维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)03-0280-04

多囊卵巢综合征与胰岛素抵抗

丘 彦，曾品鸿，桂文武，刘淑文，张 扬，周永芳，舒为群
（重庆医科大学临床学院辅助生殖中心 重庆 400016）

【摘 要】目的：了解多囊卵巢综合征（PCOS）胰岛素抵抗（IR）患者血清游离脂肪酸（FFA）、肿瘤坏死因子（TNF-α）水平，以及二者与稳态模型（Homa Model）的相关性。方法：测定118例PCOS患者及34例非PCOS不孕患者的血清FFA、TNF-α的水平，根据空腹血糖及空腹胰岛素值计算Homa IR指数。进一步观察PCOS有胰岛素抵抗患者用罗格列酮（文迪雅）治疗后相关指标的变化。结果：PCOS患者血FFA和TNF-α明显高于非PCOS者（*P*值均＜0.05）；用罗格列酮治疗后患者的空腹胰岛素和C肽、2h血糖、2h胰岛素和C肽水平、血清FFA、TNF-α、Homa IR值均明显下降（*P*值均＜0.05）。结论：PCOS患者的FFA、TNF-α水平高于正常人，二者与Homa IR呈正相关，FFA、TNF-α可作为胰岛素抵抗治疗的观察指标。

【关键词】多囊卵巢综合征；胰岛素抵抗；FFA；TNF-α；Homa IR
【中国图书分类法分类号】R711.7 【文献标识码】A 【收稿日期】2001-10-08

Polycystic ovarian ayndrome and insulin resistance

QIU Yan, et al
(Center of Artificial Insemination, College of Clinical Medecine, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective:* To investigate the serum FFA and TNF-α levels of the PCOS with insulin resistance (IR), and the relationship between FFA、TNF-α and the Homa IR. *Methods:* The serum levels of FFA and TNF-α, in 118 cases of PCOS and 34 cases of non-PCOS but infertility, were determined. According to the results of the fasting blood glucose (FBG) and the fasting insulin levels (FINS), Homa IR was calculated. Furthermore the cases, who were PCOS with IR, were received rosiglitazone (Avandia) and observed the relevant factors changed after the treatmant. *Results:* The levels of FFA and TNF-α in the patients of the PCOS group were significantly higher than that in the non-PCOS group (*P*<0.05). In the patients who received rosiglitazone treatment, the serum levels of fasting insulin, fasting C peptide, 2h blood glucose, 2h insulin, 2h C peptide, FFA, TNF-α and Homa IR were decreased significantly as compared with those before the treatment (*P*<0.05, respectively). *Conclusion:* The serum FFA and TNF-α levels of the PCOS group were higher than the normals, and the two were related positively to Homa IR. FFA and TNF-α can be the criteria of the treatment for the PCOS with IR.

【Key words】PCOS; Insulin resistance; FFA;TNF-α; Homa IR

多囊卵巢综合征发病率占育龄妇女的5%～10%，具有显著的代谢异常特点，其中30%～70%伴有胰岛素抵抗（Insulin Resistance，IR）、高胰岛素血症、异常脂蛋白血症等[1]。本文通过测定118例PCOS患者血浆FFA、TNF-α水平，计算Homa IR指数，分析它们之间的相关性；进一步观察了其中伴有IR者治疗后的相关指标，旨在加深对PCOS中胰岛素抵抗的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 2001年6月至2002年2月间在本中心就诊的PCOS患者118例，通过OGTT、胰岛素及C肽释放试验，检出无胰岛素抵抗者32例，有抵抗患者86例（胰岛素抵抗Ⅰ组55例，胰岛素抵抗Ⅱ组31例）。118例患者均无其他内科内分泌系统疾病，近3月内未使用过促性腺激素和卵巢激素类药；平均年龄26.96±3.45岁(22～43岁)；不孕年限2.98±2.05年（2～11年）；平均体重指数（BMI）22.43±3.98kg/m^2（17.04～33.73）。

