

多囊卵巢综合征患者血清 AMH、TNF- α 、T、DHEA-S 的水平及临床意义

翟庆娜, 刘芹兰, 路瑞静, 袁康凯, 张修发, 王丰

深圳市宝安区妇幼保健院检验科, 广东 深圳 518102

【摘要】 目的 探讨多囊卵巢综合征(PCOS)患者血清抗苗勒管激素(AMH)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、睾酮(T)、硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)水平及临床意义, 为患者的临床诊疗提供指导。方法 选择2017年8月至2019年9月在深圳市宝安区妇幼保健院治疗的220例PCOS患者为观察组, 并选择我院同期体检健康人群180例作为对照组。检测两组受检者的血清AMH、TNF- α 、T、DHEA-S表达水平, 计算各指标诊断PCOS的曲线下面积(AUC)及95%置信区间(95%CI), 分析其诊断价值。结果 观察组患者的AMH、TNF- α 、T及DHEA-S水平分别为(8.74 \pm 4.27) pg/mL、(271.56 \pm 130.86) pg/mL、(0.72 \pm 0.26) nmol/L、(8.17 \pm 3.23) μ g/dL、(3.25 \pm 1.54) pg/mL, 明显高于对照组的(5.46 \pm 2.19) pg/mL、(212.64 \pm 99.25) pg/mL、(0.46 \pm 0.18) nmol/L、(6.69 \pm 2.78) μ g/dL、(1.42 \pm 0.63) pg/mL, 差异均有统计学意义(P <0.05); 血清AMH诊断PCOS的AUC为0.754, 95%CI为0.705~0.802; 血清TNF- α 诊断PCOS的AUC为0.629, 95%CI为0.575~0.683; 血清T诊断PCOS的AUC为0.815, 95%CI为0.774~0.856; 血清DHEA-S诊断PCOS的AUC为0.654, 95%CI为0.601~0.70; AMH+TNF- α +T+DHEA-S诊断PCOS的AUC为0.892, 95%CI为0.861~0.924; AMH+TNF- α +T+DHEA-S联合检测诊断PCOS的AUC明显高于单独检测, 差异有统计学意义(P <0.05); AMH+TNF- α +T+DHEA-S联合检测的特异度及准确度均明显高于单独检测, 差异均有统计学意义(P <0.05)。结论 PCOS血清AMH、TNF- α 、T、DHEA-S水平均明显升高, 四项指标联合检测对PCOS有较高的诊断价值, 且各指标的变化有助于指导临床诊疗。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 抗苗勒管激素; 肿瘤坏死因子- α ; 睾酮; 硫酸脱氢表雄酮

