

# 不同卵泡抽吸治疗模式对氯米芬抵抗多囊卵巢综合征的疗效\*

陈智毅 梁伟翔 梁 琨<sup>①</sup>

(广州医学院第三附属医院医学超声科, 广州 510150)

**【摘要】 目的** 比较 2 种不同模式的卵泡抽吸术(follicular aspiration, FA)对氯米芬(clomifene citrate, CC)抵抗型多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)不孕的治疗效果。**方法** 2005 年 12 月~2007 年 12 月, 将 85 例 CC 抵抗 PCOS 不孕症分为 2 组, 均在经阴道超声(transvaginal ultrasound, TVU)介导下手术。组 I 为彻底手术组 30 例, 即抽吸所有卵泡; 组 II 为常规组 38 例, 仅抽吸较大的卵泡。通过 TVU 和激素水平的检测, 分析两种治疗模式对患者内分泌、排卵率和妊娠率的影响。**结果** 组 I 累积排卵率和妊娠率均优于组 II [83.3% (25/30) vs 42.1% (16/38),  $\chi^2 = 11.903$ ,  $P = 0.001$ ; 43.3% (13/30) vs 13.2% (5/38),  $\chi^2 = 7.843$ ,  $P = 0.005$ ], 组 I 术后黄体生成素和睾酮水平较术前明显下降[(17.68 ± 3.11) vs (11.58 ± 1.84),  $t = 9.220$ ,  $P = 0.000$ ; (3.41 ± 2.14) vs (1.47 ± 1.29),  $t = 3.937$ ,  $P = 0.000$ ], 而组 II 无明显改善[(17.76 ± 4.51) vs (16.11 ± 3.53),  $t = 0.229$ ,  $P = 0.062$ ; (3.88 ± 1.54) vs (3.72 ± 1.27),  $t = 0.995$ ,  $P = 0.326$ ]。**结论** 彻底穿刺抽吸所有小卵泡能明显改善 CC 抵抗型 PCOS 不孕患者的内分泌状况, 有效提高排卵率和妊娠率。

**【关键词】** 多囊卵巢综合征; 不孕; 超声; 卵泡; 抽吸  
中图分类号: R711.75 文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2009)03-0196-03

**Therapeutic Effects of Different Approaches for Transvaginal Ultrasound-Guided Follicular Aspiration in Infertile Patients with Clomiphene Citrate-Resistant Polycystic Ovary Syndrome** \*Chen Zhiyi, \*Liang Weixiang, Liang Kun. \*Department of Medical Ultrasound, Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510150, China

**【Abstract】 Objective** To compare the effectiveness of two different modes of follicular aspiration (FA) guided by transvaginal ultrasound (TVU) in infertile patients with clomiphene citrate (CC)-resistant polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** From December 2005 to December 2007, 85 patients with CC-resistant PCOS were randomly divided into two groups. Group I (thorough treatment) had the every possible small follicles being punctured and aspirated, while group II (routine operation) only had the larger follicles being operated. These patients were monitored with TVU and testing the steroid hormone levels. The effect of the two methods on the hormone levels and rates of ovulation and pregnancy were analyzed. **Results** After the treatments, the cumulative rates of ovulation and pregnancy in the group I were higher than those in the group II [83.3% (25/30) vs 42.1% (16/38),  $\chi^2 = 11.903$ ,  $P = 0.001$ ; 43.3% (13/30) vs 13.2% (5/38),  $\chi^2 = 7.843$ ,  $P = 0.005$ ]. Moreover, the levels of luteinizing hormone (LH) and testosterone (T) were decreased significantly after the treatment in group I [(17.68 ± 3.11) vs (11.58 ± 1.84),  $t = 9.220$ ,  $P = 0.000$ ; (3.41 ± 2.14) vs (1.47 ± 1.29),  $t = 3.937$ ,  $P = 0.000$ ], whereas those in group II were not improved markedly [(17.76 ± 4.51) vs (16.11 ± 3.53),  $t = 0.229$ ,  $P = 0.062$ ; (3.88 ± 1.54) vs (3.72 ± 1.27),  $t = 0.995$ ,  $P = 0.326$ ]. **Conclusions** Thorough treatment that has the every possible small follicle being punctured and aspirated can significantly improve the endocrinological abnormalities, and increase the rates of ovulation and pregnancy in patients with CC-resistant PCOS.

