

论著 · 临床研究

血清 INHB、IGF-1、VEGF、E2 在多囊卵巢综合症患者中的表达及临床意义^{*}

沈澍, 周晓燕, 胡恒贵, 孟靠

(宿州市皖北煤电集团总医院生殖科, 安徽宿州 234000)

摘要:目的 探讨血清抑制素 B(INHB)、类胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、血管内皮生长因子(VEGF)及雌二醇(E2)在多囊卵巢综合症(PCOS)患者中的表达及临床意义。方法 选择 2015 年 4 月至 2016 年 5 月该院接诊的 45 例 PCOS 患者作为观察组, 另选择同期因男方因素不孕而进行体检的健康女性 45 例作为对照组。分析血清 INHB、IGF-1、VEGF、E2 在 PCOS 中的表达意义及诊断价值。结果 观察组患者血清 INHB、IGF-1、VEGF、E2 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); INHB、IGF-1、VEGF、E2 诊断 PCOS 的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)曲线下面积(AUC)分别为 0.935、0.988、0.992、0.759, 诊断 PCOS 的灵敏度分别为 80.93%、81.18%、79.12%、79.07%, 特异度分别为 73.05%、75.17%、77.49%、78.59%。结论 血清 INHB、IGF-1、VEGF、E2 在 PCOS 患者中呈高表达, 可作为诊断 PCOS 的重要指标。

关键词:多囊卵巢综合症; 血清抑制素 B; 类胰岛素样生长因子 1; 血管内皮生长因子; 雌二醇

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.02.014

中图法分类号:R446.11; R711.75

文章编号:1673-4130(2019)02-0181-04

文献标识码:A

Expression and significance of serum INHB, IGF-1, VEGF and E2 in patients with polycystic ovary syndrome^{*}

SHEN Shu, ZHOU Xiaoyan, HU Henggui, MENG Kao

(Department of Reproductive Medicine, General Hospital of Wanbei Coal Group, Suzhou, Anhui 234000, China)

Abstract: Objective To study the expression and significance of serum inhibin B (INHB), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF) and estradiol (E2) in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of 45 patients with PCOS in the hospital from April 2015 to May 2016, were selected as observation group. In addition, 45 healthy women who underwent physical examination due to male infertility were selected as control group. The significance and diagnostic value of serum INHB, IGF-1, VEGF and E2 in PCOS were analyzed. **Results** The levels of serum INHB, IGF-1, VEGF and E2 in observation group were significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic curve (ROC curve) analysis showed that the AUC of INHB, IGF-1, VEGF and E2 were 0.935, 0.988, 0.992 and 0.759, respectively. The sensitivity of PCOS were 80.93%, 81.18%, 79.12% and 79.07%, while the specificity of PCOS were 73.05%, 75.17%, 77.49% and 78.59%, respectively. **Conclusion** Serum INHB, IGF-1, VEGF and E2 are highly expressed in patients with PCOS, which can be used as an important indicators in the diagnosis of PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome; serum inhibin B; insulin-like growth factor 1; vascular endothelial growth factor; estradiol

多囊卵巢综合症(PCOS)多发生于生育年龄妇女, 是一种复杂的内分泌及代谢异常所致的疾病, 以无排卵或排卵稀少、高雄激素及多囊卵巢等为病理特征, 临床特征表现为月经不调、不孕、多毛或痤疮^[1]。

经调查发现, PCOS 在育龄期的女性中发病率高达 5%~10%, 且呈逐年上升趋势, 其中因 PCOS 导致患者不孕的概率高达 70%, 仅次于输卵管阻塞, 且容易发生子宫内膜增生, 引起焦虑、抑郁等, 严重影响患者

* 基金项目: 安徽省自然科学基金资助项目(1508085SMD218)。

作者简介: 沈澍, 女, 副主任技师, 主要从事生殖科相关检验研究。

本文引用格式: 沈澍, 周晓燕, 胡恒贵, 等. 血清 INHB、IGF-1、VEGF、E2 在多囊卵巢综合症患者中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(2): 181-183.

