DOI:10.16016/j.2097-0927.202109129

二甲双胍联合利拉鲁肽治疗超重多囊卵巢综合征患者后 MFAP5 水平变化与临床指标改善的相关性研究

李蔚鑫[1],李 行[1,2],廖明钰[1],石 榴[1],张玉玲[1],彭桂亮[1],洪 翩[1],隆 敏[1],郑宏庭[1] 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院内分泌科[1];210002 南京,南京大学医学院附属金陵医院内分泌科[2]

[摘要] **目的** 通过分析血浆微纤丝相关蛋白 5(microfibrillar associated protein 5,MFAP5)水平变化与代谢指标改善的相关性,研究 MFAP5 在二甲双胍联合胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist,GLP-1RA)利拉鲁肽治疗超重多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)患者中的潜在作用及机制。**方法** 收集 23 例经我院二甲双胍联合利拉鲁肽方案治疗 12 周的超重或肥胖型 PCOS 患者的病历资料,根据体质指数(BMI)将受试者分为肥胖组($n=12$)和超重组($n=11$)2 个亚组。口服盐酸二甲双胍肠溶片 0.5 g,3 次/d;皮下注射利拉鲁肽注射液 0.6 mg,1 次/d,1 周后增加至 1.2 mg,1 次/d,最大剂量增至 1.8 mg,1 次/d。对比两组治疗前和治疗 12 周后的体格测量指标、代谢及炎症相关指标、性激素水平以及血浆 MFAP5 水平。**结果** 经过 12 周的治疗,2 组患者体格测量指标及糖脂代谢指标、炎症指标、性激素水平均有改善($P<0.05$);相关性分析提示,所有患者血浆 MFAP5 水平变化值与体质量($r=0.520$,$P=0.011$)、BMI($r=0.469$,$P=0.024$)、腰围($r=0.634$,$P=0.001$)、臀围($r=0.587$,$P=0.001$)、空腹胰岛素($r=0.602$,$P=0.002$)、甘油三酯(TG,$r=0.556$,$P=0.002$)的变化值呈正相关;亚组分析提示,超重组血浆 MFAP5 水平变化值与糖脂代谢相关指标[胰岛素释放试验 60 min 胰岛素($r=0.602$,$P=0.002$)、TG($r=0.655$,$P=0.029$)]的变化值呈正相关;肥胖组患者血浆 MFAP5 水平变化值与腰围($r=0.495$,$P=0.002$)、臀围($r=0.508$,$P=0.010$)、糖脂代谢相关指标[空腹胰岛素($r=0.578$,$P=0.001$)、胰岛素释放试验 180 min 胰岛素($r=0.656$,$P=0.021$)、HOMA-IR($r=0.497$,$P=0.012$)、TG($r=0.595$,$P=0.041$)]、性激素水平[促黄体生成素($r=0.468$,$P=0.042$)]的变化值呈正相关。**结论** 超重 PCOS 患者血浆 MFAP5 水平可能与糖脂代谢的改善有关;MFAP5 可能是参与二甲双胍联合利拉鲁肽治疗超重 PCOS 过程中的相关分子,可能作为超重 PCOS 治疗效果监测的可靠指标。

[关键词] 二甲双胍;胰高血糖素样肽-1 受体激动剂;利拉鲁肽;超重多囊卵巢综合征;糖脂代谢;微纤丝相关蛋白 5

[中图法分类号] R319;R71;R589 [文献标志码] A

Correlation between alteration of MFAP5 level and improvement of clinical indicators in patients with overweight polycystic ovary syndrome treated with metformin combined with liraglutide

LI Weixin[1], LI Xing[1,2], LIAO Mingyu[1], SHI Liu[1], ZHANG Yuling[1], PENG Guiliang[1], HONG Pian[1], LONG Min[1], ZHENG Hongting[1] [1]Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037; [2]Department of Endocrinology, Affiliated Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu Province, 210002, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the role and underlying mechanism of microfibrillar associated protein 5 (MFAP5) in the treatment of overweight polycystic ovary syndrome (PCOS) with metformin

[基金项目] 2019 新桥医院"临床医学科研人才"项目(2019XLC3021)

