

## 抗苗勒氏管激素在多囊卵巢综合征患者行人工授精 预测价值的评估

谢言信, 赵雅男, 林海燕, 潘萍, 张清学, 李予  
(中山大学孙逸仙纪念医院妇产科, 广东广州 510120)

**摘要:**【目的】评估抗苗勒氏管激素(AMH)水平对多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者的促排卵治疗、人工授精(IUI)妊娠结局、多卵泡发育或无优势卵泡发育而取消IUI周期的预测价值。【方法】回顾性分析了2014年1月至2017年8月,在中山大学孙逸仙纪念医院生殖中心因PCOS的不孕症患者行IUI助孕数据,按获得临床妊娠、未妊娠、因多卵泡发育或无优势卵泡发育而取消周期分为3组,分别比较各组之间各血清AMH、基础FSH及基础窦卵泡(AFC)等卵巢功能评价指标,并根据ROC曲线计算AMH预测多卵泡发育或无优势卵泡发育而取消周期及获得累积临床妊娠结局的cutoff值。【结果】PCOS患者中原发或继发性不孕、单纯排卵障碍或合并盆腔因素的临床妊娠率为15.9%~17.1%,而重复周期( $\leq 3$ 个周期)中,累积临床妊娠率上升为21.6%,较第1周期平均临床妊娠率(16.7%)显著升高。临床妊娠组、非妊娠组及取消周期组之间AMH、基础FSH、基础窦卵泡数(AFC)、外源促性腺激素(Gn)的刺激时间及Gn总剂量的差异具有统计学意义:取消周期组的AMH水平显著高于未取消周期组[(14.1 $\pm$ 6.5) vs (10.3 $\pm$ 4.3)ng/mL, (14.1 $\pm$ 6.5) vs (9.3 $\pm$ 4.3)ng/mL,  $P < 0.025$ ]。临床妊娠组、取消周期组和未妊娠组比较,前两者AFC平均值均显著增高[(34.5 $\pm$ 11.4) vs (30.7 $\pm$ 11.3), (7.8 $\pm$ 10.8) vs (30.7 $\pm$ 11.3),  $P < 0.025$ ]。另外,女方年龄、基础FSH与重复IUI周期累积妊娠率呈负相关,女性基础BMI、AFC以及AMH、HCG日成熟卵泡数与累积妊娠率呈正相关。AMH与HCG日成熟卵泡数可能是影响患者IUI累积临床妊娠的影响因素。通过ROC曲线分析,AMH较AFC更适合预测IUI周期取消风险及累积妊娠结局。【结论】重复实施IUI可提高PCOS不孕夫妻的IUI累积妊娠率,AMH作为衡量卵巢储备功能的重要指标,可用于预测IUI的临床妊娠、周期取消率:当AMH $\geq 6.56$  ng/mL时IUI的累积妊娠率增高,但当AMH $\geq 14.72$  ng/mL时,IUI因多卵泡发育或无优势卵泡发育而取消促排卵风险增高。

**关键词:**抗苗勒氏管激素;控制性促排卵;人工授精

中图分类号:R711.6 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2019)01-0090-08

### Evaluation of Predictive Value of Artificial Insemination in Anti-Mullerian Hormone in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

XIE Yan-xin, ZHAO Ya-nan, LIN Hai-yan, PAN Ping, ZHANG Qing-xue, LI Yu  
(IVF center, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510020, China)  
Corresponding to: Li Yu; E-mail: liyuliyu0922@163.com

**Abstract:** 【Objective】To evaluate the role of serum antimullerian hormone (AMH) concentration in predicting clinical outcomes in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination (IUI). 【Methods】A retrospective analysis of IUI data from patients with polycystic ovary syndrome and infertility in our reproductive center from January

收稿日期:2018-06-02

基金项目:广东省教育部产学研结合项目(2013B090500096)

作者简介:谢言信, 硕士, 医师, 研究方向:辅助生育技术、生殖内分泌, E-mail: joycat0930@qq.com; 李予, 通信作者, 副主任医师, 硕士生导师, E-mail: liyuliyu0922@163.com

