

抗苗勒氏管激素联合卵泡刺激素对女性卵巢储备功能的评价价值研究

林评樱, 彭 明, 顾向明, 陈江华, 方 玲, 杜国有

(中山市中医院检验科, 广东中山 528400)

摘要:目的 探讨抗苗勒氏管激素(AMH)联合卵泡刺激素(FSH)对女性卵巢储备功能的评价价值。方法 选取 2017 年 5 月至 2018 年 5 月该院妇科门诊、住院部及体检中心的 21~40 岁女性 561 例作为主要观察对象,按照月经正常与月经失调差异进行分组,月经正常组 129 例,月经失调组 432 例(其中经期延迟组 103 例、经期提前组 106 例、经量多组 110 例、经量少组 113 例),检测患者的血清 AMH、FSH 水平并进行数据对比,彩超检查确定患者卵泡数量,明确患者卵巢储备功能情况,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对患者的 AMH、FSH 与卵巢储备功能进行相关性分析。结果 同年龄段间比较,月经正常及异常各亚组 AMH 水平差异无统计学意义($P>0.05$);月经正常及异常各亚组女性的 AMH 水平不同年龄组间变化差异有统计学意义($P<0.01$)。正常女性的 AMH 与卵巢储备功能呈正相关,FSH 与卵巢储备功能呈负相关($P<0.05$);AMH 的 ROC 曲线在 1.60 ng/mL 临界值能够得到最大的灵敏度(83.35%)及特异度(68.56%),其阳性预测值为 23.53%;阴性预测值为 97.53%;FSH 的灵敏度(72.23%)、特异度(56.43%)均显著低于 AMH。卵巢储备功能异常患者采用 AMH 的检出率为 86%,采用 FSH 检出率为 76%,采用 AMH 和 FSH 联合检查的检出率为 94%($P<0.05$)。结论 女性的卵巢储备功能可以通过 AMH 或 FSH 等指标进行评测,AMH 检测的稳定性更高,优于 FSH 的检测稳定性,而且 AMH 联合 FSH 检查的检出率更高,临床对卵巢功能筛查可以选择联合检查,避免漏诊情况发生。

关键词:抗苗勒氏管激素; 卵泡刺激素; 卵巢储备能力; 女性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.05.019 **中图法分类号:**R446.1;R71

文章编号:1673-4130(2019)05-0582-04 **文献标识码:**A

Study on the value of AMH combined with FSH in evaluating women's ovarian reserve ability

LIN Pingying, PENG Ming, GU Xiangming, CHEN Jianghua, FANG Ling, DU Guoyou

(Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Hospital of Traditional Chinese

Medicine, Zhongshan, Guangdong 528400, China)

Abstract: **Objective** To explore the value of anti mullerian hormone (AMH) combined with follicle stimulating hormone (FSH) in the evaluation of female ovarian reserve. **Methods** From May 2017 to May 2018, 561 women aged from 21 to 40 years old were selected from gynecological outpatient department, inpatient department and physical examination center of the hospital as the main observation objects. According to the difference between normal menstruation and menstrual disorder, there were 129 cases in the normal menstruation group, 432 cases in the menstrual disorder group (in which 103 cases in the menstrual delay group, 106 cases in the premenstrual period group, 110 cases in the multiple menstrual volume group, 113 cases in the low menstrual volume group). The data of serum AMH and FSH were compared, and the number of follicles was determined by color ultrasound, and the function of ovarian reserve was determined. The correlation between AMH and FSH and ovarian reserve capacity was analyzed by ROC curve. **Results** There was no significant difference in AMH level among the five groups in the same age group ($P>0.05$). The level of AMH in women with normal menstruation and abnormal menstruation was significantly different among different age groups ($P<0.01$). AMH was positively correlated with ovarian reserve function in normal women, FSH was negatively correlated with ovarian reserve function ($P<0.05$). The ROC curve of AMH at the critical value of

作者简介:林评樱,女,主管技师,主要从事临床检验医学研究。

本文引用格式:林评樱,彭明,顾向明,等.抗苗勒氏管激素联合卵泡刺激素对女性卵巢储备功能的评价价值研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(5):582-585.

