·短篇论著·

血清GDF9和CXCL14水平联合检测对不孕症患者体外受精–胚胎移植妊娠失败的预测价值

Predictive value of combined detection of serum GDF9 and CXCL14 levels for pregnancy loss after in vitro fertilization-embryo transfer

王璐[1],曹华斌[1],郭晨[2]
(江西省妇幼保健院 1.日间手术中心;2.生殖健康科,南昌 330006)

摘要 分析160例不孕症患者的临床资料,探讨不孕症患者血清生长分化因子9(GDF9)和CXC基序趋化因子配体14(CXCL14)水平以及二者联合预测体外受精–胚胎移植(IVF-ET)妊娠失败的价值。结果显示,IVF-ET助孕前血清GDF9和CXCL14水平降低是不孕症患者IVF-ET妊娠失败的独立危险因素,二者联合检测可有效预测妊娠结局。

关键词 不孕症;体外受精–胚胎移植;生长分化因子9;CXC基序趋化因子配体14;妊娠失败
中图分类号 R711.6 **文献标志码** A **文章编号** 0258–4646(2026)01–0085–04
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260105.1541.014
DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2026.01.015

不孕症在育龄期妇女中发病率较高[1]。体外受精–胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer,IVF-ET)是治疗不孕症的有效办法,但许多女性需重复周期才能成功,且IVF-ET周期耗时、费用高[2]。因此,提高IVF-ET的成功率十分重要。生长分化因子9(growth differentiation factor 9,GDF9)促进颗粒细胞增殖和DNA合成,在卵母细胞与卵泡细胞的相互作用中发挥关键作用[3]。研究[4]显示,卵泡液和颗粒细胞中GDF9水平降低与年轻患者IVF-ET不良预后有关。CXC基序趋化因子配体14(CXC motif chemokine ligand 14,CXCL14)是一种由活性棕色/米色脂肪组织产生的趋化因子,能够通过影响胰岛素抵抗,改善葡萄糖代谢[5]。既往研究[6]显示,多囊卵巢综合征患者卵泡液和黄素化颗粒细胞中CXCL14水平显著降低,导致孕酮水平降低和颗粒细胞类固醇生成功能障碍。本研究分析了不孕症患者IVF-ET前血清GDF9和CXCL14水平,探讨其对妊娠失败的早期预测价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象和分组

纳入2024年1月至2024年11月间我院诊治的160例不孕症患者,其中输卵管性不孕48例、子宫内膜异位症41例、顽固性多囊卵巢综合征39例、免疫性不孕20例、不明原因不孕12例。患者年龄24~38岁,平均(31.81±4.97)岁。根据妊娠结局,分为妊娠成功组(n=111)和妊娠失败组(n=49)。纳入标准:(1)临床诊断为不孕症[7];(2)符合伦理审核标准,夫妻双方均同意IVF-ET方案,有IVF-ET适应证,自愿参与研究;(3)非男方因素导致的不孕。排除标准:(1)有生殖器官畸形或卵巢、子宫手术史者;(2)有宫腔和盆腔粘连、输卵管积水者;(3)非初次接受IVF-ET者;(4)有感染性或传染性疾病者;(5)有恶性肿瘤者。本研究经我院医学伦理委员会审核批准(科伦预审第2023-01-124号)。

1.2 临床资料收集

收集患者的临床资料,包括年龄、不孕年限、体重指数、收缩压、舒张压、血糖、不孕原因、雌二醇、黄体生成素(luteinizing hormone,LH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone,FSH)、睾酮、抗卵巢抗体阳性、抗精子抗体阳性、抗子宫内膜抗体阳性、催乳素、促性腺激素(gonadotropin,Gn)使用时间、Gn用量、获卵数、可移植胚胎数。采用ELISA试剂盒检测抗卵巢抗体(上海羽哚生物科技有限公司)和抗子宫内膜抗体(上海烜雅生物科技有限公司),光密度值大于规定的阴性对照光密度值的2.1倍即为阳性。

