

促卵泡激素与孕卵指数在不同临床表型多囊卵巢综合征不孕患者中的差异及与促排卵结局的关系

谢秋月,赵小凤,张湘琪,盛燕雯,孙晓峰

(广州中医药大学第一附属医院妇产科,广东 广州 510000)

[摘要]目的 探讨促卵泡激素(FSH)与孕卵指数(POI)在不同临床表型多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者中的差异及与促排卵结局的关系。**方法** 选取2020年9月至2023年9月于广州中医药大学第一附属医院就诊的150例年龄在20~40岁的PCOS不孕患者为PCOS不孕组,同期健康体检者140例为对照组。收集并统计所有研究对象的一般资料、激素指标、超声指标等相关临床数据。根据鹿特丹分型标准,将PCOS不孕组分为A、B、C、D四种临床表型。通过随机森林算法筛选影响因素并纳入多因素回归分析模型。采用多因素Logistics回归法、分层交互检验法、多元线性回归法、限制性立方样条模型、bootstrap法的中介效应,分析FSH与POI在不同临床表型PCOS不孕患者中促排卵结局之间的关系。**结果** PCOS不孕组与对照组的体质指数(BMI)、糖尿病史、高血脂史的分布,以及月经周期、卵巢体积、FSH、睾酮(T)、雌二醇(E₂)、促黄体生成素(LH)、抗苗勒氏管激素(AMH)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗(IR)、卵泡计数(AFC)、POI水平比较,差异均有统计学意义($\chi^2=40.368\sim48.489$, $t=4.706\sim49.326$, $P<0.05$)。四种临床表型中BMI的分布,以及月经周期、卵巢体积、FSH、T、E₂、LH、AMH、AFC、POI水平比较,差异均有统计学意义($\chi^2=13.423$, $F=2.810\sim53.509$, $P<0.05$);在不同临床表型PCOS不孕患者中,FSH、POI水平在B型患者中最高。随机森林算法分析显示,FSH、POI、AMH为前三位不同临床表型PCOS不孕患者促排卵结局的重要影响因素。多因素Logistic回归分析显示,FSH、POI、AMH均是不同临床表型PCOS不孕患者促排卵结局的独立影响因素,OR(95%CI)分别为:3.712(1.124~4.589)、2.658(1.006~2.985)、2.359(1.131~4.103), $P<0.05$ 。中介效应分析显示,POI对不同临床表型PCOS不孕患者促排卵结局具有直接影响,并且FSH部分介导了POI对不同临床表型PCOS不孕患者促排卵结局的影响,总效应值 $\beta_{\text{总}}=0.343$,中介效应占总效应的52.77%。**结论** 在不同临床表型的PCOS不孕患者中,FSH、POI水平在B型患者中最高,FSH、POI水平与不同临床表型PCOS不孕患者促排卵结局不良风险显著相关。

[关键词] 多囊卵巢综合征;不孕症;促卵泡激素;孕卵指数;促排卵结局

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.02.008

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2025)02-0053-10

Differences of follicle-stimulating hormone and pregnant progesterone-oocyte-index in infertility patients with different clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome and their relationship with ovulation induction outcome

XIE Qiuyue, ZHAO Xiaofeng, ZHANG Xiangqi, SHENG Yanwen, SUN Xiaofeng

(Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Guangzhou 510000, China)

[Abstract] Objective To investigate the differences between follicle stimulating hormone (FSH) and progesterone-oocyte-index (POI) in infertility patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and their relationship with ovulation induction outcomes. **Methods** A total of 150 PCOS infertility patients aged 20-40 years old who were treated in the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine from September 2020 to September 2023 were selected as the PCOS infertility group, and 140 healthy subjects were selected as the control group. The general data, hormone indexes, ultrasound indexes and other related clinical data of all subjects were collected and statistically analyzed. According to the Rotterdam classification criteria, the PCOS infertility group was divided into four types: A, B, C, and D. The influencing factors were screened by random forest algorithm and included in the multivariate regression analysis model. The mediating effect of multivariate logistics regression method, hierarchical interaction test, multiple linear regression method, restrictive cubic spline model and bootstrap method was used to analyze the relationship between FSH and POI in ovulation induction outcomes in patients with PCOS infertility with different clinical

