

• 短篇论著 •

多囊卵巢综合征患者血清 preptin 与胰岛素抵抗相关性研究

奚杰 孙大伟 张敏 刘世凯 刘丹彤 黄平

【摘要】 目的 研究多囊卵巢综合征(PCOS)患者血清 preptin 水平变化以及 preptin 水平与胰岛素抵抗的关系,探讨其在 PCOS 病理生理过程中的作用。**方法** 选择未合并糖尿病的PCOS患者41例作为研究对象,同期选择正常女性60例作为对照,测定血清 preptin 水平及内分泌代谢指标。**结果** (1)PCOS 组血清 preptin 水平高于对照组($P < 0.05$);PCOS 非胰岛素抵抗组血清 preptin 水平低于 PCOS 胰岛素抵抗组($P < 0.05$),但仍高于正常对照组($P < 0.05$),差异有统计学意义。(2) preptin 与甘油三酯(TG)($r = 0.17, P < 0.01$)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)($r = 0.19, P < 0.01$)、2 h 糖耐量(2 h OGTT)($r = 0.18, P < 0.05$)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)($r = 0.20, P < 0.01$)呈正相关,与体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)无关。**结论** preptin 可能在 PCOS 患者胰岛素抵抗发生的病理生理过程中扮演了潜在的推动性角色,可能成为评价 PCOS 患者体内早期血糖代谢失衡的早期指标。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 胰岛素分泌细胞; 胰岛素抗药性; preptin

多囊卵巢综合征(PCOS)是女性常见的生殖内分泌疾病,PCOS 由 Stein 等于 1935 年首先报道,故又称为 Stein-Levinthal 综合征,育龄妇女中发病率约为 6%~10%^[1]。自 Reaven 于 1989 年首次提出 PCOS 患者存在胰岛素抵抗以来,愈来愈多的研究认为,胰岛素抵抗可能参与和促进了 PCOS 内分泌紊乱的发展过程。近年许多证据提示 PCOS 患者中普遍存在胰岛素抵抗^[2]。preptin 由胰岛 β 细胞同胰岛素、胰淀粉酶共同分泌,被认为可以在生理状态下增强了葡萄糖介导的胰岛素分泌。以往 preptin 研究较少,人体研究就更少,国内学者 Yang 等^[3]发现,2 型糖尿病患者体内 preptin 水平升高,而且 preptin 与胰岛素抵抗的重要评价指标胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)正相关($r = 0.13, P < 0.05$)。本研究旨在探究 PCOS 患者血清 preptin 的变化以及其与胰岛素抵抗的关系。

一、对象和方法

1. 研究对象:选择 2009 年 9 月至 2010 年 9 月在河北省沧州市中心医院就诊的未并发糖尿病 PCOS 患者 41 例,同期选择 60 例非 PCOS 女性作为对照组,两组年龄差异无统计学意义。PCOS 诊断标准参照美国生殖医学学会鹿特丹工作组修正的标准^[4],并符合以下 3 条中的任意 2 条,(1)长期无排卵;(2)雄激素水平升高的临床(如多毛、痤疮)和(或)生化依据;(3)卵巢增大,单侧卵巢体积 > 10 ml 或超声下有直径 2~9 mm 的小卵泡 > 12 个。除以上 3 条外,排除其他疾病所致的雄激素增多症。

关于胰岛素抵抗的判断,采用稳态模式评估法,稳态模式评估法是假定肝脏和外周组织的胰岛素抵抗是相等的,按葡萄糖和胰岛素在不同器官(包括胰腺、肝和周围组织)的相互影响而建立的数学模型。此模型的计算公式仅涉及空腹血糖(FBG)和空腹胰岛素(FINS),即稳态模型的 $HOMA-IR = [FINS(U/L) \times FBG(mmol/L)] / 22.5$ 。HOMA-IR 与钳夹试验有很好的相关性,在流行病学调查中 HOMA-IR 是评价胰岛素抵抗的常用指标,一般认为中国人 HOMA-IR 正常值小于 2.69^[5]。PCOS 组中 19 例为胰岛素抵抗,22 例未发生胰岛素抵抗,对照组全部未发生胰岛素抵抗。

