

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 09. 017

血清 25(OH)D、AMH、IGF-1、IGFBP-3 在 PCOS 患者中的水平及意义

王秋艳,张夏璐[△]

陕西省延安市人民医院检验科,陕西延安 716000

摘 要:**目的** 探讨血清 25-羟基维生素 D[25(OH)D]、抗苗勒氏管激素(AMH)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)及胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)在多囊卵巢综合征(PCOS)患者中的水平及意义。**方法** 选择 2020 年 5 月至 2022 年 5 月在该院就诊的 PCOS 患者 106 例作为观察组,选取同期该院体检健康女性 106 例作为对照组。比较两组一般资料和血清 25(OH)D、AMH、IGF-1、IGFBP-3 水平,以及两组性激素及糖代谢指标。按照是否发生胰岛素抵抗(IR)将 PCOS 患者分为 IR 组和非 IR 组,比较两组血清 25(OH)D、AMH、IGF-1、IGFBP-3 水平,分析 4 项指标与稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的相关性及对 PCOS 的辅助诊断价值。**结果** 观察组 25(OH)D 水平低于对照组($P<0.05$);观察组平均体质量指数、血清 AMH、IGF-1、IGFBP-3、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、总睾酮(TT)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)及 HOMA-IR 均高于对照组($P<0.05$)。IR 组 25(OH)D 水平低于非 IR 组($P<0.05$);IR 组血清 AMH、IGF-1、IGFBP-3 水平高于非 IR 组($P<0.05$)。观察组血清 AMH、IGF-1、IGFBP-3 水平与 HOMA-IR 均呈正相关($r=0.657$ 、 0.586 、 0.564 , $P<0.05$),25(OH)D 与 HOMA-IR 呈负相关($r=-0.542$, $P<0.05$)。受试者工作特征曲线分析结果显示,血清 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 联合辅助诊断 PCOS 的曲线下面积为 0.961,均高于各指标单项检测(0.809、0.862、0.812、0.796)。**结论** 血清 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 水平与 PCOS 的发生、发展相关,4 项指标联合检测对 PCOS 具有较高辅助诊断价值,有利于临床防治。

关键词:多囊卵巢综合征; 25-羟基维生素 D; 胰岛素样生长因子 1; 胰岛素样生长因子结合蛋白 3; 抗苗勒氏管激素

中图法分类号:R711.75

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)09-1255-04

Levels and significance of serum 25(OH)D, AMH, IGF-1 and IGFBP-3 in PCOS patients

WANG Qiuyan ZHANG Xialu[△]

Department of Laboratory Medicine, People's Hospital of Yan'an, Yan'an, Shaanxi 716000, China

Abstract: Objective To explore the levels and significance of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], anti-Müllerian hormone (AMH), insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of 106 patients with PCOS treated in the hospital from May 2020 and May 2022 were enrolled as the observation group, meanwhile 106 healthy women, who took physical examination in the hospital were enrolled as the control group. The general information, levels of serum 25(OH)D, AMH, IGF-1, IGFBP-3, sex hormones and glucose metabolism indexes in the two groups were compared. Based on insulin resistance (IR), patients with PCOS were divided into IR group and non-IR group, and levels of 25(OH)D, AMH, IGF-1 and IGFBP-3 in the two groups were compared. The correlation between the above four indexes and HOMA-IR and their auxiliary diagnosis value for PCOS were analyzed. **Results** The level of 25(OH)D in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$), while the mean body mass index, levels of serum AMH, IGF-1, IGFBP-3, luteinizing hormone (LH), E_2 , total testosterone (TT), fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS) and HOMA-IR in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The level of 25(OH)D in the IR group was lower than that in the non-IR group ($P<0.05$), while levels of AMH, IGF-1 and IGFBP-3 in the IR group were higher than those in the non-IR group ($P<0.05$). The serum AMH, IGF-1 and IGFBP-3 levels were positively correlated with HOMA-IR ($r=0.657$, 0.586 , 0.564 , $P<0.05$), while 25(OH)D was negatively correlated with HOMA-IR ($r=-0.542$, $P<0.05$). The receiver operating characteristic curve showed that area under the curve of combined detection of serum 25(OH)D, AMH, IGF-1 and IGFBP-3 in the auxiliary diagnosis of PCOS was 0.961, which was higher than that of single indicator (0.809, 0.862, 0.812, 0.796). **Conclusion** Serum 25(OH)D, AMH, IGF-1 and IGFBP-3 are correlated

