

高雄激素血症患者糖脂代谢情况的研究^{*}

熊娟^{1,2}, 李艳¹ (1. 武汉大学人民医院检验科, 武汉 430060;
2. 汉川市人民医院检验科, 湖北汉川 431600)

摘要:目的 通过对高雄激素血症患者糖脂代谢情况的研究, 分析高雄激素血症患者患心血管疾病的风险。方法 选取2013年4月~2014年7月118例育龄期妇女为研究对象, 分别检测血清睾酮(T)、雌二醇(E2)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白(a)和体重指数(BMI), 应用SPSS19.0软件, 两独立样本t检验方法分组对各项检测结果进行分析。结果 高雄激素血症组血清BMI, T, FPG, HOMA-IR, TG明显高于正常对照组($P<0.05$), 而两组间E2, TC, HDL-C, LDL-C和LP(a)差异无统计学意义($P>0.05$)。将高雄激素血症组按病因分为PCOS高雄激素血症组与非PCOS高雄激素血症组, 两组BMI, T, E2, FPG, HOMA-IR, TG, TC, HDL-C, LDL-C和LP(a)差异均无统计学意义($P>0.05$)。根据中国成人肥胖定义, 将78例高雄激素血症患者分为BMI ≥ 24 kg/m²的超重肥胖组和BMI < 24 kg/m²的正常体重组, 超重肥胖组BMI, T, FPG, HOMA-IR, TG, TC, LDL-C和LP(a)明显高于正常体重组, HDL-C明显低于正常体重组, 差异有统计学意义($P<0.05$), E2差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 研究高雄激素血症与糖脂代谢的相关性可以对高雄激素血症代谢异常患者实施指导生活方式和药物治疗, 预防心血管疾病的发生。

关键词: 高雄激素血症; 糖代谢; 脂代谢

中图分类号: R588; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)02-003-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.02.002

Study on Metabolism of Glucose and Lipid in Patients with Hyperandrogenism

XIONG Juan^{1,2}, LI Yan¹ (1. Department of

Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Hanchuan, Hubei Hanchuan 431600, China)

Abstract: **Objective** To study metabolism of glucose and lipid in patients with hyperandrogenism and analyze the risk of their cardiovascular disease. **Methods** Object of study: firstly, choosed 118 cases of women of reproductive age from April 2013 to July 2014. Then detected their serum Testosterone (T), Estradiol (E2), fasting plasma Glucose (FPG), fasting plasma insulin (FINS), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), lipoprotein (a), body mass index (BMI). Finally, divided them into different groups and analyzed the results using SPSS19.0 software and two independent samples t-test statistical method. **Results** BMI, T, FPG, HOMA-IR and TG were significantly more higher ($P<0.05$) in the group of hyperandrogenism than in the group of normal control. However, E2, TC, HDL-C, LDL-C and LP(a) had no significant difference ($P>0.05$) in statistics between the group of hyperandrogenism and the group of normal control. Hyperandrogenism group was divided into PCOS group and non-PCOS group according to etiology. In those two groups, BMI, T, E2, FPG, HOMA-IR, TG, TC, HDL-C, LDL-C and LP(a) had no significant difference in statistics ($P>0.05$). According to the definition of obesity adults in china, 78 patients with hyperandrogenism were divided into 2 group, one with BMI normal (BMI < 24 kg/m²) and the other group with overweight and obesity (BMI ≥ 24 kg/m²). In group with overweight and obesity, BMI, T, FPG, HOMA-IR, TG, TC, LDL-C and LP(a) were significantly higher than the group with BMI normal ($P<0.05$), moreover, HDL-C was significantly lower than the group normal ($P<0.05$). E2 had no significant difference in statistics between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Investigation of the relation between hyperandrogenism and metabolism of glucose and lipid, can not only practically guide life style and drug therapy, but also prevent cardiovascular disease.

