

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.09.015

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20181229.0935.006.html(2019-01-02)

不同表型 PCOS 患者血清皮质醇水平及其影响因素的研究*

廖鑫¹,李豪鹏¹,邓凡曲²,张晗¹,高琳^{1△},张开羽¹,张琳¹,章莹¹

(1.遵义医学院附属医院内分泌科,贵州遵义 563099;

2.遵义医药高等专科学校护理系,贵州遵义 563006)

【摘要】目的 探讨不同表型多囊卵巢综合征(PCOS)患者血清皮质醇(COR)水平与糖脂代谢及性激素指标的相关性。**方法** 纳入就诊于遵义医学院附属医院内分泌科及妇科 PCOS 患者 150 例,其中稀发排卵或无排卵(OA)+高雄激素血症(HA)临床表现和(或) HA+卵巢多囊样改变(PCO)患者 66 例(OHP 组)、OA+HA 患者 42 例(OH 组)、OA+PCO 患者 40 例(OP 组)、HA+PCO 患者 2 例(数量偏少未纳入研究);另选 44 例健康体检者作为对照组。检测各组对象空腹血糖(FPG)、血脂谱、空腹胰岛素(FINS)、性激素、COR,并计算体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及黄体生成素/促卵泡素(LH/FSH)比值。**结果** 各组间年龄、血糖比较差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组 PCOS 患者腰围、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、FINS、HOMA-IR 均明显高于对照组($P<0.05$),雌二醇(E2)低于对照组($P=0.036$)。OHP 组患者 COR、血清总睾酮(TEST)、脱氢表雄酮(DHEA-S)、LH、LH/FSH 比值均明显高于对照组($P<0.05$),OHP 组患者 COR、TEST、DHEA-S 均明显高于 OP 组($P<0.01$);OH 组患者 BMI、TEST、DHEA-S 均明显高于对照组($P<0.01$),且 OH 组患者 TEST、DHEA-S 明显高于 OP 组($P<0.01$);OP 组 BMI 明显高于对照组($P=0.001$)。相关性分析显示,PCOS 患者血清基础 COR 与 BMI 呈负相关($r=-0.288, P<0.05$),与 LH、TEST、DHEA-S 均呈正相关($r=0.257, 0.231, 0.323, P<0.05$);多元线性回归显示,BMI、LH、DHEA-S 是 PCOS 患者血清基础 COR 升高的独立危险因素。**结论** PCOS 患者 OHP 亚型血清基础 COR 水平明显高于其他亚组,而 BMI、LH、DHEA-S 可能是 COR 增高的独立影响因素。

【关键词】 多囊卵巢综合征;表型;皮质醇;促黄体生成素**【中图分类号】** R588.6**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1671-8348(2019)09-1509-04

The levels of basal serum cortisol and its influence factors in different phenotypes of polycystic ovary syndrome*

LIAO Xin¹, LI Haopeng¹, DENG Fanqu², ZHANG Han¹,
GAO Lin^{1△}, ZHANG Kaiyu¹, ZHANG Lin¹, ZHANG Ying¹

(1. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563099, China; 2. Department of Nursing, Zunyi Medical and Pharmaceutical College, Zunyi, Guizhou 563006, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum cortisol (COR) levels and glycolipid metabolism and sex hormones metabolic indexes in different phenotypes of polycystic ovary syndrome (PCOS) women. **Methods** A total of 150 PCOS patients were divided into three groups including group OHP [oligoanovulation (OA)+hyperandrogenism (HA)+ polycystic ovary morphology (PCO)] with 66 patients, group OH (OA+HA) with 42 patients and group OP (OA+PCO) with 40 patients. 44 healthy subjects served as the control group. The levels of fasting plasma glucose (FPG), blood lipid profile, fasting insulin (FINS), sex hormones and COR were detected. Body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR), homeostasis model assessment for insulin resistance index (HOMA-IR) and ratio of luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone (LH/FSH) were calculated. **Results** There was no statistically significant difference in age and blood glucose between the groups ($P>0.05$). The waist circumference, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), FINS and HOMA-IR of PCOS patients in three groups were significantly higher than those in control group ($P<0.05$), estradiol (E2) was lower than that in control group

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660142);贵州省科学技术基金项目(黔科合SY字[2013]3003号);贵州省科技计划项目(黔科合LH字[2017]7096号)。 作者简介:廖鑫(1979-),副主任医师,博士,主要从事内分泌代谢性疾病的诊治研究。 △ 通信作者, E-mail:lgzycm@sina.com。

