

β 细胞营养因子及核因子 κ B 在多囊卵巢综合征患者治疗中的表达及对妊娠结局的预测价值

王毅¹,王海娇^{1*},何红美¹,崔玉娇¹,祁麟¹,王岩²

(1.河北省石家庄市第四医院检验科,河北石家庄 050000 2.河北省石家庄市第四医院妇科,河北石家庄 050000)

[摘要] 目的 探讨多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)患者 β 细胞营养因子(Betatrophin)和核因子 κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)的表达及对妊娠结局的预测价值。方法 选取PCOS患者110例作为研究对象,另选同期进行健康体检的健康育龄女性40例作为对照组,比较2组相关血清指标,观察PCOS患者治疗前后相关血清指标变化及排卵率和妊娠率,分析影响妊娠的危险因素,评估联合检测Betatrophin与NF- κ B对患者治疗后妊娠结局的预测价值。结果 治疗前PCOS患者血清空腹血糖(fasting blood-glucose,FBG)、空腹胰岛素水平(fasting insulin,FINs)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance,HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(homeostatic model assessment β cell function,HOMA- β)、促黄体生成素(luteinizing hormone,LH)、LH/促卵泡生成素(follicle stimulating hormone,FSH)、抗缪勒管激素(anti-mullerian hormone,AMH)、NF- κ B、Betatrophin水平均高于对照组($P<0.05$);治疗后上述指标均下降,随访1年,PCOS患者的排卵率为77.27%,妊娠率为61.82%。多因素Logistic回归分析显示HOMA-IR、HOMA- β 、LH/FSH、AMH、Betatrophin、NF- κ B是影响妊娠成功的危险因素,治疗后Betatrophin与HOMA-IR、HOMA- β 、LH/FSH、AMH呈正相关($P<0.05$);NF- κ B与FBG、HOMA-IR、LH/FSH、AMH呈正相关($P<0.05$)。ROC曲线显示,Betatrophin、NF- κ B联合检测预测PCOS妊娠结局的AUC为0.978(0.961~0.998),敏感度为86.75%,特异度为90.12%。结论 Betatrophin、NF- κ B水平在PCOS患者中升高,治疗后显著降低,两者血清水平与HOMA-IR、LH/FSH、AMH等呈正相关,联合检测Betatrophin、NF- κ B对PCOS妊娠结局有一定预测价值。

[关键词] 多囊卵巢综合征; β 细胞营养因子;核因子- κ B doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.05.019

[中图分类号] R715.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)05-0601-07

Expression of Betatrophin and NF- κ B in the treatment of patients with PCOS and their predictive value for pregnancy outcome

WANG Yi¹, WANG Hai-jiao^{1*}, HE Hong-mei¹, CUI Yu-jiao¹, QI Lin¹, WANG Yan²

(1.Department of Clinical Laboratory, the Fourth Hospital of Shijiazhuang City, Hebei Province,

Shijiazhuang 050000, China; 2.Department of Gynecology, the Fourth Hospital of

Shijiazhuang City, Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the expression of β -cell trophic factor (Betatrophin) and nuclear factor- κ B (NF- κ B) in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and their predictive value for pregnancy outcome. **Methods** A total of 110 patients with PCOS were selected as the research subjects, and 40 healthy women of childbearing age who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. The related serum indexes of the two groups were compared. Risk factors for pregnancy was analyzed, and the predictive value of combined detection of Betatrophin and NF- κ B for pregnancy outcomes after

[收稿日期]2022-08-11

[基金项目]河北省医学科学研究重点课题计划(20201381)

