DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.06.014
文章编号: 1005-8982(2016)06-0064-05

临床论著

肥胖抑制素及和肽素预警多囊卵巢综合征患者心血管病变的初步研究*

徐荣[1],赵红霞[1],张虹[2],蔡友治[3]
(1. 天津医科大学第四中心临床学院 妇产科,天津 300140;2.天津市中心妇产科医院 妇瘤科,天津 300199;3.浙江省第一人民医院 骨科,浙江 杭州 310003)

摘要:目的 研究肥胖抑制素与和肽素在肥胖型与非肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)患者和健康女性体内的表达差异,分析两者与 PCOS 患者并发心血管疾病危险因素指标的相关性。**方法** 研究对象分为肥胖组、非肥胖组和对照组,用生化分析仪分析各项生化指标,化学发光法检测 C 反应蛋白(CRP)含量,空腹胰岛素水平采用激素自动分析仪进行检测,酶联免疫法检测和肽素、肥胖抑制素和睾酮。超声检测研究对象的颈动脉内-中膜厚度(CIMT)。多毛症通过 Ferriman-Gallwey 评分标准诊断,测量每个研究对象的腰臀比(WHR)和体重指数(BMI)。SPSS 11.5 分析和肽素、肥胖抑制素和其他各项指标之间的关系。**结果** 收缩压、舒张压和 CRP 在非肥胖组均高于对照组($P<0.05$),肥胖组均高于非肥胖组($P<0.05$)。F-G 评分分值和总睾酮量在非肥胖组中高于对照组($P<0.05$)。而肥胖组显著高于非肥胖组($P<0.05$)。肥胖抑制素在非肥胖组明显低于对照组,肥胖组低于非肥胖组($P<0.05$)。和肽素在肥胖组显著高于非肥胖组($P=0.002$)。通过相关性分析显示肥胖抑制素与心血管危险因素呈负相关。和肽素与心血管危险因素之间呈正相关。**结论** 肥胖抑制素在 PCOS 患者中低表达,和肽素在 PCOS 患者中高表达,在肥胖患者中这种趋势尤为明显。肥胖抑制素与心血管危险因素呈负相关,和肽素与心血管危险因素呈正相关,其均有望成为预测 PCOS 患者早期心血管病变的标志物。

关键词: 多囊卵巢综合征;肥胖;心血管危险因素;肥胖抑制素;和肽素
中图分类号: R711.75;R588.6 **文献标识码:** A

Obestatin and copeptin in early warning of cardiovascular disease in patients with polycystic ovary syndrome*

Rong Xu[1], Hong-xia Zhao[1], Hong Zhang[2], You-zhi Cai[3]
(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Tianjin Forth Center Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300140, China; 2. Department of Gynecological Tumors, Tianjin Central Hospital of Gynecology and Obstetrics, Tianjin 300199, China; 3. Department of Orthopedics, the First Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou, Zhejiang 310003, China)

Abstract: Objective To explore the difference in the expression levels of obestatin and copeptin between patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and healthy women, and analyze their relationships with the risk factors of cardiovascular diseases in PCOS patients. **Methods** The study subjects were divided into three groups: the obese group, non-obese group and control group. The biochemical indexes and fasting insulin level were tested with biochemical analyzer and hormone automatic analyzer respectively. And the level of C-reactive protein (CRP) was measured by chemiluminescence method. ELISA was applied to test the expression levels of obestatin, copeptin and testosterone. Ultrasonic testing was used to detect carotid intima-media thickness (CIMT), and hirsutism was diagnosed according to the Ferriman-Gallwey (F-G) scoring. Blood pressure, waist-to-hip ratio (WHR) and body mass index (BMI) were all measured. Then, SPSS 11.5 software was used to analyze the relationships between obestatin, copeptin and other parameters. **Results** Blood pressure and CRP were higher in the non-obese group than in the

收稿日期:2015-10-30
*基金项目:国家自然科学基金(No:81201395)