Keywords: hyperandrogenism; glucose metabolism; lipid metabolism

高雄激素血症即高睾酮血症, 正常月经周期的卵泡期, 血清睾酮浓度平均为0.43 ng/ml, 如超过0.7 ng/ml即称为高睾酮血症或高雄激素血症。

高雄激素血症来源于多囊卵巢综合征(PCOS)者约占34%, 其次为肾上腺皮质功能亢进占29%, 少见子卵泡膜增生和肾上腺皮质增生, 约28%来源不

^{*} 作者简介: 熊娟(1977-), 女, 研究生在读, 副主任技师, 研究方向: 免疫化学发光, Tel: 13871922260, E-mail: xjldk0203@163.com。

通讯作者: 李艳, 女, 教授, 博士生导师, 研究方向: 分子诊断, E-mail: yanalitf1120@163.com。

明。近年来,有国内外文献报道了 PCOS 患者糖脂代谢的研究,但高雄激素血症患者糖脂代谢的情况少有报道,为探讨高雄激素血症患者的糖脂代谢情况,本文对 78 例高雄激素血症患者与 40 例育龄期非高雄激素血症健康妇女的糖脂水平进行了分析,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 选取汉川市人民医院 2013 年 4 月~2014 年 7 月 118 例育龄期妇女为研究对象,高雄激素血症患者 78 例(其中 PCOS 高雄激素血症患者 32 例,非 PCOS 高雄激素血症患者 46 例),非高雄激素血症健康对照者 40 例。

1.1.2 PCOS 的诊断根据 2003 年鹿特丹诊断标准^[1]定义为以下三项中符合两项:①月经稀发或继发性闭经;②高雄激素血症;③B 超证实卵巢呈多囊表现。并且通过体检或生化检查排除先天性肾上腺增生、雄激素分泌性肿瘤及高催乳素血症、甲状腺疾病等。所有观察对象近 3 个月无类固醇激素服用史。

1.1.3 所有研究对象均进行病史资料的收集和体格检查(测量身高、体重),体重指数(BMI)=体重/身高²,根据中国成人肥胖定义^[2]:BMI<24 kg/m²为正常,24 kg/m²≤BMI<28 kg/m²为超重,BMI≥28 kg/m²为肥胖。其中 PCOS 高雄激素血症组:年龄 21~36 岁,平均年龄 26.1±3.4 岁;非 PCOS 高雄激素血症组:年龄 22~38 岁,平均年龄 27.3±3.8 岁;健康对照组:年龄 22~37 岁,平均年龄 26.9±4.1 岁,年龄上比较差异无统计学显著性意义(P>0.05),具有可比性。

1.1.4 所有研究对象均在空腹状态下采血,月经规律者于月经第 2~4 天采血,月经不规律者于任意时间采血。分别于清晨空腹抽取 5 ml 静脉血注入真空分离胶采血管,以 3 800 r/min 离心 10 min,取上清液进行分析。

1.2 仪器与试剂 仪器为 ADVIA Centaur XP 全自动化学发光免疫分析仪和西门子 ADVIA2400 全自动生化仪,试剂均为仪器配套试剂。

1.3 检测方法 采用直接化学发光免疫分析法检测血清睾酮(T)、雌二醇(E2)、空腹胰岛素,稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FPG(mmol/L)×空腹胰岛素(mIU/L)/22.5。采用终点法测定三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC),直接法测定高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),乳胶增强免疫透射比浊法测定脂蛋白(a),采用已糖激酶法测定空腹葡萄糖(FPG)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS19.0 统计软件对实验数据进行处理,全部数据经检验符合正态分布,实验结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本 *t* 检验进行比较分析,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高雄激素血症组血清 高雄激素血症组血清 BMI,T,FPG,HOMA-IR 和 TG 明显高于正常对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),而两组间 E2,TC,HDL-C,LDL-C 和 LP(a)差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

表 1 正常对照组与高雄激素组检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	正常对照组 (<i>n</i> =40)	高雄激素组 (<i>n</i> =78)	<i>t</i>	<i>P</i>
BMI(kg/m ²)	23.32±1.04	25.13±1.52*	6.756	0.001
T(ng/ml)	0.44±0.11	0.93±0.12*	21.786	0.000
E2(pg/ml)	52.83±13.99	57.67±13.86	1.791	0.076
FPG(mmol/L)	4.87±0.35	5.59±0.68*	6.265	0.001
HOMA-IR	1.77±0.32	4.17±1.07*	13.869	0.000
TG(mmol/L)	1.20±0.27	2.18±0.50*	11.454	0.000
TC(mmol/L)	4.76±0.65	4.92±0.59	1.337	0.184
HDL-C(mmol/L)	1.22±0.15	1.17±0.19	1.541	0.126
LDL-C(mmol/L)	2.26±0.47	2.35±0.49	1.020	0.310
LP(a)(mg/L)	113±63	133±62	1.709	0.090

