

吡格列酮联合他莫昔芬治疗多囊卵巢综合征的疗效观察

黎 华, 杨 川, 胡 莉, 李海英

江油市人民医院 内分泌科, 四川 江油 621700

摘要:目的 探讨盐酸吡格列酮片联合枸橼酸他莫昔芬片治疗多囊卵巢综合征的临床疗效。方法 选取2014年9月—2017年10月江油市人民医院妇科收治的多囊卵巢综合征患者100例为研究对象,将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各50例。对照组患者于月经周期开始的第5天口服枸橼酸他莫昔芬片,20 mg/次,1次/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上早餐后口服盐酸吡格列酮片,30 mg/次,1次/d。以21 d为1个疗程,两组患者均连续治疗3个疗程。比较两组治疗前后排卵情况、临床症状、卵巢情况、性激素水平、胰岛素抵抗指标和不良反应发生情况。**结果** 治疗后,对照组患者成熟卵泡数为 (1.6 ± 0.5) 个,排卵率为64.0%;治疗组患者成熟卵泡数为 (2.2 ± 0.5) 个,排卵率为88.0%,两组排卵情况比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组月经稀发、痤疮、多毛例数均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组临床症状例数均显著少于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组卵巢体积显著降低,子宫内膜厚度显著增加,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组卵巢情况显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组黄体生成素(LH)、睾酮(T)水平明显降低,促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E_2)水平明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组性激素水平改善显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组胰岛素抵抗指标显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组不良反应发生率为6.0%,明显低于对照组的16.0%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)**结论** 盐酸吡格列酮片联合枸橼酸他莫昔芬片治疗多囊卵巢综合征疗效显著,可显著改善患者的临床症状,促进性激素紊乱和胰岛素抵抗情况的恢复,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 盐酸吡格列酮片; 枸橼酸他莫昔芬片; 多囊卵巢综合征; 排卵情况; 性激素水平; 胰岛素抵抗

中图分类号: R984; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)08-2040-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.040

Clinical observation of pioglitazone combined with tamoxifen in treatment of polycystic ovary syndrome

LI Hua, YANG Chuan, HU Li, LI Hai-ying

Department of Endocrinology, Jiangyou People's Hospital, Jiangyou 621700, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Pioglitazone Hydrochloride Tablets combined with Tamoxifen Citrate Tablets in treatment of polycystic ovary syndrome. **Methods** Patients (100 cases) with polycystic ovary syndrome in Jiangyou People's Hospital from September 2014 to October 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were administered with Tamoxifen Citrate Tablets in the period of 5th day of the menstrual cycle, 20 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were administered with Pioglitazone Hydrochloride Tablets on the basis of the control group after breakfast, 30 mg/time, once daily. A course of treatment had 21 d, and patients in two groups were treated for 3 courses of treatment. The ovulation, clinical symptoms, ovarian situation, sex hormone levels, insulin resistance index, and adverse reaction in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the number of mature follicles and ovulation rate in the control group were (1.6 ± 0.5) and 64.0%, and the number of mature follicles and ovulation rate in the treatment group were (2.2 ± 0.5) and 88.0%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the numbers of oligomenorrhea, acne and hirsutism in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And clinical symptoms in the treatment group were significantly lower than those in the

收稿日期: 2018-01-11

作者简介: 黎 华, 女, 主治医师, 大专, 从事内分泌相关疾病治疗。E-mail: wangxiaojia187wj@qq.com

control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ovarian volume in two groups were significantly decreased, but the endometrial thickness were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And ovarian situation in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, LH and T levels in two groups were significantly decreased, but FSH and E_2 levels were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the sex hormone levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FPG, FINS, and HOMA-IR in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the levels of insulin resistance index in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment group was 6.0%, which was significantly lower than 16.0% in the control treatment group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Pioglitazone Hydrochloride Tablets combined with Tamoxifen Citrate Tablets has clinical curative effect in treatment of polycystic ovary syndrome, can significantly improve clinical symptoms of patients, promote the recovery of sex hormone disorders and insulin resistance, which has a certain clinical application value.

