

多囊卵巢综合征妇女克罗米芬抵抗状况研究

张 倩,李 力[△],刘 倩,赵 丹,刘 伟,卢志茹
(河北省保定市第一中心医院妇产科 071000)

摘要:目的 研究多囊卵巢综合征(PCOS)妇女克罗米芬抵抗状况,指导合理用药。方法 选取 2015 年 1 月至 2017 年 1 月该院收治的 121 例 PCOS 患者为研究对象,按照患者是否抵抗克罗米芬将所有患者分为抵抗组和对照组。比较两组患者年龄、体质量等一般资料、并发症发生情况、免疫功能及糖代谢相关指标。结果 抵抗组患者的体质量、体质量指数(BMI)、舒张压及双卵巢窦卵泡数分别为(66.47±11.94)kg、(26.79±3.95)kg/m²、(77.05±8.46)mm Hg、(38.05±7.99)个,痤疮及多毛症发病率分别为 15.22%、10.87%,C 反应蛋白、空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数分别为(0.39±0.56)mg/dL、(14.96±11.64)μIU/mL、(3.68±3.21)个,与对照组患者比较均明显升高,差异有统计学意义(P<0.05)。结论 体质量、BMI、舒张压、双卵巢窦卵泡数、痤疮、多毛症、C 反应蛋白及空腹胰岛素水平可能是 PCOS 患者克罗米芬抵抗的临床指标。

关键词:多囊卵巢综合征; 克罗米芬; 促排卵; 药物抵抗

中图法分类号:R711.75

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)22-3398-03

A study on the resistance of clomifene citrate capsules in women with polycystic ovarian syndrome

ZHANG Qian, LI Li[△], LIU Qian, ZHAO Dan, LIU Wei, LU Zhiru

(Department of Obstetrics and Gynecology, Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China)

Abstract: Objective To study on the resistance of clomifene citrate capsules in women with polycystic ovarian syndrome, in order to avoid the ineffectively use of clomiphene-resistant patients. **Methods** A total of 121 polycystic ovarian syndrome patients from January, 2015 to January, 2017 in our hospital were selected. All patients were divided into resistance group and control group according to whether the patient was resistant to clomiphene. **Results** In the resistance group, the body weight, body mass index, diastolic blood pressure, and number of ovarian follicular follicles were (66.47±11.94)kg, (26.79±3.95)kg/m², (77.05±8.46)mm Hg, (38.05±7.99) respectively, the acne and hirsutism incidence were 15.22%, 10.87% respectively, and the C-reactive protein, fasting insulin and insulin resistance index were (0.39±0.56)mg/dL, (14.96±11.64)μIU/mL, (3.68±3.21) respectively, which were significantly higher than those in the control group (P<0.05). **Conclusion** Body weight, body mass, diastolic blood pressure, number of ovarian follicles, acne, hirsutism, C-reactive protein and fasting insulin levels are likely to be clinical indicators of clomiphene resistance in patients with polycystic ovary syndrome, which should get special attention to avoid the ineffectively use of clomiphene-resistant patients.

Key words: polycystic ovarian syndrome; clomifene citrate capsules; ovulation; drug resistance

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种育龄期妇女常见的生殖内分泌及糖代谢异常的紊乱性疾病,发病率占排卵障碍性不孕的 75%,临床症状主要为卵巢多囊样改变、慢性无排卵等,不仅严重影响孕龄期妇女的生育功能,其带来的代谢异常等并发症也会严重降低患者的生活质量^[1-2]。克罗米芬即枸橼酸氯米芬胶囊(CC),是目前促进 PCOS 患者排卵的常用药物^[3]。虽然克罗米芬有助于患者的卵泡发育,促排卵效果好,但 PCOS 患者中,克罗米芬的抵抗率高达 20%~30%,因此应注意克罗米芬抵抗患者的临床表现,避免无效用药^[4-5]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2017 年 1 月本院收治的 121 例 PCOS 患者为研究对象,年龄 20~36 岁,平均年龄(26.17±3.28)岁。纳入标准:(1)所有患者及其家属均知情并签署同意书;(2)所有患者符合 2004 年鹿特丹会议推荐的有关 PCOS 的诊断标准^[6]。

1.2 方法 所有患者在非月经周期经阴道超声检查确定无用药禁忌证后,每天给予克罗米芬 50 mg,连续给予 5 d。经超声确定患者最大卵泡平均直径不低于 18 mm 时,给予患者肌肉注射 1 000 U 绒毛膜促性腺

激素(HCG),叮嘱患者行房,在患者排卵后给予患者黄体支持。按照是否抵抗克罗米芬将所有患者分为抵抗组和对照组,判断标准:每个月经周期递增克罗米芬 50 mg/d,递增至 150 mg/d 时仍未排卵者则为克罗米芬抵抗,为抵抗组,其他患者为对照组。经检测确认,对照组患者 75 例,抵抗组患者 46 例。所有患者初诊时,检查并登记其年龄、体质量、体质量指数(BMI)、血压;经阴道超声检查并记录其双卵巢窦卵泡数;检查有无出现黑棘皮症、痤疮及多毛症;使用速率散射免疫比浊法测定 C 反应蛋白(CRP)水平;禁食 10 h 后测定其空腹血糖(FPG)及空腹胰岛素(FINS)水平。

