

多囊卵巢综合征不孕患者的治疗研究进展

梁莲红(综述), 谭毅(审校)

作者单位: 533300 广西, 田林县人民医院妇产科

作者简介: 梁莲红(1970-), 女, 大学专科, 主治医师, 研究方向: 妇科临床。E-mail: hgle1@163.com

[摘要] 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种生殖功能障碍与代谢异常并存的内分泌紊乱综合征。改善卵巢功能及解决不孕, 首先应针对PCOS的内分泌代谢进行综合治疗以纠正全身状况; 对仍不能妊娠的患者可以借助各种助孕方式, 包括促排卵治疗、手术治疗及辅助生殖技术等。该文对PCOS不孕患者的临床治疗研究进展情况进行综述。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 不孕; 治疗

[中图分类号] R 588 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2012)11-1087-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2012.11.33

Progress on the treatment research of infertility patients with polycystic ovary syndrome LIANG Lian-hong, TAN Yi. Department of Obstetrics and Gynecology, Tianlin County People's Hospital, Guangxi 533300, China

[Abstract] Polycystic ovary syndrome(PCOS) is an endocrine disorder syndrome in which reproductive dysfunction and metabolic abnormalities coexist. In order to improve ovarian function and treat infertility, firstly comprehensive treatment should be performed according to patients' condition in endocrinology and metabolism to correct systemic conditions. If the patient remains infertile after above treatment, it is suggested that the patient should be treated by various assisted reproductive methods, including ovulation induction, surgery and assisted reproductive technology. In this paper, progress on clinical treatment study of infertility patients with PCOS is reviewed.

[Key words] Polycystic ovary syndrome(PCOS); Infertility; Treatment

多囊卵巢综合征(PCOS)是不孕妇女中最常见的代谢与内分泌紊乱性疾病。其发病率占育龄妇女的5%~10%, 占不孕妇女的40%~60%。临床表现以稀有排卵或不排卵、高雄激素表现、卵巢多囊为特征。常伴胰岛素抵抗(IR)、高雄激素血症(HI)等。一般认为PCOS患者的卵巢功能异常及其所造成的不孕往往是患者的主要症状, 也是患者就诊的主要原因。本文就PCOS的治疗进展作一综述。

1 一般治疗

50%以上的PCOS患者具有肥胖的临床表现。这些表现可以通过改善生活方式, 如低脂低热量饮食和耗能锻炼等, 可使肥胖的PCOS患者体重减轻, 约有5%或更多的患者可增加排卵率^[1]。对肥胖的PCOS患者, 应在促排卵治疗前, 通过合理饮食与运动结合药物治疗等来减轻体重, 提高机体的胰岛素敏感性, 改善生育能力, 阻止PCOS长期发展的不良后果, 如糖尿病等代谢综合征。

2 促排卵治疗

2.1 一线促排卵药物治疗 枸橼酸氯米酚(CC)是

非甾体类雌激素受体调节剂, 为治疗PCOS首选的一线促排卵药物, 排卵率可达60%~90%, 妊娠率达10%~40%^[2]。CC在下丘脑通过竞争性地与靶细胞雌激素受体结合, 解除内源性雌激素对下丘脑垂体的负反馈抑制作用, 增加下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH-Gn)的释放, 使黄体生成素(LH)和促卵泡激素(FSH)分泌增加, 促进卵泡发育、成熟、排卵和卵巢甾体激素生成; CC提高垂体对GnRH-Gn反应性和敏感性, 增强雌二醇(E₂)正反馈, 增加FSH和LH脉冲释放频率和振幅, 促进排卵; CC增强发育卵泡及其颗粒细胞对促性腺激素的敏感性, 增强芳香化酶的活性, 促进雌激素的合成。治疗方法: 从自然月经或撤退性出血的第5天开始, 50 mg/d, 共5 d。如无排卵, 则每周增加50 mg, 直至150 mg/d。排卵多发生在停药后7 d左右(围排卵期), 这时安排性生活易于妊娠。在外周, CC占据子宫内膜和宫颈组织上的雌激素受体, 发挥抗雌激素作用, 可导致子宫内膜增生受抑制, 植入窗期吞饮泡减少, 黄体早期和围种植期子宫血流减少, 影响孕卵着床; 子宫颈

