

屈螺酮炔雌醇与其他口服避孕药治疗多囊卵巢综合征的系统评价

赵红利 张仕田 杨军 龚钊

【摘要】 目的 系统评价屈螺酮炔雌醇(EE/DRSP)与其他口服避孕药治疗多囊卵巢综合征(PCOS)的疗效及其安全性。**方法** 按照 Cochrane 系统评价原则,采用相关检索策略检索 Cochrane 临床对照试验数据库(CENTRAL)、EMBASE、MEDLINE 和中文期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊数据库(VIP)及万方等数据库与中国生物医学文献数据库(CBM)(检索时间自建库至2013年5月30日)以及相关国际性临床试验网站中,纳入屈螺酮炔雌醇与其他口服避孕药治疗 PCOS 疗效比较的随机对照试验(RCT)。评价纳入 RCT 研究的方法学质量,采用 RevMan 5.2 软件对有关数据进行 Meta 分析。**结果** 通过相关文献检查,共计7篇文献符合本研究纳入标准,共计纳入受试者为535例。本组纳入文献中,6篇为中等质量文献,1篇为低质量文献。与口服避孕药甲羟孕酮(MPA)治疗 PCOS 的疗效比较,屈螺酮炔雌醇可显著改善 PCOS 患者的多毛症状,提高性激素结合球蛋白(SHGB)及高密度脂蛋白(HDL)水平,降低促黄体生成素(LH)、总胆固醇(Tch)及总三酰甘油(TG)水平,但可显著增加空腹胰岛素(FINS)水平,且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。屈螺酮炔雌醇与炔雌醇去氧孕烯(EE/DSG)、炔雌醇醋酸环丙孕酮(EE/CPA)对改善 PCOS 患者的多毛、体质量、高雄激素血症情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);但屈螺酮炔雌醇对脂代谢的保护作用优于炔雌醇去氧孕烯、炔雌醇醋酸环丙孕酮,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。与炔雌醇醋酸氯地孕酮(EE/CMA)治疗 PCOS 的疗效比较,屈螺酮炔雌醇可显著改善患者的高雄激素血症情况及多毛症状,且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与炔雌醇孕二烯酮((EE/GSD)治疗 PCOS 的疗效比较,屈螺酮炔雌醇可显著改善患者的高雄激素血症情况,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。屈螺酮炔雌醇治疗 PCOS 的不良反应发生率显著低于炔雌醇去氧孕烯,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 屈螺酮炔雌醇对改善 PCOS 患者高雄激素血症的疗效优于其他口服避孕药,对脂代谢有保护作用,对糖代谢影响甚小,且安全性与其他口服避孕药相当。

【关键词】 评价研究; 屈螺酮炔雌醇; 屈螺酮; 口服避孕药; 多囊卵巢综合征

Drospirenone Ethinylestradiol and Others Oral Contraceptives for Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review Zhao Hongli, Zhang Shitian, Yang Jun, Gong Dian, Department of Gynecology, Meishan People's Hospital, Meishan 620010, Sichuan Province, China. (Corresponding author: Zhao Hongli, Email: mshonny0701@126.com)

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the effectiveness and safety of ethinylestradiol drospirenone (EE/DRSP) for treating polycystic ovary syndrome (PCOS) and compare with others oral contraceptives(OC). **Methods** A systematic review and Meta analysis of randomized controlled trials(RCT) on ethinylestradiol drospirenone for treating PCOS compared with other OC by Revmain 5.2 software. Studies were mainly searched from the CENTRAL, EMBASE, MEDLINE, CNKI, VIP and Wanfang databases. **Results** Seven studies with 535 partients were included. The quality of included studies was median. Ethinylestradiol drospirenone was benefit in sex hormone binding globulin(SHGB), high-density lipoprotein (HDL), luteotrophic hormone (LH), total cholesterol (Tch), triglycerides (TG) and may aggravate the fasting insulin (FINS) ($P < 0.05$), compared with medroxyprogesterone (MPA). Compared with ethinyl estradiol desogestrel (EE/DSG) and ethinyl estradiol cyproterone acetate (EE/CPA), ethinylestradiol drospirenone was better in lipid metabolism, though they had the same effect in hyperandrogenism ($P > 0.05$). Ethinylestradiol drospirenone was more effective in hyperandrogenism, hirsutism than ethinyl estradiol chlormadinone acetate (EE/CMA) ($P < 0.05$). Ethinylestradiol

drospirenone was similar with ethinyl estradiol gestodene (EE/GSD) in hyperandrogenism, but the lipid and glucose metabolism effect was unclear. Ethinylestradiol drospirenone was similar with other OC on safety ($P < 0.05$). **Conclusions** Ethinylestradiol drospirenone was better in hyperandrogenism, lipid and glucose metabolism than other OC, in addition, similar in safety.

【Key words】 Evaluation studies; Ethinylestradiol drospirenone; Drospirenone; Oral contraceptive; Polycystic ovary syndrome

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄期妇女的常见疾病, 发病率为 5% ~ 10% [1]。PCOS 的病因及发病机制尚不清楚, 目前认为与遗传、环境等因素有关 [2]。PCOS 以慢性无排卵、高雄激素血症、胰岛素抵抗及糖、脂代谢异常为主要特征 [3], PCOS 患者的临床表现主要为月经稀发、闭经、不孕、多毛及痤疮等 [4-5]。PCOS 可致糖尿病、高血脂、动脉粥样硬化及冠心病等心、脑血管疾病等发生风险增加, 并且 PCOS 患者远期雌激素依赖性肿瘤, 如子宫内膜癌等的发病风险也高于普通人群 [6-7]。口服避孕药因其可以调整月经周期, 改善高雄激素血症等, 常被用于治疗 PCOS。但不同成分及剂量的口服避孕药对健康人群及 PCOS 患者可产生不同的糖、脂代谢影响, 甚至可能增加个体发生心、脑血管意外的风险。近年含屈螺酮 (drospirenone, DRSP) 的第 4 代口服避孕药逐渐被临床应用, 如屈螺酮炔雌醇 (炔雌醇 30 μg + 屈螺酮 3 mg) 和 YAZ (乙炔雌醇 20 μg + 屈螺酮 3 mg) 等。屈螺酮炔雌醇于 2000 年获得欧盟国家批准上市, 2009 年进入中国市场, 被广泛用于避孕及治疗 PCOS 等。本研究采用循证医学系统评价的方法, 比较屈螺酮炔雌醇与其他口服避孕药治疗 PCOS 的疗效及安全性。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

文献检索 Cochrane 临床对照试验数据库 (CENTRAL)、EMBASE、MEDLINE 和中文期刊全文数据库 (CNKI) 及万方等数据库与国际性临床试验网站中, 纳入屈螺酮炔雌醇与其他口服避孕药治疗 PCOS 的随机对照研究 (randomized-controlled trials, RCT) 结果比较的文献为研究对象。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准与排除标准 标准: 纳入 PCOS 患者的年龄为 12 ~ 40 岁, 女性, 研究类型为 RCT。PCOS 诊断标准符合 2003 年荷兰鹿特丹关于 PCOS 诊断 [8]: ①稀发排卵或无排卵; ②具有高雄激素导致的临床表现和(或)高雄激素血症; ③卵巢多囊样改变。上述 3 项中符合 2 项, 并排除其他高雄激素病因, 如先天性肾

