

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.12.011

❖ 临床研究 ❖

屈螺酮炔雌醇片 II 联合奥利司他对肥胖型多囊卵巢综合征患者糖脂代谢、胰岛素抵抗和血清脂肪因子水平的影响

李蕊¹, 冯玉军², 张华俊², 王岩岩¹, 艾敬¹, 李昕岳³

(秦皇岛市妇幼保健院, 1. 妇科; 2. 药剂科; 3. 北京大学第三医院秦皇岛医院药剂科, 河北 秦皇岛 066000)

【摘要】目的: 探讨屈螺酮炔雌醇片 II 联用奥利司他治疗肥胖型多囊卵巢综合征 (PCOS) 患者的疗效。**方法:** 纳入 110 例肥胖型 PCOS 患者作为研究对象, 将患者按治疗方式不同分为对照组与观察组, 每组各 55 例。对照组予以屈螺酮炔雌醇片 II 治疗; 观察组予以屈螺酮炔雌醇片 II 联用奥利司他治疗, 两组均治疗 3 个月。于治疗前后对比两组生殖内分泌指标、身体测量参数 [体质量指数 (BMI)、腰臀比 (WHR)]、血脂水平、空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 及脂联素、抵抗素水平; 并记录两组疗效和不良反应发生情况。**结果:** 观察组患者临床总有效率 (90.91%) 显著高于对照组 (74.55%) ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患者血清睾酮、BMI、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、FPG、FINS、HOMA-IR、抵抗素水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 血清脂联素水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应总发生率无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论:** 屈螺酮炔雌醇片 II 联用奥利司他能够有效降低患者血清 T 水平, 改善糖脂代谢、胰岛素抵抗, 调节血清脂肪因子水平, 有较好疗效。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 奥利司他; 屈螺酮炔雌醇片 II; 糖脂代谢; 胰岛素抵抗; 脂肪细胞因子

【中图分类号】 R588.6 **【文献标志码】** A

Effects of drospirenone ethinyl estradiol tablets II combined with orlistat on glucose and lipid metabolism, insulin resistance and serum adipocytokine levels in obese PCOS patients

LI Rui¹, FENG Yu-jun², ZHANG Hua-jun², WANG Yan-yan¹, AI Jing¹, LI Xin-yue³

(1. Department of Gynecology; 2. Department of Pharmacy, Qinhuangdao Maternal and Child Health Hospital; 3. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital Qinhuangdao Hospital, Qinhuangdao 066000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy of drospirenone ethinyl estradiol tablets II combined with orlistat in the treatment of patients with obese polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods:** A total of 110 patients with obese PCOS were included in the study. The patients were divided into control group and observation group according to different treatment methods, with 55 cases in each group. The control group was treated with drospirenone ethinylestradiol tablets II, and the observation group was treated with drospirenone ethinylestradiol tablets II combined with orlistat. Both groups were treated for 3 months. Before and after treatment, the reproductive endocrine indexes, body measurement parameters [body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR)], blood lipid levels, fasting blood glucose (FPG), insulin resistance index (HOMA-IR), serum adiponectin and resistin levels were compared between the two groups. The efficacy and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the observation group (90.91%) was higher than that of the control group (74.55%) ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum testosterone, BMI, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol, FPG, FINS, HOMA-IR and resistin levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum adiponectin in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Drospirenone ethinyl estradiol tablets II combined with orlistat can effectively reduce the serum T level of patients, improve glucose and lipid metabolism, insulin resistance, regulate the level of serum adipocytokines, and have good therapeutic effects.

基金项目: 河北省卫生健康委员会项目 (20221621)

作者简介: 李蕊 (1985 -), 女, 硕士, 副主任医师。E-mail: 15303355182@163.com

通讯作者: 王岩岩。E-mail: lirui15303355182@163.com

[Key words] Polycystic ovary syndrome; Orlistat; Drospirenone ethinyl estradiol tablets II; Glucose and lipid metabolism; Insulin resistance; Adipocytokines

