

· 综 述 ·

多囊卵巢综合征胰岛素抵抗机制及中药干预进展

王 超 梁晓春

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是最常见的女性生殖及内分泌障碍疾病, 是育龄期女性月经紊乱及不孕的主要原因之一。调查显示, 我国北京地区社区育龄妇女 PCOS 患病率达 6.11%^[1]。PCOS 患者临床可表现为月经稀发或闭经、无排卵性不孕、多毛、痤疮、肥胖及胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 等。IR 是 PCOS 病理生理过程的中心环节, 其所引起的代偿性高胰岛素血症可破坏卵巢功能, 增加雄激素的产生, 阻碍卵泡发育, 且 IR 可导致 PCOS 患者糖脂代谢异常、脂肪肝及远期心血管疾病的发生风险明显增加。因此认识 PCOS 患者的 IR 具有重要意义。现就有关 PCOS 的 IR 机制及中药干预研究进展作一综述。

1 PCOS 的 IR 机制

1.1 PCOS 患者 IR 的发生因素 疾病本身及肥胖均可导致 PCOS 患者 IR 的发生。PCOS 患者的 IR 是其众多临床特征的基础, 而给予二甲双胍、噻唑烷二酮类等胰岛素增敏剂可使 PCOS 患者的这些特征得以改善, 从而印证了这一观点。虽然 PCOS 疾病本身产生 IR 的机制尚不明确, 但是研究显示, 不论肥胖与否, 多数 PCOS 患者均存在 IR, 约 50%~70% 的 PCOS 女性有临床上可测量的、大于依据其肥胖程度确定的 IR, 并可以引起代偿性高胰岛素血症^[2]。Behboudi-Gandevani S 等^[3] Meta 分析显示, 与非肥胖非 PCOS 患者比较, 非肥胖的 PCOS 患者存在明显的 IR, 而肥胖型 PCOS 患者较非肥胖型 PCOS 患者存在更明显的 IR, 提示 PCOS 疾病本身及肥胖均参与了其 IR 的形成, 肥胖虽不是 IR 产生的必要条件, 但是 PCOS 患者肥胖可加剧其 IR 的程度。与同年龄健康女性比较, PCOS 患者的肥胖率明显增加, 约 38%~88% 的 PCOS 患者存在超重或肥胖。适度减轻体重可明显提高 PCOS 患者胰岛素 (insulin, INS) 敏感性, 进而改善其生育能力及高雄激素血症症状。有研究提示, PCOS 患者存在慢性炎症, 即便是正常体重的年轻 PCOS 患者, 其 hs-CRP 等炎症标记物亦明显高于健康人群, 而 PCOS 患者轻度炎症状态可能介导了其 IR 的产生, 肥胖也和慢性轻度炎症相关, 肥胖或许可以通过加重炎症状态进而促进 IR, 并增加 PCOS 患者远期心血管疾病的风险^[4-6]。

1.2 IR 与高雄激素血症 高雄激素水平导致的多毛、

痤疮、脱发等是 PCOS 的重要临床表现。IR 与高雄激素血症的关系表现在, 一方面雄激素过多可导致 INS 敏感性轻度下降, 另一方面, 作为 IR 的代偿性反应, 高胰岛素血症可直接和间接地促进高雄激素血症的产生。研究显示, PCOS 患者的卵泡膜细胞对胰岛素刺激雄激素分泌效应有高反应性, 高胰岛素可使垂体促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 分泌脉冲幅度增加, 并与 LH 协同作用, 刺激卵巢卵泡膜细胞中雄激素的生物合成, 并可以抑制肝脏生成性激素结合球蛋白 (sex hormone-binding globulin, SHBG), 从而使游离雄激素水平升高^[7,8]; 高胰岛素还可以增强 PCOS 患者细胞色素 P430c17a 酶的活性, 使其合成雄激素的能力增加^[9]。随着 PCOS 患者的体重减轻、二甲双胍或噻唑烷二酮等胰岛素增敏剂的使用, IR 和高胰岛素血症的程度减轻, 患者的高雄激素症状和排卵情况均能够得到一定程度的缓解。因此, 改善 PCOS 患者的 IR, 对降低 PCOS 患者的高雄激素血症及由其所导致的一系列症状, 以及恢复患者的排卵功能具有重要影响。