[通信作者] 郑宏庭,E-mail:fnf7703@hotmail.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

combined with glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA), liraglutides, by analyzing the correlation of the molecule alteration with improvement of metabolic indexes. **Methods** Twenty-three overweight or obese PCOS patients who were treated with metformin combined with liraglutide for 12 weeks in our hospital during December 2019 and February 2021 were retrospectively enrolled. According to body mass index (BMI), the subjects were divided into obese group ($n=12$) and overweight group ($n=11$). They were all given oral administration of metformin hydrochloride enteric-coated tablet (0.5 g, 3 times/day) and subcutaneous injection of liraglutide injection (primarily, 0.6 mg, once/day, and then increased to 1.2 mg, once/day, 1 week later, with the maximum dose of 1.8 mg). Physical measurement indicators, metabolic and inflammatory related indicators and sex hormone levels of the 2 groups were collected before and after 12 weeks of treatment. Plasma MFAP5 level was detected by ELISA. **Results** After 12 weeks of treatment, physical measurement indicators, glucose and lipid metabolism indicators, inflammatory indicators and sex hormone levels were all improved in both groups ($P<0.05$). Correlation analysis showed that the alteration of plasma MFAP5 level in all patients were positively correlated with the changes of body weight ($r=0.520$, $P=0.011$), BMI ($r=0.469$, $P=0.024$), waist circumference ($r=0.634$, $P=0.001$), hip circumference ($r=0.587$, $P=0.001$), fasting insulin ($r=0.602$, $P=0.002$) and triglyceride ($r=0.556$, $P=0.002$). For the patients form the overweight group, their change of plasma MFAP5 level had a positive correlation with the changes of glucolipid metabolism related indicators, including insulin at 60 min in insulin releasing test ($r=0.602$, $P=0.002$) and triglyceride ($r=0.655$, $P=0.029$). In the obese group, the change of plasma MFAP5 level was positively correlated with the changes of waist circumference ($r=0.495$, $P=0.002$), hip circumference ($r=0.508$, $P=0.010$), glucolipid metabolism related indicators, such as fasting insulin ($r=0.578$, $P=0.001$), insulin at 180 min ($r=0.656$, $P=0.021$), HOMA-IR ($r=0.497$, $P=0.012$), triglyceride ($r=0.595$, $P=0.041$), and sex hormone [luteinizing hormone ($r=0.468$, $P=0.042$)]. **Conclusion** In overweight PCOS patients, plasma MFAP5 level is related to the improvement of glucolipid metabolism. MFAP5 may be a related molecule involved in the treatment of overweight PCOS with liraylutide combined with metformin, and may serve as a reliable indicator in monitoring of therapeutic efficacy.

[**Key words**] metformin; glucagon-like peptide-1 receptor agonist; liraylutide; overweight polycystic ovary syndrome; glucolipid metabolisim; microfibrillar associated protein 5

Supported by the "Clinical Medical Scientific Research Talents" Project of Xinqiao Hospital (2019XLC3021). Corresponding author: ZHENG Hongting, E-mail: fnf7703@hotmail.com

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种受遗传和环境因素共同作用的内分泌紊乱综合征,是生育期妇女月经紊乱及不孕的常见原因,12%~18%的育龄女性受其影响[1-2]。PCOS的主要临床特征表现为持续性无排卵、雄激素过多和胰岛素抵抗,代谢异常也是PCOS患者的重要临床表现,包括超重、肥胖、糖耐量受损、血脂异常等[3]。研究显示,PCOS患者中,超重及肥胖、向心性肥胖的患者比例较高[4],肥胖率为30%~70%。超重或肥胖PCOS患者糖耐量受损或患2型糖尿病(T2DM)的风险明显高于体重正常的PCOS患者[3,5]。而肥胖,尤其是向心性肥胖会增加胰岛素抵抗,恶化高雄激素血症[4],导致排卵功能障碍。因此,治疗超重或肥胖型PCOS患者具有较高的临床研究意义。目前对于PCOS尚未有根治性疗法,对症治疗仍是PCOS的主要治疗方式。有研究表明二甲双胍和胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)都可减轻体重,改善胰岛素抵抗,降低雄激素浓度,恢复月经周期并诱导排卵[6-8]。因此,对于代谢异常明显的超重PCOS患者,GLP-1RA联合二甲双胍的治疗方式可能会有更好的临床治疗效果[8]。

微纤丝相关蛋白5(microfibrillar associated protein 5, MFAP5)位于许多组织的弹性蛋白网络微纤维中,参与微纤维组装、细胞存活以及维持血管壁完整性的多种细胞信号传导[9-11]。MFAP5蛋白在脂肪组织中高度表达[12],并参与了肥胖相关炎症反应的细胞外基质纤维化重塑,而细胞外基质在炎症因子作用下可诱导脂肪组织纤维化并导致代谢应激[13]。研究表明脂肪组织细胞外基质异常纤维化在肥胖的发生发展中具有重要作用[14],研究发现MFAP5的异常表达与癌症、主

