

• 论 著 •

血清 MMP-9 联合 IRS-2 蛋白检测对 PCOS 诊断价值研究

杜晓琴,王 亮,张利容,陈丽娟,马 瑛,田茂莹
绵阳市中心医院妇产科,四川绵阳 621000

摘 要:目的 研究血清基质金属蛋白酶 9(MMP-9)联合胰岛素受体底物-2(IRS-2)蛋白检测对多囊卵巢综合征(PCOS)的诊断价值。方法 该研究采取回顾性研究,以该院 2017 年 1 月至 2019 年 1 月诊断的 120 例 PCOS 患者作为观察组,另选取同期体检健康的志愿者 100 例作为对照组,比较两组性激素、MMP-9、IRS-2 蛋白水平之间的差异,分析血清 MMP-9 联合 IRS-2 蛋白检测对 PCOS 的诊断价值。结果 两组雌二醇(E2)、孕酮(P)、催乳素(PRL)、卵泡刺激素(FSH)水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),观察组睾酮(T)、促黄体生成素(LH)、MMP-9 水平均明显高于对照组($P<0.05$),IRS-2 蛋白水平明显低于对照组($P<0.05$);MMP-9 与 T、LH 均呈正相关($r=0.441,0.526, P<0.05$),IRS-2 蛋白水平与 T、LH 均呈负相关($r=-0.452,-0.521, P<0.05$),MMP-9、IRS-2 蛋白联合检测对 PCOS 的诊断特异度明显高于单项检测。结论 血清 MMP-9 联合 IRS-2 蛋白检测对 PCOS 的诊断特异度较高,建议临床可推广使用。

关键词:基质金属蛋白酶 9; 胰岛素受体底物-2; 多囊卵巢综合征
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.02.017 **中图法分类号:**R271.1
文章编号:1673-4130(2022)02-0213-04 **文献标志码:**A

Study on diagnostic value of serum MMP-9 combined with IRS-2 protein detection for PCOS
DU Xiaojin, WANG Liang, ZHANG Lirong, CHEN Lijuan, MA Ying, TIAN Maoying
Department of Obstetrics and Gynecology, Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China

Abstract: **Objective** To study the diagnostic value of serum matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) combined with insulin receptor substrate-2 (IRS-2) protein in polycystic ovarian syndrome (PCOS). **Methods** This study was a retrospective study, a total of 120 cases of PCOS diagnosed in the hospital from January 2017 to January 2019 were selected as the observation group, and 100 healthy volunteers who underwent physical examination in the same period were selected as the control group. The differences of sex hormone, MMP-9 and IRS-2 protein levels between the two groups were compared, and the diagnostic value of serum MMP-9 combined with IRS-2 protein detection for PCOS was analyzed. **Results** There was no significant difference in Estradiol (E2), progesterone (P), prolactin (PRL), follicle stimulating hormone (FSH) levels between the two groups ($P>0.05$). Testosterone (T), luteinizing hormone (LH) and MMP-9 levels in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), while IRS-2 protein level was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). There was a positive correlation between MMP-9 and T and LH ($r=0.441, 0.526, P<0.05$), and a negative correlation between IRS-2 protein level and T and LH levels ($r=-0.452, -0.521, P<0.05$). The diagnostic specificity of combined detection of MMP-9 and IRS-2 protein levels for PCOS was significantly higher than that of single detection. **Conclusion** The specificity of serum MMP-9 combined with IRS-2 protein detection in the diagnosis of PCOS is high, so it is recommended to be popularized in clinic.

Key words: matrix metalloproteinase 9; insulin receptor substrate-2; polycystic ovary syndrome

流行病学调查显示,多囊卵巢综合征(PCOS)的发病率可达 234/100 000~566/100 000,随着患者体质量指数升高,PCOS 的发病率呈现明显升高的趋势^[1]。PCOS 属于复杂的内分泌及代谢异常性疾病,在疾病的进展过程中,炎症因子水平及卵巢外的基质代谢发挥重要作用^[2]。有研究显示,胰岛素受体底物-

作者简介:杜晓琴,女,副主任医师,主要从事妇科肿瘤、妇科内分泌等方向的研究。
本文引用格式:杜晓琴,王亮,张利容,等.血清 MMP-9 联合 IRS-2 蛋白检测对 PCOS 诊断价值研究[J].国际检验医学杂志,2022,43(2):213-216.

