

多囊卵巢综合征患者血清 GnSAF, Irisin, Copeptin 表达水平及其与妊娠结局的相关性研究

鲁霞¹, 曹党恩¹, 李晓兰² (1. 湖北省大冶市人民医院妇产科, 湖北大冶 435199; 2. 宜昌市第二人民医院, 三峡大学第二人民医院妇产科, 湖北宜昌 443008)

摘要: 目的 探讨多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 患者血清促性腺激素峰抑制因子 (gonadotropin peak suppressor factor, GnSAF)、鸢尾素 (Irisin)、和肽素 (Copeptin) 表达水平及其与妊娠结局的关系。方法 将 2018 年 10 月 ~ 2020 年 10 月湖北省大冶市人民医院诊治的 PCOS 患者 106 例设为 PCOS 组, 另选择同期 82 例健康体检女性为对照组。收集两组有关临床资料, 检测比较两组血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 水平, 分析 PCOS 患者血清 GnSAF, Irisin, Copeptin 水平与临床指标的相关性, 应用 Logistic 回归分析探讨 PCOS 发生的影响因素, 并对 PCOS 组行常规西医药物治疗, 对比不同妊娠结局患者血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 水平, 应用受试者工作特征 (ROC) 曲线观察血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 对患者妊娠结局的预测价值。结果 PCOS 组体质质量指数 (body mass index, BMI) $25.28 \pm 3.76 \text{ kg/m}^2$ 、空腹血糖 (fasting blood glucose, FPG) $5.47 \pm 0.58 \text{ mmol/L}$ 、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS) $15.61 \pm 2.75 \text{ mIU/L}$ 、稳态模型胰岛素抵抗指数 (homeostasis model insulin resistance index, HOMA-IR) 3.79 ± 0.83 、三酰甘油 (triglyceride, TG) $1.87 \pm 0.58 \text{ mmol/L}$ 、睾酮 (testosterone, T) $1.94 \pm 0.53 \text{ nmol/L}$ 、促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) $12.86 \pm 2.28 \text{ mIU/ml}$ 及血清 GnSAF ($22.00 \pm 1.93 \text{ pg/ml}$), Irisin ($3.09 \pm 0.69 \text{ ng/L}$), Copeptin ($12.61 \pm 3.27 \text{ pmol/L}$) 水平均高于对照组 ($22.06 \pm 3.27 \text{ kg/m}^2$, $5.14 \pm 0.43 \text{ mmol/L}$, $9.04 \pm 2.49 \text{ mIU/L}$, 2.07 ± 0.64 , $1.42 \pm 0.49 \text{ mmol/L}$, $1.21 \pm 0.34 \text{ nmol/L}$, $5.63 \pm 1.07 \text{ mIU/ml}$, $19.82 \pm 2.26 \text{ pg/ml}$, $2.07 \pm 0.63 \text{ ng/L}$, $8.62 \pm 1.94 \text{ pmol/L}$); 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) $1.24 \pm 0.21 \text{ mmol/L}$ 、雌二醇 (estradiol, E2) $112.48 \pm 19.55 \text{ pmol/L}$ 水平均低于对照组 ($1.40 \pm 0.24 \text{ mmol/L}$, $134.06 \pm 24.16 \text{ pmol/L}$), 差异具有统计学意义 ($t = 4.315 \sim 26.532$, 均 $P = 0.000$)。Pearson 相关系数模型分析显示, 血清 GnSAF 水平与 E2 呈负相关 ($r = -0.308$), 血清 Irisin, Copeptin 水平与 BMI, FPG, FINS, HOMA-IR, TG 水平呈正相关 ($r = 0.321 \sim 0.649$), 与 HDL-C 水平呈负相关 ($r = -0.409$), 且血清 Irisin 水平与 T 水平呈正相关 ($r = 0.321$), 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。Logistic 回归分析发现, 血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 均为 PCOS 发病的独立危险因素 (Wald $\chi^2 = 10.246 \sim 15.464$, OR = 2.482 ~ 3.438, 均 $P < 0.05$)。妊娠成功 PCOS 患者血清 GnSAF ($21.13 \pm 1.85 \text{ pg/ml}$), Irisin ($2.77 \pm 0.64 \text{ ng/L}$) 和 Copeptin ($11.02 \pm 3.04 \text{ pmol/L}$) 水平均低于妊娠失败患者 ($22.24 \pm 2.04 \text{ pg/ml}$, $3.18 \pm 0.72 \text{ ng/L}$, $13.05 \pm 3.48 \text{ pmol/L}$), 差异具有统计学意义 ($t = 2.354$, 20472, 2.540, 均 $P < 0.05$)。绘制 ROC 曲线预测模型可知, 血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 三项指标均对患者妊娠失败有一定预测价值, 采取联合时曲线下面积 (AUC) 最大, 为 0.948, 敏感度和特异度分别为 91.57% 和 86.96%。结论 PCOS 患者血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 水平呈异常高表达, 且表达与临床指标有关, 可为预后预测提供参考。

