

中医消法对多囊卵巢综合征伴非酒精性脂肪性肝病脂代谢的影响

陈 煜¹ 王兴娟^{1,2} 金华良¹ 靳 岭¹

摘要 **目的** 观察中医消法治疗多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)伴非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者脂代谢的疗效,分析 PCOS 与 NAFLD 相关性,并探讨其作用机理。**方法** 选取 35 例 PCOS 伴有 NAFLD 患者为脂肪肝组,同期选择 35 例 PCOS 不伴 NAFLD 患者为非脂肪肝组,健康女性志愿者 20 名为对照组。所有受试者进行问卷调查建立个人病例档案,测量身高、体重、腰围(waist circumference, WC)、臀围(hip circumference, HC);检测血清睾酮(testosterone, T)、泌乳素(prolactin, PRL)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E₂)、瘦素(leptin)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、餐后 2 h 血糖(2 h postprandial blood glucose, 2 h PBG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)等指标,计算体重指数(body mass index, BMI)、腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)、稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR),并对脂肪肝组采用消法方药进行 3 个月治疗前后观察,治疗结束后停药随访 6 个月。**结果** 非脂肪肝组患者的体重、BMI、WHR、T、LH、LH/FSH、leptin、FINS、2 h PBG、HOMA-IR、LDL-C 显著高于对照组($P < 0.05$),FSH 显著低于对照组($P < 0.05$);脂肪肝组患者的体重、BMI、WC、HC、WHR、leptin、FINS、2 h PBG、HOMA-IR、TG、LDL-C、ALT、AST 较非脂肪肝组显著升高($P < 0.05$),HDL-C 显著降低($P < 0.05$)。采用消法方药治疗 PCOS 伴 NAFLD 患者后,83.87%恢复月经周期(26/31);32.26%脂肪肝程度减轻或消失(10/31);总体有效率 85.71%(24/28);48.28%受孕(14/29);体重、BMI、FBG、leptin、TG、ALT、AST 水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),SHBG 水平显著增高($P < 0.05$),HOMA-IR、FINS 以及 T、FSH、LH、LH/FSH 治疗前后比较,差异无统计学意义。**结论** PCOS 患者存在糖脂代谢紊乱现象,伴有 NAFLD 的 PCOS 患者表现更为严重;消法能有效恢复 PCOS 伴有 NAFLD 代谢紊乱状态,改善患者脂肪肝程度,恢复正常的月经周期,提高受孕率,其作用环节是否通过降调 leptin 水平,纠正脂代谢,从而缓解患者的临床症状有待进一步深入研究。

关键词 多囊卵巢综合征;非酒精性脂肪性肝病;瘦素;瘦素抵抗;胰岛素抵抗;血脂紊乱;中医消法

Effects of Resolving Method of Chinese Medicine on the Lipid Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome Accompanied with Non-alcoholic Fatty Liver Disease CHEN Yi¹, WANG Xing-juan^{1,2}, JIN Hua-liang¹, and JIN Ling¹ 1 Department of Integrative Medicine, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai (200040), China; 2 Department of Gynaecology of Integrative Medicine, Shanghai Taikuntang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200032), China

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of resolving method of Chinese medicine (CM) on the lipid metabolism in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients accompanied with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), to analyze the correlation between PCOS and NAFLD, and to study its mechanisms. **Methods** Totally 70 female PCOS patients in the reproductive age (20–40 years old) were recruited. Among them, 35 PCOS patients accompanied with NAFLD were recruited as Group A, and 35 PCOS patients without complicated NAFLD were recruited as Group B. At the same time, 20 healthy female

