

低抗苗勒管激素水平与年轻不孕女性自然妊娠结局的关系研究

黄芳*, 钟嘉莉, 李琼珍, 彭顺英, 赵花

基金项目: 广东省肇庆市科技创新计划项目(项目编号: 201804030918)

作者单位: 526040 广东 肇庆, 肇庆市第一人民医院妇产科

作者简介: 黄芳, 毕业于武汉大学, 硕士研究生, 副主任医师, 主要研究方向为生殖内分泌与不孕不育症

* 通信作者, E-mail: 736366315@qq.com

【摘要】目的 探讨低抗苗勒管激素(anti-müllerian hormone, AMH)水平与年轻不孕患者自然妊娠结局的关系, 为临床 AMH 的早期评估价值与应用提供参考。**方法** 选择 2017 年 8 月至 2018 年 10 月肇庆市第一人民医院生殖不孕中心收治的 104 例年轻不孕症患者为研究对象, 年龄 20 ~ 34 岁, 按 AMH 水平将患者分为 3 组, A 组: 极低 AMH 组 26 例 ($AMH < 0.5 \text{ ng/mL}$); B 组: 低 AMH 组 38 例 ($0.5 \text{ ng/mL} \leq AMH < 1.1 \text{ ng/mL}$); C 组: 正常 AMH 组 40 例 ($AMH \geq 1.1 \text{ ng/mL}$)。对 3 组患者定期随诊、电话联系监测患者情况, 指导同房, 并了解是否自然妊娠及其妊娠结局。比较 3 组患者的自然妊娠率、活产率、流产率和异位妊娠率是否存在差异。**结果** A 组患者自然妊娠率(26.9%)明显低于 C 组(57.5%), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但 B 组(50%)和 C 组比较, A 组和 B 组间比较, 差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.441, 3.408, P = 0.507, 0.065$)。A 组活产率(19.2%)较 B 组(44.7%)和 C 组(47.5%)低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), A 组流产率(7.7%)高于后两组(2.6%、5%), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。B 组和 C 组间活产率、流产率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。3 组间异位妊娠发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 对于无其他不孕因素的年轻女性, AMH 水平为 0.5 ~ 1.1 ng/mL 的妊娠结局与 $AMH \geq 1.1 \text{ ng/mL}$ 的女性相似。极低 AMH 水平($< 0.5 \text{ ng/mL}$)的年轻患者生育力下降, 不良妊娠结局增加, 建议采取更积极的助孕措施, 如人工授精、体外授精胚胎移植等, 以免错失生育时机。

【关键词】 抗苗勒管激素; 年轻女性; 不孕; 自然妊娠

【中图分类号】 R 711.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-4020(2021)06-081-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2021.06.18

Study on the relationship between low anti-Müllerian hormone levels and natural pregnancy outcome in young infertile women

HUANG Fang*, ZHONG Jiali, LI Qiongzhen, PENG Shunying, ZHAO Hua

Department of Obstetrics and Gynecology, The First People's Hospital of Zhaoqing City, Zhaoqing Guangdong 526040, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: 736366315@qq.com

【Abstract】Objective To explore the relationship between low anti-müllerian hormone (AMH) levels and natural pregnancy outcomes in young infertile patients, and to provide references for the early evaluation and application of clinical AMH. **Methods** A total of 104 young infertility patients, aged 20 ~ 34, who were admitted to the Reproductive and Infertility Center of Zhaoqing First People's Hospital from August 2017 to October 2018 were selected as the research subjects. The patients were divided into 3 groups according to the AMH level. Group A: 26 cases in the very low AMH group ($AMH < 0.5 \text{ ng/mL}$); Group B: 38 cases in the low AMH group ($0.5 \text{ ng/mL} \leq AMH < 1.1 \text{ ng/mL}$); Group C: 40 cases in the normal AMH group ($AMH \geq 1.1 \text{ ng/mL}$). The 3 groups of patients were regularly followed up and contacted by telephone to monitor the condition of the patients, to guide the intercourse, and to

understand whether the natural pregnancy and the outcome of the natural pregnancy. Compared the natural pregnancy rate, live birth rate, miscarriage rate and ectopic pregnancy rate among the 3 groups. **Results** The natural pregnancy rate of patients in group A (26.9%) was significantly lower than that of group C (57.5%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), but there were no significant differences between group B and group C, and between group A and B ($\chi^2 = 0.441, 3.408, P = 0.507, 0.065$). The live birth rate (19.2%) of group A was lower than that of group B (44.7%) and group C (47.5%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The abortion rate of group A (7.7%) was higher than the latter two group (2.6%, 5%), but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). There was no statistically significant comparison of live birth rate and abortion rate between group B and group C ($P > 0.05$). There was no significant difference in the incidence of ectopic pregnancy among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** For young women without other infertility factors, pregnancy outcomes with AMH levels of 0.5 ~ 1.1 ng/mL are similar to women with AMH ≥ 1.1 ng/mL. Young patients with very low AMH levels (< 0.5 ng/mL) have decreased fertility and increased adverse pregnancy outcomes. It is recommended to take more active fertility measures, such as artificial insemination, in vitro fertilization embryo transfer, etc, to avoid missing birth opportunities.

