稳态模型胰岛素抵抗指数与多囊卵巢综合征的相关性研究

张红阳　侯丽辉　李　妍　王　颖

摘　要　目的　探讨不同稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA－IR)的多囊卵巢综合征(PCOS)患者的临床特征及生化水平的差异,为临床治疗提供依据。**方法**　294 例 PCOS 患者根据 HOMA－IR 分为 3 组:A 组(HOMA－IR＜1.66),B 组(1.66≤HOMA－IR＜2.69),C 组(HOMA－IR≥2.69),比较各组的临床特征和生化水平。**结果**　A、B、C 3 组的构成比分别为 15.66%、22.49%、61.85%。B、C 组的初潮年龄高于 A 组。C 组的体重、体重指数(BMI)、腰围、臀围、WHR 和黑棘皮发生率较 A、B 组高。C 组的多毛和痤疮的发生率较 A 组高。C 组的促黄体生成素(LH)、LH/FSH(促卵泡生成素)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL－C)高于 A 组和 B 组,SHBG 和 HDL－C 低于 A 组和 B 组。C 组的 PRL 低于 B 组,FPG 和 FINS 为 C 组＞B 组＞A 组($P<0.05$)。HOMA－IR 与年龄、体重、BMI、腰围、臀围和 WHR、LH、LH/FSH、TG、TC、LDL－C、FPG、FINS 均呈正相关,与 SHBG 和 HDL－C 呈负相关。**结论**　IR 与 PCOS 患者临床特征与生化水平之间存在一定的相关性,将 HOMA－IR 以 2.69 作为分界点时,PCOS患者出现明显的临床特征及生化水平的异常,因此对于 HOMA－IR≥2.69 的 PCOS 患者临床应给予重视,预防疾病的进一步发展。

关键词　多囊卵巢综合征　稳态模型胰岛素抵抗指数　相关性

中图分类号　R711.75　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2019.05.020

Correlation between Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance Index and Polycystic Ovary Syndrome. *Zhang Hongyang, Hou Lihui, Li Yan, et al. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang 150040, China*

Abstract　Objective　To explore the differences of clinical characteristics and biochemical levels in patients of polycystic ovary syndrome (PCOS) with different homeostasis model assessment insulin resistance index (HOMA－IR), and to provide a basis for clinical treatment. **Methods**　Totally 294 cases patients of PCOS were divided into three groups according to the HOMA－IR: group A (HOMA－IR＜1.66), group B (1.66≤HOMA－IR＜2.69), group C (HOMA－IR≥2.69), to compare the clinical characteristics and biochemical level of each group. **Results**　The constituent ratios of A, B and C three groups were 15.66%, 22.49% and 61.85% respectively. The age of menophania in group B and C was higher than that in group A. The weight, BMI, waist, hip, WHR and the incidence of acanthosis nigricans in group C were higher than those in group A and B, and the incidences of hairy and acne in group C were higher than those in the group A. The LH, LH/FSH, TG, TC and LDL－C were higher than those in group A and B, SHBG and HDL－C in group C were lower than those in group A and B. The PRL in group C was lower than in group B. The FPG and FINS in three groups were group C＞group B＞group A ($P<0.05$). HOMA－IR was positively correlated with age, weight, BMI, waist circumference, hip circumference and WHR, LH, LH/FSH, TG, TC, LDL－C, FPG, FINS, and negatively correlated with SHBG and HDL－C levels. **Conclusion**　There is a certain correlation between IR and PCOS, and when the HOMA－IR is 2.69 as a demarcation point, PCOS patients have obvious clinical biochemical level abnormality, so the PCOS patients with HOMA－IR≥2.69 should be paid more attention to prevent the occurrence of further development of the disease.

Key words　Polycystic ovary syndrome; Homeostasis model assessment insulin resistance index; Correlation

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)为青春期及育龄期女性常见的生殖内分泌疾病,我国的发生率为 5.6%[1]。其临床表现高度异质,高雄激素血症、高胰岛素血症和胰岛素抵抗(IR)为主要内分泌特征。目前,诸多研究者认为 IR 为 PCOS 的中心环节,但 IR 的诊断标准尚未统一,故本研究将 PCOS 患者依据 HOMA－IR 分为＜1.66、1.66≤HOMA－IR＜2.69 和≥2.69,分别比较各组的 PCOS

