

健脾补肾方联合二甲双胍对肥胖型多囊卵巢综合征患者 内分泌及生化指标的影响

翟军^{1,2}, 孙莹璞^{1*}

(1. 郑州大学第一附属医院, 郑州 450052; 2. 郑州人民医院妇产科, 郑州 450002)

[摘要] 目的: 观察健脾补肾方联合二甲双胍对肥胖型多囊卵巢综合征患者内分泌、生化指标的影响。方法: 24 例肥胖多囊卵巢综合征(PCOS)患者应用二甲双胍 500 mg/次, 3 次/d, 同时口服健脾补肾方每日 1 剂, 早晚分服, 共 3 月; 20 例肥胖 PCOS 患者单用二甲双胍 500 mg/次, 3 次/d, 连续 3 个月。比较治疗前后临床症状, 内分泌和生化指标的改变。结果: 治疗后中西医结合组中 14 例患者恢复了月经, 西药组中 11 例患者恢复了月经。2 组患者治疗前后腰臀比(WHR)、促黄体生成素(LH)、雄激素(T)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素曲线下面积(IAUC)明显降低, ISI 明显的提高, 有显著性差异($P < 0.05$)。在血脂改善方面, 中西医结合组患者治疗后, 甘油三酯, 低密度脂蛋白, 载脂蛋白 B 均明显下降($P < 0.05 \sim P < 0.01$); 二甲双胍组患者血脂无明显改变。结论: 健脾补肾方联合二甲双胍可明显降低肥胖型多囊卵巢综合征患者 LH, T 水平, 提高胰岛素的敏感性, 降低血脂水平, 减少二甲双胍副作用, 提高患者依从性, 尤其是对血脂的改善明显优于单用二甲双胍组。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 二甲双胍; 健脾补肾方

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)08-0247-03

Efficacy of Jianpi Bushen Recipe joint Metformin in Endocrine and Biochemical Features of Obese PCOS Patients

ZHAI Jun^{1,2}, SUN Ying-pu^{1*}

(1. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China;

2. Zhengzhou Peoples' Hospital, Zhengzhou 450003, China)

[Abstract] **Objective:** The aim of our study is to assess the effects of Jianpi Bushen recipe joint metformin in endocrine and biochemical features of Obese polycysticovariansyndrome (PCOS) patients. **Method:** Twenty-four obese PCOS patients were administrated metformin 500 mg three times daily joint Jianpi Bushen recipe one dose of medicine every day, morning and evening hours service for three months. Twenty obese PCOS patients were administrated metformin 500 mg three times for three months only. Baseline characteristics were assessed initially and 3 months after treatment in two groups. **Result:** Fourteen patients achieved regular menstrual periods in integrative medicine group and eleven patients in Metformin group, a significant reduction occurred in waist-hip ratio(WHR), luteinizing hormone(LH), androgen(T), FINS, IAUC, triglyceride(TG), low density lipoprotein(LDL-c), ApoB ($P < 0.05 \sim P < 0.01$) and a significant increasing occurred in ISI ($P < 0.01$) in integrative medicine group. In metformin group, a significant reduction occurred in WHR, LH, T, FINS, IAUC, ApoB ($P \leq 0.05 \sim < 0.01$) and ISI increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** Three months of Jianpi Bushen recipe joint metformin can reduce LH and T levels, increase insulin sensitivity and reduce the side effects of metformin, especially It was superior in improving lipid metabolism than Metformin therapy in obese PCOS patients.