[收稿日期] 2023-12-25

[作者简介] 谢秋月(1998—),女,在读硕士研究生,主要从事中西医结合临床妇产科方向的研究。

[通讯作者] 孙晓峰,教授。

phenotypes. **Results** There were significant differences in BMI, history of diabetes mellitus, history of hyperlipidemia, menstrual cycle, ovarian volume, FSH, T, E₂, LH, AMH, FPG, FINS, IR, AFC, and POI levels between the PCOS infertility group and the control group ($\chi^2 = 40.368-48.489$, $t = 4.706-49.326$, $P < 0.05$). Among patients with PCOS infertility with different clinical phenotypes, the levels of FSH and POI were the highest in patients with type B. Random forest algorithm analysis showed that FSH, POI and AMH were the important influencing factors for ovulation induction outcomes in the top three patients with PCOS infertility with different clinical phenotypes. Multivariate Logistic regression analysis showed that FSH, POI, and AMH were independent influencing factors for ovulation induction outcomes in patients with PCOS infertility with different clinical phenotypes, and the OR (95% CI) were 3.712 (1.124-4.589), 2.658 (1.006-2.985), and 2.359 (1.131-4.103), respectively, and $P < 0.05$. The mediating effect analysis showed that POI had a direct effect on the ovulation induction outcome of infertile patients with PCOS with different clinical phenotypes, and FSH partially mediated the effect of POI on ovulation induction in infertile patients with PCOS with different clinical phenotypes, with a total effect size of $\beta = 0.343$ and a mediating effect accounting for 52.77% of the total effect. **Conclusion** Among patients with PCOS infertility with different clinical phenotypes, the levels of FSH and POI are the highest among patients with type B, and the levels of FSH and POI are significantly associated with the risk of adverse ovulation induction outcomes in patients with PCOS infertility with different clinical phenotypes.

[Key words] polycystic ovary syndrome; infertility; follicle-stimulating hormone; progesterone-oocyte-index; ovulation induction outcomes

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄期女性最常见的异质性内分泌代谢疾病, 通常与卵巢肿大和功能失调、雄激素水平过高、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 等有关^[1]。PCOS 是无法通过基本测试诊断的疾病之一, 虽然促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 与促卵泡激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 的高比值及促性腺激素释放激素 (gonadotrophin releasing hormone, GnRH) 的分泌增加被认为是 PCOS 的潜在原因^[2], 但确切的病因和病理尚未全面阐明。在超声检查中, 根据鹿特丹 PCOS 诊断标准^[3], 按临床特征稀发排卵/月经紊乱 (oligo-or anovulation, OA)、高雄激素血症 (hyperandrogenism, HA)、超声卵巢多囊样改变 (polycystic ovarian morphology, PCOM) 可以将 PCOS 不孕组分为 A、B、C、D 四种临床表型。研究表明, 在 PCOS 不孕症发生、发展期间, FSH 水平会出现变化, 一方面是由于高胰岛素水平的刺激, 患者的 LH 水平增加, 进而导致 FSH 水平出现异常改变; 另一方面是因为 PCOS 患者下丘脑-垂体-卵巢或肾上腺轴的异常会对 GnRH 分泌模式产生影响, 从而造成 FSH 分泌紊乱^[4]。孕激素 (progesterone, P) 主要来源于卵巢中的成熟卵泡, P 与成熟卵母细胞数 (通常使用直径 ≥ 14 mm 的卵泡) 的比值即为孕卵指数 (progesterone-oocyte-index, POI)^[5]。研究显示, POI 可能是更好地预测促排卵

及妊娠结局的指标^[6]。但目前有关 FSH 与 POI 在不同临床表型 PCOS 不孕患者中的差异与促排卵结局关系的研究较少。因此, 本研究通过对不同临床表型 PCOS 不孕患者 FSH 与 POI 的差异及促排卵结局之间的相关性进行研究, 分析不同临床表型 PCOS 不孕患者的发病机制, 为临床诊治进一步提供临床依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

本研究选取 2020 年 9 月至 2023 年 9 月广州中医药大学第一附属医院收治的 PCOS 不孕患者 150 例为 PCOS 不孕组, 同期健康体检者 140 例为对照组。

PCOS 不孕组纳入标准: ①符合 2018 年中华医学会妇产科学分会《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[7] 的 PCOS 相关诊断标准, 且合并不孕; ②年龄为 20~40 岁; ③输卵管至少有一侧通畅; ④近 3 个月未使用激素类药物。

对照组纳入标准: ①月经规律, 月经经期与月经周期均在正常范围内; ②经超声检查后卵巢未出现 PCOS 症状。

排除标准: ①患有高泌乳素血症、甲状腺疾病、库欣综合征和肾上腺增生等疾病; ②严重感染、子宫及卵巢系统存在其他疾病; ③其他原因导致的不孕。

本研究经广州中医药大学第一附属医院医学伦理委员会审批 (批号: JY2023-197), 所有患者或家属

知情并签署同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 收集一般资料

收集 PCOS 不孕组与对照组的一般资料,包括年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、合并症(糖尿病、高血脂、高血压、妇科病史)、月经经期、月经周期。

1.2.2 生化指标及超声指标的检测

采集所有研究对象清晨空腹时静脉血 5mL,血液样本在 60min 内离心分离,留取血浆样本在 -80°C 下保存待检测分析。

使用全自动电化学发光分析仪检测生化指标,包括:FSH、LH、P、睾酮(testosterone, T)、雌二醇(estradiol, E_2)、催乳素(prolactin, PRL)、抗苗勒氏管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fast insulin, FINS)、空腹胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)。

