

• 论 著 •

AMH、FSH、LH、E2 联合检测在不孕症患者卵巢储备功能中的预测价值

李 曼, 温冬梅[△], 王伟佳, 徐胜男, 赵 晋, 钟婉婷

(中山大学附属中山医院检验医学中心 528403)

摘要:目的 研究抗苗勒管激素(AMH)、促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)和雌激素(E2)联合诊断在不孕症患者卵巢储备功能中的预测价值。方法 选取 2015 年 12 月至 2016 年 8 月接受人工授精的不孕患者 178 例,根据获取卵泡的数目将患者分为卵巢正常反应组和卵巢低反应组,对比两组间卵巢储备参数值,采用受试者工作特征(ROC)曲线计算基础雌二醇(bE2)、基础促卵泡激素(bFSH)、基础黄体生成素(bLH)、bFSH/bLH、AMH 以及联合预测的曲线下面积(AUC),评价卵巢反应性并分析各个指标 ROC 曲线的灵敏度和特异度。结果 两组患者在不孕年限、bE2 水平上差异无统计学意义($P>0.05$),卵巢低反应组患者的年龄、bFSH/bLH、bFSH 水平高于正常组,且差异有统计学意义($P<0.05$);卵巢正常反应组 AMH、AFC、获卵数高于低反应组,差异有统计学意义($P<0.05$)。bE2、bFSH、bFSH/bLH、AMH 以及联合预测的 AUC 值分别为 0.57 ± 0.04 、 0.64 ± 0.11 、 0.71 ± 0.08 、 0.82 ± 0.15 、 0.92 ± 0.12 ,除 bE2 的 AUC 值差异无统计学意义($P>0.05$),其余的 AUC 值均大于参考线,差异有统计学意义($P<0.05$),特异度分别为 52.61%、64.34%、68.43%、81.64%,灵敏度分别为 57.93%、61.77%、77.68%、87.25%、92.79%。结论 AMH、FSH、LH、E2 联合检测在不孕症患者卵巢储备功能预测中具有重要的价值,可在临床中广泛应用。

关键词:不孕症; 抗苗勒管激素; 促卵泡激素; 黄体生成素; 雌激素

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.12.017 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)12-1729-03

Predictive value of combined detection of AMH, FSH, LH and E2 in ovarian reserve function of infertile patients

LI Man, WEN Dongmei[△], WANG Weijia, XU Shengnan, ZHAO Jin, ZHONG Wanting

(Laboratory Medicine Center, Affiliated Zhongshan Hospital of Sun Yat-sen University, Guangdong 528403, China)

Abstract: **Objective** To explore the predictive value of combined detection of AMH, FSH, LH and E2 in the ovarian reserve function of infertile patients. **Methods** One hundred and seventy-eight cases of infertility receiving vitro fertilization and embryo transfer(IVF-ET) in our hospital from December 2015 to August 2016 were selected and divided into the normal ovarian response group and low ovarian response group according to the number of obtained follicles. The ovarian reserve parameters values were compared between the two groups. The receiver operating characteristic(ROC) curve was used to calculate the area under the curve (AUC) of bE2, bFSH, AMH, bFSH/bLH and combined prediction for evaluating the ovarian response and analyze the sensitivity and specificity of ROC curve in each indicator. **Results** There was no significant difference between the two groups in the infertility age and bE2 level($P>0.05$). The age, bFSH/bLH value and bFSH levels in the low ovarian response group were higher than that in the normal group, and the difference was statistically significant($P<0.05$); AMH, AFC and number of obtained oocytes in the normal ovarian group were significantly higher than those in the low response group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The AUC values of bE2, bFSH, bFSH/bLH, AMH, and combined forecasting were (0.57 ± 0.04) , (0.64 ± 0.11) , (0.71 ± 0.08) , (0.82 ± 0.15) and (0.92 ± 0.12) respectively, the difference was statistically significant ($P<0.05$), the AUC value of bE2 had no statistically significant difference($P>0.05$). The specificities were 52.61%, 64.34%, 68.43% and 81.64% respectively, and the sensitivities were 57.93%, 61.77%, 77.68%, 87.25% and 92.79% respectively. **Conclusion** The combined detection of AMH, FSH, LH and E2 has an important value for predicting the ovarian reserve function in infertile patients, which can be widely used in clinical practice.

