

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.06.022

❖ 临床研究 ❖

多囊卵巢综合征患者血清 PPAR γ 、SFRP5 的表达及对胰岛素抵抗的诊断价值

王丽先, 吴暖暖, 林芳, 金洁琼, 王燕

(青岛市胶州中心医院妇科, 山东 青岛 266300)

【摘要】目的: 探讨多囊卵巢综合征 (PCOS) 患者血清过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、分泌型卷曲相关蛋白 5 (SFRP5) 的表达及其对胰岛素抵抗 (IR) 的诊断价值。**方法:** 选取 102 例 PCOS 患者为研究对象, 根据胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 将患者分为 IR 组 (HOMA-IR \geq 2.69, $n = 58$) 和非 IR 组 (HOMA-IR $<$ 2.69, $n = 44$)。比较两组患者血清 PPAR γ 、SFRP5 及实验室指标, 分析 PPAR γ 、SFRP5 对 PCOS 合并 IR 的诊断价值及与实验室指标的相关性。**结果:** IR 组患者血清 PPAR γ 、SFRP5 水平低于非 IR 组 ($P < 0.05$), 炎症因子、性激素、糖脂代谢指标水平高于非 IR 组 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 PPAR γ 、SFRP5 及二者联合诊断 IR 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.777、0.676 和 0.809。相关性分析显示, PCOS 患者 PPAR γ 表达与 SFRP5 呈正相关 ($P < 0.05$), 与 HOMA-IR、炎症因子、性激素、糖脂代谢指标水平呈负相关 ($P < 0.05$); SFRP5 与上述指标呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论:** PCOS 患者合并 IR 患者的血清 PPAR γ 及 SFRP5 呈低表达, PPAR γ 与 SFRP5 通过调节炎症反应、卵巢功能及糖脂代谢, 改善患者 IR, PPAR γ 和 SFRP5 可作为诊断 PCOS 伴发 IR 的辅助检查手段。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 分泌型卷曲相关蛋白 5; 胰岛素抵抗; 诊断价值

【中图分类号】 R711.75 **【文献标志码】** A

Expressions of PPAR γ and serum SFRP5 in PCOS patients and their diagnostic value for IR

WANG Li-xian, WU Nuan-nuan, LIN Fang, JIN Jie-qiong, WANG Yan

(Department of Gynaecology, Jiaozhou Central Hospital, Qingdao 266300, Shandong, China)

【Abstract】Objective: To explore the expressions of serum peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) and secreted frizzled related protein 5 (SFRP5) in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS) and their relationship with insulin resistance (IR). **Methods:** 102 patients with PCOS were selected. According to HOMA-IR value, the patients were divided into IR group ($n = 58$, HOMA-IR \geq 2.69) and non-IR group ($n = 44$, HOMA-IR $<$ 2.69). The levels of PPAR γ , serum SFRP5, and the laboratory indicators were compared between the two groups. The diagnostic value of PPAR γ and serum SFRP5 in PCOS complicated with IR and its correlation with the laboratory indicators were analyzed. **Results:** The levels of serum PPAR γ and SFRP5 in IR group were lower than those in non-IR group, while the levels of inflammatory factors, sex hormones, glucose and lipid metabolism indexes were higher than those in non-IR group ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of PPAR γ , SFRP5 and their combined diagnosis of IR were 0.777, 0.676 and 0.809, respectively. Correlation analysis showed that the expression of PPAR γ in patients with PCOS was positively correlated with SFRP5, and was negatively correlated with levels of inflammatory factors, sex hormones, glucose and lipid metabolism indexes ($P < 0.05$). SFRP5 was negatively correlated with the above indicators ($P < 0.05$). **Conclusion:** The serum PPAR γ and SFRP5 are lowly expressed among patients with PCOS complicated with IR. PPAR γ and SFRP5 can improve the IR by regulating inflammatory response, ovarian function and glucolipid metabolism. Both of them can be used as auxiliary examination means to diagnose IR in patients with PCOS.

