

# 二甲双胍联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征不孕症患者的疗效分析

崔娟

(北京华博医院生殖科, 北京 100079)

**摘要:** **目的** 分析二甲双胍联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床疗效及其对患者糖脂代谢、性激素、血清脂联素 (APN)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 水平的影响。**方法** 选取北京华博医院 2019 年 2 月至 2021 年 2 月收治的 84 例多囊卵巢综合征不孕症患者作为研究对象, 根据随机数字表法分为两组, 每组 42 例。对照组患者使用来曲唑治疗, 观察组患者使用二甲双胍联合来曲唑治疗, 均治疗 3 个月。对比两组患者治疗 3 个月后临床疗效, 治疗前与治疗 3 个月后糖脂代谢指标、性激素指标及血清 APN、MCP-1、IGF-1 水平的变化。**结果** 观察组患者治疗 3 个月后, 其临床总有效率为 95.24%, 高于对照组的 80.95%; 与治疗前比, 治疗 3 个月后两组患者空腹血糖 (FBG)、三酰甘油 (TG)、糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>)、总胆固醇 (TC)、血清黄体生成激素 (LH)、雌二醇 (E<sub>2</sub>)、卵泡刺激素 (FSH) 及血清 MCP-1、IGF-1 水平均降低, 且观察组低于对照组, 而血清 APN 水平均升高, 且观察组高于对照组 (均  $P < 0.05$ )。**结论** 二甲双胍联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床疗效显著, 同时可改善患者糖脂代谢、性激素水平, 调节相关细胞因子。

**关键词:** 多囊卵巢综合征不孕症; 二甲双胍; 来曲唑; 糖脂代谢; 性激素; 脂联素; 单核细胞趋化蛋白-1; 胰岛素样生长因子-1

中图分类号: R711.75

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.03.0013.04

## Efficacy analysis of Metformin combined with Letrozole in the treatment of infertility patients with polycystic ovary syndrome

CUI Juan

(Department of Reproduction, Beijing Huabo Hospital, Beijing 100079, China)

**Abstract: Objective** To analyze the clinical efficacy of Metformin combined with Letrozole in the treatment of infertility with polycystic ovary syndrome and its effects on glucose and lipid metabolism, sex hormones, serum adiponectin (APN), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1). **Methods** A total of 84 infertility patients with polycystic ovary syndrome admitted to Beijing Huabo Hospital from February 2019 to February 2021 were selected as the research objects, they were divided into two groups according to random number table method, 42 cases in each group. Patients in the control group were treated with Letrozole, and the patients in the observation group were treated with Metformin combined with Letrozole, all patients were treated for 3 months. The clinical efficacy 3 months after treatment, the changes of glucose and lipid metabolism indexes, sex hormone and serum APN, MCP-1 and IGF-1 levels before and 3 months after treatment of patients were compared between two groups. **Results** The total clinical effective rate of patients in the observation group 3 months after treatment was 95.24%, which was higher than that 80.95% of patients in the control group; compared with before treatment, fasting blood glucose (FBG), triglyceride (TG), glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), total cholesterol (TC), serum luteinizing hormone (LH), estradiol (E<sub>2</sub>), follicle stimulating hormone (FSH) and serum MCP-1 and IGF-1 levels 3 months after treatment of patients in the two groups decreased, the observation group was lower than the control group; while the serum APN levels of patients in the two groups

**作者简介:** 崔娟, 大学专科, 主治医师, 研究方向: 不孕症, 生殖内分泌疾病的诊疗。

- 口腔正畸学杂志, 2013, 20(3): 160-162.
- [8] 李海峰. 窝沟封闭剂联合含氟涂料对乳牙龋病预防控制的临床观察 [J]. 河北医药, 2018, 40(16): 2513-2515.
- [9] 李伯琦, 闫磊, 张轶婕, 等. 儿童乳磨牙龋不同修复方式的临床疗效比较 [J]. 临床口腔医学杂志, 2018, 34(10): 602-605.
- [10] 陈丽丽, 梁会岭. 非创修复结合心理护理疗法在儿童乳牙龋齿中的应用 [J]. 武警后勤学院学报 (医学版), 2020, 29(1): 56-58.
- [11] 艾冬梅, 邵玉卿. 非创伤性充填技术治疗小儿龋齿的临床效果观察 [J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(2): 207-210.
- [12] 张谦明, 周建. 排龈术对楔状缺损充填修复后龈沟液中炎症因子水平的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(21): 33-36.
- [13] 张立娜, 朱利娟. 非创伤性修复治疗儿童乳牙龋齿对牙周及龈沟液炎症因子水平的影响 [J]. 中国药物与临床, 2021, 21(7): 1116-1118.

increased, the observation group was higher than the control group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Metformin combined with Letrozole has significant clinical efficacy in the treatment of infertility patients with polycystic ovary syndrome, which can improve the glucose and lipid metabolism, sex hormone levels and regulate the correlating cytokines.

