

• 临床经验 •

三种药物对多囊卵巢综合征患者促排卵的临床效果观察

杜海燕 王凌峰 张琳 王辉

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是无排卵性不孕的主要原因之一,是临床上最常见的妇科内分泌疾病,以慢性无排卵和高雄激素血症为主要特征^[1],是女性最常见的生殖功能障碍性疾病,发生率占生育年龄妇女的5%~10%^[2],在不孕症中PCOS的发病率达25%~30%^[3],PCOS所致的不排卵是临床较常见的引起女性不孕的原因。因长期无排卵导致不孕,促排卵治疗成为其主要治疗手段;以往多采用克罗米芬 (clomiphene citrate, CC) 或绝经后尿促性腺激素 (human menopausal gonadotropin, HMG) 促排卵治疗,但CC具有外周抗雌激素作用,会影响子宫内膜的发育从而影响胚胎着床,降低妊娠率^[4],而HMG可导致多个卵泡发育,使多胎妊娠和卵巢过度刺激的风险增加。来曲唑 (letrozole, LE) 自2000年Haya等^[5]将其正式用于临床,并取得良好的结局,近年受到越来越多学者的关注。本研究通过对60例PCOS患者应用CC、LE和HMG诱导排卵,观察比较治疗结果及血清生殖激素的变化,以探讨三种促排卵药物对PCOS患者的治疗效果。

一、资料与方法

1. 一般资料:选取2009年10月至2011年10月在我院不孕不育门诊就诊的PCOS患者60例。诊断标准:(1)采用中国妇科内分泌学会推荐,2003年鹿特丹专家会议推荐的标准;(2)经子宫输卵管碘油造影证实至少一侧输卵管通畅;(3)PCOS患者均在进入本治疗研究前使用口服避孕药≥3个月,有胰岛素抵抗和糖耐量试验异常者口服二甲双胍≥3个月;(4)男方精液常规检查≥2次基本正常。

2. 分组:将PCOS患者分为CC组、LE组和HMG组各20例,其中CC组中每例患者至少有一个周期使用CC 50 mg/d × 5 d未见优势卵泡出现,其余40例随机分为LE组和HMG组各20例;CC组年龄(29.23 ± 4.72)岁,不孕年限(4.38 ± 2.21)年,体重指数(23.5 ± 2.79) kg/m²;LE组年龄(28.91 ± 4.09)岁,不孕年限(3.95 ± 1.85)年,体重指数(22.8 ± 2.55) kg/m²;HMG组年龄(29.07 ± 4.68)岁,不孕年限(4.21 ± 2.61)年,体重指数(23.00 ± 3.35) kg/m²;三组年龄、不孕年限、体重指数比较无统计学差异,具有可比性。

3. 用药方法:于月经周期第2天常规阴道超声检查子宫附件未见异常后,于月经周期第5天口服CC 100 mg/d × 5 d或LE 5 mg/d × 5 d(有文献报道LE 5 mg/d的促排卵率及子宫内膜的反应性均优于2.5 mg/d,我们小样本的统计结果与此相符,故本实验采用LE 5 mg/d),HMG组于月经第3天开始,低剂量递增法肌注HMG 37.5 U/d起步,1次/d,3 d后无优势则加量为75 U/d,直到卵泡直径≥1.8 cm止。

4. 卵泡监测:月经第8天开始根据卵泡生长速度,阴道超声监测卵泡发育,卵泡直径超过1.3 cm时,每天行晨尿检测尿促黄体生成素(LH),当最大卵泡平均直径≥1.8 cm时,肌注绒毛膜促性腺激素(HCG)5000~10 000 IU,注射HCG后24~36 h同房;注射HCG后48 h经超声证实是否排卵;所有患者在排卵后16 d测血清β-HCG,结果阳性判定为生化妊娠;排卵后30 d阴道超声见胎心搏动为临床妊娠。

5. 生殖激素的测定:于注射HCG日抽取静脉血,用化学发光法测定LH、雌二醇(E2)和睾酮(T)。

6. 统计学分析:采用SPSS 16.0软件,应用t检验检测两组之间成熟卵泡数(直径≥1.8 cm),子宫内膜厚度及各生殖激素之间的差异,应用χ²检验和Fisher检验检测三组之间排卵率和妊娠率的差异。

