

氧化应激与非肥胖多囊卵巢综合征关系*

孟婕¹, 王迪², 高慧², 艾继辉¹, 刘烈刚², 章汉旺¹

摘要:目的 探讨氧化应激与非肥胖多囊卵巢综合征(PCOS)的关系。方法 问卷调查湖北省武汉地区 42 例非肥胖 PCOS 患者和 46 名对照妇女的基本特征,检测其血清丙二醛(MDA)和 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)等水平,并对 MDA 和 8-OHdG 与其他指标的相关性进行 Spearman 相关分析。结果 非肥胖 PCOS 组患者血清中胆固醇(CHO)、总睾酮(TESTO)、促黄体激素(LH)、空腹胰岛素(FI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、MDA 和 8-OHdG 水平均高于对照组(均 $P < 0.05$);卵泡刺激素(FSH)水平低于对照组($Z = -2.942, P < 0.01$);相关分析结果显示,MDA 和 8-OHdG 水平均与 HOMA-IR($r = 0.434, P < 0.01$; $r = 0.304, P < 0.01$)、TESTO($r = 0.339, P < 0.01$; $r = 0.378, P < 0.01$)、LH($r = 0.217, P = 0.023$; $r = 0.326, P < 0.01$)呈正相关,提示血清 MDA 和 8-OHdG 水平与 PCOS 的高胰岛素抵抗、高雄血症以及卵巢功能紊乱有关。结论 非肥胖 PCOS 患者血清氧化应激水平高于健康对照组,且这种高氧化应激状态与非肥胖 PCOS 患者的高胰岛素抵抗和高雄血症密切相关。

关键词:多囊卵巢综合征(PCOS);氧化应激;高胰岛素抵抗;高雄血症

中图分类号:R 271.1 文献标志码:A 文章编号:1001-0580(2013)09-1299-04 DOI:10.11847/zgggws2013-29-09-16

Relationship between oxidative stress and polycystic ovary syndrome in non-obese women

MENG Jie*, WANG Di, GAO Hui, et al(* Reproductive Medicine Center, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei Province 430030, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS) in non-obese women. **Methods** A case-control study involving 42 newly diagnosed non-obese PCOS patients and 46 normal female volunteers was performed. Information on general characteristics of the subjects were collected with a questionnaire survey and serum malondialdehyde (MDA) and 8-hydroxy-desoxyguanosine (8-OHdG) levels were detected. Correlations of serum MDA and 8-OHdG levels with other variables were analyzed using Spearman correlation analysis. **Results** Compared to non-PCOS controls, the non-obese PCOS patients had significantly higher concentrations of cholesterol (CHO), total testosterone (TESTO), luteinizing hormone (LH), fasting insulin (FI), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), MDA, and 8-OHdG ($P < 0.05$ for all). Whereas follicle stimulating hormone (FSH) level was significantly lower in PCOS patients than in the controls ($P < 0.01$). In the PCOS group, MDA and 8-OHdG were significantly associated with HOMA-IR ($r = 0.434, P < 0.01$; $r = 0.304, P < 0.01$, respectively), TESTO ($r = 0.339, P < 0.01$; $r = 0.378, P < 0.01$, respectively), and LH ($r = 0.217, P = 0.023$; $r = 0.326, P < 0.01$), indicating that serum MDA and 8-OHdG had associations with hyperinsulinemia, hyperandrogenism, and ovarian dysfunction. **Conclusion** Serum oxidative stress of non-obese PCOS patients is significantly higher than that of healthy control group. The mechanism of the high oxidative stress may be closely associated with hyperinsulinemia and hyperandrogenism in non-obese PCOS patients.

Key words: polycystic ovary syndrome (PCOS); oxidative stress; high HOMA-IR; hyperandrogenism

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是引起育龄期妇女月经不调、闭经和不孕最常见的原因,育龄妇女的发病率约为 6%~15%^[1]。PCOS 不但严重影响女性患者的生殖功能,而且使激素依赖性肿瘤的发病率增加,并伴随一系列的代谢失调,导致远期 2 型糖尿病和心血管疾病的发病率增加^[2]。氧化应激被认为是影响卵巢功能的主要原因之一^[3],活性氧(reactive oxygen species,

