

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.09.018

文章编号: 1005-8982(2016)09-0085-04

二甲双胍与炔雌醇环丙孕酮片联用对多囊卵巢综合征患者相关激素分泌水平的影响*

张彩宇¹, 陶爱群¹, 莫有珍²

(浙江省安吉县妇幼保健院 1. 妇产科, 2. 药剂科, 浙江 安吉 313300)

摘要:目的 观察并探讨二甲双胍(Met)与炔雌醇环丙孕酮片(达英-35)合用对多囊卵巢综合征(PCOS)患者相关激素分泌水平的影响。**方法** 选择 2011 年 4 月-2015 年 3 月在该医院接受治疗的 PCOS 患者 152 例,按照随机数字法将 152 例患者分为观察组和对照组,每组 76 例。对照组月经后 5d 口服达英-35 治疗,观察组在对照组基础上口服 Met 治疗。对两组治疗前后性激素水平[促黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)、睾丸素(TEST)]、稳态胰岛素评价指数(HOMA-IR)、胰岛素分泌指数(HOMA-β)进行比较,并评价综合疗效。**结果** 治疗前,两组 LH、FSH、TEST、HOMA-IR 和 HOMA-β 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组 LH、FSH 和 TEST 水平低于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组 HOMA-IR 和 HOMA-β 低于对照组($P<0.05$);观察组总有效率为 94.7%(72/76),对照组为 76.3%(58/76),两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** Met 与达英-35 联合治疗 PCOS 可以明显改善内分泌和胰岛素抵抗,疗效显著,是治疗 PCOS 的安全、有效方案。

关键词: 二甲双胍;炔雌醇环丙孕酮片;多囊卵巢综合征

中图分类号: R711.75

文献标识码: B

Impact of Metformin combination with Ethinylestradiol and Cyproterone tablets on relevant hormone levels in patients with PCOS*

Cai-yu Zhang¹, Ai-qun Tao¹, You-zhen Mo²

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, 2. Department of Pharmacy, Maternal and Child Health Care Hospital of Anji, Anji, Zhejiang 313300, China)

Abstract: Objective To observe and explore the clinical effect of Metformin (Met) combination with Ethinylestradiol and Cyproterone tablets (Diane-35) on relevant hormone levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** Totally 152 PCOS patients who accepted drug treatment during April 2011 and March 2015 in our hospital were selected and divided into two groups accorded to the random number method with 76 cases in each group. The control group was treated with oral Diane-35, while the observation group was treated with oral Diane-35 and Met. Sex hormone (LH, FSH and TEST) levels, insulin resistance index (HOMA-IR), insulin secretion index (HOMA-β) before and after treatment were recorded and compared between the two groups and were evaluated as integrated effect. **Results** The difference in LH, FSH, TEST, HOMA-IR or HOMA-β was not statistically significant between both groups before treatment ($P>0.05$). After treatment LH, FSH, TEST, HOMA-IR and HOMA-β in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The total effective rate was 94.7% (72/76) in the observation group and 76.3% (58/76) in the control group; the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusions** Met combined with Diane-35 therapy can significantly improve endocrine function and IR in PCOS patients, and

收稿日期: 2015-10-26

* 基金项目: 浙江卫生计生 2013 年一般项目 (No. 2013KYB255)

is thus a safe and effective treatment for PCOS.