关键词: 多囊卵巢综合征; 促性腺激素峰抑制因子; 鸢尾素; 和肽素

中图分类号: R711.75; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 06-034-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.007

Changes of Serum GnSAF, Irisin and Copeptin Levels in Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Their Relationship with Pregnancy Outcomes

LU Xia¹, CAO Dang-en¹, LI Xiao-lan²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, the People's Hospital of Daye City, Hubei Daye 435199, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Second People's Hospital of Yichang City, the Second

People's Hospital of Three Gorges University, Hubei Yichang 443008, China)

Abstract: Objective To investigate the expression levels of serum gonadotropin peak suppressor factor (GnSAF), Irisin and Copeptin in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and their relationship with pregnancy outcomes. **Methods** A total

基金项目: 湖北省卫健委联合基金面上项目 (WJ2019H524)。

作者简介: 鲁霞 (1979-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: luxia6667@163.com。

通讯作者: 李晓兰 (1972-), 硕士, 主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: 274561305@qq.com。

of 106 PCOS patients diagnosed and treated in the People's Hospital of Daye City, Hubei Province from October 2018 to October 2020 were selected as the PCOS group, and 82 healthy women who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. The relevant clinical data of the two groups were collected, and the serum levels of GnSAF, Irisin and Copeptin were detected and compared between the two groups. The correlation between serum GnSAF, Irisin and Copeptin levels and clinical indicators in PCOS patients was analyzed, and the influencing factors of PCOS were analyzed by logistic regression analysis. The PCOS group was treated with conventional western medicine, the serum levels of GnSAF, Irisin and Copeptin were compared in patients with different pregnancy outcomes, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to observe the predictive value of serum GnSAF, Irisin and Copeptin on the pregnancy outcome of patients. **Results** PCOS group body mass index (BMI, $25.28 \pm 3.76 \text{ kg/m}^2$), fasting blood glucose (FPG, $5.47 \pm 0.58 \text{ mmol/L}$), fasting insulin (FINS, $15.61 \pm 2.75 \text{ mIU/L}$), homeostasis model insulin resistance index (HOMA-IR, 3.79 ± 0.83), triglyceride (TG, $1.87 \pm 0.58 \text{ mmol/L}$), testosterone (T, $1.94 \pm 0.53 \text{ nmol/L}$), luteinizing hormone (LH, $12.86 \pm 2.28 \text{ mIU/ml}$) and serum GnSAF ($22.00 \pm 1.93 \text{ pg/ml}$), Irisin ($3.09 \pm 0.69 \text{ ng/L}$), Copeptin ($12.61 \pm 3.27 \text{ pmol/L}$) levels were higher than those in the control group ($22.06 \pm 3.27 \text{ kg/m}^2$, $5.14 \pm 0.43 \text{ mmol/L}$, $9.04 \pm 2.49 \text{ mIU/L}$, 2.07 ± 0.64 , $1.42 \pm 0.49 \text{ mmol/L}$, $1.21 \pm 0.34 \text{ nmol/L}$, $5.63 \pm 1.07 \text{ mIU/ml}$, $19.82 \pm 2.26 \text{ pg/ml}$, $2.07 \pm 0.63 \text{ ng/L}$, $8.62 \pm 1.94 \text{ pmol/L}$), the levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C, $1.24 \pm 0.21 \text{ mmol/L}$) and estradiol (E2, $112.48 \pm 19.55 \text{ pmol/L}$) levels were lower than those of the control group ($1.40 \pm 0.24 \text{ mmol/L}$, $134.06 \pm 24.16 \text{ pmol/L}$), and the differences were statistically significant ($t = 4.315 \sim 26.532$, all $P = 0.000$). Pearson correlation coefficient model analysis showed that serum GnSAF levels were negatively correlated with E2 ($r = -0.308$). Serum Irisin, Copeptin levels were positively correlated with BMI, FPG, FINS, HOMA-IR, TG levels ($r = 0.321 \sim 0.649$), and negative correlation with HDL-C levels ($r = -0.409$). Serum Irisin level was positively correlated with T level ($r = 0.321$), the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Logistic regression analysis found that serum GnSAF, Irisin and Copeptin were independent risk factors for PCOS (Wald $\chi^2 = 10.246 \sim 15.464$, OR = $2.482 \sim 3.438$, all $P < 0.05$). The serum levels of GnSAF ($21.13 \pm 1.85 \text{ pg/ml}$), Irisin ($2.77 \pm 0.64 \text{ ng/L}$) and Copeptin ($11.02 \pm 3.04 \text{ pmol/L}$) in PCOS patients with successful pregnancy were lower than those in patients with pregnancy failure ($22.24 \pm 2.04 \text{ pg/ml}$, $3.18 \pm 0.72 \text{ ng/L}$, $13.05 \pm 3.48 \text{ pmol/L}$), the differences were statistically significant ($t = 2.354, 2.472, 2.540$, all $P < 0.05$). According to the prediction model of ROC curve, the three indexes of serum GnSAF, Irisin and Copeptin had a certain predictive value for pregnancy failure. When combined, the area under the curve (AUC) was the largest (0.948), with a sensitivity of 91.57% and a specificity of 86.96%, respectively. **Conclusion** The serum levels of GnSAF, Irisin and Copeptin in PCOS patients are abnormally high, and the expressions are related to clinical indicators, which can provide a reference for prognosis prediction.

