

## 多囊卵巢症候群的月經功能障礙：

### 與動態狀態胰島素阻抗而非高雄激素血症相關

Uche Ezech 醫學博士 1 2 3、Chima Ezech<sup>4</sup>、Margareta D. Pisarska 醫學博士 5 6、

Ricardo Azziz 醫學博士，公共衛生碩士，工商管理碩士 2 5 7 8

1 史丹福醫療-ValleyCare 醫院 產科暨婦科部，加州普萊森頓 94588

2 西達-賽奈醫學中心 雄激素相關疾病研究中心，加州洛杉磯 90048

3 喬治亞醫學院—奧古斯塔大學 產科暨婦科部，喬治亞州奧古斯塔 30912

4 哥倫比亞大學 Columbia College，紐約州紐約 10027

5 加州大學洛杉磯分校 David Geffen 醫學院 產科暨婦科部，加州洛杉磯 90095

6 西達-賽奈醫學中心 產科暨婦科部，加州洛杉磯 90048

7 紐約州立大學奧本尼分校 公共衛生學院 衛生政策管理與行為學系，紐約州奧本尼 12222

8 阿拉巴馬大學伯明罕分校 醫學院 產科暨婦科部，阿拉巴馬州伯明罕 35294

---

## 摘要

**目的：** 多囊卵巢症候群（PCOS）女性的胰島素阻抗（IR）及其代償性高胰島素血症可導致高雄激素血症（HA）與稀發／無排卵，臨床表現可能是表面正常月經（eumenorrhea）或明顯月經功能障礙（例如寡經或閉經）。然而，月經功能障礙嚴重度的決定因素尚未明朗。本研究旨在探討寡排卵 PCOS 女性月經週期異常與 HA 及動態狀態 IR 之關係。

**設計：** 前瞻性橫斷面研究。

**地點：** 第三級教學醫院。

**受試者：** 57 名符合 NIH 1990 標準之 PCOS 患者及 57 名體重指數（BMI）相匹配之健康對照者。

**介入措施：** 短時胰島素耐受試驗（short insulin tolerance test；ITT）。

**主要觀察指標：** 月經週期型態、性荷爾蒙結合球蛋白（SHBG）、HA 指標（修正版 Ferriman-Gallwey [mF-G] 多毛評分、總睾酮與游離睾酮、DHEAS），以及由 ITT 計算之血糖下降速率常數 kITT。

**主要結果：** 校正年齡、BMI 與族裔後，相較對照組，PCOS 組無論月經型態皆呈雄激素指標較高、SHBG 降低趨勢、kITT 較低且 IR 盛行率較高。依 ROC 曲線設定  $kITT \leq 3.57\%/min$  為 IR 最佳截點，整體 79% PCOS 患者符合 IR。進一步於 46 位非西語裔白人 PCOS 受試者中分析：呈閉經者（ $n = 15$ ）或寡經者（ $n = 19$ ）的 kITT 明顯或趨向較低，IR 盛行率較高，而雄激素與 SHBG 指標則與寡排卵但月經規律者（ $n = 12$ ）相似。閉經者的 IR 特徵又較寡經者嚴重。

**結論：** 在寡排卵 PCOS 女性中，表現為明顯寡經／閉經者具有更嚴重的 IR，而非更高的 HA，顯示 IR 及高胰島素血症而非 HA 可能決定月經功能障礙的程度，月經異常嚴重度可望作為評估寡排卵 PCOS 患者 IR 程度的臨床指標。

**關鍵詞：** 月經功能障礙；動態狀態；胰島素阻抗；多囊卵巢症候群

---

## 導言

多囊卵巢症候群（PCOS）是育齡女性最常見的內分泌-醫學疾病之一，盛行率約 10–15%。其特徵包括高雄激素血症（HA）、排卵功能障礙（OD）與多囊卵巢形態（PCOM）(1)。此症與胰島素阻抗（IR）及代償性高胰島素血症相關(2–4)，進而增加第二型糖尿病（T2DM）及心血管疾病（CVD）風險 (1)。IR 單獨或結合 HA，亦是該症多項生殖特徵的基礎，但關於 IR 表型之界定仍不足。考量 PCOS 及其代謝異常的高盛行率，該症帶來顯著經濟負擔，例如僅以生育年齡階段的併發症估算，美國 PCOS 之年經濟負擔即約 60 億美元，尚未計入妊娠相關併發症或更年期後影響 (5)。

