

• 临床检验研究论著 •

育龄期多囊卵巢综合征患者血清自身抗体研究

向跃芸, 毛安华, 谭 浩

(湖南省妇幼保健院检验科, 湖南长沙 410000)

摘要:目的 探讨血清非器官特异性自身抗体与多囊卵巢综合征(PCOS)的关系。方法 选择就诊于本院的育龄期 PCOS 患者 69 例为研究组, 同期健康育龄期妇女 69 例为对照组。采用 ELISA 法检测血清抗核抗体(ANA)、胶体金斑点渗滤法检测血清抗双链 DNA(ds-DNA)抗体、免疫印迹法检测血清抗可提取性核抗原(ENA)抗体谱。结果 研究组与对照组比较, 血清中 ANA 和抗 ds-DNA 阳性率显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 抗 ENA 自身抗体谱中各种抗体差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 PCOS 患者中存在血清自身抗体阳性。

关键词: 多囊卵巢综合征; 自身免疫; 抗体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.20.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)20-2773-02

Study on serum autoantibody in patients with polycystic ovary syndrome in child-bearing period

Xiang Yueyun, Mao Anhua, Tan Hao

(Department of Clinical Laboratory, The Maternal and Child Health Hospital of Hunan Provincial, Changsha, Hunan 410000, China)

Abstract: Objective To investigate the association between serum non-organ-specific autoantibodies and polycystic ovary syndrome(PCOS). **Methods** A total of 69 patients with PCOS in child-bearing period treated in our hospital were selected as the study group and contemporaneous 69 healthy child-bearing year women were selected as the control group. Serum level of antinuclear antibodies (ANA) was measured by ELISA, serum level of anti-dsDNA was measured by colloidal gold spot infiltration assay and the extractable nuclear antigen (ENA) auto-antibodies profiles were measured by Western blot. **Results** Serum levels of ANA and anti-dsDNA antibodies in the study group were significantly elevated compared with the control group with statistical difference. **Conclusion** Serum autoantibody positive exists in the patients with PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome; autoimmunity; antibodies

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种常见的妇科复杂性内分泌疾病,在育龄妇女中发病率为 5%~10%,在无排卵的不孕症患者中约占 70%,严重影响生殖健康。由于临床表现的多样性和高度异质性,其诊断一直存在较大争议。2011 年,中国卫生部发布了 PCOS 的诊断标准:月经稀发、闭经或不规则子宫出血是诊断的必要条件。另外,再符合下列 2 项中的 1 项,即可诊断为疑似 PCOS:(1)高雄激素的临床表现或高雄激素血症;(2)超声表现为多囊卵巢。具备上述疑似 PCOS 诊断条件后还必须逐一排除其他可能引起高雄激素的疾病和引起排卵异常的疾病才能确定诊断。PCOS 的病因尚未明确。90 年代以来,研究者们提出 PCOS 的发病机制可能与自身免疫有关。许多自身免疫性疾病都有着共同的特点,如血液中含有抗核抗体等自身抗体。笔者就 PCOS 患者血清中某些非器官特异性自身抗体进行了研究,现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2014 年 1 月于本院就诊并明确诊断为多囊卵巢综合征的育龄期妇女 69 例为研究组,同期体检健康的育龄期妇女 69 例为对照组。研究组平均年龄为(33.60±4.56)岁,对照组平均年龄为(32.89±3.78)岁,两组年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。PCOS 的诊断严格

按照 2011 年卫生部发布的中华人民共和国卫生行业标准《WS 330-2011 多囊卵巢综合征诊断》进行诊断。处于应激状态,3 个月内有激素治疗史或服用抗精神病药、吡嗪酰胺、磺胺嘧啶、芳香化酶抑制剂等可引起血清抗体水平改变药物的对象全部排除。所有研究对象排除妊娠。

1.2 仪器与试剂 采用深圳市安群生物工程有限公司生产的抗核抗体检测试剂盒检测,试剂盒微孔板中包被了 SSA(Ro)、SSB(La)、Sm、U1RNP、RNP/Sm、Scl-70、CentromerB 和 Jo-1 共 8 种混合自身抗原。采用广州万孚生物技术股份有限公司生产的抗双链 DNA(ds-DNA)抗体检测试剂盒和可提取性核抗原(ENA)自身抗体谱检测试剂盒。

1.3 方法 月经规律者于月经第 3 天抽血,闭经者由口服黄体酮引起撤退性出血后第 3 天抽血。所有研究对象抽取静脉血 5 mL,室温下静置,3 000 r/min 离心 10 min,取血清保存于 4℃冰箱,3 d 内完成检测。通过 ELISA 间接法定性检测核抗原 IgG 类自身抗体,胶体金斑点渗滤法检测抗 ds-DNA 抗体,免疫印迹法检测 ENA 抗体谱,包括抗 Sm、抗 U1RNP、抗 SSA、抗 SSB、抗 rRNP、抗 Scl-70、抗 Jo-1 抗体。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS 17.0 进行统计学分析,两组阳性率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

血清中 ANA 的研究组和对照组的阳性率分别为 10 例 (14.40%) 和 1 例 (1.45%), 抗 ds-DNA 阳性例数在研究组和对照组中分别为 8 例 (11.59%) 和 0 例 (0.00%), 两者阳性率

