DOI:10.16016/j.2097-0927.202311072

夫妻双方胰岛素抵抗对体外受精-胚胎移植治疗结局的影响

雷若冰,李维宏 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院生殖医学中心

[摘要] **目的** 探讨原发不孕夫妻双方胰岛素抵抗对新鲜周期胚胎移植妊娠结局的影响。**方法** 纳入2022年10月-2023年10月在重庆医科大学附属第一医院生殖医学中心首次行体外受精-胚胎移植/卵泡浆内单精子显微注射(in vitro fertilization and embryo transfer/intracytoplasmic sperm injection, IVF-ET/ICSI)助孕并进行新鲜周期胚胎移植的原发不孕夫妻101例。根据患者夫妇单方是否合并胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),分别分为两组:女方IR组(49例),女方无IR组(52例)。男方IR组(49例),男方无IR组(52例)。比较女方IR组和非IR组,男方IR组和非IR,各组间基础资料、促排卵情况、胚胎移植情况和妊娠结局的差异,Logistic回归分析胰岛素抵抗对妊娠结局及促排卵实验室指标的影响。**结果** ①IR女性组的体质量、BMI与非IR女性组比较均显著升高($P<0.05$),AFC与非IR女性组比较显著减少($P<0.05$)。②女性空腹血糖与获卵数、MII卵数、可移植胚胎数、优质胚胎数均呈负相关($P<0.05$);女性空腹胰岛素与GN天数及总量呈正相关($P<0.05$);女性HOMA-IR与GN天数及总量呈正相关($P<0.05$)。③IR女性组胚胎种植率、临床妊娠率与非IR女性组相比均显著降低($P<0.05$)。④男性IR组的BMI与男性非IR组比较显著升高($P<0.05$)。⑤三组夫妻(双方IR组、一方IR组、双方均无IR组)的胚胎种植率、临床妊娠率有降低趋势,但无统计学差异。⑥女性空腹血糖显著负向影响获卵数、MII卵数、可移植胚胎数、优质胚胎数。**结论** 胰岛素抵抗影响原发不孕女性IVF/ICSI周期的胚胎质量;原发不孕夫妻双方胰岛素抵抗可能对IVF/ICSI周期的胚胎种植率和临床妊娠率有负面影响。

[关键词] 胰岛素抵抗;不孕症;体外受精-胚胎移植;妊娠结局
[中图法分类号] R181.32; R587.1; R711.6 [文献标志码] A

Effect of insulin resistance in couples on IVF-ET treatment outcomes

LEI Ruobing, LI Weihong Reproductive Medical Center, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of insulin resistance (IR) in primary infertile couples on pregnancy outcomes in fresh cycle embryo transfer. **Methods** A total of 101 primary infertile couples who underwent first IVF-ET/ICSI assisted conception with fresh cycle embryo transfer in our reproductive medical center from October 2022 to October 2023 were retrospectively included. According to whether they had combined IR unilaterally, these couples were divided into female IR group ($n=49$) and female non-IR group ($n=52$), and male IR group ($n=49$) and male non-IR group ($n=52$). The basic data, ovulation promotion, embryo transfer and pregnancy outcome were compared between the female IR group and non-IR group, and between the male IR group and non-IR group. Logistic regression analysis was applied to determine the effect of IR on pregnancy outcome and laboratory indicators of ovulation promotion. **Results** ①The IR female group had significantly higher body weight and BMI, and lower antral follicle count (AFC) when compared with the non-IR female group ($P<0.05$). ② Female fasting blood glucose was negatively correlated with the number of acquired eggs, number of metaphase II (MII) oocytes, number of transferable embryos, and number of high-quality embryos ($P<0.05$); and both female fasting insulin level and

[基金项目] 国家自然科学基金(81501335);重庆市自然科学基金(CSTB2022NSCQ-MSX0086)
[通信作者] 李维宏,E-mail:liweihong1211@163.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

female HOMA-IR were positively correlated with the days and total amount of gonadotropin (GN) ($P<0.05$). ③ Embryo implantation and clinical pregnancy rates were significantly lower in the female IR group than the female non-IR group ($P<0.05$). ④ The male IR group had significantly higher BMI than the male non-IR group ($P<0.05$). ⑤Embryo implantation rate and clinical pregnancy rate were in declining trend in all following 3 groups of couples (both IR groups, single IR group, and neither IR group). ⑥ Female fasting blood glucose level showed a negative effect on number of acquired eggs, number of MII oocytes, number of transferable embryos, and number of high-quality embryos. **Conclusion** IR affects embryo quality in IVF/ICSI cycles in women with primary infertility; IR in couples with primary infertility negatively affects embryo implantation rates and clinical pregnancy rates in IVF/ICSI cycles.

