

网络出版时间:2024-06-14 09:32:29 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20240612.1136.009

# 育龄期妇女子宫内膜息肉中 $\gamma\delta$ T 细胞的表达及临床意义

孟子哈<sup>1,2,3,4</sup>, 杨雨露<sup>1,2,3,4</sup>, 邹慧娟<sup>1,4,5,6</sup>, 张雪珂<sup>1,4,6,7</sup>, 杨文娟<sup>1,2,3,4</sup>, 孙东莹<sup>1,2,8</sup>, 许孝凤<sup>1,2,3,4</sup>

**摘要** 目的 探究子宫内膜息肉(EP)中  $\gamma\delta$ T 细胞和相关炎症因子的表达及其临床意义。方法 研究对象为因 EP 不孕的患者(EP 组,  $n=57$ )和非子宫因素的不孕症患者(Control 组,  $n=44$ )。分别取 EP 组织和正常子宫内膜组织。使用独立样本  $t$  检验或 Wilcoxon 秩和检验评价两组一般特征,使用免疫荧光法观察增殖期子宫内膜和子宫内膜息肉中 CD3 和 TCR $\gamma\delta$  阳性细胞的表达,使用 ELISA 检测组织匀浆中白细胞介素(IL)-17 和干扰素(IFN)- $\gamma$  的表达水平,使用简单线性回归分析 EP 中  $\gamma\delta$ T 细胞的表达情况与相关各炎症细胞因子的相关性。结果 EP 组织中  $\gamma\delta$ T 细胞数目明显增加,炎症因子 IL-17 和 IFN- $\gamma$  水平也明显升高,并呈线性关系( $P<0.05$ )。结论  $\gamma\delta$ T 细胞数目与 EP 导致的不孕症有关,提示可能通过调控细胞亚群失衡影响炎症因子的表达导致了胚胎植入失败。

**关键词**  $\gamma\delta$ T 细胞;子宫内膜息肉;IL-17;IFN- $\gamma$ ;炎症反应;胚胎植入失败;不孕症

**中图分类号** R 711.74

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2024)06-0971-06  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.06.009

子宫内膜息肉(endometrial polyps, EP)通过改变宫腔环境,对胚胎种植产生不利影响,易导致不孕

或流产,降低辅助生殖的成功率,是引起育龄期妇女不孕的重要原因之一<sup>[1-2]</sup>。目前临床上多通过手术干预,但术后复发率高,且仍未有较高质量的临床试验表明 EP 患者术后妊娠成功率显著升高。 $\gamma\delta$ T 细胞是“非常规”T 细胞的一个重要亚群,是连接先天免疫和获得性免疫的桥梁<sup>[3-4]</sup>。 $\gamma\delta$ T 细胞可通过促进炎症因子的表达,如白细胞介素(interleukin, IL)-17, IL-23, 干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$  等,诱导炎症微环境的发生,影响胚胎植入,参与包括如复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)、反复种植失败(recurrent implantation failure, RIF)等多种疾病的发生、发展<sup>[5-6]</sup>。但是在 EP 中, $\gamma\delta$ T 细胞表达情况、炎症因子如何变化尚未有研究。该研究探讨增殖期子宫内膜与 EP 中  $\gamma\delta$ T 细胞及相关炎症因子的表达情况,进一步挖掘 EP 可能引起不孕症的发生机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 病例来源** 选取 2023 年 7 月-2023 年 12 月在安徽医科大学第一附属医院生殖中心行体外受精-胚胎移植技术助孕(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)的不孕症患者,因 EP 或种植失败行宫腔镜检查者为研究对象,术中及术后病理确诊为 EP 的 57 例纳入 EP 组,即 EP 组;术中及术后病理证实子宫内膜正常的 44 例纳入 Control 组。排除标准:治疗前 3 个月应用激素及抗组胺等药物者;合并生殖器官解剖异常或肿瘤、内分泌异常、免疫异常、凝血异常、夫妇染色体核型异常或遗传性疾病史者。本研究经安徽医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准(伦理编号:2023655)。

**1.1.2 病例资料** 观察两组患者年龄、男方年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、不孕年限、孕次、产次、基础卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、基础雌激素(estradiol,  $E_2$ )、基础促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)。

