

论著·临床研究

多囊卵巢综合征患者血清 TNF- α 改变和糖脂代谢异常关系的临床研究

张梦蝶, 张欢欢, 肖成炜

(蚌埠医学院第二附属医院, 安徽 蚌埠 233017)

[摘要] **目的** 探讨多囊卵巢综合征(PCOS)患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平有无改变、糖脂代谢有无异常, TNF- α 改变与糖脂代谢有无相关性。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2022 年 1 月该院收治的 60 例 PCOS 患者的临床资料, 并将其作为研究组, 选取同期在蚌埠医学院第二附属医院体检的 60 名健康女性作为对照组。收集 2 组研究对象一般资料、炎症及糖脂代谢指标, 分析血清 TNF- α 水平与糖代谢及脂代谢有无相关性。**结果** 2 组研究对象年龄、体重指数等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 研究组患者炎症指标——血清 TNF- α 水平, 糖代谢指标——空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数, 脂代谢指标——总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白均明显高于对照组, 高密度脂蛋白明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血清 TNF- α 与胰岛素抵抗指数、低密度脂蛋白均呈正相关($r = 0.353, 0.273, P = 0.006, 0.035$); 且随 TNF- α 水平升高, 高密度脂蛋白呈下降趋势($r = -0.279, P = 0.031$)。**结论** PCOS 患者血清 TNF- α 水平呈升高趋势且与糖脂代谢指标存在相关性。血清 TNF- α 水平升高时患者胰岛素抵抗严重、脂质代谢异常, 通过检测血清 TNF- α 水平可间接反映 PCOS 患者病情进展。

[关键词] 肿瘤坏死因子- α ; 多囊卵巢综合征; 糖脂代谢指标

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.07.013

中图法分类号: R711.75

文章编号: 1009-5519(2023)07-1141-04

文献标识码: A

Clinical study on the relationship between serum TNF- α changes and abnormal glycolipid metabolism in patients with polycystic ovary syndrome

ZHANG Mengdie, ZHANG Huanhuan, XIAO Chengwei

(The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233017, China)

[Abstract] **Objective** To investigate whether the levels of serum TNF- α in patients with polycystic ovary syndrome(PCOS) are changed, whether the glucolipid metabolism is abnormal, and whether the change of TNF is correlated with glucolipid metabolism. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 60 patients with PCOS admitted to this hospital from January 2020 to January 2022. The patients were selected as the experimental group, and a total of 60 healthy women who underwent physical examination in the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College during the same period were selected as the control group. The general data, inflammatory indexes and glucolipid metabolism indexes of the two groups were collected, and the correlation between serum TNF- α level and glucolipid metabolism was compared. **Results** There was no statistical difference in age, body mass index and other general information between the two groups($P > 0.05$). The indicators of inflammation (serum TNF- α level), the metrics of sugar metabolism (fasting blood glucose, serum insulin level and insulin resistance index), and the metrics of lipid metabolism (total cholesterol, triacylglycerol and low density lipoprotein) were higher than those in control group, while the high density lipoprotein was lower than that in the control group. The differences were all statistically significant($P < 0.05$). Serum TNF- α was positively correlated with insulin resistance index and low density lipoprotein($r = 0.353, 0.273; P = 0.006, 0.035$), and high density lipoprotein tended to decrease with the increase of TNF- α ($r = -0.279, P = 0.031$). **Conclusion** The serum TNF- α level in patients with PCOS showed an increasing trend, and it was correlated with the indexes of glucolipid metabolism. Elevated serum TNF- α levels are associated with severe insulin resistance and abnormal lipid metabolism. Serum TNF- α level can indirectly reflect the progression of PCOS.

[Key words] Tumor necrosis factor- α ; Polycystic ovary syndrome; Glucolipid metabolism index

