

血清sCD68、AMH、HSP70检测在多囊卵巢综合征 诊断及临床转归预测中的应用

董蕾, 史天云, 王志刚

(南阳市第一人民医院 妇科, 河南 南阳 473200)

摘要: **目的** 探讨血清可溶性CD68 (sCD68)、抗苗勒管激素 (AMH)、热休克蛋白70 (HSP70) 水平对多囊卵巢综合征 (PCOS) 的诊断效能及在预测转归中的应用价值。**方法** 选取2021年6月至2023年4月南阳市第一人民医院230例PCOS患者为研究对象, 根据月经情况分为轻度组、中度组及重度组, 另选取70例健康体检者为对照组。对比4组治疗前血清sCD68、AMH、HSP70水平, ROC分析治疗前血清各指标联合检测对PCOS的诊断价值, 对比不同预后患者治疗前、治疗4周后血清各指标水平及临床资料, Logistic回归分析PCOS患者预后不良的危险因素, 分析血清各指标不同水平患者预后不良的危险度。**结果** 治疗前4组血清sCD68、AMH、HSP70水平比较: 重度组>中度组>轻度组>对照组 ($P<0.05$), 治疗前血清sCD68、AMH、HSP70联合检测诊断PCOS的曲线下面积 (AUC) 为0.736。治疗前预后良好患者卵泡数、卵巢体积低于预后不良患者, 治疗前及治疗4周后预后不良患者sCD68、AMH、HSP70水平均高于预后良好患者 ($P<0.05$)。Logistic回归分析卵泡数、卵巢体积及血清sCD68、AMH、HSP70为PCOS患者预后不良的危险因素 ($P<0.05$), 治疗前及治疗4周后血清sCD68、AMH、HSP70高水平患者发生预后不良是低水平的数倍 ($P<0.05$)。**结论** 血清sCD68、AMH、HSP70水平检测对临床诊断PCOS具有重要应用价值, 同时可作为预测转归的有效血清因子。

关键词: 多囊卵巢综合征; 可溶性CD68; 抗苗勒管激素; 热休克蛋白70

中图分类号: R711.75

Application of serum sCD68, AMH, HSP70 detection in diagnosis and prognosis of polycystic ovary syndrome

DONG Lei, SHI Tianyun, WANG Zhigang

(Department of Gynecology, Nanyang First People's Hospital, Nanyang, Henan 473200, China)

Abstract: **[Objective]** To investigate the diagnostic efficacy of serum soluble CD68 (sCD68), anti-Mullerian-tube hormone (AMH) and heat shock protein 70 (HSP70) levels in polycystic ovary syndrome (PCOS) and their application value in prognosis. **[Methods]** A total of 230 patients with PCOS in Nanyang First People's Hospital from June 2021 to April 2023 were selected as the study objects, and were divided into mild group, moderate group and severe group according to menstruation, and 70 healthy subjects were selected as the control group. The serum levels of sCD68, AMH and HSP70 were compared before treatment. ROC analysis of the diagnostic value of serum indexes combined detection before treatment for PCOS. The serum levels and clinical data of patients with different prognosis were compared before treatment and 4 weeks after treatment. Logistic regression analysis was performed to analyze the risk factors of poor prognosis in PCOS patients. The risk of poor prognosis of patients with different levels of serum indexes was analyzed. **[Results]** Before treatment, the levels of serum sCD68, AMH and HSP70 in 4 groups were compared: severe group > moderate group > mild group > control group ($P<0.05$). The AUC of serum sCD68, AMH and HSP70 for diagnosis of PCOS before treatment was 0.736. Before treatment follicle number and ovarian volume in patients with good prognosis were lower than those with poor prognosis, sCD68, AMH and HSP70 levels in patients with poor prognosis were higher than those in patients with good prognosis before and 4 weeks after treatment ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that follicle number, ovarian volume and serum sCD68, AMH and HSP70 were the risk factors for poor prognosis in PCOS patients ($P<0.05$). The poor prognosis of patients with high levels of serum sCD68, AMH and HSP70 before and after 4 weeks of treatment was

several times higher than those with low levels ($P<0.05$). **【Conclusion】** Serum sCD68, AMH, HSP70 levels have important application value in clinical diagnosis of PCOS, and can be used as an effective serum factor to predict the outcome.

