

超声下未成熟卵泡抽吸术治疗多囊卵巢综合征不孕的临床研究

陈子江 李媛 赵力新 姜晶晶 唐蓉 盛燕 高芹 张中和

【摘要】 目的 探讨超声下未成熟卵泡抽吸术(IMFA)对多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者卵巢窦卵泡计数及其内分泌功能的影响,观察 IMFA 后,应用人绝经期促性腺激素(hMG)促排卵治疗的效果、妊娠及并发症情况。方法 将 71 例 PCOS 不孕患者随机分为两组。组 I :37 例,穿刺前用少量 hMG 促排卵;组 II :34 例,不用任何促排卵药物。在阴道超声引导下进行 IMFA,检查穿刺后第 2 个周期患者的内分泌功能和卵巢基础窦卵泡计数,可连续 2~3 个周期进行穿刺。随后 2 组均用 hMG 常规促排卵治疗,随访其排卵及妊娠情况。结果 组 I 进行了 88 个周期的穿刺治疗,经过 2~3 次穿刺后,睾酮水平、黄体生成素(LH)与卵泡刺激素(FSH)的比值均明显降低,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。33 例(89%, 33/38)患者基础窦卵泡计数降至 10 个/卵巢以下。组 II 进行了 87 个周期治疗,所有患者睾酮水平均显著降低,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);30 例 LH/FSH < 2 , 28 例(82%, 28/34)患者基础窦卵泡计数降到 10 个/卵巢以下。在 IMFA 之后,诱发排卵时 hMG 用量组 I 为(21 ± 6)支,组 II (23 ± 10)支,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。在注射人绒毛膜促性腺激素(hCG)后均出现排卵,组 II 有 2 例发生轻度卵巢过度刺激综合征(OHSS)。连续促排卵治疗 1~3 个月,共 36 例(51%)患者获得妊娠。结论 IMFA 能减少 PCOS 患者卵巢基础窦卵泡计数,并改善其内分泌状况,降低 hMG 促排卵周期中 OHSS 的发生率,为 PCOS 不孕患者提供了又一有效可行的辅助生育治疗途径。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 不育,女(雌)性; 穿刺术; 超声检查

Treatment of polycystic ovarian syndrome with anovulatory infertility by ultrasound-guided immature follicle aspiration CHEN Zi-jiang, LI Yuan, ZHAO Li-xin, JIANG Jing-jing, TANG Rong, SHENG Yan, GAO Qin, ZHANG Zhong-he. Reproductive Medical Center of Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan 250021, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of ultrasound-guided immature follicle aspiration (IMFA) on polycystic ovarian syndrome (PCOS) in women with anovulatory infertility, such as the endocrinology of the patients and the basic follicles number in the ovaries, and to observe the ovarian response to human menopausal gonadotropin (hMG) stimulation and pregnancy after the therapy. **Methods** Seventy-one PCOS patients were involved in this trial, and divided into 2 groups. Thirty-seven patients of group I were primed with slight amount of hMG, the other 34 patients did not use hMG. Ultrasound-guided IMFA was performed 36 hour after human chorionic gonadotropin (hCG) administration. In the next cycle, the basal endocrinology and the basic number of follicles were checked, then IMFA were performed continuously until the basic number of follicles were under 10 per ovary. Afterwards, hMG were used to stimulate ovulation and the pregnant results were followed up. **Results** There were 37 cases (88 cycles) of PCOS patients in group I and 34 cases (87 cycles) in group II. After 2 to 3 treatment cycles, the testosterone level became normal in all of patients. The basic follicle number decreased to less than 10 per ovary in 33 cases (89%) in group I and 28 cases (82%) in group II. After hCG stimulation, all of them ovulated. Only 2 patients developed slight ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Within 3 months after the procedure, 36 patients (51%) became pregnant by controlled ovarian hyperstimulation (COH) protocol after IMFA. **Conclusions** Immature follicle aspiration treatment can improve the abnormal endocrinology, decrease the basic follicle number of the ovary, and achieve pregnancy in following COH

cycles, meanwhile, avoid OHSS in PCOS patients.

