

抗苗勒管激素对多囊卵巢综合征不孕患者促排卵结局的影响

谢琦¹, 刘丽婷²

1. 湖南省妇幼保健院妇产科, 湖南 长沙 410008;

2. 中山市中医院检验科, 广东 中山 528400

【摘要】 目的 探讨抗苗勒管激素(AMH)对多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者促排卵结局的影响。方法 连续纳入2019年1月至2020年5月湖南省妇幼保健院妇产科收治的280例PCOS不孕患者,按照血清AMH水平四分位数将患者分为A组(<6.32 μg/L)、B组(6.32~9.58 μg/L)、C组(9.58~13.24 μg/L)、D组(>13.24 μg/L),每组70例。所有患者给予同一药物促排卵方案。比较四组患者的排卵率及临床妊娠率,采用多因素Logistic回归分析血清AMH水平对促排卵结局的影响,采用ROC曲线分析血清AMH水平对促排卵结局的预测效能。结果 四组患者的临床妊娠率比较差异无统计学意义($P>0.05$);D组患者的排卵率为64.29%,明显低于B组的88.57%,差异有统计学意义($P<0.05$),但D组分别与A组、C组患者的排卵率比较以及A、B、C组患者间的排卵率比较差异均无统计学意义($P>0.05$);经多因素Logistic回归分析结果显示,血清AMH水平升高是促排卵结局的危险因素(OR=1.090, 95%CI: 1.006~1.875, $P=0.032$);以14.65 μg/L为最佳截断值时,血清AMH水平预测促排卵结局的AUC为0.675 (95%CI: 0.550~0.729, $P=0.014$),准确率、灵敏度及特异度分别为80.44%、82.35%、89.70%。结论 血清AMH水平升高会降低PCOS不孕患者促排卵后的排卵率,血清AMH水平>14.65 μg/L能够对促排卵结局进行有效的预测。

【关键词】 多囊卵巢综合征;不孕;促排卵;排卵结局;抗苗勒管激素

【中图分类号】 R711.75 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2021)14—1843—03

Effect of anti-mullerian hormone on ovulation induction outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome. XIE Qi¹, LIU Li-ting². 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Hunan Maternal and Child Health Hospital, Changsha 410008, Hunan, CHINA; 2. Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan 528400, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effect of anti-mullerian hormone (AMH) on ovulation induction outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** From January 2019 to May 2020, 280 infertility patients with PCOS were enrolled in the Department of Obstetrics and Gynecology, Hunan Maternal and Child Health Hospital. According to the quartile of serum AMH level, the patients were divided into group A (<6.32 μg/L), group B (6.32~9.58 μg/L), group C (9.58~13.24 μg/L) and group D (>13.24 μg/L), with 70 patients in each group. All patients were given the same ovulation induction regimen. The ovulation rate and clinical pregnancy rate was compared between four groups. Multivariate logistic regression was used to analyze the influence of serum AMH level on ovulation induction outcome. The ROC curve was used to analyze the predictive efficacy of serum AMH level on ovulation induction outcome. **Results** There was no significant difference on clinical pregnancy rate between four groups ($P>0.05$). The ovulation rate in group D was 64.29%, which was significantly lower than 88.57% in group B ($P<0.05$), but it showed no statistically significant difference between group D, and group A or group C, and also among group A, B and C ($P>0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that serum increase of AMH level was the risk factor for ovulation induction outcome (OR=1.090, 95%CI: 1.006~1.875, $P=0.032$). When the optimal cutoff value was 14.65 μg/L, the AUC of serum AMH level predicting the ovulation induction outcome was 0.675 (95%CI: 0.550~0.729, $P=0.014$), and the accuracy, sensitivity and specificity was 80.44%, 82.35%, and 89.70%, respectively. **Conclusion** The increase of serum AMH level could reduce the ovulation rate after ovulation induction in infertile patients with PCOS. The serum AMH level>14.65 μg/L could effectively predict the ovulation induction outcome.