上腺皮质增生、库欣综合征及分泌雄激素的肿瘤, 则可确诊为 PCOS。排除标准: 同时排除具有以下情况的研究文献: ① PCOS 患者合并甲状腺疾病、性激素依赖性肿瘤及卵巢早衰; ② 合并其他严重的心、肺、肝、肾及消化道、血液系统疾病等; ③ 近 3 个月曾使用其他雌、孕激素药物治疗; ④ 无疗效判定指标或无法获得原始研究数据的文献; ⑤ 重复性研究报道文献。

1.2.2 干预措施 符合本研究纳入标准 RCT 的干预措施包括: 屈螺酮炔雌醇与其他口服避孕药治疗 PCOS 的比较; 屈螺酮炔雌醇 + 其他治疗措施与其他口服避孕药 + 其他治疗措施治疗 PCOS 的比较。

1.2.3 结局指标 ① 临床指标: 包括患者体质量, 体质量指数 (body mass index, BMI), 腰臀比 (waist to hip ratio, WHR), FG 评分 (Ferriman-Gallwey score), 痤疮评分, 收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 及舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 等; ② 内分泌指标: 总睾酮 (testosterone, T), 游离睾酮 (free testosterone, Ft), 雄烯二酮 (androstenedione, A), 硫酸脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS), 游离雄激素指数 (the free androgen index, FAI), 性激素结合球蛋白 (sex hormone binding globulin, SHBG), 雌二醇 (estradiol, E_2), 孕酮 (progesterone, P), 促黄体生成素 (luteotrophic hormone, LH) 及卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 等; ③ 脂代谢指标: 高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL), 低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL), 极低密度脂蛋白 (very low-density lipoprotein, VLDL), 总胆固醇 (total cholesterol, Tch) 及总三酰甘油 (triglycerides, TG) 等; ④ 糖代谢指标: 空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG), 空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS) 及胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 等; ⑤ 不良反应发生率。

1.2.4 文献检索关键词 本研究文献检索采用的关键词包括: ① 中文关键词为屈螺酮、曲螺酮、屈螺酮炔雌醇及多囊卵巢等; ② 英文关键词为 yasmin、drospirenone、ethinylestradiol drospirenone、yaz、polycystic ovarian 及 PCOS 与 polycystic ovary syndrome 等。

1.2.5 计算机检索 计算机检索 CENTRAL、EMBASE、MEDLINE、CNKI、CBM、VIP 及万方学位论文数据库。国际性临床试验网站:中国临床试验注册中心(Chinese Clinical Trial Register, ChiCTR),美国 <http://ClinicalTrials.gov> 及国际临床试验注册协作网(International Clinical Trial Registry Platform, ICTRP)。检索时间为自各数据库建库至 2013 年 5 月 30 日。

1.2.6 研究筛选 由本研究 2 位研究者分别独立浏览所检索文献的题目、摘要和关键词。初筛符合纳入标准的文献后,获取全文再次进行评价。筛选过程中,若其意见发生分歧,则联系原作者获得更详细数据,若仍无法决定取舍,则征求第 3 位研究者的意见以共同决定对文献的取舍。

1.2.7 质量评价方法 对纳入研究文献的 RCT 进行方法学质量评价,由 2 位研究者独立完成。对 RCT 方法、盲法、分配隐藏、失访或退出进行判断,决定其纳入或剔除,是否采用意向治疗分析(intention to treat analysis, ITT),有否存在潜在偏倚等。

1.3 统计学分析方法

采用 Cochrane 协作网提供的统计学分析软件 Revman 5.2 对研究数据进行统计学分析。计数资料(如二分类变量)采用相对危险度(relative risk, RR)及其 95% 可信区间(CI)表示,计量资料采用标准均差(standard mean difference, SMD)及 95% CI 作为疗效统计指标。采用 χ^2 检验评估研究间的异质性。若各研究间具有同质性($P > 0.10$, $I^2 < 50\%$),则选择固定效应模型进行 Meta 分析;若存在异质性,则先分析产生异质性的原因(临床因素、研究方法或其他),再采用灵敏度分析或亚组分析;若经分析和处理后,各研究间仍存在异质性,则选用随机效应模型进行 Meta 分析,以 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。若各研究间的临床异质性大,不能合并,则仅采用描述性分析。对文献研究的发表性偏倚,采用漏斗图进行分析。

2 结果

2.1 研究的一般情况

2.1.1 文献检索结果 经文献检索,共计 75 篇文献(英文文献 44 篇,中文文献 31 篇)涉及比较屈螺酮炔雌醇与其他口服避孕药治疗 PCOS 的疗效及安全性研究。但符合本研究纳入标准与排除标准的系统评价研究文献仅为 8 篇。其中 1 篇文献因未报道治疗后各结局指标的具体数值测定,经联系原作者后无回应,故予以排除^[9],最终纳入符合本研究要求的文献为 7 篇,其中英文文献为 6 篇,中文为 1 篇。

2.1.2 纳入研究的一般情况 7 篇文献的研究方法均为单中心 RCT。6 个为国外研究(意大利、土耳其、印度、西班牙),1 个为国内研究。7 个研究共纳入 498 例 PCOS 患者。本组 7 个研究的基线可比,纳入的研究对象年龄为 15~40 岁,符合本纳入标准,相关药物治疗时间为 3~12 个月,试验组对 PCOS 患者的治疗措施均采用屈螺酮炔雌醇,对照组干预措施包括含不同孕激素的其他口服避孕药,如(medroxy progesterone, MPA)、去氧孕烯、醋酸环丙孕酮、孕二烯酮及醋酸氯地孕酮等。纳入研究的一般情况比较,如表 1 所示。

2.2 纳入研究的方法学质量

本研究纳入的 7 个 RCT 经方法学评价,6 个为中等质量研究^[10-15],1 个为低质量研究^[16],无高质量研究。7 个研究均描述了试验组和对照组,基线可比。2 个研究仅提及随机,未描述具体随机方法,其余 5 个研究采用电脑随机、随机数字表。纳入研究方法学质量评价结果,如表 2 所示。

2.3 治疗结果的统计学分析结果

2.3.1 屈螺酮炔雌醇与甲羟孕酮治疗 PCOS 的研究结果 本组仅 1 篇文献涉及屈螺酮炔雌醇(EE/DRSP)与 MPA 治疗 PCOS 的研究^[14]。其研究结果显示,①临床指标:二者对于降低 PCOS 患者的 BMI、WHR 疗效比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。屈螺酮炔雌醇较 MPA 能显著改善 PCOS 患者的多毛症状,且差异有统计学意义 [$SMD = -0.81$, 95% CI (-1.27~-0.35); $P = 0.0005$]。②内分泌指标:屈螺酮炔雌醇较 MPA 调节 T、E₂、FSH、DHEAS 的作用稍强,但差异无统计学意义($P > 0.05$);屈螺酮炔雌醇较 MPA 能显著提高 PCOS 患者的 SHGB 水平、降低 FAI 水平、降低 LH 水平,且差异均有统计学意义 [$SMD = 1.51$, 95% CI (1.01~2.01), $P < 0.0001$]; $SMD = -0.89$, 95% CI (-0.36~-0.43), $P = 0.0002$; $SMD = -1.29$, 95% CI (-1.77~-0.80), $P < 0.0001$]。③代谢指标:屈螺酮炔雌醇可显著降低 Tch 水平,二者比较,差异有统计学意义 [$SMD = -0.46$, 95% CI (-0.91~-0.02); $P = 0.04$];亦可显著增加 HDL,差异亦有统计学意义 [$SMD = 0.48$, 95% CI (0.04~0.93), $P = 0.03$];但在降低 LDL 水平方面二者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对降低 FBG、HOMA-IR 水平比较,屈螺酮炔雌醇与 MPA 的治疗效果比较,差异亦无统计学意义($P > 0.05$),但是与 MPA 比较,屈螺酮炔雌醇能显著增加 FINS 水平,且差异有统计学意义 [$SMD = 0.95$, 95% CI (0.48~1.41), $P < 0.0001$]。