【Key words】 Polycystic ovary syndrome; Intertility, female; Punctures; Ultrasonography

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是月经不规律育龄妇女中常见的疾病,也是无排卵性不孕的主要病因之一,其发病机理目前还不十分清楚,多认为与原发卵巢功能异常、下丘脑功能异常、高胰岛素血症、原发性肾上腺功能异常等因素有关^[1,2]。目前,对于 PCOS 患者,无论是药物或手术治疗,还是辅助生殖技术的应用,均有棘手之处。枸橼酸氯米芬是无排卵性 PCOS 不孕患者治疗的一线药物,但是 15%~20% 的患者表现为枸橼酸氯米芬抵抗,而且妊娠率也较低(33%~40%)^[3]。促性腺激素(gonadotropin)类药物促排卵作用优于枸橼酸氯米芬,但易导致卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)。卵巢楔形切除术不仅可能造成盆腔粘连,引起难治性不孕,且可能对卵巢功能造成不可逆的不良影响;腹腔镜下卵巢打孔术治疗,如何把握打孔数量,直接影响疗效;体外受精(IVF)可部分解决 PCOS 患者的生育问题,但费用较高。因此,PCOS 不孕症患者的临床处理策略和措施,在生殖医学领域日趋受到关注。我们采用超声下经阴道未成熟卵泡抽吸术(immature follicle aspiration, IMFA),治疗中、重度 PCOS 不孕患者,旨在减少多囊卵巢患者卵巢中的基础窦卵泡计数,改善患者的内分泌状况和对促排卵药物的反应,降低 OHSS 发生的危险。

资料与方法

一、临床资料

2002 年 7 月至 2003 年 4 月,选择在山东大学山东省立医院生殖医学中心诊治的 PCOS 不孕患者 71 例,年龄 25~35 岁,平均(28.5 ± 2.7)岁,不孕年限 2~5 年,平均(3.0 ± 1.8)年,PCOS 的诊断标准参照文献^[3],且阴道 B 超检查发现每侧卵巢中直径为 2~8 mm 的卵泡均 ≥ 20 个。所有患者均曾用枸橼酸氯米芬(150 mg/d, 共 5 d)进行促排卵治疗 3 个周期以上,且均无卵泡发育。无其他内分泌性疾病,并排除输卵管因素和严重男性少、弱精症。

该研究为前瞻性、随机分组研究,且得到山东省立医院生殖伦理委员会批准实施,并由患者及其家属签署知情同意书。

二、方法

1. IMFA: 将 71 例 PCOS 不孕患者随机分为两组。组 I 37 例,于月经周期第 3 天抽取外周血进行基础内分泌水平检测,并行阴道 B 超检查,进行基础窦卵泡计数(包括卵巢各个层面的全部卵泡数)。如果双侧卵巢中无直径 ≥ 8 mm 的卵泡,即从月经第 5 天开始,肌内注射人绝经期促性腺激素(hMG) 150 IU/d 约 4~5 d。当优势卵泡直径达到 10 mm 时,肌内注射人绒毛膜促性腺激素(hCG) 10 000 IU,并于注射后 36 h 在阴道超声引导下行经阴道 IMFA。组 II 34 例,不用 hMG 及任何促排卵药物,于月经周期第 3 天进行基础内分泌水平检测和基础窦卵泡计数,第 10~12 天复查 B 超。如果双侧卵巢没有直径 ≥ 8 mm 的卵泡,肌内注射 hCG 10 000 IU 后 36 h 行穿刺术。

穿刺术在丙泊酚(用量为 400~600 mg)静脉麻醉下进行。常规消毒后,在 B 超监视下,经阴道从卵巢下极进针,以不同角度逐个穿刺抽吸卵巢内的卵泡,尽可能将超声下能看到的卵泡全部抽吸干净。每侧卵巢进针次数为 2~4 次,每例穿刺手术历时约 10~20 min,采用澳大利亚 COOK 公司生产的 KOPS-WOOD-1235 型穿刺针,负压为 7.5 kPa。穿刺后观察 3 h,如无异常情况,患者可离开医院。

