临床研究 文章编号:0253-3626(2010)02-0267-04

# 二甲双胍和罗格列酮治疗多囊卵巢综合征的临床疗效观察

孙玉菡[1],吴 红[2]

(1.重庆医科大学附属第一医院辅助生殖中心,重庆 400016; 2.重庆市第三人民医院内分泌科,重庆 400014)

【摘 要】目的:比较二甲双胍和罗格列酮治疗胰岛素抵抗(Insulin resistance,IR)的多囊卵巢综合征(Polycystic ovarian syndrome,PCOS)患者内分泌、代谢异常的疗效。方法:将 45 例多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的患者分为两组,A 组给予罗格列酮 4 mg/d B 组给予二甲双胍 850 mg/d,治疗 4 个月,比较治疗前后体重指数(Body mass index,BMI)、腰臀比(Waist-to-hipratio,WHR)、内分泌参数、Homa IR 和血脂的变化。结果:两者治疗后,均能使血清睾酮(Testosterone,T)、黄体生成素(Luteinizing hormone,LH)、LH/ FSH、空腹胰岛素(Fasting insulin,FINS)、2 h 胰岛素(2 hINS)、2 h 血糖(2 hPG)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein,LDL)的浓度明显下降,Homa IR 明显改善($P<0.05$)。二甲双胍能降低 BMI 指数,而罗格列酮能更有效降低 T、FINS、2 hINS、Homa IR。结论:罗格列酮比二甲双胍更能改善 PCOS 患者的胰岛素抵抗,适用于胰岛素抵抗较重的 PCOS 患者;二甲双胍有降低体重作用,适用于肥胖型 PCOS 伴胰岛素抵抗不严重者。

【关键词】罗格列酮;二甲双胍;多囊卵巢综合征;胰岛素抵抗

【中国图书分类法分类号】R711.59 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-10-14

# Effects of metformin and rosiglitazone in the treatment of polycystic ovarian syndrome with insulin resistance

*SUN Yu-han, et al*

(*Assistant Reproductive Centre, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

作者介绍:孙玉菡(1984- ),女,硕士,
研究方向:生殖内分泌及辅助生殖技术。

【Abstract】*Objective*: To compare the treatment effects of rosiglitazone and me-tformin on endocrine and metabolism in polycystic

min 和(4.5 ± 2.2) min,说明丙泊酚 - 瑞芬太尼 - 七氟烷复合麻醉能实现快速的术中唤醒。这正是应用了丙泊酚和瑞芬太尼均属短效静脉麻醉药且无蓄积,而七氟烷血/气分配系数小,也具有诱导和苏醒快的优点[5]。唤醒试验不仅要求患者能快速苏醒完成指令性的动作,还要强调其唤醒过程的平稳,以避免躯干不自主的剧烈运动威胁脊柱的稳定性。丙泊酚不仅起效快,麻醉后苏醒迅速、平稳,无肌肉不自主运动、咳嗽、呃逆等副作用,极少引起恶心、呕吐;且对喉反射有一定的抑制作用,使患者易于耐受气管内导管。瑞芬太尼作为强效的阿片类药物,与丙泊酚有明显的协同效应。且在抑制伤害刺激反应方面的协同要比意识抑制的协同作用强。有研究证实,七氟烷用于麻醉诱导患者耐受性好,气道并发症(如屏气、咳嗽、兴奋和喉痉挛)发生率低[6]。本研究显示,丙泊酚 - 瑞芬太尼 - 七氟烷复合麻醉应用于唤醒试验,整个过程血流动力学平稳、唤醒质量较好。而唤醒期间血流动力学的平稳也正是唤醒质量好的另一体现。丙泊酚 - 瑞芬太尼 - 七氟烷复合麻醉应用于唤醒试验,在使患者意识达到完成指令动作的要求下,较好的抑制气管内导管和创面的疼痛刺激,可能是其唤醒质量较高的原因之一。本研究结果表明,丙泊酚 - 瑞芬太尼 - 七氟烷复合麻醉应用于唤醒试验,临床效果较理想,具有较好的安全性和可操作性。

综上所述,丙泊酚 - 瑞芬太尼 - 七氟烷复合麻醉应用于唤醒试验,唤醒过程平稳、安全、可控性强,患者无痛苦记忆,且技术成熟,操作方便,是实现快速、安全唤醒试验的麻醉方法。

## 参 考 文 献

[1] Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR.Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anaesthetic drugs[J]. Anesthesiology, 1992, 76(3):334-341.

