

2002, 79(3):365-368

- 11 赵宏伟,赵玉珍.金莲花醇提物体外抗甲型流感病毒作用研究[J].中国药业,2010,19(1):10-11
- 12 苏连杰,田鹤,马英丽.金莲花醇提物体内抗病毒作用的实验研究[J].中草药,2007,38(7):1062-1064
- 13 刘晓丽,梁羽茜,胡秀华,等.金莲花提取物保护H1N1病毒感染模型小鼠肺脏的实验研究[J].中国药理学通报,2017,33(7):1034-1035
- 14 刘文辉,石军飞,吴晓忠.黄芩提取物体外抗流感病毒的比较研究[J].内蒙古医学杂志,2010,42(1):7-9
- 15 刘相文,侯林,范路路,等.赤芍不同提取物抗病毒活性研究[J].辽宁中医药大学学报,2017,19(8):1-3
- 16 张仲海,王胜春,王汝娟,等.麻杏石甘汤不同方法提取液对家兔发热模型及抗病毒作用的影响[J].第四军医大学学报,1997,(6):522-524

- 17 陈俏妍,李润峰,杨春光,等.不同银翘散提取物体内抗甲型流感病毒作用的比较[J].新中医,2013,(10):141-142
- 18 Han P, Wei T, Zhang S, *et al.* The therapeutic effects of sodium cromoglycate against influenza A virus H5N1 in mice[J]. Influenza and Other Respiratory Viruses, 2016, 10(1):57-66
- 19 Zhao T H, Deng S H, Yang H S, *et al.* Effect of total flavonoids of *Scutellaria barbata* against influenza A virus H1N1 infection of[J]. Chin Pharmacol Bull, 2014, 30(1):147-148
- 20 Di Meng, Caiyun Huo, Ming Wang, *et al.* Influenza A viruses replicate productively in mouse mastocytoma Cells (P815) and trigger Pro-inflammatory cytokine and chemokine production through TLR3 signaling pathway[J]. Fron Microbiol, 2017, 1:e34055

(收稿日期:2017-07-31)

(修回日期:2017-09-11)

不同促排卵方案对多囊卵巢综合征不孕症患者治疗效果的临床研究

员相冰 郝娟 胡萌萌 王忠心 王春莲

摘要 **目的** 研究不同促排卵方案对多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)不孕症患者的治疗效果,从中寻求一种便捷、有效且并发症少的促排卵方案。**方法** 选取195例PCOS不孕症患者,将其随机分为A(克罗米芬组 $n=48$)、B(来曲唑组 $n=50$)、C(克罗米芬+来曲唑组 $n=47$)、D(来曲唑+来曲唑组 $n=50$)4组,观察4组之间的成熟卵泡数、HCG日子宫内膜厚度、排卵率、妊娠率以及早期流产率等。**结果** A组成熟卵泡个数较B组多,差异有统计学意义($P<0.05$),就排卵率、妊娠率而言,C组和D组分别较A组、B组高,差异均有统计学意义($P<0.05$),C组及D组两者比较差异无统计学意义($P>0.05$),而早期流产率各组之间差异无统计学意义($P=0.73$)。**结论** 来曲唑+来曲唑方案也能够相对提高PCOS不孕症患者的妊娠率及排卵率,为促排卵方案提供了一个新选择。

关键词 多囊卵巢综合征 克罗米芬 来曲唑 促排卵 不孕症

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.04.026

Clinical Research on the Effect of Different Ovulation Induction Programs on Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome. Yun Xiangbing, Hao Juan, Hu Mengmeng, *et al.* Qingdao University Affiliated Hospital of Department of Gynaecology, Shandong 266003, China

Abstract **Objective** To investigate the safety and efficacy of different ovulation induction protocols on infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). **Methods** 195 infertile patients with PCOS were randomized into four groups. Group A ($n=48$) received clomiphene (CC), group B ($n=50$) received letrozole (LE), group C ($n=47$) received CC + LE, and group D ($n=50$) received LE + LE. The number of mature follicles, endometrial thickness on HCG day, ovulation rate, pregnancy rate, and early abortion rate were recorded and compared. **Results** The number of mature follicles in group A was higher than that in group B, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). As for ovulation rate and pregnancy rate, the differences between group A and group C, group D, group B and group C, group D all have statistical meanings ($P<0.05$), while the difference between group C and group D don't ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the early abortion rate among all groups ($P=0.73$). **Conclusion** Letrozole + letrozole can improve the ovulation rate and pregnancy rate of infertile patients with PCOS. This may be an alternative option for ovulation induction.

