

· 论 著 ·

血清抗苗勒管激素和胰岛素样生长因子-1 与多囊卵巢综合征的相关研究

丁芳, 易晓芳

三峡大学附属仁和医院妇产科, 湖北 宜昌 443001

摘要: **目的** 探讨多囊卵巢综合征(PCOS)患者血清抗苗勒管激素(AMH)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)与PCOS的相关性。**方法** 选择2017年1月至2018年1月在三峡大学附属仁和医院就诊的年龄20~32岁的PCOS患者58例作为PCOS组,并选择年龄匹配的60例健康者作为对照组,将PCOS组分为非肥胖PCOS组33例,肥胖PCOS组25例;将健康对照组分为非肥胖对照组32例和肥胖对照组28例。测定PCOS组血清AMH、IGF-1、总睾酮(T)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、促卵泡生成素(FSH)及空腹胰岛素(FINS)、空腹血糖(FBG)等指标,并与对照组进行比较。**结果** 肥胖PCOS组及肥胖对照组BMI、HOMA-IR、FINS显著高于对应的非肥胖组($P<0.05$);肥胖PCOS组及非肥胖PCOS组HOMA-IR、FINS以及T、LH、LH/FSH、AMH、IGF-1显著高于对应的对照组($P<0.05$)。AMH与E2、T、LH、LH/FSH、HOMA-IR呈正相关($P<0.05$);IGF-1与FINS、HOMA-IR呈正相关($P<0.05$)。**结论** PCOS中血清AMH、IGF-1水平升高,AMH与E2、T、LH、LH/FSH、HOMA-IR呈正相关;IGF-1与FINS、HOMA-IR呈正相关;提示AMH和IGF-1在PCOS发病机制中的作用。

关键词: 多囊卵巢综合征; 抗苗勒管激素; 胰岛素样生长因子-1; 胰岛素抵抗

中图分类号: R711.75 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)12-1658-04

Associations of serum anti-Müllerian hormone and insulin-like growth factor-1 with polycystic ovary syndrome

DING Fang, YI Xiao-fang

Department of Gynecology and Obstetrics, Affiliated Renhe Hospital of Three Gorges University, Yichang, Hubei 443001, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum anti-Müllerian hormone (AMH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of 58 PCOS patients aged 20-32 years who visited Affiliated Renhe Hospital of Three Gorges University from January 2017 to January 2018 were selected as the PCOS group, and 60 age-matched healthy people were selected as the control group. The PCOS group was divided into non-obese PCOS group ($n=33$) and obese PCOS group ($n=25$); The healthy control group was divided into non-obese control group ($n=32$) and obese control group ($n=28$). Serum AMH, IGF-1, total testosterone (T), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), follicle stimulating hormone (FSH), fasting insulin (FINS), fasting blood glucose (FBG) and other related indicators were measured in PCOS group and compared with the control group. **Results** BMI, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and FINS in obese PCOS group and obese control group were significantly higher than those in corresponding non-obese groups ($P<0.05$). HOMA-IR, FINS, T, LH, LH/FSH, AMH and IGF-1 in obese PCOS group and non-obese PCOS group were significantly higher than those in corresponding control group ($P<0.05$). AMH was positively correlated with E2, T, LH, LH/FSH and HOMA-IR ($P<0.05$), and IGF-1 was positively correlated with FINS and HOMA-IR ($P<0.05$), respectively. **Conclusion** Serum AMH and IGF-1 levels increase in PCOS patients, and AMH is positively correlated with E2, T, LH, LH/FSH and HOMA-IR, IGF-1 is positively correlated with FINS and HOMA-IR, suggesting their roles in the pathogenesis of PCOS.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; Anti-Müllerian hormone; Insulin-like growth factor-1; Insulin resistance

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.12.005

基金项目: 湖北省教育厅科学研究计划指导性项目 (B2017019)

出版日期: 2022-12-20

Fund program: Guiding Project of Science Research Plan of Hubei Provincial Department of Education(B2017019)