2014 to August 2017. According to the clinical outcomes, data was divided into three groups: clinical pregnancy group, non-pregnant group, and cancellation cycle group due to multiple follicular or no dominant follicular develop. The ovarian function evaluation indexes were compared such as serum AMH, basal FSH and basal sinus follicle (AFC). The cutoff values of the AMH to predict multi-follicular development or no dominant follicular development which IUI cycles were cancelled, and to predict obtain cumulative clinical pregnancy outcomes were calculated according to the ROC curve to cancel the cycle. 【Results】 The clinical pregnancy rates of PCOS patients were from 15.9% to 17.1%, while the cumulative clinical pregnancy rate increased in repeat cycles ( $\leq 3$  cycles) was 21.6%, significantly higher than the average clinical pregnancy rate (16.7%) during the first cycle. AMH levels in the cancelled cycle group were significantly higher than those in the non-cancelled cycle group [(14.1 $\pm$ 6.5) vs (10.3 $\pm$ 4.3)ng/mL, (14.1 $\pm$ 6.5) vs (9.3 $\pm$ 4.3)ng/mL,  $P < 0.025$ ]. Compared with the clinical pregnancy group, cancel cycle group and non-pregnant group, the mean AFC of the former two groups were significantly higher[(34.5 $\pm$ 11.4) vs (30.7 $\pm$ 11.3), (7.8 $\pm$ 10.8) vs (30.7 $\pm$ 11.3),  $P < 0.025$ ]. In addition, we found that women's age, baseline FSH were negatively correlated with the cumulative pregnancy rate of repeated IUI cycles, and women's baseline BMI, baseline LH, AFC, and AMH were positively correlated with cumulative pregnancy rates. The number of mature follicles on the HCG triggering day, as well as the value of AMH, may be the influencing factor of IUI cumulative clinical pregnancy. By ROC curve analysis, we assume that AMH is more suitable than the AFC to predict IUI cycle cancellation rate and the cumulative pregnancy rate. 【Conclusion】 Repeated IUI cycles can be improved cumulative pregnancy rate of PCOS infertile couples. AMH, as an important index to measure ovarian reserve function, can be used to predict the the IUI cumulative clinical pregnancy outcomes and cancelled cycle rates: as AMH increased to more than 6.56 ng/mL, the pregnancy rate increased; but when AMH  $\geq 14.72$  ng/mL, the risk of cancelled IUI cycles was increased, because of multi-follicular developing and absence of dominant follicle development.

**Key words:** serum antimullerian hormone; controlled ovarian stimulation; intrauterine insemination

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2019, 40(1): 90-97]

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期妇女的不孕因素之一,临床表现主要包括稀发排卵、雄激素过多症、胰岛素抵抗和不孕症等。PCOS患者以卵巢高储备为特点,因此诱导排卵治疗作为PCOS不孕患者的一线治疗<sup>[1]</sup>。卵巢储备功能是指卵巢内存留卵泡的数量和其发育成熟生成优质卵泡的能力,反映女性的生育潜能。对卵巢储备与辅助生殖技术时卵巢反应性的关系主要由卵巢储备的检测方法与临床预后的关系体现。对卵巢储备功能的准确评估,有利于PCOS患者的辅助生育治疗。目前,年龄、血清基础性激素测定以及经阴道超声检查了解卵巢窦卵泡数、卵巢体积等指标已成为评价卵巢储备功能的主要方法。近年来,抗苗勒氏管激素(antimullerian hormone, AMH)在卵巢储备功能中的作用得到广泛研究,其临床实践应用价值越来越受到认可。本研究对2014年1月至2017年8月

在本中心正式建档签署知情同意书并接受人工授精(intrauterine insemination, IUI)助孕的PCOS不孕患者夫妻的临床资料进行了回顾性分析,评估AMH对IUI助孕的累积妊娠结局、多卵泡发育或无优势卵泡发育而取消周期的预测价值。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析自2014年1月至2017年8月,552对不孕夫妻于中山大学孙逸仙纪念医院生殖医学中心第一次进入人工授精助孕周期,及1 883个重复IUI周期的数据(不含第一周期数据)。入选标准:① 20~40岁诊断多囊卵巢综合征的不孕患者;② 女方至少一侧输卵管通畅。排除标准:① 合并中重度子宫内膜异位症;② 双侧输卵管梗阻;③ 并其它疾病,包括糖尿病、高血压、甲状腺疾病等;

