

# 多囊卵巢综合征不孕患者性激素 与外周血 Th1/Th2 的关系

梁杨焕, 张炯, 谢芹

宜昌市中心人民医院, 湖北 宜昌 443000

**摘要:** **目的** 探讨多囊卵巢综合征不孕患者性激素与其外周血 Th1/Th2 的相关性。 **方法** 选择 2016 年 1 月-2017 年 9 月宜昌市中心人民医院收治的多囊卵巢综合征不孕患者 97 例作为观察组, 同期开展体检的健康女性 80 例作为对照组, 分别检测两组外周血性激素水平、Th1 型细胞因子( $\gamma$  干扰素, TNF- $\alpha$ )、Th2 型细胞因子(IL-4, IL-6)以及 Th1/Th2 水平, 并分析 Th1/Th2 与对照组、观察组中高雄激素血症患者、观察组中非高雄激素血症患者性激素的相关性。 **结果** 观察组患者的雌二醇(E2)、睾酮(T)与黄体生成素(LH)分别为(162.79 $\pm$ 58.92) pmol/L、(2.75 $\pm$ 0.84) nmol/L、(7.91 $\pm$ 5.26) mIU/ml 均明显高于对照组的(133.86 $\pm$ 43.81) pmol/L、(1.50 $\pm$ 0.76) nmol/L、(4.48 $\pm$ 1.79) mIU/ml, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组患者的 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  与 Th1/Th2 分别为(24.51 $\pm$ 9.26)  $\mu$ mol/L、(2.18 $\pm$ 0.12)  $\mu$ mol/L、(29.37 $\pm$ 7.39), 均明显高于对照组的(14.58 $\pm$ 7.35)  $\mu$ mol/L、(1.75 $\pm$ 0.09)  $\mu$ mol/L、(15.69 $\pm$ 4.87), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 两组 IL-4、IL-6 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组患者中存在高雄激素血症 51 例(52.58%), 非高雄激素血症 46 例(47.42%)。Pearson 相关分析显示, 对照组 E2 水平与 Th1/Th2 呈正相关( $r = 0.527, P < 0.05$ ), 观察组中高雄激素血症患者 E2、T 与 Th1/Th2 呈正相关( $r = 0.426, 0.643, P < 0.05$ ), 观察组中非高雄激素血症患者 E2 水平与 Th1/Th2 呈正相关( $r = 0.368, P < 0.05$ )。 **结论** 多囊卵巢综合征患者的免疫功能问题同其性激素表达具有相关性, 其免疫功能失调是诱发不孕的原因之一, 通过对其免疫细胞因子进行干预治疗可改善其不孕病情。

**关键词:** 多囊卵巢综合征不孕症; 性激素; 免疫细胞; 细胞因子

**中图分类号:** R711.75 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2018)10-1224-03 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2018.10.020

多囊卵巢综合征是妇产科常见内分泌代谢疾病, 也是造成育龄妇女不孕不育的重要原因之一。该病患者通常均存在排卵异常与高雄激素血症等临床表现, 导致形成不孕不育情况, 对患者身心健康及其家庭状态均产生严重影响<sup>[1]</sup>。目前, 临床主要采用口服药物方式治疗多囊卵巢综合征不孕, 但仍有部分病例未能成功生育<sup>[2]</sup>。近年来有研究显示, 多囊卵巢综合征患者存在内分泌代谢异常, 并影响子宫内膜对胚胎的容受性是造成患者不孕的原因<sup>[3]</sup>。Th1、Th2 是 T 淋巴细胞的两种重要的免疫细胞亚群, 他们可以通过分泌多种细胞因子影响机体免疫、内分泌和代谢功能, 在多囊

卵巢综合征发生、发展中可能起到重要作用<sup>[4]</sup>。为进一步了解患者不孕情况同其免疫功能状态的相关性, 本研究测定健康女性与多囊卵巢综合征不孕患者的性激素以及外周血 Th1、Th2 细胞因子, 现报道如下。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取宜昌市中心人民医院 2016 年 1 月-2017 年 9 月收治的多囊卵巢综合征不孕患者 97 例作为观察组, 年龄 23~36 岁, 平均(31.42 $\pm$ 2.47)岁, 体重指数(BMI)为 18.47~25.73 kg/m<sup>2</sup>, 平均(23.02 $\pm$ 1.48) kg/m<sup>2</sup>。所有患者均符合欧洲生殖和胚胎医学学会与美国生殖医学会提出的鹿特丹标准中多囊卵巢综合征诊断标准<sup>[5]</sup>。同时排除近期采用激素治疗、合并甲状腺功能异常与其他原因形成雄激素增多患者、合