1.60 ng/mL could obtain the maximum sensitivity (83.35%) and specificity (68.56%) with positive predictive value of 23.53%, negative predictive value of 97.53%; the sensitivity (72.23%) and specificity (56.43%) of FSH were significantly lower than AMH. The detection rates of AMH, FSH and combined examination were 86%, 76% and 94% respectively in patients with abnormal ovarian reserve function ($P < 0.05$). **Conclusion** Women's ovarian reserve ability can be assessed by AMH or FSH. The stability of AMH detection is higher than that of FSH, and the detection rate of AMH combined with FSH is higher. Clinical screening of ovarian function can choose combined examination to avoid missed diagnosis.

Key words: anti-mullerian hormone; follicle stimulator; ovarian reserve capacity; female

随着我国计划生育程度的日益增高,女性越来越推迟生育年龄,患有月经失调甚至不孕症的女性逐年增多^[1]。而辅助生殖技术是治疗患者不孕症的一个主要手段。辅助生殖技术应用前需要对女性卵巢功能进行评价。卵巢储备能力也称卵巢储备功能,即卵巢产生卵子的数量及质量的潜能能够间接反映出卵巢的功能状态。正确的卵巢功能评价直接决定了辅助生殖技术治疗的成败^[2]。目前,国内外多项研究显示,抗苗勒氏管激素(AMH)在正常排卵女性的整个月经周期和月经期内较稳定,不随性腺激素的波动而变化,是现有评价卵巢储备功能最好的指标^[3]。而卵泡刺激素(FSH)也具有促进卵泡成熟,调控生长发育过程的作用,也可对卵巢储备功能进行评价。本研究旨在通过 AMH、FSH 检查对女性卵巢储备功能的评价价值进行研究,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 5 月至 2018 年 5 月本院妇科门诊、住院部及体检中心 21~40 岁的女性 561 例作为研究对象,按照月经正常与月经失调不同差异进行分组,月经正常组 129 例,月经失调组 432 例(其中经期延迟组 103 例、经期提前组 106 例、经量多组 110 例、经量少组 113 例)。本研究经医院伦理委员会审议通过,纳入女性,且年龄 20~40 岁。剔除服用避孕药人群及体质指数(BMI) > 28 的患者。其中,月经正常组 129 例,年龄 21~40 岁,平均(28.96 ± 5.46)岁;经期延迟组 103 例,年龄 21~39 岁,平均(28.67 ± 5.43)岁;经期提前组 106 例,年龄 21~40 岁,平均(29.03 ± 5.06)岁;经量多组 110 例,年龄 22~40 岁,平均(30.16 ± 6.34)岁;经量少组 113 例,年龄 21~40 岁,平均(28.67 ± 5.67)岁;5 组女性比较年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 月经正常:周期 21~35 d,月经量在 30~50 mL;经期延迟:月经延迟超过 7 d,并连续 2 个经期以上出现延迟;经期提前:经期短于 21 d,连续超过 2 个周期;经量多:超过 85 mL,即用 3 包卫生巾以上,且卫生巾都湿透;经量少:以低于 30 mL 为标准,约每次经期总用量低于 7 片。患者采用彩超检查卵

泡个数的方式确定卵巢储备功能高低,卵巢储备功能下降为卵巢最大平面的平均直径 < 20 mm,卵泡数量 < 5 个;正常卵巢为卵巢最大平面直径 ≥ 20 mm,卵泡数量 5~15 个。

