

文章编号 1006-8147(2016)01-0028-03

论 著

## ABO 血型与卵巢储备关系的初步研究

袁丽娜<sup>1</sup>, 韩莹<sup>1</sup>, 晋云鹏<sup>1</sup>, 刁俊荣<sup>1</sup>, 张云山<sup>2</sup>

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070;2.天津市中心妇产科医院生殖医学中心,天津 300100)

**摘要** 目的:探讨 ABO 血型与卵巢储备的关系。方法:选择接受体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗且年龄 $\leq 37$ 岁的患者 1 000 例。采用多元 logistic 回归分析方法分析患者 ABO 血型与卵巢储备的关系。结果:最终进入多元 logistic 回归模型参数包括卵巢手术史( $OR=2.480$ ),O 型血( $OR=0.562$ ),B 型血( $OR=1.776$ )。结论:卵巢手术史、B 型血是卵巢储备功能下降(DOR)的危险因素( $OR>1, P<0.05$ ),O 型血为 DOR 保护因素( $OR<1, P<0.05$ ),A 型血和 AB 型血与卵巢储备无关( $P>0.05$ )。

**关键词** 卵巢储备功能;体外受精-胚胎移植;ABO 血型;多元 logistic 回归分析

中图分类号 R711.6

文献标志码 A

## Preliminary research on the relationship between ABO blood type and ovarian reserve

YUAN Li-na<sup>1</sup>, HAN Ying<sup>1</sup>, JIN Yun-peng<sup>1</sup>, DIAO Jun-rong<sup>1</sup>, ZHANG Yun-shan<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Reproductive Medicine Center, Tianjin Central Hospital of Obstetrics and Gynecology, Tianjin 300100, China)

**Abstract Objective:** To analyze the relationship between ABO blood type and ovarian reserve. **Methods:** One thousand infertile women with the age  $\leq 37$  were received *in vitro* fertilization and embryo transfer treatment. Multivariate logistic regression analysis was used to evaluate the relationship between ABO blood type and ovarian reserve. **Results:** Variables in the equation of logistic regression were ovarian surgical history ( $OR=2.480$ ), blood type O ( $OR=0.562$ ), blood type B ( $OR=1.776$ ). **Conclusion:** Ovarian surgical history and blood type B are the risk factors for diminished ovarian reserve ( $OR>1, P<0.05$ ), blood type O is the protective factor ( $OR<1, P<0.05$ ), blood type A and blood type AB have no correlation with ovarian reserve ( $P>0.05$ ).

**Key words** diminished ovarian reserve; *in vitro* fertilization and embryo transfer; ABO blood type; multivariate logistic regression analysis

卵巢储备是用于描述卵巢潜在功能的术语,它反映了卵巢内卵母细胞的质量和数量。卵巢储备与生育力息息相关。在生殖医学领域,医生关注卵巢储备有以下原因:(1)识别卵巢高反应的病人以提高卵巢刺激安全性。(2)调整用药剂量以优化卵巢刺激效果。(3)作为预测体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)治疗结局的工具。因此,卵巢储备是 IVF 成功的重要参数。通常,女性年龄是评估卵巢储备的一个主要预测指标。随着女性年龄增加,卵巢储备自然降低。社会经济变化导致越来越多女性延迟分娩,因而不孕率上升。在全部 IVF 治疗原因中,卵巢储备下降(diminished ovarian reserve, DOR)几乎占 12%<sup>[1]</sup>。但是,正常卵巢衰竭导致自然绝经有一个很大的年龄波动范围,年龄相近妇女对卵巢刺激的反应也可以明显不同。目前,大家已普遍认识到年龄相关 DOR 并不适用于所有女性。此外,一些因素例如吸烟、化疗、腹部放疗、子宫内膜异位症、卵巢手术均与 DOR

