生殖系统疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000933

腹腔镜卵巢打孔术与药物治疗克罗米酚抵抗的多囊卵巢综合征临床疗效的 Meta 分析

许　婷，杨　洁，白诗雨，宋　霁，金晶晶，肖国宏
（广州医科大学附属第三医院生殖医学中心、广东省生殖医学重点实验室、广州妇产科研究所、广东省产科重大疾病重点实验室，广州　510150）

【摘　要】目的：评估腹腔镜卵巢打孔术（laparoscopic ovarian drilling，LOD）与药物治疗克罗米酚抵抗的多囊卵巢综合征（clomiphene citrate resistant-polycystic ovarian syndrome，CCR-PCOS）临床疗效，为临床治疗提供依据。**方法**：检索 2000 年 1 月起至 2015 年 8 月 Pubmed、中国生物医学文献数据库、中国学术期刊全文数据库、万方数据库中有关 CCR-PCOS 通过 LOD 与药物治疗的随机对照试验的文献。运用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析，对两者的临床疗效包括多胎妊娠率、活胎率、妊娠率、流产率、排卵率、OHSS 发生率、子宫内膜厚度和正常月经周期率进行综合评估。**结果**：本研究纳入了 17 篇随机对照研究。Meta 分析结果表明：LOD 组的多胎妊娠率低于药物组（*RR*=0.22，95%*CI*=0.09~0.54，*P*=0.001），子宫内膜厚度小于药物组（*WMD*=-1.88，95%*CI*=-2.84~-0.91，*P*=0.000）；活胎率、妊娠率、流产率、排卵率、OHSS 发生率、和正常月经周期率 LOD 组和药物组间差异无统计学意义。**结论**：LOD 能降低多胎妊娠率，且减少子宫内膜厚度，但在活胎率、妊娠率、流产率、排卵率、OHSS 发生率、和正常月经周期率方面与药物组相似。本次结果受纳入研究质量限制，尚需更多高质量、大样本、多中心随机对照试验验证。

【关键词】腹腔镜下卵巢打孔术；克罗米酚抵抗；多囊卵巢综合征；Meta 分析
【中图分类号】R71　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2015-11-13

Clinical effect of laparoscopic ovarian drilling and medications in patients with clomiphene resistant polycystic ovary syndrome: a Meta-analysis

Xu Ting，Yang Jie，Bai Shiyu，Song Ji，Jin Jingjing，Xiao Guohong
(Department of Reproductive Medicine Centre of The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical UniversityGuangdong Provincial Key Laboratory of Reproductive MedicineGuangzhou Research Institute of Obstetrics and GynecologyGuangdong Provincial Key Laboratory for Major Obstetric Diseases)

【Abstract】*Objective*：To evaluate the effectiveness of the methods of induced ovulation in patients with clomiphene resistant polycystic ovary syndrome by laparoscopic ovarian drilling（LOD）or medications. ***Methods***：Data were obtained from Pubmed，CNKI，Wanfang database. All randomized controlled trials（RCTs）involving the effectiveness of laparoscopic ovarian drilling and medications in patients with clomiphene resistant polycystic ovary syndrome were included in the study. The RevMan 5.0 software package was used for the Meta-analysis. The clinical curative effect included multiple pregenanacy ratelive birth ratepregnancy ratemiscarriage rateincidence of ovarian hyperstimulation syndromeovulation ratemidcycle endometrial thickness，and regular menstruation. ***Results***：Seventeen randomized controlled trials were included. Meta-analysis showed that the multiple pregnancy rate of LOD groups were lower than that of medication group（*RR*=0.22，95%*CI*=0.09 to 0.54，*P*=0.001）. And the midcycle endometrial thickness of LOD groups was lower than that of medication group（*WMD*=-1.88，95%*CI*=-2.84 to -0.91，*P*=0.000）. Howeverthere was no difference in the live birth ratepregnancy ratemiscarriage rateincidence of ovarian hyperstimulation syndromeovulation rate and regular menstruation between LOD group and medication group. ***Conclusion***：LOD can reduce the multiple pregenanacy rate and midcycle endometrial thicknessbut the live birth ratepregnancy ratemiscarriage rateincidence of ovarian hyperstimulation syndromeovulation rate and regular menstruation between LOD group and medication group are similar.

【Key words】laparoscopic ovarian drilling；clomiphene citrate resistant；polycystic ovarian syndrome；Meta-analysis

作者介绍：许　婷，Email：912042609@qq.com，研究方向：生殖内分泌。
通信作者：肖国宏，Email：xiaogh66@163.com。

基金项目：广东省科技计划资助项目（编号：粤科规财字[2014]116 号 2013B021800188）；广东省人口计生委资助项目（编号：粤人口计生委[2013]30 号，20133064）；广东省生殖医学实验室建设资助项目（编号：粤科财字[2012]125 号）；广东省普通高校生殖与遗传重点实验室资助项目（编号：粤教科字[2011]85 号）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160513.0937.012.html（2016-05-13）