表 1 纳入研究的一般情况比较

Table 1 Comparison of general clinical data of eligible studies

纳入研究	研究类型	对象	干预措施	结局指标
Ozdemir 等 ^[14] , 2008	RCT	国家:土耳其 年龄:18~30 岁 纳入标准:PCOS, BMI<35 kg/m ² EG:40 例, CG:39 例 失访:16 例	EG:EE 30 μg+DRSP 3 mg (1 片, 21 d/28 d) CG:MAP (10 mg×10 d/个月) 治疗疗程:6 个月	临床:BMI, WHR, FG 激素:T, SHGB, FAI, E ₂ , FSH, LH, DHEAS 代谢:Tch, HDL, LDL, VLDL, TG, FG 评分、FINS, G/I, HOMA-IR 不良反应
Bhattacharya 等 ^[10] , 2012	RCT	国家:印度 年龄:18~35 岁 纳入标准:PCOS EG:57 例, CG1:56 例, CG2:58 例 失访:9 例	EG:EE 30 μg+DRSP 3 mg CG1:EE 35 μg+CPA 2 mg CG2:EE 35 μg+DSG 150 μg 治疗疗程:6~12 个月	临床:BMI, WHR, FG 评分、 SBP, DBP 激素:T, SHGB, FAI 代谢:FG 评分、FINS, G/I, HOMA-IR 不良反应
Kriplani 等 ^[12] , 2010	RCT	国家:印度 年龄:16~40 岁 纳入标准:PCOS EG:30 例, CG:30 例 失访:2 例	EG:EE 30 μg+DRSP 3 mg CG:EE 30 μg+DSG 150 μg 治疗疗程:6 个月	临床:体质量、BMI, SBP, DBP 激素:T, SHGB, FAI, FSH, LH 代谢:Tch, HDL, LDL, VLDL, TG, FG 评分、FINS, HOMA-IR 不良反应
De Leo 等 ^[13] , 2010	RCT	国家:意大利 年龄:16~35 岁 纳入标准:PCOS EG:10 例, CG1:10 例, CG2:10 例, CG3:10 例 失访:0	EG:EE 30 μg+DRSP 3 mg CG1:EE 30 μg+ CMA 2 mg CG2:EE 30 μg+GSD 75 μg CG3:EE 30 μg+DSG 150 μg 治疗疗程:3 个月	临床:体质量、BMI 激素:T, SHGB, FAI, A, DHEAS 不良反应
Ibanez 等 ^[15] , 2004	RCT	国家:西班牙 年龄:15~23 岁 纳入标准:PCOS EG:15 例, CG:14 例 失访:0	EG:EE 30 μg+DRSP 3 mg CG:EE 20 μg+GSD 75 μg 共同措施:非鲁米特 62.5 mg+ 二甲双胍 850 mg 治疗疗程:6 个月	临床:BMI, FG 评分 激素:T, SHGB 代谢:HDL, LDL, TG, FG 评分、 FINS 不良反应
Colonna 等 ^[11] , 2011	RCT	国家:意大利 年龄:18~29 岁 纳入标准:PCOS, 痤疮 EG:32 例, CG:27 例 失访:0	EG:EE 30 μg+DRSP 3 mg CG:EE 30 μg+ CMA 2 mg 治疗疗程:6 个月	临床:体质量、BMI, FG 评分 激素:T, SHGB, FAI, A
Qin 等 ^[16] , 2012	RCT	国家:中国 年龄:19~31 岁 纳入标准:PCOS EG:30 例, CG:32 例 失访:4 例	EG:EE 30 μg+DRSP 3 mg CG:EE 35 μg+CPA 2 mg 治疗疗程:3 个月	临床:体质量、BMI, FG 评分、 WHR 激素:T, LH 代谢:Tch, HDL, LDL 不良反应

注:EG:试验组; CG:对照组; EE: 炔雌醇 (ethinyl estradiol); CPA: 醋酸环丙孕酮 (cyproterone acetate); DSG: 去氧孕烯 (desogestrel); GSD: 孕二烯酮 (gestodene); CMA: 醋酸氯地孕酮 (chlormadinone acetate)

表 2 纳入研究的方法学质量评价

Table 2 Quality evaluation of eligible studies

纳入研究	研究类型	分组的随机方法	分配隐藏	盲法	失访/退出	ITT 分析	选择性报道	其他偏倚
Ozdemir 等 ^[14] , 2008	RCT	电脑随机	否	否	是	是	不清楚	不清楚
Bhattacharya 等 ^[10] , 2012	RCT	电脑随机	不透明信封	双盲	是	是	不清楚	不清楚
Kriplani 等 ^[12] , 2010	RCT	电脑随机	否	否	是	否	不清楚	不清楚
De Leo 等 ^[13] , 2010	RCT	随机数字表	否	否	是	否	不清楚	不清楚
Ibanez 等 ^[15] , 2004	RCT	随机数字表	否	否	是	否	不清楚	不清楚
Colonna 等 ^[11] , 2011	RCT	不清楚	否	单盲	是	是	不清楚	不清楚
Qin 等 ^[16] , 2012	RCT	不清楚	否	否	是	是	不清楚	不清楚

2.3.2 屈螺酮炔雌醇与炔雌醇去氧孕烯治疗 PCOS 的研究结果 本组 3 篇文献涉及屈螺酮炔雌醇 (EE/DRSP) 与炔雌醇去氧孕烯 (EE/DSG) 治疗 PCOS 的研究^[10-13]。该研究结果显示, ①临床指标: 二者对 PCOS 患者的体质量、BMI、WHR、FG 评分及血压的疗效比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 且其对 BMI 进行 Meta 分析的结果显示, 二者不存在异质性 ($I^2=0, P=0.74$)^[10,12]。②内分泌指标: 屈螺酮炔雌醇较炔雌醇去氧孕烯降低 LH 水平的作用更显著, 且差异有统

计学意义 [$SMD=-0.55, 95\%CI(-1.07\sim-0.02), P=0.04$]。而二者对 T、SHGB、FAI、Ft 及 FSH 的调节作用比较, 却差异无统计学意义 ($P>0.05$), 其中仅对 FAI 调节作用的 Meta 分析结果显示无异质性 ($I^2=0, P=0.39$)^[10,12], 而对调节 T、SHGB 作用的 Meta 分析结果显示均存在异质性 ($I^2=89\%, P=0.0001; I^2=90\%, P=0.0001$), 去除样本量最小的研究^[13]后, 异质性仍存在 (图 1, 2)。③代谢指标: 屈螺酮炔雌醇较炔雌醇去氧孕烯具有显著降低 LDL 水平