ROS)的积累在女性不孕症的病程中起重要作用^[4]。有研究表明,氧化应激参与了 PCOS 的发病过程^[5],而肥胖可以诱导氧化应激从而激发胰岛素抵抗^[6]。但约 20%~50% PCOS 患者体重正常或偏瘦^[1],氧化应激是否同样参与患者的病程目前报道较少。本研究选用 2011 年 11 月—2012 年 4 月就诊于湖北省武汉同济医院生殖中心的门诊患者作为研究对象,探讨氧化应激与非肥胖 PCOS 的关系。现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 对象为武汉同济医院生殖中心门诊就诊患者,均为汉族,年龄为 21~38 岁,体质指数(body mass index, BMI) $< 30 \text{ kg/cm}^2$ 。无感染性、

* 基金项目:国家自然科学基金(81170619)

作者单位:1. 华中科技大学附属同济医院生殖医学中心,湖北武汉 430030; 2. 华中科技大学同济医学院营养与食品卫生学系

作者简介:孟婕(1981-),女,湖北武汉人,博士在读,研究方向:生殖医学。

通讯作者:章汉旺, E-mail:hwzhang605@126.com

内分泌和代谢性疾病,近 3 个月内未使用过激素类药物,排除近期患急性疾病、感冒、重体力劳动者,无遗传性疾病家族史,在被告知本研究的意义后均签署了知情同意书。以 2003 年鹿特丹会议的诊断标准作为 PCOS 的诊断依据^[7]:(1)稀发排卵或无排卵(临床表现为闭经、月经稀发、初潮 2~3 年不能建立规律月经以及基础体温呈单相);(2)高雄表现(临床表现有痤疮、多毛,血清总睾酮、游离睾酮高于正常值);(3)卵巢多囊性改变[B 超检查见一侧或双侧卵巢中直径 2~9 mm 的卵泡 \geq 12 个和(或)卵巢体积 \geq 10 cm];上述 3 项中符合任何 2 项者,并排除其他高雄激素血症的疾病者即可纳入为 PCOS 病例组,共筛选出 42 例 PCOS 病例。另选取在该中心就诊的月经正常、基础体温双相、无高雄血症的 46 名妇女作为对照组。

1.2 方法

1.2.1 调查方法 自行设计问卷,经预调查后修订而成。问卷内容包括研究对象的基本资料(年龄、身高、体重、吸烟、饮酒情况等)、既往病史、月经史、生育史、治疗史等。体质指数(body mass index BMI) = 体重(kg)/身高²(m²)。现场发放、匿名填写、现场收回调查问卷,文化程度较低无法填写者,必须由调查人员根据调查表提出问题,调查对象完全理解后由调查人员如实将答案记录,以确保调查内容的真实性和完整性。

1.2.2 血样采集 所有研究对象均于月经来潮的第 3 d 早晨取空腹静脉血 5 mL,用非抗凝管收集,室温静置自然凝固 10~20 min 后,2 000 r/min 离心 20 min,分离血清,4 °C 冰箱保存。24 h 内测定。

1.2.3 试剂与仪器 总胆固醇测定试剂盒(北京普利来基因技术有限公司),甘油三酯酶法测定试剂盒(北京普利来基因技术有限公司),葡萄糖测定试剂盒(北京普利来基因技术有限公司),丙二醛(malondialdehyde,MDA)试剂盒(中国碧云天公司),酶联免疫吸附法检测胰岛素试剂盒(美国 R&D systems 公司),8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-desoxy guanosine,8-OHdG)试剂盒(美国 Cayman 化工公司);低温离心机(德国 Eppendorf 公司),-80 °C 低温冷冻冰箱(美国 Thermo Scientific 公司),Synergy 2 多功能酶标仪(美国 Bio-Tek 公司),Roche Elecys 2010 电化学发光免疫分析系统(瑞士 Roche 公司),96 孔板微量振荡器(深圳天南海北有限公司),FA1604 电子天平(上海天平仪器厂),ELX800 型酶标仪(美国 BIO-TEK 公司),ALOKA-a-10 彩超机(日本 ALOKA 公司)。

1.2.4 血清相关指标的检测 胆固醇(cholesterol, CHO)、甘油三酯(triglycerides, TG)和葡萄糖(fast-

ing glucose,FG),通过诊断试剂盒进行分析。血清总睾酮(total testosterone,TESTO)、催乳素(prolactin,PRL)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone,FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone,LH)、雌二醇(estradiol,E₂),使用自动化平台测定。血清 MDA 含量按硫代巴比妥酸荧光法^[8]进行检测。酶联免疫吸附法检测试剂盒被用来测量空腹胰岛素(fasting insulin,FI)和 8-OHdG。胰岛 β 细胞功能与胰岛素抵抗情况采用稳态模型:胰岛素分泌指数(homeostasis model assessment of beta cell function,HOMA- β)和胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance,HOMA-IR)进行评价,其计算公式分别为:HOMA-IR = 空腹血糖(mmol/L) \times FI(mU/L)/22.5;胰岛 β 细胞功能(HOMA- β)的计算公式 = 20 \times FI(mU/L)/[空腹血糖(mmol/L) - 3.5]^[9]。

