

多囊卵巢综合征不孕患者的当前治疗趋势

闫晓明 孟小钰 祁 冰 侯丽辉

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS), 是最常见的内分泌紊乱性疾病之一, 它影响到约 5% ~ 10% 的育龄期妇女并且是构成妇女不孕的最常见的原因^[1]。主要临床特点是雄激素过多和卵巢的多囊性改变。临床表现包括月经失调, 高雄激素血症和肥胖。这种疾病不仅影响女性的生殖健康, 还影响全身的糖脂代谢。在 PCOS 的患者中, 影响成功妊娠的因素包括无排卵, 高流产风险和孕晚期的并发症^[2]。PCOS 患者肥胖发生率也很高, 研究表明肥胖对生育能力有一定的影响。而胰岛素抵抗的出现, 增加了 PCOS 患者 2 型糖尿病的风险。

2003 年由欧洲生殖医学学会修订的 PCOS 的鹿特丹诊断标准为: 卵巢呈多囊性改变, 高雄激素血症的临床和生化指标, 无排卵。符合以上 3 条的其中两条即可诊断。尽管在过去几年诊断标准得到了统一, 但在对不孕的治疗方面, 标准的统一仍有待确立。近来, 塞萨洛基尼生殖医学工作小组的报告对与 PCOS 有关的不孕症的治疗达成了新的共识: 改善生活方式, 排卵诱导治疗, 胰岛素增敏因子, 外科治疗, 及辅助生殖技术的应用。

一、非药物治疗

1. 生活方式的改变: 生活方式的改变必须放在首位, 特别是体重指数 $> 28 \text{ kg/m}^2$ 的时候。肥胖与排卵、流产、及妊娠后期并发症 (如子痫前期和妊娠期糖尿病) 的联系密切^[3]。肥胖是 PCOS 的常见症状, 致使人体缺乏或延迟对不同治疗的反应性, 减重能够逆转与 PCOS 相关的激素紊乱 [提高了血浆性激素结合球蛋白 (SHBG) 的浓度以及降低胰岛素和雄激素水平], 从而提高排卵和妊娠率^[4]。减少初始体重的 5% ~ 10% 就能够使卵巢功能重建。肥胖的治疗包括改变生活方式 (节食和锻炼) 和内外科治疗。这些治疗

必须在怀孕之前进行并且不能够与生殖治疗相结合。

2. 控制饮食: 减重必须控制热量的摄入。对于 PCOS 伴有胰岛素抵抗的肥胖患者, 推荐减少糖类的摄入。对 PCOS 患者不同节食效果的比较研究表明, 不同的饮食模式在减重或重建排卵的结果中没有显著差异^[4]。2005 年, Reaven 指出低脂饮食能降低高胰岛素血症, 从而提高新陈代谢的效能。

3. 运动: 对于短期的饮食疗法来说, 不同的饮食方式并没有发现显著的差异。所以建议 PCOS 患者多进行体育锻炼。体育锻炼可以有效降低体重, 对不孕症的治疗起到辅助作用。充分锻炼身体与减少不孕症患者的无排卵周期密切相关。一些研究试图建立一系列的运动疗法来帮助 PCOS 的肥胖患者减重, 但往往受到限制^[4,5]。Moran 等^[6]指出, 饮食治疗和体育锻炼联合应用才能更有效地治疗疾病。

