

多囊卵巢综合征合并 2 型糖尿病患者临床特征分析

刘颖华 侯丽辉

摘要 目的 比较 PCOS 合并 T2DM、PCOS 合并 AGT、PCOS IR、PCOS Non - IR 之间的临床生化差异, 分析 PCOS 合并 T2DM 患者的临床特征。**方法** 选择 2013 年 6 月 ~ 2016 年 1 月就诊于黑龙江中医药大学附属第一医院妇科门诊、资料完整的 PCOS 患者 217 例, 分为 4 组: PCOS + T2DM 组(30 例)、PCOS + AGT 组(69 例)、PCOS + IR 组(糖耐量正常, 87 例)、PCOS + Non - IR 组(糖耐量正常, 31 例)。结果 前 3 组患者的腰臀比显著高于第 4 组($P < 0.05$) ; PCOS + T2DM 组患者的收缩压、病程显著高于 PCOS + IR 组和 PCOS + Non - IR 组($P < 0.05$)。前 3 组 SHBG 均显著低于 PCOS + Non - IR 组($P < 0.05$)。PCOS + T2DM 组患者 FPG、2h 血糖、HOMA - IR 及 LDL 显著高于后 3 组($P < 0.05$) ; PCOS + T2DM 组患者 LN(HOMA - β) 显著低于 PCOS AGT 和 IR 患者, 2h 胰岛素显著低于 PCOS + AGT 组($P < 0.05$) ; PCOS + AGT 组患者 FPG、2h 血糖、2h 胰岛素显著高于后两组($P < 0.05$) ; PCOS + T2DM 组和 PCOS + AGT 组患者 TG、TC/HDL、TG/HDL、LDL/HDL、APOB/APOA 均显著高于 PCOS + IR 组、PCOS + Non - IR 组($P < 0.05$) ; PCOS + IR 组 TG/HDL、LDL/HDL、APOB/APOA 显著高于 PCOS + Non - IR 组($P < 0.05$)。结论 PCOS 合并 T2DM 患者病程较长, β 细胞敏感度降低, 较 AGT 和糖耐量正常的患者具有较高的血脂水平。

关键词 多囊卵巢综合征 糖尿病 血脂 病程

中图分类号 R7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.013

Clinical Features of Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Liu Yinghua, Hou Lihui. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang 150040, China

Abstract Objective To provide an evidence to type 2 diabetes with PCOS patients, the study compared the clinical features between T2DM, AGT, IR and Non - IR patients. **Methods** A analysis on 30 T2DM, 69 impaired glucose tolerance, 87 IR and 31 Non - IR patients of PCOS was performed. **Results** WHR of the former three groups was significantly higher than the non - IR group($P < 0.05$) . The systolic pressure and progress of T2DM patients were significantly higher than IR and Non - IR groups($P < 0.05$) . In T2DM, AGT and IR groups, SHBG level was significantly lower than Non - IR group. In PCOS + T2DM group, FPG, 2h blood glucose, HOMA - IR and LDL were significantly higher than the three latter groups($P < 0.05$) . In PCOS + T2DM group, LN(HOMA - β) was significantly lower than AGT and IR groups, 2h blood insulin was significantly lower than AGT group ($P < 0.05$) . PCOS AGT group, FPG, 2h blood glucose, 2h blood insulin were significantly higher than IR and non - IR. In PCOS + T2DM and AGT groups, TG, TC/HDL, TG/HDL, LDL/HDL, APOB/APOA was significantly higher than IR group and non - IR group ($P < 0.05$), whlie TG/HDL, LDL/HDL, APOB/APOA of IR group was significantly higher than non - IR group($P < 0.05$) . **Conclusion** T2DM patients with PCOS have long progress, with β - cell sensitivity decreased and had higher lipid level than AGT, IR patients.

Key words Polycystic ovary syndrome; Type 2 diabetes mellitus; Lipid; Progress

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是妇科常见的内分泌疾病, 研究显示 PCOS 合并 T2DM 的发生率为 1.5% ~ 10.0% , 每年 10.4% 糖耐量异常 (abnormal glucose intolerance, AGT) PCOS 患

基金项目: 国家重大科技专项基金资助项目(201207001); 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); 国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(2014 - 09)

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学(刘颖华); 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, 电子信箱: houlihui2007@sina.com

者发展为 T2DM, 与肥胖、SHBG、血脂异常等特征密切相关^[1,2]。而目前 PCOS 合并 T2DM 患者临床特征研究甚少, 因此本研究拟通过比较 PCOS 合并 T2DM、PCOS 合并 AGT、PCOS IR (糖耐量正常)、PCOS Non - IR (糖耐量正常) 患者之间的临床特征, 为 PCOS 合并 T2DM 的早期预防及治疗提供临床依据。

