

噻唑烷二酮类药物对氯米芬抵抗型的多囊卵巢综合征不孕患者治疗有效性的 Meta 分析

李艺, 齐伟宏*, 朱军*

(卫生部北京医院药学部, 北京 100730)

【摘要】目的: 系统评价罗格列酮、吡格列酮等噻唑烷二酮类药物(TZD)治疗氯米芬(CC)抵抗型多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者的疗效。**方法:** 计算机检索Pubmed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、CNKI、维普、生物医学文献、万方等数据库, 检索时间截止至2015年1月。由两名评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的方法学质量后, 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果:** 最终纳入4个随机对照研究, 222例CC抵抗型PCOS不孕患者。Meta分析结果表明, TZD组在排卵率、妊娠率、成熟卵泡数、改善卵泡刺激激素(FSH)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)方面均优于对照组, 其中提高排卵率[MD=2.14; 95%CI(1.16, 3.95), $P=0.02$]、妊娠率[MD=2.02; 95%CI(1.14, 3.58), $P=0.02$]、增加成熟卵泡数[MD=0.82; 95%CI(0.61, 1.04), $P<0.01$]及降低LH值[MD=-1.18; 95%CI(-1.76, -0.60), $P<0.01$]等4个结局指标的两组间差异具有统计学意义。**结论:** 对于生育要求较强、经济条件好且胰岛素抵抗较严重的CC抵抗型PCOS患者, 可首选TZD预治疗。

【关键词】 罗格列酮; 吡格列酮; 氯米芬; 多囊卵巢综合征; Meta分析

【中图分类号】 R977.15; R711.75

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)03-0067-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.03.015

Therapeutic effect of thiazolidinedione for clomiphene-resistant infertility patients with polycystic ovary syndrome: a meta analysis

LI Yi, QI Wei-hong*, ZHU Jun*

(Department of Pharmacy, Beijing Hospital, Ministry of Health, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Objective: To evaluate the efficacy of thiazolidinedione(TZD), including rosiglitazone and pioglitazone, on the treatment of clomiphene(CC)-resistant patients with polycystic ovary syndrome(PCOS). **Methods:** The published articles were searched in PubMed, Embase, The Cochrane Library, Web of Science, CNKI, VIP, Chinese Biomedical Literature Database and Wanfang Database. This search was conducted in January 2015. Then these studies were screened according to inclusion and exclusion criteria by 2 researchers independently, and the meta-analysis was completed using statistic software RevMan 5.3. **Results:** Total of 222 patients in total 4 trials were included. Meta-analysis showed that TZD plus CC showed advantages on all the observed indexes, including ovulation rate, pregnancy rate, mature follicle number, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and testosterone (T). In our research, TZD group led to a significantly higher ovulation rate [MD=2.14; 95% CI(1.16, 3.95), $P=0.02$], and higher clinical pregnancy rate [MD=2.02; 95% CI(1.14, 3.58), $P=0.02$], more mature follicle number [MD=0.82; 95% CI(0.61, 1.04), $P<0.01$], as well as lower LH value [MD=-1.18, 95% CI(-1.76, -0.60), $P<0.01$] than that of control group. **Conclusion:** TZD could be regarded as the first choice for the CC-resistant PCOS women with stronger ability to economically support, more urgent fertility requirements and more severe insulin resistance.

【Keywords】 rosiglitazone; pioglitazone; clomiphene; polycystic ovary syndrome; meta analysis

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种以持续性无排卵、雄激素过多和胰

岛素抵抗为特征的病变,在我国汉族育龄期女性中发病率高达5.6%^[1]。枸橼酸氯米芬(clomiphene

【收稿日期】 2015-03-10

【作者简介】 李艺,女,主管药师,研究方向:循证药学、临床合理用药、药物基因组学, E-mail:carolinely2005@163.com

【通讯作者】 *齐伟宏,女,副主任医师,研究方向:多囊卵巢综合征、宫颈病变、妊娠诊断、先兆流产, E-mail:qwhbh@126.com ;

