

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.16.031

血清 SF、AMH、APN、NF- κ B 与肥胖型多囊卵巢综合征不孕患者胰岛素抵抗和 IVF-ET 助孕妊娠结局的关系研究*

吴惠梅 曾 彬 黄千贻 李柳铭 李慕军[△]

(广西医科大学第一附属医院生殖医学研究中心 广西南宁 530021)

摘要 目的:探讨血清铁蛋白(SF)、抗苗勒管激素(AMH)、脂联素(APN)、核因子- κ B(NF- κ B)与肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者胰岛素抵抗(IR)和体外受精-胚胎移植(IVF-ET)助孕妊娠结局的关系。**方法:**选取2019年1月~2021年1月广西医科大学第一附属医院收治的120例PCOS不孕症患者,根据体重指数(BMI)分为肥胖组($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$, 79例)和非肥胖组($BMI < 28 \text{ kg/m}^2$, 41例),肥胖组患者根据IVF-ET妊娠结局分为妊娠失败组47例和妊娠成功组32例。酶联免疫吸附法检测血清AMH、APN、NF- κ B、SF水平,计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),采用Pearson相关系数分析肥胖型PCOS不孕症患者血清AMH、APN、NF- κ B、SF水平与HOMA-IR的相关性,采用多因素Logistic回归分析IVF-ET助孕妊娠结局的影响因素。**结果:**肥胖组血清AMH、NF- κ B、SF水平和HOMA-IR高于非肥胖组,APN水平低于非肥胖组($P < 0.05$)。Pearson相关性分析显示,肥胖型PCOS不孕症患者的HOMA-IR与血清AMH、NF- κ B、SF水平呈正相关($r=0.663, 0.734, 0.687$, 均 $P < 0.05$),与APN水平呈负相关($r=-0.683, P < 0.05$)。妊娠失败组黄体生成素(LH)、LH/促卵泡生成素(FSH)比值、HOMA-IR、血清AMH、NF- κ B、SF水平均高于妊娠成功组,受精率、优胚率、FSH、APN水平均低于妊娠成功组($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,LH、LH/FSH、HOMA-IR、SF、AMH、NF- κ B水平升高是肥胖型PCOS不孕症患者IVF-ET妊娠失败的危险因素,APN水平升高是IVF-ET妊娠失败的保护因素($P < 0.05$)。**结论:**肥胖型PCOS不孕症患者血清AMH、NF- κ B、SF水平升高,APN水平降低,且与IR和IVF-ET助孕妊娠结局有关。

关键词:肥胖;多囊卵巢综合征;不孕;SF;AMH;APN;NF- κ B;胰岛素抵抗;IVF-ET

中图分类号:R711.75 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)16-3153-05

Association Study of Serum SF, AMH, APN, NF- κ B with Insulin Resistance and Pregnancy Outcome in IVF-ET Assisted Conception in Obese Polycystic Ovary Syndrome Infertile Patients*

WU Hui-mei, ZENG Bin, HUANG Qian-yi, LI Liu-ming, LI Mu-jun[△]

(Reproductive Medical Institute, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530021, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum ferritin (SF), anti-Müllerian hormone (AMH), adiponectin (APN) and nuclear factor- κ B (NF- κ B) with insulin resistance and pregnancy outcome in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) assisted conception in obese polycystic ovary syndrome infertility (PCOS) patients. **Methods:** 120 cases of PCOS infertility patients who were treated in the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from January 2019 to January 2021 were divided into obesity group ($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$, 79 cases) and non obesity group ($BMI < 28 \text{ kg/m}^2$, 41 cases) according to body mass index (BMI). Patients in obesity group were divided into pregnancy failure group (47 cases) and pregnancy success group (32 cases) according to IVF-ET pregnancy outcome. The levels of serum AMH, APN, NF- κ B and SF were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Homeostasis model insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between the levels of serum AMH, APN, NF- κ B, SF and HOMA-IR in obese PCOS infertility patients, and multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of IVF-ET assisted pregnancy outcome. **Results:** The levels of serum AMH, NF- κ B, SF and HOMA-IR in obese group were higher than those in non obese group, while the level of APN was lower than that in non obese group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that HOMA-IR was positively correlated with serum AMH, NF- κ B and SF levels ($r=0.663, 0.734, 0.687$, all $P < 0.05$), and negatively correlated with APN level ($r=-0.683, P < 0.05$). The levels of luteinizing hormone (LH), LH / follicle stimulating hormone (FSH) ratio, HOMA-IR, SF, AMH and NF- κ B in pregnancy failure group were higher than those in the successful pregnancy group, and the fertilization rate, excellent embryo rate, FSH and APN were lower than those in the successful preg-

