

二甲双胍对 PCOS 伴不孕症患者糖脂代谢、 β 胰岛细胞功能和卵巢功能的影响

姚琳琳

(平煤神马医疗集团总医院不孕不育门诊, 河南 平顶山 467000)

摘要:目的 探讨二甲双胍对多囊卵巢综合征(PCOS)伴不孕症患者糖脂代谢、 β 胰岛细胞功能和卵巢功能的影响。方法 将 80 例 PCOS 患者随机分为观察组及对照组(每组 40 例),对照组患者口服来曲唑进行促排卵治疗,观察组患者在对照组治疗的基础上服用二甲双胍,比较两组患者临床疗效以及用药前后血糖血脂水平、 β 胰岛细胞功能和卵巢功能。结果 观察组低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组空腹血糖(FBG)水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组空腹胰岛素(FIN)、胰岛素抵抗指数(Homa-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(Homa- β)水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者卵巢体积、卵巢窦卵泡数目均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);观察组患者子宫内膜厚度高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。结论 二甲双胍可有效改善 PCOS 伴不孕症患者糖脂代谢水平,提高患者 β 胰岛细胞功能和卵巢功能。

关键词:二甲双胍;多囊卵巢综合征;糖脂类;代谢; β 胰岛细胞功能

中图分类号:R711.75 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2019)02-0146-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2019.02.007

Effects of metformin on glycolipid metabolism, β -islet cell function and ovarian function in patients with PCOS complicated with infertility

Yao Linlin

(Pingmei Shenma Medical Group General Hospital Infertility Department,
Pingdingshan 467000, Henan, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of metformin on glycolipid metabolism, β -islet cell function and ovarian function in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) complicated with infertility.

Methods Eighty patients with PCOS were randomly divided into an observation group and a control group, and each group included 40 cases. Patients in the control group received oral letrozole for ovulation induction. Patients in the observation group were treated with oral metformin on the basic treatment of the control group. The clinical efficacy, and the pre- and post-treatment blood glucose, lipid levels, β islet cell function and ovarian function were compared between the two groups. **Results** The levels of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) in the observation group were lower than those in the control group, there were all statistically significant differences (all $P < 0.05$). The level of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in the observation group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The fasting blood glucose (FBG) level in the observation group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). All the levels of fasting insulin (FIN), insulin resistance index (Homa-IR) and islet β -cell function index (Homa- β) were lower

than those of the control group, and all the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The ovarian volume and the number of ovarian sinus follicles in the observation group were all smaller than those of the control group, all the differences were statistically significant (all $P < 0.01$). The endometrial thickness of the observation group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). **Conclusion** Metformin can effectively improve the level of glucose and lipid metabolism in patients with PCOS complicated with infertility, and improve the patient's β -islet cell and ovarian function.

Key words: metformin; polycystic ovary syndrome; glycolipids; metabolism; beta islet cell function

多囊卵巢综合征(PCOS)是临床上常见的女性内分泌代谢疾病,主要特征为长期无排卵、卵巢功能低下、雌激素水平降低,临床表现为肥胖、多毛、痤疮、闭经、不排卵、不孕等,严重影响患者的生活和身体健康^[1]。临床上目前对PCOS的治疗仍以调节激素水平、控制血糖及体重为主,通过改善胰岛素敏感性,降低高雄性激素水平,改善患者的内分泌代谢紊乱^[2]。二甲双胍为双胍类口服降血糖药物,临床上可用于PCOS的治疗,可有效降低患者肝脏中葡萄糖合酶活性,提高胰岛素敏感性,改善患者胰岛素水平,调节月经紊乱,促进排卵,增加子宫内膜厚度与耐受性^[3]。本研究探讨二甲双胍对PCOS患者糖脂代谢、 β 胰岛细胞功能和卵巢功能的影响,报告如下。

1 对象与方法

1.1 入选标准 ①符合卫生部2011年颁布的《多囊卵巢综合征诊断标准》^[4];②输卵管通畅、垂体催乳激素正常孕龄期不孕妇女;③排除其他可能引起高雄激素疾病和排卵异常疾病;④经医院伦理委员会通过,患者及家属了解并知情。

1.2 排除标准 ①近3个月内使用降压药、降糖药、减肥药物、口服避孕药等激素类药物、影响脂代谢药物;②合并糖尿病、心血管疾病与肝肾功能不全者;③合并其他引起血清雄激素升高和卵巢障碍疾病;④合并库欣综合征以及肾上腺增生疾病。

