

多囊卵巢综合征患者肾上腺雄激素水平与胰岛素抵抗的关系

谭庆玲 张惠 陈碧玲

【摘要】目的 探讨多囊卵巢综合征(PCOS)患者肾上腺源性雄激素水平与胰岛素抵抗的关系。**方法** 对22名正常女性和85例PCOS患者行促肾上腺皮质激素(ACTH)兴奋试验,将PCOS患者分为高反应组(HR-PCOS)和正常反应组(NR-PCOS)。用放射免疫分析法检测血清促黄体生成素与卵泡刺激素(LH/FSH)比值、雌二醇、睾酮、孕酮,测定ACTH兴奋试验前后(0 min和60 min)血清17-羟孕酮(17-OHP)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)、雄烯二酮(AD)、皮质醇,测定稳态模型下胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),测量体质量指数(BMI)、腰臀围比。**结果** 在85例PCOS患者中,有20例的17-OHP水平高于正常,为HR-PCOS组,其余65例反应正常,为NR-PCOS组。基本情况比较:HR-PCOS组和NR-PCOS组的MBI及腰臀围比均显著高于对照组(MBI: $\chi^2=13.874, 14.512$, 腰臀围比: $\chi^2=12.607, 15.153, P$ 均 <0.05), HR-PCOS组和NR-PCOS组间差异无统计学意义($\chi^2=4.801, 5.362, P>0.05$);激素水平比较:HR-PCOS组和NR-PCOS组的LH/FSH比值、雌二醇显著高于对照组(LH/FSH: $\chi^2=18.226, 16.327$, 雌二醇: $\chi^2=17.334, 19.261, P$ 均 <0.01), HR-PCOS组和NR-PCOS组间差异无统计学意义;HR-PCOS组血清总睾酮显著高于NR-PCOS组($\chi^2=12.274, P<0.05$), HR-PCOS组和NR-PCOS组均高于对照组($\chi^2=20.314, 18.492, P$ 均 <0.01);ACTH兴奋试验前后HR-PCOS组17-OHP和DHEAS显著高于NR-PCOS组和对照组(17-OHP: $\chi^2=18.063, 19.214$, DHEAS: $\chi^2=17.358, 19.355, P$ 均 <0.01), 而NR-PCOS组与对照组间差异无统计学意义($\chi^2=4.109, 4.362, P$ 均 >0.05);AD在ACTH兴奋试验前后HR-PCOS组和NR-PCOS组均高于对照组($\chi^2=14.062, 16.549, P$ 均 <0.05), 而HR-PCOS组和NR-PCOS组间差异无统计学意义($\chi^2=5.541, P>0.05$);血清皮质醇在ACTH兴奋试验前后各组间差异无统计学意义;HR-PCOS组和NR-PCOS组的HOMA-IR均显著高于对照组($\chi^2=19.263, 21.482, P$ 均 <0.01), 且HR-PCOS组显著高于NR-PCOS组($\chi^2=13.582, P$ 均 <0.05)。**结论** 部分PCOS患者存在肾上腺雄激素亢进并对ACTH反应性增强,其肾上腺雄激素的水平可能与胰岛素抵抗有关。

【关键词】 多囊卵巢综合征;放射免疫分析;肾上腺皮质激素类;胰岛素抗药性

The relationship of adrenal androgen level and insulin resistance in polycystic ovary syndrome patients TAN Qing-ling, ZHANG Hui, CHEN Bi-ling. Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Hubei Institute for Nationalities, Enshi 445000, China

Corresponding author: TAN Qing-ling, Email: tanqingling1972@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between adrenal androgen level and insulin resistance in polycystic ovary syndrome(PCOS) patients. **Method** Twenty-two healthy women and 85 PCOS patients were underwent adrenocorticotrophic hormone(ACTH) stimulation test, and 85 PCOS patients were divided into high response-polycystic ovary syndrome(HR-PCOS) group and normal response-polycystic ovary syndrome (NR-PCOS)group. The ratio of serum luteinizing hormone to follicle stimulating hormone(LH/FSH), estradiol(E_2), testosterone(T) and progesterin(P) were tested by radioimmunoassay method. 17-hydroxyprogesterone(17-OHP), dehydroepiandrosterone(DHEAS) and androsterone(AD) was tested at 0 and 60 min after an ACTH stimulation test. Body mass index(BMI), waist-to-hip-circumference ratio(WHR) and homeostasis modes of assessment for insulin resistance index(HOMA-IR) were also measured. **Results** There were 20 cases that 17-OHP levels were higher than normal(HR-PCOS), the other 65 cases were NR-PCOS

