

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2020.05.013

个体化营养指导与药物治疗对 多囊卵巢综合征的疗效研究

赖雪梅, 黄金园, 张海燕, 钟 荧, 何 丹, 高茹菲

重庆市妇幼保健院 妇女保健科, 重庆 400021

摘要: 目的: ① 分析个体化营养指导与药物治疗对多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)疗效的差异, 探讨改善 PCOS 的胰岛素抵抗及代谢紊乱症状, 发现促排成功率和临床妊娠率的更佳指导方案。方法: 选取确诊为 PCOS 的患者 104 例, 采用数字随机表法随机分为个体化营养指导组(A 组)与达英-35 联合二甲双胍治疗组(B 组), 每组各 52 例, 治疗 6 个月后比较两组患者 BMI(body mass index)和体脂百分比下降程度、胰岛素抵抗指数、性激素水平[LH(luteinizing hormone), FSH(follicle stimulating hormone), T(testosterone)]下降程度、分析两组间促排和临床妊娠成功率的差异。结果: 治疗 6 个月后, ① 两组的 BMI、腰臀比、体脂百分比等均有所下降, 两组间差异具有统计学意义。② 两组 LH/FSH, T, INS(fasting insulin, INS)均比治疗前下降, 差异具有统计学意义。③ 肝功、血脂变化两组间无明显差异, HOMA-IR(homeostasis models assessment-insulin resistance index)下降有显著差异。④ 两组的促排成功率、临床妊娠率差异无统计学意义。结论: 个体化营养指导、药物治疗(达英-35 和二甲双胍)两组在 6 个月内有效改善患者性激素、脂代谢、临床妊娠率等方面差异无统计学意义, 但 A 组患者 BMI、腰臀比、体脂百分比下降程度高于 B 组, 更易为患者接受, 可以长期坚持并预防远期并发症。

关键词: 个体化营养; PCOS; 达英-35; 二甲双胍

中图分类号: R711.75

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2020)05-0102-06

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是导致育龄期女性不孕最常见的妇科内分泌和代谢性紊乱疾病之一。在临床上以雄激素过高的临床或生化表现、持续无排卵、卵巢多囊样改变为特征, 常伴有胰岛素抵抗(IR)和肥胖^[1]。中国 19~45 岁女性 PCOS 的患病率是 5.6%^[2], 占育龄期女性无排卵性不孕的 50%~70%, 发病机制目前尚不明确^[3-4]。有研究表明, 肥胖和不良饮食是加剧胰岛素抵抗和 PCOS 多种症状的主要环境因素, 而环境因素中肥胖占 30%~70%^[5]。患者脂肪多分布在腰腹部和上臂, 中心性肥胖是 PCOS 患者胰岛素抵抗重要的发病机制, 而胰岛素抵抗在代谢综合征发生发展过程中发挥核心作用^[6]。故合理控制体质量及保持良好的饮食习惯可能在 PCOS 治疗中发挥重要作用。目前常用的 PCOS 治疗方法是口服避孕药, 但口服避孕药不适合于年龄超过 35 岁的吸烟患者, 或者合并高血压、心脏病或抗磷脂抗体阳性等患者^[7]。且许多研究表明, PCOS 女性常合并代谢性紊乱, 如冠心病、糖尿病或由慢性炎症导

收稿日期: 2019-10-17

基金项目: 重庆市科委计划项目(cstc2018jcyjAX0309); 重庆市卫计委项目(2017MSXM108)。

作者简介: 赖雪梅(1976—), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事女性不孕症及复发性流产相关性研究。

通信作者: 黄金园, 主治医师。

致的脂肪肝等,甚至有患者为了减体质量而吸烟^[8],故药物治疗具有一定的局限性.本研究将 PCOS 患者分别采用个体化营养指导及单纯药物治疗(达英-35 和二甲双胍)两种方案,治疗 6 个月后比较两组患者 BMI 和体脂百分比下降程度、胰岛素抵抗指数、性激素水平(LH/FSH,T)变化程度、以及两组间促排和临床妊娠成功率的差异,为 PCOS 患者个体化治疗提供更适宜的方案.

1 对象与方法

1.1 研究对象

1) 对象:选取 2017 年 4 月—2018 年 4 月就诊于重庆市妇幼保健院妇女保健科有生育要求的 PCOS 患者(104 例),年龄范围 19~40 岁,平均年龄(27.04±3.47)岁,患者充分知情并签署知情同意书.将 104 例患者随机分为(个体化营养指导)(单纯药物治疗)两组,每组各 52 例.

