

代谢组学在多囊卵巢综合征中的应用

孟小钰 侯丽辉

摘要 临床特征表现为雄激素过多合并腹型肥胖、或胰岛素抵抗、或代谢紊乱的女性有可能患有多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS), 然而其中的机制尚未完全知晓。与 PCOS 相关的代谢产物主要包括糖类、脂类和蛋白类物质。肥胖、高胰岛素血症、内在异质性是引起 PCOS 患者代谢异常的主要因素。代谢组学在 PCOS 中的进一步应用可能发现与 PCOS 患者代谢失衡相关的代谢标志物, 以用来预测 PCOS、及其远期并发症的发生。

关键词 多囊卵巢综合征 代谢组学 代谢物

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.11.046

一、PCOS 概况

PCOS 是育龄期女性常见的内分泌紊乱性疾病之一, 病因主要在于复杂的环境因素和基因因素。PCOS 患者的主要特征之一是高雄激素血症, 临床上主要表现为体征、或实验室检查的高雄合并排卵障碍、或卵巢多囊样改变。目前 PCOS 诊断多遵从 2003 年鹿特丹标准。PCOS 的临床表现多样, 从侵犯皮肤、月经改变和排卵功能障碍到代谢综合征等。其潜在标志物的发现可以让我们更好的认识 PCOS, 对于 PCOS 的预防、早期诊断以及有效的治疗尤为重要。

PCOS 患者多数表现为超重和肥胖, 这些人中多为中心型或外周型肥胖^[1]。此外, 50% ~ 70% 的 PCOS 患者存在胰岛素抵抗的同时也存在高胰岛素血症。PCOS 患者可能在生命的早期、甚至是胚胎期就出现高雄激素血症、胰岛素抵抗以及代谢紊乱等情况, 它们之间相互影响、相互作用形成恶性循环^[2]。PCOS 患者血清中雄激素浓度增加是最明显的生物标志物。但 PCOS 患者并不是一直都表现为高雄激素血症, 雄激素水平改变的机制尚不完全清楚。PCOS 是一种复杂的代谢紊乱性疾病, 迫切的需要找到与疾病根源相关的代谢变化以及新的代谢标志物。基于目前与 PCOS 相关的代谢组学研究, 对发现的代谢物以及代谢途径进行总结说明。

二、代谢组学技术

代谢组学是近年加入组学技术平台的, 其中还包括基因组学、转录组学以及蛋白组学等。代谢组学的概念来源于最初人们提出的“代谢物组”(metabolome), 即指某一生物或细胞所有代谢产物, 后来发展为代谢组学的概念。metabonomics 经常与 metabolomics 相混淆。前者是对生物系统整体的、动态的认识, 不仅关心代谢物质的整体也关注其动态变化规律; 而后者强调分析且是个静态的认识概念, 因此可以认为 metabolomics 是 metabonomics 的一个组成部分^[3]。

代谢组学是一门在新陈代谢的动态进程中, 系统研究代谢产物的变化规律, 揭示机体生命活动代谢本质的科学。质谱、核磁共振等现代分析技术作为代谢组学研究的技术平台, 它们的整合运用加速了代谢组学的研究进程。代谢组学通过分析生物样本代谢过程中产生的多个小分子代谢产物, 主要考察生物体系受刺激或扰动后其内源性代谢产物的变化, 从而研究生物体系的代谢途径, 目前已广泛应用于药理学和毒理学的研究中^[3]。代谢组学的出现也为中医药复杂理论体系的研究、中医药现代化提供了强有力的研究手段。

代谢物代表了一个比较宽泛的范围, 它清楚的展现了化学成分多样性和差异性。因此, 人类代谢组学的研究需要一系列的技术手段, 例如气相色谱-质谱联用 (gas chromatography coupled with mass spectrometry, GC-MS) 技术, 液相色谱-质谱联用 (liquid chromatography coupled with mass spectrometry, LC-MS) 技术, 或者质谱-核磁联用。代谢物可以是内在的, 来自于正常的生物细胞; 也可以是外在的, 来自

