

来曲唑与尿促性素在多囊卵巢综合征不孕患者促排卵中的应用

王 燕 王春莲 员相冰 高 萍 闫丽萍 胡萌萌 王忠心

摘 要 **目的** 分析来曲唑(letrozole, LE)与尿促性素(human menopausal gonadotropin, HMG) 在多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS) 不孕患者促排卵中的疗效。**方法** 选取 112 例多囊卵巢综合征不孕患者,分为 A、B 两组, A 组(来曲唑组)、B 组(来曲唑与尿促性素组), B 组 HMG 用法为隔日肌肉注射 1 次。观察两组成熟卵泡数、成熟卵泡率、排卵率、临床妊娠率、异位妊娠数及早期流产率等。**结果** 两组基础性激素水平、BMI、成熟卵泡数、排卵率差异均无统计学意义($P > 0.05$);妊娠率两组分别为 26.7% 和 41.6%, 差异有统计学意义($P = 0.046$), 说明 B 组临床妊娠率优于 A 组; B 组中 HMG 的周期平均用量为 5.12 支(532/104)。A 组 3 例早期流产, 3 例多胎妊娠; B 组 2 例自然流产, 1 例异位妊娠, 5 例多胎妊娠, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 对于多囊卵巢综合征不孕患者进行促排卵治疗, LE 与 HMG 联合应用且 HMG 隔日肌肉注射 1 次的方案优于单用 LE。

关键词 多囊卵巢综合征 来曲唑 尿促性素 促排卵

中图分类号 R711.6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.040

Application of Letrozole and Human Menopausal Gonadotropin For Ovulation Induction in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome.

Wang Yan, Wang Chunlian, Yun Xiangbing, et al. Qingdao University Affiliated Hospital of Department of Gynaecology, Shandong 266003, China

Abstract **Objective** To analyze the effect of different treatment for ovulation induction with letrozole (LE) and human menopausal Gonadotropin (HMG) in infertile women with polycystic ovary syndrome. **Methods** Totally 112 cases of infertile women with polycystic ovary syndrome were divided into two groups: group A (LE), group B (LE + HMG). The usage of HMG for group B is to apply intramuscular injection every other day. The number of mature follicle, mature follicle rate, ovulation rate, clinical pregnancy rate, ectopic pregnancy rate and the early abortion rate of HCG was measured. **Results** In this study, there was no significant difference in basal hormone levels, BMI, the number of mature follicles and ovulation rate between the two groups ($P > 0.05$). The pregnancy rate of 2 groups were 26.7% and 41.6% ($P = 0.046$). The difference was statistically significant, indicating that group B was better than group A in pregnancy rate. The average amount of HMG in group B was 5.12 (532/104). In group A, there were 3 cases of early abortion, 3 cases of multiple pregnancy, while in group B, there are 2 cases of spontaneous abortion, 1 cases of ectopic pregnancy, 5 cases of multiple pregnancy. **Conclusion** For infertile women with polycystic ovary syndrome, ovulation induction, the program of LE combine with HMG by intramuscular injection every other day is better than single use of LE.

Key words Polycystic ovary syndrome; Letrozole; Human menopausal Gonadotropin; Ovulation induction

多囊卵巢综合征(PCOS)在世界范围内的发生率为 6% ~ 10%, 其主要特征为稀发排卵或无排卵^[1]。给予 PCOS 不孕患者诱导排卵, 进而指导同房, 达到妊娠是治疗的主要目的。因此研究药物、探索不同的促排卵方案对 PCOS 患者促排卵具有重要意义。目前促排卵药物主要有克罗米芬、来曲唑和尿促性素。克罗米芬(clomiphene, CC)是目前促排卵治疗的一线

药物, 但 CC 抗雌激素作用影响子宫内膜的发育, 造成胚胎种植时子宫内膜不良的容受状态, 使妊娠率降低, 同时使宫颈黏液变得黏稠, 不利于精子的穿透, 影响精卵结合, 还可导致 FSH 持续分泌, 促进多卵泡发育, 最终导致排卵率高而妊娠率低、多胎妊娠率高、流产率高, 且 20% ~ 25% 的患者存在 CC 抵抗^[2~7]。因此, 对于有生育要求的 PCOS 不孕症患者, 临床一直关注的热点是探索更为有效的促排卵方案。来曲唑(LE)为第 3 代芳香化酶抑制剂, 通过抑制芳香化酶, 促进卵泡的发育和排卵^[8]。其半衰期短, 不消耗雌

