

国人研究,循证证据发表 口服避孕药可减少多囊卵巢综合征患者不良妊娠风险

既往研究认为,高雄激素血症是多囊卵巢综合征(PCOS)患者早产和先兆子痫的重要诱因。因此,在妊娠前进行抗雄性激素治疗和适当的体重管理,被认为可能有利于PCOS患者改善妊娠结局。

2018年4月,由首都医科大学附属北京妇产医院阮祥燕教授和德国图宾根大学妇产医院妇女健康研究中心Alfred O. Mueck教授共同牵头的一项回顾性研究发表在《Fertil Steril》杂志。该研究对中国PCOS患者接受和未接受抗雄激素预治疗的不良妊娠结局风险进行了比较。结果显示,炔雌醇/醋酸环丙孕酮(EE/CPA)预治疗可能是减少PCOS患者不良妊娠结局的有效方法。(Fertil Steril.2018;109:720)

研究简介

研究背景

PCOS是育龄女性常见的一种复杂的内分泌及代谢异常所致的疾病,约影响6%~15%育龄女性,以稀发排卵(排卵功能紊乱或丧失)和高雄激素血症为特征,主要表现为卵巢多囊样改变、胰岛素抵抗、肥胖、多毛症和痤疮。PCOS的长期风险包括不孕症、心血管疾病、2型糖尿病、血脂异常、代谢综合征以及子宫内膜癌。

有学者认为,胰岛素抵抗、高雄激素血症和肥胖是致病过程的主要原因。复方口服避孕药(COC)已被考虑用于非备孕期PCOS患者在改善月经周期稳定性和高雄激素血症的治疗。

但复方口服避孕药能否改善PCOS患者的妊娠结局仍存在争议。有研究认为,口服避孕药预治疗能增加植入率和怀孕率,但也有文献报道未发现口服避孕药预治疗在妊娠结果和流产风险方面的益处。

该研究旨在评估中国健康女性不良妊娠结局的发病率,并首次探讨EE/CPA预治疗是否能改善PCOS患者的不良妊娠结局。

研究方法

这是一项回顾性研究,分三组开展。具体分组情况如下:从2013年1月至2016年6月在首都医科大学北京妇产科医院接受标准产前检查的65 008例女性的电子病历中,筛选出24 566例无PCOS的健康妊娠女性,系统随机抽样6000例健康女性作为A组。入选标准:20~40岁女性、自然妊娠且单胎妊娠;排除标准:年龄<20岁或>40岁,多胎妊娠,

孕前糖耐量受损,孕前高血压,孕前用过降糖药,反复流产、妇科恶性肿瘤、宫颈机能不全、甲状腺功能障碍、系统性红斑狼疮、吸烟、酗酒、先天性畸形等病史。

B组为未接受炔雌醇/醋酸环丙孕酮预治疗的448例PCOS患者。由于该组患者均希望受孕,因此在未进行抗雄激素预处理的情况下,立即开始排卵诱导。

C组为已接受炔雌醇/醋酸环丙孕酮预治疗3个月的222例PCOS患者:所有PCOS患者均患有生物化学上的和(或)临床上的高雄激素过多症,并经过使用3个月的氯米芬进行排卵诱导而受孕。根据实验室参考值,生物化学上的高雄激素血症是指T>55.07 ng/dl;临床上高雄激素血症主要表现为多毛症、痤疮、雄激素性脱发等。

主要结局的测量指标为:

(1)妊娠期糖尿病(GDM):在妊娠24~28周期间接受葡萄糖耐量测试,受试者口服75 g葡萄糖,分别在口服前(空腹)、服用后1 h、服用后2 h测血糖值。若血浆葡萄糖浓度满足下列值中的任意一个及以上,则认为符合妊娠期糖尿病:空腹血糖浓度 ≥ 5.1 mmol/L,1 h血糖浓度 ≥ 10.0 mmol/L,2 h浓度 ≥ 8.5 mmol/L。

(2)妊娠期高血压(PIH):胎龄>20周的孕妇,在24 h的尿液收集中心无论蛋白尿是否>300 mg,只要满足连续2次测量血压时收缩压>140 mmHg和(或)舒张压>90 mmHg,即可诊断为妊娠高血压。