1.3 检验方法 所有受检者均在月经期第 2~3 天空腹抽血,血清分离后(3 500 r/min 离心 8 min)立即检测。以罗氏公司提供的进口试剂,在全自动电化学发光分析仪上用电化学发光法检测血清中的 AMH、FSH 水平。标本收集不能用乙二胺四乙酸抗凝血浆,必须使用标准试管或有分离胶的真空管收集,严格按照试剂说明书操作检测。AMH 按年龄划分正常值:21~30 岁 2.50~6.30 ng/mL,31~35 岁 1.88~6.08 ng/mL,36~40 岁 1.71~5.30 ng/mL;FSH 以 5~40 mIU/mL 为正常值。

1.4 观察指标 年龄、FSH、AMH 指标水平、月经异常类型、卵巢储备功能。

1.5 统计学处理 所得数据录入 Excel 表,然后导入 SPSS22.0 统计学软件进行数据处理。样本的指标水平采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组样本采用方差分析检验;AMH、FSH 与卵巢储备功能的相关性采用 Pearson 相关分析,并联合受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对指标间特异度及灵敏度进行分析,预测准确率以率(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AMH 在各年龄段月经正常及异常各亚组间水平变化 同年龄段间比较,月经正常及异常各亚组 AMH 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);月经正常及异常各亚组女性的 AMH 水平在不同年龄组间变化差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 AMH、FSH 与卵巢储备功能的相关性 正常女性的 AMH 与卵巢储备功能呈正相关,FSH 与卵巢储备功能呈负相关($P < 0.05$),见表 2。

2.3 AMH 与 FSH 与患者卵巢储备功能对比 AMH 的 ROC 曲线在 1.60 ng/mL 临界值能够得到最大的灵敏度(83.35%)及特异度(68.56%),其阳性预测值(PPV)为 23.53%,阴性预测值(NPV)为 97.53%。

FSH 的灵敏度(72.23%)、特异度(56.43%)均显著低于 AMH。见表 3 及图 1。

表 1 AMH 在各年龄段月经正常及异常各亚组间水平变化($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

年龄	月经正常组(n=129)	经期延迟组(n=103)	经期提前组(n=106)	月经量多组(n=110)	月经量少组(n=113)
21~25 岁	6.24±0.34	5.70±0.18	6.25±0.26	6.72±0.34	6.73±0.13
26~30 岁	5.98±1.07	4.07±0.25	4.66±0.76	5.26±1.79	5.52±1.23
31~35 岁	4.14±0.90	3.96±0.08	3.25±0.40	3.62±1.18	4.34±1.28
36~40 岁	3.27±0.38	3.87±0.91	3.13±0.51	3.07±1.03	3.84±1.72
F	1.916	1.556	1.422	1.725	1.666
P	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000

注:同年龄段间比较,5 组间差异无统计学意义, $P>0.05$

表 2 正常女性 AMH 及 FSH 水平与卵巢储备功能的相关性

指标	卵巢储备功能	
	r	P
AMH	0.839	0.026
FSH	-0.726	0.041

2.4 AMH 联合 FSH 对患者卵巢储备功能预测准确率 经统计,本研究共纳入卵巢储备功能异常患者 85 例。卵巢储备功能异常患者采用 AMH 的检出率为 86%,采用 FSH 检出率为 76%,采用 AMH 联合 FSH 检查的检出率为 94%,与 AMH 和 FSH 单独检查差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 AMH 与 FSH 对患者卵巢储备功能诊断效能对比

指标	卵巢储备功能下降					卵巢储备功能正常				
	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)
AMH(ng/mL)	0.82	82.22	78.43	31.31	96.23	1.60	83.35	68.56	23.53	97.53
FSH(mIU/mL)	7.59	82.40	55.23	18.31	96.34	7.56	72.23	56.43	16.39	97.72
年龄(岁)	38.23	74.34	81.25	28.13	97.23	37.12	75.42	45.26	15.26	96.16

