

脾虚与多囊卵巢综合征伴发代谢综合征相关性研究

王兴娟 金华良 刘颖

摘要 **目的** 探讨多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 患者中脾虚证型与代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 的相互关系, 并分析两者关联的内在病理机制。**方法** 收集102例PCOS患者, 检测空腹血糖 (FBG)、胰岛素 (FINS) 等相关指标; 测量腰围、体质量、身高及血压。根据中医辨证分型, 分成脾虚组 (50例) 与非脾虚组 (52例); 按照MS的诊断标准, 分成MS组 (22例) 与非MS组 (80例)。对患者的临床资料和实验室数据进行比较分析。**结果** MS组血清FINS水平与胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 显著高于非MS组 ($P<0.01$); 脾虚组FINS水平与HOMA-IR显著高于非脾虚组 ($P<0.01$); MS、脾虚与FINS水平、HOMA-IR水平皆呈显著正相关 ($P<0.01$); 脾虚组的MS患病率显著高于非脾虚组 ($P<0.05$); 脾虚与MS呈正相关 ($P<0.05$), 但在控制FINS或HOMA-IR因素后两者相关性比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 脾虚证型PCOS患者是MS的高危人群, 也是MS低龄化不可忽略的因素, 其原因可能和胰岛素抵抗有关; 及早诊治PCOS, 尤其对脾虚型患者, 对于防止MS等并发症有重要意义。

关键词 多囊卵巢综合征; 代谢综合征; 胰岛素抵抗; 脾虚

Study on the Relation between Pi-deficiency Pattern and Metabolic Syndrome in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome WANG Xing-juan, JIN Hua-liang, and LIU Ying *Department of Gynecology of Integrated Chinese and Western Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai (200040)*

ABSTRACT **Objective** To evaluate the relation between Pi-deficiency syndrome (PDS) pattern and metabolic syndrome (MS) in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS), for exploring their internal pathologic mechanism. **Methods** Among the 102 PCOS patients, 22 complicated with MS (PCOS-MS) and 80 not complicated with MS (PCOS-NMS), the Chinese medicine syndrome pattern was differentiated as PDS in 50 patients and non-PDS in 52. The clinical data, in terms of fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), waistline, body weight (BW), stature, blood pressure (BP), etc. was collected and compared and the relation between data was analyzed. **Results** Levels of FINS and homeostasis model of assessment for insulin resistance index (HOMA-IR), in PCOS-MS patients were significantly higher than those in PCOS-NMS patients, also higher in patients of PDS pattern than those of non-PDS pattern ($P<0.01$); the occurrences of MS and PDS were highly positively correlated with levels of FINS and HOMA-IR ($P<0.01$); incidence of MS in patients of PDS pattern was significantly higher than those in patients of non-PDS pattern ($P<0.05$); presenting of PDS was positively related with the existence of MS ($P<0.05$), but in case of the FINS or HOMA-IR factor being controlled, statistical meaning of the relativity between them turned to insignificant ($P>0.05$). **Conclusions** PCOS patients of PDS pattern are the high-risk population of MS, which might be related with the insulin resistance. So, early treatment of PCOS, especially on patients of PDS pattern, is of important significance for preventing the complication, as MS, of the disease.

KEYWORDS polycystic ovary syndrome; metabolic syndrome; insulin resistance; Pi-deficiency

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是生育期女性常见的生殖内分泌疾病。其发病率约占育龄期妇女的5%~8%^[1], 且国外报道近年来其发病率较以往上升约20%^[2]。既往研究提示PCOS的发生可能与黄体生成激素、雄激素、胰岛素、瘦素异常的分泌

有关。近年来关于糖脂代谢对其发生的影响受到关注。Apridonidze T^[3]报道约23%PCOS患者存在代谢综合征 (metabolic syndrome, MS)。Goverde AJ等^[4]研究发现胰岛素抵抗是PCOS与MS共同的病理机制。Faloia E等^[5]研究发现PCOS常伴随着高胰岛素血症、糖脂代谢紊乱及血压增高等表现, 而这都是影响患者远期健康的危险因素。近年来, 屡见关于PCOS患者MS患病率增加的报道^[6], 而对两者关系的研究也日益深入。本课题组^[7]曾观察到在PCOS患者中存在着不同证型, 而脾虚证型

作者单位: 复旦大学附属华山医院中西医结合妇科 (上海 200040)