1.1.2 选择同期在本中心就诊的无内分泌障碍的非PCOS不孕患者34例作为对照组，平均年龄27.75±3.04岁（22～39岁），不孕年限3.45±2.12年（2～8年）。平均体重指数21.61±3.60kg/m^2（16.8～22.5）。

研究组与对照组一般情况无显著差异（*P*＞0.05），具有可比性。

作者介绍：丘 彦（1958- ），女，副教授。
主要研究方向：生殖内分泌。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.2 诊断标准

1.2.1 PCOS的诊断标准参照第五版全国统编教材妇产科学[2]，同时测定血清性激素水平，阴道B超监测卵泡发育，结合临床症状进行诊断。

1.2.2 PCOS患者中伴有胰岛素抵抗的诊断标准 OGTT、胰岛素及C肽释放试验中2h血糖值＞7.8mmol/L；或空腹胰岛素水平＞20mIU/ml；或2h后胰岛素或C肽水平仍继续升高和/或无下降表现[3,4]，作为抵抗Ⅰ组，共55例。我们同时发现部分有卵泡发育障碍的PCOS患者OGTT正常，无高胰岛素血症，2h胰岛素和C肽水平虽有下降，但下降不满意，故将2h胰岛素或/和C肽水平有下降，但未降至高峰值的40%者仍视为有胰岛素抵抗，作为胰岛素抵抗Ⅱ组，共31例。

1.3 研究方法

1.3.1 治疗前PCOS组的病人均至少监测一个月经周期的卵泡生长情况，采静脉血检测研究组和对照组患者的血FFA、TNF-α。分析研究组中血清FFA、TNF-α、Homa IR及BMI间的相关性。

1.3.2 给予PCOS有IR者共86例口服文迪雅（葛兰素史克公司生产）。用法4mg qd，从月经第1天开始，同时B超监测卵泡生长情况，排卵后即停药，并复查OGTT、胰岛素及C肽释放试验、FFA、TNF-α值，计算Homa IR值。

1.3.3 由专人从月经第8～10天开始阴道B超动态监测卵泡生长情况至卵泡成熟（根据卵泡大小、尿LH、宫颈粘液评分等综合判断），指导性生活，B超下确认排卵，排卵后15～20天查尿HCG，阳性者继续随访至停经50天，B超见到孕囊及胎心为妊娠。

1.4 试剂与方法

1.4.1 OGTT（氧化酶法）、胰岛素及C肽释放试验（化学发光法，美国Immulite，试剂由Immulite提供）

1.4.2 血清中FFA、TNF-α的测定：FFA（比色法，试剂盒由南京生物工程研究所提供，批号20010906）。TNF-α（ELISA法，试剂由北京晶美生物工程有限公司提供，批号20011213）。用751分光光度计比色。

1.5 观察指标

1.5.1 卵泡生长率 从卵泡10mm大小开始至成熟排卵时止，计算卵泡平均每天生长的速率。生长率（mm/d）=

$$\frac{\text{卵泡成熟时的大小mm（卵泡横径和纵径的平均值）-10mm}}{\text{卵泡从10mm生长到成熟时所需的天数(d)}}$$

1.5.2 Homa IR值（胰岛素抵抗指数）

（FBG：空腹血糖；FINS：空腹胰岛素）

$$\text{Homa}=\frac{\text{FBG}\times\text{FINS}}{22.5}$$

1.6 统计学方法

计量资料用平均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。组间均数比较用 t 检验。多组均数间比较用方差分析。直线相关性用回归分析。

2 结 果

2.1 治疗前PCOS组与对照组的血FFA和TNF-α水平

2.1.1 PCOS组与对照组比较

两组的年龄、BMI相似（P值均＞0.05），有可比性。PCOS组的FFA、TNF-α明显高于对照组（P值均＜0.01），见表1。

表1 PCOS患者血FFA和TNF-α与对照组比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	FFA	TNF-α
	n	μmol/L	pg/ml
PCOS组	118	736.1±41.36*	0.149±0.036**
对照组	34	708.3±56.14	0.124±0.045