**1.1.3 主要仪器** 电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司,型号:SQP);全自动样品快速研磨仪

2024-02-05 接收

基金项目:国家自然科学基金青年项目(编号:32000642);安徽省卫健委重点项目(编号:AHWJ2023A10019);安徽省重点研发与开发计划项目(编号:202204295107020041)

作者单位:<sup>1</sup>安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230032

<sup>2</sup>国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室,合肥 230032

<sup>3</sup>出生人口健康教育部重点实验室,合肥 230032

<sup>4</sup>生命资源保存与人工器官教育部工程研究中心,合肥 230032

<sup>5</sup>生殖健康与遗传安徽省重点实验室,合肥 230032

<sup>6</sup>安徽省生命资源保存与人工器官工程技术研究中心(安徽医科大学),合肥 230032

<sup>7</sup>安徽省转化医学研究院,合肥 230032

<sup>8</sup>安徽医科大学第一临床医学院,合肥 230032

作者简介:孟子哈,女,硕士研究生;

许孝凤,女,博士,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,  
E-mail:xxf0550@126.com

(上海净信科技有限公司,型号:Tiss-24);台式高速冷冻离心机(湖南长沙可成仪器设备有限公司,型号:H1-16KR);37 °C恒温箱(上海新苗公司,型号:GNP-9050135);全波长酶标仪(美国 Molecular Devices 公司,型号:37370-3768);leica cm1950 冷冻切片机(德国徕卡公司,型号:00000008235);全自动高分辨全景成像分析系统(匈牙利 3DHISTECH 公司,型号:PMIDI23E2402)。

**1.1.4 主要试剂** 4%多聚甲醛通用性组织固定液、封闭用驴血清(广州 Biosharp 生物技术有限公司,货号:BL539A、01101123);抗荧光淬灭封片液(上海碧云天生物技术有限公司,货号:P0126-25ml);Protease Inhibitor Cocktail(美国 MedChemExpress 公司,货号:HY-K10010)。人 IFN- $\gamma$  酶联免疫吸附检测试剂盒、人 IL-17 酶联免疫吸附检测试剂盒(武汉科鹿生物科技有限责任公司,货号 ELK1036、ELK2610)。Surose、BSA(德国 Bio-FROXX,货号:57-50-1、9048-46-8);TCR gamma/delta Monoclonal Antibody、Hoechst33342(美国 Thermo Fisher 公司,货号:TCR1061、62249);CD3 Polyclonal antibody(武汉三鹰生物技术有限公司,货号:17617-1-AP);Anti-rabbit IgG-594、Anti-mouse IgG-488(美国 Jackson immunoResearch 公司,货号:711-585-152、515-095-003)。

## 1.2 方法

**1.2.1 标本处理** 将收集的增殖期子宫内膜和 EP 组织用生理盐水冲去血渍,漂洗干净。一部分子宫内膜/息肉组织用 4% 的多聚甲醛固定,蔗糖溶液脱水,OCT 包埋,切片,-80 °C 保存;另一部分则按照每 100 mg 组织加 1ml PBS(含 1% Protease Inhibitor Cocktail)对组织进行充分研磨,随后 4 °C、12 000 r/min 离心 10 min,收集上清液,-80 °C 保存。

**1.2.2 免疫荧光检测 CD3<sup>+</sup>T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞的表达** 将储存在 -80 °C 冰箱中的冰冻切片移至室温后 PBS 洗 5 min  $\times$  3 次,用滤纸吸干切片组织周围水渍,组化笔沿组织周围画圈;配置 3% BSA 稀释驴血清,得到 10% 驴血清,滴加到组织上,使其充分覆盖住组织,于 37 °C 烘箱中静置 1 h;甩掉组织上液体,配置 3% 牛血清白蛋白,按照合适的比例稀释一抗(1:150 稀释 TCR $\gamma\delta$ ,1:300 稀释 CD3),滴加到组织上使其充分覆盖,置于 4 °C 冰箱过夜;第 2 天,取出切片,室温复温 40 min;冰冻切片 1  $\times$  PBS 洗 3 次,每次 5 min,之后全过程避光;1  $\times$  PBS 1:1 000 稀释抗兔 Ig-G 594 和 1:1 000 稀释抗鼠 Ig-G 488,加二

