

子宫内膜异位综合征患者血清 AMH 和 IGF-1 水平表达对不孕症术后妊娠的影响

丁亚丽 (濮阳市安阳地区医院检验科, 河南安阳 455000)

摘要:目的 探讨血清抗苗勒管激素 (AMH)、血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 对子宫内膜异位综合征不孕患者不孕症术后妊娠的影响。方法 回顾性分析濮阳市安阳地区医院 2016 年 3 月~2018 年 3 月收治的 112 例子宫内膜异位综合征不孕患者临床资料, 所有患者均行根治手术, 根据患者术后 1 年内自然妊娠情况分为妊娠组 51 例和未妊娠组 61 例, 再根据妊娠组中自然妊娠时间分为 A 组 (术后 6 个月内妊娠) 18 例, B 组 (术后 6~12 个月内妊娠) 33 例。比较妊娠组、未妊娠组 AMH 和 IGF-1 水平, A 组、B 组 AMH 和 IGF-1 水平, 通过 Spearman 相关性分析 AMH, IGF-1 水平与术后自然妊娠、自然妊娠时间的关系。结果 妊娠组术前 AMH, IGF-1 水平高于未妊娠组, 差异有统计学意义 ($t=11.494, 5.767$, 均 $P<0.05$), 术后妊娠组 AMH, IGF-1 水平高于未妊娠组, 差异有统计学意义 ($t=12.702, 5.957$, 均 $P<0.05$); A 组术前 AMH 和 IGF-1 水平高于 B 组, 差异有统计学意义 ($t=3.674, 2.053$, 均 $P<0.05$), 术后 A 组 AMH 和 IGF-1 水平明显高于 B 组, 差异有统计学意义 ($t=3.032, 2.526$, 均 $P<0.05$); AMH 和 IGF-1 水平与术后自然妊娠呈正相关 ($r=0.547, 0.481$, 均 $P<0.001$), 与术后自然妊娠时间呈负相关 ($r=-0.446, -0.521$, 均 $P<0.001$)。结论 子宫内膜异位症不孕患者术前 AMH 和 IGF-1 水平高表达可提高术后自然妊娠率, 减少自然妊娠时间。

关键词: 子宫内膜异位症; 抗苗勒管激素; 胰岛素样生长因子-1; 不孕症

中图分类号: R711.71; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 01-120-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.00.030

Effect of Serum AMH and IGF-1 Expression Levels on Postoperative Pregnancy in Infertility Patients with Endometriosis Syndrome

DING Ya-li (Department of Clinical Laboratory, Anyang District Hospital of Puyang, Henan Anyang 455000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of preoperative expression level of anti Mullerian hormone (AMH) and insulin like growth factor-1 (IGF-1) on postoperative pregnancy in infertility patients with endometriosis syndrome. **Methods** The clinical data of 112 infertile patients with endometriosis syndrome from March 2016 to March 2018 were analyzed retrospectively. All patients underwent radical surgery, and were divided into the pregnancy group ($n=51$) and the non-pregnancy group ($n=61$) according to the natural pregnancy status within 1 year after the operation. Pregnancy group was further divided into two subgroups according to whether the postoperative pregnancy times was within 6 months after operation, group A ($n=18, <6\text{mon}$) and group B ($n=33, 6\text{mon}\sim12\text{mon}$). The expression level of AMH and IGF-1 was compared between groups and subgroups. Spearman correlation was used to analyze the relationship between AMH and IGF-1 levels and postoperative natural pregnancy and natural pregnancy time. **Results** The preoperative levels of AMH and IGF-1 in the pregnancy group were significantly higher than those in the non-pregnant group, with statistic difference ($t=11.494, 5.767$, all $P<0.05$). After operation, the postoperative levels of two indicators were still higher in the pregnancy group than those in the non-pregnancy group, with statistic difference ($t=12.702, 5.957$, all $P<0.05$). The preoperative levels of AMH and IGF-1 in the group A were significantly higher than those in the group B, with statistic difference ($t=3.674, 2.053$, all $P<0.05$). After operation, the levels of AMH and IGF-1 were still higher in the group A than those in the group B ($t=3.032, 2.526$, all $P<0.05$). AMH and IGF-1 levels were positively correlated with postoperative natural pregnancy ($r=0.547, 0.481$, all $P<0.001$) and negatively correlated with postoperative natural pregnancy time ($r=-0.446, -0.521$, all $P<0.001$). **Conclusion** High preoperative expression level of AMH and IGF-1 in infertile patients with endometriosis can improve the rate of postoperative natural pregnancy and reduce the time of natural pregnancy.

