

二甲双胍对多囊卵巢综合征肥胖型患者 LH 和 FSH 的影响

姚旭阳 陈惠贞 孙曼莉 陈湘雅

(湖南株洲恺德医院 湖南 株洲 412000)

摘要 目的 探讨二甲双胍对多囊卵巢综合征肥胖型患者血清中胰岛素、LH 和 FSH 水平的影响。方法 :将 84 例 PCOS 肥胖型患者随机分成 44 例对照组(克罗米芬)和 40 例观察组(二甲双胍),采用放射免疫法测定黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)的水平,分别于服药前(0 分钟)和服后 60、120 分钟经前臂静脉采血,测血糖浓度及血清胰岛素水平。结果:对照组患者治疗前 0min、60min 及 120min 的血糖 OGTT 分别为(4.57±0.25)mmol/L、(8.38±7.05) mmol/L 及(7.21±0.12)mmol/L,治疗后 0min、60min 及 120min 的血糖 OGTT 无明显变化。观察组患者治疗前 0min、60min 及 120min 的血糖 OGTT 分别为 (4.11±0.31)mmol/L、(8.23±6.57) mmol/L 及(7.25±0.13)mmol/L,治疗后 0min、60min 及 120min 的血糖 OGTT 明显降低。对照组患者治疗前血清中胰岛素为(47.32±9.52)U/ml,治疗后为(42.25±7.65)U/ml,治疗前后无明显差异。观察组患者治疗前血清中胰岛素为(46.41±6.11)U/ml,治疗后血清胰岛素水平明显降低。对照组患者治疗后血清中 LH 为(17.22±2.14)mU/ml,FSH 为(1.24±0.33)mU/ml,而与对照组相比,观察组患者血清中的 LH 明显降低,而 FSH 水平升高。结论:二甲双胍导致多囊卵巢综合征患者血清中胰岛素水平降低,从而减轻了胰岛素对 LH 的刺激作用,使 LH 水平下降,FSH 升高,进而改善机体的激素紊乱,最终达到治疗 PCOS 的目的。

关键词 二甲双胍;多囊卵巢综合征;肥胖型;黄体生成素;卵泡刺激素

中图分类号 R 711.75 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)13-2508-03

Effect of Metformin on the LH and FSH levels in Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome

YAO Xu-yang, CHEN Hui-zhen, SUN Man-li, CHEN Xiang-ya

(Kai-de minimally invasive surgery Hospital of Hunan; Zhuzhou; 412000; China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of metformin on the LH and FSH levels in obese patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods:** A total of 84 obese patients with PCOS were randomly divided into two groups: 44 cases in control group (clomiphene citrate) and 40 cases in observation group (metformin). The radioimmunoassay was used to detect the levels of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH). Blood were collected respectively before treatment (0 min) and 60, 120 minutes after taking medication via the forearm vein to measure the blood glucose and serum insulin levels. **Results:** In the control group, OGTT glucose level of patients at 0 min, 60min and 120min before treatment were (4.57±0.25) mmol/L, (8.38±7.05) mmol/L and (7.21±0.12) mmol/L, respectively; there were no significant changes of OGTT blood glucose levels of patients at 0min, 60min and 120min after treatment. In the observation group, the OGTT glucose level of patients at 0min, 60min and 120min before treatment were respectively (4.11±0.31) mmol/L, (8.23±6.57) mmol/L and (7.25±0.13) mmo l/L; but the OGTT blood glucose level decreased significantly at 0min, 60min and 120min after treatment. In the control group, serum insulin was (47.32±9.52) U/ml in patients before treatment, and (42.25±7.65) U / ml in patients after treatment, with no significant difference before and after treatment. In the observation group, the serum insulin in patients before treatment was (46.41±6.11) U / ml, and was significantly decreased after treatment. After treatment, the serum LH of patients in control group was (17.22 ±2.14) mU / ml, and their FSH was (1.24±0.33) mU/ml. Compared with the control group, the serum LH of patients in the observation group was significantly decreased, but the FSH levels increased. **Conclusion:** By reducing the level of serum insulin in the polycystic ovary syndrome patients, Metformin could reduce the stimulating effect of insulin on LH, making the LH levels decreased but FSH increased, and then improve the body's hormonal disorders, so as to achieve the purpose of treatment of PCOS.

