

Ghrelin 及其基因多态性与肥胖型多囊卵巢综合征的相关性

王晓孟¹ 屈凤祥² 赵敏¹ 王丹¹ 徐琳¹

(青岛大学附属医院, 山东 青岛 266003 1 产科; 2 儿科)

[摘要] 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种病因未明的异质性疾病,在中国的发病率为 5%~6%,且约 50%的 PCOS 患者超重或肥胖,多为中心性肥胖,严重影响 PCOS 患者的生殖能力。Ghrelin 由 28 个氨基酸组成,是从胃组织中分离出的一种生长素释放肽,在十二指肠、空肠、直肠和结肠中也有发现,作为生长激素促分泌剂受体(GH-SR)的内源性配体,Ghrelin 在体内分泌广泛,是具有广泛调节功能的蛋白。同时 *Ghrelin* 基因是单独一个突变位点还是与其他突变位点连锁影响 PCOS 肥胖的发生,以及其影响的分子机制还都有待研究证实。本文就近年来 Ghrelin 及其基因多态性与 PCOS 肥胖、胰岛素抵抗以及内分泌紊乱的相关性研究进行综述。

[关键词] 多囊卵巢综合征;胃促生长素;肥胖症;多态现象;遗传;基因;综述

[中图分类号] R711.75;R392.2

[文献标志码] A

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种复杂的内分泌及代谢异常性的疾病,主要的诊断标准为:①稀发排卵或无排卵;②高雄激素的临床表现和(或)高雄激素血症;③超声提示卵巢多囊样改变。以上 3 项中符合 2 项并排除其他高雄激素病因即可确诊^[1]。在 PCOS 患者中约有 50% 患者超重或者肥胖,肥胖型 PCOS 会严重影响育龄期女性的生殖能力,但影响机制目前尚不明确。近年研究发现,Ghrelin 除了具有促进生长激素释放这一主要作用外,同时在能量代谢、胰腺的内分泌功能和葡萄糖代谢方面也具有重要的调节作用^[2]。肥胖型 PCOS 患者普遍存在月经功能障碍、雄激素分泌过多和无排卵现象,并伴有前窦卵泡数量增加和卵泡发育不成熟,上述症状与肥胖和内分泌代谢异常有直接的关系,包括胰岛素抵抗(IR)和胰岛 β 细胞功能障碍等^[3-4]。相关的研究发现 *Ghrelin* 基因的多态性可能是某些个体肥胖、IR 和低 Ghrelin 水平的原因,并且 PCOS 患者血浆 Ghrelin 水平较低^[5]。因此,Ghrelin 及其基因多态性与肥胖型 PCOS 的发病有关。

1 肥胖型 PCOS 的临床表现

1.1 下丘脑-垂体轴激素分泌异常

与非肥胖型 PCOS 患者相比,约有 84.8% 肥胖型 PCOS 患者合并高雄激素血症^[6]。研究发现肥胖型 PCOS 患者体内促黄体生成素(LH)、LH/卵泡刺激素(FSH)比值、孕酮(P)和性激素结合球蛋

白(SHBG)值偏低^[7],同时发现即使当体质量正常的 PCOS 患者在内脏脂肪增多时,也会导致体内雄激素水平的升高。研究显示肥胖型 PCOS 患者体内脱氢表雄酮(DHEA)和硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)的水平显著降低^[8-10]。也有研究发现 PCOS 患者腰臀比(WHR)和内脏脂肪指数(VAI)的增高与泌乳素水平降低具有相关性^[11-12]。此外,PCOS 患者伴甲状腺功能减退症状较为常见,其中亚临床甲状腺功能减退所占比例较高,多表现为 FT3 和 FT4 水平正常,而 TSH 水平升高,并且肥胖型 PCOS 患者亚临床甲状腺功能减退比例高于非肥胖型^[13],同时也有研究表明 PCOS 患者的体质量指数(BMI)与 TSH 水平呈显著正相关^[14]。以上研究均提示 PCOS 合并肥胖会显著影响下丘脑-垂体轴激素的异常分泌。