【中图分类号】 R442.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)09-1100-03

Detection of serum AMH, TNF- α , T, and DHEA-S in patients with polycystic ovary syndrome and its clinical significance. ZHAI Qing-na, LIU Qin-lan, LU Rui-jing, YUAN Kang-kai, ZHANG Xiu-fa, WANG Feng. Department of Clinical Laboratory, Maternal and Child Health Hospital of Bao'an District, Shenzhen 518102, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the levels of anti-Müllerian hormone (AMH), tumour necrosis factor- α (TNF- α), testosterone (T) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) in patients with polycystic ovary syndrome and its clinical significance. **Methods** A total of 220 patients with polycystic ovary syndrome (PCOS), who received the treatment at the Maternal and Child Health Hospital of Bao'an District, Shenzhen from August 2017 to September 2019, were enrolled into the observation group, and 180 healthy people in at the Maternal and Child Health Hospital of Bao'an District, Shenzhen were selected as the control group. The serum levels of AMH, TNF- α , T, and DHEA-S were detected in two groups of subjects, and the area under the curve (AUC) and 95% confidence interval (95% CI) for the diagnosis of PCOS were calculated for each indicator, and their diagnostic value was analyzed. **Results** The levels of AMH, TNF- α , T and DHEA-S in the observation group were (8.74 \pm 4.27) pg/mL, (271.56 \pm 130.86) pg/mL, (0.72 \pm 0.26) nmol/L, (8.17 \pm 3.23) μ g/dL, (3.25 \pm 1.54) pg/mL, respectively, which were significant higher than corresponding (5.46 \pm 2.19) pg/mL, (212.64 \pm 99.25) pg/mL, (0.46 \pm 0.18) nmol/L, (6.69 \pm 2.78) μ g/dL, (1.42 \pm 0.63) pg/mL in the control group (all P <0.05). The AUC of serum AMH in the diagnosis of PCOS was 0.754, and 95% CI was 0.705-0.802; the AUC of serum TNF- α was 0.629, 95% CI was 0.575-0.683; the AUC of serum T was 0.815, 95% CI was 0.774-0.856; the AUC of DHEA-S was 0.654 and 95% CI was 0.601-0.70; the AUC of AMH+TNF- α +T+DHEA-S was 0.892 and 95% CI was 0.861-0.924; the AUC of AMH+TNF- α +T+DHEA-S was significantly higher than that of single test (P <0.05); the specificity and accuracy of AMH+TNF- α +T+DHEA-S were significantly higher than that of single test (P <0.05). **Conclusion** The levels of serum AMH, TNF- α , T, and DHEA-S in PCOS are significantly increased. The combined detection of the four indicators has higher diagnostic value for PCOS, and the changes in each indicator were helpful to guide clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Polycystic ovary syndrome (PCOS); Anti-Müllerian hormone (AMH); Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α); Testosterone (T); Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S)

基金项目:广东省深圳市宝安区科技计划项目(编号:2016cx237)

通讯作者:王丰, E-mail: wfanghost@126.com

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是生育年龄妇女常见的一种内分泌及代谢异常导致的疾病, 随着人们生活节奏的加快, 其发病率呈上升趋势^[1]。该病的临床表现为月经不规律、闭经、不孕以及多毛等。PCOS 还能诱发心血管疾病、妊娠期糖尿病、妊娠高血压综合征及子宫内膜癌, 其发病机制尚不明确, 有研究显示, PCOS 与遗传因素和环境因素有关^[2-3]。抗苗勒管激素 (anti-mullerian hormone, AMH) 是转化生长因子 β 超家族成员之一, 由卵巢小滤泡的颗粒层细胞分泌的荷尔蒙, 能反映卵泡活性, 抑制卵泡发育, 能准确表达卵巢储备功能^[4]。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) 是炎症反应中最重要的炎性介质, 当宫内出现炎症时, 其含量显著升高^[5]。睾酮 (testosterone, T)、硫酸脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S) 等组成了女性雄性激素。有研究显示, PCOS 患者会分泌过多的雄性激素, 引起内分泌紊乱^[6]。以上四种指标与 PCOS 关系密切, 因此, 本研究通过检测 PCOS 患者 AMH、TNF- α 、T、DHEA-S 水平变化, 并探讨其临床意义, 为患者的临床诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年8月至2019年9月深圳市宝安区妇幼保健院接诊的220例PCOS患者作为观察组, 并选择我院同期体检健康人群180例作为对照组, 观察组患者年龄20~35岁, 平均(27.89 \pm 3.58)岁; 体质量指数18.7~24.0 kg/m², 平均(23.45 \pm 2.92) kg/m²; 原发不孕100例, 继发性不孕80例, 未婚40例。对照组年龄20~38岁, 平均(27.92 \pm 3.62)岁; 体质量指数18.6~23.8 kg/m², 平均(21.36 \pm 2.47) kg/m²。两组受检者的年龄、体质量指数等一般资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准, 所有受试者知情并签署同意书。

