维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2005)03－0366－03

罗格列酮改善 PCOS 患者的生殖和内分泌功能

王炼炼，丘 彦，白晓苏，桂文武，辛贵邦，刘 宏，房磊臣

(重庆医科大学临床学院辅助生殖中心，重庆 400016)

【摘 要】目的：探讨罗格列酮对胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者的治疗作用。方法：在 38 例 PCOS 患者中，经高胰岛素正葡萄糖钳夹试验(HGCT)检出 15 例存在有胰岛素抵抗，给予罗格列酮(文迪雅)4mg，qd 治疗，比较治疗前后 HGCT、糖耐量(OGTT)、胰岛素、T、FSH、LH 等水平的变化，以及治疗前 HGCT 与 OGTT、胰岛素水平的相关性，同时 B 超监测卵泡生长，观察卵泡生长率。结果：罗格列酮治疗前后患者的 HGCT 明显升高($P<0.05$)、空腹胰岛素、2h 胰岛素水平、2h 血糖降低($P<0.05$)，LH 水平明显降低($P<0.01$)。罗格列酮与克罗米酚(CC)治疗后的卵泡生长率明显优于治疗前($P<0.05$)。结论：罗格列酮对胰岛素抵抗的 PCOS 患者的排卵有改善作用。

【关键词】多囊卵巢综合征；罗格列酮；胰岛素抵抗

【中国图书分类法分类号】R711 【文献标识码】A 【收稿日期】2004－11－26

Rosiglitazone improves the endocrine－reproductive function of PCOS patients

WANG Lianlian, et al

(*The Center of Assisted Reproduction, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study rosiglitazone therapy in PCOS infertility patients with insulin resistance. *Methods*: Among 38 PCOS patients, 15 insulin－resistance cases were identified via hyperinsulinemic euglycemic clamp technique(HGCT). Rosiglitazone(Avandia) were administratod at 4mg qd. HGCT, oral glucose tolerance test(OGTT), the levels of insulin, T, FSH, LH were tested before and after the treatment. The follicle growth were observed by transvaginal ultrasonography, while the follicle growth rates were compared. *Results*: After treatment with combined rosiglitazone with clomiphene citrate(CC) 50mg, qd, HGCT value increased ($P<0.05$); the levels of fasting glucose, 2h insulin, and 2h glucose decreased($P<0.05$) and the LH significantly decreased($P<0.01$). The follicle growth rate was remarkably higher than that before the treatment. *Conclusion*: Rosiglitazone can improve the ovulation in insulin－resistant patients with PCOS.

【Key words】PCOS; Rosiglitazone; Insulin－resistance

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的妇科内分泌疾病，在育龄妇女中约占 6%～10%，在不孕人群中高达 20%[1]，其中 30%～70%伴有胰岛素抵抗[2]和代偿的高胰岛素血症。后者可能导致卵巢局部雄激素过量产生，引起慢性无排卵、月经失调和多毛症等一系列临床改变，从而影响了妇女的生殖功能。我们将探讨噻唑烷二酮类药物罗格列酮是否可以改善 PCOS 不孕患者的生殖和内分泌功能。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2003 年 1 月～2004 年 3 月在我中心就诊的 PCOS[3]不孕患者 38 例，经高胰岛素正葡萄糖钳夹试验(HGCT)证实有胰岛素抵抗的 15 名 PCOS 患者作为研究对象。体重和年龄匹配的 13 名正常妇女作为对照。均无糖尿病、甲亢等其它内分泌疾病，近期未用影响内分泌的药物。

1.2 研究方法

(1)28 名研究对象均计算体重指数(BMI)，均在卵泡发育早期取静脉血测定 OGTT(氧化法)、胰岛素及 C 肽释放实验(化学发光法，仪器为天津德普公司经销，美国 Immulite，试剂用 Immulite 试剂盒)，睾酮(T)、卵泡刺激素(FSH、黄体生成素(LH)(化学发光法试剂盒购于美国拜尔公司)。PCOS 患者治疗后重复以上个检查。

(2)所有研究对象均行高胰岛素正葡萄糖钳夹试验(hyperinsulinemie euglyeemie clamp technique, HGCT)：在钳夹开始 10min 内输注胰岛素，使血浆胰岛素水平迅速上升。前 90min 输注胰岛素 40mU/(m^2·min)，后 90min 输注胰岛素

作者介绍：王炼炼(1976－)女，硕士，
主要研究方向：生殖内分泌和辅助生殖。

维普资讯 http://www.cqvip.com

160mU/m²/min,每隔 5min 取用自动血糖仪测定血糖,根据所测的值不断调整 20% 葡萄糖输注速率,维持血糖在 4.4～5.0mmol/L,记录稳态下葡萄糖输注率的平均值作为 GIR (glucose infusion rate)(参考值范围:13.0 ± 1.24mg/(kg·min)。PCOS 患者治疗后重复该检查。

