

多囊卵巢综合征不孕人群接受辅助生殖技术治疗后性激素水平的变化

和丽梅^{1,2)}, 冯雪敏¹⁾, 李琳珺²⁾, 陈莹^{1,3)}, 杨泽星³⁾

(1)昆明医科大学公共卫生学院, 云南昆明 650500; 2)邵阳市中心医院公共卫生办, 湖南邵阳 422000; 3)昆明医科大学第一附属医院生殖遗传科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 探析不孕症人群中多囊卵巢综合征在接受辅助生殖技术治疗后的性激素水平变化, 为治疗方案的选择提供依据。 **方法** 收集 2016 年 1 月至 2021 年 6 月期间于昆明医科大学第一附属医院就诊患者的病例资料, 根据是否诊断为多囊卵巢综合征分为 PCOS 组(103 名)和非 PCOS 组(589 名), 对比 2 组患者性激素变化情况。 **结果** PCOS 组的患者更为年轻, BMI 更高, 窦状卵泡数更多, AMH 值更高, 而 Gn 使用总量更低, PCOS 组中 LH/FSH > 2 的人数多于非 PCOS 组($P < 0.05$)。经过治疗, 2 组的 LH 值均有所减少, FSH、E₂ 和 P 都呈上升趋势($P < 0.05$); 且 PCOS 组 LH 和 E₂ 治疗前后的差值均大于非 PCOS 组($P < 0.05$)。 **结论** 相较于非 PCOS 不孕患者, PCOS 不孕人群治疗前后的性激素指标变化更明显。为使多囊卵巢患者获得更好的临床疗效, 建议在之后的治疗过程中关注相关性激素水平变化, 合理选择治疗方案。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 性激素; 治疗效果

[中图分类号] R714.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2024)01 - 0073 - 05

Changes of Sex Hormone Levels in Infertile Population with Polycystic Ovary Syndrome after the Assisted Reproductive Technology Treatment

HE Limei^{1,2)}, FENG Xuemin¹⁾, LI Linjun²⁾, CHEN Ying^{1,3)}, YANG Zexing³⁾

(1) School of Public Health, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 2) Public Health Office, Shaoyang Central Hospital, Shaoyang Hunan 422000; 3) Dept. of Reproductive Genetics, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of sex hormone levels in polycystic ovary syndrome(PCOS) in infertile population after the assisted reproductive technology treatment, and to provide an evidence for the choice of the treatment. **Methods** The medical data of patients admitted to the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from January 2016 to June 2021 were collected and divided into PCOS group(103) and non-PCOS group(589) according to whether they were diagnosed with PCOS, and the sex hormone changes of the two groups were compared. **Results** The patients in PCOS group were younger and had the higher BMI, more sinus follicles, higher AMH value, and lower total Gn usage. The number of LH/FSH > 2 in PCOS group was higher than that in non-PCOS group($P < 0.05$). After the treatment, LH in both groups decreased, FSH, E₂ and P increased; The difference of LH and E₂ before and after the treatment in PCOS group was greater than that in non-PCOS group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with non-PCOS infertile patients, the changes of sex hormone indexes in PCOS infertile patients before and after the treatment were more obvious. In order to obtain the better

[收稿日期] 2023 - 10 - 22

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(72264020); 云南省中青年学术和技术带头人后备人才基金资助项目(202305AC160046); 云南省教育厅公共卫生与疾病防控重点实验室基金资助项目(2023ZD07)

[作者简介] 和丽梅(1970~), 女, 云南丽江人, 工程硕士, 副教授, 主要从事流行病学与卫生统计学研究工作。

[通信作者] 杨泽星, E-mail: yangzexingkm@163.com

clinical effect in patients with polycystic ovaries, it is recommended to pay attention to the changes of related sex hormone levels in the course of subsequent treatment, and choose a reasonable treatment plan.