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种常见的女性内分泌疾病，约占无排卵性不孕因素中的 90%。对于稀发排卵和无排卵而要求妊娠的患者常需进行促排卵治疗或辅助生殖技术。克罗米酚(clomiphene citrate, CC)是治疗 PCOS 的一线药物，临床疗效较好。由于 CC 延缓子宫内膜和宫颈的雌激素受体降解，从而导致 15%~50%的患者出现宫颈黏液少子宫内膜薄的症状，且 15%~40%的患者出现 CC 抵抗[1]。CC 抵抗是指使用 150 mg 克罗米酚促排卵至少 3 个周期，CC 失败是指使用 CC 成功促排卵 6~9 个周期后仍未受孕[2]。据统计，50%~70%患者不同程度存在胰岛素抵抗及代偿性高胰岛素血症，而过量的胰岛素可促进卵巢和肾上腺雄激素的分泌。研究提示胰岛素抵抗不仅可促进患者的病理改变，且更易出现 CC 抵抗。有学者认为，药物如促性腺激素促排可能会过度刺激卵巢，增加卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)和多胎妊娠的风险。1984 年，Gjonnaess[3]首次提出腹腔镜卵巢打孔术(laparoscopic ovarian drilling, LOD)，该手术创伤范围小，手术时间短，腹腔粘连少。研究指出 LOD 的排卵率为 30%~90%，与促性腺激素药物促排效果相似，但其副作用少[4]。目前，LOD 诱发排卵的作用机理尚不完全明确。本文旨在比较 LOD 与药物治疗克罗米酚抵抗的 PCOS 患者(clomiphene citrate resistant-PCOSCCR-PCOS)后的临床疗效，分析其安全性、有效性为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

(1)研究类型：随机对照研究(randomized controlled trials, RCTs)。(2)研究对象：结合鹿特丹标准、临床特征、B 超，对克罗米酚(100~150 mg/d)产生抵抗的无排卵的 PCOS 不孕患者。(3)干扰措施：LOD 组仅用腹腔镜卵巢打孔术治疗，通常取 2~3 个下腹部切口进行腹腔镜操作。采用单级电烙针在每侧卵巢上打孔，深约 6~8 mm，应尽量避免损害卵巢皮质。打孔时避开卵巢门，减少出血的风险和破坏卵巢血供。药物组包括用 CC、克罗米酚和二甲双胍、CC 和芳香酶抑制剂、二甲双胍或促性腺激素治疗。(4)观察指标：主要评价结果为多胎率和活胎率，次要评价结果为妊娠率、流产率、OHSS 发生率、排卵率、子宫内膜厚度和正常月经周期率。(5)文献发表年限 2015 年 8 月以来，研究开展时间不限，原始研究样本量不限。

1.2 排除标准

(1)发表文献的重复；(2)以非 PCOS 患者及安慰剂作为对照组的研究或后期给予体外授精的研究被排除；(3)失访率超过 20%的临床研究；(4)质量评估差的文献。

1.3 文献检索

采用计算机检索 Pubmed、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(CECDB)。检索年限为 2000 年 1 月起至 2015 年 8 月。外文检索词：laparoscopic ovarian drilling, LOD, PCOS, polycystic ovary syndrome, clomiphene citrate, gonadtrophin, metformin, aromatase inhibitors, rosigtazone。中文检索词：腹腔镜卵巢打孔术，多囊卵巢综合症，克罗米酚，促性腺激素，二甲双胍，芳香酶抑制剂，他莫昔芬。检索语言：英文和中文。按照文献检索要求对不同数据库制定与之相应的检索策略，搜集有关 LOD 与药物治疗 CCR-PCOS 临床疗效的文献。

1.4 文献筛选与数据提取与质量评估

由 2 位研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献，用事先设计的资料提取表格提取信息，如遇分歧，通过协商或由第 3 位研究者解决分歧。如研究报告的资料不全，则进一步与作者联系获取。由 2 名研究人员独立按照 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版 RCT 的质量评估标准评价纳入研究质量：①随机方法是否正确；②是否有隐藏方案；③是否采用盲法；④是否描述失访、退出；⑤是否有选择性报告[5]。

1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.0 软件进行数据处理。计数资料采用相对危险度(RR)，计量资料采用加权均数差(*WMD*)，区间估计均采用 95%可信区间(confidence intervals, *CI*)，采用 χ^2 检验对研究间进行异质性检验，若存在异质性(I^2>50%，P<0.1)，应首先分析异质性的来源，对可能导致异质性进行亚组分析，如无临床异质性采用随机效应模型进行合并分析。若无异质性(I^2≤50%，P≥0.1)，采用固定效应模型进行合并分析。当纳入文献足够时，则采用倒漏斗图判断是否存在发表偏倚。

2 结 果

2.1 检索结果

根据拟定的检索词在各数据库及补充获得相关文献 160 篇，其中英文文献 158 篇，中文文献 2 篇。通过阅读文题、摘要，再阅读全文，最终 17 篇英文文献[6-22]符合纳入标准。文献筛选流程及结果见图 1。

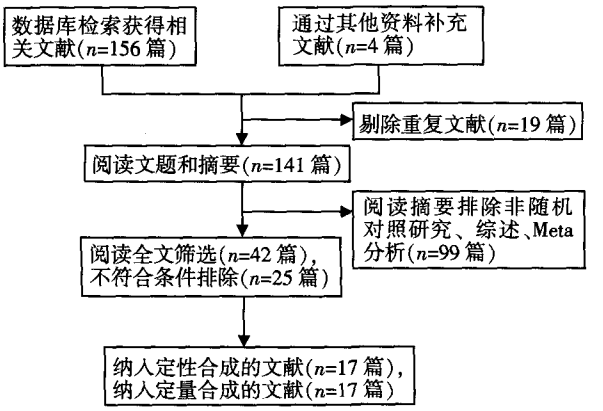


图 1 文献筛选流程及结果

Fig.1 Process and results of literature screening

2.2 纳入研究的基本特征和质量评估

符合纳入标准的相关文献有 17 篇，文献基本临床资料见表 1，质量评估见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab.1 Basic characteristics of trials included in Meta-analysis