Keywords: endometriosis; anti mullerian hormone; insulin like growth factor-1; infertility

子宫内膜异位症 (endometriosis, EM) 是导致不孕的原因之一, 手术是治疗子宫内膜异位症并发不孕的主要方法^[1]。相关报道指出^[2], EM 并发不

孕患者术后自然妊娠率可达 50% 以上。研究表明^[3], EM 并发不孕患者术后妊娠率与其卵巢储备功能有一定关联。血清抗苗勒管激素 (anti Mullerian

hormone, AMH) 是转化生长因子 β 超家族成员之一, 具有使雄性胚胎苗勒氏管退化的功能, 是临床评估卵巢储备功能的常用指标^[4]。血清胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1) 是细胞增殖调控因子, 有研究指出^[5], 提高 IGF-1 水平可改善卵子、胚胎质量, 有助于妊娠。但目前临床关于 EM 并发不孕患者术后 AMH, IGF-1 水平变化及其在妊娠中的影响缺乏研究。故本文回顾性分析我院收治的 EM 并发不孕症患者, 探讨 AMH, IGF-1 水平对 EM 并发不孕患者术后妊娠的影响。报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 经医学伦理委员会批准, 回顾性分析濮阳市安阳地区医院 2016 年 3 月~2018 年 3 月收治的 112 例子宫内膜异位综合征不孕患者临床资料。根据患者术后一年内自然妊娠情况分为妊娠组 51 例和未妊娠组 61 例。根据妊娠组中自然妊娠时间的不同分为 A 组 18 例, B 组 33 例, A 组为术后 1~6 个月内妊娠, B 组为术后 6~12 个月内妊娠。诊断标准: 参照《2015 年子宫内膜异位症的诊治指南专家解读》^[6]。纳入标准: ①年龄 ≥ 22 岁; ②确诊子宫内膜异位症且需行手术治疗者; ③术后未采用辅助生殖手段者; ④一年以上性生活正常, 未采取避孕措施却未成功妊娠。排除标准: ①入院前三个月采用激素类药物治疗; ②并发子宫腺肌症、子宫先天发育不全、盆腔炎、子宫肌瘤者, 多囊卵巢综合症者; ③并发严重脏器功能障碍; ④并发血液系统、免疫系统或恶性肿瘤; ⑤丈夫精液检查异常者; ⑥既往存在输卵管或卵巢史者。妊娠组年龄 25~36 岁, 平均年龄 31.25 ± 3.64 岁; 不孕年限 1~4 年, 平均不孕年限 3.32 ± 0.54 年; EM 参照美国生育协会 (the Recised American Fertility Society, r-AFS) 分期: I 期 10 例, II 期 25 例, III 期 16 例; EM 部位类型: 腹膜型 20 例, 卵巢型 31 例。未妊娠组年龄 24~35 岁, 平均年龄 31.09 ± 3.56 岁; 不孕年限 1~4 年, 平均不孕年限 3.27 ± 0.51 年; r-AFS 分期: I 期 13 例, II 期 28 例, III 期 20 例; EM 部位类型: 腹膜型 24 例, 卵巢型 37 例。两组年龄、不孕年限、

r-AFS 分期、部位类型比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 有可比性。A 组年龄 25~35 岁, 平均年龄 31.11 ± 3.52 岁; 不孕年限 1~4 年, 平均不孕年限 3.25 ± 0.50 岁; r-AFS 分期: I 期 4 例, II 期 9 例, III 期 5 例; EM 部位类型: 腹膜型 7 例, 卵巢型 11 例。B 组年龄 26~36 岁, 平均年龄 31.30 ± 3.71 岁; 不孕年限 1~4 年, 平均不孕年限 3.34 ± 0.53 岁; r-AFS 分期: I 期 6 例, II 期 16 例, III 期 11 例; EM 部位类型: 腹膜型 14 例, 卵巢型 19 例。两组年龄、不孕年限、r-AFS 分期、部位类型比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 有可比性。所有患者签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 AMH, IGF-1 检测试剂盒购于上海极威生物有限公司。

