

血清抗苗勒管激素水平预测卵巢储备 及在控制性超排卵中的应用

叶云¹, 欧建平², 吴日然¹, 林秀峰¹, 廖月婵¹, 杜静¹, 杜彦¹

(1. 中山市博爱医院生殖中心, 广东 中山 528403; 2. 中山大学附属第一医院生殖医学中心, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨血清抗苗勒管激素(AMH)水平预测卵巢储备力及在控制性超排卵(COH)中对卵巢反应性的预测价值并指导临床。【方法】回顾性分析 2009 年 6 月至 12 月在本中心接受 IVF/ICSI-ET 治疗的 416 周期。根据患者 COH 卵巢反应将患者分为 3 组: 卵巢低反应组 67 例、卵巢正常反应组 319 例、卵巢高反应(OHSS)组 30 例。根据是否发生中重度 OHSS 分为 OHSS 组 12 例, 非 OHSS 组 404 例。清晨空腹静脉血测定 AMH(无月经周期限制)和 FSH、LH、E₂ 水平(月经第 2~5 天抽血), 同时行阴道 B 超检查测定窦卵泡数(AFC)。以获卵数为评价标准进行诊断试验的诊断价值评价。【结果】与获卵数的相关性由强到弱是 AMH 水平、AFC、FSH/LH 比值、基础 FSH 水平、基础 LH 水平, 控制年龄因素后的偏相关系数分别为 0.494、0.414、-0.310、-0.261、0.233 ($P < 0.01$)。预测卵巢低反应 ROC 曲线下面积除年龄外的前 3 项为 AMH 水平 0.901、AFC 0.889、FSH/LH 比值 0.734; AMH 水平界值 $\leq 1.795 \mu\text{g/L}$, 其 Youden 指数为 0.629, 高于其他指标。预测卵巢高反应 ROC 曲线下面积前 3 项为 AFC 0.882、AMH 水平 0.828、FSH/LH 比值 0.759; AMH 水平界值 $\geq 3.725 \mu\text{g/L}$, 其 Youden 指数 0.558, 仅次于 AFC 的 0.661。预测 OHSS 时 ROC 曲线下面积前 3 项为 AMH 水平 0.879、AFC 0.838、FSH/LH 比值 0.716; AMH 水平界值 $\geq 5.690 \mu\text{g/L}$, 其 Youden 指数 0.655, 高于其他指标。AMH 水平、年龄和总促排剂量与获卵数的多元回归模型: 获卵数(个) = $5.802 + 1.080 \times \text{AMH}(\mu\text{g/L})$ 。【结论】血清 AMH 水平能反应卵巢的储备力, 可以在 COH 前预测卵巢反应和获卵数, 是良好的卵巢反应预测指标之一, 对临床用药有良好的指导意义。

关键词: 血清抗苗勒管激素; 控制性超排卵; 卵巢反应性; 卵巢过度刺激

中图分类号: R71 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2010)05-0666-06

Prediction of Ovarian Response Using Serum Anti-Müllerian Hormone Levels in Controlled Ovarian Hyperstimulation

YE Yun¹, OU Jian-ping², WU Ri-ran¹, LIN Xiu-feng¹, LIAO Yue-chan¹, DU Jing¹, DU Yan¹

(1. Reproductive Medical Center, Zhongshan Boai Hospital, Zhongshan 528403, China;

2. Center for Reproductive Medicine, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 This study was designed to investigate whether serum anti-Müllerian hormone (AMH) level would be the better predictor of ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation (COH). 【Methods】 From January 2009 to December 2009, 416 cycles of IVF/ICSI-ET were recruited. The patients were classified into 3 groups including poor response ($n = 67$), normal response ($n = 319$), and over response ($n = 30$) according to ovarian response to COH. There were 12 cases of severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) other for 404 cases were not severe. Serum AMH levels on anyone day of menstrual cycle was determined. On day 3 the number of early antral follicles count (AFC) and the levels of serum follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E₂) concentrations were also determined in these patients. 【Results】 After control age, the correlation efficiencies between oocyte counts and the AMH level, AFC, FSH/LH, basal FSH level and basal LH level were 0.494, 0.414, -0.310, -0.261, and 0.233, respectively ($P < 0.01$). To forecast the poor response, relative operating characteristic (ROC) area descend turn was AMH level 0.901, AFC 0.889, age 0.776, FSH/LH 0.734, basal FSH 0.664, basal LH 0.429, basal E₂ 0.475. When $1.795 \mu\text{g/L}$ was selected as the AMH cut-off value, the Youden's index was

