

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2019.04.007

来曲唑和腹腔镜卵巢打孔术 治疗多囊卵巢综合征不孕患者临床疗效比较

闫艳荣 董婷婷 鲁晨
(滕州市中心人民医院,滕州 277500)

摘要 目的 探讨来曲唑和腹腔镜卵巢打孔术对克罗米芬抵抗的多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 不孕患者的临床疗效。**方法** 选取我院生殖医学中心科 2012 年 1 月至 2016 年 12 月克罗米芬抵抗的 PCOS 不孕患者共 148 例,随机分为来曲唑组(74 例)和卵巢打孔组(74 例)进行相应治疗,后续随访 6 个月。**结果** 治疗前两组患者基本临床特征及血清激素[黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、雌激素(estradiol, E2)]水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。经过相应治疗后,来曲唑组 LH 水平及排卵率显著高于卵巢打孔组($P < 0.05$)。注射 hCG 当天,来曲唑组的子宫内膜厚度高于卵巢打孔组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。来曲唑组临床妊娠率(33.8%)、活产率(31.1%)均高于卵巢打孔组(23.0%和 18.9%),但差异无统计学意义($P > 0.05$)。来曲唑组流产率(8.0%)低于卵巢打孔组(17.6%),但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 与腹腔镜卵巢打孔术相比,来曲唑能明显提高克罗米芬抵抗的 PCOS 患者排卵率,改善其妊娠结局,该方法更推荐用于临床治疗。

关键词 多囊卵巢综合征;不孕;来曲唑;卵巢打孔术

中图分类号:R713.6 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2019)08-257-04

Letrozole versus laparoscopic ovarian drilling in infertile women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome

YAN Yanrong, DONG Tingting, LU Chen
(Tengzhou Central People's Hospital, Tengzhou 277500, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of letrozole and laparoscopic ovarian drilling (LOD) in infertile women with clomiphene citrate (CC)-resistant polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of 148 infertile women with CC-resistance PCOS from January 2012 to December 2016 were enrolled and randomly divided into the letrozole group ($n = 74$) and LOD group ($n = 74$). A 6-month follow-up was performed. **Results** No statistically significant difference was found in the baseline clinical characteristics and the major serum hormone profiles, including luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) and estradiol (E2) between the two groups. After the corresponding treatment, LH and ovulation rate in letrozole group were significantly higher than those in the LOD group ($P < 0.05$). On the days of the hCG injection, women in the letrozole group had a thicker endometrium than those in the LOD group, however, the differences was not statistically significant ($P > 0.05$). Compared with LOD group, women receiving letrozole had a higher clinical pregnancy rate (33.8% vs 23%) and live birth rate (31.1% vs 18.9%) and a lower abortion rate (8.0% vs 17.6%); however, the differences was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with LOD, letrozole significantly increase ovulation rate and improve the pregnancy outcome in women with CC-resistant PCOS. Therefore, letrozole is recommended for clinical treatment.

Keywords: PCOS; Infertility; Clomiphene citrate; Laparoscopic; Ovarian drilling

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是常见的生殖内分泌和代谢紊乱性疾病,影

响着大约 7% ~ 8% 的育龄女性^[1],其主要临床特征包括月经失调或者闭经,胰岛素抵抗,雄激素过多和持续性不排卵等^[2]。PCOS 是导致不孕的重要原因之一,其中 75% 的无排卵性不孕与 PCOS 相关^[3]。克罗米芬是治疗 PCOS 相关不孕的一线药,然而大约 15% ~ 40% 的患者可能对促排卵药物无反应,即克罗米芬抵抗^[4]。目前,对克罗米芬抵抗的 PCOS 患者采用的传统治疗方式主要是腹腔镜卵巢打孔术和促性腺激素治疗^[5]。然而,促性腺激素治疗需要密集监测排卵,其可能增加多胎妊娠和卵巢过度刺激综合征的风险,而且治疗成本较高。腹腔镜卵巢打孔具有治疗时间短,术后恢复快,无卵巢过度刺激综合征和多胎妊娠的发生,可重复多次,易于患者接受等优点,但是成本较高,而且可能会引起盆腔黏连和卵巢功能减退进而影响受孕。因此,为克罗米芬抵抗的 PCOS 患者开发安全、有效的治疗方式显得尤为重要。

