

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.06.010

3 种不同剂量来曲唑的促排卵效果及妊娠情况比较*

刘 宝, 孙文洁[△], 林 奕, 郝丽娟, 周文正
(重庆市妇幼保健院生殖内分泌科 400013)

[摘要] **目的** 比较 3 种不同剂量来曲唑的促排卵效果及妊娠情况。**方法** 将该院 2013 年 1 月至 2014 年 12 月收治的 92 例 II 型排卵障碍的不孕患者分为三组, 第 1 组和第 2 组在月经第 3 天分别给予来曲唑 2.5、5.0 mg/d, 共 5 d, 第 3 组在月经第 3 天单次口服来曲唑 20 mg。观察人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日的卵泡成熟时间、成熟卵泡个数、排卵率、卵泡未破裂黄素化综合征(LUFS)及临床妊娠率等。**结果** 3 组 HCG 注射日的卵泡成熟时间、成熟卵泡个数、排卵率及临床妊娠率差异均无统计学意义($P>0.05$)。LUFS 发生率差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 3 种不同剂量来曲唑促排卵效果及临床妊娠率比较没有差异, 但 2.5 mg/d 组 LUFS 发生率较高, 临床工作中可根据实际情况选择给药方式。

[关键词] 来曲唑; 排卵障碍; 诱发排卵; 妊娠**[中图分类号]** R714**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)06-0753-03**Comparison of effects of three different doses of letrozole on ovulation induction and pregnancy situation***LIU Bao, SUN Wenjie[△], LIN Yi, HAO Lijuan, ZHOU Wenzheng

(Department of Reproductive Endocrinology, Chongqing Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Chongqing 400013, China)

[Abstract] **Objective** To compare the effects of three different doses of letrozole(LE) on the promoting ovulation and pregnancy situation. **Methods** A total of 92 infertility patients with type II ovulation disorder in this hospital from January 2013 to December 2014 were divided into three groups. The first group and second group were respectively given LE 2.5 mg/d and 5.0 mg/d from 3 d of menses for 5 d. The third group took LE 20 mg at draught on 3 d of menses. On the HCG injection day, follicle maturity time, number of mature follicles, ovulation rate, luteinized unrupture follicle syndrome(LUFS) and pregnancy rate were observed. **Results** The follicle maturity time, number of mature follicles, ovulation rate and clinical pregnancy rate on HCG injection day had no statistically significant difference among the three groups ($P>0.05$). The incidence of LUFS had statistically significant difference($P<0.05$). **Conclusion** The promoting ovulation effect and clinical pregnancy rate have no difference among 3 different LE doses, but the occurrence rate of luteinized unruptured follicle syndrome(LUFS) in the 2.5 mg/d group is higher, therefore in the practical work, the medication administration mode may be selected according to the actual situation.

[Key words] letrozole; ovulation disorder; ovulation induction; pregnancy

促排卵是无排卵患者及辅助生殖技术中重要的一步。目前临床上用于促排卵的药物主要包括两种, 即口服的克罗米芬(CC)及肌注的促性腺激素类药物(Gn)。由于 CC 的抗雌激素作用, 使其带来宫颈黏液差、子宫内膜成熟延迟、子宫内膜薄、卵泡未破裂黄素化综合征(LUFS)等不良反应, 而 Gn 则有多胎妊娠率高、卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率高及花费高等缺点。近年来作为第 3 代芳香化酶抑制剂的来曲唑被越来越多地应用于临床, 但来曲唑应用于促排卵的最佳剂量仍不明确。既往文献中使用较多的方案是月经第 5 天开始口服来曲唑 2.5、5.0 mg/d 或者 7.5 mg/d, 共 5 d^[1-3]。也有研究者使用月经第 3 天单次口服来曲唑 20 mg 的方案^[4]。本研究以 3 种不同剂量的来曲唑用于 II 型排卵障碍的不孕患者, 观察其促排卵效果及妊娠情况。

