

多囊卵巢综合征患者血清 IL-36 α , CTRP6 水平表达与临床诊断价值研究

古丽胡马尔·艾尼瓦尔, 吐比克孜·依比力, 苏比努尔·买买提, 尼比热·阿布都瓦依提, 易金玲
(新疆医科大学第五附属医院妇科, 乌鲁木齐 830011)

摘要: 目的 研究多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 患者血清白细胞介素-36 α (interleukin-36 α , IL-36 α)、C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白6 (C1q/tumor necrosis factor-related protein 6, CTRP6) 水平表达及临床诊断价值研究。方法 选取2019年4月~2022年4月新疆医科大学第五附属医院就诊的98例PCOS患者(PCOS组), 以70例同期体检的健康女性为对照(对照组)。酶联免疫吸附实验(ELISA)检测两组血清IL-36 α , CTRP6表达。Pearson相关分析血清IL-36 α , CTRP6水平与临床指标的相关性。多因素Logistic回归分析影响PCOS发生的因素。受试者工作特征(ROC)曲线评价血清IL-36 α , CTRP6及联合检测对PCOS的诊断效能。结果 PCOS组血清CTRP6 ($18.25 \pm 3.67 \mu\text{g/L}$)、空腹血糖 ($5.71 \pm 0.49 \text{mmol/L}$)、空腹胰岛素 ($18.96 \pm 2.68 \text{mIU/L}$)、稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) (4.72 ± 0.46)、黄体生成素 ($6.17 \pm 1.44 \text{IU/L}$)、睾酮 ($1.32 \pm 0.42 \text{nmol/L}$)、卵巢数目 (17.86 ± 5.20 个) 和卵巢体积 ($9.29 \pm 2.14 \text{cm}^3$) 高于对照组 ($5.14 \pm 1.28 \mu\text{g/L}$, $4.76 \pm 0.54 \text{mmol/L}$, $8.63 \pm 1.65 \text{mIU/L}$, 1.83 ± 0.33 , $4.92 \pm 1.39 \text{IU/L}$, $0.86 \pm 0.28 \text{nmol/L}$, 6.76 ± 1.94 个, $5.26 \pm 1.31 \text{cm}^3$), 而血清IL-36 α ($0.67 \pm 0.13 \text{ng/L}$)、卵泡刺激素 ($4.27 \pm 1.33 \text{IU/L}$) 低于对照组 ($2.11 \pm 0.38 \text{ng/L}$, $5.42 \pm 1.67 \text{IU/L}$), 差异具有统计学意义 ($t/\chi^2=4.962 \sim 44.934$, 均 $P < 0.05$)。1型、2型、3型和4型PCOS患者血清IL-36 α ($0.87 \pm 0.15 \text{ng/L}$, $0.70 \pm 0.12 \text{ng/L}$, $0.51 \pm 0.11 \text{ng/L}$, $0.42 \pm 0.10 \text{ng/L}$) 水平依次降低, 而CTRP6 ($14.07 \pm 3.35 \mu\text{g/L}$, $17.66 \pm 3.97 \mu\text{g/L}$, $21.16 \pm 3.67 \mu\text{g/L}$, $24.08 \pm 3.53 \mu\text{g/L}$) 水平依次升高, 差异具有统计学意义 ($F=61.281, 33.854$, 均 $P < 0.05$)。血清IL-36 α 与卵巢数目、卵巢体积、空腹胰岛素、HOMA-IR呈负相关 ($r=-0.661, -0.621, -0.554, -0.671$, 均 $P < 0.05$)。血清CTRP6与卵巢数目、卵巢体积、空腹胰岛素、HOMA-IR呈正相关 ($r=0.625, 0.631, 0.537, 0.738$, 均 $P < 0.05$)。CTRP6 (OR=1.327, 95%CI: 1.104 ~ 1.596) 是影响PCOS发生的独立危险因素, IL-36 α (OR=0.707, 95%CI: 0.547 ~ 0.914) 是保护因素。血清IL-36 α , CTRP6联合检测诊断PCOS的曲线下面积 (95%CI) 为0.933 (0.872 ~ 0.969), 大于单一指标检测的0.870 (0.821 ~ 0.926) 和0.898 (0.854 ~ 0.940), 差异具有统计学意义 ($Z=4.258, 4.119$, 均 $P < 0.05$)。结论 PCOS患者血清IL-36 α 降低, CTRP6水平升高, 与PCOS病情程度有关, 两者联合检测对PCOS具有较高的诊断价值。