[2] Thuet E D, Padberg A M, Raynor B L, et al. Increased risk of post-operative neurologic deficit for spinal surgery patients with unobtainable intraoperative evoked potential data[J]. Spine, 2005, 30(18): 2094-2103.

[3] Grundy B L, Nash C L, Brown R H. Arterial pressure manipulation alters spinal cord function during correction of scoliosis[J]. Anesthesiology, 1981, 54(3):249-253.

[4] NashCL Jr, Brown RH.Spinal cordmonitoring[J].J Bone and Joint Surg Am, 1989, 71(4):627-630.

[5] 庄心良, 曾因明, 陈伯銮. 现代麻醉学 [M].3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003.446-448.

[6] Viitanen H, Annila P, Viitanen M, et al. Premedication with midazolam delays recovery after ambulatory sevoflurane anesthesia in children[J]. Anesth Analg, 1999, 89(1):75.

(责任编辑:关蕴良)

ovarian syndrome's (PCOS) patients with insulin resistance. *Methods*: 45 PCOS's patients were randomly divided into two groups and each group was given rosiglitazone or metformin for 4 months. Changes of body mass index (BMI), endocrinal hormone and blood lipids were analyzed before and after treatment. *Results*: There was remarkably decrease in the level of testosterone(T), luteinizing hormone( LH), LH/ FSH, fasting insulin(FINS), 2 h insulin(2hINS), 2 h plasma glucose( 2 hPG) and Homa IR between two groups after treat ment. But BMI was decreased after using metformin , and the level of T, FINS, 2 hINS, homa IR were more efficiently decreased after using rosiglitazone. *Conclusion*: Rosiglitazone, which had better effects on improving insulin resistance and glucose metabolism, affects more conspicuously insulin resistance and hyper insulinemia; While metformin, which can reduces weight, is suitable for fat PCOS patients with not serious insulin resistance.

【Key words】Rosiglitazone; Metformin; Polycystic ovary syndrome; Insulin resistance

多囊卵巢综合征(Polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种发病多因性、临床表现呈多态性的内分泌综合征,以雄激素过多和持续无排卵为临床主要特征,是生育期妇女月经紊乱最常见的原因之一,发病率占育龄期妇女的 4%～12%[1],也是无排卵性不孕症的主要原因,占 50%～70%,其中 50%～80%的 PCOS 患者可发生胰岛素抵抗[2]。本文分别采用胰岛素增敏剂罗格列酮与二甲双胍治疗胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)的多囊卵巢综合征患者,并对二者疗效进行对比。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2007 年 1 月至 2009 年 5 月就诊于重庆市第三人民医院的伴胰岛素抵抗的 PCOS 患者 45 例,年龄(27.4 ± 4.2)岁,随机分成 A 组 24 例,B 组 21 例。均符合 2003 年鹿特丹会议修正的欧洲人类生殖胚胎学会与美国生殖医学会(ESHRE/ASRM)的标准[3]:①稀发排卵或无排卵;② 临床和(或)生化的高雄激素症;③多囊卵巢的超声表现。此 3 项中具备任意 2 项,排除其他病因,如先天性肾上腺皮质增生、Cushing 综合征、分泌雄激素肿瘤等。所有对象进入研究前近 6 月无妊娠、分娩、流产、使用激素史和服用影响脂类代谢的药物。胰岛素抵抗指标:用稳态模型(Homa model)计算胰岛素抵抗指数(Homa IR = FPG × FIN/22.5)(空腹胰岛素(Fasting insulin, FINS)、空腹血糖(Fasting blood glucose, FPG))。根据中国糖尿病学会(CDS)提出的标准判定,高胰岛素血症定义为空腹胰岛素≥15 mU/L、糖负荷后 2 h 胰岛素(2 hIns)≥80 mU/L[4]。

### 1.2 所有患者用药前及用药后 4 个月评估下列指标

1.2.1 一般指标 记录 2 组患者的年龄、身高、体重、体重指数(BMI= 体重/身高$^2$)、腰臀比(Waist-to-hipratio, WHR)。

1.2.2 妇科内分泌学及脂代谢指标 所有患者测量基础卵泡刺激素(Follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成激素(Luteinizing hormone, LH)、游离睾酮(Testosterone, T)、催乳激素(Prolactin, PRL)浓度、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(High densitv lipoprotein, HDL)。

1.2.3 糖代谢及胰岛素抵抗指标 同时行葡萄糖耐量试验及同步胰岛素释放试验[14]。记录 FINS、FPG、餐后 2 h 血糖(2 hPG)和餐后 2 hINS。胰岛素抵抗指标用稳态模型计算。

