

论著·临床研究

多囊卵巢综合征患者血清和卵泡液中 Adropin 水平对胚胎发育质量的影响*

奚迪¹, 郑英霞², 刘斌¹, 匡乐乐¹, 任懿倩², 高玉平^{1△}

(上海交通大学医学院附属新华医院:1. 生殖医学中心;2. 检验科, 上海 200092)

摘要:目的 探讨血清和卵泡液中 Adropin 水平对行辅助生殖治疗的多囊卵巢综合征(PCOS)患者体外受精(IVF)胚胎结局的影响。方法 选取在该院就诊并首次行 IVF 治疗的 PCOS 患者 30 例作为 PCOS 组, 30 例输卵管因素不孕患者作为对照组, 通过酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测两组血清和卵泡液中 Adropin 水平, 同时测定患者血清中基础性激素和人绒毛膜促性腺激素日性激素等指标。结果 PCOS 组患者的血清和卵泡液中 Adropin 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.001$); 卵泡液中 Adropin 水平显著低于血清 Adropin 水平, 差异有统计学意义($P < 0.001$); 血清和卵泡液中 Adropin 水平与获卵数呈负相关性($P < 0.05$); 血清 Adropin 水平还与多原核(PN)受精率呈负相关性($P < 0.05$), 但与正常受精率呈正相关性($P < 0.05$)。结论 血清 Adropin 水平能够提示胚胎实验室进行早期干预以改善 PCOS 患者的卵母细胞发育与受精情况。

关键词: Adropin; 多囊卵巢综合征; 卵泡液; 体外受精

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.16.012

中图法分类号:R711.75

文章编号:1673-4130(2019)16-1968-05

文献标识码:A

Effect of Adropin level in serum and follicular fluid on embryo development quality in patients with polycystic ovarian syndrome*

XI Di¹, ZHENG Yingxia², LIU Bin¹, KUANG Lele¹, REN Yiqian², GAO Yuping^{1△}

(1. Reproductive Medical Center; 2. Department of Clinical Laboratory, Xinhua Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of serum and follicular fluid Adropin levels on the outcome of in vitro fertilization embryos in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) undergoing assisted reproductive therapy. **Methods** A total of 30 patients with PCOS treated by IVF were selected as PCOS group and 30 patients with tubal factor infertility as control group. Adropin levels in serum and follicular fluid of the two groups were detected by ELISA kit, and serum basic sex hormones and human chorionic gonadotropin (HCG) diurnal sex hormones were also measured. **Results** The serum and follicular fluid Adropin levels in PCOS group were significantly lower than those in control group ($P < 0.001$), follicular fluid Adropin levels were significantly lower than those in serum Adropin levels ($P < 0.001$), serum and follicular fluid Adropin concentrations were negatively correlated with the number of eggs obtained ($P < 0.05$), serum Adropin concentrations were negatively correlated with the fertilization rate of polypronucleus ($P < 0.05$), but positively correlated with the normal fertilization rate ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum Adropin level can suggest early intervention in embryo laboratory to improve oocyte development and fertilization in PCOS patients.

Key words: Adropin; polycystic ovary syndrome; follicular fluid; in vitro fertilization

夫妇同居且有正常性生活, 未避孕 1 年以上未受孕称为不孕症^[1]。《中国不孕不育现状调研报告》指出, 我国不孕不育症患者高达 15%~20%, 且有年轻化趋势^[2]。

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄女性最常见的妇科内分泌疾病, 根据鹿特丹标准^[3], 我国育龄妇女患病率为 5.6%^[4]。PCOS 以稀发或无排卵、高雄激素血症、卵巢多囊样变为特征^[5], 严重影响了女性的生

* 基金项目: 上海市科学技术委员会基金项目(17411966200)。

作者简介: 奚迪, 女, 检验技师, 主要从事医学检验、辅助生殖方面的研究。△ 通信作者, E-mail: gaoyuping@xinhua.com.cn。

本文引用格式: 奚迪, 郑英霞, 刘斌, 等. 多囊卵巢综合征患者血清和卵泡液中 Adropin 水平对胚胎发育质量的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(16): 1968-1972.