近年来,多囊卵巢综合征(PCOS)患者常以不孕就诊,临床表现为月经异常、不孕、多毛、痤疮等,常并发肥胖、糖耐量异常、血脂异常等,是育龄期妇女好发疾病^[1]。有研究表明,PCOS 患者糖脂代谢异常与胰岛素敏感性降低有关,胰岛素抵抗可导致糖耐量异常、三酰甘油(TG)及游离脂肪酸和低密度脂蛋白(LDL)水平升高,具有保护作用的高密度脂蛋白(HDL)降低^[2]。PCOS 患者除糖脂代谢紊乱外,新近研究表明,其还存在代谢性炎症反应综合征,表现为慢性低度炎症^[3-4],可能对机体造成更为广泛和隐匿的危害,临床尚缺乏有效的评估指标。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是炎症反应中最重要的非特异性炎症介质,对慢性炎症均具有较高的诊断价值^[5],且当 PCOS 患者体内存在炎症时其水平显著升高。本研究以 PCOS 患者作为研究对象,检测了其外周血 TNF- α 水平变化,并进一步分析了其与糖脂代谢异常的关系,以期为临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 从本院永久电子病例系统回顾性分析 2020 年 1 月至 2022 年 1 月就医的 60 例 PCOS 患者的临床资料,并将其作为研究组,另从体检中心电子病例系统中调取同期体检的 60 名健康女性作为对照组。

1.1.2 诊断标准 采用 2018 年颁布和修订的中国 PCOS 诊疗指南^[6-7],相对于国际常用的 2003 年鹿特丹标准^[8],该指南针对中国女性的患病特点显示诊断的必要条件为月经稀发、闭经或不规则子宫出血,同时,还要存在以下二者之一:(1)高雄激素血症临床表现或高雄激素血症;(2)超声检查表现为明显的多囊卵巢。

1.1.3 纳入标准 (1)符合 PCOS 诊断标准;(2)年龄 20~40 岁。

1.1.4 排除标准 (1)伴心、肝、肾等严重疾病;(2)伴甲状腺功能障碍;(3)近 3 个月使用激素药物及调节糖脂代谢的药;(4)临床资料缺失。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集 2 组研究对象一般资料,包括年龄、身高、体重、腰围、臀围,并计算体重指数(BMI)及腰臀比(WHR)。

1.2.2 TNF- α 、糖脂代谢指标检测 采集 2 组研究对象月经周期 2~5 d 空腹静脉血 3 mL,采集血液前 1 d 晚 22:00 后禁饮、禁食并于隔天清晨采集,使用酶联免疫吸附及化学发光分析仪检测血清 TNF- α 、糖脂代谢指标等。并根据稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)^[9]。糖代谢指标包括空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(Fins)、HOMA-IR 等,脂代谢指标包括血

清总胆固醇(TC)、TG、LDL、HDL 等。

1.2.3 观察指标 比较 2 组研究对象一般资料,以及外周血炎症指标[包括 TNF- α 、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(NEUT)等]、糖脂代谢指标等。

1.3 统计学处理 应用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 检验。检验水准: $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组研究对象一般资料比较 2 组研究对象年龄、体重指数、WHR 等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组研究对象一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	WHR
对照组	60	35.41±3.65	22.41±1.72	0.79±0.05
研究组	60	34.64±4.34	21.83±1.95	0.78±0.06
<i>t</i>	—	1.060	1.731	1.171
<i>P</i>	—	0.292	0.086	0.244

注:—表示无此项。

2.2 2 组研究对象外周血炎症指标比较 研究组患者血清 TNF- α 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组研究对象 WBC、NEUT 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组研究对象外周血炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (μ g/L)	WBC($\times 10^9 L^{-1}$)	NEUT(%)
对照组	60	14.81±2.98	6.94±2.11	62.91±3.93
研究组	60	44.57±5.49	7.47±1.75	63.83±3.04
<i>t</i>	—	36.916	1.496	1.432
<i>P</i>	—	<0.001	0.137	0.155

注:—表示无此项。

2.3 2 组研究对象糖代谢指标比较 研究组患者 FBG、Fins、HOMA-IR 均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组研究对象糖代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FBG(mmol/L)	Fins(mIU/L)	HOMA-IR
对照组	60	4.39±0.59	10.20±2.09	1.99±0.50
研究组	60	4.84±0.67	14.37±2.37	3.08±0.65
<i>t</i>	—	3.870	10.218	10.366
<i>P</i>	—	<0.001	<0.001	<0.001

注:—表示无此项。

2.4 2 组研究对象脂代谢指标比较 研究组患者 TC、TG、LDL 均明显高于对照组,HDL 明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组研究对象脂代谢指标比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	TC	TG	LDL	HDL
对照组	60	3.97±0.64	1.16±0.50	2.08±0.49	1.45±0.55
研究组	60	4.87±0.59	2.09±0.49	3.00±0.47	1.11±0.50
t	—	7.967	10.372	10.447	3.563
P	—	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