基金项目:江西省中医药管理局科技计划(2023A0049)
作者简介:王璐(1985–),女,主治医师,硕士.
通信作者:曹华斌,E-mail:909675258@qq.com
收稿日期:2025–01–20
网络出版时间:2026–01–06 08:44:59

所有批次的标准曲线相关系数均>0.98，批内和批间的变异系数均<15%。

1.3　血清GDF9和CXCL14水平检测

IVF-ET前收集患者空腹清晨肘静脉血5 mL，4 ℃、3 500 r/min离心15 min，提取血清，将血清置于–80 ℃保存。分别采用GDF9酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒（江西江蓝纯生物试剂有限公司）和CXCL14 ELISA试剂盒（上海碧云天生物技术股份有限公司）检测血清GDF9和CXCL14水平。所有批次的标准曲线相关系数均>0.99，批内和批间的变异系数均<15%。

1.4　妊娠结局评估

所有患者胚胎移植后28 d进行超声检查，宫内可见明显孕囊、胚胎、胎心且宫外无异常，妊娠前12周未出现阴道流血、腹痛等流产症状，以上均符合为妊娠成功，否则为妊娠失败。

1.5　统计学分析

使用MedCalc软件进行统计分析。计量资料用$\bar{x} \pm s$表示，采用独立样本t检验进行比较；计数资料用率（%）表示，采用χ^2检验进行比较。采用Spearman或Pearson相关分析对临床特征与血清GDF9和CXCL14水平间的相关性进行分析；采用logistic回归分析筛选不孕症患者IVF-ET妊娠失败的影响因素；采用受试者操作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线分析指标对不孕症患者IVF-ET妊娠失败的预测价值，计算曲线下面积（area under the curve，AUC）。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般临床资料的比较

2组患者比较，年龄、不孕年限、体重指数、收缩压、舒张压、血糖、不孕原因、雌二醇、LH、睾酮、抗卵巢抗体阳性、抗精子抗体阳性、抗子宫内膜抗体阳性、催乳素、Gn使用时间、Gn用量的差异无统计学意义（$P>0.05$）。与妊娠成功组相比，妊娠失败组FSH显著升高，获卵数、可移植胚胎数显著降低（$P<0.05$）。见表1。

2.2　血清GDF9和CXCL14水平的比较

表1　2组一般临床资料的比较

指标	妊娠成功组（$n=111$）	妊娠失败组（$n=49$）	t/χ^2	P
年龄（岁）	31.62 ± 5.10	32.24 ± 4.85	0.719	0.473
不孕年限（年）	4.05 ± 2.10	4.14 ± 2.25	0.244	0.807
体重指数（kg/m^2）	22.78 ± 2.94	22.97 ± 3.02	0.374	0.709
收缩压（mmHg）	119.54 ± 15.25	120.88 ± 16.42	0.500	0.618
舒张压（mmHg）	90.05 ± 8.97	90.38 ± 7.64	0.224	0.823
血糖（mmol/L）	3.15 ± 0.75	3.19 ± 0.66	0.322	0.748
不孕原因[n（%）]			0.812	0.937
输卵管性不孕	32（28.83）	16（32.65）		
子宫内膜异位症	29（26.13）	12（24.49）		
顽固性多囊卵巢综合征	26（23.42）	13（26.53）		
免疫性不孕	15（13.51）	5（10.21）		
不明原因不孕	9（8.11）	3（6.12）		
雌二醇（pg/mL）	53.62 ± 12.81	55.74 ± 16.55	0.880	0.380
LH（mIU/mL）	4.78 ± 1.26	4.95 ± 1.34	0.771	0.442
FSH（mIU/mL）	6.95 ± 2.28	8.91 ± 2.76	4.691	<0.001
睾酮（ng/mL）	0.28 ± 0.06	0.29 ± 0.05	1.020	0.309
抗卵巢抗体阳性[n（%）]	88（79.28）	41（83.67）	0.420	0.517
抗精子抗体阳性[n（%）]	79（71.17）	32（65.31）	0.550	0.458
抗子宫内膜抗体阳性[n（%）]	96（86.49）	37（75.51）	2.920	0.088
催乳素（ng/mL）	16.64 ± 4.52	16.40 ± 5.18	0.296	0.768
Gn使用时间（d）	9.57 ± 2.85	9.76 ± 2.93	0.385	0.700
Gn用量（IU）	2 448.93 ± 651.28	2 497.70 ± 663.07	0.434	0.665
获卵数（个）	10.25 ± 3.58	7.12 ± 2.64	5.492	<0.001
可移植胚胎数（个）	5.45 ± 1.58	3.41 ± 1.08	8.263	<0.001

