

· 临床论著 ·

姜黄联合二甲双胍改善多囊卵巢综合征患者
胰岛素抵抗的临床研究吴锦林¹ 梅 希² 唐 颀¹ 方 芳¹ 李 姝³ 张红敏⁴
胡荣静⁵ 李 勇¹ 朱丹平¹

摘要 **目的** 观察中药姜黄联合二甲双胍对多囊卵巢综合征(PCOS)患者胰岛素抵抗(IR)的影响。
方法 将 60 例重庆市中医院初诊 PCOS 患者随机分为治疗组和对照组各 30 例,均予盐酸二甲双胍 0.85 g,每日 2 次治疗;治疗组加用中药姜黄水煎剂 45 mL,每日 2 次治疗。疗程为 3 个月。所有患者治疗前后均测量身高、体重、血压、腰臀围,并行血脂、性激素、口服糖耐量(OGTT)和高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验。胰岛素敏感性采用高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验得到的葡萄糖清除率(M 值)表示。比较两种方案治疗前后腰臀比(WHR)、体重指数(BMI)、血脂[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、血糖和胰岛素水平[空腹血糖(Glu₀)、OGTT 后 2 h 血糖(Glu₁₂₀)、空腹胰岛素(Ins₀)、OGTT 后 2 h 胰岛素(Ins₁₂₀)、糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)]、性激素[游离睾酮指数(FAI)、黄体生成素/卵泡刺激素(LH/FSH)]、 β 细胞功能[基础处置指数(DI₀)、早相处置指数(DI₃₀)、总处置指数(DI₁₂₀)]和 M 值的变化,并进行安全性观察。**结果** 两组患者的基线水平一致($P>0.05$);与治疗前比较,两组治疗后 WHR、BMI、TG、TC、LDL-C、FAI、LH/FSH、Glu₀、Glu₁₂₀、Ins₀、Ins₁₂₀、HbA1c 均明显下降($P<0.05$),M 值、HDL-C、DI₀、DI₃₀、DI₁₂₀ 均升高($P<0.05$);治疗结束后治疗组的 WHR、TC 均小于对照组(分别为 0.75 ± 0.15 vs. 0.81 ± 0.07 , 3.98 ± 0.76 vs. 4.63 ± 0.89),M 值[$8.64(6.83,11.69)$]大于对照组[$6.53(4.52,8.54)$],差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 二甲双胍能明显改善 PCOS 患者的 IR,中药姜黄联合二甲双胍能进一步改善胰岛素敏感性。

关键词 二甲双胍;姜黄;多囊卵巢综合征;胰岛素抵抗

Clinical Study of *Curcuma longa* Combined with Metformin on Improving Insulin Resistance in Patients with Polycystic Ovary Syndrome WU Jin-lin¹, MEI Xi², TANG Cai¹, FANG Fang¹, LI Shu³, ZHANG Hong-min⁴, HU Rong-jing⁵, LI Yong¹, and ZHU Dan-ping¹ 1 Department of Endocrinology and Metabolism, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing (400021); 2 Department of Endocrinology and Metabolism, First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu (610500); 3 Department of Endocrinology and Metabolism, The People's Hospital of Tongliang District of Chongqing, Chongqing (402560); 4 Department of Endocrinology and Metabolism, First People's Hospital of Chongqing Liangjiang New Area, Chongqing (401121); 5 Department of Gynaecology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing (400021)

ABSTRACT Objective To observe the effect of *Curcuma longa* combined with metformin on insulin resistance (IR) of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** PCOS patients at initial diagnosis were randomly assigned to a treatment group and a control group, 30 cases in each group. All

基金项目:重庆市科卫联合中医药科技项目(No. ZY201802006);重庆市卫计委中医药科技项目(No. ZY201702019)

作者单位:1. 重庆市中医院内分泌与代谢病科(重庆 400021);2. 成都医学院第一附属医院内分泌与代谢病科(成都 610500);3. 重庆市铜梁区人民医院内分泌与代谢病科(重庆 402560);4. 重庆市两江新区第一人民医院内分泌与代谢病科(重庆 401121);5. 重庆市中医院妇科(重庆 400021)

