

## 炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗非肥胖型多囊卵巢综合征的疗效及安全性

赵红利, 孟宜波, 张静\*

眉山市人民医院 妇科, 四川 眉山 620010

**【摘要】目的** 探究炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗非肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)的疗效及安全性。**方法** 选取2015年1月至2018年1月眉山市人民医院妇科收治的70例非肥胖型PCOS患者,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组各35例。观察组给予炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗,炔雌醇环丙孕酮每次1片,每日1次,二甲双胍每次500 mg,每日3次,治疗3周。对照组仅给予炔雌醇环丙孕酮片治疗,剂量、疗程同观察组。记录2组治疗后排卵率,治疗前后采集血清标本检测糖脂代谢指标水平、炎症因子水平,以及不良反应情况。**结果** 治疗后观察组3、6个月排卵率(54.29%, 77.14%)均显著高于对照组(31.43%, 54.29%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后2组空腹血糖(FBG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平显著降低,空腹胰岛素(FINS)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平显著升高,且观察组FBG、LDL-C降低幅度及FINS、HDL-C升高幅度较对照组更显著,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后2组白细胞介素10(IL-10)水平显著升高,IL-18、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平显著降低,且观察组IL-10升高幅度及IL-18、TNF- $\alpha$ 降低幅度较对照组更显著,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。2组患者不良反应情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗非肥胖型PCOS可有效促进排卵,改善糖脂代谢及减轻炎症反应,且安全性好。

**【关键词】** 炔雌醇环丙孕酮;二甲双胍;非肥胖型;多囊卵巢综合征**【中图分类号】** R711**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1672-3384(2020)06-0049-05**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.06.009

## The efficacy and safety of ethinylestradiol and cyproterone combined with metformin in the treatment of non-obese polycystic ovary syndrome

ZHAO Hong-li, MENG Yi-bo, Zhang Jing\*

Department of Gynaecology, Meishan People's Hospital, Sichuan Meishan 620010, China

**【Abstract】Objective** To explore the efficacy and safety of ethinylestradiol and cyproterone combined with metformin in the treatment of non-obese polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** From January 2015 to January 2018, a total of 70 non-obese PCOS patients admitted to Meishan City People's Hospital were divided into the observation group and the control group according to the random number table method, 35 cases in each group, and the observation group was given ethinylestradiol and cyproterone combined with metformin treatment, ethinylestradiol and cyproterone 1 tablet each time, once a day, metformin 500 mg each time, 3 times a day for 3 weeks. The control group was given only ethinylestradiol and cyproterone, the dose and duration of treatment were the same as those in the observation group. The ovulation rate after treatment was recorded, and serum samples were collected before and after treatment to detect the levels of lipid metabolism indexes and inflammatory factors. **Results** The ovulation rate of the observation group at 3 and 6 months (54.29%, 77.14%) after treatment was significantly higher than that of the control group (31.43%, 54.29%), the difference was statistically significant ( $P<$

\*通信作者:张静, E-mail: moureen123@aliyun.com

0.05)。After treatment, the levels of fasting blood glucose (FBG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significantly reduced, and the levels of fasting insulin (FINS) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were significantly increased, and the decrease of FBG and LDL-C and the increase of FINS and HDL-C in the observation group were more significant than those of the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of interleukin 10 (IL-10) was significantly increased, and the levels of IL-18 and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) were significantly reduced. The increase of IL-10 and the decrease of IL-18 and TNF- $\alpha$  in the observation group were more significant than those of the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The adverse drug reaction between the two groups was not statistically significant ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Ethinylestradiol and cyproterone combined with metformin in the treatment of non-obese PCOS can effectively promote ovulation, improve glucose and lipid metabolism, reduce inflammation and it has good safety.

**【Key words】** ethinylestradiol and cyproterone; metformin; non-obese; polycystic ovary syndrome

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是好发于育龄期妇女的内分泌紊乱性疾病,涉及生殖系统与全身代谢,常表现为雄激素过高的体征,如多毛、痤疮、持续稀发排卵或无排卵等,并可伴月经不规则、肥胖、卵巢多囊样改变、不孕、胰岛素抵抗以及高脂血症等<sup>[1]</sup>。流行病学显示,育龄期妇女中PCOS的发病率可达10%,其诱发不孕占不排卵性不孕的70%,并伴有明显的糖脂代谢异常<sup>[2-3]</sup>。近年来,临床报道发现炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗肥胖型PCOS取得较为满意的效果<sup>[4-5]</sup>,但其对于非肥胖型PCOS患者的干预效果尚未见报道。本研究探究炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗非肥胖型PCOS的临床效果,以期进一步充实临床治疗经验。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