在随后的月经周期第 3 天,复查血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)和睾酮水平及卵巢基础窦卵泡计数。拟定的治疗有效标准为:睾酮水平 < 1.6 nmol/L, LH/FSH < 2,基础窦卵泡计数 ≤ 10 个/卵巢。如果未达到上述标准,则连续行再次 IMFA。每例 IMFA 穿刺周期数不超过 3 个。

2. 促排卵治疗: IMFA 治疗后,如患者达到上述治疗有效标准,即开始连续促排卵治疗。于月经周期第 5 天开始, hMG 75~150 IU/d 肌内注射,直至 1 个优势卵泡直径达 18 mm 或 3 个优势卵泡直径均达 16 mm 时,肌内注射 hCG 5000~10 000 IU,指导同房或行丈夫精子人工授精。随访 IMFA 结合促排卵治疗 3 个周期后的排卵、OHSS 发生及妊娠情况。连续 3 次 IMFA 治疗后,有 5 例未达到拟定治疗有效标准的患者,行腹腔镜下卵巢打孔术,同时观察 IMFA 对卵巢及盆腔微环境的影响。

三、统计学方法

采用 SPSS 11.0 软件对数据进行 χ^2 检验。

结 果

讨 论

一、两组患者 IMFA 前后窦卵泡计数及激素水平变化

组 I 37 例,共进行 88 个周期穿刺治疗。组 II 34 例,共进行 87 个周期穿刺治疗。治疗后,两组患者睾酮和 LH 水平均明显下降,与治疗前比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),LH/FSH 比值降低,与治疗前比较,差异也有统计学意义 ($P < 0.01$),卵巢基础窦卵泡计数随穿刺次数增加而减少。组 I 中 33 例(89%,33/37),组 II 中 28 例(82%,28/34)患者窦卵泡计数降到 10 个/卵巢以下。见表 1。

在穿刺术中和术后,无一例患者发生出血、盆腔感染等并发症。两组患者年龄、不孕年限、IMFA 前后体内激素水平、IMFA 次数及穿刺前后基础窦卵泡计数变化比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

二、两组患者促排卵治疗效果比较

IMFA 治疗后,对于达到治疗有效标准的患者应用 hMG 促排卵。hMG(75 IU/支)用量,组 I 为 14~28 支[平均(21±6)支],组 II 为 18~32 支[平均(23±10)支]。注射 hCG 日,双侧卵巢中直径≥14 mm 的卵泡数目,组 I 平均为(6±4)个,组 II 平均为(5±4)个。组 II 有 2 例发生轻度 OHSS,组 I 无一例发生 OHSS 者。连续促排卵治疗并随访 3 个月,组 I 中 20 例患者获得临床妊娠,其中 4 例双胎妊娠,16 例单胎妊娠。组 II 中 16 例患者获得临床妊娠,其中 3 例双胎妊娠,13 例单胎妊娠。两组平均 hMG 用量及临床妊娠率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。组 I 有 2 例、组 II 有 1 例发生早期流产。

两组患者经过 3 次 IMFA 治疗后,达到治疗有效标准者 61 例,治疗有效率为 85.9%。未达标准者,有 5 例在第 3 次 IMFA 治疗后的下一个周期,进行了腹腔镜下卵巢打孔术,同时观察卵巢及盆腔情况,发现卵巢光滑,没有明显瘢痕或其他形态异常,盆腔也无粘连等异常情况。另 5 例改用其他助孕技术治疗。

中、重度难治性 PCOS 患者,促排卵中常发生初期对促性腺激素不反应,但在大量应用促性腺激素后出现爆发式生长的现象,极易发生严重的 OHSS。我们的初步研究结果表明,IMFA 可以降低 PCOS 患者的睾酮水平和 LH/FSH 比值,并降低基础窦卵泡计数。在随后的促排卵治疗中,几乎没有严重的 OHSS 发生,其作用机理目前尚不清楚,可能与腹腔镜下打孔术有类似的机理。穿刺抽吸去除了卵巢内生成雄激素的组织细胞,减少了卵巢内雄激素合成,从而减少了雄激素对卵泡成熟的抑制^[4,5]。对卵巢组织的破坏,间接地影响了下丘脑-垂体-卵巢轴的分泌活动,降低了 LH 和 LH/FSH 比值^[6]。其他因素,如抑制素等卵巢局部因子可能也参与了此过程^[7]。通过对卵巢组织的穿刺破坏,减少了这些抑制因子,从而使卵巢在外源性促性腺激素的刺激下重新募集卵泡^[8]。在 IMFA 穿刺后再促排卵,卵泡生长中最大的特点是卵泡发育的不同步性。直至注射 hCG 日,在卵巢中优势卵泡增长的同时,卵巢中仍然存在多个小卵泡,但是直径均不超过 10 mm,这可能是发生 OHSS 几率降低的原因。

