

· 论 著 ·

多囊卵巢综合征患者血清 S100A4 水平变化及其对多囊卵巢综合征的影响

任玉梅, 章 秋, 胡红琳

(安徽医科大学第一附属医院 内分泌科, 安徽 合肥 230032)

摘 要: **目的** 检测多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者血清 S100A4 水平,探讨 S100A4 对多囊卵巢综合征发生发展的影响。**方法** 选取 129 例于 2021 年 12 月—2023 年 6 月之间就诊于安徽医科大学第一附属医院内分泌科门诊,诊断为 PCOS 的育龄期患者为多囊卵巢综合征组(PCOS 组),选取 47 名同期于安徽医科大学第一附属医院体检中心接受常规体检、月经规律正常并且无高雄激素血症(临床和生化)的健康育龄期女性为正常对照组(NC 组)。根据 BMI 水平将 PCOS 组分为 PCOS-超重组和 PCOS-正常体重组;根据血糖水平将 PCOS 组分为 PCOS-正常糖代谢组和 PCOS-异常糖代谢组。收集两组临床资料,包括一般资料、S100A4 水平及其他生化指标,比较两组临床资料的差异。**结果** PCOS 组血清 S100A4 水平高于 NC 组,差异有统计学意义($P<0.01$)。NC 组、PCOS-正常组和 PCOS-超重组间血清 S100A4 水平比较,差异有统计学意义($P<0.01$);其中 PCOS-正常体重组和 PCOS-超重组血清 S100A4 水平高于 NC 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。NC 组、PCOS-正常糖代谢组和 PCOS-异常糖代谢组血清 S100A4 水平比较,差异有统计学意义($P<0.01$);其中 PCOS-正常糖代谢组和 PCOS-异常糖代谢组血清 S100A4 水平高于 NC 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,血清 S100A4 水平与 HOMA- β 呈负相关,与 LDL-C 呈正相关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,S100A4 是育龄期女性发生 PCOS 的影响因素[OR = 1.046, 95% CI (1.015, 1.078), $P<0.05$]。ROC 曲线:血清 S100A4 水平预测 PCOS 的曲线下面积为 0.681($P<0.01$),其最佳截断值为 0.176 ng/ml。**结论** PCOS 患者血清 S100A4 升高,并与肥胖、胰岛素抵抗及脂代谢异常有关,参与 PCOS 的发生发展。

关键词: 多囊卵巢综合征;S100A4;胰岛素抵抗;肥胖症;代谢

中图分类号: R711.75 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2023)12-1078-08

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2023.12.004

Effect of serum s100A4 levels on polycystic ovary syndrome in patients with polycystic ovary syndrome

Ren Yumei, Zhang Qiu, Hu Honglin

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, China

Corresponding author: Hu Honglin, Email: 479375436@qq.com

ABSTRACT: Objective To detect serum S100A4 levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and explore the effects of S100A4 on the development. **Methods** One hundred twenty-nine women of childbearing age with PCOS were enrolled into PCOS group from December 2021 to June 2023 at the Department of Endocrinology of the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, and 47 healthy women of childbearing age with regular menstrual cycles and no hyperandrogenemia, who underwent routine medical examinations at the hospital in the same period, were as the normal control group (NC group). According to the levels of body mass index (BMI) and glucose metabolism, the PCOS group was assigned into PCOS-over BIM group, PCOS-normal BIM group, PCOS-normal glucose metabolism group and PCOS-abnormal glucose metabolism group, respectively. The general data, S100A4 levels, and other biochemical indicators were collected, and the differences of clinical data between groups were compared. **Results** The serum S100A4 level of PCOS group was significantly higher than that of the NC group ($P<0.01$). There was a significant difference in serum S100A4 levels among NC group, PCOS—normal BIM group and PCOS—over BIM group ($P<0.01$), which was significantly higher in the latter two groups than that of NC group ($P<0.05$). There was a significant difference in serum S100A4 levels among NC group, PCOS—normal glucose metabolism group and PCOS—abnormal glucose metabolism group($P<0.01$), which was significantly higher in the latter two groups than that of NC group ($P<0.05$). Spearman related analysis results showed that serum S100A4 levels were negative correlation with homeostasis model assessment- β (HOMA- β) and positively correlated with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($P<0.05$). Multi-factor logistic regression analysis showed that S100A4 was the influencing factor for the occurrence of PCOS in women of childbearing age (OR = 1.046, 95% CI : 1.015-1.078,

$P < 0.05$). The area under receiver operating characteristic (ROC) curve for serum S100A4 levels predicting PCOS was 0.681, and its optimal cutoff value was 0.176 ng/ml ($P < 0.01$). **Conclusion** The increase in serum S100A4 in PCOS patients was related to obesity, insulin resistance, and abnormal lipid metabolism, and involving the development of PCOS.

