

复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者内分泌及代谢功能的影响

孟公平*(嵊州市妇幼保健院,浙江 嵊州 312400)

中图分类号 R714 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4553-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.14

摘要 目的:观察复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍对多囊卵巢综合征(PCOS)患者内分泌及代谢功能的影响。方法:将63例PCOS患者随机分为对照组(31例)和观察组(32例)。对照组患者于月经来潮第5日服用复方醋酸环丙孕酮1片,每日1次,21d为1个疗程,服用1个疗程后停药等待撤退性出血后第5日起开始下个疗程,共5个疗程;观察组患者在对照组治疗的基础上服用二甲双胍500mg,每日2次。观察两组患者治疗前后多毛评分、痤疮评分、卵巢体积、内分泌指标[促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)、LH/FSH、雌二醇(E₂)、总睾酮(T)、性激素结合球蛋白(SHBG)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)]、代谢指标[空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)]及不良反应发生情况。结果:治疗前两组患者临床症状、内分泌指标、代谢指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者临床症状、LH、FSH、LH/FSH、E₂、T、DHEAS均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,SHBG、TG、HDL显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);TC显著高于同组治疗前($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者FINS显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后FBG及对照组治疗前后FINS比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍可显著改善PCOS患者内分泌及代谢功能,安全性较好。

关键词 复方醋酸环丙孕酮;二甲双胍;多囊卵巢综合征;内分泌代谢

Effects of Compound Cyproterone Acetate Combined with Metformin on Endocrine and Metabolic Function of Patients with Polycystic Ovarian Syndrome

MENG Gong-ping (Shengzhou Hospital of Maternal and Child Care Service Centre, Zhejiang Shengzhou 312400, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of Compound cyproterone acetate combined with metformin on endocrinologic and metabolic function of patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). METHODS: 63 PCOS patients were randomly divided into observation group (32 cases) and control group (31 cases). Control group was treated with one Compound cyproterone acetate tablet orally once a day since the fifth day of menstruation; a treatment course lasted for 21 days, and the following treatment course was supplied on the fifth day after withdrawal bleeding; there were a total of 6 treatment courses. Observation group was additionally treated with metformin 500 mg orally twice a day on the basis of control group. Hirsutism score, acne score, ovarian volume, FSH, LH, E₂, T, SHBG, DHEAS, FPG, FINS, TC, TG, HDL, LDL and the occurrence of ADR were observed in 2 groups before and after treatment. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in clinical symptom, endocrinologic index and metabolic index between 2 groups ($P>0.05$). The clinical symptom, LH, FSH, E₂, T and DHEAS of 2 groups after treatment were significantly lower than before; the observation group was lower than the control group. SHBG, TG and HDL of 2 groups after treatment were significantly higher than before; the observation group was higher than the control group; there was statistical significance ($P<0.05$). TC of 2 groups was significantly higher than before ($P<0.05$); there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). FINS of observation group was significantly higher than control group; there was statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in FBG of 2 groups and FINS of control group before and after treatment ($P>0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups during treatment. CONCLUSIONS: Compound cyproterone acetate combined with metformin can improve endocrinologic and metabolic function of PCOS patients with good safety.

KEYWORDS Compound cyproterone acetate; Metformin; Polycystic ovarian syndrome; Endocrinologic metabolism

chem Nutr, 2013, 52(1):76.

[8] 任素芳,邱服斌.黛力新联合埃索美拉唑治疗非糜烂性胃食管反流病的疗效观察[J].山西医科大学学报,2012,42(11):905.

[9] Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, *et al*. Impedance-pH

* 副主任医师。研究方向:妇产科。电话:0575-83184159。E-mail: mggyxl@163.com

reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients[J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(2):159.

[10] 胡学军,花海兵,姚平,等.柴胡加龙骨牡蛎汤联合兰索拉唑治疗非糜烂性胃食管反流病45例[J].中医杂志,2011,52(1):60.

(收稿日期:2014-07-01 修回日期:2014-10-07)

