

肥胖型和非肥胖型多囊卵巢综合征患者的内分泌特征比较^{*}

战思恩¹, 王 娟², 翟燕红¹, 王文娟¹ (首都医科大学附属北京妇产医院: 1. 检验科; 2. 内分泌科, 北京 100026)

【摘要】 目的 探讨肥胖型和非肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)患者的内分泌特征是否相同。**方法** 选择就诊的未经过药物治疗的 PCOS 患者 211 例, 分为肥胖组和非肥胖组, 分别检测其基础血清总睾酮(TT)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)、性激素结合球蛋白(SHBG)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、孕酮(PO)及催乳素(PRL)水平, 并对其进行统计分析。**结果** 肥胖组 PCOS 患者的 SHBG、LH、E2 和 PO 明显低于非肥胖组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。PCOS 患者肥胖与 TT、FSH 及 E2 绝对正相关, 与 SHBG、LH 及 PO 绝对负相关, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 肥胖型和非肥胖型 PCOS 患者的基础内分泌指标间存在差异, 这对于进一步了解 PCOS 的发病机制及异质性具有重要意义。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 肥胖; 内分泌指标; 异质性

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.21.016 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)21-3172-03

Comparison of endocrine characteristics between obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome^{*} ZHAN Si'en¹, WANG Juan², ZHAI Yan-hong¹, WANG Wen-juan¹ (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Endocrinology, Affiliated Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China)

【Abstract】 Objective To investigate whether having the same endocrine characteristics in non-obese and obese women with polycystic ovary syndrome(PCOS). **Methods** 211 untreated women with PCOS were selected and divided into the obese group and the non-obese group. The basal levels of serum total testosterone(TT), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), sex hormone binding globulin(SHBG), follicle stimulating hormone(FSH), luteinizing hormone(LH), estradiol (E2), progesterone (PO) and prolactin(PRL) were measured and the results were analyzed statistically. **Results** The basal SHBG, LH, E2 and PO levels in the PCOS patients of the obese group were significantly lower than those of the non-obese group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Obese was absolutely positively correlated with the TT, FSH and E2 levels in the PCOS patients, but absolutely inversely correlated with the SHBG, LH and PO levels ($P < 0.05$). **Conclusion** The difference of basal endocrine indicators exist between non-obese and obese women with PCOS, which has an important significance for further understanding the pathogenesis and heterogeneity of PCOS.

【Key words】 PCOS; obese; endocrine indicators; heterogeneity

多囊卵巢综合征(PCOS)是最常见的妇科内分泌紊乱性疾病之一, 育龄期妇女发病率高达 5%~7%, 占无排卵性不孕的 50%~70%, 其确切的发病原因和机制目前仍不明确^[1-2]。PCOS 临床表现呈多态性、异质性, 主要包括高雄激素血症、多囊卵巢、月经异常、多毛、肥胖, 以及一系列内分泌改变等^[3-6]。50%~80% 的 PCOS 患者超重或肥胖^[7-8], 而且与正常体质量的 PCOS 患者相比, 超重或肥胖的 PCOS 患者往往更加难以治疗和受孕, 即使受孕也易发生流产, 其原因尚不清楚。本研究的主要目的是对肥胖型和非肥胖型 PCOS 患者的内分泌特征进行分析比较, 初步探讨不同体质量的 PCOS 患者间的内分泌特征是否存在差异, 从而有助于进一步了解 PCOS 的发病原因、机制及异质性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 9 月 1 日至 2014 年 10 月 31 日来本院就诊并确诊的 PCOS 患者 211 例, 年龄 14~39 岁, 平均(26.86±4.40)岁。PCOS 诊断标准为欧洲人类生殖和胚胎医

学会与美国生殖医学会(ESHRE/ASRM)提出的鹿特丹标准^[9], 即排除其他雄激素过多相关疾病, 符合下列标准中的任意 2 条即可诊断: A. 稀发排卵或无排卵; B. 临床症状和(或)生化指标显示雄激素过多症; C. 双囊巢多囊样改变(一侧或双侧卵巢 2~9 mm 的卵泡不低于 12 个, 或卵巢体积不低于 10 mL)。稀发排卵或无排卵的表现是稀发月经或闭经。高雄激素的临床症状为多毛(Ferriman-Gallwey 评分不低于 6 分)、痤疮、雄激素性脱发, 生化指标为总睾酮(TT)≥0.77 ng/mL 或硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)≥2.75 mg/mL。纳入标准: (1)符合 PCOS 诊断标准; (2)年龄在 13~40 岁; (3)首次诊断。排除标准: (1)孕妇; (2)具有其他雄激素过多相关疾病, 例如库兴氏征、高泌乳素血症、先天性肾上腺增生、严重的胰岛素抵抗综合征、分泌雄激素的肿瘤、生长激素肿瘤及甲状腺功能异常等; (3)患有原发性高脂血症或心脑血管疾病或有卵巢手术史; (4)在近 3 个月内接受过激素治疗。

