

多囊卵巢综合征载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 比值的研究进展

李艳秋 王 颖 侯丽辉

摘 要 多囊卵巢综合征(PCOS)是女性最常见的内分泌紊乱性疾病之一,不仅存在生殖功能紊乱,还可以导致患者糖、脂代谢异常,使得代谢综合征(MS)、2 型糖尿病、心血管疾病等远期并发症发生率增加。PCOS 导致的代谢紊乱以脂代谢异常最为常见,主要表现为高水平的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),低水平的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及载脂蛋白 B(apoB)、apoB/载脂蛋白 A1(apoA1)比值升高。已有研究表明,apoB/apoA1 比值与 MS 的发生密切相关,其比值对 MS 及心血管疾病具有较好的预测作用,可作为一个新的预测 MS 和心血管疾病发病风险的生物学标志物。关注 PCOS 患者 apoB/apoA1 比值的监测,对于 MS 和心血管疾病的诊断、防治及预后评估具有重要的临床价值。

关键词 多囊卵巢综合征 载脂蛋白 载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 比值

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.005

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种常见的生殖内分泌紊乱疾病,育龄期女性中 PCOS 的发生率约为 5% ~ 10%^[1]。PCOS 自 1935 年首次报道以来,经过多年研究探索,其病因尚未明确。以排卵功能障碍、临床高雄或生化高雄、卵巢多囊样改变为主要特征,常伴有肥胖、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、血脂异常、动脉粥样硬化和代谢综合征(metabolic syndrome, MS)等代谢性疾病^[2]。PCOS 患者临床代谢紊乱表现复杂多样,以脂代谢异常最为常见,长期影响会导致 MS 和动脉粥样硬化的发生、发展。目前研究表明,PCOS 患者血脂异常与 MS 及心血管疾病的发生均密切相关,其中对载脂蛋白 B(apolipoprotein B, apoB)、载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, apoA1) 及其比值的研究逐年增多。研究发现 apoB/apoA1 比值升高提示 PCOS 患者可能发生 MS 和心血管疾病的风险显著增加。然而,对于 PCOS 患者测定 apoB/apoA1 比值对于预测 MS 和心血管疾病的发生尚无统一的临界值,目前仍在研究探索中。本文就目前 apoB/apoA1 比值在 PCOS 患者中的应用做如下综述,旨在为诊断和预防 PCOS 远期并发症提供

新的思路。

一、PCOS 合并血脂异常

血脂异常是 PCOS 最常见的代谢异常,其长期作用容易导致 PCOS 患者代谢综合征和心血管疾病发生风险增加。相比于健康人群,PCOS 患者已被证实具有低水平的高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C),高水平的甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C);也有报道指出 PCOS 患者 apoB 及 apoB/apoA1 比值增高^[3,4]。血脂成分异常在国内外均有报道。根据 NCEP 指南报道,PCOS 患者脂质代谢异常发生率约为 70%。研究显示,PCOS 合并 MS 患者具有较高的体重指数,血脂异常发生率较高^[5]。Roa 等^[6]研究结果显示,PCOS 患者的血脂异常发生率达 54.8%,约为正常人的 2.5 ~ 3.0 倍。在对我国西南部地区 PCOS 患者的一项研究中也报道了类似的结果^[7]。根据 2007 年中国成人血脂异常防治指南的诊断标准,回顾性分析我国 507 例 PCOS 女性脂代谢异常情况,血脂异常发生率达 24.7%^[8]。上述研究指出,不同地区的血脂代谢异常发生率不同提示这可能与种族差异和环境因素相关。但总体来说 PCOS 患者脂代谢异常的发生率明显高于正常对照组,长期发展可能对健康有着深远的不良影响。因此,在今后的临床研究中,重视 PCOS 患者的血脂代谢异常,对于减少 PCOS 患者远期代谢疾病及心血管疾病的发生具有重要的临床价值。

基金项目:国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项基金资助项目(JDZX2012039)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学(李艳秋、王颖); 150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科(侯丽辉)

