

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.10.012

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220314.2002.034.html>(2022-03-16)PCOS 患者抗苗勒管激素与胰岛素代谢指标的相关性研究^{*}唐雪原,周冬梅,马雁南,朱 骞,黄艳红[△]

(西安国际医学中心医院生殖内分泌科,西安 710001)

[摘要] **目的** 研究不同体重指数(BMI)的多囊卵巢综合征(PCOS)患者抗苗勒管激素(AMH)与胰岛素代谢指标的相关性。**方法** 比较 126 例 PCOS 患者与 40 例同年龄段的备孕女性(对照组)血清 AMH 水平及其他性激素水平的差异;并根据体重指数(BMI)将 PCOS 患者分为非超重组($BMI < 23 \text{ kg/m}^2$)和超重组($BMI \geq 23 \text{ kg/m}^2$),计量资料采用独立样本 t 检验,连续性数值变量间的关系应用 Pearson 相关分析,用多因素 logistic 回归分析预测胰岛素抵抗的影响因素。**结果** PCOS 组患者的血清 AMH、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、睾酮(T)水平显著高于对照组,差异有统计学意义。非超重组 PCOS 患者的血清 AMH、LH 水平显著高于超重组,而血清 T 水平、空腹血糖、空腹胰岛素、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)显著低于超重组,差异有统计学意义。Pearson 相关分析显示: BMI 与 AMH 呈负相关($r = -0.414, P < 0.01$), AMH 与 LH($r = 0.346, P < 0.01$)、T($r = 0.310, P < 0.01$)呈正相关, BMI 与空腹血糖($r = 0.431, P < 0.01$)、空腹胰岛素($r = 0.646, P < 0.01$)、HOMA-IR($r = 0.682, P < 0.01$)呈正相关。多因素 logistic 回归分析示:高水平的血清硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)和高 HOMA-IR 是胰岛素抵抗发生的独立危险因素($OR > 1, P < 0.05$)。**结论** 随着 PCOS 患者 BMI 的增加胰岛素抵抗水平相应增强,血清 AMH 水平反而降低,而 BMI 并非 PCOS 患者胰岛素抵抗发生的独立危险因素,部分非超重型的 PCOS 患者也伴有胰岛素抵抗。

[关键词] 多囊卵巢综合征;体重指数;抗苗勒管激素;胰岛素抵抗**[中图法分类号]** R711.59 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)10-1679-04Correlations of serum anti-Müllerian hormone and insulin metabolic indexes in patients with polycystic ovary syndrome^{*}TANG Xueyuan, ZHOU Dongmei, MA Yannan, ZHU Qian, HUANG Yanhong[△]

(Department of Reproductive Endocrinology, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an, Shaanxi 710001, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the correlations of anti-muller hormone (AMH) and insulin metabolism in the different body mass index (BMI) of the patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** The levels of serum AMH and other sex hormones were compared between 126 cases of PCOS and 40 females preparing for pregnancy in the same age group (control group). Based on BMI, the PCOS patients were divided into non-overweight group ($BMI < 23 \text{ kg/m}^2$) and overweight group ($BMI \geq 23 \text{ kg/m}^2$). The measurement data adopted the independent ample t test, and the relationship of continuous numerical variables used the Pearson correlation analysis. The multivariate Logistic regression was used to predict the influence factors of insulin resistance. **Results** The levels of serum AMH, luteinizing hormone (LH), estradiol (E2) and testosterone (T) in the PCOS group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant. The levels of serum AMH and LH in the non-overweight group were significantly higher than those in the overweight group, while the level of serum T, fasting glucose, fasting insulin, homeostasis model assessment insulin resistance index (HOMA-IR) were significantly lower than those in the overweight group, and the differences were statistically significant. The Pearson correlation analysis showed that BMI was negatively correlated with serum AMH level ($r = -0.414, P < 0.01$), the serum AMH level

^{*} 基金项目:陕西省重点产业创新链资助项目(2020ZDLSF03-01);西安国际医学中心医院青年课题(2021QN021)。 作者简介:唐雪原(1988—),主治医师,硕士,从事生殖内分泌方面的研究。 [△] 通讯作者: E-mail: 530548813@qq.com。

was positively correlated with LH ($r=0.346, P<0.01$) and T ($r=0.31, P<0.01$), BMI was positively correlated with fasting blood glucose ($r=0.431, P<0.01$), fasting insulin ($r=0.646, P<0.01$) and HOMA-IR ($r=0.682, P<0.01$). The multivariate logistic regression analysis showed that the high level of serum DHEAS and high HOMA-IR were the independent risk factors for the occurrence of insulin resistance ($OR>1, P<0.05$). **Conclusion** With the BMI increase in PCOS patients, the insulin resistance level is correspondingly increased, while serum AMH level is decreased. Whereas BMI is not an independent risk factor for the occurrence of insulin resistance in PCOS patients. Partial patients with non-overweight type PCOS also are accompanied with insulin resistance.