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-4114.2011.06.009

作者单位: 445000 恩施, 湖北民族学院附属民大医院核医

学科

通信作者: 谭庆玲 (Email: tanqingling1972@126.com)

group. MBI and WHR(MBI : $\chi^2=13.874, 14.512$, WHR: $\chi^2=12.607, 15.153$, P all<0.05) of HR-PCOS group and NR-PCOS group were significantly higher than control group, but there had no significant difference between the two PCOS groups($\chi^2=4.801, 5.326$, P all>0.05). HR-PCOS group and NR-PCOS group were significantly higher than the control group for LH/FSH and estradiol(LH/FSH : $\chi^2=18.226, 16.327$, E_2 : $\chi^2=17.334, 19.261$, P all<0.05), but there had no significant difference between the two PCOS groups. Serum T of HR-PCOS group was significantly higher than control group($\chi^2=12.274$, P <0.01), HR-PCOS group and NR-PCOS group were higher than control group ($\chi^2=20.314, 18.492$, P all<0.01). 17-OHP and DHEAS of HR-PCOS group were significantly higher than NR-PCOS group and control group before and after ACTH stimulation test(17-OHP: $\chi^2=18.063, 19.214$, DHEAS: $\chi^2=17.358, 19.355$, P all<0.01). But there had no differences between NR-PCOS group and control group($\chi^2=4.109, 4.362$, P all>0.05). AD of HR-PCOS group and NR-PCOS group were higher than control group before and after the ACTH stimulation test ($\chi^2=14.062, 16.549$, P all<0.05). However, there had no differences($\chi^2=5.541$, P >0.05) between the two PCOS groups. Serum cortisol was no difference between HR-PCOS, NR-PCOS and control groups before and after stimulation test. HOMA-IR of HR-PCOS group and NR-PCOS group were higher than control group($\chi^2=19.263, 21.482$, P all<0.01), and HR-PCOS group is higher than NR-PCOS group($\chi^2=13.582$, P <0.05). **Conclusions** There have significantly higher basal and ACTH-stimulated level of adrenal androgen hyperresponsiveness in PCOS patients. Adrenal androgen level appears to be closely associated with insulin resistance in PCOS patients.

【Key words】 Polycystic ovary syndrome; Radioimmunoassay; Adrenal cortex hormones; Insulin resistance

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS)是以雄激素增多和胰岛素抵抗为特征的一组内分泌疾病。大部分 PCOS 患者增多的雄激素主要来源于卵巢, 但仍有 20%~30% 的患者主要来源于肾上腺^[1]。高胰岛素血症可直接或间接引起 PCOS 患者卵巢源性的雄激素水平增加, 但是否会引起肾上腺源性的雄激素增多, 以及胰岛素抵抗与肾上腺源性雄激素增多是否相关尚不明确。本研究采用对比促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)兴奋试验前后 17-羟孕酮 (17-hydroxyprogesterone, 17-OHP)、硫酸脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosteronesulfate, DHEAS)和雄烯二酮 (androstenedione, AD)的变化与稳态模型下胰岛素抵抗指数 (homeostasis modes of assessment for insulin resistance index, HOMA-IR)的关系, 探讨 PCOS 患者肾上腺源性雄激素增多与胰岛素抵抗的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2008 年 5 月至 2011 年 5 月来湖北民族学院附属民大医院就诊的 PCOS 患者 85 例, 年龄 14~35 岁, 排除先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、分泌雄激素的肿瘤、卵巢早衰、高催乳素血