* 基金项目:广西重点研发计划项目(桂科 AB20238002)

作者简介:吴惠梅(1978-),女,硕士,副主任医师,研究方向:生殖医学,E-mail: huimei.wu@126.com

[△] 通讯作者:李慕军(1960-),女,博士,教授,研究方向:生殖医学,E-mail: lmj1699@vip.163.com

(收稿日期:2022-01-28 接受日期:2022-02-24)

nancy group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that LH, LH / FSH, HOMA-IR, SF, AMH, NF- κ B levels increase of were the risk factor of IVF-ET pregnancy failure in obese PCOS infertility patients, and the increase of APN level was the protective factor of IVF-ET pregnancy failure ($P<0.05$). **Conclusions:** Serum levels of AMH, NF- κ B, SF are increased and APN is decreased in obese PCOS infertile patients, which are associated with IR and IVF-ET assisted pregnancy outcomes.

Key words: Obesity; Polycystic ovary syndrome; Infertility; SF; AMH; APN; NF- κ B; Insulin resistance; IVF-ET

Chinese Library Classification(CLC): R711.75 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)16-3153-05

前言

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是遗传和环境因素相互作用导致的内分泌代谢疾病,以月经异常、卵巢多囊样表现、高雄激素血症为常见临床表现,是导致育龄期女性不孕的主要原因^[1]。体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)是 PCOS 不孕症患者常用助孕方法,能提高患者的临床妊娠率,但 IVF-ET 后仍有部分患者临床妊娠失败^[2]。研究 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 助孕妊娠结局的影响因素对改善助孕妊娠结局至关重要。研究表明,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是 PCOS 重要发病机制之一,也是 PCOS 患者易发肥胖的重要原因^[3]。血清铁蛋白(serum ferritin, SF)是一种动态储存铁的蛋白质,能反映体内铁储存情况,机体内铁过载可导致 β 细胞衰竭参与 IR^[4]。抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)是一种二聚体糖蛋白,能在一定程度上反映卵巢储备情况,当 IR 存在时 PCOS 患者 AMH 水平明显升高^[5]。脂联素(adiponectin, APN)是一种内源性生物活性蛋白质,能通过调控骨骼肌细胞对糖的吸收和脂肪酸的氧化参与胰岛素调节^[6]。核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是一种多效性转录因子,通过调节细胞内炎症信号参与胰岛素信号调节^[7]。目前,关于血清 AMH、APN、NF- κ B、SF 与肥胖型 PCOS 不孕症患者 IR 和 IVF-ET 助孕妊娠结局的关系尚未完全阐明,本研究通过检测肥胖型 PCOS 不孕症患者血清 AMH、APN、NF- κ B、SF 水平,分析其与患者 IR 和 IVF-ET 助孕妊娠结局的关系,以期改善肥胖型 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 助孕妊娠结局提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月~2021 年 1 月广西医科大学第一附属医院收治的 120 例 PCOS 不孕症患者,纳入标准:① PCOS 符合《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[8]诊断标准:具备月经稀发或闭经或不规则子宫出血 PCOS 表现,超声表现为多囊卵巢,高雄激素血症或高雄激素表现;② 不孕症符合《不孕症诊断指南》^[9]诊断标准:排除男方因素情况下,未采取避孕措施,有规律性生活 ≥ 12 个月未获得临床妊娠;③ 具备 IVF-ET 适应症,初次接受 IVF-ET 治疗;④ 年龄 <42 岁;⑤ 患者及家属均知情并签署同意书。排除标准:① 合并先天性肾上腺皮质增生、卵巢/肾上腺肿瘤等影响雄激素分泌疾病;② 合并糖尿病、性功能减退、甲状腺机能亢进等其他内分泌疾病;③ 合并子宫畸形、宫腔粘连、肌瘤、息肉和卵巢器质性病变等影响胚胎种植疾病;④ 男性功能障碍或精液因素导致的不孕;⑤ 近 3 个月内有使用激素类药物或促排卵治疗史;⑥ 合并严重心肝肾功能损害;⑦ 造血、免

