

· 论 著 ·

AMH 和 INHB 与多囊卵巢综合征患者性激素的关系及其应用价值

梁丁兮

(四川省巴中市中心医院检验科 636600)

摘要:目的 探讨血清抗苗勒激素 (AMH) 及抑制素 B (INHB) 与多囊卵巢综合征 (PCOS) 患者性激素的关系及其应用价值。方法 选取 2015 年 6 月至 2016 年 6 月 120 例 PCOS 患者 (PCOS 组) 及 100 例健康体检者 (对照组), 分别于月经第 3 天抽取静脉血 3 mL 测定两组 AMH、INHB 及性激素水平, 采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 AMH、INHB 在 PCOS 诊断中的价值。结果 PCOS 组血清 AMH、INHB、卵泡刺激素 (FSH)、睾酮 (T)、黄体生成素 (LH) 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 而雌二醇 (E2) 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。经 Pearson 相关分析可知, AMH 与 T、LH 呈正相关, 而与 E2 负相关 ($P < 0.05$), 而 INHB 与 T 呈正相关 ($P < 0.05$), 而与 E2 呈负相关 ($P < 0.05$)。AMH、INHB 诊断 PCOS 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.828、0.810; AMH 诊断 PCOS 灵敏度、特异度分别为 81.12%、80.39%, INHB 诊断 PCOS 灵敏度、特异度分别为 78.12%、75.39%。结论 PCOS 患者血清 AMH、INHB 明显高于健康女性, 且与激素水平有密切的关系, 可能与激素合成失调有关, 测定血清 AMH、INHB 水平将可有助于 PCOS 诊断。

关键词: 抗苗勒激素; 抑制素 B; 多囊卵巢综合征; 性激素

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.15.028 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)15-2245-03

Relationship between AMH, INHB and sex hormones in patients with polycystic ovary syndrome and their diagnostic value

LIANG Dingxi

(Department of Clinical Laboratory, Bazhong Central Hospital, Bazhong, Sichuan 636600, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum anti-Mullerian hormone (AMH), inhibin B (INHB) and sex hormones in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of 120 patients with PCOS and 100 cases of healthy controls (control group) were selected from June 2015 to June 2016. The levels of AMH, INHB and sex hormones were measured in 3 mL of menstrual blood on the 3rd day of menstruation. The value of serum AMH and INHB in the diagnosis of PCOS were analyzed with receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of AMH, INHB, FSH, T, LH in PCOS group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while E2 level was lower than that in the control group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that AMH was positively correlated with T and LH and negatively correlated with E2, while INHB was positively correlated with T ($P < 0.05$), but negatively correlated with E2 ($P < 0.05$). AUC of AMH and INHB were 0.828 and 0.810, respectively. The sensitivity and specificity of AMH in diagnosing PCOS were 81.12% and 80.39% respectively. The sensitivity and specificity of INHB in diagnosing PCOS were 78.12% and 75.39%, respectively. **Conclusion** The levels of serum AMH and INHB in patients with PCOS are significantly higher than those in healthy women. The serum levels of AMH and INHB are closely correlated with the levels of hormone, which may be helpful to the diagnosis of PCOS.

Key words: anti-Mullerian hormone; inhibin B; polycystic ovary syndrome; sex hormone

多囊卵巢综合征 (PCOS) 是神经系统、代谢系统、内分泌系统及卵巢局部调控因素失衡而引起的疾病, 好发于育龄女性中, 是导致育龄女性不孕常见的原因之一, 同时也是 2 型糖尿病及肥胖发病的高危因素^[1]。目前认为卵巢原发性功能障碍是 PCOS 发生的主要因素之一^[2], 患者表现为窦状卵泡数量增加及卵泡发育停滞 (即卵泡发育至 4~7 mm 时停止发育)。尽早诊断及治疗 PCOS 对提高 PCOS 所致的不孕患者受孕率及降低 PCOS 患者肥胖及心血管疾病将有重要的意义。血清抗苗勒激素 (AMH) 及抑制素 B (INHB) 属于转化生长因子 β 超家族成员, 主要由窦状卵泡分泌, 当窦状细胞数量增加时, 血清中 AMH、INHB 水平显著升高^[3-4]。有研究认为血清 AMH、INHB 可作为卵巢功能标记物, 其血清浓度可反映窦状细胞数量及卵泡发育程度^[5]。因此, 本研究将分析 AMH 和 INHB 与 PCOS 患者性激素的关系及应用 ROC 曲线评价 AMH、INHB 在 PCOS 中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2016 年 6 月本院内分泌代谢科收治的 120 例 PCOS 患者为 PCOS 组, 均符合 2003 年鹿特丹会议对 PCOS 的诊断标准: (1) 表现为高雄激素症状或为高雄激素血症; (2) 排卵减少或无排卵; (3) 超声提示单侧或双侧卵巢体积 ≥ 10 mL 或直径为 4~7 mm 卵泡 ≥ 12 个; 上述 3 项中有 2 项符合标准即诊断为 PCOS。同时排除高泌乳素血症、先天性肾上腺皮质增生、卵巢早衰、高泌乳素血症、库欣综合征、肢端肥大症、卵巢肿瘤、子宫内膜异位症、子宫异常出血及药源性患者 (包括应用丙戊酸钠、雄激素、环孢素等药物者)。患者年龄 23~35 岁, 平均 (28.92 \pm 2.45) 岁; 体质指数 (BMI) 22.5~28.5 kg/m², 平均 (24.8 \pm 3.5) kg/m²; 另选取 100 例健康育龄女性为对照组, 月经周期规律; 年龄 23~34 岁, 平均 (28.58 \pm 2.39) 岁; BMI 22.8~28.4 kg/m², 平均 (24.8 \pm 3.5) kg/m²。入选研究对象无妇科相关疾病, 无其他

