

二甲双胍对多囊卵巢综合征患者内分泌功能的影响

花冠杰(广西壮族自治区河池市人民医院内分泌科 547000)

【摘要】 目的 探讨二甲双胍对多囊卵巢综合征(PCOS)合并胰岛素抵抗(IR)患者内分泌的影响。**方法** PCOS合并IR患者50例于自然月经或撤退性出血第2天开始服用二甲双胍12周,观察治疗前后血清促卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)、睾酮、雌二醇、雄烯二酮、性激素结合蛋白(SHBG)浓度、胰岛素(INS)水平以及血糖的变化。**结果** 治疗后患者各时相INS水平显著下降,差异有统计学意义($P<0.01$);患者血清LH、LH/FSH比值、睾酮和雄烯二酮水平均显著下降,差异有统计学意义($P<0.01$);SHBG水平显著升高,差异也有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 二甲双胍通过改善IR降低INS水平,改善患者临床症状和内分泌指标,使PCOS患者异常的血激素相得到明显改善。

【关键词】 二甲双胍; 多囊卵巢综合征; 内分泌; 胰岛素抗药性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.02.004 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)02-0135-02

Effect of metformin on endocrine function in patents with polycystic ovary syndrome HUA Guan-jie (Department of Endocrinology, Hechi People's Hospital, Hechi, Guangxi 547000, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of metformin on the endocrine function on the patients with polycystic ovary syndrome(PCOS) complicating with insulin resistance. **Methods** 50 patients with polycystic ovary syndrome complicating with insulin resistance began to taking metformin on 2 d of the natural menstruation or withdrawal bleeding for 12 weeks. Before and after treatment, serum luteinizing hormone(LH), follicle-stimulating hormone(FSH), estradiol (E2), testosterone (T), androstenedione (A), sex hormone binding globulin(SHBG), insulin and glucose concentrations were determined. **Results** After treatment, serum insulin levels were decreased significantly with statistical difference ($P<0.01$). The serum LH, T, A concentrations and the ratio LH/FSH were decreased, showing statistical difference ($P<0.01$). The SHBG levels were increased significantly with statistical difference ($P<0.01$). **Conclusion** Metformin could improve abnormal insulinemia obviously by improving insulin resistance, reducing insulin level, improving clinical symptoms and endocrine indexes in the patients with PCOS.

【Key words】 metformin; polycystic ovary syndrome; endocrine; insulin resistance

二甲双胍是治疗2型糖尿病的双胍类口服降糖药,随着英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)结果的公布,二甲双胍作为治疗2型糖尿病的一线用药地位迅速得以确立。该药与胰岛素(INS)和磺脲类相比,对超重糖尿病患者可强化血糖控制且不增加低血糖的发生,亦不增加体质量,并进一步降低大小血管并发症的发生,对其非降糖作用机制的深入研究和临床应用日益广泛。目前二甲双胍已被认为是INS增敏剂之一。胰岛素抵抗(IR)存在于很多内分泌疾病,并被认为是X综合征(包括糖尿病、肥胖、动脉粥样硬化、高脂血症、高血压在内的一组症候群)的主要缺陷。二甲双胍改善IR,对血脂、血压、肥胖、血小板、纤溶系统的有益作用进一步得以肯定。临床上除用于治疗包括2型糖尿病在内的代谢综合征外,还用于治疗多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)、假性黑棘皮病等。PCOS是最常见的妇科内分泌疾病,发病率在育龄妇女中约占5%~10%,其特征为慢性无排卵、黄体生成素(LH)水平升高、高雄激素血症^[1]。近年来越来越多的研究表明,IR在PCOS发病中起着关键的作用^[2-3],PCOS患者无论肥胖与否都存在不同程度的INS拮抗。为此,本研究试图应用抗胰岛素药物二甲双胍治疗PCOS,探讨其对改善内分泌及血激素相指标的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选择2008年1月至2009年12月在本