【Key words】 Polycystic ovarian syndrome; Infertility; Ovulation induction; Ovulation outcome; Anti-mullerian hormone

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是生育年龄妇女常见的一种复杂的内分泌及代谢异常所致的疾病,以慢性无排卵(排卵功能紊乱或丧失)为特征,是导致无排卵性不孕的主要因素^[1]。抗苗勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH)是转化生长

因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族成员,是由卵巢窦前卵泡和小窦卵泡的颗粒细胞所分泌的一种糖蛋白^[2]。卵巢内的窦卵泡计数越多,血清AMH水平就越高;反之,当卵泡随着年龄及各种因素逐渐消耗,血清AMH水平会随之降低,AMH可作为

预测卵巢储备的标志物^[3]。促排卵是治疗 PCOS 不孕的首选方法,但是目前关于 AMH 与 PCOS 不孕促排卵治疗的相关研究报道较少。基于此,本研究将通过探讨血清 AMH 水平对 PCOS 不孕患者药物促排卵结局的影响,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续纳入 2019 年 1 月至 2020 年 5 月湖南省妇幼保健院妇产科收治的 280 例 PCOS 不孕患者为研究对象。纳入标准:① PCOS 符合 2018 年中华医学会妇产科学分会《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[4]的相关诊断标准,且合并不孕;②年龄 18~35 岁;③输卵管至少有一侧通畅;④依从性好;⑤近 3 个月未使用激素类药物。排除标准:①合并其他影响激素分泌代谢的疾病;②严重感染、子宫及卵巢系统存在其他疾病;③对促排卵药物过敏;④其他原因导致的不孕;⑤卵巢的超声检查图像质量不合格。本研究申请伦理审查并获得批准,患者均签署知情同意书。

1.2 血清 AMH 等生化指标检测 于治疗前月经周期第 3~7 天抽取患者的清晨外周静脉血 5 mL 进行离心(3 000 r/min, 10 min),分离获得血清。采用瑞士罗氏全自动电化学发光分析仪(型号:Cobas 6000 E602)检测血清 AMH、孕酮、睾酮、雌二醇(estradiol, E2)、促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)及泌乳素(prolactin, PRL)水平,严格按照操作说明进行。

1.3 分组 按照血清 AMH 水平四分位数将 280 例 PCOS 不孕患者分为四组,每组 70 例。A 组血清 AMH 水

平<6.32 μg/L;B 组血清 AMH 水平 6.32~9.58 μg/L;C 组血清 AMH 水平 9.58~13.24 μg/L;D 组血清 AMH 水平>13.24 μg/L。

1.4 药物促排卵治疗 于月经周期第 5 天,所有患者均给予枸橼酸氯米芬胶囊(广州康和药业有限公司,国药准字 H44021970)进行促排卵治疗,50 mg/次,1 次/d,连续治疗 5 d。

1.5 观察指标与评价方法 比较四组患者的排卵率及临床妊娠率。排卵:促排卵治疗后月经周期第 15~20 天血清孕酮>5 μg/L;临床妊娠:治疗后月经未正常来潮,血清人绒毛膜促性腺激素阳性。排卵率或临床妊娠率=排卵或临床妊娠病例数/总病例数×100%。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计软件分析数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析血清 AMH 水平对促排卵结局的影响,采用 ROC 曲线分析血清 AMH 水平对促排卵结局的预测效能;以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组患者的一般资料比较 四组患者的年龄、不孕时间、BMI 及血清孕酮、睾酮、E2、FSH、LH 及 PRL 水平比较差异均无统计学意义(*P*>0.05);四组患者的直径≤10 mm 窦卵泡数量比较差异具有统计学意义(*P*<0.05),血清 AMH 水平越高,直径≤10 mm 窦卵泡数量越多,见表 1。

表 1 四组患者的一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	不孕时间(年)	BMI(kg/m ²)	孕酮(μg/L)	睾酮(μg/L)	E2(ng/L)	FSH(mu/L)	LH(mu/L)	PRL(μg/L)	直径≤10 mm 窦卵泡数量(个)
A 组	70	28.20±3.15	3.88±1.130	24.38±2.20	0.66±0.11	0.40±0.13	36.15±3.67	6.02±1.44	8.42±3.51	14.59±4.43	10.35±2.74
B 组	70	27.45±3.38	4.07±1.52	24.75±2.34	0.58±0.13	0.43±0.08	34.78±3.80	6.11±1.72	9.03±3.68	15.72±4.90	11.740±2.88
C 组	70	28.93±3.62	3.90±1.27	24.19±2.65	0.69±0.12	0.48±0.10	34.73±3.77	5.83±1.05	8.79±2.66	14.67±4.45	11.90±2.79
D 组	70	28.05±3.11	4.02±1.66	24.52±2.30	0.71±0.15	0.42±0.11	35.28±3.51	5.90±1.47	8.55±3.24	15.90±4.32	12.60±2.54
<i>F</i> 值		0.782	3.177	1.438	0.469	2.253	5.175	4.290	1.102	2.817	15.283
<i>P</i> 值		0.893	0.125	0.622	0.973	0.477	0.086	0.103	0.715	0.226	0.002