(3)早产(PD):28周<胎龄<37周。

(4)新生儿的出生体重:体重偏低:体重<2.5 kg;体重正常:2.5 kg<胎龄<4 kg;巨大婴儿:体重>4 kg。

研究结果

与A组和C组相比,B组女性的妊娠期糖尿病(35%)、妊娠期高血压(14.1%)、早产(8.6%)发病率较高。新生儿出生体重没有显著差异(表1)。

在校正年龄、孕前身体质量指数、受教育水平和就业状况后,与健康女性相比,未接受EE/CPA预治疗的PCOS患者(B组)在妊娠期发生

GDM(aOR=1.666)、PIH(aOR=1.487)和PD(aOR=1.522)的风险显著增加;而C组患者妊娠期发生GDM、PIH、PD的风险未见增加。

表 1. 三组妊娠女性的各自妊娠结局情况及其所占比率的比较

妊娠结局		A组(对照组) (n=6000,%)	B组 (n=448, %)	C组 (n=222, %)	χ^2	P值
GDM	是	1274 (21.2)	157 (35.0)	51 (22.5)	46.048	0.000
	否	4726 (78.8)	293 (65.0)	174 (77.5)		
PIH	是	390 (6.5)	63 (14.1)	17 (7.7)	36.531	0.000
	否	5610 (93.5)	386 (85.9)	205 (92.3)		
PD	是	320 (5.4)	36 (8.6)	15 (6.8)	8.299	0.016
	否	5626 (94.6)	383 (91.4)	201 (93.2)		
新生儿体重	体重偏轻	196 (3.3)	19 (4.5)	4 (1.8)	6.574	0.160
	正常	5229 (87.9)	353 (84.2)	192(88.9)		
	巨大婴儿	521 (8.8)	47 (11.2)	20 (9.3)		

ARTICLE IN PRESS

ORIGINAL ARTICLE: REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY

Comparing the risk of adverse pregnancy outcomes of Chinese patients with polycystic ovary syndrome with and without antiandrogenic pretreatment

Yanqiu Li, M.D.,^a Xiangyan Ruan, M.D., Ph.D.,^{a,b} Huihang Wang, B.S.,^a Xue Li, B.S.,^a Guojia Cai, M.D.,^a Juan Du, M.D.,^a Lijuan Wang, B.S.,^a Yue Zhao, Ph.D.,^a and Alfred O. Mueck, M.D., Ph.D.^{a,c}

^a Department of Gynecological Endocrinology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing, China; and ^b Research Centre for Women's Health and University Women's Hospital of Tübingen, University of Tübingen, Tübingen, Germany

Objective: To evaluate the prevalence of adverse pregnancy outcomes in healthy Chinese women and to investigate whether these outcomes could be decreased in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) by ethinylestradiol/cyproterone acetate (EE/CPA) pretreatment.

Design: Retrospective study.

Setting: Medical university.

Study: Six thousand healthy women (group A) were selected from 24,566 pregnant women by randomized sampling. Four hundred women without EE/CPA pretreatment were assigned to group B, and 222 patients with PCOS with 1 month of EE/CPA pretreatment were assigned to group C. All women underwent clinical hyperandrogenism and conceived within 1 month.

研究者说

口服避孕药预治疗 或是减少PCOS患者 不良妊娠结局的有效方法

▲首都医科大学附属北京妇产医院 阮祥燕

PCOS严重影响女性的正常生育。对于患有PCOS的女性,仅在有限的几份文献里有过自发排卵的报道。

一项对照试验显示,PCOS患者仅有32%的周期内有自发排卵。大多数PCOS患者必须接受促排卵药物的治疗。即使已经怀孕,往往也会遭遇可能导致流产的不利条件,如妊娠期糖尿病(GDM)、妊娠期高血压(PIH)和早产(PD)。

此外,PCOS对新生儿的出生体重也有不利影响,表现为出生体重偏低(LBW)或巨大胎儿,这可能是由PCOS患者的高雄激素血症、高胰岛素血症和/或内分泌、旁分泌失调的生长因子、卵泡环境紊乱以及子宫内容容受性降低引起。

这项研究是目前评估健康女性不良妊娠结局发生率研究中样本量最大的研究,也是首次评估PCOS女性在受孕前应用EE/CPA进行预治疗能否降低不良妊娠结局风险的研究。

该研究证实,PCOS患者妊娠期更易发生GDM、PIH和PD。未经EE/CPA预治疗的PCOS女性,其GDM、PIH和PD的发生风险



阮祥燕 教授

均较高。

同时,研究证实,采用EE/CPA预治疗可降低PCOS患者孕期发生GDM、PIH和PD的风险。经EE/CPA预治疗的PCOS女性,GDM(22.5%与21.2%)和PIH(7.7%与6.5%)的患病率与健康女性相当。经EE/CPA预治疗的PCOS女性的PD发生率(6.8%)介于健康妇女(5.4%)与未予预处理的PCOS患者(8.6%)之间,可证明,PCOS女性进行EE/CPA预治疗对降低PD风险有积极的作用。

虽然PCOS的发病机制尚不清楚,但业内普遍认为胰岛素抵抗与高雄激素的相互作用是PCOS的关键因素。本研究采用EE/CPA对PCOS妇女进行预治疗,降低PCOS患者不良妊娠结局发生率,表明EE/CPA预治疗可能是减少PCOS患者不良妊娠结局的有效方法。