疫、神经系统损害;⑧ 存在 IVF-ET 禁忌症^[10]。参考《肥胖症基层诊疗指南(2019 年)》^[11],根据体重指数(Body Mass Index, BMI)将 120 例 PCOS 不孕症患者分为两组,肥胖组(BMI ≥ 28 kg/m²)79 例,年龄 21~39 (29.15 $\pm$ 3.56)岁;BMI 28~33 (30.18 $\pm$ 1.14)kg/m²;不孕年限 1~10 [4.00 (3.00, 6.00)]年。非肥胖组(BMI <28 kg/m²)41 例,年龄 21~41 (28.95 $\pm$ 3.91)岁;BMI 22~27 (24.56 $\pm$ 0.84)kg/m²;不孕年限 1~10 [5.00 (3.00, 6.00)]年。两组年龄、不孕年限比较无差异($P>0.05$)。本研究经广西医科大学第一附属医院伦理委员会批准。

1.2 实验室指标检测

采集所有患者卵泡早期空腹外周静脉血 5 mL, 1500 $\times$ g 离心 15 min 后取上层血清保存待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 AMH、APN、NF- κ B、SF 水平,试剂盒均购自深圳海思安生物技术有限公司,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。采用化学发光免疫分析法检测黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone, FSH)、雌二醇、孕酮、睾酮、垂体泌乳素水平,并计算 LH/FSH 比值。采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖水平,葡萄糖耐量试验检测空腹胰岛素水平,并计算稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)=空腹血糖(mmol/L) $\times$ 空腹胰岛素(μ U/mL)/22.5。

1.3 临床资料收集

参照指南^[10]给予患者 IVF-ET 助孕治疗,记录肥胖组患者基础性激素水平、促性腺激素用量、移植日子宫内膜厚度、获卵数、受精率、优胚率。

1.4 妊娠结局判断及亚分组

患者 IVF-ET 治疗后 4~5 周行阴道超声检查证实存在 ≥ 1 个妊娠囊,妊娠 12 周复查显示胚胎发育良好表示临床妊娠成功^[9]。根据 IVF-ET 妊娠结局将肥胖组患者分为妊娠失败组(47 例)和妊娠成功组(32 例)。

1.5 统计学分析

选用 SPSS28.0 统计学软件分析数据。观测资料主要为计量资料,符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验,偏态分布以 M(P25, P75)表示,比较采用 U 检验;运用 Pearson 相关系数分析肥胖型 PCOS 不孕症患者 SF、AMH、APN、NF- κ B 水平与 HOMA-IR 的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 IVF-ET 助孕妊娠结局的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肥胖组与非肥胖组血清 AMH、APN、NF- κ B、SF 水平和 HOMA-IR 比较

肥胖组血清 AMH、NF- κ B、SF 水平和 HOMA-IR 高于非肥胖组,APN 水平低于非肥胖组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 肥胖组与非肥胖组血清 AMH、APN、NF-κB、SF 水平和 HOMA-IR 比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of the levels of serum AMH, APN, NF-κB, SF and HOMA-IR between the obese group and the non obese group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	SF(ng/mL)	AMH(ng/mL)	APN(mg/L)	NF-κB(U/L)	HOMA-IR
Obese group	79	222.90± 32.84	12.72± 2.83	3.02± 0.96	7.08± 1.84	2.32± 0.67
Non obese group	41	146.98± 30.79	7.42± 1.40	4.80± 0.68	3.90± 0.89	1.56± 0.38
t	-	12.264	13.733	-10.571	10.433	7.878
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 肥胖型 PCOS 不孕症患者 SF、AMH、APN、NF-κB 水平与 HOMA-IR 的相关性

Pearson 相关性分析显示,肥胖型 PCOS 不孕症患者的 HOMA-IR 与血清 AMH、NF-κB、SF 水平呈正相关($r=0.663$ 、 0.734 、 0.687 ,均 $P<0.05$),与 APN 水平呈负相关($r=-0.683$, $P<0.05$)。

2.3 影响肥胖型 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 助孕妊娠结局的单

因素分析

妊娠失败组 LH、LH/FSH、HOMA-IR、SF、AMH、NF-κB 水平平均高于妊娠成功组,受精率、优胚率、FSH、APN 水平均低于妊娠成功组($P<0.05$)。妊娠失败组与妊娠成功组间年龄、BMI、不孕年限、雌二醇、孕酮、睾酮、垂体泌乳素水平、促性腺激用量、移植日子宫内膜厚度、获卵数差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 影响肥胖型 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 助孕妊娠结局的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of influencing pregnancy outcome of IVF-ET assisted pregnancy in obese PCOS infertility patients