**Keywords:** Infertility with polycystic ovary syndrome; Metformin; Letrozole; Glucose and lipid metabolism; Sex hormones; Monocyte chemotactic protein-1; Insulin-like growth factor-1

临床研究证实,多囊卵巢综合征不孕症是由于长期体内的激素分泌异常与代谢功能紊乱引起患者出现长期处于高雄性激素、胰岛素抵抗及无排卵等症状的妇科疾病<sup>[1]</sup>。同时也有研究表明,大多数的多囊卵巢综合征不孕症患者存在糖脂代谢异常和胰岛素抵抗的表现,而且肥胖人群会进一步促进卵巢分泌相关激素,从而加重多囊卵巢综合征不孕症患者的临床症状<sup>[2]</sup>。目前临床针对多囊卵巢综合征不孕症的主要治疗手段是药物治疗,而药物的作用是通过调节体内糖脂代谢、激素水平,改善其自身生理功能,起到促排卵的作用<sup>[3]</sup>。临床常见治疗多囊卵巢综合征不孕症的药物有他莫昔芬、来曲唑及氯米芬、克罗米芬等,有医学研究表明,来曲唑在治疗多囊卵巢综合征不孕症中效果显著,主要作用是促排卵,但是单独使用该药对糖脂代谢异常的患者作用效果不佳<sup>[4]</sup>。二甲双胍作为降糖药物,在调节体内的糖代谢、提高自身胰岛素的敏感性方面具有重要作用,因此两者联合治疗临床效果更佳<sup>[5]</sup>。基于此,本研究主要探讨采用二甲双胍联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征不孕症患者的临床疗效及对糖脂代谢、性激素、血清脂联素(APN)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将北京华博医院2019年2月至2021年2月收治的84例多囊卵巢综合征不孕症患者,根据随机数字表法分为对照组和观察组,各42例。对照组患者年龄23~38岁,平均 $(27.18 \pm 1.21)$ 岁;婚后不孕时间1~6年,平均 $(3.19 \pm 1.02)$ 年;体质量指数(BMI)26~36 kg/m<sup>2</sup>,平均 $(30.38 \pm 2.09)$ kg/m<sup>2</sup>。观察组患者年龄22~37岁,平均 $(27.21 \pm 1.18)$ 岁;婚后不孕时间1~7年,平均 $(3.21 \pm 0.98)$ 年;BMI 27~37 kg/m<sup>2</sup>,平均 $(30.42 \pm 2.12)$ kg/m<sup>2</sup>。两组患者年龄、病程、BMI、婚后不孕时间等资料对比,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》<sup>[6]</sup>中的相关诊断标准者;高雄激素临床表现或高雄激素血症者;初潮后月经稀发持续至少2年或闭经者;女性患者有生育需求且配偶精液均正常者;超声下卵巢多囊样改变者;近3个月时间未使用激素或影响胰岛素分泌药物者等。排除标准:对本次所用药物存在过敏反应者;合并其他脏器功能损伤或内分泌系统疾病者;合并生殖系统其他疾病或因配偶问题所导致的

不孕者;本身存在糖尿病和(或)服用其他降血糖药物者等。患者及家属均签署知情同意书,且北京华博医院医学伦理委员会已批准本研究。

**1.2 治疗方法** 对照组患者给予来曲唑片(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20133109,规格:2.5 mg/片)口服治疗,于月经周期第5天或者撤退性出血时开始服用,5 mg/次,1次/d,连续服用5 d。疗程结束后,在阴道B超检测下观察卵泡直径和子宫内膜发育情况,在卵泡成熟后,给予10 000 IU注射用绒促性素(马鞍山丰原制药有限公司,国药准字H34023586,规格:500 IU)肌肉注射,促进排卵,48 h后,经B超确认排卵情况,1个月经周期为1个治疗疗程,连续治疗3个疗程。观察组患者在对照组基础上,于月经周期第3天或撤退性出血时联合盐酸二甲双胍缓释片(山东司邦得制药有限公司,国药准字H20060230,规格:0.5 g/片)口服,0.5 g/次,3次/d,持续治疗3个月。治疗期间若确认妊娠,则立即停药。