口松弛差 粘液分泌减少,质稠,不利于精子穿透^[3]。在 PCOS 患者中约 15%~25% 对 CC 抵抗。CC 抵抗患者采用联合用药,首选二甲双胍(MET)。MET 为双胍类口服降糖药物,为胰岛素效能增强剂,MET 的作用机制是增强周围组织的葡萄糖摄取并抑制肝糖产生,抑制肠道吸收葡萄糖,改善 IR,降低血胰岛素水平,并在受体后水平增强胰岛素敏感性反映;MET 还可以降低 P450C17a 活性,增加性激素结合球蛋白的合成,从而使总的雄激素和游离的雄激素浓度降低,有助于卵巢恢复排卵^[4]。常用方案:口服 500 mg/次 2~3 次/d。刘红艳^[5]研究发现,MET 治疗 PCOS 患者,可降低 LH/FSH 比值和雄性激素水平,降低 IR,恢复卵巢的排卵功能。

2.2 二线促排卵药物治疗

2.2.1 促性腺激素(Gn) CC 抵抗或有卵泡发育仍不能获得妊娠者,临床多用 Gn 治疗。常用的 Gn 有:(1) 人绝经期促性腺激素(HMG)。为绝经期妇女尿中提取的 FSH 及 LH 各占 75U 的混合物。(2) 高纯度 FSH(HP-FSH)。为纯化的 FSH 制剂。(3) 基因重组 FSH(r-FSH)。只含 FSH,不含 LH。因 PCOS 患者有相当高的 LH 水平,故用纯 FSH 有利于启动卵泡的发育,可避免 LH 过高的不利影响。为寻找每个 PCOS 患者的最低 FSH 有效剂量,应从小剂量开始,缓慢地、低幅度地增加 FSH 用量,以达到单个卵泡发育的目的。由于 PCOS 患者卵巢对外源性 Gn 非常敏感,易引起多个卵泡募集,增加多胎妊娠和卵巢过度刺激综合征(OHSS) 的发生率^[6]。常用方案:(1) 低剂量递增方案、低剂量缓慢方案、剂量递增方案以及序贯低剂量方案^[7],递增方案是基于 FSH 用量逐渐增加,进而决定卵泡发育所需的剂量。如果不能在使用 Gn 1 周后超声观察到卵泡发育情况,可以考虑增加其剂量。一旦观察到卵泡生长,就维持现有剂量直至完成优势卵泡的选择。(2) 递减法,初始剂量即达到 FSH 每日所需最大值,从 FSH 负载剂量开始逐渐减少,同时采用超声观察卵泡发育,直至优势卵泡发育成熟。Gn 促排卵仅适用于具备盆腔超声及雌激素检测的技术条件,并具有治疗 OHSS 和减胎技术的医院。董丽霞等^[8] 研究认为 CC 刺激同时于早期卵泡期加入 HMG 方案(改良方案),是常规促排卵方案诱发排卵失败、CC 抵抗 PCOS 患者的最佳促排卵方案。

2.2.2 来曲唑(LE) LE 为第三代芳香化酶抑制药物。LE 的促排卵机制是通过抑制芳香化酶合成,减少雄激素向雌激素的转化,阻断雌激素对下丘脑-

垂体-性腺轴的负反馈抑制作用,引起激活素和 Gn 分泌增加,促进卵泡发育;卵巢内由于雄激素暂时性升高,促进发育卵泡生长激素因子-1 和 FSH 受体表达,扩大 FSH 效应,间接促进早期卵泡发育;提高优势卵泡对 FSH 的敏感性,引起卵泡成熟和排卵。用药方案:于月经周期 3~5 d 每日予 LE 2.5~5.0 mg,连服 5 d,第 8 天起,超声测卵泡发育情况,当最大卵泡直径在 16~18 mm 时一次性肌注人绒毛促性腺激素 10 000 IU 刺激排卵。相对于 CC 和 Gn,LE 用于促排卵的特点在于:(1) 半衰期短(48 h)。用药 1 h 血药浓度达高峰,可被机体迅速清除,无残留抗雌激素作用。(2) 特异性高。对子宫内膜无不利影响,不消耗雌激素受体,保证子宫内膜对卵泡晚期高水平雌激素有良好反应,排卵时能达到受精卵种植所需厚度。(3) 对宫颈粘液状态无不利影响,有利于精子穿过。(4) LE 多诱导单个优势卵泡的发育,可以防止多胎妊娠的发生。Mitwally^[9] 将 LE 用于治疗 PCOS 患者促排卵获得较满意的效果,周期排卵率为 75%,而 CC 应用后排卵率只有 44.4%。与应用 CC 相比,应用 LE 患者的子宫内膜厚度较为理想^[10],排卵率较高^[11]。王一波等^[12] 研究提示 LE 用于不孕妇女的促排卵治疗优于 CC。有研究^[13] 发现 LE 用于 PCOS 患者促排卵治疗,未发现雄激素异常升高。这为选择 LE 作为 PCOS 患者促排卵药物临床研究设计提供了新的方向。