抗后 37 °C 孵育 1 h;切片再次 1  $\times$  PBS 洗 3 次,每次 5 min;用 1  $\times$  PBS 1:1 000 稀释 Hoechst,37 °C 染色 5 min 或室温下 10 min;切片 1  $\times$  PBS 洗 3 次,每次 5 min,在切片组织上滴加一滴抗荧光淬灭剂,盖上盖玻片用指甲油封住盖玻片四角,置于暗盒中;使用正置荧光显微镜拍照,观察 CD3<sup>+</sup>T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞的表达情况和 TCR $\gamma\delta$ <sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>T 细胞共定位情况,通过 slideviewer 软件分析,在放大 20 倍的情况下随机选择 4 个相同面积区域,分别对 CD3 阳性、TCR $\gamma\delta$  阳性和共定位的阳性细胞进行计数,阳性细胞计数结果取 4 个区域计数总值。

**1.2.3 ELISA 检测 IL-17、IFN- $\gamma$  水平** 从 -80 °C 冰箱中取出人子宫内膜/子宫内膜息肉组织的组织上清液,置于冰上解冻,准备多个干净的 1.5 ml EP 管进行编号;取出人 IL-17 ELISA 试剂盒里的试剂和标准品使其缓慢恢复至室温(18 ~ 25 °C);按照酶免试剂盒操作说明严格操作:配置稀释用缓冲液,准备标准品,加样,室温孵育,配置检测抗体和洗涤液,洗板,孔内加检测抗体,室温孵育,重复洗板,配置 SA-HRP,微孔内加 SA-HRP,再次洗板,配置显色液,孔内加显色液,加终止液;最后使用酶标仪设置波长为 450 nm 测量酶标板上各孔的吸光度(absorbance, A)值。同法使用 IFN- $\gamma$  酶联免疫吸附检测试剂盒检测 IFN- $\gamma$  的水平。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS 24.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,对两组人群的基础数据进行正态检验,若为正态分布,所有数据方差齐,两组数据的比较采用独立样本  $t$  检验, $t$  值是  $t$  检验的统计量值;若不符合正态分布,则使用 Wilcoxon 秩和检验进行分析,其中  $Z$  值是标准化后的 Wilcoxon 统计量的值。此外,进一步使用简单线性回归分析正常子宫内膜组织和 EP 组织中  $\gamma\delta$ T 细胞的表达情况与各炎症因子水平的关联。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者一般情况** 两组在患者年龄、男方年龄、体质量指数、不孕年限、妊娠次数、分娩次数、基础性激素水平(基础卵泡刺激素、基础雌激素、基础促黄体生成素)等方面差异均无统计学意义,见表 1。

**2.2 两组样本中 CD3<sup>+</sup>T 细胞及  $\gamma\delta$ T 细胞的表达情况** EP 组和 Control 组 CD3、TCR $\gamma\delta$  在腺上皮细胞和间质细胞中均有表达。EP 组与 Control 组的镜

下比较显示,EP组织中CD3和TCR $\gamma\delta$ 均表达较多,平均荧光强度较强,阳性细胞数量较多( $P < 0.001$ ,图1)。

表1 两组患者基础数据比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	Control组 (n=44)	EP组 (n=57)	t/Z值	P值
女方年龄(岁)	31.45 ± 3.85	31.56 ± 3.21	-0.15	0.88
男方年龄(岁)	32.39 ± 4.02	32.26 ± 2.70	-0.25	0.81
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.87 ± 3.07	22.44 ± 3.21	0.57	0.57
不孕年限(年)	3.13 ± 2.12	2.80 ± 2.04	-0.82	0.41
妊娠次数(次)	0.70 ± 0.97	0.63 ± 0.95	-0.46	0.65
分娩次数(次)	0.18 ± 0.38	0.18 ± 0.43	-0.19	0.85
移植失败次数	0.84 ± 1.04	0.50 ± 0.81	-1.63	0.10
基础性激素水平				
FSH(IU/L)	7.35 ± 2.28	6.98 ± 1.77	-0.49	0.62
E <sub>2</sub> (pmol/ml)	119.64 ± 51.97	125.73 ± 52.50	-0.47	0.64
LH(IU/L)	5.05 ± 2.37	4.36 ± 1.47	-0.95	0.35

**2.3 两组样本组织匀浆中IL-17及IFN- $\gamma$ 水平变化** EP组中IL-17和IFN- $\gamma$ 的表达水平均显著高于Control组(图2),差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.4 相关性分析** 对正常子宫内膜组织和EP组织中 $\gamma\delta$ T阳性细胞数目与IL-17、IFN- $\gamma$ 的表达水平