妊娠成功组和妊娠失败组患者血清GDF9水平分别为(346.87 ± 69.48)和(245.04 ± 55.73) pg/mL，CXCL14水平分别为(192.81 ± 45.71)和(128.92 ± 32.57) pg/mL。与妊娠成功组相比，妊娠失败组患者血清GDF9和CXCL14水平显著降低($P < 0.05$)。

2.3　妊娠失败组患者临床特征与血清GDF9和CXCL14水平的相关性分析

妊娠失败组患者中，FSH与血清GDF9($r = -0.495$，$P < 0.001$)、CXCL14($r = -0.506$，$P < 0.001$)水平呈负相关，获卵数、可移植胚胎数与血清GDF9(获卵数，$r = 0.528$，$P < 0.001$；可移植胚胎数，$r = 0.514$，$P < 0.001$)、CXCL14(获卵数，$r = 0.537$，$P < 0.001$；可移植胚胎数，$r = 0.522$，$P < 0.001$)水平呈正相关。

2.4　多因素logistic回归分析

将单因素分析中$P < 0.05$的变量GDF9、CXCL14、FSH、获卵数、可移植胚胎数作为自变量，妊娠是否失败作为因变量(失败=1，成功=0)，多因素logistic回归分析结果显示，GDF9和CXCL14水平降低、获卵数少均是不孕症患者IVF-ET妊娠失败的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2。

表2　不孕症患者IVF-ET妊娠失败的多因素logistic回归分析

影响因素	β	*SE*	Wald χ^2	*OR*	95%*CI*	*P*
GDF9	−0.280	0.081	11.925	0.756	0.645~0.886	0.001
CXCL14	−0.218	0.073	8.931	0.804	0.697~0.928	0.003
FSH	0.118	0.234	0.253	1.125	0.711~1.780	0.615
获卵数	−0.094	0.029	10.576	0.910	0.860~0.963	0.001
可移植胚胎数	−0.137	0.159	0.742	0.872	0.639~1.191	0.389

2.5　ROC曲线分析

ROC曲线结果显示，血清GDF9和CXCL14水平单独预测不孕症患者IVF-ET妊娠失败的AUC分别为0.822和0.844，二者联合预测的AUC为0.977，二者联合的AUC显著升高($Z = 3.759$、3.967，$P < 0.05$)。见表3、图1。

表3　ROC曲线参数结果

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	临界值	AUC	95%*CI*	约登指数
GDF9	85.61	71.47	275.84 pg/mL	0.822	0.745~0.900	0.57
CXCL14	71.23	89.81	151.06 pg/mL	0.844	0.781~0.908	0.61
联合	90.12	95.96	–	0.977	0.957~0.996	0.86

