

- 效果评价 [J]. 黑龙江医药科学, 2020, 43 (4): 123-124.
- [3] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 脓毒症预防与阻断联盟. 重症急性胰腺炎预防与阻断急诊专家共识 [J]. 中国急救医学, 2022, 42 (5): 369-379.
- [4] 张振海, 庞颖颖, 邱兆磊. 乌司他丁联合生长抑素治疗急诊重症急性胰腺炎临床疗效观察 [J]. 泰山医学院学报, 2019, 40 (3): 207-210.
- [5] 李杰冲. 乌司他丁、生长抑素联合治疗急诊重症急性胰腺炎临床价值观察 [J]. 健康管理, 2020, 11 (28): 95.
- [6] 陈源水, 林泽伟, 徐志鸿, 等. 乌司他丁联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的临床效果观察 [J]. 北方药学, 2023, 20 (8): 31-33.
- [7] 孙新帅, 付黎明, 李春燕, 等. 乌司他丁联合生长抑素对重症急性胰腺炎患者肠黏膜功能及腹内压的影响 [J]. 中国合理用药探索, 2022, 20 (2): 88-93.
- [8] 邹涛, 方寅. 乌司他丁、生长抑素与早期肠内营养支持三联疗法在重症急性胰腺炎中的应用效果分析 [J]. 医学综述, 2020, 26 (23): 4754-4758, 4763.
- [9] 张芬. 乌司他丁联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14 (3): 79-81.
- [10] 谭杏才, 潘越骏. 联用生长抑素与乌司他丁治疗急性胰腺炎患者 40 例临床疗效 [J]. 黑龙江医药, 2021, 34 (4): 872-874.
- [11] 邹旺生, 陈健, 桑卫东. 生长抑素与乌司他丁联合用药治疗重症急性胰腺炎临床疗效 [J]. 创伤与急危重病医学, 2018, 6 (3): 182-183.
- [12] 秦林燕, 王国兴. 乌司他丁联合生长抑素对重症急性胰腺炎大鼠血清炎性细胞因子的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14 (15): 1225-1228.
- [13] 马明阳, 杨静, 万强, 等. 乌司他丁联合生长抑素对急性重症胰腺炎患者血清 TNF- α 、NO 水平的影响观察 [J]. 包头医学院学报, 2019, 35 (2): 67-68, 92.
- [14] 胡冬, 黎定坤, 毛翔. 生长抑素与乌司他丁治疗急性胰腺炎患者的临床疗效及对胃肠功能的影响 [J]. 医学信息, 2023, 36 (24): 102-105.
- [15] 周才旺, 吴国平, 杨远征. 乌司他丁联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎对免疫及血管内皮功能的影响 [J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8 (23): 87-90.

[文章编号] 1007-0893(2024)05-0101-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.05.030

来曲唑联合炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征不孕症的疗效及影响

丁慧 高玉青 刘瑞敏 陈雨露

(周口市中心医院, 河南 周口 466000)

[摘要] 目的: 探讨来曲唑联合炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征 (PCOS) 不孕症患者的疗效及影响。方法: 选取 2020 年 6 月至 2022 年 12 月期间周口市中心医院收治的 77 例 PCOS 不孕症患者, 依照不同治疗方式分为对照组 38 例和观察组 39 例。对照组患者给予炔雌醇环丙孕酮, 观察组患者在对照组治疗基础上给予来曲唑, 比较两组患者临床疗效、血清性激素水平、子宫内膜厚度、月经周期、卵泡发育情况、周期排卵率、妊娠率及不良反应发生率。结果: 观察组患者总有效率为 92.31%, 明显高于对照组的 73.68%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 3 个月后, 观察组患黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E2)、卵泡刺激素 (FSH) 和睾酮 (T) 水平明显低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 3 个月后, 观察组患者子宫内膜厚度、成熟卵泡数、卵泡最大径均多于对照组, 月经周期短于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者周期排卵率、临床妊娠率均高于对照组, 生化妊娠率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 来曲唑联合炔雌醇环丙孕酮对 PCOS 不孕症患者的治疗效果较好, 可改善血清性激素水平, 进一步提高周期排卵率和临床妊娠率, 降低生化妊娠率, 且安全性较高。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 不孕症; 来曲唑; 炔雌醇环丙孕酮