多囊卵巢综合征(PCOS)是导致女性不孕的主要内分泌疾病,全球约有5%~20%的女性患有PCOS,以持续性无排卵、卵巢多囊样改变和高雄激素血症为主要特征,还具有显著的胰岛素抵抗、高胰岛素血症等临床表现,可引起糖尿病、高脂血症、高血压、冠心病等诸多疾病。近年来认为细胞因子与卵巢的活动及PCOS密切相关,其中抗苗勒管激素(AMH)被证实与卵泡形成、排卵障碍密切相关,AMH由窦前卵泡、小窦卵泡中有功能的颗粒细胞分泌,能够有效反映始基卵泡池的大小,预测卵巢的功能^[1];胰岛素样生长因子-1(IGF-1)受垂体生长激素调控,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。但有关AMH、IGF-1与PCOS的研究仍存在诸多争议,本研究旨在探讨AMH、IGF-1在PCOS发病中的作用,为PCOS的发病机制及治疗提供新思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2017年1月至2018年1月在三峡大学附属仁和医院就诊的年龄20~32岁的PCOS患者58例作为PCOS组。纳入标准:(1)稀发排卵或无排卵(月经周期大于35d或闭经);(2)高雄激素血症或高雄激素的临床表现(如多毛、痤疮等);(3)超声检查显示一侧或双侧卵巢多囊样改变和(或)卵巢体积增大。以上3项中存在2项或2项以上。排除标准:(1)卵巢手术史;(2)其他引起雄激素升高(如先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、雄激素分泌性肿瘤、21-羟化酶缺乏症、非典型肾上腺皮质增生、外源性雄激素应用等)及排卵障碍的内分泌疾病;(3)合并慢性病;(4)近3个月内使用过性激素类、糖皮质激素类药物。并选择年龄匹配的60例健康者作为健康对照组,年龄18~30岁,月经正常,超声检查卵巢形态结构正常。肥胖标准(BMI \geq 28为肥胖),将PCOS组分为非肥胖PCOS组33例,肥胖PCOS组25例;将健康对照组分为非肥胖对照组32例和肥胖对照组28例。本研究方案经医院伦理委员会批准(2022KY12),研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 (1)标本采集:有月经者于月经周期第3天,闭经者于任意一天,上午8时取肘静脉血,分离血清置-20℃保存。(2)AMH采用ELISA法测定;IGF-1采用酶联免疫吸附法测定。(3)采用化学

发光法测定总睾酮(T)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、促卵泡生成素(FSH)及空腹胰岛素(FIN);采用氧化酶法测定空腹血糖(FBG),用全自动生化分析仪检测。(4)胰岛素抵抗状态的评价:根据HOMA模型给出的公式计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=空腹血糖 \times 空腹胰岛素/22.5。

1.3 统计学方法 采用SPSS 13.0统计软件处理数据。计数资料以例(%)的形式表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验。采用Pearson相关进行相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 各组年龄、吸烟史、酗酒史差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 各组BMI、腰臀比(WHR)、HOMA-IR、FPG、FINS比较 肥胖PCOS组及肥胖对照组BMI、HOMA-IR、FINS显著高于对应的非肥胖组($P<0.01$);肥胖PCOS组及非肥胖PCOS组HOMA-IR、FINS显著高于对应的对照组($P<0.05$);各组之间WHR、FPG差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 各组E2、T、FSH、LH、LH/FSH、AMH、IGF-1比较 肥胖PCOS组及非肥胖PCOS组T、LH、LH/FSH、AMH、IGF-1显著高于对应的对照组($P<0.05$);肥胖PCOS组及肥胖对照组T、LH、LH/FSH、AMH、IGF-1与对应的非肥胖组差异无统计学意义($P>0.05$);各组之间E2、FSH差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 PCOS组AMH、IGF-1与各检测指标之间的相关性 AMH与E2、T、LH、LH/FSH、HOMA-IR分别呈正相关($P<0.05$),与BMI、FSH、FPG、FINS、IGF-1无关($P>0.05$)。IGF-1与FINS、HOMA-IR分别呈正相关($P<0.05$),与AMH、BMI、E2、T、LH、FSH、LH/FSH、FPG无关($P>0.05$)。见表4。

