

· 临床研究 ·

血清瘦素、脂联素、抵抗素与多囊卵巢综合征的相关研究

丁芳, 周靖, 易晓芳

三峡大学附属仁和医院妇产科, 湖北 宜昌 443001

摘要: **目的** 探讨多囊卵巢综合征(PCOS)患者瘦素、脂联素、抵抗素与PCOS的相关性。**方法** 选择2016年1月至2017年1月在三峡大学附属仁和医院就诊的PCOS女性患者65例,并选择年龄匹配的健康对照组65例。并依据肥胖标准($BMI \geq 25$ 为肥胖)将PCOS组再分为非肥胖PCOS组(30例),肥胖PCOS组(35例);将对照组分为非肥胖对照组(40例)和肥胖对照组(25例)。测定并比较各组体质指数(BMI)、HOMA模型IR指数(HOMA-IR)、腰臀比、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、黄体生成素(LH)/促卵泡激素(FSH)及瘦素、脂联素、抵抗素水平。**结果** 肥胖PCOS组和肥胖对照组的BMI、HOMA-IR、FINS、瘦素、抵抗素水平均高于相应非肥胖组,脂联素水平低于相应非肥胖组($P < 0.01$)。肥胖PCOS组HOMA-IR、FINS、LH/FSH显著高于肥胖对照组,脂联素显著低于肥胖对照组($P < 0.01$);非肥胖PCOS组HOMA-IR、FINS、LH/FSH显著高于非肥胖对照组,脂联素显著低于非肥胖对照组($P < 0.01$)。相关性分析显示,抵抗素、瘦素与BMI、腰臀比、HOMA-IR呈正相关,脂联素与BMI、腰臀比、HOMA-IR呈负相关($P < 0.05$)。**结论** 脂联素可能与PCOS及肥胖相关,抵抗素及瘦素可能与肥胖相关。

关键词: 多囊卵巢综合征; 瘦素; 脂联素; 抵抗素; 胰岛素抵抗; 体质指数; 腰臀比; HOMA-IR 指数

中图分类号: R 711.72 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)08-1087-04

Associations of serum leptin, adiponectin and resistin with polycystic ovary syndrome

DING Fang, ZHOU Jing, YI Xiao-fang

Department of Gynecology and Obstetrics, Renhe Hospital Affiliated to Three Gorges University, Yichang, Hubei 44300, China

Abstract: Objective To explore the correlation between leptin, adiponectin (APN), resistin (RST) and polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** Sixty-five female patients with PCOS treated in Renhe Hospital of Three Gorges University from January 2016 to January 2017 were selected (PCOS group), and 65 age-matched healthy women were served as controls. According to the obesity criteria [body mass index (BMI) ≥ 25 as obesity], PCOS group was subdivided into non-obese PCOS group ($n = 30$) and obese PCOS group ($n = 35$), and control group was subdivided into non-obese group ($n = 40$) and obese group ($n = 25$). BMI, waist-hip ratio (WHR), homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) index, levels of fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS), luteinizing hormone (LH)/follicle stimulating hormone (FSH), leptin, adiponectin and resistin levels were measured and compared among the groups. **Results** BMI, HOMA-IR, FINS, leptin and resistin levels in obese PCOS group and obese control group were statistically higher than those in corresponding non-obese groups, and adiponectin levels were lower than those in corresponding non-obese groups ($P < 0.01$). Compared with obese control group, the levels of HOMA-IR, FINS, LH/FSH increased significantly, and adiponectin decreased in obese PCOS group ($P < 0.01$). Compared with no-obese control group, the levels of HOMA-IR, FINS, LH/FSH increased significantly, and adiponectin decreased in no-obese PCOS group ($P < 0.01$). The correlation analysis showed that the levels of resistin and leptin were positively correlated with BMI, WHR and HOMA-IR, while adiponectin level was negatively correlated with BMI, WHR and HOMA-IR ($P < 0.05$). **Conclusion** Adiponectin may be related with PCOS and obesity, and resistin and leptin may be related with obesity.