Key words: infertility; AMH; FSH; LH; E2

女性未采取避孕性生活超过 1 年而未怀孕,为不孕症。据调查我国不孕症的发病率达 10%^[1],受社会的发展、饮食及生活压力等因素的影响,发病率逐渐上升,影响夫妻间的和谐和家庭的稳定,成为困扰各地区育龄夫妇的首要问题。辅助生殖技术(ART)是近年来对不孕症的探索治疗过程中迅速发展的一种新技术,在 ART 治疗中卵巢的储备功能决定患者能采用何种辅助生殖技术怀孕,可以通过卵细胞相关生理检查来判断卵巢状态,对卵巢储备功能进行评价^[2-3]。为研究血清抗苗勒管激素(AMH)、促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)和雌激素(E2)联合检测在不孕症患者卵巢储备功能中的预测价值,

选取 2015 年 12 月至 2016 年 8 月在本院接受体内人工授精的不孕患者 178 例,分析 4 种指标单项及联合预测卵巢低反应率的受试者工作特征(ROC)曲线,以期找到评估卵巢储备功能的最佳方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 12 月至 2016 年 8 月在本院接受体内授精的不孕患者 178 例,年龄 25~40 岁、平均(30.45±2.37)岁,不孕年限 1~7 年、平均(3.24±0.27)年,月经规律,均无卵巢手术史,近 3 个月内无排卵治疗,无子宫内膜异位症、无多囊卵巢综合征及其他全身系统性疾病。卵巢储备功能的

评定标准为卵巢的低反应率,标准为取卵时获卵数低于 4 个或注射人绒毛膜促性腺激素时 E2 的水平低于 500 pg/mL。参照此标准将患者分为卵巢正常反应组和卵巢低反应组。

1.2 药物、试剂和仪器 促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a):购自 Ipsen Pharma Biotech 公司,批号:H20120298,规格 3.75 mg;促性腺激素(Gn)购自默克雪兰诺有限公司,批号:S20110005,规格 33 μg;尿促性腺激素购自烟台北方制药有限公司,批号 H20123108,规格 75 IU。E2、FSH、LH 检测使用仪器和试剂为德国西门子 CENTAUR XP 全自动化学发光仪和配套试剂。AMH 检测使用仪器和试剂为罗氏 Cobas E601 电化学发光免疫分析仪及配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 检测系统性能验证试验 参考美国临床和实验室标准化协会(CLSI) EP15-A2 文件^[4]和试剂说明书,对德国西门子 CENTAUR XP 全自动化学发光仪检测 E2、FSH、LH 和罗氏公司 Cobas E601 全自动电化学发光分析仪检测 AMH 分别进行了精密度和正确度的验证,结果均符合要求,能满足临床检测需要。严格按照标准操作程序执行校准和质控,每天在质控在控的情况下进行标本检测,检测质量得到保证。

1.3.2 检测方法 患者在治疗前一个月经周期黄体中期注射 1 mg GnRH-a 调节垂体,两周后测定血清各激素水平,达到降低要求时(LH<5 mIU/mL,卵泡直径<10 mm,E2<50 pg/

mL)使用 Gn 促进排卵,在此期间检测 E2、LH 水平及卵泡的大小,AMH、基础 FSH(bFSH)、基础雌二醇(bE2)、基础黄体生成激素(bLH)水平在月经第 3 天进行检测,于肘静脉采集患者 3 mL 血液置干燥红色管中,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清后及时检测。采取化学发光法测定 bE2、bLH、bFSH 水平,采用电化学发光法测定血清中 AMH 水平,严格参照标准操作程序进行检测。

1.3.3 观察指标 对比两组患者卵巢储备各参数值,对 bE2、bLH、bFSH、bFSH/bLH、AMH 单项以及联合预测卵巢低反应率的 ROC 曲线分析,分析各个指标 ROC 曲线的灵敏度和特异度。

1.4 统计学处理 利用 SPSS 22.0 软件对研究所得数据进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验;各检测指标的评价采用 ROC 曲线进行评估。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组间卵巢储备各参数值比较 根据卵泡数目进行分组,卵巢低反应组 44 例,卵泡正常反应组 134 例,两组患者在不孕年限和 bE2 水平上差异无统计学意义($P > 0.05$),卵巢低反应组患者的年龄、bFSH/bLH、bFSH 水平高于卵巢正常反应组($P < 0.05$);bLH、AMH、AFC 个数及获卵数明显低于卵巢正常反应组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者卵巢储备各参数值($\bar{x} \pm s$)

项目	n	年龄(岁)	不孕年限(年)	bE2 (pg/mL)	bFSH (mIU/mL)	bFSH/bLH	bLH (mIU/mL)	AMH (ng/mL)	AFC(个)	获卵数(枚)
卵巢低反应组	44	33.42±2.45	5.07±2.63	22.36±2.46	6.21±1.42	2.76±1.15	2.25±1.23	3.07±0.42	8.55±2.68	3.25±0.84
卵巢正常反应组	134	31.29±3.17	4.75±2.79	21.67±2.55	5.34±1.09	1.83±0.53	2.92±2.06	5.17±0.74	11.49±3.47	10.26±3.76
<i>t</i>		4.073	0.669	1.571	4.246	7.315	2.039	17.880	5.136	12.245
<i>P</i>		0.000	0.504	0.118	0.000	0.000	0.043	0.000	0.000	0.000