1 资料与方法**1.1 一般资料** 选择 2013 年 1 月至 2014 年 12 月于本院生

殖内分泌门诊就诊拟行促排卵的患者 92 例。纳入标准: (1)按世界卫生组织(WHO)标准明确诊断为 II 型排卵障碍的不孕妇女; (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 个月内未使用任何激素类药物。因来曲唑说明书中并未提及它的促排卵作用, 故在患者参与研究前充分告知来曲唑近年来用于促排卵方面的研究进展, 讲解其与传统促排卵药(克罗米酚)相比较的优势, 取得患者同意, 并签署知情同意书。

1.2 方法 将患者分为三组, 去除失访者后最后入组第 1 组 27 例、第 2 组 35 例、第 3 组 30 例。第 1 组于月经第 3 天口服来曲唑 2.5 mg/d(芙瑞每片 2.5 mg, 江苏恒瑞医药股份公司生产), 共 5 d; 第 2 组于月经第 3 天口服来曲唑 5 mg/d, 共 5 d; 第 3 组于月经第 3 天口服来曲唑 20 mg。阴道超声检测卵
* 基金项目: 重庆市卫生和计划生育委员会医学科研基金资助项目(2010-2-323)。 作者简介: 刘宝(1986—), 住院医师, 硕士, 主要从事妇产科工作。 [△] 通信作者, E-mail: 384982486@qq.com。

表 1 三组患者一般资料的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄(岁)	不孕年限(年)	BMI(kg/m ²)	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	E ₂ (pmol/L)	T(nmol/L)
第 1 组	27	30.11±3.69	4.22±3.33	21.01±2.24	5.56±1.56	4.11±2.83	124.92±80.73	2.14±0.73
第 2 组	35	27.80±3.49	3.59±2.46	21.58±2.60	5.19±2.04	4.87±2.53	142.92±109.60	2.07±0.90
第 3 组	30	29.10±4.20	4.21±2.98	21.77±2.63	5.29±2.05	3.85±2.40	112.11±40.91	1.65±0.84
F		2.893	0.482	0.678	0.293	1.394	0.985	1.172
P		0.061	0.619	0.510	0.747	0.254	0.378	0.315

泡发育及子宫内膜情况,当最大卵泡直径大于或等于 18 mm 时肌肉注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)10 000 IU 诱发排卵,并嘱患者于 HCG 注射 24~48 h 后同房,注射 HCG 48 h 后经阴道超声检测卵泡是否破裂,超过 96 h 卵泡未破裂者诊断为 LUFs。记录 HCG 注射日卵泡成熟时间、直径大于或等于 18 mm 的成熟卵泡数等指标,并观察排卵率、临床妊娠率及出现 LUFs、OHSS、流产、异位妊娠、多胎妊娠等情况。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 18 mm 认为成熟。排卵后 14 d 检测 HCG,阳性则为生化妊娠;排卵后 28~30 d 行阴道 B 超监测,宫内见胎心搏动为临床妊娠。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件进行处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 ANOVA 检验,如 3 组间有显著性差异,组间比较用 LSD 检验法,如 3 组间方差不齐,采用 Games-Howell 检验法。计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料情况 92 例患者均完成全部治疗及检查,所有患者均无胃肠道反应、过敏反应及其他不良反应,用药前后查肝、肾功能均正常。三组患者的年龄、不孕年限、体质量指数(BMI)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)及雄激素(T)比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

2.2 促排卵效果比较 三组 HCG 注射日卵泡成熟时间、成熟卵泡个数、排卵率等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。组间两两比较也差异无统计学意义($P>0.05$)。排卵率第 2 组最高、第 1 组最低。LUFs 发生率三组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),第 2 组、第 3 组 LUFs 发生率均明显低于第 1 组($P<0.05$),但第 2 组与第 3 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 三组促排卵效果比较

组别	n	卵泡成熟时间 ($\bar{x}\pm s, d$)	HCG 日成熟卵泡 个数($\bar{x}\pm s, 个$)	排卵率 (%)	LUFs (%)
第 1 组	27	12.96±2.03	1.12±0.67	74.1	26.1
第 2 组	35	13.17±2.38	1.24±0.55	82.9	0*
第 3 组	30	13.44±2.79	1.07±0.27	79.8	0#
F/ χ^2		0.253	0.781	0.861	18.958
P		0.777	0.461	0.650	0.000