3 手术治疗

3.1 腹腔镜下卵巢打孔术(LOD) 适用于对 CC 抵抗和因其他疾病需腹腔镜观察盆腔或无条件行 Gn 治疗监测的 PCOS 无排卵妇女。主要操作步骤:在卵巢表面避开卵巢门电凝打孔 4~6 个,深度为 2~5 mm,直径 2~3 mm。同时结合宫腔镜检查输卵管通畅性及子宫内膜情况并进行治疗。LOD 直接破坏了产生雄激素的卵巢基底膜细胞和引流了含有高浓度雄激素的卵泡液,血循环中雄激素的下降,使外周血雌酮浓度下降,减少对垂体 LH 的正反馈作用,从而使垂体内 GnRH-Gn 反应降低,减少 LH 的分泌,解除了对 FSH 的负反馈作用,使 FSH 水平提高而促使卵泡发育成熟;术后循环中抑制素水平下降,解除了抑制素对 FSH 的抑制,LH/FSH 比值下降;HI 的恶性循环周期得以改变,内分泌紊乱恢复正常。另外,LOD 放出卵泡液后,卵巢张力减小,组织不再受压,改善血液循环,间质水肿消退,卵巢功能得以恢复。李丽等^[14] 报道 43 例 PCOS 不孕患者行 LOD 术,术后患者月经状况全部改善,LH、T 及 LH/

FSH 值与术前相比明显下降,术后排卵率为 83.7%。LOD 不能根治 PCOS,由于并未针对病因治疗,其疗效可能是暂时的,手术后仍有复发可能。所以把握手术的指征与度非常重要。曹华斌等^[15]的研究表明,FSH > 10 mIU/ml 的患者,LOD 疗效欠佳,血清 LH 水平和 LH/FSH 比值高的患者,LOD 疗效好,提示术前 LH 水平与术后排卵有明显的相关性。LOD 不能改善 IR,所以对肥胖者 IR 者不推荐为优先考虑的措施。有研究^[16]认为 LOD 术后的首次月经周期后的窦卵泡期催乳素(PRL)水平升高,术后 24 h 后应用溴隐亭能有效防治 PRL 水平升高所导致的卵泡发育异常和不排卵。LOD 治疗 PCOS 克服了单纯药物治疗的耐药问题及防止了 OHSS 等并发症的发生,具有损伤小、粘连轻、恢复快、疗效高的特点,对于药物治疗效果不佳的 PCOS 患者效果明显,尤其适用于短期内有生育要求的患者。

3.2 超声引导下未成熟卵巢穿刺术(TMFP) TMFP 主要适用于治疗中、重度 PCOS 不孕患者,尤其是雄激素和 LH 过高的患者。其目的是减少 PCOS 患者卵巢内的窦卵泡数,改善患者的内分泌状况和对促排卵药物的反应,并降低 OHSS 的风险。主要步骤:在超声引导下用穿刺针经阴道穿刺过卵巢,从不同角度穿刺肉眼所能见到的卵泡。梁伟翔等^[17]根据阴道超声监测卵巢及卵泡的情况,保留 3 个或以下优势卵泡,对直径 ≤ 12 mm 的小卵泡进行穿刺抽吸,所有患者术后观察均未发生中、重度 OHSS,妊娠率达 28%。TMFP 具有可重复操作、操作简单、创伤小、不易造成术后粘连、不过度降低卵巢储备而发生卵巢早衰,且效果佳的特点。

4 辅助生殖技术(ART)

PCOS 不孕患者经过系统促排卵治疗 3~6 个周期或手术后半年仍未妊娠者,或合并其他不孕因素如输卵管、严重子宫内膜异位症、需要进行产前遗传学诊断、男性因素等,可借助体外受精-胚胎移植等辅助生殖技术。