KEY WORDS: polycystic ovary syndrome; S100A4; insulin resistance; obesity; metabolize

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种以雄激素水平升高、排卵功能障碍和卵巢多囊样改变为特征性疾病。它的病因相对复杂,至今国内外尚未完全阐述明确,可能由遗传因素、环境因素等多种因素所致。PCOS 虽然涉及许多因素,但对高雄激素和胰岛素的抵抗被认为是 PCOS 的主要原因^[1]。肥胖会引起内分泌紊乱及代谢障碍,是导致 PCOS 的危险因素,有数据显示 40%~80% 的 PCOS 女性合并不同程度的超重^[2]。两者常相互作用与影响,进一步导致月经紊乱、排卵异常。研究显示脂肪因子在 PCOS 的发生发展中扮演着重要角色。

最近发现的一种名为 S100A4 的脂肪因子已被证明与皮下白色脂肪组织 (WAT) 过多或其功能失调的代谢并发症相关。此外, S100A4 抑制肥胖,减少炎症反应,并激活蛋白激酶 B (Akt) 信号传导^[3]。国外近年有研究表明, S100A4 与 PCOS 有关^[4],但国内尚缺少这方面的临床研究,因此本研究旨在检测 PCOS 患者血清 S100A4 水平,探讨 S100A4 对 PCOS 发生发展的影响,有助于为 PCOS 的治疗提供新的靶点。

1 资料与方法

1.1 病例选择 本研究共纳入 176 例育龄期女性,分为 PCOS 组 (PCOS 组, $n = 129$) 和正常对照组 (NC 组, $n = 47$)。PCOS 组为于 2021 年 12 月—2023 年 6 月就诊于安徽医科大学第一附属医院内分泌科并按照 2003 年鹿特丹诊断标准^[5] 诊断为 PCOS 的患者 (129 例), NC 组为同期于安徽医科大学第一附属医院体检中心接受健康检查、月经周期规律并且无高雄激素血症 (临床和生化) 的育龄期女性 (47 例)。根据 BMI 水平将 PCOS 组分为 2 个亚组, BMI ≥ 24 kg/m² 的 73 例患者为 PCOS-超重组, BMI < 24 kg/m² 的 56 名患者为 PCOS-正常体重组; 根据血糖水平将 PCOS 组分为 2 个亚组, FBG ≥ 5.6 mmol/L 和 (或) 2hBG ≥ 7.8 mmol/L 的 65 名患者为 PCOS-异常糖代谢组, 其他 64 名 PCOS 患者为 PCOS-正常糖代谢组。纳入标准: 病例组根据鹿特丹标准诊断为 PCOS: ①稀发排卵, 或者是无排卵; ②高雄激素血症, 或者其相关临床表现; ③超声检查显示多囊卵巢形态; 通过符合以上 3 项标准中的两项, 并且排除其

他可出现以上表现的疾病即可诊断。对照组为健康的月经规律正常、无高雄激素血症及相关的体征或症状的女性。排除标准: 妊娠; 产后 1 年内; 患有先天性肾上腺皮质增生症、库欣综合征、高泌乳素血症、甲状腺功能异常、雄激素分泌性肿瘤、其他原因引起的异常子宫出血等疾病; 患有动脉粥样硬化、高血压、糖尿病、恶性肿瘤等全身性疾病史及家族病史; 在研究期间或研究前 6 个月内曾服用过避孕药、肾上腺皮质激素类药物、免疫抑制剂、化疗药、靶向药物、减肥药等药物。本研究遵从自愿原则, 所有受试者于充分了解试验相关事宜后已自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 收集研究对象的年龄、生育史、既往病史、家族史、月经状况以及服药史等, 测量并记录体重、身高、臀围和腰围, 统计相关体格数据, 包括体重指数 (BMI) 和腰臀比 (WHR)。

1.2.2 生化指标 通过 OGTT 结果测定研究对象在空腹和饮用含 75g 葡萄糖的溶液后血糖、胰岛素和 C 肽水平, 测定研究对象空腹时的总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和甘油三酯 (TG) 的水平。基于上述信息统计胰岛功能相关数据, 包括胰岛 β 细胞功能指数 [HOMA- β , $\text{HOMA-}\beta = 20 \times \text{FINS} / (\text{FBG} - 3.5)$]、胰岛素抵抗指数 [HOMA-IR, $\text{HOMA-IR} = (\text{FBG} \times \text{FINS}) / 22.5$] 和胰岛素敏感指数 (ISI, $\text{ISI} = 1 / \text{FBG} \times \text{FINS}$) 等。运用酶联免疫吸附剂测定 (ELISA), 使用酶标仪检测研究对象空腹时血清 S100A4 水平。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验; 非正态分布的计量资料以 M (P25, P75) 表示, 组间比较采用非参数检验, 相关性分析采用 Spearman 相关分析; 探讨 PCOS 的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析; 分析血清 S100A4 水平对诊断 PCOS 的预测价值采用受试者工作特征 (ROC) 曲线。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 NC 组和 PCOS 组的年龄和身高比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); PCOS 组的体重、BMI、腰围、臀围和腰臀比大于 NC 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 NC 组与 PCOS 组生化指标比较 NC 组与

