维普资讯 http://www.cqvip.com



文章编号:0253－3626(2005)02－0296－04

# 多囊卵巢综合征患者血清游离脂肪酸浓度测定及相关因素分析

高 虹[1], 李启富[1], 丘 彦[2], 程庆丰[1], 刘秀蓉[1]

(1.重庆医科大学临床学院内分泌科,重庆 400016;2.重庆医科大学临床学院辅助生殖中心,重庆 400016)

【摘 要】目的:观察多囊卵巢综合征(PCOS)患者血清游离脂肪酸(FFAs)水平变化及相关因素分析。方法:PCOS 患者(39 例)分为肥胖组(11 例)和非肥胖组(28 例),对照组为年龄匹配的健康妇女(21 例)。测定血清 FFAs、游离睾酮、雄烯二酮、睾酮、性激素结合球蛋白、TC、TG、HDL－c、LDL－c、空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(PPG)、空腹胰岛素及胰岛素敏感性(M 值,两步法高胰岛素—正葡萄糖钳夹技术评价)。结果:血清 FFAs 水平在肥胖 PCOS 组和非肥胖 PCOS 组之间无明显差别,但均高于对照组($P<0.05$)。对所有研究对象的血清 FFAs 进行相关分析表明 FFAs 分别与游离睾酮($r=0.464$, $P=0.001$),睾酮($r=0.368$, $P=0.01$),雄烯二酮($r=0.418$, $P=0.003$)和 PPG($r=0.334$, $P=0.014$)呈正相关,与 M 值($r=-0.392$, $P=0.003$)呈负相关。进一步做回归分析表明,FFAs 与游离睾酮显著相关($\beta=0.219$, $P<0.05$)。结论:与年龄相当的健康妇女比较,PCOS 妇女血清 FFAs 水平显著增高,并且 FFAs 升高与游离睾酮水平升高有关。

【关键词】多囊卵巢综合征;游离脂肪酸;游离睾酮

【中国图书分类法分类号】Q95－33;R335$^{+}$.6 【文献标识码】B 【收稿日期】2004－05－21

# The concentration of free fatty acids and its correlation analysis in patients with polycystic ovarian syndrome

*GAO Hong, et al*

(*Department of Endocrinology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To measure the concentration of free fatty acids(FFAs) and analyse its associations with correlative factors in patients with polycystic ovarian syndrome(PCOS). *Methods*: 11 obese and 28 non－obese women with PCOS and 21 age－matched healthy women were recruited. Serum concentration of FFAs, free testosterone, androstenedione, total testosterone, sex hormone binding globulin, TC, TG, HDL－c, LDL－c, fasting plasma glucose (FPG), 2－hours post prandial glucose (PPG), fasting insulin(FINS) and insulin sensitivity (with two－step hyperinsulinemic euglycemic clamp technique) were measured. *Results*: There was no significant difference in serum FFAs level between obese and non－obese women with PCOS, while both groups showed higher serum concentration of FFAs than controls($P<0.05$). FFAs level correlated positively with free testosterone ($r=0.464$, $P=0.001$), total testosterone ($r=0.368$, $P=0.01$), androstenedione($r=0.418$, $P=0.003$), PPG($r=0.334$, $P=0.014$), and correlated negatively with M value ($r=-0.392$, $P=0.003$). Linear regression analysis showed that FFAs correlated with free testosterone significantly($\beta=0.219$, $P<0.05$). *Conclusion*: Women with PCOS have significantly increased FFAs concentration compared with age－matched healthy women. Serum concentration of FFAs correlates with that of free testosterone.