症、肢端肥大症、结缔组织病、风湿病、急性疾病、抑郁症、药源性者、睡眠障碍和酗酒者。所有患者均符合 2003 年鹿特丹会议 PCOS 诊断标准^[2]。正常对照组 22 名, 为我院实习的女大学生, 年龄 18~25 岁, 月经正常, B 超排除卵巢多囊样改变。

所有患者均行 ACTH 兴奋试验, 如果基础 17-OHP $\geq 3 \mu\text{g/L}$ 和 (或)兴奋后 17-OHP $\geq 10 \mu\text{g/L}$ 者, 临床诊断为先天性肾上腺皮质增生可疑, 则不纳入本研究。ACTH 兴奋试验后 60 min, 17-OHP $\geq 3 \mu\text{g/L}$ 为高反应组 (higher responsiveness-polycystic ovary syndrome, HR-PCOS), ACTH 兴奋试验后 60min, 而 17-OHP $< 3 \mu\text{g/L}$ 为正常反应组 (normal responsiveness-polycystic ovary syndrome, NR-PCOS)。参加本研究的正常对照组志愿者和 PCOS 患者进入试验前均签署了知情同意书。

1.2 ACTH 兴奋试验

所有患者均进行病史资料的收集, 测量身高、体质量、腰围、臀围等。对照组在月经周期第 3~5 日、PCOS 患者在排除妊娠后于卵泡期进行 ACTH 兴奋试验。试验前于一侧前臂采集静脉血, 检测血清总睾酮、促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇、孕酮, 皮质醇、17-OHP、DHEAS 及 AD, 然

后缓慢推注 ACTH(由上海信谊制药有限公司提供) 50 IU (溶于 25% 葡萄糖水 10 ml), 1 min 内推注完毕。60 min 后于另一侧前臂采静脉血, 检测血清皮质醇、DHEAS、17-OHP 和 AD。

1.3 检测方法和试剂

采用放射免疫分析法检测血清 LH、FSH、总睾酮、雌二醇、皮质醇、17-OHP、DHEAS、AD 水平(试剂盒由潍坊三维诊断技术有限公司生产), 仪器为 GC-1200 γ 计数器(由中佳科技股份有限公司生产)

1.4 统计学方法

所有数据均采用 SPSS16 统计软件处理, 计量资料以均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 各组间资料比较采用单因素方差分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

85 例 PCOS 患者经 ACTH 兴奋试验后, 有 20 例 17-OHP 水平高于正常, 为 HR-PCOS 组, 其余 65 例反应正常, 为 NR-PCOS 组。

ACTH 兴奋试验前 PCOS 患者临床特征和激素水平见表 1。HR-PCOS 组和 NR-PCOS 组的 BMI 及腰臀围比显著高于对照组(BMI: $\chi^2=13.874, 14.512$, 腰臀围比: $\chi^2=12.607, 15.153, P$ 均 <0.05), HR-PCOS 组和 NR-PCOS 组间差异无统计学意义 ($\chi^2=4.801, 5.326, P$ 均 >0.05); NR-PCOS 组和 HR-PCOS 组的 LH/FSH、雌二醇水平显著高于对照组(LH/FSH: $\chi^2=$

18.226, 16.327, 雌二醇: $\chi^2=17.334, 19.261, P$ 均 <0.01), 而 PCOS 两组间差异无统计学意义 ($\chi^2=4.028, 6.116, P$ 均 >0.05), HR-PCOS 组总睾酮水平显著高于 NR-PCOS 组 ($\chi^2=12.274, P<0.05$), 并且两组均高于对照组($\chi^2=20.314, 18.492, P$ 均 <0.01); NR-PCOS 组和 HR-PCOS 组 HOMA-IR 均显著高于对照组($\chi^2=19.263, 21.482, P$ 均 <0.01), 且 HR-PCOS 组显著高于 NR-PCOS 组($\chi^2=13.582, P<0.05$)。