2(IRS-2)是机体三磷酸肌醇腺苷转录活性的重要指标,与卵泡膜细胞合成过量的雄激素水平具有相关性^[3]。有研究显示,随着炎症因子水平的升高,胰岛素抵抗水平升高,造成下丘脑-卵巢轴紊乱,也在一定程度上促进了 PCOS 疾病的发展^[4]。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)属于激素依赖性因子,有研究显示,MMP-9 在子宫内膜的重塑及月经的发生过程中发挥重要作用^[5]。本研究旨在分析血清 MMP-9 和 IRS-2 蛋白联合检测对诊断 PCOS 的价值,为临床诊断提供科学依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采取回顾性研究,以本院 2017 年 1 月到 2019 年 1 月诊断的 120 例 PCOS 患者作为观察组,年龄 21~35 岁,平均(27.96±2.69)岁;平均体质量指数(24.78±2.97)kg/m²。另选取同期体检健康的志愿者 100 例作为对照组,年龄 20~35 岁,平均(27.76±1.91)岁;平均体质量指数(24.44±2.03)kg/m²。两组的年龄、体质量指数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有研究对象均签署知情同意书,并经伦理委员会论证通过。患者纳入标准:(1)符合 PCOS 诊断标准^[6];(2)表现为显著的稀发型排卵或者不排卵;(3)有高雄性激素临床表现及血清高雄性激素水平;(4)超声检查示单侧或者双侧的卵巢中直径在 2~9 mm 的卵泡在 12 个以上。患者排除标准:(1)3 个月内服用避孕药;(2)自身免疫性疾病、肿瘤及库欣综合征。

1.2 方法 所有研究对象入组后,在正常月经的 2~4 d 对受试者进行空腹采血 4 mL,针对出现闭经的受试者,对受试者开展超声检测,在确认无优势卵泡后

对受试者开展空腹采血 4 mL,3 500 r/min 离心 15 min 后,取上清液,采用化学发光法检测血清睾酮(T)、雌二醇(E2)、孕酮(P)、催乳素(PRL)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)水平。采用酶联免疫吸附试验检测血清 MMP-9、IRS-2 蛋白水平。所有检测试剂均来自瑞士罗氏公司,操作流程严格按照说明书进行,所有的批间及批内差异均在 10%以内。

1.3 观察指标 分别对两组的 T、E2、P、PRL、FSH、LH、MMP-9、IRS-2 蛋白水平进行比较。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计分析,符合正态分布的计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。计数数据采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关性分析对 MMP-9、IRS-2 蛋白水平与 T、LH 水平的相关性进行分析。本研究的联合诊断方法采用串联模式进行,比较 MMP-9、IRS-2 蛋白水平单项检测及联合检测对 PCOS 的诊断效能。灵敏度=真阳性患者/(真阳性患者+假阴性患者)×100%,特异度=真阴性患者/(真阴性患者+假阳性患者)×100%,符合率=(真阳性患者+真阴性患者)/总例数×100%,阳性预测值=真阳性患者/(真阳性患者+假阳性患者)×100%,阴性预测值=真阴性患者/(真阴性患者+假阴性患者)×100%。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组性激素水平比较 两组 E2、P、PRL、FSH 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组 T、LH 水平明显高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	T(nmol/L)	E2(pg/mL)	P(pg/mL)	PRL(pg/dL)	FSH(U/L)	LH(U/L)
观察组	120	6.18±1.45	95.66±5.37	3.07±1.24	77.27±5.31	5.04±1.24	11.15±1.75
对照组	100	1.97±0.46	95.13±4.39	3.11±0.94	77.77±5.27	4.88±1.17	5.37±1.17
<i>t</i>		21.791	0.602	0.202	0.526	0.739	21.620
<i>P</i>		<0.001	0.549	0.840	0.600	0.461	<0.001