激素受体,垂体释放的 FSH 不会持续升高,可致单个优势卵泡排卵,从而减少了多胎妊娠及卵巢过度刺激 (ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS) 的发生,且不影响子宫内膜的生长,有望成为促排卵治疗的一线药物^[9-13]。尿促性素(HMG)是 PCOS 促排卵常用药,其较强的药理作用易导致多胎妊娠和 OHSS 等并发症^[14]。本研究旨在为多囊卵巢综合征不孕患者探索一种更为有效的促排卵治疗方案。

资料与方法

1. 研究对象:2015 年 7 月~2016 年 6 月就诊于笔者医院妇科内分泌门诊诊断为多囊卵巢综合征的不孕患者。诊断标准:按鹿特丹诊断标准^[15]。患者年龄 22~39 岁,婚后有正常性生活,未避孕未孕至少 1 年,输卵管造影检查提示子宫形态正常,至少一侧输卵管通畅;男方精液常规正常或轻度少、弱精症。

2. 研究方法:(1)分组:将 112 例 PCOS 不孕症患者分为 A 组(LE 组)、B 组(LE+HMG 组)。(2)药物:来曲唑(商品名:芙瑞,每片 2.5mg,江苏恒瑞医药股份有限公司),尿促性素(商品名:尿促性素,75IU/支,丽珠集团丽珠制药厂)。

3. 研究方案:A 组:月经第 5 天开始口服 LE 2.5mg,每天两次,共 5 天,月经第 11~12 天 B 超检查,观察卵泡及子宫内膜生长情况,出现成熟卵泡(卵泡直径>18mm)后肌内注射 HCG 6000~10000U 诱发排卵,注射后 24~36h 内指导同房,48h 后行 B 超检查卵泡是否破裂。B 组:月经第 5 天开始口服 LE 2.5mg/d,每天两次,共 5 天,月经第 11~12 天 B 超监测卵泡大小,无优势卵泡者给与 HMG 75IU 隔日肌内注射 1 支,定期行 B 超检查,观察卵泡及子宫内膜生长情况,当出现成熟卵泡后处理方法同前。注射 HCG 48h 后超声检查卵泡破裂者均给予黄体酮胶囊 100mg 口服或地屈孕酮(达芙通)10mg 口服 14 天,14

天后查尿 HCG 或血 HCG,确定是否妊娠,阳性者于 2 周后行 B 超检查,见宫内孕囊和胎心搏动者确定为临床妊娠。所有未孕患者均行下一个周期治疗。监测过程中若子宫内膜薄者口服补佳乐 1~4mg/d,同时给予口服阿司匹林 25mg 每天 3 次及泼尼松 7.5mg/d,改善子宫内膜的血液循环,从而改善子宫内膜的容受性,同时降低机体对受精卵的免疫排斥,发挥免疫负调节作用,以利于受精卵着床^[16]。对 BMI>25kg/m² 的患者进行促排卵前预处理,给予口服二甲双胍治疗,并督促患者控制饮食、规律运动,降低体重,改善胰岛素抵抗及高雄激素血症。

4. 观察指标:成熟卵泡数及成熟卵泡率、排卵率、临床妊娠率、异位妊娠数、多胎妊娠率及早期流产率。

5. 妊娠诊断:排卵后 2 周测尿 HCG 阳性者为生化妊娠,阳性者 2 周后超声监测到孕囊及心管搏动者为临床妊娠(包括宫外孕)。

6. 统计学方法:应用 SPSS 19 统计软件进行统计分析,计量资料的比较采用 *t* 检验,结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,率的比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者基本情况、基础激素水平比较:本研究共有 112 例患者,共完成 194 个促排卵周期,其中 A 组 54 例完成 90 个周期,B 组 58 例完成 104 个周期,无中途退出者。两组患者年龄、BMI、不孕年限比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。两组患者高雄激素表现(多毛、痤疮、颈后棘皮征等)及家族史(包括父母高血压、糖尿病病史)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性;两组患者基础激素 FSH、LH、E₂、T、PRL 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。

表 1 患者一般情况、基础激素水平测定 ($\bar{x} \pm s$)