抽取2015年1月至2018年1月眉山市人民医院妇科收治的70例非肥胖型PCOS患者为研究对象,按就诊顺序编号后以随机数字表法分为观察组与对照组,各35例。观察组年龄25~40岁,平均年龄( $29.52\pm 3.74$ )岁,病程0.5~7年,平均病程( $3.62\pm 0.68$ )年。对照组年龄24~39岁,平均年龄( $29.45\pm 3.77$ )岁,病程0.5~8年,平均病程( $3.71\pm 0.61$ )年。2组年龄、体质指数及病程等一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

纳入标准:按2013年鹿特丹PCOS诊断标准确诊为PCOS;②无药物禁忌证者。排除标准:①多种因素致治疗中断者;②存在明显诊疗风险者;③入组前

服用上述治疗药物无效者;④合并精神类疾病者;⑤合并免疫系统、造血系统等严重疾病者。所有患者对本研究均知情并签署知情同意书,且本研究已通过我院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 观察组患者给予炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗,即自月经或撤退性出血第3天开始服用炔雌醇环丙孕酮片(生产厂家:拜耳先灵医药股份有限公司;批准文号:国药准字J20140114;规格:每片含炔雌醇35  $\mu$ g、醋酸环丙孕酮2 mg),每次1片,每日1次,二甲双胍(生产厂家:北京双鹤现代医药技术有限责任公司;批准文号:国药准字H11-020908;规格:0.25 g),每次500 mg,每日3次,持续治疗3周。对照组仅给予炔雌醇环丙孕酮片治疗,剂量、疗程同观察组。

**1.2.2 观察指标** ①排卵率:以治疗后3、6个月为观察时点,记录排卵率情况。促排卵成功为直径 $\geq 20$  mm的优势卵泡消失或明显缩小变形,或伴子宫直肠陷窝少量积液。促排卵失败包括发生未破裂卵泡黄素化综合征(luteinized unruptured follicle syndrome, LUFS)(卵泡不断增大,内透声逐渐变差)、卵泡闭锁(优势卵泡 $<14$  mm时卵泡即缩小)、无卵泡发育(卵巢原有窦状卵泡未见增大,无优势卵泡形成)。多卵泡发育者1个卵泡排出即计为排卵成功,有1个成熟卵泡排卵不计算该周期LUFS的发生。排卵率=(促排卵成功例数/该组总例数) $\times 100\%$ ;②糖脂代谢指标:采用全自动血液分析仪检测治疗前后2组患者血清糖脂代谢指标水平,包括空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting serum

insulin, FINS)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C);③炎症因子:采用酶联免疫法检测血清炎症因子水平,包括白细胞介素10(interleukin 10, IL-10)、IL-18及肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ );④观察2组患者不良反应情况。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS19.0统计软件进行分析。计数资料以(%)表示,组间排卵率对比行 $\chi^2$ 检验;计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间糖脂代谢指标水平及炎症因子水平对比行独立样本 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组患者治疗后排卵率比较

治疗后3、6个月观察组排卵率均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表1。

表2 2组患者治疗前后糖脂代谢水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	FBG (mmol/L)	FINS (mIU/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
观察组	35						
治疗前		5.74 $\pm$ 0.77	11.19 $\pm$ 1.89	4.53 $\pm$ 1.00	1.95 $\pm$ 0.37	2.86 $\pm$ 0.42	1.21 $\pm$ 0.32
治疗后		4.36 $\pm$ 0.54 $^{\Delta*}$	13.32 $\pm$ 2.41 $^{\Delta*}$	4.34 $\pm$ 0.86 $^{\Delta}$	1.76 $\pm$ 1.34 $^{\Delta}$	1.16 $\pm$ 0.30 $^{\Delta*}$	2.43 $\pm$ 0.41 $^{\Delta*}$
对照组	35						
治疗前		5.68 $\pm$ 0.74	11.17 $\pm$ 1.87	4.60 $\pm$ 1.05	1.93 $\pm$ 0.34	2.92 $\pm$ 0.45	1.25 $\pm$ 0.30
治疗后		5.12 $\pm$ 0.59 $^{\Delta}$	12.17 $\pm$ 2.20 $^{\Delta}$	4.45 $\pm$ 0.89 $^{\Delta}$	1.74 $\pm$ 1.01 $^{\Delta}$	1.53 $\pm$ 0.39 $^{\Delta}$	1.89 $\pm$ 0.35 $^{\Delta}$

注: $^{\Delta}$ 表示与治疗前比较差异有统计学意义, $P < 0.05$ ; \*表示与对照组比较差异有统计学意义, $P < 0.05$ ; FBG表示空腹血糖; FINS表示空腹胰岛素; TC表示总胆固醇; TG表示甘油三酯; LDL-C表示低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C表示高密度脂蛋白胆固醇

