

不同诱发排卵方案治疗卵巢储备功能正常不明原因不孕症患者的疗效分析

赖婷, 郭翠翠[△]

(绵阳市中心医院, 四川 绵阳 621000)

摘要: **目的** 比较4种不同人工授精 (IUI) 诱发排卵 (OI) 方案对不明原因不孕患者治疗结局的影响。 **方法** 本文回顾性分析在本院生殖中心门诊接受诱发排卵治疗的年龄 < 35岁、不孕年限 < 3年、卵巢储备功能正常的不明原因不孕症患者的相关资料。随机将患者分为四组: A组: 克罗米芬 (CC) 组 ($n=94$); B组: 来曲唑 (LE) 组 ($n=128$); C组: CC+尿促性腺激素 (HMG) 组 ($n=79$); D组: LE+HMG组 ($n=86$)。比较各组年龄、不孕年限、AMH等一般情况, 各组诱发排卵取消例数、扳机日子宫内膜厚度、扳机日优势卵泡个数、临床妊娠率、多胎妊娠率等临床治疗指标。 **结果** 与CC和LE组相比, CC+HMG组和LE+HMG组促排卵取消率高, 扳机日子宫内膜厚度、扳机日优势卵泡个数、临床妊娠率增加, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$), CC+HMG组和LE+HMG组双胎妊娠率高于CC组及LE组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 四组患者均无OHSS及三胎以及三胎以上妊娠发生。 **结论** 相比单独使用口服促排卵药物, CC或者LE联合小剂量HMG诱发排卵方案是治疗不明原因不孕更有效安全的用药方案。

关键词: 不明原因不孕; 人工授精; 促排卵方案; 治疗结局

中图分类号: R711.75

文献标识码: B

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.26.030

本文引用格式: 赖婷, 郭翠翠. 不同诱发排卵方案治疗卵巢储备功能正常不明原因不孕症患者的疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(26): 117-120.

Analysis of the Therapeutic Effect of Different Ovulation Induction Schemes on Patients with Unexplained Infertility with Normal Ovarian Reserve Function

LAI Ting, GUO Cui-cui[△]

(Mianyang Central Hospital, Mianyang Sichuan 621000)

ABSTRACT: Objective To compare the effects of four different artificial insemination (IUI) - induced ovulation (OI) schemes on the treatment outcome of patients with unexplained infertility. **Methods** The data of patients with unexplained infertility who were under 35 years of age, less than 3 years of infertility and had normal ovarian reserve were analyzed retrospectively. The patients were randomly divided into four groups: group A: clomiphene (CC) group ($n=94$); Group B: letrozole (LE) group ($n=128$); Group C: CC+urine gonadotropin (HMG) group ($n=79$); Group D: LE+HMG group ($n=86$). The general conditions such as age, infertility years, AMH, and other clinical treatment indicators such as the number of cases of induced ovulation cancellation, endometrial thickness on the trigger day, number of dominant follicles on the trigger day, clinical pregnancy rate, and multiple pregnancy rate were compared. **Results** Compared with CC and LE groups, CC+HMG group and LE+HMG group had a higher rate of ovulation cancellation, increased endometrial thickness on the trigger day, number of dominant follicles on the trigger day and clinical pregnancy rate, the difference was statistically significant (all $P < 0.05$), the rate of twin pregnancy in CC+HMG group and LE+HMG group was higher than that in CC group and LE group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$), there was no OHSS and three or more pregnancies in the four groups. **Conclusion** Compared with oral ovulation drugs alone, CC or LE combined with low-dose HMG is a more effective and safe drug regimen for the treatment of

基金项目: 2017年绵阳市市卫健委科研项目 (编号: 201753)。

作者简介: 赖婷 (1995-), 女, 本科, 护师, 研究方向: 生殖医学与人类辅助生殖技术。

△通信作者: 郭翠翠 (1986-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 生殖医学与人类辅助生殖技术。

unexplained infertility.