Key words: Polycystic ovary syndrome; Leptin; Adiponectin; Resistin; Insulin resistance; Body mass index; Waist-hip ratio; Homeostasis model assessment-insulin resistance index

Fund program: Yichang Science and Technology Bureau Program (A16-301-25)

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 1935 年首次由 Stein 和 Leventhal 提出, 现已成为最常见的妇科内分泌疾病, 其发生率占生育年龄妇女的 5% ~ 10%。PCOS 的临床表现包括多毛症、痤疮、过多的雄激素产生、月经紊乱以及随后的不排卵和不孕症。PCOS 的潜在长期后果包括 2 型糖尿病、高血压和心血管疾病。肥胖是 PCOS 的常见现象。有充分的证据表明, 超重/肥胖会加重 PCOS 的临床严重程度, 并增加胰岛素抵抗 (IR) 等代谢功能障碍的风险。因此, 肥胖对 PCOS 患者的长期健康有着非常严重的影响。然而, 肥胖是否是 PCOS 的致病原因及其产生的影响尚不清楚。

脂肪因子主要由脂肪组织产生, 脂肪组织是一个动态的内分泌器官, 参与调节各种内分泌过程, 如葡萄糖和脂肪酸代谢、能量消耗、炎症反应、心血管功能和生殖。近年来也发现脂肪因子由胎盘、卵巢、外周血单核细胞、肝脏、肌肉、肾脏、心脏和骨髓等器官产生, 主要与胰岛素敏感性、炎症等功能有关。

瘦素 (Leptin)、脂联素 (Adiponectin)、抵抗素 (Resistin) 是最新发现的脂肪细胞分泌的生理活性多肽, 研究已证实三者的血浆水平与胰岛素敏感性之间的强相关性, 这对维持机体的代谢平衡有重要作用, 并与肥胖、糖脂代谢紊乱及与 IR 的关系极其密切。目前在伴有肥胖及 IR 的重要内分泌疾病 PCOS 中, 上述脂肪因子是否通过介导 IR 参与该病的发生发展及其是否独立于 IR 之外直接致病尚待进一步研究。本研究旨在比较有和无 PCOS 妇女的瘦素、脂联素、抵抗素水平, 分析他们与体质指数 (BMI)、血糖、胰岛素、IR 及性激素水平之间的关系。报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2016 年 1 月至 2017 年 1 月在三峡大学仁和医院就诊的 PCOS 女性患者 65 例, 年龄 (27 ± 4) 岁。PCOS 诊断标准: 符合 2003 年鹿特丹国际会议制定的 RCOS 标准, 并排除其他类似疾病, 如迟发型先天性肾上腺皮质增生、柯兴氏综合征、高泌乳素血症、分泌雄激素的卵巢和肾上腺肿瘤等。并选择年龄匹配的健康对照组 65 例, 年龄 (26 ± 5) 岁。并依据亚太地区 2000 年的肥胖标准 (BMI ≥ 25 为肥胖), 将 PCOS 组再分为非肥胖 PCOS 组 (30 例), 肥胖 PCOS 组 (35 例); 将对照组分为非肥胖对照组 (40 例) 和肥胖对照组 (25 例)。所有观察对象排除其他内分泌疾病, 6 个月内无激素类药物应用史, 无心、脑、肝、肾疾病等。本研究经医院伦理委员会批准, 所有患者均已签署知情同意书。

1.2 方法 (1) 标本采集: 有月经者于月经周期第 3 天, 闭经者于任意一天, 上午 8:00 取肘静脉血, 分离血清置 -20 °C 保存。(2) 检测方法: 空腹血糖 (FPG) 采用葡萄糖氧化酶法测定; 空腹胰岛素 (FINS)、促卵泡激素 (FSH)、黄体生成素 (LH) 采用放射免疫法测定。血清抵抗素采用 ELISA 法测定; 血清瘦素采用标记亲和素生物素法 (BA-ELISA 法) 测定, 操作步骤严格按照试剂盒说明进行; 血清脂联素采用放射免疫法。(3) IR 状态的评价: 根据 HOMA 模型给出的公式计算 IR 指数: $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ 。(4) 腰臀比: 指腰围和臀围的比值。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件处理数据, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 BMI、腰臀比、HOMA-IR、FPG、FINS、LH/FSH 比较 肥胖 PCOS 组和肥胖对照组的 BMI、HOMA-IR、FINS 均高于相应非肥胖组 ($P < 0.01$)。肥胖 PCOS 组 HOMA-IR、FINS、LH/FSH 显著高于肥胖对照组, 非肥胖 PCOS 组以上指标显著高于非肥胖对照组 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 各组抵抗素、脂联素、瘦素水平比较 肥胖 PCOS 组和肥胖对照组瘦素、抵抗素水平高于相应非肥胖组, 脂联素水平低于相应非肥胖组 ($P < 0.01$)。肥胖 PCOS 组脂联素显著低于肥胖对照组, 非肥胖 PCOS 组脂联素显著低于非肥胖对照组 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 各组瘦素、脂联素、抵抗素与 BMI、HOMA-IR、腰臀比相关性分析 抵抗素、瘦素与 BMI、腰臀比、HOMA-IR 呈正相关, 脂联素与 BMI、腰臀比、HOMA-IR 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

