

艾塞那肽联合枸橼酸氯米芬治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的临床观察^Δ

许海*,马丹凤,赵井苓,马臻,王志音,陈海霞,莫国艳^Δ(湖北中医药大学黄家湖医院妇科,武汉 430070)

中图分类号 R711.75 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)12-1606-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.12.07

摘要 目的:观察艾塞那肽联合枸橼酸氯米芬治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的疗效和安全性。方法:98例多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗患者随机分为对照组(49例)和观察组(49例)。对照组患者给予枸橼酸氯米芬胶囊50 mg,口服,每日1次,连用5 d+二甲双胍肠溶片首次剂量0.25 g,口服,每日2次,后调整剂量至0.50~0.75 g,口服,每日2次,连用3个月经周期。观察组患者给予枸橼酸氯米芬胶囊(用法用量同对照组)+艾塞那肽注射液5 μg,每日2次,皮下注射1个月,后调整剂量至10 μg,每日2次,皮下注射2个月。观察两组患者的临床疗效,治疗前后促黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)、LH/FSH和胰岛素抵抗指数(IR),不孕患者治疗后排卵及妊娠情况,并记录不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率、排卵率、妊娠率均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者LH、FSH、LH/FSH和IR比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者LH、LH/FSH、IR均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患者FSH均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,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:艾塞那肽联合枸橼酸氯米芬治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的疗效显著,可通过改善胰岛素抵抗来提高排卵率及妊娠率,且未增加不良反应的发生。

关键词 艾塞那肽;二甲双胍;枸橼酸氯米芬;胰岛素抵抗;多囊卵巢综合征;疗效;安全性

Clinical Observation of Exenatide Combined with Clomiphene Citrate in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome with Insulin Resistance

XU Hai, MA Danfeng, ZHAO Jingling, MA Zhen, WANG Zhiyin, CHEN Haixia, MO Guoyan (Dept. of Gynaecology, Huangjiahu Hospital of Hubei University of TCM, Wuhan 430070, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of exenatide combined with clomiphene citrate in the treatment of polycystic ovary syndrome with insulin resistance. METHODS: 98 patients with polycystic ovary syndrome complicated with insulin resistance were randomly divided into control group (49 cases) and observation group (49 cases). Control group was given Clomiphene citrate capsule 50 mg orally, once a day, for 5 d+Metformin enteric-coated tablet with initial dose of 0.25 g orally, twice a day, adjusted to 0.50-0.75 g orally, twice a day, for 3 menstrual cycles. Observation group was given Clomiphene citrate capsule (usage and dosage same as control group)+Exenatide injection 5 μg subcutaneously, twice a day, adjusted to 10 μg subcutaneously, twice a day, for 2 months. Clinical efficacies of 2 groups were observed as well as the levels of LH, FSH, LH/FSH and IR before and after treatment, ovulation and pregnancy of infertility patients after treatment. The occurrence of ADR was recorded. RESULTS: Total response rate, ovulation rate and pregnancy rate of observation group were significantly higher than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in the levels of LH, FSH, LH/FSH and IR between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of LH, LH/FSH and IR in 2 groups were significantly lower than before, and the observation group was significantly lower than the control group, the levels of FSH in 2 groups was significantly higher than before, and the observation group was significantly higher than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Exenatide combined with clomiphene citrate shows significant therapeutic efficacy for polycystic ovary syndrome complicated with insulin resistance and can increase ovulation rate and pregnancy rate through improving insulin resistance, but doesn't increase the occurrence of ADR.