2.2 四组患者排卵率及临床妊娠率比较 四组患者间的临床妊娠率比较差异无统计学意义(*P*>0.05);D 组患者的排卵率明显低于 B 组,差异有统计学意义(*P*<0.05),但 D 组分别与 A 组、C 组患者的排卵率比较以及 A、B、C 组患者间的排卵率比较差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

2.3 血清 AMH 水平对促排卵结局的影响 以四组之间单因素分析具有统计学意义的血清 AMH 水平、直径≤10 mm 窦卵泡数量作为自变量,以治疗后是否排卵为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 AMH 水平是促排卵结局的危险因素(OR=1.090, 95%CI: 1.006~1.875, *P*=0.032),说明血清 AMH

表 2 四组患者的排卵率及临床妊娠率比较[例(%)]

组别	例数	排卵率	临床妊娠率
A 组	70	55 (78.57)	9 (12.86)
B 组	70	62 (88.57)	10 (14.29)
C 组	70	53 (75.71)	8 (11.43)
D 组	70	45 (64.29) ^a	6 (8.57)
χ^2 值		9.629	1.286
<i>P</i> 值		0.025	0.153

注:排卵率 D 组与 B 组比较,^a*P*<0.05。

水平越高,对促排卵结局越不利。

2.4 血清 AMH 水平对促排卵结局的预测效能 采用 ROC 曲线分析血清 AMH 水平对促排卵结局的预测效能,结果显示,以血清 AMH 水平在 14.65 μg/L

为最佳截断值时, AUC为0.675 (95%CI: 0.550~0.729, $P=0.014$), 准确率、灵敏度及特异度分别为80.44%、82.35%、89.70%, 见图1。

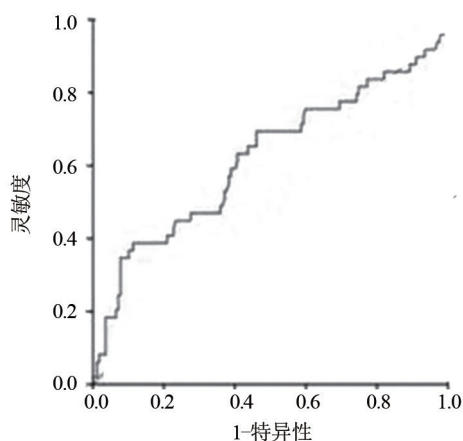


图1 血清AMH水平预测促排卵结局的ROC曲线

3 讨论

多囊卵巢综合征主要是睾酮激素升高而引起的一系列症状, 临床表现主要为月经紊乱、不孕、痤疮等, 严重影响患者生殖功能。目前, 性激素检测里的FSH、LH及E2等指标是评估女性卵巢功能的主要手段, 但是这些指标容易受到反馈回路调控及月经周期的影响, 存在便捷性、准确性等相对较差的缺点^[5]。因此, 寻找一种稳定性高、准确性好的指标已经成为妇产科领域研究的重点。AMH属于组织生长因子 β 家族, 由卵泡的颗粒细胞所分泌, 参与人体性腺发育过程, 而且AMH不受月经周期的影响, 在人体血清中含量比较稳定, 与女性的卵巢功能密切相关, 在PCOS无排卵的病理过程中发挥重要作用^[6]。有研究显示, 血清AMH水平与卵母细胞及囊胚数量的获得具有一定的相关性, 利于PCOS不孕患者辅助生殖技术的妊娠结局^[7]。但是目前关于血清AMH水平对PCOS不孕患者药物促排卵结局影响的研究报道比较少见。而本研究发现, 血清AMH水平是促排卵结局的危险因素, 说明血清AMH水平越高, 对促排卵结局越不利, 与文献^[8]报道的结果一致。分析原因, 主要是由于血清AMH水平的增高能够对生长卵泡池中的原始卵泡募集产生抑制作用, 从而降低排卵率。

