

女性神经性厌食症患者的瘦素水平及其在生殖功能调节中的作用

赵咏桔 陆洁莉 唐金凤 刘建民 孙首悦 洪洁 王曙 宁光

【摘要】 目的 研究青年女性神经性厌食症(AN)患者血清瘦素水平与下丘脑-垂体-性腺(HPG)轴功能改变的相互关系。方法 测定 16 例新诊断的女性神经性厌食症患者的身体组成成分、性激素、瘦素等水平,分析其与生殖功能间的相关性。其中 4 例患者接受了 24 h 血清瘦素节律的研究。经 18 周综合治疗后,再次评价 AN 患者身体组成成分、血清瘦素、性激素水平,并分析其与月经周期恢复的相互关系。另设 26 例年龄匹配的健康女性为正常对照。结果 (1) 16 例 AN 患者均发生闭经,13 例为继发性闭经,3 例为原发性闭经,14 例患者 LH 低于正常参考范围的下限(1.5 U/L),12 例患者 FSH 低于正常参考范围的下限(4.6 U/L),其中 5 例患者 FSH 和 LH 低于 0.01 U/L。(2) 治疗前 16 例 AN 患者体重指数(BMI)、体脂、血清瘦素水平较正常对照组显著降低[分别为(13.6±3.5)kg/m² vs (20.2±2.2)kg/m²; (16.14±1.99)% vs (23.20±2.64)%; (1.21±0.36)μg/L vs (7.70±4.15)μg/L,均 P<0.01]; AN 组瘦素水平与 BMI、体脂含量呈正相关(分别为 r=0.526, P=0.015; r=0.628, P=0.003),调整 BMI 和体脂的影响后,AN 组的血清瘦素水平仍显著低于正常对照组(P<0.01)。血清瘦素水平与年龄、体重、FSH、LH 未见相关性。(3) 24 h 血清瘦素节律提示 AN 患者瘦素分泌曲线较正常人低平。(4) 经 18 周治疗,11 例患者体重上升>15%,瘦素水平较未治疗时显著上升(P<0.01),16 例患者月经周期均未恢复。结论 女性 AN 患者血瘦素水平较正常人群显著降低,并保持与 BMI、体脂含量的相关性,经治疗后瘦素水平上升,但月经周期迟迟不能恢复。AN 人群性腺功能低下可能与血瘦素水平的降低存在一定关系。

【关键词】 神经性厌食; 瘦素; 生殖功能; 女性; 闭经

Leptin level and its role in the regulation of reproductive function in females with anorexia nervosa

ZHAO Yong-ju, LU Jie-li, TANG Jin-feng, LIU Jian-ming, SUN Shou-yue, HONG Jie, WANG Shu, NING Guang.
Department of Endocrinology, Shanghai Clinical Center for Endocrine and Metabolic Diseases, Shanghai Institute of Endocrine and Metabolic Diseases, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025

【Abstract】 **Objective** To explore the relationship between serum leptin level and the hypothalamus-pituitary-gonad (HPG) axis in female adolescents with anorexia nervosa (AN). **Methods** Sixteen newly diagnosed female adolescents with AN in Shanghai and Zhejiang province were investigated, and their serum leptin, FSH, LH and body composition were measured before and after 18 weeks treatment, and their menorrhoea cycles were observed. The rhythm of 24 h serum leptin secretion was studied in 4 patients with AN. Twenty-six, healthy females with normal weight and without contraceptive medication were studied as controls. **Results** (1) All of 16 patients had amenorrhoea, 3 primary amenorrhoea and 13 secondary amenorrhoea. At admission LH in 14 patients and FSH in 12 patients were below the low limit of the normal reference range (1.5 U/L and 4.6 U/L respectively), and among them 5 patients had both <0.01 U/L of FSH and LH. (2) At admission body mass index (BMI), body fat and serum leptin level were significantly lower in patients with AN as compared with those in normal controls [(13.6±3.5)kg/m² vs (20.2±2.2)kg/m², P<0.01; (16.14±1.99)% vs (23.20±2.64)%; (1.21±0.36)μg/L vs (7.70±4.15)μg/L, all P<0.01]. The leptin levels were positively correlated with the BMI and body fat (r=0.526, P=0.015; r=0.628, P=0.003). After adjustment for BMI and body fat, the patients with AN still showed lower level of leptin than the normal controls (P<0.01). No relationship between age, weight, FSH, LH and leptin levels was found. (3) The rhythm of 24 h serum leptin secretion indicated a relatively flat curve in patients with AN. (4) After 18 weeks treatment, 11 patients showed >15% weight gain and significantly increased serum leptin level (P<0.01). None of the individuals with AN had resumption of menses. **Conclusion** In AN population, the leptin level, which is significantly lower as compared with the normal

基金项目:上海市教委重点学科建设经费资助(2003 年)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科,上海市内分泌代谢病临床医学中心,上海市内分泌代谢病研究所

controls, correlates with BMI and body fat. The increase in leptin after weight gain occurs prior to resumption of menses. Leptin plays an important role in HPG axis activation in the resumption of reproductive function. Leptin alone is not sufficient in inducing gonadotropin secretion, but may provide a permissive signal for HPG axis activation.

