

腹腔镜下卵巢打孔数目对枸橼酸氯米芬抵抗多囊卵巢综合征疗效的影响*

王厚梅, 陈琨**, 翁宇红, 李星宇
(贵州医科大学附院 妇产科, 贵州 贵阳 550004)

[摘 要] 目的: 探讨腹腔镜下卵巢打孔数目对枸橼酸氯米芬抵抗多囊卵巢综合征患者疗效的影响。方法: 64 例枸橼酸氯米芬抵抗多囊卵巢综合征合并不孕症患者平均分为实验组和对照组, 每组 32 例; 实验组单侧卵巢打孔 30 ~ 40 个, 双侧总计 60 ~ 80 个; 对照组单侧卵巢打孔 4 ~ 10 个, 双侧总计 8 ~ 20 个; 观察两组患者手术前后血清卵泡雌激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E2) 及睾酮 (T) 值变化, 比较打孔术后自发排卵率和妊娠自然率。结果: 实验组和对照组打孔术后较术前血清 LH 和 T 值均显著下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), FSH 和 E2 均无明显变化, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 实验组术后血清 FSH、LH、E2 和 T 值较对照组无明显变化, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 实验组打孔术后自发排卵率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 两组打孔术后自然妊娠率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 腹腔镜下增加卵巢打孔数目治疗枸橼酸氯米芬抵抗多囊卵巢综合征患者是安全有效的, 打孔数增多可以提高自发排卵率, 但不增加自然妊娠率。
[关键词] 腹腔镜; 多囊卵巢综合征; 卵巢打孔数; 枸橼酸氯米芬抵抗
[中图分类号] R713.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2020)04-0482-04
DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2020.04.020

The Effect of the Holes Perforated in Ovaries by Laparoscopy on the Efficacy of Clomiphene Citrate against Polycystic Ovary Syndrome

WANG Houmei, CHEN Kun, WENG Yuhong, LI Xingyu

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of laparoscopic ovarian punching on the efficacy of clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome. **Methods:** 64 patients with clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome combined with infertility were divided into experimental group and control group, 32 cases in each group; there were 30 ~ 40 holes in unilateral ovary and 60 ~ 80 holes in bilateral ovaries in the experimental group while there were 4 ~ 10 holes in unilateral ovary and 8 ~ 20 holes in bilateral ovaries. The changes of serum follicle estrogen (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2) and testosterone (T) values before and after operation were observed and the spontaneous ovulation rate and natural pregnancy rate of two groups of patients after perforation were compared. **Results:** The serum LH and T values of the experimental group and the control group after perforation were significantly lower than before surgery, the difference was statistically significant ($P < 0.01$), and there was no significant change in FSH and E2, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$); The postoperative serum FSH, LH, E2 and T values of the experimental group were not significantly changed compared with the control group, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$); the spontaneous ovulation rate of the experimental group after perforation was significantly higher than that of the control group, the difference was statistically

*[基金项目] 贵阳市科技计划项目[筑科合同(20161001)49号]
**通信作者 E-mail:1051314922@qq.com

significant ($P < 0.01$); there was no statistically significant difference between the two groups in the natural pregnancy rate after perforation ($P > 0.05$). **Conclusion:** Increasing the number of ovarian punches under laparoscopy is safe and effective in the treatment of clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome. More punches can increase the spontaneous ovulation rate, but not increase the natural pregnancy rate.

[**Key words**] laparoscopes; polycystic ovary syndrome (PCOS); number of ovarian perforations; clomiphene citrate resistance

多囊卵巢综合征(PCOS)是一组以排卵障碍为主的内分泌紊乱症候群,表现为月经紊乱或闭经、高雄激素血症和超声检查卵巢呈多囊样改变,临床以枸橼酸氯米芬(CC)促排卵治疗为一线治疗方案,但仍有15%~20%患者无排卵^[1],则称为CC抵抗PCOS,对于该类患者有促性腺激素、腹腔镜卵巢钻孔术(LOD)和芳香化酶抑制剂治疗可选。手术是CC抵抗PCOS的重要治疗方法之一。腹腔镜下卵巢打孔术已被证明能改变卵巢排卵情况增加受孕机会,患者总收益时间长达9年^[2-3],但卵巢打孔的数目一直是大家争论的焦点。选取2016-2018年腹腔镜手术治疗的CC抵抗PCOS患者64例,其中32例(实验组)双侧卵巢打孔、每侧30~40个,另外32例(对照组)按传统方法双侧卵巢打孔、每侧4~10个,探讨打孔数目对PCOS疗效的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2016-2018年收治CC抵抗PCOS合并不孕症患者64例,PCOS诊断标准依照2003年鹿特丹定义:稀发排卵或无排卵、高雄激素血症表现或生化指标、超声检查显示多囊卵巢样改变,满足以上任意2条,并排除其他引起高雄激素血症的疾病即可诊断。所有病例均行规范CC治疗,自每个月经周期或黄体酮撤退性出血第5天起每日服用CC 100 mg、连续5 d、连服3个周期,其中最后一个周期服用CC 100 mg、连续5 d,均排卵无效;配偶精液检查无少精、弱精、无精及精子畸形等情况;并排除并排除生殖器畸形、输卵管梗阻及免疫引起的不孕。入组患者均无手术禁忌症。