超声检查:卵巢体积、子宫内膜厚度、卵泡计数(antral follicle count, AFC)。

计算 P 值与成熟卵母细胞数(通常使用直径 $\geq 14\text{mm}$ 的卵泡)的比值,即 POI。

1.3 PCOS 不孕组的分型

根据分型标准^[3],按临床特征 OA、HA、PCOM,将 PCOS 不孕组分为 A、B、C、D 四种表型。A 型:OA + HA + PCOM; B 型:OA + HA; C 型:HA + PCOM; D 型:OA + PCOM。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 18.0 统计学软件包对数据进行分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验;计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,两组间比较采用 χ^2 检验。通过随机森林算法对影响因素进行重要性排序,根据重要性评分按照从高到低的顺序逐一加入影响因素,每新加入 1 个影响因素则需重新进行 1 次随机森林算法分析,最终找出平均袋外估算误差率最小影响因素的个数,然后将重要性评分最高且平均袋外估算误差率最小的影响因素纳入多因素 Logistics 回归分析模型。采用多因素 Logistics 回归分析 FSH 与 POI 在不同临床表型 PCOS 不孕患者中的差异及

与促排卵结局的关系,计算优势比(odds ratio, OR)及 95% 置信区间(confidence interval, CI)。采用 EmpowerStats 软件中的分层交互检验作用,对 FSH、POI 与不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局关系进行分层交互分析。通过多元线性回归分析探讨 FSH 对 POI 的影响。应用限制性立方样条模型分析 FSH、POI 与不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局的关系。采用 bootstrap 方法分析 FSH 是否介导了 POI 与不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局之间的关联。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料的对比

PCOS 不孕组与对照组的 BMI、糖尿病史、高血脂史的分布,以及月经周期、卵巢体积、FSH、T、 E_2 、LH、AMH、FPG、FINS、IR、AFC、POI 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者年龄、高血压史、妇科病史的分布,以及月经经期、子宫内膜厚度、PRL 和 P 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 不同临床表型 PCOS 不孕患者临床指标的对比

四种临床表型中 BMI 的分布,以及月经周期、卵巢体积、FSH、T、 E_2 、LH、AMH、AFC、POI 水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);四种临床表型中的年龄、糖尿病史、高血压史、高血脂史、妇科病史的分布,以及不孕年限、月经经期、子宫内膜厚度、PRL、FPG、FINS、IR、P 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局重要影响因素的随机森林算法

将表 2 中差异具有统计学意义的变量纳入随机森林算法进行分析,得到变量重要性排序,由高到低分别为 FSH、POI、AMH、AFC、T、LH、 E_2 、卵巢体积、月经周期、BMI,见图 1。根据重要性评分对上述变量进行排序,从评分最高开始,经逐步随机森林算法分析显示:当变量数为 3 时,袋外数据错误率最低,故将评分前三的变量 FSH、POI、AMH 定为不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局的重要影响因素,见图 2。

表 1 PCOS 不孕组与对照组一般资料的比[n(%), $\bar{x} \pm s$]Table 1 Comparison of general data between PCOS infertility group and control group [n(%), $\bar{x} \pm s$]

变量	对照组(n=140)	PCOS 不孕组(n=150)	χ^2/t	P
年龄(岁)			0.004	0.948
≤ 30	105(75.00)	112(74.67)		
> 30	35(25.00)	38(25.33)		
BMI(kg/m ²)			48.489	<0.001
≤ 24.00	109(77.86)	56(37.33)		
> 24.00	31(22.14)	94(62.67)		
糖尿病史			40.368	<0.001
是	23(16.43)	78(52.00)		
否	117(83.57)	72(48.00)		
高血压史			0.643	0.422
是	29(20.71)	37(24.67)		
否	111(79.29)	113(75.33)		
高血脂史			47.336	<0.001
是	26(18.57)	87(58.00)		
否	114(81.43)	63(42.00)		
妇科病史			1.384	0.239
是	19(13.57)	28(18.67)		
否	121(86.43)	122(81.33)		
月经经期(天)	4.50 $\pm$ 1.50	5.10 $\pm$ 1.48	1.128	0.246
月经周期(天)	28.50 $\pm$ 2.30	60.00 $\pm$ 10.40	35.043	<0.001
卵巢体积(cm ³)	6.23 $\pm$ 0.84	10.86 $\pm$ 1.90	16.206	<0.001
子宫内膜厚度(mm)	10.69 $\pm$ 3.05	10.73 $\pm$ 4.85	0.756	0.412
FSH(IU/L)	5.97 $\pm$ 1.05	5.02 $\pm$ 1.10	7.512	<0.001
T(mg/dL)	17.39 $\pm$ 13.19	31.07 $\pm$ 21.64	6.445	<0.001
E ₂ (pg/mL)	46.62 $\pm$ 25.82	35.62 $\pm$ 11.95	4.706	<0.001
LH(IU/L)	4.69 $\pm$ 1.36	8.82 $\pm$ 2.43	17.689	<0.001
PRL(mg/dL)	13.32 $\pm$ 4.11	12.95 $\pm$ 4.28	0.963	0.324
AMH(mg/L)	3.27 $\pm$ 1.08	8.73 $\pm$ 2.14	27.133	<0.001
FPG(mmol/L)	5.25 $\pm$ 0.81	7.39 $\pm$ 1.62	14.073	<0.001
FINS(pmol/mL)	12.24 $\pm$ 3.06	3.89 $\pm$ 0.27	33.286	<0.001
IR(mmol/L)	1.16 $\pm$ 0.23	3.67 $\pm$ 0.86	33.432	<0.001
P(ng/mL)	0.73 $\pm$ 0.22	0.74 $\pm$ 0.25	1.092	0.371
AFC(个)	12.00 $\pm$ 2.00	5.00 $\pm$ 1.00	25.637	<0.001
POI(ng · mL ⁻¹ · 个 ⁻¹)	0.06 $\pm$ 0.03	0.17 $\pm$ 0.07	49.326	<0.001