PCOS 组 HOMA- β 、TC、HDL-C 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); PCOS 组 FBG、2hBG、FINS、2hINS、FCP、2hCP、HOMA-IR、TG、LDL-C 高于 NC 组, ISI 低于 NC 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 NC 组与 PCOS 组一般资料比较[M(P25,P75)]
Tab. 1 Comparison of general data between NC-group and PCOS-group(M[P25,P75])

| 组别 | 例数 | 年龄(岁) | 身高(cm) | 体重(kg) | BMI(kg/m ²) |
|--------|-----|--------------------|-----------------------|--------------------|-------------------------|
| NC 组 | 47 | 25.00(24.00~25.00) | 163.00(160.00~168.00) | 56.00(52.00~63.00) | 21.03(19.49~23.34) |
| PCOS 组 | 129 | 24.00(20.00~29.00) | 164.00(160.00~166.00) | 68.00(54.00~80.00) | 25.95(21.295~30.47) |
| Z 值 | | -1.160 | -0.034 | -4.081 | -4.494 |
| P 值 | | 0.246 | 0.486 | <0.01 | <0.01 |

| 组别 | 腰围(cm) | 臀围(cm) | 腰臀比 |
|--------|--------------------|----------------------|------------------|
| NC 组 | 72.00(69.00~78.00) | 93.00(90.00~98.00) | 0.78(0.74~0.81) |
| PCOS 组 | 87.00(73.00~97.00) | 102.00(94.00~110.00) | 0.85(0.79~0.895) |
| Z 值 | -5.012 | -4.295 | -4.676 |
| P 值 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

表 2 NC 组与 PCOS 组生化指标比较[M(P25,P75)]
Tab. 2 Comparison of biochemical indicators between NC-group and PCOS-group(M[P25,P75])

| 组别 | 例数 | FBG(mmol/L) | 2hBG(mmol/L) | FINS(mU/L) | 2hINS(mU/L) | FCP(μ g/L) |
|--------|-----|-----------------|-----------------|-------------------|----------------------|-----------------|
| NC 组 | 47 | 4.69(4.10~5.08) | 5.25(4.57~5.95) | 8.03(6.09~12.04) | 44.56(28.68~63.82) | 1.61(1.18~1.91) |
| PCOS 组 | 129 | 5.32(4.91~5.72) | 7.28(5.84~8.78) | 15.05(9.73~22.76) | 141.08(66.41~249.68) | 2.2(1.445~2.71) |
| Z 值 | | -5.866 | -6.431 | -5.036 | -6.691 | -3.185 |
| P 值 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.01 |

| 组别 | 2hCP(μ g/L) | HOMA-IR | HOMA- β | ISI | TG(mmol/L) |
|--------|------------------|-----------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| NC 组 | 5.83(4.40~7.55) | 1.66(1.20~2.58) | 138.06(74.73~229.57) | 0.03(0.02~0.04) | 0.80(0.67~1.11) |
| PCOS 组 | 8.72(6.87~12.40) | 3.04(1.62~5.06) | 131.61(82.95~230.73) | 0.01(0.01~0.03) | 1.17(0.93~1.68) |
| Z 值 | -5.565 | -3.862 | -0.202 | -3.815 | -4.772 |
| P 值 | 0.01 | <0.01 | 0.84 | <0.01 | <0.01 |

| 组别 | TC(mmol/L) | HDL-C(mmol/L) | LDL-C(mmol/L) | S100A4(ng/ml) |
|--------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| NC 组 | 4.23(3.60~4.99) | 1.3(1.09~1.53) | 2.06(1.58~2.59) | 0.14(0.12~0.16) |
| PCOS 组 | 4.40(3.93~4.875) | 1.26(1.10~1.46) | 2.68(2.19~3.13) | 0.17(0.13~0.23) |
| Z 值 | -0.757 | -0.756 | -3.948 | -3.676 |
| P 值 | 0.449 | 0.450 | <0.01 | <0.01 |

2.3 NC 组、PCOS-超重组及 PCOS-正常体重组生化指标比较 NC 组、PCOS-超重组及 PCOS-正常体重组 TC 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 3 亚组 BMI、FBG、2hBG、FINS、2hINS、FCP、2hCP、HOMA-IR、HOMA- β 、ISI、TG、HDL-C、LDL-C 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中, NC 组、PCOS-正常体重组 BMI 低于 PCOS-超重组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), NC 组 BMI 和 PCOS-正常体重组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。NC 组 FBG、2hBG、2hINS、2hCP、TG 低于 PCOS-正常体重组, ISI 高于 PCOS-正常体重组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。PCOS-超重组 FBG、2hBG、FINS、

2hINS、FCP、2hCP、HOMA-IR、TG、LDL-C 高于 PCOS-正常体重组, HOMA- β 、HDL-C 水平低于 PCOS-正常体重组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 NC 组、PCOS-正常糖代谢组及 PCOS-异常糖代谢组生化指标比较 NC 组、PCOS-正常糖代谢组及 PCOS-异常糖代谢组 HOMA- β 、TC 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 3 亚组 BMI、FBG、2hBG、FINS、2hINS、FCP、2hCP、HOMA-IR、ISI、TG、HDL-C、LDL-C 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中, NC 组 BMI、2hBG、FINS、2hINS、2hCP、HOMA-IR、TG、LDL-C 低于 PCOS-正常糖代

谢和 PCOS-异常糖代谢组,ISI 高于 PCOS-正常糖代谢和 PCOS-异常糖代谢组,差异均有统计学意义($P < 0.05$); PCOS-正常糖代谢组 BMI、FBG、2hBG、FINS、2hINS、FCP、2hCP、HOMA-IR、TG 低于 PCOS-异常糖代谢组,ISI、HDL-C 高于 PCOS-异常糖代谢组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 3 NC 组、PCOS-超重组及 PCOS-正常体重组胰岛素敏感性相关参数、糖脂代谢指标及 S100A4 水平比较[M(P25,P75)]