Keywords: Metformin; Diane-35; polycystic ovary syndrome

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种糖代谢紊乱与生殖功能障碍并存的内分泌紊乱综合征, 其主要临床表现为持续无排卵、雄激素水平过高及胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[1]。PCOS 具有异质性、不能治愈及进行性发展等特点, 故形成一系列复杂多样的临床表现, 包括痤疮、肥胖、多毛以及黑棘皮征等。研究表明, PCOS 患者多存在不同程度的高雄激素血症 (Hyperandrogenemia, HA) 和 IR, HA 与 IR 不仅相互影响, 形成恶性循环, 还能增加糖尿病、子宫内膜癌及心血管疾病发生的风险, 严重影响患者的生育功能和身心健康。目前临床上多采用达英-35 治疗 PCOS, 可以通过抑制下丘脑-垂体促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 分泌, 而有效降低卵巢源性雄激素水平^[2-3], 改善 HA 症状, 但也有可能加重高胰岛素血症。而二甲双胍 (Metformin, Met) 作为双胍类降糖药, 也是胰岛素增敏剂, 具有改善 IR 和降低心血管疾病风险的作用, 两者联合具有广阔的前景。选择本院 2011 年 4 月-2015 年 3 月对 76 例 PCOS 患者给予 Met 联合达英-35 治疗, 效果满意, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 4 月-2015 年 3 月在本医院接受治疗的 PCOS 患者 152 例。所有患者经激素测定和超声相关检查确诊为 PCOS^[4]。纳入标准: ①符合中华医学会妇产科学内分泌血组 2007 年制定的 PCOS 诊断标准; ②患者依从性好, 能坚持完成本研究; ③试验前 3 个月未使用过任何激素、避孕药及对胰岛素分泌有影响的药物; ④患者病历资料完全, 经过医院伦理委员会批准, 且知情同意。排除标准: ①排除相关药物过敏的患者; ②排除合并先天性肾上腺皮质增生、库欣氏综合征、甲状腺疾病等的患者。将 152 例患者随机分为观察组和对照组, 每组 76 例。观察组年龄 21~34 岁, 平均 (26.2±5.3) 岁; 体重指数 (body-mass index, BMI) 21.9~27.6 kg/m², 平均 (24.2±2.6) kg/m²; 已婚 36 例, 未婚 40 例。对照组年龄 20~33 岁, 平均 (25.7±5.7) 岁; BMI 21.4~27.5 kg/m², 平均 (24.5±2.3) kg/m²; 已婚 32 例, 未婚 44 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。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组 月经后 5 d 开始口服达英-35 (德国 Schering GmbH & Co 公司生产, 国药准字 J20140114, 每片含醋酸环丙孕酮 2 mg, 炔雌醇 0.035 mg), 1 片/d, 连续服用 21 d 后停药 7 d 为 1 个疗程, 共 3 个疗程。

1.2.2 观察组 达英-35 用法用量与对照组一致, 在此基础上口服二甲双胍 (深圳市中联制药有限公司, 国药准字 H44024853) 500 mg/次, 3 次/d, 共 12 周。

1.3 观察指标与疗效标准

1.3.1 观察指标 对两组治疗前及治疗 3 个月后性激素 [LH、促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、睾丸素 (Testosterone, TEST)] 水平、稳态胰岛素评价指数 (homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)、胰岛素分泌指数 (homeostasis model assessment beta, HOMA-β) 进行比较, 并评价综合疗效。患者从月经或撤退性出血的第 2 和 5 天清晨采空腹静脉血 5 ml, 利用化学发光法 (深圳新产业生物医学股份有限公司提供仪器及试剂) 测定 FSH、LH 和 TEST。采取两组患者静脉血, 利用美国雅培公司生产的 Aeroset 型号的全自动生化仪检测空腹胰岛素 (fasting serum insulin, FINS)、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG), 利用稳态模型测定 HOMA-IR、HOMA-β。HOMA-IR = FINS × FPG / 22.5; HOMA-β = 20 × FINS / FPG - 3.5。

1.3.2 疗效标准 ①治愈: 临床症状消失, 卵巢形态和体积均恢复正常; ②有效: 临床症状得到明显的缓解, 卵巢形态和体积缩小幅度 ≥ 50%; ③无效: 治疗后症状无明显改善, 甚至加重。总有效率 = (治愈 + 有效) 例数 / 总例数 × 100%。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 t 检验, 计数资料以率表示, 用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 LH、FSH、TEST 水平比较

治疗前, 两组 LH、FSH、TEST 水平比较, 经 t 检验,

差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 LH、FSH 和 TEST 水平比较,经 t 检验,差异有统计学意义($t=3.744、6.729$ 和 $14.538, P=0.000$), 观察组低于对照组。见表 1。