正常对照组来自本院体检中心健康人群。所有研究对象肝肾功能正常、无心脑血管疾病,6 个月内无使用激素类药物史,血压正常。

2. 采样方法:采用统一的调查问卷,了解研究对象年龄、月经史、婚育史等。全部对象测量身高、体重、腰围、臀围 3 次,取均值。受试前 3 d 进食足量碳水化合物,取血样前 12 h 禁食。月经周期第 3~5 天清晨 8 时空腹静脉采血 10 ml,其中 5 ml 用于分离血清,低温冰箱 -20°C 保存备测。

3. 内分泌激素水平测定:用化学发光法测定黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)。

4. 代谢指标测定:空腹血清同时测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、FBG 及 FINS。PCOS 患者同天进行口服糖耐量试验(OGTT)及胰岛素释放试验,于服糖后 2 h 采血,测定血糖 2 h BG。血脂用全自动生化分析仪测定,血糖采用葡萄糖氧化酶法测定,胰岛素采用放射免疫分析法(RIA)。按 HOMA 模型计算胰岛素抵抗指数: $HOMA-IR = (FINS \times FBG) / 22.5$ 。

5. preptin 测定:ELISA 法测定血清 preptin(试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司)。

6. 统计学处理:采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本间采用独立样本 t 检验,相关分析采用 Spearman 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

两组人群年龄、体重指数(BMI)、性别匹配。与对照组比较PCOS组LH/FSH、FBG、2 h BG、FINS、HOMA-IR、TG均升高,见表1。

表1 PCOS组和对照组临床、内分泌、代谢指标、血清 preptin 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	WHR	LH/FSH	FBG(mmol/L)	2h BG(mmol/L)	FINS(mU/L)
PCOS组	41	29.18 ± 2.23	23.85 ± 3.05	0.8 ± 0.5	1.5 ± 0.3	6.0 ± 0.8	7.3 ± 0.7	10.2 ± 1.6
正常对照组	39	28.77 ± 8.30	21.13 ± 3.26	0.8 ± 0.2	0.5 ± 0.1	4.7 ± 0.2	5.5 ± 0.9	5.7 ± 1.6
P值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组别	HOMA-IR	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	preptin(ng/L)
PCOS组	3.1 ± 1.1	2.34 ± 1.02	4.54 ± 0.40	1.43 ± 0.13	2.07 ± 0.29	543 ± 37
正常对照组	1.2 ± 0.8	0.88 ± 0.70	4.14 ± 0.44	1.34 ± 0.37	2.16 ± 0.16	335 ± 52
P值	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

两组血清 preptin 水平比较(表1,2):PCOS组明显高于正常对照组。说明PCOS患者中 preptin 水平存在基础性的升高,PCOS非胰岛素抵抗组血清 preptin 水平低于PCOS胰岛素抵抗组,但仍高于正常对照组($P < 0.05$);PCOS非胰岛素抵抗组FBG、2 h BG、FINS也均低于PCOS胰岛素抵抗组($P < 0.05$),而与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。在全部样本中做Spearman相关分析显示,preptin与TG($r = 0.17, P < 0.01$)、HDL-C($r = 0.19, P < 0.01$)、2 h BG($r = 0.18, P < 0.05$)、HOMA-IR($r = 0.20, P < 0.01$)呈正相关,与BMI、腰臀比(WHR)、FBG、FINS无关。

表2 PCOS患者胰岛素抵抗与 preptin 水平关系($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FBG(mmol/L)	2 h BG(mmol/L)	FINS(mU/L)	HOMA-IR	preptin(ng/L)
PCOS胰岛素抵抗组	19	6.7 ± 0.3	7.9 ± 0.3	11.4 ± 1.1	3.4 ± 0.5	654 ± 35
PCOS非胰岛素抵抗组	22	5.4 ± 0.2	6.8 ± 0.2	9.2 ± 0.9	2.2 ± 0.6	447 ± 26
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