Ferraretti 等^[9]曾报道了在自然周期中对 PCOS 患者进行经阴道卵巢打孔(TVOD)治疗的技术,实际上就是用穿刺针从多个方向反复穿刺卵巢。在对 11 例 PCOS 患者实施该技术后,发现能够提高随后的 IVF 周期中卵子的受精率和卵裂率。虽然该项研究没有检查患者在 TVOD 治疗前后的内分泌水平变化,而且没有持续治疗,但至少也证明卵巢穿刺对重度 PCOS 患者是有益的。

因为在未刺激周期,穿刺多囊卵巢中的小卵泡存在一定的技术难度,所以穿刺技术是影响治疗结果的重要因素。以往有报道,可以从未刺激的 PCOS 患者的卵巢中获取相当数量的未成熟卵^[10,11],说明该技术确实可以有效地减少未成熟卵泡的数量,而且目前尚无因取卵术造成如出血、感染等严重并发症的报道。在未用静脉麻醉取卵前,患者的疼痛感

表 1 两组患者治疗前后激素水平及基础窦卵泡计数的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前					治疗后				
		FSH (U/L)	LH (U/L)	睾酮 (nmol/L)	LH/FSH	窦卵泡数 (个)	FSH (U/L)	LH (U/L)	睾酮 (nmol/L)	LH/FSH	窦卵泡数 (个)
组 I	37	5.9±2.7	14±4	2.6±0.4	2.5±0.2	25±13	4.3±3.1	14±4	1.3±0.6*	0.80±0.20*	9±3*
组 II	34	6.1±1.3	12±6	2.4±0.9	2.1±0.6	27±12	5.1±1.2	6±3*	1.4±0.4*	0.70±0.20*	9±3*

注: * 与治疗前比较, $P < 0.01$

明显强于传统的 IVF 取卵, 在应用麻醉后, 患者基本无不适感, 接受性明显提高。

IMFA 治疗与传统的 IVF 或其他手术类似, 存在包括静脉麻醉在内的安全性问题。其他可能的并发症是盆腔粘连和卵巢早衰。与腹腔镜手术相比, IMFA 技术是经阴道穿刺, 手术本身创伤小, 风险小, 由于是在超声引导下, 穿刺针进入卵巢都是在卵巢的下极, 部位局限, 负压较小, 对卵巢几乎没有大的损伤, 不易造成术后的盆腔粘连。腹腔镜下卵巢打孔术后, 盆腔粘连发生率大约为 19% ~ 43%^[12, 13], 甚至有达到 82% 的报道^[14]。最近有作者提出, 应当谨慎应用腹腔镜下卵巢打孔术进行 POCS 患者的治疗^[15]。在本研究中, 5 例患者在 3 次 IMFA 治疗后, 改行腹腔镜下卵巢打孔术。术中发现卵巢周围没有发生粘连, 卵巢大体观没有特殊异常表现, 说明 IMFA 治疗在近期不会造成盆腔粘连等并发症, 远期效果还有待观察。IMFA 手术类似于 IVF 技术中未成熟卵取卵术, 在以往的文献中也没有发现有多次 IVF 或者未成熟卵取卵术造成盆腔粘连的报道。关于卵巢早衰问题, 卵巢楔形切除术有发生卵巢早衰者, 但是迄今为止, 还没有因为腹腔镜下卵巢打孔术发生卵巢早衰的报道^[16, 17]。更何况 IMFA 对卵巢的损伤比腹腔镜下卵巢打孔术更小, 因此, IMFA 没有或很少有发生卵巢早衰的危险。但是, 由于存在理论上的并发症问题, 关于 IMFA 治疗对盆腔及卵巢组织可能造成的影响, 有待今后进一步探讨。

