

# 二甲双胍联合克罗米芬对多囊卵巢综合征合并不孕患者的临床效果

董灵丽

山东省菏泽市妇幼保健计划生育服务中心, 山东菏泽 274000

**[摘要]** 目的 探讨克罗米芬联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征合并不孕患者的临床效果。方法 回顾性选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月我院多囊卵巢综合征合并不孕患者 100 例, 依据治疗方法分为二甲双胍联合克罗米芬治疗组(联合治疗组,  $n=50$ )和克罗米芬单独治疗组(单独治疗组,  $n=50$ ), 统计分析两组患者 BMI、FPG、FINS、内膜厚度、性激素水平、促排卵时间、成熟卵泡个数、排卵、妊娠、早孕流产情况。结果 联合治疗组治疗后较治疗前 BMI、FPG、FINS 降低幅度、内膜厚度增厚幅度均显著高于单独治疗组( $P<0.05$ )。联合治疗组治疗后较治疗前 LH、FSH、T、DHEAS、LH/FSH 降低幅度、 $E_2$ 、SHBG 水平升高幅度均显著高于单独治疗组( $P<0.05$ )。联合治疗组患者成熟卵泡个数显著多于单独治疗组( $P<0.05$ ), 但两组患者促排卵时间比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。联合治疗组患者妊娠率为 50.00%(25/50), 显著高于单独治疗组的 20.00%(10/50)( $P<0.05$ ), 早孕流产率为 0, 显著低于单独治疗组的 8.00%(4/50)( $P<0.05$ ), 但两组患者排卵率比较[84.00%(42/50)、80.00%(40/50)], 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 克罗米芬联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征合并不孕患者的临床效果较克罗米芬单独治疗好。

**[关键词]** 多囊卵巢综合征合并不孕; 克罗米芬; 二甲双胍; 内膜厚度; 性激素水平; 排卵; 妊娠

**[中图分类号]** R711.6

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1673-9701(2021)06-0079-04

## The clinical effect of metformin combined with clomiphene on the patients with polycystic ovary syndrome complicated with infertility

DONG Lingli

Family Planning Service Centre, Heze Women and Children's Hospital in Shandong Province, Heze 274000, China

**[Abstract] Objective** To investigate the clinical effect of clomiphene combined with metformin in the patients with polycystic ovary syndrome complicated with infertility. **Methods** A total of 100 patients with polycystic ovary syndrome complicated with infertility in our hospital from January 2018 to January 2020 were retrospectively analyzed. According to the treatment methods, they were divided into two groups: clomiphene combined with metformin treatment group(combined treatment group,  $n=50$ ) and single clomiphene treatment group (single treatment group,  $n=50$ ). The BMI, FPG, FINS, endometrial thickness, sex hormone levels, ovulation induction time, number of mature follicles, ovulation, pregnancy, and abortion in the two groups were statistically analyzed. **Results** The degree of decrease in BMI, FPG, FINS and the increase of intimal thickness in the combined treatment group compared before and after treatment were significantly higher than those in the single treatment group( $P<0.05$ ). The degree of decrease in LH, FSH, T, DHEAS, LH/FSH, and the degree of increase in  $E_2$  and SHBG levels in the combined treatment group before and after treatment were significantly higher than those in the single treatment group( $P<0.05$ ). The number of mature follicles in the combined treatment group was significantly more than that in the single treatment group( $P<0.05$ ). However, the difference in the number of ovulation induction time between the two groups of patients was not significant( $P>0.05$ ). The pregnancy rate of 50.00%(25/50) in the combined treatment group was significantly higher than that of 20.00%(10/50) in the single treatment group( $P<0.05$ ). Early pregnancy miscarriage rate was 0, significantly lower than that of 8.00%(4/50) in the single treatment group( $P<0.05$ ), but there was no significant difference in ovulation rate between the two groups(84.00%[42/50], 80.00%[40/50])( $P>0.05$ ). **Conclusion** The clinical effect of clomiphene combined with metformin for the patients with polycystic ovary syndrome complicated with infertility is better than clomiphene alone.

