

## · 临床论著 ·

补肾阴药治疗高胰岛素高雄激素  
无排卵症的临床观察

周丽蓉 俞 瑾

**内容提要** 本研究对高胰岛素高雄激素无排卵症患者 35 例采用补肾阴为主的中药治疗 3 个周期。治疗期间选用基础体温(BBT)、系列 B 超和血中激素测定以监测排卵,并测定治疗前后口服糖耐量试验(OGTT)中血糖及胰岛素水平的变化。35 例患者的血睾酮及胰岛素水平均高于正常,而脱氢表雄酮(DHEA)则属正常。10 例(28.6%)患者黄体生成激素/卵泡激素(LH/FSH)比例在正常范围。24 例患者接受了规则的治疗,其中 20 例 43 个周期有排卵,排卵率为 59.7%;合并不孕的 17 例患者中有 7 例妊娠,妊娠率为 41.2%。经用中药治疗后血糖反应显著下降( $P < 0.05$ ),胰岛素水平也显著下降( $P < 0.05$ ),但尚未达正常。血睾酮水平则显著下降达正常水平( $P < 0.01$ )。提示卵巢微环境得到改善,使卵泡发育而排卵、妊娠。

**关键词** 高胰岛素血症 高雄激素血症 无排卵症 补肾阴

**Clinical Observation on Treatment of Hyperinsulinemia and Hyperandrogenism Anovulatory Patient with Replenishing Kidney-Yin Drugs** ZHOU Li-rong, YU Jin *The Obstetrics and Gynecology Hospital, Shanghai Medical University, Shanghai (200011)*

In order to investigate the effect of Chinese herbal medicine for replenishing Kidney-Yin in treating hyperinsulinemia and hyperandrogenism anovulatory syndrome, 35 patients were treated with replenishing Kidney-Yin drugs for 3 months, basic body temperature, ultrasonic examination and blood levels of sex hormones were taken for monitoring the ovulation, and changes of serum insulin, blood sugar as well as oral glucose tolerance test were observed before and after treatment. Thirty-five patients showed high serum insulin and testosterone levels but normal dehydroepiandrosterone (DHEA) level. Twenty-nine percent of their luteinizing hormone/folliclestimulating hormone (LH/FSH) ratio were in normal range. Twenty four cases completed the regular treatment and 20 of them showed ovulation in the 43 menstrual cycles (59.7%). Seven of 17 (41.2%) infertile cases become pregnant within 6 months. After 3 months of treatment, blood sugar and insulin level significantly decreased but the latter was still slightly higher than normal level. Serum testosterone level decreased significantly and reached normal. Results suggested that replenishing Kidney-Yin Drugs could provide a good microcircumstance for ovarian follicular growth, and resulted in ovulation and pregnancy. The mechanism is remained to be further explored.

**Key words** hyperinsulinemia, hyperandrogensim, anovulation, replenishing the Kidney-Yin

自 80 年代起, Burghen、Chang、Jialal 等发现在多囊卵巢综合征、某些卵泡膜细胞增殖症患者中存在高雄激素血症和胰岛素拮抗现象,认为雄激素过多可能改变了胰岛素与受体

的亲合性,而胰岛素与促性腺激素协同或直接刺激卵泡膜细胞、卵巢间质细胞分泌雄激素,由此产生了高雄激素血症<sup>(1-3)</sup>。目前国内外尚无较好的治疗对策。1991~1994 年我们发现一些具有闭经或月经稀发、多毛、肥胖、痤疮等多囊卵巢综合征(polycystic ovary

syndrome, PCOS)临床特征的高雄激素高胰岛素无排卵的患者,经用补肾滋阴、清热活血中药治疗后,出现排卵和妊娠,现报告如下。

## 资料与方法

### 1 病例选择

选择具有 PCOS 临床特征的高雄激素无排卵患者 35 例作治疗组,年龄 18~35 岁,平均 24 岁。已婚 19 例,不孕 17 例。患者临床表现有月经稀发、闭经 26 例,不规则阴道流血 6 例,多毛 14 例,痤疮 8 例。在中医辨证方面均有口干内热,嗜睡,舌质红脉细。持续基础体温(BBT)单相>6 个月,血睾酮升高>2.9 nmol/ml, 25 例以往均服过克罗米芬,剂量为 50~100 mg, 2~6 个周期,部分并加服小剂量雌激素,但均无排卵现象。近 3 个月内均未使用任何中西药物治疗。

