

# · 综述 ·

## 抗苗勒管激素、抑制素 B 及超声预测卵巢储备功能

石 洁综述 张云山审校

【摘 要】 近年来,辅助生殖技术(ART)已成为治疗不孕、不育症的主要手段之一。在体外受精-胚胎移植周期中,正确评价卵巢储备功能及卵巢对控制性超促排卵治疗的反应性,有利于从疗效的角度筛选患者,制定最佳个体化超促排卵治疗方案,防止卵巢过度刺激征(OHSS)发生,减少患者不必要的经济和精神损失,进一步提高临床妊娠率。评价卵巢储备功能的指标较多,其可靠性还存在较多的差异,抗苗勒管激素(AMH)、抑制素 B(INHB)及超声检查在预测卵巢储备功能方面发挥着重要的作用。

【关键词】 卵巢储备功能;抗苗勒管激素;抑制素 B;超声

**Prediction of Ovarian Reserve with Anti-mullerian Hormone, Inhibin B and Ultrasound** SHI Jie, ZHANG Yun-shan. Reproductive Medical Center, Tianjin Central Hospital of Obstetrics and Gynecology, Tianjin 300052, China

【Abstract】 In recent years, assisted reproductive technology (ART) became one of the main instruments for the treatment of infertility. The correct evaluation of ovarian reserve and ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation treatment during the in vitro fertilization-embryo transfer cycle were benefit to the patients screening from the perspective of curative effects, development of optimal individual treatment plan, prevention of ovarian hyperstimulation, reduction of financial and spiritual losses, and the improvement of pregnancy rates. There were many indicators for ovarian reserve evaluation with different reliabilities, while anti-mullerian hormone (AMH), inhibin B (inhB) and ultrasonograph played important roles in the prediction of ovarian reserve.

【Key words】 Ovarian reserve; Anti-mullerian hormone; Inhibin B; Ultrasound

(J Int Reprod Health/Fam Plan, 2009, 28:96-98)

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,包括卵巢内存留的卵泡数量和卵泡质量两方面内容,代表女性配子发生及甾体激素生成的能力,前者可反映女性的生育潜能,后者则决定女性绝经的年龄。若卵巢内存留的可募集卵泡数量减少,卵母细胞质量下降,导致生育能力降低或出现过早绝经的倾向,称为卵巢储备降低。在体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)治疗过程中,卵巢储备功能降低表现为卵巢对促性腺激素的刺激不敏感,导致卵巢对超排卵反应低下或无反应。因此,在 IVF 治疗前对卵巢储备功能作出正确评估,有利于选择患者并决定每例患者用药个体化,将有利于提高 IVF 的临床妊娠率。目前已提出用于评价卵巢储备能力的指标有:年龄,基础卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH),基础雌二醇(estradiol, E<sub>2</sub>),黄体生成激素(luteinizing hormone, LH),FSH/LH 比值,氯米芬刺激试验,促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonists, GnRHa)刺

激试验,外源性 FSH 刺激试验,基础卵巢体积,卵巢窦卵泡数等。对抗苗勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH)、抑制素 B(inhibin B, INHB)及超声对卵巢储备功能的预测作用进行文献综述。

### AMH

AMH,又名苗勒管抑制物质(Müllerian hormone inhibiting substance, MIS),是转化生长因子β(transforming growth factor, TGF-β)超家族的一员。在男性,AMH 由睾丸间质细胞合成,诱导苗勒管的退化;而女性,AMH 仅在卵巢表达。在对小鼠的 mRNA 研究中证实,AMH 仅特异性表达在窦前卵泡及小窦卵泡的颗粒细胞上,而不表达在大的窦卵泡以及闭锁卵泡,在原始卵泡募集阶段,AMH 抑制始基卵泡的募集,而在优势卵泡的选择过程中,AMH 又降低生长卵泡对 FSH 的敏感性。有研究证实,AMH 在人类卵巢的表达与啮齿类动物相似,在窦前卵泡及小窦卵泡中表达最强(直径≤4 mm),随着卵泡的逐渐增大,AMH 表达逐渐减少,当卵泡直径>8 mm 时,AMH 表达几乎完全消失。这种表达方式显示,AMH 在人类卵泡生长过程中发挥着重要的作用<sup>[1]</sup>。