1.2 研究方法 (1)体格检查: 记录每例受试对象年龄、身高

^{*} 基金项目: 首都医科大学附属北京妇产医院院内课题(2013-13)。

作者简介: 战思恩, 女, 副主任技师, 博士, 主要从事临床检验工作。

和体质量,并计算体质量指数(BMI): $BMI(kg/m^2)=体质量/身高^2$ 。 $BMI<25 kg/m^2$ 为正常体质量, $BMI\geq 25 kg/m^2$ 为肥胖。(2)空腹血样的采集:受试对象在月经周期第 2~4 天早晨空腹采集静脉血标本 5 mL,闭经的 PCOS 患者(停经时间超过以往 3 个月经周期或者不低于 6 个月)可任意日采血^[10]。所有抽取到的血待血液凝固后 3 000 r/min 离心 10 min 分离出血清,放置 4 ℃或-80 ℃,以备完成内分泌代谢指标的检测。(3)内分泌指标检测方法:应用西门子 ADVIA Centaur XP 化学发光全自动免疫分析仪测定卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、孕酮(PO)、催乳素(PRL)和 TT,应用西门子 IMMULIFE 2000 化学发光全自动免疫分析仪测定 DHEAS 和性激素结合球蛋白(SHBG)。上述检测均使用配套的试剂、定标液和质控品。以上各指标的批间差异和批内差异(CV)均小于 10%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据统计分析。首先对各组连续变量进行正态性检验,正态分布数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间均数比较采用独立样本 *t* 检验;偏态分布数据用中 $[M(X_{25\%}\sim X_{75\%})]$ 表示,两组间比较用 Mann-Whitney *U* 检

验。相关分析采用 Spearman 相关分析。回归分析采用多元线性回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PCOS 患者肥胖组和非肥胖组的内分泌特征比较 参与本研究的所有 PCOS 患者的平均 BMI 值为 27.61 kg/m²,有 149 例患者为肥胖,占总人数的 70.6%。将非肥胖组和肥胖组两组的各种内分泌指标相比较,结果见表 1。肥胖组患者的 SHBG、LH、E2 和 PO 水平明显低于非肥胖组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组的年龄、TT、DHEAS、FSH 及 PRL 差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 PCOS 患者肥胖与各种内分泌指标的相关性分析及回归分析 经相关性分析发现,PCOS 患者的 BMI 值与 TT、FSH 及 E2 绝对正相关,与 SHBG、LH 及 PO 绝对负相关,差异有统计学意义($P<0.05$),而与年龄、DHEAS 及 PRL 无相关性。以 BMI 为因变量,TT、SHBG、FSH、LH、E2 及 PO 为自变量,进行多元线性回归分析得到: $BMI=28.601+0.028TT-0.160SHBG+0.509FSH-0.301LH+0.016E2-0.326PO$,见表 3。

表 1 PCOS 患者肥胖组和非肥胖组的内分泌特征比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(X_{25\%}\sim X_{75\%})$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	TT(ng/dL)	SHBG(nmol/L)	DHEAS(μg/dL)
非肥胖组	62	26.42±4.43	22.12(20.51~23.90)	48.35(40.02~68.89)	21.60(13.90~25.93)	222.50(159.50~294.50)
肥胖组	149	27.04±4.39	29.14(27.45~31.25)	55.97(42.00~71.54)	10.80(7.76~15.55)	201.00(146.50~275.00)
<i>P</i>		0.352	0.000	0.192	0.000	0.161

续表 1 PCOS 患者肥胖组和非肥胖组的内分泌特征比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(X_{25\%}\sim X_{75\%})$]