育能力。而寻求辅助生殖技术(ART)助孕的 PCOS 患者通常临床结局较差,易发生卵子成熟障碍、受精障碍等问题。

2008 年 KUMAR 等^[6]发现由能量稳态相关基因(Enho)编码的分泌性蛋白 Adropin,但其详细作用机制及机体代谢途径尚未明确^[7]。在以往的研究中,Adropin 已被发现在与 PCOS 相关疾病如代谢综合征^[8-9]、糖尿病^[10]、子宫内膜癌^[11]及心血管疾病^[12-13]中具有临床应用价值,推测它在 PCOS 相关的不孕症中也具有研究前景。

本研究旨在分析 PCOS 患者的血清和卵泡液中 Adropin 的表达水平与各临床指标的关系,及对体外受精(IVF)胚胎质量的预测价值,为临床早期预计 PCOS 患者 ART 结局提供实验依据和参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入 2017 年 9 月至 2018 年 8 月在本院生殖医学中心首次进行 IVF 助孕的患者共 60 例。受试者均签署知情同意书。

PCOS 组纳入标准主要参照 2003 年鹿特丹标准^[5],同时参考 PCOS 中国诊疗指南:患者必须有月经稀发或无排卵或不规则子宫出血。另外再符合高雄激素血症(临床性和生化性)或卵巢多囊样病变中的 1 项,同时逐一排除可能引起高雄激素的疾病和引起排卵异常的疾病。排除标准:(1)库欣综合征;(2)非经典型先天性肾上腺皮质增生(NCCAH);(3)卵巢或肾上腺分泌雄激素的肿瘤;(4)功能性下丘脑性闭经;(5)甲状腺疾病;(6)高泌乳素血症;(7)早发性卵巢功能不全(POI)。

对照组纳入标准:因输卵管因素进行 IVF 助孕、月经周期和排卵有规律的不孕症患者;年龄匹配、促排方案与 PCOS 组一致,同时排除 PCOS 及其他可能引起高雄激素的疾病和引起排卵异常的疾病。

所有患者需同时排除:(1)男方重度少精、弱精、畸形精子症等男性因素不育;(2)重度子宫内膜异位症;(3)既往卵巢病变史或卵巢手术;(4)生殖系统恶性肿瘤;(5)遗传病家族史;(6)体外受精-胚胎移植(IVF-ET)禁忌证。

1.2 研究方法

1.2.1 促排卵方案 所有患者采用拮抗剂方案进行促排卵。自患者月经第 3 天,B 超卵巢处于基础状态,开始每天肌肉注射促性腺激素(Gn):重组人促卵泡素 r-FSH(普利康 600 IU/支,MSD)。根据患者体质量肌肉注射 150~250 IU/d,用药 5 d 后,根据卵巢的反应[B 超监测卵泡大小及血清促黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)及孕酮(P)水平]调整 Gn 剂量,当优势卵泡 ≥ 14 mm 或 LH ≥ 10 IU/L 时加用拮抗剂(思则凯

0.25 mg/支,MerckSerono) 0.25 mg/d 至人绒毛促性腺激素(HCG)日(包括 HCG 日)。

1.2.2 触发方案 当至少 1 个卵泡直径 ≥ 18 mm 或 2 个卵泡直径 ≥ 17 mm,结合血清 E2、LH 和 P 水平决定停用促性腺激素。若患者中重度卵巢过度刺激征(OHSS)的发生风险不高,给予肌肉注射 HCG 5 000~10 000 U,具体剂量根据 HCG 日的卵泡数量决定。肌肉注射 HCG 35~36 h 后在阴道 B 超引导下取卵,卵母细胞在体外培养 4~6 h 后进行常规体外受精或单精子胞浆内注射。取卵当日给予黄体支持,肌肉注射黄体酮针剂 80 mg/d。

