

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研究

田成成 侯小漫
(河南省南阳市中心医院生殖医学科 南阳 473005)

摘要:目的:探讨二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征(PCOS)不孕症的疗效,及对患者多种性激素水平与妊娠结局的影响。方法:选取 2018 年 5 月至 2021 年 5 月收治的 PCOS 不孕症患者 90 例,按数字奇偶法分为两组,各 45 例。对照组予以炔雌醇环丙孕酮治疗,研究组采用二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗。治疗 3 个月经周期后评定两组治疗优良率,治疗前后睾酮(T)、雌二醇(E₂)、卵泡生成激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平,治疗后成熟卵泡个数、促排卵天数、排卵率、妊娠率及不良反应发生情况。结果:研究组治疗优良率 95.56%,高于对照组的 77.78%($P<0.05$)。两组治疗后血清 T、LH、FSH 水平均低于治疗前,且研究组治疗后低于对照组($P<0.05$);两组治疗后血清 E₂ 水平高于治疗前,而研究组治疗后高于对照组($P<0.05$)。治疗后研究组成熟卵泡个数(2.15 ± 0.37)个,多于对照组的(1.03 ± 0.29)个;研究组排卵天数(9.34 ± 1.15) d,少于对照组的(12.17 ± 1.68) d($P<0.05$)。研究组排卵率 91.11%、妊娠率 53.33%,分别高于对照组的 66.67%、28.89%($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:PCOS 不孕症患者采用二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗,可调节机体性激素,促进卵泡成熟,提高排卵率及妊娠率,疗效较好,且安全性较高。

关键词:多囊卵巢综合征;不孕症;二甲双胍;炔雌醇环丙孕酮;性激素;妊娠率
中图分类号:R711.6 **文献标识码:**B **doi:**10.13638/j.issn.1671-4040.2022.03.016

多囊卵巢综合征 (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) 属育龄期女性常见病、多发病,临床以肥胖、多毛、闭经、排卵功能障碍及不孕症为主要表现。PCOS 患者并不孕症约占患者总数的 74%^[1]。临床治疗 PCOS 常采用促排卵药物炔雌醇环丙孕酮,该药可阻断雄激素外周作用和降低雄激素合成,以及促排卵。由于其在调节性激素方面效果不明显,故单独使用治疗 PCOS 不孕症疗效欠佳^[2]。二甲双胍为一种口服降糖药,可纠正胰岛素抵抗和高雄激素状态,对月经周期恢复和促进正常排卵具有积极作用^[3]。本研究探讨二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗 PCOS 不孕症的疗效,及对患者卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E₂)等激素水平及妊娠结局的影响。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取南阳市中心医院生殖医学科 2018 年 5 月至 2021 年 5 月收治的 PCOS 不孕症患者 90 例作为研究对象。诊断标准:满足《妇产科学

(第 3 版)》^[4]中“PCOS”诊断标准。(1)临床以月经稀发或闭经,无排卵或排卵稀少,多毛、肥胖等为主要表现;(2)影像学检查可见双侧卵巢呈多囊性改变;(3)经血清指标检测雄激素、胰岛素水平超出正常范围。满足《妇产科学》中“不孕症”诊断标准,即有正常性生活,未避孕 1 年而未受孕。纳入标准:符合上述中西医诊断标准;年龄 21~38 岁,不孕时间 2~8 年;近 3 个月内未曾接受激素类药物治疗;患者知晓并积极配合本研究。排除标准:先天生殖道畸形所致不孕;合并心、肝、肾等严重疾病;对本研究使用药物过敏者;存在精神障碍、语言障碍。90 例 PCOS 不孕症患者按数字奇偶法分为两组,各 45 例。研究组年龄 25~37 岁,平均(30.45 ± 4.69)岁;不孕时间 2~7 年,平均(4.23 ± 0.76)年。对照组年龄 24~38 岁,平均(31.70 ± 4.82)岁;不孕时间 2~6 年,平均(4.15 ± 0.92)年。经统计学分析,两组上述临床资料均衡性良好($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组于月经第 5 天开始给予炔

