

血清 TGF- β 1、IL-17A、miR-21 与非高龄卵巢功能减退不孕的关系探讨

何军晶, 孟丽燕, 陈星慧, 王 媛, 马丽莎

(昆明市妇幼保健院妇科, 云南 昆明 650000)

[摘要]目的 探讨血清转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、白介素-17A(IL-17A)、microRNA-21(miR-21)与非高龄卵巢功能减退(DOR)不孕的关系,为临床诊疗提供有利参考。方法 选取2022年8月至2023年10月昆明市妇幼保健院收治的134例非高龄DOR不孕患者为观察组,另选取同期同年龄段100例卵巢功能正常的健康体检者为对照组,比较两组血清TGF- β 1、IL-17A、miR-21水平,并比较观察组促排卵治疗不同卵巢反应患者临床资料、性激素[基础卵泡刺激素(bFSH)、基础雌二醇(bE_2)、基础黄体生成素(bLH)、抗缪勒管激素(AMH)]及血清TGF- β 1、IL-17A、miR-21水平,探究血清TGF- β 1、IL-17A、miR-21与性激素、促排卵治疗卵巢反应性的相关性及其对非高龄DOR不孕患者促排卵治疗卵巢低反应的预测效能,Logistic回归分析影响非高龄DOR患者不孕的因素。结果 观察组血清TGF- β 1、IL-17A、miR-21水平均高于对照组,差异有统计学意义(t 值介于9.676~37.579之间, $P < 0.05$);与卵巢正常反应亚组比较,卵巢低反应亚组血清bFSH、bLH、TGF- β 1、IL-17A、miR-21水平较高, bE_2 、AMH较低(t 值介于2.404~43.562之间, $P < 0.05$);血清TGF- β 1、IL-17A、miR-21与bFSH、bLH呈正相关性(r 值介于0.575~0.643之间, $P < 0.05$),与 bE_2 、AMH呈负相关性(r 值介于-0.714~-0.582之间, $P < 0.05$);卵巢反应性与血清TGF- β 1、IL-17A、miR-21均呈正相关性(r 值介于0.675~0.712之间, $P < 0.05$);血清TGF- β 1、IL-17A、miR-21联合预测非高龄DOR不孕患者卵巢低反应的曲线下面积(AUC)为0.936,大于单独预测(Z 值介于3.225~3.817之间, $P < 0.05$);性激素 bE_2 、AMH为非高龄DOR患者不孕的独立保护因素,血清TGF- β 1、IL-17A、miR-21为独立危险因素,其OR值及95%CI分别为0.961(0.928~0.995)、0.957(0.938~0.976)、1.100(1.017~1.190)、1.090(1.025~1.160)、1.061(1.019~1.104)。结论 非高龄卵巢功能减退不孕患者血清TGF- β 1、IL-17A、miR-21异常升高,其水平与患者性激素水平、卵巢反应性联系密切,对促排卵治疗后卵巢低反应有一定预测价值。

[关键词]卵巢功能减退;非高龄;不孕;转化生长因子 β 1;白介素-17A;microRNA-21

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.03.009

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2026)03-0061-08

Relationship between serum TGF- β 1, IL-17A, miR-21 and infertility in non-geriatric patients with ovarian dysfunction

HE Junjing, MENG Liyan, CHEN Xinghui, WANG Yuan, MA Lisha

(Department of Gynecology, Kunming Municipal Maternal and Child Health Hospital, Yunnan Kunming 650000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate relationship between serum transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), interleukin-17A (IL-17A), microRNA-21 (miR-21) and infertility in non-geriatric patients with diminished ovarian reserve (DOR), and to provide a favorable reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** A total of 134 non-geriatric female infertile patients with DOR who admitted to Kunming Municipal Maternal and Child Health Hospital from August 2022 to October 2023 were selected as observation group, and 100 healthy women with normal ovarian function in the same age group during the same period were selected as the control group. Serum levels of TGF- β 1, IL-17A and miR-21 of the women were compared between the two groups. The clinical data, serum levels of sex hormones [basal follicle stimulating hormone (bFSH), basal estradiol (bE_2), basal luteinizing hormone (bLH), anti-müllerian hormone (AMH)] and TGF- β 1, IL-17A and miR-21 were compared among the patients with different ovarian responses to ovulation induction therapy in the observation group. Spearman/Pearson correlation coefficient methods were employed to explore correlations between serum TGF- β 1, IL-17A, miR-21 and sex hormones, ovarian responses to

