

多囊卵巢综合征患者血清 HSP70、sICAM-1 与胰岛素抵抗及卵巢功能的关系研究

张宗峰, 刘兴云, 李玉军

东营市第五人民医院, 山东 东营 257500

摘要: **目的** 观察多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 患者的血清热休克蛋白 70 (Heat shock protein 70, HSP70)、可溶性细胞间粘附分子-1 (soluble intercellular adhesion molecules-1, sICAM-1, sICAM-1) 的表达情况及其与胰岛素抵抗 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 及卵巢功能的关系。**方法** 选取 2019 年 2 月—2020 年 8 月在东营市第五人民医院接受治疗的多囊卵巢综合征患者 40 例作为观察组, 选取同期在该院接受体检的 40 例健康成年女性为对照。酶联免疫吸附法检测血清 HSP70、sICAM-1 水平, 并检测两组患者血糖、胰岛素及性激素水平, 比较两组患者空腹血糖、胰岛素、性激素、HSP70、sICAM-1 水平差异, 并分析 HSP70、sICAM-1 与 HOMA-IR 及性激素水平间的相关关系。**结果** 观察组患者的 HSP70、sICAM-1 水平 [(0.29±0.06) ng/ml、(425.42±15.38) ng/ml] 高于对照组 [(0.16±0.05) ng/ml、(158.35±10.15) ng/ml] ($P<0.05$), 观察组空腹血糖 (Fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素 (Fasting insulin, Fins) 及 HOMA-IR [(5.96±1.01) mmol/L、(11.09±2.03) mIU/L、(2.78±0.36)] 高于对照组 [(4.24±0.95) mmol/L、(9.74±1.17) mIU/L、(2.09±0.42)] ($P<0.05$), 观察组卵泡刺激素 (Follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇 (Estradiol, E2) 水平 [(3.98±1.03) pmol/L、(40.23±4.17) pmol/L] 均低于对照组 [(5.62±1.14) pmol/L、(52.38±5.43) pmol/L] ($P<0.05$), 黄体生成素 (Luteinizing hormone, LH) 及睾酮 (Testosterone, T) 水平 [(7.85±1.11) pmol/L、(3.62±0.44) nmol/L] 高于对照组 [(4.76±1.05) pmol/L、(2.19±0.26) nmol/L] ($P<0.05$)。相关分析结果显示, PCOS 患者血清 HSP70 及 sICAM-1 与 HOMA-IR 均呈现正相关关系 ($P<0.05$), 与血清 LH、T 水平均呈现正相关关系, 与血清 FSH 及 E2 水平呈现负相关关系。**结论** 多囊卵巢综合征患者血清 HSP70、sICAM-1 水平升高, 其可能通过调节胰岛素抵抗状态参与对卵巢功能的影响。

关键词: 多囊卵巢综合征; 热休克蛋白; 胰岛素抵抗; 卵巢功能

中图分类号: R711.75 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2021)09-1084-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.09.014

Relationship of serum HSP70 and sICAM-1 with insulin resistance and ovarian function in patients with polycystic ovary syndrome

