

多囊卵巢综合征患者脂联素与游离睾酮指数及胰岛素抵抗的相关性研究



扫描二维码
查看原文

唐子轩¹, 李璟¹, 黄琦², 章莹¹, 张晗¹, 王茜¹, 张琳¹, 程晓¹, 廖鑫^{1*}

【摘要】 背景 多囊卵巢综合征(PCOS)与胰岛素抵抗及游离睾酮指数(FAI)密切相关,但目前仍需大量研究为其诊断及治疗提供参考。目的 探究脂联素(ADPN)在PCOS患者不同睾酮浓度下与FAI及胰岛素抵抗的相关性,进一步研究ADPN在PCOS中的临床价值。方法 选取2017年10月至2020年4月就诊于遵义医科大学附属医院门诊或住院的116例PCOS患者及45例体检健康的正常育龄期妇女(对照组)为研究对象。收集研究对象的一般资料,进行实验室指标检查:月经规律者于月经周期第3~5天,月经不规律者在B超检查未见优势卵泡时,禁食12h后由专人采集患者空腹肘静脉血检测空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、孕酮、睾酮(TEST)、性激素结合球蛋白(SHGB)、硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)、ADPN。计算稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及FAI。依据是否合并高雄激素血症(TEST ≥ 2.44 nmol/L)将PCOS患者分为PCOS伴高雄激素血症组(HA组, n=65)和PCOS不伴高雄激素血症组(非HA组, n=51)。进一步按照TEST水平的四分位值将HA组和非HA组分为4个亚组。分析ADPN与其他指标的相关性及FAI和ADPN的影响因素。结果 与对照组相比,PCOS患者非HA组及HA组体质量、体质指数(BMI)、腰围、臀围、腰臀比(WHR)、FPG、FINS、HOMA-IR、HbA_{1c}、TG、LDL、FSH、TEST、FAI增加,HDL降低(P<0.05)。与非HA组相比,HA组TG、HOMA-IR、TEST、FAI增高,HDL、FSH、孕酮、SHBG、ADPN降低(P<0.05)。HA组与非HA组内不同TEST水平亚组的ADPN比较,差异均有统计学意义(P<0.05)。校正BMI后,PCOS患者的ADPN与HOMA-IR、FAI、TEST呈负相关(P<0.001)。在HA组,ADPN与HOMA-IR、FAI、TEST呈负相关(P<0.05);在非HA组中ADPN与HOMA-IR、FAI呈负相关(P<0.05),与TEST无相关关系(P=0.061)。非HA组中,ADPN、BMI是FAI的影响因素,HOMA-IR、FAI、BMI是ADPN的影响因素(P<0.05)。在HA组中,ADPN是FAI的影响因素,HOMA-IR、FAI是ADPN的影响因素(P<0.05)。结论 ADPN与FAI呈负相关并互为主要影响因素,且这一关系不受TEST水平影响,通过测定血清ADPN水平可以同时反映PCOS患者的高雄激素水平及胰岛素抵抗程度,ADPN有望成为该疾病诊断和病情评估的重要参考指标。

【关键词】 多囊卵巢综合征;脂联素;睾酮;游离睾酮指数;胰岛素抵抗;雄激素类

【中图分类号】 R 711.75 R 446.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0611

唐子轩,李璟,黄琦,等.多囊卵巢综合征患者脂联素与游离睾酮指数及胰岛素抵抗的相关性研究[J].中国全科医学,2023,26(8):927-932,938.[www.chinagp.net]

TANG Z X, LI J, HUANG Q, et al. Correlation between adiponectin and free testosterone index and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Chinese General Practice, 2023, 26(8): 927-932, 938.

Correlation between Adiponectin and Free Testosterone Index and Insulin Resistance in Patients with Polycystic Ovary Syndrome TANG Zixuan¹, LI Jing¹, HUANG Qi², ZHANG Ying¹, ZHANG Han¹, WANG Qian¹, ZHANG Lin¹, CHENG Yao¹, LIAO Xin^{1*}

1. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

2. Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

*Corresponding author: LIAO Xin, Professor, Master supervisor; E-mail: liaoxin8618@163.com

【Abstract】 **Background** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is closely related to insulin resistance and free testosterone index (FAI), but a large number of studies are still needed to provide a reference for its diagnosis and treatment.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82060273);贵州省教育厅青年科技人才成长项目[黔教合KY字(2018)237];贵州省科技计划项目[黔科合基础-ZK(2021)一般407];贵州省卫健委科学技术基金(gzwbkj2022-007);遵义市科技计划基金项目[遵市科合社字(2018)79];遵义医学院附属医院硕士启动基金[院字(2018)24号]