[Key words] polycystic ovary syndrome; metformin; Jianpi Bushen recipe

[收稿日期] 20101214(011)

[第一作者] 翟军, 在读博士, 副主任医师; 研究方向: 生殖内分泌, Tel: 13838292725, E-mail: liuguangwei1975@163.com

[通讯作者] * 孙莹璞, 博士生导师, 教授, 研究方向: 生殖医学, E-mail: syp2008@vip.sina.com

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是女性最常见的内分泌疾病,以高雄激素、持续无排卵及胰岛素抵抗为基本特征,约占育龄妇女的 6.6% ~ 6.8% [1]。近年应用胰岛素增敏剂二甲双胍治疗肥胖型 PCOS 患者研究较多,但疗效尚未得到肯定,且长期应用胃肠道副作用明显。本文通过分析二甲双胍联合中药健脾补肾方对肥胖 PCOS 患者的治疗前后内分泌、生化指标及临床症状的改变,观察中西医结合方法对肥胖型 PCOS 的疗效。

1 材料

1.1 一般资料 2008 年 6 月至 2009 年 6 月就诊本院妇科门诊的肥胖型 PCOS 患者 44 例,年龄 15 ~ 38 岁,平均 (28.35 ± 3.15) 岁,月经失调的年限为 0.5 ~ 19 年。月经稀发 26 例,闭经 18 例。按就诊顺序随机随机分为中西医结合治疗组 (A 组) 24 例及西药组 (B 组) 20 例。

1.2 诊断标准 西医诊断采用 2003 年鹿特丹会议制订的诊断标准:①稀发排卵或无排卵;②临床和/或生化检查高雄激素表现高雄激素血症;③超声检查卵巢多囊改变。3 项中符合任何 2 项,并除外其他引起高雄激素血症的疾病者。中医诊断标准月经失调和不孕诊断参照国家中医药管理局 1994 年 6 月发布的《中医病症诊断疗效标准》[2]。

2 方法

2.1 用药方法 2 组患者于月经或撤退性出血 2 ~ 5 d,口服二甲双胍,500 mg/次,3 次/d,共 3 月;中西医结合组同时服用健脾补肾方(生黄芪 20 g,茯苓 15 g,菟丝子 15 g,仙灵脾 15 g,肉苁蓉 30 g,赤芍 20 g,当归 20 g 等组成),由河南中医学院第一附属医院制剂室统一配制成 150 mL 浓煎剂,每日 2 次,每次 150 mL,早晚分服,共 3 月。

2.2 观察指标 ①一般指标:记录治疗前后月经情

况、基础体温 (BBT)、体重指数 (BMI) 和腰臀比 (WHR),同时观察药物的副反应。②血清学指标:于月经周期的第 2 ~ 5 天,闭经患者 B 超检查无优势卵泡时采集标本。测定血糖 (FSG)、空腹胰岛素 (FINS)、促卵泡素 (FSH)、促黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E₂)、睾酮 (T)、泌乳素 (PRL)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL-c)、高密度脂蛋白 (HDL-c)、载脂蛋白-A (ApoA)、载脂蛋白-B (ApoB)、肝、肾功能。胰岛素曲线下面积 (IAUC) 为 0.25 × 0 min 值 + 0.75 × 60 min 值 + 0.5 × 120 min 值。胰岛素敏感指数 (ISI) = 1/空腹血糖 (mmol · L⁻¹) × 空腹胰岛素 (U · L⁻¹) [3]。

2.3 统计学方法 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 11.5 进行统计学分析。计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为有显著性差异。

3 结果

3.1 一般情况 44 例 PCOS 患者中,1 例服药后出现皮疹改用其他方法,1 例失访。4 例因在治疗中妊娠停药,共 38 例完成了 3 个月的治疗。中西医结合组患者中,恢复规律月经 14 例 (60.87%),有排卵 12 例 (52.17%),妊娠 2 例 (6.67%);西药组 19 例中,恢复规律月经 11 例 (57.89%),有排卵 10 例 (52.63%),妊娠 2 例 (10.53%),2 组患者恢复规律月经、恢复排卵及妊娠方面均无明显差异。中西医结合组患者中有 3 例出现了恶心、纳差、胃脘不适等副作用 (14.2%),西药组 8 例出现了胃肠道副作用 (47.1%),两组间有显著性差异 (*P* < 0.05)。

