

不同剂量来曲唑联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征不孕患者的临床观察

莫羽, 王巍, 陈文诗 (湛江中心人民医院妇产科, 广东湛江 524000)

摘要: **目的** 观察不同剂量来曲唑联合二甲双胍对多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者性激素水平及排卵、妊娠的影响。**方法** 120例PCOS不孕患者随机分为A、B、C、D组,在口服二甲双胍基础上分别在月经第5~9天加用来曲唑2.5、5、7.5 mg/d口服或在月经第5天顿服来曲唑20 mg,所有患者均完成3个月经周期治疗。比较4组性激素水平、排卵、妊娠及不良反应。**结果** B组黄体生成素、雌二醇、睾酮水平最低, D组最高 ($P < 0.01$ 或 0.05); A、B、C组排卵率和妊娠率均高于D组, B组更显著 ($P < 0.05$)。4组患者不良反应差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 5 mg/d来曲唑联合二甲双胍治疗PCOS不孕患者有助于改善性激素水平,提高排卵率和妊娠率。

关键词: 多囊卵巢综合征; 来曲唑; 二甲双胍; 不孕

中图分类号: R 711.75 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2022) 03-0322-03

Clinical observation of different letrozole doses and metformin in patients with polycystic ovary syndrome and infertility

MO Yu, WANG Wei, CHEN Wen-shi (Department of Obstetrics and Gynecology, Zhanjiang Central People's Hospital, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: **Objective** To observe the effects of different letrozole doses and metformin on sex hormone, ovulation and pregnancy in infertility patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of 120 infertile patients with PCOS were randomly treated with metformin plus 2.5 mg/d (group A), 5 mg/d (group B), 7.5 mg/d (group C) oral letrozole between 5th and 9th menstrual day or 20 mg letrozole on 5th menstrual day (group D) for 3 menstrual cycles. Sex hormones, ovulation and pregnancy were compared among 4 groups. **Results** Luteinizing hormone, estradiol and testosterone levels were the lowest in group B and highest in group D ($P < 0.01$ or 0.05). The ovulation and pregnancy rates were higher in groups A-C than in group D, especially in group B ($P < 0.05$). The adverse reactions were comparable among 4 groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Combined 5 mg/d letrozole and metformin can improve sex hormones, ovulation and pregnancy in infertility patients with PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome; letrozole; metformin; infertility

多囊卵巢综合征(PCOS)是最常见的卵泡发育异常疾病。流行病学调查显示,PCOS在全球范围内的发病率约为5%~20%^[1-2]。基于中国19~45岁16 886名女性的调查结果显示,PCOS在我国的发病率约为5.6%^[3-5]。来曲唑为PCOS的主要治疗药物,有利于调节机体对激素过度依赖的情况,促进排卵^[6]。课题的前期研究已明确来曲唑联合二甲双胍治疗PCOS不孕患者的安全性和有效性^[7]。本研究在此基础上探究不同剂量来曲唑联合二甲双胍治疗PCOS不孕患者的临床效果,以期为临床药物的应用剂量提供参考。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选取2017年7月-2021年6月我院治疗的120例PCOS不孕患者。纳入标准:(1)排除分泌雄激素肿瘤等因素影响,满足下述任意2项:排卵极少或不排卵;伴有高雄激素表现或高雄激素血症;一侧或双侧卵巢可见 ≥ 12 个卵泡,直径2~9 mm,或卵巢体积 > 10 mL;(2)原发性不孕者;(3)男方精液检查正常,性生活、输卵管造影检查正常;(4)可耐受来曲唑、二甲双胍治疗;(5)签署知情同意书。排除标准:(1)合并卵巢囊肿、宫腔病变者;(2)肝、肾功能损伤严重者;(3)存在其他内

收稿日期: 2021-12-23

基金项目: 湛江市非资助科技攻关计划项目(2019B101)

作者简介: 莫羽(1981-),女,本科,副主任医师, E-mail: yuemingmoyu@163.com

分泌系统疾病者; (4) 近3个月内接受过激素、胰岛素等药物治疗; (5) 患有精神疾病者。将120例PCOS不孕患者随机分为A、B、C、D组, 每组30例。4组患者的年龄、体质量指数(BMI)、不孕年限等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表1。

