

# 抑制素 B 在拮抗剂方案体外受精-胚胎移植中的变化及价值

许菲菲<sup>1</sup>, 顾益惠<sup>2</sup>, 夏 飞<sup>3</sup>

- (1. 泰州市人民医院妇产科, 江苏 泰州 225300;
2. 苏州大学附属独墅湖医院妇产科, 江苏 苏州 215000;
3. 苏州大学附属第一医院生殖中心, 江苏 苏州 215000)

**摘要:**目的 探讨血清抑制素 B(INHB)在促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-A)方案中的动态变化及对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)结局预测价值。方法 回顾性分析 2018 年 10 月-2020 年 9 月于苏州大学附属第一医院生殖中心首次接受 GnRH-A 方案的 81 例患者临床资料,收集月经第 2 或 3 天(D<sub>b</sub>)、Gn 第 5 或 6 天(D<sub>gn</sub>)、使用 GnRH-A 2 d 后(D<sub>GnRH-A</sub>)、HCG 日(D<sub>HCG</sub>)的血清 INHB 水平。将 38 例行新鲜周期胚胎移植的患者分为 ET 妊娠组(n=17)和 ET 未妊娠组(n=21);将 71 例进行胚胎移植(新鲜周期和/或冷冻周期)的患者分为总妊娠组(n=40)和总未妊娠组(n=31)。10 例患者未行胚胎移植,其中 4 例患者无可移植胚胎,6 例患者在观察期内因个人原因未行胚胎移植。观察 INHB 的动态变化及与 IVF-ET 结局参数的相关性,比较各妊娠分组中血清 INHB 水平。结果 D<sub>b</sub>、D<sub>gn</sub>、D<sub>GnRH-A</sub>、D<sub>HCG</sub> 的血清 INHB 水平呈现先上升后下降的趋势,INHB 与 Gn 用量存在明显负相关(P<0.05);与大中卵泡数(直径≥14 mm)、成熟卵泡数(直径≥18 mm)、D<sub>HCG</sub>-E<sub>2</sub>、获卵数、2PN 受精卵数、2PN 卵裂数及胚胎数存在正相关(P<0.05);均与优质胚胎数无明确相关性。ET 妊娠组中 D<sub>GnRH-A</sub>-INHB 水平低于 ET 未妊娠组,总妊娠组和总未妊娠组 INHB 水平比较,差异无统计学意义(P>0.05)。结论 在 GnRH-A 方案促排卵过程中,血清 INHB 水平呈现先上升后下降的动态变化,血清 INHB 水平对卵巢功能、卵母细胞及胚胎数量存在一定的预测价值,其中加入 GnRH-A 后的血清 INHB 水平对新鲜周期胚胎移植妊娠结局可能存在预测价值。

