

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.047

抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 在早发性卵巢功能不全血清中表达意义 及与治疗妊娠失败的关系分析*

王 婧¹ 阿依努尔·买苏提¹ 阿孜古丽·阿力木江¹ 李 丹² 陆 萍^{1Δ}

(新疆维吾尔自治区人民医院 1 妇科医学诊疗中心; 2 生殖医学科 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:分析抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 在早发性卵巢功能不全血清中表达意义及与治疗妊娠失败的关系。**方法:**选择我院自 2021.6-2023.6 收治的 102 例早发性卵巢功能不全患者纳入观察组,分为绝经组和非绝经组。另选同期的 102 例体检健康且月经正常的妇女纳入对照组,分析相关指标。**结果:**观察组血清抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 表达水平平均更低($P<0.05$);绝经组血清抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 表达水平平均低于非绝经组($P<0.05$);早发性卵巢功能不全患者血清抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 表达水平平均与促黄体生成素、卵泡刺激素呈负相关,与雌二醇呈正相关($P<0.05$);低抑制素 B 组治疗后妊娠失败率高于高抑制素 B 组,低骨形态发生蛋白 15 组治疗后妊娠失败率高于高骨形态发生蛋白 15 组($P<0.05$);血清抑制素 B 联合骨形态发生蛋白 15 的敏感度为 92.52%、特异度为 63.47%、AUC 为 0.915。**结论:**早发性卵巢功能不全患者血清抑制素 B 和骨形态发生蛋白 15 表达均下调,与卵巢功能减退程度密切相关,联合预测治疗后妊娠失败的效能较好。

关键词:早发性卵巢功能不全;抑制素 B;骨形态发生蛋白 15;卵巢功能;妊娠失败

中图分类号:R711.75 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)22-4358-03

The Expression Significance of Inhibin B and Bone Morphogenetic Protein 15 in Serum of Premature Ovarian Insufficiency and Their Relationship with Pregnancy Loss after Treatment*

WANG Jing¹, Ayinuer·Maisuti¹, Aziguli·Alimujiang¹, LI Dan², LU Ping^{1Δ}

(1 Gynecological Medicine Diagnosis and Treatment Center; 2 Department of Reproductive Medicine,
People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the significance of the expression of inhibin B and bone morphogenetic protein 15 in serum of premature ovarian insufficiency and their relationship with pregnancy failure after treatment. **Methods:** 102 patients with early-onset ovarian insufficiency admitted from 2021.6-2023.6 were selected for the observation group and were divided into menopausal and non-menopausal groups. In addition, 102 women with healthy physical examination and normal menstruation in the same period were included in the control group to analyze relevant indicators. **Results:** The expression levels of serum inhibin B and bone morphogenetic protein 15 were all lower in the observation group ($P<0.05$); The expression levels of serum inhibin B and bone morphogenetic protein 15 in the menopausal group were all lower than those in the non-menopausal group ($P<0.05$); The expression levels of serum inhibin B and bone morphogenetic protein 15 in patients with early-onset ovarian insufficiency were both negatively correlated with luteinizing hormone and FSH, A positive correlation with oestradiol ($P<0.05$); A higher pregnancy failure rate after treatment in the low inhibin B group than in the high inhibin B group, The posttreatment pregnancy failure rate was higher in low bone morphogen protein group 15 than in high bone morphogen protein group 15 ($P<0.05$); Serum inhibin B combined with bone morphogenetic protein 15 showed a sensitivity of 92.52%, a specificity of 63.47%, and an AUC of 0.915. **Conclusion:** Serum inhibin B and bone morphogenetic protein 15 were both down-regulated in patients with early-onset ovarian insufficiency, which is closely related to the degree of ovarian dysfunction, and was better combined to predict pregnancy failure after treatment.

