

种情况不仅存在于成人中,青少年 PCOS 患者与对照组相比更具患 MS 的风险性^[14]。

即使是不完全的 MS,多囊卵巢综合征妇女也存在代谢紊乱,如典型血脂异常。已有 70% 的 PCOS 妇女观察到血脂异常^[15]。据一些研究者报道,不仅肥胖的 PCOS 妇女,部分瘦型的 PCOS 妇女也存在血脂异常^[16]。此外,多囊卵巢综合征的妇女往往具有其他心血管疾病的危险因素,而不是经典的 MS 定义所包括的,主要是低度炎症、纤溶系统受损,增加了氧化应激和高级聚糖化终产物的水平,从而进一步扩大患心血管疾病的风险。

三、PCOS 在 MS 女性中的患病率

研究表明不仅在 PCOS 患者中普遍存在 MS,MS 的妇女也会普遍出现 PCOS 的生殖内分泌特点。一般来说肥胖妇女会表现无排卵症状。尤其是内脏肥胖和胰岛素抵抗与表现 PCOS 特征的生殖内分泌异常的发展密切相关^[17]。减肥手术已经有报道,称成功治疗了多囊卵巢综合征所表现的无排卵,多毛症和胰岛素抵抗症状。对于 MS 妇女,有 46.2% 妇女月经稀发,肥胖组有 25.4% 有此症状而苗条组只有 15.1%。

虽然 PCOS 和 MS 常常并存,但其之间的联系既不是因果关系,也不是独立存在的。肥胖和胰岛素抵抗/代偿性高胰岛素血症,是 MS 两个主要的标准,但这并不是必要的,也不是充分的发展成为 PCOS 的条件。然而,高胰岛素血症给 PCOS 先天卵巢功能障碍患者增加了的额外负担。因此,对于易感个体,高雄程度可以加重胰岛素抵抗/高胰岛素血症的恶化。同样,月经可能与睾酮和胰岛素抵抗/高胰岛素血症有关联。相反,有一部分多囊卵巢综合征的妇女,甚至是肥胖的妇女,也并不存在胰岛素抵抗。因此,多囊卵巢综合征和 MS 常常并存,但不总是重叠的。这两个综合征由两个不同的临床实体组成的,在某种程度上有着共同的发病机制。

四、PCOS 和 MS 在病理生理学方面的关系

MS 主要的病理生理因素,除了胰岛素外,性激素异常越来越被认为是其潜在的影响因素^[18]。特别是在同时患 PCOS 的情况下,雄激素过量可作为 MS 的内分泌调节器。因此,在 PCOS 和 MS 病理生理的相关性上,雄激素过量可能是 MS 发展的启动因子,另一个关键的因素是排卵功能障碍。这种作用不仅适合全身系统,也适合于局部组织的雄激素过多。

高雄激素血症可以通过向心性肥胖和长期存在

的胰岛素抵抗双重模式加重 PCOS 患者的不良代谢表现。据女性变男性的服用睾酮的报道,促进了内脏脂肪的沉积。同样,肥胖的绝经后妇女服用雄激素药物会优先增加内脏脂肪量,而 PCOS 的绝经前妇女服用抗雄激素药物会优先减少内脏脂肪。

此外,一些研究直接表明胰岛素抵抗妇女存在高雄激素水平。在 PCOS 患者中,应用促性腺激素释放激素 (GnRH) 来抑制卵巢雄激素或抗雄激素治疗,已通过小模型方法与增加胰岛素敏感性的评估联系起来。胰岛素抵抗和卵巢高雄激素潜在的联系,也体现在腹腔镜卵巢电灼对 PCOS 妇女有益的代谢影响。据有关研究表明,患者接受腹腔镜卵巢电灼治疗后,随着雄激素水平的减少胰岛素的敏感性也得到改善,这表明雄激素和胰岛素抵抗可能存在因果关系。

多囊卵巢综合征和 MS 之间大量的重叠,具有重大的临床意义,因为多囊卵巢综合征的妇女似乎更容易发展为 MS。虽然目前尚不清楚是否 MS 女性更有可能患多囊卵巢综合征,但代谢异常在加重 PCOS 患者临床症状的影响应予以考虑。PCOS 相关的代谢异常可以增加心血管发病率和病死率,因此,心血管危险受 PCOS 和 MS 影响,两者似乎不尽相同,但又相互促进,临床医生应提高警觉,加强 PCOS 和 MS 的双向联系。预防或治疗 MS,最基本的主要是在生活方式的干预,其次是药物治疗的方式,如果不预防,心肌代谢和生育障碍都会出现在这些年轻妇女易感人群中。

