

达英-35 联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征临床观察

周英惠¹ 黄友佳² 张吉¹

(1 广西中医学院附属瑞康医院 南宁 530011; 2 广西中医学院 2006 级研究生 南宁 530001)

摘要:目的:观察达英-35 联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征(PCOS)的疗效。方法:选取 2004 年 12 月~2006 年 12 月在我院门诊就诊的 34 例 PCOS 患者,测定治疗前后血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)、空腹胰岛素(FINS)、腰/臀比值(WHR)、体重指数(BMI)以及她们的排卵、月经情况,然后进行比较。结果:治疗后腰/臀比值、体重指数、T 及 LH/FSH 比值明显降低($P < 0.05$)。结论:达因-35 与二甲双胍联合运用能有效改善肥胖型 PCOS 患者临床症状,恢复排卵及月经周期,降低胰岛素抵抗及高雄激素血症。

关键词:达英-35;二甲双胍;多囊卵巢综合征(PCOS)

Abstract:Objective:To observe the efficacy of Diane - 35 combined with metformin treat polycystic ovary syndrome (PCOS). Methods:Thirty-four PCOS were enrolled in the study,The levels of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone(FSH), testosterone(T),body mass index(BMI),waist to hip ratio(WHR),menstruation and the ovulation were measured both before and after the treatment.Results:After the treatment,the ratio of LH and FSH,T,BMI,WHR fast insulin were significantly decreased ($P < 0.05$). Conclusion:The combined Diane-35 and metformin could effectively inhibit the synthetic of androgens of opatients.The PCOS patients treated with Diane - 35 combined with metformin might be effectively improve clinical symptom,recovery ovulation and menstrual onset.

Key word:Diane - 35;metformin;polycystic ovary syndrome (PCOS)

中图分类号:R 711.75

文献标识码:B

文献编号: 1671-4040(2009)01-0014-02

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄妇女常见的内分泌疾病,主要临床表现为月经稀发或闭经,无排卵,不孕,多毛,肥胖及双侧卵巢囊性增大;内分泌特征表现为雄激素过多,雌酮过多,促性腺激素比例失常,LH 升高,FSH 降低, $LH / FSH \geq 2 \sim 3$ 。其发病率占育龄妇女的 6.5%^[1],B 超检查可见卵巢呈囊性增大,卵巢 4 周或散在 ≥ 10 个囊性卵泡,直径 2~8 mm。笔者于 2004 年 12 月~2006 年 12 月用达英-35 联合二甲双胍治疗 PCOS 34 例,取得较好的效果。现报告如下:

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2004 年 12 月~2006 年 12 月来我院就诊的 PCOS 患者 34 例,年龄 19~37 岁,平均年龄 26.3 岁,未婚 11 例,已婚 23 例。PCOS 的诊断标准[2003 年欧洲人类生殖和胚胎与美国生殖医学学会(ESHRE/ASRM)鹿特丹专家会议推荐的标准]:(1)月经稀发,排卵或无排卵;(2)高雄激素的临床表现和 / 或高雄激素血症;(3)超声表现为多囊卵巢(一侧或双侧卵巢有 12 个以上直径为 2~9mm 的

卵泡,和 / 或卵巢体积大于 10mL)。上述 3 条中符合 2 条,并排除其他高雄疾病如先天性肾上腺皮质增生(CAH)、库兴综合征、分泌雄激素的肿瘤。34 例患者中,月经稀发 21 例,继发闭经 13 例,20 例原发不孕,14 例继发不孕。

1.2 治疗方法 于月经或撤药性出血第 5 天开始,每日口服达英-35(Diane,即炔雌醇 0.035 mg 和醋酸环丙孕酮 2 mg)1 片,连续 21d 后停药。待月经来潮后第 5 天开始下一周期,共用 3 个月。周期中持续用二甲双胍 500 mg/次,3 次/d,饭中或饭后服用。

1.3 激素测定和 B 超监测 所有病例于治疗前及治疗第 3 周期月经来潮第 3 天复查血清 FSH、LH、T、FINS 以及 WHR、BMI、排卵率,了解患者月经、妊娠情况。治疗前后 B 超监测卵巢形态,部分不孕患者于停药后或促排卵治疗过程监测卵泡。

1.4 统计学处理 采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 药物治疗前后 FSH、LH、T、FINS、WHR、BMI 以及排卵率的比较 见表 1。治疗前、后各指标比较