雌醇环丙孕酮片(国药准字 H20094005)治疗,睡前口服,2 mg/次,1 次/d,连续用药 21 d 后停药,并于下次月经来潮后第 3 天行下一周期治疗。研究组在对照组基础上于月经第 5 天开始给予盐酸二甲双胍片(国药准字 H37020561)治疗,餐前口服,500 mg/次,3 次/d。两组均持续治疗 3 个月经周期。

1.3 观察指标 (1)临床疗效:持续治疗 3 个月经周期后根据性激素水平、排卵情况评估两组治疗优良率。疗效评价标准根据《妇产科学》制定。优,临床症状消失或显著改善,月经正常,性激素水平恢复正常,排卵恢复正常;良,临床症状有所好转,月经周期好转,性激素水平有明显改善,有排卵;差,临床症状较治疗前无明显变化,月经紊乱、性激素水平无改善,无排卵。优良率=(优例数+良例数)/总例数×100%。(2)性激素水平:治疗前后月经第 2~4 天早晨空腹取两组患者静脉血 5 ml,以离心半径 15 cm,3 000 r/min 转速离心处理 10 min,分离血清后放置于 -80℃低温备存待测。采用电化学发光法(试剂盒购自厦门海菲生物技术股份有限公司)测定睾酮(T)、E₂、FSH、黄体生成素(LH)水平,操作按试剂盒说明书步骤进行。(3)排卵情况:采用阴道 B 超基础卵泡检测方法测定两组患者治疗后成熟卵泡个数、促排卵天数,并比较两组排卵率、妊娠率。排卵标准^[9]:B 超检查提示子宫直肠陷凹出现游离液体、成熟卵泡

缩小或消失,内部结构模糊,排卵开始。妊娠标准^[9]:尿妊娠试验呈阳性,血人绒毛膜促性腺激素(HCG)>25 U/L,B 超检查可见孕囊。(4)不良反应发生情况:记录两组治疗期间恶心呕吐、皮疹、头痛及乳房胀痛等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 数据采用 SPSS21.0 软件处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,采用 *t* 检验;计数资料以%描述,采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 研究组治疗优良率高于对照组(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]					
组别	<i>n</i>	优	良	差	优良
研究组	45	28(62.22)	15(33.33)	2(4.44)	43(95.56)
对照组	45	23(51.11)	12(26.67)	10(22.22)	35(77.78)
χ^2					6.154
<i>P</i>					0.013

2.2 两组性激素水平比较 治疗前两组血清 T、LH、FSH、E₂ 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后两组血清 T、LH、FSH 水平均低于治疗前,且研究组治疗后低于对照组(*P*<0.05);两组 E₂ 水平高于治疗前,且研究组治疗后高于对照组(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)									
组别	<i>n</i>	T(nmol/L)		E ₂ (pmol/L)		LH(U/L)		FSH(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	45	2.35±0.27	1.26±0.12	186.86±17.57	226.07±21.48	16.34±3.78	6.10±1.45	5.33±1.49	3.52±0.74
对照组	45	2.30±0.25	1.95±0.18	182.92±20.36	204.34±18.59	15.87±3.90	9.58±2.04	5.45±1.61	4.29±0.86
<i>t</i>		0.911	21.396	0.983	5.131	0.581	9.327	0.370	4.553
<i>P</i>		0.226	0.000	0.168	0.000	0.562	0.000	0.774	0.000

2.3 两组成熟卵泡个数、促排卵天数比较 治疗后研究组成熟卵泡个数多于对照组,促排卵天数少于对照组(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 两组排卵、妊娠情况比较 治疗后研究组排卵率高于对照组,妊娠率高于对照组(*P*<0.05)。见表 4。

表 3 两组成熟卵泡个数、促排卵天数比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	成熟卵泡个数(个)	促排卵天数(d)
研究组	45	2.15±0.37	9.34±1.15
对照组	45	1.03±0.29	12.17±1.68
<i>t</i>		15.982	9.325
<i>P</i>		0.000	0.000

表 4 两组排卵、妊娠情况比较[例(%)]			
组别	<i>n</i>	排卵	妊娠
研究组	45	41(91.11)	24(53.33)
对照组	45	30(66.67)	13(28.89)
χ^2		8.073	5.553
<i>P</i>		0.004	0.018