二、结果

1. 三组促排卵效果的比较:见表1,CC组20例,完成42个促排卵周期,其中22个周期有排卵,12个周期在月经第18天仍未出现优势卵泡而放弃监测,8个周期出现卵泡黄素化未破裂;因此排卵率为52.38%,其中22个周期完成随访,共2例经超声证实为临床妊娠,周期妊娠率9.09%。

LE组20例,完成44个促排卵周期,其中29个周期有排卵,10个周期在月经第18天仍未出现优势卵泡而放弃监测,5个周期出现卵泡黄素化未破裂;因此排卵率为65.91%,其中27个周期完成随访,共4例经超声证实为临床妊娠,周期妊娠率14.81%。

HMG组20例,完成39个促排卵周期,其中26个周期有排卵,5个周期在月经第18天仍未出现优势卵泡而放弃监测,3个

表1 三组促排卵效果的比较

组别	例数	周期数	排卵率(%)	HCG日周期天数($\bar{x} \pm s$)	周期妊娠率(%)	HCG日子宫内膜厚度(cm, $\bar{x} \pm s$)
CC组	20	42	52.38	13.63 ± 1.95	9.09	0.59 ± 0.19
LE组	20	44	65.91	14.15 ± 1.13	14.81 ^{ab}	0.97 ± 0.13 ^{ab}
HMG组	20	39	66.67	13.05 ± 2.85	12.00 ^b	1.03 ± 0.12 ^b
P值			>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与HMG组比较,^aP>0.05;与CC组比较,^bP<0.05

周期出现卵泡黄素化未破裂;5个周期因卵泡数>5个放弃,因此排卵率为66.67%,其中25个周期完成随访,共3例经超声证实为临床妊娠,周期妊娠率12.00%。

三组比较排卵率无统计学差异,周期妊娠率CC组与LE组比较 $P < 0.05$,有统计学差异;LE组与HMG组比较 $P > 0.05$,无统计学差异。

CC组HCG日子宫内膜的厚度为 (0.59 ± 0.19) cm,LE组HCG日子宫内膜的厚度为 (0.97 ± 0.13) cm,HMG组HCG日子宫内膜的厚度为 (1.03 ± 0.12) cm。HCG日子宫内膜的厚度LE组和HMG组比较均显著厚于CC组,且 $P < 0.05$,有统计学差异;HCG日子宫内膜的厚度LE组和HMG组比较, $P > 0.05$,无统计学差异。

2. 三组血清生殖激素的比较:见表2,CC组和HMG组在HCG日血清E2水平分别为 (921.5 ± 127.9) pg/ml及 (862.1 ± 218.7) pg/ml,均明显高于LE组 (239.3 ± 134.8) pg/ml, $P < 0.01$,有统计学差异;CC组和HMG组相比, $P > 0.05$,无统计学差异。三组血清LH和T水平无统计学差异。

表2 HCG日血清生殖激素水平($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LH (mIU/ml)	E2 (pg/ml)	T (ng/ml)
CC组	20	9.35 ± 8.03	921.5 ± 127.9 ^a	0.97 ± 0.72
LE组	20	8.51 ± 7.95	239.3 ± 134.8	0.89 ± 0.66
HMG组	20	9.16 ± 8.11	862.1 ± 218.7 ^{ab}	0.93 ± 0.48
P值		>0.05	<0.01	>0.05

注:与LE组比较,^a $P < 0.01$;与CC组相比,^b $P > 0.05$

三、讨论

PCOS是无排卵性不孕的主要原因之一,成功诱导排卵可使大部分女性获得妊娠;本试验对比研究了CC、LE和HMG对于PCOS患者诱发排卵的效果。

自1961年Greenblat等首次报道应用CC促排卵成功,至今已40余年,CC作为最广泛的促排卵口服药应用于临床不孕症的治疗;CC促排卵具有较高的排卵率和相对低的妊娠率,目前认为主要是因为其半衰期长及消耗雌激素受体(estrogen receptor, ER)所致^[6];近年来国内外许多学者逐渐将第三代芳香化酶抑制剂LE用于育龄妇女排卵治疗^[1,7],LE的临床疗效经国内外研究得到了广泛肯定;LE半衰期短,且不作用于雌激素受体,因此,使得E2对下丘脑-垂体有正常的正反馈作用,诱导LH峰的适时出现,促进优势卵泡的形成和排卵。

