

复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的疗效及对内分泌代谢的影响

王娟(青海省西宁市第二人民医院妇科 810000)

【摘要】目的 探讨复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征(PCOS)的疗效及其对内分泌与代谢的影响。**方法** 将该院 2011 年 12 月至 2012 年 12 月收治的 72 例 PCOS 患者按照 1:1 比例随机分为 2 组,每组各 36 例,对照组单纯给予复方醋酸环丙孕酮治疗,观察组在对照组基础上联合二甲双胍治疗,并对 2 组患者的相关指标进行统计学分析。**结果** 治疗后 2 组患者多毛评分、痤疮评分、卵巢体积均较治疗前改善($P<0.05$);但观察组改善程度较对照组显著,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组患者黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素/卵泡刺激素比值(LH/FSH)、雌二醇(E2)、总睾酮(T)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)、性激素结合球蛋白(SHBG)各项指标变化幅度均优于对照组($P<0.05$);观察组治疗后空腹胰岛素(FINS)、低密度脂蛋白(LDL)显著降低($P<0.05$),总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)显著上升($P<0.05$);LDL、TC、HDL 各指标变化优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍在 PCOS 的治疗上有显著优势,可明显改善患者的内分泌及代谢功能,且临床疗效及安全性均较好。

【关键词】 复方醋酸环丙孕酮; 二甲双胍; 多囊卵巢综合征

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.12.026 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)12-1650-03

Endocrine and metabolic effects of metformin in combination with compound cyproterone acetate in women with polycystic ovarian syndrome WANG Juan (Department of Gynecology, Xining Second People's Hospital, Qinghai, Xining, 810000, China)

【Abstract】Objective To investigate the endocrinologic and metabolic effects of metformin in combination with compound cyproterone acetate on patients with polycystic ovarian syndrome. **Methods** 72 cases of PCOS patients in our hospital were randomly divided into two groups according to the ratio of 1:1 from December 2011 to December 2012, 36 cases in each group. The control group were given compound cyproterone acetate treatment, the observation group were based on the combination of metformin therapy, and two related indicators were statistically analyzed. **Results** After treatment, patients with hirsutism score, acne score, improved ovarian volume than those of before treatment ($P<0.05$), but the degree of improvement in observation group is than those of in the control group was significantly ($P<0.05$). After treatment, changes of LH, FSH, LH/FSH, E2, T, DHEAS, SHBG in patients of treatment are higher than the control group ($P<0.05$). FINS, LDL of observation group after treatment, decreased significantly ($P<0.05$), TC, TG, HDL increased significantly ($P<0.05$), changes of LDL, TC, HDL in the observation group is more than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Compound cyproterone acetate combined with metformin in the treatment of PCOS has significant advantages, it can significantly improve the patient's endocrine and metabolic functions, and the clinical efficacy and safety can be protected.

【Key words】 compound cyproterone acetate; metformin; PCOS

多囊卵巢综合征(PCOS)系临床上最为常见的一种复杂的内分泌及代谢异常疾病,高发于育龄女性,主要以雄激素分泌过多、月经失调、多胰岛素抵抗及多囊卵巢改变为特征,其严重影响女性的身心健康。危重者易发生雌激素依赖性肿瘤(如乳腺癌、子宫内膜癌等),危及患者生命^[1]。临床以药物治疗为主,复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍已成为临床治疗 PCOS 患者的主要方式。然而也有部分报道显示,复方醋酸环丙孕酮对胰岛素及糖代谢等方面可能存在不良反应^[2]。本研究以 51 例 PCOS 患者为对象,进行腹腔镜剔除术和常规开腹剔除术的对比研究,重点探讨手术前后卵巢基础血流和储备功能的变迁,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取该院 2011 年 12 月至 2012 年 12 月收治的 PCOS 患者 72 例为研究对象,所有患者均由临床症状、病历

