

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.10.010

炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍或吡格列酮治疗育龄期多囊卵巢综合征并胰岛素抵抗效果比较*

史晓雪¹, 任秀朋², 闫冰³

(1. 河北省衡水市哈励逊国际和平医院, 河北 衡水 053000; 2. 河北省定州市人民医院, 河北 定州 073000;
3. 河北省霸州市第二人民医院, 河北 廊坊 065701)

摘要:目的 比较炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍或吡格列酮治疗育龄期多囊卵巢综合征(PCOS)伴胰岛素抵抗(IR)的疗效及对排卵、妊娠的影响。方法 将2015年7月至2017年2月收治的119例育龄期PCOS患者根据随机数字表法分为A组(62例)和B组(57例), A组行炔雌醇环丙孕酮+吡格列酮方案, B组行炔雌醇环丙孕酮+二甲双胍方案, 治疗周期均为3个月。结果 治疗3个月后, A组和B组患者治疗前后血清睾酮(T)、黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)、LH/FSH及雌二醇(E₂)下降数值比较, 差异均无统计学意义[(1.52±0.54) nmol/L比(1.71±0.63) nmol/L, (6.04±2.07) U/L比(5.33±1.95) U/L, (0.24±0.11) U/L比(0.28±0.13) U/L, (1.01±0.23)比(0.98±0.25), (46.41±18.54) pmol/L比(50.75±21.25) pmol/L, $P>0.05$]; A组患者治疗后血清胰岛素(FINs)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、血清瘦素(LEP)、下降数值与脂联素(APN)升高数值均显著大于B组[(9.16±2.85) mU/L比(8.01±2.26) mU/L, (1.51±0.47)比(1.25±0.38), (1.43±0.38) mmol/L比(1.24±0.31) mmol/L, (1.39±0.42) mmol/L比(1.12±0.33) mmol/L, (0.95±0.32) mmol/L比(0.81±0.24) mmol/L, (4.56±1.02) μg/L比(4.17±0.91) μg/L, (2.56±0.72) μg/L比(2.19±0.62) μg/L, $P<0.05$]; A组治疗中胃肠道不适发生率显著低于B组(8.06%比24.56%, $P<0.05$); 治疗结束3个月内, A组和B组排卵率(77.42%比73.68%)、妊娠率(33.87%比29.82%)比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 2种联合治疗方案在改善性激素异常及促排卵方面效果相近, 炔雌醇环丙孕酮+吡格列酮方案在改善胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱及临床安全性方面更优。

关键词:育龄期; 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; 炔雌醇环丙孕酮; 二甲双胍; 吡格列酮; 脂质代谢

中图分类号: R969.4; R977.1+2

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)10-0032-04

Comparative Effect of Ethinylestradiol - Cyproterone Acetate Combined with Metformin or Pioglitazone in Treating Childbearing Age Women with Polycystic Ovarian Syndrome Complicated with Insulin Resistance

Shi Xiaoxue¹, Ren Xiupeng², Yan Bing³

(1. Harrison International Peace Hospital, Hengshui, Hebei, China 053000; 2. Hebei Dingzhou People's Hospital, Dingzhou, Hebei, China 073000;
3. The Second People's Hospital of Bazhou, Langfang, Hebei, China 065701)

Abstract: Objective To compare the efficacy of ethinylestradiol - cyproterone acetate combined with metformin or pioglitazone in the treatment of childbearing age women with polycystic ovary syndrome(PCOS) complicated with insulin resistance(IR) and its effects on ovulation and pregnancy. **Methods** Totally 119 childbearing age women with PCOS complicated with IR admitted to our hospital from July 2015 to February 2017 were divided into group A(62 cases) and group B(57 cases) according to the random table number method. Group A was treated with ethinylestradiol - cyproterone acetate combined with pioglitazone, group B was treated with ethinylestradiol - cyproterone acetate combined with metformin, the treatment cycle was 3 months. **Results** After 3 months of treatment, the decreased values of T, LH, FSH, LH/FSH and E₂ in the two groups had no significant differences[(1.52±0.54) nmol/L vs. (1.71±0.63) nmol/L, (6.04±2.07) U/L vs. (5.33±1.95) U/L, (0.24±0.11) U/L vs. (0.28±0.13) U/L, (1.01±0.23) vs. (0.98±0.25), (46.41±18.54) pmol/L vs. (50.75±21.25) pmol/L, $P>0.05$]. After treatment, the decreased values of FINs, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C and LEP and the increased value of APN in group A were significantly higher than those in group B[(9.16±2.85) mIU/L vs. (8.01±2.26) mIU/L, (1.51±0.47) vs. (1.25±0.38), (1.43±0.38) mmol/L vs. (1.24±0.31) mmol/L, (1.39±0.42) mmol/L vs. (1.12±0.33) mmol/L, (0.95±0.32) mmol/L vs. (0.81±0.24) mmol/L, (4.56±1.02) μg/L vs. (4.17±0.91) μg/L, (2.56±0.72) μg/L vs. (2.19±0.62) μg/L, $P<0.05$]. The incidence rate of gastrointestinal discomfort in group A was significantly lower than that in group B (8.06% vs. 24.56%, $P<0.05$). Within 3 months after the end of the treatment, the ovulation rate (77.42% vs. 73.68%) and pregnancy rate (33.87% vs. 29.82%) of group A and group B had no statistical significance($P>0.05$). **Conclusion** The two combination therapies have similar efficacy in improving sex hormone abnormalities and ovulation, the

