

神经生长因子水平与多囊卵巢综合征的相关性 及其对助孕结局的影响

印贤琴¹, 侯俐¹, 宋晓婕¹, 靳镛²

1. 武汉市妇女儿童医疗保健中心妇科, 湖北 武汉 430000; 2. 华中科技大学同济医院生殖中心, 湖北 武汉 430000

摘要: **目的** 探讨多囊卵巢综合征(PCOS)患者血清及卵泡液中神经生长因子(NGF)的水平变化及对助孕结局的影响作用。**方法** 选取2013年1月至2015年1月行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的36例PCOS患者(PCOS组)、同期因输卵管因素行IVF-ET的非PCOS患者30例(对照组)进行研究,对比两组注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)当日血清及卵泡液中NGF水平及血清睾酮(T)、雌二醇(E₂)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平,对比两组IVF-ET结果及PCOS组中妊娠及非妊娠患者的血清NGF水平。**结果** 注射HCG当日,PCOS组血清、卵泡液中NGF水平均高于对照组(P 均 <0.01),PCOS组患者血清中E₂、LH水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义(P 均 <0.05);PCOS组和对照组的血清T、FSH水平差异无统计学意义(P 均 >0.05)。PCOS组患者妊娠率44.44%低于对照组的70.00%,差异具有统计学意义($P < 0.05$);PCOS组患者中,妊娠成功的患者血清、卵泡液中NGF水平均显著低于未妊娠的患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** PCOS患者血清及卵泡液中NGF较非PCOS患者上升,NGF水平的上升可能影响到PCOS患者成功妊娠。

关键词: 神经生长因子; 多囊卵巢综合征; 体外受精-胚胎移植; 生殖内分泌激素; 结局

中图分类号: R 711.75 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)03-0382-03

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是临床上较为常见的妇科生殖系统疾病,相关研究显示PCOS的发病率可达十万分之七以上,且近三年来具有明显的上升趋势^[1-2]。PCOS的病因较为复杂,迄今为止仍不明确,但越来越多的研究显示,在卵泡发育和生长的过程中,各种细胞因子可以通过影响卵泡的成熟和排卵等过程,进而导致排卵异常和内分泌的紊乱^[3]。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)不仅可以影响到神经纤维的生长发育,同时可以调节始基卵泡向初级卵泡发育,影响到最终的排卵等过程^[4-5]。本研究选取2013年1月至2015年1月在本院行体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)的PCOS患者作为研究对象,探讨NGF在卵泡液及血清中的异常表达及对IVF-ET治疗结局的影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年1月至2015年1月在本院行IVF-ET的36例PCOS患者(PCOS组)、同期因输卵管因素行IVF-ET的非PCOS患者30例(对照

组)进行研究。PCOS组36例,年龄23~36(29.5±4.7)岁,不孕年限2~5(3.4±0.6)年,体质指数(BMI)(23.8±0.6)。对照组30例,年龄23~38(29.7±4.0)岁,不孕年限2~5(3.6±0.8)年,BMI(23.7±0.7)。两组患者年龄、不孕年限、BMI差异不具有统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)PCOS患者的诊断标准参考中华医学会制定的标准^[6],患者呈稀发排卵或无排卵;(2)患者的黄体生成素/卵泡刺激素(LH/FSH)≥2;(3)高雄激素血症表现;(4)育龄期妇女23~38岁;(5)均在本院接受IVF-ET治疗;(6)取得患者的知情同意,符合医学伦理委员会的要求。

1.2.2 排除标准 (1)先天性肾上腺皮质增生的患者;(2)库欣综合征患者;(3)合并甲状腺疾病患者;(4)因男性原因导致不孕的情况。

1.3 标本采集及检测方法 检测并对比两组注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)当日血清及卵泡液中NGF、血清睾酮(T)、雌二醇(E₂)、FSH、LH水平,对比两组IVF-ET结果及PCOS组中妊娠及非妊娠患者的血清、卵泡液中NGF水平。

清晨采集空腹静脉血,按照10 000 r/min的离心速度进行离心分离血清,-20℃保存待测;在阴道超声监测下进行取卵,留取卵泡直径在15 mm以上,且

表 1 血清、卵泡液中 NGF 及血清中生殖内分泌激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NGF (ng/ml)		T (nmol/L)	E ₂ (pmol/L)	FSH (IU/L)	LH (IU/L)
		血清	卵泡液				
PCOS 组	36	14.30 ± 1.14	9.84 ± 0.62	1.28 ± 0.31	641.8 ± 249.3	18.4 ± 2.8	34.6 ± 5.8
对照组	30	12.08 ± 0.98	7.51 ± 0.58	1.22 ± 0.33	531.6 ± 199.0	17.7 ± 2.9	31.1 ± 6.4
<i>t</i> 值		8.389	21.675	0.689	2.012	0.995	2.329
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.511	0.048	0.336	0.046