关键词: 多囊卵巢综合征; 白细胞介素-36 α ; C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白6

中图分类号: R711.75; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 06-119-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.06.020

Study on the Expression of Serum IL-36 α and CTRP6 in Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Their Clinical Diagnostic Value

GULIHUMAER Ainiwaer, TUBIKEIZ ribili, SUBINUER Maimaiti, NIBIRE Abuduwayiti, YI Jinling (Department of Gynaecology, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

Abstract: Objective To study the serum expression of interleukin-36 α (IL-36 α), C1q/tumor necrosis factor-related protein 6 (CTRP6) levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and their diagnostic value. **Methods** A total of 98 PCOS patients diagnosed and treated in the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from April 2019 to April 2022 were taken as the PCOS group, and 70 healthy women were taken as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was applied to detect serum IL-36 α and CTRP6 level expression. The correlation between the expression of serum IL-36 α , CTRP6 levels and clinical indicators was analyzed by Pearson correlation analysis. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze factors affecting the occurrence of PCOS. Receiver operating characteristic curve was used to evaluate the diagnostic efficacy of serum IL-36 α , CTRP6 and combination in PCOS. **Results** Serum CTRP6 ($18.25 \pm 3.67 \mu\text{g/L}$),

基金项目: 新疆维吾尔自治区科技支疆计划项目 (2020E02129)。

作者简介: 古丽胡马尔·艾尼瓦尔 (1995-), 女, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 早发性卵巢功能不全、多囊卵巢综合征, E-mail: Humar331@163.com。

通讯作者: 易金玲 (1976-), 女, 博士, 主任医师, 研究方向: 早发性卵巢功能不全、多囊卵巢综合征, E-mail: 1441269692@qq.com。

FPG(5.71 ± 0.49 nmol/L), FINS(18.96 ± 2.68 mIU/L), HOMA-IR(4.72 ± 0.46), LH(6.17 ± 1.44 IU/L), T(1.32 ± 0.42 nmol/L), ovarian number(17.86 ± 5.20) and ovarian volume(9.29 ± 2.14 cm³) in the PCOS group were higher, while serum IL-36 α (0.67 ± 0.13 ng/L) and FSH(4.27 ± 1.33 IU/L) were lower compared with those in the control group(5.14 ± 1.28 μ g/L, 4.76 ± 0.54 mmol/L, 8.63 ± 1.65 mIU/L, 1.83 ± 0.33 , 4.92 ± 1.39 IU/L, 0.86 ± 0.28 nmol/L, 6.76 ± 1.94 个, 5.26 ± 1.31 cm³, 2.11 ± 0.38 ng/L, 5.42 ± 1.67 IU/L), with significant differences ($t/\chi^2=4.962 \sim 44.934$, all $P<0.05$). Serum IL-36 α (0.87 ± 0.15 ng/L, 0.70 ± 0.12 ng/L, 0.51 ± 0.11 ng/L, 0.42 ± 0.10 ng/L) levels in patients with type 1, type 2, type 3, and type 4 PCOS were decreased sequentially, while CTRP6 (14.07 ± 3.35 μ g/L, 17.66 ± 3.97 μ g/L, 21.16 ± 3.67 μ g/L, 24.08 ± 3.53 μ g/L) were increased sequentially, with significant differences ($F=61.281, 33.854$, all $P<0.05$). There was a negative correlation between serum IL-36 α and ovarian number, ovarian volume, FINS and HOMA-IR ($r=-0.661, -0.621, -0.554, -0.671$, all $P<0.05$). Serum CTRP6 was positively correlated with ovarian number, ovarian volume, FINS and HOMA-IR ($r=0.625, 0.631, 0.537, 0.738$, all $P<0.05$). CTRP6 (OR=1.327, 95%CI:1.104 ~ 1.596) was an independent risk factor affecting the occurrence of PCOS, while IL-36 α (OR=0.707, 95%CI: 0.547 ~ 0.914) was a protective factor. The area under the curve (95% CI) of combination of IL-36 α and CTRP6 for the diagnosis of PCOS was 0.933 (0.872~0.969), which was greater than that of IL-36 α , CTRP6 alone [0.870 (0.821~0.926), 0.898 (0.854~0.940)], with significant differences ($Z=4.258, 4.119$, all $P<0.05$).