PDF pdfFactory Pro www.fineprint.cn

control group, and higher in the obese group than in the non-obese group (P < 0.05). The F-G score and testosterone in the non-obese group were higher than those in the control group, and they were higher in the obese group than in the non-obese group, the differences were all statistically significant (P < 0.05). The obestatin in the control group was higher in people with PCOS, and it was much lower in the obese group than in the non-obese group (P < 0.05). On the contrary, the level of copeptin was higher in the obese group than in the non-obese group (P < 0.05). Obestatin was negatively correlated with the cardiovascular risk factors; whereas copeptin was positively correlated with the cardiovascular risk factors. Conclusions Obestatin expression level is low while copeptin expression level is high in PCOS patients, especially in obese PCOS patients. Obestatin is negatively related with the cardiovascular risk factors, and copeptin is positively related with the cardiovascular risk factors. They both have the potential to be the biomarkers of early cardiovascular diseases in PCOS patients.

Keywords: polycystic ovarian syndrome; obesity; cardiovascular risk factor; obestatin; copeptin

多囊卵巢综合征（polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种常见的内分泌疾病,患者持续无排卵,有高雄性激素血症,易并发较严重的远期并发症,过往研究显示 PCOS 患者患高血压、内皮紊乱、代谢综合征等疾病的比例较健康人均有显著提高[1-3]。而且,约有 50%的 PCOS 患者超重或肥胖[4]。PCOS 发病机制较为复杂，其体内的高雌激素水平增加了子宫内膜癌和乳腺癌的发病机率，血脂代谢紊乱易引起动脉粥样硬化，进而使冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、高血压等心血管疾病发病率升高,胰岛素抵抗(insulin resistant,IR)和肥胖则有可能引发糖尿病[5-7]。肥胖抑制素是一种与肥胖密切相关的生物活性多肽，和肽素是一种与 2 型糖尿病及高血压等发病关联的多肽，但是这两种多肽是否在 PCOS 患者体内存在表达异常，且其表达是否与 PCOS 患者心血管疾病并发有对应关系并无定论[8]。本文通过检测和肽素与肥胖抑制素在肥胖及非肥胖的多囊卵巢综合征患者血清中的表达水平，结合颈动脉内膜中层厚度、血脂血压等各项生理生化指标,与健康体检者进行比较,分析和肽素、肥胖抑制素与各指标间的相关性，探讨两者作为 PCOS 患者发作心血管疾病的危险指示因素的潜在可能性。

1　资料与方法

1.1　研究对象

选取与 2013 年 2 月 -2015 年 2 月于天津市第四中心医院就诊的 50 名 PCOS 患者。根据体重指数(body mass index,BMI）将患者分为肥胖组和非肥胖组,其中肥胖组 25 人,均为 BMI>30 kg/m^2,另有非肥胖组 25 人。所有诊断为 PCOS 的患者均有以下 3 项症状中的至少 2 项符合:①排卵少或不排卵;②有高雄性激素血症的临床或生化特征；③超声检查有多囊性卵巢。选择同期进行体检的 30 名健康女性作为对照组。3 个月内有服用口服避孕药、降血糖和降血压药物、糖皮质激素、抗雄性激素、胰岛素感光剂、抗血小板药物及抗凝药物的 PCOS 患者及健康女性均排除出本次研究。

1.2　实验方法

所有研究对象在卵泡早期进行空腹取血，用生化分析仪分析各项生化指标,化学发光法检测 C 反应蛋白(C-reactiveprotein,CRP)含量,激素自动分析仪检测空腹胰岛素水平,酶联免疫法检测和肽素、肥胖抑制素和睾酮水平。此外,测量每个研究对象的腰臀比(waist-to-hip ratio,WHR)和 BMI,超声检测颈动脉内 - 中膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT),Ferriman-Gallwey 诊断标准评估多毛症评分。

1.3　统计学方法

实验中得到的数据应用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析。计量资料(如研究对象的 BMI 值)采用单因素方差分析进行比较，若差异有统计学意义再采用 SNK 检验进行两两比较。计数资料(如有吸烟史的患者)采用 χ^2 检验进行比较。通过线性回归分析肥胖抑制素、和肽素与各临床指标间的相关性。P< 0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　各组研究对象的基本资料比较

本研究对所有研究对象的基本资料进行统计比较,结果发现 3 组研究对象在年龄、糖尿病史、心血管疾病史和吸烟史 4 项中差异无统计学意义（P> 0.05)。其中,心血管疾病包括冠心病、高血压、心律失常、心肌梗塞和心脏衰竭等。3 组研究对象的各项生化生理指标、血清肽素和肥胖抑制素的水平具有可比性。见表 1。

