

- 4 Corradin G, Spertini F, Verdini A. Medicinal application of long synthetic peptide technology [J]. Expert Opin Biol Ther, 2004, 4 (10):1629-1639.
- 5 貌盼勇, 洪世雯, 何红霞, 等. 合成肽抗原抗人免疫缺陷病毒 1/2 型抗体酶联试剂盒的研制 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 1997, 11(1):72-74.
- 6 王 哲, 强来英, 曾 毅. HIV-1 化学合成肽酶标试剂抗原包被的预处理方法 [J]. 中国生物制品学杂志, 1994, 7(1):4-5.
- [收稿日期 2014-06-23][本文编辑 黄晓红]

课题研究 · 论著

多囊卵巢综合征不孕患者血清生长素水平变化及其与胰岛素抵抗的关系

黄红艺, 何 冰, 莫 云, 刘杨桦, 张团英, 张凤兰

基金项目: 广西卫生厅科研课题(编号:桂卫 Z2013383)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院生殖中心(黄红艺, 何 冰, 莫 云, 刘杨桦); 524000 湛江, 广东医学院附属医院妇产科(张团英, 张凤兰)

作者简介: 黄红艺(1976-), 女, 博士学历, 博士学位, 副主任医师, 研究方向: 生殖内分泌学. E-mail: ellen9508@163.com

通讯作者: 刘杨桦(1974-), 男, 大学本科, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 胃肠肿瘤的诊治. E-mail: lyh9508319@163.com

[摘要] 目的 研究多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者血清生长素(Ghrelin)水平的变化及其与胰岛素抵抗(IR)的关系。方法 选择98例PCOS不孕患者(PCOS组)及72例非PCOS不孕患者(非PCOS组), 比较两组患者的体重指数(BMI)、血清Ghrelin、血糖、胰岛素、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)间的相互关系。血清Ghrelin采用ELISA法测定, 空腹血浆葡萄糖(FPG)采用葡萄糖氧化酶法测定, 空腹胰岛素(FIns)采用化学发光法测定。结果 PCOS组血清Ghrelin水平(pg/ml)明显低于非PCOS组[(442.56 ± 221.71) vs (697.41 ± 157.84), $P < 0.05$]。PCOS组的HOMA-IR高于非PCOS组[(3.84 ± 1.23) vs (2.14 ± 0.77), $P < 0.05$]。Person相关分析表明, PCOS组血清Ghrelin水平与HOMA-IR呈负相关($r = -0.48, P < 0.01$)。结论 PCOS不孕患者血清Ghrelin水平降低, 并且其降低与IR密切相关。提示Ghrelin可能参与PCOS不孕患者胰岛素抵抗的发生与发展。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; 不孕; 生长素

[中图分类号] R 711 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)10-0902-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.10.02

Relation between serum Ghrelin level and insulin resistance in infertility patients with PCOS HUANG Hong-yi, HE Bing, MO Yun, et al. Department of Reproductive Medical and Genetic Center, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530000, China

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between serum Ghrelin level and insulin resistance in infertility patients with PCOS. **Methods** Ninety-eight cases of PCOS (PCOS group) and seventy-two cases of non PCOS (non PCOS group) for first time visiting our hospital due to infertility from January 2010 to December 2012 were selected. The BMI, serum Ghrelin level, and the related anthropometric indexes were detected. **Results** The serum Ghrelin levels in PCOS patients were lower than non PCOS patients [(442.56 ± 221.71) pg/ml vs (697.41 ± 157.84) pg/ml, $P < 0.05$]. The HOMA-IR was higher in PCOS group compared to non PCOS group [(3.84 ± 1.23) vs (2.14 ± 0.77), $P < 0.05$]. Pearson correlation analysis showed that serum Ghrelin level was negatively correlated with HOMA-IR in PCOS patients ($r = -0.48, P < 0.01$). **Conclusion** The serum Ghrelin level in infertility patients with PCOS is evidently lower than that in non PCOS infertility patients. Ghrelin level was negatively correlated with HOMA-IR in PCOS patients. Thus indicated that Ghrelin may promote the development of IR in infertility pa-

tients with PCOS.