作者单位:266003 青岛大学附属医院妇科

通讯作者:王春莲,电子邮箱:18661809389@163.com

Key words Polycystic ovary syndrome; Clomiphene; Letrozole; Ovulation induction; Infertility

多囊卵巢综合征(PCOS)是妇科常见的内分泌代谢异常疾病之一,其主要特性为稀发排卵或不排卵,发生率大约为 6.8% ~ 18.0%,占不孕症患者的 30% ~ 60%^[1]。促排卵成为 PCOS 不孕症患者最主要的治疗方法。目前克罗米芬(clomiphene,CC)仍被视为促排卵的一线药物,但 CC 具有抗雌激素的作用,从而对子宫内膜的生长和宫颈黏液的产生均产生不良影响,导致 CC 在促排卵过程中有高排卵率、低妊娠率的结局,另外有 20% ~ 25% 的患者存在对 CC 的抵抗^[2]。对于克罗米芬抵抗患者,目前临床上大多选用促性腺激素类药物,但此类药物存在卵巢过度刺激综合征(ovarian hyper-stimulation syndrome,OHSS)及多胎妊娠等不良反应。大量研究表明,来曲唑(letrozole,LE)比 CC 有更高的妊娠率,且安全有效、半衰期短、倾向于单卵泡发育、对子宫内膜无不良影响,因此 LE 有望取代 CC 成为一线的促排卵药物^[3-6]。但目前临床上常规使用来曲唑的治疗方法其排卵率仅为 10% ~ 30%,因此对于有生育要求的 PCOS 患者,研究不同的促排卵方案以及不同方案的选择向来是临床关注的热点问题^[7]。本研究旨在通过观察不同促排卵方案对 PCOS 不孕症患者的疗效,从而为临床上寻求一种便捷、有效且并发症少的促排卵方案。

资料与方法

1. 研究对象:选取 2015 年 7 月 ~ 2017 年 6 月于笔者医院妇科内分泌门诊就诊的 PCOS 不孕症患者 195 例,分为 A、B、C、D 4 组共完成 492 个治疗周期,纳入标准:PCOS 诊断标准是根据 2011 年由原卫生部医疗服务标准专业委员会颁布的“多囊卵巢综合征诊断标准”^[8]。患者年龄为 25 ~ 35 岁,不孕年限 1 ~ 5 年,已婚,性生活正常,子宫输卵管造影显示子宫的形态无异常,其中至少一侧输卵管通畅,B 超检查无子宫肌瘤或卵巢囊肿,肝肾功能正常,男方精液常规

正常,近 3 个月不曾使用促排卵药物。所有患者均已签署促排卵知情同意书。

2. 治疗方案及分组:将所有患者分为 4 组:A 组(CC 组)于月经或孕激素撤退性出血的第 5 天起,给予口服 CC 每次 1 片(塞浦路斯,高特制药,每片 50mg),每天 2 次,连用 5 天,于月经第 11 ~ 12 天行阴道超声监测卵泡。B 组(LE 组)于月经或孕激素撤退性出血第 5 天起,给予口服 LE 每次 1 片(芙瑞,江苏恒瑞医药股份有限公司,每片 2.5mg)每天 2 次,连用 5 天,于月经第 11 ~ 12 天行阴道超声监测卵泡。C 组(CC + LE 组)于月经或孕激素撤退性出血的第 5 天起,给予口服 CC 每次 1 片,每天 2 次,连用 5 天,于月经第 11 ~ 12 天行阴道超声监测卵泡最大直径 < 10mm 者,再给予 LE 每次 1 片,每天 2 次,连用 5 天后行阴道超监测卵泡。D 组(LE + LE 组)于月经或孕激素撤退性出血第 5 天起,给予口服 LE 每次 1 片,每天 2 次,连用 5 天,于月经第 11 ~ 12 天行阴道超声监测卵泡最大直径 < 10mm 者,再给予 LE 每次 1 片,每天 2 次,连用 5 天后行再行阴道超声监测卵泡。