来曲唑是一种高效的、选择性的第三代芳香酶抑制剂,其可有效地阻断雌激素产生。自从 Mitwally 等^[6]将来曲唑应用于排卵领域后,研究者们开始关注来曲唑的排卵诱导作用^[7-9]。这些研究表明来曲唑诱导克罗米芬抵抗的 PCOS 患者的排卵率为 54.6% ~ 84.4%。

本文拟比较上述两种方法的治疗效果,为克罗米芬抵抗的 PCOS 患者提供更加安全、有效且经济

的治疗方法。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 1 月到 2016 年 12 月于我院因克罗米芬抵抗而需要治疗的 PCOS 不孕患者 148 例,并获医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。纳入及排除标准:1)符合 2003 年鹿特丹标准的 PCOS 患者^[10];2)曾接受过至少 3 个周期的 100 ~ 150mg 克罗米芬促排卵但失败的患者;3)排除男方因素或输卵管因素导致不孕的 PCOS 患者;4)排除女方年龄 < 20 岁或者 > 40 岁患者。5)排除其他慢性疾病,肝肾等慢性疾病、糖尿病及系统性疾病等。将患者随机分为来曲唑组和卵巢打孔组,来曲唑组 74 例,324 个周期;腹腔镜卵巢打孔组 74 例,338 个周期。两组间一般临床特征如年龄、体重指数、产次、不孕年限、月经模式、卵巢大小、子宫内膜厚度及血清生殖激素水平均无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。腹腔镜卵巢打孔组手术时间为(38 ± 6.8) min,平均出血量 15 ~ 20ml,术中和术后均无并发症。入院时收集所有病史及临床信息,并进行系统的体格检查及相关实验室检查,包括月经周期第 3 天的 LH、FSH、LH/FSH 值、E2 及卵巢体积大小。

表 1 两组患者一般临床特征

组别	n	年龄 / 岁	体重指数 (BMI)	产次		不孕 年限	月经模式		子宫内 膜厚度 /mm	卵巢大小 /ml	LH /mIU·ml ⁻¹	FSH /mIU·ml ⁻¹	LH/FSH	E2 /pg·ml ⁻¹
				未产妇	经产妇		月经过少	闭经						
来曲唑组	74	28.2 ± 2.7	25.8 ± 3.2	64(86.5%)	10(13.5%)	4.25 ± 0.52	59(79.7%)	15(20.3%)	7.4 ± 1.28	12.55 ± 1.32	11.52 ± 2.43	5.13 ± 0.31	2.46 ± 0.54	51.32 ± 9.96
卵巢打孔组	74	27.4 ± 2.5	26.4 ± 3.6	67(90.5%)	7(9.5%)	4.46 ± 0.63	63(85.1%)	11(14.9%)	7.2 ± 1.12	12.76 ± 1.54	12.45 ± 2.32	5.22 ± 0.35	2.58 ± 0.56	51.81 ± 10.19
χ^2/t		1.37	2.58	0.439		8.72	0.388		0.46	1.67	5.34	8.47	3.42	4.68
<i>P</i>		0.672	0.824	0.598		0.231	0.747		0.582	0.451	0.783	0.642	0.847	0.936

1.2 治疗方法

来曲唑组:从月经第 3 天开始给予来曲唑,2.5 ~ 5mg/d,连续 5d。若患者未怀孕,促排卵在下个月经周期重复进行,最多持续治疗 6 个周期。腹腔镜卵巢打孔组:在月经干净 3 ~ 7 日,在全麻下采取腹腔镜下单极电凝打孔,孔直径 0.2 ~ 0.5cm,根据卵巢大小打孔 4 ~ 8 个,术后用美蓝进行双侧输卵管通液以保证输卵管畅通,记录手术时间及术中和术后并发症,术后继续随访 6 个月。两组患者分别

在每个月经周期的第 3 天检测血清生殖激素水平,在月经周期的第 10、12 和 14 天通过阴道 B 超监测子宫内膜厚度、卵巢体积及卵泡大小,直至至少有一个卵泡直径 > 18mm 时,肌肉注射 10000IU 的人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)。告知患者在 hCG 注射后 24 ~ 36h 内同房,并在注射后 14d 检测血清 hCG 水平确定是否妊娠。妊娠者 35d 后行 B 超检查,以宫腔内见到孕囊确定为临床妊娠。

