

• 论 著 •

外周血 T 淋巴细胞亚群和线粒体损伤指数对卵巢储备功能减退患者妊娠结局的评估价值研究^{*}

曹文红, 卜令真, 靳 钰, 孙 芳[△]

青岛大学附属妇女儿童医院妇产科, 山东青岛 266000

摘 要:目的 探讨外周血 T 淋巴细胞亚群和线粒体损伤指数(MDI)对卵巢储备功能减退(DOR)患者妊娠结局的评估价值。方法 选取 2020 年 8 月至 2023 年 8 月该院收治的 230 例 DOR 患者纳入 DOR 组, 同期选取 230 例体检健康的卵巢储备功能正常女性纳入对照组, 所有受试者均检测外周血 T 淋巴细胞亚群及 MDI。DOR 患者根据临床妊娠情况分为临床妊娠组($n=86$)及未临床妊娠组($n=144$)。采用多因素 Logistic 回归模型分析 DOR 患者妊娠结局的影响因素, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 T 淋巴细胞亚群及 MDI 对 DOR 患者不良妊娠结局的预测价值。结果 与对照组比较, DOR 组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 降低, $CD8^+$ 、辅助性 T 淋巴细胞(Th)-MDI 及抑制性 T 淋巴细胞(Ts)-MDI 阳性率升高($P<0.05$); 230 例 DOR 患者临床妊娠率为 37.39% (86/230); 与临床妊娠组比较, 未临床妊娠组 $CD4^+$ 降低($P<0.05$), $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、Th-MDI 阳性率及 Ts-MDI 阳性率升高($P<0.05$), 两组 $CD3^+$ 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 未临床妊娠组抗苗勒管激素(AMH)、雌二醇(E2)水平低于临床妊娠组($P<0.05$); Th-MDI 阳性、Ts-MDI 阳性是 DOR 患者不良妊娠结局的独立危险因素($P<0.05$), $CD4^+/CD8^+$ 、AMH、E2 高水平是 DOR 患者不良妊娠结局的保护因素($P<0.05$)。AMH、E2、 $CD4^+/CD8^+$ 、Th-MDI、Ts-MDI 单独及联合应用预测 DOR 患者不良妊娠结局的曲线下面积分别为 0.735、0.784、0.767、0.691、0.703、0.882, 其中联合应用的预测效能明显高于各单独应用($P<0.05$)。结论 DOR 患者存在免疫功能紊乱和氧化激活情况, 其中 $CD4^+/CD8^+$ 低及 Th-MDI、Ts-MDI 阳性是 DOR 患者不良妊娠结局的危险因素, 检测三者对 DOR 患者不良妊娠结局具有较高的预测效能。

关键词: 卵巢储备功能减退; T 淋巴细胞亚群; 线粒体损伤指数; 妊娠结局

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.08.007

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2025)08-0931-06

文献标志码: A

Value of peripheral blood T-lymphocyte subsets and mitochondrial damage indexes in assessing pregnancy outcome in patients with diminished ovarian reserve^{*}

CAO Wenhong, BU Lingzhen, JIN Yu, SUN Fang[△]

Department of Obstetrics and Gynecology, Women and Children's Hospital

Affiliated to Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China

Abstract: Objective To investigate the value of peripheral blood T-lymphocyte subsets and mitochondrial damage index (MDI) in evaluating the pregnancy outcome of patients with diminished ovarian reserve (DOR). **Methods** A total of 230 DOR patients admitted to the hospital from August 2020 to August 2023 were selected as DOR group, 230 healthy women with normal ovarian reserve function were selected as control group, and all subjects were tested for peripheral blood T-lymphocyte subsets and MDI. DOR patients were divided into clinical pregnancy group ($n=86$) and non-clinical pregnancy group ($n=144$) according to clinical pregnancy. The influencing factors of pregnancy outcomes of DOR patients were analyzed by multivariate Logistic regression model, and the predictive value of peripheral blood T-lymphocyte subsets and MDI for poor pregnancy outcomes of DOR patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Compared with control group, $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in DOR group were decreased ($P<0.05$), and $CD8^+$, positive rate of helper T cell (Th)-MDI and positive rate of suppressor T cell (Ts)-MDI were increased ($P<0.05$). The clinical pregnancy rate of 230 DOR patients was 37.39% (86/230). Compared with clinical pregnancy group, $CD4^+$ in non-clinical pregnancy group was decreased ($P<0.05$), and $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ and the positive rates of Th-MDI and Ts-MDI were increased ($P<0.05$). There was no significant difference

