

• 论 著 •

PCOS 不孕患者性激素、甲状腺功能及免疫性抗体的检测及意义

李 岩¹, 王 俊^{2△}

(首都医科大学附属北京妇产医院怀柔妇幼保健院:1. 检验科;2. 妇产科, 北京 101400)

摘 要:**目的** 观察多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者体内抗缪勒管激素(AMH)、泌乳素的变化,研究 PCOS 不孕患者甲状腺功能、自身免疫及卵巢功能的改变情况。**方法** 选取 2016 年 6 月至 2018 年 1 月初次于该院确诊的 PCOS 不孕患者 80 例作为不孕组,另选取 84 例健康女性为健康对照组,所有入选者年龄 20~35 岁。检测 2 组女性的 AMH、泌乳素、甲状腺激素、性激素水平及自身免疫抗体阳性率。**结果** 不孕组患者血清 AMH 水平为 (14.47 ± 5.60) ng/mL,泌乳素水平为 (15.49 ± 8.01) μ g/L,促甲状腺激素(TSH)水平为 (3.52 ± 2.03) μ IU/mL,促黄体生成素(LH)水平为 (19.76 ± 3.72) IU/L,雌二醇水平为 (162.26 ± 61.16) pmol/L,睾酮水平为 (2.94 ± 1.30) nmol/L,均显著高于健康对照组($t = 11.600, 2.947, 7.224, 18.001, 3.086, 6.789, P < 0.05$),而游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)水平为 (4.56 ± 0.91) pmol/L,游离甲状腺素(FT_4)水平为 (15.16 ± 3.05) pmol/L,三碘甲状腺原氨酸(T_3)水平为 (1.56 ± 0.41) nmol/L,甲状腺素(T_4)水平为 (89.51 ± 17.04) nmol/L,均显著低于健康对照组($t = 14.681, 11.996, 10.937, 12.232, P < 0.05$)。不孕组患者抗精子抗体(AS-Ab)、抗子宫内膜抗体(AEMAb)、抗卵巢抗体(AOVAb)、抗人绒毛膜促性腺激素抗体(AhCGAb)的阳性率分别为 28.75%、30.00%、43.75%、21.25%,均显著高于健康对照组($\chi^2 = 5.107, 9.482, 20.871, 8.256, P < 0.05$)。不孕组患者血清卵泡刺激素(FSH)水平为 (6.45 ± 2.01) IU/L,与健康对照组比较差异无统计学意义($t = 1.764, P > 0.05$)。**结论** PCOS 不孕患者体内 AMH、泌乳素均出现不同程度的升高,甲状腺功能和卵巢功能明显减退,自身免疫抗体阳性率较高,治疗时须考虑降低患者体内的不孕抗体。

关键词: 多囊卵巢综合征; 不孕; 甲状腺功能; 免疫性抗体; 卵巢功能

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.10.015

中图法分类号: R711.75

文章编号: 1673-4130(2020)10-1210-04

文献标识码: A

Detection and significance of sex hormones, thyroid function and immune antibodies in patients with PCOS infertility

LI Yan¹, WANG Jun^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Huairou Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 101400, China)

Abstract:**Objective** To observe the changes of anti-Müllerian hormone (AMH) and prolactin in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) infertility, and to study the changes of thyroid function, autoimmunity and ovarian function in patients with PCOS infertility. **Methods** A total of 80 cases of PCOS infertility patients who were first diagnosed in the hospital from June 2016 to January 2018 were selected as infertility group, and 84 healthy women were selected as healthy control group. The candidates were all aged 20 to 35 years old. The levels of AMH, prolactin, thyroid hormone, sex hormone and autoimmune antibody positive rates were detected in the two groups of women. **Results** The serum AMH level of patients in the infertility group was (14.47 ± 5.60) ng/mL, the level of prolactin was (15.49 ± 8.01) μ g/L, the level of thyroid stimulating hormone (TSH) was (3.52 ± 2.03) μ IU/mL, the level of luteinizing hormone (LH) was (19.76 ± 3.72) IU/L, the level of estradiol was (162.26 ± 61.16) pmol/L, and the level of testosterone was (2.94 ± 1.30) nmol/L, which were significantly higher than those of the healthy control group ($t = 11.600, 2.947, 7.224, 18.001, 3.086, 6.789, P < 0.05$), while the free triiodothyronine (FT_3) was (4.56 ± 0.91) pmol/L, and the

