

观察二甲双胍和螺内酯对多囊卵巢综合征患者 ghrelin 的影响

吴静静¹, 刘锦霞¹, 吴元赭¹, 吴效科²

(1. 南京军区南京总医院妇产科, 江苏南京 210002; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科, 黑龙江哈尔滨 150040)

[摘要] 目的 研究胰岛素增敏剂二甲双胍、抗雄激素药物螺内酯对多囊卵巢综合征(PCOS)患者血清 ghrelin 水平的影响。方法 临床收集 60 例 PCOS 患者的血清标本, 根据胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)将其分为胰岛素敏感组、胰岛素抵抗组, 分别予以螺内酯、二甲双胍治疗, 分别测定其基础及 3 个月后的体质指数(BMI)、腰臀比(WHR)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、促性腺激素、雄性激素、性激素结合球蛋白、ghrelin 的水平及胰岛素抵抗指数。结果 两组治疗后 ghrelin 水平均显著升高($P < 0.01$)。结论 雄激素、胰岛素敏感性可能决定 ghrelin 水平的变化。

[关键词] ghrelin; 多囊卵巢综合征; 二甲双胍; 螺内酯; 雄激素; 胰岛素抵抗

中图分类号: R711.75 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2009)04-0289-04

Studies on effects of Metformin and Spironolactone on plasma ghrelin in polycystic ovary syndrome

WU Jing-jing¹, LIU Jin-xia¹, WU Yuan-zhe¹, WU Xiao-ke² (1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 2. the First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Ha, e'bin 150040, Heilongjiang, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of Metformin and Spironolactone on plasma ghrelin in polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** Sixty women with PCOS were divided into insulin sensitivity group and insulin resistance group, according to insulin resistance index (HOMA-IR), and were treated with Spironolactone and Metformin respectively. The basal and after trimester levels of gonadotrophins, androgens, prolactin, sex hormone-binding globulin, glucose, insulin and ghrelin, BMI, WHR were measured. **Results** The post-treatment ghrelin levels in insulin sensitivity group was significant heightening ($P < 0.01$). **Conclusion** In PCOS, androgens and insuline sensibility may be modulators of circulating ghrelin concentrations.

[Key words] Ghrelin; Polycystic ovary syndrome; Metformin; Spironolactone; Androgens; Insuline resistance

Ghrelin 是 Kojima 等于 1999 年发现的一种多肽, 由 28 个氨基酸组成, 分子量为 3 314 D, 为生长激素促分泌素受体 (growth hormone secretagogue receptor, GHS-R) 的内源性配体^[1], 能够促进生长激素的释放, 主要由胃的内分泌细胞分泌。大量科研报道证实其在人体有多种功能^[2]。ghrelin 受体在下丘脑、垂体的大量分布与其调节能量平衡及下丘脑、垂体内分泌轴的作用相吻合^[3]。有研究表明, ghrelin 与肥胖、胰

岛素抵抗、高胰岛素血症、雄激素呈负相关^[4-5]。本文分别予以二甲双胍、螺内酯治疗多囊卵巢综合征, 探讨治疗前后 ghrelin 水平的变化、进一步揭示 ghrelin 与胰岛素抵抗、雄激素等的关系。

1 资料与方法

1.1 病例选择 多囊卵巢综合征(PCOS)患者 60 例为 2007 年 8 月~2008 年 6 月在我院妇科门诊就

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划(2007BAI2OB015)

作者简介: 吴静静(1982-), 女, 安徽凤阳人, 硕士研究生, 从事妇产科专业。

诊的患者,按照 2003 年在荷兰鹿特丹由美国生殖医学学会和欧洲人类生殖与胚胎学学会制定的 PCOS 诊断标准入选,即①无排卵性或排卵稀发性月经失调;②临床和(或)生化指标提示雄激素过多症;③卵巢呈多囊性改变(单侧或双侧),即 B 超检查示至少一侧卵巢存在 ≥ 12 个直径 2~9 mm 的小卵泡,和(或)卵巢体积增大 ≥ 10 ml。符合上述 3 项中 2 项者,并排除其他可能致病的因素,如先天性肾上腺皮质增生、分泌雄激素肿瘤、库欣综合征等即可诊断为 PCOS。PCOS 按体质指数(BMI) ≥ 25 kg/m² 或 < 25 kg/m² 分为肥胖组 26 例,非肥胖组 34 例,按胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) ≥ 2.5 或 < 2.5 分为 PCOS 胰岛素抵抗组 34 例,PCOS 胰岛素敏感组 26 例。所有研究对象可排除其他内分泌疾病,且 3 个月内无激素类药物应用史,亦无心、肝、肾等疾病史。

