

- [5] 王勃,王绍欣.低剂量替罗非班对急性心肌梗死患者介入术后血小板聚集率的影响[J].中西医结合心血管病电子杂志, 2018,6(15):73,76.
- [6] 贺晓楠,李艳芳,杨志鹤,等.性别对ST段抬高型心肌梗死患者确诊后再灌注系统时间延迟的影响[J].中华老年心脑血管病杂志, 2018,20(5):479-482.
- [7] GODSCHALK TC, BYRNE RA, ADRIAENSSENS T, et al. Observational study of platelet reactivity in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction due to coronary stent thrombosis undergoing primary percutaneous coronary intervention: results from the European PREvention of stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort registry [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(24):2548-2556.
- [8] 许连军,宋莹,许晶晶,等.直接胆红素对行介入治疗的急性冠状动脉综合征患者远期预后的影响[J].中华心血管病杂志, 2018,46(5):352-358.
- [9] 朱安静,梁金凤,瑞替普酶与阿替普酶在急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗中的应用效果[J].中西医结合心血管病电子杂志, 2018,6(15):53,56.
- [10] 徐锦华.尿激酶与低分子肝素钙联用治疗急性心肌梗死临床效果观察[J].中医临床研究, 2018, 10(3):10-12.
- [11] HAVSTEEN I, OVESEN C, WILLER L, et al. Comparison of 3- and 20-gradient direction diffusion-weighted imaging in a clinical subacute cohort of patients with transient ischemic attack: application of standard vendor protocols for lesion detection and final infarct size projection [J]. Front Neurol, 2017, 18(8):691.
- [12] 张静,董松武.糖尿病合并急性ST段抬高型心肌梗死临床特点分析[J].浙江临床医学, 2018,20(1):120-122.
- [13] 宋红星,张杰,马龙飞,等. PLR、NLR在急性心肌梗死PCI术中无复流和术后MACCE中的预测价值[J].中国循证心血管医学杂志, 2018,10(4):484-487,492.
- [14] 匡旭东.不同剂量阿托伐他汀治疗心肌梗死合并心衰患者的临床效果比较研究[J].中外医学研究, 2018,16(10):26-27.
- [15] AOUDE A, ALDEBEYAN S, FORTIN M, et al. Prevalence and complications of postoperative transfusion for cervical fusion procedures in spine surgery: an analysis of 11,588 patients from the American college of surgeons national surgical quality improvement program database [J]. Asian Spine J, 2017, 11(6):880-891.
- [16] 常连庆,赵香芳,刘乃琴,等.新活素对老年失代偿性心力衰竭患者心功能的影响[J].中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(3):345-347.
- [17] 郝清卿,张飞飞,吕彩霞,等.新活素在急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗术后早期应用效果[J].中国心血管病研究, 2018,16(4):373-375.
- [18] 裴存新,章锡林,汪靖,等.高血栓负荷的急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊冠脉介入治疗39例临床分析[J].安徽医药, 2017,21(11):2038-2041.

(收稿日期:2018-08-21,修回日期:2018-09-18)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.10.042

◇ 药物与临床 ◇

来曲唑与地塞米松联合治疗多囊卵巢综合征的疗效及对血清单核细胞趋化蛋白-1、抗苗勒管激素水平的影响

殷科,刘云,黄璐,王静莲,陈圆圆,朱云龙,赵绍杰

作者单位:无锡市妇幼保健院妇产科,江苏 无锡 214000

通信作者:朱云龙,男,主任医师,研究方向为妇产科临床治疗,E-mail:3450166360@qq.com

基金项目:江苏省无锡市医院管理中心科研项目(YGZX1508)