**[Key words]** Polycystic ovary syndrome complicated with infertility; Clomiphene; Metformin; Endometrial thickness; Sex hormone level; Ovulation; Pregnancy

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, POS)属于一种多样性内分泌紊乱性疾病,育龄期妇女高发,病情呈进行性发展,肥胖、多毛等是其主要临床表现,极易引发女性生殖功能障碍,严重的情况下还会引发子宫内膜癌变,临床较难发现,故常使诊治延误,对患者日常生活质量造成严重不良影响<sup>[1]</sup>。临床通常采用的治疗方法是提升雌性激素水平,但是缺乏确切的临床疗效,同时极易引发不良反应<sup>[2]</sup>。为了对 POS 进行更好的治疗,有效改善患者预后,提升患者妊娠率,改善患者妊娠结局,本研究统计分析了2018年1月至2020年1月我院 POS 合并不孕患者 100 例的临床资料,旨在探讨克罗米芬联合二甲双胍治疗 POS 合并不孕患者的临床效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月我院 POS 合并不孕患者 100 例,依据治疗方法分为克罗米芬联合二甲双胍治疗组(联合治疗组,  $n=50$ )和克罗米芬单独治疗组(单独治疗组,  $n=50$ )。联合治疗组患者年龄 22~37 岁,平均(29.3±4.5)岁;不孕时间 1~6 年,平均(3.4±1.1)年;体重 44~68 kg,平均(56.2±9.4)kg;身高 148~178 cm,平均(163.1±10.2)cm。单独治疗组患者年龄 23~38 岁,平均(30.4±4.8)岁;不孕时间 2~6 年,平均(3.8±1.2)年;体重 45~68 kg,平均(56.6±9.7)kg;身高 147~178 cm,平均(162.4±10.3)cm。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

纳入标准:①具有清晰意识者;②符合 POS 的诊断标准者<sup>[3]</sup>;③有生育要求者。排除标准:①有先天性生殖系统发育异常者;②对二甲双胍过敏者;③近 2 个月内接受过糖代谢药物治疗者。

### 1.2 方法

1.2.1 单独治疗组 在第 1 个月经周期第 5 天让患者口服 100 mg/d 克罗米芬(通化仁民药业股份有限公司;批准文号:国药准字 H31021107;规格:50 mg×20 粒/盒),每日 1 次,连续服药 5 d。

1.2.2 联合治疗组 在单组治疗组基础上,在第 1 个月经周期第 2 天让患者口服 500 mg 二甲双胍(天津飞鹰玉川药业有限公司;批准文号:国药准字 H12020212;规格:0.25 g×100 片/盒),每日 3 次,连续服药到下次月经来潮。两组均持续治疗 3 个月经周期。

### 1.3 观察指标及评价标准

所有患者随访 1 个月。比较两组下述指标:①体质指数(BMI)。计算方法为体重与身高平方的百分比;②血糖。运用酶法测定空腹血糖(FPG)、空腹胰岛

素(FINS);③内膜厚度。采用江苏苏美达集团公司生产的 HH57-HB810D 彩色多普勒超声仪对患者进行彩色多普勒超声检查,对内膜厚度进行测量;④性激素水平。运用细胞涂片法测定黄体生成素(LH)、卵泡雌激素(FSH)、睾酮(T)、雌二醇(E<sub>2</sub>)、性激素结合蛋白(SHBG)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS),并计算 LH/FSH;⑤促排卵时间、成熟卵泡个数。随访患者,询问并记录其促排卵时间(排卵期第 1 天=最短 1 次月经周期天数减去 18)、成熟卵泡个数(B 超检查统计 18~25 mm 之间的成熟卵泡数量);⑥排卵、妊娠、早孕流产情况。随访患者,统计其排卵(B 超检查黄体在 2.5~3.0 个)、妊娠[B 型超声显像法在增大的子宫轮廓中见到来自羊膜囊的圆形光环,妊娠环内为液性暗区(羊水),最早在妊娠 5 周时可见妊娠环]、早孕流产(妊娠 28 周前,阴道先少量流血、继而出现阵发性下腹痛或腰痛,盆腔检查宫口未开,胎膜完整,无妊娠物排出,子宫大小与孕龄相符)情况。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析,计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料用[n(%)]表示,采用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后 BMI、FPG、FINS、内膜厚度比较

