

多囊卵巢综合征患者血清镍纹样蛋白水平检测的临床意义 及与实验室指标的相关性研究

曹阳阳¹, 宋秀英¹, 赵莉¹, 樊阳阳²

(1. 西安高新医院妇产科, 西安 710075; 2. 陕西省人民医院产科, 西安 710068)

摘要: 目的 探究多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 患者血清镍纹样蛋白 (meteorin-like protein, Metrnl) 水平检测的临床意义及与实验室指标的相关性。方法 选取2018年4月~2019年9月西安高新医院妇科收治的61例PCOS患者为观察组, 另选取同期58例健康体检女性作为对照组。应用全自动生化分析仪检测两组的总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、超敏C反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、游离睾酮 (free testosterone, FT)、卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 和促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 等水平。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清中 Metrnl 的水平。相关性分析采用 Spearson 相关性检验。比较两组的实验室指标, 正常和肥胖人群中血清 Metrnl 水平, 分析 Metrnl 表达水平与实验室指标的相关性。结果 两组的 FBG, TC, 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 等实验室指标差异均无统计学意义 ($t=0.12, 1.95, 0.87, 0.48$, 均 $P>0.05$), 观察组的 hs-CRP 和 FT 水平高于对照组, 观察组的 Metrnl (98.4 ± 32.2 pg/ml) 显著高于对照组 (65.3 ± 27.7 pg/ml), 差异具有统计学意义 ($t=5.36, 13.20, 5.91$, 均 $P<0.05$)。对照组中正常 ($18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI}<24 \text{ kg/m}^2$) 和肥胖 ($\text{BMI} \geq 24 \text{ kg/m}^2$) 人群血清 Metrnl 水平差异无统计学意义 ($t=3.70, P>0.05$)。观察组中肥胖人群血清 Metrnl 水平显著高于正常人群, 差异具有统计学意义 ($t=11.41, P<0.05$)。Metrnl 表达水平与 hs-CRP, FT 和 BMI 呈正相关关系 ($r=0.507, 0.309$ 和 0.391 , 均 $P=0.000$)。结论 Metrnl 可作为 PCOS 潜在的生物学标记物, 其表达水平与患者的 hs-CRP, FT 和 BMI 呈正相关。

关键词: 多囊卵巢综合征; 镍纹样蛋白; 实验室指标

中图分类号: R711.75; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 02-111-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.02.026

Clinical Significance of Serum Metrnl Protein Level Detection in Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Its Correlation with Laboratory Indexes

CAO Yang-yang¹, SONG Xiu-ying¹, ZHAO Li¹, FAN Yang-yang²

(1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an 710075, China; 2. Department of Obstetrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: Objective To explore the clinical significance of the detection of serum meteorin-like protein (Metrnl) level in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and its correlation with laboratory indicators. **Methods** A total of 61 PCOS patients admitted to the Department of Gynaecology of Xi'an Gaoxin Hospital from April 2018 to September 2019 were selected as the observation group, and 58 healthy women in the same period were selected as the control group. Applying automatic biochemical analyzer test two groups of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), fasting blood glucose (FBG), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), free testosterone (FT), follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH). Using ELISA to detect the levels of serum Metrnl. Spearson correlation test was used for correlation analysis. The laboratory indicators, the serum Metrnl levels in normal and obese people were compared between the two groups, and the correlation between Metrnl expression levels and relevant laboratory indicators was analyzed. **Results** There was no significant difference in FBG, TC, low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) between the two groups ($t=0.12, 1.95, 0.87, 0.48$, all $P>0.05$). The hs-CRP and FT levels in the observation group were higher than those in the control group, the Metrnl 98.4 ± 32.2 pg/ml in the observation group was significantly higher than that in the control group (65.3 ± 27.7 pg/ml), and the difference were

作者简介: 曹阳阳 (1986-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 妇产科疾病的诊疗, E-mail: xiancaoyangyang@163.com。

通讯作者: 宋秀英 (1983-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 妇产科疾病的诊疗, E-mail: gaoxinsongxiuy@163.com。

statistically significant ($t=5.36, 13.20, 5.91$, all $P<0.05$). In the control group, there was no significant difference in serum Metrnl level between normal ($18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI}<24 \text{ kg/m}^2$) and obese ($\text{BMI} \geq 24 \text{ kg/m}^2$) groups ($t=3.70, P>0.05$). In the observation group, the serum Metrnl level of obese people was significantly higher than that of normal people, and the difference was statistically significant ($t=11.41, P<0.05$). Metrnl expression level was positively correlated with hs-CRP, FT and BMI ($r=0.507, 0.309$ and 0.391 , all $P=0.000$). **Conclusion** Metrnl can be used as a potential biological marker of PCOS, and its expression level is positively correlated with patients hs-CRP, FT and BMI.