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); 2012 年国家重大科技专项——中医公益性行业专项基金资助项目 (201207001)。

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学 (孟小钰); 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学附属第一医院妇科 (侯丽辉)

通讯作者: 侯丽辉, 博士生导师, 电子信箱: houlihui2007@sina.com。

于外源的药物影响^[4]。截止到 2013 年 8 月人类代谢组学数据库存储了 41519 种代谢产物,其中内源性代谢物 2900 余种,参与了人体的生长、发育、生殖等多个生理过程^[3]。代谢组学研究作为基因表达的下游技术,与基因组学和蛋白质组学相比更能真实的反应 PCOS 的表型^[5]。代谢组学可以综合、动态的测量表型和身体情况,为了解生物系统的代谢过程提供新方法。

三、与 PCOS 相关的代谢物

PCOS 领域开展代谢组学研究尚处于初级阶段。研究发现 PCOS 患者体内发生变化的代谢物主要包括糖类、脂类、蛋白质类代谢。

1. 糖代谢:PCOS 患者中很多发生糖类代谢的改变。非肥胖的 PCOS 患者血清中增加最为显著的是乳酸盐和糖异生的氨基酸,而血清中葡萄糖的浓度降低,这可能与肌肉组织中糖酵解增加和肝脏组织中糖异生作用减低有关。非肥胖 PCOS 伴胰岛素抵抗的患者血清中乳酸盐水平升高可能是由于胰岛素刺激了肌肉组织中葡萄糖的摄取和消耗,这一点提示这些患者是中心型胰岛素抵抗而不是周围型胰岛素抵抗^[5,6]。

2. 脂代谢:脂代谢过程中,PCOS 患者与正常对照组相比低密度脂蛋白以及极低密度脂蛋白的水平均升高;而胆固醇、高密度脂蛋白的水平降低。这一结果和之前研究中通过生化方法测量的脂蛋白水平相同^[7]。此外,PCOS 患者血清样本中游离脂肪酸(十六烷酸、十八酸、亚油酸)的水平增加提示脂解作用增加,这与 PCOS 患者脂肪组织发生胰岛素抵抗的表现一致。PCOS 患者体内亚油酸水平增加同时伴有卵母细胞的成熟障碍以及卵巢排卵障碍。可能是亚油酸阻碍了卵母细胞成熟和发育的潜能。亚油酸增加了致炎因子的活性,促进了 PCOS 患者潜在的慢性、低度炎症^[8,9]。然而,其他研究提出了与之相反的结论,因此以上结论可能需要开展试验进行进一步验证^[6,10]。

PCOS 患者体内减少的另一种脂肪类代谢物是 α -生育酚(α -tocopherol)。 α -生育酚是一种有效的抗氧化剂,作为过氧化氢自由基清除剂的它可以预防在细胞膜和脂蛋白中的多元不饱和脂肪酸被氧化^[11]。现代医学认为,多元不饱和脂肪酸可使低密度脂蛋白及高密度脂蛋白水平降低,相对比饱和脂肪酸健康。 α -生育酚水平降低可能会使 PCOS 患者出现氧化应激现象(oxidative stress, OS)^[12]。OS 是指

体内氧化与抗氧化作用失衡,倾向于氧化,导致中性粒细胞炎性浸润,蛋白酶分泌增加,产生大量的氧化中间产物。OS 是由自由基在体内产生的一种负面作用,并被认为是导致衰老和疾病的重要因素。

3. 氨基酸代谢:乙酰辅酶 A 是能源物质代谢的重要中间代谢产物,在体内能源物质代谢中是一个枢纽性的物质。葡萄糖、脂肪酸和某些氨基酸在分解代谢过程中生成乙酰辅酶 A,最终都会进入三羧酸循环。所有好痒微生物通过三羧酸循环的一系列生化反应产生乙酰辅酶 A 最终变成二氧化碳和水以获取能量用来合成 ATP。