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)系妇科常见疾病之一。近年来,其发病率逐渐升高,已成为威胁女性健康的主要疾病。临床调查显示,PCOS是诱发雌激素依赖性肿瘤(如乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌等)的主要因素之一^[1]。因此,有效地治疗PCOS显得尤为重要。复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍已被广泛用于治疗PCOS,但有部分临床报道显示复方醋酸环丙孕酮对PCOS患者代谢功能有一定的影响^[2]。因此,笔者观察了复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍对PCOS患者内分泌及代谢功能的影响,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2012年12月—2013年9月收治的PCOS患者63例。纳入标准^[3]:(1)经期紊乱、肥胖、多毛、不孕;(2)黄体生成素/促卵泡激素(LH/FSH)≥2;(3)卵巢体积双侧增大,囊性卵巢直径2~8 mm>10个,分布形如项链状。排除标准:(1)合并内分泌性疾病;(2)入组前3个月内服用过激素类药物;(3)全身慢性性疾病等。按随机数字表法将所有患者分为观察组(32例)和对照组(31例)。其中,观察组患者年龄22~43岁,平均(19.85±5.76)岁;不孕时间(4.21±1.22)年。对照组患者年龄23~43岁,平均(29.96±7.04)岁;不孕时间(4.47±1.19)年。两组患者年龄、不孕时间等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者于月经来潮第5日服用复方醋酸环丙孕酮(拜耳先灵药业有限公司,规格:每片含2 mg醋酸环丙孕酮+0.035 mg炔雌醇)1片,每日1次,21 d为1个疗程,服用1个疗程后停药等待撤退性出血后第5日开始下个疗程,共5个疗程;观察组患者在对照组治疗的基础上服用二甲双胍(浙江新光药业股份有限公司)500 mg,每日2次。

1.3 观察指标^[4-5]

观察两组患者治疗前及治疗3个月、6个月的多毛评分、痤疮评分、卵巢体积、内分泌指标[促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)、LH/FSH、雌二醇(E_2)、总睾酮(T)、性激素结合球蛋白(SHBG)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)]、代谢指标[空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)]及不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计学软件对所得数据进行分析。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 两组患者治疗前后临床症状比较

治疗前两组患者临床症状比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者临床症状均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后临床症状比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of clinical symptom between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

指标	观察组($n=32$)			对照组($n=31$)		
	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗前	治疗3个月	治疗6个月
多毛评分,分	8.6±5.3	7.1±5.7*	3.8±3.3**	8.8±4.8	6.8±3.2*	4.2±2.5*
痤疮评分,分	2.0±1.6	1.1±0.9*	0.4±0.7**	1.9±1.7	1.4±1.4*	1.1±0.9*
卵巢体积,ml	11.9±6.5	7.6±4.2*	6.3±4.9**	11.6±6.6	9.5±5.1*	8.0±4.7*

与同组治疗前比较: * $P<0.05$;与对照组比较: # $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. control group: # $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后内分泌指标比较

治疗前两组患者内分泌指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者LH、FSH、LH/FSH、 E_2 、T、DHEAS

均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,SHBG显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后内分泌指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of endocrine index between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

指标	观察组($n=32$)			对照组($n=31$)		
	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗前	治疗3个月	治疗6个月
LH, mU/ml	12.7±6.0	5.2±1.9*	2.8±2.0**	13.10±5.6	11.4±2.0*	6.4±2.8*
FSH, mU/ml	6.5±1.7	4.5±1.7*	3.8±1.8**	6.4±1.6	7.0±1.5*	6.6±1.4*
LH/FSH	2.2±1.3	0.8±0.6*	0.8±0.7**	2.2±1.2	1.8±0.7*	1.2±0.7*
E_2 , pmol/L	268.1±182.3	78.4±48.2*	71.5±56.1**	267.2±180.2	125.4±56.6*	101.4±59.2*
T, nmol/L	2.3±1.3	0.9±0.8*	0.7±0.5**	2.1±1.5	1.4±1.1*	1.0±0.8*
DHEAS, μ g/dl	323.5±125.6	236.2±86.5*	179.2±53.6**	320.9±126.1	297.4±89.7*	201.5±60.4*
SHBG, nmol/L	34.1±18.4	179.2±82.5*	189.5±85.3**	36.5±18.1	78.3±32.5*	89.6±35.3*

与同组治疗前比较: * $P<0.05$;与对照组比较: # $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. control group: # $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后代谢指标比较

治疗前两组患者代谢指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者TG、HDL均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。TC

显著高于同组治疗前($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者FINS显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后FBG及对对照组治疗前后FINS比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后代谢指标比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)Tab 3 Comparison of metabolism index between 2 groups before and after treatment(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

