

思路与方法

多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗的
中医证型特征研究李娟¹ 吴婉婷² 宋金龙¹ 赖毛华¹ 刘华¹ 马红霞¹ 夏阳¹

(1 广州医科大学附属第一医院, 广州, 510120; 2 广州中医药大学, 广州, 510006)

摘要 目的:探讨多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)合并胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)各中医证型的分布规律及临床内分泌和糖脂代谢的特点。方法:选取2014年1月至2016年1月广州医科大学附属第一医院收治的PCOS合并IR患者78例并根据中医四诊分型,并选取同龄健康女性26例为对照,观察其一般情况及临床内分泌、代谢指标,包括年龄、身高、体重、腰围、臀围、空腹血糖、空腹胰岛素、总胆固醇(Cholesterol, CHOL)、三酰甘油(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(High Density Lipoproteins, HDL)、低密度脂蛋白(Low Density Lipoprotein, LDL)、载脂蛋白A1(Apolipoprotein A-1, ApoA-1)、载脂蛋白B(Apolipoprotein B, ApoB)、卵泡刺激激素(Follicle-stimulating Hormone, FSH)、黄体生成素(Luteinizing Hormone, LH)、泌乳素(Prolactin, PRL)、睾酮(Testosterone, T),比较各项指标的组间差异。结果:78例PCOS患者脾虚痰湿证52.56%,肾虚证23.08%,肝郁证24.36%。脾虚痰湿组的体质指数(Body Mass Index, BMI)、腰臀比(Waist-to-hip Ratio, WHR)、胰岛素稳态模型指数(Homeostasis Model of Assessment for Insulin Resistance Index, HOMA-IR)、LH/LH/FSH、T、CHOL、TG、HDL、LDL、APOA-1及APOB均显著高于正常对照组($P < 0.05$),肝郁气滞组WHR、HOMA-IR、LH/LH/FSH以及T均显著高于正常对照组($P < 0.05$),肾虚组HOMA-IR、LH/LH/FSH以及TG均显著高于正常对照组($P < 0.05$)。肾虚组和肝郁气滞组的BMI和WHR,以及肝郁气滞组的TG均显著低于脾虚痰湿组($P < 0.05$)。结论:PCOS脾虚痰湿证IR发生率高于肝郁气滞证和肾虚证,且脾虚痰湿证具有更明显的肥胖、内分泌及脂代谢紊乱。

关键词 多囊卵巢综合征;胰岛素抵抗;中医证型;特征

Study on Characteristics of Traditional Chinese Medicine Syndromes in Patients with
Polycystic Ovary Syndrome with Insulin Resistance

Li Juan¹, Wu Wanting², Song Jinlong¹, Lai Maohua¹, Liu Hua¹, Ma Hongxia¹, Xia Yang¹

(1 The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; 2 Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

Abstract Objective: To investigate the distribution rules of TCM Syndromes in polycystic ovary syndrome (PCOS) with insulin resistance and the characteristics of clinical endocrinology and glycolipid metabolism. **Methods:** A total of 78 PCOS patients with insulin resistance were grouped according to TCM syndrome type and 26 cases of healthy women of the same age were selected as control subjects. The general body condition, clinical endocrine and metabolic indices, including age, height, weight, waist circumference, hip circumference, fasting blood glucose, fasting insulin, total cholesterol (CHOL), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), apolipoprotein A-1 (ApoA-1), apolipoprotein B (ApoB), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL) and the testosterone (T) were observed and the differences of the parameters were compared between the groups. **Results:** The syndromes of patients with spleen deficiency and phlegm dampness, kidney deficiency, and liver qi stagnation accounted for 52.56%, 23.08%, and 24.36% respectively in the 78 cases of PCOS patients. Body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR), homeostasis model of assessment for insulin resistance index (HOMA-IR), LH, LH/FSH, T, CHOL, TG, HDL, LDL, APOA-1, and APOB of the spleen deficiency and phlegm dampness group were significantly higher than those of the normal control group ($P < 0.05$). WHR, HOMA-IR, LH, LH/FSH, and T of liver qi stagnation group were significantly higher than those of the normal control group ($P < 0.05$). HOMA-IR, LH, LH/FSH, and TG of kidney deficiency were significantly higher than those of the normal control group ($P < 0.05$). BMI and WHR of the kidney de-