慢性疾病,近3个月内未应用过任何影响内分泌的药物。两组研究对象的年龄、BMI等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 血液标本制备 PCOS组患者于闭经或孕激素撤退性出血第2~5天,对照组于黄体中期基础体温升高4~8d或月经第2~5天于清晨空腹抽取肘静脉血5mL,置于离心管中;应用北京东方德教育科技有限公司提供的TOMOS微型迷你离心机离心处理5min,留取血清,于-40℃中冷冻待测。

1.2.2 检测方法 应用磁分离酶联免疫吸附试验测定两组卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)、雌二醇(E2)、黄体生成素(LH)水平,试剂由深圳市科润达生物工程有限公司提供,应用BIOZYME I型分离免疫检测仪器测定。血清AMH、INHB应

用酶联免疫吸附试验测定,试剂盒购于上海科兴商贸有限公司(产品号:DSL-10-14400),批内、批间变异系数分别为8.0%、4.6%;最小检测浓度0.006ng/mL;应用上海科华KHB-ST-360酶标仪测定,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用SPSS19.0软件包对数据进行分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用t检验;血清AMH、INHB与FSH、T、E2、LH的关系应用Pearson相关性分析;血清AMH、INHB在PCOS中的诊断价值采用受试者特征工作曲线(ROC)进行分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象血清AMH、INHB及性激素水平比较 PCOS组血清AMH、INHB、FSH、T、LH水平显著高于对照组($P<0.05$),而E2水平低于对照组($P<0.05$),见表1。

表1 两组研究对象血清AMH、INHB及性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	AMH(mg/mL)	INHB(mg/mL)	FSH(pg/mL)	T(mmol/L)	E2(pg/mL)	LH(mIU/mL)	LH/FSH
PCOS组	120	9.86±0.58	8.52±1.45	6.35±1.59	0.89±0.15	68.12±5.98	10.25±1.59	1.48±0.56
对照组	100	4.02±0.26	2.63±0.18	4.12±0.39	0.62±0.11	112.85±10.58	5.02±0.65	1.39±0.29
t		96.164	40.347	13.681	14.956	39.385	30.808	0.342
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.563

2.2 血清AMH、INHB与性激素水平的关系 经Pearson分析可知,AMH与T、LH呈正相关,而与E2负相关($P<0.05$),而INHB与FSH呈正相关($P<0.05$),而与E2呈负相关($P<0.05$),见表2。

表2 血清AMH、INHB与性激素水平的相关性分析

指标	统计量	FSH	T	E2	LH	LH/FSH
AMH	r	0.326	0.125	-0.331	0.305	0.122
	P	<0.05	0.689	<0.05	<0.05	0.785
INHB	r	0.318	0.132	-0.342	0.122	0.105
	P	<0.05	0.722	<0.05	0.823	0.689

2.3 ROC曲线分析 ROC曲线下面积(AUC)越大,对PCOS诊断价值越高。ROC分析结果显示,AUC从大到小依次为AMH、INHB、LH、T、E2、LH/LH/FSH。除AMH、INHB、LH差异有统计学意义外($P<0.05$),其余各指标差异无统计学意义

