

多囊卵巢综合征血清中 vaspin、KLK7 表达水平及其与胰岛素抵抗相关性分析

于京京¹, 高彩虹¹, 郝晓莹^{2*}

作者单位: 030001 山西 太原, 1. 山西医科大学; 2. 山西医科大学第二医院妇产科

作者简介: 于京京, 山西医科大学第二医院妇产科生殖与内分泌专业硕士研究生在读, 主要研究方向为妇科内分泌

* 通信作者, E-mail: xiaoying65us@163.com

【摘要】目的 检测多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者血清中人内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂(vaspin)和人组织激肽释放酶7(human kallikrein related peptidase, KLK7)表达水平, 比较 PCOS 患者与非 PCOS 患者血清中两者的表达差异, 并分析两者与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)之间的相关性。**方法** 选取 2021 年 4 月至 2022 年 8 月就诊于山西医科大学第二医院且符合 2003 年鹿特丹诊断标准的 18 ~ 35 岁 PCOS 患者 94 例纳入 PCOS 组, 将年龄相匹配的健康体检女性和(或)由于男方因素和(或)女方单纯因输卵管原因导致不孕的 31 例患者纳入 NC 组。根据胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)分为 IR 组和 NIR 组, PCOS 患者分为 PCOS 伴 IR 组(PCOS + IR 组)和 PCOS 不伴 IR 组(PCOS + NIR 组)。比较各组间 vaspin、KLK7 的表达水平, 并分析两者与 HOMA-IR 之间的关系。**结果** ① PCOS 组中 vaspin、KLK7、HOMA-IR、FINS 水平高于 NC 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。② 与 NIR 组比较, IR 组中 FBG、PBG、FINS、HOMA-IR、vaspin、KLK7 水平升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。③ PCOS + IR 组中 FBG、PBG、FINS、HOMA-IR、vaspin、KLK7 显著高于 PCOS + NIR 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。④ Vaspin 与 PBG、FINS、HOMA-IR、TG、LDL-C、KLK7 呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关($P < 0.05$); KLK7 与 LH、T、PBG、FINS、HOMA-IR、vaspin 呈正相关, 且与 HDL-C 呈负相关($P < 0.05$)。⑤ 校正其他变量之后行二元 Logistic 回归分析得出 KLK7、LH 是 PCOS 的独立危险因素($P_{KLK7} = 0.01$, $P_{LH} = 0.003$)。⑥ 通过 ROC 曲线分析, KLK7 和 LH 在诊断 PCOS 方面有一定的价值, 二者联合具有更高的诊断价值。**结论** PCOS 患者血清中 vaspin、KLK7 不同程度升高, 且 vaspin、KLK7 与 HOMA-IR 呈正相关, 提示 vaspin、KLK7 高表达参与了 PCOS 中 IR 发生发展; 升高的 vaspin 与 KLK7 具有相关性; KLK7 还可能具有预测 PCOS 的价值, 联合 LH 预测价值更高。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; 人内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂; 人组织激肽释放酶 7

【中图分类号】 R 711.75 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-4020(2024)05-051-06

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2024.05.11

Analysis of vaspin and KLK7 expression levels and their correlation with insulin resistance in polycystic ovary syndrome

Yu Jingjing¹, Gao Caihong¹, Hao Xiaoying^{2*}

1. Shanxi Medical University; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan Shanxi 030001, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: xiaoying65us@163.com

【Abstract】Objective The expression levels of adipokine human visceral fat-specific serine protease inhibitor (vaspin) and human kallikrein related peptidase 7 (KLK7) in the patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) were examined. Compared the differential expression of vaspin and KLK7 in the serum between PCOS patients and non-PCOS patients, and the correlation between vaspin and KLK7 and insulin resistance (IR) was analyzed. **Methods** Selected 94 PCOS patients aged 18 ~ 35 years from April 2021 to August 2022 in the Second Hospital of Shanxi Medical University who met the 2003 diagnostic criteria for Rotterdam as PCOS group, randomly selected 31 patients age-matched physical examination of healthy women and (or) due to male factors and (or) female infertility as NC group. All subjects were divided into IR group and NIR group according to the insulin resistance index (HOMA-IR), and PCOS patients were divided into PCOS with IR (PCOS + IR) and PCOS without IR (PCOS + NIR). The expression of vaspin, KLK7 was compared among different groups and analyzed the relationship with HOMA-IR. **Results** ① The levels of vaspin,