在女性出生时,外周血几乎测不到 AMH,性成熟后达最高水平,直至绝经期消失。La Marca 等<sup>[2]</sup>及 Tsepelidis 等<sup>[3]</sup>研究证明,AMH 在整个月经周期的波动极小,呈相对稳定状态。这意味着临床上可以在月经周期的任一时期取血检测 AMH 水平,从而取消对不孕患者月经周期的限制。Fanchin 等<sup>[4]</sup>研究表明,在月经第 3 天,血 AMH 平均值为 1.39(0.74~6.40)  $\mu\text{g/L}$ 。与 FSH, LH,  $E_2$  和 INHB 相比,其表现出与窦卵泡数(antral follicle count, AFC)更强的相关性( $r=0.74, P<0.0001$ )。因此,AMH 可以作为预测卵巢年龄的标志物,更好地反映卵巢的储备功能,从而运用于辅助生殖技术。在控制性超排卵周期中,血清 AMH 水平与卵巢的反应性密切相关。在卵巢反应性低的不孕患者中,早卵泡期血清 AMH (0.947 $\pm$ 2) 的水平明显低于卵巢反应正常的不孕患者,且 AMH 水平与获卵数( $r=0.73, P<0.0001$ ), 年龄( $r=-0.44, P<0.02$ )及 FSH( $r=-0.52, P<0.0001$ )均呈显著相关<sup>[5]</sup>。Gnoth 等<sup>[6]</sup>最新的研究表明,将 AMH 1.26  $\mu\text{g/L}$  作为临界值,其对卵巢储备功能低下的预测敏感度为 97%,当 AMH<0.5  $\mu\text{g/L}$  时,存在严重卵巢储备功能低下的可能性高达 88%。在卵巢早衰的患者中,血 AMH 明显低于正常女性<sup>[7]</sup>。而在多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)患者血 AMH 水平[平均 7.6(0.1~40.0)  $\mu\text{g/L}$ ]较非 PCOS 患者[平均 2.1(0.1~7.1)  $\mu\text{g/L}$ ]明显升高<sup>[8]</sup>。另外,有学者发现,在 AMH, INHB 及 AFC 等指标中,AMH 是唯一可预测妊娠结局的一项指标<sup>[9]</sup>。IVF 患者排卵前卵泡液的 AMH 浓度越高,其临床妊娠率与胚胎种植率就越高<sup>[10]</sup>。

### INHB

INHB 是一种糖蛋白激素,与 AMH 同属 TGF- $\beta$  超家族,在卵巢中由中、小窦卵泡的颗粒细胞合成,受 FSH 调节,分泌进入卵泡液,对生殖具有内分泌、旁分泌和自分泌的作用。FSH 促使颗粒细胞分泌 INHB,而 INHB 则抑制垂体合成促性腺激素并抑制其向细胞外释放,其旁分泌与自分泌调节作用主要通过增加  $E_2$  底物的产生而调节  $E_2$  的产生。由于 INHB 直接反映颗粒细胞的功能并且参与调节 FSH 的合成与分泌,因此,INHB 可以作为卵泡质量及获卵数量即卵巢储备功能的标志物。Seifer 等<sup>[11]</sup>认为,INHB 可作为卵巢储备功能的直接指标,而垂体分泌的 FSH 仅为间接指标,卵巢储备功能减退妇女月经第 3 天 INHB 的下降先于 FSH 升高。Seifer 等<sup>[12]</sup>还提出,月经第 3 天血 INHB<45 ng/L 提示卵巢功

能下降,在超排卵周期中,获卵数及临床妊娠率均低于基础 INHB>45 ng/L 者。近年来,更多的研究显示,超排卵过程中,早卵泡期血清 INHB 水平的动态变化对卵巢储备功能及 IVF 的结局的预测价值,优于基础血清 INHB 的测定,但从预测妊娠的角度上讲,早卵泡期 INHB 的水平与  $E_2$  相比无明显优势<sup>[13]</sup>。Fawzy 等<sup>[14]</sup>对照研究发现,注射促性腺激素第 5 天 INHB 水平与成熟卵泡(直径>14 mm)数、获卵数及受精卵数高度相关,将 INHB 400 ng/L 作为临界值,其对卵巢反应不良的预测敏感度为 92.9%,特异度为 97.4%,阳性预测值为 86.7%。

