

- 国医疗器械信息, 2019, 25(1):74-75.
- [4] 吴钰珊, 韩伟华, 伍丽贞, 等. 急性脑梗死与脑出血患者心电图变化及其与预后的关系[J]. 广东医科大学学报, 2018, 36(1):106-108.
- [5] 董莉. 12导联动态心电图对老年冠心病患者心肌缺血和心律失常的诊断优势分析[J]. 中国基层医药, 2018, 25(18): 2372-2375.
- [6] 黄艺生, 罗助荣, 林建生, 等. 冠状动脉CTA联合动态心电图对冠心病的诊断价值[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2018, 4(5):47-51.
- [7] 帅燕. 12导联动态心电图与平板运动试验在诊断缺血性心脏病中的对比研究[J]. 系统医学, 2019, 4(10):99-101.
- [8] 侯雨, 张杨, 关群, 等. 分析12导联动态心电图对诊断老年冠心病(冠心病)患者心肌缺血, 心律失常的价值观察[J]. 中国医疗器械信息, 2020, 26(2):43-44.
- [9] 杨应兰. 12导联动态心电图对无症状心肌缺血的诊断价值分析[J]. 中国社区医师, 2018, 34(16):117-118.
- [10] 邹丽娟. 12导联动态心电图对心绞痛稳定型与变异型分类的临床诊断价值比较[J]. 中国数字医学, 2019, 14(12): 71-73.

不同剂量来曲唑联合促性腺激素治疗克罗米芬抵抗多囊卵巢综合征的临床观察

杨冬¹, 王丽峰¹, 张颖², 温都苏¹ (1. 广东省廉江市人民医院妇科, 广东廉江 524400; 2. 广东医科大学附属医院妇产科, 广东湛江 524023)

摘要: 目的 观察不同剂量来曲唑联合促性腺激素治疗克罗米芬抵抗多囊卵巢综合征(PCOS)的效果。方法 135例克罗米芬抵抗PCOS患者随机分为A、B、C组, 分别给予来曲唑2.5 mg/d、5.0 mg/d、20 mg 顿服联合促性腺激素治疗。比较3组疗效、性激素水平、促排卵效果和不良反应。结果 B、C组疗效、血清雄激素(LH、E2、FSH)水平、优势卵泡数目、妊娠率高于A组, 而卵泡成熟时间、成熟卵泡直径及促性腺激素用量少于A组($P<0.01$ 或 0.05)。结论 20 mg 来曲唑顿服联合促性腺激素治疗克罗米芬抵抗PCOS 促排卵效果较好, 可提高妊娠率。

关键词: 多囊卵巢综合征; 克罗米芬; 来曲唑; 促性腺激素

中图分类号: R 711.6

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)03-0321-04

Combined gonadotropin and different doses of letrozole in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome

YANG Dong¹, WANG Li-feng¹, ZHANG Ying², WEN du-su¹ (1. Department of Gynecology, Lianjiang People's Hospital, Lianjiang 524400, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of combined gonadotropin and different doses of letrozole in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome (PCOS). Methods A total of 135 patients with clomiphene-resistant PCOS were randomly treated with 2.5 mg/d letrozole plus gonadotropin (group A), 5.0 mg/d letrozole plus gonadotropin (group B) or single dose of 20 mg letrozole plus gonadotropin (group C). Clinical efficacy, serum levels of sex hormones, ovulation induction and adverse reactions were compared among 3 groups. Results Compared with group A, clinical efficacy, serum levels of sex hormones (LH, E2, FSH), dominant follicles, and pregnancy rate were higher, while follicular maturation time, mature follicle diameter, and gonadotropin usage were lower in groups B and C ($P<0.01$ or 0.05). Conclusion Single dose of 20 mg letrozole plus gonadotropin can improve ovulation induction and pregnancy rate in patients with clomiphene-resistant PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome; clomiphene; letrozole; gonadotropin

基金项目: 湛江市科技计划项目(No.2017B01081)