1.2 PCOS 诊断标准^[7] (1) 月经异常, 排卵稀发或无排卵; (2) 痤疮等高雄激素表现; (3) B超发现卵巢多囊样, 卵巢体积 >10 mL, 卵巢内小卵泡 >12 个; 符合以上三条中的两条即可确诊为PCOS。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 符合PCOS诊断标准的患者; (2) 年龄20岁以上。排除标准: (1) 有严重心肺功能不全者; (2) 近3个月使用过激素药物; (3) 严重体质过敏者。

1.4 观察指标与检测方法 于月经周期2~5 d, 采集受试者空腹静脉血3 mL, 采用3 000 r/min转速离心10 min, 之后将血清置于-20 $^{\circ}$ C下保存。仪器为: 采用亚辉龙化学发光分析仪及配套试剂检测血清中抗苗勒管激素 (AMH), 德普化学发光分析仪检测肿瘤坏死因子 α (TNF- α), 罗氏电化学发光分析仪检测硫酸脱氢表雄酮 (DHEA-S), 贝克曼 DxI800 化学发光分析

系统及配套试剂检测睾酮 (T)。

1.5 统计学方法 应用SPSS18.0统计软件进行数据分析, 计量资料符合正态分布, 以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受检者的血清 AMH、TNF- α 、T 及 DHEA-S 水平比较 观察组患者的 AMH、TNF- α 、T、DHEA-S 水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表1。

表1 两组受检者的血清 AMH、TNF- α 、T 及 DHEA-S 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	AMH (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	T (nmol/L)	DHEA-S (μ g/dL)
观察组	220	8.74 \pm 4.27	271.56 \pm 130.86	0.72 \pm 0.26	8.17 \pm 3.23
对照组	180	5.46 \pm 2.19	212.64 \pm 99.25	0.46 \pm 0.18	6.69 \pm 2.78
t 值		9.347	4.981	11.369	4.851
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 血清 AMH、TNF- α 、T、DHEA-S 在 PCOS 中的诊断价值 AMH 诊断 PCOS 的 AUC 为 0.754, 95% CI 为 0.705~0.802, TNF- α 诊断 PCOS 的 AUC 为 0.629, 95% CI 为 0.575~0.683, T 诊断 PCOS 的 AUC 为 0.815, 95% CI 为 0.774~0.856, DHEA-S 诊断 PCOS 的 AUC 为 0.654, 95% CI 为 0.601~0.708 AMH + TNF- α + T + DHEA-S 诊断 PCOS 的 AUC 为 0.892, 95% CI 为 0.861~0.924, AMH + TNF- α + T + DHEA-S 单独检测分别和联合检测曲线下面积比较差异有统计学意义 ($Z=4.649$ 、8.155、2.917、7.583 3, $P<0.05$); 联合检测 AMH、TNF- α 、T、DHEA-S 的特异度、准确度分别为 91.79%、93.24%, 具体见图1、表2和表3。

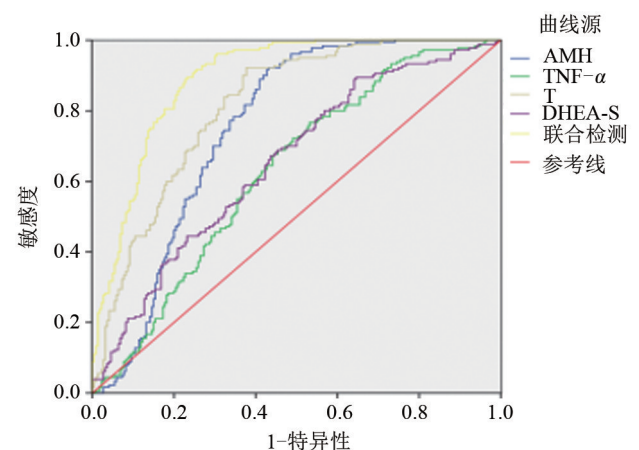


图1 血清 AMH、TNF- α 、T、DHEA-S 单独检测和联合检测诊断 PCOS 的 ROC 曲线

表2 血清 AMH、TNF- α 、T、DHEA-S 单独检测和联合检测诊断 PCOS 的 ROC 曲线下面积

检验变量	AUC	P 值	95%CI
AMH	0.754	<0.05	0.706~0.802
TNF- α	0.629	<0.05	0.575~0.683
T	0.815	<0.05	0.774~0.856
DHEA-S	0.654	<0.05	0.601~0.708
AMH+TNF- α +T+DHEA-S	0.892	<0.05	0.861~0.924