[**Key words**] insulin resistance; female infertility; *in vitro* fertilization-embryo transfer; pregnancy outcome

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81501335) and the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTB2022NSCQ-MSX0086).
Corresponding author: LI Weihong, E-mail: liweihong1211@163.com

胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)指多种原因导致的高胰岛素血症状态,即胰岛素对葡萄糖的摄入和利用的能力下降,为维持机体血糖稳定水平,而导致胰岛素代偿性分泌增加[1]。IR 参与多种代谢性疾病的发展,包括肥胖、高血压、动脉硬化、多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)、非酒精性脂肪肝等。随着研究的深入,IR 对生殖功能的影响越来越受到关注,IR 不仅能增加女性不孕概率,同时也增加了不孕人群辅助生殖治疗过程中出现反复胚胎移植失败的风险,严重影响患者的生育结局。

女性胰岛素抵抗对体外受精-胚胎移植/卵泡浆内单精子显微注射(in vitro fertilization and embryo transfer/intracytoplasmic sperm injection, IVF-ET/ICSI 妊娠结局的影响已有过研究,JIANG 等[2]研究发现 PCOS 女性的葡萄糖代谢指标与 IVF/ICSI 早期生殖结局之间存在负相关关系,WANG 等[3]研究发现,在没有 PCOS 的体型偏瘦不孕妇女中,IR 与成熟卵子百分比降低和胚胎质量差有关,提示 IR 不仅可能影响 PCOS 女性的 IVF/ICSI 生殖结局,可能也会对非 PCOS 女性的生殖结局带来负面影响。现有的研究提示代谢综合征是男性精子质量下降的危险因素[4]。MANSOUR[5]等发现不明原因不孕的男性胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)增加,但男性 IR 在辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)助孕治疗中的影响目前尚少有文献报道。目前的研究主要集中于女性因素在 ART 助孕治疗中的影响,因此本研究旨在探讨原发不孕夫妻双方胰岛素抵抗对 IVF-ET 治疗结局的影响,为临床提供更多的研究数据,以期为改善原发不孕患者 ART 助孕结局提供新的治疗方向。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究收集了 2022 年 10 月至 2023 年 10 月在重庆医科大学附属第一医院生殖医学中心符合 IVF-ET 治疗指征,首次行 IVF-ET/ICSI 助孕并进行新鲜周期胚胎移植的 101 例原发不孕夫妻的临床资料。纳入标准:①夫妻双方均为原发不孕或不育并首次接受辅助生殖助孕,行常规 IVF 或 ICSI 受精(不孕原因包括:输卵管性不孕、排卵障碍导致的不孕、免疫性不孕、不明原因不孕等);②行新鲜周期移植。排除标准:①夫妻任何一方染色体异常夫妻任何一方;②患者有精神疾病及特殊疾病急性发病期(系统性红斑狼疮、乙肝等)、重度慢性疾病(贫血);③女方患盆腔结核或先天性子宫畸形;④男方患重度弱精症及无精子症;⑤夫妻任一方为恶性肿瘤患者。

1.2 研究方法

1.2.1 生殖内分泌激素测定 所有纳入的患者在进入促排卵周期当月于月经第 2 或 3 天抽血检测基础促卵泡生成素(follicle stimulating hormone,FSH)、基础促黄体生成素(luteinizing hormone,LH)、雌二醇(estradiol,E2)、泌乳素(prolactin,PRL)、抗苗勒管激素(anti-Müllerianhormone,AMH);并行阴道 B 超(transvaginal sonography,TVS)检查,记录双侧窦卵泡数量。

1.2.2 糖代谢指标测定 所有患者均行清晨空腹抽血,查空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin,F-INS)。根据 FPG 和 F-INS 计算 HOMA-IR=FPG * F-INS/22.5,取研究人群中 HOMA-IR 的中位数(HOMA-IR≧1.64)视为伴有胰岛素抵抗。在进行试管促排卵治疗前,对伴有轻度 IR 的原发不孕患者选用调整生活方式,改善饮食结构,增肌减脂的一线治疗,对伴有重度 IR 及合并肥胖患者同时选用二甲双胍治疗,二甲双胍的剂量是 1 天 2 次(500 mg/次)。

1.2.3 促排卵及胚胎移植 依据患者年龄、基础性激素、AMH、窦卵泡数量等制定个体化促排方案,包括促性腺激素释放激素(GnRH)拮抗剂、GnRH 激动剂长方案、高孕激素状态下促排卵(PPOS)方案。促排过

程中严密监测患者的激素变化水平和卵泡成熟情况,适时调整用药剂量。当有 1 个卵泡直径≧16 mm,且每个卵泡产生的 E2 平均值≧200 pg/mL 时停止促排,当晚进行扳机,36 h 后在超声引导下经阴道穿刺获取卵细胞,根据取卵日配偶精液情况决定行 IVF 或 ICSI。观察和记录受精数,受精后第 3 天或第 5 天进行鲜胚移植,根据胚胎形态学评分系统评估胚胎质量,对符合移植条件的患者进行优质鲜胚移植,一般第 3 天的优质胚胎移植 2 个,第 5 天的优质囊胚,移植 1 个。对有 OHSS 风险或子宫内膜条件不佳或有其他原因导致当月不适合进行胚胎移植的患者取消移植。胚胎移植后第 14 天,测血 HCG 值,若 HCG≧25 U/L 时诊断为生化妊娠;胚胎移植后 30 d 行 TVS,若 B 超显示宫内可见孕囊及胎心则诊断为临床妊娠;