表1 各组一般资料比较
Tab. 1 Comparison of general data of each group

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	吸烟史 [例(%)]	酗酒史 [例(%)]
PCOS组 肥胖	25	25.77 \pm 3.40	1(4.00)	3(12.00)
非肥胖	33	28.47 \pm 1.28	2(6.06)	2(6.06)
对照组 肥胖	28	24.51 \pm 5.21	1(3.57)	4(14.29)
非肥胖	32	26.87 \pm 2.09	2(6.25)	3(9.38)

表2 各组 BMI、WHR、HOMA-IR、FPG、FINS 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 Comparison of BMI, WHR, HOMA-IR, FPG and FINS of each group ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	BMI	WHR	HOMA-IR	FPG (mmol/L)	FINS (mIU/L)	
PCOS 组	肥胖	25	28.70±1.03	1.32±0.10	3.78±1.17	5.13±0.52	20.55±0.49
	非肥胖	33	21.51±1.28	1.12±0.11	2.03±0.93	4.79±1.01	17.07±1.11
<i>t</i> 值		23.543	1.128	6.023	1.020	17.391	
<i>P</i> 值		<0.001	0.210	<0.001	0.295	<0.001	
对照组	肥胖	28	26.98±2.07	0.99±0.32	2.88±0.19 ^a	5.33±0.43	10.9±0.09 ^a
	非肥胖	32	20.33±2.55	1.21±0.09	1.08±0.31 ^b	5.09±0.72	7.03±0.88 ^b
<i>t</i> 值		19.536	1.301	9.987	0.890	15.773	
<i>P</i> 值		<0.001	0.197	<0.001	0.376	<0.001	

注:肥胖 PCOS 组与肥胖对照组比较,^a*P*<0.05;非肥胖 PCOS 组与非肥胖对照组比较,^b*P*<0.05。

表3 各组 E2、T、FSH、LH、LH/FSH、AMH、IGF-1 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of E2, T, FSH, LH, LH/FSH, AMH and IGF-1 of each group ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	E2 (pmol/L)	T (nmol/L)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	LH/FSH	AMH (ng/ml)	IGF-1 (ng/ml)	
PCOS 组	肥胖	25	236.79±60.43	2.62±0.68	5.90±2.07	14.03±2.29	2.55±0.59	13.95±2.09	347.09±68.28
	非肥胖	35	231.57±53.81	2.45±0.77	6.02±2.53	13.43±3.18	2.87±0.41	12.53±1.87	339.92±55.90
<i>t</i> 值		1.812	0.901	0.138	0.572	1.075	0.697	1.634	
<i>P</i> 值		0.093	0.317	0.849	0.541	0.238	0.433	0.112	
对照组	肥胖	28	232.98±55.87	1.09±0.73 ^a	5.81±2.17	7.98±2.11 ^a	0.91±0.29 ^a	5.87±2.19 ^a	285.83±58.22 ^a
	非肥胖	32	230.33±59.05	0.91±0.89 ^b	5.54±2.56	7.09±1.95 ^b	0.73±0.38 ^b	6.11±2.03 ^b	300.03±42.84 ^b
<i>t</i> 值		1.338	1.701	0.313	0.508	0.745	0.319	1.056	
<i>P</i> 值		0.227	0.093	0.755	0.599	0.457	0.783	0.260	

注:肥胖 PCOS 组与肥胖对照组比较,^a*P*<0.05;非肥胖 PCOS 组与非肥胖对照组比较,^b*P*<0.05。

表4 PCOS 组 AMH、IGF-1 与各检测指标之间的相关性

Tab. 4 The correlation between AMH, IGF-1 and each test index in PCOS group

变量		BMI	E2	T	LH	FSH	LH/FSH	FPG	FINS	HOMA-IR	IGF-1
AMH	<i>r</i> 值	-0.033	0.299	0.329	0.371	-0.087	0.584	-0.713	-0.132	0.523	0.018
	<i>P</i> 值	0.737	0.041	0.031	0.025	0.354	<0.001	0.422	0.298	<0.001	0.901
IGF-1	<i>r</i> 值	-0.101	-0.014	0.200	0.013	0.096	0.021	-0.051	0.312	0.293	1
	<i>P</i> 值	0.333	0.888	0.061	0.911	0.394	0.817	0.654	0.035	0.045	