1.3 统计分析 采用 SPSS 12.0 软件进行分析。分别采用非参数检验、 χ^2 检验和 *t* 检验分析病例组和对照组的统计量,Spearman 相关分析方法分析 MDA 和 8-OHdG 与其他指标的相关性;双侧 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCOS 病例组与对照组相关指标比较(表 1) 本次研究共有 42 例病例和 46 名对照,年龄分别为(27.2 \pm 4.16)、(28.5 \pm 3.63)岁,年龄差异无统计学意义(*P* > 0.05)。2 组 BMI、TG、E₂、PRL、FG 和 HOMA- β 差异均无统计学意义。而 PCOS 组的血清 CHO、TESTO、LH、FI 和 HOMA-IR 水平均高于对照组(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01);同时,PCOS 组血清 8-OHdG 和 MDA 含量均高于对照组(*P* < 0.01)。

2.2 血清 MDA 和 8-OHdG 水平与相关指标相关性分析(表 2) Spearman 相关性分析结果显示,血清 MDA 与 BMI、HOMA- β 、HOMA-IR、TESTO、LH 相关(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01);血清 8-OHdG 水平与 BMI、TG、HOMA-IR、TESTO、E₂、LH 相关(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。

3 讨论

氧化还原状态能够影响大多数的细胞进程,包括增殖、分化、信号传导以及凋亡。作为调节氧化还原平衡的主要物质 ROS 如超氧阴离子自由基(O²⁻·)、过氧化氢(H₂O₂)、羟基自由基(·OH)、一氧化氮(NO)、过氧亚硝基(ONOO-)等在细胞功能中发挥着重要的调节作用^[10]。在生理情况下,机体可以保持自由基产生和清除的平衡状态,并使 ROS 控制在一个维持细胞功能所必需的最低状态。

表 1 PCOS 病例组与对照组相关指标比较

| 指标 | 病例组(42 例) | | 对照组(46 人) | | Z 值 | P 值 |
|-------------------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|--------|--------|
| | M | Q _R | M | Q _R | | |
| BMI(kg/m ²) | 22.50 | 20.75 ~ 26.00 | 22.00 | 19.75 ~ 25.00 | -0.661 | 0.293 |
| TG(mg/dL) | 177.00 | 159.75 ~ 192.25 | 175.50 | 155.75 ~ 190.25 | -2.879 | 0.530 |
| CHO(mg/dL) | 139.07 | 80.24 ~ 251.05 | 98.48 | 77.29 ~ 127.67 | -0.121 | < 0.01 |
| TESTO(ng/dL) | 46.50 | 33.12 ~ 64.75 | 31.00 | 22.22 ~ 39.32 | -4.492 | < 0.01 |
| E ₂ (pg/mL) | 59.00 | 47.00 ~ 71.75 | 60.00 | 48.50 ~ 73.50 | -1.743 | 0.889 |
| PRL(ng/dL) | 13.50 | 9.40 ~ 18.25 | 12.00 | 8.75 ~ 18.00 | -0.169 | 0.568 |
| FSH(mU/mL) | 5.95 | 5.00 ~ 7.08 | 7.10 | 6.30 ~ 8.12 | -2.942 | < 0.01 |
| LH(mU/mL) | 6.00 | 3.00 ~ 8.25 | 3.00 | 2.00 ~ 4.25 | -4.872 | < 0.01 |
| FI(μU/mL) | 10.01 | 8.85 ~ 13.25 | 8.70 | 8.10 ~ 10.09 | -5.00 | 0.002 |
| FG(mmol/L) | 5.25 | 4.55 ~ 5.88 | 5.10 | 4.70 ~ 5.50 | -0.015 | 0.736 |
| HOMA-IR | 2.30 | 1.82 ~ 4.04 | 2.07 | 1.72 ~ 2.48 | -2.651 | 0.040 |
| HOMA-β | 115.84 | 87.94 ~ 145.98 | 123.69 | 93.44 ~ 174.81 | -1.228 | 0.219 |
| MDA(nmol/mL) | 5.02 | 3.51 ~ 6.91 | 3.02 | 1.91 ~ 5.00 | -3.844 | < 0.01 |
| 8-OHdG(ng/mL) | 1.94 | 1.87 ~ 2.07 | 1.36 | 1.16 ~ 1.58 | -8.411 | < 0.01 |