组别	<i>n</i>	FSH(mIU/mL)	LH(mIU/mL)	E2(pg/mL)	PO(ng/mL)	PRL(ng/mL)
非肥胖组	62	5.59(4.73~6.51)	12.56(7.58~19.04)	53.83(40.10~69.72)	0.55(0.34~1.11)	10.25(7.67~14.74)
肥胖组	149	5.52(4.42~6.49)	9.31(6.43~13.29)	45.43(34.80~65.73)	0.44(0.23~0.70)	9.02(6.98~12.66)
<i>P</i>		0.792	0.002	0.048	0.015	0.396

表 2 PCOS 患者肥胖(BMI)与各种内分泌参数的相关性分析

项目	年龄	TT	SHBG	DHEAS	FSH	LH	E2	PO	PRL
相关系数	0.026	0.063	-0.373	-0.068	-0.012	-0.288	-0.030	-0.145	0.016
偏相关系数	0.013	0.170	-0.373	-0.063	0.162	-0.376	0.152	-0.156	0.033
<i>P</i>	0.850	0.016	0.000	0.373	0.022	0.000	0.031	0.026	0.637

表 3 PCOS 患者肥胖(BMI)与各种内分泌参数的回归性分析

项目	TT	SHBG	FSH	LH	E2	PO
回归系数	0.028	-0.160	0.509	-0.301	0.016	-0.326
<i>P</i>	0.021	0.000	0.018	0.000	0.022	0.021

3 讨 论

本研究结果表明,肥胖型和非肥胖型 PCOS 患者的基础内分泌指标间存在差异,肥胖组的 SHBG、LH、E2 和 PO 明显低于非肥胖组。经相关性分析及多元线性回归分析发现,肥胖与 TT、FSH 及 E2 水平绝对正相关,与 SHBG、LH 及 PO 水平绝对负相关。

高雄激素血症是 PCOS 患者最主要特征之一,同时也是诊断标准之一。PCOS 患者雄激素的来源主要有两个:卵巢和肾上腺。卵巢主要产生雄烯二酮和睾酮,而肾上腺主要产生脱氢表雄酮(DHEA)和 DHEAS。PCOS 临床表现多样不一,有可能与其雄激素的来源和类型不同有关^[11-13]。本研究发现,P-

COS 患者肥胖与 TT 水平正相关,与 DHEAS 水平不相关。此结果提示我国北京地区的 PCOS 患者发生肥胖可能与卵巢来源的雄性激素(睾酮)增高有关,而与肾上腺来源的雄激素(DHEAS)无关。此结果与其他一些研究结果一致^[14-15],但与某些研究结果不完全一致^[16],其原因可能是 PCOS 与不同种族的基因多态性密切相关,不同种族的致病因素可能不完全相同。

SHBG 主要是由肝细胞合成的一种能结合性激素的球蛋白,也称睾酮-雌激素结合球蛋白或甾体结合蛋白,其主要生理功能是特异性结合转运性激素。雄性激素(睾酮)由于与 SHBG 结合而得到保护,从而避免了血管的吸附、生物和化学的破坏以及快速降解,而发挥生物学活性的主要是其游离状态的雄性激素,因而 SHBG 能够调控血液中具有生物活性的睾酮浓度^[17]。本研究中,肥胖组 SHBG 血清浓度明显低于非肥胖组,且相关分析及回归分析表明,肥胖与 SHBG 浓度负相关。SHBG 血清浓度降低,可以使具有生物活性的游离状态的睾酮浓

度增加,游离睾酮的升高又进一步减少了胰岛素的清除,从而诱导肌肉组织产生胰岛素抵抗,进而促使机体分泌更多的胰岛素,而增高的胰岛素又能进一步抑制肝脏合成 SHBG,最终导致恶性循环的形成。因而肥胖的 PCOS 患者往往具有更加严重的内分泌紊乱等临床症状,也更难以治疗。