对象与方法

1. 研究对象及分组: 选择 2013 年 6 月 ~ 2016 年 1 月就诊于黑龙江中医药大学附属第一医院妇科门诊、资料完整的 PCOS 患者 217 例, 分为 4 组: PCOS + T2DM 组(30 例)、PCOS + AGT 组(69 例)、PCOS + IR

组(糖耐量正常,87例)、PCOS+Non-IR组(糖耐量正常,31例)。PCOS的诊断标准为2003年鹿特丹诊断标准:①稀发排卵或无排卵;②临床高雄激素血症表现和(或)生化高雄激素血症;③至少一侧 ≥ 12 个直径2~9mm的卵泡,和(或)卵巢体积 $>10\text{cm}^3$;T2DM和AGT诊断标准参照2013年中国T2DM防治指南,IR标准采用稳态模式胰岛素抵抗指数($\text{HOMA-IR} = \text{FPG} \times \text{FINS}/22.5 \geq 2.69^{[3,4]}$)。排除标准:近3个月内应用影响结果的药物,引起雄激素增高的疾病,甲亢,甲减等。

2. 观察指标:①一般情况:年龄、病程、血压、身高、体重、腰围、臀围,计算体重指数(body mass index,BMI)、WHR;②生化指标:血清黄体生成素(luteinizing hormone,LH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone,FSH)、睾酮(testosterone,T)、硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone sulfate,DHEAS)、雄烯二酮(androstanedione,AND)、SHBG,计算LH/FSH;FPG、2h血糖、FINS、2h胰岛素、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)、载脂蛋白B(APOB)/载脂蛋白A(APOA),计算HOMA-IR、 β 细胞敏感指数[HOMA- $\beta = 20 \times \text{FINS}/(\text{FPG} - 3.5)$]、TC/HDL、TG/HDL、LDL/HDL、APOB/APOA。

3. 统计学方法:采用SPSS 19.0软件分析,通过Shapiro-Wilk检验变量的正态性。计量资料若呈正态分布,用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析;若不呈正态分布,则以中位数(四分位间距)表示,进行非参数检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.4 组间临床特征分析:4组间年龄、BMI、臀围差异无统计学意义($P > 0.05$);前3组患者的腰围、腰臀比显著高于第4组($P < 0.05$);PCOS+T2DM组患者收缩压、病程显著高于糖耐量正常的IR和Non-IR组,其舒张压显著高于后3组($P < 0.05$)(表1)。

表1 4组间临床特征分析

指标	PCOS + T2DM	PCOS + AGT	PCOS + IR	PCOS + Non - IR
年龄(岁)	28.0 ± 5.44	26.67 ± 5.48	26.35 ± 3.61	26.28 ± 3.65
BMI(kg/m^2)	28.75 ± 2.98	27.97 ± 6.14	28.74 ± 4.89	26.93 ± 2.91
病程(年)	$4(2 \sim 6)^{\# \Delta}$	$3(2.00 \sim 4.75)^{\# \Delta}$	$1(1 \sim 3)$	$1(1 \sim 3)$
腰围(cm)	$98.59 \pm 8.72^{\Delta}$	$96.54 \pm 10.76^{\Delta}$	$96.58 \pm 11.35^{\Delta}$	90.64 ± 10.67
臀围(cm)	105.41 ± 9.69	103.94 ± 8.82	105.13 ± 7.60	103.44 ± 6.56
腰臀比	$0.94 \pm 0.05^{\Delta}$	$0.93 \pm 0.07^{\Delta}$	$0.92 \pm 0.06^{\Delta}$	0.87 ± 0.08
收缩压(mmHg)	$118.59 \pm 14.68^{\ast \# \Delta}$	111.87 ± 16.04	113.01 ± 10.21	112.87 ± 9.86
舒张压(mmHg)	$84.22 \pm 10.12^{\ast \# \Delta}$	77.55 ± 7.10	77.91 ± 8.58	78.10 ± 9.33

与PCOS+AGT比较, $^{\ast} P < 0.05$;与PCOS+IR比较, $^{\#} P < 0.05$;与PCOS+Non-IR比较, $^{\Delta} P < 0.05$

2.4 组间性激素比较:4组间FSH、T、DHEAS、AND差异无统计学意义($P > 0.05$)PCOS+T2DM、PCOS+IR组LH显著低于PCOS+Non-IR组($P <$