2.2 两组 MMP-9、IRS-2 蛋白水平比较 观察组 MMP-9 明显高于对照组,IRS-2 蛋白水平明显低于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组 MMP-9、IRS-2 蛋白水平比较($\bar{x}\pm s,\mu\text{g/mL}$)

组别	<i>n</i>	MMP-9	IRS-2
观察组	120	3.87±1.46	0.61±0.15
对照组	100	1.89±0.54	0.98±0.12
<i>t</i>		10.015	15.166
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 MMP-9、IRS-2 蛋白水平与 T、LH 的相关性分析 MMP-9 与 T、LH 均呈正相关($r=0.441,0.526,P<0.05$),IRS-2 蛋白水平与 T、LH 均呈负相关($r=-0.452,-0.521,P<0.05$)。

2.4 联合检测效能分析 MMP-9、IRS-2 蛋白水平联合检测对 PCOS 的诊断特异度明显高于单项检测,见表 3。

2.5 ROC 曲线分析 通过 ROC 曲线分析可知,联合检测的 ROC 曲线下面积(AUC)明显大于单项检测,血清 MMP-9、IRS-2 蛋白水平最佳截断值分别为 3.69、0.62 $\mu\text{g/mL}$,见表 4、图 1。

表 3 联合检测效能分析

项目	真阳性 (n)	假阳性 (n)	真阴性 (n)	假阴性 (n)	准确率 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
MMP-9	95	40	60	25	70.45	79.17	38.71	70.37	70.59
IRS-2	90	60	40	30	59.09	75.00	30.77	60.00	57.14
2 项联合	89	5	95	31	83.64	74.17	51.63	94.68	75.40

表 4 ROC 曲线分析

项目	标准误	AUC	95%CI	P
MMP-9	11.231	0.775	0.520~0.872	0.017
IRS-2	9.252	0.603	0.600~0.746	<0.001
2 项联合	10.263	0.892	0.654~0.912	<0.001

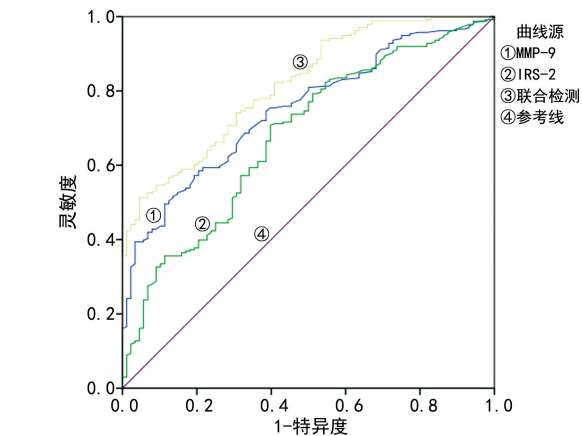


图 1 ROC 曲线分析

3 讨论

PCOS 在育龄妇女中具有较高的发病率,患者主要表现为月经量少、不规律,部分患者还会出现体毛增多等雄性激素水平过高的情况^[6]。目前认为,PCOS 发病机制主要与下丘脑-垂体-卵巢轴的功能失调相关,随着患者内分泌激素水平的异常升高,雌激素水平明显降低,激素分泌紊乱,从而造成患者卵泡发育异常,子宫内膜过度增厚,影响患者的排卵情况,随后进一步加重患者的病情,形成恶性循环^[7]。在本研究中,通过比较两组性激素水平发现,PCOS 患者的 T 及 LH 水平异常升高。有研究显示,T 是血液中最主要的雄激素,主要由卵巢分泌,PCOS 患者雄激素分泌过多,临床常用 T 水平来诊断 PCOS 患者体内高雄激素血症^[8]。LH 可促进胆固醇在性腺细胞内转化为性激素,造成性激素分泌紊乱^[9]。目前,通过 T、LH 水平异常升高对 PCOS 进行诊断在临床已获得医生的普遍认可^[10],但是单独对患者性激素水平进行分析,容易受到月经周期的影响,对于临床诊断的推广性不足^[11]。