KLK7, HOMA-IR and FINS in PCOS group were higher than in NC group, which were statistically significant ($P < 0.05$). ② Compared with the NIR group, the FBG, PBG, FINS, HOMA-IR, vaspin, and KLK7 levels were higher in the IR group, which were statistically significant differences ($P < 0.05$). ③ FBG, PBG, FINS, HOMA-IR, vaspin, and KLK7 in PCOS + IR group were significantly higher than in PCOS + NIR group, which were statistically significant differences ($P < 0.05$). ④ Vaspin was positively correlated with PBG, FINS, HOMA-IR, TG, LDL-C, and KLK7, and was negative correlation with HDL-C ($P < 0.05$); KLK7 was positively correlated with LH, T, PBG, FINS, HOMA-IR, and vaspin ($P < 0.05$). And showed a negative correlation with HDL-C ($P < 0.05$). ⑤ After correction of other variables, the results with a binary Logistic regression analysis prompted that KLK7 and LH were independent risk factors for PCOS ($P_{KLK7} = 0.01, P_{LH} = 0.003$). ⑥ Through the ROC curve analysis, KLK7 and LH have certain value in the diagnosis of PCOS, and KLK7 combined with LH has a higher diagnostic value. **Conclusion** The serum of PCOS patients increased vaspin and KLK7 in different degrees, and vaspin and KLK7 were positively associated with HOMA-IR, suggesting that the high expression of vaspin and KLK7 is involved in the development of IR in PCOS; The elevated vaspin in PCOS serum was correlated with KLK7. KLK7 may also have value in predicting PCOS, and have higher predictive value combined with LH.

【Key words】 polycystic ovary syndrome; insulin resistance; vaspin; human kallikrein related peptidase 7

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是与妇女生殖障碍、内分泌代谢异常有关的一种常见疾病, 多发于育龄期女性, 主要合并糖代谢、脂代谢紊乱等相关代谢性疾病^[1]。PCOS 不危及生命, 但是一种会贯穿患者一生代谢、生殖和心理的疾病, 其主要并发症是不孕症, 还会导致远期并发症, 如高血压、2 型糖尿病、子宫内膜癌等^[2]。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是造成 PCOS 糖脂代谢紊乱的直接和根本原因^[3]。而人内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制 (vaspin) 具有胰岛素增敏作用^[4]。相关研究发现高水平的 vaspin 可以有效改善 IR 的进展^[5]。vaspin 可能通过抑制循环中胰岛素改善糖耐量, 进一步的研究发现 vaspin 通过其所具有的丝氨酸蛋白酶抑制功能发挥效应^[6], 但其作用的分子机制尚不明确。Heiker 等^[7]发现人组织激肽释放酶 7 (kallikrein related peptidase 7, KLK7) 能够降解人胰岛素, 且是 vaspin 的第一个蛋白酶靶点, 还推测 vaspin 可能抑制循环中 KLK7 介导的胰岛素降解, 从而改善胰岛素介导的葡萄糖摄取, 但目前关于 PCOS 中 KLK7 研究甚少。基于此, 本研究检测 PCOS 血清中 vaspin、KLK7 的表达并分析其与 IR 的关系, 旨在为 PCOS 的临床诊治提供参考。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 4 月至 2022 年 8 月就诊于山西医科大学第二医院 125 例患者为研究对象。其中 18 ~ 35 岁 PCOS 患者 94 例纳入 PCOS 组, 年龄相匹配的健康体检女性和 (或) 由于男方因素和 (或) 因输卵管原因导致不孕的患者 31 例纳入对照组 (NC 组)。根据胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR) ≥ 2.69 诊断为 IR, 分为 IR 组 (38 例) 和 NIR 组 (87 例); 94 例 PCOS 患者分为 PCOS 伴 IR 组 (PCOS + IR 组, 35 例) 和 PCOS 不伴 IR 组 (PCOS + NIR 组, 59 例)。

PCOS 诊断标准符合 2003 年鹿特丹标准^[8]。排除标准: ① 近期服用过激素类药物患者; ② 处于妊娠期; ③ 合并高血压、肝病、肾病、心血管疾病、糖尿病等慢性疾病; ④ 既往有子宫、卵巢等盆腔手术史; ⑤ 合并甲状

