使用时间, 促进性激素分泌正常, 提高患者的获卵数、可移植胚胎数, 降低周期取消率, 有很好的应用价值。

关键词: 贝依; 子宫腺肌病; 不孕; 体外受精-胚胎移植

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.12.012

中图法分类号:R711.6;R711.71

文章编号:1673-4130(2018)12-1451-04

文献标识码:A

Application of Evan Bayh in the treatment of adenomyosis with infertility by IVF-ET*

LI Zhuyan, GONG Baolan[△], MA Yalin

(Department of Gynaecology, the People's Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of leuprolide acetate microspheres (Evan Bayh) in the treatment of adenomyosis with infertility by IVF-ET. **Methods** From January 2012 to May 2016, 122 cases of adenomyosis combined with infertility were selected in the reproductive medicine center of the hospital as the research subjects, all the patients were randomly divided into experimental group and control group with 61 patients in each group according to the order of admission, the experimental group was received injection of Evan Bayh, the control group was given injection of triptorelin acetate treatment, and then all patients were given the in IVF-ET treatment, investigation and prognosis. **Results** The dosage of gonadotropins(Gn) in the experimental group was less than that in the control group, and the use time of Gn was lower than that of the control group, and the differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). The luteinizing hormone(LH) in the experimental group was significantly higher than that in the control group at the human chorionic gonadotropin(HCG) injection time, while the estradiol(E2), progesterone(P) and endometrium thickness were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The number of retrieved eggs and the number of transplantable embryos in experimental group were lower than those in control group ($P < 0.05$), the rate of cycle cancellation was higher than that of control group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in clinical pregnancy rate compared between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The application of Evan Bayh in adenomyosis combined with infertility patients in the treatment of IVF-ET can reduce the dose of Gn and the use of time, promote normal hormone secretion, improve the patient's oocyte number, the number of embryos, reduce the cycle cancellation rate, and has good application value.

Key words: Evan Bayh; adenomyosis; infertility; in vitro fertilization and embryo transfer

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81272866)。

作者简介: 李著艳, 男, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤基础及临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: lizhuyan321@163.com。

本文引用格式: 李著艳, 龚宝兰, 马亚琳. 贝依在子宫腺肌病合并不孕患者行体外受精-胚胎移植治疗中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(12): 1451-1454.

子宫腺肌病是指发病时子宫内膜腺体及间质侵入子宫肌层而导致的临床疾病,但是在我国的发病率明显提升^[1-2]。子宫腺肌病在临床上主要表现为痛经、月经失调等,其中 50% 合并不孕。辅助生殖技术(ART)为人工受孕的技术,包括体外受精-胚胎移植(IVF-ET)、人工授精等^[3-4]。IVF-ET 技术是指应用促性腺激素刺激多个卵泡发育,取卵子在体外受精并形成胚胎,然后在一定时间内再移植入宫腔,使其在母体子宫内继续发育的过程^[5-6]。虽然 IVF-ET 的应用能提高患者的妊娠率,但是胚胎植入的成功依赖于胚胎正常发育、子宫内膜容受性的功能协调性^[7-8]。促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-α)可以改善病灶对子宫的刺激,是治疗子宫腺肌病的常见药物之一^[9-10]。醋酸亮丙瑞林微球(贝依)属于国产 GnRH-α 制剂,本文探讨了贝依在子宫腺肌病合并不孕患者行 IVF-ET 治疗中的应用效果,希望为贝依的临床应用提供參考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月至 2016 年 5 月在本院生殖医学中心接受 IVF-ET 的子宫腺肌病合并不孕患者 122 例作为研究对象。纳入标准:(1)患者知情并同意参与本研究;(2)经阴道超声和盆腔 MRI 诊断为子宫腺肌病;(3)年龄<45 岁;(4)不孕时间≥1 年;(5)基础窦卵泡数和基础生殖内分泌示卵巢功能正常,获卵数 7~15 个;(6)月经规律,周期 25~35 d。排除标准:(1)子宫畸形、子宫内膜异位症、子宫肌瘤患者;(2)不孕因男方精子异常所致;(3)有体外 IVF-ET 禁忌证;(4)近 6 个月内接受过激素治疗者;(5)严重肝肾功能不全者。本研究得到医院伦理委员会的批准。根据随机数字表法将入选患者分为试验组与对照组,各 61 例。两组患者一般资料比较,差异有统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	不孕年限 (年)	基础窦卵 泡数(个)	体质量指数 (kg/m ²)	基础 LH (mIU/L)
试验组	61	39.43±4.54	5.21±3.33	3.44±2.14	22.11±1.42	5.59±1.49
对照组	61	39.91±4.29	5.74±3.11	3.24±1.71	21.98±2.11	5.13±1.22
<i>t</i>		0.234	0.321	0.298	0.442	0.301
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:LH 为促黄体生成素