1.563000 贵州省遵义市,遵义医科大学附属医院内分泌科 2.563000 贵州省遵义市,遵义医科大学附属医院核医学科

*通信作者:廖鑫,教授,硕士生导师;E-mail: liaoxin8618@163.com

本文数字出版日期:2022-10-09

Objective To explore the correlation of adiponectin (ADPN) with FAI and insulin resistance at different testosterone concentrations in PCOS patients, and to further investigate the clinical value of adiponectin in PCOS. **Methods** From October 2017 to April 2020, 116 patients with PCOS and 45 healthy women of normal reproductive age (control group) who were treated in outpatient or inpatient hospital of Zunyi Medical University Affiliated Hospital were selected as the research objects. The general data of the research subjects were collected, and laboratory index examinations were conducted: on the 3rd to 5th day of the menstrual cycle of regular menstruation or when there was no dominant follicle in the B-ultrasound examination of irregular menstruation, and the patient's cubital venous blood was collected on an empty stomach after fasting for 12 hours to detect fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS), Glycated hemoglobin (HbA_{1c}), triacylglycerol (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), progesterone, testosterone (TEST), sex hormone binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), ADPN. The homeostasis model-assessed insulin resistance index (HOMA-IR) and FAI were calculated. PCOS patients were divided into PCOS with hyperandrogenemia group (HA group, $n=65$) and PCOS without hyperandrogenemia group (non-HA group, $n=51$) according to whether they had hyperandrogenism ($TEST \geq 2.44$ nmol/L). The HA and non-HA groups were further divided into 4 subgroups according to the quartile values of TEST levels. The correlation between ADPN and other indicators and the influencing factors of FAI and ADPN were analyzed. **Results** Compared with the control group, the body mass, BMI, waist circumference, hip circumference, WHR, FPG, FINS, HOMA-IR, HbA_{1c}, TG, LDL, FSH, TEST, FAI were increased, and HDL was decreased in the non-HA and HA group of PCOS patients ($P<0.05$). Compared with the non-HA group, the TG, HOMA-IR, TEST and FAI of the HA group were increased, while the HDL, FSH, progesterone, SHBG and ADPN of the HA group were decreased ($P<0.05$). There were significant differences in ADPN between HA group and non-HA group with different TEST level subgroups ($P<0.05$). After adjustment for BMI, ADPN in PCOS patients was negatively correlated with HOMA-IR, FAI, and TEST ($P<0.001$). In the HA group, ADPN was negatively correlated with HOMA-IR, FAI, and TEST ($P<0.05$); in the non-HA group, ADPN in the group was negatively correlated with HOMA-IR, FAI ($P<0.05$), and had no correlation with TEST ($P=0.061$). In the non-HA group, ADPN and BMI were the influencing factors of FAI, and HOMA-IR, FAI and BMI were the influencing factors of ADPN ($P<0.05$). In the HA group, ADPN was the influencing factor of FAI and HOMA-IR, and FAI were the influencing factors of ADPN ($P<0.05$). **Conclusion** ADPN is negatively correlated with and mutually affects free testosterone index, and this relationship is not affected by TEST concentrations, and by measuring serum ADPN levels can simultaneously reflect the high androgen levels and the degree of insulin resistance in PCOS patients, ADPN is expected to be an important reference index for the diagnosis and condition evaluation.

【Key words】 Polycystic ovary syndrome; Adiponectin; Testosterone; Free testosterone index; Insulin resistance; Androgens

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种以高雄激素血症、无排卵症 (常表现为月经稀发、闭经、不孕等) 及卵巢多囊样改变为主要表现的综合征^[1]。既往有研究表明, PCOS 患者血液雄激素水平和胰岛素水平存在相关性, 血液中较高的胰岛素水平会促进雄激素合成增加, 影响正常的卵泡发育过程, 导致多毛、月经紊乱甚至不孕^[2-3]。此外血液中雄激素水平的增加还会从多方面影响体内各靶细胞对胰岛素的敏感性, 从一定程度上加重了胰岛素抵抗, 导致患者患高血压、高脂血症、心血管疾病及 2 型糖尿病的风险较正常人明显增高^[4]。

脂联素 (adiponectin, ADPN) 是一种蛋白质类激素, 在人体中的生理作用包括调控能量代谢、抗炎、促进卵泡发育、诱导排卵、促进宫内胎儿生长发育等方面^[5]。ADPN 主要由脂肪细胞分泌, 可明显影响 PCOS 患者血清中性激素及胰岛素的水平^[6]。动物实验表明, ADPN

可以通过影响促黄体生成素受体基因的表达使卵泡膜细胞雄激素的生成减少^[5]。同时 PCOS 患者血清 ADPN 表达水平与胰岛素抵抗呈负相关, 检测血清 ADPN 水平可对患者胰岛素抵抗的程度进行预测^[7]。

本研究通过对 PCOS 患者游离睾酮指数 (free androgen index, FAI) 和胰岛素抵抗与 ADPN 相关性进行初步研究, 旨在探究 ADPN 是否可以作为一个同时评估 PCOS 患者高雄激素血症和胰岛素抵抗程度的指标。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 10 月至 2020 年 4 月就诊于遵义医科大学附属医院门诊或住院的 116 例 PCOS 患者及 45 例体检健康的正常育龄期妇女 (对照组) 为研究对象。

纳入标准: 参照鹿特丹标准^[7] 诊断为 PCOS。在排除其他已知内分泌系统相关的性腺疾病 (如先天性肾上腺皮质增生, 分泌雄激素的肿瘤和库欣综合征) 后,

符合以下3项中任意2项即可确诊：(1)稀发排卵和/或无排卵；(2)高雄激素血症临床表现和/或高雄激素血症；(3)超声检查发现卵巢多囊样改变，即一侧或双侧卵巢直径2~9 mm的卵泡 ≥ 12 个和/或卵巢体积 ≥ 10 ml。

排除标准：(1)患有其他易引起雄激素水平增高或ADPN水平变化的疾病，包括但不限于内分泌疾病，如先天性肾上腺皮质增生，分泌雄激素的肿瘤和库欣综合征等；(2)妊娠期妇女；(3)6个月内服用过类固醇激素等药物的妇女。