ZHANG Zong-feng, LIU Xing-yun, LI Yu-jun

Dongying Fifth People's Hospital, Dongying, Shandong 257500, China

Abstract: **Objective** To observe the expression of serum heat shock protein 70 (HSP 70) and soluble intercellular adhesion molecules-1 (sICAM-1) and its relationship with homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and ovarian function in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** Forty PCOS patients treated in Dongying Fifth People's Hospital from February 2019 to August 2020 were selected as the observation group, while 40 healthy women undergoing physical examination in this hospital were simultaneously selected as the control group. ELISA was used to detect the serum levels of HSP70 and sICAM-1. Blood sugar, insulin and sex hormone levels were also measured. Differences in the levels of fasting blood glucose (FBG), insulin, sex hormone, HSP70 and sICAM-1 between the two groups were compared. The correlation of HSP70 and sICAM-1 with HOMA-IR and sex hormone was analyzed. **Results** Levels of HSP70 and sICAM-1 were higher in the observation group ((0.29±0.06) ng/ml, (425.42±15.38) ng/ml) than in the control group ((0.16±0.05) ng/ml, (158.35±10.15) ng/ml) ($P<0.05$). FBG, fasting insulin and HOMA-IR were higher in the observation group ((5.96±1.01) mmol/L, (11.09±2.03) mIU/L, (2.78±0.36)) than in the control group ((4.24±0.95) mmol/L, (9.74±1.17) mIU/L, (2.09±0.42)) ($P<0.05$). Levels of follicle stimulating hormone (FSH) and estradiol (E2) were lower in the observation group ((3.98±1.03) pmol/L, (40.23±4.17) pmol/L) than in the control group ((5.62±1.14) pmol/L, (52.38±5.43) pmol/L) ($P<0.05$). Levels of luteinizing hormone (LH) and testosterone (T) were higher in the observation group ((7.85±1.11) pmol/L, (3.62±0.44) nmol/L) than in the control group ((4.76±1.05) pmol/L, (2.19±0.26) nmol/L) ($P<0.05$). The correlation analysis

revealed that serum levels of HSP70 and sICAM-1 in the PCOS patients were positively correlated with HOMA-IR, LH and T in serum($P<0.05$), but negatively correlated with levels of FSH and E2 in serum. **Conclusion** Serum levels of HSP70 and sICAM-1 in the PCOS patients are elevated, which may contribute to the influence of ovarian function by regulating insulin resistance.

Keywords: polycystic ovary syndrome; heat shock protein; insulin resistance; ovarian function

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄期女性常见的内分泌紊乱性疾病,从青春期开始发病,影响机体内分泌和代谢,临床表现为月经稀少或闭经、不孕、多毛、痤疮、肥胖、糖脂代谢紊乱等^[1]。PCOS 的发病机制尚未完全阐明,已有的研究^[2]认为与胰岛素抵抗、高雄激素血症有关,氧化应激、慢性炎症在 PCOS 的发生和进展中发挥着重要作用。热休克蛋白 70(heat shock protein 70, HSP70) 又称应激蛋白,参与细胞损伤与修复过程,可抑制自由基释放、炎性细胞浸润、提高细胞对应激原的耐受性^[3]。可溶性细胞间粘附分子-1(soluble intercellular adhesion molecules-1, sICAM-1) 可介导内皮细胞、白细胞及之间的血小板的相互黏附,促进血管内皮炎性损伤^[4-5]。为进一步探讨 PCOS 患者机体氧化应激、慢性炎症反应程度,本文就 PCOS 患者血清 HSP70、sICAM-1 的表达情况及其与 HOMA-IR 及卵巢功能的关系进行研究,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 2 月—2020 年 8 月在东营市第五人民医院接受治疗的 PCOS 患者 40 例作为观察组,纳入标准:①年龄≥18 周岁;②符合多囊卵巢综合征的诊断标准^[6];③无严重肝肾功能异常等疾病者。排除标准:①合并盆腔炎、子宫内膜异位症、卵巢肿瘤等其他生殖系统疾病者;②双侧输卵管阻塞或手术切除子宫或附件者;③合并脑垂体疾病。其中年龄 26~40 岁,平均(32.15±2.03)岁, BMI:(23.45±2.03);选择同期体检健康女性 40 例作为对照组,其中年龄 25~42 岁,平均(32.18±2.45)岁, BMI:(23.40±1.98)。两组患者性别均为女性,且年龄、BMI 比较具有可比性。

1.2 标本采集及检测

1.2.1 血糖及血清胰岛素检测 清晨采集空腹静脉血 6 ml,分 2 管,分别送检,空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)检测采用奥林巴斯 5400 型全自动生化分析仪,检测方法为电化学发光法,空腹胰岛素(fasting insulin, Fins)检测采用 ACCESS2 型自动免疫分析仪(美国曼库尔特公司),检测方法为免疫层析比浊法。依据 FPG 及 Fins 水平计算 HOMA-IR,