通讯作者:侯丽辉,教授,博士生导师,电子信箱:houlhui2007@sina.com

二、载脂蛋白与动脉粥样硬化

载脂蛋白是血浆脂蛋白的蛋白质部分,在脂蛋白代谢中具有重要的生理功能,载脂蛋白已被证实对动脉粥样硬化(AS)的发生和发展有重要影响。随着动脉粥样硬化患者血脂异常研究的深入发展,apoA1 和 apoB 的测定作为心血管疾病危险指标的研究和流行病学研究逐渐增加。apoB 是低密度脂蛋白胆固醇的构成成分,是一个潜在的动脉硬化的危险因素,参与 LDL - C 与动脉粥样斑块的结合,与动脉硬化呈正相关,apoB 可作为衡量动脉粥样硬化危险较为稳定的指标^[9]。已有证据表明,血浆中高密度脂蛋白胆固醇水平与心血管疾病的发生密切相关,对心脏具有保护作用。然而,许多临床患者有正常或高水平的 HDL - C 水平。进一步研究证实,apoA1 是高密度脂蛋白胆固醇的主要结构蛋白,它可以通过氧化机制参与胆固醇的反转录,从而起到抗动脉粥样硬化的作用,与冠心病呈负相关,代表抗动脉硬化因素^[10]。因此,apoB/apoA1 比值可代表致动脉粥样硬化和抗动脉粥样硬化的脂蛋白之间的平衡,可作为一个新的预测动脉粥样硬化的生物学标志物。

目前研究发现,apoB/apoA1 比值作为预测心血管疾病发生风险的指标更为敏感,且优于任何一项 apoA1、apoB 和其他胆固醇指标^[11]。国内研究者报道,与对照组相比,冠心病组的 apoB/apoA1 比值明显较高,apoB/apoA1 比值对于预测冠心病的发生具有较大的临床价值,且优于各单项血脂成分^[12]。一项研究指出,apoB/apoA1 比值可作为预测隐匿性冠状动脉硬化的一个良好指标,apoB/apoA1 比值预测的最佳临界值为 0.58,其敏感度和特异性达 70.2% 和 48.2%^[13]。Pan 等^[14] 研究结果表明,apoB/apoA1 比值和非 HDL - C 联合使用可以更好的预测冠状动脉硬化性疾病的发生,且优于其他血脂成分。此外,也有报道指出,LDL - C 不足以确定心血管疾病风险,而 apoB/apoA1 比值可以作为补充 LDL - C 水平预测心血管疾病的发生风险^[15]。最近一项研究结果表明,与其他脂代谢指标相比,增加的 apoB 浓度及 apoB/apoA1 比值与 PCOS 密切相关,这表明 apoB 及 apoB/apoA1 比值可能是预测 PCOS 患者心血管疾病发生风险的潜在标志物^[7]。以上结果表明,apoB/apoA1 比值可作为一个新的、可靠的指标用于估计心血管疾病的发生风险。PCOS 患者与心血管疾病危险因素的高频率发生密切相关,测定 apoA1 和 apoB 的水平可以有效的预测心血管疾病的发生,通过测定

apoA1、apoB 的水平及其比值对于心血管疾病可能具有早期预防和诊断价值。但是对于 PCOS 患者载脂蛋白水平的研究数据是稀缺的,尚需要更多更加深入的临床研究,为预防和诊断 PCOS 患者远期并发心血管疾病提供可靠的依据。

三、apoB/apoA1 比值与代谢综合征

近年来随着代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 概念的提出,大部分国家均已证实 PCOS 患者 MS 发生率较普通健康人群显著增加。MS 是以腹型肥胖为特征,伴有血糖、血脂、血压等异常,是糖尿病、动脉硬化相关疾病等的高发人群。PCOS 患者常常存在血脂代谢异常,远期可能发展为 MS、2 型糖尿病及心血管疾病的危险性也相应增加。最新研究显示,符合 2003 年鹿特丹诊断标准的 100 例 PCOS 患者中 MS 的发生率为 36%^[16]。Mandrelle 等^[17] 研究发现,PCOS 患者中 MS 的发生率为 37.5%。也有研究报道,PCOS 人群中 MS 发生率为 25.62%,超过正常人的 5 倍^[7]。一项对伊朗青春期 PCOS 患者进行的研究中指出,MS 发生率为 33.3%^[18]。Hudecova 等^[19] 进行的长期随访研究中发现,PCOS 人群中 MS 发生率为 23.8%。以上研究结果表明,无论是育龄期还是青春期 PCOS 患者 MS 的发生率均较正常对照组显著升高,长期发展可能会导致 2 型糖尿病和心血管疾病的发生率增加。因此,需要密切关注 PCOS 患者的代谢紊乱,对于降低其发生 2 型糖尿病及心血管疾病的远期风险具有十分重要的意义。

