

• 妇科病专题

二甲双胍对多囊卵巢综合征患者的临床疗效观察

刘倩岚, 吴群*

(上海市奉贤区奉城医院妇产科, 上海 201411)

【摘要】目的 探讨二甲双胍对多囊卵巢综合征患者性激素、糖脂代谢、胰岛细胞功能的影响及预后改善情况, 为临床治疗多囊卵巢综合征提供理论指导。**方法** 根据随机数字表法将 2021 年 1 月至 2022 年 2 月上海市奉贤区奉城医院收治的 86 例多囊卵巢综合征患者分为对照组 (43 例, 采用屈螺酮炔雌醇片治疗) 和观察组 (43 例, 采用屈螺酮炔雌醇片联合二甲双胍治疗)。两组患者均持续治疗 3 个月, 且治疗后定期随访 3 个月。对两组患者治疗后临床疗效, 治疗前后性激素指标 [卵泡刺激素 (FSH)、促黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E_2)、促黄体生成素与卵泡刺激素比值 (LH/FSH)]、糖脂代谢 [空腹血糖 (FBG)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)]、胰岛细胞功能 [空腹胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)] 水平, 以及随访期间妊娠率、排卵率及月经规律情况进行比较。**结果** 相较于对照组, 治疗后观察组患者总有效率升高; 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 FSH、LH、 E_2 、LH/FSH 及 FBG、FINS、HOMA-IR、TG、TC 水平均降低, 观察组低于对照组; 随访期间观察组患者妊娠率、排卵率及月经规律率均高于对照组 (均 $P<0.05$)。**结论** 二甲双胍辅助治疗多囊卵巢综合征患者, 能够调节其糖脂代谢水平, 改善胰岛素抵抗, 恢复卵巢功能, 从而促使患者月经规律恢复正常, 提高排卵率, 促进妊娠。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 二甲双胍; 卵巢功能; 糖脂代谢; 排卵; 妊娠

【中图分类号】 R711.75

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.05.0001.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.05.001

多囊卵巢综合征多见于育龄期女性, 其临床特征主要为无法正常排卵及卵巢发生多囊状改变, 但目前多囊卵巢综合征的病因尚不明确, 可能与遗传、环境等因素有关。有研究显示, 多囊卵巢综合征患者常伴有胰岛素抵抗及肥胖, 会导致子宫内膜癌、糖尿病及高血压的发生风险远高于正常人群, 严重威胁患者生育功能、生命质量^[1]。临床常使用屈螺酮炔雌醇片对多囊卵巢综合征患者进行治疗, 其具有较强的孕激素活性, 可改善患者由于雄激素过多造成的痤疮、多毛等症状, 且可保护子宫内膜; 但临床研究显示, 患者服用后易出现早孕反应, 如恶心、情绪波动大等, 影响患者的依从性^[2]。二甲双胍属于一种胰岛素增敏剂, 具有改善胰岛素敏感性的作用, 可抑制肝脏合成葡萄糖, 降低肝糖输出, 使胰岛素水平下降, 以此纠正高雄激素状态, 增加促排卵治疗效果^[3]。基于此, 本研究旨在探讨二甲双胍对患者卵巢功能和胰岛细胞功能的影响, 为今后临床治疗多囊卵巢综合征提供有效参考依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据随机数字表法将 2021 年 1 月至 2022 年 2 月上海市奉贤区奉城医院收治的 86 例多囊卵巢综合

征患者分为两组。对照组 (43 例) 患者年龄 23~37 岁, 平均 (27.13 ± 2.41) 岁; 病程 2~7 年, 平均 (4.21 ± 1.03) 年; 其中少经 30 例, 闭经 13 例。观察组 (43 例) 患者年龄 22~38 岁, 平均 (27.65 ± 2.33) 岁; 病程 2~8 年, 平均 (4.53 ± 1.14) 年; 其中少经 28 例, 闭经 15 例。经比较两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间可比。纳入标准: 与《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[4] 中的相关诊断标准相符合者; 3 个月内未曾使用激素药物治疗者; 月经紊乱者; 临床表现为多毛、脱发、无排卵、持续性痤疮者等。排除标准: 合并糖尿病者; 对本次研究所用药物存在有过敏反应者; 肝、肾功能衰竭或障碍者; 合并恶性肿瘤者等。院内医学伦理委员会已批准本研究的实施, 且患者对本研究的治疗方法、注意事项已有所了解, 同时已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者于月经周期第 5 天开始睡前服用屈螺酮炔雌醇片 (II) (Bayer Australia Ltd, 注册证号 H20140972, 规格: 炔雌醇 0.02 mg 和屈螺酮 3 mg/片) 进行治疗, 1 片/次, 1 次/d, 连续服用 21 d 后停药, 下次月经周期第 5 天继续服用, 共治疗 3 个月经周期。观察组患者使用屈螺酮炔雌醇片、盐酸二甲双胍缓释片联合治