组别	人数/周期数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	不孕年限(年)	FSH	LH	E ₂	T	PRL
A 组	54/90	28.0 ± 2.51	23.5 ± 2.85	1.8 ± 0.94	5.7 ± 1.00	9.6 ± 1.69	147.1 ± 43.01	1.5 ± 0.75	35.5 ± 121.80
B 组	58/104	27.7 ± 2.69	23.7 ± 2.72	1.7 ± 0.85	5.8 ± 1.16	11.1 ± 3.70	153.3 ± 60.0	1.9 ± 3.15	65.2 ± 125.70
<i>t</i>	0.438	0.484	0.393		1.256	1.898	1.909	0.318	2.039
<i>P</i>	0.662	0.629	0.695		0.285	0.097	0.095	0.902	0.075

2. 不同方案促排卵效果比较:两种不同的促排卵方案,成熟卵泡数 A 组为 1.10 ± 0.41 个,B 组为 1.20 ± 0.35 个,差异无统计学意义($t = 1.91, P > 0.05$)。注射 HCG 日子宫内膜的厚度,A 组为 0.8 ±

0.23cm,B 组为 0.9 ± 0.21cm,B 组子宫内膜为适合受精卵着床的内膜。B 组中 HMG 的周期平均用量为 5.12 支(532/104)。两组不同方案的排卵率比较,差异无统计学意义(83.3% vs 85.6%, $P > 0.05$);而妊

娠率两组明显不同,差异有统计学意义(26.7% vs 41.6%, $P=0.046$),表明 LE 与 HMG 两种促排卵药物联合应用妊娠率高于单用 LE。单胎妊娠率、多胎妊娠率及早期流产率两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。促排卵期间 A 组 4 例无优势卵泡形成,

均进入下一周期治疗,B 组 3 例无优势卵泡形成者,其中 2 例进入下一周期治疗,1 例转辅助生殖技术;两组均无中、重度 OHSS 发生,仅少部分患者在注射 HCG 日出现轻微下腹坠胀感,无特殊处理,后自行缓解(表 2)。

表 2 不同方案促排卵临床效果的比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	成熟卵泡数 (个)	HCG 日子宫 内膜厚度(cm)	排卵率 [$n=90, n(\%)$]	妊娠率 [$n=75, n(\%)$]	单胎妊娠率 [$n=20, n(\%)$]	多胎妊娠率 [$n=20, n(\%)$]	早期流产率 [$n=20, n(\%)$]
A 组	1.10 ± 0.41	0.8 ± 0.23	75(83.3)	20(26.7)	17(85.0)	3(15.0)	3(15.0)
B 组	1.20 ± 0.35	0.9 ± 0.21	89(85.6)	37(41.6)	32(86.5)	5(13.5)	2(2.4)
t/χ^2	1.94		0.186	3.99	0.00	0.062	0.535
P	0.054		0.666	0.046	1.00	0.803	0.464

讨 论

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄妇女寻求生育的重大困扰。探索不同的促排卵方案,解决多囊卵巢综合征患者不孕的困扰是本研究的主要目的。PCOS 的主要特点是稀发排卵或无排卵,正常卵泡的生长发育机制是卵泡从始基卵泡自主发育到窦前卵泡,最后发育到成熟卵泡的过程中,经历初始募集、自主生长、调控生长、分化及最终成熟的 4 个阶段,期间经历两次募集,初始募集及周期性募集。PCOS 患者初始募集阶段的卵泡较正常人群明显增多,而其卵泡进一步发育的周期性募集受到抑制,因此在 PCOS 患者促排卵过程中,促排卵药物剂量过小会导致卵巢内小卵泡的募集增加,无优势卵泡形成,剂量过大一旦超过阈值,易出现多个卵泡同时发育,导致 OHSS 及多胎妊娠^[17]。因此,本研究采用来曲唑和 HMG 促进卵泡生长方案,其中 HMG 采用小剂量、隔日肌肉注射。

