

福建闽南地区汉族女性指长比与多囊卵巢综合征关系研究^①

陈桐君¹, 谢振源², 谢继裕³, 黄仲庆¹, 相健美⁴, 陈惠华¹, 滕少康^{1②}

(1. 漳州卫生职业学院, 福建 漳州 363000 E-mail: 11895750@qq.com;

2. 福建省漳州市中医院, 福建 漳州 363000;

3. 福建省漳州市人民医院, 福建 漳州 363000;

4. 福建省漳州市医院, 福建 漳州 363000)

摘要:目的 研究福建闽南地区汉族女性指长比与多囊卵巢综合征(PCOS)的关系。方法 选择福建闽南地区汉族女性208例(对照组106例、多囊卵巢综合征患者组102例)为研究对象,用人体测量学方法测量其左右手2~5指长度(掌侧),计算各手指间的指长比比值,对比两组间指长比(2D:3D、2D:4D、2D:5D、3D:4D、3D:5D、4D:5D)的差异性。

结果 对照组和多囊卵巢综合征组两侧指长比均值呈现3D:5D>4D:5D>2D:5D>3D:4D>2D:4D>2D:3D的趋势;多囊卵巢综合征组左侧2D:3D、2D:4D指长比均值和右侧2D:4D、3D:4D指长比均值低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);对照组与多囊卵巢综合征组2D:4D指长比均值分布构成比差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$),多囊卵巢综合征组两侧2D:4D指长比以低、中2D:4D为主,对照组以中2D:4D为主。**结论** 福建闽南地区汉族女性两侧2D:4D指长比与多囊卵巢综合征有一定的关系。

关键词: 闽南地区;汉族;女性;指长比;多囊卵巢综合征

中图分类号: R711.75

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2018)04-0324-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2018.04.008

Correlation between digit ratio and polycystic ovary syndrome among Han nationality females in the Southern Fujian

Chen Tongjun¹, Xie Zhenyuan², Xie Jiyu³, Huang Zhongqing¹,
Xiang Jianmei⁴, Chen Huihua¹, Teng Shaokang¹

(1. Zhangzhou Health Vocational College, Zhangzhou 363000, Fujian, China

E-mail: 11895750@qq.com;

2. Fujian Zhangzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhangzhou 363000, Fujian, China;

3. Fujian Zhangzhou People's Hospital, Zhangzhou 363000, Fujian, China;

4. Fujian Zhangzhou Municipal Hospital, Zhangzhou 363000, Fujian, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the digit ratio and polycystic ovary syndrome (PCOS) among female Han nationality in the southern Fujian. **Methods** We selected 208 Han nationality females in the southern Fujian as study subjects (106 cases as control group and 102 patients with PCOS as PCOS group). The anthropometry methods were adopted to measure the length of the 2nd to the 5th digit of left and right hand (palmar aspect), and we calculated the digit ratio among digits of each case. We compared the difference of the digit ratio of 2D:3D, 2D:4D, 2D:5D, 3D:4D, 3D:5D, 4D:5D between control group and PCOS group. **Results** The average digit ratio in both aspects of the control group and the PCOS group presented the tendency of 3D:5D>4D:5D>2D:5D>3D:4D>2D:4D>2D:3D. The mean digit ratio of 2D:3D and 2D:4D of the left hands as well as the mean digit ratio of 2D:4D and 3D:4D of the right

① 基金项目:2016年福建省中青年骨干教师教育科研项目(A类,JAT160908);2017年漳州卫生职业学院青年人才培养计划资助(QNRC201701)

② 通信作者:E-mail:441392021@qq.com

hands in the PCOS group were lower than those of the control group, there were statistically significant differences by comparison ($P < 0.01$). There were obvious differences in the distribution proportion of the average digit ratio of 2D : 4D between the control group and the PCOS group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The digit ratio of both aspects in the PCOS group mainly showed low and medium 2D : 4D, and the control group mainly had medium digit ratio of 2D : 4D in both aspects. **Conclusion** There is a correlation between the digit ratio of 2D : 4D of both hands and PCOS among Han nationality females in southern Fujian.