1.3 方法 AMH, IGF-1 水平检测: 所有患者于术前和术后 1 天, 清晨抽取空腹静脉血 5 ml, 2 500 r/min 离心 10 min, 取上层血清。通过酶联免疫吸附法检测 AMH, IGF-1 水平。所有步骤均严格按照说明书进行。评价指标: 妊娠组与未妊娠组 AMH, IGF-1 水平: 比较分析妊娠组与未妊娠组术前和术后 AMH, IGF-1 水平。A 组与 B 组 AMH, IGF-1 水平: 比较分析 A 组与 B 组术前和术后 AMH, IGF-1 水平。AMH, IGF-1 水平与术后自然妊娠、自然妊娠时间的关系: 采用 Spearman 相关性分析 AMH, IGF-1 水平与术后自然妊娠、自然妊娠时间的关系。

1.4 统计学分析 采用 SPSS19.0 软件统计分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 形式表示, 采用独立样本 t 检验, 计数资料比较采用卡方检验, 采用 Spearman 相关性分析 AMH, IGF-1 水平与术后自然妊娠率、自然妊娠时间的关系。检验水准以 $P < 0.05$ 表示比较结果差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠组与未妊娠组 AMH, IGF-1 水平比较 见表 1。妊娠组术前 AMH, IGF-1 水平高于未妊娠组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 术后妊娠组 AMH, IGF-1 水平高于未妊娠组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 妊娠组与未妊娠组 AMH, IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

指 标		妊娠组 ($n=51$)	未妊娠组 ($n=61$)	t	P
AMH	术前	4.29 ± 1.05	2.46 ± 0.61	11.494	0.000
	术后	4.07 ± 0.98	2.21 ± 0.54	12.702	0.000
IGF-1	术前	24.67 ± 4.28	20.42 ± 3.52	5.767	0.000
	术后	24.43 ± 4.05	20.26 ± 3.36	5.957	0.000

2.2 A 组与 B 组 AMH, IGF-1 水平比较 见表 2。A 组术前 AMH, IGF-1 水平高于 B 组, 差异均

有统计学意义 (均 $P < 0.05$), A 组术后 AMH, IGF-1 水平明显高于 B 组, 差异均有统计学意义 (均

$P < 0.05$)。

表2 A组与B组AMH, IGF-1水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

指标		A组 (n=18)	B组 (n=33)	t	P
AMH	术前	4.71 ± 1.11	3.67 ± 0.88	3.674	0.001
	术后	4.25 ± 1.09	3.42 ± 0.84	3.032	0.004
IGF-1	术前	25.63 ± 4.51	23.22 ± 3.71	2.053	0.045
	术后	25.88 ± 4.14	22.97 ± 3.52	2.526	0.012

2.3 术前AMH, IGF-1水平与术后自然妊娠、自然妊娠时间的Spearman分析 术前AMH, IGF-1水平与术后自然妊娠呈正相关 ($r = 0.547, 0.481$, 均 $P < 0.001$), 与术后自然妊娠时间呈负相关 ($r = -0.446, -0.521$, 均 $P < 0.001$)。

3 讨论

EM指有生长功能的子宫内膜间质、腺体在子宫腔外其他部位生长的具有侵袭性的良性病理改变, 发病率呈上升趋势。EM具有转移性、复发性、增生性、广泛性、形态多样性等特点, 临床主要表现为月经异常、痛经、结节, 严重者发生不孕, EM患者中约40%~50%并发不孕症^[7]。EM可通过干扰卵子生成, 阻碍受精、着床等过程降低女性生殖能力, 严重危害妇女身心健康^[8]。根治术是目前临床治疗EM并发不孕患者的主要手段, 但术后患者自然妊娠率并不理想。目前临床有关于影响EM不孕患者术后妊娠情况的因素的研究, 但结论尚存在争议。随着近年来对生殖生理的进一步研究, 部分学者^[9]逐渐认识到卵巢储备功能及各种生长因子对EM术后妊娠情况具有一定影响。

血清AMH是140 kb亚基构成的糖蛋白, 属转化生长因子家族成员之一, 由初级、次级、窦前卵泡和早期窦卵泡破碎细胞产生^[10-11]。临床研究指出^[12], AMH在卵泡发育过程中有着重要作用, 会影响卵泡生长发育的起始和周期募集过程。报道指出^[13-14], AMH是半衰期较长, 受月经影响较小, 具有一定稳定性和非周期依赖性, 且不受外源性类固醇激素的影响, 是临床评估卵巢储备功能的常用指标。本文中EM不孕患者通过根治术治疗, 虽然根治术在一定程度上破坏了部分正常组织, 但恢复了正常卵巢、盆腔解剖结构, 降低了异位组织对盆腔微环境的破坏。本文中两组患者术前、术后各自血清AMH水平稍有降低, 但比较无明显差异, 可知EM根治术对患者术前术后血清AMH水平并无太大影响。比较血清AMH水平结果显示, 妊娠组术前及术后血清AMH水平均明显高于未妊娠组, 可知术前血清AMH水平高有利于术后妊娠。分析认为血清AMH是反映卵巢储备功能的指标, 术前血清AMH水平较高患者术后生育的初级卵泡、次级