作者简介:李岩,女,主管技师,主要从事免疫检验、生化、微生物检验相关研究。△ 通信作者, E-mail: 13177606@qq.com。

本文引用格式:李岩,王俊. PCOS 不孕患者性激素、甲状腺功能及免疫性抗体的检测及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(10): 1210-1213.

free thyroxine (FT₄) was (15.16±3.05)pmol/L, triiodothyronine (T₃) was (1.56±0.41)nmol/L, and thyroxine (T₄) was (89.51±17.04)nmol/L, which were significantly lower than those in the healthy control group ($t=14.681, 11.996, 10.937, 12.232, P<0.05$). The positive rates of anti-sperm antibody (ASAb), anti-endometrial antibody (AEMAb), anti-ovarian antibody (AOVAb), and anti-human chorionic gonadotropin antibody (AhCGAb) were 28.75%, 30.00%, 43.75% and 21.25%, which were significantly higher than the healthy control group ($\chi^2=5.107, 9.482, 20.871, 8.256, P<0.05$). The level of serum follicle stimulating hormone (FSH) in the infertile group was (6.45±2.01)IU/L, which was not significantly different from that in the healthy control group ($t=1.764, P>0.05$). **Conclusion** AMH and prolactin in patients with PCOS infertility are increased to varying degrees, thyroid function and ovarian function are significantly reduced, and the positive rate of autoimmune antibodies is high. It is necessary to consider reducing the infertility antibodies in patients.

Key words: polycystic ovary syndrome; infertility; thyroid function; immune antibodies; ovarian function

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种临床复杂多变的内分泌紊乱及代谢异常的生殖疾病^[1], PCOS 在青春期及育龄期女性中发病率较高, 约占育龄期女性的 5%~10%^[2]。PCOS 的临床表现为月经紊乱、肥胖、多毛、痤疮等, 且易并发心血管疾病、卵巢衰竭、糖尿病及子宫内膜癌等^[3-4]。PCOS 是导致育龄女性持续无排卵不孕的主要原因^[5]。因此, PCOS 的相关研究成为妇科生殖内分泌及检验专业的研究热点^[6]。本文对 PCOS 不孕患者体内的激素变化及自身免疫相关抗体进行研究, 旨在为临床 PCOS 不孕患者的治疗及诊断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2018 年 1 月初次于本院就诊并确诊的 PCOS 不孕患者 80 例作为不孕组, 年龄 20~35 岁; 另选取 84 例健康女性为健康对照组, 年龄 21~35 岁。本研究经医院伦理委员会批准。纳入标准: (1) 所有入选女性年龄 20~35 岁; (2) 入选健康对照组的女性均育有健康子女; (3) 入选不孕组的患者符合 PCOS 的诊断标准^[6-7]; (4) 3 个月内未使用避孕药、降糖降脂药及其他激素类药物; (4) 子宫、附件正常, 双侧输卵管畅通; (5) 无自然流产史和死胎等不良妊娠史; (6) 不孕年限在 1~5 年。排除标准: (1) 高泌乳素血症、甲状腺疾病者; (2) 有盆腔手术史者; (3) 3 个月内接受过药物及手术治疗者; (4) 近期有感染者; (5) 伴有糖尿病、肿瘤及库欣综合征等其他疾病所致的雄激素增多症者; (6) 其他内分泌系统紊乱疾病者; (7) 生殖道畸形者; (8) 6 个月内使用过促排卵药物者; (9) 伴子宫内膜息肉或子宫内膜异常者; (10) 有自身免疫系统疾病者。

1.2 方法 采集入选者月经周期卵泡期清晨空腹外周肘静脉血 5 mL, 3 500 r/min 离心 8 min 后, 收取上清液并立即检测。采用酶联免疫吸附测定检测血清抗缪勒管激素 (AMH)、抗精子抗体 (ASAb)、抗子宫

内膜抗体 (AEMAb)、抗卵巢抗体 (AOVAb)、抗人绒毛膜促性腺激素抗体 (AhCGAb) 水平, 采用微粒子化学发光免疫法测定血清泌乳素、促甲状腺激素 (TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT₃)、游离甲状腺素 (FT₄)、三碘甲状腺原氨酸 (T₃)、甲状腺素 (T₄)、卵泡刺激素 (FSH)、促黄体生成素 (LH)、雌二醇和睾酮水平。以上试剂盒均购自美国贝克曼公司, 使用 DXI-800 仪器进行测定, 严格按照试剂盒说明书操作, 实验室室内质量控制在控, 室间质量评价达标。

