

· 论 著 ·

促排卵药物治疗不孕不育症效果观察

马丽影, 项云改, 赵冬梅, 毛跟红, 李朋粉, 陶识博, 谭丽*

摘要:目的 观察促排卵药物治疗不孕不育症的效果。方法 回顾性分析 363 对不孕夫妇进行的 723 个宫腔内人工授精(IUI)周期,根据是否使用促排卵药物及应用促排卵药物的种类分为自然周期组(143 对)、枸橼酸氯米芬(CC)组(40 对)、尿促性腺激素(HMG)组(126 对)及 CC+HMG 组(54 对)促排周期组,各组患者均在排卵前 1d、排卵后 1d 进行一次 IUI 治疗,比较各组的临床妊娠率、宫外孕率、多胎率及 OHSS 率。结果 促排卵周期总妊娠率为 14.5%,略高于自然周期妊娠率(11.5%),差异无统计学意义($P>0.05$)。但是促排卵周期中 CC+HMG 组的妊娠率 22.7%(20/88),明显高于自然周期,差异有统计学意义($P<0.05$);CC 组的妊娠率为 3.0%(2/66)($P<0.05$)明显低于自然周期,差异有统计学意义($P<0.05$);HMG 组妊娠率为 14.6%(40/274)与自然周期比较差异无统计学意义($P>0.05$);4 组宫外孕率、多胎率及卵巢过度刺激综合症的发生率均无明显差异($P>0.05$)。结论 IUI 治疗中,CC+HMG 促排周期妊娠率高于自然周期,是较为理想的治疗方案。

关键词:宫腔内人工授精;自然周期;促排卵;妊娠率;多胎率

中图分类号 R711.6 文献标识码 A 文章编号:1009-9727(2012)6-733-03

Effects of ovulation induction therapies on infertility patients. MA Li-ying, XIANG Yun-gai, ZHAO Dong-mei et al. (The Reproductive Centre in Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014 Henan P. R. China)

Abstract Objective To investigate the effect of ovulation induction therapies on infertility patients. Methods The 363 infertile couples treated for 723 IUI cycles were divided into natural cycle, clomiphene (CC) cycle, human menopausal gonadotropin (HMG) cycle and CC+HMG cycle. The clinical pregnancy rate, abortion rate, multifetal pregnancy rate and ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) rate were compared among different groups. Results The pregnancy rate in the natural cycle was significantly lower than that of CC+HMG cycle ($P<0.05$) and significantly higher than that of CC cycle ($P<0.05$). The ectopic pregnancy rate, multifetal pregnancy rate and OHSS rate showed no significant differences between the four groups ($P>0.05$). Conclusion The CC+HMG cycle is an ideal treatment for achieving a higher pregnancy rate than the natural cycle in IUI.

Key words Intra-uterine insemination; Natural cycle; Ovulation induction; Rate of clinical pregnancy; Multifetal pregnancy rate

宫腔内人工授精(Intrauterine insemination, IUI)是将男方取出的精液在体外处理后注入女性宫腔内使其受孕的一种辅助生殖技术,近年来随着不孕症发病率的增高,要求做 IUI 也逐渐增多,然而 IUI 的周期妊娠率一直水平较低,且其受年龄、病因以及是否使用促排卵药物等因素的影响,差异比较大,周期妊娠率约为 8%~18%^[1]。现回顾分析郑州大学第二附属医院生殖中心 2006~2010 年 723 个 IUI 周期的临床资料,以探讨促排卵药物对不孕不育症治疗的效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2006 年 1 月~2010 年 12 月在郑大二附院生殖中心就诊的 363 对不孕夫妇共进行 IUI 治疗 723 周期,年龄 22~48 岁、平均(31.29±5.01)岁,

不育年限 0.25~15 年,平均(3.30±2.62)年。自然周期组和促排卵组年龄分别为(30.97±4.57)和(31.52±5.30)岁,不育年限分别为(3.56±2.64)和(3.13±2.61)年,差异均无统计学意义($P>0.05$),两组不孕原因构成比也无差异($P>0.05$)。两组具有可比性。