二、药物治疗

1. 克罗米芬: 克罗米芬是雌激素对抗药, 能够通过抑制负反馈来增加循环中卵泡刺激素的浓度, 从而诱导 PCOS 患者的卵泡发育和排出。对于 PCOS 患者, 克罗米芬是促排卵治疗的首选, 因为克罗米芬经济实惠, 使用方便, 不良反应低, 并且不需要监测。从周期的第 2 ~ 5 天开始, 计量为 50 mg/d , 服 5 天。计量最多可增加到 150 mg/d , 不超过美国食物和药物管理局建议的 750 毫克/周期, 可以连服 6 个周期。克罗米芬的应用指征是无排卵, 卵泡刺激素水平正常的 PCOS 患者, 但是对体重指数 $> 30 \text{ kg/m}^2$ 和大龄患者有一定的限制。Legro 等^[7]发现体重指数 $> 30 \text{ kg/m}^2$ 和体重指数 $< 30 \text{ kg/m}^2$ 的患者在使用克罗米芬后妊娠率有很大的差异。使用克罗米芬周期排卵率可达 70% ~ 80%, 但周期妊娠率只有不到 22%。这些结果的不同可能是因为克罗米芬的抗雄激素作用。克罗米芬导致多胞胎率 $> 10\%$, 也会增加卵巢过度刺激综合征的发生。研究显示超声监测对提高妊娠率并没有产生确切的效果; 因此, 在实践中一些机构仅仅监测了第 1 个周期, 就根据患者对药物的反应去调整剂量。

基金项目: 科技部国家“十一五”科技支撑计划项目 (2007BAI20B015); 2010 ~ 2011 年国家公益性行业慢病专项基金资助项目 (201107005)

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科
通讯作者: 侯丽辉, 电子信箱: houlilihuihy@yahoo.com.cn

2. 联合疗法: 克罗米芬加二甲双胍。一项随机研究发现两种药物联合应用时, 妊娠率高于两种药物单独使用。使用克罗米芬时, 妊娠率和活产率高于单独应用二甲双胍, 而两者有相似的不良反应。其他研究发现了二者联合用药的好处, 然而, 他们没有提供妊娠率的数据并且这样的研究只是一小部分。当前, 没有任何研究把二甲双胍作为 PCOS 妇女促排卵的基本治疗药物。使用胰岛素增敏剂治疗 PCOS 还没有得到广泛的认同, 但是对于那些伴有胰岛素抵抗和肥胖的患者而言是可以用的。如果有必要使用, 二甲双胍是首选的胰岛素增敏剂, 并且二甲双胍已经取得了比使用安慰剂更好的效果。对于父母有明显的高胰岛素血症的患者, 目前二甲双胍也是选择之一。二甲双胍的使用是为了改善 PCOS 患者的相关疾病(胰岛素抵抗、2 型糖尿病、血脂异常和心血管的疾病) 它本身并不能诱导排卵, 而联合克罗米芬使用比安慰剂优越。二甲双胍在降低流产率和改善妊娠结局上还存在疑问; 基于这个原因, 孕期的使用剂量还不明确。

3. 胰岛素增敏剂: 胰岛素抵抗在人群中的发病率约为 10% ~ 25%。目前这种症状, 连同高胰岛素血症, 出现在相当数量的 PCOS 患者中。一些研究者只把 PCOS 中的胰岛素抵抗与肥胖联系起来。Acien 报道, 约 10% 无肥胖的 PCOS 患者出现胰岛素抵抗。在肥胖患者中, 体重减低使胰岛素灵敏度的增加, 从而控制高胰岛素血症和重建排卵, 而由于大幅度减重的困难, 用药来促排卵和促使怀孕便成了主要治疗 PCOS 不孕症的方法。

胰岛素增敏剂, 作为肥胖 PCOS 女性的治疗药物, 能降低雄激素水平, 促排卵, 并且避免早期流产的发生。二甲双胍能降低总睾酮值并增加性激素结合球蛋白的水平, 使游离睾酮的指数下降。药物的不良反应包括胃肠功能紊乱, 主要是腹泻, 当剂量减少或与饭同食的时候腹泻加重。最严重的不良反应是乳酸中毒。其他常用的胰岛素增敏剂是噻唑烷二酮类药物——罗格列酮和匹格列酮, 此类药物在促排卵方面很有效, 其显效的主要标志是提高肌肉对葡萄糖的利用率, 以降低胰岛素抵抗。

Legro 的研究表明与克罗米芬相比二甲双胍存在缺点。而在体重指数 $>35\text{kg/m}^2$ 时, 二甲双胍和克罗米芬联合使用才能改善这个缺点。对排卵、受精、怀孕及活产率进行评估时, 克罗米芬似乎优于二甲双胍。目前为止并没有充分的科学证据证明二甲双胍