(3)PCOS 患者从月经第 1 天起口服罗格列酮(文迪雅)4mg,qd×12 周,在月经第 5 天口服克罗米酚(CC)(50mg qd ×5d)。

(4)用药前、后均由专人从月经第 8～10 天开始进行阴道 B 超动态监测卵泡生长情况至卵泡成熟(根据卵泡大小、尿 LH、宫颈粘液评分等综合判断),指导性生活,B 超下确认排卵。

卵泡生长率:从卵泡 10mm 大小开始至成熟排卵时止,计算卵泡平均每天生长的速率。

$$\text{生长率(mm/d)} = \frac{\text{卵泡成熟时的大小 mm(卵泡横径和纵径的平均值)} - 10\text{mm}}{\text{卵泡从 10mm 生长到成熟时所需的天数(d)}}$$

1.3 统计学处理

计量资料用平均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间均数比较用 t 检验。

2 结 果

2.1 治疗前 PCOS 患者与对照组各基础指标水平

表 1 罗格列酮治疗前各基础指标值

parameters	PCOS patients (n=15)	Control (n=13)	P
Age	28.65±3.25	27.30±4.35	>0.05
BMI(kg/m2)	28.20±2.0	27.60±2.4	0.071
空腹葡萄糖(mmol/L)	6.56±1.46	5.71±1.04	0.013
2h 葡萄糖(mmol/L)	8.24±2.01	6.64±1.41	0.028
空腹胰岛素(mIU/ml)	13.17±5.01	10.34±3.10	0.036
2h 胰岛素(mIu/ml)	73.24±11.30	45.07±4.4	<0.01
HGCT(mg/kg/min)	7.62±1.83	13.21±0.56	<0.01
T(ng/dl)	76.30±15.67	49.13±6.92	<0.01
FSH(μIU/ml)	5.38±1.45	4.92±0.81	0.085
LH(mIU/ml)	13.24±2.74	4.46±1.07	<0.01

两组的年龄、BMI 相似($P>0.05$),具有可比性。PCOS 组患者的空腹葡萄糖、2h 葡萄糖、空腹胰岛素水平明显高于对照组($P<0.05$),而 2h 胰岛素水平、HGCT、T 和 LH 水平具有极显著性意义($P<0.05$)。

2.2 PCOS 患者治疗后各指标水平的变化

表 2 PCOS 患者治疗后各内分泌指标的变化

	空腹葡萄糖	2h 葡萄糖 e	空腹胰岛素	2h 胰岛素	HGCT	T	FSH	LH
Before treatment	6.56±1.46	8.24±2.08	13.17±5.0	73.24±11.3	7.62±1.8	76.33±15.6	5.38±1.45	12.95±2.74
Rosiglitazone+CC	5.93±1.32	6.59±1.4	9.35±2.1	42.05±4.6	8.95±1.1	72.53±12.6	5.24±1.2	8.93±1.28
P	0.059	0.011	<0.01	<0.01	0.016	0.028	0.257	<0.01

罗格列酮与 CC 治疗后,2h 葡萄糖明显降低($P<0.05$),胰岛素抵抗明显改善($P<0.05$),空腹胰岛素和 LH 水平则有极显著性改善($P<0.01$)。

2.3 PCOS 治疗后情况比较

表 3 用药后情况比较

	BMI($\bar{x} \pm s$)	卵泡生长率(mm/d)
Beforetreatment	23.08±4.01	0.62±0.48
Rosiglitazone+CC	23.29±5.03	1.75±0.61#

#$P<0.01$

罗格列酮与 CC 共同治疗后,患者的卵泡生长率明显升高($P<0.01$)

2.4 HGCT 的相关性分析

表 4 治疗前空腹葡萄糖、2h 葡萄糖、空腹胰岛素、2h 胰岛素与 HGCT 之间的的相关性

	r	P
空腹葡萄糖和 HGCT	0.41	>0.05
2h 葡萄糖和 HGCT	0.44	>0.05
空腹胰岛素和 HGCT	0.55	<0.05
2h 胰岛素和 HGCT	0.65	<0.01

HGCT 与空腹胰岛素有相关性($P<0.05$),与 2h 胰岛素有显著相关性($P<0.01$)。与空腹葡萄糖和 2h 葡萄糖则没有明显的相关性。

3 讨 论

3.1 PCOS 胰岛素抵抗与生殖

已有证据表明,胰岛素抵抗的代谢综合征与 PCOS 的发生密切相关[4]。我们观察到有胰岛素抵抗的 PCOS 患者 T 和 LH 较对照组明显增高($P<0.01$)。其机制可能是破坏了某种胰岛素受体信号通路,产生选择性的胰岛素抵抗,代偿性引起高胰岛素血症[5]。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(SHBG)的浓度,直接或间接因素导致高雄激素血症,使卵泡发育障碍,表现出卵巢功能的异常[6]。