Factors	Pregnancy failure group (n=47)	Pregnancy success group (n=32)	t(U)	P
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	28.91± 3.62	29.50± 3.48	-0.716	0.476
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	30.30± 1.14	30.00± 1.14	1.141	0.257
Infertility fixed number of year[years, M(P25, P75)]	4.00(3.00, 6.00)	4.00(2.25, 6.00)	(0.456)	0.649
LH(U/L, $\bar{x} \pm s$)	16.14± 2.78	13.58± 4.03	3.340	0.001
FSH(U/L, $\bar{x} \pm s$)	5.84± 1.54	6.50± 0.86	-2.416	0.018
LH/FSH[M(P25, P75)]	2.83± 0.48	2.28± 0.43	5.211	<0.001
Estradiol(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	125.27± 37.94	137.57± 42.64	-1.345	0.183
Progesterone(nmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.33± 0.31	1.27± 0.21	1.015	0.313
Testosterone(nmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.13± 0.14	1.07± 0.11	1.929	0.057
Pituitary prolactin(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	16.29± 3.06	15.47± 3.14	1.151	0.253
Gonadotropin stimulating dose(U, $\bar{x} \pm s$)	3481.31± 808.18	3804.72± 684.32	-1.855	0.067
Endometrial thickness on transplantation day(cm, $\bar{x} \pm s$)	11.35± 2.42	12.16± 2.52	-1.436	0.155
Number of retrieved oocytes(n, $\bar{x} \pm s$)	9.70± 2.43	10.87± 3.21	1.843	0.069
Fertilization rate(% , $\bar{x} \pm s$)	69.42± 7.11	75.83± 7.98	-3.743	<0.001
Excellent embryo rate(% , $\bar{x} \pm s$)	48.36± 6.22	55.04± 6.73	-4.533	<0.001
HOMA-IR($\bar{x} \pm s$)	2.59± 0.56	1.92± 0.62	4.978	<0.001
SF(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	236.66± 26.35	202.68± 31.22	5.220	<0.001
AMH(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	13.82± 2.86	11.12± 1.89	5.057	<0.001
APN(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	2.66± 0.81	3.54± 0.94	-5.635	<0.001
NF-κB(U/L, $\bar{x} \pm s$)	7.89± 1.55	5.88± 1.57	5.635	<0.001

2.4 影响肥胖型 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 助孕妊娠结局的多因素 Logistic 回归分析

以肥胖型 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 妊娠结局为因变量(赋值:0=妊娠成功,1=妊娠失败),以 LH、FSH、LH/FSH、受精率、优胚率、HOMA-IR、SF、AMH、APN、NF-κB 为自变量,均为

原值输入,建立多因素 Logistic 回归模型。分析结果显示,LH、LH/FSH、HOMA-IR、SF、AMH、NF-κB 水平升高是肥胖型 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 妊娠失败的危险因素,APN 水平升高是 IVF-ET 妊娠失败的保护因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 影响肥胖型 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 助孕妊娠结局的多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of IVF-ET assisted pregnancy outcome in obese PCOS infertility patients

Factors	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
LH	1.126	0.493	5.221	0.022	3.082	1.174~8.093
FSH	-0.307	0.234	1.721	0.190	0.735	0.464~1.164
LH/FSH	1.071	0.488	4.811	0.028	2.917	1.121~7.593
Fertilization rate	-3.024	1.912	2.503	0.114	0.789	0.641~1.059
Excellent embryo rate	-2.812	1.474	3.639	0.056	0.812	0.723~1.080
HOMA-IR	0.529	0.166	7.216	0.007	1.697	1.225~2.351
SF	0.046	0.020	5.168	0.023	1.047	1.006~1.090
AMH	0.678	0.277	6.004	0.014	1.969	1.145~3.387
APN	-1.231	0.373	5.065	0.024	0.792	0.641~0.906
NF- κ B	0.981	0.387	6.430	0.011	2.666	1.249~5.689