Key words: Pioglitazone Hydrochloride Tablets; Tamoxifen Citrate Tablets; polycystic ovary syndrome; ovulation; sex hormone levels; insulin resistance

多囊卵巢综合征是育龄女性常见的生殖内分泌疾病, 主要由机体内分泌和代谢异常所致, 临床表现多为排卵功能紊乱或无排卵、高雄激素血症、多毛、肥胖、胰岛素抵抗等, 长期的内分泌功能紊乱还会引起高血压、糖尿病、高血脂症、子宫内膜癌等并发症^[1]。吡格列酮可有效改善多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗, 降低雄激素, 促进排卵恢复^[2]。他莫昔芬可有效改善促进排卵, 且降低流产率^[3]。本研究选取2014年9月—2017年10月江油市人民医院妇科收治的100例多囊卵巢综合征患者, 探讨盐酸吡格列酮片联合枸橼酸他莫昔芬片的疗效, 取得了满意的效果

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2014年9月—2017年10月江油市人民医院妇科收治的多囊卵巢综合征患者100例为研究对象。年龄23~38岁, 平均年龄(28.9±5.0)岁; 不孕时间2.1~6.9年, 平均(3.5±0.5)年; 体质量指数(BMI)26.1~29.3 kg/m², 平均(27.39±2.30) kg/m²; 原发性不孕64例, 继发性不孕36例。

纳入标准: 均符合2003年欧洲人类生殖和胚胎与美国生殖医学学会的鹿特丹专家会议制定的诊断标准^[4]; 不孕时间超过1年; 入组前3个月未使用过任何激素药物和对胰岛素有影响的药物; 均签订知情同意书; 本研究经过医院伦理委员会批准。

排除标准: 甲状腺、高泌乳素血症、糖尿病、库欣综合征、甲状腺功能减退症等其他内分泌疾病; 生殖器官、免疫因素引起的不孕; 对研究药物过敏;

精神疾病; 严重心、肝、肾等脏器疾病。

1.2 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各50例。其中对照组年龄24~37岁, 平均(29.1±5.1)岁; 不孕时间2.3~6.7年, 平均(3.5±0.4)年; BMI 26.5~29.0 kg/m², 平均(27.13±2.46) kg/m²; 原发性不孕33例, 继发性不孕17例。治疗组年龄23~38岁, 平均(28.6±4.9)岁; 不孕时间2.1~6.9年, 平均(3.4±0.6)年; BMI 26.1~29.3 kg/m², 平均(27.65±2.13) kg/m²; 原发性不孕31例, 继发性不孕19例。两组患者的基本资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组于月经周期开始的第5天口服枸橼酸他莫昔芬片(扬子江药业集团有限公司生产, 规格10 mg/片, 产品批号13040611、13062411), 20 mg/次, 1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上早餐后口服盐酸吡格列酮片(杭州中美华东制药有限公司生产, 规格30 mg/片, 产品批号140406、150713), 30 mg/次, 1次/d。以21 d为1个疗程, 两组患者均连续治疗3个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 排卵情况 经B超检查显示优势卵泡消失, 则判定患者排卵正常。成熟卵泡判定标准: 在停药后第3天, 通过B超观察两组患者的卵泡数量、大小等情况, 以卵泡直径≥18 mm为成熟卵泡。

排卵率=成熟卵泡例数/总例数

1.3.2 临床症状 在治疗前后统计两组患者中发生月经稀发、痤疮、多毛的比例。

1.3.3 卵巢情况 根据阴道超声测量卵巢的3个径线和子宫内膜厚度, 卵巢体积根据椭圆形体积公式计算。

1.3.4 性激素水平 于治疗前后抽取两组患者空腹静脉血4 mL, 离心后, 获得血清, 使用罗氏 Cobas E411 全自动化学发光免疫分析仪及其配套试剂盒检测血清黄体生成素(LH)、睾酮(T)、促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E₂)水平。

1.3.5 胰岛素抵抗指标 于治疗前后抽取两组患者空腹静脉血4 mL, 分离血清, 空腹血糖(FPG)采用葡萄糖氧化酶法检测(四川沃文特生物技术有限公司); 空腹胰岛素(FINS)采用化学发光免疫试剂盒检测(德国罗氏公司); 稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FPG×FINS/22.5, 检测设备为日本日立7170全自动生化分析仪。

1.4 不良反应发生情况

治疗期间观察两组患者不良反应发生情况, 如胃肠道反应、头痛、卵巢过度刺激综合征等。

1.5 统计学分析

应用SPSS 19.0软件对结果进行统计学分析, 计量资料用t检验方法分析; 计数资料用χ²检验方法分析。

2 结果

2.1 两组排卵情况比较

治疗后, 对照组成熟卵泡数(1.6±0.5)个, 排卵率为64.0%; 治疗组成熟卵泡数(2.2±0.5)个,

排卵率为88.0%, 两组排卵情况比较差异有统计学意义(P<0.05), 见表1。

2.2 两组临床症状比较

治疗后, 两组患者月经稀发、痤疮、多毛例数均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义(P<0.05); 且治疗后治疗组临床症状例数均显著少于对照组, 两组比较差异有统计学意义(P<0.05), 见表2。