的身体健康和生活质量^[2-3]。有研究认为,卵巢血管的生成与PCOS的发病机制密切相关,血管生成失调则可能是导致该疾病发展的原因之一^[4]。血清抑制素B(INHB)由生殖系统细胞分泌产生,可用于诊断卵巢因素引起的女性不孕。类胰岛素样生长因子1(IGF-1)也被称为促生长因子,是一种在分子结构上与胰岛素类似的多肽蛋白物质^[5-6]。血管内皮生长因子(VEGF)可诱导血管生成,有极强的促进血管生长的作用^[7]。雌二醇(E2)主要由卵巢滤泡、黄体及妊娠时胎盘生成,对判断内分泌及妇科疾病有一定价值。上述4种指标均与PCOS的发生有着密切的关联,但其具体意义还需进一步探究。本研究通过分析血清INHB、IGF-1、VEGF、E2在PCOS中的表达情况,旨在为PCOS的临床诊断提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年4月至2016年5月本院接诊的45例明确诊断为PCOS患者作为观察组,年龄24~36岁,平均(27.64±4.22)岁。另选择同期因男方因素不孕而进行体检的健康女性45例作为对照组,年龄23~37岁,平均(28.03±3.61)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象对本研究知情同意并签署知情同意书。本研究获得本院伦理委员会批准实施。纳入标准^[8]:(1)符合2003年鹿特丹国际会议所制定的关于PCOS的诊断标准,同时符合以下任意2项者可确诊。①排卵率低;②经超声检查可见多个囊性卵泡,直径2~10mm,但无优势卵泡;③具有高雄激素的临床表现或患有高雄激素血症。(2)不孕病史高于1年。(3)配偶生殖功能正常。排除标准:(1)患有全身炎性疾病、肾上腺疾病、高泌乳素血症等;(2)近期有激素类药物服用史。

1.2 仪器与试剂 VEGF试剂盒、Access[®]化学发光免疫分析仪购自威高生物科技有限公司(中国威海),INHB、IGF-1试剂盒、IMMULITE 2000 Xpi全自动化学发光免疫分析仪购自西门子(德国),E2试

剂盒、cobase 411全自动电化学发光免疫分析仪购自罗氏诊断(瑞士)。

1.3 方法 收集所有受试者月经周期第2~4天晨起空腹静脉血5mL,3000r/min离心10min,分离血清,-20℃储存待测。血清INHB、IGF-1、VEGF、E2采用化学发光法进行检测,所有操作均严格按照试剂盒说明书进行,采用Image-Pro Plus6.0分析软件测定阳性区域的平均灰度值,测定5个区域的阳性细胞,以平均灰度值均值反映蛋白表达水平。

1.4 统计学处理 应用SPSS18.0统计软件进行数据处理,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用t检验,使用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析血清INHB、IGF-1、VEGF、E2的诊断效能。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清INHB、IGF-1、VEGF、E2及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)比较 观察组患者血清INHB、IGF-1、VEGF、E2及HOMA-IR水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 血清INHB、IGF-1、VEGF、E2在PCOS中的诊断价值分析 血清INHB、IGF-1、VEGF、E2诊断PCOS的ROC曲线分析见图1,诊断效能见表2。

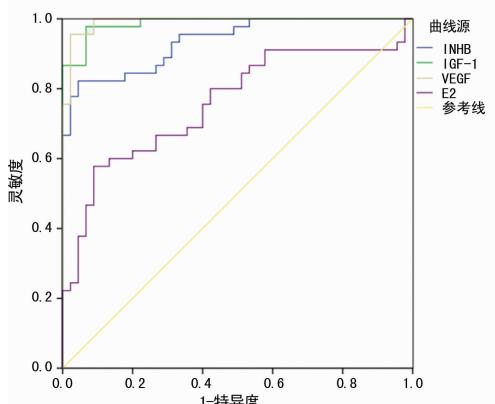


图1 ROC曲线

表1 两组血清INHB、IGF-1、VEGF、E2及HOMA-IR比较

组别	n	INHB(pg/mL)	IGF-1(ng/mL)	VEGF(ng/L)	E2(pmole/L)
观察组	45	185.84±43.26	163.84±19.95	912.25±95.48	197.15±35.48
对照组	45	103.22±27.76	118.37±13.51	618.45±81.66	165.28±27.52
t		10.783	12.660	15.687	4.761
P		0.000	0.000	0.000	0.000