作者简介: 刘倩岚, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 妇科学。

通信作者: 吴群, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 妇科学。E-mail: 1164808821@qq.com

疗, 屈螺酮炔雌醇片用法、剂量同对照组, 同时口服盐酸二甲双胍缓释片 (海南普利制药股份有限公司, 国药准字 H20040971, 规格: 0.5 g/片), 0.5 g/次, 2 次/d, 连续服用 3 个月。治疗后均定期随访 3 个月。

1.3 观察指标 ①参照《多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识》^[5] 中的评估标准, 患者经治疗后血清性激素、糖脂代谢指标恢复正常或接近正常, 月经失调及高雄激素相关临床症状消失为显效; 患者经治疗后血清性激素、糖脂代谢指标及月经失调、高雄激素临床相关症状得到缓解, 但未恢复到正常状态为有效; 患者经治疗后血清性激素、糖脂代谢指标及临床症状均无改善为无效。临床总有效=(显效+有效)例数/总例数×100%。②取患者治疗前后空腹静脉血 5 mL, 转速为 3 000 r/min, 时间为 10 min, 取血清, 血清卵泡刺激素 (FSH)、促黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E₂) 水平均使用化学发光法检测, 并计算促黄体生成素与促卵泡生成素比值 (LH/FSH)。③血液采集及血清制备方法同②, 采用全自动生化分析仪 (深圳市国赛生物技术有限公司, 型号:GBA-1000) 检测血清空腹血糖 (FBG)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC) 水平, 血清空腹胰岛素 (FINS) 使用酶联免疫吸附实验法检测, 并计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), HOMA-IR=(FINS×FBG)/22.5。④随访期间妊娠率、排卵率及月经规律情况, 妊娠判定标准: 患者治疗后经尿妊娠试验、实验室检查及 B 超检查为阳性、绒毛膜促性腺激素 (HCG)>25 U/L、B 超见妊娠囊, 满足任意一项即可判定为临床妊娠^[6]。排卵判定标准: 患者肌内注射 HCG 10 000 U 并于 36 h 进行 B 超检查, 结果显示优势成熟卵泡缩小或消失, 且卵泡内部结构模糊, 子宫直肠陷凹存在

游离液体, 则为排卵^[7]。规律月经: 于患者停药后观察患者 3 个月的月经情况, 并记录其月经来潮及月经量是否规律, 是否恢复正常。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计学软件进行数据分析, 计数资料 (临床总有效率、妊娠率、排卵率及月经规律率) 以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料 (性激素、糖脂代谢、胰岛细胞功能指标) 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 t 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 对照组患者临床治疗总有效率为 72.09%, 观察组患者临床总有效率为 90.70%, 观察组高于对照组, 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	43	16(37.21)	15(34.88)	12(27.91)	31(72.09)
观察组	43	22(51.16)	17(39.53)	4(9.30)	39(90.70)
χ^2 值					4.914
P 值					<0.05

2.2 两组患者性激素水平比较 相较于治疗前, 治疗后两组患者性激素指标水平均降低, 且与对照组比, 观察组降低, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者胰岛细胞功能、糖脂代谢指标水平比较 相较于治疗前, 治疗后两组患者胰岛细胞功能指标 (FINS、HOMA-IR)、糖脂代谢指标 (FBG、TG、TC) 水平均降低, 且与对照组比, 观察组降低, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 3。

表 2 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)		E ₂ (pmol/L)		LH/FSH	
		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	43	6.34±1.21	5.77±1.16*	15.48±2.51	10.64±2.49*	138.03±15.19	119.92±18.31*	2.85±0.71	1.99±0.64*
观察组	43	6.12±1.04	4.62±1.72*	15.54±2.10	7.42±1.40*	140.39±16.66	104.11±14.75*	2.78±0.75	1.61±0.59*
t 值		0.904	3.635	0.120	7.392	0.686	4.409	0.444	2.863
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: 促黄体生成素; E₂: 雌二醇; LH/FSH: 黄体生成素与促卵泡生成素比值。

表 3 两组患者胰岛细胞功能、糖脂代谢水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FBG(mmol/L)		FINS(mU/L)		HOMA-IR		TG(mmol/L)		TC(mmol/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	治疗前	治疗后
对照组	43	7.43±0.98	5.23±0.60*	13.05±1.96	11.22±1.28*	3.83±0.97	2.65±0.86*	1.65±0.34	1.43±0.62*	5.68±0.25	4.52±0.44*
观察组	43	7.78±0.95	4.55±0.79*	13.24±1.26	9.82±1.58*	3.86±1.01	1.67±0.71*	1.64±0.38	1.23±0.50*	5.71±0.31	3.61±0.53*
t 值		1.682	4.495	0.535	4.515	0.140	5.762	0.129	1.647	0.494	8.663
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前, * $P<0.05$ 。FBG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; TG: 三酰甘油; TC: 总胆固醇。