本研究经遵义医科大学附属医院伦理委员会审核批准[伦审(2022)1-254号]，研究对象均签署知情同意书。

1.2 一般资料及实验室检查指标 一般资料：记录研究对象的年龄，测量身高、体质量、腰围、臀围，计算体质指数(BMI)、腰臀比(WHR)。WHR=腰围/臀围。实验室检查：月经规律者于月经周期第3~5天或月经不规律者在B超检查未见优势卵泡时，禁食12 h后由专人采集患者空腹肘静脉血检测以下生化指标：空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、孕酮、睾酮(TEST)、性激素结合球蛋白(SHGB)、硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)、ADPN。计算稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及FAI。HOMA-IR=FPG (mmol/L) × FINS (μU/ml) / 22.5，FAI=TEST (nmol/L) / SHGB (nmol/L) × 100。

1.3 分组方法 根据既往指南将伴有高雄激素血症定义为血清TEST水平 ≥ 2.44 nmol/L^[8]。本研究将PCOS患者按照是否合并高雄激素血症分为2组：PCOS伴高雄激素血症组(HA组， $n=65$)和PCOS不伴高雄激素血症组(非HA组， $n=51$)。进一步按血清TEST水平的四分位数将HA组和非HA组分别划分为4个亚组：HA组(Q1亚组：TEST<2.62 nmol/L， $n=12$ ；Q2亚组：2.62 nmol/L \leq TEST<2.77 nmol/L， $n=15$ ；Q3亚组：2.77 nmol/L \leq TEST<3.16 nmol/L， $n=21$ ；Q4亚组：TEST ≥ 3.16 nmol/L， $n=17$)；非HA组(Q1'亚组：TEST<1.01 nmol/L， $n=10$ ；Q2'亚组：1.01 nmol/L \leq TEST<1.23 nmol/L， $n=11$ ；Q3'亚组：1.23 nmol/L \leq TEST<1.65 nmol/L， $n=18$ ；Q4'亚组：TEST ≥ 1.65 nmol/L， $n=12$)。

按照BMI将研究对象进行分组：BMI<24 kg/m²的PCOS患者为PCOS正常体质量亚组(PCOS+NW亚组， $n=47$)，BMI值 ≥ 24 kg/m²的PCOS患者为PCOS超重亚组(PCOS+OW亚组， $n=69$)。对照组按照BMI分为非PCOS正常体质量亚组(非PCOS+NW亚组， $n=21$)和非PCOS超重亚组(非PCOS+OW亚组， $n=24$)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计学处理，所有数据在充分控制混杂因素并平衡基线数据后进行分析。符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)，多组间两两比较采用LSD- t 检验；非正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较采用Kruskal-Wallis检验。采用Pearson相关性分析探讨各指标间相关性。通过多元线性回归分析的Stepwise法来判断自变量和因变量的相互关系。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、HA组、非HA组一般资料及实验室检查指标比较 与对照组相比，PCOS患者非HA组及HA组体质量、BMI、腰围、臀围、WHR、FPG、FINS、HOMA-IR、HbA_{1c}、TG、LDL、FSH、TEST、FAI增加，HDL降低，差异有统计学意义($P<0.05$)。与非HA组相比，HA组HOMA-IR、TG、TEST、FAI增高，HDL、FSH、孕酮、SHBG、ADPN降低，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表1。

2.2 不同TEST水平亚组ADPN比较 HA组与非HA组内不同TEST水平亚组的ADPN比较，差异均有统计学意义(HA组： $F=15.536$ ， $P<0.001$ ；非HA组： $F=30.409$ ， $P<0.05$)。HA组中，Q2、Q3、Q4亚组ADPN水平低于Q1亚组，Q3、Q4亚组ADPN水平低于Q2亚组，Q4亚组ADPN水平低于Q3亚组，差异均有统计学意义($P<0.05$)；非HA组中，Q2'、Q3'、Q4'亚组ADPN水平低于Q1'亚组，Q3'、Q4'亚组ADPN水平低于Q2'亚组，Q4'亚组ADPN水平低于Q3'亚组，差异均有统计学意义($P<0.05$)，见表2、3。

2.3 不同BMI亚组一般资料及实验室检查指标比较 4个不同BMI亚组的体质量、BMI、腰围、臀围、WHR、FPG、FINS、HOMA-IR、HbA_{1c}、TG、LDL、HDL、孕酮、TEST、FAI比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)。与非PCOS+NW亚组相比，PCOS+NW亚组HDL、孕酮、ADPN降低，体质量、BMI、FINS、HOMA-IR、HbA_{1c}、TG、LDL、FSH、TEST、FAI升高，差异均有统计学意义($P<0.05$)；与非PCOS+OW亚组相比，PCOS+OW亚组HDL、孕酮、ADPN降低，BMI、腰围、臀围、FINS、HOMA-IR、HbA_{1c}、TEST、FAI升高，差异均有统计学意义($P<0.05$)，见表4。

2.4 校正BMI后ADPN与其他指标的相关性分析 在校正BMI后，PCOS患者的ADPN与HOMA-IR($r=-0.485$ ， $P<0.001$)、FAI($r=-0.607$ ， $P<0.001$)、TEST呈负相关($r=-0.725$ ， $P<0.001$)。在HA组，ADPN与HOMA-IR($r=-0.352$ ， $P=0.018$)、FAI($r=-0.405$ ， $P=0.006$)、TEST($r=-0.542$ ， $P<0.001$)呈负

