

• 论 著 •

不同卵巢储备功能患者 AMH、性激素水平变化及诊断价值研究

侯书宁,程文国,沈倩云,曹月

(扬州大学医学院附属医院/扬州市妇幼保健院检验科,江苏扬州 225002)

摘要:目的 研究不同卵巢储备功能患者抗苗勒管激素(AMH)、性激素[卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、睾酮(T)、催乳素(PRL)]的水平变化及诊断价值。方法 选取 2017—2018 年在该院就诊的 256 例患者为研究对象,其中多囊卵巢综合征(PCOS)患者 94 例为 PCOS 组,卵巢早衰(POF)患者 59 例为 POF 组,卵巢储备功能下降(DOR)患者 103 例为 DOR 组,另选取卵巢储备功能正常者 180 例为对照组。分析各组 AMH 与性激素水平的差异;采用 Pearson 相关分析研究 AMH 水平与性激素水平的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 AMH 对 PCOS、POF、DOR 的诊断价值。结果 PCOS 组 AMH、T 和 PRL 水平均明显高于 POF 组、DOR 组和对照组($P < 0.05$);POF 组 FSH、LH 水平均明显高于 PCOS 组、DOR 组和对照组($P < 0.05$);POF 组 E2 水平明显低于 DOR 组和对照组($P < 0.05$)。AMH 水平与 T、PRL 水平呈正相关($P < 0.05$),与 FSH、E2 水平呈负相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,AMH 诊断 PCOS 的曲线下面积(AUC)为 0.871,灵敏度为 67.4%,特异度为 92.0%,最佳诊断切点为 6.64 ng/mL;AMH 诊断 POF 和 DOR 的 AUC 分别为 0.935、0.800,灵敏度分别为 78.9%、76.7%,特异度分别为 98.9%、79.5%。结论 AMH 水平在不同卵巢储备功能患者中存在明显差异,可作为 PCOS、POF 及 DOR 早期诊断的血清学指标。

关键词:抗苗勒管激素; 性激素; 卵巢储备功能; 多囊卵巢综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.12.018

中图法分类号:R711.75

文章编号:1673-4130(2020)12-1483-04

文献标识码:A

Study on AMH, sex hormone levels in patients with different ovarian reserve function and its diagnostic value

HOU Shuning, CHENG Wenguo, SHEN Qianyun, CAO Yue

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Medical College of Yangzhou University/Yangzhou Maternal and Child Health Hospital, Yangzhong, Jiangsu 225002, China)

Abstract: Objective To study the changes of anti-Müllerian hormone (AMH), sex hormone [follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), testosterone (T), prolactin (PRL)] levels and its diagnostic value. **Methods** A total of 256 patients who treated in the hospital from 2017 to 2018 were selected as the research subjects. Among them, 94 cases of polycystic ovary syndrome (PCOS) in the PCOS group, 59 cases of premature ovarian failure (POF) in the POF group and 103 cases of diminished ovarian reserve (DOR) in the DOR group. Another 180 patients with normal ovarian reserve function were selected as the control group. The differences of AMH and sex hormone levels in different group were analyzed; Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between AMH and sex hormone levels; receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the diagnostic value of AMH in PCOS, POF and DOR. **Results** The levels of AMH, T and PRL in the PCOS group were significantly higher than those in the POF group, DOR group and control group ($P < 0.05$); the levels of FSH and LH in the POF group were significantly higher than those in the PCOS group, DOR group and control group ($P < 0.05$); the E2 level in the POF group was significantly lower than that in the DOR group and the control group ($P < 0.05$). The level of AMH was positively correlated with T and PRL levels ($P < 0.05$), and negatively correlated with FSH and E2 levels ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for AMH diagnosis of PCOS was 0.871, the sensitivity was 67.4%, the specificity was 92.0%, and the best diagnostic cut-off was 6.64 ng/mL. The AUC for AMH diagnosis of POF and DOR was 0.935 and 0.800, the sensitivity was 78.9% and 76.7%, the specificity was 98.9% and 79.5% respectively. **Conclusion** AMH level is significantly different in different ovarian reserve function patients, and can be used as a serological indicator for ear-

作者简介:侯书宁,男,副主任技师,主要从事临床生化和免疫检验研究。

本文引用格式:侯书宁,程文国,沈倩云,等.不同卵巢储备功能患者 AMH、性激素水平变化及诊断价值研究[J].国际检验医学杂志,2020,41(12):1483-1486.

ly diagnosis of PCOS, POF and DOR.

