

·临床研究·

卵巢储备功能减退的年轻不孕症女性代谢综合征发生情况分析

陆月红 何尧 夏舟岚

[摘要] 目的 探究代谢综合征(MS)在卵巢储备功能减退(DOR)的年轻不孕症女性中的发生情况并分析其影响因素。方法 共纳入141名合并DOR的年轻不孕症女性(年龄<35岁),设为DOR组,另外选取141名与DOR组年龄配对且卵巢储备功能正常(NOR)的不孕症女性作为对照组(NOR组)。比较两组患者MS的发生情况并分析DOR组MS发生的影响因素。结果 DOR组MS发病率明显高于NOR组,差异有统计学意义($\chi^2=8.25, P<0.05$)。logistic多因素分析发现,高FSH/LH比值为年轻不孕症女性合并DOR发生MS的独立危险因素($OR=1.26, P<0.05$),而高AMH、高bLH和高bE2水平为DOR年轻不孕症女性发生MS的保护因素(OR 分别=0.28、0.58、0.86, P 均<0.05)。结论 年轻不孕症女性中,合并DOR者MS的发病率明显升高,FSH/LH、AMH、bLH、bE2为发生MS的影响因素。

[关键词] 卵巢储备功能减退; 心血管疾病; 代谢紊乱; 代谢综合征

Analysis of metabolic syndrome in young women with infertility and diminished ovarian reserve LU Yuehong, HE Yao, XIA Zhoulan. Center for Reproductive Medicine, Shaoxing Maternal and Child Health Care Hospital, Shaoxing312 000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the incidence of metabolic syndrome (MS) in young women with infertility and diminished ovarian reserve (DOR) and analyze its influencing factors. **Methods** A total of 141 young women with infertility and DOR (age <35 years) were enrolled as DOR group, and another 141 young women (age-matched with DOR) with infertility and normal ovarian reserve function (NOR) group were selected as control group (NOR group). The occurrences of MS were compared between the two groups and the influencing factors were analyzed. **Results** The incidence of MS in DOR group was significantly higher than that in NOR group ($\chi^2=8.25, P<0.05$). Logistic multivariate analysis showed that high FSH/LH ratio was an independent risk factor for MS in young women with infertility complicated with DOR ($OR=1.26, P<0.05$), while high AMH, basal LH and basal E2 levels were protective factors for MS ($OR=0.28, 0.58, 0.86, P<0.05$). **Conclusion** In young women with infertility and DOR, the incidence of MS is significantly increased. The FSH/LH ratio, AMH, bLH, and bE2 are influencing factors for MS in young women with infertility complicated with DOR.

[Key words] diminished ovarian reserve; cardiovascular risk; metabolic disturbances; metabolism syndrome

卵巢储备功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)是女性进入围绝经期的一个过渡阶段,主要的临床表现包括血清抗苗勒管激素(anti-Müllerian

hormone, AMH)水平的降低,基础促卵泡激素(basic follicle-stimulating hormone, bFSH)水平的升高,基础窦卵泡数量(antral follicle count, AFC)的减少以及不孕,在育龄期妇女的发生率约为10%~26%^[1]。代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一种多种代谢性疾病合并出现的临床症候群,包括中心性肥胖、高血压、胰岛素抵抗及糖脂代谢异常等,是心血管意外(cardiovascular disease, CVD)主要的高危因

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.008.009

基金项目: 2021年浙江省卫生健康面上项目(2021KY1154); 绍兴市科技计划项目(2022A14005)

作者单位: 312000浙江绍兴, 绍兴市妇幼保健院生殖科(陆月红、夏舟岚), 妇科(何尧)