**基金项目:** 湖北省自然科学基金(2015CFB487)

**作者简介:** 梁杨焕(1981-), 女, 湖北省黄石市人, 本科学历, 主治医师, 研究方向: 妇产科生殖内分泌。

- [8] Campbell Burton CA, Murray J, Holmes J, et al. Frequency of anxiety after stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Int J Stroke, 2013, 8(7): 545-559.
- [9] 杨欢, 王丽, 王小平, 等. 脑卒中后急性期抑郁及焦虑发生率及相关因素调查[J]. 中华全科医学, 2015, 13(4): 624-626.
- [10] 姜玉莲, 王东, 温秀莲, 等. 2015 年综合医院 564 例内科住院病人焦虑抑郁调查[J]. 实用预防医学, 2016, 23(12): 1479-1481.
- [11] 赵芸芸, 黄燕. 老年重症脑卒中患者焦虑抑郁分布及相关因素[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(23): 6909-6910.
- [12] Carretti N, Florio P, Reis FM, et al. Menopause alters the metabolism

of serum serotonin precursors and their correlation with gonadotropins and estradiol[J]. Climacteric, 2007, 10(5): 393-399.

- [13] 王晓晰, 张志强. 脑卒中患者社会支持与日常生活能力和焦虑关系[J]. 中国公共卫生, 2015, 31(4): 501-503.
- [14] 谭志红, 姚建玲, 卢燕霞, 等. 脑卒中患者负性情绪及其影响因素[J]. 广东医学, 2013, 34(10): 1598-1599.
- [15] Ayerbe L, Ayis S, Rudd AG, et al. Natural history, predictors, and associations of depression 5 years after stroke: the South London Stroke Register[J]. Stroke, 2011, 42(7): 1907-1911.

收稿日期: 2017-10-11

并先天性或后天性免疫系统疾病患者。另选同期接受体检的 80 例健康女性作为对照组,年龄 26~38 岁,平均(31.73±2.62)岁,BMI 为 18.31~25.65 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.84±1.33) kg/m<sup>2</sup>。两组研究对象年龄、BMI 基本资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会同意,患者及家属签订知情同意书。

1.2 方法 两组研究对象均在月经第 2~3 d 时入院采集血液标本,于空腹状态下抽取外周静脉血 9 ml 分 3 个试管分别进行检测,其中两个试管经 4 500 r/min 离心 10 min,离心半径 6 cm,分离血清分别进行性激素检测和细胞因子检测。应用化学发光法测定其雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)与黄体生成素(LH)等性激素指标。应用酶联免疫吸附法检测血清干扰素  $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 4(IL-4)、白细胞介素 6(IL-6)水平,试剂盒购自上海酶联有限公司,严格按照试剂盒操作进行。另一试管进行抗凝处理,应用流式细胞仪检测 Th1/Th2,外周静脉血标本经抗凝处理后加入佛波酯(PMA)、布雷菲德菌素(BFA)、离子霉素,以 37 ℃ 环境培育 4 h,将 CD3、CD8 抗体滴入后再培育 15 min,而后依次添加抗体检验试剂,培育 20 min 后洗涤,应用 Cell quest 软件对 Th1/Th2 进行计算。获得检验结果后根据受检者睾酮(T)水平对其进行划分,其中>1.97 nmol/L 者评估为高雄激素血症,≤1.97 nmol/L 者评定为非高雄激素血症。试剂盒购自 Elabscience 公司,严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法 所有数据均采用 SPSS 25.00 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,应用  $t$  检验,计数资料应用  $\chi^2$  检验,性激素指标与外周血 Th1/Th2 采用 Pearson 相关性分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象的性激素检验结果比较 观察组患者的 E2、T 与 LH 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组研究对象的性激素检验结果比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	E2(pmol/L)	FSH(mIU/ml)	T(nmol/L)	LH(mIU/ml)
对照组	80	133.86±43.81	5.21±1.32	1.50±0.76	4.48±1.79
观察组	97	162.79±58.92	5.62±1.98	2.75±0.84	7.91±5.26
$t$ 值		3.741	1.644	10.283	6.014
$P$ 值		<0.001	0.102	<0.001	<0.001