由於 PCOS 中 IR 及其併發症普遍且嚴重，臨床上亟需方便方法以識別 IR 風險最高的 PCOS 女性。然而直接測量 IR 的檢驗昂貴且繁瑣，因此許多研究採用空腹胰島素與血糖、HOMA-IR、QUICKI 或口服葡萄糖耐受試驗衍生指數（如 Matsuda index）(6–8)，惟這些替代指標靈敏度與特異性有限 (9)。

在臨床上，可用以推估 PCOS 患者 IR 風險的簡易標誌之一，或許是 PCOS 的分型。目前按表現可分為 A–D 四型：A 型（HA+OD+PCOM）、B 型（HA+OD）、C 型（HA+PCOM）、D 型（PCOM+OD）。研究顯示 IR 與心代謝風險隨分型遞減：典型 A/B 型最嚴重，非高雄激素 D 型最輕 (10–14)。另一潛在標誌則是月經功能障礙的程度——寡排卵／無排卵 PCOS 女性臨床上可見表面月經規律或明顯月經失調。我們先前及其他研究(6–8,15)已指出月經失調嚴重度與 IR 替代指標相關，但迄今仍缺乏以動態直接測量之 IR 與月經失調程度的關聯性資料。

測定 IR 的「黃金標準」為 euglycemic hyperinsulinemic clamp (16)，惟其昂貴且繁複，因而衍生出改良式頻繁取樣靜脈葡萄糖耐受試（mFSIVGTT）(17)及短程胰島素耐受試驗（ITT）(18–19) 等方法，在一般族群中二者與 clamp 結果高度相關 (17–20)。ITT 檢測流程更簡便、成本更低、僅需 6–8 次抽血即可計算血糖下降速率常數 kITT (18–19)。然而 ITT 在 PCOS 族群中的應用資料仍有限 (21–24)。

本研究旨在驗證以下假設：在 PCOS 女性中，月經功能障礙的嚴重度與 HA 及動態全身性 IR 相關；若假設成立，月經失調越嚴重者，應呈現更高程度之 IR 與 HA。

---

## 研究對象與流程

本研究前瞻性、連續收納 114 名育齡期女性，包括 57 名健康對照與 57 名 PCOS 患者，兩組於招募時即依體重指數（BMI）匹配。PCOS 之診斷依據為：① 稀發／無排卵；② 臨床或生化高雄激素表現——包含修正型 Ferriman–Gallwey（mF-G）多毛評分  $\geq 6$  及／或高雄激素血症（總睪酮、游離睪酮、或

DHEAS 高於正常值) (25–26)。本研究聚焦於代謝異常，故僅納入符合 1990 年 NIH 共識標準之 PCOS (相當於 Rotterdam A、B 型)，並排除其他已知內分泌病變 (25)。對照組為長期月經規律且無高雄激素或內分泌疾患之健康女性。

**排除條件：**懷孕、其他內分泌病、無法評估月經或排卵狀態 (如子宮切除、雙側卵巢切除、陰道缺如、停經或未初經)、或 3 個月內使用任何荷爾蒙製劑 (口服避孕藥、胰島素增敏劑、降糖藥、抗雄激素或糖皮質激素)。所有受試者皆具正常甲狀腺刺激素、17-羥孕酮與泌乳素水準，並完成 75 克口服葡萄糖耐受試以排除第二型糖尿病。臨床需要時篩檢庫欣症候群或分泌雄激素腫瘤。受試者透過宣傳招募，PCOS 患者亦來自阿拉巴馬大學伯明罕分校 (UAB) 生殖內分泌科之臨床與研究門診 (RA 執業)。為確保兩組盡可能匹配，先招募 PCOS 受試者，再依  $\pm 3 \text{ kg/m}^2$  (BMI)、 $\pm 5$  歲 (年齡) 及相同族裔招募對照 (27)。兩組受試皆於相近時段招募完成。