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课题资助项目(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(2014－9－10);国家中医药管理局基金资助项目(JDZX2015058);黑龙江省中医药管理局基金资助项目(2HY12－W008);黑龙江省教育厅基金项目(12531651);黑龙江省中医药科研项目(ZHY16－029);2016 年黑龙江省政府博士后资助项目(LBH－Z16199)

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

通讯作者:侯丽辉,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:houlihui2007@sina.com

患者特征,旨为临床治疗及预防提供证据。

资料与方法

1. 资料来源:2017 年 1 月 ~2018 年 5 月就诊于黑龙江中医药大学附属第一医院妇科门诊,诊断为 PCOS 的患者。(1)PCOS 诊断标准:参照 2011 年中华人民共和国卫生行业标准分布的 PCOS 诊断标准即:月经稀发或闭经或不规则子宫出血是诊断必须条件,另外再符合下列两项中的 1 项,即可诊断为疑似 PCOS:①高雄激素的临床表现或高雄激素血症;②超声表现为一侧或双侧卵巢内直径 2 ~ 9mm 的卵泡数≥12 个,或卵巢体积≥10cm^3。具备上述疑似 PCOS 诊断条件后还必须排除其他可能引起高雄激素的疾病和引起排卵异常的疾病才能确定诊断。(2)多毛评分标准:参照 1961 年 Ferriman - Gallway 半定量评分法(即 FG 评分)判定多毛的严重程度。(3)痤疮的评分标准:采用 Rosenfield 提出的以皮损性质和数目作为痤疮的临床评分标准。(4)黑棘皮评分标准:以临床表现为评分标准。

2. 研究方法:由专业人员记录 249 例 PCOS 患者的年龄、初潮年龄、身高、体重、腰围、臀围,计算体重指数(BMI)、腰臀比(WHR);依据多毛、痤疮和黑棘皮评分标准评定是否为阳性,阳性者记为 1;于自然月经周期或孕激素撤退出血的第 3 ~ 5 天空腹采血,测促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)、泌乳素(PRL)、雌二醇(E_2)、睾酮(T)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)、雄烯二酮(AND)、性激素结合球蛋白(SHBG)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL - C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL - C)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)水平,计算 LH/ FSH 比值、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA - IR),HOMA - IR = 空腹血糖(FPG) × 空腹胰岛素水平(FINS)/22.5。根据 HOMA - IR 分为 A 组(HOMA - IR <1.66),B 组(1.66≤HOMA - IR <2.69),C 组(HOMA - IR≥2.69)3 组。

3. 统计学方法:所有数据应用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计分析。计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用百分比(%)表示。对于符合正态分布的数据,组间比较采用独立样本 t 检验,若不符合正态分布,采用非参数检验中的独立样本检验;多毛、痤疮和黑棘皮采用 2 × 2 四格表检验;相关分析采用 *Spearman* 相关分析,以 P <0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组构成比:249 例 PCOS 患者分为 A、B、C 3 组,3 组的例数、构成比及 HOMA - IR 详见表 1。

表 1 不同 HOMA - IR 值分组中 PCOS 患者构成比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	构成比(%)	HOMA - IR
A 组	39	15.66	1.30 ± 0.27
B 组	56	22.49	2.07 ± 0.23
C 组	154	61.85	5.69 ± 1.41

2. 各组临床特征比较:初潮年龄在 B 组和 C 组中均高于 A 组;体重、BMI、腰围、臀围、WHR 和黑棘皮发生率 C 组高于其余两组;多毛和痤疮的发生率为 C 组高于 A 组,以上比较差异均有统计学意义(P <0.05),详见表 2。

表 2 不同 HOMA - IR 值分组中 PCOS 患者临床特征的比较[$\bar{x} \pm s$,n(%)]

项目	A 组(n =39)	B 组(n =56)	C 组(n =154)
年龄(岁)	25.97 ± 4.37	25.92 ± 5.15	27.00 ± 4.94
初潮年龄(岁)	13.11 ± 1.58$^{\#}$	13.91 ± 1.31*	13.98 ± 1.36*
身高(cm)	163.54 ± 4.14	164.25 ± 5.20	162.92 ± 4.48
体重(kg)	59.52 ± 10.06	59.01 ± 8.91	72.32 ± 11.80$^{*\#}$
BMI(kg/m^2)	22.32 ± 3.61	21.87 ± 3.04	27.22 ± 4.21$^{*\#}$
腰围(cm)	81.96 ± 11.62	79.83 ± 10.67	92.37 ± 11.05$^{*\#}$
臀围(cm)	96.65 ± 7.54	94.55 ± 7.54	103.63 ± 8.73$^{*\#}$
WHR	0.85 ± 0.07	0.84 ± 0.07	0.95 ± 0.06$^{*\#}$
多毛	6(15.38)	12(21.43)	51(33.12)*
痤疮	10(25.64)	21(37.50)	68(44.16)*
黑棘皮	5(12.82)	15(26.78)	71(46.71)$^{*\#}$