相关；在非 HA 组中 ADPN 与 HOMA-IR ($r=-0.469$, $P=0.032$)、FAI ($r=-0.583$, $P=0.006$) 呈负相关，与 TEST 无相关关系 ($r=-0.416$, $P=0.061$)。

2.5 多元线性回归分析 以 FAI 为因变量，以年龄、体质量、BMI、腰围、臀围、WHR、FPG、FINS、HOMA-IR、HbA_{1c}、TG、HDL、孕酮、TEST、SHBG、DHEA-S、ADPN 为自变量（均为连续变量）；以 ADPN 为因变量，以年龄、体质量、BMI、腰围、臀围、WHR、FPG、FINS、HOMA-IR、HbA_{1c}、TG、HDL、孕酮、TEST、SHBG、DHEA-S 自变量（均为连续变量），分别采用 Stepwise 法对数据进行多元线性回归分析。校

正混杂因素后的结果表明，非 HA 组中，ADPN、BMI 是 FAI 的影响因素，HOMA-IR、FAI、BMI 是 ADPN 的影响因素 ($P<0.05$)，见表 5。在 HA 组中，ADPN 是 FAI 的影响因素，HOMA-IR、FAI 是 ADPN 的影响因素 ($P<0.05$)，见表 6。

3 讨论

PCOS 是育龄期妇女生殖功能异常的主要原因^[8]。患有 PCOS 的妇女多伴有各系统代谢功能紊乱，如高胰岛素血症、高雄激素血症，以及其导致的糖尿病、冠心病、高血压、高脂血症等^[9]。由于 PCOS 发病机制复杂且尚不明确，目前临床上对该疾病的诊断尚未有明确

表 1 三组研究对象的一般资料及实验室检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information and clinical biochemical indexes among three groups

组别	例数	年龄 (岁)	身高 (m)	体质量 (kg)	BMI (kg/m ²)	腰围 (cm)	臀围 (cm)	WHR	FPG (mmol/L)
对照组	45	26.2 ± 3.7	1.57 ± 0.06	53.19 ± 7.41	21.7 ± 3.1	74.26 ± 4.27	93.97 ± 3.55	0.79 ± 0.06	4.41 ± 0.67
非 HA 组	51	24.2 ± 5.4	1.58 ± 0.06	61.23 ± 7.53 ^a	27.4 ± 3.6 ^a	80.49 ± 9.47 ^a	96.72 ± 5.98 ^a	0.83 ± 0.06 ^a	4.84 ± 0.73 ^a
HA 组	65	24.5 ± 4.7	1.57 ± 0.08	66.65 ± 13.07 ^a	25.6 ± 4.0 ^a	85.00 ± 13.13 ^a	98.49 ± 7.42 ^a	0.86 ± 0.12 ^a	5.12 ± 1.18 ^a
F 值		1.937	0.433	15.149	16.353	9.006	3.600	5.110	4.758
P 值		0.150	0.650	<0.001	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组别	FINS (μU/ml)	HOMA-IR	HbA _{1c} (%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)	FSH (mIU/ml)
对照组	7.32 ± 2.30	1.45 ± 0.56	4.93 ± 0.37	1.14 ± 0.24	4.42 ± 0.73	2.55 ± 0.36	1.47 ± 0.19	5.01 ± 1.56
非 HA 组	17.58 ± 8.52 ^a	3.77 ± 1.89 ^a	5.31 ± 0.55 ^a	1.36 ± 0.66 ^a	4.35 ± 0.79	3.00 ± 0.92 ^a	1.26 ± 0.32 ^a	5.96 ± 1.63 ^a
HA 组	23.24 ± 14.03 ^a	5.19 ± 3.24 ^{ab}	5.47 ± 0.46 ^a	1.76 ± 0.73 ^{ab}	4.61 ± 0.88	2.92 ± 0.89 ^a	1.08 ± 0.19 ^{ab}	5.87 ± 1.67 ^{ab}
F 值	20.500	244.883	9.963	8.321	1.852	2.673	20.68	3.386
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.163	0.074	<0.001	0.038

组别	LH (mIU/ml)	孕酮 (nmol/L)	TEST (nmol/L)	SHBG (nmol/L)	DHEA-S (μmol/L)	FAI	ADPN (mg/dl)
对照组	7.2 ± 2.47	2.37 ± 1.10	1.02 ± 0.40	40.34 ± 8.70	207.3 ± 25.26	2.94 ± 2.84	178.03 ± 13.43
非 HA 组	8.27 ± 5.26	1.64 ± 1.91	1.35 ± 0.35 ^a	53.32 ± 37.67	215.94 ± 81.34	3.45 ± 2.00 ^a	174.96 ± 18.15
HA 组	8.51 ± 4.83	1.24 ± 1.34 ^{ab}	3.04 ± 0.53 ^{ab}	33.67 ± 17.33 ^{ab}	227.31 ± 113.60	11.28 ± 5.63 ^{ab}	126.18 ± 26.21 ^{ab}
F 值	0.778	3.139	50.123	59.147	56.56	313.237	91.675
P 值	0.462	<0.05	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：HA= 高雄激素血症，BMI= 体质指数，WHR= 腰臀比，FPG= 空腹血糖，FINS= 空腹胰岛素，HOMA-IR= 稳态模型评估的胰岛素抵抗指数，HbA_{1c}= 糖化血红蛋白，TG= 三酰甘油，TC= 总胆固醇，LDL= 低密度脂蛋白，HDL= 高密度脂蛋白，FSH= 卵泡刺激素，LH= 促黄体生成素，TEST= 睾酮，SHBG= 性激素结合球蛋白，DHEA-S= 硫酸脱氢表雄酮，FAI= 游离睾酮指数，ADPN= 脂联素；^a表示与对照组相比 $P<0.05$ ，^b表示与非 HA 组相比 $P<0.05$