表 2 四种临床表型 PCOS 不孕患者临床指标的比较[n(%), $\bar{x} \pm s$]
Table 2 Comparison of clinical indicators of infertility patients with PCOS
with different clinical phenotypes [n(%), $\bar{x} \pm s$]

变量	A 型(n=24)	B 型(n=40)	C 型(n=45)	D 型(n=41)	χ^2/F	P
年龄(岁)					0.879	0.830
≤30	14(58.33)	25(62.50)	28(62.22)	22(53.66)		
>30	10(41.67)	15(37.50)	17(37.78)	19(46.34)		
BMI(kg/m ²)					13.423	<0.001
≤24.00	6(25.00)	11(27.50)	10(22.22)	23(56.10)		
>24.00	18(75.00)	29(72.50)	35(77.78)	18(43.90)		
糖尿病史					0.647	0.886
是	17(70.83)	26(65.00)	29(64.44)	25(60.98)		
否	7(29.17)	14(35.00)	16(35.56)	16(39.02)		
高血压史					0.404	0.939
是	8(33.33)	11(27.50)	15(33.33)	13(31.71)		
否	16(66.67)	29(72.50)	30(66.67)	28(68.29)		
高血脂史					0.152	0.985
是	15(62.50)	24(60.00)	27(60.00)	26(63.41)		
否	9(37.50)	16(40.00)	18(40.00)	15(36.59)		
妇科病史					0.475	0.924
是	17(70.83)	28(70.00)	29(64.44)	27(65.85)		
否	7(29.17)	12(30.00)	16(35.56)	14(34.15)		
不孕年限(年)	2.55±1.23	3.06±1.16	3.20±1.53	3.14±0.98	1.562	0.201
月经经期(天)	4.75±1.40	5.02±1.36	4.68±1.34	4.83±1.41	0.459	0.711
月经周期(天)	38.97±10.05	40.14±8.65	27.96±1.55	35.26±5.87	26.543	<0.001
卵巢体积(cm ³)	10.34±0.99	9.83±1.95	8.75±2.04	10.25±1.78	6.431	<0.001
子宫内膜厚度(mm)	10.35±3.54	10.66±4.07	10.71±3.72	10.59±3.81	0.050	0.985
FSH(IU/L)	4.37±1.05	5.44±1.68	4.81±1.70	5.15±1.42	2.810	0.042
T(mg/dL)	65.23±10.19	61.17±8.73	50.18±9.64	41.02±6.93	53.509	<0.001
E ₂ (pg/mL)	36.84±10.81	46.73±15.86	36.45±9.68	35.79±10.12	7.556	<0.001
LH(IU/L)	9.64±3.45	10.34±3.62	8.63±2.78	8.51±2.24	3.331	0.021
PRL(mg/dL)	13.16±4.05	12.98±4.16	13.27±3.94	13.05±4.08	0.041	0.989
AMH(mg/L)	10.27±3.18	7.73±3.11	8.24±3.06	7.78±3.25	3.955	0.010
FPG(mmol/L)	9.13±1.81	8.49±1.75	8.56±1.90	9.46±1.88	2.555	0.058
FINS(pmol/mL)	12.57±3.20	13.78±3.27	12.69±3.18	13.34±3.25	1.119	0.344
IR(mmol/L)	3.24±0.73	3.64±0.85	3.72±0.79	3.51±0.83	2.022	0.113
P(ng/mL)	0.71±0.23	0.73±0.21	0.74±0.20	0.72±0.22	0.124	0.946
AFC(个)	6.00±2.00	3.00±1.00	4.00±1.00	5.00±2.00	23.388	<0.001
POI(ng·mL ⁻¹ ·个 ⁻¹)	0.11±0.03	0.19±0.08	0.17±0.07	0.15±0.05	8.688	<0.001