[收稿日期]2024-08-24

[基金项目]云南省第一人民医院临床医学中心分中心开放项目(2022LCZXKF-SZ22)

[作者简介]何军晶(1986—),女,主治医师,主要从事女性生殖健康与整体康复研究。

[通讯作者]马丽莎,副主任医师。

ovulation induction treatment, in addition, receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze predictive efficacy of serum TGF- β 1, IL-17A and miR-21 levels for poor ovarian response to ovulation induction treatment in the non-geriatric patients with DOR-caused infertility, and Logistic regression analysis was used to analyze factors affecting infertility of these non-geriatric patients with DOR. **Results** The serum levels of TGF- β 1, IL-17A and miR-21 of the infertile patients in the observation group were higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($t=9.676-37.579$, all $P<0.05$). Compared with the normal ovarian response to ovulation induction treatment subgroup, the infertile patients in the poor ovarian response to ovulation induction treatment subgroup had higher serum levels of bFSH, bLH, TGF- β 1, IL-17A and miR-21, while they had lower serum levels of bE₂ and AMH ($t=2.404-43.562$, all $P<0.05$). The serum levels of TGF- β 1, IL-17A and miR-21 were positively correlated with serum levels of bFSH and bLH ($r=0.575-0.643$, all $P<0.05$), and negatively correlated with serum levels of bE₂ and AMH ($r=-0.714-0.582$, all $P<0.05$). Ovarian response was positively correlated with serum TGF- β 1, IL-17A and miR-21 levels ($r=0.675-0.712$, all $P<0.05$). The area under the curve (AUC) of combined detection of serum TGF- β 1, IL-17A and miR-21 for predicting poor ovarian response in the non-geriatric DOR-caused infertile patients was 0.936, which was greater than that of single prediction of the three indexes (Z value ranged from 3.225 to 3.817, $P<0.05$). Sex hormones bE₂ and AMH were independent protective factors for infertility in the non-geriatric female DOR patients, while serum TGF- β 1, IL-17A and miR-21 were the independent risk factors, and their OR values (95% CI) were 0.961 (0.928-0.995), 0.957 (0.938-0.976), 1.100 (1.017-1.190), 1.090 (1.025-1.160) and 1.061 (1.019-1.104) respectively. **Conclusion** The serum levels of TGF- β 1, IL-17A and miR-21 of the non-geriatric female patients with DOR-caused infertility abnormally elevate, which are closely related to serum levels of sex hormones and ovarian response to ovulation induction treatment, so they have certain predictive values for poor ovarian response after ovulation induction.

[Key words] diminished ovarian reserve; non-geriatric; infertility; transforming growth factor β 1; interleukin-17a; microRNA-21

卵巢功能减退 (diminished ovarian reserve, DOR) 是较常见的女性生殖内分泌疾病, 主要表现为卵巢的卵母细胞产生能力、产生质量下降, 生育力、卵巢储备功能低下^[1-2]。高龄是 DOR 发生的重要原因, 而非高龄群体也存在 DOR 患者, 由于育龄期女性生育需求, 非高龄 DOR 不孕患者成为临床关注的重要人群^[3]。DOR 病因具有异质性, 临床认为免疫、代谢异常、遗传、医源性因素、感染等均可能引起非高龄 DOR 不孕, 部分患者病因尚不明确, 但认为 DOR 发生机制中存在慢性无菌性炎症反应^[4-5]。白介素-17A (interleukin-17A, IL-17A) 被证实在多囊卵巢综合征等疾病中表达增加, 可能参与非高龄 DOR 不孕患者病理生理过程^[6]。转化生长因子 β 1 (transforming growth factor-beta 1, TGF- β 1) 是一种多功能抗炎因子, 在调节细胞增殖、炎症、胞外基质形成等方面发挥重要作用^[7]。microRNA-21 (miR-21) 是卵巢组织中含量较丰富的一种 miRNA, 具有调控卵巢细胞增殖、分化, 抑制卵巢颗粒细胞凋亡的作用^[8-9]。当前临床尚缺少非高龄 DOR 不孕患者血清 TGF- β 1、IL-17A、miR-21 相关研究, 本研究尝试探讨三项指标与非高龄 DOR 不孕患者的关系, 为临床治疗提供新思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究选取 2022 年 8 月至 2023 年 10 月昆明市妇幼保健院收治的 134 例非高龄 DOR 不孕患者为观察组, 另选取同期同年龄段 100 例卵巢功能正常的健康体检者为对照组。观察组纳入标准: ①符合 DOR 诊断标准^[10]; ②年龄 20~39 岁; ③近 1 年未接受 DOR 不孕系统治疗; ④入组后接受促排卵治疗; ⑤精神、认知正常, 可配合完成本研究。排除标准: ①器质性疾病、卵巢切除等其他原因所致 DOR; ②多囊卵巢综合征; ③存在肝肾等重要脏器病变; ④合并内分泌疾病 (甲状腺功能异常、糖尿病等); ⑤精神异常。本研究获得本院伦理委员会审批, 批件号: 昆妇幼伦审 (2021)4 号, 所有研究对象签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 血清 TGF- β 1、IL-17A、miR-21 检测