1.2 代谢紊乱

1.2.1 代谢综合征 代谢综合征是一组复杂的代谢紊乱征候群,其主要特点是集多种代谢性疾病于一身,包括高糖血症、IR、中心性肥胖、血脂异常和高血压等。代谢综合征是 PCOS 患者常见的临床表现。研究显示,在排除年龄组和不同混杂因素的情况下,PCOS 组患者代谢综合征的发病率是健康对照组人群的 2.5 倍^[15]。同时也有研究显示,肥胖型 PCOS 患者代谢综合征的发病率高达 47.9%,显著高于非肥胖型 PCOS 患者的 15.9%^[6]。据石玉华等^[16]的研究报道,我国肥胖型 PCOS 患者伴有 IR 比例为 27.8%,高血压比例为 29.9%,脂代谢紊乱比例为 73.2%,分别显著高于非肥胖型 PCOS 患者的 7.1%、7.7% 和 47.7%;同时该研究中口服糖耐

量试验结果显示,空腹及服糖后肥胖型 PCOS 患者各时间点血糖水平明显高于非肥胖型 PCOS 女性,肥胖型 PCOS 女性患有糖耐量异常和 2 型糖尿病的比例分别为 24.2% 和 7.44%,均显著高于非肥胖型 PCOS 患者的 13.05% 和 2.53%。可见,PCOS 合并肥胖会加重和加速其代谢综合征的发生与发展。

1.2.2 IR IR 是 PCOS 重要的代谢紊乱表现之一,肥胖型 PCOS 患者中 IR 发生率较高,中国肥胖型 PCOS 患者发生 IR 的比例是 27.8%,显著高于非肥胖型 PCOS 患者^[6]。与雄激素水平正常或具有正常月经周期的 PCOS 患者相比,IR 在无排卵或伴有雄激素分泌过多的 PCOS 患者中可能会更加明显。一项 Meta 分析显示,根据 IR 指数(HOMA-IR)分析,肥胖型 PCOS 患者 IR 患病率为 4.38%,高于非肥胖型 PCOS 患者的 2.68%^[17]。另外一项观察性研究表明,与过量雄激素对肥胖型 PCOS 患者排卵功能的影响相比,IR 及肥胖相关的代谢异常的影响更大^[18],然而需要指出的是肥胖型 PCOS 患者的 IR 程度与肥胖程度无明显相关性。因此对肥胖型 PCOS 患者常规进行糖耐量及胰岛素释放试验检查是必要的。

1.2.3 慢性炎症反应 目前慢性炎症反应被认为是 PCOS 的发病机制之一,并与代谢紊乱和无排卵现象密切相关。一项 Meta 分析显示,在排除肥胖因素干扰的情况下,PCOS 患者 C 反应蛋白(CRP)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素 6(IL-6)水平显著高于非 PCOS 女性^[19],但是随着 BMI 的增大,CRP、TNF- α 和 IL-6 水平也显著升高^[20],进一步表明了肥胖型 PCOS 疾病状态与机体慢性炎症反应状态相关。LINDAHOLM 等^[21]研究发现在局部炎症中,肥胖型 PCOS 女性皮下脂肪中炎症反应因子如 TNF- α 、IL-10、IL-18 以及单核巨噬细胞标志物 CD14 和 CD163 表达均显著高于 BMI 正常的 PCOS 女性。此外,有报道称氧化应激反应也与 PCOS 疾病状态及其代谢并发症密切相关^[22]。

2 Ghrelin 及其基因多态性与肥胖型 PCOS 相关性

2.1 与 PCOS 肥胖的相关性

Ghrelin 主要由胃 X/A 样细胞生成,也可由脂肪细胞分泌^[23],因此也是一种脂肪细胞因子。之前的研究表明,Ghrelin 与 PCOS 患者的代谢密切相关,其遗传变异也可能与 PCOS 的发病有关。肥胖在 PCOS 的发生和发展中起关键作用^[24]。报道显示 *Ghrelin Leu72Met* 等位基因对脂肪蓄积和相关

的代谢征候群具有保护作用^[5]。另外一项研究结果显示,PCOS 患者血清 Ghrelin 水平显著低于正常人群对照组,且 PCOS 组非肥胖患者的血清 Ghrelin 水平显著低于对照组的非肥胖人群^[25],提示 PCOS 患者存在血清低 Ghrelin 水平。同时该研究还发现,PCOS 组肥胖患者血清中 Ghrelin 水平略低于对照组肥胖人群,但两者相比差异无统计学意义,需扩大样本量进一步深入研究^[25]。据报道,PCOS 组肥胖患者血清中 Ghrelin 水平显著低于 PCOS 组的非肥胖患者,相关分析提示血清中 Ghrelin 水平与 BMI、WHR 呈负相关,结果有显著统计学意义^[26]。另外,还有研究表明,*Ghrelin*-501 A/C 与 PCOS 女性的某些代谢变异有关,在-501A/C 基因型中,当 AA 和 AC 携带者与 CC 突变体纯合子进行比较时,发现 BMI 和 WHR 的有显著统计学差异^[27],显示出 BMI 和 WHR 与 HOMA-IR 呈正相关。因此,虽然常见的-501A>C 多态性不影响卵巢和肾上腺雄激素水平或 HOMA-IR,但有可能其是通过控制 BMI 和 WHR 等代谢表型来间接影响 PCOS 的发病。因此,还需要进一步研究验证并分析-501A>C 多态性对 PCOS 发病的影响。

