

# PCOS患者卵泡液AMH和BMP15的表达及与卵子质量的相关性

文 / 郑高美<sup>1</sup>, 李文<sup>2</sup>

**【摘要】**目的: 探讨PCOS患者卵泡液中AMH和BMP15的表达特点及与卵子质量的相关性, 在临床工作中为预测胚胎质量提供参考。方法: 收集2019年2月至2020年10月在临沂市人民医院接受IVF治疗的患者, 其中PCOS合并IR的患者28例, PCOS不合并IR的患者30例, 输卵管因素不孕且排卵正常的患者34例作为对照组。采用ELISA法检测三组卵泡液中AMH和BMP15的水平, 分析卵子质量与其的相关性。结果: PCOS患者卵泡液中的AMH浓度与卵子成熟率、正常受精率和D3优质胚胎率显著正相关, BMP15浓度与可利用囊胚形成率显著正相关。结论: ①卵泡液中的AMH和BMP15水平具有预测PCOS患者IVF临床妊娠结局的价值。②BMP15可促进胚胎的发育, 在胚胎培养液中适量添加BMP15, 将有利于改善胚胎质量。

**【关键词】**多囊卵巢综合征; 抗缪勒管激素; 骨形态发生蛋白15

多囊卵巢综合征 (Polycystic ovary syndrome, PCOS) 是可引起育龄期女性排卵障碍性不孕的疾病, 临床表现复杂多样, 发病率接近 10%<sup>[1]</sup>。PCOS 的主要特征以高雄激素血症 (HA) 为主, 其病理变化涵盖了慢性炎症、胰岛素抵抗、卵巢局部调控因素异常等多个方面<sup>[2]</sup>。卵泡液是卵子发生的微环境, 其内的多种具有生物活性的细胞因子和激素可通过信号转导等方式影响卵子的成熟和胚胎的早期发育。抗缪勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 和骨形态发生蛋白-15 (bone morphogenetic protein-15, BMP-15) 在卵泡发育和卵母细胞增殖过程中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。本研究旨在分析卵泡液中 AMH 和 BMP15 的表达与卵子质量的相关性, 为 PCOS 患者在临床治疗中改善卵子和胚胎质量, 提高 IVF-ET 成功率提供参考依据。

**【作者单位】**1. 青岛大学基础医学院; 2. 临沂市人民医院生殖医学科

**【作者简介】**郑高美 (1991 ~), 女, 研究生, 实验室主管技师, 研究方向为免疫学。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

#### 1.1.1 病例选择和分组

收集 2019 年 2 月至 2020 年 10 月期间在临沂市人民医院生殖中心接受试管婴儿技术治疗的患者, 随机选择根据鹿特丹标准和 PCOS 中国诊疗指南<sup>[4]</sup>, 经临床医师诊断为 PCOS 的患者 (58 例) 作为实验组, 其中伴有胰岛素抵抗 (insulin Resistance, IR) 的 PCOS 患者 28 例 (IR-PCOS 组), 非胰岛素抵抗的 PCOS 患者 30 例 (NIR-PCOS 组), 选择因输卵管因素不孕或男性因素不孕且排卵正常的患者 (34 例) 作为对照组。

#### 1.1.2 排除标准

(1) 库欣综合征者; (2) 功能性下丘脑性闭经者; (3) 卵巢功能早衰或卵巢功能低下者; (4) 甲状腺功能异常者; (5) 重度子宫内膜异位症; (6) 严重子宫肌瘤症者; (7) 体外受精-胚胎移植禁忌证。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 促排卵方案均采用拮抗剂方案