Conclusion The decrease of serum IL-36 α and the increase of CTRP6 in PCOS patients are related to the severity of PCOS, and the combined detection of the two may have high diagnostic value for PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome; interleukin-36 α ; C1q/tumor necrosis factor-related protein 6

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 患者主要以雄激素升高、排卵障碍及卵巢多囊样改变为临床特征, 是导致无排卵性不孕的主要原因。白细胞介素-36 α (interleukin-36 α , IL-36 α) 是一种细胞因子, 参与激活核因子 κ B 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路, 在银屑病、系统性红斑狼疮等免疫系统疾病中发挥重要的调节作用^[2,3]。研究发现, IL-36 α 能调节肠道微生物菌群的构成及肠黏膜黏液分泌, 在肥胖和代谢性疾病中发挥保护作用^[4]。C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 6(C1q and tumor necrosis factor-related protein 6, CTRP6) 是脂联素旁系同源蛋白家族成员, 能够正向调节 IL-1 β 等促炎因子的分泌产生, 广泛参与炎症、免疫及肿瘤等多种生物学过程^[5-6]。研究发现, CTRP6 在 2 型糖尿病、高血脂等代谢性疾病中异常表达, 可能是新的 PCOS 血清标志物^[7]。目前 PCOS 中 IL-36 α , CTRP6 表达及临床意义尚不清楚。本研究通过研究 PCOS 患者血清 IL-36 α 和 CTRP6 水平, 分析两者与 PCOS 病情程度的关系及临床诊断价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 4 月 ~ 2022 年 4 月新疆医科大学第五附属医院诊治的 98 例 PCOS 患者作为 PCOS 组。纳入标准: ① PCOS 诊断符合中国医师协会内分泌代谢科医师分会 2018 年制定的《多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识》标准^[8]; ②临床和实验室检查等资料完整; ③患者同意参加本研究并签字。排除标准: ①患有高泌乳素血症、卵巢功能早衰及垂体下丘脑等疾病导致的排卵功能障碍; ②并发 Cushing 综合征、肾上腺皮质增生等内分泌系统疾病; ③并发严重的肝肾功能障碍; ④近

3 月有激素类药物、胰岛素等药物治疗病史。PCOS 组年龄 18 ~ 35 (26.84 ± 3.50) 岁; 体质量指数 (body mass index, BMI) 平均 23.91 ± 1.98 kg/m²。选取同期体检的非妊娠哺乳期健康女性 70 例为对照组, 年龄 18 ~ 36 岁 (27.36 ± 3.42) 岁; BMI 平均 22.37 ± 1.75 kg/m²。两组年龄、BMI 比较, 差异无统计学意义 ($t=0.958, 1.828$, 均 $P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核通过 (批准文号: M2023-0064)。