1.2 实验方法 ①物理检查:受试者脱鞋、帽,着单衣,分别测量身高(m)、腰围(cm)、臀围(cm)、体重(kg),计算体质指数,公式如下:体质指数=体重/身高²(kg/m²);计算腰臀比(WHR),公式如下:腰臀比=腰围/臀围。②标本采集:所有受试者于月经第 2~3 天(闭经者经 B 超检查提示无优势卵泡时,日期不限),清晨空腹采集静脉血约 8~10 ml(不加抗凝剂),以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,-20℃保存备用。

1.3 指标测定 测受试者空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、睾酮(T)、硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、性激素结合球蛋白(SHBG)、游离睾酮(FT)、泌乳素(PRL)、ghrelin 的水平。血糖测定采用 Olympus AU2700 全自动生化仪测定。性激素、泌乳素、胰岛素测定采用美国 Beckman Coulter 公司的 Unicel DX2800 全自动免疫化学发光方法。SHBG 试剂盒为匈牙利 IZO-TOP 公司产品,FT 试剂盒为法国 Biocodex 公司产品,ghrelin 试剂盒为美国 Phoenix Pharmaceuticals Inc 公司产品均采用放射免疫法测定。批内、批间差异分别为 5%,14%。评价胰岛素抵抗采用稳态模式评估法的胰岛素抵抗指数公式计算:HOMA-IR=FBG(mmol/L)×FINS(mIU/L)/22.5,另外还有 G:I=FBG/FINS,3 个月后再次复测上述指标。

1.4 用药方法 将 PCOS 患者中胰岛素抵抗组、胰岛素敏感组,分别给予单药:二甲双胍(750~1 500 mg/天)、螺内酯(60~120 mg/天)进行治疗 3 个月,3 个月后按照上面的方法重复测量。有胃肠道反应者可调整剂量或加重维生素 B6。同时观察患者的

月经情况,基础体温(BBT)类型及药物副反应。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计分析软件分析研究数据。计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。两组数据治疗前后均数比较采用配对 *t* 检验。以 $P\leq 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 ghrelin 水平 按照 BMI ≥ 25.0 ,将 PCOS 分为肥胖组和非肥胖组,非肥胖组的 ghrelin 水平明显高于肥胖组。按照 HOMA-IR ≥ 2.5 将 PCOS 组分为胰岛素敏感型、胰岛素抵抗型,胰岛素敏感型者 ghrelin 水平明显高于胰岛素抵抗型,且均有显著性差异($P<0.05,0.01$)。

2.2 治疗前后各项自身指标的变化 见表 1。二甲双胍治疗组(M 组)BMI、HOMA-IR、INS、LH、T、FT、DHEA-S 水平均显著下降,ghrelin、G/I、SHBG 水平显著增高($P<0.05,0.01$)。螺内酯治疗组(S 组)LH、FT、DHEA-S、T 水平均显著下降,ghrelin、SHBG 水平显著增高($P<0.05,0.01$)。由此可见,两组 PCOS 患者分别在二甲双胍、螺内酯治疗 3 个月 after ghrelin 水平较治疗前均有显著的升高($P<0.01$)。

2.3 治疗前后一般情况变化 见表 2。从表 2 可以看出用药期间 M 组 8 例闭经患者中 5 例月经来潮,16 例月经紊乱者中 14 例恢复正常月经周期,月经频发 4 例者中 3 例恢复正常,4 例月经量少者 2 例恢复正常,基础体温(BBT)恢复双相为 29 例。S 组 6 例闭经者均有月经来潮,12 例月经紊乱者均恢复正常月经,2 例月经量少者均正常,但有 6 例月经频发者,基础体温恢复双相为 16 例。

3 讨论

本文中 PCOS 患者中胰岛素抵抗组较胰岛素敏感组 ghrelin 水平显著较低,肥胖组较非肥胖组显著较低,与 Tracry、Lindeman 等的研究结果相同^[6,8],因此我们认为 ghrelin 水平下降可能是 PCOS 患者的病理特点之一。多囊卵巢综合征是育龄妇女最常见的生殖内分泌紊乱性疾病,该病基本特征为雄激素增多症(HA)和长期无排卵,而其病理特征为高雄激素血症、胰岛素抵抗及高胰岛素血症;PCOS 患者经常伴有肥胖,多为向心性肥胖。ghrelin 是新发现的和能量平衡、胰岛素抵抗相关的一种多肽,同时证实可能与下丘脑-垂体-性腺轴的功能也有关系^[3,9]。大量的实验已经研究 PCOS 的 ghrelin 水平