动脉瘤、炎症相关,同时可能与肥胖及代谢疾病相关[15]。脂肪炎症反应是超重 PCOS 患者的重要特征,而 MFAP5 参与脂肪相关炎症反应,调控机体脂肪组织含量。目前 MFAP5 与 PCOS 疾病的相关性尚未探明。本研究通过分析经二甲双胍联合 GLP-1RA(利拉鲁肽)治疗 23 例 PCOS 患者的 MFAP5 水平与 PCOS 糖脂代谢指标的相关性,探讨 MFAP5 在 PCOS 发生发展中的作用,为疾病的治疗及预后提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2019 年 12 月至 2021 年 2 月于本科门诊收入的 23 例超重或肥胖(BMI ≥ 24.0 kg/m^2 且腰围 ≥85 cm)的 PCOS 患者,年龄为(25.17±3.77)岁,纳入研究对象参照鹿特丹诊断标准[16]:①稀发、排卵或不排卵;②高雄激素临床和/或生化表现;③妇科超声卵巢多囊样改变:可见一侧或双侧卵巢≥12 个直径为 2~9 mm 的卵泡,或卵巢体积大于 10 cm^3。同时排除其他病因引起的高雄激素血症及生殖障碍,包括肾上腺皮质增生、库欣综合征、雄激素分泌增多的肿瘤以及甲状腺功能减退症、中枢性闭经等疾病。所有受试者甲状腺功能和催乳素水平正常。根据中国成人超重和肥胖症预防和控制指南[17](超重:BMI 为 24.0~27.9 kg/m^2,肥胖:BMI≥28.0 kg/m^2),分成肥胖组(n=12)和超重组(n=11),所有研究对象接受为期 12 周的二甲双胍联合利拉鲁肽治疗,具体治疗方式为盐酸二甲双胍肠溶片 0.5 g,口服,3 次/d;利拉鲁肽注射液(丹麦诺和诺德有限公司)0.6 mg,皮下注射,1 次/d,1 周后增加至 1.2 mg,1/d,最大剂量增至 1.8 mg,1 次/d。留取治疗前与治疗 12 周后的血液标本,采集治疗前后相关临床检验指标、月经周期和妇科彩超结果。该研究遵守赫尔辛基宣言,经本院伦理委员会批准(2017-研第 020-01)。获得所有受试者知情同意并签署知情同意书。

1.2 指标测量

1.2.1 一般临床资料采集 测量治疗前后身高、体质量、腰围、臀围、血压等临床数据,计算体质指数(BMI)= 体质量/身高^2(kg/m^2),腰臀比=腰围/臀围。测定空腹血糖(FBG,氧化酶法)、胰岛素水平(化学发光免疫法)和糖化血红蛋白(HbA1c,高压液相法)。稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance index,HOMA-IR)= 空腹胰岛素×空腹血糖/22.5,胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)= 20×空腹胰岛素/(空腹血糖-3.5)。生化自动分析仪检测血脂质谱,包括甘油三酯 (TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)。采用 IMMULITE 2000 免疫测定系统测定性激素,包括睾酮(T)、黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH),计算 LH/FSH 值、孕酮(P)、泌乳素(PRL)、雌二醇(E2)。采用免疫放射法测定硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)、性激素结合球蛋白(SHBG)。采用 IMMULITE 1000 免疫测定系统测定炎症标志物,包括 C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-8(IL-8)。胰岛素释放试验:受试者清晨空腹服下 75 g 无水葡萄糖,依次测取空腹胰岛素、30 min 胰岛素、60 min 胰岛素、120 min 胰岛素、180 min 胰岛素水平。以上血样均为研究对象于月经周期第 3~5 天或卵泡期清晨空腹采血。各个△临床指标 = 治疗后 - 治疗前,血浆△MFAP5=治疗后-治疗前。

1.2.2 血浆 MFAP5 浓度测定 取研究对象的外周静脉血进行检测,将血液标本 3 000 r/min,离心 5 min,取血浆储存于-80℃的冰箱内。采用武汉云克隆科技有限公司(编号:SEF590Hu)的 ELISA 试剂盒进行血浆 MFAP5 浓度测定,批内变异系数<10%,批间变异系数<12%。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,计量资料符合正态分布用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用配对 t 检验,非正态分布用 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,采用 Wilcoxon 秩和检验,计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。血浆△MFAP5 水平与各个△临床指标的关系采用 Spearman 相关性分析,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 PCOS 患者一般临床资料比较