*基金项目: 河北省卫生计生委课题[20171498]。

第一作者: 史晓雪(1983-), 女, 大学本科, 研究方向为临床药学, (电子信箱)13363328219@163.com。

ethinylestradiol - cyproterone acetate combined with pioglitazone has advantages in improving insulin resistance and lipid metabolism disorder and clinical safety.

Key words: childbearing age; polycystic ovary syndrome; insulin resistance; ethinylestradiol - cyproterone acetate; metformin; pioglitazone; lipid metabolism

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期妇女常见的内分泌疾病,临床表现因人而异,总体特征是高雄激素血症和排卵异常,所致不孕占无排卵性不孕的50%~70%^[1],且会增加子宫内膜病变、代谢综合征、妊娠高血压综合征(简称妊高征)等的发病率。30%~75%的PCOS患者伴有胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)^[2],表现为高胰岛素血症、糖耐量下降和胰岛素分泌反应降低。目前认为IR是PCOS的重要病理基础,还会促发代谢紊乱及心脑血管疾病的发生。口服避孕药联合胰岛素增敏剂是临床治疗PCOS伴IR的常规方案。本研究中比较了炔雌醇环丙孕酮分别联合二甲双胍、吡格列酮治疗育龄期PCOS伴IR的疗效,并分析其对排卵、妊娠的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:依据中华医学会妇产科学会内分泌学组制订的《多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识》确诊^[3];年龄18~40岁;B超显示一侧或双侧卵巢直径2~9 mm 卵泡数≥12个;高雄激素水平表现(多毛、痤疮),睾酮>2.5 nmol/L,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)>2.77;男方精液常规检查正常;治疗方案经患者知情同意,并经医院医学伦理委员会批准。

排除标准:甲状腺或肾上腺疾病、垂体瘤、高泌乳素血症、雄激素分泌性肿瘤及卵巢早衰等疾病;肝、肾功能不全;3个月内服用过避孕药或性激素。

剔除标准:治疗过程中脱失服药依从性差。

病例选择与分组:选取医院妇产科门诊2015年7月至2017年2月收治的PCOS患者128例,按随机数字表法分为A组(66例)和B组(62例),两组分别脱失4例、5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 方法

A组行雌炔醇环丙孕酮+吡格列酮方案。患者于月经周期第5天晚开始口服炔雌醇环丙孕酮片(拜耳医药

保健有限公司,国药准字J20100003,规格为每片含醋酸环丙孕酮2 mg和雌炔醇0.035 mg),每日1次,每次1片,连续21 d,间隔7 d,下次撤退性出血第5天开启下1个周期治疗,共治疗3个周期;口服盐酸吡格列酮片(天津武田药品有限公司,国药准字J20090134,规格为每片15 mg),早餐前服用,每日1片。无排卵者在撤退性出血第5天开始加服枸橼酸氯米芬片(北京双鹤药业股份有限公司,国药准字H11020546,规格为每片50 mg)促排卵,每日1次,每次1片,连服5 d。

B组行雌醇环丙孕酮+二甲双胍方案。患者口服盐酸二甲双胍肠溶片(贵州天安药业股份有限公司,国药准字H20073382,规格为每片500 mg),每次1片,于早、中、晚餐后30 min服用,连服周期及其余用药方案均同A组。

1.3 观察指标与疗效判定标准

记录两组患者治疗前后激素水平、胰岛素抵抗、血脂及脂肪细胞因子变化,比较药品不良反应及排卵率、妊娠率,评价两组治疗效果。

激素水平:所有患者于治疗前、治疗12周后当月经或撤药性出血第2~4天取空腹静脉血,采用Beckman Coulter Unicel DxI 800免疫分析仪测定血清睾酮(T)、雌二醇(E₂)、黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)水平,上述检测均采用电化学发光法。