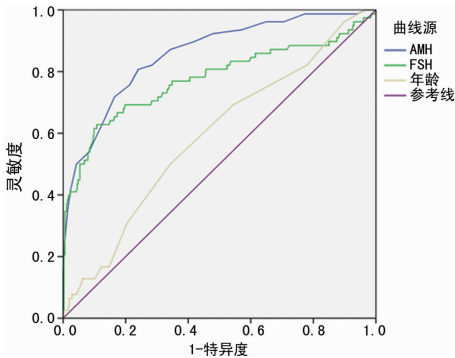


图 1 3 种方式对卵巢储备功能的 ROC 曲线对比

3 讨 论

女性的最佳生育期是 20~30 岁,随着年龄增长卵巢功能会持续下降,尤其是 40 岁以上的女性,其卵母细胞数量以及质量会持续下降,直至绝经期^[4]。卵巢储备能力是反应女性排卵能力和性激素分泌能力的一个有效指标^[5]。随着年龄变化卵巢储备功能也会出现显著降低,通常卵巢储备能力采用超声检查以窦状卵泡进行计数的方式评价,但是其操作专业程度高,对操作员的检查水平要求较高,而且费用相对较昂贵^[6]。所以,彩超检查方法难以广泛推广。现阶段

我国多数采用血清激素水平(E2、抑制素 B、FSH)测定的方式确定卵巢储备功能^[7]。近年来,随着对 AMH 的发现及相关研究发展,采用 AMH 水平来评估女性卵巢储备功能的研究也逐渐增多。 本研究发现,月经正常及异常各亚组女性的 AMH 水平在不同年龄组间变化差异有统计学意义($P<0.01$),虽然月经异常不能完全等价于患者的卵巢储备功能异常,但是通过 AMH 水平的检查发现,相同年龄段的月经异常女性的 AMH 值与月经正常的 AMH 无显著差异,作为临床数据进行参考,不同年龄段女性的 AMH 值水平差异显著;可以了解不同月经异常情况患者的大致卵巢储备功能情况。正常女性的 AMH 与卵巢储备功能呈正相关,FSH 与卵巢储备功能呈负相关($P<0.05$);研究显示,AMH 与机体内其他激素如 FSH、黄体生成激素等无关联,主要由卵巢颗粒细胞分泌,不会随女性的月经周期变化而波动,其灵敏度更高,这也与本研究的结果相互印证^[8]。本研究结果中 AMH 的 ROC 曲线在 1.60 ng/mL 临界值能够得到最大的灵敏度(83.35%)及特异度(68.56%),优于 FSH 的灵敏度(72.23%)及特异

度(56.43%),在临床中对于 AMH 低于 1.60 ng/mL 的女性需要关注其卵巢储备功能,尤其是针对有生育需求的适龄妇女,能够在一定程度上反映出其卵巢功能异常情况,而且不受其他指标的影响^[9]。同时,也发现卵巢储备功能异常患者采用 AMH 的检出率为 86%,采用 FSH 检出率为 76%,采用 AMH 联合 FSH 检查的检出率为 94%($P<0.05$);这主要是由于 FSH 作为能够促进卵泡成熟的激素,其对于卵巢储备功能的预测会随着月经周期变化而变化。有研究显示,FSH 值 ≥ 10 U/L,对患者的卵巢储备功能预测水平较高,但灵敏度存在一定的差异^[10],妇女的基础 FSH 水平在不同的月经周期会存在波动现象,但是基础 FSH 正常者波动范围较小,波动范围较大也会反映出卵巢储备能力下降。而且,在卵巢储备功能下降初期,AMH 就会出现改变,就正常排卵的女性,AMH 和 FSH 都能准确反映出卵巢生殖储备功能的下降及对将来储备功能的预测^[11-12];本研究采用 FSH 检测的临界值为 7.56 mIU/mL,灵敏度低于 AMH,AMH 对早期卵巢储备功能下降灵敏度更高。不过,两者联合的异常检出率更高。在临床对卵巢储备功能进行评估的时候,虽然单一采用 AMH 检测也可以具有较高的检出率,但是采用 FSH 联合 AMH 进行评测效果更佳,在对卵巢储备功能进行检查的时候可以根据患者情况选择采用 AMH 和(或)FSH 水平测定结果进行预测。