参考文献

- 1 Escobar - Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome [J]. Trends Endocrinol Metab, 2007; 18 (7): 266 - 272
- 2 Diamanti - Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, *et al.* A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile [J]. Clin Endocrinol Metab, 1999, 84 (11): 4006 - 4011
- 3 Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, *et al.* A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected. Caucasian women from Spain [J]. Clin Endocrinol Metab, 2000, 85 (7): 2434 - 2438
- 4 Day C. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology [J]. Diabetes Vasc Dis Res, 2007, 4 (1): 32 - 38
- 5 Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, *et al.* Definition of the metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues related to definition [J]. Circulation, 2004, 109: 433 - 438
- 6 Soares EM, Azevedo GD, Gadelha RG, *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Brazilian women with polycystic ovary syndrome [J]. Fertil and Steril, 2008, 89 (3): 649 - 655

- 7 Cheung LP, Ma RC, Lam PM, *et al.* Cardiovascular risks and metabolic syndrome in Hong Kong Chinese women with polycystic ovary syndrome[J]. *Hum Reprod*,2008,23(6):1431-1438
- 8 Park HR, Choi Y, Lee HJ, *et al.* The metabolic syndrome in young Korean women with polycystic ovary syndrome[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2007,77(Suppl 1):S243-S246
- 9 Bhattacharya SM. Metabolic syndrome in females with polycystic ovary syndrome and International Diabetes Federation criteria[J]. *Obstet Gynaecol Res*,2008,34(1):62-66
- 10 Glueck CJ, Papanna R, Wang P, *et al.* Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome[J]. *Metabolism*,2003,52(7):908-915
- 11 Apridonidze T, Essah P, Iuorno M, *et al.* Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Endocrinol Metab*,2005,90(4):1929-1935
- 12 Ehrmann D, Liljenquist D, Kasza K, *et al.* Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Endocrinol Metab*,2006,91(1):48-53
- 13 Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, *et al.* Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome[J]. *Obstet Gynecol*,2005,106(1):131-137
- 14 Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance[J]. *Clin Endocrinol Metab*,2006,91(2):492-497
- 15 Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, *et al.* Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS[J]. *Trends Endocrinol Metab*,2007,18(7):280-285
- 16 Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, *et al.* Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*,1992,37:115-119
- 17 Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives[J]. *Fertil Steril*,2006,85(5):1319-1340
- 18 Phillips G, Jing T, Heymsfield S. Does insulin resistance, visceral adiposity, or a sex hormone alteration underlie the metabolic syndrome? Studies in women[J]. *Metabolism*,2008,57(6):838-844

(收稿:2011-09-14)

(修回:2011-09-23)

蛋白质组学及相关技术或多囊卵巢综合征中的应用

张胜坤 吕杰强 程 静

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种多病因的、涉及多系统的疾病。蛋白质组学及相关技术的不断发展,为对 PCOS 进行深入研究提供了新的途径和思路。本文就蛋白质组学及相关技术以及在 PCOS 中的应用进行综述。

一、蛋白质组学及相关技术

从基因水平上并不能阐明疾病的动态变化,蛋白质组学就应运而生。它以生物体内的全部蛋白质作为研究对象,可以全面的、动态的掌握生物体内不断变化的蛋白质成分及功能状态。目前蛋白质组学研究技术主要有凝胶电泳和质谱技术。二维聚丙烯酰胺凝胶电泳(two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis, 2D-PAGE)以电荷的差异、蛋白质分子质量的不同为基础,经过蛋白样品的变性、等电聚焦分离等步骤,胶条上会出现不同蛋白质条带。再将胶条放在含十二烷基硫酸钠的聚丙烯酰胺凝胶上,由于其相对分子质量不同而分离。分离后的蛋白质条带通过差减处理,便可展示出不同蛋白样品之间的差异。

2D-PAGE 只是一种重要的描述性技术,分离出来的蛋白质缺少必要的鉴定工具时,在蛋白质研究中的应用就会受到限制。基质辅助的激光解析电离化飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS)技术出现在 20 世纪 70 年代,它是将样品和小分子的基质混合在一块,并且基质包围在样品周围。这样再经过激光脉冲辐射,被结合的蛋白质就解析形成荷电离子。因为质荷比不同,这些离子在真空场中飞行的时间长短不一样,从而绘制出质谱图。20 世纪 90 年代初期, Hutchens 等^[1]提出表面增强激光解析电离化飞行时间质谱技术(surface-enhanced laser desorption ionization time of flight mass spectrometry technology, SELDI-TOF-MS),蛋白质分离技术又上了新的台阶,这一技术应用了独特的蛋白质芯片系统,使得它可以更广泛的应用在疾病发生机制的研究上,特别是在恶性肿瘤上应用方面。已有不少学者应用 SELDI 等技术来研究前列腺癌、卵巢癌、直肠癌、肺癌的诊断,并筛选肿瘤标志物^[2-5]。近些年来,越来越多的研究者应用质谱技术来研究非恶性肿瘤, Wang 等^[6]