### 超 声

超声检查是超排卵过程中监测卵巢对促性腺激素反应性的一个重要手段,可以监测如卵巢体积、窦卵泡数、卵巢间质血流指数等许多参数。

窦卵泡是成熟卵泡的前体,超声上的影像是直径 2~10 mm 的卵泡。窦卵泡的数量反映了卵巢的储备能力。在生育能力正常的女性中,窦卵泡数与生殖年龄(卵巢年龄)的相关性最为密切。基础 FSH 水平正常的不孕患者中,窦卵泡数是一个良好的预测卵巢反应性及 IVF 结局的指标。在开始促排卵前,超声监测少于 3 个窦卵泡者,在超排周期中促性腺激素用量大,  $E_2$  峰值低,周期取消率高<sup>[15]</sup>。Haadsma 等<sup>[16]</sup>最近的研究指出,小窦卵泡(直径 2~6 mm)与年龄、基础 FSH、基础 INHB 等呈显著相关性。尽管如此,这些研究也指出,用窦卵泡数来预测妊娠率仍存在很大困难。卵巢体积反映卵泡数目的多少及卵巢储备池的情况。卵巢体积会随着年龄的增长、卵巢功能衰退而逐渐萎缩。卵巢体积<3  $\text{cm}^3$ ,则卵巢对促性腺激素的反应性明显较体积>3  $\text{cm}^3$ 者差,周期中所用的促性腺激素量大(87.4 比 53.8,  $P<0.01$ ),获卵数少(6.7 比 11.0,  $P<0.05$ ),周期取消率高(52.9% 比 8.9%,  $P=0.0001$ )<sup>[17]</sup>。

除此以外,卵巢基质血流峰值流速(peak systolic velocity, PSV)也是预测卵巢反应性的一个很好的参数。始基卵泡没有单独的血供,由基质血管传递营养物质和激素。PSV 高,卵巢血供丰富,则血液循环中的促性腺激素可以更多地运送到靶细胞,从而促进卵泡的生长,表现为卵巢对促性腺激素的反应良好。Zaidi 等<sup>[18]</sup>首先报道 PSV 与卵巢反应性之间的关系。测量卵泡早期 PSV,发现低反应者 PSV 较低。而 Tan<sup>[19]</sup>则认为用 GnRHa 2~3 周,在垂体充分降调节后的卵巢处于相对静止状态,此时卵巢基质的血流最低,才真正反映基础卵巢血流情况,这时 PSV 才

是最重要的,也是唯一的卵巢反应性的单独预报因子。认为除外年龄因素外,当 $PSV \geq 10$  cm/s 时,成熟卵子数及临床妊娠率都较高。Engmann 等<sup>[20]</sup>的研究也得出相似结论,基础 FSH 值正常的不孕患者,  $PSV \geq 10$  cm/s 者较  $PSV < 10$  cm/s 者获卵数明显提高(11.0 比 5.5);且在匹配年龄、基础 FSH 水平后观察到 PSV 每增加 1 cm/s,成熟卵泡的获取率增加 7%。

在 IVF-ET 技术过程中,正确评价卵巢的储备功能,从而进一步预测卵巢的反应性,可以指导选择促排卵方案,调整促性腺激素的用量,使患者减少不必要的损失。综上所述,基础 FSH 和 AFC 是当前临床上最常使用的预测指标,AMH 与 INHB 是近年来研究较多较新的指标,仍有很大的研究空间,而综合多个指标预测卵巢储备功能将是未来进一步研究的热点。

