

尿促性素治疗耐克罗米芬多囊卵巢综合征不孕症患者的临床观察

郑彤彤¹, 陈丽君¹, 冯云² (1. 浙江省台州市中心医院妇产科不孕不育专科门诊, 浙江 台州 318000; 2. 上海瑞金医院生殖医学中心, 上海 200135)

摘要:目的 评估尿促性素(HMG)序贯低剂量方案治疗多囊卵巢综合征(PCOS)耐克罗米芬(CC)无排卵不孕症的有效性和安全性。方法 对45例耐CC的PCOS不孕症患者进行66个周期HMG序贯低剂量方案促排卵治疗,以阴道B超和血雌二醇(E₂)水平作为监测卵泡发育的指标。结果 除3例因卵泡发育数目大于10个而中止,1例卵泡不发育而放弃外,余周期均排卵,15个周期为单卵泡发育。其中20例单胎妊娠,4例双胎妊娠,1例多胎妊娠而减胎成双胎。无重度卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生,无局部及全身不良反应。结论 HMG序贯低剂量方案是治疗耐CC的PCOS无排卵不孕症有效而安全的排卵选择。适时准确的阴道B超是适时调整剂量减少治疗中止、防止OHSS的有效措施。

关键词:多囊卵巢综合征;不孕症;尿促性素;排卵诱导;妊娠

中图分类号:R588.6.531 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2006)03-0246-03

Clinical study of HMG in the treatment of polycystic ovary syndrome related infertility with clomiphene resistance

ZHENG Tong-tong¹, CHEN Li-jun¹, FENG Yun² (1. Department of Obstetrics and Gynecology, Taizhou Central Hospital, Taizhou 318000, China; 2. Reproductive Medical Center of RuiJin Hospital, Shanghai 200135, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To assess the efficacy and safety of sequential low dose human menopausal gonadotropins (HMG) protocol in ovulation induction of polycystic ovary syndrome related infertile patients with clomiphene (CC) resistance. **METHODS** Forty-five PCOS related infertile patients with CC resistance were enrolled for ovulation induction by sequential low dose HMG protocol, using urinary HMG (Menotrophin) 66 cycles. Follicular development was monitored by transvaginal ultrasonography and serum estradiol (E₂) detection. **RESULTS** 62 out of 66 cycles ovulated, among them 15 had monofollicle development. 20 patient achieved single pregnancy, 4 twin and 1 multiple gestation. No severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), local or systemic side effect was seen. **CONCLUSION** Sequential low dose HMG protocol is an effective and safe choice in inducing ovulation for CC-resistant PCOS infertile case. Transvaginal ultrasonography is important for appropriate dose adjustment and avoidance of cancellation or OHSS.

KEY WORDS: polycystic ovary syndrome; infertility; HMG; ovulation-induction; pregnancy

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种常见的内分泌紊乱性疾病,发病率约占育龄妇女的5%~10%,无排卵是其主要特征。促性腺激素促排卵方案是基于卵泡发育的阈值理论建立并于1991年首次报道^[1]。序贯低剂量方案开始用低剂量递增方案,当主导卵泡直径14mm时促性腺素减半或停药至HCG日。在临床的应用中,由于减少了因多卵泡发育而易导致的治疗中止、多胎妊娠、卵巢过度刺激综合征(OHSS),取得了满意的效果,成为耐克罗米芬(CC)的PCOS患者又一促排卵选择,本研究观察尿促性素(HMG)序贯低剂量方案对PCOS无排卵不孕症患者行促排卵治疗的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

自2003年3月至2005年3月在我院不孕不育专科就诊的耐CC的PCOS不孕患者共45例,66个周期。平均年龄(28.1±4.0)岁,不孕时间(5.6±2.3)年,体重指数(27.5±4)kg/m²。40例为原发不孕。PCOS诊断依据欧洲人类生殖协会(ESHRE)和美国生殖医学协会(ASRM)建议的诊断标准^[2]:排卵异常、高雄激素血症、盆腔超声显示PCO征,此三

