

血清褪黑素测定在多囊卵巢综合征诊断中的应用

周力学, 何英明, 熊振玲, 王良岸, 麦美琪
(中山大学附属第二医院妇产科, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】探讨血清褪黑素(MT)测定在多囊卵巢综合征(PCOS)诊断中的作用。【方法】通过测定 PCOS 患者治疗前后血清 MT 及其它性激素水平的变化, 研究其相互关系。其中治疗前组 29 例, 治疗组 21 例, 对照组 10 例。【结果】PCOS 等特定疾病的 MT 水平较高, 均值为 (77.5 ± 57.6) mg/mL, 经达因-35 及克罗米芬治疗后一段时间内, 其浓度无明显变化, 而其他激素则变化较大, 差异有统计学意义。【结论】血清 MT 水平对 PCOS 的诊断有一定的参考作用, 特别是在因各种原因使用了达因-35 或克罗米芬等药物、其他指标处于临界值时以及需要即时采血检测的情况下。

关键词: 褪黑素; 多囊卵巢; 诊断

中图分类号: R711.4

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2004)05-0467-04

Application of Determination of Serum Melatonin in Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome

ZHOU Li-xue, HE Ying-ming, XIONG Zhen-ling, WANG Liang-an, MAI Mei-qi

(Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the significance of determining melatonin(MT) in diagnosis of polycystic ovarian syndrome (PCOS). 【Method】The changes of MT and the other sex hormones of PCOS patients before and after treatments were determined, and their relationship was investigated. The pretreatment group, treatment group, and control group were 29 cases, 21 cases, and 10 cases, respectively. 【Result】MT levels of PCOS [mean: (77.5 ± 57.6) mg/mL] were higher than those of the other diseases. The concentration of MT in blood serum did not change distinctly after using Daine-35 or Clomid, but the other hormones changed obviously. 【Conclusion】The determination of MT in serum may be useful as a new assistant diagnostic method, especially after using Daine-35 or Clomid due to a lot of reasons, the other diagnostic determining values are in critical and instant need for taking blood sample to assay right away.

Key words: melatonin; polycystic ovarian syndrome; diagnosis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2004, 25(5): 467 - 470]

闭经、不孕、多毛、肥胖、血清 LH/FSH 比值 $> 2 \sim 3$ 、超声特征如无优势卵泡、直径为 $2 \sim 8$ mm 的小泡沿卵巢皮质部排列等特征常常是临床诊断多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 的主要依据^[1], 但当临床上因为某种原因在未确诊 PCOS 前使用了促排卵药物、或在月经周期第 5 天

以后及在经典指标处于临界值时, 如再用原有的诊断标准来判断, 就会发生疑惑, 造成诊断困难。因此, 我们根据临床经验及有关文献, 对 PCOS 患者血清褪黑素水平 (melatonin, MT)、其它几种女性激素水平及超声特征在治疗后的变化进行了初步探讨, 为研究上述不典型 PCOS 的诊断提供新的参考

收稿日期 2003-11-23

基金项目 广东省卫生厅科研基金资助项目 (E000097096)

作者简介 周力学 (1957 -), 男, 江西玉山人, 硕士, 临床副研究员。

依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择与分组

A组为实验组,病例来自我院妇科门诊临床诊断为PCOS的病例29例,年龄17~29(25.9 ± 5.3)岁,病例选择按教科书标准^[1];B组11例,来自A组,于治疗的第2周期因希望受孕而改用克罗米芬;C组为对照组10例,月经规则,无肥胖无多毛等表现,B超、性激素测定等指标均正常,年龄18~32(27.2 ± 4.7)岁。各组年龄差异无显著性($P > 0.05$)。

1.2 PCOS的治疗方案

A组,月经或阴道流血第5天开始,达因-35,每天1次,连用21d。B组来自A组,自阴道流血第5天开始,克罗米芬50mg每天1片,连用5d。用药周期的第20天用安宫黄体酮4mg,每天2次,连用5d。C组不用药。