Keywords: polycystic ovary syndrome; gonadotropin peak suppressor; irisin; copeptin

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是好发于青春期与育龄期女性的内分泌疾病, 也属引起育龄期女性无排卵性不孕的主要原因, 在育龄期女性群体中发病率处于 5% ~ 10%, 占全部不孕患者总数的 15% ~ 20%^[1-2]。目前关于 PCOS 确切病因尚无统一解释, 其病因多样且存在高度异质化的临床表现, 致使疾病防治难度较大, 预后较差, 其发病机制及预后研究一直受到临床重点关注。临床多认为, 糖脂代谢及下丘脑-垂体-卵巢轴调节功能紊乱、胰岛素抵抗为 PCOS 发病的重要危险因素^[3-4]。促性腺激素峰抑制因子 (gonadotropin peak suppressor factor, GnSAF) 可对性激素产生调节作用。鸢尾素 (Irisin) 属代谢调节因子, 能调节糖脂代谢, 且与胰岛素抵抗有关^[5]。和肽素 (Copeptin) 是精氨酸血管加压素 (arginine vasopressin, AVP) 的代谢产物, 检测稳定性高, 可作为 AVP 替代指标, 与机体脂肪代谢、血糖稳态及胰岛素抵抗具有

密切关系^[6]。但临床尚未见血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 联合预测 PCOS 患者妊娠结局的研究报道。本研究旨在分析 PCOS 患者血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 表达水平及其与妊娠结局的相关性研究, 为疾病诊治及预后预测提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 将 2018 年 10 月 ~ 2020 年 10 月湖北省大冶市人民医院诊治的 PCOS 患者 106 例设为 PCOS 组, 另选择同期 82 例健康体检女性为对照组。纳入标准: ① PCOS 组均符合 PCOS 诊断标准^[7], 符合下述两点即可确诊: (1) 无排卵或者稀发排卵, 存在高雄激素血症或者高雌激素血症; (2) 经超声检查提示存在多囊卵巢; (3) 首次确诊。② 对照组均月经规律, 基础内分泌正常, 超声示卵巢未见多囊样改变; ③ 年龄均处于 18 ~ 40 岁; ④ 临床资料完整; ⑤ 配偶生殖功能正常。排除标准: ① 并发先天性肾上腺皮质增生、甲状腺疾病、库欣综合征、高泌乳

素血症、下丘脑性闭经；②近三个月应用影响机体内分泌指标药物；③并发高血压、糖尿病；④并发生殖系统肿瘤；⑤并发子宫发育异常；⑥既往有卵巢手术史；⑦并发心血管疾病、肝肾功能不全。湖北省大冶市人民医院伦理委员会经审核同意本研究，伦理批号 HBSDYSRMY20180306009，研究对象了解研究内容，签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 7600 型全自动生化分析仪（日本日立公司）；E601 全自动电化学发光仪（瑞士罗氏公司）；葡萄糖氧化酶法试剂盒、放射免疫法试剂盒、酶联免疫吸附法试剂盒（武汉华美生物工程有限公司）；二甲双胍（郑州泰丰制药有限公司，国药准字 H20174087，规格每片 0.25 g）；炔雌醇环丙孕酮片（上海信谊天平药业有限公司，国药准字 H20094005，规格每片含有 0.035 mg 炔雌醇、2 mg 醋酸环丙孕酮）。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集：收集受检者年龄、体质量指数 [体重 (kg) / 身高 (m)²]、腰臀比 (腰围 / 臀围)，并采集静脉血，以葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖 (fasting blood glucose, FPG) 水平，放射免疫法测定空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)，计算出稳态模型胰岛素抵抗指数 (homeostasis model insulin resistance index, HOMA-IR)， $HOMA-IR = FINS (mIU/L) \times FPG (mmol/L) / 22.5$ 。并应用全自动生化分析仪测定血脂指标：高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和三酰甘油 (triglyceride, TG) 水平；以全自动电化学发光仪测定性激素指标：睾酮 (testosterone, T)、卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 和雌二醇 (estradiol, E2) 水平。

1.3.2 血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 水平测定：抽取受检者 5 ml 清晨空腹静脉血，离心 15 min，吸取血清，以酶联免疫吸附法测定血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 水平，试剂盒均购于武汉华美生物工程有限公司，操作严格按试剂盒说明书执行，待测样本均设置 2 个复孔，以平均值为最终检测结果。