清亮的卵泡液, 15 000 r/min 的离心速度进行离心分离。NGF 的检测采用瑞士罗氏全自动生化分析仪 E170 模块进行检测, 检测试剂盒购自上海泰康生物科技有限公司。具体检测方法参照试剂盒说明书, 试剂盒内配有质控血清或质控标准品, 所有操作严格按照操作说明完成。

1.4 统计学方法 数据分析采用 SAS10.0 软件处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PCOS 组与对照组的血清、卵泡液中 NGF 及血清中生殖内分泌激素水平比较 注射 HCG 当日, PCOS 组血清、卵泡液中 NGF 水平均高于对照组 (*P* 均 < 0.01), PCOS 组患者血清中 E₂、LH 水平均显著高于对照组, 差异具有统计学意义 (*P* 均 < 0.05); PCOS 组和对照组血清中 T、FSH 水平差异无统计学意义 (*P* 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 PCOS 组与对照组的 IVF-ET 结果比较 PCOS 组患者妊娠率 44.44% 低于对照组的 70.00%, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05); PCOS 组的流产率 8.33% 与对照组的 3.33% 比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

2.3 PCOS 组妊娠与未妊娠患者的血清、卵泡液中 NGF 水平比较 PCOS 组患者中, 妊娠成功的患者血清、卵泡液中 NGF 水平均显著低于未妊娠的患者, 差异具有统计学意义 (*P* 均 < 0.01)。见表 3。

表 2 PCOS 组与对照组的 IVF-ET 结果 例 (%)

组别	例数	妊娠率	流产率
PCOS 组	36	16 (44.44)	3 (8.33)
对照组	30	21 (70.00)	1 (3.33)
χ^2 值		4.338	1.843
<i>P</i> 值		0.037	0.175

表 3 PCOS 组妊娠与未妊娠患者的血清、卵泡液中 NGF 水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

PCOS 组 IVF-ET 结果	例数	血清 NGF	卵泡液 NGF
妊娠	16	13.12 ± 0.98	8.61 ± 0.59
未妊娠	20	15.03 ± 1.07	10.24 ± 0.61
<i>t</i> 值		5.522	8.083
<i>P</i> 值		0.000	0.000

3 讨论

3.1 PCOS 继发不孕的流行病学研究 遗传易感因素、肥胖及缺乏体育锻炼等, 均可以促进 PCOS 的发生发展, 特别是在年龄小于 25 岁、BMI 大于 32 的未婚女性人群中, PCOS 的发病率更高, 可较普通人群上升 2~3 倍^[7]。PCOS 患者体内存在明显的高雄激素血症表现, 同时其雌激素及 LH 高峰形成障碍, 导致排卵障碍, 引起继发性的不孕^[8]。一项 PCOS 研究显示, 排卵障碍及卵泡发育异常是导致患者不孕的主要原因, 同时也是影响到 IVT 生殖临床结局的独立风险因素^[9]。对于 PCOS 发病过程中相关生物学机制的研究, 可以为后续临床上 PCOS 的生物学靶向治疗提供新的理论依据。

3.2 NGF 与 PCOS 的关系 NGF 是由体腔上皮组织分泌的多肽类物质, 不仅可以促进神经元细胞鞘膜的再生、促进中枢神经系统的修复, 同时可以通过结合颗粒细胞、卵泡膜细胞膜上的钙离子通道受体, 进而调控卵泡发育和成熟^[10-11]。NGF 结构上包含了多个重复的羧基末端结构域, 与原始卵泡的结合能力较强, 可以通过激活酪氨酸酶、环磷酸腺苷酶等, 进而抑制排卵, 并干扰卵泡正常的发育周期^[12-13]。已有的研究探讨了 PCOS 患者血清中 NGF 的水平, 发现 NGF 明显上升^[14], 动物模型试验也证实, 高水平的 NGF 可以诱导高雄激素血症, 阻断 LH 高峰引起的排卵效应, 但缺乏对于卵泡液中 NGF 的分析, 同时对于 NGF 与 IVT 妊娠结局的分析不足, 此为本科研究的创新性所在。

3.3 高水平的 NGF 促进不良妊娠结局的发生 本研究发现, PCOS 患者血清及卵泡液中的 NGF 含量明显高于对照组, 提示 NGF 的高水平可能参与了 PCOS 的发生发展过程。NGF 的上升可以抑制 LH 高峰诱导的排卵过程, 并可以阻断卵泡发育过程中颗粒细胞的成熟。Pacchiarotti 等^[15]回顾性分析了 63 例 PCOS 患者的临床资料, 发现病例组患者血清中的 NGF 可较对照组上升 25% 以上, 本研究结果与其较为一致。PCOS 患者 E₂、LH 水平较高, LH/E₂ 高峰较为明显, 但仍然无明显排卵过程的发生, 其机制考虑与 NGF 上调导致的排卵障碍有关。PCOS 排卵障碍导致其妊