指标	观察组(n=32)			对照组(n=31)		
	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗前	治疗3个月	治疗6个月
FBG	10.3 ± 1.9	10.1 ± 2.0	10.4 ± 2.3	10.0 ± 1.9	10.2 ± 1.7	10.5 ± 2.1
FINS	12.6 ± 9.1	12.9 ± 4.2	13.1 ± 3.7**	12.5 ± 9.0	12.2 ± 4.7	12.3 ± 3.9
TC	4.9 ± 1.1	5.2 ± 1.1*	5.9 ± 1.3*	4.7 ± 1.2	5.3 ± 1.0*	5.9 ± 1.2*
TG	1.3 ± 0.8	1.4 ± 0.9*	1.9 ± 0.7**	1.3 ± 0.6	1.4 ± 0.8*	1.7 ± 0.6*
LDL	2.8 ± 0.9	2.7 ± 0.7	2.7 ± 1.2	2.9 ± 0.8	2.8 ± 0.8	2.7 ± 1.1
HDL	1.5 ± 0.6	1.6 ± 0.4*	1.9 ± 0.5**	1.4 ± 0.9	1.6 ± 0.4*	1.6 ± 0.5*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组比较: ** $P < 0.05$

vs. before treatment: * $P < 0.05$; vs. control group: ** $P < 0.05$

2.4 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

有研究显示^[6], PCOS可影响患者的身心健康及生活质量, PCOS的治疗以疗效确切、起效快、安全性高为原则。

复方醋酸环丙孕酮是由2 mg 醋酸环丙孕酮和35 μ g 乙炔雌二醇组成。醋酸环丙孕酮为孕激素, 除具有抑制中枢LH分泌, 抗雄性激素活性作用外, 还可抑制P450c17/17-20裂解酶活性, 抑制雄性激素合成, 并在靶器官与雄性激素竞争结合受体, 阻断雄性激素的外周作用; 乙炔雌二醇可增加肝脏性激素结合球蛋白的产生。二甲双胍可增加胰岛素敏感性, 降低循环系统中的胰岛素与雄性激素水平, 改善患者的生殖轴功能, 达到恢复自发排卵与正常月经周期的效果, 从而提高患者的妊娠率。

本研究结果显示, 治疗前两组患者内分泌指标比较, 差异均无统计学意义; 治疗后两组患者LH、FSH、LH/FSH、 E_2 、T、DHEAS均显著低于同组治疗前, 且观察组低于对照组, SHBG显著高于同组治疗前, 且观察组高于对照组, 差异均有统计学意义。表明复方醋酸环丙孕酮可改善PCOS患者高雄性激素、高LH的内分泌环境, 具有较好的抗雄性激素作用。治疗前两组患者临床症状比较, 差异均无统计学意义; 治疗后两组患者临床症状均显著低于同组治疗前, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义。说明联合二甲双胍治疗, 可增加复方醋酸环丙孕酮的疗效, 可能与二甲双胍能显著增强PCOS患者的胰岛素敏感性有关^[6]; 同时, 二甲双胍还具有一定的抗雄性激素作用^[7]。

复方醋酸环丙孕酮治疗PCOS是否会对血糖、血脂代谢产生影响临床报道不一。Morin-Papunen L等^[8]的研究在肯定复方醋酸环丙孕酮治疗PCOS有效性的同时提到了该药对胰岛素及糖代谢等方面可能存在的不良反应。常翠芳等^[9]研究显示, 复方醋酸环丙孕酮对PCOS患者的脂代谢无明显影响。本研究结果显示, 治疗前两组患者代谢指标比较, 差异均无统计学意义; 治疗后两组患者TG、HDL均显著高于同组治疗前, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义, TC亦显著高于同组治疗前, 但组间比较差异无统计学意义, 观察组FINS显著高于对照组, 差异有统计学意义。此结果与相关研究结果一致^[10]。安全性方面, 两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

综上所述, 复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍可显著改善PCOS患者内分泌及代谢功能, 安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小, 此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 黄剑兰. 达英-35和二甲双胍对多囊卵巢综合征患者性激素水平及胰岛素抵抗的影响观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(25): 2775.
- [2] 阿米娜·木, 齐玲, 朱君. 炔雌醇醋酸环丙孕酮联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征的疗效[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(3): 175.
- [3] 顾劲松, 惠月红. 复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍在耐氯米芬多囊卵巢综合征中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(25): 3947.
- [4] Rajkhowa M, Brett S, Cuthbertson DJ, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome is associated with defective regulation of ERK1/2 by insulin in skeletal muscle in vivo[J]. *Biochem J*, 2009, 418(3): 665.
- [5] 张君莉, 黄晓燕. 二甲双胍治疗26例胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征的临床研究[J]. 中国现代医生, 2013, 51(3): 74.
- [6] 徐晓霞, 王香桂. 二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的机制研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(8): 1037.
- [7] 裴慧琳. 达英-35和二甲双胍对多囊卵巢综合征患者性激素水平及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国医药导报, 2013, 10(1): 73.
- [8] Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, et al. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(1): 148.
- [9] 常翠芳, 王莉. 复方醋酸环丙孕酮与螺内酯干预对非肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)内分泌代谢的影响[J]. 生殖与避孕, 2011, 31(9): 607.
- [10] Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(4): 219.

(收稿日期: 2013-12-08 修回日期: 2014-10-29)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