1.3 统计学处理 使用 SPSS19.0 进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 2 组比较采用独立样本 t 检验, 自身免疫抗体阳性率使用 χ^2 检验, $P>0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组女性血清 AMH、泌乳素的比较 不孕组患者血清 AMH、泌乳素水平显著高于健康对照组 ($P<0.05$)。由此可知, PCOS 不孕患者 AMH、泌乳素水平较健康女性高。见表 1。

表 1 2 组女性 AMH、泌乳素的比较 ($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	AMH (ng/mL)	泌乳素 (μg/L)
不孕组	80	14.47±5.60	15.49±8.01
健康对照组	84	6.29±3.15	12.13±6.55
<i>t</i>		11.600	2.947
<i>P</i>		0.000	0.004

2.2 2 组女性甲状腺激素的比较 不孕组患者血清 TSH 水平显著高于健康对照组 ($P<0.05$), 而 FT₃、FT₄、T₃、T₄ 水平均显著低于健康对照组 ($P<0.05$)。由此可知, PCOS 不孕患者甲状腺功能出现不同程度降低。见表 2。

2.3 2 组女性免疫性抗体阳性率的比较 不孕组患者 ASAb、AEMAb、AOVAb、AhCGAb 的阳性率均显著高于健康对照组 ($P<0.05$)。由此可知, PCOS

不孕患者不孕的原因可能与 ASAb、AEMAb、AOV-Ab、AhCGAb 等自身免疫抗体相关。见表 3。

表 2 2 组女性甲状腺激素的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TSH(μ IU/mL)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	T ₃ (nmol/L)	T ₄ (nmol/L)
不孕组	80	3.52±2.03	4.56±0.91	15.16±3.05	1.56±0.41	89.51±17.04
健康对照组	84	1.69±1.10	6.50±0.78	20.10±2.17	2.21±0.35	119.46±14.25
<i>t</i>		7.224	14.681	11.996	10.937	12.232
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 2 组女性免疫性抗体阳性率的比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	ASAb	AEMAb	AOVAb	AhCGAb
不孕组	80	23(28.75)	24(30.00)	35(43.75)	17(21.25)
健康对照组	84	10(11.90)	9(10.71)	10(11.90)	5(5.95)
χ^2		5.107	9.482	20.871	8.256
<i>P</i>		0.024	0.002	0.000	0.004

2.4 2 组女性血清性激素的比较 不孕组患者血清 FSH 水平与健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),不孕组患者血清 LH、雌二醇和睾酮的水平显著高于健康对照组($P<0.05$)。由此可知,PCOS 不孕患者血清性激素失调,卵巢功能下降。见表 4。

表 4 2 组女性血清性激素的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	雌二醇(pmol/L)	睾酮(nmol/L)
不孕组	80	6.45±2.01	19.76±3.72	162.26±61.16	2.94±1.30
健康对照组	84	5.97±2.19	5.94±2.08	134.17±55.37	1.69±1.05
χ^2		1.764	18.001	3.086	6.789
<i>P</i>		0.080	0.000	0.002	0.000

3 讨 论

PCOS 的主要表现是稀发排卵或无排卵,且伴随糖脂代谢异常及雄激素分泌过多,属于内分泌代谢紊乱性疾病^[9]。PCOS 的发病机制复杂,目前仍无明确统一的观点。大多数学者认为 PCOS 的发病主要与环境、遗传、免疫及内分泌调节相关^[10]。本文通过对比 PCOS 不孕患者及健康女性体内激素水平及自身免疫抗体的阳性率,旨在为 PCOS 不孕的发病机制、治疗及诊断提供参考依据。

AMH 是抑制女性卵泡发育的一种糖蛋白,与卵巢内的小窦卵泡数量呈正相关,是卵巢储备的标志物^[11]。小窦卵泡和窦前卵泡在 PCOS 不孕患者体内产生较多,因此 PCOS 不孕体内 AMH 水平较高,导致 PCOS 不孕患者排卵障碍^[12]。本研究显示 PCOS 不孕患者血清 AMH 水平显著高于健康女性。SAX-ENA 等^[13]亦发现 PCOS 不孕患者血清 AMH 水平明显较健康女性高,因此,AMH 水平检测可辅助诊断