注:—表示无此项。

2.5 血清 TNF- α 水平与糖脂代谢指标的相关性

血清 TNF- α 升高时 HOMA-IR、LDL 均呈上升趋势($r=0.353, 0.293, P<0.05$), 而 HDL 呈下降趋势($r=-0.279, P<0.05$), FBG、Fins、TC、TG 无变化($r=-0.250, -0.163, -0.158, 0.056, P>0.05$)。见表 5。

表 5 血清 TNF- α 水平与糖脂代谢指标的相关性

项目	FBG	Fins	HOMA-IR	TC	TG	LDL	HDL
r	-0.250	-0.163	0.353	-0.158	0.056	0.273	-0.279
P	0.054	0.213	0.006	0.227	0.670	0.035	0.031

3 讨 论

PCOS 是育龄期妇女好发疾病, 在中国育龄期妇女中发病率为 5.6%, 而在排卵性不孕症患者中高达 70.0%^[10], 给患者造成严重危害, 常以闭经、多毛、痤疮、肥胖、不孕等为主要临床表现, 其发病原因及发病机制尚不明确, 但是 2 型糖尿病、心血管疾病的重要危险因素。有研究表明, PCOS 患者常表现家族群聚现象, 环境和基因对其均具有影响。PCOS 已给育龄期妇女造成了严重危害, 目前, 尚缺乏有效的评估指标。

近年来, 有学者发现, 胰岛素抵抗在 PCOS 发生、发展过程中具有重要作用, 其在 PCOS 患者中普遍存在, 与肥胖无关, 但与生殖和代谢并发症密切相关^[10-11]。不论 PCOS 患者有无 BMI 异常均会出现胰岛素抵抗, 这也在本研究中得到验证, 本研究结果显示, 2 组研究对象 BMI 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 但研究组患者存在严重胰岛素抵抗现象。胰岛素抵抗使正常量的胰岛素不能发挥作用机体出现 Fins 水平升高, 进一步发展为代谢综合征^[2, 12-13]。PCOS 患者发生胰岛素抵抗时体内雄激素分泌过多使卵泡不能正常发育, 同时, 其也是导致患者出现 2 型糖尿病及心血管疾病的高危因素^[13-15]。本研究结果显示, 研究组患者 HOMA-IR 明显高于对照组, 与黄玲玲等^[16]和周玲等^[17]研究结果一致。此外, 研究组患者 FBG、Fins、TC 水平均高于对照组, 而具有保护性作用的 HDL 低于对照组, 表明胰岛素抵抗在 PCOS 发病中具有重要作用, 引起患者糖脂代谢调节机制紊乱。

随着对慢性炎症反应研究的不断深入, 有学者发现, 巨噬细胞、外周血 WBC、中性粒细胞等不断分泌和释放炎症介质, 如 TNF- α 等, 扰乱胰岛素信号通路和代谢过程, 加速胰岛素抵抗的形成, 参与了 PCOS 疾病的发生、发展^[18]。本研究结果显示, 研究组患者血清 TNF- α 水平相较于 WBC、NEUT 明显高于对照组。TNF- α 主要由脂肪组织内的巨噬细胞产生, 脂肪组织不仅作为储能器官被人们所熟知。近年来, 其作为内分泌器官也受到广泛关注, 其能产生多种脂肪因子, 并能促进 TNF- α 的分泌^[19-20]。有研究表明, 肥胖 PCOS 患者血清 TNF- α 水平升高, 可通过不同途径参与 PCOS 的发生^[4, 21]。WBC、中性粒细胞是反映机体感染的指标, 有学者发现, BMI 正常的 PCOS 患者 WBC 无异常^[22], 与本研究结果一致, 但超重 PCOS 患者 WBC 远大于正常体型患者, 可能因为肥胖导致机体胰岛素抵抗, 加剧炎症状态, 主要表现为炎症细胞及炎症因子增多^[23]。

