

实验室检查指标对于多囊卵巢综合征患者 排卵障碍的筛查效能

牛佳莉¹, 陆美茵², 刘斌^{1,2}

(1. 遵义医科大学珠海校区研究生院, 广东 珠海 519000;

2. 深圳市宝安区妇幼保健院生物样本库, 广东 深圳 518102)

摘要:目的 探讨实验室检查指标对多囊卵巢综合征(PCOS)患者排卵障碍的筛查价值。方法 选取2019年8月-2021年12月初次确诊的多囊卵巢综合征患者140例,根据有无排卵障碍将其分为有排卵障碍组和无排卵障碍组,收集其临床信息及各项实验室检查指标[抑制素B(INHB)、抗缪勒氏激素、同型半胱氨酸(Hcy)、性激素6项、胰岛素和血糖],分析其相关性。后将上述患者按100:40分为发现组和验证组,进行受试者工作特性曲线(ROC)分析,明确实验室检查指标对于排卵障碍的筛查效能。结果 有排卵障碍组和无排卵障碍组的INHB与胰岛素抵抗稳态模型(HOMA-IR)比较,差异有统计学意义($P<0.05$);ROC曲线显示,发现组中INHB诊断排卵障碍的灵敏度和特异度为66.07%、52.27%,AUC面积0.587,HOMA-IR诊断排卵障碍的灵敏度和特异度为53.57%、63.18%,AUC为0.618,两者合并后的特异度为72.73%,AUC为0.650,同型半胱氨酸(Hcy)筛查PCOS患者排卵障碍的特异度为97.73%;根据得出的临界值(Cut-off)进行验证,验证组结果显示,INHB诊断排卵障碍的灵敏度和特异度为65.00%、50.00%,HOMA-IR诊断排卵障碍的灵敏度和特异度为55.00%、65.00%,Hcy的特异度为95.00%。结论 INHB及HOMA-IR可作为筛查PCOS患者排卵障碍的实验室指标,结合Hcy可提高其准确率,有助于监控重点患者、早期干预,及保护患者的生育力。

关键词: 多囊卵巢综合征;排卵障碍;抑制素B;胰岛素抵抗

中图分类号:R581.2;R711.75

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.03.019

文章编号:1006-1959(2023)03-0093-05

Efficacy of Laboratory Test Indicators for Screening Ovulation Disorders in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

NIU Jia-li¹, LU Mei-yin², LIU Bin^{1,2}

(1. Graduate School of Zunyi Medical University Zhuhai Campus, Zhuhai 519000, Guangdong, China;

2. Department of Biobank, Shenzhen Bao'an Women's and Children's Hospital, Shenzhen 518102, Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of laboratory tests for screening ovulation disorders in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of 140 patients with polycystic ovary syndrome who were initially diagnosed from August 2019 to December 2021 were selected. According to the presence or absence of ovulation disorder, they were divided into ovulation disorder group and non-ovulation disorder group. Their clinical information and various laboratory examination indicators [inhibin B (INHB), anti-Müllerian hormone, homocysteine (Hcy), six sex hormones, insulin and blood glucose] were collected, and their correlation was analyzed. The above patients were divided into the discovery group and the verification group according to 100 : 40, and the receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was performed to determine the screening efficacy of laboratory examination indicators for ovulation disorders. **Results** There was a statistically significant difference between INHB and insulin resistance homeostasis model (HOMA-IR) in the ovulatory disorder group and the non-ovulatory disorder group ($P<0.05$). ROC curve showed that the sensitivity and specificity of INHB in the diagnosis of ovulation disorders were 66.07% and 52.27%, and the AUC area was 0.587; the sensitivity and specificity of HOMA-IR in the diagnosis of ovulation disorders were 53.57% and 63.18%, and the AUC was 0.618; the combined specificity was 72.73%, and the AUC was 0.650; the specificity of homocysteine (Hcy) in screening ovulation disorders in PCOS patients was 97.73%. According to the Cut-off for verification, the results of the validation group showed that the sensitivity and specificity of INHB in the diagnosis of ovulation disorder were 65.00% and 50.00%, the sensitivity and specificity of HOMA-IR in the diagnosis of ovulation disorder were 55.00% and 65.00%, and the specificity of Hcy was 95.00%. **Conclusion** INHB and HOMA-IR can be used as laboratory indicators for screening ovulation disorders in PCOS patients. Hcy can improve its accuracy and help to monitor the key patients to early intervention, and protect the fertility of patients.