**关键词:**抑制素 B;GnRH-A 方案;拮抗剂方案;胚胎移植;成熟卵泡数;妊娠结局

中图分类号:R321-33

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.07.019

文章编号:1006-1959(2022)07-0079-05

## Changes and Value of Inhibin B in Antagonist Protocol In Vitro Fertilization-embryo Transfer

XU Fei-fei<sup>1</sup>, GU Yi-hui<sup>2</sup>, XIA Fei<sup>3</sup>

- (1. Department of Obstetrics and Gynecology, Jiangsu Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu, China;
2. Department of Obstetrics and Gynecology, Dushu Lake Affiliated to Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, China;
3. Reproductive Center, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the dynamic changes of serum inhibin B (INHB) in gonadotropin releasing hormone antagonist (GnRH-A) protocol and its predictive value for in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) outcome. **Methods** The clinical data of 81 patients who received GnRH-A regimen for the first time in Reproductive Center of the First Affiliated Hospital of Soochow University from October 2018 to September 2020 were retrospectively analyzed. Serum INHB levels were collected on day 2 or 3 (D<sub>b</sub>), day 5 or 6 of menstruation (D<sub>gn</sub>), day 2 after GnRH-A (D<sub>GnRH-A</sub>) and day HCG (D<sub>HCG</sub>). Thirty-eight patients undergoing fresh embryo transfer were divided into ET pregnancy group (n=17) and ET non-pregnancy group (n=21). Seventy-one patients undergoing embryo transfer (fresh and/or frozen cycles) were divided into total pregnancy group (n=40) and total non-pregnancy group (n=31). No embryo transfer was performed in 10 patients, including 4 patients without transferable embryos and 6 patients without embryo transfer due to personal reasons during the observation period. The dynamic changes of INHB and its correlation with IVF-ET outcome parameters were observed, and the serum INHB levels in each pregnancy group were compared. **Results** The serum INHB levels of D<sub>b</sub>, D<sub>gn</sub>, D<sub>GnRH-A</sub> and D<sub>HCG</sub> showed a trend of first increase and then decrease, and there was a significant negative correlation between INHB and Gn dosage (P<0.05), was positively correlated with the number of large and medium follicles (diameter≥14 mm), the number of mature follicles (diameter≥18 mm), D<sub>HCG</sub>-E<sub>2</sub>, the number of oocytes retrieved, the number of 2PN fertilized eggs, the number of 2PN cleavages and the number of embryos (P<0.05), there was no clear correlation between INHB and the number of high-quality embryos. The level of D<sub>GnRH-A</sub>-INHB in the ET pregnancy group was lower than that in the ET non-pregnancy group, and there was no significant difference in the INHB level between the total pregnancy group and the total non-pregnancy group (P>0.05). **Conclusion** During the course of COS with the GnRH-A protocol, the serum INHB level showed a dynamic change of rising first and then decreasing. The levels of serum INHB can predict ovarian function, the number of oocytes and embryos, and the level of serum INHB after adding GnRH-A may have predictive value on the pregnancy outcome of embryo transfer in fresh cycles.

**Key words:** Inhibin B; GnRH-a scheme; Antagonist programme; Embryo transfer; Number of mature follicles; Pregnancy outcome

抑制素 B(inhibin B, INHB)在配子发生、卵泡的发育和成熟、胚胎发育等生殖过程中都发挥着重要作用<sup>[1,2]</sup>。目前,INHB 已经在促性腺激素释放激素激

动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a)相关方案中认为可以有效地预测卵巢功能,并且与控制性促排卵(controlled ovarian stimulation, COS)及体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)的结局相关。而随着促性腺激素释放激素拮抗剂(gonadotropin releasing hormone antagonist, GnRH-A)的出现和进一步改良, GnRH-A 方案因为适用范围广、显著减少卵巢

作者简介:许菲菲(1994.5-),女,江苏泰州人,硕士,住院医师,主要从事生殖内分泌方向研究

通讯作者:夏飞(1962.5-),女,湖北武汉人,本科,主任医师,主要从事生殖内分泌方向研究

过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的发生、减少促性腺激素(gonadotropin, Gn)的用量等诸多优点被越来越多地应用于临床<sup>[3]</sup>。本研究主要对血清 INHB 水平在 GnRH-A 方案中的动态变化及与 IVF-ET 相关参数的关系进行研究,以期进一步探讨 INHB 在 GnRH-A 方案中的临床意义及其对妊娠结局的预测价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2018年10月-2020年9月于苏州大学附属第一医院生殖中心主要因输卵管因素或男方因素,首次接受辅助生殖(IVF/ICSI-ET)助孕的81例患者,所有患者均采用 GnRH-A 方案。年龄22~42岁, BMI 18~30 kg/m<sup>2</sup>。排除相关药物禁忌证,严重心血管系统、呼吸系统、消化系统等基础疾病,内分泌相关疾病。收集患者一般资料,包括年龄、不孕年限、BMI、AMH。本研究经苏州大学附属第一医院医学伦理委员会批准,患者自愿参加本研究并签署知情同意书。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 GnRH-A 方案** 月经第2或3天(D<sub>b</sub>)检测血清性激素水平,包括卵泡刺激素(follicular stimulation hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estrogen, E<sub>2</sub>)、孕酮(progesterone, P),行阴道超声监测窦卵泡情况,开始给予 Gn 150~300 IU/d;当使用 Gn 第5或6天(D<sub>Gn</sub>)时,在使用 Gn 的同时加入注射用醋酸西曲瑞克(Baxter Oncology GmbH, 国药准字 H20050128, 规格:0.25 mg/支)0.25 mg/d 直至扳机日。当 B 超示双侧卵巢出现直径≥16~18 mm 的卵泡并且个数≥3 个时停用 Gn,并于当晚皮下注射注射用醋酸曲普瑞林(Ipsen Pharma Biotech, 国药准字 H20030577, 规格:0.1 mg/支)0.2 mg,加重重组人绒毛膜促性腺激素注射液(Merck Serono Sp.A., 国药准字 S20110045, 规格:250 μg/支)250 μg, 35~36 h 后经阴道超声引导下穿刺取卵(oocyte pick up, OPU)。