**1.3 观察指标** ①临床疗效,治疗3个月后参考《多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识》<sup>[7]</sup>中的疗效判定标准,显效:卵巢形态、大小恢复正常,性激素水平、糖脂代谢水平也基本正常;有效:卵巢形态趋于正常,卵巢体积缩小>50%但未恢复正常,性激素水平、糖脂代谢水平得到明显改善;无效:卵巢形态与大小、性激素水平、糖脂代谢水平均未见明显变化。总有效率=显效率+有效率。②糖脂代谢水平,抽取两组患者治疗前与治疗3个月后清晨空腹静脉血5 mL,以3 000 r/min的转速离心10 min后分离血清,使用全自动生化分析仪对患者的糖脂水平进行测定,主要包括:糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)。③两组患者治疗前与治疗3个月后性激素水平,血液采集、血清制备方法同②,采用化学发光法对血清黄体生成激素(LH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)、卵泡刺激素(FSH)水平进行检测。④两组患者治疗前与治疗3个月后血清APN、MCP-1、IGF-1水平,血液采集、血清制备方法同②,采用酶联免疫吸附实验法对血清APN、MCP-1、IGF-1水平进行检测。

**1.4 统计学方法** 使用SPSS 23.0统计软件分析数据,计量资料(糖脂代谢指标、性激素指标、以及血清APN、MCP-1、IGF-1水平)与计数资料(临床疗效总有效率)分

别以 $(\bar{x} \pm s)$ 、[例(%)]表示,两组间比较分别采用 $t$ 与 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床疗效** 治疗3个月后两组患者临床总有效率分别为95.24%、80.95%,经比较,观察组比对照组高,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        | 42 | 14(33.33) | 20(47.62) | 8(19.05) | 34(80.95) |
| 观察组        | 42 | 25(59.52) | 15(35.71) | 2(4.76)  | 40(95.24) |
| $\chi^2$ 值 |    |           |           |          | 4.086     |
| $P$ 值      |    |           |           |          | <0.05     |

**2.2 脂质代谢指标** 两组患者治疗3个月后HbA<sub>1c</sub>、FBG、TG、TC水平与治疗前比均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),见表2。

**2.3 性激素指标** 治疗3个月后两组患者血清LH、E<sub>2</sub>、FSH水平与治疗前比均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),见表3。

**2.4 血清APN、MCP-1、IGF-1水平** 治疗3个月后两组患者血清APN水平与治疗前比均升高,且观察组高于对照组;而血清MCP-1、IGF-1水平均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),见表4。

## 3 讨论

多囊卵巢综合征不孕症的临床发病机制较为复杂,主要与人体多系统的生理和病理因素相关,常见的有内分泌系统、自身免疫系统、血液系统等障碍,最终引起激素和代谢水平的改变<sup>[8]</sup>。目前临床上对多囊卵巢综合征不孕症患者的性激素轴机制较为认同,主要是由于人体下丘脑-垂体-性腺轴在激素调节方面发生紊乱,因而导致一系列的临床表现,影响患者生活质量<sup>[9]</sup>。来曲唑属于芳香化酶抑制剂,其主要是通过竞争性抑制芳香化酶,达到抑制雌激素的作用,也可发挥下丘脑对雌激素的负反馈作用,相对减弱之后,减少LH激素分泌,达到促排卵的效果,但单独使用不佳,容易产生胰岛素抵抗,需与其他药物进行联合治疗<sup>[10-11]</sup>。

二甲双胍是临床上常用的降糖药物,通过抑制肝糖

表2 两组患者脂质代谢指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | HbA <sub>1c</sub> (%) |            | FBG(mmol/L) |            | TC(nmol/L) |            | TG(nmol/L) |            |
|-------|----|-----------------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|       |    | 治疗前                   | 治疗后        | 治疗前         | 治疗后        | 治疗前        | 治疗后        | 治疗前        | 治疗后        |
| 对照组   | 42 | 8.59±1.72             | 5.31±1.10* | 8.59±0.81   | 5.82±0.47* | 5.61±0.23  | 4.13±0.22* | 2.11±0.39  | 1.82±0.23* |
| 观察组   | 42 | 8.62±1.68             | 4.79±1.07* | 8.63±0.78   | 4.59±0.23* | 5.58±0.26  | 3.52±0.12* | 2.08±0.43  | 1.51±0.32* |
| $t$ 值 |    | 0.081                 | 2.196      | 0.231       | 15.234     | 0.560      | 15.775     | 0.335      | 5.098      |
| $P$ 值 |    | >0.05                 | <0.05      | >0.05       | <0.05      | >0.05      | <0.05      | >0.05      | <0.05      |