[作者简介]王毅(1982-),女,河北石家庄人,河北省石家庄市

第四医院主管检验师,医学学士,从事多囊卵巢疾病诊断研究。

* 通信作者。E-mail:whjlst2006@163.com

treatment was evaluated. **Results** Before treatment, the levels of serum fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), homeostatic model assessment β cell function (HOMA- β), luteinizing hormone (LH), LH/follicle stimulating hormone (FSH), anti-mullerian hormone (AMH), NF- κ B and Betatrophin in PCOS patients were higher than those in the control group ($P < 0.05$), which were reduced after treatment. At 1-year follow-up, the ovulation rate of PCOS patients was 77.27%, and the pregnancy rate was 61.82%. Multivariate Logistic regression analysis showed that HOMA-IR, HOMA- β , LH/FSH, AMH, Betatrophin, and NF- κ B were risk factors for pregnancy success, and that Betatrophin was positively correlated with HOMA-IR, HOMA- β , LH/FSH, and AMH after treatment ($P < 0.05$). NF- κ B was also positively correlated with FBG, HOMA-IR, LH/FSH, and AMH ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the area under the ROC curve (AUC) of combined detection of Betatrophin and NF- κ B in predicting the pregnancy outcome after PCOS treatment was 0.978 (0.961–0.998), the sensitivity was 86.75%, and the specificity was 90.12%. **Conclusion** The levels of Betatrophin and NF- κ B are increased in PCOS patients and significantly decreased after treatment. The serum levels of the two were positively correlated with HOMA-IR, LH/FSH, and AMH. The combined detection of Betatrophin and NF- κ B has certain predictive value for pregnancy outcomes of patients with PCOS.

[Key words] polycystic ovary syndrome; β cytotrophic factor; nuclear factor- κ B

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是生育期妇女的一种常见疾病,临床以排卵功能障碍、内分泌和代谢功能紊乱为基本特征。该病发病率较高,保守估计育龄妇女中患病率可能达到了5%~10%^[1],严重影响生育期妇女的身心健康。目前PCOS的发病机制仍不十分明确,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和慢性炎症可能在PCOS患者疾病发展过程中发挥了重要作用^[2-3]。而核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和 β 细胞营养因子(Betatrophin)可能是其中的关键环节^[4-5]。不过两者在PCOS患者治疗后的表达是否对PCOS患者妊娠结局具有良好的预测价值尚不清楚。为此本研究拟从血清NF- κ B和Betatrophin两种指标的角度认识该病,并观察治疗后两者在PCOS患者中的变化情况,同时评估血清NF- κ B和Betatrophin联合检测对患者妊娠结局的预测价值,以期为临床治疗提供更多的帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年4月—2020年10月在我院就诊并有生育要求的110例PCOS患者作为PCOS组研究对象。诊断和纳入标准:所有PCOS患者均符合PCOS鹿特丹标准^[6]:①无排卵或者偶有排卵,表现为月经稀发、功血或者闭经等;②高雄激素表现,如多毛、痤疮等;③超声表现为一侧或双

侧卵巢存在直径为2~9 mm的卵泡不少于12个,和(或)卵巢体积增大2~3倍,即 $> 10 \text{ cm}^3$;上述3项中符合2项的即可确诊。排除标准:①其他致胰岛素分泌异常疾病(包括肾上腺皮质增生者、库欣综合征者等);②合并其他妇科疾病的;③曾在近3个月服用过降压药、减肥药、激素等药物者;④肝肾功能异常者;⑤合并恶性肿瘤者;⑥发热及各种炎症性疾病患者;⑦因各种原因未完成本研究者。另选同期在我院进行健康体检的40名育龄女性作为对照组。2组年龄、体重指数、初潮年龄、腰臀比等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

所有患者均自愿加入,均签署知情同意书,本研究经医学伦理研究委员会批准(批准号:20190047)。

表1 2组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	例数	年龄 (岁)	初潮年龄 (岁)	体重指数	腰臀比
PCOS组	110	27.35±4.52	14.02±3.26	23.11±2.75	0.80±0.06
对照组	40	26.73±5.24	13.84±2.77	22.47±2.36	0.78±0.05
<i>t</i> 值		0.711	0.311	1.307	1.883
<i>P</i> 值		0.478	0.756	0.193	0.062

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 PCOS组于月经后第5天给予达英-35(拜耳医药保健有限公司广州分公司,国药准

字 J20140114, 规格: 醋酸环丙孕酮 2 mg、炔雌醇 0.035 mg) 口服, 1 片/d, 连用 21 d 为 1 个周期, 3 个周期为一疗程(闭经患者, 需先服用安宫黄体酮, 待撤退性出血后, 再行本研究用药治疗); 二甲双胍(中美上海施贵宝制药有限公司, 国药准字 H20023370, 规格: 0.5 g×20 片) 0.5 g/次, 3 次/d 口服, 连服 3 个月。观察 1 年后患者排卵及妊娠情况。