**【Key Words】** Polycystic ovary syndrome; Infertility; Ultrasound; Follicle; Aspiration

无排卵性不孕是多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者最常见的特征, 一般通过枸橼酸氯米芬(clomifene citrate, CC)治疗<sup>[1]</sup>。如采用多重疗法包括减肥或二甲双胍加口服避孕药(单独使用或与 CC 合用)仍无效<sup>[2]</sup>, 患者常需促性腺激素(gonadotropin, Gn)治疗, 但增加多胎妊娠和卵巢

过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的几率<sup>[3]</sup>。本课题前期研究表明<sup>[4]</sup>, 经阴道超声(transvaginal ultrasound, TVU)介导下对 PCOS 患者过多的卵泡行穿刺抽吸(follicular aspiration, FA), 可恢复患者的自然周期或妊娠, 减少 OHSS 的发生率和多胎的发生。本研究旨在比较彻底(抽吸所有卵

\* 基金项目: 广东省科技厅科技计划项目(2006B35930001)  
<sup>①</sup> 妇产科

泡)和常规(仅抽吸较大的卵泡)的治疗模式对 CC 抵抗 PCOS 患者内分泌、排卵和妊娠的影响。

1 临床资料与方法

1.1 研究对象

选择我院 2005 年 12 月~2007 年 12 月 85 例 CC 抵抗 PCOS 患者,年龄 23~36 岁,不孕年限 3~9 年。纳入标准参考 2003 年鹿特丹会议<sup>[5]</sup>:①闭经或月经严重过少;②血清黄体生成素(LH)/卵泡刺激素(FSH)≥2;③雄激素过多症,包括临床(多毛症、痤疮)和生化指标(如睾酮 T);④连续经过至少 3 个周期较大剂量 CC(150 mg/d×5 d)治疗无效,伴或不伴其他辅助治疗;⑤除不排卵外,不存在其他不孕因素;⑥在辅助性治疗周期期间未受孕,除外其他疾病;⑦TVU 检查单侧卵巢内直径为 2~9 mm 的卵泡数≥10 个,多者达到 15~20 个,卵巢体积增大。患者纳入研究前 3 个月未用性激素类药物。

1.2 治疗方法

1.2.1 治疗分组及处理方法 所有患者按常规采用长方案降调节。充分降调节后,皮下注射重组促卵泡素。每日测尿 LH,当 TVU 检测 3 个卵泡的平均直径≥18 mm 时,予 hCG 5000~10 000 IU 肌肉注射诱发排卵,并结合尿 LH 峰指导性生活,密切观察 OHSS 征象。

征得患者同意,对研究对象选择治疗方案,在治疗周期中受孕或其他原因退出者排除在外。最终 68 例纳入研究,组 I (30 例)为彻底治疗组,组 II (38 例)为常规治疗组,两组间的年龄、体重、体重指数(BMI)差异均无显著性( $P>0.05$ ,表 1)。在月经周期第 10 天,若每侧卵巢内直径为 9~10 mm 的卵泡数目≥10 个,在 TVU 引导下对过多的卵泡进行穿刺、抽吸。组 I 患者每个卵巢都要从不同角度反复彻底穿刺和抽吸,抽吸所有 TVU 可见卵泡(包括直径 4~9 mm 小卵泡),每侧卵巢仅保留 5 个或双侧卵巢保留 10 个以内卵泡;组 II 仅抽吸直径≥15 mm 的卵泡,如多个较大卵泡直径>10 mm,则仅留 1 个卵泡,如较大卵泡直径≤10 mm,则留 2 个卵泡。2~3 d 后复查卵泡大小。

