

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.07.018

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211214.1828.016.html\(2021-12-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211214.1828.016.html(2021-12-15))

少弱精子症患者血清 INHB 对 IVF 临床妊娠结局的预测价值*

陈琰坤, 冼卓杰, 池霖生, 黄建州, 马文敏

(广东省佛山市妇幼保健院辅助生殖技术中心 528000)

[摘要] **目的** 研究血清抑制素 B(INHB)对少弱精子症行体外受精(IVF)临床妊娠的预测价值。**方法** 纳入 100 对行 IVF 且妊娠成功的夫妇作为妊娠成功组,另纳入 100 对行 IVF 且妊娠失败的夫妇为妊娠失败组。采用 Pearson 分析男方血清 INHB 与精液参数及血清促卵泡激素(FSH)的关系,用 logistic 法分析影响行 IVF 患者妊娠结局的危险因素,以受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 INHB 对患者临床妊娠结局的预测价值。**结果** Pearson 相关分析显示血清 INHB 与精子密度($r=0.424, P<0.001$)、精子活动率($r=0.207, P=0.003$)及精子总数($r=0.587, P<0.001$)呈正相关,而与血清 FSH($r=-0.568, P<0.001$)呈负相关。logistic 回归分析显示,男方年龄、BMI、不良生活习惯、血清 FSH、血清 INHB、精子活力及精子密度均是影响少弱精子症患者行 IVF 临床妊娠结局的独立危险因素($P<0.05$)。以血清 INHB=95.60 pg/mL 作为预测的临界值,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.865,灵敏度为 76.6%,特异度为 82.3%。**结论** 血清 INHB 与少弱精子症行 IVF 患者的精液参数及 FSH 密切相关,对 IVF 临床妊娠结局具有一定的预测价值。

[关键词] 血清抑制素 B;促卵泡激素;少精子症;弱精子症;体外受精**[中图法分类号]** R714.8**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)07-1172-04

Predictive value of serum INHB in patients with oligoasthenozoospermia on IVF clinical pregnancy outcomes*

CHEN Yankun, XIAN Zhuojie, CHI Linsheng, HUANG Jianzhou, MA Wenmin

(Center of Assisted Reproductive Technology, Foshan Maternal and Child Health Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China)

[Abstract] **Objective** To study the predictive value of serum inhibin B (INHB) for clinical pregnancy in the oligospermia patients undergoing in vitro fertilization (IVF). **Methods** A total of 100 couples who underwent IVF and had a successful pregnancy were included as the successful pregnancy group, while another 100 pairs of couples who underwent IVF and failed pregnancy were included in the pregnancy failure group. Pearson analyse method was used to analyze the relationship between male serum INHB and semen parameters and serum follicle stimulating hormone (FSH). Logistic method was used to analyze the risk factors of pregnancy outcomes in the patients undergoing IVF. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum INHB to judge the clinical pregnancy outcomes. **Results** Pearson correlation analyse showed that the serum INHB was positively correlated with the sperm density ($r=0.424, P<0.001$), sperm motility rate ($r=0.207, P=0.003$) and total sperm count ($r=0.587, P<0.001$), but negatively correlated with the serum FSH ($r=-0.568, P<0.001$). Logistic regression analysis showed that the male's age, BMI, bad living habits, serum FSH, serum INHB, sperm motility and sperm density were the independent risk factors for the success of IVF in the oligospermia patients ($P<0.05$). Taking serum INHB=95.60 pg/mL as the critical value for prediction, the area under the ROC curve (AUC) was 0.865, the sensitivity was 76.6%, and the specificity was 82.3%. **Conclusion** Serum INHB is closely related to semen parameters and FSH of the patients with oligospermia undergoing IVF. It has a certain predictive value for the IVF clinical pregnancy outcome.

