

血清炎性标志物与多囊卵巢综合征及其伴发胰岛素抵抗的关系

易盛碧, 史传, 魏光绪, 田芳, 施词瑛

重庆市奉节县中医院妇产科, 重庆 404600

摘要: **目的** 观察血清炎性标志物水平与多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 及其伴发的胰岛素抵抗的关系。**方法** 选取近 5 年我科收治的确诊为 PCOS 的患者 142 例, 并按照年龄及体质指数配对选取同等例数的健康体检者作为对照组, 观察两组性激素水平、测定肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-6、IL-8、C-反应蛋白 (CRP) 及补体 C3 水平及糖代谢等各项指标并对其进行与 PCOS 及胰岛素抵抗的关系进行单因素分析, 并将其有意义的指标纳入 logistic 回归模型进行多因素分析。**结果** 与对照组比较, PCOS 组患者促黄体生成素/促卵泡生成素 (LH/FSH) 及孕酮明显低于对照组 (P 均 < 0.05), 其余性激素水平两组无显著差异 (P 均 > 0.05)。PCOS 组患者 TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP、餐后 2 小时血糖、空腹胰岛素、餐后 2 小时胰岛素及 HOMA 指数明显高于对照组 (P 均 < 0.05), 而两组空腹血糖及 C3 水平差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。对具有统计学差异的指标纳入 logistic 回归模型分析发现, TNF- α 、IL-6、IL-8 及 CRP 为 PCOS 的独立危险因素, 且与 PCOS 患者胰岛素抵抗相关。**结论** PCOS 患者 TNF- α 、IL-6、IL-8 及 CRP 水平升高, 并可以作为 PCOS 患者发生胰岛素抵抗的敏感检测指标。

关键词: 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; 炎症因子; 体质指数

中图分类号: R 711.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)10-1294-04

Associations of serum inflammatory markers with polycystic ovary syndrome and combined insulin resistance

YI Sheng-bi, SHI Chuan, WEI Guang-xu, TIAN Fang, SHI Ci-ying

Department of Gynaecology and Obstetrics, Fengjie County Traditional Chinese Medicine Hospital of Chongqing City, Chongqing 404600, China

Corresponding author: SHI Chuan, E-mail: sc_gynec@163.com

Abstract: Objective To investigate the associations of serum inflammatory markers with polycystic ovary syndrome (PCOS) and combined insulin resistance. **Methods** A total of 142 confirmed PCOS patients admitted in the recent five years were selected as PCOS group, and 142 age- and body mass index (BMI)-matched healthy subjects were selected as control group. The sex hormones levels in two groups were observed. Tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-8, C-reactive protein (CRP), complement C3 and related glycometabolism indexes were detected, and single factor analysis was performed to analyze their associations with PCOS and insulin resistance. The indexes with significant difference in single factor analysis were brought into Logistic regression model to perform multiple factor analysis. **Results** Compared with control group, follicle stimulating hormone (FSH)/luteinizing hormone (LH) and progesterone in PCOS group decreased significantly (all $P < 0.05$), while the remaining sex hormones levels were similar in two groups (all $P > 0.05$). Serum levels of TNF- α , IL-6, IL-8, CRP, postprandial 2-hour blood glucose, fasting insulin, postprandial 2-hour insulin and HOMA index in PCOS group were all significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$), while fasting blood glucose and C3 levels were similar (all $P > 0.05$). Logistic regression model analysis showed that TNF- α , IL-6, IL-8 and CRP were the independent risk factors of PCOS and were correlated with insulin resistance. **Conclusion** Serum levels of TNF- α , IL-6, IL-8 and CRP in PCOS patients elevate, and they may be served as the sensitive indicators of insulin resistance in patients with PCOS.