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是妇科常见的内分泌代谢疾病,以月经稀发、高雄激素所致的多毛、痤疮为主要临床表现,伴随肥胖、糖脂代谢紊乱和胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[1]。研究^[2-3]显示,超过 40% 的 PCOS 患者合并超重或肥胖,肥胖型 PCOS 通常有着更严重的性激素、IR 和糖脂代谢紊乱,远期发生糖尿病、心血管疾病和子宫内膜癌等的风险更高。临床上,口服避孕药是无生育需求 PCOS 患者治疗的首选,屈螺酮炔雌醇片 II 作为一种复方口服避孕药,是临床治疗 PCOS 的常见选择,同时兼顾生活方式干预,能够有效改善患者糖脂代谢、性激素,但对于肥胖型 PCOS 效果有限^[4]。奥利司他是一种脂肪酶抑制剂,可通过对饮食中三酰甘油的吸收产生抑制作用,控制脂肪吸收,而获得减重效果,在肥胖症患者中使用越来越多^[5-6]。但在肥胖型 PCOS 患者治疗中,奥利司他的疗效仍需验证。为此,本研究拟探讨屈螺酮炔雌醇片 II 联合奥利司他对肥胖型 PCOS 患者生殖内分泌指标、糖脂代谢、IR 等的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 1 月至 2024 年 5 月秦皇岛市妇幼保健院收治的 110 例肥胖型 PCOS 患者作为研究对象。纳入标准:(1) 满足指南^[7]中 PCOS 诊断标准;(2) 肥胖患者,即体质量指数 (BMI) ≥ 28 kg/m²;(3) 年龄 18~40 岁;(4) 自愿参与研究。排除标准:(1) 近 3 个月内有激素类药物使用史;(2) 近 3 个月内减肥药物使用史;(3) 严重精神障碍;(4) 患有其他影响内分泌或糖脂代谢的疾病;(5) 严重肾损害;(6) 对本试验用药过敏;(7) 正参与其他临床研究。根据治疗方式不同将患者分为对照组与观察组,每组各 55 例,两组患者一般资料无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 1。本研究经医院伦理委员会批准。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	病程(月)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
观察组(n=55)	26.41±4.34	30.39±1.74	17.25±5.17	123.65±15.74	81.36±11.25
对照组(n=55)	26.22±4.75	30.08±1.82	16.47±4.94	121.73±14.67	80.42±10.61
t/χ^2 值	0.219	0.913	0.809	0.662	0.451
P 值	0.827	0.363	0.420	0.510	0.653

1.2 治疗方法

对照组于月经来潮第 1 天开始予以屈螺酮炔雌

醇片 II (Bayer Australia Ltd, 每片含炔雌醇 0.02 mg、屈螺酮 3 mg) 服用,1 片/d,连续服用 3 个月。观察组在对照组基础上,另予以奥利司他胶囊 (山东新时代药业有限公司,60 mg/粒),1 粒/次,3 次/d,连续服用 3 个月。两组患者均予以相同的饮食、运动干预,均未使用降糖药物。

1.3 观察指标

(1) 生殖内分泌指标:于撤退性出血 2~3 d,抽取患者空腹静脉血 4 mL,经离心 (3 000 r/min) 得到血清,对黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH)、雌二醇 (E₂) 和睾酮 (T) 水平进行测定,使用化学发光免疫法;治疗前后各进行 1 次测定。(2) 身体测量参数:于治疗前后,分别对患者身高、体重、腰围、臀围进行测定,并计算 BMI 和腰臀比 (WHR)。(3) 血脂水平:于治疗前后,分别抽取患者空腹静脉血,对总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 进行测量。(4) IR 相关指标:于治疗前后,对患者进行空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS) 的测定,计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。(5) 脂肪细胞因子:抽取患者空腹静脉血 3 mL,对血清脂联素、抵抗素水平进行测定,使用酶联免疫吸附法。(6) 不良反应:对治疗期间患者出现的不良反应进行记录。

1.4 疗效评价

参照文献^[7]进行进行疗效评价。激素正常,症状明显缓解,月经周期得到显著改善,为显效;激素有改善,症状减轻,月经状况有改善,为好转;临床症状、体征未见改善,为无效。对两组总有效 (显效 + 好转) 例数进行统计,计算总有效率。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料用 [n (%)] 表示,组间比较行独立样本 χ^2 或校正 χ^2 检验,组内比较行配对样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率 (90.91%) 高于对照组 (74.55%) ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者生殖内分泌指标比较

治疗后,两组患者 LH、E₂ 和 T 水平相比治疗前均下降 ($P < 0.05$),且观察组患者 T 水平低于对照

组 ($P < 0.05$); 两组其余指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

组别	显效		好转		无效		总有效		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
观察组 ($n=55$)	33(60.00)	17(30.91)	5(9.09)	50(90.91)					
对照组 ($n=55$)	25(45.45)	16(29.10)	14(25.45)	41(74.55)					
χ^2 值								5.153	
P 值								0.023	