在患者月经第三天开始每日肌注促性腺激素, 根据窦卵泡总数、体重以及血 AMH 水平调整 Gn 量。在促排的第

表1 正常对照组和PCOS组一般指标和性激素比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组 (n=34)	IR-PCOS 组 (n=28)	NIR-PCOS 组 (n=30)
年龄 (岁)	30.88±4.00	31.00±3.44	30.82±4.13
获卵数 (枚)	15.55±5.45	16.04±6.39	16.07±4.10
体质指数 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.47±3.13 <sup>a</sup>	27.51±3.23 <sup>b</sup>	24.09±2.56
FSH (IU/L)	6.84±1.87	6.07±1.60	6.53±1.34
E2 (pmol/L)	40.61±14.00	21.77±4.11	17.52±3.20
P (nmol/L)	0.96±1.96	0.43±0.28	0.48±0.25
PRL (mIU/ml)	13.77±9.88	12.06±10.66	12.20±6.30
LH (IU/L)	5.22±2.12 <sup>a</sup>	7.61±4.87	6.22±3.97
T (nmol/L)	23.29±10.80 <sup>a</sup>	42.74±14.56	40.64±23.51 <sup>c</sup>
Gn 天数 (天)	8.74±1.29	8.96±1.17	8.87±1.41
Gn 总量 (IU)	1900.74±625.83	1907.59±537.15	1863.33±453.14

注: 对照组与 IR-PCOS 组比较, aP < 0.05; IR-PCOS 组与 NIR-PCOS 组比较, bP < 0.05; 对照组与 NIR-PCOS 组比较, cP < 0.05。

表2 卵子质量评价指标的比较

项目	对照组 (n=34)	IR-PCOS 组 (n=28)	NIR-PCOS 组 (n=30)
卵子成熟率 (%)	88.56±11.30	83.07±15.16	88.27±13.12
正常受精率 (%)	70.00±20.33	65.29±19.75 <sup>b</sup>	80.83±17.13
D3 优质胚胎率 (%)	47.15±20.94 <sup>a</sup>	30.11±14.18 <sup>b</sup>	43.27±18.42
可利用囊胚形成率 (%)	64.29±22.35 <sup>a</sup>	46.00±17.58	55.03±18.97

注: 对照组与 IR-PCOS 组比较, aP < 0.01; IR-PCOS 组与 NIR-PCOS 组比较, bP < 0.01。

表3 卵泡液中 AMH 和 BMP15 的表达

项目	对照组 (n=34)	IR-PCOS 组 (n=28)	NIR-PCOS 组 (n=30)
AMH (ng/ml)	3.45±0.97a	4.69±1.31	4.84±1.26b
BMP15 (pg/ml)	20.84±6.23a	16.89±3.99	16.72±5.19b

注: 对照组与 IR-PCOS 组比较, aP < 0.05; 对照组与 NIR-PCOS 组比较, bP < 0.05。

五天, 当最大卵泡直径达到 11~12mm 时, 当天添加拮抗剂 0.25mg/d 至 HCG 日。当 3 个主导卵泡线径线  $\geq 17$ mm 或 2 个主导卵泡线径线  $\geq 18$ mm 考虑扳机, 扳机后 36h 取卵。在取卵日, 临床医生采用单腔取卵针抽吸第 1 个优势卵泡, 得到无稀释、无血液污染的清亮卵泡液。取卵结束后, 将收集的卵泡液经 3000r/min 的转速离心 10min 得到的上清液, 置于冰箱冷冻保存待测。

### 1.2.2 计算卵子质量相关指标

包括卵子成熟率 (MII 率)、正常受精率 (2PN 率)、D3 优质胚胎率和可利用囊胚形成率。

### 1.2.3 AMH和BMP15的测定

采用杭州联科生物技术股份有限公司的 AMH 和

BMP15 检测试剂盒对 AMH 和 BMP15 进行定量检测。

## 1.3 统计学分析

应用 SPSS 22.0 统计软件分析结果。计量数据采用均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 的形式, 并采用 t 检验分析, (P<0.05) 表示差异具有统计学意义。率的分析可采用秩和检验。Pearson 检验 AMH 和 BMP15 与卵子质量评价指标的相关性, (P<0.05) 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般指标和性激素的比较

