

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.20.014

AMH 检测对多囊卵巢综合征的诊断价值

蔡小华,蔡柳洪,欧建平[△],李 涛,邢卫杰,朱洁茹

中山大学附属第三医院生殖医学中心,广东广州 510630

摘 要:**目的** 评估抗缪勒管激素(AMH)检测对多囊卵巢综合征(PCOS)的诊断价值。**方法** 纳入研究对象 169 例,分为 PCOS 组 93 例,对照组 76 例,检测血清中的 AMH、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、泌乳素(PRL)、雌二醇(E₂)和睾酮(T)水平。比较两组患者的血清激素水平及 LH/FSH,通过受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)比较各指标对 PCOS 的诊断效能,分析血清 AMH 水平与其他诊断指标的关联性。**结果** (1)PCOS 组的 AMH、LH、T 水平和 LH/FSH 均显著高于对照组($P<0.05$),FSH、PRL、E₂ 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。(2)PCOS 患者 AMH 水平与 LH、T 和 LH/FSH 呈显著正相关($r=0.573$ 、 0.599 、 0.662 , $P<0.05$)。(3)各指标的诊断价值方面,AMH 的 AUC 显著高于 LH 和 T($P<0.05$),与 LH/FSH 的 AUC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),AMH 预测 PCOS 的最佳临界值为 8.07 ng/mL。**结论** AMH 检测对 PCOS 有辅助诊断价值。

关键词:抗缪勒管激素; 多囊卵巢综合征; 诊断效能

中图法分类号:R446.11+2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)20-2961-04

Diagnostic value of AMH detection in polycystic ovary syndrome

CAI Xiaohua, CAI Liuhong, OU Jianping[△], LI Tao, XING Weijie, ZHU Jieru

Reproductive Medicine Center, Third Affiliated Hospital, Sun Yatsen

University, Guangzhou, Guangdong 510630, China

Abstract: **Objective** To evaluate the diagnostic value of anti-Mullerian hormone (AMH) detection in polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of 169 cases were included, including 93 cases in the PCOS group and 76 cases in the control group. The levels of serum AMH, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), estradiol (E₂) and testosterone (T) were measured. The serum hormone levels and LH/FSH were compared between the two groups, the diagnostic efficiency of each index for PCOS was compared by the area under the receiver operating characteristic curve (ROC-AUC), and the correlation between serum AMH level and other diagnostic indexes was analyzed. **Results** (1) The AMH, LH and T levels and LH/FSH ratio in the PCOS group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the levels of FSH, PRL and E₂ ($P>0.05$). (2) The AMH level in the patients with PCOS had significantly positive correlation with LH, T and LH/FSH ratio ($r=0.573$, 0.599 and 0.662 , $P<0.05$). (3) In the diagnostic value of each index, AUC of AMH was significantly higher than that of LH and T ($P<0.05$), and its comparison with AUC of LH/FSH showed no statistical difference ($P>0.05$). The best cut-off value of AMH for predicting PCOS was 8.07 ng/mL. **Conclusion** AMH has the assisted diagnostic value for PCOS.

Key words: anti-Muller tube hormone; polycystic ovary syndrome; diagnostic efficiency

多囊卵巢综合征(PCOS)的患病率为 8%~13%^[1],是育龄期女性常见的内分泌疾病之一。它是一种异质性、多系统的内分泌疾病,具有多种临床特征,可引起月经不调、不孕症、雄激素过多症、多毛症、肥胖、高脂血症、多囊卵巢、胰岛素抵抗等^[2]。抗缪勒管激素(AMH)为二聚体糖蛋白,是转化生长因子(TGF)-β超家族成员之一,由窦前卵泡和小窦卵泡的颗粒细胞分泌^[3]。卵巢过度分泌 AMH 是 PCOS 的一个重要特征,近年的研究表明,AMH 在 PCOS 发