[Key words] serum inhibin B; follicle stimulating hormone; oligospermia; asthenospermia; in vitro fertilization

近年来,因人们不良生活方式增多、饮食结构改变、环境污染等因素影响,全球男性不育症的发生率呈逐年递增趋势,而精子数量减少和活力不足是导致男性不育的常见因素,常并称为少弱精子症^[1]。少精症是指连续 2 次精液分析显示成年男性精液中精子数少于 $15 \times 10^6/\text{mL}$,弱精子症是指连续 2 次精液分析显示精子活力小于 32% 或前向运动精子与非前向运动精子比例小于 40%,少弱精子症已成为影响男性生育能力的重要因素^[2]。体外受精(in vitro fertilization, IVF) 技术作为 1 种直接高效的治疗方法,较好地解决了一部分患者不孕不育问题,有研究表明,体外受精-胚胎移植技术有助于提高男性少弱精子症患者的受精率^[3-5]。在评估判断男性生育功能及 IVF 成功率的指标方面,精液分析是常用指标,但在实际应用中,也受到存放、环境、人工等因素影响,并不能准确预测 IVF 受精成功率。因此,寻找预测少弱精子症患者临床妊娠结局的标志物具有重要临床意义。血清抑制素 B(inhibin B, INHB)是与生殖密切相关的生物因子,研究表明,INHB 可通过影响促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)而发挥生精作用,临床常用于男性不育的诊断,但鲜见其用于预测少弱精子症患者行 IVF 的结局^[6]。基于上述背景,本文通过研究少弱精子症患者血清 INHB 对其行 IVF 临床妊娠结局的影响,以期探讨其是否可作为预测 IVF 成功与否的标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

所有研究对象为 2017 年 6 月到 2019 年 6 月就诊于本院并行 IVF 助孕的夫妇,男方均被诊断为少弱精子症,从中选取妊娠成功的夫妇 100 对作为妊娠成功组,另再选取妊娠失败的夫妇 100 对作为妊娠失败组。总共 200 对病例,其中男方平均年龄(32.71 ± 4.78)岁,女方平均年龄(30.02 ± 3.52)岁,不育(4.22 ± 2.26)年。详细收集并记录两组病例的年龄、BMI 等基本数据。本研究经本院医学伦理委员会审批,获得了所有患者的书面同意。病例纳入及排除标准,纳入标准:(1)所有病例不孕原因均为男性少弱精子症,少弱精子症符合世界卫生组织(World Health Organization, WHO)颁布的《人类精液检查与处理实验室手册 5 版》中关于少精症及弱精症的诊断^[7],见表 1;(2)患者临床资料完整。排除标准:(1)因女方因素影响受孕者,如排卵障碍、子宫内膜异位或其他宫腔因素等;(2)男方有家族性遗传病史,外生殖器、输精管经体检未见明显异常;(3)染色体核型异常、近

期有感染病史或者全身性疾病史者。

1.2 方法

1.2.1 精液收集及处理

男方禁欲 2~7 d 后为最佳标本收集时间。采用手淫法获取精液,用洁净干燥的容器收集所有精液,于 37 °C 水浴条件进行液化,记录精液量;之后采用 SQA-V 全自动精子质量分析仪(购自以色列 Medical Electronic Syserm 公司)进行精子密度及精子活力测定;采用改良巴氏染色法处理,由具备资质的技术人员对精子形态进行分析。

表 1 少弱精子症诊断标准

分类	疾病程度	诊断标准
少精子症(精子密度)	轻度	$10 \times 10^6/\text{mL} \sim 15 \times 10^6/\text{mL}$
	中度	$5 \times 10^6/\text{mL} \sim 10 \times 10^6/\text{mL}$
	重度	$< 5 \times 10^6/\text{mL}$
弱精子症(精子活力)	轻度	20%~32%
	中度	10%~<20%
	重度	1%~<10%

1.2.2 IVF-胚胎移植

取卵后置于无菌培养皿中,4~6 h 后加入精子,控制精子、卵子终浓度比不低于 10 000 : 1,于 37 °C、6% CO₂ 的生化培养箱中进行培养。约 4~6 h 后观察卵子受精情况,间隔 16~18 h 观察原核情况;于取卵后第 3 天观察胚胎情况并进行评级,选取优质胚胎(I 级或 II 级)进行移植,操作需借助 B 超进行引导,移植后常规黄体支持。移植后第 14 天测定血清人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)和尿 HCG,若为阳性,则判定为生化妊娠;若为阴性,则间隔 4 周后行 B 超检查,如有妊娠囊则临床妊娠成功。

