

来曲唑序贯治疗来曲唑促排卵失败多囊卵巢综合征的疗效观察

孙 丽, 张 钰*

天津医科大学第二医院 计划生育科, 天津 300211

摘要: **目的** 探讨来曲唑序贯治疗来曲唑促排卵失败多囊卵巢综合征的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 12 月—2018 年 3 月在天津医科大学第二医院计划生育科就诊的来曲唑促排卵失败的 178 例多囊卵巢综合征患者为研究对象, 共 234 个促排周期。按照随机数字表将发生来曲唑促排卵失败的 178 例多囊卵巢综合征患者随机分为来曲唑序贯来曲唑组 (62 例, 共 87 个周期)、来曲唑序贯氯米芬组 (59 例, 共 75 个周期) 和来曲唑序贯尿促性素组 (57 例, 共 72 个周期)。3 组患者均在月经第 5 天口服来曲唑片 5 mg/次, 1 次/d, 停药第 3 天监测卵泡, 卵泡直径 ≤ 10 mm 的患者用药。来曲唑序贯来曲唑组患者口服来曲唑片, 5 mg/次, 1 次/d, 连续 5 d, 停药后第 1 天行阴道超声检查。来曲唑序贯氯米芬组患者口服枸橼酸氯米芬片, 100 mg/d, 连续 5 d, 停药后第 1 天行阴道超声检查。来曲唑序贯尿促性素组患者肌内注射注射用尿促性素, 75 U/d, 根据卵泡反应调整剂量, 直到出现优势卵泡。比较 3 组患者的单卵泡率、排卵率、周期取消率和失败率; 人绒毛膜促性腺激素日子宫内膜的厚度和类型; 临床妊娠率、早期胚胎丢失率、多胎妊娠率和卵巢过度刺激综合征发生率; 促排方案中序贯用药的时间、费用和患者对促排方案的满意度。**结果** 治疗后, 来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯氯米芬组的单卵泡发育率显著高于来曲唑序贯尿促性素组, 且来曲唑序贯来曲唑组的单卵泡发育率显著高于来曲唑序贯氯米芬组, 3 组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯尿促性素组的排卵率均高于来曲唑序贯氯米芬组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯氯米芬组的周期取消率显著低于来曲唑序贯尿促性素组, 且来曲唑序贯来曲唑组的周期取消率显著低于来曲唑序贯氯米芬组, 3 组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯尿促性素组子宫内膜厚度明显厚于来曲唑序贯氯米芬组 ($P < 0.05$)。治疗后, 来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯氯米芬组的多胎妊娠率显著低于来曲唑序贯尿促性素组, 且来曲唑序贯来曲唑组的多胎妊娠率显著低于来曲唑序贯氯米芬组, 3 组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯氯米芬组的卵巢过度刺激综合征发生率低于来曲唑序贯尿促性素组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯氯米芬组明显短于来曲唑序贯尿促性素组的用药时间 ($P < 0.05$)。来曲唑序贯尿促性素组的总费用显著高于来曲唑序贯氯米芬组、来曲唑序贯来曲唑组。患者对来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯氯米芬组的促排卵方案满意度高。**结论** 来曲唑序贯来曲唑方案具有较高的排卵率、妊娠率, 同时多胎妊娠率、卵巢过度刺激综合征风险最低, 不但减少了肌内注射尿促性素多卵泡发育的风险, 而且方案更加简单方便, 节省患者的时间和花费, 是一种既经济有效又安全省时的促排卵方案, 非常适合全科医生在基层医疗机构中推广应用。

关键词: 来曲唑片; 枸橼酸氯米芬片; 注射用尿促性素; 多囊卵巢综合征; 单卵泡率; 排卵率; 周期取消率

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)10-2051-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.10.026

Clinical observation of letrozole sequential therapy in treatment of polycystic ovary syndrome due to letrozole induced ovulation failure