表2 血清INHB、IGF-1、VEGF、E2对PCOS的诊断效能

指标	曲线下面积	标准误	P	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	约登指数
INHB	0.935	0.024	0.000	0.888~0.983	80.93	73.05	80.27	1.53
IGF-1	0.988	0.008	0.000	0.972~1.000	81.18	75.17	76.36	1.57

续表 2 血清 INHB、IGF-1、VEGF、E2 对 PCOS 的诊断效能

指标	曲线下面积	标准误	P	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	约登指数
VEGF	0.992	0.007	0.000	0.979~1.000	79.12	77.49	80.04	1.56
E2	0.759	0.052	0.000	0.657~0.860	79.07	78.59	91.75	1.59

3 讨 论

PCOS 以卵巢间质及卵泡囊血管增生引起的卵巢增大为主要特征,具体病因尚不明确,其病理机制较为复杂,有学者认为与下丘脑-垂体-卵巢轴功能失常、肾上腺功能紊乱、遗传、代谢等因素有关^[9-10]。由于 PCOS 患者排卵功能障碍,子宫内膜长期处于单纯高雌激素刺激下,严重会导致机体子宫内膜增生,甚至会演变成子宫内膜癌,因此,对 PCOS 患者的病因进一步探讨对临床治疗具有重要作用。

INHB 分泌主要受促性腺激素的调控,促卵泡激素(FSH)能促进卵巢颗粒细胞分泌 INHB,INHB 通过反馈作用、抑制垂体前叶 FSH 的合成和释放、抑制促性腺激素释放激素对自身受体的上调^[11]。有研究发现,正常妇女 INHB 分泌存在一定节律性,每 60~70 min 出现 1 次高峰,呈脉冲式分泌,但 PCOS 患者卵巢的脉冲式分泌消失,推测 PCOS 的发生与这种脉冲失常有关。INHB 异常所致的卵泡膜细胞和颗粒细胞功能的失常直接导致卵母细胞成熟障碍,小卵泡发育至优势卵泡的过程受阻,可能与 PCOS 的发生有关^[12]。本研究结果显示,PCOS 患者的血清 INHB 水平高于健康人群 INHB 能刺激雄性激素合成关键酶 P450c17 的表达量及活性增强,增强卵泡细胞对促黄体生成素(LH)的反应性,促进雄激素的产生。IGF 系统是一类多功能细胞增殖因子,在调节卵巢雄激素的生成中起重要作用。IGF-1 促进 LH 诱导雄激素的合成和分泌,诱导活化羟化酶,增强卵泡膜细胞内的细胞色素作用,导致雄激素水平升高,引起排卵功能障碍^[13-14]。IGF-1 是参与卵巢完成正常生殖功能的因素之一,通过启动原始卵泡,加强卵泡发育,促进间质细胞增生及类固醇的合成等参与卵巢功能的调节。本研究结果显示,PCOS 患者的血清 IGF-1 水平高于健康人群,IGF-1 通过启动原始卵泡,加强卵泡发育,促进间质细胞增生及类固醇的合成等。

VEGF 属于一种可高效促进血管生成的因子,通过酪氨酸激酶受体促进血管内皮细胞分裂,增加机体组织血管生成。有研究发现,VEGF 存在于卵巢和子宫中,生殖器官是机体循环中 VEGF 主要的来源,增加机体毛细血管的通透性,引起血浆蛋白外渗,促进卵泡、黄体的血管生长,卵巢增大,最终在多 PCOS 患者血液中呈高表达^[15]。本研究结果显示,PCOS 患者的血清 VEGF 表达量明显高于健康人群,VEGF 促进血管生成,为维持机体内环境稳定,机体内调节系统会产生大量的 INHB。表明 VEGF 在卵巢内的高表

达并释放入血,可能是 PCOS 的发病机制之一。E2 在卵泡早期促进 INHB 分泌,刺激初级卵泡和次级卵泡分泌 INHB。血清 E2 是女性常见的性激素,可通过检测其水平变化评估女性内分泌功能和内分泌失调相关的疾病^[16]。本研究结果显示,PCOS 患者的血清 E2 表达量明显高于健康人群。

