

多囊卵巢综合征相关不孕治疗研究进展

甘秋莹 陆芳

(南宁市妇幼保健院 广西 南宁 530000)

摘要: 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种常见的影响育龄期女性生殖和内分泌功能的疾病。其病因复杂,发病机制不明,治疗困难。目前临床上治疗 PCOS 的方法较多,本文结合国内外指南共识及相关文献,就 PCOS 相关不孕治疗研究进展进行综述,希望对有关人员有所帮助。

关键词: 多囊卵巢综合征; 不孕治疗; 生活方式干预; 药物治疗; 手术治疗

PCOS 是育龄期妇女最常见的内分泌疾病,以高雄激素血症、稀发排卵或无排卵、卵巢多囊样改变为特征,同时可伴有肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常等代谢异常。患病率为 5%~10%[1],其中约 40%的 PCOS 患者因无排卵或稀发排卵而不孕,占无排卵性不孕症的 70~80%[2]。2011 年我国原卫生部颁布了《多囊卵巢综合征诊断》[3],具体如下:月经稀发、闭经或不规则子宫出血是诊断必须条件,另外,再符合下列 2 项中的一项,①高雄激素的临床表现或高雄激素血症;②超声表现为 PCO。具备上述诊断条件后还必须逐一排除其他可能引起高雄激素的疾病和引起排卵异常的疾病才能确定诊断。PCOS 无有效的治愈方案,对症治疗为主,需长期的健康管理。

1 生活方式干预

据统计,约 30%~65%的 PCOS 患者存在超重或肥胖的问题 [4],超重妇女的怀孕率至少下降 8%,肥胖患者的怀孕率下降 18%[5]。超重或肥胖的 PCOS 病人,体质量下降 5%~10%,即可显著改善体内的内分泌和代谢紊乱状态,并提高对促排卵药物的反应 [6]。因此,PCOS 患者控制体重尤为重要。生活方式干预是 PCOS 患者首选的基础治疗,尤其是对合并超重或肥胖的 PCOS 患者。生活方式干预包括饮食干预、运动干预及行为干预三部分。

1.1 饮食干预

健康饮食,营养均衡,减少膳食能量的摄入,使 PCOS 超重和肥胖患者的体重减轻,控制总能量摄入及调整饮食结构。有减重需要的超重患者,能量摄入<30%或 500~750 kcal/d(1200~1500 kcal/d)[2 092.0~3 138.0 kJ/d(5 020.8~6 276.0 kJ/d)] [7],根据个人能量需求、体重、饮食偏好及活动量,灵活定制具体数值。2018 年,中国专家共识 [8] 提出生酮饮食,这是一个高脂肪、低碳水化合物与适量蛋白质的特殊饮食结构,建议供能比:脂肪 70%~75%,碳水化合物 3%~5%,蛋白质 20%~27%。

1.2 运动干预

运动可以使脂肪组织中储存的甘油三酯分解,释放脂肪酸,被肌肉组织消耗,使人体对热量的收支为平衡或负平衡状态,达到减少脂肪、控制肥胖的作用。《中国超重/肥胖医学营养治疗指南(2021)》指出 [9]:超重和肥胖个体每周至少 150 min 中等强度运动以达到适度减重的效果;如要达到减重 \geq 5%的效果,每周运动时间应达到 300min,运动强度应为中-高强度运动量或运动能量消耗达 2000kcal/周及以上,建议以有氧运动结合抗阻训练作为减重的运动方式。

1.3 行为干预

通过行为干预改变患者不良生活习惯、提升对饮食和运动干预的依从性,包括对肥胖的认知和行为的调整。主要包括自我管理、目标设定、教育、解决问题的策略、刺激控制、减轻压力、心理评估、咨询和治疗、认知调整、动机访谈、动员社会支持机构等 [10]。

2 药物治疗

2.1 枸橼酸氯米芬(CC)