3 讨论

AMH 可调节卵泡的发生、发育,阻止窦卵泡至生长卵泡,降低窦卵泡敏感性,对卵泡生长产生抑制作用,反映女性生殖功能^[2]。PCOS 患者血清 AMH 水平大约是正常排卵女性的 2 到 4 倍^[3],这是由于颗粒细胞合成和 PCOS 中 AMH 分泌增加,或者由于卵泡发生破裂导致这些患者的窦前和小窦卵泡过度堆积所致。本研究证实 PCOS 患者血清 AMH 明显升高。但肥胖是否影响 PCOS 患者的 AMH 合成,仍有待进一步研究证实。目前认为,PCOS 胰岛素抵抗的病因可能包括肥胖和 PCOS 本身,两者在胰岛素抵抗的发生率和严重程度方面有协同作用,本研究发现无论肥胖还是非肥胖 PCOS 组,HOMA-IR 均显著高于对照组。肥胖可加重 PCOS 胰岛素抵抗,BMI 与 HOMA-IR 呈明显相关性。有研究显示 AMH 与 BMI 呈负相关^[4];但是更多的研究却显示两者并不相关^[5],本研

究结果与后者一致。对 PCOS 患者血清 AMH 与胰岛素抵抗的相关性也有不同的观点。国内有学者发现,PCOS 患者血清 AMH 水平升高^[6]。研究证实,PCOS 患者血清 AMH 与 FBG、FIN 及胰岛素抵抗均呈负相关^[7]。本研究发现 AMH 与胰岛素抵抗呈正相关,与钟兴明等^[5]的研究相似。

本研究发现,肥胖 PCOS 组及非肥胖 PCOS 组 T、LH、LH/FSH 显著高于对应的对照组,提示 PCOS 患者内分泌功能紊乱,可能是因为大量的 LH 可使卵泡膜细胞产生过高的雄激素^[8],使优势卵泡无法募集,抑制排卵。有研究表明,血清 AMH 与 FSH、E2 均呈负相关,其主要通过作用于 FSH 及该基因多态性共同影响 E2 水平的表达^[9]。AMH 还与 PCOS 患者血清 T、雄烯二酮、LH 等具有相关性^[10]。

有人发现,血清 AMH 与 LH 水平呈正相关^[4],另有研究证实,在 PCOS 中,AMH 值与 T 呈正相关^[5],相似的研究报道,AMH 与 T、LH 正相关,与 FSH 负相

关^[11]。本研究结果显示,AMH与E2、T、LH呈正相关,与FSH无关。在PCOS中,血清AMH和LH水平呈正相关,原因可能是高水平的LH刺激了AMH的分泌和表达,AMH抑制芳香化酶,抑制雄激素转化通路,雄激素增多,增多的雄激素继续刺激卵泡颗粒细胞增生,AMH水平升高,二者相互协同共同促进AMH和雄激素水平持续升高。

有研究报道,PCOS患者血清IGF-1水平升高^[12]。本研究结果与其一致。胰岛素可能通过IGF-1受体,加快雄激素产生,高胰岛素血症对肝脏分泌IGF结合蛋白1产生抑制作用,使得游离状态IGF-1水平升高,进一步加剧高胰岛素环境,形成恶性循环^[13]。有研究发现,同时添加FSH和IGF-1时,培养液中E2合成增加,由此推断IGF-1可增强促性腺激素促进卵泡发育^[14]。在PCOS中,IGF-1升高会加重患者的胰岛素抵抗,胰岛素抵抗与IGF系统之间具有某种潜在的相互作用。