来曲唑作为一种新的促排卵药物具有强大的优势,它是第 3 代选择性芳香化酶抑制剂,通过抑制芳香化酶,阻止雄激素向雌激素转化,使体内雌激素水平下降,从而解除雌激素对下丘脑和垂体的负反馈抑制作用,促进卵泡的发育和排卵。在外周 LE 通过阻止雄激素向雌激素转化,使卵巢内雄激素一过性升高,以增加 FSH 基因受体表达数量,有助于卵泡的募集,提高卵泡对 FSH 的敏感度,促进排卵^[18]。笔者认为,本研究在月经周期第 5 天开始口服来曲唑,其在早期卵泡的发育过程中起到了重要作用,由于其半衰期短,从而使得单个卵泡发育,在超过卵泡生长阈值时加用 HMG,降低多胎妊娠的发生率,且减少了 OHSS 的发生。宋桂红等^[19]报道,应用 LE 可减少 HMG 用量 8.13 + 3.14 支。其他研究者也有相同的

研究结论^[20-22]。本研究中 B 组患者 HMG 隔日肌肉注射 1 次,平均用量为 5.12 支,明显低于其他报道。HMG 半衰期约为 37h,因此隔日肌肉注射 1 次 HMG 的方案大大减少了 HMG 用量,不仅降低了患者药费,减轻每天肌肉注射 HMG 给患者带来的精神和肉体的痛苦,而且还避免了 OHSS 的发生。由于来曲唑不消耗雌激素受体,停药后雌激素很快恢复,因此不影响子宫内膜的发育及宫颈黏液的质量,HMG 同样不抑制子宫内膜的发育,且随着卵泡的发育,子宫内膜同步发育。本研究中 B 组 HCG 日子宫内膜厚度 0.9 ± 0.21cm,优于 A 组,为适宜受精卵着床的子宫内膜^[23]。因本研究中针对内膜薄者给予补佳乐治疗,故两组无法进行统计学比较。排卵率两组比较差异虽无统计学意义($P>0.05$),但两组排卵率均较高,且临床妊娠率 B 组为 41.6%,明显优于 A 组 26.7%,效果显著的同时避免了 OHSS 及多胎妊娠等不良反应,因此认为两种药物联合应用的方案优于单用 LE。

总之,来曲唑加尿促性素的促排卵方案为多囊卵巢综合征不孕女性带来求子希望。来曲唑具有较高的排卵率和妊娠率,同时不抑制子宫内膜的生长,对于卵泡生长缓慢的多囊卵巢综合征患者,加用尿促性素可提高卵泡发育率、排卵率和妊娠率,且隔日肌肉注射 1 次 HMG 的方案大大减少了 HMG 用量,是一种新的治疗方法。此方案经济、安全、高效,患者痛苦小,在临床上有较广阔的应用前景。

参考文献

- 赵越,阮祥燕,崔亚美,等.不同亚型的多囊卵巢综合征患者临床及实验室指标特征的研究[J].首都医科大学学报,2015,36(4):567-572
- Badawy A, Mosbah A, Tharwat A, et al. Extended letrozole therapy

