

## 抗苗勒管激素对卵巢过度刺激综合症的预测价值

肖菊霞<sup>1\*</sup>, 蔡立义<sup>1</sup>, 熊芳<sup>1</sup>, 许耀辉<sup>2</sup>, 陈洁<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学附属无锡妇幼保健院生殖中心, <sup>2</sup>检验科, 江苏 无锡 214002)

**[摘要]** 目的:评价抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)对行体外受精(in vitro fertilization, IVF)-胚胎移植(embryo transfer, ET)治疗的患者并发卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的预测价值。方法:372 例行 IVF 治疗的患者,60 例发生 OHSS,选择 60 例年龄匹配未发生 OHSS 的患者进行比较,分成 OHSS 组和非 OHSS 组。经期第 2~4 天测定血清促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)和 AMH 水平,超声测定窦卵泡数(antral follicle counts, AFC)。用受试者工作曲线(ROC 曲线)评价各指标对 OHSS 发生的预测价值。结果:OHSS 组血清 FSH 值较非 OHSS 组低, AFC 较非 OHSS 组高,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ),体重指数(BMI)在两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),OHSS 组血清 AMH 值与非 OHSS 组间比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。ROC 曲线结果显示 AMH 的曲线下面积(AUC)为 0.716, cut-off 值取 3.52 ng/mL 时,灵敏度为 0.933,特异度为 0.533。结论:血清 AMH 可以用来预测 OHSS 的发生。

**[关键词]** 抗苗勒管激素;体外受精-胚胎移植;卵巢过度刺激综合征

**[中图分类号]** R711.75

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)08-1047-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20170827

卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)是体外受精(in vitro fertilization, IVF)-胚胎移植(embryo transfer, ET)过程中的一种医源性疾病,是人体对促排卵药物产生的过度反应<sup>[1]</sup>。OHSS 主要临床表现为恶心、呕吐、腹胀、卵巢增大、腹腔积液,严重者可出现胸腔积液、血液浓缩、少尿,甚至出现血栓形成、呼吸窘迫综合征及多器官功能衰竭,严重 OHSS 者可危及生命<sup>[2]</sup>。然而 OHSS 的发病机制至今不明,临床治疗通常为对症处理,预防是采取的最主要措施。OHSS 目前尚无准确的预测指标。目前普遍以肌注人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)日的血清雌二醇(E2)水平和卵泡数作为预测 OHSS 发生的指标。目前证实抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)可以更好地反映卵巢的储备功能和反应性<sup>[3-5]</sup>。已有研究表明,OHSS 与高水平的基础血清 AMH 有关,血清 AMH 与 OHSS 的发生有明显相关性<sup>[6-8]</sup>。本研究通过检测血清 AMH 水平,判断其与 OHSS 发生的关系,以期预测 OHSS 发生提供一种更为敏感的预测指标。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

2013 年 1 月—2014 年 8 月在无锡市妇幼保健院生殖中心就诊的 372 例不孕患者,满足以下条件:①年龄 $<40$ 岁;②患者进入周期前 3 个月未使用任何激素类药物,且均为第 1 次接受 IVF 治疗或卵细胞胞浆内单精子注射(intra cytoplasmic sperm injection, ICSI);③不孕原因包括输卵管因素 187 例(50.2%)、男方因素 43 例(11.6%)、男方因素合并输卵管因素 24 例(6.5%)、排卵障碍 49 例(13.2%)、子宫内膜异位症 11 例(2.9%)和不明原因 58 例(15.6%);④血清催乳素、甲状腺功能正常,排除全身其他疾病。所有患者均知情同意。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 基础窦卵泡(antral follicle counts, AFC)计数

于月经第 2~4 天行消毒阴道超声检查窦卵泡计数(直径 2~8 mm 卵泡)。

##### 1.2.2 血清 AMH 的检测

促排卵治疗前任意 1 d,留取外周静脉血 4 mL,离心分离出血清装至 EP 管内,存储于 $-20$ ℃冰箱备用。采用美国 Beckman 公司 ELISA 试剂盒,用 ELISA 法检测血清 AMH。

##### 1.2.3 血清促卵泡刺激素(FSH)、血清促黄体生成素(LH)和血清 E2 检测

采用电化学发光法,月经第 2~4 天测定血清

**[基金项目]** 南京医科大学科技发展基金(2012NJMU154)

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: xiaojuxiajx@163.com

FSH、LH 和 E2 水平,及肌注 HCG 日的血清 E2 水平。

1.2.4 超促排卵方案

均采用短效长方案,超促排卵前 1 个月经周期采用口服避孕药处理,在服用避孕药 21 d 后皮下注射促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa,达必佳,辉凌公司,德国)0.1 mg 或 0.5 mg qd,待达到降调标准后开始皮下注射促性腺激素(Gn,果纳芬,默克-雪兰诺公司,瑞士),根据卵泡大小和血清 E2、LH 调整药物剂量,待至少 2 个直径≥18 mm 的卵泡时,当晚肌注艾泽 0.25 mg(rh-HCG,默克-雪兰诺公司,瑞士),37 h 后取卵。取卵后实验室行 IVF 或 ICSI。