胰岛素抵抗水平:取同时静脉血,测定血清胰岛素(FINs,电化学发光法)与空腹血糖(FPG,葡萄糖氧化酶法),通过稳态模型计算HOMA-IR($HOMA-IR = FINs \times FPG / 22.5$),HOMA-IR>2.77判定为胰岛素抵抗。

血脂及脂肪细胞因子水平:取同时静脉血,采用Beckman Coulter AU5800全自动生化分析仪测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);同时采用免疫分析仪测定血清瘦素(LEP)、脂联素(APN)水平,检测方法为放射免疫法。

排卵及妊娠监测:治疗结束后3个月内随访监测排卵及妊娠情况,排卵采用排卵试纸测定,妊娠通过B超与妇科检查确认。

表1 两组患者一般资料比较

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	HOMA-IR ($\bar{X} \pm s$)	BMI ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	月经周期异常 [例(%)]	血脂异常 [例(%)]	糖耐量异常 [例(%)]	高血压 [例(%)]
A组(n=62)	32.7±5.8	3.73±0.95	26.5±2.9	32(51.61)	46(74.19)	17(27.42)	12(19.35)
B组(n=57)	31.5±4.5	3.55±0.88	27.0±3.2	32(56.14)	41(71.93)	13(22.81)	9(15.79)
χ^2/t 值	1.266	1.073	0.891	0.245	0.077	0.335	0.260
P值	0.208	0.285	0.375	0.621	0.781	0.563	0.610

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件处理。计量资料符合正态分布,行 t 检验;计数资料行 χ^2 检验或 fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。治疗结束 3 个月内,A 组和 B 组排卵率(77.42% 比 73.68%)、妊娠率(33.87% 比 29.82%)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组患者激素水平变化比较($\bar{X} \pm s$)

组别	时间	T(nmol/L)	E ₂ (pmol/L)	LH(U/L)	FSH(U/L)	LH /FSH
A 组($n=62$)	治疗前	3.28 ± 0.92	108.85 ± 45.24	13.28 ± 5.25	6.02 ± 4.05	2.21 ± 0.72
	治疗后	1.75 ± 0.75	62.42 ± 70.72	7.23 ± 2.93	5.77 ± 2.87	1.25 ± 0.47
	差值	1.52 ± 0.54	46.41 ± 18.54	6.04 ± 2.07	0.24 ± 0.11	1.01 ± 0.23
B 组($n=57$)	治疗前	3.45 ± 1.01	101.03 ± 40.28	12.25 ± 4.86	5.97 ± 2.96	2.20 ± 0.66
	治疗后	1.73 ± 0.67	50.26 ± 56.47	6.92 ± 2.59	5.68 ± 2.24	1.22 ± 0.50
	差值	1.71 ± 0.63	50.75 ± 21.25	5.33 ± 1.95	0.28 ± 0.13	0.98 ± 0.25
t 值		1.759	1.183	1.927	1.804	0.679
P 值		0.081	0.239	0.056	0.073	0.498

表 3 两组患者胰岛素抵抗、血脂及脂肪细胞因子水平变化比较($\bar{X} \pm s$)

组别	时间	FINs(mU/L)	HOMA-IR	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDC-C(mmol/L)	LEP(μ g/L)	APN(μ g/L)
A 组($n=62$)	治疗前	21.92 ± 6.65	3.73 ± 0.95	5.52 ± 1.37	2.48 ± 0.95	3.11 ± 0.84	11.42 ± 3.07	4.23 ± 1.13
	治疗后	12.75 ± 4.28	2.21 ± 0.73	4.08 ± 1.01	1.08 ± 0.45	2.15 ± 0.55	6.85 ± 1.66	6.80 ± 2.75
	差值	9.16 ± 2.85	1.51 ± 0.47	1.43 ± 0.38	1.39 ± 0.42	0.95 ± 0.32	4.56 ± 1.02	-2.56 ± 0.72
B 组($n=57$)	治疗前	21.27 ± 6.90	3.55 ± 0.88	5.35 ± 1.59	2.37 ± 0.79	3.05 ± 0.72	10.89 ± 2.88	4.48 ± 1.35
	治疗后	13.25 ± 4.68	2.30 ± 0.58	4.10 ± 0.93	1.25 ± 0.40	2.24 ± 0.52	6.71 ± 1.53	6.68 ± 2.40
	差值	8.01 ± 2.26	1.25 ± 0.38	1.24 ± 0.31	1.12 ± 0.33	0.81 ± 0.24	4.17 ± 0.91	-2.19 ± 0.62
t 值		2.448	3.330	2.999	3.915	2.713	2.204	3.011
P 值		0.016	0.001	0.003	<0.001	0.008	0.029	0.003

