

抗苗勒管激素对氯米芬抵抗的PCOS妇女腹腔镜术后卵巢反应性预测价值

韦成厚^{1*}, 沈宏伟², 朱国平¹

(1. 广东省计划生育科学技术研究所, 广东 广州 510600; 2. 中山大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨测定术前血清抗苗勒管激素(AMH)水平对氯米芬(CC)抵抗的多囊卵巢综合征(PCOS)妇女腹腔镜术后卵巢反应性预测价值。【方法】应用酶联免疫吸附(ELISA)法检测腹腔镜卵巢打孔术(LOD)54例氯米芬抵抗的PCOS患者术前血清基础AMH水平,术后用B超和尿LH峰监测卵巢卵泡发育及排卵情况,并用ROC曲线分析监测结果。【结果】ROC曲线分析表明,AMH对术后卵巢高和低反应性均为中等诊断价值,其AUC分别是0.792和0.846(95%CI:0.673-0.911和0.696-0.996; $P=0.000$ 和 $P=0.002$)。以血清AMH 7.4 ng/mL和4.3 ng/mL分别为预测卵巢高和低反应性最佳诊断界值,灵敏度分别为73.1%和87.5%,特异度分别为71.4%和66.7%,阳性预测值分别为71.9%和72.4%,阴性预测值分别为72.6%和84.2%。【结论】测定术前血清基础AMH水平可以预测CC抵抗的PCOS妇女腹腔镜术后卵巢高和低排卵反应性,并可以作为评估LOD手术有效性的一个有价值预测指标。

关键词: 抗苗勒管激素;多囊卵巢综合征;腹腔镜卵巢打孔术;预测价值

中图分类号:R713.6

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2012)01-0099-04

Predictive Value of Anti-mullerian Hormone on Ovary Response in PCOS Patients with Clomiphene Citrate(CC)-resistant after Laparoscopic Ovarian Drilling

WEI Chen-hou^{1*}, SHEN Hong-wei², ZHU Guo-ping¹

(1. Guangdong Provincial Science and Technology Research Institute for Family Planning, Guangzhou 510600, China; 2. Department of Obstetrics & Gynecology, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen university, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the predictive diagnostic value of preoperation serum anti-mullerian hormone (AMH) level measurement on ovary ovulation response after laparoscopic ovarian drilling (LOD) in PCOS patients with clomiphene citrate(CC)-resistant. 【Methods】54 PCOS patients with clomiphene citrate(CC)-resistant were enrolled LOD. Serum AMH levels were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), Follicle growth and ovulation situation were supervised by vaginal ultrasound and urine LH peak. Using ROC (receiver operating characteristic) curve analysis monitoring data. 【Results】ROC curve analysis indicated that AMH had moderate diagnostic value for postoperation high and poor ovary response. Theirs AUC (area under the curve, AUC) were 0.792 and 0.846 (95%CI: 0.673-0.911 and 0.696-0.996; $P=0.000$ and $P=0.002$). Serum AMH at 7.4 ng/mL and 4.3 ng/mL were optimum cutoff value for predictive high and poor ovary response, respectively. Sensitivity were 73.1% and 87.5%, respectively. Specificity were 71.4% and 66.7%, respectively. Positive predictive value were 71.9% and 72.4%, respectively. Negative predictive values were 72.6% and 84.2%, respectively. 【Conclusions】The preoperation measurement of serum basal AMH level can predictive the high and poor ovary response after LOD in PCOS patients with clomiphene citrate(CC)-resistant, and act as a single valued predictive index in estimating LOD effectiveness.

Key words: anti-mullerian hormone; polycystic ovary syndrome; laparoscopic ovarian drilling; predictive value

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(1): 99-101, 106]

抗苗勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH)在女性生殖领域作用的有关研究近年来日益广泛

和深入,认为在女性AMH可能参与多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)卵泡发育异

收稿日期:2011-09-01

基金项目:广东省自然科学基金(10151008010000002)

