

不同表型多囊卵巢综合征与AMH、INHB及性激素的相关性研究的综述

吴鑫¹ 焦永慧² 通讯作者

(1. 新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院生殖医学科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

【摘要】多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)作为当下较为常见的一类妇科内分泌疾病,其主要临床表现排卵不具有规律性与持续性特点、检测雄激素含量过高、卵巢有多囊改变表现等。是引起生育期女性不孕的主要原因之一,严重影响女性的身心健康。可根据2003年鹿特丹诊断标准可将多囊卵巢综合征分为A、B、C、D四种表型。对PCOS的早发现、早诊断、早治疗至关重要。血清抗缪勒管激素(Anti-Müllerian Hormone, AMH)、抑制素B(inhibin B, INHB)及性激素水平是目前诊断PCOS的常用指标。但血清AMH、INHB及性激素水平与不同表型之间的关系研究较少。本篇综述了近五年来有关多囊卵巢综合征不同表型与血清AMH、INHB、性激素水平之间相关性的文章。旨在比较不同表型PCOS之间AMH、INHB、性激素之间的关系,为不同表型多囊卵巢综合征诊断及管理提供依据。

【关键词】多囊卵巢综合征; PCOS; AMH; 抑制素B; 性激素

【中图分类号】R711.75

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3783(2023)01-01-013-02

1 多囊卵巢综合征概述

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)作为当下较为常见的一类妇科内分泌疾病,其主要临床表现排卵不具有规律性与持续性特点、检测雄激素含量过高、卵巢有多囊改变表现等。是引起生育期女性不孕的主要原因之一,严重影响女性的身心健康。发病率约为5%~15%。PCOS生殖功能障碍以卵泡发育障碍、排卵异常最为典型,世界卫生组织(世卫组织)和1995年ESHRE Capri小组提出:根据血清促性腺激素和雌二醇水平将无排卵的可能原因分为三组(WHO1、WHO2、WHO3)。其中WHO2无排卵障碍占有排卵障碍的80%,促性腺激素和雌二醇水平正常,多囊卵巢综合征(PCOS)是最常见的例子^[1]。大约一半的PCOS患者有代谢和激素紊乱,可导致血脂异常、肥胖、高血压、胰岛素抵抗、高血糖、高胰岛素血症等疾病,同时也大大增加了心脏代谢病变的风险,很大程度上降低了他们的整体生活质量,并影响多囊卵巢综合征患者的死亡率和发病率^[2]。多囊卵巢综合征不仅使患者本身深受其害,对子代也有一定影响。远期来看,在怀孕前期超重和肥胖妊娠的子代产生肥胖症和代谢综合征的危险性明显上升,由于子代成年期心血管疾病以及糖尿病发生风险大幅度增加,致使无论是子代的远期行为还是情感障碍的产生风险均会有对应增加表现,并导致多动症、心理障碍等问题相较BMI(妊娠前)正常的孕妇的发生概率明显提升^[3]。目前最常用的PCOS诊断依据为2003年鹿特丹标准:(1)稀发排卵或无排卵(OA);(2)高雄激素的临床表现和(或)高雄激素血症(HA);(3)卵巢多囊样改变:经超声检查,发现其一侧或双侧均提示为2至9毫米直径的卵泡大量产生,数量通常在12个或以上,以及其对应卵巢体积普遍大于或等于10ml(PCOM);(4)在对其中的3项进行比对后,若发现匹配其中的两项,

作者简介:吴鑫,(1993.03-)女,硕士研究生在读,汉族,新疆乌鲁木齐,研究方向:主要从事生殖助孕方向的研究。
通讯作者简介:焦永慧,(1977.10-)女,博士研究生,汉族,新疆乌鲁木齐,主任医师,研究方向:主要从事生殖助孕方向的研究。

在将其他高雄激素病因排除后即可将其最终确定为多囊卵巢综合征。

2 AMH概述

抗苗勒管激素(Anti-müllerian hormone, AMH)属于转化生长因子-β超家族,与生长分化因子、抑制素和骨形态发生蛋白(BMP)等其他超家族成员在结构上有相似性,其中一些也参与了卵巢中卵泡发生的过程,AMH/AMH受体变异的功能下降可能导致6.7%的多囊卵巢综合征。虽然这些配体大多表现出广泛的表达模式和功能,但AMH的表达仅限于生殖腺,被认为仅对生殖器官产生影响。AMH分子量为140kDa,位于人类19号染色体的短臂(19p13.3)。在女性体内,AMH由卵巢颗粒细胞产生,然后被释放到卵泡液和血液中,可间接反映原始卵泡池。在临床实践中,通过外周血检查来检测其水平。对于女性来说,AMH从胎儿第36周开始产生。在短暂的新生儿高峰之后,直到青春期AMH都一直保持在较低水平。在青春期末AMH血清水平又上升到另一个高峰。在25岁左右开始下降,最终在绝经前几年无法检测到AMH血清水平。AMH的改变甚至先于FSH(促卵泡激素)、抑制素B血清水平和窦卵泡计数的改变^[4]。