3.2 2 组患者治疗前后临床症状、生殖激素、血糖、胰岛素的比较 (表 1) 中西医结合组患者经 3 个月的治疗后, BMI, WHR, LH, T, FINS, IAUC 均较治疗前有明显的下降 (*P* < 0.05 ~ *P* < 0.01), ISI 明显上升 (*P* < 0.05)。在西药组中 WHR, LH, T, FINS,

表 1 2 组治疗前后临床症状、生殖激素、血糖、胰岛素的比较 ($\bar{x} \pm s$)

类别	A 组 (n = 21)		B 组 (n = 17)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BIM/(kg · m ⁻²)	30.28 ± 3.80	28.78 ± 3.43 ²⁾	31.26 ± 3.13	30.76 ± 3.36
WHR	0.880 ± 0.052 3	0.869 ± 0.0504 ¹⁾	0.847 ± 0.042	0.824 ± 0.043 ⁴⁾
FSH (pmol · L ⁻¹)	5.20 ± 2.05	4.47 ± 1.64	5.530 ± 1.680	5.223 ± 1.433
LH (pmol · L ⁻¹)	8.17 ± 4.39	6.24 ± 4.65 ¹⁾	8.13 ± 3.39	8.48 ± 5.30 ³⁾
E ₂ (pmol · L ⁻¹)	68.92 ± 38.95	57.54 ± 35.76	64.46 ± 35.78	66.10 ± 25.75
T (nmol · L ⁻¹)	78.07 ± 33.02	64.36 ± 27.63 ¹⁾	77.45 ± 31.46	69.41 ± 17.12 ³⁾
FPG (mmol · L ⁻¹)	5.34 ± 0.51	5.15 ± 0.84	5.20 ± 0.516	5.03 ± 0.421
FINS (mU · L ⁻¹)	25.67 ± 12.70	20.23 ± 9.89 ¹⁾	24.19 ± 12.54	23.83 ± 10.56 ³⁾
IAUC (mU · L ⁻¹)	238.53 ± 100.74	183.06 ± 96.74 ²⁾	236.43 ± 107.96	155.79 ± 100.5 ³⁾
ISI	0.010 ± 0.007	0.013 ± 0.007 ¹⁾	0.012 ± 0.017	0.023 ± 0.016 ³⁾

注:与 A 组治疗前比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01;与 B 组治疗前比较³⁾ *P* < 0.05, ⁴⁾ *P* < 0.01 (表 2 同)。

IAUC有明显的下降($P < 0.05 \sim P < 0.01$), ISI明显上升($P < 0.05$), 而 BMI, FSH, E_2 , FSG 治疗前后无明显改变。

3.3 2组患者治疗前后血脂的比较(表2) 由上表

表2 两组治疗前后血脂的比较($\bar{x} \pm s$)

类别	A组(n=21)		B组(n=17)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TG($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.92 ± 1.40	1.22 ± 0.60 ¹⁾	1.993 ± 0.810	1.948 ± 0.617
TCH($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.39 ± 0.65	3.83 ± 0.676 ¹⁾	4.23 ± 0.606	3.92 ± 0.612
HDL-c($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.30 ± 0.234	1.26 ± 0.251	1.35 ± 0.276	2.49 ± 0.255
LDL-c($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.39 ± 0.79	2.05 ± 0.548 ¹⁾	2.49 ± 0.772	2.18 ± 0.497
ApoA($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.35 ± 0.451	1.42 ± 0.851	1.29 ± 0.407	1.73 ± 0.946
ApoB($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.800 ± 0.194	0.701 ± 0.183 ²⁾	0.794 ± 0.168	0.510 ± 0.127 ³⁾