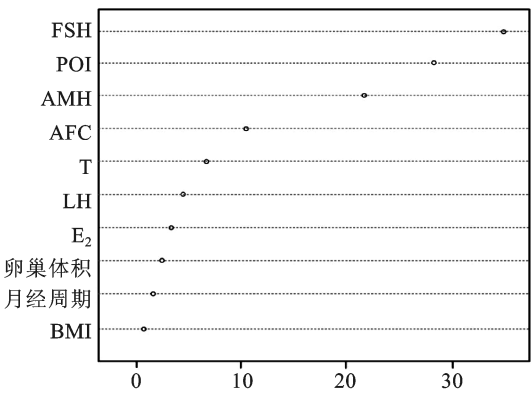


图1 不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局的随机森林算法分析

Fig.1 Analysis results of random forest algorithm for predicting ovulation outcome in PCOS patients

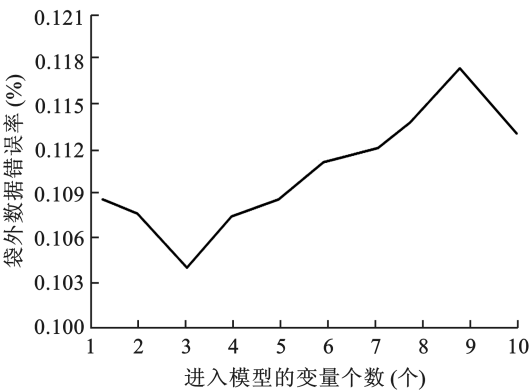


图2 逐步随机森林算法袋外数据分类错误率分析

Fig.2 The classification error rate of the data outside the random forest bag

2.4 影响不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局的多因素 Logistic 回归分析

将表 2 中差异具有统计学意义的指标作为自变量,将是否排卵(未排卵=1,排卵=0)作为因变量,行多因素 Logistic 回归分析,赋值见表 3。

多因素 Logistic 回归分析结果显示,FSH、POI、AMH 均是不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局的独立影响因素($P<0.05$),见表 4。

表 3 不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局影响因素的赋值表

Table 3 Assignment table of influencing factors of ovulation induction outcome in infertile PCOS patients with different clinical phenotypes

变量	赋值
卵巢体积(cm^3)	$\geq 6.50=1, < 6.50=0$
月经周期(天)	$\geq 30.00=1, < 30.00=0$
BMI(kg/m^2)	$\geq 24.00=1, < 24.00=0$
FSH(IU/L)	$\leq 5.25=1, > 5.25=0$
POI($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{个}^{-1}$)	$\geq 0.10=1, < 0.10=0$
AMH(mg/L)	$\geq 5.00=1, < 5.00=0$
AFC(个)	$\leq 6.00=1, > 6.00=0$
T(mg/dL)	$\geq 32.00=1, < 32.00=0$
LH(IU/L)	$\leq 6.00=1, > 6.00=0$
E ₂ (pg/mL)	$\leq 40.00=1, > 40.00=0$

表 4 影响不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of multiple factors affecting ovulation induction outcomes in infertile PCOS patients with different clinical phenotypes

变量	β	S.E.	Wald χ^2	OR	95%CI	P
卵巢体积(cm^3)	0.758	2.126	0.127	2.133	0.746~3.837	0.205
月经周期(天)	0.879	0.735	1.430	2.409	0.864~5.358	0.196
BMI(kg/m^2)	0.389	0.563	0.477	1.476	0.561~3.562	0.224
FSH(IU/L)	1.312	0.637	4.242	3.712	1.124~4.589	0.004
POI($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{个}^{-1}$)	0.978	1.461	0.448	2.658	1.006~2.985	0.013
AMH(mg/L)	0.858	0.725	1.401	2.359	1.131~4.103	0.020
AFC(个)	0.898	0.819	1.202	2.455	0.596~4.117	0.267
T(mg/dL)	1.198	2.762	0.188	3.312	0.644~5.723	0.314
LH(IU/L)	0.483	1.028	0.221	1.621	0.757~3.128	0.356
E ₂ (pg/mL)	0.952	1.235	0.594	2.592	0.631~3.786	0.152

2.5 分层交互检验分析 BMI 对 FSH 与 POI 关系的影响

由表 2 及随机森林算法分析显示,BMI 是影响不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局不良的重要因素。采用 EmpowerStats 软件中的分层交互检验作用对 BMI 进行分析,结果显示,在未调整任何因素前的 BMI≤24.00kg/m² 与 BMI>24.00kg/m² 两个

群体中,FSH 与 POI 之间存在关系($P<0.05$);在调整其他因素后(模型 1、模型 2),BMI>24.00kg/m² 患者的 FSH 与 POI 之间依然存在关系($P<0.05$),BMI≤24.00kg/m² 患者的 FSH 与 POI 之间无明显关系($P>0.05$);在经过分层交互检验作用后,无论是否调整其他因素,显示 BMI 均不能影响 FSH 与 POI 之间的关系($P>0.05$),见表 5。

表 5 分层交互检验分析 BMI 对 FSH 与 POI 之间关系的影响作用

Table 5 Hierarchical interaction analysis of the influence of BMI on the relationship between FSH and POI