1.2.3 标本采集 分别在患者促排卵周期的月经第 3 天、HCG 日以及取卵日早晨 8 点肘静脉采血 3.0 mL,1 000×g 离心 15 min 后取血清标本,分装后于 -80 °C 保存待测;取卵日通过 B 超下细针穿刺术穿刺患者第一个优势卵泡,获得无稀释、未被血液污染的第一管卵泡液,经实验室捡卵后充分混匀,1 000×g 离心 15 min 后取上清液,分装后于 -80 °C 保存待测。

1.3 仪器与试剂 采用全自动微粒子化学发光仪及配套试剂(贝克曼库尔特,美国)运用酶化学发光法检测血清 E2、LH、卵泡生成素(FSH)、P、催乳素(PRL)、睾酮(T)和胰岛素(INS)水平;采用全自动生化分析仪及配套试剂(日立,日本)运用己糖激酶法检测血清葡萄糖(Glu)水平;采用全自动化学发光免疫分析仪及其配套试剂(西门子,德国)检测血清促甲状腺激素(TSH)水平;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(华美生物,中国武汉)检测血清及卵泡液 Adropin 水平(赛默飞世尔酶标仪,美国)。

1.4 方法 按仪器及试剂说明书操作。使用人 Adropin(ENHO)酶联免疫试剂盒检测 Adropin 水平:用纯化的抗体包被微孔板,制成固相载体,于包被 ENHO 抗体的微孔中依次加入标本或标准品、生物素化的 ENHO 抗体、HRP 标记的亲合素,经过彻底洗涤后用底物 TMB 显色。TMB 在过氧化物酶的催化下转化成蓝色,并在酸的作用下转化成最终的黄色,颜色的深浅和样本中的 ENHO 呈正相关性。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度(A 值),计算样本水平。

1.5 统计学处理 应用 SPSS25.0 统计软件对数据进行分析处理,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较应用独立样本 *t* 检验;应用 Pearson 相关分析比较两变量间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

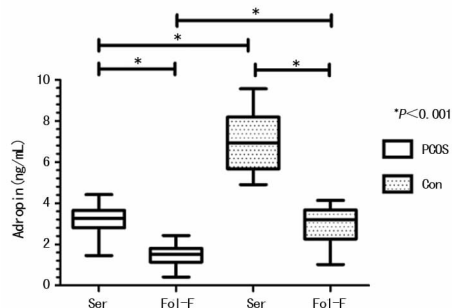
2.1 PCOS 患者的 Adropin 水平及临床参数 PCOS 组患者基础 LH 值、空腹 INS 水平、HCG 日 E2 值明显高于对照组,HCG 日 FSH 值、血清和卵泡液中的

Adropin 水平明显低于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 PCOS 患者的 Adropin 水平及临床参数 ($\bar{x} \pm s$)

临床参数	PCOS 组 (n=30)	对照组 (n=30)	P 值
基础临床参数			
年龄(岁)	31.93±4.67	31.70±3.47	0.827
BMI(Kg/m ²)	23.38±3.01	21.62±2.64	0.019
基础 E2(pmol/L)	176.10±113.60	192.06±82.62	0.536
基础 LH(IU/L)	6.66±4.56	4.38±3.83	0.040
基础 FSH(IU/L)	6.13±1.59	7.35±1.40	0.003
LH/FSH	1.21±1.04	0.60±0.44	0.005
基础 P(nmol/L)	1.59±0.91	1.61±0.85	0.952
空腹 Glu(mmol/L)	5.19±0.45	5.20±0.69	0.940
空腹 INS(mmol/L)	68.13±19.25	32.94±7.21	<0.001
T(nmol/L)	1.77±0.72	1.58±0.77	0.347
PRL(mIU/L)	266.94±160.13	299.79±142.91	0.815
TSH(μ IU/ml)	1.86±0.86	1.71±0.81	0.508
促排卵后临床参数			
HCG 日 E2(pmol/L)	19 324.31±9 428.32	12 086.12±7 992.02	0.003
HCG 日 LH(IU/L)	3.36±2.63	2.66±2.118	0.272
HCG 日 FSH(IU/L)	11.07±1.81	12.92±2.77	0.007
HCG 日 P(nmol/L)	4.90±1.93	6.50±12.82	0.509
取卵日血清 Adropin (ng/mL)	3.17±0.13	7.01±0.27	<0.001
取卵日卵泡液 Adropin (ng/mL)	1.46±0.10	3.01±0.15	<0.001