表1 4组PCOS不孕患者一般资料的比较
($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	不孕年限/a
A组	27.3±8.4	22.9±2.3	5.91±0.86
B组	27.4±8.5	23.1±2.4	5.84±0.81
C组	26.8±9.7	23.2±2.3	5.88±0.85
D组	28.1±9.3	22.8±2.4	5.78±0.83

4组比较均 $P>0.05$

1.2 方法

患者均给予二甲双胍+来曲唑治疗。二甲双胍(悦康药业集团股份有限公司, 国药准字H20184075): 患者在月经第3天或者撤退性出血时开始口服二甲双胍, 0.5 g/次, 3次/d, 连续21 d为1个周期, 连服3个周期。来曲唑(深圳万乐药业有限公司, 国药准字H20103509): A、B、C组患者在月经第5~9天分别给予来曲唑2.5、5、7.5 mg/d口服, 5 d为1个周期; D组在月经第5天顿服来曲唑20 mg。患者均完成3个月经周期治疗。治疗后通过B超对子宫内膜、卵泡发育情况进行观察, 若子宫内膜 <4 mm, 予以戊酸雌二醇(华中药业股份有限公司, 国药准字H42021397) 2~6 mg/d治疗, 卵泡发育成熟后, 予肌肉注射8 000~10 000 IU绒毛膜促性腺激素(马鞍山丰原制药有限公司, 国药准字H34023361), 诱发排卵, 指导同房。

1.3 评价指标

(1) 性激素水平测定: 治疗3个月经周期后第2~3天采集4组患者空腹静脉血2 mL, 通过化学发光法测定黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E2)、睾酮(T)。(2) 排卵、妊娠情况: 优势卵泡($\geq 18\sim 20$ mm)明显减少或完全消失视为排卵成功, 排卵2周后对血hCG进行检查, 判定妊娠情况。(3) 用药期间的不良反应: 头晕、便秘与胃肠道不适。

1.4 统计学处理

采用R语言4.1.1+RStudio1.2.1335软件分析数据。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以百分数表示, 采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LH、FSH、E2、T水平

4组患者的LH、E2、T水平, 以B组最低、D组最

高, 差异有统计学意义($P<0.05$ 或 0.01), 见表2。

表2 4组LH、FSH、E2、T水平的比较
($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	LH/(U/L)	FSH/(U/L)	E2/(pmol/L)	T/(pmol/L)
A组	7.50±1.42	5.68±0.51	116.20±8.71	2.42±0.31
B组	5.29±1.38 ^b	5.44±0.50	112.76±9.46	1.18±0.32 ^b
C组	6.55±2.13 ^c	5.40±0.55	115.27±9.38	2.27±0.42 ^d
D组	8.28±2.62 ^{df}	5.70±0.58	121.94±10.93 ^{adc}	2.66±0.35 ^{bdf}

与A组比较: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$; 与B组比较: ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 与C组比较: ^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$

2.2 排卵和妊娠情况

与D组比较, A、B、C组的排卵率和妊娠率均升高, 且以B组更为显著($P<0.05$)。见表3。

表3 4组排卵和妊娠情况的比较 例(%)

组别	<i>n</i>	排卵	妊娠
A组	30	27 (90.0) ^a	18 (60.0) ^a
B组	30	28 (93.3) ^a	20 (66.7) ^a
C组	30	27 (90.0) ^a	19 (63.3) ^a
D组	30	21 (70.0)	10 (33.3)

与D组比较: ^a $P<0.05$

2.3 不良反应

4组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表4。

表4 4组不良反应的比较 (例)

组别	<i>n</i>	恶心	头晕	便秘	胃肠道不适	总发生
A组	30	1	1	1	1	4
B组	30	1	1	0	1	3
C组	30	1	1	1	1	4
D组	30	2	1	0	1	4