与 A 组比较,$^{*}P$ <0.05;与 B 组比较,$^{\#}P$ <0.05

3. 各组性激素水平的比较:3 组性激素水平的比较中,LH 和 LH/FSH 为 C 组高于 A 组和 B 组(P <0.05);SHBG 为 C 组低于 A 组和 B 组(P <0.05);PRL 为 C 组低于 B 组,差异有统计学意义,详见表 3。

表 3 不同 HOMA - IR 值分组中 PCOS 患者性激素水平的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组(n =39)	B 组(n =51)	C 组(n =159)
LH(mIU/ml)	9.13 ± 6.97	10.43 ± 6.99	13.61 ± 8.97$^{*\#}$
FSH(mIU/ml)	5.56 ± 2.68	5.46 ± 1.92	5.28 ± 1.76
LH/FSH	1.94 ± 1.72	1.97 ± 1.79	2.54 ± 1.64$^{*\#}$
PRL(ng/ml)	11.79 ± 5.63	11.51 ± 5.08	10.00 ± 4.36$^{\#}$
E_2(pg/ml)	65.53 ± 29.57	85.19 ± 55.41	79.52 ± 65.92
T(ng/dl)	55.48 ± 23.23	56.95 ± 20.47	57.86 ± 25.11
DHEAS(μg/dl)	266.10 ± 161.52	234.95 ± 104.78	257.81 ± 123.07
AND(ng/ml)	3.97 ± 1.28	3.88 ± 1.78	3.72 ± 1.46
SHBG(nmol/L)	35.29 ± 15.77	35.80 ± 18.14	29.54 ± 20.96$^{*\#}$

与 A 组比较,$^{*}P$ <0.05;与 B 组比较,$^{\#}P$ <0.05

4. 各组糖脂代谢水平的比较：在 HOMA－IR 不同的分组中，TG、TC、LDL－C 均为 C 组高于 A 组和 B 组；HDL－C 为 C 组低于 A 组和 B 组（$P<0.05$）；FPG 和 FINS 为 C 组＞B 组＞A 组（$P<0.05$），详见表 4。

5. HOMA－IR 与 PCOS 患者临床特征和生化水平的相关性：与临床特征的相关性分析中，HOMA－IR 与年龄、体重、BMI、腰围、臀围和 WHR 均呈正相关；与性激素水平的相关性分析中，HOMA－IR 与 LH 和 LH/FSH 呈正相关，与 SHBG 呈负相关；与糖脂代谢水平的相关性分析，HOMA－IR 与 TG、TC、LDL－C、FPG、FINS 均呈正相关，与 HDL－C 呈负相关，详见表 5。

表 4　不同 HOMA－IR 值分组中 PCOS 患者糖脂代谢水平的比较（$\bar{x}\pm s$）

项目	A 组（$n=39$）	B 组（$n=51$）	C 组（$n=159$）
TG（mmol/L）	1.43±1.12	1.36±1.03	1.59±1.01*#
TC（mmol/L）	4.52±0.82	4.52±0.84	4.88±1.01*#
HDL－C（mmol/L）	1.57±0.22	1.59±0.25	1.29±0.20*#
LDL－C（mmol/L）	2.71±0.75	2.83±0.81	3.45±0.94*#
FPG（mmol/L）	3.97±0.48#	4.22±0.48*	5.95±0.70*#
FINS（μIU/ml）	7.47±1.67#	11.12±1.52*	21.41±4.18*#

与 A 组比较，*$P<0.05$；与 B 组比较，#$P<0.05$

表 5　HOMA－IR 值分组中 PCOS 患者临床特征与生化水平的相关性分析

项目	r	P	项目	r	P	项目	r	P
年龄	0.178	0.005	LH	0.181	0.004	SHBH	－0.181	0.005
初潮年龄	－0.064	0.323	FSH	0.064	0.318	TG	0.153	0.017
身高	0.044	0.526	LH/FSH	0.143	0.025	TC	0.147	0.022
体重	0.468	0.000	PRL	－0.075	0.242	HDL－C	－0.252	0.000
BMI	0.366	0.000	E_2	0.016	0.803	LDL－C	0.296	0.000
腰围	0.337	0.006	T	0.012	0.857	FPG	0.736	0.000
臀围	0.266	0.000	DHEAS	0.003	0.969	FINS	0.986	0.000
WHR	0.266	0.000	AND	0.042	0.512			