摘要:目的 探究来曲唑与地塞米松联合治疗多囊卵巢综合征(PCOS)的临床疗效及对血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、抗苗勒管激素(AMH)水平的影响。**方法** 选择2017年3月至2018年3月无锡市妇幼保健院PCOS病人90例,按入院时间区组随机化,分为两组。对照组45例口服来曲唑每次2.5 mg,每日1次,服5 d。治疗组45例口服来曲唑每次2.5 mg,每日1次,服5 d。月经后第1天服用地塞米松,每次0.75 mg,每日1次,排卵后停止服用。比较两组病人的临床疗效、促排卵情况以及不良反应发生情况。检测并比较两组血清MCP-1、AMH水平。**结果** 经过治疗后两组的黄体生成素和睾酮均显著降低,治疗组的血清黄体生成素和睾酮水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗组的雌二醇用量显著低于对照组($P < 0.05$),而成熟卵泡个数以及最大卵泡直径均显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗组的妊娠率44.44%(20/45)显著高于对照组24.44%(11/45)($P < 0.05$),治疗组早期流产率5.00%(1/20)与对照组18.18%(2/11)差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后MCP-1、AMH水平均显著降低,治疗组的MCP-1、AMH水平[(187.53±29.66)pg/mL,(3.85±0.67)nmol/L]均显著低于对照组[(245.31±33.83)pg/mL,(4.93±0.72)nmol/L]($P < 0.05$)。两组不良反应比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.450, P = 0.502$)。**结论** 来曲唑联合地塞米松可能通过控制MCP-1、AMH水平,更有效地调激素水平,促进排卵,改善预后。

关键词:多囊卵巢综合征; 来曲唑; 地塞米松; 趋化因子CCL2; 抗苗勒管激素

Clinical observation of the combination of letrozole and dexamethasone in the treatment of polycystic ovary syndrome and its effect on serum MCP-1 and AMH levels

YIN Ke, LIU Yun, HUANG Lu, WANG Jinglian, CHEN Yuanyuan, ZHU Yunlong, ZHAO Shaojie

Author Affiliation: Department of Gynaecology and Obstetrics, Wuxi Maternal and Child Health Hospital, Wuxi, Jiangsu 214000, China

Abstract: Objective To investigate the combination of letrozole and dexamethasone in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) and its effect on serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and anti-Müllerian hormone (AMH) levels. **Methods** Ninety patients with PCOS treated at Wuxi Maternal and Child Health Hospital from March 2017 to March 2018 were randomly assigned into two groups according to the time of admission. The control group was treated with 2.5 mg letrozole each time, once a day for 5 d and the treatment group was treated with letrozole (2.5 mg, once a day, for 5 d) and dexamethasone (0.75 mg, once a day, discontinued after ovulation). The clinical efficacy, ovulation induction and adverse reactions were compared between the two groups. Serum MCP-1 and AMH levels were measured and compared between the two groups. **Results** Both luteinizing hormone (LH) and testosterone (T) were significantly lower in both groups after treatment. Serum LH and T levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The amount of estradiol in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The number of mature follicles and the maximum follicle diameter in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The pregnancy rate of the treatment group (44.44%, 20/45) was significantly higher than that of the control group (24.44%, 11/45, $P < 0.05$). There was no significant difference in first trimester abortion rate between the treatment group (5.00%, 1/20) and the control group (18.18%, 2/11, $P > 0.05$). After treatment, the levels of MCP-1 and AMH were significantly decreased. The MCP-1 and AMH levels in the treatment group [(187.53 ± 29.66) pg/mL, (3.85 ± 0.67) nmol/L] were significantly lower than those in the control group [(245.31 ± 33.83) pg/mL, (4.93 ± 0.72) nmol/L] ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($\chi^2 = 0.450$, $P = 0.502$). **Conclusion** Letrozole combined with dexamethasone can more effectively regulate hormone levels, promote ovulation and improve prognosis by controlling the levels of MCP-1 and AMH.

Key words: Polycystic ovarian syndrome; Letrozole; Dexamethasone; Chemokine CCL2; Anti müllerian hormone

多囊卵巢综合征(PCOS)是引起不孕不育的主要原因之一,PCOS病人会出现内分泌紊乱,特别是胰岛素抵抗的存在以及黄体生成素、卵泡雌激素(FSH)存在显著异常^[1-2]。来曲唑作为新一代芳香化酶抑制剂,可通过抑制芳香化酶生物活性调节雌激素水平治疗PCOS,最新的研究结果显示来曲唑对于PCOS具有较好的效果^[3]。最新有研究发现地塞米松的联合使用可以促进排卵,提高受孕率^[4]。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)具有趋化单核细胞的作用,会诱发炎症反应和促进胰岛素抵抗^[5]。抗苗勒管激素(Anti Müllerian Hormone, AMH)是一种新发现的隶属于TGF- β 家族,与PCOS密切相关^[6]。因此本研究通过前瞻性方法,探究来曲唑与地塞米松联合治疗PCOS的临床观察及对血清MCP-1、AMH水平的影响,为临床更好的治疗PCOS提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年3月至2018年3月无锡市妇幼保健院PCOS病人90例,年龄范围为27~