Key words: Polycystic ovary syndrome; Ovulation disorders; Inhibin B; Insulin resistance

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄妇女常见的生殖内分泌系统疾病,影

响5%~10%的育龄妇女,部分患者突出表现为排卵障碍^[1,2],其临床表现包括月经周期紊乱、闭经、不孕,还包括体重增加、多毛等^[3,4]。有上述表现的患者均应怀疑无排卵,而无排卵或少排卵是引起PCOS患者不孕的主要原因^[2],因此排卵障碍是PCOS患者诊断和治疗的重点内容^[1,5]。目前排卵障碍的诊断主要靠超声检查的长期和定期监测,以确定无排卵和

作者简介:牛佳莉(1995.7-),女,甘肃天水人,硕士研究生,住院医师,主要从事生殖内分泌研究

通讯作者:刘斌(1971.7-),男,湖北武汉人,博士,主任医师,主要从事生殖内分泌研究

稀发排卵(每年 ≥ 3 个月不排卵者)^[5]。采用实验室指标在 PCOS 患者快速筛查出排卵障碍的高危人群,以进行重点监测和早期治疗,具有临床价值。为此,本研究回溯调查了深圳市宝安妇幼保健院 2019 年 8 月-2021 年 12 月的 PCOS 患者,采用受试者工作特性曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析了抑制素 B(inhibin B, INHB)、性激素及同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)等实验指标对排卵障碍的筛查效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究回溯调查了深圳市宝安妇幼保健院 2019 年 8 月-2021 年 12 月初次确诊的 140 例 PCOS 患者,年龄 20~40 岁。将 140 例 PCOS 患者按照临床表现及超声检查分为有排卵障碍组与无排卵障碍组,另外 140 例患者分为发现组(100 例)和验证组(40 例),发现组包括有、无排卵障碍患者分别为 56、44 例;验证组包括有、无排卵障碍患者各 20 例。本研究经深圳市宝安妇幼保健院伦理委员会批准(文件号 LLSC-2021-04-02-04)。因本研究是回溯调查,经医院伦理委员会批准,可免患者知情同意。

1.2 诊断标准 PCOS 的诊断标准参考《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》(2018):①少排卵或无排卵;②临床表现为雄激素水平升高或高雄激素血症;③多囊卵巢改变;④符合上述 3 个标准中的 2 个,并排除其他导致雄激素水平升高的原因^[5]。排卵障碍根据临床症状及其检查结果临床诊断。

1.3 纳入和排除标准 纳入标准:根据 PCOS 诊断标准初次诊断为 PCOS,未经任何治疗的患者。排除标

准:①合并子宫肌瘤、子宫内膜异位症、输卵管病变等其他不孕不育疾病的患者;②服用口服避孕药避孕的患者。

1.4 方法 通过医院信息系统(HIS)和实验室信息系统(LIS)收集患者临床资料,包括月经周期、年龄、怀孕和分娩次数、窦状卵泡计数(antral follicle count, AFC)。实验室检查指标包括血糖、胰岛素、抗缪勒氏激素(anti-Müllerian hormone, AMH)、INHB、Hcy、孕酮(progesterone)、睾酮(testosterone)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E₂)和催乳素(prolactin, PRL)(在患者月经周期的第 3~5 天检测,闭经患者就诊当日采取其静脉血)。胰岛素抵抗稳态模型(homeostasis model assessment: insulin resistance, HOMA-IR)指数计算公式:HOMA-IR=(空腹胰岛素 \times 空腹葡萄糖)/22.5^[6]。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计分析。计数资料采用[n(%)]表示,行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。此外,用 MedCalc 20.0.1 软件(MedCalc 软件有限公司,比利时)对 INHB、HOMA-IR 等实验指标进行 ROC 分析,评估其对排卵障碍的筛查效能。通过 Logistic 回归分析 INHB 与 HOMA-IR、Hcy 联合诊断排卵障碍的效能。

2 结果

2.1 有、无排卵障碍组临床资料比较 有排卵障碍组和无排卵障碍组的 INHB 与 HOMA-IR 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组其他临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 有、无排卵障碍组临床资料比较[n(%)]

