

# 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床效果

范超

(无锡市中医医院妇科, 江苏 无锡 214000)

**【摘要】目的** 分析临床使用二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征(PCOS)不孕症,对患者临床症状、临床疗效、激素水平的影响,为疾病的治疗提供依据。**方法** 选择2022年1月至12月无锡市中医医院收治的72例PCOS不孕症患者,以随机数字表法分组,各36例,对照组患者治疗应用炔雌醇环丙孕酮片治疗,试验组患者应用盐酸二甲双胍片联合炔雌醇环丙孕酮片治疗,所有患者均治疗3个月经周期,治疗结束后均定期随访6个月。观察对比两组患者治疗后临床疗效、治疗期间不良反应发生情况,治疗前后血清激素指标,以及随访期间排卵、妊娠的情况。**结果** 治疗后试验组患者总有效高于对照组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );与治疗前比,治疗3个月经周期后两组患者血清黄体生成素(LH)、睾酮、促卵泡成熟素(FSH)水平降低,雌二醇( $E_2$ )水平升高,试验组患者T、LH、FSH水平更低, $E_2$ 水平更高;随访期间,试验组患者妊娠率和排卵率高于对照组(均 $P<0.05$ );试验组患者不良反应总发生率高于对照组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** PCOS不孕症患者应用取炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗,可改善患者临床症状、激素水平状态,促进排卵,提高妊娠成功率,而且用药安全性良好。

**【关键词】** 多囊卵巢综合征; 排卵; 妊娠; 黄体生成素; 睾酮; 促卵泡成熟素; 雌二醇

**【中图分类号】** R711.75

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 2096-3718.2023.23.0065.03

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.23.022

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种病因多样性、在育龄期女性中较为常见,属于内分泌疾病的一种,临床表现多态性的生殖内分泌紊乱性疾病,以持续无排卵、雄激素过高为临床特征,是导致不孕的常见原因之一。药物治疗的重点在于调节患者的激素分泌,促进排卵,目前炔雌醇环丙孕酮片是PCOS的常用治疗药物,其是常见的雄性激素拮抗剂,能够通过抑制靶细胞的抑制,控制雄激素的合成,还能够避免因雄激素过高,导致的卵泡闭锁问题,从而起到显著的促排卵效果<sup>[1]</sup>。但是长期单一使用炔雌醇环丙孕酮治疗PCOS不孕症,可能会导致不良反应,恶心呕吐、皮疹、头痛、乳房胀痛等激素紊乱的情况,而且对患者临床症状的改善效果欠佳,用药治疗方案有待进一步完善。二甲双胍属于常见的降糖药物,研究发现将其联合应用于PCOS不孕症治疗中,可使得胰岛素的敏感性提升,对高雄激素的状态起到纠正作用,改善PCOS不孕症患者紊乱的激素水平,恢复卵巢排卵功能,有效促进排卵,帮助患者成功妊娠<sup>[2]</sup>。基于此,本研究选取了2022年1月至2月无锡市中医医院收治的72例PCOS不孕症患者开展前瞻性对照研究,旨在分析二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮对PCOS不孕症患者临床疗效、性激素水平及妊娠、排卵的影响,为今后临床治疗PCOS不孕症提供有效的参考依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2022年1月至12月无锡市中医医院收治的PCOS不孕症患者72例,选用随机数字表法分组,各36例。对照组患者年龄21~36岁,平均 $(27.42 \pm 2.65)$ 岁;病程1~5年,平均 $(2.25 \pm 0.30)$ 年。试验组患者年龄21~35岁,平均 $(27.37 \pm 2.62)$ 岁;病程1~5年,平均 $(2.34 \pm 0.32)$ 年。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),组间具有可比性。诊断标准:符合《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》中PCOS的相关诊断标准<sup>[3]</sup>。纳入标准:①符合上述诊断标准;②肥胖, $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ;③经影像学检查为双侧卵巢呈多囊性改变;④未避孕1年但未受孕;⑤近3个月内未服用激素类药物。排除标准:①先天生殖道畸形导致的不孕;②合并心、肝、肾功能不全;③药物过敏;④精神失常与语言障碍;⑤主动退出研究。本研究经无锡市中医医院院内医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 对照组患者临睡前服用炔雌醇环丙孕酮片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H20065479,规格:醋酸环丙孕酮2mg和炔雌醇0.035mg/片),患者在月经来潮后的第5天用药,1次/d,1片/次,连续口服21d后可停药。需要持续治疗3个月经周期。试验组患者于对照组的治疗基础上联合盐酸二甲双胍片(中美

上海施贵宝制药有限公司, 国药准字 H20023370, 规格: 0.5 g/片)治疗, 餐后 0.5 h 口服, 0.5 g/次, 3 次/d。持续治疗 3 个月经周期, 并于治疗结束后定期随访 6 个月。