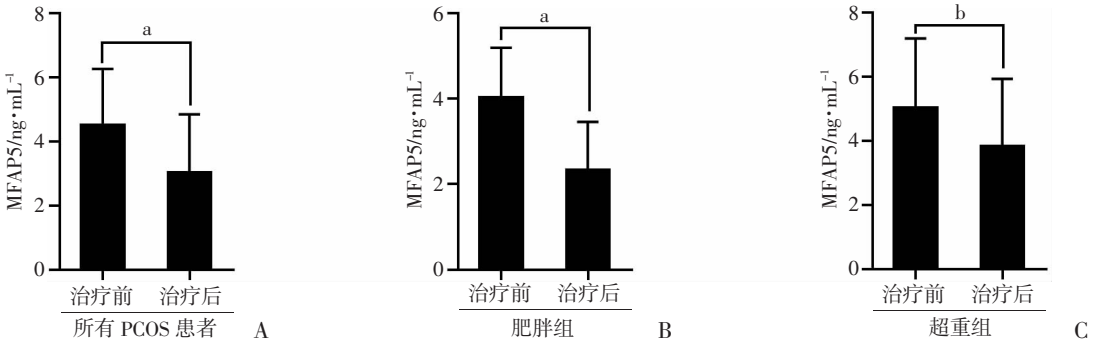
23 例 PCOS 患者的年龄为(25.17±3.77)岁,其中肥胖组与超重组的年龄相比差异无统计学意义。通过二甲双胍联合利拉鲁肽治疗后,2 组患者体质量、BMI、腰围、臀围均有下降(P<0.05)。超重组腰臀比较前下降(P<0.05)。治疗后 2 组 HbA1c、空腹胰岛素、胰岛素释放试验 60 min 胰岛素、HOMA-IR、TG 均有下降(P<0.05)。肥胖组胰岛素释放试验 60 min 胰岛素、180 min 胰岛素、HDL 较前降低(P<0.05),炎症标志物 CRP、TNF-α 水平较前降低(P<0.05);性激素水平提示促黄体生成素较前水平降低(P<0.05)。超重组患者的空腹血糖较前降低(P<0.05),见表 1。

2.2 PCOS 患者及两亚组治疗前后血浆 MFAP5 水平变化

与治疗前相比,所有患者血浆 MFAP5 水平下降,差异有统计学意义(P<0.05,图 1 A)。亚组分析提示,肥胖组及超重组血浆 MFAP5 水平较治疗前下降,差异有统计学意义(P<0.05,图 1B、C)。

表 1 肥胖组与超重组 PCOS 患者治疗前后一般临床资料指标比较[$\bar{x}\pm s$,$M(P_{25},P_{75})$]

临床指标	肥胖组(n=12)			超重组(n=11)		
	治疗前	治疗后	P	治疗前	治疗后	P
体质量/kg	79.59±8.84	70.67±9.98	<0.001	66.30±6.39	58.95±7.93	<0.001
BMI/kg·m^{-2}	31.22±2.52	27.75±3.73	<0.001	26.07±1.08	23.14±2.13	<0.001
腰围/cm	102.33±6.84	93.67±7.96	<0.001	87.95±7.82	81.00±7.50	<0.001
臀围/cm	109.33±4.87	102.25±5.82	<0.001	99.09±6.95	94.55±7.24	0.002
腰臀比	0.94±0.05	0.92±0.06	0.388	0.89±0.10	0.86±0.07	0.041
空腹血糖/mmol·L^{-1}	6.15(5.68, 6.62)	5.65(5.40, 6.10)	0.109	5.95±0.71	5.34±0.55	0.018
HbA1c(%)	5.34(4.85, 5.78)	4.68(4.42, 5.30)	<0.001	5.20(4.74,5.98)	4.91(4.42,4.99)	<0.001
空腹胰岛素/μU·mL^{-1}	18.79±6.91	7.14±2.46	<0.001	16.05±4.65	7.58±2.45	0.047
60 min 胰岛素/μU·mL^{-1}	110.27±60.01	75.38±39.60	0.024	106.06±29.80	69.66±31.58	0.001
180 min 胰岛素/μU·mL^{-1}	68.87±48.16	41.17±28.60	0.049	36.91±14.42	32.54±32.81	0.712
HOMA-IR	4.09(3.26, 5.84)	3.18(2.70, 3.50)	0.030	3.93(3.37, 4.62)	2.39(1.50, 3.12)	0.019
TG/mmol·L^{-1}	2.14±0.64	1.21±0.55	0.006	1.84±0.68	1. 38±0.62	0.003
HDL/mmol·L^{-1}	2.93±0.72	2.26±0.54	0.037	2.84±0.90	2.28±0.66	0.157
CRP/mg·L^{-1}	5.72±2.27	3.62±1.69	0.008	3.04±0.96	2.52±0.99	0.192
TNF-a/pg·mL^{-1}	8.95 (7.92,10.58)	7.25(6.30, 9.30)	0.011	8.00(5.50, 11.5)	7.30(5.80, 8.05)	0.333
促黄体生成素/mIU·L^{-1}	8.23±4.70	5.22±2.89	0.033	9.15±5.62	5.68±2.39	0.083