胰岛素抵抗及慢性低度炎症均在 PCOS 疾病变化过程中发挥了作用, 但缺乏量化指标。本研究结果显示, PCOS 患者血清 TNF- α 水平呈升高状态, 且机体存在胰岛素抵抗及糖脂代谢紊乱, 为进一步研究二者之间有无内在联系进行了相关性分析, 结果显示, TNF- α 与 HOMA-IR、LDL 均呈正相关, 与 HDL 呈负相关, 即随着血清 TNF- α 水平升高患者胰岛素抵抗现象及糖脂代谢紊乱情况更为严重。说明炎症因子表达与胰岛素抵抗密切相关, 共同参与了 PCOS 疾病的发生、发展, 并且监测外周血 TNF- α 水平在一定程度上能预测机体胰岛素抵抗程度。

综上所述, PCOS 患者血清 TNF- α 水平升高, 且与糖脂代谢指标存在联系, 当外周血 TNF- α 水平升高时患者胰岛素抵抗严重, 脂质代谢异常, 提示可通过检测外周血 TNF- α 水平间接预测 PCOS 患者病情进展。

参考文献

- [1] GOODARZI M O, DUMESIC D A, CHAZEN-BALK G, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(4): 219-231.
- [2] SHANG Y, ZHOU H, HU M, et al. Effect of diet on insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(10): 425.
- [3] REGIDOR P A, MUELLER A, SAILER M, et al. Chronic inflammation in PCOS: The potential benefits of specialized pro-resolving lipid mediators (SPMs) in the improvement of the

- resolutive response[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1):384.
- [4] RUDNICKA E, SUCHTA K, GRYMOWICZ M, et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7):3789.
- [5] SALOMON B L, LECLERC M, TOSELLO J, et al. Tumor necrosis factor α and regulatory t cells in oncoimmunology[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:444.
- [6] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(1):1-7.
- [7] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(1):2-6.
- [8] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1):19-25.
- [9] HAFFNER S M, MIETTINEN H, STERN M P. The homeostasis model in the san antonio heart study[J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(7):1087-1092.
- [10] 董冰莹, 那芷菁, 焦娇, 等. 体质量指数正常的多囊卵巢综合征患者肥胖指标与糖脂代谢的相关性[J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(6):485-488.
- [11] POLAK K, CZYZYK A, SIMONCINI T, et al. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(1):1-8.
- [12] DIAMANTI-KANDARAKIS E, DUNAIF A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications[J]. *Endocr Rev*, 2012, 33(6):981-1030.
- [13] 方亚. 多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗与慢性炎症反应的关系[J]. *河南医学研究*, 2020, 29(27):5035-5037.
- [14] DING H, ZHANG J, ZHANG F, et al. Resistance to the insulin and elevated level of androgen: A major cause of polycystic ovary syndrome[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12:741764.
- [15] HILL M A, YANG Y, ZHANG L, et al. Insulin resistance, Cardiovascular stiffening and cardiovascular disease [J]. *Metabolism*, 2021, 119:154766.
- [16] 黄玲玲, 孙红梅, 王秀华. 多囊卵巢综合征不同亚型患者血清 AMH 表达及与糖脂代谢指标相关性[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(12):2611-2615.
- [17] 周玲, 廖明钰, 李行, 等. PRDX6 在 多囊卵巢综合征患者中的表达变化及其与糖脂代谢、性激素水平的相关性分析[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(3):243-250.
- [18] 翟庆娜, 刘芹兰, 路瑞静, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 AMH、TNF- α 、T、DHEA-S 的水平及临床意义[J]. *海南医学*, 2020, 31(9):1100-1102.
- [19] SMITKA K, MARESOVA D. Adipose tissue as an endocrine organ: An update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment[J]. *Prague Med Rep*, 2015, 116(2):87-111.
- [20] KUNZ H E, HART C R, GRIES K J, et al. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 321(1):E105-121.
- [21] HA L X, WU Y Y, YIN T, et al. Effect of TNF-alpha on endometrial glucose transporter-4 expression in patients with polycystic ovary syndrome through nuclear factor-kappa B signaling pathway activation [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2021, 72(6):210-215.
- [22] 郭瑜. 多囊卵巢综合征患者外周血白细胞计数和血脂代谢变化的临床意义[J]. *辽宁医学院学报*, 2016, 37(4):30-32.
- [23] 张静, 陈佩杰, 肖卫华. 肥胖导致骨骼肌胰岛素抵抗: 炎症因子的介导作用及运动的改善效应[J]. *中国运动医学杂志*, 2020, 39(3):226-231.

(收稿日期:2022-07-23 修回日期:2022-11-16)