

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.14.023

来曲唑治疗多囊卵巢综合征临床研究*

耿女,曾彬,李翠,张惠娟,宁艳春,樊桂玲,韩宝生

(河北省唐山市妇幼保健院,河北唐山 063000)

摘要:目的 探讨来曲唑治疗多囊卵巢综合征(PCOS)的疗效及对患者内脂素、脂联素等激素水平的影响。方法 选取医院门诊2017年3月至2019年3月收治的PCOS患者106例,按奇偶数法分为观察组和对照组,各53例。对照组患者给予枸橼酸氯米芬胶囊口服,观察组患者给予来曲唑片口服,两组患者均连续服药3个月。结果 观察组总有效率为88.68%,明显高于对照组的71.70% ($P < 0.05$);治疗后,观察组卵泡数明显少于对照组,子宫内膜明显厚于对照组,血清睾酮、黄体生成素、雌二醇、内脂素水平及卵巢过度刺激综合征发生率均明显低于对照组,脂联素水平及排卵率、妊娠率均明显高于对照组 ($P < 0.05$);观察组不良反应发生率为16.98%,与对照组的11.32%相当 ($P > 0.05$)。结论 来曲唑治疗PCOS,可改善患者的相关临床症状,其作用机制可能与降低内脂素水平和升高脂联素水平有关。

关键词:多囊卵巢综合征;来曲唑;氯米芬;排卵率;妊娠率;内脂素;脂联素

中图分类号:R969.4;R977.1*2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)14-0068-03

Letrozole in the Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome

GENG Nyu, ZENG Bin, LI Cui, ZHANG Huijuan, NING Yanchun, FAN Guiling, HAN Baosheng

(Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract: Objective To observe the efficacy of letrozole in the treatment of polycystic ovary syndrome(PCOS) and to explore the mechanism of the expression of visfatin and adiponectin in patients with PCOS. **Methods** A total of 106 cases of PCOS patients admitted to the hospital from March 2017 to March 2019 were selected and divided into the observation group and control group according to the odd-even method, 53 cases in each group. The control group was treated with clomiphene capsules, and the observation group was treated with letrozole tablets. Both groups were continuously treated for 3 months. **Results** The total clinical effective rate was 88.68% in the observation group, which was significantly higher than 71.70% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the number of follicles in the observation group was significantly less than that in the control group, and the thickness of endometrium was significantly greater than that in the control group; the serum levels of testosterone, luteinizing hormone, estradiol and visfatin in the observation group were significantly lower than those in the control group, the levels of adiponectin, the ovulation rate and pregnancy rate were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 16.98% in the observation group, which was comparable to 11.32% in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Letrozole is effective in the treatment of PCOS. It can improve the clinical symptoms of PCOS, and its mechanism is related to lowering the level of visfatin and increasing the level of adiponectin.

Key words: polycystic ovary syndrome; letrozole; clomiphene; ovulation rate; pregnancy rate; visfatin; adiponectin

多囊卵巢综合征(PCOS)为妇科临床常见内分泌及代谢异常疾病,临床症状为排卵减少或不排卵,体内激素调节功能紊乱,以及高雄激素血症等,多导致月经不调、阴道不规则出血、不孕不育、多毛、痤疮,严重影响患者的生育能力^[1-2]。临床治疗PCOS多采用降低高雄激素血症的药物、促排卵药物、促性腺激素药物等^[3-4],其中,促排卵药物氯米芬应用较多,但该药长期应用影响激素水平,从而影响临床疗效。随着研究的不断深入,第3代芳香化酶抑制剂来曲唑也逐渐应用于PCOS的治疗^[5-6]。本研究中观察了来曲唑治疗PCOS的效果及对患者内脂素、脂联素等激素水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中华妇产科学》^[7]和《多囊卵巢综

合征诊断标准和诊疗指南》诊断标准^[8],并排除其他疾病(如先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、分泌雄激素的肿瘤)后确诊;年龄不小于18岁,均处育龄期;对本研究拟用药物无严重过敏反应和禁忌证。本研究方案经医院医学伦理学委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:并发其他妇科疾病;入组前2周内服用过类似治疗药物,可能影响观察指标的检测结果;精神状态异常,不能配合疗效评估;严重的心、肝、肾功能不全;自身免疫性疾病;恶性肿瘤。