#### 参 考 文 献

- [1] Weenen C, Laven JS, von Bergh AR, et al. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment [J]. *Mol Hum Reprod*, 2004, 10(2): 77-83.
- [2] La Marca A, Stabile G, Artesio AC, et al. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(12): 3103-3107.
- [3] Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, et al. Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(3): 941-945.
- [4] Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, et al. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3 [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(2): 323-327.
- [5] La Marca A, Giulini S, Tirelli A, et al. Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(3): 766-771.
- [6] Gnath C, Schuring AN, Friol K, et al. Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program [J]. *Hum Reprod*, 2008, 23(6): 1359-1365.
- [7] Meduri G, Massin N, Guibourdenche J, et al. Serum anti-Mullerian hormone expression in women with premature ovarian failure [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(1): 117-123.
- [8] Pigny P, Jonard S, Robert Y, et al. Serum anti-Mullerian normo-ovulatory women [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(7): 1837-1840.
- [9] Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, et al. Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(11): 3178-3183.
- [10] Fanchin R, Mendez Lozano DH, Frydman N, et al. Anti-Mullerian hormone concentrations in the follicular fluid of the preovulatory follicle are predictive of the implantation potential of the ensuing embryo obtained by in vitro fertilization [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(5): 1796-1802.
- [11] Seifer DB, Scott RT, Bergh PA, et al. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle stimulating hormone [J]. *Fertil Steril*, 1999, 72(1): 63-65.
- [12] Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, et al. Day 3 serum inhibin B is predictive of assisted reproductive technologies outcome [J]. *Fertil Steril*, 1997, 67(1): 110-114.
- [13] Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, et al. Serum inhibin B levels measured early during FSH administration for IVF may be of value in predicting the number of oocytes to be retrieved in normal and low responders [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(9): 2331-2337.
- [14] Fawzy M, Lambert A, Harrison RF, et al. Day 5 inhibin B levels in a treatment cycle are predictive of IVF outcome [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(6): 1535-1543.
- [15] Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, et al. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve [J]. *Fertil Steril*, 2002, 77(2): 328-336.
- [16] Haadsma ML, Bukman A, Groen H, et al. The number of small antral follicles (2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(7): 1925-1931.
- [17] Lass A, Skull J, McVeigh E, et al. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response [J]. *Hum Reprod*, 1997, 12(2): 294-297.
- [18] Zaidi J, Barber J, Kyei-Mensah A, et al. Relationship of ovarian stromal blood flow at the baseline ultrasound scan to subsequent follicular response in an in vitro fertilization program [J]. *Obstet Gynecol*, 1996, 88(5): 779-784.
- [19] Tan SL. Clinical applications of Doppler and three-dimensional ultrasound in assisted reproductive technology [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1999, 13(3): 153-156.
- [20] Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, et al. Value of ovarian stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of in vitro fertilization treatment [J]. *Fertil Steril*, 1999, 71(1): 22-29.

(收稿日期: 2008-03-25)

(上接 p84)

- [14] Bhattacharjee N, Saha SP, Ghoshroy SC, et al. A randomized comparative study on sublingual versus vaginal administration of misoprostol for termination of pregnancy between 13 to 20 weeks [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2008, 8(2): 165-171.
- [15] Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentrations following buccal and sublingual administration [J]. *Contraception*, 2005, 71(1): 22-25.
- [16] Carr Ellis S, Saia K, Gittinger E, et al. Randomized trial of buccal vs. vaginal misoprostol for induction of second trimester abortion [J]. *Contraception*, 2005, 72(3): 241.
- [17] Creinin MD, Fox MC, Tael S, et al. A randomized comparison of misoprostol 6 to 8 hours versus 24 hours after mifepristone for abortion [J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 103(5 pt 1): 851-859.
- [18] Chai J, Tang OS, Hong QQ, et al. A randomized trial to compare two dosing intervals of misoprostol following mifepristone administration in second trimester medical abortion [J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(2): 320-324.
- [19] Verhulsdonk MT, Papatsonis DN, Heydanus R. Results of pregnancy termination for foetal congenital or chromosomal disorders or intrauterine foetal death by oral mifepristone and/or intravaginal misoprostol; results of a retrospective study [J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2007, 151(14): 815-820.
- [20] Dickinson JE, Evans SF. The optimization of intravaginal misoprostol dosing schedules in second-trimester pregnancy termination [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 186(3): 470-474.