Keywords: polycystic ovary syndrome; meteorin-like protein; laboratory indicators

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 患者以雄激素过多、卵巢功能障碍和多囊卵巢形态等为主要特征, 其发病率逐年升高^[1-2]。临床上, PCOS 主要以高胰岛素血症、月经不调、多毛症、不孕不育、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 分泌过剩等为特征, 严重影响女性的身体健康和生活质量。目前, PCOS 的病因尚未阐明, 血液中的生物标志物在探究 PCOS 病因方面发挥潜在作用^[3]。镍纹样蛋白 (meteorin-like protein, Metrnl) 是由骨骼肌和白色脂肪组织合成并分泌的细胞因子, 在成人脂肪组织、黏膜组织、神经系统、皮肤等中均有表达, 关于 Metrnl 的生物学功能研究尚不深入。本研究拟检测 PCOS 患者血清中 Metrnl 的水平及其与相关实验室指标的相关性, 旨在为 PCOS 的临床诊疗提供新思路 and 科学参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 4 月 ~ 2019 年 9 月西安高新医院妇科收治的 61 例 PCOS 患者为观察组, 平均年龄为 25.51 ± 4.96 岁, 身体质量指数 (body mass index, BMI) $22.8 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ 。另选取同期 58 例健康体检女性作为对照组, 平均年龄为 24.61 ± 6.65 岁, BMI $21.9 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$ 。本研究经我院伦理委员会审核并批准, 受试者自愿参加且签署知情同意书。收集两组研究对象的总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、游离睾酮 (free testosterone, FT)、卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 和促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 等实验室指标。

纳入标准^[4]: 观察组参照多囊卵巢综合征的诊断标准, 另需满足以下标准中的任意一项即可诊断为 PCOS: ①存在多囊卵巢 ≥ 9 个 (10 mm 以下的窦卵泡); ②血清中睾酮 (testosterone, TTE) 水平 $> 2.5 \text{ nmol}$ 或存在多毛的临床体征。

排除标准: ① 卵巢肿瘤疾病和放化疗史者; ② 并发先天性肾上腺增生、心血管疾病、甲状腺功能异常和库欣综合征等疾病者; ③ 2 个月内有激素类和降脂类药物摄入者。

1.2 仪器与试剂 应用贝克曼公司 AU-5800 全自动生化仪检测受试者的 FBG, TC, TG, 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C), 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C), hs-CRP, FT, FSH 和 LH。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清中 Metrnl 水平, 试剂盒购自上海基尔顿生物有限公司。

1.3 方法 抽取受试者清晨空腹肘部静脉血 5 ml, 3 000 r/min 离心 15 min 后, 取上清液, 置于 -80°C 冰箱中待测。采用全自动生化仪检测 FBG, TC, TG, HDL-C, LDL-C, hs-CRP, FT, FSH 和 LH。采用 ELISA 检测血清中 Metrnl 水平。试验内和试验间变异系数 (coefficient of variation, CV) 均为 5%。

1.4 统计学分析 运用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 计量资料采用 t 检验, 以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。采用 Spearson 相关性检验分析相关性。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组实验室指标的比较 见表 1。两组的 FBG, TC, LDL-C, HDL-C, TG, FSH 和 LH 等实验室指标差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。观察组的 hs-CRP, FT 和 Metrnl 水平均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.2 两组正常和肥胖人群中血清 Metrnl 水平的比较 对照组中正常 ($18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI}<24 \text{ kg/m}^2$) 和肥胖 ($\text{BMI} \geq 24 \text{ kg/m}^2$) 人群血清 Metrnl 水平 ($104.9 \pm 27.8 \text{ pg/ml}$ vs $90.9 \pm 29.1 \text{ pg/ml}$) 差异无统计学意义 ($t=3.70, P>0.05$)。观察组中肥胖人群血清 Metrnl 水平显著高于正常人群 ($57.9 \pm 26.1 \text{ pg/ml}$ vs $73.4 \pm 28.5 \text{ pg/ml}$), 差异具有统计学意义 ($t=11.41, P<0.05$)。

2.3 Metrnl 表达水平与相关实验室指标的相关性 Spearson 相关性分析结果显示 Metrnl 表达水平与 hs-CRP, FT 和 BMI 呈正相关关系 ($r=0.507, 0.309$ 和 0.391 , 均 $P=0.000$)。Metrnl 表达水平与 FBG, TC, LDL-C, HDL-C, TG, FSH 和 LH 无显著相关性 (均 $P>0.05$)。

3 讨论

PCOS 是常见的内分泌代谢紊乱性疾病, 影响

全球约5%~20%育龄女性的身体和心理健康^[5]。PCOS患者的主要特征是排卵异常、代谢紊乱、肥胖甚至超重、心血管疾病的发病风险增加等,此外通常还伴有全身低度慢性炎症^[6]。Metnrl是一种通过调控褐色脂肪生成从而在调节能量平衡方面发挥重要作用的细胞因子,目前Metnrl的生物学功能研究主要集中在神经营养和影响巨噬细胞活

