

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.03.014

❖ 临床研究 ❖

脂代谢紊乱对多囊卵巢综合征不孕患者宫腔内人工授精的影响

司凡¹, 陈妍¹, 孙萌², 陆宏燕¹, 寇伟鑫¹, 许丽丽¹

(1. 承德市中心医院生殖医学科; 2. 承德市疾病预防控制中心健康教育科, 河北 承德 067000)

【摘要】目的: 探讨脂代谢紊乱对多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者宫腔内人工授精(IUI)的影响。**方法:** 选取 92 对女方均为 PCOS 患者的不孕夫妇, 接受夫精宫腔内人工授精 174 个周期后, 根据脂代谢情况分为研究组(伴有血脂紊乱, $n = 95$)和对照组(不伴血脂紊乱, $n = 79$)。比较两组患者基线资料、助孕治疗过程及妊娠结局。**结果:** 研究组患者身体质量指数(BMI)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、空腹血糖(FBG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、处理后前向运动精子总数高于对照组($P < 0.05$); 促卵泡激素(FSH)水平低于对照组($P < 0.05$); HCG 日子宫内膜厚度、A 型内膜比例、多卵泡发育比例、排卵均高于对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组的妊娠率低于对照组, 异位妊娠率和流产率均高于对照组, 随着血脂紊乱严重程度增加, 临床妊娠率逐渐降低, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。高胆固醇血症组、高低密度脂蛋白血症组妊娠率低于对照组, 均具有显著差异($P < 0.05$)。**结论:** 脂代谢紊乱对 PCOS 患者妊娠率有重要影响, 尤其是合并高胆固醇血症或高低密度脂蛋白血症的 PCOS 患者妊娠率更低。

【关键词】 宫腔内人工授精; 脂代谢紊乱; 妊娠率

【中图分类号】 R711.6; R713.7 **【文献标志码】** A

Effect of polycystic ovary syndrome with dyslipidemia undergone intrauterine insemination

SI Fan¹, CHEN Yan¹, SUN Meng², LU Hong-yan¹, KOU Wei-xin¹, XU Li-li¹

(1. Department of Reproductive Medicine, Chengde Central Hospital; 2. Department of Health Education, Chengde Center for Disease Control and Prevention, Chengde 067000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of dyslipidemia on intrauterine insemination(IUI) in infertile patients with polycystic ovary syndrome(PCOS). **Methods:** 92 infertile couples with PCOS were selected. After 174 cycles of IUI, they were divided into study group(with dyslipidemia, $n = 95$) and control group(without dyslipidemia, $n = 79$) according to the lipid metabolism. The basic materials, the index during the process of assisted reproductive technology and pregnancy outcome were compare between the two groups. **Results:** The level of BMI, TG, TC, LDL, FBG, HOMA-IR and the total number of forward motile sperm in the study group were higher than those in the control group($P < 0.05$), the FSH level of the study group were lower than that of the control group($P < 0.05$). The endometrial thickness, the proportion of type a endometrium, the proportion of multiple follicles and ovulation in the study group on HCG day were higher than those in the control group, but the differences were not statistically significant($P > 0.05$). The pregnancy rate of the study group was lower than that of the control group, and the ectopic pregnancy rate and abortion rate were higher than those of the control group. The severer of dyslipidemia, the lower of clinical pregnancy rate($P > 0.05$). The pregnancy rate of hypercholesterolemia group and higher LDL group was lower than that of the control group($P < 0.05$). **Conclusion:** The dyslipidemia has an important impact on the pregnancy rate of PCOS patients, especially in PCOS patients with hypercholesterolemia or higher LDL.