不孕原因包括男性因素、宫颈因素、卵巢因素、免疫因素及不明原因不孕。女方 IUI 术前经过腹腔镜术、子宫输卵管造影或输卵管通液等检查,证实至少有一侧输卵管通畅,所有 IUI 治疗周期的卵泡均发育成熟并排卵。男方精液检查均按照 WHO 标准进行,IUI 日精液处理前后精液量、精子密度及精子活动力等各项指标各组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

作者单位:郑州大学第二附属医院生殖中心,河南 郑州 450014

作者简介:马丽影(1974~),女,许昌市人,硕士,研究方向:生殖医学,E-mail: maliying@sohu.com。

* 通讯作者 E-mail: ditan200488@yahoo.com.cn

1.2.1 分组及促排卵方案 根据治疗周期女方是否使用促排卵药分为自然周期(Natural cycle ,NC)组和促排卵组,自然周期组(143 对)未用促排卵药,共 295 周期,促排卵组又根据促排卵药物的不同分为克罗米酚(Clomiphene ,CC)组、人绝经期促性腺激素(Human menopausal gonadotropin ,HMG) 组、CC+HMG 组 3 组。促排卵方案:CC 组(40 对):月经第 5d 起口服 CC50mg/d× 5d,共 66 周期;HMG 组(126 对):月经第 5d 起肌注 HMG75~150U/d,至卵泡成熟,共 274 周期;CC+HMG 组(54 对):月经第 5d 起口服 CC50 mg/d× 5d,停用 CC 后根据 B 超监测卵泡发育情况开始肌注 HMG 75~150 IU/d,直至卵泡成熟,共 88 周期。

1.2.2 卵泡监测 自然周期组根据患者平素的月经周期从周期 D8~D12 开始行阴道 B 超监测卵泡,卵泡直径 >14mm 时每日监测尿黄体生成素(Luteinizing hormone ,LH)水平,当优势卵泡直径达 18~20mm、尿 LH 呈强阳性时行 IUI。促排卵周期于月经 D10 行阴道 B 超监测卵泡,当有 1 个优势卵泡直径≥ 18~20mm 时肌注 HCG(Human chorionic gonadotropin 2 000 IU/支)5 000~10 000IU 诱发排卵,注射 HCG 后 24~36h 行 IUI。如卵泡数 >6 个,取消 IUI 周期或改用短效达菲林或达必佳 0.1mg 肌注,并于 24~36h 行 IUI。

1.2.3 精液处理 男方禁欲 3~7d,于 IUI 日用手淫法取精液后放置培养箱,液化后进行精液常规检查和分析,采用上游法或梯度离心法处理精液。

1.2.4 IUI 术 术时患者取膀胱截石位,用生理盐水

冲洗阴道,将处理好的精子悬液 0.3~0.5ml 用人工授精管吸取后,轻柔通过宫颈内口,缓慢将精子推注入宫腔,稍停留后取出导管,嘱患者臀部垫高,静卧半小时。4 组均于次日复查 B 超,如卵泡已排可再次行 IUI。促排卵周期在排卵后常规应用黄体酮支持黄体。

1.2.5 临床妊娠确定 IUI 治疗后 14d 测尿 HCG 阳性或血 β -HCG>5IU/L 即为生化妊娠,IUI 治疗后 4 周行 B 超检查见孕囊确定为临床妊娠。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 11.5 统计软件进行数据处理,计数资料采用 χ^2 检验,两样本均数比较采用 t 检验 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

不同周期的妊娠结局比较:自然周期临床妊娠率为 11.5%(34/295),流产 9 例,无宫外孕及多胎妊娠发生;促排卵组总妊娠率为 14.5%,其中 CC 组妊娠率为 3.0%(2/66),无流产、宫外孕及多胎妊娠发生;HMG 组妊娠率为 14.6%(40/274),HMG 组 10 例流产,3 例宫外孕,3 例多胎妊娠;CC+HMG 组妊娠率为 22.7%(20/88),流产率 6 例,宫外孕 2 例,3 例多胎妊娠。促排卵总的妊娠率略高于自然周期,但差异无统计学意义($P>0.05$)。但是促排卵周期中 CC+HMG 组的妊娠率明显高于自然周期,差异有统计学意义($P<0.05$);CC 组的妊娠率明显低于自然周期,差异有统计学意义($P<0.05$);HMG 组妊娠率为 14.6%(40/274)与自然周期比较差异无统计学意义($P>0.05$);4 组宫外孕率、多胎率及卵巢过度刺激综合症的发生率均无明显差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 不同促排卵周期的妊娠结局比较