④ 既往人工授精助孕>3次;⑤ 有临床意义的宫腔病变未纠正;⑥ 男方精液未达人工授精标准。患者均经充分咨询后签署知情同意书。

## 1.2 促排卵方案

1.2.1 克罗米芬或来曲唑组 月经第3~5天开始服用克罗米芬(法地兰,高特制药,塞浦路斯)5 d,每天50~100 mg 或来曲唑(江苏恒瑞医药)5 d,每天2.5~5 mg。

1.2.2 HMG组 月经第3~5天开始,以HMG(珠海丽珠制药)37.5~75 U为启动量,每天肌肉注射,根据卵泡发育情况调整HMG用量。

1.2.3 克罗米芬或来曲唑+HMG组 月经第3~5天开始服用克罗米芬或来曲唑共5 d,于月经的第8天或第10天启用HMG,每天(37.5~75)U,根据卵泡发育情况调整HMG用量。

注射人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG):优势卵泡直径达14 mm时开始,每日监测尿黄体生成素(luteotropic hormone, LH)峰,出现LH峰当日或至少有1个优势卵泡直径达到18 mm时应用HCG(珠海丽珠制药)5 000~10 000 U或重组HCG(rHCG,艾泽,默克雪兰诺,德国)250  $\mu$ g,之后24~36 h行IUI。

## 1.3 多卵泡发育或无优势卵泡发育而取消周期标准

促排卵期间如出现3个或以上直径 $\geq$ 16 mm的卵泡,或促排时间 $\geq$ 20 d仍无优势卵泡发育。

## 1.4 精液处理及IUI方法

男方禁欲3~7 d,手淫采集精液于取精杯内,采用密度梯度离心法处理精液后行IUI(处理后前向运动精子数应 $\geq$ 10 $\times$ 10<sup>6</sup>/mL)。生理盐水清洁外阴、阴道后,Cook授精管(库克泌尿外科/妇产科公司,美国)连接1 mL无菌注射器,吸取精子混悬液(0.5~0.8)mL,排空授精管中的气体,顺宫颈管方向轻轻插入宫腔,缓慢推注。患者平卧30 min后离院。

## 1.5 黄体支持及妊娠确定

IUI后开始注射黄体酮(P,上海通用药业)40~60 mg,每天1次或口服地屈孕酮(达芙通,雅培,荷兰)10 mg,每天两次。IUI后14 d查尿及血妊娠试验以确定是否生化妊娠,35 d阴道B超检查见

宫内孕囊及胚芽确定为临床妊娠。根据是否获得临床妊娠,将第一次进入人工授精周期患者分为临床妊娠组、非妊娠组及取消周期组进行分析。

## 1.6 评估指标

回顾性分析比较获得各组之间的年龄、不育年限、不孕因素、体质量指数(body mass index, BMI)。所有女性患者于月经第3~5天,测量并分析其血清基础卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、LH、AMH水平,并行经阴道B超测量双侧卵巢大小、直径 $\leq$ 10 mm的基础窦卵泡总数。分析进入周期后促排卵方案的Gn启动剂量、Gn使用时间、Gn使用总剂量,以及人工授精处理前后精液密度、正常活动精子(RP+NP)百分比。对重复周期行IUI助孕的夫妻,分析年龄、BMI、基础FSH、LH、AMH或基础窦卵泡数是否对获得临床妊娠及取消周期有预测价值。

血清AMH测定血清性激素的浓度测定参照谢言信<sup>[2]</sup>方法,检测范围是(0.06~18)ng/mL。

## 1.7 统计学分析

使用SPSS 16.0软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用方差分析,post-hoc比较采用LSD法;计数资料以率(%)表示,分析采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,组间两两比较使用Bonferroni校正,取 $P < 0.025$ 为差异有统计学意义。血清AMH与其他临床数据与临床妊娠、取消周期的相关性分析采用Spearman检验。Logistic回归分析应用于评价AMH水平及其他临床数据指标与累积妊娠结局的预测价值的分析。预测卵巢储备功能指标是使用ROC曲线进行分析。