0.05);PCOS+T2DM、PCOS+AGT组、PCOS+IR组LH/FSH、SHBG均显著低于PCOS+Non-IR组($P < 0.05$,表2)。

表2 4组间性激素比较

指标	PCOS + T2DM	PCOS + AGT	PCOS + IR	PCOS + Non - IR
LH(mIU/ml)	$5.57(3.44 \sim 8.86)^{\Delta}$	$8.17(4.2 \sim 10.5)$	$7.65(4.73 \sim 10.05)^{\Delta}$	$9.81(5.21 \sim 14.50)$
FSH(mIU/ml)	4.43 ± 1.32	4.74 ± 1.25	4.64 ± 1.21	4.65 ± 1.52
LH/FSH	$1.11(0.80 \sim 1.89)^{\Delta}$	$1.76(0.96 \sim 2.28)^{\Delta}$	$1.57(0.97 \sim 2.29)^{\Delta}$	$2.26(1.48 \sim 2.79)$
T(ng/dl)	$46.8(29.90 \sim 60.45)$	$54.09(39.8 \sim 68.1)$	$48.4(39.81 \sim 67.15)$	$48.4(39.26 \sim 70.16)$
DHEAS($\mu\text{g}/\text{dl}$)	$251(146.75 \sim 319.50)$	$217(172 \sim 341)$	$219(149 \sim 319)^{\Delta}$	$260(195 \sim 322)$
AND(ng/ml)	$3.73(2.68 \sim 6.49)$	$5.03(3.36 \sim 7.76)$	$4.1(2.89 \sim 6.15)$	$4.62(3.43 \sim 7.32)$
SHBG(nmol/L)	$15.7(10.43 \sim 20.78)^{\Delta}$	$16.9(12.6 \sim 25.5)^{\Delta}$	$17.4(13.1 \sim 24)^{\Delta}$	$25.5(21.1 \sim 31.9)$

与PCOS+Non-IR比较, $^{\Delta} P < 0.05$

3.4 组间各项糖脂代谢指标比较:PCOS + T2DM 组患者 FPG、2h 血糖、HOMA - IR 及 LDL 水平显著高于后 3 组 ($P < 0.05$) ; PCOS + T2DM 组患者 LN(HOMA - β) 显著低于 PCOS + AGT 和 IR 患者, 2h 胰岛素显著低于 PCOS + AGT 组 ($P < 0.05$) ; PCOS + AGT 组患者 FPG、2h 血糖、2h 胰岛素显著高于后两组 ($P < 0.05$) ; PCOS + T2DM 组患者 TC 显著高于 PCOS + IR 组、PCOS + Non - IR 组 ($P < 0.05$) ; PCOS + AGT

组患者 TC 显著高于 PCOS + Non - IR 组, HDL 显著低于 PCOS + Non - IR 组 ($P < 0.05$) ; PCOS + T2DM 组和 PCOS + AGT 组患者 TG、TC/HDL、TG/HDL、LDL/HDL、APOB/APOA 均显著高于 PCOS + IR 组及 PCOS + Non - IR 组 ($P < 0.05$) ; PCOS + IR 组 TG/HDL、LDL/HDL、APOB/APOA 显著高于 PCOS + Non - IR 组 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 3 4 组间胰岛素、糖脂代谢指标比较

指标	PCOS + T2DM	PCOS + IGT	PCOS + IR	PCOS + Non - IR
FPG (mmol/L)	7.25 ± 2.25 *# Δ	5.35 ± 1.05 # Δ	5.01 ± 0.44	4.81 ± 0.32
2h 血糖 (mmol/L)	14.29 ± 4.43 *# Δ	9.11 ± 0.83 # Δ	6.18 ± 0.98	5.91 ± 1.11
FINS (μIU/ml)	25.69 ± 12.68 Δ	23.78 ± 16.23 Δ	22.56 ± 11.01 Δ	11.4 ± 3.71
2h 胰岛素 IU	92.50(58.30 ~ 133.50) *# Δ	184.25(133.50 ~ 200.00) *# Δ	90.90(64.06 ~ 148.24) Δ	65.31(46.12 ~ 93.78)
HOMA - IR	6.77(4.44 ~ 9.95) *# Δ	4.67(3.38 ~ 6.64) Δ	4.36(3.46 ~ 5.98) Δ	2.24(1.74 ~ 2.65)
LN(HOMA - β)	4.82 ± 0.81 *#	5.49 ± 0.51 # Δ	5.65 ± 0.45 * Δ	5.04 ± 0.39
TC (mmol/L)	5.34 ± 0.92 # Δ	4.91 ± 0.83 Δ	4.44 ± 1.04	4.55 ± 0.98
TG (mmol/L)	2.31 ± 1.38 # Δ	2.32 ± 1.52 # Δ	1.69 ± 1.37	1.32 ± 0.85
HDL (mmol/L)	1.15 ± 0.23	1.13 ± 0.19 Δ	1.22 ± 0.36	1.29 ± 0.23
LDL (mmol/L)	3.55(3.05 ~ 4.18) *# Δ	3.12(2.79 ~ 3.74) # Δ	2.93(2.44 ~ 3.36)	2.61(2.16 ~ 3.10)
TC/HDL	4.72 ± 0.74 # Δ	4.45 ± 0.97 # Δ	3.89 ± 1.21	3.56 ± 0.66
TG/HDL	1.51(1.28 ~ 2.56) # Δ	1.72(1.13 ~ 2.57) # Δ	1.18(0.76 ~ 1.68) Δ	0.94(0.56 ~ 1.30)
LDL/HDL	3.19(2.64 ~ 3.57) # Δ	2.86(2.47 ~ 3.21) # Δ	2.54(2.09 ~ 2.95) Δ	2.08(1.70 ~ 2.48)
APOB/APOA1	0.88 ± 0.16 # Δ	0.86 ± 0.23 # Δ	0.75 ± 0.20 Δ	0.63 ± 0.17

