

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.21.021

文章编号: 1005-8982(2019)21-0104-05

## 吡格列酮二甲双胍复合制剂治疗胰岛素抵抗性多囊卵巢综合征不孕的临床研究

黄雪坤

(佛山市第一人民医院 生殖中心, 广东 佛山 528000)

**摘要:目的** 比较吡格列酮二甲双胍复合制剂和二甲双胍单独治疗胰岛素抵抗性多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者的临床疗效。**方法** 选取2015年1月—2017年6月佛山市第一人民医院诊治的胰岛素抵抗性PCOS不孕患者77例为研究对象,随机分为观察组39例[吡格列酮二甲双胍复合制剂15 mg/500 mg(1片),2次/d]和对照组38例(二甲双胍500 mg/片,2次/d)。比较两组患者治疗3个月前后胰岛素抵抗指标、性激素水平、周期排卵率及半年内妊娠率。**结果** 治疗后观察组患者胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、睾酮(T)、黄体生成素(LH)水平及LH/FSH(促卵泡素)与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组低于对照组;治疗后观察组促卵泡素(FSH)与雌二醇(E2)水平与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后观察组患者成熟卵泡数、排卵率及妊娠率高于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后HOMA-IR与优势卵泡数( $r = -0.491$ ,  $P = 0.000$ )、排卵( $r = -0.331$ ,  $P = 0.003$ )、妊娠( $r = -0.318$ ,  $P = 0.005$ )呈负相关。**结论** 吡格列酮二甲双胍复合制剂治疗胰岛素抵抗性PCOS不孕可更有效地减轻胰岛素抵抗,改善性激素水平,并能提高不孕患者的排卵率和妊娠率。

**关键词:** 多囊卵巢综合征;吡格列酮;二甲双胍;胰岛素抵抗

**中图分类号:** R711.75

**文献标识码:** A

## Clinical study of fixed-dose combination of pioglitazone and metformin in treating infertile patients with insulin resistance PCOS

Xue-kun Huang

(Reproductive Medicine Center, The First People's Hospital of Foshan,  
Foshan, Guangdong 528000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of metformin alone or the fixed-dose combination of pioglitazone and metformin in treating infertile patients with insulin resistance polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of 77 infertile patients with insulin resistance PCOS were selected as research objects from January 2015 to June 2017 in our reproductive medicine center, and randomly divided into the observation group (including 39 cases treated with the fixed-dose combination of pioglitazone and metformin) and the control group (including 38 cases treated with metformin). The insulin resistance index (HOMA-IR), levels of sex hormone, ovulation rate and pregnancy rate were compared between the two groups. **Results** After 3 month's treatment, HOMA-IR, the levels of testosterone (T), luteinizing hormone (LH), and LH/FSH in the observation group were significantly decreased as compared to those in the control group ( $P < 0.05$ ); there was no significantly difference of the levels of follicle-stimulating hormone (FSH) and estradiol (E2) between two groups ( $P > 0.05$ ). The number of mature follicles,

收稿日期: 2019-05-10

ovulation rate and pregnancy rate in the observation group were significantly higher than in the control group ( $P < 0.05$ ). Furthermore, HOMA-IR were negatively associated with the number of mature follicles ( $r = -0.491$ ,  $P = 0.000$ ), ovulation rate ( $r = -0.331$ ,  $P = 0.003$ ) and pregnancy rate ( $r = -0.318$ ,  $P = 0.005$ ) after treatment.

**Conclusions** The fixed-dose combination of pioglitazone and metformin was more effective than metformin in decreasing insulin resistance, improving levels of sex hormone, and increasing ovulation and pregnancy rates in treating infertile patients with insulin resistance PCOS.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome; pioglitazone; metformin; insulin resistance