1.2.2 指标采集及测定 于受试者月经第 2~5 天清晨或撤退性出血后次日清晨进行空腹静脉血采集, 对于月经稀发及闭经患者, 当在盆腔超声检查证实无优势卵泡后采集血液。利用全自动生化仪检测 2 组血清空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、空腹胰岛素水平(fasting insulin, FINS), 计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 及胰岛 β 细胞功能指数(homeostatic model assessment β cell function, HOMA- β), $HOMA-IR = FINS \times FBG / 22.5$, $HOMA-\beta = 20 \times \text{胰岛素水平}(\text{mU/L}) / [\text{空腹血糖水平}(\text{mmol/L}) - 3.5]$ ^[7]。采用酶联免疫吸附试验测定 Betatrophin 和 NF- κ B 水平, 同时应用化学发光法测定促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、促卵泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH), 计算 LH/FSH 比值; 采用酶联免疫吸附法检测血清 AMH 水平。

PCOS 组于治疗 3 个月后再采集血液, 检测内容与步骤同上。

1.3 观察指标 ①分析 PCOS 组与对照组之间的

表 2 PCOS 组治疗前与对照组血清指标比较

Table 2 Comparison of serum indexes between PCOS group and control group before treatment

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FBG(mmol/L)	FINS(U/L)	HOMA-IR	HOMA- β	LH(U/L)
PCOS 组	110	5.57±1.01	15.48±3.45	2.75±1.04	136.69±23.72	12.08±3.66
对照组	40	4.43±0.36	7.09±1.14	0.98±0.42	103.64±15.58	5.16±2.58
<i>t</i> 值		10.191	22.368	14.831	9.883	14.108
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
组别	例数	FSH(U/L)	LH/FSH	AMH(μ g/L)	Betatrophin(μ g/L)	NF- κ B(U/L)
PCOS 组	110	5.12±1.03	2.14±0.63	8.91±2.46	0.25±0.06	662.33±206.57
对照组	40	5.25±1.18	0.94±0.25	3.18±2.05	0.09±0.04	408.01±114.89
<i>t</i> 值		0.617	16.688	14.322	18.762	9.492
<i>P</i> 值		0.538	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 PCOS 组治疗前后血清指标比较 PCOS 组治疗后血清 FBG、FINS、HOMA-IR、HOMA- β 、LH、LH/FSH、AMH、NF- κ B、Betatrophin 水平均较治疗后明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 PCOS 组治疗后排卵与妊娠情况 随访 1 年, PCOS 患者排卵 85 例, 排卵率为 77.27%; 妊娠 68

相关血清指标差异。②比较 PCOS 患者治疗后相关血清指标变化及随访 1 年的排卵率和妊娠率。排卵测定^[8]: 在排卵期超声监测到原优势卵泡萎缩或消失, 且子宫直肠陷窝出现液性暗区, 即可判定为排卵(必要时还需采用 LH、雌二醇等水平协助判断)。妊娠判定^[9]: 排卵 2 周检测血和尿人绒毛膜促性腺激素阳性, 可判定为生化妊娠; 停经 45~50 d, B 超检查见原始心管搏动或胎心, 可确定为临床妊娠。

③比较治疗后不同妊娠结局患者相关血清指标水平及与 Betatrophin、NF- κ B 的相关性分析。④绘制 ROC 曲线评估治疗后 Betatrophin 与 NF- κ B 联合检测对预测 PCOS 患者妊娠结局的价值。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 21.0 统计软件处理数据。计量资料采用配对 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验; 相关性分析采用 Person 相关性分析检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线, 比较曲线下面积(area under curve, AUC), 评估 Betatrophin、NF- κ B 联合检测对患者妊娠结局的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PCOS 组治疗前与对照组血清指标比较 PCOS 组治疗前血清 FBG、FINS、HOMA-IR、HOMA- β 、LH、LH/FSH、AMH、NF- κ B、Betatrophin 水平与对照组差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

例, 妊娠率为 61.82%。

2.4 治疗后不同妊娠结局各指标比较 以妊娠为标准将所有 PCOS 患者分为妊娠组和未妊娠组, 结果妊娠组 FINS、HOMA-IR、HOMA- β 、LH/FSH、AMH、Betatrophin、NF- κ B 水平明显低于未妊娠组($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 治疗后影响妊娠成功的多因素分析 以治疗