^{*} 基金项目: 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心课题(W2020ZT681)。

作者简介: 曹文红, 女, 主治医师, 主要从事病理妊娠方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 163sunfang@163.com。

in CD3⁺ between two groups ($P>0.05$). The levels of anti-Müllerian hormone (AMH) and estradiol (E2) in non-clinical pregnancy group were lower than those in clinical pregnancy group ($P<0.05$). Th-MDI positive and Ts-MDI positive were independent risk factors for poor pregnancy outcomes in DOR patients ($P<0.05$), and high levels of CD4⁺/CD8⁺, AMH and E2 were protective factors for poor pregnancy outcomes in DOR patients ($P<0.05$). The area under the curve of AMH, E2, CD4⁺/CD8⁺, Th-MDI, Ts-MDI alone and combined in predicting poor pregnancy outcome in DOR patients were 0.735, 0.784, 0.767, 0.691, 0.703, 0.882, respectively, and the predictive efficacy of combined application was significantly higher than that of each single application ($P<0.05$). **Conclusion** DOR patients have immune dysfunction and oxidative activation, low CD4⁺/CD8⁺, Th-MDI positive and Ts-MDI positive are risk factors for poor pregnancy outcomes in DOR patients, and the detection of the three has a high predictive effect on poor pregnancy outcomes in DOR patients.

Key words: diminished ovarian reserve; T-lymphocyte subsets; mitochondrial damage index; pregnancy outcome

卵巢储备功能减退(DOR)是由于卵母细胞的质量下降及数量减少导致卵巢功能低下,影响女性的正常生育能力^[1-2]。目前我国高龄产妇占比逐渐增加,生育能力下降的DOR患者的助孕需求随之增加,DOR是辅助生殖中的重要难题之一,也是影响辅助生殖成功率的重要因素^[3],因此有效评估DOR患者的妊娠结局对于指导DOR的治疗意义重大。有研究认为,年龄、遗传、环境等是导致DOR发生的危险因素,同时患者的自身免疫功能失衡也是导致DOR发生的重要因素之一^[4]。自身免疫性疾病、细胞免疫失衡可能会导致卵巢组织损伤,降低卵巢正常的储备功能,影响临床妊娠率^[5]。T淋巴细胞亚群是机体免疫系统内的重要细胞群,可反映机体免疫状态和功能。有研究表明,T淋巴细胞亚群水平异常与DOR的发生存在明显的相关性^[6]。氧化应激在DOR病情进展中发挥重要作用,线粒体损伤指数(MDI)是通过T淋巴细胞染色体反映氧化应激程度的重要指标^[7-8]。相关研究显示,子痫前期患者存在明显免疫功能紊乱及氧化应激异常,辅助性T淋巴细胞(Th)及抑制性T淋巴细胞(Ts)线粒体损伤明显,其中T淋巴细胞亚群在其中发挥重要作用^[9]。笔者推测外周血T淋巴细胞亚群及线粒体损伤可能参与DOR病情进展并影响妊娠结局。基于此,本研究拟探讨外周血T淋巴细胞亚群和MDI对DOR患者不良妊娠结局的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年8月至2023年8月本院收治的230例DOR患者纳入DOR组,年龄(33.85±5.07)岁,体重指数(BMI)为(22.94±1.89) kg/m²。DOR诊断标准^[10]: (1) 抗苗勒管激素(AMH)<1.1 ng/mL; (2) 双侧卵巢窦卵泡数(AFC)<5~7枚; (3) 连续两个月经周期的促卵泡激素≥10 IU/L; 同时符合上述DOR标准可确诊DOR。纳入标准: (1) DOR患者符合上述诊断标准; (2) 年龄≤40岁; (3) 均于本院分娩; (4) 月经周期规律; (5) 无卵巢手术史、脑垂体疾病; (6) 夫妻双方染色体核型正常,无家族遗传病。排除标准: (1) 甲状腺功能减

