

两种特殊类型排卵障碍的超声监测和促排卵治疗疗效观察

刘莉, 吴春林, 胡雅君

(武汉市第一医院生殖医学中心, 武汉 430000)

[摘要] 目的: 了解正常排卵、小卵泡排卵以及未破裂卵泡黄素化患者的临床特征及观察后两者经阴道B超再次监排情况和促排卵治疗效果。方法: 回顾性分析了正常排卵组(258例)、小卵泡排卵组(65例)及未破裂卵泡黄素化组(27例)患者年龄、排卵前卵泡大小和基础性激素水平差异, 观察了后两组排卵障碍患者经阴道B超再次监排情况。并对两次监排结果一致的58例小卵泡排卵和25例未破裂卵泡黄素化患者进行克罗米芬促排卵治疗, 分别观察了这两种排卵障碍患者的正常排卵率及临床妊娠率。结果: 正常排卵组、小卵泡排卵组和未破裂卵泡黄素化组患者平均年龄、基础性激素水平均无显著性差异。三组间排卵前卵泡最大平均径线有显著性差异($F=117.9, P<0.01$)。小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化的发生率分别为18.57%和7.71%。两者再次监排后, 再发率分别为89.23%和92.59%。经克罗米芬促排卵联合黄体支持治疗后, 小卵泡排卵组和未破裂卵泡黄素化组正常排卵率分别为70.69%和80%, 临床妊娠率分别为29.31%和48%。结论: 年龄、基础性激素水平不能预测是否正常排卵, 经阴道B超监测是诊断小卵泡排卵以及未破裂卵泡黄素化的直观方法。不经过治疗两者再发率高, 促排卵治疗联合黄体支持是治疗小卵泡排卵以及未破裂卵泡黄素化的有效方法。

[关键词] 经阴道超声; 排卵监测; 小卵泡排卵; 未破裂卵泡黄素化; 促排卵治疗

[中图分类号] R711.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1009-1742(2015)06-0031-05

1 前言

目前, 全球约有10%~15%的育龄夫妇出现不育^[1]。其中50%由单纯女性因素所致, 而排卵障碍占女性不孕患者22%~42%^[2]。临床上主要通过经阴道B超监测来确诊排卵障碍患者, 而没有条件行经阴道B超监排的落后地区急需其他更简便预测排卵障碍的方法。同时, 对于排卵障碍患者再次监排结果一致率及促排卵治疗的效果报道不一。本研究主要对本生殖中心的正常排卵、小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化患者分别进行年龄、排卵前卵泡大小和基础性激素水平的分析比较, 以期能够发现预测排卵障碍的其他指标。并对本生殖中心的小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化患者再次监排一致率

及促排卵联合黄体支持治疗后正常排卵率和临床妊娠率进行回顾性分析, 以利于排卵障碍患者诊疗的改进和提高。

2 对象与方法

2.1 研究对象

选取武汉市第一医院妇产科生殖医学中心2014年1月至8月经阴道超声监测排卵的有生育要求患者350例, 均为自然周期。年龄20~43岁, 平均年龄(29.52±4.47)岁。排除未监测完整周期、无卵泡发育周期患者。

2.2 观察方法

1) 卵泡监测。经阴道B超并辅以尿促黄体生成素试纸。采用日本TOSHIBA TA312型超声仪于月

[收稿日期] 2015-04-27

[作者简介] 吴春林, 1979年出生, 男, 湖北鄂州市人, 博士, 医师, 主要研究方向为不孕不育的诊断与治疗; E-mail: chunlinwu_2010@hotmail.com

经来潮的第8~13天开始由专人用阴道探头监测卵泡发育,隔2~3天监测一次,当卵泡平均径线达到15 mm时每日经阴道B超监测一次,根据B超看到卵泡消失判断为排卵。

2)基础性激素测定。所有患者于来月经的第3天上午空腹静息状态下抽静脉血3 mL,采用化学发光法测定性激素5项(促卵泡生成素、促黄体生成素、泌乳素、睾酮和雌二醇)。武汉市第一医院基础性激素水平范围为:促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone, FSH) 2.5~10.2 IU/L;促黄体生成素(luteinizing hormone, LH) 1.9~12.5 IU/L;泌乳素(prolactin, PRL) 59.36~619.04 mIU/L;睾酮(testosterone, T) 0.49~2.64 nmol/L;雌二醇(estradiol, E₂) 71.57~529.21 pmol/L。