注:与治疗前比,\* $P < 0.05$ 。HbA<sub>1c</sub>:糖化血红蛋白;FBG:空腹血糖;TC:总胆固醇;TG:三酰甘油。

表3 两组患者性激素指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | LH(U/L)    |             | E <sub>2</sub> (pmol/L) |              | FSH(U/L)  |            |
|-------|----|------------|-------------|-------------------------|--------------|-----------|------------|
|       |    | 治疗前        | 治疗后         | 治疗前                     | 治疗后          | 治疗前       | 治疗后        |
| 对照组   | 42 | 15.97±1.31 | 13.02±1.85* | 192.89±11.72            | 171.24±7.98* | 5.82±1.61 | 4.08±1.49* |
| 观察组   | 42 | 16.13±1.27 | 8.11±1.21*  | 193.05±11.68            | 165.32±5.28* | 5.78±1.59 | 3.01±1.13* |
| $t$ 值 |    | 0.568      | 14.395      | 0.063                   | 4.010        | 0.115     | 3.708      |
| $P$ 值 |    | >0.05      | <0.05       | >0.05                   | <0.05        | >0.05     | <0.05      |

注:与治疗前比,\* $P < 0.05$ 。LH:黄体生成激素;E<sub>2</sub>:雌二醇;FSH:卵泡刺激素。

表4 两组血清APN、MCP-1、IGF-1水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | APN(mg/L) |            | MCP-1(pg/mL) |               | IGF-1(ng/L) |            |
|-------|----|-----------|------------|--------------|---------------|-------------|------------|
|       |    | 治疗前       | 治疗后        | 治疗前          | 治疗后           | 治疗前         | 治疗后        |
| 对照组   | 42 | 3.59±1.31 | 5.43±2.06* | 389.69±20.38 | 257.39±17.56* | 0.42±0.14   | 0.31±0.11* |
| 观察组   | 42 | 3.63±1.27 | 6.48±2.43* | 390.06±20.43 | 185.86±16.24* | 0.45±0.13   | 0.21±0.09* |
| $t$ 值 |    | 0.142     | 2.136      | 0.083        | 19.381        | 0.018       | 4.560      |
| $P$ 值 |    | >0.05     | <0.05      | >0.05        | <0.05         | >0.05       | <0.05      |

注:与治疗前比,\* $P < 0.05$ 。APN:脂联素;MCP-1:单核细胞趋化蛋白-1;IGF-1:胰岛素样生长因子-1。



原的异生作用促进肠道对葡萄糖的吸收和转运,同时加快外周组织利用和转化葡萄糖,从而达到调节糖脂代谢的作用<sup>[12]</sup>。研究表明,二甲双胍可经参与腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)活性,参与糖代谢的路径,纠正脂质代谢紊乱,清除肝细胞脂质,从而降低血脂水平<sup>[13-14]</sup>。同时,二甲双胍可增强外周组织对胰岛素的敏感性,调节下丘脑-垂体-性腺轴,使患者机体内血清雄性激素水平降低,而与来曲唑联合使用能够有效改善体内的性激素水平,增强来曲唑的利用率,从而达到治疗多囊卵巢综合征不孕症的作用<sup>[15-16]</sup>。本研究中,观察组患者临床总有效率高于对照组,HbA<sub>1c</sub>、FBG、TG、TC及血清LH、E<sub>2</sub>、FSH水平均低于对照组,提示采用二甲双胍联合来曲唑进行治疗多囊卵巢综合征不孕症患者,能够有效改善患者胰岛素抵抗,调节糖脂代谢指标,治疗效果显著。

