

克罗米酚联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的疗效及其对性激素、胰岛素抵抗水平的影响

侯丹凤, 丁晓丽, 赵随香

(定边县人民医院妇产科, 陕西 定边 718600)

【摘要】 目的 探讨克罗米酚联合二甲双胍治疗多PCOS的疗效及其对性激素、胰岛素抵抗水平的影响。方法 选择定边县人民医院妇产科2015年4月至2016年6月期间收治的88例PCOS不孕患者为研究对象, 根据随机数表法将患者分为观察组与对照组, 每组44例。对照组患者予克罗米酚治疗, 观察组同时联合应用二甲双胍治疗, 疗程均为3个月。比较两组患者治疗前后的血清FSH、LH、T水平以及HOMA-IR的变化; 治疗后随访3个月, 记录促排卵疗效及妊娠率。结果 治疗后, 观察组患者的血清LH、T水平及HOMA-IR分别为(8.89±1.46) U/L、(1.94±0.73) nmol/L、(2.23±0.72), 均明显低于对照组的(11.68±1.84) U/L、(2.28±0.69) nmol/L、(2.76±0.76), 差异均有统计学意义($P<0.05$); 随访3个月, 观察组患者的卵泡成熟时间为(11.05±1.18) d, 明显短于对照组的(12.27±1.23) d, 排卵率、妊娠率分别为75.00%、35.64%, 均明显高于对照组的52.27%、18.18%, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 克罗米酚联合二甲双胍治疗PCOS不孕可有效调节患者性激素水平, 改善胰岛素抵抗, 提高促排卵效果及妊娠率。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 不孕; 克罗米酚; 二甲双胍; 胰岛素抵抗

【中图分类号】 R442.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)17-2799-03

Efficacy of clomiphene citrate combined with metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome and its influence on sex hormone and insulin resistance. HOU Dan-feng, DING Xiao-li, ZHAO Sui-xiang. Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Dingbian County, Dingbian 718600, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of clomiphene citrate combined with metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) and its influence on sex hormone level and insulin resistance.

通讯作者: 侯丹凤。E-mail: 13289771122@139.com

参考文献

- Azantee YW, Murad ZA, Roszaman R, et al. Associated factors affecting the successful pregnancy rate of intrauterine insemination at International Islamic University Malaysia (IIUM) Fertility Centre [J]. Med J Malaysia, 2011, 66(3): 195-198.
- Kably Ambe A, Carrera Lomas E, Carballo E, et al. Intrauterine insemination results in the Specialized Center for Women's Care [J]. Ginecol Obstet Mex, 2011, 79(5): 280-284.
- Zadehmodarres S, Oladi B, Saeedi S, et al. Intrauterine insemination with husband semen: an evaluation of pregnancy rate and factor affecting outcome [J]. J Assist Reprod Genet, 2009, 26(1): 7-11.
- Dong FI, Sun Yp, Su Yc, et al. Relationship between processed total motile sperm count of husband or donor semen and pregnancy outcome following intrauterine insemination [J]. Syst Biol Reprod Med, 2011, 57(5): 251-255.
- 徐仰英, 王海燕, 乔杰, 等. 影响宫腔内人工授精妊娠率的临床因素分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2013, 45(6): 887-891.
- 秘祖霞, 徐雯, 卢伟英, 等. 宫腔内供精人工授精结局影响因素分析[J]. 海南医学, 2012, 23(9): 9-12.
- Schorsch M, Gomez R, Hahn T, et al. Success rate of inseminations dependent on maternal age? an analysis of 4246 insemination cycles [J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2013, 73(8): 808-811.
- Dinelli L, Courbière B, Achard V, et al. Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2 019 cycles [J]. Fertil Steril, 2014, 101(4): 994-1000.
- World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction [M]. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1999: 3-35.
- World Health Organization. Laboratory manual for the examination and processing of human semen [D]. 5th ed. Geneva: WHO, 2010: 5-161.
- Tsafirir A, Simon A, Margalioth EJ, et al. What should be the first-line treatment for unexplained infertility in women over 40 years of age-ovulation induction and IUI, or IVF [J]. Reprod Biomed Online, 2009, 19(Suppl4): 4334.
- Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, et al. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the forty and over treatment trial (FORT-T) [J]. Fertil Steril, 2014, 101(6): 1574-1581.
- 王琼. 高龄妇女与生殖助孕[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(10): 791-793.
- ATA. Guideline of ATA for the diagnosis and management of thyroid [S]. Pregnancy and fetal development, 2011, 21(10): 1081-1125.
- Kroon B, Harrison K, Martin N, et al. Miscarriage karyotype and its relationship with maternal body mass index, age, and mode of conception [J]. Fertil Steril, 2011, 95(5): 1827-1829.