SUN Li, ZHANG Yu

Department of Family Planning, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical effect of letrozole sequential therapy in treatment of polycystic ovary syndrome due to letrozole induced ovulation failure. **Methods** Patients (178 cases) with polycystic ovary syndrome due to letrozole induced ovulation failure in the Second Hospital of Tianjin Medical University from December 2016 to March 2018 were randomly divided into letrozole sequential letrozole group (62 cases, 87 cycles), letrozole sequential clomiphene group (59 cases, 75 cycles), and letrozole

收稿日期: 2020-07-03

作者简介: 孙 丽, 女, 硕士, 研究方向为妇产科疾病。E-mail: sunl2013@sina.com

*通信作者 张 钰, 女, 副主任医师, 研究方向为不孕症、反复流产等。

sequential gonadotropin group (57 cases, 72 cycles). All the three groups were *po* administered with Letrozol Tablets on the fifth day of menstruation, 5 mg/time, once daily. And the follicles were monitored on the third day after drug withdrawal, if the follicle diameter of the patient was less than or equal to 10 mm, and medication was given. Patients in letrozole sequential letrozole group were *po* administered with Letrozol Tablets, 5 mg/time, once daily, continuous treatment for 5 d, and vaginal ultrasound examination was performed on the first day after drug withdrawal. Patients in letrozole sequential clomiphene group were treated with clomiphene citrate tablets, 100 mg/d, continuous treatment for 5 d, and vaginal ultrasound examination was performed on the first day after drug withdrawal. Patients in letrozole sequential gonadotropin group were *iv* administered with Menotrophins for injection, 75 U/d, and the dosage was adjusted according to the follicular response until dominant follicles appeared. The follicular development, the cycle cancellation rate and failure rate, the endometrial thickness and type on human chorionic gonadotropin day, the pregnancy outcome, the clinical pregnancy rate, the early embryo loss rate, the multiple pregnancy rate, the ovarian hyperstimulation syndrome incidence rate, the time and cost of sequential medication, and the satisfaction of ovulation induction program among three groups were compared. **Results** After treatment, the single follicle development rate of letrozole sequential letrozole group and letrozole sequential clomiphene group was significantly higher than that of letrozole sequential gonadotropin group, and the single follicle development rate of letrozole sequential letrozole group was significantly higher than that of letrozole sequential clomiphene group, and the differences among the three groups were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the ovulation rate of letrozole sequential letrozole group and letrozole sequential gonadotropin group were higher than that of letrozole sequential clomiphene group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the cycle cancellation rate of letrozole sequential letrozole group and letrozole sequential clomiphene group was significantly lower than that of letrozole sequential gonadotropin group, and the cycle cancellation rate of letrozole sequential letrozole group was significantly lower than that of letrozole sequential clomiphene group, and the differences among the three groups were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the endometrial thickness in letrozole sequential letrozole group and letrozole sequential gonadotropin group was significantly thicker than that of letrozole sequential clomiphene group ($P < 0.05$). After treatment, the multiple pregnancy rate of letrozole sequential letrozole group and letrozole sequential clomiphene group was significantly lower than that of letrozole sequential gonadotropin group, and the multiple pregnancy rate of letrozole sequential letrozole group was significantly lower than that of letrozole sequential clomiphene group, and the differences among the three groups were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome in letrozole sequential letrozole group and letrozole sequential clomiphene group was lower than that in letrozole sequential gonadotropin group ($P < 0.05$). The medication time of letrozole sequential letrozole group and letrozole sequential clomiphene group were significantly shorter than letrozole sequential gonadotropin group ($P < 0.05$). The total cost of letrozole sequential gonadotropin group was significantly higher than that of letrozole sequential clomiphene group and letrozole sequential letrozole group. Patients with letrozole sequential letrozole group and letrozole sequential clomiphene group were highly satisfied with ovulation induction. **Conclusion** Letrozole sequential letrozole regimen has higher ovulation rate and pregnancy rate, while the risk of multiple pregnancy rate and ovarian hyperstimulation syndrome is the lowest. It not only reduces the risk of multiple follicle development by intramuscular Menotrophins for injection, but also is more simple and convenient, saving time and cost for patients, which is an economical, effective, safe, and time-saving ovulation induction program, and it is very suitable for general practitioners to promote their application in primary medical institutions.