资料调查、超声检查联合确诊。排除标准:迟发型先天性肾上腺皮质增生;低性腺激素性闭经;甲状腺功能异常;高催乳素血症;全身性慢性疾病等。将 PCOS 患者按 1:1 比例随机分为 2 组。观察组:36 例,年龄 22~41 岁,平均年龄(30.21 ± 6.01)岁;不孕时间(4.21 ± 1.30)年。对照组:36 例,年龄 23~41 岁,平均年龄(29.96 ± 7.04)岁;不孕时间(4.47 ± 1.19)年。2 组患者在年龄、平均不孕时间等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组于月经第 5 天口服复方醋酸环丙孕酮(商品名:达英-35,拜耳耳灵药业有限公司)1 片/天 $\times 21$ d,停药后待撤退性出血第 5 天开始重复服用,共 6 个周期;观察组在对照组的方案上同时给予口服二甲双胍 500 mg,每天 2 次。

1.2.2 指标测定方法 2 组患者分别于治疗前、治疗后 3 个月、6 个月为观察时点,进行指标测定。临床症状指标:根据 Ferriman-Gallwey(F-G)评分记录多毛体征,根据痤疮的临床评分记录痤疮程度^[3-4]。并由专业人员经阴道或肛门在月经(或撤退性出血)第 5 天采用彩色多普勒超声仪进行盆腔检查,测量卵巢体积(mm³)^[5]。内分泌激素指标:在月经(或撤退性出血)第 5 天空腹采集肘静脉血,离心收集血清,分别采用化学发光法测定血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、总睾酮(T)、性激素结合球蛋白(SHBG)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)。代谢指标:测定空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)和血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)]。安全性:每日记录服药和阴道出血情况,每周期详细询问不良反应,并于各观察时点检查肝肾功能。

1.3 统计学处理 所得数据采用 SPSS 17.0 统计学软件进行处理,计数资料使用 χ^2 检验,计量资料应用 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

表 1 2 组患者临床症状各项指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

检测指标	观察组			对照组		
	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
多毛评分(F-G)	8.6±5.3	7.1±5.7	3.8±3.3△	8.8±4.8	6.8±3.2*	4.2±2.5*
痤疮评分	2.0±1.6	1.1±0.9*	0.4±0.7△#	1.9±1.7	1.4±1.4	1.1±0.9*
卵巢体积(mm ³)	11.9±6.5	7.6±4.2*	6.3±4.9△▲	11.6±6.6	9.5±5.1	8.0±4.7*

注:与治疗前比较,**P*<0.05,△*P*<0.01;与对照组比较,#*P*<0.05,▲*P*<0.01。

表 2 2 组患者治疗前后内分泌激素各项指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

指标	观察组			对照组		
	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
LH(mμL/mL)	12.7±6.0	5.2±1.9*#	2.8±2.0△▲	13.10±5.6	11.4±2.0	6.4±2.8*
FSH(mμL/mL)	6.5±1.7	4.5±1.7*#	3.8±1.8△#	6.4±1.6	7.0±1.5	6.6±1.4
LH/FSH	2.2±1.3	0.8±0.6△#	0.8±0.7△#	2.2±1.2	1.8±0.7	1.2±0.7*
E2(pmol/L)	268.0±182.0	78.0±48.0△▲	71.0±56.0△▲	267.0±180.0	125.0±56.0*	101.0±59.0*
T(nmol/L)	2.3±1.3	0.9±0.8△#	0.7±0.5△#	2.1±1.5	1.4±1.1*	1.0±0.8*
DHEAS(μg/dL)	323.5±125.6	236.2±86.5*#	179.2±53.6△#	320.9±126.1	297.4±89.7*	201.5±60.4△
SHBG(nmol/L)	34.0±18.0	179.0±82.0△#	189.0±85.0△#	36.0±18.0	78.0±32.0*	89.0±35.0*