后妊娠是否成功为因变量(是=0,否=1),将单因素分析中有意义的自变量(FINS、HOMA-IR、HOMA-β、LH/FSH、AMH、Betatrophin、NF-κB均为连续性变量)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,HOMA-IR、HOMA-β、LH/FSH、AMH、Betatrophin、NF-κB 是影响妊娠成功的危险因素($P<0.05$),见表 5。

2.6 治疗后 Betatrophin、NF-κB 水平与各血清指标相关性分析 治疗后 Betatrophin 与 HOMA-IR、

HOMA-β、LH/FSH、AMH 呈正相关($P<0.05$);NF-κB 与 FBG、HOMA-IR、LH/FSH、AMH 呈正相关($P<0.05$),见表 6。

2.7 治疗后 Betatrophin 和 NF-κB 水平预测 PCOS 妊娠结局的价值 ROC 曲线显示,Betatrophin 和 NF-κB 两者联合预测下的 AUC 为 0.978,大于 Betatrophin 的 AUC 0.905 和 NF-κB 的 AUC 0.954。见图 1,表 7。

表 3 PCOS 组治疗前后血清指标比较

Table 3 Comparison of serum indexes before and after treatment in PCOS group

($n=110, \bar{x} \pm s$)

时间	FBG(mmol/L)	FINS(U/L)	HOMA-IR	HOMA-β	LH(U/L)
治疗前	5.57±1.01	15.48±3.45	2.75±1.04	136.69±23.72	12.08±3.66
治疗后	4.45±0.75	8.26±2.13	1.43±0.51	115.04±18.23	5.55±2.12
<i>t</i> 值	9.338	18.676	11.952	7.590	16.192
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

时间	FSH(U/L)	LH/FSH	AMH(μg/L)	Betatrophin(μg/L)	NF-κB(U/L)
治疗前	5.12±1.03	2.14±0.63	8.91±2.46	0.25±0.06	662.33±206.57
治疗后	5.27±1.06	1.26±0.32	4.42±2.07	0.16±0.05	505.58±91.87
<i>t</i> 值	1.064	13.062	14.647	12.086	7.272
<i>P</i> 值	0.288	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 治疗后不同妊娠结局各血清指标比较

Table 4 Comparison of serum indexes of patients with different pregnancy outcomes after treatment

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FBG(mmol/L)	FINS(U/L)	HOMA-IR	HOMA-β	LH(U/L)
妊娠组	68	4.39±0.35	7.41±1.83	0.97±0.39	106.64±13.58	5.21±2.38
未妊娠组	42	4.51±0.32	8.66±2.02	1.63±0.48	125.04±15.76	5.73±2.25
<i>t</i> 值		1.804	3.345	7.887	6.490	1.136
<i>P</i> 值		0.074	0.001	<0.001	<0.001	0.258

组别	例数	FSH(IU/L)	LH/FSH	AMH(μg/L)	Betatrophin(μg/L)	NF-κB(U/L)
妊娠组	68	5.21±0.98	1.02±0.27	3.55±1.67	0.12±0.06	421.01±104.65
未妊娠组	42	5.33±1.12	1.18±0.31	4.79±1.72	0.19±0.07	560.58±118.71
<i>t</i> 值		0.591	2.852	3.741	5.575	6.454
<i>P</i> 值		0.556	0.005	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 影响妊娠成功的多因素分析

Table 5 Multivariate analysis of factors influencing pregnancy success

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
FINS	0.226	0.174	1.687	0.194	1.254	0.867~1.763
HOMA-IR	1.051	0.342	9.444	0.002	2.861	1.463~5.592
HOMA-β	0.772	0.302	6.535	0.011	2.164	1.197~3.911
LH/FSH	0.448	0.166	7.283	0.007	1.565	1.130~2.167
AMH	0.504	0.245	4.232	0.039	1.655	1.021~2.676
Betatrophin	0.615	0.247	6.199	0.013	1.850	1.140~3.002
NF-κB	0.693	0.318	4.749	0.029	2.000	1.072~3.730

表6 治疗后 Betatrophin、NF- κ B 水平与各血清指标相关性分析

Table 6 Correlation analysis of Betatrophin, NF- κ B levels with serum indexes after treatment

指标	Betatrophin		NF- κ B	
	r 值	P 值	r 值	P 值
FBG	0.224	0.092	0.256	0.018
FINS	0.149	0.443	0.131	0.384
HOMA-IR	0.352	0.002	0.315	0.017
HOMA- β	0.301	0.035	0.093	0.625
LH	0.250	0.093	0.165	0.523
FSH	0.243	0.085	0.007	0.946
LH/FSH	0.272	0.046	0.312	0.022
AMH	0.337	0.041	0.298	0.033

