

卵巢储备指标对卵巢低反应及临床妊娠的预测价值

徐红妹, 欧阳能勇, 袁萍, 李瑞岐, 赵海静, 麦美琪, 王文军*

(中山大学孙逸仙纪念医院妇产科生殖医学中心, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】探讨卵巢储备指标(AMH、AFC、bFSH、bE2及年龄)在各种不孕因素女性中对卵巢低反应及临床妊娠的预测价值。【方法】回顾性分析7 959个IVF或ICSI周期,包括输卵管因素不孕3 366个周期、子宫内膜异位症315个周期、女方排卵障碍1 359个周期、男方因素1 160个周期、双方因素1 497个周期及不明原因不孕262个周期。以卵巢低反应(获卵数 ≤ 3 个)及临床妊娠为结局变量,对各不孕因素患者行ROC曲线分析。【结果】①卵巢储备指标预测卵巢低反应的ROC曲线分析:7 959个周期中,各指标ROC曲线下面积(AUC)分别为:AMH 0.90, AFC 0.84, 年龄 0.75, bFSH 0.71, bE2为0.58。AMH的AUC大于联合各指标的AUC(0.90 vs 0.89)。除外不明原因不孕,在其他各种不孕因素患者中:AMH的AUC范围在0.84~0.92,均大于其他指标。不明原因不孕患者的年龄的AUC为0.9, AMH无意义(AUC 0.98, 95%CI 0.93-1.02)。②卵巢储备指标预测临床妊娠的ROC曲线分析:所有周期中,年龄的AUC大于AFC及AMH(0.62 vs 0.60 vs 0.58)。联合年龄+AFC的AUC(0.63)大于其他联合指标。但在子宫内膜异位症患者仅年龄可预测临床妊娠(AUC 0.65, 95%CI 0.58-0.72);排卵障碍患者的AFC、AMH的AUC大于年龄(0.65 vs 0.64 vs 0.59);不明原因不孕者各指标均无意义。【结论】对于预测卵巢低反应:除外不明原因不孕的患者,AMH与AFC预测卵巢低反应的价值高于其他指标;且使用AMH优于联合使用各指标。对于预测临床妊娠:年龄的预测价值最高,且年龄+AFC的预测价值高于其他联合指标。子宫内膜异位症患者仅年龄能预测临床妊娠。排卵障碍患者用AFC、AMH预测临床妊娠优于其他指标。

关键词: 卵巢储备; 卵巢低反应; 临床妊娠; 体外受精

中图分类号: R711.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2015)06-0912-09

Predictive Value of Ovarian Reserve Testings on Poor Ovarian Response and Clinical Pregnancy

XU Hong-mei, OUYANG Neng-yong, YUAN Ping, LI Rui-qi, ZHAO Hai-jing, MAI Mei-qi, WANG Wen-jun*

(Reproductive Medicine Center, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Corresponding to: WANG Wen-jun, E-mail: wenjungzn@163.com

Abstract: 【Objective】 To explore the predictive value of ovarian reserve testings (AMH/AFC/bFSH/bE2/age) on poor ovarian response and clinical pregnancy among females in different factors of infertility. 【Methods】 A total of 7 959 cycles of IVF/ICSI including 3 366 cycles of tubal infertility, 315 cycles of endometriosis, 1 359 cycles of ovulatory dysfunction, 1 160 cycles of male factor infertility, 1 497 cycles of couple's factor infertility and 262 cycles of unknown infertility were included in this retrospective study. Poor ovarian response (oocytes retrieved ≤ 3) and clinical pregnancy were the outcome variables in ROC analysis. 【Results】 ① ROC analysis of ovarian reserve testings on poor ovarian response: among the 7959 cycles, the AUC of every testing were as follows: AMH 0.90, AFC 0.84, age 0.75, bFSH 0.71, and bE2 0.58. The AUC of AMH was more than combined testings (0.90 vs 0.89). Among the various factors of infertility, the AUC range of AMH was 0.84-0.92 and was more than other testings. In unknown infertility, the AUC of age was 0.9, but AMH had no predictive value (AUC 0.98, 95%CI 0.93-1.02). ② ROC analysis of ovarian reserve testings on clinical pregnancy: generally, the AUC of age was more than AFC and AMH (0.62 vs 0.60 vs 0.58). The AUC of age combined with AFC (0.63) was more than other combining testings. Only age had predictive value on pregnancy in endometriosis

收稿日期: 2015-05-13

基金项目: 广东省自然科学基金(2015A030313086); 广东省医学科研基金(A2015143)

作者简介: 徐红妹, 硕士研究生, 研究方向: 生殖医学, E-mail: hongmeixu1990@sina.cn; * 王文军, 通信作者, 博士, 副教授, 研究方向: 生殖医学, E-mail: wenjungzn@163.com

(AUC 0.65, 95%CI 0.58-0.72). The AUC of AFC and AMH was more than that of age in ovulatory dysfunction patients (0.65 vs 0.64 vs 0.59). No significant testing was found on predicting clinical pregnancy among unknown infertility patients. 【Conclusion】 AMH and AFC had more value in predicting poor ovarian response except in unknown infertility patients, and AMH was better than combining testings. Age had more value than other testings in predicting clinical pregnancy, and it was better combining age and AFC than other testings. Only age had predictive value on pregnancy in endometriosis. AFC and AMH had more value on pregnancy in ovulatory dysfunction patients.