1.2.3 血液采集及 INHB 的测定

清晨空腹条件下,采集男性患者静脉血 3 mL,3 000 r/min 转速离心 10 min,收集上层血清,保存于 -80 °C 下待测。应用全自动化学发光免疫分析仪(德国西门子公司)进行血清 FSH、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)及睾酮(testosterone, T)测定,所有试剂由德国西门子公司提供;应用 ELISA 法测定血清 INHB,仪器为深圳迈瑞 BS-220 全自动生化分析仪,试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;计数资料采用百分率(%)表示,比较采应用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性

分析法对血清 INHB 与精液参数及血清 FSH 的相关性进行分析,用 logistic 回归分析法分析影响 IVF 患者妊娠结局的危险因素,并通过绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清 INHB 对少弱精子症行 IVF 临床妊娠的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者一般资料比较

2 组研究对象的女方年龄、女方 BMI、男方不育年限、男方血清 LH、男方血清 T 及男方形态正常的精子比率(morphology normal sperm, MNS)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。但妊娠成功组男方年龄和男方 BMI、男方不良生活习惯比例(包括:吸烟、过量饮酒、长期熬夜、滥用药物等)、男方血清 FSH 显著低于妊娠失败组,而男方血清 INHB、精子活力及精子密度则显著高于妊娠失败组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 血清 INHB 与患者精液参数及 FSH 的相关性分析

采用 Pearson 相关性分析对所有患者的血清 INHB 与精液参数及血清 FSH 关系进行分析,结果显示血清 INHB 与精子密度($r = 0.424, P < 0.001$)、精子活力($r = 0.207, P = 0.003$)及精子总数($r = 0.587, P < 0.001$)呈正相关,而与血清 FSH($r = -0.568, P < 0.001$)呈负相关。

为进一步明确行 IVF 的少弱精子症患者临床妊娠结局的影响因素,采用 logistic 回归进行分析,以临床妊娠结局(成功=1,失败=0)为因变量,自变量为一般资料中具有统计学差异的男方年龄(≤ 30 岁=1, > 30 岁=0)、男方 BMI(≤ 25 kg/m²=1, > 25 kg/m²

=0)、男方不良生活习惯(无=1,有=0)、男方血清 FSH(正常=1,异常=0)、男方血清 INHB(妊娠成功组=1,妊娠失败组=0)、精子活力(正常=1,异常=0)及精子密度($> 15 \times 10^6$ /mL=1, $\leq 15 \times 10^6$ /mL=0)。结果发现男方年龄($OR = 3.346, 95\% CI: 1.100 \sim 10.179$)、男方 BMI($OR = 2.675, 95\% CI: 1.134 \sim 6.310$)、男方不良生活习惯($OR = 2.854, 95\% CI: 1.186 \sim 6.871$)、男方血清 FSH($OR = 3.512, 95\% CI: 1.278 \sim 9.654$)、男方血清 INHB($OR = 4.139, 95\% CI: 1.421 \sim 12.056$)、精子活力($OR = 3.414, 95\% CI: 1.397 \sim 8.345$)及精子密度($OR = 3.207, 95\% CI: 1.203 \sim 8.547$)均是影响少弱精子症患者行 IVF 临床妊娠结局的独立影响因素($P < 0.05$),见表 3。

表 2 2 组研究对象基础数据比较($\bar{x} \pm s, n=100$)

