

原因不明性不孕患者促排卵治疗方案的优选

黄仲英 李尚为 马黔红

【摘要】 **目的** 研究三种促排卵方案对原因不明性不孕患者的治疗效果,为优化选择促排卵治疗方案提供依据。**方法** 将73例诊断为原因不明性不孕患者共101周期纳入研究分为三组,分别予克罗米酚(CC组)、克罗米酚加人绝经期促性腺激素(HMG)(CC+HMG组),以及人绝经期促性腺激素(HMG组)三种方案促排卵。采用阴道超声监测卵泡发育,并联合尿促黄体生成素(LH)和Insler宫颈黏液评分以确定HCG注射时间,肌注HCG后30~40h指导同房,在确定排卵后3d开始肌注黄体酮支持。**结果** 三组在年龄、不孕年限、窦卵泡数及基础内分泌方面无统计学差异。CC组的卵泡期 $[16.32 \pm 1.73]$ d显著长于CC+HMG组 $[15.3 \pm 1.49]$ d和HMG组 $[13.85 \pm 1.19]$ d($P < 0.05$);注射HCG日子宫内膜厚度为 (7.44 ± 0.96) mm,少于CC+HMG组 $[9.15 \pm 0.85]$ mm和HMG组 $[9.52 \pm 1.36]$ mm;排卵个数为 (1.84 ± 0.86) 个,少于CC+HMG组 $[2.06 \pm 0.75]$ 个和HMG组 $[2.48 \pm 0.68]$ 个。三组妊娠率分别为12.9%、24.24%和26.92%,CC+HMG组和HMG组妊娠率显著高于CC组,但两组间无统计学差异($P < 0.05$)。HMG组周期取消率最高,达18.75%。CC组1例、CC+HMG组1例、HMG组2例发生中度卵巢过度刺激综合征(OHSS)。双胎2例,均发生于HMG组。**结论** 对原因不明性不孕患者进行促排卵治疗,采用CC+HMG方案促排卵治疗效果优于CC方案、与HMG方案无统计学差异,但周期取消率、OHSS及多胎发生风险低于HMG方案,推荐采用。

【关键词】 不育,女(雌)性; 排卵诱导; 氯米芬; 促生育素类

Selection of optimal ovary stimulation protocol for patients with unexplained infertility HUANG Zhong-ying, LI Shang-wei, MA Qian-hong. Reproductive Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: HUANG Zhong-ying, Email: huangzyhxyd@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To select optimal ovary stimulation protocol for patients with unexplained infertility (UI). **Methods** Seventy three patients (101 cycles) with UI were subjected to three ovary stimulation protocols: clomiphene citrate (CC), CC + human menopausal gonadotropin (HMG), or HMG. Trans-vaginal B-ultrasonic scanning combined with urine LH detection and cervical mucus evaluation by Insler scoring system were used to determine appropriate time of HCG injection. Timed intercourse was recommended 30-40 h after HCG administration. The luteal phase was supplemented with progesterone intramuscularly. **Results** There were no differences in demographic characteristics between groups. The follicular phase was significantly longer in CC group compared with CC + HMG and HMG group $[16.32 \pm 1.73]$ d vs. $[15.3 \pm 1.49]$ d and $[13.85 \pm 1.19]$ d, respectively]. The endometrial thickness at the time of HCG administration was significantly higher in patients receiving CC + HMG $[9.15 \pm 0.85]$ mm and HMG $[9.52 \pm 1.36]$ mm when compared with that in CC group $[7.44 \pm 0.96]$ mm, so did with the number of ruptured follicles $(2.06 \pm 0.75$ and 2.48 ± 0.68 vs. 1.84 ± 0.86 , respectively, $P < 0.05$). Pregnancy rates were significantly higher in CC + HMG and HMG group compared with that in CC group (24.24% and 26.92% vs. 12.9%, respectively; $P < 0.05$), but comparable between CC + HMG and HMG group. The cancellation rate of treatment cycles was highest in HMG group (18.75%). 1 OHSS case occurred in CC group, 1 in CC + HMG group and 2 in HMG group. Totally 2 twins occurred, both in HMG group.

Conclusions The combined use of CC + HMG yielded a pregnancy rate higher than CC and comparable with HMG, and a lower cancellation rate and OHSS incidence compared with HMG group. CC + HMG may be regarded as the optimal selection for patients with UI receiving ovary stimulation protocol.