*朱军,男,主管药师,研究方向:循证药学、临床药理学、药物基因组学, E-mail:zjxy094@163.com

citrate, CC) 是治疗不排卵 PCOS 患者的一线促排卵药物, 但大约 15%~40% 的 PCOS 患者存在 CC 抵抗^[2]。目前, 尚缺乏明确的 CC 抵抗型 PCOS 的定义, 但大多数文献中指出, 若每一个月经周期的第 5 天至第 9 天, 每天服用 CC 150 mg, 连续 3 个周期后, 经阴道超声检查, 仍未发现卵巢排卵的证据, 则为 CC 抵抗型 PCOS^[3]。有研究^[4]指出胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 与氯米芬抵抗是相互关联的, 因此, 利用胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类药 (thiazolidinedione, TZD) 改善 PCOS-IR, 进而恢复卵巢排卵功能, 已成为国内外学者关注的焦点。然而, 目前进行的随机对照临床试验 (RCT) 是散在、小规模, 且存在较多的争论, 基于以上原因, 笔者制作了系统评价, 收集国内外以包括罗格列酮、吡格列酮等 TZD 对 CC 抵抗型 PCOS 患者治疗的临床随机对照试验, 就其治疗的有效性进行系统性评价, 以期对临床制定治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、CNKI、维普、生物医学文献、万方等数据库, 检索时间截止至 2015 年 1 月。中文数据库的关键词为“罗格列酮”, “吡格列酮”, “噻唑烷二酮”, “氯米芬”, “克罗米芬”, “抵抗”, “多囊卵巢综合征”, “多囊卵巢”等, 外文数据库的检索关键词为“rosiglitazone”, “pioglitazone”, “clomiphene”, “polycystic ovarian syndrome”, “PCOS”等。同时, 相关研究和综述的参考文献也一并手工检索。

1.2 文献筛选和质量评价

1.2.1 纳入标准 研究类型: 纳入国内外有关罗格列酮 / 吡格列酮治疗 CC 抵抗型 PCOS 的 RCT。研究对象: 纳入符合鹿特丹标准诊断^[5]的 PCOS 患者, 且均为 CC 抵抗型 PCOS 不孕患者, 不受年龄、病程、肥胖及种族限制。干预措施: ①治疗组为 TZD 联合 CC, 对照组为其他阳性治疗 (如二甲双胍) 联合 CC; ②治疗组为 TZD 联合其他阳性治疗 (如二甲双胍) 及 CC, 对照组为安慰剂联合其他阳性治疗 (如二甲双胍) 及 CC。结局指标: ①排卵率; ②妊娠率; ③成熟卵泡数; ④卵泡刺激素 (FSH) 水平; ⑤黄体生成素 (LH)

水平; ⑥血清睾酮 (T) 水平; ⑦不良事件发生率 [包括流产率、卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 及其他副作用]。笔者没有收集活产率、子宫内膜厚度、空腹血糖值、空腹胰岛素值、多胎率等指标是因为现有的数据不足以系统地进行定量分析评价。

1.2.2 质量评价 以随机、隐藏、盲法和失访 / 退出, 即 Jadad 评分系统评价纳入文献的质量, 1~3 分视为低质量, 4~7 分视为高质量。对每个研究分析集的基线可比性进行评价, 报道并可比性良好为 A 级, 不清楚为 B 级, 基线不可比为 C 级。

1.2.3 排除标准 ① 所有无对照的试验、非 RCT 试验、历史性对照试验和病例对照试验; ② TZD 用于非 PCOS 促排卵的研究, TZD 用于非 CC 抵抗型 PCOS 治疗的研究, 与 TZD 治疗效果无关的研究; ③ 失访率 >20% 的研究; ④ 重复发表的研究; ⑤ Jadad 评分 <4, 以及基线可比性为 B、C 级的研究。

1.3 数据提取

由 2 名评价者按照纳入排除标准独立筛选文献, 提取数据并进行交叉核对, 按照设计好的资料提取表提取相关信息, 包括 ①所纳入研究的基本情况; ② 2 组患者的基本资料; ③治疗组和对照组的给药时机和药物剂量; ④总治疗疗程; ⑤主要结局指标; ⑥不良事件描述。

1.4 统计分析

采用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。二分类变量用 OR 表示; 连续变量则用权重的均数差 (WMD) 表示, 所有评价指标都给出 95% 可信区间 (CI), 检验水准取 $\alpha=0.05$ 。文献间异质性检验用 χ^2 检验, 以 $P=0.1$ 为是否具有统计学意义的分界点, 同时采用当 $I^2>50\%$ 时, 纳入的研究将存在较大的异质性。无异质性的数据采用固定效应模型; 有异质性者, 分析异质性产生的原因, 并用亚组分析和敏感性分析处理, 对无法消除异质性的文献用随机效应模型合并分析。