纳入研究	样本量	LOD组/药物组患者年龄(年)	治疗方式	手术组方法	药物组使用方法	随访时间	观察指标
Farquhar 2002[6]	50(29/21)	29.6 ± 4.7 /29.6 ± 4.2	LOD vs Gonadotrophin	腹腔镜下透热疗法进行卵巢打孔	HMG/rFSH起始剂量 75IU/d，3 个周期	LOD组：6 个月 Gonadotrophin 组：3 个周期	多胎率、妊娠率、流产率、活胎率、排卵率、OHSS 发生率
Bayram 2004[7]	168(83/85)	28.5 ± 3.7 /28.7 ± 4.1	LOD vs Gonadotrophin	根据卵巢大小，每侧卵巢打孔数 5～10 个，若 8 周后无排卵，服用克罗米酚 1 个周期。若仍无排卵，服用 75 IU/d，6 个周期	rFSH起始剂量 75 IU/d，6 个周期	12个月	多胎率、妊娠率、流产率、活胎率、OHSS 发生率
Kaya 2005[8]	35(17/18)	26.3 ± 4.3 /25.6 ± 4.08	LOD vs Gonadotrophin	腹腔镜下透热疗法进行卵巢打孔	剂量不详，3 个周期	LOD组：6 个月 Gonadotrophin 组：6 个周期	多胎率、妊娠率、OHSS 发生率、正常月经周期率
De 2015[9]	78(35/43)	28.57 ± 3.49 /28.14 ± 3.13	LOD vs Gonadotrophin	根据卵巢大小，每侧卵巢打孔数 5～12 个	HMG起始剂量 37.5 IU/d，3 个周期	LOD组：6 个月 Gonadotrophin 组：6 个周期	多胎率、妊娠率、活胎率
Amer 2009[10]	72(36/36)	28.1 ± 4.3 /29.1 ± 4.8	LOD vs Clomiphene citrate	每侧卵巢打孔数 4 个，若 6～8 周无排卵，再服用克罗米酚 150 mg/d，共 5 天	克罗米酚 50～150 mg/d，共 5 d，6 个周期；若无排卵则行卵巢打孔术	12个月	多胎率、妊娠率、流产率、活产率、OHSS 发生率
Hashim 2011[11]	176(87/89)	26.3 ± 2.6 /25.2 ± 2.4	LOD vs Clomiphene citrate	每侧卵巢打孔数 4 个	克罗米酚 50～150 mg/d，共 5 d，6 个周期	LOD组：6 个月 Clomiphene citrate 组：6 个周期	多胎率、妊娠率、流产率、活产率、正常月经周期率
Palomba 2004[12]	109(55/54)	27.5 ± 2.4 /26.8 ± 2.2	LOD vs Clomiphene citrate+metformin	根据卵巢体积，每侧卵巢打孔数 3～6 个，若 6～8 周无排卵，再服用克罗米酚 150mg/d，共 5 天	二甲双胍 850 mg/次，bid，若 6 个月内无排卵，则服用克罗米酚 150 mg/d，共 5 天	LOD组：6 个月 itrate+metformin 组：6 个周期 Clomiphene c	多胎率、妊娠率、流产率、活产率、排卵率、子宫内膜厚度、正常月经周期率
Palomba 2010[13]	47(24/23)	28.2 ± 4.3 /27.5 ± 4.8	LOD vs Clomiphene citrate+metformin	根据卵巢体积，每侧卵巢打孔数 3～6 个	二甲双胍 850 mg/d，共 1 周，然后 850 mg/次，bid，共 1 周；后于月经第 3 天服克罗米酚 100 mg/d，共 5 d，若无排卵加至 150 mg/d，最多达 6 个周期	LOD组：6 个月 Clomiphene citrate+metformin 组：6 个周期	多胎率、妊娠率、流产率、活产率、排卵率
Abu Hashim 2011[14]	282 (144/138)	27.2 ± 2.5 /26.5 ± 2.3	LOD vs Clomiphene citrate+metformin	每侧卵巢打孔数 4 个	二甲双胍 500 mg/次，tid，共 6～8 周；后于月经第 3 天服克罗米酚 100 mg/d，共 5 天；若无排卵加至 150 mg/d，最多达 6 个周期	LOD组：6 个月 Clomiphene citrate+metformin 组：6 个周期	多胎率、妊娠率、流产率、排卵率、OHSS 发生率、子宫内膜厚度、正常月经周期率
Hashim 2010[15]	260 (132/128)	27.3 ± 2.6 /26.4 ± 2.4	LOD vs Aromatase inhibitors	每侧卵巢打孔数 4 个	来曲唑于月经第 3 天服用，2.5 mg/d，共 5 天，6 个周期	LOD组：6 个月 Aromatase inhibitors 组：6 个周期	多胎率、妊娠率、流产率、活产率、OHSS 发生率、正常月经周期率
Abdellah 2011[16]	147(73/74)	23.9 ± 3.2 /23.6 ± 3.2	LOD vs Aromatase inhibitors	根据卵巢体积，每侧卵巢打孔数 4～6 个	来曲唑于月经第 3 天服用，5 mg/d，共 5 天，最多达 6 个周期	LOD组：6 个月 Aromatase inhibitors 组：6 个周期	多胎率、妊娠率、流产率、活产率、子宫内膜厚度
Roy 2010[17]	43(21/22)	28.42 ± 3.65 /27.32 ± 4.25	LOD vs Clomiphene citrate+rosiglatazone	单侧卵巢打孔 5 个，另服多元维生素，bid 和克罗米酚 100 mg/d，共 5 d	罗格列酮 4 mg/次，bid；克罗米酚 100 mg/d，共 5 天	LOD组：6 个月 Clomiphene citrate+rosiglatazone 组：6 个周期	多胎率、妊娠率、流产率、排卵率、OHSS 发生率
Zakherah 2010[18]	150(75/75)	25.6 ± 4.1 /25.6 ± 3.5	LOD vs Clomiphene citrate+tamoxifen	根据卵巢体积，每侧卵巢打孔数 4～6 个	克罗米酚 150 mg/d，他莫昔芬 40 mg/d，共 5 天	LOD组：6 个月 Clomiphene citrate+tamoxifen 组：6 个周期	妊娠率、流产率、子宫内膜厚度、排卵率
Palomba 2005[19]	28(20/8)	25.4 ± 2.4 /27.2 ± 2.2	LOD vs Metformin	打孔数不详	二甲双胍使用剂量不详	LOD组：6 个月 Metformin 组：6 个周期	多胎率、妊娠率、流产率、活产率、正常月经周期率
Ashrafinia 2009[20]	126(63/63)	26.54 ± 4.72 /25.13 ± 3.47	LOD vs Metformin	每侧卵巢打孔数 4 个	二甲双胍 1 500 mg/d，共 6 个周期	LOD组：6 个月 Metformin 组：6 个周期	正常月经周期率
Hamed 2010[21]	110(55/55)	24.3 ± 4.5 /23.6 ± 2.6	LOD vs Metformin	根据卵巢体积，每侧卵巢打孔数 4～8 个	二甲双胍 1 500 mg/d，共 6 个周期	LOD组：30 周 Metformin 组：6 个周期	妊娠率、流产率、排卵率、正常月经周期率
Wang 2015[22]	110(55/55)	24.3 ± 4.5 / 23.6 ± 2.6	LOD vs Metformin	根据卵巢体积，每侧卵巢打孔数 4～8 个	二甲双胍 1 500 mg/d，共 6 个周期	LOD组：30 周 Metformin 组：6 个周期	妊娠率、流产率、排卵率、正常月经周期率