Key words: Premature ovarian insufficiency; Inhibin B; Bone morphogenetic protein 15; Ovarian function; Pregnancy failure

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

Article ID: 1673-6273(2024)22-4358-03

前言

在临床中,相当一部分早发性卵巢功能不全患者的早期病情较为隐匿,缺乏明显特异症状,致使此类患者错过最佳诊治

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01C209)

作者简介:王婧(1981-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:妇科内分泌,宫颈病变,子宫内膜异位症,E-mail: wvwang12@163.com

Δ 通讯作者:陆萍(1972-),女,本科,主任医师,研究方向:妇科内分泌,月经病,宫颈病变,妇科肿瘤,E-mail: 8982175@qq.com

(收稿日期:2024-04-22 接受日期:2024-05-17)

时机,增大后续治疗难度,影响治疗效果^[1]。对此,寻找相关指标具有重要意义。抑制素 B 与卵巢储备功能有关,抑制素 B 有助于调控卵泡发育^[2]。骨形态发生蛋白 15 在卵泡早期增生和发育过程中发挥重要作用^[3]。但两者在早发性卵巢功能不全患者血清中的表达意义如何,尚未明确,能否用于预测治疗后妊娠失败,有必要进行研究分析。对此,本研究目的在于分析抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 在早发性卵巢功能不全血清中表达意义及与治疗妊娠失败的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院自 2021 年 6 月至 2023 年 6 月收治的 102 例早发性卵巢功能不全患者纳入观察组,纳入标准:年龄<40 岁;闭经时间超过 4 个月;卵泡刺激素>40 U/L 且雌二醇<15 pg/mL;配合检查和治疗;排除标准:近 6 个月接受激素治疗者;合并严重的糖尿病、高血压等慢性疾病者;长期吸烟、酗酒者;泌乳素分泌异常、甲状腺功能异常者。另选同期的 102 例体检健康且月经正常的妇女纳入对照组,排除标准同于观察组。

观察组年龄 28-39 岁,平均(35.86±4.78)岁;身平均体质指数(22.86±1.75)kg/m²;根据是否绝经,分为绝经组(58 例)和非绝经组(44 例);对照组年龄 29-38 岁,平均(34.76±5.01)岁;平均身体质量指数(22.75±1.89)kg/m²;两组资料比较无差异($P>0.05$)。

1.2 检测方法

入选者在清晨空腹状态下抽取静脉血 8 mL,离心取血清,

储存在 -80℃ 冰箱。使用 ELISA 法检测血清抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 表达水平。使用雅培 i1000 全自动化学发光分析仪及其配套试剂,通过电化学发光法检测血清促黄体生成素、卵泡刺激素、雌二醇表达水平。

1.3 观察指标

比较对照组与观察组血清抑制素 B、骨形态发生蛋白 15、促黄体生成素、卵泡刺激素、雌二醇表达水平,分析血清抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 在绝经组与非绝经组中的差异性,使用 Pearson 相关性分析抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 与性激素的关系;以治疗结束且排卵后 16 d 血 β -人绒毛膜促性腺激素的检测结果为阳性(>5 mIU/mL),判断为生化妊娠,纳入治疗后妊娠失败^[4];比较不同抑制素 B 和骨形态发生蛋白 15 表达水平的早发性卵巢功能不全患者的治疗后妊娠失败率,使用 AUC 评价血清抑制素 B 联合骨形态发生蛋白 15 的预测效能。

1.4 统计学方法

SPSS23.0, 计量资料用 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验;AUC 的差异性比较使用 DeLong 检验;若 $P<0.05$,可判断为组间数据差异显著。

2 结果

2.1 两组血清抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 及性激素表达水平比较

对比对照组,观察组血清抑制素 B、骨形态发生蛋白 15、雌二醇表达水平平均更低,促黄体生成素、卵泡刺激素表达水平平均更高($P<0.05$);数据见表 1。

表 1 血清抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 及性激素表达水平比较

Table 1 Comparison of serum inhibin B, bone morphogenetic protein 15 and sex hormone expression levels

Groups	n	Inhibin B (pg/mL)	Bone morphogenetic protein 15 (ng/mL)	LH hormone (IU/L)	FSH (IU/L)	Estradiol (pg/mL)
Control group	102	60.42±7.86	61.49±8.37	4.42±1.08	6.42±2.07	58.45±8.21
Observation group	102	14.12±3.25	27.45±4.51	15.16±4.53	26.41±6.83	42.43±4.37

Note: Compared with Control group, * $P<0.05$.