Key words: Letrozol Tablets; Clomifene Citrate Tablets; Menotrophins for injection; polycystic ovary syndrome; single follicle rate; ovulation rate; cycle cancellation rate

多囊卵巢综合征是青春期、育龄期女性最常见的妇科内分泌、代谢紊乱疾病,是导致女性不孕的重要原因。多囊卵巢综合征还可伴随糖尿病、心脑血管疾病、子宫内膜癌等远期并发症,严重影响女性的生殖健康和生命质量^[1]。由于多囊卵巢综合征发病率高且为慢性疾病,因此需要全科医生的参与并对此类人群进行长期管理。生育期多囊卵巢综合征女性面临的最大问题是无排卵性不孕,促排卵是有生育要求多囊卵巢综合征患者的主要治疗措施。

鉴于来曲唑良好的疗效和安全性,目前已广泛应用于多囊卵巢综合征患者的促排卵治疗,国内指南已将来曲唑作为多囊卵巢综合征促排卵的一线药物使用^[2-3],但在来曲唑使用的过程中同样会出现促排卵失败的情况。有学者针对来曲唑促排卵失败的多囊卵巢综合征人群提出了来曲唑序贯或联合使用尿促性素方案^[4],但研究结果表明此方案需要严密监测卵泡发育,且多胎妊娠、卵巢过度刺激综合征的发生风险大,因此不适合全科医师在基层医疗机构中

使用。近年来又有学者提出来曲唑序贯或联合氯米芬方案,但由于氯米芬的药理学特性,此方案的妊娠率会偏低^[5]。本研究选择来曲唑促排卵失败的多囊卵巢综合征患者分别序贯使用来曲唑、氯米芬和尿促性素,比较3种促排卵方案的临床使用效果,以探索更优的适合全科医生使用的多囊卵巢综合征促排卵方案。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取2016年12月—2018年3月在天津医科大学第二医院计划生育科就诊的来曲唑促排卵失败的178例多囊卵巢综合征患者为研究对象,共234个促排周期。所有入组对象的年龄在20~37岁,不孕年限1.0~4.5年,体质量指数 $21.2\sim 28.0\text{ kg/m}^2$,双侧输卵管通畅、超声检查有正常的宫腔环境、男方精液检查正常、患者近3个月未曾使用促排卵药物、肝肾功能、甲状腺功能无异常。所有患者入组前均被告知研究细节并签订知情同意书。

来曲唑促排卵失败的诊断标准:在月经第5~9天口服来曲唑片(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格 2.5 mg/片 ,产品批号170328KB、170507KA), 5 mg/次 , 1 次/d 。在月经第12天超声监测卵泡,卵泡直径 $\leq 10\text{ mm}$ 的为多囊卵巢综合征患者。

多囊卵巢综合征诊断标准:参照2011年《多囊卵巢综合征诊断中华人民共和国卫生行业标准》^[6]。月经稀发、闭经或不规则子宫出血是诊断的必须条件。另外,再符合下列2项中的1项,即可诊断为疑似多囊卵巢综合征:(1)高雄激素的临床表现或高雄激素血症;(2)超声表现为多囊卵巢综合征:一侧或双侧卵巢直径在 $2\sim 9\text{ mm}$ 的卵泡数 ≥ 12 ,和(或)卵巢体积 $\geq 10\text{ mL}$ 。具备上述疑似多囊卵巢综合征诊断条件后还必须逐一排除其他可能引起高雄激素血症和排卵异常的疾病方能确定诊断。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表将发生来曲唑促排卵失败的178例多囊卵巢综合征患者随机分为来曲唑序贯来曲唑组(62例,共87个周期)、来曲唑序贯氯米芬组(59例,共75个周期)和来曲唑序贯尿促性素组(57例,共72个周期)。其中来曲唑序贯来曲唑组平均年龄(30.0 ± 3.9)岁,不孕年限(2.7 ± 1.2)年,平均体质量指数($25.2\pm 2.3\text{ kg/m}^2$);来曲唑序贯氯米芬组平均年龄(28.8 ± 4.6)岁,不孕年限为(3.0 ± 1.4)年,平均体质量指数($24.4\pm 2.6\text{ kg/m}^2$);