代谢紊乱是普遍公认的 PCOS 的临床特征,而脂代谢异常已被证实是最常见的代谢紊乱。既往研究表明,LDL - C 与 MS 的发生密切相关,是反映机体发生 MS 的重要指标。而最新研究报道发现,监测 apoB/apoA1 比值可作为一个更方便的预测 MS 发生、发展的生物学标志物。现有证据表明,与其他血脂相比,apoB/apoA1 值可以作为预测 MS 和心脑血管疾病发生的重要指标^[20]。Belfki 等^[21] 报道发现,MS 患者 apoB/apoA1 比值明显高于非 MS 者,其比值随着 MS 组分的增加而升高。对土耳其肥胖儿童的一项研究报道中指出,apoB/apoA1 比值与 MS 相关联,其比值较非 MS 组显著增加^[22]。Ying 等^[23] 在对腹型肥胖的中国人 (3945 例男性和 2141 例女性) 的临床研究中发现,apoB/apoA1 比值与 LDL - C 均为 MS 的独立危险因素,而在肥胖人群中 apoB/apoA1 比值与 MS 的相关性较 LDL - C 更为显著。最近的一项研究确定了中国人群 MS 诊断的 apoB/apoA1 比值,其比值

监测 MS 发生的最佳截断值男性为 0.85, 女性为 0.80^[24]。Rodriguez – Moran 等^[25]对儿童代谢综合征患者的研究报道表明, apoB/apoA1 比值预测的最佳截断值为 0.60, 其敏感度和特异性分别达到 80% 和 55%。最新研究显示, PCOS 患者具有较高的 apoB 水平和 apoB/apoA1 比值, 其比值升高与 MS 的发生密切相关, 远期具有发生心血管疾病的风险^[7]。Yin 等^[26]研究发现, apoB/apoA1 比值也可作为青春期 PCOS 患者 MS 发生的预测标志物, apoB/apoA1 截断值为 0.63 时, 敏感度和特异性分别为 87.5% 和 82.9%。因此, 与传统的脂质生物学标志物相比, 观察 apoB/apoA1 比值可能成为一个新的、便捷的生物学标志物来预测 MS 的发生。然而, 监测 apoB/apoA1 比值对于预测 PCOS 患者远期并发 MS 和心血管疾病尚无统一的临界值, 还需要更多的研究资料来证实这些发现。

综上所述, PCOS 患者 MS 的发生率显著升高, 远期发展为 2 型糖尿病和心血管疾病的发生率的可能性增加, 而 apoB/apoA1 比值又与 MS 的发生关系密切, 因此临床中可以考虑将 apoB/apoA1 比值的测定作为 PCOS 患者 MS 发生危险因素的一项观察指标, 并根据此比值对 PCOS 中有 MS 高危因素人群进行早期干预, 以期减少远期并发症 2 型糖尿病和心血管疾病的发生。

PCOS 患者临床代谢紊乱表现复杂多样, 常合并血脂异常、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、MS、2 型糖尿病和肥胖等代谢性疾病, 而血脂异常最为常见。代谢紊乱对 PCOS 患者的健康有严重的不良影响, 因此尽早发现 PCOS 的代谢异常是非常至关重要的。apoB、apoA1 为临床上简单易获的指标, apoB/apoA1 比值明显升高提示脂代谢紊乱更为严重, 发生 MS、心血管疾病风险更高。在今后的诊疗过程中可考虑将 apoB 和 apoA1 作为一项重要的临床观察指标, 这将为 MS 和心血管疾病的诊断、防治及预后评估提供新的线索与思路。

参考文献

- 1 Yu Q, Jin LN. Polycystic ovary syndrome and metabolic disturbances [J]. Chin J Pract Inter Med, 2011, 31(4): 263 – 265
- 2 Huang G, Coviello A. Clinical update on screening, diagnosis and management of metabolic disorders and cardiovascular risk factors associated with polycystic ovary syndrome [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2012, 19(6): 512 – 519
- 3 Zhang J, Fan P, Liu H, *et al.* Apolipoprotein A – 1 and B levels, dyslipidemia and metabolic syndrome in south – west Chinese women with

