

二甲双胍联合达英-35 治疗多囊卵巢综合症效果的临床观察

杨文娇

复旦大学附属中山医院青浦分院妇产科 上海 201799

【摘要】目的 使用二甲双胍联合达英-35 治疗多囊卵巢综合症 (PCOS) 患者, 并比较治疗前后 PCOS 患者的症状改善以及内分泌代谢指标的变化, 观察联合治疗方案对 PCOS 患者内分泌系统的影响及其治疗效果。**方法** 对我院门诊 90 例确诊为 PCOS 的患者分为达英-35 治疗组 (A 组)、二甲双胍联合达英-35 治疗组 (B 组)、安慰剂组 (C 组), 治疗 12 周后, 比较各组治疗前后患者的身高、体重、腰围、臀围、体脂、临床症状、月经情况; 测量各组 PCOS 患者治疗前后的 BMI 指数、血压、血脂、空腹血糖、血清卵泡刺激素 (FSH)、雌二醇 (E₂)、孕酮 (PRGE)、黄体生成素 (LH)、睾酮 (T) 的变化情况。**结果** A 组总有效率 0.83, 其中显著改善 15 例, 改善 6 例, 好转 4 例, 无效 5 例。B 组总有效率 0.96, 其中显著改善 17 例, 改善 9 例, 好转 2 例, 无效 2 例。C 组总有效率 0.53, 其中显著改善 1 例, 改善 6 例, 好转 9 例, 无效 14 例。A 组、B 组较 C 组均治疗后高密度脂蛋白升高、空腹血糖、三酰甘油、黄体生成素、睾酮下降, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。B 组与 A 组比较高密度脂蛋白升高, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后空腹血糖、三酰甘油、黄体生成素、睾酮均有所下降, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); B 组与 A 组比较治疗后血清卵泡刺激素、雌二醇、孕酮无明显变化, 治疗前后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 二甲双胍联合达英-35 治疗 PCOS 患者后能有效改善患者症状并降低、空腹血糖、三酰甘油、黄体生成素、睾酮水平; 升高高密度脂蛋白水平, 其症状改善程度无明显差异, 其治疗改善内分泌指标效果较单纯达英-35 治疗较好。

【关键词】 二甲双胍; 达英-35; 多囊卵巢综合症; 临床观察**【中图分类号】** R711.75**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1672-0415 (2018) 08-045-03

多囊卵巢综合症 (PCOS) 是一种由遗传、环境因素等多因素共同导致的常见内分泌代谢疾病, 好发年龄段为 20-35 岁, 我国育龄期女性患病率为 5.6%^[1]。PCOS 的临床表现为月经异常、不孕不育、高雄激素血症、卵巢多囊样表现, 大部分患者伴有肥胖、胰岛素抵抗、血脂紊乱等代谢异常。PCOS 已经成为 2 型糖尿病、高脂血症、高血压、心脏病和子宫内膜癌发病的高危因素。

二甲双胍是双胍类降糖药, 可以直接作用于糖代谢的过程, 促进糖的无氧酵解, 增加肌肉、脂肪等外周组织对葡萄糖的摄取和利用, 从而保护已受损的 β 细胞功能免受进一步损害, 有利于糖尿病的长期控制。达英-35 可以针对痤疮、脂溢性皮炎、妇女多毛症和雄激素性脱发等高雄激素血症的表现起到良好的治疗效果, 有竞争性抑制雄激素的作用, 起到调节妇女内分泌的效果。因此, 使用二甲双胍和达英-35 可以作为治疗 PCOS 的方法。