为了排除肾上腺皮质增生、过度肥胖及黑棘皮症的胰岛素拮抗现象<sup>[4,5]</sup>,我们选择无过度肥胖(体重指数(Body Mass Indexes, BMI)<27 kg/m<sup>2</sup>)、无黑棘皮症的患者作为治疗对象,其血皮质醇、脱氢表雄酮(dehydroepi and rosterone, DHEA)均在正常范围。

选 5 名 25~40 岁之间,有生育史,月经正常、BBT 双相,无糖尿病家族史的健康人作对照组(对照组不服用任何药物)。

### 2 治疗方法

治疗组于月经第 5 天测定血卵泡激素(FSH)、黄体生成激素(LH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)、孕酮(P)、睾酮(T)及 DHEA,两天后晨 6:00 作口服糖耐量试验(OGTT),糖耐量试验前两天患者高糖饮食,试验前晚 8:00 起禁食。

对照组于月经第 5 天测血 T、DHEA,于月经第 7 天晨 6:00 起作口服糖耐量试验。同时测定血胰岛素水平(口服糖耐量试验晨 6:00 起测定空腹血糖及胰岛素,然后一次口服葡萄糖 75 g,服糖后 0.5 h、1 h、2 h 及 3 h 分别测定血糖及胰岛素)。

治疗组在糖耐量试验后予补肾滋阴、清热

活血药连续治疗 3 个周期,第 4 个周期有 8 例患者在月经第 7 天重复 OGTT,胰岛素及血 T、DHEA 测定。中药方剂:生地、熟地、黄精、麦冬、当归、皂角刺等。水煎服,每天 1 剂。于月经中期酌加活血化瘀中药,月经期可继续服药。

### 3 统计学方法

所有测定数据均用  $\bar{x} \pm S$  表示,采用 t 检验。

## 结 果

### 1 疗效判断

以下项目中同时出现 2 项以上可断定为排卵:(1)妊娠;(2)BBT 双相;(3)系列 B 超监测有生长卵泡并排卵;(4)BBT 上升第 7 天测血 E<sub>2</sub>、P 达黄体期水平。

### 2 临床效果

治疗组 35 例中有 11 例患者(8 例外地患者,3 例治疗未及 2 个周期)失访,24 例患者共治疗 72 个周期,20 例 43 个周期有排卵,排卵率为 59.7%;其中不孕者 17 例,治疗随访的 3~9 个月中,7 例妊娠,妊娠率为 41.2%;8 例有治疗前后测定者,7 例排卵。

### 3 治疗前激素水平及糖耐量试验

3.1 LH 与 FSH 治疗组 35 例患者中,LH/FSH>3 者 22 例,LH/FSH 3~2.5 者 3 例,LH/FSH<2.5 者 10 例。

3.2 T 和 DHEA 治疗组的血 T 水平显著高于正常对照组( $P<0.01$ ),血 DHEA 水平两组间无显著性差异( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 两组治疗前后血 T 与 DHEA 水平比较 ( $\bar{x} \pm S$ )

| 组 别 | T<br>(nmol/ml)               | DHEA<br>( $\mu$ g/dl) |
|-----|------------------------------|-----------------------|
| 对照  | 1.43 $\pm$ 1.26(5)           | 0.33 $\pm$ 0.10(5)    |
| 治疗  | 4.93 $\pm$ 2.82*(35)         | 0.40 $\pm$ 0.13(33)   |
| 治疗前 | 4.53 $\pm$ 1.77*(8)          | 0.45 $\pm$ 0.13(8)    |
| 治疗后 | 1.93 $\pm$ 0.89 $\Delta$ (8) | 0.42 $\pm$ 0.20(8)    |

注:与对照组比较,\* $P<0.01$ ;与治疗前比较, $\Delta P<0.01$ ;( )内为例数

3.3 OGTT 和胰岛素 胰岛素的基础值,服糖后 30、60、120 min 的水平及胰岛

素反应曲线下的总面积均较对照组显著升高 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

#### 4 治疗后激素水平和糖耐量试验

将治疗前后均按计划进行激素测定和糖耐量试验的 8 例患者作一比较。

4.1 T 和 DHEA 经用补肾阴药治疗 3 个周期后, 患者血睾酮显著下降达正常水平 ( $P < 0.01$ ), 而治疗前后的 DHEA 水平与对照组之间均无差异。见表 1。

4.2 OGTT 和胰岛素 在 OGTT 中,

治疗后血糖基础值、服糖后 60、120、180 min 血糖水平均显著下降 ( $P < 0.05$ ), 血糖反应曲线下面积亦显著下降 ( $P < 0.01$ )。见表 3。