2.3 两组卵巢情况比较

治疗后, 两组患者卵巢体积显著降低, 子宫内膜厚度显著增加, 同组治疗前后比较差异有统计学意义(P<0.05); 且治疗后治疗组卵巢情况显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义(P<0.05), 见表3。

2.4 两组性激素水平比较

治疗后, 两组患者LH、T水平均明显降低, FSH、E₂水平明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义(P<0.05); 且治疗后治疗组性激素水平改善显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义(P<0.05), 见表4。

2.5 两组胰岛素抵抗指标比较

治疗后, 两组患者FPG、FINS、HOMA-IR水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义(P<0.05); 且治疗后治疗组患者胰岛素抵抗指标显著低于对照组, 两组比较差异均具有统计学意义(P<0.05), 见表5。

表1 两组排卵情况比较

Table 1 Comparison on ovulation between two groups

组别	n/例	成熟卵泡数/个	排卵情况	
			n/例	排卵率/%
对照	50	1.6±0.5	32	64.0
治疗	50	2.2±0.5*	44	88.0*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表2 两组临床症状比较

Table 2 Comparison on clinical symptom between two groups

组别	n/例	观察时间	月经稀发/例	痤疮/例	多毛/例
对照	50	治疗前	44	20	22
		治疗后	14*	11*	13*
治疗	50	治疗前	45	19	23
		治疗后	7*▲	5*▲	6*▲

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 两组卵巢情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on ovarian situation between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	卵巢体积/mm ³	子宫内膜厚度/mm
对照	50	治疗前	8.81 ± 1.27	6.23 ± 0.51
		治疗后	6.79 ± 1.08*	7.24 ± 1.09*
治疗	50	治疗前	8.72 ± 1.31	6.14 ± 0.46
		治疗后	5.86 ± 1.04* [▲]	10.21 ± 1.17* [▲]

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4 两组性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on sex hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LH/(U·L ⁻¹)	T/(nmol·L ⁻¹)	FSH/(U·L ⁻¹)	E ₂ /(ng·L ⁻¹)
对照	50	治疗前	14.36 ± 4.41	5.26 ± 0.79	5.41 ± 1.53	74.03 ± 3.62
		治疗后	7.21 ± 2.05*	4.68 ± 0.57*	7.28 ± 1.74*	77.49 ± 4.66*
治疗	50	治疗前	14.15 ± 4.36	5.13 ± 0.85	5.31 ± 1.48	73.48 ± 4.26
		治疗后	6.52 ± 1.93* [▲]	4.11 ± 0.69* [▲]	6.43 ± 1.69* [▲]	81.26 ± 5.74* [▲]

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5 两组胰岛素抵抗指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on insulin resistance index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FBG/(mmol·L ⁻¹)	FINS/(μU·mL ⁻¹)	HOMA-IR
对照	50	治疗前	6.09 ± 0.66	22.38 ± 5.74	6.22 ± 1.51
		治疗后	5.61 ± 0.63*	16.84 ± 3.71*	4.56 ± 0.63*
治疗	50	治疗前	6.04 ± 0.71	22.69 ± 6.03	6.14 ± 1.42
		治疗后	4.37 ± 0.54* [▲]	12.57 ± 3.36* [▲]	2.79 ± 0.58* [▲]

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

2.6 两组不良反应比较

两组在治疗期间均出现一系列的不良反应,其中对照组发生胃肠道反应3例,头痛3例,卵巢过度刺激综合征2例,不良反应发生率16.0%;治疗组发生胃肠道反应1例,头痛1例,卵巢过度刺激综合征1例,不良反应发生率6.0%,两组患者不良反应发生率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

近年来,多囊卵巢综合征发病率不断上升,且多发于青年女性,其临床症状具有一定典型性,主要为不孕、多毛、月经稀发或闭经,大多存在胰岛素抵抗、高胰岛素血症等^[5]。这些与多囊卵巢综合征患者糖代谢异常、生殖障碍均有密切关系。因此临床治疗多囊卵巢综合征的主要原则是纠正内分泌紊乱,调整月经恢复正常,同时要预防糖尿病、高血压、高血脂等代谢并发症。

吡格列酮是一种噻唑烷类胰岛素增敏剂药物,在临床上主要用于治疗糖尿病,其主要是高选择性的过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR- γ)的特异性激动剂,作用机制是通过与核受体PPAR- γ 结合激活PPAR- γ ,进而作用于一系列靶基因,调节其表达,包括抵抗素、脂联素、胰岛素、炎症因子等;其可促进脂肪细胞的分化,增强机体对胰岛素的敏感性,还产生抗炎作用。吡格列酮可增强胰岛素信号的传导、葡萄糖的转运、脂蛋白脂肪酶的表达,抑制脂肪组织释放游离脂肪酸,改善胰岛 β 细胞的功能,产生缓解胰岛素抵抗、降血糖作用^[6-7]。因此,吡格列酮用于多囊卵巢综合征患者可改善其胰岛素抵抗症状,促进脂质代谢恢复,增强胰岛素敏感性,抑制雄激素释放,从而促进排卵和恢复月经。他莫昔芬是一种非甾体类雌激素拮抗剂,其具有两个构型,分别具有抗雌激素样活性和较弱雌激素活性,