HOMA-IR=FPG×Fins/22.5。

1.2.2 血清 FSH、LH、E2 及 T 检测 清晨采集空腹静脉血 2 ml,检测血清卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇(estradiol, E2)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)及睾酮(testosterone, T)水平,检测仪器为 FMJ-250 型放免计数器(上海核子检测仪器厂),检测方法为放射免疫法。

1.2.3 血清 HSP70、sICAM-1 水平检测 血清 HSP70、sICAM-1 水平检测采用酶联免疫吸附法,检测仪器为酶标仪,检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所,患者采集空腹静脉血 2 ml,低温分离血清后-80℃保存,检测试剂及酶标板室温平衡,标本溶解,标准品按说明书依次梯度稀释,标本采用稀释液稀释至合适浓度,酶标板设置标准品孔、对照孔及样品孔,各孔加入稀释液后依次加入对应标本,对照孔不加标本,混匀温育,洗板甩干,滴加一抗工作液及辣根过氧化物标记的二抗工作液,终止反应后显色,酶标仪空白调零后检测各孔的吸光度,依据样品孔梯度浓度绘制标准曲线,计算样品浓度。

1.3 统计学分析 数据采用 SPSS 11.5 软件分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料均符合正态分布,组间比较采用 t 检验,相关性检验采用 Pearson 相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 HSP70、sICAM-1 水平的比较 观察组血清 HSP70 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),sICAM-1 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 HSP70、sICAM-1 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HSP70(ng/ml)	sICAM-1(ng/ml)
对照组	40	0.16±0.05	158.35±10.15
观察组	40	0.29±0.06	425.42±15.38
t 值		10.527	91.663
P 值		<0.001	<0.001

2.2 两组糖代谢水平比较 观察组空腹血糖水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组血清胰岛素水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组 HOMA-IR 高于对照组,差异有统计学

意义 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 两组 FPG、Fins 水平及 HOMA-IR 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	空腹血糖 (mmol/L)	空腹胰岛素 (mIU/L)	HOMA-IR
对照组	40	4.24±0.95	9.740±1.17	2.09±0.42
观察组	40	5.96±1.01	11.09±2.03	2.78±0.36
<i>t</i> 值		7.845	3.644	5.602
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组研究对象卵巢功能的比较 观察组血清 FSH、E2 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 观察组血清 LH 及 T 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组研究对象卵巢功能的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FSH (pmol/L)	LH (pmol/L)	E2 (pmol/L)	T (nmol/L)
对照组	40	5.62±1.14	4.76±1.05	52.38±5.43	2.19±0.26
观察组	40	3.98±1.03	7.85±1.11	40.23±4.17	3.62±0.44
<i>t</i> 值		3.952	12.790	11.224	-14.133
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 PCOS 患者血清 HSP70、sICAM-1 与 HOMA-IR 及性激素水平的关系 PCOS 患者血清 HSP70、sICAM-1 水平与 HOMA-IR 呈现正相关关系 ($P<0.05$), 与血清 LH 及 T 水平呈现正相关关系 ($P<0.05$), 与 FSH 及 E2 水平呈现负相关关系 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 PCOS 患者血清 HSP70、sICAM-1 与 HOMA-IR 及性激素水平的相关性

HSP70	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	sICAM-1	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
HOMA-IR	0.614	<0.05	HOMA-IR	0.526	<0.05
FSH	-0.405	<0.05	FSH	-0.378	<0.05
LH	0.376	<0.05	LH	0.513	<0.05
E2	-0.411	<0.05	E2	-0.472	<0.05
T	0.386	<0.05	T	0.379	<0.05