表 2 纳入研究的质量评估

Tab.2 Risks for bias in included studies

纳入研究	随机	分配隐藏	双盲	失访/退出	选择性报告
Farquhar 2002[6]	是	是	否	否	不清楚
Bayram 2004[7]	是	是	否	否	不清楚
Kaya 2005[8]	是	是	否	否	不清楚
De 2015[9]	是	是	是	否	否
Amer 2009[10]	是	是	否	否	是
Hashim 2011[11]	是	是	是	否	是
Palomba 2004[12]	是	不清楚	是	否	不清楚
Palomba 2010[13]	是	是	否	否	不清楚
Abu Hashim 2011[14]	是	是	否	否	不清楚
Hashim 2010[15]	是	是	是	否	否
Abdellah 2011[16]	是	是	否	否	否
Roy 2010[17]	是	不清楚	是	是	不清楚
Zakherah 2010[18]	是	不清楚	否	否	不清楚
Palomba 2005[19]	是	是	否	否	否
Ashrafinia 2009[20]	是	是	否	否	是
Hamed 2010[21]	是	是	否	否	不清楚
Wang 2015[22]	是	不清楚	是	否	否

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 主要评价指标—多胎妊娠率 共纳入 13 项研究，LOD 组间多胎妊娠率在 0~9.5%之间，药物组在 0~11.5%之间。图 2 所示各研究组间具有同质性（P=0.480，I^2=0%），故采用固定效应模型。结果显示 RR=0.22，95%CI=0.09~0.54，P=0.001。LOD 组多胎妊娠率（0.56%）小于药物组（3.56%），差异有统计学意义。在 6 个亚组中，LOD 组与促性腺激素组相比差异有统计学意义（RR=0.16，95%CI=0.05~0.60，P=0.006），LOD 组与 CC 组、CC+二甲双胍组、芳香酶抑制剂组、CC+他莫昔芬组及二甲双胍组相比，差异无统计学意义。

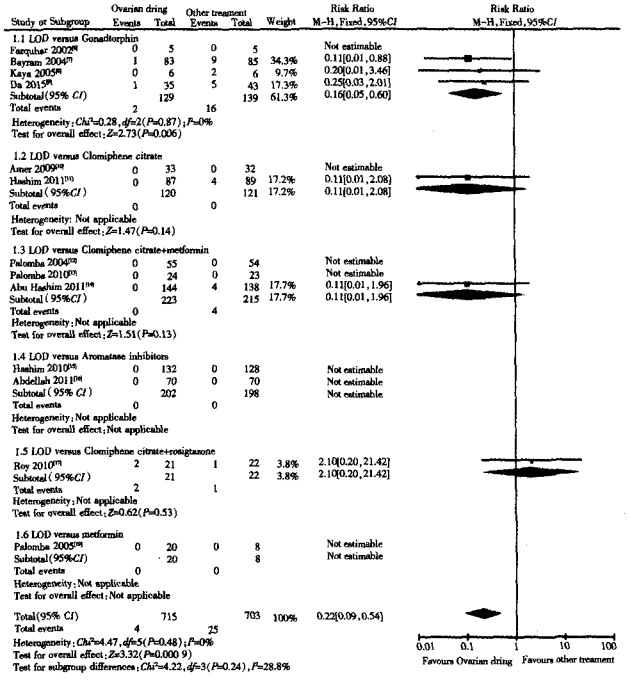


图 2 2 组 PCOS 患者多胎妊娠率的比较

Fig.2 Comparison of multiple pregnancy rate between two groups

2.3.2 主要评价指标—活胎率 共纳入 12 项研究，图 3 所示，各项研究间具有同质性（P=0.520，I^2=0），故采用固定效应模型。结果发现：合并效应量 RR=0.93，95%CI=0.82~1.05，P=0.240；说明 LOD 组活产率（40.78%）与药物组（45.44%）相比，差异无统计学意义。