退、甲状腺功能亢进症等内分泌系统疾病; (2) 子宫肌瘤、腺肌症、子宫内膜异位等影响胚胎着床的疾病等; (3) 存在反复自然流产史; (4) 近期服用可能影响妊娠的药物; (5) 其他原因导致的不孕,如输卵管堵塞等; (6) 自身免疫性疾病; (7) 恶性肿瘤; (8) 认知功能障碍; (9) 配偶患有少弱精症。同期选取230例体检健康的卵巢储备功能正常女性纳入对照组,年龄(33.79±4.51)岁, BMI为(22.69±1.94) kg/m²。两组受试者的临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。受试者均签署知情同意书,本研究已获得本院医学伦理委员会审批。

1.2 外周血T淋巴细胞亚群及MDI检测 受试者月经周期第2~4天采集空腹外周血液标本5 mL(2份),取其中1份置于含肝素的无菌管中,向管内加入荧光抗体[CD3⁺异硫氰酸荧光素(FITC)、CD3⁺CD4⁺FITC、CD3⁺CD8⁺PC5抗体均购于武汉艾美捷科技有限公司]及抗凝全血,混匀后室温条件下避光反应30 min后加入溶血素450 μL,再次反应15 min,采用ZS-AE7S型流式细胞仪[中生(苏州)医疗科技有限公司]检测CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,并计算CD4⁺/CD8⁺。另取1份血液标本,加入线粒体染料Mito进行染色,经裂解、离心(2 500 r/min, 15 min, 10 cm)处理后移除上清液,采用流式细胞仪检测线粒体染色值,并根据数值匹配内置算法计算Th-MDI、Ts-MDI阳性情况。

1.3 临床资料收集 根据本院电子病历系统收集DOR患者的临床资料,包括年龄、BMI、初潮年龄、不孕时间、促排方式(微刺激/拮抗剂)、促性腺激素(Gn)使用时间; DOR患者受精后第2~3天进行阴道超声检查检测卵泡数、窦卵泡数、卵巢体积及子宫内膜厚度,同时采集空腹肘静脉血液标本,离心(3 000 r/min, 10 min, 离心半径10 cm),取上层血清检测激素水平,促卵泡生成激素(FSH)、黄体生成素(LH)、AMH采用酶联免疫吸附试验检测,FSH试剂盒购于上海信裕生物科技有限公司(货号:xy-E10690), LH、AMH试剂盒购于南京森贝伽生物科技有限公司(货

号: SBJ-H2047、SBJ-H0198), 雌二醇(E2)采用电化学发光法检测, 试剂盒购于上海三抒生物科技有限公司(货号: MZ095982)。

1.4 妊娠结局评估及分组 DOR 患者均于月经周期的第 2 天进行促排卵, 并采用阴道超声对卵泡的发育情况进行动态监测, 当卵巢内出现优势卵泡(直径 ≥ 18 mm 的 1 个或直径 ≥ 17 mm 的 3 个)当天, 注射人绒毛膜促性腺激素(HCG), 36 h 后进行取卵, 取卵后根据《人类体外受精-胚胎移植实验室操作专家指南》^[11]进行体外受精-胚胎移植, 移植 14 d 后检测血液 β -HCG 水平, β -HCG >7 U/L 视为 HCG 阳性, HCG 阳性患者于移植后 1 个月进行阴道超声检查, 超声提示胎心搏动或可见妊娠囊视为临床妊娠^[12]。将临床妊娠的患者纳入临床妊娠组, 未临床妊娠的患者纳入未临床妊娠组。

1.5 统计学处理 应用 SPSS28.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验(或校正 t 检验)。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归模型分析 DOR 患者不良妊娠结局的影响因素, 并据以构建回归风险预测模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 T 淋巴细胞亚群及 MDI 对 DOR 患者不良妊娠结局的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与 DOR 组外周血 T 淋巴细胞亚群及 MDI 比较 与对照组比较, DOR 组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 降低($P<0.05$), $CD8^+$ 、Th-MDI 阳性率及 Ts-MDI 阳性率升高($P<0.05$), 见表 1。