注:表中各指标均成偏态分布,数据用 M 和 Q_R 表示。

表 2 血清 MDA 和 8-OHdG 水平与其他指标相关性分析

| 指标 | MDA(nmol/mL) | | 8-OHdG(ng/mL) | |
|-------------------------|--------------|--------|---------------|--------|
| | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 |
| 年龄(岁) | -0.137 | 0.157 | -0.082 | 0.395 |
| BMI(kg/m ²) | -0.222 | 0.020 | 0.203 | 0.034 |
| CHO(mg/dL) | -0.005 | 0.975 | 0.048 | 0.620 |
| TG(mg/dL) | 0.114 | 0.240 | 0.263 | < 0.01 |
| HOMA-β | -0.215 | 0.025 | 0.07 | 0.474 |
| HOMA-IR | 0.434 | < 0.01 | 0.304 | < 0.01 |
| TESTO(ng/dL) | 0.339 | < 0.01 | 0.378 | < 0.01 |
| E ₂ (pg/mL) | -0.103 | 0.287 | -0.231 | 0.016 |
| PRL(ng/dL) | -0.127 | 0.191 | -0.013 | 0.897 |
| FSH(mU/mL) | -0.071 | 0.462 | -0.117 | 0.224 |
| LH(mU/mL) | 0.217 | 0.023 | 0.326 | < 0.01 |

然而,一旦机体的稳态被破坏,ROS 的产生速度(氧化速度)超过了机体对其清除的能力(抗氧化能力)范围,就会导致机体内 ROS 堆积,使机体处于一种应激状态,即氧化应激状态。

在 PCOS 体内,高血糖和/或高胰岛素血症刺激单核细胞(MNCs)产生的 ROS 导致组织/细胞损伤加重^[11],表现为脂质过氧化,蛋白质氧化和 DNA 损伤^[12]。MDA 是一种生物体脂质氧化的天然产物,动物或植物细胞发生氧化应激时,会发生脂质氧化。另外,DNA 链上的碱基鸟嘌呤 C-8 位易受到羟自由基及单线态氧的攻击而发生羟化,生成加合物 8-OHdG。8-OHdG 是 DNA 氧化损伤的特异产物,是目前公认的评价内源性及外源性因素对 DNA 氧化

损伤的生物标志物^[13]。8-OHdG 含量与细胞内 DNA 氧化损伤程度相关,并可用来估计氧化应激相关癌症发生的危险性。在本研究结果中观察到非肥胖 PCOS 患者体内血清 MDA 和 8-OHdG 水平高于对照组,证实了氧化应激与非肥胖 PCOS 的病理进程密切相关。此外,Spearman 相关性分析结果显示,血清高氧化应激水平与非肥胖 PCOS 的高胰岛素抵抗和高雄血症相关,进一步证实胰岛素抵抗和高雄激素及其长期诱导的高氧化应激在非肥胖 PCOS 的病理进程中亦扮演重要角色。

参考文献

[1] Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome(PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group [J]. Fertility and Sterility, 2011, 97(1): 28-38.

[2] de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, et al. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2011, 17(4): 495-500.

[3] 陈丽敏,王玉,张格祥,等. 维生素 A 和锌摄入对大鼠卵巢脂质过氧化影响[J]. 中国公共卫生, 2007, 23(2): 243-244.

[4] Agarwal A, Allamaneni SS. Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction [J]. Reprod Biomed Online, 2004, 9(3): 338-347.

[5] Kuscus NK, Var A. Oxidative stress but not endothelial dysfunction exists in non-obese, young group of patients with polycystic ovary syndrome [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2009, 88(5): 612-617.

[6] Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(10): 4673-4676.

[7] Pcos consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome(PCOS) [J]. Hum Reprod, 2004, 19(1): 41-47.