2 结果

2.1 文献的纳入及纳入研究的质量评价

按照检索策略, 共检出 233 篇国内外文献, 通过阅读题目、摘要及全文筛查, 最终有 4 个 RCT 222 例 CC 抵抗性 PCOS 不孕患者纳入本次 Meta 分析。

其中涉及吡格列酮 2 篇^[6-7], 罗格列酮研究 2 篇^[8-9]: 纳入的 4 个研究中有 1 个研究^[8]的治疗组为罗格列酮+CC, 对照组为二甲双胍+CC; 1 个研究^[6]的治疗组为吡格列酮+CC, 对照组为二甲双胍+CC; 1 个研究^[7]的治疗组为罗格列酮+CC, 对照组为腹腔镜卵巢打孔术 (laparoscopic ovarian drilling, LOD)+CC; 1 个研究^[9]的治疗组为吡格列酮+二甲双胍+CC, 对照组为二甲双胍+CC。文献筛查流程见图 1, 所纳入研究的文献质量评价见表 1, Jadad 评分均 \geq 4 分, 基线可比性均为 A 级。

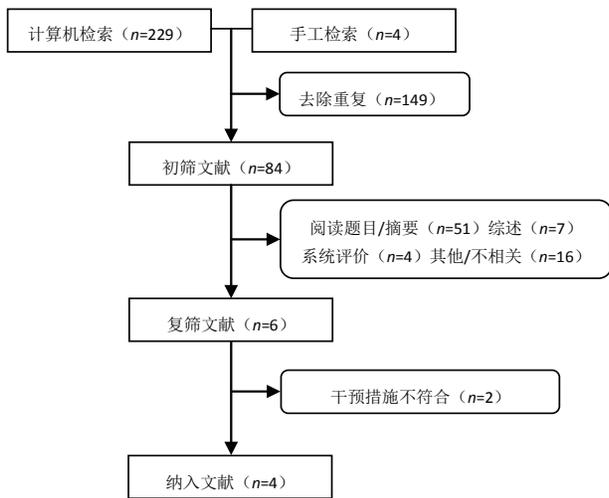


图 1 文献筛查流程及结果

表 1 纳入研究的方法学质量评价和基本特征

研究名称	研究者国籍	总人数 /n	治疗周期	研究设计	随机方法	分配隐藏	盲法	失访和退出	ITT ³⁾	Jadad 评分
Abuelghar ^[6] (2013)	埃及	106	NA ¹⁾	RCT ²⁾	随机 (计算机)	充分	双盲	有	有	7
Fattah ^[7] (2014)	埃及	100	3	RCT	随机 (计算机)	充分	双盲	有	无	6
Rouzi ^[8] (2005)	沙特阿拉伯	25	3	RCT	随机 (计算机)	不明	单盲	有	无	5
Roy ^[9] (2010)	印度	43	6	RCT	随机 (计算机)	充分	双盲	有	无	6

注: ¹⁾ NA-not available, 未提及; ²⁾ RCT-randomized controlled trials, 随机对照试验; ³⁾ ITT-intention-To-Treat, 意向性分析。

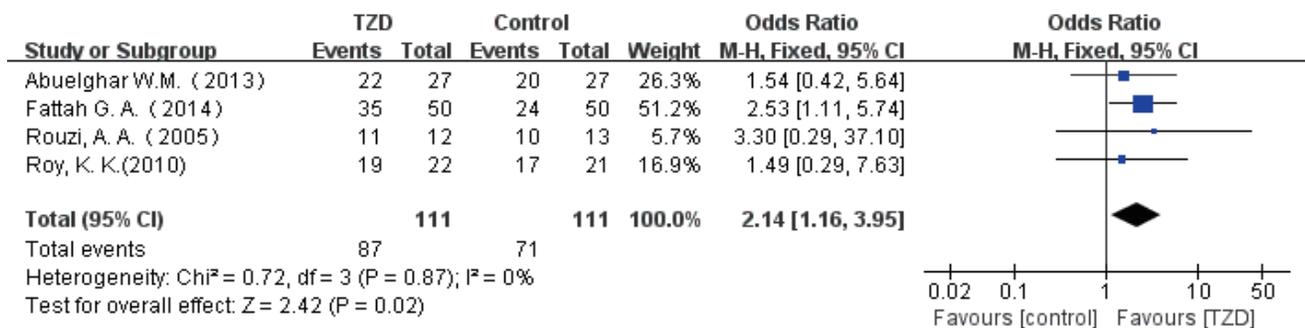


图 2 排卵率比较的森林示意

2.2 Meta 分析

2.2.1 排卵率 共计 4 个研究 (222 例患者) 报道了排卵率结果。各试验间经检验无异质性 ($P=0.87$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示 TZD 组排卵率高于对照组, 且两者间的差异有统计学意义 [MD=2.14; 95%CI (1.16, 3.95), $P=0.02$], 见图 2。