腺疾病、库欣综合征、醛固酮增多症、高泌乳素血症等内分泌系统疾病。NC 组入选标准: ① 月经规律来潮; ② 无临床高雄表现或者高雄激素血症; ③ 性激素检查结果无异常; ④ 妇科超声检查未见明显异常。询问并记录入组对象的月经史、既往史、手术史、服药史及家族史; 测量并记录入组对象的一般身体指数: 身高、体重、腰围、臀围, 计算体质质量指数 (body mass index, BMI)、腰高比 (waist-to-height ratio, WHtR)、腰臀比 (waist-to-hip ratio, WHR)。本研究已通过本院伦理委员会批准, 伦理审批号: (2023) YX 第 (138) 号。

1.2 方法

对照组自发性出血第 2 ~ 5 天 (闭经者随时), 隔夜空腹 8 ~ 12 h, 采取肘静脉血液于我院化验室进行检测。检测: 卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、睾酮 (T); 空腹胰岛素 (FINS)、空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (PBG); 总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)。

vaspin、KLK7 检测试剂盒购于江苏晶美生物科技有限公司, 使用双抗体夹心酶联免疫吸附法对 vaspin、KLK7 水平进行检测。检测前血清样本提前从 -80°C 冰箱取出在室温平衡 60 min, 试剂盒提前 15 ~ 30 min 取出并在室温中平衡温度。具体检测步骤如下: ① 将试剂盒中检测孔分为标准品孔和样本孔, 在每个试剂盒中设置 6 个标准样品孔, 在 6 个标准品孔内分别加入 50 μL 浓度为 8 ng/mL、4 ng/mL、2 ng/mL、1 ng/mL、0.5 ng/mL、0 ng/mL 的标准品; 再将样本孔分别设为空白对照孔和待测样品孔。在待测样品孔中依次加入 40 μL 样本稀释液 + 10 μL 待测样本 (最终稀释度为 5 倍)。加样时尽量不触及孔壁, 混匀。② 每孔加入酶标试剂 100 μL , 空白孔不加。先用封板膜封板, 然后置于 37°C 下温育 60 min。③ 将浓缩洗涤液 (30 倍) 用提前准备好的蒸馏水稀释 20 倍后备用。④ 揭开封板膜, 丢弃液体, 甩干, 在孔中加满洗涤液体, 静置 30 s 后, 弃去液体, 重复进行 5 次洗涤, 最后拍干。⑤ 依次先加入显色剂 A、B 各 50 μL , 混匀, 在 37°C 下避光显色 15 min。⑥ 加 50 μL 终止液终止反应 (蓝色转为黄色)。⑦ 以空白孔为对照调零,

450 nm波长下测量吸光度(OD 值)。^⑧ 在坐标纸上绘出标准曲线,根据样品的 OD 值找出相应的浓度,乘以稀释倍数,计算样品中 vaspin、KLK7 实际含量。

1.3 相关计算公式

BMI = 体重(kg)/身高²(m²);WHR = 腰围(cm)/臀围(cm);WHtR = 腰围(cm)/身高(cm);HOMA-IR = FINS(mIU/mL) × FBG(mIU/mL)/22.5;并以 HOMA-IR ≥2.69 诊断为 IR。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行分析,所有数据均进行正态性检验及方差齐性检验;正态分布数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;不服从正态分布数据采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;两组间比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验;采用 Spearman 法分析 vaspin、KLK7 与其他指标的相关性。PCOS 的相关危险因素采用 Logistic 回归分析法,并绘制 ROC 曲线计算预测指标的 AUC。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCOS 组和 NC 组的一般资料及临床指标比较

PCOS 组中 BMI、颈围、腰围、WHR、WHtR、FSH、LH、T、FINS、HOMA-IR、vaspin、KLK7 高于 NC 组,FBG 低于 NC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 IR 组与 NIR 组中一般资料及临床指标比较

与 NIR 组比较,IR 组中体重、BMI、颈围、腰围、WHR、WHtR、FBG、PBG、FINS、HOMA-IR、TG、LDL-C、vaspin、KLK7 水平增高,IR 组中血清 HDL-C 水平下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 PCOS + IR 组与 PCOS + NIR 组中一般资料及临床指标比较

与 PCOS + NIR 组比较,PCOS + IR 组体重、BMI、颈围、腰围、WHR、WHtR、FBG、PBG、FINS、HOMA-IR、TG、LDL-C、vaspin、KLK7 水平增高,LH、HDL-C 水平降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 3。