【Key words】 Polycystic ovarian syndrome; Peroxisome proliferator-activated receptor γ ; Secreted frizzled related protein 5; Insulin resistance; Diagnostic value

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是常见妇科内分泌疾病, 主要表现为雄激素分泌过多、卵巢多囊性改变、排卵功能障碍、代谢功

能异常等, 在育龄期女性中发病率约为 6%, 是女性不孕不育的常见原因之一^[1]。部分 PCOS 患者伴有胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和高胰岛素血

症,增加子宫内膜癌、血脂异常、心血管疾病和 2 型糖尿病的风险,诱发多种慢性消耗性疾病,严重影响女性健康^[2]。过氧化物酶体增殖激活物受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 能调节脂肪细胞的增殖分化及炎症因子的释放,对糖脂代谢的调控具有重要作用^[3]。分泌型卷曲相关蛋白 5 (Secreted Frizzled Related Protein 5, SFRP5) 作为抗炎脂肪因子,可抑制脂肪组织中炎症细胞的激活,减少炎症因子分泌^[4]。有研究^[5]表明,PCOS 的发病过程与 IR 密切相关,而 PPAR γ 及 SFRP5 能够调节糖、脂代谢过程,可能直接或间接参与了 IR 的发生过程。因此,本研究拟通过分析 PCOS 患者 PPAR γ 、血清 SFRP5、IR 及糖、脂代谢情况,明确 PPAR γ 、SFRP5 与胰岛素抵抗及其它指标的相关性,为 PCOS 的评估及临床干预提供进一步的理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月至 2021 年 12 月青岛市胶州中心医院收治的 102 例 PCOS 患者为研究对象,根据胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 将患者分为 IR 组 (HOMA-IR ≥ 2.69 , $n = 58$) 和非 IR 组 (HOMA-IR < 2.69 , $n = 44$)。本研究经院伦理委员审核批准,患者及其家属知情同意。两组患者年龄、BMI、家族史、月经情况、平均卵巢体积、血压及腰臀比等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》中关于 PCOS 的诊断标准^[6]:患者表现为无排卵或稀发排卵;月经紊乱或出现高雄激素血症;经超声检查至少一侧卵巢体积 > 10 cm 或直径 2~9 cm 小卵泡 > 12 个,以上 3 种情况满足其中两种并排除柯兴氏综合征、先天性肾上腺皮质增生等其他造成高雄激素过高的病因;(2)均为育龄期女性。排除标准:(1)存在排卵性月经失调;(2)子宫内膜异位症;(3)合并严重肝肾功能不全、循环系统疾病或恶性肿瘤;(4)伴其他内分泌系统疾病;(5)纳入研究前 3 个月内有激素类药物史或手术史。

1.2 方法

抽取所有受试者晨起空腹外周静脉血标本 5 mL,3 000 rpm 离心 10 min 取血清于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 保存备用。(1)采用酶联免疫吸附法(晶抗生物工程有限公司)检测血清 PPAR γ 、SFRP5、白细胞介素-6 (IL-6)、促黄体生成素 (LH)、睾酮 (T) 表达水平,选取聚苯乙烯板条,将待测样本 10 μL 置于板条的反

应孔内,加入样本稀释液 40 μL ,将不同浓度的标准品 50 μL 加入标准品孔内。反应孔及标准品孔均加入新鲜稀释的酶标抗体 0.1 mL,于 37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育 45 min,经洗涤后加入 TMB 底物 0.1 mL,于 37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育 30 min。各孔均加入硫酸终止液 50 μL ,于 15 min 内在 450 nm 处检测各孔 OD 值并求出患者上述指标表达水平。(2)采用全自动蛋白分析仪 (Beckman, IMMAGE 800) 行免疫比浊法检测血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 表达水平。(3)收集受试者空腹血糖 (FPG),检测患者空腹血浆胰岛素 (FIns)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 水平,利用稳态模型评估稳态胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR),即 $\text{HOMA-IR} = \text{FPG} \times \text{FIns} / 22.5$ 。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	IR 组 ($n = 58$)	非 IR 组 ($n = 44$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	30.63 \pm 6.89	31.35 \pm 7.74	0.495	0.621
体质指数 (kg/m^2)	22.84 \pm 1.34	22.72 \pm 1.48	0.428	0.669
家族史			2.389	0.122
有	34(58.62)	19(43.18)		
无	24(41.38)	25(56.82)		
月经情况			3.086	0.078
规律	12(20.69)	16(36.36)		
失调	46(79.31)	28(63.64)		
平均卵巢体积 (cm^3)	9.73 \pm 2.54	9.46 \pm 2.73	0.514	0.607
收缩压 (mmHg)	114.53 \pm 20.14	116.79 \pm 19.32	0.571	0.569
舒张压 (mmHg)	73.26 \pm 10.55	75.17 \pm 12.86	0.823	0.412
腰臀比	0.83 \pm 0.15	0.85 \pm 0.12	0.725	0.469