通讯作者:朱丹平, Tel: 023-67983705, E-mail: zdp790203@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20191101. 453

took Metformin, 0.85 g each time, twice a day. Patients in the treatment group additionally took *Curcuma* water decoction, 45 mL each time, twice per day. The intervention time was 3 months. Height, weight, blood pressure, waist and hip circumference were measured before and after treatment. Blood lipids, sex hormones, oral glucose tolerance test (OGTT), and euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp were also performed. Insulin sensitivity was expressed by M value obtained from euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. The changes of anthropological indices [waist-to-hip ratio (WHR), body mass index (BMI)], blood lipids [triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)], blood glucose and insulin levels [Glu_0 , Glu_{120} , Ins_0 , Ins_{120} , glycated hemoglobin A1C (HbA1c)], sex hormones [free androgen index (FAI), luteinizing hormone (LH)/follicle stimulating hormone (FSH)], beta cell function (DI_0 , DI_{30} , DI_{120}), and M value were compared before and after treatment, and the safety was observed. **Results** The baseline of the two groups was agreeable ($P>0.05$). Compared with before treatment, WHR, BMI, TG, TC, LDL-C, FAI, LH/FSH, Glu_0 , Glu_{120} , Ins_0 , Ins_{120} , and HbA1c decreased significantly ($P<0.05$), while M value, HDL-C, DI_0 , DI_{30} , and DI_{120} increased significantly in the two groups ($P<0.05$). After treatment, WHR and TC in the treatment group were lower (0.75 ± 0.15 vs. 0.81 ± 0.07 , 3.98 ± 0.76 vs. 4.63 ± 0.89), while M value was higher than those in the control group [$8.64(6.83, 11.69)$ vs. $6.53(4.52, 8.54)$], with statistical differences ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Metformin significantly improved the IR of PCOS patients, and *Curcuma longa* combined with Metformin further improved insulin sensitivity.

KEYWORDS Metformin; *Curcuma longa*; polycystic ovary syndrome; insulin resistance

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 在育龄期妇女, 患病率为 5%~20%^[1]。到目前为止, PCOS 的发病机制仍未完全阐明。近年来, 为生殖内分泌专家逐渐重视到 PCOS 的一个重要病理特点, 即胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[2]。本课题组的前期研究发现, 初诊 PCOS 患者无论肥胖与否, 都存在胰岛素敏感性下降和代偿性高胰岛素血症^[3]。目前临床上针对 PCOS 患者的 IR 治疗方法有限, 主要为生活方式改变和胰岛素增敏剂^[4]。本课题组回顾文献发现, 应用中药提取物或中药单体治疗 PCOS 的 IR 已成为临床和科学研究的热点, 其作用机制具有多途径、多靶点的特点, 但具体机制尚不清楚。

姜黄来源于姜科黄属植物的根茎, 是我国传统疏肝药物郁金、姜黄、莪术的主要活性成分, 现代药理学研究发现, 姜黄提取物的主要化学成分为姜黄素、脱甲氧基姜黄素和双脱甲氧基姜黄素, 其中姜黄素是姜黄发挥药理作用最重要的化学成分^[5]。姜黄素改善糖代谢的作用受到广泛关注^[6]。近年来多项在体研究及体外研究均证实姜黄素或姜黄提取物在糖尿病中通过缓解 IR 改善糖代谢, 从而发挥糖调节作用^[5,7,8]。而姜黄对 PCOS 的研究尚少, 仅见于几项基础实验报道^[9-11]。关于姜黄对 PCOS 患者 IR 的研究尚未见临床报道。鉴于此, 本课题组采取随机对照方法, 以初诊

PCOS 患者为研究对象, 以高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验评估胰岛素敏感性, 观察二甲双胍基础上联合姜黄对 PCOS 患者的 IR 的影响。

资料与方法

1 PCOS 诊断标准 参照 2003 年欧洲人类生殖和胚胎与美国生殖医学学会 (ESHRE / ASRM) 在鹿特丹的专家会议推荐标准 (以下 3 项满足任意 2 项)^[12]: 稀发排卵或无排卵; 高雄激素的临床表现和 (或) 高雄激素血症; 超声检查卵巢多囊样改变。同时排除外源性雄激素应用、高泌乳素血症、甲状腺疾病、雄激素分泌性肿瘤、库欣综合征、先天性肾上腺皮质增生及 21-羟化酶缺乏性非典型肾上腺皮质增生等其他疾病。

2 纳入标准 符合上述诊断标准者; 年龄 18~50 岁者; 非孕非哺乳期患者, 暂无妊娠意愿, 在入选后采取非药物避孕措施; 知情同意并签署知情同意书。

3 排除标准 长期或者近期有外源性雄激素应用者; 正接受类固醇皮质激素治疗者; 在过去 2 年内有滥用药物史及酗酒者; 过去 1 个月内使用过二甲双胍或其他胰岛素增敏剂者; 有严重心血管、血液、肝肾等系统疾病以及免疫功能低者; ALT 或 AST 高于正常参考值上限, 血清肌酐大于正常参考值上限者。