2.2 bE2、bFSH、bFSH/bLH、AMH 以及联合预测卵巢低反应率的 ROC 曲线分析 bE2、bFSH、bFSH/bLH、AMH 以及联合预测这 4 项指标的由线下面积(AUC)值分别为 0.57±0.04、0.64±0.11、0.71±0.08、0.82±0.15、0.92±0.12,见图 1,其中 bE2 的 AUC 值差异无统计学意义($P > 0.05$),bFSH、bFSH/bLH、AMH 以及联合预测的 AUC 值均大于参考线,差异有统计学意义($P < 0.05$),一般来说 AUC 值在 0.5~0.7 表明诊断值较低,0.7~0.9 表明诊断值中等,超过 0.9 表明诊断值较高。bE2、bFSH、bFSH/bLH、AMH 以及联合检测 ROC 曲线分析灵敏度和特异度见表 2。

表 2 各指标 ROC 曲线分析的灵敏度与特异度

指标	特异度(%)	灵敏度(%)
bE2	52.61	57.93
bFSH	64.34	61.77
bFSH/bLH	68.43	77.68
AMH	81.64	87.25
联合检测	88.42	92.79

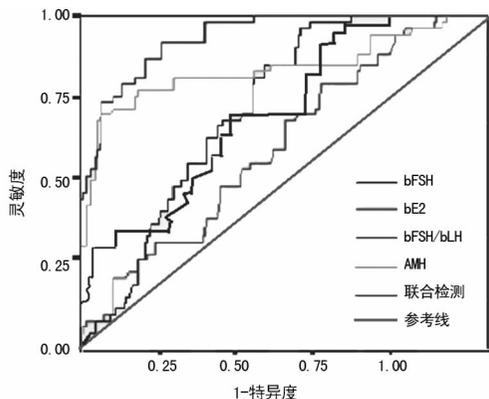


图 1 各项指标预测的 ROC 曲线

3 讨 论

近年来我国女性不孕症发病率逐渐升高,ART 成为治疗不孕症的最佳手段,人工授精指采用非性交的方式将精子递送到女性生殖道中以达到使女性受孕目的的一种辅助生殖技术,对于有排卵障碍者,需进行促排卵以达到治疗目的,而女性卵巢储备功能的监测尤为重要。女性卵巢储备功能指女性卵巢产生卵子的数目和质量的能力^[4],目前常用评价指标主要有 E2、FSH、LH、AMH、窦卵泡数目(AFC)等^[5]。其中 bE2、bFSH、bLH 检测方便,在临床上多被采用。AMH 是由卵巢窦卵泡的颗粒细胞分泌的活性因子,为近年来发现的新指标。研究发现 AMH 是评价 25 岁以上女性卵巢储备功能的可靠指标,最早随年龄增长而下降,它可以准确地预测妇女卵巢储备功能及绝经年龄,且不受月经周期的影响,稳定性强;2011 年欧洲

人类生殖与胚胎学会(ESHRE)专家共识推荐 AMH 为最灵敏和特异的预测卵巢反应的指标。2013 英国国家卫生与临床优化研究所指南指出:AMH 检测卵巢储备,预测卵巢刺激反应。因此 AMH 是制订促排卵个体化治疗的重要指标。

ROC 曲线能够客观评价多种指标在检测中的诊断价值,图中 AUC 越大,表明诊断价值越高^[6]。本文对 E2、FSH、FSH/bLH、AMH 及联合检测进行 ROC 曲线分析,比较联合指标检测在卵巢储备功能中的预测价值。

随着女性年龄段的生长,卵泡的数目逐渐减少,卵泡对促性腺激素也变得不敏感,卵巢储备功能下降^[7-8]。据研究表明,女性超过 30 岁生育能力下降,35 岁后下降速度加快,40 岁后妊娠率极低^[9-11]。本研究通过对比两组患者,卵巢低反应组患者的平均年龄高于卵巢正常反应组患者,差异有统计学意义,表明随着年龄的增加,卵巢的反应性随之降低。机体内卵泡产生时血清 E2 水平升高,因此 bE2 可以作为检测卵巢储备功能的指标之一。有研究表明血清 E2 在预测卵巢低反应中诊断特异度和灵敏度较低,且在不同年龄的女性中无明显差异^[12]。本研究结果中卵巢低反应组 bE2 水平高于卵巢正常反应组,差异无统计学意义($P>0.05$)。ROC 曲线分析表明 AUC 值小于 0.7,诊断值较低,显著低于联合检测值,表明 bE2 在预测卵巢低反应检测中诊断价值较低。bFSH 水平一定程度上反映卵巢的储备功能,且两者呈负相关,高水平的 bFSH 表明卵巢储备功能较低^[13]。本研究中卵巢低反应组患者 bFSH 水平高于卵巢正常反应组,表明其储备功能下降。且 ROC 曲线分析显示 AUC 值超过 0.6,属于中等诊断值,其灵敏度和特异度也属于中等值,显著低于联合诊断值;bFSH/bLH 升高预示着卵巢储备功能的下降,且灵敏度、特异度均比 bFSH、bLH 高^[14]。本研究结果表明卵巢低反应组患者 bFSH/bLH 较高,说明该组的卵巢储备功能较低。AMH 水平随着年龄的生长至青春时期时达到最高,25 岁以后逐渐下降,绝经期检测不到,反映出 AMH 水平与卵巢储备密切相关,与获卵数呈正相关^[15]。本研究中卵巢低反应组中 AMH 水平较低,该组患者获卵数目较少,表明该组患者卵巢储备能力较低。ROC 曲线分析显示 AMH AUC 值超过 0.7,且特异度与灵敏度明显高于其他激素,但仍低于 4 种指标联合检测值,表明联合检测在卵巢储备功能中具有较高的诊断价值。

