

二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征的临床研究

栾会娟¹, 陈媛²

1. 安阳市第三人民医院 妇产科, 河南 安阳 455000

2. 北京大学第三医院 妇产科, 北京 100083

摘要: **目的** 探讨二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征的临床疗效。**方法** 选择 2010 年 1 月—2014 年 1 月安阳市第三人民医院收治的多囊卵巢综合征患者 100 例, 随机分为治疗组 (50 例) 和对照组 (50 例)。对照组患者自月经第 5 天开始口服炔雌醇环丙孕酮片, 每晚 1 片, 连服 21 d, 待撤退性出血第 5 天开始下一疗程治疗。治疗组在对照组治疗基础上, 进餐前 30 min 口服盐酸二甲双胍片, 1 片/次, 3 次/d。两组均连续治疗 3 个疗程。治疗后, 对两组的临床疗效进行评价, 同时对两组患者的性激素水平、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、胰岛素分泌指数 (HOMA- β)、排卵率、妊娠率进行比较。**结果** 治疗组和对照组总有效率分别为 96.0%、78.0%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的促黄体生成素 (LH)、促卵泡生成素 (FSH)、睾酮 (T) 水平均较治疗前显著降低, 雌激素 (E_2) 较治疗前显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者的性激素水平改善程度明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 HOMA-IR、HOMA- β 均较治疗前显著降低, 治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组这两个指数均低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组排卵率和妊娠率均显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片对多囊卵巢综合征有较好的临床疗效, 可改善患者的性激素水平, 提高患者的妊娠率, 值得临床推广应用。

关键词: 盐酸二甲双胍片; 炔雌醇环丙孕酮片; 多囊卵巢综合征; 激素水平; 妊娠率

中图分类号: R979.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)09-1003-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.09.011

Clinical study of metformin combined with Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets in treatment of polycystic ovary syndrome

LUAN Hui-juan¹, CHEN Yuan²

1. Department of Gynaecology and Obstetrics, The People's No. 3 Hospital of Anyang, Anyang 455000, China

2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of metformin combined with Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets in treatment of polycystic ovary syndrome. **Methods** Patients with polycystic ovary syndrome (100 cases) in the People's No. 3 Hospital of Anyang from January, 2010 to January, 2014 were randomly divided into control (50 cases) and treatment (50 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets from day 5 of menstruation, 1 piece every night for 21 d, and the next course of treatment began 5 d after withdrawal bleeding. Patients in the treatment group were *po* administered with Metformin Hydrochloride Tablets 30 min before meals, 1 piece/time, three times daily. The patients in the two groups were treated continuously for three periods of treatment. After treatment, the treatment efficacy was evaluated, while the sex hormone levels, HOMA IR, HOMA- β , ovulation rate, and pregnancy rate in two groups were compared. **Results** The efficacies in the treatment and control groups were 96.0% and 78.0%, respectively, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of LH, FSH, and T in two groups were significantly reduced, E_2 was significantly elevated, and there was significant difference compared with those before treatment in the same group ($P < 0.05$). And sex hormone levels in the treatment group were improved better than those in the control group, and there was significant difference

收稿日期: 2014-06-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81000234)

作者简介: 栾会娟, 主治医师。Tel: 13598137583 E-mail: luanhuijuan133@126.com

between two groups ($P < 0.05$). After treatment, HOMA-IR and HOMA- β in two groups were significantly reduced, and the difference was statistically significant before and after treatment ($P < 0.05$). The two indexes in the treatment group were lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Metformin combined with Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets has good clinical effect in treatment of polycystic ovary syndrome, and can improve the sex hormone levels and pregnancy rate, which is worthy of clinical application.

Key words: Metformin Hydrochloride Tablets; Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets; polycystic ovary syndrome; hormone levels; pregnancy rate

多囊卵巢综合征是育龄期妇女常见的神经内分泌紊乱、代谢异常的综合性疾病,严重者可导致患者不孕,因此应引起足够重视^[1-2]。多囊卵巢综合征的特征有雄激素分泌过多、长期无排卵和多囊卵巢的形态学改变^[3-4]。安阳市第三人民医院采用二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片对多囊卵巢综合征进行治疗,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2010 年 1 月—2014 年 1 月安阳市第三人民医院收治的多囊卵巢综合征患者 100 例,年龄 22~40 岁,平均年龄 (27.2 ± 4.3) 岁;病程 1~8 年,平均 (3.2 ± 1.8) 年。所有患者均符合多囊卵巢综合征的诊断标准^[5]。纳入标准:无排卵或排卵稀少;高雄激素的临床表现;超声表现为多囊卵巢。排除标准:年龄 < 18 岁或 > 40 岁的妇女;合并有严重的心脑血管疾病,或合并有重要器官如肝、肺、肾和造血系统等原发性疾病及精神病患者;对本药有过敏的患者。所有患者自愿接受临床研究,并签署知情同意书。