4 一般资料 60 例均为 2018 年 5 月—2019 年

3 月来重庆市中医院妇产科及内分泌科就诊并新诊断的 PCOS 患者。按照随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组 30 例。年龄 18~36 岁, 治疗组平均年龄 (26.1±4.9) 岁, 对照组平均年龄 (25.6±5.0) 岁, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗前的人体学指标、血生化指标、 β 细胞功能及胰岛素敏感性比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经重庆市中医院伦理委员会批准 (No. 2019-ky-12)。

5 方法

5.1 治疗方法 两组均进行统一的饮食及运动教育。对照组采用盐酸二甲双胍 (每片 0.85 g, 中美上海施贵宝制药有限公司, 批号: H20023371) 治疗, 每次 0.85 g, 每日 2 次, 疗程为 3 个月。治疗组在对照组基础上加用中药姜黄水煎剂, 由本院药剂科提供, 中药姜黄浸泡于双蒸馏水中, 文火煎煮后用 3 层纱布过滤, 浓缩成 0.1 g/mL 水煎剂。再根据参考文献 [5], 予以糖尿病患者 300 mg/d 姜黄提取物 (约含 36.06% 姜黄素) 即可明显改善 IR。故以此为治疗剂量, 按照姜黄煎出姜黄素的煎出率 1.2% 计算^[13], 则每日需要姜黄剂量 9 g。治疗组需每日服用 0.1 g/mL 姜黄水煎剂 90 mL。服用方式: 每次服用 45 mL, 每日 2 次, 分别于早、晚餐前服用, 疗程为 3 个月。

5.2 观察指标及检验方法

5.2.1 测定身高、体重、静息状态血压、腰围、臀围, 并计算腰臀比 (waist-to-hip ratio, WRH) 及体重指数 (body mass index, BMI) $WRH = \text{腰围 (cm)} / \text{臀围 (cm)}$; $BMI = \text{体重 (kg)} / [\text{身高 (m)} \times \text{身高 (m)}]$ 。

5.2.2 血脂、性激素、糖化血红蛋白 A1c (glycated hemoglobin A1C, HbA1c)、血糖及胰岛素检验 其中血脂: TG 采用 GPO-PAP 法; TC 采用 CHOD-PAP 底物法; 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) 均采用直接法-表面活性剂清除法。性激素: 总睾酮 (testosterone, T)、卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 和黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 采用化学发光法。游离睾酮指数 (free androgen index, FAI) $= 100 \times T \text{ (nmol/L)} / SHBG \text{ (nmol/L)} \times \%$, 反映体内生物活性雄激素高低。其中性激素结合球蛋白 (sex hormone-binding globulin, SHBG) 采用酶联免疫法 (德国 IBL 公司试剂盒)。两组均行标准 75 g 口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT), 取 0、30、60、120 min 血样标本用于葡萄糖、胰岛素测定。

5.2.3 高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验 参照参考文献 [3]。OGTT 抽血后 2~4 日早晨进行高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验, 实验前禁饮食 12 h, 排空小便平静卧床。分别于两侧上肢留置静脉通道, 一侧置于约 70 °C 的恒温套中以获得动脉化的静脉血样, 另一侧用于输注 20% 葡萄糖 (自配) 和 1 mU/(kg·min) 胰岛素 (诺和灵 R, 丹麦诺和诺德公司)。全程历时 120 min。期间, 每 5 min 取静脉血测定血糖 (德国 EKF 公司 BIOSEN C-line 葡萄糖/乳酸分析仪), 通过调整葡萄糖输注率, 使血糖钳夹于 4.4~5.0 mmol/L。以 80~120 min 作为钳夹稳态期 (血糖变异系数 <5%), 根据此期葡萄糖输注率计算葡萄糖清除率 [glucose disposal rate, 简称 M 值, mg/(kg·min)], 评估患者整体胰岛素敏感性。实验结束停止胰岛素输入, 继续按稳态时葡萄糖输注率输注 20% 葡萄糖 20~30 min, 防止低血糖发生。

