

促性腺激素释放激素激动剂降调节对血清抗苗勒管激素的影响

叶云, 吴日然*, 林晓丽, 廖月婵, 杜彦, 吴嘉齐, 林秀峰, 杜静

(广东省中山市博爱医院生殖医学中心, 广东 中山 528403)

摘要:【目的】探讨两种剂型(长效/短效)促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)降调节对血清抗苗勒管激素(AMH)的影响是否相同。【方法】选择2012年2月到9月在我中心行体外受精/胞浆内单精子注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)共869个治疗周期,符合入选标准患者随机进入长效组(使用长效GnRH-a)128例患者128周期;短效组(使用短效GnRH-a)116例患者116周期。降调前月经来潮第3天和降调第14天抽取空腹静脉血检测血清AMH,观察患者用药前后血清AMH变化。【结果】①长效组血清AMH降调后略下降,但 $P > 0.05$;短效组降调后下降约 $0.63 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$ 。②两组基础血清AMH降调后均呈现归中趋势。以上升或下降为标准的ROC曲线,寻找切割点。长效组基础血清AMH切割点是 $2.15 \mu\text{g/L}$,短效组切割点是 $2.16 \mu\text{g/L}$ 。③长效组切割点以下组52例,降调后AMH($\mu\text{g/L}$)由 1.39 ± 0.54 上升为 2.73 ± 1.83 , $P < 0.01$;切割点以上组76例,降调后血清AMH($\mu\text{g/L}$)为 4.40 ± 1.95 下降为 3.27 ± 1.78 , $P < 0.01$ 。短效组切割点以下组51例,降调后血清AMH($\mu\text{g/L}$)由 1.21 ± 0.50 上升为 1.96 ± 1.57 , $P < 0.01$;切割点以上组65例,降调后血清AMH($\mu\text{g/L}$)由 4.26 ± 1.93 下降为 2.55 ± 1.48 , $P < 0.01$ 。④长效切割点以下组内,血清AMH上升者与下降者基础AMH均值无统计学差异, $P > 0.05$,但上升者获卵数多于下降者(13.4 ± 5.1 vs 7.4 ± 2.5 , $P < 0.05$);长效切割点以上组内,血清AMH上升者基础血清AMH均值小于下降者,但获卵数上升组反而多于下降组(17.73 ± 6.13 vs 13.79 ± 4.60)个($P < 0.05$)。短效组按切割点分组后,结果类似。【结论】无论是使用长效还是短效GnRH-a,降调节前后血清AMH变化规律是一样的:基础AMH低于切割点的呈现上升趋势,高于切割点的呈现下降趋势。符合这一变化规律的患者获卵数的预期结果更好。

关键词: 抗苗勒管激素;垂体降调节;控制性超排卵

中图分类号: R711.71

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2013)04-0578-07

Influence of Gonadotropin-releasing Hormone Agonist on Serum Anti-Mullerian Hormone Level

YE Yun, WU Ri-ran*, LIN Xiao-li, LIAO Yue-chan, DU Yan, WU Jia-qi, LIN Xiu-feng, DU Jing

(Reproductive Medical Center, Zhongshan Bo'ai Hospital, Zhongshan 528403, China)

Abstract: 【Objective】To investigate whether the influence of two forms (long-acting / short-acting) of gonadotrophin-releasing hormone agonist (GnRH-a) on anti-Mullerian hormone (AMH) is the same. 【Methods】The study included 869 cycles that underwent in vitro fertilization (IVF) / intracytoplasmic sperm injection (ICSI) from February 2012 to September 2012. Patients who met the inclusion criteria were randomly divided into two groups: long-acting group (using long-acting GnRH-a, Diphereline®) which including 128 women with 128 cycles, and short-acting group (using short-acting GnRH-a, Diphereline®) which including 116 women with 116 cycles. Serum AMH levels were measured at baseline and Day 14 following GnRH-a. 【Results】① After down-regulation in long-acting group, baseline serum AMH slightly reduced, $P > 0.05$; In short-acting group, serum AMH fell from (2.92 ± 2.12) $\mu\text{g/L}$ to (2.29 ± 1.54) $\mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$). ② After GnRH-a treatment higher basal AMH level fell down, and lower basal AMH level grew up in both groups. Using rising or falling AMH level as the standard to the ROC curve, we found the cutoff point of

收稿日期: 2013-03-06

基金项目: 广东省医学科研基金(A2011747)