Keywords: polycystic ovary syndrome; sCD68; AMH; HSP70

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是临床妇科常见的内分泌代谢疾病, 以孕龄期女性为主, 也是造成孕龄期女性怀孕困难的主要原因之一, 临床表现为, 腰腹部发胖、皮肤痤疮及经期紊乱, 影响患者日常生活质量^[1-2]。随病情进展, 易诱发糖尿病、子宫内膜增厚及子宫内膜癌等并发症。因此早期对患者进行诊疗对临床具有重要意义^[3]。血清可溶性 CD68 (sCD68) 作为单核/巨噬细胞的特异性表面分子标志物, 在卵巢型子宫内膜异位症的发生发展中发挥重要作用^[4]。血清抗苗勒管激素 (AMH) 是转化生长因子家族成员之一, 对反映卵巢储备功能具有重要价值^[5]。热休克蛋白 70 (HSP70) 结构高度保守, 具有分子伴侣功能, 与组织的氧化损伤, 与氧化应激有关^[6]。本研究选取 230 例 PCOS 患者为研究对象, 探讨血清 sCD68、AMH、HSP70 水平对诊断 PCOS 的应用效果, 并分析其在预后中的应用价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南阳市第一人民医院 2021 年 6 月至 2023 年 4 月 230 例 PCOS 患者为研究对象, 根据月经情况进行病情程度分组: 月经规律 94 例为轻度组, 月经稀少 77 例为中度组, 闭经 59 例为重度组, 另选取 70 例健康体检者为对照组。轻度组: 年龄 22~35 岁, 平均 (28.77 ± 2.89) 岁; 体重指数 (BMI) $18.4 \sim 25.1 \text{ kg/m}^2$, 平均 (21.74 ± 1.67) kg/m^2 ; 吸烟史 17 例; 饮酒史 22 例; 初潮年龄 4~16 年, 平均 (9.97 ± 2.77) 年。中度组: 年龄 21~36 岁, 平均 (28.51 ± 3.66) 岁, BMI $18.7 \sim 24.5 \text{ kg/m}^2$, 平均 (21.63 ± 1.43) kg/m^2 ; 吸烟史 16 例; 饮酒史 24 例; 初潮年龄 4~14 年, 平均 (9.67 ± 2.47) 年。重度组: 年龄 22~36 岁, 平均 (29.11 ± 3.17) 岁, BMI $18.3 \sim 26.0 \text{ kg/m}^2$, 平均 (22.17 ± 1.89) kg/m^2 ; 吸烟史 17 例; 饮酒史 14 例; 初潮年龄 3~15 年, 平均 (9.21 ± 2.97) 年。对照组: 年龄 22~35 岁, 平均 (28.65 ± 3.07) 岁, BMI $17.4 \sim 26.0 \text{ kg/m}^2$, 平均 (21.71 ± 2.14) kg/m^2 ;

吸烟史 21 例; 饮酒史 17 例; 初潮年龄 2~16 年, 平均 (9.77 ± 3.44) 年。比较 4 组基线资料, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: 入选的 PCOS 患者均符合 PCOS 的诊断标准^[7] 并经超声检查 (2~9 mm 范围内卵泡 > 12 个, 或卵巢体积 > 10 mL); 未行过卵巢相关手术及治疗; 患者 3 个月内未服用过激素类药物; 卵巢未伴随其他异常; 行为活动正常; 患者均知情并签署同意书; 临床资料完善。排除标准: 合并全身感染性疾病; 心肝肾功能异常; 伴随恶性肿瘤; 存在血液系统疾病; 过度肥胖患者; 甲状腺功能异常; 先天性生理缺陷; 存在不良流产及死胎等妊娠史。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 临床主要治疗方向为调整月经周期, 保护子宫内膜、调节雄雌性激素分泌。可间歇性或连续性行雌-孕激素治疗, 补充孕雌激素; 口服避孕药, 调整月经周期; 结合调节生活作息, 增加适量运动及控制饮食等长期健康管理。

1.3.2 检测方法 所有研究对象均于经期第 3 d 采取空腹 8 h 以上肘静脉血 5 mL, 行 3 500 r/min 离心, 离心半径为 12 cm、离心时长为 15 min, 收集血清至医用冰箱内储存待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 sCD68、AMH、HSP70 水平, 酶标仪及所用试剂均采购于奥地利 Tecan (Sunrise-Remote 型) 公司。同时收集 PCOS 患者治疗前卵泡数、卵巢体积、黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E_2) 水平。