表 1 治疗前后各项自身指标的变化($\bar{x} \pm s$)

项目	时间	S 组($n=26$)	M 组($n=34$)	P 值
BMI	前	21.93 \pm 3.13	26.09 \pm 3.75	$P < 0.001$
	后	21.00 \pm 2.75	23.36 \pm 3.76**	$P < 0.001$
WHR	前	0.79 \pm 0.08	0.88 \pm 0.09	$P < 0.001$
	后	0.77 \pm 0.06	0.84 \pm 0.09	$P < 0.001$
FSH(IU/L)	前	5.55 \pm 1.65	5.17 \pm 1.92	NS
	后	5.52 \pm 0.94	5.27 \pm 0.86	NS
LH(IU/L)	前	12.24 \pm 5.86	12.76 \pm 6.54	NS
	后	8.78 \pm 2.34**	8.52 \pm 2.28**	NS
T (nmol/L)	前	2.35 \pm 0.66	2.64 \pm 0.84	NS
	后	1.53 \pm 0.16**	1.77 \pm 0.32**	NS
FT(nmol/L)	前	5.78 \pm 4.47	6.60 \pm 4.28	NS
	后	3.67 \pm 2.38*	4.30 \pm 2.78**	NS
DHEA - S(umol/L)	前	5.90 \pm 1.85	6.97 \pm 2.5	NS
	后	4.27 \pm 0.92**	4.98 \pm 1.37**	NS
SHBG(nmol/L)	前	28.50 \pm 26	26.10 \pm 25.61	NS
	后	60.35 \pm 24.5**	45.63 \pm 19.37**	$P < 0.05$
INS (mIU/ml)	前	7.06 \pm 1.69	18.42 \pm 6.87	$P < 0.001$
	后	6.30 \pm 0.99	8.40 \pm 3.86**	$P < 0.01$
G:I	前	0.474 \pm 0.20	0.495 \pm 0.27	NS
	后	0.63 \pm 0.21	0.67 \pm 0.20**	NS
HOMA - IR	前	1.47 \pm 0.44	4.64 \pm 2.37	$P < 0.001$
	后	1.41 \pm 0.28	2.35 \pm 0.83**	$P < 0.01$
Ghrelin(ng/ml)	前	34.59 \pm 23.24	23.91 \pm 17.33	$P < 0.05$
	后	53.01 \pm 20.16**	52.06 \pm 15.34**	NS

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (为治疗前后比较) ; P 值为组间比较

表 2 治疗前后一般情况(例)

组别	治疗前					治疗后				
	闭经	月经稀发	频发	不孕	月经少	闭经	月经稀发	频发	不孕	月经少
M 组($n=34$)	8	14	4	4	4	3	2	1	3	2
S 组($n=26$)	6	14	3	1	2	0	0	6	1	0

及与其实验室指标反应的胰岛素抵抗的关系。与以往的对胰岛素抵抗患者的研究报道相似,本文中 ghrelin 水平与胰岛素抵抗呈显著性负相关。曾有研究表明低能量的饮食与胰岛素增敏剂二甲双胍通过改善胰岛素敏感性,不能提高 ghrelin 的水平。但亦有研究结果与之相反^[7,10]。

本文中将 PCOS 患者分为胰岛素敏感组、胰岛素抵抗组,并分别予以螺内酯、二甲双胍治疗,治疗后两组的 ghrelin 水平均显著性增高。二甲双胍是胰岛素增敏剂,能在受体前水平减少肠内吸收,并促进糖原摄取和周围组织对糖原的利用,抑制肝糖原的产生;此外,它还能提高胰岛素受体数量但不增

加循环中胰岛素水平,故不会造成血糖正常的患者发生低血糖^[6]。因 PCOS 患者的 ghrelin 水平与肥胖、胰岛素抵抗呈显著负相关,二甲双胍治疗能改善 HOMA - IR , 提高胰岛素敏感性和血性激素结合球蛋白水平,降低血雄激素和 LH 水平,减轻体重,故 ghrelin 的水平能明显提高。这也进一步证实 ghrelin 水平与胰岛素抵抗、肥胖密切相关。螺内酯是拮抗醛固酮利尿剂,还能与双氢睾酮竞争结合雄激素受体(亲和力为 67%)而发挥抗雄激素的作用,其作用机制复杂,螺内酯作为拮抗剂和雄激素受体结合,抑制细胞色素 P450 相关的酶,激活芳香酶,阻止 5 α - 还原酶活性,增加睾酮的清除率。此外还有弱的孕

