

多囊卵巢综合征患者外周血 Chemerin 水平的变化

刘志勤¹, 赖清华¹, 宋艳娥¹, 龙娜², 李慧²

深圳市宝安区妇幼保健院妇科¹、生殖健康科², 广东 深圳 518106

【摘要】 目的 对比多囊卵巢综合征(PCOS)患者与正常育龄妇女外周血 Chemerin 水平的差异,并分析其影响因素。方法 将2017年1月至2018年3月在深圳市宝安区妇幼保健院妇科、生殖健康科门诊就诊的42例PCOS患者作为PCOS组,同期在上述科室进行孕前体检的正常妇女43例作为对照组,采用酶联免疫吸附法检测两组研究对象外周血 Chemerin 水平,并采用线性回归分析代谢指标及性激素水平与研究对象 Chemerin 水平的相关性。结果 PCOS患者外周血 Chemerin 水平为(134.5±41.0) ng/mL,明显高于对照组的(94.8±52.1) ng/mL,差异有显著统计学意义($P<0.001$);PCOS患者外周血 Chemerin 水平与体质指数(BMI)及空腹血糖水平呈正相关(r 值分别为0.034和0.004, P 值均 <0.05),但与促卵泡生成素、雌二醇等性激素水平无相关(r 值分别为0.009和0.257, P 值均 >0.05);正常妇女的 Chemerin 水平与上述指标均无关系(P 值均 >0.05)。结论 PCOS患者外周血中 Chemerin 水平明显升高,且与代谢紊乱相关,将来可作为该病及其代谢状态的生物标志物。

【关键词】 多囊卵巢综合征;Chemerin;体质指数;代谢紊乱;性激素

【中图分类号】 R711.75 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)07-0829-03

Changes on the level of Chemerin in peripheral blood of patients with polycystic ovary syndrome. LIU Zhi-Qin¹, LAI Qing-hua¹, SONG Yan-e¹, LONG Na², LI Hui². Department of Gynaecology¹, Department of Reproductive Health², Shenzhen Baoan District Maternal and Child Health Hospital, Shenzhen 518106, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To compare the Chemerin levels in peripheral blood between patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and controls, and then to analyze the related risk factors. **Methods** Chemerin levels in peripheral blood of 42 patients with PCOS and 43 normal reproductive women were detected using enzyme-linked immunosorbent assay, and the associations of the Chemerin levels with metabolic indicators and sex hormone levels were further analyzed by linear regression. **Results** The peripheral blood chemerin level in PCOS patients was significantly higher than that of controls: (134.5±41.0) ng/mL vs (94.8±52.1) ng/mL, $P<0.001$. The Chemerin level in PCOS patients was correlated with the patient's body mass index ($r=0.034$, $P<0.05$) and fasting blood glucose level ($r=0.004$, $P<0.05$), but there was no correlation between the Chemerin level with sexual hormone levels like follicular stimulating hormone ($r=0.009$, $P>0.05$) and estradiol ($r=0.257$, $P>0.05$). In normal women, Chemerin levels were not correlated with either of the above indicators (all $P>0.05$). **Conclusion** Chemerin levels in peripheral blood of PCOS patients are significantly increased and correlated with metabolic disorders. It suggested that Chemerin level might serve as a biomarker for PCOS and its related metabolic status.

【Key words】 Polycystic ovary syndrome; Chemerin; Body mass index; Metabolic disorders; Sexual hormone

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期女性最常见的内分泌疾病之一,育龄妇女患病率为5%~10%^[1]。该病常导致不孕、流产及内分泌紊乱,还常伴随多种代谢异常,可表现为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和高胰岛素血症。据报道很多脂肪细胞因子,如瘦素、脂联素、抵抗素等均与PCOS的IR等病理过程有关,在PCOS的发生发展过程中起重要作用^[2-3]。

Chemerin亦称视黄酸受体反应蛋白2(RARRES2),是2007年被确认的一种新的脂肪细胞因子。它通过自分泌或旁分泌途径调节脂肪细胞代谢,进而与IR的发生密切相关^[4]。虽然该分子在IR发生机制中的作用