2.2 与 PCOS IR 的相关性

已知血清 Ghrelin 对糖代谢和脂代谢以及能量自稳态有重要的调节作用^[28]。同时另有研究表明,Ghrelin 可以与瘦素和抵抗素等脂肪因子相互作用来调节细胞的胰岛素敏感性^[29],也进一步说明 Ghrelin 会影响 IR 的发生和发展。一项以钳夹试验评估 PCOS 患者 IR 的 Meta 分析显示,BMI 增高直接加重 PCOS 患者的 IR 程度,相较于正常女性,此种效应对于 PCOS 女性更为显著^[30]。多项研究评估了 *Ghrelin Leu72Met* 多态性与血浆脂质、葡萄糖和胰岛素水平之间的关联性,但结果并不一致。据报道,携带 *Leu72Met* 等位基因的高肥胖儿童 OGTT 中的第一阶段胰岛素分泌减少^[31],这表明肥胖儿童可能存在胰岛素分泌缺陷。另外有研究表明,在正常人群中 *Leu72Met* 基因型携带者与非携带者相比,空腹胰岛素和 HOMA-IR 水平显著增高^[32],同时在 2 型糖尿病(T2DM)组,携带 *Leu72Leu* 基因型的患者与无 *Leu72Met* 的患者相比,空腹血糖和血清肌酐水平显著升高。但据韩国一项研究报道,206 例 T2DM 患者 *Leu72Met* 多态性与 T2DM 之间无相关性,并指出 *Leu72Met* 等位基因 CC、CA 和 AA 三组基因型在空腹血脂、血糖和血清胰岛素方面没有显著差异^[33]。有实验发现血清 Ghrelin 水平增加

了 T2DM 组的葡萄糖水平而不降低胰岛素水平,这可能受 T2DM 导致的患者体内内环境变化、胰岛素敏感性等因素的影响^[34]。

2.3 与性激素的相关性

Ghrelin 及其受体存在于卵巢组织中,主要表达于黄体细胞和间质细胞中^[35]。PCOS 患者卵巢组织中 Ghrelin 的水平明显低于正常对照组,其变化与 PCOS 患者血浆水平的变化相一致^[36]。研究证明 Ghrelin 在体外可抑制 LH 分泌^[37],并降低 LH 对促性腺激素释放激素(GnRH)的反应性,但 FSH 的分泌不受其影响^[38]。此外,报道显示 Ghrelin 能够抑制睾酮分泌^[37],而雄激素已被证明是 Ghrelin 水平的独立调节剂^[39],PCOS 患者给予抗雄激素药物治疗后,雄激素水平下降,Ghrelin 水平则升高。由此可见 Ghrelin 与 PCOS 女性激素水平密切相关。研究表明,PCOS 患者的 LH 和雄激素水平显著高于正常女性,同时其空腹胰岛素水平、胰岛 β 细胞对葡萄糖的反应性和总腹部脂肪量均较高,但其影响机制尚需进一步研究探讨。