基金项目:广州市医药卫生科技项目(20152A011018)——针对多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗患者胰岛素敏感性作用的前瞻性观察研究

作者简介:李娟(1985.05—),女,博士,主治医师,研究方向:中医妇科, E-mail:lijua@163.com

通信作者:夏阳(1968.03—),女,本科,主治医师,研究方向:中西医结合妇科, E-mail:18925063371@189.cn

iciency and liver qi stagnation group, and TG of liver qi stagnation group were significantly lower than those of the spleen deficiency and phlegm dampness group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The incidence of IR in spleen deficiency and phlegm dampness syndrome was higher than in the syndromes of kidney deficiency and liver qi stagnation for PCOS patients. Obesity and endocrine and lipid metabolism disorder in spleen deficiency and phlegm dampness syndrome were more obvious.

Key Words Polycystic ovarian syndrome; Insulin resistance; Characteristics; Traditional chinese medicine syndrome

中图分类号:R271.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.07.051

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)是现代妇产科的疑难疾病,不仅表现卵巢生殖障碍,而且有糖、脂代谢异常,病症覆盖妇女一生,是影响女性生殖健康和生命质量的重大疾病。其病因和发病机制尚不十分清楚,以高雄激素血症和高胰岛素血症为主要病理特征,其中胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)是其发病的中心环节和基本的致病基础^[1-2], 糖脂代谢紊乱是其基础病理改变。据调查,近 40% 患有 PCOS 的女性都有 IR 的表现^[3]。

中医学中虽然没有 PCOS 的病名,但根据其临床表现主要归属为“月经失调”“闭经”“不孕”等范畴。辨证论治是中医诊疗的基础,体现了中医学理论的特色。中医认为其病主要在脾、肾两脏,同时还涉及肝。本文将从 PCOSIR 各中医证型所表现的内分泌、糖脂代谢的特点进行探讨,旨在总结、归纳各证型 PCOSIR 的特点,为 PCOS 临床辨病和辨证相结合寻找规律,从而提高中医药防治 PCOSIR 的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2016 年 1 月于广州医科大学附属第一医院中西医结合妇科门诊就诊的 PCOS 合并 IR 患者 78 例,年龄 20~40 岁,平均年龄(27.67 ± 3.70)岁;另招募健康女性 26 例,年龄 20~38 岁,平均年龄(28.08 ± 5.25)岁。

1.2 诊断标准

1.2.1 PCOS 诊断标准 参照 2003 年修订的 Rotterdam 标准诊断 PCOS:具备以下 3 条中的 2 条,即可诊断为 PCOS,即 1) 月经稀发/闭经;和/或 2) 经阴道超声直径 ≤ 9 mm 的窦卵泡数量 > 12 个或卵巢体积 > 10 mL;和/或 3) 临床或生化高雄激素血症。月经稀发被定义为周期 > 35 d,或在过去的 1 年中月经来潮 < 8 次。闭经定义为 2 次经间隔时间 > 90 d。生化高雄的定义是睾酮(Testosterone, T) ≥ 60 ng/dL^[4];临床高雄激素血症的定义是 Ferriman-Gallwey (FG) 评分 ≥ 5 分^[5]。

1.2.2 IR 诊断标准 IR 通过胰岛素稳态模型指数

(Homeostasis Model of Assessment for Insulin Resistance Index, HOMA-IR) 来评价, $HOMA-IR = \text{空腹血糖} \times \text{空腹胰岛素} / 22.5$ 。其中 $HOMA-IR \geq 2.14$ 被认定为 IR^[6]。

1.2.3 中医证型诊断标准 参考《中医病证诊断疗效标准》^[7]中的有关标准并结合临床,将 PCOS 合并 IR 患者分为肾虚型、肝郁气滞型及脾虚痰湿型。

1.3 纳入标准 年龄 20~40 岁;符合以上诊断标准;签署知情同意书。

1.4 排除标准 1) 排除其他内分泌疾病,如高泌乳素血症、先天性肾上腺皮质增生症、未矫正的甲状腺疾病、库欣综合征、糖尿病等。2) 近 3 个月使用过激素类药物或中药者。3) 近 3 个月接受过针刺治疗者。