with the occurrence and development of PCOS. Combined detection of the four indicators has high auxiliary diagnosis value for PCOS, which is beneficial for clinical prevention of PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome; 25-hydroxyvitamin D; insulin-like growth factor 1; insulin-like growth factor-binding protein 3; anti-Müllerian hormone

多囊卵巢综合征(PCOS)发病率为 5%~15%,主要表现为雄激素水平过高,并伴有肥胖及胰岛素抵抗(IR),影响女性排卵功能及受孕率^[1]。目前其发病机制尚不明确,高水平的雄激素、环境、家族遗传等均可能与 PCOS 相关。近年的研究发现,25-羟基维生素 D [25(OH)D]缺乏与 PCOS 患者的性激素分泌及糖代谢障碍相关^[2]。抗苗勒氏管激素(AMH)是转化因子β超家族成员之一,其水平过高会影响优势卵泡形成^[3]。而胰岛素样生长因子 1(IGF-1)是体内重要调节因子,参与糖、脂类及蛋白的代谢调节,与卵泡发育及性激素合成也有一定关系^[4]。胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)是胰岛样生长因子的主要调节蛋白,可与 IGF-1 结合,延迟 IGF-1 半衰期,与卵泡发育受阻相关^[5]。基于此,本研究对在本院就诊的 PCOS 患者血清 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 进行检测,并探究其与 PCOS 的关系,以期为临床防治提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 5 月至 2022 年 5 月在本院就诊的 PCOS 患者 106 例作为观察组,纳入标准:(1)符合 PCOS 诊断标准^[6];(2)入组前 3 个月内未接受任何治疗。排除标准:(1)存在严重肝、肾器质性损伤;(2)非 PCOS 引起的内分泌疾病;(3)近期服用过影响 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 水平的药物;(4)存在分泌雄激素的肿瘤;(5)合并急、慢性感染。另选取同期本院体检健康女性 106 例作为对照组,纳入标准:(1)非妊娠期育龄女性;(2)月经周期正常;(3)内分泌指标无异常;(4)无子宫及卵巢等器质性疾病。本研究经医学伦理委员会同意。

1.2 观察指标

1.2.1 一般资料 收集两组受试者年龄、体质量等信息,计算体质量指数(BMI)。

1.2.2 血清 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 水平 两组受试者均在月经周期的第 3~5 天清晨,采集空腹静脉血 3 mL,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 AMH、25(OH)D、IGF-1、IGFBP-3 水平。

1.2.3 性激素及糖代谢指标 采用全自动电化学发光免疫分析仪测定两组受试者血清中雌二醇(E₂)、总睾酮(TT)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、空腹胰岛素(FINS)和空腹血糖(FBG)水平。计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),HOMA-IR = FINS×FBG/22.5。以 HOMA-IR≥3.8 为诊断 IR 的标准^[7],将观察组中分为 2 个亚组:IR 组(74 例)和

非 IR 组(32 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;采用 Pearson 相关分析血清 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 与 HOMA-IR 的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 对 PCOS 的辅助诊断效能。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 观察组平均年龄 [(27.14±3.08)岁]与对照组 [(26.48±3.25)岁]比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05);观察组平均 BMI [(27.18±3.42)kg/m²]高于对照组 [(23.64±4.15)kg/m²],差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。