PCOS 患者与对照组相比体内的柠檬酸水平降低。此外,某些参与三羧酸循环的氨基酸,例如精氨酸、瓜氨酸、谷氨酸、组氨酸、蛋氨酸、脯氨酸水平降低;同时伴有苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸水平的升高,这些氨基酸是诱导三羧酸循环增加或降低的因素^[10]。以上结果显示 PCOS 患者体内三羧酸循环减弱。Gaster 等^[13]提出骨骼肌中三羧酸循环减弱可以作为判断胰岛素抵抗的一个依据。有研究表明高雄激素血症会通过降低柠檬酸的水平来改变三羧酸循环;同时三羧酸循环在卵母细胞成熟过程中起关键性作用,柠檬酸水平降低促使卵母细胞成熟的能力也随之降低^[14]。

PCOS 患者体内一些芳香族氨基酸和支链氨基酸,例如缬氨酸、酪氨酸、色氨酸、苯丙氨酸浓度增加,这些氨基酸与胰岛素抵抗和二型糖尿病相关^[8,15]。Wurtz 等^[16]提出人体出现芳香族氨基酸和支链氨基酸代谢紊乱之前存在高血糖症。此外,PCOS 患者体内甘氨酸的水平降低,在体外试验中显示似乎可以改善致炎因子的状况并且调节脂联素的基因表达,同时作为炎性因子标志物和急性蛋白的乙酰化糖蛋白的水平升高,支持 PCOS 患者体内存在慢性、低度炎症的这一观点^[5]。

Kovac 等^[5]提出 PCOS 患者体内的亮氨酸浓度降低,会促使 PCOS 患者产生胰岛素抵抗。这是因为亮氨酸可以使胰岛素信号再次激活 mTOR 通路,所以饮食中增加亮氨酸的摄取可以增加胰岛素的敏感度。Escobar - Morreale 等^[8]发现亮氨酸浓度在有胰岛素抵抗的 PCOS 患者体内有所增加,因此他们推测有胰岛素抵抗的 PCOS 患者血清中亮氨酸水平的改变可能与胰岛素信号受损有关。

四、局限性

代谢组学研究同样也存在一定的局限性。首先,

PCOS 患者间存在异质性,而对于样本量相对较小的研究其结果易受到影响;同时不同代谢组学技术的应用使有目的的整合各个研究结果受到限制。同时研究中存在以下问题,例如试验组与对照组存在体重指数不匹配、或者没有设立有胰岛素抵抗的对照组或者没有关注患者的葡萄糖和胰岛素水平,而且 PCOS 患者多伴随着其他代谢疾病,所以应进一步去证实发现的这些代谢产物是针对 PCOS 的还是其他代谢疾病的。

五、展 望

对于引起 PCOS 的病因缺乏分子机制方面的了解,因此 PCOS 的发病机制还存在许多未知性。近期一些非目标性的代谢组学研究已经发现了许多与 PCOS 相关的代谢产物,这些物质参与了不同的代谢途径,研究结果需要进一步的验证。研究的对象最好是相同表型的 PCOS 患者和与之严格匹配的正常女性,只有这样发现或验证的代谢产物才可以作为代谢标志物,有助于 PCOS 的筛查、并发症的预测以及个性化的治疗。

参考文献

- Borruel S, Fernandez – Duran E, Alpanes M, *et al.* Global adiposity and thickness of intraperitoneal and mesenteric adipose tissue depots are increased in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013,9(3):1254 – 1263
- Sen A, Prizant H, Light A, *et al.* Androgens regulate ovarian follicular development by increasing follicle stimulating hormone receptor and microRNA – 125b expression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(8): 3008 – 3013
- Nicholson JK, Lindon JC. Systems biology: metabonomics[J]. *Nature*, 2008,455(7216):1054 – 1056
- Sun L, Hu W, Liu Q, *et al.* Metabonomics reveals plasma metabolic changes and inflammatory marker in polycystic ovary syndrome patients