1.3 标本采集与检测

A组实验组29例于治疗前(因闭经45d以上)治疗后第3天[限于卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)黄体生成素(luteinizing hormone, LH)]及治疗后第10天(月经周期中期)抽血;B组11例于治疗后第10天抽血,C组对照组10例于月经第3~5天取血清测MT水平。每天早晨7时取血,分离血清置 -20°C 下保存。血清标本统一抽提,置 -20°C 冰箱内集中待测MT水平。常规妇科内分泌6项[雌二醇(estradiol, E_2)孕酮(progesterone, P),FSH,LH,血浆催乳素(plasma

prolactin, PRL),睾酮(testosterone, T)]用化学发光法测定。所有病例采用高频阴道或直肠超声进行扫查,以保证图像清晰。超声仪器为日立6500型,阴道或直肠探头频率为3.5~5MHz,腔内超声检查时间为月经中期,以与内分泌检查同步。

褪黑素检测药盒(酶免法)的有关性能指标:与5-甲氧色醇的交叉反映为0.5%,与N-乙酰-5-羟色胺,与5-甲氧色胺的交叉反应为0.4%;灵敏度为3.0pg/mL,精确度指标批内变异为3.3%~10.5%,批间变异为8.8%~10.5%。

1.4 统计学分析

采用配对t-TEST及独立样本的t-TEST。检验可信度标准为0.05。

2 结果

2.1 在治疗前、后及对照组间MT、PRL、FSH、LH、 E_2 、T浓度

29例PCOS病例中,全部病人都测定血清MT,其中9例做PRL测定,15例做FSH测定,17例做FSH测定,治疗后第3天FSH、LH均值分别为(10.1 ± 12.8)mU/mL和(9.2 ± 10.3)mU/mL,治疗后第10天时的相应测定值见表1。11例做 E_2 测定,7例测定睾酮。从下表1中可见,治疗前后的MT比较,差异无显著性, $P > 0.05$;但两者与对照组比较差异显著, $P < 0.05$ 。对于LH,发现治疗前后相比,或治疗前与对照组相比,差异均有显著性, $P < 0.05$ 。对于T浓度,PCOS治疗前组与对照组相比, $P < 0.05$,差异有统计意义。在各组间比较PRL、FSH、 E_2 、P均值,差异均无显著意义, $P > 0.05$ 。

表1 使用达因35前、后血清中褪黑素等各项激素水平的比较

Table 1 Comparison of melatonin level, etc. before and after using Daine-35

	MT(ng/mL)	PRL(ng/mL)	FSH(mU/mL)	LH(mU/mL)	E_2 (pg/mL)	T(ng/mL)
Before treatment	77.5 ± 57.6	10.9 ± 5.6	5.5 ± 2.3	9.2 ± 10.3	84.4 ± 57.6	0.8 ± 0.2
	(n=29)	(n=9)	(n=15)	(n=17)	(n=11)	(n=7)
After treatment	72.9 ± 39.7	11.1 ± 7.2	4.2 ± 3.1	5.3 ± 2.3	90.5 ± 44.6	0.6 ± 0.3
Control group	42.1 ± 7.7	9.8 ± 3.9	5.6 ± 2.9	4.3 ± 3.5	70.2 ± 39.6	0.5 ± 0.2
	(n=10)	(n=10)	(n=10)	(n=10)	(n=10)	(n=10)

MT: melatonin; PRL: plasma prolactin; FSH: follicle stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; E_2 : estradiol; P: progesterone.

Compared the level of MT before and after treatment, $P > 0.05$. Compared treatment group with control group, $P < 0.05$. For the concentration of LH or T, compared PCOS group with control group, $P < 0.05$. The difference contains statistic meaning. In the comparison of other items, $P > 0.05$.

2.2 使用克罗米芬后,患者血清MT、FSH、LH、 E_2 水平变化

从表2看出,经达因35治疗1周期后(克罗米芬治疗前)血清MT水平均值为(72.9 ± 39.7)ng/

mL, 在克罗米芬治疗后月经中期血清 MT 水平均值为 (74.3 ± 41.1) ng/mL, 与治疗前相比, 差异无显著性变化, $P > 0.05$ 。与在月经周期的第 3~5 天采血的血清标本 MT 均值 77.5 ± 57.6 ng/mL 相比, 差异也无显著意义, $P > 0.05$ 。提示在不同月经周期、达因 35 及克罗米芬等不同药物连续治疗

后一段时间内, 其血清 MT 浓度仍比较稳定, 但在诸如本研究的 PCOS 等月经过少或稀发的病例中, 其浓度之相对较高。相比之下, 70%~80% 病例的 FSH、LH、 E_2 、T 浓度值在治疗后的月经中期时超出了基础水平的 3SD 范围, 其均值的变化也有统计学意义, 见表 2。