1.2.4 观察指标 ①一般资料:年龄、BMI、不孕年限、AFC、基础 FSH、基础 LH、基础 E2、PRL、AMH 及 FPG、F-INS、HOMA-IR。②促排相关指标:Gn(促性腺激素)总量、Gn 天数。③实验室指标:精子浓度、前向运动、正常精子形态。获卵数、MII 卵数、2PN 受精数、可移植胚胎数、优质胚胎数;MII 卵率、2PN 受精率、卵子利用率、优质胚胎率及移植胚胎数。④临床妊娠结局:胚胎种植率、临床妊娠率。

计算方法:HOMA-IR=FPG×F-INS/22.5

MII 卵率=MII 卵数/获卵数×100%

2PN 受精率=2PN 受精数/获卵数×100%

卵子利用率=可移植胚胎数/获卵数×100%

优质胚胎率=优质胚胎数/可移植胚胎数×100%

胚胎种植率=孕囊数/移植胚胎数×100%

临床妊娠率=妊娠周期数/移植周期数×100%

1.3 统计学分析

采用 SPSS 27.0 对数据进行分析处理。若计量资料呈正态分布则采用独立样本 t 检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,否则采用非参数检验;计数资料以频数或百分率(%)表示,率的比较采用 χ^2 检验。多个组间均数的比较采用 ANOVA 方差分析。相关分析中采用 Pearson 相关分析。多因素分析采用多元线性逐步回归分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 女性 IR 对 IVF-ET 治疗结局的影响

2.1.1 两组女性患者一般资料比较 本研究共纳入 101 例原发不孕患者,根据 HOMA-IR 分为 IR 组和非 IR 组,其中 IR 女性组纳入了 49 例患者,非 IR 女性组纳入了 52 例患者,两组间患者的年龄、身高、不孕年限、基础 FSH、基础 LH、基础 E2、PRL、AMH 均差异无统计学意义($P>0.05$);IR 女性组的体质量、BMI 与非 IR 女性组比较均显著升高($P<0.05$),AFC 与非 IR 女性组比较显著减少(表 1)。

表 1 两组女性患者一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	非 IR 女性($n=52$)	IR 女性($n=49$)	P
年龄/岁	30.63±3.41	30.84±4.32	0.794
身高/cm	158.33±5.95	157.94±5.31	0.731
体质量/kg	54.91±7.41	59.56±9.16	0.006[a]
BMI/(KG/m^2)	21.88±2.54	23.89±3.55	0.002[a]
不孕年限/年	3.29±2.95	3.53±2.75	0.678
基础 FSH/(mIU/mL)	7.01±3.61	6.40±3.09	0.364
基础 LH/(mIU/mL)	9.79±9.12	7.50±5.96	0.140
基础 E2/(pg/mL)	94.24±102.53	86.99±94.24	0.714
PRL/(ng/mL)	18.82±8.75	20.46±9.93	0.417
AMH/(ng/mL)	3.57±2.01	3.22±2.42	0.430
AFC/个	14.10±6.97	10.91±6.44	0.022[a]

a:$P<0.05$,与非 IR 女性组比较

2.1.2 两组女性患者促排卵和胚胎移植情况比较

两组间患者的 GN 天数及总量、获卵数、MII 卵数、2PN 受精数、可移植胚胎数、优质胚胎数、MII 卵率、2PN 受精率、卵子利用率、优质胚胎率、移植胚胎数目均差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。

表 2 两组女性患者促排卵和胚胎移植情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	非 IR 女性($n=52$)	IR 女性($n=49$)	P
GN 天/d	11.62±1.86	11.80±2.21	0.657
GN 总量/IU	1 922.60±499.69	2 080.10±524.12	0.125
获卵数/个	14.12±5.97	11.88±5.59	0.055
MII 卵数/个	11.92±5.21	10.37±5.31	0.140
2PN 受精数/个	9.42±4.66	8.20±4.77	0.197
可移植胚胎数/个	6.04±3.25	5.53±3.24	0.434
优质胚胎数/个	3.73±2.61	3.53±2.98	0.720
MII 卵率/%	84.99±13.08	87.22±14.36	0.415
2PN 受精率/%	66.95±18.29	67.93±19.65	0.795
卵子利用率/%	44.93±18.22	47.33±16.52	0.490
优质胚胎率/%	61.60±27.56	59.48±27.69	0.701
移植胚胎数目/个	1.54±0.50	1.61±0.49	0.459

