

临床研究

胰岛素抵抗对不明原因反复种植失败患者妊娠结局的影响及二甲双胍的干预作用

马文红^{1,2,4}, 曾中虹^{2,3}, 杨一华², 李蓉³, 磨丹^{2,3}

(1. 广西南宁市妇幼保健院, 南宁 530011; 2. 广西医科大学第一附属医院广西生殖医学研究中心, 南宁 530021; 3. 北京大学第三医院生殖医学中心, 北京 100191; 4. 柳州市妇幼保健院, 柳州 545001)

摘要 目的:探讨胰岛素抵抗(IR)对不明原因反复种植失败(URIF)患者妊娠结局的影响,并评估二甲双胍的潜在治疗价值。**方法:**回顾性分析2019年1月至2022年2月在柳州市妇幼保健院及广西医科大学第一附属医院生殖中心接受体外授精/卵泡浆内单精子注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)治疗的335例URIF患者的临床资料。根据是否接受二甲双胍治疗分为二甲双胍组和对照组,每组又根据IR稳态模型评估(HOMA-IR)指数分为IR组与非IR组。主要结局为活产率,次要结局包括临床妊娠率及早期妊娠丢失率。采用多因素logistic回归分析方法分析影响URIF患者妊娠结局的危险因素。**结果:**IR组早期妊娠丢失率高于非IR组(24.11% vs. 13.77%, $P<0.05$),但两组活产率及临床妊娠率比较,差异无统计学意义(26.79% vs. 30.43%, $P=0.526$; 38.39% vs. 42.75%, $P=0.486$)。校正混杂因素后,IR仍是早期妊娠丢失的独立危险因素($OR=1.385$, 95% CI : 1.035~2.508, $P<0.05$)。二甲双胍治疗可降低IR组早期妊娠丢失率(15.63% vs. 30.36%, $P<0.05$)。**结论:**IR是URIF患者早期妊娠丢失的独立危险因素,二甲双胍或可通过改善IR提高妊娠维持率,但其对活产结局的长期影响需进一步验证。

关键词 不明原因反复种植失败;胰岛素抵抗;二甲双胍;妊娠结局

中图分类号: R339.2 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2025)04-0567-07

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.04.011

Impact of insulin resistance on pregnancy outcomes in patients with unexplained recurrent implantation failure and the interventional effect of metformin

MA Wenhong^{1,2,4}, ZENG Zhonghong^{2,3}, YANG Yihua², LI Rong³, MO Dan^{2,3}. (1. Nanning Maternity and Child Health Care Hospital, Nanning 530011, China; 2. Guangxi Reproductive Medical Center, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 3. Center for Reproductive Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 4. Liuzhou Municipal Maternity and Child Health Care Hospital, Liuzhou 545001, China)

Abstract Objective: To investigate the impact of insulin resistance (IR) on pregnancy outcomes in patients with unexplained recurrent implantation failure (URIF) and evaluate the potential therapeutic value of metformin. **Methods:** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 335 patients with URIF who underwent *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer (IVF/ICSI-ET) treatment at Liuzhou Municipal Maternity and Child Health Care Hospital and Guangxi Reproductive Medical Center of the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University between January 2019 and February 2022. Patients were stratified into metformin and control groups according to whether they received metformin treatment, with further subdivision based on homeostasis model assessment of IR (HOMA-IR) index into IR and non-IR subgroups. The primary outcome was live birth rate; the secondary outcomes included clinical pregnancy rate and early pregnancy loss rate. Multivariate logistic regression analysis was used to identify the risk factors affecting pregnancy outcomes in URIF patients. **Results:** The IR group showed significantly higher early pregnancy loss rate than non-IR

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.82360308)

[通信作者] 磨丹, E-mail: 2280985880@qq.com

[收稿日期] 2025-07-07

group (24.11% vs. 13.77%, $P < 0.05$), while there were no statistically significant differences in the live birth rate and clinical pregnancy rate between the two groups (30.43% vs. 26.79%, $P = 0.526$; 42.75% vs. 38.39%, $P = 0.486$). After adjusting for confounding factors, IR remained an independent risk factor for early pregnancy loss ($OR = 1.385$, 95% CI : 1.035-2.508, $P < 0.05$); metformin treatment reduced the early pregnancy loss rate in the IR group (15.63% vs. 30.36%, $P < 0.05$). **Conclusion:** IR is an independent risk factor for early pregnancy loss in URIF patients. Metformin may improve pregnancy maintenance by ameliorating IR, though its long-term effects on live birth require further validation.