血清APN通过增加胰岛素的敏感性而改善胰岛素抵抗;MCP-1可激活体内的单核细胞,使体内的脂肪组织中产生大量的巨噬细胞堆积,从而参与胰岛素抵抗;IGF-1可增加卵巢募集数目,起到影响优势卵泡的形成的作用<sup>[17-18]</sup>。本研究中,治疗3个月后观察组患者血清APN水平比对照组高,血清MCP-1、IGF-1水平比对照组低,提示二甲双胍联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征不孕症,能够有效调节患者机体内细胞因子,从而达到促进排卵的目的。分析原因在于,二甲双胍属于一种胰岛素增敏剂,可降低肝葡萄糖合成,增加肌肉外周组织对胰岛素的敏感性,从而提高患者体内血清APN水平<sup>[19]</sup>;且二甲双胍可减弱卵泡细胞内颗粒细胞功能,促进卵泡发育所需促性腺激素量减少,降低血清MCP-1、IGF-1水平,利于卵泡的发育<sup>[20]</sup>。

综上,二甲双胍联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床疗效显著,同时可改善患者糖脂代谢水平、性激素水平,调节细胞因子,促进卵泡发育,值得临床推广。

## 参考文献

- [1] COSTELLO M, GARAD R, HART R, et al. A review of first line infertility treatments and supporting evidence in women with polycystic ovary syndrome[J]. Med Sci, 2019, 7(9): 95.
- [2] 郁从秀,芮茂社,赵馨.来曲唑、炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍治疗耐克罗米芬性多囊卵巢综合征60例[J].安徽医药,2020,24(5): 999-1002.
- [3] 邹建平,陈颖,李圣贤,等.多囊卵巢综合征患者不同雄激素指标与血脂和糖脂代谢的相关性研究[J].医学研究杂志,2017,46(9): 171-174.
- [4] 张婷婷.来曲唑联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕症的效果观察[J].现代诊断与治疗,2021,32(8): 1227-1228.
- [5] 舒静.来曲唑联合二甲双胍对PCOS不孕症患者性激素及排卵率的影响[J].现代诊断与治疗,2020,31(8): 1221-1222.
- [6] 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.
- [7] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组.多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识[J].中华妇产科杂志,2008,43(7): 553-555.
- [8] 任玮玮,孙林.来曲唑联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床疗效观察[J].中国医师进修杂志,2020,43(8): 741-744.
- [9] 齐新宇,庞艳莉,乔杰.多囊卵巢综合征代谢异常的研究进展[J].中华医学杂志,2016,96(9): 747-749.
- [10] 刘坚,艾松.来曲唑联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征不孕的临床疗效分析[J].中国现代药物应用,2018,12(2): 3-5.
- [11] 武雁,黄艳红,滑玮,等.二甲双胍与来曲唑联合治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床效果观察[J].四川生理科学杂志,2017,39(1): 22-24.
- [12] 王金英,罗涛,王晓霞,等.来曲唑联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者血清胃生长素、性激素及血脂水平的影响及其临床疗效[J].现代生物医学进展,2017,17(16): 3103-3106, 3151.
- [13] 张喜梅,马国芳.克罗米芬联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者外周血T细胞亚群及氧化应激水平的影响[J].山东医药,2017,57(12): 88-90.
- [14] 胡淑国,苏冠明,王芸,等.二甲双胍对2型糖尿病患者骨骼肌腺苷酸活化蛋白激酶 $\alpha$ 表达和活性的影响[J].中国医师杂志,2019,21(9): 1363-1366.
- [15] 丁燕.来曲唑联合二甲双胍对多囊卵巢综合征不孕患者性激素水平、排卵率及妊娠率的影响[J].河南医学研究,2020,29(1): 126-127.
- [16] 李春梅,李娟.二甲双胍联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征对患者子宫内膜容受性及性激素水平影响[J].中国计划生育学杂志,2020,28(6): 843-846.
- [17] 任春琼,肖涌,李毅,等.二甲双胍对多囊卵巢综合征患者性激素水平、胰岛素抵抗及相关指标的影响[J].中国药房,2016,27(27): 3791-3793, 3794.
- [18] 樊增科,陈艳林.来曲唑联合炔雌醇环丙孕酮片对多囊卵巢综合征所致不孕患者血清MCP-1、AMH水平及促排卵情况的影响[J].中国妇幼保健,2021,36(22): 5252-5254.
- [19] 刘妮,皮丹,刘春梅.百令胶囊联合炔雌醇环丙孕酮、二甲双胍对多囊卵巢综合征患者脂代谢、胰岛素抵抗的影响[J].海南医学院学报,2018,24(2): 224-227.
- [20] 许燕丽,韩燕.二甲双胍治疗胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征疗效分析及其对血清MCP-1的影响[J].中国临床医生,2013,41(12): 55-57.