2.1.3 女性患者空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 与促排卵结局的相关性分析 女性空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 与促排卵结局的 Pearson 相关分析显示,女性空腹血糖与获卵数、MII 卵数、可移植胚胎数、优质胚胎数均呈负相关($P<0.05$);女性空腹胰岛素与 GN 天数及总量呈正相关($P<0.05$);女性 HOMA-IR 与 GN 天数及总量呈正相关($P<0.05$,表 3)。

2.1.4 两组女性患者临床妊娠结局的比较 共纳入 101 例患者,其中已观察到 86 例有无临床妊娠结局,其中 IR 女性 40 例,非 IR 女性 46 例。共纳入 137

枚胚胎观察胚胎种植率,其中 IR 女性移植胚胎总计 66 枚,非 IR 女性移植胚胎总计 71 枚。IR 女性胚胎种植率、临床妊娠率与非 IR 女性相比均显著降低($P<0.05$,表 4)。

表 3 女性患者空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 与促排卵结局的 Pearson 相关分析

项目	空腹血糖 r	空腹胰岛素 r	HOMA-IR r
GN 天数/d	0.007	0.212[a]	0.204[a]
GN 总量/IU	0.195	0.218[a]	0.235[a]
获卵数/个	−0.252[a]	−0.132	−0.169
MII 卵数/个	−0.227[a]	−0.082	−0.113
2PN 受精数/个	−0.190	−0.114	−0.140
可移植胚胎数/个	−0.227[a]	−0.084	−0.115
优质胚胎数/个	−0.206[a]	−0.051	−0.078
MII 卵率/%	0.068	0.128	0.148
2PN 受精率/%	0.080	−0.053	−0.033
卵子利用率/%	−0.019	0.012	0.013
优质胚胎率/%	−0.130	−0.035	−0.053
移植胚胎数目/个	0.095	−0.048	−0.039

r:示相关系数; a:$P<0.05$

表 4 两组女性患者临床妊娠结局的比较

项目	非 IR 女性($n=46$)	IR 女性($n=40$)	P
胚胎种植率(%)	40/71(56.34%)	22/66(33.33%)	0.007[a]
临床妊娠率(%)	32/46(69.57%)	19/40(47.5%)	0.038[a]

a: $P<0.05$,与非 IR 女性组比较

2.2 男性 IR 对 IVF-ET 治疗结局的影响

2.2.1 两组男性患者一般资料比较 男性 IR 组纳入了 49 例患者,男性非 IR 组纳入了 52 例患者,两组间患者的年龄、精子浓度、前向运动 PR、正常精子形态均无显著性差异($P>0.05$);男性 IR 组的 BMI 显著升高($P<0.05$,表 5)。

表 5 两组男性患者一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	非 IR 男性($n=52$)	IR 男性($n=49$)	P
年龄/岁	32.08±4.49	32.22±4.37	0.868
BMI/(kg/m^2)	22.51±3.13	26.89±3.40	0.000[a]
精子浓度/(*10^6 个/mL)	95.54±68.40	96.07±93.92	0.974
前向运动 PR/%	43.52±18.67	42.12±19.27	0.711
正常精子形态/%	7.46±3.57	7.51±3.52	0.945

a: $P<0.05$,与非 IR 男性组比较

2.2.2 两组男性患者对促排卵结局和胚胎移植情况影响的比较 两组间患者的 2PN 受精数、可移植胚胎数、优质胚胎数、2PN 受精率、优质胚胎率、移植胚胎数目均无显著性差异($P>0.05$,表 6)。

2.2.3 男性患者空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 与促排卵结局的相关性分析 男性空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 与促排卵结局的 Pearson 相关分析显示,男性空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 与 2PN 受精数、可移植胚胎数、优质胚胎数、2PN 受精率、优质胚胎率、移植胚胎个数间均未见明显相关性($P>0.05$,表 7)。

表 6 两组男性患者对促排卵结局和胚胎移植情况影响的比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	非 IR 男性($n=52$)	IR 男性($n=49$)	P
2PN 受精数/个	8.65±4.55	9.02±4.96	0.699
可移植胚胎数/个	5.87±3.41	5.71±3.08	0.816
优质胚胎数/个	3.62±2.86	3.65±2.72	0.946
2PN 受精率/%	67.91±17.44	66.92±20.45	0.796
优质胚胎率/%	60.87±27.58	60.27±27.71	0.913
移植胚胎数目/个	1.60±0.50	1.55±0.50	0.651

表 7 男性患者空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 与促排卵结局的 Pearson 相关分析

项目	空腹血糖 r	空腹胰岛素 r	HOMA-IR r
2PN 受精数/个	−0.081	0.081	0.058
可移植胚胎数/个	−0.108	0.077	0.067
优质胚胎数/个	−0.041	0.087	0.081
2PN 受精率/%	−0.094	−0.025	−0.043
优质胚胎率/%	−0.034	−0.027	−0.032
移植胚胎数目/个	−0.039	−0.031	−0.019