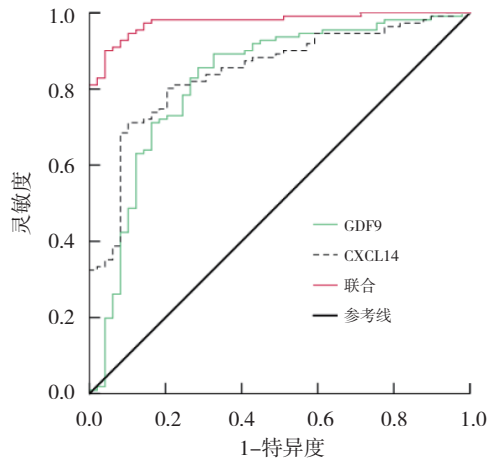


图1　血清GDF9和CXCL14水平预测不孕症患者IVF-ET妊娠失败的ROC曲线

3　讨论

我国约15%的育龄期妇女在计划怀孕的1年内经历受孕失败，其中约一半的夫妇通过辅助生殖技术治疗不孕不育，IVF-ET是最常用的技术[8]。在过去几十年里，随着卵巢刺激方案的优化和胚胎培养技术的成熟，IVF-ET治疗周期的临床妊娠率逐渐提高。然而，其他重要因素(如胚胎移植时间、环境、生活方式、细胞因子水平等)也可能导致IVF-ET失败，因此仅约30%的患者能够活产[9]。

控制性卵巢刺激在辅助生殖技术中十分关键。在控制性卵巢刺激期间，窦卵泡在Gn刺激下发育，卵泡增大，雌二醇水平升高。窦卵泡由卵母细胞−卵

丘复合体组成，周围有体细胞（包括壁颗粒细胞和卵泡膜细胞）。理论上，介导体细胞对Gn反应以及卵母细胞–体细胞相互作用的基因可能是卵巢反应不良的原因[10]。研究[10]显示，*GDF9*等位基因变异可导致窦卵泡发育缺陷，且卵母细胞本身通过GDF9旁分泌作用参与卵泡发育的调节。GDF9是转化生长因子β超家族的成员之一，是一种卵母细胞源性因子，在卵泡发育的整个时期在卵母细胞中分泌[11]。GDF9参与从小窦卵泡阶段到大窦卵泡阶段的卵泡发育以及排卵。研究[12]显示，多囊卵巢综合征患者成熟卵泡中GDF9水平显著低于卵巢功能正常者。本研究发现，妊娠失败的不孕症患者IVF-ET前血清GDF9水平显著低于妊娠成功患者，且GDF9水平与获卵数和可移植胚胎数显著相关。研究[13]发现，生育能力不良的不孕症患者血清和卵泡液中GDF9水平显著降低，本研究结果与其一致。推测GDF9水平降低影响卵泡增大和发育，同时造成患者体内壁颗粒细胞、卵泡膜细胞等对Cn不敏感，使得较多卵泡均停滞在初级卵泡阶段，获卵数和可移植胚胎数相应减少，最终影响不孕症患者IVF-ET后的妊娠结局。多因素logistic回归分析结果显示，GDF9水平是妊娠失败的影响因素，提示GDF9水平降低可能增加妊娠失败风险。采用ROC曲线进一步验证GDF9对妊娠结局的预测价值，结果发现，AUC为0.822，灵敏度超过80%。IVF-ET前血清GDF9水平低于275.84 pg/mL可能是预测妊娠失败的重要标志。

趋化因子是体内所有类型细胞产生的小信号蛋白，通过诱导附近反应细胞的定向趋化性，调节局部环境中的稳态和炎症。CXCL14是一种相对新颖的趋化因子，主要负责免疫细胞的招募和成熟，并影响上皮细胞运动，有助于在正常上皮层内建立免疫监视[14]。研究[15]发现，IVF-ET前血清CXCL14水平降低与子宫内膜异位症不孕患者的不良妊娠结局相关，本研究中CXCL14表达趋势与其一致。提示CXCL14水平降低可能增加不孕症患者IVF-ET后妊娠失败的风险。结合相关性分析结果，推测CXCL14可能通过影响不孕症患者体内的免疫状态，减少营养转运蛋白的表达，进而减少不孕症患者IVF-ET后获卵数和可移植胚胎数，不利于良好的助孕结局。ROC曲线证实了CXCL14在不孕症患者IVF-ET妊娠结局中的预测价值，其AUC与GDF9的AUC基本一致。若IVF-ET前血清CXCL14水平低于151.06 pg/mL，可能有早期流产的风险，若高于151.06 pg/mL，则妊娠成功的概率较高。然而，CXCL14和GDF9单独应用时存在灵敏度或特异度不高的局限，二者联合后灵敏度和特异度分别为90.12%和95.96%，预测价值显著提高。