[Key words] polycystic ovary syndrome; body mass index; anti-Müllerian hormone; insulin resistance

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种常见的妇科内分泌代谢性疾病,在临床上以雄激素过高的临床或生化表现、持续无排卵、卵巢多囊改变为特征,常伴有胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和肥胖,患病率为 5%~10%^[1-2]。抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)是近十年来在生殖健康领域最受关注的激素指标,是由 2 个相对分子质量为 72 000 的二聚体单体组成,通过二硫键连接的同源糖蛋白,属于转化生长因子- β 超家族成员,有 I、II、III 型 3 种受体,起生物学作用的主要是 II 型受体。女性 AMH 的合成来源于卵泡发育早期的卵泡颗粒细胞,是卵泡成熟调控至关重要的激素^[3]。体重指数(body mass index, BMI)是 PCOS 患者的一项重要监测指标,虽然肥胖是 PCOS 的已知风险因素,但并非所有肥胖女性都会发展为 PCOS,也不是所有患有 PCOS 的女性都肥胖^[4]。有研究报道 BMI 与 AMH 呈正相关^[5],也有一些研究发现 BMI 与血清 AMH 水平呈负相关^[6]。临床上观察到,偏瘦的 PCOS 患者往往血清 AMH 水平更高。目前对 PCOS 患者 BMI 与血清 AMH 关系的研究,尤其是对非超重型 PCOS 患者的研究较少。本研究将对其相关性进行分析,并比较超重与非超重两种表型的 PCOS 患者血中激素水平和胰岛素水平,为 PCOS 病因的寻找及管理策略提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 9 月至 2021 年 6 月于本院生殖内分泌科就诊的诊断 PCOS 的患者 126 例,年龄 18~36 岁,平均(26 ± 4)岁;并收集同时期同年龄段的备孕女性 40 例作为对照组,年龄 20~34 岁,平均(27 ± 3)岁。PCOS 的诊断标准参照鹿特丹标准^[7],符合以下 3 条中的任意 2 条:(1)高雄激素的临床表现和(或)高雄激素血症;(2)稀发排卵或无排卵;(3)卵巢多囊样改变(单侧或双侧卵巢 2~9 mm,卵泡数 ≥ 12 个)或卵巢体积 $\geq 10\text{ mm}^3$ (卵巢体积= $0.5\times\text{长}\times\text{宽}\times\text{厚}$)。并排除其他引起排卵障碍或高雄激素生化/临床表现的疾病。

入组患者均测量身高和体重,计算 BMI。参照亚

洲成人 BMI 对 PCOS 患者进行分组, BMI $<23\text{ kg/m}^2$ 为非超重组, BMI $\geq 23\text{ kg/m}^2$ 为超重组,并将两组血清激素水平和代谢指标进行分析比较。所有患者 3 个月内无激素类药物应用史,并均签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 生殖内分泌激素测定

所有入组者均于月经周期第 2~5 天(闭经者日期不限),采集肘静脉血,采用化学发光法测定卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、睾酮(T)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)、催乳素(PRL)、AMH 水平,试剂盒购自美国 Beckman 公司。

1.2.2 生化指标测定

过夜禁食禁饮 8~12 h 后,次日清晨空腹取肘静脉血,检测空腹血糖(FBG)和空腹胰岛素(FINS)水平,并在 75 g 葡萄糖负荷后 60、120 及 180 min 再次分别采血,测血糖和胰岛素水平。胰岛素水平测定采用化学发光法,血糖水平测定采用己糖激酶法,试剂盒由美国 Beckman 公司提供。计算稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance index, HOMA-IR), HOMA-IR = 空腹血糖(mmol/L) $\times$ 空腹胰岛素(mU/L)/22.5。胰岛素抵抗的诊断依据:空腹胰岛素水平超过正常值;胰岛素分泌高峰后移:胰岛素水平 3 h 未降至正常;任何一个时间点的测定值超过基线 10 倍以上。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验。相关性应用 Pearson 相关分析,影响因素采用多因素 logistic 回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCOS 组与对照组各项指标比较

PCOS 组 AMH、LH、LH/FSH、E2、T 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 非超重组和超重组各项指标比较

非超重组血清 AMH、LH 水平显著高于超重组,而血清 T、FBG、FINS、HOMA-IR 显著低于超重组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 相关性分析

2.3.1 BMI 与血清 AMH、LH、T 水平的相关性分析

BMI 与血清 AMH 水平呈负相关($r=-0.414$), 差异有统计学意义($P<0.05$); 血清 AMH 水平与血清 LH 水平($r=0.346$)、血清 T 水平($r=0.310$)呈正相关, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3.2 BMI 与 HOMA-IR、FBG、FINS 的相关性分析