[7]Peters AJ.Luteal Phase inadequacy: diagnosis,management, and costconcerns[J].Semin Reprod Endocrinol,1995, 13:162

[8]Hakan K,Baha O.Effect of ovarian involuement on the frequency of foicle in endometriosis[J].Gynecol Obstet Invest ,1999,48:123

[9]申爱荣,孙雁龄,韩书心,等.克罗米芬加维生素 E 治疗无排卵性不孕的临床观察[J].中国实用妇科与产科杂志,1998, 14(4): 235-236

[10]连方,李海仙,张建伟,等.电针促使 LUFs 病人排卵的临床研究[J].上海针灸杂志,2006, 8(8): 3-5

[11]王建红,王敏璋,欧阳栋,等.菟丝子黄酮对心理应激雌性大鼠下丘脑 13-EP 与腺垂体 FSH、LH 的影响[J].中药材,2002,25(12): 886-888

[12]李炳如,余运初.补肾中药对下丘脑-垂体-性腺轴功能的影响[J].中医杂志,1984, 25(7): 63

[13]王晓敏,王建红,伍庆华,等.菟丝子黄酮对去势雌性大鼠血清雌激

素水平和血管平滑肌细胞的影响[J].天津医药,2005, 33(10): 650-652

[14]程光丽.杜仲有效成分分析及药理学研究进展[J].中成药,2006,28(5): 723-725

[15]王胜春,赵慧平.柴胡的清热与抗病毒作用[J].时珍国医国药,1998,9(5): 418

[16]刘萍.中药柴胡抗细菌内毒素的实验研究[J].中成药,2002,24(8): 62

[17]Mei Qi-bing,Tao Jing-yi,Cui Bo.Advances in the Pharmacological Studies of Radix Angelica sinensis(Oliv), Diels(Chinese Danggui)[J]. Chinese Medical Journal, 1991, 104(9):776-781

[18]石米扬,吕兰芳,何功培.红花当归益母草对子宫兴奋作用的机理研究[J].中国中药杂志,1995,20(3): 173-175

(收稿日期: 2008-08-07)

有显著性差异, $P < 0.05$ 。

表 1 治疗前后各指标比较 ($\bar{X} \pm S$)

	FSH(U/L)	LH(U/L)	FINS(nmol/L)	T(nmol/L)	WHR	BMI	排卵率(%)
治疗前	5.07±1.00	12.12±2.77	22.6±5.3	3.88±1.09	0.87±0.07	24.6±2.5	8.8
治疗后	6.23±0.92	10.81±1.84	15.5±4.7	2.49±0.58	0.71±0.05	22.0±2.6	76.5

2.2 治疗后 6 个月月经及卵巢情况 B 超示 34 例患者的多卵泡卵巢已改变, 监测排卵发现不孕者中有 26 例存在排卵, 4 例在停药 3 个月后自然怀孕, 有 5 例做子宫、输卵管造影, 发现双侧输卵管不通, 建议腹腔镜疏通双侧输卵管。

3 讨论

PCOS 是一种发病多因性、临床表现成多态性的内分泌综合征, 以雄激素过多和持续无排卵为临床主要特征, 是导致月经紊乱最常见的原因之一, 也是不孕的主要原因之一。近年来, 随着对 PCOS 病因学研究的不断深入, 高胰岛素血症伴胰岛素抵抗已被认为在 PCOS 发病机理中起关键性的作用, 并可能起早期作用^[1]。通过多年的研究发现高胰岛素血症与高雄激素血症之间是一种恶性循环的关系: 高雄激素血症使卵巢基质增生并加速卵泡闭锁, 直接或间接地引起葡萄糖代谢异常而导致胰岛素抵抗, 睾酮的异常增高可减少葡萄糖载体蛋白的数量和效能, 直接诱发胰岛素抵抗。高胰岛素血症抑制肝脏性激素与球蛋白合成, 增加游离睾酮水平; 通过胰岛素受体直接作用于卵巢的卵泡膜细胞, 引起功能性雄激素过多; 还可使垂体促性腺激素分泌不协调, 间接参与卵巢雄激素过多的分泌^[3]。因此, 治疗 PCOS 的关键在于降低雄激素和减轻胰岛素抵抗。