与 PCOS + AGT 比较, * $P < 0.05$; 与 PCOS + IR 比较, # $P < 0.05$; 与 PCOS + Non - IR 比较, $\Delta P < 0.05$

讨 论

研究显示 T2DM/AGT 患者 WHR 较糖耐量正常患者明显增高, Saghafi - Asl 等^[5]指出 WC、WHR 是 PCOS 代谢异常的危险因素, WC 与血压水平正相关。本研究显示 PCOS 合并 T2DM、AGT、IR 患者的腰围、腰臀比显著高于 PCOS + Non - IR 组。T2DM 是 PCOS 的长期并发症, 其发生随着 PCOS 患者病程的增加而增高^[1]。本研究亦证实, PCOS 合并 T2DM 患者的病程明显高于糖耐量正常者。

Non - IR PCOS 患者 LH、LH/FSH 较存在 IR 患者高^[6]。本研究与此研究结果一致, PCOS 合并 T2DM、AGT、IR 患者 LH、LH/FSH 显著降低, T2DM 最为明显。既往研究显示 PCOS 患者血清 SHBG 水平显著低于对照人群^[7]。Wang 等^[8]指出低水平 SHBG 影响机体糖代谢功能, 是 T2DM 的预测因素。体外细胞实验证明胰岛素水平、TT、AND、DHEAS 抑制肝脏 SHBG 的合成^[9]。本研究显示 4 组 TT、AND、DHEAS 无明显差异, PCOS + T2DM、PCOS + AGT 组、PCOS + IR 组 SHBG 水平均显著低于 PCOS + Non -

IR 组, 并随着 FINS、2h 胰岛素、HOMA - IR 的增高而降低, 这说明 SHBG 水平受胰岛素水平的影响, 与 PCOS 患者 T2DM 的发生关系密切。

为维持正常的血糖, 机体代偿增加胰岛素水平, 因此 PCOS 合并 T2DM 患者 FINS、2h 胰岛素浓度较高, 但其胰岛 β 细胞功能下降, LN(HOMA - β) 水平较 AGT、IR 患者明显降低。T2DM 患者血脂水平较糖耐量正常人群显著增高, 并且 1 项 Meta 分析显示血脂预测 T2DM 的发生, 尤其 TG/HDL 最为密切^[10]。而本研究发现 PCOS 合并 T2DM 的患者 TC、TG、TC/HDL、TG/HDL、LDL/HDL、APOB/APOA 均显著高于糖耐量正常的 PCOS IR 组及 Non - IR 组, 其中除 TC 水平外, 其他血脂水平与 PCOS 合并 AGT 患者无差别。PCOS + AGT 组患者 TC 显著高于 PCOS + Non - IR 组, HDL 显著低于 PCOS + Non - IR 组, 此结果可能是由于“IR - 高胰岛素血症 - 血脂异常”恶性循环机制所致。PCOS 代谢组学研究显示, 棕榈酸脂肪酸、二高 - γ 亚麻酸、亚油酸、甘油磷酸胆碱是 IR 诊断生物标志物, 而这些标志物是糖尿病筛查标志物^[11]。

因此早期改善 PCOS IR 状态,可预防 T2DM 的发生。PCOS IR 患者 TC、TG、LDL 较非 IR 患者增高^[12]。而本研究发现二者 TC、TG、LDL 水平差异无统计学意义,这与 Chen 等^[6]研究相似。