作者简介: 叶云, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 生殖内分泌, E-mail: bigbig.g@126.com; * 通信作者: 吴日然, 主任医师, E-mail: wuir1030@yahoo.com.cn

serum AMH; 2.15 $\mu\text{g/L}$ in long-acting group, and 2.16 $\mu\text{g/L}$ in short-acting group. ③In long-acting group, based on the cutoff points, basal AMH level of 52 women was less than 2.15 $\mu\text{g/L}$, and their basal serum AMH was $(1.39 \pm 0.54) \mu\text{g/L}$, after down-regulation AMH was $(2.73 \pm 1.83) \mu\text{g/L}$ ($P < 0.01$); 76 women with basal serum AMH $\geq 2.15 \mu\text{g/L}$, their basal serum AMH was $(4.40 \pm 1.95) \mu\text{g/L}$, after down-regulation was $(3.27 \pm 1.78) \mu\text{g/L}$ ($P < 0.01$). In short-acting group, 51 women with basal serum AMH $< 2.16 \mu\text{g/L}$, AMH before down-regulation was $(1.21 \pm 0.50) \mu\text{g/L}$, after down-regulation was $(1.96 \pm 1.57) \mu\text{g/L}$ ($P < 0.01$); 65 women with basal serum AMH $\geq 2.16 \mu\text{g/L}$, their basal serum AMH was $(4.26 \pm 1.93) \mu\text{g/L}$, after down-regulation was $(2.55 \pm 1.48) \mu\text{g/L}$ ($P < 0.01$). ④In long-acting group, for those whose AMH level $< 2.15 \mu\text{g/L}$, there was no significant difference of basal serum AMH between AMH increased group $(1.39 \pm 0.55) \mu\text{g/L}$ and decreased group $(1.41 \pm 0.38) \mu\text{g/L}$, but the number of retrieved oocytes was less in falling group $(13.40 \pm 5.08$ vs 7.40 ± 2.51 , $P < 0.05$). For those whose AMH level $\geq 2.15 \mu\text{g/L}$, AMH increased group had lower basal AMH level $(3.39 \pm 0.89) \mu\text{g/L}$ than decreased group $(4.65 \pm 2.06) \mu\text{g/L}$, but had more retrieved oocytes $(17.73 \pm 6.13$ vs 13.79 ± 4.60 , $P < 0.05$). In short-acting group, we had the same results. 【Conclusion】 Whether using long-acting or short-acting GnRH-a, AMH dynamics after down regulation was the same; for those with basal serum AMH below the cutoff point, AMH had upward trend; for those with basal serum AMH higher than the cutoff point, AMH showed downward trend. Consistent with this variation trend, the expected number of oocytes retrieved would be better.

Key words: anti-Müllerian hormone (AMH); pituitary down-regulation; controlled ovarian stimulation

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(4): 578-584]

在体外受精/胞浆内单精子注射-胚胎移植(in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection - embryo transfer, IVF/ICSI-ET)中,血清抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平作为评估卵巢储备能力和预测卵巢反应性的有效指标,已成为人类辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)中的研究热点之一。近年来,关于控制性超排卵(controlled ovarian stimulation, COS)中血清 AMH 预测卵巢反应性的临床研究逐步深入。但是,降调节前后血清 AMH 水平如何变化,国内外的相关报道不多,结果也是众说纷纭。我们的前期研究发现,降调后的血清 AMH 值较降调前明显下降^[1],与国外学者 Jayaprakasan 报道的结果相反^[2]。但是这两个研究中,我们使用的是长效的促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin releasing hormone agonist, GnRH-a),Jayaprakasan 使用的是短效的 GnRH-a。这种相反的结果是否由药物的不同剂型引起呢?带着这个问题,我们在原来研究的基础上,继续深入观察两种剂型(长效/短效)的 GnRH-a 降调节对血清 AMH 值的影响以及其在预测 COS 中卵巢反应性的意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象

临床资料来源:在广东省中山市博爱医院生殖中心治疗的不孕患者,2012年2月1日到9月

30日行 IVF/ICSI-ET 治疗共 869 周期。研究对象纳入标准:年龄 ≤ 38 岁(22~38岁),月经规则(周期 21~35 d),基础促卵泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH)正常(本中心以 FSH $< 10 \text{ U/L}$),体质指数(body mass index, BMI)在 18~23 之间,使用黄体期长方案患者^[3]。用抽签法随机进入长效组(使用长效 GnRH-a)128 例患者 128 个周期;短效组(使用短效 GnRH-a)116 例患者 116 周期。