2.2 两组研究对象的细胞因子及 Th1/Th2 比较 观

察组患者的 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  与 Th1/Th2 均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组 IL-4、IL-6 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 两组研究对象的 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-6、Th1/Th2 检测结果比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	IFN- $\gamma$ ( $\mu$ mol/L)	TNF- $\alpha$ ( $\mu$ mol/L)	IL-4 ( $\mu$ mol/L)	IL-6 ( $\mu$ mol/L)	Th1/Th2
对照组	80	14.58±7.35	1.75±0.09	1.22±1.09	1.68±1.02	15.69±4.87
观察组	97	24.51±9.26	2.18±0.12	1.28±1.35	1.74±1.23	29.37±7.39
$t$ 值		7.952	27.212	0.327	0.355	14.756
$P$ 值		<0.001	<0.001	0.744	0.723	<0.001

2.3 性激素水平与 Th1/Th2 的相关性分析 观察组患者中存在高雄激素血症 51 例(52.58%),非高雄激素血症 46 例(47.42%)。Pearson 相关分析显示,对照组研究对象 E2 水平与 Th1/Th2 呈正相关( $P<0.05$ ),高雄激素血症患者观察组患者的 E2、T 同 Th1/Th2 呈正相关( $P<0.05$ ),非高雄激素血症患者观察组患者的 E2 水平与 Th1/Th2 呈正相关( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 性激素水平与 Th1/Th2 平衡的相关性分析

性激素指标	Th1/Th2					
	对照组		高雄激素血症		非高雄激素血症	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
E2	0.527	0.001	0.426	0.007	0.368	0.039
FSH	0.145	0.371	0.267	0.143	0.137	0.342
T	0.168	0.284	0.643	0.001	0.251	0.159
LH	0.192	0.228	0.189	0.197	0.218	0.193

3 讨论

近年来多囊卵巢综合征临床发病率持续上升,该疾病患者不仅具有较低的妊娠几率,并且妊娠后也经常出现早期流产情况,临床调研表现其流产率约为 30%~50%<sup>[6]</sup>。多囊卵巢综合征已成为影响女性妊娠的主要原因之一,但疾病发病机制仍不完全明确。目前,临床上主要应用激素疗法对多囊卵巢综合征进行治疗,疗效有限,且存在一定副作用。近年来有研究发现,多囊卵巢综合征患者性激素水平会对机体免疫应答和细胞因子表达有一定影响<sup>[7-8]</sup>。相关报道显示多囊卵巢综合征患者卵巢存在大量淋巴细胞与巨噬细胞浸润<sup>[9]</sup>,影响其免疫应答并形成大量炎性细胞,从而危害到卵泡形成。T 淋巴细胞是人体免疫功能的重要组成部分,依据功能可将 T 淋巴细胞划分为抑制性与辅助性 T 淋巴细胞,并且依据所分泌细胞及其功能又可将辅助性 T 淋巴细胞划分为 Th1 与 Th2 细胞因

子<sup>[10-11]</sup>。正常情况下 Th1 与 Th2 细胞在体内保持平衡状态,当两者平衡失调时导致异常免疫应答<sup>[12]</sup>。

本研究通过对健康女性与多囊卵巢综合征不孕患者对照发现观察组患者的 E2、T 与 LH 水平均明显高于对照组,表明多囊卵巢综合征不孕患者存在性激素水平异常。提示性激素水平异常是引起多囊卵巢综合征患者不孕的重要原因。从两组研究对象的细胞因子及 Th1/Th2 平衡比较来看,观察组患者的 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  与 Th1/Th2 均明显高于对照组,两组 IL-4、IL-6 水平比较差异无统计学意义。目前研究认为, Th1、Th2 功能失调诱发不孕的重要原因。González 等<sup>[13]</sup>通过对囊卵巢综合征不孕患者观察发现,囊卵巢综合征不孕患者存在血清 Th1/Th2 失调,并认为 Th1/Th2 失调是引起多囊卵巢综合征的重要原因。本研究结果证实多囊卵巢综合征患者 Th1/Th2 升高。同时存在 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  异常。其中 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  是由 Th1 细胞产生的细胞因子,主要承担细胞免疫功能<sup>[14]</sup>,而 IL-4、IL-6 是由 Th2 细胞产生的细胞因子,主要对机体体液免疫功能有影响作用<sup>[15]</sup>。在正常健康人体中 Th1 与 Th2 细胞因子均持续为平衡状态,以保障良好的细胞与体液免疫功能。健康孕产妇的 Th1 细胞因子表现为抑制状态,如相关因子表达异常则较容易诱发流产、不孕以及妊娠期合并症等问题<sup>[16]</sup>。本研究结果证实多囊卵巢综合征不孕患者存在 Th1/Th2 失衡,具体表现为 Th1 功能亢进,并引起 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  水平升高,不利于患者受孕。本研究中 97 例多囊卵巢综合征不孕患者中存在高雄激素血症 51 例(52.58%),而高雄激素血症也是该疾病的主要病理特征<sup>[17]</sup>。分别观察性激素水平与 Th1/Th2 平衡的相关性分析发现,对照组研究对象 E2 水平与 Th1/Th2 呈正相关,高雄激素血症患者观察组患者的 E2、T 与 Th1/Th2 呈正相关,非高雄激素血症患者观察组患者的 E2 水平与 Th1/Th2 呈正相关。表明 Th1/Th2 平衡对于女性性激素水平有密切关系,尤其是多囊卵巢综合征患者 Th1/Th2 平衡与 E2、T 水平相互影响,表现 E2、T 水平上升后,机体免疫应答逐渐偏移向 Th1 细胞因子,从而对其妊娠与妊娠结局形成影响。

