

· 论 著 ·

复方醋酸环丙孕酮与二甲双胍干预对改善多囊卵巢综合征内分泌影响*

林莉萍¹, 陈丽珍¹, 赵晓苗²

(1. 江西省景德镇市第一人民医院妇产科 333000; 2. 中山大学孙逸仙纪念医院妇科, 广州 510120)

摘要:目的 观察复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍对多囊卵巢综合征(PCOS)患者内分泌及代谢的影响。方法 将 87 例 PCOS 合并胰岛素抵抗(IR)患者随机分成观察组(47 例)和对照组(40 例),对照组患者给予复方醋酸环丙孕酮治疗,观察组给予复方醋酸环丙孕酮和二甲双胍联合治疗,观察治疗前后血清生殖激素、血糖、血脂水平变化。结果 两组患者经过治疗后黄体生成素(LH)、LH 与卵泡刺激素(FSH)比值、睾酮(T)和游离雄激素指数(FAI)均较治疗前明显下降($P < 0.05$),性激素结合球蛋白(SHBG)明显升高($P < 0.05$),但组间比较观察组变化更显著($P < 0.05$)。治疗后患者血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)升高($P < 0.05$),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低($P < 0.05$),而观察组变化更明显($P < 0.05$),其他指标治疗前、后无变化($P > 0.05$)。结论 二甲双胍与复方环丙孕酮联合应用治疗 PCOS,较单纯应用复方环丙孕酮能更有效改善 IR 及高雄激素血症,值得临床推广应用。

关键词:多囊卵巢综合征;二甲双胍;胰岛素抵抗;复方醋酸环丙孕酮

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.36.003

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)36-3807-02

Influence of cyproterone acetate and metformin on endocrine and metabolism in women with polycystic ovary syndrome

Lin Liping¹, Chen Lizhen¹, Zhao Xiaomiao²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, the First People's Hospital of Obstetrics and Gynecology Jingdezhen City, Jingdezhen, Jiangxi 333000, China; 2. Department of Gynecology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

Abstract: Objective To observe the influence of cyproterone acetate(CPA) and metformin on endocrine and metabolism in women with polycystic ovary syndrome(PCOS). **Methods** A total of 87 women with PCOS were enrolled and randomly allocated into observed group(47 cases) and control group(40 cases), patients in control group were treated by CPA, while others were treated by CPA and metformin, and the endocrine, metabolism and ovulation were assessed initially and treatment in two groups. **Results** LH, LH/FSH value, T and FAI significantly reduced($P < 0.05$), but the SHBG significantly improved($P < 0.05$), and there was a significant difference between the two groups($P < 0.05$). After treatment the level of serum HDL-C increased and the level of LDL-C decreased($P < 0.05$). **Conclusion** The PCOS patients treated with metformin in combination with CPA may be more effective in improved their endocrine and metabolism than CPA alone.

Key words: polycystic ovary syndrome; metformin; insulin resistance; compound cyproterone acetate

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种生殖功能障碍与糖代谢异常并存的内分泌紊乱综合征,易发于青春期和育龄妇女,其发病率约占育龄妇女的 5%~10%。PCOS 的临床症状复杂多样,通常以闭经、月经不调、不孕、双侧卵巢增大等症状为主,并常伴有高胰岛素血症,胰岛素抵抗(IR)等代谢异常,长期影响可致 2 型糖尿病、高血压、子宫内膜癌及心血管疾病的发生。近年来研究表明,IR 和和代偿性高胰岛素血症在大多数 PCOS 发病中起着关键的作用,因此,理想的 PCOS 治疗方案应该是在促进排卵、调节妊娠、纠正高雄激素的同时改善 IR。本研究采用二甲双胍联合复方醋酸环丙孕酮治疗 PCOS 伴 IR,探讨其对改善生殖内分泌及血糖和血脂代谢的影响,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2009 年 1 月至 2011 年 12 月,江西省景德镇市第一人民医院生殖内分泌中心就诊的 PCOS 伴 IR 患者 87 例,年龄 24~38 岁,平均(28.6±7.3)岁。所有患者中 18 例未婚,其余为婚后 3~6 年不孕。临床表现主要为肥胖、月经不调、不孕、双侧卵巢增大、多毛、痤疮及伴黑棘皮症等。参照鹿特丹会议提出的 PCOS 的诊断标准^[1],并排除其他原因(如高泌乳素血症、甲状腺疾病及 Chshing 综合征等),且