1.2 仪器与试剂 IL-36 α 检测试剂盒 (深圳中烁生物科技有限公司, 货号 ZS13929S); CTRP6 检测试剂盒 (上海恒远生物有限公司, 货号 HY14152); 酶标仪 (美国 Biotek 公司, 型号 imark1100); 经阴道或直肠超声 (日本 Toshiba Sonolayer SSA-220A 型)。

1.3 方法

1.3.1 观察指标: 收集实验室检查指标, 包括卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、睾酮 (T)、空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS)、稳态模型胰岛素抵抗指数 (Homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) 及低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)。记录经阴道或经直肠超声检查结果, 包括卵泡数目和卵巢体积。

1.3.2 IL-36 α , CTRP6 表达检测: 对照组于月经来潮第 2 ~ 4 天, PCOS 组患者自发性出血或第 1 次检查时, 留取清晨空腹静脉血 5ml, 4 $^{\circ}$ C 条件下 4 000r/min 离心 10min, 取上层血清检测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 IL-36 α 和 CTRP6 水平, 具体步骤按照常规操作进行。

1.3.3 PCOS 临床分型及分组：参考《2018 年 PCOS 评估与管理国际循证指南》标准^[9]，PCOS 组患者分为：1 型组 ($n=34$) 为具有高雄激素的临床表现和/或高雄激素血症，超声提示卵巢多囊状态；2 型组 ($n=26$) 为月经不规则（排卵障碍），超声提示卵巢多囊状态；3 型组 ($n=22$) 为高雄激素的临床表现和/或高雄激素血症，月经不规则；4 型组 ($n=16$) 为具有高雄激素的临床表现和/或高雄激素血症，月经不规则，超声提示卵巢多囊状态。

1.4 统计学分析 采用 SPSS25.0 软件分析本研究数据。经正态性检验符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，三组间比较采用 F 检验，两两比较采用 LSD- t 检验。采用 Pearson 相关分析血清 IL-36 α ，CTRP6 与各指标间的相关性。多因素 Logistic 回归分析 PCOS 发生的影响因素。受试者工作特征（ROC）曲线分析血清 IL-36 α ，CTRP6 对 PCOS 的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PCOS 组与对照组临床指标和血清 IL-36 α ，CTRP6 水平比较 见表 1。PCOS 组 FPG、FINS，HOMA-IR，LH，T，卵巢数目、卵巢体积和 CTRP6 均高于对照组，而 FSH，IL-36 α 低于对照组，差异具有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。

2.2 不同 PCOS 分型患者 IL-36 α ，CTRP6 比

较 见表 2。1 型、2 型、3 型和 4 型 PCOS 患者血清 IL-36 α 水平依次降低，而 CTRP6 水平依次升高，差异具有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。

2.3 血清 IL-36 α ，CTRP6 水平与 PCOS 患者临床指标的相关性 见表 3。血清 IL-36 α 与卵巢数目、卵巢体积、FINS、HOMA-IR 呈负相关（均 $P<0.05$ ）。血清 CTRP6 与卵巢数目、卵巢体积、FINS，HOMA-IR 呈正相关（均 $P<0.05$ ）。

表 1 PCOS 组与对照组临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	对照组 ($n=70$)	PCOS 组 ($n=98$)	t/χ^2	P
TG (mmol/L)	1.21 \pm 0.32	1.31 \pm 0.41	1.703	0.090
TC (mmol/L)	3.88 \pm 0.86	4.12 \pm 0.90	1.736	0.084
HDL-C (mmol/L)	1.30 \pm 0.22	1.23 \pm 0.24	1.929	0.055
LDL-C (mmol/L)	2.31 \pm 0.78	2.54 \pm 0.82	1.829	0.069
FBG (mmol/L)	4.76 \pm 0.54	5.71 \pm 0.49	11.871	<0.001
FINS (mIU/L)	8.63 \pm 1.65	18.96 \pm 2.68	28.596	<0.001
HOMA-IR	1.83 \pm 0.33	4.72 \pm 0.46	44.934	<0.001
FSH (IU/L)	5.42 \pm 1.67	4.27 \pm 1.33	4.962	<0.001
LH (IU/L)	4.92 \pm 1.39	6.17 \pm 1.44	5.627	<0.001
T (nmol/L)	0.86 \pm 0.28	1.32 \pm 0.42	7.981	<0.001
卵巢数目 (个)	6.76 \pm 1.94	17.86 \pm 5.20	17.021	<0.001
卵巢体积 (cm ³)	5.26 \pm 1.31	9.29 \pm 2.14	13.988	<0.001
IL-36 α (ng/L)	2.11 \pm 0.38	0.67 \pm 0.13	34.805	<0.001
CTRP6 (μ g/L)	5.14 \pm 1.28	18.25 \pm 3.67	28.648	<0.001