项目	妊娠成功组	妊娠失败组	t/χ^2	P
男方年龄(岁)	31.20±4.23	34.21±5.65	4.265	<0.001
女方年龄(岁)	29.58±4.65	30.47±4.88	1.320	0.188
男方 BMI(kg/m ²)	24.77±2.85	26.14±3.49	3.040	0.003
女方 BMI(kg/m ²)	22.64±2.21	23.11±2.62	1.371	0.172
男方不育年限(年)	4.12±2.22	4.31±2.47	0.572	0.568
男方不良生活习惯[n(%)]	11(11.0)	24(24.0)	5.853	0.016
男方血清 FSH(U/L)	5.54±1.58	6.73±1.80	4.969	<0.001
男方血清 LH(U/L)	4.45±1.25	4.65±1.38	1.074	0.284
男方血清 T(ng/mL)	3.46±0.52	3.52±0.61	0.749	0.455
男方血清 INHB(pg/mL)	175.16±25.56	74.81±13.93	34.473	<0.001
男方 MNS(%)	5.10±1.05	4.84±0.96	1.827	0.069
精子活力(%)	30.47±10.22	27.44±9.67	2.154	0.032
精子密度($\times 10^6$ /mL)	21.46±4.55	15.19±3.02	11.481	<0.001

表 3 Logistic 回归预测危险因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
男方年龄	1.208	0.568	4.527	0.033	3.346	1.100~10.179
男方 BMI	0.984	0.438	5.050	0.025	2.675	1.134~6.310
男方不良生活习惯	1.049	0.448	5.474	0.019	2.854	1.186~6.871
血清 FSH	1.256	0.516	5.929	0.015	3.512	1.278~9.654
血清 INHB	1.420	0.545	6.782	0.009	4.139	1.421~12.056
精子活力	1.228	0.456	7.251	0.007	3.414	1.397~8.345
精子密度	1.165	0.500	5.429	0.020	3.207	1.203~8.547

2.4 血清 INHB 对少弱精子症行 IVF 临床妊娠的预测作用

为进一步探讨少弱精子症患者血清 INHB 对其

行 IVF 临床妊娠的预测价值,以妊娠成功赋值为 1,妊娠失败则赋值 0,绘制男方血清 INHB 对临床妊娠结局的 ROC 曲线,以 95.60 pg/mL 作为预测的临界

值,结果 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.865,灵敏度为 76.6%,特异度为 82.3%。见图 1。

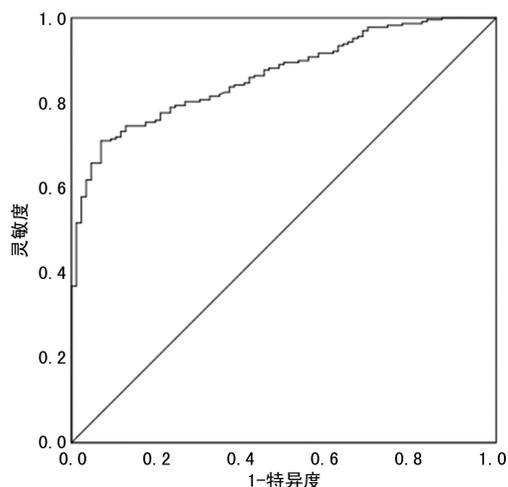


图1 少弱精子症患者血清 INHB 预测其行 IVF 临床妊娠结局的 ROC 曲线

3 讨论

近年来,男性原因导致不育越来越受到人们的关注,据统计,男性生育能力下降可能与雄激素水平下降,性活动减少,精子形态和活动性改变,以及精子的质量退化和 DNA 完整性有关^[8-10]。随着辅助生育技术的不断进步,不孕不育不再是无法攻克的难题,许多少弱精子症患者通过行 IVF 获得治疗并成功生育。但在实际应用中,IVF 影响因素众多,成功率仍有待提高。赵曾华^[11]进行的一项关于肥胖男性对 IVF 治疗结局影响的研究发现,肥胖组男性的精子密度、优质精子占比及异常受精率均偏低,优质胚胎数及临床妊娠率显著低于体重正常男性;马国燕等^[12]发现,高龄男性患者行 IVF,其囊胚形成率及前向运动精子比率偏低,且与低龄男性患者比较具有更高的 DNA 碎片率及流产风险。除此之外,关少良等^[13]还发现,高 FSH 也提示 IVF 妊娠和活产成功率更低,流产率更高。本研究中,妊娠成功组男方年龄和男方 BMI、男方不良生活习惯比例、男方 FSH 显著低于妊娠失败组,而男方血清 INHB、精子活力及精子密度则显著高于妊娠失败组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