### 1.3 方法

A 组为罗格列酮组:24 例用罗格列酮(Rosiglitazone)进行治疗。具体方法为:从月经第 1 d 或黄体酮撤药性出血的第 1 d 开始服用罗格列酮, 4 mg/d。用药至 4 月停药。

B 组为二甲双胍组: 21 例用二甲双胍进行治疗。服用二甲双胍为 850 mg/d,分 1 次口服。具体方法同 A 组。

### 1.4 统计学处理

所有资料均用 SPSS16.0 软件进行分析。计数资料用卡方检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后以及两组治疗前后的差异用 $t$ 检验,以 $P<0.05$ 有统计学意义。其中 Homa IR 为非正态分布,取自然对数,使其正态化。

## 2 结 果

### 2.1 2 组病例治疗前一般情况

见表 1。

### 2.2 2 组治疗前后各项指标比较和治疗前后两组参数变化比较(见表 2~4)

由表 2、表 3、表 4 所知:2 组治疗前后 T、LH、LH/FSH、FINS、2 hINS、2 hPG、Homa IR、LDL 均有统计学差异($P<0.05$),而 T、FINS、2 hINS、Homa IR 治疗前后比较差异均有显著性($P<0.05$)。罗格列酮能更有效降低 T、FINS、2 hINS、Homa IR,而二甲双胍能有效降低体重指数。

### 2.3 副作用比较

二甲双胍引起的副反应有恶心、呕吐、腹泻、纳差,发生率达 19%(4/21)。一般开始服药第 1 周时症状出现坚持大约 2 周后部分患者症状可缓解。罗格列酮可引起双下肢水肿,但在本研究中未发现(可能与患者例数较少,观察时间较短有关)。两组比较差异有显著性($P<0.05$)。两组患者治疗前后转氨酶、血肌酐、尿素氮均正常。

表 1 2 组患者治疗前一般情况比较

| 分组 | 年龄 | 少经 | 闭经 | BMI |
|---|---|---|---|---|
| 罗格列酮组 | 24 ± 4.3 | 66.7% (16/24) | 33.3% (8/24) | 23.5 ± 2.5 |
| 二甲双胍组 | 27.9 ± 4.1 | 71.4% (15/21) | 28.6 (6/21) | 24.1 ± 2.8 |

以上各指标 $P>0.05$

表 2 2 组患者治疗前后妇科内分泌比较

| 组别 | | T(nmol/L) | LH(miu/ml) | FSH(miu/ml) | LH/FSH | PRL(ng/ml) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 罗格列酮组 | 治疗前 | 3.2 ± 0.7 | 13.2 ± 5.2 | 5.4 ± 1.3 | 2.6 ± 1.4 | 16.5 ± 7.5 |
| | 治疗后 | 1.9 ± 0.8[a] | 8.9 ± 4.2[a] | 5.5 ± 1.5 | 1.8 ± 1.3[a] | 16.2 ± 6.7 |
| 二甲双胍组 | 治疗前 | 3.0 ± 0.9 | 12.1 ± 5.4 | 6.2 ± 2.5 | 2.2 ± 1.6 | 17.3 ± 5.8 |
| | 治疗后 | 2.1 ± 0.7[ab] | 8.5 ± 3.6[a] | 6.1 ± 2.0 | 1.4 ± 1.2[a] | 16.8 ± 6.1 |

a:与治疗前比较 $P<0.05$; b:治疗前后两组参数变化相比较 $P<0.05$

表 3 2 组患者治疗前后糖代谢及胰岛素抵抗指标比较

| 组别 | | FINS(IU/ml) | 2 hINS(IU/ml) | FPG(mmol/L) | 2 hPG(mmol/L) | Homa IR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 罗格列酮组 | 治疗前 | 18.5 ± 2.4 | 154.2 ± 42.6 | 5.6 ± 1.2 | 8.1 ± 1.6 | 1.5 ± 0.6 |
| | 治疗后 | 13.4 ± 2.7[a] | 116.3 ± 36.2[a] | 5.1 ± 0.9 | 6.1 ± 1.1[a] | 1.0 ± 0.5[a] |
| 二甲双胍组 | 治疗前 | 17.9 ± 2.9 | 141.3 ± 42.8 | 5.4 ± 1.0 | 7.9 ± 1.3 | 1.4 ± 0.6 |
| | 治疗后 | 14.4 ± 2.6[ab] | 113.6 ± 37.5[ab] | 5.0 ± 0.8 | 5.8 ± 0.9[a] | 1.1 ± 0.6[ab] |