**1.3 观察指标** ①治疗疗效。于治疗 3 个月经周期后评估疗效, 患者月经周期与排卵恢复正常规律, 闭经情况消失, 卵巢恢复正常状态, 性激素水平恢复正常状态为显效; 患者月经周期与排卵状态恢复正常, 闭经情况消失, 卵巢体积较正常状态缩小 >1/2; 性激素水平较之前好转为有效; 患者月经周期情况紊乱、无排卵, 卵巢状态无明显变化, 疾病改善不显著为无效<sup>[4]</sup>。总有效率 = 有效率 + 显效率。②激素水平。抽取患者治疗前、治疗 3 个月经周期后空腹静脉血 5 mL, 进行离心(离心转速为 3 000 r/min, 离心半径为 11 cm)处理 10 min 后保留血清, 低温保存, 采用电化学发光法, 按照试剂盒操作说明, 检测血清睾酮、雌二醇(E<sub>2</sub>)、黄体生成素(LH)、促卵泡成熟素(FSH)水平。③排卵、妊娠情况。使用阴道 B 超基础卵泡检测法检测随访期间是否存在成熟卵泡, 确定排卵情况; 统计患者的妊娠情况, 治疗后随访 6 个月。④不良反应发生率。统计患者恶心呕吐、皮疹、头痛、乳房胀痛等发生情况。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 21.0 统计学软件分析处理数据, 计数资料以[例(%)]表示, 行 $\chi^2$ 检验; 计量资料经 S-W 法检验符合正态分布, 以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较行独立 *t* 检验, 治疗前后比较采用配对 *t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 试验组患者总有效率较对照组高, 但差异无统计学意义(*P* > 0.05), 见表 1。

**2.2 两组患者血清激素指标水平比较** 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 LH、T、FSH 水平均降低, E<sub>2</sub> 水平升高,

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	36	14(38.89)	16(44.44)	6(16.67)	30(83.33)
试验组	36	26(72.22)	9(25.00)	1(2.78)	35(97.72)
$\chi^2$ 值					2.532
<i>P</i> 值					>0.05

试验组患者血清 T、LH、FSH 水平更低, E<sub>2</sub> 水平更高, 差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05), 见表 2。

**2.3 两组患者排卵、妊娠情况比较** 随访期间, 试验组患者排卵率、妊娠率与对照组相比明显升高, 差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05), 见表 3。

表 3 两组患者排卵、妊娠情况比较 [例 (%)]

组别	例数	排卵	妊娠
对照组	36	25(69.44)	10(27.78)
试验组	36	33(91.67)	19(52.78)
$\chi^2$ 值		5.675	4.677
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

**2.4 两组患者不良反应总发生率比较** 试验组患者不良反应总发生率与对照组相比有所升高, 但差异无统计学意义(*P* > 0.05), 见表 4。

3 讨论

PCOS 不孕症属于内分泌紊乱性疾病, 发病原因与饮食结构、肥胖型糖尿病、日常生活习惯密切相关。临床在确定 PCOS 不孕症时, 会参考患者的卵巢多囊样变化, 根据患者的雄激素水平、是否会继续排卵加以判断, 如果患者存在明显的胰岛素抵抗情况, 或者体质量超高, 表现出肥胖体征, 也可作为诊断 PCOS 不孕症的关键指标<sup>[5]</sup>。

炔雌醇环丙孕酮的主要成分包括炔雌醇与环丙孕酮, 其中炔雌醇在治疗 PCOS 不孕症患者时, 能够对患者性激素结合蛋白的生成起到显著的促进作用, 还能够抑制黄体

表 2 两组患者血清激素指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	睾酮(nmol/L)		E <sub>2</sub> (pmol/L)		LH(U/L)		FSH(U/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	36	2.34 ± 0.28	1.97 ± 0.13*	185.37 ± 17.53	204.64 ± 19.28*	16.26 ± 3.54	9.57 ± 1.39*	5.35 ± 1.42	4.31 ± 0.85*
试验组	36	2.35 ± 0.26	1.23 ± 0.21*	184.49 ± 17.67	226.36 ± 20.19*	16.42 ± 3.37	6.11 ± 1.13*	5.46 ± 1.63	3.50 ± 0.74*
<i>t</i> 值		0.157	17.977	0.212	4.668	0.196	11.589	0.305	4.313
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比较, \**P* < 0.05。E<sub>2</sub>: 雌二醇; LH: 黄体生成素; FSH: 促卵泡成熟素。

表 4 两组患者不良反应总发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	头痛	皮疹	恶心呕吐	乳房胀痛	总发生
对照组	36	2(5.56)	1(2.78)	0(0.00)	0(0.00)	3(8.33)
试验组	36	1(2.78)	1(2.78)	1(2.78)	1(2.78)	4(11.11)
$\chi^2$ 值						0.000
<i>P</i> 值						>0.05

生成素的分泌,使得雄激素水平得以降低,恢复 PCOS 不孕症患者的排卵功能<sup>[6-7]</sup>。但临床研究发现,通过口服炔雌醇环丙孕酮片的方式,虽然可起到一定的治疗效果,但长期服用炔雌醇,可能会出现严重不良反应,无论是在药物耐药性,还是使用安全性方面,均会受到不良影响<sup>[8]</sup>。而且其在单独治疗 PCOS 不孕症时,作用的靶点较为单一,无法有效改善胰岛素抵抗问题,故难以获得良好的治疗效果。