5.2.4 β 细胞功能指标及测定方法 HOMA 稳态模型 β 细胞功能 (homeostatic model assessment for β -cell function, HOMA- β) $= 20 \times \ln s_0 / (\text{Glu}_0 - 3.5)$; 糖负荷后 30 min 胰岛素净增值/葡萄糖净增值的比值 ($\Delta \ln s_{30} / \Delta \text{Glu}_{30}$) $= (\ln s_{30} - \ln s_0) / (\text{Glu}_{30} - \text{Glu}_0)$; 糖负荷后胰岛素曲线下面积/葡萄糖曲线下面积 ($\text{AUC}_{\ln s/\text{Glu}}$) $= (\ln s_0 \times 0.25 + \ln s_{30} \times 0.5 + \ln s_{60} \times 0.75 + \ln s_{120} \times 0.5) / (\text{Glu}_0 \times 0.25 + \text{Glu}_{30} \times 0.5 + \text{Glu}_{60} \times 0.75 + \text{Glu}_{120} \times 0.5)$ 。胰岛素处置指数 (disposition index, DI) 反映有胰岛素抵抗状态下的 β 细胞功能。基础处置指数 (DI_0) $= \text{HOMA-}\beta / \text{HOMA-IR}$; 早相处置指数 (DI_{30}) $= \Delta \ln s_{30} / \Delta \text{Glu}_{30} / \text{HOMA-IR}$; 总处置指数 (DI_{120}) $= \text{AUC}_{\ln s/\text{Glu}} \times \text{Matsuda}$ 指数。Matsuda 指数 $= 10\,000 / (\text{Glu}_0 \times \ln s_0 \times \text{平均葡萄糖浓度} \times \text{平均胰岛素浓度})^{0.5}$; $\text{HOMA-IR} = \text{Glu}_0 \times \ln s_0 / 22.5$ 。其中, HOMA-IR 是 HOMA 稳态模型抵抗指数 (homeostatic model assessment for insulin resistance), 为评估 IR 指标。Matsuda 指数为评估胰岛素敏感性指标。 $\ln s_y$ 和 Glu_y 分别代表 OGTT y min 时胰岛素和葡萄糖血清浓度。以上公式计算时 $\ln s$ 和 Glu 单位分别为 mU/L 及 mmol/L^[3]。

5.2.5 不良反应。

5.3 统计学方法 所有数据经 SPSS 21.0 统计软件处理。计量资料的正态性检验采用 shapiro-wilk 检验法。如为正态分布, 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 t 检验或配对 t 检验进行比较; 如非正态分布, 数据用 $M (Q1, Q3)$ 表示, 采用非参数检验, 即 Wilcoxon 秩和检验或 Wilcoxon 符号秩检验进行比较。计

数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后血压、血脂、性激素及血糖测定结果比较(表 1) 两组治疗前后 SBP、DBP 差异无统计学意义($P>0.05$);与本组治疗前比较,两组治疗后的 WHR、BMI、TG、TC、LDL-C、FAI、LH/FSH、Glu₀、Glu₁₂₀、Ins₀、Ins₁₂₀、HbA1c 均明显下降,HDL-C 升高($P<0.05$, $P<0.01$);与对照组治疗后比较,治疗组治疗后 WHR、TC 降低更明显($P<0.05$, $P<0.01$),SBP、DBP、BMI、TG、HDL-C、LDL-C、FAI、LH/FSH、Glu₀、Glu₁₂₀、Ins₀、Ins₁₂₀、HbA1c 差异无统计学意义($P>0.05$)。

2 两组治疗前后 β 细胞功能指标比较(表 2)

与本组治疗前比较,两组治疗后 HOMA- β 、AUC_{Ins/Glu} 均降低,DI₀、DI₃₀、DI₁₂₀ 均升高($P<0.05$, $P<0.01$)。与对照组治疗后比较,治疗组治疗后 HOMA- β 降低更明显($P<0.05$), $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 、AUC_{Ins/Glu}、DI₀、DI₃₀ 及 DI₁₂₀ 差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 两组治疗前后胰岛素敏感性比较(表 3) 与本组治疗前比较,两组治疗后的 Matsuda 指数、M 值均升高,而 HOMA-IR 降低($P<0.01$);与对照组治疗后比较,治疗组治疗后的 HOMA-IR 降低,且 Matsuda 指数、M 值升高更明显($P<0.05$, $P<0.01$)。

4 两组不良反应比较(表 4) 两组血常规、肝、肾功能比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗组出现不良事件 17 例次(13 例),主要表现为恶心(2 例次)、腹胀(2 例次)、腹泻(2 例次)、便秘(3 例次)、头晕(2 例次)、瘙痒(5 例次)和水肿(1 例次);对照组

表 1 两组治疗前后血压、血脂、性激素及血糖测定结果比较 [$\bar{x}\pm s/M(Q1, Q3)$]