3)两种特殊类型排卵障碍的判定。小卵泡排卵的诊断标准为B超监测卵泡平均径<17 mm,第2天B超监测提示排卵。未破裂卵泡黄素化综合征的诊断标准为B超监测卵泡平均径>25 mm,持续增大而不破裂,包膜逐渐增厚,界限模糊,张力降低,囊泡内无回声区逐渐消失出现细弱光点,直至下次月经来潮后囊肿才逐渐萎缩消失。

4)促排卵联合黄体支持方案。小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化的患者,于月经第3天检查阴道B超,了解有无大卵泡及囊肿。确定无大卵泡及囊肿后,告知促排卵风险,经患者同意,于当天口服克罗米芬50 mg,连续5天,于月经第9天开始监测排卵,监测方法同前。待最大卵泡平均径线>18 mm时,行尿LH监测,如无强阳性则予以重组人绒毛膜

促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG) 0.25 mg皮下注射促使卵泡排出。排卵后常规予以黄体支持(黄体酮胶囊 100 mg/次,2次/日)。14天后,月经未来潮患者抽血查β-hCG,值>3IU/L确定妊娠,必要时48 h后复查β-hCG。确定妊娠后15~20天经腹部B超确定宫内孕囊证实临床妊娠。

2.3 统计学方法

采用SPSS13.0统计分析软件进行统计分析,计量资料采用*t*检验,*P*<0.05表示有统计学差异。

3 结果

1)正常排卵组、小卵泡排卵组以及未破裂卵泡黄素化组患者的临床特征。比较350例自然周期监测排卵的患者中,正常排卵258例(73.72%),小卵泡排卵65例(18.57%),未破裂卵泡黄素化27例(7.71%)。三组患者平均年龄、基础性激素(FSH、LH、PRL、T、E₂)水平均无显著性差异,而三组患者排卵前卵泡平均径有显著性差异(见表1)。

2)小卵泡排卵组以及未破裂卵泡黄素化组患者再次监排结果。92例自然周期监测显示排卵异常的患者,未干预再次自然周期监排后,小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化患者与初次监排结果一致率分别为89.23%(58/65)和92.59%(25/27)。

3)小卵泡排卵及未破裂卵泡黄素化患者促排卵治疗后正常排卵率和临床妊娠率,对于重复不能正常排卵的83例患者,经克罗米芬促排卵联合黄体支持,必要时予以人绒毛膜促性腺激素治疗后,小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化患者正常排卵率分

表1 不同组别患者一般临床特征比较

Table 1 Comparison of the general clinical characteristics in different groups of patients

组别	例数	年龄/岁	排卵前卵泡平均径/mm	FSH/(IU·L ⁻¹)	LH/(IU·L ⁻¹)	PRL/(mIU·L ⁻¹)	T/(nmol·L ⁻¹)	E ₂ /(pmol·L ⁻¹)
正常排卵组	258	29.48±4.43	19.16±1.69	6.68±2.05	5.4±3.43	260.55±132.4	1.29±0.7	183.76±201.72
小卵泡排卵组	65	30.09±4.54	15.48±1.02*	6.87±1.9	5.02±4.08	291.86±184.99	1.46±1.08	154.17±66.42
未破裂卵泡黄素化组	27	28.56±4.61	20.19±2.35 [△]	6.4±1.52	6.27±3.45	245±143.01	1.45±0.63	241.81±180.81
<i>F</i>		1.174	117.9	0.31	0.65	0.71	0.7	1.27
<i>P</i>		0.31	0.000	0.73	0.53	0.49	0.5	0.28