1.2 研究方法

1.2.1 黄体期长方案 排卵后 5 d 用 GnRH-a(醋酸曲普瑞林,达菲林, Diphereline[®])降调。长效组用达菲林 1.0 mg 单次肌注,短效组用达菲林 0.1 mg/d 皮下注射至 HCG 日。降调第 14 天用促性腺激素(gonadotrophin, Gn)(注射用重组人促卵泡激素,果纳芬, Gonal-F[®])启动,年龄 ≤ 30 岁的患者用 150 U/d,年龄 31~38 岁的患者用 225 U/d。视卵泡发育情况适当调整用量至卵泡成熟,肌注人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG)10 000 U 后 35~38 h 取卵,行 IVF 或 ICSI, 72 h 后移植 2~3 个胚胎,移植前行胚胎质量评分。

1.2.2 AMH、性激素、窦卵泡计数(antral follicles count, AFC)测定 IVF/ICSI 治疗的患者降调前月经来潮第 3 天和降调第 14 天抽取空腹静脉血检测 AMH、FSH、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E₂)。抽血当天同时行阴道

B超检查(ALOKA SSD-3500 型超声仪,探头频率 7.2 MHz,日本)测定 AFC(在本研究中定义为卵泡直径 2~8 mm)。

1.2.3 实验室方法 血清 AMH 用酶联免疫吸附测定方法测定,使用美国 DSL 公司的 AMH 试剂。最低检测限度是 0.006 $\mu\text{g/L}$,室内质控变异系数 $<5\%$ 。血清 FSH、LH 和 E2 水平测定采用化学发光法测定,使用德国罗氏公司的 ELECSYS 试剂。严格按照试剂盒说明操作,室内、室间质控达标。

1.3 统计学方法

前瞻性队列研究。应用 SPSS18 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,计量资料降调前后比较用配对 t 检验、组间比较用独立样本 t 检验,检验水平:双侧, $\alpha=0.05$ 。计数资料采用卡方检验。应用相对工作特征(relative operating characteristic, ROC)曲线、灵敏度、特异度、Youdon 指数等进行统计学分析。

2 结 果

2.1 患者一般情况

两组患者 BMI、不孕时间、原继发分类和不孕因素构成比的差异没有统计学意义,但是年龄差异有统计学意义,所以本研究不进行长效组和短效组的组间比较,只进行同一个体用药前后的比较(表 1)。

2.2 降调前后各观察指标的变化

同一个体降调前后各观察指标的变化,采用配对 t 检验(表 2)。可见,血清 AMH 长效组降调前后比较均值下降,但差异没有统计学意义($P=0.538$);短效组降调前后比较均值下降,差异有统计学意义($P=0.002$)。而 AFC 长效组降调前后比较均值下降,差异有统计学意义($P=0.000$);短效组降调前后比较均值下降,但差异没有统计学意

义($P=0.081$)。

2.3 降调节后血清 AMH 的变化趋势

我们观察到长效组 128 例,血清 AMH 降调后下降的 66 例,上升的 62 例。短效组 116 例,血清 AMH 降调后下降的 69 例,上升的 47 例(图 1、2)。从折线图可以看到无论是使用长效还是短效 GnRH-a 后,基础血清 AMH 呈现高的下降,低的上升的变化趋势。以下降及上升进行分组,用 ROC 曲线寻找切割点:(表 3、图 3、4)。长效组以基础血清 AMH 2.15 $\mu\text{g/L}$ 为界分两组,长效 $<2.15 \mu\text{g/L}$ 组 52 例,长效 $\geq 2.15 \mu\text{g/L}$ 组 76 例;短效组以基础血清 AMH 2.16 $\mu\text{g/L}$ 为界分两组,短效 $<2.16 \mu\text{g/L}$ 组 51 例,短效 $\geq 2.16 \mu\text{g/L}$ 组 65 例。有学者报道获卵数与 AMH、AFC 相关性最强,故在本研究中主要观察这两个指标^[4-5](表 4)。可见,平均年龄在长效 $<2.15 \mu\text{g/L}$ 组和长效 $\geq 2.15 \mu\text{g/L}$ 组比较差异没有统计学意义($P=0.051$),在短效 $<2.16 \mu\text{g/L}$ 组和短效 $\geq 2.16 \mu\text{g/L}$ 组比较差异没有统计学意义($P=0.731$)。4 组患者血清 AMH 降调前后自身比较,无论是长效还是短效剂型,低于切割点组用药后血清 AMH 上升,高于切割点组用药后血清 AMH 下降,差异均有统计学意义(P 均=0.000)。AFC 在长效组内的两组均呈现减少(长效 $<2.15 \mu\text{g/L}$ 组 $P=0.032$;长效 $\geq 2.15 \mu\text{g/L}$ 组 $P=0.000$),在短效组内的两组虽然有减少,但未得出统计学差异(短效 $<2.16 \mu\text{g/L}$ 组 $P=0.872$;和短效 $\geq 2.16 \mu\text{g/L}$ 组 $P=0.063$)。