分别于观察组促排卵治疗前、对照组体检时采集 5 mL 空腹静脉血, 离心分离血清, 血清 TGF- β 1、IL-17A 采用酶联免疫吸附法检测。miR-21 检测: 提取总 RNA 进行 RNA 反转录, 获取 cDNA, 采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 miR-21 水平。反应参

数:95 ℃ 5 min,95 ℃ 30s,58 ℃ 30 s,72 ℃ 30 s,共 40 个循环。反应体系 20.0 μL,其中 cDNA 模板 2.0 μL,ddH₂O 6.4 μL,miScript SYBR Green Mix 10.0 μL,上下游引物各 0.8 μL。设置 3 个重复孔,以 2^{-ΔΔCt} 法计算完成血清 miR-21 相对表达量。

1.2.2 性激素指标检测

于月经周期开始 0~3 d 采集 3 mL 空腹静脉血,以酶联免疫吸附法检测抗缪勒管激素(anti-müllerian hormone,AMH),以化学发光法测定血清基础黄体生成素(basal luteinizing hormone,bLH)、基础雌二醇(basal estradiol,bE₂)、基础卵泡刺激素(basal follicle-stimulating hormone,bFSH)。

1.2.3 促排卵治疗

非高龄 DOR 不孕患者均行促排卵治疗,口服枸橼酸氯米芬胶囊(批准文号:H31021107),50 mg/d,连续应用 5 d 后停用,下个月经周期第 5 d 再用药。持续治疗 3 个月经周期后评估卵巢反应,卵巢低反应:成熟卵泡数≤5 个,卵巢正常反应:获卵数>5 个。

1.3 观察指标

①比较两组血清 TGF-β1、IL-17A、miR-21 水平。②比较观察组促排卵治疗不同卵巢反应患者临床资料、性激素(bFSH、bE₂、bLH、AMH)。③比较

不同卵巢反应亚组血清 TGF-β1、IL-17A、miR-21 水平。④探究血清 TGF-β1、IL-17A、miR-21 与性激素、促排卵治疗卵巢反应性的相关性。⑤分析血清 TGF-β1、IL-17A、miR-21 对非高龄 DOR 不孕患者促排卵治疗卵巢低反应的预测效能。⑥分析影响非高龄 DOR 患者不孕的因素。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 27.0 对数据进行分析。计量资料采用 Bartlett 方差齐性检验与夏皮罗-威尔克正态性检验,均确认具备方差齐性且服从正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,差异行 *t* 检验;计数资料以例数(*n*)和百分比(%)表示,差异行 χ^2 检验;以 Spearman/Pearson 相关系数法进行相关性分析,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析 TGF-β1、IL-17A、miR-21 对非高龄 DOR 不孕患者卵巢低反应的预测效能,采用 Logistic 回归进行影响因素分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$),两组均衡可比,见表 1。