【Key words】 anti-Müllerian hormone; young women; infertility; natural pregnancy

抗苗勒管激素 (anti-müllerian hormone, AMH) 是转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 超家族成员之一, 由卵巢窦前卵泡和小窦状卵泡的颗粒细胞分泌, 是卵泡发育的调节因子, 参与生理性卵泡发育过程中重要的两次募集, 抑制始基卵泡的募集和参与优势卵泡的选择。目前预测卵巢功能的各项指标中, AMH 的预测敏感性优于其他指标, 可以更早期发现卵巢储备功能下降^[1]。同时 AMH 常用于预测促排卵过程中的卵巢反应性, 其敏感性和特异性与窦卵泡数 (antral follicle count, AFC) 基本相似, 且优于其他评估指标, 可以单独作为评价指标。但是 AMH 在预测辅助生殖治疗结局中的作用仍备受争议, 其预测价值尚未得到认可^[2]。有关血 AMH 水平与自然妊娠结局的报道更少^[3]。国外 Steiner 等^[4]报道在晚生育的 30 ~ 42 岁女性中低 AMH 水平患者的自然妊娠率低于 AMH 水平正常的同龄女性。我国有研究表明 35 岁以上的女性中高 AMH 水平 (> 1.0 ng/mL) 的女性活产率显著高于低 AMH (< 0.8 ng/mL) 的女性, 流产率显著低于低 AMH 组患者, 提示 AMH 与妇女妊娠结局有明显的相关性^[5]。但年龄亦是影响活产率和流产率的因素之一。年轻患者的自然妊娠结局是否与 AMH 水平相关尚不明确。本研究拟对我院就诊的 104 例年轻不孕患者不同 AMH 水平对妊娠结局的影响进行探讨, 以为低 AMH 水平的患者提供妊娠策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 8 月至 2018 年 10 月肇庆市第一人民医院生殖不孕中心诊治的 104 例不孕症患者为研究对象, 纳入标准: ① 有正常性生活未采取避孕措施未孕 1 年及以上者; ② 年龄 20 ~ 34 岁; ③ 月经周期 20 ~ 45d; ④ 子宫输卵管造影提示: 至少一侧输卵管通畅; ⑤ 按 WHO 第 5 版精液检查标准, 男方精液正常。排除标准: ① 近 3 个月内服用激素及其他药物; ② 患高血压、糖尿病、甲状腺功能异常等基础疾病; ③ 患严重的心、肝、肾疾病; ④ 因子宫因素如宫腔粘连等因素导致不孕者。

参考国际共识博洛尼亚标准中提到卵巢储备功能实验异常 (AMH $< 0.5 \sim 1.1$ ng/mL) 的标准, 将入组患者按 AMH 水平将患者分为 3 组, A 组: 极低 AMH 组 (AMH < 0.5 ng/mL); B 组: 低 AMH 组 (0.5 ng/mL \leq AMH < 1.1 ng/mL); C 组: 正常 AMH 组 (≥ 1.1 ng/mL)。

1.2 方法

1.2.1 检测及检查方法 标本收集时间均为月经周期 2 ~ 4 d。倘若患者已经发生闭经, 在就诊时抽取清晨空腹血查。① 血 AMH 检测: 空腹抽血 4 mL, 均送往广州市金域检验中心采用化学发光法检测。② 性激素 [促卵泡成熟激素 (follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、雌二醇 (estradiol, E_2)] : 空腹抽取静脉血 4 mL, 采用电化学发光法检测, 检测仪器罗氏 E601, 线性范围分别为 FSH ($0.1 \sim 250.0$ mIU/mL)、LH ($0.1 \sim 200.0$ mIU/mL)、 E_2 ($18.4 \sim 11\,010$ pmol/L), 试剂盒购于罗氏诊断公司。③ AFC 检测: 月经周期 2 ~ 4 d, 采用同一台阴道彩超机进行检测, 测量直径为 2 ~ 9 mm 大小的窦卵泡, 计算两侧卵巢卵泡数的总和。