表3 2组患者治疗前后血清炎症因子水平比较(ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IL-10	IL-18	TNF- $\alpha$
观察组	35			
治疗前		1.15 $\pm$ 0.29	263.75 $\pm$ 57.53	2.24 $\pm$ 0.26
治疗后		1.92 $\pm$ 0.34 $^{\Delta*}$	157.14 $\pm$ 28.28 $^{\Delta*}$	0.70 $\pm$ 0.18 $^{\Delta*}$
对照组	35			
治疗前		1.10 $\pm$ 0.27	270.07 $\pm$ 62.11	2.26 $\pm$ 0.31
治疗后		1.53 $\pm$ 0.31 $^{\Delta}$	185.07 $\pm$ 35.28 $^{\Delta}$	1.33 $\pm$ 0.26 $^{\Delta}$

注: $^{\Delta}$ 表示与治疗前比较差异有统计学意义, $P < 0.05$ ; \*表示与对照组比较差异有统计学意义, $P < 0.05$ ; IL-10表示白细胞介素10; IL-18表示白细胞介素18; TNF- $\alpha$ 表示肿瘤坏死因子 $\alpha$

表1 2组患者治疗后3、6个月排卵率比较[n(%)]

组别	例数	治疗后3个月	治疗后6个月
观察组	35	19(54.29)	27(77.14)
对照组	35	11(31.43)	19(54.29)
$\chi^2$ 值		4.096	4.058
P值		<0.05	<0.05

### 2.2 2组患者治疗前后糖脂代谢水平比较

2组患者治疗前各项糖脂代谢水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后2组FBG、LDL-C、TC、TG水平显著降低, FINS、HDL-C水平显著升高,且观察组FBG、LDL-C降低幅度及FINS、HDL-C升高幅度较对照组更显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表2。

### 2.3 2组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

2组患者治疗前各项血清炎症因子水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后2组IL-10水平显著升高, IL-18、TNF- $\alpha$ 水平显著降低,且观察组IL-10升高幅度及IL-18、TNF- $\alpha$ 降低幅度较对照组更显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表3。

## 2.4 2组患者不良反应情况比较

2组患者均无明显不良反应,观察组3例(8.57%)、对照组2例(5.71%)出现轻度恶心症状,未予处理继续服药后症状消失,2组患者不良反应情况比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.215, P>0.05$ )。

## 3 讨论

临床关于PCOS的具体发病机制仍尚未完全阐明,多数研究推测其发生与遗传因素或胰岛素抵抗密切相关,受胰岛素抵抗的影响,无论是肥胖型还是非肥胖型PCOS患者均存在不同程度的代谢异常,如高胰岛素血症、糖耐量减低及血脂异常等<sup>[6-10]</sup>。近年来,越来越多的学者指出,炎性介质可通过各种途径介导胰岛素抵抗发生,因而PCOS患者存在慢性、低度的非特异性亚临床炎症状态(即长期性、免疫性低度炎症),如IL-10为调节免疫系统的重要抗炎性细胞因子,而IL-18作为常见的促炎因子,在炎症和免疫反应中具有重要作用,两者常参与肥胖、高血脂症、糖尿病等胰岛素抵抗相关疾病的发病机制<sup>[11-12]</sup>。TNF- $\alpha$ 以自分泌与旁分泌的方式参与细胞的增殖与凋亡,并通过多条途径参与并促进胰岛素抵抗的形成,TNF- $\alpha$ 与IL-18均可导致PCOS的发生。为此,本研究以糖脂代谢指标水平及炎性因子水平评估炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗非肥胖型PCOS的临床效果。

炔雌醇环丙孕酮具有P450c17/17-20裂解酶活性、抗雄性激素活性等作用,并可阻断雄性激素的外周作用,炔雌醇可增加肝脏性激素结合球蛋白的产生<sup>[13]</sup>。关于PCOS病例的分析,不少研究认为炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗可增加PCOS患者胰岛素敏感性,进一步改善或降低循环系统中的胰岛素、雄性激素水平。如王娟等<sup>[14]</sup>的报道显示,炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍在PCOS治疗上具有显著优势,包括改善患者的内分泌及代谢功能;王婉萍等<sup>[15]</sup>的报道证实,炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗PCOS临床效果较好,体现在其高脂血症改善效果优于单纯使用炔雌醇环丙孕酮,且高雄激素血症改善效果优于单纯使用二甲双胍;朱晓艳等<sup>[16]</sup>的Meta分析结果显示,二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮组促黄体生成素或FSH( $MD=-0.42, 95\%CI: -0.55 \sim -0.28, P<0.05$ )、睾酮

