二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮在多囊卵巢综合征治疗中的应用价值

佘纯纯
（桂林市妇幼保健院生殖中心，广西 桂林 541001）

摘要：目的 研究二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征（PCOS）患者胰岛功能的影响。**方法** 选取桂林市妇幼保健院 2019 年 1 月至 2020 年 5 月收治的 96 例 PCOS 患者作为研究对象，按照随机数字表法将其分为对照组（48 例，给予炔雌醇环丙孕酮治疗）与研究组（48 例，给予二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗），两组患者均连续治疗 3 个月。将两组患者治疗后临床疗效，治疗前后胰岛功能及治疗期间不良反应发生情况进行比较。**结果** 研究组患者治疗后临床总有效率显著高于对照组；治疗后两组患者空腹胰岛素（FINS）、胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）、胰岛素分泌指数（HOMA-β）及促卵泡激素（FSH）、促黄体生成素（LH）睾酮（T）水平均较治疗前显著降低，且研究组显著低于对照组（均 $P<0.05$）；研究组患者不良反应总发生率较对照组升高，但组间比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** 将二甲双胍与炔雌醇环丙孕酮用于 PCOS 的治疗中，可促进患者胰岛功能与性激素水平的改善，提高临床疗效，且不增加不良反应，安全性良好。

关键词：多囊卵巢综合征；二甲双胍；炔雌醇环丙孕酮；胰岛功能

中图分类号：R711.75 **文献标识码：A** **文章编号：**2096-3718.2021.14.0051.03

作者简介：佘纯纯，硕士研究生，主治医师，研究方向：内分泌代谢疾病的诊治。

术、术后排气及住院时间均较对照组显著缩短，术中失血量较对照组显著减少，淋巴结清扫数量显著增多，这是由于腹腔镜可以将淋巴结进行有效的放大，所以淋巴结的结构也会比较清晰地显示出来，在清扫的时候也比较彻底[8]。两组患者并发症总发生率比较，观察组较低，表明腹腔镜手术对腹腔脏器造成的损伤较小，所以不会给患者的胃肠器官造成较大的刺激，进而可加快患者术后的恢复速度。

血清 CA125、CEA、CA19-9 水平有助于预测患者的预后，也可作为在进行治愈性手术后监测复发和转移的指标。相关研究显示，3 项指标在消化道肿瘤中也存在升高现象，且指标水平与病情程度密切相关[9]。本研究中，术后 1 个月，观察组患者肿瘤标志物水平较对照组显著降低，其原因可能在于腹腔镜根治术中操作时视野较为清晰，具有很强的针对性，在手术操作过程中可减少对其他组织的挤压和牵拉，并彻底切除病灶，从而减少肿瘤标志物水平降低[10]。

综上，腹腔镜根治术治疗结直肠癌具有较好的治疗效果，可减轻患者疼痛程度，降低血清肿瘤标志物水平与并发症发生率，促进患者术后恢复，值得临床推广应用。

参考文献

[1] 张仕林 , 韦国祥 , 彭厚坤 . 腹腔镜根治术与传统开腹手术治疗结直肠癌的近期疗效及远期生存的比较 [J]. 中国普通外科杂志 , 2019, 28(7): 897-902.

[2] 黄骏昌 , 吴茸 , 何立晨 , 等 . 腹腔镜结直肠癌根治术治疗结肠癌患者临床疗效 [J]. 临床军医杂志 , 2020, 48(9): 1081-1082.

[3] 杨刚 . 结直肠癌 TNM 分期第六版介绍 [J]. 中华胃肠外科杂志 , 2004, 7(6): 482.

[4] 中华医学会消化内镜学分会 , 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会 . 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南 (2014 年，北京)[J]. 中华消化内镜杂志 , 2015, 32(6): 341-360.

[5] 严广斌 . 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志 (电子版), 2014, 8(2): 34.