1.2.5 卵巢过度刺激综合征诊断标准<sup>[1]</sup>

轻度:卵巢增大,直径≤5 cm,腹胀不适;中度:卵巢增大,直径 6~10 cm,恶心,胃肠道反应,腹部不适,实验室评估正常,轻度腹水,无临床体征;重度:以上症状及其他体征,如呼吸困难,卵巢增大,重度腹水(有临床体征),胸水。血细胞比容≥45%,白细胞≥15×10<sup>9</sup>个/L,肌酐清除率≥50 mL/min,电解质紊乱(低钠血症、高钾血症),肝功能升高;危重(作为重度的亚分级):严重的器官功能异常,少尿,血肌酐>1.6 mg/dL,严重呼吸困难,血栓并发症,感染,严重血液浓缩,血细胞比容>55%,白细胞 25×10<sup>9</sup>个/L。

1.2.6 分组及检测指标

根据是否发生卵巢过度刺激综合征分为 OHSS 组和非 OHSS 组。两组年龄、例数均匹配。检测 Gn 总量及获卵数。

1.3 统计学方法

用 SPSS19 统计软件进行数据分析,所得数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。两组间均数比较采用非配对 t 检验。根据受试者工作曲线(receiver operating characteristic,ROC 曲线),评价血清 FSH、BMI、血清 AMH 和 AFC 对 OHSS 的预测价值,曲线下面积(AUC)>0.7,即表示有预测价值。双侧 P≤0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间患者一般资料比较

在本生殖中心行第一周期 IVF/ICSI 治疗 372 例患者,发生 OHSS 共计 60 例,其中轻度 OHSS 为 31 例,中度 OHSS 为 15 例,重度 OHSS 为 14 例。OHSS 组患者的血清 FSH 水平较非 OHSS 组低,AFC 较非 OHSS 组高,均有统计学意义(P 均<0.05);OHSS 组患者血清 AMH 水平、HCG 日血清 E2 水平、Gn 总量和获卵数与非 OHSS 组比较差异有统计学意义(表 1),BMI 在两组间差异无统计学意义(P>0.05,表 1)。

表 1 两组间一般情况比较

指标	OHSS 组(n=60)	非 OHSS 组(n=60)	t 值	P 值
AMH(ng/mL)	6.99±3.05	4.89±3.37	3.117	<0.01
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.86±2.42	22.22±3.09	0.71	>0.05
FSH(IU/L)	6.00±1.16	6.64±1.35	2.785	<0.05
双侧 AFC(个)	16.42±3.54	14.70±3.47	2.688	<0.05
HCG 日 E2 (pg/mL)	7 212.20±1 808.72	4 057.57±1 551.89	10.253	<0.001
Gn 总量(U)	1 667.50±3 66.48	2 266.33±604.53	6.561	<0.001
获卵数(个)	18.10±6.59	11.98±5.56	5.498	<0.001

2.2 ROC 曲线

本研究采用 ROC 曲线评价血清 FSH、BMI、血清 AMH 和 AFC 对 OHSS 是否有预测价值。结果显示血清 FSH、BMI 和 AFC 没有预测价值,而血清 AMH 能预测 OHSS 的发生。血清 AMH 的 AUC 为 0.716,当血清 AMH=3.52 ng/mL 时,预测 OHSS 发生的灵敏度为 0.933,特异度为 0.533 (表 2,图 2)。

3 讨论

在 IVF-ET 治疗过程中,OHSS 是 IVF 治疗过程

表 2 各指标预测 OHSS 敏感性比较

指标	AUC(95%可信区间)	cut-off 值	敏感性	特异性
FSH	0.375(0.276~0.474)	4.935	0.833	0.917
BMI	0.470(0.366~0.574)	18.790	0.950	0.967
AMH	0.716(0.622~0.811)	3.520	0.933	0.533
AFC	0.638(0.539~0.738)	16.500	0.533	0.267