- [8] Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation [J]. *Methods Enzymol*, 1978, 52: 302 - 310.
- [9] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski A S, 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 - 419.
- [10] Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42 (10): 1634 - 1650.
- [11] Gonzalez F, Rote NS, Minium J, et al. *In vitro* evidence that hyperglycemia stimulates tumor necrosis factor-alpha release in obese women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Endocrinol*, 2006, 188 (3): 521 - 529.
- [12] Menon V, Ram M, Dorn J, et al. Oxidative stress and glucose levels in a population-based sample [J]. *Diabet Med*, 2004, 21 (12): 1346 - 1352.
- [13] 张小梅, 刘琳, 景立新, 等. 羟基酪醇对苏丹红 I 号致 DNA 损伤抑制作用 [J]. *中国公共卫生*, 2009, 25 (9): 1116 - 1117.

收稿日期: 2012-08-02

(郑新编辑 周欣琳校对)

· 流行病学研究 ·

宁夏南部山区居民农业伤害现状及影响因素*

周丽娜, 郭忠琴, 侯居旺

摘要:目的 了解宁夏南部山区居民农业伤害的发生情况及其影响因素, 为开展农业伤害的预防控制工作提供科学依据。方法 采用多阶段随机抽样的方法抽取宁夏地区西吉、海原、同心 3 个县的山区居民作为调查对象。结果 4 611 人中 419 例发生了不同类型的农业伤害, 伤害的发生率为 9.1%; 不同性别、年龄、民族、文化程度、婚姻状况、主要职业、农闲时活动、生产方式、伤残程度、是否吃药、服用安眠药、吸烟、饮酒、接受农业安全教育情况、伤害防范措施自我评价的山区居民农业伤害发生情况比较, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 发生农业伤害的外部原因位居前 3 位的依次是刀/锐器伤 184 例, 占 43.9%, 机动车伤 66 例, 占 15.8%, 跌倒/坠落 62 例, 占 14.8%; 内部原因位居前 3 位的依次是注意力不集中 232 例, 占 55.4%, 不知道如何防护 76 例, 占 18.1%, 其他原因 58 例, 占 13.8%; 多因素 logistic 回归分析结果显示, 主要职业是学生是宁夏南部山区居民发生农业伤害的危险因素, 农闲时从事其他活动, 伤残程度重及服用安眠药是发生农业伤害保护因素。结论 学生是农业伤害干预的重点人群。

关键词: 农业伤害; 山区居民; 影响因素

中图分类号: R 195.4 文献标志码: A 文章编号: 1001-0580(2013)09-1302-04 DOI: 10.11847/zgggws2013-29-09-17

Prevalence and influencing factors of agricultural injury among residents in mountain areas of southern Ningxia

ZHOU Li-na, GUO Zhong-qin, HOU Ju-wang (*Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia Hui Autonomous Region 750004, China*)

Abstract: Objective To explore the prevalence and influencing factors of agricultural injury among mountain dwellers in southern Ningxia Hui Autonomous Region and to provide evidence for prevention and control of agricultural injury in the population. **Methods** A retrospective survey with multi-stage random sampling was conducted among residents living in mountainous areas of Xiji, Haiyuan, and Tongxin counties in Ningxia Hui Autonomous Region. **Results** Totally 4 611 eligible questionnaires were collected from 4 853 residents surveyed. In the participants 419 experienced agricultural injury, with an injury rate of 9.087%. Univariate analysis showed that there were significant differences in the prevalence of injury among the residents of different gender, age, nationality, education, marital status, occupation, activity in slack season, mode of production, degree of disability, use of medicine, use of sleeping pills, alcohol drinking, smoking, receiving agricultural safety education, and knowledge about injury prevention measures ($P < 0.05$ for all). The top three injuries were knife / sharp object injuries (43.9%), motor vehicle injuries (15.8%), and fall / drop (14.8%). The results of logistic regression showed that the main protective factor of the injuries was being a student and the main risk factors were having activity other than farming in slack season, with disability, taking medicine, and use of sleeping pills. **Conclusion** Students are key population for intervention on agricultural injury.

Key words: agricultural injury; mountain-dweller; influencing factor

伤害是中国居民第 5 位死亡原因和第 1 位潜在寿命损失年疾病, 与感染性疾病、慢性非传染性疾

病并列为危害人类健康的 3 大疾病, 是威胁人类生命和健康的重要公共卫生问题之一^[1-2]。有研究表

* 基金项目: 2010 年度宁夏高等学校科学研究项目; 宁夏医科大学博士点建设项目 (KF2010-10)

作者单位: 宁夏医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 宁夏 银川 750004

作者简介: 周丽娜 (1987-), 女, 回族, 宁夏人, 硕士在读, 研究方向: 居民健康统计学与卫生服务。

通讯作者: 郭忠琴, E-mail: guozq_ny@yahoo.com.cn