病机制中起重要作用^[4],患 PCOS 的女性具有较高的 AMH 水平。因此,AMH 已被提议作为 PCOS 的诊断标志物。目前,AMH 已有多个临界值被提出,其诊断 PCOS 的灵敏度和特异度各不相同,最佳临界值仍未确定^[5]。

在 2018 年 7 月新发布的《PCOS 评估和管理的国际循证指南》(简称《循证指南》)中,由于 PCOS 显著的异质性,血清 AMH 的诊断价值仍然没有定论^[6]。由于不同种族的生理特征不同,AMH 检测在我国

PCOS 患者中的诊断价值仍有待进一步证实。本研究旨在重新审视和验证血清 AMH 水平检测在 PCOS 诊断中的价值,通过开展广泛的基础和临床研究,以期 PCOS 的《循证指南》提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 4 月至 2020 年 4 月在本院生殖医学中心确诊的 PCOS 患者 93 例纳入 P-COS 组,患者年龄 21~37 岁、中位年龄 28 岁。纳入标准:参照鹿特丹会议制定的 PCOS 诊断标准^[7],下述 3 项中符合两项,(1)无排卵或稀发排卵,定义为不规则子宫出血或月经稀发或闭经;(2)超声显像为多囊卵巢,单侧或双侧卵巢体积>10 mL 和(或)同一切面上直径 2~9 mm 的卵泡不低于 12 个;(3)生化或临床指标检测发现高雄激素血症。排除标准:其他因素导致的排卵异常和高雄激素疾病。

选择同期因输卵管因素或男方因素不孕的患者 76 例(对照组),年龄 24~34 岁、中位年龄 29 岁。纳入标准:月经周期正常,均接受阴道超声检查以排除多囊卵巢,患者未出现多毛症、痤疮、高雄激素血症或 PCOS 的临床表现,无其他内分泌异常疾病,近 3 个月未服用激素药物。排除标准:脂血、溶血、黄疸及污染的标本。两组患者年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审批,所有研究对象均知情同意。

1.2 仪器与试剂 主要仪器包括 Multiskan FC 酶标仪(Thermo Fisher Scientific, US)、Roche Cobas e602 电化学发光免疫分析仪(Roche, DE)。主要试剂包括卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、泌乳素

(PRL)、雌二醇(E₂)和睾酮(T)试剂盒,标准品,质控品(Roche, DE),以及 AMH 试剂盒(康润,广州)。

1.3 方法 所有患者于月经周期第 3~5 天抽血,血液在室温下静置 15 min,凝结后 3 000 r/min 离心 10 min。1 h 内检测血清 FSH、LH、PRL、E₂、T 水平,剩余血清用 EP 管分装,-20 ℃冰箱保存用于检测 AMH。计算 LH/FSH。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行分析。各组计量资料先行 Shapiro-Wilk 检验,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。正态且方差齐性的参数间比较行 t 检验,非正态分布的参数间比较行 Mann-Whitney U 检验。相关性分析采用 Spearman 相关。采用受试者工作特征(ROC)曲线来评估各指标诊断 PCOS 的效能。以约登指数最大对应的坐标点为最佳临界值。曲线下面积(AUC)的比较采用 Z 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各项检测指标水平比较 与对照组相比,PCOS 组血清 AMH、LH、T 水平和 LH/FSH 显著升高($P<0.05$),两组的 FSH、PRL 和 E₂ 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 各指标的诊断效能比较 AMH 的 AUC 为 0.893,大于 LH 和 T 的 AUC($Z=2.066, 3.640, P<0.05$),与 LH/FSH 的 AUC 比较,差异无统计学意义($Z=0.780, P>0.05$)。AMH 用于诊断 PCOS 的最佳临界值为 8.07 ng/mL。见表 2。