| Tab. 3 Comparison of parameters of insulin sensitivity, glycolipid metabolic index and serum S100A4 levels among NC group, PCOS-normal BIM group and PCOS-over BIM group (M[P25,P75]) | | | | | | |
|---|----|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 组别 | 例数 | BMI(kg/m ²) | FBG(mmol/L) | 2hBG(mmol/L) | FINS(mU/L) | 2hINS(mU/L) |
| NC 组 | 47 | 21.03(19.49~23.34) | 4.69(4.10~5.08) | 5.25(4.57~5.95) | 8.03(6.09~12.04) | 44.56(28.68~63.82) |
| PCOS-正常体重组 | 56 | 20.93(18.96~22.13) [#] | 5.03(4.80~5.61) ^{*#} | 6.84(5.36~7.87) ^{*#} | 10.07(5.95~12.72) [#] | 95.79(44.00~173.72) ^{*#} |
| PCOS-超重组 | 73 | 29.75(27.11~32.88) [*] | 5.48(5.03~5.98) [*] | 7.60(6.23~9.53) ^{*#} | 19.60(14.96~30.31) [*] | 179.55(90.48~260.57) [*] |
| H 值 | | 120.850 | 43.352 | 48.252 | 71.007 | 56.660 |
| P 值 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 组别 | | FCP(μg/L) | 2hCP(μg/L) | HOMA-IR | HOMA-β | ISI |
| NC 组 | | 1.61(1.18~1.91) | 5.83(4.40~7.55) | 1.66(1.20~2.58) | 198.33(140.46~294.28) | 0.03(0.02~0.04) |
| PCOS-正常体重组 | | 1.52(1.08~2.15) [#] | 7.64(5.46~10.035) ^{*#} | 2.36(1.35~3.50) [#] | 131.61(82.95~230.73) [#] | 0.02(0.01~0.03) [*] |
| PCOS-超重组 | | 2.52(2.08~3.38) [*] | 10.62(7.84~13.36) [*] | 4.76(3.67~7.2) [*] | 112.67(71.50~163.90) [*] | 0.01(0.01~0.01) [*] |
| H 值 | | 44.565 | 44.381 | 74.707 | 28.080 | 74.774 |
| P 值 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 组别 | | TG(mmol/L) | TC(mmol/L) | HDL-C(mmol/L) | LDL-C(mmol/L) | S100A4(ng/ml) |
| NC 组 | | 0.80(0.67~1.11) | 4.23(3.60~4.99) | 1.30(1.09~1.53) | 2.06(1.58~2.59) | 0.14(0.12~0.16) |
| PCOS-正常体重组 | | 1.07(0.69~1.39) ^{*#} | 4.41(3.84~5.02) | 1.40(1.20~1.76) [#] | 2.48(1.89~3.15) [#] | 0.15(0.13~0.23) [*] |
| PCOS-超重组 | | 1.31(1.02~1.87) [*] | 4.40(4.05~4.84) | 1.18(1.01~1.35) [*] | 2.79(2.47~3.04) [*] | 0.17(0.14~0.25) [*] |
| H 值 | | 31.976 | 0.634 | 22.474 | 18.208 | 14.331 |
| P 值 | | <0.01 | 0.728 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

注:与 NC 组比较,^{*} $P < 0.05$;与 PCOS-超重组比较,[#] $P < 0.05$

表 4 NC 组、PCOS-正常糖代谢组及 PCOS-异常糖代谢组胰岛素敏感性相关参数、糖脂代谢指标及 S100A4 水平比较[M(P25,P75)]

| Tab. 4 Comparison of parameters of insulin sensitivity, glycolipid metabolic index and serum S100A4 levels among NC group, PCOS-normal glucose metabolism group and PCOS- abnormal glucose metabolism group(M[P25,P75]) | | | | | | |
|---|----|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 组别 | 例数 | BMI(kg/m ²) | FBG(mmol/L) | 2hBG(mmol/L) | FINS(mU/L) | 2hINS(mU/L) |
| NC 组 | 47 | 21.03(19.49~23.34) | 4.69(4.10~5.08) | 5.25(4.57~5.95) | 8.03(6.09~12.04) | 44.56(28.68~63.82) |
| PCOS-糖代谢正常组 | 64 | 23.57(19.85~29.70) [*] | 4.93(4.69~5.21) | 6.39(5.06~7.26) [*] | 12.40(6.84~18.49) [*] | 84.09(44.50~196.71) [*] |
| PCOS-糖代谢异常组 | 65 | 27.54(22.17~31.50) ^{*#} | 5.72(5.40~6.44) ^{*#} | 8.78(7.46~11.05) ^{*#} | 17.94(12.41~27.72) ^{*#} | 179.55(90.48~260.57) ^{*#} |
| H 值 | | 25.663 | 85.801 | 82.375 | 39.533 | 57.089 |
| P 值 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 组别 | | FCP(μg/L) | 2hCP(μg/L) | HOMA-IR | HOMA-β | ISI |
| NC 组 | | 1.61(1.18~1.91) | 5.83(4.40~7.55) | 1.66(1.20~2.58) | 176.07(95.49~252.56) | 0.03(0.02~0.04) |
| PCOS-糖代谢正常组 | | 1.73(1.08~2.33) | 7.52(5.49~10.44) [*] | 2.65(1.63~4.23) [*] | 155.23(110.37~232.61) | 0.02(0.01~0.03) [*] |
| PCOS-糖代谢异常组 | | 2.52(1.75~3.56) ^{*#} | 11.14(8.40~14.76) ^{*#} | 4.68(3.54~7.51) ^{*#} | 131.61(82.95~230.73) | 0.01(0.01~0.01) ^{*#} |
| H 值 | | 29.466 | 51.114 | 56.550 | 1.327 | 56.739 |
| P 值 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.515 | <0.01 |
| 组别 | | TG(mmol/L) | TC(mmol/L) | HDL-C(mmol/L) | LDL-C(mmol/L) | S100A4(ng/ml) |
| NC 组 | | 0.80(0.67~1.11) | 4.23(3.60~4.99) | 1.30(1.09~1.53) | 2.06(1.58~2.59) | 0.14(0.12~0.16) |
| PCOS-糖代谢正常组 | | 1.10(0.84~1.41) [*] | 4.39(3.85~4.86) | 1.36(1.17~1.50) | 2.67(2.00~2.97) [*] | 0.15(0.13~0.22) [*] |
| PCOS-糖代谢异常组 | | 1.34(1.02~1.99) ^{*#} | 4.40(4.12~4.91) | 1.18(1.01~1.40) ^{*#} | 2.81(2.39~3.19) [*] | 0.17(0.13~0.23) [*] |
| H 值 | | 30.584 | 1.157 | 9.442 | 17.625 | 13.731 |
| P 值 | | <0.01 | 0.561 | 0.009 | <0.01 | <0.01 |