的有效性, 因此目前二甲双胍不会成为 PCOS 患者和不孕症患者的一线治疗药物。尽管二甲双胍在孕期服用是安全的, 但还是建议停药, 因为没有能够证明其安全性的可靠依据存在^[7]。

4. 促性腺激素及 GnRH 类似物: 当证实 PCOS 患者对克罗米芬抗药时, 第 2 种可能的治疗方案是使用外源性促性腺激素。促性腺激素的作用机制是诱导排卵, 通过对卵泡刺激素(FSH)的控制, 维持和刺激优势卵泡生长。促性腺激素的主要缺点是可同时刺激多个卵泡发育, 因而增加了卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)和多卵受精的风险^[8]。因此在建立周期前几个月需要使用避孕药来降低这些风险, 在 PCOS 妇女周期开始前, 联合使用二甲双胍 4 ~ 6 周, 可减少卵泡募集^[9]。

通常 FSH 的剂量是每天 150IU, 而为了降低卵泡过度刺激的风险, FSH 的剂量可减少到每天 37.5 ~ 75.0IU。促性腺激素推荐的最长使用周期是 6 周。在与 PCOS 有关的不孕症治疗上, 提出了减量与增量这两项方案^[10]。增量方案以最小剂量开始, 随着卵泡刺激的减少而加量。使用超声监测如果每次卵泡均未如预期一样增长 50%, 在 1 周后修改方案。疗程通常为 7 ~ 14 天。减量方案是以推荐的最大剂量开始, 到卵泡刺激出现时减量。每次更改方案, 剂量便减到 50%。这两种方案更易于避免过度刺激和多胎妊娠发生。然而, 近期的研究证实逐步增量的治疗方案对患者来说更安全。采用增量治疗方案, 排卵率达 70%, 受孕率达 20%, 多胎妊娠降低了 5.7%。

为提高排卵率, 提出了促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂和促性腺激素联合使用的方案。LH 能促进卵泡成熟, 并避免自然排卵的提前。而他的缺点是高浓度的 LH 水平与流产率的上升有关。目前, 由于研究证明具有这个缺点, 而不能很好地证实这种方案的效能。为避免过度刺激和多胎妊娠, 在使用促性腺激素治疗时卵泡监测是必不可少的。禁用的标准还没有明确。最近的研究显示, 无两个以上 $>14\text{mm}$ 的卵泡, 仅仅是 3 ~ 4 个的 10mm 的卵泡, 即为显效的周期。当血雌二醇水平超过 2500pg/ml 时, 需要严格的控制。

5. 来曲唑: 来曲唑是一种 3 代芳香化酶抑制剂(AI), 目前多被用作乳腺癌妇女使用的他莫昔芬的替代物。来曲唑通过抑制下丘脑-垂体轴分泌雌激素, 从而增加 GnRH 和 FSH 的分泌。能使 PCOS 女性的芳香酶相应的减少, 来降低卵泡负担从而促进排

卵。他的选择作用阻滞外围通路来降低雌激素的数量,从而使垂体产生正反馈,增加 FSH,优化排卵。来曲唑的优点是避免子宫内膜上的外源性抗雌激素作用,从而刺激单个卵泡生长。芳香酶抑制剂被提出作为可供选择的一种治疗方法,由于其作用的可选择性仅在性激素水平上起作用,而不是影响其他器官,从而避免了不良反应的产生^[11,12]。来曲唑 2.5~5.0mg 用 5 天,当卵泡直径 $\geq 18\text{mm}$ 时,使用 FSH(PCOS 患者的正常剂量)和人绒毛膜促性腺激素(HCG, 10000IU)。目前公认的来曲唑的半衰期是 45h,完全消除需要 17 天^[13]。近期有研究表明,应用来曲唑治疗后妊娠率可达到 23.39%(87 例/372 例),而流产率仅为 13.80%(12 例/87 例),与应用重组人促卵泡激素及 CC 联合重组人促卵泡激素相比效果最好^[14]。在治疗方案的选择上,AI 能够替代克罗米芬用做 PCOS 和那些对常规治疗不显效患者的一线治疗药物。但对来曲唑用于辅助生殖还缺乏足够的科学证据^[9]。