- pathway in primary ovarian cancer predict patient outcome[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2011, 50(8):606-618
- 8 Gautschi O. Aurora kinases as anticancer drug targets[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(6):1639-1648
 - 9 Peng J, Zhang X L. Wnt5a as a predictor in poor clinical outcome of patients and a mediator in chemoresistance of ovarian cancer[J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2011, 21(2):280-288
 - 10 Li K. Modulation of Notch signaling by antibodies specific for the extracellular regulatory region of Notch3 [J]. *Biol Chem*, 2008, 283(12):8046-8054
 - 11 Siwak DR, Carey M, Hennessy BT, *et al.* Targeting the epidermal growth factor receptor in epithelial ovarian cancer: current knowledge and future challenges[J]. *J Oncol*, 2009, 69(1):1-20
 - 12 刘云鹏 徐玲. 影响表皮生长因子受体靶向治疗的相关分子检测[J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(2):81-83
 - 13 Martin C, Chen S, Heilos D, *et al.* Changed genome heterochromatinization upon prolonged activation of the Ras/ERK signaling pathway [J]. *PLoS one*, 2010, 5(10):e13322
 - 14 Liu J, Cheng SH, Sun SJ, *et al.* Phosph-AKT1 expression is associated with favourable prognosis in pancreatic cancer[J]. *Anna Aca Med*, 2010, 39(3):548-554
 - 15 Raynaud F L. Pharmacologic characterization of a potent inhibitor of class I phosphatidylinositol 3-kinases. *Cancer Res*, 2007, 67(12):5840-5850
 - 16 Murph M. Of spiders and crabs; the emergence of lysophospholipids and their metabolic pathways as targets for therapy in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(22):6598-6602
 - 17 Beck H P. Discovery of potent LPA2 (EDG4) antagonists as potential anticancer agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(3):1037-1041
 - 18 Karin M. Nuclear factor κ B in cancer development and progression [J]. *Nature*, 2006, 441(7092):431-436
 - 19 侯涛, 章颖. STAT3 信号转导通路及其靶基因产物与卵巢癌恶性潜能的关系[J]. *肿瘤防治研究*, 2008, 35(8):576-578
- (收稿:2011-09-08)
(修回:2011-09-27)

多囊卵巢综合征与代谢综合征

苏丹 祁冰 侯丽辉 李妍 郝松莉

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是女性最常见的内分泌疾病, 主要病理生理改变为生殖障碍和代谢异常, 该病的发病原因尚未明确, 但研究表明 PCOS 与胰岛素抵抗及代谢敏感性高度相关。代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是多种代谢成分异常聚集的病理状态, 是一组复杂的代谢紊乱症候群, 是导致糖尿病 (DM) 心脑血管疾病 (CVD) 的危险因素, 其簇发发生可能与胰岛素抵抗 (IR) 有关。肥胖的 PCOS 患者通常具有胰岛素抵抗, 但这些症状也表现在体型瘦的妇女当中^[1]。PCOS 妇女发展为 MS, 不仅仅只因为肥胖, 还可能与其自身独特的病理生理改变有关。目前, 胰岛素抵抗、向心性肥胖、高雄激素血症在 MS 与 PCOS 联系中的作用正在研究。

一、多囊卵巢综合征和代谢综合征概述

PCOS 和 MS 的定义都引发了该领域专家间的激

烈争论。关于 PCOS 目前国际上较为通用的诊断标准为鹿特丹标准, 但欧洲、美国及亚洲的国家都有依据本国的特点制定的符合本国人群特征的诊断标准。虽然普遍定义尚未成立, 但一致认为, 这种综合征是育龄妇女最常见的内分泌疾病, 患病率达 6.6% ~ 6.8%^[2,3]。至于代谢综合征则根据选择标准的不同, 至少有 6 种诊断定义已提出^[4]。目前由全美胆固醇教育计划成人治疗小组 III (NCEPATP III) 提出的定义最普遍用于临床和研究^[5]。MS 患病率依种族的不同而不同, 且与年龄有很大关系。与同龄的男性相比, 绝经前妇女似乎患 MS 发病率比较低, 但在 PCOS 患者中却丧失了这种优势。

二、MS 在 PCOS 女性中的患病率

MS 和 PCOS 是育龄妇女的常见疾病, 当 MS 和 PCOS 结合起来研究时, 最有价值的是二者重叠的部分。更具体地说, 与同年龄的普通人群相比, PCOS 患者 MS 的发病率更高。虽然报道的患病率因种族地区的不同而不同, 但这种联系已经在美国、欧洲、巴西、中国、韩国、印度和多种族人口的 PCOS 患者中流行^[4-13]。世界范围内大多数 PCOS 的研究已经证实了在 PCOS 妇女中 MS 的患病率明显高于对照组。这

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划资助项目 (2007BAI20B015); 2010~2011 年国家公益性行业慢病专项基金资助项目 (201107005); 黑龙江省自然科学基金资助项目 (ZJY0606-01)

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科

通讯作者: 侯丽辉, 电子信箱: houlhui2007@sina.com