1.2 治疗方法试验组 在月经来潮第 1~3 天皮下注射贝依(上海丽珠制药有限公司生产,国药准字 H20093852)给予 3.75 mg 剂量,4 周后重复注射,连续注射 5 支后,根据卵巢状况每日注射绝经期促性激素。对照组:在排卵后 5 d 超声测量子宫体积,同时隔

日注射醋酸曲普瑞林 0.1 mg,每天 1 次,共 7 次,然后根据卵巢状况每日注射绝经期促性激素。当患者在促进排卵过程中出现 2 个或以上卵泡直径>18 mm 后,于当晚给予人绒毛促性腺激素(HCG)10 000 IU 注射。注射 36 h 后在阴道超声辅助下取卵进行体外受精,受精 72 h 后移植 2~3 枚胚胎到患者体内。

1.3 观察指标 (1)移植后 14 d,对患者血清、尿 β-HCG 进行检测,若检测呈阳性则判定为生化妊娠,安胎治疗,继续移植后 4 周超声图像显示宫腔内存在孕囊,则判定为临床妊娠。(2)记录两组促性腺激素类药物(Gn)用量、Gn 使用时间;(3)记录与测定两组 HCG 注射日对患者雌二醇(E2)、孕酮(P)、LH 进行检测,并记录子宫内膜厚度;(4)统计两组获卵数、可移植胚胎数、周期取消率及临床妊娠率。

1.4 统计学处理 应用 SPSS20.0 软件进行数据统计分析,计数资料采用率表示,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,分别行 χ^2 检验和 *t* 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 Gn 使用情况比较 试验组 Gn 使用剂量少于对照组,Gn 使用时间也明显短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 Gn 使用情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Gn 用量(U)	Gn 使用时间(d)
对照组	61	2 597.83±987.64	11.03±2.26
试验组	61	1 345.28±824.55	8.56±3.19
<i>t</i>		8.184	5.332
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.2 两组检测情况比较 试验组 HCG 注射日的 LH 明显高于对照组,而 E2、P 与子宫内膜厚度明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组 HCG 注射日临床检测情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	E2 (pmol/L)	P (ng/mL)	LH (mIU/mL)	子宫内膜厚度 (mm)
对照组	61	1 387.25±743.86	1.02±0.35	6.14±4.83	9.86±2.28
试验组	61	974.62±467.54	0.87±0.26	11.73±6.61	7.11±1.93
<i>t</i>		7.244	4.298	6.333	4.114
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组胚胎移植结局比较 试验组获卵数、可移植胚胎数低于对照组,周期取消率高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组临床妊娠率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组胚胎移植结局比较(±s)

组别	<i>n</i>	获卵数 (个)	可移植胚 胎数(个)	周期取消率 [<i>n</i> (%)]	临床妊娠率 [<i>n</i> / <i>n</i> (%)]
对照组	61	3.46±1.67	2.06±1.25	10(16.39)	16/51(31.37)
试验组	61	2.75±1.43	1.39±1.04	21(34.43)	14/40(35.00)
<i>t</i>		5.394	6.393	7.200	0.209
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

3 讨 论

子宫腺肌病是一种常见的妇科病,在形态学上属良性疾病,但是临床上表现为病情迁延,严重者可导致不孕^[11]。目前子宫腺肌病合并不孕的发病机制尚不明确,但大多认为与雌激素有关^[12]。ART 是为了解决夫妻双方不孕、不育而诞生的,但是由于患者病情的日益复杂化,子宫腺肌病合并不孕的周期妊娠率并没有得到显著提高^[13]。

目前,对于子宫腺肌病合并不孕患者常用 IVF-ET 治疗,但传统的超促排卵方案的疗效有限^[14]。贝依是一种 GnRH-α 缓释制剂,可抑制体内一氧化氮、过氧硝酸盐、芳香化酶的表达,可有效减少血管生成和组织中炎性反应,从而起到调节机体内免疫作用,诱导细胞发生凋亡,从而增加子宫内膜对胚胎接受度。本研究显示,试验组的 Gn 使用剂量少于对照组, Gn 使用时间也明显短于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。这可能是由于使用贝依后,患者体内雌激素水平降低,从而导致子宫腺肌病病灶部位缺乏支持,继而萎缩,有利于减少 Gn 使用剂量与使用时间^[15]。