4 讨论

PCOS主要是由于内分泌功能紊乱造成排卵功能障碍,导致月经紊乱和不孕。研究提示在PCOS患者中,肥胖者占50%以上,且多表现为中心性肥胖常并发胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗及由此引起的高胰岛素血症是PCOS的发病环节之一,研究表明二甲双胍可能通过多种途径,打断了PCOS的内分泌环境的恶性循环链,纠正高胰岛素和高雄激素的内环境对排卵的抑制,促进了卵巢排卵功能^[4-6],但其长期疗效尚不肯定,长期应用存在着胃肠道副作用。多囊卵巢综合征中医学无明确的命名,多属中医“经量少”、“闭经”、“不孕”等范畴。中医理论认为肥胖者多痰湿,而肥胖者合并闭经和不孕其病因病机主要是脾虚痰湿及肾虚。正如《妇人归》记载“经候不调,病皆在脾肾经”。基于上述理论,我们通过运用健脾补肾方联合二甲双胍治疗PCOS取得了满意的疗效。健脾补肾方由生黄芪,茯苓,菟丝子,仙灵脾,肉苁蓉,赤芍等组成,其中生黄芪,茯苓健脾益气为君,提高机体免疫功能,菟丝子、肉苁蓉、仙灵脾补肾调经促排卵为臣,用赤芍,当归活血利水化痰为佐使,全方共奏健脾补肾,活血化瘀,调节冲任之功。

本研究提示无论是西药还是中西医结合组经治疗后,都显示了较好的月经恢复率及排卵率,排卵型月经和妊娠意味着卵巢功能的恢复,生殖功能的提高,并可降低患者子宫内膜过度增生和子宫内膜癌的长期风险,但中西医结合治疗组可明显的减轻患者长期应用二甲双胍的胃肠道副作用,提高了患者的依从性。PCOS患者常存在脂代谢的异常,特别是肥胖患者,主要表现为外周血中TG及LDL水平的上升,相关分析表明ISI与TCH, TG, FFA显著负相

可知,在中西医结合组中TG, TCH, LDL-c, ApoB明显下降($P < 0.05$), HDL-c, ApoA无明显改变。西药组患者中, ApoB明显下降($P < 0.01$), TG, TCH, HDL-c, LDL-c, ApoA无明显改变。

关,与HDL-c呈正相关,提示IR、高胰岛素血症是PCOS血脂异常的重要原因。本研究显示经过3个月的中西医结合治疗后, TG, TCH, LDL-c, ApoB明显下降($P < 0.05$)。而在二甲双胍治疗组患者中,只有ApoB明显下降($P < 0.01$), 而TG, TCH, HDL-c, LDL-c, ApoA无明显改变($P > 0.05$), 这进一步提示健脾补肾方可能通过提高患者血脂代谢能力,改善内分泌及血脂异常状态,促进下丘脑-垂体-卵巢轴功能,达到促进卵巢排卵功能,证明健脾补肾方联合二甲双胍治疗多卵巢综合征疗效可靠,具有良好的应用前景。

[参考文献]

- [1] Evanthia Diamanti-Kandaraki E, Christakou C D, Kandaraki E. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome [J]. Eur J Endocrinol, 2010, 162(2):193.
- [2] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994:59.
- [3] 郑建淮, 曹缙孙, 陈晓燕, 等. 胰岛素增敏剂治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗临床疗效观察[J]. 生殖医学杂志, 2003, 12(1):3.
- [4] Cheang K I, Huszar J M, Best A M, et al. Long-term effect of metformin on metabolic parameters in the polycystic ovary syndrome [J]. Diab Vasc Dis Res, 2009, 6(2):110.
- [5] Vincenzo D L, Ant oniola M, Raoul O, et al. Effect of metformin on insulin2 like growth factor (IGF) I and IGF2 binding protein I in polycysticovary syndrome [J]. J Clinical Endocrinol Metabolism, 2000, 85(4):1598.
- [6] Palomba S, Falbo A, Russo T, et al. Systemic and local effects of metformin administration in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): relationship to the ovulatory response [J]. Hum Reprod, 2010, 25(4):1005.

[责任编辑 邹晓翠]