有研究显示,男性体内特定生殖激素的循环水平与精液质量参数有关,尤其是 INHB 和 FSH 被认为是精子发生和支持细胞功能的标志物^[14]。INHB 是 1 种异二聚糖蛋白,由 1 个共同的 α 亚单位和 1 个特定的 β 亚单位组成。青春期前男性体内 INHB 主要由睾丸未成熟支持细胞合成与分泌,成年后体内 INHB 可能是由睾丸支持细胞或其他间质细胞共同合成。INHB 可调节男性下丘脑-垂体-睾丸性腺轴,特异性反馈调节 FSH,也是精子生成的敏感指标,是评价精子生成的有效内分泌标志物。研究认为,血清

INHB 与精子浓度、精子总数、前向运动精子、正常形态精子数呈正相关,可作为诊断男性不育良好的生物学标志物^[15-16]。莫美兰等^[17]研究证明,不育男性血清 INHB 与血清性激素及总精子数具有一定相关性,可用于评估无精子症患者的睾丸生精状态;梁英强等^[18]以精索静脉曲张(VC)男性患者为研究对象,发现随着 VC 程度加重,血清 INHB 呈下降趋势,经手术治疗后,血清 INHB 水平有效提高,故 INHB 有望成为预测男性少弱精子症行 IVF 临床妊娠结局的潜在标志物。本研究对血清 INHB 与精液参数及血清 FSH 关系进行分析,结果显示男方血清 INHB 与精子密度、精子活动率及精子总数呈正相关,而与血清 FSH 呈负相关,这也验证了前面的论述。血清 INHB 由支持细胞和生精细胞共同生成,可能通过支持生殖细胞的发育,对其存活和成熟发挥作用,并促成血睾屏障的建立,导致精子释放时相互分离,以此影响精子发生过程及生成数量^[19];也可能通过负反馈于 FSH,调整精子的生成。因此,INHB 可用于预测男性少弱精子症患者行 IVF 临床妊娠结局。

少弱精子症患者行 IVF 临床妊娠结局的影响因素很多,单一因素用于评价 IVF 成功与否均相对局限。本研究通过 logistic 回归方法进一步对影响少弱精子症患者行 IVF 临床妊娠结局的危险因素进行分析,结果发现男方年龄、男方 BMI、男方不良生活习惯、男方血清 FSH、男方血清 INHB、精子活力及精子密度均是影响少弱精子症患者行 IVF 临床妊娠成功的独立危险因素($P < 0.05$)。故在临床治疗时,应特别关注 30 岁以上、肥胖、不良生活习惯多的男性患者,可通过测定血清 FSH、INHB 进行综合判断。最后,为进一步探讨血清 INHB 的预测价值,以 95.60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 作为预测的临界值,通过绘制血清 INHB 对临床妊娠结局的 ROC 曲线,得到 AUC 为 0.865,灵敏度为 76.6%,特异度为 82.3%。

综上所述,少弱精子症患者的血清 INHB 水平与其精液参数及血清 FSH 密切相关,对 IVF 临床妊娠结局具有一定的预测价值。本研究更多考察男性因素对妊娠结局的影响,但不孕不育影响因素众多,作用机制复杂,单一参数不可能准确、全面地反映整个生精过程,故临床治疗时需进行综合判断。

参考文献

- [1] 刘晓贤,杨丽娟,热米拉·托乎提,等. 男性不育症患者生命质量及影响因素分析[J]. 医学临床研究, 2018, 35(8):1638-1640.
- [2] MILARDI D, LUCA G, GRANDE G, et al.

