



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.006

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.006

• 论著 •

多囊卵巢综合征患者血清必需元素水平变化及其与胰岛素抵抗的关系

肖玲 杨颖 雷婷

[摘要] **目的** 探讨多囊卵巢综合征(PCOS)患者血清部分必需元素水平变化及其与胰岛素抵抗(IR)的关系。**方法** 选取 PCOS 患者 85 例(PCOS 组)和同期参加体检的健康育龄期女性 90 例(对照组),检测其空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)及血清铜、锌、镁、铁、钙 5 种必需元素水平,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),再根据 HOMA-IR 将 PCOS 患者进一步分为 IR 组(40 例)和非 IR 组(45 例),比较分析各组上述指标的差异。采用 *logistic* 回归分析评估 PCOS 患者发生 IR 的影响因素。**结果** PCOS 患者 FINS、HOMA-IR 及血清铜水平明显高于对照组,血清锌、镁水平明显低于对照组($P < 0.05$),而血清铁和钙与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。在 PCOS 患者中,IR 组的 BMI、FPG、FINS、HOMA-IR 及血清铜水平明显高于非 IR 组,血清锌水平明显低于非 IR 组($P < 0.05$),而血清镁、铁及钙水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。*Logistic* 回归分析结果显示,BMI、FPG 和血清铜水平升高及血清锌水平降低为 PCOS 患者发生 IR 的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 必需元素分布不均及代谢紊乱可能参与 PCOS 的发生、发展,铜和锌元素可能参与了 PCOS 患者 IR 的发生。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 必需元素; 胰岛素抵抗; 铜; 锌

Changes of serum necessary elements levels in patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with insulin resistance Xiao Ling*, Yang Ying, Lei Ting. * Department of Gynecology, Xiangyang Maternal and Child Health Hospital, Xiangyang 441021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of serum necessary elements levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and its relationship with insulin resistance (IR). **Methods** Eighty-five patients with PCOS (PCOS group) and 90 healthy women of childbearing age who participated in the physical examination (control group) at the same time were selected to detect fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS) and serum copper, zinc, magnesium, iron, calcium levels, calculate the insulin resistance index (HOMA-IR). PCOS patients were divided into IR group (40 cases) and non-IR group (45 cases) according to the HOMA-IR, then to compare and analyze the differences of the above indicators in each group. *Logistic* regression analysis was used to evaluate the influencing factors of IR in PCOS patients. **Results** FINS, HOMA-IR and serum copper level of PCOS patients were significantly higher than those of the control group, while the serum zinc and magnesium levels were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). However, there were no statistically significant differences in serum iron and calcium compared with the control group ($P > 0.05$). Among PCOS patients, BMI, FPG, FINS, HOMA-IR and serum copper levels in the IR group were significantly higher than those in the non-IR group, and the serum zinc levels were significantly lower than those in the non-IR group ($P < 0.05$), while serum magnesium, iron and calcium levels were not statistically different ($P > 0.05$). *Logistic* regression analysis showed that increased BMI, FPG and serum copper levels and decreased serum zinc level were independent risk factors for IR in PCOS patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The uneven distribution of necessary elements and metabolic disorders may be involved in the development and progression of PCOS. Copper and zinc may be involved in the occurrence of IR in patients with PCOS.

[Key words] Polycystic ovary syndrome; Necessary elements; Insulin resistance; Copper; Zinc

必需元素是人体代谢过程中必不可少的重要物

作者单位:441021 湖北省襄阳市妇幼保健院妇科(肖玲);湖北文理学院附属医院 襄阳市中心医院内分泌科(杨颖);首都医科大学附属北京世纪坛医院医学检验科(雷婷)

通讯作者:杨颖, E-mail:50151@hbuas.edu.cn

质,通过参与物质组成、调节催化过程来帮助机体完成各种复杂的代谢过程。不仅如此,必需元素在机体抗炎、抗氧化过程中也发挥重要作用^[1]。多囊卵巢综合征(PCOS)的发病机制较复杂,多项研究证实 PCOS 患者存在氧化应激(OS)损伤,而胰岛素抵抗(IR)在

PCOS 的病理生理学中也发挥重要作用,二者共同影响女性生殖系统的功能^[2]。因此,我们通过对 PCOS 患者血清必需元素进行分析,探讨 PCOS 患者血清部分必需元素水平变化及其与 IR 的关系。