Key words: ovarian reserve; poor ovarian response; clinical pregnancy; in vitro fertilization

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2015, 36(6):912-920]

目前, 卵巢储备评估已广泛用于体外受精促排卵前预测卵巢反应。大量关于体外受精促排卵用药及结局的文献涉及卵巢储备这一概念。卵巢储备是指卵巢内剩余卵子的数量和质量, 反映女性的生育潜能^[1]。女性生育潜能即女性的受孕能力。女性生育力随年龄的增加而下降, 但是, 对于相同年龄的女性, 生育力下降的速度差异较大。部分患者对卵巢刺激的反应及生育潜能低于同年龄段女性^[2]。因此, 在体外受精治疗前, 有必要对卵巢储备进行评估, 以预测促排卵的效果及妊娠结局, 协助选择个体化治疗方案。应用于临床的卵巢储备评估检测项目较多, 主要包括生化检测以及卵巢影像学检测。其中, 生化检测包括基础卵泡刺激素 (basal follicle stimulating hormone, bFSH)、基础雌二醇 (basal estradiol, bE2)、抑制素 B、抗苗勒氏管激素 (Anti-Mullerian hormone, AMH) 以及克罗米芬激发试验 (clomiphene citrate challenge test, CCCT)。这些生化检测着重反映卵巢老化的生物学特征。影像学检测主要指超声检测, 如窦卵泡数 (antral follicle count, AFC) 及卵巢容积测量。由于不同研究对象的异质性, 使用检测试剂盒的差异, 以及样本数量的不同, 这些指标用于预测卵子质量、卵子数量及生育力这三方面的价值仍有争论。既往研究曾用 bFSH、bE2、AFC、AMH 等指标预测卵巢反应及妊娠结局, 发现这些指标的单独使用都有其局限性^[1, 3-4]。那么, 联合使用哪几个指标更有利于预测卵巢低反应及其妊娠结局? 本研究拟探讨不同不孕因素患者中, 年龄、AMH、AFC、bFSH 以及 bE2 等因素对于卵巢反应性及临床妊娠的预测价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2011 年 1 月至 2015 年 3 月, 于

中山大学孙逸仙纪念医院生殖中心行 IVF 或 ICSI 助孕治疗的 6 192 例患者共 7 959 个周期, 其中输卵管因素不孕 3 366 个周期、子宫内膜异位症 315 个周期、女方排卵障碍 1 359 个周期、男方因素不孕 1 160 个周期、双方因素不孕 1 497 个周期及不明原因不孕 262 个周期。排除反复种植失败、生殖道先天结构异常、高泌乳素血症、内分泌及代谢疾病 (如糖尿病、甲状腺、肾上腺功能异常者、严重肝肾功能异常), 有吸烟史者。

1.2 研究方法

1.2.1 激素测定 所有患者均在治疗前, 于月经第 1~3 天抽取外周静脉血并分离血清。①使用促卵泡生成激素测定试剂盒 (化学发光法) (Access hFSH, Beckman Coulter, Inc.) 检测 bFSH; ②雌二醇测定试剂盒 (化学发光法) (Access Estradiol, Beckman Coulter, Inc.) 检测 bE2; ③抗苗勒氏管激素定量检测试剂盒 (酶联免疫法), 广州康润生物科技有限公司) 检测 AMH。所有检测均由同一实验室具有相同工作经历人员完成。各试剂盒在卵泡期检测的参考值范围为, FSH: 3.85~8.78U/L, E2: 24~114 ng/L, AMH: 0.24~11.78 ng/mL。所有试剂盒批内及批间变异 < 5%。

1.2.2 窦卵泡计数 采用 AlokaProSound SSD3500 型超声诊断仪, 3.5 MHz 阴道探头, 2D 超声技术, 由经过统一专业培训的医生对患者于卵泡早期 (月经第 7~11 天) 经阴道超声检测 AFC。在常规消毒外阴后, 阴道探头涂抹少量耦合剂, 外罩消毒, 扫描面朝前将探头放入阴道穹窿部, 探头全方位扫描卵巢整体, 取卵泡最大切面, 同一平面取最大径线及与之垂直的另一条径线, 测量光标紧贴卵泡边缘 (压线测量)^[5]。记录以 mm 为单位。将两侧卵巢内直径 2~10 mm 的卵泡数总和纳入 AFC 计数。测量者间变异 < 5%。

1.2.3 超促排卵方案 使用常规黄体中期长方案^[6]: 于前一个月经周期黄体中晚期开始, 皮下注射促性

腺激素释放激素激动剂(GnRH-a, Diphereline[®], IPSEN, France)降调节垂体功能, 14 d后, 根据年龄、BMI、基础FSH等使用Gn 150~300 U/d启动促排卵, B超及激素监测卵泡发育情况。当至少有1个卵泡直径 ≥ 18 mm, 或2个 ≥ 17 mm, 或3个 ≥ 16 mm时, 注射人绒毛膜促性腺激素(Ovidrel, Serono) 10 000 U, 于注射34~36 h后取卵。取卵后3~5 d行胚胎移植。取卵后即每日肌注黄体酮40~60 mg作为黄体支持, 14 d后查血hCG阳性者判断为生化妊娠, 移植后35 d超声检查见宫内孕囊及胚芽诊断为临床妊娠。

1.2.4 卵巢低反应判断标准 根据欧洲人类生殖和胚胎学协会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)诊断卵巢反应不良共识^[7], 认为以下3条中至少符合2条: ①高龄(年龄 ≥ 40)或存在卵巢反应不良的其他危险因素; ②既往有反应不良的病史(常规促排卵方案中获卵数 ≤ 3 个); ③卵巢储备下降(如AFC $< 5 \sim 7$ 个或AMH $< 0.5 \sim 1.1$ ng/mL)。其中只满足①和③的患者为潜在反应不良患者, 只满足②的患者为偶发卵巢反应不良患者。参照②及相关文献^[8], 我们纳入所有发生过卵巢反应不良的患者, 即获卵数 ≤ 3 个作为卵巢低反应指标。因此, 参照②, 我们将所有获卵数 ≤ 3 个, 即发生过卵巢反应不良的患者均纳入研究, 而获卵数 > 3 个的患者作为对照。