【Key words】 Anorexia nervosa; Leptin; Reproductive function; Female; Amenorrhea

(Chin J Endocrinol Metab, 2006, 22: 329-332)

1994 年 Zhang 等^[1]发现肥胖基因(ob)编码的蛋白产物瘦素,证实瘦素能够通过调节食欲和(或)能量消耗而控制体重,并受到了前所未有的广泛关注。经过多年的研究,瘦素作用于下丘脑水平的食欲调节通路已基本阐明^[2]。一方面瘦素作用于瘦素受体,对代谢起调节作用;另一方面,瘦素受体分布广泛,提示瘦素是一种多靶器官、多功能的激素,可调节糖、脂代谢,抑制胰岛素的分泌,对生殖功能有促进作用^[3]。大量动物试验表明,瘦素可能在营养状态和生殖功能的紧密联系中起重要作用。瘦素参与 GnRH 的调节,对人类性腺功能的启动和维持十分重要^[4]。然而在严重营养不良的状态下,有关瘦素分泌及其与下丘脑-垂体-性腺(HPG)轴的相关研究不多;在低体重人群体重恢复过程中,有关瘦素在重建生殖功能中的作用研究较少。

神经性厌食(AN)是一种主要影响青年女性的精神内分泌疾病,以长期原因不明的厌食、显著的体重减轻和闭经为其特征,并且伴随一系列内分泌功能紊乱^[5]。女性 AN 患者促性腺激素以及性激素水平往往显著降低,表明其 HPG 轴功能异常。本研究旨在探讨国人 AN 状态下瘦素分泌的改变,及其在生殖功能调节中的作用。

对象和方法

一、研究对象

女性 AN 患者 16 例,均为我院内分泌科的住院患者,来自上海和浙江地区,经详细病史询问及全面的体格检查,符合 DSM-IV^[6]以及史铁蒙等^[7]提出的 AN 诊断标准。年龄(19.2±3.4)岁,病程(9.3±6.1)个月,所有患者均闭经,近 6 个月内未接受过雌激素治疗。正常对照组 26 例,均为女性,年龄(19.1±1.4)岁,为我院体检人群,排除急慢性内外科疾患。

二、方法

1. 激素测定:所有受试者于基线及治疗 18 周后,过夜禁食于晨 7:00~8:00 抽取空腹静脉血 3 ml,分离血清,-20℃冷藏待测瘦素、胰岛素、性激素。血清瘦素测定采用放射免疫(RIA)试剂盒(Linco, USA),批内和批间 CV 分别为 4% 和 8%。血清胰岛素测定采用 RIA 方法,试剂盒购自美国 Linco 公司,批内和批间 CV

分别为 4% 和 8%。检测仪器为 CANBERRA 公司生产的 Cobra 自动 γ 计数仪。

2. 瘦素节律研究:4 例 AN 患者与 5 例正常对照者在 1d 内定时抽取肘正中静脉血 5 ml(8:00、12:00、16:00、20:00、24:00、4:00),分离血清,-20℃冻存待测瘦素。

3. 其它测定:(1)受试者脱鞋,免冠,仅穿内衣测量体重、身高。(2)体重指数(BMI)、脂肪百分比(% Fat)用于评估人体脂肪含量。BMI = 体重(kg)/身高²(m²);女性 % Fat = 1.2 × BMI + 0.23 × 年龄 - 5.4^[8,9]。(3)瘦素昼夜变化幅度 = (瘦素波峰 - 瘦素波谷)/24 h 平均瘦素水平。

4. 经 18 周综合治疗后,再次评价 AN 患者身体组成成分、血清瘦素、性激素水平,并分析其与月经周期恢复的相互关系。

三、统计学处理

使用 SPSS10.0 统计软件包,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。各组参数间进行直线相关分析。方差不齐性的指标在对数转换后进行协方差分析。

结 果

一、AN 患者及正常对照组一般情况的比较(表 1)