volunteers were recruited as the control group. All subjects had their personal medical records after relevant questionnaire. Their clinical data including body height (BH), body weight (BW), body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC), testosterone (T), prolactin (PRL), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2), leptin, fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), 2 h postprandial blood glucose (2 h PBG), homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), etc. were detected. Patients in Group A were treated by the resolving method for 3 months. The follow-up was continued for 6 months after ending treatment. Results The levels of BW, BMI, WHR, T, LH, LH/FSH, leptin, FINS, 2 h PBG, HOMA-IR, and LDL-C were significantly higher in Group B than in the control group ($P < 0.05$). The level of FSH was significantly lower in Group B than in the control group ($P < 0.05$). The levels of BW, BMI, WC, HC, waist-hip-ratio (WHR), leptin, FINS, 2 h PBG, HOMA-IR, TG, LDL-C, ALT, and AST were significantly higher in Group A than in Group B ($P < 0.05$). The HDL-C level was significantly lower in Group A than in Group B ($P < 0.05$). In Group A after treatment by resolving method of CM, the menstrual cycle was recovered in 83.87% patients (26/31 cases), reduced fatty liver degree or disappearance of fatty liver degree occurred in 32.26% patients (10/31 cases), with the total effective rate being 85.71% (24/28 cases). 48.28% (14/29) patients were pregnant. The levels of BW, BMI, FBG, leptin, TG, ALT, and AST significantly decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$). The level of SHBG significantly increased ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of HOMA-IR, FINS, T, FSH, LH, or LH/FSH between before and after treatment ($P > 0.05$). Conclusions The metabolic disorder of glucolipid exists in PCOS patients, and more serious in PCOS patients accompanied with NAFLD. Resolving method can effectively restore the metabolic disturbance in PCOS patients accompanied with NAFLD, recover their fatty liver degrees, recover normal menstrual cycles, and elevate their pregnancy rates. Further studies are necessary on whether its mechanisms lie on lowering leptin levels and correcting lipid metabolisms to relieve patient's clinical symptoms.

KEYWORDS polycystic ovary syndrome; non-alcoholic fatty liver disease; leptin; leptin resistance; insulin resistance; dyslipidemia; resolving method of Chinese medicine

近年来,多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)发病率正呈上升趋势,已达女性的5%~11%^[1]。由于人们饮食结构和生活方式的改变,糖脂代谢对其发生的影响受到关注。研究显示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^[2],同时,有学者发现41%PCOS患者存在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[3],即使在非肥胖PCOS患者中,NAFLD患病率也明显升高^[4]。因此,PCOS患者是NAFLD的高风险人群^[5]。本课题组曾发现PCOS患者不同中医证型存在着相应的内分泌代谢改变^[6],对应治疗能有效改善患者的症状,但针对伴有NAFLD的PCOS患者疗效不甚理想,考虑NAFLD常存在气郁、食积、痰阻、湿滞、血瘀的病理表现,多见本虚标实征象,根据中医“急则治标,缓则治本”的原则,当应先去“标实”,为此,本研究在分析PCOS与NAFLD相关性的基础上,运用中医消法进行干预,评价消法对这类人群的疗效并探讨其作用机制。

资料和方法

1 诊断标准 PCOS诊断参照2004年鹿特丹PCOS诊断改良标准^[7]:(1)稀发排卵或无排卵;(2)临床或者生化的高雄激素表现;(3)超声显示卵巢多囊样改变。以上3项中具备2项即可诊断。NAFLD诊断参照中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学会2006年制定的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[8]:(1)无饮酒史或饮酒量折合乙醇量:女性<70 g/周;(2)除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性等可导致脂肪肝的特定疾病;(3)除原发疾病临床表现外,可有乏力、消化不良、肝区隐痛、肝脾肿大等非特异性症状及体征;(4)可有体重超重和(或)内脏性肥胖、空腹血糖增高、血脂紊乱、高血压等代谢综合征相关组分;(5)血清转氨酶可有轻至中度增高(<5倍正常值上限);(6)超声影像学诊断脂肪肝;(7)肝脏组织学有典型脂肪肝表现。具备以上第1~5项和第6项或第7项者。

2 纳入及排除标准 纳入标准: (1) 符合 PCOS、NAFLD 诊断标准; (2) 年龄 20 ~ 40 岁的女性; (3) 自愿参加并签署知情同意书。排除标准: (1) 其他类似疾病, 如迟发型先天性肾上腺皮质增生、柯兴氏综合征、高泌乳素血症、分泌雄激素的卵巢和肾上腺肿瘤等; (2) 有饮酒史或饮酒量折合乙醇量: 女性 > 70 g/周, 病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性等导致脂肪肝的特定疾病; (3) 合并有心血管、肝、肾、造血系统等原发性疾病; (4) 近 3 个月接受过激素或其他药物治疗者。

