

# 抗苗勒管激素与基础性激素相关性及其在孕前育龄女性中的应用价值

刘康生, 王 培, 陈亚军

**【摘要】 目的** 随着生活方式的改变和生育年龄的推迟, 卵巢储备功能减低发病率逐年提高, 文章初步探讨在孕前保健中检测抗苗勒管激素 (AMH) 的应用价值。 **方法** 回顾性分析 2015 年 5 月至 2016 年 11 月于南京市妇幼保健院妇女保健中心门诊进行正常孕前育龄检查的妇女 852 例临床资料, 根据年龄分为 24~30 岁组、31~35 岁组和 36~41 岁组 3 组, 进行 AMH 筛查, 分析检验结果。 **结果** 3 组 AMH 水平随年龄增长逐渐降低, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。血清 AMH 与年龄呈负相关 ( $r = -0.425, P < 0.05$ ), 与血清促黄体生成素 (LH)、促卵泡素 (FSH)、血清雌二醇 (E2) 比较, 总体趋势差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。36~41 岁组 AMH  $< 1.1 \text{ ng/mL}$  的比例为 30.9%, 显著高于其他组 ( $P < 0.05$ )。所有受检者不孕症诊断率 12.9% (103/852), 不孕者 AMH  $< 1.1 \text{ ng/mL}$  的比例明显高于其他孕前检查者 (39.8% vs 9.6%,  $P < 0.05$ )。 **结论** 在孕前保健妇女中, 对高龄孕前育龄女性应用 AMH 对卵巢储备功能进行筛查, 有助于提高隐匿性卵巢储备功能降低的检出, 早期促进妇女进行更合理的生育规划, 以达到优生的目的。

**【关键词】** 基础性激素; 孕前保健; 卵巢储备功能; 抗苗勒管激素

**【中图分类号】** R715 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1672-271X(2018)03-0289-03

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.03.016

## 0 引言

具有生殖功能和内分泌功能生殖器官之一的卵巢, 其功能的正常发挥对女性生殖以及整体健康均意义重大<sup>[1]</sup>。随着近年来二胎政策的逐渐放开, 生活方式多样化的改变和工作压力的增加, 目前的孕前育龄的妇女的不孕率随之也增加。女性随着年龄的不断增长, 卵巢卵泡池的储备逐渐降低, 卵母细胞的数目逐渐减少<sup>[2]</sup>。由于抗苗勒管激素 (serum anti-müllerian hormone, AMH) 水平在自然周期各阶段相对稳定, 因此其检测不受月经周期的影响, 相应预测价值优越于传统指标促卵泡素 (FSH) 和抑制素-b (INHB)<sup>[3-5]</sup>。AMH 主要通过与其 II 型受体 (AMHR-II) 结合而发挥作用, 女性 AMH 由卵巢早期生长的卵泡的颗粒细胞分泌。AMH 预测卵巢低反应界值 (POR) 的敏感度为 40%~97%, 特异度为 78%~92%<sup>[6]</sup>, 但由于经济成本较高, AMH 目前

还没有作为常规的临床检测项目。而通过血清标志物的及时筛查有利于指导孕前保健育龄人群及时安排孕育计划, 避免贻误最佳妊娠时间具有重大意义。本文通过对 852 例正常孕前育龄妇女保健门诊资料进行统计分析, 探讨在孕前保健中检测 AMH 的应用价值, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性分析 2015 年 5 月至 2016 年 11 月于南京市妇幼保健院妇女保健门诊进行正常孕前育龄检查的妇女 852 例, 年龄 24~42 岁, 平均  $(31.5 \pm 5.5)$  岁。排除已经确诊的妇科 (如多囊卵巢综合征、高泌乳素血症、卵巢早衰、异常子宫出血等)、甲状腺功能减退等内分泌疾病、既往有子宫附件手术史。近 3 个月有口服避孕药及性激素药物史。

**1.2 研究方法** 采用临床观察性研究, 将 852 例育龄妇女根据年龄分为 24~30 岁组、31~35 岁组、36~41 岁组 3 组; 对所有研究对象均询问月经生育史、既往史及用药史, 于月经周期第 2 到 3 天空腹抽取静脉血 5 mL。室温静置 30 min, 4000 r/min 离心, 分离血清, 低温保存待检。应用仪器 (COBASE-