2.2 两组血清 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 水平比较 观察组血清 25(OH)D 水平低于对照组,而血清 AMH、IGF-1、IGFBP-3 水平高于对照组,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组血清 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	25(OH)D (μg/L)	AMH (ng/mL)	IGF-1 (μg/L)	IGFBP-3 (μg/L)
观察组	106	28.95±5.34	8.13±1.68	271.24±52.21	63.58±8.46
对照组	106	40.71±6.59	3.56±1.02	202.34±49.64	51.22±10.57
<i>t</i>		9.998	16.767	6.897	6.583
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.009	<0.001

2.3 两组性激素及糖代谢指标比较 观察组 LH、E₂、TT、FBG、FINS 水平及 HOMA-IR 均高于对照组,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05);两组 FSH 水平比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

2.4 IR 组与非 IR 组血清 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 水平比较 IR 组血清 25(OH)D 水平低于非 IR 组,血清 AMH、IGF-1、IGFBP-3 水平高于非 IR 组,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 3。

2.5 观察组血清 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 水平与 HOMA-IR 的相关性分析 观察组血清 AMH、IGF-1、IGFBP-3 水平与 HOMA-IR 均呈正相关 (*P* < 0.05),血清 25(OH)D 水平与 HOMA-IR 呈负相关 (*P* < 0.05)。见表 4。

2.6 血清 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 对 PCOS 的辅助诊断价值分析 ROC 曲线分析结果显示,血清 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 联合辅

助诊断 PCOS 的曲线下面积(AUC)为 0.961,均高于 各指标单项检测。见表 5、图 1。

表 2 两性性激素及糖代谢指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FSH (mU/mL)	LH (mU/mL)	E ₂ (pmol/L)	TT (nmol/L)	FBG (mmol/L)	FINS (mU/L)	HOMA-IR
观察组	106	5.96±1.42	8.43±2.09	157.38±34.21	3.05±0.76	5.23±0.42	15.42±3.13	4.14±0.97
对照组	106	6.23±1.57	3.51±1.14	134.16±31.23	1.32±0.38	4.51±0.49	6.03±1.24	2.06±0.48
<i>t</i>		0.92	14.903	3.615	14.682	8.045	20.113	13.859
<i>P</i>		0.36	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 IR 组与非 IR 组血清 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	25(OH)D (μg/L)	AMH (ng/mL)	IGF-1 (ng/mL)	IGFBP-3 (ng/mL)
IR 组	74	27.13±5.24	9.04±1.51	281.27±51.36	65.19±9.57
非 IR 组	32	33.16±5.18	6.03±0.94	248.05±50.11	59.86±10.24
<i>t</i>		5.478	10.421	3.079	2.577
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.003	0.011

表 4 观察组血清 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 水平与 HOMA-IR 的相关性分析

指标	HOMA-IR	
	<i>r</i>	<i>P</i>
25(OH)D	-0.542	<0.001
AMH	0.657	<0.001
IGF-1	0.586	<0.001
IGFBP-3	0.564	<0.001

表 5 血清 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 对 PCOS 的辅助诊断价值分析

指标	AUC	<i>P</i>	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI
25(OH)D	0.809	<0.001	33.89 μg/L	78.30	76.42	0.750~0.869
AMH	0.862	<0.001	5.47 ng/mL	86.79	90.57	0.807~0.918
IGF-1	0.812	<0.001	239.33 μg/L	76.42	74.53	0.754~0.870
IGFBP-3	0.796	<0.001	57.58 μg/L	74.53	75.47	0.737~0.856
25(OH)D+AMH+IGF-1+IGFBP-3	0.961	<0.001	—	87.74	96.23	0.939~0.983