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄期女性常见的一种内分泌及代谢异常疾病, 在无排卵性不孕患者中发病率高达 30% ~ 60%<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示, 国外 PCOS 患者中有 50% ~ 70% 存在胰岛素抵抗, 国内约为 38.1%<sup>[2]</sup>。许多研究表明, 胰岛素抵抗是 PCOS 发生、发展的始动因素和关键环节, 改善胰岛素抵抗是治疗 PCOS 的关键<sup>[1]</sup>。吡格列酮和二甲双胍是目前临床常用的两类不同作用机制胰岛素增敏剂, 已有较多报道, 两者联合使用可明显改善 PCOS 患者的胰岛素抵抗, 并且提高排卵率和妊娠率<sup>[3]</sup>。吡格列酮二甲双胍是一种较新的复合制剂, 用于治疗胰岛素抵抗性 PCOS 不孕患者的临床资料较少。本研究回顾性分析吡格列酮二甲双胍复合制剂和二甲双胍改善胰岛素抵抗性 PCOS 不孕患者的胰岛素抵抗、性激素性、排卵率、妊娠率等临床疗效, 评价两种药物的治疗效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月—2017 年 6 月佛山市第一人民医院生殖中心接受治疗的胰岛素抵抗性 PCOS 不孕患者 77 例作为研究对象。患者随机分为观察组 39 例 (吡格列酮二甲双胍复合制剂治疗) 和对照组 38 例 (二甲双胍单独治疗)。患者年龄 20 ~ 41 岁, 平均 ( $28.88 \pm 5.85$ ) 岁; 不孕年限 2 ~ 8 年, 平均 ( $4.58 \pm 1.49$ ) 年。PCOS 诊断依据参照 2011 年中华医学会 PCOS 最新诊断标准: ①必须条件: 月经稀发或闭经或不规则子宫出血 (为稀发排卵或无排卵的临床表现); ②同时符合下列 2 项中的 1 项: 具有脱发、痤疮、多毛等高雄激素症的临床表现或实验室证据; 一侧或双侧卵巢内直径 2 ~ 9 mm 的卵泡数  $\geq 12$  个, 或卵巢体积  $\geq 10 \text{ cm}^3$  (卵巢体积 =  $0.5 \times$  长径 (cm)  $\times$  横径 (cm)  $\times$  前后径 (cm))。胰岛素抵抗的诊断标准采用稳态模型胰岛素抵抗指标 (insulin resistance index, HOMA-

IR)  $\geq 2.70$  判定为胰岛素抵抗。排除标准: ①排除生殖系统、其他功能障碍及内分泌失调疾病导致的不孕; ②其他疾病所致高雄激素血症、性激素异常及月经紊乱; ③丈夫精液检查异常; ④近 1 周内接受其他药物治疗、口服避孕药者及任何激素类药物治疗。所有患者知情并签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方案** 观察组给予吡格列酮二甲双胍复合制剂 [杭州中美华东制药有限公司, 国药准字 H20100180, 规格: 15 mg/500 mg/ (1 片) 治疗, 口服 1 片 / 次, 2 次 / d]。对照组给予二甲双胍 (中美上海施贵宝制药有限公司, 国药准字 H20023370, 规格: 500 mg/ 片) 治疗, 口服 1 片 / 次, 2 次 / d。两组连续用药 3 个月, 治疗期间嘱患者避孕。

**1.2.2 观察指标** 询问记录两组患者年龄、身高、体重、体重指数 (body mass index, BMI)、月经史、不孕史等一般资料。超声检查两组患者闭经期间或卵泡期卵泡大小与数目, 测量计算卵巢体积。分别在用药前后空腹抽血, 用化学发光法检测血清中睾酮 (Testosterone, T)、促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、雌二醇 (Estradiol, E2)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH); 用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 水平; 用放射免疫法检测空腹胰岛素 (fasting insulin, FIN)。计算胰岛素抵抗指数:  $\text{HOMA-IR} = \text{FBG} \times \text{FIN} / 22.5$ 。随访 6 个月 B 超监测两组患者卵泡大小、优势卵泡数、排卵率、妊娠率。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 13.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用  $t$  检验; 计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 相关性分析采用 Pearson 法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料的比较

两组患者治疗前年龄、BMI、腰臀比、月经情况及不孕病程比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。见表 1。

### 2.2 两组患者治疗前后激素水平变化情况

治疗前两组患者 HOMA-IR、T、E2、LH、FSH 及 LH/FSH 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后观察组 HOMA-IR、T、LH 水平及 LH/FSH 与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 观察组低

于对照组; 治疗后观察组 FSH 与 E2 水平与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组患者治疗后排卵及妊娠情况

治疗后观察组优势卵泡数 [ $(2.74 \pm 1.55)$ ] VS [ $(2.03 \pm 1.28)$ ]、排卵率 (79.5% VS 57.9%) 及妊娠率 (53.8% VS 31.6%) 与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 观察组高于对照组; 两组流产率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 治疗后 HOMA-IR 与优势卵泡数、排卵及妊娠相关性

