

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.12.020
文章编号: 1005-8982(2020)12-0109-05

炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者血清 DHEA、AMH 及 SHBG 水平的影响

刘文娟¹, 孙小红², 刘晓娟¹, 毛世华¹, 万美英¹

(1. 重庆三峡中心医院 妇产科, 重庆 404000; 2. 重庆市万州区中医院 妇产科, 重庆 404000)

摘要:目的 探讨多囊卵巢综合征(PCOS)患者血清硫酸脱氢表雄酮(DHEA)、抗缪勒管激素(AMH)、性激素结合球蛋白(SHBG)水平及经炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍治疗后的变化。**方法** 选取2018年12月—2019年10月在重庆三峡中心医院妇产科就诊的PCOS患者52例作为观察组。另取同期有规律月经周期、卵巢功能正常的育龄期女性55例作为对照组。观察组应用炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍治疗,疗程3个月。比较两组治疗前血清DHEA、AMH及SHBG水平和观察组治疗前后血清DHEA、AMH及SHBG水平。采用Pearson法分析血清DHEA、AMH、SHBG与PCOS病情严重程度的关系。**结果** 观察组治疗前DHEA、AMH较对照组高($P < 0.05$), SHBG较对照组低($P < 0.05$)。1型组治疗前血清DHEA、AMH水平高于3型组、4型组($P < 0.05$), SHBG水平低于3型组、4型组($P < 0.05$), 2型组患者治疗前血清DHEA、AMH水平高于4型组($P < 0.05$), SHBG水平低于4型组($P < 0.05$)。血清DHEA、AMH与PCOS病情严重程度呈正相关($r = 0.827$ 和 0.764 , $P < 0.05$), SHBG与PCOS病情严重程度呈负相关($r = -0.852$, $P < 0.05$)。观察组治疗后血清DHEA、AMH较治疗前低($P < 0.05$), SHBG较治疗前高($P < 0.05$)。**结论** PCOS患者血清DHEA、AMH水平升高, SHBG水平降低。血清DHEA、AMH及SHBG均能有效反映PCOS患者的病情严重程度。炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍对PCOS患者具有良好的疗效,能有效改善患者血清DHEA、AMH及SHBG水平。

关键词: 多囊卵巢综合征; 硫酸脱氢表雄酮; 二甲双胍

中图分类号: R588.6

文献标识码: A

Effects of ethinylestradiol and cyproterone acetate tablets combined with metformin on serum DHEA, AMH and SHBG in patients with polycystic ovary syndrome

Wen-juan Liu¹, Xiao-hong Sun², Xiao-juan Liu¹, Shi-hua Mao¹, Mei-ying Wan¹

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, Wanzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 404000, China)

Abstract: Objective To investigate the levels of serum Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA), anti-Müllerian hormone (AMH) and sex hormone-binding globulin (SHBG) in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and their changes after the treatment of ethinylestradiol and cyproterone acetate tablets (Diane-35) combined with metformin. **Methods** Fifty two PCOS patients were rolled in the gynecology department of our hospital

收稿日期: 2020-01-20

[通信作者] 万美英, E-mail: 393496177@qq.com; Tel: 18996660516

from December 2018 to October 2019, and selected as the observation group. 55 women of reproductive age with regular menstrual cycle and normal ovarian function were selected as the control group at the same time. The observation group was treated with Diane-35 and metformin for 3 months. The levels of serum DHEA, AMH and SHBG in the control group and in the observation group before and after treatment were detected and compared. Pearson correlation was used to analyze the relationship between serum DHEA, AMH, SHBG and the severity of PCOS. **Results** The levels of serum DHEA and AMH in the observation group were higher than those in the control group, while the level of SHBG was lower than that in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, the levels of serum DHEA and AMH in patients with type 1 were higher than those in patients with type 3 and type 4 ($P < 0.05$), while SHBG level was lower than that in patients with type 3 and type 4 ($P < 0.05$). The levels of serum DHEA and AMH in patients with type 2 were higher than that in patients with type 4 ($P < 0.05$), and SHBG level was lower than that in patients with type 4 ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that there was a positive correlation between serum DHEA ($r = 0.827$), AMH ($r = 0.764$) and severity of PCOS ($P < 0.05$), and a negative correlation between serum SHBG ($r = -0.852$) and severity of PCOS ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum DHEA and AMH in the observation group were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the level of serum SHBG was higher than that before treatment ($P < 0.05$). **Conclusions** The levels of serum DHEA and AMH increase while the serum SHBG level decrease in PCOS patients. DHEA, AMH and SHBG in PCOS patients can effectively reflect the severity of PCOS. Diane-35 combined with metformin have a good therapeutic effect on PCOS patients, which can effectively ameliorate the levels of serum DHEA, AMH and SHBG.