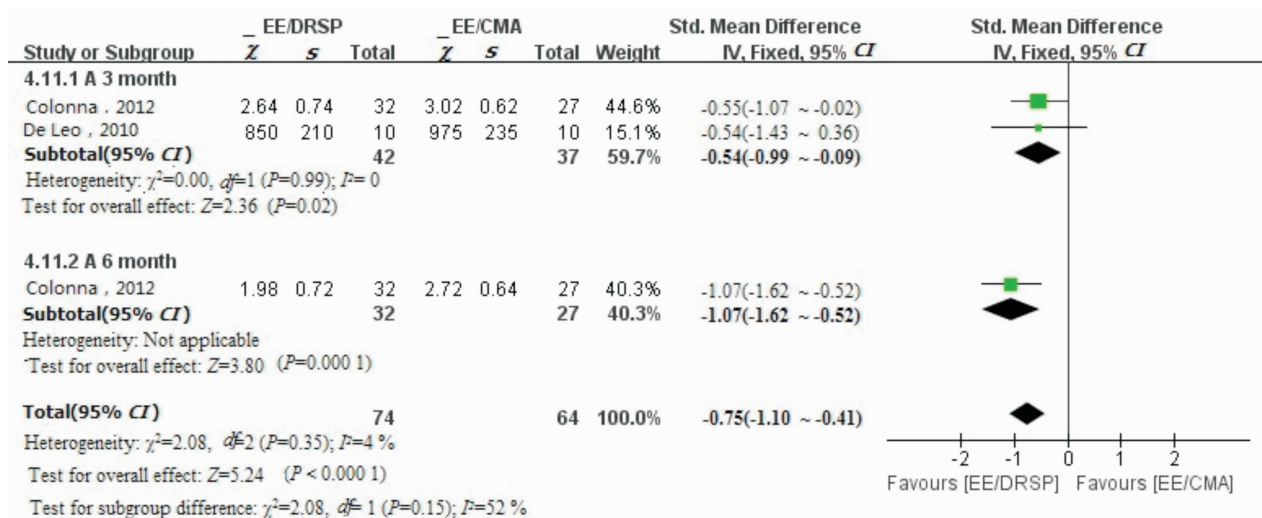


图1 屈螺酮炔雌醇与炔雌醇去氧孕烯对睾酮的调节作用的 Meta 分析比较

Figure 1 Meta analysis: comparison of ethinyl estradiol drospirenone and ethinyl estradiol desogestrel on testosterone

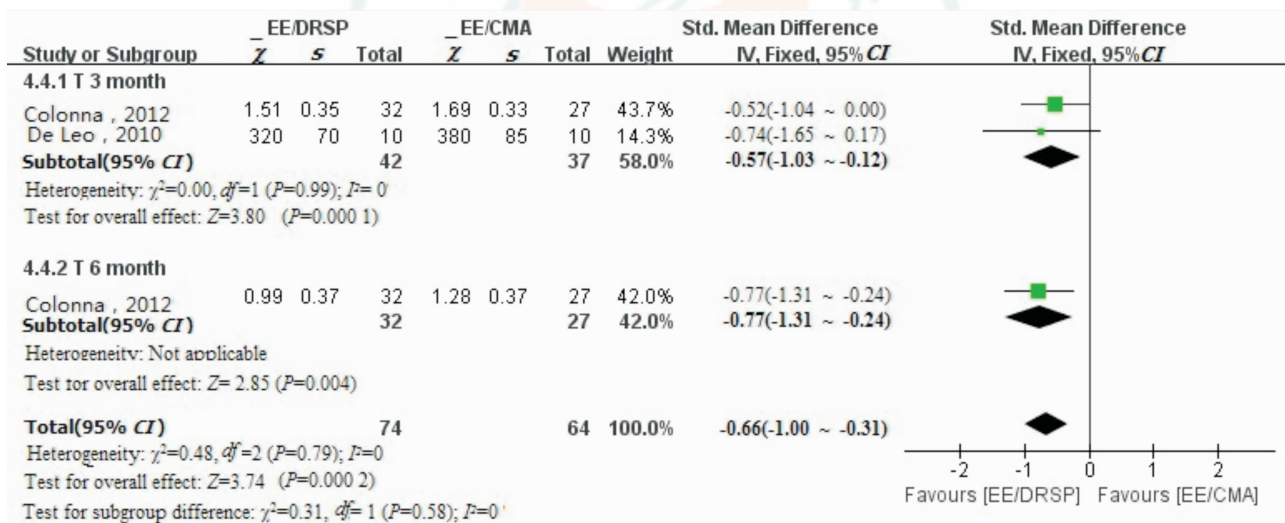


图2 屈螺酮炔雌醇与炔雌醇去氧孕烯对性激素结合球蛋白的调节作用的 Meta 分析比较

Figure 2 Meta analysis: comparison of ethinyl estradiol drospirenone and ethinyl estradiol desogestrel on sex hormone binding globulin

作用,且差异有统计学意义[SMD = -0.69, 95% CI (-1.22 ~ -0.16), P = 0.010 0],亦可显著增加 HDL 水平,差异亦有统计学意义[SMD = 1.03, 95% CI (0.48 ~ 1.58), P = 0.000 2]。而二者对于 Tch、TG、VLDL、FBG、FINS 及 HOMA-IR 的调节作用比较,则差异无统计学意义(P > 0.05),Meta 分析结果显示,其中仅 HOMA-IR 无异质性(I² = 0, P = 0.48),而对 FBG、FINS 的 Meta 分析结果显示均存在异质性(I² = 47%, P = 0.17; I² = 78%, P = 0.03)^[10,12]。

2.3.3 屈螺酮炔雌醇与炔雌醇醋酸环丙孕酮治疗 PCOS 的研究 本组 2 篇文献涉及屈螺酮炔雌醇(EE/DRSP)与炔雌醇醋酸环丙孕酮(EE/CPA)治疗 PCOS 的研究^[10,16],其①临床指标:二者对于 PCOS 患者的

体质量、BMI、WHR、FG、血压及痤疮症状的改善情况比较,差异无统计学意义(P > 0.05);其中仅对 WHR 的作用的 Meta 分析的结果显示存在异质性(I² = 45%, P = 0.18)。②内分泌指标:二者对 PCOS 患者的 T、SHGB、FAI 及 LH 的改善情况比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。二者对于 BMI、FG、Tch 及 WHR、T 的调节作用进行 Meta 分析的结果显示,仅对 T 存在异质性(I² = 72%, P = 0.02)(图 3,4)。③代谢指标:仅纳入 1 项研究^[16],其结果显示屈螺酮炔雌醇优于炔雌醇醋酸环丙孕酮,可显著降低 PCOS 患者的 Tch 水平,且差异有统计学意义(P < 0.000 1);二者对于升高 HDL 及降低 LDL 均有一定疗效,但差异均无统计学意义(P > 0.05)。仅 1 项研究^[10]显示二者对