已确定^[5-6],但其在PCOS患者外周血的表达水平如何,以及其表达水平是否与患者的代谢紊乱相关,目前尚不十分确定。为此,本文收集了42例PCOS患者,对比其与正常育龄妇女外周血Chemerin水平的差异,并分析其与多种代谢指标之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2017年1月至2018年3月在深圳市宝安区妇幼保健院妇科、生殖健康科门诊就诊的PCOS患者42例作为PCOS组。纳入标准:患者符合2003年鹿特丹PCOS诊断标准;入组前3个月未进行过针对性药物治疗及手术治疗者。排除标准:甲状腺、肾上腺及高泌乳素血症等疾病及最近

基金项目:广东省深圳市宝安区科技计划项目(编号:2013079)

通讯作者:刘志勤, E-mail: lzq65319@126.com

3~6 个月内接受血液制品输注的患者。选取本院在上述科室进行孕前体检的正常妇女 43 例作为对照组。排除不孕、月经不调、卵巢疾病及近期有输血史者。本文获得深圳市宝安区妇幼保健院医院伦理委员会的批准。

1.2 资料收集 根据研究对象电子病历收集以下资料,包括一般情况,如年龄、生育史、身高、体质量等信息;代谢指标,如空腹血糖、胰岛素,外周血甘油血脂及总胆固醇等;以及性激素水平,如促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)、泌乳素(PRL)、雌二醇(E2)、孕酮及睾酮等。根据下列公式分别计算体质量指数(BMI)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR): $BMI = \text{体质量} / (\text{身高})^2$; $HOMA-IR = \text{空腹血糖} \times \text{空腹胰岛素} / 22.5$ 。

1.3 外周血 Chemerin 水平的测定 在取得研究对象知情同意后采集其 2 mL 非抗凝血,离心分离血清, -80°C 保存以进行后续 Chemerin 水平测定。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定研究对象血清中 Chemerin 水平,采用的是美国赛默飞世尔科技有限公司 Human RARRESE (TIG2) ELISA 试剂盒,具体操作方法参照试剂盒使用说明书进行。

1.4 统计学方法 应用 SPSS18.0 统计软件进行数据统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,采用线性回归分析代谢指标及性激素水平对患者 Chemerin 水平的影响。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受检者的一般特征比较 两组受检者的年龄、身高、空腹血糖水平、促甲状腺激素(TSH)水平等指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。PCOS 患者显现出代谢紊乱(BMI、空腹胰岛素、总胆固醇、甘油三酯及 HOMA-IR 等指标均明显升高)和激素水平变化(FSH 水平下降,而 LH、E2 及睾酮水平上升)的特点,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。PCOS 组患者的外周血 Chemerin 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 代谢指标及性激素对 Chemerin 水平的影响 由表 2 可知,PCOS 组患者外周血 Chemerin 水平与患者 BMI ($P = 0.032$)及空腹血糖水平($P = 0.021$)相关,具体方程如下: BMI (x)与 Chemerin (y)的回归方程为 $y = 0.034x + 18.37$;空腹血糖水平(x)与 Chemerin (y)的回归方程为 $y = 0.004x + 4.58$ 。以上结果提示,PCOS 患者代谢状况与外周血 Chemerin 水平相关;但患者 Chemerin 水平与激素水平(FSH、LH、PRL、E2、孕酮、睾酮及 TSH)均无相关(P 值均 > 0.05)。而对照组的 Chemerin 水平与上述代谢和激素指标均无相关(P 值均 > 0.05)。

表 1 PCOS 组与对照组的临床特征比较($\bar{x}\pm s$)