注: * 与正常对照组比较, *P*<0.05。

2.2 PCOS 高雄激素血症组与非 PCOS 高雄激素组检测项目比较 将高雄激素血症组按病因分为 PCOS 高雄激素血症组与非 PCOS 高雄激素血症组,两组 BMI,T,E2,FPG,HOMA-IR,TG,TC,HDL-C,LDL-C 和 LP(a)差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

表 2 PCOS 高雄激素组与非 PCOS 高雄激素组检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	PCOS 组 (<i>n</i> =32)	非 PCOS 组 (<i>n</i> =46)	<i>t</i>	<i>P</i>
BMI(kg/m ²)	25.27±1.54	24.72±1.70	1.446	0.152
T(ng/ml)	0.93±0.17	0.89±0.13	1.053	0.296
E2(pg/ml)	56.29±15.65	58.63±12.56	0.734	0.465
FPG(mmol/L)	5.66±0.64	5.54±0.72	0.783	0.436
HOMA-IR	4.09±1.21	4.22±0.96	0.521	0.604
TG(mmol/L)	2.19±0.23	2.05±0.37	1.911	0.060
TC(mmol/L)	4.94±0.59	4.90±0.59	0.254	0.800
HDL-C(mmol/L)	1.12±0.20	1.21±0.21	1.968	0.053
LDL-C(mmol/L)	2.39±0.49	2.33±0.50	0.558	0.579
LP(a)(mg/L)	119±60	144±62	1.768	0.081

2.3 超重肥胖组与正常体重高雄激素检测指标比

较 根据中国成人肥胖定义,将78例高雄激素血症患者分为BMI ≥ 24 kg/m²的超重肥胖组和BMI < 24 kg/m²的正常体重组,超重肥胖组BMI, T, FPG, HOMA-IR, TG, TC, LDL-C和LP(a)明显高于正常体重组($P < 0.05$), HDL-C明显低于正常体重组,差异有统计学意义($P < 0.05$), E2差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 超重肥胖型高雄激素组与正常体重高雄激素组检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	BMI ≥ 24 kg/m ² (n=43)	BMI < 24 kg/m ² (n=35)	t	P
BMI(kg/m ²)	26.37 \pm 1.14	23.48 \pm 0.57*	13.633	0.000
T(ng/ml)	0.98 \pm 0.15	0.82 \pm 0.08*	5.873	0.001
E2(pg/ml)	60.42 \pm 12.79	54.29 \pm 14.55	1.981	0.051
FPG(mmol/L)	6.01 \pm 0.59	5.07 \pm 0.36*	8.302	0.000
HOMA-IR	4.78 \pm 0.73	3.41 \pm 0.91*	7.398	0.000
TG(mmol/L)	2.46 \pm 0.45	1.82 \pm 0.30*	7.242	0.000
TC(mmol/L)	5.24 \pm 0.48	4.49 \pm 0.46*	7.018	0.001
HDL-C(mmol/L)	1.06 \pm 0.15	1.31 \pm 0.18*	6.724	0.001
LDL-C(mmol/L)	2.64 \pm 0.41	2.00 \pm 0.34*	7.286	0.000
LP(a)(mg/L)	165 \pm 57	95 \pm 43*	6.001	0.001

注: * 与超重肥胖组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论 目前,高雄激素血症正日益受到人们的重视,并着手对此疾病进行研究。雄激素是女性生殖生理过程一种非常重要的激素,为卵巢,尤其是卵泡合成雌激素的前体,是不可缺少的激素。但当雄激素过高时,则表现为月经稀发,闭经或功能失调性子宫出血等月经改变,不排卵,不孕,有的有男性改变,并且与肥胖、糖代谢和脂代谢有关。