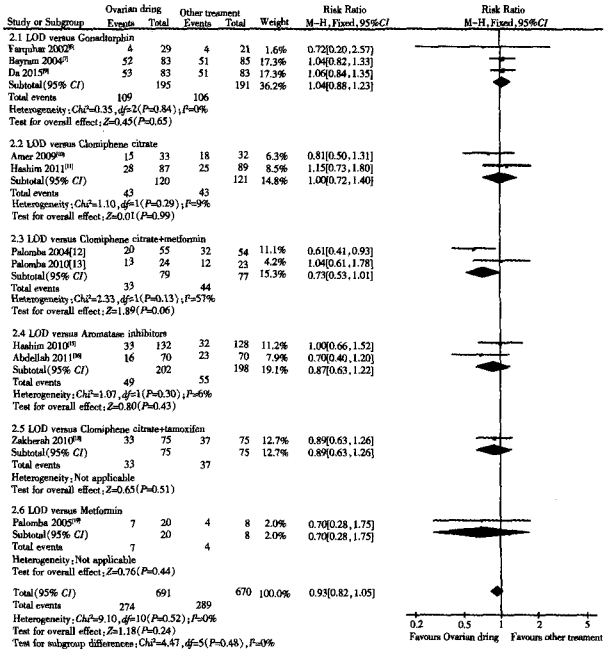


图 3 2 组 PCOS 患者活胎率的比较

Fig.3 Comparison of live birth rate between two groups

2.3.3 次要指标—临床妊娠率 共纳入 16 项研究，图 4 所示，各项研究具有同质性（P=0.420，I^2=3%），故采用固定效应模型。结果发现：合并效应量 RR=1.00，95%CI=0.91~1.10，P=1.000；合并后使用 LOD 组妊娠率（46.51%）与药物组（46.37%）相比，差异无统计学意义。

2.3.4 次要评价指标—流产率 共纳入 16 项研究，图 5 所示，各项研究间具有同质性（P=1，I^2=0），故采用固定效应模型。结果发现：合并效应量 RR=1.25，95%CI=0.90~1.74，P=0.19；说明后 LOD 组流产率（7.85%）与药物组（6.09%）相比，差异无统计学意义。

2.3.5 次要评价指标—OHSS 发生率 共纳入 7 项研究，图 6 所示，各项研究间具有同质性（P=0.77，I^2=0%），故采用固定效应模型。结果发现：合并效应量 RR=0.14，95%CI=0.02~1.06，P=0.06；说明 LOD 组 OHSS 发生率（0%）与药物组（1.36%）相比，差异无统计学意义。

2.3.6 次要评价指标—排卵率 共纳入 8 项研究，图 7 所示，各项研究间具有同质性（P=0.54，I^2=0），故采用固定效应模型。结果发现：合并效应量 RR=1.09，95%CI=0.98~1.20，P=0.11；说明 LOD 组排卵率（62.23%）与药物组（57.34%）相比，差异无统计学意义。

2.3.7 次要评价指标—子宫内膜厚度 共纳入 3 项研究，图 8 所示，各项研究间存在异质性（P<0.05，I^2=96%）。根据各研究的临床分析，纳入标准无明显差异，因内膜厚度的测量易受主观因素的影响，采用随机效应模型进行分析。结果发现：WMD=−1.88，95%CI=−2.84~−0.91，P=0.000，菱形位于无效