**1.2.2 标本采集** 采集月经第2或3天、Gn 第5或6天、使用 GnRH-A 2 d 后(D<sub>GnRH-A</sub>)、HCG 日(D<sub>HCG</sub>)清晨外周静脉血,应用康润生物科技有限公司的酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒对血清 INHB 水平进行检测,同时收集 D<sub>HCG</sub>-内膜、Gn 用量、Gn 天数、大中卵泡数(直径≥14 mm)、成熟卵泡数(直径≥18 mm)、D<sub>HCG</sub>-E<sub>2</sub>、获卵数、2PN 受精卵数、2PN 卵裂数、优质胚胎数及胚胎数。将38例行新鲜周期胚胎移植的患者分为 ET 妊娠组(n=17)和 ET 未妊娠组(n=21);将71例进行胚胎移植(新鲜周期和/或冷冻周期)的患者分为总妊娠组(n=40)和总未妊娠组(n=31),10例患者

未行胚胎移植,其中4例患者无可移植胚胎,6例患者在观察期内未行胚胎移植。观察 INHB 的动态变化及与体外受精-胚胎移植结局参数的相关性,比较各妊娠分组中血清 INHB 水平。

**1.3 统计学分析** 各研究数据均采用 SPSS 23.0 统计软件处理系统,计量资料均表示为( $\bar{x} \pm s$ ),组间比较使用独立样本 *t* 检验,各检测节点间数据使用配对样本 *t* 检验,相关性分析使用 Pearson 相关系数,使用 GraphPadPrism 8.0 进行绘图。*P*<0.05 表示差异有统计学意义,*P*<0.01 表示统计学意义显著。

## 2 结果

**2.1 GnRH-A 方案中血清 INHB 水平的动态变化** D<sub>b</sub>、D<sub>Gn</sub>、D<sub>GnRH-A</sub>、D<sub>HCG</sub> 的血清 INHB 水平分别为(148.98 ±117.88)pg/ml、(917.73 ±398.99)pg/ml、(1121.68±413.59)pg/ml、(1100.68±417.28)pg/ml,呈现先上升后下降的趋势,见图1。

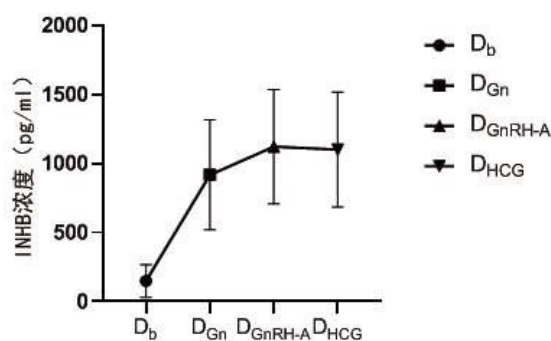


图1 血清 INHB 水平的动态变化

**2.2 GnRH-A 方案中血清 INHB 水平与 IVF-ET 相关参数的关系** D<sub>Gn</sub>-INHB、D<sub>GnRH-A</sub>-INHB、D<sub>HCG</sub>-INHB 与 Gn 用量存在明显负相关(*P*<0.05),D<sub>Gn</sub>-INHB 的负相关性最强,D<sub>b</sub>-INHB 与 Gn 用量无明确相关(*P*>0.05);D<sub>Gn</sub>-INHB 与大中卵泡数(直径≥14 mm)、成熟卵泡数(直径≥18 mm)、D<sub>HCG</sub>-E<sub>2</sub>、获卵数、2PN 受精卵数、2PN 卵裂数及胚胎数正相关性较强(*P*<0.05),D<sub>GnRH-A</sub>-INHB、D<sub>HCG</sub>-INHB、与这些参数也有较好的相关性。INHB 中与 IVF-ET 结局参数相关性由强到弱的分别是 D<sub>Gn</sub>-INHB、D<sub>GnRH-A</sub>-INHB 及 D<sub>HCG</sub>-INHB,均与优质胚胎数无明确相关性。D<sub>b</sub>-INHB 除了与大中卵泡数存在正相关(*P*<0.05),其与成熟卵泡数、D<sub>HCG</sub>-E<sub>2</sub>、获卵数、2PN 受精卵数、2PN 卵裂数及胚胎数均无明确相关(*P*>0.05),见表1。