【Key words】Polycystic ovarian syndrome; Free fatty acids; Free testosterone

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovarian Syndrome PCOS)是一种以月经紊乱、高雄激素血症为特点的疾病。在育龄期妇女中有 4%～6%会发生 PCOS,并且这些 PCOS 患者常常有胰岛素作用的异常。研究表明[1],50%～70%的 PCOS 患者会发生胰岛素抵抗,且超过 40%的患者伴有糖耐量异常或 2 型糖尿病。

大量研究表明高水平的血清游离脂肪酸(Free fatty acids, FFAs)会影响胰岛素的分泌,并与肥胖相关性胰岛素抵抗和 2 型糖尿病有关[2]。PCOS 患者有较高的肥胖(约为正常人群 1.5 倍)和胰岛素抵抗的发生率。PCOS 患者体内是否也有 FFAs 水平的增高,并且 FFAs 增高是否与雄激素水平增高有关,目前国内尚未见报道。

作者介绍:高 虹(1977－ ),女,硕士,
主要研究方向:糖尿病发病机制。

维普资讯 http://www.cqvip.com



因此，我们观察肥胖和非肥胖的 PCOS 患者，以及年龄匹配的健康妇女的血清 FFAs，并分析相关因素。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

对象为 2003 年 1 月～2003 年 9 月在本院妇产科就诊的 PCOS 患者和正常健康志愿者。(1)PCOS 患者：根据体重指数(BMI)是否大于 25 分为肥胖组和非肥胖组。肥胖组 11 例，平均年龄 26.55±4.2 岁，平均 BMI27.95±1.98kg/m$^2$；非肥胖组 28 例，平均年龄 27.25±3.72 岁，平均 BMI 21.72±2.24kg/m$^2$。所有患者均符合下列条件：高雄激素血症(血清总睾酮＞53.1ng/dl)；月经稀乏(＜6 次/年)或 B 型超声下呈典型的多囊卵巢征象；无库欣综合症、先天性肾上腺增生、高催乳素血症和分泌雄激素的肿瘤；最近 3 个月未服用影响试验结果的药物；近期无感染。(2)正常对照组：共 21 例，平均年龄 29.14±3.5 岁，平均 BMI 20.96±1.77kg/m$^2$。该组对象均有正常的月经周期和血清雄激素水平，无近期用药史和感染史。受试前，所有研究对象被告知试验的性质、目的、以及可能产生的不良反应并填写知情同意书。

### 1.2 实验方法

研究对象空腹 10～12h 后行 OGTT 和胰岛素释放试验，对胰岛素敏感性的评价采用两步法高胰岛素－正常血糖钳夹术，具体方法参见本实验组已发表的文章[3,4]。简述如下：第一步(0～90min)：胰岛素输注速率为 30 mU/(m$^2$.min)。第二步(90～180min)：胰岛素输注速率为 120 mU/(m$^2$.min)。在此期间，每 5min 测定一次动脉化的静脉血浆葡萄糖，输注并调整 25%葡萄糖溶液输注率，使血糖值波动在 5.2mmol/L 左右。留取血清样本供胰岛素、睾酮、游离睾酮、雄烯二酮、性激素结合球蛋白(SHBG)、FFAs 和血脂测定。

### 1.3 标本检测

血浆葡萄糖和尿糖用快速血糖检测仪检测(Biosen 5030，德国 Necar 公司)；血浆胰岛素测定采用放免法(DPC 产品)；血清睾酮测定采用化学发光法(美国康仁公司产品)；游离睾酮和雄烯二酮测定采用放免法(DSL 产品)；SHBG 测定采用化学发光法(DPC 产品)；血清 FFAs 测定采用比浊法(Randex 产品)；血脂测定(包括 TG，TC，HDL－c 和 LDL－c)采用全自动生化分析仪。

### 1.4 统计学处理

数据分析中采用的各种参数的计算公式如下：

BMI＝体重/(身高)$^2$(kg/m$^2$)；腰臀比(WHR)＝腰围/臀围；取钳夹 150～180min 数据计算稳态葡萄糖输注速率；葡萄糖代谢率 M(反映胰岛素敏感性)＝稳态葡萄糖输注速率－葡萄糖空间校正值－尿糖校正值。

各计量参数用 $\bar{x}\pm s$ 表示。三组均数之间的两两比较采用方差分析。对非正态分布资料统计分析前先进行对数转换。以 FFAs 为因变量对所有数据进行线性相关分析和逐步回归分析。数据处理在 SPSS11.0 中完成。

