维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2007)02-0147-03

瘦素在胰岛素增敏剂治疗多囊卵巢综合征中的相关研究

王炼炼,丘 彦,桂文武,周永芳

(重庆医科大学附属第一医院辅助生殖中心,重庆 400016)

【摘 要】目的:观察胰岛素增敏剂罗格列酮治疗前后肥胖和非肥胖的多囊卵巢综合征(PCOS)患者瘦素水平的变化情况。方法:73 例 PCOS 患者分为肥胖组(43 例)和非肥胖组(30 例)。观察罗格列酮治疗前后瘦素水平及相关指标的变化。结果:PCOS 组瘦素水平明显高于对照组,治疗前后肥胖组的瘦素水平均高于非肥胖组,PCOS 肥胖组治疗后瘦素水平明显下降($P<0.01$),非肥胖组治疗后瘦素水平也有下降($P<0.05$)。相关性分析显示血清瘦素水平与体重指数(BMI)呈正相关($P=0.007$),与空腹胰岛素(FINS)、LH 呈正相关($P=0.028$、$P=0.041$),与高胰岛素正葡萄糖钳夹试验(HGCT)有负相关性($P=0.015$)。结论:血清瘦素水平是胰岛素增敏剂治疗有效的指标之一。

【关键词】多囊卵巢综合征;瘦素

【中国图书分类法分类号】R711.75 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-09-21

Significance of Leptin in assessment of insulin-sensitizing agent therapy for PCOS and correlation analysis

WANG Lianlian, et al

(*The center of assisted reproduction, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the indicative value of the serum leptin level in obesity and non-obesity PCOS patients treated with insulin-sensitizing agent rosiglitazone. *Methods*: 73 PCOS patients were divided into obesity (43)and non-obesity group(30).The changes of the serum leptin level and the relevant indexes were observed before and after treament with rosiglitazone. *Results*: the leptin level of PCOS groups was higher than that in control and the level in obesity PCOS patients was higher than that in non-obesity PCOS patients both before and after treatment. After treatment, the leptin levels in both PCOS groups were all significantly decreased, greater decrease in obesity group. *Correlation*: analysis revealed that the leptin level had positive correlation with BMI, FINS and LH, but negative correlation with the HGCT. Conclusion serum leptin level has some indicative value in the assessment of insulin-sensitizing agent in treating PCOS.

【Key words】Polycystic ovary syndrome; Leptin

多囊卵巢综合征(PCOS)临床上以排卵障碍,高雄激素血症及高胰岛素血症为特征,超过 50%的 PCOS 病人有肥胖[1]。瘦素(Leptin)是脂肪组织合成分泌的一种肽类蛋白质,经血脑屏障作用于特殊的下丘脑受体,参与能量平衡和生殖功能调节[2]。Imani[3]认为瘦素是了解卵巢功能最为敏感的内分泌指标之一。国内有研究认为胰岛素增敏剂罗格列酮可降低 PCOS 病人血中瘦素水平[4]。本文即就上述问题进行探讨。

1 材料与方法

1.1 研究对象

由 2001 年 6 月至 2004 年 4 月就诊的 73 例 PCOS[5]患者组成 PCOS 组。同期因输卵管或男性因素不孕且体重匹配、月经周期正常的病人 73 例作为对照组。PCOS 组 (27±3.5 岁)和对照组(27±4.3 岁)的年龄差异无显著性。

1.2 研究方法

1.2.1 计算 PCOS 组及对照组病人的 BMI(BMI=体重/身高^2)。

1.2.2 PCOS 组及对照组患者以 BMI≥25 为标准,分为肥胖组(43 例)和非肥胖组(30 例)。

1.2.3 两组均于卵泡发育早期取静脉血测定总体睾酮(T)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH),空腹胰岛素(FINS)(化学发光法试剂盒购于美国拜尔公司),检测血清瘦素水平(RIA 法试剂盒购自中国原子能研究院)。