联合治疗组患者治疗后较治疗前 BMI、FPG、FINS 降低幅度、内膜厚度增厚幅度均显著高于单独治疗组( $P<0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组患者治疗前后性激素水平比较

联合治疗组患者治疗后较治疗前 LH、FSH、T、DHEAS、LH/FSH 降低幅度、E<sub>2</sub>、SHBG 水平升高幅度均显著高于单独治疗组( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组患者促排卵时间、成熟卵泡个数比较

联合治疗组患者成熟卵泡个数显著多于单独治疗组( $P<0.05$ ),但两组患者促排卵时间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

### 2.4 两组患者排卵、妊娠、早孕流产情况比较

联合治疗组患者妊娠率为 50.00%(25/50),显著高于单独治疗组的 20.00%(10/50)( $P<0.05$ ),早孕流产率为 0,显著低于单独治疗组的 8.00%(4/50)( $P<0.05$ ),但两组患者排卵率比较[84.00%(42/50)、80.00%(40/50)]比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 4。

## 3 讨论

POS 患者具有轻度增大的卵巢,B 超检查能发现有小卵泡间质增生排列于包膜下,缺乏统一大小。生

表 1 两组患者治疗前后 BMI、FPG、FINS、内膜厚度比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时间	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	FPG(mmol/L)	FINS(μmol/L)	内膜厚度(mm)
联合治疗组	50	治疗前	29.62±1.31	5.13±1.34	26.23±4.21	5.73±1.54
		治疗后	25.03±1.02	4.14±0.23	11.42±2.14	8.72±0.43
		t 值	19.548	5.148	22.174	13.223
		P 值	0.000	0.000	0.000	0.000
单独治疗组	50	治疗前	30.02±1.51	5.03±1.52	25.41±4.31	5.62±1.23
		治疗后	27.82±2.34	4.42±0.81	18.13±2.82	6.92±0.84
		t 值	5.585	2.504	9.994	6.171
		P 值	0.000	0.013	0.000	0.000
t 治疗前两组比较	值		1.414	0.348	0.962	0.394
P 治疗前两组比较	值		0.160	0.727	0.338	0.693
t 治疗后两组比较	值		7.728	4.030	13.402	13.487
P 治疗后两组比较	值		0.000	0.000	0.000	0.000

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	LH(U/L)	FSH(U/L)	T(nmol/L)	E <sub>2</sub> (pmol/L)	SHBG(nmol/L)	DHEAS(μmol/L)	LH/FSH(%)
联合治疗组	50	治疗前	14.21±2.53	7.33±1.52	4.04±1.22	120.32±13.51	36.52±7.83	3.73±0.41	4.12±1.33
		治疗后	7.22±1.34	5.23±1.14	2.63±0.51	128.42±3.84	43.21±5.03	3.12±0.34	1.42±0.44
		t 值	17.264	7.815	7.539	2.751	4.496	8.098	13.628
		P 值	0.000	0.000	0.000	0.007	0.000	0.000	<0.001
单独治疗组	50	治疗前	14.23±2.82	7.32±1.24	3.93±1.42	120.23±13.41	34.33±6.92	3.82±0.43	4.02±1.53
		治疗后	8.71±1.33	5.91±1.72	2.83±0.42	125.12±3.23	40.31±8.33	3.33±0.32	2.71±0.64
		t 值	12.518	4.702	5.253	2.507	3.905	6.464	5.585
		P 值	0.000	0.000	0.000	0.014	0.000	0.000	0.000
t 治疗前两组比较	值		0.037	0.036	0.415	0.338	1.482	1.071	0.349
P 治疗前两组比较	值		0.970	0.971	0.679	0.736	0.142	0.287	0.728
t 治疗后两组比较	值		5.580	2.330	2.141	4.650	2.107	3.180	11.745
P 治疗后两组比较	值		0.000	0.021	0.035	0.000	0.038	0.002	0.000