注:与治疗前比较,**P*<0.05,△*P*<0.01;与对照组比较,#*P*<0.05,▲*P*<0.01。

表 3 2 组患者治疗前后代谢各项指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

检测指标	观察组			对照组		
	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
FPG(mmol/L)	10.3±1.9	10.1±2.0	10.4±2.3	10.0±1.9	10.2±1.7	10.5±2.1
FINS(mIU/L)	12.6±9.1	12.9±4.2◇	13.1±3.7*	12.5±9.0	12.2±4.7	12.3±3.9▲
TC(mmol/L)	4.9±1.1	5.2±1.1	5.9±1.3◇*	4.7±1.2	5.3±1.0	5.9±1.2▲△
TG(mmol/L)	1.3±0.8	1.4±0.9	1.9±0.7◇*	1.3±0.6	1.4±0.8	1.7±0.6
LDL(mmol/L)	2.8±0.9	2.7±0.7	2.3±1.2◇*	2.9±0.8	3.0±0.8	3.4±1.1▲△
HDL(mmol/L)	1.5±0.6	1.6±0.4	1.9±0.5◇*	1.4±0.9	1.6±0.4	1.6±0.5▲△

注:与治疗前比较,◇*P*<0.05,**P*<0.01;与对照组比较,▲*P*<0.05,△*P*<0.01。

2 结 果

2.1 2 组患者临床症状各项指标比较 治疗前 2 组患者 F-G、痤疮评分、卵巢体积差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后 2 组患者各项指标均有变化(*P*<0.05);观察组各项指标变化较对照组显著,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 2 组患者治疗前后内分泌激素指标比较 治疗前 2 组患者 LH、FSH、LH/FSH、E2、T、DHEAS 及 SHBG 差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后 2 组患者各项指标均有变化(*P*<0.05);观察组各项指标变化较对照组显著,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后代谢指标比较 治疗前 2 组患者 FPG、TC、TG、LDL、HDL 差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后 2 组患者各项指标均有所变化;观察组治疗后 FINS、LDL 显著降低(*P*<0.05),TC、TG、HDL 显著上升(*P*<0.05),LDL、TC、HDL 各指标变化优于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 安全性 所有患者均完成 6 个月治疗,用药期间血压、乳腺、肾功能、肝功能均未见异常。

3 讨 论

本研究结果显示,复方醋酸环丙孕酮治疗的对照组患者 LH、LH/FSH、E₂、T、DHEAS 均较治疗前降低($P<0.05$),SHBG 较治疗前升高($P<0.05$),表明复方醋酸环丙孕酮改善了 PCOS 患者高雄激素、高 LH 的内分泌环境,提示复方醋酸环丙孕酮有较好的抗雄激素作用。复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍的观察组患者各项指标的改善明显优于对照组($P<0.05$),且观察组患者痤疮评分、卵巢体积均显著优于对照组($P<0.05$)。二甲双胍为双胍类降糖药,能显著增强 PCOS 患者的胰岛素敏感性,提高复方醋酸环丙孕酮的避孕效果^[6];同时二甲双胍还有一定的抗雄激素效果^[7]。因此联合二甲双胍后,抗雄激素效果更加显著,可明显改善患者高雄激素血症及体征。

复方醋酸环丙孕酮治疗 PCOS 是否会对血糖、血脂代谢产生影响,临床报道不一。Morin-Papunen 等^[8]研究表明了复方醋酸环丙孕酮治疗 PCOS 有效性的同时会对胰岛素及糖代谢等方面具有不良反应。常翠芳和王莉^[9]研究显示复方醋酸环丙孕酮对 PCOS 患者的脂代谢无影响。本研究显示,用药 6 个月后,2 组患者 FINS 均有上升趋势,但 FINS 和空腹血糖与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),与 Goodarzi 等^[10]研究结果一致。观察组治疗后 HDL 水平上升较对照组明显($P<0.05$),HDL 是抗动脉粥样硬化形成的指标,表明复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍可有效预防动脉粥样硬化的形成。2 组患者 TC、TG、LDL 有不同程度的变化,这可能与复方环丙孕酮中的孕激素有关。

本研究表明,复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍在 PCOS 的治疗上有显著优势,可明显改善患者的内分泌及代谢功能,且临床疗效及安全性均较好。

参考文献

- [1] 顾劲松,惠月红. 复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍在耐氯米芬多囊卵巢综合征中的应用[J]. 中国妇幼保健,2012,36(27):3947-3949.