Key words: Metformin; Polycystic ovary syndrome; Obese; Luteinizing hormone; Follicle stimulating hormone

Chinese Library Classification(CLC): R 711.75 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)13-2508-03

前言

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)是一

作者简介 姚旭阳,女,主治医师,主要从事妇产科相关疾病的研究,

E-Mail: 1601295944@qq.com

(收稿日期 2011-03-25 接受日期 2011-04-20)

种发病多因性,具有胰岛素抵抗或高胰岛素血症,以雄性激素过多及持续无排卵为临床主要特征,是导致生育期妇女月经紊乱最常见的原因之一^[1-2]。二甲双胍为双胍类药物,是最常用的抗高血糖药物。可增加胰岛素与其受体的结合,它通过降低肠道的吸收,促进糖的无氧酵解,增加肌肉等外周组织对葡萄糖的摄取及利用,而改善糖的代谢,在受体后水平提高胰岛素的

敏感性，从而降低因胰岛素抵抗而导致的代偿性高胰岛素血症，阻断多囊卵巢综合症的发病环节^[3-4]。多囊卵巢综合症与肥胖密切相关，PCOS 肥胖型患者超过 50%。本研究旨在通过观察二甲双胍对多囊卵巢综合征肥胖型患者血清中黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)及血清胰岛素的影响，以期对二甲双胍应用于 PCOS 肥胖型患者的治疗提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 临床资料

以 2008 年 1 月~2010 年 6 月在本院住院及门诊的 84 例 PCOS 患者为研究对象，患者均具备以下条件：(1) 符合 WHO 的多囊卵巢综合症诊断标准；(2) 均为肥胖型，体重指数 BMI > 25；(3)所有患者均有月经稀疏或闭经、多毛、不孕，血清黄体生成素(LH)与卵泡刺激素(FSH)比值≥2，雄激素增多，睾酮(T)≥2.2nmol/L，B 超显示卵巢均有 9 个以上直径 2.5~8mm 的卵泡，卵泡基质回声增强；(4)血清泌乳素水平均正常，甲状腺功能正常。按年龄、病程、血糖将临床条件基本相同的患者随机分为两组：对照组(克罗米芬)44 例，观察组(二甲双胍)40 例。两组性别、年龄、体重指数等一般情况差异均无统计学意义。

1.2 治疗方法

两组患者均进行多囊卵巢综合征宣教，执行糖尿病饮食及运动原则。对照组常规使用妈富隆治疗，给予糖尿病、低钠、低蛋白饮食(< 0.8 g/d)，口服 B 组于月经周期或孕酮撤退出血第 1 天克罗米芬口服。观察组常规治疗基础上，应用二甲双胍 500 mg / 次，3 次 / d，每 4 周随诊 1 次，共用 12 周，用药期间嘱

病人控制饮食，适当运动。

1.3 观察指标

(1)口服糖耐量试验(OGTT)、血清胰岛素(Ins)测定：受试者于月经周期(或孕激素撤退)的 2~5 天进行，隔夜禁食 12 小时，次日晨 8 时口服葡萄糖 75g，分别于服前(0 分钟)和服后 60、120 分钟经前臂静脉采血，测血糖浓度及血清 Ins 水平。(2)抽取空腹静脉血 5mL，37℃ 水浴中放置凝固后，离心分离血清，20℃ 保存，统一测定黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)。

1.4 统计学方法

所有样本用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计学处理，数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，多组间比较采用方差分析，P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和观察组治疗前后血糖 OGTT 的变化

对照组患者治疗前 0min、60min 及 120min 的血糖 OGTT 分别为(4.57±0.25)mmol/L、(8.38±7.05) mmol/L 及(7.21±0.12) mmol/L，治疗后 0min、60min 及 120min 的血糖 OGTT 分别为(4.93±0.36)mmol/L、(8.44±3.92) mmol/L 及(8.69±0.15)mmol/L，治疗前后无明显变化。观察组患者治疗前 0min、60min 及 120min 的血糖 OGTT 分别为(4.11±0.31)mmol/L、(8.23±6.57) mmol/L 及(7.25±0.13)mmol/L，治疗后 0min、60min 及 120min 的血糖 OGTT 分别为(4.58±0.24)mmol/L、(4.14±3.16) mmol/L 及(5.97±0.25)mmol/L，治疗后基本恢复正常(P<0.05，表 1)。

表 1 对照组和观察组治疗前后 OGTT 的变化

Table 1 The Change of OGTT between Control group and Treatment group after treatment