(收稿日期: 2017-03-30)

Methods A total of 88 PCOS patients with infertility, who admitted to our hospital from April 2015 to June 2016, were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 44 cases in each group. The control group was treated with clomiphene, and the observation group was treated with additionally with metformin. The treatment course for the two groups was 3 months. The levels of sex hormone including serum follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), total testosterone (T) and homeostasis model assessment for insulin resistance index (HOMA-IR) between the two groups were compared before and after the treatment. The patients were followed up for 3 months after treatment, and the outcome of ovulation induction and pregnancy rate were recorded. **Results** After the treatment, the levels of serum LH, T and HOMA-IR in the observation group were (8.89±1.46) U/L, (1.94±0.73) nmol/L, (2.23±0.72), respectively, which were significantly lower than (11.68±1.84) U/L, (2.28±0.69) nmol/L, (2.76±0.76) in the control group ($P<0.05$). After 3 months of follow-up, the follicular maturation in the observation group was (11.05±1.18) d, which was significantly shorter than (12.27±1.23) d in the control group. The ovulation rate and pregnancy rate in the observation group were 75.00% and 35.64%, which were significantly higher than 52.27% and 18.18% in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** In the treatment of PCOS and infertility, the combination of clomiphene citrate with metformin can effectively regulate the level of sex hormone, improve insulin resistance, and improve the effect of ovulation and pregnancy rate.

【Key words】 Polycystic ovary syndrome (PCOS); Infertility; Clomiphene citrate; Metformin; Insulin resistance

多囊卵巢综合征(PCOS)是临床常见的妇科内分泌疾病之一,发病率在育龄妇女人群中为6%~10%,且有逐年增加的趋势^[1]。PCOS临床表现具有异质性,如多毛、肥胖、月经失调、糖脂代谢紊乱、排卵功能障碍性不孕等,是引起女性不孕的重要原因,甚至有发生子宫内膜癌的远期风险^[2]。PCOS发病机制尚未完全阐明,研究发现胰岛素抵抗(IR)在本病的发生及疾病进展中具有重要作用^[3]。本研究对克罗米酚联合二甲双胍治疗PCOS的疗效及对性激素、IR水平的影响进行了观察,以期为临床PCOS治疗方案的选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择定边县人民医院妇产科2015年4月至2016年6月期间收治的88例PCOS不孕患者为研究对象,年龄22~36岁,不孕年限2~7年。纳入标准:①已婚妇女;②符合PCOS的2003年鹿特丹诊断标准^[4];③子宫输卵管造影检查提示至少有一侧输卵管通畅。排除标准:①合并糖尿病、甲状腺疾病、自身免疫性疾病、库兴综合征、先天性肾上腺皮质增生、恶性肿瘤、肝肾功能障碍者;②合并先天生殖器官发育异常、男方因素等原因引起的不孕者;③对克罗米酚、二甲双胍等药物过敏者;④合并精神疾病者。根据随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组44例,其中观察组平均年龄(27.78±6.43)岁,不孕年限平均(2.85±0.42)年,体质量指数(BMI)平均(24.61±1.58) kg/m²;对照组平均年龄(27.12±5.96)岁,不孕年限平均(2.74±0.53)年,BMI平均(24.70±1.62) kg/m²。两组患者的临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组患者予克罗米酚治疗,方法:患者于月经第5天开始口服克罗米酚,100 mg/d,以5 d为一个周期。观察组患者月经周期第2 d应用

二甲双胍治疗,1 500 mg/d,分3次口服,在第2个月经周期的第5天给予克罗米酚治疗,用法、剂量均同对照组。两组患者疗程均为3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗前后两组血清性激素、胰岛素抵抗水平 两组患者均于治疗前后的月经第3天抽取清晨空腹静脉血5 mL,采用电化学发光免疫分析法测定血清卵泡雌激素(FSH)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)水平;同时采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(FPG)、放射免疫法检测空腹胰岛素(FINS)水平,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),公式为: $HOMA-IR = FIN (mU/L) \times FPG (mmol/L) / 22.5$

1.3.2 卵泡发育情况及妊娠率 两组患者均在停药的开始使用阴道B超对卵泡发育情况进行监测,当卵泡直径超过18 mm时开始肌肉注射绒毛膜促性激素,并指导患者在24~36 h内同房。随访3个月,记录两组患者的排卵率及妊娠率。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后性激素、HOMA-IR水平比较 两组患者治疗前血清FSH、LH、T水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,对照组患者T水平明显降低,FSH、LH与治疗前差异无统计学意义($P>0.05$);观察组FSH水平与治疗前差异无统计学意义($P>0.05$),血清LH、T水平明显降低,且低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患者HOMA-IR均较治疗前明显降低,但是观察组患者明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗前后性激素、HOMA-IR水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	FSH (U/L)	LH (U/L)	T (nmol/L)	HOMA-IR
观察组	44	治疗前	5.90±1.42	13.16±2.68	2.87±0.79	3.82±1.22
		治疗后	5.85±1.37	8.89±1.46 ^a	1.94±0.73 ^a	2.23±0.72 ^a
		t值	0.135	9.281	5.735	7.445
		P值	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05
对照组	44	治疗前	5.79±1.45	12.92±2.45	2.91±0.71	3.89±1.19
		治疗后	5.81±1.43	11.68±1.84	2.28±0.69	2.76±0.76
		t值	0.258	0.764	4.221	5.309
		P值	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组治疗后比较,^aP<0.05。