表 2 使用克罗米芬后月经中期血清褪黑素等激素水平的比较

Table 2 Comparison of melatonin, FSH, LH, E_2 of concentration in serum in mid-menstruation after using Clomid

Item	MT (ng/mL) (n = 21)	FSH (mU/mL) (n = 15)	LH (mU/mL) (n = 17)	E_2 (pg/mL) (n = 11)
Before treatment	72.7 ± 39.9	4.2 ± 3.1	5.5 ± 2.3	90.5 ± 44.6
After treatment	74.3 ± 41.1	14.0 ± 8.9	86.7 ± 29.7	38.0 ± 13.9

MT: melatonin; FSH: follicle stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; E_2 : estradiol

2.2 治疗前、后卵巢超声特征的比较

在治疗前的超声扫描图像中, 可见典型的 PCOS 表现, 即卵巢增大, 卵巢髓质回声增强, 沿着卵巢皮质可见直径 0.2~0.8 cm 的圆形小泡紧密排列, 每一切面上可见此类小泡 10 个以上, 整个卵巢所有切面扫描, 均见不到优势卵泡。用达因-35 治疗后, 卵巢的超声特征无明显变化。然而用克罗米芬治疗后, 沿卵巢皮质排列的小泡数目减少, 并可见到优势卵泡。可见, 典型的 PCOS 经克罗米芬治疗后, 哪怕是一个周期, 其典型的超声特征既有可能消失或减弱。这种情况的发生率为 78% 左右。

3 讨论

3.1 PCOS 患者治疗前后血清 MT 水平的变化特征及其意义

虽然人血清褪黑素水平具有显著的个体差异, 白天的水平一般在 20 pg/mL 范围, 夜晚的水平则一般超过 55 pg/mL, 凌晨 4 时达高峰, 其个体差异是较明显。本研究中一定样本例数的统计资料表明, PCOS 病例在治疗前及达因-35、克罗米芬治疗后血清 MT 无明显变化, 但与对照组相比差异有显著性。本研究组 29 例 PCOS 病人在服用达因-35 一个周期 (21 d) 后的下一个月经周期第 3~5 天时, 血清 MT 均值为 (72.9 ± 39.7) ng/mL, 与治疗前的 (77.5 ± 57.6) ng/mL 相比差异无显著意义 ($P > 0.05$)。而其他激素, 如 LH 与 T 则有较明显变化 ($P < 0.05$)。在 29 例中有 11 例因要求在短期内受孕, 故改用克罗米芬治疗。在克罗米芬治疗周期的

月经中期时, 70%~80% 病例血清 FSH、LH 与 T、 E_2 水平已发生显著变化 ($P < 0.05$), 其中前两者是反应性增高, 后两者是反应性下降 (其中各组 T 水平因例数少于 10 例而略去), 与现有理论吻合, 至于变化的幅度是否过大, 可能与例数较少有关, 但此时血清 MT 水平却无明显变化 ($P > 0.05$)。部分病例即使用药 6 个月以上, 血清 MT 仍保持稳定。这些特性对临床上随时采取标本、观察确诊不典型的 PCOS 病例、有关 PCOS 的检测指标出于临界值时的诊断、在治疗过程中诊断 PCOS 以及在观察 PCOS 的远期疗效方面可能有重要的参考意义。

3.2 PCOS 患者血清 MT 水平可能的调节机制

生殖激素如何调节 MT 分泌目前仍不很清楚。有研究报道, 在松果体和性激素之间并无简单的负反馈调节^[2]。卵巢性高雄激素血症多伴有 MT 产量增加, 但单纯性 (特发性) 多毛的高雄激素血症的 MT 分泌却正常, 这一点有助于不典型 PCOS 的诊断与鉴别^[2]。血清 MT 水平增加见于下丘脑性闭经、厌食、性腺功能低下等症。某些性激素替代治疗可使 MT 水平正常化^[3]。在哺乳动物, MT 通过中脑导水管和下丘脑视上核的高亲和力 MT 受体而起作用^[4], 但本研究就中并未发现这一现象。研究认为 MT 的抗性腺作用至少部分是通过睾酮产生的减少介导的^[5]。MT 的抗性腺作用包括在核水平 GnRH 分泌的变化及随后的 LH 与 FSH 的脉冲式变化^[6]。目前还不清楚生殖激素和 MT 之间在功能上的关系如何。像外源性 MT 对生殖激素的作用资料目前尚无结论^[7]。许多研究显示 MT 的酶代谢与血浆激素水平有关, 而血浆激素水平是松果体激素分泌的一个良好指标。PCOS 所致的高雄激素血症