线的左侧，说明 LOD 组子宫内膜厚度低于药物组，差异有统计学意义。

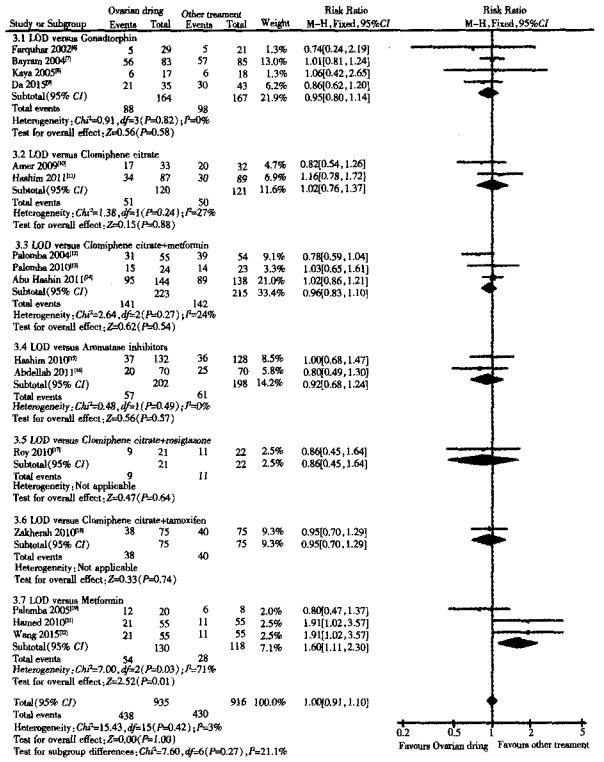


图 4　2 组患者妊娠率的比较

Fig.4　Comparison of pregnancy rate between two groups

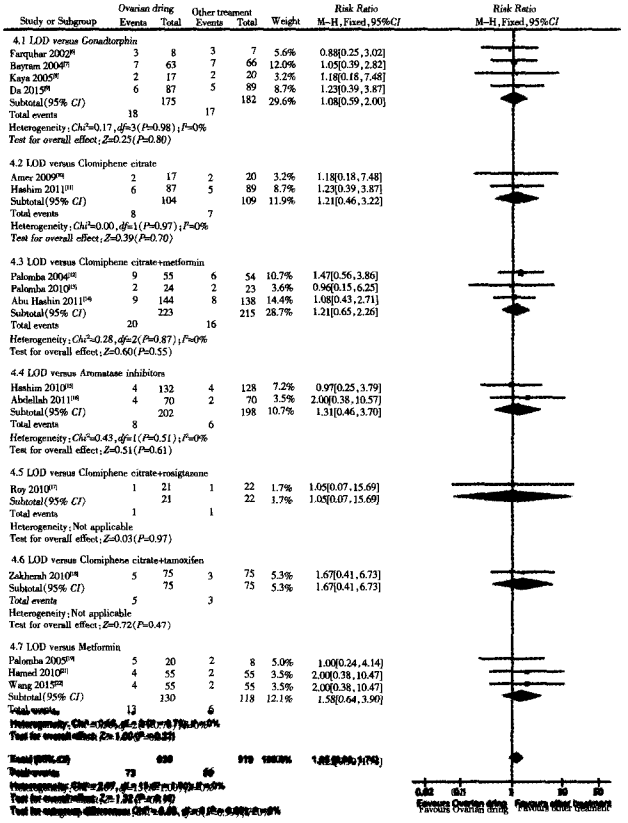


图 5　2 组患者流产率的比较

Fig.5　Comparison of the risk of miscarriage rate between two groups

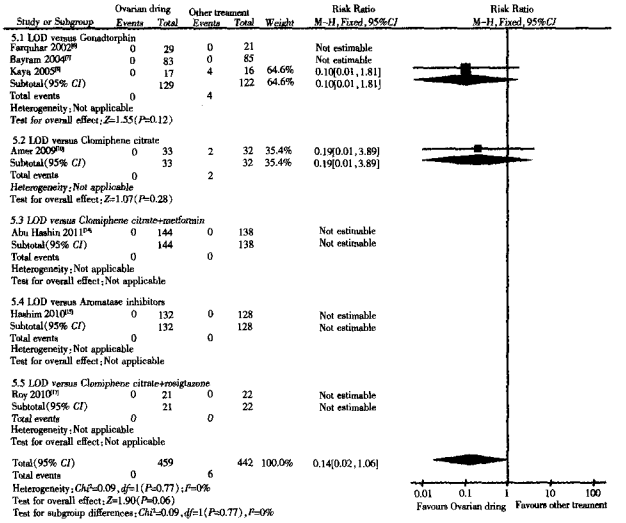


图 6　2 组患者 OHSS 发生率的比较

Fig.6　Comparison of the risk of OHSS between two groups

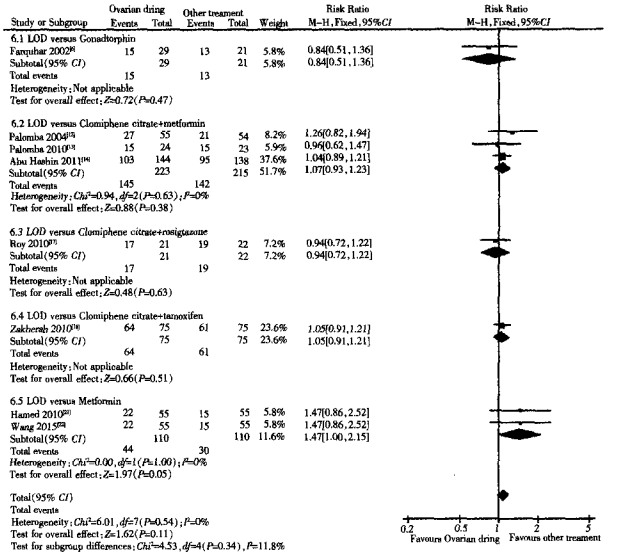


图 7　2 组患者排卵率的比较

Fig.7　Comparison of ovulation rate between two groups

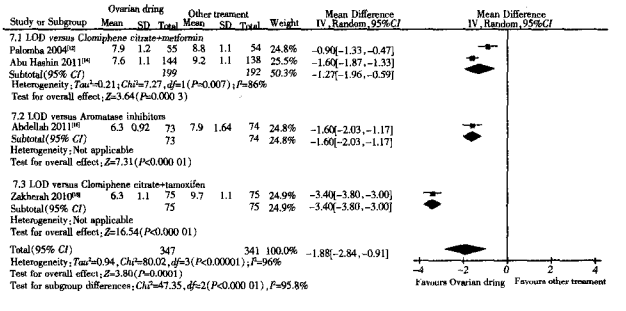


图 8　2 组患者子宫内膜厚度的比较

Fig.8　Comparison of midcycle endometrial thickness between two groups

2.3.8　次要评价指标—正常月经周期率　共纳入 4 项研究，图 9 所示，各项研究间存在异质性（P=0.02，I^2=59%），故采用随机效应模型。结果发现：RR=1.13，95%CI=0.89~1.45，P=

0.320，说明 LOD 组正常月经周期率(59.5%)与药物组(55.6%)相比，差异无统计学意义。而在 4 个亚组中 LOD 组与 Gn 组相比（*RR*=6.00，95%*CI*=1.59~22.62，*P*=0.008），差异有统计学意义。

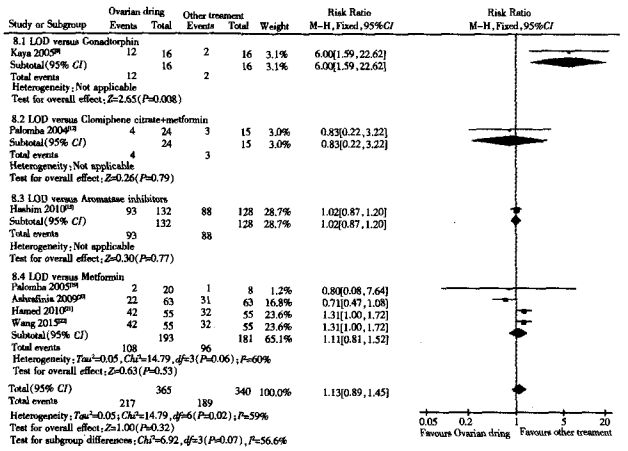


图 9　2 组患者正常月经周期率的比较

Fig.9　Comparison of regular menstruation between two groups

2.4　发表性偏倚分析

绘制纳入本文中主要指标活胎率和次要评价指标妊娠率文献的漏斗图，以各研究的 RR 对数值为横坐标、RR 对数值标准误的倒数为纵坐标。如图 10、图 11 可见，散点分布均匀，左右对称性尚好，不存在明显的偏倚。