KEY WORDS: unexplained infertility; artificial insemination; ovulation promotion program; treatment outcome

0 引言

目前我国不孕不育率已经达到12.5%-15%，根据不孕症的病因不同，可以将不孕症分为女方因素不孕症、男方因素不孕症和不明原因不孕症^[1]，其中不明原因不孕约占不孕因素的10%-20%^[2]。我们将有规律、未避孕性生活≥1年，通过不孕因素的常规评估筛查仍未发现明显的不孕原因者诊断为不明原因不孕症（unexplained infertility, UI）^[2-4]。不明原因不孕症目前尚无统一的治疗方法，治疗主要包括期待治疗和医学干预。对于卵巢储备功能正常的不明原因不孕症患者，当年龄<35岁、不孕时间较短<3年时，可以给予充分的试孕，包括基础体温测定、B超引导下监测排卵指导同房等，若试孕后仍未怀孕，可采取医学干预，如腹腔镜探查、诱发排卵（ovulation induction, OI）和人类辅助生殖技术（assisted reproductive technology, ART），ART包括人工授精（intrauterine insemination, IUI）和体外受精-胚胎移植（in vitro fertilization-embryo transform, IVF-ET）。虽然OI结合IUI被推荐为不明原因不孕症夫妇的一线治疗方案^[5,6]，但由于IUI属于人类辅助生殖技术的范畴，助孕前夫妻双方需按国家规定完成体检后方可进入IUI周期，该过程时间长、费用高，而临床治疗方法应该从简单到复杂，所以对于卵巢功能正常、不孕年限短的年轻夫妇可以首先选择OI治疗，不明原因不孕是OI治疗的适应证之一^[7]。但使用哪种诱发排卵方案更为合理安全，目前尚无统一意见。本文通过分析本院生殖中心门诊年龄<35岁、不孕年限<3年、卵巢储备功能正常的不明原因不孕症患者接受诱发排卵治疗的资料，分析出克罗米芬（clomiphene citrate, CC）或

者来曲唑（letrozole, LE）联合小剂量尿促性腺素（human menopausal gonadotropin, HMG）诱发排卵方案治疗不明原因不孕具有更高的临床妊娠率，且并未显著增加双胎妊娠率，为临床治疗不明原因不孕症提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2018年1月至2020年12月在本院生殖中心不孕门诊因不明原因不孕行诱发排卵治疗的女性不孕症患者共计387例。年龄22-34岁，平均年龄（27.09±1.96）岁，不孕年限1-3年，平均不孕年限（1.76±0.48）年，抗苗勒管激素（anti-mullerian hormone, AMH）1.1-4.9ng/mL，平均AMH（2.97±1.21）ng/mL。纳入标准：卵巢储备功能正常；女性年龄<35岁；不孕年限>1年且<3年；排卵正常；输卵管通畅；丈夫生殖器官检查无畸形、无性功能异常、精液常规正常；无器质性病变且不存在输卵管积液。排除标准：其他原因造成的不孕症患者，如排卵障碍、输卵管阻塞、内异症、内分泌紊乱、男方少弱畸形精子症等。

1.2 试验分组

随机将所有接受治疗的不明原因不孕症患者分为四组：A组：给予CC诱发排卵治疗，共94例；B组：给予LE诱发排卵治疗，共128例；C组：给予CC+HMG治疗，共79例；D组：给予LE+HMG治疗，共86例。

1.3 试验方法

1.3.1 诱发排卵方案

A组（CC）：月经第3-5d始口服CC 50-100mg/d，共5d；

B组（LE）：月经第3-5d始口服LE 2.5-5mg/d，共5d；

C组(CC+HMG)和D组(LE+HMG):在A组和B组的基础上,待药物服完后次日根据卵泡发育情况,每日或隔日肌肉注射HMG 75IU/d。四组患者当卵泡直径 $\geq 18\text{mm}$ 时,若子宫内膜厚度不足 8mm 者可补充天然雌激素 $1\text{-}2\text{mg/d}$ 。