本研究所探讨的 MMP-9、IRS-2 蛋白水平几乎不受月经周期的影响^[12]。MMP-9 是重要的水解酶,研

究证实其在胚胎着床、胚胎种植、子宫内膜重塑及月经周期的变化中发挥重要作用^[13-14]。国外有学者认为,MMP-9 可通过调节卵巢的动态结构成分的周期性变化,进而调节卵泡及黄体功能^[15],同时,在本研究中,患者的 MMP-9 与 T、LH 呈正相关,提示在卵巢皮质较厚的皮质中,需要较多的 MMP-9 进行水解,进一步刺激机体 MMP-9 水平的升高,从而导致细胞外基质的降解发生异常,以及局部病灶部位炎症反应水平提高^[16]。喻盈等^[17]研究发现,PCOS 患者 MMP-9 水平明显升高,与本研究相互印证。

有研究报道显示,在 PCOS 的疾病进展中,胰岛素抵抗是重要的疾病因素之一,随着胰岛素抵抗水平升高,脂肪细胞膜表面的性激素受体的敏感性明显下调,体内的性激素分泌出现紊乱^[18]。也有研究报道显示,随着胰岛素抵抗水平的提升,下丘脑-垂体-卵巢轴的负反馈调节机制出现异常,进一步导致机体的激素水平紊乱^[19]。而 IRS-2 是胰岛素抵抗重要的转导信号,IRS-2 水平升高,其下游酪氨酸激酶的活性受到抑制,可进一步提高胰岛素抵抗作用。同时,受胰岛素受体的底物酪氨酸激酶末端的磷酸化等影响,患者的胰岛素与其受体的结合能力明显下降,可降低机体对于胰岛素的敏感性。在疾病的进展过程中,PCOS 患者出现胰岛素抵抗时易发生高胰岛素血症,而患者体内胰岛素水平较高时,易促使合成雄激素的关键酶大量产生,致使卵泡膜细胞生成大量雄性激素,雄性激素易转换成雌酮,进而促进 LH 大量分泌,而在此过程中,由于患者激素水平的异常表达,通常会造成患者生长激素水平降低,进一步抑制患者的脂肪溶解,加剧疾病的进展^[20]。贺淑巍等^[19]通过对 PCOS 患者 IRS-2 水平的分析发现,IRS-2 与患者疾病的进展呈负相关,与本研究结果相互印证。

本研究结果显示,MMP-9、IRS-2 蛋白联合检测对诊断 PCOS 的特异度明显高于单项检测,提示通过对 PCOS 患者血清 MMP-9、IRS-2 蛋白水平进行联合检测,可分别从炎症反应及胰岛素抵抗两个方面对患者的疾病进行分析,对于 PCOS 的诊断具有积极意义。

代谢性功能障碍是 PCOS 发生的危险因素,而代谢性疾病障碍主要表现为肥胖及胰岛素抵抗。本研究存在一定的局限性,未考虑肥胖对于疾病的影响,

在对患者的体质量指数进行匹配时,排除了肥胖的影响,有待在日后的研究中进行探讨。

综上所述,血清 MMP-9 联合 IRS-2 蛋白检测对 PCOS 诊断的特异性较高,建议临床可推广使用。

参考文献

[1] 刘杰,郑洁,程毓芝. MMP-9/TIMP-1 在多囊卵巢综合征流产患者子宫内膜的表达[J]. 中国妇幼保健,2012,27(2):269-271.

[2] 全莉梅,徐秋莲,胡耀威,等. 多囊卵巢综合征患者子宫内膜血流及转化生长因子-β、基质金属蛋白酶 9 表达与患者病情严重程度及预后的关系[J]. 中国卫生检验杂志,2019,29(21):2644-2646.

[3] 张亦心,申莉瑛,高章圈. 多囊卵巢综合征子宫内膜基质金属蛋白酶-9、2 的研究[J]. 中国计划生育学杂志,2007,15(2):98-100.

[4] 杨银. 麒麟丸联合二甲双胍对多囊致不孕女性 MMP-9、VEGF 和 HGF 影响及临床疗效研究[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(4):765-767.