---

以下為您所提供英文段落 (研究流程、ITT 檢測、荷爾蒙與生化分析、統計方法，以及結果之前半部分) 的正式中文翻譯。如需其餘章節 (完整結果、討論、圖表與附表等) 再行翻譯，請隨時提出！

---

### 研究流程 (Protocol)

所有受試者均填寫統一的問卷，以提供年齡、種族及月經史等資訊。依陰道出血間隔 (15) 將 PCOS 受試者分組：

- 出血間隔 26–34 天者視為**月經規律** (eumenorrhea)，並藉由月經週期第 22–24 天的黃體素 (P4) 濃度評估排卵功能；若  $P4 < 4 \text{ ng/mL}$ ，則視為**寡排卵** (定義為「26–34 天區間，寡排卵而月經規律」)，若  $P4 \geq 4 \text{ ng/mL}$ ，則視為**正常排卵** (「26–34 天區間，排卵性月經規律」) (15,28)。
- 月經週期 35 天至 3 個月者歸類為**寡經** (oligomenorrhea)，
- 週期 >3 個月者則歸類為**閉經** (amenorrhea) (25)。

本研究所有 PCOS 受試者皆為**寡排卵**，不論其臨床月經型態為何。

所有受試者於自然或誘導月經的濾泡期／排卵前期，於空腹狀態下採集基線血樣；若為閉經者，則隨機採血。同時完成病史詢問、理學檢查與血液荷爾蒙測定，方法見前述文獻 (25,29)，並確認所有受試者血糖正常。除量測身高、體重與修正版 Ferriman-Gallwey (mF-G) 多毛評分外，並於軀幹最狹處 (下肋弓與髂嵴中點) 量腰圍 (WC)，於臀部最寬處量臀圍，再計算體重指數 (BMI) 與腰臀比 (WHR)。

---

### 短程胰島素耐受試 (ITT)

所有受試者於自然或誘導撤藥後月經的第 3–8 天上午 8:00–9:00 進行 ITT。受試者隔夜禁食後，雙前臂各置一靜脈導管：一路用於抽血，另一路用於注射胰

島素。靜臥 15 分鐘後，於 -20、-15 及 0 分鐘採血。隨即以 0.1 U/kg 體重之常規胰島素（Humulin-R, Lilly, Indianapolis, IN）於 0 分鐘靜脈推注；其後於 +3、+6、+9、+12 與 +15 分鐘抽取靜脈血。整個試驗及結束後 30 分鐘內，持續監測低血糖徵象；若出現顯著低血糖，即刻或試驗結束時靜脈注射 50 cc、50% 葡萄糖溶液。血液即刻分裝於含 EDTA（測胰島素）或氟化鈉-草酸鉀（測葡萄糖）之預冷試管中。 -20、-15 與 0 分鐘的葡萄糖與胰島素濃度取平均，作為空腹基準值。

**全身葡萄糖／胰島素動力學**以 kITT（%/min，即血糖消除一級速率常數）表示，計算方式依先前文獻 (18,30)：將每次測得之血糖值取自然對數（Ln），選擇注射後 3–15 分鐘之資料，以線性迴歸求得斜率（Ln〔血糖〕對時間），再乘以 100，得每分鐘血糖下降百分率（%/min）即 kITT。kITT 越小，表示 IR 程度越高。

---

### 荷爾蒙與生化分析

- **ITT 樣本分析：** 血糖立即以 Beckman Glucose Analyzer II（Beckman Inc., Brea, CA）測定；胰島素以放射免疫分析（RIA）（Medical Research Laboratories, Highland Heights, KY）測定 (25)。
- **基礎荷爾蒙：** 於月經第 3–8 天（自然或 Prometrium®〔Solvay Pharmaceuticals, Marietta, GA〕誘導）收集血清，測定總睪酮（T）、SHBG、DHEAS 及 P4。
  - **總睪酮：** 樣本經萃取後以自行建立之 RIA 測定 (31)。
  - **SHBG 活性：** 以平衡透析法測定，使用 Sephadex G25（Sigma-Aldrich, St. Louis, MO）及 [<sup>3</sup>H]T 作配體，再計算游離睪酮 (31,32)。
  - **DHEAS 與 P4：** 採用商用直接 RIA 試劑盒（Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA）(33)。
- 樣本分批分析以降低批間變異，並及時回饋受試者。各項分析之體內與體間變異係數已於既往文獻報告 (25)。