三、其他疗法

1. 体外受精技术:使用体外受精技术,是不孕的 PCOS 妇女最后的选择^[9]。PCOS 患者无排卵并不是应用体外受精(试管婴儿)技术的指征。只有在使用克罗米芬,促性腺激素,来曲唑都失败时再建议采取体外受精。2006 年发表的对 PCOS 妇女使用常规试管授精结果的荟萃分析表明,患 PCOS 的妇女无排卵周期会更多,促排卵周期也明显变得更长^[15]。有证据表明,之前使用二甲双胍有提高妊娠率,同时减少 OHSS 的作用。OHSS 是试管受精技术中最主要的并发症,并且这种并发症在 PCOS 患者中发生率更高。目前还没有避免 OHSS 的治疗方法,因此通过监测来控制症状的同时避免并发症的发生。PCOS 患者使用体外受精技术同非 PCOS 患者一样成功,这就意味着 PCOS 并不影响胚胎种植。

2. 外科技术:传统的手术技术是利用高频回路或激光进行卵巢双侧楔形切除术。尽管这个手术具有侵蚀性,但也被广泛的应用,而目前已不再被广泛用于 PCOS 患者的治疗^[9]。现在多用腹腔镜来做卵巢造孔术。最近报道表明,腹腔镜手术指征包括克罗米芬抗药, LH 亢进的患者,或患者有行动不便,居住地远离市中心^[9]。当 6 个月的治疗失败,就可以将其作为最后的手段^[9]。这些技术中存在的隐患是对卵巢的影响和损害程度。因此,不推荐以此用作预防 OHSS。另外,如出现双侧输卵管积水时,可以行双侧

输卵管切除术的同时,进行辅助生殖技术,而在 PCOS 患者中,这样的病例不常见。总之,腹腔镜手术是一种积极的选择,并且被用于一些特别的患者。

四、小结

PCOS 患者临床表现多样,因此,要根据是否有孕育愿望来选择不同的治疗。但不管采取怎样的治疗,生活方式的改变是治疗工作和重建排卵的基础。减肥是改善生活方式的关键,尽管体育锻炼很重要,但减肥的关键是减少卡路里的摄入,这个观点也已经被证实。下一步就是对有妊娠愿望的患者进行诱导排卵治疗。对于 PCOS 的妇女首选克罗米芬。还有很多可能的替代治疗:促性腺激素,芳香酶抑制剂等。缺点是他们的临床效能及优越性缺乏科学证据。而越来越多的随机临床试验正在研究证明治疗方法之间的显著差异。总之,PCOS 导致的不孕症可以通过有效地诱导排卵来达到平衡。治疗方案的选择应从整体到个别,刚开始不使用激素替代治疗来诱发排卵而是为未来妊娠准备最好的体质。

参考文献

- Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, *et al.* Patient Predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2003, 9: 429-449
- Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, *et al.* A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod Update, 2006, 12: 673-683
- Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome [J]. Med Clin North Am, 2008, 92(5): 1163-1192
- Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, *et al.* Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome[J]. Reprod Biomed Online, 2006, 12: 569-578
- Bruner B, Chad K, Chizen D. Effects of exercise and nutritional counseling in women with polycystic ovary syndrome[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2006, 31: 384-391
- Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, *et al.* Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome[J]. Reprod Biomed Online, 2006, 12(5): 569-578
- Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, *et al.* Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome[J]. N Engl J Med, 2007, 356: 551-566
- Mathur R, Alexander CJ, Yano J, *et al.* Use of metformin in polycystic ovary syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 199(6): 596-609
- Remohí J, Bellver J, Domingo J, *et al.* Manual práctico de esterilidad y reproducción humana: aspectos prácticos. Capítulo 5; diagnóstico y tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos[M]. 3ed. Madrid Spain: McGraw-Hill/Interamericana, 2008: 49-60

