

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.08.012

不同促排卵方案治疗多囊卵巢综合征并不孕症临床研究*

郭金莲¹, 王秀美¹, 吴洁²

(1. 南通大学附属海安医院妇产科, 江苏 海安 226600; 2. 江苏省人民医院妇产科, 江苏 南京 210029)

摘要:目的 探讨不同促排卵方案治疗多囊卵巢综合征(PCOS)并不孕症的临床疗效。方法 选取南通大学附属海安医院2016年10月至2019年6月收治的PCOS并不孕症患者135例,随机分为3组,各45例。观察组患者予枸橼酸氯米芬片、来曲唑片、注射用尿促性素和注射用绒促性素治疗;对照1组患者不予来曲唑片、对照2组患者不予枸橼酸氯米芬片,两个对照组其余治疗措施同观察组。结果 首个治疗周期结束时,与两个对照组比较,观察组患者的雌二醇(E₂)水平、子宫内膜厚度、宫颈黏液评分及临床妊娠率均显著升高,成熟卵泡数显著增多,最大卵泡直径显著增大($P < 0.05$),睾酮(T)水平、黄体生成素/卵泡刺激素(LH/FSH)值、卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率和早期流产率均显著降低($P < 0.05$);三组的不良反应发生率相当($P < 0.05$)。结论 枸橼酸氯米芬联合来曲唑可调节PCOS并不孕症患者的性激素水平,提高促排卵效果,改善妊娠结局。

关键词: 多囊卵巢综合征; 不孕症; 枸橼酸氯米芬; 来曲唑; 性激素水平; 促排卵治疗; 妊娠结局

中图分类号: R969.4; R984

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)08-0043-04

Clinical Study of Different Ovulation Induction Schemes in the Treatment of Patients with Polycystic Ovary Syndrome Complicated with Infertility

GUO Jinlian¹, WANG Xiumei¹, WU Jie²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Hai'an Hospital Affiliated to Nantong University, Hai'an, Jiangsu, China 226600; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Jiangsu Provincial People's Hospital, Nanjing, Jiangsu, China 210029)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of different ovulation induction schemes in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome(PCOS) complicated with infertility. **Methods** A total of 135 patients with PCOS complicated with infertility admitted to the Hai'an Hospital Affiliated to Nantong University from October 2016 to June 2019 were selected and randomly divided into three groups, 45 cases in each group. The patients in the observation group were treated with Clomiphene Citrate Tablets, Letrozole Tablets, Urotropin for Injection and Chorionic Gonadotropin for Injection, the patients in the control group I received the same therapy as the treatment group without taking Letrozole Tablets, the patients in the control group II received the same therapy as the treatment group without taking Clomiphene Citrate Tablets. **Results** At the end of the first treatment cycle, compared with those in the two control groups, the estradiol(E₂) level, endometrial thickness, cervical mucus score and clinical pregnancy rate in the observation group were significantly higher, the number of mature follicles in the observation group was significantly more, the diameter of the largest follicle in the observation group was significantly longer, while the testosterone(T) level, the luteinizing hormone/ follicle-stimulating hormone(LH/FSH) value, the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome(OHSS) and the early abortion rate in the observation group were significantly lower($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the three groups was similar($P < 0.05$). **Conclusion** Clomiphene citrate combined with letrozole can regulate the sex hormone level of patients with PCOS complicated with infertility, improve ovulation induction effect and pregnancy outcome.

Key words: polycystic ovary syndrome; infertility; clomiphene citrate; letrozole; sex hormone levels; ovulation induction therapy; pregnancy outcome

多囊卵巢综合征(PCOS)为育龄期女性常见病,严重时会导致不孕不育^[1-2]。药物治疗是PCOS的主流治疗方式,目前多使用促排卵药物,但获得的促排卵效果和妊娠结局不尽相同^[3]。克罗米芬(枸橼酸氯米芬)为治疗PCOS的一线药物,可提高排卵率,但存在抗雌激素等药品不良反应,会阻碍子宫内膜生长,导致妊娠率较低^[4]。来曲唑可弥补这一不足,且安全性更高,半衰期短,对子宫功能的影响较小,适用于有生育要求的PCOS患者^[5]。本研究中拟通过优化PCOS并不孕症患者的促排卵用药方案,为改善其妊娠结局提供依据。现报