4 结 论

血清 INHB、IGF-1、VEGF、E2 在 PCOS 患者中呈高表达,可作为诊断 PCOS 的重要指标。

参考文献

- [1] 史晓明,祁秀娟,吕映频,等. PCOS 患者血清 VEGF 及 PEDF 与卵巢过度刺激综合征的关系[J]. 现代妇产科进展,2015,24(5):360-362.
- [2] 陈晓红,徐彩生,刘璇芝. 胰岛素抵抗对多囊卵巢综合征患者血清性激素水平的影响[J]. 山东医药,2015,55(14):50-51.
- [3] NAJI M, ALEYASIN A, NEKOONAM S, et al. Differential expression of miR-93 and miR-21 in granulosa cells and follicular fluid of polycystic ovary syndrome associating with different phenotypes[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14671.
- [4] 宋梦玲,王飞苗,李彩艳,等. 血清及卵泡液中肝素结合性表皮生长因子水平与多囊卵巢综合征关系的研究[J]. 实用妇产科杂志,2015,31(7):508-511.
- [5] 艾风连,徐玉萍,赵林海,等. 多囊卵巢综合征患者促甲状腺激素浓度与性激素、胰岛素抵抗及血脂关系的分析[J]. 生殖与避孕,2015,35(7):463-467.
- [6] 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,2014,35(4):402-406.
- [7] 应露,应晓莹,施丽,等. 中药瓜石汤联合来曲唑对多囊卵巢综合征不孕患者 LH、FSH 及 E2 的影响[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(3):113-115.
- [8] ZHENG Q, LI Y, ZHANG D, et al. ANP promotes proliferation and inhibits apoptosis of ovarian granulosa cells by NPRA/PGRMC1/EGFR complex and improves ovary functions of PCOS rats[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(10): e3145.
- [9] 杨琪,夏天,李爽,等. 血清抑制素 B 对女性生殖功能的临床诊断价值[J]. 中国妇产科临床杂志,2016,17(2):187-189.
- [10] 刘小惠,吴小华. 抑制素 B 在两性生殖生理和病理中的研究进展[J]. 生殖与避孕,2016,36(9):737-744.
- [11] 刘小惠,吴小华. 胰岛素样生长因子-1 与促排卵结局及抑制素 B、血管内皮生长因子的相关研究[J]. 生殖医学杂志,2018,27(2):123-129.

(下转第 187 页)

95%CI, 如果斜率及常数 CI 内分别包含了 1 和 0, 那么认为两组数据不存在比例误差和固定误差。结果显示公式 4、5、6、7、9、10、11、12、13 的计算值和测量值之间不存在比例误差和固定误差, 而公式 1、2、3、8、14、16 存在系统误差, 公式 15 存在较大的系统误差和固定误差。之后对血浆渗透压不同公式的计算值和实际测量值进行配对 *t* 检验, 采用 95%CI, 结果显示公式 11、12、13、15 的计算值与测量值差异无统计学意义。综合考虑 Passing-Bablok 回归分析结果及两组数据的 *t* 检验结果, 显示公式 11 的计算结果和实际测量值最为接近。这与 KHAJURIA 等^[10] 推荐的公式相符合。

4 结 论

陈小剑等^[12]指出, 在没有渗透浓度测定仪器时, 可以通过公式计算出血液渗透浓度值。目前常用公式的建立都来自于国外人群, 其使用的公式对于中国人群是否适用未可知, 通过本文的评价, 公式 $1.86(C_{\text{Na}} + C_{\text{K}}) + C_{\text{Glu}} + C_{\text{Urea}} + 10$ 比较适合中国人群, 可以初步用来计算中国人血浆渗透压。同时本文利用数据进行多元回归分析所得出的方程 $B: 1.86C_{\text{Na}} + 2.75C_{\text{K}} + 1.16C_{\text{Glu}} + 0.92C_{\text{Urea}} + 5.77$ 。该公式患者数据包含了正常范围外的血浆渗透压, 一定程度上弥补了使用健康人数据的局限性, 公式使用的外推性需要更多的数据加以进行验证。