a:与治疗前比较 $P<0.05$; b:治疗前后两组参数变化相比较 $P<0.05$

表 4 2 组患者治疗前后一般指标及脂代谢指标比较

| 组别 | | BMI | 腰臀比 | HDL(mmol/L) | LDL(mmol/L) |
|---|---|---|---|---|---|
| 罗格列酮组 | 治疗前 | 23.5 ± 2.5 | 0.81 ± 0.08 | 1.2 ± 0.7 | 2.9 ± 0.8 |
| | 治疗后 | 23.3 ± 2.3 | 0.80 ± 0.06 | 1.3 ± 0.8 | 2.2 ± 0.6[a] |
| 二甲双胍组 | 治疗前 | 24.1 ± 2.8 | 0.83 ± 0.07 | 1.4 ± 0.6 | 3.2 ± 0.8 |
| | 治疗后 | 22.5 ± 2.2[ab] | 0.82 ± 0.09 | 1.5 ± 0.7 | 2.1 ± 1.0[a] |

a:与治疗前比较 $P<0.05$; b:治疗前后两组参数变化相比较 $P<0.05$

## 3 讨 论

IR 及高胰岛素血症(Hyperinsulinism,HI)是 PCOS 的常见表现也是 PCOS 患者代谢异常的基本特征。后者可直接刺激卵巢雄激素的合成或 LH 过量的分泌,降低性激素结合球蛋白(Sex hormone-binding globulin,SHBG)的浓度,通过直接或间接因素导致高雄激素血症,使卵泡发育障碍[5],并影响葡萄糖和胰岛素内环境稳定。因此,促进胰岛素敏感,降低胰岛素抵抗的治疗越来越受到重视。高胰岛素正常血糖葡萄糖钳夹技术是目前了解胰岛素敏感性的金标准,但其较复杂,昂贵,耗时,需大量人力物力,需要精密仪器,绝大多数基础医院均未开展。HOMA IR 也是反映胰岛素敏感性的良好指标,且简便,被大多数文献和医院采用。

本研究本研究显示,罗格列酮能有效降低 T、LH、LH/FSH、FINS、2 hINS、2 hPG、LDL 以及 Homa IR,即能有效改善糖脂代谢紊乱,能有效治疗伴有胰岛素抵抗的 PCOS 患者。这与王炼炼等[6]研究结果相似。目前仍有研究表明[7]联合氯米芬治疗,能增加排卵率和妊娠率。由于本研究条件的限制,没有进行氯米芬治疗,而将希望妊娠者糖脂代谢调节基本正常后转入妇产科治疗。罗格列酮能有效治疗糖脂代谢紊乱,可能与其机理有关:其作为第二代噻唑烷二酮类(Thiazolidinediones)口服胰岛素增敏剂,主要增加胰岛素的敏感性,但不促进胰岛素的分泌。通过激活细胞内过氧化物酶体增殖激活受体 γ(Peroxisome proliferator-activated receptor-γ,PPARγ),促进胰岛素底物活性,增加胰岛素敏感性。近期在体和离体的实验研究发现,该类药物可直接抑制甾体激素合成的关键限速酶 - 17α 羟化酶和 3β 羟脱氢酶活性,抑制卵巢和肾上腺的基础雄激素分泌,也直接抑制 LH 或/和胰岛素刺激的卵巢卵泡膜细胞的雄激素生物合成,逆转 PCOS 患者的高雄激素血症,纠正胰岛素抵抗状态,从而解除或减轻相应的临床症状,改善紊乱的生殖内分泌[8~10]。

二甲双胍是双胍类降糖药,在本研究中,二甲双胍也能有效改善糖脂代谢紊乱,而且还能有效改善 BMI,适合于肥胖型 PCOS。也有研究表明[7]二甲双胍联合氯米芬也能有效提高 PCOS 排卵率和妊娠率,并能提高对氯米芬排卵治疗的反应。应用二甲双胍治疗后,内分泌的改善主要与其作用机理