2.2.2 妊娠率 共计 4 个研究 (222 例患者) 报道了妊娠率结果。各试验间经检验无异质性 ($P=0.79$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示 TZD 组妊娠率高于对照组, 且两者间的差异有统计学意义 [MD=2.02; 95%CI (1.14, 3.58), $P=0.02$], 见图 3。

2.2.3 成熟卵泡数 共计 3 个研究 (168 例患者) 报道了成熟卵泡数结果。各试验间经检验无异质性 ($P=0.16$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示 TZD 组成熟卵泡数多于对照组, 且两者间的差异有统计学意义 [MD=0.82; 95%CI (0.61, 1.04), $P<0.01$], 见图 4。

2.2.4 FSH 值 共计 3 个研究 (122 例患者) 报道了 FSH 值结果。各试验间经检验无异质性 ($P=0.45$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示 TZD 组 FSH 水平高于对照组, 但两者间的差异无统计学意义 [MD=0.04; 95%CI (-0.48, 0.57), $P=0.87$], 见图 5。

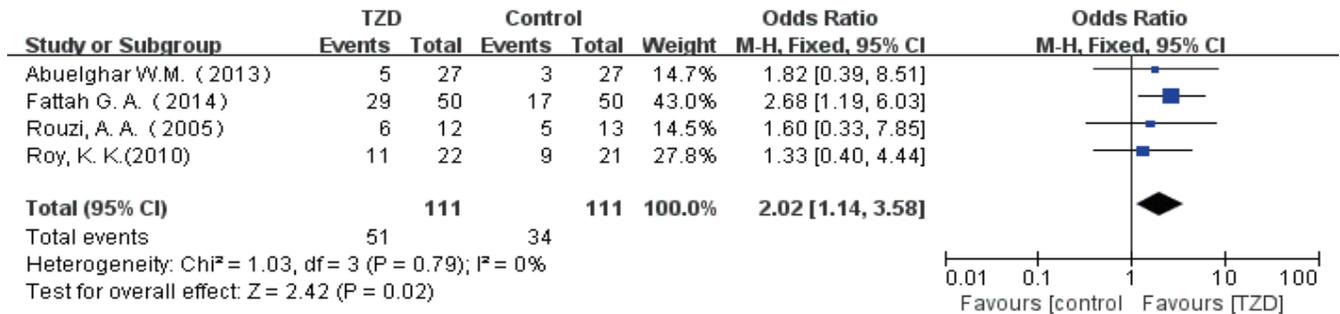


图3 妊娠率比较的森林示意图

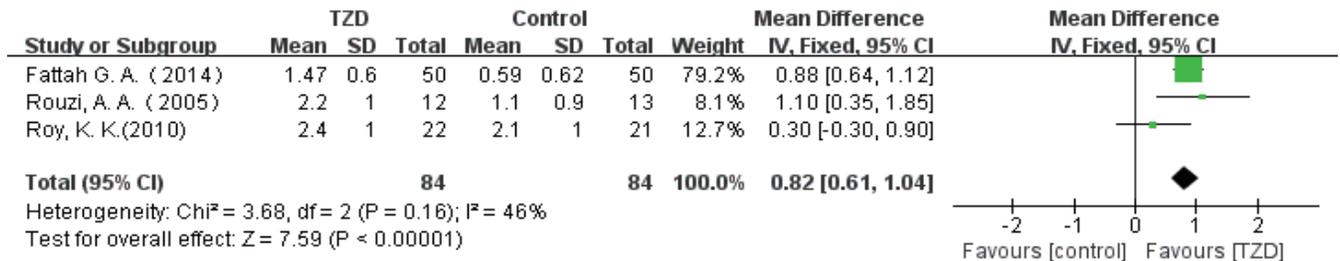


图4 成熟卵泡数比较的森林示意图

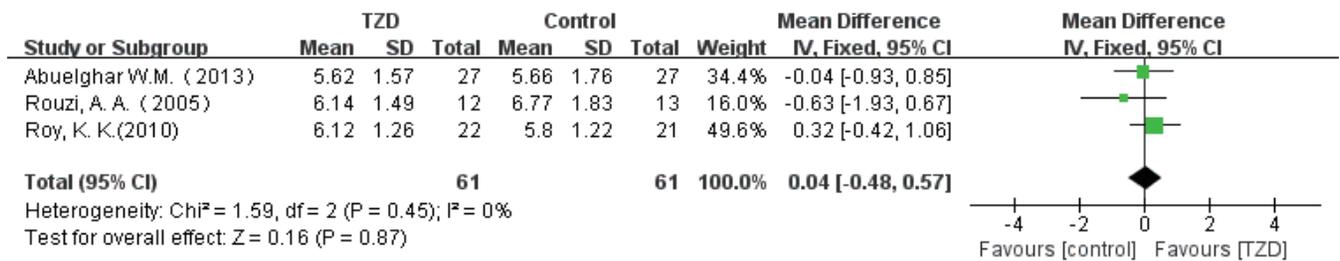


图5 FSH 值比较的森林示意图