表 3 两组患者生殖内分泌指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FSH (IU/L)		LH (IU/L)		E ₂ (pmol/L)		T (nmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=55$)	6.08 ± 1.23	5.84 ± 1.06	9.67 ± 2.27	4.64 ± 1.34 *	139.36 ± 36.78	106.54 ± 32.69 *	1.57 ± 0.52	1.21 ± 0.34 *
对照组 ($n=55$)	5.96 ± 1.17	5.81 ± 1.12	9.59 ± 2.31	5.03 ± 1.26 *	136.42 ± 33.41	112.36 ± 30.71 *	1.55 ± 0.50	1.39 ± 0.41 *
t 值	0.524	0.144	0.183	1.572	0.439	0.962	0.206	2.506
P 值	0.601	0.886	0.855	0.119	0.662	0.338	0.838	0.014

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 4 两组身体测量参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	WHR		BMI (kg/m ²)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=55$)	0.90 ± 0.05	0.89 ± 0.04	30.39 ± 1.74	28.71 ± 1.68 *
对照组 ($n=55$)	0.89 ± 0.06	0.88 ± 0.05	30.08 ± 1.82	29.40 ± 1.71 *
t 值	0.950	1.158	0.913	2.135
P 值	0.345	0.249	0.363	0.035

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 5 两组患者血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	TC		TG		LDL - C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=55$)	5.19 ± 1.17	4.85 ± 1.04	2.24 ± 0.51	1.68 ± 0.42 *	3.17 ± 0.78	2.51 ± 0.57 *
对照组 ($n=55$)	5.13 ± 1.12	4.96 ± 1.06	2.10 ± 0.46	1.92 ± 0.39 *	3.09 ± 0.83	2.81 ± 0.61 *
t 值	0.275	1.611	1.512	3.105	0.521	2.665
P 值	0.784	0.110	0.134	0.002	0.604	0.009

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 6 两组 IR 相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG (mmol/L)		FINS (μ IU/L)		HOMA-IR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=55$)	5.54 ± 1.16	4.62 ± 0.89 *	20.46 ± 5.69	14.58 ± 4.68 *	4.96 ± 1.12	2.93 ± 0.81 *
对照组 ($n=55$)	5.44 ± 1.21	5.35 ± 0.93	20.18 ± 4.98	18.64 ± 4.82	4.91 ± 1.03	4.43 ± 0.96 *
t 值	0.442	3.658	0.275	4.482	0.244	8.856
P 值	0.659	<0.001	0.784	<0.001	0.808	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.6 两组患者血清脂肪细胞因子比较

治疗后, 两组患者血清脂联素水平平均升高 ($P < 0.05$), 抵抗素水平平均下降 ($P < 0.05$), 且较对照组, 观察组患者脂联素水平更高 ($P < 0.05$), 抵抗素水平更低 ($P < 0.05$)。见表 7。

2.3 两组患者身体测量参数比较

治疗后, 两组患者 BMI 相比治疗前均下降 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者血脂水平比较

治疗后, 两组患者血清 TG 和 LDL-C 水平相比治疗前均下降 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者 IR 相关指标比较

治疗后, 观察组患者 FPG、FINS 和 HOMA-IR 水平平均比治疗前下降 ($P < 0.05$), 对照组患者的 HOMA-IR 下降 ($P < 0.05$), FPG、FINS 无变化 ($P > 0.05$), 且治疗后观察组 FPG、FINS 和 HOMA-IR 水平平均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 6。

2.7 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间, 对照组患者出现 2 例不良反应 (头痛 1 例, 胃肠道症状 1 例), 不良反应发生率为 3.64% (2/55); 观察组患者出现 4 例不良反应 (头痛 1 例, 腹泻 3 例), 不良反应发生率为 7.27% (4/55), 两组差异无统计学意义 ($\chi^2_{校正} = 0.176, P = 0.675$)。

表 7 两组患者血清脂肪细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	脂联素		抵抗素	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=55$)	5.64 ± 1.39	8.12 ± 1.69 *	17.56 ± 4.36	11.87 ± 3.91 *
对照组 ($n=55$)	5.49 ± 1.21	7.45 ± 1.73 *	16.89 ± 5.12	14.25 ± 4.69 *
t 值	0.604	2.055	0.739	2.891
P 值	0.547	0.042	0.462	0.005

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

3 讨论

PCOS 是青春期及育龄女性常见的生殖内分泌疾病,可引起高雄激素血症、IR、肥胖及各种代谢紊乱相关健康问题。由于肥胖与 PCOS 紧密关联,故减重对于肥胖型 PCOS 的管理非常重要。而通过生活方式干预的减重效果有限,故有必要予以药物辅助干预。屈螺酮炔雌醇片 II 是目前治疗 PCOS 的首选药物,能够抑制下丘脑垂体性腺轴,减少 LH 分泌,对高雄激素血症有良好效果,但对肥胖和 IR 的改善有限^[8]。奥利司他是一种减肥药物,已被批准用于肥胖患者的减重治疗^[9]。本研究探讨奥利司他对肥胖型 PCOS 患者的治疗价值,结果发现,单用屈螺酮炔雌醇片 II 联用奥利司他相比单用屈螺酮炔雌醇片 II 有较好疗效。