进行进一步分析。结果显示不论是在正常子宫内膜中还是在EP组织中,随着 $\gamma\delta$ T阳性细胞数目的增多,IL-17、IFN- $\gamma$ 的表达水平均随之增加,且 $\gamma\delta$ T细胞个数与IL-17、IFN- $\gamma$ 均存在线性回归关系( $P < 0.001$ ),见图3。

### 3 讨论

$\gamma\delta$ T细胞是一种携带 $\gamma\delta$ T细胞受体的T淋巴细胞,表达IFN- $\gamma$ 和IL-17的 $\gamma\delta$ T细胞亚群都已被明确<sup>[7]</sup>。与 $\alpha\beta$ T细胞的个体发育和解剖定位不同,这些细胞通常来自胎儿或新生儿的胸腺,并迁移到黏膜组织中,在外周血中含量极少,但在皮肤、肠道和子宫中, $\gamma\delta$ T细胞的比例可接近CD3<sup>+</sup>T细胞的约50%<sup>[8]</sup>。因此,它们具有重要的先天功能,可以感知感染和组织损伤,并迅速采取行动, $\gamma\delta$ T细胞可直接识别未经处理的抗原,而不受主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的限制,如磷酸化的微生物代谢物和脂类抗原,且这一过程不依赖于CD4和CD8的共表达<sup>[9]</sup>。 $\gamma\delta$ T细胞可以促进一些促炎细胞因子的表达,包括肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 和IL-17,

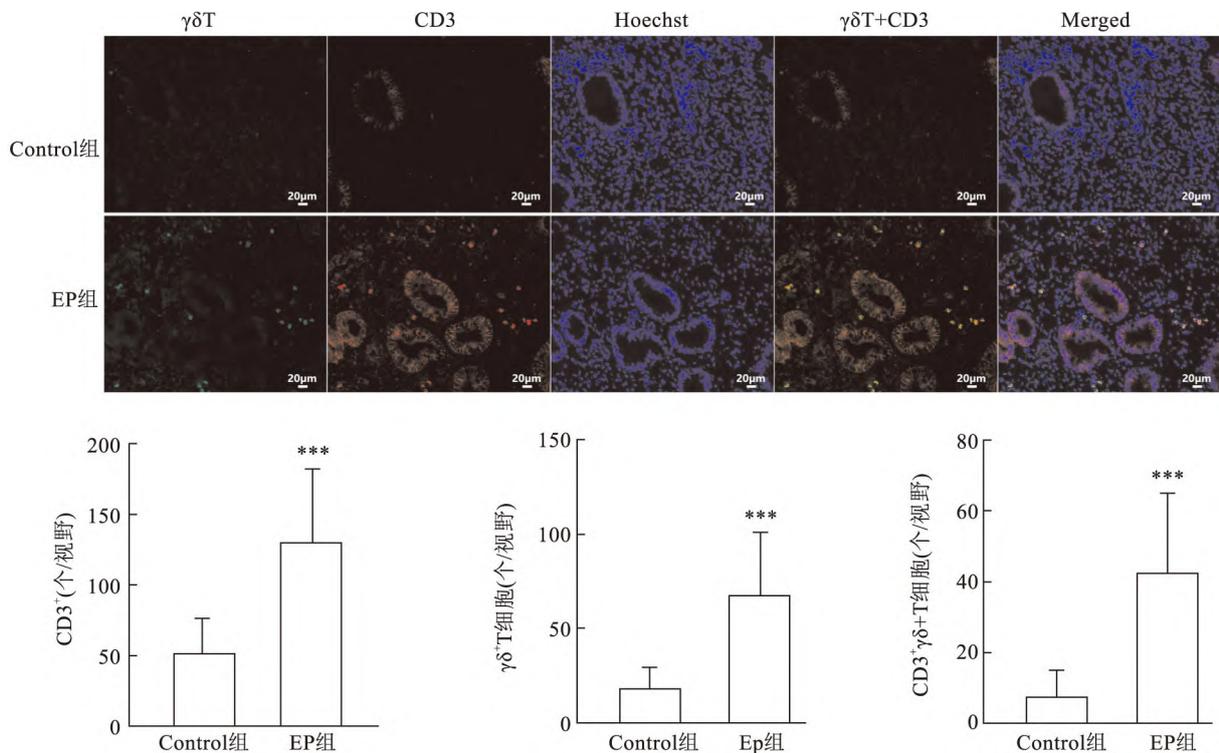


图1 CD3<sup>+</sup>T细胞, $\gamma\delta$ T细胞在子宫内膜/EP中的表达  $\times 400$   
与Control组比较;\*\*\* $P < 0.001$