中最严重的并发症,与卵巢受到外源性促排卵药物刺激密切相关。OHSS 的病因和发病机制尚未完全明确,可能与增大的卵巢及腹膜的血管通透性增

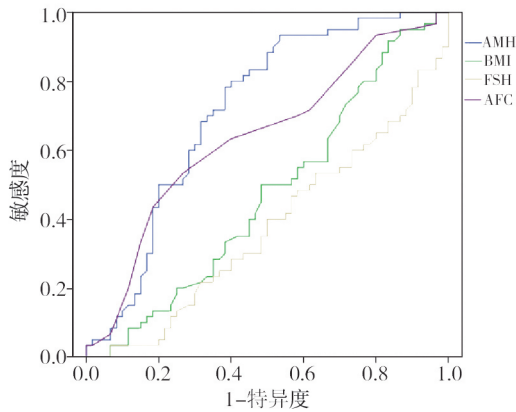


图 1 各指标预测 OHSS 的 ROC 曲线

加,体液外渗有关<sup>[1-2]</sup>。一般在接受促超排卵的患者中,OHSS 的总体发生率约为 20%,其中中重度 1%~10%<sup>[8]</sup>。在本研究中进行第 1 周期 IVF 或 ICSI 治疗的 372 例患者,OHSS 发生率为 16.13%(60/372),其中轻度 OHSS 发生率为 8.33%(31/372),中度 OHSS 发生率为 4.03%(15/372),重度 OHSS 发生率为 3.76%(14/372),和报道基本一致。

OHSS 发生与下列高危因素有关:年轻女性,多囊卵巢综合征,低 BMI 者,既往 OHSS 史,HCG 日血清 E2>4 000 pg/mL<sup>[9-12]</sup>。但 OHSS 仍然可以发生在没有已知高危因素的人群中。预防 OHSS 的关键是在超促排卵治疗前鉴别不孕症妇女有无 OHSS 高危因素,然后制定个体化的促排卵方案,尽量避免 OHSS 的发生。然而确切预测 OHSS 是非常困难的。

Ocal<sup>[13]</sup>和 Broer 等<sup>[14]</sup>学者的研究,得出一个相似的结论,认为 AFC 与 OHSS 的发生有关。在本研究中,AFC 在 OHSS 组和非 OHSS 组间存在差异 ( $P < 0.05$ )。但行 ROC 曲线分析,AFC 对 OHSS 的发生没有预测作用,分析可能原因是卵巢高反应的患者,OHSS 的发生率偏高,但也有未发生 OHSS 者,因此 AFC 不能完全预测 OHSS 的发生,这与 Navot<sup>[1]</sup>的研究结果相符。而且 AFC 的准确测定需要有经验的 B 超医生进行卵巢窦卵泡计数,易受医生主观因素的影响,在一定程度上降低了其预测的灵敏度。另外 AFC 在不同月经周期之间也存在差异。

血清 AMH 被认为是评估卵巢储备新指标,也可以反映卵巢对促排卵药物的反应性。AMH 在整个月经周期内无明显波动,维持较稳定的表达,AMH 的检测相对不受月经周期的限制<sup>[6]</sup>。因此,AMH 在月经周期的任何时间检测都可以,与 FSH 和 E2 只能在经期第 2~4 天内检测相比,临床使用更方便,

患者来就诊时即可检测 AMH。

一些研究表明<sup>[7-8]</sup>,高水平的 AMH 值与 OHSS 的发生有显著相关性,其在预测 OHSS 方面有一定作用。本研究通过扩大 OHSS 样本数,对 60 例 OHSS 和年龄匹配的非 OHSS 患者进行分析研究。研究显示,血清 AMH 与 OHSS 的发生呈正相关,OHSS 组患者的平均血清 AMH 值高于非 OHSS 组。血清 AMH 水平可用来预测 OHSS 的发生,其 AUC 为 0.716, cut-off 值取 3.52 ng/mL,其灵敏度和特异度分别可达 0.933、0.533,比血清 FSH、BMI 和 AFC 更能预测 OHSS 的发生。本研究中 Gn 总量和获卵数在 OHSS 组和非 OHSS 组间存在显著差异,因此建议对存在 OHSS 高危因素的不孕症患者,采用温和刺激的促排卵方案,减少 Gn 用量,可减少重度 OHSS 的发生,从而降低住院率。

本研究中血清 AMH 预测 OHSS 的 cut-off 值为 3.52 ng/mL,略接近以往的研究,如 3.4 ng/mL<sup>[15]</sup>和 3.5 ng/mL<sup>[16]</sup>,但低于 Aghssa 等<sup>[7]</sup>的研究(6.95 ng/mL)。不同研究得出不同血清 AMH 的 cut-off 值,可能与研究人群的差异性以及用不同的试剂检测 AMH 存在差异有关。这或许也强调了临床上难以制定 AMH 预测 OHSS 的最佳阈值。目前国内各个生殖中心制定 AMH 预测 OHSS 的阈值略有不同,可能与不同的检测试剂和不同的实验室有关。