表 3 两组患者促排卵时间、成熟卵泡个数比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	促排卵时间(d)	成熟卵泡个数(个)
联合治疗组	50	12.91±0.82	3.53±0.41
单独治疗组	50	13.02±0.54	1.32±0.21
t 值		0.792	33.923
P 值		0.430	0.000

表 4 两组患者排卵、妊娠、早孕流产情况比较[n(%)]

组别	n	排卵	妊娠	早孕流产
联合治疗组	50	42(84.00)	25(50.00)	0
单独治疗组	50	40(80.00)	10(20.00)	4(8.00)
χ <sup>2</sup> 值		0.271	9.890	4.166
P 值		0.602	0.001	0.041

殖器内分泌紊乱是其主要诱发因素,不排卵、肥胖、痤疮等高雄激素症状是其主要临床表现,通常情况下伴胰岛素抵抗、高胰岛素血症等代谢异常<sup>[4]</sup>。现阶段临床还没有明确 POS 的发病机制,普遍认为代谢、下丘脑-垂体-卵巢轴功能失常等因素对其发病造成了影响<sup>[5]</sup>。POS 一方面对患者的生殖功能造成严重不良影响,另一方面还在一定程度上引发患者相关代谢失调疾病,还在一定程度上影响患者的远期健康,患者极易发生子宫内膜癌、冠心病等<sup>[6]</sup>。因此无论患者有无生育要求,均该给予积极有效的治疗。

POS 患者就诊原因主要为不孕,调节生育、促排卵是主要治疗原则<sup>[7]</sup>。POS 状态下,FPG、FINS、FSH、LH、T 异常分泌。FSH 对卵巢颗粒细胞功能受阻进行调控,促进排卵异常、月经异常、不孕的发生<sup>[8]</sup>;LH 水平升高会对卵泡膜细胞进行刺激,使其功能亢进,从而多囊性改变卵巢,促进高雄激素血症的发生<sup>[9]</sup>;高雄激素会异常提升 T,促进葡萄糖载体蛋白效能降低、数量减少,高雄激素血症会引发卵巢基质增生,同时加快卵泡闭锁速度,直接或间接造成葡萄糖代谢异常,促进发生胰岛素抵抗,最终促进发生高胰岛素血症<sup>[10]</sup>;高胰岛素会减少胰岛素样生长因子结合蛋白,抑制孕激素保护子宫内膜的作用,从而对子宫内膜的正常生长发育造成不良影响,最终造成患者无法正常妊娠<sup>[11]</sup>;高胰岛素血症会促进游离睾酮水平的提升,抑制肝脏球蛋白、性激素合成,从而造成功能性雄激素过多,促进高雄激素血症和高胰岛素血症之间恶性循环的形成<sup>[12]</sup>。

临床实践证实<sup>[13]</sup>,在 POS 的治疗中,二甲双胍等减轻胰岛素抵抗的药物能获得一定的治疗效果。二甲双胍能改善周围组织对胰岛素的敏感性,减轻胰岛素抵抗,破坏 POS 状态下高胰岛素血症和高雄激素血症

之间的恶性循环,一方面改善胰岛素抵抗,另一方面纠正高雄激素血症,从而降低雄激素水平。克罗米芬属于一种类固醇类抗刺激素制剂,能和雌激素受体竞争性结合,为人体排卵提供有利条件,现阶段临床普遍认为,在 POS 的治疗中,克罗米芬是首选促排卵药物。单独应用克罗米芬的排卵率虽然较高,但患者却具有极低的妊娠率,发生这一现象的原因可能为克罗米芬会造成宫颈黏液变稠厚,对胚胎着床造成不良影响<sup>[4]</sup>。