1.2.4 PCOS 组病人治疗前行高胰岛素正葡萄糖钳夹试验(hyperinsulinemic euglycemic clamp technique, HGCT):在钳夹开始 10min 内输注胰岛素,使血浆胰岛素水平迅速上升。

作者介绍:王炼炼(1976-),女,硕士,主要研究方向:生殖内分泌。

维普资讯 http://www.cqvip.com

前 90min 输注胰岛素 40mU/(m²·min),后 90min 输注胰岛素 160mU/(m²·min),每隔 5min 取用自动血糖仪测定血糖,根据所测的值不断调整 20%葡萄糖输注速率,维持血糖在 4.4~5.0mmol/L,记录稳态下葡萄糖输注率的平均值作为 GIR (Glucose infusion rate)。

1.2.5 PCOS 组口服罗格列酮(文迪雅)4mg,qd × 12 周,服药期间避孕。治疗后重复以上各项指标的测定。

统计学方法

计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,全部数据均用 SPSS10.0 统计软件包进行处理分析。组间均数比较用 t 检验,治疗前后均数比较用配对 t 检验,相关性分析用双侧直线回归分析。

2 结 果

2.1 PCOS 组与对照组各指标的比较(表 1)

表 1 PCOS 组与对照组瘦素水平及各生化指标的比较

	PCOS 组	对照组
BMI(kg/m²)	22.17 ± 3.24	21.20 ± 2.36
LH(mIU/ml)	12.52 ± 1.43[A]	5.27 ± 2.05
FSH(mIU/ml)	5.52 ± 1.74	5.28 ± 1.36
FINS(μIU/ml)	16.35 ± 7.57[A]	9.20 ± 2.57
T(ng/dl)	79.01 ± 3.45[A]	45.79 ± 7.22
Leptin(ng/ml)	57.02 ± 4.20[B]	54.85 ± 4.14
HGCT(kg·min)	7.28 ± 2.71	

注:A:与对照组比较 $P<0.01$ B:与对照组比较 $P<0.05$

PCOS 组 Leptin 水平明显高于对照组($P<0.01$);PCOS 组血 LH 水平、FINS 水平、T 均显著高于对照组($P<0.01$)。

2.2 肥胖因素匹配后各指标的比较(表 2)

表 2 PCOS 组与对照组肥胖因素匹配后瘦素水平及各生化指标的比较

	肥胖组		非肥胖组	
	PCOS 组	对照组	PCOS 组	对照组
BMI(kg/m²)	27.37 ± 3.02[A]	26.48 ± 3.33	19.66 ± 2.55	18.54 ± 1.16
LH(mIU /ml)	13.20 ± 3.12	6.84 ± 2.20	12.01 ± 2.31[C]	5.98 ± 1.45
FSH(mIU /ml)	5.26 ± 1.66	5.20 ± 0.12	5.35 ± 3.49	5.16 ± 1.27
FINS(μIU/ml)	18.3 ± 4.24[A]	10.63 ± 2.24	11.30 ± 3.22[C]	9.10 ± 2.01
T(ng/dl)	80.69 ± 4.56	47.72 ± 4.21	77.50 ± 5.6[C]	45.25 ± 3.36
Leptin(ng/ml)	60.15 ± 4.2[A]	56.58 ± 5.77[B]	55.20 ± 6.03	51.98 ± 4.43
HGCT 值 (kg·min)	7.35 ± 2.71[A]		8.42 ± 1.23	

注:A:与 PCOS 非肥胖组比较 $P<0.01$ B:与非肥胖对照组比较 $P<0.05$ C:非肥胖组 PCOS 与对照组比较 $P<0.01$

PCOS 肥胖组的 Leptin 水平、FINS 水平、BMI 均明显高于 PCOS 非肥胖组($P<0.01$),HGCT 明显较低($P<0.01$)。对照肥胖组的 Leptin 水平较对照非肥胖组高($P<0.05$)。