剔除标准:自愿中途退出本研究;未按本研究拟订治疗方案服药;随访期间失访。

病例选择与分组:选取医院门诊2017年3月至2019年3月收治的PCOS患者106例,按入院先后顺序编号,奇数号患者纳入观察组,偶数号患者纳入对照组,

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目[20181316]。

第一作者:耿女,博士研究生,主治医师,研究方向为辅助生殖及妇科炎症的治疗,(电子信箱)jiyu001832@163.com。

各 53 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。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 53$)

组别	年龄	病程	BMI	分型(例)			
	($\bar{X} \pm s$, 岁)	($\bar{X} \pm s$, 年)	($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	I 型	II 型	III 型	IV 型
观察组	31.82 ± 5.98	4.23 ± 1.70	26.38 ± 2.31	18	16	10	9
对照组	30.92 ± 6.02	4.49 ± 1.65	26.02 ± 2.17	19	15	12	7
t/χ^2 值	0.772	0.799	0.827			0.491	
P 值	0.442	0.426	0.410			0.874	

1.2 方法

对照组患者给予枸橼酸氯米芬胶囊(氯米芬,上海衡山药业有限公司,国药准字 H31021107,规格为每粒 50 mg)口服,每次 1 粒,每日 1 次,自月经周期的第 5 天开始,连服 5 d。观察组患者在月经周期第 5 天开始口服来曲唑片(Novartis Pharma Stein AG 公司,进口药品注册证号 H20090304,规格为每片 2.5 mg),每次 1 片,每天 1 次,连续服用 5 d 后停药,在下一次月经周期的第 5 天重复给药。对于部分闭经或月经紊乱患者,于阴道不规则出血后的第 5 天开始服用,方法同上。两组患者均连续服药 3 个月。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:两组患者治疗前后以 Vivid i 型彩色多普勒超声诊断仪(美国 GE 公司)进行超声检查,测量子宫内厚度、卵泡个数,并进行比较。于入院当天、治疗结束后采集患者的空腹静脉血,置含肝素抗凝管中,3 000 r/min 离心 10 min,分离得血清,采用化学免疫发光法检测患者的血清睾酮(T)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)、内脂素、脂联素水平,试剂盒购自上海阿拉丁科技有限公司,按说明书进行操作。统计并比较两组患者治疗期间的排卵率、妊娠率、卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率。

疗效判定:患者前述临床症状明显好转或接近正常,月经周期、激素水平有一定好转,为有效;患者各项症状无改善,月经周期不规则,激素水平无改善,为无效。

安全性:观察治疗期间患者恶心呕吐、皮疹、腹泻、关节痛等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 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。观察组有效率为 88.68%,明显高于对照组的 71.70% ($\chi^2 = 4.810$, $P = 0.028 < 0.05$)。

3 讨论

PCOS 以育龄期妇女无排卵、高雄激素血症为特征,为复杂的内分泌代谢紊乱性疾病,最终导致月经周期不规律,甚至不孕不育。研究发现,患者无排卵或排卵稀少是 PCOS 患者不孕的主要原因,故促进排卵是有效的治疗方法^[9]。氯米芬过去常作为首选的促排卵药物应用于治疗 PCOS。其作用机制为通过与下丘脑雌激素受体相结合,阻滞中枢神经系统对循环中的雌激素水平的感应,促进脉冲式促性腺激素释放激素(GnRH)和促性腺激素分泌,从而使卵泡生长和发育,并有效促进卵泡的募集,形成黄体,促进排卵^[10]。但其对患者的性激素水平平衡态有较大影响,可能造成子宫内膜与卵泡发育的不同步,从而影响患者的妊娠成功率。且部分患者会出现不耐受,导致敏感性降低,排卵率下降等。