表 2 不同分型 PCOS 组患者血清 IL-36 α ，CTRP6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	1 型 ($n=34$)	2 型 ($n=26$)	3 型 ($n=22$)	4 型 ($n=16$)	F	P
IL-36 α (ng/L)	0.87 \pm 0.15	0.70 \pm 0.12 ^a	0.51 \pm 0.11 ^{ab}	0.42 \pm 0.10 ^{abc}	61.281	<0.001
CTRP6 (μ g/L)	14.07 \pm 3.35	17.66 \pm 3.97 ^a	21.16 \pm 3.67 ^{ab}	24.08 \pm 3.53 ^{abc}	33.854	<0.001

注: ^a 与 1 型比较, $t=7.289, 14.697, 16.581; 5.378, 10.114, 12.089$, 均 $P < 0.05$; ^b 与 2 型比较, $t=7.327, 9.844; 4.716, 7.886$, 均 $P < 0.05$; ^c 与 3 型比较, $t=3.060, 3.469$, 均 $P < 0.05$ 。

表 3 血清 IL-36 α ，CTRP6 水平与 PCOS 患者临床指标的相关性

项目	IL-36 α		CTRP6	
	r	P	r	P
FSH	0.238	0.478	-0.261	0.441
LH	-0.123	0.449	0.258	0.108
FBG	-0.176	0.277	0.138	0.720
FINS	-0.554	<0.001	0.537	<0.001
HOMA-IR	-0.671	<0.001	0.738	<0.001
T	-0.131	0.393	0.201	0.213
卵巢数目	-0.661	<0.001	0.625	<0.001
卵巢体积	-0.621	<0.001	0.631	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 PCOS 发生的影响因素 见表 4。以是否发生 PCOS 为因变量（1= 是，0= 否），以 CTRP6，IL-36 α 为自变量，FBG，FINS，HOMA-IR，LH，T，卵巢数目、卵巢体积，FSH 为协变量，多因素 Logistic 回归分析结果，

CTRP6 是影响 PCOS 发生的独立危险因素，IL-36 α 是保护因素。

表 4 影响 PCOS 发生的多因素 Logistic 回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
CTRP6	原值录入	0.183	0.064	9.063	0.001	1.327	1.104 ~ 1.596
IL-36 α	原值录入	-0.347	0.131	7.016	0.001	0.707	0.547 ~ 0.914

2.5 血清 IL-36 α ，CTRP6 对 PCOS 的诊断价值 见表 5。血清 IL-36 α ，CTRP6 联合检测对 PCOS 诊断的曲线下面积大于单一指标检测，差异具有统计学意义（ $Z=4.258, 4.119$ ，均 $P=0.001$ ）。

表 5 血清 IL-36 α ，CTRP6 及联合检测对 PCOS 的诊断价值

项目	曲线下面积 (95%CI)	约登指数	截断值	敏感度	特异度
IL-36 α	0.870(0.821 ~ 0.926)	0.666	1.07 ng/L	0.801	0.865
CTRP6	0.898(0.854 ~ 0.940)	0.713	17.25 μ g/L	0.812	0.901
联合检测	0.933(0.872 ~ 0.969)	0.743	-	0.913	0.830