Key words: southern Fujian; Han nationality; female; digit ratio; polycystic ovary syndrome

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一类复杂的女性常见内分泌紊乱疾病,总体发病率为5%~10%,在我国汉族19~45岁育龄妇女中的发病率为5.61%^[1]。尽管目前PCOS的研究较为广泛,但其病因仍不明确。有研究提示,多囊卵巢综合征发病可能与胚胎期宫内高雄激素环境有关^[2]。指长比(digit ratio)是指各手指间长度的比值,拇指的长度由于不好确定,因此指长比主要指2D : 3D、2D : 4D、2D : 5D、3D : 4D、3D : 5D、4D : 5D。各指(趾)长度之比,其形成由HOX基因决定,与胚胎发育过程中激素水平有密切关系,在胚胎发育早期约第13周确定,并且个体成长过程中不再发生变化,2D : 4D被证实可间接反映胚胎发育时个体和母体宫内性激素水平^[3],与男孩生殖器异常^[4]、乳腺癌^[5]、女性危险行为^[6]等疾病的易感性之间存在一定的相关性。由于胚胎期宫内高雄激素环境与PCOS发病有关,因此指长比与PCOS之间是否有关联,值得进行探索研究。

本课题通过对福建闽南地区汉族女性PCOS患者指长比进行研究,探讨福建闽南地区汉族女性指长比与PCOS是否存在相关性,以期为该地区早期预测和筛查PCOS患者提供间接的宏观生物学标记。

1 对象和方法

1.1 研究对象 收集2016年1月~2018年3月,就诊于漳州市中医、漳州市人民医院、漳州市医院的PCOS患者102例,为多囊卵巢综合征组;PCOS以2003 Rotterdam标准诊断^[7]。选择同期就诊的年龄匹配的经诊断无PCOS、子宫肌瘤征、子宫内膜异位症、子宫肌腺症的福建闽南地区汉族女性患者106例为对照组,对照组主要为异位妊娠、人工流产及盆腔炎等疾病,年龄20~45岁。两组研究对象三代以内必须为福建闽南地区(漳州市、厦门市、泉州市)汉族,母亲在妊娠期间未服用任何激素类药物。

1.2 研究方法 采用人体测量学方法^[8],按照患者知情同意原则,采集、提取研究对象的手指指长数据。使用数码相机(Panasonic DMC-FX30),拍摄研究对象的左、右侧手掌正面照片,同时采集年龄、籍贯、病史、疾病诊断等相关信息。将拍摄照片打印后,去除手指有损伤的样本,用电子数显卡尺(0~150 mm)(广陆数字

测控股份有限公司 桂制 03000002)测量左、右侧手第2~5指的掌侧长度,从手指指尖正中点到近心端褶皱中点之间的直线距离。

1.3 质量控制 同一样本要求由两位测量人员进行测量,在正式进行测量之前,安排两位测量人员参加短期专业培训,每位测量人员对同一样本须测量2次。要求两位测量者之间及同一位测量者对同一样本的两次测量的相关系数达0.94以上,精确度:0.01 mm,测量后的数据记录后采用双人重复录入。

1.4 统计学方法 运用SPSS 18.0软件对所测数据进行统计分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组指长比均值的比较 研究结果提示,福建闽南地区汉族女性对照组与多囊卵巢综合征组指长比均值比较中,多囊卵巢综合征组左侧2D : 3D、2D : 4D指长比均值和右侧2D : 4D、3D : 4D指长比均值低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表1。

表1 两组指长比均值比较 ($\bar{x} \pm s$)

指长比	对照组 ($n=106$)	多囊卵巢综合 征组($n=102$)	t	P
2D : 3D				
左	0.898±0.033	0.882±0.034	3.442	0.001
右	0.899±0.032	0.891±0.033	1.774	0.076
2D : 4D				
左	0.957±0.044	0.940±0.049	2.629	0.009
右	0.960±0.047	0.939±0.046	3.255	0.001
2D : 5D				
左	1.214±0.069	1.197±0.088	1.547	0.122
右	1.221±0.092	1.201±0.104	1.467	0.142
3D : 4D				
左	1.066±0.029	1.065±0.033	0.232	0.817
右	1.068±0.035	1.054±0.029	3.146	0.002
3D : 5D				
左	1.353±0.083	1.357±0.083	0.348	0.728
右	1.359±0.076	1.348±0.101	0.885	0.376
4D : 5D				
左	1.269±0.071	1.274±0.067	0.523	0.601
右	1.272±0.055	1.278±0.075	0.656	0.512