来曲唑为新型芳香化酶抑制剂,通过降低外周雌激

表 2 两组患者卵泡数及子宫内膜厚度比较 ($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

组别	卵泡数(个)		子宫内膜厚度(mm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	15.21 ± 2.63	8.80 ± 1.79*	8.09 ± 1.92	11.92 ± 2.12*
对照组	15.71 ± 2.68	10.95 ± 2.03*	8.38 ± 1.87	10.46 ± 2.13*
t 值	0.969	5.783	1.059	3.537
P 值	0.335	0.000	0.292	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 5 同。

表 3 两组患者随访结果比较[例(%), $n = 53$]

组别	排卵	妊娠	OHSS 发生
观察组	44(83.02)	36(67.92)	4(7.55)
对照组	35(66.04)	25(47.17)	12(22.64)
χ^2 值	4.025	4.673	4.711
P 值	0.045	0.031	0.030

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 53$]

组别	恶心呕吐	皮疹	腹泻	关节痛	合计
观察组	3(5.66)	2(3.77)	2(3.77)	2(3.77)	9(16.98)*
对照组	2(3.77)	2(3.77)	1(1.89)	1(1.89)	6(11.32)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.699$,* $P = 0.403 > 0.05$ 。

表 5 两组患者激素水平比较 ($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

组别	T(ng/L)		LH(U/L)		E ₂ (ng/L)		内脂素(μg/L)		脂联素(mg/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	治疗前	治疗后
观察组	2.21 ± 0.63	0.80 ± 0.32*	16.34 ± 3.87	7.87 ± 2.09*	976.98 ± 98.75	434.02 ± 71.32*	91.28 ± 13.22	62.87 ± 8.92*	4.11 ± 1.34	6.98 ± 1.96*
对照组	2.31 ± 0.68	0.95 ± 0.39*	17.21 ± 3.94	9.91 ± 2.33*	982.69 ± 99.73	495.45 ± 82.68*	90.32 ± 13.29	70.43 ± 9.54*	4.42 ± 1.45	6.07 ± 1.68*
t 值	0.785	2.165	1.147	4.745	0.296	4.096	0.373	4.214	1.143	2.717
P 值	0.434	0.033	0.254	0.000	0.768	0.000	0.710	0.000	0.256	0.008

素水平,解除雌激素对垂体、下丘脑的负反馈调节机制,促进内源性促性腺激素分泌,从而促进卵泡的生长发育。来曲唑还能改善机体内的雌激素及其他性激素的动态平衡,促进排卵过程顺利进行,并与精子结合,便于精子的穿透和受精卵的着床^[11-12]。

本研究中,相比于对照组,观察组患者的临床疗效显著提高。治疗后,观察组患者的卵泡数少于对照组,子宫内膜厚度大于对照组,均表明来曲唑促排卵作用优于氯米芬。治疗后,观察组患者的T、LH、E₂和内脂素水平均低于对照组,脂联素水平高于对照组,表明来曲唑对患者的雌激素及相关激素的水平改善效果更显著。

氯米芬诱导卵泡生长发育后,无法进一步抑制LH、T、FSH等激素的不断释放过程,导致多个卵泡一起生长,最终可能导致多胎妊娠激素水平紊乱。来曲唑可在促排卵过程中诱导卵泡生长后的E₂对下丘脑、垂体呈抑制性负反馈调节作用,从而抑制LH、T、FSH等激素的合成分泌,保障主导卵泡的有效发育。

内脂素最早从有活性的外周血淋巴细胞中分离出来,与B细胞成熟度有关,是与细胞周期有关的细胞内蛋白。新近发现其在内脏脂肪中呈特异性高表达,且与肥胖相关。已证实内脂素mRNA在人和小鼠的内脏脂肪组织中广泛存在。高糖、高脂模型小鼠内脏内脂素水平明显增高,给糖尿病模型小鼠直接输注内脂素能改善其体内胰岛素敏感性。2型糖尿病患者血清中的内脂素水平显著高于非糖尿病患者。内脂素、脂联素为2种与机体糖代谢、脂质代谢相关的标记蛋白,内脂素属脂肪细胞因子,通过内脏脂肪细胞产生,参与机体的糖脂代谢,PCOS患者由于多伴肥胖、高血糖等表现,其体内的内脂素水平偏高,而来曲唑可显著降低患者体内的内脂素水平^[13]。