卵泡以及窦前卵泡数量较多, 质量较高, 可满足窦卵泡募集、选择并发育为优势卵泡, 完成排卵过程, 易于怀孕^[15-16]。同时比较A组及B组血清AMH水平显示, A组自然妊娠时间短, 血清AMH水平高。由此可知血清AMH水平高有利于EM不孕患者术后早期受孕, 可能与血清AMH水平高患者卵泡发育较好有关^[17]。经Pearson分析显示, 血清AMH水平与术后自然妊娠呈正相关, 与自然妊娠时间呈负相关。由此可知血清AMH水平对EM不孕患者术后自然妊娠率、自然妊娠时间均有一定影响。

IGF-1是调节细胞增殖的因子, 由肝细胞产生, 可刺激蛋白质和糖原的合成, 促进细胞有丝分裂过程, 在物质代谢、生长发育、抗细胞凋亡、细胞分化增殖方面发挥重要作用^[18]。临床实践证明^[19-20], 对生长激素受体敲除的大鼠采用IGF-1治疗, 可见原始卵泡募集增加, 闭锁窦卵泡量降低, 窦卵泡数增加。推测认为IGF类因子能启动原始卵泡向初级卵泡转变, 提高卵巢低反应患者的适应性从而增加妊娠率。本文中妊娠组与未妊娠组术前术后血清IGF-1水平变化不大, 妊娠组术前及术后血清IGF-1水平均显著高于未妊娠组, 由此可知术前IGF-1水平有利于术后自然妊娠率。比较A组和B组血清IGF-1水平显示, A组血清IGF-1水平明显高于B组, 提示术前血清IGF-1水平较高, 术后自然妊娠时间较短, 可知术前IGF-1水平高有利于术后及早妊娠。通过Pearson分析, 术前血清IGF-1水平与术后自然妊娠呈正相关, 与自然妊娠时间呈负相关。分析可能与术前血清IGF-1水平高患者卵泡质量较好有关。

综上所述, EM不孕患者术前AMH, IGF-1水平高表达可提高术后自然妊娠率, 减少自然妊娠时间。

参考文献:

- [1] 田艳, 赖冬, 龙敏, 等. 厦门地区2 200例女性不孕患者AMH水平分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(9): 103-104.
TIAN Yan, LAI Dong, LONG Min, et al. Analysis of the changes of anti-mulerian hormone about 2 200 women with infertility in Xiamen [J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2016, 24(9): 103-104.
- [2] LEI Fangliang, LIU Danmeng, YUAN Shen, et