2.2 不同妊娠结局 DOR 患者外周血 T 淋巴细胞亚群及 MDI 比较 230 例 DOR 患者中 86 例临床妊娠(临床妊娠组), 144 例未临床妊娠(未临床妊娠组), 临床妊娠率为 37.39%(86/230); 与临床妊娠组比较, 未

临床妊娠组 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 降低($P<0.05$), $CD8^+$ 、Th-MDI 阳性率及 Ts-MDI 阳性率升高($P<0.05$), 而两组 $CD3^+$ 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 2。

2.3 不同妊娠结局患者临床资料比较 临床妊娠组和未临床妊娠组年龄、BMI、初潮年龄、不孕时间、促排方式、Gn 使用时间、FSH、LH、卵泡数、窦卵泡数、卵巢体积及子宫内膜厚度比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 未临床妊娠组 AMH、E2 水平低于临床妊娠组($P<0.05$), 见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 因变量为 DOR 患者的妊娠结局(赋值: 未临床妊娠=1, 临床妊娠=0), 自变量为表 2、3 中差异有统计学意义的指标。 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 之间存在衍生关系有强共线性, 仅保留后者。结果显示, Th-MDI 阳性、Ts-MDI 阳性是 DOR 患者不良妊娠结局的独立危险因素($P<0.05$, $OR>1$), $CD4^+/CD8^+$ 、AMH、E2 高水平是 DOR 患者不良妊娠结局的保护因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 外周血 T 淋巴细胞亚群及 MDI 对 DOR 患者不良妊娠结局的预测价值 以未临床妊娠组($n=144$)为阳性样本, 以临床妊娠组($n=86$)为阴性样本, 进行 ROC 曲线分析(组段法)。除各指标单独应用外, 还以上述回归结果构建联合应用模型(Log P 模型, 模型森林图见图 1), 以模型值 $\ln(P/1-P)=0.263-0.468 \times \text{AMH}-0.076 \times \text{E2}+0.636 \times \text{CD4}^+/\text{CD8}^++0.597 \times \text{Th-MDI}+0.704 \times \text{Ts-MDI}$ 作为联合应用的预测参数。ROC 曲线分析显示, AMH、E2、 $CD4^+/CD8^+$ 、Th-MDI、Ts-MDI 单独及联合应用预测 DOR 患者不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为 0.735、0.784、0.767、0.691、0.703、0.882, 其中联合应用的预测效能明显高于各项单独应用($P<0.05$), 见表 5。

表 1 两组外周血 T 淋巴细胞亚群及 MDI 比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	$CD3^+(\%)$	$CD4^+(\%)$	$CD8^+(\%)$	$CD4^+/CD8^+$	Th-MDI 阳性	Ts-MDI 阳性
对照组	230	64.38 $\pm$ 9.58	43.15 $\pm$ 6.52	19.29 $\pm$ 3.76	2.24 $\pm$ 0.51	22(9.57)	30(13.04)
DOR 组	230	57.26 $\pm$ 10.96	31.89 $\pm$ 5.95	26.02 $\pm$ 7.37	1.39 $\pm$ 0.49	97(42.17)	141(61.30)
<i>t</i> / χ^2		7.418	19.346	-12.336	18.012	63.765	114.686
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同妊娠结局 DOR 患者外周血 T 淋巴细胞亚群及 MDI 比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	$CD3^+(\%)$	$CD4^+(\%)$	$CD8^+(\%)$	$CD4^+/CD8^+$	Th-MDI 阳性	Ts-MDI 阳性
临床妊娠组	86	56.94 $\pm$ 11.75	34.35 $\pm$ 6.20	23.19 $\pm$ 6.96	1.66 $\pm$ 0.43	23(26.74)	39(45.35)
未临床妊娠组	144	57.45 $\pm$ 10.33	30.42 $\pm$ 5.56	27.71 $\pm$ 7.81	1.23 $\pm$ 0.51	74(51.39)	102(70.83)
<i>t</i> / χ^2		0.344	4.966	4.420	6.550	13.409	14.741
<i>P</i>		0.731	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同妊娠结局患者临床资料比较($\bar{x}\pm s$ 或 n/n)								
组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	初潮年龄 (岁)	不孕时间 (月)	促排方式 (微刺激/拮抗剂)	Gn 使用时间 (d)	FSH (IU/L)
临床妊娠组	86	34.13±4.75	22.76±1.42	13.16±1.95	17.59±4.86	13/73	8.35±2.86	76.95±16.56
未临床妊娠组	144	33.68±5.26	23.05±1.61	13.47±1.76	18.33±4.42	19/125	8.69±2.95	74.63±14.64
<i>t</i> / χ^2		0.651	1.380	1.241	1.183	0.166	0.855	1.107
<i>P</i>		0.516	0.169	0.216	0.238	0.684	0.393	0.270

