

生殖医学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000401

克罗米芬抵抗的多囊卵巢综合征患者相关因素的 logistic 回归分析

刘 燕¹, 李 聪², 王炼炼³(1. 武警重庆总队医院妇产科, 重庆 400061; 2. 重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400016;
3. 重庆医科大学附属第一医院生殖健康与不孕专科, 重庆 400016)

【摘要】目的:通过对克罗米芬(clomiphene citrate, CC)抵抗的多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者相关危险因素因素的 logistic 回归分析, 探讨临床上难治性 PCOS 诊疗的思路和策略。**方法:**92 例 PCOS 患者分为 CC 有效组和 CC 抵抗组, 均测其体重、身高、年龄、葡萄糖耐量实验(glucose tolerance test, OGTT)(0', 120')、胰岛素(insulin)(0', 120')、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、睾酮(testosterone, T)、雌二醇(estradiol, E2)以及同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy), 并计算体质指数(body mass index, BMI)和稳态模式评估法测定胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)。将差异有统计学意义的指标进行 logistic 回归分析以及 ROC 曲线分析。**结果:**CC 抵抗组与 CC 有效组之间比较, 年龄($P=0.000$)、BMI($P=0.005$)、Hcy($P=0.000$)、OGTT(0')($P=0.000$)、INS(0')($P=0.014$)、T($P=0.042$)、HOMA-IR($P=0.000$)差异有统计学意义; Hcy、OGTT(0')、INS(0')、T、HOMA-index、BMI、年龄指标与 CC 抵抗呈负相关; Hcy 的 ROC 曲线下面积为 0.981, 95%CI=0.972~0.990。**结论:**Hcy 在预测难治性 CC 抵抗的 PCOS 中是 1 项最佳的危险预测指标。**【关键词】**克罗米芬; 多囊卵巢综合征; 同型半胱氨酸; logistic 回归分析

【中图分类号】R711.75

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-04-24

Logistic regression analysis of clomiphene citrate resistance in females with polycystic ovarian syndrome

Liu Yan¹, Li Cong², Wang Lianlian³

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Chongqing Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Force; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 3. Department of Reproduction Health and Infertility, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To discuss the strategies for treating refractory polycystic ovary syndrome(PCOS) by risk factors logistic regression analysis in clomiphene citrate(CC) resistant PCOS patients. **Methods:** A total of 92 PCOS patients were divided into CC resistant group and CC effective group. Patients' weight, height, age, glucose tolerance test(OGTT)(0', 120'), insulin(0', 120'), follicle-stimulating hormone(FSH), luteinizing hormone(LH), testosterone(T), estradiol(E2) and homocysteine(Hcy) were measured; the body mass index(BMI) and homeostasis model assessment for insulin resistance(HOMA-IR) were calculated. The statistically significant difference was analyzed by logistic regression analysis and ROC curve analysis. **Results:** There were statistically significant differences in age($P=0.000$), BMI($P=0.005$), Hcy($P=0.000$), OGTT(0')($P=0.000$), INS(0')($P=0.014$), T($P=0.042$), HOMA-index($P=0.000$) between CC resistant group and CC effective group. Hcy, OGTT(0'), INS(0'), T, HOMA-index, BMI, and age were negatively correlated with CC resistance. The area under ROC curve was 0.981 Hcy, 95%CI=0.972~0.990. **Conclusion:** Hcy is the best risk predictors in predicting CC resistant of refractory PCOS.

【Key words】clomiphene citrate; polycystic ovary syndrome; homocysteine; logistic regression analysis

作者介绍: 刘 燕, Email: 38236902@qq.com,

研究方向: 妇产科专业; 妇科内分泌; 妇科肿瘤。

通信作者: 王炼炼, Email: llan_w@sina.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81100399); 重庆

市科委资助项目(编号: CSTC2011jjA0111)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000401.html>

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种以卵泡发育障碍为主的多病因、多症状疾病,生育期发病率为 5%~15%,占不孕患者的 30%~40%,临床表现以月经稀发或闭经,高雄激素血症以及卵巢多囊样改变为主要特征,常伴有肥胖、高胰岛素血症、糖调节受损(impaired glucose regulation, IGR)以及代谢综合征(metabolic syndrome, MS)等^[1]。克罗米芬(clomiphene citrate, CC)是 PCOS 不孕患者促排卵治疗的一线用药,其中 15%~40%的 PCOS 患者对 CC 无反应^[2-3],其机制仍然不清楚^[4]。本研究将通过 CC 抵抗的 PCOS 患者相关危险因素的 logistic 回归分析,探讨临床上难治性 PCOS 诊疗的思路和策略。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2012 年 6 月至 2013 年 12 月在武警重庆总队医院妇产科门诊就诊的 PCOS 患者共 92 例。PCOS 的诊断标准根据 2011 年中国诊断标准(WS 330-2011 中华人民共和国卫生行业标准:多囊卵巢综合征诊断。患者均在月经第 5 天予以 CC (法地兰)50~150 mg 口服,共 5 d,并于月经第 10~12 天行阴道 B 超监测卵泡,连续 3 个周期观察,若无优势卵泡生长(<10 mm)视为 CC 抵抗。若有优势卵泡生长(>10 mm)视为 CC 有效。其中 PCOS CC 抵抗患者有 42 例。