本组资料在进行 IMFA 前有 2 种处理方法, 一组在应用少量 hMG 后进行穿刺; 另一组不用 hMG 直接进行 IMFA, 发现两种方法同样有效, 后者更降低了患者的经济负担, 减少了复诊次数, 可以较自由地安排穿刺时间, 因此认为后者是更加合理的方法。

总之, IMFA 技术能够减少 PCOS 患者卵巢基础窦卵泡计数, 并改善患者的内分泌状况, 降低随后 hMG 促排卵周期中 OHSS 的发生率, 为 PCOS 不孕患者提供了又一有效可行的辅助生育治疗途径。

参 考 文 献

1 Kaaijk EM, Sasano H, Suzuki T, et al. Distribution of steroidogenic enzymes involved in androgen synthesis in polycystic ovaries: an

immunohistochemical study. *Mol Hum Reprod*, 2000, 6: 443-447.

2 Pirwany IR, Yates RW, Cameron IT, et al. Effects of the insulin sensitizing drug metformin on ovarian function, follicular growth and ovulation rate in obese women with oligomenorrhoea. *Hum Reprod*, 1999, 14: 2963-2968.

3 朱楣光, 苏延华, 张以文. 多囊卵巢综合征. 见: 曹泽毅, 主编. 中华妇产科学. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 2176-2186.

4 Greenblatt E, Casper RF. Endocrine changes after laparoscopic ovarian cautery in polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1987, 42: 517-518.

5 Rossmanith WG, Keckstein J, Spatzier K, et al. The impact of ovarian laser surgery on the gonadotrophin secretion in women with polycystic ovarian disease. *Clin Endocrinol*, 1991, 34: 223-230.

6 Sumioki H, Utsunomiya T. Ovarian drilling. In: Kempers R, Cohen J, Haney AF, et al, eds. Fertility and reproduction medicine. New York: Elsevier Science, 1998. 537-539.

7 Tropeano G, Liberale I, Vuolo IP, et al. Effects of ovary suppression by a long-acting GnRH-agonist on circulating GH, insulin-like growth factor I and insulin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*, 1997, 20: 220-224.

8 Young RH. Dusting off old books: comments on classic gynecologic pathology books of yesteryear. *Int J Gynecol Pathol*, 2000, 19: 67-84.

9 Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, et al. Transvaginal ovarian drilling: a new surgical treatment for improving the clinical outcome of assisted reproductive technologies in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2001, 76: 812-816.

10 Russell JB, Knezevich KM, Fabian KF, et al. Unstimulated immature oocyte retrieval: early versus midfollicular endometrial priming. *Fertil Steril*, 1997, 67: 616-620.

11 Trounson A, Wood C, Kausche A. In vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. *Fertil Steril*, 1994, 62: 353-362.

12 Gurgan T, Urman B. Adhesions after ovarian drilling and intercede. *Fertil Steril*, 1994, 62: 424-426.

13 Saravelos H, Li TC. Post-operative adhesions after laparoscopic electrosurgical treatment for polycystic ovarian syndrome with the application of Interceed to one ovary: a prospective randomized controlled study. *Hum Reprod*, 1996, 11: 992-997.

14 Gurgan T, Kisinisci H, Yarali H, et al. Evaluation of adhesion formation after laparoscopic treatment of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*, 1991, 56: 1176-1178.

15 Pirwany I, Tulandi T. Laparoscopic treatment of polycystic ovaries: is it time to relinquish the procedure? *Fertil Steril*, 2003, 80: 241-251.

16 Gjonnaess H. Late endocrine effects of ovarian electrocautery in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 1998, 69: 97-101.

17 Amer SA, Banu Z, Li TC, et al. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling. Endocrine and ultrasonographic outcomes. *Hum Reprod*, 2002, 17: 851-857.

(收稿日期 2004-07-12)

(本文编辑 潘伟)