比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。抗 ENA 自身抗体谱中各种抗体阳性率两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组血清抗 ENA 自身抗体谱阳性检出情况 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	抗 Sm	抗 U1RNP	抗 SSA	抗 SSB	抗 rRNP	抗 Scl-70	抗 Jo-1
研究组	69	3(4.34)	0(0.00)	1(1.45)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
对照组	69	1(1.45)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

3 讨 论

自身免疫的过程与甲状腺疾病、糖尿病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等疾病都有关。而在妇产科领域,子痫前期、复发性流产、子宫内膜异位症、子宫肌瘤、某些恶性肿瘤、卵巢疾病如卵巢早衰等,也已经证实与自身免疫有关^[1]。人类卵巢在多种情况下都可能成为自身免疫攻击的靶标,这些情况包括了器官特异性和非器官特异性自身免疫性疾病。本研究选取了几种常用的非器官特异性自身抗体进行研究,发现 PCOS 患者血清中 ANA 和抗 ds-DNA 水平升高,这一报道与 Hassan 等^[2]的研究结果一致。而与钮玉洁^[3]的研究结果有差异。钮玉洁研究了 35 例 PCOS 患者(PCOS 诊断标准为 2003 年鹿特丹标准)和 35 例对照者,分别采用间接免疫荧光法检测 ANA、线性免疫印迹法检测抗 histone、抗 Sm、抗 ds-DNA、抗核小体抗体水平,发现抗 histone 和抗 ds-DNA 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而 ANA 等其他 3 种抗体差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。这一差异的产生可能与诊断标准、抗体检测方法的不同等因素有关。

既往研究发现,PCOS 与某些自身免疫性疾病和自身抗体有关,尤其是自身免疫性甲状腺炎。PCOS 患者血中抗甲状腺抗体升高,自身免疫性甲状腺炎的患病率也升高^[4]。研究发现在 PCOS 患者中基础和激素诱导的促甲状腺激素水平均增高。有报道称在胰岛素抵抗和 PCOS 患者中常见的黑棘皮病与甲状腺功能减退有关。PCOS 患者中抗卵巢抗体的各型 (IgG、IgA、IgM) 均显著性增高^[5]。抗卵巢抗体分布在 PCOS 患者的颗粒细胞周围。PCOS 患者也被报道存在红斑狼疮患病率升高。有学者注意到 PCOS 与甲状腺、肾上腺有着类似的高激素分泌,推测其致病机制可能涉及刺激抗体。慢性无排卵、相对的低孕酮和高雌激素、雄激素水平可能加速自身免疫应答,导致增加自身免疫性甲状腺炎的可能性。雌激素能上调 TH2 细胞表达 IL-4、单核细胞表达 IL-1、T 细胞表达 IL-6 和 TH1 细胞表达 γ 干扰素。正常女性月经周期中 IL-6 在卵泡期升高,黄体期降低,而黄体酮水平则正好相反,因此雌激素的免疫刺激活动被黄体酮中和。而 PCOS 患者由于无排卵,几乎无黄体酮,免疫系统被过度刺激,则可能导致自身免疫性疾病^[6]。另一方面,亚临床甲状腺功能减退可能因刺激雄烯二酮转化为睾酮或雌二醇和减低性激素的代谢而引起 PCOS 的恶化^[7-10]。

统、多器官,引起的并发症伴随影响患者一生。本研究中证实 PCOS 患者中存在血清非器官特异性自身抗体阳性,而自身免疫与 PCOS 究竟是潜在的致病因素还是病程中的免疫产物,甚至是互为因果,尚不得而知。PCOS 的发病机制仍有待更多的深入研究。

参考文献

- [1] Petriková J, Lazúrová I. Ovarian failure and polycystic ovary syndrome[J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(7): 471-478.
- [2] Hassan M, Hussein M, El-Wakil W. Serological autoimmune markers in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Am Sci*, 2013, 9(11): 606-610.
- [3] 钮玉洁. 多囊卵巢综合征患者血清自身抗体研究[J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27(21): 3286-3288.
- [4] Kachuei M, Jafari F, Kachuei A, et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(3): 853-856.
- [5] Reimand K, Talja I, Metsküla K, et al. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure[J]. *J Reprod Immunol*, 2001, 51(2): 167-176.
- [6] Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150(3): 363-369.
- [7] Ghosh S, Kabir SN, Pakrashi A, et al. Subclinical hypothyroidism: a determinant of polycystic ovary syndrome[J]. *Horm Res*, 1993, 39(2): 61-66.
- [8] Fatourechi V. Subclinical thyroid disease[J]. *Mayo Clin Proc*, 2001, 76(4): 413-417.
- [9] Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, et al. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patient with mild thyroid failure; a quantitative review of the literature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(9): 2993-3001.
- [10] Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al. Tsh-controlled L-thyrnaxime therapy reduces cholexterol levels and clinical symptoms in sub-clinical hypothyroieism: a double blind, placebo-controlled trial (baselthyroid study)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(10): 4860-4866.

(收稿日期: 2014-05-03)

PCOS 作为一种综合征, 涉及生殖、代谢、心血管等多系