2.2 两组治疗前后 HOMA-IR、HOMA- β 比较

治疗前,两组 HOMA-IR、HOMA- β 比较,经 t 检验,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 HOMA-IR、HOMA- β 比较,经 t 检验,差异有统计学意义($t=13.682$ 和 $11.091, P=0.000$), 观察组 HOMA-IR、HOMA- β 低于对照组。见表 2。

2.3 两组患者总有效率比较

观察组总有效率为 94.7%(72/76),对照组为 76.3%(58/76),经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=10.416, P=0.008$)。见表 3。

表 1 两组治疗前后 LH、FSH、TEST 水平比较

($n=152, \bar{x} \pm s$)

组别	LH/(u/L)	FSH/(u/L)	TEST/(nmol/L)
观察组			
治疗前	15.8 ± 4.3	5.7 ± 1.2	6.7 ± 1.8
治疗后	6.9 ± 1.3	3.4 ± 0.9	1.6 ± 0.4
对照组			
治疗前	16.2 ± 4.1	5.6 ± 1.3	6.4 ± 2.0
治疗后	8.4 ± 2.1 [†]	5.5 ± 1.7 [†]	3.3 ± 0.6 [†]
t 值	3.744	6.729	14.538
P 值	0.000	0.000	0.000

注:† 与观察组治疗后比较, $P<0.05$

表 2 两组治疗前后 HOMA-IR、HOMA- β 比较

($n=152, \bar{x} \pm s$)

组别	HOMA-IR		HOMA- β	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.5 ± 0.5	1.3 ± 0.2	6.7 ± 0.6	5.1 ± 0.3
对照组	2.6 ± 0.4	2.1 ± 0.3	6.5 ± 0.8	6.0 ± 0.4
t 值	0.963	13.682	1.233	11.091
P 值	0.078	0.000	0.082	0.000

表 3 两组患者总有效率比较 ($n=152$)

组别	痊愈 / 例	有效 / 例	无效 / 例	总有效率 / %
观察组	58	14	4	94.7
对照组	34	24	18	76.3
χ^2 值				10.416
P 值				0.008

3 讨论

PCOS 常发生于青春期或生育期,发病率为 5% ~ 10%,是全身性神经 - 内分泌 - 代谢网络失调的异质综合征,具有异质性、不能治愈及进行性发展等特点。研究表明,PCOS 患者多存在不同程度 HA 和 IR,HA 与 IR 不仅相互影响,形成恶性循环^[6],还能增加糖尿病、子宫内膜癌及心血管疾病发生的风险,严重影响患者的生育功能和身心健康。降低胰岛素水平及雄激素水平,改善患者内分泌和代谢紊乱状态,促进排卵,提高排卵率,减少和预防并发症成为 PCOS 治疗的关键^[6-8]。目前,临床上多采用达英 -35 治疗 PCOS,可以通过抑制下丘脑 - 垂体 LH 分泌,而有效降低卵巢源性雄激素水平,改善 HA 症状,但也有可能加重高胰岛素血症。Met 作为双胍类降糖药,也是胰岛素增敏剂,具有改善 IR 和降低心血管疾病风险的作用,两者联合具有广阔的前景。

本研究对 76 例 PCOS 患者采用 Met 与达英 -35 联合治疗,对另外 76 例 PCOS 患者仅单纯使用达英 -35。达英 -35 为新型口服避孕药,主要成分为醋酸环丙孕酮 2 mg、炔雌醇 0.035 mg。醋酸环丙孕酮具有较强的孕激素活性,能负反馈的抑制 LH 分泌,从而使卵巢分泌的雄激素减少^[9-10],其中炔雌醇还可以升高血中性激素结合蛋白 (sex hormone binding protein, SHBG) 水平,从而降低激素的生物效应,进而改善内分泌紊乱状态,建立规律的月经周期,改善子宫内膜状态,提高受孕率。Met 作为双胍类降糖药,既可以增加对葡萄糖的摄取利用,延缓肠道对葡萄糖的吸收,抑制糖异生并且促进糖的无氧酵解,从而改善糖代谢,降低体重^[11-13],又可以增加胰岛素敏感性,抑制肝糖原异生和肝葡萄糖输出,纠正 IR,从而降低高胰岛素血症,调节血糖和血脂^[14-15],进而控制体重,改善月经周期及其临床症状,诱导排卵,促进妊娠。本研究发现,Met 与达英 -35 联合治疗后,LH、FSH 及 TEST 水平降低更为明显,即 Met 引起的胰岛素水平降低减轻胰岛素对 LH 刺激,使 LH 分泌得到控制,从而控制性激素水平。Met 联合达英 -35 调节月经周期,促进正常排卵,改善生殖内分泌、代谢功能和多毛症状。本研究表明,经过连续 3 个周期的治疗,患者临床症状明显改善。