表 1 两组一般资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Table 1 Comparison of general information of the women between the observation group and the control group [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	观察组(<i>n</i> =134)	对照组(<i>n</i> =100)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄(岁)	35.35±1.73	34.87±1.95	1.482	0.141
体质指数(kg/m ²)	24.92±1.42	24.85±1.27	0.390	0.697
初潮年龄(岁)	13.46±1.78	13.51±1.64	0.220	0.826
初潮月经紊乱			1.644	0.200
是	38(28.36)	21(21.00)		
否	96(71.64)	79(79.00)		
性生活史(年)	2.33±0.80	2.18±0.63	1.550	0.122
吸烟	23(17.16)	14(14.00)	0.431	0.512
饮酒	14(10.45)	8(8.00)	0.403	0.526

注:吸烟定义:抽烟≥1 支/天,连续吸烟时间>6 个月;饮酒定义:饮啤酒≥2 瓶/天或白酒≥2 两/天,每周饮酒≥1 次。

2.2 两组血清 TGF-β1、IL-17A、miR-21 水平比较
观察组血清 TGF-β1、IL-17A、miR-21 水平均高

于对照组,差异有统计学意义(*t* 值分别为 9.676、37.579、28.768, $P<0.05$),见表 2。

表 2 两组血清 TGF- β 1、IL-17A、miR-21 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum TGF- β 1, IL-17A and miR-21 levels of the women between the observation group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TGF- β 1(ng/mL)	IL-17A(pg/mL)	miR-21
观察组	134	105.86 $\pm$ 16.82	18.72 $\pm$ 3.51	1.64 $\pm$ 0.39
对照组	100	85.63 $\pm$ 14.37	5.09 $\pm$ 1.05	0.50 $\pm$ 0.08
<i>t</i>		9.676	37.579	28.768
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同卵巢反应亚组非高龄 DOR 不孕患者临床资料、性激素水平比较

不同卵巢反应亚组非高龄 DOR 不孕患者年龄、体质量指数、初潮年龄、初潮月经紊乱、性生活史、不孕年限、流产史比较差异均无统计学意义($P >$

0.05); 卵巢低反应亚组血清 bFSH、bLH 高于卵巢正常反应亚组, 血清 bE₂、AMH 低于卵巢正常反应亚组(t 值分别为 2.404、12.840、3.344、43.562, $P <$ 0.05), 见表 3。

表 3 不同卵巢反应亚组临床资料、性激素水平比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]Table 3 Comparison of clinical data and serum sex hormone levels of the non-geriatric female DOR-caused infertile patients between the two ovarian response subgroups [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	卵巢低反应亚组(n=58)	卵巢正常反应亚组(n=76)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄(岁)	35.64 $\pm$ 1.53	35.12 $\pm$ 1.75	1.798	0.074
体质量指数(kg/m ²)	24.78 $\pm$ 1.26	25.03 $\pm$ 1.38	1.078	0.283
初潮年龄(岁)	13.75 $\pm$ 1.57	13.23 $\pm$ 1.61	1.872	0.063
初潮月经紊乱			0.046	0.831
是	17(29.31)	21(27.63)		
否	41(70.69)	55(72.37)		
性生活史(年)	2.42 $\pm$ 0.73	2.27 $\pm$ 0.54	1.367	0.174
不孕年限(年)	1.81 $\pm$ 0.53	1.74 $\pm$ 0.55	0.741	0.460
流产史			0.031	0.860
有	10(17.24)	14(18.42)		
无	48(82.76)	62(81.58)		
性激素				
bFSH(IU/L)	12.39 $\pm$ 2.15	11.54 $\pm$ 1.93	2.404	0.018
bE ₂ (pmol/L)	135.31 $\pm$ 21.55	153.40 $\pm$ 36.62	3.344	0.001
bLH(IU/L)	9.16 $\pm$ 1.71	5.80 $\pm$ 1.32	12.840	<0.001
AMH(μ g/L)	0.11 $\pm$ 0.03	1.72 $\pm$ 0.28	43.562	<0.001

2.4 不同卵巢反应亚组血清 TGF- β 1、IL-17A、miR-21 水平比较

与卵巢正常反应亚组比较, 卵巢低反应亚组血清 TGF- β 1、IL-17A、miR-21 水平均较高(t 值分别为 7.548、7.035、6.472, $P <$ 0.05), 见表 4。