( $SMD=-0.42, 95\%CI: -0.78 \sim -0.07, P<0.05$ )、FBG( $MD=-0.91, 95\%CI: -1.28 \sim 0.54, P<0.05$ )和FINS( $MD=-0.63, 95\%CI: 1.07 \sim 0.43, P<0.05$ )等改善方面均优于单纯炔雌醇环丙孕酮组。国外Buch-er<sup>[17]</sup>等的报道亦持类似观点。徐岚等<sup>[18]</sup>的报道认为,炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗后显著提高PCOS患者的排卵率及妊娠率,提示炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗PCOS可达到恢复自发排卵与正常月经周期的效果,从而有效促进排卵。二甲双胍能够改善患者体内的胰岛素抵抗状态,调节体内的脂肪代谢紊乱状态,并刺激胰岛素的敏感性<sup>[19-27]</sup>。本研究结果显示,治疗后3、6个月观察组排卵率均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。进一步分析这一结果可能与观察组FBG、LDL-C、IL-18、TNF- $\alpha$ 水平下降更显著,FINS、HDL-C、IL-10水平升高更显著有关,即炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍对改善非肥胖型PCOS患者糖脂代谢及减轻炎症反应等方面效果显著。

综上所述,炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍亦可推荐用于非肥胖型PCOS患者的临床治疗,但本研究结论还需扩大样本量进一步论证,且由于患者仍在随访中,炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍是否可提高非肥胖型PCOS患者的妊娠率将在后期研究中补充论证。

## 【参考文献】

- [1] 刘欣,张莹,陈琳,等.非肥胖型多囊卵巢综合征胰岛素抵抗与糖、脂代谢及脂肪分布的关系[J].广东医学,2017,38(18):2782-2785.
- [2] 许朝霞.肥胖和非肥胖多囊卵巢综合征患者的临床特征[J].医学临床研究,2015,32(10):1907-1912.
- [3] Li C, Lin F, Fu S, et al. Stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing gastrointestinal surgery[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(2):148-150.
- [4] 殷冬梅,阮祥燕, Mueck A O. 非肥胖多囊卵巢综合征患者的代谢评估[J].中国医药导报,2016,13(30):103-106.
- [5] 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.
- [6] Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2004, 81(1):19-25.
- [7] 董晓娜.多囊卵巢综合征孕妇妊娠期糖代谢异常的研究[J].中国妇幼保健,2016,31(8):1592-1593.



- [8] 邵黎静. 二甲双胍联合复方醋酸环丙孕酮对多囊卵巢综合征患者内分泌及代谢的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(12):99-100.
- [9] 丁林丽, 郭巧霞. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征的临床疗效[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(2): 439-440.
- [10] 孙忻, 丁彩飞, 杨欣, 等. 补肾调肝方对非肥胖型多囊卵巢综合征患者糖脂代谢的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(5):530-533.
- [11] Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome[J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 335(1):30-41.
- [12] 陈欣, 宋岩, 邓永志, 等. 慢性炎症因子参与多囊卵巢综合征发病的初步探讨[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(22):4635-4636.
- [13] 孟公平. 复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者内分泌及代谢功能的影响[J]. 中国药房, 2014, 25(48): 4553-4555.
- [14] 王娟. 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[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(12):1650-1652.
- [15] 王婉萍, 陈光盛, 杜英, 等. 复方醋酸环丙孕酮及二甲双胍对多囊卵巢综合征内分泌及脂代谢影响分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(27):4745-4747.
- [16] 朱晓艳, 季兰萍, 刘长跃. 醋酸环丙孕酮联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者内分泌及代谢影响的Meta分析[J]. 生殖与避孕, 2016, 36(3):202-207.
- [17] Bucher K G, Wiltz S A. Alternatives to metformin for patients with PCOS.[J]. Am Fam Physician, 2016, 94(5):378-380.
- [18] 徐岚, 熊煜. 炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者排卵的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(24):3368-3370.
- [19] 江学敏. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征的疗效评估[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 11(4):220-223.
- [20] 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, 12(6):1265-1267.
- [21] 江辉. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征的临床疗效分析[J]. 中国农村卫生, 2017, 16(5):61-62.
- [22] Nyboe Andersen A, Balen A P, Devroey P, et al. Predicting the FSH threshold dose in women with WHO Group II anovulatory infertility failing to ovulate or conceive on clomiphene citrate [J]. Human Reproduction, 2008, 23(6):1424-1430.
- [23] Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome [J]. Hum Reprod, 2012, 27:1327-1331.
- [24] 王春慧, 张克群. 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性激素水平变化及妊娠的影响[J]. 中国临床实用医学, 2017, 2(3):48-50.
- [25] 赵雅玲. 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性激素水平及妊娠结局的影响[J]. 中国实用医药, 2017, 12(19):129-131.
- [26] 田瑜. 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促排卵后妊娠率的影响[J]. 中外医学研究, 2017, 15(17):146-147.
- [27] 李怡岚. 多囊卵巢综合征不孕应用二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗的价值探析[J]. 中外医疗, 2017, 36(4):110-111.

收稿日期:2020-02-07 本文编辑:任洁