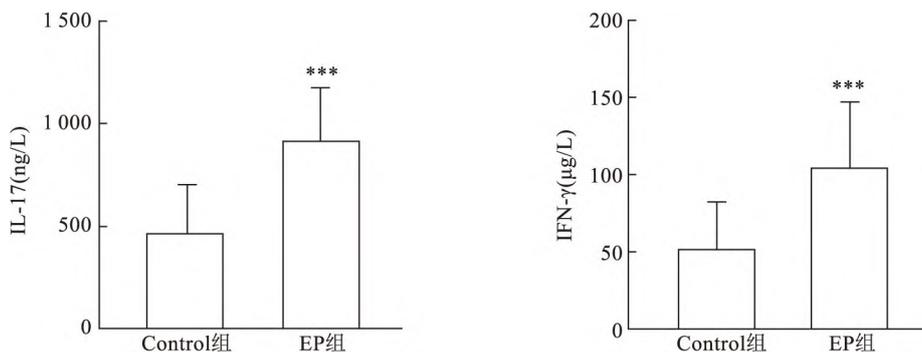


图2 IL-17及IFN-γ在子宫内膜/EP中的表达  
与Control组比较:\*\*\*P<0.001

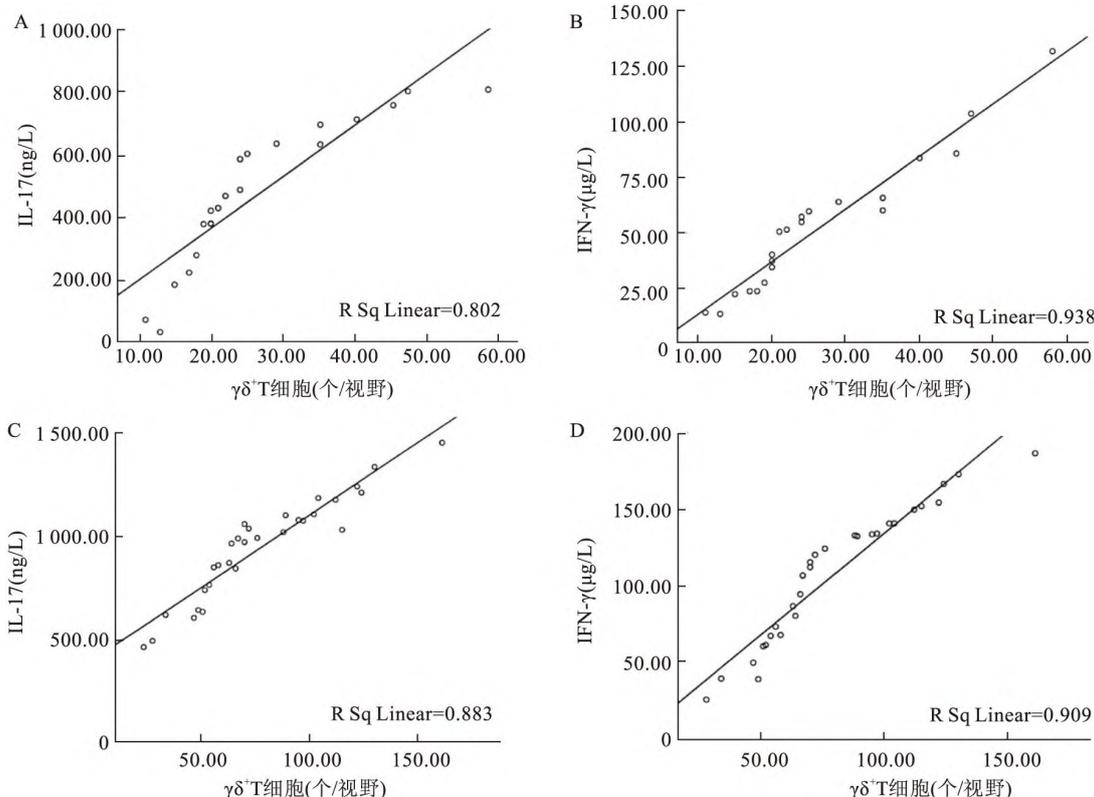


图3 γδT细胞与IL-17、IFN-γ相关性分析

A: 正常子宫内膜组织中γδT细胞数与IL-17水平的简单线性回归图, 相关系数  $R = 0.896$ , 决定系数  $R^2 = 0.802$ ,  $P < 0.001$ ; B: 正常子宫内膜组织中γδT细胞数与IFN-γ水平的简单线性回归图, 相关系数  $R = 0.969$ , 决定系数  $R^2 = 0.938$ ,  $P < 0.001$ ; C: EP组织中γδT细胞数与IL-17水平的简单线性回归图, 相关系数  $R = 0.940$ , 决定系数  $R^2 = 0.883$ ,  $P < 0.001$ ; D: EP组织中γδT细胞数与IFN-γ水平的简单线性回归图, 相关系数  $R = 0.953$ , 决定系数  $R^2 = 0.909$ ,  $P < 0.001$

以此参与肿瘤的发生发展<sup>[10]</sup>。与在肿瘤微环境中的作用类似, 现已有众多证据表明, γδT细胞通过诱导炎性微环境的发生影响胚胎植入。

EP是子宫内膜局部过度增生的一种良性疾病, 是7.8%~34.9%育龄期妇女胚胎植入失败的原因<sup>[11]</sup>。EP诱发胚胎植入失败的机制尚不明确, 现研究较多的是免疫因素, 通过引起细胞因子的分泌紊乱, 如IL-17等炎性细胞因子表达增加, 导致局部

炎症发生, 影响胚胎植入<sup>[12-13]</sup>。但炎症的发生不是一蹴而就, 究竟是何种免疫细胞在其中起着重要作用尚未明确。2021年, Li et al<sup>[14]</sup>通过比较健康人群和EP患者的外周免疫细胞的功能表型, 发现EP患者外周γδT细胞亚群与低胚胎种植率具有相关性, 在EP患者外周血中γδT细胞数目未见变化, 但Vδ1<sup>+</sup>/Vδ2<sup>+</sup>比值和Vδ1<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>γδT细胞明显升高。这些结果提示, γδT细胞可能在EP诱发胚胎种植失

败中起着重要作用,但  $\gamma\delta$ T 细胞在子宫内膜中是否变化,与炎症反应是否相关,尚未有研究报道。