有关<sup>[2]</sup>。然而,年龄仍然具有最高预测价值。在过去 20 年间,许多方法已被用于评估卵巢储备,例如抗苗勒氏管激素(AMH)、窦卵泡计数(AFC)、卵泡刺激素(FSH)、抑制素 B、卵巢体积、克罗米芬激发试验。但是,这些方法的诊断准确性通常是有限的。因此,评估卵巢储备仍然是困难的,需要探求更多的指标联合评估。临床上测定早卵泡期血清 FSH 水平似乎是最常用的。通常认为此值 $>10$  IU/L 预示着 DOR<sup>[3]</sup>。先前一些研究表明 ABO 血型抗原可能与一些有部分遗传基础的疾病相关<sup>[4]</sup>。而且,有研究称<sup>[5]</sup>,与 O 型血相比,A 型血与增加的卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率相关。它的病理生理基础可能是由于 A 型血中血管性血友病因子(vWF)和因子 VIII 血浆浓度较高。ABO 血型影响血浆 vWF 浓度,在其变化中遗传因素可能占 2/3。2011 年 Nejat 等<sup>[6]</sup>的研究表明 O 型血可能与增加的 DOR 发生率相关,相反,A 血型抗原可能对卵巢储备有保护作用,并证明这种关系不受年龄影响。但随后的一些研究并没有发现 ABO 血型与卵巢储备相关。为何这些生殖中心得出的结论不同?笔者调查了本中心就诊女性中

作者简介 袁丽娜(1989-),女,医师,硕士在读,研究方向:生殖医学;  
通信作者:张云山, E-mail: tjzys@hotmail.com。

ABO血型与卵巢储备的关系。

## 1 资料与方法

1.1 病人 2014年3月-11月于天津市中心妇产科医院生殖医学中心接受IVF-ET治疗且年龄 $\leq 37$ 岁的患者1 000例。采集她们的年龄、体质量指数(BMI)、ABO血型、不孕年限、不孕类型、子宫内异位症史、卵巢手术史信息。采用月经第3天血清FSH水平 $>10$  IU/L作为DOR的标准。FSH值通过酶联荧光法测得。

表1 FSH分组下病人特征

Tab 1 Patient characteristics in different FSH groups

项目	n	年龄/岁	BMI/ (kg/m <sup>2</sup> )	不孕年 限/年	不孕类型/n(%)		内异症史 /n(%)	卵巢手术 史/n(%)	血型/n(%)			
					原发	继发			O	A	B	AB
FSH $\leq 10$ IU/L	832	30.57 $\pm$ 3.54	22.74 $\pm$ 3.10	4.46 $\pm$ 2.75	512(61.54)	320(38.46)	86(10.34)	98(11.78)	280(33.65)	232(27.88)	262(31.49)	58(6.97)
FSH $>10$ IU/L	168	31.99 $\pm$ 3.22	22.30 $\pm$ 3.57	4.74 $\pm$ 3.13	92(54.76)	76(45.24)	42(25.00)	48(28.57)	34(20.24)	50(29.76)	72(42.86)	12(7.14)
P		0.001	0.248	0.418	0.247		$<.001$	$<.001$	0.001	0.279	0.004	1.000

2.2 Logistic回归分析结果 结果显示,卵巢手术史( $OR$ 为2.480)、B型血( $OR$ 为1.776)是DOR的危险因素( $OR>1, P<0.05$ ),O型血( $OR$ 为0.562)为DOR保护因素( $OR<1, P<0.05$ )。

## 3 讨论

中国人的血型分布为:30.49%O型;27.51%A型;32.33%B型;9.67%AB型。该研究中,血型分布与其类似。研究表明,B型血与增加的DOR风险相关,O型血妇女发生DOR的可能性较小,而A型血和AB型血与卵巢储备无关。为了最小化年龄对研究结果的影响,我们将年龄 $\leq 37$ 岁作为入选标准,因为女性生育力在37岁后加速下降<sup>[7]</sup>。这可能是多元logistic回归分析结果未显示年龄与DOR相关的部分原因。此外,也与样本量较小有关。

从历史观点上说,研究者并没有发现ABO血型与生育力之间的关系,尽管ABO血型不相容夫妇生殖成功率降低有所报道<sup>[8]</sup>。2008年,Binder等<sup>[5]</sup>观察到与O型血不孕妇女相比,A型血不孕妇女在卵巢刺激过程中更易发生OHSS。但是,Bellver等<sup>[9]</sup>的研究并没有发现血型与OHSS间的类似关系,他们的研究改进了Binder等<sup>[5]</sup>的研究缺陷,即缺乏关于试验组和对照组临床和人口学特征的描述。2011年,Nejat等<sup>[6]</sup>称O型血不孕妇女发生DOR的可能性是A型血或AB型血不孕妇女的两倍,B型血与卵巢储备无关。他们推断“O型血可能与DOR有关,而A血型抗原可能对卵巢储备有保护作用”,这与Binder等<sup>[5]</sup>的研究结论部分一致。但是,在他们的研究中,血清取样的时间不是确定的,他们企图通过