3 总结

综上所述,Ghrelin 及其基因多态性与肥胖型 PCOS 患者内分泌代谢密切相关,同时证明 Ghrelin 可能参与了 PCOS 患者肥胖、IR 的发生和性激素异常分泌。在基因多态性研究中,遗传背景的差异导致基因不同的基因型分布,因此基因变异可能与不同群体中的基因型表达相关。虽然 *Ghrelin* 基因多态性之间可能存在不同程度的连锁不平衡,也需在不同群体中验证该基因多态性与 PCOS 及肥胖型 PCOS 的相关性。研究发现,*Ghrelin Leu72Met* 多态性与某些群体中的几种变体处于连锁不平衡状态,如 604C/T(rs27647)、265A/T(rs4684677)以及 3056T/C(rs2075356)^[40],生物学效应也都是未知的,更详细的表型及变体的功能研究对于进一步确定 Ghrelin 生长素释放肽多态性的作用以及探讨其作用的分子和生理机制是必要的^[41]。Ghrelin 还可通过刺激脂肪生成和抑制脂肪分解^[40],促进内脏脂肪组织中血浆非酯化脂肪酸的储存,因此血清 Ghrelin 水平检测对 PCOS 患者防治肥胖具有重要指导作用。因肥胖与 PCOS 均有极大异质性,临床防治时应注意这一点,坚持个体化的治疗原则。此外,肥胖型 PCOS 患者血脂以及内分泌激素紊乱程度更为显著,需及时控制患者的体质量,降低并发症发生率。对于 PCOS 患者而言,应将饮食控制、运动

和行为干预与药物治疗相结合。对合并超重或肥胖的 PCOS 患者将生活方式干预作为首选的基础治疗尤为重要。

[参考文献]

- [1] ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2004,81(1):19-25.
- [2] BARAZZONI R, BOSUTTI A, STEBEL M, et al. Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution in liver and skeletal muscle[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005,288(1):E228-E235.
- [3] DUNAIF A, FINEGOOD D T. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996,81(3):942-947.
- [4] EROL O, ÖZEL M K, ELLIDAĞ H Y, et al. Assessment of circulating betatrophin concentrations in lean glucose-tolerant women with polycystic ovary syndrome[J]. J Obstet Gynaecol, 2017,37(5):633-638.
- [5] UKKOLA O, RAVUSSIN E, JACOBSON P, et al. Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies[J]. Obes Res, 2002,10(8):782-791.
- [6] LI R, ZHANG Q F, YANG D Z, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: A large community-based study[J]. Hum Reprod, 2013,28(9):2562-2569.
- [7] 李昕,林金芳. 肥胖型多囊卵巢综合征患者临床及内分泌代谢特征的研究[J]. 中华医学杂志, 2005,85(46):3266-3271.
- [8] LAYEGH P, MOUSAVI Z, FARROKH TEHRANI D, et al. Insulin resistance and endocrine-metabolic abnormalities in polycystic ovarian syndrome: Comparison between obese and non-obese PCOS patients[J]. Int J Reprod Biomed (Yazd), 2016,14(4):263-270.
- [9] PATLOLLA S, VAIKKAKARA S, SACHAN A, et al. Heterogenous origin of hyperandrogenism in the polycystic ovary syndrome in relation to body mass index and insulin resistance [J]. Gynecol Endocrinol, 2018,34(3):238-242.
- [10] XU X H, SHI Y H, CUI Y Q, et al. Endocrine and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome in Chinese women with different phenotypes[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012,76(3):425-430.
- [11] GLINTBORG D, ALTINOK M, MUMM H, et al. Prolactin is associated with metabolic risk and cortisol in 1007 women with polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2014,29(8):1773-1779.
- [12] ALBU A, FLOREA S, FICA S. Is prolactin the missing link in adipose tissue dysfunction of polycystic ovary syndrome patients? [J]. Endocrine, 2016,51(1):163-173.
- [13] MORGANTE G, MUSACCHIO M C, ORVIETO R, et al. Alterations in thyroid function among the different polycystic