2.3 夫妻双方胰岛素抵抗对促排卵结局的影响

2.3.1 夫妻胰岛素抵抗对促排卵结局影响的比较 共纳入 101 对夫妻,其中夫妻双方均有胰岛素抵抗 21 例,夫妻一方胰岛素抵抗 56 例,双方均无胰岛素抵抗 24 例。3 组夫妻促排卵结局未见显著差异($P>0.05$,表 8)。

表 8 三组夫妻对促排卵结局影响的比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	双方均无 IR ($n=24$)	一方 IR ($n=56$)	双方 IR ($n=21$)	P
2PN 受精数/个	8.63±4.41	9.39±4.80	7.57±4.85	0.316
可移植胚胎数/个	6.25±3.74	5.70±2.95	5.52±3.47	0.718
优质胚胎数/个	3.54±2.86	3.79±2.65	3.33±3.12	0.806
2PN 受精率/%	65.36±17.78	69.21±17.92	65.06±22.67	0.576
优质胚胎率/%	58.57±28.10	63.52±27.17	55.02±27.98	0.448
移植胚胎数目/个	1.63±0.49	1.52±0.50	1.67±0.48	0.432

2.3.2 夫妻胰岛素抵抗对临床妊娠结局影响的比较 共纳入 101 例患者,其中已观察到 86 例有无临床妊娠结局,其中双方均有胰岛素抵抗 18 例,一方胰岛素抵抗 47 例,双方均无胰岛素抵抗 21 例。共纳入 137 枚胚胎观察胚胎种植率,其中双方均有胰岛素抵抗组移植胚胎总计 18 枚,一方胰岛素抵抗组移植胚胎总计 47 枚,双方均无胰岛素抵抗组移植胚胎总计 21 枚。3 组夫妻间的胚胎种植率、临床妊娠率未见显著性差异($P>0.05$,表 9)。

表 9 三组夫妻临床妊娠结局比较

项目	双方均无 IR（n=21）	一方 IR（n=47）	双方 IR（n=18）	P
胚胎种植率(%)	19/35(54.29%)	34/71(47.89%)	9/31(29.03%)	0.098
临床妊娠率(%)	15/21(71.43%)	28/47(59.57%)	8/18(44.44%)	0.231

2.4 Logistic 回归分析相关因素对促排卵结局的影响

纳入女性空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR,采用多元线性逐步回归法分析五项指标对女性促排卵情况和临床妊娠结局的影响。

(1)获卵数:结果显示,空腹血糖显著负向影响获卵数。

预测方程:获卵数=26.78−2.612×空腹血糖

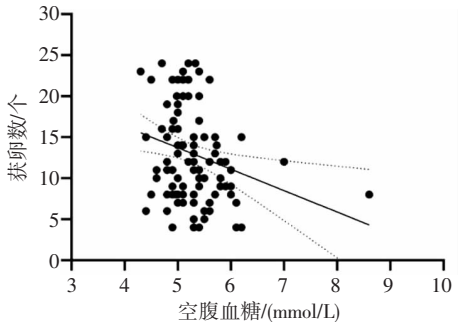


图 1 空腹血糖与获卵数的线性回归关系图

表 10 三项指标对获卵数影响的多元线性回归

影响因素	B	SE	β	t	P	VIF
空腹血糖	−2.612	1.009	−0.252	−2.59	0.011*	1
常量	26.78	5.34	-	5.015	0.000**	-

(2)MII 卵数:结果显示,空腹血糖显著负向影响 MII 卵数。

预测方程:MII 卵数=22.334−2.121 * 空腹血糖

表 11 三项指标对 MII 卵数影响的多元线性回归

影响因素	B	SE	β	t	P	VIF
空腹血糖	−2.121	0.915	−0.227	−2.319	0.022	1
常量	22.334	4.842	-	4.613	0.000	-