BMI 与 FBG($r=0.431$)、FINS($r=0.646$)、HOMA-IR($r=0.682$)呈正相关, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 PCOS 组与对照组各项指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	PCOS 组 ($n=126$)	对照组 ($n=40$)	t	P
年龄(岁)	26.41±4.24	26.97±2.74	-0.517	0.606
BMI(kg/m ²)	22.16±3.90	21.88±2.78	0.496	0.621
AMH(ng/mL)	7.96±3.90	3.54±1.73	9.999	<0.001
FSH(IU/L)	5.96±1.33	6.49±84.00	-1.686	0.980
LH(IU/L)	11.86±5.44	5.41±6.38	5.766	<0.001
LH/FSH	2.06±1.01	0.81±0.77	8.282	<0.001
E2(pg/mL)	45.78±16.55	33.17±12.39	5.142	<0.001
T(ng/mL)	0.45±0.21	0.32±0.12	4.551	<0.001
PRL(ng/mL)	20.12±6.27	17.09±7.36	0.852	0.369

表 2 非超重组和超重组各项指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	非超重组 ($n=84$)	超重组 ($n=42$)	t	P
年龄(岁)	26.30±4.26	26.79±5.08	-0.514	0.609
AMH(ng/mL)	8.64±3.79	5.99±3.02	4.057	<0.001
FSH(IU/L)	6.07±1.38	5.93±1.34	0.526	0.600
LH(IU/L)	12.54±5.99	10.18±4.08	2.429	0.017
E2(pg/mL)	45.89±16.98	45.89±16.56	-0.002	0.998
T(ng/mL)	0.42±0.19	0.52±0.21	-2.495	0.015
DHEAS(ug/dL)	287.41±113.73	301.21±144.63	-0.510	0.612
PRL(ng/mL)	18.67±8.77	15.83±10.98	0.729	0.468
FBG(mmol/L)	5.12±0.46	5.44±0.60	-2.953	0.004
FINS(μ U/mL)	9.48±5.33	18.55±9.04	-5.906	<0.001
HOMA-IR	2.18±1.26	4.51±2.25	-6.161	<0.001

2.4 胰岛素抵抗发生的相关因素 logistic 回归分析

将年龄、BMI、AMH、LH、T、DHEAS、FBG、FINS、HOMA-IR 纳入多因素 logistic 回归分析, 结果发现血清 DHEAS 水平和 HOMA-IR 是 PCOS 患者胰岛素抵抗发生的独立危险因素($OR>1, P<0.05$), 见表 3。

表 3 胰岛素抵抗发生的相关因素 logistic 回归分析

项目	B	OR	95% CI	P
DHEAS	0.006	1.006	1.001~1.011	0.011
HOMA-IR	0.535	1.707	1.222~2.384	0.002

3 讨 论

PCOS 是育龄期女性最常见的妇科内分泌代谢紊乱的疾病。这种疾病的病因可以归因于遗传和生活方式等因素^[8]。近年来的研究发现, PCOS 患者血清 AMH 水平显著升高^[3]。本研究也发现 PCOS 患者的血清 AMH 水平显著高于对照组。另外, 本研究还发现 PCOS 组的血清 E2 水平显著高于对照组, 其原因可能是增高的雄激素在外周组织转变为雌酮, 降低的性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)也可使游离 E2 水平相对增高, 加之小卵泡分泌一定量的雌激素, 形成高雌激素血症。高雌激素对下丘脑和垂体产生异常负反馈调节, 导致 LH 持续增高但不能形成月经中期的 LH 峰, 促使卵泡闭锁、无排卵^[9]。

目前关于瘦型 PCOS 患者的研究较少, 瘦型 PCOS 女性群体是一个独特的群体, 与肥胖的 PCOS 患者相比, 她们有不同的表型、代谢、血液学和神经学特征^[10]。本研究参照亚洲成人 BMI 以 23 kg/m² 为分组标准进行比较。临床上观察到, 瘦型 PCOS 患者往往血清 AMH 水平更高, 本研究也发现非超重组的血清 AMH、LH 水平显著高于超重组, 且 BMI 与血清 AMH 水平呈显著负相关。国内外的一些研究也发现 BMI 与血清 AMH 水平呈负相关^[11-12]。本研究中 PCOS 患者的血清 LH 水平与 AMH 水平呈正相关, 因此高 LH 水平也是促使非超重组 PCOS 患者 AMH 水平较高的因素之一。有研究发现, LH 可促使颗粒细胞分泌更多的 AMH^[12]。体外研究发现给 PCOS 患者的颗粒细胞加入 LH 进行培养, 其 AMH 水平增加 4 倍^[13]。据此推测, 血清高 LH、高 AMH 水平可能是非超重型 PCOS 患者的生化特征, 与下丘脑-垂体功能障碍相关。有研究发现人格和情绪障碍可能会导致瘦型 PCOS 患者下丘脑-垂体-卵巢轴(hypothalamic pituitary ovary, H-P-O)的激活和干扰, 在这些瘦型 PCOS 患者中, 较高水平的 β -内啡肽与情绪变化有关, β -内啡肽刺激 LH 释放, 因此, 瘦型 PCOS 患者的血清 LH 水平高于肥胖的 PCOS 患者^[14]。而超重的 PCOS 患者可能还有其他病因, 超重组血清 AMH 水平较低的原因可能包括: 肥胖影响 AMH 代谢, 肥胖降低卵巢储备, 肥胖与卵巢功能紊乱有关, 肥胖和胰岛素抵抗对卵巢颗粒细胞功能有负面影响^[6]。