## 2 结 果

### 2.1 临床和代谢特征

三组对象年龄相当($P>0.05$)。较之其他两组，肥胖 PCOS 组有更高的 BMI、WHR、餐后 2h 血糖水平(PPG)、血清 TG 水平、空腹胰岛素(FINS)水平和更低的 M 值($P<0.05$)，而这些指标在另两组之间除 WHR、PPG 和 M 值外差别均无显著性($P>0.05$)。血清 HDL－c 水平 PCOS 组明显低于对照组($P<0.05$)。血清 TC、LDL－c 及空腹血糖水平(FPG)三组间无明显差别($P>0.05$，表 1)。

**表 1 研究对象临床和代谢特征**

| | 对照组($n=21$) | 非肥胖 PCOS 组($n=28$) | 肥胖 PCOS 组($n=11$) |
|---|---|---|---|
| 年龄(岁) | 29.14±3.50 | 27.25±3.72 | 26.55±4.20 |
| BMI(kg/m$^2$) | 20.96±1.77 | 21.72±2.24 | 27.95±1.98*△ |
| WHR | 0.77±0.04 | 0.80±0.04* | 0.85±0.05*△ |
| FPG(mmol/L) | 4.64±0.50 | 4.90±0.60 | 5.02±0.63 |
| PPG(mmol/L) | 4.83±1.12 | 6.35±1.83* | 8.52±2.65*△ |
| TC(mmol/L) | 3.78±0.64 | 3.66±1.09 | 4.14±0.68 |
| TG(mmol/L) | 0.77±0.28 | 0.83±0.47 | 1.34±0.69*△ |
| HDL—c(mmol/L) | 1.53±0.24 | 1.33±0.34* | 1.21±0.26* |
| LDL—c(mmol/L) | 1.91±0.57 | 1.95±0.85 | 2.33±0.42 |
| FINS(ulU/ml) | 7.33±3.90 | 6.79±3.24 | 12.81±7.12*△ |
| M150－180(mg.kg$^{-1}$.min$^{-1}$) | 13.08±1.16 | 9.45±2.43* | 5.71±2.04*△ |

*与对照组比较 $P<0.05$ △与非肥胖组比较 $P<0.05$

维普资讯 http://www.cqvip.com



表 2 PCOS 患者和正常对照组血脂和 FFAs 比较

| 指标 | 对照组 | 非肥胖 PCOS 组 | 肥胖 PCOS 组 |
|---|---|---|---|
| FFAs(mmol/L) | 0.53±0.21 | 0.75±0.24* | 0.82±0.3* |
| 睾酮(ng/dl) | 42.0±7.20 | 68.3±17.1* | 69.7±17.0* |
| 游离睾酮(ng/dl) | 2.01±0.57 | 2.63±0.55* | 3.56±0.67*△ |
| 雄烯二酮(ng/dl) | 2.09±0.47 | 3.22±0.89* | 3.34±0.83* |
| SHBG(ng/dl) | 47.52±13.94 | 45.04±18.04 | 24.7±13.65*△ |

* 与对照组比较 $P<0.05$ △与非肥胖组比较 $P<0.05$

2.2 血清 FFAs 和性激素水平比较

血清 FFAs 水平在肥胖 PCOS 组和非肥胖 PCOS 组间无明显差别,但均高于对照组($P<0.05$)。与对照组比较,PCOS 组有更高的血清睾酮、游离睾酮和雄烯二酮水平,并且在肥胖和非肥胖组间游离睾酮水平差别也有显著性($P<0.05$)。血清 SHBG 水平肥胖 PCOS 组明显低于其他两组($P<0.05$,表 2)。

2.3 血清 FFAs 水平相关因素分析

对所有研究对象的血清 FFAs 进行相关分析表明 FFAs 分别与游离睾酮($r=0.464$, $P=0.001$),睾酮($r=0.368$, $P=0.01$),雄烯二酮($r=0.418$, $P=0.003$)和 PPG($r=0.334$, $P=0.014$)呈正相关,与 M 值($r=-0.392$, $P=0.003$)呈负相关。进一步做回归分析表明,FFAs 与游离睾酮显著相关($P=0.219$, $P<0.05$)。

