

屈螺酮炔雌醇与炔雌醇环丙孕酮治疗 多囊卵巢综合征患者的疗效比较

林楠, 孔紫靖, 袁玲

(南方医科大学附属小榄人民医院妇科, 广东 中山 528415)

摘要: **目的** 探讨应用屈螺酮炔雌醇与炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征(PCOS)患者胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、体质指数(BMI)、腰臀比(WHR)及性激素水平的影响。**方法** 回顾性分析2019年1月至2021年3月南方医科大学附属小榄人民医院收治的128例PCOS患者的临床资料,根据治疗方法不同将其分为A组和B组,各64例,其中A组患者采用炔雌醇环丙孕酮治疗,B组患者则采用屈螺酮炔雌醇治疗,两组患者均连续治疗3个周期。比较两组患者治疗后排卵情况,治疗前与治疗后HOMA-IR、BMI、WHR及性激素水平变化,以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗后B组患者排卵率显著高于A组;与治疗前比,治疗后两组患者HOMA-IR、BMI、WHR及血清促卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)水平均显著降低,且B组显著低于A组,而血清性激素结合球蛋白(SHBG)水平显著升高,且B组显著高于A组(均 $P<0.05$);治疗期间两组患者不良反应总发生率对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 应用屈螺酮炔雌醇治疗PCOS患者,其治疗效果显著,可改善患者性激素水平,降低HOMA-IR、BMI、WHR指标水平,同时不会增加不良反应的发生,安全性良好。

关键词: 多囊卵巢综合征;屈螺酮炔雌醇;炔雌醇环丙孕酮;性激素;胰岛素抵抗指数

中图分类号: R711.75

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.05.0049.03

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是妇科常见的一种疾病,该病也是引起女性不孕的关键因素,患者常伴有糖脂代谢异常和胰岛素抵抗的表现。炔雌醇环丙孕酮是常见的抗雄激素药物,其中含有炔雌醇成分,可调节月经周期、促进排卵^[1]。但相关研究表明,炔雌醇环丙孕酮给药后的作用有限,同时患者也容易出现恶心、呕吐等不良反应,影响患者治疗依从性^[2]。屈螺酮炔雌醇属于避孕药,可调节体内性激素水平,促进排卵,并改变子宫内膜形态与功能,且药物的不良反应较少^[3]。基于此,本研究探讨了屈螺酮炔雌醇与炔雌醇环丙孕酮对PCOS患者胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、体质指数(BMI)、腰臀比(WHR)及性激素水平的影响,现详细报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年1月至2021年3月南方医科大学附属小榄人民医院收治的128例PCOS患者的临床资料,根据治疗方法不同将其分为A组和B组,各64例。A组患者年龄21~37岁,平均 (28.95 ± 1.39) 岁;不孕年限1~7年,平均 (4.85 ± 0.63) 年。B组患者年龄22~37岁,平均 (29.12 ± 1.42) 岁;不孕年限2~7年,平均 (4.81 ± 0.62) 年。两组患者年龄与不孕年限比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间可进行对比分析。纳入标准:符合《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[4]中的相

关诊断标准者;对屈螺酮炔雌醇、炔雌醇环丙孕酮无过敏反应者;高雄激素临床表现或高雄激素血症者;近3个月未使用过影响胰岛素分泌药物或其他激素者等。排除标准:合并严重肝肾损伤者;存在糖尿病或正在服用其他降血糖药物者;合并其他生殖系统障碍者等。本研究经南方医科大学附属小榄人民医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方法 于月经来潮第5天给予A组患者炔雌醇环丙孕酮片(Bayer Weimar GmbH und Co. KG,注册证号H20170209,规格:醋酸环丙孕酮2 mg和炔雌醇0.035 mg)口服治疗,1片/次,1次/d。B组患者采用屈螺酮炔雌醇治疗,于月经来潮第1天口服屈螺酮炔雌醇片(II)(Bayer Weimar GmbH und Co. KG,注册证号H20140972,规格:炔雌醇0.020 mg和屈螺酮3.000 mg)治疗,1片/次,1次/d。两组患者均持续给药3个周期。两组患者治疗期间,经阴道B超检查卵泡发育情况,当卵泡直径 ≥ 18 mm时,注射5 000~10 000 U促绒毛膜性腺激素,嘱咐患者在24 h内进行性生活,36 h后采取B超检测排卵情况,若是未妊娠重复促排卵2个月经周期。此外,还应指导患者在治疗期间需注意清淡饮食,可进食丰富蛋白质和高维生素的食物,注意多休息,若是条件允许则可停止工作,保持身心良好状态,避免杂事烦扰。