2.4 两组患者妊娠率、排卵率及月经情况比较 随访期间观察组患者妊娠率、排卵率及月经规律率均高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者妊娠率、排卵率及月经情况比较 [例 (%)]

组别	例数	妊娠	排卵	月经规律
对照组	43	13(30.23)	25(58.14)	31(72.09)
观察组	43	22(51.16)	35(81.40)	39(90.70)
χ^2 值		3.903	5.513	4.914
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

多囊卵巢综合征是女性内分泌系统常见疾病之一, 不孕症是其最常见的并发症, 其所造成的内分泌紊乱会导致胰岛素含量、LH 水平及雄性激素水平异常升高, 以至于卵泡发育过程受到影响, 形成多囊样改变。屈螺酮炔雌醇片是由屈螺酮与炔雌醇复合而成, 其中屈螺酮属于 17- α 螺甾内酯类衍生物, 可与雌激素受体竞争性结合, 具有抗雌激素活性的作用; 炔雌醇可调节多囊卵巢综合征患者体内性激素水平, 但屈螺酮炔雌醇片作为激素类药物, 若长期服用, 患者易发生皮肤过敏、乳房胀痛等不良反应^[8]。

二甲双胍是临床上常用的降糖药物, 能够增强多囊卵巢综合征患者体内对葡萄糖的摄取和利用, 促进糖类物质代谢, 并增强机体胰岛素敏感性, 改善胰岛素抵抗状态^[9]。相关研究表明, 多囊卵巢综合征患者由于内分泌紊乱, 常伴有糖脂代谢异常和胰岛素抵抗的表现, 多囊卵巢综合征出现糖代谢异常时, 机体内摄入的糖类化合物会出现超出人体正常水平, 使血清 FBG 糖代谢指标异常升高; 当多囊卵巢综合征出现脂代谢异常时, 会导致游离脂肪酸水平升高, 使 TG、TC 等脂代谢水平异常升高^[10]。本研究中, 与对照组比, 观察组患者总有效率升高, 血清 FBG、FINS、HOMA-RI、TG、TC 水平均下降, 表明使用二甲双胍、屈螺酮炔雌醇片联合治疗多囊卵巢综合征, 能够有效调节患者的糖脂代谢, 改善胰岛素抵抗, 可促使病情转归。

多囊卵巢综合征会导致患者卵巢出现增生及囊肿型病变, 过多的雄激素则会被芳香酶转化为雌性激素, 进而导致患者内分泌紊乱, 卵巢功能发生障碍^[11]。二甲双胍通过提高多囊卵巢综合征患者机体对葡萄糖的吸收利用, 对内分泌系统进行调节, 使无氧酵解过程加快, 从而抑制肠道对葡萄糖的吸收, 使胰岛素水平降低, 避免对卵泡细胞轴的刺激, 减少游离睾酮水平, 进而降低患者雄性激素水平, 促使卵巢功能恢复^[12]。本研究中, 与对照组比, 观察组患者血清 FSH、LH、 E_2 、LH/FSH 水平均降低; 妊娠率、排卵率及月经规律率均升高, 表明二甲双胍联合屈螺酮炔雌

醇片治疗多囊卵巢综合征, 能够改善患者卵巢功能, 促使月经恢复正常, 也提高了妊娠率与排卵率。

综上, 二甲双胍、屈螺酮炔雌醇片联合治疗多囊卵巢综合征, 能够有效改善患者胰岛素抵抗, 调节糖脂代谢指标, 恢复卵巢功能, 促使月经规律, 也提高了妊娠率与排卵率, 疗效显著。但是本次研究也存在具有一定的局限性, 比如样本量较少, 仅为单中心研究, 因此后续需开展多中心研究, 并扩大样本量, 为临床今后治疗多囊卵巢综合征提供更有价值的研究结论。

参考文献

- [1] 龙彬梅, 冉凤萍, 唐国珍. 联合氯米芬或尿促性素方案在来曲唑单药促排卵响应欠佳多囊卵巢综合征患者的疗效对比 [J]. 成都医学院学报, 2019, 14(6): 773-777.
- [2] 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.
- [3] 师帅, 刘鸿. 达英-35 与优思明对肥胖型多囊卵巢综合征患者脂代谢、性激素水平及妊娠结局的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(10): 2217-2221.
- [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] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(1): 1-7.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 杨滢, 尹家瑶. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征患者性激素水平、胰岛功能、排卵和妊娠影响 [J]. 临床误诊误治, 2018, 31(2): 73-76.
- [10] 闫丽姐. 二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征前后 AMH、FSH 和 LH 水平的变化及意义 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15(1): 51-54, 57.
- [11] 梁秀文, 季新梅, 马娟. 二甲双胍治疗多囊卵巢综合征改善生化指标效果观察 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(6): 17-19.
- [12] 郑克琼. 炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的疗效及对性激素和胰岛素水平的影响 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20(8): 1293-1295.