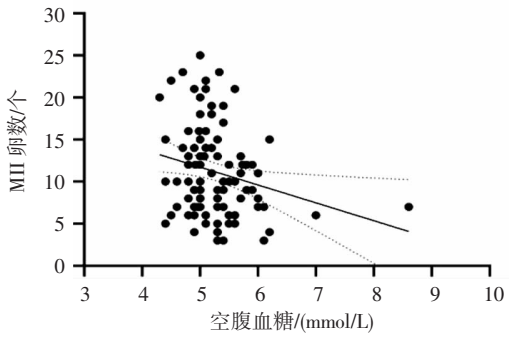


图 2 空腹血糖与 MII 卵数的线性回归图

(3)可移植胚胎数:结果显示,空腹血糖显著负向影响可移植胚胎数。

预测方程:可移植胚胎数=12.615−1.296 * 空腹血糖

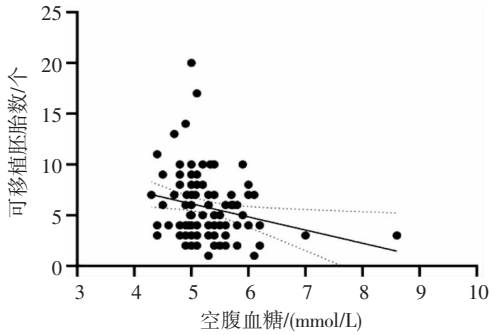


图 3 空腹血糖与可移植胚胎数的线性回归图

表 12 三项指标对可移植胚胎数影响的多元线性回归

影响因素	B	SE	β	t	P	VIF
空腹血糖	−1.296	0.56	−0.227	−2.315	0.023	1
常量	12.615	2.964	-	4.255	0.000	-

(4)优质胚胎数:结果显示,空腹血糖显著负向影响优质胚胎数。

预测方程:优质胚胎数=8.949−1.01 * 空腹血糖

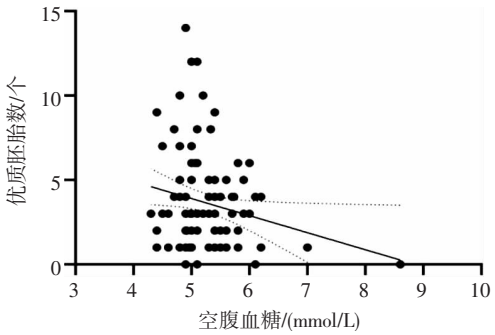


图 4 空腹血糖与优质胚胎数的线性回归图

表 13 三项指标对优质胚胎数影响的多元线性回归

影响因素	B	SE	β	t	P	VIF
空腹血糖	−1.01	0.483	−0.206	−2.09	0.039	1
常量	8.949	2.558	-	3.498	0.001	-

3 讨论

本研究分析了原发不孕夫妻双方 IR 对 IVF/ICSI 新鲜周期胚胎移植妊娠结局的影响,研究结果显示,IR 女性和男性组的体质量、BMI 与非 IR 组比较均显著升高,提示体质量和 BMI 的增加与 IR 有关,IR 女性组 AFC 与非 IR 女性组比较显著减少,提示 IR 可能会影响女性的卵巢储备功能和卵泡的发育。研究发现 HOMR-IR 和 FINS 随着 BMI 的增加而明显升高,肥胖患者患有 IR 的可能性比体重正常的患者高[6],这与本研究结果相一致,其机制可能是肥胖抑制肝脏合成

性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin,SHBG),促进雄性激素和胰岛素的分泌,导致 IR,而高胰岛素和雄性激素水平会加剧脂肪分布异常。女性卵泡液中游离脂肪酸(free fatty acid,FFA)含量异常会影响卵母细胞的成熟与发育,进而影响卵母细胞的生长发育与分化[7]。肥胖可引起 FFA 在卵泡液中的含量升高,胰岛素可抑制脂肪组织释放 FFA,而 IR 的出现则可减弱该效应,导致 FFA 在血液中的积累。有研究表明,在卵泡液中,FFA 的种类和血浆中的 FFA 的种类是一致的,且与血浆中的含量相关联的[7],提示在 IR 状态下,卵泡液中的 FFA 浓度增加,进一步影响 IR 患者卵泡的生长和发育。

将原发不孕女性的空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 与促排卵实验室指标进行相关性分析发现,女性空腹血糖与获卵数、MII 卵数、可移植胚胎数、优质胚胎数均呈负相关;女性空腹胰岛素与 GN 天数及总量呈正相关;女性 HOMA-IR 与 GN 天数及总量呈正相关。推测 IR 可能通过降低卵巢对 FSH 的反应敏感性从而增加 GN 的用量及天数。有研究表明,较高 HOMA-IR 组的患者需要显著更高的 FSH 剂量以及更长的刺激持续时间,且扳机日的 E2 较低,获卵数也较少,这表明 IR 患者对 FSH 的敏感性可能降低[8]。本研究发现,空腹血糖显著负面影响获卵数,而空腹血糖是反应 IR 的间接指标,在之前的研究中发现在无 PCOS 且 BMI 偏瘦的女性中 IR 组的卵母细胞数量高于非 IR 组[3],与本研究结果不一致。本研究中 IR 组体质量和 BMI 显著高于非 IR 组,原因可能为 BMI 和 IR 共同参与影响女性的卵泡功能。其可能机制为超重/肥胖女性和胰岛素通路功能失调引起 FSHR 表达水平降低,对 FSH 刺激反应不佳和 E2 产生减少,从而影响其在 IVF/ICSI 周期中的获卵数[9]。本研究还发现,空腹血糖显著负面影响 MII 卵数、可移植胚胎数、优质胚胎数,这与 JIANG 等[2]的研究一致。推测其可能机制为 IR 通过损害端粒区的 DNA 复制,导致端粒区的 DNA 异常缩短[10]和细胞衰老和 IR 引起卵母细胞成熟时活性氧生成增多,引起卵母细胞质中的氧化/抗氧化失衡降低卵母细胞质量[11]。IR 女性组胚胎种植率、临床妊娠率与非 IR 女性组相比均显著降低,推测 IR 可能通过影响胚胎发育和导致子宫内膜容受性降低导致胚胎种植率、临床妊娠率下降。其可能机制为 IR 通过氧化应激反应激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)[12],mTOR 是胚胎发育停滞的一个重要调节蛋白,在 mTOR 存在的情况下培养胚胎,可使胚胎在囊胚阶段停止发育 9~12 d[13],因此,在母体伴有 IR 状态时,mTOR 的信号转导会受到影响,从而导致胚胎早期发育停滞。IR 可以通过抑制蜕膜分化而损害子宫内膜的容受性。体内高水平的胰岛素通过 PI3K-Akt 途径调节细胞凋亡,明显减少胚胎着床部位和子宫内膜蜕膜标志物牛血清白蛋白 2(bone morphogenetic protein 2,BMP2)、雌激素和孕激素的受体数目,进一步损害子宫内膜间质细胞,并增加线粒体跨膜电位,影响子宫内膜蜕膜化和胚胎着床[14]。