1.3 统计学分析

采用SPSS 20.0统计分析软件进行分析。正态分布变量以均数 \pm 标准差描述, 非正态分布变量以中位数, 四分位数间距描述。采用Pearson相关分析分析相关性。计量资料比较采用 t 检验或 t' 检验。使用受试者特征曲线(receiver-operator characteristic curve, ROC)分析各个指标对卵巢反应性及临床妊娠的预测价值。计算各ROC曲线的曲线下面积(area under the curve, AUC)及95%置信区间(confidence interval, CI), 切割值及对应的灵敏度与特异度。 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

纳入IVF及ICSI共7 959个周期, 其中输卵管因素不孕3 366个周期(42.3%)、子宫内膜异位症315个周期(3.9%)、女方排卵障碍1 359个周

期(17.1%)、男方因素不孕1 160个周期(14.6%)、双方因素不孕1 497个周期(18.8%)及不明原因不孕262个周期(3.3%)。女方年龄为(33.3 \pm 5.3)岁, 不孕年限为(5.3 \pm 3.8)年, bFSH值为(9.2 \pm 9.6)U/L, bE2水平为(51.5 \pm 58.2) ng/L, AFC为(13.5 \pm 9.4)个, AMH值为(4.1 \pm 4.2) ng/mL, 平均获卵数为9(5~15)个。其中获卵数在3个以下的有1 518个周期(19.1%)。临床妊娠率为53.3%(2 970/5 570)。

2.2 所有周期各指标之间相关性分析

所有7 959个周期中, 对AMH、AFC、年龄、bFSH及bE2行Pearson相关分析, 结果显示: AMH、AFC与年龄呈负相关, Pearson相关系数分别为-0.342和-0.444, $P < 0.001$; bFSH及bE2与年龄无相关性, Pearson相关系数 < 0.1 (图1)。AMH与AFC呈显著正相关, Pearson相关系数为0.602, $P < 0.001$ (图2)。

2.3 比较各种不孕因素中, 获卵数 ≤ 3 组与 > 3 组的两类患者各指标的差异

在子宫内膜异位症患者中, bE2水平在两组不同获卵数组间无统计学差异[(65.70 \pm 80.22)vs(58.21 \pm 62.32), $P = 0.385$]。在不明原因不孕中, 获卵数 ≤ 3 组AMH值低于获卵数 > 3 组, 但无统计学差异[(0.69 \pm 0.01)vs(3.56 \pm 2.88), $P = 0.094$]。其他不孕因素中均显示: 获卵数 ≤ 3 组的AMH、AFC值均显著低于获卵数 > 3 组, 前者年龄、bFSH以及bE2显著高于后者($P < 0.001$; 表1)。

2.4 各指标在总体人群中预测卵巢低反应性的价值

在7 959个周期中, 卵巢低反应为1 518个周期(19.1%)。所有周期中, AMH预测卵巢低反应时的AUC最大, 达0.90, 判断卵巢低反应的切割值为1.5 ng/mL, 灵敏度与特异度分别为87.5%, 81.3%。AFC判断低反应的AUC次之, 为0.84, 切割值为9个卵泡; 年龄与bFSH预测低反应的AUC分别为0.75和0.71, 切割值分别为35.5岁与10.3 U/L, 而bE2预测低反应的AUC最小, 为0.58, 切割值为54.6 ng/L, 灵敏度仅为39.3%。联合AMH+AFC预测低反应的AUC(0.89)并未比单独AMH的AUC高。联合各指标如AMH+AFC+年龄或AMH+AFC+FSH或AMH+AFC+FSH+年龄+bE2与AMH+AFC的预测低反应的AUC相近(0.89), 但并未大于单独AMH预测低反应的AUC