综上所述,多囊卵巢综合征患者的免疫功能问题与其性激素表达具有相关性,其免疫功能失调是诱发不孕的原因之一,通过对其免疫细胞因子进行干预治疗可改善其不孕病情。

#### 参考文献

- [1] 钟兴明,苗竹林,崔蓉,等. PCOS 不孕患者性激素与 Th1/Th2 细胞因子的相关性研究[J]. 免疫学杂志,2017,33(5):456-460.
- [2] Franik G, Bizoń A, Wloch S, et al. The effect of abdominal obesity in patients with polycystic ovary syndrome on metabolic parameters [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(21):4755-4761.
- [3] 杨雪松,杨静,许洁. 环境内分泌干扰物与代谢综合征关系研究进展[J]. 实用预防医学,2016,23(2):247-249.
- [4] 张丽,杜芳,刘师伟. Irisin 与多囊卵巢综合征的研究进展[J]. 中国药物与临床,2016,16(7):991-993.
- [5] 王颖,匡洪影,杨艳婷,等. 性激素结合球蛋白与多囊卵巢综合征患者代谢综合征的相关性研究[J]. 医学研究杂志,2017,46(1):40-44.
- [6] 曹帅金,陈勇霞. 多囊卵巢综合征患者性激素及糖脂代谢水平的研究[J]. 赣南医学院学报,2015,35(3):430-431.
- [7] Kakoly NS, Earnest A, Moran LJ, et al. Group-based developmental BMI trajectories, polycystic ovary syndrome, and gestational diabetes: a community-based longitudinal study [J]. BMC Med, 2017, 15(1):195.
- [8] 李江,王刚. 性激素结合球蛋白在多囊卵巢综合征患者中的变化及与其他指标的关系[J]. 天津医科大学学报,2016,22(4):325-327.
- [9] 徐芳,马明,艾民,等. 痰湿体质 PCOS 临床特征及 T 淋巴细胞亚群分布特征分析[J]. 现代生物医学进展,2015,28(23):4562-4565.
- [10] 胡艳红,徐忠芳. 多囊卵巢综合征内分泌异常与 CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>T 细胞平衡的关系[J]. 中国医学创新,2016,13(1):32-35.
- [11] Sabuncuoglu O. Towards a further understanding of prenatal thyroid theory of homosexuality: autoimmune thyroiditis, polycystic ovary syndrome, autism and low birth weight [J]. Ment Illn, 2017, 9(2):7325.
- [12] Graff SK, Mario FM, Magalhães JA, et al. Saturated fat intake is related to heart rate variability in women with polycystic ovary syndrome [J]. Ann Nutr Metab, 2017, 71(3-4):224-233.
- [13] González F. Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction [J]. Steroids, 2012, 77(4):300-305.
- [14] 温肖依,谭俊,伍琼芳. 多囊卵巢综合征患者卵泡发育不良与干细胞因子表达水平的相关性研究[J]. 生殖与避孕,2016,36(11):882-886.
- [15] Christodoulaki C, Trakakis E, Pergialiotis V, et al. Dehydroepiandrosterone-sulfate, insulin resistance and ovarian volume estimation in patients with polycystic ovarian syndrome [J]. J Family Reprod Health, 2017, 11(1):24-29.
- [16] Deng Y, Zhang Y, Li S, et al. Steroid hormone profiling in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):14156.
- [17] Duguech LMM, Legro RS. Pharmacologic treatment of polycystic ovary syndrome alternate and future paths [J]. Semin Reprod Med, 2017, 35(4):326-343.

收稿日期:2017-11-22