本研究首次报道了  $\gamma\delta$ T 细胞在子宫内膜中的表达情况,通过比较正常子宫内膜和 EP,显示 EP 中  $\gamma\delta$ T 细胞数目明显增加,与以往在外周血中的研究结果不同。可能与  $\gamma\delta$ T 细胞在外周血中表达较低,而子宫内膜中富集程度较高相关,在遇到外界刺激时,局部黏膜组织通过  $\gamma\delta$ T 细胞进行了更快更好的免疫应答,导致局部组织中细胞数目明显增加。此外,本研究中,EP 中 IL-17 和 IFN- $\gamma$  的表达明显升高,且与  $\gamma\delta$ T 细胞具有相关性, $\gamma\delta$ T 细胞数目越多的 EP 组织中,IL-17 和 IFN- $\gamma$  的水平越高。由此可以推测,在 EP 中,不仅  $\gamma\delta$ T 细胞数目增加,其中分泌 IL-17 和 IFN- $\gamma$  的细胞亚群比例也随之增加,影响了宫腔局部 IL-17 和 IFN- $\gamma$  等促炎细胞因子的表达,导致胚胎植入失败的发生。

综上所述,本研究证实了  $\gamma\delta$ T 细胞在 EP 诱发胚胎植入失败中的重要作用,且  $\gamma\delta$ T 细胞失衡引起 IL-17 和 IFN- $\gamma$  的表达升高,导致宫腔局部炎性微环境的发生,与胚胎种植失败相关。本研究填补了关于  $\gamma\delta$ T 细胞在 EP 中的基础研究的空白,为明确 EP 患者发生不孕或流产的免疫学机制提供新思路。

### 参考文献

- [1] Vitagliano A, Cialdella M, Cicinelli R, et al. Association between endometrial polyps and chronic endometritis: is it time for a paradigm shift in the pathophysiology of endometrial polyps in premenopausal women? Results of a systematic review and meta-analysis [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(12):2182.
- [2] Jiang J. Endometrial polyps [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022,