2.4 降调节后血清 AMH 的变化与获卵数

长效 $<2.15 \mu\text{g/L}$ 组 52 例中,降调后 AMH 不呈现上升的 5 例;长效 $\geq 2.15 \mu\text{g/L}$ 组 76 例,降调后 AMH 不呈现下降的 15 例。短效 $<2.16 \mu\text{g/L}$ 组 51 例,降调后 AMH 不呈现上升的 13 例;短效 $\geq 2.16 \mu\text{g/L}$ 组 65 例,降调后 AMH 不呈现下降的 9 例。对每一组内血清 AMH 上升的病例与下降的病

表 1 患者一般情况

Table 1 The general condition of the patients

($\bar{x} \pm s$ or cases)

Group	Cases	Age/years	BMI	Infertility time/years	Infertility classification		The main factors of infertility			
					Primary	Secondary	Pelvic tubal factor	Endometriosis	Male factors	Ovulatory dysfunction
Short-acting	116	31.3 $\pm$ 3.6	20.9 $\pm$ 2.4	4.7 $\pm$ 3.0	56	60	70	7	37	2
Long-acting	128	30.2 $\pm$ 3.6	21.0 $\pm$ 2.6	4.7 $\pm$ 3.1	69	59	67	14	45	2
P value		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05					>0.05

BMI: body mass index

表 2 降调前后各观察指标变化

Table 2 Changes of observed targets before and after the different dosage forms of GnRH-a ($\bar{x} \pm s$)

Group and Targets	Before down-regulation	After down-regulation	P value
Long-acting(n=128)			
AMH/(μg/L)	3.18 ± 2.14	3.05 ± 1.81	> 0.05
AFC	14.17 ± 4.02	12.27 ± 3.57	< 0.05
FSH/(IU/L)	7.54 ± 1.22	2.18 ± 0.72	< 0.05
LH/(IU/L)	4.82 ± 1.67	2.55 ± 1.86	< 0.05
FSH/LH	1.75 ± 0.67	1.03 ± 0.60	< 0.05
E2/(ng/L)	37.51 ± 14.80	18.14 ± 9.55	< 0.05
Short-acting group(n=116)			
AMH/(μg/L)	2.92 ± 2.12	2.29 ± 1.54	< 0.05
AFC	12.29 ± 4.97	11.66 ± 4.83	> 0.05
FSH/(IU/L)	7.63 ± 1.41	3.54 ± 1.21	< 0.05
LH/(IU/L)	4.78 ± 2.08	1.88 ± 0.86	< 0.05
FSH/LH	1.79 ± 0.61	2.24 ± 1.23	< 0.05
E2/(ng/L)	44.21 ± 21.93	21.79 ± 14.88	< 0.05

AMH: anti-Müllerian hormone; AFC: antral follicles count; FSH: follicle stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; FSH/LH: follicle stimulating hormone /luteinizing hormone ratio; E2: estradiol.

例的年龄、基础血清 AMH,降调前 AFC,总促性腺激素剂量与获卵数进行比较 (表 5)。四组患者组内比较:长效 < 2.15 μg/L 组内,降调后上升组与下降组比较,年龄、基础血清 AMH、降调前 AFC、总 GnH 剂量差异无显著性,上升组总促性腺激素

剂量少于下降组,但获卵数则多于下降组 ($P = 0.012$),呈现卵巢正常反应;长效 $\geq 2.15 \mu\text{g/L}$ 组内,降调后血清 AMH 上升组与下降组比较年龄、降调前 AFC、总促性腺激素剂量差异无显著性,上升组基础血清 AMH 小于下降组,但获卵数反而多于下降组 ($P = 0.007$),呈现卵巢高反应。短效 < 2.16 μg/L 组内,降调后血清 AMH 上升组与下降组比较年龄、基础血清 AMH、总促性腺激素剂量差异无显著性,上升组降调前 AFC 多于下降组,获卵数也高于下降组 ($P = 0.000$),呈现卵巢正常反应;短效 $\geq 2.16 \mu\text{g/L}$ 组内,年龄、基础血清 AMH、降调前 AFC、总促性腺激素剂量和获卵数上升组与下降组差异无显著性 ($P = 0.514$),从均值可以看到上升组基础血清 AMH 小于下降组,但获卵数多于上升组。

3 讨 论

AMH 由卵巢颗粒细胞分泌进入血循环,因此血清 AMH 水平基本上反映了卵巢内的卵泡池^[6]。近年来,已有大量关于血清 AMH 预测卵巢反应性的临床报道。但是,降调节使血清 AMH 水平如何变化,国内外的相关报道不多,研究条件各不相同,结果也是众说纷纭。学者 Jayaprakasan 等^[2]的研究结果是降调节使血清 AMH 上升 32%;Seifer 等^[7]的研究是使用 GnRH-a 后细胞内 AMH 下降, van