素之一^[2]。研究发现,MS患者的卵巢储备功能显著低于非MS者^[3],而DOR患者代谢异常的发生率也较NOR者明显增加^[4,5]。但迄今为止,不孕症合并DOR的年轻女性中MS的发生情况及相关的影响因素尚未见报道。本次研究旨在探究MS在合并DOR的年轻不孕症女性中的发生情况并分析其影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2023年12月在绍兴市妇幼保健院生殖中心接受辅助生育助孕的141名合并DOR的年轻不孕症女性(年龄<35岁)为研究对象。纳入标准参考博洛尼亚标准^[6]:双侧卵巢AFC ≤ 7 个和/或AMH ≤ 1.1 ng/mL和/或10 IU/L \leq bFSH ≤ 25 IU/L。排除标准包括:①早发性卵巢功能不全;②一年内有卵巢手术史;③既往已确诊的内分泌疾病,如糖尿病、甲状腺疾病等;④既往有恶性肿瘤病史;⑤严重的全身性或重要脏器疾病;⑥6个月内曾接受激素替代治疗或接受其他可能影响结果的药物或治疗。另外选取同时期内卵巢储备功能正常(normal ovarian reserve, NOR)且与DOR组年龄配对的不孕症女性141名作为对照组(NOR组)。本次研究已获得医院伦理委员会批准,所有纳入研究的患者均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 所有研究对象均由经过专业培训医务人员全面的病史采集和体格检查,包括年龄、不孕年限、吸烟史、月经史、生育史、身高、体重、腰围、血压、血清学检查及经阴道超声多普勒检查等。其中血清样本于月经周期的早卵泡期采集,所有研究对象采血前一周不限制饮食,空腹12 h后于次日上午8:00~11:00采血。采血后,血液样本2 h内进行离心并当日进行化验。AFC由专业超声医生于早卵泡期经阴道超声进行检查和计数。

1.2.2 生化指标检测 bFSH、基础黄体生成素(basic luteinizing hormone, bLH)、基础雌二醇(basic oestradiol, bE2)、基础孕酮(basic progesterone, bP)、总睾酮(total testosterone, TT)、硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone sulphate, DHEA-s)、催乳素(prolactin, PRL)及AMH采用化学发光免疫分析法测定;血清脂质指标采用常规临床化学法测定;促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)采用免疫放射法测定。

1.2.3 MS临床定义 向心性肥胖(腰围 ≥ 80 cm),同

时合并以下至少2项:①血清甘油三酯(triglyceride, TG)水平 ≥ 1.7 mmol/L;②血清高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)水平 ≤ 1.29 mmol/L;③既往已诊断为高血压病或本次研究检查发现收缩压(systolic blood pressure, SBP)或舒张压(diastolic blood pressure, DBP) $\geq 130/85$ mmHg;④既往已诊断为二型糖尿病或本次研究检查发现空腹血糖(fasting glucose, FG) ≥ 5.6 mmol/L^[7]。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。影响MS发生的因素分析采用多元logistic回归分析。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间MS发生率比较 MS在DOR组发生率为20.57% (29/141),明显高于NOR组(8.51%, 12/141),差异有统计学意义($\chi^2=8.25, P < 0.05$)。

2.2 影响DOR组发生MS的单因素分析见表1

表1 影响DOR组MS危险因素的单因素分析

指标	MS(n=29)		非MS(n=112)	
年龄/岁	30.45 \pm	2.26	30.54 \pm	2.48
不孕年限/年	3.64 \pm	3.04	3.52 \pm	2.68
AMH/ng/mL	0.94 \pm	0.41*	1.16 \pm	0.51
AFC	4.45 \pm	1.57	4.02 \pm	1.57
bFSH/IU/L	8.92 \pm	3.68	9.06 \pm	4.29
bLH/IU/L	2.36 \pm	1.05*	3.10 \pm	1.51
FSH/LH	4.36 \pm	2.03*	3.31 \pm	2.39
PRL/ng/mL	15.11 \pm	7.41	17.31 \pm	9.65
TT/ng/mL	0.99 \pm	0.55	0.90 \pm	0.36
bE2/pg/mL	32.29 \pm	15.78*	39.28 \pm	16.80
bP/ng/mL	0.19 \pm	0.09*	0.31 \pm	0.10
DHEA-s/ μ g/dL	229.53 \pm 134.98		217.55 \pm 95.44	
TSH/ μ IU/mL	2.22 \pm	1.54	1.84 \pm	0.93

注: *: 与非MS比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,MS患者血清AMH水平、bLH水平、FSH/LH、bE2水平、bP水平与非MS患者比较,差异均有统计学意义(t 分别=-2.49、-3.07、-2.17、2.02、-2.19, P 均 < 0.05)。两组间年龄、不孕年限、AFC、bFSH、PRL、TT、DHEA-s和TSH水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=-0.17、0.03、1.32、-0.16、-1.14、1.01、0.48、1.89, P 均 > 0.05)。