近 3 个月内未用激素类药物治疗。所有病例依据不同治疗方式随机分为观察组(47 例)和对照组(40 例),两组患者年龄、临床表现等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 对照组于月经或撤退性出血的第 3 天起,每晚口服拜耳先灵药业有限公司生产的复方醋酸环丙孕酮片 1 片(商品名:英达-35,每片含有含醋酸环丙孕酮 2 mg 和炔雌醇 0.035 mg),连服 21 d,停药等待撤退出血后第 3 天起开始下 1 个疗程,共 6 个疗程。观察组在对照组基础上加用口服百时美施贵宝公司生产的二甲双胍片(商品名:格华止,每片 500 mg),500 毫克/次,饭前 30 min 服用,3 次/天,共 6 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 生殖内分泌激素指标 禁食 12 h 后于月经周期第 3~5 天采集静脉血 8 mL,将血样本抗凝、分离血清,置于一 45 ℃ 冰箱冻存待测。采用免疫定量分析法(美国 Beckmen AC-CESS-2 全自动微粒子化学发光免疫分析仪)测定血清黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)以及性激素结合球蛋白(SHBG)。

1.3.4 血清生化指标及评估 采用日立-7060 全自动生化分析仪检测三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 A(ApoA)

表 1 两组治疗前、后生殖内分泌激素变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	LH(mmol/L)	LH/FSH 比值	T(nmol/L)	SHBG(mmol/L)	FAI
观察组	47	治疗前	11.43±4.81	1.87±0.69	0.94±0.34	138±28	3.83±1.25
		治疗后	4.82±1.15■◆	0.84±0.26■◆	0.43±0.15■◆	301±45■◆	0.98±0.45■◆
对照组	40	治疗前	12.05±4.99	1.99±0.75	0.96±0.32	127±30	3.76±1.54
		治疗后	7.75±3.98■	1.21±0.51■	0.70±0.26■	206±36■	1.26±0.77■

■: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ◆: $P < 0.05$, 与对照组比较。

表 2 两组治疗前、后血脂变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	ApoA(g/L)	ApoB(g/L)
观察组	47	治疗前	1.93±1.32	4.52±1.54	1.23±0.42	2.72±1.12	1.54±0.42	1.14±0.32
		治疗后	1.73±0.49	4.38±1.46	2.49±0.98■◆	1.08±0.66■◆	1.38±0.47	1.08±0.27
对照组	40	治疗前	1.98±1.28	4.65±1.63	1.31±0.47	2.68±1.15	1.62±0.45	1.22±0.45
		治疗后	1.71±0.87	4.43±1.45	1.84±0.77■	1.49±1.03■	1.39±0.43	1.09±0.33

■: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ◆: $P < 0.05$, 与对照组比较。

及载脂蛋白 B(ApoB)。口服 75g 葡萄糖行糖耐量试验(OGTT),同时测定 0、1、2 和 3 h 的血糖和血浆胰岛素值。采用葡萄糖氧化酶法即时测定空腹血糖(FBG),试剂盒由美国 Beckmen 公司提供。雄激素生物活性评估:游离雄激素指数(FAI) = T(mmol/L) × 100 / SHBG(mmol/L)。

1.4 统计学处理方法 采用 SPSS13.0 软件进行分析,计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后生殖内分泌激素变化 治疗前两组患者的常见生殖内分泌激素(LH、LH/FSH 比值、T 和 SHBG)等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),经过药物治疗后两组的 LH、LH/FSH 比值、T 和 FAI 均明显下降($P < 0.05$),且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。经过药物治疗后两组的 SHBG 明显升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组治疗前后血脂变化 治疗前两组的各项血脂指标差异无统计学意义($P > 0.05$);经过药物治疗后两组中 TG、TC、ApoA 和 ApoB 差异无统计学意义($P > 0.05$),而 HDL-C 较治疗前明显上升,LDL-C 明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间比较,观察组变化更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.5 两组治疗前后血糖变化 治疗前两组的 FBG 和葡萄糖曲线下面积(GAUC)差异无统计学意义($P > 0.05$);经过药物治疗后两组中 GAUC 差异无统计学意义($P > 0.05$),而 FBG 较治疗前明显下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组治疗前后血糖变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	FBG(mmol/L)	GAUC(mmol · h ⁻¹ · L ⁻¹)
观察组	47	治疗前	4.83±0.78	18.72±3.12
		治疗后	2.49±0.73■◆	19.08±3.46
对照组	40	治疗前	5.11±0.97	19.68±4.15
		治疗后	3.84±0.76■	19.49±4.03