表 2 HA 组不同 TEST 水平亚组 ADPN 比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/dl)

Table 2 Comparison of ADPN in different TEST levels subgroups in HA group

组别	例数	ADPN
Q1 亚组	12	158.32 ± 15.92
Q2 亚组	15	146.18 ± 11.29 ^a
Q3 亚组	21	136.08 ± 12.98 ^{ab}
Q4 亚组	17	121.54 ± 13.36 ^{abc}
F 值		15.536
P 值		<0.001

注：^a表示与 Q1 亚组相比 $P<0.05$ ，^b表示与 Q2 亚组相比 $P<0.05$ ，^c表示与 Q3 亚组相比 $P<0.05$

表 3 非 HA 组不同 TEST 水平亚组 ADPN 比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/dl)

Table 3 Comparison of ADPN in different TEST levels subgroups in non-HA group

组别	例数	ADPN
Q1' 亚组	10	181.77 ± 11.10
Q2' 亚组	11	172.40 ± 10.13 ^a
Q3' 亚组	18	160.25 ± 6.53 ^{ab}
Q4' 亚组	12	145.16 ± 4.26 ^{abc}
F 值		30.409
P 值		<0.05

注：^a表示与 Q1' 亚组相比 $P<0.05$ ，^b表示与 Q2' 亚组相比 $P<0.05$ ，^c表示与 Q3' 亚组相比 $P<0.05$

的指标，主要根据临床表现进行综合诊断。

ADPN 发挥着抗动脉粥样硬化、参与类固醇激素合成、改善胰岛素抵抗等多种作用^[10]，已有大量研究证实其与 PCOS 的诊断关系极为密切^[11]。研究表明，PCOS 患者的卵巢表达 ADPN 受体的比例明显少于正常女性^[12]，通过增加 ADPN 水平可以使双氢睾酮诱导的 PCOS 实验小鼠代谢功能得到改善，并且使卵巢内 FSH 和胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 诱导的孕酮和雌二醇的合成增加；TEST 可通过作用于脂肪组织上调各级炎症信号通路，降低以白介素 (IL)-6 及肿瘤坏死因子 (TNF)- α 为代表的诸多炎症因子水平，影响 ADPN 分泌^[6]。此外，高雄激素水平对前脂肪细胞的增殖和

分化有不同的调节作用。对雄激素受体基因敲除小鼠的研究发现，雄激素可能会影响前脂肪细胞的增殖和分化^[13]。SINGH 等^[14]、NIKBAKHT 等^[15] 研究认为，ADPN、胰岛素抵抗及雄激素间的相互关系可能主要包括以下几点：(1) ADPN 降低时可诱发胰岛素抵抗，相对性增加了胰岛素水平，促进 P450c17 α 对卵巢及肾脏的作用，导致雄激素或其前体增多。(2) 体内过多的 TEST 抑制胰岛素与靶细胞结合并相对性上升胰岛素水平，而这在 PCOS 患者中会加重胰岛素抵抗程度，从而进一步导致 ADPN 减少。

FAI 是临床上评估 PCOS 患者合并高雄激素血症最常用的指标，但 PCOS 患者中 ADPN 与 FAI 的关系目前

表 4 不同 BMI 亚组一般资料及实验室检查指标比较

Table 4 Comparison of general conditions and clinical biochemical indicators after grouping all subjects according to BMI

组别	例数	年龄 (岁)	身高 (m)	体质量 (kg)	BMI (kg/m ²)	腰围 (cm)	臀围 (cm)	WHR [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	
PCOS+NW 亚组	47	24.0 ± 4.4	1.58 ± 0.06	59.49 ± 7.95	22.3 ± 2.1	78.24 ± 8.91	95.41 ± 5.52	0.81 (0.81, 0.90)	
非 PCOS+NW 亚组	21	26.2 ± 2.8	1.58 ± 0.05	50.53 ± 5.27 ^a	20.2 ± 1.7 ^a	74.83 ± 4.30	94.92 ± 3.13	0.78 (0.77, 0.85)	
PCOS+OW 亚组	69	24.6 ± 5.3	1.57 ± 0.07	65.94 ± 11.57	28.4 ± 2.9	84.77 ± 12.16	98.59 ± 7.06	0.85 (0.81, 0.90)	
非 PCOS+OW 亚组	24	26.1 ± 5.6	1.53 ± 0.06	60.19 ± 7.92	25.8 ± 2.0 ^b	72.76 ± 4.08 ^b	91.50 ± 3.57 ^b	0.80 (0.73, 0.86)	
F (H) 值		1.170	1.651	13.994	78.075	8.239	5.277	19.259 ^c	
P 值		0.324	0.181	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.05	