AMH是由窦前与小窦卵泡的颗粒细胞所分泌, 可抑制卵泡发育。血清AMH水平增高与PCOS不孕患者窦卵泡计数过多存在密切关系^[9]。本研究中, 血清AMH水平越高, 直径 ≤ 10 mm窦卵泡数量越多, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 血清AMH水平 > 13.24 $\mu\text{g/L}$ 患者(D组)的排卵率明显低于血清AMH水平 $6.32\sim 9.58$ $\mu\text{g/L}$ 患者(B组), D组分别与A组、C组患者的排卵率比较差异无统计学意义, 而A、B、C三组间比较差异无统计学意义。这主要是由于AMH能够在小窦卵泡期对原始卵泡的募集进行抑制, 在大窦卵泡期对优势卵泡进行调控与选择^[10]; 窦卵泡计数的增多

或单个窦卵泡的过度分泌均可以引起AMH水平发生升高, 从而导致排卵障碍^[11]。目前, 大量研究报道显示, 血清AMH水平能够替代超声诊断, 对PCOS患者的窦卵泡计数进行有效反映^[12-13]。有一项系统研究结果显示, AMH能够取代鹿特丹标准中的相关指标或与其他指标联合, 对PCOS具有较好的诊断价值^[14]。另外一项研究显示, 药物促排卵治疗后, 不排卵PCOS不孕患者的血清AMH水平明显高于排卵PCOS不孕患者, 说明血清AMH水平可能与PCOS不孕患者的排卵障碍存在正相关, 且血清AMH水平预测促排卵结局的准确率、灵敏度及特异度分别为77.2%、48.8%、88.6%^[15]。而本研究中, 以 14.65 $\mu\text{g/L}$ 为最佳截断值时, 血清AMH水平预测治疗不排卵的准确率、灵敏度及特异度分别为80.44%、82.35%、89.70%, 均相对较高, 这可能与样本量及地区差异有关。

综上所述, 血清AMH水平升高会降低PCOS不孕患者促排卵后的排卵率, 血清AMH水平 > 14.65 $\mu\text{g/L}$ 能够对促排卵结局进行有效的预测。但是本研究没有将胰岛素抵抗等因素纳入研究, 且样本量较小, 还需要进一步深入研究来完善和验证。

参考文献

- 马帅, 张蓓, 李媛. 多囊卵巢综合征诊断标准的变迁[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(2): 6-9.
- 练冰, 覃春容. 抗苗勒管激素预测生育能力的临床价值[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(5): 680-683.
- 王秋敏. 抗苗勒管激素在不同表型多囊卵巢综合征助孕治疗中的预测意义[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(2): 115-118.
- 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- 田菲, 张媛, 张俊勤. 不同卵巢储备功能者AMH的水平与其AFC、FSH、E2、LH、T水平的相关性[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(15): 116-117.
- 邢晶晶, 张富青. 多囊卵巢综合征患者血清抗苗勒管激素与游离睾酮水平的相关性[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2020, 32(2): 117-119.
- 傅若金, 顾卓伟, 路瑶, 等. 不同月经模式多囊卵巢综合征患者性激素及代谢水平差异的研究[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(1): 48-52.
- PASQUALI R. New perspectives on the role of anti-Müllerian hormone (AMH) in women [J]. Ann Transl Med, 2018, 6(Suppl 2): S94.
- 刘艳凤. 抗苗勒管激素指标对女性生理病理影响的研究进展[J]. 四川生理科学杂志, 2020, 42(1): 120-122.
- 王亚楠. 抗苗勒管激素在多囊卵巢综合征患者的分泌特点和诊断效能[J]. 黑龙江医药, 2018, 31(6): 1286-1288.
- 赵涵, 宋威, 杨蒙香, 等. 抗苗勒管激素在多囊卵巢综合征发病及诊治中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(26): 102-104.
- 潘菁. AMH与AFC在生育期无排卵性异常子宫出血中的临床价值研究[J]. 泰山医学院学报, 2020, 41(4): 277-278.
- 周彦君. 血清抗苗勒管激素对卵巢功能衰退及体外受精促排卵中卵巢反应的预测价值[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(5): 903-906.
- 谭容容, 吴洁. 多囊卵巢综合征诊断的潜在新指标—抗苗勒管激素: 一项Meta分析[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(12): 995-1002.
- 李红然, 张育婧, 李春美, 等. 多囊卵巢综合征不孕患者血清抗苗勒管激素水平与药物诱导排卵反应的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(3): 308-311.

(收稿日期: 2020-11-12)