治疗后的血清胰岛素基础值及服糖后 120、180 min 的胰岛素水平明显下降, 与正常对照组无差异。服糖后 30、60 min 的胰岛素水平及胰岛素反应曲线下总面积虽比治疗前下降, 但仍明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗前后 OGTT-血清胰岛素水平比较 ( $\bar{x} \pm S$ )

| 组 别    | 血清胰岛素水平 ( $\mu\text{u/ml}$ ) |                    |                    |                    |                   | 曲线下面积<br>( $\mu\text{u} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) |
|--------|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------|
|        | 即时                           | 30 min             | 60 min             | 120 min            | 180 min           |                                                                     |
| 对照(5)  | 5.06 $\pm$ 1.73              | 17.08 $\pm$ 5.61   | 11.54 $\pm$ 5.96   | 10.28 $\pm$ 4.86   | 4.84 $\pm$ 0.74   | 1869.00 $\pm$ 479.89                                                |
| 治疗(35) | 18.01 $\pm$ 16.92            | 94.65 $\pm$ 54.17* | 92.17 $\pm$ 48.63* | 65.35 $\pm$ 49.87* | 32.72 $\pm$ 36.80 | 12795.04 $\pm$ 6944.81*                                             |
| 治疗前(8) | 18.35 $\pm$ 11.75*           | 81.43 $\pm$ 56.20* | 83.79 $\pm$ 54.81* | 86.40 $\pm$ 60.97* | 44.69 $\pm$ 47.86 | 13013.10 $\pm$ 7511.13*                                             |
| 治疗后(8) | 11.10 $\pm$ 5.16             | 65.08 $\pm$ 24.81* | 60.41 $\pm$ 18.45* | 53.04 $\pm$ 33.66  | 20.70 $\pm$ 10.74 | 8640.56 $\pm$ 3434.59*                                              |

注: 与对照组比较, \* $P < 0.05$ ; ( ) 内为例数

表 3 治疗组治疗前后 OGTT-血糖水平比较 ( $\bar{x} \pm S$ )

| 组 别    | 血糖水平 (mmol/L)    |                 |                   |                  |                  | 曲线下面积<br>( $\text{mmol} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) |
|--------|------------------|-----------------|-------------------|------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------|
|        | 即时               | 30 min          | 60 min            | 120 min          | 180 min          |                                                                     |
| 治疗(32) | 4.59 $\pm$ 0.92  | 7.50 $\pm$ 1.32 | 6.89 $\pm$ 1.90*  | 5.36 $\pm$ 1.28* | 4.26 $\pm$ 1.18* | 1057.63 $\pm$ 185.64*                                               |
| 治疗前(8) | 5.53 $\pm$ 1.13* | 8.10 $\pm$ 1.39 | 7.73 $\pm$ 2.08** | 6.33 $\pm$ 1.93* | 4.81 $\pm$ 1.58* | 1197.38 $\pm$ 241.35**                                              |
| 治疗后(8) | 4.23 $\pm$ 0.92  | 7.17 $\pm$ 0.09 | 5.26 $\pm$ 1.65   | 3.89 $\pm$ 1.51  | 3.03 $\pm$ 0.83  | 806.75 $\pm$ 184.62                                                 |

注: 与治疗前比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; ( ) 内为例数

## 讨 论

临床上 PCOS 可表现出多种情况, 典型的 PCOS 患者经用克罗米芬或补肾化痰治疗, 排卵率可达 70%~80%<sup>[6]</sup>。合并有溢乳或血泌乳素偏高者, 经用清肝补肾中药, 必要时可合用溴隐亭治疗, 大部分有效。有些 PCOS 患者, 伴有肾上腺皮质功能亢进, 血 DHEA 水平明显升高, 经用温补肾阳中药, 或加用少量地塞米松治疗也有较好效果。有相当数量的 PCOS 患者, 其 LH 并不高或略高, 而睾酮和胰岛素却显著升高, 提示这些患者有胰岛素拮抗现象。体内需要更高的胰岛素水平来控制血糖水平, 这可能与免疫或代谢失调相关<sup>[7]</sup>, 也可能是胰岛素受体量减少, 或受体后结构和

功能的异常所致。或可能是受体后信号传递, 如酪氨酸酶、葡萄糖载体 4 (GLUT<sub>4</sub>) 改变而引起胰岛素耐受<sup>[8,9]</sup>。已知胰岛素和促性腺激素在卵巢水平有协同作用<sup>[10]</sup>, 过多的胰岛素协同了并不高的 LH, 在卵巢内产生了较多的睾酮, 阻碍了卵泡发育, 干扰了正常的性激素反馈调节, 致使卵泡闭锁而无排卵。由此表明高胰岛素高雄激素无排卵不单纯是性腺轴失控的内分泌疾病, 也可能涉及免疫及代谢失调而影响了内分泌功能, 可见 PCOS 的病因相当复杂。