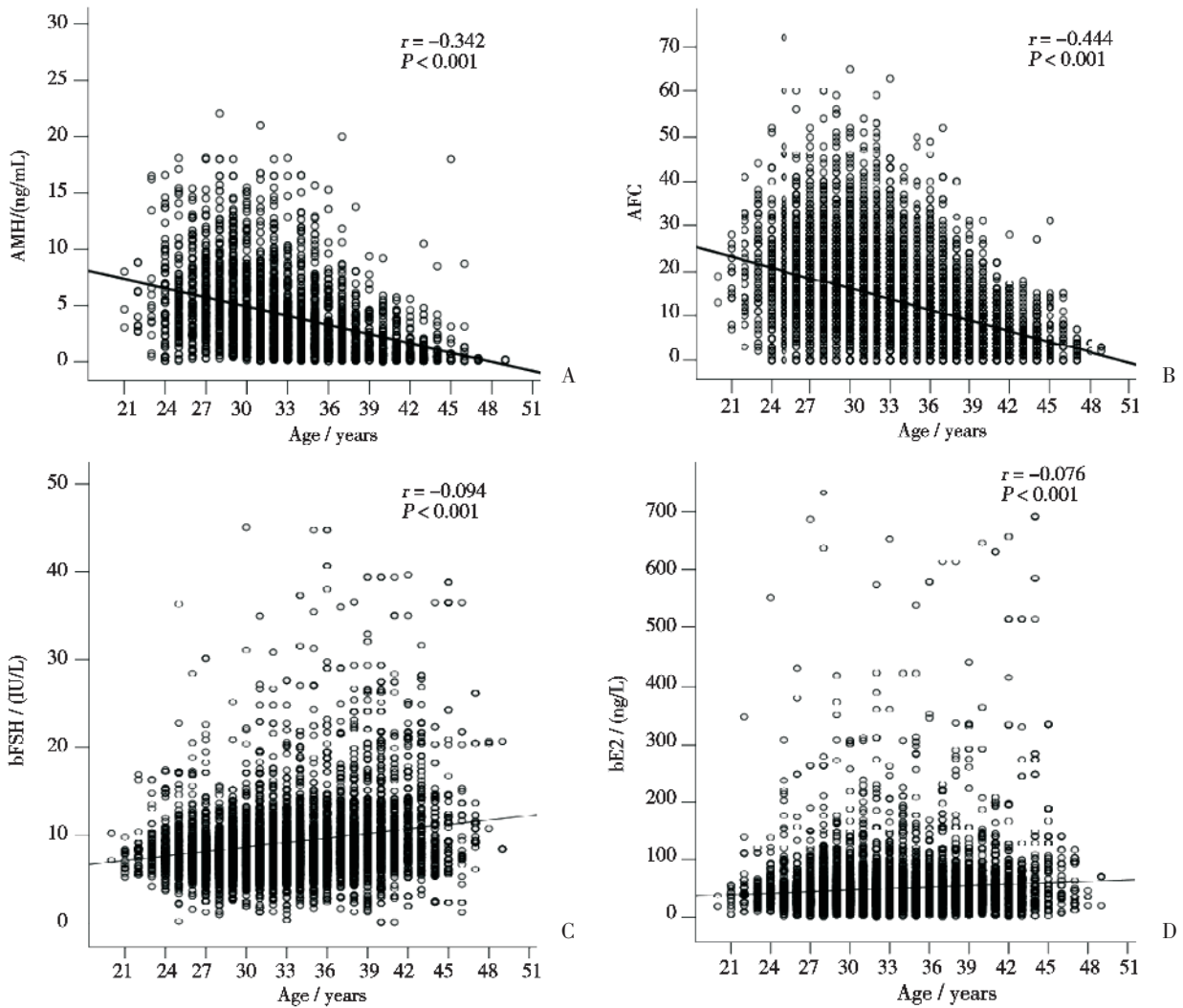


图 1 女方年龄与 AMH、AFC、bFSH、bE2 相关性

Fig.1 The correlation analysis between female age and AMH, AFC, bFSH, bE2

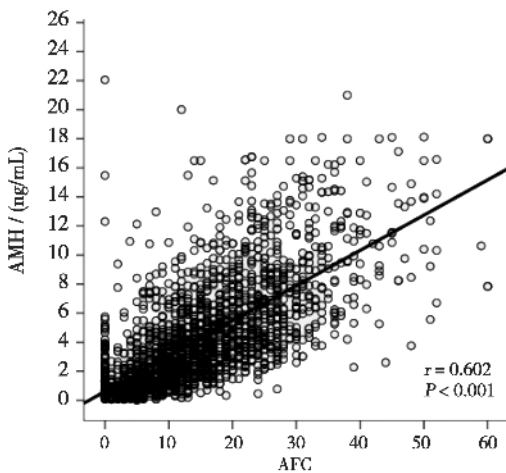


图 2 AMH 与 AFC 的相关性

Fig.2 The correlation analysis between AMH and AFC

值(表 2, 图 3)。

2.5 各指标在不同不孕因素中预测卵巢低反应性的价值

分别分析各个卵巢储备指标在不同不孕因素中对卵巢低反应的预测价值(表 3)。

AMH 在各种不孕因素的患者中对卵巢低反应的 ROC 曲线 AUC 范围在 0.84 ~ 0.92, 但在不明原因不孕中无统计学意义。判断切割值在男方不孕及双方不孕患者中为 1.2 ng/mL, 在排卵障碍患者中为 1.5 ng/mL, 在子宫内膜异位症患者中为 1.7 ng/mL, 在输卵管因素不孕患者中为 2.2 ng/mL。

AFC 在各种不孕因素中对卵巢低反应的预测价值次于 AMH, AUC 在 0.72 ~ 0.89 之间, 其切割值为 7 ~ 10 个卵泡。在所有患者中, 女方年龄的

表 1 各不孕因素的卵巢储备指标在获卵数 ≤ 3 组与 >3 组的比较

Table 1 Comparison of ovarian reserve testings between groups which oocytes retrieved ≤ 3 and >3 in different factors of fertility ($\bar{x} \pm s$)