相关医学研究表明<sup>[5]</sup>,在 POS 合并不孕的治疗中,克罗米芬联合二甲双胍治疗能改善患者性激素水平,促进患者增加子宫内膜厚度、提升妊娠率。本研究结果显示,联合治疗组患者治疗后较治疗前 BMI、FPG、FINS 降低幅度、内膜厚度增厚幅度均显著高于单独治疗组;联合治疗组患者治疗后较治疗前 LH、FSH、T、DHEAS、LH/FSH 降低幅度, E<sub>2</sub>、SHBG 水平升高幅度均显著高于单独治疗组;联合治疗组患者成熟卵泡个数显著多于单独治疗组,但两组患者促排卵时间比较,差异无统计学意义;联合治疗组患者妊娠率显著高于单独治疗组,早孕流产率显著低于单独治疗组,但两组排卵率比较,差异无统计学意义,和上述研究结果一致,说明在 POS 的治疗中,克罗米芬联合二甲双胍治疗能在极大程度上影响雌性激素分泌,促进患者内膜厚度增加、提升妊娠率,但却不会影响排卵,发生早孕流产。发生这一现象的原因可能为二甲双胍无法促进排卵的增加,但联合克罗米芬能基本恢复患者体内激素水平,重新建立患者周期性卵泡发育,给促排卵提供生理条件,从而有效提升 POS 合并不孕患者的妊娠率。

综上所述,POS 合并不孕患者克罗米芬联合二甲双胍治疗的临床效果较克罗米芬单独治疗好,值得临床推广。

#### [参考文献]

- [1] 黄伟柱,庞敏宜,庞家亮.二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕症的疗效及其对内分泌的影响[J].广东医科大学学报,2019,37(1):75-77.
- [2] 张靖.不同促排卵方案对多囊卵巢综合征不孕症患者治疗效果的临床研究[J].中国现代医生,2020,58(9):82-84,89.
- [3] 蒋海玲.二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕的疗效分析[J].医学理论与实践,2017,30(10):1490-1491.
- [4] 要静.二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕的临床疗效分析[J].黑龙江医学,2017,41(11):1094-1095.
- [5] 邓健梅.二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕的临床观察[J].现代医院,2016,16(6):839-840.
- [6] 唐璇霓.二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕疗效分析[J].吉林医学,2014,35(6):1133-1134.
- [7] 刘莉莉,任长安.二甲双胍联合中医综合疗法对肾虚血瘀型多囊卵巢综合征不孕患者促排卵疗效的临床观察[J].中国现代医生,2017,55(17):131-134.
- [8] 侯伟,王健.探讨不同药物治疗多囊卵巢综合征合并不孕症的临床疗效[J].海峡药学,2018,30(6):140-141.
- [9] 肖丽,田小燕.二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕 132 例疗效分析[J].中国现代药物应用,2013,7(13):123-124.
- [10] 孙培培,王桂花,高丹.二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕症的临床疗效及其对患者内分泌的影响[J].安徽医药,2018,22(3):518-522.
- [11] 杨勇莉,王晓武,韦静.雌、孕激素联合克罗米芬、二甲双胍治疗多囊卵巢综合征合并不孕的临床疗效观察[J].中国妇幼保健,2017,32(16):3872-3875.
- [12] 刘春娟.克罗米芬联合二甲双胍在多囊卵巢综合征导致不孕中的临床应用效果分析[J].临床医学研究与实践,2017,2(2):111-112.
- [13] Eleni A Greenwood,Lauri A Pasch,Marcelle I Cedars,et al. Association between depression, symptom experience and quality of life in polycystic ovary syndrome[J].Am J Obstet Gynecol,2018,219(3):279.
- [14] Zahra Shaaban,Arezoo Khoradmehr,Mohammad Reza Jafarzadeh Shirazi,et al.Pathophysiological mechanisms of gonadotropins-and steroid hormones-related genes in etiology of polycystic ovary syndrome[J].Iran J Basic Med Sci,2019,22(1):3-16.
- [15] David H Abbott,Jeffrey Rogers,Daniel A Dumesic,et al. Naturally occurring and experimentally induced rhesus macaque models for polycystic ovary syndrome:Translational gateways to clinical application[J].Med Sci(Basel),2019,7(12):107.

(收稿日期:2020-07-14)