1.3 观察指标

生殖血清激素水平 (LH、FSH、E₂、LH/FSH 值)、卵巢体积大小、子宫内膜厚度 (hCG 日)、排卵率、临床妊娠率、自发流产率及活产率。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 20 统计处理软件对所得数据进行统计分析。

2 结果

2.1 两组患者治疗后激素情况

曲唑组中 LH 和 LH/FSH 显著高于卵巢打孔组 ($P < 0.05$), 而两组间 FSH 和 E₂ 差异无统计学意义。见表 2。

表 2 两组患者治疗后激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LH/mIU · ml ⁻¹	FSH/mIU · ml ⁻¹	LH/FSH	E ₂ /pg · ml ⁻¹
来曲唑组	74	11.54 ± 1.12	5.54 ± 0.62	1.98 ± 0.38	51.84 ± 9.36
卵巢打孔组	74	9.25 ± 1.34	5.18 ± 0.57	1.65 ± 0.32	52.32 ± 9.53
t		23.54	0.67	1.87	4.89
P		<0.001	0.431	<0.001	0.256

2.2 治疗后患者临床结局

结果显示来曲唑组排卵率较卵巢打孔组高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。来曲唑组的临床妊娠率、子宫内膜厚度及活产率高于卵巢打孔组, 自发流产率低于卵巢打孔组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。此外, 两组患者中均无卵巢过度刺激综合征、多胎妊娠的发生。

表 3 两组患者治疗后临床结局比较

组别	n	排卵率 /%	子宫内膜厚度/mm	临床妊娠率/%	自发流产率/%	活产率 /%
来曲唑组	74	225/324 (69.4)	7.8 ± 1.43	25/74 (33.8)	2/25 (8.0)	23/74 (31.1)
卵巢打孔组	74	197/338 (58.3)	7.6 ± 0.88	17/74 (23.0)	3/17 (17.6)	14/74 (18.9)
χ^2/t		8.916	2.48	2.128	0.214	2.919
P		0.003	0.253	0.145	0.644	0.088

3 讨论

PCOS 是育龄妇女最常见的内分泌疾病, 患者不仅会出现月经紊乱、闭经、不孕等临床症状, 机体代谢系统还会出现功能失调, 进而导致肥胖、高胰岛素血症、高雄激素血症、血脂异常等, 对患者及家庭会造成严重的负面影响。临床研究发现, PCOS 患者会出现 FSH 水平降低、LH 水平升高, 而 FSH 降低会抑制卵泡的发育, 导致卵泡生长发育受到影响, 出现卵泡闭锁, 进而使得卵子无法排出, 加重病

情并形成恶性循环^[11]。促排卵是 PCOS 患者治疗的重点, 克罗米芬作为 PCOS 患者促排卵治疗的一线药物, 因其服用方便, 价格低廉, 副反应小而广泛应用于临床。但是, 由于克罗米芬抵抗的存在, 15% ~ 40% 的 PCOS 患者对克罗米芬治疗无效^[4]。目前, PCOS 克罗米芬抵抗的患者治疗仍然面临着巨大的挑战。促性腺激素和卵巢打孔是治疗克罗米芬抵抗 PCOS 患者的两种传统的方式, 卵巢打孔适合不愿意使用口服药或者促性腺激素来促排卵的患者^[12]。这两种传统治疗方式不仅价格昂贵, 特别是腹腔镜打孔后多数为单卵泡发育, 起效持续时间短, 且术后易发生粘连, 并有卵巢功能受损的风险。还存在一定的风险。来曲唑是第三代芳香酶抑制剂, 近年来有关于其促排卵作用的研究^[13], 虽然来曲唑组用药简单, 但使用此治疗方案前需确保患者输卵管通畅。研究发现单用来曲唑与克罗米芬联合促性腺激素或者单用促性腺激素的促排卵效果相当^[13]。