1.2.2 随访及妊娠结局定义 对 3 组患者定期门诊及电话随访, 收集妊娠相关数据。所有患者随访至就诊后 18 月。若妊娠, 则随访至胎儿出生, 记录患者分娩及胎儿情况。自然妊娠定义: 当患者未行任何助孕技术, 停经后测血 β -hCG > 5 mIU。临床妊娠定义: 排卵后 6 ~ 7 周阴道 B 超确认宫内见孕囊和胎心搏动。自然流产: 妊娠 28 周前胚胎停止发育或妊娠物排出。孕满 28 周且至少有 1 个存活新生几分娩定义为活产。

1.3 观察指标

自然妊娠率、活产率、流产率和异位妊娠率。

1.4 统计学方法

数据采取 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 对于计量资料以中位数 (M) 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料以率 (%) 表示, 用 χ^2 检验进行比较, 对于例数 < 1 的两组率的比较采用四格表精确概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者一般资料的比较

3 组 的 LH 水平、不孕年限及原发不孕所占比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。在年龄方面 3 组比较差异有统计学意义,但 A 组与 B 组,C 组间比较均无统计学差异,B 组年龄略高于 C 组($P=0.007$)。体质量指数(body mass index,BMI)方面,A 组与 B 组组间比较无差异性,A 组和 B 组均高于 C 组($P_{AC}=0.041,P_{BC}=0.028$)。在血清 AMH 水平方面,3 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),且 3 组间两两比较差异亦有统计学意义($P<0.05$),以 A 组 AMH 最低,C 组最高。3 组 FSH、 E_2 水平比较,差异有统计学意义,且 A 组 FSH 水平高于 B 组和 C 组($P<0.001$),B 组高于 C 组($P=0.001$)。A 组 E_2 水平高于 C 组,差异无统计学意义($P>0.05$)、B 组高于 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$),A 组与 B 组间比较差异无统计学意义($P=0.486$)。3 组 AFC 比较差异有统计学意义,A 组明显低于 B 组和 C 组,B 组亦低于 C 组($P<0.05$),详见表 1。

2.2 3 组患者的自然妊娠率、活产率、流产率、异位妊娠率的比较

3 组自然妊娠率比较差异有统计学意义,A 组妊娠率低于C 组($\chi^2=5.942,P=0.022$),但 B 组和 C 组比较,A 组和 B 组间比较差异均无统计学意义($\chi^2=0.441/3.408,P=0.507/0.065$)。3 组活产率比较,差异无统计学意义,活产率 A 组较 B 组($\chi^2=4.452,P=0.035$)和 C 组($\chi^2=5.442,P=0.020$)低,差异有统计学意义($P<0.05$)。3 组流产率和异位妊娠率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 2。

3 讨论

女性从出生到绝经卵泡数一直处于不断衰减的过程,通常随着年龄的增长,卵泡质量也会随之下降。卵巢储备功能是指某一时间点固有的状态,指卵巢皮质区卵泡的生长、发育及形成可受精卵的能力,包括卵巢内存留的卵泡数量和卵泡质量,是用于评估女性排卵能力及性激素分泌能力的一种有效指标。目前卵巢功能下降患者呈现年轻化趋势,然而在临床工作中发现根据 FSH、LH、 E_2 等这些传统指标作出诊断时,患者可能已经发生闭经,进入更年期,卵巢功能已不可逆转。近年来 AMH 在评估卵巢储备功能方面的应用价值备受关注,多项研究表明 AMH 是预测卵巢储备功能的敏感指标,与年龄、FSH、AFC 有很好的相关性^[6-7],可以更早预测卵巢的储备功能。本研究中 B 组和 C 组比较也显示 AMH 水平在 FSH、 E_2 出现升高变化之前已有下降,可见 AMH 下降可以更早提示卵巢功能下降。同时本研究也显示 AMH 低的患者 AFC 也明显减少,体现了 AMH 与 AFC 的良好相关性。随着年龄的增长,生育力不断下降,本研究中低 AMH 组年龄略高于正常 AMH 组,但自然妊娠率并没有明显低于正常组,可能与患者年龄均在 35 岁以下,相对年轻有关。同时 Steiner 等^[4]还指出早卵泡期 FSH 升高(≥ 10 mIU/mL)的患者自然妊娠率较低。本研究也提示极低 AMH 组患者早卵泡期 FSH 水平也明显高于正常 AMH 组患者,自然妊娠率同样较低。因此 AMH 水平联合早卵泡期 FSH 可以预测妊娠概率。国内罗永慧等^[5]研究发现血清 AMH 水平对高龄女性自然受孕有一定的预测价值,但需要进行长期大样本的跟踪观察来进一步确立血清 AMH 预测自然受孕概率的价值。但年轻女性 AMH 水平下降导致的确切结果以及在自然妊娠中 AMH 的预测价值仍需要进一步阐明^[8]。