1.3.2 卵泡发育监测

以上四组均于服药5日后开始监测卵泡发育,当卵泡 $\geq 14\text{mm}$ 时,每2日B超和尿LH监测,并嘱同房一次,当 $\geq 16\text{mm}$ 时,每日B超和尿LH监测。

1.3.3 扳机时机和指导同房

四组患者均在最大优势卵泡直径 $\geq 18\text{mm}$ 后,若尿LH阳性立即肌肉注射HCG 6000IU,当日同房1次;若尿LH阴性注射HCG 6000IU后次日同房1次。尿LH阳性患者2d后、尿LH阴性患者3d后再次返院B超下监测优势卵泡是否排出。若提示未排卵,则再次肌肉注射HCG 6000-10000IU后当日补同房1次。若提示已排卵,予以黄体支持。

1.3.4 取消标准

在诱发排卵周期卵泡监测过程中严格执行取消标准: > 3 个优势卵泡(卵泡直径 $\geq 14\text{mm}$)时避孕,避免卵巢过度刺激综合征及多胎妊娠的发生。

1.3.5 黄体支持和妊娠判定

B超提示排卵后开始给予地屈孕酮片(达芙通) 10mg bid 黄体支持。排卵后14d,查血HCG水平以确定生化妊娠。若未妊娠,立即停药等待月经来潮后可考虑再次诱发排卵治疗;若妊娠则继续黄体支持,排卵后30d, B超检查确定临床妊娠,黄体支持使用至妊娠8-10周时若无异常时可减量停药。

1.4 疗效判断

比较各组年龄、不孕年限、AMH等一般情况,比较各组诱发排卵取消例数、扳机日子宫内膜厚度、扳机日优势卵泡个数、临床妊娠

率、多胎妊娠率等临床治疗指标。

1.5 统计学方法

采用SPSS20.0软件进行分析,临床妊娠率、多胎妊娠率等计数资料以率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组患者一般资料比较

四组患者年龄、不孕年限、AMH比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 四组临床治疗指标比较

A组和B组无诱发排卵取消患者,C组和D组诱发排卵取消例数分别为9例、5例,诱发排卵取消数C组和D组高于A组及B组。A组、B组、C组和D组扳机日子宫内膜厚度分别为 $(7.06 \pm 3.15)\text{mm}$ 、 $(8.32 \pm 2.49)\text{mm}$ 、 $(10.03 \pm 2.51)\text{mm}$ 和 $(10.86 \pm 2.37)\text{mm}$,扳机日子宫内膜厚度C组和D组大于A组及B组。A组、B组、C组和D组扳机日优势卵泡个数分别为 1.29 ± 0.15 、 1.01 ± 0.21 、 1.89 ± 1.37 、 1.56 ± 0.85 ,扳机日优势卵泡个数C组和D组多于A组及B组。A组、B组、C组和D组临床妊娠率分别为 8.51% ($8/94$)、 7.81% ($10/128$)、 13.92% ($11/79$)和 13.95% ($12/86$),临床妊娠率C组和D组高于A组及B组。A组和B组无双胎和 triple 及以上发生,C组和D组均各有1例双胎妊娠,无 triple 及以上妊娠发生,多胎妊娠率C组和D组高于A组和B组。

与CC和LE组相比,CC+HMG组和LE+HMG组促排取消率高,扳机日子宫内膜厚度、扳机日优势卵泡个数、临床妊娠率增加,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),CC+HMG组和LE+HMG组双胎妊娠率高于CC组及LE组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),四组患者均无OHSS及 triple 以及 triple 以上妊娠发生。