1.2 方法

92 例 PCOS 患者均测其体重(kg)、身高(cm),测定葡萄糖耐量实验(glucose tolerance test, OGTT)(0', 120'),测定胰岛素(insulin, INS)(0', 120'),月经第 3 天测女性内分泌激素[卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、睾酮(testosterone, T)、雌二醇(estradiol, E2)]以及同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy),并计算体质指数(body mass index, BMI)和稳态模式评估法测定胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)。

1.2.1 OGTT 的测定 仪器采用迈瑞 BS-380,中生葡萄糖测定试纸盒(葡萄糖氧化酶法),批号 133071。

1.2.2 胰岛素的测定 采用仪器:美国 Beckman coulter U-nicel UXI-800 胰岛素(化学发光)试剂盒,批号 230165。

1.2.3 FSH、LH、E2、T 测定(化学发光) 采用仪器:美国 Beckman coulter Unicel UXI-800;FSH 批号 325871, LH 批号 324374, T 批号 230463, E2 批号 324355。

1.2.4 Hcy 采用仪器 德国 Abbott imXTM Homocysteine Assay 系统,免疫荧光偏振法测定及配套 Hcy 试剂。

1.2.5 HOMA-IR 的计算 $HOMA-IR = \text{空腹胰岛素(国际单位/L)} \times \text{空腹葡萄糖(mmol/L)} / 22.5$ 。

1.2.6 BMI 计算方法 $BMI = \text{体重(kg)} / \text{身高(cm)}^2$

1.3 统计方法

应用 SPSS 16.0 统计软件处理数据。收集的指标中身高、体重质量不是完全正态分布资料,为近似正态分布的资料,其余指标为非正态性数据,经过数据转换后不能达到正态性分布,正态性计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。2 组间正态性指标采用两独立样本 t 检验,非正态指标检验采用两样本 Wilcoxon 秩和检验。对两组间差异有统计学意义的指标实际测量值与 CC 效果(有效=1,抵抗=0)进行单因素及多因素 logistic 回归分析,多因素 logistic 回归分析采用全部自变量指标进入,选入变量及剔除变量的标准分别为 $\alpha_{\text{入}}=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.1$,检验水准 $\alpha=0.05$ 。对能够建立 logistic 回归模型的指标与 CC 效果(有效=1,抵抗=0)进行 ROC 曲线分析,获得 ROC 曲线面积。

2 结果

2.1 CC 有效组和 CC 抵抗组各项指标检验结果

CC 抵抗组与 CC 有效组的 BMI 指数和年龄 2 组间有差异。CC 抵抗组与 CC 有效组之间比较 Hcy、OGTT(0'),空腹胰岛素 INS(0'), T、HOMA-IR 差异有统计学意义($P<0.05$),各指标具体差异见表 1。

2.2 单因素 logistic 分析

为研究表 2 中差异有统计学意义的指标与 CC 效果(有效=1,抵抗=0)的关系,采用每项因素分别与 CC 效果进行单因素 logistic 回归分析,得到结果见表 3(省略常数项结果)。

以 $\alpha=0.05$ 标准,可以认为 Hcy、OGTT(0'), INS(0'), T、HOMA-IR、BMI、年龄指标与 CC 效果的影响有统计学意义,其 OR 值均小于 1,说明指标 Hcy、OGTT(0'), INS(0'), T、HOMA-IR、BMI、年龄值的增加,CC 有效的概率减小。

2.3 多因素 logistic 回归分析

为研究 Hcy、OGTT(0'), INS(0'), T、HOMA-IR、BMI、年龄指标实际测量值与 CC 效果(有效=1,抵抗=0)的关系,进行多因素 logistic 回归分析,结果如下。

除 Hcy 的 Wald 的显著性水平 $P<0.001$ 外,其余变量的 Wald 的显著性水平均大于 $\alpha=0.05$,说明变量的回归系数无统计学差异,多元回归模型欠佳。