## 2 结果

### 2.1 患者的基本资料分析

552对不孕夫妻第一次进入IUI周期的平均临床妊娠率为16.7%,根据其是否获得临床分为3组:临床妊娠组、非妊娠组及取消周期组。原发或继发性不孕、单纯排卵障碍或合并盆腔因素患者获得临床妊娠率为15.9%~17.1%,各亚组间临床妊娠率差异无统计学意义。而1 883个重复周

表1 不孕患者第一周期或重复周期行人工授精助孕基本数据的比较  
Table 1 Comparison of basic characteristics of patients in first cycle or repeated cycles

	<i>n</i>	Clinical pregnancy	No pregnancy	Cancelled cycles	CPR	$\chi^2$	<i>P</i>
Frist cycle	552	89	444	19	16.7%		
Infertility type							
Primary	399	65	317	17	17.0%		
Secondary	153	24	127	2	15.9%		
Infertility factor							
Anovulation	430	71	343	16	17.1%		
Mixed pelvic factor	122	18	101	3	15.1%		
Repeated cycles	1 883	369	1 341	173	21.6% <sup>1)</sup>	5.958	0.008
Infertility type							
Primary	1 174	233	911	30	20.4%	2.047	0.086
Secondary	709	136	430	143	24.0% <sup>1)</sup>	4.550	0.019
Infertility factor							
Anovulation	1 472	307	1 028	137	23.0% <sup>1)</sup>	6.376	0.006
Mixed pelvic factor	411	82	293	36	21.9%	2.542	0.069

CPR; clinical pregnancy rate. 1) significant difference compared to clinical pregnancy rate of the first IUI cycle.

表2 第一周期行IUI的PCOS患者临床数据比较  
Table 2 Clinical Characteristics of PCOS patients undergoing first IUI cycle

	Clinical pregnancy	No pregnancy	Cancelled cycles	<i>F</i>	<i>P</i>
Age/y	28.8 ± 3.1	29.4 ± 3.5	28.6 ± 2.6	1.339	0.263
Body mass index/(kg/m <sup>2</sup> )	22.0 ± 3.4	22.3 ± 3.7	22.8 ± 4.1	0.458	0.633
AMH/(ng/mL)	10.3 ± 4.3 <sup>3)</sup>	9.3 ± 4.3 <sup>3)</sup>	14.1 ± 6.5	9.200	0.000
bFSH/(U/L)	6.4 ± 1.6	6.8 ± 1.8	6.0 ± 1.8	3.048	0.048
bLH/(U/L)	8.7 ± 5.9	8.4 ± 5.7	8.7 ± 3.0	0.017	0.844
AFC	34.5 ± 11.4 <sup>2)</sup>	30.7 ± 11.3	37.5 ± 10.8 <sup>2)</sup>	6.814	0.001
Doses of Gn initiation/U	51.0 ± 17.9	46.3 ± 24.0	57.4 ± 19.3	2.711	0.068
Duration of Gn stimulation/d	9.3 ± 7.1	7.5 ± 5.8 <sup>1),3)</sup>	17.7 ± 9.0 <sup>1),2)</sup>	26.170	0.000
Doses of total Gn stimulation/U	607.5 ± 719.9 <sup>3)</sup>	453.5 ± 561.5 <sup>3)</sup>	1 603.9 ± 1 119.6	31.387	0.000
No. of follicles ≥16mm on HCG day	1.4 ± 0.6	1.3 ± 0.6	/	1.127	0.289
Total normal motile sperm count(RP+NP)					
Before processing	56.0 ± 9.6	56.8 ± 12.1	/	0.219	0.642
Post-processing	95.0 ± 1.0	94.8 ± 1.1	/	1.279	0.263

AMH, antimullerian hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteotropic hormone; AFC, antral follicle counting; HCG, human chorionic gonadotropin. 1) significant difference compared to Clinical pregnancy group; 2) significant difference compared to No pregnancy group; 3) significant difference compared to Cancelled cycles due to multi-follicle or no-follicle development group.