通讯作者: 王兴娟, Tel: 021-52888225, E-mail: snakewang9@yahoo.com.cn

占有一定的比例，且与胰岛素抵抗有密切关系。脾虚型 PCOS 患者是否为 MS 好发人群，目前还尚未见报道。本研究通过对 102 例 PCOS 患者的临床资料和实验室数据分析，探讨 PCOS 患者中脾虚证型与 MS 的相关性，并从现代医学的角度，分析两者关联的内在病理机制，以期有助于脾虚型 PCOS 患者早期诊治，为防治 MS 发生提供理论基础。

资料与方法

1 研究对象 2007 年 7 月—2008 年 12 月于复旦大学附属华山医院中西医结合妇科门诊就诊的 PCOS 患者（3 个月内未服用激素类药物）。

2 诊断依据

2.1 西医诊断 多囊卵巢综合征选用 2004 年鹿特丹 PCOS 改良标准^[9]：（1）稀发排卵或无排卵；（2）临床或者生化的高雄激素表现；（3）超声显示卵巢多囊性改变。以上 3 项具备 2 项即可诊断。MS 诊断标准依据 2005 年国际糖尿病联盟（international diabetes federation, IDF）标准^[9]：以中心性肥胖 [中国女性腰围（W）≥80 cm] 为核心，另加下列 4 项中的任意 2 项：（1）甘油三酯（TG）>1.7 mmol/L；（2）高密度脂蛋白胆固醇（HDL）<1.29 mmol/L；（3）收缩压≥130 mmHg 或舒张压≥85 mmHg，或已经被确诊为高血压接受治疗者；（4）空腹血糖（FBG）≥5.6 mmol/L，或口服葡萄糖耐量试验异常或已经被确诊为糖尿病。

2.2 中医辨证 参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]、《中医诊断学》^[11]中医脾气虚证常见证候，《中药治疗脾虚证的临床研究指导原则》^[12]中医脾虚证候，以及临床诊治过程中所常见证候，进行参合拟定辨证标准。脾气虚证主症：食少纳呆、体倦乏力、食后腹胀、大便异常（便溏）。次症：饮食稍有不适应即易腹泻、神疲懒言、口淡不渴、腹痛绵绵、恶心呕吐、肠鸣矢气、面色萎黄、浮肿、排便无力感、睡时流涎。主症符合 2 项+次症 2 项以上，并参考舌脉，确立脾虚证型。

3 数据收集

3.1 一般测量 初诊时由同一观察者询问并记录病史，进行中医辨证分型；测量身高、体重、W 及臀围（H），并测量血压及计算体重指数（BMI），BMI=体重/身高²。

3.2 择期取血送检 选择早卵泡期（月经第 3—5 天）或闭经者在基础体温于低相，B 超示无优势卵泡的情况下，于清晨 7:30—8:00，空腹抽取肘静脉血，查黄体生成素（LH）、促卵泡成熟激素（FSH）、雌二醇（E₂）、睾酮（T）、催乳素（PRL）、FBG、空腹胰岛素（FINS）、胆固醇（TC）、TG、HDL、低密度脂蛋白胆固醇（LDL）；其中 LH、FSH、E₂、T、PRL：试剂盒由罗氏公司提供，采用化学发光法测定；FBG、FINS、TG、TC 试剂盒由上海景源公司提供，采用酶法测定；HDL 试剂盒由日本积水公司提供，采用酶法测定；LDL 试剂盒由日本积水公司提供，采用清除法测定。胰岛素抵抗用 HOMA 稳态评估法 [HOMA-IR=（FBG×FINS）/22.5]

3.3 择期超声检测 在留取血样同时进行超声检查（西门子子公司 SEQUARE512）。由华山医院超声医学科固定资深医师操作。已婚女性经阴道超声检查，无性生活史者经直肠超声检查。分别探测子宫及卵巢的长径、宽径及前后径，计算卵泡数。

4 统计学分析 应用 SPSS 16.0 统计软件。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示；组间比较采用独立样本 t 检验；相关研究选用 Spearman 相关和偏相关分析法；患病率差异性比较应用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

结果

1 MS 和脾虚分布情况及年龄分析 102 例 PCOS 患者中，诊断为 MS 22 例（21.6%），非 MS 80 例（78.4%）；脾虚 50 例（49.0%），非脾虚 52 例（51.0%）。MS 组平均年龄为（26.1±4.4）岁，非 MS 组为（23.9±4.2）岁；脾虚组平均年龄为（24.3±4.8）岁，非脾虚为（24.5±3.8）岁。组间年龄比较差异无统计学意义。

