

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.05.041

卵巢早衰患者血清抑制素 B、抗苗勒管激素及性激素水平 与子宫动脉血流参数的相关性研究*

孙 娜¹ 高树苓² 安 朗³ 王 洋¹ 鞠 策¹

(1 中国医科大学附属第一医院医院集团抚顺市中心医院妇产科 辽宁 抚顺 113006;

2 辽宁省妇幼保健院产科 辽宁 沈阳 110005; 3 中国医科大学附属第一医院医院集团抚顺市中心医院手术室 辽宁 抚顺 113006)

摘要 目的:探讨卵巢早衰(POF)患者血清抑制素 B(INHB)、抗苗勒管激素(AMH)及性激素水平与子宫动脉血流参数的相关性。**方法:**选择 2018 年 5 月至 2020 年 5 月期间我院收治的 126 例 POF 患者(POF 组)和同期于我院进行体检的 85 例健康女性志愿者(对照组)。检测所有研究对象血清 INHB、AMH 以及促黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E₂)水平,经阴道多普勒超声检测子宫动脉血流参数[收缩期峰值流速(PSV)、舒张末期流速(EDV)、血流阻力指数(RI)、搏动指数(PI)]。Pearson 相关性分析 POF 患者血清 INHB、AMH、LH、FSH、E₂ 水平与 PSV、EDV、RI、PI 的相关性。**结果:**POF 组血清 INHB、AMH、E₂ 水平、PSV、EDV 低于对照组($P<0.05$),LH、FSH 水平、RI、PI 高于对照组($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示 POF 患者血清 INHB、AMH、E₂ 水平与 PSV、EDV 呈正相关($P<0.05$),与 RI、PI 呈负相关($P<0.05$),LH、FSH 与 PSV、EDV 呈负相关($P<0.05$),与 RI、PI 呈正相关($P<0.05$)。**结论:**POF 患者血清 INHB、AMH、E₂ 水平降低,LH、FSH 水平升高,血清 INHB、AMH 和性激素与子宫动脉血流受限有关。

关键词:卵巢早衰;抑制素 B;抗苗勒管激素;性激素;子宫动脉血流**中图分类号:**R711.75 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)05-992-04

Correlation Study between Serum Inhibin B and Anti-Mullerian Hormone and Sex Hormones Level and Uterine Artery Blood Flow Parameters in Patients with Premature Ovarian Failure*

SUN Na¹, GAO Shu-ling², AN Lang³, WANG Yang¹, JU Ce¹

(1 Department of Obstetrics and Gynecology, Fushun Central Hospital of the First Affiliated Hospital Group of China Medical University, Fushun, Liaoning, 113006, China; 2 Department of Obstetrics, Liaoning Maternal and Child Health Care Hospital, Shenyang, Liaoning, 110005; 3 Operation Room, Fushun Central Hospital of the First Affiliated Hospital Group of China Medical University, Fushun, Liaoning, 113006, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between serum inhibin B (INHB) and Anti-Mullerian Hormone (AMH) and sex hormones level and uterine artery blood flow parameters in patients with premature ovarian failure (POF). **Methods:** From May 2018 to May 2020, 126 patients with POF (POF group) who were admitted to our hospital and 85 healthy female volunteers (control group) who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected. The serum INHB, AMH, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) and estradiol (E₂) levels were measured in all subjects. Uterine artery blood flow parameters [peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV), blood flow resistance index (RI), pulse index (PI)] were measured by transvaginal Doppler Ultrasonography. Pearson correlation analyzed was used to analyze the correlation between serum INHB, AMH, LH, FSH, E₂ levels and PSV, EDV, RI, PI in patients with POF. **Results:** Serum INHB, AMH, E₂ levels, PSV, EDV in POF group were lower than those in control group ($P<0.05$), LH, FSH levels, RI, PI were higher than those in control group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum INHB, AMH and E₂ levels of patients with POF were positively correlated with PSV and EDV ($P<0.05$), and negatively correlated with RI and PI ($P<0.05$), LH and FSH were negatively correlated with PSV and EDV ($P<0.05$), and positively correlated with RI and PI ($P<0.05$). **Conclusion:** In patients with POF, serum INHB, AMH and E₂ levels are decreased, LH and FSH levels are increased, serum INHB, AMH and sex hormones are associated with uterine artery blood flow limitation.

