

青春期多囊卵巢综合征肝郁气滞证与促甲状腺激素水平的相关性

殷一红 叶利群 赵珊琼

摘要 **目的** 研究青春期多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者肝郁气滞证分布特点,并分析肝郁气滞证型积分与促甲状腺激素水平的相关性。**方法** 对2014年11月—2016年7月宁波市中医院妇科门诊确诊为青春期PCOS的患者进行病位及病性证素辨证。对符合肝郁气滞证的110例患者按照证型积分由低到高进行分级,70~100分属Ⅰ级(轻度);101~150分属Ⅱ级(中度);>150分属Ⅲ级(重度),采用Pearson及Partial相关分析研究肝郁气滞证型严重性程度与促甲状腺激素水平的相关性。**结果** Ⅰ级肝郁气滞证型患者促甲状腺素、睾酮、泌乳素水平最低,Ⅲ级最高,3组间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);Pearson相关分析表明,肝郁气滞证型积分与促甲状腺素水平存在正相关($r = 0.676$, $P < 0.01$)。采用Partial偏相关分析,控制体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)、胰岛素抵抗指数(HOMR-IR)影响因素后,二者仍呈正相关($r = 0.663$, $P < 0.01$)。**结论** 青春期PCOS患者伴有明显的肝郁气滞症状时,考虑可能与促甲状腺激素水平升高相关联。

关键词 多囊卵巢综合征;青春期;证素;肝郁气滞证;促甲状腺激素

Correlation between Gan Depression Qi Stagnation Syndrome and Thyroid Stimulating Hormone Level in Adolescent Polycystic Ovary Syndrome Patients YIN Yi-hong, YE Li-qun, and ZHAO Shan-qiong Department of Gynecology, Ningbo Municipal Hospital of TCM, Zhejiang (315010)

ABSTRACT **Objective** To observe the distribution features of Gan depression qi stagnation syndrome (GDQSS), and to analyze the correlation between GDQSS scores and thyroid stimulating hormone (TSH) level in adolescent polycystic ovary syndrome (PCOS) patients. **Methods** Disease location and disease nature were syndrome identified in PCOS outpatients confirmed at Department of Gynecology, Ningbo Municipal Hospital of TCM. Totally 110 patients in line with GDQSS were graded by GDQSS score from low to high. GDQSS score ranging 70 – 100 belonged to grade I (mild); 101 – 150 to grade II (moderate); >150 to grade III (severe). The correlation between the severity of GDQSS and TSH level was analyzed using Pearson and Partial correlation analyses. **Results** Levels of TSH, testosterone (T), prolactin (PRL) were the lowest in grade I GDQSS patients, and they were the highest in grade III GDQSS patients ($P < 0.01$). Pearson correlation analysis showed that GDQSS score was positively correlated with TSH level ($r = 0.676$, $P < 0.01$). They were still positively correlated by using Partial correlation after controlling body mass index (BMI), waist hip ratio (WHR), homeostasis model of assessment-insulin resistance (HOMR-IR) factors ($r = 0.663$, $P < 0.01$). **Conclusion** Adolescent PCOS patients with obvious GDQSS symptoms might be associated with increased TSH level.

KEYWORDS polycystic ovary syndrome; adolescence; syndrome element; Gan depression qi stagnation syndrome; thyroid stimulating hormone

基金项目:浙江省中医学基金资助项目(No 2015ZA189)

作者单位:浙江省宁波市中医院妇科(浙江 315010)

通讯作者:殷一红, Tel: 15967866220, E-mail: yinyihong.1985@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2017. 03. 0310

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一类以月经紊乱、持续排卵障碍、高雄激素血症和胰岛素抵抗为主要临床表现的内分泌代谢性疾病,发病率为 5%~10%^[1]。近年甲状腺与 PCOS 的密切关系逐渐被重视,国内外研究发现 PCOS 患者以自身免疫性甲状腺炎为主的继发性甲状腺功能紊乱明显增加^[2,3]。甲状腺功能与情感障碍密切相关,甲状腺激素过多或不足,均会引起情感异常。研究发现 PCOS 的女性其抑郁发病率达 28%~64%^[4],焦虑发病率达 34%~57%^[5]。鉴于 PCOS 患者抑郁发病可能与合并甲状腺功能异常相关的假设,本研究初步对青春期 PCOS 肝郁气滞证的患者证型积分与促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)进行相关性分析。