讨　论

IR 是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降，机体代偿性的分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症，以维持血糖的稳定。IR 易导致代谢综合征和 2 型糖尿病。与遗传、肥胖、氧化应激、细胞因子、某些药物等有关[2]。

研究显示，PCOS 患者 IR 的发生率为 50%～80%，不同种族在 PCOS 的发生中存在不同的临床表现，但 IR 却为其共有的临床特征[3]。多数青春期患者多先表现为 IR，而后出现雄激素过多和排卵障碍[4]。应用胰岛素增敏剂后，不仅改善 PCOS 患者的高雄激素血症、高 LH 水平、还能促卵泡成熟，排卵和怀孕，基于以上这些现象，说明 IR 可能是 PCOS 发生的主要病理基础和始动环节[5～7]。

1979 年 Defronzo 等[8]研究发现正常血糖高胰岛素钳夹技术，被公认为评价胰岛素的金标准，但是由于费用昂贵，故而限制了此技术的推广。Bergman 等[9]提出最小模型法，与正常血糖高胰岛素钳夹技术相关性好，被认为是准确性较高的检测方法，但方法操作繁琐，因此以上两项评价方法不适合群体研究。1985 年 Matthews 等[10]提出稳态模型法，并给出 HOMA－IR、胰岛素分泌功能指数（HOMA－β）和胰岛素敏感指数 3 个公式以评估 IR，方法简便易行，故被广泛应用于临床。HOMA－IR 在不同的国家、地区、种族具有差异。林金芳等[11]通过研究将成年人 HOMA－IR 界定值为 1.66。邢小燕等[12]探讨 HOMA－IR 在不同糖耐量人群中诊断代谢综合征的作用，认为HOMA－IR≥2.69 为诊断 IR 的标准。因此，本研究以 1.66 和 2.69 为分界点，探讨在不同 HOMA－IR 区域内 PCOS 患者的临床及生化特征差异。

本研究结果发现，HOMA－IR 与年龄、体重、BMI、腰围、臀围和 WHR、TG、TC、LDL－C、FPG、FINS 呈正相关，与 HDL－C 呈负相关。肥胖在 PCOS 患者中的发生率为 30%～60%，临床上多以 BMI 作为全身性肥胖的诊断标准，WHR 作为腹型肥胖的诊断标准[13,14]。对于肥胖和 IR 的关系，从炎性状态和内质网应激，到低度慢性炎性反应状态，再到现阶段脂肪组织中的巨噬细胞，由于代谢紊乱导致巨噬细胞从 M2 型激活为 M1 型，导致促炎细胞因子及活性氧水平升高，从而胰岛素水平升高，导致 IR[15]。研究显示，随着 BMI 的增长，PCOS 患者血脂异常的发生率显著增加，差异有统计学意义[16]。另一方面，IR 与血脂之间也存在直接关系[17]。胡伟等[18]以 2.14 作为 IR 的评价标准，发现 IR 和非 IR 患者 TC、TG、LDL－

C 和 HDL - C 之间比较差异有统计学意义（$P < 0.05$）。本研究在 HOMA - IR 不同分组中，发现 HOMA - IR≥2.69 的 PCOS 患者占总数的 61.85%，且体重、BMI、腰围、臀围、WHR、TG、TC、LDL - C 水平均较HOMA - IR <2.69 的 PCOS 患者高，HDL - C 水平较 HOMA - IR <2.69 的 PCOS 患者低。

张鸢等[19]研究 IR 与 BMI 对 PCOS 妇女脂代谢与性激素的影响，根据 IR 和 BMI 分为 4 组，结果发现 LH 和 SHBG 在 4 组比较，差异有统计学意义。高金金等[20]研究发现，HOMA - IR 与 BMI 正常的PCOS 患者进行相关分析，HOMA - IR 与 LH、LH/FSH 无关（$P > 0.05$），与 SHBG（$r = -0.220$，$P < 0.05$）呈负相关。基于以上两项研究，IR 与性激素水平之间的关系可能与肥胖有关。本研究中，发现 HOMA - IR 与 LH、LH/FSH 呈正相关，与 SHBG 呈负相关，也同样在 HOMA - IR≥2.69 的 PCOS 患者中的 LH 和 LH/FSH 比值高，SHBG 较 HOMA - IR <2.69 的 PCOS 患者低。其原因为较高的胰岛素水平作用于胰岛素受体，增强 LH 的释放，有可能抑制肝脏 SHBG 的产生。