PCOS。泌乳素是由垂体分泌的多肽激素,可调节卵巢功能,对乳腺的生长及泌乳等其他内分泌代谢都有作用^[14]。本文中 PCOS 不孕患者血清泌乳素显著高于健康女性。因为泌乳素水平过高可抑制卵巢颗粒细胞合成黄体酮,加速黄体退化溶解,致使黄体酮分泌减少,导致不孕。KYRITSIS 等^[15]的报道表明,PCOS 不孕患者不排卵的原因之一可能是 PCOS 不孕患者体内泌乳素水平较高。

甲状腺激素是维持神经系统兴奋、促进组织和器官生长发育和调节代谢的内分泌激素^[16-17],可影响卵巢功能,具有调节促性腺激素和泌乳素分泌的作用,同时受 TSH 调节^[18]。本研究结果显示,PCOS 不孕患者血清 TSH 水平显著高于健康女性,且 FT₃、FT₄、T₃、T₄ 水平均显著低于健康女性。分析原因可能是甲状腺激素的下降抑制了下丘脑-垂体-卵巢轴的调控,从而影响卵巢中卵泡的发育,造成 PCOS 患者不孕^[19]。甘霏霏等^[20]以 90 例 PCOS 不孕患者及 90 例单纯输卵管因素不孕患者为研究对象,对比 2 组患者的甲状腺激素水平的变化,结果显示,PCOS 不孕患者 FT₃、FT₄、T₃、T₄ 水平明显较单纯输卵管因素不孕患者低,TSH 水平明显较单纯输卵管因素不孕患者高,与本研究结果一致。因此,PCOS 不孕患者体内甲状腺激素分泌异常,其排卵功能异常可能与甲状腺激素水平有关。

本文通过研究 PCOS 不孕患者与生殖相关的抗体情况,发现 PCOS 不孕患者 ASAb、AEMAb、AOVAb、AhCGAb 的阳性率显著高于健康女性。因为 ASAb 影响精子与卵子结合及受精卵着床。AEMAb 与抗原结合后,可破坏子宫内膜结构,阻碍受精卵着床。AOVAb 可损伤卵巢,造成卵泡发育障碍。与 AhCGAb 结合的人体绒毛膜促性腺激素(hCG)是支配受精卵着床和维持妊娠黄体的激素,可对抗母-胎排斥,hCG 与 AhCGAb 结合可降低其活性和水平,因而易导致习惯性流产^[21]。李松等^[22]通过对 2 856 例不孕患者生殖免疫抗体指标分析,结果发现继发不孕患者生殖免疫抗体阳性率较高,而 PCOS 不孕就属于继发不孕的一种。所以生殖免疫亦是 PCOS 患者不孕的原因之一,降低 PCOS 患者体内的不孕抗体可能成为治疗 PCOS 不孕的考虑因素之一。

卵巢多囊样改变和雄激素增多症是 PCOS 不孕患者主要的临床表现。本研究结果也显示, PCOS 不孕患者血清 FSH 水平与健康女性差异无统计学意义 ($P>0.05$), 而 LH、雌二醇和睾酮的水平显著高于健康女性。有研究表明 FSH 水平的升高与育龄女性闭经和卵巢早衰密切相关^[23], 本文中未出现 FSH 水平升高的原因可能是与患者未出现闭经和卵巢早衰有关, 也可能与该激素在体内的水平波动较大有关。因为 LH 可促进性腺细胞内胆固醇转化为性激素, 与 FSH 一起促进卵巢内卵泡成熟、排卵, 维持黄体, 分泌雌激素和孕激素^[24], 其比值可代表卵巢储备功能。雌二醇主要功能是促使子宫内膜进入增殖期和促进女性第二性征的发育^[25]。睾酮可影响全身代谢, 对雌激素有拮抗作用。黄体功能和排卵功能是育龄期女性正常受孕的基本要求, 但是上述性激素异常可致使黄体功能排卵功能障碍, 导致不孕。此外, 体内泌乳素水平过高还可抑制 FSH、LH 的分泌, 因此, PCOS 不孕患者的性激素表达水平降低, 卵巢功能明显下降。