2.5 两组不良反应发生情况比较 两组治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 5。

表 5 两组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	n	恶心呕吐	皮疹	头痛	乳房胀痛	合计
研究组	45	0(0.00)	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	3(6.67)
对照组	45	2(4.44)	1(2.22)	1(2.22)	0(0.00)	4(8.89)
χ^2						0.155
P						0.694

3 讨论

PCOS 是一种内分泌紊乱性妇科疾病,以 20~40 岁育龄女性为高发人群^[7]。其发病机制与肥胖、生活习惯、饮食结构及 2 型糖尿病等因素密切相关。目前研究表明,PCOS 可导致女性体内激素代谢和卵泡发育异常^[8-9]。若未及时采取有效治疗措施,可影响患者体型和容貌,甚至可引起不孕不育、子宫内膜癌、抑郁症等并发症,其中不孕症是 PCOS 常见并发症,这与高雄激素、胰岛素抵抗及 LH 水平升高有密切关系。有研究表明,PCOS 患者中约 50%伴有不同程度胰岛素抵抗,胰岛素分泌过多可促使卵巢合成雄激素,使性激素合成蛋白降低,而引发高雄激素血症,致胰岛素抵抗增加。垂体释放促性腺激素与高胰岛素血症、胰岛素抵抗有密切关系,两者可提高卵巢 LH 生成及对 FSH 的反应,导致卵巢囊性改变^[10]。可见,改善性激素水平在 PCOS 不孕症临床治疗具有重要作用。

炔雌醇环丙孕酮又称达英 -35,以炔雌醇、环丙孕酮为主要成分。炔雌醇可促进性激素结合蛋白产生,使 LH 分泌受到抑制,并降低雄激素分泌;环丙孕酮对雄激素受体有拮抗作用,且对雄激素的合成具有抑制作用,有利于降低机体雄激素水平,减少卵巢源性雄激素分泌,间接降低 T 水平,调节性激素水平作用^[11-12]。二甲双胍属胰岛素增敏剂,对肝脏合成葡萄糖过程具有抑制作用,并提高外周组织对胰岛素的敏感性,有效改善胰岛素抵抗状态,阻止 LH 分泌,纠正高雄激素水平与脂质代谢紊乱,调节性激素水平,改善卵巢排卵功能作用,可提升 PCOS 不孕症的临床疗效^[13]。近年来,临床研究发现,单纯炔雌醇环丙孕酮治疗药效不足以有效控制疾病进展,而

联合二甲双胍治疗疗效已得到临床广泛认可。王丹萍等^[14]研究发现,在炔雌醇环丙孕酮的基础上加用二甲双胍治疗 PCOS 不孕症具有协同增效作用,与单一使用炔雌醇环丙孕酮相比,更能有效调节机体性激素,提高临床疗效。本研究观察发现,研究组治疗后优良率高于对照组,且研究组治疗后血清 T、LH、FSH 水平低于对照组,E₂ 水平高于对照组,结果与上述报道的结论一致。结果进一步证实两者联合治疗可调节机体性激素水平,提高临床治疗效果。

党晓丽^[15]研究认为,临床治疗 PCOS 不孕症的根本目的在于促进排卵、实现妊娠。刘华柳等^[16]研究发现,二甲双胍可有效抑制雄激素与 LH 水平,恢复月经规律,加速排卵;炔雌醇环丙孕酮可减少卵巢雄激素分泌,调节内分泌与月经紊乱状况,促进 FSH 生成与分泌,提高妊娠率。两者联合用药可有效调节 PCOS 不孕症患者机体性激素水平,促进排卵,实现妊娠。本研究结果也显示,治疗后研究组成熟卵泡个数明显多与对照组,促排卵天数明显少于对照组,且排卵率、妊娠率均高于对照组。结果说明二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗确实能明显促进患者卵泡成熟,提高排卵率与妊娠率。此外,两组药物治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义,提示本研究所采用治疗方案安全性高。综上所述,PCOS 所致不孕症患者,临床给予二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗效果确切,可调节患者性激素水平,加速患者卵泡成熟,提高排卵率与妊娠率,药物安全性高。