组别	<i>n</i>	LH (IU/L)	E2 (pg/mL)	AMH (ng/mL)	卵泡数 (个)	窦卵泡数 (个)	卵巢体积 (mL)	子宫内膜厚度 (mm)
临床妊娠组	86	39.95±8.63	36.72±6.95	0.69±0.19	6.57±2.71	5.52±1.45	0.42±0.19	12.25±2.26
未临床妊娠组	144	41.33±7.99	30.69±7.66	0.41±0.11	5.98±2.46	5.16±1.65	0.45±0.16	11.73±2.41
<i>t</i>		1.230	5.977	12.475	1.694	1.674	1.281	1.620
<i>P</i>		0.220	<0.001	<0.001	0.092	0.096	0.201	0.107

表 4 多因素 Logistic 回归分析结果							
项目	赋值	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
常量	—	0.263	0.118	4.992	0.025	1.301	1.032~1.639
AMH	连续变量原型纳入	-0.468	0.134	12.270	<0.001	0.626	0.482~0.814
E2	连续变量原型纳入	-0.076	0.026	8.599	0.003	0.927	0.881~0.975
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	连续变量原型纳入	0.636	0.168	14.283	<0.001	1.889	1.359~2.626
Th-MDI	阳性=1;阴性=0	0.597	0.235	6.428	0.011	1.817	1.146~2.879
Ts-MDI	阳性=1;阴性=0	0.704	0.200	12.439	<0.001	2.022	1.366~2.992

注:—表示无数据。

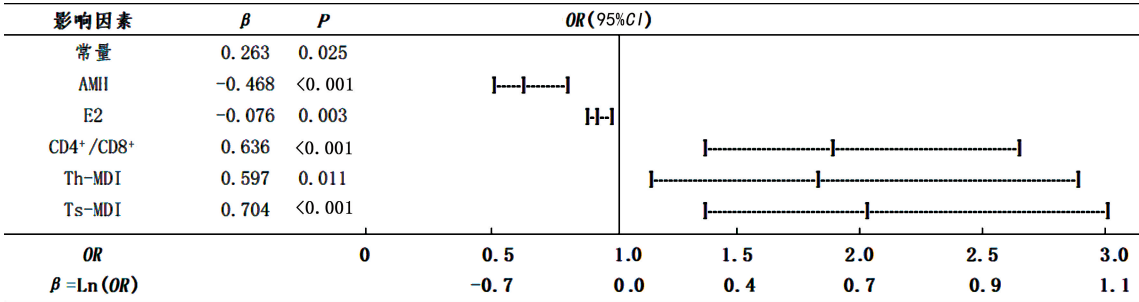


图 1 联合应用的回归风险预测模型森林图

表 5 外周血 T 淋巴细胞亚群及 MDI 对 DOR 患者不良妊娠结局的预测价值						
指标	AUC(95% <i>CI</i>)	最佳截断值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
AMH	0.735(0.521~0.936)	0.55 ng/mL	0.729	0.721	0.450	0.726
E2	0.784(0.617~0.931)	33 pg/mL	0.778	0.756	0.534	0.770
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.767(0.608~0.923)	1.40	0.750	0.779	0.529	0.761
Th-MDI	0.691	阳性	0.625	0.756	0.381	0.674
Ts-MDI	0.703	阳性	0.743	0.663	0.406	0.713
联合(Log <i>P</i>)	0.882(0.848~0.913)	-1.23	0.910	0.849	0.759	0.887