资料与方法

1 诊断标准 参照 2006 年 Charles Sultan & Francoise Paris 提出青春期 PCOS 诊断标准制定^[6]:(1)初潮后 2 年仍存在月经稀发(月经间隔 42~180 d)、闭经(停经 >180 d);(2)高雄激素血症临床表现:持续痤疮或严重的多毛;(3)胰岛素抵抗/高胰岛素血症:黑棘皮征、糖耐量受损、腹型肥胖、代谢综合征;(4)盆腔 B 超(经直肠):卵巢增大,卵巢内卵泡数量增加呈项链状,卵巢间质增加;(5)生化指标:黄体生成素/卵泡刺激素(LH/FSH) > 2,或血清睾酮 > 1.74 nmol/L。上述 5 条中符合 4 条及以上,并排除其他病因,如:特发性多毛症、迟发性先天性肾上腺皮质增生(21-羟化酶缺乏)、药物(如丹那唑等)、甲状腺功能亢进、中枢神经系统损伤、高泌乳素血症、库欣综合征、卵巢或肾上腺肿瘤以及性发育异常等。中医辨证分型准参照朱文锋主编的《证素辨证学》^[7]。肝郁气滞证:胸胁或少腹胀闷窜痛,胸闷喜太息,情志抑郁易怒,或咽部梅核气,或颈部瘰疬,或癥块,或乳房作胀疼痛,痛经,月经不调,甚则闭经。必有证素:肝,气滞。或兼证素:心神、胆、胞宫。

2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合青春期 PCOS 西医诊断标准及肝郁气滞证中医辨证分型标准;(2)初潮 2 年及以上 13~20 岁的青春期女孩,近 3 个月未使用激素及对胰岛素分泌有影响的药物;(3)自愿配合调查。排除标准:合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重疾病或精神病患者。

3 一般资料 将 2014 年 11 月—2016 年 7 月浙江省宁波市中医院妇科门诊就诊的 110 例肝郁气

滞证 PCOS 患者纳入研究。年龄 13~20 岁,平均(18.9±1.2)岁。病程 5 个月~6 年,平均(25.0±2.3)个月。本研究经宁波市中医院伦理委员会审查通过。

4 研究方法

4.1 四诊采集 按照中医四诊方法,根据《中华人民共和国国家标准—中医临床诊疗术语》^[8]进行临床资料采集,采用统一的四诊资料收集调查表格,舌脉由 2 位主治医师以上分别观察诊断。统一测量身高、体重,记录体重指数(body mass index, BMI) = 体重/身高²;测量腰围、臀围,记录腰臀比(waist hip ratio, WHR) = 腰围/臀围。

4.2 证素量化积分 在四诊基础上,参照朱文锋教授主编《证素辨证学》^[7],记录患者的月经情况、多毛、痤疮症状、全身症状及舌脉,按证素辨证法进行辨证。采用证素辨证法将患者症状要素辨别出证素,然后将达到阈值以上的证素组合成证名。常见证型诊断标准设置的通用阈值为 70 分,当证型积分 ≥ 70 分时即可确诊该证型。当出现多个近似证的积分均达到或超过通用阈值,采用最高积分的证型作为首选诊断。证型总计量值 70~100 分,属 I 级(轻度);101~150 分为 II 级(中度);>150 分属 III 级(重度)。

4.3 内分泌指标检测 月经第 3~5 天内,或闭经者 B 超示内膜 < 5 mm 视为基础状态,于上午 7:30~8:00 空腹采集肘静脉血,测定血清 FSH、LH、雌二醇(E₂)、睾酮(T)、泌乳素(PRL)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)及促甲状腺素(TSH),其中性激素、TSH 水平(试剂盒购自美国贝克曼公司,批号:628009)采用免疫发光法测定;胰岛素抵抗指数采用 HOMA 稳态评估法, HOMA-IR = FBG × FINS/22.5。

5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组数据比较采用单因素方差分析法,方差齐的数据两两比较采用 LSD 检验。肝郁气滞证型积分与各指标相关性分析采用 Pearson 等级相关分析。基于控制两相关变量之外的某一相关变量,采用 Partial 相关分析两组变量的相关性。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 不同等级肝郁气滞证患者内分泌指标比较(表 1) I 级患者 TSH 值最低, III 级 TSH 值最高, 3 组间比较,差异有统计学意义(P < 0.01); 3 组 BMI、WHR、

表 1 不同等级肝郁气滞证患者内分泌指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

分级	例数	BMI	WHR	TSH (uIU/mL)	HOMR-IR
I 级	43	20.53 ± 2.72	0.77 ± 0.05	1.94 ± 0.61 * [△]	1.81 ± 1.21
II 级	31	20.98 ± 2.57	0.79 ± 0.07	2.60 ± 0.68 *	2.15 ± 1.72
III 级	36	20.85 ± 2.13	0.78 ± 0.06	3.12 ± 0.83	2.35 ± 2.54
F		1.198	1.269	7.672	1.031
P		0.405	0.284	0.000	0.359