Table 1 Comparison of the pregnancy outcome of different ovulation cycles

组别 Group	例数(人) No.case	周期数(n) No.cycle	周期妊娠率(%) Clinical pregnancy rate	宫外孕率(%) Ectopic pregnancy rate	多胎率(%) Multifetal pregnancy rate	OHSS (%)
自然周期组 Natural cycle	143	295	11.5*	0	0	0
CC 组 Clomiphene	40	66	3.0	0	0	0
HMG 组 Human menopausal gonadotropin	126	274	14.6*	7.5	7.5	0
CC+ HMG 组 CC+HMG	54	88	22.7 [△] *	10.0	15.0	0

注:△:与自然周期相比 compared with natural cycle $\chi^2=7.303$ $P=0.007$ ($P<0.05$);*:自然周期与 CC 组相比 natural group compared with CC group $\chi^2=4.234$ $P=0.040$ ($P<0.05$);HMG 组与 CC 组相比 HMG group compared with CC group $\chi^2=6.574$ $P=0.010$ ($P<0.05$);CC+HMG 组与 CC 组相比 CC+HMG group compared with CC group $\chi^2=11.949$ $P=0.001$ ($P<0.05$)。

3 讨论

夫精 IUI 是将丈夫的精液在体外进行优化处理后,注入女方宫腔的过程。优化处理后的精子注入宫腔可以有效地减少或去除精浆内有抑制精子活动作用的成分,减少了精液粘稠度,提高了精子的运动质量,增加了到达受精部位的精子数,促进精子获能,改

善精子的受精能力,并克服了宫颈的不利因素,从而增加了受孕率。IUI 可适用于多种原因引起的不孕症^[2],如严重的尿道下裂、逆行射精、少精症、弱精症、精液液化不良等男性不育,或宫颈细小、宫颈黏液异常、阴道痉挛等女方因素造成的不孕,另外精神因素造成的性交不能、免疫性不孕以及不明原因(下转第 739 页)

参考文献:

- [1] Office of National Tuberculosis Epidemiological Sampling. Report of national tuberculosis epidemiological sampling in 2003 [J]. Chin J Antituberculosis 2004 24(2) 85-95(In Chinese)
(全国结核病流行病学抽样调查办公室. 2000 年全国结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志 2004 24(2) 85-95.)
- [2] Tan Q, Hu LJ. Analysis of check and tracing of online reported pulmonary tuberculosis cases reported by nontuberculosis bodies [J]. Chin J Antituberculosis 2011 2 33(2) 130-131.(In Chinese)
(章琼, 胡礼军. 非结防机构网络直报肺结核病人疫情核查与追踪

情况分析[J]. 中国防痨杂志 2011 2 33(2) 130-131.)

- [3] Yang TC, Jiang SW, Yu M et al. Results of referral of active tuberculosis cases in Ningbo City in 2005-2009 [J]. J Public Health 2011 27(4) 387-388.(In Chinese)
(杨天池, 姜世闻, 于梅, 等. 2005-2009 年宁波市活动性肺结核患者转诊情况分析[J]. 中国公共卫生 2011 27(4) 387-388.)
- [4] Liang XY, Liu FY, Wei XL et al. Follow-up survey of results of rural community-based TB control model in project participated areas in Guangxi [J]. Chin Trop Med 2011 11(7) 817-819.(In Chinese)
(梁馨元, 刘飞鹰, 魏晓林, 等. 农村社区结核病诊疗管理模式研究的随访调查[J]. 中国热带医学 2011 11(7) 817-819.)