2.2 取卵日 PCOS 患者 Adropin 水平 血清中 Adropin 水平明显高于卵泡液中水平,差异有统计学意义。PCOS 患者中 Adropin 水平明显低于对照组中水平,差异有统计学意义。见图 1。



注:Ser 为血清, Fol-F 为卵泡液, Con 为对照组。其中*表示 $P < 0.001$

图 1 取卵日 PCOS 患者血清及卵泡液中 Adropin 水平

2.3 PCOS 患者 IVF 胚胎培养结果 PCOS 组的获卵数、正常受精数、正常卵裂数、优质胚胎数和可移植胚胎数显著高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); PCOS 组卵子利用率低于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但优质胚胎率和正常受精率两

组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 PCOS 患者 IVF 胚胎培养结果 ($\bar{x} \pm s$)

IVF 胚胎情况	PCOS 组 (n=30)	对照组 (n=30)	P 值
获卵数(个)	20.23±7.16	9.28±5.33	<0.001
正常受精数(个)	11.15±4.85	6.28±4.02	0.001
正常卵裂数(个)	10.92±4.82	6.24±4.03	0.002
优质胚胎数(个)	7.15±3.08	4.31±3.06	0.008
可移植胚胎数(个)	7.38±3.38	4.55±2.68	0.008
卵子利用率(%)	39.36±18.71	55.26±24.43	0.044
正常受精率(%)	67.67±15.86	78.55±20.99	0.336
优质胚胎率(%)	71.26±22.17	71.32±24.96	0.995

注:卵子利用率=可移植胚胎数/获卵数×100%;正常受精率=(D1 出现 2PN 及 2PB 卵子数)/IVF 加精卵子总数或卵细胞胞质内单精子注射(ICS)注射 M II 卵子总数×100%;优质胚胎率=优质胚胎数/卵裂数×100%^[14]。

2.4 PCOS 患者 Adropin 水平与临床参数及胚胎质量的相关性分析 血清和卵泡液中 Adropin 水平与 BMI、基础 LH 值、LH/FSH 值、空腹胰岛素、获卵数呈负相关性 ($P < 0.05$), 但与基础 E2 值、基础及 HCG 日 FSH 值呈正相关性 ($P < 0.05$); 此外, 血清 Adropin 水平与胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、HCG 日 E2 值、多 PN 受精率呈负相关性 ($P < 0.05$), 但与正常受精率呈正相关性 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 PCOS 患者 Adropin 水平与临床参数及胚胎质量的相关性分析 (ng/mL)