注:与 III 级患者比较, * $P < 0.01$; 与 II 级患者比较, [△] $P < 0.01$

表 2 不同等级肝郁气滞证患者生殖激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分级	例数	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	E ₂ (pg/mL)	PRL (ng/mL)	T (ng/mL)
I 级	43	6.92 ± 1.35	14.12 ± 5.71	45.59 ± 24.87	11.51 ± 3.87 * [△]	0.42 ± 1.57 * ^{△△}
II 级	31	6.62 ± 1.80	14.34 ± 8.89	51.09 ± 28.14	13.66 ± 5.44	0.52 ± 0.17
III 级	36	6.59 ± 1.76	14.84 ± 6.80	53.20 ± 41.47	14.75 ± 4.31	0.54 ± 0.15
F		0.613	0.128	0.745	5.642	6.018
P		0.543	0.880	0.477	0.002	0.001

注:与 III 级患者比较, * $P < 0.01$; 与 II 级患者比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$

HOMR-IR 比较,差异无统计学意义($P > 0.01$)。

2 不同等级肝郁气滞证患者生殖激素水平比较 (表 2) I 级 PRL 和 T 值最低,III 级 PRL 和 T 值最高,3 组间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。3 组 FSH、LH 及 E₂ 比较,差异无统计学意义($P > 0.01$)。

3 肝郁气滞证型积分与 TSH 水平的相关性 (图 1、2) PCOS 患者肝郁气滞证型积分与 TSH 呈高度正相关($r = 0.676$, $P < 0.01$)。采用 *Partial* 偏相关分析,控制 BMI、WHR、HOMR-IR 影响因素后,肝郁气滞证型积分与 TSH 水平仍呈正相关($r = 0.663$, $P < 0.01$)。

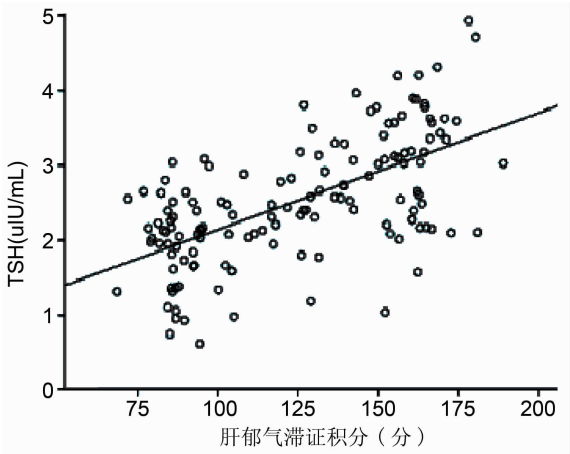


图 2 肝郁气滞证型积分与 TSH 水平的 *Partial* 偏相关性分析

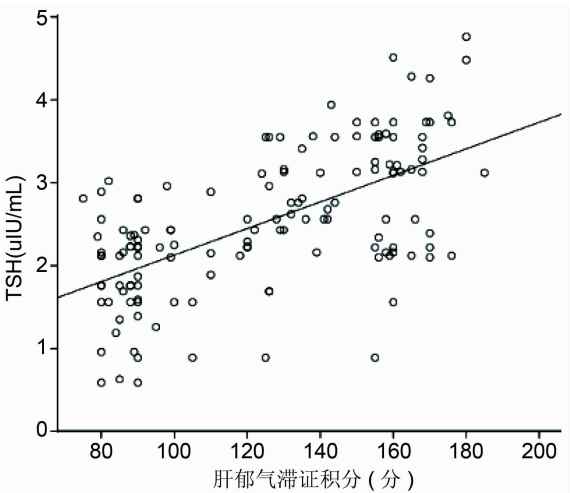


图 1 肝郁气滞证型积分与 TSH 水平的相关性

讨 论

早在内经就记载“女子素性怫郁”,《灵枢·五音五味》云:“今妇人之生,有余于气,不足于血”、“厥阴

常多气少血”。女子的禀赋基础易致女子多虚、多郁、多瘀。女子处于青春发育期为肝主生发、生长旺盛阶段,如遇不遂,更易致肝郁,气机不畅,且影响脾胃生化、水液输布及肾气充盛而致月经失常。PCOS 患者情绪异常(焦虑、抑郁)的高发病率,认为与诸多因素有关,如痤疮、多毛、肥胖及月经稀发、不孕等^[9-12]。有学者认为精神、心理因素可能是致本病的重要诱因和远期并发症的重要因素。临床研究发现,焦虑、抑郁、紧张等负面情绪会影响人体内分泌代谢、炎症反应及单胺类神经递质含量,进而导致促性腺激素释放激素分泌异常,引起月经异常^[13]。青春女性由于处于青春期发育的特殊阶段,个性初成,来自于学习、家庭、恋爱等诸多方案的压力,成为青春期 PCOS 发病的高危因素。本研究发现肝郁气滞证型积分高患者临床表现为血清 T、PRL 水平略偏高,考虑可能与心理应激引