道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中国PCOS的诊断标准^[6];年龄22~35岁;既往身体健康,各脏器功能正常;治疗前90 d内未使用促排卵药物;已婚,有生育需求,性生活正常,男方精液无异常。本研究经南通大学附属海安医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:生殖系统急慢性炎症、畸形、肿瘤、梗阻性疾病;生殖系统手术史;PCOS既往治疗史;性功能障碍

*基金项目:2017年江苏省自然科学基金面上项目[FXK201701]。

第一作者:郭金莲,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为妇产科危重疾病的诊治,(电子信箱)2074171753@qq.com。

碍;药物、毒素、射线损害;内分泌、免疫、血液系统疾病;长期使用精神药品,严重糖尿病,重要脏器功能不全;药物应用禁忌证;认知或精神异常,不能配合治疗,中途退出研究或失访等。

病例选择与分组:选择南通大学附属海安医院妇产科 2016 年 10 月至 2019 年 6 月收治的 PCOS 并不孕症患者 135 例,按治疗方法的不同分为观察组、对照 1 组、对照 2 组,各 45 例。3 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 3 组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s, n = 45$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data among the three groups($\bar{X} \pm s, n = 45$)

组别	年龄 (岁)	体重指数 (kg/m ²)	Rosenfield 评分 (分)	Ferriman - Gallway 毛发评分(分)	不孕时间 (年)
观察组	28.76 ± 4.67	23.62 ± 1.24	9.37 ± 1.58	6.49 ± 1.15	3.17 ± 0.54
对照 1 组	28.74 ± 4.65	23.65 ± 1.23	9.34 ± 1.56	6.45 ± 1.17	3.18 ± 0.52
对照 2 组	28.78 ± 4.69	23.60 ± 1.25	9.36 ± 1.57	6.51 ± 1.19	3.15 ± 0.55
F 值	0.816	0.741	0.682	0.504	0.538
P 值	0.257	0.283	0.347	0.362	0.395

1.2 方法

观察组患者于月经周期的第 5 天,同时给予枸橼酸氯米芬片(Medochemie Ltd.,进口药品注册证号 H20140688,规格为每片 50 mg)和来曲唑片(Novartis Pharma Stein AG,进口药品注册证号 H20140149,规格为每片 2.5 mg)口服,均每次 1 片,每日 2 次,连续治疗 5 d;月经周期第 10 天时使用注射用尿促性素(HMG,丽珠集团丽珠制药厂,国药准字 H20023863,规格为每支 75 IU)肌肉注射,每次 75 IU,每日 1 次,连续治疗 5 d;彩超持续观察子宫内膜厚度、卵泡发育情况,评价宫颈黏液水平;当观察到子宫内膜容受性良好、优势卵泡直径 ≥ 18 cm 时,给予注射用绒促性素(HCG,丽珠集团丽珠制药厂,国药准字 H44020674,规格为每支 1 000 IU),单剂 10 000 IU 肌肉注射,指导患者于注射当日或次日与配偶进行有效性生活。如月经周期第 12 ~ 14 天时彩超检查最大卵泡直径 < 14 mm,即可判断该治疗周期失败,停药后于下 1 个月经周期开始后按规范进行下一轮治疗周期。对照 1 组患者不给予来曲唑片,对照 2 组患者不给予枸橼酸氯米芬片,两组其他治疗措施同观察组。

1.3 观察指标

性激素:分别于治疗前和首个治疗周期结束时,检测患者睾酮(T)、雌二醇(E₂)和黄体生成素/卵泡刺激素(LH/FSH)值。

促排卵指标:首个治疗周期结束时,检测患者子宫内膜厚度、宫颈黏液评分、成熟卵泡数和最大卵泡直径。

妊娠结局指标:首个治疗周期结束时,统计 3 组患

者治疗后临床妊娠、生化妊娠、卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生和早期流产等情况。

不良反应:观察治疗期间患者恶心呕吐、潮热盗汗、倦怠乏力、腹部不适、视觉异常等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。3 组患者的不良反应均为轻度,经对症治疗后缓解,未发生药物过敏、肝肾功能损害 and 粒细胞缺乏等严重不良反应。

3 讨论

PCOS 多发于育龄期女性,月经紊乱影响日常生活,

表 2 3 组患者性激素水平比较($\bar{X} \pm s, n = 45$)

Tab. 2 Comparison of sex hormone levels among the three groups($\bar{X} \pm s, n = 45$)

组别	T(nmol/L)		E ₂ (pg/mL)		LH/FSH	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.83 ± 0.64	1.35 ± 0.42*	138.47 ± 26.19	624.31 ± 45.73*	2.26 ± 0.54	1.28 ± 0.32*
对照 1 组	2.85 ± 0.63	1.58 ± 0.47	139.36 ± 26.25	561.67 ± 41.28	2.23 ± 0.52	1.46 ± 0.37
对照 2 组	2.84 ± 0.65	1.64 ± 0.49	139.53 ± 26.28	546.24 ± 40.49	2.25 ± 0.55	1.41 ± 0.36

注:与对照 1 组或对照 2 组比较,* $P < 0.05$ 。表 3 和表 4 同。

Note: Compared with those in the control group I or the control group II, * $P < 0.05$, as well as Tab. 3 and Tab. 4.