来曲唑序贯尿促性素组平均年龄(27.9 ± 4.5)岁,不孕年限(2.6 ± 1.3)年,平均体质量指数($24.8\pm 2.6\text{ kg/m}^2$)。3组患者的一般资料无显著差异,具有临床可比性。

3组患者在月经第5天口服来曲唑片, 5 mg/次 , 1 次/d ,停药第3天监测卵泡,卵泡直径 $\leq 10\text{ mm}$ 的患者用药。来曲唑序贯来曲唑组患者口服来曲唑片, 5 mg/次 , 1 次/d ,连续5d,停药后第1天行阴道超声检查,若停药后第7天卵泡直径 $< 14\text{ mm}$ 为本周期失败。来曲唑序贯氯米芬组口服枸橼酸氯米芬片(塞浦路斯高特制药公司生产,规格 50 mg/片 ,产品批号G0402), 100 mg/d ,连续5d,停药后第1天行阴道超声检查,若停药后第7天卵泡直径 $< 14\text{ mm}$ 为本周期失败。来曲唑序贯尿促性素组患者肌肉注射注射用尿促性素(丽珠集团丽珠制药厂生产,规格 75 U/支 ,产品批号160809、170612), 75 U/d ,根据卵泡反应调整剂量,直到出现优势卵泡,若治疗12d卵泡直径 $< 14\text{ mm}$ 为本周期失败。

1.3 观察指标

本研究中来曲唑序贯尿促性素组患者中有1例用尿促性素4d卵泡成熟,最长2例用促性素12d卵泡仍未成熟,其余用药时间均多于4d。

定期经迈瑞彩超DC-28阴道超声严密监测子宫内膜和卵泡发育情况。当3组主导卵泡直径 $\geq 19\text{ mm}$ 时肌肉注射注射用绒促性素(丽珠集团丽珠制药厂生产,规格 $2\,000\text{ 单位/支}$) $6\,000\text{ U}$,并指导同房,48h后监测有无排卵,同时记录注射人绒毛膜促性腺激素日子宫内膜厚度。若超声提示3个以上最大卵泡平均直径 $\geq 18\text{ mm}$ 的卵泡数或4个以上最大卵泡平均直径 $\geq 14\text{ mm}$ 的卵泡数,则取消本周期。研究中阴道超声均由同一名医师操作,卵泡的大小以2条垂直的卵泡内径表示,子宫内膜厚度取子宫体正中纵切面最厚处测量。排卵后第1天口服地屈孕酮片(荷兰雅培生物制品有限公司生产,规格 10 mg/片) 10 mg ,早晚各1片,连续12d,然后检测尿人绒毛膜促性腺激素或血 β -人绒毛膜促性腺激素以确定是否妊娠,30d后阴道超声检查见宫腔内有胎心搏动诊断为临床妊娠,所有临床妊娠病例均随访至妊娠12周。

观察指标包括患者的单卵泡率、排卵率、周期失败率和取消率;人绒毛膜促性腺激素日子宫内膜的厚度和类型;临床妊娠率、早期胚胎丢失率(超声有孕囊但在妊娠12周内无胎心或胎心停止)、多

胎妊娠率、卵巢过度刺激综合征发生率；序贯用药的时间、费用、患者对促排卵方案的满意度。

1.4 统计方法

采用 SPSS 17.0 软件进行数据处理和统计分析，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计学描述，所有数据均做正态性分布检验。3 组间比较采用方差分析。计数资料以例数、百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 各组卵泡发育情况、周期取消率和失败率比较