1.5 研究方法

1.5.1 指标测定 测定健康对照组受试者及 PCOS 患者的身高、体重、腰臀围、多毛评分,并于月经第 2~5 天,空腹 12 h 后,次日清晨 8~10 时采血,测定血清卵泡刺激激素(Follicle-stimulating Hormone, FSH)、黄体生成素(Luteinizing Hormone, LH)、泌乳素(Prolactin, PRL)、T、空腹血糖、空腹胰岛素、总胆固醇(Cholesterol, CHOL)、三酰甘油(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(High Density Lipoproteins, HDL)、低密度脂蛋白(Low Density Lipoprotein, LDL)、载脂蛋白 A1(Apolipoprotein A-1, ApoA-1)和载脂蛋白 B(Apolipoprotein B, ApoB)。各项指标均统一由广州医科大学附属第一医院检验科检测。

1.5.2 中医辨证分型 由 2 名中医/中西医妇科医生依据主要证候进行中医辨证分型。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,计量资料以平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。先进行正态性检验和方差齐性检验,满足正态分布时,组间两两比较采用方差分析,不满足正态分布时采用 Kruskal-Wallis 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCOSIR 不同中医证型分布 依据上述中医证

型诊断标准及主要证候,将就诊的 78 例 PCOSIR 患者进行中医辨证分型:肾虚证患者 18 例(23.08%),脾虚痰湿证型患者 41 例(52.56%),肝郁气滞证型患者 19 例(24.36%)。

2.2 PCOSIR 不同中医证型与体重指数及腰臀比的相关性 经 Kruskal-Wallis 分析结果显示,脾虚痰湿组的体质指数(Body Mass Index, BMI)显著高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),肝郁气滞组和肾虚组 BMI 显著低于脾虚痰湿组,差异有统计学意义($P < 0.05$),肾虚组和肝郁气滞组 BMI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);脾虚痰湿组和肝郁气滞组的腰臀比(Waist-To-Hip Ratio, WHR)显著大于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),肾虚组和肝郁气滞组 WHR 显著小于脾虚痰湿组,差异有统计学意义($P < 0.05$),肾虚组和肝郁气滞组 WHR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但 PCOS 各组 WHR 均 > 0.8 (中国预防医学科学院等对 4 万余中国人群抽样调查后建议我国女性腹型肥胖的临界值为 WHR > 0.8)即为腹部脂肪堆积。见表 1。

表 1 PCOSIR 不同中医证型 BMI、WHR 比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	例数	BMI(kg/m ²)	WHR
正常对照组	26	20.65 ± 1.95	0.78 ± 0.04
肝郁气滞组	19	21.71 ± 1.90 [△]	0.83 ± 0.06 ^{*△}
脾虚痰湿组	41	26.51 ± 3.67 [*]	0.88 ± 0.05 [*]
肾虚组	18	21.83 ± 3.08 [△]	0.81 ± 0.05 [△]

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与脾虚痰湿组比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.3 PCOSIR 不同中医证型与 HOMA-IR 的相关性 经 Kruskal-Wallis 分析结果显示,PCOS 各组 HOMA-IR 均显著高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但 PCOS 各组间 HOMA-IR 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 PCOSIR 不同中医证型与激素水平的相关性 经 Kruskal-Wallis 分析结果显示,PCOS 各组 LH 及 LH/FSH 均显著高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但 PCOS 各组间 LH 及 LH/FSH 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。脾虚痰湿组和

肝郁气滞组 T 显著高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),肾虚组与正常对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),且 PCOS 各组间 T 差异无统计学意义($P > 0.05$)。PCOSIR 各组 PRL 与正常对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),且 PCOS 各组间 PRL 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 PCOSIR 不同中医证型 HOMA-IR 比较($\bar{x} \pm s$)		
组别	例数	HOMA-IR
正常对照组	26	1.31 ± 0.48
肝郁气滞组	19	3.00 ± 0.72 [*]
脾虚痰湿组	41	4.45 ± 2.72 [*]
肾虚组	18	2.84 ± 0.68 [*]