高雄激素血症是 PCOS 代谢紊乱的重要病理基础,肥胖 PCOS 患者伴高雄激素的占比超过 80%^[10]。高雄激素可作用于机体组织诱发代谢综合征,影响正常排卵,并可导致妊娠率下降,甚至引起子代代谢异常。研究^[11]认为,肥胖与 PCOS 高雄激素血症互为因果,其中机制涉及胰岛素代谢、皮质醇激素调节等,故奥利司他作为减重药,对于肥胖型 PCOS 可发挥激素调节作用。本研究发现,观察组患者血清 T 水平显著低于对照组,表明屈螺酮炔雌醇片 II 联用奥利司他能够更有效地降低患者血清 T 水平,与既往报道^[12]相符。本研究还发现,治疗后,观察组患者 BMI 显著低于对照组,证实奥利司他对肥胖型 PCOS 患者确有减重作用。Wang 等^[13] 研究报道,奥利司他虽属减重药物,但对 PCOS 患者 WHR 无明显改善作用,这与本研究一致。

在糖脂代谢方面,奥利司他具有降糖、降脂和改善 IR 的作用。Zhou 等^[14] 研究发现,相比安慰剂,奥利司他能够明显降低患者血清 FPG、TG 水平。Kumar 等^[15] 报道,肥胖型 PCOS 患者使用奥利司他治疗可获得血脂和 FPG 水平显著下降。本研究显示,治疗后,相比对照组,观察组 FPG、TG 和 LDL-C

水平显著更低,表明联用奥利司他能够显著改善肥胖型 PCOS 患者糖脂代谢,这可能是因为奥利司他对肠道脂质吸收有抑制作用,能够减少外源性脂质,进而使得血脂谱出现代偿改变。赵宇星等^[16] 研究表明,对于肥胖 PCOS 患者,奥利司他在降脂作用上具有优势,这也支持本研究结果。IR 是 PCOS 的核心病理特征之一,其可诱发高雄激素血症,使得下丘脑垂体功能异常,进而影响卵巢功能。本研究发现,相比对照组,治疗后,观察组患者 HOMA-IR 水平显著下降,表明联用奥利司他能够改善 PCOS 患者 IR,与既往报道^[16]相符。

脂肪细胞因子对全身系统均有调节作用,其分泌异常是肥胖者代谢紊乱的相关机制之一^[17]。在肥胖型 PCOS 患者中,脂肪细胞因子异常分泌参与了 IR 过程,与糖脂代谢和生殖内分泌紊乱密切相关^[18]。脂联素是一种脂肪细胞特异性蛋白,其具有增高胰岛素敏感性的作用,能够拮抗 IR,且对雄激素上升有抑制作用^[19]。抵抗素能够拮抗胰岛素的生物效应,可诱导 IR 和高胰岛素血症,参与 PCOS 的发生^[20]。本研究发现,奥利司他可上调患者血清脂联素水平,降低抵抗素水平,这也可能是其发挥疗效的相关机制之一。此外,本研究中,两组患者不良反应无统计学差异,说明奥利司他的使用是安全的。

综上,屈螺酮炔雌醇片 II 联用奥利司他对肥胖型 PCOS 有较好疗效,能够降低患者血清 T 水平,改善糖脂代谢和 IR,调节脂肪细胞因子水平。

参考文献

- [1] Greff D, Juhász AE, Vánca S, et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2023, 21(1): 10.
- [2] Tziomalos K, Dinas K. Obesity and outcome of assisted reproduction in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2018, 9: 149.
- [3] Ignatov A, Ortmann O. Endocrine risk factors of endometrial cancer: polycystic ovary syndrome, oral contraceptives, infertility, tamoxifen[J]. *Cancers*, 2020, 12(7): 1766.
- [4] 赵婧. 二甲双胍联合屈螺酮炔雌醇片治疗肥胖型多囊卵巢综合征的临床效果分析[J]. *中外医药研究*, 2023, 2(4): 59-61.
- [5] 菅小红, 徐建宾, 刘洋, 等. 奥利司他胶囊联合二甲双胍片治疗肥胖型 2 型糖尿病患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(7): 756-759.
- [6] 王欣怡, 杨普, 杨博逸, 等. 奥利司他对超重或肥胖患者内脏脂肪及胰高血糖素样肽-1 水平的影响[J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(10): 57-61.

(下转第 1644 页)