注:*为与正常组比较,*P*<0.01;△为与小卵泡排卵组比较,*P*<0.01

别为 70.69 %和 80 %，临床妊娠率分别为 29.31 %和 48 % (见表 2)。

表 2 排卵障碍患者促排卵治疗后正常排卵率和临床妊娠率

Table 2 The rates of normal ovulation and clinical pregnancy in the patients of ovulatory dysfunctions after ovarian stimulation

排卵障碍类型	例数	正常排卵率/%	临床妊娠率/%
小卵泡排卵	58	70.69(41/58)	29.31(17/58)
未破裂卵泡黄素化	25	80(20/25)	48(12/25)

4 讨论

本研究回顾性分析了本生殖中心不同类型卵泡监测患者年龄、排卵前卵泡大小和基础性激素水平差异,并观察了小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化患者经阴道 B 超再次监排情况。同时,对两次监排结果一致的排卵障碍患者进行克罗米芬促排卵治疗。发现年龄、基础性激素水平不能预测排卵障碍,经阴道 B 超监测根据排卵前径线大小及卵泡形态动态变化是诊断小卵泡排卵以及未破裂卵泡黄素化的直观方法。小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化患者未经治疗再发率高,促排卵治疗联能够明显提高小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化患者正常排卵率及临床妊娠率。

年龄是影响女性生育力的重要因素,随着年龄的增长,女性卵巢内的卵子数目逐渐减少,卵巢功能逐渐减退,卵子质量逐渐降低。而笔者的数据显示正常排卵、小卵泡排卵以及未破裂卵泡黄素化患者的平均年龄无统计学差异,说明年龄不能预测是否排卵,育龄期妇女都可能发生异常排卵。来月经的第 3 天属于卵泡早期,血循环中的激素水平称为基础性腺甾体激素水平,主要反映下丘脑-垂体-卵巢轴的功能是否正常,可以辅助诊断卵巢储备功能不足或衰竭,多囊卵巢综合症,高泌乳素血症等妇科内分泌疾病。笔者的数据显示平均年龄无差异的正常排卵、小卵泡排卵以及未破裂卵泡黄素化患者的基础性激素水平无显著性差异,说明基础性激素水平不能预测是否排卵,不能作为小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化的辅助诊断标准。

排卵障碍是引起不孕症和自然流产的最常见原因之一。目前,临床上只有妊娠或术中见到卵子

排出为诊断排卵的确定证据,其他方法只能作为诊断排卵的间接证据,而临床实施显然前者不适合,后者方法众多,可实施性强。间接诊断排卵的方法有:基础体温(BBT)的测定、宫颈粘液检查、围排卵期血清性激素测定(LH、E₂、P)、尿 LH 的测定、子宫内膜活检以及阴道 B 超监排。在上述检测方法中,阴道 B 超联合围排卵期血清性激素检测最为准确。但因为围排卵期血清性激素检测需要抽血,一方面费钱耗时,另一方面可能需要反复抽血,增加患者的心理和经济负担。阴道 B 超可以直接而形象地观察排卵前后卵泡形态和变化,可以提供有关排卵前卵泡大小和数量;且只有 B 超监排才能发现特殊类型的排卵障碍,比如小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化。所以本研究选择阴道 B 超对有生育要求患者进行监排,以便及时发现小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化。而对无法行经阴道 B 超监排地区可考虑使用围排卵期血清性激素测定(LH、E₂、P)监排,其可靠性有待进一步大样本量研究。

小卵泡排卵是排卵障碍的特殊类型之一,在 B 超监测排卵的育龄女性中发生率为 16.5 %~30 %^[3],而在不明原因不孕女性中发生率更高达 39.6 %~65 %^[3,4]。笔者的临床数据显示育龄女性小卵泡排卵率为 18.57 %,与文献报道相似。小卵泡排卵的重复出现率也较高,笔者的数据显示小卵泡排卵再发率高达 89.23 %,与文献报道 85 %相似^[5]。小卵泡排卵主要由于垂体促性腺激素分泌不足或提前出现的促黄体生成素峰值使得卵泡不能继续发育,进而提前出现排卵。这种卵子一般认为是不健康的卵子,不容易受精,一旦受精也更容易出现自然流产。卵泡成熟度被认为与卵泡大小呈正相关^[6],而小卵泡排卵的卵母细胞成熟率明显下降。降低受精率及抑制受精卵体外发育,降低妊娠率,增加流产风险。因此,有必要进行干预治疗。本研究通过克罗米芬联合黄体支持,必要时予以人绒毛膜促性腺激素对 58 例重复小卵泡排卵患者进行治疗,结果显示正常排卵率为 70.69 %,妊娠率为 29.31 %,高于文献报道经克罗米芬治疗后妊娠率 15.27 %~20 %的结果^[3,7],可能与笔者治疗了部分未达不孕标准的小卵泡排卵患者有关。该结果证实了克罗米芬促排卵治疗可有效的解决部分小卵泡排卵患者生育问题。