3 讨论

PCOS 是生育期女性常见的内分泌紊乱的妇科综合征, 临床表现为稀发排卵或无排卵、高雄激素血症及卵巢多囊样改变, 可导致育龄期女性不孕不育及糖尿病、恶性肿瘤等远期并发症, 严重影响女性身心健康。PCOS 的发病与遗传因素、内分泌因素、子宫内因素及营养失衡等多种因素有关。鉴于 PCOS 病因和疾病机制复杂, 其临床诊断标准也不一致, 如排卵障碍尚无客观指标进行评估、血清雄激素水平的检测标准不统一及超声检测过程中卵巢多囊样改变的判断标准不统一等^[10]。因此, 寻找能够快速便捷的诊断 PCOS 并且评估病情程度的血清标志物, 是临床亟待解决的主要课题之一。

目前研究认为, PCOS 患者存在慢性低度炎症状态, 机体促炎细胞因子 IL-1 等表达失衡会干扰性激素对优势卵泡发育平衡调节的生理过程^[11]。IL-36 α 是 IL-1 家族重要成员, 能够结合细胞表面相应受体, 参与胰岛素抵抗的形成^[12]。本研究发现, PCOS 患者血清 IL-36 α 水平降低, 与 EROGLU 等^[13]报道结果一致, 但该研究纳入的 PCOS 患者群体均为肥胖人群, 肥胖对 PCOS 患者血清 IL-36 α 水平可能存在一定的影响。研究表明, PCOS 患者胰岛素抵抗引起机体糖脂代谢紊乱、胰岛素水平升高、抑制脂肪组织及基质血管细胞中 IL-36 α 的表达, 引起血清 IL-36 α 水平降低^[3-4]。此外, IL-36 α 的降低促进 PCOS 患者糖脂代谢紊乱, 导致 PCOS 疾病的发生。研究表明, 肥胖及代谢综合征患者脂肪组织分泌产生 IL-36 α 的降低能抑制肠道中微生物菌群中嗜黏蛋白阿克曼菌的增殖, 降低脂肪酶的作用, 机体产生高水平的游离脂肪酸, 促进肥胖及代谢综合征的疾病进展^[4]。另外, IL-36 α 的降低促进 PCOS 患者胰岛素抵抗的形成, 引起循环胰岛素水平升高, 胰岛素直接结合卵泡膜细胞上的胰岛素受体, 抑制卵泡的发育成熟及激素的合成, 导致无排卵的发生, 而在饮食诱导的肥胖小鼠模型中敲除 IL-36 α 基因后, 实验动物体重增加减少, 高血糖和胰岛素抵抗明显减轻, 卵巢排卵功能得到改善^[4]。本研究中, 血清 IL-36 α 水平与 PCOS 分型、卵泡体积及卵泡数目有关, 提示血清 IL-36 α 水平能够反映 PCOS 患者的病情程度。其原因可能是 IL-36 α 的降低能够加重 PCOS 患者机体的糖代谢和激素分泌异常, 加重 PCOS 患者病情程度。研究表明, IL-36 α 能够抑制过氧化物酶体增殖物激活的受体 γ , 抑制脂肪细胞的分化及胰岛素抵抗, 机体代偿性升高的过量胰岛素与垂体的胰岛素受体结合释放黄体生成素, 促进卵巢和肾上腺雄激素的过量分泌^[14]。此外, IL-36 α 的水平降低能够诱导脂

肪 IL-8, IL-6 的产生, 降低胰岛素的敏感度, 促进脂肪分解, 加重机体代谢炎症反应^[11]。本研究中, IL-36 α 是影响 PCOS 发生的独立保护因素。有学者在动物实验中发现, 利用 IL-36 α 的受体激动剂对饮食诱导的肥胖大鼠进行治疗, 发现动物胰岛素抵抗减少、代谢综合征发生率明显减少^[4]。因此, IL-36 α 可能是新的 PCOS 的生物标志物, 值得临床关注。