- ovary syndrome phenotypes[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013,29(11):967-969.
- [14] YIN D M, RUAN X Y, TIAN X X, et al. The relationship between thyroid function and metabolic changes in Chinese women with polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017,33(4):332-335.
- [15] BEHBOUDI-GANDEVANI S, AMIRI M, BIDHENDI YARANDI R, et al. The risk of metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018,88(2):169-184.
- [16] 石玉华,赵冬妮,赵君利,等. 肥胖与非肥胖型多囊卵巢综合征患者糖代谢特征[J]. *中华妇产科杂志*, 2010,45(8):575-577.
- [17] BEHBOUDI-GANDEVANI S, RAMEZANI TEHRANI F, ROSTAMI DOVOM M, et al. Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016,32(5):343-353.
- [18] KYRKOOU G, TRAKAKIS E, ATILAKOS A, et al. Metabolic syndrome in Greek women with polycystic ovary syndrome: Prevalence, characteristics and associations with body mass index. A prospective controlled study[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016,293(4):915-923.
- [19] ESCOBAR-MORREALE H F, LUQUE-RAMÍREZ M, GONZÁLEZ F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: A systematic review and metaanalysis[J]. *Fertil Steril*, 2011,95(3):1048-1058.
- [20] SOUZA DOS SANTOS A C, SOARES N P, COSTA E C, et al. The impact of body mass on inflammatory markers and insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015,31(3):225-228.
- [21] MURRI M, LUQUE-RAMÍREZ M, INSENSER M, et al. Circulating marker of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): A systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2013,19(3):268-288.
- [22] GARCIA E A, KING P, SIDHU K, et al. The role of ghrelin and ghrelin-receptor gene variants and promoter activity in type 2 diabetes[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009,161(2):307-315.
- [23] 魏晓,李志勇. Ghrelin 与胰岛素抵抗的研究进展[J]. *重庆医学*, 2017,46(30):4300-4302.
- [24] KOJIMA M, KANGAWA K. Ghrelin: Structure and function[J]. *Physiol Rev*, 2005,85(2):495-522.
- [25] 徐琳,陈子江,游力,等. 血清促生长激素释放激素受体配体与多囊卵巢综合征的相关性分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2010,26(8):584-587.
- [26] XU L, SHI Y, GU J, et al. Association between ghrelin gene variations, body mass index, and waist-to-hip ratio in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014,122(3):144-148.
- [27] MORA M, ADAM V, PALOMERA E, et al. Ghrelin gene variants influence on metabolic syndrome components in aged Spanish population[J]. *PLoS One*, 2015,10(9):e0136931.
- [28] 刘石平,刘洋,贺利宁,等. 酰基化 Ghrelin 在体外拮抗巨噬细胞介导的炎症反应对胰岛 β 细胞功能影响的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2015,23(1):70-74.
- [29] SCHUTTE A E, HUISMAN H W, SCHUTTE R, et al. Adipokines and cardiometabolic function: How are they interlinked? [J]. *Regul Pept*, 2010,164(2-3):133-138.
- [30] CASSAR S, MISSO M L, HOPKINS W G, 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.
- [31] KORBONITS M, GUEORGUIEV M, OGRADY E, et al. A variation in the ghrelin gene increases weight and decreases insulin secretion in tall, obese children[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002,87(8):4005-4008.
- [32] LIU J, LIU J, TIAN L M, et al. Association of ghrelin-Leu72Met polymorphism with type 2 diabetes mellitus in Chinese population[J]. *Gene*, 2012,504(2):309-312.
- [33] KIM S Y, JO D S, HWANG P H, et al. Preproghrelin Leu72Met polymorphism is not associated with type 2 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2006,55(3):366-370.
- [34] PANIDIS D, FARMAKIOTIS D, KOLIAKOS G, et al. Comparative study of plasma ghrelin levels in women with polycystic ovary syndrome, in hyperandrogenic women and in normal controls[J]. *Hum Reprod*, 2005,20(8):2127-2132.
- [35] FURUTA M, FUNABASHI T, KIMURA F. Intracerebroventricular administration of ghrelin rapidly suppresses pulsatile luteinizing hormone secretion in ovariectomized rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001,288(4):780-785.
- [36] FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ R, TENA-SEMPERE M, AGUILAR E, et al. Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats[J]. *Neurosci Lett*, 2004,362(2):103-107.
- [37] TENA-SEMPERE M, BARREIRO M L, GONZÁLEZ L C, et al. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis[J]. *Endocrinology*, 2002,143(2):717-725.
- [38] PAGOTTO U, GAMBINERI A, PELUSI C, et al. Testosterone replacement therapy restores normal ghrelin in hypogonadal men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003,88(9):4139-4143.
- [39] DUMESIC D A, AKOPIANS A L, MADRIGAL V K, et al. Hyperandrogenism accompanies increased intra-abdominal fat storage in normal weight polycystic ovary syndrome women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016,101(11):4178-4188.
- [40] EZQUERRO S, MOCHA F, FRÜHBECK G, et al. Ghrelin reduces TNF- α -induced human hepatocyte apoptosis, autophagy, and pyroptosis: Role in obesity-associated NAFLD[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019,104(1):21-37.
- [41] BARAGLI A, GHÈ C, ARNOLETTI E, et al. Acylated and unacylated ghrelin attenuate isoproterenol-induced lipolysis in isolated rat visceral adipocytes through activation of phosphoinositide 3-kinase γ and phosphodiesterase 3B[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011,1811(6):386-396.