参考文献

- [1] HEAVENS K R, KENEFICK R W, CARUSO E M, et al. Validation of equations used to predict plasma osmolality in a healthy adult cohort [J]. Am J Clin Nutr, 2014, 100(5): 1252-1256.
- [2] MARTIN-CALDERON J L, BUSTOS F, TUESTA-REINA L R, et al. Choice of the best equation for plasma osmolality calculation: comparison of fourteen formulae [J]. Clin Biochem, 2015, 48(7/8): 529-533.
- [3] WORTHLEY L I, GUERIN M, PAIN R W. For calculating osmolality the simplest formula is the best [J]. Anesth Intensive Care, 1987, 15: 199-202.
- [4] GERICH J E, MARTIN M M, RECANT L. Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar non-ketotic coma [J]. Diabetes, 1971, 20: 228-235.
- [5] EDELMAN I S, LEIBMAN J, O'MEARA M P, et al. In-
- terrelations between sodium concentration, serum osmolarity and total exchangeable potassium and total body water [J]. J Clin Invest, 1958, 37: 1236-1256.
- [6] GLASSER L, STERNGLANZ P D, COMBLE J, et al. Serum osmolality and its applicability to drug overdose [J]. Am J Clin Pathol, 1973, 60: 695-699.
- [7] BOYD D R, BAKER R J. Osmometry: a new beside laboratory aid for the management of surgical patients [J]. Surg Clin North Am, 1971, 51: 241-250.
- [8] DORWART W, CHALMERS L. Comparison of methods for calculating serum osmolality from chemical concentrations, and the prognostic value of such calculations [J]. Clin Chem, 1975, 21(2): 190-194.
- [9] BHAGAT C, GARCÍA-WEBB P, FLETCHER E, et al. Measured osmolalities revisited [J]. Clin Chem, 1984, 30(10): 1703-1705.
- [10] KHAJURIA A, KRAHN J. Osmolality revisited—deriving and validating the best formula for calculated osmolality [J]. Clin Biochem, 2005, 38(6): 514-519.
- [11] RASOULI M, KALANTARI K R. Comparison of methods for calculating serum osmolality: multivariate linear regression analysis [J]. Clin Chem Lab Med, 2005, 43(6): 635-640.
- [12] 陈小剑, 刘彩霞, 丁红香, 等. 三种渗透压计算公式的关系 [J]. 江西医学检验, 2004, 22(2): 164-165.
- [13] 沈兴鹤. 慢性肺心病并发低渗血症 61 例临床分析 [J]. 河北医学, 1999, 5(11): 20-22.
- [14] 关颖, 冯立群. 急性脑卒中与血浆渗透压水平关系的临床研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(20): 2280-2282.
- [15] FAZEKAS A S, FUNK G C, KLOBASSA D S, et al. Evaluation of 36 formulas for calculating plasma osmolality [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 302-308.
- [16] 崔海彬, 崔速南, 汪明月, 等. 血浆渗透压评分对肝肾综合征的预后评价 [J]. 山东大学学报(医学版), 2011, 49(6): 103-106.
- [17] 吴晓谦. 55 例 DKA 病人入院时意识状态与血浆渗透压平均值的关系 [J]. 中华现代内科学杂志, 2008, 5(8): 706-707.
- [18] 卢钦安, 刘杉, 胡宝森. 糖尿病非酮症高渗性昏迷患者的预后与有效渗透压的关系 [J]. 临床急诊杂志, 2008, 9(1): 38-39.

(收稿日期: 2018-06-12 修回日期: 2018-09-16)

(上接第 183 页)

- [12] 李凤巧. IGF-1、IGFBP-1 的检测对 PCOS 不孕的表达 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(22): 134-135.
- [13] 刘梅梅, 丁慧, 尹晓静, 等. 多囊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]. 中国全科医学, 2017, 20(4): 448-453.
- [14] 刘小惠, 吴小华. 血管内皮生长因子在女性生殖生理和病理中的研究进展 [J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(3): 231-234.
- [15] VITAL-REYES V S, LOPEZ-ALARCON M G, INDA-

ICAZA P, et al. Subtle metabolic alterations in adolescents with obesity and polycystic ovarian syndrome [J]. Gac Med Mex, 2017, 153(Suppl 2): S34-41.

- [16] TESSARO I, MODINA S, LODDE V, et al. Ultra-low doses of follicle stimulating hormone and progesterone attenuate the severity of polycystic ovary syndrome features in a hyperandrogenized mouse model [J]. J Reprod Infertil, 2017, 18(3): 288-297.

(收稿日期: 2018-07-04 修回日期: 2018-10-20)