2 MS 组与非 MS 组、脾虚与非脾虚组指标比较（表 1） 结果显示 MS 组的 BMI、W、H、FINS、HOMA-IR、FBG、TC、TG、HDL、LDL 指标均显著高于非 MS 组（P<0.05），两组间的 FSH、LH、E₂、T、

表 1 MS 组与非 MS 组、脾虚与非脾虚组 PCOS 患者各指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

| 项目 | MS 组(22例) | 非MS组(80例) | 脾虚组(50例) | 非脾虚组(52例) |
|--------------------------|---------------|-------------|---------------------------|--------------|
| BMI (kg/m ²) | 25.8 ± 4.8* | 22.6 ± 4.0 | 23.8 ± 4.3 | 22.7 ± 4.4 |
| W (cm) | 91.2 ± 8.6** | 80.8 ± 9.7 | 84.0 ± 10.5 | 82.2 ± 10.2 |
| H (cm) | 101.6 ± 6.8** | 94.7 ± 7.4 | 97.3 ± 8.1 | 95.1 ± 7.4 |
| FSH (IU/L) | 6.0 ± 1.2 | 6.3 ± 1.4 | 6.2 ± 1.5 | 6.3 ± 1.2 |
| LH (IU/L) | 9.2 ± 4.1 | 10.8 ± 6.3 | 11.3 ± 5.8 | 9.8 ± 5.9 |
| T (nmol/L) | 2.6 ± 1.1 | 2.4 ± 0.9 | 2.3 ± 0.9 | 2.5 ± 1.0 |
| PRL (μg/L) | 16.0 ± 10.7 | 19.6 ± 10.4 | 16.3 ± 7.4 ^Δ | 21.2 ± 12.4 |
| E ₂ (pmol/L) | 156.0 ± 88.0 | 175.1 ± 8.8 | 180.0 ± 100.6 | 162.4 ± 67.6 |
| FINS (mU/L) | 20.8 ± 12.8* | 10.3 ± 8.8 | 15.8 ± 12.5 ^{ΔΔ} | 9.4 ± 7.4 |
| HOMA-IR | 5.6 ± 4.5* | 2.3 ± 1.9 | 3.8 ± 3.6 ^{ΔΔ} | 2.2 ± 2.1 |
| FBG (mmol/L) | 5.8 ± 1.4* | 4.9 ± 0.3 | 5.2 ± 0.8 | 5.1 ± 0.8 |
| TC (mmol/L) | 5.1 ± 1.0* | 4.5 ± 0.8 | 4.7 ± 0.9 | 4.6 ± 0.8 |
| TG (mmol/L) | 2.2 ± 1.0* | 1.0 ± 0.5 | 1.4 ± 0.9 ^Δ | 1.1 ± 0.6 |
| HDL (mmol/L) | 1.1 ± 0.2* | 1.4 ± 0.3 | 1.3 ± 0.4 | 1.4 ± 0.3 |
| LDL (mmol/L) | 3.0 ± 0.7* | 2.4 ± 0.6 | 2.5 ± 0.1 | 2.5 ± 0.6 |

注：与非 MS 组比较，*P<0.05，**P<0.01；与非脾虚组比较，^ΔP<0.05，^{ΔΔ}P<0.01

PRL比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。脾虚组FINS、HOMA-IR、TG显著高于非脾虚组 ($P<0.05$)，脾虚组PRL显著低于非脾虚组 ($P<0.05$)，余项指标比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 MS、脾虚与实验室指标的Spearman相关分析 结果显示MS和FINS、HOMA-IR、W、FBG、TC、TG、HDL、LDL均呈正相关 ($P<0.01$)。脾虚与FINS、HOMA-IR呈正相关 ($P<0.01$)，而脾虚与PRL呈负相关 ($P<0.05$)。

4 脾虚组与MS组相关分析 (表2) 在102例PCOS患者中，选用卡方检验分析方法，对脾虚组与非脾虚组PCOS患者中MS的患病率进行比较。结果显示脾虚组50例中有15例伴发MS，非脾虚组52例中有7例伴发MS，脾虚组MS的患病率显著高于非脾虚组 ($P<0.05$)；通过脾虚与MS相关性分析，提示脾虚与MS呈正相关，但控制FINS或HOMA-IR后，两者相关性无统计学意义 ($P>0.05$)。

表2 脾虚和MS的 χ^2 检验结果

| | | MS | | 总体 |
|----------|----------|------|-----|-------|
| | | 无 | 有 | |
| 脾虚 | 无 | 45 | 7 | 52 |
| | 有 | 35 | 15 | 50 |
| | <i>n</i> | 80 | 22 | 102 |
| | | 数值 | 自由度 | 显著性 |
| χ^2 | | 4.21 | 1 | 0.042 |
| <i>n</i> | | 102 | | |

