

• 临床检验研究论著 •

多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗与高雄激素血症的分析研究

周佳宜¹, 朱铭伟²

(复旦大学附属妇产科医院: 1. 组织库; 2. 研究所, 上海 200090)

摘要:目的 探讨多囊卵巢综合征(PCOS)患者胰岛素抵抗与雄激素水平增高的实验室检查最优指标以及两者的相关性分析。方法 选择 49 例 PCOS 患者为研究组, 22 例健康育龄妇女为对照组, 检测睾酮(T)、性激素结合球蛋白(SHBG)、硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S), 进行口服糖耐量试验(OGTT)及胰岛素释放试验, 计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、游离雄激素指数(FAI)。结果 (1)PCOS 组与对照组之间, DHEA-S 比较差异无统计学意义($P>0.05$), T 及 FAI 指数 PCOS 组高于对照组($P<0.05$), SHBG 值 PCOS 组低于对照组($P<0.05$)。 (2) PCOS 组中按 FAI ≥ 3.32 和 FAI <3.32 分两组, 在 30、60、120 min 时两组胰岛素水平的差异有统计学意义($P<0.05$)。 (3) PCOS 组 HOMA-IR 和 FAI 均与服糖后的时间呈正相关($P<0.05$)。结论 FAI 作为 PCOS 的诊断指标具有更高的灵敏度; HOMA-IR 联合 120 min 胰岛素水平评估 PCOS 患者胰岛素抵抗更简便、省时; 胰岛素抵抗与高雄激素血症密切相关。

关键词: 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; 高雄激素血症

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.20.023

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)20-2689-02

Research of insulin resistance and hyperandrogenism of polycystic ovarian syndrome

Zhou Jiayi¹, Zhu Mingwei²

(Gynecology and Gynecologic and Obstetric Hospital Affiliated to Fudan University:

1. Tissue Bank; 2. Research Institute, Shanghai 200090, China)

Abstract: Objective To explore the relevance between the insulin resistance and the high level of androgen in patients with polycystic ovary syndrome(PCOS) and to explore the best index of the laboratory examination of them. **Methods** 49 patients with PCOS were considered as study group and 22 normal women of child-bearing age were considered as control group. Testosterone (T), sex-hormone-binding globulin(SHBG), dehydro-epiandrosterone sulfate(DHEA-S), oral glucose tolerance test and insulin secretion test, homeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA-IR), free androgen index(FAI) were determined. **Results** (1) There was no significant difference in the level of DHEA-S between study group and control group($P>0.05$). The levels of T and FAI of study group were significantly higher than those of control group($P<0.05$). Serum SHBG was lower in study group compared with control group($P<0.05$). (2) The patients with PCOS are divided into two groups, group of FAI lower than 3.32 and group of FAI higher than 3.32, and are compared with the insulin of 30 min, 60 min, 120 min. The difference between the two groups had statistical significance. ($P<0.05$). (3) HOMA-IR and serum insulin levels in 30, 60, 120, 180 min for correlation analysis in PCOS($P<0.05$). In the same way, to analyze the relationship between FAI and serum insulin levels($P<0.05$). **Conclusion** Compared with T and DHEA-S, FAI has higher degree of sensitivity as a diagnostic index PCOS. The level of insulin of 120 min is more convenient and time saving in the laboratory examination to evaluate the insulin resistance of the patients with PCOS. The insulin resistance is closely related to the hyperandrogenism.

Key words: polycystic ovary syndrome; insulin resistance; hyperandrogenism

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种青春期及育龄妇女最常见的生殖内分泌疾病, 是女性不孕最常见的原因, 在育龄妇女中患病率为 6%~10%^[1], PCOS 患者中, 无论肥胖与否, 都具有不同程度的胰岛素抵抗及高雄激素血症^[2], 有研究证实 PCOS 患者存在全身和卵巢局部的胰岛素抵抗状态。1979 年 DeFronzo 等^[3]研究表明, 正常血糖高胰岛素钳夹试验目前被认为是评估胰岛素抵抗的“金标准”, 但技术操作复杂, 费时费力, 不能在临床和流行病学研究中广泛采用。相关文献报道^[4], 稳态模式胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)与钳夹试验有较好的相关性, 应用其评价胰岛素抵抗相对简单, 也较为常用, 但也存在一定局限性。因此, 本研究通过对垂体-卵巢-肾上腺轴性激素及胰岛素测定^[5], 了解 PCOS 患者在高雄