2 中药干预 PCOS 患者 IR 的进展

2.1 中医学对 PCOS 伴 IR 的认识 根据临床表现, PCOS 多属于中医学“月经后期”、“闭经”、“不孕”、“癥瘕”等病症的范畴。尤昭玲等^[10]认为, 卵子为肾所藏之“阴精”, 肾精亏虚使卵子缺乏物质基础, 难以发育成熟; 肾阳亏虚既不能鼓舞肾阴的生化和滋长, 又使气血运行无力而阻滞冲任胞脉, 更使排卵缺乏原动力, 故肾虚是排卵障碍的根本原因。肾虚又进一步导致阴阳气失常, 水湿内停, 痰湿内生, 壅阻冲任胞脉, 气血瘀滞成癥, 使卵子难以排出、卵巢增大, 故肾虚血瘀被认为是 PCOS 的基本病机。董振华教授认为, 先天肾虚精亏是 PCOS 之始发病因, 而痰湿阻滞、瘀血阻络、肝胃郁热等为其兼夹病机^[11]。鲁雅娟等^[12]认为, PCOS 患者所表现出的一系列症状体征大多与痰湿阻滞冲任胞宫有关, IR 也与痰湿密切相关, 卵巢多囊样变是痰湿阻滞胞宫的直观表现。王洁等^[13]认为痰瘀互结是 PCOS 合并 IR 的主要病机。综上所述, 本病涉及肝、脾、肾三脏功能失调, 肾虚、痰湿、血瘀、肝郁、脾虚是其主要病机, 其中肾虚是根本, 而 PCOS 伴 IR 与痰湿、血瘀关系密切。

2.2 中药干预临床研究进展

2.2.1 中药复方 临床研究表明, 中医学采用补肾、疏肝、健脾、化痰、祛痰等治法, 能从整体调节患者的内分泌环境及代谢异常, 改善 IR, 提高妊娠率, 且治疗相对安全。郑冬雪等^[14]将 68 例脾虚胃热型 PCOS 伴 IR 患者以半夏泻心汤

作者单位: 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院中医科 (北京 100730)

通讯作者: 梁晓春, Tel: 010-69155331, E-mail: xcliang@vip.sina.com

DOI: 10.7661/j.cjtm.20170927.315

为基础方随证加减治疗 6 个月后发现,半夏泻心汤加减能够改善脾虚胃热型患者的症状,提高 INS 敏感性,促进自主月经的恢复,提高妊娠率,并具有一定的时效性与安全性。刘芸等^[15]选取 60 例肝郁化火型 PCOS 伴 IR 患者,随机分为中西医组和西医组各 30 例,西医组口服二甲双胍+复方醋酸环丙孕酮片治疗,中西医组加用丹栀逍遥丸,治疗 3 个月经周期后发现,两组 INS 水平、LH 及睾酮(T)均较治疗前明显降低,中西医组排卵率及妊娠率明显高于西医组,且中医证候明显改善。刘玉芳等^[16]通过对 62 例 PCOS 患者的研究发现,温补脾肾化痰中药联合二甲双胍可以改善患者的空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)以及卵巢功能,降低 BMI 及腰臀比(WHR),减轻二甲双胍的不良反应。杨令巧等^[17]将 120 例 PCOS 伴高胰岛素血症患者随机分为二甲双胍治疗组及中药治疗组,中药组予自拟化浊通瘀方(茯苓 15 g 山药 10 g 菟丝子 15 g 当归 10 g 熟地 10 g 益母草 30 g 红花 10 g 柴胡 10 g 怀牛膝 18 g 白花蛇舌草 10 g)加减,治疗 6 个月后发现,中药组 FBG、FINS、HbA1c 水平均明显下降,且优于西药组。陈伟杰等^[18]研究亦发现,祛瘀化痰方(菟丝子 20 g 鹿角霜 15 g 枸杞子 15 g 生地黄 15 g 制半夏 10 g 枳壳 10 g 茯苓 15 g 白术 10 g 薏苡仁 20 g 当归尾 10 g 白芍 15 g 皂角刺 10 g 香附 6 g)可显著降低 PCOS 患者的卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、LH、T 及 INS 水平,调节糖脂代谢。