- 226(5): 734 - 5.
- [3] Qi C, Wang Y, Li P, et al. Gamma delta T cells and their pathogenic role in psoriasis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 627139.
- [4] Morandi F, Yazdanifar M, Cocco C, et al. Engineering the bridge between innate and adaptive immunity for cancer immunotherapy: focus on  $\gamma\delta$  T and NK cells [J]. *Cells*, 2020, 9(8):1757.
- [5] Huang C, Zeng Y, Tu W. The role of  $\gamma\delta$ -T cells during human pregnancy [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 78(2).
- [6] Xu Q H, Liu H, Wang L L, et al. Roles of  $\gamma\delta$ T cells in pregnancy and pregnancy-related complications [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 86(5): e13487.
- [7] Mann A O, Hanna B S, Muñoz-Rojas A R, et al. IL-17A-producing  $\gamma\delta$ T cells promote muscle regeneration in a microbiota-dependent manner [J]. *J Exp Med*, 2022, 219(5): e20211504.
- [8] Kuen D S, Kim B S, Chung Y. IL-17-producing cells in tumor immunity: friends or foes? [J]. *Immune Netw*, 2020, 20(1): e6.
- [9] Dong C. Cytokine regulation and function in T cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 51 - 76.
- [10] Sebestyen Z, Prinz I, Déchanet-Merville J, et al. Translating gammadelta ( $\gamma\delta$ ) T cells and their receptors into cancer cell therapies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(3): 169 - 84.
- [11] Ozyurt R, Turktekin N. Endometrial polyps prevent embryo implantation via creatine and lactate pathways [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(9): 3278 - 81.
- [12] 王洋鑫,李 萌,卢美松. 子宫内膜息肉合并不孕的临床研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2019, 46(2): 220 - 4.
- [13] Kuroda K, Nakagawa K, Horikawa T, et al. Increasing number of implantation failures and pregnancy losses associated with elevated Th1/Th2 cell ratio [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 86(3): e13429.
- [14] Li X H, Lu M Y, Li Y J, et al. Circulating PD1(+)V $\delta$ 1(+)  $\gamma\delta$  T cell predicts fertility in endometrial polyp patients of reproductive-age [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:639221.

## Investigation the association between $\gamma\delta$ T cells with endometrial polyps

Meng Zihan<sup>1,2,3,4</sup>, Yang Yulu<sup>1,2,3,4</sup>, Zou Huijuan<sup>1,4,5,6</sup>, Zhang Xueke<sup>1,4,6,7</sup>,

Yang Wenjuan<sup>1,2,3,4</sup>, Sun Dongying<sup>1,2,8</sup>, Xu Xiaofeng<sup>1,2,3,4</sup>

(<sup>1</sup>Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

<sup>2</sup>NHC Key Laboratory of Study on Abnormal Gametes and Reproductive Tract, Hefei 230032;

<sup>3</sup>Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle, Ministry of Education, Hefei 230032;

<sup>4</sup>Engineering Research Center of Biopreservation and Artificial Organs, Ministry of Education, Hefei 230032;

<sup>5</sup>Anhui Province Key Laboratory of Reproductive Health and Genetics, Hefei 230032;

<sup>6</sup>Biopreservation and Artificial Organs, Anhui Provincial Engineering Research Center, Anhui Medical University, Hefei 230032; <sup>7</sup>Anhui Provincial Institute of Translational Medicine, Hefei 230032;

<sup>8</sup>The First Clinical Medical College of Anhui Medical University, Hefei 230032)

**Abstract Objective** To investigate the expression and clinical value of  $\gamma\delta$ T cells and related inflammatory factors

## 黄体期长方案与拮抗剂方案 在首次拮抗剂失败后 PCOS 患者中的应用比较

王田娟<sup>1,2,3</sup>, 王超<sup>1,2,3</sup>, 邢琼<sup>1,2,3</sup>, 徐玉萍<sup>1,2,3</sup>, 张文香<sup>1,2,3</sup>, 周平<sup>1,2,3</sup>, 许孝凤<sup>1,2,3</sup>, 魏兆莲<sup>1,2,3</sup>, 曹云霞<sup>1,2,3</sup>