对象与方法

1. 对象:2015 年 6 月~2018 年 12 月于湖北省襄阳市中心医院内分泌门诊确诊的 PCOS 患者 85 例(PCOS 组),年龄 20~40 岁,平均年龄(31.5 ± 2.3)岁。PCOS 诊断标准^[3]:临床表现为月经稀发、闭经或不规则子宫出血,并符合下述两项中的 1 项即可诊断:(1)高雄激素的临床表现或高雄激素血症;(2)超声检查下表现为卵巢多囊样改变,即一侧或双侧卵巢内直径 2~9 mm 的卵泡数 ≥ 12 个,或卵巢体积 $\geq 10 \text{ cm}^3$ [卵巢体积(cm^3) = $0.5 \times \text{长径}(\text{cm}) \times \text{横径}(\text{cm}) \times \text{前后径}(\text{cm})$];同时排除其他可能引起高雄激素的疾病和排卵异常的疾病。排除标准:年龄 < 20 岁或 > 40 岁;患有子宫内腺异位、卵巢早衰、合并感染、曾接受卵巢手术或化疗、先天性肾上腺皮质增生症、高泌乳素血症、库欣综合征、甲状腺功能异常、糖尿病或接受任何药物治疗。另选取同期参加体检的健康育龄期妇女 90 例作为对照组,年龄 23~42 岁,平均年龄(33.7 ± 3.1)岁。纳入标准:月经规律;盆腔超声检查结果无异常;血糖、血脂及血压均正常;无心、肝、肾脏疾病;近 3 个月未补充过必需元素。本研究经湖北省襄阳市中心医院伦理委员会批准,所有受试者均知情同意。

2. 方法:测量所有受试者的身高、体重,计算 BMI。在清晨空腹状态下,抽取所有受试者静脉血 6 ml,采用肝素抗凝,于 4℃ 冰箱保存待检。采用美国 PE 公司 A7000 型原子吸收光谱分析仪和火焰原子吸收法测定血清必需元素(钙、镁、锌、铜、铁)水平;采用葡萄糖氧

化酶法测定空腹血糖(FPG);采用电化学发光免疫测定法测定空腹胰岛素(FINS)水平。通过稳态模型评估计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $\text{HOMA-IR} = \text{FINS}(\mu\text{IU/ml}) \times \text{FPG}(\text{mmol/L})/22.5$ 。根据 HOMA-IR 水平将 PCOS 患者分为 IR 组($\text{HOMA-IR} \geq 2.69$)40 例和非 IR 组($\text{HOMA-IR} < 2.69$)45 例^[4],比较两组患者血必需元素水平的差异。

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。影响因素分析采用二元 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. PCOS 组与对照组一般资料、内分泌指标及血清必需元素水平比较:两组年龄、BMI 和 FPG 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。PCOS 组患者的 FINS、HOMA-IR 及血清铜水平均明显高于对照组($P < 0.05$),血清锌、镁水平低于对照组($P < 0.05$),而两组血清钙、铁含量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. IR 组与非 IR 组 PCOS 患者一般资料、内分泌指标及血清必需元素水平比较:两组患者年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。IR 组 PCOS 患者 BMI、FPG、FINS、HOMA-IR 及血清铜水平均明显高于非 IR 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),血清锌水平明显低于非 IR 组($P < 0.05$),而两组患者血清钙、铁和镁水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3. PCOS 患者发生 IR 的影响因素分析:Logistic 回归分析结果显示,BMI、FPG 和血清铜水平升高及血清锌水平降低均为 PCOS 患者发生 IR 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 PCOS 组与对照组一般资料、内分泌指标及血必需元素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	FPG (mmol/L)	FINS ($\mu\text{IU/ml}$)	HOMA-IR	血清铜 ($\mu\text{mol/L}$)	血清锌 ($\mu\text{mol/L}$)	血清铁 (mmol/L)	血清镁 (mmol/L)	血清钙 (mmol/L)
PCOS 组	85	32.65 ± 2.31	25.84 ± 4.47	5.18 ± 1.74	12.64 ± 4.80	3.02 ± 1.41	13.57 ± 3.09	89.63 ± 13.77	8.27 ± 1.20	1.57 ± 0.14	1.55 ± 0.14
对照组	90	33.27 ± 3.05	24.70 ± 3.16	4.78 ± 0.64	9.17 ± 3.62	1.81 ± 0.92	11.76 ± 2.41	96.19 ± 11.51	8.65 ± 1.16	1.65 ± 0.21	1.56 ± 0.11
t 值		-1.194	1.684	1.889	4.625	5.892	3.699	-2.729	-1.753	-2.31	-0.711
P 值		0.236	0.095	0.061	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.007	0.082	0.024	0.479