Key words: Polycystic ovary syndrome; Insulin resistance; inflammatory factors; Body mass index

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是常见的妇科内分泌疾病,其主要表现是雄激素分泌过多及无排卵,常出现非正常性肥胖,可导致不孕症、流产及月经失调、毛发增多^[1]。在影像学检查中主要表现为卵巢多囊性病变。据报道其发病率为 2%~20%^[2]。胰岛素抵抗是 PCOS 常见并发症之一,往往是 PCOS 患者出现糖尿病的前期变化,其与逐渐升高的炎症性标志物有一定关系。然而目前关于 PCOS 的病因及与炎症因子的关系尚不明确,且炎症因子是否直接参与 PCOS 患者的胰岛素抵抗过程报道尚不一致^[3-5],本研究拟对 PCOS 患者胰岛素抵抗情况与血清炎症性标志物的关系进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取近 5 年我科收治的诊断为 PCOS 的妇女 (PCOS 组) 142 例,并按照年龄及体质指数 (BMI) 配对的方法选取同等例数的健康体检者作为对照组。PCOS 的诊断按照 Rotterdam 标准进行: (1) 无排卵性月经或月经不调; (2) 雄激素分泌过多,睾酮 ≥ 2.8 mmol/L; (3) B 超检查显示为多囊卵巢。满足以上条件中任意两项者则可诊断为 PCOS。所有患有以下疾病之一者则被排除本研究: 心脑血管性疾病、雄激素分泌性肿瘤、肾上腺疾病、甲状腺功能障碍、高泌乳素血症、库兴综合征及糖尿病、全身感染性疾病者。

1.2 检测指标及方法 所有 PCOS 患者及健康体检者在月经的第 3~5 天清晨抽取空腹静脉血,各组患者均采用放射免疫法检测促卵泡生成素 (FSH)、促黄体生成素 (LH)、泌乳素 (PRL)、睾酮 (T)、雌二醇 (E_2) 及孕酮 (P)。并检测血清补体 C3、C 反应蛋白 (CRP)、空腹血糖 (FPG)、餐后 2 小时血糖 (2h PG)、空腹胰岛素 (FINS) 及餐后 2 小时胰岛素 (2h PINS)。血清 CRP 及 C3 通过免疫比浊法进行检测,胰岛素水平采用电化学发光免疫分析法检测。胰岛素抵抗程度采用 HOMA 指数进行评估,其计算公式为:

$$HOMA = \frac{\text{胰岛素 (mU/L)} \times \text{血糖 (mmol/L)}}{22.5}$$

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS 13.0 进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。C3 及 CRP 水平与胰岛素抵抗之间的关系采用 Person 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况比较 总共 284 例对象纳入研究,

其中 PCOS 患者及健康体检者分别 142 例。PCOS 组年龄 (29.51 ± 5.08) 岁, BMI 为 (24.40 ± 4.42) kg/m^2 , 对照组年龄为 (28.48 ± 5.06) 岁, BMI 为 (25.52 ± 3.76) kg/m^2 。在纳入的 142 例 PCOS 患者中,伴有胰岛素抵抗的患者为 86 例,基础指标比较见表 1。

2.2 两组血清学指标检测结果 PCOS 组患者血清 CRP、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-6、IL-8、2h PG、FINS 及 2h PINS、HOMA 指数均高于健康体检组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 两组的 C3 水平及 FPG 水平未见明显统计学差异 (P 均 > 0.05)。见表 2。

2.3 血清炎症因子与 PCOS 相关性 logistic 回归分析

对 PCOS 组患者单因素分析具有统计学差异的因子纳入 logistic 回归分析显示,在多囊卵巢综合征患者血清中 CRP 水平 ($OR = 3.65$, 95% $CI: 1.34 \sim 7.53$, $P < 0.01$)、TNF- α 水平 ($OR = 1.28$, 95% $CI: 1.03 \sim 4.85$, $P < 0.05$)、IL-6 水平 ($OR = 1.86$, 95% $CI: 1.79 \sim 2.65$, $P < 0.05$) 及 IL-8 水平 ($OR = 1.34$, 95% $CI: 1.02 \sim 1.61$, $P < 0.05$) 为 PCOS 患者的独立危险因素。见表 3。

2.4 胰岛素抵抗与血清炎症因子相关性分析 进一步对 PCOS 伴有胰岛素抵抗的 86 例患者与无胰岛素抵抗的 56 例患者进行分析发现, CRP 水平、TNF- α 、IL-6 及 IL-8 与 HOMA 指数具有相关性 (CRP: $r = 0.61$, $P < 0.05$; TNF- α : $r = 0.68$, $P < 0.05$; IL-6: $r = 0.71$, $P < 0.05$; IL-8: $r = 0.74$, $P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组患者基础指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	PCOS 组 ($n=142$)	对照组 ($n=142$)	χ^2/t 值	P 值
年龄 (岁)	29.51 ± 5.08	28.48 ± 5.06	0.93	> 0.05
BMI (kg/m^2)	24.40 ± 4.42	25.52 ± 3.76	1.25	> 0.05
PRL (nmol/L)	315.34 ± 136.57	324.36 ± 131.65	0.31	> 0.05
LH/FSH	0.53 ± 0.29	2.65 ± 0.57	21.48	< 0.01
E_2 (pmol/L)	116.38 ± 44.62	109.67 ± 69.81	0.52	> 0.05
T (nmol/L)	1.26 ± 0.75	2.74 ± 1.38	6.11	< 0.01
P (nmol/L)	0.83 ± 0.41	1.04 ± 0.58	1.92	> 0.05