治疗后 HOMA-IR 与优势卵泡数 ( $r = -0.491$ ,  $P =$

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI / ( $\text{kg}/\text{m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	腰臀比 ( $\bar{x} \pm s$ )	月经稀发 / 例	闭经 / 例	不孕病程 / (年, $\bar{x} \pm s$ )
观察组	39	28.92 ± 5.92	27.05 ± 3.66	0.79 ± 0.09	31	8	4.41 ± 1.52
对照组	38	28.84 ± 5.86	27.67 ± 3.42	0.82 ± 0.11	30	8	4.76 ± 1.46
t / $\chi^2$ 值		0.06	0.773	1.367	0.003	-	1.04
P 值		0.952	0.442	0.176	0.953	-	0.302

表 2 两组患者治疗前后激素水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	HOMA-IR		T / (nmol/L)		E2 / (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39	5.13 ± 1.32	3.40 ± 0.73	3.83 ± 1.20	2.03 ± 0.96	66.26 ± 10.33	57.88 ± 9.14
对照组	38	5.28 ± 1.68	3.96 ± 0.67	3.65 ± 1.40	3.07 ± 1.09	64.81 ± 8.50	61.01 ± 7.79
t 值		0.459	3.475	0.597	4.468	0.674	1.614
P 值		0.648	0.001	0.552	0.000	0.502	0.111

组别	n	LH / (IU/L)		FSH / (IU/L)		LH/FSH	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39	10.42 ± 2.80	5.66 ± 1.64	5.43 ± 1.33	4.54 ± 1.17	1.91 ± 0.53	1.28 ± 0.34
对照组	38	11.19 ± 2.25	8.08 ± 2.08	5.24 ± 1.35	5.11 ± 1.44	2.03 ± 0.79	1.60 ± 0.65
t 值		1.327	5.654	0.605	1.905	1.326	6.42
P 值		0.189	0.000	0.547	0.061	0.189	0.000

表 3 两组患者治疗后排卵及妊娠比较

组别	n	优势卵泡数 / (个, $\bar{x} \pm s$ )	排卵 例 (%)	妊娠 例 (%)	流产 例 (%)
观察组	39	2.74 ± 1.55	31 (79.5)	21 (53.8)	1 (4.7) †
对照组	38	2.03 ± 1.28	22 (57.9)	12 (31.6)	1 (8.3) †
t / $\chi^2$ 值		2.207	4.183	3.897	0.171
P 值		0.03	0.041	0.048	0.679

注: † 观察组受孕例数为 21; 对照组受孕例数为 12。

0.000)、排卵 ( $r = -0.331, P = 0.003$ )、妊娠 ( $r = -0.318, P = 0.005$ ) 分别呈负相关。见图 1。