**2.3 GnRH-A 方案中血清 INHB 水平与妊娠结局的关系** ET 妊娠组和 ET 未妊娠组中患者的一般情况分布比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表2。ET 妊娠组中各检测节点的血清 INHB 均低于 ET 未妊娠组,其中 D<sub>GnRH-A</sub>-INHB 在两组中存在统计学差异

( $P<0.05$ ), 其余各期比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 总妊娠组中 2PN 受精卵数、2PN 卵裂数、优质胚胎数及胚胎数多于总未妊娠组, 各检测节点的血

清 INHB 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 3。

表 1 血清 INHB 与 IVF-ET 相关参数的关系 ( $r$ )

相关参数	$D_b$ -INHB	$D_{Gn}$ -INHB	$D_{GnRH-A}$ -INHB	$D_{HCG}$ -INHB
Gn 用量(IU)	-0.098	-0.475**	-0.411**	-0.404**
Gn 天数	-0.036	-0.252*	-0.126	-0.123
大中卵泡数	0.232*	0.625**	0.600**	0.573**
成熟卵泡数	0.172	0.262*	0.270*	0.269*
$D_{HCG}$ -E <sub>2</sub> (pg/ml)	0.199	0.568**	0.491**	0.466**
获卵数	0.100	0.619**	0.584**	0.578**
2PN 受精卵数	0.069	0.450**	0.400**	0.402**
2PN 卵裂数	0.075	0.444**	0.397**	0.408**
优质胚胎数	0.079	0.163	0.169	0.144
胚胎数	0.000	0.242*	0.265*	0.203

注: \*\* $P<0.01$ ; \* $P<0.05$

表 2 ET 妊娠组与 ET 未妊娠组、总妊娠组与总未妊娠组患者 IVF-ET 相关参数比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

一般情况	ET 妊娠组 ( $n=17$ )	ET 未妊娠组 ( $n=21$ )	$t$	$P$	总妊娠组 ( $n=40$ )	总未妊娠组 ( $n=31$ )	$t$	$P$
$D_{HCG}$ -内膜 (mm)	11.64 $\pm$ 2.67	11.97 $\pm$ 2.40	0.401	0.690	11.29 $\pm$ 2.26	11.49 $\pm$ 2.82	0.342	0.733
Gn 用量(IU)	2227.94 $\pm$ 617.91	1987.50 $\pm$ 650.06	-1.159	0.254	2084.06 $\pm$ 573.82	2039.52 $\pm$ 726.29	-0.289	0.774
Gn 天数	9.35 $\pm$ 1.11	9.14 $\pm$ 1.71	-0.436	0.665	9.33 $\pm$ 1.38	8.84 $\pm$ 1.61	-1.365	0.177
大中卵泡数	8.53 $\pm$ 3.77	9.71 $\pm$ 3.30	1.031	0.309	10.23 $\pm$ 4.81	9.74 $\pm$ 4.37	-0.437	0.664
成熟卵泡数	2.76 $\pm$ 1.14	2.76 $\pm$ 1.64	-0.006	0.995	2.93 $\pm$ 1.56	2.65 $\pm$ 1.64	-0.733	0.466
$D_{HCG}$ -E <sub>2</sub> (pg/ml)	3711.59 $\pm$ 1805.27	4011.67 $\pm$ 1878.52	0.498	0.621	5003.85 $\pm$ 2727.36	4481.06 $\pm$ 3375.38	-0.722	0.473
获卵数	7.65 $\pm$ 3.39	9.76 $\pm$ 4.23	1.671	0.103	9.95 $\pm$ 4.62	9.03 $\pm$ 4.39	-0.849	0.399
2PN 受精卵数	4.88 $\pm$ 2.23	5.10 $\pm$ 2.02	0.308	0.760	6.28 $\pm$ 2.94	4.52 $\pm$ 2.36	-2.715	0.008
2PN 卵裂数	4.82 $\pm$ 2.22	5.10 $\pm$ 2.02	0.395	0.695	6.23 $\pm$ 2.92	4.42 $\pm$ 2.35	-2.807	0.006
优质胚胎数	1.18 $\pm$ 1.33	1.00 $\pm$ 1.38	-0.398	0.693	1.50 $\pm$ 1.43	0.52 $\pm$ 0.77	-3.455	0.001
胚胎数	2.59 $\pm$ 1.42	2.90 $\pm$ 1.45	0.677	0.503	3.18 $\pm$ 1.38	1.74 $\pm$ 0.86	-5.085	0.000