多囊卵巢综合症的病因还包括肥胖和胰岛素抵抗,因此可从降低患者体质量,提高胰岛素敏感度入手。二甲双胍常应用于降糖治疗,是胰岛素增敏剂的一种,能够有效抑制葡萄糖的合成,还可以提高肠道和外周组织内的葡萄糖的利用效率。对于 PCOS 不孕症患者而言,盐酸二甲双胍片可对胰岛素抵抗起到有效的改善作用,抑制黄体生成素的分泌,使得高雄激素水平紊乱问题得以纠正,恢复人体的正常代谢,还可对性腺激素起到有效的调节作用,恢复卵巢的排卵功能,纠正紊乱的月经周期,恢复正常内分泌,实现妊娠<sup>[9]</sup>。通过使用二甲双胍,能够提高机体对胰岛素的敏感性,可有效解决胰岛素抵抗问题,缓解高胰岛素血症,缓解卵巢损伤,从而有效治疗 PCOS 不孕症<sup>[10]</sup>。此外,联合应用炔雌醇环丙孕酮能够抑制 5- $\alpha$  还原酶,降低 PCOS 不孕症患者机体内的雄激素水平,并有效抑制促性腺激素的释放,保障激素调节的平衡,使得睾酮水平降低,减轻对卵巢造成的激素刺激,确保血清黄体生成素水平的稳定性,逐渐恢复患者的正常月经周期。本研究中,治疗 3 个月经周期后试验组患者总有效高于对照组,试验组患者血清睾酮、LH、FSH 水平低于对照组, E<sub>2</sub> 水平高于对照组,提示在联合药物作用下能够发挥出两种药物的协同效果,改善患者激素水平。

本研究结果还显示,随访期间试验组治患者排卵率、妊娠率高于对照组,提示联合用药的患者经过治疗后,患者的排卵率与妊娠率明显提高,这主要是由于,炔雌醇环丙孕酮片对患者性激素水平有抑制作用,能够控制卵巢分泌促黄体生成素,可以使患者逐渐恢复正常的月经周期,促进患者排卵。炔雌醇环丙孕酮片联合盐酸二甲双胍片,对 PCOS 不孕症患者的雄激素水平有降低作用,可以提升 E<sub>2</sub> 水平,使胰岛素的敏感性能够强化,外周组织对葡萄糖的使用率提升,减少脂肪形成,纠正胰岛素抵抗问题,促进妊娠。同时,两种药物的协同使用,可发挥出优势互补的效果,既能够调节人体的激素水平,提高排卵率与成功受孕率。本研究中,两组患者用药后,不良反应总发生率比较,差异无统计学意义,说明两种药物的用药安全性良好,可在临床中联合使用。有研究表明,在使用炔雌醇环丙孕酮后,患者可能会发生心脑血管疾病,但联合使用二

甲双胍能够起到一定程度预防作用<sup>[11]</sup>,这主要是由于随着胰岛素水平的降低,可有效保护患者的心脑血管系统,防止因使用炔雌醇环丙孕酮而导致的心血管疾病<sup>[12]</sup>。而联合用药会导致患者出现胃肠道不适、乳房胀痛情况,故不良反应会稍高,但不明显,因此,联合用药安全性也良好。

综上,炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍可纠正患者体内激素紊乱问题,起到明显的治疗效果,保障患者内分泌稳定,恢复患者的卵巢功能,以此提高患者的排卵率与受孕成功率,而且联合用药的安全性良好,值得临床进一步推广使用。

## 参考文献

- [1] 张媛,申清香,冯媚.二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床效果及对激素水平的改善评价[J].中国现代医生,2020,58(23):71-74.
- [2] 何娇.二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征的效果分析[J].中国现代药物应用,2022,16(5):138-140.
- [3] 中华医学会妇产科学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] 崔琳琳,陈子江.多囊卵巢综合征诊断标准和诊疗指南介绍[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2011,30(5):405-408.
- [5] 杜秀红,石云英.二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征不孕症患者的临床效果[J].世界临床医学,2016,10(10):131.
- [6] 刘晓旭.二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征不孕症患者妊娠率的影响分析[J].中国现代药物应用,2022,16(20):138-140.
- [7] 郝鹏鹏.二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征的效果[J].中国实用医药,2021,16(36):133-136.
- [8] 张静芳.二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征患者的临床疗效及安全性[J].临床合理用药杂志,2022,15(15):146-148.
- [9] 伍雪梅,刘丽洲,侯丽明.二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床观察[J].中国妇幼保健,2017,32(6):1265-1267.
- [10] 刘丽萍,彭洁茹.二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征致不孕患者的临床疗效及其对性激素的影响[J].临床合理用药杂志,2021,14(30):142-144.
- [11] 寇美银.炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征患者的效果评价[J].现代诊断与治疗,2020,31(11):1716-1718.
- [12] 陈慧玲.炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者性激素水平及妊娠率的影响[J].医学理论与实践,2019,32(8):1209-1211.