($P=0.036$). COR, total testosterone (TEST), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), LH, LH/FSH ratios in group OHP were significantly higher than those in the contrl group ($P<0.05$), COR, TEST, DHEA-S in group OHP were significantly higher than those in group OP ($P<0.01$); BMI, TEST and DHEA-S in OH group were significantly higher than those in the group contrl ($P<0.05$), and serum TEST and DHEA-S in OH group were significantly higher than those in group OP ($P<0.01$); BMI in group OP was significantly higher than that in the group contrl ($P=0.001$). The correlation analysis showed that the COR levels has a negative correlation with the body mass index ($r=-0.288, P<0.05$) and has a positive correlation with LH, TEST and DHEA-S ($r=0.257, 0.231, 0.323, P<0.05$). In the multiple stepwise regression analysis, BMI, LH and DHEA-S were the independent risk factors of the COR levels increasing in PCOS patients. **Conclusion** The levels of OHP subtypes basal serum COR were higher than other groups. And BMI, LH, DHEA-S may be the dependent influence factors of COR levels in PCOS patients.

[Key words] polycystic ovary syndrome; phenotype; cortisol; luteinizing hormone

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期不孕妇女中高发的一种内分泌代谢性疾病,具有排卵功能障碍、月经紊乱、雄激素水平升高、卵巢多囊样改变等一系列临床表现或生化指标升高及影像学改变等特点。其病理生理改变往往存在下丘脑-垂体-性腺(hypothalamus-pituitary-gonadal, HPG)轴功能紊乱,目前研究认为 HPG 轴紊乱和胰岛素抵抗在 PCOS 的发生、发展中具有重要作用。PCOS 因其临床表现不尽相同,故按照其不同表现分为多个亚型,每个亚型具有很强的异质性^[1],其激素异常的类型亦不同。PCOS 患者体内皮质醇代谢改变可能会导致肾上腺源性的雄激素增多,从而引起下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal gland, HPA)轴功能紊乱。对该类患者血清皮质醇(cortisol, COR)水平的研究,有助于了解 PCOS 患者的代谢紊乱机制。在 2003 年鹿特丹欧洲人类生殖及胚胎学会和美国生殖医学学会(ESHRE/ASRM)诊断分型下,各组不同表型 PCOS 患者血清 COR 水平可能会因其激素变化的不同而发生变化,而目前国内对于不同表型 PCOS 患者血清 COR 水平的研究尚少见报道。本研究通过观察不同表型 PCOS 患者及健康人群间血清基础 COR 水平及其与糖脂代谢及性激素相关指标的关系,以期对 PCOS 患者代谢紊乱的机制及临床诊治提供思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 10 月在遵义医学院附属医院内分泌科及妇科门诊、住院的 PCOS 患者 150 例,年龄 18~40 岁,平均(24.51±3.70)岁。PCOS 患者纳入标准:依据 2003 年鹿特丹 ESHRE/ASRM 标准,PCOS 的诊断在排除其他已知内分泌系统相关疾病(如分泌雄激素的肿瘤和 Cushing 综合征、21-羟化酶缺乏症、先天性肾上腺皮质增生等)后,在下列 3 项指标中符合任意 2 项,则可诊断:(1)稀发排卵或无排卵(oligo-anovulation, OA),即月经周期大于 35 d,≤8 次/年月经或闭经超过 6 个月;(2)高雄激素血症(hyperandrogenism, HA)和(或)HA 临床表现(如多毛、痤疮);(3)超声检查发现卵巢多囊样改变

(polycystic ovary, PCO),即一侧或双侧卵巢内卵泡(直径 2~9 mm)≥12 个,和(或)卵巢体积大于或等于 10 mL^[2]。依据诊断标准将 150 例 PCOS 患者分为 4 个亚组:OA+HA+PCO 组(OHP 组, $n=66$);OA+HA 组(OH 组, $n=42$);OA+PCO 组(OP 组, $n=40$);HA+PCO 组(HP 组, $n=2$,数量偏少该组未纳入研究)。另选来自本院门诊体检的健康妇女 44 例作为对照组,年龄 18~40 岁,月经周期正常及无稀发排卵;无多毛、痤疮等高雄激素体征;基础性激素水平无异常;超声检查排除卵巢多囊样改变。排除标准:(1)全身性疾病的急性期;(2)有明确的心血管疾病、肿瘤、内分泌疾病等;(3)近 3 个月使用影响糖脂代谢药物。