表 3 血清 AMH、TNF- α 、T、DHEA-S 单独检测和联合检测对 PCOS 的诊断效能

检验变量	敏感度	特异度	准确度	约登指数	cut off 值
AMH	82.94	75.25	80.81	0.59	0.46
TNF- α	81.12	74.87	75.58	0.54	0.48
T	80.41	76.82	79.80	0.57	0.44
DHEA-S	80.32	75.77	78.65	0.56	0.43
AMH+TNF- α +T+DHEA-S	83.52	91.79	93.24	0.68	0.57

3 讨论

PCOS 是育龄妇女常见的内分泌紊乱所导致的疾病,其发病机制尚不明确,较多研究认为,遗传因素和环境因素是 PCOS 的重要病因^[8-9]。该病发病率较高,通常 20~30 岁是女性发生的高峰年龄段,而育龄妇女患病占 3.5%~7.5%,临床主要表现为无排卵、闭经、不孕等症^[10]。因此,早期预防并发现 PCOS,对临床治疗具有十分重要意义。

AMH 由卵巢的颗粒层细胞分泌,能够可靠地评价卵巢储备功能,其水平一般在青春期达到高峰后,会随着年龄的增加而减少^[11-12]。毕红等^[13]研究显示,PCOS 患者卵泡液中的 AMH 浓度比正常值高出 5 倍,与本研究结果相似。本研究显示,PCOS 患者血清中 AMH 水平明显高于健康人群,结果说明,AMH 在 PCOS 中呈高表达,参与了疾病的发生与发展。分析是因为,卵泡大小和窦前卵泡数量与 AMH 的产生呈一致性,其水平能精确反映卵巢早期窦卵泡数,影响卵泡周期募集,导致不排卵现象出现,从而参与疾病的发生。

TNF- α 是一种非糖基化蛋白,主要通过免疫细胞产生,可以参与炎症、细胞坏死及血管的形成。在人体生殖细胞、卵泡膜细胞上可检测 TNF- α 的表达,少量的 TNF- α 有调节人体免疫细胞,减少感染,诱导细胞死亡等作用^[14]。本研究结果显示,PCOS 患者血清中 TNF- α 水平明显高于正常体检人群,提示 TNF- α 与 PCOS 的发生关系密切,分析是因为 PCOS 的特征就是间质部增生和卵巢体积增大,而 TNF- α 能引起卵泡膜的间质细胞增生和凋亡,导致血清 TNF- α 水平较高。

T 产生于卵巢和肾上腺等,在人体循环中主要形式为性激素结合球蛋白和游离状态,该水平持续上升能预测 PCOS^[15]。DHEA 是睾酮合成的产物,多以 DHEA-S 形式存在,而 DHEA-S 是肾上腺素分泌的雄激素。PCOS 患者存在高雄激素血症,能造成排卵障碍^[16]。韩玉清等^[17] 研究结果显示,T、DHEA-S 检测可作为诊断 PCOS 标准之一。本研究结果显示,PCOS 患者 T、DHEA-S 水平高于正常人群,分析是因为 DHEA-S 的水平升高能使卵泡闭锁及扩张囊状,改变卵泡,促进睾酮合成,并使睾酮水平上升,促使多卵巢发生高雄激素血症。此外,研究还显示,联合检测 PCOS 的 AUC=0.892,95%CI 为 0.861~0.924,与各指标单独诊断 PCOS 的 AUC 比较差异均有统计学意义,且特异度、准确度分别为 91.79%、93.24%,明