2.3 影响DOR组发生MS的logistic回归分析见表2

表2 影响DOR组MS危险因素 logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
AMH	-1.27	0.52	5.94	<0.05	0.28	0.10 ~ 0.78
bLH	-0.54	0.24	5.20	<0.05	0.58	0.37 ~ 0.93
FSH/LH	0.31	0.14	4.68	<0.05	1.26	1.02 ~ 1.58
bE2	-0.04	0.02	6.08	<0.05	0.86	0.83 ~ 0.98
bP	-4.24	3.44	1.51	>0.05	0.01	0.00 ~ 12.33

由表2可见,高FSH/LH比值为MS的独立危险因素($OR=1.26, P<0.05$),而高AMH、高bLH和高bE2水平为MS的保护因素(OR 分别=0.28、0.58、0.86, P 均<0.05)。

3 讨论

MS是一种慢性非感染性临床综合征,以一系列心血管意外危险因素合并存在为其主要特征^[2],可以使心血管疾病的发病率及死亡率明显升高^[8]。大量研究表明,围绝经期、绝经后及早发性卵巢功能不全的女性因卵巢功能下降,导致生殖内分泌及性激素紊乱,因此MS发病率较高^[2,9,10]。研究发现,DOR女性随着卵巢储备功能的下降,可能也面临着肥胖、血压升高、胰岛素抵抗、糖脂代谢功能紊乱、MS发病率升高和CVD风险的增加^[4,5,11]。众所周知,年龄是影响代谢状况的重要因素,而年轻DOR女性中MS发生率是否增加目前尚无报道,本次研究采用年龄配对法进行研究,以消除年龄因素对结果的影响,共纳入141名DOR患者和141名NOR患者进行对照,结果显示,DOR组患者中MS的发生率明显高于NOR组(20.57% vs. 8.51%, $P<0.05$),表明年轻不孕症女性DOR与其代谢紊乱存在密切相关性,年轻DOR不孕症女性较NOR者更易出现向心性肥胖、高血压、糖脂代谢异常等问题。

本次研究多元logistic回归分析,结果显示,高FSH/LH比值为MS的独立危险因素,而高AMH、高bLH和高bE2水平为MS的保护因素。血清AMH水平、bLH水平、bE2水平及FSH/LH比值均为临床评估卵巢储备功能的常用指标,其中AMH是转化生长因子-超家族重要成员之一,由卵巢皮质内窦前卵泡和小窦卵泡分泌,因此与卵泡数量的多少密切相关,且不受月经周期的影响,因此被广泛应用于临床^[12]。既往研究认为绝经前期女性血清AMH水平可能与动脉粥样硬化存在联系,可以作为心血管意外的标志物之一^[13],而许多研究也认为低AMH与MS的相关参数存在密切关系^[4,14-16]。如Verit等^[4]发

现年轻DOR女性低AMH水平与胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱等存在相关性。Bleil等^[14]则认为低AMH女性更易出现HDL水平的异常、腰围的增加和高血压状态,与高AMH水平相比,低AMH水平女性的心血管代谢危险因素升高52.1%,中等AMH水平女性的心血管代谢危险因素升高46.0%。另一项研究也发现低AMH水平可能与脂质代谢异常如总胆固醇、低密度脂蛋白水平升高和HDL水平降低有关^[15]。而对于儿童癌症成年幸存者的研究发现,这部分人群肥胖与胰岛素抵抗的发生与性腺功能的损伤(即AMH下降和窦卵泡计数的减少)密切相关^[16]。本次研究结果亦证实了血清AMH水平与MS的密切联系。FSH和LH是由垂体前叶嗜碱性细胞分泌的糖蛋白激素,卵巢储备功能减退的初期往往表现为基础FSH水平轻度上升而基础LH水平的下降,随着卵巢储备功能的进一步下降,FSH与LH则同时升高,而FSH升高一般比LH更显著,从而导致了FSH/LH比值的升高^[17,18]。研究发现,FSH/LH比值升高和基础LH水平降低与肥胖和MS存在密切相关性^[11]。E2是一种甾体激素,主要由窦卵泡和生长期卵泡的颗粒细胞分泌,生理水平的雌激素对维持女性正常的糖脂代谢及血压起着重要的作用^[19]。研究认为,雌激素缺乏是导致绝经期及POI女性糖脂代谢等紊乱的关键因素^[20],而本次研究结果也提示,合并DOR的年轻不孕症女性中bE2较低者更容易发生MS。