1.2 方法

1.2.1 人体一般指标的测量 由指定人员对受试者询问病史,行体格检查。测量各组对象身高、体质量、腰围、臀围及血压,计算体质量指数(body measure index, BMI)。

1.2.2 实验室检测 月经周期规律的受试者在月经周期的第 3~7 天,不规律或闭经者任意时间进行性激素测定。所有患者禁食 8~12 h,次日清晨 8:00—10:00 点抽取肘静脉血,测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、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),均采用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪检测;放免法测量空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、雌二醇(estradiol, E2)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、促卵泡素(follicle-stimulating hormone, FSH)、泌乳素(prolactin, PRL)、总睾酮(testosterone, TEST)、硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosteronesulfate, DHEA-S)、COR,采用 Roche Cobas E601 全自动电化学发光免疫分析仪分析。COR 试剂盒购自 Roche Diagnostics GmbH 公司,试剂盒提供的实验室参考范围,基础 COR 水平为 171~536 nmol/L。DHEA-S 试剂盒购自 SIMENS,其余所

表 1 各组对象年龄及 BMI 等指标比较

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	腰围 ($\bar{x} \pm s$, cm)	FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	FINS [M(P ₂₅ , P ₇₅), pmol/L]	TG [M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]
对照组	44	25.53±3.73	22.31±4.31	72.52±6.75	5.08±0.41	9.12(6.35, 9.14)	0.95(0.62, 1.53)
OHP 组	66	24.30±2.92	23.59±4.11	80.44±8.57 ^a	4.97±0.42	18.95(8.57, 24.90) ^a	1.10(1.01, 1.63) ^a
OH 组	42	23.65±3.87	24.95±3.26 ^a	78.41±9.73 ^{ab}	4.93±0.60	20.95(12.20, 31.27) ^a	1.56(0.97, 2.47) ^a
OP 组	40	25.75±4.76	25.76±4.38 ^a	85.38±9.56 ^a	5.06±0.46	12.70(10.10, 25.35) ^a	1.55(1.39, 2.56) ^a

^a: P<0.05, 与对照组比较; ^b: P<0.01, 与 OP 组比较

表 2 各组对象 TC 及 LDL-C 等指标比较

组别	n	TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	E2 ($\bar{x} \pm s$, pmol/L)	FSH ($\bar{x} \pm s$, IU/L)	HOMA-IR [M(P ₂₅ , P ₇₅)]
对照组	44	3.58±0.17	1.24±0.12	2.16±0.23	178.7±89.2	5.78±1.86	2.09(1.40, 2.10)
OHP 组	66	4.69±1.03 ^a	1.30±0.33 ^{bc}	2.87±0.64 ^a	136.03±51.04 ^a	5.84±1.59	4.37(1.90, 5.84) ^a
OH 组	42	4.37±0.67 ^a	1.09±0.24	2.78±0.60 ^a	137.91±62.81 ^a	6.00±1.95	5.02(2.87, 6.86) ^a
OP 组	40	4.59±0.75 ^a	1.10±0.23	3.08±0.50 ^a	134.33±62.28 ^a	5.73±0.89	2.86(2.35, 5.69) ^a

^a: P<0.05, 与对照组比较; ^b: P<0.01, 与 OP 组比较; ^c: P<0.05, 与 OH 组比较

表 3 各组对象 LH 及 LH/FSH 等指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LH(IU/L)	LH/FSH	PRL(mIU/L)	TEST(nmol/L)	DHEA-S(μ mol/L)	COR(nmol/L)
对照组	44	5.56±1.23	1.00±0.48	317.21±104.7	1.02±0.41	4.64±1.08	394.55±121.06
OHP 组	66	9.37±3.21 ^a	1.63±0.69 ^a	403.26±265.7	1.57±0.62 ^{ab}	7.40±2.81 ^{ab}	592.78±236.03 ^{ab}
OH 组	42	8.04±2.42	1.47±0.63	307.93±117.9	1.55±0.54 ^{ab}	7.38±2.94 ^{ab}	522.52±247.71
OP 组	40	7.80±2.69	1.36±0.94	336.61±146.0	0.89±0.40	4.15±1.71	390.87±112.30

^a: P<0.05, 与对照组比较; ^b: P<0.01, 与 OP 组比较

有激素试剂盒均购自 Roche Diagnostics GmbH 公司。计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance index, HOMA-IR), 公式如下: HOMA-IR=(FINS×FPG)/22.5