表7 Betatrophin 和 NF- κ B 水平预测 PCOS 妊娠结局的价值

Table 7 Value of Betatrophin and NF- κ B levels in predicting pregnancy outcomes in patients with PCOS

指标	AUC	约登指数	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	95%CI
Betatrophin	0.905	0.553	0.11 μ g/L	76.27	73.94	0.851~0.952
NF- κ B	0.954	0.596	484.78 U/L	85.56	77.23	0.918~0.979
二项联合	0.978	0.859	—	86.75	90.12	0.961~0.998

3 讨 论

Betatrophin 是一种循环蛋白,主要在人类肝脏中表达。其在 PCOS 患者 IR 中起着关键作用。实验研究表明,过表达的 Betatrophin 可促进胰腺 β 细胞增殖、胰岛素产生,有利于机体 IR 和葡萄糖耐量异常的改善^[10]。Erol 等^[11]认为,存在 IR 和糖耐量异常的 PCOS 女性其血清 Betatrophin 水平显著更高,Betatrophin 过表达可能是对 IR 状态的一种补偿机制。Qu 等^[5]证实,PCOS 患者的 Betatrophin 水平明显增加,尤其是存在 IR 的 PCOS 女性表现出更高的 Betatrophin 浓度,且在 PCOS 的女性中 Betatrophin 水平和 HOMA-IR 呈显著正相关,而在健康对照组中两者未呈现相关性,提示 Betatrophin 可能与 IR 女性发生 PCOS 独立相关。Li 等^[12]表示,Betatrophin 水平与 PCOS 有关,PCOS 患者的 FBG、FINS、HOMA-IR 水平均升高,且 HOMA-IR 是影响 PCOS 患者血清 Betatrophin 水平的独立因素。既往研究指出,IR 在 PCOS 发生、发展中起着关键作用,大约 70% 的 PCOS 女性存在 IR^[13-14]。当 IR 作用于 PCOS 女性卵巢局部,可使卵巢胰岛素底物等关键信号分子表达异常,胰岛素代偿性增高,卵巢糖代谢和有丝分裂功能增强,继而出现多囊性改变;同时高表达的胰岛素水平还可作用于垂体性腺素轴上的胰岛素受体,导致 LH 释放和大量雄激素分泌,期间由于 PCOS 女性 FSH 相对不足,造

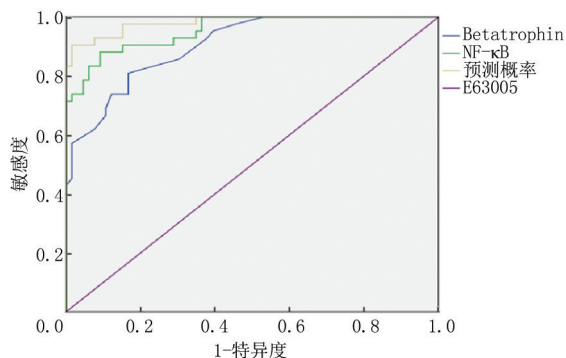


图1 Betatrophin 和 NF- κ B 预测妊娠结局的 ROC 曲线分析
Figure 1 ROC curve analysis of Betatrophin and NF- κ B in predicting pregnancy outcome

成雄激素转化为雌激素的能力下降,优势卵泡形成受到抑制,大量小卵泡在卵巢包膜下聚集,使得卵巢体积增大,功能下降,出现持续性无排卵性不孕^[15]。由此可见 Betatrophin 能够影响并反应卵巢功能及性激素水平,并与患者生育结果关系密切^[16]。