PCOS 非肥胖组血清 Leptin 水平较对照组高($P<0.05$),而 LH、FINS、T 却明显高于对照组($P<0.01$)。

2.3 PCOS 治疗前后瘦素及各生化指标的比较(表3)

表 3 PCOS 治疗前后瘦素及各生化指标的比较

	治疗前		治疗前	
	肥胖	非肥胖	肥胖	非肥胖
BMI(kg/m²)	27.37 ± 3.02	19.66 ± 2.55	26.89 ± 4.60	19.01 ± 1.40
LH(mIU/ml)	13.20 ± 3.12[B]	12.01 ± 2.31	9.40 ± 5.02	8.85 ± 3.23[C]
FSH(mIU/ml)	5.26 ± 1.66	5.35 ± 3.49	4.83 ± 1.22	4.36 ± 2.01
FINS(μIU/ml)	18.3 ± 4.24[B]	11.30 ± 3.22	11.12 ± 3.61[A]	9.87 ± 1.77[C]
T(ng/dl)	80.69 ± 4.56[B]	77.50 ± 5.6	57.45 ± 5.00	56.23 ± 7.25[C]
Leptin(ng/ml)	60.15 ± 4.2[B]	55.20 ± 6.03	54.65 ± 6.42[A]	51.95 ± 6.30[D]
HGCT 值(mg/kg/min)	7.35 ± 2.71	8.42 ± 1.23	8.25 ± 1.01[A]	9.13 ± 2.47

注:A:PCOS 治疗后肥胖组与非肥胖比较 $P<0.05$ B:PCOS 肥胖组治疗前后比较 $P<0.01$ C:PCOS 非肥胖组治疗前后比较 $P<0.01$ D:PCOS 非肥胖组治疗前后比较 $P<0.05$

Leptin 水平、LH、FINS、T 水平在 PCOS 肥胖组治疗前均明显高于治疗后($P<0.01$)。HGCT 在 PCOS 组治疗后增高($P<0.05$)。

Leptin 水平在 PCOS 非肥胖组治疗后降低($P<0.05$),LH、FINS 水平、T 均降低($P<0.01$),HGCT 在 PCOS 组治疗后增高($P<0.05$)。

治疗后肥胖组 FINS 水平、Leptin 水平下降,但仍较 PCOS 非肥胖高($P<0.05$),治疗后肥胖组较非肥胖组 HGCT 低($P<0.05$)。

2.4 瘦素与各生化指标的相关性分析

维普资讯 http://www.cqvip.com

PCOS 患者的 leptin 与 BMI 有的正相关性(r=0.350,P=0.007),与 FINS 有正相关性(r=0.310,P=0.028),与 LH 有正相关(r=0.281,P=0.041),与 HGCT 值有负相关性(r=-0.332,P=0.015)。

3 讨 论

3.1 血清瘦素水平与 PCOS

Jacobs 等[6]认为高瘦素与 PCOS 不孕的发生相关,瘦素抑制下丘脑神经 Y 肽的分泌,而下丘脑神经 Y 肽有抑制 GnRH 的作用,最终导致 GnRH 和 LH 水平增高。高瘦素水平一方面通过与其卵巢表面自身受体结合抑制类固醇的合成,另一方面卵泡液内存在的瘦素可能直接作用于颗粒细胞,导致类固醇分泌异常,表现为 P、E2 分泌的抑制,因此高瘦素水平影响了 PCOS 患者卵巢局部内环境,导致内分泌的紊乱和排卵障碍,故 PCOS 患者的高瘦素可能与不孕的发生相关[7]。PCOS 妇女脂肪细胞分泌调节瘦素的功能异常可能直接导致血瘦素水平升高,我们观察到 PCOS 病人的瘦素水平比非 PCOS 明显高,年龄和肥胖因素匹配后,肥胖者的瘦素水平远比非肥胖者为高,相关性分析进一步显示,瘦素与 BMI 有正相关性(r=0.350,P=0.007)由此推测血清瘦素水平与肥胖因素有关,和 Karen 等人[8]的研究相似。与其不同的是,我们的研究对象的血清瘦素水平绝对值较高,这可能与入选病人的空腹胰岛素水平及 LH 水平有关。