化方面^[7],有关Metnrl与PCOS疾病的关联未见报道。本研究表明PCOS患者血清中Metnrl水平高于健康体检女性。由于PCOS疾病并发肥胖、心血管疾病、糖尿病等均与炎症紧密相关,hs-CRP是临床上较为常用的炎症指标之一,由肝脏细胞合成。本研究表明PCOS患者血清中hs-CRP水平高于健康体检女性。

表1 两组实验室指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组 (n=61)	对照组 (n=58)	t值	P值
FBG (mg/dl)	85.4 ± 9.4	85.2 ± 8.7	0.12	0.90
TC (mg/dl)	183.2 ± 32.0	172.5 ± 27.5	1.95	0.05
LDL-C (mg/dl)	105.3 ± 22.3	101.2 ± 28.9	0.87	0.39
HDL-C (mg/dl)	43.4 ± 10.9	42.5 ± 9.5	0.48	0.63
TG (mg/dl)	123.9 ± 35.9	118.6 ± 31.8	0.85	0.40
hs-CRP (mg/L)	2.3 ± 0.7	1.7 ± 0.5	5.36	<0.001
FSH (mIU/ml)	7.0 ± 2.0	6.5 ± 1.9	1.40	0.17
LH (mIU/ml)	9.2 ± 5.0	8.6 ± 2.5	0.82	0.41
FT (nmol/L)	3.2 ± 0.9	1.5 ± 0.4	13.20	<0.001
Metnrl (pg/ml)	98.4 ± 32.2	65.3 ± 27.7	5.91	<0.001

PCOS发病的主要因素中包括有以游离形式存在的FT^[8-9],FT是反映患者高雄激素血症的重要指标之一^[10-13],本研究结果显示PCOS患者血清中FT水平高于健康女性。探究血清中Metnrl水平与BMI关联性结果表明,PCOS并发肥胖(BMI ≥ 24kg/m²)患者血清Metnrl水平高于正常(18.5kg/m² ≤ BMI < 24kg/m²)PCOS患者。Spearson相关性检验进一步证实了Metnrl表达水平与hs-CRP,FT和BMI呈正相关关系,而与FBG,TC,LDL-C,HDL-C,TG,FSH和LH无显著相关性。综上所述,Metnrl可作为PCOS潜在的生物学标记物,其表达水平与患者的hs-CRP,FT和BMI呈正相关。

参考文献:

- [1] OMBELET W. The walking egg project: Universal access to infertility care - from dream to reality[J]. Facts, Views & Vision in Obgyn, 2013, 5(2): 161-175.
- [2] LI Jian, WU Q, WU Xiaoke, et al. Effect of exposure to second-hand smoke from husbands on biochemical hyperandrogenism, metabolic syndrome and conception rates in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction[J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2018, 33(4): 617-625.
- [3] 乔杰, 齐新宇, 徐雅兰, 等. 关注影响女性健康的重要生殖内分泌疾病多囊卵巢综合征[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(1):1-9.
QIAO Jie, QI Xinyu, XU Yalan, et al. Attention to polycystic ovary syndrome, an important reproductive endocrine disease affecting women's health [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2020, 36(1):1-9.

- [4] 魏代敏, 张真真, 王泽, 等. 高雄激素对多囊卵巢综合征患者辅助生殖治疗妊娠后产科并发症的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1):18-22.
WEI Daimin, ZHANG Zhenzhen, WANG Ze, et al. Effect of hyperandrogenism on obstetric complications of singleton pregnancy from in vitro fertilization in women with polycystic ovary syndrome[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018, 53(1):18-22.
- [5] 张美微, 侯丽辉, 马建, 等. 1 068例多囊卵巢综合征患者不同亚型临床及代谢特征的差异性研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7):3021-3025.
ZHANG Meiwei, HOU Lihui, MA Jian, et al. Difference study on characteristics of different subtypes in clinic and metabolic of 1 068 PCOS patients[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2019, 34(7):3021-3025.
- [6] DELITALA A P, CAPOBIANCO G, DELITALA G, et al. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome[J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2017, 296(3): 405-419.
- [7] USHACH I, BURKHARDT A M, MARTINEZ C, et al. Meteorin-like is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages[J]. Clinical Immunology (Orlando, Fla.), 2015, 156(2): 119-127.
- [8] 杜静, 李嘉丽, 晏耀明, 等. 多囊卵巢综合征患者血清AMH,LH和FSH水平检测及临床应用研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5):68-71.
DU Jing, LI Jiali, YAN Yaoming, et al. Detection and clinical application of serum AMH,FSH and LH in patients with polycystic ovarian syndrome [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5):68-71.

(下转第125页)