3. 卵泡监测:当最大卵泡直径 ≥ 18mm 时,肌肉注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)6000 ~ 8000IU,并指导同房,HCG 注射 48h 后阴道超声监测卵泡是否排出。排卵当日常规给予口服黄体酮胶囊 200mg/d 或地屈孕酮片 10mg/d,连用 14 天。14 天后查尿 HCG 或血 HCG 以确定是否妊娠,阳性者 14 天后行 B 超检查见宫腔内有胎心搏动者诊断为临床妊娠。

4. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般资料的比较:4 组患者的年龄、BMI、不孕年限、基础激素水平等一般资料比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05),具有可比性(表 1)。

表 1 一般资料的比较

组别	年龄(岁)	不孕年限(年)	BMI(kg/m ²)	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	E ₂ (pmol/L)
A 组	27.10 ± 1.44	2.04 ± 1.19	22.76 ± 1.32	5.90 ± 0.98	5.88 ± 0.57	153.5 ± 20.8
B 组	27.80 ± 2.70	1.80 ± 1.01	22.34 ± 1.52	6.01 ± 0.86	5.82 ± 0.94	155.4 ± 21.2
C 组	28.62 ± 2.20	1.94 ± 0.80	23.26 ± 1.49	5.93 ± 0.83	5.74 ± 1.01	159.4 ± 16.1
D 组	28.34 ± 2.36	2.02 ± 0.74	22.85 ± 1.45	6.10 ± 1.02	5.40 ± 0.60	153.6 ± 23.2

2. 不同促排卵方案治疗效果的比较:A 组成熟卵 泡数较 B 组多,差异有统计学意义(*P* < 0.05),就排

卵率、妊娠率而言, C 组和 D 组分别较 A 组、B 组高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), D 组较 C 组数值上高, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), C 组及 D 组 HCG 日子宫内膜厚度相对好于 A 组, 可能更适合受

精卵着床, 而早期流产率各组之间差异无统计学意义($P = 0.73$)。4 组患者之间均无卵巢过度刺激(OHSS)等并发症的发生, 仅有少部分患者出现恶心、潮热、少量阴道流血等药物不良反应(表 2)。

表 2 不同促卵方案临床效果的比较

组别	n	周期	排卵率(%)	妊娠率(%)	HCG 日子宫内膜(cm)	成熟卵泡数(个)	早期流产率(%)
A 组	48	115	62.5(72/115)	16.7(12/72)	0.60 ± 0.15	1.4 ± 0.9 [#]	8.3(1/12)
B 组	50	133	54.7(73/133)	17.8(13/73)	0.65 ± 0.17	1.0 ± 0.7	0(0/13)
C 组	47	126	76.7(97/126) * [#]	30.9(30/97) * [#]	0.76 ± 0.25	1.1 ± 0.9	6.7(2/30)
D 组	50	118	80.2(95/118) * [#]	31.6(30/95) * [#]	0.80 ± 0.20	1.2 ± 0.7	3.3(1/30)

与 A 组比较, * $P < 0.05$; 与 B 组比较, [#] $P < 0.05$

讨 论

多囊卵巢综合征(PCOS)在育龄期女性中的发生率约 5% ~ 10%, 约占女性不孕症患者的 30% ~ 60%, 对于有生育要求的 PCOS 患者, 最关键的问题是通过诱导排卵来达到妊娠的目的^[9,10]。

目前促排卵药物中克罗米芬(CC)仍然为首选药物, CC 与雌激素结构相似, 竞争性结合雌激素的受体, 使得雌激素对下丘脑-垂体轴的负反馈被阻断, 从而 FSH 分泌增加来促进卵泡的发育; 另外, CC 具有抗雌激素作用, 进而影响到子宫内膜的生长和宫颈黏液的产生; 更有约 20% ~ 25% 患者存在对克罗米芬抵抗。而以往对于这部分的患者, 可以选择腹腔镜下卵巢打孔手术和给予促性腺激素如尿促性素(human menopausal gonadotropin, HMG)、重组卵泡刺激素等药物, 但存在价格贵、风险高等问题, 尤其是卵巢过度刺激和多胎妊娠等并发症多。