35岁,按入院时间区组随机化,分为两组,两组一般资料经比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

本次研究已经过无锡市妇幼保健院伦理委员会批准(201500082)。

表1 两组多囊卵巢综合征90例一般资料比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/ (岁)	体质量指数/ (kg/m ²)	胰岛素抵抗 指数
对照组	45	29.85 $\pm$ 2.27	23.93 $\pm$ 2.03	2.35 $\pm$ 0.63
治疗组	45	29.09 $\pm$ 2.38	23.58 $\pm$ 2.13	2.40 $\pm$ 0.64
<i>t</i> 值		1.550	0.798	0.373
<i>P</i> 值		0.125	0.427	0.710

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合PCOS的诊断标准^[7];(2)年龄范围为25~35岁;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)合并糖尿病、甲状腺功能亢进等内分泌疾病;(2)合并生殖系统畸形;(3)男方不育;(4)入组前的3个月内服用过激素类药物或影响内分泌的药物。

1.3 方法 对照组病人在月经周期第5天口服来曲唑(江苏恒瑞医药股份有限公司,生产批号

170328KC), 每次 2.5 mg, 每日 1 次, 服 5 d。

治疗组在月经后的第 1 天起口服地塞米松(上海药信谊药厂有限公司, 生产批号 015180207) 每次 0.75 mg, 每日 1 次, 排卵后停止服用。来曲唑, 每次 2.5 mg, 每日 1 次, 连续治疗 5 d。

两组病人均进行相关饮食护理, 在月经周期第 10 天检查, 根据具体的情况使用雌二醇促进子宫内膜厚度大于 8 mm。

1.4 评价指标与方法 (1) 雌激素水平, 使用化学发光法检测每例病人外周静脉血清中黄体生成素及睾酮水平; (2) 促排卵效果比较: 检测两组的成熟卵泡、单卵泡发生情况、雌二醇用量; (3) 妊娠情况: 随访至 2018 年 11 月, 通过电话提醒到院随访的方式随访每组病人的妊娠率以及早期流产率; (4) 血清 MCP-1、AMH 水平: 使用酶联免疫法检测每例病人外周血清中 MCP-1、AMH 水平, 试剂盒购买于武汉华美; (5) 不良反应: 统计每例病人治疗期间头痛、乳房胀痛以及胃肠道反应的发生情况。

1.5 统计学方法 SPSS 19.0 软件被用于统计。计数资料用例(%)表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间不同时间点的比较使用成组 t 检验, 组内治疗前后数据取差值, 然后进行配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组激素水平比较 经过治疗后两组的黄体生成素和睾酮均显著降低, 治疗后治疗组的血清黄体生成素和睾酮水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组多囊卵巢综合征 90 例激素水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	黄体生成素/(IU/L)	睾酮/(ng/dL)
对照组	45		
治疗前		11.06±1.83	72.37±6.31
治疗后		8.24±1.45	56.93±5.83
差值		-2.82±2.36	-15.44±7.32
配对 t , P 值		8.021, 0.000	14.151, 0.000
治疗组	45		
治疗前		10.87±1.79	71.77±6.29
治疗后		5.82±1.48	48.33±5.21
差值		-5.05±2.26	-23.44±12.86
配对 t , P 值		14.991, 0.000	12.234, 0.000
两组间			
治疗前 t , P 值		0.498, 0.620	0.718, 0.475
治疗后 t , P 值		7.835, 0.000	7.738, 0.000

2.2 两组促排卵效果比较 治疗组的雌二醇用量显著低于对照组 ($P < 0.05$), 而成熟卵泡个数以及最大卵泡直径均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组多囊卵巢综合征 90 例促排卵情况比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	雌二醇用量/mg	成熟卵泡/个	最大卵泡直径/mm
对照组	45	9.83±2.87	1.28±0.30	18.04±2.05
治疗组	45	5.64±1.89	2.05±0.53	22.75±2.46
t 值		8.179	8.418	9.867
P 值		0.000	0.000	0.000

2.3 两组妊娠情况比较 治疗组的妊娠率均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 两组早期流产率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 两组多囊卵巢综合征 90 例妊娠情况比较/例(%)