PCOS 患者常伴有胰岛素抵抗, 尤其是肥胖患者。许多研究表明胰岛素抵抗伴有代偿性高胰岛素血症, 后者可抑制肝脏合成 SHBG, 刺激卵巢和肾上腺分泌

雄激素,使血循环中游离雄激素增多,导致卵泡发育和成熟障碍^[9]。本研究也发现超重组的血清 T 水平、FBG、FINS 水平和 HOMA-IR 显著高于非超重组,BMI 与 FBG、FINS、HOMA-IR 呈正相关,差异有统计学意义;高血清 DHEAS 水平和高 HOMA-IR 是导致胰岛素抵抗的独立影响因素,但 BMI 不是,所以并非所有肥胖女性都会发展为 PCOS。而部分非超重的 PCOS 患者也伴有胰岛素抵抗,一些研究提示出生前暴露于高雄激素的环境能够降低出生后胰岛素敏感性^[15],非超重的 PCOS 患者可能由此原因导致胰岛素抵抗,所以对于非超重型的 PCOS 患者也需关注其胰岛素代谢情况。

综上所述,非超重型的 PCOS 患者有着与超重型不同的表型、内分泌代谢特点,随着 PCOS 患者 BMI 的增加胰岛素抵抗水平相应增强,而血清 AMH 水平反而降低,BMI 并非 PCOS 患者胰岛素抵抗发生的独立危险因素。非超重型的 PCOS 患者以下丘脑-垂体功能障碍为主,可能与其 H-P-O 轴的激活与干扰有关,所以临床中要关注非超重型的 PCOS 患者的情绪障碍的问题。另外,部分非超重型的 PCOS 患者也伴有胰岛素抵抗,其发病的原因可能与出生前暴露于高雄激素环境中,所以临床中也需关注非超重型的 PCOS 患者的胰岛素代谢情况,以期更好地进行管理治疗。

参考文献

- [1] 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,2018,66(1):2-6.
- [2] TEEDE H J, MISSO M L, COSTELLO M F, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril,2018,110(3):364-379.
- [3] JEPPESEN J V, ANDERSON R A, KELSEY T W, et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection[J]. Mol Hum Reprod,2013,19(8):519-527.
- [4] LEGRO R S. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment[J]. Semin Reprod Med,2012,30:496-506.
- [5] 王静. 多囊卵巢综合征患者性激素,血脂,体重指数与抗缪勒氏管激素异常的相关性分析[J]. 中国当代医药,2020,27(25):190-193.
- [6] 张巧利,杨晓葵,贾婵维,等. 抗苗勒管激素对不同体质量指数多囊卵巢综合征患者卵巢过度刺激综合征的预测作用[J]. 实用妇产科杂志,2021,37(5):375-379.
- [7] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril,2004,81(1):19-25.
- [8] GARRUTI G, DEPALO R, DE ANGELIS M. Weighing the impact of diet and lifestyle on female reproductive function[J]. Curr Med Chem,2019,26(19):3584-3592.
- [9] 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.
- [10] GOYAL M, DA WOOD A S. Debates regarding lean patients with polycystic ovary syndrome: a narrative review[J]. J Hum Reprod Sci,2017,10(3):154-161.
- [11] PIOUSKA A, FARMAKIOTIS D, KATSIKIS I, et al. Anti-Müllerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab,2009,296(2):E238-243.
- [12] 林评樱,胡嘉华,吴媛,等. 抗苗勒管激素(AMH)在生殖内分泌方面的临床应用价值研究[J]. 中医临床研究,2019,11(6):58-59.
- [13] PELLATT L, HANNA L, BRINCAT M, et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries[J]. J Clin Endocrinol Metab,2007,92(1):240-245.
- [14] KIAŁKA M, MILEWICZ T, SPAŁKOWSKA M, et al. β -endorphins plasma level is higher in lean polycystic ovary syndrome (PCOS) women[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes,2016,24(1):55-60.
- [15] RECABARREN S E, SMITH R, RIOS R, et al. Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol Metab,2008,93(5):1820-1826.