3 一般资料 收集 2008 年 7 月—2011 年 6 月于复旦大学附属华山医院中西医结合科门诊就诊的 35 例 PCOS 伴 NAFLD 患者作为脂肪肝组, 平均年龄 (26.0 ± 4.9) 岁, 同期选择 35 例 PCOS 不伴 NAFLD 患者作为非脂肪肝组, 平均年龄 (25.4 ± 2.8) 岁, 健康女性志愿者 20 名作为对照组, 平均年龄 (23.7 ± 2.4) 岁。

4 研究方法

4.1 一般检查 同一观察者询问并记录病史, 测量身高、体重、腰围 (waist circumference, WC) 及臀围 (hip circumference, HC), 计算体重指数 (body mass index, BMI) = 体重 (kg) / 身高 (m)²、腰臀比 (waist-to-hip ratio, WHR) = WC/HC。

4.2 干预方法 脂肪肝组运用自拟中医消法方治疗, 以越鞠丸为主方加减 (主要由香附 9 g、川芎 9 g、苍术 9 g、神曲 15 g、半夏 9 g 等药组成), 上述药物加水 1 L, 每剂煎 2 次, 共取汁 300 mL, 分早晚 2 次服用, 疗程 3 个月。治疗结束后复查指标, 并停药随访 6 个月观察不孕症患者的受孕情况。

4.3 血样本采集和处理 采集时间选择早卵泡期 (月经第 3 ~ 5 天); 若闭经者则在基础体温低相、B 超示无优势卵泡的情况下检测。检测前嘱受试者先禁食 12 h, 次日早晨 7:30 ~ 8:00, 空腹抽取肘静脉血送至华山医院检验科常规检测以下指标: 黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、雌二醇 (estradiol, E₂)、睾酮 (testosterone, T)、泌乳素 (prolactin, PRL)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、餐后 2 h 血糖 (2 h postprandial blood glucose, 2 h PBG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、丙氨酸氨

基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)。另留取 8 mL 血样本于 2 500 r/min 离心 12 min, 低温 -40 °C 下保存血清, 用于检测瘦素 (leptin)、性激素结合球蛋白 (sex hormone-binding globulin, SHBG)。

4.4 检测方法和试剂、仪器 取血后立即送至华山医院检验科进行测定 (其中 LH、FSH、E₂、T、PRL 检测试剂盒均由罗氏公司提供, 采用化学发光法测定; FBG、2 h PBG、FINS、TG、TC 检测试剂盒由上海景源公司提供, 采用酶法测定; HDL-C 检测试剂盒由日本积水公司提供, 采用酶法测定; LDL-C 检测试剂盒由日本积水公司提供, 采用清除法测定; ALT、AST 检测试剂盒由美国 CENTRONIC 公司提供, 采用 37 °C 速率法测定)。将保存的血标本统一送至华山医院中西医结合研究所实验室, 检测 leptin、SHBG。leptin 检测采用德国 DRG 公司的 leptin (Sandwich) ELISA 试剂盒测定; SHBG 实验试剂购自德国 IBL 公司, 采用 ELISA 法测定; 稳态模型胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR) = FBG × FINS / 22.5。超声检测: 由华山医院超声医学科固定资深医师操作 (超声仪器为: 西门子公司 SEQUARE512), 分别探测子宫及卵巢的长径、宽径及前后径, 计算卵泡数; 肝脏 B 超显像诊断。

5 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[9] 拟定。显效: 症状、体征基本消失, 肝脏 B 超示脂肪肝消失; 肝功能、血脂恢复正常或改善率 > 50%; 妊娠或月经恢复规律 (基础体温双相, 升温 10 ~ 14 天)。有效: 症状、体征明显改善, 肝脏 B 超示脂肪肝明显好转或减轻; 肝功能、血脂指标改善率 > 30%; 月经状况改善 (基础体温双相, 升温 8 ~ 10 天)。无效: 症状、体征及影像学、生化指标无明显改善。