收稿日期: 2020-08-03; 修订日期: 2020-12-13

作者简介: 杨冬(1981-), 女, 硕士, 副主任医师

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄女性常见的生殖内分泌及代谢功能异常疾病,近年来受环境和生活饮食等多种因素影响,PCOS的发病率呈逐年上升趋势^[1-2]。PCOS治疗的重点在于促进排卵和调整激素水平^[3]。克罗米芬是治疗PCOS一线药物,但有15%~20%患者会出现克罗米芬抵抗从而导致治疗无效,因此,如何提高克罗米芬抵抗PCOS患者的治疗效果及治疗安全性一直是妇产科关注的热点^[4]。来曲唑联合促性腺激素治疗克罗米芬抵抗PCOS是《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》中推荐的治疗方案,但是来曲唑的剂量暂未定论^[5]。本研究通过探讨不同剂量来曲唑联合促性腺激素治疗克罗米芬抵抗PCOS的应用价值,以期为PCOS的治疗提供依据。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选取2017年4月至2020年1月在廉江市人民诊治的克罗米芬抵抗PCOS患者作为研究对象。克罗米芬抵抗PCOS诊断标准参考《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[5]。纳入标准:(1)无男方因素和免疫因素不孕;(2)近3个月未曾使用促排卵药物和激素类药物;(3)肝肾功能、胰岛素抵抗指数、甲状腺功能正常;(4)年龄20~40岁;(5)签署知情同意书。排除标准:(1)双侧输卵管堵塞;(2)无生育要求;(3)性器官和生殖器官先天发育异常;(4)伴先天性肾上腺皮质增生、分泌雄激素的肿瘤、库欣综合征等;(5)不能配合完成本研究。入选135例,采用随机数字表法分为A、B、C组,每组45例。A、B、C组有黑刺皮征的构成比分别为13.3%(6例)、8.9%(4例)和11.1%(5例),痤疮的构成比分别为15.6%(7例)、17.8%(8例)和20.0%(9例),原发性不孕的构成比分别为77.8%(35例)、71.1%(32例)和82.2%(37例)。3组一般情况差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 3组患者的一般情况 ($\bar{x}\pm s, n=45$)

组别	年龄/岁	不孕时间/a	BMI(kg/m ²)	多毛评分/分
A组	34.5±4.3	3.6±0.7	23.8±1.9	4.0±1.6
B组	35.6±4.6	3.7±0.8	23.5±1.6	3.8±2.1
C组	35.1±3.5	3.9±0.6	24.1±2.1	4.5±1.8

3组比较均 $P>0.05$

1.2 方法

所有患者均给予来曲唑(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20133109)治疗,于黄体酮撤药性

出血后的第5天或月经周期第5天开始。具体为:A组和B组分别给予来曲唑2.5 mg/d和5.0 mg/d,均连续用药5 d,C组则给予20 mg来曲唑顿服。3组均采用阴道超声监测卵泡,隔天1次,当监测到卵泡时给予患者肌内注射促性腺激素(商品名:乐得宝,丽珠集团丽珠制药厂,国药准字H10940097)75.0 IU/d注射,随后根据患者雌激素水平和卵泡发育情况调整剂量。卵泡达到14 mm时开始使用测排卵试纸测试采用大卫排卵检测试条监测患者排卵情况,每天3次,当黄体生成素(LH)到达峰值时(检测线等于或深于对照线时),肌内注射绒促性素(上海丽珠制药有限公司,国药准字H44020674)1万U诱导排卵。3组均治疗3个月经周期。

1.3 观察指标

治疗3个月评价疗效。疗效评价标准:成功妊娠或月经周期正常,有成熟卵泡排出,代谢及内分泌指标正常为显效;月经周期得到改善,有1~2次成熟卵泡排出,临床症状、内分泌及代谢指标接近正常为有效;无正常排卵表现,临床症状、内分泌及代谢指标均未改善为无效^[6]。当大卫牌排卵检测试条显示LH到达峰值时,抽取肘静脉血检测3组的性激素【总睾酮(T)、LH、雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)】水平。比较3组促排卵效果(排卵、注射绒促性素时子宫内膜厚度、卵泡成熟天数、成熟卵泡直径、优势卵泡数目、乐得宝剂量、临床妊娠率)。统计3组不良反应。

1.4 统计学处理

处理数据的软件为SPSS25.0。计数资料采用频数和百分比表示,采用 χ^2 检验或行×列表 χ^2 检验及其分割法。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用方差分析和多重比较的 q 检验(Newman-Keuls法)检验分析数据,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准;采用行×列表 χ^2 检验的分割法时,以 $\alpha'=0.0125$ 为检验水准。

2 结果

2.1 疗效比较

B组和C组的疗效均优于A组($P<0.05$),见表2。

表2 3组疗效比较 例(%)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效
A组	45	5(11.1)	34(75.6)	6(13.3)
B组 ^a	45	18(40.0)	23(51.1)	4(8.9)
C组 ^a	45	19(42.2)	21(46.7)	5(11.1)

与A组比较:^a $P<0.05$

2.2 激素水平

治疗后,B、C组患者的LH、E2和FSH水平均高于A组($P<0.05$),见表3。

2.3 促排卵效果

A、B、C组的排卵率分别为75.6%(34例)、84.4%(38例)和86.7%(39例),差异无统计学意义($P>0.05$)。A、B、C组的临床妊娠率则分别为6.7%(3例)、26.7%(12例)和28.9%(13例),A组的临床妊娠率明显低于B组和C组($P<0.05$)。与A组相比,治疗后B、C组患者的卵泡成熟天数明显缩短,成熟卵泡直径明显变小,优势卵泡数目均明显增多,乐得宝用量均明显减少($P<0.05$ 或 0.01),见表4。