2.2.2 中药单体 研究发现许多中药单体具有改善 IR 的作用,如小檗碱、枸杞多糖、银杏叶总黄酮、黄芩总黄酮、山楂叶总黄酮、隐丹参酮、人参皂苷、白芍总苷等。临床研究方面,小檗碱的研究较深入。张爱萍^[19]用黄连素片(每片含盐酸小檗碱 0.1 g)每次 3 片、每日 3 次口服治疗 50 例 PCOS 患者,12 周后结果显示,黄连素能够降低 PCOS 患者 HOMA-IR、LDL-C、TC、TG、T、LH、BMI、WHR 水平($P < 0.05$, $P < 0.01$);超声监测及 BBT 显示,治疗后排卵率(65.56%)高于治疗前(24.44%, $P < 0.05$)。马玉琨等^[20]研究显示,小檗碱能够改善 PCOS 患者的高胰岛素血症,调节血脂,减轻体重,改善 IR。Wei W 等^[21]将 89 例 PCOS 伴 IR 的患者随机分为 3 组:小檗碱+复方醋酸环丙孕酮(CPA, 31 例)、二甲双胍+CPA(30 例)、安慰剂+CPA(28 例),治疗时间为 3 个月,结果表明,与二甲双胍、安慰剂组比较,小檗碱在降低 WHR、TC、TG 和 LDL-C 的同时,还能够增加 HDL-C 和 SHBG;与安慰剂比较,小檗碱能够降低 FBG、FINS、HOMA-IR、胰岛素曲线下面积。

2.3 中药干预实验进展

2.3.1 中药复方 洪艳丽等^[22]认为肾虚是 PCOS 排卵障碍的基础,而 PCOS 的 IR 是在痰浊不化的基础上形成的,故其以补肾化痰立法,以脱氢表雄酮加茶油混合剂连续皮下注射 20 日造模,观察了补肾化痰方(由仙灵脾 10 g、仙

茅 10 g、苍术 10 g、半夏 10 g、陈皮 10 g、九节菖蒲 10 g、香附 10 g、川芎 10 g、泽泻 10 g、鹿角霜 10 g、胆南星 10 g、砂仁 5 g 等药物组成)对模型鼠卵巢内 INS 信号传导分子的调控作用,结果显示,模型组大鼠 HOMA-IR 明显升高,卵巢组织胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate, IRS-1) mRNA 表达降低,证实 PCOS 模型鼠存在 IR,而补肾化痰方能够促进 IRS-1 磷酸化,上调 PI3K/Akt 通路活性,促进卵巢对葡萄糖的摄取,改善 PCOS 大鼠 IR。王洁等^[13]根据朱丹溪的“痰瘀理论”,采用由二陈汤和失笑散组成的痰瘀同治方干预 PCOS 伴 IR 模型大鼠发现,痰瘀同治方可明显改善伴 IR 的 PCOS 大鼠的排卵障碍,并具有增加 INS 敏感性和降低性激素水平的作用。谢阳等^[23]采用皮下注射硫酸普拉睾酮钠制备 PCOS 模型,观察了补肾通脉方对伴 IR 的 PCOS 大鼠 IRS-1 Ser307 磷酸化表达的影响,补肾通脉方可下调 INS 靶组织 IRS-1 Ser307 磷酸化水平、改善 INS 信号转导,从而改善 PCOS 的 IR。

2.3.2 中药单体 中药单体方面,以黄连素、葛根素、姜黄素等研究相对较多。鹿艳存等^[24]通过脱氢表雄酮诱导复制 PCOS 大鼠模型 92 只,随机分成二甲双胍组和葛根素注射液组,灌胃 4 周后发现,葛根素注射液能够改善 IR,且干预后大鼠的 FSH、LH、T、LH/FSH 水平均低于对照组。刘素等^[25]采用皮下注射人绒毛膜促性腺激素的方法诱导 PCOS 大鼠模型,予小檗碱灌胃 20 天,结果显示,小檗碱能够改善 PCOS 大鼠的 HOMA-IR 及生殖功能,对大鼠的脂肪湿重及 TC 有轻微改善效果。齐跃东等^[26]采用灌胃来曲唑的方法建立了 PCOS 模型,连续灌胃 14 天,观察姜黄素对 PCOS 大鼠代谢的影响,结果提示,姜黄素能够通过减轻大鼠体重、改善 IR、调节脂连素水平而降低 PCOS 大鼠的雄激素水平及卵巢质量。

3 小结与展望

PCOS 是育龄期女性常见的生殖及内分泌障碍疾病,患者除具有月经紊乱、不孕、高雄激素血症及卵巢多囊样表现外,同时可伴发肥胖、IR 以及血脂、血糖等代谢异常,是 2 型糖尿病、心脑血管病及子宫内膜癌发病的高危因素,严重影响患者的生活质量。IR 是 PCOS 病理生理过程中的中心环节,改善 PCOS 患者的 IR,对降低 PCOS 患者的高雄激素血症,进而改善患者的临床症状、恢复患者的排卵功能具有重要意义。现有的临床及实验研究表明,中药能够通过补肾、疏肝、健脾、化痰、祛瘀等治法,综合调整机体的内分泌及生殖功能,改善 IR,恢复卵巢功能,促进排卵,增加受孕机会,且治疗相对安全,但也存在诸如治疗周期长、起效较慢、患者依从性较差等问题。中药的作用机制研究还处于初级阶段,辨证及疗效评价的标准化、中药炮制及生产的规范化等仍有待进一步研究及提高。