a:P<0.001;b:P=0.003

A:所有 PCOS 患者 MFAP5 水平变化;B:肥胖组 MFAP5 水平变化;C:超重组 MFAP5 水平变化

图 1 PCOS 患者及两亚组治疗前后血浆 MFAP5 水平的变化

2.3 治疗前后的月经周期、排卵及妊娠情况

治疗后两组患者均出现优势卵泡恢复、月经规律的趋势(表 2)。治疗时长超过 3 个月后,后期追踪 6~8 个月发现,有 7 名患者怀孕,1 例为超重组患者,6 例为肥胖组患者,其中 5 例为自然受孕,1 例通过体外受精(IVF)受孕。

表 2 PCOS 患者治疗前后月经规律、优势卵泡情况

[n=23,例(%)]

时间点	规律月经	优势卵泡
治疗前	9(39.13)	0
治疗后	18(78.26)	4(17.39)
P	0.016	0.009

2.4 血浆 MFAP5 水平与代谢指标及性激素相关性分析

相关性分析显示,所有 PCOS 患者血浆 MFAP5 水平变化值与体质量(r= 0.520,P=0.011)、BMI(r=0.469,P=0.024)、腰围(r=0.634,P=0.001)、臀围(r=0.587,P=0.001)、空腹胰岛素(r=0.602,P=0.002)、TG(r=0.556,P=0.002)相关。亚组分析提示,超重组血浆 MFAP5 水平变化值与胰岛素释放试验 60 min 胰岛素(r=0.602,P=0.002)、TG(r=0.655,P=0.029)的变化值成正相关,肥胖组患者血浆 MFAP5 水平变化值与腰围(r=0.495,P=0.002)、臀围(r=0.508,P=0.010)、空腹胰岛素(r=0.578,P=0.001)、胰岛素释放试验 180 min 胰岛素(r=0.656,P=0.021)、HOMA-IR(r=0.497,P=0.012)、TG(r=0.595,P=0.041)、促黄体生成素(r=0.468,P=0.042)的变化值呈显著性正相关(表 3)。

表 3 PCOS 患者△MFAP5 与△临床指标的相关性分析

临床指标	超重组(n=12)		肥胖组(n=11)		所有患者(n=23)	
	r	P	r	P	r	P
体质量/kg	0.018	0.959	0.481	0.114	0.520	0.011
BMI/kg·m^{-2}	0.009	0.978	0.452	0.140	0.469	0.024
腰围/cm	0.480	0.136	0.495	0.002	0.634	0.001
臀围/cm	0.461	0.153	0.508	0.010	0.587	0.001
腰臀比	0.030	0.230	0.416	0.179	0.282	0.193
HbA1c(%)	0.044	0.897	0.485	0.110	−0.372	0.080
空腹血糖/mmol·L^{-1}	0.146	0.668	0.067	0.836	−0.017	0.939
空腹胰岛素/μU·mL^{-1}	0.080	0.815	0.578	0.001	0.602	0.002
30 min 胰岛素/μU·mL^{-1}	0.139	0.683	0.389	0.212	0.319	0.148
60 min 胰岛素/μU·mL^{-1}	0.602	0.002	0.471	0.123	0.208	0.342
120 min 胰岛素/μU·mL^{-1}	0.171	0.614	0.391	0.208	0.139	0.526
180 min 胰岛素/μU·mL^{-1}	0.011	0.975	0.656	0.021	0.066	0.764
HOMA-IR	0.093	0.786	0.497	0.012	0.119	0.590
HOMA-β	0.079	0.817	0.390	0.210	0.084	0.703
TG/mmol·L^{-1}	0.655	0.029	0.595	0.041	0.556	0.002
TC/mmol·L^{-1}	0.267	0.427	0.200	0.533	0.005	0.982
HDL/mmol·L^{-1}	0.326	0.327	0.241	0.450	−0.129	0.556
LDL/mmol·L^{-1}	0.140	0.682	0.282	0.374	−0.019	0.932
T/nmol·L^{-1}	0.546	0.082	0.397	0.202	0.216	0.322
FSH/mIU·L^{-1}	0.514	0.106	−0.288	0.365	−0.118	0.593
促黄体生成素/mIU·L^{-1}	0.124	0.715	0.468	0.042	0.278	0.200
E2/pg·mL^{-1}	0.083	0.807	0.158	0.625	0.160	0.465
P/ng·mL^{-1}	0.121	0.724	0.419	0.175	0.349	0.102
PRL/ng·mL^{-1}	0.126	0.713	0.014	0.965	−0.032	0.886
LH/FSH	0.508	0.111	0.367	0.240	0.353	0.099
SHBG/nmol·L^{-1}	−0.141	0.679	−0.122	0.707	−0.032	0.886
DHEA-S/μg·dL^{-1}	0.451	0.164	0.064	0.844	−0.109	0.620