	Oocytes		$(\bar{x} \pm s)$	
	retrieved ≤ 3	retrieved > 3	<i>t</i>	<i>P</i>
Tubal infertility				
AMH/(ng/mL)	1.36 \pm 1.86	4.54 \pm 3.25	-8.61	<0.001
AFC	6.43 \pm 4.63	14.35 \pm 8.12	-20.53	<0.001
Age/years	37.92 \pm 4.66	32.12 \pm 4.62	25.54	<0.001
bFSH/(U/L)	11.30 \pm 5.84	8.56 \pm 13.37	4.45	<0.001
bE2/(ng/L)	62.99 \pm 46.81	46.81 \pm 40.55	6.93	<0.001
Endometriosis				
AMH/(ng/mL)	0.97 \pm 1.10	3.37 \pm 2.98	-2.85	<0.001
AFC	6.16 \pm 4.72	11.03 \pm 6.91	-5.93	<0.001
Age/years	35.34 \pm 4.08	32.20 \pm 4.69	5.45	<0.001
bFSH/(U/L)	11.48 \pm 6.05	9.00 \pm 3.90	4.25	<0.001
bE2/(ng/L)	65.70 \pm 80.22	58.21 \pm 62.32	0.87	0.385
Ovulatory dysfunction				
AMH/(ng/mL)	1.57 \pm 9.12	5.09 \pm 4.48	-6.00	<0.001
AFC	4.95 \pm 5.92	19.28 \pm 12.26	-21.20	<0.001
Age/years	37.53 \pm 5.92	32.25 \pm 4.82	17.03	<0.001
bFSH/(U/L)	14.86 \pm 12.71	8.18 \pm 5.38	13.58	<0.001
bE2/(ng/L)	65.18 \pm 65.06	48.49 \pm 43.78	5.43	<0.001
Male infertility				
AMH/(ng/mL)	1.34 \pm 1.43	4.67 \pm 3.24	-4.89	<0.001
AFC	7.86 \pm 5.62	15.49 \pm 7.65	-11.85	<0.001
Age/years	37.84 \pm 5.14	31.62 \pm 4.90	14.57	<0.001
bFSH/(U/L)	10.02 \pm 3.90	8.27 \pm 2.45	7.51	<0.001
bE2/(ng/L)	61.47 \pm 44.02	45.98 \pm 42.64	4.15	<0.001
Couple's infertility				
AMH/(ng/mL)	0.70 \pm 0.97	4.48 \pm 3.73	-9.97	<0.001
AFC	5.39 \pm 5.33	15.36 \pm 10.14	-17.86	<0.001
Age/years	37.58 \pm 5.19	32.71 \pm 4.75	16.67	<0.001
bFSH/(U/L)	14.42 \pm 11.28	8.18 \pm 3.36	16.41	<0.001
bE2/(ng/L)	69.64 \pm 110.31	51.33 \pm 80.04	3.41	<0.001
Unknown infertility				
AMH/(ng/mL)	0.69 \pm 0.01	3.56 \pm 2.88	-1.71	0.094
AFC	4.50 \pm 2.76	14.20 \pm 6.71	-9.00	<0.001
Age/years	40.74 \pm 3.76	33.49 \pm 4.17	10.60	<0.001
bFSH/(U/L)	10.64 \pm 2.50	7.97 \pm 2.43	6.55	<0.001
bE2/(ng/L)	66.47 \pm 32.95	48.96 \pm 35.22	3.01	<0.001

AMH: Anti-Mullerian hormone; AFC: antral follicle count; bFSH: basal follicle stimulating hormone; bE2: Basal estradiol

AUC在 0.7 ~ 0.8 之间,其中不明原因不孕中,AUC

达到 0.9,此时其灵敏度与特异度分别为 83.7%和 86.2%,高于在其他不孕因素中的值。

各不孕因素患者中 bFSH 对于卵巢低反应的预测切割值在 9.2 ~ 10.9 U/L 之间。bE2 在各种不孕因素患者中对卵巢低反应的预测价值最小,表现为 AUC 在 0.5 ~ 0.65 之间,灵敏度 (35% ~ 84.4%)与特异度 (31.2% ~ 83.5%)波动较大。以 bFSH 值 11U/L 为界分组,一组为 bFSH < 11U/L,另一组为 bFSH \geq 11U/L,分别用 bE2 对卵巢低反应行 ROC 曲线,结果显示:当 bFSH < 11U/L 时,bE2 的 ROC 曲线的 AUC 为 0.637,95% CI 为 0.614-0.659;当 bFSH \geq 11U/L 时,用 bE2 做 ROC 曲线分析无意义,AUC 为 0.483,95% CI 0.453-0.514。

2.6 各指标在不同不孕因素中对临床妊娠的预测价值

所有 7 959 个周期患者中,临床妊娠率为 53.3%(2 970/5 570)。对预测临床妊娠,年龄的 AUC 在各单独指标中最大,为 0.62;AFC 次之,AUC 为 0.60,AMH 更低,AUC 为 0.58。联合各因素如年龄+AFC 的 AUC 大于年龄+AMH 的 AUC 值(0.63 vs 0.62),联合年龄+AFC+AMH 的 AUC 未超过年龄+AFC 的 AUC 值(0.63 vs 0.63;图 4)。

在各种不孕因素中,各指标 ROC 曲线分析见表 4。

在输卵管因素与男方因素不孕患者中,年龄对临床妊娠预测价值最大,AUC 分别为 0.62 与 0.59,AFC 次之,AMH 的预测价值无临床意义(AUC 为 0.5 左右)。子宫内膜异位症患者中,仅年龄对临床妊娠有预测价值,AUC 为 0.65。排卵障碍患者中,AFC 预测妊娠价值最大,AUC 达 0.65;其次为 AMH,AUC 为 0.64。双方不孕因素患者中,年龄预测值(AUC 0.66)大于其他指标。在不明原因不孕者中,未发现这些指标对临床妊娠有预测价值。在各种不孕因素患者中,bE2 对临床妊娠无预测价值。

3 讨论

3.1 卵巢储备指标对卵巢低反应的预测价值

在 IVF 治疗前预测卵巢对药物刺激的反应性可帮助临床医生选择合理的治疗方案,避免因卵巢反应不良而取消周期。我们研究发现不论从总

表 2 总体人群各指标预测卵巢低反应性的 ROC 曲线分析

Table 2 ROC curve of ovarian reserve testings on predicting poor ovarian response in general infertility population

	AUC	95%CI	Cut-off	Sensitivity/%	Specificity/%
AMH/(ng/mL)	0.90	0.88-0.92	1.5	87.5	81.3
AFC	0.84	0.82-0.86	9.0	82.0	71.7
Age/years	0.75	0.72-0.78	35.5	68.7	76.1
bFSH/(U/L)	0.71	0.68-0.74	10.3	51.0	85.0
bE2/(ng/L)	0.58	0.55-0.62	54.6	39.3	72.1