表 1 2 组一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	年龄(岁)	不孕时间(年)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )
组 I (n=30)	28.9±3.3	3.1±2.2	24.84±3.68
组 II (n=38)	29.1±2.7	3.0±2.7	23.53±2.63
t 值	0.437	-0.228	-1.704
P 值	0.664	0.820	0.093

1.2.2 卵泡抽吸术 卵泡抽吸术都由同一位医生按操作常规<sup>[4]</sup>在 TVU 介导下(超声仪为 SDU-2200 或 Log-9)完成。术后观察 1 h,检查盆腔有无活动性出血,予以止血敏、抗生素预防出血及感染。拟定

的有效治疗标准为:T<1.6 nmol/L,LH/FSH<2,基础窦卵泡计数≤10 个/卵巢。

1.2.3 监测指标及内容 监测指标:①血清性激素:患者于月经周期或药物撤退性出血的第 3 天,取外周静脉血采用时间分辨快速放射免疫测定法,分别测定血清 FSH、LH 和 T;②排卵率、妊娠率和自发月经率;③OHSS 发生率和流产情况;④卵泡抽吸的副作用。

超声监测内容:检测卵泡生长(卵泡数目、卵巢大小和卵泡体积),子宫内膜变化和排卵情况。运用 TVU 检查和检测血清孕酮的水平,以证实有无排卵。停经患者运用 TVU 检查判断妊娠状态。治疗周期后,患者月经来潮的第 3 天复查血 FSH、LH 和 T,观察妊娠情况。

1.3 统计方法

应用统计软件 SPSS 13.0 进行统计分析,计量资料采用独立样本 t 检验和配对 t 检验,计数资料采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术情况

组 I 手术时间(24±5) min,组 II 为(12±3) min。2 组均无腹部或盆腔疼痛,无严重并发症。

2.2 2 组排卵率、妊娠率和自发月经的比较

如表 2 所示,组 I 3 个疗程的累积排卵率为 83.3%(25/30),其余 5 例有排卵但未受孕的患者中,3 例有超过 6 个月的排卵周期,不排卵但有正常月经周期的 2 例患者,在下一周期给予 100 mg CC 后均可排卵;而组 II 的累积排卵率为 42.1%(16/38),明显低于组 I。组 I 共有 13 例 3 个疗程后顺利受孕,累积妊娠率为 43.3%(13/30);而组 II 累积妊娠率为 13.2%(5/38),明显低于组 I。组 II 自发月经率也明显低于组 I。

表 2 2 组病例周期结果比较 % (n)

组别	排卵率	妊娠率	自发月经率
组 I (n=30)	83.3(25)	43.3(13)	43.3(13)
组 II (n=38)	42.1(16)	13.2(5)	7.9(3)
χ <sup>2</sup> 值	11.903	7.843	11.702
P 值	0.001	0.005	0.001

2.3 治疗前后内分泌激素的比较

如表 3 所示,2 组术前基础激素水平差异均无显著性,组 I 治疗后的 LH、LH/FSH 比值和 T 明显下降,而组 II 的激素水平无明显变化。

3 讨论

PCOS 是育龄期女性最常见的内分泌疾病,症状为月经不规则(闭经或月经过少)、雄激素过多(多毛症和痤疮)、卵巢多囊样改变,并除外其他未知的内分泌病症。1935 年,Stein 和 Leventhal 首次采用卵巢楔形切除(ovarian wedge resection, OWR)治疗无排卵性 PCOS。OWR 可使生理排卵周期维持多年,但术后可引起附件粘连<sup>[6]</sup>。随着促排卵药物的出现,该疗法已失去优势。第 2 种手术诱导排卵的方法是腹腔镜下卵巢打孔术(laparoscopic ovarian

drilling, LOD)。但 LOD 存在潜在的不良反应,如粘连、卵巢萎缩和其他不明原因的激素水平异常<sup>[7]</sup>。另一方面,有一小部分 PCOS 患者无论是单独应用 CC 或与其他辅助疗法联合均无效。对于这类患者, Gn 或体外受精胚胎移植(IVF-ET)是可选择的方法。但较严重 PCOS 患者的 LH 水平通常较高,由于卵母细胞质量差、低受孕率、高流产率及高多胎妊娠率和 OHSS,通过上述方法达到治愈的可能性较小。因此,选择创伤性较小但又能有效改善卵巢微环境的治疗方法成为当务之急。