[6] 彭昕 . 腹腔镜与传统开腹手术治疗结肠癌的临床效果评价 [J]. 中国肛肠病杂志 , 2020, 40(6): 11-12.

[7] 杨易 , 王存川 , 龚瑾 , 等 . 腹腔镜手术与传统开腹手术对老年结肠癌患者血清炎性因子水平及远期疗效的影响 [J]. 疑难病杂志 , 2017, 16(7): 698-701, 705.

[8] 柯昌敏 , 王一玲 , 何韵彬 . 经肛肠减压后 3D 腹腔镜根治术治疗梗阻性结肠癌患者的临床效果 [J]. 中外医学研究 , 2020, 18(26): 171-173.

[9] 王玉颖 , 朱晓峰 , 薛玉玲 , 等 . 联合检测凝血 4 项和肿瘤标志物在结直肠癌中的临床意义和诊断价值 [J]. 现代肿瘤医学 , 2019, 27(4): 607-611.

[10] 林秋疃 . 腹腔镜微创术治疗直肠癌的临床疗效及其对患者血清肿瘤标志物水平的影响 [J]. 中国临床医生杂志 , 2018, 46(7): 818-821.

多囊卵巢综合征（polycysticovarysyndrome，PCOS）的临床主要表现为代偿性高胰岛素血症、胰岛素抵抗及高雄性激素血症等，并伴有月经周期不规律、不孕、多毛或痤疮等症状；同时 PCOS 的发病原因较为复杂，严重影响患者身心健康，甚至还会导致患者发生生殖功能障碍。临床中炔雌醇环丙孕酮是治疗 PCOS 的常见药物，其可通过抑制下丘脑–垂体促黄体生成素分泌，降低卵巢源性激素水平，从而改善高雄激素血症，但会使高胰岛素血症程度加重 [1]。二甲双胍可降低患者血糖水平，同时缓解高雄激素血症症状，且可使子宫内膜癌与心血管疾病的发生风险下降 [2]。本研究旨在探讨二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮对 PCOS 患者胰岛功能的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将桂林市妇幼保健院 2019 年 1 月至 2020 年 5 月收治的 96 例 PCOS 患者分为对照组（48 例）与研究组（48 例）。对照组患者年龄 21~38 岁，平均（28.11±3.53）岁；病程 1~3 年，平均（1.85±0.34）年；体质量指数（BMI）18~31 kg/m^2，平均（25.98±1.24）kg/m^2。研究组患者年龄 20~39 岁，平均（28.23±3.61）岁；病程 1~3 年，平均（1.86±0.40）年；BMI 17~32 kg/m^2，平均（26.02±1.20）kg/m^2。将两组患者年龄、病程、BMI 等进行对比，差异无统计学意义（P>0.05），组间具有可比性。纳入标准：符合《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》[3] 中的相关诊断标准者；经超声检查确诊为 PCOS 者；存在不同程度的月经不调、多毛、不孕等症状者等。排除标准：合并有先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征以及恶性肿瘤者；合并严重的心、肝、肾疾病及甲状腺功能异常等疾病者。本研究经桂林市妇幼保健院医学伦理委员会批准，患者对本研究内容与研究意义均知晓并签订知情同意书。