期(≤3个周期)中,累积临床妊娠率上升为21.6%,较第一周期临床妊娠率显著升高(表1)。与第1周期IUI相比,因继发性不孕(15.9% vs. 24.0%,  $P < 0.05$ )、单纯排卵障碍(17.1% vs. 23.0%,

$P < 0.05$ )重复行IUI的累积妊娠率明显增高。

## 2.2 第一IUI周期排卵方案的比较

第1周期IUI获得临床妊娠组、非妊娠组及因多卵泡发育或无优势卵泡发育而取消周期组之

间,患者的平均年龄、不孕年限、BMI、基础LH、Gn启动剂量的比较均无统计学差异( $P>0.05$ )。而AMH、基础FSH、基础窦卵泡(antral follicle counting, AFC)、Gn的刺激时间及Gn总剂量之间差异具有统计学意义。进行LSD比较,我们发现取消周期组的AMH水平显著高于未妊娠组和临床妊娠组[(14.1 ± 6.5) vs. (10.3 ± 4.3), (14.1 ± 6.5) vs. (9.3 ± 4.3),  $P<0.025$ ],但未妊娠组和临床妊娠组之间AMH水平差异无统计学意义( $P=0.083$ )。临床妊娠组、取消周期组和未妊娠组比

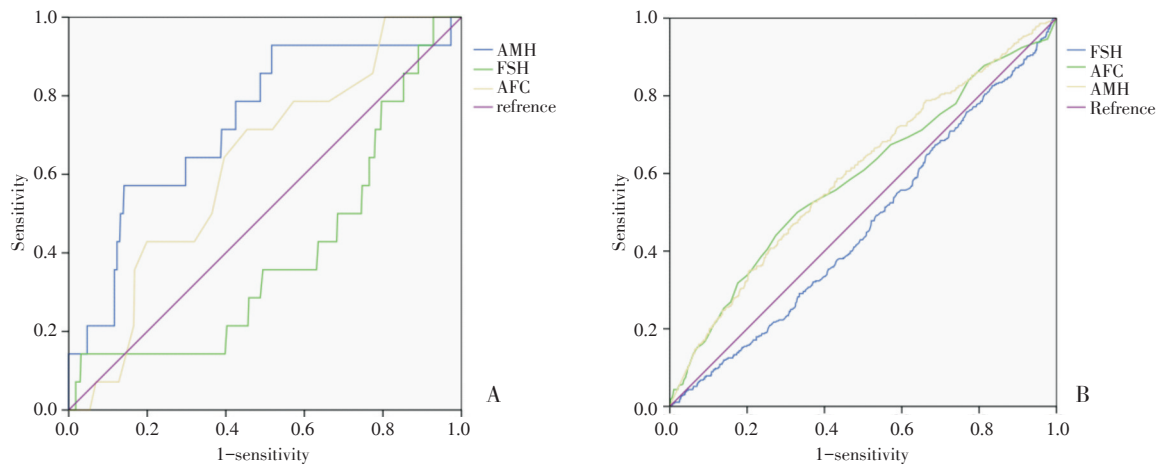
较,前二者AFC平均值均显著增高[(34.5 ± 11.4) vs. (30.7 ± 11.3), (7.8 ± 10.8) vs. (30.7 ± 11.3),  $P<0.025$ ],临床妊娠组与取消周期组之间AFC平均值差异无统计学意义( $P=0.296$ );取消周期组的Gn刺激时间、Gn总量均显著高于其他二组( $P<0.025$ ),临床妊娠组与未妊娠组之间差异无统计学意义。完成IUI助孕患者中,临床妊娠或非妊娠组中,处理前后精液密度、前向运动精子数精子百分比均无统计学差异( $P>0.05$ ,表2)。

表3 血清AMH等临床参数与IUI累积妊娠率的相关性分析

Table 3 The correlations between serum AMH concentration and the other clinical and demographic parameters were analyzed by Spearman test

items	<i>r</i>	<i>P</i>	items	<i>r</i>	<i>P</i>
Age	-0.305	0.000	Total Gn dose	0.216	0.312
BMI	0.368	0.023	Duration of stimulation	0.312	0.341
FSH	-0.560	0.016	Gn started dose	-0.209	0.666
LH	-0.215	0.003	HCG dose	-0.640	0.130
AFC	0.340	0.000	Number of Follicles ≥16	0.368	0.000
AMH	0.658	0.000	mm on hCG trigger Day		

BMI: body mass index; AMH: antimullerian hormone; FSH: follicle-stimulating hormone; LH: luteotropic hormone; AFC: antral follicle counting; HCG: human chorionic gonadotropin



A: Predicting COH cancel cycles due to multi-follicle or no-follicle development: AMH concentration AUC: 0.731, 95% CI: 0.593-0.869 ( $P<0.05$ ); AFC AUC: 0.626, 95% CI: 0.495-0.756 ( $P=0.110$ ); B: Predicting cumulative live birth after a maximum of three treatment cycles of controlled ovarian stimulation and IUI: AMH concentration AUC 0.598, 95% CI: 0.565-0.631 ( $P<0.001$ ); AFC AUC: 0.585, 95% CI: 0.550-0.619 ( $P<0.001$ ).