本文旨在探讨二甲双胍与达英-35 联合用药后对 PCOS 的临床症状改善以及内分泌指标改变的影响, 观察其治疗效果, 以指导临床用药。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选取 2016 年 5 月-2018 年 5 月来我院门诊就诊后确诊为 PCOS 的患者 90 例, 年龄 16-40 岁, 平均 26 岁。随机, 平均分为 A、B、C 三组, 保持各组患者基本资料一致性较高。PCOS 的诊断根据 2011 年中国 PCOS 的诊断标准。(1) 育龄期 PCOS 的诊断: 符合以下条件: 疑似 PCOS: 月经稀发或闭经或不规则子宫出血是诊断的必须条件。另外再符合下列 2 项中的 1 项: (a) 高雄激素表现或高雄激素血症; (b) 超声表现为 PCO。(2) 青春期 PCOS 的诊断: 必须同时符合以下三个指标: (a) 初潮后月经稀发持续至少 2 年或闭经; (b) 高雄激素血症或者高雄激素的临床表现; (c) 超声下卵巢 PCO 表现或体积增大 ($> 10\text{ml}$); 同时应排除其他疾病, 如先天性肾上腺皮质增生、皮质醇增多症、雄激素相关肿瘤、高催乳素血症等, 所有患者肝肾功能均正常, 3 月内未使用其他激素治疗。

1.2 治疗方案

A 组诊断为 PCOS 的患者均在药物撤退性出血或月经来潮第 5 天服用达英-35 (Diane-35, 每片含醋酸环丙孕酮 2mg 和炔雌醇 35 μg) 每天 1 片, 连续服用 21d, 停药后撤退性出血的第 5 天开始下一个周期用药, 共 3 个疗程; B 组在此基础上增加二甲双胍片 (商品名格华止), 1 日 2 次, 1 次 500mg, 餐前用药, 疗程为 12 周, 期间不停药。C 组使用相等剂量的安慰剂治疗。所有患者均签署知情同意书, 该研究通过伦理委员会审查。

1.3 观察指标

记录所有患者服药前后的身高、体重、腰围、臀围、体脂、临床症状包括月经情况、面部痤疮、脱发、多毛、肥胖程度等; 测量 PCOS 患者的 BMI 指数、血压、空腹血糖、血脂, 包括三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 以及血清卵泡刺激素 (FSH)、雌二醇 (E₂)、孕酮 (PRGE)、黄体生成素 (LH)、睾酮 (T) 的变化情况。所有患者均在空腹 12h, 晨 8-10 时静脉采血, 3000r/min 离心, 分离血清。FSH、E₂、PRGE、LH、T 使用全自动免疫发光法测定 (仪器: 美国拜耳公司产, Centaur 全自动免疫发光分析仪); 血脂采用酶法测定 (仪器: 美国 Beckman Coulter 公司产, SynchronLX-20 全自动生化检测仪)

1.4 统计学方法

采用 SPSS12.0 统计软件包进行分析, 正态分布计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布计量资料用中位数和四分位间距表示; 治疗前后比较采用配对 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 PCOS 患者使用二甲双胍联合达英-35 治疗前后症状改善比较

治疗前所有 PCOS 患者中临床表现为月经紊乱的 76 例, 表现为闭经 16 例, 痤疮 58 例, 多毛 55 例, 脱发 30 例, 体重明显增加 41 例。经治疗 12 周后, 所有病例的临床症状均有不同程度的改善。A 组总有效率 0.83, 其中显著改善 15 例,

改善6例,好转4例,无效5例。B组总有效率0.96,其中显著改善17例,改善9例,好转2例,无效2例。C组总有效率0.53,其中显著改善1例,改善6例,好转9例,无效14例。A组和B组有效率与C组比较有统计学差异($P<0.01$);A、B两组之间比较无明显差异。见表1。A、B组患者治疗后患者体重、腰围、臀围、体脂均有不同程度的下降,有3例患者体重无明显改变或升高。

表1:各组PCOS患者治疗后临床症状改善有效率情况

组别	显著改善	改善	好转	无效	总有效率
A组	15	6	4	5	0.83
B组	17	9	2	2	0.96
C组	1	6	9	14	0.53

2.2 PCOS患者使用二甲双胍联合达英-35治疗前后各类指标变化比较

A组合B组PCOS患者的BMI指数均出现降低,与治疗前比较有统计学差异($P<0.05$);收缩压和舒张压在治疗后有

不同程度的降低,但舒张压改变与治疗前比较其统计学差异不明显($P>0.05$),见表2。A组、B组较C组均治疗后高密度脂蛋白升高、空腹血糖、三酰甘油、黄体生成素、睾酮下降,比较差异有统计学意义($P<0.05$)。B组与A组比较高密度脂蛋白升高,比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后空腹血糖、三酰甘油、黄体生成素、睾酮均有所下降,比较差异有统计学意义($P<0.05$);B组与A组比较治疗后血清卵泡刺激素、雌二醇、孕酮无明显变化,治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表3;表4。