收稿日期: 2010-05-17

作者简介: 叶云, 在读硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 生殖内分泌, E-mail: bigbig.g@126.com

0.629, it was higher than other target. To predict the over response ROC area of AFC, AMH level, FSH/LH, basal LH, age, basal FSH and basal E_2 were 0.882, 0.828, 0.759, 0.704, 0.654, 0.653, and 0.459, respectively. When $AMH \geq 3.725 \mu\text{g/L}$, it's Youden's index was 0.558. It was only lower than the AFC. To forecast the OHSS, ROC area of AMH level, AFC, FSH/LH, basal LH, basal FSH, age and basal E_2 were 0.879, 0.838, 0.716, 0.715 0.623, 0.564, and 0.430, respectively. When 5.690 $\mu\text{g/L}$ was selected as the AMH cut-off value of OHSS, the Youden's index was 0.655, it was the highest. The formula of AMH level and oocyte count was: oocyte count = $5.802 + 1.080 \times AMH (\mu\text{g/L})$. 【Conclusion】 These results indicate that serum AMH represents the well endocrine marker to assess the ovarian response on COH in IVF.

Key words: anti-Müllerian hormone; controlled ovarian hyperstimulation; ovarian response; ovarian hyperstimulation syndrome

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2010, 31(5):666-671]

体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET) 技术已广泛用于治疗不孕症。卵巢低反应和卵巢过度刺激 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 是导致治疗周期取消的主要原因。如何在控制性超排卵 (controlled ovarian hyperstimulation, COH) 治疗中正确评价卵巢的储备能力及其对 COH 的反应性, 寻找评估卵巢储备功能的理想指标, 预防卵巢低反应和卵巢过度刺激的发生, 一直是生殖领域的研究热点之一。国外的新近研究发现, 血清抗苗勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 水平在 COH 中对卵巢低反应及卵巢过度刺激均有着良好的预测价值^[1-3], 国内也有研究认为 AMH 对卵巢低反应的预测价值最高, 但是 COH 前能否通过 AMH 筛选高危人群以预防 OHSS 发生, 还需进一步临床研究^[4]。为探讨血清 AMH 水平预测卵巢储备力及在控制性超排卵中对卵巢反应性的预测价值并指导临床, 我们对本中心 416 个 IVF/ICSI-ET 治疗周期进行回顾性分析。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2009 年 6 月至 12 月在本中心接受 IVF/ICSI-ET 治疗共 574 周期, 其中自愿进行血清 AMH 水平检测 416 周期。年龄 23 ~ 45 岁, 平均年龄 32 ($S = 4$) 岁。不孕年限 1 ~ 16 年, 平均 5.3 ($S = 3.4$) 年。其中原发性不孕 193 例, 继发性不孕 223 例。主要的不孕因素: 盆腔、输卵管因素 271 例, 子宫内膜异位症 40 例, 男性因素 85 例, 排卵障碍 12 例, 反复 IUI 失败史 7 例, 其他因素 1 例。

1.2 判断标准

根据患者超排卵反应将患者分为 3 组: 卵巢

低反应组, 周期获卵数 ≤ 3 个 (包含未获卵或因卵巢无反应取消周期者), 67 例; 卵巢正常反应组, 周期获卵数 4 ~ 19 个, 319 例; 卵巢高反应组, 周期获卵数 ≥ 20 个, 30 例。根据卵巢过度刺激程度, 中重度 12 例, 诊断标准依据《生殖工程学》标准^[5]: 中度, 有明显下腹胀痛, 可有恶心、呕吐、口渴, 偶伴腹泻, 体质量增加 ≥ 3 kg, 腹围增大, E_2 水平 $< 3000 \text{ ng/L}$, 卵巢增大明显, 直径在 5 ~ 10 cm 之间, 腹水 $< 1.5 \text{ L}$; 重度, 腹水明显增加, 腹胀痛加剧, 病人口渴、尿少、恶心、呕吐、腹胀至无法进食, 大量腹水或胸腔积液致呼吸困难, 不能平卧; 卵巢直径 $> 10 \text{ cm}$, 体质量增加 $> 4.5 \text{ kg}$, 可有血液浓缩、高凝状态、电解质紊乱、肝肾功能异常。