注:与 NC 组比较,^{*} $P < 0.05$;与 PCOS-正常糖代谢组比较,[#] $P < 0.05$

2.5 血清 S100A4 水平比较 NC 组血清 S100A4 水平为 0.14 (0.12~0.16) ng/L, 低于 PCOS 组的 0.17 (0.13~0.23) ng/L, 差异有统计学意义 ($Z = -3.676, P < 0.01$), 见表 2。PCOS-超重组血清 S100A4 水平为 0.17 (0.14~0.25) ng/L, PCOS-正常体重组 S100A4 水平为 0.15 (0.13~0.23) ng/L, NC 组、PCOS-超重组和 PCOS-正常体重组血清 S100A4 水平比较, 差异有统计学意义 ($H = 14.331, P < 0.01$); 其中 PCOS-正常体重组、PCOS-超重组血清 S100A4 水平高于 NC 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。PCOS-正常糖代谢组血

清 S100A4 水平为 0.15 (0.13~0.22) ng/L, PCOS-异常糖代谢组 S100A4 水平为 0.17 (0.13~0.23) ng/L, NC 组、PCOS-正常糖代谢组和 PCOS-异常糖代谢组血清 S100A4 水平比较, 差异有统计学意义 ($H = 13.731, P < 0.01$); 其中 PCOS-正常糖代谢组、PCOS-异常糖代谢组血清 S100A4 水平高于 NC 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.6 S100A4 与各项指标相关性分析 Spearman 相关分析结果显示, 血清 S100A4 水平与 HOMA- β 呈负相关, 与 LDL-C 呈正相关 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 血清 S100A4 水平与年龄、体质指数、腰臀比、胰岛素敏感性相关参数及糖脂代谢指标相关性分析(r 值)

Tab. 5 Correlation analysis of serum S100A4 levels with age, BMI, WHR, insulin sensitivity and glycolipid metabolic index

| 项目 | 年龄 (岁) | BMI (kg/m ²) | 腰臀比 | FBG (mmol/L) | 2hBG (mmol/L) | FINS (mU/L) | 2hINS (mU/L) | FCP (μ g/L) |
|--------|----------------------|-----------------------------|---------------|-----------------|------------------|----------------|-------------------|---------------------|
| PCOS 组 | 0.038 | -0.137 | 0.091 | 0.064 | 0.120 | -0.075 | -0.023 | 0.003 |
| 项目 | 2hCP (μ g/L) | HOMA-IR | HOMA- β | ISI | TG (mmol/L) | TC (mmol/L) | HDL-C (mmol/L) | LDL-C (mmol/L) |
| PCOS 组 | 0.047 | -0.042 | -0.190 * | 0.090 | 0.046 | -0.087 | -0.034 | 0.190 * |

注: * $P < 0.05$

2.7 Logistic 回归分析 PCOS 的影响因素 以育龄期妇女是否发生 PCOS 为因变量(赋值:是=1,否=0),以血清 S100A4 水平(赋值:实测值)为自变量行 Logistic 回归分析,结果显示,S100A4 是育龄期妇女发生 PCOS 的影响因素 ($P < 0.01$), 见表 6; 矫正 NC 组与 PCOS 组两组间各项资料中差异具有统计

学差异的因素 (BMI、腰臀比、FBG、2hBG、FINS、2hINS、FCP、2hCP、HOMA-IR、TG、LDL-C、ISI 等) 后,行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,S100A4 是育龄期妇女发生 PCOS 的影响因素 ($P < 0.05$), 见表 7。

表 6 矫正前 S100A4 对 PCOS 影响的 Logistic 回归分析

Tab. 6 Logistic regression analysis of the influence of S100A4 on PCOS before correction

| 项目 | β | SE | Wald χ^2 值 | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|------------------|---------|-------|-----------------|-------|--------|---------------|
| 截距 | -1.594 | 0.735 | 4.697 | 0.030 | 0.0203 | |
| S100A4 水平(pg/ml) | 0.016 | 0.005 | 11.161 | 0.001 | 1.017 | (1.007,1.026) |

