

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.10.008

炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征患者性激素和糖代谢的影响*

明雪¹, 卢宗杰^{1△}, 吴琳¹, 卢斋²

(1. 四川省遂宁市中心医院妇产科, 四川 遂宁 629000; 2. 海南医学院附属医院妇产科, 海南 海口 570102)

摘要:目的 探讨炔雌醇环丙孕酮(达英-35)对多囊卵巢综合征(PCOS)患者性激素和糖代谢的影响。方法 将120例PCOS患者随机分为对照组和观察组,各60例。对照组患者给予克罗米芬治疗,观察组患者在对照组治疗基础上加用达英-35。结果 观察组总有效率为96.67%,显著高于对照组的81.67% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者血清性激素水平和糖代谢指标均明显改善,且观察组优于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者子宫内膜厚度、月经正常率、排卵率及妊娠成功率均显著优于对照组 ($P < 0.05$);两组治疗过程中不良反应无显著差异 ($P > 0.05$)。结论 达英-35联合克罗米芬治疗PCOS疗效显著,且能有效改善患者性激素水平和糖代谢状态,促进排卵及提高妊娠率。

关键词: 多囊卵巢综合征;炔雌醇环丙孕酮;性激素;糖代谢;妊娠结局

中图分类号:R969.4;R977.1+2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)10-0026-03

Effect of Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets on Sex Hormone and Glucose Metabolism in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome

Ming Xue¹, Lu Zongjie¹, Wu Lin¹, Lu Zhai²

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan, China 629000; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 570102)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets (Diane-35) on sex hormone and glucose metabolism in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). **Methods** Totally 120 patients with PCOS were randomly divided into the observation group and the control group, 60 cases in each group. The control group was treated with clomifene, on this basis, the observation group was treated with Diane-35. **Results** The total effective rate in the observation group was 96.67%, which was significantly higher than 81.67% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum sex hormone and glucose metabolism indexes in two groups were significantly improved, and those in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the endometrial thickness, normal menstruation rate, ovulation rate and pregnancy rate in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in incidence rate of adverse reaction between the two group during treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Diane-35 combined with clomifene in the treatment of PCOS has a significant curative effect, it can significantly improve the levels of sex hormone and glucometabolic states, and it also can improve the rate of ovulation and pregnancy.

Key words: polycystic ovarian syndrome; Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets; sex hormone; glucose metabolism; pregnancy outcome

多囊卵巢综合征(PCOS)是女性较常见的生殖内分泌疾病,好发于育龄妇女,发病率为5%~10%,主要表现为月经失调、肥胖、多毛及卵巢多囊样改变等^[1]。PCOS所致不孕的发生率为30%~40%,且患者多伴有高雄激素血症及糖代谢异常,两者相互影响,形成恶性循环,使糖尿病、子宫内膜癌、乳腺癌等疾病的发病率增加^[2]。克罗米芬为临床促排卵治疗PCOS的一线药物,但研究发现,约有30%的患者对该药有抵抗性^[3]。炔雌醇环丙孕酮(达英-35)能调节PCOS患者月经周期,缓解高雄激素状态,从而达到促排卵及妊娠的效果^[4]。本研究中对医院收治的PCOS患者在常规克罗米芬用药基础上加服达英-35治疗,观察其临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合美国内分泌学会的PCOS诊断标准^[5];经影像学检查患者单侧或双侧输卵管通畅,B超检查显示无排卵;月经紊乱或闭经;性生活正常,未采取避孕措施,但不孕;近期末服用过影响性激素或机体代谢的药物;本研究征得医院医学伦理委员会许可,入选患者均知情同意并签署知情同意书。

排除标准:心、肝、肾等功能不全;甲状腺功能异常及过敏性体质;输卵管不通或男方因素所致不孕;存在其他影响本研究结果的因素。

病例选择与分组:选取医院2013年5月至2016年

*基金项目:海南省卫生厅科学研究课题[琼卫2012LX-12]。

第一作者:明雪(1988-),女,硕士研究生,住院医师,研究方向为临床妇科疾病的诊治,(电子信箱)553287019@qq.com。

△通信作者:卢宗杰(1972-),男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为临床妇科疾病的诊治,(电子信箱)1293969864@qq.com。

表1 两组患者一般资料比较($n=60$)

组别	年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程($\bar{X} \pm s$, 年)	临床症状[例(%)]			
			月经紊乱	多毛	闭经	肥胖
观察组	31.68 ± 4.69	3.82 ± 1.25	36(60.00)	29(48.33)	20(33.33)	17(28.33)
对照组	31.62 ± 4.67	3.86 ± 1.32	37(61.67)	24(40.00)	19(31.67)	20(33.33)
t/χ^2 值	0.387	0.034	0.084	1.299	0.023	0.590
P 值	0.703	0.973	0.885	0.319	1.000	0.539

5月收治的PCOS患者120例,按随机抽签法分为观察组和对照组,各60例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 治疗方法