3 讨论

PCOS 是一种常见且复杂的生殖功能障碍,因患者体内雄激素水平过高,常导致不孕。尽管 IVF-ET 有助于提高 PCOS 不孕症患者的妊娠几率,但由于 PCOS 患者内分泌代谢紊乱、卵泡发育异常等原因影响,易产生质量不佳的胚胎或卵母细胞减少,因此 IVF-ET 助孕的妊娠成功率仍然较低,给患者生理和心理均造成一定影响^[12]。本研究中 79 例肥胖型 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 助孕后仅 40.51% (32/79) 成功妊娠,较刁艳霞等人^[13]报道的 45.52% 和周晓燕等人^[14]报道的 59.73% 更低,考虑与本研究考察对象均为肥胖型 PCOS 患者有关。说明肥胖型 PCOS 不孕症接受 IVF-ET 助孕患者临床妊娠成功率有待提高,研究其妊娠失败的影响因素对提升妊娠成功率和改善患者身心健康意义重大。IR 是 PCOS 的病理生理基础之一,可能是 PCOS 发生发展的始动因素和中心环节,在不同层次参与 PCOS 疾病过程,是导致 PCOS 患者肥胖和罹患心脑血管疾病的重要原因。同时,IR 也会导致性激素紊乱,进而抑制卵泡发育增加不孕几率^[15,16]。然而关于肥胖型 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 助孕后妊娠结局的影响因素报道仍较少。

铁是维持人体红细胞代谢和辅助骨髓造血的重要元素,作为电子传递和能量氧化的辅助因子,也参与调节多数组织的代谢活动,包括细胞内信号传导、脂肪因子调节、氧化应激等,当铁缺乏时可引起营养性缺铁性贫血,过剩、沉积时又可引起细胞铁过载,导致细胞铁代谢紊乱、死亡^[17]。既往研究发现,胰岛 β 细胞中铁对胰岛素分泌具有重要影响,当体内铁过量时会影响胰岛素的分泌和信号传递^[18]。近年来研究发现,铁过载能通过氧化应激和铁死亡损伤胰岛 β 细胞,导致 IR 发生^[19]。人体中的铁均与蛋白质结合,无游离铁离子,其中 30% 以贮存铁形式存在,作为一种贮存铁蛋白,SF 是临床判断机体是否缺铁及铁负荷程度的有效指标,既往研究表明,PCOS 患者存在明显的铁沉积^[20]。但 SF 在肥胖型 PCOS 患者中的表达情况尚不明确。本研究结果显示,肥胖组 SF 水平明显升高,与 HOMA-IR 呈正相关,分析原因,SF 升高反映 PCOS 患者铁储存增加,通过氧化应激和铁死亡机制损伤胰岛 β 细胞功能,导致 IR。结果还显

示,SF 升高为肥胖型 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 妊娠失败的危险因素,分析是 SF 升高反映 PCOS 患者 IR 越严重,通过影响性激素水平增加妊娠失败风险。同时 SF 升高反映 PCOS 患者铁储存增加,能激活妊娠子宫内细胞外调节蛋白激酶 /p38/c-Jun 氨基末端激酶磷酸化,导致子宫细胞和胎盘细胞铁死亡,抑制胎盘功能,进而增加妊娠失败风险^[21]。

AMH 是转化生长因子 β 超家族成员,其在女性 24~25 岁时到达峰值,后随着年龄增长而下降。妊娠女性胎龄 36 周时,AMH 在体内开始分泌,作为卵巢小卵泡分泌的一种激素,AMH 水平能间接反映卵巢内卵泡数量,因此常被作为反映卵巢储备功能的指标^[22]。PCOS 患者由于卵巢局部雄激素(睾酮)超过一定水平,卵泡停滞于小窦卵泡期,颗粒细胞受雄激素影响大量分泌 AMH,AMH 又通过下丘脑-垂体-卵巢轴正反馈导致 LH 增加并抑制 LSH 分泌,因此 PCOS 患者通常表现为 LH、AMH、LH/FSH、睾酮升高和 LSH 降低^[1]。本研究结果显示,肥胖组血清 AMH 水平明显升高,与 HOMA-IR 呈正相关,这与既往研究报道的 PCOS 患者血清 AMH 水平与 HOMA-IR 呈正相关结果一致^[5]。分析是 IR 能通过刺激卵泡膜细胞增强雄激素合成限速酶活性,诱导高雄激素血症发生,导致卵泡发育停滞,进而影响 AMH 分泌,因此 AMH 升高间接反映了患者 IR 情况^[23]。结果还显示,AMH 升高为肥胖型 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 妊娠失败的危险因素,分析是 AMH 升高能通过丘脑-垂体-卵巢轴正反馈机制导致性激素分泌紊乱,抑制卵泡发育而增加妊娠失败风险。