1.2 分组

所有患者按随机数字表法分为实验组和对照组,均于月经或撤退性出血干净后3~7 d,全身麻醉下常规腹腔镜手术,腹腔镜下多囊卵巢的典型特

征为包膜增厚呈瓷白色,体积增大,表面不平。无损钳夹卵巢固有韧带固定卵巢,双极电针(电流4 mA、频率50 Hz、电压220 V)快速垂直卵巢表面进针,孔深3~4 mm、直径2 mm、电凝2 s,打孔部位尽量避开卵巢与输卵管间的卵巢面和血管区。根据卵巢体积,实验组单侧卵巢打孔30~40个,双侧总计60~80个;对照组单侧卵巢打孔4~10个,孔深8 mm、直径2 mm、电凝4 s,双侧总计8~20个。术中美兰输卵管通液双侧均通畅,术后用0.9%生理盐水冲洗盆腔,将所有小血块及残留在卵巢上的坏死组织冲洗吸尽。术后盆腔注入低分子右旋糖酐200 mL预防术后卵巢局部粘连及卵巢萎缩。

1.3 观察方法

1.3.1 血清黄体生成素(LH)、卵泡雌激素(FSH)、雌二醇(E2)及睾酮(T)检测 术前月经或黄体酮撤退性出血第2天抽血查LH、FSH、E2及T值,术后4~8周静脉采血查FSH、LH、E2及T值。如果月经恢复,月经第2~4天采静脉血。如果无月经恢复超声显示无>10 mm卵泡时采血。

1.3.2 计算自发排卵率和自然妊娠率 月经周期第10天起阴道B超动态观察卵泡发育情况,排卵指标为优势卵泡直径 ≥ 20 mm,随后见优势卵泡消失、塌陷或体积缩小 $\geq 50\%$,并见直肠子宫陷窝少量积液,停经7周B超显示宫内孕囊并见卵黄囊则为临床妊娠;术后半年仍无排卵者予以促排卵治疗或其他辅助生殖手段,结果不计入排卵率和临床妊娠率。自发排卵率为自发排卵例数与该组病例总数的比值,自然妊娠率为自然妊娠例数与该组病例总数的比值。

1.4 统计学处理

应用PEMS 3.1软件,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,服从正态分布的计量资料的组间比较采用t检验或方差分析(ANOVA),不服从正态分布时采用非参数秩和检验。计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组 PCOS 合并不孕症患者的年龄、不孕年限、BMI 及术前超声卵巢体积等项指标经 t 检验,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

2.2 血清 FSH、LH、E2 及 T 值

两组 PCOS 合并不孕症患者手术前后组内比较,血清 LH、T 水平较术前降低,差异有统计学意

义($P < 0.05$);血清 FSH、E2 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组 PCOS 合并不孕症患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of clinic data between two groups($\bar{x} \pm s$)

指标	实验组	对照组
年龄/岁	28.13 ± 4.07	28.22 ± 4.12
不孕年限/年	3.87 ± 1.75	3.62 ± 1.48
BMI/(kg/m ²)	25.04 ± 3.16	25.01 ± 3.12
卵巢体积/cm ³	13.91 ± 1.38	13.82 ± 1.42

表 2 两组 PCOS 合并不孕症患者手术前后血清 FSH、LH、E2 及 T 值比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum FSH, LH, E2 and T value before and after operation between two groups($\bar{x} \pm s$)