2.5 相关性分析

2.5.1 血清 TGF- β 1、IL-17A、miR-21 与性激素的关系

经 Pearson 相关系数法分析, 血清 TGF- β 1、IL-17A、miR-21 与 bFSH、bLH 呈正相关性(r 值介于

0.575~0.643 之间, $P<0.05$), 与 bE_2 、AMH 呈负相关性(r 值介于 $-0.714\sim-0.582$ 之间, $P<$

表 4 不同卵巢反应亚组血清 TGF-β1、IL-17A、miR-21 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of serum levels of TGF-β1, IL-17A and miR-21 of the non-geriatric female DOR-caused infertile patients between the two ovarian response subgroups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TGF-β1 (ng/mL)	IL-17A (pg/mL)	miR-21
卵巢低反应亚组	58	117.42±16.13	21.03±3.48	1.85±0.35
卵巢正常反应亚组	76	97.04±14.98	16.96±3.19	1.48±0.31
<i>t</i>		7.548	7.035	6.472
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 5 血清 TGF-β1、IL-17A、miR-21 与性激素的关系

Table 5 Relationships between serum TGF-β1, IL-17A, miR-21 levels and serum levels of sex hormones

项目	TGF-β1		IL-17A		miR-21	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
bFSH	0.643	<0.001	0.627	<0.001	0.575	0.010
bE_2	-0.582	0.007	-0.588	0.004	-0.631	<0.001
bLH	0.620	<0.001	0.623	<0.001	0.638	<0.001
AMH	-0.607	<0.001	-0.714	<0.001	-0.673	<0.001

2.5.2 血清 TGF-β1、IL-17A、miR-21 与卵巢反应性的关系
巢正常反应=0, 卵巢低反应=1) 与血清 TGF-β1、IL-17A、miR-21 均呈正相关性(r 值分别为 0.712、0.675、0.683, $P<0.05$), 见表 6。

表 6 血清 TGF-β1、IL-17A、miR-21 与卵巢反应性的关系

Table 6 Relationships between serum TGF-β1, IL-17A, miR-21 levels and ovarian response to ovulation induction treatment

项目	TGF-β1		IL-17A		miR-21	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
卵巢反应性	0.712	<0.001	0.675	<0.001	0.683	<0.001

2.6 血清 TGF-β1、IL-17A、miR-21 对非高龄 DOR 不孕患者卵巢低反应的预测效能
以卵巢低反应亚组为阳性样本, 卵巢正常反应亚组为阴性样本, 绘制血清 TGF-β1、IL-17A、miR-21 预测非高龄 DOR 不孕患者卵巢低反应的 ROC 曲线, 结果显示三者联合预测的曲线下面积(area under the curve, AUC) 为 0.936, 大于 TGF-β1、IL-17A、miR-21 单独预测 AUC(Z 值分别为 3.817、3.578、3.225, $P<0.05$), 见表 7、图 1。

表 7 血清 TGF-β1、IL-17A、miR-21 对非高龄 DOR 不孕患者卵巢低反应的预测效能

Table 7 Predictive efficacy of serum TGF-β1, IL-17A and miR-21 for poor ovarian response of the non-geriatric DOR-caused infertile patients

指标	AUC	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	<i>P</i>
TGF-β1 (ng/mL)	0.763	0.682~0.832	117.38	70.69	72.37	<0.001
IL-17A (pg/mL)	0.764	0.683~0.833	18.77	79.31	73.68	<0.001
miR-21	0.798	0.720~0.862	1.78	72.41	73.68	<0.001
联合	0.936	0.880~0.971	—	89.66	86.84	<0.001

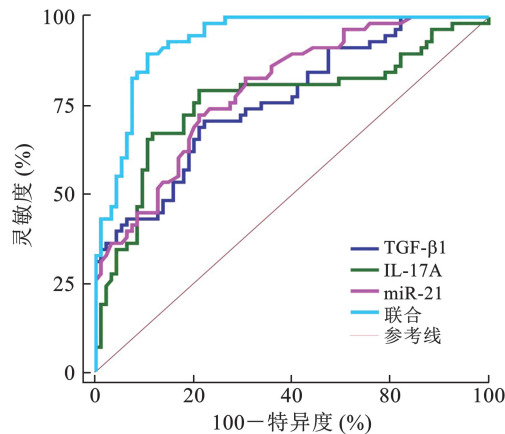


图1 血清 TGF- β 1、IL-17A、miR-21 预测非高龄 DOR 不孕患者卵巢低反应的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of serum TGF- β 1, IL-17A and miR-21 for predicting poor ovarian response of the non-geriatric DOR-caused infertile patients

