

· 临床研究 ·

排卵障碍患者的临床观察及治疗*

颜耀华, 李力, 郑英如, 郭建新, 唐宇铃, 申启玲

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所妇产科, 重庆 400042)

摘要:目的 通过对排卵障碍患者的观察和治疗资料进行临床分析,探讨排卵障碍性不孕症的临床特点及治疗策略。方法 回顾分析 2008 年 4 月至 2012 年 4 月中 630 个 B 超监测自然排卵周期和促排卵周期的临床资料,分析排卵障碍的常见病因、临床表现以及不同促排卵方案的临床结局。**结果** 自然排卵周期中排卵障碍周期约占 41.61%,排卵障碍周期中以多囊卵巢综合征(PCOS)患者最为常见。通过促排卵治疗,60.84%的治疗周期有正常排卵,其中克罗米酚 50 mg 方案及克罗米酚 50 mg 联合尿促性素方案治疗周期排卵成功率较高,分别为 66.49%、67.57%,与其他方案比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。排卵障碍以无排卵为主要表现,其次为小卵泡排卵及卵泡黄素化未破裂。**结论** 排卵障碍是不孕症常见病因,明确其病因及临床特点,制订适宜、高效的促排卵治疗方案可提高其正常排卵率,增加受孕机会。

关键词:无排卵;排卵诱导;多囊卵巢综合征

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.36.010

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)36-4387-03

Clinical observation and treatment of ovulation dysfunction*

Yan Yaohua, Li Li, Zheng Yingru, Guo Jianxin, Tang Yuling, Shen Qiling

(Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Surgery Research,

Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** Through observing and treating the ovulation dysfunction patients with birth demand, to study the clinic characteristics and therapy strategy. **Methods** 630 clinical cases including natural cycles and controlled ovarian stimulated cycles, monitored by transvaginal B-ultrasonography from April 2008 to April 2012. The common reasons, clinical manifestation, and outcome undergoing different treatment strategies were analyzed. **Results** In the natural cycles, 41.61% patients suffered ovulation dysfunction, PCOS patients occupied the most. Through the therapy of controlled ovarian stimulating on these patients, 60.84% of ovulation dysfunction patients recovered normal ovulation. The therapeutic regimen of clomiphene citrate (CC) 50 mg and of CC combined with human menopausal gonadotropin (HMG) showed a higher ovulation rate, 66.49% and 67.57% respectively ($P < 0.05$). Anovulia was the most commonly type of the ovulation dysfunction, followed small follicle ovulation and luteinizing unruptured follicle. **Conclusion** Ovulation dysfunction is frequent in infertility patients. Understanding the clinical characteristic and the disease cause, working out the favourable and effective therapeutic regimen can increase their conception possibility.

Key words: anovulation; ovarian induction; polycystic ovary syndrome

排卵障碍是不孕症的重要原因,约占 25%~35%。导致卵泡发育不良的常见因素有:促卵泡素(follicle-stimulating hormone, FSH)分泌不足、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)在排卵前分泌的异常、泌乳素升高等,或者卵泡发育不良而卵子质量不高,同时造成黄体功能不足、雌孕激素比例失调而影响受孕。对这部分患者通过监测排卵作出准确诊断,并通过促排卵治疗及监测排卵来指导受孕,是较为有效的助孕方法。本研究总结了 2008 年 4 月至 2012 年 4 月共 630 个监测排卵周期的临床资料,对有适应证的患者进行 B 超监测自然排卵周期并指导受孕,共 298 个周期,对有排卵障碍的患者进行促排卵治疗后监测排卵、指导受孕,共 332 个周期,并对其临床资料进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对所有不孕症患者按不孕症诊疗流程进行常规检查,排除遗传因素、输卵管因素、解剖因素、宫颈因素、免疫

因素、男方因素等非卵巢因素,其余同意 B 超监测排卵的患者纳入观察对象。在监测的自然排卵周期中,有成熟卵泡发育并排出的为正常排卵,无卵泡发育、卵泡发育未成熟即排出或萎缩、卵泡发育成熟后黄素化未能正常排出者均为排卵障碍。正常排卵组 151 例,排卵障碍组 97 例,两组患者的平均年龄分别为(29.47±8.24)、(28.56±3.82)岁,不孕年限分别为(3.31±1.34)、(3.65±1.56)年,各指标组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 对所有患者进行自然周期监测排卵,同时结合既往病史及月经周期确认排卵障碍性不孕。对排卵障碍者根据病情采用促排卵治疗。