项中符合任何两项,并排除其他引起高雄激素血症的疾病者,即可诊断。耐CC的标准:至少3个CC治疗周期有一个周期CC剂量为150mg均无主导卵泡发育。

子宫输卵管造影、男方精液常规检查均正常。无宫腔病变及卵巢囊肿。血泌乳素、甲状腺素、促甲状腺激素水平正常,无全身疾病,近一个月内无促排卵治疗,3个月内血、尿常规,肝肾功能及血糖正常。

1.2 方法

1.2.1 前期治疗 在孕酮(P)撤退出血或月经第2~5天阴道B超检查无大卵泡发育,抽血测卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)、泌乳素(PRL)、和睾酮(T)。促排治疗前使用复方醋酸环丙孕酮(商品名达英35,德国Schering公司产品)按周期服用2~6个月和同时加二甲双胍1500mg/d。血LH及T水平降至正常停药,下一周期开始治疗。

1.2.2 用药方法及监测 于月经或撤药性出血的第5天开始肌内注射HMG(商品名尿促性素 Menotrophin, 丽珠公司产品)150IU/d,用药3d后开始由有经验的不孕专科医生作阴道B超检查及相对固定化验人员进行血E₂水平测定(化学发光免疫法,批内误差<5%,批间误差<8%),监测卵泡发育

表1 患者达英35加二甲双胍治疗前后的变化

Tab 1 The changes of patient at beginning to drugs being applied

	LH(IU/L)	T(ng/dl)
治疗前	16.2±4.3	87.6±27.4
治疗后	7.3±2.2	38.5±8.6

情况,期间根据卵泡生长速度、数目,采用恒定、递增、递减或停药方案,最大剂量为225IU/d,当主导卵泡直径≥10mm时隔天阴道B超检查,当主导卵泡直径14mm时每天阴道B超检查及血E₂水平测定,HMG减半或停药并嘱男方排精一次;如果有≥10个卵泡直径≥10mm则中止。当主导卵泡≥18mm或2个以上卵泡直径≥16mm时注射HCG(商品名Profasi,瑞士Serono公司产品)6000IU并告知患者在注射HCG 36h后同房。并给予适当的黄体支持。注射HCG后第16天如果未来月经,则测HCG水平。其中有5例未妊娠者2个月后再次HMG促排行宫腔内人工授精(IUI),并给予适当的黄体支持,2例妊娠。

1.2.3 判定标准 (1)单个卵泡发育:单个卵泡直径≥16mm,且无其他直径>12mm的卵泡;(2)排卵:P≥3ng/mL为有排卵,P<10ng/mL为黄体不足;(3)妊娠:注射HCG后第16天如果未来月经,则测HCG水平,有上升为生化妊娠,注射HCG后第35~42天超声检查有孕囊及胎心搏动为临床妊娠。

1.2.4 安全性观察 患者自行记录注射局部及全身反应,每天早晨8~10时测体重及腹围;于治疗结束后1个月内再次进行身体检查,包括血压、心率、血、尿常规和肝肾功能,评价有无OHSS及多胎。

1.3 统计方法

以治疗周期为单位将妊娠结局分为妊娠组和非妊娠组,进行年龄、体重指数、不孕月数、给予HMG治疗天数、总HMG剂量、卵泡数目、E₂峰值、子宫内膜厚度、阴道B超检查次数等指标的比较。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组进行t检验。

2 结果

2.1 一般临床结果

45例共接受了66个周期的治疗。总的用药周期为1~3(1.5±0.6);注射HMG天数为3~15(8±4)d;总HMG剂量为450~3000IU(1156±612);15个周期为单卵泡发育,卵泡数目,直径≥15mm者为1~7(3.8±1.5)个,其中直径10~14mm为0~12(3.9±2.3)个;E₂峰值为105~3025pg/mL;子宫内膜厚度为6~18(1.05±2.1)mm;超声检测次数为3~11(5.6±2.4)次。

2.2 周期排卵率及妊娠率

66个周期的排卵率为93.9%(62/66),无排卵率为1.5%(1/66),取消率为4.6%(3/66);66个周期妊娠率为40.3%(25/62),双胎以上妊娠率为20%(5/25)(其中4例双胎,1例四胎减胎至双胎),患者妊娠率为55.6%(25/45)。无一例发生重度卵巢过度刺激综合症。