胰岛素抵抗(IR)是指机体生理水平的胰岛素促进器官、组织和细胞吸收利用葡萄糖的效能下降,为维持正常水平的血糖浓度,机体代偿分泌过多的胰岛素,形成高胰岛素血症,从而引起机体一系列病理生理状态。有研究显示^[3],胰岛素抵抗在PCOS妇女中普遍存在,发生率为50%~80%,主要表现为高胰岛素血症和胰岛素受体信号通路异常,它与PCOS高雄激素血症和排卵功能障碍密切相关。有研究发现PCOS患者同时出现血糖和血脂异常,均表明PCOS患者胰岛素抵抗增加^[4]。本研究显示,高雄激素组HOMA-IR明显高于正常对照组,而PCOS高雄激素组与非PCOS高雄激素组HOMA-IR未见显著差异,超重肥胖型高雄激素组HOMA-IR明显高于正常体重高雄激素组。因此,研究认为在高雄激素患者中,不论是何种原因造成高雄激素血症,多存在一定程度的胰岛素抵抗,而且体重与胰岛素抵抗呈正相关;而胰岛素抵

抗又是2型糖尿病发病机制的主要环节^[5],因此胰岛素抵抗是高雄激素血症患者病程监测中的重要指标。

脂代谢异常是心血管疾病的独立危险因素,高TG与高TC血症为动脉粥样硬化重要危险因素。近年来,PCOS患者的血脂代谢紊乱引起各国临床学者的关注,美国、意大利等均有学者报道^[6]。近年来的研究表明白色的脂肪组织具有强大的内分泌功能,其分泌的脂肪细胞因子可能通过多种途径影响女性内分泌和代谢,产生雄激素增多症、高胰岛素血症等内环境紊乱,从而导致激素内环境与肥胖之间相互影响^[7]。本研究显示,年龄相近的育龄期妇女中,高雄激素血症组血清FPG和TG明显高于正常对照组,而两组间TC, HDL-C, LDL-C和LP(a)水平无明显差别,这可能是由于我们纳入的研究对象为有生育要求的育龄期妇女,还不是血脂水平普遍异常的年龄阶段,说明TG是高雄激素血症患者血脂指标中较早表现异常的指标。本次研究中,超重及肥胖高雄激素血症患者FPG, TG, TC, LDL-C和LP(a)明显高于正常体重高雄激素组, HDL-C明显低于正常体重高雄激素组,与以往的研究没有明显差异。研究认为高雄激素血症可提高肝脂肪酶活性,引起HDL-C水平下降,同时高雄激素血症可增加儿茶酚胺等激素的作用,随着脂肪动员增加,脂肪细胞处于高分解状态,引起血清游离脂肪酸升高,引起TG和LDL-C等升高^[8,9]。

综上所述,研究显示高雄激素血症患者常有胰岛素抵抗,并且有相当比例的血脂异常的患者, TG是高雄激素血症患者最早表现异常的血脂指标。高雄激素血症患者中超重与肥胖的问题十分严重,这也是导致胰岛素抵抗增加、糖脂代谢异常的至关重要因素。因此,对高雄激素血症患者实施指导生活方式,控制体重,改善胰岛素抵抗,纠正脂代谢紊乱,必要时服用药物干预治疗,可以延缓心血管疾病的发生。

参考文献:

- [1] The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. Hum Reprod, 2004, 19(9): 41-47.
 - [2] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体重指数和腰围切点的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(1): 5-10.
- Cooperative Meta-analysis Group of China Obesity Task Force. Predictive values of body mass index and waist circumference to risk factors of related diseases