- PCOS [J]. Hum Reprod, 2012, 27(8): 2484 – 2493
- 4 Wild RA. Dyslipidemia in PCOS [J]. Steroids, 2012, 77(4): 295 – 299
- 5 Bhattacharya SM. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome, using two proposed definitions [J]. Gynecol Endocrinol, 2010, 26(7): 516 – 520
- 6 Roa BM, Arata BG, Valeri L, *et al.* Relationship between the triglyceride/high – density lipoprotein – cholesterol ratio, insulin resistance index and cardiometabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome [J]. Endocrinol Nutr, 2009, 56(2): 59 – 65
- 7 Zhang J, Fan P, Liu H, *et al.* Apolipoprotein A1 and B levels, dyslipidemia and metabolic syndrome in south – west Chinese women with PCOS [J]. Hum Reprod, 2012, 27(8): 2484 – 2493
- 8 洪宇, 刘雯, 赵晓苗, 等. 多囊卵巢综合征患者的血脂代谢异常及与胰岛素抵抗的关系分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(3): 230 – 233
- 9 Sniderman AD, Williams K, Contois JH, *et al.* A meta – analysis of low – density lipoprotein cholesterol, non – high – density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2011, 4(3): 337 – 345
- 10 Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, *et al.* HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms [J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(4): 222 – 232
- 11 Enkhmaa B, Anuurad E, Zhang Z, *et al.* Usefulness of apolipoprotein B/apolipoprotein A – 1 ratio to predict coronary artery disease independent of the metabolic syndrome in African Americans [J]. The American Journal of Cardiology, 2010, 106(9): 1264 – 1269
- 12 王京燕, 李学信, 屈艳玲, 等. LDL – C/HDL – C、apoB/apoA1 比值与冠心病的相关分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(12): 1421 – 1422
- 13 Chang HJ, Jenie YH, Mi SS, *et al.* Association of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and coronary artery stenosis and plaques detected by multi – detector computed tomography in healthy population [J]. J Korean Med Sci, 2013, 28(5): 709 – 716
- 14 Pan L, Lu G, Chen Z. Combined use of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and non – high – density lipoprotein cholesterol before routine clinical lipid measurement in predicting coronary heart disease [J]. Coron Artery Dis, 2014, 25(5): 433 – 438
- 15 Carnevale Schianca GP, Pedrazzoli R, Onolfo S, *et al.* ApoB/apoA – 1 ratio is better than LDL – C in detecting cardiovascular risk [J]. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2011, 21(6): 406 – 411
- 16 Avila MA, Bruno RV, Barbosa FC, *et al.* Polycystic ovary syndrome: implications of metabolic dysfunction [J]. Rev Col Bras Cir, 2014, 41(2): 106 – 110
- 17 Mandrelle K, Kamath MS, Bondu DJ, *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome attending an infertility clinic in tertiary care hospital in south India [J]. J Hum Reprod Sci, 2012, 5(1): 26 – 31
- 18 Rahmanpour H, Jamal L, Mousavinasab SN, *et al.* Association between polycystic ovarian syndrome, overweight, and metabolic syndrome in adolescents [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2012, 25(3): 208 – 212

(下转第 21 页)

挑疗法在不孕不育症应用的注意事项。

男性不育治疗应从病因入手,采取个体化系统治疗,目的在于祛除致病因素,改善精液质量,增加自然妊娠机会或提高辅助生殖技术的成功率。对于男性不育症,临床上治疗时注意西医辨病与中医辨证相结合,即先辨病,再辨证,病证结合。治疗应遵循的原则是,首先进行合理的常规治疗包括药物、手术等,屡医不愈或绝对性不育再考虑人工辅助生殖技术。目前中西医结合方法仍是治疗不育不孕症的重要方法之一。至于计划行人工受精的患者也可在术前采用中西医结合方法调治,以减少风险,提高分娩率。

参考文献

- 1 Fox MS,Reijo Pera RA. Male infertility,genetic analysis of the DAZ genes on the human Y chromosome and genetic analysis of DNA repair [J]. Mol Cell Endocrinol,2001,184:41-49
- 2 Check JH. Treatment of male infertility[J]. Clinal Experment Obstet Gynecol,2007,34(4):201-206
- 3 宋鑫森,宋洪涛. 综合疗法治疗特发性少弱精子症 120 例观察 [J]. 中医临床研究,2010,2(12):92-93,96
- 4 杨文涛,李群生,乔飞,等. 中西医结合治疗重度少弱精症 55 例 [J]. 辽宁中医杂志,2011,38(1):121-122
- 5 陈栋,钟键,陈恕仁,等. 针挑治疗男性不育症的临床观察及对精子质量和激素水平的影响 [J]. 北京中医药大学学报,2012,11(35):773-777
- 6 孟庆杰,马啸,郭通航. 复方玄驹胶囊联合锌硒宝片对少弱畸形精子症患者精子质量的影响 [J]. 生殖与避孕,2010,30(7):501-503
- 7 邱锡采. 中西医结合治疗解脲支原体感染性畸形精子症 82 例疗效观察 [J]. 河北中医,2004,26(10):791-792
- 8 陈栋. 陈氏挑针治疗不育不孕症 [J]. 中国针灸,2008,12:1-5
- 9 陈守信,陈利生,王薇薇,等. 1381 对不育夫妇不育因素分析 [J]. 男性学杂志 1998,12(1):44
- 10 杨聪斌. 中西医结合治疗死精子症 76 例疗效观察 [J]. 北京中医,1994,6:31