【Key words】 Intrauterine insemination; Dyslipidemia; Clinical pregnancy rate

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是内分泌紊乱性疾病的常见病、多发病, 病因呈多样性, 临床表现呈多态性。脂代谢紊乱作为其中一种临床表现在 PCOS 女性中的发病率高^[1-2], 如与糖代谢紊乱互相影响形成恶性循环, 易致远期

发生高血压、心脏病等^[3-5]。PCOS 不孕患者因肥胖、卵子质量差, 导致临床妊娠率低, 流产率高。宫腔内人工授精(intrauterine insemination, IUI)作为一项操作简单、适用范围较广, 且费用较低的辅助生殖技术, 成为广大不孕患者解决生育问题的首要选

择^[6]。本研究旨在探讨脂代谢紊乱对多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者夫精 IUI 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2020 年 12 月于承德市中心医院选取 92 对女方均为 PCOS 患者的不孕夫妇,接受夫精宫腔内人工授精 174 个周期后,根据脂代谢情况分为研究组(伴有血脂紊乱, $n = 95$)和对照组(不伴血脂紊乱, $n = 79$)。所有研究对象 IUI 术前进行常规检查并签署 IUI 手术知情同意书。纳入标准:(1)已婚,婚后有正常性生活,无避孕措施不孕 1 年以上;(2)PCOS 患者需符合 2003 年欧洲人类生殖和胚胎学会和美国生殖医学会鹿特丹会议提出的诊断标准:稀发排卵或无排卵、高雄激素的临床表现和/或高雄激素血症、卵巢多囊样改变,符合上述 3 项中任何 2 项者并排除其他引起高雄激素血症的疾病即可诊断多囊卵巢综合征^[7];(3)采用彩色超声证实子宫结构形态正常,并且经输卵管造影证实至少有一侧输卵管通畅。排除标准:(1)存在泌尿生殖系统急性感染性疾病或性传播疾病的患者;(2)存在遗传性疾病、严重躯体疾病、精神心理疾病等不适合妊娠的患者;(3)子宫内膜异位症患者、卵巢功能减退患者;(4)不明原因及免疫性不孕的患者;(5)近 3 个月使用有致畸作用药物、中毒或接触过量放射线患者;(6)不同意签署知情同意书患者;(7)当 B 超监测直径 ≥ 16 mm 的优势卵泡 ≥ 3 个时取消本周期,嘱患者本月避孕。

1.2 方法

1.2.1 手术方式及精液处理 研究组和对照组均于月经的第 3 天排除妊娠后行阴道 B 超检查,若子宫内膜厚度 < 5 mm、双侧卵巢无功能性囊肿,则给予来曲唑(芙瑞,江苏恒瑞医药公司)促排卵治疗并观察卵泡及内膜发育情况。当 B 超监测至卵泡直径 ≥ 18 mm 时,注射 HCG 10 000 U,同时行夫精 IUI 1 次;次日复查 B 超,排卵当日再次行 IUI。精液置于 37 °C 恒温箱孵育 30 ~ 60 min,采用密度梯度法处理精液。将精液滴到 Markler 板上计数精子密度及活动力。IUI 要求洗涤后前向运动精子数 ≥ 500 万。

1.2.2 妊娠诊断标准 排卵后第 1 天开始进行黄体支持,地屈孕酮 10 mg/次口服,2 次/d,连用 14 d。IUI 术后第 14 天测定血清人绒毛膜促性腺激素,若为阳性,2 周后行阴道超声检查,阴道超声提示宫内孕囊或异位妊娠囊诊断临床妊娠。妊娠 < 28 周,胎儿体重 $< 1 000$ g,而妊娠终止诊断流产。

1.2.3 脂代谢判断标准 空腹 > 12 h,取血前最后

一餐忌酒及高脂饮食,采取酶联免疫法测定血脂。符合以下任何一条者称为血脂代谢异常:(1)高胆固醇血症:胆固醇(TC) > 5.17 mmol/L;(2)高甘油三酯血症:甘油三酯(TG) > 1.71 mmol/L;(3)高密度脂蛋白血症:高密度脂蛋白(HDL) < 0.91 mmol/L;(4)低密度脂蛋白血症:低密度脂蛋白(LDL) > 3.1 mmol/L。满足以下四个条件为脂代谢正常:(1) 2.5 mmol/L $< TC \leq 5.17$ mmol/L;(2) 0.56 mmol/L $< TG \leq 1.71$ mmol/L;(3) 0.91 mmol/L $\leq HDL < 2.07$ mmol/L;(4) 1.82 mmol/L $< LDL \leq 3.1$ mmol/L。