2.2.5 LH 值 共计 3 个研究 (122 例患者) 报道了 LH 值结果。各试验间经检验无异质性 ($P=0.40$)，采用固定效应模型进行 meta 分析，结果显示 TZD 组 LH 水平低于对照组，且两者间的差异有统计学意义 [MD=-1.18; 95%CI (-1.76, -0.60)， $P<0.01$]，见图 6。

2.2.6 T 值 共计 3 个研究 (122 例患者) 报道了 T 值结果。各试验间经检验无异质性 ($P=0.63$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示 TZD 组 T 值低于对照组，但两者间的差异无统计学意义 [MD=-0.10, 95%CI (-0.22, 0.02)， $P=0.11$]，见图 7。

2.3 安全性结果

本研究纳入的每一篇文章均报告了相关不良反应，其中以胃肠道反应为主，且更多发生在包含二甲双胍的对照组。此外，2 个研究^[7,9]观察到治疗组和对照组分别各有 2 例和 1 例流产。

3 讨论

通常 CC 作为治疗 PCOS 的一线药物效果肯定，而对于连续应用 CC 治疗 3 个周期无效的 CC 抵抗者，国内多采用腹腔镜下卵巢打孔或促性腺激素治疗 (hMG) 等，然而卵巢打孔可能造成卵巢功能的损伤及治疗费用的增加^[10]，使用 hMG 可能增加 OHSS 及多胎妊娠的风险^[11]。目前，IR 被认为是联系 PCOS 和代谢并发症的纽带，近期研究^[12-14]表明，无论 PCOS 患者肥胖与否，均可存在 IR 或高胰岛素血症；CC 抵抗的原因至今不甚清楚，有研究^[15]认为 CC 抵抗者代谢并发症的发病率明显高于 CC 非抵抗者，IR 在 CC 抵抗的发生中具有重要意义^[4]。因此，众多学者开始利用胰岛素增敏剂 (TZD 及二甲双胍等) 改善患者的胰岛素敏感性，进而促进卵巢排卵功能的恢复。