BMI 模型	BMI≤24.00kg/m ²		BMI>24.00kg/m ²		<i>t</i>	<i>P</i> *
	$\beta(95\%CI)$	<i>P</i>	$\beta(95\%CI)$	<i>P</i>		
未调整模型	36.758(20.314~51.296)	<0.001	45.329(30.206~60.037)	<0.001	1.573	0.195
模型 1	16.461(-7.693~33.364)	0.228	16.712(0.589~29.623)	0.041	0.122	0.956
模型 2	27.612(-2.332~47.812)	0.083	17.394(3.695~35.124)	0.029	1.554	0.212

注:模型 1 为调整 BMI、月经周期、卵巢体积、T、E₂、LH、AMH、AFC 因素;模型 2 在模型 1 的基础上调整年龄、糖尿病史、PRL、FPG、FINS、IR、P 因素;* 经过分层交互检验作用。

2.6 FSH 与 POI 相关危险度的多元线性回归分析

为进一步研究 FSH 对 POI 的影响,行多元线性回归分析,结果显示,在未调整模型中,FSH 回归系数 $\beta=-0.604$, $P<0.01$;在模型 1 中,FSH 回归系数 $\beta=-0.089$, $P<0.001$;在模型 2 中,FSH 回归系数 $\beta=-0.110$, $P<0.001$,表明无论是否调整因素,FSH 对 POI 具有显著负向影响,见表 6。

表 6 FSH 与 POI 相关危险度的多元线性回归分析

Table 6 Multivariate linear regression analysis of FSH and POI related risk

FSH(IU/L)模型	POI	
	标准回归系数 β	<i>P</i>
未调整模型		
常量		0.002
FSH(IU/L)	-0.604	0.005
模型 1		
常量		0.001
FSH(IU/L)	-0.089	<0.001
模型 2		
常量		<0.001
FSH(IU/L)	-0.110	<0.001

注:模型 1 为调整 BMI、月经周期、卵巢体积、T、E₂、LH、AMH、AFC 因素;模型 2 在模型 1 的基础上调整年龄、糖尿病史、PRL、FPG、FINS、IR、P 因素。

2.7 FSH 和 POI 与不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局的关系

应用限制性立方样条模型分析 FSH 和 POI 与不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局的关系,结果显示,FSH、POI 与不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局均存在非线性剂量-反应关系,见图 3。

2.8 FSH 对 POI 与不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局关系的中介效应分析

POI 与不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局不良呈正相关,FSH 与不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局不良呈负相关,而且 FSH 对 POI 具有显著负向影响,表明 FSH 可能是 POI 与不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局之间关系的潜在中介。为了探讨 FSH 是否介导了 POI 与不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局之间的关系,采用 bootstrap 方法进行中介效应分析,结果显示,POI 对不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局具有直接影响 $\beta_1=0.162$,95%CI:0.113~0.219, $P<0.05$,并且 FSH 部分介导了 POI 对不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局的影响 $\beta_2=0.181$,95%CI:0.151~0.224, $P<0.05$,总效应值 $\beta_{\text{总}}=0.343$,中介效应占总效应的 52.77%,见图 4。

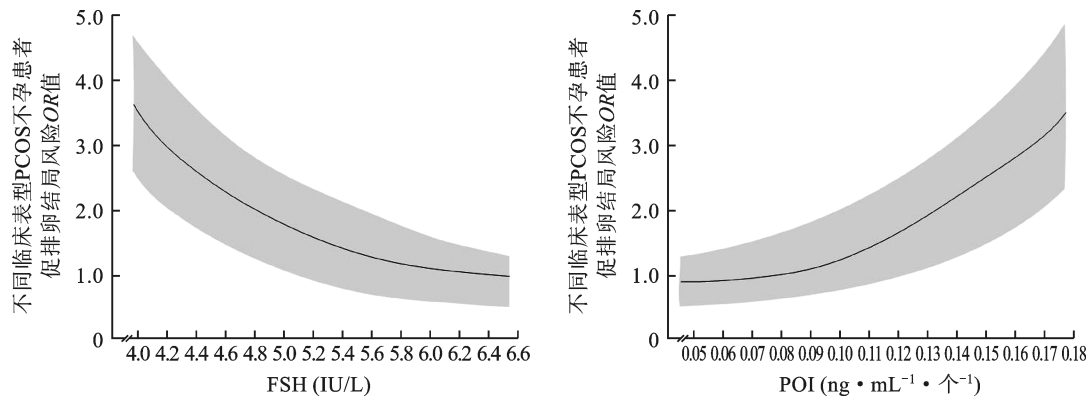
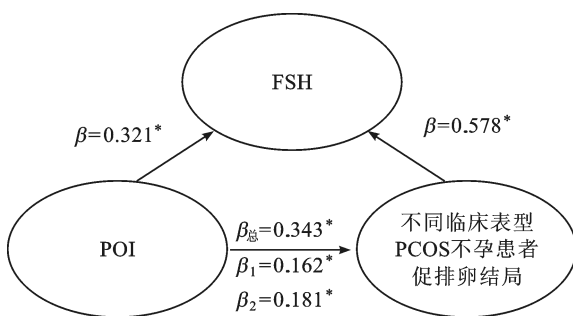