综上所述,PCOS 合并 T2DM 患者较 AGT 和糖耐量正常的患者具有较高的血脂异常,病程较长,β 细胞敏感度降低,因此对 IR 和 AGT 患者应积极治疗。目前有关 PCOS 蛋白质组学、代谢组学研究已证实其代谢物可预测 T2DM 的发生,但是 PCOS 合并 T2DM 的标志物仍需进一步探索。

参考文献

- Celik C, Tasdemir N, Abali R, et al. Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study [J]. Fertil Steril, 2014, 101(4):1123–1128.
- Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, et al. Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(3):E447–452.
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8):2–42.
- 邢小燕, 杨文英, 杨兆军. 胰岛素抵抗指数在不同糖耐量人群中诊断代谢综合征的作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2004, 12(3):182–186.
- Saghafi-Asl M, Pirouzpanah S, Ebrahimi-Mameghani M, et al. Lipid profile in relation to anthropometric indices and insulin resistance in overweight women with polycystic ovary syndrome [J]. Health Promot Perspect, 2013, 3(2):206–216.
- Chen YX, Zhang XJ, Huang J, et al. UHPLC/Q-TOFMS-based plasma metabolomics of polycystic ovary syndrome patients with and without insulin resistance [J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 121:141–150.
- Abu-Hijleh TM, Gammoh E, Ai-Busaidi AS, et al. Common variants in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene influence SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome [J]. Ann Nutr Metab, 2016, 68(1):66–74.
- Wang Q, Kangas AJ, Soininen P, et al. Sex hormone-binding globulin associations with circulating lipids and metabolites and the risk for type 2 diabetes: observational and causal effect estimates [J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(2):623–637.
- Amato MC, Magistro A, Gambino G, et al. Visceral adiposity index and DHEAS are useful marker of diabetes risk in women with polycystic ovary syndrome [J]. Eur J Endocrinol, 2015, 117(1):79–88.
- Zhu XW, Deng FY, Lei SF. Meta-analysis of atherogenic index of plasma and other lipid parameters in relation to risk of type 2 diabetes mellitus [J]. Prim Care Diabetes, 2015, 9(1):60–67.
- Roberts LD, Koulman A, Griffin JL. Towards metabolic biomarkers of insulin resistance and type 2 diabetes: progress from the metabolome [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(1):65–75.
- Zhang XJ, Huang LL, Su H, et al. Characterizing plasma phospholipid fatty acid profiles of polycystic ovary syndrome patients with and without insulin resistance using GC-MS and chemometrics approach [J]. J Pharm Biomed Anal, 2014, 95:85–92.

(收稿日期:2016-04-11)

(修回日期:2016-04-20)

罕见病眼痉挛-肌肉痉挛-共济失调综合征合并神经母细胞瘤患儿血清中 6 种自身抗体表达及意义

丁绪 韩炜 杨维 秦红 王静 王焕民 王旭

摘要 目的 探讨罕见病眼痉挛-肌肉痉挛-共济失调综合征(OMS)合并神经母细胞瘤(NB)患儿血清中差异性自身抗体及 OMS 合并 NB 患儿术前、术后自身抗体浓度变化,有助于研究 OMS 疾病机制及治疗。**方法** 采集单纯 NB 患儿术前血清 6 例,OMS 合并 NB 患儿术前、术后血清各 4 例。ELISA 法检测血清中普肯耶细胞抗体 1 型(PCA-1)、普肯耶细胞抗体 2 型(PCA-2)、抗坍塌反应调节蛋白 5(CRMP5)抗体、抗神经元核抗体 1 型(ANNA-1)、抗神经元核抗体 2 型(ANNA-2)、抗神经元核抗体 3 型(ANNA-3)的浓度。**结果** 与单纯 NB 患儿相比,OMS 合并 NB 患儿血清中除 ANNA-3 无差异,其余 5 种自身抗体浓度均明显高于单纯 NB 患儿。OMS 合并 NB 患儿血清中 PCA-2、抗 CRMP5 抗体、ANNA-1、ANNA-2 浓度与 OMS 症状评

基金项目:北京市优秀人才培养资助青年骨干个人项目(2015000021469G204);首都医科大学基础-临床科研合作基金资助项目(15JL70,16JL20)

作者单位:100045 首都医科大学附属北京儿童医院、北京市儿科研究所营养研究室(丁绪);首都医科大学附属北京儿童医院肿瘤外科(韩炜、杨维、秦红、王焕民);首都医科大学基础医学院神经生物学系(王静);首都医科大学附属北京儿童医院神经科(王旭)

通讯作者:王旭,电子信箱:ningning03abc@sina.com;王焕民,电子信箱:anghuanning@bch.com.cn