6 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计软件。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。行方差齐性检验后予组间两两比较, 方差齐性数据进行 *Least significant difference* 方差分析, 非方差齐性数据进行 *Games-Howell* 方差分析, 治疗前后数据行配对 *t* 检验等。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组入组时基本情况比较

1.1 各组入组时年龄、形体学指标比较 (表 1) 各组间年龄、身高比较, 差异无统计学意义。非脂肪肝组体重、BMI、WHR 水平明显高于对照组 (P < 0.05);

脂肪肝组体重、BMI、WC、HC、WHR 水平明显高于对照组与非脂肪肝组($P < 0.05$)。

1.2 各组入组时性激素水平比较(表2) 脂肪肝组与非脂肪肝组的 T、LH、LH/FSH 水平均显著高于对照组($P < 0.05$),FSH 水平低于对照组($P < 0.05$);而脂肪肝组与非脂肪肝组间比较,差异无统计学意义;各组间 PRL、E₂ 比较,差异亦无统计学意义。

1.3 各组入组时血清 leptin、糖脂代谢指标及肝功能比较(表3) 脂肪肝组 leptin、FINS、2 h PBG、HOMA-IR、TC、TG、HDL-C、LDL-C、ALT、AST 均显著高于对照组,HDL-C 低于对照组($P < 0.05$);非脂肪肝组 leptin、FINS、2 h PBG、HOMA-IR、LDL-C 均显著高于对照组($P < 0.05$),FBG、TC、TG、HDL-C、ALT 及 AST 与对照组比较,差异无统计学意义;脂肪肝组与非脂肪组比较,脂肪肝组 leptin、FINS、2 h PBG、HOMA-IR、TG、LDL-C、ALT、AST 显著升高,HDL-C 显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),FBG、TC 差异无统计学意义。

2 脂肪肝组治疗前后比较

2.1 一般情况 35 例 PCOS 伴 NAFLD 患者

中,不孕症 29 例(82.86%),予消法治疗 3 个月后,4 例失访,3 例因怀孕未复测实验室指标,实际完成 28 例。结果:恢复月经周期 26 例(26/31,83.87%);B 超随访,有 10 例显示脂肪肝减轻或者缓解(10/31,32.26%)。28 例按疗效标准评定,显效 10 例,有效 14 例,无效 4 例,总体有效率 85.71%(24/28)。通过停药后 6 个月的观察,29 例不孕症患者中 14 例成功受孕(14/29,48.28%)。

2.2 脂肪肝组治疗前后形体学指标比较(表4) 治疗后,患者体重、BMI 水平均较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。WC、HC、WHR 较治疗前有下降趋势,但差异无统计学意义。

2.3 脂肪肝组治疗前后血清 leptin、糖脂代谢指标、肝功能及性激素水平比较(表5、6) 治疗后患者 FBG、leptin、TG、ALT、AST 水平显著下降($P < 0.05$),SHBG 水平显著增高($P < 0.05$);FINS、HOMA-IR、TC 水平较治疗前降低,HDL-C、LDL-C 水平较治疗前升高,但差异均无统计学意义($P > 0.05$);T、PRL、FSH、LH、E₂、P 治疗前后水平变化差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组入组时年龄、形体学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	身高 (m)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	WC (cm)	HC (cm)	WHR
对照	20	23.7 ± 2.4	1.61 ± 0.02	51.22 ± 4.54	19.95 ± 1.71	72.02 ± 5.65	92.02 ± 5.00	0.78 ± 0.04
非脂肪肝	35	25.4 ± 2.8	1.61 ± 0.05	57.34 ± 8.99 *	21.77 ± 2.98 *	75.90 ± 7.84	92.47 ± 6.94	0.82 ± 0.05 *
脂肪肝	35	26.0 ± 4.9	1.62 ± 0.04	73.00 ± 13.27 * [△]	28.18 ± 4.97 * [△]	90.51 ± 10.60 * [△]	101.94 ± 8.49 * [△]	0.89 ± 0.06 * [△]