参考文献

[1]孙桂芳.补肾调经促孕汤联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征不孕[J].实用中西医结合临床,2019,19(4):83-85.
[2]侯敏丹.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效果[J].中外医疗,2018,37(19):124-126.
[3]鲍旭东,徐杨,傅荣.炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍对多囊卵巢综合征不孕症患者激素水平的影响[J].实用临床医药杂志,2018,22(1):104-106,110.
[4]沈铿,马丁.妇产科学[M].第 3 版.北京:人民卫生出版社,2015:188-191.
[5]王亚婷.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对患者性激素及妊娠的影响[J].北方药学,2020,17(7):96-97.
[6]张媛,申清香,冯媚.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效果及对激素水平的改善评价[J].中国现代医生,2020,58(23):71-74.
[7]李杨.炔雌醇环丙孕酮片联合滋肾育胎丸治疗多囊卵巢综合征合并不孕的效果[J].包头医学院学报,2017,33(12):105-106,110.
[8]马鹏.补肾调经汤联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征不孕的疗效观察[J].实用中西医结合临床,2019,19(6):96-97.
[9]戴若红.苍附导痰汤对多囊卵巢综合征不孕症患者的影响[J].实用中西医结合临床,2020,20(7):83-85.
[10]周知,马宁,涂志华,等.二甲双胍联合炔雌醇(下转第 91 页)

3 讨论

相关临床资料显示,近年来选择剖宫产终止妊娠的产妇数量不断增加。剖宫产术是产科一种常见的助产手术,会对产妇造成一定的创伤,但能够有效解决产妇难产问题,并且能够降低术后并发症的发生率,甚至是挽救新生儿生命。临床研究显示,剖宫产术后患者常会出现子宫瘢痕痛,甚至是严重的腹壁、腹腔粘连,给其术后恢复带来极大的影响^[7-8]。术后粘连甚至会带给患者终生痛苦,子宫瘢痕直接影响到患者再次妊娠以及分娩^[9]。首次剖宫产的不同切口方向会对患者术后瘢痕分级与盆腔粘连程度产生不同影响^[10]。常见的剖宫产术有传统子宫下段剖宫产术以及新式剖宫产术等,Phannenstiel 纵行切口是传统子宫下段剖宫产术中常用的切口方式,Joel-Cohen 横行切口是新式剖宫产术中常用的切口方式。大部分资料表明,正是切口的不同,造成了该两种剖宫产术效用以及术后并发症的差异。依据相关学者的研究可知,不论是何种方向剖宫产切口,均会导致产妇出现一定程度的腹壁粘连,但接受新式剖宫产手术的产妇由于横切口腹壁瘢痕恢复较好,因而发生粘连率明显较少^[11-12]。

纵切口剖宫产手术具有操作简便的特点,然而通过临床观察可知,纵切口剖宫产的胎儿娩出较慢,并且在该种剖宫产方式中,需要切开较长的切口,因而患者较易出现牵拉反应^[13]。并且有报道指出,再次剖宫产术不同的方式直接影响再次剖宫产的结局,会产生更加明显的腹壁瘢痕,再次手术时需要对脂肪层与腹膜进行锐性分离,术中见粘连广泛,并且会导致产妇出现大量出血情况,从而会在较大程度上增加手术困难^[14]。而横向切口剖宫产术产妇腹壁瘢痕愈合较好,在手术过程中,可同时撕拉皮下脂肪、腹直肌,并且钝性撕开腹膜,从而减少出血量,使切

口能在较短时间内愈合。鉴于切口方式不同,新式剖宫产术具有手术时间短、恢复时间快、不影响腹壁美观等优势^[15]。本研究结果显示,试验组产妇腹腔粘连程度明显较轻,瘢痕切口分级明显较低,并且出血量明显减少,手术时间、娩出胎儿时间、住院时间、术后肛门排气时间均明显缩短,瘢痕愈合情况明显较优,说明相比于首次纵切口剖宫产,首次横切口剖宫产可降低腹壁、腹腔粘连程度、瘢痕切口分级与镇痛药使用率,并且能够减少手术出血量与产后总出血量,缩短手术时间、娩出胎儿时间、住院时间、术后肛门排气时间,改善剖宫产瘢痕愈合情况。