激素时和雄激素正常时的胰岛素各个时间点的释放情况, 从而探讨两者的关系及相互作用, 以指导临床对 PCOS 的诊断及治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 PCOS 组选择 2012 年 3 月至 2012 年 8 月在本院就诊的 PCOS 患者 49 例, 年龄在 20~32 岁之间。诊断标准参照美国生殖医学学会(ASRM)鹿特丹工作组修正的诊断标准: (1)无排卵性月经失调; (2)高雄激素血症和(或)体征; (3)卵巢增大, 每侧至少有直径 2~9 mm 的小卵泡 12 个以上, 符合上述 3 项中的 2 项, 并排除其他病因者诊断为 PCOS。同期选择 22 名健康育龄期妇女为对照组, 该组妇女月经规则, 就诊前 3 个月未接受任何治疗, 未使用过任何激素类药物和避孕

药,无肾病、甲状腺疾病、糖尿病病史。

1.2 方法

1.2.1 内分泌激素测定 患者于月经周期第 3~5 天或 B 超检测无优势卵泡时空腹取静脉血检测睾酮(T)、性激素结合球蛋白(SHBG)、硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)。实验仪器:Backman DXI800 免疫分析系统。

1.2.2 口服糖耐量试验(OGTT)和胰岛素释放试验 经禁食 12 h,于受试日 08:00 时服糖,抽取服糖前,服糖后 30、60、120 和 180 min 静脉血。日立 7180 全自动生化分析仪,西门子 centaur 全自动化学发光分析仪进行检测。

1.2.3 胰岛素抵抗评价 用稳态模式胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)进行评价。计算方法为, $HOMA-IR = \text{空腹胰岛素(mIU/L)} \times \text{空腹血糖(mmol/L)} / 22.5^{[6]}$, HOMA-IR 切割点是根据年龄匹配的背景调查人群该指数的上 25% 位点确定,本研究取 $HOMA-IR > 1.66$ 为胰岛素抵抗。

1.2.4 游离雄激素指数 (FAI) $FAI = T(\text{nmol/L}) / SHBG(\text{nmol/L}) \times 100^{[7]}$,反映雄激素生物学活性高低的指标 FAI 切割点是根据年龄匹配的背景调查人群该指数的上 25% 位点确定,本研究取 $FAI > 3.32$ 为高 FAI。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计

量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析进行组间,比较相关性分析计算其 Pearson 直线相关系数。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCOS 组与对照组雄激素实验室参数比较 PCOS 组与对照组之间,DHEA-S 值比较差无统计学意义 ($P > 0.05$); T 值及 FAI 指数 PCOS 组高于对照组,SHBG 值 PCOS 组低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 PCOS 组与对照组雄激素实验室参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	PCOS 组 (n=49)	对照组 (n=22)	P
T(ng/mL)	0.62±0.24	0.41±0.09	0.002
DHEA-S(μg/dL)	254.60±92.89	225.14±92.89	0.166
SHBG(nmol/L)	62.57±42.62	88.14±36.77	0.004
FAI	6.22±5.18	2.24±0.87	0.001

2.2 PCOS 组 OGTT 前后胰岛素与血糖变化 将 PCOS 患者分为两组:A 组(30 例), $FAI \geq 3.32$; B 组(19 例), $FAI < 3.32$ 。两组患者 OGTT 前后胰岛素与血糖变化见表 3。

表 3 两组患者 OGTT 前后胰岛素与血糖变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	胰岛素(mIU/L)					葡萄糖(nmol/L)				
		0 min	30 min	60 min	120 min	180 min	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
A 组	30	9.06±6.14	109.50±40.95*	90.46±38.90*	118.50±33.19*	29.66±19.96	5.06±0.48	8.66±2.39	8.85±1.57	7.02±2.00	4.71±1.63
B 组	19	7.64±3.78	70.14±45.73	65.25±32.78	79.18±30.78	27.39±11.11	4.91±0.34	7.60±2.56	7.80±1.45	6.64±2.17	4.77±1.80

*: $P < 0.05$,与 B 组比较。

2.4 相关性分析 PCOS 组 HOMA-IR 和 FAI 均与服糖后的时间呈正相关 ($P < 0.05$)。

3 讨论

本研究表明,PCOS 组 T 较对照组增高,而 SHBG 较正常对照组降低,则 FAI 指数升高。提示 PCOS 的雄激素增高可能与卵泡成熟停滞,卵巢类固醇合成阻滞及肾上腺酶功能紊乱对促肾上腺皮质激素(ACTH)反应增强等有关,由此产生大量的雄性激素。同时本研究亦提示 FAI 作为 PCOS 的诊断指标具有更高的敏感,这与文献[8]报道一致。