1.3 观察指标

(1) 基线资料:包括年龄、身体质量指数(BMI)、抗苗勒氏管激素(AMH)、不孕年限、原发不孕比例、月经第 3 天促卵泡激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雄烯二酮(AND)、空腹血糖(FBG)及空腹胰岛素(INS)水平、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), TG、TC、LDL、HDL,男方因素异常比例。HOMA-IR = (FPG \times FINS)/22.5;(2) 助孕治疗过程相关指标:包括 HCG 日子宫内膜厚度、HCG 日 A 型子宫内膜比例、HCG 日优势卵泡个数、排卵率;(3) 妊娠结局相关指标:包括妊娠率及流产率;(4) 不同脂代谢情况妊娠率比较。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

研究组 BMI、TG、TC、LDL、FBG、HOMA-IR 高于对照组($P < 0.05$);FSH 低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组助孕过程相关指标比较

研究组 HCG 日子宫内膜厚度、A 型内膜比例以及多卵泡发育比例、排卵率比较,差异无有统计学意义($P > 0.05$);处理后前向运动精子总数高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组临床妊娠结局相关指标比较

研究组妊娠率低于对照组,异位妊娠率和流产率均高于对照组,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 不同脂代谢情况妊娠率比较

TC、TG、HDL 和 LDL 均正常定义为血脂正常组,有 1 项异常定义为 1 组,有 2 项异常定义为 2

组,有3项异常定义为3组。随着血脂紊乱严重程度的增加,临床妊娠率逐渐降低,1组、2组和3组妊娠率分别为17.9%、14.3%和0%,与血脂正常组妊娠率(24.1%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。高胆固醇血症组、高低密度脂蛋白血症组妊娠率(9.6%、5.4%)低于对照组(24.1%),差异均有统计学意义($P < 0.05$);高甘油三酯血症组妊娠率(18.5%)低于对照组(24.1%),但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 两组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	研究组($n=95$)	对照组($n=79$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	29.89 ± 3.4	29.15 ± 3.46	-1.422	0.157
不孕年限(年)	2.51 ± 1.73	2.57 ± 1.38	0.268	0.789
原发不孕比例(%)	73.7	68.4	0.598	0.439
BMI(kg/m ²)	25.88 ± 3.55	24.71 ± 3.76	-2.104	0.037
FSH(mIU/ml)	6.27 ± 1.65	6.38 ± 1.46	2.381	0.018
LH(mIU/ml)	6.61 ± 4.68	4.06 ± 2.36	0.525	0.600
AND(ng/ml)	3.83 ± 2.07	4.06 ± 2.36	0.680	0.497
AMH(ng/ml)	7.39 ± 4.28	7.43 ± 5.05	0.071	0.944
TG(mmol/L)	1.99 ± 1.09	0.99 ± 0.27	-8.601	<0.001
TC(mmol/L)	5.14 ± 0.70	4.30 ± 0.41	-9.873	<0.001
HDL(mmol/L)	1.36 ± 0.33	1.4 ± 0.23	0.905	0.367
LDL(mmol/L)	2.94 ± 0.69	2.23 ± 0.38	-8.543	0.001
FBG(mmol/L)	5.22 ± 0.61	5.01 ± 0.47	-2.575	0.011
INS(mU/L)	25.65 ± 11.23	22.01 ± 14.95	-1.828	0.069
HOMA-IR	6.03 ± 2.88	4.98 ± 3.49	-2.174	0.031
男方因素异常比例(%)	62.1	63.3	0.026	0.872

表2 两组助孕过程相关指标比较($\bar{x} \pm s, n(\%)$)