(上接第 1649 页)

达,稳定血管内皮功能,从而降低慢性肾衰竭以及血液透析患者的心血管病死亡率。

参考文献

- [1] 滕兰波,常明,刘书馨,等. 维持性血液透析患者发生不良心血管事件危险因素分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2010,11(11):990-998.
- [2] Lijima K. Hyperphosphatemia and cardiovascular diseases: impact of vascular calcification and endothelial dysfunction[J]. Clin Calcium,2012,22(10):1505-1513.
- [3] Gustafsson S, Lind L. Oxidative stress and inflammatory markers in relation to circulating levels of adiponectin[J]. Obesity Silver Spring,2012,18(9):1420-1425.
- [4] Cambrono F. Plasma levels of von Willebrand factor are increased in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Thromb Res,2010,126(1):46-50.
- [5] Stenvinkel LB, Heimbürger M, Heimbürger O. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in pre-dialysis patients: Association, with malnutrition, in-

- [2] 阿米娜·木,齐玲,朱君. 炔雌醇醋酸环丙孕酮联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征的疗效[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(3):175-177.
- [3] 黄剑兰. 达英-35 和二甲双胍对多囊卵巢综合征患者性激素水平及胰岛素抵抗的影响观察[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(25):2775-2777.
- [4] 裴慧琳. 达英-35 和二甲双胍对多囊卵巢综合征患者性激素水平及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国医药导报,2013,10(1):73-75.
- [5] 张君莉,黄晓燕. 二甲双胍治疗 26 例胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征的临床研究[J]. 中国现代医生,2013,51(3):74-75.
- [6] 徐晓霞,王香桂. 二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的机制研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(8):1037-1038.
- [7] Rajkhowa M, Brett S, Cuthbertson DJ. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome is associated with defective regulation of ERK1/2 by insulin in skeletal muscle in vivo[J]. The Biochemical Journal,2010,3(11):2165-2166.
- [8] Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, et al. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003,88(1):148-156.
- [9] 常翠芳,王莉. 复方醋酸环丙孕酮与螺内酯干预对非肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)内分泌代谢的影响[J]. 生殖与避孕,2011,31(9):607-611.
- [10] Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis[J]. Nat Rev Endocrinol,2011,7(4):219-231.

(收稿日期:2013-10-29 修回日期:2014-01-04)

flammation, and cardiovascular disease[J]. Nephrol Dial Transplant,2000,15(18):1624-1630.

- [6] Chen CH, Chen YS. Higher serum levels of soluble intracellular cell adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule predict peripheral artery disease in haemodialysis patients[J]. Nephrology, 2012, 17(8):718-724.
- [7] Attalah MF, Adel LA. Diagnostic and prognostic values of adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and C-reactive protein in Egyptian patients with chronic kidney disease[J]. Egypt J Immunol,2011,18(2):59-66.
- [8] Demir M, Kucuk A. Malnutrition-inflammation score and endothelial dysfunction in hemodialysis patients[J]. Ren Nutr,2010,20(6):377-383.
- [9] Sioulis A, Malindretos P, Makris P. Coagulation factors as biological risk markers of endothelial dysfunction. Association with the thrombotic episodes of chronic hemodialysis[J]. Hippokratia,2009,13(4):237-241.

(收稿日期:2013-10-20 修回日期:2013-12-04)