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与非脂肪肝组比较,[△] $P < 0.05$

表 2 各组入组时性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	T(nmol/L)	PRL(ng/mL)	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	LH/FSH	E ₂ (pmol/L)
对照	20	1.34 ± 0.51	19.93 ± 11.17	6.96 ± 1.51	5.06 ± 1.39	0.72 ± 0.2	155.4 ± 70.9
非脂肪肝	35	1.88 ± 0.83 *	18.58 ± 8.29	5.93 ± 1.58 *	10.90 ± 5.59 *	1.85 ± 1.09 *	199.5 ± 108.8
脂肪肝	35	2.22 ± 1.01 *	18.24 ± 9.13	5.59 ± 1.59 *	11.04 ± 12.70 *	1.81 ± 1.23 *	192.5 ± 180.6

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 3 各组入组时血清 leptin、糖脂代谢指标及肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	leptin (ng/mL)	FBG (mmol/L)	FINS (mU/L)	2h PBG (mmol/L)	HOMA-IR	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
对照	20	5.15 ± 3.2	4.65 ± 0.27	5.47 ± 1.82	4.97 ± 0.81	1.13 ± 0.39	4.34 ± 0.74	0.78 ± 0.4	1.66 ± 0.38	2.11 ± 0.53	20.11 ± 12.34	25.12 ± 11.21
非脂肪肝	35	10.76 ± 7.19 *	6.22 ± 6.74	10.52 ± 8.21 *	5.77 ± 1.4 *	2.58 ± 2.10 *	4.60 ± 0.70	1.08 ± 0.61	1.49 ± 0.33	2.56 ± 0.57 *	23.18 ± 20.37	31.11 ± 18.36
脂肪肝	35	38.21 ± 23.31 * [△]	6.29 ± 7.45	20.45 ± 9.96 * [△]	6.62 ± 1.52 * [△]	4.64 ± 2.44 * [△]	4.85 ± 0.91 *	2.18 ± 1.51 * [△]	1.14 ± 0.25 * [△]	2.90 ± 0.82 * [△]	70.69 ± 21.23 * [△]	43.77 ± 19.12 * [△]

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与非脂肪肝组比较,[△] $P < 0.05$

表 4 脂肪肝组治疗前后形体学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体重(kg)	身高(m)	BMI(kg/m ²)	WC(cm)	HC(cm)	WHR
治疗前	28	73.11 ± 12.48	1.62 ± 0.04	28.15 ± 4.48	90.19 ± 9.51	101.50 ± 8.40	0.89 ± 0.06
治疗后	28	70.64 ± 12.55 *	1.62 ± 0.05	27.24 ± 4.44 *	88.48 ± 8.27	99.50 ± 7.68	0.89 ± 0.05

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

表 5 脂肪肝组治疗前后血清 leptin、糖脂代谢指标及肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	leptin (ng/mL)	FBG (mmol/L)	FINS (mU/L)	2 h PBG (mmol/L)	HOMA-IR	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
治疗前	28	40.93±22.95	5.03±0.53	20.43±10.32	6.09±0.90	4.61±2.43	4.82±0.98	2.43±1.75	1.10±0.24	2.82±0.83	72.12±20.13	42.37±20.12
治疗后	28	26.05±16.10*	4.86±0.48*	20.17±10.32	5.98±0.92	4.37±2.18	4.68±0.87	1.95±1.11*	1.14±0.18	2.84±0.72	32.87±18.11*	31.32±15.65*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

表 6 脂肪肝组治疗前后性激素指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	T (nmol/L)	PRL (ng/mL)	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	E ₂ (pmol/L)	P (nmol/L)	SHBG (nmol/L)
治疗前	28	2.23±1.07	18.36±9.50	5.70±1.69	11.38±14.20	191.90±183.25	2.27±0.97	59.54±45.19
治疗后	28	2.09±1.08	15.92±5.77	5.16±0.99	8.08±4.50	155.03±66.29	2.14±1.04	154.26±110.72*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