胰岛素抵抗和高胰岛素血症是 PCOS 重要的生理特征,本研究显示,两组 PCOS 患者的胰岛素水平明显高于正常范围,且胰岛素分泌与血糖的升高不同步,明显迟于后者,提示两组均存在高胰岛素血症和胰岛素抵抗;而胰岛素抵抗又是 2 型糖尿病发病机制的主要环节[9],因此胰岛素抵抗是 PCOS 患者病程监测中的重要指标。高雄激素组的胰岛素水平明显高于雄激素正常组,提示 PCOS 患者中高雄激素血症与高胰岛素血症和胰岛素抵抗有着一定的相关性。文献报道,高胰岛素血症可以降低 SHBG 的水平,同时抑制肝脏的胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP-I)的生成,从而使体内游离雄激素增加。胰岛素水平的升高增加肾上腺对 ACTH 的敏感性,使肾上腺产生过多的 DHEAS,后者又进一步转化为睾酮[9]。如 Pasquali 等[10]研究认为 PCOS 患者其存在的高胰岛素血症可过度活化肾上腺 CYP17 酶活性,从而导致雄激素分泌增加。

本研究数据显示单纯监测 HOMA-IR 指数来判断胰岛素

抵抗不够准确,其观察不了胰岛素分泌高峰大小和延时状态,无法分析胰岛 B 细胞功能状态,可能无法反映 PCOS 患者胰岛素抵抗状态。对于潜在的胰岛功能低下,必须进行胰岛素释放试验才能进一步评判。数据表明,两组不同雄激素水平的 PCOS 患者中 OGTT 有相关性,而采用胰岛素释放曲线进行分析则提示两组存在差异,在通过其与 HOMA-IR 的相关比较,即表明采用胰岛素释放曲线进行胰岛素抵抗的诊断,可显著提高 PCOS 患者胰岛素抵抗检出率。对胰岛素释放曲线即高峰出现时间发现,120 min 胰岛素与 HOMA-IR 及 FAI 相关性最好,所以作者建议 OGTT 及胰岛素释放试验做空腹及服糖后 2 h 的检测,以观察 PCOS 患者胰岛素抵抗情况,既提高实验室检查的快速准确性,又能减少患者痛苦,经济支出和检查时间。

综上所述,FAI 可作为 PCOS 诊断雄激素水平的灵敏指标,120 min 胰岛素的测定结合 HOMA-IR 指数来分析患者胰岛素抵抗状态,以及胰岛素抵抗与雄激素水平增高二者存在的相互作用关系,证明了这些临床指标对 PCOS 的发生、发展的重要意义。

参考文献

[1] Ghazeeri G, Kutteh WH, Bryer-Ash M, et al. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2003, 79 (3): 562-566.
 [2] Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic(下转第 2692 页)

表 2 477 例正反定型一致血型抗体效价分布及 2-Me 破坏后效价下降情况

破坏前效价和比例		破坏后下降情况分布[n(%)]		
效价	例数(%)	无下降	降 1 倍	降 2 倍
256	4(0.8)	3(75.0)	1(25.0)	0(0.0)
128	18(3.8)	16(88.9)	2(11.1)	0(0.0)
64	118(24.7)	110(93.2)	7(5.9)	1(0.8)
32	134(28.1)	125(93.3)	8(6.0)	1(0.7)
16	129(27.0)	120(93.0)	9(7.0)	0(0.0)
8	60(12.6)	60(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
4	14(2.9)	14(100.0)	0(0.0)	0(0.0)

3 讨 论

胎儿在母体内因为胎母屏障的存在,接触自然界 A 或 B 物质刺激的机会很少,加上出生后新生儿免疫系统发育不完全,自身产生 IgM 类血型抗体的比例很低,因而传统教材中将 3 个月内婴儿血型鉴定反定型不作为常规检测^[7]。但如今,越来越多的文献报道能够检测出新生儿血型抗体,从而得到正反定型一致的血型鉴定结果,但这些报道均未对抗体的性质和来源进行分析,只是将反定型中的凝集作为阳性反应,因而未确定抗体来自母体还是新生儿自身产生。血型 A、B 抗原为糖蛋白,分布于红细胞的最外层,是红细胞血型系统中免疫原性最强的一类抗原,因而 IgG 类血型抗体能够结合这些抗原而导致红细胞在盐水介质中凝集。在妊娠过程中,母体的 IgG 类抗体能够顺利通过胎盘进入胎儿体内,并且随着微柱凝胶卡的广泛应用,其高灵敏度提高了反定型检测的敏感性,较弱的凝集也能够比较好的检测出来,这些原因都是导致新生儿反定型抗体阳性的原因。本科检测的 831 例新生儿标本中,正反定型一致的 477 例,占 57.4%,这些标本很多为新生儿溶血或者黄疸患者,这些患者很多血浆中有来自母体的 IgG 类抗体,因而正反定型一致的比例会高于所有新生儿普查的比例。