高胰岛素正葡萄糖钳夹试验是目前了解胰岛素敏感性的金标准,结合葡萄糖耐量实验(OGTT)和

维普资讯 http://www.cqvip.com

胰岛素水平的测定有助于胰岛素抵抗的确定。本实验发现 PCOS 胰岛素抵抗的妇女有较高的空腹和 2h 葡萄糖、胰岛素水平,与 Kowalska[6] 所观察的结果类似。相关性分析显示,HGCT 与空腹、2h 胰岛素水平有明显的相关性($P<0.05$, $P<0.01$),与空腹或 2h 的葡萄糖则没有明显的相关性。因此我们在临床工作中可以通过胰岛素水平的测定初步估计患者的胰岛素敏感性。

3.2 罗格列酮对 PCOS 排卵功能的影响

罗格列酮是第二代噻唑烷二酮类口服降糖药,主要增加胰岛素的敏感性,但并不直接引起胰岛素的分泌[7]。通过结合过氧化物酶增殖体活化受体-γ(PPARγ)的转录因子发挥作用,从而降低循环中胰岛素水平。本研究观察到罗格列酮治疗后,胰岛素抵抗明显改善($P<0.05$),餐后 2h 血糖($P<0.05$)、空腹和餐后 2h 的胰岛素水平有所降低($P<0.05$)。LH 水平有极显著降低($P<0.01$),间接降低了胰岛素水平[8],和其他学者关于二甲双胍治疗后的研究结果相同[6]。越来越多的研究表明[7,9],罗格列酮不仅改善 PCOS 患者的内分泌和代谢功能,同时对于一些 CC 抵抗的患者,在自发的和 CC 诱导的排卵中起了一定的积极作用。在阴道 B 超观测的共 38 个周期中(见表 3),罗格列酮增加了对 CC 抵抗的 PCOS 胰岛素抵抗患者的排卵率,其作用的原因可能是胰岛素水平降低后明显提高了促排卵药的促排卵成功率[12];同时也改善了子宫内膜及周围组织的胰岛素抵抗,有利于胚胎着床。另外我们发现雄激素水平在治疗后无显著性下降,Belli 也观察到同样的结果,他认为可能是因为血清 SHBG 水平没有发生明显的改变,以及部分患者仍然存在相关的高胰岛素血症[8]。有学者发现胰岛素增敏剂(二甲双胍、曲格列酮)治疗后不仅降低了循环中雄激素浓度,也降低了患者的体重[10,11]。本研究则观察到罗格列酮治疗后 BMI 没有变化。

患者对罗格列酮具有良好的耐受性,无肝毒性和胃肠道等副反应[7]。因此,我们认为罗格列酮在改善 PCOS 胰岛素抵抗患者的内分泌和代谢方面以及卵巢生殖功能方面发挥了重要的作用。罗格列酮是否适用于非胰岛素抵抗的 PCOS 患者则有待探讨。

参 考 文 献

[1] Laurel A, Stadtmauer, Benjaminc W, et al. Should patients with polycystic ovary syndrome be treated with mefformin[J]. Hum Reprod, 2002; 17(12): 3016 - 3025.

[2] 顾美皎,主编. 临床妇产科学[M]. 第 1 版,北京:人民卫生出版社,2001;7023.

[3] 曹泽毅,主编. 中华妇产科学[M]. 第 1 版,北京:人民卫生出版社,1999;2188 - 2198.

[4] Nicholas A, Cataldo MD, Fahim MD, et al. Improvement in insulin sensitivity followed by ovulation and pregnancy in a woman with polycystic ovary syndrome who was treated with rosiglitazone[J]. Fertil Steril, 2001; 76(5): 1057 - 1059.

[5] Book CB, Dunaff A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1999; 84: 2001 - 2006.

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

[7] Ghazeeri G, William H, Bryer - Ash M, et al. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate - induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2003; 79(3): 562 - 566.

[8] Belli SH, Graffigan MN, Oneto A, et al. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors, and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2004; 81(3): 624 - 629.

[9] Mitwally MF, Greenblatt EM, Casper RF, et al. Rosiglitazone improves endocrine and reproductive performance in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) who failed to respond to metformin[J]. Ferfil Steril, 2001; 76(3)[s1]: 206.

[10] Velazquez E, Mendoza S, Hamer T, et al. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia and systolic blood pressure while facilitating normal menses and pregnancy[J]. Metabolism, 1994; 43: 647 - 654.

[11] AzZiz R, Ehrmann D, Legro R, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a mtdticenter, double blind, placebo controlled trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86: 1626 - 1632.

[12] Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, et al. Effects of mefformin on spontaneous and clomiphene - induced ovulation in the polycystic ovary syndome[J]. N Engl J Med, 1998; 338: 1876 - 1880.