1.3 统计学处理 所有数据均使用 SPSS19.0 软件, 正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态分布的经自然对数转换后以中位数(四分位间距) [M(P₂₅, P₇₅)] 表示, 组间比较采用 t 检验; 多组间比较采用单因素方差分析及 SNK 法。PCOS 患者指标间采用 Pearson 线性相关和多元逐步线性回归分析, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组对象相关临床资料比较 各组间年龄、血糖比较差异无统计学意义(P>0.05)。3 组 PCOS 患者腰围、TG、TC、LDL-C、FINS、HOMA-IR 均明显高于对照组(P<0.05), E2 低于对照组(P<0.05)。OHP 组患者 COR、TEST、DHEA-S、LH、LH/FSH 比值均明显高于对照组(P<0.05), OHP 组患者 COR、TEST、DHEA-S 明显高于 OP 组(P<0.01)。OH 组患者 BMI、TEST、DHEA-S 明显高于对照组(P<0.01), 且 OH 组患者血清 TEST、DHEA-S 明显高于 OP 组(P<0.01)。OP 组 BMI 明显高于对照组(P<0.01), 见表 1~3。

2.2 血清基础皮质醇浓度与其他各项指标相关性分析 通过对 3 组 PCOS 患者进行 Pearson 线性相关分析发现, PCOS 患者血清 COR 水平与 BMI 呈负相关(r=-0.288, P=0.010), 与 LH、TEST、DHEA-S 正相关(r=0.257、0.231、0.323, P=0.023、0.042、

0.004)。3 组 PCOS 患者血清 COR 水平与其他指标无相关性。

2.3 多元线性逐步回归分析 在 PCOS 患者中, 以血清 COR 为应变量, 以 BMI、LH、TEST、DHEA-S 为自变量进行多元性回归分析, 结果显示 BMI、LH、DHEA-S 是 COR 水平升高的独立危险因素, 所得回归分析方程 Y=548.190-12.923X_{BMI}+12.275X_{LH}+28.196X_{DHEA-S}。

3 讨 论

由于 PCOS 发病的异质性及复杂性, 发病机制尚不明确, 治疗也缺乏针对性, 其发病除了认为与 HPG 轴功能紊乱有关, 尚认为 HPA 轴的异常也是导致出现不同亚型 PCOS 的主要原因。针对不同表型 PCOS 患者, 多数研究表明不同表型的 PCOS 患者均有腹型肥胖、胰岛素抵抗、脂代谢异常及性激素水平的紊乱^[3-6]。目前对 PCOS 患者血清基础 COR 水平研究存在很大争议, 有研究认为血清基础 COR 水平升高^[7-8], 也有研究认为血清基础 COR 水平降低^[9], 部分研究认为其水平与健康者无差异^[10-12]。分析造成这些争议可能由于 PCOS 患者存在不同表型, 每个表型具有特有的特征, 故本研究通过对不同表型的 PCOS 患者血清基础 COR 水平的观察, 分析不同表型 PCOS 患者的血清基础 COR 水平及其影响因素。本研究结果显示 OHP 组患者血清 COR 水平明显高于对照组, 而其他两组 PCOS 患者血清 COR 水平与对照组比较差异无统计学意义(P>0.05)。相关回归分析显示, LH、BMI、DHEA-S 是 PCOS 患者血清基础 COR 独立危险因素。该研究结果与 TOCK 等^[13] 研

究结果相似,其结果显示,与健康对照组相比,非肥胖的 PCOS 患者具有高水平的唾液 COR、DHEA-S、LH,且 LH 和胰岛素是唾液 COR 升高的独立危险因素。分析导致 PCOS 患者血清基础 COR 升高的原因可能是由于肾上腺皮质存在 LH 受体,升高的 LH 与其受体结合,从而促进肾上腺皮质分泌 COR。该研究主要探讨了肥胖与非肥胖 PCOS 患者 COR 的变化,本研究未根据 PCOS 患者不同 BMI 进行分组讨论,主要研究了不同亚型中 COR 的变化,但研究结果也同样显示了 BMI 及 LH 是 PCOS 患者血清基础 COR 升高的独立危险因素。KERO 等^[14]研究者通过转基因建立了高表达 LH 小鼠,发现高表达 LH 小鼠具有卵巢多囊样改变、双侧肾上腺增生,导致雄激素及 COR 产生增加。此外有研究表明,过表达 LH 受体的牛肾上腺细胞移植到小鼠体内能够产生亚临床或中度的高皮质醇血症^[15]。这些研究进一步说明 OHP 型 PCOS 患者血中高水平的 COR 可能是由于高水平 LH 导致的,且 OHP 组患者血清 COR 较其他表型 PCOS 患者明显增高。因此,本研究认为,随着 PCOS 不同表型特征的增多,这种表现就越明显,可能激素紊乱及代谢异常就越趋严重。此外,BMI、DHEA-S 对患者血清基础 COR 的影响,作者认为可能是肥胖 PCOS 患者 COR 的外周清除率增加,从而导致 COR 下降,机体为了维护正常的 COR 水平而激活患者 HPA 轴功能,导致了促肾上腺皮质激素(ACTH)水平升高进而使肾上腺过多的分泌 COR 与 DHEA-S。但对于其确切的病理生理机制还有待于进一步研究。