1.3.3 治疗方法：对 PCOS 组患者在月经或者撤退性出血的第 5 天予以二甲双胍 (2 片 / 次，口服，3 次 / 天)，炔雌醇环丙孕酮片 (1 片 / 次，口服，1 次 / 天)，持续治疗三个月经周期。治疗后均随访一年，统计患者妊娠结局，依据妊娠结局情况分为妊娠成功患者和妊娠失败患者。

1.4 统计学分析 采用 SPSS22.0 软件处理数据，

计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述，行 t 检验；计数资料用 n (%) 表示，行 χ^2 检验；血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 与临床指标相关性分析应用 Pearson 相关系数模型；PCOS 发生影响因素分析应用 Logistic 回归分析；血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 对患者妊娠结局的预测价值分析应用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 见表 1。两组年龄、腰臀比, LDL-C, TC 和 FSH 水平差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)；PCOS 组 BMI, FPG, FINS, HOMA-IR, TG, T 和 LH 水平较对照组高, HDL-C 和 E2 水平较对照组低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 两组临床资料对比 ($\bar{x} \pm s$)

项目	PCOS 组 ($n=106$)	对照组 ($n=82$)	t 值	P 值
年龄 (岁)	26.94 \pm 4.38	27.57 \pm 4.81	0.937	0.350
BMI (kg/m^2)	25.28 \pm 3.76	22.06 \pm 3.27	6.159	0.000
腰臀比	0.84 \pm 0.10	0.82 \pm 0.07	1.542	0.125
FPG (mmol/L)	5.47 \pm 0.58	5.14 \pm 0.43	4.315	0.000
FINS (mIU/L)	15.61 \pm 2.75	9.04 \pm 2.49	16.922	0.000
HOMA-IR	3.79 \pm 0.83	2.07 \pm 0.64	15.528	0.000
HDL-C (mmol/L)	1.24 \pm 0.21	1.40 \pm 0.24	4.866	0.000
LDL-C (mmol/L)	2.68 \pm 0.64	2.57 \pm 0.53	1.258	0.210
TC (mmol/L)	4.42 \pm 0.86	4.26 \pm 0.82	1.291	0.198
TG (mmol/L)	1.87 \pm 0.58	1.42 \pm 0.49	5.639	0.000
T (nmol/L)	1.94 \pm 0.53	1.21 \pm 0.34	10.860	0.000
FSH (mIU/ml)	6.59 \pm 1.13	6.76 \pm 1.42	0.914	0.362
LH (mIU/ml)	12.86 \pm 2.28	5.63 \pm 1.07	26.532	0.000
E2 (pmol/L)	112.48 \pm 19.55	134.06 \pm 24.16	6.769	0.000

2.2 两组血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 水平比较 见表 2。PCOS 组血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 水平高于对照组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 2 两组血清 GnSAF, Irisin, Copeptin 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

项目	PCOS 组 ($n=106$)	对照组 ($n=82$)	t 值	P 值
GnSAF (pg/ml)	22.00 \pm 1.93	19.82 \pm 2.26	7.126	0.000
Irisin (ng/L)	3.09 \pm 0.69	2.07 \pm 0.63	10.437	0.000
Copeptin (pmol/L)	12.61 \pm 3.27	8.62 \pm 1.94	9.793	0.000

2.3 PCOS 患者血清 GnSAF, Irisin, Copeptin 水平与临床指标的相关性 见表 3。Pearson 相关系数模型分析显示, 血清 GnSAF 水平与 E2 呈负相关 ($r = -0.308$)，与其他指标无相关性 (均 $P > 0.05$)；血清 Irisin 水平与 BMI, FPG, FINS, HOMA-IR,

TG 和 T 水平呈正相关 ($r = 0.321 \sim 0.649$), 与 HDL-C 水平呈负相关 ($r = -0.409$), 与其他指标无相关性 ($P > 0.05$); 血清 Copeptin 水平与体质量指数、FPG, FINS, HOMA-IR, TG 水平呈正

相关 ($r = 0.339 \sim 0.452$), 与 HDL-C 水平呈负相关 ($r = -0.306$), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与其他指标无相关性 ($P > 0.05$)。

表 3 PCOS 患者血清 GnSAF,Irisin, copeptin 水平与临床指标的相关性

项 目	GnSAF		Irisin		Copeptin	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	0.109	0.412	0.231	0.149	0.095	0.458
BMI	0.180	0.314	0.351	0.019	0.369	0.009
腰臀比	0.087	0.516	0.260	0.089	0.274	0.081
FPG	0.189	0.298	0.379	0.012	0.362	0.010
FINS	0.201	0.241	0.649	0.000	0.373	0.008
HOMA-IR	0.186	0.302	0.492	0.000	0.452	0.003
HDL-C	-0.191	0.289	-0.409	0.009	-0.306	0.040
LDL-C	0.218	0.197	0.179	0.316	0.194	0.284
TC	0.164	0.382	0.041	0.825	0.224	0.180
TG	0.096	0.456	0.517	0.000	0.339	0.015
T	0.249	0.109	0.321	0.024	0.209	0.205
FSH	-0.270	0.084	-0.097	0.702	-0.199	0.246
LH	0.261	0.091	0.249	0.095	0.267	0.086
E2	-0.308	0.039	-0.253	0.106	-0.239	0.124