1.3 统计学分析

采用 SPSS21.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,采用 χ^2 检验;评估价值采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线);相关性采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清 PPAR γ 、SFRP5、炎症因子及性激素水平比较

IR 组患者 PPAR γ 、血清 SFRP5 水平低于非 IR 组;hs-CRP、IL-6、LH 及 T 水平高于非 IR 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者糖脂代谢指标比较

IR 组患者 FPG、FIns、TC、TG 水平高于非 IR 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者血清 PPAR γ 、SFRP5、炎症因子及性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PPAR γ (pg/mL)	SFRP5(ng/mL)	hs-CRP(mg/L)	IL-6(ng/mL)	LH(IU/L)	T(nmol/L)
IR 组($n=58$)	21.97 \pm 3.13	8.65 \pm 1.54	13.19 \pm 2.57	123.59 \pm 22.65	9.25 \pm 2.43	3.06 \pm 0.57
非 IR 组($n=44$)	24.19 \pm 3.58	9.73 \pm 1.66	11.94 \pm 2.03	112.63 \pm 20.76	8.19 \pm 1.94	2.71 \pm 0.48
t 值	3.333	3.391	2.657	2.508	2.374	3.283
P 值	<0.001	<0.001	0.009	0.013	0.019	<0.001

表 3 两组患者糖脂代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG(mmol/L)	FIns(mIU/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
IR 组($n=58$)	5.73 \pm 1.24	12.37 \pm 1.58	4.65 \pm 1.21	2.13 \pm 0.65
非 IR 组($n=44$)	5.06 \pm 1.12	9.47 \pm 1.25	4.12 \pm 1.13	1.75 \pm 0.46
t 值	2.816	10.022	2.253	3.299
P 值	0.005	<0.001	0.026	<0.001

2.3 血清 PPAR γ 、SFRP5 诊断 PCOS 患者合并 IR 的价值

ROC 曲线分析显示,血清 PPAR γ 、SFRP5 及二者联合诊断 PCOS 患者合并 IR 的效能均较高($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 PPAR γ 、SFRP5 诊断 PCOS 患者合并 IR 的价值

指标	截点值	AUC	95% CI	P 值	约登指数	敏感度(%)	特异性(%)
PPAR γ	23.88 pg/mL	0.777	0.684~0.871	<0.001	0.503	77.59	72.73
SFRP5	8.66 ng/mL	0.676	0.572~0.780	<0.001	0.306	46.55	84.09
二者联合	-	0.809	0.723~0.895	<0.001	0.537	81.03	72.71

2.4 PPAR γ 、SFRP5 与 IR 及其他指标的相关性

PCOS 患者 PPAR γ 表达与 HOMA-IR、hs-CRP、IL-6、LH、T、FPG、FIns、TG 水平呈负相关($P < 0.05$),SFRP5 与 HOMA-IR、hs-CRP、IL-6、FPG、FIns、TC、TG 水平呈负相关($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 PPAR γ 、SFRP5 与 IR 及其他指标的相关性

指标	PPAR γ		SFRP5	
	r 值	P 值	r 值	P 值
SFRP5	0.431	<0.001	-	-
HOMA-IR	-0.335	0.001	-0.312	<0.001
hs-CRP	-0.214	0.008	-0.417	<0.001
IL-6	-0.279	<0.001	-0.432	<0.001
LH	-0.262	0.001	-0.132	0.103
T	-0.324	<0.001	-0.127	0.116
FPG	-0.276	<0.001	-0.265	<0.001
FIns	-0.368	<0.001	-0.212	0.008
TC	-0.056	0.531	-0.231	0.003
TG	-0.239	0.002	-0.223	0.005