■: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ◆: $P < 0.05$, 与对照组比较。

3 讨论

PCOS 是生育期妇女最常见的内分泌疾病之一,确切的病

因尚不清楚,随着研究地深入,IR 和和代偿性高胰岛素血症在其发病中所起的重要作用日趋明显,因此,降低雄激素和减轻 IR 成为治疗的关键^[2]。临床研究表明,复方醋酸环丙孕酮具有极强的抗雄激素作用,其可竞争双氢睾酮受体,抑制 5 α -还原酶活性,抑制下丘脑 GnRH 分泌,减少卵巢的雄激素合成^[3]。二甲双胍是一种双胍类降糖药,通过能抑制小肠吸收葡萄糖和降低肝脏的葡萄糖合成来降低胰岛素水平,增加胰岛素敏感性,进而有利于改善 PCOS 患者的高雄激素血症^[4]。

3.1 对降雄激素的影响 经过药物治疗后两组的 LH、LH/FSH 比值、T 和 FAI 均较治疗前明显下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。经过药物治疗后两组的 SHBG 明显升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。复方醋酸环丙孕酮是目前治疗 PCOS 的主要手段,其虽然可有效抑制卵巢源性雄激素的分泌,改善 PCOS 高雄激素状态,但对于 IR 并无明显变化,因而不能彻底纠正 PCOS 引起的内分泌紊乱和排卵障碍^[5]。本研究中,PCOS 患者在服用复方醋酸环丙孕酮的同时给予二甲双胍获得了较好的疗效,说明二甲双胍可在降低 PCOS 患者 IR 的同时使高雄激素血症有所改善^[6]。

3.2 对糖脂代谢的影响 临床研究显示,PCOS 患者均存在不同程度的代谢异常,如高胰岛素血症、糖耐量减低及血脂异常等,其原因都与 IR 有关。本研究结果表明,二甲双胍辅助治疗后,PCOS 患者的 FSG 显著降低,甚至低于单独使用复方醋酸环丙孕酮者,提示随着 IR 的改善,高胰岛素血症得到纠正。同时患者血清 HDL-C 升高,LDL-C 降低,而观察组变化更明显。说明二甲双胍可抑制肝糖原异生,促进外周组织对葡萄糖的摄取,从而提高胰岛素的敏感性,改善 IR^[7-10]。

总之,PCOS 伴 IR 患者采用二甲双胍辅助复方醋酸环丙孕酮治疗可显著改善高胰岛素血症和高雄激素血症,联合应用效果明显,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 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(PCOS)[J]. (下转第 3811 页)

一种 miRNA 在某一癌症中作用需结合组织表达、生存分析及细胞动物实验等验证,以确定其促癌或抑癌作用,从而为将来临床治疗应用等提供理论指导。

本研究证实 miRNA-20a 在肠癌中表达增加,与癌旁正常组织相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。有研究证实 miRNA-20a 在肠癌组织的高表达^[11-13],与本研究结果一致。同时,本研究结果表明肠癌组织中 miRNA-20a 还与 TNM 分期和淋巴结转移相关,说明 miRNA-20a 可能参与调节大肠癌转移过程。且有文献报道 miRNA-20a 高表达与生存期降低有关^[14];敲低 SW620 细胞中 miRNA-20a 可增加化疗敏感性,而过表达 SW480 中 miRNA-20a 可导致化疗抵抗^[15]。可见,miRNA-20a 在大肠癌中的作用文献报道趋于一致,即 miRNA-20a 在大肠癌中高表达,与患者生存期及化疗抵抗有关,在大肠癌中可能具有促癌作用。

参考文献:

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] Hurst LD. Preliminary assessment of the impact of microRNA-mediated regulation on coding sequence evolution in mammals[J]. *J Mol Evol*, 2006, 63(2): 174-182.
- [3] Pesta M, Klecka J, Kulda V, et al. Importance of miRNA-20a expression in prostate cancer tissue[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(9): 3579-3583.
- [4] Li X, Pan JH, Song B, et al. Suppression of CX43 expression by miRNA-20a in the progression of human prostate cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(10): 890-898.
- [5] Huang G, Nishimoto K, Zhou Z, et al. miRNA-20a Encoded by the miR-17-92 Cluster Increases the Metastatic Potential of Osteosarcoma Cells by Regulating Fas Expression[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(4): 908-916.
- [6] Fan X, Liu Y, Jiang J, et al. miRNA-20a promotes proliferation and invasion by targeting APP in human ovarian cancer cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2010, 42(5): 318-324.
- [7] Yan H, Wu J, Liu W, et al. MicroRNA-20a overexpression inhibited proliferation and metastasis of pancreatic carcinoma cells[J]. *Hum Gene Ther*, 2010, 21(12): 1723-1734.
- [8] Yu Z, Willmarth NE, Zhou J, et al. microRNA 17/20 inhibits cellular invasion and tumor metastasis in breast cancer by heterotypic signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(18): 8231-8236.
- [9] Schwarzenbach H, Milde-Langosch K, Steinbach B, et al. Diagnostic potential of PTEN-targeting miR-214 in the blood of breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 134(3): 933-941.
- [10] Yu Z, Wang C, Wang M, et al. A Cyclin D1/microRNA 17/20 regulatory feedback loop in control of breast cancer cell proliferation[J]. *J Cell Biol*, 2008, 182(3): 509-517.
- [11] Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, et al. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma[J]. *JAMA*, 2008, 299(4): 425-436.
- [12] Yantiss RK, Goodarzi M, Zhou XK, et al. Clinical, pathologic, and molecular features of early-onset colorectal carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(4): 572-582.
- [13] Luo X, Burwinkel B, Tao S, et al. MicroRNA signatures: novel biomarker for colorectal cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(7): 1272-1286.
- [14] Valladares-Ayerbes M, Blanco M, Haz M, et al. Prognostic impact of disseminated tumor cells and microRNA-17-92 cluster deregulation in gastrointestinal cancer[J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(5): 1253-1264.
- [15] Chai H, Liu M, Tian R, et al. miRNA-20a targets BNIP2 and contributes chemotherapeutic resistance in colorectal adenocarcinoma SW480 and SW620 cell lines[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2011, 43(3): 217-225.

(收稿日期: 2012-06-09 修回日期: 2012-08-22)

(上接第 3808 页)

- [1] Hum, *Reprod*, 2004, 19(1): 41-47.
- [2] Cagnacci A, Tirelli A, Renzi A, et al. Effects of two different oral contraceptives on homocysteine metabolism in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Contraception*, 2006, 73(4): 348-351.
- [3] 郑峥, 唐雪莲, 张犁. 二甲双胍与复方醋酸环丙孕酮对多囊卵巢综合征患者内分泌、糖及脂代谢的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2007, 22(25): 3496-3498.
- [4] 甄然, 马良坤, 郁琦. 二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的新进展[J]. *疑难病杂志*, 2007, 6(1): 55-57.
- [5] 谢铁男, 岳瑛. 多囊卵巢综合征胰岛素抵抗研究进展[J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2010, 36(2): 424-428.
- [6] 吕立群, 刘义. 联合应用复方醋酸环丙孕酮和二甲双胍治疗多囊卵巢综合征[J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2004, 33(2): 189-191.
- [7] Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, et al. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, 60(2): 241-249.
- [8] Rautio K, Tapanainen JS, Ruokonen A, et al. Effects of metformin and ethinyl estradiolcyproterone acetate on lipid levels in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 152(2): 269-275.
- [9] 谢建萍. 罗格列酮和二甲双胍治疗胰岛素抵抗多囊卵巢综合征的对照研究[J]. *海峡药学*, 2011, 23(9): 84-86.
- [10] 罗文群, 熊员焕, 涂灵. 多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗先兆流产的病因研究[J]. *实用临床医学*, 2011, 12(8): 68-70, 72.

(收稿日期: 2012-06-09 修回日期: 2012-09-22)