

炔雌醇环丙孕酮分别联合二甲双胍、吡格列酮治疗多囊卵巢综合征的疗效和安全性比较

李晓燕^{1*}, 张蓓², 林莉²(1.厦门市第二医院体检部, 福建 厦门 361021; 2.厦门市第二医院妇科, 福建 厦门 361021)

中图分类号 R711.75 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)36-5073-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.36.09

摘要 目的:比较炔雌醇环丙孕酮分别联合二甲双胍、吡格列酮治疗多囊卵巢综合征的疗效和安全性。方法:80例多囊卵巢综合征患者随机分为A组(40例)和B组(40例)。两组患者均给予炔雌醇环丙孕酮片,于月经来潮第5天起每日服用1片,连用21d为1个周期,于下次月经来潮第5天开始下个周期。在此基础上,A组患者给予二甲双胍片0.5g,口服,每日3次;B组患者给予吡格列酮片15mg,口服,每日1次。两组疗程均为3个月。观察两组患者治疗前后体质指数(BMI)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)、空腹胰岛素(FINS)、稳态胰岛素评价指数(HOMA-IR)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,随访6个月记录两组患者自发排卵率、妊娠率及不良反应发生情况。结果:两组患者自发排卵率、妊娠率、不良反应发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患者BMI、LH、T、FINS、HOMA-IR、TG、TC、LDL-C、HDL-C水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者BMI水平均显著低于同组治疗前,且A组低于B组,HDL-C水平均显著高于同组治疗前,且B组高于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者LH、T、FINS、HOMA-IR水平均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后TG、TC、LDL-C水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍与炔雌醇环丙孕酮联合吡格列酮治疗多囊卵巢综合征的疗效和安全性均相当,但二甲双胍在降低患者BMI水平方面效果显著,吡格列酮在提高HDL-C水平方面效果显著。

关键词 炔雌醇环丙孕酮;二甲双胍;吡格列酮;多囊卵巢综合征;疗效;安全性

Comparison of the Efficacy and Safety of Ethinyl Estradiol Cyproterone Respectively Combined with Metformin and Pioglitazone in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome

LI Xiaoyan¹, ZHANG Bei², LIN Li²(1.Dept. of Physical Examination, the Second Hospital of Xiamen City, Fujian Xiamen 361021, China; 2.Dept. of Gynecology, the Second Hospital of Xiamen City, Fujian Xiamen 361021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the efficacy and safety of ethinyl estradiol cyproterone respectively combined with metformin and pioglitazone in the treatment of polycystic ovary syndrome. **METHODS:** 80 patients with polycystic ovary syndrome were randomly divided into group A (40 cases) and group B (40 cases). All patients received 1 Ethinyl estradiol cyproterone tablet from the 5 d of menstruation, once a day, 21-d was a treatment course, then began the next course from the 5 d of the next menstruation. Based on it, group A received Metformin tablet 0.5 g, orally, 3 times a day; group B received Pioglitazone tablet 15 mg, orally, once a day. All patients were treated for 3 months. Body mass index (BMI) level, luteinizing hormone (LH), testosterone (T), fasting insulin (FINS), steady state insulin evaluation index (HOMA-IR), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in 2 groups before and after treatment were observed, spontaneous ovulation rate, pregnancy rate and the incidence of adverse reactions in 2 groups were recorded after 6-month follow-up. **RESULTS:** There were no significant differences in the spontaneous ovulation rate, pregnancy rate and the incidence of adverse reactions in 2 groups ($P>0.05$). Before treatment, there were no significant differences in the BMI, LH, T, FINS, HOMA-IR, TG, TC, LDL-C and HDL-C levels in 2 groups ($P>0.05$). After treatment, BMI level in 2 groups was significantly lower than before, and group A was lower than group B, HDL-C level was significantly higher than before, and group B was higher than group A, with statistical significances ($P<0.05$), LH, T, FINS and HOMA-IR levels in 2 groups were significantly lower than before, with statistical significances ($P<0.05$), while there were no significant differences between 2 groups ($P>0.05$). And there was no significant difference in the TG, TC and LDL-C in 2 groups before and after treatment ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Ethinyl estradiol cyproterone combined with metformin shows similar efficacy and safety etothinyl estradiol cyproterone combined with pioglitazone in the treatment of polycystic ovary syndrome, while metformin is obvious in reducing patients' BMI levels, and pioglitazone is obvious in improving HDL-C levels.