表 1 PCOS 组和 NC 组的一般资料及临床指标比较 [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

项目	PCOS 组($n=94$)	NC 组($n=31$)	t 值/ Z 值	P 值
BMI(kg/m ²)	25.57 ± 4.82	24.17 ± 2.42	2.116	0.037
颈围(cm)	35.00(33.00,37.00)	31.00(30.00,33.00)	5.021	<0.001
腰围(cm)	85.90(75.00,94.00)	75.00(74.00,80.50)	3.553	<0.001
WHR	0.83 ± 0.07	0.77 ± 0.02	4.814	<0.001
WHtR	0.53 ± 0.07	0.47 ± 0.04	6.502	<0.001
FSH(mIU/mL)	7.02(5.50,8.37)	5.38(4.26,5.91)	3.733	<0.001
LH(mIU/mL)	10.14(6.51,15.71)	6.14(4.62,7.67)	4.273	<0.001
T(nmol/L)	2.12 ± 0.78	1.69 ± 0.34	7.164	<0.001
FBG(mmol/L)	4.48(4.12,4.79)	4.90(4.62,5.41)	-4.357	<0.001
FINS(mIU/L)	12.25(6.80,18.32)	6.70(4.55,9.40)	3.919	<0.001
HOMA-IR	2.32(1.29,3.48)	1.23(1.01,2.02)	2.776	0.006
vaspin(ng/mL)	8.87 ± 1.35	6.78 ± 1.55	4.208	<0.001
KLK7(ng/mL)	7.14(5.51,8.88)	3.73(2.88,4.66)	7.672	<0.001

表 2 IR 组与 NIR 组一般资料及临床指标比较 [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

项目	IR 组($n=38$)	NIR 组($n=87$)	t 值/ Z 值	P 值
体重(kg)	77.00(64.00,84.00)	60.5(56.00,70.00)	5.539	<0.001
BMI(kg/m ²)	29.12(24.13,32.21)	23.53(21.48,26.57)	5.416	<0.001
颈围(cm)	38.00(35.00,40.00)	34.00(32.00,37.00)	4.888	<0.001
腰围(cm)	94.50(85.00,101.00)	78.00(74.00,86.35)	5.498	<0.001
WHR	0.85(0.81,0.91)	0.80(0.76,0.84)	5.258	<0.001
WHtR	0.58(0.51,0.62)	0.49(0.45,0.53)	4.070	<0.001
FBG(mmol/L)	4.96 ± 0.73	4.44 ± 0.62	4.067	<0.001
PBG(mmol/L)	6.69(5.63,8.24)	5.50(4.94,6.07)	4.839	<0.001
FINS(mIU/L)	21.98 ± 8.11	7.68 ± 3.72	10.393	<0.001
HOMA-IR	4.86 ± 2.00	1.50 ± 0.70	10.087	<0.001
TG(mmol/L)	1.49(0.98,1.86)	0.98(0.62,1.35)	3.869	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.23(1.10,1.34)	1.50(1.23,1.78)	-4.316	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.42(2.09,2.73)	2.05(1.79,2.43)	3.167	0.002
vaspin(ng/mL)	9.66 ± 1.32	7.77 ± 1.37	7.081	<0.001
KLK7(ng/mL)	8.03(6.09,11.46)	5.36(4.49,7.49)	4.479	<0.001

表3 PCOS + IR 组与 PCOS + NIR 组一般资料及临床指标比较 $[\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})]$