3 讨论

PCOS 是引起无排卵性不孕症的常见病因之一, 可引起患者发生代谢综合征型糖尿病、心脑血管疾病, 因此 PCOS 不仅是内分泌紊乱性疾病, 还是一种代谢性疾病^[7]。机体胰岛素抵抗通过多种途径影响卵巢功能, 干扰卵泡的发育、成熟, 引起持续性无排卵/稀发排卵状态、子宫内膜容受性下降而导致受孕失败。此外, PCOS 患者高雄激素状态也会引起子宫内膜容受性下降^[8]。

目前认为, 胰岛素抵抗、高雄激素血症是引起 PCOS 的主要病理基础^[9]。患者机体处于严重的糖脂代谢紊乱状态, 胰岛素抵抗出现胰岛素作用的骨骼肌、肝脏及脂肪等靶器官、靶组织对胰岛素的敏感性下降,

引起胰岛素的生物作用度下降, 机体代偿性分泌大量胰岛素而出现高胰岛素血症, 是 PCOS 患者的重要病理改变^[10]。HOMA-IR 是临床用于评价机体胰岛素抵抗的重要指标, 一般认为 HOMA-IR 高于 1.66 时可诊断为胰岛素抵抗^[11]。胰岛素抵抗状态使 PCOS 患者体内雄激素 T 水平较高, 性激素水平处于紊乱状态, 不仅影响卵泡发育, 还会进一步促进糖脂代谢异常, 增加心脑血管疾病的发生风险, 严重影响患者的远期健康^[12]。本研究发现, PCOS 患者的 HOMA-IR 水平、T 及 LH 水平高于健康人群, FSH、E2 水平均低于健康人群。这一结果提示, PCOS 患者机体处于胰岛素抵抗状态, 性激素代谢紊乱, 与相关临床研究结论一致^[13]。

大量研究发现, PCOS 与应激/炎症反应、胰岛素抵抗等病理过程有关^[14-15], HSP70 是热休克蛋白家族成员, 分子量为 70kD, 其基因序列高度保守, 可抑制自由基释放、炎性细胞浸润、参与细胞骨架形成和修复、调节细胞功能和生物酶活性。由于 HSP70 在正常细胞中低表达, 而在应激状态下高表达, 因此 HSP70 水平可在一定程度上反映应激状态。已有研究已经证实, HSP70 在糖尿病患者体内高表达^[16]。由于 PCOS 存在着与糖尿病相同的胰岛素抵抗过程, 因此本研究创新性地探讨 HSP70 是否也在 PCOS 体内高表达, 结果发现 PCOS 患者的 HSP70 水平高于健康人群, 说明 PCOS 患者机体也处于应激状态。sICAM-1 是免疫球蛋白家族成员, 广泛分布于内皮细胞、淋巴细胞、单核细胞表面, 外周血循环中的 sICAM-1 水平与血管内皮细胞膜上的 sICAM-1 水平变化相一致。本研究发现, PCOS 患者的 sICAM-1 水平高于健康人群。血清 sICAM-1 水平升高提示血管内皮损伤, 而损伤的内皮可引起白细胞黏附、血管痉挛、斑块破裂、血小板激活、血栓形成, 继而引起心脑血管不良事件^[17-18]。PCOS 患者的血管内皮受损严重, 心脑血管病变的风险更高。

本研究还探讨了 PCOS 患者 HSP70、sICAM-1 与胰岛素抵抗及卵巢功能的相关性, 发现 PCOS 患者血清 HSP70、sICAM-1 与 HOMA-IR 及血清 LH 和 T 存在正相关关系, 与 FSH 及 E2 水平呈现负相关关系, 提示 PCOS 患者的 HSP70、sICAM-1 的异常表达可能参与胰岛素抵抗的发生过程, 并且与性激素代谢紊乱密切相关, 今后可将其作为评估 PCOS 病情的辅助指标之一。

综上所述, 多囊卵巢综合征患者的 HSP70、sICAM-1 高表达, 并且与 HOMA-IR 的发生及性激素代谢紊乱具有相关性, 其可能参与胰岛素抵抗及性激素代谢紊乱的发生及调节过程。