4.1 体外受精-胚胎移植(IVF-ET) IVF-ET 是从人体取出配子(卵子和精子)使之在体外受精后形成胚胎,然后将其移植至子宫腔内,使母体获得妊娠的技术。包括来自夫妻双方精子和卵子,供精和供卵等方式。根据患者的年龄、基础体温、基础 FSH、LH 水平及卵巢储备情况,采用个体化方案进行促排卵治疗。(1)促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)长方案,是目前最流行的卵巢刺激方案,其优势体现在卵子的获得和随后的妊娠上,但其对卵巢功

能低下者不合适。另外,长方案存在着费时、繁琐,并易出现卵巢过度刺激和多胎妊娠的问题。(2)GnRH-a 短方案,适用于年龄大、估计卵巢反应不良或有控制性超排卵卵巢反应不良史的患者。取卵后卵母细胞孵育 4~6 h,根据精液情况进行 IVE,然后评估胎质质量。根据患者年龄选择胚胎移植的个数,年龄 < 35 岁的患者,第一周期移植 2 个胚胎;年龄 ≥ 35 岁或治疗 ≥ 2 个周期的患者移植 3 个胚胎。移植后常规给予黄体支持。胚胎移植后 14 d 检测血 β-HCG 水平,若妊娠继续给予黄体支持,移植 35 d 行 B 超检查,确定宫内妊娠者继续给予黄体支持。IVF-ET 促排卵存在药物费用高、多胎妊娠、易发生 OHSS 的危险或多次促排卵反应不良等问题。

4.2 单精子卵细胞质内注射(ICSI) ICSI 是利用显微操作技术将单个精子直接注入卵母细胞浆内使之受精,然后将胚胎移植至子宫腔内,以达到妊娠的技术。主要适用 PCOS 患者同时存在男性严重的少、弱、畸精子症或不可逆的梗阻性无精子症、生精功能障碍、免疫性不孕、常规体外受精失败、精子顶体异常以及需行胚胎植入前遗传学检查的患者。

4.3 卵母细胞体外成熟技术(IVM) IVM 技术是尽量少用或甚至不用促排卵药物,而直接将未成熟的卵母细胞取出在体外培养成熟,再行 IVF-ET,适用于 CC 抵抗者。操作方法:(1)未成熟卵细胞的采集及体外成熟培养。于黄体酮撤退或自然月经周期第 9~12 天,行 B 超监测,如果双侧卵巢无直径 > 10 mm 的卵泡,行阴道 B 超未成熟卵取卵术,对取出的卵泡进行形态和成熟的评价。(2)受精和胚胎培养。将未成熟卵母细胞放入培养液中培养 28~32 h 后,去除卵母细胞周围的颗粒细胞评价其成熟情况,有第一极体释放的卵母细胞为成熟细胞,随后行 ICSI 使之受精,并继续培养后评价其情况。(3)患者子宫内膜准备。于取卵日子宫内膜厚度未达到 7 mm,即日起予口服 17β E₂ 8~10 mg/d,同时予黄体酮 60 mg/d,直至 3 个月,如于胚胎移植后 14 d 检查未妊娠则停药。林典梁等^[18]对 PCOS 反复促排卵失败的不孕患者,在自然周期中,获得未成熟人卵母细胞后利用 IVM 技术进行助孕治疗,成熟率为 72.55%,周期妊娠率为 42.86%。余蓉等^[19]应用 IVM 治疗 PCOS 不孕患者,受精率、平均移植胚胎数的平均妊娠率高于 IVF/ICSI 组,多胎率明显低于 IVF/ICSI 组;因未使用 Gn,无一例出现 OHSS,术后当天就可以离院,医疗费用更低。IVM 最大的优点在于可避免促排卵引发 OHSS,可避免因促排卵引起的不良后果,并可结

合体外受精治疗不孕症,同时可作为库卵的来源之一。徐玉萍等^[20]应用IVM技术治疗PCOS不孕症患者,与对照组(IVF、ICSI)对比,三组出生儿中早产率、低出生质量儿率差异无统计学意义,不增加产科并发症和新生儿异常率。