($P>0.05$),可认为无诊断价值,见表3。

表3 相关指标诊断PCOS的ROC曲线分析

指标	AUC	SE	P	95%CI
AMH	0.828	0.215	<0.05	0.698~0.845
INHB	0.810	0.312	<0.05	0.622~0.786
LH	0.712	0.322	0.022	0.548~0.722
T	0.622	0.358	0.215	0.412~0.699
E2	0.612	0.362	0.236	0.489~0.755
LH/FSH	0.603	0.372	0.244	0.455~0.782
LH/FSH	0.586	0.389	0.212	0.532~0.811

2.4 各指标诊断界值及诊断效能比较 经ROC分析可知,AMH、INHB、LH在PCOS中具有诊断价值。以ROC曲线确定各指标灵敏度、特异度、诊断界值、Youden指数等。见表4。

表4 各指标诊断界值及诊断效能比较

相关指标	诊断界值	灵敏度(%)	特异度(%)	正确率(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	Youden指数
AMH	6.889	81.12	80.39	78.25	76.22	72.02	0.495
INHB	6.425	80.22	78.95	71.42	70.45	70.12	0.442
LH	4.986	72.65	52.36	56.23	60.23	56.39	0.185

3 讨论

PCOS是育龄女性常见的多发性疾病,患者临床表现及生物化学指标表现多样化,常合并高雄激素、肥胖、无排卵、卵泡发育不良及胰岛素抵抗等,而这些合并症在一些内分泌疾病异常患者中也可发生^[6]。此外,PCOS患者具有高度异质性,不同的患者临床症状表现也不尽相同,部分PCOS患者血清LH、FSH表现正常或偏低,而部分表现为FSH偏高,因此目

前对PCOS早期诊断仍缺乏有效的诊断标准,容易导致PCOS漏诊或误诊^[7]。既往认为LH/FSH比值 $\geq 2\sim 3$ 可作为PCOS诊断的临床诊断的标准之一^[8],但并不是所有的PCOS患者会出现LH/FSH比值增高的特征。本文研究结果显示,PCOS组与对照组患者血清LH/FSH比值差异无统计学意义($P>0.05$),进一步证明LH/FSH比值并不能作为PCOS早期诊断的生化指标。

PCOS 患者与正常育龄女性相比,其非成熟卵泡数显著升高。Fruzzetti 等^[9]对 PCOS 患者卵巢活动组织进行生理解剖发现,PCOS 患者早期生成卵泡数是正常育龄女性的 6 倍。戴蓓蓓等^[10]发现,PCOS 各阶段生长卵泡数量显著高于正常对照组,但其非生长的始基卵泡数量并没有明显变化,因此 PCOS 患者卵泡增多并不是始基卵泡储备功能异常所致,而是过多的始基卵泡被招募开始生长。而 AMH 作为卵巢内的抑制性生长因子在卵泡生长发育过程中起到重要的作用^[11]。AMH 最初表达于初级卵泡颗粒细胞层,并在 0.1~0.2 mm 的窦前卵泡及直径 2 mm 左右小窦状卵泡中表达最强,并随着窦状卵泡直径增大而逐渐减弱甚至完全消失。另外,部分 PCOS 患者血清 AMH 水平增加除了与窦状卵泡数量增加有关外,还与各卵泡 AMH 分泌能力增加有关^[12]。陈晓等^[13]认为对于无排卵的 PCOS 患者即使应用高分辨率的阴道超声也不能精确观察到卵泡的情况,而通过测定 AMH 可了解 PCOS 窦状卵泡发育情况。本研究中 PCOS 组患者血清 AMH 水平显著高于对照组,且与 T、LH 呈正相关,而与 E2 负相关,提示 AMH 可参与机体内分泌调节,并引起内分泌调节紊乱,从而导致 PCOS 发生。经 ROC 曲线分析可知,AMH 诊断 PCOS 的 AUC 为 0.828,具有较高的诊断价值。本研究以 AMH 6.889 ng/mL 作为 PCOS 诊断界限值时,AUC 为 0.752(95% CI:0.698~0.845),灵敏度、特异度分别为 81.22%、80.39%,进一步表明该指标在 PCOS 中具有较高的诊断价值。