未破裂卵泡黄素化是排卵障碍类型之一,在 B 超监测排卵的育龄女性中发生率为 11.2 %^[8],在不

明原因不孕女性中发生率可达29.63%，重复出现率达57.14%^[9]。笔者的数据显示育龄妇女未破裂卵泡黄素化的发生率为7.71%，重复率为92.59%，可能与样本量有限以及选择人群为有生育要求育龄女性为主，而非不明原因不孕人群有关。未破裂卵泡黄素化主要由器质性或内分泌原因导致。器质性原因主要为盆腔粘连导致卵巢局部组织形态和血供发生变化，阻碍卵泡的破裂。目前，该类病因患者多半通过腹腔镜或开腹手术来进行病因诊断和治疗，或者经阴道B超引导下卵泡穿刺对症治疗。内分泌原因主要为垂体促性腺激素分泌失衡，排卵前LH无法形成峰值，进而导致卵泡成熟后无法排出。对于内分泌原因导致的未破裂卵泡黄素化，于卵泡大小成熟时根据抽血或验尿LH结果来确定病因，临床上主要通过补充人绒毛膜促性腺激素或促排卵治疗来提高卵泡排出率。本研究通过克罗米芬联合黄体支持，必要时予以人绒毛膜促性腺激素对25例患者进行治疗，结果显示正常排卵率为80%，妊娠率为48%，低于文献报道的经克罗米芬治疗后妊娠率为54.17%^[9]，可能原因与样本量过小，非针对不孕人群有关。

本研究结果提示基础性激素水平不能预测小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化，经阴道B超是最直观的检测方法。目前，小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化其发病机制、诊断标准和最佳治疗方案尚无统一标准，但由于其重复出现率高，会导致不孕或流产，所以B超监测发现后不建议试孕或期待观察。促排卵治疗被公认为治疗排卵障碍的最佳方法。克罗米芬是公认的诱发排卵的首选药物，其通过竞争结合下丘脑内的雌激素受体减弱雌激素对下丘脑的反馈抑制作用，进而促使垂体释放FSH、LH，最终促使卵泡发育成熟。由于克罗米芬半衰期长（约2周），卵泡生长后虽产生大量雌激素，但克罗米芬占据雌激素受体，从而不易提前出现黄体生成素峰，避免了小卵泡排卵出现。而内分泌异常引起未破裂卵泡黄素化与卵泡发育不良不能充分继发LH峰形成有关，克罗米芬可促进该类患者卵泡发育，有利于其LH峰形成。所以，本研究选择克罗米芬

来进行小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化的治疗。但克罗米芬可能仍不能充分激发部分该类型患者LH峰，进而需要对没有出现LH峰的患者在恰当时机注射人绒毛膜促性腺激素促进卵泡排出。排卵后，常规予以黄体支持，避免黄体功能不足。