2.4 ROC 曲线分析

使用 ROC 曲线对 Hcy 进行分析,CC 作用效果为有效=1,抵抗=0,根据 Hcy 值预测 CC 效果,ROC 曲线图见图 1, Hcy 指标的曲线下面积为 0.981, 95%CI=0.972~0.990, $P=0.000$,临床诊断临界点为 Hcy=10.25,此时灵敏度=0.952,假阳性率=0.08,正确诊断指数=0.872, Hcy 值对 CC 抵抗有较好的预测效果。

表 1 2 组间各项指标比较[$M(Q_1, Q_3)$]Tab.1 Comparison of indicators between the two groups[$M(Q_1, Q_3)$]

指标	CC抵抗组		CC有效组		Z 值	P 值
	M	Q_1, Q_3	M	Q_1, Q_3		
体质量(kg)	55.35	52.5, 58.0	53.6	50.0, 58.0	1.415	0.155
身高(cm)	156	154, 160	158	156, 160	-2.042	0.040
OGTT(120')	7.65	7.70, 8.80	7.3	6.9, 7.9	1.409	0.158
INS(0')	13.5	11.0, 17.8	11.95	9.8, 14.0	2.456	0.014
INS(120')	88	77, 102	80.5	74.0, 91.0	1.816	0.069
LH	11.85	10.2, 13.0	10.8	9.5, 12.5	1.317	0.187
T	0.6	0.52, 0.80	0.55	0.43, 0.70	2.032	0.042
HOMA-IR	3.54	2.77, 4.67	2.77	2.32, 3.21	3.511	0.000
BMI(kg/m ²)	22.66	21.67, 23.83	21.58	20.23, 23.00	2.802	0.005
年龄(岁)	31	28, 37	26	25, 28	5.892	0.000

表 2 单因素 logistic 回归分析结果

Tab.2 Results of univariate logistic regression

变量名	b	SE(b)	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	OR 的 95%CI	
身高	0.102	0.062	2.687	0.101	1.108	0.980	1.252
Hcy	-2.335	0.560	17.374	0.000	0.097	0.032	0.290
OGTT(120')	-3.438	0.775	19.672	0.000	0.032	0.007	0.147
INS(0')	-0.141	0.057	6.034	0.014	0.869	0.776	0.972
T	-2.593	1.228	4.458	0.035	0.075	0.007	0.830
HOMA-IR	-0.747	0.229	10.613	0.001	0.474	0.302	0.743
BMI	-0.390	0.137	8.137	0.004	0.677	0.518	0.885
年龄	-0.447	0.101	19.557	0.000	0.640	0.525	0.780

表 3 多因素 logistic 回归分析结果

Tab.3 Results of multivariate logistic regression

变量名	b	SE(b)	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	OR 的 95%CI	
OGTT(120')	-6.218	5.691	1.194	0.275	0.002	0.000	139.146
INS(0')	-1.435	2.242	0.409	0.522	0.238	0.003	19.294
T	2.232	3.587	0.387	0.534	9.316	0.008	10 536.426
HOMA-IR	5.699	8.824	0.417	0.518	298.424	0.000	9 670 061 211.261
BMI	-0.106	0.364	0.085	0.771	0.899	0.441	1.835
年龄	0.170	0.218	0.605	0.437	1.185	0.773	1.817
Hcy	-2.505	0.711	12.426	0.000	0.082	0.020	0.329
常数项	57.609	33.887	2.890	0.089	1.040×10^{25}		

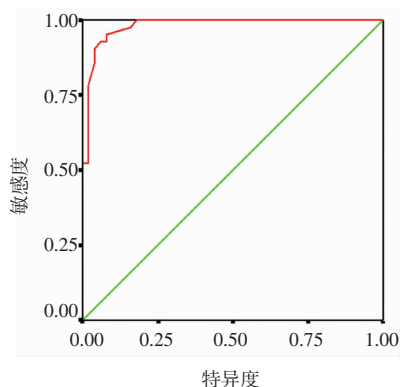


图 1 Hcy ROC 曲线分析

Fig.1 Hcy ROC curve analysis

3 讨论

PCOS的促排卵治疗是该病规范治疗的一部分,是排卵障碍性不孕的有效治疗手段。目前促排卵药物种类较多,但CC作为促排卵药物因其副作用少、价格低等优点仍然被作为经典而传统的一线用药治疗排卵障碍的PCOS^[5]。其可能的机制为:作用于下丘脑部位,与雌激素竞争受体,解除雌激素的反馈作用,刺激内源性促卵泡激素释放激素释放,促进脑垂体分泌FSH及LH,诱发排卵,也可能作用