2.7 影响非高龄 DOR 患者不孕的多因素 Logistic 回归分析

以非高龄 DOR 不孕患者卵巢反应性是否正常作为因变量,将血清 TGF- β 1、IL-17A、miR-21 及性激素指标 (bFSH、bLH、bE₂、AMH) 作为自变量进行 Logistic 回归性分析,结果显示性激素 bE₂、AMH 为非高龄 DOR 患者不孕的独立保护因素,其 OR 值及 95% CI 分别为 0.961 (0.928~0.995)、0.957 (0.938~0.976),血清 TGF- β 1、IL-17A、miR-21 均为独立危险因素,其 OR 值及 95% CI 分别为 1.100 (1.017~1.190)、1.090 (1.025~1.160)、1.061 (1.019~1.104),见表 8。

表 8 影响非高龄 DOR 患者不孕的多因素 Logistic 回归分析

Table 8 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting infertility of the non-geriatric DOR patients

因素	β	Wald χ^2	<i>S. E.</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	
						下限	上限
性激素							
bFSH	0.124	0.153	0.316	0.482	1.132	0.731	1.752
bE ₂	−0.040	8.109	0.014	<0.001	0.961	0.928	0.995
bLH	0.220	0.578	0.289	0.167	1.246	0.962	1.613
AMH	−0.044	8.663	0.015	<0.001	0.957	0.938	0.976
TGF-β1	0.095	17.206	0.023	<0.001	1.100	1.017	1.190
IL-17A	0.087	16.989	0.021	<0.001	1.090	1.025	1.160
miR-21	0.059	10.700	0.018	<0.001	1.061	1.019	1.104

3 讨论

3.1 血清 TGF- β 1 与非高龄 DOR 的关系

DOR 是一种以卵巢内卵母细胞质量下降和(或)可募集的窦卵泡减少为主要特征的生殖内分泌疾病,病因众多,可引起不同年龄患者配子生成功能下降,导致育龄期女性不孕^[11]。本研究中非高龄 DOR 不孕患者血清 TGF- β 1 表达增多,且卵巢低反应亚组较卵巢正常反应亚组高,相关性分析显示 TGF- β 1 与 bFSH、bLH 呈正相关,与 bE₂、AMH 呈负相关,这一结果表明 TGF- β 1 与非高龄 DOR 不孕患者性激素表达相关。AMH 隶属于转化生长因子 β 超家族,具有调节卵泡生长发育的作用,且本研究发现,AMH、血清 TGF- β 1 均为非高龄 DOR 患者不

孕的独立影响因素,故考虑 TGF- β 1 可能与 AMH 协同参与非高龄 DOR 不孕病理生理改变机制。TGF- β 1 是 TGF- β 的亚型之一,在 TGF- β /Smad 信号通路传导中发挥关键作用。分析其在非高龄 DOR 不孕中作用机制在于:TGF- β 1 通过 TGF- β 1/Smad 信号通路中 Smad2/3 蛋白促进卵泡发育,同时介导卵泡生发及颗粒细胞的凋亡;通过作用于颗粒细胞,TGF- β 1 可干预雌激素生成,并提高受体对卵泡刺激素的敏感性,促进雌激素分泌参与卵巢排卵调控^[12-14]。另一方面 TGF- β 1 与免疫功能紊乱相关,血清 TGF- β 1 水平升高可影响机体免疫功能,降低 T 淋巴细胞、NK 细胞活性,导致免疫逃逸,一定程度影响 DOR^[15]。