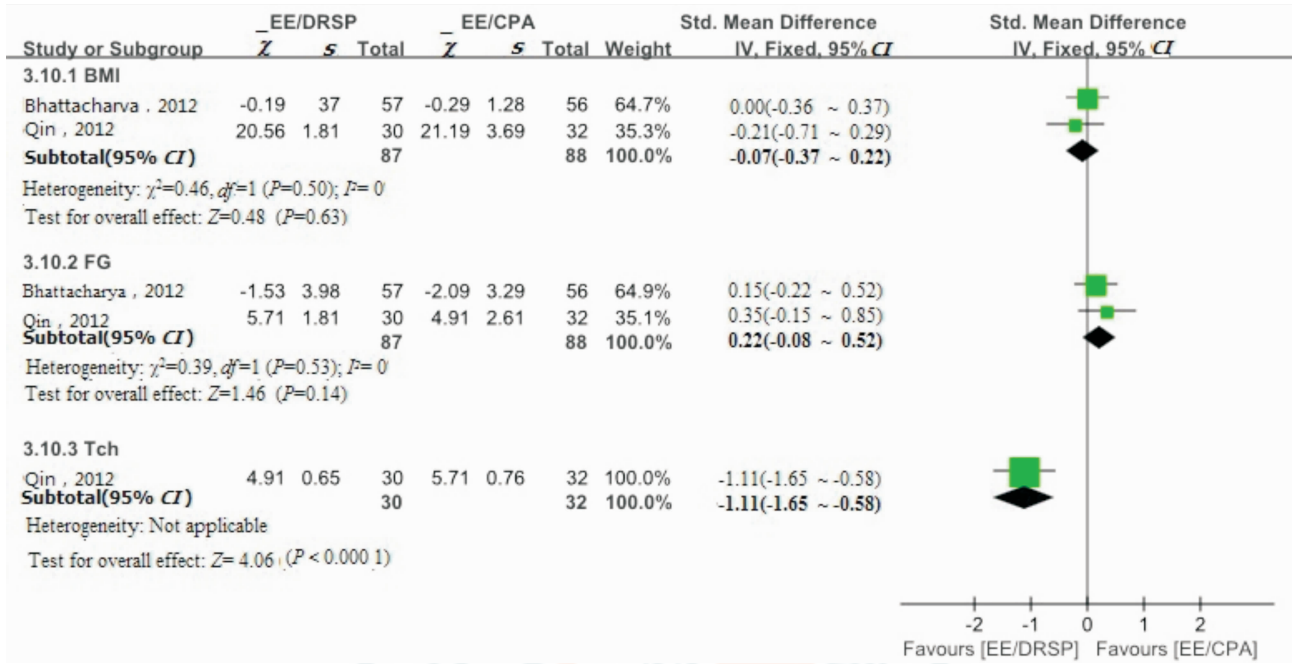


图3 屈螺酮炔雌醇与炔雌醇醋酸环丙孕酮对体质量指数、总胆固醇及FG评分的调节作用的Meta分析比较

Figure 3 Meta analysis: comparison of ethinyl estradiol drospirenone and ethinyl estradiol cyproterone acetate on body mass index, Ferriman-Gallwey score and total cholesterol

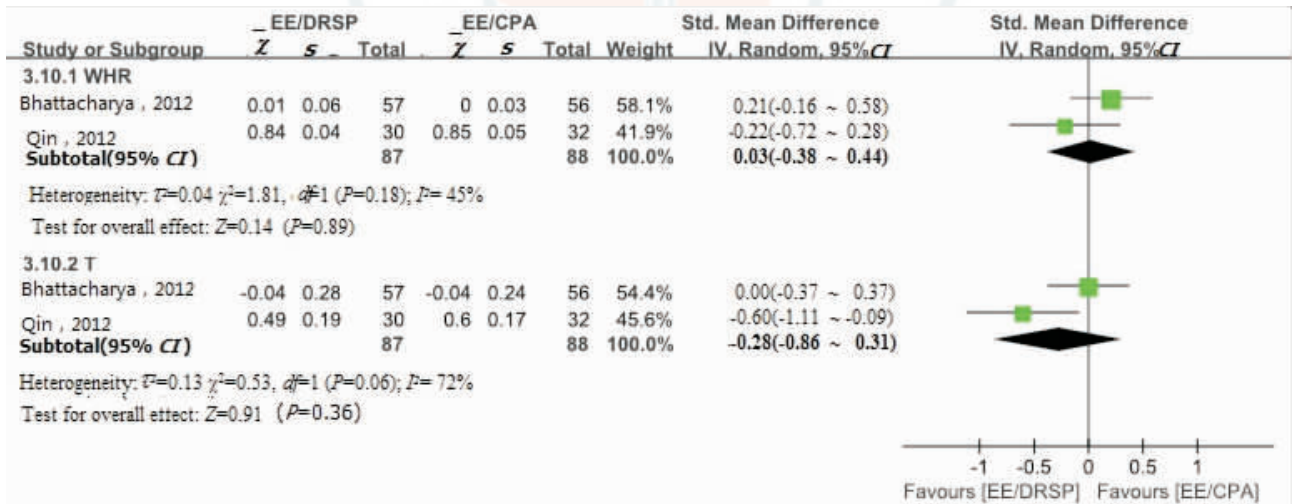


图4 屈螺酮炔雌醇与炔雌醇醋酸环丙孕酮对腰臀比、总睾酮调节作用的Meta分析比较

Figure 4 Meta analysis: comparison of ethinyl estradiol drospirenone and ethinyl estradiol cyproterone acetate on waist to hip ratio and testosterone

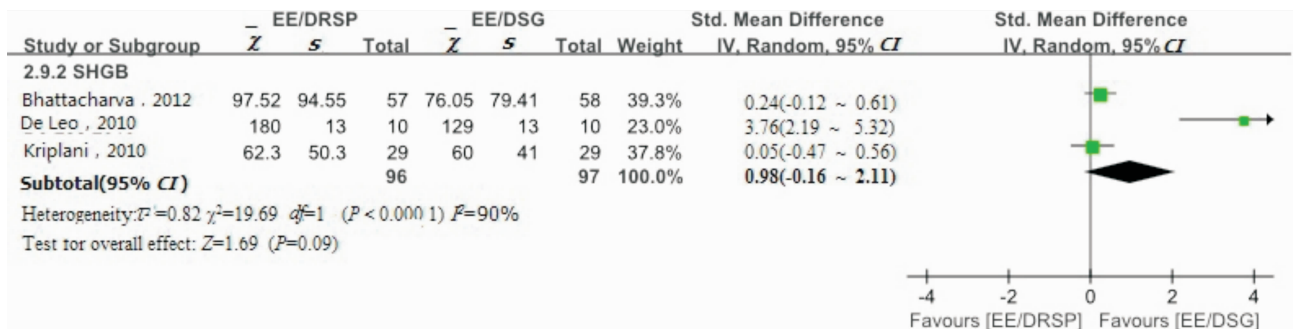


图5 屈螺酮炔雌醇与醋酸氯地孕酮对总睾酮调节作用的Meta分析比较

Figure 5 Meta analysis: comparison of ethinyl estradiol drospirenone and ethinyl estradiol chlormadinone acetate on testosterone