表 2 两组患者血清学指标检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

指标	PCOS 组 ($n=142$)	对照组 ($n=142$)	χ^2/t 值	P 值
HOMA 指数	56.36 ± 79.65	18.69 ± 6.29	3.06	< 0.01
FPG (mg/dl)	87.94 ± 8.61	85.58 ± 15.38	0.87	> 0.05
2h PG (mg/dl)	95.61 ± 18.36	87.63 ± 12.39	2.33	< 0.05
FINS (mU/L)	9.62 ± 3.58	4.25 ± 3.14	7.31	< 0.01
2h PINS (mmol/L)	23.48 ± 7.65	15.30 ± 9.07	4.47	< 0.01
C3 (mg/ml)	126.32 ± 65.31	120.76 ± 81.59	0.34	> 0.05
CRP (mg/L)	4.59 ± 1.54	0.02 ± 0.01	19.23	< 0.01
TNF- α (ng/ml)	2.01 ± 0.35	0.98 ± 0.21	30.07	< 0.01
IL-6 (pg/ml)	184.27 ± 65.72	90.22 ± 28.47	15.64	< 0.01
IL-8 (ng/ml)	0.39 ± 0.07	0.12 ± 0.04	39.91	< 0.01

表 3 血清炎症因子与 PCOS 相关性 logistic 回归分析

指标	OR	95% CI	P 值
CRP	3.65	1.34 ~ 7.53	<0.01
TNF- α	1.28	1.03 ~ 4.85	<0.05
IL-6	1.86	1.79 ~ 2.65	<0.05
IL-8	1.34	1.02 ~ 1.61	<0.05

表 4 胰岛素抵抗与血清炎症因子水平关系

指标	HOMA 指数		
	r 值	R ²	P 值
CRP	0.61	0.37	<0.05
TNF- α	0.68	0.46	<0.05
IL-6	0.71	0.50	<0.05
IL-8	0.74	0.55	<0.05

3 讨论

PCOS 是糖代谢异常及内分泌功能异常所致的常见妇科内分泌疾病,主要表现为高雄激素血症及月经稀发^[6-7]。在其发病过程中胰岛素抵抗及炎症反应可能起着重要的作用。但目前关于 PCOS 患者胰岛素抵抗及炎症反应的关系尚不十分明确。腹部或内脏的脂肪堆积是 PCOS 患者主要临床表现之一,研究认为,肥胖对 PCOS 患者的影响主要与肥胖所致的代谢异常有关。糖代谢紊乱和脂代谢异常是 PCOS 常见的明显现象,糖脂代谢异常状态互相影响进一步促进了 PCOS 症状的形成及加重,二者之间具有重要关系。胰岛素抵抗被学者们认为是 PCOS 发生与发展过程中的核心^[8],其产生的高胰岛素血症在 PCOS 患者中高达 50% ~ 70%^[9]。

研究发现,外周血促炎因子水平增高普遍存在于 PCOS 患者中。本研究结果证实了 PCOS 患者血清中 CRP 水平明显升高,但 C3 水平无明显改变。另外,我们还发现胰岛素抵抗程度与 CRP 及 C3 水平无明显相关性,这可能提示慢性炎症反应并非通过胰岛素抵抗过程参与 PCOS 发生,可能还有其他机制未阐明。

TNF- α 主要来源于活化的单核巨噬细胞,Tarkun 等^[10]研究也表明 TNF- α 血清浓度在 PCOS 患者中显著升高,并与 BMI、腰围、甘油三酯及空腹血糖有关,并认为其可能参与了非肥胖型 PCOS 胰岛素抵抗。Delfino 等^[11]报道 TNF- α 能通过诱导核因子(NF)- κ B 结合雄激素受体启动子增加其活性,使雄激素水平升高进而可能在 PCOS 发生中具有重要作用。CRP 是由肝细胞合成的一种酸性热敏蛋白,在炎症反应者血清中高表达,是临床常用的炎症检测指标。国外学者报道 CRP 与 PCOS 密切相关,PCOS 患者 CRP 水平显著高于正常者,并与 BMI、腰臀比、低密度脂蛋白等指标正相关^[12]。有学者报道 CRP 在肥胖者和 PCOS 患