2) 诊断标准:采用欧洲生殖和胚胎医学会与美国生殖医学会 2003 年提出的鹿特丹标准:① 稀发排卵或无排卵;② 高雄激素的临床表现和(或)生化指标提示高雄激素血症;③ 超声表现存在卵巢多囊样改变.上述 3 条中符合 2 条,并排除其他引起高雄激素的疾病如先天性肾上腺皮质增生、Cushing 综合征、分泌雄激素的肿瘤;以及排除继发性肥胖、高泌乳素血症、甲状腺功能减退等疾病.

1.2 方 法

个体化营养指导:本组(A 组)患者给予个体化营养、运动指导.以限能量平衡膳食(Calorie-restricted diet, CRD)为首选方案^[9],且在限能量基础上给予高蛋白低碳水化合物饮食.每日摄入能量 1 000~1 500 kcal,其中蛋白质供能占 30%,碳水化合物供能占 40%,脂肪供能占 30%.具体计算公式为:W(理想体质量 kg)=21×H²(身高 m),E(每日摄入能量 kcal)=W(理想体质量 kg)×25(kcal/kg),由专业营养师对 A 组和 B 组的每位患者给予个体化营养方案的计算和指导,打印营养报告,并交待患者填写膳食调查表,记录一周的详细饮食品种和质量,一周后复诊,膳食调查表交由营养师分析,确认无误后继续执行.若膳食不达标,交待患者继续记录后复诊,直至达标为止.体脂百分比的测量和评价:由经过专业培训的医务人员按标准化操作流程,用韩国 InBody370 型体成分分析仪检测患者的体质量、BMI、体脂百分比、腰臀比、内脏脂肪. A 组患者每月复查一次体成分分析,了解患者 BMI、体脂含量、腰臀比等,并计算体质量下降百分数,由营养师对患者进行个体化指导及饮食调整.

药物治疗:本组(B 组)患者在用黄体酮或地屈孕酮撤退性出血或月经来潮第 2~4 天开始服用达英-35(Diane-35),每晚定时服 1 片,连续服用 21 d,停药第 8 天开始第二疗程;在此基础上加用盐酸二甲双胍片,1 日 2 次,1 次 0.5 g,餐间用药;共 6 个疗程,服药期间仅口头交代低糖低脂饮食及适量运动,而未进行个体化营养指导.

1.3 观察指标及检测方法

患者在治疗前与治疗后对以下指标进行比较:① BMI(体质量指数)=BM(体质量 kg)/H²(身高 m).② WHR(腰臀比, waist hip ratio)=w(腰围 cm)/h(臀围 cm).③ BF%(体脂百分比, body fat),通过韩国 InBody370 型体成分分析仪进行检测.④ (HOMA-IR)=[(fasting plasma glucose)FPG×INS(OH)/22.5](稳态模式评估法中的公式)^[10].⑤ 性激素:卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)、LH/FSH 值.⑥ 血脂:三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(totalcholeterol, TC).⑦ 肝功能:谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST).

性激素检测的方法:患者空腹 10~12 h,于月经第 2~4 天早上 9:00—11:00 时采静脉血,采血前静坐 0.5 h.性激素的测定采用美国雅培公司生产的 I2000-SR 全自动化学发光免疫分析仪;空腹血糖测定采用葡萄糖氧化酶法,TC,TG 采用酶法测定,仪器为美国雅培 7600-110 全自动生化检测仪.

1.4 统计学方法

所有数据使用 SPSS 软件分析. 正态分布计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示; 组内比较采用配对资料的 t 检验或符号秩和检验, 组间比较将各检测指标治疗前与治疗后进行比较, 并采用两独立样本 t 检验或符号秩和检验. $p < 0.05$ 表示差异具有统计学意义.

2 结 果

2.1 研究对象的基本临床特征

对 A,B 两组患者基本情况进行比较, 治疗前两组患者各项指标差异均无统计学意义($p > 0.05$), 治疗前与治疗后差异具有统计学意义($p < 0.05$)(表 1).