2.2 两组2D : 4D分布情况 以对照组的左、右侧2D : 4D指长比均值的第25及75百分位数,将所有

研究对象的指长比均值分为高 2D : 4D 指长比、中 2D : 4D 指长比、低 2D : 4D 指长比三组,对照组与多囊卵巢综合征组组间 2D : 4D 指长比分布构成比提示:两组左、右侧 2D : 4D 指长比分布构成比差异有统计

学意义(见表 2)。两组左侧 2D : 4D 指长比分布情况差异有统计学意义($\chi^2 = 6.903, P = 0.032$)。两组右侧 2D : 4D 指长比分布情况差异有统计学意义($\chi^2 = 10.353, P = 0.006$),见表 2。

表 2 两组 2D : 4D 分布情况 (n, %)

组别	n	左侧			右侧		
		低 2D : 4D	中 2D : 4D	高 2D : 4D	低 2D : 4D	中 2D : 4D	高 2D : 4D
对照组	106	26(24.52)	54(50.94)	26(24.52)	26(24.52)	54(50.94)	26(24.52)
多囊卵巢综合征组	102	41(40.20)	36(35.29)	25(24.51)	44(43.14)	46(45.10)	12(11.76)
χ^2			6.903			10.353	
P			0.032			0.006	

3 讨论

指长比在胚胎形成早期就已在母体内确定,且在个体成长过程中不再发生变化,它与个体自身的激素(雄性激素和雌性激素)水平,甚至出生前母体子宫内性激素水平密切相关^[7]。Zheng 等^[9]的动物实验表明,小鼠 2D : 4D 取决于胚胎期趾长发育过程中雄激素与雌激素的比值,高雄激素或低雌激素水平会导致低的 2D : 4D。McIntyre 等^[10]的研究则表明,性激素直接影响指骨的相对长度,胚胎期母体子宫内的雄激素则对环指有刺激作用,而雌激素对示指的生长有刺激作用。因此,指长比被认为可以作为产前性激素水平的标志物,与许多性激素依赖性疾病存在一定的相关性。

多囊卵巢综合征是常见的女性内分泌疾病,临床上表现为是以高雄激素血症(HA)、长期无排卵、不孕、月经稀发、高胰岛素血症和胰岛素抵抗(IR)为特征的内分泌代谢性疾病^[11-12]。PCOS 在育龄期女性中发病率为 5%~10%,国内学者对 1834 例女性不孕症病因分析,女性不孕患者病因中,排卵因素占第二位(21.05%),其中因 PCOS 引起的有 307 例,占 79.53%^[13]。PCOS 是一种由遗传因素、环境及生活方式等多因素共同作用引起的内分泌异常疾病。胚胎期宫内高雄激素环境与 PCOS 具有相关性^[2],Abbott 等^[14]通过实验研究报道了在子宫发育过程中暴露在过量的雄激素环境中的雌性恒河猴表现为类似于成人的 PCOS 典型特征。据此推测低指长比人群在胚胎发育过程受较高雄激素影响,具有较高的 PCOS 发病的可能。指长比在不同地区、不同民族存在明显的差异性^[15],国内、外对指长比与 PCOS 相关性报道并不完全一致,Cattrall 等^[16]研究显示右手 2D : 4D 与 PCOS 有相关性,国内学者发现宁夏地区 PCOS 患者以右手 2D : 4D 高指长比,左手 2D : 4D 低指长比的分布特点^[17]。