1.2.1 监测排卵 (1)于自然月经周期第 9~10 天开始进行阴道 B 超监测排卵,对月经周期较短或较长者首次监测时间可作相应调整;对促排卵周期患者于促排卵药物使用 1 周时开始监测排卵;(2)排卵前患者排空膀胱,取膀胱截石位并暴露外

阴。阴式 B 超探头涂耦合剂后套避孕套进行超声检查；(3) B 超监测需记录卵泡的大小、数量，子宫内膜的厚度及形态，排卵后还需了解盆腔积液的情况；(4) 卵泡直径未达 14 mm 时每 2~3 d 监测 1 次，卵泡直径达 14 mm 以上时每天监测 1 次；(5) 优势卵泡发育至 18~20 mm 时指导不孕症夫妇同房，并于隔日后再次复查 B 超了解卵泡是否破裂、卵子是否排出；(5) 排卵后约 1 周检测血清孕激素水平，进一步确认是否排卵。

1.2.2 促排卵方案 克罗米酚 (clomiphene citrate, CC) 50~150 mg, 自月经第 3~5 天起开始服用, 共服 5 d; 或人绝经期促性腺激素 (human menopausal gonadotropin, HMG) 75 U, 肌肉注射, 每天 1 次, 根据卵泡发育情况调整剂量; 或 CC 与 HMG 联合用药。具体分别为方案 1: CC 50 mg; 方案 2: CC 100 mg; 方案 3: CC 150 mg; 方案 4: CC 联合 HMG; 方案 5: HMG。不同患者方案的选择是依据其既往促排卵治疗对 CC 的敏感性来确定用药的剂量和种类的。

1.3 监测结果的判定 主要是排卵的判定。排卵征象: 增大的优势卵泡突然消失, 或者卵泡骤然变形、缩小、边界变模糊, 有时内部可出现光点; 常伴有子宫直肠陷凹积液。正常排卵: 排卵前卵泡直径达 18~28 mm, 之后出现排卵征象。排卵障碍包括小卵泡排、卵泡不破裂黄素化及无排卵 (小卵泡排卵: 排卵前卵泡直径小于 18 mm, 但大于或等于 14 mm, 随后即出现排卵征象。卵泡不破裂黄素化: 卵泡发育至成熟卵泡大小后不破裂即无排卵征象, 卵泡持续存在或突然增大, 或达 40 mm 左右, 其内部有时可见网状结构。无排卵: 指在整个月经周期卵泡直径未超过 10 mm, 或虽发育至 12~14 mm 随后便自行萎缩)^[1]。

1.4 统计学处理 采用 Excel 软件及 SPSS13.0 软件进行数据统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *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。

2 结 果

2.1 自然周期排卵情况 监测自然月经周期共 298 个, 其中正常排卵的有 174 个周期, 占 58.39%。另有 124 个周期存在排卵障碍, 其中 70 个无排卵周期, 32 个小卵泡排卵周期, 22 个卵泡黄素化未破裂周期, 分别占排卵障碍周期的 56.45%、25.81%、17.74% ($P < 0.05$)。

2.2 促排卵周期排卵情况 促排卵周期共 332 个, 促排卵治疗后有排卵的周期有 202 个, 占总周期的 60.84%, 治疗后仍排卵障碍的周期中, 无排卵周期、小卵泡排卵周期及卵泡黄素化未破裂周期例数分别为 98、12、20 个, 分别占排卵障碍周期数的 75.39%、9.23%、15.38% ($P < 0.05$)。

2.3 排卵障碍患者治疗结果 促排卵治疗共 332 周期, 排卵情况见表 2。除了方案 1 与方案 4 之间的比例外, 各组间两两比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 促排卵周期各促排卵方案排卵情况分析 (*n*)

促排卵方案	总周期数	方案 1	方案 2	方案 3	方案 4	方案 5
周期数	332	188	32	8	74	30
正常排卵数 (<i>n</i>)	202	125	17	2	50	13
排卵障碍数 (<i>n</i>)	130	63	15	6	24	17
排卵率 (%)	—	66.49	53.13	25.00	67.57*	43.33