3 讨论

PCOS 患者可出现不同程度的 IR,国外研究^[7]显示,PCOS 患者 IR 发生率为 50%~70%,糖、脂代谢与其发病密切相关。由于 PCOS 患者存在线粒体突变或功能异常,影响细胞能量代谢,引起胰岛细胞的凋亡,导致胰岛素代谢紊乱,故 IR 也是目前研究和治疗针对的重要临床靶点之一^[8]。PPAR γ 参与卵巢的正常生理功能调节,是调节卵巢功能的关键因子;SFRP5 由脂肪组织分泌,是调节机体炎症反应及糖、脂代谢的重要脂肪因子。有研究^[9]发现,血清 PPAR γ 、SFRP5 的表达水平与 PCOS 患者的发生发展有关。若能明确血清 PPAR γ 及 SFRP5 与 IR 的关系,对 PCOS 患者临床治疗效果的提升有重要意义。

本研究结果显示,IR 组患者血清 PPAR γ 、SFRP5 水平低于非 IR 组($P < 0.05$),FPG、FIns、TC、TG、血清 hs-CRP、IL-6、LH 及 T 水平均高于非 IR 组($P < 0.05$),说明 PCOS 合并 IR 患者的 PPAR γ 及 SFRP5 表达更低,雄激素分泌更多,糖、脂代谢紊乱情况更加严重,提示 PPAR γ 、SFRP5 可能与 IR 有关,且 IR 在促进性激素及糖、脂分泌,调节炎症反应,加重卵巢功能障碍方面具有重要作用。基于 IR 的病理基础,PCOS 患者出现不同代谢指标水平差异的原因包括:(1)IR 患者出现高胰岛素血症,过多的胰岛素作用于卵巢颗粒细胞,激活细胞内 17 α 羟化酶,促进雄烯二酮的合成,造成高雄激素血症,再通过下调肝脏性激素结合球蛋白水平,致使血清 T 水平升高,加重患者性激素的紊乱,卵巢功能障碍进一步加重^[10];(2)IR 患者血液中的葡萄糖进入细胞的通路受阻,影响脂肪的合成代谢,使糖、脂肪代谢紊乱^[11];(3)PCOS 患者长期处于慢性炎症状态,有研究^[12]表明,IR 与炎症反应关系密切,患者发生性激素紊乱、胰岛素抵抗,可促进脂多糖介导卵巢组织炎症因子大量释放,同时通过反馈调节系统加重高胰岛素血症,最终引起 IR 的升高。

本研究进一步分析了 PPAR γ 、SFRP5 与 IR 及其他指标的关系,结果显示,血清 PPAR γ 及 SFRP5 诊断 PCOS 患者合并 IR 的效能均较高,而二者联合

诊断 PCOS 患者合并 IR 的效能最高, AUC 达 0.809, 且 PPAR γ 表达与 SFRP5 成正相关 ($P < 0.05$), 与 HOMA-IR、hs-CRP、IL-6、LH、T、FPG、FIns、TG 水平呈负相关 ($P < 0.05$), SFRP5 与 HOMA-IR、hs-CRP、IL-6、FPG、FIns、TC、TG 水平呈负相关 ($P < 0.05$), 提示 PPAR γ 与 SFRP5 可作为诊断 PCOS 患者是否伴发 IR 的辅助检查手段, 也说明 PPAR γ 与 SFRP5 通过调控机体细胞因子及代谢物水平, 参与 IR 的发生发展过程, 原因可能为 PPAR γ 作为激素、内源性代谢物及外源性化合物的传感器, 能够调节与细胞分化、发育和代谢相关基因的表达, 参与调控淋巴细胞分泌 IL-6 等炎症因子, 是脂肪细胞增殖、分化及胰岛素信号转导的重要调节因子, 而 SFRP5 是 PPAR γ 在脂肪细胞中转录调控的靶基因^[13]。另外, PPAR γ 的正常表达可维持卵巢生理功能的稳定, 其与颗粒细胞中雌激素应答元件相结合, 可抑制芳香化酶表达, 限制雄激素到雌激素的转换, 并调节 LH 的分泌, 刺激 T 释放^[14]。王超等^[15]对 IR 小鼠模型采用氧化苦参碱后发现, 氧化苦参碱通过上调 PPAR γ 水平来改善肝脏脂质代谢及胰岛素紊乱。SFRP5 内富含半胱氨酸, 该氨基酸也大量存在于配体蛋白质 Wnt 受体中 SFRP5 可充当 Wnt 受体与配体结合, 负向调控分泌蛋白的 Wnt 信号通路, 阻断炎症因子释放信号的传导, 从而降低炎症因子水平, 减轻炎症反应^[16]。国外研究^[17]表明, 血清 SFRP5 参与肝脏的糖异生过程, 其高表达状态可抑制糖异生, 通过激活胰岛素 AKT、相关信号通路, 提高细胞组织对胰岛素的敏感性, 从而改善患者 IR 情况。