1.3.3 预后判定^[8] 患者治疗 3 个月通过门诊复查进行随访, 并采取超声诊断, 患者表现稀发排卵或无排卵、卵泡发育情况未见改善判定为预后不良 ($n=73$), 患者排卵情况及卵泡发育情况明显改善为预后良好 ($n=157$)。

1.4 观察指标

①对比 4 组治疗前血清 sCD68、AMH、HSP70 水平; ②采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析治疗前血清 sCD68、AMH、HSP70 水平联合检测对 PCOS 的诊断价值; ③对比不同预后患者治疗前临床资料及治疗前、治疗 4 周后血清 sCD68、

AMH、HSP70 水平；④ Logistic 回归分析对 PCOS 预后不良的影响因素；⑤ 分析治疗前、治疗 4 周后血清 sCD68、AMH、HSP70 不同水平患者预后不良的危险度。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 对数据进行分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 LSD-*t* 检验；计数资料以百分率 (%) 表示，用 χ^2 检验；采用 ROC 曲线分析血清各指标水平联合检测对 PCOS 的诊断价值，采用 Logistic 回归分析 PCOS 患者预后不良的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组治疗前血清 sCD68、AMH、HSP70 水平比较

治疗前 4 组血清 sCD68、AMH、HSP70 比较发现：重度组 > 中度组 > 轻度组 > 对照组，差异有统

计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 4 组治疗前血清 sCD68、AMH、HSP70 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	sCD68/($\mu\text{g/mL}$)	AMH/(ng/mL)	HSP70/(ng/mL)
对照组	70	1.61±0.17	1.51±1.12	0.12±0.04
轻度组	94	2.24±0.31 ¹⁾	8.87±1.47 ¹⁾	0.27±0.11 ¹⁾
中度组	77	2.44±0.44 ¹⁾²⁾	10.74±1.62 ¹⁾²⁾	0.31±0.17 ¹⁾²⁾
重度组	59	2.79±0.51 ¹⁾²⁾³⁾	12.88±2.01 ¹⁾²⁾³⁾	0.38±0.21 ¹⁾²⁾³⁾
<i>F</i>		117.883	677.038	39.685
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注：1) 与对照组比较， $P < 0.05$ ；2) 与轻度组比较， $P < 0.05$ ；3) 与中度组比较， $P < 0.05$ 。

2.2 治疗前 ROC 分析

以 PCOS 患者为阳性标本，以健康体检者为阴性样本，绘制 ROC 曲线。结果显示，治疗前血清 sCD68、AMH、HSP70 水平联合诊断 PCOS 的曲线下面积 (AUC) 为 0.736，敏感度、特异度分别为 72.17%、71.43%。见表 2。

表 2 治疗前 ROC 分析

指标	AUC	95%CI	cut-off	敏感度/%	特异度/%	<i>P</i>
sCD68	0.651	0.632~0.671	>1.77 $\mu\text{g/mL}$	65.22	72.86	<0.001
AMH	0.687	0.661~0.713	>3.61 ng/mL	66.96	75.71	<0.001
HSP70	0.646	0.628~0.664	>0.17 ng/mL	63.48	77.14	<0.001
联合检测	0.736	0.711~0.761	-	72.17	71.43	<0.001

2.3 不同预后患者治疗前临床资料及治疗前、治疗 4 周后血清 sCD68、AMH、HSP70 水平比较

比较不同预后患者治疗前年龄、BMI、卵泡数、卵巢体积、LH、 E_2 水平发现，不同预后患者年龄、BMI、LH、 E_2 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；预后不良患者卵泡数、卵巢体积高于预后良好患

者，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。不同预后患者治疗前、治疗 4 周后血清 sCD68、AMH、HSP70 水平比较，预后不良患者 sCD68、AMH、HSP70 水平均高于预后良好患者，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 3 不同预后患者治疗前临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄/岁	BMI/(kg/m^2)	卵泡数/个	卵巢体积/mL	LH/(U/L)	E_2 /(pg/mL)
预后良好	157	28.74±1.21	25.81±2.01	10.12±0.77	11.61±1.21	13.27±0.89	90.27±1.61
预后不良	73	28.69±1.47	26.01±1.77	13.46±1.21	15.77±1.47	13.31±1.11	90.12±2.11
<i>t</i>		0.272	0.729	24.625	22.628	0.293	0.594
<i>p</i>		0.786	0.467	<0.001	<0.001	0.770	0.553