表 3 寻找基础血清 AMH 切割点 ROC 曲线

Table 3 Find the basal serum AMH cutoff point of ROC curve

Group	AUC	std. error	95%CI	P value	Cutoff point (μg/L)	Sensitivity	Specificity	Youden index
Long-acting	0.880	0.031	0.819 ~ 0.940	< 0.001	2.15	0.924	0.758	0.682
Short-acting	0.852	0.036	0.781 ~ 0.923	< 0.001	2.16	0.812	0.809	0.621

AUC: Area under ROC curve

表 4 用切割点分组后降调前后血清 AMH 变化

Table 4 The changes of AMH in serum with the cutting point groups before and after GnRH-a ($\bar{x} \pm s$)

Group	Basal serum AMH grouping	Cases	Age /years	AMH/(μg/L)		AFC	
				Before down-regulation	After down-regulation	Before down-regulation	After down-regulation
Long-acting	<2.15 μg/L	52	30.9 ± 3.8	1.39 ± 0.54	2.73±1.83 ²⁾	12.6 ± 3.3	11.4±3.9 ²⁾
	$\geq 2.15 \mu\text{g/L}$	76	29.7 ± 3.3 ¹⁾	4.40 ± 1.95	3.27±1.78 ²⁾	15.3 ± 4.1	12.9±3.2 ³⁾
Short-acting	<2.16 μg/L	51	31.1 ± 3.8	1.21 ± 0.50	1.96±1.57 ²⁾	10.0 ± 2.8	10.0±4.0 ¹⁾
	$\geq 2.16 \mu\text{g/L}$	65	31.4 ± 3.4 ¹⁾	4.26 ± 1.93	2.55±1.48 ²⁾	14.1 ± 5.6	13.0±5.1 ¹⁾

AMH: anti-Müllerian hormone; AFC: antral follicles count. 1) $P > 0.05$, 2) $P < 0.05$, 3) $P < 0.01$

表 5 用切割点分组后降调前后血清 AMH 变化与获卵数

Table 4 Changes of serum AMH before and after the cut point group and the number of retrieved oocytes										($\bar{x} \pm s$)
Group	AMH($\mu\text{g/L}$)		<i>n</i>	Age/years	AMH/($\mu\text{g/L}$)		AFC		Overall GnH dose/IU	retrieved oocytes
					Before down-regulation	After down-regulation	Before down-regulation	After down-regulation		
Long-acting	< 2.15	AMH rise	47	30.8 $\pm$ 3.9	1.39 $\pm$ 0.55	2.92 $\pm$ 1.83	12.8 $\pm$ 3.3	11.7 $\pm$ 3.9	2 613 $\pm$ 695	13.4 $\pm$ 5.1
		AMH fall	5	32.0 $\pm$ 2.5 ¹⁾	1.41 $\pm$ 0.38	1.03 $\pm$ 0.49 ¹⁾	10.6 $\pm$ 2.4	8.4 $\pm$ 2.1	3 245 $\pm$ 255 ¹⁾	7.4 $\pm$ 2.5 ¹⁾
	$\geq$ 2.15	AMH rise	15	29.8 $\pm$ 3.4	3.39 $\pm$ 0.89	4.91 $\pm$ 2.45	16.0 $\pm$ 3.9	12.8 $\pm$ 2.5	2 498 $\pm$ 406	17.7 $\pm$ 6.1
		AMH fall	61	29.7 $\pm$ 3.4 ¹⁾	4.65 $\pm$ 2.06	2.87 $\pm$ 1.32 ¹⁾	15.1 $\pm$ 4.2	12.9 $\pm$ 3.4	2 423 $\pm$ 721	13.8 $\pm$ 4.6 ²⁾
Short-acting	< 2.16	AMH rise	38	31.1 $\pm$ 3.9	1.15 $\pm$ 0.54	2.33 $\pm$ 1.66	10.6 $\pm$ 2.8	10.9 $\pm$ 4.1	2 480 $\pm$ 676	10.8 $\pm$ 4.5
		AMH fall	13	31.3 $\pm$ 3.7 ¹⁾	1.38 $\pm$ 0.36	0.87 $\pm$ 0.29 ¹⁾	8.4 $\pm$ 2.0 ¹⁾	7.3 $\pm$ 2.1 ¹⁾	2 485 $\pm$ 589	5.8 $\pm$ 2.1 ²⁾
	$\geq$ 2.16	AMH rise	9	32.4 $\pm$ 4.0	3.45 $\pm$ 1.17	4.53 $\pm$ 1.59	16.4 $\pm$ 4.2	14.2 $\pm$ 5.4	2 054 $\pm$ 460	14.0 $\pm$ 4.5
		AMH fall	56	31.2 $\pm$ 3.3 ¹⁾	4.39 $\pm$ 2.00	2.23 $\pm$ 1.20 ¹⁾	13.7 $\pm$ 5.7	12.8 $\pm$ 5.0 ¹⁾	2 115 $\pm$ 599	12.5 $\pm$ 6.5

AMH: anti-Müllerian hormone; AFC: antral follicles count; GnH: gonadotropic hormone. 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$.