表 2 IR 组与非 IR 组 PCOS 患者一般资料、内分泌指标及血清必需元素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	FPG (mmol/L)	FINS ($\mu\text{IU/ml}$)	HOMA-IR	血清铜 ($\mu\text{mol/L}$)	血清锌 ($\mu\text{mol/L}$)	血清铁 (mmol/L)	血清镁 (mmol/L)	血清钙 (mmol/L)
IR 组	40	32.43 ± 2.51	27.78 ± 3.51	5.64 ± 1.48	13.97 ± 4.7	4.19 ± 1.15	14.58 ± 2.51	84.77 ± 13.88	8.3 ± 1.09	1.56 ± 0.13	1.57 ± 0.14
非 IR 组	45	32.84 ± 2.12	24.12 ± 4.55	4.77 ± 1.86	11.45 ± 4.62	1.98 ± 0.52	12.68 ± 3.29	93.95 ± 12.28	8.23 ± 1.3	1.57 ± 0.16	1.53 ± 0.13
t 值		-0.835	4.184	2.353	2.496	11.177	2.952	-3.237	0.271	-0.346	1.433
P 值		0.406	< 0.001	0.021	0.015	< 0.001	0.004	0.002	0.787	0.730	0.156

表 3 PCOS 患者发生 IR 的影响因素分析

变量	B 值	S. E.	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
BMI	0.209	0.072	8.500	0.004	1.233	1.071 ~ 1.419
FPG	0.391	0.170	5.267	0.022	1.479	1.059 ~ 2.065
血清铜	0.262	0.101	6.732	0.009	1.299	1.066 ~ 1.583
血清锌	-0.059	0.025	5.513	0.019	0.943	0.898 ~ 0.990

讨 论

PCOS 是育龄期女性常见的生殖内分泌疾病,由多种因素造成^[5],在育龄期女性中的发病率达 5% ~ 10%。PCOS 与代谢综合征、IR、肥胖、高血压、血脂异常、心血管疾病及生殖系统异常、不孕症等密切相关,严重影响女性的生育能力、生活质量及远期健康状况^[6]。铜、锌、镁、铁等元素是人体必需元素,可通过多种途径调控机体炎症和氧化反应过程。研究表明,PCOS 患者发生 OS 可能会加剧 IR,并影响女性生殖系统导致不孕^[7]。

锌在维持人体生殖系统的正常功能中发挥重要作用,主要通过调节下丘脑-垂体-性腺轴参与性激素的合成及卵泡的发育。本研究中,PCOS 患者血清锌水平低于对照组,且 IR 组血清锌水平也较非 IR 组明显降低,与既往研究结果一致^[8]。原因可能是 PCOS 患者的自由基、过氧化物质等氧化负荷上升,而锌组成的铜-锌超氧化物歧化酶具有清除自由基等功能,从而导致血清锌水平降低^[9]。另一方面,PCOS 是一种慢性炎症反应,锌参与的转运蛋白表达和调控与其密切相关,如锌转运蛋白 ZRT/IRT 样蛋白(ZIP)14 调控慢性炎症的发生,在巨噬细胞中 SLC39A8 基因编码的锌转运蛋白 ZIP8 会通过增加锌吸收来抑制炎症信号激活酶的活性,对核因子(NF)- κ B 通路进行负反馈调节,进一步抑制炎症反应^[10]。IR 导致 PCOS 患者炎症加重,而血清锌通过参与调节炎症反应而出现水平下降。

本研究结果显示,PCOS 患者血清铜水平呈升高状态,合并 IR 的 PCOS 患者血清铜水平进一步升高,原因可能是必需元素之间存在协同和(或)拮抗的作用,铜和锌同为元素周期表第四周期元素,可能在肠黏膜或金属硫蛋白中竞争结合位点,从而相互抑制^[11];也有学者认为与铜蓝蛋白的增加有关,后者起到中和自由基抗氧化的作用^[12]。而机体内的血清铜含量升高后会结合锌指蛋白(TTP)36,使其不能参与抑制 PCOS 炎症反应的信号传导通路,造成炎症程度增加^[13],从而加重 PCOS 患者的 IR。

镁是葡萄糖代谢过程中重要的辅酶因子,在糖代谢、调节胰岛素分泌等过程中发挥重要作用。国内有研究结果显示,PCOS 患者血清镁水平低于正常人群,推测可能与 IR 及血清钙离子缺乏有关^[14]。本研究虽发现 PCOS 患者血清镁水平明显下降,但未发现血清