- al. Study on the influence of pregnancy-induced hypertension on neonatal birth weight[J]. Journal of Investigative Medicine, 2018, 66(6): 626.
- [3] 汪银, 赵卫东. 卵泡输出率对子宫内膜异位症不孕患者 IVF-ET 受精及妊娠的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(19): 72-74.
WANG Yin, ZHAO Weidong. Effect of follicular output rate on ovarian response and IVF-ET outcome in infertile patients with endometriosis[J]. Shandong Medical Journal, 2016, 56(19): 72-74.
- [4] MICHIO K, NAKO M, KEN T, et al. Histomorphological aspects of the ovarian cortex regarding ovarian reserve and local pelvic inflammation[J]. Journal of Mammalian Ova Research, 2018, 35(1): 21-26.
- [5] 侯丽明, 王佳慧. 抗苗勒管激素在卵巢子宫内膜异位囊肿患者血清中的表达及临床意义[J]. 中国综合临床, 2017, 33(12): 1131-1134.
HOU Liming, WANG Jiahui. Expression of AMH in the serum of patients with ovarian endometriosis cyst and its clinical significance[J]. Clinical Medicine of China, 2017, 33(12): 1131-1134.
- [6] 郎景和, 崔恒, 戴毅, 等. 2015 年子宫内膜异位症的诊治指南专家解读[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(12): 857-861.
LANG Jinghe, CUI Heng, DAI Yi, et al. Expert interpretation of 2015 guidelines for diagnosis and treatment of endometriosis[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017, 52(12): 857-861.
- [7] 焦海宁, 朱岚, 吴步初, 等. 子宫内膜异位症患者腹腔镜术后生殖预后的影响因素分析[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(12): 1807-1809, 1813.
JIAO Haining, ZHU Lan, WU Buchu, et al. Clinical factors of reproductive outcome after laparoscopic treatment in patients with endometriosis[J]. Journal of Chinese Physician, 2018, 20(12): 1807-1809, 1813.
- [8] LIU F M, ZHAO M, WANG M, et al. Effect of regular oral intake of aspirin during pregnancy on pregnancy outcome of high-risk pregnancy-induced hypertension syndrome patients[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2016, 20(23): 5013-5016.
- [9] 张志鸿, 宫榭阳, 葛长宇, 等. 子宫内膜容受性与内异症合并不孕的关系[J]. 中国医师进修杂志, 2017, 40(12): 1146-1149.
ZHANG Zhihong, GONG Xieyang, GE Changyu, et al. Relationship between endometrial receptivity and infertility in endometriosis[J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2017, 40(12): 1146-1149.
- [10] AINAH A, ZIANE A, WAKRIM L, et al. An unusual case of Gulló's syndrome concomitant with serious endometriosis disease in a postmenopausal woman[J]. Case Reports in Medicine, 2018, 17(61): 1-4.
- [11] 魏佳, 卢春梅, 邵勇, 等. 不同输卵管系膜状态子宫内膜异位囊肿患者术后血清抗苗勒管激素水平差异分析[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(6): 566-570.
WEI Jia, LU Chunmei, SHAO Yong, et al. Analysis of the difference of serum anti-müllerian hormone levels in patients with endometriotic cysts with different mesosalpinx status after ovarian cystectomy[J]. Journal of Xinxiang Medical University, 2019, 36(6): 566-570.
- [12] MITSUI T, MASUYAMA H, EGUCHI T, et al. Sex differences in early growth during the first three years of life in offspring from mothers with pregnancy-induced hypertension[J]. Pregnancy Hypertension: an International Journal of Women's Cardiovascular Health, 2016, 6(4): 361-366.
- [13] 孙莉. 腹腔镜联合药物治疗子宫内膜异位症的疗效及对患者生育的影响[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(2): 212-214, 217.
SUN Li. Efficacy of laparoscopy combined with medication in treating endometriosis and its impact on fertility[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2016, 13(2): 212-214.
- [14] BANOO S, MAKHDOOMI T A, MIR S, et al. Incidence of help syndrome in severe pregnancy induced hypertension and its impact on maternal and fetal outcome[J]. J K Practitioner, 2007, 14(2): 92-94.
- [15] 毛轶凡, 何莲芝, 张莉亚. AMH 评估手术联合 GnRH-a 治疗卵巢子宫内膜异位症时卵巢功能恢复情况的研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(25): 3137-3140.
MAO Yifan, HE Lianzhi, ZHANG Liya. Predictive effect of AMH on ovarian function changes in the treatment of ovarian endometriosis[J]. Journal of Qiqihar University of Medicine, 2016, 37(25): 3137-3140.
- [16] 李珍, 赖光锐, 赵彦艳. 多囊卵巢综合征和子宫内膜异位症抗苗勒管激素检测意义分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(6): 641-643.
LI Zhen, LAI Guangrui, ZHAO Yanyan. Analysis of the detection of anti-Müllerian hormone in polycystic ovary syndrome and endometriosis[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2017, 33(6): 641-643.
- [17] FUKUDA S, HIRATA T, NERIISHI K, et al. Thoracic endometriosis syndrome: comparison between catamenial pneumothorax or endometriosis-related pneumothorax and catamenial hemoptysis[J]. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, 2018, 225(12): 118-123.
- [18] 赵俊波, 肖赞赞, 杨清. 重度卵巢型子宫内膜异位症患者术前 AMH 水平对术后自然妊娠评估的应用意义[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(1): 26-30.
ZHAO Junbo, XIAO Yunyun, YANG Qing. Significance of preoperative AMH level in assessment of natural pregnancy after severe ovarian endometriosis[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2019, 28(1): 26-30.
- [19] WU Gengxiang, BERSINGER N A, MUELLER M D, et al. Intrafollicular inflammatory cytokines but not steroid hormone concentrations are increased in naturally matured follicles of women with proven endometriosis[J]. Journal of Assisted Reproduction & Genetics, 2017, 34(3): 357-364.
- [20] JUNAID R. Re: Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP) and endometriosis - A systematic review of the recent literature[J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology & Reproductive Biology, 2018, 223: 140-141.

收稿日期: 2020-07-08

修回日期: 2020-08-03