2.4 不良反应

3组均未见多胎妊娠和卵巢过度刺激综合征,不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),见表5。

3 讨论

本文结果显示,3组总有效率均超过85.0%,提示3种方案均有一定疗效,分析原因可能与来曲唑不影响宫颈黏液性状,还能使子宫内膜容受性标记物增加,并降低子宫动脉血流阻力,但促排卵能力相对较差和无法阻止小卵泡排卵;促性腺激素则在促卵泡成熟方面的有较强烈的作用,因此两者联合使用具有良好的协同作用^[7-8]。与A组相比,B、C组的疗效均明显好,分析原因可能如下:来曲唑5.0 mg/d联合促性腺激素在妊娠率、优势卵泡质量,子宫内膜容受性、激素

水平等方面均明显优于来曲唑2.5 mg/d联合促性腺激素^[9],而来曲唑5.0 mg/d(连续用药5 d)在促排卵效果及临床妊娠率等方面的效果与20 mg来曲唑顿服的差异无统计学意义,因此来曲唑5.0 mg/d和20 mg来曲唑顿服分别联合促性腺激素的疗效差别不大^[10]。本研究也证实了上述结果。

性激素水平异常是PCOS患者内分泌紊乱的特征之一,克罗米芬抵抗PCOS患者尤为明显,主要表现为T等雄性生殖激素明显升高,而LH、E2等生殖激素则明显降低^[11]。与治疗前相比,3组的LH、E2和FSH的水平均明显高,提示3种方案在纠正克罗米芬抵抗PCOS患者内分泌紊乱方面均有显著效果,分析原因可能如下:芳香化酶是雄激素向雌激素转化的限速酶,来曲唑是第三代芳香化酶抑制剂,因此可在卵巢水平阻断雄激素向雌激素转化,从而解除雌激素对下丘脑-垂体轴的负反馈作用,进而提高内源性促性腺激素的分泌量^[12]。而乐得宝的生物活性成分是FSH和LH(两者的比值约为1.0),可明显增加外源性促性腺激素水平,因此两者联合使用后则可改善克罗米芬抵抗PCOS患者内分泌紊乱。治疗后与A组相比,B、C组患者的LH、E2和FSH水平均明显升高,这可能与来曲唑的作用效果及剂量相关,随着来曲唑剂量的增加,PCOS患者的LH、E2和FSH水平明显上升^[13],而来曲唑5.0 mg/d在影响性激素方面的效果与20 mg来曲唑顿服的差异无统计学意义有关^[14]。

与A组相比,B、C组的卵泡成熟时间均明显缩短,成熟卵泡直径均明显变小,优势卵泡数目均明显

表3 3组性激素水平比较

($\bar{x}\pm s$, $n=45$)

组别	T/(nmol/L)		LH/(mIU/mL)		E2/(pmol/L)		FSH/(mIU/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	1.8±0.8	1.9±0.7	4.9±2.7	15.0±2.2 ^b	135.6±9.6	562.0±11.4 ^b	5.7±1.5	9.8±1.3 ^b
B组	1.9±1.0	2.2±0.9	5.2±2.0	16.2±1.6 ^{ab}	139.1±8.7	567.9±10.0 ^{ab}	5.9±1.8	10.4±1.6 ^{ab}
C组	1.7±0.9	2.0±0.8	5.0±2.5	16.0±1.9 ^{ab}	137.6±9.9	568.5±12.7 ^{ab}	5.8±1.3	10.5±1.2 ^{ab}

与A组比较:^a $P<0.05$,与治疗前比较:^b $P<0.01$

表4 3组促排卵效果比较

($\bar{x}\pm s$, $n=45$)

组别	注射绒促性素时子宫内膜厚度/mm	卵泡成熟天数/d	成熟卵泡直径/mm	优势卵泡数目/个	乐得宝剂量/IU
A组	10.0±2.5	14.9±1.1	19.8±2.0	1.2±0.5	468.5±87.5
B组	9.7±2.1	14.3±1.5 ^a	18.8±1.5 ^a	1.6±0.7 ^b	415.6±96.7 ^a
C组	9.5±2.3	14.2±1.4 ^a	18.9±1.8 ^a	1.5±0.6 ^a	427.1±105.4 ^a

与A组比较:^a $P<0.05$,^b $P<0.01$

表5 3组不良反应比较 例(%)