可与雌二醇靶细胞内雌激素受体竞争性结合^[8]。其主要作用机制是干扰雌激素对下丘脑-垂体-卵巢轴负反馈作用,与雌二醇竞争结合于靶细胞内雌激素受体,从而抑制合成雌二醇,诱发排卵。虽然氯米芬是临床一线促排卵药物,但仍有15%~20%患者对其产生抵抗,而他莫昔芬还是子宫内膜和宫颈黏液的激动剂,因此他莫昔芬促排卵效果要优于氯米芬^[9]。

本研究结果显示,经过治疗后,治疗组排卵率和成熟卵泡数均显著高于对照组($P<0.05$)。治疗组临床症状(月经稀发、痤疮、多毛比例)、卵巢体积和子宫内膜厚度改善情况均显著优于对照组($P<0.05$)。治疗组激素(LH、T、FSH)水平显著低于对照组($P<0.05$)。

胰岛素抵抗是指机体胰岛素水平分泌异常导致机体对葡萄糖的摄取和吸收能力降低。多囊卵巢综合征基本上都存在胰岛素抵抗现象,其发生机制是血糖的降低促使胰岛素代偿性增加,同时胰岛素受体信号传导异常,胰岛素促进性激素的分泌,导致高胰岛素血症和高雄激素血症,从而对排卵造成影响,促进多囊卵巢综合征病情进展^[10]。有研究表明,噻唑烷类药物可刺激孕酮,有效提高胰岛素的敏感性,促进胰岛素样生长因子结合蛋白的分泌,抑制胰岛素依赖性雌激素(E_2 、T)的释放,使其血清水平显著降低,从而达到治疗雄激素过高和排卵障碍的目的^[11]。本研究中,治疗组FPG、FINS、HOMA-IR显著低于对照组($P<0.05$)。说明在治疗前患者普遍存在胰岛素抵抗,而在治疗后,FINS、HOMA-IR显著降低,吡格列酮联合他莫昔芬可更全面地改善机体胰岛素抵抗,增强肌肉和肝脏对胰岛素的敏感性,改善糖、脂代谢,纠正内分泌紊乱,恢复垂体-卵巢轴功能,促进卵巢功能恢复,恢复月经。治疗组患者不良反应发生率为6.0%,显著低于对照组的16.0%,两组不良反应发生率比较差异

具有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述,盐酸吡格列酮片联合枸橼酸他莫昔芬片治疗多囊卵巢综合征疗效显著,可显著改善患者的临床症状,促进性激素紊乱和胰岛素抵抗情况的恢复,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 丁锦丽. 多囊卵巢综合征的研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(6): 1050-1053.
- [2] 常桂霞, 崔建男, 吴才凤, 等. 吡格列酮对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗患者的疗效观察 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2007, 8(3): 189-191.
- [3] 黄雪坤, 尚慧玲, 张四友. 不同促排卵药物对多囊卵巢综合征患者早期妊娠结局的影响 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(20): 3760-3762.
- [4] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1): 41-47.
- [5] 徐晓航, 陈圆辉, 王倩. 多囊卵巢综合征诊治新进展 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2015, 34(2): 160-164.
- [6] 王立娜. 炔雌醇环丙孕酮联合吡格列酮治疗多囊卵巢综合征的效果观察 [J]. 山东医药, 2015, 55(13): 54-55.
- [7] 王立娜, 郑丽娜, 芦珊珊. 吡格列酮对多囊卵巢综合征患者血清CRP、IL-6、TNF- α 水平的影响 [J]. 山东医药, 2015, 55(38): 58-59.
- [8] 向大清, 陈玲, 曾林. 氯米芬与他莫昔芬治疗多囊卵巢综合征不孕患者临床疗效对比观察 [J]. 河北医学, 2016, 22(2): 284-287.
- [9] 丁瑜莉, 王海霞, 俞腾飞. 他莫昔芬临床应用研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(2): 275-279.
- [10] 赵正云, 沈冰珊, 李小玲, 等. 多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗特征及相关因素研究 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(24): 2722-2723.
- [11] 郑俊, 滕香宇, 刘伟. 噻唑烷二酮类药物改善多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的作用 [J]. 中国全科医学, 2009, 12(20): 1920-1922.