脂肪组织代谢是全身胰岛素敏感性的决定性因素,脂肪细胞直接参与细胞葡萄糖代谢和胰岛素信号调控^[24]。APN 是脂肪组织细胞分泌的一种胶原样细胞因子,其表达受激素、炎症和转录因子影响,能特异性结合肝脏细胞膜和骨骼肌上的 I、II 型 APN 受体和 G 蛋白耦联受体,参与脂肪酸氧化和糖代谢调节,被认为是一种胰岛素增敏激素^[6]。研究表明,APN 能通过刺激脂蛋白脂肪酶活性增加和刺激肌肉中 AMP 依赖蛋白激酶,促进肝脏和肌肉对葡萄糖的摄取和减少异位脂质储存,逆转肝脏和肌肉 IR^[25]。本研究结果显示,肥胖组血清 APN 水平明显降低,与 HOMA-IR 呈负相关,分析与 APN 作为一种胰岛素增敏

激素, APN 降低后胰岛素增敏作用降低, 进而导致 IR 有关。结果还显示, AMH 升高为肥胖型 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 妊娠失败的保护因素, 分析与 APN 升高能改善 IR, 进而改善性激素水平和卵泡发育, 降低妊娠失败风险有关。近期实验也显示, 上调 APN 及其受体表达能恢复 PCOS 大鼠性激素水平, 增加正常窦卵泡数量和改善排卵^[26]。

目前研究表明, IR 是一种慢性非特异性炎症, 炎症能通过介导细胞内炎症信号传导机制抑制胰岛素信号传导, 导致高胰岛素血症、IR 和肥胖^[27]。NF- κ B 是免疫炎症反应的中枢调节因子, 生理状态下, NF- κ B 与天然抑制因子 I κ B 结合在胞质内, 当细胞受到刺激后, I κ B 被磷酸化和降解, 可释放出 NF- κ B, 能结合靶基因形成并放大炎症反应^[28]。研究表明, IR 发生时胰岛 β 细胞内 NF- κ B 激酶复合体明显活化, 使 NF- κ B 暴露于核定位点, 导致 NF- κ B 激活, 并通过炎症途径进一步加重 IR^[29]。本研究结果显示, 肥胖组血清 NF- κ B 水平明显升高, 与 HOMA-IR 呈正相关, 分析与 NF- κ B 水平升高能抑制胰岛素信号传导, 从而导致 IR 有关。结果还显示, NF- κ B 升高为肥胖型 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 妊娠失败的危险因素, 分析是 NF- κ B 水平升高能通过促进 IR 发生抑制卵泡发育而增加妊娠失败风险。同时作为一种重要的炎症信号传导途径, NF- κ B 介导的炎症也能引起卵巢炎症, 破坏颗粒细胞结构和功能, 抑制排卵导致妊娠失败风险增加^[30]。本研究结果还显示, LH 和 LH/FSH 比值升高也是肥胖型 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 妊娠失败的危险因素, 考虑是 LH 和 LH/FSH 比值直接反映了患者性激素分泌紊乱程度, 而性激素紊乱会抑制卵泡发育, 增加妊娠失败风险。

综上所述, 肥胖型 PCOS 不孕症患者 SF、AMH、NF- κ B 水平升高, APN 水平降低, 且与 IR 和 IVF-ET 助孕妊娠结局密切相关。但本研究为单中心研究, 可能影响结果准确性, 同时仅分析了患者血清 APN、SF、AMH、NF- κ B 的变化, 关于 APN、SF、AMH、NF- κ B 参与肥胖型 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 助孕妊娠结局的机制还需进一步探索。

参考文献(References)

[1] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(1): 1-7

[2] 多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识专家组, 中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识 [J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(7): 843-851

[3] 张楚, 董浩旭, 宋瑞瑞, 等. 多囊卵巢综合征相关不孕症发病机制的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(8): 629-631

[4] Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance [J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1864

[5] 丘卫恩, 陈允, 周道祥, 等. 多囊卵巢综合征患者血清抗苗勒管激素与胰岛素抵抗水平的相关性[J]. 国际医药卫生导报, 2017, 23(10): 1597-1599

[6] 冯瑶, 贾婷婷, 王亚楠, 等. 脂联素在骨代谢中的研究进展[J]. 口腔医学, 2021, 41(3): 284-288

[7] Khalid M, Alkaabi J, Khan MAB, et al. Insulin Signal Transduction Perturbations in Insulin Resistance [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8590