对照组患者于月经周期第5天开始服用克罗米芬片(塞浦路斯高特制药有限公司,进口药品注册证号H20040352,规格为每片50mg),每次1片,每日1次;对于长期无月经来潮患者首先给予黄体酮胶囊(浙江仙琚制药有限公司,国药准字H20041902,规格为每粒50mg)治疗,每次200mg,每日1次,黄体酮撤退性出血第5天开始服用,5d为1个疗程。月经第10天后隔日进行B超检查,观察患者排卵及子宫内膜情况,在卵泡达18mm时肌肉注射注射用绒促性素(马鞍山丰原制药厂,国药准字H34023361,规格为每支1000U)5000~10000U,并嘱24h内同房,30d后B超检查,若检测到胎心即为妊娠成功。观察组患者在对照组治疗基础上加用炔雌醇环丙孕酮片(商品名达英-35,德国拜耳医药公司广州分公司,进口药品注册证号H20140240,规格为每片含炔雌醇0.035mg和醋酸环丙孕酮2mg)治疗,每日1片,连服21d为1个疗程。两组均治疗3个疗程。

1.3 观察指标与疗效评价标准

血液学指标:分别于治疗前及治疗3个月采集患者空腹静脉晨血5mL,以3000r/min的速率离心10min,分离血清,应用i2000型全自动免疫发光仪(美国雅培公司)检测血清黄体生成素(LH)、促卵泡素(FSH)、雌二醇(E_2)及睾酮(T)水平。采用己糖激酶法检测空腹血糖(FPG),采用化学发光免疫分析法检测空腹胰岛素(FINS),计算胰岛素抵抗指数($HOMA-IR$, $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$)。

其他指标:B超检测两组患者治疗后子宫内膜厚

度,记录两组患者月经正常率、排卵率、妊娠成功率及治疗过程中不良反应发生情况。

临床疗效^[6]:治愈为患者月经、排卵正常,卵巢形态及体积恢复正常;有效为患者月经及排卵明显好转,卵巢形态及体积缩小幅度较治疗前减少50%以上;无效为患者临床症状均无明显改善,甚至加重。总有效=治愈+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以均值±标准差($\bar{X} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。观察组治疗过程中出现恶心呕吐1例,上腹不适3例,不良反应发生率为6.67%(4/60);对照组出现恶心呕吐1例,胃肠道刺激1例,不良反应发生率为3.33%(2/60)。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.684$, $P=0.331>0.05$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=60$]

组别	治愈	有效	无效	总有效
观察组	46(76.67)	12(20.00)	2(3.33)	58(96.67)
对照组	32(53.33)	17(28.33)	11(18.33)	49(81.67)
t 值	12.659			11.971
P 值	0.001			0.001

表3 两组患者治疗后排卵及妊娠情况比较($n=60$)

分组	子宫内膜厚度 ($\bar{X} \pm s$, mm)	月经正常 [例(%)]	排卵 [例(%)]	妊娠成功 [例(%)]
观察组	10.09 ± 0.58	58(96.67)	49(81.67)	35(58.33)
对照组	9.37 ± 0.53	52(86.67)	39(65.00)	22(36.67)
t/χ^2 值	3.275	6.793	7.419	8.842
P 值	0.003	0.016	0.010	0.005

表4 两组患者治疗前后性激素水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=60$)

组别	LH(U/L)		FSH(U/L)		E_2 (pmol/L)		T(nmol/L)	
	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	14.59 ± 3.26	5.87 ± 1.86	5.96 ± 1.17	3.25 ± 1.27	135.68 ± 18.53	102.32 ± 18.66	3.65 ± 0.79	1.92 ± 0.68
对照组	14.82 ± 3.43	9.26 ± 2.37	5.91 ± 1.16	4.62 ± 1.43	137.28 ± 19.62	120.17 ± 18.23	3.72 ± 0.73	2.69 ± 0.75
t 值	1.200	4.943	0.805	2.659	1.665	2.321	1.081	3.072
P 值	0.246	0.000	0.420	0.016	0.113	0.032	0.294	0.007

表5 两组患者治疗前后代谢指标比较($\bar{X} \pm s, n=60$)

组别	FPG(mmol/L)		FINs(mU/L)		HOMA-IR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	6.31 ± 0.78	4.89 ± 0.59	14.63 ± 1.89	10.86 ± 1.75	3.48 ± 0.46	2.17 ± 0.35
对照组	6.35 ± 0.73	5.58 ± 0.62	14.68 ± 1.92	12.87 ± 1.76	3.51 ± 0.47	2.78 ± 0.39
t 值	0.335	3.601	0.086	2.103	0.497	2.497
P 值	0.741	0.002	0.932	0.049	0.625	0.022