[中图分类号] R 711.75 **[文献标识码]** B

[收稿日期] 2023-12-18

[作者简介] 丁慧, 女, 主治医师, 主要研究方向是多囊卵巢综合征、复发性流产的临床诊治。

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是因代谢功能紊乱及内分泌功能失调引起的排卵障碍性疾病, PCOS 是导致育龄阶段女性不孕症的主要原因。PCOS 患者以卵巢多囊样改变、高雄激素血症、持续性无排卵为主要特征。相关调查显示, PCOS 发病率为 6%~25%, 因 PCOS 导致的无排卵性不孕症在不孕症患者中约占 50%~70%, 严重影响育龄妇女的生育需求和家庭幸福^[1]。因此, 积极采取有效措施治疗 PCOS 不孕症显得尤为重要, 该病目前尚缺乏特效疗法, 临床多采用口服药物治疗。炔雌醇环丙孕酮是我国治疗多囊卵巢综合征的一线药物, 可减少雄激素和促性腺激素释放素合成分泌, 进而促进睾酮 (testosterone, T) 代谢, 调节激素水平恢复正常, 但是由于 PCOS 不孕症发病机制较为复杂, 若仅仅单一用药往往无法获得满意效果^[2]。因此, 为提高 PCOS 不孕症的排卵率, 需联合促排卵药物治疗以提高疗效。来曲唑为第 3 代芳香化酶抑制剂, 限制雄激素向雌激素转化, 使体内雌激素水平降低, 进而导致促性腺激素的分泌增加以促进卵泡的发育。目前已有多篇文献报道炔雌醇环丙孕酮片联合来曲唑治疗 PCOS 患者不孕症的临床应用研究, 但仍存在争议^[3-4]。基于此, 本研究进一步探讨来曲唑联合炔雌醇环丙孕酮治疗 PCOS 不孕症患者的疗效及对其促排卵情况、性激素水平和妊娠率的影响, 结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月至 2022 年 12 月期间周口市中心医院收治的 77 例 PCOS 不孕症患者, 依照不同治疗方式分为对照组 38 例和观察组 39 例。观察组年龄 24~37 岁, 平均 (28.69±3.13) 岁; 初潮年龄 11~16 岁, 平均 (13.33±1.88) 岁; 病程 1~9 年, 平均 (4.08±1.78) 年。对照组年龄 23~37 岁, 平均 (28.66±3.69) 岁; 初潮年龄 11~17 岁, 平均 (13.39±1.70) 岁; 病程 1~9 年, 平均 (4.13±1.71) 年。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性本研究。

1.2 纳入标准及排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 符合《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[5] 的诊断标准; (2) 有生育需求; (3) 无生殖系统器质性病变; (4) 年龄范围 21~40 岁; (5) 患者治疗依从性高, 并知情同意。

1.2.2 排除标准 (1) 卵巢早衰或合并有子宫内膜异常症; (2) 由于男方因素导致的不孕症; (3) 子宫或卵巢存在占位性病变; (4) 合并糖尿病、甲状腺激素异常等其他内分泌系统疾病; (5) 合并严重的心、肝、

肾功能异常者; (6) 对本研究药物过敏者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 采用炔雌醇环丙孕酮 (上海信谊天平药业有限公司, 国药准字 H20094005), 在月经周期第 5 天开始服用, 每次 0.25 mg, 每日 1 次, 睡前口服, 持续治疗 3 个月经周期。

1.3.2 观察组 在对照组治疗基础上给予来曲唑 (浙江海正药业股份有限公司, 国药准字 H20133109), 在月经周期第 5 天开始服用, 每次 2.5 mg, 每日 1 次, 连续服用 5 d 后停药, 治疗 3 个月经周期。