新生儿期,其自身不能产生 IgG 类血型抗体,但这类抗体

能够来源于母体,因为孕期母体的 IgG 类抗体可以通过胎盘进入胎儿体内,而 IgM 类抗体不能通过胎盘,所以新生儿血型反定型中,IgG 类抗体来自于母体,IgM 类抗体由新生儿自己产生。2-Me 能够选择性破坏 IgM 类抗体结构,破坏其结合红细胞的能力,从而检测共存 IgG 类抗体。利用 2-Me 的这个特点,将血型检测中正反定型一致的新生儿血浆,用 2-Me 破坏 IgM 类抗体后,检测破坏前后抗体效价下降情况,即可确定新生儿血浆中的抗体的性质,从而确定抗体来源。作者检测的 477 例正反定型一致的新生儿标本中,用 2-Me 处理后,抗体效价无变化的 448 例,占 93.9%,其余 29 例有小幅效价降低,说明作者所收集的 477 例血型标本中,93.9%的新生儿血型抗体为 IgG 类。另外,从表 1 可以看出,随着新生儿年龄的增长,正反定型的符合率呈下降趋势,说明来自母体的血型抗体被代谢和消耗而逐渐减少。这些数据都充分说明,新生儿血型鉴定中,导致正反定型一致的抗体主要是来自于母体的 IgG 类抗体。

参考文献

- [1] 李勇,陈继庭,汪传喜. ABO 血型系统//李勇,马学严. 实用免疫血液学[M]. 2 版,西安:科学出版社,2006:128-145.
- [2] 冯丽,李萌,罗光礼. 引起婴幼儿 ABO 正反定型不一致主要原因分析[J]. 中国实验诊断学,2012,16(3):487-488.
- [3] 范小春. 微柱凝胶法鉴定新生儿血型的优越性[J]. 临床血液学杂志,2011,24(12):746-747.
- [4] 赵媛,李代红,刘伟. 出生 1 周内新生儿 ABO 血型 IgM 抗体分析[J]. 广东医学,2011,32(15):2012-2013.
- [5] 周金安,艾伯平,何磊,等. 90 d 内婴儿血型正反定型分析[J]. 临床血液学杂志,2013,26(2):88-89.
- [6] 杨丽艳,李剑平. 2-Me 裂解和解决巨球蛋白血症疑难配血 1 例[J]. 临床血液学杂志 2008,21(2):107-108.
- [7] 吴涛,张长虹,周俊,等. 全自动血型及配血系统在新生儿输血安全中的应用[J]. 临床血液学杂志 2012,25(6):337-340.

(收稿日期:2013-04-17)

(上接第 2690 页)

ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus[J]. Fertil Steril, 2002,77(6):1095-1105.

- [3] DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance [J]. Am J Physiol, 1979,237(3):E214-E223.
- [4] 谢云,李启富,李宝毅,等. 利用 Botnia 钳夹试验评估新 HOMA 稳态模型[J]. 中华内分泌代谢杂志,2009,25(2):152-155.
- [5] 杨新鸣,魏丽娜,侯丽辉,等. 多囊卵巢综合征与肾上腺[J]. 生殖与避孕,2007,27(6):422-426.
- [6] 李昕,林金芳. 肥胖型多囊卵巢综合征患者临床及内分泌代谢特征的研究[J]. 中华医学杂志,2005,85(46):3266-3271.
- [7] 林金芳,李昕,朱铭伟. 多囊卵巢综合征的分型探讨 [J]. 中华妇产

科杂志,2006,41(10):684-688.

- [8] 贾伟平,项坤三,陆俊茜,等. 中国人糖耐量异常与胰岛素抵抗和胰岛素分泌[J]. 中国糖尿病杂志,2000,8(3):301-346.
- [9] 项守奎,朱大龙. 胰岛素抵抗与多囊卵巢综合征[J]. 药品评价,2010,7(13):58-77.
- [10] Pasquali R, Patton L, Pocognoli P, et al. 17-hydroxyprogesterone responses to gonadotropin-releasing hormone disclose distinct phenotypes of functional ovarian hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007,92(11):4208-4217.

(收稿日期:2013-04-15)