Group	n	Course of treatment	0(min)	60(min)	120(min)
Control group	44	Pretherapy	4.57± 0.25	8.38± 7.05	7.21± 0.12
		post-treatment	4.93± 0.36	8.44± 3.92	8.69± 0.15
Treatment group	40	Pretherapy	4.11± 0.31	8.23± 6.57	7.25± 0.13
		post-treatment	4.58± 0.24	4.14± 3.16*	5.97± 0.25*

Note: compared with pretherapy, * P<0.05

2.2 对照组和观察组治疗前后患者血清中胰岛素的变化

对照组患者治疗前血清中胰岛素为(47.32±9.52)U / m l，治疗后为(42.25±7.65)U / m l，治疗前后无明显差异。观察组患者

治疗前血清中胰岛素为(46.41±6.11)U / ml，治疗后为(25.81±2.52)U / ml，治疗后血清胰岛素水平明显降低(P<0.05，表 2)。

表 2 对照组和观察组治疗前后血清中胰岛素的变化

Table 2 The Change of Ins between Control group and Treatment group after treatment

Group	n	Pretherapy (U/ml)	Post-treatment(U/ml)
Control group	44	47.32± 9.52	42.25± 7.65
Treatment group	40	46.41± 6.11	25.81± 2.52*

Note: compared with pretherapy, * P<0.05

2.3 对照组和观察组治疗后患者血清中的 LH 及 FSH 的变化

对照组患者治疗后血清中 LH 为 (17.22±2.14)mU / ml，FSH 为(1.24±0.33)mU / ml，而观察组患者治疗后血清中 LH 为(5.56±0.61)mU / ml，FSH 为 (2.45±0.19)mU / ml，与对照组相比，观察组患者血清中的 LH 明显降低，而 FSH 水平升高(P<

0.05，表 3)。

3 讨论

PCOS 为妇科常见疾病，近年来的研究表明胰岛素抵抗 (IR) 及由此引起的高胰岛素血症参与 PCOS 的病理生理过

表 3 对照组和观察组治疗后血清中 LH 及 FSH 的变化
Table 3 The Change of LH and FSH between Control group and Treatment group after treatment

Group	n	Pretherapy (U /ml)	Post-treatment(U/ml)
Control group	44	17.22± 2.14	1.24± 0.33
Treatment group	40	5.56± 0.61*	2.45± 0.19*

Note: compared with control group, * P<0.05

程^[5]。许多研究表明 PCOS 患者中胰岛素和雄激素呈正相关,胰岛素对雄激素的产生有直接和间接的作用,导致临床高雄激素血症的发生^[6-8]。高雄激素血症进一步加剧卵泡发育障碍,出现内分泌紊乱的恶性循环。高黄体生成激素(LH)伴有正常或低水平的卵泡刺激素(FSH)是 PCOS 已被公认的基本特征之一^[9-11]。二甲双胍是双胍类治疗 2 型糖尿病的药物,可降低胰岛素水平,关于二甲双胍治疗 PCOS 肥胖型患者的具体机制目前尚未阐明。

PCOS 的治疗目的是以恢复排卵为主,目前首选药物是克罗米芬,但部分 PCOS 对克罗米芬治疗效果不佳。二甲双胍降低血糖的机制包括抑制肝糖异生,降低肠道的吸收,增加胰岛素与其受体的结合,从而提高了受体后作用,表现为空腹血糖水平降低以及口服葡萄糖耐量试验(OGTT)的胰岛素曲线下面积下降。本研究发现对照组患者治疗前 0min、60min 及 120min 的血糖 OGTT 分别为(4.57±0.25)mmol/L、(8.38±7.05) mmol/L 及(7.21±0.12)mmol/L,治疗后的血糖 OGTT 无明显变化。观察组患者治疗前 0min、60min 及 120min 的血糖 OGTT 分别为(4.11±0.31)mmol/L、(8.23±6.57)mmol/L 及(7.25±0.13)mmol/L,治疗后 0min、60min 及 120min 的血糖 OGTT 基本恢复正常,提示二甲双胍降低 PCOS 肥胖型患者血糖更有效。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)或高胰岛素血症(hyperinsulinemia, HI)进一步产生高雄激素血症和高促黄体生成素,引起长期无排卵性闭经和不孕以及糖脂代谢异常,胰岛素水平可影响 PCOS 的转化和转归。本研究发现对照组患者治疗前血清中胰岛素为(47.32±9.52)U /ml,治疗后为(42.25±7.65)U /ml,治疗前后无明显差异。观察组患者治疗前血清中胰岛素为(46.41±6.11)U /ml,治疗后为(25.81±2.52)U /ml,治疗后血清胰岛素水平明显降低。