院妇科内分泌门诊就诊的PCOS合并IR患者50例,年龄24~35岁。PCOS的诊断采用2003年欧洲人类生殖和胚胎与美国生殖医学会(ESHRE/ASRM)鹿特丹会议制定的诊断标准^[4]:(1)临床表现为月经稀发、闭经或无排卵性功血;(2)LH/促卵泡生成素(FSH) >2 和(或)血睾酮大于2.6 nmol/L;(3)B超检查单侧或双侧卵巢小卵泡(直径2~8 mm)数大于或等于10个;(4)INS释放试验:空腹INS >16.15 mU/L,餐后1 h(服75 g葡萄糖)INS >109.8 mU/L,餐后2 h INS >89.0 mU/L。上述4条中符合2条,并且排除了先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、分泌雄激素肿瘤。采用IR指数(HOMA-IR)评估IR: $HOMA-IR = FINS \times \text{空腹血糖}(FPG) / 22.5$ 。IR的标准: $MOMA-IR > 3.5$ 。所有不孕者均排除输卵管因素及男性因素不孕,所有受试者肝、肾功能均正常,且进入本研究前3个月内未进行其他治疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 在自然月经或撤退性出血第2天开始,每天口服二甲双胍(商品名美迪康)250 mg,每天3次,共3个月。

1.2.2 观察指标 (1)血清FSH、LH、睾酮、雌二醇、雄烯二酮及性激素结合蛋白(SHBG)浓度;(2)治疗前后患者口服葡萄糖耐量试验和胰岛素释放试验:受试者空腹12 h后,于晨晨9:00服75 g葡萄糖,分别于空腹和服糖后30、60、120 min抽血,测定血糖和INS浓度。

1.3 统计学方法 采用SPSS15.0软件进行统计学分析。测

定结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 用药前后 PCOS 患者各时相血糖和 INS 变化 治疗前后 PCOS 患者各时相 INS 水平均显著降低, 差异有统计学意

义($P < 0.01$), 而各时相血糖变化不明显。结果见表 1。
2.2 治疗前后性激素水平变化 用药后 PCOS 患者 LH、LH/FSH、睾酮、雄烯二酮及 INS 水平显著下降, SHBG 水平显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。用药前后 FSH、雌二醇和血糖水平变化不明显。结果见表 2。

表 1 治疗前后各时相 INS 和血糖比较

时间	n	INS(mU/L)			血糖(mmol/L)		
		0 min	60 min	120 min	0 min	60 min	120 min
治疗前	50	16.3±9.5	117.6±46.0	98.3±37.9	5.4±1.2	7.4±1.9	6.0±1.4
治疗后	50	11.9±7.0	88.3±21.5	70.2±11.7	5.1±0.7	6.6±1.4	5.1±1.8

表 2 PCOS 患者用药前后各项指标变化

时间	n	LH (U/L)	FSH (U/L)	LH/FSH	雌二醇 (nmol/L)	睾酮 (nmol/L)	雄烯二酮 (nmol/L)	SHBG (nmol/L)
用药前	50	15.1±2.0	6.3±1.2	2.5±0.4	113.2±30.1	2.3±0.7	10.8±2.4	29.1±4.5
用药后	50	4.4±0.9	5.0±1.2	0.7±0.2	91.3±30.2	0.9±0.2	5.3±1.7	87.9±4.3

3 讨 论

3.1 IR IR 是机体外周组织对 INS 敏感性降低, 使 INS 生物学作用减弱, 通常表现为对糖代谢的效应下降, 即 INS 在生理水平时, 器官、组织、细胞吸收利用葡萄糖的效能低于正常。由于葡萄糖不能得到充分利用, 血糖升高, 引起 INS 分泌代偿增加, 形成高 INS 血症。近年来, 人们逐渐发现 IR 及继发高胰岛素血症在 PCOS 发病中起着重要作用。IR 可发生于 65% 的肥胖及 20% 正常体质量的 PCOS 患者^[5]。华西医科大学附一院糖尿病研究室将 INS 释放试验用于评估 IR, 本研究将此方法用于诊断 IR, 结果表明, PCOS 患者中有 66% 存在 IR, 与张翠莲等^[6]采用 HOMA-IR 评估 PCOS 患者中 IR 的发生率为 61.5% 相符。

3.2 二甲双胍与 IR 二甲双胍在受体后水平提高胰岛素的敏感性, 降低 IR 和高 INS 血症表现为用药后空腹 INS 水平下降及口服葡萄糖耐量试验 INS 曲线下面积减少。二甲双胍对 IR 的作用机制可能与下列因素有关。

3.2.1 抑制纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1) HepG2 细胞 PAI-1 合成对 INS 刺激的反应性增强是导致 PAI-1 活性升高的主要原因。一定浓度的二甲双胍可在 mRNA 水平抑制 PAI-1 的合成。而且二甲双胍能直接抑制人离体脂肪组织中的 PAI-1, 减轻 IR。