本研究结果存在一定局限性。首先，严格的纳入和排除标准使许多患者未被纳入研究，因此不孕症患者IVF-ET后妊娠失败的发生率被低估或高估。其次，IVF-ET妊娠失败的影响因素较为复杂，且不同研究中不孕症的病因各异，其结果可能还受到男性不育症等因素的影响，本研究未纳入相关患者。第三，不同研究中使用的卵巢刺激方案不同，也可能影响研究结果的质量。

综上所述，IVF-ET前血清GDF9和CXCL14水平降低可能会影响不孕症患者的临床妊娠率。血清GDF9和CXCL14水平联合检测有助于辅助临床评估不孕症患者IVF-ET妊娠结局，二者可能成为潜在生物学指标。针对妊娠失败的高风险患者，可提早采取相关预防措施和针对性治疗，进而改善临床结局，实现优生优育。

参考文献：

[1] BRAVERMAN AM，DAVOUDIAN T，LEVIN IK，et al. Depression，anxiety，quality of life，and infertility：a global lens on the last decade of research [J]. Fertil Steril，2024，121（3）：379-383. DOI：10.1016/j.fertnstert.2024.01.013.

[2] 马向薇，肖育红，曹诗悦. 颗粒细胞氧化应激及凋亡对胚胎发育及体外受精–胚胎移植结局的影响 [J]. 中国医科大学学报，2025，54（7）：664-666. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.07.017.

[3] GONG Y，LI-LING J，XIONG D，et al. Age-related decline in the expression of GDF9 and BMP15 genes in follicle fluid and granulosa cells derived from poor ovarian responders [J]. J Ovarian Res，2021，14（1）：1. DOI：10.1186/s13048-020-00757-x.

[4] HUANG TH，CHEN FR，ZHANG YN，et al. Decreased GDF9 and BMP15 in follicle fluid and granulosa cells and outcomes of IVF-ET among young patients with low prognosis [J]. J Assist Reprod Genet，2023，40（3）：567-576. DOI：10.1007/s10815-023-02723-0.

[5] GARCÍA-BELTRAN C，CEREIJO R，QUESADA-LÓPEZ T，et al. Reduced circulating levels of chemokine CXCL14 in adolescent girls with polycystic ovary syndrome：normalization after insulin sensitization [J]. BMJ Open Diabetes Res Care，2020，8（1）：e001035. DOI：10.1136/bmjdrc-2019-001035.

[6] QI J，LI J，WANG Y，et al. Novel role of CXCL14 in modulating STAR expression in luteinized granulosa cells：implication for progesterone synthesis in PCOS patients [J]. Transl Res，2021，230：55-67. DOI：10.1016/j.trsl.2020.10.009.