表 7 矫正后 S100A4 对 PCOS 影响的 Logistic 回归分析

Tab. 7 Logistic regression analysis of the influence of S100A4 on PCOS after correction

| 项目 | β | SE | Wald χ^2 值 | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|-----------|---------|--------|-----------------|-------|-------|---------------|
| 截距 | -28.365 | 12.481 | 5.165 | 0.023 | 0.000 | |
| S100A4 水平 | 0.045 | 0.015 | 8.578 | 0.003 | 1.046 | (1.015,1.078) |

2.8 ROC 曲线评估血清 S100A4 水平对 PCOS 诊断的预测价值 血清 S100A4 水平预测 PCOS 的 ROC 曲线下面积为 0.681, 差异有统计学意义 ($P <$

0.01)。当血清 S100A4 水平为 0.176 ng/ml 时,其约登指数最大,预测 PCOS 的敏感度为 41.1%,特异度为 97.7%,约登指数为 0.388,见图 1。

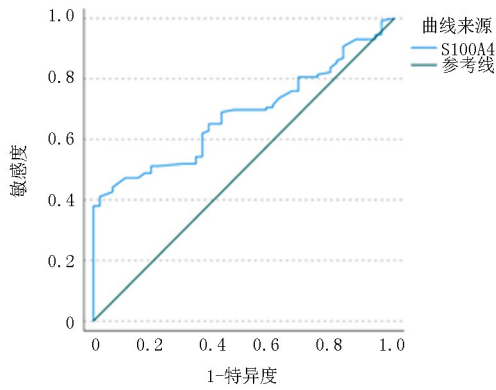


图 1 血清 S100A4 水平预测 PCOS 的受试者工作特征曲线
Fig. 1 ROC curves for serum S100A4 levels predicting PCOS

3 讨论

PCOS 是一种公认的复杂内分泌疾病,多发生于育龄女性。它被认为是不孕症相关问题的潜在危险因素,也与痤疮和多毛症相关^[6]。全球 PCOS 的发病率为 2%~26%^[7]。PCOS 是一种与代谢、心理和生殖功能缺陷相关的严重疾病,现已成为最常报告的健康问题,影响 5%~20% 的育龄妇女,然而,70% 的女性未被诊断^[8-9]。表现为多毛症、月经周期(异常)、不孕、胰岛素抵抗(IR)、心血管风险、焦虑、糖尿病前期和抑郁^[10-11]。Stein 和 Leventhal^[12] 首先将 PCOS 定义为月经稀发和多囊卵巢的一种疾病,伴有不同比例的痤疮、肥胖和多毛症。鹿特丹标准是用于诊断 PCOS 的广泛接受标准。鹿特丹标准被美国国立卫生研究院(NIH)接受为 PCOS 的诊断标准^[5]。人们普遍认为,PCOS 诊断必须取决于以下至少两个特征的存在:生物雄激素过多症(雄激素过多产生)或临床雄激素过多症(多毛症,雄激素性脱发,痤疮或男性化),多囊卵巢和无排卵。此外,应省略可能模仿这些 PCOS 临床特征的其他疾病,包括高催乳素血症、甲状腺疾病和肾上腺皮质增生(非经典先天性)^[13]。

肥胖是使 PCOS 病情复杂化的最普遍疾病之一^[14]。Escobar 等^[15]推断,在 PCOS 女性中,雄激素遵循周期性模式,其中雄激素分泌过多会导致腹部脂肪的沉积,并触发肾上腺和卵巢产生过量的雄激素。在超重的 PCOS 女性中,无排卵和月经异常似乎比正常体重的女性更强烈且更频繁,并且还观察到 PCOS 女性在减肥后有 5% 的女性有所改善^[16]。脂肪功能障碍和内脏脂肪沉积可能引发高胰岛素血症和 IR,从而进一步增强卵巢中雄激素的合成^[17]。肥胖通过存在于内脏脂肪组织(VAT)和皮下脂肪组织(SAT)组织中的芳香酶显著触发这些组织中雌激

素的活性,从而改变类固醇合成的机制^[18]。较高水平的雌激素会触发黄体生成素(LH)并降低卵泡刺激素(FSH),导致膜细胞(TC)和颗粒细胞(GC)增生。这进一步刺激了雄激素的生物合成和芳香化,导致肥胖 PCOS 女性发生高雄激素血症和高雌激素血症^[19]。报告显示,肥胖女性的 IR 发生率为 70%,瘦女性为 30%^[20-21]。与没有 PCOS 的类似体重和年龄的女性相比,PCOS 女性发生葡萄糖耐量异常和 IR 机会相当高^[21-22]。多项研究证实,PCOS 青少年的代谢相关合并症患病率较高,如肥胖、高血压、血脂异常、糖代谢受损或肝脂肪变性^[23-26]。本研究证实:体重、BMI、腰围、臀围和腰臀比在 PCOS 组均较高,提示肥胖,尤其是腹型肥胖可能是 PCOS 患者的特征性表现;血糖水平、胰岛素水平、C 肽水平、TG、LDL-C 和 HOMA-IR 在 PCOS 组较高,ISI 在 PCOS 组较低,提示 IR、脂代谢异常可能参与 PCOS 的发生和发展。PCOS-超重组的血糖水平、胰岛素水平、C 肽水平、HOMA-IR、TG 和 LDL-C 高于 PCOS-正常体重组,HOMA- β 和 HDL-C 水平低于 PCOS-正常体重组,提示体重增加可能作为影响因素之一参与 PCOS 患者 IR 和脂代谢紊乱的过程。