1.2 统计学处理 使用SPSS 19.0统计软件包处理,根据月经第3天血清FSH水平分为两组。计量资料采用 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,筛选出有统计学意义的变量( $P<0.05$ ),再进行多元logistic回归分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。 $OR>1$ 为高危因素, $OR<1$ 为保护因素。

## 2 结果

2.1 病人特征比较 见表1。两组年龄、子宫内膜异位症病史、卵巢手术史、O型血、B型血差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

限制 $E_2<80$  pg/mL来减小这一影响,但这可能不是完全适当的。另外,Nejat等<sup>[6]</sup>分析了来自2个中心的资料,认为这样可以最小化种族的潜在影响,但这也可能使混杂因素增多。他们并没有分析潜在的生活方式和临床混杂因素是否会影响ABO血型与卵巢储备的关系。2013年,Timberlake等<sup>[10]</sup>改进这一不足,控制了吸烟史、BMI、内异症史、卵巢手术史、妊娠史、年龄这些混杂变量,其多元分析表明IVF妇女ABO血型与卵巢储备无关。2014年,Sengül等<sup>[11]</sup>发表了与Timberlake<sup>[10]</sup>一致的结论。以上研究均是以早卵泡期FSH水平 $>10$  IU/L来定义DOR。2012年,Mouzon等<sup>[12]</sup>使用AMH评估卵巢储备,没有发现ABO血型与卵巢储备间的任何关系。2014年,Spitzer等<sup>[13]</sup>使用成熟卵母细胞比例、受精率和妊娠率作为分析参数评估卵巢储备,没有发现ABO血型抗原与IVF结局相关。综上,国外学者对这一课题的观点存在争议,只有Nejat等<sup>[6]</sup>认为ABO血型与卵巢储备相关。

应当注意,生殖激素水平的变化可能与不同的种族有关<sup>[14]</sup>。种族中血型及其分布差异可能导致了我们的研究结果不同于以上结论。

2014年Lin等<sup>[15]</sup>收集了2006年-2012年在北京大学第三医院生殖医学中心接受IVF-ET治疗的35 479名妇女的相关资料,以探索ABO血型与卵巢储备间的关系,并得出“在中国女性中,B血型抗原与DOR的发生相关,O型血妇女发生DOR的可能性较小,而A型血与卵巢储备无关”这一结论。这是一个足够大的样本。我们的结论与其基本一致。

ABO 基因位点有 3 个主要的等位基因形式:A、B 和 O。H 抗原是 ABO 血型抗原必需的前体。A 和 B 等位基因编码糖基转移酶,该酶催化糖类转移到 H 抗原,分别形成 A 和 B 抗原。O 等位基因在靠近蛋白质 N 端有一个碱基缺失(258-鸟嘌呤),导致阅读框发生改变,翻译出一个完全不同的蛋白质。该产物是一个酶失活蛋白,不能改变 O 型血人群中红细胞上的 H 抗原。FSH 受体和 LH 受体都是高度糖基化的蛋白,它们与卵泡的发育和成熟关系密切。Dharmesh 等<sup>[16]</sup>发现糖基转移酶可以维持 LH 寡糖的终末糖基化,影响循环中 LH 的半衰期。血型抗原存在于多种不同类型细胞表面,包括上皮细胞。一项最近的研究表明 B 血型抗原与卵巢癌发生相关<sup>[17]</sup>。这可能是由于 B 等位基因编码的糖基转移酶改变了 FSH 和 LH 正常的生物活性并导致 DOR。

ABO 血型与卵巢储备相关的另一个可能原因是基因遗传。遗传研究发现许多基因可影响女性生育力,其中一些与 DOR 相关。例如,NR5A1<sup>[18]</sup>和 TGFBR1<sup>[19]</sup>,前者在染色体上位于 9q33,后者位于 9q22,而 ABO 基因位于 9q34,因此,它们与 ABO 基因位点相距很近,致使它们与 ABO 基因发生重组的可能性很大,使其可随 ABO 基因遗传。