2.3 两组治疗周期各项指标比较

在年龄、体重指数、不孕时间、每周治疗天数、总HMG剂量、E₂峰值、子宫内膜厚度等方面比较,差异无显著性(P>0.05)。在治疗周期、成熟卵泡(直径≥15mm)数目、卵泡直径为10~14mm的数目比较,差异有显著性(P<0.05)。妊娠组平均治疗(1.9±0.7)周期后妊娠,成熟的卵泡数较多(4.6±1.5)个。见表2。

表2 两组妇女各项指标比较

Tab 2 The comparison of the dates between two groups

	妊娠组	非妊娠组	P值
年龄	27±3.9	29±4.2	>0.05
体重指数(kg/m ²)	28±4.3	27±3.8	>0.05
不孕时间	5.4±2.3	5.9±2.7	>0.05
治疗天数	7.5±4.3	8.4±3.8	>0.05
HMG剂量(IU)	1102±547	1193±586	>0.05
E ₂ 峰值(pg/mL)	1223±975	1152±846	>0.05
子宫内膜厚度	1.2±2.1	1.1±1.9	>0.05
治疗周期	1.9±0.7	1.2±0.5	<0.05
成熟卵泡数	4.6±1.8	3.1±0.9	<0.05
10~14mm卵泡数	4.5±3.2	3.4±1.6	<0.05

注:*妊娠组包括生化妊娠+临床妊娠

Note:*Pregnancy group contains biochemical pregnancy and clinical pregnancy

2.4 安全性

治疗前后患者生命体征、乳房触诊无异常,血尿常规及肝肾功能均在正常范围内。注射局部无红、肿、刺痒等不良反应。发生轻度OHSS 5例,中度OHSS 1例,发生率为9.1%(6/66),均发生于妊娠组,仅需门诊观察治疗。

3 讨论

3.1 前期治疗意义

胰岛素抵抗、高胰岛素血症被认为是PCOS患者糖代谢异常和生殖功能障碍的病理基础。20世纪90年代初二甲双胍开始被应用于PCOS的治疗,大量研究表明,经二甲双胍治疗后,PCOS患者雄激素和LH水平降低,卵巢的排卵功能改善,妊娠率提高^[3]。本研究二甲双胍的用量为每天1500mg,分3次餐中服用,大多数无明显不良反应,且药物价格便宜,患者均能接受。而达英35类似于GnRH-a通过对垂体的负反馈降低LH水平,减少卵巢雄性激素的分泌^[4],逐渐使LH/FSH恢复正常,提高患者对促排卵药敏感性。本研究使用达英35按周期服用2~6个月和同时加二甲双胍1500mg/d,血LH及T水平降至正常,为下一步使用尿促性素促排卵奠定基础。

3.2 HMG序贯低剂量方案的优点

PCOS患者卵巢中的小卵泡不闭锁、有活性,且对FSH刺激有反应,但优势卵泡的机制丢失。以往的研究发现^[5-7]每个卵泡都有它自己的阈值,注射的FSH需要达到一定的阈值才可使卵泡生长,阈值的变异度在不同个体及同一个体不同周期均较大,且仅与卵巢敏感性有关。PCOS患者的阈值较正常妇女及低促性腺激素性不排卵不孕患者阈值变化范围大,各种促排卵方案不能完全避免多卵泡发育的出现。HMG(75IUFSH,75IULH)序贯低剂量方案的机制是FSH的起始剂量是为了超过FSH阈值以促使卵泡募集,优势卵泡选择后

血清 FSH 水平的降低和主导卵泡在后期对 FSH 的敏感性增强。当优势卵泡形成后,若仍维持 FSH 剂量,则增大 FSH 阈值窗,造成多卵泡发育。本研究 66 个周期的治疗中 62 例促排卵成功,15 个周期为单卵泡发育,仅 1 例用药 2 周无卵泡发育而放弃,3 例因卵泡发育 ≥ 10 个而无优势卵泡最终中止。周期妊娠率为 40.3% (25/62),高于正常人群的受孕率(每周期约 20%);妊娠组卵泡发育数目较非妊娠组多,提示成熟卵泡数愈多,受孕的机会愈多。患者平均治疗(1.5 ± 0.6)个周期,治疗注射 HMG 天数为(8 ± 4)d,明显短于以往报导的低剂量递增方案^[7-9],HMG 用量少且价格比 FSH 低,患者的依从性好,妊娠率达 55.6% (25/45),双胞胎以上妊娠率为 20% (5/25)(其中 4 例双胞胎,1 例四胎减胎至双胎)。