对于女性来说,其对应的卵母细胞的总数量决定于遗传因素,且整体呈现伴随时间推移而逐步减少的趋势。出生时,可由最初的100万至200万,减少至到40岁时的约2.5万,绝经后的不到1000个。随着卵泡池的耗尽,血清抑制素B水平(小窦滤泡产生)逐渐减少,导致对垂体的负反馈减弱,使血清卵泡刺激素(FSH)的升高,从而导致卵泡提前募集和血清雌二醇的增加。因此,卵巢储备(OR),由血清FSH和雌二醇(E2)水平在早期卵泡阶段决定。随着我们对生殖生理的理解的进展,出现了其他可以替代FSH和雌激素反应卵巢储备功能的替代方法:窦滤泡计数(AFC)和血清AMH。在成年女性中,其作用可能包括调节卵泡发生,主要是抑制原始卵泡募集机制和降低小窦卵泡对促卵泡激素(FSH)活性的敏感性。AMH的表达一直持续到卵泡直径达到约8毫米,而在较大的窦腔卵泡中,AMH的表达非常低,推测AMH升高是由于小卵泡数量的增加。目前已发表的研究一致表明,AFC和血清AMH都是卵巢反应的良好预测因子,且两者具有很强的相关性^[5]。

3 抑制素 B 概述

抑制素 B (INHB) 也是一种二聚糖蛋白, 属于转化生长因子- β 超家族。分泌的主体细胞为卵巢窦卵泡颗粒, 其并不会受到来自于雌雄激素的影响。若发现 INHB 水平明显上升, 增长至与颗粒细胞增生量一致(等同于窦卵泡数目), 可起到对 FSH 予以反馈性一致的作用。根据此情况, 可得出一旦女性卵巢功能下降, 可对应有 INHB 首先降低的表现结论; 而 FSH 的升高, 则意味着卵巢储备功能的直接反映。卵泡形成以及其生长发育调控, 均离不开 INHB, 因此在对有关女性的生殖系统疾病进行检查时可借助于 INHB 这一指标予以判断。

4 性激素概述

卵巢功能主要受下丘脑-腺垂体-卵巢轴(HPO轴)的调节。下丘脑分泌的 GnRH 可生成(FSH)与(LH), 刺激卵巢合成和分泌雌激素(E2)、孕激素(P)、雄激素(T), 并在多种羟化酶及芳香化酶的作用下相互转化。通常女性激素水平还包括催乳素(PRL), 临床医生常于月经第2-4天测定性激素基础水平, 用以判断是否存在女性内分泌功能障碍, 其也是明确是否产生内分泌失调等疾病的关键因素。研究表明 PCOS 患者 FSH 水平低于正常人群, E2、LH、T 水平均高于正常人群, 但值得注意的是, 游离睾酮(FT)是将生物学效应予以充分发挥的关键物质, 但血液中的睾酮只有不到 1% 处于游离状态。因此, 若仅仅将 FT 作为高雄激素血症进行诊断的关键指标, 则将可能影响到判断疾病的准确性, 也是导致漏诊率相对较高的主要原因。另外, 动物模型表明, 祖先接触脱氢表雄酮(DHEA)的后代的体重随年龄增长而增加, 其中雌性后代表现出 PCOS 样生殖和代谢表型, 包括发情周期中断、多囊卵巢, 以及睾酮血清水平升高, 糖耐量受损和代谢异常。这表明, 雄激素水平升高不仅影响自身, 还可能影响后代。另外, 研究表明有 20%-35% 的患者可伴有血清 PRL 轻度增高。需要注意的是, 机体内本身存留有多种可能导致性激素水平产生变化的因素, 因此若仅仅基于检测性激素可能会影响到对 PCOS 进行诊断的准确性^[6]。