[**Key words**] Polycystic ovary syndrome; Sex hormone; Treatment effect

目前,在全球范围内,不孕症的治疗过程对于患者的身心健康和家庭经济都造成负担。目前导致不孕的主要因素为女方因素、男方因素及双方因素,其中女方因素主要为盆腔及输卵管因素、卵巢储备功能不良、排卵障碍、子宫内膜异位症及高龄等。多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是女性最常见的内分泌疾病之一,也是导致排卵障碍及无排卵性不孕最常见的原因^[1]。当女性内分泌系统出现功能紊乱时易引起 PCOS,在生殖、代谢、心理等多方面均有临床表现,呈现高度异质性^[2],全球约有 10%~18% 的育龄妇女受到影响^[3]。临床上为不孕症患者制定治疗方案时,会优先考虑促排卵治疗;当没有辅助生殖技术助孕治疗绝对指征时,患有多囊卵巢综合征和无排卵性不孕女性可以在接受诱导排卵治疗失败的情况下选择辅助生殖技术受孕^[4]。然而,由于卵巢高反应性(即在促性腺激素行控制性促排卵过程中卵巢的异常敏感反应,国内多定义为获卵数 > 15 枚^[5]),在接受辅助生殖治疗期间,多囊人群对促性腺激素(gonadotropins, Gn)很敏感,相较于非 PCOS 人群,该人群在助孕治疗过程中的反应更强烈^[6-7]。本研究旨在比较 PCOS 和非 PCOS 不孕患者在治疗过程的性激素变化情况,了解 PCOS 人群接受助孕治疗性激素变化情况,以便改善 PCOS 人群不孕治疗效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 1 月至 2021 年 6 月期间于昆明医科大学第一附属医院接受 IVF/ICSI 助孕的新鲜移植周期患者 692 名,调查前获得患者同意,签署知情同意书。

纳入标准^[8-9]: (1)接受 IVF/ICSI 助孕; (2)新鲜周期移植患者; (3)基础资料及性激素指标资料完整; (4)无合并高血压、糖尿病、肾病综合征等内科疾病。

排除标准: (1)重复的病例资料; (2)治疗后相关信息缺失。

1.2 研究方法

采用整群随机抽样,回顾性分析 692 名患者的临床病例资料,根据 Rotterdam PCOS 诊断标准^[10],当患者满足以下 3 项中任意 2 项: (1)稀

发排卵或不排卵; (2)临床表现和/或生化表现的高雄激素血症; (3)多囊卵巢(表现为每个卵巢中存在 12 个或更多直径为 2~9 mm 的卵泡,和/或卵巢体积增加 > 10 mL); 且排除有可能表现为类似症状的疾病后可诊断为多囊卵巢综合征。根据是否诊断为多囊卵巢综合征分为 PCOS 组($n = 103$)和非 PCOS 组($n = 589$)。

1.3 观察指标

(1)基本情况; (2)2 组患者治疗前后的性激素; (3)2 组患者治疗前后性激素差值。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。计数资料用例数和百分数 [$n(\%)$] 表示,组间运用 χ^2 检验比较; 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间运用 t 检验或秩和检验比较; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本信息

研究共纳入 692 名接受辅助生殖技术治疗患者, PCOS 组 103 名,非 PCOS 组 589 名。比较发现,2 组患者的基本信息差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), PCOS 组患者更为年轻, BMI、LH/FSH 的比值、AMH、窦状卵泡数较高,而 Gn 使用总量较低; 此外, LH/FSH > 2 的人数多于非 PCOS 组,见表 1。

2.2 治疗情况

2.2.1 2 组患者治疗前后自我比较 分析发现,治疗后 PCOS 患者 LH 水平下降, FSH、 E_2 和 P 水平上升 ($P < 0.05$), 见表 2; 非 PCOS 组也呈现相同的趋势,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.2.2 性激素变化程度 对比 2 组人群性激素治疗前后的差值发现,除 FSH 值外, PCOS 组 LH、 E_2 治疗前后的差值均大于非 PCOS 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

多囊卵巢综合征的主要临床表现为月经稀发、排卵障碍、持续性无排卵以及高雄激素水平,常

表 1 2 组基本情况比较 $[(\bar{x} \pm s) / M(P_{25}, P_{75})]$ Tab. 1 Comparison of basic information between two groups $[(\bar{x} \pm s) / M(P_{25}, P_{75})]$

项目	PCOS($n=103$)	非PCOS($n=589$)	t/Z	P
年龄(岁)	28.32±4.10	33.98±5.93	-11.99	<0.001*
BMI(kg/m ²)	23.73±4.24	22.38±3.12	3.079	0.003*
Gn总量(IU)	1 650.0(1 387.0, 2 275.0)	2 337.5(1 650.0, 3 000.0)	-5.347	<0.001*
AMH(ng/mL)	8.90(4.67, 13.19)	2.42(1.15, 4.45)	-10.833	<0.001*
窦状卵泡数(个)	22.89±3.48	11.26±6.99	25.895	<0.001*
LH/FSH	1.37(0.91, 2.20)	0.85(0.54, 1.36)	-5.895	<0.001*

