

重组人促卵泡激素联合氯米芬治疗多囊卵巢综合征的临床研究

李友云

新乡市中心医院 生殖医学科, 河南 新乡 453000

摘要: **目的** 探讨注射用重组人促卵泡激素联合枸橼酸氯米芬片治疗多囊卵巢综合征的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 1 月—2016 年 3 月新乡市中心医院收治的多囊卵巢综合征患者 122 例作为研究对象, 根据随机表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 61 例。对照组口服枸橼酸氯米芬片, 100 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上皮下注射注射用重组人促卵泡激素, 75 IU/次, 1 次/d。两组均连续治疗 10 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的血清激素水平、排卵率和妊娠率。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 70.49%、91.80%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清雌二醇 (E_2)、孕酮、促卵泡素 (FSH) 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组排卵率分别为 36.07%、62.30%; 妊娠率分别为 11.48%、27.87%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 注射用重组人促卵泡激素联合枸橼酸氯米芬片治疗多囊卵巢综合征具有较好的临床疗效, 能够改善性激素分泌水平, 促进排卵功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用重组人促卵泡激素; 枸橼酸氯米芬片; 多囊卵巢综合征; 激素水平; 排卵率; 妊娠率

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)02-0321-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.025

Clinical study on recombinant human follitropin combined with clomiphene in treatment of polycystic ovary syndrome

LI You-yun

Department of Reproductive Medicine, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Recombinant Human Follitropin for injection combined with Clomiphene Citrate Tablets in treatment of polycystic ovary syndrome. **Methods** Patients (122 cases) with polycystic ovary syndrome in Xinxiang Central Hospital from January 2015 to March 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 61 cases. Patients in the control group were po administered with Clomiphene Citrate Tablets, 100 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were sc administered with Recombinant Human Follitropin for injection on the basis of the control group, 75 IU/time, once daily. Patients in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and serum hormone levels, ovulation rates, and pregnancy rates in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 70.49% and 91.80%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of E_2 , progesterone, and FSH in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ovulation rates in the control and treatment groups were 36.07% and 62.30%, respectively, and the pregnancy rates in the control and treatment groups were 11.48% and 27.87%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Recombinant Human Follitropin for injection combined with Clomiphene Citrate Tablets has clinical curative effect in treatment of polycystic ovary syndrome, can improve sex hormone secretion level and ovulation promoting function, which has a certain clinical application value.

Key words: Recombinant Human Follitropin for injection; Clomiphene Citrate Tablets; polycystic ovary syndrome; hormone level; ovulation rate; pregnancy rate

收稿日期: 2017-05-25

作者简介: 李友云, 女, 河南辉县人, 研究生, 副主任医师, 研究方向为生殖内分泌、不孕和妇产科。

Tel: 18336068285 E-mail: jiangyingbo9928@163.com

多囊卵巢综合征在育龄期女性中发病率较高,虽然该病临床表现具有个体异质性,但是绝大多数患者存在排卵功能障碍,因此多囊卵巢综合征也被认为是育龄期女性最主要的不孕原因^[1-3]。现今医学界虽然尚未明确多囊卵巢综合征的发病原因和发病机制,但已经证实多囊卵巢综合征发病与遗传、内分泌干扰、代谢功能障碍等密切相关^[4-5]。氯米芬具有竞争性抑制雌激素受体、调节下丘脑正负反馈的作用^[6],被认为是促排卵的首选药物之一^[7]。重组人促卵泡激素是促性腺激素类药物,对于人工辅助排卵的疗效改善有促进作用^[8-9]。因此本研究考察2015年1月—2016年3月新乡市中心医院使用重组人促卵泡激素联合氯米芬治疗多囊卵巢综合征,取得了满意的效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2015年1月—2016年3月新乡市中心医院收治的多囊卵巢综合征患者122例作为研究对象,年龄21~39岁,平均年龄 (28.62 ± 4.87) 岁,不孕时间2~11年,平均时间 (3.94 ± 2.25) 年。本研究获得院伦理委员会同意。

诊断标准^[10] 稀发排卵或无排卵;高雄激素表现和(或)高雄激素血症;卵巢多囊改变;以上3项中满足2项并排除其他病因可确诊。

排除标准 治疗前60 d内激素类药物、糖皮质激素等治疗史;合并肝肾功能障碍、精神疾病等其他疾病者;合输卵管堵塞、配偶不育等其他原因导致的不孕者。

1.2 分组和治疗方法

根据随机表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各61例。其中对照组年龄21~39岁,平均年龄 (28.54 ± 5.02) 岁;不孕时间2~10年,平均时间 (4.13 ± 2.27) 年。治疗组年龄22~37岁,平均年龄 (28.64 ± 4.56) 岁;不孕时间2~11年,平均时间 (3.72 ± 2.14) 年。两组间年龄、不孕时间等一般资料差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者在月经第3~5天开始口服枸橼酸氯米芬片(塞浦路斯高特制药有限公司生产,规格50 mg/片,产品批号J0301),100 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上皮下注射注射用重组人促卵泡激素(瑞士默克公司生产,规格75 IU/支,产品批号AU017016),75 IU/次,1次/d。两组均连续治疗10 d。用药期间患者每日监测基础体温和超声波