表 1 人体测量指标的评估

组别	BMI/(kg · m ⁻²)		体脂百分比(BF)/%		腰臀比(WHR)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	24.85±3.38	20.23±3.49	34.11±5.75	29.30±5.18	0.88±0.06	0.83±0.06
B 组	24.35±3.67	21.70±3.41	34.17±6.13	30.89±6.65	0.87±0.04	0.85±0.05
p 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2 基础内分泌激素比较

3 项指标治疗前两组差异无统计学意义($p > 0.05$), 经过 6 个月治疗后, 两组血清 LH/FSH,T,INS 均比治疗前下降, 差异具有统计学意义($p < 0.05$)(表 2).

表 2 两组基础内分泌激素比较

组别	LH/FSH		T/(ng · mL ⁻¹)		INS/(μIU · mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	1.67±0.57	0.95±0.44	0.57±0.17	0.51±0.14	13.87±2.11	10.03±1.54
B 组	1.71±0.59	0.74±0.51	0.53±0.12	0.49±0.10	14.63±2.31	10.18±1.59
p 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.3 生化指标比较

治疗前, A,B 两组指标间差异无统计学意义. 治疗 6 月后, 两组患者 HOMA-IR 均下降, 治疗后两组组内差异具有统计学意义, 但组间差异无统计学意义. A 组 ALT,AST 治疗前与治疗后差异无统计学意义, TC,TG 指标治疗后下降, 治疗前与治疗后差异具有统计学意义; B 组患者治疗前与治疗后 ALT,AST,TC,TG 差异不具有统计学意义(表 3).

表 3 两组糖脂代谢指标变化

组别	HOMA-IR		ALT/(U · L ⁻¹)		AST/(U · L ⁻¹)		TC/(mmol · L ⁻¹)		TG/(mmol · L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	3.52±1.14	2.42±0.32	15.33±6.65	16.08±5.00	22.75±5.84	21.76±4.95	4.97±0.53	4.14±0.21	1.85±0.99	1.34±0.56
B 组	3.46±1.12	2.38±0.54	17.58±2.30	16.72±4.45	25.66±4.65	26.57±5.33	4.38±0.50	4.28±0.43	1.99±1.31	1.76±0.92
p 值	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.4 促排及妊娠率的评估

促排成功率: A,B 组均在月经第 5 天开始用克罗米芬片(枸橼酸氯米芬)50 mg, 每日 1 次, 共服 5 d, 同时口服补佳乐(戊酸雌二醇片)1 mg, 每日 1 次, 共 5 d, 并于月经第 10 天开始阴道 B 超监测排卵, 卵泡排出即为成功. A 组排卵 32 例, 黄素化 9 例, 促排后卵泡不发育 11 例; B 组排卵 29 例, 黄素化 6 例, 卵泡不发育 17 例. 临床妊娠率: 促排后 2 周尿 HCG 阳性或血 HCG>5(mLU/mL)即为成功妊娠, A 组 25 例、B 组 21 例. 治疗后, A,B 两组排卵率及妊娠率差异无统计学意义($p > 0.05$)(表 4). A 组促排成功率及临床妊娠率均高于 B 组.

表 4 两组治疗后排卵、妊娠情况比较

组别	例数	排卵	妊娠
A 组	52	32(0.62)	25(0.48)
B 组	52	29(0.56)	21(0.40)
χ^2		0.357	0.624
p 值		>0.05	>0.05

注: 括号内为百分比。

3 讨 论

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄女性常见的生殖内分泌紊乱疾病, 临床特征以稀发排卵、高雄激素血症、卵巢多囊样改变为主^[11]。PCOS 不仅影响育龄女性的生殖功能, 还可能导致一系列代谢紊乱, 如血脂异常、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、糖耐量异常和糖尿病^[5]。一项系统性综述表明, 对于 PCOS 患者, 在减轻体质量、改善胰岛素抵抗及高雄激素血症等方面, 生活方式干预(饮食、运动和行为干预)比药物治疗更有效^[12]。研究表明, 超体质量或肥胖的 PCOS 患者轻度体质量减轻(减少 5%~10%)即可使血清睾酮浓度下降, 恢复正常的排卵周期, 并提高妊娠成功率^[13-14]。因此, 对于超质量或肥胖的 PCOS 患者, 建议首先进行生活方式干预(饮食和运动)以减轻体质量。