3 讨论

PCOS 是临床妇科常见疾病,主要表现为月经异常、闭经及高雄激素血症等^[7]。目前,对于 PCOS 的发病机制尚不完全清楚,可能是由于某些疾病、药物及精神等因素作用下,丘脑下部功能失衡,导致促性腺激素分泌失调,抑制卵泡的生长、发育及成熟,甚至出现卵巢排卵异常,从而引起不孕^[8]。临床对于 PCOS 的治疗多是通过改善患者体内激素水平,使卵巢规律性排卵,从而解决不孕困扰^[9]。

达英-35 属第3代口服型避孕药,主要由醋酸环丙孕酮和炔雌醇组成;其中醋酸环丙孕酮能通过下丘脑-垂体轴抑制 LH 及 FSH 的分泌,还可降低 5 α -还原酶活性,竞争雄激素受体,阻断外周雄激素作用;炔雌醇可减少雄激素利用率,与醋酸环丙孕酮协同调节月经周期,诱发自然排卵^[10]。本研究结果显示,观察组治疗痊愈率和总有效率均显著高于对照组,提示达英-35 能有效改善 PCOS 患者临床症状,提高疗效。另外,治疗后观察组血清性激素改善情况均优于对照组,且观察组患者子宫内膜厚度、月经正常率、排卵率及妊娠成功率也显著高于对照组,说明达英-35 有助于改善患者性激素水平,改善子宫内膜厚度,提高排卵率和妊娠成功率。

PCOS 患者多伴有高胰岛素血症、糖脂代谢异常及胰岛素抵抗等^[11]。高胰岛素血症可促使卵巢基质增生,加速卵泡闭锁;糖代谢异常可导致胰岛素抵抗,通过胰岛素受体作用于卵泡膜细胞,抑制性激素与球蛋白结合,引起性激素水平升高,使垂体促性腺激素分泌紊乱^[12-13]。因此,治疗 PCOS 的关键在于纠正高雄激素血症和改善胰岛素抵抗状态,达到恢复卵巢功能及治疗不孕的目的。本研究结果显示,两组患者治疗后糖代谢指标 FPG、FINs 及 HOMA-IR 均明显下降,且观察组改善程度优于对照组,说明克罗米芬治疗基础上加用达英-35 更能有效缓解 PCOS 患者胰岛素抵抗状态,改善糖代谢情况。另外,两组患者在治疗过程中均未出现严重不良反应,且不良反应发生率差异不显著($P>0.05$),且出现轻微不良反应患者均未经任何辅助治疗,都逐渐缓解,说明达英-35 联合克罗米芬治疗 PCOS 具有较高的安全性。

综上所述,在克罗米芬治疗基础上加用达英-35 能有效缓解 PCOS 患者临床症状,改善机体激素水平和

糖代谢状态,提高排卵和妊娠率,且安全性较高。

参考文献:

- [1] Yuan C, Liu X, Mao Y, et al. Polycystic ovary syndrome patients with high BMI tend to have functional disorders of androgen excess: a prospective study [J]. J Biomed Res, 2016, 30(3): 197-202.
- [2] 林琳, 杨静, 王岩, 等. 新疆维、汉族多囊卵巢综合征发病相关因素分析[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(5): 680-683.
- [3] 江丽, 陈勇霞. 克罗米芬联合重组人促黄体激素在卵巢储备功能减退患者促排卵治疗中的应用效果[J]. 广东医学, 2015, 35(19): 3050-3052.
- [4] 马春华, 王娟, 阿也提. 炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征不孕患者促排卵的疗效[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(11): 823-825.
- [5] 杨昱, 刘超. 2013 年美国内分泌学会多囊卵巢综合征诊疗指南解读[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(2): 89-92.
- [6] 梁会娟, 陈媛. 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[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(9): 1003-1006.
- [7] 卢贝琳, 陈俊卿. 来曲唑和氯米芬对多囊卵巢综合征所致不孕患者子宫内膜及妊娠率的影响分析[J]. 中国性科学, 2016, 25(4): 126-128.
- [8] 郝翠云. 达英-35 和二甲双胍对多囊卵巢综合征不孕患者性激素水平及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国医药导报, 2016, 13(9): 128-130.
- [9] Maliqueo M, Benrick A, Alvi A, et al. Circulating gonadotropins and ovarian adiponectin system are modulated by acupuncture independently of sex steroid or β -adrenergic action in a female hyperandrogenic rat model of polycystic ovary syndrome[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 412: 159-169.
- [10] 武红琴, 阮祥燕, 卢永军, 等. 综合管理下达英-35 与达英-35 联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的疗效研究[J]. 首都医科大学学报, 2014, 35(4): 407-413.
- [11] Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, et al. Hyperandrogenism accompanies increased intra-abdominal fat storage in normal weight polycystic ovary syndrome women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11): 4178-4188.
- [12] 母义明, 刘敏. 胰岛素抵抗和多囊卵巢综合征[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(3): 185-188.
- [13] 李立楠, 张玉虹, 王静. 电针配合耳穴贴压对多囊卵巢综合征患者血清性激素及胰岛素水平的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(2): 52-55.

(收稿日期: 2017-12-09)