Key words: anti-Müllerian hormone; sex hormone; ovarian reserve function; polycystic ovary syndrome

卵巢储备功能是指卵巢皮质区卵泡生长、发育,形成可受精卵母细胞的能力,即卵巢产生卵子的数量和质量,能有效反映女性卵巢排卵、性激素分泌的功能状态^[1]。卵巢储备功能异常会引起卵子数量和质量的降低,导致女性生育能力下降。卵巢储备功能异常在临床上最常见于多囊卵巢综合征(PCOS)、卵巢早衰(POF)和卵巢储备功能下降(DOR)。其中,PCOS是育龄期妇女最为常见的内分泌系统疾病,发病率为5%~10%,严重影响育龄期妇女的身心健康^[2-3]。POF近几年发病率呈上升趋势,我国育龄期妇女患病率为1%~5%^[4]。因此,对卵巢功能的准确评估,有利于PCOS等卵巢储备功能异常疾病的诊断、治疗。本研究对2017—2018年在本院就诊的256例不同卵巢储备功能患者进行抗苗勒管激素(AMH)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、睾酮(T)、催乳素(PRL)水平检测,评估上述指标对不同卵巢储备功能的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017—2018年在本院就诊的256例患者为研究对象,年龄25~40岁,平均(31.4±8.2)岁。根据其卵巢储备功能的差异及相关诊断标准分为PCOS组(94例)、POF组(59例)和DOR组(103例)。其中PCOS组平均年龄(30.65±4.29)岁,体质量指数(BMI)为(26.12±3.12)kg/m²;POF组平均年龄(36.19±5.51)岁,BMI为(23.86±4.34)kg/m²;DOR组平均年龄(37.31±6.45)岁,BMI为(24.72±3.64)kg/m²。上述3组均排除甲状腺疾病、子宫肌瘤、子宫内膜异位症、肾上腺疾病及伴有严重的心脑血管、肝、肾等器质性病变患者。另选取于本院体检的卵巢储备功能正常者180例为对照组,平均年龄(31.38±8.35)岁,BMI为(25.65±6.04)kg/m²。4组年龄、BMI等一般资料比较,差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 诊断标准 (1)PCOS:PCOS诊断参考2003年《多囊卵巢综合征鹿特丹标准》;(2)POF:FSH>40

IU/L,患者出现闭经,且时间>6个月;(3)DOR:FSH为12~40 IU/L,窦卵泡计数(AFC)<4个,且月经周期保持规律;(4)卵巢储备功能正常:月经周期规律,AFC为6~12个,性激素水平正常。

1.3 标本采集及检测方法 月经稀发或闭经者于就诊当天或采用孕激素在撤退性出血后3~5d进行标本采集,其余患者均在月经周期第3~5天清晨采集5mL静脉血,室温静置,3000r/min离心后获取血清。AMH水平检测采用深圳亚辉龙科技有限公司IFLASH 3000化学发光分析仪进行检测,批内变异系数<10%,批间变异系数<15%。采用美国贝克曼库尔特公司Unicel DXI800化学发光仪对LH、FSH、E2、T、PRL水平进行检测,各指标批内变异系数<3%,批间变异系数<5%。

1.4 统计学处理 采用SPSS17.0软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK-q检验;偏态分布的计量资料以M(P₂₅, P₇₅)表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis H检验;相关性采用Pearson相关分析;采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)评估AMH对PCOS、POF、DOR的诊断效能。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4组AMH和性激素水平比较 4组AMH、FSH、LH、E2、T、PRL水平比较,差异均有统计学意义(P<0.05)。其中PCOS组AMH、T和PRL水平均明显高于POF组、DOR组和对照组(P<0.05);POF组FSH、LH水平明显高于PCOS组、DOR组和对照组(P<0.05);POF组E2水平明显低于DOR组和对照组(P<0.05)。见表1。

