

# 比较AMH和bFSH对卵巢功能的反映和辅助生殖结局预测价值的研究进展

刘 刚<sup>1</sup>, 曾湘晖<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年10月9日; 录用日期: 2022年11月7日; 发布日期: 2022年11月14日

## 摘 要

随着辅助生殖技术(ART)的发展, 越来越多的技术难题被一一攻克。为提高ART治疗结局, 需要个体化评价卵巢功能, 为不孕症患者选择合适的促排卵方案。因此本文通过比较AMH和FSH数值对卵巢储备功能的反映, 对卵巢低反应的诊断, 且研究两者对POR患者ART助孕结局的预测价值, 为临床诊治提供科学依据。

## 关键词

抗缪勒管激素, 卵泡刺激素, 辅助生殖技术

# To Compare the Research Progress of AMH and bFSH in the Reflection of Ovarian Function and the Predictive Value of Assisted Reproductive Outcomes

Gang Liu<sup>1</sup>, Xianghui Zeng<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Oct. 9<sup>th</sup>, 2022; accepted: Nov. 7<sup>th</sup>, 2022; published: Nov. 14<sup>th</sup>, 2022

\*通讯作者。

文章引用: 刘刚, 曾湘晖. 生殖结局预测价值的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10040-10045.  
DOI: 10.12677/acm.2022.12111448

## Abstract

With the development of assisted reproductive technology (ART), more and more technical problems have been overcome. In order to improve the outcome of ART treatment, it is necessary to individually evaluate ovarian function and select an appropriate ovulation induction program for infertile patients. Therefore, this paper compared the reflection of AMH and FSH values on ovarian reserve function and the diagnosis of low ovarian response, and studied the predictive value of AMH and FSH values on the outcome of ART assisted pregnancy in POR patients, to provide scientific basis for clinical diagnosis and treatment.

## Keywords

Anti-Mullerian Hormone, Follicle Stimulating Hormone, Assisted Reproductive Technology

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

辅助生殖技术(Assisted Reproductive Technology, ART)治疗不孕症, 需要较长的时间周期, 且花费高昂。所以在行治疗前, 医生需要根据各种指标对患者的卵巢储备有一定的了解。告知患者大概的助孕成功率, 并且根据不同的卵巢功能选择合适的控制性超促排卵(COH)方案和促性腺激素(Gn)用量, 以至于获得更多、更优质的卵子, 得到更好的妊娠结局。控制性促排卵是体外受精-胚胎移植(IVF-ET)中的重要步骤。目前临床多用的促排卵方案有: 长方案、拮抗剂方案、超长方案、微刺激方案、PPOS 方案等[1]。反应患者卵巢功能的指标, 具体有年龄、基础窦卵泡数(basal Antral Follicle Coun, bAFC)、血清基础卵泡刺激素(basal Follicle Stimulating Hormone, bFSH)、雌激素(Estradiol<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>)、抗缪勒管激素(Anti-Müllerian Hormone, AMH)等[2]。因 bFSH 和 AMH 有检测方便、费用较低、普及型较高等优点(雌激素有以上优点, 同时也能一定程度反映患者卵巢储备功能, 且对 ART 治疗结局有一定预测价值, 但有研究表明雌激素对卵巢储备功能反映能力较差[3], 所以本文中未纳入雌激素讨论), 故本文从 AMH 与 bFSH 对卵巢功能的反应, 和 ART 结局预测价值入手, 通过查阅相关文献总结两者值对于卵巢低反应诊断的敏感性、特异性、准确性, 比较两者不同表现的情况下对于 ART 结局的预测作用, 为临床促排卵方案的选择提供科学的理论依据。