1.3 观察指标

1.3.1 多毛症评价 所有患者初诊时经 F-G 多毛症

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄(岁)	体质量(kg)	BMI(kg/m ²)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	双卵巢窦卵泡数(n)
对照组	75	28.13±3.19	60.18±11.75	24.15±3.71	109.15±12.49	72.44±7.48	33.26±6.45
抵抗组	46	29.05±2.86	66.47±11.94	26.79±3.95	110.47±12.64	77.05±8.46	38.05±7.99
t		1.248	7.459	4.198	0.486	5.491	8.468
P		0.075	0.000	0.005	0.159	0.003	0.000

2.2 两组患者并发症情况比较 抵抗组患者的痤疮及多毛症发病率分别为 15.22%、10.87%,均明显高于对照组(6.67%、2.67%),差异有统计学意义(P<0.05),见表 2。

表 2 两组患者并发症情况比较[n(%)]

组别	n	黑棘皮症	痤疮	多毛症
对照组	75	10(13.33)	5(6.67)	2(2.67)
抵抗组	46	6(13.04)	7(15.22)	5(10.87)
χ^2		2.185	7.491	9.482
P		0.079	0.005	0.000

2.3 两组患者免疫功能及糖代谢相关指标比较 抵抗组患者的 CRP、FINS 及 HOMA-IR 分别为(0.39±0.56) mg/dL、(14.96±11.64) μ IU/mL、(3.68±3.21)个,与对照组患者比较均明显较高,差异有统计学意义(P<0.05),见表 3。

表 3 两组患者 C 反应蛋白、HOMA-IR 等指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CRP(mg/dL)	FPG(mmol/L)	FINS(μ IU/mL)	HOMA-IR
对照组	75	0.21±0.53	5.18±0.53	11.24±7.49	2.35±2.04
抵抗组	46	0.39±0.56	5.21±0.54	14.96±11.64	3.68±3.21
t		9.468	0.387	7.493	3.469
P		0.000	0.204	0.000	0.007

评分标准测定,总分超过 9 分者确认患有或多毛症。

1.3.2 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) $HOMA-IR = [FPG(\text{mmol/L}) \times FINS(\mu\text{IU/mL})] / 22.5^{[7]}$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 抵抗组患者的体质量、BMI、舒张压及双卵巢窦卵泡数分别为(66.47±11.94)kg、(26.79±3.95)kg/m²、(77.05±8.46)mm Hg、(38.05±7.99)个,与对照组患者比较均明显升高,差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

3 讨论

PCOS 属于一种常见的 II 型排卵障碍疾病,是女性患无排卵性不孕症的主要原因之一,在环境因素以及遗传因素的影响下,该病的临床表现趋向复杂性和高异质性^[1,8]。PCOS 患者可出现持续性无排卵、胰岛素抵抗或雄激素过多等,使得患者出现月经不调及不孕,严重影响其生活质量^[9]。近年来,随着生活节奏的加快与生活方式的改变,PCOS 的发病率越来越高,因此应该更急切地寻找更好的治疗方法,不仅可以降低不孕症的发病率,还可以提高诸多 PCOS 患者的生活质量^[10]。

PCOS 患者会出现长期卵泡选择障碍,促排卵是治疗中最关键的一步^[10]。克罗米芬作为一线促排卵药物,主要通过作用于中枢系统,通过竞争性地结合机体全身的雌激素受体来调节机体雌激素水平,刺激人体的下丘脑来阻碍机体内源性雌激素的分泌与表达过程,解除雌激素对下丘脑-垂体的负反馈,增加排卵前促性腺激素的释放量,从而促进排卵^[5,11]。ELLAKWA 等^[12]研究结果显示,PCOS 患者的 BMI、窦卵泡数、胰岛素水平及代谢功能等可能会影响患者对促排卵治疗的反应,但有关 PCOS 患者克罗米芬抵抗的具体反应少有文献报道,因此很难在用药前判断患者对克罗米芬是否存在抵抗性,无法避免无效用药。本研究通过对 121 例 PCOS 患者进行克罗米芬抵抗检测,结果显示 46 例患者存在抵抗克罗米芬,抵抗组患者的体质量、BMI、舒张压及双卵巢窦卵泡数

均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 提示临床进行促排卵治疗时, 应尤其注意体质量、BMI、舒张压及双卵巢窦卵泡数过高的患者是否存在克罗米芬抵抗。