起神经内分泌变化,导致下丘脑抑制,使 PRL、T 水平升高而促性腺激素释放的激素 (GnRH) 分泌不足,进而影响卵泡发育成熟及排出,与既往一些学者的认识一致^[14]。

本研究将青春期 PCOS 患者按肝郁气滞型证型严重程度分 3 级,各组 TSH 水平差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。而各组间 WHR、BMI、HOMR-IR 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。故认为当 PCOS 伴有情绪异常的出现可能与 TSH 水平升高相关联。研究发现 TSH 与 BMI 密切相关^[15],本研究在控制了 BMI、WHR、HOMR 因素行偏相关分析,仍发现 TSH 与肝郁气滞证型积分密切相关 ($P < 0.01$)。故认为肝郁气滞证 PCOS 人群 TSH 可能独立于 BMI、WHR、HOMR-IR 与患者的情绪异常相关。

甲状腺激素与神经系统的生长发育和功能活动有密切关系,甲状腺激素分泌过多或过少时可直接影响脑组织本身,或激素的代谢物引起中毒,导致神经、精神症状出现,但具体机制仍不清楚。亚临床甲减患者抑郁、焦虑的发生率可能较正常人略高。在 PCOS 患者中,自身免疫性甲状腺炎与亚临床甲状腺功能减退症的发生率明显增加^[16,17]。本研究的不足之处在于未对纳入观察的青春期 PCOS 患者行甲状腺彩超及相关抗体测定,限制了对研究结果进行更深入的探讨。

参 考 文 献

- [1] 张萍, 藤香宇, 王丽华, 等. 育龄护士多囊卵巢综合征流行病学调查研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(3): 206-210.
- [2] Medenica S, Nedeljkovic O, Radojevic N, et al. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(6): 977-987.
- [3] 詹晶, 许良智. 甲状腺功能异常与多囊卵巢综合征[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2011, 7(4): 375-378.
- [4] Deeks A, Gibson-Helm M, Teede H. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a comprehensive investigation[J]. Fertil Steril, 2010, 93(7): 2421-2423.
- [5] Benson S, Arck P, Tan S, et al. Disturbed stress responses in women with polycystic ovary syndrome[J]. Psychoneuroendocrinology, 2009, 34(5): 727-735.
- [6] Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls[J]. Fertil Steril, 2006, 86(Suppl 1): S6-S9.
- [7] 朱文锋主编. 证素辨证学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 91-228.
- [8] 中华人民共和国国家标准—中医临床诊疗术语[S]. 北京: 中国标准出版社, 2004: 10-85.
- [9] Quinn M, Shinkai K, Pasch L, et al. Prevalence of androgenic alopecia in patients with polycystic ovary syndrome and characterization of associated clinical and biochemical features[J]. Fertil Steril, 2014, 101(4): 1129-1134.
- [10] Sung YA, Oh JY, Chung H, et al. Hyperandrogenemia is implicated in both the metabolic and reproductive morbidities of polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2014, 101(3): 840-845.
- [11] Bazarganipour F, Ziari S, Montazeri A, et al. Psychological investigation in patients with polycystic ovary syndrome[J]. Health Aual Life Out, 2013, 11(1): 469-475.
- [12] Komarowska H, Stangierski A, Warmuz-Stangierska I, et al. Differences in the psychological and hormonal presentation of lean and obese patients with polycystic ovary syndrome[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2013, 34(7): 669-674.
- [13] 乔杰, 尹太郎. 多囊卵巢综合征认知与对策[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(11): 841-844.
- [14] 张梅. 排卵障碍性腺激素水平与中医证的相关性临床研究[J]. 四川中医, 2006, 24(4): 86-87.
- [15] Muscogiuri G, Sorice GP, Mezza T, et al. High-normal TSH values in obesity: Is it insulin resistance or adipose tissues guilt? [J]. Obesity, 2013, 21(1): 101-106.
- [16] Novais JD, Benetti-Pinto CL, Garmes HM. Polycystic ovary syndrome and chronic autoimmune thyroiditis[J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(1): 48-51.
- [17] Sinha U, Sinharay K, Saha S, et al. Thyroid disorders in polycystic ovary syndrome subjects: A tertiary hospital based cross-sectional study from Eastern India [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(2): 304-309.

(收稿:2016-11-10 修回:2016-12-27)