表 3 3 组患者首个治疗周期后促排卵指标比较($\bar{X} \pm s, n = 45$)

Tab. 3 Comparison of ovulation induction indexes among the three groups after the first treatment cycle($\bar{X} \pm s, n = 45$)

组别	子宫内膜厚度 (mm)	宫颈黏液评分 (分)	成熟卵泡数 (个)	最大卵泡直径 (mm)
观察组	9.57 ± 1.24*	12.54 ± 2.36*	1.85 ± 0.33*	19.86 ± 2.27*
对照 1 组	7.49 ± 1.06	10.95 ± 2.08	1.71 ± 0.31	18.27 ± 2.16
对照 2 组	7.62 ± 1.13	11.28 ± 2.17	1.68 ± 0.28	18.04 ± 2.13

表 4 3 组患者首个治疗周期后妊娠结局指标比较[例(%), $n = 45$]

Tab. 4 Comparison of pregnancy outcome indexes among the three groups after the first treatment cycle [case(%), $n = 45$]

组别	临床妊娠	生化妊娠	OHSS	早期流产
观察组	28(62.22)*	31(68.89)*	1(2.22)*	3(6.67)*
对照 1 组	17(37.78)	19(42.22)	4(8.89)	8(17.78)
对照 2 组	20(44.44)	22(48.89)	3(6.67)	7(15.56)

表 5 3 组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 45$]

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions among the three groups[case(%), $n = 45$]

组别	恶心呕吐	潮热盗汗	倦怠乏力	腹部不适	视觉异常	合计
观察组	2(4.44)	2(4.44)	3(6.67)	2(4.44)	1(2.22)	10(22.22)
对照 1 组	2(4.44)	2(4.44)	2(4.44)	2(4.44)	1(2.22)	9(20.00)
对照 2 组	2(4.44)	1(2.22)	3(6.67)	1(2.22)	1(2.22)	8(17.78)

排卵异常是导致女性不孕的最重要原因^[7]。临床对PCOS患者一般采用生活饮食指导、营养干预、康复运动和调节内分泌药物等治疗,对有生育需求的患者则给予不同周期的促排卵药物治疗,调节机体的内环境和性激素水平,提高临床妊娠率^[8]。PCOS患者多为体内高雄激素血症、LH/FSH异常升高,雌激素、孕激素水平相对较低,导致卵泡发育障碍引发的稀发排卵或无排卵,因此,调节PCOS患者的内分泌功能和纠正性激素紊乱,是促进PCOS患者排卵的关键^[9]。

克罗米芬可竞争性结合内源性雌激素受体,阻断雌激素对下丘脑的神经进行负反馈,促进FSH及LH的分泌,从而促进卵泡发育和成熟^[10]。但克罗米芬的抗雌激素作用增加了优势卵泡数目,增加了多胎的机会;使宫颈黏液变得更黏稠,降低了宫颈黏液评分及精子的穿透能力;其与子宫内膜靶细胞雌激素受体的竞争性结合,影响宫内腺体的发育和胚泡着床,降低临床妊娠率^[11]。本研究中,与对照2组比较,对照1组患者的子宫内膜厚度和宫颈黏液评分略低,成熟卵泡数略多,最大卵泡直径略大,OHSS发生率和早期流产率略高。

来曲唑为特异性雄激素芳香化酶抑制剂,通过抑制其酶结合位点降低雄激素合成活性,负反馈于脑垂体的性腺轴,升高血清E₂和FSH等性激素水平,降低LH/FSH,改善促性腺激素的状态,促进卵泡发育和成熟,提高临床妊娠率^[12]。其与促性腺激素联用,可促进子宫内膜增厚和子宫螺旋动脉的血液灌注量增加,增强子宫的容受性,并能强化优势卵泡选择,有效提高临床妊娠率^[13]。来曲唑的作用机制是干扰雌激素信号通路,不会抑制雌激素受体,在增加子宫内膜厚度的同时,促进胚胎着床发育;还能增加宫颈黏液的分泌量,并使之变稀薄,改善宫颈黏液性状,为精子的穿透提供良好条件,从而提高受孕成功率^[9]。邓思^[14]研究发现,来曲唑的半衰期较短,代谢产物无药理作用,且可通过肾脏排泄,无器官毒性;不会持久刺激FSH的分泌,避免了更多成熟卵泡的发育,降低了多胎妊娠和OHSS发生率。这与本研究结果一致。