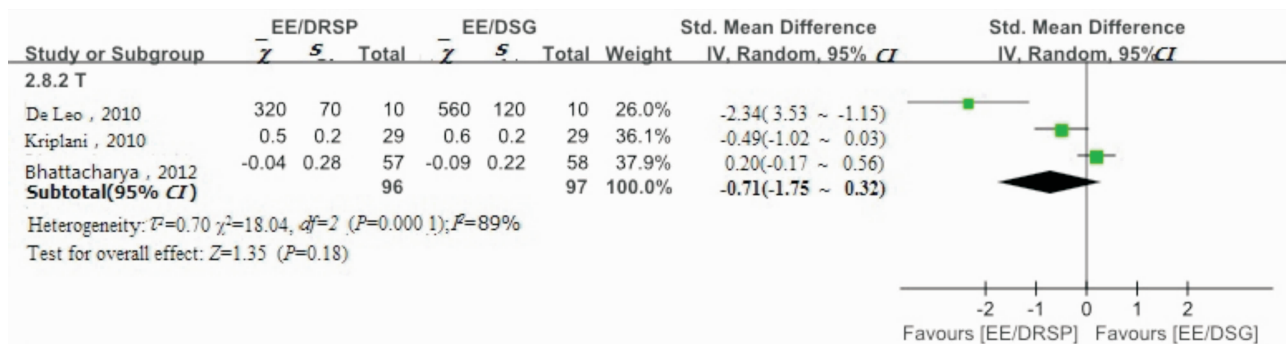


图6 屈螺酮炔雌醇与炔雌醇醋酸氯地孕酮对雄烯二酮调节作用的 Meta 分析比较

Figure 6 Meta analysis: comparison of ethinyl estradiol drospirenone and ethinyl estradiol chlormadinone acetate on androstenedione

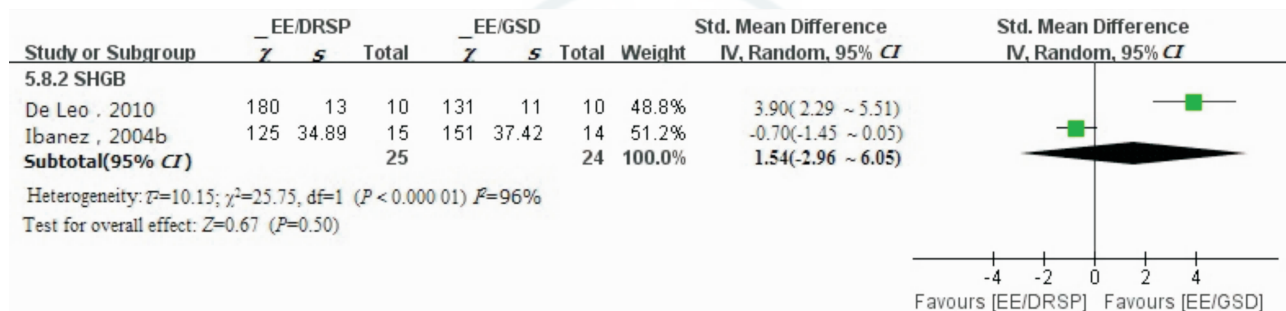


图7 屈螺酮炔雌醇与炔雌醇孕二烯酮对总睾酮调节作用的 Meta 分析比较

Figure 7 Meta analysis: comparison of ethinylestradiol drospirenone and ethinyl estradiol gestodene on testosterone

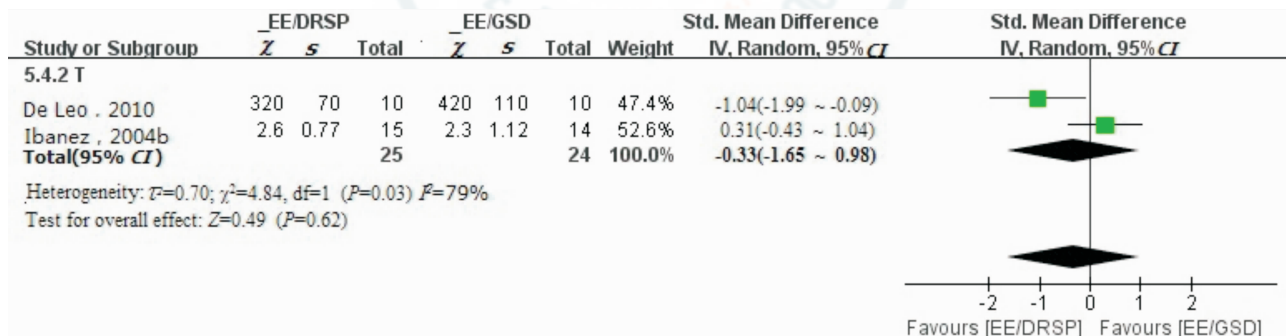


图8 屈螺酮炔雌醇与炔雌醇孕二烯酮对性激素结合球蛋白调节作用的 Meta 分析比较

Figure 8 Meta analysis: comparison of ethinyl estradiol drospirenone and ethinyl estradiol gestodene on sex hormone binding globulin

调节 PCOS 患者 FBG、FINS、G/I 及 HOMA-IR 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.4 屈螺酮炔雌醇与炔雌醇醋酸氯地孕酮治疗 PCOS 的研究 本组 2 篇文献报道屈螺酮炔雌醇(EE/DRSP)与炔雌醇醋酸氯地孕酮(EE/CMA)治疗 PCOS 的研究^[11,13],①临床指标:仅 1 项研究涉及^[15],其研究结果显示,治疗 3 个月时,二者对 PCOS 患者的体质量、BMI 及 FG 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 6 个月时,体质量及 BMI 改变比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但屈螺酮炔雌醇组患者的 FG 评分较炔雌醇醋酸氯地孕酮组显著降低[SMD =

-0.82, 95% CI (-1.36 ~ -0.29), $P=0.003$]。②内分泌指标:治疗 3 个月时,屈螺酮炔雌醇较炔雌醇醋酸氯地孕酮降低 PCOS 患者的 T、A 水平显著,差异有统计学意义($P=0.01$)。二者对于 PCOS 患者的 T、A 的调节作用的 Meta 分析结果显示,均不存在异质性($I^2=0$, $P=0.69$; $I^2=0$, $P=0.99$) (图 5,6),屈螺酮炔雌醇较炔雌醇醋酸氯地孕酮可显著增加 SHGB 水平,差异有统计学意义 [SMD = 0.73, 95% CI (0.21~1.24), $P=0.06$],但是研究间异质性较大 ($I^2=96\%$, $P=0.00001$),对于调整 FAI、DHEAS 的作用二者疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