表 1 3 组患者一般资料的比较

组别	例数	AMH (ng/mL)	年龄 (年)	BMI (kg/m ²)	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	E ₂ (pmol/L)	AFC (个)	不孕年限 (年)	原发不孕 [% (例)]
A	26	0.20 [*]	30.50	22.43 [*]	13.88 [*]	7.65	161.74	6.00 [*]	2.00	42.3(11/26)
B	38	0.82 [#]	33.00 ^Δ	22.45 ^Δ	7.79 [#]	5.42	168.18	9.00 [#]	2.00	39.5(15/38)
C	40	2.78 ^Δ	31.00	21.55	6.57 ^Δ	5.15	118.75 ^Δ	15.00 ^Δ	2.00	57.5(23/40)
F 值	-	90.528	6.588	6.297	43.943	4.503	9.588	59.581	0.403	2.863
P 值	-	<0.001	0.037	0.043	<0.001	0.105	0.008	<0.001	0.818	0.239

注: ^{*}表示 $P_{AC}<0.05$; [#]表示 $P_{AB}<0.05$; ^Δ表示 $P_{BC}<0.05$

表 2 3 组患者妊娠结局的比较[例(%)]

组别	例数	自然妊娠率	活产率	流产率	异位妊娠率
A 组	26	26.9(7/26) [*]	19.2(5/26) [*]	7.7(2/26)	0(0/26)
B 组	38	50(19/38) [#]	44.7(17/38) [#]	2.6(1/38)	2.6(1/38)
C 组	40	57.5(23/40) ^Δ	47.5(19/40)	5(2/40)	5(2/40)
χ^2 值	-	6.113	5.981	0.869	1.420
P 值	-	0.047	0.050	0.648	0.492

注: ^{*}表示 $P_{AC}<0.05$; [#]表示 $P_{AB}<0.05$; ^Δ表示 $P_{BC}<0.05$

2010 年 ESHRE 定义了卵巢反应不良的标准,其中一条标准,血清 AMH $< 0.5 \sim 1.1$ ng/mL 认为是诊断卵巢储备功能减退条件之一^[9]。低 AMH 水平往往提示低的卵巢储备功能以及低的卵巢反应性,但是否一定预示着生育力的下降,尤其是自然生育力的下降也存在争议,尤其是在年轻的女性患者中。有学者研究认为年轻健康女性较低的血清 AMH 水平并不预示生育能力降低^[10]。Streuli I 等^[11]也提出血清 AMH 水平与有效妊娠时间无关(3~6 个月)。Hagen 等^[12]也报道发现在二十几岁的未生产女性中低 AMH 值不能预测低自然妊娠率。2017 年 10 月曾有国外学者在美国医学会杂志《JAMA》上发表的一篇前瞻性队列研究显示,对于 30~40 岁无不孕史的女性来说,AMH 水平与怀孕的概率没有必然联系^[13]。本研究也显示较低 AMH 水平(0.5~1.1 ng/mL)的年轻女性仍然有与同龄组正常 AMH 水平的女性相近的自然妊娠率和活产率,可见较低 AMH 水平并不能完全预测年轻女性的自然生育力。Kelton 等^[14]报道人工授精患者中血清 AMH 的水平并不能预测获得一个活产儿的概率,该研究结果与本研究结果相似。本研究发现即使是极低 AMH 水平(< 0.5 ng/mL)的年轻女性仍有怀孕和获得活产的机会,这与有关文献报道^[15]一致,但妊娠率、活产率比正常 AMH 水平组患者还是明显降低的,需要密切关注这部分患者,尽早帮助她们怀孕,以免错失生育时机。

有报道 35 岁以前的年轻女性流产率约为 8%~21%^[16],而 Katz-Jaffe 等^[17]研究发现在体外授精胚胎移植助孕的囊胚移植周期中低卵巢储备功能患者的囊胚非整倍体率明显高于正常卵巢储备功能的患者。夏梦等^[18]研究发现高龄女性(> 40 岁)行体外授精胚胎移植助孕的周期中显示低 AMH 组($AMH \leq 1.0$ ng/mL)的流产率明显高于高 AMH 组($AMH > 1.0$ ng/mL)患者。而本研究显示较低 AMH 水平 B 组(0.5~1.1 ng/mL)的年轻女性与同龄组正常 AMH 水平的女性流产率和异位妊娠率并无明显差异,但 A 组($AMH < 0.5$ ng/mL)活产率明显低于 B、C 组,流产率虽然高于低 AMH 组和正常组,但差异没有显著性,可能与研究例数较少有关。提示对于年轻的女性而言,略低的 AMH 水平并不预示着不良的妊娠结局,但极低的 AMH 水平下降可能提示不良的妊娠结局,但需要更大样本进一步研究方能得出结论。