2.2 AMH水平与性激素水平的相关性分析 Pearson相关分析结果显示,AMH水平与T、PRL水平呈正相关(P<0.05),与FSH、E2水平呈负相关(P<0.05)。见表2。

表1 4组AMH和性激素水平比较

组别	n	AMH ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	FSH ($\bar{x} \pm s$, IU/L)	LH ($\bar{x} \pm s$, IU/L)	E2 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	T ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	PRL [M(P ₂₅ , P ₇₅), ng/mL]
PCOS组	94	7.01±3.37 ^a	6.60±2.10	14.50±4.73	78.04±23.07 ^a	0.91±0.30 ^a	12.42(10.31, 20.15) ^a
POF组	59	0.05±0.02 ^{ab}	57.75±12.51 ^{ab}	33.02±10.52 ^{ab}	61.17±19.00 ^a	0.46±0.22 ^{ab}	8.10(6.00, 11.72) ^{ab}
DOR组	103	1.15±0.12 ^{abc}	22.66±8.74 ^{abc}	13.51±5.07 ^c	103.51±34.70 ^{bc}	0.45±0.16 ^{ab}	11.94(8.42, 16.45) ^{bc}
对照组	180	4.13±1.56	10.58±3.27	9.90±3.60	183.37±57.68	0.59±0.23	10.76(7.51, 13.99)
F/H		131.91	97.84	27.61	50.93	74.38	16.16
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^aP<0.05;与PCOS组比较,^bP<0.05;与POF组比较,^cP<0.05。

表 2 AMH 水平与性激素水平的相关性

性激素	r	P
FSH	-0.350	0.001
LH	-0.118	0.274
E2	-0.272	0.010
T	0.245	0.022
PRL	0.214	0.045

2.3 AMH 与性激素诊断 PCOS 的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析结果显示, AMH 诊断 PCOS 的曲线下面积(AUC)最大, 为 0.871, 灵敏度为 67.4%, 特异度为 92.0%, 最佳诊断切点为 6.64 ng/mL。见表 3、图 1。

表 3 AMH 与性激素诊断 PCOS 的效能比较

指标	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳诊断切点
AMH	0.871	67.4	92.0	6.64 ng/mL
FSH	0.671	93.5	58.0	8.27 IU/L
LH	0.724	76.1	68.2	13.44 IU/L
E2	0.513	82.6	37.5	95.99 pg/mL
T	0.758	71.7	73.9	0.70 ng/mL
PRL	0.644	82.6	43.2	9.15 ng/mL

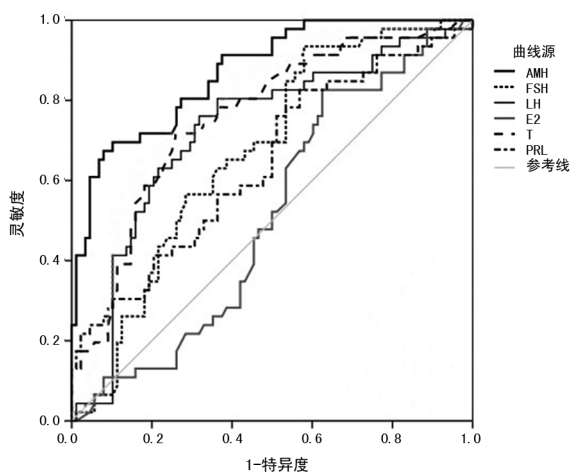


图 1 AMH 与性激素诊断 PCOS 的 ROC 曲线

2.4 AMH 诊断 POF 和 DOR 的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析结果显示, AMH 诊断 POF 和 DOR 的 AUC 分别为 0.935、0.800, 灵敏度分别为 78.9%、76.7%, 特异度分别为 98.9%、79.5%。见表 4。

表 4 AMH 诊断 POF 和 DOR 的效能比较

疾病类型	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳诊断切点(ng/mL)
POF	0.935	78.9	98.9	0.10
DOR	0.800	76.7	79.5	1.01