作者单位: 210004 南京, 南京医科大学附属妇产医院 (南京市妇幼保健院) 实验医学诊断科 (刘康生、陈亚军), 生殖医学科 (王 培)

通信作者: 陈亚军, E-mail: njyajunchen2016@163.com

601) 检测 AMH 水平,应用电化学发光法对纳入对象的血清促黄体生成素(LH)、FSH、血清雌二醇(E2)等性激素项目进行检测。检测前做好质量控制措施。

**1.3 卵巢储备功能评估** 血清 AMH $<1.1$  ng/mL 可认为卵巢储备功能降低(decreased ovarian reserve, DOR)<sup>[7]</sup>。

**1.4 统计学分析** 数据采用 SPSS16.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,相关分析用 Spearman 等级相关检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 AMH 水平组间比较及与其他性激素水平比较** 随着年龄增加,AMH 水平明显降低,且血清 AMH 与年龄呈负相关( $r=-0.425, P<0.05$ )。血清 AMH 与其他性激素(LH、FSH、E2)间均无相关关系( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 不同年龄组育龄妇女血清抗苗勒管激素及其他性激素水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	AMH (ng/mL)	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	E2 (pg/mL)
24~30 岁组	393	5.70 $\pm$ 3.91	5.51 $\pm$ 3.13	6.03 $\pm$ 4.01	55.7 $\pm$ 13.3
31~35 岁组	297	3.73 $\pm$ 2.15*	5.67 $\pm$ 3.47	5.72 $\pm$ 3.93	45.7 $\pm$ 11.2
36~41 岁组	162	2.16 $\pm$ 1.63**	4.70 $\pm$ 2.26	5.47 $\pm$ 3.09	42.8 $\pm$ 10.5

与 24~30 岁组比较, \* $P<0.05$ ; 与 31~35 岁组比较, # $P<0.05$

**2.2 不同年龄组卵巢储备功能比较** 所有受检者中,AMH $<1.1$  ng/mL 者 108 例(12.7%),36~41 岁组 AMH $<1.1$  ng/mL 的比例[50 例(30.9%)]显著高于 20~30 岁组[30 例(7.6%)]和 31~35 岁组[28 例(9.3%)],差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.3 不孕症检出情况** 所有受检者中,检出不孕症 103 例(12.9%),其他孕前检查者 749 例。不孕症患者中 AMH $<1.1$  ng/mL 的发生率[41 例(39.8%)],明显高于其他孕前检查者 AMH $<1.1$  ng/mL 的发生率[72 例(9.6%)],差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

## 3 讨 论

**3.1 AMH 的生物学特性** 卵泡生长、发育并形成可受精卵母细胞的能力(即卵巢内存留卵子的质量和数量,即卵巢功能),是女性生育能力的有力标

志。卵巢储备功能也是评估卵巢反应性最重要的内容<sup>[8]</sup>。环境因素影响雌性卵巢功能近期文献已有报道<sup>[9]</sup>,避免高龄妊娠(特别是二胎政策放开后高龄产妇相对增多),最重要的因素是高龄妇女 DOR,卵母细胞质量下降,导致生育力下降<sup>[10]</sup>。AMH 为肽类生长因子,是二硫键连接的同源二聚体糖蛋白,相对分子质量为 140 000,属于转化生长因子(TGF)- $\beta$  生长和分化因子家族,在性腺器官发育过程中具有非常重要的作用。女性 AMH 由窦前卵泡和窦卵泡的颗粒细胞分泌,由 Profess Alfred Jost 于 1947 年首先发现。基因定位于第 19 号染色体短臂(19p13.3),含有 5 个外显子,编码 560 个氨基酸的蛋白前体<sup>[11-12]</sup>。而在女性,最初表达 36 周胎儿的卵巢中,胎儿卵巢颗粒细胞才开始分泌 AMH。在男性,最初表达在 8 周胎儿睾丸支持细胞中,抑制苗勒管的发育。在组成激酶活性的 AMHR II 磷酸化的前提下,AMH 先结合 AMHR I,然后募集 AMHR II,进而被磷酸化的 AMHR I 依次使一系列被称为 Smads 的细胞内底物信号蛋白磷酸化。在细胞核内,Smad 蛋白形成复合物与特异 DNA 序列结合,调控基因的表达,产生生物学效应<sup>[13-14]</sup>。