4 结 论

女性的卵巢储备功能可以通过 AMH 或 FSH 等指标进行评价,AMH 检测的稳定性更高,优于 FSH 的检测稳定性,而且 AMH 联合 FSH 检查的检出率更高,临床对卵巢功能筛查可以选择联合检查,避免漏诊情况发生,而对于早期卵巢功能异常患者可以采用 AMH 检查,避免不必要的医疗浪费。

参考文献

- [1] 徐金龙,王依屹,蒋国静,等.血清抗苗勒氏管激素检测在多囊卵巢综合征中的临床应用[J].国际检验医学杂志,2017,38(1):35-36.
- [2] 徐慧玉,冯瑛,曾琳,等.育龄女性月经周期内及周期间血
- (上接第 581 页)
- [8] 张春荣,王帅.疏肝解郁胶囊对脑卒中后抑郁患者血浆去甲肾上腺素及多巴胺水平的影响[J].医药导报,2014,33(2):197-199.
- [9] 李永超,彭亮,王高华,等.炎症因子、皮质醇、5-羟色胺与抑郁严重程度关系的初步研究[J].国际精神病学杂志,2015,42(6):6-9.
- [10] 王佩蓉,杨春玉.中西医结合治疗抑郁症的疗效及对患者

- 清抗苗勒管激素水平的变化研究[J].实用妇产科杂志,2017,33(5):358-362.
- [3] PANKHURST M W. A putative role for anti-Müllerian hormone (AMH) in optimising ovarian reserve expenditure. [J]. J Endocrinol,2017,233(1):R1.
- [4] 王虎生,阮祥燕,李雪,等.抗苗勒管激素与抑制素 B 对多囊卵巢综合征的临床预测价值[J].首都医科大学学报,2017,38(4):492-497.
- [5] RODRIGUEZWALLBERG K A, WIKANDER I. Abstract P2-12-05: predictive value of serum anti-Müllerian hormone (AMH) in the outcome of emergency fertility preservation treatments indicated by breast cancer[J]. Cancer Res,2017,77(4 Supplement):P2-12.
- [6] VAN TILBORG T C, DERKSSMEETS I A P, BOS A M E, et al. Serum AMH levels in healthy women from BRCA1/2 mutated families: are they reduced[J]. Hum Reprod,2016,31(11):2651.
- [7] 高姗,李荷馨,谭季春,等.育龄妇女的年龄与血清抗苗勒管激素水平的关系[J].实用妇产科杂志,2017,33(5):394-395.
- [8] 彭龙平,邵永,王岑岑,等.血清抗苗勒管激素与精液参数的相关性分析[J].中华男科学杂志,2017,23(6):531-535.
- [9] MECZEKALSKI B, CZYZYK A, KUNICKI M, et al. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in its assessment [J]. J Endocrinol Invest,2016,39(11):1259-1265.
- [10] 卫婷婷,陈贤政,石兰英,等.坤泰胶囊调节抗苗勒氏管激素水平改善卵巢功能的研究概况[J].中医杂志,2018,64(1):74-77.
- [11] 陈瑛,郁琦.高龄妊娠相关问题:年龄与卵巢功能--对卵巢衰老的认识[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(1):68-70.
- [12] KOTANIDIS L, NIKOLETTOS K, PETOUSIS S, et al. The use of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels and antral follicle count (AFC) to predict the number of oocytes collected and availability of embryos for cryopreservation in IVF. [J]. J Endocrinol Invest,2016,39(12):1459-1464.

(收稿日期:2018-09-11 修回日期:2018-11-22)

- 血清单胺类神经递质的影响[J].中华中医药学刊,2017,35(5):1336-1339.
- [11] 牛海玲,马琳,王廉昌,等. IL-1、IL-2、IL-6、TNF- α 在脑卒中后抑郁患者血清中的表达及其临床意义[J].现代医学,2016,44(1):89-91.

(收稿日期:2018-09-21 修回日期:2018-12-09)