5 MS组与非MS组、脾虚组与非脾虚组卵巢体积及卵泡数 MS组、非MS组、脾虚组、非脾虚组各组卵巢平均体积均 $>10\text{ cm}^3$ ；右侧卵巢平均体积分别为：14.0、13.7、15.2、12.2 cm^3 ；左侧卵巢平均体积分别为：12.9、12.3、11.2、13.6 cm^3 ；各组卵泡数均 >12 个；右侧平均卵泡数分别为：14、13、13、14；左侧平均卵泡数为：15、13、14、13。

讨 论

近年来，PCOS患者MS的发病率显著增高，患病群体日趋年轻化。Ford ES等^[13]在美国成人中普查发现，20~30岁之间MS患病率为6.7%，30~40岁之间是15%。Ehrmann DA等^[14]研究发现，在40岁之前的PCOS患者中，约1/3存在MS，且多数发生在30岁之前。本课题组在研究中也观察到，102例PCOS患者中，有22例并存MS，比率达到21.7%。而这些患者平均年龄仅为26.1岁，其结果与上述报道大致相近。可见PCOS不仅是发生MS危险因素，也是MS发病低龄化不可忽略的因素。

1988年Reaven^[15]首先提出胰岛素抵抗是MS一个重

要的病理因素。据Guzick DS^[16]报道，约有50%~70%的PCOS患者存在胰岛素抵抗。本课题组采用HOMA-IR抵抗来评估胰岛素抵抗，结果发现MS组患者的血清FINS水平、HOMA-IR显著高于非MS组，表明PCOS合并MS患者存在更为严重的胰岛素抵抗。为进一步论证胰岛素抵抗与MS相互关系，本课题组采取Spearman检验方法，进行相关性分析，结果提示血清FINS、HOMA-IR水平与MS呈正相关，可见在PCOS患者中胰岛素抵抗越严重，其MS发生率越高，同时也提示胰岛素抵抗是PCOS和MS一个共同的病理基础。

对于PCOS的发生，既往不少学者根据“肾主生殖”理论，从肾虚论述而调治。俞瑾等^[17]认为肾虚阳损或肾阴虚导致痰瘀阻塞胞宫，从而导致PCOS发生，且与睾酮、胰岛素等内分泌代谢异常有关。梁静等^[18]认为PCOS病理改变符合中医肾虚血瘀的病机，肾虚使肾主生殖的功能失常，导致肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴功能紊乱，阴阳气血失于平衡。可见肾虚是PCOS的一个重要病机。但近年来本课题组在临床上发现，PCOS患者以体形肥胖、神疲乏力、食欲不振、大便不畅等脾气虚弱的证候为多见。在本研究中观察到约有50%PCOS患者表现为脾虚证型的特征，也一定程度上印证了程若水之言：“妇人经水与乳，俱由脾胃所生。”该现象可能与现代社会人们超负荷的工作、学习，加之不规律的饮食、起居与劳逸等一系列因素有关，导致脾气虚弱，气化功能失常，使脾不散精，物不能转化为精微物质，则成痰成饮，由脾胃虚损所致PCOS发生率相应增多。为此本课题组认为脾虚是PCOS发生的重要病理环节。

由以上可知，从现代医学来看，胰岛素抵抗是PCOS与MS共同的病理因素；从中医理论而言，脾虚是PCOS与MS共同一个病机，那么胰岛素抵抗和脾虚有何关联？本课题组通过脾虚组与非脾虚组各实验室指标的差异性统计分析，结果发现脾虚组FINS、HOMA-IR显著高于非脾虚组，Spearman相关分析也显示FINS、HOMA-IR与脾虚呈显著正相关。这也符合本课题组既往研究中证实的结论：脾气虚型PCOS患者与高胰岛素血症有关^[13]。

已知胰岛素抵抗在MS的发病过程中起着至关重要的作用，而脾虚又与胰岛素抵抗密切相关，那么是否可以推测脾虚型PCOS患者合并MS的风险会明显增加。为此，本研究通过 χ^2 检验比较脾虚与非脾虚两组PCOS患者MS患病率，结果显示脾虚组MS的患病率显著高于非脾虚组 ($P<0.05$)。行相关性检验后，发现脾虚与MS呈正相关 ($P<0.05$)。此结果表明脾虚型PCOS是MS的高危人群，这对于筛查和预防MS很有意义。据国外报道^[19]