Key words: Premature ovarian failure; Inhibin B; Anti-Mullerian Hormone; Sex hormones; Uterine arteries blood flow**Chinese Library Classification(CLC):** R711.75 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2021)05-992-04

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81202049)

作者简介:孙娜(1981-),女,本科,副主任医师,研究方向:卵巢早衰,E-mail:sn13394222855@163.com

(收稿日期:2020-09-07 接受日期:2020-09-30)

前言

卵巢早衰(Premature ovarian failure, POF)指女性 40 岁以前出现的卵巢功能衰竭,以患者闭经、低雌激素和高促性腺激素水平为主要临床特征,低雌激素水平可增加骨质疏松、心血管疾病风险,POF 患者同正常绝经期女性一样可伴围绝经综合征,严重影响患者身心健康^[1]。POF 患者卵巢供血动脉发生明显变化,表现为卵巢血供较正常人减少^[2]。卵巢供血动脉血流动力学参数是评估卵巢储备功能的重要指标,可用于 POF 的诊断^[3],同时卵巢血供受激素与子宫动脉血流影响,子宫动脉血流参数与激素水平存在相关性^[4]。抑制素 B(Inhibin B, INHB)是一种抑制促卵泡激素(Follicle-stimulating hormone, FSH)合成和分泌的异二聚糖蛋白,具有调控幼年和青春期女性卵泡发育的作用^[5],可反映卵巢储备功能,与卵巢功能障碍性疾病发病有关^[6]。抗苗勒管激素(Anti-Müllerian Hormone, AMH)是一种由窦前卵泡和小窦卵泡的颗粒细胞分泌的同源二聚糖蛋白,具有调节卵泡发育、生长的作用^[7],被认为是诊断多囊卵巢综合征的生物学标志物之一^[8]。INHB、AMH 是否与性激素共同参与 POF 卵巢血供异常过程尚不清楚,鉴于此,本研究拟探讨 INHB、AMH、性激素水平与子宫动脉血流参数的相关性,以期为临床 POF 的诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 5 月至 2020 年 5 月期间我院收治的 126 例 POF 患者(POF 组),纳入标准:(1)符合 POF 的相关诊断标准^[9];(2)年龄>18 岁,闭经 3 个周期或 6 个月以上;(3)FSH>20IU/L,雌二醇(Estradiol, E₂)≤50pg/mL;(4)超声检查结果提示无卵泡、子宫小。排除标准:(1)多囊卵巢综合征;(2)有卵巢或子宫切除手术史;(3)近期服用过免疫抑制剂、激素类药物者。患者年龄 31~38 岁,平均(34.12±3.01)岁;体质指数 20~27 kg/m²,平均(24.15±2.13)kg/m²;孕次 0~2 次,平均(0.82±0.24)次;月经初潮时间 12~16 岁,平均(14.04±1.12)岁;闭经年龄 32~39 岁,平均(35.75±2.13)岁;闭经时间 6~13 月,平均(10.24±1.35)月。另选择同期于我院进行体检的 85 例健康女性

志愿者为对照组,年龄 30~39 岁,平均(35.32±2.21)岁;体质指数 22~27 kg/m²,平均(24.12±2.02)kg/m²;孕次 0~3 次,平均(0.89±0.31)次;月经初潮时间 11~16 岁,平均(13.97±1.25)岁。两组年龄、体质指数、孕次、月经初潮时间比较均无统计学差异($P>0.05$)。本研究已经获得我院伦理委员会批准,所有研究对象知情且签署同意书。

1.2 研究方法

(1)于 POF 患者入院时及健康女性志愿者体检当日采集空腹静脉血 3 mL 注入干燥试管,低温离心(4℃, 2 000r/min) 20 min,取上层液上机检测,采用 FLUOstar Omega 全自动多功能酶标仪(德国 BMG LABTECH 公司)检测 INHB 水平,试剂盒购自上海酶联生物科技公司。采用美国雅培 i2000 化学发光分析仪及其配套试剂测定促黄体生成素(Luteinizing hormone, LH),FSH、E₂、AMH 水平。(2)采用 G60 彩色多普勒超声诊断仪(德国 SIEMENS),经阴道探头频率 4.5~8.0 MHz 检测子宫动脉血流参数。具体如下:研究对象排空膀胱,取截石位,在耻骨联合上方将套有一次性避孕套的探头置于阴道后穹隆或侧壁进行常规经阴道超声扫描,角度 115°,多个切面观察子宫和附件形态、大小、回声特征,彩色取样框选取子宫颈处进行重点扫描,彩色多普勒血流显像观察子宫动脉血流分布情况,应用脉冲多普勒进行血流分析,测量子宫动脉血流的收缩期峰值流速(Peak systolic velocity, PSV)、舒张末期流速(End diastolic velocity, EDV),血流阻力指数(Resistance index, RI)、搏动指数(Pulsatility index, PI)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 进行数据分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。Pearson 相关性分析 POF 患者血清 INHB、AMH、LH、FSH、E₂ 水平与 PSV、EDV、RI、PI 的相关性。所有统计均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组血清 INHB、AMH、性激素水平比较