1.3 观察指标

AMH、性激素水平及窦卵泡计数 (antral follicle count, AFC) 测定: 患者在 IVF/ICSI 治疗前, 抽取清晨空腹静脉血 (无月经周期时期限制) 检测 AMH 水平; 月经来潮第 2 ~ 5 天抽取清晨空腹静脉血检测 FSH、LH、 E_2 , 同时行阴道 B 超检查 (ALOKA SSD-3500 型超声仪, 探头频率 7.2 MHz, 日本) 测定 AFC。

1.4 实验室方法

AMH 水平用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 方法测定, 使用美国 DSL 公司的 AMH 试剂盒。最低检测限度是 0.006 ng/ml, 室内质控变异系数 $< 5\%$ 。血清 FSH、LH、 E_2 水平测定采用化学发光法 (chemiluminescent microparticle immunoassay, CMI) 方法测定, 使用德国罗氏公司的 ELECSYS 试剂盒。严格按照试剂盒说明操作, 室内、室间质控达标。

1.5 统计学方法

回顾性分析。应用 SPSS 统计学软件处理系统, 各观察指标均进行正态性检验和方差齐性检

验,对不符合的资料进行对数转换成后再进行分析,对经过对数转换仍不满足正态分布及方差齐性条件者改用非参数检验。采用两因素相关分析、多重比较的方差分析、两独立样本 t 检验(检验水平:双侧, $\alpha = 0.05$)、多元线性回归分析、相对工作特征(relative operating characteristic, ROC)曲线和 Youden 指数等统计学分析。

2 结果

2.1 相关性分析

AMH 水平、AFC、基础 FSH 水平、FSH/LH 比值、基础 E_2 水平、基础 LH 水平、年龄与获卵数的相关系数分别为 0.561、0.511、-0.345、-0.375、-0.077、0.254 和 -0.348,除基础 LH 水平外,其余 P 皆 < 0.01 。由于前列指标皆与年龄密切相关,因此控制年龄因素后再次行相关性分析,这些观察指标与获卵数的相关性由强到弱分别为 AMH 水平(0.494)、AFC(0.414)、FSH/LH 比值(-0.310)、基础 FSH 水平(-0.261)、基础 LH 水平(0.233), P 皆 < 0.01 。获卵数与基础 E_2 水平的相关性无统计学意义。

2.2 AMH 对卵巢储备力及卵巢反应的预测

2.2.1 各组 AMH 及各项指标的比较 如表 1,表中 7 个观察指标正态性检验均符合正态分布。AMH、FSH、LH、FSH/LH、AFC 方差齐性检验提示方差齐,用方差分析多重比较 AMH、AFC、FSH/LH 三组间两两比较差异均有统计学意义,FSH 正常反应组与高反应组间差异无统计学意义、低反应组和其他两组间差异均有统计学意义,LH 低反应组与正常反应组差异无统计学意义、高反应组与其他两组间差异均有统计学意义。 E_2 方差不齐经对数转换后方差齐,三组间两两比较差异无统计学意义。年龄方差不齐用非参数检验,表中,三组间两两比较差异均有统计学意义。促排总促性腺激素(gonadotropic hormone, GnH)剂量高反应组与正常反应组、低反应组差异有统计学意义,正常反应组和低反应组差异无统计学意义。

2.2.2 各项指标对卵巢低反应的预测 本组 416 周期中发生卵巢低反应 67 例,发生率 16.11%。如表 2,可见预测卵巢低反应诊断价值由高到低为:AMH 水平、AFC、年龄、FSH/LH 比值、基础 FSH 水平。而基础 LH 水平(ROC 下曲线面积为 0.429)、

表 1 三组各指标水平的比较

Table 1 Comparison between three groups ($\bar{x} \pm s$)