表 3 ET 妊娠组与 ET 未妊娠组、总妊娠组与总未妊娠组患者血清中 INHB 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

INHB(pg/ml)	ET 妊娠组 ( $n=17$ )	ET 未妊娠组 ( $n=21$ )	$t$	$P$	总妊娠组 ( $n=40$ )	总未妊娠组 ( $n=31$ )	$t$	$P$
$D_b$ -INHB	130.24 $\pm$ 110.20	164.86 $\pm$ 121.97	0.908	0.370	150.70 $\pm$ 114.99	134.94 $\pm$ 89.27	-0.630	0.531
$D_{Gn}$ -INHB	771.88 $\pm$ 289.46	955.43 $\pm$ 412.50	1.550	0.130	910.63 $\pm$ 326.70	971.94 $\pm$ 449.49	0.666	0.508
$D_{GnRH-A}$ -INHB	946.41 $\pm$ 336.26	1211.81 $\pm$ 405.18	2.163	0.037	1120.80 $\pm$ 354.58	1187.16 $\pm$ 447.89	0.697	0.488
$D_{HCG}$ -INHB	943.06 $\pm$ 354.17	1166.14 $\pm$ 394.64	1.813	0.078	1104.90 $\pm$ 357.71	1144.03 $\pm$ 448.59	0.409	0.684

### 3 讨论

女性体内的 INHB 主要由中、小窦卵泡的颗粒细胞合成, 呈脉冲式分泌。INHB 的分泌水平在幼年期很低, 从青春期前开始逐渐升高, 并在青春期后期达到最高峰, 之后其水平逐年下降<sup>[4,5]</sup>。FSH 可以诱导颗粒细胞分泌 INHB, 而 INHB 又会通过负反馈抑制垂体 Gn 的合成及向细胞外的释放, 同时 INHB 还可以通过调节增加 E<sub>2</sub> 底物的产生来促进 E<sub>2</sub> 的产生<sup>[6]</sup>。在女性正常月经周期中, INHB 水平存在着动态变化, 呈“双峰型”, 在早卵泡期缓慢上升, 卵泡中期达到高峰, 于卵泡晚期和排卵前出现下降, 又在卵泡破

裂后出现高峰再迅速下降, 并于整个黄体期维持在较低水平<sup>[7]</sup>, 这种变化被认为比 FSH 和 E<sub>2</sub> 的变化更敏感。

20 世纪 90 年代末, GnRH-A 开始应用于临床, 主要用于生殖领域, 现第三代 GnRH-A (加尼瑞克、西曲瑞克) 已广泛应用于临床, 它替代了 GnRH 部分位点上的氨基酸, 减少注射刺激引起的组胺释放, 从而减少注射部位的红肿、过敏等不良反应。GnRH-A 的作用原理为竞争性结合垂体上的 GnRH 受体, 阻断内源性 GnRH 对垂体的作用, 快速抑制垂体细胞分泌 LH 和 FSH, 且 GnRH-A 能快速可逆

并呈剂量依赖性地抑制 Gn 的释放,所以 GnRH-A 凭借显著减少卵巢过度刺激综合症的发生、减少促性腺激素的用量、垂体抑制的可逆性、适用人群广等优点,在辅助生殖方面受到越来越广泛的应用。近几年国内各生殖中心已把 GnRH-A 方案作为主流控制性促排卵方案之一<sup>[8]</sup>。既往的一些研究已经表明 INHB 在多囊卵巢综合征<sup>[9]</sup>、卵巢早衰<sup>[10]</sup>、GnRH-a 方案中发挥了重要的临床作用。