【Key words】 Infertility, female; Ovulation induction; Clomiphene; Menotropins

不孕夫妇中,约10%~20%属于原因不明性不孕(unexplained infertility, UI),即常规不孕症检查未发现明确的不孕原因^[1]。UI的治疗多依赖于经验,治疗方法包括期待疗法、促排卵、宫腔内人工授精(intrauterine insemination, IUI)以及体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)。其中,促排卵治疗是UI患者接受助孕治疗前的一种有益尝试,具有较大的应用价值。本研究比较克罗米酚(CC)、克罗米酚/人绝经期促性腺激素(CC/HMG)以及人绝经期促性腺激素(HMG)三种方案对UI患者的促排卵效果,以期对UI患者促排卵治疗方案进行优化选择提供依据。

对象与方法

一、研究对象

选择2008年3月至2010年1月在本院不孕门诊就诊的原发不孕患者73例、101周期,所有患者均经常规的不孕检查未发现异常后诊断为UI。患者年龄22~34岁,不孕年限1~2年。纳入研究前常规在周期第3d行超声检查示窦卵泡(直径5~10mm的卵泡)总数5~15个。

UI的诊断标准^[2]为:男方:精液检查3次以上,无明显异常。女方:(1)有排卵的临床征象;(2)激素正常;(3)双侧输卵管通畅;(4)妇科超声提示无明显异常;(5)无痛经史,临床否认子宫内膜异位症;(6)黄体期>13d。

二、处理方法

1. 促排卵方案:将纳入研究的患者随机分为三组,分别采用三种方案促排卵。CC组33周期,于月经周期第3天给予CC 50 mg/d共5d;CC加HMG(CC+HMG)组36周期,于周期第3天给予CC 50 mg/d共5d,自周期第8天开始注射HMG 75 U/d至HCG注射日;HMG组32周期,自月经第3天开始肌内注射HMG 75 U/d,直至HCG注射日。用CC的周期,在周期第3~10天均用补佳乐1 mg/d共10d。

2. 卵泡发育监测:采用MEDISON SA 3200B超声诊断仪,阴道探头频率5.0~7.0 MHz,由同一名医师在周期第3天计数直径5~10mm的窦卵泡个数且排除超过12mm的囊性占位,然后自月经周期第8天、每隔2d监测卵泡发育,同时记录内膜厚度。最大卵泡平均径线达14mm时,每日监测直到卵泡破裂或确定黄素化未破裂卵泡(luteinized unruptured follicle, LUF)形成。若治疗周期的第8天直径达10mm的卵泡数目或者接近HCG注射日直径为14~16mm的卵泡数目>4个,则取消治疗周期。

3. HCG适时注射:在最大卵泡平均径线达14mm时开始测尿促黄体生成素(LH),并采用Insler宫颈评分系统进行宫颈黏液评分。当优势卵泡平均直径 ≥ 18 mm、尿LH弱阳性或阳性、宫颈黏液评分 ≥ 8 分时,肌注HCG 6000 IU,指导患者夫妇于30~40h后同房。

4. 排卵后处理及妊娠诊断:超声确定排卵3d后开始予肌内注射黄体酮20 mg/d共10d以支持黄体。加强监测并注意观察有无卵巢过度刺激综合征(OHSS)征象,及时处理。排卵后14d测尿妊娠试验阳性,排卵后35d超声示宫腔内探及胚芽及胎心搏动诊断妊娠。

三、统计学分析

采用SPSS 10.0软件包进行统计学分析,组间比较采用 t 检验,率比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

结 果

1. 基础情况:纳入研究的患者体重指数均在正常范围($18 \sim 24 \text{ kg/m}^2$),年龄(29.97 ± 2.17)岁,不孕年限(1.69 ± 0.44)年。三组患者在年龄、周期第3天窦卵泡数及基础内分泌方面无统计学差异(表1)。