图3 FSH 和 POI 与不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局的关系

Fig.3 Relationship between FSH and POI and ovulation induction outcomes in PCOS infertility patients with different clinical phenotypes



注: * $P < 0.05$; 中介效应值为 $(\beta_2 / \beta_{\text{总}}) \times 100\%$ 。

图4 FSH 对 POI 与不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局关系的中介效应分析

Fig.4 Analysis of the mediating effect of FSH on the association between POI and ovulation promotion outcomes in infertile PCOS patients with different clinical phenotypes

3 讨论

PCOS 是一种以 OA、HA、PCOM 为特征的异质性疾病,且被认为是影响女性的最常见的内分泌问题,也是其在育龄期间月经不规则的最普遍原因^[8]。理论上,PCOS 是不同行为、环境和遗传因素之间异常相互作用的结果。PCOS 最常见的临床表现是:一侧或两侧卵巢肿大,卵泡细胞发炎、肿大,分泌比正常水平更多的雄激素,雄激素分泌的增加是酶活性过度的结果,这与类固醇的产生有关^[9]。鹿特丹 PCOS 诊断标准^[3]是在成人中最常用的方法,在超声检查中,出现 OA、HA、PCOM 任意两种及以上临床特征则可诊断为 PCOS^[10]。研究显示,LH 与 FSH 的高比值及高水平的 GnRH 被认为是 PCOS 的潜在原因^[11],但确切的病因和病理尚未全

面阐明。此外,值得一提的是,PCOS 会增加心血管疾病^[12]、2 型糖尿病^[13]、代谢综合征^[14]、抑郁和焦虑^[15]等并发症的发生风险。鉴于 PCOS 是个日益严重的问题,且随之而来的是许多严重的并发症,现有的治疗方法和药物并非 100% 有效,故探索其发病机制,对临床科学制定干预方案具有非常重要的意义。

3.1 FSH 水平与 PCOS 不孕症患者促排卵结局的关系

FSH 是一种糖蛋白,主要由脑垂体合成并分泌的激素,受 GnRH 的控制,其主要功能是促进卵泡生长、发育与成熟,并促进 P 的分泌,与 LH 共同作用,引起排卵,参与正常月经形成等,对性功能、生殖功能起决定性作用^[16]。而 PCOS 不孕症患者往往具有较低的 FSH 水平,故 FSH 水平的异常变化是判断 PCOS 的重要指标。研究发现,在 PCOS 不孕症发生发展期间,由于高胰岛素水平的刺激,患者的 LH 水平增加,进而导致 FSH 水平出现异常改变;PCOS 患者下丘脑-垂体-卵巢或肾上腺轴的异常造成 GnRH 分泌模式的紊乱,亦影响 FSH 的分泌水平,进一步形成高 LH、高 T 及持续无排卵的恶性循环^[17-19]。本研究显示,PCOS 不孕组较对照组的 FSH 水平低,在不同临床表型 PCOS 不孕患者中,FSH 水平在 B 型患者中最高,在表型 A、C、D 患者间差异不明显,这可能是由于卵巢对 FSH 的反应减弱所致。

3.2 POI 水平与 PCOS 不孕症患者促排卵结局的关系

POI 即 P 与成熟卵母细胞数(通常使用直径 $\geq$

14mm 的卵泡)的比值,而 P 主要来源于卵巢中的成熟卵泡^[20]。相关研究发现,POI 与促排卵结局、临床妊娠率、活产率和着床率之间存在显著的负相关,而在 P 水平高但 POI 正常的病例中,促排卵结局和临床妊娠率与对照组无显著差异^[21-23]。因此,与单独的 P 水平相比,POI 似乎是预测排卵与妊娠结局更好地选择。本研究显示,PCOS 不孕组的 POI 水平明显高于对照组;另外亦发现,在四种临床表型 PCOS 不孕患者中,POI 水平在 B 型患者中最高,C 型次之,A 型最低。

3.3 FSH 与 POI 的相关性及 FSH 对不同临床表型 PCOS 不孕患者 POI 与其促排卵结局的中介效应分析

本研究运用多因素 Logistic 回归分析 PCOS 不孕患者促排卵结局的预测因子发现,FSH、POI、AMH 均是不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局的独立影响因素;分层交互检验分析显示,无论是否调整其他因素,BMI 均不能影响 FSH 与 POI 之间的关系;多元线性回归分析结果表明,FSH 对 POI 具有显著负向影响;限制性立方样条模型分析显示,FSH、POI 与不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局存在非线性剂量-反应关系;中介效应分析显示,FSH 部分介导了 POI 对不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局的影响,说明 FSH 可能为 POI 与不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局相关的原因,这或许可对不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局的预测提供新的思路,临床医师也可根据 FSH 与 POI 水平的异常变化对 PCOS 不孕患者实施个体化精准治疗,制定更加科学有效地干预方案。