目前关于 IR 对 ART 助孕治疗的影响集中在女性因素,很少有男性因素的报道,因此本研究纳入男性因素分析夫妻双方 IR 对 IVF/ICSI 新鲜胚胎周期的影响。本研究发现男方 IR 和非 IR 组的 IVF 促排卵结局和优胚率没有显著性差异,但是双方 IR 组,一方 IR 组和双方均无 IR 组三组的胚胎种植率、临床妊娠率有降低趋势,尽管差异没有达到显著水平,这也提示男性 IR 可能也会对妊娠结局产生负面影响。有研究发现随着 HOMA-IR 的增加,男性前向运动精子数和占比率下降[15],其可能机制为 IR 和 BMI 共同影响下丘脑-垂体-性腺轴,引起睾酮水平降低,影响精子的数量和质量[16-17]。INS 可通过促进 GnRH 诱导 GN 的分泌且垂体前叶细胞的葡萄糖代谢取决于 INS 的分泌。INS 水平异常会影响葡萄糖利用,从而影响垂体蛋白的合成和 GN 的分泌水平,影响下丘脑-垂体-性腺轴的正常功能。同时高血糖也会影响 GnRH 的分泌,减少 GN 和 PRL 的水平,进而导致间质细胞睾酮分泌减少[18]。研究发现低水平的血清睾酮对生精上皮功能产生负面影响,导致精子成熟障碍,使睾丸和附睾内精子数量减少,最终影响生殖功能[19]。本研究未发现 IR 男性组和非 IR 男性组的精液指标有显著差异,研究结果与 VERIT 等[20]一致。因此男性 IR 和精液质量的相关性还需开展分子水平的研究,男性 IR 对 ART 助孕治疗的影响未来也需长期的临床研究来证实。

本研究存在一定的局限性。研究对象均来自同一生殖中心,所得结果可能有部分偏倚,需要进一步扩大样本量进行多中心研究。本研究受样本量的限制,未进行原发不孕人群中 PCOS 患者和非 PCOS 患者的分类分析,扩大样本量后可对原发不孕人群中 IR 对 IVF/ICSI 新鲜周期胚胎移植的影响进一步验证。未进行促排卵方案的分层分析,而且本研究只是分析了 IVF/ICSI 新鲜周期胚胎移植的临床妊娠结局,缺少早期流产率、晚期流产率和活产率的研究结果,未来还需进一步研究。

综上所述,本研究发现女性空腹血糖会影响促排卵实验室指标和临床妊娠结局,夫妻双方胰岛素抵抗可能影响 ART 助孕治疗的结局。故临床上应对合并 IR 的育龄期女性予以高度关注和指导,对于伴有 IR 的原发不孕患者助孕前积极调整生活方式和改善饮食结构,纠正异常代谢指标,以期改善生殖结局。未来关

于男性 IR 对精液质量和 ART 助孕治疗结局的影响仍有待进一步深入探讨,以确定其潜在的作用机制,同时也需进行高质量的临床随机对照试验,以验证各种干预措施以及药物治疗对改善原发不孕 IR 夫妻双方的生育能力和妊娠结局的影响。

参考文献:

[1] HILL M A, YANG Y, ZHANG L P, *et al*. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease[J]. Metabolism, 2021, 119: 154766. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154766.

[2] JIANG H H, SI M F, TIAN T, *et al*. Adiposity and lipid metabolism indicators mediate the adverse effect of glucose metabolism indicators on oogenesis and embryogenesis in PCOS women undergoing IVF/ICSI cycles[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 216. DOI: 10.1186/s40001-023-01174-8.