表 3 2 组治疗前后内分泌激素水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	LH(IU/L)				FSH(IU/L)			
	术前	术后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	术前	术后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
组 I ( <i>n</i> = 30)	17.68 ± 3.11	11.58 ± 1.84	9.220	0.000	5.87 ± 3.49	5.50 ± 1.50	0.599	0.554
组 II ( <i>n</i> = 38)	17.76 ± 4.51	16.11 ± 3.53	0.229	0.062	5.55 ± 4.08	5.33 ± 2.24	0.400	0.691
<i>t</i> 值	0.089	6.933			-0.344	-0.359		
<i>P</i> 值	0.930	0.000			0.732	0.721		

组别	LH/FSH				T(nmol/L)			
	术前	术后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	术前	术后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
组 I ( <i>n</i> = 30)	3.46 ± 0.70	1.78 ± 0.44	11.192	0.000	3.41 ± 2.14	1.47 ± 1.29	3.937	0.000
组 II ( <i>n</i> = 38)	3.72 ± 1.53	3.40 ± 0.76	1.164	0.252	3.88 ± 1.54	3.72 ± 1.27	0.995	0.326
<i>t</i> 值	0.909	11.000			1.044	7.165		
<i>P</i> 值	0.367	0.000			0.300	0.000		

注:2 组间比较采用两个独立样本 *t* 检验,手术前后比较采用配对 *t* 检验

初步研究表明<sup>[4]</sup>,早期对直径 ≥ 15 mm 的卵泡进行干预,可有效减少 OHSS 的发生率和多胎的发生。在本研究中,患者血清 T、LH 水平明显降低,而 FSH 基本无变化,导致 LH/FSH 比值降低。LH/FSH 比值的正常化使 FSH 促进新卵泡的产生,恢复排卵功能。而常规治疗组因仅抽吸较大的卵泡,并没有明显改善卵巢功能。因此,抽吸的卵泡内容物可能是影响 CC 抵抗 PCOS 患者治疗效果的重要因素,可防止由内分泌变化导致的卵泡发育及排卵受阻的发生。

研究证明,对 CC 抵抗 PCOS 患者小卵泡行彻底的穿刺抽吸,可维持卵巢功能,较少引起与卵巢楔形切除或腹腔镜下卵巢打孔术相似的术后粘连,值得进一步研究和推广。

参考文献

1 Lidor AL, Goldenberg M, Cohen SB, et al. Management of women with polycystic ovary syndrome who experienced premature luteinization during clomiphene citrate treatment. *Fertil Steril*, 2000, 74(4): 749 - 752.

2 Branigan EF, Fstes MA. A randomized clinical trial of treatment of

clomiphene citrate-resistant anovulation with the use of oral contraceptive suppression and repeat clomiphene citrate treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188(6): 1424 - 1429.

3 Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(1): 13 - 21.

4 梁伟翔, 陈智毅, 陈霞, 等. 阴道超声引导下选择性卵泡减少术对 PCOS 不孕症患者的疗效观察. *广东医学*, 2008, 29(1): 240 - 242.

5 The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*, 2004, 19(1): 41 - 47.

6 Lunde1 O, Djøseland O, Grøttum P. Polycystic ovarian syndrome: a follow-up study on fertility and menstrual pattern in 149 patients 15 - 25 years after ovarian wedge resection. *Hum Reprod*, 2001, 16(7): 1479 - 1485.

7 Parsanezhad ME, Alborzi S, Zolghadri J, et al. Hyperprolactinemia after laparoscopic ovarian drilling: An unknown phenomenon. *Reprod Biol Endocrinol*, 2005, 3: 31.

(收稿日期: 2008 - 02 - 20)  
(修回日期: 2008 - 08 - 28)  
(责任编辑: 王惠群)