3.4 小结

综上所述,在不同临床表型的 PCOS 不孕患者中,FSH 水平在 B 型患者中最高,在型 A 型、C 型、D 型患者间差异不明显;POI 水平在 B 型患者中最高,C 型次之,A 型最低。FSH、POI 水平与不同临床表型 PCOS 不孕患者促排卵结局不良风险显著相关。

本研究仍存在一定的局限性,由于是单中心研究,可能导致结果不具有普遍性,未来还需进一步扩大样本量;此外,不受控制的因素也可以影响研究结

果,对于 PCOS 不孕患者促排卵结局的探究仍需进一步验证,尽量弥补不足之处,以期为临床提供更加精准、科学的数据支持。

[参考文献]

- [1] Shrivastava S, Conigliaro R L. Polycystic ovarian syndrome[J]. Med Clin North Am, 2023, 107(2): 227-234.
- [2] Sadeghi H M, Adeli I, Calina D, et al. Polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 583-592.
- [3] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Hum Reprod, 2004, 19(1): 41-47.
- [4] Saadia Z. Follicle stimulating hormone (LH:FSH) ratio in polycystic ovary syndrome (PCOS)-obese vs. non-obese women[J]. Med Arch, 2020, 74(4): 289-293.
- [5] Grin L, Mizrahi Y, Cohen O, et al. Does progesterone to oocyte index have a predictive value for IVF outcome? a retrospective cohort and review of the literature[J]. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(8): 638-643.
- [6] Parisi F, Fenizia C, Introini A, et al. The pathophysiological role of estrogens in the initial stages of pregnancy: molecular mechanisms and clinical implications for pregnancy outcome from the periconceptional period to end of the first trimester[J]. Hum Reprod Update, 2023, 29(6): 699-720.
- [7] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [8] Dar M A, Maqbool M, Ara I. The PCOS puzzle: putting the pieces together for optimal care[J]. Int J Adolesc Med Health, 2023, 35(4): 299-311.
- [9] Myers S H, Russo M, Dinicola S, et al. Questioning PCOS phenotypes for reclassification and tailored therapy[J]. Trends Endocrinol Metab, 2023, 34(11): 694-703.
- [10] Christ J P, Cedars M I. Current guidelines for diagnosing PCOS[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(6): 1113-1122.
- [11] Elsayed A M, Al-Kaabi L S, Al-Abdulla N M, et al. Clinical phenotypes of PCOS: a cross-sectional study[J]. Reprod Sci, 2023, 30(11): 3261-3272.

- [12]郭钰,徐鹏,张文雅,等.多囊卵巢综合征相关心血管疾病危险因素研究的进展[J].心血管康复医学杂志,2023,32(3):319-321.
- [13]宋小彪,金智生,陈彦旭,等.2型糖尿病并发多囊卵巢综合征与肠道菌群相关性的研究进展[J].中国微生态学杂志,2023,35(6):741-744.
- [14]Cowan S, Lim S, Alycia C, et al. Lifestyle management in polycystic ovary syndrome-beyond diet and physical activity[J]. *BMC Endocr Disord*, 2023, 23(1): 14-25.
- [15]谭秋晓,张红梅,李洁明,等.多囊卵巢综合征患者抑郁和焦虑发病现状及影响因素分析[J].实用医学杂志,2020,36(23):3288-3292.
- [16]Kawakita T, Yasui T, Yoshida K, et al. Associations of LH and FSH with reproductive hormones depending on each stage of the menopausal transition [J]. *BMC Womens Health*, 2023, 23(1): 286-294.
- [17]Han Y, Cao Q, Qiao X, et al. Effect of vitamin D supplementation on hormones and menstrual cycle regularization in polycystic ovary syndrome women: a systemic review and meta-analysis[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023, 49(9): 2232-2244.
- [18]Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a syndrome: genomic insights into PCOS causal mechanisms and classification[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(6): 927-965.
- [19]Ibanez L, de Zegher F. Adolescent PCOS: a postpubertal central obesity syndrome[J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(5): 354-363.
- [20]Yakin K, Hela F, Oktem O. Progesterone signaling in the regulation of luteal steroidogenesis[J]. *Mol Hum Reprod*, 2023, 29(8): 22-31.
- [21]Wang W, Tang X, Jiang Q, et al. Risk factors for clinical pregnancy loss after IVF in women with PCOS[J]. *Reprod Biomed Online*, 2023, 46(1): 107-114.
- [22]Vaez S, Parivir K, Amidi F, et al. Quercetin and polycystic ovary syndrome; inflammation, hormonal parameters and pregnancy outcome: a randomized clinical trial [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2023, 89(3): e13644-e13653.
- [23]Xia Q, Xie L, Wu Q, et al. Elevated baseline LH/FSH ratio is associated with poor ovulatory response but better clinical pregnancy and live birth in Chinese women with PCOS after ovulation induction[J]. *Heliyon*, 2023, 9(1): e13024-e13035.

[专业责任编辑:薛 艳]

[中文编辑:王 懿;英文编辑:李晓雪]