AMH; anti-mullerian hormone; AFC; antral follicle count; bFSH; basal follicle stimulating hormone; bE2; basal estradiol

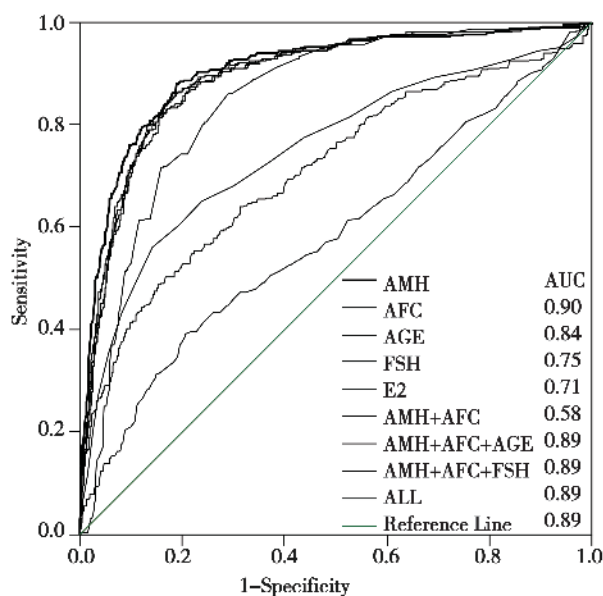


图 3 各卵巢储备指标在总体人群中预测卵巢低反应的 ROC 曲线

Fig.3 ROC curves of ovarian reserve testings on predicting poor ovarian response in general infertility population

体人群中还是各不孕因素患者中,AMH 预测卵巢低反应的价值均高于其他指标,显示为曲线下面积显著较高,其灵敏度与特异度也高于其他指标,尤其对于双方因素不孕的患者。以往研究也表明,AMH 作为预测卵巢反应性的指标,使用价值与其他指标相当,被广泛使用^[9-10]。总体上认为,低 AMH 值与卵巢低反应相关。我们的结果也显示低的 AMH 及 AFC 获卵数较少。对于双方因素或男方因素不孕患者,可以 1.2 ng/mL 作为一个切割值来预测卵巢低反应,这与相关文献的 1.1 ng/mL 接近^[7]。在输卵管因素不孕患者中,我们划分的切割值更高,为 2.2 ng/mL。由于 AMH 在小生长卵泡的颗粒细胞中特异性表达,表达高峰在窦前卵泡和

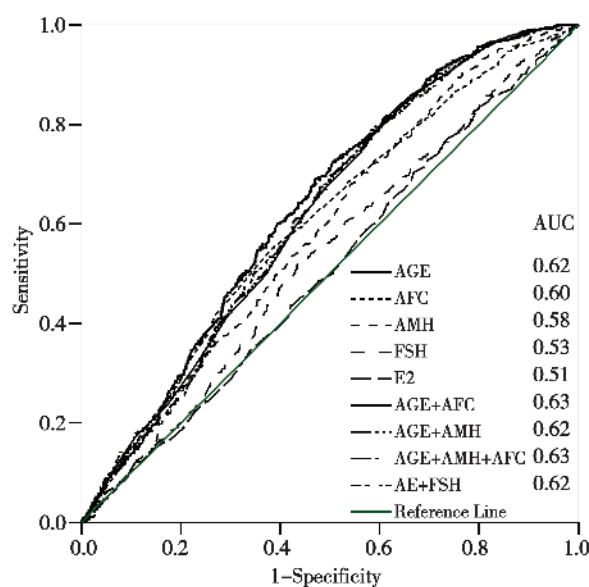


图 4 总体不孕人群各卵巢储备指标预测临床妊娠的 ROC 曲线

Fig.4 ROC curves of ovarian reserve testings on predicting clinical pregnancy in general infertility population

小窦卵泡,其水平反映了卵巢中非 FSH 依赖性的小卵泡连续生长的情况^[11-12],输卵管性不孕患者的 AMH 切割值偏高,可能与既往盆腔手术史有关,如异位妊娠、输卵管积液的输卵管切除。尽管盆腔手术对卵巢功能的影响尚存在争议,但仍有文献认为输卵管手术可能影响卵巢血供,阻碍卵泡的发育生长^[13]。在不明原因患者中,AMH 在两种获卵数患者中无统计学差异,AMH 也无法预测该群体的卵巢低反应。这也是对不明原因不孕患者值得深入研究的一个方向。与 bFSH、bE2 相比,AMH 的测定值在治疗前不受月经周期的影响^[14],为患者评估卵巢储备功能提供了更大的时间窗。

表 3 不同不孕因素中各个指标对卵巢低反应的 ROC 曲线分析

Table 3 ROC curve of ovarian reserve testings on predicting poor ovarian response in different factors of infertility