注:联合应用最佳截断值依据 $\ln(P/1-P)$ 模型生成的虚拟指标,无实际意义。

3 讨 论

DOR 是一种女性在正常绝经前发生的卵巢功能下降的疾病,患者因性激素水平异常,卵母细胞数量及质量下降,而出现卵巢功能下降的情况。DOR 发

病机制复杂,卵母细胞的生长发育是诱导 DOR 发生的重要原因。目前多数学者认为免疫功能在 DOR 的发生中发挥重要作用,其作用机制可能与活化的 T 淋巴细胞介导颗粒细胞损伤,影响卵母细胞的生长及分

裂,导致卵巢储备功能降低有关^[13-14]。此外,氧化应激同样是 DOR 发生的重要机制,线粒体是机体能量代谢的中心,为卵母细胞的发育提供充足能量,同时线粒体氧化应激异常会加速颗粒细胞老化,影响卵母细胞的发育,导致 DOR 的发生^[15]。基于上述背景,本研究选取 T 淋巴细胞亚群及 MDI 进行考察,探究二者对于预测 DOR 患者妊娠结局的评估价值。

本研究结果显示,DOR 组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 低于对照组, $CD8^+$ 、Th-MDI 阳性率及 Ts-MDI 阳性率高于对照组,表明 DOR 患者存在免疫系统紊乱及氧化应激介导的线粒体损伤。饶阳阳等^[16]研究证实,DOR 患者外周血 T 淋巴细胞亚群与性激素、卵巢超声指标均存在明显的相关性,其中 T 淋巴细胞紊乱越严重,患者卵巢储备功能越差。CHEN 等^[17]研究表明,槲皮素能够逆转线粒体功能障碍,激活线粒体功能,改善氧化应激,从而减少环磷酸腺苷诱导的卵巢功能不全,其作用可能与改善颗粒细胞中的线粒体氧化应激,减少细胞焦亡有关。上述研究与本研究结果均提示外周血 T 淋巴细胞亚群及氧化应激线粒体损伤在 DOR 的发生中发挥重要作用。张红等^[18]研究发现,采用微刺激促排方式的 DOR 患者临床妊娠率为 40.30%,高孕激素状态下促排的 DOR 患者临床妊娠率为 30.08%,本研究 DOR 患者的临床妊娠率为 37.39%,处于二者之间,可能与本研究同时采用微刺激及拮抗剂促排方式有关,本研究结果提示,DOR 患者的妊娠结局不理想,仍有多数患者无法获得临床妊娠。

本研究结果显示,与临床妊娠组比较,未临床妊娠组 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、降低, $CD8^+$ 、Th-MDI 阳性率及 Ts-MDI 阳性率升高,提示未临床妊娠的 DOR 患者免疫功能紊乱加重,线粒体应激加剧。本研究经多因素 Logistic 回归分析结果显示,Th-MDI、Ts-MDI 阳性是 DOR 患者不良妊娠结局的独立危险因素, $CD4^+/CD8^+$ 高是其保护因素。既往研究表明,T 淋巴细胞活化是影响卵巢储备功能的重要原因^[19]。正常生理状况下 Th1/Th2 处于动态平衡状态,可调节机体免疫平衡,而 DOR 患者 Th1/Th2 失衡,免疫系统紊乱,机体处于免疫抑制状态, $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平降低,提示机体通过抗原提呈作用致使细胞免疫途径受到抑制^[20-21]。 $CD8^+$ 水平升高进一步破坏 $CD4^+/CD8^+$ 的平衡状态,促使 Th1/Th2 向 Th2 移动, $CD8^+$ 分化增强,卵巢诱发自身免疫致颗粒细胞凋亡,影响卵母细胞的增殖发育,从而影响卵巢储备功能。Th-MDI、Ts-MDI 阳性提示机体线粒体损伤,线粒体受损后,无法提供充足的能量参与卵母细胞的减数分裂纺锤体的形成,同时对于已形成的纺锤体也无法提供充足的能量维持正常的结构与功能,从而影响卵母细胞