* $P < 0.05$ 。表 2 PCOS 组性激素治疗前后对比 $[M(P_{25}, P_{75})]$ Tab. 2 Comparison of sex hormone in PCOS group before and after treatment $[M(P_{25}, P_{75})]$

PCOS组	治疗前	治疗后	Z	P
FSH	5.78(5.09, 7.01)	10.24(8.30, 12.51)	-8.173	<0.001*
LH	9.02(5.77, 13.13)	0.83(0.54, 1.50)	-8.411	<0.001*
E ₂	45.19(34.23, 55.70)	4 035.0(2 581.80, 5 752.50)	-8.419	<0.001*
P	0.34(0.17, 0.65)	0.825(0.57, 1.30)	-6.200	<0.001*

* $P < 0.05$ 。表 3 非 PCOS 组性激素治疗前后对比 $[M(P_{25}, P_{75})]$ Tab. 3 Comparison of sex hormone in non-PCOS group before and after treatment $[M(P_{25}, P_{75})]$

非PCOS组	治疗前	治疗后	Z	P
FSH	6.60(4.99, 8.15)	15.68(12.37, 21.18)	-19.063	<0.001*
LH	5.53(3.64, 8.01)	1.620(0.86, 3.53)	-14.076	<0.001*
E ₂	59.97(38.5, 107.3)	2 095.0(1 174.0, 3 706.5)	-19.665	<0.001*
P	0.37(0.20, 0.65)	0.80(0.45, 1.32)	-9.014	<0.001*

* $P < 0.05$ 。表 4 2 组患者治疗前后性激素变化程度比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$ Tab. 4 Comparison of the changed levels of sex hormone before and after treatment between two groups $[M(P_{25}, P_{75})]$

项目	PCOS	非PCOS	Z	P
FSH	4.96(2.313, 6.96)	9.07(5.19, 14.40)	-7.583	<0.001*
LH	8.00(3.80, 12.65)	3.21(0.58, 6.10)	-7.014	<0.001*
E ₂	3 906.43(2 280.4, 5 177.7)	1 963.68(1 013.9, 3 520.8)	-6.621	<0.001*
P	0.40(0.16, 0.90)	0.34(0.01, 0.87)	-1.320	0.187

* $P < 0.05$ 。

伴有代谢紊乱、肥胖和不孕^[11]。因此,多数育龄期患者会选择接受 IVF/ ICSI 助孕治疗以达受孕目的。然而,相较于健康女性,PCOS 患者生命质量有所下降^[12],可能对助孕治疗结局造成影响。那么,在治疗过程中,关注患者的相关指标值并正确评估患者卵巢功能以及对药物刺激的反应性等有助于患者成功受孕,避免发生妊娠并发症。

3.1 治疗前基本情况

该研究中 PCOS 组患者年龄在 28 岁左右,趋于年轻化,而非 PCOS 组患者年龄在 34 岁左右 ($P < 0.05$),与多项研究一致^[13-17]。分析原因可能与当代年轻女性承受来自社会家庭生活工作的压力较大,生活作息不规律,体育锻炼的缺乏及喜欢喝冷饮等不良生活习惯有关。此外,年轻女性