*: $\chi^2=10.645, P<0.05$,与第 1 组比较;#: $\chi^2=4.286, P<0.05$,与第 1 组比较

2.3 妊娠情况比较 三组中仅第 2 组发生 1 例异位妊娠,各组均无妊娠早期流产、多胎妊娠及 OHSS。临床妊娠率第 2 组最高、第 1 组最低,但差异均无统计学意义($P>0.05$),组间两两比较也差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 三组妊娠情况比较

组别	n	异位妊娠数 (n)	早期流产数 (n)	多胎妊娠 发生数(n)	OHSS 发生数(n)	临床妊娠率 (%)
第 1 组	27	0	0	0	0	7.4
第 2 组	35	1	0	0	0	25.7
第 3 组	30	0	0	0	0	20.0
χ^2						2.763
P						0.251

3 讨论

来曲唑为人工合成的三苯三唑类衍生物,化学名 1-[双(4-氟苯基)甲基]-1,2,4-三氮唑,是第 3 代口服的选择性非甾体类芳香化酶抑制剂。芳香化酶是雄激素向雌激素转化过程中的限速酶,来曲唑能与内源性底物竞争芳香化酶位点,从而可以阻断 95% 以上的芳香化酶活性。另一方面,因为外周血雌激素水平的下降,解除了 E₂ 对下丘脑/垂体的负反馈抑制,促进内源性促性腺激素分泌的增多,从而刺激卵泡的发育^[5]。来曲唑代谢快,半衰期仅 45 h,一般经 5 个半衰期(10 d)后可被人体完全清除,这样卵泡发育后 E₂ 水平迅速恢复,抑制了 FSH 的大量分泌,优势卵泡的生长及小卵泡的闭锁得以正常进行,降低了多胎妊娠的风险及 OHSS 的发生,保证单个卵泡的生长和排卵^[6]。此外,卵巢内雄激素的聚集可增加早卵泡期 FSH 受体的表达,而蓄积的雄激素又可刺激胰岛素样生长因子及多种内分泌、旁分泌因子的表达,共同协同促进卵泡的生长^[7]。

临床中口服促排卵药物的 CC 因其抗雌激素作用引起人们的逐渐关注,如宫颈黏液差、子宫内膜薄、高排卵率、低妊娠率等,因而人们开始重新寻找一种可以替代 CC 的新药物。1999 年来曲唑被首次用于不育患者的促排卵治疗,有报道指出来曲唑具有和 CC 相似的促排卵效果^[8]。多项研究均表明不管是第 1 次接受促排卵治疗还是既往存在 CC 抵抗的患者,单独使用来曲唑的排卵率较单独使用 CC 的排卵率明显升高,而妊娠率、流产率等方面无明显差异^[9-10]。此外,对于存在 CC 抵抗的宫腔内人工受精(IUI)患者及卵巢低反应患者,来曲唑也是适合的诱导排卵药物^[11-12]。

来曲唑用于促排卵的最佳剂量尚不确定。目前临床上使

用较多的是连续用药的方案,即从月经第 3 天开始,第 7 天止,每天使用剂量为 2.5~7.5 mg。一项 Meta 分析结果显示,与来曲唑每天 2.5 mg 组比较,来曲唑每天 5.0 mg 组可获得更多的成熟卵泡个数,卵泡成熟所需时间较短,有利于提高妊娠率,在促排卵成熟方面比较有优势,可作为临床促排卵的推荐剂量^[1],认为 5.0 mg/d 是较好的选择。而另一项研究的结果却表明 2.5 mg/d 与 5.0 mg/d 的临床妊娠率相似,2.5 mg/d 甚至更高一些^[2]。HAYA 等^[3]比较了 CC 100 mg/d 连用 5 d 与来曲唑 7.5 mg/d 连用 5 d 的方案,结果显示两组在子宫内膜厚度及妊娠率上无明显差异,但 CC 组流产率较来曲唑组高。在 2005 年,MITTALLY 等^[4]提出了来曲唑的单剂量用药方案,指出在月经第 3 天单次口服来曲唑 20 mg 与 2.5 mg/d 连用 5 d 的方案临床妊娠率相似。单次用药可使药物浓度在早卵泡期更高,且因来曲唑半衰期短,至排卵期已基本代谢完全,所以用药更安全,也更方便、简单。

