

• 论 著 •

维生素 D 联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者排卵及子宫内膜容受性的影响研究

王小红,王志君,缪 铃,钱艺美,葛爱娟

[摘要] **目的** 探究维生素 D 联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者排卵及子宫内膜容受性的影响。**方法** 选取某院妇科收治的多囊卵巢综合征 108 例,采用双盲随机分为两组。对照组 52 例,患者口服二甲双胍 500 mg,3 次/d,4 周为一个疗程;观察组 56 例,在口服二甲双胍的基础上用维生素 D,口服 1200 IU/d,4 周为一个疗程。一个疗程结束后,对两组患者排卵、子宫内膜容受性等情况进行比较分析。**结果** ①治疗后,观察组排卵周期数、排卵例数及总排卵率(25、18、32.14%)显著高于对照组(13、6、11.53%),差异有统计学意义($P < 0.05$);②治疗后,两组患者子宫内膜厚度均有所减小,且观察组(6.29 ± 2.71 、82.19%)显著优于对照组(7.69 ± 2.53 、89.32%),差异有统计学意义($P < 0.05$),两组患者子宫内膜多层率均有所下降,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);③治疗后,两组患者子宫内膜血流量有所下降,且观察组(60.23%)显著低于对照组(88.91%),差异有统计学意义($P < 0.05$);④治疗后,观察组患者 Salle 评分 13.27 分显著低于对照组 17.52 分,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 维生素 D 联合二甲双胍可有效提高患者排卵率、减少子宫内膜增厚、减轻子宫多层率、改善子宫血管血流量,是治疗多囊卵巢综合征患者的有效药物,值得临床推广。

[关键词] 维生素 D;二甲双胍;联合用药;多囊卵巢综合征;排卵;内膜容受性

[中图分类号] R711.75 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.02.009

Effect of vitamin D in combination with metformin in treatment of patients with PCOS ovulation and the receptivity of endometrium

WANG Xiao-hong, WANG Zhi-jun, MIAO Ling, QIAN Yi-mei, GE Ai-juan. Department of Obstetrics and Gynecology, 101 Hospital of PLA, Wuxi, Jiangsu 214044, China

[Abstract] **Objective** To explore the effect of vitamin D in combination with metformin ovulation in treatment of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and the receptivity of endometrium. **Methods** 108 cases of patients with polycystic ovary syndrome treated in department of gynaecology, were randomly divided into two groups by double blinding. 52 cases were treated with routine western medicine, with oral metformin 500 mg/d, taking three times, four weeks for a period of treatment. Experimental group with 56 cases, on the basis of conventional western medicine treatment with vitamin D, oral 1200 IU/d, four weeks for a period of treatment. After a period of treatment, two groups of patients with ovulation, carry on comparative analysis to the receptivity of endometrium. **Results** ①After treatment, patients in the experimental group with ovulation cycle number, ovulation occurring and total ovulation rate (25, 18, 32.14%) was significantly higher than that of control group (13, 6, 11.53%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). ②Two groups of patients with endometrial thickness is reduced after treatment, and the experimental group (6.29 ± 2.71 , 82.19%) was significantly better than the control group (7.69 ± 2.53 , 89.32%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Two groups of patients with endometrial multilayer rate were decreased. The experimental group was significantly lower than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). ③After treatment, two groups of patients with endometrial blood flow rate were decreased, and the experimental group (60.23%) was significantly lower than the control group (88.91%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). ④Two groups of patients after total effective salle grading comparison: after treatment, the experimental group (13.27) in patients with salle score was significantly lower than the control group (17.52), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Vitamin D in combination with metformin cocoa effectively increase ovulation rate, reduce the patients with endometrial thickening, reduce multilayer rate, improve and vascular blood flow, the uterus is an effective drug for treatment of patients with polycystic ovary syndrome, and is worth clinical popularizing widely.

[Key words] vitamin D; metformin; combination; polycystic ovary syndrome; ovulation; lining receptive

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS), 是女性生育年龄最常见的一种糖代谢异常合并生殖功能障碍的内分泌紊乱性综合征, 是排卵障碍性不孕的主要原因。该病的基本特征为雄激素

作者单位: 214044 江苏无锡, 解放军 101 医院妇产科

增多症和长期无排卵,而其病理特征为高雄激素血症、胰岛素抵抗及高胰岛素血症^[1]。近年来有研究表明^[2]PCOS 患者普遍存在维生素 D 的缺乏,而维生素 D 的缺乏与 PCOS 患者内分泌和代谢紊乱相关,且可影响胰岛素代谢^[3],加重 PCOS 的症状。本文旨在研究维生素 D 联合二甲双胍对 PCOS 患者排卵及子宫内膜容受性的影响,为临床治疗 PCOS,提高受孕率提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象 2011 年 3 月-2014 年 6 月,我院妇产科收治并确诊 PCOS 患者 108 例,采用双盲法将其分为两组。观察组 56 例,年龄 25~46 岁;对照组 52 例,年龄 22~43 岁。两组患者年龄、职业、家庭背景等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	月经异常 (例)	多毛 (例)	不孕 (例)	肥胖 (例)
观察组	56	35.6±9.8	21	19	27	41
对照组	52	32.4±9.8	32	28	31	12