在卵泡发育的早期阶段,包括早期窦状卵泡的发育不依赖于垂体分泌 FSH 和 LH。PCOS 患者血清中 LH 分泌幅度继续上升,对 FSH 相应抑制,促使 LH/FSH 比值持续升高,致雄激素持续高水平^[12]。本研究观察到对照组患者治疗后血清中 LH 为(17.22±2.14)mU /ml,FSH 为(1.24±0.33)mU /ml,而观察组患者治疗后血清中 LH 为(5.56±0.61)mU /ml,FSH 为(2.45±0.19)mU /ml,与对照组相比,观察组患者血清中的 LH 明显降低,而 FSH 水平升高。可见,对于 PCOS 患者,二甲双胍引起的胰岛素水平降低减轻了胰岛素对 LH 的刺激作用,使 LH 水平下降, LH/FSH 比值降低,进而改善机体的激素紊乱,达到促进卵泡发育和排卵的治疗目的。

PCOS 的治疗原则包括促排卵、调整周期、预防远期并发症子宫内膜癌和心血管疾病。由此可见,二甲双胍是通过降低胰岛素和雄激素水平,阻断了体内内分泌紊乱的恶性循环,起到治疗 PCOS 的作用。同时二甲双胍通过降低血糖,降低血中纤溶酶原激活剂抑制剂(PAI-1)、游离脂肪酸和甘油三酯的水平,增加机体溶血栓的能力,抗动脉硬化,从而预防和延缓 PCOS 对心血管的不利影响。

参考文献(References)

[1] 陈珊,傅正英.多囊卵巢综合征治疗的最新进展 [J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(15): 1187-1189
Chen Shan, Fu Zheng-ying. Polycystic ovary syndrome the latest developments[J]. Clinical and Experimental Medicine, 2010, 9 (15): 1187-1189

[2] 张显林,刘先哲.多囊卵巢综合征与心血管疾病相关性的探讨[J]. 现代生物医学进展, 2007,7(8): 1256-1258
Zhang Xian-lin, Liu Xian-zhe. Discussion on Association between polycystic ovary syndrome and cardiovascular diseases [J]. Progrss in Modern Biomedicine, 2007,7(8): 1256-1258

[3] Watts J. Understanding the causes and management of hirsutism [J]. NursTimes, 2006, 102(8) :26-28

[4] Wu XK, Zhou SY, Sallinen k , et al . Ovarian selective resistance to insulin signaling in the polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril , 2003 ,80 (4) : 954-965

[5] Karen ER, Evelyn OT, Jeanne VZ, et al . Evidence for competing effects of body mass , hyperinsulinemia, insulin resistance, and androgen on leptin levels among lean ,overweight and obese women with polycystic syndrome[J]. Fertil Steril ,2002 ,78 (3) :479-486

[6] 郑建淮,曹缙孙,陈晓燕,等.二甲双胍对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗患者的作用 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2003,2(24): 160-164
Zheng Jian-huai , Cao Zuan-sun , Chen Xiao-yan, et al. The effects of metformin on PCOS-IR[J]. Journal of Xian Jiao tong University (Medical Sciences), 2003,2(24):160-164

[7] Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88 (2): 812-819

[8] Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome-a hypothesis [J]. J Endocrinol, 2002, 174(1):1-5

[9] 何淑莹,申玉华,尤昭玲.多囊卵巢综合征 LH 及 FSH 的研究现状 [J]. 中医药导报.2005,11(8):82-84
He Shu-ying, Shen Yu-hua, You Zhao-ling. Research Progress on LH and FSH in PCOS [J]. Guiding Journal of TCM, 2005,11(8):82-84

[10] Hickey T, Chandy A, Norman RJ. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(1):161-165

[11] Dunaif A, Wu XQ, Lee A, et al. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001, 281(2):E392-E399

[12] 侯龙敏,张艳瑞.绝经期妇女 LH、FSH、PRL 变化的临床分析[J]. 河南大学学报(医学版), 2006, 25 (3): 57-58
Hou long-min, Zhang Yan-rui. Menopausal women, LH, FSH, PRL Clinical analysis [J]. Henan University (Medical Sciences), 2006, 25 (3):57-58