---

### 統計方法

- 以 Shapiro-Wilks W 檢定評估連續變項之常態分佈；除 mF-G 分數外，其餘連續變項近似常態。
- **比較方法：**
  - PCOS vs. 對照：常態變項用獨立樣本 t 檢定；
  - PCOS 三子群（26–34 天寡排卵月經規律、寡經、閉經）：常態變項用單因子 ANOVA 與 Tukey 事後比較；
  - mF-G 分數採 Wilcoxon 秩和檢定；
  - 類別資料用卡方或 Fisher 精確檢定。

- **相關性：**以 Pearson 相關係數。
- **調整：**線性迴歸校正年齡、BMI、種族。
- **ROC 分析：**決定 kITT 診斷 IR 之最佳截點，計算 AUC (9)。
- **樣本數估算：**依前期研究 (15) 之標準差 2.16、 $\beta = 0.20$ 、 $\alpha = 0.05$ ，t 檢定顯示每組 20 人可檢出 kITT 差異 2 %/min (約 20% 差異)。
- 資料以平均值  $\pm$  標準誤 (SE) 呈現；若經對數轉換則以幾何平均 (範圍) 呈現；雙尾檢定  $p < 0.05$  視為顯著。
- 以 StatsDirect 3.2.10 (2020, Cheshire, UK) 進行全部分析。

## 結果

### (一) 整體 PCOS 與對照組之基線特徵

本研究納入 114 名非糖尿病受試者：57 名 PCOS (符合 Rotterdam A、B 型) 與 57 名健康對照 (表 1、圖 1、補充表 1)。

- **人口學差異：**儘管事先進行配對，對照組年齡仍較 PCOS 組略高 ( $31.3 \pm 0.9$  vs.  $25.2 \pm 1.0$  歲； $p < 0.001$ )，且種族組成不同：PCOS 以非西語裔白人 (NHW) 為主 (80.7%)，非裔美國人 (AA) 19.3%；對照則 NHW 56.1%、AA 43.9% ( $p = 0.009$ )。兩組 BMI 無顯著差異，但 PCOS 組平均體重稍高 ( $BMI\ 35.2 \pm 1.0$  vs.  $32.5 \pm ?\ kg/m^2$ ； $p = 0.089$ )。後續分析均校正年齡、BMI、種族。
- **高雄激素：**PCOS 組 mF-G 分數、總睾酮、游離睾酮、DHEAS 顯著高於對照，調整共變數後仍然顯著；SHBG 有 26.4% 降低趨勢但未達統計意義。

對照組全部為正常排卵月經規律 (26–34 天)。57 位 PCOS 中，12 人 (26.1%) 為寡排卵卻月經規律、24 人 (31.3%) 為寡經、21 人 (32.6%) 為閉經 (表 2、補充表 1、補充表 3)。

### (二) 整體 PCOS 與對照之代謝功能與月經失調

- **胰島素阻抗 (kITT)：**
  - ROC 曲線顯示  $kITT \leq 3.57\ \%/min$  為診斷 IR 最佳截點 (敏感度 82.5%，特異度 79.7%， $AUC = 0.85$ )。
  - PCOS 組 kITT 較對照低 36.9%，調整後仍顯著；IR 盛行率亦較高 (多 61.5%) (表 1、圖 1、補充圖 1)。
- **月經子群：**無論為寡排卵月經規律、寡經或閉經，PCOS 組 kITT 皆顯著低於對照，IR 盛行率更高 (圖 1C–F、補充表 1)。

### (三) PCOS 內部：月經失調嚴重度與代謝功能

- 在全部 57 位 PCOS 中 (表 2，圖 2A)：
  - 三月經子群年齡、BMI、HA 指標相近。
  - 閉經者 kITT 顯著最低、IR 盛行率最高；與月經規律組差異仍顯著。