KEYWORDS Ethinyl estradiol cyproterone; Metformin; Pioglitazone; Polycystic ovary syndrome; Efficacy; Safety

多囊卵巢综合征是育龄期女性常见疾病类型之一,以高雄激素血症、闭经、无排卵及不孕为主要临床特征。目前,多

囊卵巢综合征已成为导致我国女性不孕的主要病因之一,严重影响患者的生活质量^[1]。以往对于多囊卵巢综合征多采用炔雌醇环丙孕酮治疗,但单纯用药后总体疗效欠佳。临床研

* 主治医师。研究方向:妇产科学。E-mail:449201445@qq.com

究证实,胰岛素抵抗(IR)是发生多囊卵巢综合征关键的病理生理学基础,并在病情进展过程中发挥着关键始动效应^[2]。二甲双胍和吡格列酮已被证实具有胰岛素增敏作用^[3],近年来被广泛用于治疗合并IR的多囊卵巢综合征,但其中何种药物更具疗效优势尚无定论。为此,在本研究中笔者比较了炔雌醇环丙孕酮分别联合二甲双胍、吡格列酮治疗多囊卵巢综合征的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2011年3月—2015年2月我院收治的80例多囊卵巢综合征患者,按随机区组法将所有患者分为A组(40例)和B组(40例)。A组患者年龄(24.94±5.50)岁,病程(5.69±1.14)年,月经初潮年龄(13.74±0.66)岁;B组患者年龄(24.87±5.46)岁,病程(5.76±1.19)年,月经初潮年龄(13.69±0.65)岁。两组患者年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合《实用妇科内分泌学》中关于多囊卵巢综合征的诊断标准^[4];(2)稳态胰岛素评价指数(HOMA-IR)≥2.37,空腹胰岛素(FINS)≥18 mU/L,或者胰岛素释放峰值延后或3 h内未回落到2个FINS标准差范围;(3)年龄<40岁。排除标准:(1)入组前3个月应用糖皮质激素;(2)卵巢早衰;(3)神经系统疾病;(4)严重脏器功能障碍;(5)患者临床资料不全。

1.3 治疗方法

两组患者均给予炔雌醇环丙孕酮片(Schering GmbH Co. Produktions KG,规格:每片含醋酸环丙孕酮2 mg、炔雌醇0.035 mg,批准文号:国药准字J20100003),于月经来潮第5天起每日服用1片,连用21 d为1个周期,于下次月经来潮第5天开始下个周期。在此基础上,A组患者给予二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,规格:0.5 g/片,批准文号:国药准字H20023371)0.5 g,口服,每日3次;B组患者给予吡格列酮片(日本武田药品工业株式会社,规格:15 mg/片,批准文号:国药准字J20140082)15 mg,口服,每日1次。两组疗程均为3个月。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后体质量指数(BMI)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)、FINS、HOMA-IR、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,随访6个月记录两组患者自发排卵率、妊娠率

及不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者自发排卵率比较

两组患者自发排卵率比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 两组患者自发排卵率比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of the spontaneous ovulation rate between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	治疗后3个月	治疗后6个月
A组	40	28(70.00)	32(80.00)
B组	40	29(72.50)	35(87.50)

2.2 两组患者妊娠率比较

两组患者妊娠率比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者妊娠率比较(例)

Tab 2 Comparison of the pregnancy rate between 2 groups (case)

组别	<i>n</i>	妊娠成功	流产	妊娠率, %
A组	40	27	3	75.00
B组	40	28	4	80.00

2.3 两组患者治疗前后BMI水平比较

治疗前,两组患者BMI水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者BMI水平均显著低于同组治疗前,且A组低于B组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后BMI水平比较($\bar{x}\pm s$, kg/m²)

Tab 3 Comparison of the BMI levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, kg/m²)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
A组	40	26.33±3.15	24.16±2.28*
B组	40	26.16±3.12	25.98±3.02**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与A组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. group A, ** $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后LH、T、FINS、HOMA-IR水平比较

治疗前,两组患者LH、T、FINS、HOMA-IR水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者LH、T、FINS、HOMA-IR水平均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后LH、T、FINS、HOMA-IR水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of the LH, T, FINS and HOMA-IR levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LH, mU/ml		T, ng/ml		FINS, mU/L		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	40	10.46±3.70	6.76±2.08*	2.48±0.61	1.03±0.27*	18.86±4.54	14.78±3.10*	4.33±1.14	3.15±0.82*
B组	40	10.39±3.65	6.89±2.11*	2.42±0.59	0.98±0.24*	18.91±4.57	14.64±3.05*	4.25±1.11	3.20±0.84*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.5 两组患者治疗前后TG、TC、LDL-C、HDL-C水平比较

治疗前,两组患者TG、TC、LDL-C、HDL-C水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者HDL-C水平均显著高于同组治疗前,且B组高于A组,差异均有统计学意义

($P<0.05$);两组患者治疗前后TG、TC、LDL-C水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

2.6 不良反应

A组患者出现1例消化道反应,1例头晕,不良反应发生率

表5 两组患者治疗前后TG、TC、LDL-C、HDL-C水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)Tab 5 Comparison of the TG, TC, LDL-C and HDL-C levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	TG		TC		HDL-C		LDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	40	1.54±0.58	1.41±0.50	4.46±0.83	4.40±0.77	1.16±0.46	1.20±0.48*	2.52±0.64	2.36±0.57
B组	40	1.54±0.43	1.42±0.41	4.50±0.87	4.45±0.85	1.19±0.48	1.45±0.54**	2.57±0.71	2.44±0.61

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与A组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. group A, ** $P < 0.05$

为5.00%;B组患者出现1例低血糖,不良反应发生率为2.50%。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