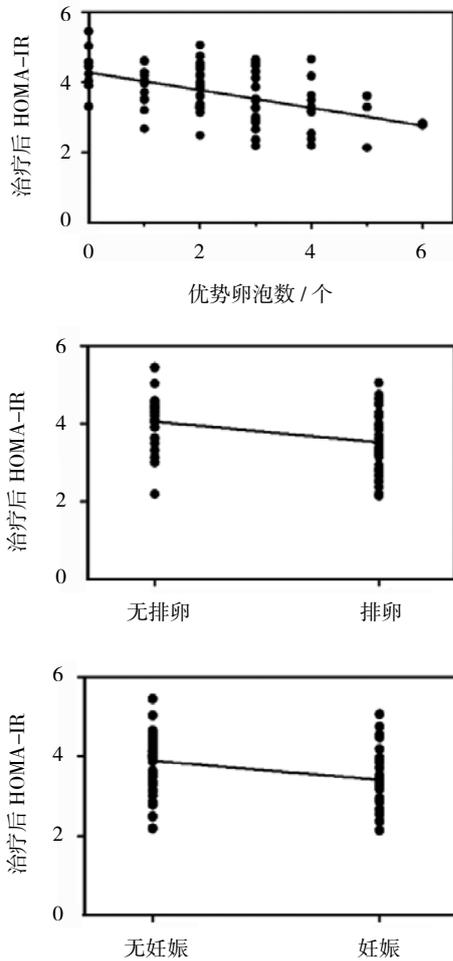


图 1 治疗后 HOMA-IR 与优势卵泡数、排卵、妊娠相关性分析

### 3 讨论

随着对 PCOS 发病机制的深入研究表明, 胰岛素抵抗是 PCOS 病理生理变化的关键环节, 对 PCOS 患者的生殖功能障碍起促性腺激素样作用<sup>[4]</sup>。高胰岛素血症可通过多种途径(如受体结合、干扰下丘脑-垂体-卵巢性腺轴正常功能等)促进卵巢雄激素合成及分泌, 而过多的雄激素则进一步加重 PCOS 患者胰岛素抵抗和抑制 FSH 诱导优势卵泡的形成, 从而导致无排卵、闭经、卵巢多囊样变化<sup>[5]</sup>; 高胰岛素血症一方面增加窦前卵泡对 FSH 敏感性, 促进卵泡颗粒细胞合成过多的 E2 及 FSH, FSH 因负反馈调节下降, 卵泡缺乏 FSH 的刺激, 使正常卵泡选择与优势化发生障碍, 另一方面使颗粒细胞过早获得 LH 敏感性, 在高 LH 水

平作用下, 使卵泡内颗粒细胞增殖及卵泡生长停止, 性激素合成量增加, 导致无排卵<sup>[6]</sup>; 高胰岛素血症可降低子宫内膜容受性关键分子整合素及骨桥蛋白的表达, 致子宫内膜容受性降低, 增加流产率, 降低妊娠率<sup>[7]</sup>。

目前胰岛素增敏剂已被广泛应用于治疗胰岛素抵抗 PCOS 并取得良好的临床疗效, 能够显著的提升促排卵敏感性, 恢复排卵, 提高妊娠率以及妊娠结局<sup>[8]</sup>。二甲双胍是常用的双胍类胰岛素增敏剂, 主要通过降低小肠对葡萄糖吸收、抑制肝糖原增生及输出、增强肌肉等外周组织对葡萄糖摄取及利用, 并且增加细胞表面胰岛素受体数目、胰岛素与其受体结合, 从而改善外周组织对胰岛素的敏感性及糖的代谢<sup>[9]</sup>。吡格列酮是噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂, 其改善胰岛素敏感性和血糖的机制与二甲双胍完全不同。其通过激活过氧化物酶增殖体激活受体- $\gamma$ , 使一系列与糖脂代谢相关的基因转录及胰岛素系统的信号传导增强, 改善胰岛  $\beta$  细胞功能, 促进外周组织对葡萄糖转运利用及脂肪代谢, 进而提高肌肉、脂肪、肝脏等组织细胞膜上胰岛素受体的敏感性<sup>[7]</sup>。吡格列酮与二甲双胍作用机制互补和协同, 联合用药可显著提高疗效。

本研究结果显示, 吡格列酮二甲双胍复合制剂治疗后 HOMA-IR 和血清 T、LH 水平均低于二甲双胍治疗后, 血清 FSH 和 E2 也有不同程度下降; 吡格列酮二甲双胍复合制剂治疗后优势卵泡数、排卵率及妊娠率高于二甲双胍治疗后, 且治疗后 HOMA-IR 与优势卵泡数、排卵及妊娠呈负相关, 提示吡格列酮二甲双胍复合制剂可以明显增加胰岛素抵抗性 PCOS 不孕患者的排卵和妊娠机会。本研究采用吡格列酮二甲双胍复合制剂的研究结果与国内外报道吡格列酮和二甲双胍联合治疗 PCOS 不孕患者的研究结果相一致<sup>[3, 9]</sup>, 但复方制剂是联合治疗中一种更为科学的应用形式, 与单药联合比较, 减少患者的服药片数及治疗费用, 方便且增加患者依从性, 提高疗效<sup>[10]</sup>。自 1994 年首次用于 PCOS 患者的治疗, 二甲双胍被越来越多研究证实可改善 PCOS 患者高 T 及胰岛素抵抗, 促进月经周期恢复, 改善卵巢的排卵功能, 已成为治疗胰岛素抵抗性 PCOS 无排卵的一线用药。此外, 近年来对吡格列酮治疗胰岛素抵抗性 PCOS 研究也逐渐深入, 研究发现<sup>[11]</sup>, 吡格列酮可明显降低 PCOS 患者的胰岛素抵抗, 并降低 LH 对下丘脑促性腺激素释放激素的反应性, 尤其对控制饮食及二甲双胍治疗效果欠佳的患者, 吡格列酮治疗后胰岛素敏感性明显增加, 且血脂