1.2 药物

盐酸二甲双胍片由中美上海施贵宝制药有限公司生产,规格 0.5 g/片,产品批号 0904063;炔雌醇环丙孕酮片由拜耳医药保健有限公司生产,每片含醋酸环丙孕酮 2 mg,炔雌醇 0.035 mg,产品批号 20080085。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者按照随机数字法随机分为治疗组和对照组,每组各 50 例,其中,治疗组年龄 22~38 岁,平均年龄 (26.1 ± 3.8) 岁;病程 1~9 年,平均 (4.1 ± 2.1) 年。对照组年龄 24~40 岁,平均年龄为 (27.6 ± 4.3) 岁;病程 1~8 年,平均 (3.2 ± 1.8) 年。两组患者在年龄、患病时间等方面比较,差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者自月经第 5 天开始口服炔雌醇环丙

孕酮片,每晚 1 片,连服 21 d,待撤退性出血第 5 天开始下一疗程治疗。治疗组在对照组治疗基础上,进餐前 30 min 口服二甲双胍片,1 片/次,3 次/d。两组均连续治疗 3 个疗程。

1.4 临床疗效^[6]

治愈:治疗后患者临床症状消失,卵巢形态、体积均恢复至正常;有效:治疗后患者临床症状得到明显缓解,卵巢形态、体积缩小幅度超过 50%;无效:治疗后患者临床症状并未消失甚至恶化。

总有效率 = (治愈 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

采用放射免疫法对两组患者月经来潮的第 3~5 天的性激素水平指标进行测定。

早晨取患者肘静脉血 3 mL,分离血清,应用美国雅培公司 CI8200 全自动生化免疫分析仪对促黄体生成素 (LH)、促卵泡生成素 (FSH)、睾酮 (T) 及雌激素 (E_2) 进行测定。

应用稳态模型测定胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、胰岛素分泌指数 (HOMA- β),评定外周组织的胰岛素抵抗情况。

对两组患者治疗后的排卵和妊娠情况进行记录,并计算排卵率和妊娠率。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无乳房触痛、头痛、胃肠道反应、过敏反应等不良反应发生。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计学处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组治愈 22 例,有效 26 例,总有效率 96.0%;对照组治愈 15 例,有效 24 例,总有效率 78.0%,两组总有效率比较差异有统计学意义

($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组性激素水平变化比较

治疗后, 两组患者的 LH、FSH 和 T 水平均较治疗前显著降低, E_2 较治疗前显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者的性激素水平改善程度明显优于对照组,

两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组胰岛素抵抗情况比较

治疗后, 两组 HOMA-IR、HOMA- β 均较治疗前显著降低, 治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组这两个指数均低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	50	22	26	2	96.0*
对照	50	15	24	11	78.0

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组性激素水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

Table 2 Comparison on sex hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

组别	观察时间	LH/(U·L ⁻¹)	FSH/(U·L ⁻¹)	T/(nmol·L ⁻¹)	E_2 /(pmol·L ⁻¹)
治疗	治疗前	16.35 ± 4.41	5.76 ± 1.36	6.53 ± 2.51	15.69 ± 4.32
	治疗后	6.57 ± 1.73* [▲]	3.12 ± 1.02* [▲]	1.57 ± 0.37* [▲]	114.45 ± 14.92* [▲]
对照	治疗前	16.15 ± 4.23	5.71 ± 1.26	6.38 ± 2.63	15.97 ± 4.25
	治疗后	8.21 ± 2.31*	5.45 ± 1.60*	3.26 ± 0.25*	76.42 ± 7.65*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组胰岛素抵抗情况比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

Table 3 Comparison on insulin resistance between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