图1 血清AMH等其它临床参数预测IUI累积妊娠率及周期取消率的ROC曲线分析

Fig.1 Receiver operating characteristic curve analysis of AMH concentration, AFCs, and serum FSH concentration

### 2.3 AMH等指标与累积妊娠相关性分析

2014年1月至2017年6月间,552对PCOS不孕患者在我中心累积行IUI 1 883周期,获得369例临床妊娠(21.6%)。将女方年龄、BMI、不孕年限、不孕因素、基础FSH、LH、窦卵泡数、AMH、促排使用Gn总量、促排天数、Gn启动剂量及HCG扳机剂量、HCG日成熟卵泡数等变量进行Spearman相关性分析,我们发现女方年龄( $r=-0.305, P<0.001$ )、基础FSH( $r=-0.560, P=0.016$ )与重复IUI周期累积妊娠率呈低度负相关,AMH( $r=0.658, P<0.001$ )与累积妊娠率呈中度正相关,女性基础BMI( $r=0.368, P=0.023$ )、基础窦卵泡数( $r=0.340, P<0.001$ )、HCG日 $\geq 16$  mm成熟卵泡个数( $r=0.368, P<0.001$ )与累积妊娠率呈低度正相关,而基础LH、Gn总量、Gn刺激天数、Gn启动剂量、HCG扳机剂量与累积临床妊娠无相关性(表3)。

将女方年龄、BMI、不孕年限、不孕因素、基础FSH、LH、窦卵泡数、AMH、促排使用Gn总量、促排天数、Gn启动剂量及HCG扳机剂量、HCG日成熟卵泡数等变量纳入Logistic回归模型。回归分析结果显示,AMH水平(OR=1.080, 95%CI: 1.049–1.113,  $P<0.001$ )、HCG日成熟卵泡数(OR=1.995, 95%CI: 1.562–2.548,  $P<0.001$ )在模型中具有统计学意义,提示AMH与HCG日成熟卵泡数可能是影响患者IUI累积临床妊娠的独立影响因素。

### 2.4 AMH用于预测IUI周期取消及累计妊娠结局的评估

在我中心因PCOS行促排卵期间如出现3个或以上直径 $\geq 16$  mm的卵泡,或促排时间 $\geq 20$ 天仍无优势卵泡发育时,将取消促排卵周期。在第1周期促排过程,因多卵泡发育或无优势卵泡发育而取消周期患者中,其血清AMH水平显著升高[( $14 \pm 7$ )ng/mL,表2]。将血清AMH、FSH及基础窦卵泡预测卵巢功能指标进行取消周期风险的ROC曲线分析,AMH预测取消周期的曲线下面积:0.731( $P<0.05$ ),预测周期取消AMH的Cut-off值:14.72 ng/mL,此时敏感度0.571,特异度0.859。而AFC预测取消周期的曲线下面积:0.626( $P=0.110$ ),无统计学意义。因此认为,AMH较AFC更适合预测IUI周期取消的情况(图1A)。

同时,将血清AMH、FSH及基础窦卵泡指标进行累积妊娠几率的ROC曲线分析,AMH预测累积妊娠几率的曲线下面积:0.598( $P<0.001$ ),AMH预测累积妊娠的Cutoff值6.56 ng/mL,敏感度0.527,特异性0.629。而AFCs预测累积妊娠几率的曲线下面积:0.585( $P<0.001$ ),AFCs预测累积妊娠的cutoff值为23.5 ng/mL,敏感度为0.497,特异度为0.67。因此,推测AMH较AFCs预测累积妊娠更敏感(图1B)。