	Poor response	Normal response	Over response
Cases(n)	67	319	30
Protocol(n)			29
Routine long	17	273	1
Ultra-long	2	7	0
Short	25	21	0
GnRH-antagonist	15	17	0
Not down-regulation	8	0	1752 \pm 530
Overall GnH dose/IU	2333 \pm 932	2333 \pm 784	30.13 \pm 2.78
Age/years	35.51 \pm 4.12	31.50 \pm 3.77	7.64 \pm 4.87
AMH level/ (μ g/L)	0.99 \pm 0.74	3.83 \pm 2.75	21.83 \pm 5.52
AFC	5.95 \pm 2.66	13.29 \pm 8.40	6.52 \pm 1.10
bFSH/ (IU/L)	9.78 \pm 4.55	7.24 \pm 1.75	1.16 \pm 0.63
FSH/LH ratio	2.28 \pm 1.00	1.62 \pm 0.68	7.07 \pm 3.50
bLH/ (IU/L)	4.66 \pm 1.84	5.09 \pm 2.12	38.66 \pm 16.89
bE ₂ / (ng/L)	47.55 \pm 32.02	43.54 \pm 28.46	

GnRH: Gonadotropin releasing hormone; GnH: gonadotropic hormone; AMH: anti-Müllerian hormone; AFC: antral follicles count; bFSH: basal follicle stimulating hormone; bLH: basal luteinizing hormone; FSH/LH: follicle stimulating hormone /luteinizing hormone ratio; bE₂: basal estradiol. All quantitative items $P < 0.001$ except bE₂.

表 2 各指标对卵巢低反应的预测价值

Table 2 The value of predict poor response

	AMH	AFC	bFSH	FSH/LH	Age
ROC area	0.901	0.889	0.664	0.734	0.776
Cut-off value	$\leq 1.795 \mu$ g/L	≤ 7.5	≥ 10.09 IU/L	≥ 2.23	≥ 34.5 years
Sensitivity	0.821	0.785	0.403	0.537	0.627
Specificity	0.808	0.838	0.946	0.877	0.782
Youden index	0.629	0.596	0.349	0.414	0.409

AMH, AFC, bFSH, FSH/LH: same as table 1; ROC: relative operating characteristic

基础 E_2 水平(ROC 下曲线面积为 0.475)无诊断价值。

2.2.3 各指标对卵巢高反应的预测 本组 416 周期中发生卵巢高反应 30 例,发生率 7.21%。如表 3,可见预测卵巢高反应诊断价值由高到低为: AFC、AMH 水平、FSH/LH 比值、基础 LH 水平、基础 FSH 水平、年龄。而基础 E_2 水平(ROC 下曲线面积为 0.459)无诊断价值。

2.2.4 各指标对卵巢过度刺激的预测 本组 416 周期中发生中重度 OHSS 12 例,发生率 2.88%。如

表 3 各指标对卵巢高反应的预测价值
Table 3 The value of predict over response

	AMH	AFC	bFSH	FSH/LH	age	bLH
ROC area	0.828	0.882	0.653	0.759	0.654	0.704
Cut-off value	$\geq 3.725 \mu\text{g/L}$	≥ 14.5	$\leq 6.95 \text{ IU/L}$	≤ 1.157	$\leq 30.5 \text{ years}$	$\geq 5.465 \text{ IU/L}$
Sensitivity	0.900	0.933	0.700	0.700	0.633	0.700
Specificity	0.658	0.728	0.611	0.790	0.640	0.668
Youden index	0.558	0.661	0.311	0.490	0.273	0.368

AMH, AFC, bFSH, FSH/LH, bLH: same as table 1; ROC: relative operating characteristic

表 4 OHSS 组与非 OHSS 组各指标比较
Table 4 Compare between OHSS and non OHSS

	n	Overall GnH dose/ IU	AMH/ ($\mu\text{g/L}$)	AFC	bFSH/ (IU/L)	FSH/LH	age/ years	bLH/ (IU/L)	bE ₂ / (ng/L)
OHSS group	12	1 6967 ± 667	10.3 ± 6.6	22 ± 7	6.7 ± 1.3	1.7 ± 0.8	31 ± 3	5.18 ± 2.1	44 ± 29
Non OHSS group	404	2 308 ± 805	3.4 ± 2.8	13 ± 8	7.6 ± 2.6	1.2 ± 0.8	32 ± 4	7.9 ± 4.2	46 ± 17
<i>t</i> / <i>t'</i> value		3.11	-8.031	-4.562	2.339	2.067	1.107	-4.277	-0.425
<i>P</i> value		< 0.01	< 0.001	< 0.01	< 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.001	> 0.05