组别	HOMA-IR		HOMA- β	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	2.5 ± 0.4	1.3 ± 0.1* [▲]	6.8 ± 0.6	5.2 ± 0.2* [▲]
对照	2.6 ± 0.5	2.2 ± 0.3*	6.7 ± 0.5	6.3 ± 0.4*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组排卵率和妊娠率比较

治疗后, 治疗组患者的排卵率为 93.1%, 明显高于对照组的 75.0%; 治疗组患者妊娠率为 84.0% 明显高于对照组 52.0%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.5 不良反应

两组患者在治疗过程中均无乳房触痛、头痛、胃肠道反应、过敏反应等不良反应发生。

3 讨论

多囊卵巢综合征是一种卵巢增大并含有很多充满液体的小囊、雄激素水平增高、不能排卵的内分泌疾病, 可直接导致患者无排卵性不孕症, 因此积

极治疗多囊卵巢综合征对于育龄妇女和迫切需要生育的夫妇而言尤为重要。多囊卵巢综合征临床症状表现为高雄激素血症、多毛、长期不排卵、双侧卵巢呈多囊改变、月经稀发或闭经、肥胖等。药物治疗多囊卵巢综合征可在一定程度上减少不孕症的发生, 提高妊娠率^[7-8]。

炔雌醇环丙孕酮片是一种复方制剂, 其主要组分有醋酸环丙孕酮和炔雌醇, 炔雌醇可促进性激素结合球蛋白的生成, 减少游离的 T; 醋酸环丙孕酮可通过负反馈作用抑制 LH 的异常分泌, 减少卵巢内雄激素的生成, 并通过抑制子宫内膜的异常增生对其产生直接作用^[9-10]。因此, 炔雌醇环丙孕酮片

可对抗异常增高的雄激素,促进刺激促性腺激素的分泌,治疗多毛、肥胖及月经不调等症状,提高患者的生育功能。二甲双胍作为降血糖药物,可改善患者的胰岛素抵抗症状,调节脂质代谢的紊乱,提高患者的胰岛素敏感性和性激素结合球蛋白水平,明显抑制雄激素和 LH 水平,还具有促进排卵和恢复月经规律的作用^[11-12]。

本研究结果表明,二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征患者的性激素水平指标(LH、FSH、T、E₂)改善程度明显优于对照组,HOMA-IR 及 HOMA- β 也较治疗前明显下降,同时,治疗组的排卵率和妊娠率也明显高于对照组,提示两药联用对于多囊卵巢综合征患者具有较好的临床疗效,可改善患者的激素水平,提高患者的妊娠率,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Zhang X J, Huang L L, Su H X, *et al.* Characterizing plasma phospholipid fatty acid profiles of polycystic ovary syndrome patients with and without insulin resistance using GC-MS and chemometrics approach [J]. *J Pharmaceutical Biomedical Analysis*, 2014, 95: 85-92.
- [2] Weintraub A, Margalioth E J, Chetrit A B, *et al.* The dynamics of serum anti-Mullerian-hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation with GnRH-antagonist short protocol in polycystic ovary syndrome and low responders [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 176: 163-167.
- [3] 邢佳,傅萍. 多囊卵巢综合征发病机制的研究进展 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(1): 126-128.
- [4] 魏镜讚,王秀霞. 多囊卵巢综合征与 DNA 甲基化相关性研究进展 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(1): 71-73.
- [5] Raja-Khan N, Kunselman A R, Hogeman C S, *et al.* Effects of atorvastatin on vascular function, inflammation, and androgens in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(5): 1849-1852.
- [6] Takahashi T, Igarashi H, Hara S, *et al.* Brachial-to-ankle pulse wave velocity as an independent prognostic factor for ovulatory response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Ovarian Res*, 2014, 7: 74.
- [7] 陈晓红,潘玉红. 多囊卵巢综合征发病机制的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(20): 3444-3447.
- [8] 王笑蓉,何文弘. 达英-35、盐酸二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕 30 例 [J]. 中国药业, 2013, 22(5): 16-17.
- [9] 赵薇. 78 例达英-35 治疗多囊卵巢综合征不孕的临床疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(16): 2485-2487.
- [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疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(6): 934-936.
- [11] 黄晓,吉柳,谢红梅,等. 二甲双胍治疗多囊卵巢综合征研究进展 [J]. 中国药房, 2014, 25(12): 1143-1145.
- [12] 孙艳华,刘万红. 二甲双胍在多囊卵巢综合征促排卵治疗中的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(14): 3509-3510.