指标	实验组		对照组	
	术前	术后	术前	术后
FSH/(mIU/mL)	6.29 ± 2.32	6.12 ± 2.07	6.36 ± 2.12	6.32 ± 2.33
LH/(mIU/mL)	16.8 ± 3.15	6.56 ± 2.95 ⁽¹⁾	16.31 ± 3.33	6.69 ± 3.27 ⁽¹⁾
E2/(pmol/L)	180.35 ± 24.24	178.20 ± 30.01	189.39 ± 23.43	180.45 ± 22.06
T/(nmol/L)	3.26 ± 1.05	1.02 ± 0.82 ⁽¹⁾	3.29 ± 0.84	1.15 ± 0.74 ⁽¹⁾

注:⁽¹⁾与同组术前比较, $P < 0.05$ 。

2.3 自发排卵率和自然妊娠率

实验组术后自发排卵率和自然妊娠率均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组 PCOS 合并不孕症患者自发排卵率和自然妊娠率比较[$n(\%)$]

Tab. 3 Comparison of ovulation rate and pregnancy rate between two groups[$n(\%)$]

指标	实验组	对照组
自发排卵率	28(87.50) ⁽¹⁾	17(53.13)
自然妊娠率	16(50.00) ⁽¹⁾	15(46.88)

注:⁽¹⁾与对照组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

CC 抵抗 PCOS 患者的二线治疗是促性腺激素促排卵、手术或芳香化酶抑制剂。有研究表示来曲唑和 LOD 可能具有相同排卵率、妊娠率、流产率等效果^[4]。目前常用来曲唑治疗 CC 耐药 PCOS 患者,但对于不孕患者其安全性缺乏大样本对照研究,其有增加胎儿先天畸形风险可能^[5]。由于 PCOS 患者对促性腺激素敏感性高,使用促性腺激素诱发卵巢过度刺激综合征(OHSS)、多胎妊娠的

风险均高于其它患者。20 世纪 80 年代以前卵巢楔形切除术(OWR)是治疗 PCOS 的标准术式,但其对卵巢组织创伤大,易继发卵巢早衰,且可能并发盆腔粘连。20 世纪 90 年代后,腹腔镜下卵巢打孔术(LOD)逐渐用于 PCOS 治疗。很多文献已证实 LOD 治疗 PCOS 的安全性和有效性^[6-8]。本研 究结果显示,腹腔镜下增加卵巢打孔数目,CC 抵抗 PCOS 患者血清 LH 和 T 值较对照组明显降低,表明增加卵巢打孔数目对 PCOS 患者的治疗是有效的。

在 LOD 治疗过程中,卵巢打孔数目一直是争议的焦点,国内外观点不一,主要体现在打孔数对卵巢功能的影响。一项文献分析提示,LOD 术后患者血清中 AHM 值下降,但仍不确定手术损伤还是术前体内高 AHM 水平的正常变化^[9]。Amer 等^[10]认为每侧卵巢打 3 个孔是较佳的数量,打孔太多会造成卵巢过大的损伤,Adam^[11]在比较单、双侧卵巢打孔术疗效后也提 倡单侧卵巢电凝打孔 4 个。常青等^[12]通过观察 120 例 PCOS 合并不孕患者,提出单侧卵巢打孔数 10~12 个,每侧卵巢打孔能量应低于 1200 J,既能获得较好的治疗效果,又能保护卵巢功能。有研究表示使用双极电器械,单侧卵巢打孔数可增加 到 30 个,可增加排卵率及