Keywords unexplained recurrent implantation failure; insulin resistance; metformin; pregnancy outcomes

反复种植失败 (recurrent implantation failure, RIF) 是辅助生殖技术领域的常见难题, 其发生率约为 15%^[1]。目前 RIF 的定义尚未统一, 但通常将 40 岁以下女性经历 ≥ 3 次移植失败, 移植优质胚胎数 ≥ 4 枚仍未获得成功妊娠者定义为 RIF^[2]。值得注意的是, 约 50% 的 RIF 患者无法明确病因, 被诊断为不明原因 RIF (unexplained recurrent implantation failure, URIF)^[3]。由于缺乏有效干预措施, 这类患者的临床处理面临巨大挑战。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是一种以外周胰岛素介导的葡萄糖稳态调节受损为特征的病理状态^[4], 不仅会导致代谢紊乱, 还会显著影响生殖功能^[5]。然而, IR 对妊娠结局的影响仍存在争议。在多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 人群中, IR 与妊娠率和活产率下降显著相关^[6], 且为早期流产的独立预测因子^[7]; 在非 PCOS 女性中, 也有研究发现 IR 稳态模型评估 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 指数升高与临床妊娠率呈负相关关系^[8]。亦有研究显示, IR 对胚胎着床率、临床妊娠率^[9]、流产率和累计活产率^[10]等无显著影响。这种差异可能源于研究人群异质性或 IR 评估方法的差异。另外, 作为一线胰岛素增敏剂, 二甲双胍对妊娠结局的影响同样存在分歧。支持性证据表明, 在试管婴儿周期启动前及周期内给予二甲双胍, 可降低排卵前血清孕酮水平, 改善胚胎着床, 从而提高临床妊娠率及持续妊娠率^[11-12]。然而, 也有研究认为二甲双胍治疗并不能改善子宫内膜葡萄糖代谢、胚胎着床率和流产率^[13-14]。这种治疗反应的差异性提示, 二甲双胍的疗效可能依赖于特定的病理生理背景。目前关于 IR 在 URIF 中的作用及二甲双胍干预价值的研究较少。本研究通过回顾性队列分析, 旨在探讨 URIF 患者 HOMA-IR 与妊娠结局的关联, 并评估二甲双胍治疗的潜在临床价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究是一项双中心回顾性研究, 于 2019 年 1 月至 2022 年 2 月在柳州市妇幼保健院生殖医学中心及广西医科大学第一附属医院生殖医学中心开展。研究方案经柳州市妇幼保健院伦理委员会 (审批号: 2023-1742) 和广西医科大学第一附属医院医学伦理委员会审批通过 (审批号: 2023-E167-01), 所有参与者均在入组前签署知情同意书。本研究已在中国临床试验注册中心完成注册 (注册号: ChiCTR2300077976)。病例纳入标准: (1) 年龄 20~40 岁; (2) 经历 ≥ 3 次胚胎移植, 移植优质胚胎数 ≥ 4 枚仍未获得成功妊娠者^[2]; (3) 体质指数 $< 30 \text{ kg/m}^2$; (4) 经宫腔镜或子宫输卵管造影 (HSG) 证实子宫形态正常。排除标准: (1) 合并子宫内膜疾病 (子宫内膜异位症、子宫肌瘤、子宫内膜息肉或宫腔粘连); (2) 子宫畸形; (3) 输卵管及盆腔因素; (4) 自身免疫性疾病或血栓形成倾向; (5) PCOS 或其它内分泌疾病 (如甲状腺功能异常、高泌乳素血症); (6) 入组前 3 个月内服用影响性激素代谢或胰岛素作用的药物; (7) 染色体异常; (8) 有吸烟或酗酒史。本研究最终纳入 335 例患者。根据是否接受二甲双胍治疗分为二甲双胍组和对照组, 二甲双胍组在促排卵前及促排卵期间口服二甲双胍, 0.5 g/次, 3 次/d, 疗程 8~12 周。同时根据 HOMA-IR 指数将患者分为 IR 组 (HOMA-IR 指数 ≥ 2.14) 和非 IR 组 (HOMA-IR 指数 < 2.14)^[15]。