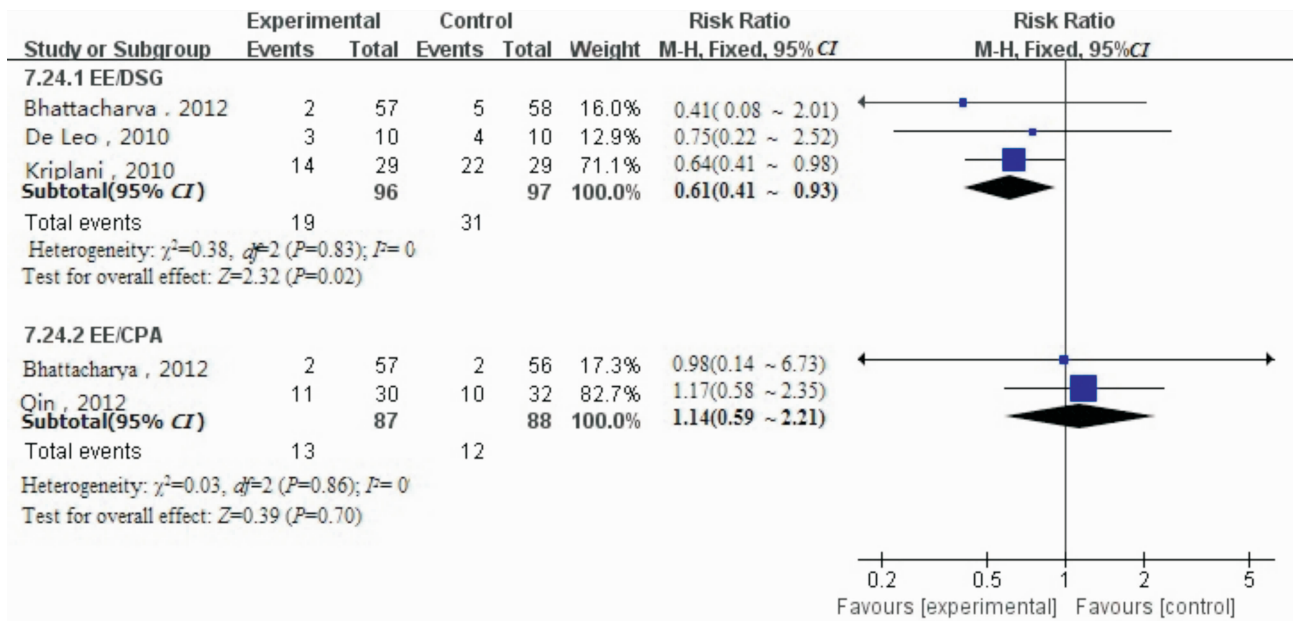


图9 屈螺酮炔雌醇与炔雌醇去氧孕烯/醋酸环丙孕酮治疗 PCOS 的不良反应发生情况比较

Figure 9 Comparison of ethinyl estradiol drospirenone with ethinylestradiol desogestrel and ethinylestradiol cyproterone acetate on side effects

治疗 6 个月时,仅 1 项研究显示屈螺酮炔雌醇优于炔雌醇醋酸氯地孕酮,可显著降低 PCOS 患者的 T、A 水平,差异均有统计学意义($P=0.004, 0.0001$);但对于 SHGB、FAI 的调节作用二者疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$)^[11]。③代谢指标:本组纳入文献中未报道。

2.3.5 屈螺酮炔雌醇与炔雌醇孕二烯酮治疗 PCOS 的研究 本组 2 篇文献涉及屈螺酮炔雌醇(EE/DRSP)与炔雌醇孕二烯酮(EE/GSD)治疗 PCOS 的研究^[13,15],其①临床指标:二者对 PCOS 患者的 BMI、FG 评分的改善作用比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。②内分泌指标:Meta 分析显示,二者均能降低 T 水平与升高 SHGB 水平,但差异均无统计学意义[SMD = -0.33, 95% CI (-1.65 ~ 0.98), $P=0.62$; SMD = 1.54, 95% CI (-2.96 ~ 6.05), $P=0.50$],且研究间异质性较大($I^2=79\%$, $P=0.03$; $I^2=96\%$, $P<0.00001$) (图 7, 8)。屈螺酮炔雌醇降低 Ft 的疗效优于炔雌醇孕二烯酮,且差异有统计学意义[SMD = -1.01, 95% CI (-1.95 ~ -0.06), $P=0.04$]。但二者对 A、DHEAS 的调节作用比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。③代谢指标:仅一个研究涉及^[15],研究结果显示,二者对 HDL、LDL、TG、FG 及 FINS 的调节作用比较,差异亦无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.6 不良反应 本组 5 篇文献涉及对治疗 PCOS 的不良反应研究报道。治疗导致的不良反应包括恶心、呕吐、眩晕、头痛、血压升高、乳房胀痛、腹胀、阴道不规则流血及脚痛等。Ozdemir 等^[14] 研究中仅报道屈

螺酮炔雌醇组治疗后,3 例 PCOS 患者出现不规则阴道流血,2 例头痛,1 例脚痛,1 例乳房胀痛,而甲羟孕酮组无上述不良反应。屈螺酮炔雌醇与炔雌醇去氧孕烯纳入的 3 个研究,均报道了治疗导致的不良反应情况,Meta 分析结果显示,屈螺酮炔雌醇治疗 PCOS 的不良反应发生率显著低于炔雌醇去氧孕烯,差异有统计学意义[RR = 0.61, 95% CI (0.41 ~ 0.93), $P=0.02$],研究间无异质性($I^2=0$, $P=0.83$) (图 9)。屈螺酮炔雌醇与炔雌醇醋酸环丙孕酮治疗 PCOS 纳入的 2 项研究均报道了不良反应发生率,Meta 分析无异质性($I^2=0$, $P=0.86$),结果显示,屈螺酮炔雌醇与醋酸环丙孕酮治疗 PCOS 的安全性比较,差异无统计学意义[RR = 1.14, 95% CI (0.59 ~ 2.21), $P=0.70$] (图 9)。屈螺酮炔雌醇与炔雌醇醋酸氯地孕酮的 2 项研究中,仅 De Leo 等^[13] 报道了治疗导致的不良反应,二者不良反应发生情况比较,差异无统计学意义[RR = 1.00, 95% CI (0.26 ~ 3.81), $P=1.00$]。Colonna 等^[11] 研究仅提及 PCOS 患者接受治疗后出现轻微不良反应,但未具体报道不良反应类型及例数,联系作者后未取得回应。本组涉及屈螺酮炔雌醇与炔雌醇孕二烯酮治疗 PCOS 的 2 项研究中,仅 De Leo 等^[13] 报道了不良反应,二者发生不良反应情况比较,差异无统计学意义[RR = 1.00, 95% CI (0.26 ~ 3.81), $P=1.00$]。Ibanez 等^[15] 的研究中未报道治疗导致的不良反应情况。

3 讨论

3.1 屈螺酮炔雌醇对比其他口服避孕药治疗疗效的统计分析结果

第4代新型口服避孕药屈螺酮炔雌醇,包含DRSP为甾体类17- α -螺内酯衍生物,具有强效孕激素样活性,抗盐皮质激素及抗雄激素药理学活性^[17]。MPA具有较强的孕激素作用及抗雌激素作用,较弱的雄激素样作用,多用于避孕及抗肿瘤,也用于治疗PCOS。DSG、GSD被认为具有较强的孕激素作用及较弱的雄激素样作用,而常用于PCOS治疗,醋酸环丙孕酮因具有较强的孕激素作用及抗雄激素作用,被推荐用于多毛、痤疮及PCOS治疗^[4]。

相较于MPA,屈螺酮炔雌醇能显著改善PCOS患者的多毛症状,内分泌紊乱症状,高雄激素血症,且对脂代谢具有保护作用,但可能升高FINS水平。本组因只纳入1项研究^[14],样本量有限,研究质量欠佳,尚需更多研究进一步论证。

屈螺酮炔雌醇与炔雌醇去氧孕烯均能显著改善PCOS患者的高雄激素血症,降低LH水平,但二者疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。屈螺酮炔雌醇对脂代谢的保护作用优于炔雌醇去氧孕烯,对糖脂代谢的影响二者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对T、SHGB进行Meta分析时,异质性较大,去除样本量最小的研究^[13]后分析异质性仍存在。对FBG、FINS的Meta分析结果显示存在异质性($I^2=47\%$, $P=0.17$; $I^2=78\%$, $P=0.03$),究其原因可能与研究人群的种族差异和各研究的方法学质量差异有关。