- in Chinese adult population[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2002, 23(1): 5-10.
- [3] 母义明, 刘敏. 胰岛素抵抗和多囊卵巢综合征[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(3): 185-188.
Mu YM, Liu M. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2013, 29(3): 185-188.
- [4] 李小英. 重视多囊卵巢综合征患者的代谢异常[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(5): 349-350.
Li XY. More attention should be paid to metabolic disorders in polycystic ovary syndrome[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2010, 26(5): 349-350.
- [5] 项守奎, 朱大龙. 胰岛素抵抗与多囊卵巢综合征[J]. 药品评价, 2010, 7(13): 10-13.
Xiang SK, Zhu DL. Insulin resistance with polycystic ovary syndrome[J]. Drug Evaluation, 2010, 7(13): 10-13.
- [6] Essah PA, Nestler JE, Carmina E. Difference in dyslipidemia between American and Italian women with polycystic ovary syndrome[J]. J Endocrinol Invest, 2008, 31(1): 35-41.
- [7] 林秀峰, 吴日然, 杜静, 等. 游离睾酮指数对诊断多囊卵巢综合征高雄激素血症不孕患者的价值[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2010, 31(3): 391-396.
Lin XF, Wu RR, Du J, et al. Value of free androgen index for diagnosis of hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome[J]. Journal of Sun Yatsen University (Medical Sciences), 2010, 31(3): 391-396.
- [8] Valkenburg O, Steegers-Theunissen RP, Smedts HP, et al. A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic Ovary syndrome a case control study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(2): 470-476.
- [9] 李昱川. 多囊卵巢综合征患者脂代谢紊乱与体重、胰岛素抵抗和雄激素水平的关系[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(3): 354-356.
Li YC. In patients with polycystic ovarian syndrome disorder of lipid metabolism and body weight insulin resistance and androgen levels[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2014, 29(3): 354-356.

收稿日期: 2014-12-16

修回日期: 2015-01-31

(上接2页)螺旋结构, α -螺旋结构可以使蛋白前体有效地转运至线粒体中, 信号肽第9位氨基酸为Ala时线粒体中Mn-SOD的含量明显高于第9位氨基酸为Val时的含量^[7,8]。因此, Mn-SOD 9 Val的基因多态性抗氧化活性要低于Mn-SOD 9 Ala的基因多态性。

本研究中Mn-SOD 9 Val的基因多态性导致酶的结构发生改变, 使能够有效转运进入线粒体的Mn-SOD数量减少, Mn-SOD活性降低, 抗氧化能力减弱, 氧自由基和脂质过氧化物增加, 进而参与冠心病的发病。

参考文献:

- [1] 杨茂平, 叶林秀, 邱红, 等. 锰超氧化物歧化酶9 Ala/Val基因多态性与冠心病的关系[J]. 武汉大学学报(医学版), 2008, 29(6): 775-779.
Yang MP, Ye LX, Qiu H, et al. Association between manganese superoxide dismutase 9 Ala/Val genetic polymorphisms and coronary heart disease[J]. Medical Journal of Wuhan University, 2008, 29(6): 775-779.
- [2] 迟东升, 凌文华, 马静, 等. Mn-SOD 9 Ala/Val基因多态性与冠心病的关系[J]. 中国公共卫生, 2006, 22(9): 1078-1080.
Chi DS, Ling WH, Ma J, et al. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) 9 Ala/Val genetic polymorphisms and coronary artery disease[J]. Chinese Journal of Public Health, 2006, 22(9): 1078-1080.
- [3] Kotur-Stevuljevic J, Memon L, Stefanovic A, et al. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients[J]. Clin Biochem, 2007, 40(3/4): 181-187.
- [4] 肖骅, 雷寒, 覃数, 等. 增强型体外反搏对冠心病患者血清一氧化氮、丙二醛和超氧化物歧化酶的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2008, 33(1): 60-62.
Xiao H, Lei H, Tan S, et al. Effect of enhanced external counterpulsation on serum nitric oxide, malondialdehyde and superoxide dismutase in patients with coronary heart disease[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2008, 33(1): 60-62.
- [5] Mladenka P, Simunek T, Hubl M, et al. The role of reactive oxygen and nitrogen species in cellular iron metabolism[J]. Free Radic Res, 2006, 40(3): 263-272.
- [6] Radi R, Cassina A, Hodara R, et al. Peroxynitrite reactions and formation in mitochondria[J]. Free Radic Biol Med, 2002, 33(11): 1451-1464.
- [7] Levine AJ, Elkhoully E, Diep AT, et al. The MnSOD A16V mitochondrial targeting sequence polymorphism is not associated with increased risk of distal colorectal adenomas: data from a sigmoidoscopy-based case control study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002, 11(10 Pt 1): 1140-1141.
- [8] Yen JH, Chen CJ, Tsai WC, et al. Manganese superoxide dismutase and cytochrome P450 1A1 genes polymorphisms in rheumatoid arthritis in Taiwan[J]. Hum Immunol, 2003, 64(3): 366-373.

收稿日期: 2014-12-31

修回日期: 2015-01-05