

- tion after hysterectomy in women with preoperative pain and depression (J). *Obstet Gynecol*, 2004, 104 (4): 701
- 4 Loftus RW, Yeager MP, Clark JA *et al.* Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery (J). *Anesthesiology*, 2010, 113 (3): 639
 - 5 Li N, Lee B, Liu RJ *et al.* mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists (J). *Science*, 2010, 329 (5994): 960
 - 6 Gocmen S, Buyukkocak U, Caglayan O. In vitro investigation of the antibacterial effect of ketamine (J). *Ups J Med Sci*, 2008, 113 (1): 39
 - 7 杨婷, 刘小颖, 吴新民. 围术期患者焦虑抑郁状态调查及其影响因素分析 (J). *中华医学杂志*, 2009, 89 (23): 1600
 - 8 阎雪彬, 黄东, 王明安 *et al.* 术前抑郁心理对术后疼痛评分的影响 (J). *中国临床康复*, 2003, 7 (8): 1292
 - 9 Helm YA, Hassanin IM, Elraheem TA *et al.* Psychiatric morbidity following hysterectomy in Egypt (J). *Int J Gynaecol Obstet*, 2008, 102 (1): 63

(2011-07-06 收稿)

(编校 刘鹏博)

血清 TNF- α 和 IL-6 与多囊卵巢综合征发病的相关性探讨

张艳萍 翟艳红 河南省焦作市第二人民医院妇产科 454001

中国图书分类号 R711.75 文献标识码 A 文章编号 1001-4411 (2012) 01-0027-02

【摘要】 目的: 探讨血清 TNF- α 和 IL-6 与多囊卵巢综合征 (PCOS) 发病的相关性。方法: 采用放射免疫法 (RIA) 检测血清 TNF- α 、IL-6 及胰岛素水平, 采用葡萄糖氧化酶法检测血糖水平, 采用化学发光法检测血清睾酮水平。结果: PCOS 组血清 TNF- α 水平明显高于对照组, 且与血清 IL-6 水平呈明显正相关, 与胰岛素敏感指数 (ISI) 呈明显负相关, 与睾酮 (T) 和雄烯二酮 (A_2) 水平呈正相关, 在两组中均与 BMI 呈明显正相关; PCOS 组血清 IL-6 水平明显高于对照组, 且与空腹胰岛素 (FIN) 水平呈明显正相关, 与 ISI 呈明显负相关, 在两组中均与 BMI 呈正相关。结论: 血清 TNF- α 、IL-6 都与 PCOS 的发病有关, TNF- α 可能主要通过影响外周组织对胰岛素的敏感性和导致局部雄激素水平升高来发挥作用, IL-6 主要与 IR 有关, TNF- α 和 IL-6 有协同作用, 能加重 PCOS 病情的发生、发展。

【关键词】 多囊卵巢综合征 肿瘤坏死因子 白细胞介素-6 胰岛素抵抗

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是引起育龄妇女无排卵性不孕的主要病因, 近年来发病率有上升的趋势。研究发现 PCOS 患者体内的外周血白细胞水平较高^[1], 且外周循环中的抗卵巢抗体及不同亚型的淋巴细胞检出率也较高; PCOS 患者卵泡液中可以检测到某些较正常妇女卵泡液水平高的细胞因子, 这些都说明 PCOS 的发病与免疫因素密切相关。现探讨血清 TNF- α 和 IL-6 这两种主要的细胞因子与 PCOS 发病的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 7 月~2009 年 7 月就诊于焦作市第二人民医院妇产科的 66 例不孕患者并分为两组: PCOS 组 33 例, 年龄 21~34 岁, 平均年龄 (30.12 \pm 2.80) 岁, 平均不孕时间 (3.64 \pm 2.02) 年, 平均体重指数 (26.39 \pm 1.56) kg/m²; 对照组 33 例, 为月经周期正常、BBT 双相、因男方因素就诊的不孕患者, 年龄 23~35 岁, 平均年龄 (30.61 \pm 3.45) 岁, 平均不孕时间 (3.36 \pm 1.39) 年, 平均体重指数 (22.24 \pm 1.96) kg/m²。PCOS 组和对照组一般资料具有可比性。所有受试者肝、肾功能均正常, 并排除甲状腺、肾上腺等内分泌疾病, 近 1 个月内未使用任何激素类药物。

1.2 诊断标准 不孕症诊断标准^[2]: 凡婚后未避孕, 有正常性生活, 同居 2 年未妊娠者, 称为不孕症。婚后未避孕且从未妊娠者称原发性不孕; 有过妊娠而后未避孕连续 2 年不孕者称继发性不孕。PCOS 诊断标准^[3] (2003 年欧洲人类生殖和