脂联素是胰岛素超敏化激素,能加强胰岛素抑制糖异生的作用,在PCOS患者体内由于胰高血糖素占据优势,造成脂联素水平偏低。本研究中来曲唑的应用则能升高脂联素水平,初步推测,来曲唑发挥治疗PCOS的作用与降低内脂素水平和升高脂联素水平有关^[14-15]。观察组患者的排卵率、妊娠率均高于对照组,OHSS发生率低于对照组,表明观察组患者妊娠结局更好。来曲唑对雌激素受体影响小,对下丘脑雌激素受体无抑制作用,可减少激素水平紊乱对卵巢的过度刺激^[16]。两组患者治疗期间不良反应发生率均处于较低水平。

综上所述,来曲唑治疗PCOS,可改善患者的临床症状,其作用机制与降低内脂素水平和升高脂联素水平有关。

参考文献:

[1] 胡 婷. 多囊卵巢综合征的病因研究进展[J]. 中华妇幼临床医学杂志:电子版,2016,12(3):360-363.

- [2] 左 莉,傅亚均. 多囊卵巢综合征病因及治疗进展[J]. 重庆医学,2018,47(13):396-398.
- [3] BORZOEI A, RAFRAF M, ASGHARIJAFARABADI M. Cinnamon improves metabolic factors without detectable effects on adiponectin in women with polycystic ovary syndrome[J]. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 2018, 27(3):556-563.
- [4] 刘兰心,周承亮,杨 倩,等. 炎症因子在有多囊卵巢综合征中作用的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版),2018,38(11):382-385.
- [5] 张彩红. 炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征36例临床观察[J]. 中国药业,2017,26(12):189-191.
- [6] CHEN Y, YANG T, HAO C, et al. A Retrospective Study of Letrozole Treatment Prior to Human Chorionic Gonadotropin in Women with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization at Risk of Ovarian Hyperstimulation Syndrome[J]. Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research, 2018, 24(9):4248-4253.
- [7] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2014:1676.
- [8] 崔琳琳,陈子江. 多囊卵巢综合征诊断标准和诊疗指南介绍[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2011,30(5):405-408.
- [9] RAJAN RK, M SSK, BALAJI B. Soy isoflavones exert beneficial effects on letrozole-induced rat polycystic ovary syndrome (PCOS) model through anti-androgenic mechanism[J]. Pharmaceutical Biology, 2017, 55(1):242-251.
- [10] 赵 越. 来曲唑联合高纯度尿促性素治疗克罗米芬耐药的多囊卵巢综合征不孕患者的临床研究[J]. 首都医科大学学报,2016,29(10):261-263.
- [11] 靳亚妮,李俊玲,傅玉娟. 补肾活血方联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征不孕效果观察[J]. 山东医药,2017,57(42):74-76.
- [12] AMER SA, SMITH J, MAHRAN A, et al. Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome[J]. Human Reproduction, 2017, 32(8):1631-1638.
- [13] 米娜瓦尔·艾则孜,古再丽努尔·麦麦提图尔荪,哈尼克孜·吐尔逊. 来曲唑联合高纯度尿促性素对多囊卵巢综合征患者助孕以及生殖激素变化的影响[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(13):76-79.
- [14] 孟 丹. 疏肝补肾汤联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征不孕不育症临床观察及对血清孕酮的影响[J]. 中华中医药学刊,2018,34(2):507-509.
- [15] 张亚琴. 针灸对肥胖型多囊卵巢综合征患者脂联素、瘦素及胰岛素抵抗的影响[J]. 中医学报,2017,32(11):238-241.
- [16] HASSAN A, SHEHATA N, WAHBA A. Cost effectiveness of letrozole and purified urinary FSH in treating women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial[J]. Human Fertility, 2017, 20(1):37-42.

(收稿日期:2019-07-08;修回日期:2019-11-02)