多囊卵巢综合征是一类因神经内分泌紊乱及代谢功能异常导致的育龄期女性常见疾病,其中患者性激素水平可表现为高雄激素、高LH及高LH/卵泡刺激素(FSH),进而诱发月经来潮失常及不孕^[6]。目前,多囊卵巢综合征发病机制尚未完全阐明,大部分学者认为其发生与遗传、环境等多种因素关系密切^[6-7]。

炔雌醇环丙孕酮是治疗多囊卵巢综合征最为常用药物之一,属于口服类复合避孕药。该药一方面可对下丘脑促性腺激素释放激素分泌进行干扰,下调促性腺激素特别是LH生成水平;另一方面还能促进肝脏性激素结合球蛋白合成和T清除,故可多环节拮抗雄激素^[8]。已有研究显示,IR与多种心血管系统及代谢性疾病病情进展关系密切;二甲双胍和吡格列酮均可通过有效改善IR来调节生殖内分泌功能异常,纠正机体代谢紊乱,在控制多囊卵巢综合征病情进展方面效果确切^[9]。二甲双胍可降低小肠对糖类吸收率和肝脏葡萄糖合成水平,上调腺苷酸活化蛋白激酶信号通路活性,从而显著提高外周组织胰岛素敏感性,消除高胰岛素血症,抑制P_{450c17a}活性,促进性激素结合球蛋白合成,最终达到降低机体雄激素水平的目的^[10]。已有研究显示,二甲双胍无直接刺激胰岛B细胞胰岛素分泌功能的作用,用于血糖正常人群时无显著降血糖功效^[11]。吡格列酮通过激活外周组织过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ,提高相关应答基因转录水平而发挥改善外周IR作用。相关临床报道显示,吡格列酮用于治疗多囊卵巢综合征可有效减轻外周IR,降低机体异常高雄激素水平,促进正常排卵功能恢复^[12]。

本研究结果显示,两组患者自发排卵率、妊娠率比较差异均无统计学意义。治疗后,两组患者LH、T、FINS、HOMA-IR水平均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义,但两组间比较差异均无统计学意义。这提示,炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍或吡格列酮均可提高排卵率和妊娠率,改善血清性激素水平和IR。治疗后,两组患者BMI水平均显著低于同组治疗前,且A组低于B组,差异均有统计学意义。这说明,炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍在改善BMI水平方面优于炔雌醇环丙孕酮联合吡格列酮。这可能与吡格列酮可能诱发患者水钠潴留有关。治疗后,两组患者HDL-C水平均显著高于同组治疗前,且B组高于A组,差异均有统计学意义;两组患者治疗前后TG、TC、LDL-C水平比较,差异均无统计学意义。这说明,炔雌醇环丙孕酮联合吡格列酮相比炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍可更显著地增加患者HDL-C水平,促进血脂水平恢复。已有研究显示,吡格列酮对于过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的激活作用可有效降低TG、TC水平,提高HDL-C水平,保护心血管功能^[13]。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。这说明,炔雌醇环丙孕酮分别联合二甲双胍、吡格列

酮的安全性均较好。

综上所述,炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍与炔雌醇环丙孕酮联合吡格列酮治疗多囊卵巢综合征的疗效和安全性均相当,但二甲双胍在降低患者BMI水平方面效果显著,吡格列酮在提高HDL-C水平方面效果显著。由于本研究纳入的样本量较小,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 林莉萍,陈丽珍,赵晓苗,等.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):3 807.
- [2] 黄艳萍,梁春燕,刘志玲,等.不同治疗方案对多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗及性激素、排卵影响的比较研究[J].实用药物与临床,2012,15(11):720.
- [3] 吴佳莹.二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕的疗效评价[J].中国药业,2013,22(5):20.
- [4] 于传鑫,李诵铨.实用妇科内分泌学[M].2版.上海:复旦大学出版社,2004:126-129.
- [5] 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.
- [6] 陈雪梅.不同药物预处理多囊卵巢综合征并不孕患者的疗效及副反应分析[J].实用医学杂志,2011,27(15):2 830.
- [7] 包珊,王历.优思明联合二甲双胍对于多囊卵巢综合征患者内分泌的影响[J].中国妇幼保健,2012,27(35):5 808.
- [8] 黄晓,吉柳.二甲双胍治疗多囊卵巢综合征研究进展[J].中国药房,2014,25(12):1 143.
- [9] 马华姝,乔宗旭,赵贵芬,等.二甲双胍对子宫内位异位症在位内膜细胞增殖与凋亡的影响[J].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2014,10(5):652.
- [10] Ghazeeri GS, Nassar AH, Younes Z, et al. Pregnancy outcomes and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome: an overview[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012,91(6):658.
- [11] Saremi A, Schwenke DC, Buchanan TA, et al. Pioglitazone slows progression of atherosclerosis in prediabetes independent of changes in cardiovascular risk factors[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013,33(2):393.
- [12] Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014,171(4):1.
- [13] Khan RA, Baig SG, Siddiq A. Comparative effects of metformin and pioglitazone on lipid profile of rabbits [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015,28(2):553.

(收稿日期:2016-04-29 修回日期:2016-10-19)

(编辑:陈宏)