胚胎与美国生殖医学学会 (ESHRE/ASRM) 鹿特丹专家会议推荐标准): ①稀发排卵或无排卵; ②高雄激素血症的生化指标及/或临床表现; ③卵巢多囊性改变: 一侧或单侧卵巢直径 2~9 mm 的卵泡 \geq 12 个和/或卵巢体积 \geq 10 ml; 上述 3 条中符合两条, 并排除其他高雄激素病因: 先天性肾上腺皮质增生、柯兴氏综合征、分泌雄激素的肿瘤等。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及保存 PCOS 组患者在月经周期第 3~5 天、闭经者于 B 超未见优势卵泡时空腹采静脉血 5 ml, 离心后将上层血清转入 EP 管中。对照组患者在月经第 3~5 天空腹采静脉血 3 ml, 离心后将上层血清转入 EP 管中。所有标本均在 -20℃ 保存待测。

1.3.2 检测项目及检测方法 应用美国贝克曼公司 Access 全自动化学荧光免疫分析系统及相关试剂。采用化学免疫发光分析法测定血清黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH) 及睾酮 (T) 水平; 采用酶联免疫法检测血清雄烯二酮 (A_2) 水平, 试剂盒购自美国 DSL 公司; 采用放射免疫分析法 (RIA) 检测血清 TNF- α 及 IL-6 水平, 试剂盒均由中国人民解放军总医院科技开发中心放射免疫研究所提供, 批内和批间变异系数分别 <5% 和 <10%; 采用放免法检测血清胰岛素水平, 试剂盒购自中国原子能科学研究院同位素研究所; 采用葡萄糖氧化酶法测定血糖水平。

1.3.3 有关指标测定 ①体重指数 (BMI) = 体重 (kg) /

身高² (m²) , BMI ≥ 25 kg/m² 为肥胖。② ISI = 1 / (FIN × FPG) , ISI ≤ 0. 021 为 IR , FIN 为空腹胰岛素水平 , FPG 为空腹血糖浓度。

1.4 统计学处理 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示 , 采用 *t* 检验 , 以 $\alpha = 0. 05$ 为检验水准 , 双变量相关分析采用 Pearson 相关分析。ISI 为非正态分布 , 取自然对数呈正态后作统计分析。应

用 SPSS 13. 0 软件包进行统计处理。

2 结果

2.1 PCOS 组和对照组各项指标结果及比较 见附表。PCOS 组血清 LH、FSH、T、A₂、TNF- α 和 IL-6 水平均明显高于对照组 , 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0. 05$) 。

附表 PCOS 组和对照组各项指标水平及比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	T (ng/dL)	A ₂ (nmol/L)	TNF- α (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)
PCOS 组	13. 34 ± 5. 69	5. 34 ± 2. 12	50. 83 ± 21. 42	16. 76 ± 6. 15	1. 46 ± 0. 34	113. 92 ± 15. 55
对照组	7. 27 ± 2. 63	7. 14 ± 1. 56	24. 73 ± 9. 19	10. 64 ± 2. 27	1. 15 ± 0. 34	98. 28 ± 28. 08

2.2 PCOS 组各项指标之间的相关性分析 PCOS 组血清 TNF- α 水平与 BMI 呈明显正相关 ($r = 0. 642$, $P < 0. 01$) , 与血清 T 水平呈正相关 ($r = 0. 474$, $P < 0. 05$) , 与血清 A₂ 水平呈正相关 ($r = 0. 607$, $P < 0. 05$) , 与血清 ISI 水平呈明显负相关 ($r = - 0. 572$, $P < 0. 01$) ; 血清 IL-6 水平与 BMI 呈正相关 ($r = 0. 236$, $P < 0. 05$) , 与血清 TNF- α 水平呈明显正相关 ($r = 0. 690$, $P < 0. 01$) , 与 FIN 呈明显正相关 ($r = 0. 740$, $P < 0. 01$) , 与 ISI 呈明显负相关 ($r = - 0. 752$, $P < 0. 01$) 。为了排除体重的影响 , 以 BMI 为固定变量对其他指标进行偏相关分析 , 结果显示血清 TNF- α 水平与 ISI 仍呈负相关 ($r = - 0. 337$, $P < 0. 05$) , 血清 IL-6 水平与 FIN 仍呈明显正相关 ($r = 0. 608$, $P < 0. 01$) , 与 ISI 仍呈明显负相关 ($r = - 0. 718$, $P < 0. 01$) 。