表 4 不同预后患者治疗前后血清 sCD68、AMH、HSP70 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	sCD68($\mu\text{g/mL}$)	AMH(ng/mL)	HSP70(ng/mL)
治疗前				
预后良好	157	2.27 \pm 0.74	6.64 \pm 2.64	0.17 \pm 0.21
预后不良	73	2.83 \pm 0.64	18.88 \pm 2.11	0.62 \pm 0.14
t		5.568	34.7716	16.658
P		<0.001	<0.001	<0.001
治疗 4 周后				
预后良好	157	1.89 \pm 0.37	5.41 \pm 1.87	0.14 \pm 0.11
预后不良	73	2.37 \pm 0.79	14.59 \pm 2.46	0.41 \pm 0.21
t		6.284	31.237	12.790
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 Logistic 回归分析

以 PCOS 患者转归情况为因变量 (赋值: 转归良好=0, 转归不良=1), 以治疗前血清 sCD68、AMH、HSP70 水平及卵泡数、卵巢体积作为自变量 (以连续变量, 原值代入), Logistic 回归分析显示, 治疗前血清 sCD68、AMH、HSP70 及卵泡数、卵巢体积为 PCOS 患者预后不良的危险因素, 差异

有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 治疗前 Logistic 回归分析

影响因素	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
sCD68	1.286	0.407	9.986	<0.001	3.619	1.156~11.328
AMH	1.457	0.477	9.324	<0.001	4.291	1.711~10.761
HSP70	1.202	0.464	6.707	<0.001	3.326	1.132~9.771
卵泡数	1.445	0.462	9.783	<0.001	4.242	1.862~9.664
卵巢体积	1.177	0.477	6.089	<0.001	3.245	0.746~14.114

2.5 危险度分析

以治疗前血清 sCD68、AMH、HSP70 水平的 cut-off 值为界, 将 PCOS 患者分为高水平、低水平, 结果显示, 治疗前血清 sCD68、AMH、HSP70 高水平患者发生预后不良的危险度是低水平 2.269、3.194、2.749 倍, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗 4 周后血清 sCD68、AMH、HSP70 高水平患者发生预后不良的危险度是低水平 2.932、3.263、3.679 倍, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 6。

表 6 危险度分析

指标	预后不良(n=73)	预后良好(n=157)	RR(95%CI)	P
治疗前				
sCD68 高水平	41	42	2.269(1.558~3.305)	<0.001
sCD68 低水平	32	115		
AMH 高水平	46	34	3.194(2.163~4.719)	<0.001
AMH 低水平	27	123		
HSP70 高水平	46	42	2.749(1.854~4.076)	<0.001
HSP70 低水平	27	115		
治疗 4 周后				
sCD68 高水平	48	43	2.932(1.957~4.396)	<0.001
sCD68 低水平	25	114		
AMH 高水平	44	29	3.263(2.237~4.761)	<0.001
AMH 低水平	29	128		
HSP70 高水平	40	17	3.679(2.591~5.223)	<0.001
HSP70 低水平	33	140		

3 结果

PCOS 是以卵巢多发性增大、长期不排卵或稀发排卵、高雄激素血症为主要临床病理特征^[9]。目前临床中 PCOS 发病机制尚不明确, 多数研究认为其发生与遗传、免疫机制、代谢紊乱相关。正常育龄女性的发病率为 5%~10%, 而女性月经异常的发病率为 70%~80%, 对女性的健康威胁极大^[10]。故选取有效的检测指标对临床早期评估 PCOS 具有重要价值。

血清 sCD68、AMH、HSP70 均为临床常见检测指标, 发现 3 者在卵巢功能中存在价值。本研究发现, 血清 sCD68、AMH、HSP70 在 PCOS 患者中显著升高, 且根据临床病情程度加重而升高, 3 者联合检测对 PCOS 的诊断价值均高于各指标单独诊断, 说明血清 sCD68、AMH、HSP70 对临床诊断 PCOS 具有重要诊断价值。血清 sCD68 在单核细胞、巨噬细胞中表达广泛, 常用于检测巨噬细胞, 在人体组织中的表达, 巨噬细胞在 PCOS 子