监测,发现优势卵泡(直径 >10 mm)后继续监测卵泡至18~20 mm,给予人绒毛促性腺激素10 000 IU以诱导卵泡完全成熟,并指导同房。

1.3 临床疗效评价标准^[11]

显效:临床症状消失或改善明显,月经周期正常,排卵正常或成功妊娠;有效:临床症状有改善,基础体温呈双时相,但月经周期无规律,1年内妊娠未成功;无效:临床症状无改善,月经周期紊乱,妊娠未成功。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 血清激素 在治疗前后(月经周期第21天左右)分别抽取外周血,离心提取血清,采用化学发光法测定雌二醇(E_2)、孕酮和促卵泡素(FSH)水平,所用试剂均购自美国贝克曼公司。

1.4.2 排卵率 从月经周期第10天开始,对卵泡形成和发育情况进行监测,超声提示卵泡直径不足1.5 cm者进行隔日监测,卵泡直径不低于1.6 cm者进行每日监测,直至卵泡发育成熟,计算排卵率。

排卵率 = 成功出现成熟卵泡者 / 总例数

1.4.3 妊娠率 随访1年,统计患者妊娠情况,计算妊娠率。

妊娠率 = 成功妊娠者 / 总例数

1.5 不良反应观察

本研究中,在治疗期间,以电话随访、门诊复查相结合的方式对患者药物不良反应情况进行跟踪记录。

1.6 统计学分析

本研究中数据分析以SPSS 20.0完成,计量数据形式是 $\bar{x} \pm s$,计数数据形式是百分数,组间计量数据分析以成组 t 检验,组内用配对 t 检验,组间计数数据分析以 χ^2 分析,组间等级数据分析以非参数检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效22例,有效21例,总有效率为70.49%;治疗组显效43例,有效13例,总有效率为91.80%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组血清激素水平比较

治疗后,两组血清 E_2 、孕酮、FSH水平明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显高于对照组,两

组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组排卵率和妊娠率比较

治疗后, 对照组和治疗组排卵率分别为

36.07%、62.30%; 妊娠率分别为 11.48%、27.87%,

两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	61	22	21	18	70.49
治疗	61	43	13	5	91.80*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组血清激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 61$)

Table 2 Comparison on serum hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 61$)

组别	观察时间	E_2 /(pmol·L ⁻¹)	孕酮/(ng·mL ⁻¹)	FSH/(IU·L ⁻¹)
对照	治疗前	262.46 ± 8.14	17.13 ± 1.99	3.49 ± 1.16
	治疗后	357.18 ± 6.47*	28.87 ± 2.82*	5.70 ± 1.23*
治疗	治疗前	262.56 ± 7.27	16.67 ± 2.61	3.30 ± 1.01
	治疗后	398.92 ± 11.90*▲	34.33 ± 2.51*▲	6.37 ± 1.63*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组排卵率和妊娠率比较 ($n = 61$)

Table 3 Comparison on ovulation rate and pregnancy rate between two groups ($n = 61$)

组别	排卵		妊娠	
	成功例数/例	排卵率/%	成功例数/例	妊娠率/%
对照	22	36.07	7	11.48
治疗	38	62.30*	17	27.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组不良反应比较

两组患者均未出现严重的药物相关不良反应。

3 讨论

多囊卵巢综合征以雄性激素过剩、排卵功能障碍为主要表现, 具体包括月经紊乱、多毛、无排卵等, 其作为是女性不孕最主要原因之一, 对女性身心健康有重大负面影响。多囊卵巢综合征的治疗与患者生育需求密切相关, 部分无生育需求患者甚至放弃治疗, 而对于育龄期有生育要求女性患者而言, 排卵功能恢复正常、成功妊娠是治疗的首要目的, 因此, 促排卵治疗是目前多囊卵巢综合征最主要的疗法。

众所周知, 妊娠与人体激素水平密切相关, 而多囊卵巢综合征发病与激素分泌异常关系重大, 因

此, 积极进行多囊卵巢综合征与激素水平的相关性研究极为重要。本研究中将 E_2 、孕酮、FSH 作为观察指标, 原因在于多囊卵巢综合征发生发展与性激素水平密切相关, 多囊卵巢综合征患者性激素表达异常, 不仅能够影响子宫内环境变化, 而且对卵巢功能具有负面影响, 是排卵功能障碍发生的主要原因之一, 因此检测性激素水平有利于准确了解子宫内环境和卵巢功能的变化。