组别	n	热潮红	恶心呕吐	下腹坠胀	乳房胀痛	乏力
A组	45	1(2.2)	4(8.9)	2(4.4)	1(2.2)	1(2.2)
B组	45	2(4.4)	3(6.7)	4(8.9)	2(4.4)	2(4.4)
C组	45	3(6.7)	3(6.7)	3(6.7)	2(4.4)	1(2.2)

3组比较均 $P>0.05$

增多,分析原因可能如下:PCOS患者体内性激素水平紊乱是导致患者排卵障碍的直接原因^[15],本研究结果显示,治疗后与A组相比,B、C组患者的LH、E2和FSH水平均明显升高,提示B、C组在控制克罗米芬抵抗PCOS患者的性激素水平方面优于A组,因此B、C组在促排卵方面相对较好。促性腺激素容易导致多个卵泡同时发育,有卵巢过度刺激综合征和多胎妊娠等不良反应,且价格相对昂贵,因此减少促性腺激素的剂量具有一定的临床意义^[16]。与A组相比,B、C组的乐得宝用量均明显少,分析原因可能如下:乐得宝的使用是根据患者雌激素水平和卵泡发育情况来调整剂量,而B、C组的性激素水平和卵泡发育情况均明显好于A组,因此乐得宝在B、C组中的使用剂量相对较低。与A组相比,B、C组的临床妊娠率均明显高,这可能与B组和C组的性激素水平和卵泡质量相对较好,优势卵泡数目相对较多有关,这与其他地区报道相类似^[17]。3组不良反应发生率的差异均无统计学意义,3种方案均具有较好的安全性。

综上所述,来曲唑5.0 mg/d(连续用药5 d)或顿服20 mg来曲唑联合促性腺激素治疗克罗米芬抵抗PCOS均可提高疗效、促排卵效果和临床妊娠率,改善患者的性激素水平,降低促性腺激素的用量。鉴于顿服20mg来曲唑联合促性腺激素方案的总体给药剂量较低,更加经济安全和方便,可作为首选方案。

参考文献:

- [1] TENG Y L, LIN S Y, YANG H Y, et al. Effect of microRNA-409 on the pathogenesis of polycystic ovary syndrome[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(5):1874-1881.
- [2] 黄伟柱, 庞敏宜, 庞家亮. 二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕症的疗效及其对内分泌的影响[J]. 广东医科大学学报, 2019, 37(1):75-77.
- [3] 张飞. 来曲唑联合尿促性素在多囊卵巢综合征克罗米芬抵

- 抗患者中诱发排卵的效果[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(33):87-89.
- [4] NEMAT M, NEMAT S, TAHERI A M, et al. Comparison of metformin and N-acetyl cysteine, as an adjuvant to clomiphene citrate, in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2017, 46(7):579-585.
- [5] 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1):2-6.
- [6] 伍雪梅, 刘丽洲, 侯丽明. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(6):1265-1267.
- [7] 陈颖, 张丹. 克罗米芬抵抗和来曲唑无反应的PCOS患者促排卵方案的选择[J]. 四川大学学报:医学版, 2016, 47(6):874-877.
- [8] 刘静. 促性腺激素联合来曲唑治疗对多囊卵巢综合征不孕症患者排卵情况及妊娠率的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(7):1540-1541.
- [9] 夏蕾, 陈英. 不同剂量来曲唑联合HMG对多囊卵巢综合征促排卵效果及对相关激素水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(19):1630-1633.
- [10] 刘宝, 孙文洁, 林奕, 等. 3种不同剂量来曲唑的促排卵效果及妊娠情况比较[J]. 重庆医学, 2018, 47(6):753-755.
- [11] 任春琼, 肖涌, 李毅, 等. 二甲双胍对多囊卵巢综合征患者性激素水平、胰岛素抵抗及相关指标的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(27):3791-3794.
- [12] 肖育红, 周敏, 齐倩, 等. 来曲唑联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征不孕症的疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(30):5939-5941+5810.
- [13] 黄丽, 刘小林. 3种不同剂量来曲唑分别联合枸橼酸氯米芬对PCOS不孕患者性激素和内膜的影响[J]. 中国性科学, 2019, 28(9):113-117.
- [14] 孙文洁, 林奕, 吕江涛, 等. 不同剂量来曲唑促排卵效果及对内膜、性激素影响的研究[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(3):319-322.
- [15] 朱美凤, 卢文芳, 谌为红. 不同剂量来曲唑对116例多囊卵巢综合征患者的SHBG与性激素水平的影响[J]. 上海医药, 2016, 37(5):23-25.
- [16] 赵越, 阮祥燕, 李扬璐, 等. 来曲唑联合高纯度尿促性素治疗克罗米芬耐药的多囊卵巢综合征不孕患者的临床研究[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(4):431-436.
- [17] 张秀芬. 不同剂量来曲唑联合促性腺激素用于多囊卵巢综合征促排卵疗效分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(17):1893-1894.