

炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者排卵的影响

徐 岚*,熊 煜(咸宁市中心医院妇产科,湖北 咸宁 437000)

中图分类号 R711.75 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)24-3368-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.24.18

摘要 目的:探讨炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍对多囊卵巢综合征(PCOS)患者排卵的影响。方法:184例PCOS患者随机分为对照组(92例)和观察组(92例)。对照组患者于月经开始第5天起口服炔雌醇环丙孕酮片1片,每日1次,连用21d后停药,并于撤退性出血第5天起开始下一周期治疗,连续治疗3个月经周期。观察组患者在对照组治疗的基础上口服二甲双胍片3片,每日1次,月经期间不停药,连用3个月经周期。治疗3个月经周期后,两组患者均开始促排卵治疗[(第4个月经周期的月经开始第5天起,口服克罗米芬50~100 mg,连用5 d,或肌肉注射人绝经后促性腺激素75~150 U,待优势卵泡直径为(19.0±2.0)mm时肌肉注射人绒毛膜促性腺激素10 000 U,继续监测排卵情况,同时观察是否发生卵巢过度刺激综合征(OHSS)]。观察两组患者治疗前后的体质指数(BMI)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、催乳素(PRL)、雌二醇(E₂)、睾酮(T)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),记录妊娠率、排卵率、OHSS发生率及不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者BMI、FSH、LH、PRL、E₂、T、FPG、FINS、HOMA-IR比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者BMI、LH、PRL、E₂、T、FPG、FINS、HOMA-IR及对照组LH、E₂、FINS均显著低于同组治疗前,且观察组BMI、PRL、E₂、T、FPG、FINS、HOMA-IR低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者排卵率、妊娠率均显著高于对照组,OHSS发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍可有效改善PCOS患者胰岛素抵抗的状态,恢复性激素分泌水平,有效促进排卵,提高妊娠率,且安全性较好。

关键词 炔雌醇环丙孕酮;二甲双胍;多囊卵巢综合征;促排卵

Effects of Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Combined with Metformin on Ovulation Induction of Patients with Polycystic Ovarian Syndrome

XU Lan, XIONG Yu (Dept. of Obstetrics and Gynecology, Xianning Central Hospital, Hubei Xianning 437000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To discuss the effect of Ethinylestradiol and cyproterone acetate tablet combined with metformin on ovulation induction of patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). **METHODS:** 184 PCOS patients were randomly divided into control group (92 cases) and observation group (92 cases). Control group orally received 1 Ethinylestradiol and cyproterone acetate tablet in 5 d of menstruation, once a day, it stopped after 21 d, the next cycle of treatment was started on the 5th of withdrawal bleeding. Observation group additionally received 3 Metformin tablet, once a day, without drug withdrawal during menstruation, and lasted for 3 menstrual cycles. After 3 menstrual cycles, all patients received ovulation induction treatment [(50-100 mg clomiphene was orally given from the 5th day of the 4th menstrual cycle, for 5 days, or 75-150 U postmenopausal gonadotropin by intramuscular injection, when the dominant follicle diameter was (19.0±2.0)mm, 10 000 U human chorionic gonadotropin (HCG) was intramuscularly injected, the ovulation was continuously monitored and whether there was ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) was observed]. Body mass index (BMI), follicle estrogen (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), estradiol (E₂) and testosterone (T) before and after treatment, fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), pregnancy rate, ovulation rate and the incidences of OHSS and adverse reactions in 2 groups were observed. **RESULTS:** Before treatment, there were no significant differences in the BMI, FSH, LH, PRL, E₂, T, FPG, FINS and HOMA-IR between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, BMI, LH, PRL, E₂, T, FPG, FINS and HOMA-IR in observation group and LH, E₂ and FINS in control group were significantly lower than before, and BMI, PRL, E₂, T, FPG, FINS and HOMA-IR in observation group were lower than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The pregnancy rate and ovulation rate in observation group was significantly higher than control group, the incidence of adverse reactions was significantly lower than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Ethinylestradiol and cyproterone acetate combined with metformin can effectively improve insulin resistance of PCOS patients, recovery sex hormone secretion, promote ovulation and improve pregnancy rate, with good safety.

KEYWORDS Ethinylestradiol and cyproterone acetate tablet; Metformin; Polycystic ovarian syndrome; Ovulation induction

* 主治医师,硕士。研究方向:妇产科。E-mail: 10654405@qq.com

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄妇女的一种常见内分泌代谢紊乱性疾病,该病以雄性激素增高、胰岛素抵抗及持续不