该研究尚存在一些不足:(1)通过测定激素水平间接评估卵巢储备有一些缺点。FSH 由垂体前叶分泌并调节卵泡发育。通常于月经第 3 天测定血 FSH 值,因为预计此时雌激素处于低水平。雌激素通过负反馈机制抑制 FSH 产生,在育龄女性中,FSH 值通常<10 IU/L。但是,早卵泡期(月经第 3 天)血 FSH 水平存在明显的周期波动,且不同的测定方法会使其波动很大。与 FSH 相比,AMH 是卵巢储备的一个更好的标志物。在月经周期中,AMH 水平更稳定,但在一些群体如 PCOS 妇女中,AMH 可能升高。较多的证据表明 AMH 与 AFC 是卵巢储备敏感的预测指标。因此,AMH 联合 AFC 评估卵巢储备似乎是一种更可靠的方法。遗憾的是,在我们的生殖中心不测定 AMH 值。(2)ABO 血型与卵巢储备关系的深刻机制有待进一步阐明。

另外需要指出的是,中国女性人群中吸烟人口占有的比例极小,因此,本研究除吸烟史外,对 BMI、内异症史、卵巢手术史、妊娠史、年龄这些混杂变量均进行了控制。我们的研究为卵巢储备功能的评估提供了又一指标,其可以与 AMH、AFC、FSH、抑制素 B、卵巢体积等指标联合起来,综合评估卵巢储备功能,使得结果更加准确,具有较强的实用性。

#### 参考文献:

- [1] Somkuti S G. Obstetrics and gynecology board review[M]. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008:513-526
- [2] Lin K, Samantha B, Sammel M D, et al. Risk Factors for diminished ovarian reserve and the role of endometriosis[J]. Fertil Steril, 2010, 94(Suppl):S63
- [3] Hurwitz J M, Jindal S, Greenesid K, et al. Reproductive aging is associated with altered gene expression in human luteinized granulosa cells[J]. Reprod Sci, 2010, 17(1):56
- [4] Sharara A I, Abdul-Baki H, Elhajj I, et al. Association of gastroduodenal disease phenotype with ABO blood group and Helicobacter pylori virulence-specific serotypes[J]. Dig Liver Dis, 2006, 38(11):829
- [5] Binder H, Flegel W A, Emran J, et al. Blood group A: an overseen risk factor for early-onset ovarian hyperstimulation syndrome [J]. Reprod Biomed Online, 2008, 17(2):185
- [6] Nejat E J, Jindal S, Berger D, et al. Implications of blood type for ovarian reserve[J]. Hum Reprod, 2011, 26(9):2513
- [7] Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589[J]. Fertil Steril, 2014, 01(3):633
- [8] Chakravarti M R, Chakravarti R. ABO blood groups and fertility in an Indian population[J]. J Genet Hum, 1978, 26:133
- [9] Bellver J, Ferrando M, Garrido N, et al. Blood group and ovarian hyperstimulation syndrome[J]. Fertil Steril, 2010, 93(1):270
- [10] Timberlake K S, Foley K L, Hurst B S, et al. Association of blood type and patient characteristics with ovarian reserve[J]. Fertil Steril, 2013, 100(6):1735
- [11] Sengul O, Dilbaz B, Yerebasmaz N, et al. Only female age, and not blood type, is associated with ovarian reserve[J]. Int J Fertil Steril, 2014, 8(2):143
- [12] de Mouzon J, Hazout A, Cohen-Bacrie M, et al. Blood type and ovarian reserve[J]. Hum Reprod, 2012, 27(5):1544
- [13] Spitzer D, Corn C, Stadler J, et al. Implications of blood type for ovarian reserve and infertility - impact on Oocyte yield in IVF patients[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2014, 74(10):928
- [14] Tal R, Seifer D B. Potential mechanisms for racial and ethnic differences in antimullerian hormone and ovarian reserve[J]. Int J Endocrinol, 2013, 2013:818912
- [15] Lin S, Li R, Chi H, et al. Effect of ABO blood type on ovarian reserve in Chinese women[J]. Fertil Steril, 2014, 102(6):1729
- [16] Dharmesh S M, Baenziger J U. Estrogen modulates expression of the glycosyltransferases that synthesize sulfated oligosaccharides on lutropin[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993, 90(23):11127
- [17] Gates M A, Wolpin B M, Cramer D W, et al. ABO blood group and incidence of epithelial ovarian cancer[J]. Int J Cancer, 2011, 128(2):482
- [18] Lourenco D, Brauner R, Lin L, et al. Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency[J]. N Engl J Med, 2009, 360(12):1200
- [19] Wood M A, Rajkovic A. Genomic markers of ovarian reserve[J]. Semin Reprod Med, 2013, 31(6):399

(2015-06-06 收稿)