POF 组血清 INHB、AMH、E₂ 水平低于对照组($P<0.05$), LH、FSH 水平高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 POF 组、对照组血清 INHB、AMH、性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum INHB, AMH and sex hormone levels between POF group and control group ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	INHB(pg/mL)	AMH(ng/mL)	LH(IU/L)	FSH(IU/L)	E ₂ (pg/mL)
POF group	126	14.53±6.35	2.12±0.86	15.26±3.24	26.35±4.87	42.01±3.65
Control group	85	60.24±23.79	5.62±2.01	4.12±1.35	6.32±2.01	58.35±7.49
t		20.532	17.348	29.974	35.891	21.074
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 两组子宫动脉血流参数比较

POF 组 PSV、EDV 低于对照组($P<0.05$),RI、PI 高于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 INHB、AMH、性激素水平及子宫动脉血流参数的相关性

POF 患者血清 INHB、AMH、E₂ 水平与 PSV、EDV 呈正相关($P<0.05$),与 RI、PI 呈负相关($P<0.05$),LH、FSH 与

PSV、EDV 呈负相关($P<0.05$),与 RI、PI 呈正相关($P<0.05$),见表 3。

3 讨论

POF 是一种以雌激素和促性腺激素水平异常为特征的妇科内分泌疾病,表现为月经不调、闭经、不孕症和围绝经期综合

表 2 POF 组、对照组子宫动脉血流参数比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of uterine artery blood flow parameters between POF group and control group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	PSV(cm/s)	EDV(cm/s)	RI	PI
POF group	126	30.25±3.26	6.49±1.59	0.78±0.25	1.71±0.32
Control group	85	39.65±4.51	14.56±5.98	0.62±0.16	1.23±0.28
t		17.568	14.426	5.221	11.229
P		0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 POF 患者 INHB、AMH、性激素水平与子宫动脉血流参数的相关性

Table 3 Correlation between INHB, AMH, sex hormone levels and uterine artery blood flow parameters in patients with POF

Indexes	PSV		EDV		RI		PI	
	r	P	r	P	r	P	r	P
INHB	0.502	0.006	0.539	0.005	-0.502	0.006	-0.536	0.005
AMH	0.621	0.000	0.597	0.002	-0.549	0.005	-0.602	0.000
LH	-0.567	0.004	-0.603	0.000	0.623	0.000	0.573	0.003
FSH	-0.613	0.000	-0.594	0.003	0.529	0.007	0.561	0.005
E ₂	0.643	0.000	0.679	0.000	-0.692	0.000	-0.643	0.000

征^[10],40 岁以下女性发病率约 1%。POF 发病受多种因素影响,包括遗传易感性、自身免疫性疾病、感染和医源性因素,POF 可导致心理困扰、不育症、骨质疏松症、心脏病、自身免疫性疾病甚至死亡^[11]。血液供应是保证卵巢激素正常分泌、维持卵巢正常功能的先决条件,卵巢血供由子宫动脉和卵巢动脉两支动脉支持,子宫动脉和卵巢动脉在输卵管下方阔韧带吻合,卵巢供血动脉的血流变化可反映卵巢功能及其病理改变^[12]。相关报道指出经阴道超声检测卵巢供血动脉血流指标可反映卵巢储备功能,卵巢供血动脉 PI、RI、PSV、EDV 是评价卵巢储备功能的重要指标,在 POF 诊断中具有重要价值^[2]。本研究发现 POF 患者 PSV、EDV 降低,RI、PI 升高,说明 POF 患者卵巢供血动脉血流呈高阻低灌注状态,卵巢血供障碍可在一定程度上导致卵巢功能异常。卵巢血供受激素水平及子宫动脉血流变化影响,随着 FSH、LH、E₂ 等雌激素的改变血流信号频谱也发生异常变化^[6],影响性激素水平的生物学标志物可能对子宫动脉血流存在一定影响。