我们的相关性分析显示,瘦素与空腹胰岛素水平有正相关性(r=0.310,P=0.028),与 HGCT 值有负相关性(r=-0.332,P=0.015),提示高瘦素与血胰岛素水平和胰岛素抵抗密切相关,与其他学者的研究结果类似[9,10]。高瘦素血症通过影响中枢及外周信号的相互作用使代谢紊乱,可能引起高胰岛素血症[11],Bruning[12]等发现胰岛素受体缺陷与高瘦素有关。另有学者[13]认为 PCOS 妇女高瘦素水平抑制了颗粒细胞雄烯二酮芳香化,阻止雄激素向雌激素转化,从而使雄激素水平升高。本研究发现瘦素与雄激素间相关性不明显。

3.2 胰岛素增敏剂与 PCOS 血清瘦素水平

有研究表明,胰岛素增敏剂可缓解胰岛素抵抗和高胰岛素血症,减少胰岛素引起的卵巢和肾上腺的高雄激素,恢复正常的 LH 和 FSH 分泌,减轻 PCOS 肥胖患者体重,促进排卵周期的恢复和妊娠[14]。本研究发现罗格列酮能降低肥胖组与非肥胖组瘦素水平(P<0.01,P<0.05),但 BMI 下降无显著性差异,这与国内学者采用胰岛素增敏剂二甲双胍的研究结果相似[15],提示血清瘦素水平不仅与体内脂肪总量增加相关,而且可能与脂肪细胞分布模式异常有关。Vicennati[16]的研究也认为,内脏脂肪组织及内脏/皮下脂肪组织比率与瘦素水平显著正相关,因此肥胖者的体脂分布可能是瘦素水平的独立影响因素,罗格列酮正是改善了 PCOS 患者的脂肪分布模式。Guan[17]等也认为,应用噻唑烷二酮类药物治疗 PCOS 并不能减轻体重,因为匹格列酮可抑制甘油激酶,降低血液中脂肪酸含量,最终导致胰岛素水平的降低,使脂肪酸以甘油三脂的形式保存在脂肪组织中。综上所述,血清瘦素水平可以认为是胰岛素增敏剂治疗 PCOS 有效的指标之一。

参 考 文 献

[1] Gambineri A,Pelusi C,Vicennati V,et al. obesity and the polycystic ovary syndrome [J].Int J Obes Relat Metab,2002;26:883-896.

[2] Satoh N,Ogawa Y,Katsuura G,et al.Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus:leptin-induced increase in catecholamine secretion[J].Diabtes,1999;48:1787-1793.

[3] Imani B,Eijkemans MJ,de Jong FH,et al. Free androgen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian response during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility [J].Clin Enddocrinol metab,2000;85(2):676-682.

[4] 郑志群,李美芝,林益川.罗格列酮对多囊卵巢综合征胰岛素抵抗及高雄激素血症的治疗研究[J].中华妇产科杂志,2002;37(5):271-273.

[5] 曹泽毅.中华妇产科学[M].第 1 版.北京:人民卫生出版社,1999.2188-2198.

[6] Jacobs HS.Leptin,polycystic evaries and polycystic ovary syndro;me[J].Hwman Reproduction update,1999;15(2):166-171.

[7] Greisen S,Ledet T,Moller N,et al.Effects of leptin on basal and FSH stimulated steroidogenesis in human granulosa luteal cells [J]. Acta Obstet Gynecol Scand,2000,79(11):931-935.

[8] Karen E,Remsberg,Evelyn O,et al.Evidence for competing effects of body mass,hyperinsulinemia,insulin resistance,and andro gens on leptin levels among lean,overweight,and obese women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil.Steril,2002,78(3):479-486.

[9] Panidis D,Rousso D,Kourtis A,et al.Serum leptin levels in normal-weight women with polycystic ovary syndrome [J]. Clin Exp Obstet Gynecol,2003,30(4):207-210.

[10] Calvar C,Intebi A,Bengolea S,et al.Leptin in patients with polycystic ovary syndrome.Direct correlation with insulin resistance[J].