讨 论

流行病学研究表明糖脂代谢紊乱是 PCOS 的临床表现之一,也是 NAFLD 高患病率的主要原因^[10],此种现象可能与胰岛素抵抗有关。Kalra A 等^[11]报道 76.9%PCOS 患者存在胰岛素抵抗。Malavolti M 等^[12]发现 NAFLD 与胰岛素抵抗关系密切。同时,在 PCOS 伴 NAFLD 患者中,HOMA-IR 升高更显著^[13]。本课题组研究显示 PCOS 伴 NAFLD 患者的血清 leptin、TG、LDL-C、2 h PBG、FINS、HOMA-IR 水平显著高于不伴 NAFLD 的 PCOS 患者($P < 0.05$),由此可见 PCOS 伴 NAFLD 存在更严重糖脂代谢紊乱以及胰岛素抵抗现象,这与国内外研究一致。而随着研究深入,leptin 被认为与胰岛素抵抗一起参与了 PCOS 与 NAFLD 发病机制^[14]。本课题组之前的研究亦发现 leptin 水平异常是 PCOS 伴 NAFLD 形成的重要因素之一,在控制体重、BMI、WC、HC、WHR 因素后,leptin 与 HOMA-IR 仍有显著正相关性^[15]。

有报道表明 leptin 可影响 PCOS 患者的体重、神经内分泌、卵巢功能和生育功能^[16]。Fehmann HC 等^[17]研究证实人体内存在脂肪-胰岛内分泌轴,leptin 可以结合胰岛 β 细胞 leptin 受体,导致胰岛 β 细胞超级化状态,抑制胰岛素分泌,减少脂肪合成及储存。有学者认为,leptin 与胰岛素之间存在双向调节,胰岛素可以活化蛋白酪氨酸磷酸酶-1 (Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 1, SHP-1),抑制酪氨酸激酶 2 (Janus-tyrosine kinase 2, JAK2) 的磷酸化,干扰 leptin 信号传导^[18],引起 leptin 抵抗。另一方面,leptin 减弱胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1) 磷酸化,并阻止生长因子受体结合蛋白 2 与 IRS-1 的结合,影响胰岛素信号转导,造成胰岛素抵抗^[19,20]。Pehlivanov B 等^[21]研究表明 PCOS 患者血清 leptin 水平与胰岛素抵抗存

在显著正相关性,高瘦素血症可影响脂肪-胰岛内分泌轴反馈机制,使 leptin 抑制胰岛素分泌的能力下降,加重胰岛素抵抗及高胰岛素血症,引起肝脏摄取脂肪增加,肝细胞色素 P4502E1 (CYP2E1) 表达升高,导致肝细胞损伤或诱导中性粒细胞和其他炎症细胞的聚集和浸润,产生 NAFLD,表明 PCOS 伴 NAFLD 患者处于脂肪-胰岛内分泌轴的紊乱状态,leptin 异常可能在其形成过程中扮演重要的角色。

有研究认为高脂血症痰浊证与 leptin 分泌异常有关,且在脾虚患者中表现尤为突出^[22]。而本课题组也曾发现,不同证型的 PCOS 患者中血清 leptin 普遍升高,从而提出高 leptin 血症为 PCOS 不同证型共同的病理表现^[6],这一改变与不良的生活习惯和紧张的工作学习有关,或起居失常,或饮食不节,或思虑伤脾所致。脾气虚损,气化失司,水谷精微不布,成痰成饮,痰阻胞脉,导致月经不调、不孕;痰湿积聚肝脏,形成脂肪肝。因此,PCOS 伴 NAFLD 多见本虚标实之征象,根据中医“急则治标,缓则治本”的原则,当应先去除“标实”。为此本研究运用中医消法方药,方中香附善行气解郁;川芎乃血中气药,走而不守,既可活血化瘀,又可助香附以增行气解郁之用;苍术燥湿健脾除湿;神曲消食和胃;半夏燥湿化痰,并可使胃气和降则生痰无源。诸药合用,共奏健脾化痰、理气、活血泄浊之功。治疗后,PCOS 伴 NAFLD 患者的临床症状及体重、BMI、FBG、TG、SHBG 均较治疗前显著改善($P < 0.05$),leptin 显著下调($P < 0.05$),而 HOMA-IR、FINS 以及 T、FSH、LH 虽然有所下调,但治疗前后无统计学差异,由此提示消法能有效改善 PCOS 伴 NAFLD 患者代谢紊乱状态,其作用环节是否通过下调 leptin 水平,纠正脂代谢,从而缓解患者的临床症状还有待进一步深入研究。