- Prednisone treatment in infertile patients with oligozoospermia and accessory gland inflammatory alterations [J]. *Andrology*, 2017, 5 (2): 268-273.
- [3] 钟小冬,俞旭君,安劬,等.少、弱精子症治疗进展[J].中国性科学,2016,25(2):98-101.
- [4] 郭一彪,谢辉奕,陈小莉.男性精子质量对 IVF 结局的影响[J].中国医药指南,2018,16(23):93-94.
- [5] 孔祥军.中药治疗少弱精子症的分子机制研究进展[J].中国男科学杂志,2018,32(1):68-72.
- [6] 梁燊,张海波.抑制素 B 与精索静脉曲张关系的研究进展[J].中华男科学杂志,2018,24(2):168-171.
- [7] ANGLE M, LIM S S, SPENCER J B, et al. Infertility among african American women with systemic lupus erythematosus compared to healthy women: a pilot study[J]. *Arthritis Care Res*, 2020, 72(9):1275-1281.
- [8] 杨静薇,黄学锋,王增军,等. CSRM 数据报告: 2008-2018 年中国健康男性精液质量变化分析[J].生殖医学杂志,2020,29(1):1-6.
- [9] ZEQR AJ A, BEADINI S, BEADINI N, et al. Male infertility and sperm DNA fragmentation [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018, 6(8): 1342-1345.
- [10] 陈慧,孟昱时,刘仲伟,等.精液异常患者人口学因素调查[J].中国生育健康杂志,2017,28(6):533-537.
- [11] 赵曾华.男性肥胖对 IVF 治疗结局的影响[J/CD].世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2020,20(8):190,192.
- [12] 马国燕,田晓荟,张志革,等.关于男性年龄对体外受精结局的影响研究[J].中国性科学,2020,29(4):21-24.
- [13] 关少良,梁中锟,焦雪丹,等.男性因素对体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J].中华生殖与避孕杂志,2017,37(6):457-462.
- [14] MEEKER J D, GODFREY-BAILEY L, HAUSER R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic[J]. *J Androl*, 2007, 28(3):397-406.
- [15] CORINNE T M, ANATOLE P C, JEANNE N Y. Comparison of serum inhibin B and Follicle-Stimulating hormone (FSH) level between normal and infertile men in yaoundé[J]. *Int J Reprod Med*, 2020, 6:1-9.
- [16] 侯高峰,吕金星.无精子症患者血清 FSH、INH-B、染色体核型对睾丸穿刺取精术成功率的影响[J].中国性科学,2019,28(1):30-32.
- [17] 莫美兰,宋明哲,曾勇,等.不育男性血清和精浆抑制素 B 水平与生精功能的关系[J].生殖医学杂志,2018,27(1):42-48.
- [18] 梁英强,罗彦斌,朱上泉.显微外科精索静脉曲张与血清抑制素 B 的临床相关性研究[J].临床医学工程,2019,26(1):31-32.
- [19] CHOJNACKA K, ZARZYCKA M, MRUK D D. Biology of the sertoli cell in the fetal, pubertal, and adult mammalian testis [J]. *Results Probl Cell Differ*, 2016, 58:225-251.

(收稿日期:2021-11-26 修回日期:2021-12-25)

(上接第 1171 页)

- Care Med, 2013, 14(1):55-61.
- [13] 曹洪森.567 例老年患者全身麻醉气管插管后下呼吸道感染病原菌特点分析及危险因素[J].中国微生态学杂志,2016,28(6):716-721.
- [14] BASSETTI M, VENA A, RUSSO A. Inhaled liposomal antimicrobial delivery in lung infections[J]. *Drugs*, 2020, 80(11):1309-1318.
- [15] 柯玮玮,方洁.气管插管全身麻醉患者术后呼吸道感染的病原菌特点及危险因素分析[J].中国卫生检验杂志,2019,29(1):95-97.
- [16] 张麦玲,李艳华,朱小芳,等.老年腹部手术患者术后肺部感染的危险因素及干预措施探讨[J].中华医院感染学杂志,2017,27(7):1572-1575.
- [17] 刘祯庆,王晔,施玲玲,等.全身麻醉腹部手术患者术后肺部感染的病原菌分布及相关因素分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(9):2035-2038.
- [18] 陈璧,李剑刚,沈国灿,等.B 超引导下肋间神经阻滞用于胸科手术术后镇痛的临床观察[J].中国保健营养,2019,29(5):43-43.
- [19] 陈晓丽,徐珊.高龄患者气管插管全身麻醉术后肺部感染的病原菌特点及危险因素分析[J].中国卫生检验杂志,2018,28(23):2921-2923.

(收稿日期:2021-11-29 修回日期:2022-01-03)