项目	无排卵障碍组 (n=64)	有排卵障碍组 (n=76)	χ^2	P	项目	无排卵障碍组 (n=64)	有排卵障碍组 (n=76)	χ^2	P
年龄(岁)			0.022	0.883	T(ng/ml)			0.797	0.372
≤25	37(58.00)	43(58.00)			≤0.51	36(56.00)	37(39.00)		
>25	27(42.00)	33(42.00)			>0.51	28(44.00)	39(61.00)		
孕次(次)			1.157	0.282	LH(mIU/ml)			0.005	0.946
0	55(86.00)	60(76.00)			≤10	35(55.00)	42(52.00)		
>0	9(14.00)	16(24.00)			>10	29(45.00)	34(48.00)		
产次(次)			0.304	0.582	FSH(mIU/ml)			0.039	0.844
0	59(92.00)	68(85.00)			≤5	34(53.00)	36(48.00)		
>0	5(8.00)	8(15.00)			>5	30(47.00)	40(52.00)		
BMI(kg/m ²)			1.191	0.275	LH/FSH			0.459	0.498
≤27	32(50.00)	31(88.00)			≤2	39(61.00)	42(46.00)		
>27	32(50.00)	45(12.00)			>2	25(39.00)	34(54.00)		

表 1(续)

项目	无排卵障碍组 (n=64)	有排卵障碍组 (n=76)	χ^2	P	项目	无排卵障碍组 (n=64)	有排卵障碍组 (n=76)	χ^2	P
AMH(ng/ml)			0.985	0.321	Hcy(μ mol/L)			1.083	0.298
≤7.80	36(56.00)	49(56.00)			≤8.0	34(53.00)	47(62.00)		
>7.80	28(44.00)	27(44.00)			>8.0	30(47.00)	29(38.00)		
P(ng/ml)			0.388	0.533	HOMA-IR			6.393	0.011
≤0.73	57(89.00)	65(85.00)			≤1.91	47(73.00)	40(42.00)		
>0.73	7(11.00)	11(15.00)			>1.91	17(27.00)	36(58.00)		
E ₂ (ng/L)			0.009	0.924	AFC(个)			0.133	0.715
≤53	45(70.00)	54(79.00)			≤25	39(61.00)	44(55.00)		
>53	19(30.00)	22(21.00)			>25	25(39.00)	32(45.00)		
PRL(ng/ml)			0.111	0.739					
≤19	38(59.00)	43(58.00)							
>19	26(41.00)	33(42.00)							

2.2 实验室指标对发现组排卵障碍的筛查效能
ROC 曲线显示,INHB 诊断排卵障碍的灵敏度较高,特异度较低,AUC 为 0.587;而 HOMA-IR 诊断排卵障碍有较高的特异度,AUC 为 0.618;此外,将两者合并诊断排卵障碍的特异度及 AUC 均有所提升。由于 Hcy 对于 PCOS 患者的妊娠结局有显著影响^[7]。因此,对该指标进行 ROC 分析,结果显示 Hcy 诊断 PCOS 患者排卵障碍的特异度高,但灵敏度较低。将 INHB、HOMA-IR、Hcy 三者联合进行分析,其灵敏度及特异度均有所上升,且 AUC 面积为 0.661($P=$

0.003),有较高的诊断效能,见表 2、图 1。
2.3 实验室检查指标对验证组排卵障碍的筛查效能
INHB 以≤75.20 pg/ml 为 Cut-off 值时,INHB 诊断排卵障碍的灵敏度为 65.00%,特异度为 50.00%;HOMA-IR 以>1.73 为 Cut-off 值时,其诊断排卵障碍的灵敏度和特异度分别为 55.00%、65.00%;Hcy 以≤5.60 μ mol/L 为 Cut-off 值时,其诊断排卵障碍的灵敏度和特异度分别为 15.00%、95.00%,进一步证明了该模型的稳定性,见表 3。

表 2 实验室指标对发现组排卵障碍的筛查效能

指标	Cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	P
INHB	75.20 pg/ml	66.07	52.27	0.587	0.129
HOMA-IR	1.73	53.57	63.18	0.618	0.037
Hcy	5.60 μ mol/L	21.43	97.73	0.550	0.386
HOMA-IR+INHB	0.59	53.57	72.73	0.650	0.007
INHB+HOMA-IR+Hcy	0.58	57.10	70.10	0.661	0.003