2.2 两组患者促排卵疗效及妊娠率比较 治疗后随访3个月,观察组卵泡成熟时间明显短于对照组,排卵率、妊娠率均显著高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表2。

表2 两组患者治疗后促排卵疗效及妊娠率比较

组别	例数	卵泡成熟时间($\bar{x}\pm s$, d)	排卵率[例(%)]	妊娠率[例(%)]
观察组	44	11.05±1.18	33 (75.00)	17 (38.64)
对照组	44	12.27±1.23	23 (52.27)	8 (18.18)
t/ χ^2 值		4.749	4.911	4.526
P值		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

多囊卵巢综合征主要以双侧卵巢多囊性改变、慢性无排卵及高雄激素血症为临床特征,同时伴有多毛、肥胖、月经紊乱及不孕等临床症状^[5]。正常情况下,女性的卵巢卵泡发育生理过程为募集、选择、优势化及排卵,但是PCOS患者由于丘脑下部分泌促性腺激素释放激素功能紊乱,引起垂体分泌的促性腺激素比例失调,最终使患者出现高雄激素血症及卵泡发育障碍,表现为卵泡募集数量较多,但是选择及优势化的进程受阻,引起卵泡发育停滞、卵泡发育障碍及不排卵而引起患者不孕^[6]。

克罗米芬是治疗PCOS的常用药物,其作用机制为竞争性结合下丘脑的雌激素受体,解除内生雌激素的反馈效应,从而促进促性腺激素释放激素的释放,起到促进卵泡成熟及排卵的作用。临床上20%~30%的患者应用克罗米芬治疗无效即克罗米芬抵抗^[8],因此如何进一步提高PCOS的临床疗效一直是妇科内分泌疾病领域研究的热点和难点。PCOS发病机制复杂,目前研究多认为胰岛素抵抗是本病最主要的发病因素之一。国外有研究指出,IR在PCOS患者的比例高达76.5%,说明PCOS患者普遍存在IR^[9]。IR参与PCOS的机制可能与高水平的胰岛素增强LH-卵泡膜细胞轴分泌激素的作用有关,同时还可通过对肝脏合

成性激素结合蛋白的抑制作用,引起血清游离T水平的增高,加重了患者的高雄激素血症及卵泡发育功能异常^[10]。因此,临床上也越来越重视改善IR在PCOS中的重要作用。二甲双胍是一种胰岛素增敏剂,也是临床上应用最广泛的治疗PCOS的药物之一。二甲双胍治疗PCOS的作用机制为通过提高胰岛素的敏感性、改善IR状态,降低血清雄激素水平。本研究对观察组PCOS患者在克罗米芬治疗的基础上联合应用二甲双胍治疗,并与单独应用克罗米芬的对照组患者进行比较,结果发现观察组患者治疗后血清LH、T水平及HOMA-IR均明显低于对照组,说明克罗米芬联合二甲双胍调节患者性激素水平及改善胰岛素抵抗方面的疗效更加显著;另一方面,治疗后随访3个月,观察组卵泡成熟时间明显短于对照组,排卵率、妊娠率均显著高于对照组,说明克罗米芬联合二甲双胍方案可提高促排卵效果及妊娠率。

综上所述,克罗米芬联合二甲双胍治疗PCOS不孕,可有效调节患者性激素水平,改善胰岛素抵抗,提高促排卵效果及妊娠率,值得临床推荐。

参考文献

- 钟文明, 宁伶俐, 刘晓娟. 育龄妇女人群多囊卵巢综合征发病危险因素调查分析[J]. 中国医院统计, 2016, 23(3): 186-189.
- 王斌, 黄芳, 欧丽红. 屈螺酮炔雌醇片联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的疗效及预后分析[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(1): 60-61.
- 母义明, 刘敏. 胰岛素抵抗和多囊卵巢综合征[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(3): 185-188.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus Workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome [J]. Hum Reprod, 2004, 19(1): 41-47.
- 谢登菊. 肥胖型多囊卵巢综合征患者临床特征分析[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(21): 3613-3614.
- 吕雪梅, 王苏梅, 董云玲, 等. 来曲唑与氯米芬应用于多囊卵巢综合征不孕患者临床疗效分析研究[J]. 中国性科学, 2014, 23(3): 80-82.
- 朱华, 牛爱菊. 来曲唑与克罗米芬对多囊卵巢综合征患者促排卵治疗结局的前瞻性随机对照研究[J]. 现代妇产科进展, 2012, 21(5): 395-397.
- 陈颖, 张丹. 克罗米芬抵抗和来曲唑无反应的PCOS患者促排卵方案的选择[J]. 四川大学学报(医学版), 2016, 47(6): 874-877, 897.
- Kalra A, Nair S, Rai L. Association of obesity and insulin resistance with dyslipidemia in Indian women with polycystic ovarian syndroms [J]. Indian J Med Sci, 2006, 60(11): 447-453.
- 易丹妮, 朱亚莉. 多囊卵巢综合征胰岛素抵抗与性激素及血脂代谢的关系[J]. 广东医学, 2013, 34(10): 1571-1573.
- 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, 78.

(收稿日期: 2017-03-28)