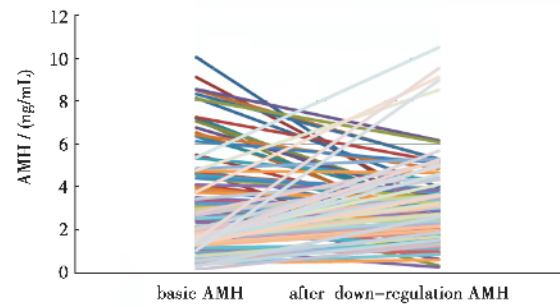


图 1 长效组降调前后 AMH 个案图

Fig.1 Serum AMH of long-acting group before and after down-regulation the case diagram

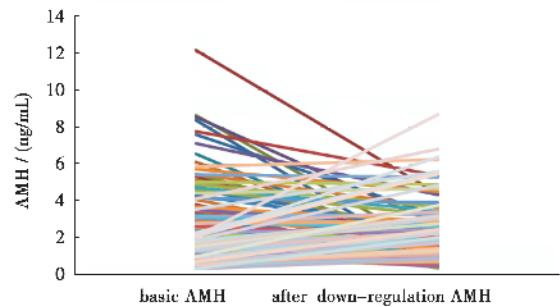


图 2 短效组降调前后 AMH 个案图

Fig.2 Serum AMH of short-acting group before and after down-regulation the case diagram

Rooij和Peñarrubia等^[8-9]的研究中使用长效GnRH-a降调前后的血清AMH的平均值是下降的,可两个研究中病例数均少,未能有统计学意义的结果;Mohamed等^[10]的研究中,在使用长效GnRH-a诺雷德4周和8周后血清AMH水平无明显变化。