KEYWORDS Exenatide; Metformin; Clomiphene citrate; Insulin resistance; Polycystic ovary syndrome; Efficacy; Safety

多囊卵巢综合征是育龄妇女常见的内分泌症候群,临床表现为慢性无排卵、闭经、月经稀少、不孕、肥胖以及卵巢多囊性增大等症。有研究表明,胰岛素抵抗在多

囊卵巢综合征的发病过程中具有重要作用^[1]。体质量正常或超体质量患者多伴有不同程度的胰岛素抵抗,多囊卵巢综合征患者中胰岛素抵抗发生率可高达70%。有研究证实,二甲双胍可通过改善胰岛素抵抗来治疗多囊卵巢综合征,但治疗效果并不理想^[2]。胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体激动药是一种生理性肽类激素,可促进机体释放胰岛素,增强胰岛素敏感性,抑制胰高血糖素

Δ 基金项目:中国博士后科学基金资助项目(No.2013M542498)

* 副主任医师,博士后。研究方向:妇科肿瘤临床及基础。电话:027-86606031。E-mail:1321664130@qq.com

通信作者:副研究员,博士后。研究方向:生物医学。E-mail:447164653@qq.com

的合成与分泌,从而改善多囊卵巢综合征患者的临床症状^[9]。艾塞那肽是GLP-1类似物,具有刺激胰岛素分泌的作用,能降低血糖,改善胰岛素抵抗。为此,在本研究中笔者观察了艾塞那肽联合枸橼酸氯米芬治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择我院2013年6月—2016年1月收治的98例多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗患者,且均符合多囊卵巢综合征诊断标准^[9]:①稀发排卵甚至无排卵;②高雄激素血症或多毛、痤疮等高雄激素症状;③卵巢多囊性改变。符合上述3项中的任意2项,并排除由于先天性肾上腺皮质增生、分泌雄激素的肿瘤以及库欣综合征等导致的雄激素水平升高,或高泌乳素血症、垂体或下丘脑性闭经、卵巢早衰以及甲状腺功能异常等导致的排卵障碍后即可确诊。胰岛素抵抗标准^[9]:胰岛素抵抗指数(IR)≥1.66,IR=空腹血糖×空腹胰岛素/22.5。按随机数字表法将所有患者分为对照组(49例)和观察组(49例)。对照组患者年龄20~41岁,平均(31.21±6.25)岁;体质量指数23~28 kg/m²,平均(25.32±2.31)kg/m²;不孕38例。观察组患者年龄21~42岁,平均(31.42±5.21)岁;体质量指数23~29 kg/m²,平均(25.39±1.98)kg/m²;不孕36例。两组患者年龄、体质量指数等基本资料比较,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符合诊断标准;②年龄20~50岁;③可配合治疗。排除标准:①伴有慢性疾病者;②近期内服用过性激素或影响观察指标的代谢性药物者;③伴有严重心脑血管疾病者;④依从性较差,不配合治疗者。

1.3 治疗方法

对照组患者给予枸橼酸氯米芬胶囊(上海衡山药业有限公司,规格:50 mg/粒,批准文号:国药准字H31021107)50 mg,口服,每日1次,连用5 d+二甲双胍肠溶片(贵州天安药业股份有限公司,规格:0.25 g/片,批准文号:国药准字H52020960)首次剂量0.25 g,口服,每日2次,后调整剂量至0.50~0.75 g,口服,每日2次,连用3个月经周期。观察组患者给予枸橼酸氯米芬胶囊(用法用量同对照组)+艾塞那肽注射液[美国 Baxter

Pharmaceutical Solutions LLC,规格:5 μg(0.25 mg/mL),批准文号:国药准字H20140245]5 μg,每日2次,皮下注射1个月,后调整剂量至10 μg,每日2次,皮下注射2个月。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后促黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)、LH/FSH、IR,不孕患者治疗后排卵及妊娠情况,并记录不良反应发生情况。排卵判定标准:①B超检查结果显示卵泡生长并有排卵行为;②基础体温上升第7 d检测血清雌二醇,其水平达黄体期正常水平。妊娠判断标准:血清人绒毛膜促性腺激素>10 kU/L。