观察指标	血清 Adropin		卵泡液 Adropin	
	相关系数 r	P 值	相关系数 r	P 值
临床参数				
年龄(岁)	0.059	0.655	0.400	0.275
BMI(Kg/m ²)	-0.389	0.002	-0.383	0.002
基础 E2(pmol/L)	0.286	0.027	0.334	0.009
基础 LH(IU/L)	-0.258	0.046	-0.107	0.414
基础 FSH(IU/L)	0.456	<0.001	0.427	<0.001
LH/FSH	-0.282	0.029	-0.291	0.024
基础 P(nmol/L)	-0.042	0.749	0.142	0.280
空腹 Glu(mmol/L)	0.025	0.874	0.040	0.797
空腹 INS(mmol/L)	-0.758	<0.001	-0.772	<0.001
T(nmol/L)	-0.171	0.211	0.092	0.504
PRL(mIU/L)	-0.098	0.479	0.504	0.945
TSH(μ IU/mL)	-0.182	0.168	-0.181	0.170
HOMA-IR	-0.609	0.021	-0.477	0.085
HCG 日 E2(pmol/L)	-0.312	0.017	-0.143	0.284
HCG 日 LH(IU/L)	-0.211	0.112	-0.210	0.114
HCG 日 FSH(IU/L)	0.376	0.007	0.275	0.051
HCG 日 P(nmol/L)	-0.245	0.064	0.284	0.400

续表 3 PCOS 患者 Adropin 水平与临床参数及胚胎质量的相关性分析 (ng/mL)

观察指标	血清 Adropin		卵泡液 Adropin	
	相关系数 <i>r</i>	<i>P</i> 值	相关系数 <i>r</i>	<i>P</i> 值
IVF 胚胎情况				
获卵数(个)	-0.453	<0.001	-0.277	0.032
正常受精率(%)	0.291	0.024	0.165	0.208
多 PN 受精率(%)	-0.273	0.035	-0.169	0.198
优质胚胎率(%)	-0.062	0.640	-0.099	0.450
优质囊胚率(%)	-0.192	0.142	-0.114	0.387
卵子利用率(%)	0.182	0.165	-0.005	0.971

注: HOMA-IR=Glu×INS/22.5; 卵子利用率=可移植胚胎数/获卵数×100%; 正常受精率=(D1 出现 2PN 及 2PB 卵子数)/IVF 加精卵子总数或 ICSI 注射 MII 卵子总数×100%; 优质胚胎率=优质胚胎数/卵裂数×100%^[14]

3 讨 论

Adropin 参与人体能量代谢、调节脂类的生成、维持体内葡萄糖的平衡并增加胰岛素的灵敏度,但其机制仍不十分明确^[15],在预测辅助生殖治疗结局中的作用也尚无定论。PCOS 是育龄女性常见的妇科内分泌疾病,是引起无排卵性不孕症的主要原因,本研究的主要目的是探讨血清和卵泡液中的 Adropin 水平对 PCOS 患者在辅助生殖治疗中胚胎发育的预测价值。

PCOS 患者的促排卵方案调节了 Gn 使用剂量,但由于 PCOS 患者窦卵泡数较多,最终获卵数也显著高于对照组,该基数的增多提高了 PCOS 组正常受精数、正常卵裂数、优质胚胎数和可移植胚胎数。本研究显示 PCOS 患者的卵子利用率低于对照组,这与 PCOS 患者体内的高 LH 水平和低 FSH 水平有关,过量分泌的 LH 与低于正常量的 FSH 易造成卵泡闭锁并过早黄体化,导致卵泡发育不良和排卵障碍,卵母细胞的成熟度下降直接对卵子利用率产生不良影响,卵子利用率低下会降低胚胎的正常受精、优质胚胎和囊胚形成的比例,在获卵数相近的情况下,PCOS 患者每周期最终获得可用胚胎的数量减少,同时也减少了移植和妊娠的机会。

在本研究中,两组患者卵泡液中 Adropin 的表达均低于血清水平,与 BOUSMPOULA 等^[16]的研究结果一致。Adropin 主要合成于人类肝脏、脑组织等一些外周组织,又经血清-卵泡屏障过滤,导致卵泡液中 Adropin 浓度较低。与对照组相比,PCOS 患者血清和卵泡液 Adropin 水平显著降低,与部分研究结果一致^[16-18]。PCOS 患者存在肥胖、葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗等代谢紊乱现象,Adropin 通过激活葡萄糖氧化的限速酶-丙酮酸脱氢酶,能够提高细胞膜的葡萄糖转运蛋白 4 的表达,同时下调对丙酮酸脱氢酶有抑制