2.4 PCOS 发生的影响因素 见表 4。以是否发生 PCOS 为因变量 (因变量赋值: 未发生 =0, 发生 =1), 将表 1, 2 中差异有统计学意义的因素纳入 Logistic 回归分析, 结果发现, 在矫正了 BMI,

FPG, FINS, HOMA-IR, HDL-C, TG, T 和 LH 水平的影响后, 血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 仍为 PCOS 发病的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。

表 4 PCOS 发生的影响因素分析

变 量	β	S.E.	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
GnSAF	0.909	0.284	10.246	0.000	2.482	1.285 ~ 4.794
Irisin	1.235	0.314	15.464	0.000	3.438	2.074 ~ 5.698
Copeptin	1.220	0.346	12.426	0.000	3.386	1.602 ~ 7.157

注: 赋值: 血清 GnSAF,Irisin,copeptin 均以平均值为界, \leq 平均值=1, $>$ 平均值=2。

2.5 不同妊娠结局 PCOS 患者血清 GnSAF, Irisin, Copeptin 水平 见表 5。PCOS 组 106 例 PCOS 患者妊娠成功 23 例, 妊娠失败 83 例。妊娠成功患者血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 水平均低于妊娠失败患者, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 5 不同妊娠结局 PCOS 患者血清 GnSAF, Irisin, Copeptin 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	妊娠成功患者 (<i>n</i> =23)	妊娠失败患者 (<i>n</i> =83)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
GnSAF (pg/ml)	21.13 \pm 1.85	22.24 \pm 2.04	2.354	0.021
Irisin (ng/L)	2.77 \pm 0.64	3.18 \pm 0.72	2.472	0.015
Copeptin (pmol/L)	11.02 \pm 3.04	13.05 \pm 3.48	2.540	0.013

2.6 血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 对患者妊娠结局的预测价值 见表 6, 图 1。以妊娠失败患者指

标数据为阳性样本, 妊娠成功患者指标数据为阴性样本, 绘制 ROC 曲线预测模型, 结果发现, 血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 三项指标均对患者妊娠失败有一定预测价值, 联合预测曲线下面积 (area under the curve, AUC) 最高。

3 讨论

多囊卵巢综合症 (PCOS) 主要表现为月经失调、痤疮、多毛、肥胖、不孕等症状, 特征主要为糖脂代谢紊乱、内分泌异常及生殖障碍等, 严重影响患者生殖健康。有学者认为, 下丘脑-垂体-卵巢轴调节功能紊乱与 PCOS 发病具有密切关系^[8]。本研究显示, PCOS 患者血清促性腺激素峰抑制因子 (GnSAF) 水平显著增高, 且经 Logistic 回归分析发现, 血清 GnSAF 属 PCOS 发病的独立危险因

素。这与张萍等^[9]研究报道相符。GnSAF 为一种多肽链, 包含 95 个氨基酸, 分子量 12.5 KDa, 主要在小窦状卵泡、窦前卵泡内产生, 表达水平和卵泡大小及颗粒细胞释放 GnSAF 含量有关, 可反映卵巢功能情况。PCOS 患者卵巢功能受损, 卵泡数量较少, GnSAF 水平可明显增高。进一步 Pearson 相关系数模型分析显示, 血清 GnSAF 水平与 E2 呈负相关。研究报道, GnSAF 和 E2 功能上会相互抑

制进而达到平衡状态, 由于 GnSAF 的存在, 会使 E2 维持在低水平状态, 致使 E2 难以发挥其对垂体与下丘脑产生的正反馈作用^[10]。本研究还发现血清 GnSAF 对预测 PCOS 患者妊娠结局具有一定价值。这可能归因于, GnSAF 主要是由于 FSH 对卵巢颗粒细胞发挥刺激作用而后形成的非甾体激素, 可经抑制 LH 表达影响卵泡发育, 影响患者预后妊娠情况。

表 6 血清 GnSAF, Irisin, Copeptin 对患者妊娠结局的预测价值

项目	AUC	95%CI	P	最佳截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
GnSAF	0.769	0.664 ~ 0.875	< 0.001	21.73 pg/ml	69.88	73.91
Irisin	0.794	0.688 ~ 0.901	< 0.001	3.02 ng/L	60.24	86.96
Copeptin	0.822	0.728 ~ 0.916	< 0.001	12.24 pmol/L	73.49	78.26
联合预测	0.948	0.895 ~ 1.000	< 0.001	/	91.57	86.96