1.5 疗效判定标准

显效:临床体征和症状明显改善,LH、FSH水平恢复正常或接近正常;有效:临床体征和症状略有改善,LH、FSH水平有所改善;无效:临床症状和体征以及LH、FSH水平均无明显变化,甚至加重^[9]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,符合正态分布的采用 t 检验,不符合正态分布的采用秩和检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率, %
观察组	49	24(48.98)	17(34.69)	8(16.33)	86.05*
对照组	49	17(34.69)	13(26.53)	19(38.78)	60.47

注:与对照组比较,* $P<0.05$

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

2.2 两组患者治疗前后LH、FSH、LH/FSH和IR比较

治疗前,两组患者LH、FSH、LH/FSH和IR比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者LH、LH/FSH、IR均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患者FSH均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.3 两组不孕患者治疗后排卵及妊娠情况比较

表2 两组患者治疗前后LH、FSH、LH/FSH和IR比较($\bar{x}±s$)

Tab 2 Comparison of LH, FSH, LH/FSH and IR between 2 groups before and after treatment($\bar{x}±s$)

组别	<i>n</i>	LH, μIU/mL		FSH, μIU/mL		LH/FSH		IR, μIU/mL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	13.55±2.06	9.24±0.85**	4.55±0.72	4.83±0.87**	2.98±0.36	2.21±0.24**	2.34±0.31	1.42±0.26**
对照组	49	13.24±2.10	11.21±0.65*	4.41±0.68	4.65±0.81*	2.95±0.29	2.54±0.26*	2.31±0.35	1.75±0.35*

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, ** $P<0.05$

治疗后,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。

表3 两组不孕患者治疗后排卵及妊娠情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of ovulation and pregnancy of infertility patients between 2 groups after treatment [case(%)]

组别	n	排卵率	妊娠率
观察组	36	31(86.11)*	19(52.78)*
对照组	38	24(63.16)	10(26.32)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

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

2.4 不良反应

对照组患者出现低血糖1例,恶心呕吐2例,不良反应发生率为6.12%;观察组患者出现低血糖1例,恶心呕吐1例,不良反应发生率为4.08%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

多囊卵巢综合征是一种生殖功能障碍和糖代谢异常并存的内分泌紊乱综合征,其主要特征为无排卵,LH等相关激素水平升高^[7]。目前,该病的发病机制尚未明确,有关研究指出,该病的发生与遗传、环境、代谢、内分泌及炎症等因素密切相关^[8]。胰岛素抵抗为该病发生的重要环节之一,胰岛素抵抗是亚细胞、细胞或者机体的一种病理生理状态,由于外周组织对胰岛素敏感性降低或丧失,机体为维持正常血糖而代偿性增加胰岛素分泌,产生一系列生理变化和临床症状^[9]。高胰岛素血症可能会引起卵泡发育障碍,卵泡募集数量增多,优势卵泡选择受阻,阻止卵泡发育,最终导致无排卵。

由于多囊卵巢综合征病因较为复杂,目前临床尚未有最佳治疗方案,仍以药物治疗为主,药物治疗的目的主要为降低雄激素水平,改善胰岛素抵抗,诱发排卵。二甲双胍是美国FDA批准的用于治疗多囊卵巢综合征的药物,该药可通过抑制血糖异常变化,促进组织对葡萄糖的摄入,从而提高胰岛素的敏感性,改善高胰岛素血症,促进排卵,恢复正常月经周期,提高妊娠率^[10]。但也有研究认为,二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的疗效并不理想,临床症状改善不明显^[11]。

GLP-1是一种肠促胰岛素,主要由肠道上皮L细胞分泌,通过与受体结合而发挥调节血糖、抑制食欲的作用。天然GLP-1在机体内无法长时间存在,因此如果依赖机体产生GLP-1来改善多囊卵巢综合征患者的临床症状,其效果欠佳。GLP-1受体激动药是一种新型降糖药物,在机体内存在时间较长,可调节血糖水平,改善患者临床症状^[12]。艾塞那肽为临床较为常见的GLP-1受体激动药,胰腺十二指肠同源框基因(PDX-1)为胰腺内分泌细胞功能发育的关键蛋白,艾塞那肽可上调PDX-1表达,促进B细胞增殖,增加胰岛素分泌;此外,艾塞那肽还可以蛋白激酶A依赖方式抑制氨基末端激酶磷酸化,