(下转第 153 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

率中起重要作用。血中 BGP 浓度可特异的反映成骨细胞的活性，可用于判断成骨细胞活性受抑制的程度；在骨吸收过程中基质 BGP 又可释放于血液中。因此 BGP 水平可作为判断骨转换状况、反映骨更新的一项特异生化指标，对观测药物治疗前后的动态水平有一定参考价值。

本实验结果显示，去势对照组的 BGP 的值高于假手术组($P>0.05$)，表明去势后大鼠处于高转换状态。辛伐他汀组的 BGP 明显高于去势对照组和雌激素组($P<0.05$)，本实验结果与文献资料报道一致[7,8]，表明辛伐他汀可以通过增加 BGP 的值促进骨形成，较好的防治骨质疏松症。

他汀类药物的主要副作用是肝脏和肌肉组织的毒性，使肝脏转氨酶活性增加并引起肌炎。可否通过间断用药以减少药物用量，降低上述副作用，还需进一步研究。

参 考 文 献

[1] Rossouw JE,Lewis B,Rifkind BM.The value of lowering cholesterol after myocardial infarction[J].N Engl J Med,1990;323(16):1112-1119.

[2] Mundy G,Garrett R,Harris S,et al.Stimulation of Bone Formation in Vitro and in Rodents by Statins[J].Science,1999;286(5446):1946-1949.

[3] 宋纯理，党耕町，郭昭庆，等.辛伐他汀对成骨细胞骨形态发生蛋白表达及碱性磷酸酶活性的影响[J]. 中华外科杂志，2002;40(7):552- 552.

[4] Vargas SJ,Napreta A,Lee SK,et al.Lack of evidence for an increase in interleukin-6 expression in adult murine bone,bone marrow,and marrow strumal cell cultures after ovariectomy[J].J Bone Miner Res,1996;11(12):1926-1934.

[5] Roodman GD.Interleukin-6:an osteotropic factor[J].J Bone Miner Res,1992;7(5):475-478.

[6] Rezale-Majd A,Maca T,Bucek RA,et al.Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6,interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients[J].Arterioscler ThrombVsc Biol,2002;22(7):1194-1199.

[7] Rejnmark L,Buus NH,Vestergaard P,et al.Statins decrease bone turnover in postmenopausal women:a cross-sectional study[J].European Journal of clinical investigation,2002;32(8):581-589.

[8] Whitney C,Warburton DE,Frohlich J,et al.Are cardiovascular disease and osteoporosis directly linked[J].Sports Med,2004;34(12):779-807.

(上接第 149 页)

Medicina(B Aires),2003;63(6):704-710.

[11] Kowalska I,Kinalski M,Straczkowski M,et al.Insulin,leptin,IGF-I and insulin-dependent protein concentrations after insulin-sensitizing therapy in obese women with polycystic ovary syndrome [J].Eur Endocrinol,2001,144(5):509-515.

[12] Bruning JC,Gautam D,Burks DJ,et al.Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction[J].Science,2000;289(5487):2122-2125.

[13] Sun F,Yu J.The effect of a special herbal tea on obesity and anovulation in androgen-sterilized rats [J].Proc Soc Exp Biol Med,2000;223(3):295-230.

[14] Kiddy D,Hamilton-Fairley D,Bush A,et al.Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome [J]. Clin Endocrinol(Oxf),1992;6:105-111.

[15] Yang Hui,Cao zuansun,chen xiaoyan,et al.Study on the relationship between leptin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome [J].Journal of Practical Obstetrics and Gynecology of china(in Chinese),2002;18(7):403-405.

[16] Vicennati V,Gambineri A,Calzoni F,et al.Serum leptin in obese women with polycystic ovary syndrome is correlated with body weight and fat distribution but not with androgen and insulin levels [J]. Metabolism,1998;47(8):988-992.

[17] 杨 卉，曹缵孙.多囊卵巢综合征胰岛素抵抗与瘦素关系的探讨[J].中国实用妇科与产科杂志，2002;18(7):403-405.