2.3 对照组各项指标之间的相关性分析 血清 TNF- α 水平与 BMI 呈明显正相关 ($r = 0. 634$, $P < 0. 01$) , 与其他指标之间无相关性; 血清 IL-6 水平与 BMI 呈正相关 ($r = 0. 346$, $P < 0. 05$) , 与其他指标之间无相关性。

3 讨论

PCOS 多以双侧卵巢多囊性改变和高雄激素为特征。PCOS 患者均存在糖代谢异常 , 表现为胰岛素抵抗 (IR) 和高胰岛素血症 , 使糖尿病、高血压、动脉粥样硬化等代谢综合征的发生率明显增高。PCOS 患者卵泡早期即出现 LH 水平升高 , 使卵泡膜及间质细胞产生雄激素能力增强 , 在排卵前因缺乏高水平的 E₂ 高峰 , 导致排卵功能受阻; 卵泡及其内的卵子发育迟缓或停滞、闭锁 , 而患者的 FSH 呈低水平 , 亦导致多个不成熟的小卵泡不能发育和排卵。

TNF- α 是由单核巨噬细胞等分泌产生的细胞因子 , 参与免疫细胞的激活 , 促进炎症细胞聚集与粘附 , 使微血管扩张 , 通透性增加 , 诱发炎症反应。高水平的 TNF- α 可以抑制胰岛素的功能 , 诱导高胰岛素血症 , 加重胰岛素抵抗程度。生理情况下 , 胰岛素信号传导过程需要胰岛素受体底物的酪氨酸磷酸化 , 炎症因子 (如 TNF- α 、IL-6 等) 激活的一系列激酶 , 如 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) , 核因子 (NF) κ b 抑制物激酶 (IKK) 等 , 会导致胰岛素受体底物的丝氨酸/苏氨酸磷酸化 , 干扰正常的酪氨酸磷酸化 , 减弱了胰岛素信号传导 , 引起 IR。本研究结果显示: PCOS 患者血清中 TNF- α 的浓度

较对照组明显增高 , 提示 TNF- α 可能与 PCOS 的发病有关 , TNF- α 能引起卵泡膜间质细胞增生或凋亡 , 并放大胰岛素及胰岛素样生长因子的作用 , 在卵巢内分泌方面主要增加具有分泌甾体激素活性的细胞数目。还有研究提示 TNF- α 和 TNF- α 受体的某些基因多态性与 PCOS 患者的高雄激素 (HA) 有关⁽⁴⁾ , 本研究也发现 TNF- α 与血清 T 水平呈正相关 , 说明 TNF- α 可能参与 HA 发病; TNF- α 与卵巢雄激素的产生密切相关。IL-6 是一种广泛表达且具有多种功能的细胞因子。本研究中 IL-6 水平与 FIN 呈明显正相关 , 与 ISI 呈明显负相关 , 说明 IL-6 与 PCOS 患者的 IR 密切相关。也有研究显示 IL-6 基因启动子区 IR 以及胰岛素分泌不足引起的高血糖均可促进胰岛细胞分泌大量的 IL-6 , 进而促进 B 淋巴细胞分化和 T 淋巴细胞过度激活 , 与其他细胞因子和效应细胞产生的细胞毒作用结合 , 可引起胰岛 β 细胞死亡 , 加重 IR⁽⁵⁾。IL-6 还可以增加葡萄糖摄取 , 降低胰岛素敏感性⁽⁶⁾。

4 参考文献

- 1 Bukulmez O , Arici A. Leukocytes in ovarian function (J) . Hum Reprod Update , 2000 , 6 (1) : 1
- 2 丰有吉. 妇产科学 (全国高等医药院校七年制临床医学专业教材) (M) . 第 1 版 , 北京: 人民卫生出版社 , 2002: 358
- 3 Carmina E. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: from NIH criteria to ESHRE - ASRM guidelines (J) . Minerva Ginecol , 2004 , 56 (1) : 1
- 4 Escobar - Morreale HF , Calvo RM , Sancho J *et al.* TNF - alpha and hyperandrogenism: a clinical , biochemical , and molecular genetic study (J) . J Clin Endocrinol Metab , 2001 , 86 (8) : 3761
- 5 Fernández - Real JM , Broch M , Vendrell J *et al.* Interleukin - 6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects (J) . J Clin Endocrinol Metab , 2000 , 85 (3) : 1334
- 6 Goyenechea E , Parra MD , Martínez Hernández JA. Role of IL - 6 and its - 174G > C polymorphism in weight management and in the metabolic comorbidities associated with obesity (J) . An Sist Sanit Navar , 2005 , 28 (3) : 357

(2010 - 02 - 25 收稿)

(编校 薛丽萍)