[Key words] Polycystic ovary syndrome(PCOS); Insulin resistance(IR); Infertility; Ghrelin

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是女性常见的内分泌疾病,患病率为5%~10%,是育龄妇女不排卵的常见原因。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是PCOS的主要特点^[1]。越来越多的研究认为,IR可能是病情的始动因素和中心环节^[2]。生长素(Ghrelin)是1999年首次被发现的一种由28个氨基酸组成的多肽,能够促进生长激素释放,故命名为Ghrelin。Ghrelin及其受体在动物体内广泛分布,具有调节生长激素分泌、摄食、能量代谢、生殖等多种生物学作用^[3,4]。研究表明在生长、能量代谢和生殖之间存在着重要的相互联系,下丘脑-垂体-性腺轴是生殖调控的关键。近年的研究发现Ghrelin及其受体也分布在卵巢、睾丸、胎盘等生殖器官中,提示Ghrelin对生殖系统有重要的生理功能^[5],但作用机制仍有待进一步的研究。PCOS患者存在生殖障碍与代谢紊乱,患者中心性肥胖、高胰岛素血症、IR及异常性激素是否与Ghrelin异常有关,目前相关研究极少。本研究旨在探讨PCOS患者血清Ghrelin水平变化及其与IR的关系,为提高PCOS的诊断和治疗水平提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集2010-01~2012-12就诊于我院生殖中心的98例PCOS不孕患者的资料。PCOS的诊断参照2003年鹿特丹PCOS诊断标准^[5]:(1)长期排卵障碍;(2)高雄激素体征和/或生物化学指标的高雄激素表现;(3)盆腔超声显示PCOS,即卵巢体积增大,包膜回声增强,一侧卵巢2~9mm的小卵泡12个以上。具备以上3项中的任何2项,且除外其他引起高雄激素血症(HA)的疾病。排除标准:除PCOS外其他引起排卵障碍的内分泌疾病,如先天性肾上腺增生、库欣氏综合征、分泌雄激素的肿瘤、高催乳素血症、甲状腺疾病等。同时选取门诊72例非PCOS不孕患者的资料作为对照,非PCOS组均月经正常,无临床或生物化学指标提示HA的表现,近3个月未服用过激素类药物(包括口服避孕药)。

1.2 研究方法 研究对象均于清晨空腹测量身高、体重,计算体重指数(BMI), $BMI = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m}^2)$ 。所有受试者均清晨空腹采集静脉血样,血清Ghrelin测定采用ELISA法(ELISA试剂盒购于R&D公司)测定,实验各步骤严格按照试剂说明书要求

进行;应用葡萄糖氧化酶法测定空腹血浆葡萄糖(FPG);化学发光法测定空腹胰岛素(FIns)。以IR指数(HOMA-IR)为指标评价IR状态, $HOMA-IR = (FPG \times FIns) / 22.5^{[6]}$ 。

1.3 统计学方法 应用SPSS13.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;非正态分布的变量(Ghrelin、HOMA-IR)经对数转换符合正态分布后再进行分析;两组间均数比较采用 t 检验;Ghrelin与其他变量间的关系采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组年龄及BMI比较 两组年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),但PCOS组的BMI明显高于非PCOS组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者年龄及BMI比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)
PCOS组	98	31.87 ± 4.28	24.51 ± 4.75
非PCOS组	72	30.24 ± 3.41	21.92 ± 3.97
t	-	7.21	6.14
P	-	0.79	0.01

2.2 两组血清Ghrelin及HOMA-IR比较 与非PCOS组相比,PCOS组血清Ghrelin(pg/ml)水平明显降低,而HOMA-IR升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组血清Ghrelin及HOMA-IR比较[$n, (\bar{x} \pm s)$]

组别	例数	Ghrelin(pg/ml)	HOMA-IR
PCOS组	98	442.56 ± 221.71	3.84 ± 1.23
非PCOS组	72	697.41 ± 157.84	2.14 ± 0.77
t	-	4.71	2.17
P	-	0.02	0.00

2.3 血清Ghrelin及HOMA-IR的相关性分析 Pearson相关分析显示,PCOS组空腹血清Ghrelin水平与HOMA-IR呈负相关($r = -0.48, P < 0.01$),非PCOS组空腹血清Ghrelin水平与HOMA-IR无相关性($r = -0.181, P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 Ghrelin是Kojima等^[3]在1999年首次发现的促生长激素释放激素受体的内源性配体,被称为“饥饿素”,主要由胃分泌,在肠道、胰腺、肾、胎盘、