ACTH 兴奋试验对 PCOS 患者激素水平的影响见表 2。由表 2 可见, ACTH 兴奋试验前后 HR-PCOS 组 17-OHP 和 DHEAS 水平显著高于 NR-PCOS 组和对照组 (17-OHP: $\chi^2=18.063, 19.214$, DHEAS: $\chi^2=17.358, 19.355, P$ 均 <0.01), 而 NR-PCOS 组与对照组间差异无统计学意义 ($\chi^2=4.109, 4.362, P$ 均 >0.05), AD 水平在 ACTH 兴奋试验前后 HR-PCOS 组和 NR-PCOS 组均高于对照组 ($\chi^2=14.062, 16.549, P$ 均 <0.05), 而 HR-PCOS 组与 NR-PCOS 组间差异无统计学意义 ($\chi^2=5.541, P>0.05$)。皮质醇水平在兴奋试验前后各组间差异无统计学意义。

3 讨论

胰岛素抵抗和高雄激素血症是 PCOS 的两个中心环节。PCOS 患者雄激素的主要来源是卵巢源性的雄激素产生过多, 其次是下丘脑-垂体-肾上腺轴的敏感性增高或过度反应, 使肾上腺源性雄激素产生过多^[1]。雄激素的前体物质 DHEAS 有 90%~95%

表 1 多囊卵巢综合征患者临床特征、激素水平 ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | BMI(kg/m ²) | 腰臀围比 | LH/FSH | 雌二醇(ng/L) | 孕酮(μ g/L) | 总睾酮(μ g/L) | HOMA-IR |
|-----------|----|-------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 正常对照组 | 22 | 18.31 \pm 3.10 | 0.19 \pm 0.08 | 1.22 \pm 0.40 | 21.93 \pm 8.52 | 0.21 \pm 0.07 | 0.65 \pm 0.42 | 0.71 \pm 0.39 |
| NR-PCOS 组 | 65 | 25.62 \pm 5.23 | 0.81 \pm 0.11 | 2.11 \pm 0.80 | 60.62 \pm 25.11 | 0.31 \pm 0.16 | 1.43 \pm 0.16 | 2.13 \pm 0.74 |
| HR-PCOS 组 | 20 | 24.41 \pm 4.81 | 0.87 \pm 0.06 | 2.31 \pm 0.71 | 59.31 \pm 20.42 | 0.39 \pm 0.18 | 1.75 \pm 0.32 | 3.52 \pm 0.48 |

注: 表中, NR-PCOS 为促肾上腺皮质激素兴奋试验正常反应的多囊卵巢综合征; HR-PCOS 为促肾上腺皮质激素兴奋试验高反应的多囊卵巢综合征; BMI 为体质量指数; LH/FSH 为促黄体生成素与卵泡刺激素水平比值; HOMA-IR 为稳态模型下胰岛素抵抗指数。

表 2 促肾上腺皮质激素兴奋试验前后多囊卵巢综合征患者雄激素水平 ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | 17-OHP(μ g/L) | | DHEASO(nmol/L) | | AD(μ g/L) | | 皮质醇(nmol/L) | |
|-----------|----|--------------------|-----------------|--------------------|--------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| | | 兴奋试验前 | 兴奋试验后 | 兴奋试验前 | 兴奋试验后 | 兴奋试验前 | 兴奋试验后 | 兴奋试验前 | 兴奋试验后 |
| 正常对照组 | 22 | 1.20 \pm 0.25 | 3.72 \pm 0.75 | 248.3 \pm 84.50 | 250.5 \pm 86.41 | 1.63 \pm 0.54 | 2.81 \pm 0.71 | 21.06 \pm 4.47 | 25.11 \pm 6.03 |
| NR-PCOS 组 | 65 | 1.18 \pm 0.16 | 3.65 \pm 0.80 | 356.7 \pm 187.20 | 396.8 \pm 202.70 | 2.06 \pm 0.75 | 3.16 \pm 0.42 | 18.25 \pm 7.10 | 23.44 \pm 5.81 |
| HR-PCOS 组 | 20 | 1.83 \pm 0.32 | 7.03 \pm 1.03 | 461.9 \pm 201.20 | 508.3 \pm 210.20 | 2.33 \pm 0.92 | 3.48 \pm 0.51 | 19.93 \pm 5.73 | 24.21 \pm 7.17 |