1.3 临床资料 本次研究的群体为2016年12月—2018年2月收治的80例PCOS伴不孕症患者。将80例患者随机进行分配,其中对照组40例,年龄23~38岁,平均(26.93±2.47)岁,病程0.6~11年,平均(5.07±0.95)年,月经稀发者25例,闭经者11例,多毛者6例,反复痤疮者5例;观察组40例,年龄22~36岁,平均(26.08±2.29)岁,病程0.7~10年,平均(4.96±1.03)年,月经稀发者27例,闭经者12例,多毛者5例,反复痤疮者4例,两组患者年龄、病程、病情比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.4 治疗方法 对照组患者给予促排卵治疗,口服来曲唑(浙江海正药业股份有限公司生产),国药准字:

H20084597,规格为2.5mg×10片,用法用量2.5毫克/次,1次/天;观察组患者在对照组的基础上给予盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司生产),批准文号:国药准字H20023370,规格为0.5g×10片×2板,用法用量:开始0.25毫克/次,随病情逐渐加量至1~1.5克/次,最多每日不超过2g,3个月为1个疗程,且均连续治疗1个疗程。

1.5 疗效评估 ①治疗前后行空腹静脉采血3ml,EDTA真空采血管中抗凝,高速冷冻离心机常温下进行离心,转速为3000r/min,离心10min,置于-20℃低温保存,采用葡萄糖氧化酶法测定糖代谢指标空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FIN)、胰岛素抵抗指数(Homa-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(Homa- β);通过全自动生化分析仪测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。②超声监测患者卵巢体积、卵巢窦卵泡数目和内膜生长状况。

1.6 统计学方法 采用SPSS 12.0统计学软件进行数据分析,计数资料采用例数或百分比表示,计量资料组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者糖脂代谢水平比较 两组患者LDL-C、TC、TG、FBG水平均较治疗前下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后HDL-C水平较治疗前上升,观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组患者 β 胰岛细胞功能及胰岛素水平比较 观察组患者胰岛素抵抗低于对照组,患者治疗后FIN、Homa-IR、Homa- β 水平较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组患者卵巢功能比较 两组患者卵巢功能均有明显改善,观察组治疗后患者卵巢体积、卵巢窦卵泡数目低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);观察组治疗后患者子宫内膜厚度高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表3。

表1 两组患者糖脂代谢水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LDL-C(mmol/L)		HDL-C(mmol/L)		TC(mmol/L)		TG(mmol/L)		FBG(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.62±0.95	2.89±0.71	1.67±0.33	2.49±0.93	6.41±1.83	5.09±1.27	2.21±0.73	1.54±0.42	6.44±1.42	4.91±0.75
对照组	3.64±0.75	3.39±0.68	1.69±0.36	2.08±0.84	6.53±1.92	5.71±1.39	2.18±0.70	1.99±0.59	6.50±1.39	5.42±1.33
<i>t</i>	14.213	3.216	0.259	2.069	0.286	2.082	0.187	3.929	0.190	2.112
<i>P</i>	<0.001	0.002	0.796	0.042	0.775	0.041	0.851	<0.001	0.849	0.038

表2 两组患者β胰岛细胞功能及胰岛素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FIN(mIU/L)		Homa-IR		Homa-β	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	25.33±4.98	17.57±4.97	2.43±0.68	1.52±0.38	6.48±0.78	5.78±0.63
对照组	40	24.99±5.07	20.58±4.33	2.39±0.54	1.79±0.42	6.52±1.11	6.14±0.94
<i>t</i>		0.302	2.888	0.291	3.015	0.187	2.012
<i>P</i>		0.763	0.005	0.772	0.004	0.853	0.048

表3 两组患者卵巢功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	卵巢体积(cm ³)		卵巢窦卵泡数目(<i>n</i>)		子宫内膜厚度(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	13.58±1.96	6.87±1.51	14.57±1.25	5.09±1.22	5.78±1.75	9.24±1.27
对照组	40	13.69±2.01	8.13±1.76	14.33±1.19	6.89±1.63	5.65±1.49	7.01±1.35
<i>t</i>		0.248	3.436	0.879	5.592	0.357	7.609
<i>P</i>		0.805	0.001	0.382	<0.001	0.722	<0.001