最近,S100 蛋白在脂肪组织和肥胖的背景下得到了广泛的审查^[27]。据报道,S100 蛋白是一种低分子量酸性蛋白(相对分子质量为 10~12 k),在许多人类疾病中起着至关重要的作用,它控制细胞凋亡、炎症和细胞运动等多种过程^[28]。目前共鉴定出 25 个钙结合 S100 家族成员,即 S100A1-18、毛透明质酸、角蛋白纤维蛋白、repetin、S100B、S100P、S100Z 和 S100G。S100A4 是由多种炎症细胞和免疫细胞分泌的蛋白质,是白细胞、成纤维细胞和巨噬细胞的主要来源^[29-31]。此外,S100A4 与靶蛋白的结合导致促炎过程,包括趋化性、细胞迁移、ECM 重塑和血管生成改变^[32]。S100A4 可能代表肥胖,IR 和癌症之间的联系。尽管目前尚不清楚循环 S100A4 是肥胖和 IR 的原因还是结果,但这种蛋白质可能会加剧白色脂肪组织的功能障碍,促进炎症环境,其中白细胞,巨噬细胞和其他免疫细胞类型可能被吸引到组织中,引发白色脂肪组织纤维化,从而引发 IR。

为了进一步了解 S100A4 与肥胖之间的关系,近几年的研究证实 S100A4 与皮下白色脂肪组织过多或功能失调的代谢并发症相关^[43]。有研究表明 S100A4 是成人和青少年人群中功能失调的白色脂肪组织(WAT)和 IR 的有希望的循环标志物^[48]。特别是,这些研究表明 S100A4 是一种新型脂肪因子,与皮下 WAT 炎症,肝内脏脂肪过多,肥胖相关 IR

以及 2 型糖尿病患病率较高有关。早期识别 IR 和 2 型糖尿病并发症的高危个体对于降低肥胖相关死亡率尤为重要。最近的一份报告已确定 S100A4 是一种主要由前体和免疫细胞由脂肪组织分泌的细胞因子,在严重肥胖的成年人中成为皮下 WAT 功能障碍和 IR 的潜在标志物^[49]。

随着 PCOS 变得越来越普遍,越来越需要寻找标记物,为筛查看似健康的个体的代谢紊乱提供一种简单,低成本的方法。Malpique 等^[4]假设 S100 钙结合蛋白家族的成员 S100A4 可以反映肝内脂肪的水平。他们基于先前已知的该因子作为皮下 WAT 分泌的脂肪因子的作用,以响应其功能障碍,导致 IR 或炎症增加^[30]。他们发现 PCOS 组中循环 S100A4 的平均浓度高出 71%,并且与肝内脂肪相关。这为建立新的标志物提供了希望,以便更容易地识别疾病,而无需对整个风险组进行复杂的诊断。研究人员对一组患有 PCOS 的非肥胖少女进行了 2 项随机临床试验^[33]。他们比较了口服吡格列酮联合二甲双胍治疗(SPIOMET)组与口服雌激素避孕药(OC)治疗 1 年的疗效,两者都包括治疗后 1 年的随访。他们发现 SPIOMET 导致多余的脂肪从异位重新分配到皮下储存,模仿体重正常化过程中发生的代谢变化,而不影响实际体重。由于这一作用, SPIOMET 导致排卵频率和雄激素水平正常化,胰岛素敏感性和 GDF15 水平增加,器官脂肪变性降低,并调节先前改变的肠道微生物组成^[33-38]。此外,在降低肥胖的同时,观察到血清 S100A4 水平有正常化的趋势^[4],证明其用作过度肝内脂肪的标志物是合理的。因此 S100A4 已被 Pólkošnik 等^[39]提出用于诊断患有 PCOS 的青春期女孩的肝脂肪变性。本研究证实 PCOS 组血清 S100A4 水平显著增加,表明 S100A4 可能参与 PCOS 的病理过程;与 PCOS-正常体重组相比,血清 S100A4 水平在 PCOS-超重组升高,提示 S100A4 可能与 PCOS 患者发生肥胖有关。与 PCOS-正常糖代谢组相比,血清 S100A4 水平在 PCOS-异常糖代谢组升高,且血清 S100A4 水平与 HOMA-β 呈负相关,与 LDL-C 呈正相关,提示 S100A4 可能通过参与 IR 和脂代谢紊乱的过程影响 PCOS 的发生发展。同时,糖脂代谢为慢性代谢性疾病,为明确 S100A4 在 PCOS 中的作用机制,需更多大样本量、长周期、多中心临床研究加以证实。

综上,PCOS 患者血清 S100A4 升高,并与胰岛素抵抗和脂代谢呈正相关,参与 PCOS 的糖脂代谢。

参考文献:

[1] Xu Y, Qiao J. Association of insulin resistance and elevated

androgen levels with polycystic ovarian syndrome (PCOS): A review of literature[J]. J Healthc Eng, 2022; 9240569.

[2] Ruan X, Song J, Gu M, et al. Effect of Diane-35, alone or in combination with orlistat or metformin in Chinese polycystic ovary syndrome patients[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(6):1557-1563.

[3] Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, et al. An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases [J]. Molecules, 2020, 25(21):5218.