者中显著增高,尤其是肥胖型 PCOS 患者,提示 PCOS 与肥胖均存在炎症反应,肥胖可能加重了 PCOS 的异常^[13]。但有学者也得出了相反结论,认为肥胖与 PCOS 患者 CRP 水平增高并无相关性^[14]。

目前研究表明包括 BMI 在内的较多因素都与 PCOS 有一定的关系,研究报道肥胖患者进行减肥治疗可作为改善 PCOS 患者症状的一线治疗方案之一^[15],而且肥胖与 PCOS 患者血清 CRP 水平有直接的相关性,提示 PCOS 有可能是一种低度慢性炎症反应性疾病^[16]。CRP 是目前判断炎症反应最为敏感的指标之一^[17]。有学者认为超重或者肥胖是 PCOS 及血清 CRP 升高的危险因素,而目前已证实肥胖患者发生胰岛素抵抗的情况明显高于正常体重患者^[18-20]。本研究采用病例-对照的方法,对 BMI 因素进行了均衡性控制,结果发现 CRP 在 PCOS 患者中仍较健康对照组高,进一步说明 PCOS 患者血清中 CRP 的升高,明确了该类患者有炎症反应过程的参与,但并非均由于胰岛素抵抗所导致。

总之,本研究间接地显示了 PCOS 患者中存在胰岛素抵抗及炎症性反应过程,但炎症反应似乎并非完全是通过胰岛素抵抗过程来参与 PCOS 的发生及发展的。为阐明其相关机制,还需进一步的基础研究予以证实。

参考文献

- [1] Madnani N, Khan K, Chauhan P, et al. Polycystic ovarian syndrome: a review [J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2014, 80(2): 154-155.
- [2] Shafiee MN, Khan G, Ariffin R, et al. Preventing endometrial cancer risk in polycystic ovarian syndrome (PCOS) women; could metformin help? [J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(1): 248-253.
- [3] González F. Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction [J]. Steroids, 2012, 77(4): 300-305.
- [4] Solano ME, Sander VA, Ho H, et al. Systemic inflammation, cellular influx and up-regulation of ovarian VCAM-1 expression in a mouse model of polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. J Reprod Immunol, 2011, 92(1-2): 33-44.
- [5] Wang Q, Guo T, Tao Y, et al. Association between serum adipocyte factor level and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome [J]. Gynecol Endocrinol, 2011, 27(11): 931-934.
- [6] Dasgupta A, Khan A, Banerjee U, et al. Predictors of insulin resistance and metabolic complications in polycystic ovarian syndrome in an eastern Indian population [J]. Indian J Clin Biochem, 2013, 28(2): 169-176.
- [7] Guler I, Himmetoglu O, Turp A, et al. Zinc and homocysteine levels in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance [J]. Biol Trace Elem Res, 2014, 158(3): 297-304.