在我们2009年的研究资料使用的是黄体期

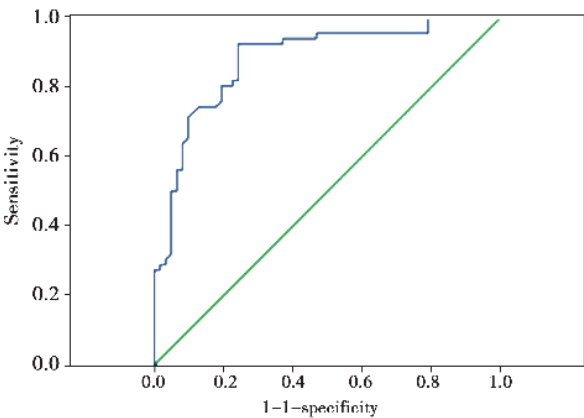


图 3 长效组 ROC 曲线

Fig.3 ROC curve of long-acting group

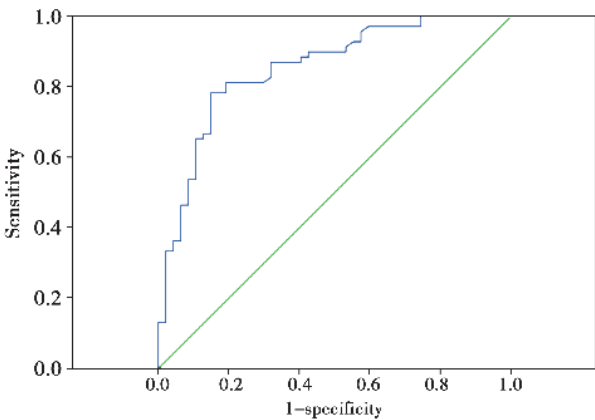


图 4 短效组 ROC 曲线

Fig.4 ROC curve of short-acting group

长方案,长效的GnRH-a,159例患者,虽然我们得到了一个总体是下降的结果^[4]。但是我们同时也

留意到,这一组病例当中有26例是上升的。那么,降调节后血清AMH上升或是下降是否有一定的规律可循?是否和药物剂型的不同有直接的关系?我们在本研究中将患者分为两组:长效GnRH-a组与短效GnRH-a组,结果是:长效组降调节后较降调前轻微下降,无统计学意义差异。短效组降调节前后比较差异有显著性。这一结果与前面的研究结果不一致。随着病例数的增加,我们观察到降调节使基础血清AMH呈现低者上升,高者下降的发展趋势。为进一步了解它的变化规律,我们使用ROC曲线,寻找切割点,得到的结果是长效GnRH-a组的基础血清AMH切割点是 $2.15\text{ }\mu\text{g/L}$,短效GnRH-a组的基础血清AMH切割点是 $2.16\text{ }\mu\text{g/L}$ 。用切割点进行分组后,长效GnRH-a组和短效GnRH-a组基础血清AMH小于切割点的AMH平均值均在降调后上升($P<0.01$)。长效GnRH-a组和短效GnRH-a组基础血清AMH大于切割点的AMH平均值均在降调后下降($P<0.01$)。可见在本组病人中,无论是使用长效还是短效GnRH-a,降调节前后血清AMH变化规律是一样的:基础血清AMH低于切割点的呈现上升趋势,高于切割点的呈现下降趋势。

回顾研究条件相近的文献:Jayaprakasan等^[2]研究的102例使用短效GnRH-a的患者基础血清AMH值是 $1.29\text{ }\mu\text{g/L}$,降调14d后是 $1.55\text{ }\mu\text{g/L}$,与我们使用短效GnRH-a组基础血清AMH小于切割点的血清AMH为降调前、后均值结果是相近的;而Peñarrubia等^[9]的研究60例使用长效GnRH-a患者,基础血清AMH为 $4.18\text{ }\mu\text{g/L}$,降调10+d后降至 $3.51\text{ }\mu\text{g/L}$,与我们使用长效GnRH-a组基础血清AMH大于切割点者组的基础血清AMH降调前、后均值结果也非常接近。降调能使卵泡发育同步化,本研究的结果降调节使基础血清AMH低于切割点的呈现上升趋势,高于切割点的呈现下降趋势,使合适数量的卵泡停留在即将发育的卵泡池内,是与临床工作实际相符合的。同时也有助于解释上述两位学者得出不同的结果是缘于所研究的人群的不同。这种改变如何解释?造成这种改变的机制如何?AMH只由颗粒细胞分泌,它的水平取决于颗粒细胞的数量与颗粒细胞内AMH的表达活性。降调节对卵巢内颗粒细胞的数量及其颗粒细胞AMH蛋白和mRNA的表达的有何影响,目前已经有少数的相关报导:Winkler

等^[11]的研究是使用GnRH-a(leuprolide acetate)24h后人类离体黄素化颗粒细胞AMH mRNA表达上升。Dong等^[12]的结果是使用GnRH-a(Triptorelin)48h后人类离体黄素化颗粒细胞AMH蛋白和mRNA表达水平无明显差异。Seifer则认为使用GnRH-a(leuprolide acetate)+HMG组与单用HMG组比较,卵泡颗粒细胞增生较明显,且卵泡液内的AMH水平明显降低^[9]。由于各研究结果并不一致,有待进一步深入的基础研究。

降调节引起的这种血清AMH的变化有何临床意义呢?我们在2009年的资料:预测卵巢低反应(周期获卵数 ≤ 3 个)基础血清AMH水平界值 $\leq 1.795\text{ }\mu\text{g/L}$,预测卵巢高反应(周期获卵数 ≥ 20 个)基础血清AMH水平界值 $\geq 3.725\text{ }\mu\text{g/L}$ ^[13]。在2010年的资料:预测卵巢低反应(周期获卵数 ≤ 5 个)基础血清AMH水平界值 $\leq 2.21\text{ }\mu\text{g/L}$ ^[14]。在本研究中我们选择了卵巢储备正常的“标准病人”入组并使用“标准方案”^[3]。长效 $< 2.15\text{ }\mu\text{g/L}$ 组内,降调后血清AMH上升组患者基础血清AMH平均值小于我们2010年预测卵巢低反应的血清基础AMH切割点,但平均获卵数(13.40 ± 5.08)个,47例患者中只有2例患者获卵数 ≤ 5 个;而下降组的患者基础血清AMH平均值稍高于上升组($P<0.05$),但平均获卵数为(7.40 ± 2.51)个,5例患者当中就有2例获卵数 ≤ 5 个。长效 $\geq 2.15\text{ }\mu\text{g/L}$ 组内,降调后血清AMH下降组患者平均值为,大于我们2009年预测卵巢高反应的血清基础AMH切割点,但平均获卵数(13.8 ± 4.6)个,61例患者中周期获卵数 ≥ 20 个仅6例;上升组基础血清AMH平均值低于下降组,也小于卵巢反应切割点,但平均获卵数(17.7 ± 6.1)个,15例患者中周期获卵数 ≥ 20 个的已有6例。短效 $< 2.16\text{ }\mu\text{g/L}$ 组内,降调后血清AMH上升组38例,获卵数 ≤ 5 个仅5例;下降组13例,获卵数 ≤ 5 个就有4例。短效 $\geq 2.16\text{ }\mu\text{g/L}$ 组内,降调后血清AMH下降组56例,获卵数 ≥ 20 个仅7例;上升组9例,获卵数 ≥ 20 个就有2例。该结果提示降调后血清AMH变化如果呈现基础AMH低于切割点的上升,高于切割点的下降这一变化规律的,获卵数的预期结果更好。Ficicioglu等^[5]认为,AMH能客观地反映卵泡池的大小,从而在治疗前能预测卵巢的反应性。过低的AMH预示卵巢的低反应,过高的AMH预示卵巢的高反应^[13]。当降调节使基础AMH值低