3 讨论

卵巢储备功能是用来评价女性排卵能力及性激素分泌能力的客观指标。卵巢储备功能低的女性患

者, 其体内的卵子数目和质量都会明显降低。引起卵巢储备功能发生变化的因素很多, 主要包括年龄及卵巢本身的病理性变化。PCOS 是中青年女性常见的卵巢疾病, 以雄激素过多、慢性无排卵及卵巢形态改变为主要特征, 临床表现主要为月经失调、不孕、多毛、肥胖、黑棘皮症和双侧卵巢增大。PCOS 是导致女性不孕的常见原因之一, 严重影响育龄期女性的健康与生活质量^[5-6]。

目前, 临床上用于评估卵巢储备功能的主要方法有超声检测、卵巢活检和氯米芬兴奋试验等, 主要指标包括 AFC 和性激素, 然而单一方法和指标由于自身存在局限性, 无法准确评估卵巢储备功能, 需要多项指标联合评估。性激素主要有 LH、FSH 和 E2 等, 这些激素相互依赖性较强, 易受到下丘脑-垂体-卵巢轴的反馈调节, 且检测时间受到月经周期的影响, 从而使评估卵巢功能的能力受到限制^[7]。近年来, AMH 引起人们的日益关注, 其应用价值也越来越受到认可。AMH 是由卵巢颗粒细胞分泌的多肽激素, 为二聚体糖蛋白, 是转化因子 β 超家族成员之一, 在窦前卵泡和小窦卵泡中呈高表达, 参与调控卵泡的发育^[8], 其分泌与性激素不同, 不随女性月经周期而变化^[9-10]。本研究发现, PCOS 组 AMH 水平高于 POF 组、DOR 组和对对照组 ($P < 0.05$), 考虑 PCOS 患者体内高水平的 AMH 会降低卵泡对 FSH 的敏感性, 从而导致卵泡发育障碍, 继而发生排卵障碍, 降低卵巢功能。DEWAILLY 等^[11] 研究发现, 在 PCOS 患者中, 因窦卵泡较多, 血清 AMH 水平较正常升高 2~3 倍。此外, 本研究发现 AMH 诊断 PCOS 的 AUC (0.871) 大于性激素, 最佳诊断切点为 6.64 ng/mL, 表明血清 AMH 诊断 PCOS 的效能较性激素高, 能为早期诊断提供良好的依据。KIM 等^[12] 研究显示, AMH 最佳诊断切点为 6.26 ng/mL, AUC 为 0.778, 与本研究结果类似。

DOR 表现为卵巢产生卵子的能力减弱和卵泡质量下降, 导致女性生育能力下降和性激素分泌减少, 如不加以干预, 会进一步发展为卵巢功能衰竭。DOR 的病因主要包括遗传、免疫、感染、环境和心理因素等^[13]。POF 指女性 40 岁以前发生卵巢功能衰竭, 临床表现为继发性闭经或绝经, 患者常伴月经稀少、阴道干涩、潮热、盗汗等症状^[14], 如不及时治疗, 会导致患者性激素分泌异常、排卵障碍及无法受孕, 同时也会增加心血管疾病和骨质疏松等疾病的发生率^[15-16]。本研究发现, POF 组 FSH、LH 水平均高于 PCOS 组、DOR 组和对对照组 ($P < 0.05$); POF 组 E2 水平低于 DOR 组和对对照组 ($P < 0.05$)。提示不同卵巢储备功能患者性激素水平 (FSH、LH、E2) 存在差异。ROC 曲线分析结果显示, AMH 诊断 POF 和 DOR 的 AUC 分别为 0.935 和 0.800, 灵敏度分别为 78.9%、76.7%, 特异度分别为 98.9%、79.5%, 表明 AMH 对