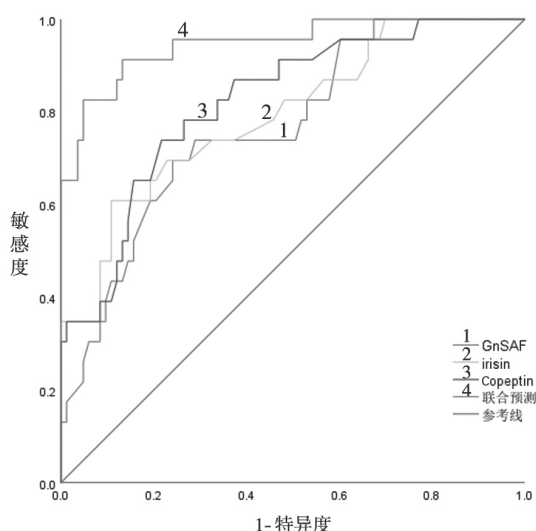


图 1 血清 GnSAF, Irisin, Copeptin 对患者妊娠结局的预测 ROC 曲线

鸢尾素 (Irisin) 可通过促进白色脂肪分泌解偶联蛋白 1, 提升线粒体密度与脂肪细胞耗氧, 且可诱导产热, 加速机体新陈代谢, 造成能量消耗, 在代谢性疾病发生、进展中具有重要作用^[11-12]。本研究显示, PCOS 患者血清 Irisin 较健康女性升高, 与夏燕等^[13]研究报道相符。提示, Irisin 可能在 PCOS 发病中具有重要作用。研究指出, Irisin 在 PCOS 患者体内水平增高, 可能是机体代偿性保护机制, 其水平增高可促进新陈代谢, 增加能量消耗量, 降低体质量, 进而弥补胰岛素的敏感度下降及代谢紊乱情况, 减少有关并发症发生^[14-15]。本研究显示, Irisin 水平增高为 PCOS 发病的危险因素, 也进一步证实了其于 PCOS 发病密切相关。另经相关性分析显示, 血清 Irisin 水平与 BMI, FPG, FINS, HOMA-IR, TG 和 T 水平呈正相关, 与 HDL-C 水平呈负相关。盛清等^[16]研究经 Pearson 分析也发现, PCOS 患者血清 Irisin 水平与 HOMA-IR, T 水

平呈正相关, 支持本研究结果。也侧面表明了血清 Irisin 水平与机体代谢指标的关系。需引起注意的是血清 Irisin 可能会加剧机体炎症反应, 导致体内激素水平波动, 引起高雄激素血症, 影响预后妊娠结局^[17]。本研究也显示, 血清 Irisin 预测 PCOS 患者妊娠失败的 AUC 为 0.794, 对妊娠结局预测具有较高参考价值。

和肽素 (Copeptin) 主要由神经垂体分泌, 与精氨酸血管加压素 (AVP) 等摩尔量分泌。在血浆渗透压产生改变影响心输出量时, 垂体可释放 AVP, 后者可起到调节渗透压、保持循环稳定、调节内分泌与中枢神经系统等生理作用。Copeptin 在 AVP 细胞内转运及成熟方面具有重要作用, 与其反映病理生理状态相同, 在代谢综合征、糖尿病发病中扮演着重要角色^[18]。本研究显示, PCOS 患者血清 Copeptin 水平较高, 且其为 PCOS 发病的独立危险因素。提示 Copeptin 可能参与了 PCOS 病理生理过程。推测原因为, PCOS 患者存在卵巢与肾上腺轴功能异常, 机体内环境紊乱, 在慢性应激状态下 AVP 系统会被激活, 促使神经垂体大量分泌 Copeptin^[19]。本研究显示, 血清 Copeptin 水平与 BMI, FPG, FINS, HOMA-IR 和 TG 水平呈正相关, 与 HDL-C 水平呈负相关。这与张先锋等^[20]研究观点相似。也进一步证实 Copeptin 与机体代谢、胰岛素抵抗及肥胖的关系。高水平 Copeptin 可导致胰岛素合成及代谢紊乱, 引起糖耐量异常、高胰岛素血症及胰岛素抵抗^[21]。本研究还发现, 检测 Copeptin 水平可为 PCOS 患者妊娠结局预测提供一定参考。为提高预测效果, 本研究首次联合血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 进行 PCOS 妊娠结局预测, 应用 Logistic 回归分析得出血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 联合检测的概率 P 并引入到 ROC 曲线,

结果发现,血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 联合预测妊娠失败的 AUC 达 0.948, 预测敏感度和特异度分别为 91.57%, 86.96%。提示血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 水平联合检测有望成为 PCOS 妊娠结局预测的候选手段。

综上,PCOS 患者血清 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 水平增高,且三者表达与临床指标有关,可为预后预测提供参考支持。临床诊治过程中,对并发多种危险因素 PCOS 患者应早期检测 GnSAF, Irisin, Copeptin 水平,对 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 高表达患者提高警惕,采取针对性干预,以期改善患者妊娠结局。但本研究未阐明 GnSAF, Irisin 和 Copeptin 三者之间是否存在相关性,仍需将来进一步研究。