**3.2 AMH 作为门诊随机筛查手段更具有时间选择优势** AMH 一般随着年龄的增长而降低(在约 25 岁成人期达到高峰),绝经前 5 年大约便检测不出<sup>[15]</sup>。作为门诊随机筛查手段更具有时间选择优势的 AMH,因早期、更准确地预测妇女卵巢储备的变化,目前 AMH 被认为是较为理想的卵巢储备预测指标。以往文献把基本性激素(FSH、LH 等)和窦状卵泡计数单纯性地作为临床上的卵巢储备常用指标,并没有考虑其对临床评估卵巢储备功能的局限性,如盆腔环境对计数的影响,较小的初级卵母细胞在超声图像中显示不清楚,非 AMH 激素检测受卵泡周期的影响等<sup>[16]</sup>。

**3.3 AMH 随年龄增加呈明显下降一定程度提示高龄备孕妇女门诊常规检测 AMH 水平的意义** 本研究显示,南京地区 24~42 岁育龄女性 AMH 平均水平略高于上海地区育龄期女性平均水平<sup>[17]</sup>。以 24 岁以上的孕前女性作为研究对象,发现 24~30 岁组、31~35 岁组、36~41 岁组的 AMH 水平个体差异较大,随年龄增加呈明显下降趋势,3 组比较差异有统计学意义,与相关研究结果相似<sup>[18-19]</sup>,并且发现 24~30 岁组 AMH 水平( $5.70\pm 3.91$ ) ng/mL 明显

高于Tremellen 等<sup>[20]</sup>报道的 2.35~3.57 ng/mL, 是否存在种族<sup>[21]</sup>、选择人群及检验方法的差异有待进一步探讨。AMH<1.1 ng/mL 作为 DOR 的评价指标之一<sup>[7]</sup>, 受试的 852 例妇女中可能存在 DOR 的概率为 12.9%, 3 组中 36~41 岁组发生率 (30.9%) 明显高于其他 2 组, 差异有统计学意义。本研究所有受检者中不孕症诊断率 12.9%, 不孕症患者中 AMH<1.1 g/mL 的比例明显高于其他受检者, 差异有统计学意义。另外, 由于经济成本较高, AMH 目前还没有作为常规的临床检测项目, 根据 Kim 等<sup>[22]</sup>研究成果, 进一步将 AMH<0.76 ng/mL 作为 DOR 的临界值, 结合本研究 36~41 岁高年龄段的临床结果, 建议对于高龄备孕妇女门诊常规检测 AMH 水平, 如果 AMH 在 0.76 ng/mL 以上, 可以监测其排卵情况并指导其自然受孕。而对于相反结果的排卵现状尚好育龄妇女, 建议其试着自然受孕几个月, 若相反结果, 为了避免随着时间的延长卵巢储备功能降低进而降低人工助孕率, 建议其进行人工助孕。E2 随着 AMH 水平的升高而增加, 但差异无统计学意义, 这与大多数研究一致<sup>[23-24]</sup>。血清 AMH 与 FSH、LH 之间也无相关关系, 与其他国外学者研究结果相一致<sup>[25-26]</sup>。

由于收集标本相对困难所以本研究标本数量较少, 且只是临床观察性研究, 为了进一步为临床应用提供一定的参考, 确立孕前卵巢储备功能筛查的适宜方案, 后期会进一步长期加大标本量的跟踪观察, 还需要进行大样本的前瞻性研究。