IR-PCOS 组的体重指数 BMI 显著高于对照组和 NIR-PCOS 组, (P=0.000), 差异存在统计学意义。IR-PCOS 组

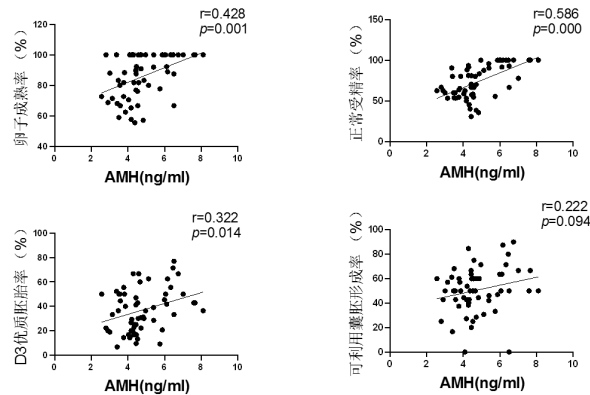


图1 卵泡液AMH浓度与卵子质量的相关性分析

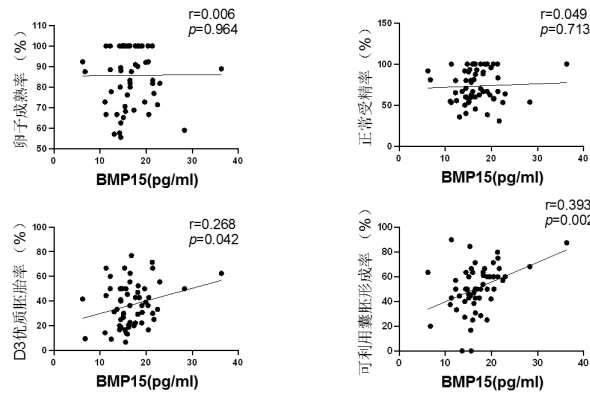


图2 卵泡液BMP15浓度与卵子质量的相关性分析

的LH和T显著高于对照组，(P<0.05)表示差异存在统计学意义。见表1。

### 2.2 三组卵子质量评价指标的比较

IR-PCOS组的正常受精率显著低于NIR-PCOS组(P<0.01)，与对照组的比较差异无统计学意义。IR-PCOS组的D3优质胚胎率显著低于对照组和NIR-PCOS组(P<0.01)，IR-PCOS组的可利用囊胚形成率也显著低于对照组(P<0.01)，差异具有统计学意义。见表2。

### 2.3 卵泡液中AMH和BMP15的表达水平

对照组的卵泡液AMH水平显著低于IR-PCOS组和NIR-PCOS组，BMP15水平显著高于IR-PCOS组和NIR-PCOS组(P<0.05)，差异具有统计学意义。见表3。

### 2.4 PCOS卵泡液中AMH、BMP-15与卵子质量的相关分析

#### 2.4.1 卵泡液AMH浓度与卵子质量的相关性分析

AMH与卵子成熟率、正常受精率和D3优质胚胎率显著正相关(r=0.428, r=0.586和r=0.322)。见图1。

#### 2.4.2 卵泡液BMP15浓度与卵子质量的相关性分析

PCOS患者卵泡液中的BMP15浓度与可利用囊胚形成率显著正相关(r=0.393)，与D3优质胚胎率弱正相关(r=0.268)。见图2。

## 3 讨论

PCOS常见于育龄期女性，主要的病理特征是卵泡发育障碍，有胰岛素抵抗的PCOS常表现出更严重的临床病理特征。近年来越来越多的研究发现，卵巢局部的调节因子和激素对卵泡的发育起着至关重要的作用。

本研究对三组的一般指标和基础性激素水平比较发现，IR-PCOS患者的体重指数BMI显著高于对照组和NIR-PCOS组，提示肥胖可能是发生胰岛素抵抗的高危因

素。国内也有学者对 123 例 PCOS 患者进行 BMI 和相关临床指标分析,发现<sup>[5]</sup>123 例患者中超重和肥胖组有 72 例,占比 58.54%,超重和肥胖组并发胰岛素抵抗的患者占比 68.06%,提示 PCOS 合并高 BMI 的人群更容易发生胰岛素抵抗,与本实验结果相符。因此对于 PCOS 患者,尤其 IR-PCOS 患者更应该加强体质量管理,严格控制体重。