- 閉經與寡經組 kITT 差異未達統計顯著，但有趨勢。
- **相關分析**（補充表 4）：kITT 與 BMI 皆呈顯著負相關；與 androgen 指標多於月經規律組顯現。

#### （四）排除族裔影響：僅非西語裔白人 PCOS（n = 46）

- 年齡、BMI、HA 指標三子群相似（表 2、補充表 5）。
- 閉經者 kITT 仍最低（較月經規律組低 45.7%）、IR 盛行率最高；寡經組介於兩者之間（圖 2B、補充表 5）。
- kITT 與 BMI 仍呈負相關；與 HA 指標之相關性僅於月經規律組顯現。

---

#### 小結：

- 在寡排卵 PCOS 女性中，月經功能障礙愈嚴重（寡經／閉經）者，動態胰島素阻抗愈明顯；此趨勢獨立於高雄激素程度及種族。
- 月經型態可作為臨床推估 PCOS 族群胰島素阻抗嚴重度之簡易指標。
- 以下為「**討論（DISCUSSION）**」章及後續段落（補充資料、經費與縮寫列表）的完整正式中文翻譯。如需圖表、補充表或其他段落，請隨時告知！

---

## • 討論

- 本前瞻性橫斷研究的主要假設，是檢驗月經功能障礙之嚴重程度，是否與多囊卵巢症候群（PCOS）女性動態狀態的胰島素阻抗（IR）及高雄激素血症（HA）相關。與假設一致，我們發現月經失調的嚴重度，經校正年齡、BMI 及種族後，仍與動態 IR 的程度及盛行率呈正相關；此結果驗證了我們先前利用靜態指標（HOMA-IR）所得的觀察，並進一步以生理動態檢測補足了知識缺口。就不良代謝風險而言，呈現**閉經**的寡排卵 PCOS 女性胰島素敏感性最差（kITT 值最低），IR 盛行率最高；其次為**寡經**；而具**寡排卵但月經規律**的 PCOS 女性，胰島素敏感性最佳（kITT 最高），IR 盛行率最低。儘管如此，與各自配對的健康、無高雄激素、排卵正常且月經規律之對照相比，所有 PCOS 女性均顯示較低之 kITT 與較高的 IR 盛行率，無論其臨床月經型態為閉經、寡經，或表面上月經規律。
- 與假設相反，月經異常的嚴重度並未隨 HA 程度而變化——三個月經亞群之 mF-G 分數及血中 DHEAS、總睪酮、游離睪酮與 SHBG 均無差異。雖然在雙變量分析中，胰島素敏感性與總睪酮、游離睪酮呈負相關，與 DHEAS 呈正相關，但此關聯僅出現在「寡排卵且臨床月經規律」的 PCOS 女性中。Cupisti 等人亦報告 PCOS 中 HA 指標與月經功能障礙程度無關 (7)；Strowitzki 等則指出閉經 PCOS 女性之 FAI 與總