通过对福建闽南地区汉族女性研究发现,PCOS 组和对照组指长比均为 3D : 5D > 4D : 5D > 2D : 5D > 3D : 4D > 2D : 4D > 2D : 3D,且 2D : 3D 和 2D : 4D 的均值 < 1.000,3D : 5D、4D : 5D、2D : 5D 和 3D : 4D 均值 > 1.000,这一结果也与国内已有报道地区汉族的指长比分布趋势一致^[18],但是此次样本量来源于医院,且样本量较小,该地区汉族女性指长比与其他地区、民族指长比是否存在差异需进一步探究。研究还提示:PCOS 组左侧 2D : 4D 和右侧 2D : 4D 均低于对照组,我们推测 PCOS 组在胚胎发育时期个体和母体内有较高的雄性激素水平,这也可能是个体成人后患 PCOS 的高危因素之一。研究中同时也发现 PCOS 组指长比左侧 2D : 3D 和右侧 3D : 4D 指长比也低于对照组,目前对 2D : 3D、3D : 4D 指长比报道较少,结果也不一致,是否该指长比也具有指导预测意义尚待收集更多资料来分析研究。在进一步对 2D : 4D 指长比分布情况进行研究发现:PCOS 组左、右侧低 2D : 4D 指长比的比例大于对照组,提示了低 2D : 4D 指长比人群发生 PCOS 的可能性远大于中 2D : 4D、高 2D : 4D 指长比的人群。因此,我们研究数据支持 2D : 4D 指长比作为胚胎发育期个体或母体内性激素水平的宏观生物学指标,可以作为福建闽南地区汉族女性多囊卵巢综合征早期筛查提供参考依据之一。

参考文献:

- [1] Li R, Zhang Q, Yang D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study [J]. Hum Reprod, 2013, 28(9): 2562-2569.
- [2] Homburg R, Gudi A, Shah A, et al. A novel method to demonstrate that pregnant women with polycystic ovary syndrome hyper-expose their fetus to androgens as a possible stepping stone for the developmental theory of PCOS. A pilot study [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2017, 15(1): 61.

(下转第 330 页)

目前,肺癌已成为发病率和死亡率增长最快,对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一^[1],在我国肺癌病人的死亡率居各种肿瘤之首^[2]。近年来,对肺癌的生物学、预防、诊断和治疗等方面研究取得了飞速发展,但人们仍在为寻求一种相对副作用小、治疗效果好的药物而努力。

氨氯地平(Amlodipine)作为一种二氢吡啶类选择性L型Ca²⁺通道拮抗剂,临床上主要用来治疗高血压等相关疾病^[3-4]。Yoshida等^[5-6]首次发现氨氯地平作为Ca²⁺通道阻滞剂可抑制A431细胞EGFR的磷酸化,抑制肿瘤细胞的增殖。近期研究发现,氨氯地平对多种肿瘤细胞的生长、转移具有抑制作用,如:乳腺癌ZR75、小鼠肝癌H22、人乳腺癌MCF-7细胞等^[7-8]。但氨氯地平对肺腺癌A549细胞生长及上皮间质转化的影响尚不明确。上皮间质转化不仅在个体发育过程中起关键作用,在肿瘤侵袭转移中起重要作用。上皮间质转化的实现主要通过抑制E-cadherin的表达来实现,而转录因子Snail作为E-cadherin的重要抑制因子,通常被认为是上皮间质转化的重要靶蛋白。因此,本研究主要观察氨氯地平对肺腺癌A549细胞增殖及上皮间质转化的影响,并初探其作用机制,为研究氨氯地平治疗肺腺癌提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂 肺腺癌A549细胞购自上海中科院细胞库,氨氯地平(美国辉瑞医药公司,5 mg/片)配成不同浓度时用DMSO溶解;细胞凋亡检测试剂盒(碧云天生物技术有限公司,50次/盒);DMEM培养基(Hyclone,SH30022.01B,500 ml/瓶);0.25%胰酶(Gibco,25200-056,100 ml/瓶);组织RNA试剂盒(天根生化科技有限公司,DP431,50次/盒);逆转录酶(Promega,M1701);SYRB green PCR试剂盒(Thermo,K0221);Snail抗体(CST,3895S);E-cadherin抗体(CST,144725); β -actin抗体(CST,4970T);QPCR仪(ABI,7500);酶标仪(TECAN,M200pro);化学发光检测系统(Protein Simple,FC3)。