组别	FPG [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	FINS (μ U/ml)	HOMA-IR [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	HbA _{1c} (%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)
PCOS+NW 亚组	5.14 (4.60, 5.50)	20.00 ± 9.42	3.82 (3.20, 5.50)	5.34 ± 0.47	1.58 ± 0.74	4.61 ± 0.98	3.20 ± 0.90	1.19 ± 0.25
非 PCOS+NW 亚组	4.63 (3.97, 5.05)	6.90 ± 2.06 ^a	1.41 (0.90, 1.90) ^a	4.98 ± 0.42 ^a	1.13 ± 0.21 ^a	4.51 ± 0.75	2.54 ± 0.39 ^a	1.48 ± 0.19 ^a
PCOS+OW 亚组	4.76 (4.25, 5.50)	20.60 ± 12.91	3.82 (2.40, 5.90)	5.41 ± 0.53	1.55 ± 0.72	4.42 ± 0.77	2.86 ± 0.89	1.16 ± 0.29
非 PCOS+OW 亚组	4.26 (3.40, 4.83)	8.42 ± 2.68 ^b	1.45 (1.10, 1.80) ^b	4.81 ± 0.13 ^b	1.19 ± 0.32	4.19 ± 0.67	2.57 ± 0.28	1.45 ± 0.21 ^b
F (H) 值	11.851 ^c	11.426	55.340 ^c	7.017	3.079	0.717	3.244	10.348
P 值	<0.05	<0.001	<0.001	<0.001	<0.05	0.544	<0.05	<0.001

组别	FSH (mU/ml)	LH (mU/ml)	孕酮 [M (P ₂₅ , P ₇₅), nmol/L]	TEST (nmol/L)	SHBG (nmol/L)	FAI	DHEA-S (μ .mol/L)	ADPN (mg/dl)
PCOS+NW 亚组	6.09 ± 1.99	8.82 ± 4.91	1.04 (0.49, 1.77)	2.03 ± 0.94	36.03 ± 16.79	6.38 ± 4.78	219.55 ± 98.76	162.7 ± 25.41
非 PCOS+NW 亚组	4.96 ± 1.51 ^a	7.06 ± 2.38	2.60 (1.60, 3.15) ^a	1.05 ± 0.46 ^a	39.66 ± 9.67	3.20 ± 3.30 ^a	211.15 ± 26.24	181.37 ± 13.63 ^a
PCOS+OW 亚组	5.83 ± 1.48	8.20 ± 5.10	0.90 (0.62, 1.72)	2.57 ± 0.89	40.96 ± 19.99	9.56 ± 7.10	222.56 ± 99.04	145.12 ± 3.50
非 PCOS+OW 亚组	5.13 ± 1.79	7.56 ± 2.83	2.50 (1.63, 2.95) ^b	0.93 ± 0.18 ^b	42.11 ± 5.51	2.27 ± 0.65 ^b	197.20 ± 20.60	172.27 ± 8.19 ^b
F (H) 值	2.488	0.650	22.364 ^c	17.662	0.589	8.376	0.253	9.518
P 值	0.064	0.580	<0.001	<0.001	0.624	<0.001	0.859	<0.001

注：PCOS+OW=多囊卵巢综合征患者合并超重亚组，非 PCOS+OW=健康人群合并超重亚组，PCOS+NW=多囊卵巢综合征患者合并正常体质量亚组，非 PCOS+NW=健康人群合并正常体质量亚组；^a表示与 PCOS+NW 亚组相比 P<0.05，^b表示与 PCOS+OW 亚组相比 P<0.05；^c为 H 值

表 5 非 HA 组 FAI、ADPN 影响因素的多元线性回归分析

Table 5 Multiple linear regression analysis of influencing factors of FAI and ADPN in the non-HA group

因变量	自变量	B	95%CI	SE	β	t 值	P 值
FAI	ADPN	-0.066	(-0.098, -0.034)	0.015	-0.877	-4.300	<0.001
	BMI	-0.135	(-0.248, -0.022)	0.053	-0.456	-2.525	0.022
ADPN	HOMA-IR	-6.744	(-12.269, -1.220)	2.618	-0.354	-2.576	0.020
	FAI	-7.921	(-11.808, -4.035)	1.842	-0.594	-4.300	<0.001
	BMI	-1.748	(-2.892, -0.605)	0.542	-0.443	-3.225	0.05

表 6 HA 组 FAI、ADPN 影响因素的多元线性回归分析
Table 6 Multiple linear regression analysis of influencing factors of FAI and ADPN in the HA group

因变量	自变量	B	95%CI	SE	β	t 值	P 值
FAI	ADPN	-0.123	(-0.213, -0.032)	0.045	-0.441	-2.747	0.009
ADPN	FAI	-1.266	(-2.198, -0.335)	0.461	-0.378	-2.747	0.009
	HOMA-IR	-2.663	(-5.092, -0.335)	1.202	-0.347	-2.215	0.032

尚未明确。ALATAS 等^[16]在以 BMI 分组后的 PCOS 妇女中未发现 ADPN 与 FAI 有明显相关, KO 等^[17]在一项针对 116 例诊断为 PCOS 的女性患者中的相关性分析结果显示 FAI 与 ADPN 呈负相关, 但 Logistic 回归分析结果提示两者无明显相关性。笔者分析存在差异的原因主要是由于 FAI 易受以 TEST 为主的其他雄激素指标影响, 进而导致了其与 ADPN 关系受到影响所致。且 PCOS 的分型复杂多样, 不同患者的 TEST 水平不总是集中于某一段范围内, 若要通过 ADPN 与 FAI 的关系来间接判断其与高雄激素血症的关系, 必须要在充分平衡不同患者的 TEST 水平后进行。故本研究在依据高雄激素血症进行分组的基础上进一步按 TEST 水平的四分位数进行分组, 结果显示 ADPN 水平随 TEST 水平增加而逐渐下降, 这提示了即使在较高或是较低 TEST 水平下, ADPN 的变化情况依然能很好地反映患者的雄激素水平变化。此外, BMI 分组的结果提示了在针对雄激素及 ADPN 的研究中应该充分考虑 BMI 这一变量的影响。