AMH 可抑制卵泡激活,有研究发现<sup>[6]</sup>,对小鼠的 AMH 基因进行靶向消除,可促进原始卵泡的募集和发育,导致卵泡储备急剧耗竭。本实验结果显示,IR-PCOS 组的 AMH 显著高于 NIR-PCOS 组,提示 AMH 可能参与了 PCOS 发病中的 IR 及糖脂代谢异常的病理生理过程。通过与卵子质量的相关性分析发现,卵泡液中 AMH 与正常受精率正相关,提示 AMH 高水平有助于提高受精能力,与国内学者的研究<sup>[7]</sup>一致。由此我们认为,为让低 AMH 的患者得到更多有发育潜力的胚胎,可用提高卵子受精能力来实现。

BMP15 是由卵母细胞分泌的生长因子,在无 BMP15 的培养环境下卵泡有细胞应激迹象<sup>[8]</sup>。BMP15 还可通过下调颗粒细胞合成孕激素来调整卵泡的黄素化进程<sup>[9]</sup>。国内有研究<sup>[10]</sup>对 63 名 PCOS 患者进行内分泌代谢指标和血清 BMP15 分析发现,PCOS 患者除了存在显著内分泌指标紊乱外,血 BMP15 的水平显著低表达,推测 BMP15 可作为辅助诊断 PCOS 的有效参数。本实验结果显示,PCOS 组的卵泡液 BMP15 显著低于对照组,通过与卵子质量的相关性分析发现,卵泡液 BMP15 的含量与 D3 优质胚胎率和可利用囊胚形成率显著正相关,提示 BMP15 的高浓度可能会提升胚胎的发育潜力,因此在胚胎培养液中适量添加 BMP15,可能有利于改善胚胎质量。

综上所述,卵泡液中的 AMH 和 BMP15 都是卵巢局部重要的调节因素,在卵泡发育过程中发挥重要作用,并且相互作用,构成复杂、精细的调控网络。卵泡液内这些激素和细胞因子的水平变化能反映出卵泡发育和卵母细胞的功能状态,因此更加深入地了解其与卵子质量的相关性,将有助于为 PCOS 不孕症的诊断、治疗和风险评估提供新的方向。<sup>[11]</sup>

【通讯作者】李文, 邮箱: 273843268@qq.com。

#### 【参考文献】

[1] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, 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.

[2] 金婧, 阮祥燕, 华琳, 等. 多囊卵巢综合征卵巢储备功能降低患者肥胖及糖脂代谢特征 [J]. *首都医科大学学报*, 2018, 39(4):505-511.

[3] Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment[J]. *Mol Hum Reprod*. 2004, 10(2):77-83.

[4] 中华医学会妇产科学分会内分泌组. 多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2008, 43(7):553-555.

[5] 万红娇, 王守俊. 多囊卵巢综合征并肥胖患者的临床特点及危险因素 [J]. *河南医学研究*, 2022, 31(1):24-28.

[6] Durlinger AL, Kramer P, Karels B, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary[J]. *Endocrinology*. 1999, 140(12):5789-5796.

[7] 高变变, 马晓龙, 杨玲玲, 贾绍彤, 王立斌, 徐仙. 血清及卵泡液 AMH 水平与 IVF-ET 妊娠结局关系的探讨 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2020, 42(7):659-663.

[8] Celestino JJ, Lima-Verde IB, Bruno JB, et al. Steady-state level of bone morphogenetic protein-15 in goat ovaries and its influence on in vitro development and survival of preantral follicles[J]. *Mol Cell Endocrinol*. 2011, 338(1-2):1-9.

[9] Chang HM, Cheng JC, Klausen C, Leung PC. BMP15 suppresses progesterone production by down-regulating StAR via ALK3 in human granulosa cells[J]. *Mol Endocrinol*. 2013, 27(12):2093-2104.

[10] 张玥, 于海燕, 董少华. 血清 miR-27、miR-93、BMP-15 在多囊卵巢综合征患者中的表达意义 [J]. *中华内分泌外科杂志*, 2022, 16(3):348-351.