指标	治疗组 (30 例)		对照组 (30 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SBP (mmHg)	114.80 $\pm$ 8.60	115.10 $\pm$ 8.80	115.00 $\pm$ 11.10	114.60 $\pm$ 10.50
DBP (mmHg)	76.40 $\pm$ 6.10	75.90 $\pm$ 6.50	73.30 $\pm$ 7.70	73.00 $\pm$ 7.40
WHR	0.81 $\pm$ 0.07	0.75 $\pm$ 0.15** Δ	0.83 $\pm$ 0.08	0.81 $\pm$ 0.07*
BMI (kg/m ²)	24.40 $\pm$ 4.80	23.30 $\pm$ 4.40**	24.60 $\pm$ 5.80	23.90 $\pm$ 5.40**
TG (mmol/L)	1.67(1.03, 2.50)	1.31(0.90, 1.76)**	1.68(1.17, 2.55)	1.56(1.06, 1.89)**
TC (mmol/L)	4.38 $\pm$ 0.94	3.98 $\pm$ 0.76** $\Delta\Delta$	4.82 $\pm$ 0.98	4.63 $\pm$ 0.89**
HDL-C (mmol/L)	1.20 $\pm$ 0.42	1.37 $\pm$ 0.36**	1.34 $\pm$ 0.50	1.38 $\pm$ 0.54**
LDL-C (mmol/L)	2.60(1.97, 2.91)	2.46(1.98, 2.73)*	2.65(2.06, 3.11)	2.56(1.94, 2.97)**
FAI (%)	8.92 $\pm$ 2.67	5.16 $\pm$ 1.56**	8.58 $\pm$ 2.59	5.59 $\pm$ 1.82**
LH/FSH	1.39(0.94, 1.92)	1.08(0.88, 1.54)**	1.51(0.99, 1.88)	1.45(0.98, 1.72)**
Glu ₀ (mmol/L)	5.29(4.86, 5.74)	5.12(4.81, 5.40)**	5.05(4.67, 5.67)	4.89(4.60, 5.42)**
Glu ₁₂₀ (mmol/L)	6.92(5.54, 9.74)	6.65(5.39, 8.14)**	7.22(6.13, 9.12)	5.85(6.78, 8.30)**
Ins ₀ (mU/L)	13.60(8.02, 21.66)	9.28(7.33, 15.72)**	16.97(8.54, 26.26)	14.08(7.83, 24.05)**
Ins ₁₂₀ (mU/L)	120.55(64.35, 177.85)	99.52(59.06, 155.17)**	112.23(62.13, 209.35)	104.05(55.33, 199.00)**
HbA1c (%)	5.40(4.8, 6.0)	5.30(4.7, 5.6)**	5.30(4.8, 6.2)	5.00(4.7, 5.8)**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;下表同

表 2 两组治疗前后 β 细胞功能指标比较 [$\bar{x}\pm s/M(Q1, Q3)$]

组别	例数	时间	HOMA- β	$\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$	AUC _{Ins/Glu}	DI ₀	DI ₃₀	DI ₁₂₀
治疗	30	治疗前	174.64(100.99, 232.25)	24.54(18.47, 33.30)	13.18 $\pm$ 4.30	47.55(35.11, 67.97)	7.09(4.55, 15.13)	647.23 $\pm$ 310.95
		治疗后	132.57(92.71, 196.67)** Δ	21.42(20.35, 30.79)	12.34 $\pm$ 4.25*	55.75(43.86, 71.59)*	10.23(6.97, 15.56)*	721.94 $\pm$ 271.99**
对照	30	治疗前	212.21(134.19, 340.12)	24.54(15.71, 35.73)	13.19 $\pm$ 6.02	57.74(36.53, 82.22)	6.58(4.19, 10.36)	552.59 $\pm$ 208.15
		治疗后	162.25(123.23, 308.97)**	21.88(17.90, 37.10)	12.67 $\pm$ 5.92**	66.20(43.26, 88.93)*	7.85(5.10, 12.78)**	612.09 $\pm$ 205.45**

表 3 两组治疗前后胰岛素敏感性比较 [$M(Q1, Q3)$]

组别	例数	时间	HOMA-IR	Matsuda 指数	M 值[mg/(kg·min)]
治疗	30	治疗前	3.02(1.77, 5.49)	46.06(29.09, 77.69)	4.47(3.46, 6.10)
		治疗后	1.84(1.21, 3.60)** $\Delta\Delta$	73.19(43.64, 98.93)** Δ	8.64(6.83, 11.69)** Δ
对照	30	治疗前	3.79(1.95, 5.41)	40.14(24.71, 75.35)	5.63(3.97, 7.11)
		治疗后	3.09(1.67, 5.03)**	48.76(27.60, 84.57)**	6.53(4.52, 8.54)**