#### [参考文献]

- [1] 岳朝艳. 女性抗苗勒管激素的临床应用新进展[J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2015, 3(4): 217-220.
- [2] Ye H. Significance of serum anti-Müllerian hormone detection in IVF[J]. J Reprod Med, 2015, 24(1): 1-4.
- [3] Hadlow N, Brown SJ, Habib A, et al. Quantifying the intraindividual variation of antimüllerian hormone in the ovarian cycle[J]. Fertil Steril, 2016, 106(5): 1230-1237.
- [4] Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implication[J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(5): 688-701.
- [5] 邵一丹, 梁元姣, 陈莉, 等. 抗苗勒氏管激素下降率对多囊卵巢患者促排卵疗效的预测价值[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(6): 616-620.
- [6] Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K, et al. Anti-müllerian hormone: Above and beyond conventional ovarian reserve markers[J]. Disease Markers, 2016: 5246217.
- [7] 武学清, 孔蕊, 田莉, 等. 卵巢低反应专家共识[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(2): 71-78.
- [8] Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome[J]. Hum Reprod Update, 2006, 12(6): 685-718.
- [9] 郑德燕, 黄惠娟. 环境因素对雌鼠卵巢损害的研究进展[J]. 东南国防医药, 2015, 17(5): 511-513.
- [10] 梁玉婷, 梁晓燕. 卵巢储备功能减退及其检测方法评价[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(1): 2-4.
- [11] 赵玲, 肖春辉. 抗苗勒管激素水平在不同卵巢储备功能女性之间的差异[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(3): 38-40.
- [12] 钱警语, 陈秀娟. 抗苗勒管激素与女性生育功能关系研究进展[J]. 生殖与避孕, 2013, 33(7): 473-478.
- [13] Andersen CY, Schmidt KT, Kristensen SG, et al. Concentrations of AMH and inhibin-B in relation to follicular diameter in normal human small antral follicles[J]. Hum Reprod, 2010, 25: 1282-1287.
- [14] Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women[J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(3): 370-385.
- [15] Fleming R, Kelsey TW, Anderson RA, et al. Interpreting human follicular recruitment and antimüllerian hormone concentrations throughout life[J]. Fertil Steril, 2012, 98(5): 1097-1102.
- [16] 张新云, 李满桂, 马秀清. 抗苗勒管激素在临床中的应用与研究进展[J]. 青海医药杂志, 2015, 45(4): 77-80.
- [17] 任妞, 刘彦. 正常生育期女性血清抗苗勒管激素水平的研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2011, 12(4): 281-283.
- [18] 张静. 1160 例孕前保健妇女抗苗勒氏管激素筛查分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(14): 2837-2838.
- [19] Yoo JH, Kim HO, Cha SW, et al. Age specific serum anti-Müllerian hormone levels in 1,298 Korean women with regular menstruation[J]. Clin Exp Reprod Med, 2011, 38(2): 93-97.
- [20] Tremellen K, Savulescu J. Ovarian reserve screening: a scientific and ethical analysis[J]. Hum Reprod, 2014, 29(12): 2606-2614.
- [21] 肖雪晴, 张晓莉, 李彦奇. 不同民族女性不育患者抗苗勒氏管激素 (AMH) 水平分析[J]. 新疆医学, 2014, 44(11): 36-40.
- [22] Kim SK, Lee JR, Jee BC, et al. What number of oocytes is appropriate for defining poor ovarian response[J]. Yonsei Med J, 2015, 56(2): 482-489.
- [23] Liberty G, Ben-Chetrit A, Margalioth E, et al. Does estrogen directly modulate anti-müllerian hormone secretion in women? [J] Fertil Steril, 2010, 94(6): 2253-2256.
- [24] Piltonen T, Koivunen R, Morin-Papunen L, et al. Ovarian and adrenal steroid production: regulatory role of LH/HCG[J]. Hum Reprod, 2002, 17(3): 620-624.
- [25] Shaw CM, Stanczyk FZ, Egleston BL, et al. Serum antimüllerian hormone in healthy premenopausal women[J]. Fertil Steril, 2011, 95(8): 2718-2721.
- [26] Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, et al. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number[J]. Fertil Steril, 2011, 95(1): 170-175.

(收稿日期: 2017-08-25; 修回日期: 2017-10-25)

(责任编辑: 叶华珍)