项目	PCOS + IR 组($n=35$)	PCOS + NIR 组($n=59$)	t 值/ Z 值	P 值
体重(kg)	77.17 ± 12.54	62.32 ± 9.40	6.523	<0.001
BMI(kg/m ²)	29.15 ± 4.69	23.44 ± 3.46	6.752	<0.001
颈围(cm)	39.00(37.00,40.00)	34.00(32.00,37.00)	5.104	<0.001
腰围(cm)	94.90 ± 11.39	81.06 ± 9.87	6.203	<0.001
WHR	0.87 ± 0.06	0.81 ± 0.06	5.887	0.001
WHtR	0.58 ± 0.06	0.50 ± 0.06	3.510	<0.001
LH(mIU/mL)	8.7(6.55,11.52)	12.51(6.94,18.89)	-2.221	0.026
FBG(mmol/L)	4.82(4.47,5.14)	4.30(3.89,4.52)	5.014	<0.001
PBG(mmol/L)	6.78(5.69,8.26)	5.53(4.91,6.07)	4.537	<0.001
FINS(mIU/L)	19.30(17.4,28.25)	8.10(4.90,11.55)	7.900	<0.001
HOMA-IR	4.30(3.40,6.47)	1.44(0.87,2.26)	8.076	<0.001
TG(mmol/L)	1.45(0.96,1.88)	0.91(0.59,1.28)	3.849	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.22 ± 0.28	1.50 ± 0.32	-4.871	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.40 ± 0.45	2.06 ± 0.43	3.592	0.001
vaspin(ng/mL)	10.11(8.77,10.72)	8.29(7.22,9.24)	5.307	<0.001
KLK7(ng/mL)	7.39(5.91,9.03)	6.79(5.36,8.77)	3.629	<0.001

2.4 vaspin、KLK7 与一般临床资料、糖脂代谢指标的相关性分析

vaspin 与体重、BMI、颈围、腰围、WHR、WHtR、PBG、FINS、HOMA-IR、TG-LDL-C、KLK7 呈正相关,且与 HDL-C 呈负相关($P < 0.05$)。KLK7 与体重、BMI、颈围、腰围、WHR、WHtR、LH、T、PBG、FINS、HOMA-IR、vaspin 呈正相关,且与 HDL-C 呈负相关($P < 0.05$)。详见表 4。

表4 vaspin、KLK7 与一般临床资料、糖脂代谢指标的相关性分析

项目	vaspin		KLK7	
	r	P 值	r	P 值
体重(kg)	0.689	<0.001	0.412	<0.001
BMI(kg/m ²)	0.718	<0.001	0.387	<0.001
颈围(cm)	0.706	<0.001	0.544	<0.001
腰围(cm)	0.738	<0.001	0.477	<0.001
WHR	0.562	<0.001	0.403	<0.001
WHtR	0.721	<0.001	0.468	<0.001
LH(mIU/mL)	-0.025	0.785	0.187	0.037
T(nmol/L)	0.116	0.199	0.201	0.025
PBG(mmol/L)	0.306	0.001	0.265	0.003
FINS(mIU/L)	0.625	<0.001	0.524	<0.001
HOMA-IR	0.591	<0.001	0.463	<0.001
TGC(mmol/L)	0.340	<0.001	0.159	0.076
LDL-C(mmol/L)	0.242	0.006	0.083	0.355
HDL-C(mmol/L)	-0.416	<0.001	-0.259	0.004
vaspin(ng/mL)	-	-	0.645	<0.001
KLK7(ng/mL)	0.645	<0.001	-	-

2.5 二元 Logistic 回归分析 PCOS 影响因素

以是否患 PCOS 为因变量(赋值:是=1,否=0),以 KLK7、TC、LDL-C、HDL-C、LH 为自变量,行二元 Logistic 回归分析,最终结果提示:KLK7、LH 是 PCOS 的独立危险因素($P < 0.05$)。详见表 5。

表5 二元 Logistic 回归分析 PCOS 影响因素

变量	B 值	B 值 标准误	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
KLK7	2.732	0.79	12.068	0.001	15.359	3.289-71.730
LDL-C	0.064	0.87	0.005	0.941	1.066	0.196-5.810
LH	0.305	0.10	0.578	0.003	1.357	1.106-1.664
HDL-C	1.030	1.26	0.669	0.413	2.801	0.237-33.049
TC	0.019	0.60	0.001	0.975	1.019	0.312-3.332

2.6 ROC 曲线分析

行 KLK7、LH 的 ROC 曲线分析得出 KLK7(AUC:0.885,灵敏度:1,特异度:0.628,截断值:5.07 ng/mL)、LH(AUC:0.757,灵敏度:0.968,特异度:0.521,截断值:9.68 mIU/mL)在诊断 PCOS 方面都有一定的价值,KLK7 联合 LH(AUC:0.931,灵敏度:0.968,特异度:0.766,截断值:0.862)具有更高的诊断价值。(见表 5,图 1,彩插 1)

表5 ROC 曲线分析

检测结果变量	AUC	灵敏度	特异度	截断值	95% CI
LH	0.757	0.968	0.521	9.68	0.674-0.839
KLK7	0.885	1	0.628	5.07	0.825-0.945
LH 联合 KLK7	0.931	0.968	0.766	0.862	0.888-0.973