表2:各组PCOS患者治疗前后BMI、血压变化情况

时间	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	BMI指数 ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)
A组治疗前	118.89±9.68	79.55±7.67	28.74±4.28
A组治疗后	114.35±9.48	78.14±7.35	25.44±4.05
B组治疗前	119.04±9.71	79.41±7.54	28.45±4.58
B组治疗后	114.94±9.36	78.08±7.32	24.94±4.01

表3:PCOS各组患者治疗后血脂及血糖变化情况

组别	TG ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	TC ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	HDL-C ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	LDL-C ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	血糖 ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)
A	2.09±0.68	5.11±0.98	1.18±0.49	2.40±1.02	5.56±1.35
B	1.89±0.61	5.13±0.94	1.26±0.58	2.44±1.05	5.32±1.20
C	2.13±0.72	5.09±1.02	1.08±0.44	2.38±0.99	5.88±1.48

表4:各组PCOS患者治疗后体内激素变化情况

组别	FSH ($\text{mIU}\cdot\text{mL}^{-1}$)	LH ($\text{mIU}\cdot\text{mL}^{-1}$)	PRGE ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	E2 ($\text{pmol}\cdot\text{mL}^{-1}$)	T ($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)
A	5.34±1.49	9.68±5.41	0.52±0.17	9.84±2.54	25.47±7.94
B	5.21±1.46	6.11±2.89	0.49±0.18	9.44±2.05	21.33±7.35
C	5.42±1.51	12.94±7.32	0.58±0.14	10.32±2.99	28.05±8.48

3 讨论

目前关于PCOS病因多从遗传学、胰岛素抵抗、高雄激素血症等单一角度进行阐述,有学者提出PCOS的发病与遗传、环境、社会心理因素和炎症等因素有较大关联^[2]。因此审视PCOS需要以现代医学所强调的以生物-心理-社会的模式去理解和认识其发生发展规律。PCOS的生理病理基础主要表现为下丘脑-垂体-卵巢轴调节功能异常、高胰岛素血症和胰岛素抵抗、肾上腺内分泌功能异常、全身多系统多器官异常四个方面^[3]。其中前两者在疾病发生发展过程中起着重要的作用,尤其下丘脑-垂体-卵巢轴调节功能异常是最主要的内分泌机制,因此使此功能恢复为治疗PCOS的首要任务。梁逊莹等^[4]人提出达英-35联合二甲双胍治疗PCOS的效果就是对患者的下丘脑-垂体-卵巢轴调节功能异常、高胰岛素血症和胰岛素抵抗表现起到作用,发挥减轻胰岛素抵抗、改善高雄激素症状的作用。

PCOS患者的痤疮、脂溢性皮炎、妇女多毛症和雄激素性脱发都是下丘脑-垂体-卵巢轴调节功能异常、雌雄激素平衡异常而造成的临床表现,可能的原因是雄激素受体敏感性增加或雄激素的血清浓度增高。达英-35是含醋酸环丙孕酮和炔雌醇的复方制剂,其中所含的两种成份都会对高雄激素状态产生有益的影响:醋酸环丙孕酮是雄激素在受体水平的竞争性拮抗剂,可以对靶细胞的雄激素合成产生抑制效应,并可通过抗促性腺效应来降低雄激素的血液浓度^[5]。其抗促性腺效应又被炔雌醇所增强,炔雌醇还上调了血浆中的性激素结合球蛋白(SHBG)的合成。结果造成了循环中游离的可生物利用的雄激素的减少。而PCOS患者子宫内膜增生(EH)发

生率高,尤其是月经周期大于59d或存在子宫内膜回声异常者,应该高度警惕其子宫内膜病变;月经稀发和高雄激素血症在EH中发挥重要作用,对于只存在月经稀发或高雄激素血症的可疑PCOS患者亦应重视其子宫内膜病变。故达英-35能够针对高雄激素表现产生治疗效果。