分裂,导致卵母细胞数量减少^[22]。另外,卵母细胞的发育依赖于颗粒细胞,其中线粒体应激会产生大量活性氧、促凋亡因子加速颗粒细胞的老化,导致卵母细胞发育不成熟,影响卵巢的正常储备功能,进一步影响临床妊娠结局^[23-24]。本研究结果还显示,AMH、E2 高水平是 DOR 患者不良妊娠结局的保护因素,分析原因为 AMH 能够通过卵泡液进入体循环,反映卵巢中窦卵泡的储备量,E2 是雌激素的一种,由卵泡的颗粒细胞分泌,能够体现颗粒细胞的正常功能,当 AMH、E2 水平降低时,表明窦卵泡储量减少,颗粒细胞功能受损,可能影响患者的妊娠成功率。

有研究证实,AMH、E2 高水平是 DOR 患者不良妊娠结局的保护因素^[10],同时有研究也指出,二者是影响患者妊娠率的重要指标^[25]。因此,本研究基于 AMH、E2、 $CD4^+/CD8^+$ 、Th-MDI、Ts-MDI 构建预测模型,该模型预测 DOR 患者不良妊娠结局的 AUC 为 0.882,且联合预测的 AUC 高于各项指标单独检测,由此可知 AMH、E2、 $CD4^+/CD8^+$ 、Th-MDI、Ts-MDI 联合检测对于 DOR 患者不良妊娠结局的预测效能良好,临床对于 $CD4^+/CD8^+$ 低及 Th-MDI、Ts-MDI 阳性的患者应予以重点关注,通过调整患者治疗方案,提高临床妊娠率。

综上所述,DOR 患者外周血 T 淋巴细胞亚群水平异常,MDI 阳性率增加,其中 Th-MDI、Ts-MDI 阳性是影响 DOR 患者不良妊娠结局的独立危险因素, $CD4^+/CD8^+$ 高是其保护因素,同时监测 AMH、E2、 $CD4^+/CD8^+$ 、Th-MDI、Ts-MDI 能够提高对于 DOR 患者不良妊娠结局的预测效能。本研究也为 DOR 的治疗提供了新的研究方向,未来可从免疫失调及线粒体损伤方面进一步分析 DOR 的发病机制,以提高 DOR 患者的临床妊娠率。

参考文献

- [1] ZHANG Q L, LEI Y L, DENG Y, et al. Treatment progress in diminished ovarian reserve: Western and Chinese medicine[J]. Chin J Integr Med, 2023, 29(4): 361-367.
- [2] 陈莉莎, 赵莹莹, 黄金娃, 等. 血清 25(OH)D、AMH 和 INHB 联合检测在卵巢储备功能低下患者体外受精-胚胎移植妊娠结局中的应用价值[J]. 现代生物医学进展, 2022, 24(22): 4795-4800.
- [3] DUAN W, CHENG Y. Sequential therapy for kidney-tonifying via traditional Chinese medicine effectively improves the reproductive potential and quality of life of women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled study[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4): 3165-3173.
- [4] 呼蕾, 谢云, 邱瑞萍, 等. 卵巢储备功能减退的多因素分析[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(20): 2287-2291.

[5] 徐鸿燕, 许昕调治卵巢功能减退 42 例临床观察及用药分析[J]. 现代中医临床, 2023, 30(5):10-16.

[6] 李金珠, 王海波. 卵巢囊肿患者外周血 T 淋巴细胞亚群与卵巢储备功能下降发生风险的相关性研究[J]. 国际免疫学杂志, 2022, 45(4):393-398.

[7] HU W, JIN Z, WANG H, et al. Relationship between phthalates exposure, risk of decreased ovarian reserve, and oxidative stress levels[J]. Toxicol Ind Health, 2024, 40(4):156-166.

[8] 曹昌德, 余万庆, 童庆好, 等. 抑郁障碍患者外周血 T 淋巴细胞及其亚群线粒体损伤的临床意义[J]. 中南医学科学杂志, 2023, 51(1):117-119.

[9] 寿亚琴, 吴朝勇, 张涛, 等. 子痫前期孕妇外周血 T 淋巴细胞亚群和线粒体损伤指数变化及其临床意义[J]. 中国性科学, 2023, 32(10):47-50.

[10] 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识专家组, 中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(4):425-434.