综上所述, PCOS 患者合并 IR 患者血清 PPAR γ 及 SFRP5 呈低表达, PPAR γ 与 SFRP5 通过调节炎症反应、卵巢功能及糖脂代谢, 改善患者 IR, 二者均可作为诊断 PCOS 患者是否伴发 IR 的辅助检查手段。

参考文献

[1] 魏代敏, 张真真, 王泽, 等. 高雄激素对多囊卵巢综合征患者辅助生殖治疗妊娠后产科并发症的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 18-22.

[2] 钱艺美, 缪铃. 心血管病变对多囊卵巢综合征育龄妇女糖脂代谢、胰岛素抵抗及性激素的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(2): 225-227.

[3] Prabhu YD, Gopalakrishnan AV. γ -Linolenic acid ameliorates DHEA

induced pro-inflammatory response in polycystic ovary syndrome via PPAR- γ signaling in rats[J]. *Reprod Biol*, 2020, 20(3): 348-356.

[4] Zhang Y, Ran Y, Kong L, et al. Decreased SFRP5 correlated with excessive metabolic inflammation in polycystic ovary syndrome could be reversed by metformin; implication of its role in dysregulated metabolism[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 97.

[5] Chen T, Zhang Y, Liu Y, et al. MiR-27a promotes insulin resistance and mediates glucose metabolism by targeting PPAR- γ -mediated PI3K/AKT signaling[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(18): 7510-7524.

[6] 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.

[7] 贺侠琴, 孙桂荣, 王汝琨, 等. 血清抗缪勒管激素与性激素联合检测对多囊卵巢综合征的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(6): 456-461.

[8] Ding Y, Jiang Z, Xia B, et al. Mitochondria-targeted antioxidant therapy for an animal model of PCOS-IR[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1): 316-324.

[9] Wu S, Xue P, Grayson N, et al. Bitter Taste Receptor Ligand Improves Metabolic and Reproductive Functions in a Murine Model of PCOS[J]. *Endocrinology*, 2019, 160(1): 143-155.

[10] Wiweko B, Indra I, Susanto C, et al. The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes[J]. *BMC Res Notes*, 2018, 11(1): 114-116.

[11] Halama A, Aye MM, Dargham SR, et al. Metabolomics of Dynamic Changes in Insulin Resistance Before and After Exercise in PCOS[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 116-119.

[12] González F, Considine RV, Abdelhadi OA, et al. Saturated Fat Ingestion Promotes Lipopolysaccharide-Mediated Inflammation and Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(3): 934-946.

[13] Zeng J, Hu J, Lian Y, et al. SFRP5 is a target gene transcriptionally regulated by PPAR γ in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Gene*, 2018, 641: 190-195.

[14] Cao J, Maowulieti G, Yu T. Effect of testosterone on the expression of PPAR γ in PCOS patients[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 1761-1765.

[15] 王超, 张会欣, 邢邯英, 等. 氧化苦参碱对胰岛素抵抗小鼠肝脂质转运酶的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(11): 4-6.

[16] Jaikanth C, Gurumurthy P, Indhumathi T, et al. Emergence of SFRP5 as a pleiotropic adipocytokine and its association with Wnt signaling pathways[J]. *Minerva Endocrinol*, 2017, 42(3): 280-289.

[17] Fruzzetti F, Perini D, Russo M, et al. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(1): 39-42.

(收稿日期: 2022-01-29

修回日期: 2022-03-05)