3 讨论

研究表明,超重 PCOS 患者代谢异常发生率明显高于健康人,传统的治疗方式多为降低雄激素水平、改善月经周期、促进排卵等对症疗法,而此种治疗方法对于 PCOS 患者代谢异常的临床症状无明显疗效, GLP-1RA 具有抑制食欲及摄食,延缓胃排空及减轻体重等多种生理作用[18]。当 PCOS 患者减重达 5%~10%后,可有效改善代谢、促进排卵、增加妊娠及活产率[19-20]。本研究发现,经过二甲双胍联合利拉鲁肽治疗后,2 组患者体质量明显降低,有效改善腹型肥胖,与既往研究[21]结果一致,有较为可观的减重效果。同时,我们发现 2 组患者经联合治疗后,糖脂代谢方面及性激素水平较前改善,优势卵泡恢复,整体呈规律月经趋势,后续随访发现部分患者成功受孕,生殖功能得到改善,与 NIAFAR 等[21]的研究结果类似。2 组睾酮水平治疗前后无明显差异,可能与纳入患者治疗前本身无显著睾酮水平升高有关。另外,本研究发现与超重组相比,肥胖组性激素、胰岛素水平改善更为显著,提示对于肥胖的 PCOS 患者,二甲双胍联合利拉鲁肽的治疗方式可能作为优先选择的治疗方法。同时,相关性分析提示,肥胖组患者血浆 MFAP5 的变化值与较多临床指标的变化值相关,包括糖脂代谢指标、性激素水平等,而超重组患者及所有患者的 MFAP5 的变化值仅与部分临床指标显示相关,可能是由于肥胖组患者代谢异常表现较超重组更加明显,但仍可看出 2 组患者血浆 MFAP5 的变化值均与临床指标的改善存在潜在的相关性。

MFAP5 作为 MFAP 蛋白家族成员之一,是细胞外基质相关纤维蛋白,参与微纤维组装,可维持细胞正常形态结构,通过 Notch 途径调节血管生成从而影响细胞信号传导[22]。在心血管、骨骼肌、肾脏、肺等组织中有表达[15],且在脂肪组织中高度表达[22],病理状态下, MFAP5 的异常表达在癌症转移、主动脉瘤的发生、炎症代谢异常过程中发挥重要作用[15]。另有研究指出,脂肪组织中 MFAP5 的 mRNA 水平变化值与

BMI 以及一些代谢相关指标,如空腹血清脂联素及瘦素的变化相关,提示其在疾病代谢变化中发挥重要作用[12],而与脂联素和瘦素变化相关的 MFAP5 表达可能与肥胖发展过程中的血管生成和细胞外基质重塑有关[23],在 PCOS 患者,脂联素及瘦素与胰岛素抵抗密切相关[24]。同时,在糖耐量受损或代谢综合征患者中,脂肪组织 MFAP5 的表达与体重指数、空腹胰岛素等呈正相关[12,25]。而与 MFAP5 结构类似的相关家族分子 MAGP1,与代谢功能障碍、肥胖增加、糖尿病易感性相关[11],提示 MFAP5 可能通过多种病理途径参与了 PCOS 代谢紊乱的相关过程。而本研究中,所有 PCOS 患者血浆 MFAP5 水平变化与空腹胰岛素、甘油三酯及 BMI 相关指标变化值呈正相关;亚组分析提示,超重组血浆 MFAP5 水平变化与餐后胰岛素及甘油三酯相关,肥胖组患者血浆 MFAP5 水平变化值与空腹及餐后胰岛素、血脂、腰围、臀围的变化值呈正相关,这与上述研究结果[12]相似,提示血浆 MFAP5 可能参与了二甲双胍联合利拉鲁肽治疗 PCOS 的生殖功能及代谢改善的相关病理及生理过程。