TZD 为高选择性过氧化物酶增殖体激活受体 γ (PPAR γ) 激动剂，可能通过以下途径改善 CC 抵

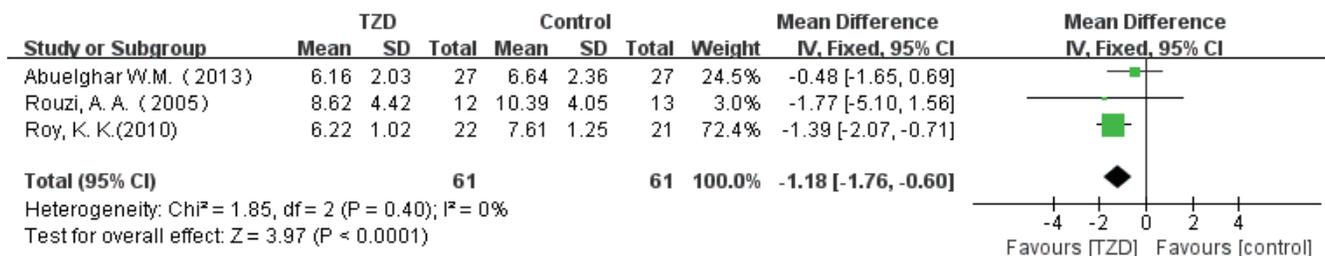


图 6 LH 值比较的森林示意图

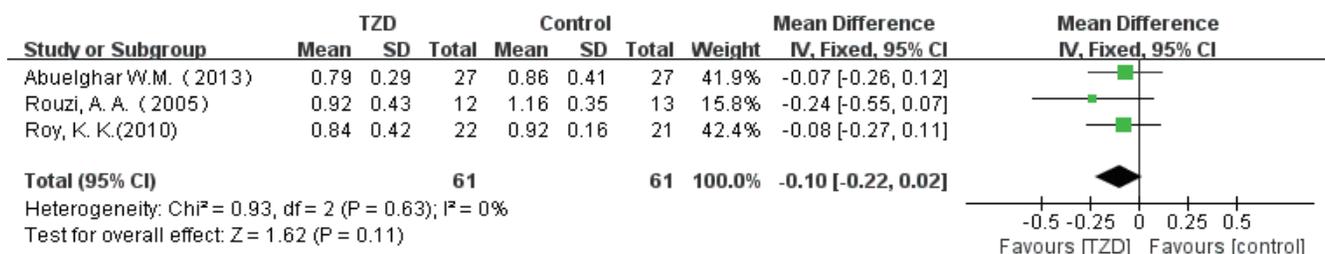


图 7 T 值比较的森林示意图

抗型 PCOS 患者的排卵功能: ① 激活 PPAR γ 增加脂肪组织摄取脂肪及升高脂联素水平, 增强外周组织对胰岛素的敏感性, 缓解高胰岛素血症引起的高雄激素血症; ② 直接竞争性抑制卵巢和肾上腺雄激素合成的多个环节, 降低血清雄激素水平, 有助于卵巢排卵功能的恢复^[16]。二甲双胍属双胍类降糖药, 具有确切的胰岛素增敏作用, 并可直接抑制卵细胞内雄激素的合成^[17], 在改善 CC 抵抗者 PCOS-IR 的同时降低血雄激素水平, 恢复卵巢生育功能。

本次 Meta 分析纳入的 4 个 RCT 中有 3 个研究的对照组是以二甲双胍 +CC 为基础的, 分析结果表明, TZD 组在排卵率、妊娠率、成熟卵泡数、FSH 值、LH 值、T 值方面均优于对照组, 其中排卵率、妊娠率、成熟卵泡数及 LH 值等 4 个结局指标的两组差异具有统计学意义。因此, 我们认为, 二甲双胍虽然价格相对便宜, 且具降低体重的作用, 但是对胃肠道有刺激作用, 更适合肥胖型且胰岛素抵抗不严重的患者; TZD 的胰岛素增敏作用和促进卵泡发育、提高妊娠率等作用均优于二甲双胍, 且每日服用的次数少, 依从性更好, 对于生育要求较强、经济条件好且胰岛素抵抗较严重的 CC 抵抗型 PCOS 患者, 可首选 TZD 预处理。

虽然本次 Meta 分析排除了低质量的 RCT (排除 Jadad 评分 < 4 及基线可比性为 B、C 级的研究), 仍然存在以下局限性: ① 各研究在药物的用法用量以及治疗疗程上有一定差异, 无法分亚组分析; ② 本研究未涉及费用 - 效益分析, 未能进行费用 -

效益、剂量 - 效应的综合分析; ③ 本研究中部分指标纳入的研究样本量偏小, 仍需更多详细报道结果、高质量的 RCT 以增加证据的强度。

【参考文献】

- Li R, Zhang Q, Yang D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study[J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(9): 2562-2569.
- Brown J, Farquhar C, Beck J, et al. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 7(4): CD002249.
- Lord J M, Flight I H, Norman R J. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, *D*-chiroinositol) for polycystic ovary syndrome[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (3): CD003053.
- Murakawa H, Hasegawa I, Kurabayashi T, et al. Polycystic ovary syndrome. Insulin resistance and ovulatory responses to clomiphene citrate[J]. *J Reprod Med*, 1999, 44(1): 23-27.
- Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome[J]. *Hum Reprod*, 2008, 23(3): 462-477.
- Abuelghar W M, Elkady O S, Khamees A A. Clomiphene citrate alone, in combination with metformin or in combination with pioglitazone as first line therapy in induction of ovulation in infertile women with polycystic ovary syndrome, a randomized controlled trial[J]. *Middle East Fertil Soc J*, 2013, 18: 135-141.
- Fattah G A, Mohammady M A, Hamed D A. Combined pioglitazone-metformin and clomiphene citrate versus metformin and clomiphene citrate in induction of ovulation in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2014, 19: 27-33.