排卵为主要临床特点,是导致育龄妇女不孕的重要原因^[1]。该病发病机制目前尚未完全明了,但由于多起病于青春期中潮以后,故认为该病与青春期的生理改变密切相关,且已有学者提出“青春期发育亢进学说”^[2]。近年来,随着饮食习惯的改变以及环境污染的加重,多因素共同作用造成了该病的发病率逐年增高^[3],临床主要表现为多毛、肥胖、月经不调、高雄激素血症等,B超检查可见多囊卵巢。由于胰岛素抵抗在该病发生发展中越来越受到重视,因此二甲双胍的应用逐渐被临床接受,且已显示出良好的效果^[4]。为此,在本研究中笔者探讨了炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍对PCOS患者排卵的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年1月—2015年2月我院妇科门诊就诊的PCOS患者184例,年龄22~35岁,平均年龄(28.7±6.7)岁;均符合PCOS诊断标准^[5]:(1)临床表现为多毛、痤疮、雄性激素明显增高;(2)月经不调,排卵稀发或持续不排卵;(3)无导致雄性激素增高的其他原因,无先天性肾上腺皮质增生,无库欣综合征等皮质醇增多症;(4)B超检查示卵巢体积>10 ml,或任一侧卵巢呈多囊性改变。将所有患者按随机数字表法分为观察组(92例)和对照组(92例)。观察组患者年龄(28.4±6.3)岁,病程(2.2±1.4)年,雄性激素水平(2.8±0.6)nmol/L。对照组患者年龄(28.8±6.6)岁,病程(2.3±1.5),雄性激素水平(2.9±0.5)nmol/L。两组患者年龄、病程、雄性激素水平等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均为已婚妇女;(2)符合PCOS诊断标准。排除标准:(1)近3个月内有性激素类药物使用史者;(2)先天性肾上腺皮质增生者;(3)库欣综合征者;(4)分泌雄性激素的肿瘤患者;(5)高泌乳素血症者;(6)甲状腺疾病者。

1.3 治疗方法

对照组患者于月经开始第5天起口服炔雌醇环丙孕酮片(德国 Schering GmbH & Co. Produktions KG,规格:2 mg:0.035 mg,批准文号:国药准字J20100003)1片,每日1次,连用21 d后停药,并于撤退性出血第5天起开始下一周期治疗,连续治疗3个月经周期。观察组患者在对照组治疗的基础上口服二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,规格:0.5 g/片,批准文号:国药准字H20023370)3片,每日1次,月经期间不停药,连用3个月经周期。治疗3个月经周期后,两组患者均开始促排卵治疗[(第4个月经周期的月经开始第5天起,口服克罗米芬50~100 mg,连用5 d,或肌肉注射人绝经后促性腺激素75~150 U,待优势卵泡直径为(19.0±2.0)mm时肌肉注射人绒毛膜促性腺激素10 000 U,继续监测排卵情况,同时观察是否发生卵巢过度刺激综合征(OHSS)]。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后的体质量指数(BMI)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、催乳素(PRL)、雌二醇(E_2)、睾酮(T)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)水平和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),记录妊娠率、排卵率、OHSS发生率及不良反应发生情况。 $HOMA-IR = FINS \times FPG / 22.5$ 。

1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后BMI、FSH、LH、PRL、 E_2 、T水平比较

治疗前,两组患者BMI、FSH、LH、PRL、 E_2 、T水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者BMI、LH、PRL、 E_2 、T及对照组LH、 E_2 均显著低于同组治疗前,且观察组BMI、PRL、 E_2 、T低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后BMI、FSH、LH、PRL、 E_2 、T水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of BMI, FSH, LH, PRL, E_2 and T levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	BMI, kg/m ²	FSH, U/L	LH, U/L	PRL, pmol/L	E_2 , pmol/L	T, nmol/L
观察组	92	治疗前	23.2±2.4	6.8±0.9	12.4±1.7	19.3±8.1	167.2±37.2	2.8±0.6
		治疗后	20.4±2.2*	6.7±0.8	8.7±1.6*	16.4±7.7**	157.1±36.9**	1.9±0.7**
对照组	92	治疗前	22.9±2.3	6.6±0.7	12.6±1.5	19.2±7.8	168.1±36.7	2.9±0.5
		治疗后	22.4±2.1	6.5±0.8	9.1±1.8*	18.3±7.6	163.3±37.0*	2.7±0.6

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后FPG、FINS水平和HOMA-IR比较

治疗前,两组患者FPG、FINS、HOMA-IR比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者FPG、FINS、HOMA-IR及对照组FINS均显著低于同组治疗前,且观察组FPG、FINS、HOMA-IR低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后FPG、FINS水平和HOMA-IR比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of FPG, FINS levels and HOMA-IR between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	FPG, mmol/L	FINS, mmol/L	HOMA-IR
观察组	92	治疗前	5.7±0.5	16.7±1.5	3.3±0.3
		治疗后	4.2±0.6**	11.6±1.4**	1.6±0.2**
对照组	92	治疗前	5.6±0.3	16.8±1.4	3.2±0.4
		治疗后	5.3±0.4	15.2±1.3*	2.8±0.3