组别	例数	妊娠率	早期流产率
对照组	45	11(24.44)	2(18.18)
治疗组	45	20(44.44)	1(5.00)
χ^2 值		3.986	0.306
P 值		0.046	0.580

2.4 两组血清 MCP-1、AMH 水平比较 治疗前两组血清 MCP-1、AMH 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后均显著降低, 治疗组的 MCP-1、AMH 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组多囊卵巢综合征 90 例血清 MCP-1、AMH 水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	MCP-1/(pg/mL)	AMH/(nmol/L)
对照组	45		
治疗前		312.64±39.53	6.53±0.84
治疗后		245.31±33.83	4.93±0.72
差值		-67.33±56.75	-1.60±1.72
配对 t , P 值		7.962, 0.000	6.471, 0.000
治疗组	45		
治疗前		313.84±40.21	6.47±0.79
治疗后		187.53±29.66	3.85±0.67
差值		-126.31±78.43	-2.62±1.46
配对 t , P 值		10.801, 0.000	12.042, 0.000
两组间			
治疗前 t , P 值		0.143, 0.887	0.349, 0.728
治疗后 t , P 值		8.615, 0.000	7.312, 0.000

2.5 两组不良反应比较 治疗组和对照组分别有 6 例和 4 例出现乳房胀痛、头痛和胃肠道反应, 但症状均较轻, 两组差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.450$, $P = 0.502$)。

3 讨论

在育龄妇女中 PCOS 发病率可高达 5%~10%。PCOS 病人临床多表现为多毛、肥胖及不孕, PCOS 是导致其不孕的主要原因, 给病人及其家庭带来极大痛苦。目前 PCOS 的发病机制尚不明确, 主流学说包括两类, 其一是 PCOS 遗传学理论, 细胞遗传学研究结果显示 PCOS 可能为 X 连锁隐性遗传、常染色体显性遗传或多基因遗传方式。另一种理论为

非遗传学理论,认为孕期内的子宫内激素微环境失调导致,但目前尚未证实PCOS是由某个基因位点或某个基因突变所导致^[8]。

来曲唑是新一代非甾体类芳香化酶抑制剂,但不能有效抑制酶活性,减少雄性激素转化为雌激素,还可以通过阻断下丘脑-垂体负反馈上调垂体促性腺激素水平,从而促进排卵^[9]。地塞米松作为一种肾皮质激素可抑制雄激素的水平,并抑制卵泡环境中的雌激素,促进排卵^[10]。本次研究结果显示联合地塞米松可更显著的调节黄体生成素和睾酮的水平,并且治疗组的雌二醇用量显著低于对照组,而成熟卵泡个数以及最大卵泡直径均显著高于对照组,后续的随访结果也显示治疗组的妊娠率均显著高于对照组。这说明地塞米松的联合使用可以更有有效的调节激素水平,并提高妊娠率。过往研究显示地塞米松联合屈螺酮炔雌醇比单独使用屈螺酮炔雌醇具有更好的治疗效果,并且可以促进妊娠^[11]。马立苹等^[12]的研究也显示地塞米松具有较好的促排卵结局。

为研究来曲唑联合地塞米松治疗PCOS的机制和预后,我们分别检测了每例病人血清中MCP-1和AMH的水平。MCP-1作为TNF家族成员,具有强烈的促炎作用,研究认为MCP-1与PCOS的发生有密切关系,并且MCP-1水平也与胰岛素抵抗水平具有相关性^[13]。研究也发现AMH水平与胰岛素抵抗水平有显著关系^[14]。而胰岛素抵抗也是PCOS的主要表现,并且较低的胰岛素抵抗水平与较好的治疗预后密切相关^[15]。本次研究结果显示治疗前两组血清MCP-1、AMH水平差异无统计学意义,治疗后均显著降低,治疗组的MCP-1、AMH水平均显著低于对照组。胰岛素抵抗与炎症反应相关,MCP-1水平降低会引起机体炎性水平的降低,而低水平的MCP-1预示着更低的胰岛素抵抗水平^[16]。许燕丽、韩燕^[17]的研究结果显示使用二甲双胍治疗PCOS会减少胰岛素抵抗并引起AMH水平的降低。也有研究结果显示疗效更优的PCOS病人具有更低的AMH水平^[18]。这说明联合地塞米松可能通过更有效的控制MCP-1、AMH的表达提高对PCOS的疗效。