4组比较均 $P>0.05$

3 讨论

PCOS的临床表现可分为生殖和代谢两方面^[8]。生殖方面的表现包括卵泡发育障碍、排卵异常、高雄激素血症及其引发的痤疮和多毛症、黄体生成素和卵泡刺激素分泌异常等^[9]; 代谢方面主要表现为肥胖、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、脂肪细胞肥大、血脂异常和脂肪肝等^[10-11]。来曲唑作为芳香化酶类抑制剂, 能够抑制芳香化酶活性, 解除雌激素对垂体、下丘脑的负反馈作用, 减少LH的释放, 增加排卵几率。二甲双胍具有调节雄激素、黄体生成素水平, 纠正脂质代谢异常, 强化卵巢对促排卵药物的反应性, 有助于避免卵巢排卵受到外界不利因素的干扰, 从而保障来曲唑发挥最佳促排卵效果, 增加排卵数与优势卵泡数, 改善妊娠结局。

目前PCOS的治疗均以来曲唑为主。

本课题前期研究已证明来曲唑联合二甲双胍治疗PCOS不孕患者有助于调节患者的内分泌功能,促进排卵,改善妊娠结局^[7]。本研究在此基础上进一步探讨了来曲唑的最佳剂量,结果显示A、B、C组患者的LH、E2、T水平均低于D组,排卵率和妊娠率均高于D组,且以B组效果更显著($P < 0.05$ 或 0.01),而4组患者的不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$),说明B组的治疗方案最优。有研究发现2.5 mg/d来曲唑使用14 d后可得到较高的稳态血药浓度,比单次剂量血药浓度高约7倍^[12-13]。在本实验中单次使用来曲唑5 mg/d的效果优于2.5、7.5 mg/d,可能原因是单次使用5 mg/d剂量可较快达到稳态血药浓度,而7.5 mg/d的剂量可能过高,对LH的抑制效果反而下降;2.5 mg/d则显示出剂量相对不足,对LH的抑制效果差于5 mg/d剂量。

综上所述,5 mg/d来曲唑联合二甲双胍治疗PCOS不孕患者更有助于改善性激素水平,提高排卵率和妊娠率。

参考文献:

- [1] STENER-VICTORIN E, DENG Q. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome—challenges and opportunities for treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(9):521-533.
- [2] ESCOBAR-MORREALE H F, BAYONA A, NATTERO-CHAVEZ L, et al. Type 1 diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(12):701-702.
- [3] HOPKINS T I R, BEMMER V L, FRANK S, et al. Micromechanical mapping of the intact ovary interior reveals contrasting mechanical roles for follicles and stroma[J]. *Biomaterials*, 2021, 277:121099.
- [4] STARLING S. Key role for gut microbiota in PCOS development [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(9):515.
- [5] BISHOP A, CARTWRIGHT J E, WHITLEY G S. Stanniocalcin-1 in the female reproductive system and pregnancy[J]. *Hum Reprod Update*, 2021, 27(6): 1098-1114.
- [6] 李砚, 姚念玲, 王运萍, 等. 来曲唑与克罗米芬治疗多囊卵巢综合征的疗效及对促排卵的效果比较[J]. *海南医学*, 2019, 30(15):1965-1968.
- [7] 莫羽, 吴菲远, 马天仲, 等. 来曲唑联合二甲双胍对多囊卵巢综合征不孕患者性激素水平及排卵、妊娠的影响[J]. *黑龙江医学*, 2020, 4(8):1090-1092.
- [8] STENER-VICTORIN E, DENG Q. Transmission of polycystic ovary syndrome via Epigenetic inheritance stanniocalcin-1 in the female reproductive system and pregnancy[J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(8):723-724.
- [9] SIMONS P I H G, VALKENBURG O, STEHOUWER C D A, et al. Sex hormone-binding globulin: biomarker and hepatokine? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(8):544-553.
- [10] GRAHAM M E, HERBERT W G, SONG S D, et al. Gut and vaginal microbiomes on steroids: implications for women's health[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(8):554-565.
- [11] LI Y, TAN Y, XIA G, et al. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 21:1-17.
- [12] CAO T T, ATANASOVSKA T, GRAFF C, et al. Plasma potassium concentration and cardiac repolarisation markers, Tpeak-Tend and Tpeak-Tend/QT, during and after exercise in healthy participants and in end-stage renal disease[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2022, 122(3):1-12.
- [13] CAPPANNOLI L, GALLI M, CRISTOFARO R D, et al. Do we need to define therapeutic ranges for edoxaban plasma concentration? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(25):3231-3232.