Mitwally 等^[11]于 2000 年首次提出来曲唑(LE)用于 CC 抵抗的患者, LE 为高度特异性第 3 代芳香化酶抑制剂, 在中枢是降低芳香化酶活性从而体内的雌激素(estradiol, E_2)水平下降, 解除了 E_2 的负反馈作用, 增加促性腺激素分泌来使卵泡发育; 而在外周则是阻止雄激素向雌激素的转化, 使卵泡内出现了雄激素的一过性升高, 使 FSH 基因受体的表达增多, 有效提高了卵泡对 FSH 的敏感度^[12]。另外, 来曲唑并没有抗雌激素作用并且半衰期较短, 其清除主要通过代谢成无药理作用的羟基代谢产物, 几乎所有代谢产物和约 5% 原药通过肾脏排泄, 由于 LE 选择性高, 即使大剂量使用对肾上腺皮质类固醇类物质分泌亦无抑制作用, 各项临床前研究表明, LE 对全身各系统及靶器官没有潜在的毒性^[13]。Tulandi 等^[14]回顾性研究分析并未发现 LE 在促排卵过程中对胎儿有致畸作用。

Sun 等^[15]研究发现 LE 5.0mg/d 连用 5 天比 2.5mg/d 连用 5 天效果好, 而剂量增加到 7.5mg/d, 效果并未得到改善。Cortinez 等^[16]报道认为 LE 对子宫内膜形态及容受性均无不良影响, 并且 LE 促排周期中排卵前血 FSH 和血 E 均低于 CC 周期, 与自然周期水平相似, 所以在本次研究中患者直接服用的剂量为 5.0mg/d。另外, AL-Fadhil 等^[17]也证实了 LE 在促排卵时 5.0mg/d, 连用 5 天, 可获得较高的妊娠率, 为最佳的剂量选择。苏继红等^[18]研究表明克罗米芬联合 LE 治疗 PCOS 使得子宫能够得到充足的血液供应, 进而改善 CC 对子宫内膜的负面影响, 使得子宫内膜能够具有较好的容受性, 更适宜受精卵着床, 从而提高妊娠率并减少流产的发生。本研究中, CC 联合来曲唑治疗使排卵率达到 76.7%, 妊娠率提高至 30.9%。

本研究中成熟卵泡数, LE 组较 CC 组少, 差异有统计学意义, 表明应用 LE 促排卵成熟卵泡相对少, Kar^[19]研究也证实, 来曲唑治疗周期中, 单卵泡率为 79.49%, 有利于降低多胎妊娠的风险; 4 组患者之间均无 OHSS 发生, 可能由于 LE 半衰期较短(45h), 不消耗雌激素受体, 随着卵泡发育的启动引起雌激素分泌增加, 继而通过继发的负反馈作用抑制 FSH 的释放, 垂体释放的 FSH 不会持续性增多有关; LE + LE 组的排卵率及妊娠率均较 CC 组和 LE 组高, 差异有统计学意义, 而与 CC + LE 组相比, 数值上有所增加, 但两组之间比较差异无统计学意义; 笔者认为究其原因, 一方面可能与本次研究样本例数较少有关, 另一方面可能由于 CC 半衰期长, 使得排卵前后对子宫内膜及宫颈黏液的负面影响还没有完全解除。但仍有待进一步大样本的研究证实。

王燕^[20]研究显示, LE 联合 HMG 临床妊娠率可达到 41.7%, 但应用 HMG 促排卵治疗过程中存在价格贵、有发生卵巢过度刺激(OHSS)及多胎妊娠等风

险以及患者注射不方便等弊端,此外,肌内注射 HMG 更是给患者带来精神和肉体的痛苦。综上所述,由于 PCOS 患者具有明显的异质性,单一的促排卵方案不能满足所有患者,来曲唑 + 来曲唑方案也能够相对提高 PCOS 不孕症患者的妊娠率及排卵率,为促排卵方案提供了一个新选择。

参考文献

- 1 Franks S. Polycystic ovary syndrome [J]. N Engl J Med, 1995, 333 (13): 853 - 861
- 2 Homburg R, Hendricks ML, Konig TE, *et al.* Clomifene citrate or low - dose FSH for the first - line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: prospective randomized multinational study [J]. Human Reprod, 2012, 27(2): 468 - 473
- 3 Franik S, Kremer J A, Pol, *et al.* Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome of a cochrane [J]. Fertil Steril, 2015, 103(2): 353 - 355
- 4 Begum MR, Ferdous J, Begum A, *et al.* Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2009, 92(3): 853 - 857
- 5 Franik S, Kremer JA, Nelen WL, *et al.* Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 24(2): 34 - 37
- 6 张巧利, 马延敏. 克罗米芬与来曲唑临床促排卵应用的研究进展 [J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(1): 64 - 68
- 7 Roy KK, Baruah J, Singla S, *et al.* A prospective randomized trial comparing the efficacy of letrozole and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovary syndrome [J]. Hum Reprod Sci, 2012, 5 (1): 20 - 25
- 8 中华人民共和国卫生部医疗服务标准专业委员会. WS 330 - 2011 中华人民共和国卫生行业标准: 多囊卵巢综合征诊断 [S]. 2011 - 07 - 01
- 9 胡波, 张继源, 杨小春, 等. 二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢

- 综合综合征并不孕的疗效分析 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(16): 2487 - 2489
- 10 乔杰. 多囊卵巢综合征认知与对策 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(11): 841 - 844
- 11 Mitwally FM, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate [J]. Fertile Steril, 2001, 75(2): 305 - 309
- 12 Zhao Y, Du B, Jiang X, *et al.* Effects of combining low - dose aspirin with a Chinese patent medicine on follicular blood flow and pregnancy outcome [J]. Mol Med Rep, 2014, 10(5): 2372 - 2376
- 13 李莉, 章汉旺. 芳香化酶抑制剂 - 来曲唑促排卵作用的研究进展 [J]. 生殖与避孕, 2006, 26(8): 486 - 490
- 14 Tulandi T, Martin T, Al - Fadhli R, *et al.* Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate [J]. Fertil Steril, 2006, 85(6): 1761 - 1765
- 15 Sun XL, Zhang YQ, Jiang GH. Therapeutic effects of different doses of letrozole on ovulation induction of patients with polycystic ovary syndrome [J]. J Nantong Uni (Med sci), 2011, 31(6): 494 - 495
- 16 Cortinez A, Carvalho ID, Vantman D, *et al.* Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole - controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients [J]. Fertil Steril, 2005, 83(1): 110 - 115
- 17 Al - Fadhli R, Sylvestre C, Buckett W, *et al.* A randomized trial of superovulation with two different dose of letrozole [J]. Fertil Steril, 2006, 85(1): 161 - 164
- 18 苏继红, 艾红, 郑建淮, 等. 氯米芬联合来曲唑对 PCOS 患者子宫卵巢血流动力学影响 [J]. 实用妇产科杂志, 2007, 6(23): 348 - 351
- 19 Kar S. Clomiphene citrate or letrozole as first - line ovulation induction drug in infertile PCOS women: a prospective randomized trial [J]. Hum Reprod Sci, 2012, 5(3): 262 - 265
- 20 王燕. 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 [J]. 医学研究杂志, 2017, 46(8): 160 - 163

(收稿日期: 2017 - 11 - 27)

(修回日期: 2017 - 12 - 03)

(接第 155 页)

- 9 刘仁光, 陈阳. 心肌梗死与心电图诊断新标准 [J]. 临床心电学杂志, 2012, 21(6): 441 - 442
- 10 Inokuchi G, Makino Y, Motomura A, *et al.* Fatal right coronary artery rupture following blunt chest trauma: detection by postmortem selective coronary angiography [J]. Int J Legal Med, 2016, 130(3): 759 - 763
- 11 Ozyol A, Yucel O, Ege MR, *et al.* Microalbuminuria is associated with the severity of coronary artery disease independently of other cardiovascular risk factors [J]. Angiology, 2012, 63(6): 457 - 460
- 12 王丽蕊, 李凌, 陈雅丽, 等. 冠心病患者血清 OPG、sRANKL 变化与冠脉病变程度的关系 [J]. 山东医药, 2010, 50(5): 7 - 8
- 13 钟庆华. 急性冠脉综合征患者血清 OPG、sRANKL 水平的研究

[D]. 长沙: 中南大学, 2008: 12 - 15

- 14 Kiechl S, Schett G, Schwaiger J, *et al.* Soluble receptor activator of nuclear factor - kappa B ligand and risk for cardiovascular disease [J]. Circulation, 2007, 116(4): 385 - 391
- 15 Raaz - Schrauder D, Schrauder MG, Stumpf C, *et al.* Plasma levels of sRANKL and OPG are associated with atherogenic cytokines in patients with intermediate cardiovascular risk [J]. Heart Vessels, 2017, 32(11): 1304 - 1313
- 16 童琳. 骨保护素的临床研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2013, 34 (1): 150 - 153

(收稿日期: 2017 - 07 - 15)

(修回日期: 2017 - 08 - 09)