1.2 纳入标准 ①PCOS 的诊断标准参照《多囊卵巢综合征的诊断标准》^[4]:稀发排卵或无排卵;雄激素水平升高的临床表现和(或)高雄激素血症;卵巢多囊性改变;上述 3 条中符合 2 条,并排除其他致雄激素水平升高的病因,包括先天性肾上腺皮质增生、库欣(Cushing)综合征、分泌雄激素的肿瘤等,以及其他引起排卵障碍的疾病,如高催乳素血症,卵巢早衰和垂体或下丘脑性闭经,以及甲状腺功能异常,则诊断为 PCOS;②肾、肺等重要脏器无严重器质性病变;③神志正常;④患者及家属同意参与本次研究,并签署知情同意书。

1.3 排除标准 参照《多囊卵巢综合征的诊断标准》:心、肺等有严重病变;3 个月内进行心脏、肾脏手术;意识障碍;患者及家属不愿参与本次研究。

1.4 方法 患者入院后,进行一个疗程的药物治疗,对照组予患者口服二甲双胍(江西汇仁药业有限公司,国药准字 H20065984,2011-06-27)50 mg,3 次/d,4 周为一个疗程;观察组在口服二甲双胍的基础上用维生素 D[国药控股星鲨制药(厦门)有限公司,国药准字 H35021450,2010-08-16],口服 1200 IU/d,4 周为一个疗程。并全面监测月经周期,患者月经周期第 10 天,进行阴道超声检测卵泡,直径≥

1.8 mm,即为成熟卵泡。排卵的一般表现^[5]:①子宫后方直肠陷凹部有积液;②增大的卵泡突然变小或消失,内部透声性较差;③卵泡壁界限模糊。患者治疗前后,通过阴道超声检查,观察患者子宫内膜厚度、内膜多层、子宫血管血流量等情况。

1.5 观察指标 观察两组患者治疗后排卵情况,治疗前后患者子宫内膜厚度、子宫内膜多层率、子宫血管血流量以及治疗总有效率 Salle 评分^[6]等情况。见表 2。

表 2 Salle 评分标准

项目	得分
子宫内膜厚度	
>7 mm	3
<7 mm	0
子宫内膜分层	
多层	3
无分层	0
肌层回声	
均匀	3
不均匀	0
子宫动脉 PI	
≤3	4
>3	0
舒张早期切迹	
缺失	2
存在	0
舒张末期血流量	
存在	4
缺失	0
子宫内膜血流	
存在	3
缺失	0

注:分值越高,说明子宫多囊卵巢综合征情况越重

1.6 统计学处理 采用统计学软件 SPSS 18.0 进行统计学分析,计量资料及计数资料分别进行 *t* 检验及 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后排卵情况 治疗后,观察组患者排卵周期数、排卵例数及总排卵率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.2 治疗后子宫内膜情况 治疗后,两组患者子宫内膜厚度均有所减小,且观察组显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者子宫内膜多层率均有所下降,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者治疗后排卵情况比较

组别	n	观察周期	排卵周期	排卵(n)	排卵率(%)
观察组	56	62	25 *	18 *	32.14 *
对照组	52	62	13	6	11.53

注:与对照组比较,**P* < 0.05

表 4 两组患者治疗前后子宫内膜变化情况比较

组别	内膜厚度 (mm, $\bar{x} \pm s$)	内膜多层率 (%)
观察组(<i>n</i> = 56)		
治疗前	8.31 ± 2.46	90.31
治疗后	6.29 ± 2.71 *	82.19 *
对照组(<i>n</i> = 52)		
治疗前	8.42 ± 1.90	91.52
治疗后	7.69 ± 2.53	89.32

注:与对照组同期比较,**P* < 0.05

2.3 治疗后子宫血管血流量 治疗后,两组患者子宫内膜血流量均有所下降,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后子宫血管血流量情况比较(%)

组别	舒张末期 血流量	内膜血流量
观察组(<i>n</i> = 56)		
治疗前	98.61	92.78
治疗后	99.32	60.23 *
对照组(<i>n</i> = 52)		
治疗前	99.99	91.72
治疗后	99.93	88.91

注:与对照组同期比较,**P* < 0.05

2.4 治疗后总有效率 Salle 评分 治疗后,Salle 评分观察组 13.27 分显著低于对照组 17.52 分,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