作者简介:韦成厚,*通信作者,硕士,副主任医师,研究方向:妇科腔镜技术和不孕不育,E-mail:1996weh@163.com

常的发生、发展并与性激素合成失调有关。腹腔镜下卵巢打孔术(laparoscopic ovarian drilling, LOD)是氯米芬(clomiphene citrate, CC)抵抗 PCOS 患者促排卵失败的一种有效的二线治疗方法,术后排卵率为 80%~90%^[1-2]。本研究通过测定术前血清基础 AMH 水平来预测 LOD 手术后卵巢排卵反应性,从而在术前评估 LOD 手术有效性,避免了手术的盲目性,具有一定的临床价值。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取 2008 年 10 月至 2010 年 8 月我所妇科临床确诊为 CC 抵抗 PCOS 患者 54 例,年龄 23~40 岁,平均 31.8 岁。PCOS 的诊断采用 2003 年鹿特丹标准,其中,CC 抵抗指经 CC 治疗至少 3 个周期常规剂量(50~100 mg/d,共 5 d),且至少有一个周期大剂量(150 mg/d,共 5 d)仍无优势卵泡(最大卵泡直径>14 mm)发育促排卵失败。

1.2 腹腔镜手术方法

具体方法参考文献[1]。

1.3 血清基础 AMH 及内分泌激素测定

所有研究对象于月经周期第 2~3 d(闭经者日期不限,但需先确定双侧卵巢中没有优势卵泡)阴道 B 超监测双侧卵巢卵泡数目(FN),并于当日抽取静脉血,分离血清,-80℃冰箱内保存备用。血清 AMH 的检测应用固相夹心法酶联免疫吸附实验(ELISA)。试剂盒均由美国 Beckman Coulter 公司提供,批内批间误差均小于 5%。

1.4 术后排卵监测方法及卵巢排卵反应性的确定标准

①用阴道 B 超和尿 LH 峰监测卵泡发育及排卵情况。术后随访于第 1 次月经来潮开始,第 9~11 天起阴道 B 超监测排卵,1 个月未来月经者于术后 1 个月开始监测排卵,直到卵泡成熟,即至少有一个优势卵泡大于 18 mm 或 2 个优势卵泡大于 17 mm,随后卵泡破裂或消失被认为卵巢有排卵。或尿 LH(+).②卵巢反应性的确定标准^[2]。若术后 8 周内卵巢有排卵,则认为手术治疗有效,疗效好,为卵巢高反应性;若术后 8 周内卵巢无排卵患者,给予 50~100 mg 氯米芬(CC)或 rFSH 治疗,用药 1~3 个周期后出现排卵,则认为手术治疗有效,疗效欠佳,为卵巢低反应性;若术后不管使用

CC 与否卵巢均不能获得排卵,则认为手术治疗失败,无疗效,为卵巢无反应性。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,计量指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,ROC 曲线分析用于 AMH 诊断性能的评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LOD 术后卵巢排卵反应性情况

卵巢高反应性 26 例,卵巢低反应性 16 例,卵巢无反应性 12 例。

2.2 血清 AMH 对 LOD 术后卵巢反应性诊断价值的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析表明,AMH 对术后卵巢高和低反应性均为中等诊断价值,其 AUC 分别是 0.792 和 0.846(95%CI:0.673~0.911 和 0.696~0.996; $P = 0.000$ 和 $P = 0.002$)。以血清 AMH7.4 ng/mL 和 4.3 ng/mL 分别为预测卵巢高和低反应性最佳诊断界值,灵敏度分别为 73.1%和 87.5%,特异度分别为 71.4%和 66.7%,阳性预测值分别为 71.9%和 72.4%,阴性预测值分别为 72.6%和 84.2%。分别见图 1,表 1 和表 2。

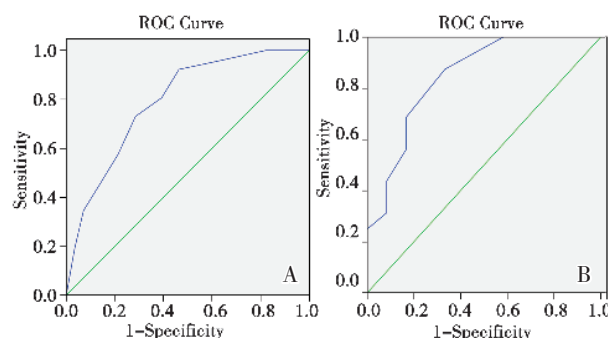


图 1 血清 AMH 诊断 LOD 术后卵巢反应性的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum AMH diagnose ovary response after LOD

A: high ovary response; B: poor ovary response

表 1 血清 AMH 诊断 LOD 术后卵巢反应性的 ROC-AUC 分析

Table 1 ROC-AUC analysis of serum AMH diagnose ovary response after LOD

Reactivity	Case (n)	AUC	Standard error	P	95% Confidential interval	
					Low limit	Super limit
High	26	0.792	0.061	0.000	0.673	0.911
Low	16	0.846	0.077	0.002	0.696	0.996