睾酮高於月經規律者 (8)，與本研究結論不盡相同。整體而言，本研究顯示：**月經型態與動態胰島素阻抗相關，而非與高雄激素程度相關。**

- 與既往研究一致，我們再次確認：不論年齡、種族及肥胖程度，IR 在 PCOS 中極為常見 (3,21 – 24,27,34 – 35)。以 ROC 曲線所訂  $kITT \leq 3.57$  %/min 為診斷 IR 門檻，本研究 PCOS 族群之 IR 盛行率為 79%，與採用鉗夾試驗的研究報告 85% 相近 (35)，並高於其他方法（鉗夾 66%、mFSIVGTT 53%、ITT 65 – 69%）所報導之數值 (3,21,24,35)。差異可能來自肥胖及種族分布、PCOS 診斷標準，以及 IR 評估方法與界值不同。
- 本研究擴充了過去文獻 (15)，更明確回答「月經失調程度能否預測 PCOS 之 IR」的問題。月經型態易於取得且成本低廉，臨床常用以作為寡排卵的替代指標。約 85% PCOS 女性呈現明顯月經異常，但仍有部分寡排卵者表面月經規律 (1)。這在公共衛生層面具有重要意義：**月經週期——一項簡易指標——或可用以預測難以測得的 IR。**
- 過去僅少數研究探討月經失調與 IR 之關聯。我們早期以 HOMA-IR 為指標，發現只有寡經與閉經（占 PCOS 約 80%）之 IR 高於對照，且閉經最高 (15)。Panidis 指出類似結果 (6)；Strowitzki 及 Cupisti 等則僅於閉經群見到顯著差異 (7,8)。上述研究多使用靜態衍生指標，限制其精確性。本研究則直接以動態 ITT 評估全身 IR。
- 現文獻僅一項研究在 PCOS 模式中以 ITT 探討月經與 IR，研究對象為 PCOM 女性 (22)。該研究顯示，具 HA 且寡/閉經（兼 PCOM）者之胰島素敏感性較 HA+PCOM+月經規律或健康對照為低，其結論與本研究一致。然而該研究未區分寡經與閉經，也未確認月經規律者是否寡排卵。本研究則在此方面提供更細緻的分層與分析。
- 機轉上，我們假設月經型態可反映 IR 及 HA，乃基於：① IR 所致之高胰島素血症在 PCOS 的 HA 與排卵功能障礙中扮演關鍵角色 (14)；② 非人靈長類 PCOS 模型顯示降低 HA 能改善胰島素敏感性與排卵 (36,37)。本研究發現月經型態與 IR（推論亦與高胰島素血症）相連，而與 HA 無關，亦得到臨床治療證據支持：凡能提升胰島素敏感性的介入（飲食運動 (38 – 39)、胰島素增敏劑 (40 – 41)、減重手術 (42 – 43)、GLP-1 類似物 (44)）皆可降低胰島素並改善排卵與月經；相反地，單純降低雄激素（如氟他胺）無法改善胰島素敏感性 (45)。此外，全身 IR 與子宮內膜 IR 亦相關 (46,47)，但 IR 是否直接影響月經型態，仍待釐清。
- **優點：**本研究使用嚴謹表徵且配對之 PCOS 與對照族群，以短程 ITT 直接測量全身胰島素媒介之葡萄糖清除，方法穩健、樣本評估精準。短程（15 分鐘）ITT 可避免低血糖及反調節激素干擾。

**限制：**橫斷設計無法判定因果；研究僅納入 NIH 標準（Rotterdam A、B

型) PCOS，以利聚焦代謝功能，結果不必然適用於 C、D 兩型；且各月經子群樣本數仍有擴充空間。

- 總結而言，典型 PCOS 女性之動態 IR 程度與盛行率高於配對對照，獨立於月經型態或肥胖；在寡排卵 PCOS 中，月經愈失調（寡經／閉經），IR 愈嚴重，而 HA 並未隨之改變。**月經型態可視為估計 PCOS 女性 IR 程度之臨床指標**。未來需進一步研究 IR 對子宮內膜健康之影響，以及月經異常能否用以篩選較高代謝風險（如 T2DM）的 PCOS 族群。

---

## • 補充資料

- 補充圖表請參閱 PubMed Central 線上版本。

---

## • 經費來源

- 本研究由美國國家衛生研究院（NIH）R01-DK073632 與 R01-HD29364 以及洛杉磯 Helping Hand of Los Angeles, Inc. 基金會捐贈資金（授予 R.A.）支持。

---

## • 縮寫

縮寫	全名
AA	African American，非裔美國人
AUC	Area Under the Curve，曲線下面積
BMI	Body Mass Index，體重指數
DHEAS	Dehydroepiandrosterone sulfate，脫氫表雄酮硫酸鹽
HA	Hyperandrogenism，高雄激素血症
kITT	Insulin Tolerance Test rate constant，胰島素耐受試葡萄糖消除速率常數
mF-G	Modified Ferriman-Gallwey，多毛評分
NHW	Non-Hispanic White，非西語裔白人
OD	Ovulatory Dysfunction，排卵功能障礙
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome，多囊卵巢症候群
ITT	Insulin Tolerance Test，胰島素耐受試
T	Testosterone，睪酮
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus，第 2 型糖尿病



縮寫

全名

WHR    Waist-to-Hip Ratio，腰臀比