3 讨论

虽然目前的检测方法提示不明原因不孕症患者的卵泡发育及排卵正常,但其卵母细胞质量可能存在异常。有研究表明:部分行IVF-ET治疗的不明原因不孕症患者在接受控制性超促排卵治疗后往往存在卵子形态异常,受精失败的比例也相对增高,提示该类患者不孕的原因可能与卵母细胞质量不佳有关^[8]。所以,部分不明原因不孕症患者在经过治疗后能够获得临床妊娠可能与诱发排卵后改善了卵母细胞质量有关。同时,诱发排卵还可以增加不明原因不孕症患者的卵母细胞数量。我们的研究结果提示HCG日平均优势卵泡数量多的组(C组和D组),其临床妊娠率高于平均优势卵泡数量少的组(A组和B组),这与既往研究报道的不明原因不孕患者诱发排卵后有2个以上优势卵泡组的临床妊娠率显著高于单卵泡发育组结论一致,表明增加卵母细胞数量可以增加妊娠率。

本研究表明,口服CC或LE后再注射小剂量HMG诱发排卵方案的子宫内膜厚度和临床妊娠率较单独使用CC或LE有明显增加,子宫内膜厚度与临床妊娠率呈正相关,而子宫内膜厚度是评价子宫内膜容受性的重要指标之一。有研究指出,单独使用口服诱发排卵药物与期待治疗相比花费更多且不能增加活产率。CC单独使用临床妊娠率低、自然流产率高的原因是CC的抗雌激素作用干扰了子宫内膜的增殖,降低了子宫内膜的容受性,LE单独使用后具有体内低雌激素环境及单卵泡发育的特点,这是其不能显著提高临床妊娠率的因素之一。而口服诱发排卵药物联合使用HMG后,可以使卵母细胞数量增加,雌激素水平上升,从而改善子宫内膜厚度,增加子宫内膜容受性,可能是导致临床妊娠率提高的原因。

诱发排卵造成的多胎妊娠也是临床尤其关注的安全性问题。本研究数据中,CC+HMG

组和LE+HMG组双胎妊娠率高于CC组及LE组,但差异无显著性,且无一例三胎妊娠及OHSS发生。分析原因可能因为本研究所有的病例在诱发排卵治疗过程中,用药后严密B超监测卵泡发育情况,严格执行取消标准,并告知患者该周期避孕。

由于口服诱发排卵药物联合HMG促排卵方案增加了注射次数,且可能因卵泡发育过多而取消治疗,可能会降低患者依从性。因此,采用OI联合HMG方案诱发排卵前应与患方进行充分的告知与沟通。

综上所述,口服促排卵药物联合小剂量HMG促排卵治疗不明原因不孕,在严格取消标准的规定下,相比单独使用口服促排药物具有更高的临床妊娠率,且并未显著增加双胎妊娠率,是较为有效安全的治疗方案。CC+HMG和LE+HMG促排卵方案治疗不明原因不孕具有更高的临床妊娠率。

参考文献

- [1] 陈子江,刘嘉茵,黄荷凤,等.不孕症诊断指南[J].中华妇产科杂志,2019,54(8):505-511.
- [2] 谢幸,孔北华,段涛主编.妇产科学[M].第9版.北京:人民卫生出版社,2018.
- [3] 乔杰主编.生殖医学临床诊疗常规[M].北京:人民军医出版社,2013.
- [4] 杨一华,黄国宁,孙海翔,等.不明原因不孕症诊断与治疗中国专家共识[J].生殖医学杂志,2019,28(9):984-992.
- [5] 孙鲲.不孕症与辅助生殖技术[M].人民卫生出版社,2013.
- [6] 张静姿,于月新.不同促排卵方案在卵巢储备功能下降患者中的应用探讨[J].世界最新医学信息文摘,2020,20(61):77-78.
- [7] 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):221-223.
- [8] 黄洁,丁卫,严正杰,等.不明原因不孕妇女卵子受精方式的选择及结局分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2015,35(5):687-690.