在应用 GnRH-A 方案进行促排卵的过程中,加入 Gn、GnRH-A 后血清 INHB 水平均是显著升高的。外源性的 Gn 主要通过刺激中小窦状卵泡颗粒细胞上表达的 INHB $\alpha$  及  $\beta$ mRNA 及蛋白,从而促进 INHB 的分泌<sup>[11]</sup>。GnRH-A 加入后通过竞争性结合作用,阻断内源性 GnRH 脉冲释放,直接抑制垂体细胞分泌 Gn,但外源性的 Gn 仍在发挥作用,并没有影响卵泡的发育,所以血清 INHB 水平仍呈上升趋势。而在卵泡晚期,升高的 E<sub>2</sub> 及 INHB 会对 FSH 起到负反馈调节作用<sup>[12]</sup>,同时 Groome NP 等<sup>[13]</sup>的研究发现排卵前血清 INHB 中的  $\beta$ mRNA 的表达会显著减少,这些均引起 INHB 分泌的减少。

在本研究中,D<sub>b</sub>、D<sub>Gn</sub>、D<sub>GnRH-A</sub>、D<sub>HCG</sub> 的血清 INHB 水平呈现先上升后下降的动态变化,不同于激动剂方案控制性促排卵过程中的持续上升<sup>[14]</sup>,是与自然周期中的 INHB 水平变化趋势一致的,同时这也与 GnRH-A 方案中卵泡发育更接近于生理模式相符<sup>[15]</sup>。

一般认为 Gn 用量及天数越少,提示卵巢功能越好。既往的很多研究已证实,INHB 可以有效地反映卵巢功能<sup>[16,17]</sup>,有关于 GnRH-A 方案应用于 PCOS 患者的研究也提示了 INHB 对卵巢的功能是存在预测价值的<sup>[18]</sup>。本研究中,D<sub>Gn</sub>-INHB、D<sub>GnRH-A</sub>-INHB、D<sub>HCG</sub>-INHB 均与 Gn 用量呈现显著负相关,其中以 D<sub>Gn</sub>-INHB 与 Gn 用量、使用天数负相关性最强,即使用 Gn 第 5 或 6 天的血清 INHB 水平对卵巢功能预测价值最强。这与 Peñarrubia J 等<sup>[19]</sup>在 GnRH-a 方案中研究结论一致。分析其原因为 INHB 主要由直径 2~10 mm 的中小窦卵泡的颗粒细胞产生,其水平浓度随着卵泡直径的增加而增加,峰值出现在直径为 9 mm 左右的卵泡中<sup>[20]</sup>。Gn 刺激后相应大小的卵泡数量增多,且这样的卵泡更有潜力成长为成熟卵泡。本研究提示,GnRH-A 方案中 Gn 启动后的 INHB 比其他时期检测的 INHB 水平可以更好地反映卵巢功能。同时,一些 GnRH-a 方案的研究中已有显示,基础血清 INHB 水平、Gn 第 5 天的血清 INHB 水平临界值分别为 45~50 pg/ml、400 pg/ml,对应节点的血清 INHB 水平小于临界值则被认为卵巢功能下降<sup>[21,22]</sup>。

此外,INHB 还被认为预测 COS 结局的可靠指

标<sup>[23]</sup>。本研究中 D<sub>Gn</sub>-INHB、D<sub>GnRH-A</sub>-INHB、D<sub>HCG</sub>-INHB 与大中卵泡数(直径 $\geq 14$  mm)、成熟卵泡数(直径 $\geq 18$  mm)、D<sub>HCG</sub>-E<sub>2</sub>、获卵数、2PN 受精卵数、2PN 卵裂数及胚胎数均有明显的正相关性,但与优质胚胎数无明确相关,这其中总体以 D<sub>Gn</sub>-INHB 相关性最强,而经期基础的血清 INHB 水平与这些参数未见明显的相关。因此,考虑经期 INHB 水平更多地反映的是卵巢的储备功能,然而 Abbey 近期的研究提出月经早期的 INHB 也可能与黄体功能相关<sup>[24]</sup>。总之,INHB 特别是 Gn 刺激后的 INHB 对卵母细胞及胚胎数量起到了好的评估作用,但并不能够可靠地评价胚胎质量,可能与实验人员胚胎处理、评级能力相关。