1.2 方法 对照组患者于月经第 5 天开始口服炔雌醇环丙孕酮片（上海信谊天平药业有限公司，国药准字 H20094005，规格：醋酸环丙孕酮 2 mg+ 炔雌醇 0.035 mg/ 片）治疗，0.035 mg/ 次，1 次 /d，连续用药 3 周后停药，下次月经来潮 5 d 后再次用药。研究组患者在对照组患者治疗的基础上加用盐酸二甲双胍片（石药集团欧意药业有限公司，国药准字 H20183289，规格：0.5 g/ 片）口服治疗，0.5 g/ 次，3 次 /d。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标 ①临床疗效。显效：治疗后患者临床症状基本消失或消失，超声检测显示其卵巢体积（卵巢体积 =0.523× 长径 × 左右径 × 前后径）、形态基本恢复正常；有效：治疗后患者各项症状有所改善，卵巢体积相比于治疗前缩小至少 50%，形态变化明显；无效：治疗后患者症状、卵巢体积与形态均未见明显好转，甚至愈加严重 [3]。总有效率 = 显效率 + 有效率。②胰岛功能。观察两组患者治疗前后空腹胰岛素（FINS）、胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）及胰岛素分泌指数（HOMA-β）水平，采用全自动分析仪检测 FINS 水平，计算稳态模型量：HOMA-β=FINS/FPG×20−3.5，HOMA-IR=FINS×FPG/22.5。③性激素水平。于患者治疗前后月经的第 2~5 天清晨留取空腹静脉血 5 mL，采用化学发光免疫分析法检测患者血清促卵泡激素（FSH）、促黄体生成素（LH）及睾酮（T）水平。④观察并统计两组患者肠胃道反应、头晕头痛、疲倦乏力等发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据，两组患者治疗前后胰岛功能、性激素水平为计量资料，以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用 t 检验；两组患者临床疗效、不良反应发生率为计数资料，以 [例 (%)] 表示，采用 χ^2 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 研究组患者临床疗效较对照组呈显著上升趋势，差异有统计学意义（P<0.05），见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	48	20(41.67)	18(37.50)	10(20.83)	38(79.17)
研究组	48	24(50.00)	21(43.75)	3(6.25)	45(93.75)
χ^2 值					4.360
P 值					<0.05

2.2 胰岛功能 治疗后两组患者 FINS、HOMA-IR、HOMA-β 水平均较治疗前显著降低，且研究组下降幅度较对照组显著增大，差异均有统计学意义（均 P<0.05），见表 2。

2.3 性激素水平 治疗后两组患者血清性激素（FSH、LH、T）水平均较治疗前显著降低，且研究组下降幅度较对照组显著增大，差异均有统计学意义（均 P<0.05），见表 3。

2.4 不良反应 研究组患者不良反应总发生率较对照组升高，但组间比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	肠胃道反应	头晕头痛	疲倦乏力	总发生
对照组	48	2(4.17)	1(2.08)	0(0.00)	3(6.25)
研究组	48	3(6.25)	1(2.08)	1(2.08)	5(10.41)
χ^2 值					0.136
P 值					>0.05

3 讨论

PCOS 是妇科常见内分泌异常疾病，胰岛素抵抗是诱发 PCOS 病理基础，受胰岛素抵抗影响，会加快卵巢受体

表 2　两组患者胰岛素功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FINS(mU/L)		HOMA-IR		HOMA-β	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	25.61±6.12	19.75±2.12*	3.21±0.44	2.13±0.33*	6.83±0.60	6.01±0.35*
研究组	48	25.56±6.11	15.07±2.06*	3.22±0.43	1.57±0.26*	6.84±0.57	5.13±0.37*
t 值		0.040	10.969	0.113	9.235	0.084	11.971
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，*P<0.05。FINS：空腹胰岛素；HOMA-IR：胰岛素抵抗指数；HOMA-β：胰岛素分泌指数。

表 3　两组患者性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FSH(U/L)		LH(U/L)		T(nmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	7.72±2.27	6.23±1.52*	15.11±2.79	12.34±1.45*	3.01±0.80	2.24±0.42*
研究组	48	7.75±2.30	5.01±1.48*	15.14±2.85	7.26±1.20*	2.99±0.79	1.58±0.34*
t 值		0.064	3.984	0.052	18.699	0.123	8.462
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，*P<0.05。FSH：促卵泡激素；LH：促黄体生成素；T：睾酮。