表 4 两组治疗前后 RBC、WBC 及肝、肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	RBC($\times 10^{12}/L$)	WBC($\times 10^9/L$)	Cr($\mu mol/L$)	AST(U/L)	ALT(U/L)
治疗	30	治疗前	4.67 $\pm$ 0.52	6.87 $\pm$ 1.41	65.45 $\pm$ 12.11	21.23 $\pm$ 7.78	18.46 $\pm$ 5.62
		治疗后	4.71 $\pm$ 0.50	7.01 $\pm$ 1.36	62.68 $\pm$ 14.26	20.60 $\pm$ 6.69	19.62 $\pm$ 6.24
对照	30	治疗前	4.70 $\pm$ 0.48	6.92 $\pm$ 1.46	67.62 $\pm$ 13.80	20.43 $\pm$ 8.14	19.30 $\pm$ 6.41
		治疗后	4.64 $\pm$ 0.52	6.88 $\pm$ 1.51	63.62 $\pm$ 10.57	21.07 $\pm$ 7.02	20.16 $\pm$ 5.83

出现不良事件 12 例次(10 例),主要表现为恶心(2 例次)、腹胀(2 例次)、腹泻(3 例次)、便秘(1 例次)、头晕(1 例次)和瘙痒(3 例次)。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(56.67% vs. 40.00%, $\chi^2 = 1.292$, $P = 0.196$)。两组均未见低血糖反应发生。经对症处理及治疗时间的延长都能逐渐缓解,均完成试验观察。

讨 论

高胰岛素正葡萄糖钳夹技术是评估胰岛素敏感性的金指标。本研究中,二甲双胍能升高 PCOS 患者 M 值及 Matsuda 指数,同时降低 HOMA-IR 值。联合中药姜黄后,可进一步降低 HOMA-IR 值,升高 M 值及 Matsuda 指数。二甲双胍能明确改善 PCOS 患者的血糖和胰岛素敏感性,而姜黄对 PCOS 患者 IR 的影响尚未见报道,其具体机制尚不明确。首先,姜黄可能通过改善炎症水平从而增加 PCOS 胰岛素敏感性。已有大量的研究证实姜黄素均能改善糖尿病患者或糖尿病动物的炎症水平^[7,14,15];而近几年的基础研究亦证实其对 PCOS 炎症水平的影响。一项基础研究中,实验者将 PCOS 大鼠模型予以姜黄素(100 mg/kg 或 300 mg/kg)干预 60 天,发现姜黄素能降低血清中 IL-6 和 C 反应蛋白水平,同时降低大鼠的 HOMA-IR,提示姜黄素能下调 PCOS 大鼠的体内炎症水平从而改善 IR^[9]。研究者进一步通过免疫组化证实,姜黄素还能下调卵巢组织中的 TNF- α 表达,从而改善炎症状态^[10]。齐跃东等^[11]通过对 SD 大鼠灌胃来曲唑建立 PCOS 模型,并对其予姜黄素治疗(200 mg/kg)14 天。研究结果发现,姜黄素能提高 PCOS 大鼠血清中重要的抗炎因子脂联素水平,降低 IR。从以上研究可知,姜黄可能通过改善炎症水平从而增加胰岛素敏感性,而本研究因未能监测相关炎症标志物的变化,故未进一步行更深入的机制方面的探索,为其不足之处。其次,PCOS 体重的增加可能降低胰岛素敏感性,而姜黄可能通过减轻体重缓解 IR。Mohammadi S 等^[10]用姜黄素(100~400 mg/kg)干预 PCOS 大鼠 60 天能显著减少腹部脂肪组织、减轻体重,且这种体重获益随着姜黄素剂量的增大更加明显。国内的研究

亦证实姜黄素(200 mg/kg)的干预能显著减轻 PCOS 大鼠体重^[11]。对于糖尿病人群或糖尿病动物模型,单独使用姜黄提取物对体重和腰围的影响有不同的报道,结果有争议性;多数研究提示姜黄能减少体重或腰围,或对两者无明显影响,个别文献提示其能增加体重^[7,15-17]。究其原因,可能与干预人群种族背景、干预药物的不统一、干预时间的差异、实验样本量和实验设计不同有关。本研究提示二甲双胍能显著降低 PCOS 患者的 WHR 和 BMI,但有趣的是,联合姜黄后能进一步降低 WHR,但 BMI 却无进一步改善。笔者猜想 WHR 的改善可能对 M 值有一定影响。BMI 无进一步减少的原因可能为中药姜黄对 PCOS 患者内脏脂肪的影响也许更大,纳入的 PCOS 患者 BMI 值较低有关;且该研究为联合用药,二甲双胍已有一定程度减少 BMI,在此基础上进一步减少 BMI 已有一定困难。