[8] 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

[9] 陈子江, 刘嘉茵, 黄荷凤, 等. 不孕症诊断指南 [J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(8): 505-511

[10] 中华医学会生殖医学分会第一届实验室学组. 人类体外受精-胚胎移植实验室操作专家共识(2016)[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(1): 1-8

[11] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 肥胖症基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(2): 95-101

[12] 邵翔, 于洋, 黄雪, 等. 多囊卵巢综合征不孕症发病机制和中西医结合治疗效果的研究进展 [J]. 感染、炎症、修复, 2021, 22(2): 124-128

[13] 刁艳霞, 王慧春, 刘慧文. 基于受试者工作特征曲线分析血清抗苗勒管激素预测多囊卵巢综合征不孕女性辅助生殖妊娠结局的价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(9): 2089-2092

[14] 周晓燕, 汤美玲, 马娟, 等. 多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响因素及预测[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(4): 370-373

[15] 欧英霞, 杨盼, 龙玲, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 IMA、HIF1 α 、Vaspin、IGF-1 水平与性激素、糖脂代谢及胰岛素抵抗的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(14): 2773-2777

[16] 中国超重/肥胖不孕不育患者体质量管理路径与流程专家共识编写组. 中国超重/肥胖不孕不育患者体质量管理路径与流程专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(12): 965-971

[17] Haschka D, Hoffmann A, Weiss G. Iron in immune cell function and host defense[J]. Semin Cell Dev Biol, 2021, 115(7): 27-36

[18] Santos MCFD, Anderson CP, Neschen S, et al. Irf2 regulates insulin production through iron-mediated Cdkal1-catalyzed tRNA modification[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 296

[19] Li D, Jiang C, Mei G, et al. Quercetin Alleviates Ferroptosis of Pancreatic β Cells in Type 2 Diabetes[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 2954

[20] 冯艳, 于泉, 宋新娜, 等. 多囊卵巢综合征合并妊娠期糖尿病患者铁代谢与胰岛素抵抗的关系[J]. 中华内分泌外科杂志, 2020, 14(2): 161-165

[21] Zhang Y, Hu M, Jia W, et al. Hyperandrogenism and insulin resistance modulate gravid uterine and placental ferroptosis in PCOS-like rats[J]. J Endocrinol, 2020, 246(3): 247-263

[22] 陈子江, 田秦杰, 乔杰, 等. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(9): 577-581

[23] Unluhizarci K, Karaca Z, Kelestimur F. Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders [J]. World J Diabetes, 2021, 12(5): 616-629

[24] 吴佳韩, 江霖, 陈婷, 等. 脂肪组织分泌体与机体其他组织互作研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2020, 40(3): 111-116

[25] Li X, Zhang D, Vatner DF, et al. Mechanisms by which adiponectin reverses high fat diet-induced insulin resistance in mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(51): 32584-32593

[26] Asadi N, Izadi M, Aflatounian A, et al. Chronic niacin administration ameliorates ovulation, histological changes in the ovary and adiponectin concentrations in a rat model of polycystic ovary syndrome[J]. Reprod Fertil Dev, 2021, 33(7): 447-454