1.4 观察指标

(1) 血清性激素水平: 两组患者治疗前及治疗 3 个月后于月经来潮的第 2~4 天采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血清性激素水平, 包括黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、雌二醇 (estradiol, E2)、卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、T。(2) 子宫内膜厚度、月经周期、卵泡发育及排卵情况: 两组患者治疗前及治疗 3 个月后于月经来潮第 10 天开始采用彩色多普勒超声检测子宫内膜厚度、成熟卵泡 (最大径 ≥ 18 mm) 数目、最大卵泡的最大径, 并统计月经周期。若最大卵泡最大径 18~23 mm, 给予肌肉注射人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 10 000 IU 诱发排卵, 并于注射 24~36 h 行阴道 B 超检查排卵情况, 并计算周期排卵率。(3) 妊娠情况: 两组患者于排卵后 2 周行血 HCG 检测, 排卵后 30 d 行阴道 B 超检查, 确认是否为宫内妊娠, 并计算临床妊娠率及生化妊娠率。(4) 不良反应: 包括卵巢过度刺激综合征、胃肠道不适、下腹坠胀感、头晕、乳房胀痛等。

1.5 疗效判定标准

按照《妇科内分泌学》^[6] 中不孕症的疗效判定标准, 显效: 治疗后月经周期恢复正常, 性激素水平和卵巢功能均基本恢复正常, 或已受孕; 有效: 停药后月经自主来潮, 性激素水平明显改善, 卵巢功能明显恢复; 无效: 达不到上述标准。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率为 92.31%, 明显高于对照组的 73.68%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	38	16(42.10)	12(31.78)	10(22.85)	28(73.68)
观察组	39	22(56.41)	14(35.90)	3(7.69)	36(92.31) ^a

注：与对照组比较，^a*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后性激素水平比较

治疗 3 个月后，两组患者 FSH、LH、E2 和 T 水平均较治疗前明显降低，且观察组患者 FSH、LH、E2 和 T 水平明显低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后性激素水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	FSH/mIU · mL ⁻¹	LH/mIU · mL ⁻¹	E2/pg · L ⁻¹	T/nmol · L ⁻¹
对照组	38	治疗前	11.52 ± 1.24	14.45 ± 2.08	136.38 ± 11.59	2.39 ± 0.62
		治疗后	9.73 ± 1.18 ^b	11.23 ± 2.05 ^b	94.75 ± 9.13 ^b	1.47 ± 0.46 ^b
观察组	39	治疗前	11.53 ± 1.15	14.44 ± 2.30	136.75 ± 12.03	2.41 ± 0.56
		治疗后	7.77 ± 1.13 ^{bc}	8.86 ± 1.89 ^{bc}	74.30 ± 9.32 ^{bc}	1.08 ± 0.33 ^{bc}

注：FSH—卵泡刺激素；LH—黄体生成素；E2—雌二醇；T—睾酮。与同组治疗前比较，^b*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^c*P* < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后子宫内膜厚度、月经周期及卵泡情况比较

治疗 3 个月后，两组患者子宫内膜厚度、成熟卵泡数、卵泡最大直径均较治疗前增加，月经周期较治疗前缩短，

且观察组子宫内膜厚度、成熟卵泡数、卵泡最大径均多于对照组，月经周期短于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后子宫内膜厚度、月经周期及卵泡情况比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	子宫内膜厚度 /mm	月经周期 /d	成熟卵泡数 / 个	卵泡最大径 /mm
对照组	38	治疗前	6.32 ± 0.84	50.37 ± 5.14	0.53 ± 0.51	9.34 ± 1.56
		治疗后	7.84 ± 1.13 ^d	38.97 ± 3.72 ^d	1.71 ± 0.90 ^d	18.24 ± 2.83 ^d
观察组	39	治疗前	6.39 ± 1.62	50.41 ± 5.17	0.54 ± 0.51	9.36 ± 1.46
		治疗后	9.13 ± 0.77 ^{de}	32.31 ± 3.61 ^{de}	2.31 ± 0.95 ^{de}	21.49 ± 2.47 ^{de}

注：与同组治疗前比较，^d*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^e*P* < 0.05。

2.4 两组患者周期排卵率、临床妊娠率及生化妊娠率比较

观察组患者周期排卵率、临床妊娠率均高于对照组，生化妊娠率低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 4。