表 1 两组各项检测指标水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	AMH (ng/mL)	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	PRL (ng/mL)	E ₂ (pg/mL)	T (ng/mL)	LH/FSH
对照组	76	4.19(2.84,6.07)	6.48±1.52	5.47(4.52,7.13)	15.57(13.32,18.16)	36.07(28.43,44.67)	0.25(0.17,0.31)	0.86(0.72,1.07)
PCOS 组	93	11.05(7.29,15.26)	6.09±1.36	10.57(7.02,15.03)	15.58(11.77,22.32)	38.53(32.25,52.38)	0.39(0.28,0.53)	1.75(1.16,2.43)
<i>Z/t</i>		-8.792	-1.756	-7.248	-0.422	-1.928	-6.185	-8.282
<i>P</i>		<0.001	0.081	<0.001	0.673	0.054	<0.001	<0.001

表 2 各指标对 PCOS 的诊断效能比较

变量	AUC	95%CI	SE	<i>P</i>	最佳临界值	灵敏度	特异度	约登指数
AMH	0.893	0.837~0.936	0.025	<0.001	8.07 ng/mL	0.720	0.987	0.707
LH	0.824	0.759~0.879	0.032	<0.001	8.65 mIU/mL	0.634	0.934	0.568
T	0.777	0.707~0.837	0.036	<0.001	0.32 ng/mL	0.699	0.776	0.475
LH/FSH	0.871	0.811~0.917	0.027	<0.001	1.46	0.645	0.987	0.632

2.3 血清 AMH 水平与其他诊断指标之间的相关性 血清 AMH 水平与 LH、T 和 LH/FSH 呈显著正相关($r=0.573, 0.599, 0.662, P<0.05$)。

3 讨论

AMH 也称为缪勒管抑制物质,是一种相对分子

质量为 140×10^3 的糖蛋白。AMH 通过结合其 II 型受体(AMHR II)发挥作用。女性的 AMH 由颗粒细胞分泌,出生后维持低水平,在青春期时水平激增,然后在整个生育期逐渐下降直至更年期。人卵巢组织的免疫组织化学结果证实原始卵泡中未见 AMH 染

色,而 AMH 在初级、次级、窦前卵泡和直径 <4 mm 的早期窦卵泡中表达较高。AMH 染色在直径 4~8 mm 的卵泡中逐渐消失^[3]。一项研究证实了这一发现,表明卵泡液中 AMH 基因表达水平和总 AMH 蛋白水平增加,直到卵泡直径 >8 mm 后急剧下降。血液循环中 60% 的 AMH 由 5~8 mm 的卵泡产生,直径 >10 mm 的排卵前卵泡不能产生 AMH^[8]。在黄体 and 闭锁卵泡中也检测不到 AMH。在卵泡发育过程中,AMH 抑制原始卵泡的初始募集并降低生长卵泡对 FSH 的敏感性,特别是抑制芳香化酶活性,抑制窦前卵泡和小窦状卵泡生长至排卵前阶段,最终导致卵泡发育停滞和排卵障碍。

PCOS 患者卵巢功能障碍的特征是卵泡成熟停滞和干扰优势卵泡选择。PCOS 患者血清 AMH 水平较健康人增加 2~3 倍,直接反映了早期窦卵泡数量的增加。因此,有人提出了这样的假设:AMH 可能是有价值的替代标志物,可替代超声窦卵泡检测^[9],用于诊断 PCOS。在过去十年中越来越多的证据表明了 AMH 在 PCOS 发病机制中的作用^[10]。本研究结果显示,PCOS 组患者血清 AMH 水平较对照组明显升高,与张倩岚等^[11]的研究结论一致,提示 AMH 可能参与 PCOS 的病理、生理过程,检测 PCOS 患者血清 AMH 水平,可能有助于 PCOS 的早期诊断。