校正 BMI 后的相关性分析表明, 无论是否合并高雄激素血症, 随着 TEST 水平升高, ADPN 水平会随着 FAI 值的上升而下降。这进一步提示 TEST 或许还可以通过作用于脂肪组织以外的其他胰岛素抵抗靶器官影响 ADPN 的分泌。有针对性地提高 ADPN 水平后或许可以改善 PCOS 患者的高雄激素血症症状及胰岛素抵抗, 进一步改善 PCOS 疾病的发生和发展。

目前临床上诊断 PCOS 伴高雄激素血症通常依据血清 TEST 水平, 但 PCOS 患者分型复杂, 此方法漏诊率较大。结合临床表现的诊断方法虽然精确度更高, 但主观性较强^[15, 18]。既往研究显示 PCOS 患者的 ADPN 水平较正常人明显较低, 并可以作为 PCOS 疾病发展的预测因子^[19]。本研究通过多元回归分析的方法验证了在不同 TEST 浓度水平下 ADPN、FAI、胰岛素抵抗的关系, 校正 BMI 后的多元线性回归分析结果提示 ADPN 是 FAI 的主要影响因素, FAI 及 HOMA-IR 也是 ADPN 的主要影响因素。同时, 本研究并未发现 FAI 及 ADPN 与年龄、孕酮、LH、FSH 等有相互影响作用, 提示 ADPN 可以作为一个较稳定的预测疾病的指标。

综上, 结合 FAI、ADPN、胰岛素抵抗来看, ADPN 作为影响 PCOS 患者胰岛素、雄激素、血脂代谢等水平的蛋白质类激素, 其与游离睾酮指数密切相关并互为主要影响因素, 且这一关系不受 TEST 水平影响, 通过

测定血清 ADPN 水平既可以反映 PCOS 患者的高雄激素水平又可以反映胰岛素抵抗程度, 故通过对 PCOS 患者 ADPN 水平的测定有望成为该疾病诊断和病情评估的重要参考指标。

作者贡献: 唐子轩提出研究选题方向, 负责病例资料的收集和整理, 撰写论文初稿; 李璟进行病例资料的收集和整理; 黄琦负责论文的修订; 章莹、张晗、王茜、张琳、程晓负责病例资料的提供; 廖鑫负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责; 所有作者确认了论文的最终稿。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] EIRAS M C, PINHEIRO D P, ROMCY K A M, et al. Polycystic ovary syndrome: the epigenetics behind the disease [J]. *Reprod Sci*, 2022, 29 (3): 680-694. DOI: 10.1007/s43032-021-00516-3.
- [2] ZEHRABI M, MAQBOOL M, ARA I. Polycystic ovary syndrome and infertility: an update [J]. *Int J Adolesc Med Health*, 2021, 34 (2): 1-9. DOI: 10.1515/ijamh-2021-0073.
- [3] WANG J, WU D C, GUO H, et al. Hyperandrogenemia and insulin resistance: the chief culprit of polycystic ovary syndrome [J]. *Life Sci*, 2019, 236: 116940. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116940.
- [4] YANG R, YANG S, LI R, et al. Effects of hyperandrogenism on metabolic abnormalities in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14 (1): 67. DOI: 10.1186/s12958-016-0203-8.
- [5] ESMAILI S, HEMMATI M, KARAMIAN M. Physiological role of adiponectin in different tissues: a review [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2020, 126 (1): 67-73. DOI: 10.1080/13813455.2018.1493606.
- [6] HE Y D, LU L F, WEI X, et al. The multimerization and secretion of adiponectin are regulated by TNF- α [J]. *Endocrine*, 2016, 51 (3): 456-468. DOI: 10.1007/s12020-015-0741-4.
- [7] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2004, 81 (1): 19-25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
- [8] ESCOBAR-MORREALE H F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14 (5): 270-284. DOI: 10.1038/nrendo.2018.24.
- [9] KHAN M J, ULLAH A, BASIT S. Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): current perspectives [J]. *Appl Clin Genet*, 2019, 12: 249-260. DOI: 10.2147/TACG.S200341.