表 4 两组患者药品不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	低血糖	胃肠道不适	撤退性出血	OHSS
A 组($n=62$)	18(29.03)	5(8.06)	62(100.00)	5(8.06)
B 组($n=57$)	15(26.32)	14(24.56)	57(100.00)	7(12.28)
χ^2 值	0.109	6.024	fisher	0.582
P 值	0.741	0.014	1.000	0.445

注:OHSS 为卵巢过度刺激综合征。

3 讨论

PCOS 是育龄期妇女常见的内分泌紊乱疾病,主要以高雄性激素血症与排卵异常为特征,临床多有月经异常、闭经、多毛症、痤疮、肥胖、不孕等表现,患者多因久婚不孕就诊。其主要发病机制为下丘脑促性腺激素释放激素脉冲分泌加速,导致垂体 LH 分泌过多及 LH/FSH 比值升高,LH 可增加雄激素合成途径中的限速酶的活性,提高体内雄激素水平,雄激素在周围脂肪组织中经过芳香化作用又可转化为雌激素,因此 PCOS 患者亦可伴 E₂ 水平的升高^[2]。IR 是 PCOS 的重要病理基础,IR 是指一定量的胰岛素产生的生物效应低于正常水平,细胞、组织或器官在完成糖代谢时所需胰岛素量通常较正常时多^[4],因此,IR 会导致胰腺 β 细胞分泌更多的胰岛素,进而出现高胰岛素血症与 β 细胞功能障碍,高胰岛

素血症对卵巢源性和肾上腺源性的雄激素分泌均起促进作用,且减少性激素结合球蛋白(SHBG)的生成,进一步提高游离 T 水平,卵巢内雄激素水平升高进一步导致卵泡发育和排卵异常,闭锁卵泡形成而使卵巢呈多囊性改变;同时,IR 还可通过降低子宫内膜 glycodeilin 和胰岛素样生长因子 1 受体结合蛋白的水平,增加早期妊娠胚胎丢失的风险^[5-6]。IR 可促进 TG 的分解和游离脂肪酸的生成,后者又增加肝葡萄糖的生成、TG 合成及 LDL-C 的生成,造成脂质代谢障碍(如 TC、TG、LDL-C 水平升高)^[7];同时,当胰岛 β 细胞不足以完全代偿 IR 时,会出现血糖的持续升高和糖耐量受损。IR 造成的糖脂代谢紊乱促进了 PCOS 患者代谢综合征和心血管疾病的发生^[8]。目前,临床对 PCOS 伴 IR 的治疗主要以抑制雄激素分泌、纠正胰岛素抵抗并诱发排卵为主。

口服避孕药联合胰岛素增敏剂是治疗 PCOS 伴 IR 的常规方案。炔雌醇环丙孕酮为口服避孕药,其中醋酸环丙孕酮可与双氢睾酮竞争双氢睾酮受体,抑制 5α -还原酶活性,抑制下丘脑促性腺激素释放激素的生成和 LH 分泌,并可升高血中性激素结合球蛋白(SHBG)水平,抑制游离 T 的产生^[9]。二甲双胍是临床应用最广泛的胰岛素增敏剂,可通过抑制肠道对葡萄糖的吸收,减少肝糖原异生,增加外周组织中胰岛素受体的数目来提高对葡萄糖的摄取和利用,进而改善 IR,并辅助降低雄激素水平^[10]。二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗 PCOS 可有效减轻患者体质量,降低体内雄激素水平与 HOMA-IR^[11],但曾有报道长时间口服有增加脂质代谢紊乱的风险^[12]。吡格列酮是二代噻唑烷二酮类药物,能直接抑制甾体激素合成的关键限速酶,抑制卵巢源和肾上腺源的雄激素分泌;通过促进脂肪肌细胞核内过氧化物酶体增殖因子激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR- γ) 的活性,加强胰岛素信号系统的传导作用,增强脂肪、肌肉和肝脏等组织对胰岛素的敏感性,以改善 IR^[13]。长期服用吡格列酮能促进肾小管对钠的重吸收,有出现水钠潴留的风险^[14]。