1.2 检测指标

所有受试者均行 2 h 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT), 检测指标包括空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG) 和餐后 2 h 胰岛素 (2 h INS)。采用 HOMA-IR 指数评估胰岛素敏感性, 该指标具有良好信效度^[16]。计算公式为: $HOMA-IR = (FPG \times FINS) / 22.5$, HOMA-IR 指数 ≥ 2.14

诊断为IR^[17]。

胚胎移植后2周检测血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)水平,移植后5周经阴道超声检查确认妊娠状态(观察妊娠囊及胎心搏动)。对所有妊娠者随访至分娩。临床妊娠定义:血清 β -hCG阳性且阴道超声检出宫内/宫外妊娠囊。早期妊娠丢失包括生化妊娠和孕12周内的自然流产^[18]。

1.3 结局指标

主要结局指标包括临床妊娠率(宫内妊娠与异位妊娠数/移植周期数 $\times 100\%$)、早期妊娠丢失率(早期妊娠丢失数/移植周期数 $\times 100\%$)和活产率(活产数/移植周期数 $\times 100\%$)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。连续变量首先进行Shapiro-Wilk正态性检验,符合正态分布的数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的数据以中位数(四分位数间距)($M(P_{25} \sim P_{75})$)表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。多因素分析采用logistic回归模型。以 $P < 0.05$ (双侧检验)为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 未接受二甲双胍治疗的URIF患者基线特征

为排除二甲双胍对IR的影响,分析IR对妊娠结局的影响时,未纳入服用二甲双胍的患者。IR组体质质量指数、既往妊娠丢失次数、FINS、2 h INS、

FPG及2 h PG均高于非IR组(均 $P < 0.05$),而两组年龄、既往胚胎移植周期数、既往胚胎移植失败周期数、既往移植胚胎数比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。

2.2 未接受二甲双胍治疗的URIF患者妊娠结局比较

两组在移植胚胎数、移植胚胎类型及移植周期类型(新鲜周期/冻融周期)比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。妊娠结局显示,非IR组早期妊娠丢失率低于IR组($P < 0.05$),但两组临床妊娠率、异位妊娠率、晚期妊娠丢失率及活产率比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表2。多因素logistic回归分析(校正年龄、体质质量指数、既往流产次数、FINS、2 h INS、FPG和2 h PG)证实,IR为早期妊娠丢失的独立危险因素($OR = 1.385, 95\% CI: 1.035 \sim 2.508, P < 0.05$)。

2.3 IR患者中二甲双胍治疗的效果分析

176例IR患者中,64例在促排卵前、后接受8~12周二甲双胍治疗。两组年龄、体质质量指数、既往移植情况、生化指标(FINS、2 h INS等)、HOMA-IR指数比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);二甲双胍组早期妊娠丢失率低于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.4 非IR患者中二甲双胍治疗的效果分析

159例非IR患者中,21例接受二甲双胍治疗。二甲双胍组与对照组基线特征及各项代谢参数比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);二甲双胍治疗对临床妊娠率、活产率及早期妊娠丢失率均无影响($P > 0.05$),见表4。

表1 未接受二甲双胍治疗的URIF患者基线资料比较

指标	非IR组($n=138$)	IR组($n=112$)	t/Z	P
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	34.94 $\pm$ 3.47	34.22 $\pm$ 4.08	1.55	0.123
体质质量指数/(kg/m^2), $\bar{x} \pm s$	21.65 $\pm$ 3.02	23.21 $\pm$ 2.66	4.73	<0.001
既往妊娠丢失次数/个, $M(P_{25} \sim P_{75})$	0.50(0.00~1.00)	1.00(0.00~2.00)	-2.89	<0.010
既往胚胎移植周期数/个, $\bar{x} \pm s$	4.12 $\pm$ 1.39	4.16 $\pm$ 1.55	0.24	0.810
既往胚胎移植失败周期数/个, $\bar{x} \pm s$	3.86 $\pm$ 1.30	3.72 $\pm$ 1.22	0.86	0.388
既往移植胚胎数/枚, $\bar{x} \pm s$				
卵裂期胚胎数	3.29 $\pm$ 2.98	2.89 $\pm$ 2.93	0.78	0.437
囊胚期胚胎数	2.67 $\pm$ 2.23	2.80 $\pm$ 2.58	-0.34	0.731
生化指标, $M(P_{25} \sim P_{75})$				
FINS/($\mu\text{U}/\text{mL}$)	6.03(5.50~7.17)	12.80(10.20~16.50)	-10.25	<0.001
2 h INS/($\mu\text{U}/\text{mL}$)	42.04(25.00~65.00)	85.02(55.01~125.05)	-6.92	<0.001
FPG/(mmol/L)	5.33(5.12~5.51)	5.52(5.20~5.71)	-2.67	<0.010
2 h PG/(mmol/L)	6.47(5.80~7.21)	7.36(6.40~8.51)	-4.31	<0.001