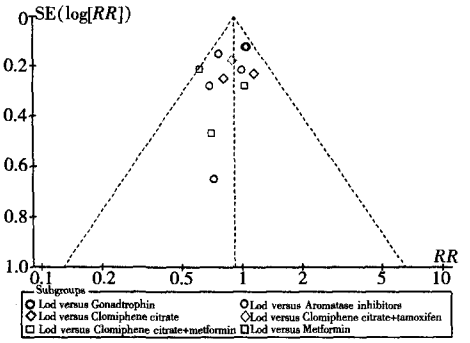


图 10　纳入活胎率文献偏倚性的漏斗图

Fig.10　Funnel plot of publication bias of live birth rate

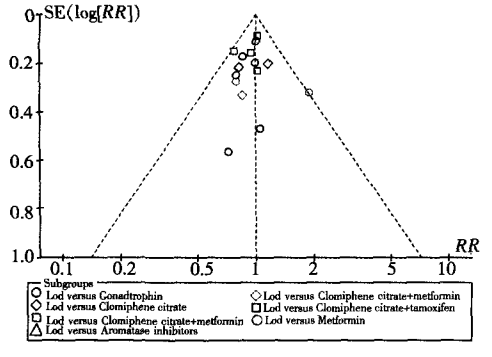


图 11　纳入妊娠率文献偏倚性的漏斗图

Fig.11　Funnel plot of publication bias of pregnancy rate

3　讨　论

本研究搜集自 2000 年 1 月至 2015 年 8 月间发表的有关 LOD 与药物治疗 CCR-PCOS 临床疗效的 RCTs，共 17 篇符合入选标准。文献[6-9]为 LOD 与促性腺激素临床疗效的比较，[10-11]为 LOD 与CC 临床疗效的比较，[12-14]为 LOD 与 CC+二甲双胍临床疗效的比较，[15-16]为 LOD 与芳香化酶抑制剂临床疗效的比较，[17]为 LOD 与 CC+罗格列酮临床疗效的比较，[18]为 LOD 与 CC+他莫昔芬临床疗效的比较，[19-22]为 LOD 与二甲双胍临床疗效的比较。其中 13 篇研究报道了多胎妊娠率，12 篇报道了活胎率，16 篇报道了临床妊娠率和流产率，7 篇报道了 OHSS 发生率，8 篇报道了排卵率，3 篇报道了治疗后子宫内膜厚度情况，4 篇报道了正常月经周期率。

腹腔镜卵巢打孔术是近年来治疗 PCOS 较常见手术，其损伤小、恢复快，同时能了解盆腔及输卵管等情况并给予治疗的优点。欧洲人类生殖学会和美国生殖医学学会赞助的 PCOS 共识研讨会上指出，LOD 作为 CCR-PCOS 患者的二线治疗，与促性腺激素促排卵效果相当[23]。此外，大量研究表明 LOD 可改善 PCOS 患者的内分泌状态。其破坏卵巢间质，降低血清雄激素水平，重建下丘脑和垂体反馈机制，LH 浓度降低，提高卵子质量和子宫内膜容受性，从而诱发排卵、提高妊娠率、降低流产率[24]。并且 LOD 可降低卵巢间质血管内皮生长因子和 IGF-1 的水平，减少 OHSS 发生率[25]。但是，LOD 可能会带来术后的粘连及影响卵巢储备功能[26]。CC 作为 PCOS 患者一线促排卵药物，其排卵率、妊娠率、活产率高，但部分患者存在 CC 抵抗。促性腺激素是常用的促排卵药，但可引起大量卵泡同时生长发育，易形成过度反应，导致卵巢过度刺激综合征的发生。来曲唑作为第三代芳香酶抑制剂，用于治疗 CC 抵抗的无排卵患者，其抑制雌激素的合成而不减少雌激素受体，从而不影响宫颈和子宫内膜的黏液的分泌[27]。二甲双胍和罗格列酮均是胰岛素增敏剂可有效减少患者胰岛素抵抗，提高排卵率，并改善 PCOS 患者临床和生化指标[28-29]。欧洲人类生殖学会和美国生殖医

学学会赞助的 PCOS 共识研讨会上指出，二甲双胍应限用于糖耐量受损，原因基于二甲双胍主要用途并不在于提高排卵率和活产率[23]。

本文重在比较 LOD 组与药物组对 CCR-PCOS 患者的多胎妊娠率、活胎率、妊娠率、流产率、OHSS 发生率、排卵率、子宫内膜厚度和正常月经周期率。对符合标准的 17 篇文献进行系统分析，结果显示，LOD 组的多胎率低于药物组，差异有统计学意义，可能与术后单一卵泡周期恢复有关；子宫内膜厚度小于药物组，差异有统计学意义，可能是 LOD 组对雌激素水平的恢复更显著，其降低雄激素水平，使雄烯二酮转化为雌酮的量减少，循环中雌激素水平恢复正常[30]，减少子宫内膜厚度。而 LOD 组的活胎率、妊娠率、流产率、排卵率、OHSS 发生率、和正常月经周期率与药物组疗效相当，差异无统计学意义。在这 8 个指标中，子宫内膜厚度和正常月经周期率的文献间存在异质性，从分析结果可以看出，异质性可能来自于各亚组间的异质性，同时这两种指标存在一定的主观判断性。此外在正常月经周期率指标中，LOD 组高于 Gn 组，但该结论仅含 1 篇研究，且样本量小，尚分析需更多大样本随机对照研究来评估此项指标。

总之，LOD 可降低多胎妊娠率，改善子宫内膜厚度。但本研究尚存在一定局限性，在纳入的文献中均为英文文献，无中文文献，会产生一定偏倚，且检索数据库较少，可能遗漏部分文献。而且纳入研究的大部分文献实施双盲，这降低了研究的质量。

此外，基于各数据的样本量小，各研究临床观察指标不够全面、高质量的 RCTs 研究有限，尚需更多的 RCTs 研究来进一步证实 LOD 与药物治疗对 CCR-PCOS 的疗效和机理，不仅侧重于活产率和妊娠率，还应关注多胎妊娠率、流产率、OHSS 发生率、排卵率、正常月经周期情况和 LOD 可能带来的不利影响如卵巢早衰，为治疗 CCR-PCOS 提供一条安全有效的途径。

参 考 文 献

[1] Brown J, Farquhar C, Beck J, et al. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, 4: CD00224.