关于 INHB 是否与临床妊娠相关,这一点是存在较大争议的。常飞等<sup>[25]</sup>的研究提示 INHB 与妊娠率是有关的。Li Y 等<sup>[26]</sup>的研究提示 INHB 动态水平与 COS 结局呈正相关,但其与临床妊娠无直接关系。现 INHB 在 GnRH-A 方案中的相关研究还较缺乏,在本研究中,结果显示只有 D<sub>GnRH-A</sub>-INHB 在 ET 妊娠组和 ET 未妊娠组有显著的差异,其余各期的 INHB 及各期间的 INHB 变化均无明显统计学差异。因此推测加入 GnRH-A 后的血清 INHB 水平对新鲜周期胚胎移植妊娠结局可能存在预测价值。ET 妊娠组中各个检测节点的血清 INHB 水平及变化均低于 ET 未妊娠组,结合患者的一般情况来看,考虑在 ET 妊娠组中血清 INHB 水平偏低的原因可能是为了预防 OHSS 发生,对部分卵巢高反应的患者行全胚冷冻,未予新鲜周期移植。本研究中已证实 INHB 与卵巢反应呈现正相关,这也就使得高血清 INHB 水平未能纳入新鲜周期进行分析,同时这也提示了高血清 INHB 水平患者可能不适合进行新鲜周期胚胎移植。是否存在某种水平的血清 INHB 既可以提示较多的卵泡及胚胎数量,又可以提示较理想的新鲜周期胚胎移植妊娠结局,这仍值得进一步探究。此外,后续的研究提示总的妊娠结局与 INHB 水平无关,而是与优质胚胎数及胚胎数相关,有趣的是妊娠组中的血清 INHB 水平也是偏低的,并且近期季兆芳等<sup>[27]</sup>、Turan T 等<sup>[28]</sup>的研究也得出类似的结论。

血清中的 INHB 水平在 GnRH-A 方案中与卵巢功能及 IVF-ET 结局均密切相关,临床上可以结合血清 INHB 水平了解 Gn 用量并适当调整。若 INHB 水平提示卵巢高反应,可考虑行全胚冷冻;若 INHB 水平提示患者卵巢功能严重低下、预测出卵泡及胚胎情况不理想,在结合患者一般情况后考虑取消周期,予适当的干预治疗后再行辅助生殖治疗,减少卵巢刺激相关不良反应的同时也可以降低不孕患者的经济负担。

