

· 论 著 ·

## 来曲唑与克罗米酚促排卵作用的研究

林 奕, 孙文洁, 雷 莉, 郝丽娟, 张龙莲, 李 莉

(重庆市妇幼保健院生殖内分泌科 400013)

**摘要:**目的 比较来曲唑(LE)与克罗米酚(CC)促排卵作用及妊娠结局,寻找一种新的促排卵药物。方法 符合标准的患者 21 例服用 LE 治疗,31 例服用 CC 治疗,观察卵泡发育、子宫内膜生长的指标。同时记录妊娠例数、流产例数、异位妊娠例数和卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生的例数。结果 与 CC 组相比,HCG 日 LE 组大于或等于 14mm 卵泡数明显减少,子宫内膜厚度较厚;两组均无 1 例 OHSS 的发生;LE 组妊娠率和继续妊娠率都高于 CC 组,但差异无统计学意义。结论 LE 有类似 CC 的促排卵作用及相似的妊娠率,对生殖系统及全身的不良反应小。

**关键词:**来曲唑;克罗米酚;促排卵;妊娠

**中图分类号:**R711.6;R979.23

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2009)24-3056-02

### A comparison of effects and pregnancy outcome of letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction

LIN Yi, SUN Wen-jie, LEI Li, et al.

(Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing 400013, China)

**Abstract: Objective** To search for a new drug for ovulation induction through a comparison of the effects and pregnancy outcome of letrozole(LE) versus clomiphene citrate(CC) for ovulation induction. **Methods** Twenty-one patients were treated with LE. Thirty-one patients were treated with CC. The indices of their follicle growth, endometrial development were observed. Meanwhile, the pregnancy rates were recorded as well as the case of miscarriage, ectopic pregnancy and ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). **Results** Compared with the CC group, letrozole was associated with statistically significantly fewer follicles  $\geq 14$ mm, endometrial thickness was thicker on the day of HCG. Two groups had no one patient with OHSS. The pregnancy rate and ongoing pregnancy rate were higher in the LE group, but a marked difference was not found between the two groups. **Conclusion** Letrozole results in stimulation of ovarian folliculogenesis and the pregnancy rate are similar to those with CC. LE can avoid the unfavorable effects on the ovaries and endometrium.

**Key words:** letrozole; clomiphene citrate; ovulation induction; pregnancy

克罗米酚(CC)的抗雌激素作用致使临床出现高促排卵率和低妊娠率,流产率也高于正常人群;促卵泡生长激素可促进多个卵泡发育,导致卵巢过度刺激综合征和多胎妊娠的危险。近年来国外大量研究认为,第 3 代口服的选择性非甾体类芳香化酶抑制剂,可阻断 98% 以上的芳香化酶活性,服药后血、尿雌激素水平降低大于 95%,在早期服用可通过降低雌激素合成,解除雌激素对垂体的负反馈抑制,刺激垂体卵泡刺激素(FSH)分泌增多,诱发卵泡生长发育与排卵<sup>[1]</sup>。1999 年首次用于不育妇女促排卵治疗<sup>[2]</sup>。来曲唑(LE)是第 3 代口服的选择性非甾体类芳香化酶抑制剂,本文拟就 LE 与 CC 的促排卵作用及妊娠情况进行比较研究。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选择 2007 年 12 月至 2009 年 4 月就诊于本院生殖内分泌科的不育患者,年龄 22~38 岁,平均(28.6±3.7)岁。征得患者同意后纳入本研究中。

**1.2 纳入标准** (1)按世界卫生组织(WHO)标准明确为 II 型无排卵的不育妇女;(2)年龄小于或等于 40 岁;(3)婚后性生活正常,未避孕,大于或等于 1 年未育;(4)经子宫输卵管造影或腹腔镜诊治,至少一侧输卵管通畅;(5)检查无子宫畸形、子宫肌瘤及卵巢肿瘤;(6)男方精液检查正常;(7)3 个月内未用任何激素类药物。