2. 促排卵情况(表2):CC组和CC+HMG组分别有2个和3个周期于治疗周期第8天取消;HMG组有

4个周期于治疗周期第8天取消,2个周期分别于周期第10天和第12天取消治疗。HMG组周期取消率(6/32,18.75%)最高。三组均无小卵泡排卵。HMG组卵泡增长速度最快。在周期第8天,HMG组卵泡直径较CC组和CC+HMG组大($P < 0.05$)。卵泡期在HMG组[(13.85 ± 1.19)d]最短,与CC组[(16.32 ± 1.73)d]和CC+HMG组[(15.3 ± 1.49)d]比较有统计学差异($P < 0.05$)。注射HCG日CC组大卵泡个数和子宫内膜厚度均显著低于CC+HMG组和HMG组。CC+HMG组排卵个数[(2.06 ± 0.75)个/周期]多于CC组[(1.84 ± 0.86)个/周期]、少于HMG组[(2.48 ± 0.68)个/周期],差异有统计学意义(表2)。

表1 三组患者基础情况($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	第3天窦卵泡数	基础内分泌		
			E2(pg/ml)	FSH(mIU/ml)	LH(mIU/ml)
CC组	29.8 ± 2.1	6.89 ± 2.24	33.83 ± 5.53	6.13 ± 1.78	5.69 ± 1.78
CC+HMG组	30.0 ± 2.0	7.05 ± 2.19	36.46 ± 7.29	5.86 ± 1.85	6.07 ± 1.94
HMG组	30.3 ± 2.5	7.12 ± 2.63	37.15 ± 6.43	6.32 ± 2.02	5.78 ± 1.14

表2 三种方案促排卵效果($\bar{x} \pm s$)

组别	周期第8天		注射HCG日		排卵(个/周期)
	平均卵泡直径(mm)	内膜厚度(mm)	大卵泡(个/周期)	内膜厚度(mm)	
CC组	7.17 ± 0.84 ^a	5.31 ± 0.88	2.64 ± 0.95	7.44 ± 0.96	1.84 ± 0.86 ^a
CC+HMG组	7.43 ± 0.61 ^a	5.65 ± 0.75	3.25 ± 0.91 ^b	9.15 ± 0.85 ^b	2.06 ± 0.75 ^{ab}
HMG组	10.16 ± 0.57	6.81 ± 0.57	3.31 ± 0.88 ^b	9.52 ± 1.36 ^b	2.48 ± 0.68

注:与HMG组比较,^a $P < 0.05$;与CC组比较,^b $P < 0.05$

3. 治疗结局(表3):CC+HMG组和HMG组妊娠率分别为24.24%和26.92%,显著高于CC组(12.90%),但两组间无统计学差异($P < 0.05$)。5个周期发生未破裂卵泡黄素化,其中4例发生在CC组,发生率12.90%。4个妊娠周期发生OHSS,其中CC组1例、CC+HMG组1例、HMG组2例,均为中度,无重度OHSS发生。CC组1例发生早孕流产。双胎2例,均发生于HMG组。

表3 三种促排卵方案治疗结局

组别	LUF(周期数)	OHSS(周期数)	妊娠结局	
			妊娠[周期数,(%)]	未孕(周期数)
CC组	4	1	4(12.90)	28
CC+HMG组	1	1	9(24.24) ^a	26
HMG组	0	2	7(26.92) ^a	19

注:与CC组比较,^a $P < 0.05$

讨 论

UI的治疗方法包括期待疗法、促排卵治疗、控制性超促排卵(COH)联合IUI以及IVF-ET。对UI的治疗,目前证据仍支持长期以来确定的从低技术到高技术的临床治疗策略^[3]。期待疗法在部分年轻(28~30岁)、不孕年限较短(少于2~3年)的患者能获得一定的成功率^[1],但经验性地应用CC促排卵和自然周期IUI治疗,比期待疗法的妊娠率高^[4]。促排卵治疗用于有正常排卵的妇女,可克服一些常规检查可能难以发现的卵泡发育和排卵过程中的微小缺陷,并且可供受精的卵子数目的增加可提高妊娠的概率^[5]。IUI技术主要是通过避开宫颈屏障直接将优化处理后的精子送到宫腔内,减少宫颈因素、免疫因素或男方因素对精卵结合的影响而达到增加妊娠概率的作用。既往研究表明,因不同病因接受促排卵IUI治疗的患者中,UI患者妊娠率最低^[6]。促排卵联合IUI并不比促排卵后适时性交获得的妊娠率高,而后者还可节省费用并避

免 IUI 侵入性操作^[7]。IVF-ET 技术能提供较前述方案更好的周期妊娠率,但费用更昂贵,不作为 UI 患者最理想的一线治疗^[3]。因此,促排卵作为治疗 UI 的有效方法之一,具有方便、经济的优势,临床常用于 UI 患者接受 IVF 助孕前的治疗。