- [8] KIM H J, PARK C I, LIM J W, et al. Phenotypic analysis of Korean patients with abnormal chromosomal microarray in patients with unexplained developmental delay/intellectual disability [J] . *Yonsei Med J*, 2018, 59 (3) : 431-437. DOI: 10.3349/ymj.2018.59.3.431.
- [9] 中华医学会儿科学分会神经学组, 中国医师协会神经内科分会儿童神经疾病专业委员会. 儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共识 [J] . *中华儿科杂志*, 2018, 56 (11) : 806-810. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.11.003.
- [10] RIGGS E R, ANDERSEN E F, CHERRY A M, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants; a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen) [J] . *Genet Med*, 2020, 22 (2) : 245-257. DOI: 10.1038/s41436-019-0686-8.
- [11] VASUDEVAN P, SURI M. A clinical approach to developmental delay and intellectual disability [J] . *Clin Med (Lond)*, 2017, 17 (6) : 558-561. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-6-558.
- [12] BATTAGLIA A, DOCCINI V, BERNARDINI L, et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features [J] . *Eur J Paediatr Neurol*, 2013, 17 (6) : 589-599. DOI: 10.1016/j.ejpn.2013.04.010.
- [13] JUNEJA M, JAIN R, CHAKRABARTY B, et al. Indian children with developmental disabilities; early versus late referral for intervention [J] . *Indian J Pediatr*, 2014, 81 (11) : 1177-1181. DOI: 10.1007/s12098-014-1344-4.
- [14] 滕紫藤. 智力障碍或发育迟缓的分子遗传学研究进展 [J] . *国际儿科学杂志*, 2018, 45 (10) : 768-771. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2018.10.007.
- [15] TENG Z T. Advances in molecular genetics of intelligence disability or developmental delay [J] . *International Journal of Pediatrics*, 2018, 45 (10) : 768-771. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2018.10.007.
- [15] MILLER D T, ADAM M P, ARADHYA S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies [J] . *Am J Hum Genet*, 2010, 86 (5) : 749-764. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006.
- [16] 吴霞. 脊髓性肌萎缩症表型及相关基因的研究进展 [J] . *中国临床新医学*, 2021, 14 (7) : 725-729. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2021.07.21.
- [16] WU X. Research progress in phenotypes and related genes of spinal muscular atrophy [J] . *Chinese Journal of New Clinical Medicine*, 2021, 14 (7) : 725-729. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2021.07.21.
- [17] 吴若豪, 邱坤银, 唐文婷, 等. COL6A1 基因嵌合突变的 Bethlem 肌病一例并文献复习 [J] . *新医学*, 2021, 52 (12) : 941-946.
- [17] WU R H, QIU K Y, TANG W T, et al. Identification of a novel chimeric mutation in the COL6A1 gene of a child with Bethlem myopathy: a case report and literature review [J] . *Journal of New Medicine*, 2021, 52 (12) : 941-946.
- [18] RADHA RAMA DEVI A, NAUSHAD S M, LINGAPPA L. Clinical and molecular diagnosis of Joubert syndrome and related disorders [J] . *Pediatr Neurol*, 2020, 106: 43-49. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.012.
- (收稿日期: 2022-08-12; 修回日期: 2022-08-25)
(本文编辑: 徐真)

(上接第 932 页)

- [10] FANG H, JUDD R L. Adiponectin regulation and function [J] . *Compr Physiol*, 2018, 8 (3) : 1031-1063. DOI: 10.1002/cphy.c170046.
- [11] BALDANI D P, SKRGATIC L, KASUM M, et al. Altered leptin, adiponectin, resistin and ghrelin secretion may represent an intrinsic polycystic ovary syndrome abnormality [J] . *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35 (5) : 401-405. DOI: 10.1080/09513590.2018.1534096.
- [12] BONGRANI A, MELLOUK N, RAME C, et al. Ovarian expression of adipokines in polycystic ovary syndrome: a role for chemerin, omentin, and apelin in follicular growth arrest and ovulatory dysfunction? [J] . *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (15) : E3778. DOI: 10.3390/ijms20153778.
- [13] BENRICK A, CHANCLÓN B, MICALLEF P, et al. Adiponectin protects against development of metabolic disturbances in a PCOS mouse model [J] . *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114 (34) : E7187-7196. DOI: 10.1073/pnas.1708854114.
- [14] SINGH A, BORA P, KRISHNA A. Direct action of adiponectin ameliorates increased androgen synthesis and reduces insulin receptor expression in the polycystic ovary [J] . *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 488 (3) : 509-515. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.05.076.
- [15] NIKBAKHT R, ZARGAR M, MORAMEZI F, et al. Insulin resistance and free androgen as predictors for ovarian hyperstimulation syndrome in non-PCOS women [J] . *Horm Metab*, 2020, 52 (2) : 104-108. DOI: 10.1055/a-1079-5342.
- [16] ALATAS S E, YAVUZ DOGU S, KILIC D, et al. Comparison of serum adiponectin and osteopontin levels along with metabolic risk factors between obese and lean women with and without PCOS [J] . *Endokrynol Pol*, 2020, 71 (6) : 497-503. DOI: 10.5603/EP.a2020.0074.
- [17] KO J K Y, LI H W R, LAM K S L, et al. Serum adiponectin is independently associated with the metabolic syndrome in Hong Kong, Chinese women with polycystic ovary syndrome [J] . *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32 (5) : 390-394. DOI: 10.3109/09513590.2015.1126708.
- [18] OZGA K, KRZYCZKOWSKA-SENDRAKOWSKA M, HUBALEWSKA-DYDEJCZYK A, et al. The value of the free androgen index depends on the phenotype of polycystic ovary syndrome - a single-centre experience [J] . *Endokrynol Pol*, 2019, 70 (4) : 330-335. DOI: 10.5603/EP.a2019.0017.
- [19] GUPTA V, MISHRA S, MISHRA S, et al. L: a ratio, Insulin resistance and metabolic risk in women with polycystic ovarian syndrome [J] . *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11 (Suppl 2) : S697-701. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.05.001.
- (收稿日期: 2022-04-25; 修回日期: 2022-09-10)
(本文编辑: 赵跃翠)