- 10 Thessaloniki ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2008, 89:505 – 522
- 11 Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2006, 86 (Suppl 5):S178 – 183
- 12 Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction [J]. *Fertil Steril*, 2006, 85:1774 – 1777
- 13 Noriega – Portella L, Noriega – Hoces L, Delgado A, *et al.* Effect of letrozole at 2.5mg or 5.0mg/day on ovarian stimulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination[J]. *Fertil Steril*, 2008, 90:1818 – 1825
- 14 Ganesh A, Goswami SK, 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
- 15 Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, *et al.* A meta – analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod Update*, 2006, 12:13 – 21

(收稿:2011 – 11 – 24)

(修回:2011 – 12 – 08)

多囊卵巢综合征对女性身心健康的影响

孟小钰 侯丽辉 祁 冰 闫晓明

一、PCOS 的概况

对患者来说多囊卵巢综合征(PCOS)的治疗是一个痛苦的经历,临床治疗通常比较复杂。同时,PCOS 对于临床医生及研究者来说也是一个挑战。PCOS 是育龄女性中常见的内分泌疾病。研究表明,在希腊、西班牙、美国 PCOS 的发生率保守估计约为 4% ~ 8%。因为使用不同的 PCOS 诊断标准,PCOS 的发生率有所增加。根据鹿特丹诊断标准,在以社区为基础的调查中显示 PCOS 的发生率已达 18% (17.8% ± 2.8%)^[2]。据记载,PCOS 影响着 28% 的肥胖型女性、5% 的瘦型女性^[2]。根据美国的资料和普遍发病率的 下限估算,2006 年澳大利亚在 PCOS 中的经济负担已达到 4 亿澳元(31% 用于月经紊乱、12% 用于不孕症、40% 用于与 PCOS 相关的糖尿病方面),可以说是健康和经济上的巨大负担。在澳大利亚肥胖型 PCOS 患者在生育方面的治疗花费比较高,而生活方式的干预有望改善生殖能力的同时还可以减少治疗上的费用。生活方式干预包括饮食调控、运动疗法、行为疗法。

PCOS 患者会表现出许多不同的临床特征,主要包括以下 3 个方面:(1)生殖方面:包括多毛、不孕以及怀孕问题。(2)代谢方面:包括胰岛素抵抗(IR)、糖耐量减低(IGT)、2 型糖尿病(T2DM)、代谢综合征

(MS)、患心血管疾病的风险性增高^[3]。(3)心理方面:包括焦虑增加、压力增大、自卑、生活质量下降^[4]。考虑到 PCOS 临床表现的多样性,PCOS 可以改变患者一生的生活。PCOS 的症状中心理和生殖方面是一种慢性发展的情况,通常从青春期开始,随着时间的推移逐渐表现出不孕以及代谢方面的并发症。然而当 PCOS 同时伴随肥胖时,在青春期也会出现 IGT、T2DM、MS。

二、PCOS 在生殖方面的特征

1. 卵巢功能改变和不孕:PCOS 患者中大多数存在在卵巢功能的改变,其中 70% ~ 80% 患者表现为月经稀发和闭经,这是由于卵巢长期的稀发排卵和无排卵造成的^[5]。同时,长期的无排卵会导致功能失调性子宫出血,有些患者表现为看似有规律的月经周期。月经稀发的患者中 80% ~ 90% 的患者将被诊断为 PCOS^[5]。闭经的患者中仅有 40% 的患者将被诊断为 PCOS,因为下丘脑功能改变常会引起闭经^[6]。月经稀发通常发生在青春期、在这之后发生主要与体重增加有关。月经周期紊乱常被口服避孕药所掩盖,直到停止服药,当潜在的周期紊乱再发生才会被发现。月经过多,是由于无拮抗性的雌激素作用导致子宫内膜增生,在肥胖的人群中雌激素水平相对升高,这种情况会进一步加重。虽然研究还不充分,但广泛认为每年月经周期 > 4 次可以保护子宫内膜。PCOS 是引起稀发排卵从而导致不孕的常见原因。据统计,不孕女性中 90% ~ 95% 临床表现为稀发排卵。然而 PCOS 患者中 60% 是可以怀孕的(定义为 12 个