[3] WANG H Y, ZHANG Y, FANG X H, *et al*. Insulin resistance adversely affect IVF outcomes in lean women without PCOS[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 734638. DOI: 10.3389/fendo.2021.734638.

[4] MORRISON C D, BRANNIGAN R E. Metabolic syndrome and infertility in men[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2015, 29(4): 507-515. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.10.006.

[5] MANSOUR R, EL-FAISSAL Y, KAMEL A, *et al*. Increased insulin resistance in men with unexplained infertility[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 35(5): 571-575. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.08.020.

[6] FRUZZETTI F, FIDECICCHI T, BENELLI E, *et al*. Body mass index is a good predictor of metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome[J]. J Endocrinol Invest, 2023. DOI: 10.1007/s40618-023-02210-4.

[7] DING Y, JIANG Y H, ZHU M J, *et al*. Follicular fluid lipidomic profiling reveals potential biomarkers of polycystic ovary syndrome: a pilot study[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 960274. DOI: 10.3389/fendo.2022.960274.

[8] LUO Z Y, WANG L L, WANG Y Z, *et al*. Impact of insulin resistance on ovarian sensitivity and pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF[J]. J Clin Med, 2023, 12(3): 818. DOI: 10.3390/jcm12030818.

[9] XU P, HUANG B Y, ZHAN J H, *et al*. Insulin reduces reaction of follicular granulosa cells to FSH stimulation in women with obesity-related infertility during IVF[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(7): 2547-2560. DOI: 10.1210/jc.2018-00686.

[10] GHOUSSAINI R, TAMIM H, ELBEJJANI M, *et al*. C-peptide is a predictor of telomere shortening: a five-year longitudinal study[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 978747. DOI: 10.3389/fendo.2022.978747.

[11] ZEBER-LUBECKA N, CIEBIERA M, HENNIG E E. Polycystic ovary syndrome and oxidative stress-from bench to bedside[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(18): 14126. DOI: 10.3390/ijms241814126.

[12] ZENG X, HUANG Q, LONG S L, *et al*. Mitochondrial dysfunction in polycystic ovary syndrome[J]. DNA Cell Biol, 2020, 39(8): 1401-1409. DOI: 10.1089/dna.2019.5172.

[13] LAPLANTE M, SABATINI D M. mTOR signaling in growth control and disease[J]. Cell, 2012, 149(2): 274-293. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.017.

[14] ZHANG C, YANG C S, LI N, *et al*. Elevated insulin levels compromise endometrial decidualization in mice with decrease in uterine apoptosis in early-stage pregnancy[J]. Arch Toxicol, 2019, 93(12): 3601-3615. DOI: 10.1007/s00204-019-02601-8.

[15] 马婧, 韩瑞钰, 梅雪昂, 等. 肥胖、胰岛素抵抗对男性精液质量的影响[J]. 中国男科学杂志, 2018, 32(5): 19-24. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0848.2018.05.004.
MA J, HAN R Y, MEI X A, *et al*. Effects of obesity and insulin resistance on semen quality in males[J]. Chin J Androl, 2018, 32(5): 19-24. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0848.2018.05.004.

[16] ANDLIB N, SAJAD M, KUMAR R, *et al*. Abnormalities in sex hormones and sexual dysfunction in males with diabetes mellitus: a mechanistic insight[J]. Acta Histochem, 2023, 125(1): 151974. DOI: 10.1016/j.acthis.2022.151974.

[17] HE Z B, YIN G C, LI Q Q, *et al*. Diabetes mellitus causes male reproductive dysfunction: a review of the evidence and mechanisms[J]. In Vivo, 2021, 35(5): 2503-2511. DOI: 10.21873/invivo.12531.

[18] SAHU S K, COCKREM J F, PARKINSON T J, *et al*. Effects of GnRH, a progesterone-releasing device, and energy balance on an oestrus synchronisation program in anoestrous dairy cows[J]. Aust Vet J, 2017, 95(8): 281-288. DOI: 10.1111/avj.12611.

[19] 王勇, 刘晓平, 秦达念, 等. 营养性肥胖对青春期雄性大鼠睾丸发育过程的影响[J]. 中华男科学杂志, 2007, 13(6): 514-519. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2007.06.010.
WANG Y, LIU X P, QIN D N, *et al*. Diet-induced obesity affects testis development in pubertal rats[J]. Natl J Androl, 2007, 13(6): 514-519. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2007.06.010.

[20] VERIT A, VERIT F F, ONCEL H, *et al*. Is there any effect of insulin resistance on male reproductive system?[J]. Arch Ital Urol Androl, 2014, 86(1): 5-8. DOI: 10.4081/aiua.2014.1.5.

(**收稿**:2023-11-15;**修回**:2023-12-13)

(编辑 张艺霖)