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.5 PCOSIR 不同中医证型与脂代谢的相关性 经方差分析和 Kruskal-Wallis 分析结果显示,脾虚痰湿组 CHOL、TG、LDL 以及 APOB 各指标均显著高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),HDL 和 APOA-1 均显著低于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肾虚组仅 TG 显著高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余指标与正常组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。肝郁气滞组各指标与正常组比较均无统计学意义($P > 0.05$)。仅肝郁气滞组 TG 显著低于脾虚痰湿组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其余指标 PCOS 各组间两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

IR 主要表现为高胰岛素血症和胰岛素信号转导通路的缺陷。高胰岛素血症抑制肝脏性激素结合球蛋白的合成,导致循环中游离雄激素水平升高,从而刺激外周脂肪组织转换雄激素为雌酮,导致雌激素水平升高。升高的雌激素正反馈刺激垂体 LH 分泌,增加 LH/FSH 比值,从而导致卵泡发育异常、闭锁;此外 LH 的分泌增加还会进一步刺激卵巢分泌 T 增多,加重高雄激素血症,后者导致了月经紊乱、卵巢囊肿、多毛和无排卵性不孕的发展^[8]。此外,IR 患者患上糖耐量受损、糖尿病、血脂异常、动脉粥样硬化和血管疾病较健康妇女风险更高^[9]。

表 3 PCOSIR 不同中医证型激素水平比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	LH(mIU/mL)	LH/FSH	T(nmol/mL)	PRL(ng/mL)
正常对照组	26	7.13 ± 14.18	0.69 ± 0.40	0.41 ± 0.14	15.79 ± 7.30
肝郁气滞组	19	8.48 ± 4.95 [*]	1.47 ± 0.87 [*]	0.65 ± 0.27 [*]	13.32 ± 6.54
脾虚痰湿组	41	9.70 ± 5.30 [*]	1.61 ± 0.78 [*]	0.64 ± 0.19 [*]	12.25 ± 4.81
肾虚组	18	9.49 ± 4.85 [*]	1.77 ± 1.02 [*]	0.54 ± 0.12	11.81 ± 4.33

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$ 。

表 4 PCOSIR 不同中医证型脂代谢比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CHOL(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	APOA-1(g/L)	APOB(g/L)
正常对照组	26	4. 45 ± 0. 69	0. 87 ± 0. 36	1. 43 ± 0. 26	2. 60 ± 0. 50	1. 33 ± 0. 17	0. 86 ± 0. 62
肝郁气滞组	19	4. 82 ± 0. 95	1. 14 ± 0. 65 [△]	1. 35 ± 0. 26	3. 01 ± 0. 73	1. 28 ± 0. 14	0. 82 ± 0. 20
脾虚痰湿组	41	5. 32 ± 1. 13 *	2. 12 ± 2. 17 *	1. 17 ± 0. 21 *	3. 45 ± 0. 73 *	1. 22 ± 0. 19 *	1. 05 ± 0. 51 *
肾虚组	18	4. 86 ± 0. 77	1. 43 ± 0. 65 *	1. 27 ± 0. 26	3. 13 ± 0. 58	1. 24 ± 0. 14	0. 89 ± 0. 14

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$;与脾虚痰湿组比较,[△] $P<0.05$ 。

为了给中医辨证提供更加客观化的指标,临床上对激素、糖脂代谢、人体测量学指标,以及并发症等与中医证型的相关性进行了诸多研究。多数研究表明,PCOS 性激素、糖脂代谢、人体测量学指标与中医证型有相关性,但这些指标与何种中医证型有相关性仍存在不同的观点^[10-16]。本研究首次针对 IR 患者,通过将不同中医证型的 PCOSIR 患者在相同辨证层面上进行比较,并与健康女性对照,结果发现 PCOSIR 不同证型在生殖内分泌代谢特征方面存在同质性和异质性。尽管月经稀发、闭经、IR、LH 升高、以及 LH/FSH 升高是不同证型的共同临床表现,但 PCOSIR 患者不同中医证型具有不同的内分泌代谢特征的表达。其中脾虚痰湿证 IR 发生率高于肝郁气滞证和肾虚证,且脾虚痰湿证具有更明显的肥胖、内分泌及脂代谢紊乱。这可能与脾虚痰湿证具有更明显的肥胖、脂代谢紊乱相关,证实了 IR 是 P-COS 发病的中心环节和基本的致病基础,将导致 P-COS 患者罹患血脂异常、肥胖的风险更高。