综上所述,对于PCOS不孕患者的助孕治疗中,各种治疗方法各有利弊,应首先分析不孕夫妇的病因,在充分评估助孕方式有效性的前提下进行个体化选择。

参考文献

- 1 张建平,常秀峰,余裕炉. 多囊卵巢综合征治疗进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14(1): 120 - 122.
- 2 Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction [J]. Fertil Steril, 2006, 85(2): 277 - 284.
- 3 刘颖,张穗,张仁礼,等. 来曲唑治疗克罗米酚低反应PCOS患者的疗效观察[J]. 临床医学工程, 2009, 16(8): 53 - 54.
- 4 Seli E, Duleba AJ. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? [J]. Hum Reprod, 2002, 17(9): 2230 - 2236.
- 5 刘红艳. 二甲双胍治疗PCOS的临床观察[J]. 医学导刊, 2008, (5): 27 - 28.
- 6 钟兴明,朱国平,殷凤宜,等. 卵巢过度刺激综合征的临床因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(35): 5015 - 5017.
- 7 Christin-Maitre S, Hugues JN, Recombinant FSH Study Group. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome [J]. Hum Reprod, 2003, 18(8): 1626 - 1631.
- 8 董丽霞,李丽玮,殷秀荣,等. 克罗米酚抵抗多囊卵巢综合征不孕患者的改良排卵方案[J]. 生殖医学杂志, 2012, 21(3): 273 - 274.

- 9 Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate [J]. Fertil Steril, 2001, 75(2): 305 - 309.
- 10 王婕,赵丽萍,刘肖曼,等. 来曲唑用于多囊卵巢综合征促排卵治疗的临床观察[J]. 中国计划生育学杂志, 2008, 16(1): 24 - 34.
- 11 苏继莲,艾红,郑建淮,等. 经阴道超声评估来曲唑对多囊卵巢综合征的治疗作用[J]. 生殖与避孕, 2007, 27(9): 593 - 596.
- 12 王一波,顾娟,郑大慈. 来曲唑和氯米芬临床促排卵效果的比较[J]. 徐州医学院学报, 2009, 29(2): 97 - 99.
- 13 胡敏,丘彦. 来曲唑对多囊卵巢综合征患者促排卵作用的研究[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(13): 1449 - 1451.
- 14 李丽,马树强,周晓梅. 腹腔镜卵巢打孔术治疗多囊卵巢综合征疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2009, 23(2): 177 - 179.
- 15 曹华斌,向允媛,吴荣珍. 腹腔镜卵巢打孔对PCOS耐氯米芬患者的疗效研究[J]. 实用妇产科杂志, 2007, 23(3): 157 - 160.
- 16 胡振兴,林萍,王鸣,等. 氯米芬抵抗多囊卵巢综合征患者腹腔镜术后催乳素水平的变化和排卵的关系分析[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(9): 1247 - 1249.
- 17 梁伟翔,陈智毅,袁文琳,等. 经阴道超声介入预防PCOS不孕症OHSS发生的探讨[J]. 影像诊断与介入放射学, 2008, 17(2): 86 - 88.
- 18 林典梁,张小燕,郑备红,等. 未成熟卵母细胞体外培养成熟治疗多囊卵巢综合征不孕症[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(12): 1646 - 1647.
- 19 余蓉,林佳,赵军招,等. 未成熟卵母细胞体外成熟与常规体外受精技术治疗多囊卵巢综合征不孕的疗效比较[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(1): 250 - 254.
- 20 徐玉萍,向卉芬,邹薇薇,等. 未成熟卵母细胞体外成熟技术在多囊卵巢综合征不孕症治疗的应用[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(1): 14 - 18.

[收稿日期 2012-06-27] [本文编辑 谭毅 韦颖]

新进展综述

基于知识图谱的生物医学信息可视化研究进展

黄鑫, 胡榜利, 邓莉(综述), 杨光业(审校)

基金项目: 广西科技基础条件平台建设课题资助项目(编号:01-108-48); 广西卫生厅科研课题(编号:桂卫科Z2012149)

作者单位: 530022 南宁 广西医学科学情报研究所查新咨询部

作者简介: 黄鑫(1982-),男,大学专科,工程师,研究方向:信息网络化。E-mail:5867794@163.com

[摘要] 信息可视化是应用相关分析软件对大量文献数据信息绘制科学知识图谱,从而清晰、准确地揭示知识领域的内在联系,发掘科技研究热点和研究前沿的一种新的方法。该文概述了信息可视化知识图谱的概念、特点和常用软件,并总结信息可视化知识图谱在生物医学领域的研究进展,为该技术在医学领域的进一步应用奠定基础。