INHB 是一种异二聚糖蛋白激素,属于转化生长因子家族成员,由球蛋白及其亚基组成,INHB 从卵巢颗粒细胞中释放并参与卵泡发育过程,并通过特异性作用于脑垂体、旁分泌及自分泌方式抑制促性腺激素释放激素诱导的 FSH 分泌,对 FSH 分泌发挥负反馈调节作用^[13]。近年来研究发现 INHB 与多囊卵巢综合征、青春期卵巢发育障碍的发生存在密切关系^[14]。抑制素 α 基因第二外显子错义突变(769G→A)可能导致 POF 发病,该突变导致 INHB 与其受体结合障碍,INHB 生物学活性下降,对 FSH 分泌的抑制作用减弱,最终导致 POF 易感^[15],但是 INHB 与 POF 患者子宫动脉血流参数的关系尚不清楚。本研究发现 POF 患者血清 INHB 水平下降,且 INHB 水平与 PSV、EDV 呈正相关,与 RI、PI 呈负相关,说明 INHB 水平下降与 POF 患者卵巢储备功能障碍有关。分析可能的机制为 INHB 水平下降导致 FSH 水平升高,卵泡发育不良,血管收缩,子宫血

流减少,且血流呈高阻力低灌注状态。

AMH 与 INHB 同属于转化生长因子家族成员,同样具有调节卵泡发育作用,AMH 是应用于反映卵巢储备功能降低、原发性卵巢功能不全和诊断 POF 的血清学指标^[16]。当卵巢出现功能不全时 AMH 水平明显下降,血清中 AMH 的水平已被证明与静止原始卵泡池的大小有关,血清 AMH 水平随着卵巢功能减退而降低,且低水平 AMH 被认为是生育力下降的生物学标志^[17]。血清中 AMH 水平稳定,不受月经周期变化影响,诊断 POF 较 FSH 具有更高的灵敏度、特异度和准确度^[18]。本研究发现 POF 患者血清中 AMH 水平明显降低,AMH 水平与子宫动脉血流 PSV、EDV 呈正相关,与 RI、PI 呈负相关,说明 AMH 同样参与 POF 患者子宫动脉血流异常的过程。卵巢储备功能受卵泡数量和卵泡质量影响,AMH 对卵泡发育、卵泡激素合成具有重要的促进作用,AMH 水平下降造成卵泡发育障碍,雌激素合成减少,促使血管舒张、收缩作用下降,最终导致卵巢动脉、子宫动脉收缩,血流供应减少,呈现低灌注状态。

卵巢动脉血流变化取决于月经周期中激素水平变化,月经期 FSH、LH 水平降低,动脉频谱呈低振幅、高阻抗型,卵泡前期 FSH、LH 水平升高,动脉血流波型转为脉动型,卵泡期 FSH、LH 水平继续上升,卵巢血流量增加,动脉频谱呈抛物线状,RI 逐渐降低,为优势卵泡和黄体提供更多血液和养分供应,到排卵期及黄体期雌激素水平持续升高,血供不断增加,血管阻力逐渐下降^[19,20]。POF 患者以低雌孕激素和高促性腺激素为特征,具体表现为 FSH、LH 升高和 E₂ 降低^[21-24],因此,子宫动脉血流速度减慢,阻力增高。本研究相关性分析结果显示 POF 患者血清 E₂ 水平与 PSV、EDV 呈正相关,与 RI、PI 呈负相关,FSH、LH 水平与 PSV、EDV 呈负相关,与 RI、PI 呈正相关,验证了卵巢供血动脉血流受激素水平影响的结论。Basir GS 等人^[25]发现卵巢内血流速度与卵巢反应性存在显著相关性,表现为低反应者卵巢动脉血流束纤细,血流信号稀少,PSV 较低,PI、RI 增高,而卵巢

反应降低指卵巢对促性腺激素低反应,因此提示卵巢内血流参数异常与激素水平密切相关。

综上所述,POF 患者血清 INHB、AMH、E₂ 水平降低,LH、FSH 水平升高。INHB、AMH 和性激素与子宫动脉血流受限有关。检测血清 INHB、AMH、性激素水平以及子宫动脉血流参数有助于了解卵巢储备功能,为 POF 临床诊治提供参考。

参考文献(References)