POF 和 DOR 有较高的诊断价值,进行 AMH 检测有利于早期诊断及鉴别。

相关性分析结果显示,AMH 水平与 T、PRL 水平呈正相关($P < 0.05$),与 FSH、E2 水平呈负相关($P < 0.05$)。PCOS 患者血清中增高的 AMH 水平可能通过抑制 FSH 水平,导致窦卵泡及优势卵泡发育障碍。相关研究证实,AMH 能抑制 PCOS 患者卵泡颗粒细胞芳香化酶 RNA 的表达,使雄激素向雌激素的转变减少,从而导致卵泡局部的雄激素水平增高,表明 AMH 水平与雄激素水平呈明显正相关,与雌激素水平呈负相关^[17]。又有研究推测,PCOS 患者高水平的 LH 和 LH/FSH 可增加雄激素分泌,影响基始卵泡的生长,并促进卵泡内膜细胞和颗粒细胞的增生,从而刺激 AMH 产生^[18]。但本研究未发现 LH 水平与 AMH 水平具有相关性,考虑可能与研究对象的选择偏倚等因素有关。目前,关于 AMH 与 PRL 的关系机制尚不明确。

4 结 论

目前,临床上常用性激素水平来评估卵巢储备功能,但 LH、FSH、E2 等性激素存在于同一神经内分泌轴上,易受多种激素的反馈调节,而 AMH 水平在正常排卵妇女的整个月经周期内均保持恒定,检测的稳定性优于性激素。AMH 水平与 FSH、E2、PRL、T 水平相关,对 PCOS 的诊断效能高于性激素,且在不同卵巢储备功能患者中水平存在差异,可用于卵巢储备功能的评估,以提高诊断的准确性,避免漏诊、误诊。

参考文献

[1] DOLLEMAN M, VERSCHUREN W M, EIJKEMANS M J, et al. Reproductive and lifestyle determinants of anti-Müllerian hormone in a large population-based study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(5): 2106-2115.

[2] LI R, ZHANG Q, YANG D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study [J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(9): 2562-2569.

[3] BOZDAG G, MUMUSOGLU S, ZENGIN D, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(12): 2841-2855.

[4] 秦莹莹, 张茜萌. 卵巢早衰的免疫学病因及免疫干预研究进展 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2018, 56(4): 33-37.

[5] 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.

[6] AZZIZ R, CARMINA E, DEWAILLY D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome

as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(11): 4237-4245.

[7] 杨泽星, 朱琼媛, 赵富鲜, 等. 早卵泡期血清抗苗勒管激素水平在预测卵巢低反应中的价值探讨 [J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(8): 593-596.

[8] FRAISSINET A, ROBIN G, PIGNY P, et al. Use of the serum anti-Müllerian hormone assay as a surrogate for polycystic ovarian morphology: impact on diagnosis and phenotypic classification of polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(8): 1716-1722.

[9] 邵一丹, 梁元姣, 陈莉, 等. 抗苗勒氏管激素下降率对多囊卵巢巢患者促排卵疗效的预测价值 [J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(6): 616-620.

[10] WUNDER D M, BERSINGER N A, YARED M, et al. Statistically significant changes of anti-Müllerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women [J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(4): 927-933.

[11] DEWAILLY D, GRONIER H, PONCELET E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(11): 3123-3129.

[12] KIM J Y, TFAYLI H, MICHALISZYN S F, et al. Anti-Müllerian hormone in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome [J]. *J Adolesc Health*, 2017, 60(3): 333-339.

[13] CORDTS E B, CHRISTOFOLINI D M, SANTOS A, et al. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 283(3): 635-643.

[14] PODFIGURNA-STOPA C A, GRYMOWICZ M. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects [J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(9): 983-990.

[15] 钱警语, 陈秀娟. 抗苗勒管激素与女性生育功能关系研究进展 [J]. *生殖与避孕*, 2013, 33(7): 473-478.

[16] 章玉玲, 杨涛, 倪维. 抗苗勒管激素、IL-21 联合性激素检测在预测卵巢早衰中的诊断价值 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2017, 37(10): 1110-1112.

[17] CASSAR S, TEEDE H J, MORAN L J, et al. Polycystic ovary syndrome and anti-Müllerian hormone: role of insulin resistance, androgens, obesity and gonadotrophins [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81(6): 899-906.

[18] 张旭帆, 郝玲, 黄睿臻, 等. 多囊卵巢综合征患者抗苗勒管激素与 LH/FSH 相关性分析 [J/CD]. *临床检验杂志(电子版)*, 2018, 7(4): 652-653.