## 3 讨论

目前,临床上对卵巢储备功能的评估方法和指标众多,主要包括超声检查、AFC、基础内分泌检测等,其各自具有优点,能起到一定评估作用,但又具有一定局限性,无法独立用于卵巢储备功能的有效评估。基础内分泌中FSH、LH应用广泛,但影响因素众多,会随着月经周期变化而发生明显变化,敏感性也不高。而超声检查作为无创、便捷的卵巢储备评估方法,也在临床上广泛应用,但在监测卵巢储备功能观察卵泡数目及卵巢体积存在一定误差,而观察者超声诊断水平存在显著差异也是导致超声评估卵巢储备功能出现偏倚的可能原因<sup>[3]</sup>。AMH在卵泡颗粒细胞上持续表达,当卵泡发育为窦前卵泡及小窦卵泡时AMH达到表达高峰,当窦卵泡的直径大于8 mm时AMH表达量骤减,当发展到FSH依赖阶段时则不再表达<sup>[4]</sup>,认为AMH水平不受月经周期影响。近年,AMH评估卵巢储备功能在临床逐渐兴起,用于预测妇女卵巢储备功能及绝经年龄。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年英国国家卫生与临床优化研究所指南指出:AMH检测可用于评估卵巢储备功能,预测卵巢对外源性Gn刺激的反应性。因此,AMH也是制订促排卵治疗方案的重要指标。

既往研究显示多囊卵巢综合征患者体内AMH水平明显要高于其他患者,在排卵障碍的PCOS患者中,每个颗粒细胞的AMH量及血浆AMH水平均显著高于正常排卵女性达5~75

倍<sup>[5-6]</sup>。PCOS患者高血清AMH水平可能并不仅仅是因为窦卵泡数量增多的累加效应,同时可能是单个窦卵泡异常过多分泌所致,AMH异常升高可能影响卵巢对Gn的敏感性<sup>[7]</sup>。这与本研究的结果基本一致,我们发现因多卵泡发育或无优势卵泡发育而取消IUI周期的PCOS患者AMH水平显著高于未取消周期组,当AMH $\geq 14.72$  ng/mL临界值时,IUI因多卵泡发育或无优势卵泡发育而取消促排卵风险增高。同时,取消周期组的Gn刺激时间、Gn总量均显著高于未取消周期组,这可能与PCOS患者中FSH阈值高、敏感度低,易导致无优势卵泡发育或多卵泡发育。

大量的研究已证实,PCOS的发生与肥胖有关,肥胖可导致糖耐量异常等代谢紊乱,后者将阻碍卵泡生长而导致卵泡发育停滞,临床上表现为月经稀发或闭经<sup>[8-9]</sup>。而在本研究中,尽管BMI在因PCOS行第一周期IUI助孕中是否获得临床妊娠两组间未发现具有统计学意义的差异,但出乎我们意料的是,在PCOS行多次IUI重复周期过程中,BMI与累积妊娠率呈正相关性。既往对PCOS、超重患者的IVF结局的研究,认为短时间内减轻体质量对提高IVF妊娠率或者持续妊娠率上无益处,BMI对IVF助孕的影响并不明确<sup>[10-12]</sup>。这提示我们对于PCOS患者在促排卵前通过改善生活方式减轻体质量可能对IUI结局并无显著帮助,反而延长了患者获得妊娠期待时间。但从PCOS患者孕期管理、及产后长期生活质量、健康管理上来看,减重有益无害。

AMH常用于卵巢储备功能的评估以及预测促排卵过程中的卵巢反应性的敏感性和特异性与AFC基本相似,优于其他评估指标,是可以单独评估卵巢储备功能的敏感指标。本研究发现AMH、AFC与PCOS患者的IUI累积妊娠率呈正相关;AMH与HCG日成熟卵泡数可能是影响患者IUI累积临床妊娠的独立影响因素。HCG日成熟卵泡越多,IUI成功率相应增高,但当HCG日3个以上卵泡直径 $\geq 16$  mm或2个以上卵泡直径 $\geq 18$  mm时,IUI多胎妊娠率、IUI周期取消率相应增高<sup>[13]</sup>。而在进一步的ROC曲线分析中,我们认为AMH较AFC更适合预测IUI周期取消及预测累积妊娠更敏感。这与我们既往的研究认为AMH对PCOS患者辅助生殖治疗的妊娠结局无预测价值的结论有所不同<sup>[14]</sup>,这可能是因为我们所选择的是促排卵联合IUI的助孕方式进行分析,而之前是选择对行IVF/ICSI的PCOS患者进行回顾分析所形成的偏倚有关。AMH在预测辅助生殖治疗结局中的作用仍有争议,其预测价值尚未得到统一。