PCOS患者高血糖的症状是由高胰岛素血症和胰岛素抵抗造成的,故PCOS是2型糖尿病的危险因素,BMI ≥ 28 的PCOS患者是糖尿病高危人群^[6]。PCOS人群是儿童及青少年2型糖尿病的高危人群,应进行筛查和预防。对青春期PCOS患者的早期筛查,并在PCOS发展的早期实施诊治可能是防止远期并发症的有效措施。二甲双胍是一种降血糖药物,通过改善2型糖尿病患者的糖耐量来降低基础和餐后血糖。它的药理学作用机理与其他口服降血糖药不同。二甲双胍可以减少肝脏产生的葡萄糖、减少葡萄糖在肠道的吸收,还可以通过增加外周组织对葡萄糖的摄入和利用来提高机体的胰岛素敏感度。与磺酰脲类药物不同的是,二甲双胍不会引起2型糖尿病患者或健康人的低血糖,也不会引起高胰岛素血症。患者接受二甲双胍治疗时体内胰岛素的分泌量不变,但空腹胰岛素水平和白天的血胰岛素反应水平会降低^[7]。

因此,达英-35与二甲双胍二药合用对PCOS患者症状改善和预后均有较大的意义,可以作为临床首选的治疗方案。本研究的结论亦证实了这一观点的正确性。

参考文献

- [1] 俞瑾. 多囊卵巢综合征中西医结合诊断分型规范专家共识[A]. 中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 第9届中国 (下转第50页)

术中知晓率为98.00%(49/50);丙组知晓率为94.00%(47/50),组间比较,无明显差异($P > 0.05$)。

3 讨论

老年人群随着年龄增长,生理机能将大幅度衰退,更易受各种疾病侵害,同时长期服用多种不同种类药物,将进一步对其生理健康造成影响,特别对麻醉、镇静类药物极为敏感,这会令患者耐受性急剧降低,并使老年患者自身神经系统自控能力下降,导致患者对麻醉药物耐受能力降低,进一步提升临床外科手术治疗难度^[2],影响手术质量。

随着医疗技术不断发展,为保证外科手术治疗效果,通过神经电生理检验因其具有准确率高、操作简便等优点,在临床检测诊断中应用广泛,其中以SEPs、MEPs监测最为常见;此外,现阶段监测患者基本体征时,多使用无创心输出量监测仪进行检测工作,该仪器价格实惠,且操作简单,通过电极同患者身体相连,使得血液流经心脏时,仪器会准确收集患者胸部出现的电流变化,产生相应数据,可以更加准确掌握患者生命体征^[3],以上两种监测方式在老年颈椎前路手术中均得到广泛应用。给予患者术前麻醉处理后,通过无创心输出量监测仪可准确判断不同剂量麻醉药物对患者血流动力学产生的影响,以便给予患者合理药物用量,保障手术质量。

(上接第46页)

中西医结合学会妇产科专业委员会第二次学术会议论文集[C].中国中西医结合学会妇产科专业委员会,2017:1.

[2] 左莉,傅亚均.多囊卵巢综合征病因及治疗进展[J].重庆医学,2018,47(09):1247-1250.

[3] 乔杰,尹太郎.多囊卵巢综合征认知与对策[J].中国实用妇科与产科杂志,2013,29(11):841-844.

[4] 梁逊莹,黄武炎,许慧芳,王丽.达英-35与二甲双胍联合治疗对多囊卵巢综合征患者内分泌系统的影响及其效果分析[J].中国医药导报,2014,11(09):104-106.