OHSS: ovarian hyperstimulation syndrome; GnH: gonadotropic hormone; AMH, AFC, bFSH, bLH, FSH/LH, bE₂: same as table 1. All of the targets in above table are normal distribution. AMH, LH (homogeneity test equality) used *t* test, overall Gn dose, age, bFSH, AFC, bE₂, FSH/LH (homogeneity test unlikeness) used *t'* test

表 4、5, 可见, 预测卵巢过度刺激诊断价值由高到低为: AMH 水平、AFC、FSH/LH 比值、基础 LH 水平、基础 FSH 水平。年龄诊断价值极低(ROC 下曲线面积为 0.564)、基础 E₂ 水平(ROC 下曲线面积为 0.430)无诊断价值。

表 5 各指标对卵巢过度刺激的预测价值
Table 5 The value of predict OHSS

	AMH	AFC	bFSH	FSH/LH	bLH
ROC area	0.879	0.838	0.623	0.716	0.715
Cut-off value	$\geq 5.690 \mu\text{g/L}$	≥ 19.5	$\leq 6.395 \text{ IU/L}$	≤ 0.755	$\geq 8.45 \text{ IU/L}$
Sensitivity	0.833	0.750	0.667	0.500	0.500
Specificity	0.822	0.859	0.688	0.965	0.938
Youden index	0.655	0.609	0.355	0.465	0.438

AMH, AFC, bFSH, bLH, FSH/LH: same as table 1.

2.3 预测获卵数的多元回归分析

以获卵数为因变量, 以年龄、总 GnH 量、AMH 水平为自变量进行多元回归分析, 年龄和总 GnH 量两个变量的 *t* 检验值达不到显著性水平被从模型中剔除, 得出回归模型方程: 获卵数(个) = $5.802 + 1.080 \times \text{AMH}(\mu\text{g/L})$ 。

3 讨论

3.1 AMH 与卵巢储备力

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^[6]。卵巢储备功能随着年龄的下降而下降, 年龄是评价卵巢储备功能最主要的影响指标。但是, 临床上患者存在极大的个体差异, 部分患者由于内分泌疾病、盆腔手术史、肿瘤化疗等原因造成年龄与其卵巢的生物年龄并不同步, 因此, 正确评价卵巢的储备能力及其对 COH 的反应性, 有助于指导生殖医生制定合理的促排卵用药方案, 以获得优质及适当数量的卵子, 减少 OHSS 和卵巢反应不良的发生, 减少周期取消率, 提高 IVF-ET 的成功率及改善其预后。在评价卵巢储备功能方面, 现已有年龄、基础 FSH 水平、基础 E₂ 水平、窦卵泡计数(AFC)、FSH/LH 比值、克罗米酚试验等, 目前最常用的是

基础 FSH 水平、FSH/LH 比值, 结合年龄和 AFC。近年来抑制素 B(inhibin B, INHB)和 AMH 也受到很多的关注。AMH 又名苗勒管抑制物质(Müllerian hormone inhibiting substance MIS), 是由两个相同的 70 kb 亚基组成的二聚体糖蛋白, 相对分子量为 140 000, 属蛋白质激素, 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^[7]。在对人类卵泡的研究中, 也得到了在 ≤ 10 mm 的小窦卵泡的卵泡液中 AMH 分泌水平和 AMH mRNA 表达最高, 并随着卵泡的长大显著下降^[8]。La Marca 等^[9]及 Tsepelidis 等^[10]研究证明 AMH 在整个月经周期的波动极小, 呈相对稳定状态, 这意味着取血不受月经周期的限制, 所以本研究中血清 AMH 的取血时间也没有进行周期限制, 在临床上应用起来比 AFC、基础 FSH 水平和 FSH/LH 比值更方便。