5 AMH、抑制素 B、性激素和 PCOS 的相关性

研究表明, PCOS 女性比非 PCOS 女性 AMH 高 4 倍。浓度与窦卵泡的数目密切相关, 而在 PCOS 的妇女中, 产生 AMH 的卵泡停滞不前, 伴随卵泡的堆积, 使得这些卵泡无法在随后的发育阶段中继续分化。研究表明, AMH 诊断有症状女性 PCOS 的特异性和敏感性, 分别为 79.4% 和 82.8%。表明 AMH 是一种很好的 PCOS 诊断检验, 而且由于 AMH 不受月经周期影响, 可能更全面而准确的反映 PCOS 的特征、降低误诊率及诊断难度。FSH 若相对不足, 则可能出现卵泡发育障碍, 进而导致诸如窦状次级卵泡聚集、长期无法正常排卵等问题。基于 INHB 对患有 PCOS 患者的敏感度、特异度分别为 83.33% 和 90.15%, 可见 INHB 也可应用于诊断 PCOS。另外, 研究表明, PCOS 患者 FSH 水平低于正常人群, E2、LH、T 水平均高于正常人群。综上所述, 三者联合诊断 PCOS 的准确性更高, 是保证判断 PCOS 准确性的重要基础。

6 AMH、抑制素 B 及性激素与不同表型 PCOS 之间的关系

研究表明最常见的 PCOS 表型为 A: (稀发排卵或无排卵(OA)+高雄激素的临床表现和(或)高雄激素血症(HA)

+ 卵巢多囊样改变(PCOM)), 此外, PCOS 的表型越严重, HOMA-IR 水平越高^[7]。然而, 研究发现四种表型在亚洲人群中的分布是均等的, 这可能是由于与其他种族相比, 亚洲人群中高雄激素血症的患病率较低。LH 水平和 LH/FSH 比值在表型 A 时最高, 在表型 B 时最低。卵泡刺激素的相对缺乏可能刺激多囊卵巢综合征患者的 LH 分泌。表现型 A 患者的 LH、睾酮和雄激素都有较高水平。对于 PCOS 患者来说, 其血清 AMH 增加表现, 不仅仅关联着 AFC 增加这一原因, 而且与每个卵巢颗粒细胞分泌 AMH 增加有关, 这很好地解释了在 OA+HA 表型的 PCOS 中 AMH 水平依然显著升高^[8]。总结以上信息不难看出, 对于 PCOS 患者来说, 无论是其 INHB 还是 AMH, 均有显著升高表现, 且密切相关体内激素是否紊乱。需要注意的是, 高雄激素血症患者以及超重患者, AMH 以及 INHB 均有异常升高表现。由于超重表型、体内激素紊乱等均受到 AMH 以及 INHB 的影响, 因此在对此情况进行研究时, 建议联系大样本与多中心联合进行采集的相关数据, 对血清因子产生的对于具有不同表型 PCOS 特点的诊断价值予以深入探索。

总结

根据各项研究不难发现, 血清 AMH、INHB、性激素水平与多囊卵巢综合征密切相关。血清 AMH、INHB、雄激素水平、LH/FSH 在多囊卵巢综合征患者中显著增高。联合检测血清 AMH、INHB、性激素水平有助于早期更准确的诊断多囊卵巢综合征, 并采取相应的治疗措施。但目前国内外不同表型之间 AMH、抑制素 B 及性激素的相关性研究有限。由于不同国家、地区、种族等因素的影响, 研究结果也不尽相同。无法得出统一的结论。仍需大量研究来证明。

参考文献

- [1] 冯兰青, 邓美香, 李小景, 等. PCOS 患者抗苗勒管激素水平与胰岛素抵抗及生殖激素水平的相关性研究 [J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(1): 5.
- [2] MIAOXIAN OU, PEI XU, HAN LIN, et al. AMH Is a Good Predictor of Metabolic Risk in Women with PCOS: A Cross-sectional Study [J]. Int J Endocrinol, 2021, 10(5): 9511772.
- [3] 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.
- [4] 朱嘉琦, 陈瑛. 青春期多囊卵巢综合征的诊断治疗新进展 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2021, 8(9): 6.
- [5] 顾金明, 张文渊. 性激素与抗缪勒氏管激素联合检测诊断多囊卵巢综合征的应用分析 [J]. 浙江临床医学, 2021, 23(6): 883-884.
- [6] 田勃, 王海宁, 王海燕, 等. 多囊卵巢综合征患者不同表型之间代谢异常的特点分析 [J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(1): 14-18.
- [7] 陈颖, 陆姿恺奕, 岳朝艳. 抗苗勒管激素与不同表型多囊卵巢综合征发病特征的相关性分析 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(06): 433-436.
- [8] 钟兴明, 殷倩, 黄垂灿, 等. 抑制素 B 与多囊卵巢综合征不同临床表型相关性研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(11): 1183-1188.