水平有改善。文献荟萃研究表明<sup>[1]</sup>，吡格列酮较二甲双胍更能改善 PCOS 患者的月经周期和排卵，而两者联合用药较二甲双胍单药更能显著改善胰岛素抵抗，提高排卵率、妊娠率。动物实验发现，比格列酮和二甲双胍均可直接作用于卵巢，改善 PCOS 雌鼠卵巢的细胞结构和功能，阻止细胞坏死凋亡，但联合用药明显优于单一用药<sup>[12]</sup>。最近研究证明<sup>[13]</sup>，比格列酮和二甲双胍联合治疗 PCOS 的主要机制为通过调节 AMPK/PI3K/JNK 通路。

综上所述，吡格列酮二甲双胍复合制剂较二甲双胍单一用药能更有效地改善胰岛素抵抗性 PCOS 不孕患者的胰岛素敏感性及激素水平，恢复卵巢功能，提高排卵及妊娠率。由于本研究纳入的样本量较小、观察随访时间较短，对妊娠后是否可以继续用药及不良反应有待进一步研究。另外，目前国内外 PCOS 诊治专家共识推荐调整生活方式作为首位的一线治疗方法，研究也已经证明饮食控制和运动可以让部分患者恢复自然排卵<sup>[14]</sup>；患者恢复排卵后的妊娠率与多种因素有关，例如女方卵子排出、卵子质量、输卵管通畅性和男方精液质量，甚至与性生活频率有关。本研究关于这些因素对最终结局的可能影响研究不足，存在一定的局限性。

#### 参 考 文 献:

- [1] XU Y, WU Y, HUANG Q. Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS: a meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 296(4): 661-677.
- [2] 洪宇, 刘安, 赵晓, 等. 多囊卵巢综合征患者的血脂代谢异常及胰岛素抵抗的关系分析[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(3): 230-233.
- [3] 陈文燕, 吴文. 吡格列酮二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征的疗效及对胰岛素敏感性和排卵的影响[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(31): 5416-5418.
- [4] DIAMANTI-KANDARAKIS E, DUNAIF A. New perspectives in polycystic ovary syndrome[J]. Trends Endocrinol Metab, 1996, 7(8): 267-271.
- [5] 韩鲜梅. 胰岛素抵抗和高胰岛素血症与多囊卵巢综合征的关系[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(11): 1178-1179.
- [6] 姚勇利, 白秀玲. 二甲双胍联合吡格列酮治疗多囊卵巢综合征临床观察[J]. 实用妇产科杂志, 2007, 23(9): 568-569.
- [7] 王春霞, 董智文. 吡格列酮联合二甲双胍治疗非妊娠期多囊卵巢综合征并胰岛素抵抗的疗效研究[J]. 中国药业, 2014, 23(14): 31-32.
- [8] 李星. 二甲双胍和吡格列酮二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征的疗效[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(16): 3887-3889.
- [9] 梁宁. 吡格列酮二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征的疗效分析[J]. 实用妇科内分泌杂志, 2018, 5(7): 48-49.
- [10] 朱大龙, 母义明, 翁建平, 等. 吡格列酮二甲双胍复方制剂临床应用专家建议[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(12): 1057-1063.
- [11] GARMES H M, TAMBASCIA M A, ZANTUT-WITTMANN D E. Endocrine-metabolic effects of the treatment with pioglitazone in obese patients with polycystic ovary syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2005, 21(6): 317-323.
- [12] 邹琳, 韦冰, 庞小艳, 等. 吡格列酮、二甲双胍治疗 PCOS 雌鼠后卵巢组织炎性因子以及超微结构改变的研究[J]. 中国计划生育学杂志, 2014, 22(6): 373-376.
- [13] WU Y, LI P, ZHANG D, et al. Metformin and pioglitazone combination therapy ameliorate polycystic ovary syndrome through AMPK/PI3K/JNK pathway[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2): 2120-2127.
- [14] 全国卫生产业企业管理协会妇幼健康产业分会生殖内分泌学组. 青春期多囊卵巢综合征诊治共识[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(9): 767-770.

(张西倩 编辑)