- 11 孙界平. 中西医结合治疗死精子症 56 例临床观察 [J]. 江苏中医,1998,19(12):23
- 12 高兴成. 无精子症的治疗现状与进展 [J]. 中华临床医师杂志,2012,6(13):3480-3482
- 13 康小龙,高坪. 中西医结合治疗男性不育(无精子症)诊疗进展 [C]. 首届全国中西医结合男科论坛-暨第二次全国男科青年学术会议 2012 上海市中西医结合学会、中医药学会泌尿男科学术年会论文集,2012,6:165-166
- 14 贾忠葆,贾士宏,苑志新,等. 以口服血府逐瘀口服液为主治疗无精子症 30 例 [C]. 第六次全国中西医结合血痹证及活血化瘀研究学术大会,2005,8:261
- 15 罗日有. 181 例精液不液化症原因分析 [J]. 广西医学,2004,26(8):1195
- 16 王继成. 中西医结合治疗精液不液化症临床观察 [J]. 生殖医学研究,2013,28(178):396-397
- 17 甘超. 中西医结合治疗精液不液化症的临床疗效观察 [J]. 时珍国医国药,2013,24(7):1678-1679
- 18 陈栋,钟键,陈恕仁,等. 针挑治疗慢性前列腺炎伴精液异常临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志,2012,8(33):1139-1141
- 19 Vazquez-Levin MH,Marín-Briggiler CI,Veaute C. Antisperm antibodies; invaluable tools toward the identification of sperm proteins involved in fertilization [J]. American Journal of Reproductive Immunology,2014,72(2):206-218
- 20 于爱莲,张凤珍,张风雪,等. 中药转阴丹联合激素治疗男性不育患者精浆抗精子抗体阳性的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(3):223-226
- 21 王立群. 中西医结合治疗免疫性不育 31 例 [J]. 山西中医,1997,13(5):24
- 22 Grasso M,Lania C,Blanco S,et al. Efficacy of spermatic vein ligation in patients affected by high grade left varicocele [J]. International Braz J Urol,2014,40(1):62-66
- 23 林盛长,王俊. 中西医结合治疗精索静脉曲张 28 例 [J]. 福建中医药,2013,44(2):45
- 24 陈栋,徐宏贵,洪衍波,等. 针挑治疗精索静脉曲张不育术后的临床观察 [J]. 中国针灸,2005,25(7):454-456

(收稿日期:2014-09-02)

(修回日期:2014-10-13)

(上接第 17 页)

- 19 Hudecova M,Holte J,Olovsson M,et al. Prevalence of the metabolic syndrome in women with a previous diagnosis of polycystic ovary syndrome [J]. long-term follow-up [J]. Fertil Steril,2011,96(5):1271-1274
- 20 Sasongko MB,Wong TY,Nguyen TT,et al. Serum apolipoprotein A1 and B are stronger biomarkers of diabetic retinopathy than traditional lipids [J]. Diabetes Care,2011,34(2):474-479
- 21 Belfki H,Ben Ali S,Bougatef S,et al. The apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio in relation to metabolic syndrome and its components in a sample of the Tunisian population [J]. Experimental and Molecular Pathology,2011,91(2):622-625
- 22 Savas ES,Simsek E,Dallar Y,et al. Utility of apoB/apoA1 ratio for the prediction of cardiovascular risk in children with metabolic syndrome [J]. Indian J Pediatr,2010,77(11):1261-1265

- 23 Ying X,Qian Y,Jiang Y,et al. Association of the apolipoprotein_B/apolipoprotein A1 ratio and low-density lipoprotein cholesterol with insulin resistance in a Chinese population with abdominal obesity [J]. Acta Diabetol,2012,49(6):465-472
- 24 Jing F,Mao Y,Guo J,et al. The value of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio for metabolic syndrome diagnosis in a Chinese population:a cross-sectional study [J]. Lipids Health Dis,2014,13:81-87
- 25 Rodriguez-Moran M,Aradillas-Garcia C,Guerrero-Romero F. The apoB/A-1 ratio and metabolic syndrome in prepubertal children [J]. Metab Syndr Relat Disord,2013,11(2):115-120
- 26 Yin Q,Chen X,Li L,et al. Apolipoprotein-B/apolipoprotein-A1 ratio is a predictive markers of metabolic syndrome and pre-metabolic syndrome in Chinese adolescent women with polycystic ovary syndrome [J]. J Obstet Gynaecol Res,2013,39(1):203-209

(收稿日期:2014-08-26)

(修回日期:2014-09-22)