1.3 观察指标 ①比较两组患者治疗后排卵情况。采取

阴道B超检查,若检查显示患者优势卵泡缩小50%或者消失,轮廓清晰卵泡未见回声区或者消失,卵泡壁塌陷则属于排卵成功。②比较两组患者治疗前后HOMA-IR、BMI、WHR水平。采集两组患者空腹静脉血4 mL,分为两份,其中一份采用血糖仪检测患者空腹血糖,另一份血样,以3 000/min的转速离心15 min后分离血清,采用酶联免疫法检测空腹胰岛素,计算HOMA-IR, $HOMA-IR = \text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖} / 22.5$, $BMI = \text{体质量 (kg)} / \text{身高}^2 (\text{m}^2)$, 腰臀比 = 腰围 / 臀围。③比较两组患者治疗前后性激素指标水平。血液采集方法与血清制备方法同②,采用化学发光免疫法测定血清促卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)水平,采用酶联免疫吸附实验法检测血清性激素结合球蛋白(SHBG)水平。④统计两组患者治疗期间发生的不良反应情况,主要包括恶心呕吐、腹痛、头晕等。

1.4 统计学方法 使用SPSS 21.0统计软件分析数据,计量资料与计数资料分别以 $(\bar{x} \pm s)$ 、[例(%)]表示,两组间比较分别采用 t 与 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 排卵情况 治疗后B组患者排卵率为54.69%(35/64),显著高于A组的32.81%(21/64),差异有统计学意义($\chi^2 = 6.222, P < 0.05$)。

2.2 HOMA-IR、BMI、WHR水平 与治疗前比,治疗后两组患者HOMA-IR、BMI、WHR水平均显著降低,且B组显著低于A组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者HOMA-IR、BMI、WHR指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HOMA-IR		BMI(kg/m ²)		WHR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	64	3.64 ± 0.81	2.71 ± 0.68*	26.18 ± 1.58	23.41 ± 1.43*	0.94 ± 0.13	0.85 ± 0.08*
B组	64	3.66 ± 0.82	1.56 ± 0.61*	26.25 ± 1.55	22.25 ± 1.25*	0.93 ± 0.13	0.76 ± 0.06*
t 值		0.139	10.071	0.253	4.886	0.435	7.200
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。HOMA-IR:胰岛素抵抗指数;BMI:体质量指数;WHR:腰臀比。

表2 两组患者性激素指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FSH(mIU/L)		LH(mIU/L)		E_2 (pg/mL)		SHBG(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
A组	64	8.54 ± 1.44	6.23 ± 1.03*	14.51 ± 1.63	10.62 ± 1.42*	84.96 ± 7.22	70.32 ± 5.12*	15.58 ± 1.55	22.41 ± 2.41*
B组	64	8.52 ± 1.43	4.66 ± 0.78*	14.45 ± 1.62	8.71 ± 1.21*	84.45 ± 7.15	51.34 ± 4.52*	15.62 ± 1.56	34.62 ± 3.23*
t 值		0.079	9.721	0.209	8.190	0.402	22.232	0.146	24.238
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。FSH:促卵泡生成素;LH:黄体生成素; E_2 :雌二醇;SHBG:性激素结合球蛋白。

2.3 性激素指标 与治疗前比,治疗后两组患者血清FSH、LH、 E_2 水平均显著降低,且B组显著低于A组;而血清SHBG水平显著升高,且B组显著高于A组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表2。

2.4 不良反应 治疗期间B组患者不良反应总发生率为3.13%,低于A组的4.69%,但经比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	例数	恶心呕吐	腹痛	失眠	总发生
A组	64	1(1.56)	1(1.56)	1(1.56)	3(4.69)
B组	64	1(1.56)	1(1.56)	0(0.00)	2(3.13)
χ^2 值					0.000
P 值					>0.05

3 讨论

PCOS属于常见的生殖内分泌代谢疾病,其典型表现主要是持续无排卵、卵巢多囊改变等,部分伴胰岛素抵抗和肥胖等情况。相关研究表明,机体胰岛素水平同PCOS患者发病关系紧密,主要是较高的胰岛素水平可刺激FSH合成,且胰岛素抵抗可上调LH分泌水平,影响卵泡正常发育,导致不孕,因此在对PCOS患者调节性激素水平的同时也需关注胰岛素抵抗的改善^[5]。炔雌醇环丙孕酮是一种口服避孕药,主要作用是调节体内性激素水平,抑制排卵,而随着临床研究进一步深入,发现炔雌醇环丙孕酮对患者机体内胰岛素抵抗的改善效果有限,因此需要探究更有效的药物^[6]。

屈螺酮炔雌醇属于第四代复方口服避孕药,其中屈螺酮属于17- α 螺甾内酯类衍生物,具有抗雄激素和对抗盐

皮质激素的活性的作用；炔雌醇可抑制卵巢与肾上腺释放的雄激素^[7-8]。伴随PCOS患者血清性激素的改变，患者的BMI、WHR指标水平会有所升高，使得病情进一步加重，影响患者生活质量。屈螺酮炔雌醇可减轻机体水、钠潴留，避免患者体质量的快速增长，也可促进排卵^[9]；同时药物也能提高周围组织胰岛素敏感性，促进肌肉对葡萄糖的利用和摄取，有效降低患者胰岛素^[10]。本研究结果显示，治疗后B组患者排卵率显著高于A组，HOMA-IR、BMI、WHR指标水平均显著低于A组，提示屈螺酮炔雌醇治疗PCOS患者，可减轻患者体质量，显著提高排卵率，改善胰岛素抵抗。