综上所述,AMH、FSH、E2、LH 4 种指标联合检测在卵巢储备功能中诊断价值明显高于各单项指标,具有较高的诊断价值,可在临床上广泛推广。

参考文献

[1] 徐红妹,欧阳能勇,袁萍,等. 卵巢储备指标对卵巢低反应及临床妊娠的预测价值[J]. 中山大学学报(医学科学版),2015,36(6):912-920.

[2] 李娟,田葱,攸毅,等. 人工周期治疗卵巢储备功能低下的临床效果观察[J]. 河南医学研究,2015,24(12):40-42.

[3] Weghofer A, Himaya E, Kushnir VA, et al. The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2015, 13(1):43-48.

[4] Pelosi E, Simonsick E, Forabosco A, et al. Dynamics of the ovarian reserve and impact of genetic and epidemiological factors on age of menopause[J]. *Biol Reprod*, 2015, 92(5):130-134.

[5] Saklamaz A, Calan M, Yilmaz O, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with increased osteopontin levels[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(4):415-423.

[6] 张春燕,潘柏申. 激素检测在女性不孕症诊治中的临床应用[J]. 检验医学,2015,13(7):761-765.

[7] 春蓉,刘敏利. 基础 FSH、LH、E2 和 Prog 值在辅助生殖应用中与卵巢反应性及妊娠结局的关系[J]. 实验与检验医学,2016,34(2):208-210.

[8] 刘颖,姜宏. 基础 FSH/LH 比值对 IVF-ET 临床结局的预测价值[J]. 生殖医学杂志,2015,24(7):551-554.

[9] Ye L, Fang Y, Tian G. Study on the effects of ovarian reserve function by combination treatments of laparoscopic cystectomy and GnRH-a in ovarian endometriotic cyst[J]. *Progress Obstet Gynecol*, 2014, 23(3):171-174.

[10] Dayal M, Sagar S, Chaurasia A, et al. Anti-mullerian hormone: a new marker of ovarian function[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2014, 64(2):130-133.

[11] 刘子霞,范晓明,徐玲,等. FSH 水平及年龄预测卵巢功能降低患者 ART 助孕价值研究[J]. 人民军医,2014,57(7):781-783.

[12] 张珺,杨菁,丁锦丽,等. 40 岁以下不孕妇女的血型与卵巢储备的关联研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2016,24(3):118-121.

[13] 陈丽华,高凤霞,孙爱军. 卵巢储备功能评价的研究进展[J]. 生殖医学杂志,2014,23(4):330-333.

[14] 李玉梅,巴林林,刘冬娥,等. 卵泡期联合黄体期促排卵在卵巢储备功能减退患者实施辅助生殖技术中的应用[J]. 生殖医学杂志,2014,23(9):728-732.

[15] 贾军,汪满有,杨爱萍. AMH 和 FSH 联合检测评价卵巢囊肿腹腔镜术后卵巢储备能力的价值研究[J]. 中国妇幼保健,2015,30(33):5759-5761.

(收稿日期:2017-02-09 修回日期:2017-04-11)

(上接第 1728 页)

study in French Guiana[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7(9):e2420.

[10] Villar-Centeno LA, Diaz-Quiliano FA, Martínez-Vega RA. Biochemical alterations as markers of dengue hemorrhagic fever[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2008, 78(3):370-374.

[11] Chen CC, Lee IK, Liu JW, et al. Utility of C-Reactive Protein levels for early prediction of dengue severity in adults

[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:936062.

[12] Al-Alimi AA, Ali SA, Al-Hassan FM, et al. Dengue virus type 2 (DENV2)-induced oxidative responses in monocytes from glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient and G6PD normal subjects[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8(3):e2711.

(收稿日期:2017-02-10 修回日期:2017-04-15)