表 2 血清 AMH 诊断 LOD 术后卵巢反应性的 ROC-诊断界值分析

Table 2 ROC-diagnosis cutoff value analysis of serum AMH diagnose ovary response after LOD					
Reactivity	Diagnosis (ng/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive value (%)	Negative value (%)
High	7.4	73.1	71.4	71.9	72.6
Low	4.3	87.5	66.7	72.4	84.2

3 讨 论

卵巢储备功能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能力,前者可反映女性生育潜能,后者则决定女性绝经年龄。若卵巢内存留的可募集卵泡数目减少,卵母细胞质量下降,可导致生育能力降低或出现过早绝经倾向,称为卵巢储备功能降低^[3]。Fanchin 等^[4]研究表明,在月经第 3 天,血清 AMH 平均值为 1.39 (0.74 ~ 6.40) 与 FSH、LH、E2 和 INHB 相比,其表现出与窦卵泡数(AFC)更强的相关性($r = 0.74, P < 0.0001$),因此,AMH 可作为预测卵巢年龄的标志物,更好地反映卵巢的储备功能,从而运用于辅助生殖技术。近年来 AMH 作为评价卵巢储备力指标,已在 IVF 治疗中显示其有用性和优越性,有学者发现,在 AMH、INHB 及 AFC 等指标中,AMH 是唯一可预测妊娠结局的一项指标。van Houten^[5]等最新研究也表明,血清基础 AMH 水平能更加客观地反应“卵泡池”的“规模”,从而评价卵巢储备功能,最佳程度地预测促排卵时卵巢反应性。

许多研究表明^[6-7],PCOS 患者血清 AMH 水平高于正常水平 2 ~ 3 倍,这与产生 AMH 的窦前卵泡和小窦卵泡的数量增加是一致的。血清 AMH 水平是反映卵巢早期窦卵泡数(AFC)的精确指标,且与超声下卵泡数以及血清睾酮(T)和 LH 水平呈正相关。因此,高雄激素血症和(或)不排卵妇女的血清 AMH 水平不但可以替代 AFC 作为 PCOS 的诊断标准和判断其严重程度,还可以用来预测促排卵药物和腹腔镜手术治疗 PCOS 后的疗效。

LOD 手术治疗 PCOS 的确切机制至今虽未完全明了^[8],但其优点是,术后使下丘脑-垂体-卵巢轴功能恢复、卵巢内环境改善导致卵巢恢复正常

局部调控,最终使 PCOS 尤其是一些 CC 抵抗的患者获得正常的排卵功能的疗效已在临床得到肯定;缺点是,LOD 手术毕竟是一种有创手术,同时客观存在对卵巢功能远期疗效的不可知性以及术后可能形成组织粘连,因此,那些术后极有可能仍然不排卵的患者不愿接受手术治疗。故术前如能找到一种方法预测腹腔镜下卵巢打孔术有效性,对术后疗效不肯定的患病人群,在避免手术的盲目性方面将有重要的经济卫生学意义^[9-10]。本文资料表明,血清基础 AMH 水平对预测 LOD 术后卵巢高和低反应性准确性均为中等诊断价值,其 AUC 分别是 0.792 和 0.846 (95%CI:0.673-0.911 和 0.696-0.996),并可以作为评估 LOD 手术有效性的一个有价值预测指标。诚然,本文的研究样本例数尚少,尚需大样本临床资料进一步研究证实。

参考文献:

[1] 韦成厚,沈宏伟,孙静,等. 腹腔镜电凝打孔术治疗耐氯米芬多囊卵巢综合征不孕 43 例疗效分析[J]. 实用妇产科杂志, 2007, 23(7): 414-416.

[2] van Wely M, Bayram N, van der Veen F, et al. Predictors for treatment failure after laparoscopic electrocautery of the ovaries in women with clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome. [J] Hum Reprod, 2005, 20(4): 900-905.

[3] Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, et al. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation [J]. Fertil Steril. 2010, 93(3): 855-864.

[4] Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, et al. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH, LH on day 3 [J]. Hum Reprod, 2003, 18(2): 323-327.

[5] van Houten EL, Themmen AP, Visser JA. Anti-Müllerian hormone (AMH): regulator and marker of ovarian function. [J] Ann Endocrinol (Paris), 2010, 71(3): 191-197.

[6] La Marca A, Orvieto R, Giulini S, et al. Mullerian inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics [J]. Fertil Steril, 2004, 82(4): 970-972.

[7] Pellatt L, Rice S, Mason HD. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? (下转第 106 页 to page 106)