观察指标	PCOS 组($n=42$)	对照组($n=43$)	t 值	P 值
年龄(岁)	27.2 \pm 4.1	27.3 \pm 2.3	0.139	0.955
身高(cm)	158.1 \pm 5.3	156.9 \pm 4.1	1.169	0.230
体质量(kg)	57.5 \pm 11.1	48.1 \pm 5.0	5.035	<0.001
BMI	23.0 \pm 4.2	19.5 \pm 1.8	5.014	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	5.2 \pm 0.5	5.1 \pm 0.5	0.921	0.314
空腹胰岛素(pmol/L)	59.3 \pm 43.6	29.2 \pm 8.4	4.444	<0.001
HOMA-IR	13.9 \pm 10.7	6.6 \pm 1.9	4.404	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	4.7 \pm 0.8	4.2 \pm 0.7	3.078	0.001
甘油三酯(mmol/L)	1.5 \pm 1.2	0.6 \pm 0.2	4.850	<0.001
FSH (IU/L)	7.2 \pm 1.6	9.1 \pm 2.4	3.898	0.001
LH (IU/L)	10.3 \pm 5.4	5.5 \pm 3.2	4.199	0.001
PRL ($\mu\text{g/L}$)	14.1 \pm 6.5	16.2 \pm 7.4	1.389	0.159
E2 (pmol/L)	179.2 \pm 75.9	144.0 \pm 44.3	2.618	0.011
孕酮(nmol/L)	2.1 \pm 1.1	2.0 \pm 0.7	0.491	0.782
睾酮(nmol/L)	2.2 \pm 0.9	1.0 \pm 0.4	7.974	<0.001
TSH (mIU/L)	1.9 \pm 1.2	1.7 \pm 0.7	0.951	0.298
Chemerin (ng/mL)	134.5 \pm 41.0	94.8 \pm 52.1	4.284	<0.001

表 2 代谢指标、激素水平与外周血 Chemerin 水平的线性回归分析

项目	PCOS 组($n=42$)		对照组($n=43$)	
	β 值	P 值	β 值	P 值
年龄(岁)	-0.18	0.261	-0.002	0.794
BMI	0.034	0.032	0.001	0.865
空腹血糖(mmol/L)	0.004	0.021	0.001	0.634
空腹胰岛素(pmol/L)	0.126	0.455	-0.027	0.281
HOMA-IR	0.038	0.354	-0.006	0.317
总胆固醇(mmol/L)	0.002	0.537	<0.001	0.926
甘油三酯(mmol/L)	-0.001	0.831	0.001	0.698
FSH (IU/L)	0.009	0.148	<0.001	0.995
LH (IU/L)	0.035	0.085	-0.002	0.801
PRL ($\mu\text{g/L}$)	-0.017	0.499	-0.016	0.463
E2 (pmol/L)	0.257	0.380	0.146	0.270
孕酮(nmol/L)	0.003	0.462	<0.001	0.890
睾酮(nmol/L)	0.003	0.431	0.001	0.437
TSH (mIU/L)	0.001	0.191	<0.001	0.448

3 讨论

PCOS 不仅影响女性生殖健康,还是一种累及心血管等多脏器及系统的代谢综合征。其主要病理生理主要与 IR 有关。目前 IR 的机制仍未详尽阐明,但越来越多的证据表明,脂肪组织介导的炎症反应在其中起到了重要作用。如在伴肥胖的 PCOS 患者中发现,瘦素、脂联素、抵抗素等脂肪因子水平升高,并与白细胞、血清 TNF- α 、IL-6 水平等炎症反应指标呈正相关^[2-3]。

Chemerin 是一种新型脂肪细胞因子,目前主要用于反映代谢紊乱(比如 IR)及心血管疾病的风险。鉴于脂肪因子、IR 以及 PCOS 三者之间的关联,本文分析其与 PCOS 的关系。结果发现:42 例 PCOS 患者的外周血 Chemerin 水平明显高于正常妇女,差异有统计学意义($P < 0.05$),并与患者 BMI 及空腹血糖水平相关(r 值

分别为 0.034 和 0.004, P 值均 <0.05), 但与促卵泡生成素、雌二醇等性激素水平无相关性(r 值分别为 0.009 和 0.257, P 值均 >0.05); 在正常妇女中, Chemerin 水平与上述代谢和激素指标均不相关(P 值均 >0.05)。

目前国内外关于 PCOS 外周血 Chemerin 水平的报道并不多见, 但均与本文结论类似。GUVENC 等^[7]在土耳其人中发现, PCOS 患者外周血 Chemerin 水平上升, 并与患者的 BMI 及年龄相关; GUZEL 等^[8]报道在肥胖伴 PCOS 的妇女中, 该脂肪因子的水平明显高于正常妇女, 以及正常体质量伴 PCOS 的妇女。有两份国内人群的报告: 上海 PCOS 患者血清 Chemerin 水平升高, 并与患者的 IR 状态及卵巢体积相关^[9]。Chemerin 在四川 PCOS 患者水平也升高, 并与多种代谢指标相关^[6]。结合这些报道及本研究的结果, 提示外周血 Chemerin 水平作为 PCOS 代谢紊乱的生物标志物是可行的。