本研究结果表明,2 种方案对患者高雄激素的改善效果及对排卵率、妊娠率的影响相当,吡格列酮方案对于 IR 与脂质代谢紊乱的改善程度优于二甲双胍方案。脂肪细胞分泌的多种细胞因子参与 IR 和全身性微炎症反应,LEP 是脂肪细胞分泌入血的含 146 个氨基酸的单链蛋白质,胰岛素能促使 LEP 产生增加,LEP 则能诱导氧化应激与炎症反应,加重 IR^[15];APN 是由脂肪细胞分泌的蛋白质,具有增加胰岛素敏感性、拮抗 IR、抗炎、抗动脉粥样硬化等作用,体内水平与 IR 呈明显负相关^[16]。本研究结果显示,吡格列酮方案对 PCOS 伴 IR 患者上述 2 种脂肪细胞因子水平的影响更明显,从分子水平进一步支持吡格列酮对 IR 和脂质代谢的改善优于二甲双胍这一观点,与 Erem 等^[17]的报道一致。

综上所述,炔雌醇环丙孕酮联合吡格列酮或二甲双胍均能改善 PCOS 患者高雄激素血症与胰岛素抵抗,2 种方案在改善性激素异常及促排卵方面功效相近,炔雌醇环丙孕酮+吡格列酮方案在改善胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱及临床安全性方面更具优势。

参考文献:

- [1] 毛爱珺,马昌军,马 丁. 二甲双胍联合盐酸吡格列酮对肥胖型多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的影响研究[J]. 广西医科大学学报,2016,33(3):422-425.
- [2] 崔琳琳,陈子江. 多囊卵巢综合征的临床分型及意义[J]. 中华妇产科学,2010,45(8):623-625.
- [3] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组. 多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识[J]. 中华妇产科学,2008,43(7):553-555.
- [4] Majid H, Masood Q, Khan AH, et al. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR): A Better Marker for Evaluating Insulin Resistance Than Fasting Insulin in Women with Polycystic Ovarian Syndrome[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2017,27(3):123-126.
- [5] Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Targets to treat androgen excess in polycystic ovary syndrome[J]. Expert Opin Ther Targets, 2015,19(11):1545-1560.
- [6] Hong SH, Sung YA, Hong YS, et al. Polycystic ovary morphology is associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017,87(4):375-380.
- [7] Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F, Rostami Dovom M, et al. Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Gynecol Endocrinol, 2016,32(5):343-353.
- [8] 胡卫红,乔 杰,王黎娜,等. 多囊卵巢综合征患者代谢综合征的发生及临床特征的相关性[J]. 北京大学学报(医学版), 2010,42(2):159-163.
- [9] 段彩菊. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗 75 例多囊卵巢综合征所致不孕的临床观察[J]. 重庆医学,2012,41(7):703-705.
- [10] 李 慧,孙明晓,蒋 蕾,等. 初发 2 型糖尿病肥胖患者体重管理的 5 年效果及对血糖的影响[J]. 中华健康管理学杂志, 2013,7(5):292-295.
- [11] Li X, Guo YR, Lin JF, et al. Combination of Diane-35 and Metformin to Treat Early Endometrial Carcinoma in PCOS Women with Insulin Resistance[J]. J Cancer, 2014,5(3):173-181.
- [12] Dieuzeide G, Chuang LM, Almaghami A, et al. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in people with type 2 diabetes switching from basal-bolus insulin regimens in the A1chieve study[J]. Prim Care Diabetes, 2014,8(2):111-117.
- [13] 丛新茹,郭雪桃,成 赞,等. 不同胰岛素增敏剂对多囊卵巢综合征的临床疗效研究[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2015,11(6):739-746.
- [14] 胡红琳,王长江,张木勋. 吡格列酮二甲双胍片治疗 2 型糖尿病的多中心随机双盲平行对照临床试验[J]. 中国临床药理学杂志,2009,25(6):483-485.
- [15] Zheng SH, Du DF, Li XL, et al. Leptin Levels in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and a Meta-Analysis[J]. Reprod Sci, 2017,24(5):656-670.
- [16] Groth SW. Adiponectin and polycystic ovary syndrome[J]. Biol Res Nurs, 2010,12(1):62-72.
- [17] Erem C, Ozbas HM, Nuhoglu I, et al. Comparison of effects of glimeglizide, metformin and Pioglitazone monotherapies on glycemic control and cardiovascular risk factors in patients with newly diagnosed uncontrolled type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2014,122(5):295-302.

(收稿日期:2017-12-28)