3 讨论

3.1 维生素 D、二甲双胍治疗 PCOS 的机制和安全性 PCOS 是导致女性不孕的主要因素,每年无法受孕的患者高达 6800 万,且呈逐年升高趋势^[7]。PCOS 引起的激素分泌异常,可导致患者严重肥胖,也进一步诱导了高血压、糖尿病等慢性疾病的发生。大量的研究显示^[8-9],PCOS 患者排卵率降低、雄性激素分泌过多、糖代谢异常,是导致不孕、肥胖、多毛的主要原因。胰岛素抵抗是 PCOS 发生代谢及内分泌紊乱的主要原因^[10]。二甲双胍,是一种口服降糖药,可通过多个机制降低血糖,其中主要的机制有延

缓胃肠道对葡萄糖的吸收、增加胰岛素的敏感度、抑制肝糖原等^[11]。由于其降糖作用持久、安全有效,近年来被广泛应用于 PCOS 患者的治疗。维生素 D 缺乏在 PCOS 妇女中常见,它与 PCOS 妇女的胰岛素抵抗、高雄激素表现、心血管疾病危险及生育功能下降有关。维生素 D 对胰岛素敏感性的作用,有助于减少高雄激素血症。适当补充维生素 D 可减轻 PCOS 的危险因素,改善 PCOS 妇女的生殖内分泌健康^[12]。维生素 D 水平低下加重 PCOS 的胰岛素抵抗、高雄激素血症、月经失调、排卵障碍和不育等^[13-15]。由此可见,二甲双胍联合维生素 D,可增强降糖作用,增强药物活性,且使用安全,无不良反应。

3.2 维生素 D 联合二甲双胍对 PCOS 患者排卵的影响 大量的研究表明^[16-17],二甲双胍在 PCOS 治疗中起到了重要的作用,尤其是合并胰岛素抵抗患者,可以改善患者的症状,改善排卵功能,提高排卵率。也有学者^[18-19]研究发现除了二甲双胍治疗 PCOS 患者外,维生素 D 和钙的补充也可改善各种 PCOS 症状,包括月经规律,以及提高患者的排卵。本研究两组患者治疗后排卵情况比较:治疗后,观察组患者排卵周期数、排卵例数及总排卵率显著高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。Rashidi 等^[20]对 60 例 PCOS 不孕患者的随机临床试验,发现经维生素 D 联合二甲双胍治疗后,患者排卵率显著升高,这一结果与本研究相一致,说明维生素 D 联合二甲双胍,可有效改善 PCOS 患者排卵稀少甚至无排卵的情况,是治疗 PCOS 的有效药物。

3.3 维生素 D 联合二甲双胍对 PCOS 患者子宫内膜容受性的影响 子宫内膜容受性是正常受孕的必备条件之一,因此改善子宫内膜容受性可以显著提高受孕率。我们也研究了维生素 D 联合二甲双胍治疗 PCOS 后子宫内膜厚度、分层情况及子宫血管血流量的变化,结果发现①两组患者治疗前后子宫内膜情况比较:治疗后,两组患者子宫内膜厚度均有所减小,且观察组显著优于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),两组患者子宫内膜多层率均有所下降,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。经维生素 D 联合二甲双胍治疗后,患者子宫内膜过厚情况有显著改善,可有助于卵子的着床,提高受孕率,同时子宫内膜多层率显著下降,说明卵巢多囊情况得到进一步改善,可避免卵子藏匿于卵巢夹层,导致无法受孕等情况;②两组患者治疗前后子宫血管血流量等情况比较:治疗后,两组患者子宫内膜血流量均有所下降,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),Varbiro

等^[21]对 38 例 PCOS 进行药物治疗的比较分析,发现经维生素 D 联合二甲双胍治疗后,患者卵巢内积液显著减少,子宫内膜血流存在率显著减少,这一结果与本研究的结果相符合,说明维生素 D 联合二甲双胍是治疗 PCOS 的有效药物;③两组患者治疗后总有效率 Salle 评分情况比较:治疗后,观察组患者 Salle 评分显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Irani 等^[22]对维生素 D 联合二甲双胍治疗 PCOS 的疗效进行了对比分析,发现 90.00% 的患者 Salle 评分大幅度降低,说明维生素 D 联合二甲双胍,对 PCOS 患者的排卵率、子宫容受性均有大幅度的优化作用,是治疗 PCOS 的高效药物。