### 1.3 方法

**1.3.1 分组** 将 2007 年 12 月至 2009 年 4 月就诊于本院生殖内分泌科的不育患者,检查符合上述 7 项纳入标准,征得患者同意后随机分为 LE 组(22 例)和 CC 组(31 例)。

**1.3.2 药物** LE(商品名:芙瑞 2.5mg/片,由江苏恒瑞医药

股份公司生产);CC(商品名:法地兰 50mg/片,由 Codal Synto Limited, Cyprus/塞浦路斯生产)。

**1.3.3 治疗方法** LE 组从月经第 3~7 天给予 LE 2.5mg 每天 1 次口服;CC 组从月经第 5~9 天予 CC 50mg 每天 1 次口服。阴道超声监测至少有一个成熟卵泡直径大于或等于 18mm,予肌注 HCG 6 000IU 诱发排卵,注射后 24~36h 指导性生活。

**1.3.4 监测指标** 阴道超声监测卵泡发育和子宫内膜情况,记录 HCG 注射日直径大于或等于 14mm 优势卵泡数、直径大于或等于 18mm 成熟卵泡数、子宫内膜厚度、卵泡成熟的天数、排卵情况,观察出现黄素化卵泡未破裂(LUFS)、OHSS 及妊娠情况等。

**1.3.5 测量标准** 卵泡大小以两条垂直的卵泡内径表示,平均直径大于或等于 18mm 认为成熟;子宫内膜厚度取子宫体正中纵切面最厚处测量。

**1.4 统计学方法** 采用 SAS12.6 软件进行数据录入及统计处理。计量资料结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,均数比较用 *t* 检验。计数资料以百分比表示,采用样本率比较的 *u* 检验。

### 2 结果

LE 组 22 例患者,有 1 例失访,共完成 21 个周期的治疗。CC 组 31 例患者,共完成 31 个周期的治疗。

**2.1 一般情况比较** LE 组和 CC 组患者的年龄、不育时间、体质量指数(BMI)差异均无统计学意义,两组具有可比性,见表 1。

**2.2 LE 组和 CC 组促排卵作用的比较** 在促排卵治疗中两组卵泡成熟所需要天数无差异;LE 组 HCG 日优势卵泡数少

于 CC 组,差异有统计学意义;HCG 日子宫内膜厚度 LE 组厚于 CC 组,差异有统计学意义;LE 组 HCG 日成熟卵泡数少于 CC 组,差异有统计学意义,见表 2。

表 1 两组一般情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄(岁)	不育时间(年)	BMI
LE 组	22	29.3±4.0	3.6±2.3	22.6±2.3
CC 组	31	28.2±3.4	4.4±2.3	22.6±2.5
P		0.295	0.223	0.988

表 2 LE 组和 CC 组 HCG 日各项指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	LE 组(n=21)	CC 组(n=31)	P
HCG 日周期天数	12.83±1.79	13.52±2.19	0.267
HCG 日子宫内膜厚度	8.27±1.54	6.97±2.04	0.024
HCG 日优势卵泡数	1.14±0.65	1.52±0.51	0.025
HCG 日成熟卵泡数	1.00±0.55	1.39±0.50	0.011

卵泡发育率 LE 组 90%,CC 组 94%,两组差异无统计学意义;排卵率 LE 组 71%,CC 组 42%,差异有统计学意义;黄素化卵泡未破裂(LUFS)LE 组 14%,CC 组 39%,差异有统计学意义。两组均无 OHSS 发生,见表 3。

表 3 LE 组和 CC 组促排卵效果比较[n(%)]

组别	n	卵泡发育	排卵	LUFS	OHSS
LE 组	21	19(90)	15(71)	2(14)	0
CC 组	31	29(94)	13(42)	11(39)	0
P		0.683	0.036	0.034	

2.3 LE 组和 CC 组妊娠情况比较 LE 组妊娠率(19%)和继续妊娠率(14.2%)都高于 CC 组(12.9%和 6.5%),LE 组流产率(4.8%)低于 CC 组(6.5%),但差异均无统计学意义。两组均无异位妊娠发生,见表 4。

表 4 LE 组和 CC 组妊娠情况比较[n(%)]

组别	n	妊娠例数	流产例数	继续妊娠例数
LE 组	21	4(19.0)	1(4.8)	3(14.2)
CC 组	31	4(12.9)	2(6.5)	2(6.5)
P		0.545	0.798	0.988

### 3 讨论

CC 通过拮抗下丘脑垂体的雌激素受体(ER),解除雌激素对下丘脑/垂体的反馈抑制作用,使垂体促性腺激素分泌增多,诱发卵泡生长发育,但同时也占据子宫内、宫颈组织上的 ER,发挥抗雌激素作用,导致子宫内膜组织水肿不充分,蜕膜化不完全,植入窗期吞饮泡减少,宫颈黏液分泌量减少、性状黏稠,不利于精子穿行<sup>[3-4]</sup>。