[4] Malpique R, Sánchez-Infantes D, Garcia-Beltran C, et al. Towards a circulating marker of hepato-visceral fat excess: S100A4 in adolescent girls with polycystic ovary syndrome-evidence from randomized clinical trials[J]. Pediatr Obes, 2019, 14(5):e12500.

[5] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 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.

[6] Jia G, Tao H, Xue Y, et al. Analysis of secreted peptidome from omental adipose tissue in polycystic ovarian syndrome patients[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(8):5885-5894.

[7] Vidya Bharathi R, Swetha S, Neerajaa J, et al. An epidemiological survey: Effect of predisposing factors for PCOS in Indian urban and rural population[J/OL]. Middle East Fertil Soc J, 2017, 22(4): 313-316.

[8] Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2:16057.

[9] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2018, 33(9): 1602-1618.

[10] Hung JH, Hu LY, Tsai SJ, et al. Risk of psychiatric disorders following polycystic ovary syndrome: A nationwide population-based cohort study[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e97041.

[11] Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, et al. Changes in anti-Müllerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility[J]. Hum Reprod, 2004, 19(9):2036-2042.

[12] Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries[J/OL]. Am J Obstet Gynecol, 1935, 29(2): 181-191.

[13] Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(12):4565-4592.

[14] Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, et al. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome[J]. Endocr Rev, 2015, 36(5):487-525.

[15] Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome[J]. Trends Endocrinol

Metab, 2007, 18(7):266-272.

[16] Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome[J]. BJOG, 2006, 113(10):1148-1159.

[17] Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: Syndrome XX? [J]. Trends Endocrinol Metab, 2003, 14(8):365-370.

[18] Stocco C. Tissue physiology and pathology of aromatase[J]. Steroids, 2012, 77(1-2):27-35.

[19] Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1993, 39(1):1-16.

[20] Torchen LC. Cardiometabolic risk in PCOS: More than a reproductive disorder[J]. Curr Diab Rep, 2017, 17(12):137.

[21] Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome[J]. Endocr Rev, 2012, 33(5):812-841.

[22] Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies[J]. Hum Reprod, 2016, 31(11):2619-2631.

[23] Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, et al. An international consortium update: Pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence[J]. Horm Res Paediatr, 2017, 88(6):371-395.

[24] Rosenfield RL. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents[J/OL]. Pediatrics, 2015, 136(6): 1154-1165.

[25] Al Wattar BH, Fisher M, Bevington L, et al. Clinical practice guidelines on the diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: A systematic review and quality assessment study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(8):2436-2446.

[26] Garoufi A, Pagoni A, Papadaki M, et al. Cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis in greek adolescents with polycystic ovary syndrome: Its relationship with body mass index[J]. Children (Basel), 2021, 9(1):4.

[27] Riuzzi F, Chiappalupi S, Arcuri C, et al. S100 proteins in obesity: Liaisons dangereuses[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(1):129-147.

[28] Saleh A, Kamel L, Ghali A, et al. Serum levels of astroglial S100-beta and neuron-specific enolase in hepatic encephalopathy patients[J]. East Mediterr Health J, 2007, 13(5):1114-1123.

[29] Fei F, Qu J, Li C, et al. Role of metastasis-induced protein S100A4 in human non-tumor pathophysiologies [J]. Cell Biosci, 2017, 7:64.

[30] Arner P, Petrus P, Esteve D, et al. Screening of potential adipokines identifies S100A4 as a marker of pernicious adipose tissue and insulin resistance[J]. Int J Obes (Lond), 2018, 42(12):2047-2056.

[31] Hou S, Jiao Y, Yuan Q, et al. S100A4 protects mice from high-fat diet-induced obesity and inflammation [J]. Lab Invest, 2018, 98(8):1025-1038.

[32] Ambartsumian N, Klingelhöfer J, Grigorian M. The multifaceted S100A4 protein in cancer and inflammation[J]. Methods Mol Biol, 2019, 1929:339-365.

[33] de Zegher F, Díaz M, Villarroja J, et al. The relative deficit of GDF15 in adolescent girls with PCOS can be changed into an abundance that reduces liver fat[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 7018.

[34] Garcia-Beltran C, Malpique R, Carbonetto B, et al. Gut microbiota in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: Effects of randomized treatments[J]. Pediatr Obes, 2021, 16(4):e12734.

[35] Ibáñez L, Del Rio L, Diaz M, et al. Normalizing ovulation rate by preferential reduction of hepato-visceral fat in adolescent girls with polycystic ovary syndrome[J]. J Adolesc Health, 2017, 61(4):446-453.

[36] Ibáñez L, Díaz M, García-Beltrán C, et al. Toward a treatment normalizing ovulation rate in adolescent girls with polycystic ovary syndrome[J]. J Endocr Soc, 2020, 4(5): bvaa032.

[37] de Zegher F, López-Bermejo A, Ibáñez L. Central obesity, faster maturation, and 'PCOS' in girls[J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(12):815-818.

[38] de Zegher F, Ibáñez L. Letter to the editor: Tackling NAFLD in adolescent polycystic ovary syndrome: Reducing liver fat to mimic weight loss[J]. Hepatology, 2021, 73(4):1623-1624.

[39] Pólkošnik K, Lebkowska A, Kowalska I, et al. Unraveling the interplay between nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome in adolescents: Pathogenesis, prevalence, and management strategies[J]. Med Sci Monit, 2023, 29:e940398.

收稿日期:2023-08-25 编辑:张卫国