表2 未接受二甲双胍治疗 URIF 患者的妊娠结局比较

指标	非 IR 组 (n=138)	IR 组 (n=112)	t/χ^2	P
移植胚胎数/枚, $\bar{x} \pm s$	1.52±0.50	1.37±0.49	1.82	0.070
移植胚胎类型, $n(\%)$			0.68	0.411
卵裂期胚胎	45(32.61)	42(37.50)		
囊胚期胚胎	93(67.39)	70(62.50)		
移植周期类型, $n(\%)$			0.17	0.279
新鲜周期	43(31.16)	28(25.00)		
冻融周期	95(68.88)	84(75.00)		
临床妊娠率, $n(\%)$	59(42.75)	43(38.39)	0.49	0.486
异位妊娠率, $n(\%)$	3(2.17)	0(0.00)	1.29	0.255
早期妊娠丢失率, $n(\%)$	19(13.77)	27(24.11)	3.91	0.048
晚期妊娠丢失率, $n(\%)$	1(0.72)	1(0.89)	0.02	0.882
活产率, $n(\%)$	42(30.43)	30(26.79)	0.40	0.526

表3 二甲双胍对 IR 的 URIF 患者妊娠结局的影响

指标	二甲双胍组(n=64)	对照组(n=112)	t/χ^2	P
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	34.64±3.50	33.67±4.27	1.33	0.188
体质指数/(kg/m ²), $\bar{x} \pm s$	23.25±2.60	23.15±2.77	0.20	0.839
既往妊娠丢失次数/次, $\bar{x} \pm s$	4.22±1.72	4.08±1.29	0.46	0.648
既往胚胎移植失败周期数/个, $\bar{x} \pm s$	3.91±1.43	3.48±0.80	1.85	0.066
移植胚胎数/枚, $\bar{x} \pm s$	1.25±0.37	1.41±0.41	-1.71	0.089
移植胚胎类型, $n(\%)$			0.08	0.773
卵裂期胚胎	22(34.38)	42(37.50)		
囊胚期胚胎	42(65.63)	70(62.50)		
移植周期类型, $n(\%)$			0.80	0.369
新鲜周期	21(32.81)	28(25.00)		
冻融周期	43(67.29)	84(75.00)		
生化指标, $\bar{x} \pm s$				
FINS/(μU/mL)	14.46±6.35	13.52±5.24	0.84	0.406
2 h INS/(μU/mL)	106.55±73.80	102.57±85.63	0.26	0.793
FPG/(mmol/L)	5.54±0.48	5.46±0.51	0.78	0.436
2 h PG/(mmol/L)	7.63±2.00	7.47±1.75	0.44	0.660
HOMA-IR 指数, $\bar{x} \pm s$	3.52±1.45	3.27±1.32	1.01	0.375
妊娠结局, $n(\%)$				
临床妊娠率	26(40.63)	38(33.93)	0.79	0.374
活产率	20(31.25)	23(20.83)	2.52	0.112
早期妊娠丢失率	10(15.63)	34(30.36)	4.69	0.030