综上所述，年龄和基础性激素水平不能预测小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化，经阴道B超是首选诊断小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化方法，无创低廉，操作简单方便。本研究发现，小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化重复率高，克罗米芬联合黄体支持，必要时予以人绒毛膜促性腺激素，被认为是有效的治疗方法。本研究提示克罗米芬促排卵治疗只能减少大部分患者小卵泡排卵和未破裂卵泡黄素化排卵障碍，另外促排卵治疗可能引起卵巢过度刺激综合症、自然流产、多胎妊娠、胎儿畸形、卵巢肿瘤等诸多不良反应。因此，寻找更为安全有效的治疗方法还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Manders M, McLindon L, Schulze B, et al. Timed intercourse for couples trying to conceive[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015,3:CD011345.
- [2] Luciano A A, Lanzone A, Goverde A J. Management of female infertility from hormonal causes[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2013, 123(Suppl 2):S9-17.
- [3] 翟志瑾,周丽颖,王树玉. 对小卵泡排卵不同助孕方式的相关研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2014,22(5):126-128.
- [4] 于晓莉,王 艳,赵丽文,等. 小卵泡排卵对不明原因不孕症黄体功能影响的观察[J]. *人民军医*, 2012,55(5):435-436.
- [5] 刘 伟,王丽岩. 不明原因不孕患者小卵泡排卵的诊治意义[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2007,3(2):94-95.
- [6] Chian R C, Chung J T, Downey B R, et al. Maturation and developmental competence of immature oocytes retrieved from bovine ovaries at different phases of folliculogenesis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2002,4:127-132.
- [7] 丁红丽,赵 芳,李红芳. 3种方法治疗小卵泡排卵的分析比较[J]. *河南科技大学学报(医学版)*, 2009,27(2):103-105.
- [8] Dal J, Vural B, Caliskan E, et al. Power Doppler ultrasound studies of ovarian, uterine, and endometrial blood flow in regularly menstruating women with respect to luteal phase defects[J]. *Fertil Steril*, 2005,84:224-227.
- [9] 邹丽华,李 莉,赖 欣,等. 经阴道超声监测不孕症患者自然月经周期卵泡发育的意义[J]. *西部医学*, 2011,23(5):969-971.

Ovulation detection by transvaginal ultrasound and ovulation induction for two types of ovulation disorder

Liu Li, Wu Chunlin, Hu Yajun

(Department of Assisted Reproductive Center of the First Hospital of Wuhan, Wuhan 430000, China)

[Abstract] Objective: To find out the general clinical characteristics from patients with normal ovulation, small follicular ovulation and luteinized unruptured follicle and observe the result of ovulation detection repeatedly and the effect of ovarian stimulation for later two types. Methods: Retrospective analyzing the difference of the patients' age, basal serum gonadal steroid hormones and follicle size before ovulation in the groups of normal ovulation ($n=258$), small follicular ovulation ($n=65$) and luteinized unruptured follicle ($n=27$). Then we observed the result of ovulation detection repeatedly by transvaginal ultrasound in the latter two groups. Finally, the ovulation induction with clomiphene citrate was carried out in the 58 cases of small follicles ovulation and 25 cases of luteinizing unruptured follicle which obtained the consistent results during the twice ovulation detection, we observed the rates of normal ovulation and clinical pregnancy in the two types of ovulatory dysfunctions. Results: Average age and basal serum Gonadal steroid hormones levels did not have significant difference ($P<0.01$) in the groups of normal ovulation, small follicular ovulation and luteinized unruptured follicle, average diameter of follicles before ovulation in the three groups had significant difference ($F=117.9$, $P<0.01$). Incidence rates of small follicular ovulation and luteinized unruptured follicle were 18.5 % and 7.71 % respectively. Both were detected repeatedly, repetition rates were 89.23 % and 92.59 % respectively. After combined induced ovulation by clomiphene with luteal support, normal ovulation rates were 70.69 % and 80 % in the groups of small follicular ovulation and unruptured follicle ovulation luteinized respectively, clinical pregnancy rates were 29.31 % and 48 % respectively. Conclusions: Small follicular ovulation and luteinized unruptured follicle are two special types of ovulatory dysfunctions, basal serum gonadal steroid hormones levels cannot predict ovulation, and transvaginal ultrasound is the most direct method to diagnose the small follicular ovulation and luteinized unruptured follicle. Without treatment, the repetition rate is high in the two types of ovulatory dysfunctions. Combined induced ovulation with luteal support is effective in the patients of the small follicular ovulation and luteinized unruptured follicle.

[Key words] transvaginal ultrasound; ovulation detection; small follicular ovulation luteinized; unruptured follicle; ovulation induction