- [8] Rouzi A A, Ardawi M S. A randomized controlled trial of the efficacy of rosiglitazone and clomiphene citrate versus metformin and clomiphene citrate in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2006, 85(2): 428-435.
- [9] Roy K K, Baruah J, Sharma A, et al. A prospective randomized trial comparing the clinical and endocrinological outcome with rosiglitazone versus laparoscopic ovarian drilling in patients with polycystic ovarian disease resistant to ovulation induction with clomiphene citrate[J]. Arch Gynecol Obstet, 2010, 281(5): 939-944.
- [10] Farquhar C M. An economic evaluation of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotrophin therapy for women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2005, 17(4):347-353.
- [11] Cheng J, Lv J, Li C Y, et al. Clinical outcomes of ovulation induction with metformin, clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin in polycystic ovary syndrome [J]. J Int Med Res, 2010, 38(4): 1250-1258.
- [12] Hwang K R, Choi Y M, Kim J J, et al. Effects of insulin-sensitizing agents and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome[J]. Clin Exp Reprod Med, 2013, 40(2): 100-105.
- [13] Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou A G. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. Trends Mol Med, 2006,12(7): 324-332.
- [14] Teede H J, Hutchison S K, Zoungas S. The management of insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. Trends Endocrinol Metab, 2007, 18(7):273-279.
- [15] Verit F F. The prevalence of metabolic syndrome in clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2012, 28(5): 365-369.
- [16] Olefsky J M, Saltiel A R. PPAR gamma and the treatment of insulin resistance[J]. Trends Endocrinol Metab, 2000, 11(9): 362-368.
- [17] Attia G R, Rainey W E, Carr B R. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells[J]. Fertil Steril, 2001, 76(3): 517-524.

难治性肾病综合征环孢素 A 血药浓度监测结果分析

贾暖, 张莉, 刘洋, 董玉波*

(济南军区总医院药剂科, 济南 250031)

【摘要】目的: 对济南军区总医院3年期间住院难治性肾病综合征患者全血中环孢素 A (CsA) 浓度的监测结果加以分析, 以便探讨其临床有效性和安全性, 为更好地开展 CsA 浓度监测提供参考。**方法:** 采用荧光偏振免疫法测定 92 例肾病综合征患者的 224 次环孢素谷浓度, 分析 CsA 血药浓度与临床疗效及合并用药之间的关系。**结果:** 92 例难治性肾病综合征患者监测 CsA 浓度共 224 例次, 平均血药浓度为 $(134.78 \pm 65.26) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($\bar{x} \pm s$), 达有效浓度 ($100 \sim 150 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 152 例次 (67.86%), 低于 $100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 有 60 例次 (26.79%), 高于 $150 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 有 12 例次 (5.36%)。**结论:** CsA 血药浓度受多种因素的影响, 对肾病综合征患者进行 CsA 浓度监测具有重要的临床意义。

【关键词】 难治性肾病综合征; 环孢素 A; 血药浓度; 荧光偏振免疫法; 个体化给药

【中图分类号】 R944

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015) 03-0072-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.03.016

Therapeutic drug monitoring of cyclosporine A in patients with nephrotic syndrome

JIA Nuan, ZHANG Li, LIU Yang, DONG Yu-bo*

(Department of Pharmacy, General Hospital of Ji'nan Military Area, Ji'nan 250031, China)

【Abstract】Objective: To analyze the results of cyclosporine A (CsA) whole blood concentration in the patients with nephrotic syndrome in our hospital during the last three years, and evaluate the efficacy and safety of CsA monitoring. **Methods:** 224 CsA whole blood samples in 92 patients with a plastic anemia were measured by means of fluorescence polarization immunoassay (FPIA). Then the relationship between

[收稿日期] 2014-12-04

[作者简介] 贾暖, 女, 博士, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Tel: (0531)51666849, E-mail: jjzyytdm@126.com

[通讯作者] *董玉波, 男, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Tel: (0531)51665390, E-mail: jjzyytdm@126.com