CC 是一种人工合成的雌激素衍生物,价格低廉,是促排卵治疗的传统一线药物,其安全性和有效性已得到充分证明。用法:月经第 2~5 天开始服用,常规起始剂量为 50mg/d,使用 5d,若无排卵,可每周递增 50mg/d,最大剂量不超过 150mg/d。据统计,使用 CC 的排卵率可达 75%~80%,每个周期的妊娠率为 22%,6 个周期后的累积妊娠率为 60%~70% [11]。若连续使用常规剂量的 CC 治疗 3 个月经周期后仍无反应(即 CC 抵抗),需更改促排卵方案。在使用 CC 的过程中,可能使子宫内膜变薄,临床中可与一定量的戊酸雌二醇等天然雌激素联合使用。

2.2 芳香化酶抑制剂

在 2001 年有学者指出,芳香化酶抑制剂药物能够提升促排卵治疗效果。2018 年 1 月的 PCOS 中国诊疗指南 [12] 已经把来曲唑(LE)列为此疾病治疗的一线药物。2014 年一项大规模多中心随机对照研究显示,与 CC 相比,LE 诱导排卵没有增加妊娠丢失及出生缺陷发生风险[13]。用法:起始剂量 2.5mg/d,月经第 2~5 天开始,连用 5d。若无排卵,可每周递增 2.5mg,最大剂量 7.5 mg/d。有分析结果显示[14],与 CC 相比,LE 能够有效提高 PCOS 患者的排卵率、妊娠率、活产率,增加子宫内膜厚度,减少成熟卵泡数,降低 OHSS 发生率。

2.3 二甲双胍

二甲双胍是一种胰岛素增敏药物,我国《二甲双胍临床应用专家共识(2018 年版)》指出[15]:二甲双胍用于 PCOS 患者除改善胰岛素抵抗和高血糖症等代谢状况,还可以改善 PCOS 患者的排卵、受孕及活产率。

为了减少患者出现呕吐、恶心等不良胃肠道反应概率,建议使用二甲双胍遵循“小剂量起始,逐渐加量”的原则。目前推荐的用法:从 500mg/d 开始,每周加量 500mg,可用至 2000 mg/d (通常分 2~3 次,餐时或餐后服用),维持数月,直至排卵、恢复月经,确定妊娠后停药。

2.4 促性腺激素(Gn)

Gn-类药物分为 2 大类:天然 Gn 和基因重组 Gn,为 PCOS 的二线促排卵药物,可单独用于 CC 抵抗患者或者与 CC、LE 联合使

用,增加卵巢对 Gn 的敏感性。启动剂量需综合考虑患者年龄、体重、基础窦卵泡数、AMH 等,从低剂量开始,每日或隔日使用,根据患者卵巢反应情况调整使用剂量。

PCOS 患者在促排卵过程中,当主导卵泡径线 $\geq 18\text{mm}$ 时,结合雌激素水平,可添加外源性药物激发或模拟促黄体生成激素(LH)活性,以诱导卵泡成熟促进排卵。传统的扳机药物为 HCG,临床常规 u-hCG 用量为 2000~10000 IU, r-hCG 为 250 μg ,但应用时应参考雌二醇(E2)水平,E2 水平越高 hCG 用量越低,以免发生卵巢过度刺激。近年来有学者提出,应用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)扳机可降低 OHSS 发生率[16],可单独使用或联合小剂量 HCG。为了降低多胎妊娠及卵巢过度刺激发生率,如果诱导排卵时有 >3 枚优势卵泡(卵泡直径 $\geq 14\text{mm}$),建议取消该促排卵周期同时严格避孕[17]。

3 手术治疗

3.1 卵巢打孔手术

腹腔镜卵巢打孔术是药物促排卵无效或耐药后的二线促排卵治疗。其机制可能是破坏卵巢组织,使卵巢激素分泌水平迅速下降,降低雄激素水平,雌激素水平下降,改善卵巢轴的功能,促进优势卵泡的发育,利于排卵[18],但手术可能导致卵巢的过度损伤以及盆腔粘连等并发症,该治疗方案尚存争议。

3.2 减肥手术

行为、饮食、运动干预是肥胖的 PCOS 患者治疗的基础,当效果不佳时,还可借助药物干预,如奥利司他、二甲双胍等,若通过以上方式仍不能控制肥胖进展,可考虑减肥手术,并应针对个体情况优化选择手术方式。从长远来看,手术对脂质代谢的影响是有益的,对子宫内膜增生等并发症也有明显影响,但存在一定的手术风险[19]。