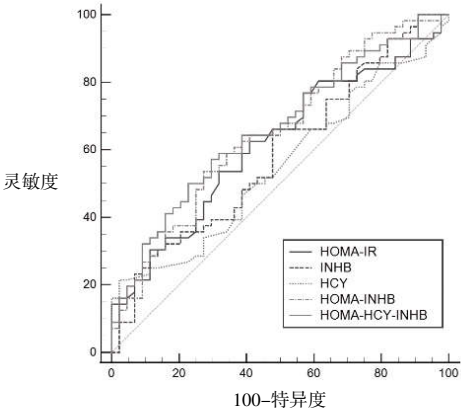


图 1 实验室指标诊断发现组排卵障碍的 ROC 曲线

表 3 实验室检查指标对验证组排卵障碍的筛查效能

指标	Cut-off 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
INHB	75.20 pg/ml	65.00	60.00
HOMA-IR	1.73	55.00	65.00
Hcy	5.60 μ mol/L	15.00	95.00
HOMA-IR+INHB	0.59	35.00	80.00
INHB+HOMA-IR+Hcy	0.58	40.00	85.00

3 讨论

在对有无排卵障碍的PCOS患者之间一般资料进行比较时,有排卵障碍患者INHB水平较低和HOMA-IR水平较高的患者多于无排卵障碍患者,而两组患者的年龄、AMH、孕产次、性激素以及AFC等均无显著差异。在发现组中,将INHB、HOMA-IR、Hcy三者联合进行ROC分析时,其灵敏度及特异度为57.10%和70.10%,AUC面积为0.661,且 $P=0.003$ 。可见,将三者联合使用时,对于PCOS患者排卵障碍的筛查效能更高。验证组结果进一步证明上述三者指标对于PCOS患者排卵障碍的筛查效能的可靠性。

女性排卵主要受下丘脑-垂体-性腺轴调节,下丘脑神经内分泌细胞分泌促性腺激素释放激素,作用于腺垂体释放FSH及LH。FSH促进卵巢卵泡发育,并进一步产生雌激素,当雌激素水平到达高峰时,反馈性抑制FSH的分泌,但进一步促进了LH的分泌。FSH与LH共同作用使得卵泡发育成熟并排卵^[3,8]。除此之外,AMH、INHB、胰岛素等激素也与育龄女性排卵密切相关^[9,10]。本研究发现,INHB和HOMA-IR可作为筛选PCOS患者排卵障碍的指标,而Hcy有助于提高诊断的准确率。

PCOS目前致病机制并未完全明确,但高雄激素血症是目前PCOS患者较为典型的临床表现之一,PCOS患者体内雄激素水平的升高导致体内芳香化酶活性降低,影响雌激素的分泌,进而导致排卵的异常^[11,12]。PCOS患者体内激素如INHB等分泌异常。本研究显示,INHB有助于患者中排卵障碍者的筛选。有研究发现^[10,13],PCOS患者INHB水平明显高于健康人,且INHB与女性排卵密切相关。INHB作为中小窦状卵泡的颗粒细胞分泌的激素,其对于女性优势卵泡的选择及排卵有着密切联系,酸性FSH促进INHB的分泌,生成增多的INHB则反馈性抑制FSH的分泌。LH与INHB两者的协同作用使雄激素水平进一步升高,而雄激素水平的升高明显抑制卵泡的成熟,阻止了优势卵泡排卵^[14,15]。而本研究结果显示,有排卵障碍的PCOS患者INHB <74 pg/ml的占73.00%,这与INHB的分泌机制密切相关,PCOS患者多囊卵巢的卵泡多为未成熟的小卵泡,INHB虽然为中小窦状卵泡的颗粒细胞分泌,INHB分泌随之增多,但有排卵障碍的PCOS患者受体内各种激素及代谢的影响,INHB水平明显降低。结合

上述文献,本研究关于INHB对于筛选PCOS患者排卵障碍的灵敏度 $\geq 65.00\%$ 的结果是合理的。

PCOS患者排卵障碍除体内激素水平紊乱以外,其内分泌代谢也对其有着明显影响^[12]。本研究显示,HOMA-IR可作为PCOS患者排卵障碍的筛查指标。胰岛素水平的升高或胰岛素抵抗是PCOS患者常见的病理生理基础,胰岛素可以提高肾上腺皮质对于ACTH的敏感性,并激发卵巢和肝脏中胰岛素活性,降低性激素结合球蛋白水平,生成增多的胰岛素可促进卵泡膜细胞中LH激活的雄激素产生,使得PCOS患者出现排卵障碍,导致月经周期紊乱及不孕等^[12,16,17]。因此,胰岛素抵抗水平与PCOS患者排卵障碍之间有密切联系。结合上述文献,本研究关于HOMA-IR筛查排卵障碍患者特异度 $>60.00\%$ 的结果是合理的。