	AUC	95%CI	Cut-off	Sensitivity/%	Specificity/%
Tubal infertility					
AMH/(ng/mL)	0.87	0.82-0.91	2.2	75.9	85.0
AFC	0.81	0.79-0.82	10.0	64.5	83.0
Age/years	0.81	0.79-0.83	35.5	72.3	76.8
bFSH/(U/L)	0.70	0.68-0.73	9.8	55.4	79.7
bE2/(ng/L)	0.54	0.52-0.57	54.4	36.7	72.7
Endometriosis					
AMH/(ng/mL)	0.84	0.73-0.96	1.7	63.3	92.3
AFC	0.72	0.67-0.78	9.0	54.4	83.5
Age/years	0.70	0.63-0.76	33.5	68.2	62.8
bFSH/(U/L)	0.66	0.60-0.71	10.7	44.0	19.7
bE2/(ng/L)	0.56	0.50-0.62	30.4	84.4	31.2
Ovulatory dysfunction					
AMH/(ng/mL)	0.89	0.85-0.92	1.5	73.0	93.7
AFC	0.87	0.85-0.89	9.0	72.6	91.7
Age/years	0.75	0.72-0.79	37.5	57.7	85.0
bFSH/(U/L)	0.76	0.73-0.78	9.9	59.3	84.2
bE2/(ng/L)	0.57	0.54-0.61	55.0	45.4	72.5
Male infertility					
AMH/(ng/mL)	0.88	0.80-0.96	1.2	78.3	90.7
AFC	0.80	0.77-0.83	10.0	80.2	71.0
Age/years	0.81	0.77-0.84	35.5	71.6	79.1
bFSH/(U/L)	0.67	0.63-0.71	9.2	54.8	74.3
bE2/(ng/L)	0.58	0.53-0.62	64.5	35.0	83.5
Couple's infertility					
AMH/(ng/mL)	0.92	0.89-0.95	1.2	82.8	85.3
AFC	0.84	0.83-0.86	10.0	91.8	65.2
Age/years	0.76	0.73-0.79	35.5	68.0	74.1
bFSH/(U/L)	0.72	0.69-0.74	10.9	49.8	89.1
bE2/(ng/L)	0.50	0.47-0.53	54.0	36.4	69.8
Unknown infertility					
AMH/(ng/mL)	0.98	0.93-1.02	/	/	/
AFC	0.89	0.84-0.94	7.0	77.8	90.6
Age/years	0.90	0.84-0.96	38.5	83.7	86.2
bFSH/(U/L)	0.79	0.72-0.86	10.5	63.2	87.5
bE2/(ng/L)	0.65	0.57-0.73	57.6	57.9	76.2

AMH: anti-mullerian hormone; AFC: antral follicle count; bFSH: basal follicle stimulating hormone; bE2: basal estradiol

AFC在各种不孕人群中,对于卵巢低反应的预测价值仅次于AMH,这与多数研究结果一

致^[15-16]。也有研究认为AFC比AMH预测卵巢低反应更有价值^[8]。导致这些研究差异的可能原因是研究样本量的不同,或者判断卵巢低反应的标准不一致。此外,我们发现两者数值上呈显著正相关。AMH与AFC均反映卵巢内存储的卵泡数量。其中,AFC则主要反映6mm以上卵泡的生长情况,是预测可募集卵泡簇的直接指标。一项meta分析比较了AFC与FSH预测卵巢低反应的价值,发现AFC比FSH预测卵巢低反应更可靠^[17]。且AFC在FSH升高之前就已有变化,能更早反映出卵巢老化^[18]。AFC的测量作为一种非侵入性检测,只需要配备高质量的超声设备以及对超声工作人员进行统一规范化培训,使得这项检测在临床使用中更方便,且易于被患者接受。但是其在周期间测量的差异性仍是不可避免的因素。

我们的研究显示输卵管因素、男方因素及双方因素中预测卵巢低反应的年龄切割值为35.5岁,这个年龄与通常认为的高龄女性年龄(35岁)相近^[19]。既往研究认为,随着年龄的增加,女性卵巢储备功能下降,表现为卵子数量和质量以及生育力下降^[18]。我们的研究也发现,AMH、AFC均随年龄的增加而下降。但在子宫内膜异位症中,这个切割值前移,可能是由于内异症累及卵巢功能,导致较年轻的患者即出现卵巢储备下降,影响卵巢对治疗的反应^[20-21]。我们还发现,年龄在不明确原因不孕患者中对卵巢低反应的预测价值高于其他不孕因素患者,对于不明原因不孕患者,可用年龄帮助预测卵巢反应性。

我们的研究显示以FSH值9.2~10.9U/L预测卵巢低反应具有较高特异性,但灵敏性较差且变化范围大。bE2用于预测卵巢低反应的可靠性较差,在各种不孕因素中的预测切割值波动性大,灵敏度与特异度跨度均较大。早期研究发现,在FSH正常的患者中,bE2升高与卵巢低反应相关^[22]。我们也发现,在bFSH相对正常的患者中,以bE2预测卵巢低反应的预测价值与整体患者相似,而在bFSH升高者中,bE2对卵巢低反应没有预测价值。bE2的过早升高是生殖老化的一种特征^[23],因bE2的升高能降低bFSH至正常范围而引起错误判读,常常用bE2来帮助解读bFSH值。

此外,我们发现联合AMH+AFC预测卵巢低反应的价值并未高于AMH单独的预测价值。联合AMH+AFC+年龄或AMH+AFC+bFSH或AMH+

表4 不同不孕因素各个指标对临床妊娠的预测价值

	Tubal infertility	Ovulatory dysfunction	Couple's infertility	Endometriosis	Male infertility	Unknown infertility
AMH / (ng/mL)	0.55(0.51-0.59)	0.64(0.58-0.71)	0.64(0.58-0.70)	0.55(0.38-0.71)	0.54(0.46-0.61)	0.61(0.42-0.80)
AFC	0.57(0.53-0.61)	0.65(0.58-0.71)	0.64(0.58-0.70)	0.57(0.41-0.72)	0.58(0.51-0.65)	0.62(0.43-0.81)
Age / years	0.62(0.59-0.64)	0.59(0.55-0.63)	0.66(0.62-0.69)	0.65(0.58-0.72)	0.59(0.55-0.63)	0.54(0.46-0.63)
bFSH / (U/L)	0.53(0.51-0.56)	0.57(0.53-0.61)	0.57(0.53-0.60)	0.53(0.45-0.62)	0.52(0.48-0.56)	0.49(0.41-0.58)
bE2 / (ng/L)	0.52(0.49-0.54)	0.50(0.46-0.54)	0.50(0.47-0.54)	0.49(0.41-0.57)	0.50(0.46-0.54)	0.58(0.49-0.67)