表 4 两组患者周期排卵率、临床妊娠率及生化妊娠率比较 [n(%)]

组别	n	周期排卵	临床妊娠	生化妊娠
对照组	38	26(68.42)	16(42.10)	8(21.05)
观察组	39	35(89.74) ^f	26(66.67) ^f	2(5.13) ^f

注：与对照组比较，^f*P* < 0.05。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

观察组患者不良反应总发生率为 10.26%，对照组患者不良反应总发生率为 21.05%，组间比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较 (例)

组别	n	卵巢过度刺激综合征	胃肠道不适	下腹坠胀感	乳房胀痛	头晕	总发生率 /%
对照组	38	1	3	2	1	1	21.05
观察组	39	0	2	1	1	0	10.26

3 讨论

PCOS 是一种常见的生殖内分泌疾病，该病发病机制复杂，大多数学者认为与高胰岛素血症、雄性激素过多、胰岛素抵抗等密切相关。因此，及时采取有效的治疗措施改善 PCOS 不孕症患者体内血清性激素水平及代谢系统功能，促进患者正常排卵及妊娠是治疗 PCOS 不孕症的关键所在^[7]。迄今为止，对 PCOS 不孕症患者的治疗仍然以口服药物为主要手段。炔雌醇环丙孕酮是临床治疗该病的常用口服药物，其可减弱促性腺激素释放激素的活性，抑制 FSH 和 LH 分泌，进而阻止卵泡膜细胞产生雄激素，降低雄性激素水平，从而为卵泡发育和排卵提供良好的激素环境^[8]。炔雌醇环丙孕酮作为一种短效口服避孕药，具有明显的孕激素作用，可抑制排卵，改变子宫内膜的形态，增加宫颈黏液稠度，阻止精子穿入，抑制卵子和精子结合，阻止受精卵着床，不利于妊娠。因此，在炔雌醇环丙孕酮治疗基础上联合促排卵药物治疗 PCOS 不孕症极为必要^[9]。来曲唑是目前临床常用的促排卵药物，通过抑制芳香化酶的合成，降低雌激素水平，提高内源性促性腺激素的分泌，加快卵泡生长发育及排卵^[10]。本研究结果显示，观察组患者总有效率、周期排

卵率、临床妊娠率均高于对照组,生化妊娠率低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。提示在改善PCOS不孕症患者排卵及妊娠情况方面,单独使用炔雌醇环丙孕酮与来曲唑联合炔雌醇环丙孕酮都有一定的治疗效果,但联合用药具有协同效应,可进一步提高治疗效果。究其原因,来曲唑可减弱芳香化酶的活性,在外周阻碍雄激素向雌激素转化,阻断下丘脑-垂体-卵巢间负反馈,使下丘脑释放促性腺素释放素,刺激大脑垂体分泌促卵泡激素,增强卵泡的敏感性,从而促进卵泡发育成熟,提高排卵率^[11]。另外,研究发现^[12]来曲唑联合炔雌醇环丙孕酮可通过改善患者子宫内膜厚度、成熟卵泡数来提高患者妊娠率。本研究数据表明,观察组患者治疗后子宫内膜厚度、成熟卵泡数、卵泡最大径均多于对照组,月经周期短于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。原因可能是来曲唑药物半衰期较短,不与雌激素受体结合,该药还能诱导单个优势卵泡生长发育,并改善多囊卵巢的血供。另外,来曲唑不抑制子宫内膜生长,不改变宫颈黏液分泌,故可确保排卵后分泌期产生的雌激素作用于子宫内膜,促进子宫内膜厚度转化,为精子穿入卵子及受精卵着床提供良好内环境,从而提高临床妊娠率^[13]。