- [1] Ghahremani-Nasab M, Ghanbari E, Jahanbani Y, et al. Premature ovarian failure and tissue engineering[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(5): 4217-4222
- [2] 王世继. 经阴道彩色多普勒超声诊断卵巢早衰的相关研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(5): 769-771
- [3] 邓由清, 聂茹. 经阴道彩色多普勒超声在卵巢早衰患者卵巢血流动力学特征研究中的应用价值 [J]. 基层医学论坛, 2020, 24(5): 672-673, 741
- [4] 张利霞, 孙怀玉. 卵巢早衰患者激素水平与子宫动脉血流参数的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(31): 5340-5342
- [5] 张磊, 韩凤娟, 朱婕, 等. 抗缪勒氏管激素和抑制素 B 联合检测预测卵巢储备功能的临床价值 [J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(14): 1721-1724
- [6] 李越峰. 雌孕激素序贯联合坤泰胶囊对卵巢早衰的疗效及其对患者卵巢血流动力学指标的影响 [J]. 中国实用医刊, 2020, 47 (18): 110-114
- [7] Ozzola G. Anti-Müllerian hormone: A brief review of the literature[J]. Clin Ter, 2017, 168(1): e14-e22
- [8] Łebkowska A, Kowalska I. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome[J]. Endokrynol Pol, 2017, 68(1): 74-78
- [9] 徐苓, 宋亦军. 卵巢早衰的临床表现和诊断标准 [J]. 实用妇产科杂志, 2003, 19(4): 195-196
- [10] Demayo S, Giannone L, Monastero A, et al. Reality of premature ovarian failure in Argentina[J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2019, 65 (3): 419-423
- [11] 李虹, 李文, 顾培君, 等. 药物对卵巢功能的影响的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(11): 2166-2168
- [12] Lin D, Quan H, Chen K, et al. An adolescent girl with premature ovarian failure, Graves' disease, and chronic urticaria: a case report[J]. J Med Case Rep, 2020, 14(1): 184
- [13] Yetim Şahin A, Baş F, Yetim Ç, et al. Determination of insulin resistance and its relationship with hyperandrogenemia, anti-Müllerian hormone, inhibin A, inhibin B, and insulin-like peptide-3 levels in adolescent girls with polycystic ovary syndrome [J]. Turk J Med Sci, 2019, 49(4): 1117-1125
- [14] Sun BZ, Kangaroo T, Adams JM, et al. Healthy Post-Menarchal Adolescent Girls Demonstrate Multi-Level Reproductive Axis Immaturity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(2): 613-623
- [15] Zargar MH, Shafia S, Masoodi SR, et al. Variations in the inhibin gene in Kashmiri women with primary ovarian insufficiency[J]. Hum Fertil (Camb), 2020, 23(2): 111-116
- [16] Barbotin AL, Peigné M, Malone SA, et al. Emerging Roles of Anti-Müllerian Hormone in Hypothalamic-Pituitary Function [J]. Neuroendocrinology, 2019, 109(3): 218-229
- [17] Sükür YE, Kıvançlı IB, Özmen B. Ovarian aging and premature ovarian failure[J]. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2014, 15(3): 190-196
- [18] 陈红男, 李博, 王婷. 血清抗苗勒管激素在卵巢早衰患者中的预测价值[J]. 海南医学, 2018, 29(23): 3274-3276
- [19] Dogan O, Yildiz A, Temizkan O, et al. Comparison of uterine, endometrial and ovarian blood flow by transvaginal color Doppler ultrasound in ovulatory and anovulatory cycles[J]. Ginekol Pol, 2016, 87(8): 581-584
- [20] Ceccarelli F, Orefice V, Perrone G, et al. Premature ovarian failure in patients affected by systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study[J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 38(3): 450-454
- [21] Igboeli P, El Andaloussi A, Sheikh U, et al. Intraovarian injection of autologous human mesenchymal stem cells increases estrogen production and reduces menopausal symptoms in women with premature ovarian failure: two case reports and a review of the literature[J]. J Med Case Rep, 2020, 14(1): 108
- [22] Lu X, Cui J, Cui L, et al. The effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation on endometrial receptivity are associated with Th1/Th2 balance change and uNK cell expression of uterine in autoimmune premature ovarian failure mice [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 214
- [23] Chen H, Xiao L, Li J, et al. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 3(3): CD008018
- [24] Huang B, Qian C, Ding C, et al. Fetal liver mesenchymal stem cells restore ovarian function in premature ovarian insufficiency by targeting MT1[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 362
- [25] Basir GS, Lam TP, Chau MT, et al. Color Doppler analysis of periimplantation utero-ovarian haemodynamics in women with excessively high oestradiol concentrations after ovarian stimulation [J]. Hum Reprod, 2001, 16(10): 2114-2117