4 结 论

PCOS 不孕患者体内 AMH、泌乳素水平均出现不同程度的升高, 甲状腺功能和卵巢功能明显减退, 自身免疫抗体阳性率较高, 治疗时须考虑降低患者体内的不孕抗体。

参考文献

- [1] ROSENFELD R L, EHRMANN D A. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(5): 467-520.
- [2] AZZIZ R. Introduction: determinants of polycystic ovarysyndrome[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(1): 4-5.
- [3] LI S, ZHU D, DUAN H, et al. The epigenomics of polycystic ovarian syndrome: from pathogenesis to clinical manifestations[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(12): 942-946.
- [4] PALOMBA S, SALA L G B. Menstrual preconditioning for the prevention of pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): clinical opinion or viewpoint-this is the question[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(3): 417-418.
- [5] 姜啸, 崔琳琳, 陈子江. 多囊卵巢综合征的男性表型[J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52(5): 348.
- [6] 王发辉, 肖子文. 多囊卵巢综合征治疗研究的新进展[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(14): 2980-2984.
- [7] 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.
- [8] 全国卫生产业企业管理协会妇幼健康产业分会生殖内分泌. 青春期多囊卵巢综合征诊治共识[J]. *生殖医学杂志*, 2016, 25(9): 767-770.
- [9] CONDORELLI R A, CALOGERO A E, MAURO M D,

et al. Androgen excess and metabolic disorders in women with PCOS: beyond the body mass index[J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 41(4): 383-388.

- [10] MELO A S, DIAS S V, CAVALLI R C, et al. Pathogenesis of PCOS: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause[J]. *Reproduction*, 2015, 150(1): 11-24.
- [11] 贺侠琴, 孙桂荣. 抗缪勒管激素在多囊卵巢综合征中的诊断意义的研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(16): 2258-2261.
- [12] BANI M M, MAJDI S A. Polycystic ovary syndrome (PCOS), diagnostic criteria, and AMH [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(1): 17-20.
- [13] SAXENA U, RAMANI M, SINGH P. Role of AMH as diagnostic tool for polycystic ovarian syndrome[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2018, 68(2): 117-122.
- [14] 不同雄激素指标对于多囊卵巢综合征高雄激素血症诊断价值分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [15] KYRITSIS E M, DIMITRIADIS G K, ANGELOUSI A, et al. The value of prolactin in predicting prolactinoma in hyperprolactinemic PCOS[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(7): e12961.
- [16] 张蓉, 史海霞. 血清 FT₃、FT₄、TSH 及 Hcy 联合检测诊断甲状腺功能减退的临床价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(17): 2478-2480.
- [17] 刘萍, 温洁, 刘洋. PCOS 患者孕早期血清甲状腺激素水平变化及其与不良妊娠结局的关系[J]. *山东医药*, 2016, 56(19): 77-78.
- [18] 高海杰, 苏志英, 李萍, 等. 促甲状腺激素对多囊卵巢综合征患者代谢及生殖系统的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(21): 5372-5375.
- [19] TRUMMER C, SCHWETZ V, GIULIANI A, et al. Impact of elevated thyroid-stimulating hormone levels in polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(10): 819-823.
- [20] 甘霏霏, 吴方贵, 刘娟, 等. 血清甲状腺激素在多囊卵巢综合征不孕患者中的变化及其意义[J]. *海南医学*, 2018, 29(14): 1969-1971
- [21] 毛一之, 丁林丽, 邬巧霞. 复发性流产患者子宫动脉血流参数水平及其与自身抗体、胰岛素抵抗的相关关系[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(6): 909-910.
- [22] 李松, 何学素. 女性不孕症患者生殖免疫抗体检测结果分析[J]. *中国性科学*, 2016, 25(8): 85-87.
- [23] 前茜, 卢苇, 黄蓉, 等. 卵巢早衰的血流变化特点及超声诊断的临床应用[J]. *山西医药杂志*, 2016, 45(6): 630-632.
- [24] 林评樱, 彭明, 顾向明, 等. 抗苗勒氏管激素联合卵泡刺激素对女性卵巢储备功能的评价价值研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(5): 582-585.
- [25] 沈澍, 周晓燕, 胡恒贵, 等. 血清 INHB、IGF-1、VEGF、雌二醇在多囊卵巢综合征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.