AN 患者 BMI、体脂含量较正常对照组显著降低[分别为(13.6±3.5)kg/m² vs (20.2±2.2)kg/m²; (16.14±1.99)% vs (23.20±2.64)%,均 *P*<0.01]; 2 组间年龄差异无统计学意义。

表 1 AN 组和正常对照组临床特征比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Clinical characteristics of AN group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	例数 n	年龄 (岁) Age (year)	体重 Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	体脂含量 Fat (%)
NC	26	19.1±1.4	53.8±6.5	20.2±2.2	23.20±2.64
AN	16	19.2±3.4	36.6±5.7*	13.6±3.5*	16.14±1.99*

注:AN:神经性厌食 Anorexia nervosa; NC:正常对照 Normal control; BMI:体重指数 Body mass index; 与 NC 组比较 vs NC group, **P*<0.01

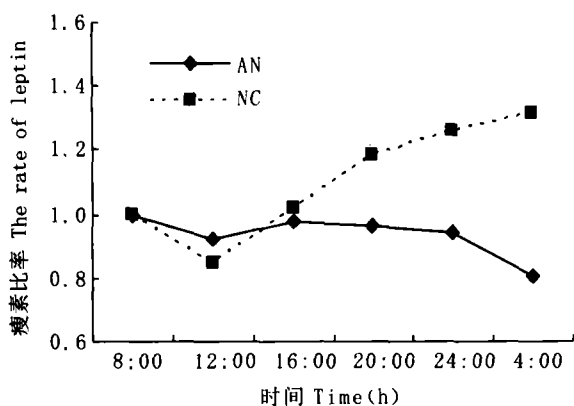
二、空腹瘦素水平及其影响因素

AN 患者血清瘦素、胰岛素水平均明显低于正常对照组[(1.39±0.42)μg/L vs (7.44±3.22)μg/L;

(3.65 ± 2.34) mU/L vs (11.59 ± 6.51) mU/L, 均 $P < 0.01$]; 通过瘦素与年龄、BMI、体脂含量、胰岛素等因素间的相关性分析, 本研究发现 AN 组瘦素水平与 BMI、体脂含量呈正相关(分别为 $r=0.526, P=0.015$; $r=0.628, P=0.003$), 与年龄、体重、血清胰岛素之间未见相关性。此外, 在扣除 BMI 和体脂的影响以后, AN 组的血清瘦素水平仍显著低于正常对照组($P < 0.01$)。

三、24 h 血清瘦素昼夜节律研究

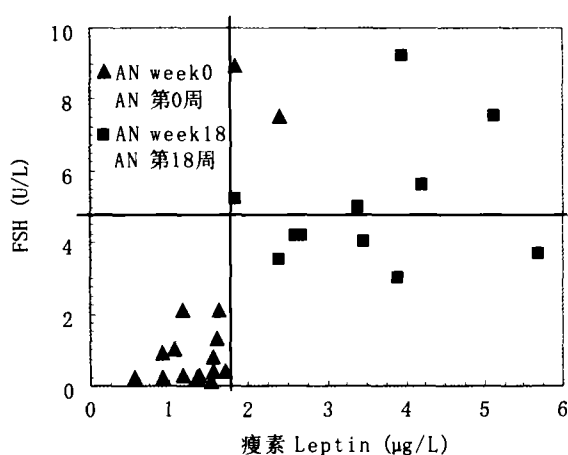
AN 患者瘦素昼夜节律的低谷出现在 4:00 [$(1.41 \pm 0.34) \mu\text{g/L}$], 高峰在 8:00 [$(1.79 \pm 0.51) \mu\text{g/L}$], 24 h 变化幅度为 18%, 夜/昼比为 1.06。正常人瘦素的昼夜节律低谷出现在 12:00, 高峰出现在 4:00, 24 h 变化幅度为 44%, 夜/昼比为 0.94。AN 患者瘦素昼夜节律曲线较正常人低平(图 1)。



注:略语同表 1 The abbreviations are the same as Tab 1

图 1 AN 患者与正常人的瘦素昼夜节律(纵坐标为 8:00 与各时间点的瘦素比值)

Fig 1 The rhythm variety of leptin in AN group and control group (The vertical coordinate shows the ratio of leptin at 8:00/each time point)