个体化营养指导和生活方式干预适用于所有 PCOS 患者。研究表明在超质量或者肥胖型 PCOS 患者中, 体质量下降 5%~10%, 可使内脏脂肪减少 30%左右, 使 IR 症状得到明显的改善^[15-16], 在不依赖于药物的情况下也可恢复自发月经、自发排卵, 流产率下降, 且无不良反应^[17]。目前, 多数学者主张把减轻和控制体质量、调整生活方式作为超质量或肥胖的 PCOS 首选干预策略^[18]。

在本研究中 A,B 两组患者治疗 6 个月后, 患者 BMI,BF,WHR 均下降, A、B 组间差异具有统计学意义, 证明个体化营养指导结合适当有氧运动, 即生活方式的改善, 对于 PCOS 患者治疗优于单纯药物治疗。且无不良反应, 药物治疗可引起点滴出血、乳房胀痛、恶心呕吐等副反应, 且国内许多患者对长期服用性激素有抵触心理, 依从性较差, 故个体化营养指导对 PCOS 患者更易接受。个体化营养指导与药物治疗均可有效降低基础内分泌, 治疗后各项指标两组间差异无统计学意义, 说明两种治疗方案对基础内分泌的改善程度是接近的。药物治疗并未增加肝脏负担及血脂异常, 对糖脂代谢并无恶化作用, 说明 A、B 两组方式均可有效改善胰岛素抵抗及激素指标。有研究显示 PCOS 患者应用达英-35 治疗 6 个月后血清 TG,TC,HDL-C 升高^[19], 但本研究中未观察到 TG,TC,AST,ALT 一项或几项升高, 这可能与治疗过程中患者体质量指数下降有关^[20]。

A 组促排率及临床妊娠率均高于 B 组, 这可能与 A 组患者体脂百分比和腰臀比下降, 有效增加胰岛素敏感性, 故更能改善患者生殖功能有关。个体化营养治疗既能使患者维持健康生活方式, 又能够降低患者近期妊娠并发症、远期内分泌代谢疾病及肿瘤的风险^[21]。

通过本研究, 支持将控制患者体质量放在与药物治疗同等重要的位置, 个体化营养指导配合适当有氧运动是控制 PCOS 的一线治疗方法^[22]。且个体化营养治疗更为健康、经济、简便, 可以有效改善不孕症状, 减轻药物不良反应, 降低远期代谢性紊乱疾病风险, 提高患者生活质量。

参考文献:

[1] 谢 幸. 妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.

[2] LI R, ZHANG Q, YANG D, et al. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in Women in China: a Large Community-based Study [J]. Human Reproduction, 2013, 28(9): 2562-2569.

[3] DUMITRESCU R. The Polycystic Ovary Syndrome: An update on metabolic and hormonal mechanisms [J]. Journal of Medicine & Life, 2015, 8(2): 142-145.