3 讨论

PCOS是一种复杂的内分泌代谢异常综合征,临床表现高度个体化,主要临床特征为:①高雄激素血症:雄烯二酮或脱氢表雄酮分泌增加,胰岛素生长因子和生长激素升高导致患者卵巢雄激素分泌增加;②代偿性高胰岛素血症和胰岛素抵抗:患者机体对胰岛素敏感性下降,胰岛素水平异常升高;③月经不规律,闭经;④卵巢体积增大,小卵泡数目增多^[5-6]。二甲双胍是双胍类降糖药物的一种,通过减少肌糖生成、增加外周组织对胰岛素的敏感性、抑制小肠对葡萄糖的吸收来促进糖原的合成及降低其他途径的生糖作用,降低由于胰岛素抵抗导致的代偿性高胰岛素血症,能有效降低患者体内胰岛素水平,缓解高胰岛素血症造成的卵巢功能紊乱,纠正不孕患者激素水平,改善卵巢排卵功能,恢复正常月经^[7-8]。

糖脂代谢异常是PCOS患者最常见的代谢紊乱表现,糖尿病、心血管疾病风险相应增加,患者体内脂肪细胞肥大,表面受体数目相对减少,为维持正常的血糖浓度,胰腺代偿性分泌更多的胰岛素,刺激雄激素的产生,形成恶性循环^[9-10]。本研究发现,观察组患者糖脂代谢水平得到明显改善,本研究中患者LDL-C、TC、TG、FBG水平明显降低,HDL-C水平较治疗前上升,患者血脂代谢紊乱得到明显改善。

据研究表明胰岛素抵抗在PCOS的发病中具有早期及中心作用,患者机体组织对胰岛素的敏感性下降

导致胰岛素在生理水平时细胞、组织、器官吸收利用葡萄糖的效能低于正常值,由于葡萄糖未得到充分的利用,血糖水平升高,胰岛素分泌代偿性增加^[11-12]。唐亮等^[13]研究发现高胰岛素血症促进雄激素水平升高,抑制肝脏雄激素和球蛋白合成,增强雄激素生物活性,从而抑制胰岛素与靶组织的结合,影响胰岛素的敏感性,增强胰岛素抵抗,陷入恶性循环,二甲双胍可有效降低患者胰岛素水平,减轻胰岛素抵抗。本研究中讨论患者治疗前后FIN、Homa-IR、Homa-β水平变化趋势,其中FIN是反映胰岛素细胞贮备及分泌功能的重要指标;Homa-IR可反映胰岛素促进葡萄糖摄取及利用的效率;Homa-β是最直接反映胰岛素分泌的最简单指标,本研究中患者治疗后FIN、Homa-IR、Homa-β水平均有明显的下降趋势,本研究结果与其一致。PCOS患者卵巢体积增大,小卵泡数目增多^[14]。张辉、邓海萍等^[15-16]研究发现二甲双胍可通过多种途径改善卵巢功能以及卵泡发育,通过降低患者对促性腺激素的敏感性,减少卵巢过激,改善患者临床症状,研究发现二甲双胍可有效减少患者小卵泡数目,抑制卵巢体积增大,增加子宫内膜厚度,从而改善患者卵巢功能,恢复正常月经,与其研究结果一致。

综上所述,二甲双胍可有效调节患者糖脂代谢水平,抑制β胰岛细胞功能,改善患者卵巢功能。

(下转第155页)

参考文献:

- [1] 刘晓俊. 真空辅助旋切系统与超声相结合治疗乳腺导管内乳头状瘤[J]. 实用医技杂志, 2016, 23(3): 247-248.
- [2] 刘爱蕙, 李秀楠, 王钢乐, 等. 超声引导下真空辅助微创旋切乳腺导管内乳头状瘤的疗效分析[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(13): 152-153, 156.
- [3] 唐丽. 高频超声微血管成像在乳腺肿瘤良恶性鉴定中的应用[J]. 右江民族医学院学报, 2017, 39(1): 51-52.
- [4] 秦明明, 冯刚, 章健, 等. HMA1 mRNA在乳腺癌中的表达及临床价值[J]. 右江民族医学院学报, 2018, 40(3): 223-226.
- [5] 谢竞, 霍彦平, 高峰, 等. Mammotome微创旋切术在乳腺导管内乳头状瘤诊治中的应用[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2015, 9(1): 64-66.
- [6] 王嘉伟, 高润芳, 王萱. 超声引导下的微创乳切系统在乳腺结节诊治中的应用[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(13): 1515-1517.
- [7] Kikuchi M, Tanino H, Kosaka Y, et al. Usefulness of MRI of microcalcification lesions to determine the indication for stereotactic mammotome biopsy [J]. *Anticancer Research*, 2014, 34(11): 6749-6753.
- [8] 何贵省, 吴煌福, 张亚珍. 彩超引导下安珂真空辅助旋切术治疗乳腺肿块的临床疗效分析[J]. 安徽医药, 2016, 20(3): 533-534.
- [9] 温鹏. 麦默通微创旋切术与传统手术治疗乳腺包块效果

分析[J]. 中国当代医药, 2017, 24(24): 30-32.