胚胎植入由相关激素及各种细胞因子介导完成,也是胚胎与具有可接受性子宫内膜间的相互适应过程^[16]。子宫腺肌病患者卵巢长期受到 GnRH-α 抑制,对外源性卵泡刺激素(FSH)反应阈值升高,致使 FSH 用量增加,导致获卵数反而减少^[17]。使用 GnRH-α 治疗可减轻内膜炎症与子宫肌层纤维化,但是 GnRH-α 治疗子宫腺肌病不能根治肌层纤维化改变,从而增加流产风险^[18]。本研究显示,试验组 HCG 注射日的 LH 水平明显高于对照组,而 E2、P 与子宫内膜厚度明显低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。原因主要在于,贝依作为一种 GnRH-α 缓释制剂,能够将患者的子宫体积有效缩小,让机体自身雌激素水平减低,从而降低子宫内膜厚度。

子宫腺肌病可导致胎盘形成缺陷,滋养细胞浸润,从而引发妊娠期高血压,并限制胎儿生长^[19]。子宫腺肌病的蜕膜化过程中影响胎盘形成和血管阻力,容易形成妊娠期间的各种并发症^[11]。有研究表明, GnRH-α 可在垂体上 GnRH-α 受体结合,起到药物性

卵巢去势作用,抑制 FSH 和 LH 分泌^[20-21]。本研究显示,试验组的获卵数、可移植胚胎数低于对照组,周期取消率高于对照组差异均有统计学意义(*P*<0.05),而两组临床妊娠率对比,差异无统计学意义(*P*>0.05),表明贝依的应用能提高患者的获卵数、可移植胚胎数,降低周期取消率。

总之,贝依在子宫腺肌病合并不孕患者行 IVF-ET 治疗中的应用能减少 Gn 使用剂量与使用时间,促进性激素分泌正常,提高患者的获卵数、可移植胚胎数,降低周期取消率,有很好的应用价值。

参考文献

[1] LE BRAS A, HESTERS L, GALLOT V, et al. Shortening gametes co-incubation time improves live birth rate for couples with a history of fragmented embryos[J]. Syst Biol Reprod Med, 2017, 7(20):1-7.

[2] MICHNOVA L, DOSTAL J, KUDELA M, et al. Vaginal use of micronized progesterone for luteal support. A randomized study comparing Utrogestan® and Crinone® 8 [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2017, 161(1):86-91.

[3] 江抒恬, 匡延平. 低促性腺激素性腺功能减退症患者助孕治疗的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(1):128-133.

[4] ZERNOV N, SKOBLOV M, BARANOVA A, et al. Mutations in gonadotropin-releasing hormone signaling pathway in two nIHH patients with successful pregnancy outcomes[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2016, 14(1):48.

[5] DU X F, YANG X H, LI J, et al. Growth hormone co-treatment within a GnRH agonist long protocol improves implantation and pregnancy rates in patients undergoing IVF-ET [J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 294 (4): 877-883.

[6] 曹蓓, 李艳萍, 刘冬娥, 等. 微刺激方案与常规促排卵方案在 高龄卵巢低反应不育女性中的前后周期比较[J]. 生殖医学杂志, 2014, 23(9):709-713.

[7] GUAN Y, FAN H F, STYER A K, et al. A modified natural cycle results in higher live birth rate in vitrified-thawed embryo transfer for women with regular menstruation[J]. Syst Biol Reprod Med, 2016, 62(5):335-342.

[8] FOU DA U M, SAYED A M, ELSHAER H S, et al. GnRH antagonist rescue protocol combined with cabergoline versus cabergoline alone in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomized controlled trial [J]. J Ovarian Res, 2016, 9(1):29.

[9] 石青青, 王玢, 陈华, 等. 腹腔镜下输卵管结扎与切除术对输卵管积水患者 IVF 妊娠结局分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(3):296-298.

[10] CHECK J H, VANIVER J, SENFT D, et al. The use of granulocyte colony stimulating factor to enhance oocyte