达英-35 在国外临床已应用 20 余年, 在国内应用较晚, 它是口服避孕药, 含环丙孕酮 2 mg 和炔雌醇 35 mg, 环丙孕酮具有很强的抗雄激素作用, 是一种具有抗雄激素及抗促性腺激素作用的合成孕激素, 可以明显抑制下丘脑 GnRH 分泌的频率和幅度, 使垂体 LH 分泌降低, 继而卵巢分泌甾体减少, 同时, 还能降低肾上腺素 DHEAS(硫酸脱氢表雄酮) 产生^[4], 而使月经规律。

二甲双胍是 1957 年面市的双胍类降糖药。可改善外周组织(骨骼肌)和肝脏的胰岛素敏感性, 改善 PCOS 患者的胰岛素抵抗。二甲双胍通过降低肝糖原输出降低血糖, 但不增加胰腺的胰岛素分泌,

所以不会产生低血糖。二甲双胍可促进各种细胞内葡萄糖转运体 GLUT-1 和 GLUT-4 的转化, 防止肝细胞和脂肪细胞因长期暴露在高胰岛素环境中发生胰岛素抵抗, 因此具有改善胰岛素抵抗作用。二甲双胍可以直接抑制卵泡膜细胞产生雄激素, 改善 PCOS 的高雄激素症状^[5]。二甲双胍还可以通过阻断胰岛素升高导致的不正常细胞信号传导而促进排卵。二甲双胍的作用机理: 通过减少肝糖原异生, 促进糖的无氧酵解, 增加肌肉等外周组织对葡萄糖的摄取利用, 从而改善糖代谢, 在受体后水平提高胰岛素的敏感性^[6], 减轻胰岛素抵抗, 但对月经改善不理想。

本组 34 例患者经用达英-35 联合二甲双胍治疗 3~6 个周期后, 临床症状均明显改善, 激素水平均降至正常范围, 治疗前后比较有显著差异 ($P < 0.05$), 排卵率 76.5%。两药联合应用既纠正了高雄激素血症又改善胰岛素抵抗, 减少卵巢源性的 T 的产生, 阻断了 LH 与高 T 间的异常调节, 为促排卵准备了一个较为理想的内分泌环境; 同时增加 T 的代谢清除率及血中性激素结合球蛋白等环节, 降低雄激素作用, 纠正了 PCOS 患者异常血激素相, 对抗高雄激素的外周效应, 提高促排卵药物的敏感性, 从而提高其排卵率, 同时提高 PCOS 无排卵性不育的妊娠率^[7]。因此, 达英-35 与二甲双胍联合应用, 是 PCOS 临床治疗较为理想的方法。

参考文献

- [1] Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from Spain[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(7): 2434
- [2] 梁竹巍, 王蕊. 二甲双胍治疗多囊卵巢综合征新进展[J]. 国外医学·妇产科学分册, 2006, 33(6): 414-417
- [3] 初永丽, 孙永玉. PCOS 与胰岛素抵抗研究进展[J]. 国外医学·妇幼保健分册, 2002, 13(4): 145-147
- [4] Battaglia C, Cenazzzi AD, Salvatori M, et al. Doppler, ultrasonographic and endocrinological environment with regard to the number of small subcapsular follicles in polycystic ovary syndrome[J]. Cynecol Endocrinol, 1999, 13(2): 123
- [5] Stankiewicz M, Norman R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a practical guide [J]. Drugs, 2006, 66(7): 903-912
- [6] Pritts EA. Treatment of the infertile patient with polycystic ovarian syndrome[J]. Obstet Gynecol Surv, 2002, 57: 587
- [7] 姚宇玲, 陈海燕. 达英-35 与二甲双胍联合应用治疗多囊卵巢综合征效果分析[J]. 海南医学, 2006, 17(5): 114-115

(收稿日期: 2008-10-23)

邮购信息

本刊存有自 2001 年创刊以来的《实用中西医结合临床》合订本。定价为: 2002 年合订本 (含 2001 年创刊号) 85 元; 2003、2004、2005、2006、2007、2008 年合订本, 每本各 75 元。以上均含邮费, 需要者请直接与本刊发行部联系。地址: 江西

省南昌市文教路 529 号, 江西省中医药研究院院内。邮编: 330077。联系电话: 0791-8525621, 8528704, 传真: 0791-8528704。联系人: 刘丹, E-mail: szxl@chinajournal.net.cn, jxnc5621@tom.com。