综上所述,本研究显示在本中心行 IVF/ICSI 治疗的患者,测定其血清 AMH 值,当血清 AMH>3.52 ng/mL 时,预测患者发生 OHSS 的风险偏高。临床医生可根据患者的血清 AMH 值,制定个体化的促排卵方案,及时调整 Gn 用量,尽量避免 OHSS 的发生。

#### [参考文献]

- [1] Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment[J]. Fertil Steril, 1992, 58(2): 249-261
- [2] Marak CP, Chopra A, Alappan N, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome as an etiology of obstructive uropathy[J]. Case Rep Obstet Gynecol, 2013, 2013: 653704
- [3] La Marca A, Giulini S, Tirelli A, et al. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology [J]. Human Reproduction, 2007, 22(3): 766-771
- [4] Hamdine O, Eijkemans MJC, Lentjes EWG, et al. Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Müllerian hormone [J]. Human Repro-

- duction, 2015,30(1): 170-178
- [5] Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials [J]. *Fertil Steril*,2015,103(4): 923-930
- [6] Knez J, Kovacic B, Medved M, et al. What is the value of anti-Müllerian hormone in predicting the response to ovarian stimulation with GnRH agonist and antagonist protocols[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2015,13(1): 58
- [7] Aghssa MM, Tarafdari AM, Tehraninejad ES, et al. Optimal cutoff value of basal anti-mullerian hormone in iranian infertile women for prediction of ovarian hyperstimulation syndrome and poor response to stimulation[J]. *Reprod Health*,2015,12(1): 1-8
- [8] Salmassi A, Mettler L, Hedderich J, et al. Cut-off levels of anti-mullerian hormone for the prediction of ovarian response, in vitro fertilization outcome and ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Int J Fertil Steril*,2015,9(2): 157
- [9] Smith V, Osianlis T, Vollenhoven B. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: A Review[J]. *Obstet Gynecol Int*,2015,2015:514159
- [10] Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment[J]. *Reprod Biol Endocrinol*,2012,10(1): 32
- [11] Chen CD, Chen SU, Yang YS. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*,2012,26(6): 817-827
- [12] Shmorgun D, Claman P. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *JOGC*,2011, 33(11): 1156-1162
- [13] Ocal P,Sahmay S,Cetin M, et al. Serum anti- Müllerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles[J]. *J Assist Reprod Genet*,2011,28(12) : 1197-1203
- [14] Broer S L, Dolleman M, Opmeer B C, et al. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*,2011,17(1): 46-54
- [15] Lee TH, Liu CH, Huang CC, et al. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles[J]. *Hum Reprod*,2008,23(1): 160-167
- [16] Nardo Luciano G, Gelbaya Tarek A, Wilkinson Hannah, et al. Circulating basal anti- Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization [J]. *Fertil Steril*, 2009,92(5): 1586-1593

[收稿日期] 2016-07-29

(上接第 1032 页)

- [14] 徐 帅,陈智斌,鲁雅洁,等.常染色体显性遗传性听神经病 DFNB59 基因序列分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2008,22(19):880-882
- [15] 卢新红,陈睿春,鲁雅洁,等.常染色体显性遗传性听神经病家系候选致病基因突变筛查[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2012,26(10):455-458
- [16] Zhang QJ,Han B,Lan L,et al. High frequency of OTOF mutations in Chinese infants with congenital auditory neuropathy spectrum disorder[J]. *Clin Genet*,2016,90(3):238-246
- [17] Collin RWJ, Kalay E, Oostrik J, et al. Involvement of DFNB59 mutations in autosomal recessive nonsyndromic hearing impairment[J]. *Hum Mutat*,2007,28(7):718-723
- [18] Ebermann I, Walger M, Scholl HP, et al. Truncating mutation of the DFNB59 gene causes cochlear hearing impairment and central vestibular dysfunction[J]. *Hum Mutat*,2007,28(6):571-577
- [19] DeJonghe P, Timmerman V, Ceuterick C, et al. The Thr124Met mutation in the peripheral myelin protein zero (MPZ) gene is associated with a clinically distinct Charcot-Marie-Tooth phenotype [J]. *Brain*,1999,122 (Pt2): 281-290
- [20] Bonfils P, Avan P, Londero A, et al. Progressive hereditary deafness with predominant inner hair cell loss [J]. *Am J Otol*,1991,12(3):203-206
- [21] Starr A, Isaacson B, Michalewski HJ, et al. A dominantly inherited progressive deafness affecting distal auditory nerve and hair cells[J]. *J Assoc Res Otolaryngol*,2004,5(4):411-426
- [22] Hotulainen P, Llano O, Smirnov S, et al. Defining mechanisms of actin polymerization and depolymerization during dendritic spine morphogenesis[J]. *J Cell Biol*,2009,185(2):323-339

[收稿日期] 2017-02-13