治疗后，来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯氯米芬组的单卵泡发育率显著高于来曲唑序贯尿促性素组，且来曲唑序贯来曲唑组的单卵泡发育率显著高于来曲唑序贯氯米芬组，3 组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后，来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯尿促性素组的排卵率均高于来曲唑序贯氯米芬组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后，来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯氯米芬组的周期取消率显著低于来曲唑序贯尿促性素组，且来曲唑序贯来曲唑组的周期取消率显著低于来曲唑序贯氯米芬组，3 组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后，3 组周期失败率比较无差异。见表 1。

2.2 各组人绒毛膜促性腺激素日子宫内膜厚度和类型比较

治疗后，来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯尿

促性素组子宫内膜厚度明显厚于来曲唑序贯氯米芬组 ($P < 0.05$)。治疗后，3 组间子宫内膜类型比较差异均无显著性。见表 2。

2.3 各组妊娠结局比较

治疗后，来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯氯米芬组的多胎妊娠率显著低于来曲唑序贯尿促性素组，且来曲唑序贯来曲唑组的多胎妊娠率显著低于来曲唑序贯氯米芬组，3 组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后，来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯氯米芬组的卵巢过度刺激综合征发生率低于来曲唑序贯尿促性素组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后，来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯氯米芬组、来曲唑序贯尿促性素组 3 组之间的临床妊娠率、早期胚胎丢失率差异均无统计学意义。见表 3。

2.4 各组用药时间、费用及患者对促排卵方案的满意度比较

来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯氯米芬组序贯用药时间均为 5 d，明显短于来曲唑序贯尿促性素组的用药时间 (7.8 ± 2.1 d) ($P < 0.05$)。尿促性素费用为 27.46 元/支，使用量为 4~12 支；氯米芬费用为 17.60 元/盒，来曲唑的费用为 112 元/盒，两者使用量均为 1 盒，因此来曲唑序贯尿促性素组的总费用显著高于来曲唑序贯氯米芬组、来曲唑序贯来

表 1 3 组患者卵泡发育情况、周期取消率和失败率比较

Table 1 Comparison on follicular development, cycle cancellation rate and failure rate among three groups

组别	n/周期	单卵泡发育		排卵		周期取消		周期失败	
		n/周期	发育率/%	n/周期	排卵率/%	n/周期	取消率/%	n/周期	失败率/%
来曲唑序贯尿促性素	72	37	51.4	63	87.5 [▲]	13	18.1	6	8.3
来曲唑序贯氯米芬	75	55	73.3 [*]	59	78.7	6	8.0 [*]	8	10.7
来曲唑序贯来曲唑	87	79	90.8 ^{*▲}	78	89.7 [▲]	0	0.0 ^{*▲}	6	6.9

与来曲唑序贯尿促性素组比较：* $P < 0.05$ ；与来曲唑序贯氯米芬组比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs letrozole sequential gonadotropin group; [▲] $P < 0.05$ vs letrozole sequential clomiphene group

表 2 3 组患者人绒毛膜促性腺激素日子宫内膜厚度和类型比较

Table 2 Comparison on endometrial thickness and type on human chorionic gonadotropin day among three groups

组别	n/例	n/周期	内膜厚度/mm	内膜类型		
				A 型	B 型	C 型
来曲唑序贯尿促性素	57	72	$9.64 \pm 1.54^*$	26	31	15
来曲唑序贯氯米芬	59	75	8.17 ± 1.17	30	28	17
来曲唑序贯来曲唑	62	87	$9.43 \pm 1.35^*$	37	32	18

与来曲唑序贯氯米芬组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs letrozole sequential clomiphene group

表 3 3 组患者妊娠结局比较

Table 3 Comparison on pregnancy outcome among three groups

组别	n/例	n/周期	临床妊娠		早期胚胎丢失		多胎妊娠		卵巢过度刺激综合征	
			n/周期	妊娠率/%	n/周期	丢失率/%	n/周期	妊娠率/%	n/周期	发生率/%
来曲唑序贯尿促性素	57	72	21	29.2	5	23.8	3	14.3	3	4.2
来曲唑序贯氯米芬	59	75	16	21.3	5	31.3	1	6.3*	0	0.0*
来曲唑序贯来曲唑	62	87	23	26.4	6	26.1	0	0.0*▲	0	0.0*