PCOS 是一种内分泌疾病, 以月经紊乱、高雄激素血症和多囊卵巢的临床和生化表现为特征。越来越多的证据表明, 脂肪因子在 PCOS 发病机制中的表达失调。鉴于 PCOS 与瘦素、脂联素和抵抗素错综复杂的关系, 笔者对这三种脂肪细胞因子做了深入的研究。

瘦素是肥胖基因 (ob 基因) 的产物, 可作为脂肪组织储存的下丘脑的传感器, 以及食物摄入和能量平衡的调节器。多项研究表明瘦素可能参与中枢和外周水平生殖轴功能的调节。闭经运动员体内脂肪和瘦素不足或偏低。瘦素影响 GnRH 下丘脑分泌和促

表 1 各组 BMI、腰臀比、HOMA-IR、FPG、FINS、LH/FSH 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMI (kg/m ²)	腰臀比	HOMA-IR	FPG (mmol/L)	FINS (mU/L)	LH/FSH
肥胖 PCOS 组	35	29.16 ± 1.51	0.85 ± 0.11	3.50 ± 1.36	5.02 ± 0.43	19.51 ± 0.61	2.36 ± 1.29
非肥胖 PCOS 组	30	22.50 ± 0.80	0.82 ± 0.09	1.90 ± 0.79	4.86 ± 0.86	16.34 ± 0.91	2.80 ± 1.16
<i>t</i> 值		22.419	1.603	5.914	0.917	16.210	1.450
<i>P</i> 值		0.000	0.099	0.000	0.364	0.000	0.152
肥胖对照组	25	28.86 ± 1.57	0.86 ± 0.10	2.54 ± 0.68	5.26 ± 0.58	11.00 ± 1.17	0.75 ± 0.39
非肥胖对照组	40	22.24 ± 0.98	0.83 ± 0.07	1.09 ± 0.44	5.10 ± 0.85	6.82 ± 0.74	0.68 ± 0.27
<i>t</i> 值		18.905	1.588	10.433	0.822	15.910	0.780
<i>P</i> 值		0.000	0.121	0.000	0.414	0.000	0.443
<i>t</i> ₁ 值/ <i>P</i> ₁ 值		0.793/0.431	0.752/0.451	3.633/0.000	1.795/0.080	33.162/0.000	6.949/0.000
<i>t</i> ₂ 值/ <i>P</i> ₂ 值		1.177/0.243	0.779/0.444	5.104/0.000	1.183/0.241	46.926/0.000	11.155/0.000

注:1 为肥胖 PCOS 组和肥胖对照组比较;2 为非肥胖 PCOS 组和非肥胖对照组比较。

表 2 各组瘦素、脂联素、抵抗素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	瘦素 (ng/ml)	脂联素 (mg/L)	抵抗素 (ng/ml)
肥胖 PCOS 组	35	16.10 ± 5.01	0.81 ± 0.75	5.01 ± 2.71
非肥胖 PCOS 组	30	11.30 ± 3.98	1.28 ± 0.83	2.88 ± 2.68
<i>t</i> 值		4.287	3.788	4.482
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000
肥胖对照组	25	17.90 ± 3.94	1.86 ± 0.93	4.43 ± 2.32
非肥胖对照组	40	11.80 ± 3.06	2.99 ± 0.80	2.57 ± 2.11
<i>t</i> 值		6.982	7.825	4.923
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000
<i>t</i> ₁ 值/ <i>P</i> ₁ 值		1.564/0.123	7.062/0.000	1.343/0.185
<i>t</i> ₂ 值/ <i>P</i> ₂ 值		0.563/0.576	14.065/0.000	0.765/0.448