克罗米芬直接竞争性抑制内源性雌激素受体,同时增加子宫螺旋动脉血流阻力,升高搏动指数,降低子宫内腔容受性和宫颈黏液评分,促排卵效果优于来曲唑^[15]。来曲唑对雌激素受体无抑制作用,在服药后排卵前期的E₂水平多波动不大,对子宫内膜形态无影响^[16]。两药联用时,可通过抑制雌激素受体和干扰雌激素信号两条通路来更好地调节性激素水平,阻断对脑垂体的FSH的负反馈机制,促进FSH的分泌,升高雌激素水平,促进卵泡发育成熟。联合用药可显著提高子宫螺旋动脉的血液灌注量,增加子宫的容受性,改善宫颈黏液评分,利于精子穿透和受精卵着床^[17]。来曲唑治疗患者排单卵概

率较大,联合用药可降低克罗米芬的成熟卵泡数量较多引发多胎妊娠的风险,降低流产率,保障患者的生命健康^[18]。本研究中,与2个对照组比较,观察组患者的性激素水平、促排卵效果和临床受孕率等指标均显著升高,妊娠结局明显改善,减少了治疗周期,降低了临床用药量,避免了长期大量用药带来的性激素水平紊乱等药品不良反应^[19]。安全性方面,3组的不良反应发生率相当。

综上所述,克罗米芬与来曲唑联用可调节PCOS并不孕症患者体内的性激素水平,提高排卵效果,改善子宫和宫颈条件,提高临床妊娠率,改善妊娠结局。但本研究的样本量较小,临床病例的筛选方法、对患者的个体和性生活差异等研究有待改进。实际工作中,应根据患者的生殖系统条件、生育需求、性激素水平和药物干预效果权衡利弊,合理使用促排卵药物治疗。

参考文献

- [1] 蒋彦彤,任青玲. 影响多囊卵巢综合征不孕症患者受孕结局的中医相关因素分析[J]. 中医杂志,2018,59(2):116-119.
- [2] REDDY TV, GOVATATI S, DEENADAYAL M, et al. Polymorphisms in the TFAM and PGC1- α genes and their association with polycystic ovary syndrome among South Indian women[J]. Gene,2018,641:129-136.
- [3] 何丽,王蔼明. 四种促排卵药物在多囊卵巢综合征促排卵治疗中的应用进展[J]. 山东医药,2016,56(35):101-104.
- [4] 金淑杰,王高娃,春莲. 黄连素联合克罗米芬对多囊卵巢综合征并不孕症患者内皮功能及内分泌指标和临床结局的影响[J]. 实用医学杂志,2019,35(1):111-114.
- [5] 何丽,赵勇,李敏,等. 来曲唑序贯克罗米芬在多囊卵巢综合征患者中的应用[J]. 实用妇产科杂志,2017,33(1):27-30.
- [6] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志,2018,53(1):2-6.
- [7] 崔雄鹰,胡杰,阴振晨,等. 多囊卵巢综合征患者血清相关性腺激素结果分析[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(8):1282-1285.
- [8] 杨滢,尹家瑶. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征患者性激素水平、胰岛功能、排卵和妊娠影响[J]. 临床误诊误治,2018,31(2):73-76.
- [9] 孙立兰,叶青,陈艳娥,等. 来曲唑改善多囊卵巢综合征不孕患者激素水平和排卵情况的疗效分析[J]. 中国性科学,2016,25(7):121-123.
- [10] REZK M, HAMZA H, EL-SHAMY ES. Luteal support with vaginal dydrogesterone increases pregnancy rate in patients with clomifene resistant polycystic ovary syndrome receiving letrozole for ovulation induction[J]. Gynecological Endocrinology,2019,35(3):217-219.
- [11] 焦艳,闫洪超. 来曲唑与克罗米芬治疗多囊卵巢综合征疗效[J]. 中国计划生育学杂志,2019,27(8):1019-1021.