本研究关注到在超重 PCOS 患者中,纤维化标志物 MFAP5 也是与代谢异常相关的。另有研究发现 MFAP5 在脂肪细胞外基质高表达,而异常增殖的细胞外基质成分抑制脂肪细胞的膨胀并诱导组织硬化,导致代谢应激[22]。同时,TNF-α 和 IL-6 高表达的前脂肪细胞增加了脂肪组织细胞外基质 MFAP5 的 mRNA 表达水平,提示炎症因子可能通过某些机制调控 MFAP5 水平变化。另有研究表示,MFAP5 可通过促进 IL-10 的分泌来减轻炎症[26],异常的炎症反应可能参与了疾病的代谢改变,而许多 PCOS 患者表现为以炎症标志物轻度增高的慢性炎症状态[27],MFAP5 可能参与到 PCOS 患者异常炎症反应的相关过程中。有趣的是,本研究发现 MFAP5 与促性腺激素 LH 也呈正相关,目前尚未见有文献探讨 MFAP5 与性激素水平的相关性,而神经内分泌异常表现在 PCOS 病理生理过程发挥重要作用,当 GnRH 脉冲频率增加,短脉冲可促进 LH 水平升高,降低 FSH 水平,导致排卵障碍[28]。也有研究认为 LH 水平升高与肥胖密切相关[29],PCOS 患者中,肥胖引起的代偿性高胰岛素血症可增加卵巢卵泡膜细胞对 LH 刺激敏感性[30],而 MFAP5 与 PCOS 患者糖脂代谢指标存在潜在相关性,可能通过外周脂肪增多进而影响 GnRh 分泌,导致高 LH 水平,这还需后续研究进一步证实。目前来看,MFAP5 参与 PCOS 的疾病发生的相关机制尚未完全阐明,本研究为回顾性研究,样本量及来源有限,导致分组不完善,并缺乏前瞻性研究的进一步验证,所得结论可能存在片面性。后期将扩大样本量,完善不同分组,进一步对本研究结果予以验证。但本研究结果仍为超重 PCOS 的治疗和疗效评价提示了新的方向。

综上所述,二甲双胍联合利拉鲁肽治疗可改善超重 PCOS 患者的生殖障碍及糖脂代谢紊乱,降低 MFAP5 血浆水平可能参与了二甲双胍联合利拉鲁肽改善超重 PCOS 患者糖脂代谢及性激素紊乱的相关机制,MFAP5 可能在治疗过程中发挥重要作用,可反映治疗效果及超重 PCOS 患者糖脂代谢、炎症水平潜在变化,可能作为超重 PCOS 治疗效果的可靠监测指标。

参考文献:

[1] JOHAM A E, PALOMBA S, HART R. Polycystic ovary syndrome, obesity, and pregnancy[J]. Semin Reprod Med, 2016, 34(2): 93-101. DOI:10.1055/s-0035-1571195.

[2] MARCH W A, MOORE V M, WILLSON K J, *et al*. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria[J]. Hum Reprod, 2010, 25(2): 544-551. DOI:10.1093/humrep/dep399.

[3] CHANTRAPANICHKUL P, INDHAVIVADHANA S, WONGWANANURUK T, *et al*. Prevalence of type 2 diabetes mellitus compared between lean and overweight/obese patients with polycystic ovarian syndrome: a 5-year follow-up study[J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 301(3): 809-816. DOI:10.1007/s00404-019-05423-2.

[4] LIM S S, DAVIES M J, NORMAN R J, *et al*. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2012, 18(6): 618-637. DOI:10.1093/humupd/dms030.

[5] NADERPOOR N, SHORAKAE S, JOHAM A, *et al*. Obesity and polycystic ovary syndrome[J]. Minerva Endocrinol, 2015, 40(1): 37-51.

[6] SHPAKOV A O. Improvement effect of metformin on female and male reproduction in endocrine pathologies and its mechanisms[J]. Pharmaceuticals, 2021, 14(1): 42. DOI:10.3390/ph14010042.

[7] LEGRO R S, ARSLANIAN S A, EHRMANN D A, *et al*. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(12): 4565-4592. DOI:10.1210/jc.2013-2350.

[8] LAMOS E M, MALEK R, DAVIS S N. GLP-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2017, 10(4): 401-408. DOI:10.1080/17512433.2017.1292125.

[9] LEMAIRE R, BAYLE J, MECHAM R P, *et al*. Microfibril-associated MAGP-2 stimulates elastic fiber assembly[J]. J Biol Chem, 2007, 282(1): 800-808. DOI:10.1074/jbc.m609692200.

[10] LEMAIRE R, KORN J H, SHIPLEY J M, *et al*. Increased expression of type Ⅰ collagen induced by microfibril-associated glycoprotein 2: novel mechanistic insights into the molecular basis of dermal fibrosis in *Scleroderma*[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(6): 1812-1823. DOI:10.1002/art.21059.