Van Rooij 经过 4 年时间随访 81 例健康妇女的 FSH, E₂, INHB, AMH 及 AFC 变化, 认为 AMH, AFC, FSH 和 INH B 均和年龄呈相关性, 且相关系数依次减低; E₂ 水平和年龄无相关性^[11]。此外, 在 Ficicioglu 的研究中, 相关性分析提示获卵数仅与 AMH 和 AFC 相关^[12]。在本研究中, 考虑到 AFC、基础 FSH 水平、AMH 水平、FSH/LH 比值、基础 LH 均与年龄相关, 所以我们对年龄因素进行控制后再进行与获卵数的相关性分析, 结果是与获卵数的相关性由强到弱分别为 AMH 水平、AFC、FSH/LH 比值、基础 FSH、基础 LH (均 $P < 0.01$), 基础 E₂ 水平与获卵数的相关性无统计学意义。这与 van Rooij 的研究结果是一致的, 我们的这一结果可以更好地解释不能单纯只以年龄来评估卵巢的生物年龄。有学者观察到在卵巢早衰的患者中, 血 AMH 明显低于正常女性^[13]; 而在多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 患者血 AMH 水平 [平均 81.6 pmol/L (11.4 μ g/L)] 较非 PCOS 患者 [平均 33.5 pmol/L (4.69 μ g/L)] 明显升高^[14]。在本研究中血清 AMH 水平、AFC、基础 FSH

水平、FSH/LH 比值、基础 LH 水平在高中低反应组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示 AMH 与临床常用的 AFC、基础 FSH 水平、FSH/LH 比值一样能反应卵巢的储备状态。

3.2 AMH 对预测 COH 中卵巢的反应性

La Marca 认为 AMH 水平可用于预测卵巢低反就和周期取消, 同时可预测 OHSS 的发生^[15]。我们应用 ROC 曲线和 Youden 指数对预测 COH 中卵巢反应性的常用指标的 diagnostic 价值进行了评价。①AMH 对卵巢低反应的预测, diagnostic 价值由高到低为: AMH 水平、AFC、年龄、FSH/LH 比值、基础 FSH 水平。在我们这一组患者当中, 当 AMH 值以 ≤ 1.795 μ g/L 为界值时, 预测卵巢低反应的灵敏度为 0.821, 特异度为 0.808, Youden 指数为 0.629。与 Ficicioglu 和 Gnoth 的研究结论相同^[12, 16]。②AMH 对卵巢高反应的预测暂未见相关文献报道。本研究中预测卵巢高反应的价值 AMH 水平仅次于 AFC, 高于 FSH/LH 比值、年龄、基础 FSH。当 AMH 值以 ≥ 3.725 μ g/L 为界值时, 预测卵巢高反应的灵敏度为 0.9, 特异度为 0.658, Youden 指数为 0.558。③AMH 对 OHSS 的预测, 在 Lee 等的研究中, 以基础 AMH 3.36 μ g/L 为预测 OHSS 的界值, 敏感度 90.5% (95% CI 69.6–98.5), 特异度 81.3% (95% CI 75.8–86.0), 他们认为基础 AMH 水平可用于预测控制性超排卵中 OHSS 的发生^[3]。我们观察到 AMH 水平在 OHSS 组为 (10.3 \pm 6.6) μ g/L, 明显高于在非 OHSS 组的 (3.4 \pm 2.8) μ g/L ($P < 0.01$)。AMH 预测 OHSS 的 ROC 曲线下面积为 0.879, 选取界值 ≥ 5.690 μ g/L 时, 灵敏度 0.8330, 特异度 0.8220, Youden 指数 0.655, 其 diagnostic 价值高于 AFC、基础 LH 水平、FSH/LH 比值、基础 FSH 水平。本研究 12 例 OHSS 的患者当中, 只有 2 例 AMH 水平小于 5.69 μ g/L, 这两例患者的 BMI 分别为 16.71, 16.56, 并有过敏体质。可见预测控制性超排卵治疗时卵巢反应性, AMH 水平和 AFC 是常用指标中最可靠的指标。由于 AFC 的检测较血清 AMH 水平更易受到检查者经验的主观影响, 所以有理由赞同 Rooij 的观点: 认为应用单一指标评估超排中卵巢反应性, AMH 是最好的标志物^[11]。