妊娠率^[13]。Naether 等^[14] 研究认为打孔数目越多术后血浆雄激素水平越低,手术效果好,建议每侧打孔大于 40 个。另有学者在超声引导下行卵泡穿刺术,使用 16G 双腔穿刺针,每侧 20~30 个孔,穿透卵巢皮质与间质,取得与 LOD 同样的诱导排卵的效果^[15]。目前在国内关于卵巢打孔数目的报道都维持在单侧 4~10 个,其中大部分报道未对其具体的能量做探讨。Mohamed 等^[16] 提出根据卵巢体积大小调整打孔数量,使其每侧卵巢所获得能量以 $625 \text{ J}/10.8 \text{ cm}^3$ ($60 \text{ J}/\text{m}^3$) 能得到较好治疗效果。本研究是根据卵巢体积,探讨卵巢打孔数目,模拟卵泡穿刺术,单侧打孔数目增加至 30~40 个,使大量卵泡液外流,电凝深度 3~4 mm,时间 2 S,每侧功率约 60 J,且打孔浅可减少术中出血及术后粘连,每侧卵巢所获能量未超过建议值,能较好预防卵巢功能减退。研究结果显示,实验组和对照组术后血清激素值比较没有显著差异,这显示打孔数目增多并不改善血清激素水平,对病情并无提高疗效作用。实验组自发排卵率显著高于对照组,自然妊娠率和对照组无显著差异。卵巢打孔诱发排卵的机制可能是卵巢局部损伤,释放大量含雄激素的卵泡液,降低血清雄激素水平及外周组织等芳香化为雌酮的底物浓度,重建下丘脑和垂体的反馈机制^[1],使黄体生成激素(LH)/卵泡刺激素(FSH)及排卵功能恢复正常;破坏卵巢皮质和间质,解除雄激素对卵巢颗粒细胞的抑制作用,促进卵泡正常发育;降低循环中抑制素水平,解除其对 FSH 的抑制,使 LH/FSH 下降^[17]。本研究提示打孔数目越多可以增加卵巢自发排卵率,一是卵巢打孔数多,更有利于卵泡液的引流,降低局部雄激素水平恢复 H-P-O 轴功能,同时使卵巢张力减小,卵巢组织受压减轻,从而改善了卵巢组织的血循环,有利于卵泡正常发育^[18];二是 PCOS 患者卵巢包膜增厚是排卵障碍的一个因素,打孔数越多对卵巢包膜的破坏越大,减少了卵巢包膜的韧性,有利于卵巢皮质的暴露,使术后正常发育的卵泡排出阻力减少。打孔数目多并没有增加自然妊娠率,这可能与影响受精卵着床因素很多有关,PCOS 患者子宫内膜容受性会发生改变,着床期子宫内膜降钙素(CT) mRNA 的表达下降,接受胚胎的能力是降低的^[19]。本研究曾对卵巢打孔术后排卵恢复正常但仍未受孕的患者在试孕 6 个周期后行子宫内膜轻微吸刮术改变子宫内膜容受性,结果当月怀孕。对于 CC 抵抗 PCOS 患者,是否应该在术后对其进行

个性化治疗还有待进一步探讨。另外还可能和本研究研究样本量少有关,本研究拟扩大样本例数、增加随访时间,更进一步探讨打孔数目对 PCOS 的治疗价值,对 PCOS 术后联合治疗做更深层次的研究。

4 参考文献

- [1] 何宜静. 腹腔镜下卵巢打孔术、枸橼酸氯米芬联用对难治性多囊卵巢综合征的治疗价值分析[J]. 中国社区医师, 2018, 34(22): 30-31.
- [2] 童雅雯, 韩轲. 腹腔镜卵巢打孔术治疗多囊卵巢综合征的预测指标[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(9): 666-669.
- [3] MITRA S, NAYAK P K, AGRAWAL S. Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome[J]. J Nat Sci Biol Med, 2015, 6(1): 40-48.
- [4] YU Q, HU S, WANG Y, et al. Letrozole versus laparoscopic ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E, 2019, 17(1): 15-19.
- [5] BILJIAN M M, HEMMINGS R, BRASSARD N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins[J]. Fertil Steril, 2005, 84(Supplement 1): 95.
- [6] 张茹, 高玉洁. 腹腔镜下卵巢打孔术联合枸橼酸克罗米芬治疗难治性多囊卵巢综合征的临床观察[J]. 中国性科学, 2017, 26(1): 48-51.
- [7] YANAMANDRA N K, GUNDABATTULA S R. Outcome of ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome[J]. Journal of Clinical & Diagnostic Research Jcdr, 2015, 9(2): 1-3.
- [8] FARQUHAR C, BROW J, MAR J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 13(6): 1-58.
- [9] AMER S A, SHAMY T, JAMES C. The impact of laparoscopic ovarian drilling on AMH and ovarian reserve: a meta-analysis[J]. Reproduction, 2017, 154(1): 13-21.
- [10] AMER S, LI T C, COOKE I D. Laparoscopic ovarian diathermy in women with polycystic ovarian syndrome: a retrospective study on the influence of the amount of energy used on the outcome[J]. Hum Reprod, 2002, 17(4): 1046-1051.