[11] ALBIG A R, BECENTI D J, ROY T G, *et al*. Microfibril-associate glycoprotein-2 (MAGP-2) promotes angiogenic cell sprouting by blocking notch signaling in endothelial cells[J]. Microvasc Res, 2008, 76(1): 7-14. DOI:10.1016/j.mvr.2008.01.001.

[12] VAITTINEN M, KOLEHMAINEN M, SCHWAB U, *et al*. Microfibrillar-associated protein 5 is linked with markers of obesity-related extracellular matrix remodeling and inflammation[J]. Nutr Diabetes, 2011, 1: e15. DOI:10.1038/nutd.2011.10.

[13] HENEGAR C, TORDJMAN J, ACHARD V, *et al*. Adipose tissue transcriptomic signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity[J]. Genome Biol, 2008, 9(1): R14. DOI:10.1186/gb-2008-9-1-r14.

[14] KHAN T, MUISE E S, IYENGAR P, *et al*. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen Ⅵ[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(6): 1575-1591. DOI:10.1128/MCB.01300-08.

[15] CRAFT C S, BROEKELMANN T J, MECHAM R P. Microfibril-associated glycoproteins MAGP-1 and MAGP-2 in disease[J]. Matrix Biol, 2018, 71/72: 100-111. DOI:10.1016/j.matbio.2018.03.006.

[16] ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS 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. DOI:10.1093/humrep/deh098.

[17] CHINA WORKING GROUP ON OBESITY. Guidelines for prevention and control of overweight and obesity in Chinese adults[J]. Acta Nutr Sin, 2004, 26(1): 1-4.

[18] ANDERSEN A, LUND A, KNOP F K, *et al*. Glucagon-like peptide 1 in health and disease[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(7): 390-403. DOI:10.1038/s41574-018-0016-2.

[19] HOMBURG R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2003, 1: 109. DOI:10.1186/1477-7827-1-109.

[20] MORAN L J, PASQUALI R, TEEDE H J, *et al*. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society[J]. Fertil Steril, 2009, 92(6): 1966-1982. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.09.018.

[21] NIAFAR M, POURAFKARI L, PORHOMAYON J, *et al*. A systematic review of GLP-1 agonists on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 293(3): 509-515. DOI:10.1007/s00404-015-3976-7.

[22] VAITTINEN M, KOLEHMAINEN M, RYDÉN M, *et al*. MFAP5 is related to obesity-associated adipose tissue and extracellular matrix remodeling and inflammation[J]. Obesity (Silver Spring), 2015, 23(7): 1371-1378. DOI:10.1002/oby.21103.

[23] CHRISTIAENS V, LIJNEN H R. Angiogenesis and development of adipose tissue[J]. Mol Cell Endocrinol, 2010, 318(1/2): 2-9. DOI:10.1016/j.mce.2009.08.006.

[24] POLAK K, CZYZYK A, SIMONCINI T, *et al*. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(1): 1-8. DOI:10.1007/s40618-016-0523-8.

[25] CRAFT C S, PIETKA T A, SCHAPPE T, *et al*. The extracellular matrix protein MAGP1 supports thermogenesis and protects against obesity and diabetes through regulation of TGF-β[J]. Diabetes, 2014, 63(6): 1920-1932. DOI:10.2337/db13-1604.

[26] MILWID J M, ELMAN J S, LI M, *et al*. Enriched protein screening of human bone marrow mesenchymal stromal cell secretions reveals MFAP5 and PENK as novel IL-10 modulators[J]. Mol Ther, 2014, 22(5): 999-1007. DOI:10.1038/mt.2014.17.

[27] MANCINI A, BRUNO C, VERGANI E, *et al*. Oxidative stress and low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome: controversies and new insights[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1667. DOI:10.3390/ijms22041667.

[28] MOORE A M, CAMPBELL R E. Polycystic ovary syndrome: Understanding the role of the brain[J]. Front Neuroendocrinol, 2017, 46: 1-14. DOI:10.1016/j.yfrne.2017.05.002.

[29] ROTH L W, ALLSHOUSE A A, BRADSHAW-PIERCE E L, *et al*. Luteal phase dynamics of follicle-stimulating and luteinizing hormones in obese and normal weight women[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 81(3): 418-425. DOI:10.1111/cen.12441.

[30] GLUECK C J, GOLDENBERG N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics[J]. Metabolism, 2019, 92: 108-120. DOI:10.1016/j.metabol.2018.11.002.

(收稿:2021-09-15;修回:2021-10-22)

(编辑 吴培红)