肺、垂体和下丘脑等组织器官中亦有表达。Ghrelin 能刺激食欲,增加摄食量,影响糖脂代谢和胰腺功能,抗炎,保护心脑血管,影响睡眠和细胞增殖,并在下丘脑-垂体-性腺轴水平参与生殖内分泌活动^[6]。临床研究发现,Ghrelin 能促进体脂形成,抑制葡萄糖诱导的胰岛素释放,是肥胖发生发展和机体长期能量调控的重要因素。Ghrelin 可能影响胰岛素的释放及胰岛素敏感性^[7],且血清 Ghrelin 与 IR 呈负相关^[8]。

3.2 PCOS 患者存在 IR 首次于 1989 年由 Reaven 提出,为 PCOS 的治疗开辟了新的路径。越来越多的研究认为,IR 可能是病情的始动因素和中心环节,表明 PCOS 功能紊乱远超过生殖轴^[2]。由于 PCOS IR 伴有代谢异常,如肥胖、高胰岛素血症、糖及脂质代谢紊乱等,远期更易发展为 II 型糖尿病及心血管疾病^[9]。同时,患者的长期无排卵使子宫内膜暴露于高雌激素状态,发展为子宫内膜癌的几率增加^[10]。所以,作为影响现代女性健康的重要疾病之一,早已引起国际妇产科医师的高度重视。虽然对 PCOS 的研究已进行了近百年,但其病因仍不十分明确。目前认为,PCOS 是多种因素共同作用的结果,IR 为其病因之一。然而在 PCOS 患者中,Ghrelin 与 IR 的关系至今未明。

3.3 本研究结果显示,PCOS 组血清 Ghrelin 水平较非 PCOS 组明显降低,且与 HOMA-IR 呈负相关。但因本研究为横断面研究,尚不能确定 Ghrelin 与 HOMA-IR 的因果关系,故两者之间的关系尚需进一步研究。此外,在本研究中,测定的是血清 Ghrelin 水平、血糖及胰岛素,未对卵巢组织作相关研究。刘义等^[11]通过对体外培养的 PCOS 患者卵巢黄素化颗粒细胞 IR 的研究表明,PCOS 患者卵巢局部存在 IR,其原因可能与胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 和胰岛素受体底物 2 (insulin receptor substrate-2, IRS-2) mRNA 及蛋白表达异常有关。而 Apelin 在卵巢组织中是否存在,国内外对此研究甚少。因此我们拟进一步在卵巢组织中作相关研究,进一步阐明 IR 与 Apelin 之间有无相关性。综上所述,PCOS 不孕 IR 患者中血清 Apelin 水平是

升高的。PCOS 不孕患者血清 Ghrelin 水平降低,并且其降低与 IR 密切相关。提示 Ghrelin 可能参与 PCOS 不孕患者 IR 的发生发展。本研究结果为更深入了解 Ghrelin 在 PCOS 诊断与治疗中的作用提供了理论依据。

参考文献

- 1 De Leo V A, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome[J]. *Endocr Rev*, 2003, 24(5): 633-667.
- 2 Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus[J]. *Fertil Steril*, 2002, 77(6): 1095-1105.
- 3 Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach [J]. *Nature*, 1999, 402(6762): 656-660.
- 4 Chun HJ, Ali ZA, Kojima Y, et al. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(10): 3343-3354.
- 5 Fernandez-Fernandez R, Tena-Sempere M, Roa J, et al. Direct stimulatory effect of ghrelin on pituitary release of LH through a nitric oxide-dependent mechanism that is modulated by estrogen[J]. *Reproduction*, 2007, 133(6): 1223-1232.
- 6 Gasco V, Beccuti G, Marotta F, et al. Endocrine and metabolic actions of ghrelin[J]. *Endocr Dev*, 2010, 17: 86-95.
- 7 Reimer MK, Pacini G, Ahren B. Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(3): 916-921.
- 8 Amini P, Wadden D, Cahill F, et al. Serum acylated ghrelin is negatively correlated with the insulin resistance in the CODING study [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): 456-457.
- 9 Rittmaster RS, Deshwal N, Lehman L. The role of adrenal hyperandrogenism, insulin resistance, and obesity in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76(5): 1295-1300.
- 10 Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma [J]. *Lancet*, 2003, 361(9371): 1810-1812.
- 11 刘义,邓小艳,吕立群,等.罗格列酮对多囊卵巢综合征患者卵巢黄素化颗粒细胞胰岛素受体底物 1 和 2 蛋白表达及酪氨酸磷酸化的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2008, 24(8): 1620-1624.

[收稿日期 2014-03-13][本文编辑 刘京虹]