(上接第47页)

成本的药物以及具有血管收缩作用的感冒药;③根据病患的工作需要来选择用药:针对从事驾驶工作的病患或者是从事危险作业的病患,在开药的时,应尽量避免使用含有苯海拉明或者是盐酸氯苯那明感冒药物,主要是因为此种药物会引起病患出现困倦乏力的现象,因此要谨慎使用此类药物;④病患在服用感冒药物的期间尽量不要喝酒,因为在服用感冒药喝酒会对肾、肝组织造成一定的损伤,情况严重的病患还可能会导致肝坏死;

综上所述,治疗感冒的关键所在就是合理的使用感冒药物,临床主治医师要熟记各种抗感冒药物的成分以及其药理特征,只有这样才能在开具药方的时候才能依据病患的实际情况对症开药,如此才能保证合理用药,避免盲目用药或者

(上接第48页)

械的消毒质量,增加手术台次,推动了医院的发展。

参考文献

[1] 曹丽霞,钟志蓉,汤会琼.消毒供应中心与手术室配合中的问题及应对策略[J].全科护理,2013,11(32):3053-3054.

[2] 杨淑萍.消毒供应中心与手术室配合中的问题及应对策略[J].中国卫生标准管理,2015(28):202-203.

而SEP波幅及潜伏期变化,都能准确判断患者脊髓损伤程度,以此保证患者手术安全性,改善预后;右美托咪啶作为一种新型高效 α_2 受体激动剂,具有良好镇静、镇痛作用,并能有效缓解患者手术应激反应;本次研究发现,给予中、低剂量右美托咪啶,可有效提高临床全麻效果,且对患者血流动力学及脊髓组织影响极小,可显著预防麻醉后并发症出现。

综上所述,在全麻过程中,使用中低剂量(0.4-0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$)右美托咪啶,可在保证临床麻醉效果的同时,降低对患者血流动力学、MEPs及SEPs的影响,保障手术质量。

参考文献

[1] 林献忠.不同剂量右美托咪啶麻醉对全麻颈椎前路手术老年患者血流动力学及体感诱发电位、运动诱发电位的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(20):5096-5097.

[2] 郑如洁,林财珠,林献忠.不同剂量右美托咪啶麻醉对全麻颈椎前路手术老年患者血流动力学及体感诱发电位、运动诱发电位的影响[J].中国老年学,2016,36(20):5096-5097.

[3] 韩庆波,刘洋,郭平选,等.右美托咪啶靶控输注对老年胃肠手术患者全麻诱导期血流动力学和术后恢复的影响[J].北京大学学报(自然),2016,17(1):79-81.

[5] 武红琴,阮祥燕,卢永军,田玄玄,张颖,刘玉兰,甄洁,Diethelm Wall wiener,Alfred O.Mueck.综合管理下达英-35与达英-35联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的疗效研究[J].首都医科大学学报,2014,35(04):407-413.

[6] 刘静君,王东梅,蔡平平,薛辉,高红艳.多囊卵巢综合征的体质类型及其与BMI相关性的流行病学研究[J].山东中医杂志,2017,36(02):106-109.

[7] 刘颀轩,臧莎莎,宋光耀.二甲双胍分子机制的研究进展[J].中国糖尿病杂志,2015,23(04):375-377.

是重复用药导致的不良反应,从而有效避免对病患造成不利的影响,并达到安全用药的目的。

参考文献

[1] 刘利娜,林晓珊.抗感冒药物成分的药理特征及其临床用药分析[J].健康之路,2016(4):251-252.

[2] 叶陈伟.抗感冒药物成分的药理特征及其临床用药分析[J].临床合理用药杂志,2016,9(18):171-172.

[3] 唐开锋,李新婷.抗感冒药物成分的药理特征及其临床用药分析[J].中国社区医师,2017,33(32):19-19.

[4] 赵瑶,赵锁林,高冠喜.探讨抗感冒药物成分的药理特征及临床用药分析[J].重庆医学,2017(A02):294-295.

[5] 李欣,郭凤珍,杨柳.分析抗感冒药物成分的药理及临床用药[J].中国医药指南,2016,14(30):119-119.

[3] 应莉茜,徐信叶,程朝英.消毒供应中心与手术室配合集中化管理的相关问题及应对策略[J].中国乡村医药,2017,24(13):72-73.

[4] 梁萍.消毒供应中心与手术室配合中存在的问题及对策[J].中华医院感染学杂志,2013,23(6):1223-1223.

[5] 陆广云.供应室集中供应管理手术器械常见的问题及对策[J].实用医技杂志,2016,23(12):1315-1316.