宫、卵巢、宫颈等组织中分布广泛，而 sCD68 在巨噬细胞表面裂解后释放至血液中，同时协同释放更多炎症因子^[11]。有研究发现 PCOS 大鼠卵巢巨噬细胞数量显著增加，使卵泡处于慢性炎症状态，并引起长期慢性炎症反应，导致机体激素分泌异常，从而参与 PCOS 的发病机制过程^[12]。血清 AMH 具有调控卵泡的募集和成长发育的生物学效应，同时对辅助诊断生殖系统相关疾病及评估女性生育能力提供依据^[13]。与临床其他的常规检测指标相比较，AMH 在检测女性卵巢储备功能方面具有无法替代的优势。热休克蛋白通过慢性炎症反应及氧化应激反应参与 PCOS 的发生，而 HSP70 是热休克蛋白中重要的家庭成员，对抑制炎症细胞浸润及减少自由基释放，在机体呈上升趋势^[14]。对 PCOS 大鼠的研究发现血清 HSP70 在卵巢内所有细胞的胞核、胞质中广泛表达，且在囊状卵泡中的颗粒细胞和卵泡膜细胞中表达最多^[15]。

研究患者预后发现，血清 sCD68、AMH、HSP70 在预后不良患者中表达增多，可作为 PCOS 患者预后不良的危险因素，血清 sCD68、AMH、HSP70 高水平患者预后不良危险度是低水平的数倍，说明血清 sCD68、AMH、HSP70 对研究临床预后具有重要价值。

综上所述，血清 sCD68、AMH、HSP70 水平检测在诊断 PCOS 患者中具有较高的应用价值，且对预测临床预后提供重要参考价值。

参 考 文 献

[1] 刘佳怡, 沈山梅, 王静, 等. 不同体质指数及临床表型的多囊卵巢综合征患者代谢特征研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(3): 209-215.
[2] 阮祥燕, 谷牧青. 多囊卵巢综合征的诊断治疗与管理[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(1): 3-7, 2.

[3] 包州州, 狄文. 多囊卵巢综合征与早发性卵巢功能不全关系的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(11): 871-874.
[4] 陈卓. 多囊卵巢综合征患者血清可溶性 CD68 的表达水平及其与临床代谢参数的关系[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(4): 784-787.
[5] 高婧, 高尚, 程蔚蔚. 血清抗苗勒管激素在妊娠期多囊卵巢综合征患者中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2022, 49(6): 664-668.
[6] 张宗峰, 刘兴云, 李玉军. 多囊卵巢综合征患者血清 HSP70、sICAM-1 与胰岛素抵抗及卵巢功能的关系研究[J]. 实用预防医学, 2021, 28(9): 1084-1087.
[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.
[8] 洪莲, 林诗彬, 符娇文, 等. 补肾调经汤治疗对多囊卵巢综合征患者卵巢超声影像学及预后的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(11): 186-188.
[9] 徐佳贝, 陈娇, 杨菁. 不同促排卵方案在多囊卵巢综合征不孕患者中的疗效分析[J]. 生殖医学杂志, 2023, 32(3): 332-338.
[10] 覃晓, 黎枝, 覃卫玲, 等. 不同促排卵方案对多囊卵巢综合征不孕症患者的治疗效果[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(2): 175-178.
[11] 杨冬梅. 多囊卵巢综合征患者血清 miR-23a、IL-17A、sCD68 水平与卵巢功能的关系[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(7): 1177-1179.
[12] LI N, WANG XY, WANG XJ, et al. Upregulation of FoxO 1 signaling mediates the proinflammatory cytokine upregulation in the macrophage from polycystic ovary syndrome patients[J]. Clin Lab, 2017, 63(2): 301-311.
[13] 胡亚南, 邵坤, 崔悦. 多囊卵巢综合征患者血清 FSH、AMH 及 ES 的表达情况及其对疾病的诊断和预后意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(3): 285-289.
[14] VINCE RV, KIRK RJ, AYE MM, et al. Impaired heat shock protein 72 expression in women with polycystic ovary syndrome following a supervised exercise programme[J]. Cell Stress Chaperones, 2020, 25(1): 73-80.
[15] QU B, ZHAO QH, MA QL, et al. Overexpression of miR-144-3p alleviates polycystic ovaries syndrome through targeting expression of HSP-70[J]. Gene Ther, 2022, 29(5): 217-226.

(张咏 编辑)