表4 二甲双胍对非IR的URIF患者妊娠结局的影响

指标	二甲双胍组(<i>n</i> =21)	对照组(<i>n</i> =138)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	34.04±3.29	34.07±4.07	-0.03	0.278
体质量指数/(kg/m ²), $\bar{x} \pm s$	23.05±2.37	23.25±2.87	-0.33	0.739
既往妊娠丢失次数/次, $\bar{x} \pm s$	4.02±1.52	4.42±1.79	-0.60	0.548
既往胚胎移植失败周期数/个, $\bar{x} \pm s$	3.83±1.37	3.58±0.82	0.79	0.076
移植胚胎数/枚, $\bar{x} \pm s$	1.08±0.39	1.42±0.31	-1.66	0.099
移植胚胎类型, <i>n</i> (%)			0.00	0.947
卵裂期胚胎	7(33.33)	45(32.61)		
囊胚期胚胎	14(66.67)	93(67.39)		
移植周期类型, <i>n</i> (%)			0.40	0.526
新鲜周期	8(38.10)	43(31.16)		
冻融周期	13(61.90)	95(68.88)		
生化指标, $\bar{x} \pm s$				
FINS/(μU/mL)	14.16±6.15	14.02±5.04	0.12	0.906
2 h INS/(μU/mL)	107.53±72.82	103.56±82.62	0.24	0.812
FPG/(mmol/L)	5.44±0.42	5.43±0.52	0.09	0.636
2 h PG/(mmol/L)	7.21±2.02	7.27±1.79	-0.15	0.656
HOMA-IR指数	3.55±1.55	3.25±1.23	0.66	0.255
妊娠结局, <i>n</i> (%)				
临床妊娠率	8(38.10)	50(36.23)	0.03	0.869
活产率	5(23.81)	38(27.54)	0.13	0.720
早期妊娠丢失率	5(23.81)	30(21.74)	0.05	0.831

3 讨论

本研究发现,IR虽未降低URIF患者的临床妊娠率和活产率,但使早期妊娠丢失风险增加。更重要的是,本研究发现二甲双胍治疗可能为合并IR的URIF患者带来临床获益。

3.1 IR对临床妊娠率和活产率的影响

现有研究已证实,IR与多种生殖功能障碍相关^[19]。然而,关于IR对辅助生殖技术(ART)治疗后妊娠结局的影响,目前仍缺乏系统性的研究证据。既往有研究显示,随着HOMA-IR指数的升高,无论是PCOS还是非PCOS女性,其IVF/ICSI周期的临床妊娠率均呈现下降趋势^[8]。但Cakiroglu等^[9]的研究却指出,IR对年轻PCOS患者的生殖结局并无独立影响。本研究结果同样显示,URIF患者中IR组与非IR组的临床妊娠率和活产率无统计学差异,提示IR可能并不影响URIF患者的这两个关键结局指标。需要指出的是,这些研究结果的差异可能部分归因于二甲双胍等改善胰岛素敏感性的治疗措施带来的混杂效应。未来研究需要进一步探讨这些

混杂因素及其与IR的交互作用对URIF患者临床妊娠率和活产率的潜在影响。

3.2 IR对早期妊娠丢失的影响

既往研究证实,IR是接受ART治疗女性发生自然流产的独立危险因素。一项系统评价和meta分析表明,合并IR的ART治疗女性自然流产风险显著增加^[20]。另有研究报道,IR女性常伴有复发性(≥2次)流产病史^[21],这与本研究结果一致。然而,本研究中采用的IR诊断标准(HOMA-IR指数≥2.14)与既往研究存在差异。目前IR的诊断尚未形成共识,不同研究采用了包括HOMA-IR指数在内的多种评估标准。

IR可通过多重代谢异常影响妊娠结局^[22]:(1)高雄激素血症通过子宫内膜雄激素受体干扰内膜增殖、黄体功能及子宫容受性^[23];(2)伴随的血管内皮功能障碍^[24];(3)高胰岛素血症通过调控基因表达,扰乱早期胎盘的能量代谢、炎症反应和氧化应激平衡^[25]。这些机制共同导致早期妊娠丢失风险增加,但其具体作用途径仍需深入探索。

3.3 二甲双胍在妊娠结局中的作用

作为一种抗高血糖药物,二甲双胍通过以下途

径增强胰岛素敏感性^[26]:(1)促进细胞对血浆葡萄糖的摄取;(2)增强糖酵解作用;(3)抑制肝脏糖异生。然而,二甲双胍对生殖结局的确切影响尚未完全阐明。本研究发现,与对照组相比,二甲双胍组的早期妊娠丢失率降低。这一结果与既往研究^[8,27]结果一致,这些研究同样提示二甲双胍可能为接受IVF/ICSI治疗的合并IR的URIF患者带来获益。现有研究阐明了二甲双胍的多重获益机制:(1)代谢调节:通过抑制溶酶体质子泵v-ATPase,激活AMP活化蛋白激酶(AMPK)^[28];(2)血管改善:通过激活AMPK通路,增强一氧化氮(NO)生物利用度、抑制炎症反应并调节血管收缩因子,从而发挥内皮保护作用,改善血管舒张与血流灌注^[29],这对胚胎种植过程中的关键血流需求至关重要;(3)直接保护滋养层细胞:通过增强超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低胚胎微环境活性氧(ROS)水平,直接减轻滋养层细胞氧化应激损伤^[30]。这些作用机制共同构成了二甲双胍降低早期妊娠丢失率的理论基础。