性器官系统功能尚处于发育完善阶段, 未达稳定水平, 体内激素变化较大。而 30 岁以后, 女性发育达到一定程度, 身体机能开始有所下降。本研究中, PCOS 组患者的 BMI 高于对照组, 但未达到肥胖标准, BMI 仅在 23 kg/m^2 上下浮动, 考虑到 PCOS 的临床表现存在地区和种族差异, 发现本研究数据与中国南方多囊卵巢综合征候群女性的研究中的 BMI 数值接近^[18], 这可能与本研究选择在云南省昆明市进行调研有一定关联。研究还发现, 多囊女性的窦状卵泡数 (antral follicle count, AFC)、AMH 均高于对照组。分析原因主要为, 首先 AFC、AMH 与卵巢功能密切相关, 而卵巢储备功能能反映女性生殖能力。研究表明^[19], 卵巢功能较好时, AFC 较多, AMH 水平也较高; 而当卵巢功能欠佳时, AFC 及 AMH 水平也会随之下降。反过来, AFC 及 AMH 也是预测卵巢储备功能好坏的重要临床指标, 目前认为 $\text{AFC} < 7$ 个, $\text{AMH} \leq 1 \text{ ng/mL}$ 可预测卵巢低反应^[20]。此外, 年龄作为不可改变的固有因素, 其与卵巢功能有着密切联系。随着年龄的增长, 女性卵巢内的卵泡数由出生时相对固定到逐渐减少, 卵巢储备功能随之下降^[19-20]。而 PCOS 患者较非 PCOS 患者年轻, 其卵巢储备较好, 导致其 AFC、AMH 高于非 PCOS。LH/FSH 比值升高是多囊卵巢综合征患者重要的内分泌特点, 有研究认为 LH/FSH 比值 $\geq 2 \sim 3$ 或 $\text{LH/FSH} \geq 1$ 可作为 PCOS 的诊断标准^[21], 具体原因将于后文一起讨论。

本研究对体外受精治疗前 2 组患者的 Gn 用量也进行对比发现, PCOS 患者 Gn 用量低于非 PCOS 患者。主要可能因为在体外受精过程中, 控制性促排卵是在卵泡发育早期使用外源性 Gn 刺激, 克服了单个优势卵泡的自然选择过程, 产生了多个卵泡, 使多个卵泡同时生长发育并达到或接近成熟, 然而患有多囊卵巢综合征的女性对 Gn 更为敏感, 甚至对内源性 Gn 释放有反应^[22], 导致 PCOS 患者的 Gn 用量较低。

3.2 治疗前后性激素变化情况

首先, 对于育龄期女性而言, FSH 和 LH 都是对生育至关重要的性激素。卵泡膜细胞被 LH 刺激后可以提高女性体内雄激素水平, 而雄激素借助 FSH 对卵巢颗粒细胞的刺激转为雌激素^[23], 2 种激素共同维持女性体内性激素水平稳定。研究证实^[24], PCOS 患者由于内分泌和代谢功能紊乱, 使下丘脑-垂体-卵巢轴调节功能失衡, 导致 LH 过量分泌和水平升高, 刺激卵泡间质生成过

多的雄激素抑制卵泡发育和成熟。而多余雄激素无可能无法转为雌激素, 进而出现高雄激素血症, LH/FSH 升高。研究发现^[25], PCOS 人群在接受助孕治疗后, FSH 上升程度低于非 PCOS 人群, 而 LH 下降程度高于非 PCOS 人群, 表明在辅助生殖治疗过程中通过下调 LH 水平使雄激素水平下降, 或提高 FSH 水平促进卵泡发育成熟, 将帮助 PCOS 患者成功受孕。此外, E_2 主要反映卵母细胞的质量, 卵泡的大小和数量会随着女性体内 E_2 水平的上升而增加, 并且 E_2 也能通过提高减数分裂能力来促进卵母细胞成熟。本研究发现辅助生殖治疗后 E_2 上升程度明显高于非 PCOS, 说明 PCOS 患者由于激素紊乱导致卵细胞质量不佳, 需要比非 PCOS 人群更多的 E_2 来促进卵泡发育, 提高卵母细胞质量, 进而提高 PCOS 人群辅助生殖治疗的成功率。孕酮作为黄体期的主要激素, 在后续的受孕和妊娠过程中起重要作用, 而不孕患者通常存在黄体不足的情况, 因此在接受辅助生殖治疗过程中会进行补充以获得最佳效果^[26]。而多囊卵巢综合征会影响卵巢黄体功能, 导致孕酮激素和黄体激素分泌少^[27]。本研究中的 2 组患者孕酮均有上升, 与其治疗需求相符; 然而, 2 组在孕酮变化程度上无差别, 后续可增加样本量并继续研究以得到可靠结论。

综上所述, 优化多囊卵巢综合征妇女的助孕策略十分重要, 特别是考虑到与不孕症和患者生育治疗相关的重大健康和经济负担, 临床注重个性化治疗, 以帮助其提前开始生育和参与健康生活方式实践方面作出明智的决定。

[参考文献]