3.3 AMH 水平用于预测 COH 中获卵数

Kwee 的研究结果基础 AMH 和卵泡数呈线性回归关系 $\hat{Y} = 7.06 + 2.48 \times bAMH$ ^[17]。我们的直线回归方程: 获卵数 (个) = 5.802 + 1.080 \times AMH

($\mu\text{g/L}$), 由此方程可以在促排卵前初步估计获卵数, 有利于控制性超排卵方案的选择和启动剂量的调整, 在临床上有着重要的应用价值。本组资料中, 有两例患者均为 PCOS 患者, 一侧卵巢 AFC 多达 30~40 个。1 例 30 岁患者, AMH $22.03 \mu\text{g/L}$, 用口服避孕药 1 个周期同时常规长方案降调, 促性腺激素 2 支/d 启动, 获卵泡数 37 个, 卵子数 20 个, 发生了中度 OHSS; 另 1 例 25 岁患者, AMH $21.72 \mu\text{g/L}$, 先用口服避孕药 3 个周期后再常规长方案降调, 促性腺激素 2 支/d 启动, 获卵泡数 19 个, 卵子数 8 个, 未发生中重度 OHSS。可见在促排前准确估计卵巢反应, 适时调整 COH 方案, 有利于预防 OHSS 的发生。

综上所述, AMH 水平能反应卵巢储备状态, 用于预测 COH 中卵巢反应性, 有助于在 COH 前估计获卵数, 有着方便、准确、可靠的优点, 用于指导生殖医生制定合理的促排卵用药方案, 以获得优质及适当数量的卵子, 减少卵巢过度刺激和卵巢反应不良的发生, 减少周期取消率, 提高 IVF-ET 的成功率及改善其预后有着重要的临床意义。

(感谢庄广伦教授在课题设计时给予的指导)

参考文献:

- [1] Ficicioglu C, Kutlu T, Baqlam E, et al. Early follicular anti-Müllerian hormone as an indicator of ovarian reserve [J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(3): 592-596.
- [2] La Marca A, Giulini S, Tirelli A, et al. Anti-Müllerian 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.
- [3] Tsung-Hsien L, Chung-Hsien L, Chuin-Chia H, et al. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles [J]. *Hum Reprod*, 2008, 23(1): 160-167.
- [4] 张芳, 李艳萍. 抗苗勒管激素在辅助生殖技术中预测卵巢反应性的价值 [J]. *现代妇产科进展*, 2009, 18(11): 819-822.
- [5] 乔杰. 生殖工程学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 157-166.
- [6] 石洁, 张云山. 抗苗勒管激素、抑制素 B 及超声预测卵巢储备功能 [J]. *国际生殖健康计划生育杂志*, 2009, 28(2): 96-98.
- [7] Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-müllerian hormone [J]. *Hum Reprod*, 2002, 124(5): 601-609.
- [8] Yerushalmi GM, Kedem A, Yung Y, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) levels and expression in small, medium and preovulatory size follicles [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(1): i40-i41.
- [9] La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, et al. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(12): 3103-3107.
- [10] Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, et al. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women [J]. *Human Reprod*, 2007, 22(7): 1837-1840.
- [11] Van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study [J]. *Fertil Steril*, 2005, 83(4): 979-987.
- [12] Ficicioglu C, Kutlu T, Baqlam E, et al. Early follicular anti-Müllerian hormone as an indicator of ovarian reserve [J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(3): 592-596.
- [13] Meduri G, Massin N, Guibourdenche J, et al. Serum anti-Müllerian hormone expression in women with premature ovarian failure [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(1): 117-123.
- [14] Pigny P, Jonard S, Robert Y, et al. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(3): 941-945.
- [15] La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART) [J]. *Hum Reprod Update*, 2010, 16(9): 113-130.
- [16] Gnoth C, Schuring AN, Friol K, et al. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program [J]. *Hum Reprod*, 2008, 23(6): 1359-1365.
- [17] Kwee J, Schats R, McDonnell J, et al. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve [J]. *Fertility and Sterility*, 2008, 90(3): 737-743.

(编辑 刘清海)