作用的丙酮酸脱氢酶激酶 4,促进胰岛素诱导 PI3K/PKB 的磷酸化,从而提高机体对胰岛素的敏感度,降低 IR 导致的卵泡发育停滞、月经稀发或闭经的情况,提高患者的生育力。本研究显示 Adropin 水平与 HOMA-IR 的呈负相关性,提示 Adropin 对 PCOS 患者卵母细胞的发育潜能具有正面的作用,推测高 Adropin 水平可能改善胚胎质量与不孕症治疗效果。

血清 Adropin 水平与 BMI 的相关性目前存在争议,本研究显示 PCOS 患者血清和卵泡液 Adropin 水平与 BMI 呈负相关性,与其他报道结果一致^[10,19],另有一些研究者发现两者呈正相关性^[16,20]或无相关性^[21]。

本研究另一结果表明,血清 Adropin 水平与 PCOS 患者正常受精率呈正相关性,与多 PN 受精率呈负相关性。多 PN 受精又称为多精受精,其原因主要是受精时有两个或两个以上的精子穿入卵子,体外受精后 16~20 h 可观察到受精卵含有大于或等于 3 个原核(多见 3PN),是异常受精的类型之一。多 PN 的受精卵普遍不能正常发育,胚胎易早期死亡,通常弃去不用于移植。有研究证实,PCOS 患者的 ART 不良结局在胚胎培养方面表现为受精率下降^[22],主要原因与卵母细胞质量低下及胚胎发育潜能不足有关。如果胚胎受精率异常,应首先分析卵子成熟度是否有异常。Adropin 作为能量调节因子,参与 PCOS 病情的发生发展,低 Adropin 表达加重患者的能量代谢紊乱,从而引起的卵母细胞抗氧化应激能力低下和线粒体功能障碍,影响了卵母细胞成熟所需的细胞质的储备、受精中卵母细胞的激活和胚胎的早期正常发育。ICSI 注射前通过剥除颗粒细胞可以直接观察到卵子的第一极体的排出情况(MII 率),作为评估卵子成熟度的指标之一,用于预测 ICSI 正常受精率^[23]。但 IVF 无法提前预知 MII 率,大大降低了预测 IVF 正常受精率的效果。而 PCOS 患者血清 Adropin 水平的降低,提示了 IVF 方式下,患者的正常受精率可能下降,多 PN 受精率可能增高,导致可利用胚胎数减少,ART 结局差。另有研究者报道,ICSI 周期的 3PN 率为 5.0%,远低于 IVF 周期的 33.9%^[24]。因此,对于低 Adropin 水平的不孕症患者,胚胎实验室可以改变授精方式,实行 ICSI 受精,以确保正常受精卵母细胞的比例,最大限度实现对卵母细胞的利用。

鉴于本研究的患者仅限于首次行 IVF 治疗的患者且数据数量有限,后期还需进一步扩大样本量,并增加 PCOS 患者治疗前后 Adropin 水平变化及相应的 IVF 结局情况,以进一步证实此结论。此外,今后还应当对患者的移植妊娠结局及新生儿情况进行随访,以进一步分析研究 Adropin 对 IVF-ET 结局的预

测价值。

4 结 论

血清 Adropin 水平与 PCOS 患者的卵母细胞发育及受精情况存在一定相关性,对预测患者胚胎质量、选择授精方式具有参考意义,提示胚胎实验室进行早期干预以提高患者可用胚胎的数量与质量。