注: 表中, NR-PCOS 为促肾上腺皮质激素兴奋试验正常反应的多囊卵巢综合征; HR-PCOS 为促肾上腺皮质激素兴奋试验高反应的多囊卵巢综合征; 17-OHP 为 17-羟孕酮; DHEAS 为硫酸脱氢表雄酮; AD 为雄烯二酮。

来源于肾上腺,因此通常作为肾上腺源性雄激素标志物^[3]。20%~50%的PCOS患者DHEAS水平较正常人群显著升高^[4]。有研究表明,21-羟化酶活性降低是肾上腺源性高雄激素的可能机制^[5],本研究中,有20%的PCOS患者基础DHEAS、AD、17-OHP水平高于正常对照组,并且ACTH兴奋试验后反应性增高,表明部分PCOS患者存在肾上腺雄激素亢进,并对ACTH反应性增强。

高胰岛素血症可直接或间接导致血中雄激素水平增高,或使雄激素活性相对增强;而游离睾酮水平的升高又可抑制肝脏合成胰岛素样生长因子结合球蛋白1,导致游离胰岛素样生长因子1水平增加,加剧高胰岛素环境^[6],进一步加剧胰岛素抵抗。同时,PCOS患者下丘脑-垂体-肾上腺轴改变与胰岛素抵抗相关^[7]。Vrbikova等^[8]的研究显示,PCOS患者的肾上腺功能亢进,应用雄激素受体拮抗剂氟化酰胺可有效抑制肾上腺雄激素的合成,但胰岛素抵抗没有改善。而应用胰岛素增敏剂治疗则在改善胰岛素抵抗的同时,LH水平、ACTH兴奋后17-OHP和AD水平也显著下降^[9],表明胰岛素抵抗部分参与了肾上腺雄激素的合成,PCOS患者肾上腺对ACTH敏感性增强,使肾上腺产生过多的DHEA,而DHEA可进一步转化为睾酮,使睾酮水平更加增高。本研究结果显示,PCOS两组HOMA-IR均高于对照组,而且HR-PCOS组高于NR-PCOS组,提示PCOS患者胰岛素抵抗与肾上

腺源性雄激素增高有关。

参 考 文 献

- [1] Kumar A, Woods KS, Bartulucci AA, et al. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2005, 62(6):644-649.
- [2] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Work-shop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2004, 81(2): 19-25.
- [3] Yildiz BO, Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007, 8(4): 331-342.
- [4] Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 2005, 352(4): 1223-1236.
- [5] New MI, Lorensen F, Lerner AJ, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 57(2): 320-326.
- [6] 韩晓芬, 钟雪梅. 多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的研究进展. *西南军医*, 2009, 11(1): 76-78.
- [7] 陶弢, 刘伟, 杨洁谨, 等. 多囊卵巢综合征患者下丘脑-垂体-肾上腺轴改变与胰岛素抵抗的关系. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(5): 368-369.
- [8] Vrbikova J, Hill M, Dvorakova K, et al. Flutamide suppresses adrenal steroidogenesis but has no effect on insulin resistance and secretion and lipid levels in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest*, 2004, 58(1): 36-41.
- [9] Guido M, Romualdi D, Suriano R, et al. Effect of pioglitazone treatment on the adrenal androgen response to corticotrophin in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2004, 19(3):534-539.

(收稿日期: 2011-07-29)

¹³¹I 治疗 Graves 病合并严重血液系统疾病的时机和方法

汤建林 马万红

【关键词】 格雷夫斯病; 碘放射性同位素; 近距离放射疗法; 粒细胞缺乏; 白血病, 髓样, 慢性期

Graves 病合并严重血液系统病变者的病情常表现得复杂和危重,继续抗甲状腺治疗面临较大的困难,我们在实际工作中与血液科等同事相互协作,努力创造条件,果断采用

¹³¹I 治疗,对 Graves 病合并严重血液系统疾病患者进行了成功救治,报道如下。

1 材料与方 法

1.1 临床资料

选取 2010 年 7 月至 2011 年 7 月在我院确诊的 Graves

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.06.010

作者单位: 671000 大理,大理白族自治州人民医院核医学科

通信作者: 汤建林(E-mail: tj1128@163.com)