有关:(1)通过抑制或延缓肠壁对葡萄糖的吸收,减少肝糖原异生,促进糖无氧酵解,增加肌肉等外周组织对葡萄糖的摄取和利用[11],在受体后水平通过增加 SHBG 水平提高胰岛素的敏感性,改善 IR 和 HI 。(2)促进 Ins 与其受体结合,加强葡萄糖氧化磷酸化,在受体水平提高 Ins 敏感性,从而改善因 IR 而产生的 HI 血症 。(3)可增强腺苷酸激酶的活性,提高外周组织对胰岛素的敏感性, 降低细胞色素 P450c17 酶 a 的活性,使雄激素合成减少,增加性激素结合球蛋白的合成,逐渐恢复排卵功能。(4)直接抑制卵泡膜细胞内的甾体生成敏锐调节蛋白的表达和抑制刺激腺苷酸环化酶激活剂 17a 羟化酶(Steroid 17-alpha-hydroxylase , CYP17 ) mRNA 的表达,抑制卵泡膜细胞的雄激素合成[12,13]。从作用机理方面,也进一步论证了二甲双胍能改善 PCOS 患者的体重和糖脂代谢,其能有效治疗胰岛素抵抗的 PCOS 患者,尤其适用于肥胖型的 PCOS 患者。

同时本研究表明:罗格列酮组 T、FINS、2 hINS 以及 Homa IR 降低比二甲双胍组更明显,说明罗格列酮改善PCOS 的糖代谢异常的效果比二甲双胍更好。并且其无二甲双胍的恶心、呕吐等副反应,但价格比二甲双胍贵,故更适用于胰岛素抵抗严重、经济条件好的患者。但患者用二甲双胍后有体重、BMI 下降的倾向,其原因与二甲双胍抑制小肠对葡萄糖的吸收及抑制食欲有关,体重的下降有利于肥胖的 PCOS 患者内分泌改善与代谢失调,并与提高胰岛素敏感性有叠加功能,故肥胖的 PCOS 患者,但胰岛素抵抗不严重的患者采用二甲双胍治疗疗效更好。

因此,对于治疗伴有胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征患者,罗格列酮和二甲双胍都有效。对于胰岛素抵抗严重的,采用罗格列酮治疗,而胰岛素不严重,但肥胖的患者采用二甲双胍更有效。

## 参 考 文 献


[1] Farah L, Lazenby A J, Boots L R, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community electrologists A labama professional electrology association study group[J].J Reprod Med,1999,44(10):870-874.

[2] 熊冬梅,李 蓉,许良智.多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的发生机制研究进展[J].新医学,2006,37(6):413-414.

[3] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril,2004,81(1):19-25.

[4] 田 慧,方福生,邵迎红,等.腰围、体重指数和高胰岛素血症在代谢综合征评估中的意义[J].解放军医学杂志,2007,32(10):1001-1004.

[5] Kowalska I,Kinalski H,Straczkowski M,et al. Insulin, leptin, IGF-1 and insulin-dependent protein concentrations after insulin-sensitizing therapy in obese women with polycystic ovary syndrome [J]. European journal of Endocrinology,2001,144(5):509-515.

[6] 王炼炼,丘 彦,白晓苏,等.罗格列酮改善 PCOS 患者的生殖和内分泌功能[J].重庆医科大学学报,2005,30(3):366-368.

[7] 陈志敏,黄 华,史惠蓉.二甲双胍和罗格列酮治疗多囊卵巢综合征临床效果评价[J].郑州大学学报,2009,44(1):164-166.

[8] Arlt W,Auchus R J,Miller W L.Thiazolidinediones but not metformin directly inhibin the steriodogenic enzymes P450c17 and 3β-hydroxysteroid dehydrogenase[J].J Biol Chem,2001,276(20):16767-16771.

[9] Veldhuis J D,Zhang G,Garmey J C. Troglitazone,an insulin sensitizing thiazolidinedione,represses combined stimulation by LH and insulin of de novo and rogen biosynthesis by thecal cell in vitro[J].J Clin Endocrinol Metab,2002,87(3):1129-1133.

[10] Azziz R,Ehrmann D,Legro R S,et al. Troglitazone decreases adrenal androgen level in women with polycystic ovary syndrome[J].Fertil Steril,2003,79(4):932-937.

[11] Cusi K, Defronzo R A. Metfirmin: A Review of Its Metabolic Effects[J]. Diabetes Reviews,1998,6(2):98-131.

[12] Laurel A,Benjamin C,Oehninger W S. Should patients with polycystic ovary syndrome be treated with metformin? Benefits of insulin sensitizing drugs in polycystic ovary syndrome beyond ovulation induce[J]. Human Rep roduction,2002,17(12):3016-3026.

[13] Attlia G R,Rainey W E,Carr B R. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells[J].Fertility and Sterility, 2001,76(3): 517-524.

[14] Moran C,Huerta R,Conway-Myers B A,et al. Altered autophosphorylation of the insulin receptor in the ovary of a women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril,2001,75(3):625-628.


(责任编辑:冉明会)