从 Chemerin 的生理功能上看, 该分子可从两个方面参与机体的 IR 发生过程, 影响代谢状态: 首先, 它与其受体——趋化因子受体 1 (CMKLR1) 结合, 通过自分泌或旁分泌途径影响前脂肪细胞分化为成熟的脂肪细胞, 并调节脂肪细胞功能^[10]; 其次, Chemerin 还具有促炎作用, 可趋化巨噬细胞和树突状淋巴细胞聚集, 同时释放多种炎性递质^[11-12], 后者可以促进脂肪分解引起血浆游离脂肪酸水平增高, 从而导致胰岛素抵抗和高胰岛素血症^[13]。由此, 该分子作为 PCOS 代谢紊乱的生物标志物是有生物学意义的。

然而本研究存在一些不足: 本文研究对象局限于门诊就诊的患者, 可能存在选择偏倚; 其次, 与上述已发表文献比较, 本文样本量不足; 并且, 本文尚没有追踪患者经治疗后代谢紊乱情况改善, 外周血 Chemerin 是否也随之下降? 这些不足将在后续研究中予以改进。

综上所述, 本文结果初步提示, 作为脂肪细胞因子之一的 Chemerin, 其外周血水平与 PCOS 患者的代谢状态相关, 其有可能成为疾病发病及预后的指标。

参考文献

- [1] DUNAIF A, THOMAS A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome [J]. Annual Review of Medicine, 2001, 52(1): 401-419.
- [2] BUKULMEZ AAO. Leukocytes in ovarian function [J]. Human Reproduction Update, 2000, 6(1): 1-15.
- [3] 张艳萍, 翟艳红. 血清 TNF- α 和 IL-6 与多囊卵巢综合征发病的相关性探讨 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(1): 27-28.
- [4] MCMILLAN J. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome [J]. Endocrinology, 2007, 148(10): 4687-4694.
- [5] PARK SE, PARK CY, SWEENEY G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: past, present and future [J]. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2015, 52(4): 180-190.
- [6] ZHANG R, LIU S, GUO B, et al. Chemerin induces insulin resistance in rat cardiomyocytes in part through the ERK1/2 signaling pathway [J]. Pharmacology, 2014, 94(5-6): 259-264.
- [7] GUVENC Y, VAR A, GOKER A, et al. Assessment of serum chemerin, vaspin and omentin-1 levels in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Journal of International Medical Research, 2016, 44(4): 796-805.
- [8] GUZEL EC, CELIK C, ABALI R, et al. Omentin and chemerin and their association with obesity in women with polycystic ovary syndrome [J]. Gynecol Endocrinol, 2014, 30(6): 419-422.
- [9] YANG X, QUAN X, LAN Y, et al. Serum chemerin level in women with PCOS and its relation with the risk of spontaneous abortion [J]. Gynecol Endocrinol. 2018, 34(10): 864-867.
- [10] GORALSKI KB, SINAL CJ. Elucidation of chemerin and chemokine-like receptor-1 function in adipocytes by adenoviral-mediated shRNA knockdown of gene expression [J]. Methods Enzymol, 2009, 460(1): 289-312.
- [11] PARLEE SD, ERNST MC, MURUGANANDAN S, et al. Serum chemerin levels vary with time of day and are modified by obesity and tumor necrosis factor-alpha [J]. Endocrinology, 2010, 151(6): 2590-2602.
- [12] HART R, GREAVES DR. Chemerin contributes to inflammation by promoting macrophage adhesion to VCAM-1 and fibronectin through clustering of VLA-4 and VLA-5 [J]. Journal of Immunology, 2010, 185(6): 3728-3739.
- [13] ZHANG Z, WANG J, WANG H. Correlation of blood glucose, serum chemerin and insulin resistance with NAFLD in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(3): 2936-2940.

(收稿日期: 2018-11-25)