注:1 为肥胖 PCOS 组和肥胖对照组比较;2 为非肥胖 PCOS 组和非肥胖对照组比较。

表 3 瘦素、脂联素、抵抗素与临床代谢指标间相关性

细胞因子	BMI		腰臀比		HOMA-IR	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
抵抗素	0.45	<0.05	0.51	<0.05	0.69	<0.05
脂联素	-0.71	<0.05	-0.56	<0.05	-0.63	<0.05
瘦素	0.49	<0.05	0.41	<0.05	0.56	<0.05

性腺激素分泌。高瘦素可能会干扰发展成熟的卵母细胞,并可能直接激活卵巢 17-羟化酶参与卵巢和肾上腺类固醇生成^[1]。

有研究调查显示,患有 PCOS 的肥胖女性的瘦素水平高,表明其与 BMI 相关^[2]。然而,从新生儿到成年,颗粒细胞能够合成和储存瘦素,这种方式与 BMI 无关^[3]。在印度的一项研究中发现,体重正常的 PCOS 女性体内循环的瘦素水平是正常对照组的 5 倍^[4],在中国的一项研究中,BMI 范围从正常体重到超重和肥胖不等,PCOS 患者的血清和卵泡液中瘦素水平均高于对照组^[5]。关于不同体重指数的女性,消瘦、超重和肥胖女性和 PCOS 的循环瘦素水平,也有相互矛盾的结果^[6]。本研究结果显示,肥胖组瘦素水平均显著高于非肥胖组,PCOS 组与对照组血清瘦素水平均无统计学差异 (BMI 同等的情况下),瘦素与 BMI、腰臀比、HOMA-IR 呈正相关,与 PCOS 无关。笔者认为,在体重指数较高的 PCOS 女性中,

脂肪细胞越多,血清瘦素水平就越高,与较高的 IR 相关^[7]。瘦素是脂肪组织产生的脂肪因子,被认为是肥胖、IR 和 PCOS 之间的联系之一^[8]。对于 PCOS 的发病机制,没有一个单一的一致模型可以解释所有观察到的病例。同时,由于种族间脂肪分布和表型的差异,因此在不同种族人群中发现不同的脂肪因子水平是可能的。另有研究发现,PCOS 不孕妇女的 BMI 和 IR 与血清瘦素呈正相关,其中 HOMA-IR,是对 IR 检测最敏感的检测方法,建议在每一个 PCOS 的女性中检查 HOMA-IR,然后对 IR 病例改变生活方式。

脂联素是一种脂肪因子,是一种相对分子质量为 30 000 的分泌蛋白,只在白色脂肪组织中表达,具有胰岛素增敏特性。有研究发现血清脂联素与 LH/LH 和 FSH 比值、催乳素、脱氢表雄酮、睾酮、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、FPG、FINS 及体内平衡之间存在负相关^[9]。国外有研究发现,中国 PCOS 患者血清中脂联素水平较正常体外受精者有所下降,控制 BMI 后差异仍存在^[10]。Vrbíková 等^[11]研究发现 PCOS 患者血清脂联素明显降低。有作者发现肥胖 PCOS 患者血清脂联素水平较对照组降低^[12]。脂联素基因中 T45G 多态性与 PCOS 相关^[13]。本研究结果显示肥胖组脂联素水平均显著低于非肥胖组,PCOS 组脂联素水平明显低于非 PCOS 组,脂联素与 BMI、腰臀比、HOMA-IR 呈负相关。提示无论 PCOS 还是肥胖均与脂联素密切相关,可作为评估 PCOS 和/或肥胖的指标。低脂联素水平亦可作为预测健康人群发生 2 型糖尿病风险的独立指标^[14]。脂联素水平低可能与肥胖、IR、代谢综合征和心血管疾病^[15]有关,因此笔者推测脂联素可能在 PCOS、肥胖、2 型糖尿病和心血管疾病的发展中可能起到保护作用。

抵抗素被描述为肥胖介导的 IR 和 2 型糖尿病的潜在因素。在人类和啮齿类动物中,血清抵抗素水平较高,抵抗素降低脂肪细胞对葡萄糖的摄入,促进 IR、血管内皮细胞促炎变化和血管生成。抵抗素可以