[11] 人类体外授精-胚胎移植实验室操作专家指南(2016) [C]. //中华医学会生殖医学分会指南共识研讨会论文集, 2018:75-83.

[12] 李婧婧. 卵巢储备功能减退患者辅助助孕的妊娠结局分析[D]. 长春: 吉林大学, 2023.

[13] PARK S U, WALSH L, BERKOWITZ K M. Mechanisms of ovarian aging[J]. Reproduction, 2021, 162(2): R19-R33.

[14] IWASE A, HASEGAWA Y, TSUKUI Y, et al. Anti-Müllerian hormone beyond an ovarian reserve marker: the relationship with the physiology and pathology in the life-long follicle development[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14(3):1273966.

[15] BAO S, YIN T, LIU S. Ovarian aging: energy metabolism of oocytes[J]. J Ovarian Res, 2024, 17(1):118.

[16] 饶阳阳, 朱霞玲, 陈珉. 卵巢储备功能低下患者血清淋巴细胞亚群表达与卵巢储备功能指标的交互作用[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(9):2208-2213.

[17] CHEN Y, ZHAO Y, MIAO C, et al. Quercetin alleviates cyclophosphamide-induced premature ovarian insufficiency in mice by reducing mitochondrial oxidative stress and pyroptosis in granulosa cells[J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1):138.

[18] 张红, 吴艺佳, 邹姮, 等. 微刺激方案与 PPOS 方案对卵巢储备功能减退患者的助孕效果[J]. 山东医药, 2020, 60(16):55-58.

[19] 桑边娟, 孙梦瑾. 自身免疫性卵巢早衰患者血清 T 淋巴细胞亚群性激素水平检测及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(22):5237-5240.

[20] CHEN J, WU S, WANG M, et al. A review of autoimmunity and immune profiles in patients with primary ovarian insufficiency[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(51): e32500.

[21] GAO H, GAO L, WANG W. Advances in the cellular immunological pathogenesis and related treatment of primary ovarian insufficiency[J]. Am J Reprod Immunol, 2022, 88(5):e13622.

[22] LU Y, TANG H, WANG X, et al. Dibutyltin dichloride exposure affects mouse oocyte quality by inducing spindle defects and mitochondria dysfunction[J]. Chemosphere, 2022, 51(13):133959.

[23] LI H, WANG X, MU H, et al. Mir-484 contributes to diminished ovarian reserve by regulating granulosa cell function via YAP1-mediated mitochondrial function and apoptosis[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(3):1008-1021.

[24] HUANG Y, CHENG Y, ZHANG M, et al. Oxidative stress and inflammatory markers in ovarian follicular fluid of women with diminished ovarian reserve during in vitro fertilization[J]. J Ovarian Res, 2023, 16(1):206.

[25] 王召朋, 汤美玲, 马娟, 等. 血清 E2、AMH 水平对卵巢储备功能低下病人 IVF-ET 妊娠失败风险的预测研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(7):883-886.

(收稿日期:2024-07-02 修回日期:2024-12-25)

(上接第 930 页)

circ-ATAD1 is upregulated in cervical squamous cell carcinoma and regulates cell proliferation and apoptosis by suppressing the maturation of miR-218[J]. Reprod Sci, 2021, 28(10):2982-2988.

[18] YOU J, CHEN Y, CHEN D, et al. Circular RNA 0001789 sponges miR-140-3p and regulates PAK2 to promote the progression of gastric cancer[J]. J Transl Med, 2023, 21(1):83.

[19] WANG Z, CHEN K, LI D, et al. miR-140-3p is involved in the occurrence and metastasis of gastric cancer by regulating the stability of FAM83B[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1):537.

[20] WANG N, ZHENG Y, ZHANG X, et al. Roles of circ_0000135/miR-140-3p/PDZK1 network in cervical cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(6):1086-1099.

[21] MA J, ZHANG F, SUN P. miR-140-3p impedes the proliferation of human cervical cancer cells by targeting RRM2 to induce cell-cycle arrest and early apoptosis[J]. Bioorg Med Chem, 2020, 28(3):115283.

(收稿日期:2024-08-23 修回日期:2024-12-16)