另外,血清 T 和 LH 的升高也能导致 PCOS 患者 IR。Toprak S 等^[18]运用高胰岛素正葡萄糖钳夹技术评估 PCOS 患者胰岛素敏感性,发现血清 LH 水平与 IR 显著相关;而姜黄素能降低 PCOS 大鼠血清 T 和 LH 水平,升高 FSH 水平,缓解高胰岛素血症和 IR^[9,11]。本研究中,二甲双胍能降低 FAI 和 LH/FSH 水平,但联合姜黄水煎剂并不能进一步获益,其一可能是纳入患者为初诊 PCOS 女性,其二可能是高雄激素和性激素评价指标不同。笔者认为姜黄水煎剂可能并不能通过改善性激素水平增加 PCOS 患者的胰岛素敏感性。

本研究采用多项从 OGTT 计算而得的分泌指数综合反应胰岛 β 细胞分泌功能^[3]。HOMA- β 反映基础胰岛素分泌功能; $\Delta Ins_{30}/\Delta Glu_{30}$ 反映葡萄糖负荷后早相胰岛素分泌功能; $AUC_{Ins/Glu}$ 代表糖负荷后 120 min 总的胰岛素分泌功能。 DI_0 、 DI_{30} 、 DI_{120} 分别代表校正胰岛素抵抗后 OGTT 空腹、早相及 120 min 时 β 细胞功能。PCOS 患者在 OGTT 过程中总胰岛素分泌较健康人增多(HOMA- β 、 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 、 $AUC_{Ins/Glu}$ 升高),但相对于其降低的胰岛素敏感性,这种 β 细胞的代偿性高胰岛素分泌其实是不够的(DI_0 、 DI_{30} 、 DI_{120} 下降)^[3],故不能单独用 HOMA- β 来评价 β 细胞功能。本研究中,二甲双胍能显著改善 DI_0 、 DI_{30} 、

DI₁₂₀ 水平,但治疗组并不能进一步改善 β 细胞功能。姜黄素不能改善 PCOS 大鼠 HOMA- β 指数^[9],而在糖尿病前期人群予以姜黄提取物干预 6 个月可显著改善 HOMA- β 指数^[7]。本研究未利用静脉葡萄糖耐量实验评估 β 细胞功能,故以上结论还需进一步探索研究。

一项随机双盲对照研究提示,将糖尿病前期患者分为姜黄提取物干预组和安慰剂组,经过 9 个月的干预,干预组的 HbA1c、Glu₀、Glu₁₂₀ 水平均较安慰剂组低,血浆 C 肽水平明显改善;干预组无糖尿病前期患者发展为糖尿病,而安慰剂组有 16.4% 发展为 2 型糖尿病^[7]。类似地,姜黄提取物随机双盲干预 2 型糖尿病患者 3 月后能显著降低 Glu₀ 及 HbA1c 水平^[5]。近期一项 Meta 分析显示,姜黄素能改善糖尿病前期患者 HbA1c 水平,并可进一步改善糖尿病患者的 Glu₀ 水平^[19]。姜黄素能显著降低 PCOS 大鼠的空腹胰岛素水平,但不一定能降低空腹血糖水平^[9,11]。二甲双胍对 PCOS 患者的血糖、高胰岛素和 HbA1c 改善已是不争事实,虽然本研究提示二甲双胍能改善血糖、高胰岛素和 HbA1c 水平,且联合姜黄水煎剂能进一步改善 IR,但并没有进一步降低血糖及胰岛素水平,考虑与纳入 PCOS 患者很多连糖尿病前期诊断标准都未达到,HbA1c 和血糖水平不高有关。

总结既往姜黄提取物对糖尿病人群或动物的研究,发现,其对血脂组分的影响亦有争议性,结果不统一^[5,7,15,16,19]。现尚无姜黄对 PCOS 血脂影响的报道。本研究发现联合二甲双胍基础上,中药姜黄可以进一步降低血 TC 浓度,但 TG、HDL-C、LDL-C 无进一步改善,结果还需进一步实验验证。

有临床研究使用姜黄提取物 300 mg/d^[5]、600 mg/d^[20]、1 000 mg/d^[16]、1 500 mg/d^[15] 进行随机对照研究,且无明显不良反应。本研究采取中药传统汤剂,使用相当于 300 mg/d 姜黄提取物的干预量,安全性更高。与对照组比较,治疗组在不良反应方面差异无统计学意义,且未发现严重不良反应,整个试验过程安全。

这为中药姜黄在 PCOS 患者中的应用提供了新的临床思路,具有一定的理论意义和实践价值。

利益冲突:无。

参 考 文 献

[1] Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome

[J]. Clin Epidemiol, 2013, 6: 1-13.