综上所述,在 GnRH-A 方案促排卵过程中,血

清 INHB 水平对卵巢功能、卵母细胞及胚胎数量存在一定的预测价值,可对新鲜周期胚胎移植妊娠结局提供参考依据。

#### 参考文献:

- [1]Demyashkin GA. Inhibin B in seminiferous tubules of human testes in normal spermatogenesis and in idiopathic infertility [J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2019, 65(1): 20–28.
- [2]Andersen CY. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle [J]. *Molecular Human Reproduction*, 2017, 23(1): 16.
- [3]张俊,周星宇,陈映雪,等. GnRH 拮抗剂方案中西曲瑞克与加尼瑞克具有相似的抑制排卵效果和良好的妊娠结局 [J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(10): 1207–1212.
- [4]Tencer J, Lemaire P, Brailly-Tabard S, et al. Serum inhibin B concentration as a predictor of age at first menstruation in girls with idiopathic central precocious puberty [J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0205810.
- [5]Robertson DM, Lee CH, Baerwald A. Interactions between serum FSH, inhibin B and antral follicle count in the decline of serum AMH during the menstrual cycle in late reproductive age [J]. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2021, 4(2): e00172.
- [6]张阿婷,刘芸. 抑制素 B 参与卵泡优势化的机制 [J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29(8): 1105–1109.
- [7]Poulsen LC, Englund ALM, Andersen AS, et al. Follicular hormone dynamics during the midcycle surge of gonadotropins in women undergoing fertility treatment [J]. *Molecular Human Reproduction*, 2020, 26(4): 256–268.
- [8]中国女医师协会生殖医学专业委员会专家共识编写组. 辅助生殖领域拮抗剂方案标准化应用专家共识 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 42(2): 109–116.
- [9]杨琪,夏天,李爽,等. 血清抑制素 B 对女性生殖功能的临床诊断价值 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2016, 17(2): 187–189.
- [10]Jiao X, Meng T, Zhai Y, et al. Ovarian Reserve Markers in Premature Ovarian Insufficiency: Within Different Clinical Stages and Different Etiologies [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2021(12): 601752.
- [11]Wang C, Li CJ, Li HJ, et al. Downregulation of the expression of inhibin  $\alpha$  subunit and betaglycan in porcine cystic follicles [J]. *Vet Med Sci*, 2015, 77(11): 1419–1425.
- [12]Yetim Sahin A, Bas F, Yetim C, et al. Determination of insulin resistance and its relationship with hyperandrogenemia, anti-Müllerian hormone, inhibin A, inhibin B, and insulin-like peptide-3 levels in adolescent girls with polycystic ovary syndrome [J]. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2019, 49(4): 1117–1125.
- [13]Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1996, 81(4): 1401–1405.
- [14]刘小惠,吴小华. 血清及卵泡液中抑制素 B 动态变化及其与促排卵结局的相关性研究 [J]. *生殖与避孕*, 2016, 36(11): 897–903.
- [15]Khalifa E, Orief Y, Said T, et al. Fixed gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol versus gonadotropin-releasing hormone agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for intracytoplasmic sperm injection cycles [J]. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 2016, 5(4): 1134–1139.
- [16]Danis RB, Sriprasert I, Ho J, et al. Bioavailable Inhibin B (Inhb) May Be a Better Marker of Oocyte Yield Than Currently Used Markers of Ovarian Reserve [J]. *Fertility and Sterility*, 2020, 114(3): e453.
- [17]Zhang F, Liu XL, Rong N, et al. Clinical Value of Serum Anti-Müllerian Hormone and Inhibin B in Prediction of Ovarian Response in Patients with Polycystic Ovary Syndrome [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017, 37(1): 70–73.
- [18]李莹,晁明月,方颖,等. 多囊卵巢综合征患者控制性超促排卵过程 AMH 和 INHB 浓度变化的临床研究 [J]. *首都医科大学学报*, 2014(4): 402–406.
- [19]Peñarrubia J, Peralta S, Fábregues F, et al. Day -5 inhibin B serum concentrations and antral follicle count as predictors of ovarian response and live birth in assisted reproduction cycles stimulated with gonadotropin after pituitary suppression [J]. *Fertility and Sterility*, 2010, 94(7): 2590–2595.
- [20]Yding Andersen C. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle [J]. *Mol Hum Reprod*, 2017, 23(1): 16–24.
- [21]Wen J, Huang K, Du X, et al. Can Inhibin B Reflect Ovarian Reserve of Healthy Reproductive Age Women Effectively? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021(12): 626534.
- [22]Fawzy M, Lambert A, Harrison RF, et al. Day 5 inhibin B levels in a treatment cycle are predictive of IVF outcome [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(6): 1535–1543.
- [23]Danis RB, Sriprasert I, Ho JR, et al. Association of bioavailable inhibin B and oocyte yield in controlled ovarian stimulation [J]. *F S Rep*, 2021, 2(2): 189–194.
- [24]Pfister A, Crawford NM, Steiner AZ. Association between diminished ovarian reserve and luteal phase deficiency [J]. *Fertility and Sterility*, 2019, 112(2): 378–386.
- [25]常飞,吕爱霞,田颀,等. 抗苗勒管激素联合抑制素 B 在高龄妇女卵巢储备功能评估中的应用价值 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(19): 4474–4477.
- [26]Li Y, Nie M, Liu Y, et al. The dynamic changes of anti-Müllerian hormone and inhibin B during controlled ovarian hyperstimulation in decreased ovarian reserve women and the effect on clinical outcome [J]. *Gynecological Endocrinology*, 2015, 31(6): 450–453.
- [27]季兆芳,朱晓艳,朱建华. PCOS 不孕患者促排卵治疗期间血清 AMH、INHB 变化及与性激素的相关性研究 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(1): 86–87.
- [28]Turan T, Pekel A, Duvar ZCI, et al. Serum INHB Levels and ACE Gene I/D Polymorphism with Increased Risk for Unexplained Infertility [J]. *J Biochem*, 2021, 170(2): 245–253.

收稿日期: 2021-06-30; 修回日期: 2021-07-28

编辑/肖婷婷