从而逆转肿瘤坏死因子 α (TNF- α)抑制的IRS/AKT信号通路的活性,减少B细胞凋亡^[13];当葡萄糖被分解后,B细胞三磷酸腺苷(ATP)/二磷酸腺苷(ADP)比例升高,加速艾塞那肽与G蛋白结合,从而激活G蛋白偶联腺苷酸环化酶,升高 K^+ -ATP通道蛋白磷酸化水平,钾离子通道关闭,细胞膜去极化,钙离子通道激活,最终钙离子流入B细胞,刺激胰岛素分泌^[14]。可见,艾塞那肽具有快速作用于胰岛B细胞的葡萄糖应答机制、促进胰岛素的释放,改善血糖水平的作用。

LH是一种由垂体产生的激素,可刺激卵巢分泌雌激素。多囊卵巢综合征患者的LH水平异常升高,而GLP-1受体激动药可显著降低LH水平,诱导排卵。有研究表明,GLP-1受体激动药可改善多囊卵巢综合征大鼠的排卵障碍^[15]。此外,LH/FSH升高为多囊卵巢综合征的重要特征之一,GLP-1受体激动药可通过改善卵巢功能,使月经恢复正常,促进卵泡排出,并通过调节机体下丘脑-垂体-卵巢轴调节分泌功能,促进相关激素水平趋于正常^[16]。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义。这提示,艾塞那肽联合枸橼酸氯米芬可提高多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的疗效。治疗后,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。这提示,艾塞那肽联合枸橼酸氯米芬可提高伴胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征患者的排卵率、妊娠率。治疗后,两组患者LH/LH/FSH和IR均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患者FSH均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义。这提示,艾塞那肽联合枸橼酸氯米芬可通过改善胰岛素抵抗,调节机体血糖水平,降低LH/LH/FSH,促进排卵,改善临床症状。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,艾塞那肽联合枸橼酸氯米芬并未增加不良反应的发生。

综上所述,艾塞那肽联合枸橼酸氯米芬治疗伴胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征的疗效显著,可通过改善胰岛素抵抗来提高排卵率及妊娠率,且未增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小,观察时间较短,且未对长期疗效进行观察,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 贾海娇,王昕.多囊卵巢综合征与胰岛素抵抗病因机制研究简况[J].实用中医内科杂志,2015,29(3):172-174.
- [2] 许燕丽,韩燕.二甲双胍治疗胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征疗效分析及其对血清MCP-1的影响[J].中国临床医生,2013,41(12):55-57.
- [3] 陈诚,蒋艳敏,卜瑞芳.胰高血糖素样肽1受体激动剂作用机制及其临床应用进展[J].山东医药,2015,55(44):99-101.
- [4] 崔琳琳,陈子江.多囊卵巢综合征诊断标准和诊疗指南介

华法林对下肢深静脉血栓的抗凝作用及影响因素分析

王永东^{1*}, 刘建云^{2#}(1.连云港市灌云县中医院普外科, 江苏连云港 222200; 2.连云港市灌云县中医院药剂科, 江苏连云港 222200)

中图分类号 R973^{+.2} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)12-1609-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.12.08