本研究并未发现 HOMA - IR 值与雄激素水平的关系，但 PCOS 患者往往是 IR 与高雄激素血症共同存在。IR 可以通过多种方式促进雄激素的分泌。另外，有研究显示，降低 PCOS 女性的雄激素水平，并不能改善 IR，而降低高胰岛素水平后，其雄激素水平会得到改善，因此间接说明胰岛素可能引起雄激素水平升高的观点。本研究结果发现 HOMA - IR≥2.69 的 PCOS 患者多毛和痤疮的发生率较 HOMA - IR <1.66 的 PCOS 患者高。多毛和痤疮亦为高雄激素的表现，故而说明 HOMA - IR 与雄激素之间的关系。

综上所述，本研究发现 IR 为 PCOS 的重要指标，HOMA - IR 以 2.69 作为分界点时，PCOS 患者出现明显的临床特征及生化代谢水平的异常。因此，HOMA - IR≥2.69 的 PCOS 患者临床诊疗时给予重视，预防疾病的进一步发展。

参考文献

1 Li R, Zhang Q, Yang D, *et al*. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community - based study[J]. Human Reprod, 2013, 28(9):2562

2 窦梅，马爱国. 胰岛素抵抗主要原因及机制的研究进展[J]. 国外医学：卫生学分册，2009，36(3)：174 - 179

3 陆新虹，杨海燕，罗佐杰，等. 不同胰岛素抵抗状态下多囊卵巢综合征患者内分泌指标与卵巢超声特征的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志，2015，23(1)：40 - 42

4 曹云霞，唐静文. PCOS 的胰岛素抵抗机制[J]. 实用妇产科杂志，2010，26(8)：561 - 563

5 彭佳华，梁瑞宁. 中药对多囊卵巢综合征糖、脂代谢影响的研究进展[J]. 时珍国医国药，2017，28(11)：2730 - 2732

6 袁小慧，陈心思，邓诗婷，等. 多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗的针刺治疗[J]. 世界中医药，2017，12(10)：2518 - 2521

7 Ghazeeri GS, Nassar AH, Younes Z, *et al*. Pregnancy outcomes and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome: an overview[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2012, 91(6): 658 - 678

8 Defronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance[J]. Am J Physiol, 1979, 237(3):E214

9 Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, *et al*. Quantitative estimation of insulin sensitivity[J]. Am J Physiol, 1979, 236(6):667 - 677

10 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, *et al*. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta - cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. Diabetologia, 1985, 28(7):412

11 林金芳，李昕，苏椿淋. 多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的诊断方法及治疗策略[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2007，9：663 - 667

12 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]. 中华糖尿病杂志，2004，3：31 - 35

13 黄晖明，王人卫，李森，等. 体重指数与体脂率指标评价肥胖：基于诊断试验的比较研究[J]. 中国运动医学杂志，2017，36(3)：218 - 225

14 肖显超，王刚，孙琳. 肥胖相关检测指标对血糖异常筛查和预测价值的比较[J]. 药品评价，2018，3：21 - 28

15 Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal - Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues[J]. Diabetologia, 2016, 59(6):1075 - 1088

16 李玉婷. 多囊卵巢综合征患者糖脂代谢的临床研究[D]. 广州：南方医科大学，2013

17 李立楠. 不同表型多囊卵巢综合征患者代谢特征、胰岛素敏感性分析[J]. 临床和实验医学杂志，2016，15(10)：978 - 981

18 胡伟，王瑜. 多囊卵巢综合征患者血脂代谢异常及与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国继续医学教育，2017，9(13)：93 - 95

19 张鸢，蒋惠愈. 胰岛素抵抗与体质量指数对 PCOS 妇女脂代谢及性激素的影响[J]. 中国妇幼健康研究，2017，28(11)：1412 - 1414

20 高金金，侯丽辉，李妍，等. 体质量指数正常的 PCOS 伴 IR 患者的临床特征及 IR 影响因素分析[J]. 实用妇产科杂志，2017，33(3)：202 - 205

（收稿日期：2018 - 05 - 25）
（修回日期：2018 - 06 - 01）