3.2 血清 IL-17A 与非高龄 DOR 的关系

IL-17A 是 T 辅助细胞 17 释放的炎性因子,近期研究发现,其在多囊卵巢综合征患者的发生发展中也发挥一定作用,与卵巢功能有关,卵巢低反应患者血清 IL-17A 水平呈高表达状态^[16-18]。本研究结果显示,观察组血清 IL-17A 水平高于对照组,卵巢低反应亚组血清 IL-17A 水平高于卵巢正常反应亚组,与以往研究相似。本研究通过相关性分析发现,血清 IL-17A 与 bFSH、bLH 呈正相关,与 bE₂、AMH 呈负相关,bFSH、bLH、bE₂、AMH 是反映卵巢功能的主要指标,因此认为 IL-17A 表达可能反映非高龄 DOR 不孕患者卵巢功能。有研究表明,处于发育过程中的卵泡是白介素的作用位点,卵巢细胞可分泌白介素细胞因子,同时可作为白介素调节的靶位点^[19]。这可能是非高龄 DOR 不孕患者血清 IL-17A 表达增多的原因之一。另一方面,IL-17A 水平升高可诱导多种炎症趋化因子介导慢性免疫-炎症反应,从而影响卵巢正常功能^[20-21]。

3.3 血清 miR-21 与非高龄 DOR 的关系

microRNA 作为内源性非编码小分子 RNA 可调控细胞发育、增殖、凋亡及免疫功能等多种生物过程,在组织、细胞正常或病理状态下扮演着重要角色,参与多种疾病的发生过程^[22-23]。miR-21 存在于卵巢组织,可通过调控程序性细胞死亡-4、原肌球蛋白-1 等靶基因在卵巢细胞分化、细胞周期中起到重要作用^[24-25]。本研究中观察组 miR-21 较对照组高,不同卵巢反应亚组血清 miR-21 水平比较差异明显,且与性激素水平相关,提示 miR-21 与非高龄 DOR 患者不孕发病及促排卵后卵巢反应性有关。分析其可能通过调节激素分泌与代谢、卵巢卵泡发育、细胞增殖和凋亡相关基因而发挥其生物学功能;卵巢颗粒细胞凋亡可影响卵巢储备功能,引起卵母细胞闭锁、凋亡,miR-21 可能通过作用于颗粒细胞,抑制其凋亡,进而调节卵巢分泌,由此可见非高龄 DOR 不孕患者血清 miR-21 水平为了维持卵巢功能可能存在代偿性升高。

3.4 血清 TGF- β 1、IL-17A、miR-21 对非高龄 DOR 的影响

本研究创新性地联合 TGF- β 1、IL-17A、miR-21 绘制预测非高龄 DOR 不孕患者卵巢低反应的 ROC

曲线,表明三项血清指标联合检测的 AUC 为 0.936,有利于早期评估非高龄 DOR 不孕患者促排卵治疗卵巢反应性,有积极临床指导意义。本研究进一步进行多因素分析显示血清 TGF- β 1、IL-17A、miR-21 均为非高龄 DOR 患者不孕的独立影响因素,提示血清 TGF- β 1、IL-17A、miR-21 水平升高可增加卵巢低反应风险,应积极给予此类患者相应治疗措施。

综上所述,血清 TGF- β 1、IL-17A、miR-21 在非高龄 DOR 不孕患者中表达升高,其水平与患者性激素水平、卵巢反应性密切相关,对预测促排卵治疗后卵巢低反应有一定临床效能。但本研究样本量有限,结果可能存在一定偏倚性,有待临床多中心扩大样本量进一步研究证实。

[参考文献]

- [1] Tesarik J, Galán-Lázaro M, Mendoza-Tesarik R. Ovarian aging: molecular mechanisms and medical management [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1371.
- [2] Kang M H, Kim Y J, Cho M J, et al. Mitigating age-related ovarian dysfunction with the anti-inflammatory agent MIT-001 [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15158.
- [3] Tiosano D, Mears J A, Buchner D A. Mitochondrial dysfunction in primary ovarian insufficiency [J]. *Endocrinology*, 2019, 160(10): 2353-2366.
- [4] 张英,于雪梅,廖茜,等.多囊卵巢综合征患者血清抗米勒管激素和窦卵泡计数水平与卵巢储备功能下降的相关性 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2024, 35(4): 43-49.
- [5] Dabravolski S A, Nikiforov N G, Eid A H, et al. Mitochondrial dysfunction and chronic inflammation in polycystic ovary syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3923.
- [6] Gharehi-Fard B, Hesampour F. Response Comment on "Association between Interleukin-32 and Interleukin-17A single nucleotide polymorphisms and serum levels with polycystic ovary syndrome" [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2020, 19(3): 320-322.
- [7] Guo B B, Qu X Q, Chen Z, et al. Transcriptome analysis reveals transforming growth factor- β 1 prevents extracellular matrix degradation and cell adhesion during the follicular-luteal transition in cows [J]. *J Reprod Dev*, 2022, 68(1): 12-20.
- [8] 马闻擎,李欣然,谢嘉欣,等.免疫性早发性卵巢功能不全