摘要 目的:探讨华法林对下肢深静脉血栓(LEDVT)的抗凝作用,并分析其影响因素,为指导华法林个体化用药提供参考。方法:140例急性LEDVT患者,入院后第2天开始给予华法林钠片,首剂量为5.0 mg,每日1次,后2 d剂量为2.5 mg,口服,每日1次。给药72 h后根据患者国际标准化比值(INR)调整华法林剂量,以INR达到抗凝目标时的华法林剂量作为维持剂量长期服用。记录患者临床资料,并检测血液生化指标及凝血四项,采用多重线性回归法分析抗凝作用的影响因素;同时,记录给药前及给药后24、48、72 h INR值。结果:给药后,患者的INR值均高于给药前,且给药后24、48、72 h的INR值呈逐渐上升趋势,但差异均无统计学意义($P>0.05$);给药后24 h内的INR差值显著小于给药后24~48 h的INR差值,而24~48 h的INR差值显著小于48~72 h的INR差值,差异均有统计学意义($P<0.01$);各因素对华法林抗凝作用的影响从大到小依次为:年龄、体质量、低密度脂蛋白胆固醇、血浆白蛋白、病程。其中,年龄和低密度脂蛋白胆固醇与抗凝作用呈正相关,体质量、血浆白蛋白和病程与抗凝作用呈负相关。结论:年龄、体质量是影响华法林抗凝作用的主要因素,临床应实施个体化给药,以提高华法林抗凝效果。

关键词 华法林; 下肢深静脉血栓; 抗凝治疗; 国际标准化比值; 个体化给药

Analysis of Anticoagulation Effects and Influential Factors of Warfarin on the Lower Extremity Deep Venous Thrombosis

WANG Yongdong¹, LIU Jianyun²(1.Dept. of General Surgery, Lianyungang Guanyun County Hospital of TCM, Jiangsu Lianyungang 222200, China; 2.Dept. of Pharmacy, Lianyungang Guanyun County Hospital of TCM, Ji-

- 绍[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2011, 30(5): 405-408.
- [5] 伍绍国, 黄钰君, 何荣国, 等. 两种标准诊断的糖尿病前期胰岛素抵抗和胰岛功能的比较研究[J]. 实验与检验医学, 2014(2): 114-118.
- [6] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 201-202.
- [7] Yokoyama I, Moritan T, Inoue Y. Heart and skeletal muscle insulin resistance but not myocardial blood flow reserve could be related to chronic use of thiazolidione in patients with type-2 diabetes[J]. *J Biomed Sci Eng*, 2013, 6(2): 144-151.
- [8] Tabara Y, Igase M, Saito I, *et al.* Association of hematological parameters with insulin resistance, insulin sensitivity, and asymptomatic cerebrovascular damage: the J-SHIP and Toon Health Study[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2013, 55(3): 297-311.
- [9] 蒋艳珍, 董建立. 多囊卵巢综合征患者性激素水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(3): 415-417.
- [10] 陈志敏, 史惠蓉, 任芳, 等. 达英-35联合二甲双胍治疗伴胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(6): 934-936.
- [11] 王雪梅, 高淑凤, 张学辉. 吡格列酮联合二甲双胍治疗胰岛素抵抗多囊卵巢综合征的临床研究[J]. 中南药学, 2014, 12(2): 181-184.
- [12] 朱延华, 翁建平. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂类药物的临床应用[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(10): 942-946.
- [13] Wolffenbuttel BH, van Gaal L, Durán-García S, *et al.* Relationship of body mass index with efficacy of exenatide twice daily added to insulin glargine in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(8): 829-833.
- [14] Zhang Y, Zhong Y, Hu M, *et al.* In vitro and in vivo sustained release of exenatide from vesicular phospholipid gels for type II diabetes[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, 42(7): 1-8.
- [15] 镇春, 王中海, 单莉莉, 等. 胰高血糖素样肽-1类似物-Exenatide对多囊卵巢综合征大鼠的治疗作用[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(7): 1105-1108.
- [16] Lau CH, Muniandy S. Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IRAR) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10(1): 8-9.

* 副主任医师。研究方向: 普外科。电话: 0518-88112362。E-mail: 50312601@qq.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0518-88112337。E-mail: 1957939026@qq.com

(收稿日期: 2016-07-02 修回日期: 2017-02-01)
(编辑: 陈宏)