PCOS患者发病时会出现代谢紊乱现象，同时造成体内雌激素和孕激素分泌异常，使血清FSH、LH、E₂等性激素指标水平明显升高^[11]；SHBG属于运输性激素的载体，PCOS患者体内胰岛素水平升高，会抑制肝脏SHBG的合成，使其水平降低^[12]。屈螺酮炔雌醇是常用口服避孕药，可明显抑制患者体内孕激素，调节激素分泌，使内分泌与代谢恢复正常，显著降低性激素水平^[13-14]。此外，屈螺酮炔雌醇是屈螺酮和炔雌醇的复合药物，其中屈螺酮能反馈抑制促性激素释放，降低LH水平，抑制卵巢与肾上腺释放雄激素；同时屈螺酮具有高效的抗雄激素作用，与炔雌醇复合连用有效提升分泌激素的调节效果，维持代谢、内分泌正常和稳定，减少不良反应的发生^[15-16]。本研究结果显示，治疗后，B组患者血清FSH、LH、E₂水平均显著低于对照组，血清SHBG水平显著高于A组，但两组患者不良反应比较，差异无统计学意义，提示屈螺酮炔雌醇治疗PCOS患者可明显调节性激素水平，减少不良反应的发生。

综上，屈螺酮炔雌醇治疗PCOS患者，可提高患者排卵率，降低BMI、WHR及HOMA-IR水平，调节性激素水平，且安全性良好。但本研究也存在一定的局限性，样本量较小，且也属于单中心研究，因此后续需扩大样本量并开展多中心研究，为临床治疗提供有利参考借鉴。

参考文献

- [1] LEELAPHIWAT S, JONGWUTIWES T, LERTVIKOOL S, et al. Comparison of desogestrel/ethinyl estradiol plus spironolactone versus cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial[J]. J Obstet Gynaecol Re, 2015, 41(3): 402-410.
- [2] SAHU A, TRIPATHY P, MOHANTY J, et al. Doppler analysis of ovarian stromal blood flow changes after treatment with metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial[J]. J Gynecol Obstet Hum, 2018, 48(5): 335-339.
- [3] 李萍, 曾晓琴, 何耀娟, 等. 屈螺酮炔雌醇片(II)联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征临床研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(13): 7-10.
- [4] 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.
- [5] MHAO N S, HADI N R, JAMIL D A, et al. A comparative study to illustrate the benefits of using ethinyl estradiol-cyproterone acetate over metformin in patients with polycystic ovarian syndrome[J]. Diabetes Metab Syndr, 2016, 10(1): 95-98.
- [6] 蔡莹莹, 阮青青, 张佳美. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗后促排卵方案对多囊卵巢综合征不孕患者的疗效观察[J]. 浙江医学, 2020, 42(4): 382-385.
- [7] 谢亚莉, 韦丽花, 王平. 二甲双胍联合屈螺酮炔雌醇片对青春期末多囊卵巢综合征患者症状改善及血清性激素水平的影响[J]. 中国处方药, 2020, 18(8): 127-128.
- [8] 张盼兮, 朱莉, 王美芬, 等. 优思明对多囊卵巢综合征患者血脂代谢、性激素水平及症状改善情况[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(1): 142-145.
- [9] 任保辉, 谢芸, 刘永霞. 屈螺酮炔雌醇联合体重指数干预治疗青年多囊卵巢综合征疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(11): 1652-1653.
- [10] 晁晶, 戴峻, 张斌, 等. 屈螺酮炔雌醇片治疗多囊卵巢综合征的效果观察[J]. 海峡药学, 2019, 31(5): 225-226.
- [11] 应露, 应晓莹, 施丽, 等. 中药瓜石汤联合来曲唑对多囊卵巢综合征不孕患者LH、FSH及E₂的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(3): 113-115.
- [12] 郭锐. 达英-35联合绒毛膜促性腺激素治疗多囊卵巢综合征患者的效果及对血清OC、SHBG水平的影响[J]. 中国医药导刊, 2018, 20(12): 741-746.
- [13] BATTAGLIA C, MANCINI F, FABBRI R, et al. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk in young patients treated with drospirenone-ethinylestradiol or contraceptive vaginal ring. A prospective, randomized, pilot study[J]. Fertil Steril, 2020, 94(4): 1417-1425.
- [14] CINAR N, HARMANCI A, BAYARAKTAR 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.
- [15] 黄卡立, 蒋凤艳, 覃钰芹, 等. 屈螺酮炔雌醇复合片治疗多囊卵巢综合征临床应用研究[J]. 河北医学, 2016, 22(1): 52-55.
- [16] 杨凤玲. 复方玄驹胶囊联合屈螺酮炔雌醇对多囊卵巢综合征患者血清性激素水平及子宫内膜厚度的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2021, 32(7): 831-833.