参考文献:

- [1] BELENKAIA L V, LAZAREVA L M, WALKER W, et al. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome[J]. *Minerva Ginecologica*, 2019, 71(3): 211-223.
- [2] 杨滢,尹家瑶,张小雪. 多囊卵巢综合征患者血清和肽素水平与糖脂代谢及 IR 的关系研究[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(1):81-84, 89.
YANG Ying, YIN Jiayao, ZHANG Xiaoxue. Relationship of serum Copeptin level with glucose and lipid metabolism and IR in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2021,33(1):81-84,89.
- [3] GANIE M A, VASUDEVAN V, WANI I A, et al. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India[J]. *Indian Journal of Medical Research*, 2019, 150(4): 333-344.
- [4] 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.
DU Jing, LI Jiali, YAN Yaoming, et al. Detection and clinical application of serum AMH, FSH and LH in patients with polycystic ovarian syndrome [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(5): 68-71.
- [5] BEHBOUDI-GANDEVANI S, HEDAYATI M, MANSOURNIA M A, et al. The associations between serum concentrations of Irisin and glucose-dependent insulinotropic polypeptide with body mass index among women with and without polycystic ovary syndrome[J]. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2021, 19(4): e111914.
- [6] FRØSSING S, NYLANDER M, KISTORP C, et al. Effect of liraglutide on atrial natriuretic peptide, adrenomedullin, and Copeptin in PCOS[J]. *Endocrine Connections*, 2018, 7(1): 115-123.
- [7] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(1):2-6.
Endocrinology Subgroup and Expert Panel, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Chinese guideline for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome [J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018,53(1):2-6.
- [8] ROSENFELD R L. Current concepts of polycystic ovary syndrome pathogenesis[J]. *Current Opinion in Pediatrics*, 2020, 32(5): 698-706.
- [9] 张萍,王坤. GnSAF, LEP 和 APN 在卵巢多囊综合征患者血清中的表达及其意义[J]. *医学临床研究*, 2021, 38(9):1338-1341.
ZHANG Ping, WANG Kun. Expression levels and significance of GnSAF, LEP and APN in peripheral blood of polycystic ovarian syndrome [J]. *Journal of Clinical Research*, 2021,38(9):1338-1341.
- [10] 田阳,谢铁男,扈聪,等. 不同卵巢储备功能患者血清 GnSAF 水平比较[J]. *山东医药*, 2016, 56(35): 73-75.
TIAN Yang, XIE Tienan, HU Cong, et al. Comparison of serum GnSAF levels in patients with different ovarian reserve[J]. *Shandong Medical Journal*, 2016,56(35):73-75.
- [11] CHANG C L, HUANG S Y, HSU Y C, et al. The serum level of Irisin, but not asprosin, is abnormal in polycystic ovary syndrome patients[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 6447.
- [12] OLIVEIRA F R, MAMEDE M, BIZZI M F, et al. Effects of short term metformin treatment on brown adipose tissue activity and plasma Irisin levels in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial[J]. *Hormone and Metabolic Research*, 2020, 52(10): 718-723.
- [13] 夏燕,孔梅. PCOS 患者血清瘦素、鸢尾素、胰岛素功能及生殖激素的变化与 BMI 变化的关系[J]. *解放军预防医学杂志*, 2020, 38(4): 60-62.
XIA Yan, KONG Mei. The relationship between changes in serum Leptin, Irisin, pancreatic islet function and reproductive hormones and changes in BMI in patients with PCOS [J]. *Journal of Preventive Medicine of Chinese People's Liberation Army*, 2020, 38(4): 60-62.
- [14] 张洁,万利静,王亚芹,等. 脂代谢、血清 INH-B, Irisin 及 visfatin 水平与 PCOS 的关系分析[J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(6):1183-1186.
ZHANG Jie, WAN Lijing, WANG Yaqin, et al. Analysis of the relationship between lipid metabolism, serum INH-B, Irisin and visfatin levels and PCOS [J]. *Experimental and Laboratory Medicine*, 2020, 38(6): 1183-1186.
- [15] 黄碧燕,陈宁. 血清 Irisin 及 Zonulin 水平用于诊断 PCOS 患者胰岛素抵抗的临床价值研究[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(13): 2940-2943.
HUANG Biyan, CHEN Ning. Clinical value of serum Irisin and Zonulin levels in the diagnosis of insulin resistance in PCOS patients [J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2019,34(13):2940-2943.
- [16] 盛清,邱峰龙. 多囊卵巢综合征患者血清鸢尾素水平变化及临床意义[J]. *中国性科学*, 2021, 30(7): 45-47.