- for ovulation induction in clomi - phene - resistant women with polycystic ovary syndrome: a novel protocol[J]. *Fertile Sterile*, 2009, 92 (1): 236 - 239
- 3 Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (3): 760 - 771
- 4 Franks S, Adams J, Mason H, *et al.* Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Obstet Gynaecol*, 1985, 12 (3): 605 - 632
- 5 Bhatnagar AS, Hausler A, Schieweck K, *et al.* Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non - steroidal aromatase inhibitor[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1990, 37 (6): 1021 - 1027
- 6 Homburg R, Hendriks M L, Konig T E, *et al.* Clomifene citrate or low - dose FSH for the first - line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study[J]. *Human Reprod*, 2012, 27 (2): 468 - 473
- 7 Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, *et al.* Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome[J]. *New Engl J Med*, 2007, 356: 551 - 566
- 8 Wagman I, Lerin I, Kapusfiansky R, *et al.* Clomiphene citrate vs Letrozole for cryopreserved - thawed embryo transfer: a randomized, controlled trial[J]. *J Reprod Med*, 2010, 55 (3/4): 134 - 138
- 9 Badawy A, Abdel A, Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial[J]. *Fertile Sterile*, 2009, 92 (3): 849 - 852
- 10 Casper RF, Mitwally MF. Use of the aromatase inhibitor letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2011, 54 (4): 685 - 695
- 11 Ray CA, Chatterjee S. Frozen embryo transfer: the present practice and beyond[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2013, 24 (2): 125 - 130
- 12 Legro RS. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome[J]. *New Engl J Med*, 2014, 371 (2): 119 - 129
- 13 Haq Nawaz F, Virk S. Comparison of letrozole and clomiphene citrate efficacy along with gonadotrophins in controlled ovarian hyperstimulation for insemination cycles[J]. *J Reprod Infertile*, 2013, 14 (3): 138 - 142
- 14 Tehraninejad ES, Nasiri R, Rashidi B, *et al.* Comparison of GnRH antagonist with long GnRH agonist protocol after OCP pretreatment in PCOS patients[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2010, 282 (3): 319 - 325
- 15 The Rotterdam ESHR/ASRM - sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus of diagnostic criteria and long - term health risks relate to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19 (1): 41 - 47
- 16 Guerin LR, Prins JR, Robertson. SA Regulatory T - cells and immune-tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? [J]. *Hum Reprod Update*, 2009, 15 (2): 517 - 535
- 17 瑞兹克. 不孕症与辅助生殖/(英)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 10 - 25
- 18 Zhao Y, Du B, Jiang X, *et al.* Effects of combining lowdose aspirin with a Chinese patent medicine on follicular blood flow and pregnancy outcome[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10 (5): 2372 - 2376
- 19 宋桂红, 徐海英, 张芝榕, 等. 来曲唑联合 HMG 对多囊卵巢综合征患者促排卵的疗效观察[J]. *泰山医学院学报*, 2014, 35 (1): 17 - 19
- 20 刘宝莲, 韩宝生, 邱忠君, 等. 克罗米芬、来曲唑联合醋酸曲普瑞林促排卵在宫腔内人工授精助孕中的效果分析[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2015, 18 (10): 1645 - 1647
- 21 韩斌, 林津, 黄平, 等. 来曲唑促排卵的个体化应用[J]. *中国妇幼保健*, 2012, 17 (9): 1356 - 1359
- 22 李本英, 付传翠. 来曲唑联合人绝经期促性腺激素对治疗克罗米芬抵抗的多囊卵巢综合征患者疗效观察[J]. *医学信息*, 2015, 28 (8): 102 - 103
- 23 Bu Z, Sun Y. The impact of endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotrophin (hCG) administration on ongoing pregnancy rate in patients with different ovarian response [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (12): e0145703 (收稿日期: 2016 - 12 - 03) (修回日期: 2017 - 01 - 01)

(上接第 159 页)

- 7 Abbasi HR, Ben Razavi SS, Hajiesmaeili MR, *et al.* Unwanted intra - operative penile erection during pediatric hypospadias repair comparison of propofol and halothane[J]. *Urol J*, 2013, 10 (3): 988 - 992
- 8 Bakan M, Elicevik M, Bozkurt P, *et al.* Penile erection during remifentanyl anesthesia in children [J]. *Paediatr Anaesth*, 2006, 16 (12): 1294 - 1295
- 9 李元, 樊雅玲, 庞波. 术中阴茎勃起治疗和预防的临床研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2015, 36 (8): 730 - 732
- 10 陈洁, 汪小海, 马正良, 等. 右旋美托咪定静脉泵注治疗麻醉诱导后阴茎勃起的效果分析[J]. *药学与临床研究*, 2015, 23 (4): 380 - 382
- 11 Guler G, Sofikerim M, Ugur F, *et al.* Intravenous dexmedetomidine for treatment of intraoperative penile erection[J]. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44 (2): 353 - 357
- 12 Clark JT, Smith ER, Davidson JM. Evidence for the modulation of sexual behavior by alpha - adrenoceptors in male rats[J]. *Neuroendocrinology*, 1985, 41 (1): 36 - 43
- 13 Kunisawa T, Nagata O, Nagashima M, *et al.* Dexmedetomidine suppresses the decrease in blood pressure during anesthetic induction and blunts the cardiovascular response to tracheal intubation [J]. *J Clin Anesth*, 2009, 21 (3): 194 - 199
- 14 洪甲庚, 王庆祥, 刘风. 全麻恢复期导尿管相关膀胱刺激症的研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2012, 33 (5): 334 - 338
- 15 Agarwal A, Yadav G, Gupta D, *et al.* Evaluation of intra - operative tramadol for prevention of catheter - related bladder discomfort: a prospective, randomized, double - blind study [J]. *Br J Anaesth*, 2008, 101 (4): 506 - 510
- 16 徐斐, 敖虎山. 盐酸右美托咪定的临床应用[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30 (4): 401 - 403 (收稿日期: 2016 - 11 - 26) (修回日期: 2016 - 12 - 12)