AMH: anti-mullerian hormone; AFC: antral follicle count; bFSH: basal follicle stimulating hormone; bE2: basal estradiol

AFC+年龄+bFSH+ bE2 预测卵巢低反应的价值均未高于 AMH 单独的预测价值。这与 Broer 等^[24]的一项 Meta 分析的研究结果一致。由于获卵数量与卵子数量密切相关,而现有的各指标反映的均是卵子的数量,联合这些指标并未增加卵巢反应性的预测价值。

3.2 卵巢储备指标对临床妊娠的预测价值

我们研究的结果显示,卵巢储备指标对于临床妊娠的预测价值不及对于卵巢低反应的预测价值大。对于临床妊娠,我们发现在总体上年龄的预测价值最大,AFC 次之,AMH 并未显示出优势。在输卵管因素、男方因素及双方因素不孕患者中,年龄的预测价值最大,AFC、AMH 的预测价值次之。子宫内膜异位症患者仅年龄可作为预测临床妊娠的较可靠指标,而 AFC、AMH 均无预测价值。如前所述,由于 AMH、AFC 主要反映卵巢内卵子数量,它们并不是影响临床妊娠的唯一因素,胚胎质量、子宫内膜容受性、移植技术等均是影响临床妊娠的重要因素。目前的研究较为肯定的是年龄对预测临床妊娠的作用。Broer 等^[24]的研究显示年龄对于预测持续妊娠是最好的独立因素,其他的联合指标都未能提高预测价值。我们也发现联合年龄+AFC 预测价值大于联合年龄+AMH,而联合年龄与其他指标并未超过年龄+AFC 的预测价值。对于排卵障碍的患者,则主要以 AFC、AMH 作为预测指标,年龄次之,可能在此种情况下卵子数量的影响更突出。

综上,我们发现,对于预测卵巢低反应而言,输卵管因素不孕、子宫内膜异位症、女方排卵障碍、男方因素不孕及双方因素不孕患者中(除外不明原因不孕的患者),AMH 与 AFC 的预测价值高于其他指标。而在不明原因不孕的患者中,年龄对获卵数有一定的预测价值,AMH 却无预测价值。

联合使用各指标预测卵巢低反应并未优于单独使用 AMH。对于预测临床妊娠而言,使用年龄作为指标的预测价值高于 AFC、AMH,且年龄+AFC 的预测价值优于其他联合指标。在子宫内膜异位症患者中仅年龄对预测临床妊娠有意义。在排卵障碍患者中,AFC、AMH 能较好地预测临床妊娠。未发现有价值的预测不明原因不孕者的临床妊娠的指标。

参考文献

- [1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2012, 98(6): 1407-1415.
- [2] Iliodromiti S, Nelson SM. Biomarkers of ovarian reserve [J]. Biomark Med, 2013, 7(1): 147-158.
- [3] Singh N, Bahadur A, Malhotra N, et al. Prospective analysis of ovarian reserve markers as determinant in response to controlled ovarian stimulation in women undergoing IVF cycles in low resource setting in India [J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288(3): 697-703.
- [4] Kalaiselvi VS, P S, K P, et al. The anti mullerian hormone -a novel marker for assessing the ovarian reserve in women with regular menstrual cycles [J]. J Clin Diagn Res, 2012, 6(10): 1636-1639.
- [5] Deb S, Campbell BK, Clewes JS, et al. Quantitative analysis of antral follicle number and size: a comparison of two -dimensional and automated three -dimensional ultrasound techniques [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010, 35(3): 354-360.
- [6] Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET) [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2012, 10: 26.
- [7] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE

- consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(7): 1616-1624.
- [8] Mutlu MF, Erdem M, Erdem A, et al. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-Mullerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2013, 30(5): 657-665.
- [9] La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART) [J]. *Hum Reprod Update*, 2010, 16(2): 113-130.
- [10] Kwee J, Schats R, McDonnell J, et al. Evaluation of anti-Mullerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve [J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(3): 737-743.
- [11] van Houten EL, Themmen AP, Visser JA. Anti-Mullerian hormone (AMH): regulator and marker of ovarian function [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2010, 71(3): 191-197.
- [12] 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.
- [13] Ye XP, Yang YZ, Sun XX. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMullerian hormone level and ovarian reserve [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(1): 51-53.
- [14] 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.
- [15] Majumder K, Gelbaya TA, Laing I, et al. The use of anti-Mullerian hormone and antral follicle count to predict the potential of oocytes and embryos [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 150(2): 166-170.
- [16] Hsu A, Army M, Knee AB, et al. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(2): 474-479.
- [17] Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, et al. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level [J]. *Fertil Steril*, 2005, 83(2): 291-301.
- [18] Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, et al. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility [J]. *Fertil Steril*, 1999, 72(5): 845-851.
- [19] Giri A, Srivastav VR, Suwal A, et al. Advanced maternal age and obstetric outcome [J]. *Nepal Med Coll J*, 2013, 15(2): 87-90.
- [20] Koch J, Rowan K, Rombauts L, et al. Endometriosis and infertility - a consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence) [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2012, 52(6): 513-522.
- [21] Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2012, 39(4): 535-549.
- [22] Evers JL, Slaats P, Land JA, et al. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization [J]. *Fertil Steril*, 1998, 69(6): 1010-1014.
- [23] Li Q, Geng X, Zheng W, et al. Current understanding of ovarian aging [J]. *Sci China Life Sci*, 2012, 55(8): 659-669.
- [24] Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach [J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(1): 26-36.

(编辑 徐杰)