[7] 陈子江，刘嘉茵，黄荷凤，等. 不孕症诊断指南[J]. 中华妇产科杂志，2019，54(8)：505-511. DOI：10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2019.08.001.
[8] QIAO J，WANG Y，LI X，et al. A Lancet Commission on 70 years of women's reproductive，maternal，newborn，child，and adolescent health in China[J]. Lancet，2021，397(10293)：2497-2536. DOI：10.1016/S0140-6736(20)32708-2.
[9] JIA Y，AI Z，ZHU X，et al. Analysis of predictors of clinical pregnancy and live birth in patients with RIF treated with IVF-ET technology：a cohort study based on a propensity score approach[J]. Front Med(Lausanne)，2024，11：1348733. DOI：10.3389/fmed.2024.1348733.
[10] DUAN Y，CAI B，GUO J，et al. GDF9$^{His209GlnfsTer6/S428T}$ and GDF9$^{Q321X/S428T}$ bi-allelic variants caused female subfertility with defective follicle enlargement[J]. Cell Commun Signal，2024，22(1)：235. DOI：10.1186/s12964-024-01616-8.
[11] 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. DOI：10.1080/14647273.2019.1672107.
[12] 蔡晶晶，吴金香，罗湘闽. GDF9在PCOS患者成熟卵泡中的表达及其与内分泌激素的相关性[J]. 中国病理生理杂志，2022，38(12)：2236-2242. DOI：10.3969/j.issn.1000-4718.2022.12.016.
[13] 薛建芳. 血清及卵泡中AMH、GDF9水平对不孕症患者生育能力的预测价值[J]. 中国现代医生，2024，62(15)：54-58. DOI：10.3969/j.issn.1673-9701.2024.15.012.
[14] WESTRICH JA，VERMEER DW，COLBERT PL，et al. The multifarious roles of the chemokine CXCL14 in cancer progression and immune responses[J]. Mol Carcinog，2020，59(7)：794-806. DOI：10.1002/mc.23188.
[15] 向雪芹，崔权哲，童玉娜，等. 子宫内膜异位症性不孕患者血清APRIL和CXCL14水平与体外受精-胚胎移植后不良妊娠的关系[J]. 广西医学，2022，44(21)：2475-2478，2483. DOI：10.11675/j.issn.0253-4304.2022.21.04.

（编辑　陈　姜）

·短篇论著·

血清Gal-9和IFI16水平对子宫内膜异位症患者术后复发的预测价值

Predictive value of serum Gal-9 and IFI16 levels for postoperative recurrence in patients with endometriosis

王爽，张晓玲，周爱龙，李舒雅，黄国辉
（江西省妇幼保健院妇科，南昌 330006）

摘要　探讨血清半乳糖凝集素9(Gal-9)和γ干扰素诱导蛋白16(IFI16)水平对子宫内膜异位症(简称内异症)患者术后复发的预测价值。将160例行腹腔镜手术的内异症患者根据术后是否复发分为复发组和未复发组，并将复发组患者根据痛经程度分为轻度组和中重度组。另选取160例同期健康体检者作为对照。检测血清Gal-9和IFI16水平，分析内异症术后复发的影响因素。结果显示，内异症患者血清Gal-9和IFI16水平均异常升高，二者联合预测内异症术后复发的效能较高。

关键词　子宫内膜异位症；半乳糖凝集素9；γ干扰素诱导蛋白16；术后复发；预测
中图分类号　R711.71　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　0258-4646(2026)01-0089-05
网络出版地址　https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260105.1542.016
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2026.01.016

子宫内膜异位症(简称内异症)主要发生在育龄妇女，子宫内膜组织生长在子宫外，还可能生长在盆腔和输卵管等位置。内异症患者的异位子宫内膜组织会在月经期出现周期性脱落和出血，但因其生长在子宫外，不能经阴道排出，从而导致盆腔内出现囊肿、炎症等，严重威胁患者的生命安全[1]。目前，临床上采用腹腔镜手术治疗内异症，该术式创伤较小，有利于患者术后恢复。因大多患者处于育龄期，采用保守治疗，保留患者生育功能，但体内残留的病灶可能再次生长，术后可能复发，还可能增加二次手术风险，增加治疗难度[2]。因此，寻找可在早期评估内异症术后复发的指标，对后续指导治疗、减少复发十分重要。半乳糖凝集素9(galectin-9，Gal-9)作为结合蛋白，可参与细胞的增殖、转移。在异位妊娠早期时，因为子宫内膜容受性改变，Gal-9

基金项目：江西省中医药管理局科技计划(2024B0465)
作者简介：王爽(1982-)，女，副主任医师，硕士.
通信作者：张晓玲，E-mail：jxsfb5380@126.com
收稿日期：2025-03-13
网络出版时间：2026-01-06 09:03:33