- 患者血清 miR-21 及外周血单核细胞 Peli1 的表达及意义[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(3): 252-257.
- [9] 牛芳蕾, 刘红霞. 血清 miR-21、miR-145 表达水平对卵巢癌患者化疗效果及预后的评估价值研究[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(13): 1850-1854.
- [10] 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识专家组, 中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(4): 425-434.
- [11] 勾明会, 房繁恭. 卵巢储备功能减退症的临床特征分析[J]. 山东医药, 2024, 64(16): 57-59.
- [12] Liu B, Jia Q, Hong I S, et al. TGF- β 1 and TGF- β 3, but not TGF- β 2, are upregulated in the ovaries of ovarian hyperstimulation syndrome[J]. Biol Reprod, 2024, 110(1): 116-129.
- [13] Dang X, Fang L, Jia Q, et al. TGF- β 1 upregulates secreted protein acidic and rich in cysteine expression in human granulosa-lutein cells: a potential mechanism for pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 101.
- [14] Li Q Q, Huo Y A, Wang S Q, et al. TGF- β 1 regulates the lncRNA transcriptome of ovarian granulosa cells in a transcription activity-dependent manner[J]. Cell Prolif, 2023, 56(1): 13336.
- [15] Moreau J M, Velegraki M, Bolyard C, et al. Transforming growth factor- β 1 in regulatory T cell biology[J]. Sci Immunol, 2022, 7(69): 4613.
- [16] Tam H K J, Robinson P C, Nash P. Inhibiting IL-17A and IL-17F in rheumatic disease: therapeutics help to elucidate disease mechanisms[J]. Curr Rheumatol Rep, 2022, 24(10): 310-320.
- [17] Kuang H Y, Duan Y W, Li D, et al. The role of serum inflammatory cytokines and berberine in the insulin signaling pathway among women with polycystic ovary syndrome[J]. PLoS One, 2020, 15(8): 235404.
- [18] 杨冬梅. 多囊卵巢综合征患者血清 miR-23a、IL-17A、sCD68 水平与卵巢功能的关系[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(7): 1177-1179.
- [19] 何翌晨, 吴琰婷, 黄荷凤. 抗苗勒管激素与女性生殖结局关系的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(9): 767-772.
- [20] Mills K H G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology[J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(1): 38-54.
- [21] 曹凯凤, 明亚琼, 龚丽, 等. 血清 IL-17A、IL-6 与妊娠期亚临床甲状腺功能减退症及妊娠结局的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(6): 619-623.
- [22] Zeboudj L, Sideris-Lampretsas G, Silva R, et al. Silencing miR-21-5p in sensory neurons reverses neuropathic allodynia via activation of TGF- β -related pathway in macrophages[J]. J Clin Invest, 2023, 133(11): 164472.
- [23] Walasik I, Klicka K, Grzywa T M, et al. Circulating miR-3613-5p but not miR-125b-5p, miR-199a-3p, and miR-451a are biomarkers of endometriosis[J]. Reprod Biol, 2023, 23(4): 100796.
- [24] 刘菊菊, 苏敏, 薛璇. miR-21、miR-26a 及 miR-200a 在子痫前期患者中的表达水平及与病情的相关性[J]. 中国妇幼健康研究, 2024, 35(1): 31-36.
- [25] Zhang T J, Huo S D, Wei S C, et al. MiR-21, miR-125b, and let-7b contribute to the involution of atretic follicles and corpus lutea in Tibetan sheep ovaries[J]. Anim Sci J, 2022, 93(1): 13756.

[专业责任编辑: 童国庆]

[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 杨周岐]