卵泡的生长发育受 FSH、LH、雌激素和雄激素等的影响。LH 作用于卵泡膜细胞,产生雄激素;FSH 作用于卵泡颗粒细胞,在芳香化酶催化下,将雄激素转化为雌激素。PCOS 患者的 FSH 处于低水平或正常水平,但由于患者下丘脑促性腺激素释放激素脉冲频率增加,PCOS 患者的基线和刺激性 LH 水平较高,导致 LH/FSH 升高。在健康女性中,适量的 LH 在卵泡分化后期能抑制 AMHR II 表达并降低 AMH 敏感性,从而促进卵泡最终的成熟和排卵。但过量的 LH 促使雄激素合成增加,雄激素可以增强原始卵泡的募集,同时促进颗粒细胞合成 AMH,使 AMH 水平升高,而血清 AMH 水平升高也可造成排卵障碍,临床上最常见的就是伴有高雄激素水平的 PCOS。升高的 AMH 抑制芳香化酶的活性,从而抑制雄激素向雌激素的转化,进而形成 LH、雄激素和 AMH 之间的恶性循环。本研究观察到,PCOS 组血清 LH、LH/FSH 和 T 水平明显高于对照组,血清 AMH 水平与 LH、T 和 LH/FSH 呈显著正相关。

本研究通过 ROC 曲线分析 AMH 对 PCOS 的诊断价值,以 8.07 ng/mL 为最佳临界值时,其诊断 PCOS 的 AUC 为 0.893,灵敏度为 0.720,特异度为 0.987,这说明 AMH 对于 PCOS 的诊断有提示意义。本研究还观察到 AMH 诊断 PCOS 的 AUC 高于 LH 和 T,差异有统计学意义($P<0.05$),进一步验证了 AMH 比 LH、T 具有更高的诊断价值,且与 LH/FSH

的 AUC 相近,与 LE 等^[12]的研究结论一致。在 YE-TIM 等^[13]的研究中,AMH 以 6.26 ng/mL 为最佳临界值,AUC 为 0.880,灵敏度为 0.811,特异度为 0.923。而在另一项研究中,AMH 以 8.02 ng/mL 为最佳临界值,AUC 为 0.944,灵敏度为 0.745,特异度为 0.917^[14]。根据 WIWEKO 等^[5]的研究,AMH 以 4.45 ng/mL 为最佳临界值时,AUC 为 0.761,灵敏度为 0.746,特异度为 0.870。由此可见,AMH 诊断 PCOS 的效能可能受不同种族生殖潜能的影响。此外,研究对象入选标准、样本量、测量方法的异质性也可能造成 AMH 临界值的差异。

综上所述,血清 AMH 水平在 PCOS 患者中显著升高,对 PCOS 有较高的诊断价值。随着 AMH 检测技术的标准化,并且在更多人群中进行大规模验证,以及建立国际认可的临界值,AMH 未来可能成为 PCOS 新的诊断指标。

参考文献

- [1] NEVEN A C H, LAVEN J, TEEDE H J, et al. A summary on polycystic ovary syndrome: diagnostic criteria, prevalence, clinical manifestations, and management according to the latest international guidelines [J]. *Semin Reprod Med*, 2018, 36(1): 5-12.
- [2] TRIKUDANATHAN S. Polycystic ovarian syndrome [J]. *Med Clin North Am*, 2015, 99(1): 221-235.
- [3] WEENEN C, LAVEN J S, VON BERGH A R, et al. Anti-müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment [J]. *Mol Hum Reprod*, 2004, 10(2): 77-83.
- [4] DUMONT A, ROBIN G, CATTEAU-JONARD S, et al. Role of anti-müllerian hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: a review [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2015, 13(1): 137-149.
- [5] WIWEKO B, MAIDARTI M, PRIANGGA M D, et al. Anti-Müllerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2014, 31(10): 1311-1316.
- [6] TEEDE H J, MISSO M L, MF C, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 89(3): 251-268.
- [7] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1): 41-47.
- [8] JEPPESEN J V, ANDERSON R A, KELSEY T W, et al. Which follicles make the most anti-müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection [J]. *Mol Hum Reprod*, 2013, 19(8): 519-527.