2.2 绝经组与非绝经组血清抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 表达水平比较

绝经组血清抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 表达水平平均低于非绝经组[抑制素 B: (23.42±4.87)vs(10.25±2.60)pg/mL;骨形态发生蛋白 15: (38.74±6.41)vs(22.03±2.87)ng/mL]($P<0.05$)。

2.3 抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 与性激素的相关性分析

经 Pearson 相关性分析,早发性卵巢功能不全患者血清抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 表达水平平均与促黄体生成素、卵泡刺激素呈负相关($r=-0.325, r=-0.243, P$ 均=0.000),与雌二醇呈正相关($r=0.438, r=0.469, P$ 均=0.000)($P<0.05$)。

2.4 妊娠失败率比较

在观察组的 102 例早发性卵巢功能不全患者中,分为低抑制素 B 组(60 例, <15.34 pg/mL)和高抑制素 B 组(42 例, ≥ 15.34 pg/mL)、低骨形态发生蛋白 15 组(58 例, <28.67 ng/mL)和高骨形态发生蛋白 15 组(44 例, ≥ 28.67 ng/mL);低抑制素 B 组治疗后妊娠失败率高于高抑制素 B 组 [40 (66.67%)vs19

(45.24%)], 低骨形态发生蛋白 15 组治疗后妊娠失败率高于高骨形态发生蛋白 15 组[38(65.52%)vs21(47.73%)]($P<0.05$)。

2.5 血清抑制素 B 联合骨形态发生蛋白 15 预测治疗后妊娠失败的 ROC 曲线分析

经 ROC 曲线分析,血清抑制素 B 联合骨形态发生蛋白 15 预测早发性卵巢功能不全患者治疗后妊娠失败的敏感度为 90.42%、特异度为 61.23%、AUC 为 0.931,大于单项指标抑制素 B 的 0.624 和骨形态发生蛋白 15 的 0.678($P<0.05$)。

3 讨论

抑制素 B 归属于转化生长因子 β 超家族,来源于中、小窦状卵泡的颗粒细胞,对卵泡刺激素的分泌具有负性调控作用^[5]。近年来,国外研究显示,抑制素 B 亚单位的基因突变可能是导致早发性卵巢功能不全发生、发展的重要机制之一^[6]。骨形态发生蛋白 15 可促进卵泡发育和卵母细胞生长,在维持机体排卵功能中发挥特异作用^[7]。故有理由认为,骨形态发生蛋白 15 表达下调与早发性卵巢功能不全的关系密切。从本研究表 1 结果

可知,早发性卵巢功能不全患者血清抑制素 B 和骨形态发生蛋白 15 表达水平均明显降低,提示抑制素 B 和骨形态发生蛋白 15 均可能是早发性卵巢功能不全的保护因素。

早发性卵巢功能不全对患者月经状态的影响极为显著,主要体现在月经异常或绝经^[9]。由此可见,绝经是评价早发性卵巢功能不全患者病情严重的重要因素,然而抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 与早发性卵巢功能不全患者月经状态的关系如何,有待明确。本研究结果表明,绝经组血清抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 表达水平均低于非绝经组,提示血清抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 表达水平可能与早发性卵巢功能不全病情进展有关,究其原因,考虑如下:抑制素 B 和骨形态发生蛋白 15 可协同促进卵泡生长发育和维持卵巢储备功能,若两者表达下调,必然影响卵巢功能,导致月经异常。Hildorf^[9]等研究显示,围早发性卵巢功能不全患者血清抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 表达水平并未明显降低,亦与本研究结果相契合。值得注意的是,本研究显示:早发性卵巢功能不全患者血清促黄体生成素、卵泡刺激素表达水平均明显升高,而雌二醇表达明显降低,预示着患者的卵巢产卵能力减小,卵泡质量降低。对此,通过 Pearson 相关性分析,可知早发性卵巢功能不全患者血清抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 表达水平均与促黄体生成素、卵泡刺激素呈负相关,与雌二醇呈正相关($P<0.05$),有效说明了抑制素 B、骨形态发生蛋白 15 与卵巢功能存在一定关联。