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者排卵率、妊娠率比较

观察组患者排卵率、妊娠率均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

2.4 两组患者OHSS发生率比较

观察组患者未发生 OHSS,发生率为0;对照组患者出现6例 OHSS,发生率为7.3%。观察组 OHSS 发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表3 两组患者排卵率、妊娠率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the ovulation rate and pregnancy rate between 2 groups [case(%)]

组别	n	排卵率	妊娠率
观察组	92	47(57.3) [*]	36(43.9) [*]
对照组	92	28(34.1)	21(25.6)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.5 不良反应

观察组患者出现2例轻度恶心,不良反应发生率为2.2%;对照组未见明显不良反应发生,不良反应发生率为0。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。出现不良反应症状的患者均未予处理,继续服药后症状消失。两组患者均未见肝、肾功能异常。

3 讨论

PCOS是妇科的多发病与常见病,主要以慢性无排卵、高促LH水平激素血症等为主要特征;内分泌代谢紊乱表现为高雄激素血症、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱等。高胰岛素状态可提高细胞色素P₄₅₀C17a酶活性,加速细胞内孕酮转化为睾酮的过程,抑制肝合成性激素结合球蛋白,升高游离睾酮水平。同时,胰岛素抵抗、高胰岛素血症可提高垂体对促性腺激素释放激素的反应,使促LH分泌处于亢进状态,与循环血中雄性激素水平、胰岛素水平呈正相关^[6]。睾酮异常增高,可减少葡萄糖载体蛋白的数量,直接诱发胰岛素抵抗出现^[7]。

PCOS主要治疗方案为有效纠正高雄激素血症,改善胰岛素抵抗状态,消除临床症状,恢复卵巢正常功能,促进患者有效排卵,治疗不孕^[8]。炔雌醇环丙孕酮可通过竞争性抑制双氢睾酮受体来抑制5 α -还原酶的活性,使促性腺激素水平降低,有效降低卵巢分泌雄性激素的能力^[9]。

二甲双胍为一种胰岛素的增敏剂,是双胍类降糖药物,可有效降低肝糖元的异生,可通过促进肌肉等外周组织对葡萄糖的摄取与利用,从而抑制或减缓胃肠道对葡萄糖的吸收,使胰岛素水平降低,减轻胰岛素抵抗,降低卵巢、肾上腺细胞色素P₄₅₀C17a酶活性,减少雄性激素的合成,恢复LH、FSH分泌功能,使排卵周期恢复正常,提高妊娠率^[10]。

本研究结果显示,治疗后,观察组患者BMI、LH、PRL、E₂、T及对照组LH、E₂均显著低于同组治疗前,且观察BMI、PRL、E₂、T低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍可显著降低患者性激素水平。治疗后,观察组患者FPG、FINS、HOMA-IR及对照组FINS均显著低于同组治疗前,且观察组FPG、FINS、HOMA-IR低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍可显著改善患者胰岛素抵抗状态。观察组患者排卵率、妊娠率

均显著高于对照组,OHSS发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍可有效提高患者排卵率、妊娠率,同时并未增加OHSS的发生。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。这提示,炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍的安全性较好。

综上所述,炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍可有效改善POCS患者的胰岛素抵抗状态,恢复性激素分泌水平,有效促进排卵,提高妊娠率,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,观察时间较短,POCS患者的长期疗效及安全性有待大样本、长时间研究进一步证实。

参考文献

- [1] 杨雪萍,邵勇.炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征62例分析[J].中国药房,2011,22(46):4387.
- [2] 张萍,滕香宇,王丽华,等.育龄护士多囊卵巢综合征流行病学调查研究[J].中华内分泌代谢杂志,2013,29(3):206.
- [3] 刘志辉,邹翰琴,颜媛,等.经直肠超声在诊断无性生活史患者多囊卵巢综合征中的价值[J].海南医学,2011,22(11):115.
- [4] 彭艳,李威,杨新鸣,等.青春期易患多囊卵巢综合征的危险因素[J].中国妇幼健康研究,2008,19(2):162.
- [5] 艾芳,丘彦.地塞米松对多囊卵巢综合征促排卵治疗效果的影响[J].中华内分泌外科杂志,2009,3(2):91.
- [6] Geisthövel F. A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome[J]. *Reprod Biomed Online*, 2003, 7(6):602.
- [7] 汤姆林森,涂怡婷.别忽视对多囊卵巢综合征女性进行糖尿病和心脏代谢疾病筛查[J].糖尿病临床,2013,7(11):522.
- [8] Cagnaeci A, Paoletti AM, Renzi A. Glucose metabolism and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome during therapy with oral contraceptives containing cyproterone acetate or desogestrel [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(8):3621.
- [9] Amlanian SA, Lewy V, Danadian K, et al. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(4):1555.
- [10] 陈志敏,史惠蓉,任芳,等.炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍治疗伴胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征疗效观察[J].中国妇幼保健,2012,27(6):934.

(收稿日期:2015-12-03 修回日期:2016-06-21)

(编辑:陈宏)