综上所述,来曲唑联合地塞米松可更有效的调激素水平,促进排卵,这可能是由于地塞米松的联合使用可能通过控制MCP-1、AMH水平促进排卵提高预后,并且具有一定的安全性。但是本次研究中入组病人较少,还需要扩大样本研究,此外,关于来曲唑联合地塞米松治疗PCOS的长期疗效也需要进一步研究。

参考文献

- [1] TRIKUDANATHAN S. Polycystic ovarian syndrome [J]. Medical Clinics of North America, 2015, 99(1): 221-235.
- [2] 武红琴,阮祥燕,卢永军,等.多囊卵巢综合征患者合并代谢综合征的患病率和预测指标[J].首都医科大学学报, 2015, 36(4): 553-558.
- [3] 韦娟冰.来曲唑用于多囊卵巢综合征患者促排卵的临床疗效及安全性评价[J].中国临床药理学杂志, 2015, 31(19): 1928-1930.
- [4] 温云花,陈燕娥,葛菲,等.克罗米芬联合地塞米松治疗多囊卵巢综合征疗效观察[J].山东医药, 2017, 57(20): 55-57.
- [5] 曹莉华,张红琼,赵倩.桂枝茯苓丸联合二甲双胍对PCOS患者胰岛素抵抗相关炎症反应、氧化应激反应的影响[J].海南医学院学报, 2017, 23(23): 3211-3214.
- [6] 杨诗源,阮洁,黄薇,等.血清抗苗勒管激素水平在基于2012年中国多囊卵巢综合征诊断标准患者中的初步研究[J].中华妇产科杂志, 2015, 50(11): 819-824.
- [7] 崔琳琳,陈子江.多囊卵巢综合征诊断标准和诊疗指南介绍[J].国际生殖健康/计划生育杂志, 2011, 30(5): 405-408.
- [8] 赵越,阮祥燕,崔亚美,等.不同亚型的多囊卵巢综合征患者临床及实验室指标特征的研究[J].首都医科大学学报, 2015, 36(4): 567-572.
- [9] DĂNEAȘĂ A, CUCOLAȘ C, LENGHEL LM, et al. Letrozole vs estradiol valerate induced PCOS in rats: glycemic, oxidative and inflammatory status assessment [J]. Reproduction, 2016, 151(4): 401-409.
- [10] 李桂香,刘玲玲,毛玉芳,等.丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合地塞米松对妊娠期肝内胆汁淤积症患者肝功能及血清TNF- α , IL-12水平的影响[J].现代生物医学进展, 2017, 17(19): 3765-3768.
- [11] 徐艺,顾金云,王玉平,等.地塞米松联合屈螺酮炔雌醇治疗多囊卵巢综合征的临床研究[J].现代药物与临床, 2016, 31(11): 1772-1775.
- [12] 马立苹,陈媛媛,张西艺,等.地塞米松对妊娠期血小板减少综合征患者的PLT、LDH、AST、ALT及妊娠结局的影响[J].检验医学与临床, 2016, 13(19): 2763-2765.
- [13] 吴道爱,时照明,王长江,等.多囊卵巢综合征患者IL-18和MCP-1的表达与胰岛素抵抗相关性分析[J].蚌埠医学院学报, 2013, 38(5): 539-542.
- [14] 王馥新,孟庆霞,邹琴燕,等.多囊卵巢综合征患者显著升高的抗苗勒管激素水平对超促排卵的影响[J].中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(1): 22-26.
- [15] 陈晓红,徐彩生,刘璇芝.胰岛素抵抗对多囊卵巢综合征患者血清性激素水平的影响[J].山东医药, 2015, 14(14): 50-51.
- [16] 张艳青.来曲唑治疗多囊卵巢综合征的疗效及对血清内脂素与单核细胞趋化蛋白-1的影响[J].中国妇幼保健, 2017, 32(8): 1736-1739.
- [17] 许燕丽,韩燕.二甲双胍治疗胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征疗效分析及其对血清MCP-1的影响[J].中国临床医生, 2013, 41(12): 55-57.
- [18] 王珊珊,陈红芳.克罗米芬联合地塞米松对多囊卵巢综合征患者抗苗勒激素和抑制素B水平的影响[J].中国妇幼保健, 2018, 33(13): 2948-2950.

(收稿日期:2019-01-31,修回日期:2019-06-05)