本研究中还发现,PCOS 肥胖组的 LH、E2 和 PO 浓度明显低于肥胖组,肥胖组的 FSH 浓度也有偏低于非肥胖组的趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。经多因素线性回归分析后发现肥胖与 FSH 及 E2 水平绝对正相关,与 LH 及 PO 水平绝对负相关。Silfen 等^[18]也研究发现,肥胖组的 LH 浓度明显低于非肥胖组,而 FSH 浓度与非肥胖组无差别,虽然有偏低趋势,与本研究结果一致。与非肥胖 PCOS 患者相比,肥胖 PCOS 患者的血清 LH 浓度偏低的原因及机制目前还不太清楚。仅有部分研究发现可能是由于肥胖 PCOS 体内更高浓度的胰岛素水平导致了 LH 浓度的降低^[19-20]。FSH 和 LH 是卵巢卵泡发育、成熟及排卵所必需的两种糖蛋白激素。FSH 是刺激卵泡发育最重要的激素,能促使窦前卵泡及窦状卵泡的颗粒细胞增殖与分化,分泌卵泡液,以促进卵细胞的生长发育、成熟。同时 FSH 还能激活颗粒细胞内的芳香化酶,使卵泡膜细胞产生的雄激素转化为雌激素,大量的雌激素进一步促进卵泡的成熟及 LH 的分泌。LH 在 FSH 的协同作用下可激发排卵,促进颗粒细胞黄素化,并分泌孕激素。与非肥胖的 PCOS 患者相比,肥胖的 PCOS 患者体内 FSH、LH、E2 及 PO 水平偏低,使卵巢内卵泡发育经历的募集、选择、优势化、排卵等一系列生理过程受阻得更加严重,同时多个发育不全的小卵泡停留在各阶段或提前闭锁,形成多囊性卵巢的形态。另外,由于 PO 的低水平,即使肥胖 PCOS 患者怀孕成功,发生早期流产的可能性也很大。因此,肥胖的 PCOS 患者往往病情更加严重。

总之,我国北京地区的 PCOS 患者发生肥胖可能与卵巢来源的雄性激素增高有关,而与肾上腺来源的雄激素无关。而且,PCOS 患者的肥胖还与其他多种性激素及相关蛋白相关联,这对于进一步了解 PCOS 的发病机制及异质性具有重要意义。

参考文献

- [1] Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, et al. The Polycystic Ovary Syndrome: An update on metabolic and hormonal mechanisms[J]. J Med Life, 2015, 8(2): 142-145.
- [2] Trikanathan S. Polycystic ovarian syndrome[J]. Med Clin North Am, 2015, 99(1): 221-235.
- [3] Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis [J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(4): 219-231.
- [4] Lungu AO, Zadeh ES, Goodling A, et al. Insulin resistance is a sufficient basis for hyperandrogenism in lipodystrophic women with polycystic ovariansyndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(2): 563-567.
- [5] 谷郁婷. PCOS 合并胰岛素抵抗与血脂代谢异常的相关性分析[J]. 当代医药论丛, 2014, 12(21): 53-54.
- [6] Ecklund LC, Usadi RS. Endocrine and reproductive effects of polycystic ovarian syndrome[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2015, 42(1): 55-65.
- [7] Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome[J]. Int J Obes Relat Metab

Disord, 2002, 26(7): 883-896.

- [8] Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(2): 453-462.
- [9] The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Hum Reprod, 2004, 19(1): 41-47.
- [10] 中华医学会妇产科学会内分泌学组. 多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2008, 43(7): 553-555.
- [11] Köşüş N, Köşüş A, Kamalak Z, et al. Impact of adrenal versus ovarian androgen ratio on signs and symptoms of polycystic ovarian syndrome [J]. Gynecol Endocrinol, 2012, 28(8): 611-614.
- [12] Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, et al. Opposing effects of dehydroepiandrosterone sulfate and free testosterone on metabolic phenotype in women with polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2012, 98(5): 1318-1325.
- [13] Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 145: 213-225.
- [14] Holte J, Bergh T, Berne C, et al. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1994, 41(4): 463-471.
- [15] Grulet H, Hecart AC, Delemer B, et al. Roles of LH and insulin resistance in lean and obese polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1993, 38(6): 621-626.
- [16] Holte J, Bergh T, Gennarelli G, et al. The independent effects of polycystic ovary syndrome and obesity on serum concentrations of gonadotrophins and sex steroids in premenopausal women[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1994, 41(4): 473-481.
- [17] 王文娟, 战思恩. 性激素结合球蛋白在妇产科疾病中的应用研究进展[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(17): 2318-2321.
- [18] Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between non-obese and obese adolescents[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(10): 4682-4688.
- [19] Acien P, Quereda F, Matallin P, et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders[J]. Fertil Steril, 1999, 72(1): 32-40.
- [20] Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, et al. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(11): 3728-3733.