3 讨论

3.1 PCOS 与 IR 的关系

研究表明 BMI、腰围、WHR、WHtR 比等肥胖指标与 IR 有密切相关性^[9]。本研究中 PCOS 伴 IR 人群体重、BMI、颈围、腰围、WHR、WHtR、FBG、PBG、FINS、HOMA-IR、LDL-C 水平显著增高,提示伴 IR 的 PCOS 患者存在肥胖和糖脂代谢异常,与 Zhao 等^[10]研究结果一致。PCOS 患者中多数超重或肥胖尤其是腹部肥胖者患有 IR^[11]。研究表明在 PCOS 中约有 50%~70% 患者合并 IR^[12]。IR 常常合并脂代谢紊乱,其中 IR 与 TG、TC、

LDL-C 炎症指标呈正相关,IR 与 HDL-C 呈负相关^[13]。张红阳等^[14]还指出伴肥胖的 PCOS 患者更易患糖脂代谢紊乱。Hardy 等^[15]认为并非所有高 BMI 患者都有 IR,而 BMI 相对较低但腰围或 WHR 较高的人群中 IR 和糖尿病的发病率较高,提示腹型肥胖与 IR 相关。这可能是因为脂肪组织可以分泌大量因子激活 IKK β /NF- κ B 和 JNK 等炎症信号通路,促使 IR 的发生发展^[16]。肥胖型 PCOS 患者肥大的脂肪细胞表面单位面积上的胰岛素受体明显减少,为维持血糖胰岛细胞代偿性分泌大量胰岛素;同时,脂肪的分解增加会促进胰岛细胞增生的游离脂肪酸增多,致胰岛素释放更多,造成更严重的 IR 状态^[17]。过多的胰岛素可以增强 T 合成酶活性,T 水平升高^[18]。研究表明 PCOS 伴 IR 患者 FSH 的分泌不足,从而不能充分将 T 转化成雌激素^[19]。IR 与肥胖相互影响,形成恶性循环,导致 PCOS 患者糖脂代谢紊乱进一步加重。

3.2 vaspin、KLK7 与 PCOS 中 IR 的关系

vaspin 是 2005 年在 2 型糖尿病大鼠中发现的脂肪因子,血清中 vaspin 主要由内脏脂肪组织分泌^[4]。本研究发现 vaspin 与体重、BMI、颈围、腰围、WHR、WHR 呈正相关,提示 vaspin 与肥胖相关,尤其是与腹型肥胖相关。研究发现,vaspin 不仅具有胰岛素增敏、抗炎的特性,还参与机体氧化应激反应,且与 PCOS、T2DM 及其并发症、冠状动脉疾病等糖脂代谢疾病相关^[20]。本研究发现 IR 组中血清 vaspin 水平升高,且 vaspin 与 PBG、FINS、HOMA-IR、TG、LDL-C 呈正相关,提示 vaspin 水平的升高参与了糖脂代谢紊乱的形成。这与石文婧等^[21]研究结果相符,提示 vaspin 与 PCOS 相关。

本研究显示 KLK7 与体重、BMI、颈围、腰围、WHR、WHR 正相关,在 IR 组中 KLK7 水平增高,且 HOMA-IR 与 KLK7 呈正相关性,提示 KLK7 与肥胖和 IR 具有相关性。进一步研究发现 KLK7 缺乏对全身肥胖和 IR 起改善作用^[22]。本研究 PCOS 组患者血清中 KLK7 水平增高,PCOS 合并 IR 组血清中 KLK7 水平高于 PCOS 不伴 IR 组,相关性分析得出 KLK7 与 FINS、HOMA-IR 存在正相关性,提示 KLK7 参与 PCOS 的糖代谢,与 PCOS 中 IR 相关,但其作用机制还需进一步研究。PCOS 组血清中 KLK7 水平增高,经二元 Logistic 回归分析得出 KLK7 是 PCOS 的独立危险因素,且 PCOS + IR 组血清 KLK7 水平高于 PCOS + NIR 组,相关性分析得出 KLK7 与 FINS、HOMA-IR 存在正相关性,提示 KLK7 可能与 PCOS 中 IR 相关。