参考文献

- [1] MONTOYA J M, BERNAI A, BORRERO C. Diagnostics in assisted human reproduction[J]. *Reprod Biomed Online*, 2002, 5(2): 198-210.
- [2] 中国人口协会. 中国不孕不育现状研究报告[M]. 中国国际不孕不育高峰论坛资料汇编, 北京, 2009.
- [3] 杜尚明, 马梦君, 林淡钰, 等. PCOS 对女性健康影响的共识:ESHRE/ASRM 在阿姆斯特丹发起的第三届 PCOS 共识研讨会(上)[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2013, 32(3): 222-224.
- [4] LI R, ZHANG Q, YANG D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study[J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(9): 2562-2569.
- [5] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1): 19-25.
- [6] KUMAR K G, TREVASKIS J L, LAM D D, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism[J]. *Cell Metab*, 2008, 8(6): 468-481.
- [7] AYDIN S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin[J]. *Peptides*, 2014, 56: 94-110.
- [8] YOSAE S, KHODADOST M, ESTEGHAMATI A, et al. Metabolic syndrome patients have lower levels of adropin when compared with healthy overweight/obese and lean subjects[J]. *Am J Mens Health*, 2017, 11(2): 426-434.
- [9] GHOSHAL S, STEVENS JR, BILLON C, et al. Adropin: An endocrine link between the biological clock and cholesterol homeostasis[J]. *Mol Metab*, 2018, 8: 51-64.
- [10] ZANG H, JIANG F, CHENG X, et al. Serum adropin levels are decreased in Chinese type 2 diabetic patients and negatively correlated with body mass index[J]. *Endocr J*, 2018, 65(7): 685-691.
- [11] NERGIZ S, ALTINKAYA SO, KURT ÖMÜRLV I, et al. Circulating adropin levels in patients with endometrium cancer[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(9): 730-735.
- [12] MANSUR A J. Adropin and irisin in patients with cardiac

- cachexia[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2018, 111(1): 48-49.
- [13] CHEN S, ZENG K, LIU Q C, et al. Adropin deficiency worsens HFD-induced metabolic defects[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e3008.
- [14] 中华医学会生殖医学分会第四届委员会. 胚胎实验室关键指标质控专家共识[J]. *生殖医学杂志*, 2018, 27(9): 836-851.
- [15] YILDIRIM B, CELIK O, AYDIN S, et al. Adropin: a key component and potential gatekeeper of metabolic disturbances in polycystic ovarian syndrome[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2014, 41(3): 310-312.
- [16] BOUSMPOULA A, KOUSKOUNI E, BENIDIS E, et al. Adropin levels in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation: correlation with lipoprotein lipid profiles[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(2): 153-156.
- [17] INAL Z O, ERDEM S, GEDERET Y, et al. The impact of serum adropin and ischemia modified albumin levels based on BMI in PCOS[J]. *Endokrynol Pol*, 2018, 69(2): 135-141.
- [18] KUME T, CALAN M, YILMAZ O. A possible connection between tumor necrosis factor alpha and adropin levels in polycystic ovary syndrome[J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(7): 747-754.
- [19] WANG B, XUE Y, SHANG F, et al. Association of serum adropin with the presence of atrial fibrillation and atrial remodeling[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018: e22672.
- [20] SAYIN O, TOKGÖZ Y, ARSLAN N, et al. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 27(5/6): 479-484.
- [21] TOPUZ M, CELIK A, ASLANTAS T, et al. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Investig Med*, 2013, 61(8): 1161-1164.
- [22] LAMBALK C B, BANGA F R, HUIRNE J A, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type[J]. *Hum Reprod Update*, 2017, 23(5): 560-579.
- [23] 刘辉, 吴克良, 赵海滨, 等. 卵母细胞成熟率与 ICSI 临床结局的关系分析[J]. *生殖医学杂志*, 2016, 25(2): 129-134.
- [24] 黄国宁. 辅助生殖实验室技术[M]. 北京, 人民卫生出版社, 2014: 87.

(收稿日期: 2018-11-14 修回日期: 2019-02-26)