证型的研究已经成为中医药现代化研究中的关键问题。通过揭示证候实质,探寻证型的生物学基础,是实现中医学与现代生命科学交融的重要突破口^[17]。然而目前对 PCOS 证型的研究仍多集中在证型分类及证候分布的总结和与其发病有关因素的调查方面,尚未真正深入揭示 PCOS 的证候实质,缺乏对临床指导的实用性。未来可以通过引入分子生物学动态的、多参数应答的新技术和新方法,对 P-COS 不同证型进行全面的定性和定量分析,明确其生物标志物,探讨 PCOS 辨证客观化的重要途径,为 PCOS 规范化的辨证治疗提供理论依据。

参考文献

[1] Farrell K, Antoni MH. Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions[J]. Fertil Steril,2010,94(5):1565-1574.

[2] Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications[J]. Semin Reprod Endocrinol,1997,15(2):111-122.

[3] Lakkakula BV, Thangavelu M, Godla UR. Genetic variants associated with insulin signaling and glucose homeostasis in the pathogenesis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review [J]. J Assist Reprod Genet,2013,30(7):883-895.

[4] Wielgos M, Szymusik I, Kosinska-Kaczynska K, et al. The influence of dinoprostone on uterine cervix ripening and the course of labor[J]. Neuro Endocrinol Lett,2007,28(4):513-517.

[5] Zhao X, Ni R, Li L, et al. Defining hirsutism in Chinese women: a cross-sectional study[J]. Fertil Steril,2011,96(3):792-796.

[6] Chen X, Yang D, Li L, et al. Abnormal glucose tolerance in Chinese women with polycystic ovary syndrome [J]. Hum Reprod, 2006, 21(8):2027-2032.

[7] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,1994:234.

[8] Bhatena RK. Insulin resistance and the long-term consequences of polycystic ovary syndrome[J]. J Obstet Gynaecol,2011,31(2):105-110.

[9] Hernandez-Valencia M., M. Hernandez-Rosas, A. Zarate. Care of insulin resistance in polycystic ovary syndrome [J]. Ginecol Obstet Mex,2010,78(11):612-616.

[10] 王兴娟,曾晓聆,刘颖,等. 多囊卵巢综合征不同中医证型与内分泌代谢的相关性探索[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(8):1085-1089.

[11] 许小凤,刘迎. 多囊卵巢综合征基础性激素水平与中医辨证的相关性[J]. 江苏中医药,2004,25(11):14-16.

[12] 李小平,郑春盛,洪哲昌,等. 多囊卵巢综合征患者性激素和胰岛素水平与中医证型的相关性[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(11):996-998.

[13] 严炜,黄慧芬. 多囊卵巢综合征中医证型与性激素水平、胰岛素抵抗关系的研究[J]. 世界中西医结合杂志,2009,4(4):274-276,279.

[14] 桑霞,陶莉莉,张玉珍,等. 多囊卵巢综合征患者中医证型与内分泌指标的相关性研究[J]. 广东医学,2008,29(9):1571-1573.

[15] 熊红萍,李灿东. 多囊卵巢综合征痰证病理与胰岛素抵抗、性激素关系的研究[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(1):13-14,16.

[16] 黎小斌,兰小玉,欧爱华,等. 多囊卵巢综合征的中医证候分布及其规律探讨[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(3):323-326.

[17] 赵立宇,王文静. 以蛋白组学方法筛选慢性胃炎湿证患者的实验初探[J]. 中华综合临床医学杂志,2004,6(11):7-9.