- [10] 蒋丽, 石碧霞. B超引导下对乳腺良性肿瘤行麦默通微创旋切术的疗效观察[J]. 南通大学学报(医学版), 2017, 37(4): 383-384.
- [11] 农文伟, 刘宁, 蓝碧洋, 等. 麦默通微创旋切术与环乳晕切口切除术治疗男性乳腺增生症的疗效比较[J]. 中国癌症防治杂志, 2016, 8(3): 177-179.
- [12] Papatthemelis T, Heim S, Lux MP, et al. Minimally Invasive Breast Fibroadenoma Excision Using an Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Biopsy Device[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2017, 77(2): 176-181.
- [13] Krstic M, Macmillan CD, Leong HS, et al. The transcriptional regulator TBX3 promotes progression from non-invasive to invasive breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 671.
- [14] 勾晶明, 吕文月. 乳腺微创旋切系统对治疗多发乳腺小结节的优势及治疗效果[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(3): 343-346.
- [15] 郭小鹏, 张一清, 李斌. 三维超声引导下麦默通旋切系统经皮负压切除乳腺良性肿物的疗效及安全性观察[J]. 临床医药实践, 2016, 25(4): 257-259.
- [16] 黄梅霜. 麦默通微创旋切术与常规乳腺肿物切除术治疗良性乳腺肿物的临床疗效比较分析[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(23): 4516-4518.

收稿日期: 2019-03-01; 修回日期: 2019-03-28

(上接第148页)

参考文献:

- [1] 赵越, 阮祥燕, 崔亚美, 等. 不同亚型的多囊卵巢综合征患者临床及实验室指标特征的研究[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(4): 567-572.
- [2] 姜朵生, 张迎春, 吴献群, 等. 针药联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征导致不孕症: 随机对照研究[J]. 中国针灸, 2015, 35(2): 114-118.
- [3] 王敏仪, 陈姗, 张帝开. 黄连素与二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的随机对照试验系统评价[J]. 广东医学, 2015, 36(24): 3866-3870.
- [4] 李蓉, 乔杰. 生殖内分泌疾病诊断与治疗[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2013: 35-38.
- [5] 张念, 李留霞, 张颖, 等. 各项雄激素指标用于诊断多囊卵巢综合征的临床意义[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(3): 179-182.
- [6] Carmina E, Napoli N, Longo RA, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS[J]. *European Journal of Endocrinology*, 2016, 154(1): 141-145.
- [7] 徐岚, 熊煜. 炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者排卵的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(24): 3368-3370.
- [8] Shahebrahimi K, Jalilian N, Bazgir N, et al. Comparison clinical and metabolic effects of metformin and pioglit-

zone in polycystic ovary syndrome[J]. *Indian Journal of Endocrinology & Metabolism*, 2016, 20(6): 805-809.

- [9] 廖鑫, 张琳, 张晗, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 25(OH)D3 与糖脂代谢的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(10): 1300-1303, 1308.
- [10] 胡亚男, 许小凤. 多囊卵巢综合征糖脂代谢紊乱的生活指导及临床治疗[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(4): 838-840.
- [11] 王丽萍, 方春霞, 蔡文伟, 等. PCOS患者AMH水平与肥胖、睾酮水平、胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 浙江医学, 2016, 38(16): 1354-1357, 1372.
- [12] 高金金, 侯炳辉, 李妍, 等. 体质指数正常的多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗患者的临床特征及胰岛素抵抗影响因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(3): 202-205.
- [13] 唐亮, 袁磊, 邓文珍, 等. 二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的代谢组学研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(12): 1064-1072.
- [14] 吴巧敏, 张弘, 倪海洋. 胰岛素抵抗与多囊卵巢综合征的关系研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(6): 1158-1159.
- [15] 张辉, 黄晓燕, 刘鸣, 等. 二甲双胍调控环磷酸腺苷信号传导通路治疗多囊卵巢综合征研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(10): 1020-1022.
- [16] 邓海洋. 达英-35联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征伴不孕 62例临床分析[J]. 右江民族医学院学报, 2009, 31(3): 430-431.

收稿日期: 2018-09-09; 修回日期: 2019-01-24