激素和轻度抑制雄激素合成^[8,11-12]。临床常被用于治疗高雄激素血症,且能改善胰岛素抵抗^[11-12]。尽管在PCOS患者中应用不多,但均有较好的疗效^[13-15]。

另外近来研究揭示 ghrelin 与性腺组织存在潜在的相互作用。事实上在性腺组织上发现了 ghrelin 的结合位点,在雄激素生成位点如睾丸间质细胞(leydig 细胞)及卵巢间质细胞均表达 ghrelin。且有实验表明 ghrelin 减少小鼠绒毛膜促性腺激素及环磷腺苷(c-AMP)诱导的雄激素的合成通过抑制涉及甾体激素生成的酶^[16]。这表明性腺组织既是 ghrelin 的作用位点又能产生 ghrelin,这与类固醇生成的旁分泌、自分泌机制有关^[17-18]。对PCOS患者抗雄激素治疗可能帮助我们进一步理解影响能量平衡稳态的因素与生殖内分泌轴的相互关系。在本文中很惊奇的发现螺内酯治疗后 ghrelin 也有显著升高,推测雄激素可能是在抑制 ghrelin 合成的基础上影响 ghrelin 水平。螺内酯也有可能通过解除或刺激这种抑制作用使得 ghrelin 水平升高。

本文中用二甲双胍、螺内酯分别治疗PCOS, ghrelin 水平均明显增加进一步揭示了能量平衡与生殖轴之间存在密切关系。雄激素、胰岛素敏感性可能决定PCOS患者的 ghrelin 水平。但是否还有其他因素影响其 ghrelin 的水平,尚需更深的研究。

参考文献

[1] Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth - hormone - releasing acylated peptide from stomach [J]. Nature, 1999, 402: 656-660.

[2] Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS - R, in humans [J]. Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(6): 2988.

[3] Van Der Lely AJ, Tschop M, Heiman M, et al. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin [J]. Endocr Rev, 2004, 25(3): 426-457.

[4] Thomas M B, Felipe F C, Fredrik K. Ghrelin levels are suppressed and a blunted response to oral glucose in women with polycystic ovary syndrome [J]. Eur J Endocrinol, 2008, 158(4): 511-516.

[5] Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition [J]. Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(7): 3337-3344.

[6] Lindeman JH, Pijl H, Van Dielen FM, et al. Ghrelin and hypsomatotropicism of obesity [J]. Obes Res, 2002, 10(11): 1161-1166.

[7] Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet - induced weight loss or gastric bypass surgery [J]. N Engl J Med, 2002, 346(21): 1623-1630.

[8] Shiya T, Nakazato M, Mizuta M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion [J]. Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(1): 240-244.

[9] Jerome S, 吴效科. 多囊卵巢综合征可能是原发性卵泡病 [J]. 医学研究生学报, 2006, 19(11): 1040-1043.

[10] Uberto P, Aandra G. Plasma Ghrelin, Obesity, and the Polycystic Ovary Syndrome: Correlation with Insulin Resistance and Androgen Levels [J]. Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(12): 5625-5629.

[11] Serafini P, Lobo RA. The effects of spironolactone on adrenal steroidogenesis in hirsute women [J]. Fertil Steril, 1985, 44(3): 595-599.

[12] Menard RH, Stripp B, Gillette JR. Spironolactone and testicular cytochrome P450 decreases testosterone formation in several species and changes in hepatic drug metabolism [J]. Endocrinology, 1974, 94(2): 628-632.

[13] Ganje MA, Khurana ML, Eunice M, et al. Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of polycystic ovary syndrome: open - labeled study [J]. Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(6): 2756-2762.

[14] Azziz R, Sanchez LA, Knokenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients [J]. Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(2): 453-462.

[15] Gambineri A, Pagotto U. Anti-androgen treatment increase circulating ghrelin levels in obese women with polycystic ovary syndrome [J]. Endocrinol Invest, 2003, 26(7): 629-634.

[16] Barreiro ML, Gaytan F, Caminos JE, et al. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis [J]. Endocrinology, 2002, 67(11): 1768-1776.

[17] Tena-Sempere M, Barreiro ML, Gonzalez LG, et al. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis [J]. Endocrinology, 2002, 143(2): 717-725.

[18] Papotti M, Ghe C, Cassoni P, et al. Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues [J]. Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(10): 3803-3807.

[19] Gaytan F, Barreiro ML, Chopin LK, et al. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, The type Ia GH - secretagogue receptor, in the cyclic human ovary [J]. Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(2): 879-887.

(收稿日期:2008-12-29;修回日期:2009-03-23)

(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王建东)