Keywords: polycystic ovary syndrome; dehydroepiandrosterone sulfate; metformin

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是生殖系统常见的内分泌失调疾病, 通常与内分泌紊乱、代谢异常有关, 多发于中青年女性^[1]。临床表现主要以高雄激素血症为主的痤疮、多毛和以排卵功能紊乱为主的生殖功能障碍, 常伴有肥胖、胰岛素抵抗等, 不仅影响女性外在形象, 且容易造成不孕^[2-3]。硫酸脱氢表雄酮 (DHEA) 是由肾上腺合成的类固醇, 是雄激素的组成成分之一, 近年来研究发现, DHEA 可能参与 PCOS 的形成; 抗缪勒管激素 (AMH) 能够反映原始卵细胞存量, 提示卵巢功能; 性激素结合球蛋白 (SHBG) 能够与游离状态的雄激素结合运输, 阻止雄激素发挥生物活性^[4-6]。因此, DHEA、AMH 及 SHBG 水平与 PCOS 密切相关。炔雌醇环丙孕酮片和二甲双胍是临床治疗 PCOS 的常用药物^[7]。本研究拟探讨 PCOS 患者血清 DHEA、AMH 及 SHBG 水平, 以及经炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍治疗后的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 12 月—2019 年 10 月在重庆三峡中心医院妇产科就诊的 PCOS 患者 52 例作为观察组。患者年龄 19 ~ 44 岁, 平均 (28.05 ± 9.68) 岁。纳入标准: 年龄 ≥ 18 岁; 符合 PCOS 国际指南诊断标准

(2018)^[8]。排除标准: 卵巢器质性病变; 合并其他内分泌疾病; 近半年内接受过激素治疗; 相关药物过敏; 相关药物禁忌证。根据 PCOS 国际指南 (2018)^[8] 将患者分为 1 型组、2 型组、3 型组及 4 型组, 分别有 5、8、23 及 16 例。1 型患者临床症状为同时具备超声卵巢多囊样改变、高雄激素临床表现和 / 或高雄激素血症及稀发排卵或无排卵; 2 型患者临床症状为超声卵巢多囊样改变及稀发排卵或无排卵; 3 型患者临床症状为高雄激素的临床表现和 / 或高雄激素血症及稀发排卵或无排卵; 4 型患者临床症状为超声卵巢多囊样改变及高雄激素的临床表现和 / 或高雄激素血症。另取同期本院就诊的有规律月经周期、卵巢功能正常的育龄期女性 55 例作为对照组, 年龄 18 ~ 45 岁, 平均 (27.36 ± 10.42) 岁。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准, 患者或家属均签署知情同意书。

1.2 方法

研究对象月经周期第 3 ~ 5 天抽取空腹静脉血 5 ml, 离心后取血清。采用放射免疫法检测血清 DHEA, 采用酶联免疫吸附法检测血清 AMH, 放射免疫试剂盒、酶联免疫试剂盒均购于美国贝克曼库尔特公司。采用美国罗氏公司的 E411 全自动化学发光分析仪检测血清 SHBG。观察组于月经或撤退性出血第