3.4 研究价值与局限性

本研究为URIF患者的临床决策提供了重要数据支持,同时为后续临床和基础研究开辟了新方向。但仍存在以下局限性:首先,研究本质上采用回顾性设计,在探索IR影响生殖结局的生物学机制方面存在一定局限;其次,IR亚组或二甲双胍组样本量相对较小,可能影响组间差异的检出效力。因此,未来需要开展更大样本的随机对照试验,以验证关于IR和二甲双胍对URIF患者妊娠结局影响的发现。

综上所述,本研究结果表明,IR对URIF女性的临床妊娠率和活产率未产生实质性影响。然而,IR与早期妊娠丢失存在相关性,且IR患者接受二甲双胍治疗可能实现临床获益。因此,对于合并IR的URIF患者,在接受ART治疗前积极管理IR状态,可能是降低早期妊娠丢失风险的可行策略。

参考文献:

- [1] LI J, LI X Y, DING J L, et al. Analysis of pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure complicated with chronic endometritis[J]. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2023, 11: 1088586.
- [2] COUGHLAN C, LEDGER W, WANG Q, et al. Recurrent implantation failure: definition and management[J]. *Reproductive biomedicine online*, 2014, 28(1): 14-38.
- [3] GENEST G, BANJAR S, ALMASRI W, et al. Immunomodulation for unexplained recurrent implantation failure: where are we now?[J]. *Reproduction*, 2023, 165(2): R39-R60.
- [4] JAMES D E, STÖCKLI J, BIRNBAUM M J. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance[J]. *Nature reviews molecular cell biology*, 2021, 22(11): 751-771.
- [5] 宋 德, 杨贵芳, 陈 耀, 等. 减重药物对女性生育力影响的研究进展[J]. *生殖医学杂志*, 2025, 34(5): 712-717.
- [6] FENG J X, LUO R, GAO J S, et al. Elevated triglyceride-glucose index is associated with insulin resistance, metabolic syndrome components, nonalcoholic fatty liver disease, and adverse pregnancy outcomes in Chinese women with polycystic ovary syndrome[J]. *Clinical endocrinology*, 2025, 103(3): 317-326.
- [7] CHEN Y H, GUO J Y, ZHANG Q W, et al. Insulin resistance is a risk factor for early miscarriage and macrosomia in patients with polycystic ovary syndrome from the first embryo transfer cycle: a retrospective cohort study [J]. *Frontiers in endocrinology*, 2022, 13: 853473.
- [8] SONG H X, YU Z Q, LI P, et al. HOMA-IR for predicting clinical pregnancy rate during IVF[J]. *Gynecological endocrinology*, 2022, 38(1): 33-38.
- [9] CAKIROGLU Y, DOGER E, VURAL F, et al. Impact of insulin resistance and obesity on intracytoplasmic sperm injection outcomes in young women with polycystic ovary syndrome[J]. *Northern clinics of Istanbul*, 2017, 4(3): 218-224.
- [10] WANG H Y, ZHANG Y, FANG X H, et al. Insulin resistance adversely affect IVF outcomes in lean women without PCOS[J]. *Frontiers in endocrinology*, 2021, 12: 734638.
- [11] 王百苗, 胡蓝雅文, 陶颖莉, 等. 二甲双胍联合小剂量阿司匹林治疗复发性流产伴胰岛素抵抗的临床疗效[J]. *温州医科大学学报*, 2021, 51(8): 658-661.
- [12] HUSSEIN R S, ELNASHAR I, AMIN A F, et al. Effect of metformin on premature luteinization and pregnancy outcomes in intracytoplasmic sperm injection-fresh embryo transfer cycles: a randomized double-blind controlled trial [J]. *International journal of fertility & sterility*, 2021, 15(2): 108-114.
- [13] MA Y D, CUI Z H, ZHAO D, et al. The effects of altered endometrial glucose homeostasis on embryo implantation in type 2 diabetic mice[J]. *Reproductive sciences*, 2021, 28(3): 703-714.
- [14] LIN L J, CHEN G, QIAO X Y, et al. Comparative efficacy and safety of metformin, anti-obesity agents, and myoino-