[2] Mitra S, Nayak PK, 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.

[3] Gjonnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope[J]. Fertil Steril, 1984, 41(1): 20-25.

[4] Seow KM, Juan CC, Hwang JL, et al. Laparoscopic surgery in polycystic ovary syndrome: reproductive and metabolic effects[J]. Semin Reprod Med, 2008, 26(1): 101-110.

[5] Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011][M]. The Cochrane Collaboration, 2011: 1-552.

[6] Farquhar CM, Williamson K, Gudex G, et al. A randomized controlled trial of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotropin therapy for women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome[J]. Fertil steril, 2002, 78(2): 404-411.

[7] Bayram N, Van Wely M, Kaaijk E M, et al. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial[J]. BMJ, 2004, 328(7433): 192.

[8] Kaya H, Sezik M, Ozkaya O. Evaluation of a new surgical approach for the treatment of clomiphene citrate-resistant infertility in polycystic ovary syndrome: laparoscopic ovarian multi-needle intervention[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2005, 12(4): 355-358.

[9] De Frène V, Gerris J, Weyers S, et al. Gonadotropin therapy versus laparoscopic ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome patients: a retrospective cost-effectiveness analysis[J]. Gynecol Obstet Invest, 2015, 80(3): 164-169.

[10] Amer SA, Li TC, Metwally M, et al. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2009, 24(1): 219-225.

[11] Hashim HA, Foda O, Ghayaty E, et al. Laparoscopic ovarian diathermy after clomiphene failure in polycystic ovary syndrome: is it worthwhile? A randomized controlled trial[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 284(5): 1303-1309.

[12] Palomba S, Orio F, Nardo L, et al. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: A prospective parallel randomized double blind placebo controlled trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(10): 4801 - 4809.

[13] Palomba S, Falbo A, Battista L, et al. Laparoscopic ovarian diathermy vs clomiphene citrate plus metformin as second-line strategy for infertile anovulatory patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial[J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 202(6): 577.e1-8.

[14] Abu Hashim H, El Lakany N, Sherief L. Combined metformin and clomiphene citrate versus laparoscopic ovarian diathermy for ovulation

induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2011, 37(3): 169-177.

[15] Hashim HA, Mashaly AM, Badawy A. Letrozole versus laparoscopic ovarian diathermy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial [J]. Arch Gynecol Obstet, 2010, 282(5): 567-571.

[16] Abdellah MS. Reproductive outcome after letrozole versus laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome[J]. Int J Gynecol Obstet, 2011, 113(3): 218-221.

[17] Roy KK, Baruah J, Sharma A, et al. A prospective randomized trial comparing the clinical and endocrinological outcome with rosiglitazone versus laparoscopic ovarian drilling in patients with polycystic ovarian disease resistant to ovulation induction with clomiphene citrate[J]. Arch Gynecol Obstet, 2010, 281(5): 939-944.

[18] Zakherah MS, Nasr A, El Saman AM, et al. Clomiphene citrate plus tamoxifen versus laparoscopic ovarian drilling in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome[J]. Int J Gynecol Obstet, 2010, 108(3): 240-243.

[19] Palomba S, Orio F, Falbo A, et al. Metformin administration and laparoscopic ovarian drilling improve ovarian response to clomiphene citrate (CC) in oligo-anovulatory CC-resistant women with polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol, 2005, 63(6): 631-635.

[20] Ashrafinia M, Hosseini R, Moini A, et al. Comparison of metformin treatment and laparoscopic ovarian diathermy in patients with polycystic ovary syndrome[J]. Int J Gynecol Obstet, 2009, 107(3): 236-239.

[21] Hamed HO, Hasan AF, Ahmed OG, et al. Metformin versus laparoscopic ovarian drilling in clomiphene-and insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome[J]. I Int J Gynecol Obstet, 2010, 108(2): 143-147.

[22] Wang XH, Wang JQ, Xu Y, et al. Therapeutic effects of metformin and laparoscopic ovarian drilling in treatment of clomiphene and insulin-resistant polycystic ovary syndrome[J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 291(5): 1089-1094.

[23] Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2008, 23(3): 462 - 477.

[24] Cocksedge KA, Li TC, Saravelos SH, et al. A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage[J]. Reprod Biomed Online, 2008, 17(1): 151 - 160.

[25] Amin AF, Abd el-Aal DE, Darwish AM, et al. Evaluation of the impact of laparoscopic ovarian drilling on Doppler indices of ovarian stromal blood flow, serum vascular endothelial growth factor, and insulin-like growth factor-1 in women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2003, 79(4): 938-941.

[26] Abu Hashim H, Al-Inany H, De Vos M, et al. Three decades after Gjönnaess's laparoscopic ovarian drilling for treatment of PCOS; what do we know? An evidence-based approach[J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288(2): 409-422.

[27] Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(3): 760-771.

[28] Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitizing drugs (metformin, trogletazone, rosigliotazone, pioglitazone, D-chiroinos- itol) for polycystic ovary syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003(3): CD003053.

[29] Norman RJ. Editorial: Metformin-comparison with other therapies in ovulation induction in polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(10): 4797-4800.

[30] Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(7): 2434-2438.

（责任编辑：张辉洁）