三、讨论

1986年,Tatemoto等^[6]从小鼠bTC6-F7B细胞中提纯出一种34肽(3948 Da),命名为 preptin,并且 preptin 能使葡萄糖介导的小鼠bTC6-F7细胞分泌胰岛素增加,并且呈剂量依赖性,这种肽类与胰淀素、胰岛素一同由胰岛β细胞分泌,三者均参与血糖平衡的调节^[7]。其分子结构对应着原胰岛素样生长因子Ⅱ(pro-IGF-Ⅱ)分子结构中69位到102位氨基酸相应的位置。preptin可能是原胰岛素样生长因子ⅡE区保守序列在翻译后水平蛋白加工过程中形成的非特异性的产物。其生理作用主要集中在糖代谢和骨质代谢,一般认为 preptin 对葡萄糖诱导的胰岛素分泌起到了生理性放大作用。Yang等^[3]的研究证明2型糖尿病患者体内血清 preptin 高于对照组,preptin与TC、TG、舒张压(DBP)、HDL-C、游离脂肪酸(FFA)、糖化血红蛋白(HbA1c)、HOMA-IR正相关。国内也有类似报道^[8],preptin与FBG、HbA1c、HOMA-IR、TG、FINS呈正相关性。

以上结果提示了血清 preptin 与胰岛素抵抗可能存在的相关性。而胰岛素抵抗也是PCOS重要的病理生理变化,50%~70%的PCOS患者表现出不同程度的胰岛素抵抗,增加了2型糖尿病、高血压、血脂障碍的代谢性疾病的风险^[9],所以血清 preptin 的升高可能会发生在PCOS患者中。土耳其学者Celik等^[10]也发现PCOS患者血清 preptin 明显升高[(823.2 ± 140.7)pg/ml vs. (324.9 ± 147.3)pg/ml]。

本试验发现PCOS非胰岛素抵抗组血清 preptin 水平低于PCOS胰岛素抵抗组,但仍高于正常对照组,根据HOMA-IR提示的胰岛素抵抗可能与 preptin 的关系,PCOS患者在未出现胰岛素抵抗之前(HOMA-IR < 2.69),体内糖代谢可能也存在一定程度的紊乱,原因是早期由于对胰岛素的不敏感,胰岛素的分泌代偿性增加,同时与之共分泌的 preptin 也增加,此时胰岛素水平和糖耐量的变化很可能不会表现出异常(FBG、2 h BG、FINS与对照组差别不大),但是血清 preptin 的水平与正常对照组相比也有一定程度的升高;随着机体对胰岛素不敏感的情况加重,才会由于 preptin 对葡萄糖诱导的胰岛素分泌的放大作用,胰岛素分泌进一步增强,促进形成高胰岛素血症,最终胰岛素抵抗形成。但目前 preptin 在病理状况下对胰岛素的放大作用未得到证实,需要进一步研究,例如对不同PCOS人群 preptin 分泌模式的研究,对 preptin 与胰岛素分泌过程中的存进作用的量化等。但是对于尚未表现出胰岛素抵抗症状的PCOS患者,监测并根据其血清 preptin 水平评估其发生胰岛素抵抗或高胰岛素血症风险具有一定意义。

参 考 文 献

[1] Azziz R, Marin C, Hoq L, et al. Health care-related conomic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. J Clin

Endocrinol Metab, 2005, 90(8):4650-4658.

- [2] Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. Fertil Steril, 2002, 77(6):1095-1105.
- [3] Yang G, Li L, Chen W, et al. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. Ann Med, 2009, 41(1):52-56.
- [4] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril, 2004, 81(1):19-25.
- [5] 杨文英, 杨兆军, 李光伟, 等. 联合测量腰臀围比值(或腰围)和血压可预测代谢综合征. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(3):227-229.
- [6] Tatamoto K, Efendić S, Mutt V, et al. Pancreastatin, a novel pancreatic peptide that inhibits insulin secretion. Nature, 1986, 324(6096):476-478.
- [7] Scheja L, Heese B, Zitzer H, et al. Acute-phase serum amyloid A as a marker of insulin resistance in mice. Exp Diabetes Res, 2008, 2008:230837.
- [8] 谢君辉, 张木勋, 李宇君, 等. 2型糖尿病患者血清 preptin 和胰岛素抵抗相关性研究. 临床内科杂志, 2009, 26(3):164-166.
- [9] Prelevic GM. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Curr Opin Obstet Gynecol, 1997, 9(3):193-201.
- [10] Celik O, Celik N, Hascalik S, et al. An appraisal of serum preptin levels in PCOS. Fertil Steril, 2011, 95(1):314-316.

(收稿日期:2010-10-12)

(本文编辑:戚红丹)

奚杰, 孙大伟, 张敏, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 preptin 与胰岛素抵抗相关性研究[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2011, 5(3):874-876.