Hcy是在蛋氨酸代谢中产生的一种物质,其在外周血的水平主要与亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)的基因多态性相关^[18,19]。由于外周血中Hcy水平与MTHFR基因功能,以及VitB₆、VitB₁₂、甲状腺素及衰老均相关,其与女性生殖功能的关系越来越受到重视。有研究表明,Hcy与女性不良妊娠结局相关,包括复发性流产、子痫、先兆流产、妊娠期糖尿病等^[18]。亦有研究称^[7],PCOS患者Hcy水平的升高与胰岛素抵抗及高雄激素血症之间存在异性相关性,并导致PCOS患者不良妊娠结局。本研究结果显示Hcy对于PCOS患者排卵障碍的特异性为96.87%,可以明显提高其他实验室指标对于排卵障碍的诊断效能。

综上所述,PCOS患者INHB及HOMA-IR水平可作为筛查排卵障碍的实验室指标,Hcy可提高诊断的准确率。上述指标的结合可应用于PCOS患者中排卵障碍的筛查,重点监测和早期干预,以提升PCOS患者生育率。

参考文献:

- [1]多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识专家组,中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组.多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识[J].生殖医学杂志,2020,29(7):843-851.
- [2]Jiang NX,Li XL.The Disorders of Endometrial Receptivity in PCOS and Its Mechanisms [J].Reprod Sci,2022,29 (9):2465-2476.
- [3]吴雅楠,崔术,安明慧.育龄期排卵障碍性子宫出血患者的体质特点及干预措施[J].国医论坛,2022,37(4):26-29.

- [4]Carson SA,Kallen AN.Diagnosis and Management of Infertility:A Review[J].JAMA,2021,326(1):65-76.
- [5]中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组.多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J].中华妇产科杂志,2018,53(1):2-6.
- [6]Polak K,Czyzyk A,Simoncini T.New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome [J].Journal of endocrinological investigation,2017,40(1):1-8.
- [7]朱艳,屈晓威.多囊卵巢综合征患者早期妊娠丢失与同型半胱氨酸水平的相关性研究[J].临床和实验医学杂志,2017,16(7):694-696.
- [8]李晓敏,黄文洁,卢永超.多囊卵巢综合征排卵障碍的发生机制[J].中国医药导刊,2021,23(7):486-490.
- [9]Yetim A,Yetim Ç,Bas F.Anti-Müllerian Hormone and Inhibin-A,but not Inhibin-B or Insulin-Like Peptide-3,may be Used as Surrogates in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Preliminary Results [J].Journal of Clinical research in Pediatric Endocrinology,2016,8(3):288-297.
- [10]梁丁兮.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[J].检验医学与临床,2017,14(15):2245-2247.
- [11]Cassar S,Teede HJ,Moran LJ.Polycystic ovary syndrome and anti-Müllerian hormone: role of insulin resistance,androgens, obesity and gonadotrophins [J].Clinical Endocrinology,2014,81(6):899-906.
- [12]Abraham Gnanadass S,Divakar Prabhu Y,Valsala Gopalakrishnan A.Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update[J].Archives of Gynecology and Obstetrics,2021,303(3):631-643.
- [13]Zhang F,Liu X L,Rong N.Clinical value of serum anti-müllerian hormone and inhibin B in prediction of ovarian response in patients with polycystic ovary syndrome [J].Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical Sciences,2017,37(1):70-73.
- [14]Yding Andersen C.Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle [J].Molecular Human Reproduction, 2017,23(1):16-24.
- [15]Robertson DM, Lee CH, Baerwald A.Interactions between serum FSH,inhibin B and antral follicle count in the decline of serum AMH during the menstrual cycle in late reproductive age [J].Endocrinology, Diabetes & Metabolism,2021,4(2):e00172.
- [16]Rosenfield RL,Ehrmann DA.The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited [J].Endocrine Reviews,2016,37(5):467-520.
- [17]Garzia E,Galiano V,Marfia G.Hyperandrogenism and menstrual imbalance are the best predictors of metformin response in PCOS patients [J].Reproductive Biology and Endocrinology, 2022,20(1):6.
- [18]Dai C,Fei Y,Li J.A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications [J].BioMed Research International, 2021,2021:6652231.
- [19]Ota K,Takahashi T,Han A.Effects of MTHFR C677T polymorphism on vitamin D, homocysteine and natural killer cell cytotoxicity in women with recurrent pregnancy losses[J].Human Reproduction (Oxford, England),2020,35(6):1276-1287.

收稿日期:2022-10-07;修回日期:2022-11-28

编辑/成森