氯米芬作为目前临床首选的多囊卵巢综合征治疗药物, 属于激素类药物, 具有顺式和反式两种结构, 其中顺式氯米芬能够产生雄激素拮抗作用, 能够同雌激素直接竞争 E_2 受体, 且对下丘脑正负反馈均产生调节作用, 并能够通过增加 FSH 内源性分泌水平, 促进排卵。反式氯米芬则具有雌激素

类似作用,能够通过对下丘脑-垂体产生反馈调节作用,改善垂体的促性腺激素释放激动剂的兴奋性,进而对促性腺激素的释放和分泌产生促进作用,而促性腺激素分泌的增加有利于促排卵目的的实现。虽然目前氯米芬在多囊卵巢综合征治疗中的作用已经得到临床的公认,但是仍有部分多囊卵巢综合征患者在接受氯米芬治疗后病情未得到改善。重组人促卵泡激素作为一种促性腺激素,被证实可促进人工辅助排卵的改善^[12-14]。因此,本研究将氯米芬作为对照药物,对重组人促卵泡激素联合氯米芬治疗多囊卵巢综合征的效果进行研究,不仅具有临床代表性,对临床治疗更具指导价值。

本研究结果显示,治疗组和对照组接受药物治疗后,血清E₂、孕酮、FSH水平明显提升,说明两种药物治疗方案均有利于改善多囊卵巢综合征患者的激素分泌水平,进一步对两组间治疗效果进行比较,结果发现治疗组不仅血清E₂、孕酮、FSH改善效果具有明显优势,而且临床疗效、排卵率、妊娠成功率均明显优于对照组,说明重组人促卵泡激素联合氯米芬具有协同增效的作用,不仅能够明显改善多囊卵巢综合征患者的性激素分泌水平,而且能够对患者排卵功能、妊娠成功率具有提升效果,这可能与重组人促卵泡激素和氯米芬治疗特点有关。氯米芬虽然能够调节激素并具有促排卵作用,但是对卵泡期的卵泡刺激素分泌无明显改善,且对宫颈黏液有一定降低作用,能够增加精液与卵泡结合的阻力,因此,单用氯米芬治疗排卵的效果和妊娠成功效果并不十分理想。重组人促卵泡激素与氯米芬联合后在一定程度能够模拟卵泡形成和发育的生理过程,而且其能够外源性补充FSH,增加机体卵泡期的FSH水平,这不仅有利于防止黄体生成素过高导致氯米芬敏感性下降,而且有利于避免高水平睾酮所致的卵泡发育停滞出现,并通过促进生成优势卵泡而提高妊娠成功机会。本研究中两组均未出现严重不良反应,表明重组人促卵泡激素氯米芬的药物使用安全性均较为理想。

综上所述,注射用重组人促卵泡激素联合枸橼酸氯米芬片治疗多囊卵巢综合征具有较好的临床疗效,能改善性激素分泌水平和促进排卵功能,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 罗棹文,王蔼明,刘玲玲,等. 窦卵泡数与多囊卵巢综合征相关因素的研究进展 [J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(7): 664-667.
- [2] 刘梅梅,原振宇,李佩玲. 多囊卵巢综合征病因及治疗新进展 [J]. 疑难病杂志, 2015, 14(9): 979-982.
- [3] 蒋婷婷,苏莹,潘景. 多囊卵巢综合征的病因研究 [J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(6): 422-427.
- [4] 徐晓航,陈圆辉,王倩,等. 多囊卵巢综合征诊治新进展 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2015, 34(2): 160-164.
- [5] 王秋毅,黄薇. 多囊卵巢综合征的代谢障碍 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2014, 6(6): 16-18.
- [6] 乔杰,马彩虹,刘嘉茵,等. 辅助生殖促排卵药物治疗专家共识 [J]. 生殖与避孕, 2015, 35(4): 211-223.
- [7] 赵玉萍,热依汗古丽. 克罗米芬用于100个月经周期的促排卵效果观察 [J]. 医药前沿, 2012, 2(10): 231.
- [8] 刘金勇,王婵,刘嘉茵. 重组人促卵泡激素低剂量递增方案联合宫腔内人工授精临床分析 [J]. 生殖与避孕, 2013, 33(5): 343-346.
- [9] 刘金勇,王婵,张松英,等. 低剂量重组人促卵泡刺激素(rFSH)递增方案诱导排卵的多中心前瞻性研究 [J]. 生殖与避孕, 2014, 34(1): 17-26.
- [10] 谢幸,苟文丽. 妇产科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 316-317.
- [11] 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 320-323.
- [12] 刘金钊,彭贵子,卢智俊,等. 重组人促卵泡激素研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2013, 44(3): 283-288.
- [13] 刘金勇,王婵,刘嘉茵,等. 多囊卵巢综合征患者使用重组人促卵泡激素联合人工受精治疗的临床多中心研究 [J]. 江苏医药, 2014, 40(8): 896-899.
- [14] 段娟,彭璇. 重组人促卵泡激素联合人工受精治疗多囊卵巢综合征不孕患者的临床观察 [J]. 中国现代医生, 2015, 53(36): 96-99.