- [5] Amooee S, Akbarzadeh-Jahromi M, Motavas M, et al. Comparing endometrial hysteroscopic and histological findings of infertile women with polycystic ovary syndrome and unexplained infertility: A cross-sectional study[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2020, 18(1): 33-40
- [6] 林红娣, 余幼芬, 沈军英. 宫腔镜下刮宫术与电切术治疗子宫内膜息肉的疗效及对妊娠结局的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(4): 921-923
- [7] 李燕华, 何玮, 吴小芳, 等. 宫腔镜下息肉电切术对子宫内膜息肉合并不孕症患者的临床疗效、复发及术后妊娠结局的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31(2): 72-75
- [8] 武茜, 居锦芬, 谢静燕, 等. 宫腔镜下子宫内膜息肉切除术对妊娠结局相关影响[J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(11): 1872-1875
- [9] 陈子江, 刘嘉茵, 黄荷凤, 等. 不孕症诊断指南 [J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(8): 505-511
- [10] 陈红霞, 方春丽, 王辉, 等. 宫腔镜电切术联合左炔孕酮宫内节育系统对子宫内膜息肉患者性激素、炎症因子及复发的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(19): 3691-3694, 3654
- [11] 刘亚丽, 曾佳, 朱红岩, 等. 子宫内膜息肉诊断及治疗进展[J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(1): 108-110, 113
- [12] Wang R, van Eekelen R, Mochtar MH, et al. Treatment Strategies for Unexplained Infertility[J]. *Semin Reprod Med*, 2020, 38(1): 48-54
- [13] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline[J]. *Fertil Steril*, 2020, 113(2): 305-322
- [14] Buckett W, Sierra S. The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society[J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 39(4): 633-640
- [15] Ceci O, Franchini M, Cardinale S, et al. Comparison of endometrial polyp recurrence in fertile women after office hysteroscopic endometrial polypectomy using two widely spread techniques [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(10): 2084-2091
- [16] Ngo YG, Fu HC, Chu LC, et al. Specific hysteroscopic findings can efficiently distinguish the differences between malignant and benign endometrial polyps[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(1): 85-90
- [17] 胡英, 李娟, 符免艾, 等. 宫腔镜下电切术与刮宫术对子宫内膜息肉不孕的疗效分析[J]. *河北医药*, 2017, 39(8): 1196-1198
- [18] 陈礼梅, 应小燕, 王萍, 等. 宫腔镜电切子宫内膜息肉对患者子宫内膜厚度、血清 VEGF 水平及月经量的影响[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(1): 38-41
- [19] Okamura A, Yano E, Isono W, et al. Predictive factors of spontaneously regressed uterine endometrial polyps during the waiting period before hysteroscopic polypectomy [J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 384
- [20] Kuroda K, Takamizawa S, Motoyama H, et al. Analysis of the therapeutic effects of hysteroscopic polypectomy with and without doxycycline treatment on chronic endometritis with endometrial polyps[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 85(6): e13392
- [21] 刁云云, 郝文斌, 田秀娟, 等. 高龄与孕妇心血管异常情况、妊娠结局的关系研究[J]. *中国性科学*, 2021, 30(3): 51-54
- [22] Teng X, Shane MI, Pan S. The changing situation about maternal age, risk factors and pregnancy outcomes after the two-child policy: a retrospective cohort study[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(3): 824-834
- [23] 潘晓萌, 邓珊, 郁琦, 等. 单中心三年子宫内膜息肉病例的数据挖掘[J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29(11): 1415-1420
- [24] 李燕, 马俊旗, 王娟. 宫腔镜术后联合孕激素治疗多发性子宫内膜息肉的效果分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(4): 536-538
- [25] Liu J, Liang Y, Ouyang J, et al. Analysis of risk factors and model establishment of recurrence after endometrial polypectomy [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(11): 11628-11634
- [26] 武映秀, 郝娟娟. 子宫内膜息肉大小、数目及位置对术后自然妊娠率的影响分析[J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28(12): 1439-1443
- [27] 刘晶晶, 张晓光, 袁凤云. 不同手术方式对子宫内膜息肉不孕患者性生活质量及妊娠结局的影响[J]. *河北医学*, 2020, 26(5): 863-868
- [28] Danhof NA, van Eekelen R, Repping S, et al. Endometrial thickness as a biomarker for ongoing pregnancy in IUI for unexplained subfertility: a secondary analysis [J]. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020(1): hoz024
- [29] Kuroda K, Horikawa T, Moriyama A, et al. Impact of chronic endometritis on endometrial receptivity analysis results and pregnancy outcomes[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2020, 8(4): 650-658
- [30] Li Q, Zhu M, Deng Z, et al. Effect of gonadotropins and endometrial thickness on pregnancy outcome in patients with unexplained infertility or polycystic ovarian syndrome undergoing intrauterine insemination[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(10): 300060520966538

(上接第 3157 页)

- [27] Gasmi A, Noor S, Menzel A, et al. Obesity and Insulin Resistance: Associations with Chronic Inflammation, Genetic and Epigenetic Factors[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(4): 800-826
- [28] Zhu H, Li Y, Wang MX, et al. Analysis of cardiovascular disease-related NF- κ B-regulated genes and microRNAs in TNF α -treated primary mouse vascular endothelial cells [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2019, 20(10): 803-815
- [29] Li H, Zhang Z, Feng D, et al. PGRN exerts inflammatory effects via SIRT1-NF- κ B in adipose insulin resistance [J]. *J Mol Endocrinol*, 2020, 64(3): 181-193
- [30] Socha MW, Malinowski B, Puk O, et al. The Role of NF- κ B in Uterine Spiral Arteries Remodeling, Insight into the Cornerstone of Preeclampsia[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 704