3.3 卵泡发育的监测

根据 PCOS 的病理生理和临床特征^[10],患者常表现为长期卵泡选择(selection)障碍,募集(recruitment)的卵泡停滞在小窦阶段,患者常因无优势卵泡发育和无排卵而不孕。当临床使用促性腺激素诱发排卵时常引起卵泡生长过多,患者容易发 OHSS。本研究是由有经验的不孕专科医生适时作阴道 B 超检查,指导用药,当主导卵泡直径大于 14mm 而 10~13mm 的卵泡数目大于 5 个时通过减量或停药^[11](Coasting)的方法使最大卵泡直径增至用 HCG 的标准,部分 10~13mm 的卵泡回缩,排卵成功率高;如卵泡发育 ≥ 10 个则取消此周期;黄体支持使用黄体酮;从而减少了 OHSS 的发生。本研究妊娠组发生轻度 OHSS 5 例,中度 OHSS 1 例,发生率为 9.1% (6/66),无重度 OHSS 的发生。其中中度 OHSS 患者系第 3 次 HMG 促排卵,有 10 个卵泡发育,按规定应放弃该周期,但患者及家属坚决要求继续用药,给予 HCG 注射,结果妊娠,发生中度 OHSS 经门诊用药处理好转。妊娠 45d B 超检查发现宫内妊娠 4 胎,于妊娠 8 周行减胎至双胎。

根据本研究结果可说明,对于耐 CC 的 PCOS 无排卵不孕症患者,排除其他不孕因素后,以 HMG 序贯低剂量方法诱导排卵是一种安全有效的助孕手段。其关键是要有熟练的专科医生适时作 B 超监测,及时处理,减少 OHSS 的发生;适时发现多胎妊娠行减胎术。

参考文献

[1] Shoham Z, Paltel A, Jacobs HS. Polycystic ovarian syndrome:

safety and effectiveness of stepwise and Low-dose administration of purified follicle-stimulating hormone [J]. *Fertile Steril*, 1991, 55(6):1051.

[2] The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome [J]. *Fertile Steril*, 2004, 81(1):19.

[3] Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2003, 327(10):951.

[4] Hwang JL, Seow KM, Lin YH, *et al*. Ovarian stimulation by concomitant administration of cetrorelix acetate and HMG following Diane-35 pre-treatment for patient with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(11):1993.

[5] Fulghesu A, Apa R, Belosi C, *et al*. Recombinant versus urinary follicle-stimulating in the low-dose regimen in anovulatory patients with polycystic ovarian syndrome: a safer and more effective treatment [J]. *Horm Res*, 2001, 55(5):224.

[6] Phipps W. Polycystic ovary syndrome and ovulation induction [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2001, 28(1):165.

[7] Balasch J, Fabregues F, Creus M, *et al*. Recombinant human follicle-stimulation hormone for ovulation induction in polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized of two starting dose in a chronic low-dose step-up protocol [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2000, 17(10): 561.

[8] 陈蔚琳,张以文,戴晴,等. 促卵泡激素低剂量递增方案治疗耐氯米芬多囊卵巢综合征无排卵不孕症 [J]. *中华妇产科杂志*, 2000, 35(10): 388.

[9] 邓成艳,苏珊. 重组基因的促卵泡生长素诱导多囊卵巢综合征患者排卵的临床分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2003, 38(1): 37.

[10] Yen SSC. Polycystic ovary syndrome reproductive endocrinology [M]. 4th ed. Harcourt: Saunders, 1999. 436-478.

[11] Egbase PE, AL-Sharhan M, Grudzinskas JG. 'Early coasting' in patient with polycystic ovarian syndrome is consistent with good clinical outcome [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(5) 1212.

收稿日期:2005-10-14