AMH对PCOS患者行IUI辅助生殖治疗的妊娠结局,特别是预测IUI周期取消及累积妊娠有一定的预测价值。当AMH $\geq 6.56$  ng/mL时IUI的累积妊娠几率增高,但当AMH $\geq 14.72$  ng/mL时,IUI因多卵泡发育或无优势卵泡发育而取消促周期风险增高。重复IUI周期可提高PCOS不孕夫妻的妊娠几率。后期还需进一步扩大样本量并增加不同助孕方案的种类以进一步证实此结论。

#### 参考文献

- [1] 魏代敏,潘焯,石玉华. 多囊卵巢综合征辅助生殖治疗策略的优化[J]. 中华妇产科杂志, 2018(1): 58-61.  
Wei DM, Pan Y, Shi YH. Optimization of assisted reproductive treatment strategies polycystic ovary syndrome[J]. Chin J of Obst and Gynec, 2018(1): 58-61.
- [2] 谢言信,潘萍,林海燕,等. 正常卵巢功能患者

使用不同降调方案的临床研究[J]. 中山大学学报(医学版), 2018, 39(3):405-412.

Xie YX, Pan P, Lin HY, et al. Three GnRH Agonist Protocols of Down Regulation on Pituitary Suppression and Pregnancy Outcome of In Vitro Fertilization in Women with Normal Ovarian Reserve: A Randomized-Control Clinical Trial[J]. J Sun Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(3): 405-412.

- [3] Shaban MM, Abdel MG. Role of ultrasonographic

- markers of ovarian reserve in prediction of IVF and ICSI outcome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30 (4): 290-293.
- [4] 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.
- [5] Das M, Gillott DJ, Saridogan E, et al. Anti-Mullerian hormone is increased in follicular fluid from unstimulated ovaries in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2008, 23 (9): 2122-2126.
- [6] Pellatt L, Hanna L, Brincat M, et al. Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(1): 240-245.
- [7] 王馥新, 孟庆霞, 邹琴燕, 等. 多囊卵巢综合征患者显著升高的抗苗勒管激素水平对超促排卵的影响 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2017(1): 22-26.
- Wang FX, Meng QZ, Zou QY, et al. Comparison of antiMüllerian hormone and ovarian response between polycystic ovary syndrome patients and patients with polycystic ovarian morphology [J]. *Chin J of Reprod and Contra*, 2017(1): 22-26.
- [8] Moghetti P. Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22 (36): 5526-5534.
- [9] Condorelli RA, Calogero AE, Di Mauro M, et al. PCOS and diabetes mellitus: from insulin resistance to altered beta pancreatic function, a link in evolution [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33 (9): 665-667.
- [10] Abdalmageed OS, Farghaly TA, Abdelaleem AA, et al. Impact of Metformin on IVF Outcomes in Overweight and Obese Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Double-Blind Controlled Trial [J]. *Reprod Sci*, 2018: 288055201.
- [11] Sheng Y, Lu G, Liu J, et al. Effect of body mass index on the outcomes of controlled ovarian hyperstimulation in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a multicenter, prospective, observational study [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 34(1): 61-70.
- [12] Einarsson S, Bergh C, Friberg B, et al. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(8): 1621-1630.
- [13] Berkovitz A, Biron-Shental T, Pasternak Y, et al. Predictors of twin pregnancy after ovarian stimulation and intrauterine insemination in women with unexplained infertility [J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2017, 20(3): 200-203.
- [14] 李轶, 谭嘉琦, 麦卓瑶, 等. 抗苗勒管激素水平对多囊卵巢综合征辅助生殖治疗结局的预测价值 [J]. *中华妇产科杂志*, 2018(1): 23-30.
- Li Y, Tan JQ, Mai ZY, et al. Value of anti-Müllerian hormone in predicting pregnant outcomes of polycystic ovary syndrome patients undergone assisted reproductive technology [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2018(1): 23-30.

(编辑 余 菁)