炎症反应学说是当今 PCOS 发生、发展研究中的一个热点。现代研究已证实,PCOS 的主要病理改变如双侧卵巢增大,间质增生,皮质纤维化等均是慢性非特异性低度炎症的一种表现^[17]。NF- κ B 作为炎症启动和调节过程的关键转录因子,在炎症反应中起着重要作用^[18]。在 PCOS 患者中,机体高糖状态,氧化应激,高雄激素等细胞外信号可激活 NF- κ B 信号通路,导致其下游 TNF- α 、IL-6 等大量炎症因子释放,引发炎症反应^[4]。当卵巢中聚集过量的炎症因子,便可影响颗粒细胞和卵泡膜细胞优势卵泡的生成及排卵,进而引起 PCOS 患者无排卵性不孕^[19]。同时被激活的 NF- κ B 还能够增强 IKK (丝氨酸/苏氨酸激酶)复合物活性,并引起 NF- κ B 抑制蛋白异常磷酸化反应,造成胰岛素受体及其底物结合率降低,胰岛素信号传递受阻,促使 IR 的发生或加重^[20],引发内分泌紊乱和不孕。Liu 等^[21]研究证实,PCOS 患者无论肥胖与否,其 LH/FSH、HOMA-IR、NF- κ B 等均显著高于健康女性,且 LH/FSH、HOMA-IR 水平与 NF- κ B 诱导的炎症反应有关。Ma 等^[22]实验证明,PCOS 大鼠血清睾酮、LH 以及 NF- κ B 和氧化应激水平均明显增加,而抑制

NF- κ B p65 的磷酸化水平,可降低炎症反应,改善卵巢功能。可见 PCOS 患者存在炎症反应,改善炎症微环境,控制促炎症因子 NF- κ B 等的水平,对降低患者 IR,提高卵巢系数,纠正内分泌紊乱具有重要意义^[23-24]。

本研究中 PCOS 组治疗前血清 FBG、FINS、HOMA-IR、HOMA- β 、LH、LH/FSH、AMH、NF- κ B、Betatrophin 水平均处于较高水平,治疗后其上述指标均得到有效改善。随访 1 年,PCOS 患者的排卵率为 77.27%,妊娠率为 61.82%。提示达英-35 联合二甲双胍治疗 PCOS,可在有效抑制垂体分泌 LH,改善患者性激素紊乱的同时,增加组织对葡萄糖的摄取及利用率,纠正 IR,抑制 NF- κ B 信号传导,缓解炎症反应^[25],进而促进 PCOS 患者的排卵和妊娠。妊娠组 FINS、HOMA-IR、HOMA- β 、LH/FSH、AMH、Betatrophin、NF- κ B 水平明显低于未妊娠组,多因素 Logistic 回归分析显示 HOMA-IR、LH/FSH、AMH、Betatrophin、NF- κ B 是影响妊娠成功的危险因素,且 Betatrophin、NF- κ B 与 HOMA-IR、LH/FSH、AMH 等呈正相关。由此进一步明确了 Betatrophin、NF- κ B 在 PCOS 进展中的作用及其对卵巢储备功的影响。利用 ROC 曲线评估 Betatrophin、NF- κ B 对 PCOS 治疗后妊娠结局的预测价值,结果显示两者联合预测时 AUC 为 0.978 (0.961 ~ 0.996),敏感度为 86.75%,特异度为 90.12%。推测两者联合检测对 PCOS 治疗后的妊娠结局可能具有一定预测价值,这可为临床治疗方案的制定提供参考。

综上所述,Betatrophin 和 NF- κ B 在 PCOS 的发生、发展中发挥着重要作用,两者联合检测可能有助于治疗方案的制定和妊娠结局的预判。但目前国内外研究中对于 Betatrophin 与 HOMA-IR 之间关系尚存在较大争议^[26-27],加之本研究样本含量较小,因此未来还需大量前瞻性双盲对照研究加以验证,而本次研究成果可以作为未来研究的参考。

[参考文献]