不同的药物如 CC、HMG、注射用重组人促卵泡激素和芳香化酶抑制剂都用于轻度刺激卵巢。其中 CC 是成本效益较高的药物,可作为一线选择药物^[8]。CC 主要是通过拮抗下丘脑垂体的雌激素受体、解除雌激素对下丘脑-垂体的负反馈抑制作用,使垂体促性腺激素分泌增多,诱发卵泡生长发育。但 CC 同时抑制子宫内膜的雌激素受体因而影响子宫内膜的正常增生及转化,导致子宫内膜的容受性降低而影响胚胎着床和发育。本研究发现单纯用 CC 对于 UI 患者的治疗效果并不理想。尽管用 CC 同时给予补佳乐,CC 组的 HCG 日子宫内膜厚度在三组中最薄,该组妊娠率最低。为最大程度避免因 HCG 过早给药导致的卵泡闭锁、或延迟给药可能造成的卵泡过熟老化或直接形成 LUF,本研究联合超声监测、尿 LH 及 Inslar 宫颈黏液评分来决定 HCG 注射时间,以准确预测和判断排卵日。LUF 发生率低于文献报道^[9-10],但仍达 12.90%,均出现在 CC 组。

妊娠率随发育的卵泡数目增加而增高。采用促性腺激素可获得比 CC 更高的妊娠率。本研究中 HMG 组平均优势卵泡数、排卵个数最多,妊娠率较高。为尽可能避免重度 OHSS 的发生,本研究对有 OHSS 高风险的患者取消周期,卵巢过度刺激发生率为 7.69%,且程度不重。但周期取消率高达 18.75%。我们采用 CC + HMG 联用治疗 UI,取得较好的效果:CC + HMG 组内膜厚度、排卵率、妊娠率高于 CC 组,与 HMG 组相似,而周期取消率、OHSS 发生率及多胎率较 HMG 组低。可能因为初期用小剂量 CC 对卵巢刺激较弱、卵泡数目不太多;后期用具有强促性腺激素作用的 HMG,卵泡发育好、雌激素分泌增多,故对 CC 的抗雌激素作用导致的雌激素水平不足有弥补作用。研究显示,对年轻、不孕时间较短的 UI 患者进行促排卵治疗,CC + HMG 方案可获得较高的妊娠率并相对安全,推荐首选。但应注意严格选择患者并严密监测、警惕 OHSS 风险,及时采取停用 HMG 或不使用 HCG 等措施以减少和避免中、重度 OHSS 及多胎的发生。

参 考 文 献

- [1] Isaksson R, Tiitinen A. Present concept of unexplained infertility. *Gynecol Endocrinol*, 2004, 18: 278-290.
- [2] Speroff L, Fritz MA. 临床妇科内分泌学与不孕. 李继俊,译. 7 版. 济南:山东科学技术出版社, 2006: 805-825.
- [3] 刘颖, 许良智, 庄静. 原因不明性不孕的治疗证据[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2009, 5: 136-140.
- [4] Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, et al. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*, 2008, 337: a716.
- [5] Quaas A, Dokras A. Diagnosis and treatment of unexplained infertility. *Rev Obstet Gyneco*, 2008, 1: 69-76.
- [6] 黄仲英, 李尚为, 马黔红, 等. 超促排卵宫腔内人工授精治疗不育症. *四川大学学报: 医学版*, 2005, 36: 599-600.
- [7] Agarwal O, Mittal S. A randomised prospective trial of intrauterine insemination versus timed intercourse in superovulated cycles with clomiphene. *S Indian J Med Res*, 2004; 519-522.
- [8] Dankert T, Kremer JA, Cohlen BJ, et al. A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility. *Hum Reprod*, 2007, 22: 792-797.
- [9] Qublan H, Amarin Z, Nawasreh M, et al. Luteinized unruptured follicle syndrome: incidence and recurrence rate in infertile women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination. *Hum Reprod*, 2006, 21: 2110-2113.
- [10] Randall JM, Templeton A. The effects of clomiphene citrate upon ovulation and endocrinology when administered to patients with unexplained infertility. *Hum Reprod*, 1991, 6: 659-664.

(收稿日期: 2011-04-13)

(本文编辑: 戚红丹)