(下转第 2967 页)

未考虑患者接受的治疗药物对实验室检测指标的潜在影响。此外,近年来有关 RA 活动的炎症标志物越来越多,比如血管内皮细胞黏附分子-1、基质金属蛋白酶以及炎症细胞因子白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等,这些指标和 AFR、CAR 的相关性还需进一步研究。综上所述,AFR 和 CAR 有助于 RA 疾病活动的评估。

参考文献

- [1] GAVRILĂB I,CIOFU C,STOICA V. Biomarkers in rheumatoid arthritis, what is new[J]. J Med Life, 2016, 9(2): 144-148.
- [2] ORR C K, NAJM A, YOUNG F, et al. The utility and limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in appraising disease activity in rheumatoid arthritis[J]. Front Med (Lausanne), 2018, 5: 185.
- [3] SUN D W, AN L, LV G Y. Albumin-fibrinogen ratio and fibrinogen-prealbumin ratio as promising prognostic markers for cancers; an updated meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 9.
- [4] TSUJINO T, KOMURA K, HASHIMOTO T, et al. C-reactive protein-albumin ratio as a prognostic factor in renal cell carcinoma; a data from multi-institutional study in Japan[J]. Urol Oncol, 2019, 37(11): 812. e1-812. e8.
- [5] YU W, YE Z, FANG X, et al. Preoperative albumin-to-fibrinogen ratio predicts chemotherapy resistance and prognosis in patients with advanced epithelial ovarian cancer [J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 88.
- [6] CHEN S, YAN H, DU J, et al. Prognostic significance of pre-resection albumin/fibrinogen ratio in patients with

- non-small cell lung cancer: a propensity score matching analysis[J]. Clin Chim Acta, 2018, 482: 203-208.
- [7] WANG Y, CHEN W, HU C, et al. Albumin and fibrinogen combined prognostic grade predicts prognosis of patients with prostate cancer[J]. J Cancer, 2017, 8(19): 3992-4001.
- [8] 章平衡, 刘健, 谈冰, 等. 类风湿性关节炎患者高凝血状态与核因子 κ B 活化及致炎因子增加有关[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(3): 364-368.
- [9] SAHEBARI M, AYATI R, MIRZAEI H, et al. Serum trace element concentrations in rheumatoid arthritis[J]. Biol Trace Elem Res, 2016, 171(2): 237-245.
- [10] SMOLEN J S, ALETAHA D, BARTON A, et al. Rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18001.
- [11] WU Y, CHEN Y, YANG X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 36: 94-99.
- [12] BOULOS D, PROUDMAN S M, METCALF R G, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio in early rheumatoid arthritis and its ability to predict subsequent failure of triple therapy[J]. Semin Arthritis Rheum, 2019, 49(3): 373-376.
- [13] INAMOTO S, KAWADA K, OKAMURA R, et al. Prognostic impact of the combination of neutrophil-to-lymphocyte ratio and Glasgow prognostic score in colorectal cancer; a retrospective cohort study[J]. Int J Colorectal Dis, 2019, 34(7): 1303-1315.

(收稿日期: 2020-03-09 修回日期: 2020-05-22)

(上接第 2963 页)

- [9] CASADEI L, MADRIGALE A, PUCA F, et al. The role of serum anti-müllerian hormone (AMH) in the hormonal diagnosis of polycystic ovary syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2013, 29(6): 545-550.
- [10] GARG D, TAL R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome[J]. Reprod Biomed Online, 2016, 33(1): 15-28.
- [11] 张倩岚, 岳朝艳, 应春妹. 血清 AMH 与抑制素 B 检测对多囊卵巢综合征的辅助诊断应用[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(8): 652-656.
- [12] LE M T, LE V N S, LE D D L, et al. Exploration of the role of anti-müllerian hormone and LH/FSH ratio in di-

- agnosis of polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 90(4): 579-585.
- [13] YETIM A, YETIM Ç, BAS F, et al. Anti-müllerian hormone and inhibin-A, but not inhibin-B or insulin-like peptide-3, may be used as surrogates in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents; preliminary results [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2016, 8(3): 288-297.
- [14] PIGNY P, GORISSE E, GHULAM A, et al. Comparative assessment of five serum antimüllerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2016, 105(4): 1063-1069.

(收稿日期: 2019-12-06 修回日期: 2020-05-11)