**摘要** **目的** 探讨首次拮抗剂治疗失败的多囊卵巢综合征(PCOS)患者再次超促排卵时分别采用黄体期长方案和拮抗剂方案诱导排卵的临床效果及妊娠结局的优劣。**方法** 检索首次采用拮抗剂方案行IVF/ICSI-ET助孕失败后再次超促排卵的PCOS患者163例,根据第二次超促排卵方案,分为黄体期长方案组(共95例)和拮抗剂方案组(共68例)。回顾性分析比较两组患者的基础临床资料、临床及实验室指标及妊娠结局。**结果** ①两组患者的基础临床指标除了LH,其他指标差异均无统计学意义。②黄体期长方案组患者自身超排卵对比,促性腺激素(Gn)启动剂量、Gn总天数、Gn总用量、hCG注射日雌二醇(E<sub>2</sub>)值、获卵数、卵子成熟率、2PN受精数、2PN卵裂数、囊胚形成率、优质囊胚形成率显著高于首次拮抗剂周期( $P < 0.05$ )。拮抗剂方案组患者自身超排卵对比也观察到类似改善。③两组第二次超促排卵周期比较,黄体期长方案组Gn总天数、总用量、总费用较高( $P < 0.05$ ),而hCG注射日E<sub>2</sub>及LH水平、卵子成熟率显

著低于拮抗剂方案( $P < 0.05$ ),但两组间获卵数、2PN受精数、2PN卵裂数、囊胚形成率、OHSS率差异无统计学意义。④两组第二次超促排卵新鲜移植周期比较,黄体期长方案新鲜移植率、种植率、临床妊娠率及活产率略高,但差异无统计学意义。首次解冻周期的妊娠结局比较,拮抗剂组的生化妊娠率、临床妊娠率高于黄体期长方案组( $P < 0.05$ ),但着床率、活产率、新生儿胎龄及出生体质量差异无统计学意义。**结论** 对于首次拮抗剂方案治疗失败的患者,适当增加Gn启动剂量及用量,两种方案均能获得满意的妊娠结局。相较于黄体期长方案,再次使用拮抗剂方案保持了其优势,包括治疗周期短、成本低、患者依从性好。

**关键词** 多囊卵巢综合征;体外受精;黄体期长方案;拮抗剂方案;控制性促排卵

**中图分类号** R 711.6

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2024)06-0976-07  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.06.010

2024-03-25 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82271675);安徽医科大学基础与临床合作研究基金(编号:2021xkjT031)

作者单位:<sup>1</sup>安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230032

<sup>2</sup>国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室,合肥 230032

<sup>3</sup>出生人口健康教育重点实验室,合肥 230032

作者简介:王田娟,女,博士,主治医师;

曹云霞,女,博士,教授,博士生导师,责任作者,E-mail:caoyunxia6@126.com

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是导致育龄期女性发生无排卵性不孕症最常见的原因。体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer/intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI-ET)是治疗难治性PCOS的有效方法<sup>[1]</sup>。控制性促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)是辅助生殖治疗中的关键步骤。黄体期长方案和促性腺激素释放激素拮抗剂方案是目前临床最常用的促排卵方案。拮抗剂方案具有治疗周期短、

in endometrial polyps(EP). **Methods** Subjects were patients with infertility due to EP (EP group,  $n = 57$ ) and infertility due to non-uterine factors (Control group,  $n = 44$ ). EP tissues and normal endometrial tissues were taken, respectively. The general characteristics of the two groups were evaluated by independent samples T-test or Wilcoxon rank sum test. The expressions of CD3 and TCR $\gamma\delta$  in proliferative endometrium and endometrial polyps were observed by immunofluorescence, and the expressions of IL-17 and IFN- $\gamma$  in tissue homogenate were detected by ELISA. Uni-variable linear regression was used to analyze the correlation between the number of  $\gamma\delta$ T cells and the expression level of IL-17 and IFN- $\gamma$ . **Results** Both the number of  $\gamma\delta$ T cells and the levels of IL-17 and IFN- $\gamma$  significantly increased in endometrial polyp tissues, and the relationship between is linear(all  $P < 0.05$ ). **Conclusion**  $\gamma\delta$ T cells are associated with EP among infertile women, which may lead to embryo implantation failure by affecting the expression of inflammatory factors and regulating the imbalance of cell subsets.

**Key words**  $\gamma\delta$ T cells; endometrial polyps; interleukin-17; interferon- $\gamma$ ; inflammatory reaction; embryo implantation failure; infertility