## 3 讨 论

PCOS 是常见的内分泌疾病之一。PCOS 妇女常有特征性的代谢异常如高胰岛素血症和胰岛素抵抗。这些代谢异常可能对 PCOS 患者的身体健康有长期影响。此外,肥胖也常发生在 PCOS 患者中,并与高雄激素血症和其他代谢紊乱有关,成为其发病机制的一个重要因素。研究表明,约 30%～60% 的 PCOS 患者可表现为肥胖。这种肥胖的高发生率对 PCOS 患者易发生胰岛素抵抗、糖尿病、血脂紊乱、高血压和心血管疾病有重要意义[5]。

已经证实,2 型糖尿病和肥胖患者体内常有 FFAs 水平的增高,并且 FFAs 与胰岛素抵抗和高胰岛素血症有关[6]。FFAs 水平的升高可加重胰岛素抵抗。其机制主要是由于高浓度的 FFAs 通过经典的葡萄糖－脂肪酸循环(glucose－fatty cycle)机制减少胰岛素介导的葡萄糖的摄取和利用。FFAs 可通过降低糖酵解使 6－磷酸葡萄糖(G－6－P)水平升高,抑制己糖激酶活性,从而降低细胞对葡萄糖的摄取。此外,FFAs 还引起细胞对葡萄糖的摄取、转运、磷酸化、糖原合成、氧化等方面缺陷,抑制胰岛素介导的糖原合成,减少胰岛素介导的葡萄糖摄取。葡萄糖借助细胞膜上的葡萄糖转运体进入细胞,这是葡萄糖利用的主要限速步骤。长期 FFAs 升高降低胰岛素靶组织的葡萄糖转运体－4(GLUT－4)表达水平和内在活性,抑制细胞对葡萄糖的摄取。另外,FFAs 尚可使肝葡萄糖输出(HGP)增加,并促进糖异生。

据上有人推测,PCOS 患者体内可能有 FFAs 水平的升高,并在一定程度上参与了其胰岛素抵抗、高胰岛素血症的发生。Holte 等研究发现,PCOS 患者较之体重匹配的正常妇女有更高的血清 FFAs 水平,并且肥胖的 PCOS 患者减重后血清 FFAs 水平和胰岛素敏感性都有一定程度的改善[7]。

PCOS 患者血清 FFAs 升高原因尚不清楚。一方面可能由于 PCOS 患者有较高的肥胖发生率,而肥胖与 FFAs 升高有关。本研究结果显示,非肥胖的 PCOS 患者较年龄和体重相匹配的正常妇女有更高的血清 FFAs 水平,提示其 FFAs 水平升高与 BMI 关系不明显。但非肥胖的 PCOS 患者多表现为腹型肥胖,而腹型肥胖较之全身肥胖可能对 FFAs 水平贡献更大。另一方面,本研究显示与血清 FFAs 水平有最大相关性的是血清游离睾酮水平,提示 FFAs 升高可能与游离睾酮水平升高有关。Dunkley 等对居住在伦敦西北部的亚洲妇女的研究发现,血清游离睾酮水平与 FFAs 水平有显著的正相关[8]。另有研究表明,血清睾酮水平的增高会促进脂肪组织的分解,引起 FFAs 水平的增高,二者共同促进肝糖原异生并加重胰岛素抵抗[9]。我们的研究显示较之睾酮,游离睾酮与 FFAs 水平的相关性更大,我们考虑这可能是由于游离脂肪酸能抑制睾酮与白蛋白和性激素结合球蛋白的连接[10]。另外,对所有研究对象的血脂分析发现肥胖的 PCOS 组有更高的血清 TG 水平,这可能是由于该组患者空腹胰岛素水

维普资讯 http://www.cqvip.com



平较高,而在调节 TG 水平上胰岛素和体脂起着一个重要作用,这与国外报道一致[11]。另一方面,尽管 PCOS 组有更低的血清 HDL-c 水平,但在肥胖组和非肥胖组中差别不大。

综上,与有正常月经周期和雄激素水平的健康妇女比较,PCOS 妇女血清 FFAs 水平显著增高,并且 FFAs 升高与血清游离睾酮水平升高有关。二者可能共同加重了 PCOS 患者的胰岛素抵抗和高胰岛素血症。

## 参 考 文 献


[1] Fernando Ovalle, Ricardo Azziz. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus[J]. Fertility and sterility, 2002, 77: 1095-1105.