显高于各指标单独检测,显示出联合检测在诊断 PCOS 上具有更高的价值。

综上所述,在 PCOS 中血清 AMH、TNF- α 、T、DHEA-S 水平的表达临床意义重大,且联合检测在 PCOS 诊断具有较高准确度,作为诊断 PCOS 的重要指标,可为靶向药物治疗提供新思路。

参考文献

- [1] 陈凤英,黄仕颖,何春容,等.多卵巢综合征患者血清血管内皮生长因子、内皮抑素水平及对卵巢间质血流的影响研究[J].中国综合临床,2018,4(2):170-172.
- [2] 杜静,张二红,廖月婵,等.多卵巢综合征患者血清 Apelin 水平与激素、代谢异常的关系[J].中国妇幼保健,2018,33(5):1048-1050.
- [3] ROSENFELD RI, EHRMANN DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. Endocr Rev, 2016, 37(5): 467-520.
- [4] 杜晓燕,席稳燕,韩红芳,等.抗苗勒管激素(AMH)在多卵巢综合征患者促性腺激素促排卵治疗中的预测意义[J].生殖与避孕,2016,36(7):557-562.
- [5] 张燕,杨玉清,包俊华,等.核因子- κ B 和肿瘤坏死因子- α 与多卵巢综合征患者糖脂代谢指标相关性研究[J].中华生殖与避孕杂志,2018,38(6):485-489.
- [6] 夏曦,邓玉颖,顾俊婕,等.超高压液相色谱-质谱联用技术联合分析血清睾酮和硫酸脱氢表雄酮提高多卵巢综合征的诊断率[J].中华内分泌代谢杂志,2018,34(2):136-140.
- [7] 刘霞,余传金,刘欣梅,等.多卵巢综合征的病因及诊断标准[J].实用妇产科杂志,2018,34(8):561-564.
- [8] 陈沛林,陈光元,谢家滨,等.血清炎症因子在多卵巢综合征患者中的表达及其临床意义[J].海南医学,2016,27(12):1945-1947.
- [9] VIZZA I, SMITH CA, SWARAJ S, et al. The feasibility of progressive resistance training in women with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized controlled trial [J]. BMC Sports Sci Med Rehabil, 2016, 8(1): 1-12.
- [10] 覃庆媛,贺青蓉,叶焕巧,等.达英-35 联合二甲双胍治疗多卵巢综合征不孕的疗效及其对患者内分泌性激素和代谢的影响[J].海南医学,2017,28(1):76-78.
- [11] CASSAR S, MISSO MI, 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.
- [12] 吴燕祯,苏蓉卿,孺少芬,等.初诊多卵巢综合征与胰岛素抵抗、肥胖和性激素的关联性研究[J].中国妇幼保健,2017,32(17):4034-4038.
- [13] 毕红,李卫文,曹森杨,等.多卵巢综合征患者血清肿瘤坏死因子- α 和抗苗勒管激素水平及其与疾病的相关性分析[J].中国妇幼保健,2018,33(19):48-50.
- [14] 余劲明,黄建皓,玉颜庆,等.PCOS 合并糖代谢异常患者内脏脂肪与脂联素及肿瘤坏死因子- α 的相关性研究[J].实用妇产科杂志,2016,32(5):362-365.
- [15] 史慧敏,韩秋峪,张铮铮.血清 PSA、T、DHEAS 诊断多卵巢综合征临床价值[J].中国计划生育学杂志,2018,26(10):90-93.
- [16] 张念,李留霞,张颖,等.各项雄激素指标用于诊断多卵巢综合征的临床意义[J].现代妇产科进展,2017,26(3):179-182.
- [17] 韩玉清,王一娜,陆强,等.血清睾酮、硫酸脱氢表雄酮联合检测在多卵巢综合征诊断中价值的探讨[J].标记免疫分析与临床,2015,22(3):181-182,192.

(收稿日期:2019-11-12)