LE 的促排卵机制目前尚不十分明确,可能通过中枢和外周机制来进行。(1)中枢性:通过抑制芳香化酶活性阻断雌激素合成,降低机体雌激素水平,解除其对下丘脑/垂体的负反馈抑制,促进内源性促性腺激素分泌增多,刺激卵泡发育。(2)外周性:通过抑制芳香化酶活性,在卵巢水平阻断雄激素向雌激素的转化,导致卵巢内雄激素短暂蓄积,蓄积的雄激素又可刺激胰岛素样生长因子 I 及其他自分泌和旁分泌因子的表达,提高卵巢对激素的反应性,在哺乳动物体内睾酮还可加强卵泡内卵泡刺激素(FSH)受体的表达,扩大 FSH 效应,促进卵泡早期

发育,从而起到促排卵的作用<sup>[5]</sup>。

本研究显示,促排卵治疗时两组促进卵泡发育成熟的天数、卵泡发育率无差异,证明 LE 有促进卵泡生长的作用。LE 组排卵率高于 CC 组,主要是因为 CC 组 LUFS 的发生率较高所致。

本研究显示,HCG 日子宫内膜厚度 LE 组优于 CC 组,说明 LE 对子宫内膜生长的不良影响小,其原因与 LE 促排卵机制有关,LE 促进卵泡的生长发育的同时,由于其半衰期短(45h),体内清除快,不占据雌激素受体,因此无类似 CC 的抗雌激素作用<sup>[6]</sup>。

本研究显示,HCG 日无论大于或等于 18mm 卵泡数,还是大于或等于 14mm 卵泡数 LE 组均少于 CC 组,两组间差异有统计学意义。LE 组平均每个治疗周期仅 1 个卵泡发育成熟,而妊娠率和继续妊娠率相对高,流产率相对低,但与 CC 组比较差异无统计学意义,两组均无 1 例 OHSS 和异位妊娠的发生。可见 CC 促进多个成熟卵泡发育并不能提高妊娠率。促排卵周期中只有 1~2 个成熟卵泡是完全并有效的选择。成熟卵泡少,可减少发生 OHSS 及多胎妊娠的危险。LE 刺激卵泡生长发育,卵泡发育的启动可以引起雌激素和抑制素的增加,同时由于其不占据雌激素受体,因此通过继发的负反馈作用抑制 FSH 的释放,发育中的卵泡可出现优势化选择,从而减少多胎妊娠及 OHSS 的发生的危险<sup>[7]</sup>。

综上所述,LE 有类似 CC 的促排卵作用及相似的妊娠率,对子宫内膜影响小,可减少 OHSS 和多胎妊娠的危险,是一种安全、有效的促排卵药物。但 LE 是否能成为新一代的促排卵药物,还有待大量随机试验深入研究。

### 参考文献:

- [1] Lamb HM, Adkins JC. Letrozole: a review of its use in postmenopausal women with advance breast cancer[J]. *Drugs*, 1998, 56(6): 1125.
- [2] Mitwally MFM, Casper RF. The use of an aromatase inhibitor for induction for ovulation in cases of clomiphene citrate failure[J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(Abstract BK1): 178.
- [3] Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, et al. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovariatory function in normal women[J]. *Fertil Steril*, 2002, 78(2): 280.
- [4] Fatemi HM, Kolibianakis E, Toumaye H, et al. Clomiphene citrate versus letrozole for ovarian stimulation: a pilot study[J]. *Reprod Biomed Online*, 2003, 7(5): 543.
- [5] Zhou J, Wang J. Androgens promote oocyte Insulinlike growth factor1 expression and initiation of follicle development in the primate ovary[J]. *Biol Reprod*, 1999, 61(2): 353.
- [6] 李艳萍, 张琼. 来曲唑治疗克罗米芬促排卵无效 3 例分析[J]. *生殖医学杂志*, 2005, 14(4): 239.
- [7] Mitwally M, Casper R. Using aromatase inhibitors to induce ovulation in breast Ca survivors[J]. *Contemp Obstet Gynecol*, 2004, 49(1): 73.