综上所述,Met 与达英 -35 联合治疗 PCOS 可以明显改善内分泌和 IR,疗效显著,是治疗 PCOS 的安全、有效方案。

参 考 文 献:

- [1] DÍAZ M, CHACÓN M R, LÓPEZ-BERMEJO A, et al. Ethinyl estradiol-cyproterone acetate versus low-dose pioglitazone-flutamide-metformin for adolescent girls with androgen excess: divergent effects on CD163, TWEAK receptor, ANGPTL4, and LEPTIN expression in subcutaneous adipose tissue[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10): 3630-3638.
- [2] CINAR N, HARMANCI A, BAYRAKTAR M, et al. Ethinyl estradiol-drospirenone vs ethinyl estradiol-drospirenone plus metformin in the treatment of lean women with polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Endocrinol*, 2013, 78(3): 379-384.
- [3] 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.
- [4] CHRISTAKOU C, KOLLIAS A, PIPERI C, et al. The benefit-to-risk ratio of common treatments in PCOS: effect of oral contraceptives versus metformin on atherogenic markers [J]. *Hormones*, 2015, 13(4): 488-497.
- [5] 吴良燕, 刘玲娇, 王珊, 等. 二甲双胍马来酸罗格列酮改善肥胖及非肥胖多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗及高雄激素血症[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(12): 1092-1096.
- [6] GLINTBORG D, MUMM H, ALTINOK M L, et al. Adiponectin, interleukin-6, monocyte chemoattractant protein-1, and regional fat mass during 12-month randomized treatment with metformin and/or oral contraceptives in polycystic ovary syndrome[J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(8): 757-764.
- [7] 张二红, 黎小妍, 徐芬, 等. 二甲双胍改善多囊卵巢综合征大鼠胰岛素敏感性的机制[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2014, 35(6): 839-843.
- [8] 邹琳, 韦冰, 庞小艳, 等. 吡格列酮、二甲双胍治疗 PCOS 雌鼠后卵巢组织炎症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.
- [9] GANIE M A, KHURANA M L, NISAR S, et al. Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a six-month, open-label randomized study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(9): 3599-3607.
- [10] 邹琳, 韦冰, 庞小艳, 等. 吡格列酮和二甲双胍在多囊卵巢综合征雌鼠血浆中促炎因子与抑炎因子失衡中的作用[J]. *广东医学*, 2014, 35(14): 2145-2147.
- [11] KAYA M G, CALAPKORUR B, KARACA Z, et al. The effects of treatment with drospirenone/ethinyl oestradiol alone or in combination with metformin on elastic properties of aorta in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Endocrinol*, 2012, 77(6): 885-892.
- [12] 林莉萍, 陈丽珍, 赵晓苗. 复方醋酸环丙孕酮与二甲双胍干预对改善多囊卵巢综合征内分泌影响 [J]. *重庆医学*, 2012, 41(36): 3807-3808.
- [13] GODE F, KARAGOZ C, POSACI C, et al. Alteration of cardiovascular risk parameters in women with polycystic ovary syndrome who were prescribed to ethinyl estradiol-cyproterone acetate[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 284(4): 923-929.
- [14] WILLIAMS R M, ONG K K, DUNGER D B. Polycystic ovarian syndrome during puberty and adolescence [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 373(1/2): 61-67.
- [15] 侯莲云, 闫胜英. 达英-35 联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征后促排卵效果观察[J]. *中国计划生育学杂志*, 2010, 18(7): 429-431.
(童颖丹 编辑)