CTRP6 是一种具有 240 个氨基酸的分泌型糖蛋白, 广泛表达于心脏、脂肪组织及子宫等组织中, 参与机体炎症、免疫及肿瘤等生物学过程的调节^[7]。研究表明, CTRP6 促进胰岛素抵抗及 1 型糖尿病的发生, 增加 PCOS 疾病发生风险^[15]。本研究中, PCOS 组患者血清 CTRP6 水平升高, 这与 SADEGHI 等^[15]学者在 PCOS 不孕症患者报道的血清 CTRP6 升高的结果一致。表明 CTRP6 参与 PCOS 的疾病发生。分析其原因, PCOS 患者机体脂肪组织处于慢性炎症状态, 脂肪细胞分解增加, 引起脂肪组织 CTRP6 表达上调^[5]。本研究中, 血清 CTRP6 的表达与 PCOS 患者病情程度有关。分析其原因, CTRP6 的表达升高促进炎症级联反应, 加重 PCOS 疾病进展。研究发现, 重组 CTRP6 蛋白能够促进 LY6C 高表达的单核细胞中肿瘤坏死因子- α 和单核细胞趋化蛋白-1 的表达, 促进脂肪组织的促炎级联反应和代谢功能障碍^[5]。另外, CTRP6 不仅能抑制脂肪细胞中胰岛素刺激引起的 AKT 磷酸化, 减少葡萄糖的摄取及外周组织代谢, 增加胰岛素分泌, 导致胰岛素抵抗的发生, 还能够抑制人哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和甾醇调节元件结合蛋白的表达, 抑制胰岛素刺激的脂肪生成, 导致机体脂质代谢功能障碍^[16]。本研究中, 血清 CTRP6 的升高增加 PCOS 发生风险。研究表明, CTRP6 能够通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 信号通路促进人卵巢颗粒细胞系 KGN 细胞的凋亡, 抑制增殖, 导致 PCOS 的发生^[17-18]。另外, CTRP6 能够抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 信号通路, 下调葡萄糖转运蛋白 4 和胰岛素受体底物 1 的表达, 导致 PCOS 动物胰岛素抵抗的发生, 而胰岛素抵抗能够抑制 FSH 的分泌及激素结合球蛋白的合成, 提高机体游离睾酮水平, 抑制卵巢中卵泡的发育、成熟, 导致卵巢出现持续性无排卵的状况, 促进 PCOS 疾病的进展^[19]。本研究中, 血清 IL-36 α , CTRP6 联合诊断 PCOS 的敏感度和特异度分别为 0.913, 0.830, 表明联合检测在诊断 PCOS 中具有更高的诊断价值。临床医生可根据血清 IL-36 α , CTRP6 水平对 PCOS 的发生风险及病情进行评估, 同时予以积极治疗, 以改善 PCOS 患者的预后, 提高患者生

活质量。

综上所述, PCOS患者血清IL-36 α 水平降低, CTRP6水平升高, 两者表达水平与PCOS病情程度有关, 参与PCOS疾病的发生发展过程。血清IL-36 α , CTRP6联合检测对PCOS诊断具有重要价值, 有助于辅助临床医生对PCOS的发生风险进行评估。但本研究也存在不足, 本研究样本量有限, 所选研究对象可能存在一定的偏倚, 有待今后扩大样本含量进行深入研究。

参考文献:

- [1] SADEGHI H M, ADELI I, CALINA D, et al. Polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(2): 583.
- [2] ELIAS M, ZHAO Shuai, LE H T, et al. IL-36 in chronic inflammation and fibrosis - bridging the gap?[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2021, 131(2): e144336.
- [3] CONTI P, PREGLIASCO F E, BELLOMO R G, et al. Mast cell cytokines IL-1, IL-33, and IL-36 mediate skin inflammation in psoriasis: a novel therapeutic approach with the anti-inflammatory cytokines IL-37, IL-38, and IL-1Ra[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(15): 8076.
- [4] GIANNOUDAKI E, HERNANDEZ-SANTANA Y E, MULFAUL K, et al. Interleukin-36 cytokines alter the intestinal microbiome and can protect against obesity and metabolic dysfunction[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 4003.
- [5] LAHAV R, HAIM Y, BHANDARKAR N S, et al. CTRP6 rapidly responds to acute nutritional changes, regulating adipose tissue expansion and inflammation in mice[J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2021, 321(5): E702-E713.
- [6] HU Bo, QIAN Xiaolan, QIAN Ping, et al. Advances in the functions of CTRP6 in the development and progression of the malignancy[J]. *Frontiers in Genetics*, 2022, 13: 985077.
- [7] XIE Yuhong, XIAO Yi, HUANG Qiong, et al. Role of the CTRP6/AMPK pathway in kidney fibrosis through the promotion of fatty acid oxidation[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2021, 892: 173755.
- [8] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(1): 1-7.
Chinese Endocrinologist Association, Chinese Medical Doctor Association. Endocrinologist consensus on the management of polycystic ovary syndrome[J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2018, 34(1): 1-7.
- [9] TEEDE H J, MISSO M L, COSTELLO M F, et al. Erratum. recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. *Human Reproduction*, 2019, 34(2): 388.
- [10] 朱琳, 林延润, 杨发达, 等. PCOS患者胰岛素释放试验峰值后移与胰岛素分泌总量及敏感性的特征分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(5): 154-158.
ZHU Lin, LIN Yanrun, YANG Fada, et al. Analysis of the relationship between the peak shift of insulin release test and total insulin secretion and sensitivity in patients with PCOS[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(5): 154-158.
- [11] POPOVIC M, SARTORIUS G, CHRIST-CRAIN M. Chronic low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome: is there a (patho)-physiological role for interleukin-1?[J]. *Seminars in Immunopathology*, 2019, 41(4): 447-459.
- [12] BARBIER L, FERHAT M, SALAMÉ E, et al. Interleukin-1 family cytokines: keystones in liver inflammatory diseases[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 2014.
- [13] EROGLU S, CAKMAKLI GULLARI E K. Decreased serum profile of the interleukin-36 α in polycystic ovary syndrome[J]. *Taiwanese Journal of Obstetrics Gynecology*, 2021, 60(6): 1018-1022.
- [14] FRUHBECK G, GOMEZ A J, RAMIREZ B, et al. Increased levels of interleukin-36 in obesity and type 2 diabetes fuel adipose tissue inflammation by inducing its own expression and release by adipocytes and macrophages[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13(5): 8321-8335.
- [15] SADEGHI A, FADAEI R, MORADI N, et al. Circulating levels of C1q/TNF- α -related protein 6 (CTRP6) in polycystic ovary syndrome[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(7): 1449-1459.
- [16] LEI Xia, SELDIN M M, LITTLE H C, et al. C1q/TNF-related protein 6 (CTRP6) links obesity to adipose tissue inflammation and insulin resistance[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2017, 292(36): 14836-14850.
- [17] GAO Yue, CHEN Jiao, JI Rui, et al. USP25 regulates the proliferation and apoptosis of ovarian granulosa cells in polycystic ovary syndrome by modulating the PI3K/AKT pathway via deubiquitinating PTEN[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 779718.
- [18] DONG Xunzhong, HU Hejie, FANG Zhengdong, et al. CTRP6 inhibits PDGF-BB-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 103: 844-850.
- [19] SHIN J, TOYODA S, NISHITANI S, et al. SARS-CoV-2 infection impairs the insulin/IGF signaling pathway in the lung, liver, adipose tissue, and pancreatic cells via IRF1[J]. *Metabolism*, 2022, 133: 155236.

收稿日期: 2023-11-25

修回日期: 2024-02-01