我们前瞻性研究了使用来曲唑和卵巢打孔术对克罗米芬抵抗的 PCOS 患者的激素水平及子宫内膜的影响。结果表明经治疗后来曲唑组患者的 LH、FSH 水平显著高于卵巢打孔组, 而来曲唑组患者子宫内膜的厚度高于卵巢打孔组, 但差异没有统计学意义。研究者发现在卵泡期的早期服用来曲唑, 可以通过释放由雌激素导致的下丘脑-垂体的负反馈, 从而增加 FSH 的分泌、促进卵泡成熟和发育。此外, 来曲唑作为芳香化酶抑制睾酮向雌激素转化, 导致睾酮在卵巢聚集, 进而增加了卵泡对 FSH 的敏感性, 更加有利于排卵^[14]。此外, 前期有其他研究也报道曲唑可以显著增加子宫内膜的厚度^[15], 其原来可能是因为使用来曲唑后使血管形成得到了改善^[16]。而且, 由于来曲唑半衰期较短 (48h), 因此其对子宫内膜和子宫颈基本无不良影响^[17]。我们的观察结果表明来曲唑组的排卵率 (69.4%) 显著高于卵巢打孔组 (58.3%), 这一结果与 Liu 等^[18]的研究类似, 该研究报道来曲唑诱导排卵率 (79.8%) 显著高于卵巢打孔组 (66.2%)。因此, 与卵巢打孔相比, 来曲唑能更好地提高克罗米芬抵抗 PCOS 患者的排卵率。此外, 我们的结果表明, 来曲唑组临床妊娠率 (33.8%)、活产率 (31.1%) 均高于卵巢打孔组 (23% 和 18.9%), 而来曲唑流产率 (8.0%) 低于卵巢打孔组 (17.6%), 差异均无统计学意义。这可能是由于

本研究纳入的样本量有限,后期尚需要更大样本量的研究。

综上所述,与卵巢打孔组相比,来曲唑对克罗米芬抵抗的 PCOS 不孕患者具有更好的治疗效果,且其给药方便,无全麻手术的风险。

参考文献:

- [1] Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (6): 2745-2749. DOI: 10. 1210/jc. 2003-032046.
- [2] 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 (6): 551-566. DOI: 10. 1056/NEJMoa063971.
- [3] Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2003, 79 (1): 1-13.
- [4] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. RCOG Press, 2004.
- [5] Yu Q, Hu S, Wang Y, et al. Letrozole versus laparoscopic ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17 (1): 17. DOI: 10. 1186/s12958-019-0461-3.
- [6] Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18 (8): 1588-1597.
- [7] 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. DOI: 10. 1097/GRF. 0b013e3182353d0f.
- [8] Wang HY, Zheng PS. A comparison of the efficacy of two doses of letrozole alone or with continuous recombinant follicle-stimulating hormone for ovulation induction in anovulatory women [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2015, 79 (4): 250-255. DOI: 10. 1159/000367847.
- [9] Ramezanzadeh F, Nasiri R, Sarafraz YM, et al. A randomized trial of ovulation induction with two different doses of Letrozole in women with PCOS [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 284 (4): 1029-1034. DOI: 10. 1007/s00404-011-1951-5.
- [10] Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2004, 81 (1): 19-25. DOI: 10. 1016/j. fertnstert. 2003. 10. 004.
- [11] 李红真, 乔杰. 来曲唑与克罗米芬对多囊卵巢综合征妇女促排卵及生殖激素变化的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2012, (7): 502-504. DOI: 10. 3969 / j. issn. 1001-6821. 2012. 07. 007.
- [12] El SAM, Khalaf M, Salah M, et al. Complicated balloon vaginoplasty: silk suture-guided replacement as a novel procedure for management of burst balloons (case series) [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 201: 223-225. DOI: 10. 1016/j. ejogrb. 2016. 03. 027.
- [13] 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. DOI: 10. 1007/s10815-008-9284-4.
- [14] Homburg R. Oral agents for ovulation induction--clomiphene citrate versus aromatase inhibitors [J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2008, 11 (1): 17-22. DOI: 10. 1080/14647270701689670.
- [15] Sohrabvand F, Sh A, Bagheri M. Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21 (6): 1432-1435. DOI: 10. 1093/humrep/del020.
- [16] Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, et al. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women [J]. *Fertil Steril*, 2002, 78 (2): 280-285.
- [17] Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, et al. Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review [J]. *Fertil Steril*, 2006, 86 (5): 1432-1437. DOI: 10. 1016/j. fertnstert. 2006. 06. 014.
- [18] Liu W, Dong S, Li Y, et al. Randomized controlled trial comparing letrozole with laparoscopic ovarian drilling in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10 (4): 1297-1302. DOI: 10. 3892/etm. 2015. 2690.

(收稿日期 2019-01-20)

(本文编辑:甘慧敏)