3.2.2 增强 INS 信号转导 二甲双胍对 INS 信号转导的作用是其治疗 IR 的主要分子机制。二甲双胍可以促进骨骼肌中 GLUT-4 基因表达, 促进 INS 信号传递, 这也是提高 INS 敏感性的原因之一。二甲双胍能快速增强人肝脏的 INS 受体活性, 并优先通过 INS 受体底物-2(IRS-2)增强信号, 还可增加 GLUT-1 的置换来增加糖摄取。实验显示, 二甲双胍可直接与 INS 受体结合和(或)与 INS 信号转导早期有关的某一成分结合, 对人正常细胞和经胆固醇处理的肝肿瘤细胞 INS 受体信号进行调控。

3.2.3 减少游离脂肪酸(FFA)从脂肪细胞中释出 高水平的 FFA 一方面通过葡萄糖-脂肪酸循环干扰肌肉对 INS 的敏感性, 另一方面通过其在肝脏的 β 氧化途径刺激糖异生, 降低肝脏对 INS 的灭活能力, 尚能直接刺激胰岛 β 细胞分泌 INS, 形成高胰岛素血症和 IR。二甲双胍通过减少 FFA 从脂肪细胞

中游离出来抑制肝糖产生, 并间接提高外周血 INS 敏感性, 改善内皮功能。

3.2.4 抑制浆细胞膜糖蛋白-1(PC-1) PC-1 属 2 型膜结合糖蛋白, 分布于体内多种细胞。在 IR 或 2 型糖尿病患者或动物中均发现 PC-1 的含量增高并伴 INS 受体酪氨酸激酶活性的下降及自动磷酸化作用的降低, 从而抑制了 INS 的作用, 导致 IR。其抑制作用位点可能位于受体或受体后。

3.3 二甲双胍治疗 PCOS 的药理机制 临床上尽管对 PCOS 的认识已久, 但其确切的病因和发病机制仍不清楚。研究表明, PCOS 最明显的特征是激素变化, 特别是促性腺激素分泌异常、高睾酮激素血症和 IR/高胰岛素血症。二甲双胍可以促进肠道对葡萄糖的吸收, 减少肝糖原异生, 促进糖的无氧酵解, 增加外周组织对葡萄糖的摄取及利用, 通过在受体后水平提高 INS 的敏感性, 从而降低因 IR 导致的代谢性高胰岛素血症。

3.4 二甲双胍对 PCOS 患者血糖的影响 许多研究表明, PCOS 患者存在不同程度的代谢异常, 主要表现为高胰岛素血症、糖耐量减低及血脂异常^[7-8], 其原因与 IR 有关。二甲双胍可抑制肝糖原异生, 促进外周组织对葡萄糖的摄取, 从而提高 INS 的敏感性, 改善 IR^[9]。本研究结果表明, 二甲双胍治疗 3 个月后, PCOS 患者各时相 INS 水平显著降低, 提示随着 IR 的改善, 高 INS 血症得到纠正。

3.5 二甲双胍对 PCOS 患者内分泌的影响 LH/FSH 升高、高雄激素血症和继发于 IR 的高胰岛素血症是 PCOS 常见的临床表现。LH/FSH 升高是下丘脑-垂体-卵巢轴调节功能异常所致, 高胰岛素血症是由 IR 引起, 而高雄激素血症则与 LH/FSH 升高及高 INS 血症有关。肥胖是 PCOS 常见的体征, 且多为男性肥胖(腰臀比大于 0.85)。男性肥胖是高胰岛素血症和高雄激素血症的高危因素。在本研究中, 二甲双胍治疗使 IR 改善, 血 INS 水平降低后, PCOS 患者血游离睾酮和雄烯二酮水平明显下降。研究发现高 INS 可增强卵巢 P450c17 α 羟化酶的活性^[10], 并降低肝脏 SHBG 的合成, 导致游离睾酮和雄烯二酮升高, 并使 SHBG 浓度下降^[11]。二甲双胍通过改善 IR, 降低 INS 水平, 还可直接作用于卵巢或间接作用于垂体的 INS 受体, 使 LH 分泌下降, 减少雄激素的产生^[12]。治疗后 SHBG 明显升高, 可能是 INS 下降直接引起的, 也可(下转第 139 页)