1. 对卵泡发育的影响:Panidis等^[8]研究发现LE用于促排卵治疗的主要优点是促发单个卵泡,尤其是PCOS女性对促性腺激素反应比较敏感,因此诱发单个卵泡优势化非常必要,本结果显示CC组和LE组相似,未见严重过度刺激导致多个卵泡发育的不良反应,而HMG组促排卵却增加了卵巢过激的风险。本研究结果还表明,三组促排卵总体疗效相似,三组周期排卵率相

似,但临床周期妊娠率LE组高于CC组,两组比较 $P < 0.05$,有统计学差异,LE促排卵效果虽然肯定,但临床上能否替代CC和HMG还无法确定,仍需进一步的研究。

2. 对子宫内膜的影响:LE组和HMG组HCG日子宫内膜的厚度接近正常水平,而CC组子宫内膜的厚度明显低于其他两组,LE组和HMG组对子宫内膜的影响较小,更有利于胚胎的着床,本试验周期妊娠率LE组高于CC组,两组比较 $P < 0.05$,有统计学差异,HMG组略高于CC组,但无统计学差异,还需进一步从扩大样本量及筛选病例等方面来证实。

3. 对生殖激素的影响:CC与LE相似,在促进FSH分泌的同时,也促进LH的释放,三组在HCG日的LH与T水平均无明显差异,而E2水平在CC组和HMG组相似,均明显高于LE组,有显著性差异;分析可能由于LE能降低外周雌激素的合成,且可能与HCG日LE组优势卵泡数较少有关。

综上所述,CC、LE及HMG用于PCOS的不孕妇女,均具有较好的排卵率和妊娠率,LE的优点是其不抑制子宫内膜的发育,可以很好地防止多胎妊娠及卵巢过度刺激综合征的发生。本研究三者的周期排卵率无明显差异,临床妊娠率CC组低于LE组,且有统计学意义,表明CC组虽有相似的排卵率,但CC抑制子宫内膜的发育可能影响胚胎着床从而影响临床妊娠率;但临床妊娠率的比较需要大样本、多中心的观察研究;因此,在临床用药中应多方面考虑三种药物的促排卵机制、最佳用药时间、剂量及对子宫内膜的影响,提倡个体化用药方案,避免不良反应的发生。

参 考 文 献

- [1] 李宇彬,周灿权. 现代辅助生育技术在肿瘤患者的临床应用. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23: 884-886.
- [2] Drugs for ovulation induction. Med Lett Drugs Ther, 2011, 53: 86-88.
- [3] 陈子江,刘嘉茵. 多囊卵巢综合征-基础与临床. 北京:人民卫生出版社, 2009: 8-20.
- [4] 周灿全. 促排卵药物的应用及其副反应的防治. 中国实用妇科与产科杂志, 2001, 17: 209-213.
- [5] Haya AF. A randomized trial of Letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. A preliminary result. McGill University, Montreal, PQ, Canada; Maha AL-Khoudari, Togas Tulandi, 2003: s25.
- [6] Aubuchon M, Kunselman AR, Schlaff WD, et al. Metformin and/or clomiphene do not adversely affect liver or renal function in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96: E1645-1649.
- [7] 武玉巧. 来曲唑与克罗米酚诱导多囊卵巢综合征伴不孕患者促排卵疗效观察. 中国生育健康杂志, 2011, 22: 308-309.
- [8] Panidis D, Katsikis I, Karkanaki A, et al. Serum anti-Mullerian hormone (AMH) levels are differentially modulated by both serum gonadotropins and not only by serum follicle stimulating hormone (FSH) levels. Med Hypotheses, 2011, 77: 649-653.

(收稿日期: 2012-02-20)

(本文编辑: 戚红丹)