综上所述,对于无其他不孕因素的年轻女性,AMH 水平为 0.5~1.1 ng/mL 的妊娠结局与 $AMH \geq 1.1$ ng/mL 的女性相似。极低 AMH 水平(< 0.5 ng/mL)的年轻患者生育力下降,不良妊娠结局增加,建议采取更积极的助孕措施,如人工授精、体外授精胚胎移植等,以免错失生育时机。当然目前判断 AMH 水平高低的标准尚无统一,而且各个实验室的检测方法和试剂可能不同,本研究参考卵巢低反应指南按 AMH 水平进行分组,因此存在一定局限性。同时,因为本文研究例数较少,统计分析采用非参数检验方法中的秩和检验法进行分析,检验效能可能会降低。本研究结果还需要大样本多中心的研究进一步探讨其价值。

【参考文献】

- [1] 邓宇傲,王玲,张德力,等. AMH 预测卵巢储备功能及治疗的临床价值研究 [J]. 中国实用医药,2018,13(10):85-86.
- [2] 李轶,谭嘉琦,麦卓瑶,等. 抗苗勒管激素水平对多囊卵巢综合征辅助生殖治疗结局的预测价值 [J]. 中华妇产科杂志,2018,53(1):23-30.
- [3] Koo H S, Song I-o, Cha S H, et al. The likelihood of achieving pregnancy through timed coitus in young infertile women with decreased ovarian reserve [J]. Clinical and Experimental Reproductive Medicine,2018,45(1):31-37.
- [4] Steiner A Z, Herring A H, Kesner J S, et al. Antimüllerian hormone as a predictor of natural fecundability in women aged 30-42 years [J]. Obstetrics and Gynecology,2011,117(4):798-804.
- [5] 罗永慧,吴昌志,王先进. 抗苗勒氏管激素在高龄妇女自然受孕中的价值探讨 [J]. 实验与检验医学,2019,37(4):582-584.
- [6] Barbakadze L, Kristesashvili J, Khonelidze N, et al. The correlations of anti-müllerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count in different age groups of infertile women [J]. International Journal of Fertility & Sterility,2015,8(4):393-398.
- [7] 王茜,吴敏,李秀伶,等. 抗苗勒氏管激素在优生优育检测应用中的临床研究 [J]. 河北医药,2019,41(3):435-438.
- [8] 刘振兴,李红. 抗苗勒管激素在女性生育力评估的临床应用 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2016,35(3):241-244.
- [9] Ferraretti A P, La Marca A, Fauser B C, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria [J]. Human Reproduction (Oxford, England),2011,26(7):1616-1624.
- [10] Streuli I, Fraisse T, Pillet C, et al. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids [J]. Fertility and Sterility,2008,90(2):395-400.
- [11] Streuli I, Mouzon J D, Paccolat C, et al. AMH concentration is not related to effective time to pregnancy in women who conceive naturally [J]. Reproductive BioMedicine Online,2014,28(2):216-224.
- [12] Hagen C P, Vestergaard S, Juul A, et al. Low concentration of circulating antimüllerian hormone is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study [J]. Fertility and Sterility,2012,98(6):1602-1608. e2.
- [13] Steiner A Z, Pritchard D, Stanczyk F Z, et al. Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age [J]. JAMA; the Journal of the American Medical Association,2017,318(14):1367-1376.
- [14] Kelton T, Michelle K. Serum anti-Müllerian hormone is a useful measure of quantitative ovarian reserve but does not predict the chances of live-birth pregnancy [J]. The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology,2010,50(6):568-572.
- [15] Lukaszuk K, Kunicki M, Liss J, et al. Probability of live birth in women with extremely low anti-Müllerian hormone concentrations [J]. Reproductive BioMedicine Online,2014,28(1):64-69.
- [16] Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility [M]. 8th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins,2011.
- [17] Katz-Jaffe M G, Surrey E S, Minjarez D A, et al. Association of abnormal ovarian reserve parameters with a higher incidence of aneuploid blastocysts [J]. Obstetrics and Gynecology,2013,121(1):71-77.
- [18] 夏梦,董娟,马龙,等. 40 岁以上高龄女性体外受精-胚胎移植妊娠结局分析 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2019,38(4):269-275.