收稿日期 2012-02-07 编辑 崔宜庆

(上接第 734 页)

的不孕均可通过人工授精的方法助孕。

人工授精过程可用自然周期或促排卵周期, 促排卵药物有多种, 常用的有 CC、HMG 或 CC+HMG 等等。本研究表明, 但用 CC 促排卵的妊娠率为 3%, 明显低于自然周期、HMG 组及 CC+HMG 组。克罗米酚有弱的雌激素作用, 与下丘脑的雌激素受体结合从而使内源性雌激素对下丘脑的负反馈消失, 进而刺激卵泡的发育。同时克罗米酚有弱的抗雌激素作用, 可使宫颈粘液变粘稠, 不利于精子的穿入, 也会使子宫内膜不协调发育, 使内膜变薄, 不利于胚胎的着床^[3]。这可能是本研究中 CC 组妊娠率低的原因。

尿促性腺激素能促进卵泡发育成熟并分泌雌激素, 是非常有效的诱导排卵的药物。隋龙、张令浩等^[4]认为, HMG 既有改善子宫内膜容受性的作用, 又可使围排卵期子宫内膜 ER 含量增加, 有利于妊娠。但有文献报道应用 HMG 促排卵导致多个卵泡发育, 产生超生理剂量 E2, P/E2 水平明显下降, 使内膜的容受性下降, 黄体功能不全等, 从而降低了临床妊娠率。CC+HMG 组是在 CC 停药后加用 HMG, 在早卵泡期应用 CC, 起到募集卵泡作用, 联合应用 HMG 可减少单用 HMG 造成大量卵泡的启动, 既减少了优势卵泡的数量也降低了 HMG 的用量, 并弥补 CC 的抗雌激素作用, 改善子宫内膜容受性和机体激素的内环境, 因此 CC+HMG 促排卵方案在临床应用中具有更大的优势^[5]。本研究中 CC+HMG 组妊娠率最高, 明显高于 CC 组和自然周期, 但与 HMG 组临床妊娠率无明显差异, 与文献报道一致。

IUI 是治疗非输卵管因素不孕的一种有效方法, 根据患者情况选择个体化的治疗方案是很重要的。如

果卵泡发育好, 可以用自然周期 IUI, 如果卵泡发育不良需用促排卵药物, 其中 CC+HMG 方案在促进卵泡发育、改善子宫内膜厚度及提高妊娠率等方面要优于单用 CC 周期, 同时可以减少 HMG 方案中 HMG 的剂量, 降低了费用。因此 CC+HMG 方案是 IUI 治疗中较为理想的治疗方案。

参考文献:

- [1] Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden et al. Intrauterine insemination or in vitro fertilization in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis [J]. Lancet 2000 355(9197) 13-18.
- [2] Sing M, Goldberg J, Falcone T et al. Superovulation and intrauterine insemination incases of treated mild pelvic disease [J]. J Assist Reprod Genet 2001 18(1) 26-29.
- [3] Ye BL. Superovulation and intrauterine insemination [J]. J Practical Obstetrics Gynecol 1998 14(4) 173-175.(In Chinese)
(叶碧绿. 超促排卵与子宫内人工授精 [J]. 实用妇产科杂志, 1998 14(4):173-175.)
- [4] Sui L, Zhang LH, Yang YF et al. The investigation of HMG on the endometrium follicular development and estrogen hormone receptors of white blood cells [J]. Progress Obstetrics and Gynecol 1999 8(1) 28-31.(In Chinese)
(隋龙, 张令浩, 杨云纺, 等. hMG 对子宫内膜、卵泡发育及白细胞雌激素受体作用的探讨 [J]. 现代妇产科进展, 1999 8(1) 28-31.)
- [5] Xi YX, Liu HW, Wang HC. Effect analysis of different protocols of ovulation stimulation combined with intrauterine insemination [J]. Chin J Birth Health & Heredity 2009 17(11) 99-100.(In Chinese)
(习艳霞, 刘慧文, 王慧春. 不同促排卵方案联合宫腔内人工授精疗效分析[J]. 中国优生与遗传杂志 2009 17(11) 99-100.)

收稿日期 2012-02-10 编辑 吴中菲