5 天起服用炔雌醇环丙孕酮片和二甲双胍。炔雌醇环丙孕酮片 (德国拜耳医药保健有限公司), 1 片/d, 连续服用 21 d, 停药后在月经来潮第 5 天继续服用, 共 3 个周期; 二甲双胍 (中美上海施贵宝制药有限公司) 500 mg/次, 3 次/d, 疗程 3 个月。采用同样方法检测对照组治疗后血清 DHEA、AMH 及 SHBG 水平。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或方差分析, 进一步的两两比较用 SNK- q 法; 相关性分析用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组治疗前血清 DHEA、AMH 及 SHBG 水平比较

观察组与对照组治疗前血清 DHEA、AMH 及 SHBG 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组 DHEA、AMH 较对照组高 ($P < 0.05$), SHBG 较对照组低 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前血清 DHEA、AMH 及 SHBG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	DHEA/ ($\mu\text{g/dl}$)	AMH/ (pmol/L)	SHBG/ (nmol/L)
对照组	55	204.26 \pm 78.34	17.58 \pm 7.13	72.65 \pm 21.34
观察组	52	385.81 \pm 127.62	45.26 \pm 18.72	45.08 \pm 16.29
<i>t</i> 值		8.922	10.213	7.480
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.2 观察组不同亚型患者治疗前血清 DHEA、AMH 及 SHBG 水平比较

1 型组、2 型组、3 型组及 4 型组治疗前血清 DHEA、AMH 及 SHBG 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。1 型组血清 DHEA、AMH 水平高于 3 型组、4 型组 ($P < 0.05$), SHBG 水平低于 3 型组、4 型组 ($P < 0.05$), 2 型组患者血清 DHEA、AMH 水平高于 4 型组 ($P < 0.05$), SHBG 水平低于 4 型组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 DHEA、AMH 及 SHBG 与 PCOS 病情严重程度的相关性

Pearson 相关性分析显示, 血清 DHEA、AMH 与 PCOS 病情严重程度呈正相关 ($P < 0.05$), SHBG 与 PCOS 病情严重程度呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 观察组不同亚型患者治疗前血清 DHEA、AMH 及 SHBG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	DHEA/ ($\mu\text{g/dl}$)	AMH/ (pmol/L)	SHBG/ (nmol/L)
1 型组	5	401.29 \pm 28.57 ^{①②}	53.76 \pm 16.52 ^{①②}	35.13 \pm 9.48 ^{①②}
2 型组	8	397.58 \pm 46.15 ^②	49.18 \pm 18.84 ^②	42.85 \pm 12.16 ^②
3 型组	23	391.62 \pm 88.36	43.42 \pm 25.79	50.26 \pm 22.49
4 型组	16	352.75 \pm 75.13	34.68 \pm 22.43	56.08 \pm 23.55
<i>F</i> 值		2.355	2.939	4.519
<i>P</i> 值		0.041	0.037	0.018

注: ①与 3 型患者比, $P < 0.05$; ②与 4 型患者比, $P < 0.05$ 。

表 3 血清 DHEA、AMH 及 SHBG 与 PCOS 病情严重程度相关性参数

指标	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
DHEA	0.827	0.008
AMH	0.764	0.015
SHBG	-0.852	0.005

2.4 观察组治疗前后血清 DHEA、AMH、SHBG 水平比较

观察组治疗前后血清 DHEA、AMH 及 SHBG 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后血清 DHEA、AMH 较治疗前低 ($P < 0.05$), SHBG 较治疗前高 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 观察组治疗前后血清 DHEA、AMH、SHBG 水平比较 ($n=52, \bar{x} \pm s$)

时间	DHEA/ ($\mu\text{g/dl}$)	AMH/ (pmol/L)	SHBG/ (nmol/L)
治疗前	385.81 \pm 127.62	45.26 \pm 18.72	45.08 \pm 16.29
治疗后	236.48 \pm 83.45	21.58 \pm 10.31	70.46 \pm 23.17
<i>t</i> 值	7.062	7.990	6.642
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

3 讨论

PCOS 病因复杂, 发病机制尚不明确, 通常与生殖代谢异常有关, 临床常表现为月经紊乱、多毛、痤疮等症状, 同时也是导致女性不孕的主要因素之一^[9-10]。PCOS 还会增加糖尿病、高血压等疾病风险, 给患者日常生活和身体健康带来不利影响^[11]。PCOS 临床发病率为 5% ~ 10%, 影响社会生育率^[12]。