与对照组比较 *P＜0.01 **P＜0.005

2.1.2 PCOS组中各组比较

3组的年龄、体重指数相似，有可比性（P值均＞0.05）。抵抗Ⅰ组和抵抗Ⅱ组的血FFA、TNF-α均分别高于无抵抗组（P值均＜0.05），而抵抗Ⅰ组的FFA、TNF-α虽然高于抵抗Ⅱ组，但无显著性差异（P值均＞0.05），见表2。

表3 FFA、TNF-α、BMI、Homa IR之间的相关性

组别	r	P
Homa IR与FFA	0.485	＜0.001
Homa IR与TNFα	0.409	＜0.001
FFA与BMI	0.416	＜0.001
FFA与TNFα	0.491	＜0.001
TNF-α与BMI	0.494	＜0.001

2.2 胰岛素抵抗组中Homa IR、FFA、TNF-α及

表2 PCOS患者中各组FFA、TNF-α比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	年龄(岁)	BMI (Kg/m^2)	FFA (μmol/L)	TNF-α (pg/ml)
PCOS抵抗Ⅰ组	55	28.63±3.65	23.11±4.13	771.3±46.46$^{\#}$	0.172±0.061$^{\triangle}$
PCOS抵抗Ⅱ组	31	27.80±2.90	22.01±3.80	760.1±47.80**	0.161±0.046*
PCOS无抵抗组	32	27.95±3.04	21.91±3.60	724.2±54.11	0.138±0.039

与无抵抗组比较 *P＜0.05，**P＜0.02，$^{\triangle}P$＜0.005，$^{\#}P$＜0.001。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表4 抵抗Ⅰ、Ⅱ组治疗前后各项指标变化情况（$\bar{x}\pm s$）

组别	治疗前		治疗后	
	抵抗Ⅰ组（n=55）	抵抗Ⅱ组（n=31）	抵抗Ⅰ组（n=55）	抵抗Ⅱ组（n=31）
卵泡生长率(mm/d)	1.34 ± 0.52	1.41 ± 0.45	1.59 ± 0.58**	1.66 ± 0.42*
2h血糖(mmol/L)	8.25 ± 2.43	7.42 ± 2.56	7.31 ± 2.12*	6.13 ± 1.99*
空腹胰素(mIU/ml)	13.69 ± 4.01	12.01 ± 4.61	10.68 ± 2.75$^{\triangle\#}$	8.10 ± 2.01$^{\triangle\#}$
2h胰岛素(mIU/ml)	71.5 ± 20.09	62.6 ± 22.71	54.6 ± 13.46$^{\triangle\#}$	34.4 ± 18.51$^{\triangle\#}$
Homa IR	2.765 ± 0.870	2.401 ± 0.854	2.312 ± 0.874$^{\triangle}$	1.792 ± 0.625$^{\triangle}$
空腹C肽(ng/ml)	3.105 ± 0.851	2.833 ± 0.911	2.771 ± 0.791*	2.264 ± 0.895**
2h C肽(ng/ml)	12.862 ± 3.328	11.988 ± 2.850	11.676 ± 2.760*	10.310 ± 2.580**
FFA(μmol/L)	771.3 ± 46.46	760.1 ± 47.80	750.4 ± 47.10**	735.0 ± 45.80*
TNF-α(pg/ml)	0.172 ± 0.061	0.161 ± 0.046	0.141 ± 0.059$^{\triangle}$	0.128 ± 0.042$^{\#}$

与本组治疗前比较 *$P<0.05$, **$P<0.02$, $^{\triangle}P<0.01$, $^{\#}P<0.005$, $^{\triangle\#}P<0.001$