本研究结果显示,三组 HCG 注射日卵泡成熟时间、成熟卵泡个数差异均无统计学意义($P>0.05$),HCG 注射日的卵泡成熟时间均接近正常周期的卵泡发育时间,成熟卵泡个数为单个卵泡生长发育成熟;三组均有较高的排卵率,5 mg/d 组最高,2.5 mg/d 组最低,但差异无统计学意义($P>0.05$);LUFs 发生率 5 mg/d 组及 20 mg 组低于 2.5 mg/d 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明 3 种剂量的来曲唑均能有效地促进卵泡发育成熟,且为单个卵泡的发育成熟,对卵泡的发育无不利影响,从而有利于减少多胎妊娠及 OHSS 发生的危险;此外,随着来曲唑总剂量的增大,LUFs 的发生率降低。

本研究结果显示,三组临床妊娠率分别为 7.4%、25.7%、20.0%,5 mg/d 组及 20 mg 组妊娠率高于 2.5 mg/d 组,但差异无统计学意义($P>0.05$);除 5 mg/d 组发生 1 例异位妊娠外,三组均未发生早期妊娠流产、多胎妊娠及 OHSS。在本研究中来曲唑促排卵时其早期妊娠流产、多胎妊娠及 OHSS 的发生率均较低。

综上所述,来曲唑的三组方案均能有效促进卵泡发育,尤其单个卵泡的发育成熟,可减少早期妊娠流产、多胎妊娠及 OHSS 发生的危险;对肝、肾功能无影响,无药物不良反应。但因来曲唑药物适应症尚未用于促排卵治疗,且本研究纳入病例数较少,仅为探索性临床研究,故临床使用应慎重。

参考文献

- [1] 陈红,涂晓贤.不同剂量来曲唑促排卵效果的系统评价[J].福建医科大学学报,2014,15(5):321-326.
- [2] MITWALLY M F,BIJIAN M M,Casper R F. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovari-

an stimulation[J]. Am J Obstet Gynecol,2005,192(2):381-386.

- [3] HAYA A F,MAHA A K. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation[J]. Fertil Steril,2004,82(6):1561-1563.
- [4] MITTALLY M F,CASPER R F. Single-dose administration of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation[J]. Fertil Steril,2005,83(1):229-231.
- [5] LAMB H M,ADKINS J C. Letrozole: a review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer [J]. Drugs,1998,56(6):1125-1140.
- [6] CASPER R F,MITWALLY M F. Use of the aromatase inhibitor letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome [J]. Clin Obstet Gynecol,2011,54(4):685-695.
- [7] MAZERBOURG S,BONDY C A,ZHOU J,et al. The insulin-like growth factor system: a key determination role in the growth and selection of ovarian follicles a comparative species study[J]. Reprod Domest Anim,2003,38(4):247-258.
- [8] MITWALLY M F M,CASPER R F. The use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate [J]. Fertil Steril,2001,75(2):305-309.
- [9] MISSO M L,Wong J L,TEEDE H J,et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update,2012,18(3):301-312.
- [10] HE D,JIANG F. Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome [J]. Reprod Biomed Online,2011,23(1):91-96.
- [11] GANESH A,GOSWAMI S K,CHATTOPADHYAY R, et al. Comparison of letrozole with continuous gonadotropins and clomiphene-gonadotropin combination for ovulation induction in 1387 PCOS women after clomiphene citrate failure: a randomized prospective clinical trial [J]. J Assist Reprod Genet,2009,26(1):19-24.
- [12] YASA C,BASTU E,DURAL O, et al. Evaluation of low-dose letrozole addition to ovulation induction in IVF [J]. Clin Exp Obstet Gynecol,2013,40(1):98-100.

(收稿日期:2017-08-07 修回日期:2017-10-30)