睾酮和 DHEA 是 PCOS 患者体内分布的主要雄激

素,是导致高雄激素血症的原因^[13]。DHEA 不具备生物活性,但是在酶催化下可进一步转化为睾酮,具有重要的致雄性作用^[14]。AMH 与卵巢功能密切相关,具有抑制原始卵泡募集、防止卵泡过早发育的重要作用,其水平直观反映了卵巢的功能状态^[15]。PCOS 患者具有小窦卵泡数目增加的临床特征,而小窦卵泡是 AMH 的分泌来源,因此 PCOS 患者 AMH 水平高于正常女性^[16]。SHBG 由肝脏分泌,PCOS 患者体内激素代谢异常,发生胰岛素抵抗,从而抑制肝脏产生 SHBG^[17]。本研究中观察组血清 DHEA、AMH 水平均高于对照组,SHBG 水平低于对照组,与沈涌海等^[6]、CALZADA 等^[18] 研究结果一致。2018 年,PCOS 最新国际诊断标准发布,新指南更新了更多临床意见,并进一步完善了 PCOS 亚型分型,1~4 型病情严重程度依次降低^[8]。本研究中 1 型患者治疗前血清 DHEA、AMH 水平均高于 3 型、4 型患者,SHBG 水平均低于 3 型、4 型患者;2 型患者治疗前血清 DHEA、AMH 水平均高于 4 型患者,SHBG 水平低于 4 型患者。Pearson 相关性分析显示,DHEA、AMH 与 PCOS 病情严重程度呈正相关,SHBG 与 PCOS 病情严重程度呈负相关。结果表明,随着 PCOS 患者病情的加重,血清 DHEA、AMH 水平逐渐升高,血清 SHBG 水平逐渐下降。血清 DHEA、AMH 及 SHBG 水平与 PCOS 病情严重程度有相关性。

PCOS 的临床表现大多源自于雄激素水平过高和胰岛素抵抗,因此在治疗过程中,应以降低雄激素和胰岛素水平为目标^[19]。炔雌醇环丙孕酮片的成分包括环丙孕酮和炔雌醇,前者具有强烈的抗雄激素作用,通过抑制促黄体生成素从而减少卵巢源性雄激素的合成,后者能够促进 SHBG 合成以抑制雄激素活性,提高睾酮代谢,进一步降低游离状态的睾酮在血清中的水平^[20-21]。二甲双胍是胰岛素增敏药物,能够提高器官组织对胰岛素的摄取能力,纠正 PCOS 患者体内的胰岛素抵抗,并协同改善性激素分泌紊乱^[22-23]。在本研究中,炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍治疗后,PCOS 患者血清 DHEA、AMH 水平均低于治疗前,SHBG 水平高于治疗前,显示出炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍治疗的良好疗效。

综上所述,PCOS 患者血清 DHEA、AMH 水平升高,SHBG 水平降低。血清 DHEA、AMH 及 SHBG 均能够有效反映 PCOS 患者的病情严重程度。炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍对 PCOS 患者具有良好的疗效,能够有效改善患者血清 DHEA、AMH 及 SHBG 水平。

参 考 文 献:

- [1] 郭瑶,杨金娜,于跃辉.来曲唑与克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕症临床疗效比较[J].临床军医杂志,2018,46(3):359-361.
- [2] 李佳,梁超,王克芳.育龄期多囊卵巢综合征患者血清 25-羟维生素 D₃及抗苗勒管激素水平的变化[J].中国医药,2019,14(7):1070-1073.
- [3] 谢美群,李青青.多囊卵巢综合征相关影响因素分析及预防措施[J].中国预防医学杂志,2018,19(12):917-920.
- [4] FRANIK G, KRYSTA K, WITKOWSKA A, et al. The impact of sex hormones and metabolic markers on depressive symptoms and cognitive functioning in PCOS patients[J]. Gynecol Endocrinol, 2019, 35(11): 965-969.
- [5] 张倩岚,岳朝艳,应春妹.血清 AMH 与抑制素 B 检测对多囊卵巢综合征的辅助诊断应用[J].中华检验医学杂志,2019,42(8):652-656.
- [6] 沈涌海,邱媛,施新颜,等.抗缪勒管激素联合硫酸脱氢表雄酮与性激素结合球蛋白检测对多囊卵巢综合征的相关性研究[J].中国卫生检验杂志,2018,28(4):447-448.
- [7] 李砚,王运萍,姚念玲,等.炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征对患者性激素、胰岛素抵抗的影响[J].海南医学,2019,30(17):2203-2205.
- [8] TEEDE H J, MISSO M L, COSTELLO M F, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2018, 89(3): 251-268.
- [9] ORTIZ-FLORES A E, LUQUE-RAMIREZ M, ESCOBAR-MORREALE H F. Polycystic ovary syndrome in adult women[J]. Med Clin (Barc), 2019, 152(11): 450-457.
- [10] 刘岚,朱昊平.氯米芬与来曲唑在多囊卵巢综合征不孕患者中促排卵作用比较[J].临床军医杂志,2016,44(4):343-346.
- [11] 周良燕,郑幽冰.PCOS 患者 INHB、AMH 及各项内分泌指标分析[J].中国妇幼保健,2019,34(19):4419-4421.
- [12] 崔雄鹰,胡杰,阴振晨,等.多囊卵巢综合征患者血清相关性腺激素结果分析[J].标记免疫分析与临床,2019,26(8):1282-1285.
- [13] 战思恩,翟燕红,曹正.多囊卵巢综合征患者体内总睾酮水平与糖、胰岛素及性激素水平的相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2018,25(11):1586-1588.
- [14] MISIAK B, FRYDECKA D, LOSKA O, et al. Testosterone, DHEA and DHEA-S in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. Psychoneuroendocrinology, 2018, 89(3): 92-102.
- [15] ASANIDZE E, KRISTESASHVILI J, PKHALADZE L, et al. The value of anti-mullerian hormone in the management of polycystic ovary syndrome in adolescents[J]. Gynecol Endocrinol, 2019, 35(11): 974-977.
- [16] 谢文光,林晓桃,陈文锋.抗苗勒管激素在多囊卵巢综合征中的诊断意义[J].国际检验医学杂志,2016,37(21):3081-3083.
- [17] HAGER M, HORATH S, FRIGO P, et al. Changes in serum markers of patients with PCOS during consecutive clomiphene stimulation cycles: a retrospective study[J]. J Ovarian Res, 2019,

- 12(1): 91.
- [18] CALZADA M, LOPEZ N, NOGUERA J A, et al. AMH in combination with SHBG for the diagnosis of polycystic ovary syndrome[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2019, 39(8): 1130-1136.
- [19] 黎艳, 付丽, 王慧英, 等. 克罗米酚联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者促进排卵疗效观察及对血清性激素结合球蛋白与硫酸脱氢表雄酮的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(2): 418-420.
- [20] 刘瑶瑶. 炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征临床观察 [J]. *中国现代医生*, 2019, 57(27): 79-81.
- [21] THALER M A, SEIFERT-KLAUSS V, LUPPA P B. The biomarker sex hormone-binding globulin - from established applications to emerging trends in clinical medicine[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29(5): 749-760.
- [22] 王宝峰, 苗卉. 二甲双胍联合克罗米酚对多囊卵巢综合征患者血清 SHBG 及 DHEA 水平的影响 [J]. *中国实用医药*, 2017, 12(13): 100-101.
- [23] MARKOWICZ-PIASECKA M, HUTTUNEN K M, MATEUSIAK L, et al. Is metformin a perfect drug updates in pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(17): 2532-2550.

(李科 编辑)

本文引用格式: 刘文娟, 孙小红, 刘晓娟, 等. 炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者血清 DHEA、AMH、SHBG 水平的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(12): 109-113.