BMI的相关性分析，见表3。

2.3 抵抗组经文迪雅治疗前后的疗效观察

治疗前抵抗Ⅰ组除卵泡生长率外各项指标都高于抵抗Ⅱ组，但均无显著差异（$P>0.05$）。治疗后以上各项指标都有显著改善（P值均<0.05），见表4。

3 讨 论

3.1 胰岛素抵抗与OGTT、胰岛素及C肽释放试验

胰岛素抵抗即外周组织对胰岛素的敏感性降低，是正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状态，机体代偿性产生胰岛素分泌加强。IR目前还缺乏统一的诊断标准，较普遍采用的是“糖耐量实验2h血糖值＞7.8mmol/L；或空腹胰岛素水平＞20mIU/ml；或2h后胰岛素或C肽水平仍继续升高和/或无下降表现”即为胰岛素抵抗。血中胰岛素浓度能直接反应出机体对胰岛素的敏感性，而C肽由胰岛β细胞与胰岛素等分子分泌，在血中保持恒定比值。因此我们选择了空腹胰岛素和C肽、2h胰岛素及C肽水平作为观察点。本研究发现空腹和2h C肽浓度在治疗后有显著下降（见表4），同文献报道一致[5]，提示C肽可作为胰岛素抵抗治疗的观察指标之一。近年对PCOS糖耐量异常的研究得出的倾向性结论是各种临床特征的PCOS患者空腹血糖浓度并不显著高于正常对照人群，口服葡萄糖耐量却显著低于正常对照人群。因此我们着重分析了OGTT中2h血糖情况。本实验中有抵抗组患者的2h血糖平均值为8.09±2.21mmol/L，高于正常人群，但整个PCOS组患者的2h血糖值（平均6. 99±2.91mmol/L）并不高于正常人，可能是因为本研究中PCOS患者无抵抗组的2h血糖值较低（6.29±2.31mmol/L）的缘故。

本研究将PCOS组中“2h胰岛素或/和C肽有下降但未下降至高峰水平的40%”的患者视为有胰岛素抵抗（胰岛素抵抗Ⅱ组），具有合理性和实用性，因为①该组患者存在卵泡发育障碍；②糖耐量低减、FFA及TNF-α水平增高并与抵抗Ⅰ组无差异（$P>0.05$）；③本组胰岛素增敏剂治疗后胰岛素抵抗指标有显著改善（见表4）。

3.2 胰岛素抵抗与Homa IR指数

稳态模型（Homa Model）是基于血糖和胰岛素在不同器官，包括胰腺、肝和外周组织的相互影响而建立的数学模型，该模型仅用空腹血糖和胰岛素值就能评估机体的胰岛素抵抗和β细胞功能。1996年Haffner将Homa Model应用于大量病例的前瞻性研究，认为评估结果是可靠的[6]。本实验Homa IR指数分别与FFA、TNF-α呈正相关（见表3），而FFA、TNF-α与胰岛素抵抗形成密切相关，且胰岛素增敏剂治疗后Homa IR指数明显下降($P<0.01$)，说明在PCOS患者中用Homa IR指数评估胰岛素抵抗是恰当的。

3.3 胰岛素抵抗与FFA、TNF-α

近年的研究表明FFA和TNF-α与IR的形成密切相关[7]，有研究发现TNF-α导致IR是通过增加IRS-1（胰岛素受体底物-1）上的丝氨酸磷酸化形成的。TNF-α在对脂肪细胞调节过程中促成了IR的形成，它可促进脂肪细胞的脂肪分解及FFA的释放，FFA