- [1] Velez LM, Seldin M, Motta AB. Inflammation and reproductive function in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Biol Reprod*, 2021, 104(6): 1205-1217.
- [2] Zhang D, Yang X, Li J, et al. Effect of hyperinsulinaemia and insulin resistance on endocrine, metabolic and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 91(3): 440-448.
- [3] Rostamtabar M, Esmaeilzadeh S, Tourani M, et al. Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(2): 824-838.
- [4] 严思思, 丁锦丽, 杨菁. 核转录因子- κ B 及其调控因子在多囊卵巢综合征中的研究进展[J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29(9): 1244-1247.
- [5] Qu Q, Zhao D, Zhang F, et al. Serum betatrophin levels are increased and associated with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1): 193-202.
- [6] The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome(PCOS)[J]. *Human Reproduction*, 2004, 81(1): 19-25.
- [7] Eto E, Tani K, Maki J, et al. Obesity's influence on insulin resistance in pregnant women with polycystic ovary syndrome[J]. *Acta Med Okayama*, 2022, 76(1): 51-56.
- [8] 张俊娣, 刘兆华. 体重指数对多囊卵巢综合征患者促排卵妊娠结局的影响[J]. *河北医药*, 2022, 44(2): 249-252.
- [9] 王丹, 孙琳, 杨瑰艳, 等. 苍附导痰汤加减联合来曲唑辨证治疗多囊卵巢综合征及对促排卵及生殖激素的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(3): 717-720.
- [10] Onalan E, Bozkurt A, Gursu MF, et al. Role of betatrophin and inflammation markers in type 2 diabetes mellitus, prediabetes and metabolic syndrome[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2022, 32(3): 303-307.
- [11] Erol O, Özel MK, Ellidağ HY, et al. Assessment of circulating betatrophin concentrations in lean glucose-tolerant women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2017, 37(5): 633-638.
- [12] Li L, Zhang F, Cui J, et al. Association of betatrophin with metabolic characteristics in overweight/obese and lean women with PCOS[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(3): 238-243.
- [13] Otto-Buczowska E, Grzyb K, Jainta N. Polycystic ovary syndrome(PCOS) and the accompanying disorders of glucose homeostasis among girls at the time of puberty[J]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2018, 24(1): 40-44.
- [14] Moghetti P, Tosi F. Insulin resistance and PCOS: chicken or egg? [J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(2): 233-244.
- [15] Vatier C, Christin-Maitre S, Vigouroux C. Role of insulin resistance on fertility - Focus on polycystic ovary syndrome[J]. *Ann Endocrinol(Paris)*, 2022, 83(3): 199-202.
- [16] Keikha F, Shahrokh Tehraninejad E, Rakhshkhorshid M, et al. The association of the betatrophin level with metabolic and inflammatory parameters in infertile women with polycystic ovary syndrome: A case-control study [J]. *Int J Reprod Biomed*, 2022, 20(1): 29-36.
- [17] Ali DE, Shah M, Ali A, et al. Treatment with metformin and combination of metformin plus pioglitazone on serum levels of IL-6 and IL-8 in polycystic ovary syndrome: a randomized

- clinical trial[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(11):714–722.
- [18] Li H, Huang X, Chang X, et al. S100-A9 protein in exosomes derived from follicular fluid promotes inflammation via activation of NF- κ B pathway in polycystic ovary syndrome [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1):114–125.
- [19] Abraham Gnanadass S, Divakar Prabhu Y, Valsala Gopalakrishnan A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 303(3): 631–643.
- [20] 孙森, 祝鑫瑜, 孟小钰, 等. 基于 LPS/TLR4/NF- κ B 信号通路探讨中药治疗多囊卵巢综合征慢性低度炎症研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(8):128–132.
- [21] Liu M, Gao J. Serum levels of TSP-1, NF- κ B and TGF- β 1 in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients in northern China suggest PCOS is associated with chronic inflammation [J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2015, 83(6):913–922.
- [22] Ma X, Li X, Ma L, et al. Soy isoflavones alleviate polycystic ovary syndrome in rats by regulating NF- κ B signaling pathway[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):7215–7223.
- [23] Abuelezz NZ, E Shabana M, Rashed L, et al. Nanocurcumin modulates miR-223-3p and NF- κ B levels in the pancreas of rat model of polycystic ovary syndrome to attenuate autophagy flare, insulin resistance and improve β cell mass[J]. *J Exp Pharmacol*, 2021, 26(13):873–888.
- [24] Jiang B, Xue M, Xu D, et al. Upregulation of microRNA-204 improves insulin resistance of polycystic ovarian syndrome via inhibition of HMGB1 and the inactivation of the TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(6):697–710.
- [25] Hu M, Zhang Y, Li X, et al. TLR4-associated IRF-7 and NF- κ B signaling act as a molecular link between androgen and metformin activities and cytokine synthesis in the PCOS endometrium[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(4): 1022–1040.
- [26] 段阳, 刘丹, 瞿华, 等. 多囊卵巢综合症患者血清 betatrophin 水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2018, 43(6):778–782.
- [27] Eksi Haydardedeoglu F, Bagir GS, Haydardedeoglu B, et al. Serum betatrophin levels are reduced in patients with full-blown polycystic ovary syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(3):224–227.

(本文编辑:刘斯静)