参 考 文 献

- [1] Ma YM, Li R, Qiao J, et al. Characteristics of abnormal menstrual cycle and polycystic ovary syn-

- drome in community and hospital populations [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(16): 2185-2189.
- [2] Marshall JC, Dunaif A. All women with PCOS should be treated for insulin resistance [J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(1): 18-22.
- [3] Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F, Ros-tami Dovom M, et al. Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Gynecolo Endocrinol*, 2016, 32(5): 343-353.
- [4] Attie AD, Scherer PE. Adipocyte metabolism and obesity [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50 (Suppl): S395-S399.
- [5] El-Mesallamy HO, Abd El-Razek RS, El-Refaie TA. Circulating high-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand are interrelated in a cohort of women with polycystic ovary syndrome [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 168(2): 178-182.
- [6] Ojeda-Ojeda M, Murri M, Insenser M. Mediators of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(32): 5775-5791.
- [7] Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 72(1): 83-89.
- [8] Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(6): 2001-2005.
- [9] Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, et al. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance [J]. *Clin Med (Lond)*, 2016, 16(3): 262-266.
- [10] 尤昭玲, 杨正望, 傅灵梅. 多囊卵巢综合征从肾虚血瘀调治的探讨 [J]. *湖南中医学院学报*, 2005, 25(1): 25-26.
- [11] 宣磊, 王景, 董振华. 董振华教授治疗多囊卵巢综合征经验探析 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2013, 8(12): 1196-1198.
- [12] 鲁雅娟, 张秀, 王佩娟. 痰湿与多囊卵巢综合征关系的理论探讨 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2016, 40(9): 657-665.
- [13] 王洁, 王益麒, 王飞君, 等. 痰瘀同治方对多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗的影响 [J]. *浙江中医杂志*, 2016, 51(6): 418-419.
- [14] 郑冬雪, 刘新敏, 赵一鸣, 等. 半夏泻心汤加减治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗(脾虚胃热型)的时效关系研究 [J]. *环球中医药*, 2017, 10(2): 220-224.
- [15] 刘芸, 毛丽华. 丹栀逍遥丸对肝郁化火型多囊卵巢综合征促排卵疗效的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(9): 1191-1195.
- [16] 刘玉芳, 姚昶, 孙海峰. 温补脾肾化痰法治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的临床研究 [J]. *中医药学报*, 2016, 44(5): 61-63.
- [17] 杨令巧, 高绍芳, 张炜冉, 等. 化浊通瘀方药治疗多囊卵巢综合征伴高胰岛素血症的临床研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(14): 1536-1538.
- [18] 陈伟杰, 王芳芳. 祛瘀化痰方对多囊卵巢综合征患者糖脂代谢及激素水平的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(3): 532-535.
- [19] 张爱萍. 黄连素对多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2013, 20(12): 70-71.
- [20] 马玉琨, 杨军光, 隋明, 等. 小檗碱治疗多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗疗效研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2011, 27(9): 684-687.
- [21] Wei W, Zhao HM, Wang AL, et al. A clinical study on the short-term effect of berberine in comparison to metformin on the metabolic characteristics of women with polycystic ovary syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(1): 99-105.
- [22] 洪艳丽, 吴飞. 补肾化痰方对多囊卵巢综合征胰岛素抵抗 Akt 通路调控的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(2): 230-234.
- [23] 谢阳, 黄冬梅, 李琼, 等. 补肾通脉方对伴胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征大鼠 IRS-1 Ser307 磷酸化表达的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(5): 635-638.
- [24] 鹿艳存, 汤冠荣, 韩丛辉. 葛根素注射液对多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗及生殖激素的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(25): 4372-4374.
- [25] 刘素, 韩鲜梅, 陈晓. 小檗碱对多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗效果观察 [J]. *陕西中医*, 2017, 38(1): 132-134.
- [26] 齐跃东, 张晓坚. 姜黄素对多囊卵巢综合征大鼠代谢紊乱的影响 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2014, 49(4): 571-573.

(收稿: 2017-03-21 在线: 2017-11-02)

责任编辑: 赵芳芳