维普资讯 http://www.cqvip.com

水平增高是胰岛素抵抗的脂代谢异常的表现之一。大量的证据表明胰岛素抵抗与FFA增高有关，FFA参与介导了肝外周组织的IR[8]。本研究检测了PCOS患者与非PCOS患者血中FFA和TNF-α（见表1），显示PCOS患者的FFA和TNF-α值高于正常人，两组间差异有显著性（P值均<0.01）。PCOS患者中有胰岛素抵抗的两组（抵抗Ⅰ、Ⅱ组，见表2）血清FFA和TNF-α水平均高于无抵抗组（$P<0.05$），而PCOS组中无胰岛素抵抗患者的FFA和TNF-α水平也高于非PCOS组。我们认为由于PCOS的患者中FFA和TNF-α值均高，FFA和TNF-α作为PCOS胰岛素抵抗的诊断指标没有特异性。而胰岛素抵抗患者经文迪雅治疗后的FFA和TNF-α下降（见表4，$P<0.05$），提示将FFA、TNF-α作为评价IR疗效的指标具有临床意义。此外，我们还对胰岛素抵抗组患者血清的TNF-α和FFA与BMI作了相关性分析（见表3），显示它们之间分别呈正相关，这与以往的研究结果相同[9]，表明胰岛素抵抗与肥胖的关系密切。

参 考 文 献

[1] Ehrman DA, Sturis J, Byrne MM, et al.Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome.Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insunlin-depentdent diabetes mellitus [J]. Chin Invest,1995;96:520-527.

[2] 乐 杰. 妇产科学[M]. 第5版，北京：人民卫生出版社，2000;376-378.

[3] 陈敏章. 中华内科学[M]. 第1版，北京：人民卫生出版社，1999;3209.

[4] 李儒芝. 二甲双胍治疗高胰岛素血症所致无排卵的临床观察[J]. 中华妇产科杂志，2001;36(5):296-298.

[5] Dunaif A, Graf M, Mandeli J, et al.Characterization of groups of hyperan drogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia[J]. clin Endocrinol Metab, 1987;65:499-507.

[6] 李光伟. 胰岛素抵抗评估及胰岛素缺乏对其影响[J]. 糖尿病学新动态，2001;11(6):1-6.

[7] 李秀钧. 胰岛素抵抗综合征[M]. 第1版，北京：人民卫生出版社，2002;24-25.

[8] 李秀钧. 胰岛素抵抗综合征[M]. 第1版，北京：人民卫生出版社，2002;36-41.

[9] Dunaif A, Finegood DT. β -cell dysfunction indepentdent of obesity and glucose intolerance in polycystic ovary syndrome [J]. Clin Endocrinol Metab,1996;81:942-947.

（上接第336页）

[2] Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence-based medicine:what it is and what it isn't [J]. Br Med J, 1996;312 (7023):71-72.

[3] PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data room nine randomized controlled trials[J]. Lancet, 1998;352(9124):257-263.

[4] Non-small Cell Lung Cancer Collaborate Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer:a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials[J]. Br Med J, 1995;311(7010):899-909.

[5] Lilenbaum RC, List M, Desch C. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer : a meta-analysis and the Cancer and Leukemia Group B randomized trial[J]. Semin Oncol, 1999;26(s):52-54.

[6] Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Meta-analysis of randomized trials of systemic chemotherapy versus supportive treatment in non-resectable non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 1995,12(s):147-154.

[7] Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer : descriptive study based on scripted interviews[J]. Br Med J, 1998;317(7161):771-775.

[8] Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages III_a and III_b non small cell lung cancer. A meta-analysis[J]. Cancer, 1995;76(4):593-601.

[9] Arriagada R, Pignon JP, Ihde DC, et al. Effect of thoracic radiotherapy on mortality in limited small cell lung cancer. A meta-analysis of 13 randomized trials among 2, 140 patients[J]. Anticancer Res, 1994;14(1B):333-335.

[10] Palazzi M, Villa S, Leonardi MC, et al. Indications results and techniques of radiotherapy in the treatment of small-cell lung cancer[J]. Tumori, 1996;82(4):345-352.

[11] Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group[J]. N Engl J Med, 1999;341(7):524-526.

[12] Pujol JL, Carestia L, Daures JP, et al. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent[J]. Br J Cancer , 2000; 83(1): 8-15.