屈螺酮炔雌醇、醋酸环丙孕酮均能改善PCOS患者的多毛、痤疮,高雄激素血症,内分泌紊乱情况,二者疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。屈螺酮炔雌醇对脂代谢的保护作用优于醋酸环丙孕酮,且差异有统计学意义($P<0.05$),而对糖代谢的影响比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。二者对PCOS患者的WHR、T的作用进行Meta分析结果显示存在异质性($I^2=45\%$, $P=0.18$; $I^2=72\%$, $P=0.02$),究其原因可能与种族有关。1项关于印度人群的研究^[10]与1项关于中国人群的研究^[16]得出相似的结论,究其原因也可能与纳入研究的方法学质量差异有关。

相较于醋酸氯地孕酮治疗PCOS,Meta分析结果显示,屈螺酮炔雌醇可显著改善患者的高雄激素状态,长期应用可显著改善多毛症状,但对SHGB行Meta分析结果显示有异质性($I^2=96\%$, $P=0.00001$)。究其原因可能与两组样本量差距较大有关。本组纳入的2项研究报道的结局指标重叠较少,仅T、SHGB及A

等指标可进行Meta分析。此2项研究均未报道糖、脂代谢相关指标,缺乏二者对糖脂代谢影响的数据。因此,目前所得出的屈螺酮炔雌醇与醋酸氯地孕酮治疗PCOS的相关结论仍需更多证据支持。

相较于炔雌醇孕二烯酮治疗PCOS,屈螺酮炔雌醇可显著改善患者的高雄激素血症,但在糖脂代谢及临床症状改善方面,二者疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究纳入的2项研究报道的结局指标重叠较少,仅T、SHGB可行Meta分析,但异质性均较大($I^2=79\%$, $P=0.03$; $I^2=96\%$, $P<0.00001$)。究其原因可能与此2项研究的样本量均较小,治疗时间、共同干预措施、种族存在差异等有关。屈螺酮炔雌醇与炔雌醇孕二烯酮治疗PCOS的其他指标,仅纳入1项研究,且样本量小,所得出的结论仍需更多证据支持。

口服避孕药的不良反应主要包括恶心、呕吐、眩晕、头痛、血压升高、乳房胀痛及腹胀等。本研究Meta分析结果显示,屈螺酮炔雌醇安全性优于炔雌醇去氧孕烯,差异有统计学意义($P<0.05$),但与其他几种避孕药的不良反应率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。除炔雌醇去氧孕烯组外,其他组研究中纳入研究对象均较少,多数仅纳入1项研究,仍需要更多证据支持。本组3项研究未报到不良反应^[11,14-15],可能存在选择性报道偏倚。

3.2 纳入研究的局限性

本研究纳入的7个研究(7篇文献),无高质量研究,均存在研究方法学上的缺陷。其中,2个研究未明确随机方法,6个研究无分配隐藏,5个研究无盲法,从而可能存在选择性偏倚。7个研究均存在失访、退出,仅4个研究进行ITT分析,可能存在报道偏倚。本组7个研究所测量的指标不一,难以合并分析,可能存在报道偏倚。各研究样本量差异较大,其中多为小样本研究;大部分研究均详细报道了不良反应,仅个别研究无详细报,可能存在报道偏倚,也可能因为样本量小而未出现不良反应。本组7个研究间纳入个体的种族差异较大,合并分析存在较大异质性。本组7篇文献仅包含中、英文文献,缺少其他语种文献,可能存在语言偏倚。各个研究亦未对纳入对象按照肥胖、高雄激素血症、胰岛素抵抗程度分层分析。

3.3 本系统评价局限性

本系统评价纳入研究样本量小,种族差异大,纳入研究较少,不同研究间测量指标差异较大,不全面,无法全面评估疗效。

3.4 本系统评价的普遍意义和对未来的提示

本系统评价结果显示,屈螺酮炔雌醇对改善

PCOS患者的高雄激素血症疗效优于其他口服避孕药,对脂代谢有保护作用,对糖代谢影响甚小,且安全性与其他口服避孕药相当。该药适用于PCOS患者治疗及高雄激素血症治疗,使用过程应注意监测不良反应。本系统评价本身亦存在很多局限,仍需要更多大样本、设计实施规范的、测量指标全面,而且能针对肥胖、高雄激素血症程度、胰岛素抵抗程度分层的RCT进行补充论证。

4 结论

屈螺酮炔雌醇对于改善PCOS患者的高雄激素血症疗效优于其他口服避孕药,对脂代谢有保护作用,对糖代谢影响甚小,且安全性与其他口服避孕药相当。

参 考 文 献

- Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(6): 1897-1899.
- Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan [J]. *BMC Med*, 2010, 8(1): 41.
- Teede HJ, Meyer C, Norman RJ. Insulin-sensitizers in the treatment of polycystic ovary syndrome [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6(14): 2419-2427.
- Creatas G, Koliopoulos C, Mastorakos G. Combined oral contraceptive treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. Lipid profile [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 900(3): 245-252.
- Vrbikova J, Cifkova R, Jirkovska A, *et al*. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(5): 980-984.
- Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma [J]. *Lancet*, 2003, 361(9371): 1810-1812.
- Kim JY, Song H, Kim H, *et al*. Transcriptional profiling with a pathway-oriented analysis identifies dysregulated molecular phenotypes in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4): 1416-1426.
- 赵红利, 张仕田, 杨军, 等. 屈螺酮炔雌醇与其他口服避孕药治疗多囊卵巢综合征的系统评价 [J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志: 电子版*, 2014, 10(3): 333-342.
- Rotterdam, ESHRE/ASRM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Human Reproduction*, 2004, 19(1): 41-47.
- Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, *et al*. Comparison of effects of 3 mg drospirenone plus 20 µg ethinyl estradiol alone or combined with metformin or cyproterone acetate on classic metabolic cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(5): 1793-1798.
- Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(4): 1053-1059.
- Colonna L, Pacifico V, Lello S, *et al*. Skin improvement with two different oestrogestins in patients affected by acne and polycystic ovary syndrome: clinical and instrumental evaluation [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, 26(11): 1364-1371.
- Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, *et al*. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone *vs*. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Contraception*, 2010, 82(2): 139-146.
- De Leo V, Di Sabatino A, Musacchio MC, *et al*. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Contraception*, 2010, 82(3): 276-280.
- Ozdemir S, Gorkemli H, Gezginc K, *et al*. Clinical and metabolic effects of medroxyprogesterone acetate and ethinyl estradiol plus drospirenone in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2008, 103(1): 44-49.
- Ibanez L, De Zegher F. Flutamide-metformin plus an oral contraceptive (OC) for young women with polycystic ovary syndrome: switch from third- to fourth-generation OC reduces body adiposity [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(8): 1725-1727.
- Qin YQ, Jiang FY, Huang KL, *et al*. Yasmin *vs*. Diane-35 for polycystic ovarian syndrome [J]. *Marten Child Healthy Care China*, 2012, 27(13): 1944-1947.
- Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen [J]. *Contraception*, 2000, 62(1): 29-38.

(收稿日期:2014-01-30 修回日期:2014-03-30)