[5] 王俊杰,雷小敏,易慕华. PCOS 患者着床窗口期子宫内膜组织中 MMP-2、MMP-9、TIMP-1 的表达变化及意义[J]. 山东医药,2009,49(50):13-15.

[6] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志,2018,34(1):1-7.

[7] 黄永俐,沈洁. 麒麟丸联合二甲双胍对多囊卵巢致不孕患者相关指标的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(9):1042-1045.

[8] 李文静,钟群. 血清睾酮、性激素结合球蛋白预测多囊卵巢综合征并发妊娠期糖尿病的价值分析[J]. 中国性科学,2021,30(6):104-107.

[9] 王凡,张正红,肖开转,等. 下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-卵巢轴在多囊卵巢综合征神经内分泌功能紊乱中的作用[J]. 中国医学科学院学报,2017,39(5):699-704.

[10] ALHABARDINADIAH A, AL-WUTAYD O, ELTAY-IEBKHALID M, et al. Peripheral hematological parameters in women with polycystic ovary syndrome[J]. J Int Med Res, 2020, 48(9):300060520952282.

[11] ALISSA E M, ALGARNI S A, KHAFFJI A J, et al. Impact of interleukin-6 on central obesity measures in women with polycystic ovarian syndrome[J]. J Obstet Gynaecol, 2020, 40(8):1133-1137.

[12] ZEYNEP C, DILEK B, BERNA O, et al. The role of serum osteoprotegerin level in diagnosis of disease and determining cardiovascular risk of polycystic ovary syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(11):943-946.

[13] PUTTABYATAPPA M, IRWIN A, MARTIN J D, et al. Developmental programming: gestational exposure to excess testosterone alters expression of ovarian matrix metalloproteases and their target proteins[J]. Reprod Sci, 2018, 25(6):882-892.

[14] 吕燕,苗治晶,丁虹娟. 基质金属蛋白酶在产科领域的研究进展[J]. 医学综述,2017,23(20):3958-3962.

[15] BIZOŃ A, SŁOWIAK A, FRANIK G, et al. Zinc, copper, sirtuin 1 concentration, and glucose metabolism parameters in the blood of women with polycystic ovary syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(11):951-954.

[16] JAMILIAN H, JAMILIAN M, FOROOZANFARD F, et al. Comparison of myo-inositol and metformin on mental health parameters and biomarkers of oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Psychosom Obstet Gynaecol, 2020, 39(4):307-314.

[17] 喻盈,周智,汪莉,等. 血清 IL-1Ra、MMP-9 在多囊卵巢综合征中的表达[J]. 中国计划生育学杂志,2020,28(2):264-267.

[18] MOSTAFA M H, RAGAB N F, MOHAMMED G F. Prevalence of cutaneous disorders in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Open J Obstetr Gynecol, 2020, 10(9):1246-1264.

[19] 贺淑巍,王旭,周帆,等. IRS-2 蛋白表达、血清炎症因子水平变化与多囊卵巢综合征发病的相关性分析[J]. 实验与检验医学,2019,37(1):68-70.

[20] 李文玲. PCOS 不孕症患者胰岛素抵抗与血清 LH、FSH、E2 水平的相关性研究[J]. 临床医学,2020,40(10):43-45.

(收稿日期:2021-03-22 修回日期:2021-08-28)

(上接第 212 页)

[19] CHANG F C, LAI T S, CHIANG C K, et al. Angiopoietin-2 is associated with albuminuria and microinflammation in chronic kidney disease[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e54668.

[20] SISE M E, COURTWRIGHT A M, CHANNICK R N. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease[J]. Kidney Int, 2013, 84(4): 682-692.

[21] VAN LOON R L E, BARTELDIS B, WAGENER F, et al. Erythropoietin attenuates pulmonary vascular remodeling in experimental pulmonary arterial hypertension through interplay between endothelial progenitor cells and heme oxygenase[J]. Front Pediatr, 2015, 3(1): 71-82.

(收稿日期:2021-03-12 修回日期:2021-08-21)