注:—表示无数据。

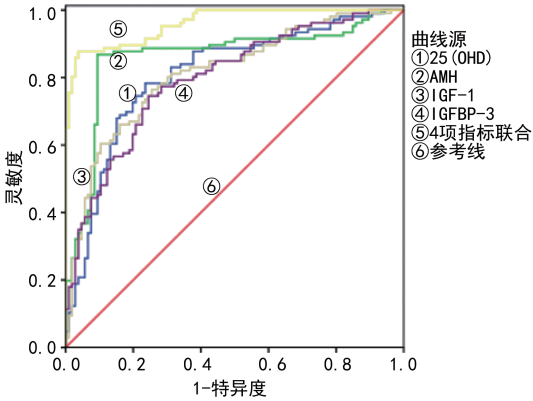


图 1 血清 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 辅助诊断 PCOS 的 ROC 曲线

3 讨 论

PCOS 属于内分泌代谢紊乱疾病,会引起卵巢多囊样改变,引起月经失调及高雄激素等症状,影响正常受孕。有研究表明,50%~70%的 PCOS 患者存在 IR,雄激素水平升高,影响卵泡发育^[8]。本研究中观察组 BMI、LH、E₂、TT、FBG、FINS 水平及 HOMA-IR 均高于对照组,提示 PCOS 患者多存在肥胖、性激

素及糖代谢紊乱等情况,与 COLLÉE 等^[9]的研究结果具有一致性。

25(OH)D 是维生素 D 代谢的中间产物,能够维持钙磷代谢平衡、调节人体细胞生殖分化,与冠心病、糖尿病等均有关^[10]。贾新转等^[11]认为 25(OH)D 与 PCOS 有一定关系,当其水平≥20 ng/mL 时,排卵率显著提高。本研究中观察组 25(OH)D 水平低于对照组,IR 组 25(OH)D 水平低于非 IR 组,且血清 25(OH)D 水平与 HOMA-IR 呈负相关,提示 PCOS 患者 25(OH)D 水平较健康人低,且与 IR 发生存在一定关系。研究表明,25(OH)D 可刺激雌激素及孕酮的产生,影响胰岛素 β 细胞功能,进而影响 IR 进展^[12]。还有研究表明 PCOS 患者补充 25(OH)D 能够明显提高胰岛素敏感性^[13]。

AMH 能够评估卵巢储备功能,具有抑制卵泡发育作用^[14]。本研究中,观察组 AMH 水平高于对照组,IR 组 AMH 水平高于非 IR 组,且血清 AMH 水平与 HOMA-IR 呈正相关,提示 PCOS 患者的 AMH 水平较健康人高,且与 IR 具有一定关系。有研究表明,卵巢中丝氨酸-苏氨酸激酶 I 型、2 型受体相互作用激

活 AMH 活性,AMH 可抑制甾体合成,激活下丘脑释放 GnRH,抑制雄激素向雌激素转化,造成卵泡发育障碍,引发 PCOS^[15]。

IGF-1 属于肽类激素,由肝细胞合成和分泌,结构及功能与胰岛素相似,在机体的代谢、生长发育方面起着重要作用^[16]。IGFBP-3 是血清及卵巢中含量最丰富的 IGF 结合蛋白,能与 IGF-1 进行结合,形成复合物,从而影响 IGF-1 的生物学效应^[17]。本研究中,观察组 IGF-1、IGFBP-3 水平高于对照组,IR 组 IGF-1、IGFBP-3 水平高于非 IR 组,且血清 IGF-1、IGFBP-3 水平与 HOMA-IR 均呈正相关,说明 IGF-1、IGFBP-3 与 PCOS 的发生、发展有关。由于 PCOS 患者的胰岛素水平会刺激 IGF-1、IGFBP-3 升高,胰岛素与 IGF-1 受体信号传递障碍,会导致 PCOS 患者出现 IR^[18]。而 IGFBP-3 与 α 转录因子维 A 酸 X 受体 (RXR) 具有相同位点,能够通过 RXR 改变体内葡萄糖稳态,从而参与 PCOS 的 IR 形成^[19]。孙琴等^[20] 研究表明 IGFBP-3 水平与肥胖型 PCOS 患者糖脂代谢关系密切,可将其作为检测靶点为临床诊治提供参考。ROC 曲线分析结果显示,血清 25 (OH) D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 联合辅助诊断 PCOS 的 AUC 为 0.961,高于各指标单项检测,提示 4 项指标联合检测对 PCOS 的辅助诊断价值较高。当然本研究也存在一定的不足,由于所选样本量较少,可能存在一定偏倚,今后将与多中心合作,扩大样本量,以提高本研究的丰富性及准确性。