性激素水平是评价PCOS治疗效果的重要指标,FSH和LH均为一种糖蛋白类促性腺激素,统称促性腺激素,二者协同发挥作用,可促使子宫内膜增厚,加速卵泡成熟发育和雌激素分泌,促进排卵。FSH和LH含量升高可刺激卵巢分泌雄性激素,影响正常排卵^[14]。E2是由卵巢滤泡生成的甾体雌激素,可使子宫内膜转变为增殖期,E2含量升高,提示卵巢功能逐渐衰退,生育能力也逐渐降低。T是由卵巢分泌的类固醇激素,T含量升高提示内分泌激素紊乱,卵巢功能会受到抑制。研究认为^[15],PCOS患者下丘脑-垂体-卵巢性腺轴功能紊乱会导致FSH和LH水平升高,同时卵巢发生多囊样改变后,E2和T水平也随之改变,性激素水平异常,患者病情程度亦越重。本研究数据表明,观察组患者治疗后FSH、LH、E2和T水平明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。提示来曲唑联合炔雌醇环丙孕酮用药有助于提升抗雄激素作用,降低雄激素水平,抑制LH的释放,改善机体内分泌紊乱状况,从而维持机体正常代谢。本研究结果还显示,两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示两种药物联合使用不会增加药物不良反应。

综上所述,来曲唑联合炔雌醇环丙孕酮对PCOS不孕症患者的治疗效果较好,可有效改善血清性激素水平,进一步提高周期排卵率和临床妊娠率,降低生化妊娠率,

且安全性较高。

[参考文献]

- [1] 单丽华,王世帅,叶利群.滋肾健脾养宫汤结合屈螺酮炔雌醇治疗多囊卵巢综合征的疗效及对激素及妊娠结局影响[J].中华中医药学刊,2023,41(1):242-245.
- [2] 郭锐,房振亚.炔雌醇环丙孕酮片联合绒毛膜促性腺激素治疗多囊卵巢综合征[J].中国临床研究,2019,32(6):784-788.
- [3] 李医.炔雌醇环丙孕酮片联合来曲唑对难治性多囊卵巢综合征血清性激素水平及妊娠率的影响[J].现代诊断与治疗,2020,31(15):2397-2398.
- [4] 樊增科,陈艳林.来曲唑联合炔雌醇环丙孕酮片对多囊卵巢综合征所致不孕患者血清MCP-1AMH水平及促排卵情况的影响[J].中国妇幼保健,2021,36(22):5252-5254.
- [5] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组.多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J].中华妇产科杂志,2018,53(1):2-6.
- [6] 李美芝.妇科内分泌学[M].北京:人民军医出版社,2001:202.
- [7] 郁从秀,芮茂社,赵馨.来曲唑,炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍治疗耐克罗米芬性多囊卵巢综合征60例[J].安徽医药,2020,24(5):999-1002.
- [8] GREENWOOD E A, PASCH L A, CEDARS M I, et al. Association among depression, symptom experience, and quality of life in polycystic ovary syndrome [J]. Obstetrical and Gynecological Survey, 2018, 73(12):691-692.
- [9] 郝双,朱晓南.炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征患者血清抗苗勒管激素水平的影响[J].山西医药杂志,2017,46(23):2880-2881.
- [10] 张迪.炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的临床疗效分析[J].中国现代药物应用,2022,16(4):218-220.
- [11] 王艳,李红艳.来曲唑片与枸橼酸氯米芬片治疗多囊卵巢不孕症的临床效果及对促排卵成功率与妊娠率的影响[J].临床医学研究与实践,2021,6(34):102-104.
- [12] 黄驰,张稳健,解敏.来曲唑联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征不孕效果及对性激素影响[J].中国计划生育学杂志,2022,30(2):287-290.
- [13] 洪玉玉,张新丽.来曲唑在多囊卵巢综合征不孕症治疗中促排卵作用观察[J].深圳中西医结合杂志,2022,32(24):108-111.
- [14] 龙晓宇,李蓉,孔菲,等.获卵数低多囊卵巢综合征患者再次促排卵的妊娠结局及影响因素分析[J].中国妇产科临床杂志,2021,22(6):567-570.
- [15] 王东霞.来曲唑联合炔雌醇环丙孕酮对难治性多囊卵巢综合征患者血清性激素水平变化及妊娠率的影响[J].临床研究,2020,28(5):65-66.