## 2. 卵巢低反应特点及诊断标准

在孕龄期女性中, 卵巢低反应(poor ovarian response, POR)是一种影响女性的受孕的严重疾病。这意味着女性的卵母细胞的数量和质量会大幅下降, 所以 POR 也是 ART 治疗的巨大挑战。越早进行治疗, 患者受孕的几率越会增加。准确的诊断是确保立即治疗的关键。目前国际上对于 POR 的诊断沿用博洛尼亚共识, 至少满足以下 3 条中的 2 条即可诊断 POR: 1) 高龄( $\geq 40$  岁)或存在卵巢反应不良的其它危险因素。2) 前次 IVF 周期卵巢低反应, 常规方案获卵数  $\leq 3$  个。3) 卵巢储备下降(窦卵泡数 AFC  $< 5\sim 7$  个或基础抗缪勒管激素 AMH  $< 0.5\sim 1.1$  ng/ml)。如果年龄或卵巢储备功能检测正常, 患者连续两个周期应用最

大化的卵巢刺激方案仍出现 POR 也可诊断。欧洲人类生殖与胚胎协会《卵巢反应不良共识》同时进行补充说明, 对于年龄  $\geq 40$  岁患者, 卵巢储备功能检查异常, 即 AFC 或/和 AMH 异常, 在未行 IVF 周期之前, 应诊断为预期的(疑似的) POR [4]。

### 3. bFSH 与 AMH 在评估卵巢功能方面的作用

FSH 是一种垂体前叶中碱性细胞分泌的糖蛋白, 受到下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴的调控。当卵巢功能低下时, 颗粒细胞分泌的雌激素与抑制素降低, 导致下丘脑与垂体受到的反馈抑制减少, 从而使垂体分泌的 FSH 升高, 因此, FSH 可作为评估卵巢反应性的指标。传统的反应卵巢储备功能指标 bFSH 是月经 3~5 天的 FSH, 是较早评估卵巢功能的指标之一。由于女性在月经周期不同时期的 bFSH 水平差异很大, 这种单独的检测通常不能单独用于诊断, 只能一定条件下反映卵巢储备功能, 研究指出 bFSH 值较大时, 卵巢储备功能较差。考虑到月经周期的变化, 通常在卵泡早期测定卵泡刺激素。这使得 bFSH 测试较不方便; 不过, 它仍然是生育检查中最常用的工具[5] [6]。有研究认为, 第 3 天 FSH 水平升高(大于 10 mIU/mL)与促性腺激素刺激反应不良和怀孕机会降低相关[5] [7]。

抗缪勒管激素(Anti-Mullerian, AMH)是近年来判断女性的卵巢储备功能的替代诊断指标[8]。AMH 是一种多肽激素, 属于转化生长因子- $\beta$  的家庭。在健康的女性胎儿中, 这种蛋白质可以在脐带中检测到。对不同年龄阶段 AMH 的测量表明, AMH 的血清水平在出生后前四年下降, 然后在接下来的四年线性上升, 血清水平在青春期不会发生变化。在生殖年龄, AMH 由原始卵泡发育而来的初级卵泡颗粒层细胞分泌。AMH 由小于 4 毫米的小窦和前窦滤泡分泌。在卵泡成熟过程中 AMH 分泌减少, 大于 8 mm 的卵泡不再分泌 AMH; 因此, AMH 血清水平在月经周期是恒定的[9]。因 AMH 仅由前卵泡和小窦卵泡颗粒细胞产生, 因此可以反映原始卵泡池的大小[10]。当 AMH 水平较低时, 一般认为这是生育力下降的一个指标。AMH 可以在月经周期的任何时候测量, 并已被证明与卵母细胞产量和临床妊娠率相关[11]。然而, AMH 对活产的预测数据是矛盾的。尽管许多研究表明, AMH 作为活产和卵母细胞产率的预测指标优于 FSH, 这与年龄无关, 但也有人认为 AMH 预测活产的准确性较差, 或者实际的重要因素是母亲的年龄[11] [12]。bFSH 和 AMH 在标准卵巢储备评估中都是典型的测试, 并经常用于指导治疗[2]。然而, 尽管 FSH 和 AMH 在生理学和统计学上都能一定程度的反映卵巢功能, 但在 20%~43% 的患者中这些值是不一致的 [13] [14], 个体差异会表现出 1) bFSH 异常、AMH 正常; 2) bFSH 正常、AMH 异常; 3) 两者均异常的不良情况。很少有研究关注 ART 治疗中卵泡刺激素和抗缪勒管激素不一致的情况。