综上所述,血清 25(OH)D、AMH、IGF-1 及 IGFBP-3 与 PCOS 的发生及发展相关,联合检测对 PCOS 具有较高辅助诊断价值,有利于临床防治 PCOS。

参考文献

[1] GNANADASS S A, PRABHU Y D, GOPALAKRISHNAN A V. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update[J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 303(3): 631-643.

[2] 程智玲, 易童, 余晓霞. 维生素 D 与多囊卵巢综合征关系的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(4): 429-432.

[3] 周杨, 王晓琳, 贺永艳, 等. PCOS 患者 AMH 水平与性激素及胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(1): 49-54.

[4] 何文丽, 李鑫. 多囊卵巢综合征患者 IGF-1 表达与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(21): 4994-4996.

[5] 辛丽娟, 宁建峰, 唐宏霞, 等. 贝那鲁肽治疗肥胖型多囊卵巢综合征合并糖尿病对患者血清 mir-155、IGFBP-3 水平影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(9): 1826-1830.

[6] 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]. Human Reproduction, 2004, 81(1): 19-25.

[7] 李听, 林金芳. 肥胖型多囊卵巢综合征患者临床及内分泌代谢特征的研究[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(46): 3266-3271.

[8] 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): 1007-1011.

[9] COLLÉE J, MAWET M, TEBACHE L, et al. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments[J]. Gynecol Endocrinol, 2021, 37(10): 869-874.

[10] 李婷, 李雪倩, 尹东升. 多囊卵巢综合征患者妊娠期体内维生素 D 水平与血脂代谢以及妊娠结局的关系[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(1): 55-58.

[11] 贾新转, 刘二缓, 魏兰. 维生素 D 对多囊卵巢综合征伴不孕女性促排卵效果的影响[J]. 福建医科大学学报, 2021, 55(6): 535-539.

[12] 柳雨雨, 袁涛, 李海鸿, 等. 维生素 D 治疗多囊卵巢综合征有效性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(6): 695-701.

[13] 姜玲, 邹大平, 高淑芳. 血清抗苗勒管激素联合 25-羟基维生素 D 对多囊卵巢综合征的诊断效能分析[J]. 中国性科学, 2020, 29(10): 85-89.

[14] 杜静, 李嘉丽, 晏耀明, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 AMH、LH 和 FSH 水平检测及临床应用研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 68-71.

[15] 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): 30-34.

[16] 陈红, 孙文芳, 马玉珍. 内蒙古地区汉族多囊卵巢综合征患者不同雄激素状态糖脂代谢及卵泡液 T 与 IGF-1 水平的比较[J]. 西部医学, 2020, 32(8): 1202-1205.

[17] 欧英霞, 杨盼, 龙玲, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 IMA、HIF1 α 、Vaspin、IGF-1 水平与性激素、糖脂代谢及胰岛素抵抗的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(14): 2773-2777.

[18] LAZUROVA I, FIGUROVA J, LAZUROVA Z, et al. Insulin-like growth factor (IGF) system and hormonal-metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome[J]. Bratisl Lek Listy, 2021, 122(7): 469-473.

[19] ELIAKIM A. Endocrinology and pediatric exercise science-the year that was 2017[J]. Pediatr Exerc Sci, 2018, 30(1): 47-51.

[20] 孙琴, 范旭虹. 肥胖型多囊卵巢综合征患者血清 miR-124、IGFBP-3 与糖脂代谢[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(6): 1258-1262.