参考文献

[1]全美玲.首次不同剖宫产切口对腹壁、腹腔粘连性的影响研究[J].四川解剖学杂志,2018,26(3):47-48,51.
[2]丁颖盈,蔡大军.首次不同剖宫产切口对腹壁、腹腔粘连性及再次剖宫产的影响[J].社区医学杂志,2018,16(9):43-44.
[3]陈艳.首次不同剖宫产方式对切口瘢痕情况和腹壁腹腔粘连及再次剖宫产的影响[J].临床合理用药杂志,2017,10(36):19-20.
[4]王丽霞,顾美芹,戚琰红,等.首次不同剖宫产切口对腹壁、腹腔粘连性及再次剖宫产的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2015,12(5):115-118.
[5]姚燕丽.初次不同剖宫产方式对产妇产后腹盆腔粘连、腹壁瘢痕及再次剖宫产的影响[J].河南医学研究,2019,28(16):2926-2927.
[6]李晓红,尚秀霞.首次不同剖宫产方式对产妇产后腹壁、腹壁粘连性和再次剖宫产的影响[J].临床医学研究与实践,2016,1(21):44-45.
[7]田加珍,朱雪央,王川.首次不同剖宫产方式对产妇产后腹壁、腹腔粘连性及再次剖宫产的影响[J].中国性科学,2014,23(4):3-5.
[8]高松.首次腹部横切口与纵切口剖宫产对再次剖宫产患者盆腹腔粘连程度、术中情况及腹壁瘢痕的影响[J].中国当代医药,2014,21(27):67-69.
[9]王琼,李宝明,罗惠琴,等.首次剖宫产对术后盆腔粘连及子宫切口情况的影响[J].中国妇幼保健研究,2014,25(1):99-102.
[10]徐亚丽.不同剖宫产术式对再次剖宫产产妇手术效果、盆腔粘连及胎儿娩出困难的影响[J].大医生,2019,4(3):48-49,70.
[11]顾佳士,胡花,戴海燕,等.中摩剖宫产术式对再次手术的影响[J].现代医药卫生,2018,34(12):1796-1798.
[12]蔚艳平.初次剖宫产术式对再次剖宫产的影响[J].河南医学高等专科学校学报,2017,29(5):459-461.
[13]王再英.不同剖宫产术式对再次开腹手术效果的影响[J].河南医学研究,2017,26(19):3604-3605.
[14]王伟婷.首次剖宫产术式对高龄孕妇再次剖宫产手术的影响分析[J].基层医学论坛,2017,21(8):1018-1019.
[15]马金红.瘢痕子宫再次妊娠产妇选择不同剖宫产术式分娩对母婴结局的影响[J].保健医学研究与实践,2016,13(4):59-60.

(收稿日期: 2021-10-21)

(上接第 57 页)环丙孕酮对不孕症患者性激素水平及妊娠的影响[J].中国地方病防治杂志,2017,32(5):500,502.
[11]郭中山.口服炔雌醇环丙孕酮片联合针刺治疗多囊卵巢综合征不孕症[J].实用中西医结合临床,2019,19(11):39-40.
[12]杨盼,欧英霞,夏容,等.麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征致不孕症患者子宫内膜容受性、血清性激素和氧化应激水平的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(17):3331-3335.
[13]乔璞.二甲双胍联合克罗米芬对多囊卵巢综合征不孕患者性激素水平及妊娠率的影响[J].实用中西医结合临床,2021,21(4):89-90.

[14]王丹萍,徐丽,任建枝.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患者对其性激素水平及妊娠结局的影响作用观察[J].海峡药学,2020,32(8):152-153.
[15]党晓丽.炔雌醇环丙孕酮和二甲双胍联合治疗多囊卵巢综合征合并不孕症的效果及对激素水平的影响评价[J].贵州医药,2019,43(6):915-916.
[16]刘华柳,张进先,林惠萍,等.二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮对不孕症患者体内激素水平及促排卵后妊娠率的影响评价[J].中国医学创新,2018,15(16):51-54.

(收稿日期: 2021-09-05)