- sitol in improving IVF/ICSI outcomes and reducing ovarian hyperstimulation syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Journal of ovarian research*, 2024, 17(1): 249.
- [15] CHEN X L, YANG D Z, LI L, et al. Abnormal glucose tolerance in Chinese women with polycystic ovary syndrome[J]. *Human reproduction*, 2006, 21(8): 2027-2032.
- [16] KESKIN M, KURTOGLU S, KENDIRCI M, et al. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents[J]. *Pediatrics*, 2005, 115(4): e500-3.
- [17] WEN Q D, HU M, LAI M H, et al. Effect of acupuncture and metformin on insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance: a three-armed randomized controlled trial[J]. *Human reproduction*, 2022, 37(3): 542-552.
- [18] WALTER K. Early pregnancy loss[J]. *Jama*, 2023, 329(16): 1426.
- [19] LEI R B, CHEN S Y, LI W H. Advances in the study of the correlation between insulin resistance and infertility [J]. *Frontiers in endocrinology*, 2024, 15: 1288326.
- [20] SUN Y F, ZHANG J, XU Y M, et al. High BMI and insulin resistance are risk factors for spontaneous abortion in patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Frontiers in endocrinology*, 2020, 11: 592495.
- [21] WU J L, PAN Y Y, LU Y Y, et al. Exploring the mechanisms of Chaige Kangyi Recipe in treating recurrent pregnancy loss with insulin resistance[J]. *Scientific reports*, 2025, 15: 13866.
- [22] MOON J H, WON S, WON H, et al. Metabolic phenotypes of women with gestational diabetes mellitus affect the risk of adverse pregnancy outcomes[J]. *Endocrinology and metabolism*, 2025, 40(2): 247-257.
- [23] LIAN Y L, ZHAO F G, WANG W J. Use of Bao Gui capsule in treatment of a polycystic ovary syndrome rat model [J]. *Molecular medicine reports*, 2020, 21(3): 1461-1470.
- [24] JIA G, BAI H, MATHER B, et al. Diabetic vasculopathy: molecular mechanisms and clinical insights[J]. *International journal of molecular sciences*, 2024, 25(2): 804.
- [25] THONGNAK L, JARUAN O, PENGATTANACHOT N, et al. Resistant starch from black rice, *Oryza sativa* L. var. ameliorates renal inflammation, fibrosis and injury in insulin resistant rats[J]. *Phytotherapy research*, 2023, 37(3): 935-948.
- [26] HE L. Metformin and systemic metabolism[J]. *Trends in pharmacological sciences*, 2020, 41(11): 868-881.
- [27] JINNO M, KONDOU K, TERUYA K. Low-dose metformin improves pregnancy rate in in vitro fertilization repeaters without polycystic ovary syndrome: Prediction of effectiveness by multiple parameters related to insulin resistance[J]. *Hormones*, 2010, 9(2): 161-170.
- [28] MA T, TIAN X, ZHANG B D, et al. Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2[J]. *Nature*, 2022, 603(7899): 159-165.
- [29] DING Y, ZHOU Y W, LING P, et al. Metformin in cardiovascular diabetology: a focused review of its impact on endothelial function[J]. *Theranostics*, 2021, 11(19): 9376-9396.
- [30] ZHAO J, YANG P C, YANG H, et al. Dietary supplementation with metformin improves testis function and Semen quality and increases antioxidants and autophagy capacity in goats[J]. *Theriogenology*, 2022, 188: 79-89.

本文引用格式:

马文红,曾中虹,杨一华,等.胰岛素抵抗对不明原因反复种植失败患者妊娠结局的影响及二甲双胍的干预作用 [J]. *广西医科大学学报*, 2025, 42(4): 567-573. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.04.011

MA W H, ZENG Z H, YANG Y H, et al. Impact of insulin resistance on pregnancy outcomes in patients with unexplained recurrent implantation failure and the interventional effect of metformin [J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2025, 42(4): 567-573. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.04.011