[2] Abadie JM, Malcom GT, Porter JR, et al. Can associations between free fatty acid levels and metabolic parameters determine insulin resistance development in obese Zucker rats[J]? Life-Sci, 2001; 69: 2675-2683.

[3] 刘秀容,李启富,程庆丰,等.两步法高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术的应用及护理[J].重庆医学,2004;33:1751-1752.

[4] 汪志红,李启富,张素华,等.高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术的建立[J].重庆医科大学学报,2004,29:615-617.

[5] McKenna TJ: Pathogenesis and treatment of Polysystic ovary syndrome[J]. N Engl J Med, 1998; 318: 558-562.

[6] 罗四川,李启富,刘红梅.清醒状态大鼠高胰岛素-正常血糖钳夹术的建立及其意义[J].重庆医科大学学报,2004;29:334-335.

[7] Holte J, Bergh T, Berne C. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995; 80: 2586-2593.

[8] Reed MJ, Dunkley SA, Singh A, et al. The role of free fatty acids in regulating the tissue availability and synthesis of sex steroids[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1993; 48: 111-116.

[9] Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution[J]. Diabetes Care, 1991; 14: 1132-1143.

[10] Mooradian AD, Pamplona DM, Viosca SP, et al. Effect of free fatty acids on the bioavailability of plasma testosterone and dihydrotestosterone[J]. J Steroid Biochem, 1988; 29: 369-370.

[11] Mario C, Anna M, Francesco C, et al. Impact of insulin and body mass index on metabolic and endocrine variables in polycystic ovary syndrome[J]. Metabolism, 1999; 48: 167-172.


(上接第 231 页)


[3] Federico F, Simone IT, Lucivero V, et al. Prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in ischemic stroke [J]. Arch Neurol, 1999; 55: 489-494.

[4] Wei Jingna, Cohen David M., Quast Michael J, et al. Effects of 2-Deoxy-d-Glucose on Focal Cerebral Ischemia in Hyperglycemic Rats[J]. Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2003; 23(5): 556-564.

[5] Higuchi, Toshihiro, Fernandez, et al. Mapping of Lactate and N-Acetyl-L-aspartate Predicts Infarction during Acute Focal Ischemia: In Vivo $^1$H Magnetic Resonance Spectroscopy in Rats[J]. Neurosurgery, 1996; 38(1): 121-130.

[6] Floor C, Bakker, Catharina JM, et al. Cognitive Impairment Is Related to Cerebral Lactate in Patients With Carotid Artery Occlusion and Ipsilateral Transient Ischemic Attacks[J]. Stroke, 2003; 34: 1419-1424.

[7] Davie CA, Hawkins CP, Barker GJ, et al. Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions[J]. Brain, 1994; 117: 49-58.

[8] Sager, Thomas Nikolaj, Laursen, et al. N-Acetylaspartate Distribution in Rat Brain Striatum during Acute Brain Ischemia[J]. Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1999; 19(2): 164-172.

[9] Demougeot, Celine, Bertrand, Anne, et al. Reversible Loss of N-Acetyl-Aspartate in Rats Subjected to Long-Term Focal Cerebral Ischemia[J]. Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2003; 23(4): 482-489.

[10] Konaka, Kuni, Ueda, et al. N-Acetylaspartate to Total Creatine Ratio in the Hippocampal CA1 Sector After Transient Cerebral Ischemia in Gerbils: Influence of Neuronal Elements, Reactive Gliosis, and Tissue Atrophy[J]. Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2003; 23(6): 700-708.