黑棘皮症、痤疮及多毛症是 PCOS 患者常见的并发症, 本研究结果显示, 两组间的黑棘皮症的发病率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但抵抗组患者痤疮、多毛症的发病率明显高于对照组 ($P < 0.05$), 证明出现痤疮、多毛症的 PCOS 患者很可能存在克罗米芬抵抗, 因而在促排卵治疗时应慎重选择药物。本研究结果还发现, 抵抗组患者的 CRP 及 FINS 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$), 患者的 FINS 水平可以直接影响其 HOMA-IR, 抵抗组患者的 HOMA-IR 明显高于对照组 ($P < 0.05$)。CRP 是机体的免疫指标, 其水平过高往往会促使机体产生炎症反应, 但有关 CRP 与克罗米芬抵抗之间具体的作用机制, 还不太清楚, 仍需进行进一步的研究探讨^[13]。

综上所述, 体质量、BMI、舒张压、双卵巢窦卵泡数、痤疮、多毛症、CRP 及 FINS 水平可能是 PCOS 患者克罗米芬抵抗的临床指标, 促排卵治疗使用克罗米芬时应格外注意这些指标, 避免对克罗米芬抵抗的患者无效用药。

参考文献

[1] 王仕丽, 陈涛, 刘跃辉, 等. 克罗米芬联合尿促性素对多囊卵巢综合症患者促排卵效果及其对妊娠的影响研究[J]. 药学与临床研究, 2015, 22(4): 383-387.

[2] 吴佳莹. 二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合症合并不孕的疗效评价[J]. 中国药业, 2013, 22(5): 20-21.

[3] 王笑蓉, 何文弘. 达英-35、盐酸二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合症不孕 30 例[J]. 中国药业, 2013, 22(5): 16-17.

[4] 邢平. 桂枝茯苓胶囊联合达英-35、克罗米芬治疗多囊卵

巢综合症临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(5): 492-494.

[5] 伍立群, 李波. 补肾化痰方联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合症的疗效观察[J]. 中医药信息, 2017, 34(2): 96-99.

[6] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovarysyndrome[J]. Fertil Steril, 2004, 81(1): 19-25.

[7] LAYEGH P, MOUSAVI Z, FARROKH TEHRANI D, et al. Insulin resistance and endocrine? metabolic abnormalities in polycystic ovarian syndrome: Comparison between obese and nonobese PCOS patients[J]. Int J Reprod Biomed (Yazd), 2016, 14(4): 263-270.

[8] 周园, 邓蓉. 克罗米芬联合妈富隆和安体舒通治疗多囊卵巢综合症不孕症的临床观察[J]. 中国医药导报, 2013, 10(4): 81-83.

[9] 黄浓香, 黄姣莲. 克罗米芬联合人绒毛膜促性腺激素治疗 PCOS 疗效观察[J]. 中华全科医学, 2013, 11(6): 905, 963.

[10] 褚志平, 戴雪, 陈沿东, 等. 来曲唑与克罗米芬对多囊卵巢综合症患者促排卵效果观察[J]. 护理实践与研究, 2014, 11(1): 41-43.

[11] 陈慧丽. 盐酸二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合症的临床疗效[J]. 中国医刊, 2013, 48(1): 77-79.

[12] ELLAKWA H E, SANAD Z F, GAMZA H A, et al. Predictors of patient responses to ovulation induction with clomiphene citrate in patients with polycystic ovarysyndrome experiencing infertility[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2016, 133(1): 59-63.

[13] 王彩菲, 马友谊. 补肾活血方联合二甲双胍缓释片对多囊卵巢综合症患者血清 TNF- α 、IGF-1 及 CRP 的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 40(5): 133-135.

(收稿日期: 2018-02-27 修回日期: 2018-05-28)

(上接第 3397 页)

[12] 陈仁, 廖金瑶, 罗晓丹, 等. 慢性乙肝患者 HBsAg 水平与 HBV-DNA 相关性研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(8): 856-859.

[13] LIU T, YANG S C, YUE Z H, et al. Clinical and pathological characteristics of 5 children with HBV surface antigen (HBsAg)-negative hepatitis B virus-associated glomerulonephritis[J]. J Clin Virol, 2015(66): 1-5.

[14] GANEM D, PRINCE A M. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical Consequences[J]. N Engl J Med, 2004, 350(11): 1118-1129.

[15] 刘佩, 赵旭鸿. 乙肝五项、HBV-DNA 定量及乙肝前 S1 抗原联合检测用于诊断乙肝的临床价值分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(11): 1275-1278.

[16] 潘楚瑛, 武伟, 詹锋. 乙型肝炎病毒相关性肾炎临床及病理分析[J]. 现代预防医学, 2011, 38(18): 3845-3847.

[17] XIANG K H, MICHAILEDIS E, DING H, et al. Effects of amino acid substitutions in hepatitis B virus surface protein on virion secretion, antigenicity, HBsAg and viral DNA[J]. J Hepatol, 2017, 66(2): 288-296.

[18] 余雪平, 郭如意, 柯邵鹏, 等. 慢性乙型肝炎及其肝硬化患者 HBsAg 与 HBV DNA 定量变化及其相关性[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(5): 682-686.

[19] 周洪. 乙型肝炎病毒核酸 DNA 定量检测与标志物酶免检测的相关性分析[J]. 中国医药指南, 2010, 8(31): 33-34.

(收稿日期: 2018-03-12 修回日期: 2018-06-13)