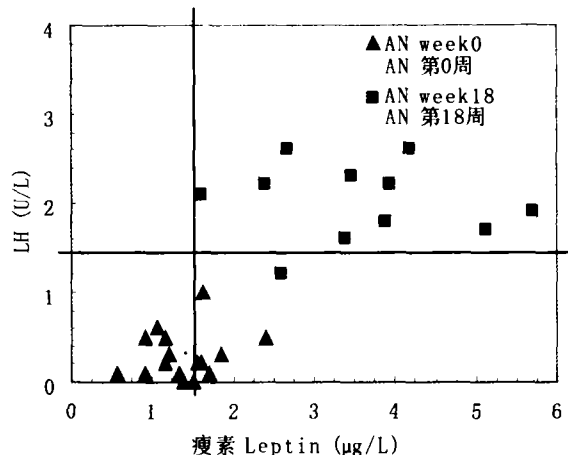
四、瘦素与促性腺激素水平的相关研究

16 例 AN 患者均发生闭经, 13 例为继发性闭经, 3 例为原发性闭经。治疗前 16 例患者 LH 低于正常参考范围的下限(1.5 U/L), 14 例患者 FSH 低于正常参考范围的下限(4.6 U/L), 其中 5 例患者 FSH 和 LH 低于 0.01 U/L。经 18 周治疗以后, 12 例患者体重上升大于 15% [BMI (17.2 ± 2.3) kg/m² vs (13.6 ± 3.5) kg/m², $P < 0.01$], 瘦素、FSH、LH 水平较前显著上升 [(6.77 ± 3.24) μg/L vs (1.21 ± 0.43) μg/L, $P < 0.01$; (4.98 ± 1.78) U/L vs (2.40 ± 3.57) U/L, $P < 0.05$; (2.28 ± 0.98) U/L vs (0.29 ± 0.26) U/L, $P < 0.01$], 但 16 例患者月经周期均未恢复。

当瘦素水平低于 1.6 μg/L, 无 1 例患者的 LH 水平高于正常参考范围的低值(1.5 U/L), 当瘦素水平低于 1.8 μg/L, 所有患者的 FSH 水平均低于正常参考范围的低值(4.6 U/L)。图 2 清楚表明了瘦素阈值与相应 FSH 和 LH 之间的关系。除瘦素阈值外, 在瘦素与促性腺激素水平间未见其它的相关性。

讨 论

本研究表明 AN 患者在饥饿、营养状况极度低下的状态下, 血清瘦素水平显著下降, 并保持与 BMI、体脂含量的相关性, 提示脂肪细胞的瘦素调节仍然存在, 与 Grinspoon 等^[9]报道的结果一致。饥饿与消瘦引起瘦素减少的反应通路对人类生存相当重要, 机体处于饥饿或消瘦状态时, 瘦素分泌减少, 作用于下丘脑, 使神经肽 Y (NPY) 分泌增加, 通过 Y5 受体, 引起摄食增加, 副交感功能增强, 耗能减少, 体温下降, 生殖活动暂停, 有利于脂肪容量的恢复。但 Elke 等^[10]报道 AN 患者血清瘦素与 BMI 之间未显示相关性, 可能由于不同



注:略语同表 1 The abbreviations are the same as Tab 1

图 2 LH, FSH 增加的瘦素阈值

Fig 2 The threshold of leptin for LH and FSH increasing

研究观察人群的 BMI 间存在差异所致。本研究中仅 1 例患者 BMI 低于 12 kg/m^2 , 而 Elke 等的研究中有 3 例患者 BMI 小于 12 kg/m^2 , 且仍保持一定的瘦素水平, 推测在 AN 人群中可能存在一瘦素阈值, 低于此阈值, 瘦素水平不再下降。此外, 本研究数据显示 AN 人群瘦素与 BMI 的比值低于正常人群, 与 Elke 等的发现一致, 表明 AN 患者血清瘦素水平显著降低, 且降低幅度比 BMI 下降更甚, 此现象在患者机体耗竭中的意义尚待研究。

本研究表明 AN 患者瘦素分泌曲线低平, 分泌脉冲消失, 24 h 变化幅度以及夜/昼比显著低于正常人群, 再次证实存在于正常人群和肥胖人群的瘦素节律^[11]在 AN 人群完全消失。瘦素节律的消失还见于限制热量及脂肪摄入、而能量支出显著增加的芭蕾舞演员和女运动员^[12]。与他们类似, AN 患者为了保存一定的代谢能量, 对长期饥饿产生适应性应答, 如以牺牲生殖功能为代价。食物剥夺后的小鼠在给予瘦素后可激发大部分的神经内分泌应答, 被抑制的发情周期出现显著逆转, HPG 轴被激活, 受损的甲状腺功能得以恢复^[13]。这些观察表明瘦素对营养状况是非常敏感的, 而低瘦素水平又会抑制促性腺激素的释放从而导致排卵和月经周期的紊乱。