2.2　各组研究对象各项生化生理指标比较

对所有研究对象的各项生化生理指标进行统计

PDF pdfFactory Pro　www.fineprint.cn

表 1 各组研究对象的基本资料比较

项目	年龄/(岁,$\bar{x}\pm s$)	糖尿病史例(%)	心血管疾病史例(%)	吸烟史例(%)
肥胖组(n=25)	23.6±3.8	4(16)	6(24)	2(8)
非肥胖组(n=25)	25.7±4.2	4(16)	5(20)	1(4)
对照组(n=30)	24.1±4.6	5(16)	6(16)	3(10)
P值	0.067	0.718	0.914	0.308

比较,结果发现 3 组研究对象总胆固醇含量、LDL 和 CIMT 水平差异无统计学意义(P>0.05)。3 组患者的 BMI、WHR、F-G 评分分值、收缩压、舒张压、总睾酮量、CRP 值、HDL、三酰甘油和 IR 比较差异均有统计学意义(P<0.05),其中 BMI、WHR、收缩压、舒张压和 CRP 在非肥胖组均高于对照组(P=0.013,0.008,0.001,0.003 和 0.000),肥胖组均高于非肥胖组,差异具有统计学意义(P=0.000,0.000,0.002,0.000 和 0.000);F-G 评分和总睾酮量在非肥胖组中高于对照组(P=0.005 和 0.003),而在非肥胖组中和肥胖组中差异不具有统计学意义(P=0.137 和 0.069);HDL、三酰甘油和 IR 在非肥胖组和对照组中差异无统计学意义(P=0.071,0.126 和 0.085),而肥胖组显著高于非肥胖组(P=0.003,0.010 和 0.000)。见表 2。

表 2 各组研究对象各项生化生理指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	BMI/(kg/m²)	WHR	F-G 评分	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	总睾酮量/(ng/dl)
肥胖组(n=25)	34.2±5.5	0.87±0.04	5±4	86±26	128±54	1.14±0.53
非肥胖组(n=25)	25.4±3.5	0.72±0.04	4±4	76±23	114±41	0.87±0.27
对照组(n=30)	23.1±3.1	0.69±0.04	1±2	63±15	105±39	0.14±0.07
t值	2.651	2.397	2.511	2.608	2.499	2.638
P值	0.000	0.027	0.015	0.007	0.020	0.001

组别	总胆固醇量/(ng/dl)	LDL/(mg/dl)	HDL/(mg/dl)	三酰甘油/(mg/dl)	IR 指数	CRP	CIMT/mm
肥胖组(n=25)	183.9±41.6	110.2±32.4	58.5±9.2	158.4±68	4.5±3.2	5.0±1.1	0.33±0.06
非肥胖组(n=25)	179.5±29.0	101.7±29.2	43.8±8.4	84±30.8	2.5±4.2	2.3±1.7	0.32±0.03
对照组(n=30)	176±27.7	98±22.4	66.0±9.7	65±28	1.7±2.6	1.2±0.6	0.32±0.04
t值	1.316	1.56	2.634	2.761	2.612	2.563	1.775
P值	0.433	0.306	0.005	0.000	0.004	0.012	0.216

2.3 各组研究对象血清和肽素与肥胖抑制素水平比较

肥胖抑制素与和肽素水平在 3 组间比较差异具有统计学意义(P<0.05)。两两比较结果显示,肥胖抑制素在非肥胖组明显低于对照组,肥胖组低于非肥胖组,差异均具有统计学意义(P=0.000 和 0.001)。和肽素在非肥胖组和对照组中比较差异无统计学意义(P=0.167),而肥胖组显著高于非肥胖组(P=0.002)。见表 3。

2.4 相关性分析

通过线性回归分析,结果发现肥胖抑制素与各种心血管危险因素呈负相关。和肽素与 BMI、WHR、F-G 值、总睾酮量、总三酰甘油量和胰岛素抵抗之间呈正相关。具体 r 值如表 4 所示。