*: $P > 0.05$, 与方案 1 排卵率比较。—: 此项无数据。

2.4 排卵障碍患者病因分析 自然排卵周期中, 无排卵周期中多囊卵巢综合征 (PCOS) 患者周期有 55 个, 占 44.35%, 其他还有子宫内膜异位症、闭经、高泌乳素血症、高龄、不明原因排卵障碍、复发性流产等患者周期, 因样本量相对较少, 未作数据分析。有排卵周期中 PCOS 患者周期 15 个, 占 8.62%, 这部分患者为稀发排卵者。促排卵周期中, PCOS 患者周期有 192 个, PCOS 所占比例 57.83%。

3 讨 论

排卵障碍是女性不孕症主要原因之一, 也常导致月经失调、功血、复发性流产^[2]、子宫内膜增生症甚至子宫内膜癌等疾病, 部分患者还伴有肥胖、多毛、代谢异常。PCOS 是导致排卵障碍最常见的疾病, 其他还有高泌乳素血症、子宫内膜异位症、卵巢早衰、低促性腺激素血症及高龄等原因。

PCOS 患者由于内分泌功能的明显异常易出现对促排卵药物不敏感或卵巢过度刺激的状态, 因此在促排卵治疗中除需向患者明确告知促排卵的风险外, 在制订个性化方案时也要谨慎耐心, 防止出现严重的卵巢过度刺激症状。关于促排卵治疗方案, CC 一直被认为是一线促排卵用药^[3-4], HMG 为二线用药。本研究发现 CC 50 mg 方案的促排卵成功率可达 66.49%, 与国外临床研究结果相似^[5], 而此方案失败进而改用 CC 100 mg 方案或 CC 150 mg 方案时, 虽仍有一部分患者有正常排卵, 但其促排卵成功率明显下降。CC 联合 HMG 方案的成功率为 67.51%, 与 CC 50 mg 方案相近, 因此本研究认为在 CC 50 mg 方案促排卵失败后, 提示可能存在 CC 耐药, 此时不必一定依次尝试加大 CC 剂量的方案, 可直接加用 HMG, 达到较高的促排卵成功率, 同时又缩短了患者的治疗周期, 提高了效率。单用 HMG 的方案排卵率稍低于 CC 50 mg 及 CC 50 mg 联合 HMG 方案, 可能与本研究使用 HMG 时剂量相对保守有关, 此方案适用于不宜使用 CC 的排卵障碍患者, 也在其他排卵方案均无效时作用二线方案备选, 使用时应根据卵巢储备功能确定起始剂量, 递增剂量时不宜过快, 避免引起卵巢过度刺激综合征。对于 PCOS 患者, 为提高其促排卵治疗的敏感性, 减少 CC 耐药现象, 应在使用 CC 促排卵治疗前使用口服短效避孕药 1~3 周期的预处理或同时使用胰岛素增敏剂同期治疗^[6-8]。

近来国内外有较多学者研究了芳香化酶抑制 (来曲唑、阿那曲唑) 在排卵障碍患者中的应用^[9], Zadehmodares 等^[10] 在对行宫腔内人工授精的患者给予促排卵后发现来曲唑促排卵治疗的平均成熟卵泡率、人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, β -HCG) 阳性率、HCG 日的子宫内膜厚度与用 CC 治疗无统计学差异 ($P > 0.05$)。另一组研究在对存在排卵障碍的不孕症妇女进行促排卵治疗后发现, 阿那曲唑各种剂量方案的单周期排卵率均明显低于 CC 50 mg 方案的排卵率, 但 3 个周期的累积排卵率无明显统计学差异^[5]。而国内学者对来曲唑的研究发现, 在治疗排卵障碍时来曲唑方案与 CC 100 mg 方案相比, 前者 HCG 日子宫内膜厚度及三线征出现率均高于后者, 而成熟卵泡数及妊娠率两组间无明显差异^[11]。

对其他原因导致的排卵障碍患者, 应注意在促排卵治疗前先治疗其原发病, 如降泌乳素、促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin releasing hormone agonist, GnRHa) 控制子宫内膜异位症、促性腺激素替代治疗等。

排卵障碍的监测周期中, 无论自然排卵周期还是促排卵周

期,均以无排卵为多见,其次为小卵泡排卵及卵泡黄素化未破裂,对无排卵者及小卵泡破裂者均可通过促排卵治疗得到解决^[12]。卵泡未破裂黄素化者,可于卵泡成熟之时予 HCG 5 000~10 000 U 肌肉注射促进卵泡的进一步成熟及排出,无效者还可采取 B 超引导下经阴道刺破卵泡的方法使卵子排出,以增加受孕的机会^[13-14],若仍无效可考虑行宫腔内配子移植(gametes intrauterine transfer, GIUT)^[15]体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)助孕治疗。