[J]. *J Proteome Res*, 2012,11(5):2937 – 2946

- Kovac JR, Pastuszak AW, Lamb DJ. The use of genomics, proteomics, and metabolomics in identifying biomarkers of male infertility[J]. *Fertil Steril*, 2013,99(4):998 – 1007
- Zhao Y, Fu L, Li R, *et al.* Metabolic profiles characterizing different phenotypes of polycystic ovary syndrome: plasma metabolomics analysis[J]. *BMC Med*, 2012,10:153 – 164
- Wild RA. Dyslipidemia in PCOS[J]. *Steroids*, 2012,77(4):295 – 299
- Escobar – Morreale HF, Luque – Ramirez M, Gonzalez F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis[J]. *Fertil Steril*, 2011,95(3):1048 – 1058
- Ojeda – Ojeda M, Murri M, Insenser M, *et al.* Mediators of low – grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome(PCOS)[J]. *Curr Pharm Des*, 2013,19(32):5775 – 5791
- Atiomo W, Daykin CA. Metabolomic biomarkers in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study[J]. *Mol Hum Reprod*, 2012,18(11):546 – 553
- Niki E, Traber MG. A history of vitamin E[J]. *Ann Nutr Metab*, 2012,61(3):207 – 212
- Murri M, Luque – Ramirez M, Insenser M, *et al.* Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta – analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2013,19(3):268 – 288
- Gaster M, Nehlin JO, Minet AD. Impaired TCA cycle flux in mitochondria in skeletal muscle from type 2 diabetic subjects: marker or maker of the diabetic phenotype? [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2012, 118(3):156 – 189
- Jimenez PT, Frolova AI, Chi MM, *et al.* DHEA – mediated inhibition of the pentose phosphate pathway alters oocyte lipid metabolism in mice[J]. *Endocrinology*, 2013,154(12):4835 – 444
- Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, *et al.* Metabolite profiles and the risk of developing diabetes[J]. *Nat Med*, 2011,17(4):448 – 453
- Wurtz P, Tiainen M, Makinen VP, *et al.* Circulating metabolite predictors of glycemia in middle – aged men and women[J]. *Diabetes Care*, 2012,35(8):1749 – 1756

(收稿日期:2015 – 01 – 23)

(修回日期:2015 – 02 – 09)

(接第 187 页)

- Jambrik Z, Monti S, Coppola V, *et al.* Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93: 1265 – 1270
- Picano E, Frassi F, Agricola E, *et al.* Ultrasound lung comets: A clinically useful sign of extravascular lung water[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2006, 19: 356 – 363
- Smargiassi A, Inchingolo R, Soldati G, *et al.* The role of chest ultrasonography in the management of respiratory diseases: document II [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2013, 8 – 55
- Lichtenstein DA, Mauriat P. Lung ultrasound in the critically ill neonate[J]. *Curr Pediatr Rev* 2012, 8: 217 – 223
- Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill[J]. *Ann Intensive Care*, 2014, 4:1
- Soldati G, Giunta V, Sher S, *et al.* ‘Synthetic’ comets: a new look at lung sonography[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2011, 37:1762 – 1770

- Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, *et al.* Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12:423 – 433
- Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi R, *et al.* Detection of pulmonary congestion by chest ultrasound in dialysis patients[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3: 586 – 594
- Agricola E, Arbelot C, Blaivas M, *et al.* Ultrasound performs better than radiographs[J]. *Thorax*, 2011, 66: 828 – 829
- Lichtenstein DA, Meziere GA, Lagoueyte JF, *et al.* A – lines and B – lines: Lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill[J]. *Chest*, 2009, 136: 1014 – 1020

(收稿日期:2014 – 11 – 17)

(修回日期:2014 – 11 – 26)