表 3 各组研究对象血清和肽素与肥胖抑制素水平比较

项目	肥胖抑制素/(pg/ml)	和肽素/(ng/ml)
肥胖组	2.3(1.6~4.3)	5.5(1.6~7.5)
非肥胖组	3.5(1.9~12.6)	3.1(1.7~7.8)
对照组	8.9(2.1~13.0)	2.1(1.7~3.5)
P值	0.012	0.022

表 4 各因素之间的相关性分析

项目	r值	
	和肽素	肥胖抑制素
BMI	0.46	-0.46
WHR	0.38	-0.32
F-G 值	0.45	-0.41
收缩压	0.41	-0.39
舒张压	0.36	-0.40
总睾酮量	0.51	-0.39
总胆固醇	0	-0.18
LDL	-0.21	-0.2
HDL	-0.29	0.42
三酰甘油	0.41	-0.45
IR	0.45	-0.32
CRP	0.37	-0.33
CIMT	0.13	-0.15

PDF pdfFactory Pro www.fineprint.cn

3　讨论

PCOS 是临床常见的妇科内分泌疾病，临床表现异质性,多伴有肥胖、高血糖、高血脂、胰岛素抵抗等症状,且患者在远期罹患血脂紊乱、冠心病、糖尿病及子宫内膜癌等疾病的风险较常人大大提高[9-10]。50% ~ 60%的 PCOS 患者表现有向心性肥胖，作为 PCOS 一项重要的临床特征，向心性肥胖与多种疾病密切相关,例如其是 2 型糖尿病、高血压和高血脂等疾病的临床表现，并且其发生和发展与多种激素的表达密切相关[11-13]。肥胖抑制素由编码瘦素的同一基因编码,具有减少食物摄取,减轻体重,抑制胃排空,抑制肠胃运动,调节激素分泌等作用[14]。研究显示，肥胖抑制素在肥胖人群血清中的含量显著低于正常人群，这提示其在长期体重调节方面起着重要作用。王莉[15]研究发现 PCOS 患者中肥胖者肥胖抑制素的水平低于非肥胖者，但对于其是否与心血管疾病生化指标具有相关性并不明确。和肽素则是精氨酸加压素释放的标志物，由 39 个氨基酸组成，过往研究显示其表达水平与 2 型糖尿病、代谢综合征、肾病综合征、高血压、肥胖等多种疾病有关[16-18]。Enhörning 等[19]通过回顾性分析发现,和肽素可独立地对向心性肥胖和 2 型糖尿病进行预测。虽然学者们就肥胖抑制素、和肽素与肥胖及心血管疾病发生和发展的联系进行了大量研究,但关于肥胖抑制素、和肽素与 PCOS 患者并发心血管疾病的风险的研究尚少见报道，本研究通过比较 PCOS 患者与正常体检者循环中的肥胖抑制素及和肽素表达水平，分析两者在 PCOS 患者体内的表达特征，并考察其与 PCOS 患者心血管危险因素之间的关系。

本研究结果显示,PCOS 患者中三酰甘油、胰岛素抵抗、总睾酮含量、CRP、血压及 WHR 均高于正常体检者，而 HDL 低于正常体检者，且在肥胖组 PCOS 患者中这种差异更为明显，这提示肥胖组 PCOS 患者较非肥胖患者罹糖尿病及心血管疾病的风险更大。研究又发现,PCOS 患者血清中肥胖抑制素水平低于正常人,和肽素水平高于正常人,而这种变化亦在肥胖型患者中更加明显。CIMT 是动脉粥样硬化的评估指标，根据其值的大小可以对心血管疾病的风险做出评估，而 CRP 和炎症反应密切相关，同时也是心血管疾病的预示因子。通过相关性分析可见,肥胖抑制素与 BMI、WHR、CRP、CIMT、血压，三酰甘油、总胆固醇量和 LDL 等心血管危险因素呈负相关,和肽素与 BMI、WHR、CRP、CIMT、血压和胰岛素抵抗呈正相关。这提示可将肥胖抑制素和和肽素作为预测 PCOS 早期心血管病变的标志物。不论 PCOS 患者是否肥胖,均存在 IR。IR 和高胰岛素血症是 PCOS 患者糖代谢异常的基本特征。IR 发生的主要原因是周围 IR 及肝脏对胰岛素清除率下降,而高胰岛素血症则是 IR 的一种代偿性反应。有报道称 IR 是导致 PCOS 患者雌激素异常,心血管疾病风险升高的主要因素[20]。本研究显示肥胖抑制素与 IR 呈负相关,和肽素与其呈正相关,也可根据两者的水平对 IR 进行预测。