1.2 实验方法

1.2.1 CCK-8法检测氨氯地平对A549细胞增殖的影响及IC₅₀值 实验分空白对照组、DMSO阴性对照组(DMSO组)和5个不同浓度氨氯地平组。取对数期A549细胞经胰酶消化,将细胞浓度调整至1×10⁴个/ml,每孔添加100 μ l细胞悬液至96孔板,24 h后除空白对照组外,分别加入5组10 μ l等体积不同浓度的氨氯地平溶液(0.625 μ g/ml、1.25 μ g/ml、2.50 μ g/ml、5.00 μ g/ml、10.00 μ g/ml),每个浓度设5个复孔,DMSO组加入10 μ l DMSO溶液。24 h后每孔加入10 μ l CCK-8溶液,继续孵育2 h,450 nm处测定

吸光度,实验在相同条件下重复3次。

1.2.2 流式细胞仪检测A549细胞凋亡的影响 取对数期A549细胞按照每孔1×10⁶个细胞铺6孔板。贴壁后加入不同浓度氨氯地平(0 μ g/ml、1.25 μ g/ml、2.50 μ g/ml、5.00 μ g/ml)各10 μ l,48 h后,收集所有细胞,离心,弃上清,加195 μ l Annexin V-FITC结合液轻轻重悬细胞,再加5 μ l Annexin V-FITC,最后加10 μ l PI轻轻混匀,室温孵育30 min后流式细胞仪检测凋亡率。相同条件下重复3次。

1.2.3 流式细胞仪检测不同组别细胞周期 细胞周期检测设有4组:空白对照组、DMSO组、1.25 μ g/ml氨氯地平组、2.50 μ g/ml氨氯地平组,细胞的铺板、收集按照1.2.2方法进行。将收集好的细胞加入预冷75%酒精4 $^{\circ}$ C固定过夜,将细胞离心,PBS清洗2遍,加入RNaseA,使其终浓度为1 μ g/ml,37 $^{\circ}$ C水浴30 min。加碘化丙啶,避光冰浴30 min,流式细胞仪488 nm激发光下检测细胞周期。相同条件重复3次。

1.2.4 Western Blot法检测上皮间质转化相关蛋白

取对数期A549细胞胰酶消化,按照每孔1×10⁶个细胞铺6孔板,待细胞贴壁加入不同浓度氨氯地平(0、2.50、5.00 μ g/ml)处理3 h,弃培养基,PBS清洗2遍,裂解收集蛋白,煮沸变性10 min,进行SDS-PAGE电泳,将蛋白转至NC膜,一抗孵育过夜,然后添加HRP标记的二抗,ECL显影。

1.2.5 荧光定量PCR检测上皮间质转化相关蛋白mRNA表达量 取不同浓度氨氯地平处理3 h后的A549细胞,按照TIANGEN细胞组织RNA试剂盒提取细胞总RNA,逆转录得cDNA。-20 $^{\circ}$ C冰箱保存逆转录样品。Snail、E-cadherin和 β -actin基因的QPCR引物序列如表1所示。QPCR反应条件:95 $^{\circ}$ C预变性5 s,95 $^{\circ}$ C变性5 s,60 $^{\circ}$ C退火延伸30 s,共40个循环。见表1。

表1 Snail和E-cadherin基因荧光定量PCR引物序列

基因	引物序列	扩增长度
Snail	F:CCGGAGATCCTCAACCCAC	319
	R:CCTTTCGAGCCTGGAGATCCTT	
E-cadherin	F:ACCATTTCAGTACAACGACCCAA	312
	R:CAGTAAGGGCTCTTTGACCAC	
β -actin	F:TCCTGTGGCATCCACGAAACT	314
	R:GAAGCATTGCGGTGGACGAT	

1.3 统计学方法 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,Graph-Pad Prism5软件作图,采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析,组间比较采用独立样本t检验, $P < 0.05$ 表示两组之间差异有统计学意义。