【参考文献】

- [1] 吴静静,刘锦霞,吴元赓. 观察二甲双胍和螺内酯对多囊卵巢综合征患者 ghrelin 的影响[J]. 东南国防医药,2009,11(4): 289-292.
- [2] 闫文杰,杨 菁,张 博,等. 维生素 D 与多囊卵巢综合征相关性的初步研究[J]. 现代妇产科进展,2010,19(11):844.
- [3] Muscogiuri G, Sorice GP, Priolella A, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity[J]. Obesity,2010,18(10):1906.
- [4] 邢福祺,孔令红. 多囊卵巢综合征的诊断标准[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2002,18(11):650-651.
- [5] 袁 梅,王正滨,李 萍,等. 卵泡发育及预告排卵期的超声显像检测评价[J]. 中国医学影像技术,2003,19(6):720-721.
- [6] Salle B1, Bied-Damon V, Benchaib M, et al. Preliminary report of an ultrasonography and colour Doppler uterine score to predict uterine receptivity in an in-vitro fertilization programme. [J] Hum Reprod,1998,13(6):1669-1673.
- [7] 王伟丽. 女性不孕患者多囊卵巢综合征患病率及临床特征的研究[D]. 中南大学,2012.
- [8] 王 玲. 不同胰岛素增敏剂治疗多囊卵巢综合征疗效与安全性比较的 Meta 分析[D]. 吉林大学,2013.
- [9] 王克华,刘 艳,张丽红,等. 多囊卵巢综合征不孕患者心身症状及其影响因素[J]. 中国心理卫生杂志,2009(1):22-26.
- [10] Bonakdaran S, Mazloom Khorasani Z, Davachi B, et al. The effects of calcitriol on improvement of insulin resistance, ovulation and comparison with metformin therapy in PCOS patients; a randomized

- placebo-controlled clinical trial. [J] Iran J Reprod Med,2012,10(5):465-472.
- [11] 伍丽群,周晓梅,韦端红. 罗格列酮与二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的疗效评价[J]. 中国社区医师:医学专业,2012,14(11):153-154.
- [12] 叶碧绿. 维生素 D 与多囊卵巢综合征相关性的研究进展[J] 生殖医学杂志,2014,23(6):431-434.
- [13] Patra SK, Nasrat H, Goswami B, et al. Vitamin D as a predictor of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome [J]. Diabetes Metab Syndr,2012,6(3):146-149.
- [14] Wehr E, Pieber TR, Obemayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: a pilot study [J]. J Endocrinol Invest,2011,34(10):757-763.
- [15] Krul-Poel YH, Snackey C, Louwers Y, et al. The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review [J]. Eru J Endocrinol,2013,169(6):853-865.
- [16] 郑 铮. 二甲双胍用于多囊卵巢综合征患者促排卵周期的疗效观察[J]. 中国优生与遗传杂志,2004,12(5):117-118.
- [17] 罗 婷,韩 阳,刘 仪. 二甲双胍治疗多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗对改善内分泌、代谢及排卵功能的疗效观察[J]. 中国误诊学杂志,2008,8(8):1775-1777.
- [18] Tehrani HG, Mostajeran F, Shahsavari S, The effect of calcium and vitamin D supplementation on menstrual cycle, body mass index and hyperandrogenism state of women with polycystic ovarian syndrome. [J] J Res Med Sci,2014,19(9):875-880.
- [19] Firouzabadi Rd, Aflatoonian A, Modarresi S, et al. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS [J]. Complement Ther Clin Pract,2012,18(2):85-88.
- [20] Rashidi B1, Haghollahi F, Shariat M, et al. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study [J]. Taiwan J Obstet Gynecol,2009,48(2):142-147.
- [21] Varbiro S, Sara L, Antal P, et al. Lower-limb veins are thicker and vascular reactivity is decreased in a rat PCOS model; concomitant vitamin D3 treatment partially prevents these changes [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2014,307(6):848-857.
- [22] Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction; a systematic review [J]. Fertil Steril, 2014,102(2):460-468.

(收稿日期:2014-12-30;修回日期:2015-01-30)

(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王建东)

(上接第 115 页)

- [9] Mukaida N, Harada A, Yasumoto K, et al. Properties of pro-inflammatory cell type-specific leukocyte chemotactic cytokines, interleukin 8 (IL-8) and monocyte chemotactic and activating factor (MCAF) [J]. Microbiol Immunol,1992,36(8):773-789.
- [10] Lipton SA, Choi YB, Pan ZH, et al. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitrosocompounds [J]. Nature,1993,364(6438):626-632.
- [11] Vaninetti NM, Geldenhuys L, Porter GA, et al. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine and p53 mutations in the molecular pathogenesis of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma

- [J]. Mol Carcinog,2008,47(4):275-285.
- [12] Ferguson HR, Wild CP, Anderson LA, et al. Cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2008,17(3):727-731.
- [13] 薛 宁,邱 红,朱月蓉. 血清中一氧化氮合酶在肠癌和食管癌及肺癌中的检测及意义[J]. 东南国防医药,2004,6(4):279-280.

(收稿日期:2015-02-09;修回日期:2015-03-03)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)