可以采用游离睾酮指数 (free testosterone index, FAI) 或甘油三酯/高密度脂蛋白比值 (TG/HDL ratio) 对 PCOS 人群进行检测 MS 的发生, 往往代价过高, 却收效甚微。而通过辨别脾虚这一中医辨证方式, 可以方便对 PCOS 人群进行 MS 筛查, 充分发挥了中西医结合的优势。

考虑到脾虚和胰岛素抵抗存在某种联系, 前者是对患者外在症状的中医辨证结果, 而后者是患者内在的病理状态, 那么脾虚和 MS 的相关性是否和胰岛素抵抗存在某种关系, 当控制 FINS 或 HOMA-IR 因素后, 脾虚和 MS 的偏相关结果显示两者无明显统计学意义。从统计学上来说, 这表明脾虚和 MS 相关性主要由胰岛素抵抗协同作用产生。脾虚型 PCOS 往往存在着脾的气化功能障碍, 或许这就是中医学对现代医学所谓胰岛素抵抗的认识, 而本课题在证实 PCOS 患者脾虚病机和 MS 相关性基础上, 阐明胰岛素抵抗是其内在病理基础。

(本课题得到了华山医院检验科相关部门的大力帮助, 在此衷心感谢。)

参 考 文 献

- [1] Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (6) : 2745-2749.
- [2] Joseph-Horne R, Mason H, Batty S, et al. Luteal phase progesterone excretion in ovulatory women with polycystic ovaries[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17 (6) : 1459-1463.
- [3] Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (4) : 1929-1935.
- [4] Goverde AJ, van Koert AJ, Eijkemans MJ, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria[J]. *Hum Reprod*, 2009, 24 (3) : 710-717.
- [5] Faloia E, Canibus P, Gatti C, et al. Body composition, fat distribution and metabolic characteristics in lean and obese women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Endocrinol Invest*, 2004, 27 (5) : 424-429.
- [6] Cheung LP, Ma RC, Lam PM, et al. Cardiovascular risks and metabolic syndrome in Hong Kong Chinese women with polycystic ovary syndrome[J]. *Hum Reprod*, 2008, 23 (6) : 1431-1438.
- [7] 贾丽娜, 王兴娟. 辨证论治 43 例多囊卵巢综合征临床观察[J]. *中西医结合学报*, 2006, 4 (6) : 585-588.
Jia LN, Wang XJ. Clinical observation on treatment of 43 women with polycystic ovary syndrome based on syndrome differentiation[J]. *J Chin Integr Med*, 2006, 4 (6) : 585-588.
- [8] The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19 (1) : 41-47.
- [9] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, et al. The metabolic syndrome-a new worldwide definition[J]. *Lancet*, 2005, 366 (9491) : 1059-1062.
- [10] 中华人民共和国卫生部制定. 中药新药临床研究指导原则 (第 1 辑) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993 : 176-241.
Ministry of Health, P.R. China. Guiding principle of clinical research on new drugs of Chinese medicine [M]. 1st vol, Beijing: People's Medical Publishing House, 1993 : 176-241.
- [11] 邓铁涛主编. 中医诊断学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2000 : 114.
Deng TT, editor. Diagnostics of Chinese medicine [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 2000 : 114.
- [12] 中药治疗脾虚证的临床研究指导原则[J]. *中华中医药杂志*, 1988, 3 (5) : 71-72.
Guiding principle of clinical research on Chinese medicine in treatment of Pi deficiency syndrome[J]. *China J Tradit Chine Med Pharm*, 1988, 3 (5) : 71-72.
- [13] Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *JAMA*, 2002, 287 (3) : 356-359.
- [14] Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (1) : 48-53.
- [15] Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease[J]. *Diabetes*, 1988, 37 (12) : 1595-1607.
- [16] Guzick DS. Polycystic ovary syndrome[J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 103 (1) : 181-93.
- [17] 俞瑾, 潘芳. 宏观与微观结合研究多囊卵巢综合征[J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28 (03) : 269-272.
Yu J, Pan F. Macro- and micro-scopical studies on polycystic ovary syndrome[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2008, 28 (3) : 269-272.
- [18] 梁静, 孙维峰. 从肾虚血瘀探讨多囊卵巢综合征[J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26 (9) : 1989-1990.
Liang J, Sun WF. Discuss polycystic ovarian syndrome from deficiency of kidney and blood stasis[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2008, 26 (9) : 1989-1990.
- [19] Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, et al. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome[J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 106 (1) : 131-137.
(收稿: 2009-12-02 修回: 2010-07-30)