综上所述,肥胖抑制素在 PCOS 患者中低表达,和肽素在 PCOS 患者中高表达，在肥胖患者中这种趋势尤为明显。肥胖抑制素与心血管危险因素呈正相关,和肽素与心血管危险因素呈负相关,其均可作为预测 PCOS 患者早期心血管病变的标志物。

参　考　文　献:

[1] De-Groot PCM, Dekkers OM, Romijn JA, et al. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis[J]. Human Reproduction Update, 2011, 17(4): 495-500.

[2] Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group[J]. Fertility and Sterility, 2012, 97(1): 28-38. e25.

[3] Teede H, Gibson-Helm M, Norman RJ, et al. Polycystic ovary syndrome: perceptions and attitudes of women and primary health care physicians on features of PCOS and renaming the syndrome [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013, 99(1): e107-111.

[4] Orio F, Muscogiuri G, Palomba S, et al. Berberine improves reproductive features in obese Caucasian women with polycystic ovary syndrome independently of changes of insulin sensitivity[J]. e-SPEN Journal, 2013, 8(5): e200-204.

[5] Hillman JK, Johnson LNC, Limaye M, et al. Black women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have increased risk for metabolic syndrome and cardiovascular disease compared with white women with PCOS[J]. Fertility and Sterility, 2014, 101(2): 530-535.

[6] Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications[J]. Endocrine Reviews, 2012, 33(6): 981-1030.

[7] Yildiz G, Yücel A, Noyan V, et al. Evaluation of effects of diet on serum obestatin levels in over-weight patients with polycystic ovary syndrome[J]. Journal of Obesity and Metabolic Research, 2014, 1(4): 230.

PDF pdfFactory Pro　www.fineprint.cn

[8] Karbek B, Ozbek M, Karakose M, et al. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome[J]. Journal of Ovarian Research, 2014, 7(1): 1-6.

[9] 杨鉴冰, 孙康. 多囊卵巢综合症发病因素及论治探讨[J]. 陕西中医学院学报, 2012, 35(3): 6-8.

[10] De-Groot PCM, Dekkers OM, Romijn JA, et al. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis[J]. Human Reproduction Update, 2011, 17(4): 495-500.

[11] Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, et al. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Human Reproduction Update, 2012: dms030.

[12] Coutinho T, Goel K, de Sá DC, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2011, 57(19): 1877-1886.

[13] 何冰, 万里凯, 谭卫红, 等. 不孕症非肥胖型与肥胖型多囊卵巢综合征肥胖指标对比研究[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(10): 781-784.

[14] Gargantini E, Grande C, Trovato L, et al. The role of obestatin in glucose and lipid metabolism[J]. Hormone and Metabolic Research, 2013, 45(13): 1002-1008.

[15] 王莉. 肥胖型多囊卵巢综合征患者发病相关因素及与血清胃促生长素和肥胖抑制素相关性研究[D]. 天津医科大学, 2013.

[16] Marston N, Shah K, Mueller C, et al. Does copeptin provide additional risk stratification in chest pain patients with a mild troponin elevation[J]. Circulation, 2014, 130(Suppl 2): A13996-13996.

[17] Bar-Shalom D, Poulsen MK, Rasmussen LM, et al. Plasma copeptin as marker of cardiovascular disease in asymptomatic type 2 diabetes patients[J]. Diabetes and Vascular Disease Research, 2014, 11(6): 448-450.

[18] 王全珍, 陈焕芹, 马文健. 老年冠心病患者血清和肽素水平变化及其影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2012, 4(32): 1685-1687.

[19] Enhörning S, Bankir L, Bouby N, et al. Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: the prospective Malm? diet and cancer study cardiovascular cohort[J]. International Journal of Obesity, 2013, 37(4): 598-603.

[20] Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications[J]. Endocrine Reviews, 2012, 33(6): 981-1030.

（张蕾　编辑）

PDF pdfFactory Pro www.fineprint.cn