低体重人群体重恢复过程中, 瘦素在重建生殖功能中的作用尚不明确^[14]。本研究显示, AN 患者存在 FSH 和 LH 上升的瘦素阈值, 本组患者 LH 浓度超过正常低限的最低瘦素浓度为 $1.8 \mu\text{g/L}$, 而 FSH 浓度超过正常低限的最低瘦素浓度为 $1.6 \mu\text{g/L}$, 提示瘦素可能是诱导 HPG 轴活性的代谢信号。Balligand 等^[15]的研究提出进食障碍者允许 LH 分泌增加的瘦素阈值为 $1.85 \mu\text{g/L}$, Holtkamp 等^[16]在同一组患者中运用不同的 RIA 检测方法得到了同样的结果, 并发现相对于 LH 分泌增加, FSH 分泌增加对瘦素的要求更高。但除了瘦素的这一阈值效应以外, AN 人群中瘦素与促性腺激素水平之间未见其它相关性报道。

本组患者在治疗 18 周后虽然大部分已经达到预期体重, 瘦素与促性腺激素显著增高, 但雌激素和孕激素水平仅达到正常滤泡期的下限, 且无 1 例恢复月经周期。该现象表明虽然瘦素水平足以刺激 GnRH 释放, 卵巢的性激素生成仍受损; AN 患者在瘦素水平正常后, 能量不缺乏的情况下, 仍需要维持体重稳定相当长的时间, 卵巢功能才得以完全恢复; 在 AN 患者体重恢复前后, 瘦素对促性腺激素的分泌存在一定的许可作用。本研究的不足之处在于治疗 18 周后, 仅 12 例患者达到预期体重, 而瘦素在性腺功能重建中的作用还需要更大样本更长时间更频繁取样采血的研究。

总之, 本研究证实 AN 人群的血清瘦素水平显著降低, 并与 BMI、体脂含量呈正相关, 表明在极度营养不良状态下, 脂肪细胞仍保持对瘦素的生理调控; AN 患者瘦素水平降低和昼夜分泌节律消失, 可能参与了 AN 患者的 HPG 轴功能紊乱, 经治疗后瘦素水平上升, 但月经周期仍迟迟未能恢复。推测在 AN 人群中, 瘦素并不是激活 HPG 轴的开关, 而是在代谢能量可及的情况下给予促性腺激素分泌以许可信号。

参 考 文 献

- 1 Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372:425-432.
- 2 Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 1996, 382:250-252.
- 3 陈名道, Ordog T. Leptin 减轻吗啡对罗猴促性腺激素释放激素脉冲发生器抑制作用的初步报告. *中华内分泌代谢杂志*, 1998, 14: 163-167.
- 4 唐金凤, 陈名道, 顾卫琼, 等. 上海地区儿童和青少年血清瘦素水平与肥胖度、青春期发育的关系. *中华内分泌代谢杂志*, 2000, 16: 284-287.
- 5 吕朝晖, 窦京涛, 陆菊明. 神经性厌食患者内分泌功能的改变. *临床内科杂志*, 2002, 19:449-450.
- 6 DSM-IV. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- 7 史铁繁, 刘志敏. 神经性厌食患者的临床表现及内分泌功能改变. *中国医学科学院学报*, 1989, 11:159-164.
- 8 Chen MD, Gu WQ, Tang JF, et al. Serum leptin levels and adiposity in adult Chinese: a preliminary observation. *Chinese Med J*, 1999, 112:801-804.
- 9 Grinspoon S, Gulick T, Askari H, et al. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81:3861-3863.
- 10 Eckert ED, Pomeroy C, Raymond N, et al. Leptin in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83:791-795.
- 11 Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med*, 1996, 334:292-295.
- 12 Stoving RK, Vinten J, Handberg A, et al. Diurnal variation of the serum leptin concentration in patients with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol*, 1998, 48:761-768.
- 13 Rogol AD. Leptin and puberty. *Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83: 1089-1090.
- 14 Caprio M, Fabbrini E, Isidori AM, et al. Leptin in reproduction. *Trends Endocrinol Metab*, 2001, 12:65-72.
- 15 Balligand JL, Bichard SM, Bichard V, et al. Hypoleptinemia in patients with anorexia nervosa: loss of circadian rhythm and unresponsiveness to short-term refeeding. *Eur J Endocrinol*, 1998, 138: 415-420.
- 16 Holtkamp K, Mika I, Grzella I, et al. Reproductive function during weight gain in anorexia nervosa. Leptin represents a metabolic gate to gonadotropin secretion. *J Neural Transm*, 2003, 110:427-435.

(收稿日期:2005-06-13)