本研究通过观察 8:00—10:00 点的 COR 与 PCOS 患者病情的相关性,以期探讨 PCOS 激素及代谢紊乱的发病机制。但本研究只是一个横断面研究,且只测定了 8:00—10:00 COR 水平,而未观察 COR 的变化节律性,难以分析患者 COR 的变化与激素紊乱的因果关系。以后课题组将进一步对 COR 的昼夜变化与 PCOS 不同表型患者激素水平的相关性进行研究,对 PCOS 激素紊乱变化的机制进行深入了解。

综上所述,OHP 表型 PCOS 患者具有血清基础 COR 水平升高特征,且可能与 LH 相关。故在以后研究中需关注不同表型 PCOS 患者 COR 变化,以期探究 PCOS 的发病机制,进而为 PCOS 患者精准诊疗提供一定思路。

参考文献

- [1] CONWAY G, DEWAILLY D, DIAMANTI-KANDARAKIS E, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the european society of endocrinology[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(4): 1-29.
- [2] The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1): 41-47.
- [3] GUASTELLA E, LONGO R A, CARMINA E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes [J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(6): 2197-2201.
- [4] PANIDIS D, TZIOMALOS K, MISICHRONIS G, et al. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study [J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(2): 541-549.
- [5] PIKEE S, SHIVANI S, JAYSHREE B. Endocrine and metabolic profile of different phenotypes of polycystic ovarian syndrome [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2016, 66 (Suppl 1): S560-566.
- [6] CAGLAR G S, KAHYAAGLU I, PABUCCU R, et al. Anti-mullerian hormone and insulin resistance in classic phenotype lean PCOS [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(4): 905-910.
- [7] ZHU Q, ZUO R, HE Y, et al. Local regeneration of cortisol by 11beta-HSD1 contributes to insulin resistance of the granulosa cells in PCOS [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5): 2168-2177.
- [8] KALE-GURBUZ T, AKHAN SE, BASTU E, et al. Adiponectin, leptin and ghrelin levels in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2013, 26(1): 27-30.
- [9] SHABIR I, GANIE M A, PRAVEEN EP, et al. Morning plasma cortisol is low among obese women with polycystic ovary syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29 (12): 1045-1047.
- [10] MROZINSKA S, MILEWICZ T, KIALKA M, et al. There is no difference in the plasma cortisol level between women with body mass index (BMI) greater than or equal 25 kg/m² and polycystic ovary syndrome and the control group without polycystic ovary syndrome and BMI 25 kg/m² [J]. *Przegl Lek*, 2016, 73(4): 207-209.
- [11] KIALKA M, OCIEPKA A, MILEWICZ T, et al. Evening not morning plasma cortisol level is higher in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Przegl Lek*, 2015, 72(5): 240-242.
- [12] CINAR N, HARMANCI A, AKSOY D Y, et al. Adrenocortical steroid response to ACTH in different phenotypes of non-obese polycystic ovary syndrome [J]. *J Ovarian Res*, 2012, 5(1): 103-111.
- [13] TOCK L, CARNEIRO G, PEREIRA A Z, et al. Adrenocortical production is associated with higher levels of luteinizing hormone in nonobese women with polycystic ovary syndrome [J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014(1): 620605-620612.
- [14] KERO J, POUTANEN M, ZHANG FP, et al. Elevated luteinizing hormone induces expression of its receptor and promotes steroidogenesis in the adrenal cortex [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(5): 633-641.
- [15] SANER-AMIGH K. Elevated expression of luteinizing hormone receptor in aldosterone-producing adenomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 91(3): 1136-1142.