- [8] Aldrighi JM, Tsutsui JM, Kowastch I, et al. Effects of insulin resistance on myocardial blood flow and arterial peripheral circulation in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Echocardiography*, 2015, 32(8): 1277 - 1284.
- [9] Chen L, Xu WM, Zhang D. Association of abdominal obesity, insulin resistance, and oxidative stress in adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2014, 102(4): 1167 - 1174.
- [10] Tarkun I, Cetinarlan B, Turemen E, et al. Association between Circulating Tumor Necrosis Factor-Alpha, Interleukin-6, and Insulin Resistance in Normal-Weight Women with Polycystic Ovary Syndrome [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2006, 4(2): 122 - 128.
- [11] Delfino FJ, Boustead JN, Fix C, et al. NF-kappaB and TNF-alpha stimulate androgen receptor expression in Sertoli cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2003, 201(1-2): 1 - 12.
- [12] Verit FF. High sensitive serum C-reactive protein and its relationship with other cardiovascular risk factors in normoinsulinemic polycystic ovary patients without metabolic syndrome [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2010, 281(6): 1009 - 1014.
- [13] Arıkan S, Bahceci M, Tuzcu A, et al. Serum resistin and adiponectin levels in young non-obese women with polycystic ovary syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2010, 26(3): 161 - 166.
- [14] Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, Gonzalez F, et al. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta analysis [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(3): 1048 - 1058.
- [15] Ravn P, Haugen AG, Glinborg D, et al. Overweight in polycystic ovary syndrome. An update on evidence based advice on diet, exercise and metformin use for weight loss [J]. *Minerva Endocrinol*, 2013, 38(1): 59 - 76.
- [16] Tosi F, Dorizzi R, Castello R, et al. Body fat and insulin resistance independently predict increased serum C-reactive protein in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(5): 737 - 745.
- [17] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(12): 836 - 843.
- [18] Mahoney D. Lifestyle modification intervention among infertile overweight and obese women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Am Assoc Nurse Pract*, 2014, 26(6): 301 - 308.
- [19] Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, et al. The role of orlistat combined with lifestyle changes in the management of overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(3): 432 - 438.
- [20] Ujvari D, Hulchiy M, Calaby A, et al. Lifestyle intervention up-regulates gene and protein levels of molecules involved in insulin signaling in the endometrium of overweight/obese women with polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(7): 1526 - 1535.

收稿日期: 2015-03-24 修回日期: 2015-06-07 编辑: 王海琴

(上接第 1293 页)

密度以及膳食能量、年龄分别对短期能量消耗以及脂肪密度有着一定的影响。因此,临床可以此作为改善患者营养状态、提高机体功能的依据进行辅助治疗。

近年来广泛的研究认为,良好的心理干预对癌症患者的预后有着积极的作用,并可有效提高患者术后以及放疗后的生活质量^[10-11]。因此,本研究对患者的生活质量和希望水平进行 Pearson 相关性分析,其结果显示希望水平各维度与患者整体健康状况、功能、症状以及单项均呈正相关,即喉癌患者术后希望水平越高,其术后生活质量则越高。因此,临床应加强对患者术后希望水平的关注,制定相应措施,以提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] 魏巍,王宇澄,戴春富. 喉癌患者术后生存质量分析 [J]. *上海医学*, 2012, 35(4): 326 - 329.
- [2] Zhang J, Gao W, Wang P, et al. Relationships among hope, coping style and social support for breast cancer patients [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(17): 2331 - 2335.
- [3] 王明珠,陈琪尔,谭坚铃. 鼻咽癌患者放疗期间希望水平与生活质量状况及其相关性 [J]. *现代临床护理*, 2013, 12(6): 52 - 55.
- [4] 韩媛,张美芬,张俊娥. 鼻咽癌病人放疗期间的症状困扰与应对方式的相关性研究 [J]. *护理研究*, 2010, 24(4B): 957 - 959.
- [5] 王丽芹,祝海波,王东梅. 肺癌病人希望水平与应对方式的相关性研究 [J]. *护理研究*, 2010, 24(1C): 217 - 218.
- [6] 王明珠,陈琪尔,谭坚铃. 鼻咽癌患者放疗期间希望水平与应对方式的相关性研究 [J]. *护理实践与研究*, 2013, 10(11): 1 - 3.
- [7] 董凤齐. 胰腺癌患者疼痛状况与疾病不确定感和希望水平的相关性研究 [J]. *中国实用护理杂志*, 2013, 29(17): 20 - 23.
- [8] 杜桂芹,丁兰春. 终末期癌症患者疲倦感与希望感的相关性研究 [J]. *国际护理学杂志*, 2011, 30(1): 24 - 26.
- [9] 黄翠花,蔡威. 恶性肿瘤患者能量代谢及相关机制的研究进展 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2010, 30(1): 42 - 45.
- [10] Edrington J, Sun A, Wong C, et al. A pilot study of relationships among pain characteristics, mood disturbances, and acculturation in a community sample of Chinese American patients with cancer [J]. *Oneol Nur Forum*, 2010, 37(2): 172 - 181.
- [11] Utne I, Miaskowski C, Bjordal K, et al. The relationships between mood disturbances and pain, hope, and quality of life in hospitalized cancer patients with pain on regularly scheduled opioid analgesic [J]. *J Pallia Med*, 2010, 13(3): 311 - 318.

收稿日期: 2015-04-18 修回日期: 2015-05-30 编辑: 王国品