- release in women with the luteinized unruptured follicle syndrome[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2016, 43(2): 178-180.
- [11] CHECK J H, WILSON C, COHEN R, et al. Mid-luteal phase injection of subcutaneous leuprolide acetate improves live delivered pregnancy and implantation rates in younger women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) [J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2015, 42(4): 427-428.
- [12] 陈兰媚, 张文金, 张绵新, 等. IVF/ICSI-ET 术患者胚胎移植后不同黄体支持用药的护理指导[J]. 国际护理学杂志, 2017, 36(8): 1147-1149.
- [13] OU J P, XING W J, LI T, et al. Short versus long gonadotropin-releasing hormone analogue suppression protocols in advanced age women undergoing IVF/ICSI[J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(8): 622-624.
- [14] BU Z, SUN Y. The impact of endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotrophin(hCG) administration on ongoing pregnancy rate in patients with different ovarian response[J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0145703.
- [15] 韩文菊, 王磊, 罗海娇, 等. IVF-ET 治疗的原发性不孕症患者的病因分析及妊娠结局观察[J]. 中国实用医药, 2017, 12(4): 97-98.
- [16] ACET M, AKTÜN L H, BAŞARAN OGLU S, et al. Premature progesterone elevation does not affect pregnancy outcome in high-responder patients undergoing short-interval coasting in IVF cycles[J]. Med Sci Monit Basic Res, 2015, 30(21): 247-252.
- [17] CHECK J H, CHOE J K, COHEN R, et al. Effect of taking a one time injection of one mg leuprolide acetate three days after embryo transfer on pregnancy outcome and level of first beta human chorionic gonadotropin (beta-hCG) level[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2015, 42(5): 568-570.
- [18] 彭玲, 储亚平, 魏兆莲, 等. 40 岁以上高龄妇女获卵数对体外受精-胚胎移植助孕结局的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(1): 105-108.
- [19] XING W, LIN H, LI Y, et al. Is the GnRH antagonist protocol effective at preventing OHSS for potentially high responders undergoing IVF/ICSI? [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140286.
- [20] 赵敏, 郑文捷, 李晓东, 等. 黄体酮注射液与阴道缓释凝胶对实施体外受精与胚胎移植技术孕妇妊娠结局的影响比较: Meta 分析[J]. 福建医科大学学报, 2017, 51(1): 61-67.
- [21] DAI W, BU Z Q, WANG L L, et al. The relationship between the changes in the level of progesterone and the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer[J]. Syst Biol Reprod Med, 2015, 61(6): 388-397.

(收稿日期: 2018-01-04 修回日期: 2018-03-09)

(上接第 1450 页)

- [3] WANG W, SEERUTTUN S R, FANG C, et al. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen staining in cancer tissues of gastric cancer patients[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(4): 1244-1251.
- [4] 牛昊书, 陈海华, 伏亦伟, 等. 窄带成像结合放大内镜技术观察胃表面微血管在早期胃癌诊断中的价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(10): 1192-1195.
- [5] 江婷婷, 王亚雷. 窄带成像技术联合放大内镜靶向活检在早期胃癌诊断中的价值[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(11): 1693-1696.
- [6] LI B, LIU H Y, GUO S H, et al. Detection of microsatellite instability in gastric cancer and dysplasia tissues[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11): 21442-21447.
- [7] 杜彦钊, 杜艳景, 马建明, 等. 血清肿瘤标记物在胃癌诊断中的应用[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(2): 247-249.
- [8] 刘伟, 安杰, 侯会池, 等. 腹腔镜 CO₂ 气腹对胃癌组织 HIF-1 α 、TAMs 及 CD34 表达的影响[J]. 中国现代普通外科进展, 2016, 19(4): 267-270.
- [9] 冷雪梅, 李元宽. 联合检测血清 PGR、HIF-1 α 和 CEA 在胃癌诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(9): 1331-1332.
- [10] ZHANG C, TIAN W, MENG L, et al. PRL-3 promotes gastric cancer migration and invasion through a NF- κ B-HIF-1 α -miR-210 axis[J]. J Mol Med (Berl), 2016, 94(4): 401-415.
- [11] 金秀, 王潇飞, 王红红, 等. 硫酸右旋糖苷抑制人胃癌细胞 HIF-1 α 和整合素 β 1 表达及其相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(1): 53-57.
- [12] YANG H J, XU W J, GUAN Y H, et al. Expression of glut-1 and HK-II in pancreatic cancer and their impact on prognosis and FDG accumulation[J]. Transl Oncol, 2016, 9(6): 583-591.
- [13] YIN S L, LAN C, PEI H et al. Expression of interleukin 1 β in gastric cancer tissue and its effects on gastric cancer[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9(1): 31-35.
- [14] VAZ C V, MARQUES R, ALVES M G, et al. Androgens enhance the glycolytic metabolism and lactate export in prostate cancer cells by modulating the expression of GLUT1, GLUT3, PFK, LDH and MCT4 genes [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142(1): 5-16.
- [15] ZHANG Q, WANG P, SHAO M, et al. Clinicopathological correlation of keratinocyte growth factor and matrix metalloproteinase-9 expression in human gastric cancer[J]. Tumori, 2015, 101(5): 566-571.

(收稿日期: 2018-01-05 修回日期: 2018-03-10)