PCOS 患者体内处于一个相对慢性且低度化的炎症状态,炎症会促进 IR、高雄激素血症以及排卵障碍的形成^[24]。白介素-1 β 是促进 IR 的炎症因子,具有很强的促炎特性^[25]。vaspin 通过激活 PI3K/Akt 通路降低白介素-1 β 从而抑制炎症反应^[26],提示 vaspin 通过抑制炎症反应改善 IR。敲除 KLK7 的小鼠脂肪组织中白介素-1 β 表达明显降低,KLK7 对脂肪组织中白介素-1 β 活化和 IR 形成起到重要作用^[26],提示 KLK7 可能通过炎症因子参与 PCOS 中 IR 的形成。遗憾的是本研究未进行关于促炎因子的研究。

综上所述,PCOS 患者血清中 vaspin、KLK7 有不同程度增高,且 vaspin、KLK7 与 HOMA-IR 呈正相关,提示 vaspin、KLK7 高表达参与了 PCOS 中 IR 发生发展;此外,

ROC 曲线得出血清中 KLK7 水平对 PCOS 的诊断可能具有一定的预测价值,且联合 LH 诊断价值可能更高,KLK7 有望成为诊断 PCOS 的预测指标及治疗 PCOS 的靶点。但 KLK7 受肥胖、炎症等众多混杂因素的影响^[7],其价值仍待进一步验证。本研究样本量较少、未进行炎症因子的研究,仍需深入探究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

【参考文献】

- [1] 沈涌海,施新颜,邱媛,等. 多囊卵巢综合征患者血清 FAI 与 AMH、IR 的相关性研究 [J]. 预防医学,2018,30(5):467-470.
- [2] Adone A, Fulmali DG. Polycystic ovarian syndrome in adolescents [J]. Cureus,2023,15(1):e34183.
- [3] 胡伟. PCOS 患者糖脂代谢异常及其与胰岛素抵抗的相关性分析 [D]. 新乡:新乡医学院,2017:1-68.
- [4] Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2005,102(30):10610-10615.
- [5] 李文君,宋玉良,程贤鹏. 多囊卵巢综合征患者血清 Vaspin 水平及与胰岛素抵抗的相关性分析 [J]. 中国现代医学杂志,2020,30(2):72-75.
- [6] Klötting N, Kovacs P, Kern M, et al. Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects [J]. Diabetologia,2011,54(7):1819-1823.
- [7] Heiker JT, Klötting N, Kovacs P, et al. Vaspin inhibits kallikrein 7 by serpin mechanism [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2013, 70(14):2569-2583.
- [8] Cherie C, Matthew L, Amie S. Regression of polycystic ovary morphology on ultrasound and improvement of PCOS as per Rotterdam diagnostic criteria after multimodal naturopathic care [J]. Advances in Integrative Medicine,2019,6:S12.
- [9] Pan SY, de Groh M, Aziz A, et al. Relation of insulin resistance with social-demographics, adiposity and behavioral factors in non-diabetic adult Canadians [J]. Journal of Diabetes and Metabolic Disorders,2016,15:31.
- [10] Zhao M, Li Y, Zhang Y, et al. Clinical diagnostic values of C1q/TNF-Related Protein-3 for polycystic ovary syndrome women with insulin resistance [J]. Hormone and Metabolic Research,2023,55(5):367-373.
- [11] 万彬,陈静,童华诚. 血清 GLUT4、CTRP3 与多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗关系 [J]. 中国计划生育学杂志,2022,30(4):860-864.
- [12] 王晓林,贺永艳,曹杨,等. 不同表型 PCOS 患者 AMH 与 BMI、IR 的相关性分析 [J]. 中国计划生育和妇产科,2022,14(10):81-85.
- [13] Pan X, Zhang Z, Liu C, et al. Circulating levels of DDIT4 and mTOR, and contributions of BMI, inflammation and insulin sensitivity in hyperlipidemia [J]. Experimental and Therapeutic Medicine,2022,24(5):666.
- [14] 张红阳,侯丽辉,李妍,等. 肥胖指标与多囊卵巢综合征患者糖脂代谢异常的关系 [J]. 浙江医学,2019,41(18):1971-1974,1982.
- [15] Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity [J]. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity,2012,19(2):81-87.
- [16] 姚庆,王浩安,高文婷,等. 脂肪细胞分泌的炎症因子及相关信号通路介导的肥胖和胰岛素抵抗 [J]. 大连医科大学学报,2022,44(4):341-345.

(下转第 60 页)