与来曲唑序贯尿促性素组比较: * $P < 0.05$; 与来曲唑序贯氯米芬组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs letrozole sequential gonadotropin group; ▲ $P < 0.05$ vs letrozole sequential clomiphene group

曲唑组。尿促性素需肌内注射给药, 而氯米芬、来曲唑口服给药即可, 因此患者使用方便, 免去肌内注射的痛苦, 患者对来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯氯米芬组的促排卵方案满意度高。

3 讨论

流行病学调查显示, 多囊卵巢综合征在我国的患病率为 8.25%, 不孕症的发病率为 27.8%, 多囊卵巢综合征患者需要专科医生和全科医生的共同关注^[7]。促排卵治疗一直是解决生育期多囊卵巢综合征患者不孕的关键问题, 常用的促排卵药物有氯米芬、来曲唑和尿促性素。氯米芬的药理特性使它更利于卵泡的充分发育, 但由于氯米芬对子宫内膜、宫颈黏液产生的不良影响, 限制了其促排周期的临床妊娠率^[8]。研究发现, 对氯米芬抵抗的多囊卵巢综合征患者可用芳香化酶抑制剂来曲唑诱导排卵。Ghahiri 等^[2]甚至建议将来曲唑作为诱导排卵的一线药物使用。尿促性素属于二线促排卵药物, 也是氯米芬抵抗型多囊卵巢综合征患者的常用药, 与来曲唑相当, 但周期妊娠率较低, 约 18.9%, 诱发排卵后多胎妊娠发生率明显高于来曲唑 (20.68% vs 8.33%)^[9]。基于对上述 3 种促排卵药物利弊的分析, 本研究选择来曲唑作为多囊卵巢综合征患者的基本促排卵用药。Meta 分析显示 5 mg/d 来曲唑组的妊娠率高于 2.5、7.5 mg/d 组, 因此本研究选择来曲唑的剂量为 5 mg/d^[10]。来曲唑的启动日选在月经周期的第 5 天, 因为文献报道第 3 天或第 5 天启动的排卵率、妊娠率无明显差别^[11]。

本研究采用序贯给药而非联合给药方案, 在停用来曲唑的第 3 天监测卵泡, 如果卵泡直径 ≤ 10 mm 的患者再给予序贯用药。这种序贯疗法比联合用药疗法的合理性和安全性更高, 因为单纯来曲唑促排卵就能有 60%~80% 的排卵率, 仅有少部分患者会有来曲唑促排卵失败的可能, 如果发生来曲唑无反应后再考虑序贯用药, 这样一方面可节省药品

成本, 同时可大大降低多胎妊娠、卵巢过度刺激综合征风险。从理论上讲, 发生氯米芬、来曲唑促排失败的原因是内源性促卵泡激素升高的水平尚未超过卵泡优势化所需的阈值, 因此本研究再分别序贯使用来曲唑、氯米芬和尿促性素以达到卵泡优势化所需的阈值。目前国内对于来曲唑序贯来曲唑药物用量的探索、促排疗效观察尚无报道。本研究的目的在于通过比较这 3 种不同的序贯方案的单卵泡率、排卵率、周期取消率和失败率; 注射人绒毛膜促性腺激素日子宫内膜厚度和类型; 临床妊娠率、早期胚胎丢失率、多胎妊娠率和卵巢过度刺激综合征的发生率, 以期寻找在提高排卵率的同时降低卵巢过度刺激综合征及、胎妊娠发生率的优质方案。研究结果表明, 来曲唑序贯来曲唑组、来曲唑序贯氯米芬组和来曲唑序贯尿促性素组的排卵率分别为 89.7%、78.7%、87.5%; 均高于文献中单用来曲唑的排卵率, 表明在来曲唑促排卵失败后序贯使用这 3 种药物均可有机会诱导成熟卵泡发育, 从而达到降低周期失败率的目的。在 3 种不同的促排卵方案中, 来曲唑序贯来曲唑组单卵泡率最高, 周期取消率最低; 而来曲唑序贯尿促性素组的单卵泡排卵率最低, 周期取消率最高。分析原因是来曲唑失败的多囊卵巢综合征患者不但促卵泡激素阈值高, 且各卵泡间阈值窗狭窄, 序贯使用尿促性素用量若低于阈值, 则无法诱发卵泡发育, 一旦高于阈值就会有多个卵泡同时发育, 从而增加多胎妊娠、卵巢过度刺激综合征风险。来曲唑序贯来曲唑组的用药时间显著短于来曲唑序贯尿促性素组, 药品费用低于来曲唑序贯尿促性素组。尿促性素只能肌内注射, 用药期间还需严密监测血激素水平和超声, 故认为来曲唑序贯来曲唑方案更加省时、方便、经济。在研究中同时设立了来曲唑序贯氯米芬组, 结果表明其排卵率、妊娠率均低于来曲唑序贯来曲唑组, 分析原因可能与氯米芬的抗雌激素作用使子宫内膜变