(下转第 490 页)

- 疗效比较[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(3): 311-314.
- [10] 黄居朴. 改良胃空肠 Roux-en-Y 吻合术在胃肠手术中的应用[J]. 北方药学, 2012, 9(9): 55.
- [11] 宋永树. 胃癌全胃切除术后 3 种不同消化道重建方式的生存质量分析[D]. 泸州: 泸州医学院, 2014.
- [12] 王岩, 朱琳, 陈鹏. 肿瘤患者生命质量测量表 EORTC QLQ-C30 维文版评价[J]. 中国卫生统计, 2015, 32(3): 512-513.
- [13] 王胤奎, 李子禹, 陕飞, 等. 腹腔镜下非离断式 Roux-en-Y 与 Billroth II-Braun 消化道重建的安全性及卫生经济学比较——单中心前瞻性队列研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(3): 312-317.
- [14] 袁其华, 陈立英, 王敬文, 等. 全胃切除术后发生 Roux-en-Y 滞留综合征危险因素分析[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2019, 13(2): 134-136.
- [15] HERRERA C J, SANCHEZ A P, TARIFA C A, et al. Delayed gastric emptying following pancreatoduodenectomy: a Roux-en-Y gastrojejunostomy vs Billroth II gastrojejunostomy randomized study[J]. Revista Espanola De Enfermedades Digestivas: Organó Oficial De La Sociedad Espanola De Patología Digestiva, 2019, 111(1): 34-39.
- [16] LEE M S, AHN S H, LEE J H, et al. What is the best reconstruction method after distal gastrectomy for gastric cancer[J]. Surgical Endoscopy, 2012, 26(6): 1539-1547.
- [17] TOYOMASU Y, OGATA K, SUZUKI M, et al. Comparison of the physiological effect of Billroth-I and Roux-en-Y reconstruction following laparoscopic distal gastrectomy[J]. Surgical Laparoscopy, Endoscopy & percutaneous Techniques, 2018, 28(5): 328-333.
- [18] SHAH M M, MARTIN B M, STETLER J L, et al. Reconstruction options for pancreaticoduodenectomy in patients with prior Roux-en-Y gastric bypass[J]. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, 2017, 27(11): 1185-1191.
- [19] RI M, HIKI N, ISHIZUKA N, et al. Duodenal stump reinforcement might reduce both incidence and severity of duodenal stump leakage after laparoscopic gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction for gastric cancer[J]. Gastric Cancer: Official Journal of The International Gastric Cancer Association and The Japanese Gastric Cancer Association, 2019, 22(5): 1053-1059.
- [20] WANG N Y, TSAI C Y, LIU Y Y, et al. Incarcerated hiatal hernia with perforation after laparoscopic total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction: a case report[J]. Journal of Gastric Cancer, 2019, 19(1): 132-137.
- [21] SO J B, RAO J, WONG A S, et al. Roux-en-Y or Billroth II reconstruction after radical distal gastrectomy for gastric cancer: a multicenter randomized controlled trial[J]. Annals of Surgery, 2018, 267(2): 236-242.
- [22] 孙强, 常晓健, 胡泽民, 等. 完全腹腔镜下胆肠 Roux-en-Y 吻合术的应用: 附 25 例报告[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(2): 226-230.
- (2020-01-22 收稿, 2020-03-28 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 丁廷森

(上接第 485 页)

- [11] ADAM H B. Aprospective study comparing unilateral and bilateral laparoscopic ovarian diathermy in women with the polycystic ovary syndrome[J]. Fertil and Sterility, 1994, 62(8): 921.
- [12] 常青, 贾晓梅. 腹腔镜手术治疗多囊卵巢综合征的临床实用价值分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(11): 57.
- [13] REBECCA L, FLYCKT, JEFFREY M. Laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome[J]. Seminars in Reproductive Medicine, 2011, 29(2): 138-146.
- [14] NAETHER J. Long term follow up in 206 infertility patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic electrocautery of the ovarian surface[J]. Human Reproduction, 1994, 9(12): 2342.
- [15] HATIRNAZ S, TAN S L, HATIRNAZ E. Vaginal ultrasound-guided ovarian needle puncture compared to laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome[J]. Arch Gynecol Obstet, 2019, 299(5): 1475-1480.
- [16] MOHAMED L M, AHMED M A, MANSOUR M A. Unilateral versus bilateral laparoscopic ovarian drilling using thermal dose adjusted according to ovarian volume in cc-resistant pcors, a randomized study. [J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology of India, 2017, 67(2): 1-7.
- [17] 石玉华, 陈子江. 多囊卵巢综合征微创治疗进展[J]. 山东医药, 2008, 48(11): 103-104
- [18] 张勇, 窦洪涛, 鲁春. 腹腔镜卵巢打孔术治疗多囊卵巢综合征远期效果的临床研究[J]. 腹腔镜外科杂志, 2010, 15(4): 297-300.
- [19] 冉雪梦, 张华, 祁秀娟, 等. 补肾活血方影响子宫内膜容受性的实验研究. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(4): 56-57.
- (2020-01-12 收稿, 2020-03-29 修回)
中文编辑: 刘平; 英文编辑: 冉海勇