对高胰岛素高雄激素无排卵症治疗的报道不多, 二氮嗪虽能降低患者血胰岛素和雄激素水平, 但尚不能促排卵<sup>[11]</sup>。本研究用补肾阴为主中药治疗 3 个周期后, 患者的血胰岛素水平

下降,血睾酮水平亦明显下降至正常水平,卵巢高雄激素环境得到改善,超声图象显示滤泡发育而排卵、妊娠。而胰岛素水平尚未降为正常,提示尚需继续治疗。这个临床效果正是中医肾主生殖理论在当前生殖内分泌疑难杂症中的又一体现。以上结果与俞瑾等报道的饲雄激素致高胰岛素高雄激素无排卵模型大鼠予补肾阴药后的结果相符<sup>(12-14)</sup>。

高雄激素与高胰岛素二者呈正相关,对于二者的因果关系,有的学者认为是雄激素过多使胰岛素受体的量减少,或和胰岛素亲和力下降,从而引起高胰岛素血症<sup>(3)</sup>。更多学者认为是胰岛素刺激卵巢分泌过多的雄烯二酮和睾酮,致使卵泡闭锁不排卵,卵巢间质细胞增生,卵巢增大而形成卵泡膜细胞增殖症。还有学者提出,二者之间存在着共同的病因“第三因子”<sup>(15)</sup>,因此其病因机制尚不明确,也可能是多方面的。

本研究对目前尚无较好治疗方法的高胰岛素高雄酮无排卵患者,采用补肾阴为主的短期中药治疗,临床上取得了 59.72% 的排卵率,治疗中出现血胰岛素、睾酮下降,卵巢滤泡发育现象,提示补肾阴中药有逆转这方面异常的作用,而且是多元化的调节,其机理尚待深入探讨。

### 参 考 文 献

1. Burghen GA, Glvens JR, Kltabehi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J clin Endocrinol Metab* 1980;50: 113—116.
2. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin endocrinol Metab* 1983; 57: 356—359.
3. Jialal I, Naiker P, Reddi K, et al. Evidence for insulin

- resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64: 1066—1069.
4. Barbieri RL. Clinical aspects of the hyperandrogenism-insulin resistance-acanthosis nigricans syndrome. *Reproductive Endocrinology* 1994;12(1):26—31.
5. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65: 499—507.
6. 俞瑾,孙月丽,邵公权,等. 补肾化痰治疗多囊卵巢综合征中对下丘脑—垂体—卵巢功能的调节. *中西医结合杂志* 1986; 6(4): 218—221.
7. Pelris AN, Mueller RA, Struve MF, et al. Relationship of androgenic activity to splanchnic insulin metabolism and peripheral glucose utilization in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 162—169.
8. Dunaif A. Molecular mechanisms of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Reproductive Endocrinology* 1994; 12(1): 15—50.
9. Tillin SR, Moller DE. Molecular mechanisms of insulin resistance in patients with hyperandrogenism. *Reproductive Endocrinology* 1994; 12(1): 32—37.
10. Nestler JE. Insulin and adrenal androgens. *Reproductive Endocrinology* 1994; 12(1): 1—5.
11. Nestler JE, Barlaschini CO, Matt DW, et al. Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68: 1027—1032.
12. 俞瑾,杨淑萍,张月萍,等. 雄激素致高胰岛素与高雄激素无排卵大鼠模型. *生殖医学杂志* 1993; 2(4): 215—219.
13. 张月萍,俞瑾,归绥琪. 雄激素致不孕大鼠的发病机制及滋肾阴药对其促排卵的作用. *中华内分泌代谢杂志* 1994; 10(2): 98—101.
14. 杨淑萍,俞瑾,庄临之. 补肾中药对不孕大鼠垂体、卵巢、肾上腺的作用. *中国中西医结合杂志* 1993; 13(基础研究特集): 319—321.
15. Schleicher RL. Beta-endorphin inhibits insulin secretion from isolated pancreatic islets. *Endocrinology* 1989; 124: 1254—1258.

(收稿: 1996—01—04 修回: 1996—06—02)

### 1997 年《中国医学文摘——中医》征订启事

本刊是经国家科委批准出版的中医药文献检索刊物,由卫生部主管,中国中医研究院中医药信息研究所主办,国内外公开发行人。双月刊,16开本,64页,国内定价每册4.80元,全国各地邮局均可订购,期刊代号2—633,国外读者请向中国国际图书贸易总公司订购,代号BM 299,也可直接向本刊编辑部购买。地址:北京市东直门内北新仓18号中国中医研究院 邮编:100700 电话:64014411—3212