- 学杂志, 2021, 36(6): 132-135, 161.
- MA Juan, WANG Cui, CANG Jinrong, et al. Distribution and drug resistance tendency of *Klebsiella pneumoniae* in Shaanxi province from 2016 to 2020 [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(6): 132-135, 161.
- [12] MORALES-LEÓN F, OPAZO-CAPURRO A, CARO C, et al. *Klebsiella pneumoniae* hypervirulent and hypermucoviscous extended-spectrum β -lactamase-producing and in Chile[J]. Virulence, 2021, 12(1): 35-44.
- [13] YANG Xuemei, SUN Qiaoling, LI Jiaping, et al. *Klebsiella pneumoniae* molecular epidemiology of carbapenem-resistant hypervirulent in China[J]. Emerging Microbes & Infections, 2022, 11(1): 841-849.
- [14] ZHANG Yawei, ZHAO Chunjiang, WANG Qi, et al. High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in China: geographic distribution, clinical characteristics, and antimicrobial resistance[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2016, 60(10): 6115-6120.
- [15] JUAN C H, FANG S Y, CHOU C H, et al. Clinical characteristics of patients with pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan and prevalence of antimicrobial-resistant and hypervirulent strains: a retrospective study[J]. Antimicrobial Resistance and Infection Control, 2020, 9(1): 4.
- [16] CARVALHO I, CHENOUF N S, CARVALHO J A, et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* harboring extended spectrum β -lactamase encoding genes isolated from human septicemias[J]. PLoS One, 2021, 16(5): e0250525.
- [17] 郑茂, 陈宗耀, 鄂建飞, 等. 高毒力肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类耐药机制研究进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(1): 207-212.
- ZHENG Mao, CHEN Zongyao, E Jianfei, et al. Research progress on the mechanism of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* resistance to carbapenems [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(1): 207-212.
- [18] LIU Chao, DU Pengcheng, XIAO Nan, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* is emerging as an increasingly prevalent *K. pneumoniae* pathotype responsible for nosocomial and healthcare-associated infections in Beijing, China[J]. Virulence, 2020, 11(1): 1215-1224.
- [19] 赵颖, 李茁, 张鹏, 等. 2014 ~ 2020 年陕西省人民医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌检出率与同期抗生素暴露及相关危险因素分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 192-196.
- ZHAO Ying, LI Zhuo, ZHANG Peng, et al. Exploration of risk factors and the antimicrobial exposure associated with increased detection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Shaanxi Provincial People's Hospital from 2014 to 2020 [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(6): 192-196.
- [20] 陈国忠, 俞燕红, 应建飞, 等. ICU 产肺炎克雷伯菌喹诺酮类药物耐药相关基因研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(13): 1564-1566.
- CHEN Guozhong, YU Yanhong, YING Jianfei, et al. Study on genes related to quinolone drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* in ICU [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2021, 31(13): 1564-1566.
- 收稿日期: 2022-05-08
修回日期: 2022-06-06

(上接第39页)

- SHENG Qing, QIU Fenglong. Changes and significance of serum Irisin levels in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Chinese Journal of Human Sexuality, 2021, 30(7): 45-47.
- [17] 徐敏, 刘礼华, 季新梅. 血清鸢尾素联合 AMH 对多囊卵巢综合征不孕症 IVF-ET 治疗结局的预测作用 [J]. 中国性科学, 2020, 29(6): 79-82.
- XU Min, LIU Lihua, JI Xinmei. Predictive effect of serum Irisin combined with AMH on the IVF-ET outcomes of infertility patients with polycystic ovary syndrome [J]. Chinese Journal of Human Sexuality, 2020, 29(6): 79-82.
- [18] WIDECKA J, OZEGOWSKA K, BANASZEWSKA B, et al. Is Copeptin a new potential biomarker of insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. Ginekologia Polska, 2019, 90(3): 115-121.
- [19] 刘贝贝. 血清和肽素与多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗及动脉血管硬化的相关性研究 [J]. 中国医学工程, 2020, 28(12): 13-17.
- LIU Beibei. Correlation of serum Copeptin and Insulin resistance and atherosclerosis of polycystic ovary syndrome patients [J]. China Medical Engineering, 2020, 28(12): 13-17.
- [20] 张先锋, 肖丹, 郭佳. 血清和肽素水平与 PCOS 患者糖代谢相关指标水平的关系研究 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(7): 905-909.
- ZHANG Xianfeng, XIAO Dan, GUO Jia. Study on relationship between serum Copeptin level and levels of glucose metabolism-related indicators in patients with PCOS [J]. Journal of Molecular Diagnostics and Therapy, 2020, 12(7): 905-909.
- [21] 赵智瑞, 何国丽, 林琳, 等. 多囊卵巢综合征患者血清和肽素与胰岛素抵抗的相关性分析 [J]. 川北医学院学报, 2021, 36(12): 1613-1616.
- ZHAO Zhirui, HE Guoli, LIN Lin, et al. Correlation between serum Copeptin levels and Insulin resistance in PCOS patients [J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2021, 36(12): 1613-1616.
- 收稿日期: 2022-03-26
修回日期: 2022-04-23