镁水平与 IR 之间的相关性,可能需要大样本量研究进一步探讨。此外,本研究未发现 PCOS 患者血清铁、钙浓度的差异。Hossein 等^[15]的研究结果显示,PCOS 患者血清铁浓度无明显变化,与本研究结果一致;而 Héctor^[16]发现 PCOS 患者血清铁水平升高,尤其是当葡萄糖耐量异常时,提示铁超负荷。Foroozanfard 等^[17]的研究显示钙和维生素 D 联合补充可改善 PCOS 女性的炎症和氧化应激状态。因此,PCOS 患者血清铁、钙浓度的变化仍需要更多的研究证实。

综上,人体必需元素铜、锌、镁与 PCOS 的发生、发展密切相关,对 PCOS 的诊断和治疗有重要价值,铜和锌元素可能参与 PCOS 患者 IR 的发生。如能早期发现机体内必需元素的变化,及早补充所缺少的必需元素,对预防 PCOS 并发症、提高女性生殖健康有帮助。

参 考 文 献

- [1] 刘婧昀,左群.微量元素铜、锌、硒、铁在机体氧化应激与炎症状态下的变化及机制研究进展[J].中国运动医学杂志,2019,38(2):159-164.
- [2] Hu M,Zhang Y,Guo X,et al. Hyperandrogenism and insulin resistance induce gravid uterine defects in association with mitochondrial dysfunction and aberrant ROS production[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2019,316(5):E794-E809.
- [3] 多囊卵巢综合征诊断中华人民共和国卫生行业标准[J].中华妇产科杂志,2012,47(1):74-75.
- [4] 李亚容,张莹雯,张曼玲,等.不同糖化血红蛋白水平 2 型糖尿病患者胰岛功能状态的比较[J].中国糖尿病杂志,2017,25(1):40-44.
- [5] 朴贤婧,李静,单忠艳,等.抗菌鞘管激素在多囊卵巢综合征及下丘脑性闭经中的变化分析[J].临床内科杂志,2018,35(2):90-93.
- [6] Adriana N,Joop L,Helena T,et al. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome;Diagnostic Criteria,Prevalence,Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines[J]. Semin Reprod Med,2018,36(1):5-12.
- [7] McBreaity LE,Chilibeck PD,Chizen DR,et al. The role of a pulse-based diet on infertility measures and metabolic syndrome risk:protocol of a randomized clinical trial in women with polycystic ovary syndrome[J]. Bmc Nutrition,2017,3(1):23-30.
- [8] 谭锋.血清锌水平与多囊卵巢综合征的相关性研究[J].医学临床研究,2016,33(12):2463-2465.
- [9] 王泽.多囊卵巢综合征与慢性炎症因子[J].实用妇产科杂志,2014,30(5):339-341.
- [10] Nielsen FH,Hunt CD,Uthus EO. Interactions between essential trace and ultratrace elements[J]. Ann N Y Acad Sci,2010,355(1):152-164.
- [11] 杜雪雪,李瑞,张惠英.2 型糖尿病患者血清氧化应激水平及相关微量元素分析[J].宁夏医科大学学报,2013,35(1):59-62.
- [12] Valko M,Jomova K,Rhodes CJ,et al. Redox-and nonredox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease[J]. Arch Toxicol,2016,90(1):1-37.
- [13] Shimberg GD,Ok K,Neu HM,et al. Cu(I) disrupts the structure and function of the nonclassical zinc finger protein tristetraprolin (TTP)[J]. Inorg Chem,2017,56(12):6838-6848.
- [14] 龙玲芳.血清镁在多囊卵巢综合征患者中的水平及临床意义[J].标记免疫分析与临床,2017,24(4):401-403.
- [15] Hossein Rashidi B,Shams S,Shariat M,et al. Evaluation of serum hepcidin and iron levels in patients with PCOS: a case-control study[J]. J Endocrinol Invest,2017,40(7):779-784.
- [16] Escobar-Morreale HF. Iron metabolism and the polycystic ovary syndrome[J]. Trends Endocrinol Metab,2012,23(10):509-515.
- [17] Foroozanfard F,Jamilian M,Bahmani F,et al. Calcium plus vitamin D supplementation influences biomarkers of inflammation and oxidative stress in overweight and vitamin D-deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2015,83(6):888-894.

(收稿日期:2019-08-06)

(本文编辑:张一冰)