是以高雄激素性慢性无排卵为特征的^[8]。目前的资料表明,PCOS 源于卵巢和肾上腺类固醇产生的调节异常。有一种类型的高雄激素血症可见于排卵周期正常的妇女。在人类,生殖激素如何调节 MT 的分泌,这一问题还远没有搞清楚。大鼠和人类松果体雄激素与雌激素受体实验表明,在给与雄激素灌注时可减少 MT 的容量^[9],降低雄性大鼠合成 MT 的能力,暗示性激素通过激活松果体的特异受体调节 MT 分泌。在人类,Leuprolide 诱导低性腺状态,睾丸酮治疗并不改变 MT 水平^[10];另一方面,当用 MT 治疗从未成熟的男性 GnRH 缺乏时,睾丸酮治疗可成功地使 MT 浓度正常化^[11]。然而,对于成年低促性腺激素性低促性腺激素状态和原发性低促性腺状态,睾丸酮替代治疗不能改变血浆 MT 水平^[12]。此外,在 GnRH 治疗性早熟期间,尽管垂体性腺已受到抑制,但在性早熟的病人观察到的低 MT 水平,并不能因 GnRH 的使用而趋于正常化。以上资料及本研究结果表明,在垂体和性腺激素之间没有简单的反馈节调。在性成熟(如本研究中的所有病例)或性早熟的个体,其垂体激素和性腺激素之间的负反馈调节机制可能已经失敏或丧失。所以,在错综复杂的妇科内分泌疾病的诊断中,血清 MT 水平是一个较稳定的指标,除了在 PCOS 的诊断中有一定的参考作用,也可能在其他内分泌疾病的诊断方面也有参考作用,详情有待进一步研究。

3.3 PCOS 患者血清 MT 分析时的注意事项

血清 MT 水平的峰值在凌晨 4 时左右,本研究在上午 7 点半至 8 点半采血,仍可测得变化明显的血清浓度,加之其有昼夜节律明显而周期节律不明显的特点,所以血清 MT 的浓度测定可与其它内分泌激素标本同时采取,以增强可操作性。由于本组 PCOS 病例的血清睾酮水平均高于正常水平,故本研究的结论对于睾酮水平升高不明显的 PCOS 病例的适用性尚有待进一步探讨。

参考文献:

[1] 乐杰. 妇产科学[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2000. 376-9.

- [2] Luboshitzky R, Qupti G, Ishay A, *et al.* Increased 6-sulfatoxymelatonin excretion in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2001, 76(3): 506-10.
- [3] Okatani Y, Sagara Y. Amplification of nocturnal melatonin secretion in women with functional secondary amenorrhoea: relation to endogenous oestrogen concentration[J]. *Clin Endocrinol*, 1994, 41(6): 763-70.
- [4] Reppert S M, Weaver D R, Ebisawa T. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses[J]. *Neuron*, 1994, 13(5): 1177-85.
- [5] Sirotkin A V, Schaeffer H J. Direct regulation of mammalian reproductive organs by serotonin and melatonin[J]. *J Endocrinol*, 1997, 154(1): 1-5.
- [6] Sizonenko P C, Aubert M L. Neuroendocrine changes characteristic of sexual maturation Neuroendocrine changes characteristic of sexual maturation[J]. *J Neurol Transm Suppl*, 1986, (21): 159-81.
- [7] Luboshitzky R, Levi M, Shen-Orr Z, *et al.* Long-term melatonin administration does not alter pituitary-gonadal hormone secretion in normal men [J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(1): 60-5.
- [8] Legro R S, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(8): 2694-8.
- [9] Martin M S, Bogdan A, Touitou Y. Day-night differences in the effects of gonadal hormones on melatonin release from perfused rat pineals. Evidence of a circadian control [J]. *Steroids*, 1996, 61(1): 27-32.
- [10] Leibenluft E, Schmidt P J, Turner E H, *et al.* Effects of leuprolide-induced hypogonadism and testosterone replacement on sleep, melatonin, and prolactin secretion in men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(10): 3203-7.
- [11] Luboshitzky R, Lavi S, Thuma I, *et al.* Testosterone treatment alters melatonin concentrations in male patients with gonadotropin-releasing hormone deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(2): 770-4.

(编辑 张恩健)