参考文献:

- [1] 李治安. 临床超声诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003.
- [2] 王慧春,刘慧文,刁艳霞,等. 阴道 B 超监测不明原因反复自然流产患者排卵的临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(19):2973-2975.
- [3] Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2008, 89(3):505-522.
- [4] Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2008, 23(3):462-477.
- [5] Tredway D, Schertz JC, Bock D, et al. Anastrozole vs. clomiphene citrate in infertile women with ovulatory dysfunction: a phase II, randomized, dose-finding study[J]. Fertil Steril, 2011, 95(5):1720-1724.
- [6] Johnson NP, Bontekoe S, Stewart AW. Analysis of factors predicting success of metformin and clomiphene treatment for women with infertility owing to PCOS-related ovulation dysfunction in a randomised controlled trial[J]. Aust

N Z J Obstet Gynaecol, 2011, 51(3):252-256.

- [7] 赵军招,叶碧绿,林金菊,等. 二甲双胍在多囊卵巢综合征促排卵治疗中的作用[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 38(9):545-548.
- [8] 周晓也,张建云. 二甲双胍对多囊卵巢综合征促排卵治疗的疗效分析[J]. 中国药物与临床, 2004, 4(8):635-636.
- [9] Casper RF, Mitwally MF. A historical perspective of aromatase inhibitors for ovulation induction[J]. Fertil Steril, 2012, 98(6):1352-1355.
- [10] Zadehmodares S, Niyakan M, Sharafy SA, et al. Comparison of treatment outcomes of infertile women by clomiphene citrate and letrozole with gonadotropins underwent intrauterine insemination [J]. Acta Med Iran, 2012, 50(1):18-20.
- [11] 王婕,赵丽萍,牟红新,等. 来曲唑联合促性腺激素用于行宫腔内人工授精的排卵障碍者的促排卵研究[J]. 生殖与避孕, 2009, 29(8):551-553.
- [12] 张利群,蔡知天,王艳丽,等. 卵泡黄素化不破裂综合征发生的相关因素及早期预测[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(25):3881-3882.
- [13] 李春洋,程静,吕杰强,等. 经阴道卵泡穿刺与孕激素治疗未破裂卵泡黄素化综合征临床结局的研究[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(19):2702-2703.
- [14] 戴芳芳,王春梅,郑波,等. 卵泡刺破治疗黄素化未破裂卵泡综合征不孕[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(8):105-106.
- [15] 薛惠英,冯播,左阳花. 宫腔内配子移植治疗黄素化未破裂卵泡综合征所致不孕症疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(6):871-872.

(收稿日期:2013-08-31 修回日期:2013-10-10)

(上接第 4386 页)

- levels in healthy men: relationship to environmental and hermonal parameters[J]. J Lab Clin Med, 1991, 117(1):33-99.
- [6] Martinez-Quintana E, Jaimes-Vivas R, Cuba-Herrera J, et al. Acute myocardial infarction secondary to catecholamine release owing to cocaine abuse and pheochromocytoma crisis[J]. Int J Endocrinol Metab, 2013, 11(1):48-51.
 - [7] Musial DC, Silva Júnior ED, da Silva RM, et al. Increase of angiotensin-converting enzyme activity and peripheral sympathetic dysfunction could contribute to hypertension development in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Diab Vasc Dis Res, 2013, 10(6):498-504.
 - [8] Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction[J]. Nature, 1992, 359(6396):641-644.

- [9] Sagnella GA, Rothwell MJ, Onipinia AK, et al. A population study of ethnic variations in the angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism; relationships with gender, hypertension and impaired glucose metabolism [J]. Hypertens, 1999, 17(5):664-675.
- [10] Gayagay G, Yu B, Hambly B, et al. Elite endurance athletes and ACE I allele-the role of Genes in athletic performance[J]. Hum genet, 1998, 103(1):48-50.
- [11] Myerson S, Hemingway H, Budget R, et al. Human Angiotensin I-Converting Enzyme Gene and Endurance Performance[J]. J Appl Physiol, 1999, 87(4):1313-1316.
- [12] Jiang T, Gao L, Lu J. ACE2-Ang-(1-7)-Mas Axis in Brain: A Potential Target for Prevention and Treatment of Ischemic Stroke[J]. Curr Neuropharmacol, 2013, 11(2):209-217.

(收稿日期:2013-09-08 修回日期:2013-10-11)