于卵巢,增加卵泡对促性腺激素的反应。本研究表明 92 例 PCOS 中,CC 抵抗者 42 例(45.6%),较其他学者的结果更高^[2-3],其分子基础仍不清楚^[4]。而且 PCOS 是一种多病因、异质性的疾病,因此,针对这部分难治性 PCOS 患者,运用相关危险因素的 logistic 回归分析,探讨临床上难治性 PCOS 诊疗的思路和策略。

本研究选取了以下指标进行回归分析,体质量、身高、OGTT(0'、120')、INS(0'、120')、FSH、LH、T、E2 以及 Hcy,并计算 BMI 和 HOMA-IR。研究显示,CC 抵抗组的平均年龄偏大且 BMI 较大,表明 BMI 和年龄的增加是 PCOS 患者 CC 抵抗的直接而明显的危险因素,其机制可能与 Hcy、胰岛素抵抗、高雄激素以及高胰岛素血症等多因素的分子机制有关^[6-7]。另据报道约有 50%~70% 的 PCOS 患者有不同程度的胰岛素抵抗。近年来的研究表明,胰岛素抵抗及由此引起的高胰岛素血症参与 PCOS 的病理生理过程且高雄激素是 PCOS 患者的基本特征^[8],因此选取了危险因素指标 OGTT(0'、120')以及 INS(0'、120')和 T,研究显示 Hcy、OGTT(0')、INS(0')、T、HOMA-IR 差异有统计学意义。将上述指标进行单因素 logistic 回归分析发现 Hcy、OGTT(0')、INS(0')、T、HOMA-IR、BMI、年龄指标与 CC 抵抗呈负相关。使用 ROC 曲线对 Hcy 进行分析,则显示 Hcy 是以上各因素中预测 CC 抵抗的最佳指标。Hcy 作为心脑血管疾病的独立影响因素,近年在 PCOS 研究中,很多学者发现其发病机制与该病患者糖耐量异常、胰岛素抵抗密切相关^[9-10]。Dankner 等^[6]认为血浆中 Hcy 浓度具有性别差异,与肥胖、生活习惯无关而与基因有关,提出胰岛素抵抗可能破坏了 Hcy 的正常代谢途径,通过影响甲基 MTHFR 基因、胱硫醚 β 合成酶、蛋氨酸合成酶(MS)活性,使得 Hcy 的清除率显著下降,致使糖代谢异常患者体内 Hcy 水平的升高。另有学者研究^[7]发现 Hcy 可通过激活 ROS-PKA-NF- κ B 通路上调脂肪细胞来源抵抗素的表达和分

泌;诱导活性氧蛋白激酶 C 核因子 κ B 通路的表达促进胰岛素抵抗,其机制仍表明了 PCOS 致病的多因素相互作用的结果。本研究表明了 Hcy 在预测难治性 CC 抵抗的 PCOS 中是 1 项最佳的危险预测指标。目前,关于 PCOS 患者 CC 抵抗的 Hcy 增加的分子机制研究甚少,下一步将对此做进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome[J]. N Engl J Med, 2005, 352(12): 1223-1236.
- [2] O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems; NICE 397 guideline[J]. Br J Gen Pract, 2014, 64(618): 50-51.
- [3] Beck JJ, Boothroyd C, Proctor M. Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005(1): CD002249.
- [4] Murakawa H, Hasegawa I, Kurabayashi T, et al. Polycystic ovary syndrome Insulin resistance and ovulatory responses to clomiphene citrate[J]. J Reprod Med, 1999, 44(1): 23-27.
- [5] Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation 376 induction in women with oligo-amenorrhoea [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): CD000056.
- [6] Dankner R, Geulayov G, Farber N, et al. Cardiorespiratory fitness and plasma homocysteine levels in adult males and females[J]. Isr Med Assoc J, 2009, 11(2): 78-82.
- [7] Yilmaz M, Bukan N, Ersoy R, et al. Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2005, 20(9): 2414-2420.
- [8] Frank S. Polycystic ovary syndrome[J]. N Engl J Med, 1995, 333(13): 853-861.
- [9] González F, Rote NS, Minium J, et al. Evidence of proatherogenic inflammation in polycystic ovary syndrome[J]. Metabolism, 2009, 58(7): 954-962.
- [10] Zwirska-Korczala K, Sadowski K, Konturek SJ, et al. Postprandial response of ghrelin and PYY and indices of low-grade chronic inflammation in lean young women with polycystic ovary syndrome[J]. J Physiol Pharmacol, 2008, 59(S2): 161-178.

(责任编辑:冉明会)