综上所述,PCOS 患者存在糖脂代谢紊乱现象,伴有 NAFLD 表现更为严重。消法能有效恢复 PCOS 伴

有 NAFLD 代谢紊乱状态,改善患者脂肪肝程度、恢复正常的月经周期,提高受孕率,为中西医结合治疗 PCOS 与 NAFLD 提供了新的治疗途径。

参 考 文 献

- [1] Setji TL, Holland ND, Sanders LL, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(5): 1741–1747.
- [2] 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.
- [3] Cerda C, Pérez-Ayuso RM, Riquelme A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Hepatol*, 2007, 47(3): 412–417.
- [4] Gambarin-Gelwan M, Kinkhabwala SV, Schiano TD, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(4): 496–500.
- [5] 陈晖,张真稳,朱妍,等.伴或不伴非酒精性脂肪肝对多囊卵巢综合征患者代谢指标的影响[J]. *南京医科大学学报*, 2010, 30(11): 1629–1640.
- [6] 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.
- [7] 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]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1): 19–25.
- [8] Zeng MD, Fan JG, Lu LG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases[J]. *J Dig Dis*, 2008, 9(2): 108–112.
- [9] 郑筱萸. *中药新药临床研究指导原则*[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 148.
- [10] Wongwananuruk T, Rattanachaiyanont M, Indhavivadhana S, et al. Prevalence and clinical predictors of insulin resistance in reproductive-aged Thai women with polycystic ovary syndrome[J]. *Int J Endocrinol*, 2012: 529184.
- [11] Kalra A, Nair S, Rai L. Association of obesity and insulin resistance with dyslipidemia in Indian women with polycystic ovarian syndrome[J]. *Ind J Med Sci*, 2006, 60(11): 447–453.
- [12] Malavolti M, Battistini NC, Miglioli L, et al. Influence of lifestyle habits, nutritional status and insulin resistance in NAFLD[J]. *Front Biosci*, 2012, 4: 1015–1023.
- [13] Cerda C, Pérez-Ayuso RM, Riquelme A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Hepatol*, 2007, 47(3): 412–417.
- [14] Golbahar J, Das NM, Al-Ayadhi MA, et al. Leptin-to-adiponectin, adiponectin-to-leptin ratios, and insulin are specific and sensitive markers associated with polycystic ovary syndrome: a case-control study from Bahrain[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2012, 10(2): 98–102.
- [15] 陈煜,王兴娟,靳岭.瘦素和多囊卵巢综合征(PCOS)伴非酒精性脂肪肝(NAFLD)相关性的临床观察[J]. *复旦学报(医学版)*, 2013, 40(2): 211–216.
- [16] Remsberg KE, Talbott EO, Zborowski JV, et al. Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2002, 78(3): 479–486.
- [17] Fehmann HC, Berghöfer P, Brandhorst D, et al. Leptin inhibition of insulin secretion from isolated human islets[J]. *Acta Diabetol*, 1997, 34(4): 249–252.
- [18] Kellerer M, Lammers R, Fritsche A, et al. Insulin inhibits leptin receptor signaling in HEK293 cells at the level of Janus kinase-2: a potential mechanism for hyperinsulinemia-associated leptin resistance[J]. *Diabetologia*, 2001, 44(9): 1125–1132.
- [19] Hennige AM, Stefan N, Kapp K, et al. Leptin down-regulates insulin action through phosphorylation of serine-318 in insulin receptor substrate 1[J]. *FASEB J*, 2006, 20(8): 1206–1208.
- [20] Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin[J]. *Science*, 1996, 274(5290): 1185–1188.
- [21] Pehlivanov B, Mitkov M. Serum leptin levels correlate with clinical and biochemical indices of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2009, 14(2): 153–159.
- [22] 洪鸣鸣,张月芳,冷建杭,等.瘦素与高脂血症痰浊证及脏腑相关性研究[J]. *中国中医药科技*, 2007, 14(3): 147–148.

(收稿:2012-10-31 修回:2013-02-28)