对于雌激素和孕激素治疗的早发性卵巢功能不全患者而言,提高对其治疗后妊娠失败的预测水平,有助于及时调整其治疗方案,具有重要的临床意义。抑制素 B 能更早、更直接地反映早发性卵巢功能不全患者的卵巢储备功能,随着抑制素 B 的表达不断减少,必要加大对患者卵巢储备功能的影响,可能增大治疗后妊娠失败的可能性^[10]。与此同时,相关研究表明,骨形态发生蛋白 15 的基因变异必然导致其功能缺失,致使早发性卵巢功能不全患者机体的卵泡储备减少,不利于治疗后妊娠成功^[11]。本研究表明,低抑制素 B 组治疗后妊娠失败率高于高抑制素 B 组,低骨形态发生蛋白 15 组治疗后妊娠失败率高于高骨形态发生蛋白 15 组,提示早发性卵巢功能不全患者血清抑制素 B 和骨形态发生蛋白 15 表达水平均与其治疗后妊娠失败的关系密切。原因可能如下:抑制素 B 含量减少导致卵泡发育不良和卵泡激素分泌,进而降低患者的妊娠率^[12];骨形态发生蛋白 15 可以有效刺激卵泡生长,促进颗粒细胞凋亡,抑制卵泡刺激素的作用,增强卵母细胞生长发育的能力^[13]。由于当前针对早发性卵巢功能不全的治疗,并不能阻断患者机体抑制素 B 和骨形态发生蛋白 15 分泌减少的病理过程,致使抑制素 B 和骨形态发生蛋白 15 低水平表达对患者的影响始终存在。对此,

本研究使用 ROC 曲线分析显示:血清抑制素 B 联合骨形态发生蛋白 15 预测早发性卵巢功能不全患者治疗后妊娠失败的效能较好,值得临床予以重视应用。

综上所述,早发性卵巢功能不全患者血清抑制素 B 和骨形态发生蛋白 15 表达均下调,两者均与卵巢功能减退程度密切相关,联合预测治疗后妊娠失败的效能较好。

参考文献(References)

- [1] Yang Q, Mumusoglu S, Qin Y, et al. A kaleidoscopic view of ovarian genes associated with premature ovarian insufficiency and senescence [J]. *FASEB J*, 2021, 35(8): e21753.
- [2] 张怡,黄思丹,师旭亮,等.电针对早发性卵巢功能不全大鼠卵巢颗粒细胞自噬的影响[J]. *中国针灸*, 2024, 44(6): 676-684.
- [3] 陈明丽,赵晓丽,冯伟华,等.骨形态发生蛋白 15 调控卵泡发育及与生殖内分泌疾病的关系 [J]. *国际生殖健康 / 计划生育杂志*, 2022, 41(3): 252-257.
- [4] 卢晓燕.血清抗缪勒管激素联合孕酮、雌二醇预测卵巢早衰治疗后妊娠失败的价值分析[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(11): 2061-2064.
- [5] Wen J, Huang K, Du X, et al. Can Inhibin B Reflect Ovarian Reserve of Healthy Reproductive Age Women Effectively [J]? *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 626534.
- [6] Goney MP, Wilce MCJ, Wilce JA, et al. Engineering the Ovarian Hormones Inhibin A and Inhibin B to Enhance Synthesis and Activity [J]. *Endocrinology*, 2020, 161(8): bqaa099.
- [7] Santos M, Cordts EB, Peluso C, et al. Association of BMP15 and GDF9 variants to premature ovarian insufficiency[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(10): 2163-2169.
- [8] Hu H, Zhang J, Xin X, et al. Efficacy of natural products on premature ovarian failure: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies[J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 46.
- [9] Hildorf S, Cortes D, Clasen-Linde E, et al. The Inhibin-B Level at Orchidopexy and Follow-up of 280 Boys With Non-syndromic Unilateral Cryptorchid Testes [J]. *J Pediatr Surg*, 2023, 58 (11): 2233-2237.
- [10] Goney MP, Wilce MCJ, Wilce JA, et al. Engineering the Ovarian Hormones Inhibin A and Inhibin B to Enhance Synthesis and Activity [J]. *Endocrinology*, 2020, 161(8): bqaa099.
- [11] 陈明丽,赵晓丽,冯伟华,等.骨形态发生蛋白 15 调控卵泡发育及与生殖内分泌疾病的关系[J]. *国际生殖健康 / 计划生育杂志*, 2022, 41(3): 252-257.
- [12] Liu CM, Ding LJ, Li JY, et al. Advances in the study of ovarian dysfunction with aging[J]. *Yi Chuan*, 2019, 41(9): 816-826.
- [13] Liu MN, Zhang K, Xu TM. The role of BMP15 and GDF9 in the pathogenesis of primary ovarian insufficiency[J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2021, 24(5): 325-332.