- [4] TRIKUDANATHAN S. Polycystic Cvary Syndrome [J]. Med ClinNoah Am, 2015, 99(1): 221-235.
- [5] 王 静, 沈山梅, 孙海翔, 等. 体成分分析在评估肥胖多囊卵巢综合征患者代谢综合征中的应用 [J]. 中华临床营养杂志, 2016, 24(5): 285-291.
- [6] MADANI T. Metabolic Syndrome in Infertile Women with Polyeystie Ovarian Syndrome [J]. Arch Endocrinol Metab, 2016, 60(3): 199-204.
- [7] JAYASENA C N, FRANKS S. The Management of Patients with Polycystic Ovary Syndrome [J]. Nature Reviews Endocrinology, 2014, 10(10): 624-636.
- [8] MORAN L J, BROWN W J, MCNAUGHTON S A, et al. Weight Management Practices Associated with PCOS and Their Relationships with Diet and Physical Activity [J]. Human Reproduction, 2017, 32(3): 669-678.
- [9] 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会. 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016 年版) [J]. 糖尿病天地(临床), 2016, 10(10): 451-455.
- [10] 杨 滢, 尹家瑶. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征患者性激素水平、胰岛功能、排卵和妊娠影响 [J]. 临床误诊误治, 2018, 31(2): 73-75.
- [11] 高金金, 侯丽辉, 李 妍, 等. 多囊卵巢综合征合并代谢综合征患者的临床及生化特征 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(18): 105-108, 121.
- [12] MORAN L J, HUTCHISON S K, NORMAN R J, et al. Lifestyle Changes in Women with Polycystic Ovary Syndrome [J/OL]. Cochrane Database of Systematic Reviews, (2008-10-08) [2017-03-21]. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007506/full>.
- [13] HUBER-BUCHHOLZ M M, CAREY D G P, NORMAN R J. Restoration of Reproductive Potential by Lifestyle Modification in Obese Polycystic Ovary Syndrome: Role of Insulin Sensitivity and Luteinizing Hormone1 [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999, 84(4): 1470-1474.
- [14] CROSIGNANI P G. Overweight and Obese Anovulatory Patients with Polycystic Ovaries: Parallel Improvements in Anthropometric Indices, Ovarian Physiology and Fertility Rate Induced by Diet [J]. Human Reproduction, 2003, 18(9): 1928-1932.
- [15] MORAN L J, PASQUALI R, TEEDE H J, et al. Treatment of Obesity in Polycystic Ovary Syndrome: a Position Statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society [J]. Fertility and Sterility, 2009, 92(6): 1966-1982.
- [16] HAQQ L, MCFARLANE J, DIEBERG G, et al. Effect of Lifestyle Intervention on the Reproductive Endocrine Profile in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis [J]. Endocrine Connections, 2014, 3(1): 36-46.
- [17] 林金芳, 李 昕, 苏椿淋. 多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的诊断方法及治疗策略 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(9): 663-667.
- [18] MARZOUK T M, SAYED AHMED W A. Effect of Dietary Weight Loss on Menstrual Regularity in Obese Young Adult Women with Polycystic Ovary Syndrome [J]. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 2015, 28(6): 457-461.
- [19] RAUTIO K, TAPANAINEN J S, RUOKONEN A, et al. Effects of Metformin and Ethinyl Estradiol-cyproterone Acetate on Lipid Levels in Obese and Non-obese Women with Polycystic Ovary Syndrome [J]. European Journal of Endocrinology, 2005, 152(2): 269-275.
- [20] 武红琴, 阮祥燕, 卢永军, 等. 综合管理下达英-35 与达英-35 联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的疗效研究 [J]. 首都医科大学学报, 2014, 35(4): 407-413.
- [21] 窦 攀, 鞠慧岩, 尚(青鸟), 等. 医学营养治疗对肥胖型多囊卵巢综合征不孕症影响临床研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(5): 440-443.
- [22] 田 滢. 营养及运动干预对肥胖型多囊卵巢综合征不孕患者的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(13): 2699-2701.

A Comparative Study of the Efficacy of Individualized Nutrition Guidance and Drug Therapy for Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

LAI Xue-mei, HUANG Jin-yuan, ZHANG Hai-yan,
ZHONG Ying, HE Dan, GAO Ru-fei

Maternal and Child Health Hospital of Chongqing, Chongqing 400021, China

Abstract: Objective: To analyze the difference between individualized nutrition guidance and drug (taie-35 in combination with metformin treatment) therapy in the efficacy for PCOS (polycystic ovary syndrome), and to develop a better guidance scheme for improving the insulin resistance and metabolic disorders of PCOS and for improving the success rate of ovulation promotion and the clinical pregnancy rate. Methods: One hundred and four confirmed PCOS patients were chosen as the subjects and randomly divided with the digital random table method into Group A (individualized nutritional guidance) and Group B (taie-35 in combination with metformin treatment), with 52 cases in each. After 6 months' treatment, the decline degree in BMI (body mass index) and percentage of body fat (%BF) and in insulin resistance index and level of sex hormone (LH/FSH, T) of the two groups were compared and their differences in success rate of ovulation promotion and clinical pregnancy rate were analyzed. Results: After 6 months' treatment, BMI, waist-hip ratio and %BF, and LH/FSH, T and INS decreased in both groups, and the difference between them was statistically significant. No obvious difference was detected between the two groups in the changes of liver function and blood lipid. The difference in HOMA-IR decline was significant. The two groups had no statistically significant difference in success rate of ovulation promotion and clinical pregnancy rate. Conclusion: After 6 months' treatment, the sex hormones, lipid metabolism and clinical pregnancy rate of the patients were effectively improved in both groups, and the difference between the two was non-significant statistically. but patients of Group A showed greater decrease in BMI, waist hip ratio and body fat percentage than patients of Group B. Moreover, individualized nutrition guidance should be more acceptable to the patients for it is easier for them to persist in following the guidance and prevent long-term complications.

Key words: individualized nutrition; PCOS (polycystic ovary syndrome); Diane-35; Metformin

责任编辑 夏 娟