与经刺激后产生的促黄体生成素生成，导致雄激素增加，进而加重胰岛素抵抗严重程度，形成恶性循环。炔雌醇环丙孕酮是临床中治疗 PCOS 的常用药物，该药物属于一种雌激素与孕激素联合制剂，可抑制异常促性腺激素分泌、卵巢内雄激素生成，以及子宫内膜增生，并能调节月经，但单纯使用该药物治疗，效果并不理想 [4]。

作为一种胰岛素增敏剂，二甲双胍可降低患者血糖水平并使患者对胰岛素敏感度提升，用药后可减少胃肠道吸收葡萄糖总量，提升外周组织利用葡萄糖效率，利于降低血糖水平，从而调节胰岛素受体，改善患者代谢情况 [5-6]。本研究结果显示，研究组患者治疗后临床总有效率显著高于对照组；研究组患者 FINS、HOMA-IR、HOMA-β 水平较对照组均显著降低，两组患者不良反应总发生率比较，差异无统计学意义，提示二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗 PCOS，可有效改善患者胰岛功能，提高临床疗效，且不增加不良反应，安全性良好。

PCOS 患者的胰岛素升高，合成过多的 FSH，经负反馈调节下降，使正常卵泡选择及优势化发生障碍，加重患者病情；高胰岛素血症可直接作用于使下丘脑或垂体提高 LH 浓度增加，且胰岛素与 LH 发挥协同作用，促进雄激素合成，从而进一步加剧胰岛素抵抗，引起恶性循环；临床上通常通过测量血清 T 水平来诊断高雄激素血症，其水平越高说明病情越严重 [7]。二甲双胍与炔雌醇环丙孕酮应用于 PCOS 的治疗中，可发挥协同作用，使胰岛素抵抗状况减轻，并促进高雄激素血症的改善，使患者对胰岛素敏感度提升，进而缓解患者月经周期不规律、不孕、多毛等症状，同时还可调节患者内分泌代谢紊乱症状 [8]。本研究结果显示，研究组患者血清 FSH、LH、T 水平较对照组均显著降低，提示二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗 PCOS，可有效改善患者性激素水平，降低雄激素分泌，促进病情好转。

综上，二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗 PCOS，可有效改善患者胰岛素功能与性激素水平，提高临床疗效，且不增加不良反应，安全性良好，值得进一步推广研究。

参考文献

[1] 林琼林 . 坤泰胶囊联合炔雌醇环丙孕酮片和二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的临床研究 [J]. 现代药物与临床 , 2016, 31(3): 338-341.

[2] 孙培培 , 王桂花 , 高丹 . 二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征并不孕症的临床疗效及其对患者内分泌的影响 [J]. 安徽医药 , 2018, 22(3): 518-522.

[3] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组 . 多囊卵巢综合征中国诊疗指南 [J]. 中华妇产科杂志 , 2018, 53(1): 2-6.

[4] 张慧 , 王瑞玲 , 李群英 , 等 . 二甲双胍与炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征的疗效及对性激素 , 血糖水平的影响 [J]. 疑难病杂志 , 2016, 15(6): 621-624.

[5] 王璐 , 许艳茹 , 段莉华 , 等 . 二甲双胍结合炔雌醇环丙孕酮片对多囊卵巢综合征妇女内分泌的影响 [J]. 实用临床医药杂志 , 2017, 21(15): 95-97.

[6] 丁林丽 , 邬巧霞 . 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征的临床疗效 [J]. 中国妇幼保健 , 2018, 33(2): 439-440.

[7] 刘丽学 , 郑健 , 托娅 . 二甲双胍联合达英 -35 治疗多囊卵巢综合征及对辅助生殖技术结局的影响 [J]. 川北医学院学报 , 2018, 33(5): 676-680.

[8] 汤孝优 , 伍绍铮 , 廖勇 , 等 . 二甲双胍联合达英 -35 对多囊卵巢综合征合并糖代谢异常患者糖代谢及卵巢功能的影响 [J]. 华南国防医学杂志 , 2017, 31(2): 80-83, 96.