INHB 属于转化生长因子 β 家族成员中一员,主要生理作用是抑制垂体前叶合成 FSH 从而影响机体激素水平,导致雌激素分泌紊乱,而影响生殖活动。在正常育龄女性中早期卵泡发育过程中,窦前及小窦状卵泡颗粒细胞分泌 INHB 受 FSH 水平影响而非 LH 影响。然而在 PCOS 患者中 INHB 同时受 FSH、LH 等激素水平影响^[14]。本研究结果也显示,PCOS 患者血清 INHB 水平显著高于对照组,且 INHB 与 FSH 呈正相关,而与 E2 呈负相关,提示 INHB 可能参与机体内分泌调节,并引起内分泌调节功能紊乱。Shayya 等^[15]认为,INHB 可刺激卵泡膜细胞雄性激素生成,卵巢雄激素过量产生是由于卵巢内 INHB 异常表达所致。此外,INHB 可增强卵泡细胞对 LH 反应,进一步刺激雄性激素生成。经 ROC 曲线分析可知,INHB 诊断 PCOS 的 AUC 为 0.810,具有较高的诊断价值。本研究以 INHB 6.452 ng/mL 作为 PCOS 诊断界限值时,AUC 为 0.689(95% CI:0.622~0.786),灵敏度、特异度分别为 80.22%、78.95%,进一步表明该指标在 PCOS 中具有较高的诊断价值。此外,本研究中发现 LH 在 PCOS 中也有一定的诊断价值,但 LH 除了在 PCOS 外,在其他内分泌疾病中也会发生一定变化,因此单纯依靠 LH 诊断 PCOS 并不科学,临床可考虑结合 AMH、INHB 来共同诊断,以提高 PCOS 诊断准确性。

综上所述,PCOS 患者血清 AMH、INHB 明显高于健康育龄期女性,且与激素水平有密切的关系,可能与激素合成失调有关,测定血清 AMH、INHB 水平将可有助于 PCOS 诊断。

参考文献

[1] 赵庆红,石华,杨菁,等.多囊卵巢与多囊卵巢综合症的超声特征和激素水平相关性分析[J].中华全科医师杂志,2014,13(1):57-59.
 [2] 张惠,邓立强,向素芳,等.阴道超声单侧卵巢检查对 PCOS 诊断准确性的影响[J].实用妇产科杂志,2015,31

(11):858-860.
 [3] 王利娟,阮祥燕,崔亚美,等.多囊卵巢综合征不同表型的血清抗苗勒管激素水平特征的分析[J].首都医科大学学报,2016,37(4):444-448.
 [4] 李莹,杨晓庆,杨晓葵.抗苗勒管激素和抑制素 B 预测卵巢储备功能的临床研究[J].实用妇产科杂志,2014,30(1):26-29.
 [5] 李莹,聂明月,方颖,等.多囊卵巢综合征患者控制性超促排卵过程 AMH 和 INHB 浓度变化的临床研究[J].首都医科大学学报,2014,5(4):402-406.
 [6] 彭璇,李霞,辜敏.多囊卵巢综合征患者血清抗苗勒氏管激素与游离睾酮指数的相关性研究[J].中国妇幼保健,2015,30(34):5960-5962.
 [7] Szczuko M, Zapalowska-Chwyc M, Drozd A, et al. Effect of IGF-I and TNF- α on intensification of steroid pathways in women with PCOS phenotypes are not identical. Enhancement of progesterone pathway in women with PCOS increases the concentration of TNF- α [J]. Gynecol Endocrinol,2016,32(9):714-717.
 [8] Woo I, Tobler K, Khafagy A, et al. Predictive value of elevated LH/FSH ratio for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome[J]. J Reprod Med,2016,60(11/12):495-500.
 [9] Fruzzetti F, Perini D, Russo M, et al. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome(PCOS)[J]. Gynecol Endocrinol,2016,3(4):1-4.
 [10] 戴蓓蓓,任芸芸,孙莉,等.不同表现多囊卵巢综合征超声参数与内分泌指标的相关性研究[J].中华超声影像学杂志,2014,23(7):609-613.
 [11] Pabalan N, Montagna E, Singian E, et al. Associations of polymorphisms in Anti-Müllerian hormone (AMH Ile49Ser) and its type II receptor(AMHR II -482 A>G) on reproductive outcomes and polycystic ovary syndrome: a systematic review and Meta-Analysis[J]. Cell Physiol Biochem,2016,39(6):2249-2261.
 [12] Jacob L, Field P, Calder N, et al. Anti-Mullerian hormone reflects the severity of polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol(Oxf),2016,2(4):85-89.
 [13] 陈晓,季银芬,徐健.抗苗勒氏管激素(AMH)与多囊卵巢综合征(PCOS)卵泡发育异常的关系[J].生殖与避孕,2014,34(5):383-387.
 [14] Saleh O, Ibraheem F, Ameen S. The role of anti-Mullerian hormone and inhibin B in the assessment of metformin therapy in women with polycystic ovarian syndrome[J]. Saudi Med J,2015,36(5):562-567.
 [15] Shayya F, Rosencrantz A, Chuan S, et al. Decreased inhibin B responses following recombinant human chorionic gonadotropin administration in normal women and women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril,2014,101(1):275-279.