娠成功率较低,但并不会影响到妊娠成功之后患者的流产率,但需要注意的是,Pacchiarotti 等^[15]在探讨 PCOS 妊娠结局的过程中,发现 PCOS 患者的妊娠流产率较高,本研究的结论与其并不完全一致,样本量的不足、PCOS 患者病例收集偏移等,均可能导致研究结论的差别。高水平的 NGF 可以通过结合卵泡细胞膜上的钙离子通道蛋白受体,诱导细胞膜外的钙离子内流,导致细胞内外浓度差,从而通过渗透性作用促进卵泡细胞损伤,降低卵泡的发育潜能,本研究妊娠成功的患者血清、卵泡液中 NGF 水平较低,表明高水平的 NGF 是不良妊娠结局的风险因素。

综上所述,在 PCOS 患者血清及卵泡液中,NGF 异常高水平,同时高水平的 NGF 与患者不良妊娠结局具有密切的关系。对于 NGF 影响妊娠结局机制的深入探讨,可以为临床上 IVT 技术革新提供理论参考。

参考文献

[1] 林春莲,刘继龙,陈枚燕,等. 来曲唑联合尿促性腺素治疗高龄不明原因不孕效果观察[J]. 现代仪器与医疗,2013,19(4):37-39.

[2] Wilson JL,Chen W,Dissen GA,et al. Excess of nerve growth factor in the ovary causes a polycystic ovary-like syndrome in mice, which closely resembles both reproductive and metabolic aspects of the human syndrome[J]. *Endocrinology*,2014,155(11):4494-4506.

[3] 黄仲英,李尚为,马黔红,等. 转化生长因子-β1 在多囊卵巢综合征患者卵泡液中的表达及其对卵巢黄素化颗粒细胞 miR-224 表达水平的影响[J]. *四川医学*,2015,36(4):499-502.

[4] 朱燕,高颖,欧阳礼辰,等. 神经节苷脂 GM3 在多囊卵巢综合征大鼠卵巢及卵泡中的定位研究[J]. *中国妇幼保健*,2014,29

(31):5151-5153.

[5] 王春艳,樊桂玲,易建平. 血清和卵泡液中 NGF 水平与 PCOS 的相关性研究[J]. *天津医药*,2015,43(9):1012-1014.

[6] 杨冬梓,赵晓苗. 多囊卵巢综合征的多学科干预和长期管理[J]. *中华妇产科杂志*,2015,50(11):810-813.

[7] 刘大艳,朱文杰,付志红,等. 不同分型的多囊卵巢综合征患者 IVF-ET 后的妊娠结局[J]. *中国妇幼健康研究*,2015,26(5):1003-1006.

[8] 卢永军,阮祥燕,田玄玄,等. 多囊卵巢综合征综合治疗对妊娠结局的影响[J]. *首都医科大学学报*,2014,35(4):428-432.

[9] Gulino FA, Giuffrida E, Leonardi E, et al. Intrafollicular nerve growth factor concentration in patients with polycystic ovary syndrome: a case-control study[J]. *Minerva Ginecol*,2016,68(2):110-116.

[10] 吴敏敏,蒋立艳,操思凡. 脑源性神经营养因子与多囊卵巢综合征[J]. *广东药学院学报*,2015,31(1):132-135.

[11] Rago R, Marcucci I, Leto G, et al. Effect of myo-inositol and alpha-lipoic acid on oocyte quality in polycystic ovary syndrome non-obese women undergoing in vitro fertilization: a pilot study [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*,2015,29(4):913-923.

[12] 蒋立艳,吴敏敏,操思凡. 多囊卵巢综合征大鼠卵巢组织脑源性神经营养因子及其受体 TrkB 的表达[J]. *生殖与避孕*,2015,35(9):593-600.

[13] 孙林,王海燕,邵小光. 卵泡液氧化应激指标对 PCOS 患者 IVF 结局的影响[J]. *黑龙江医药*,2016,29(1):49-51,52.

[14] Zangeneh FZ, Bagheri M, Naghizadeh MM. Hyponeurotrophinemia in serum of women with polycystic ovary syndrome as a low grade chronic inflammation [J]. *Open Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2015,5(9):459-469.

[15] Pacchiarotti A, Carlomagno G, Antonini G, et al. Effect of myo-inositol and melatonin versus myo-inositol, in a randomized controlled trial, for improving in vitro fertilization of patients with polycystic ovarian syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*,2015,32(1):1-5.

收稿日期:2016-10-26 编辑:王娜娜