综上所述,即使是年轻的不孕症女性,当合并DOR时也更易出现肥胖、高血压及糖脂代谢紊乱,较NOR者更易发生MS,高FSH/LH比值为MS的独立危险因素,而高AMH、高基础LH和高基础E2水平为MS的保护因素。因此,临床工作中应关注DOR患者的代谢指标,给予运动和改善生活方式等指导。但由于本次研究为回顾性研究且样本量有限,故所得结论仍需多中心大样本前瞻性研究进一步验证。

参考文献

- Devine K, Mumford SL, Wu M, et al. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: Diagnostic trends among 181,536 cycles from the society for assisted reproductive technology clinic outcomes reporting system[J]. Fertil Steril, 2015, 104(3): 612-619.
- Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases:

- Going beyond traditional risk factors[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38(3):e3502.
- 3 Balkan F, Cetin N, Usluogullari CA, et al. Evaluation of the ovarian reserve function in patients with metabolic syndrome in relation to healthy controls and different age groups[J]. *J Ovarian Res*, 2014, 7:63.
 - 4 Verit FF, Akyol H, Sakar MN. Low antimüllerian hormone levels may be associated with cardiovascular risk markers in women with diminished ovarian reserve[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(4):302-305.
 - 5 Verit FF, Keskin S, Omer B, et al. Is there any relationship between cardiovascular risk markers and young women with diminished ovarian reserve?[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(10):697-700.
 - 6 Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(7):1616-1624.
 - 7 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition[J]. *Lancet*, 2005, 366(9491): 1059-1062.
 - 8 Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(14): 1113-1132.
 - 9 Mumusoglu S, Yildiz BO. Metabolic syndrome during menopause[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2019, 17(6):595-603.
 - 10 Huang Y, Lv Y, Qi T, et al. Metabolic profile of women with premature ovarian insufficiency compared with that of age-matched healthy controls[J]. *Maturitas*, 2021, 148: 33-39.
 - 11 Lu Y, Xia Z. Diminished ovarian reserve is associated with metabolic disturbances and hyperhomocysteinemia in women with infertility[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2023, 43(2):2282722.
 - 12 Cedars MI. Evaluation of female fertility-AMH and ovarian reserve testing[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(6):1510-1519.
 - 13 Appt SE, Chen H, Clarkson TB, et al. Premenopausal antimüllerian hormone concentration is associated with subsequent atherosclerosis[J]. *Menopause*, 2012, 19(12): 1353-1359.
 - 14 Bleil ME, Gregorich SE, McConnell D, et al. Does accelerated reproductive aging underlie premenopausal risk for cardiovascular disease?[J]. *Menopause*, 2013, 20(11):1139-1146.
 - 15 Tehrani FR, Erfani H, Cheraghi L, et al. Lipid profiles and ovarian reserve status: A longitudinal study[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(11):2522-2529.
 - 16 van Dorp W, Blijdorp K, Laven JS, et al. Decreased ovarian function is associated with obesity in very long-term female survivors of childhood cancer[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(6):905-912.
 - 17 He Y, Liu L, Yao F, et al. Assisted reproductive technology and interactions between serum basal FSH/LH and ovarian sensitivity index[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1086924.
 - 18 Barroso G, Oehninger S, Monzó A, et al. High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: Impact on follicular development and IVF outcome[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2001, 18(9): 499-505.
 - 19 Ko SH, Jung Y. Energy metabolism changes and dysregulated lipid metabolism in postmenopausal women[J]. *Nutrients*, 2021, 13(12):4556.
 - 20 Christ JP, Gunning MN, Palla G, et al. Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency[J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(4):594-600.

(收稿日期 2024-05-08)

(本文编辑 高金莲)