组别	研究组($n=95$)	对照组($n=79$)	t/χ^2 值	P 值
HCG 日子宫内膜厚度(mm)	8.85 ± 1.89	9.03 ± 1.94	-0.629	0.53
HCG 日 A 型子宫内膜比例(%)	75.8	78.5	0.176	0.674
HCG 日优势卵泡个数百分比(%)			0.249	0.618
1个	67.4	70.9		
≥2个	32.6	29.1		
处理后前向运动精子总数(百万)	26.03 ± 12.93	22.10 ± 11.76	-2.082	0.039
排卵率(%)	93(97.9)	72(91.1)	2.754	0.097

表3 两组临床妊娠结局相关指标比较[$n(\%)$]

组别	妊娠率	异位妊娠率	流产率
研究组($n=95$)	14(14.7)	7(7.1)	7(7.1)
对照组($n=79$)	19(24.1)	4(5.3)	4(5.3)
χ^2 值	2.435	-	-
P 值	0.119	1	1

“-”为 Fisher 精确概率法。

3 讨论

PCOS 患者病因、发病机制、临床表现的多样

性,给诊断和治疗增加了难度。“代谢生殖综合征”^[8]在 PCOS 患者中的发病率高达 43% ~ 46%,而 PCOS 患者脂代谢紊乱已逐渐成为临床关注的热点^[9]。本研究综合评估脂代谢紊乱、性激素异常及胰岛素抵抗在 PCOS 不孕女性中的作用,为伴有脂代谢紊乱的 PCOS 不孕女性提高临床妊娠结局提供参考依据。

本研究发现,研究组患者 BMI、TG、TC、LDL、空腹血糖、HOMA-IR 高于对照组($P < 0.05$);HDL 低于对照组($P < 0.05$),与李昱川等^[10-11]研究一致。PCOS 患者通常伴有胰岛素抵抗、肥胖,血脂异常的 PCOS 患者的脂肪细胞分泌各种因子导致机体处于炎症状态,干扰胰岛素的信号转导通路,加剧胰岛素抵抗,从而导致糖代谢异常。脂代谢紊乱导致体内抗氧化应激能力下降、炎症反应激烈,进一步加重 PCOS 患者的糖代谢异常。

有研究^[12]发现,脂代谢异常患者 PCOS 临床表现的严重程度同其糖、脂代谢紊乱程度呈正相关,患者空腹血清中 INS、LH 水平升高、FSH 和 A 水平下降。本研究中,脂代谢异常患者的 FSH 水平下降、HOMA-IR 升高($P < 0.05$),虽空腹 INS、LH 升高,A 水平下降,但差异没有统计学意义。根据“两细胞两性腺激素”理论,胆固醇作为性激素合成的底物,当其升高时,雄激素合成随之升高,高雄激素增加胰岛 β 细胞对葡萄糖的敏感性,降低胰岛素清除率从而使胰岛素水平增高;高胰岛素对黄体生成素有协同作用,抑制卵泡刺激素的合成^[13-14],卵泡刺激素水平下降使多个窦状次级卵泡聚集,导致卵泡发育不良、优势卵泡形成障碍^[15]。性激素的异常和胰岛素抵抗的加剧可能导致脂代谢紊乱的 PCOS 患者妊娠率较低。研究^[16]显示,脂代谢水平与多囊卵巢综合征不孕具有密切关系。脂肪细胞产生的炎症因子对生殖细胞具有毒性反应,可能是患者胚胎质量下降的潜在风险^[17]。本研究也显示,高胆固醇血症及高低密度脂蛋白血症的 PCOS 患者妊娠率低于正常对照组($P < 0.05$)。

综上所述,纠正伴有高 LDL 或高胆固醇的 PCOS 患者的脂代谢紊乱、性激素异常及胰岛素抵抗可提高妊娠率。尽管本研究发现脂代谢异常的 PCOS 患者的妊娠率与对照组差异无统计学意义,可能与样本量较少,取样较为单一有关。

参考文献

- [1] 阮祥燕,谷牧青.多囊卵巢综合征患者生活方式的调整与减重治疗[J].生殖与避孕,2017,37(12):1024-1027.

(下转第 344 页)