- [1] Valdimarsdottir R, Wikstrom A K, Kallak T K, et al. Pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome in relation to second-trimester testosterone levels[J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 42(1): 217-225.
- [2] Gao L, Li M, Wang Y, et al. Overweight and high serum total cholesterol were risk factors for the outcome of IVF/ICSI cycles in PCOS patients and a PCOS-specific predictive model of live birth rate was established[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(9): 1221-1228.
- [3] Wang N, Zhu Q, Ma M, et al. Comparison of a progestin-primed ovarian stimulation protocol with a flexible GnRH antagonist protocol in patients with polycystic ovary syn-

- drome who are participating in an IVF programme: Study protocol for a randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12): e38153.
- [4] Teede H J, Misso M L, Costello M F, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(3): 364-379.
- [5] Scheinhardt M O, Lerman T, Knig I R, et al. Performance of prognostic modelling of high and low ovarian response to ovarian stimulation for IVF[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(8): 1499-1505.
- [6] Coffler M S, Patel K, Dahan M H, et al. Evidence for abnormal granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(4): 1742-1747.
- [7] Cao Y, Chen H, Zhao D, et al. The efficacy of Tung's acupuncture for sex hormones in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial[J]. *Complement Ther Med*, 2019, 44(4): 182-188.
- [8] 高影, 屈丽娜, 于杜娇. 体外受精-胚胎移植中发生中重度卵巢过度刺激综合征患者的临床特征分析[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(22): 5240-5242.
- [9] Sun B, Ma Y, Li L, et al. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) severity in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF/ICSI[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 615957.
- [10] Teede H J, Misso M L, Costello M F, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(9): 1602-1618.
- [11] 徐嗣亮, 马翔, 刘嘉茵, 等. 多囊卵巢综合征患者心理状态评估和心理治疗[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2023, 42(6): 481-486.
- [12] 董正娇, 张文恣, 杨琳娜, 等. 汉族多囊卵巢综合征(PCOS)患者生命质量状况及影响因素[J]. *昆明医科大学学报*, 2021, 42(5): 41-47.
- [13] Tsai Y H, Wang T W, Wei H J, et al. Dietary intake, glucose metabolism and sex hormones in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) compared with women with non-PCOS-related infertility[J]. *Br J Nutr*, 2013, 109(12): 2190-2198.
- [14] 穆光宗. 中国的人口危机与应对[J]. *北京大学学报(哲学社会科学版)*, 2019, 56(5): 69-76.
- [15] 陈欢, 洛若愚. 青春期多囊卵巢综合征的诊治进展[J]. *医学综述*, 2019, 25(3): 550-555.
- [16] 黄会霞, 郑巧荣, 冯艳奇. 某高校女大学生月经现状的流行病学调查[J]. *中国卫生工程学*, 2020, 19(6): 954-955.
- [17] 袁莹莹, 赵君利. 多囊卵巢综合征流行病学特点[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(3): 261-264.
- [18] Chen X, Yang D, Mo Y, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 139(1): 59-64.
- [19] 康诤敏, 金帆. 卵巢储备功能的影响因素及评估方法[J]. *发育医学电子杂志*, 2021, 9(2): 81-86.
- [20] 闫益芬, 晁晶, 戴峻. 卵巢储备功能常用预测指标的临床价值[J]. *医学综述*, 2018, 24(21): 4318-4323.
- [21] 杨金军, 滕晓晶. 抗苗勒管激素硫酸脱氢表雄酮与性激素联合检测多囊卵巢综合征的应用价值[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(21): 4195-4198.
- [22] De Leo V, Musacchio M C, Cappelli V, et al. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: An update[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14(1): 38.
- [23] Bildik G, Akin N, Seyhan A, et al. Luteal granulosa cells from natural cycles are more capable of maintaining their viability, steroidogenic activity and LH receptor expression than those of stimulated IVF cycles[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(2): 345-355.
- [24] 董梦姣, 邱阳. 多囊卵巢综合征与心血管疾病的研究进展[J]. *中国医师杂志*, 2021, 23(10): 1592-1596.
- [25] Yang Y, Liu B, Wu G, et al. Exploration of the value of progesterone and progesterone/estradiol ratio on the hCG trigger day in predicting pregnancy outcomes of PCOS patients undergoing IVF/ICSI: A retrospective cohort study[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 184.
- [26] Labarta E, Rodriguez C. Progesterone use in assisted reproductive technology[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020, 69(1): 74-84.
- [27] 安占英, 党媛. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征的效果[J]. *贵州医药*, 2023, 47(11): 1741-1742.