4 体外受精-胚胎移植

体外受精-胚胎移植(IVF-ET)是 PCOS 不孕症患者促排卵治疗失败后的三线治疗方案。PCOS 不孕患者经过以上治疗方案后仍不能解决生育问题,或同时合并有其他不孕因素(如盆腔及输卵管因素、男方严重少弱精子症等),则可选择 IVF 助孕,经该项技术治疗后,结局均较理想,但需要严格掌握适应证和控制风险,如预防 OHSS、避免多胎等。

5 结语

综上所述,PCOS 的治疗须依照患者的个体差异针对性治疗。若患者在接受治疗后,没有达到预期治疗效果,需积极改变治疗方式,进而提升治疗效果,保障患者获得妊娠。但是因为 PCOS 远期的并发症时有发生,至今并没有有效改善此症状的方式,所以需要积极地对其病理深入探析,希望各学者可以为疾病的治疗提供出更佳的方案。

参考文献:

[1] Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. Criteria, prevalence and phenotypes of polycystic ovary syndrome [J]. Fertility and Sterility, 2016, 106(1): 6-15.

[2] 袁莹莹,赵君利.多囊卵巢综合征诊断及治疗策略[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(3):261-264.

[3] 卫生部医疗服务标准专业委员会.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.

[4] 宋琴,马玲玲.体重指数对多囊卵巢综合征患者 IVF/ICSI-ET 妊娠结局的影响[J].新疆医学,2021,51(1):52-55.

[5] 牛金蕾.减重对超重及肥胖不孕患者辅助生殖结局及围产期结局的影响[D].山东:山东大学,2019.

[6] Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(4): 1470-1474.

[7] 郭薇(译者),王琳琳(译者),王洋(审校者)等.多囊卵巢综合征评估和管理的国际循证指南的建议[J].中华生殖与避孕杂志,2019,9(4):259-268. doi:10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2019.01.001.

[8] 江波,白文佩,郁琦,等.生酮饮食干预多囊卵巢综合征中国专家共识(2018年版)[J].实用临床医药杂志,2019,23(1):1-4.

[9] 中国医疗保健国际交流促进会营养与代谢管理分会,中国营养学会临床营养分会,等.中国超重/肥胖医学营养治疗指南(2021)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2021,13(11):1-55.

[10] 赵宇星,朱惠娟,王林杰.2016年美国临床内分泌医师学会/美国内分泌学会肥胖症综合管理临床实践指南解读[J].中国糖尿病杂志,2017,25(1):10-13.

[11] 何丽,王嵩明.四种促排卵药物在多囊卵巢综合征促排卵治疗中的应用进展[J].山东医药,2016,56(35):101-104.

[12] 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.

[13] 宋颖,李蓉.多囊卵巢综合征中国诊疗指南解读[J].实用妇产科杂志,2018,34(10):737-741.

[14] 吕霄,唐海,张建伟.来曲唑与克罗米芬治疗多囊卵巢综合征的 Meta 分析及 GRADE 评价[J].生殖医学杂志,2021,30(9):1222-1231.

[15] 二甲双胍临床应用专家共识(2018年版)[J].中国糖尿病杂志,2019,27(3):161-173. doi: 10.3969/j.issn.1006-6187.2019.03.001

[16] 邢泽,焦娇,孙弘昊,等.辅助生殖技术中促性腺激素释放激素激动剂扳机的研究进展[J].现代妇产科进展,2021,30(8):625-629.

[17] 中华医学会生殖医学分会第四届委员会.促排卵药物使用规范(2016)[J].生殖医学杂志,2017,26(4):302-307.

[18] 王艳,李刚,佐满珍.腹腔镜下卵巢打孔术治疗多囊卵巢综合征合并不孕 68 例临床观察[J].实用妇产科杂志,2011,27(10):791-792.

[19] 阮祥燕,谷牧青.多囊卵巢综合征的诊断治疗与管理[J].中国临床医生杂志,2021,49(1):3-7.