综上所述,AMH、IGF-1不仅是生殖功能的关键调节因子,而且与糖、脂代谢及胰岛素的敏感性关系紧密。因此,深入研究AMH、IGF-1在PCOS发病中的作用,不仅能更深入地了解PCOS发病机制,而且可为其远期并发症的早期防治提供参考依据。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Kuyucu Y, Sencar L, Tap Ö, et al. Investigation of the effects of vitamin D treatment on the ovarian AMH receptors in a polycystic ovary syndrome experimental model: an ultrastructural and immunohistochemical study[J]. *Reprod Biol*, 2020, 20(1): 25-32.
- [2] 许洁涵,陶敏芳,邵红芳,等.抗苗勒氏管激素评价腹腔镜内异异位囊肿术后卵巢储备功能[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(3): 367-370.
- Xu JH, Tao MF, Shao HF, et al. Anti Mullerian hormone in evaluating ovarian reserve function after laparoscopic endometriosis cysts surgery[J]. *Chin J Clin Res*, 2020, 33(3): 367-370.
- [3] Abbara A, Eng PC, Phylactou M, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) in the diagnosis of menstrual disturbance due to polycystic ovarian syndrome [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 656.
- [4] 贺玲,徐杰伟,王婷,等.多囊卵巢综合征患者高抗苗勒氏管激素水平升高的原因分析[J]. *妇产与遗传(电子版)*, 2020, 10(2): 11-15.
- He L, Xu JW, Wang T, et al. Cause analysis of high anti-Müllerian hormone level in patients with polycystic ovarian syndrome [J]. *Obstet Gynecol Genet Electron Ed*, 2020, 10(2): 11-15.
- [5] 钟兴明,秦爽,殷倩,等.抗米勒管激素对多囊卵巢综合征的诊断价值及其与临床特征相关性分析[J]. *中国实用妇科与产科杂*

志,2020,36(10):1007.

Zhong XM, Qin S, Yin Q, et al. Diagnostic value of AMH for polycystic ovary syndrome and analysis of its correlation with clinical features[J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2020, 36(10): 1007.

- [6] 秦薇,黄筱斌,黄慧莲.HIF-1 α 、VEGF及AMH在多囊卵巢综合征中的表达及其临床意义[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(10): 1693-1696.
- Qin W, Huang XH, Huang HL. Expression and clinical significance of HIF-1 α , VEGF and AMH in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Chin J Gen Pract*, 2021, 19(10): 1693-1696.
- [7] Matsuzaki T, Munkhaya M, Iwasa T, et al. Relationship between serum anti-Müllerian hormone and clinical parameters in polycystic ovary syndrome[J]. *Endocr J*, 2017, 64(5): 531-541.
- [8] 乔杰,齐新宇,徐雅兰,等.关注影响女性健康的重要生殖内分泌疾病多囊卵巢综合征[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(1): 1-9.
- Qiao J, Qi XY, Xu YL, et al. Pay attention to important reproductive endocrinologic diseases affecting female health—polycystic ovary syndrome[J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2020, 36(1): 1-9.
- [9] Zhang F, Liu XL, Rong N, et al. Clinical value of serum anti-Müllerian hormone and inhibin B in prediction of ovarian response in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017, 37(1): 70-73.
- [10] Mahajan N, Kaur J. Establishing an anti-Müllerian hormone cutoff for diagnosis of polycystic ovarian syndrome in women of reproductive age-bearing Indian ethnicity using the automated anti-Müllerian hormone assay[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2019, 12(2): 104-113.
- [11] 杨弘暉,石永乾,王茜怡,等.多囊卵巢综合征患者INH-B、Leptin、AMH与性激素相关性分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(7): 1018-1021.
- Yang HY, Shi YQ, Wang QY, et al. Correlation analysis of the levels of INH-B, Leptin, and AMH of patients with polycystic ovary syndrome and their sex hormones levels [J]. *Chin J Fam Plan*, 2020, 28(7): 1018-1021.
- [12] 郭战萍.血清性激素、IGF-1水平在PCOS患者中的表达及相关性分析[J]. *西藏医药*, 2020, 41(5): 18-20.
- Guo ZP. Expression and correlation of serum gonadal hormones and IGF-1 in patients with polycystic ovarian syndrome[J]. *Tibet Med*, 2020, 41(5): 18-20.
- [13] 白爱红,付秀虹,李荣香,等.多囊卵巢综合征患者血清miR-206和IGF-1的表达水平及临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(1): 139-142.
- Bai AH, Fu XH, Li RX, et al. Expression level and clinical significance of serum miR-206 and IGF-1 in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Matern Child Heal Care China*, 2019, 34(1): 139-142.
- [14] Monte APO, Barros VRP, Santos JM, et al. Immunohistochemical localization of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in the sheep ovary and the synergistic effect of IGF-1 and FSH on follicular development in vitro and LH receptor immunostaining[J]. *Theriogenology*, 2019, 129: 61-69.

收稿日期:2022-02-09 修回日期:2022-06-30 编辑:叶小舟