薄、且更容易发生未破裂卵泡黄素化综合征有关。结果还表明来曲唑序贯氯米芬组的多胎妊娠发生率显著高于来曲唑序贯来曲唑组。鉴于上述研究结果,认为从方案的有效性、安全性、卫生经济学的角度,对于来曲唑促排卵失败的多囊卵巢综合征患者推荐尝试使用来曲唑序贯来曲唑的促排卵方案。

目前临床诱导排卵的方案很多,适合全科医生在基层医疗机构中实施的理想促排卵方案应该是简单方便、安全经济,既能获得较高的临床妊娠率,又能良好规避多胎妊娠、卵巢过度刺激综合征的风险。本研究推荐使用的来曲唑序贯来曲唑方案具有较高的排卵率、妊娠率,同时多胎妊娠率、卵巢过度刺激综合征风险最低。此方案不但减少了肌肉注射尿促性素多卵泡发育的风险,而且方案更加简单方便,节省患者的时间和花费,是一种既经济有效又安全省时的促排卵方案,非常适合全科医生在基层医疗机构中推广应用。

参考文献

- [1] Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan [J]. *BMC Med*, 2010, 8: 41.
- [2] Ghahiri A, Mogharehabed N, Mamourian M. Letrozole as the first-line treatment of infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS) compared with clomiphene citrate: a clinical trial [J]. *Adv Biomed Res*, 2016, 5: 6.
- [3] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 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.
- [4] 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, 897.
- [5] 苏继莲, 艾红, 郑建淮, 等. 来曲唑联合氯米芬对 PCOS 患者子宫卵巢血流动力学影响 [J]. *实用妇产科杂志*, 2007, 23(6): 348-350.
- [6] 多囊卵巢综合征诊断中华人民共和国卫生行业标准 [J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(1): 74-75.
- [7] Jiao J, Fang Y, Wang T, et al. Epidemiologic investigation of polycystic ovarian syndrome (PCOS) in Han ethnic women of reproductive age in Liaoning Province, China [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2014, 41(3): 304-309.
- [8] Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest [J]. *Hum Reprod Update*, 2004, 10(2): 107-117.
- [9] 王磊, 徐艳, 马兆文, 等. 氯米芬治疗失败的多囊卵巢综合征经来曲唑及人绝经期促性腺激素促排卵疗效观察 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2013, 29(11): 891-893.
- [10] 丁楠, 王芳, 简启亮, 等. 不同剂量来曲唑对多囊卵巢综合征患者疗效的 Meta 分析 [J]. *生殖与避孕*, 2015, 35(9): 626-634.
- [11] Ghomian N, Khosravi A, Mousavifar N. A randomized clinical trial on comparing the cycle characteristics of two different initiation days of letrozole treatment in clomiphene citrate resistant PCOS patients in IUI cycles [J]. *Int J Fertil Steril*, 2015, 9(1): 17-26.