- [2] Macut D, Simic T, Lissounov A, et al. Insulin resistance in non-obese women with polycystic ovary syndrome: relation to byproducts of oxidative stress [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2011, 119(7): 451-455.
- [3] Wu J, Wu Y, Zhang X, et al. Elevated serum thioredoxin-interacting protein in women with polycystic ovary syndrome is associated with insulin resistance [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 80(4): 538-544.
- [4] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南 [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [5] Na LX, Li Y, Pan HZ, et al. Curcuminoids exert glucose-lowering effect in type 2 diabetes by decreasing serum free fatty acids: a double-blind, placebo-controlled trial [J]. Mol Nutr Food Res, 2013, 57(9): 1569-1577.
- [6] Heger M. Drug screening: Don't discount all curcumin trial data [J]. Nature, 2017, 543(7643): 40.
- [7] Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, et al. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2012, 35(11): 2121-2127.
- [8] Pan Y, Zhao D, Yu N, et al. Curcumin improves glycolipid metabolism through regulating peroxisome proliferator activated receptor γ signalling pathway in high-fat diet-induced obese mice and 3T3-L1 adipocytes [J]. R Soc Open Sci, 2017, 4(11): 170917.
- [9] Mohammadi S, Karimzadeh Bardei L, Hojati V, et al. Anti-inflammatory effects of curcumin on insulin resistance index, levels of interleukin-6, C-reactive protein, and liver histology in polycystic ovary syndrome-induced rats [J]. Cell J, 2017, 19(3): 425-433.
- [10] Mohammadi S, Kayedpoor P, Karimzadeh-Bardei L, et al. The effect of curcumin on TNF- α , IL-6, and CRP expression in a model of polycystic ovary syndrome as an inflammation state [J]. J Reprod Infertil, 2017, 18(4): 352-360.
- [11] 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.
- [12] The Rotterdam ESIIRE/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.
- [13] 李林, 殷放宙, 陆兔林, 等. 莪术与三棱配伍前后姜黄

- 素煎出率变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16 (13): 28-30.
- [14] Su LQ, Wang YD, Chi HY. Effect of curcumin on glucose and lipid metabolism, FFAs and TNF- α in serum of type 2 diabetes mellitus rat models[J]. Saudi J Biol Sci, 2017, 24(8): 1776-1780.
- [15] Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Phonrat B, et al. Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: a randomized controlled trial[J]. J Nutr Biochem, 2014, 25(2): 144-150.
- [16] Panahi Y, Khalili N, Sahebi E, et al. Curcuminoids modify lipid profile in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial[J]. Complement Ther Med, 2017, 33: 1-5.
- [17] Franco-Robles E, Campos-Cervantes A, Murillo-Ortiz BO, et al. Effects of curcumin on brain-derived neurotrophic factor levels and oxidative damage in obesity and diabetes[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2014, 39(2): 211-218.
- [18] Toprak S, Yönm A, Cakir B, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome[J]. Horm Res, 2001, 55(2): 65-70.
- [19] Poolsup N, Suksomboon N, Kurnianta PDM, et al. Effects of curcumin on glycemic control and lipid profile in prediabetes and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0215840.
- [20] Usharani P, Mateen AA, Naidu MU, et al. Effect of NCB-02, atorvastatin and placebo on endothelial function, oxidative stress and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, parallel-group, placebo-controlled, 8-week study[J]. Drugs R D, 2008, 9 (4): 243-250.
- (收稿: 2019-05-14 在线: 2019-12-20)
责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶

欢迎订阅 2020 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine*

Chinese Journal of Integrative Medicine(《中国结合医学杂志》)是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊,旨在促进结合医学及替代医学的国际交流,及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录,如: Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/Medline、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excerpta Media (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。2018 年 6 月底科睿唯安公布 2017 年本刊 SCI 影响因子为 1.346。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约,正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投稿系统。

Chinese Journal of Integrative Medicine 为大 16 开本,铜版纸印刷,彩色插图,2011 年改为月刊,80 页,国内定价为 60.00 元/期,全年定价:720.00 元。国际标准刊号:ISSN 1672-0415,国内统一刊号:CN 11-4928/R,国内邮发代号:82-825,海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827, 62876547, 62876548; 传真:010-62874291; E-mail: cjim_en@cjim.cn; 网址: http://www.cjim.cn。