调节男性和女性的生育能力,可在各种生殖组织中表达,如下丘脑、垂体和性腺。抵抗素、肥胖、2 型糖尿病、IR 和 PCOS 是有争议的,抵抗素被认为是与肥胖与 2 型糖尿病有关的激素。抵抗素水平与肥胖、IR 和 2 型糖尿病的关系在 PCOS 患者中得到证实^[16]。有研究认为,PCOS 与抵抗素水平无关^[17]。另有报道提示 PCOS 患者抵抗素平均水平增加 40%,与 BMI 和睾酮激素相关^[18]。而本文研究中,PCOS 组与对照组抵抗素水平无统计学差异,抵抗素与 BMI、腰臀比、HOMA-IR 呈正相关。抵抗素可能参与肥胖和 IR 之间的重要链接。

总之,瘦素、抵抗素与 IR 密切相关,脂联素、PCOS 和 IR 密切相关,肥胖患者常伴 IR,因此,脂联素、抵抗素和瘦素的深入研究可能对 PCOS、肥胖及其引发的相关的糖、脂代谢紊乱具有重要意义。

参考文献

- [1] Blüher S, Mantzoros CS. Leptin in reproduction[J]. *Curr Opin Endocrinol, Diabetes Obes*, 2008, 14(6): 458 - 464.
- [2] Pasquali R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2006, 1092: 158 - 174.
- [3] Abir R, Ao A, Jin SG, et al. Leptin and its receptors in human fetal and adult ovaries[J]. *Fertil Steril*, 2005, 84(6): 1779 - 1782.
- [4] Ram MR, Sundararaman PG, Malathi R. Body fat distribution and leptin correlation in women with polycystic ovary syndrome: endocrine and biochemical evaluation in south Indian population[J]. *Reprod Med Biol*, 2005, 4(1): 71 - 78.
- [5] Li MG, Ding GL, Chen XJ, et al. Association of serum and follicular fluid leptin concentrations with granulosa cell phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 expression in fertile patients with polycystic ovarian syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(12): 4771 - 4776.
- [6] Mitchell M, Armstrong DT, Robker RL, et al. Adipokines: implications for female fertility and obesity [J]. *Reproduction*, 2005, 130(5): 583 - 597.
- [7] Namavar Jahromi B, Dabaghmanesh MH, Parsanezhad ME, et al. As-

sociation of leptin and insulin resistance in PCOS: a case-controlled study[J]. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*, 2017, 15(7): 423 - 428.

- [8] Lecke SB, Mattei F, Morsch DM, et al. Abdominal subcutaneous fat gene expression and circulating levels of leptin and adiponectin in polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(6): 2044 - 2049.
- [9] Ramanand SJ, Ramanand JB, Ghongane BB, et al. Correlation between serum adiponectin and clinical characteristics, biochemical parameters in Indian women with polycystic ovary syndrome [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 18(2): 221 - 225.
- [10] Tao T, Xu B, Liu W. Ovarian HMW adiponectin is associated with folliculogenesis in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013, 11: 99.
- [11] Vrbíková J, Dvořáková K, Hill M, et al. Determinants of circulating adiponectin in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2005, 60(3): 155 - 161.
- [12] Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D, et al. Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(9): 1790 - 1796.
- [13] Baldani DP, Skrgatic L, Ougouag R. Polycystic ovary syndrome: important underrecognised cardiometabolic risk factor in reproductive-age women [J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015: 786362.
- [14] Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus [J]. *The Lancet*, 2003, 361(9353): 226 - 228.
- [15] Ai M, Otokozawa S, Asztalos BF, et al. Adiponectin: an independent risk factor for coronary heart disease in men in the Framingham offspring Study [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217(2): 543 - 548.
- [16] Yilmaz M, Bukan N, Demirci H, et al. Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2009, 25(4): 246 - 252.
- [17] Pepene CE. Evidence for visfatin as an independent predictor of endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(1): 119 - 125.
- [18] Munir I, Yen HW, Baruth T, et al. Resistin stimulation of 17alpha-hydroxylase activity in ovarian theca cells in vitro: relevance to polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(8): 4852 - 4857.

收稿日期: 2018 - 12 - 28 修回日期: 2019 - 01 - 10 编辑: 王宇