的上升,高的下降,呈现归中的趋势,提示适量的卵泡进入卵泡池,从而获得适量的卵子数。这在临床工作中个体化的评价患者降调节方案,调整启动剂量以期得到理想的获卵数有着积极的临床意义。这一结果同时也支持我们前期研究中降调后的血清AMH与获卵数相关性更强的结果^[4]。但是由于病例数尚少,入组患者的年龄分层还可以更细,有待增大样本的进一步研究。

参考文献:

- [1] Ye Y, Wu R, Ou J. Prediction of ovarian response on AMH concentrations before and after pituitary down-regulation in COH[J]. Hum Reprod (Abstract book), 2010, 25(1): i310-i310.
- [2] Jayaprakasan K, Campbell BK, Hopkisson JF, et al. Effect of pituitary desensitization on the early growing follicular cohort estimated using anti-Müllerian hormone [J]. Hum Reprod, 2008, 23(11): 2577-2583.
- [3] Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, et al. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram[J]. Hum Reprod, 2003, 18(4): 781-787.
- [4] 叶云, 吴日然, 欧建平, 等. 降调前后抗苗勒管激素预测控制性卵巢刺激中卵巢反应性的临床研究 [J]. 生殖医学杂志, 2010, 19(4): 295-300.
Ye Y, Wu RR, Ou JP, et al. Prediction of ovarian response on AMH concentrations before and after pituitary down-regulation in COS [J]. J Reprod Med, 2010, 19(4): 295-300.
- [5] 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.
- [6] 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(2): 113-130.
- [7] Seifer DB, MacLaughlin DT, Penzias AS, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist-induced differences in granulosa cell cycle kinetics are associated with alterations in follicular fluid müllerian-inhibiting substance and androgen content [J]. Clin Endocrinol Metab, 1993, 76(3): 711-714.
- [8] van Rooij IA, Broekmans FT, Velde ER, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve [J]. Hum Reprod, 2002, 17(12): 3065-3071.
- [9] Peñarrubia J, Fábregues F, Manau D, et al. Basal and stimulation day 5 anti-Müllerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin treatment [J]. Hum Reprod, 2005, 20(4): 915-922.
- [10] Mohamed KA, Davies WA, Lashen H. Anti-müllerian hormone and pituitary gland activity after prolonged down-regulation with goserelin acetate [J]. Fertil Steril, 2006, 86(5): 1515-1517.
- [11] Winkler N, Bukulmez O, Hardy DB, et al. Gonadotropin releasing hormone antagonists suppress aromatase and anti-Müllerian hormone expression in human granulosa cells [J]. Fertil Steril, 2010, 94(5): 1832-1839.
- [12] Dong M, Huang L, Wang W, et al. Regulation of AMH and SCF expression in human granulosa cells by GnRH agonist and antagonist [J]. Pharmazie, 2011, 66(6): 436-439.
- [13] 叶云, 欧建平, 吴日然, 等. 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 [J]. 中山大学学报:医学科学版, 2010, 31(5): 666-671.
Ye Y, Ou JP, Wu RR, et al. Prediction of ovarian response using serum anti-müllerian hormone levels in COH [J]. J Sun Yat-sen Univ: Med Sci, 2010, 31(5): 666-671.
- [14] 廖月婵, 吴日然, 柯玩娜, 等. 血清抗苗勒管激素水平检测在预测卵巢低反应中的应用价值 [J]. 生殖医学杂志, 2012, 21(4): 363-367.
Liao YC, Wu RR, Ke WN, et al. Value of serum anti-müllerian hormone levels for predicting low ovarian response [J]. J Reprod Med, 2012, 21(4): 363-367.

(编辑 徐杰)