### 4. 比较 bFSH 与 AMH 对于 POR 的诊断价值

在以卵巢反应为结局指标的研究中, 2019 年 Abed 等[15]发表的一篇队列分析研究指出: 两者对于 POR 均具有一定诊断价值。与卵泡刺激素(FSH)相比, 血清 AMH 检测 POR 具有更高的敏感性、特异性和准确性。由于 AMH 的水平在月经周期内变化极小, 因此可以在任何时间进行评估, 而卵泡刺激素的水平在整个月经周期内都不同。且 2015 年 Alipour 等[16]的一项队列研究中提示: AMH 对于 POR 的诊断准确率高于 FSH。在 2015 年中山大学孙逸仙纪念医院的一项回顾性研究[17]中表明, AMH 相比于 bFSH、年龄、窦卵泡数对卵巢低反应和高反应的区分度更高。所以, AMH 可能在 POR 的早期诊断和反应卵巢储备中具有更重要的作用。

### 5. 两者值对于受试者受孕结局预测的差异

当两者值不一致时, 在接受 ART 的患者中治疗结局的差异: 同一受试者检测的 bFSH 和 AMH 可能会存在差异, 有研究[18]表明 FSH 和 AMH 的差异率在 20%到 43%之间, 为更好的预测 ART 治疗结局,

在以是否妊娠作为结局指标的研究中,为临床提供科学的预测指导依据。针对 ART 治疗中两激素值表现不一致的情况,2019 年 Ligon [18]等人用荟萃分析比较至少完成一个周期的自体体外受精患者的 FSH 和 AMH 值,共计 44,696 例 IVF/ICSI 新鲜移植周期。并且按 AMH  $\geq 1$  ng/dL 和 FSH  $\leq 10$  mIU/mL 作为正常水平分为 4 组(A 组正常 FSH/正常 AMH、B 组低 AMH/高 FSH、C 组低 AMH/正常 FSH、D 组正常 AMH/高 FSH) A 组活产率最高, D 组最低,在数值不一致的两组中, B 组活产率显著低于 C 组。并且研究还表明当 AMH 低且 FSH 正常时,与 FSH 升高且 AMH 正常时相比,前者的周期取消率更高,同时获得卵母细胞的平均值更低。另外,2021 年北京大学第一附属医院的一项研究中[19],将按 AMH  $\geq 0.7$  ng/dL 和 bFSH  $\leq 10$  mIU/mL 作为正常水平,得出结论为:bFSH 能预测活产结局,AMH 对预测活产结局没有特异性。目前大部分研究以 AMH  $\geq 1$  ng/dL 作为正常水平,所以与 FSH 升高相比,低 AMH 是较低的活产率、较低的卵母细胞获取数量和较高的周期取消率的独立预测因子。

**在接受 ART 治疗的受试者与自然受孕受试者之间的差异:**有研究[20]比较 bFSH 和 AMH 在接受 ART 治疗的女性和非接受 ART 治疗的女性中的预测价值。在非接受 ART 治疗的全年龄段女性中,仅有 AMH 对妊娠结局具有预测价值。在接受 ART 治疗的女性中可分为接受 IVF/ICSI 治疗的女性,bFSH 和 AMH 在接受 IVF/ICSI 治疗的女性中均能有良好的预测价值。

**在不同年龄段女性之间的差异:**上述研究主要基于全年龄段女性,但年龄和卵巢储备之间的关系是高度可变的。年龄相关的女性生育能力下降最可能是由于卵母细胞数量和质量的下降。由于卵巢储备减少,40 岁[21] [22]以后自然受孕的能力将受到限制。研究表明,AMH 和 FSH 都与年龄显著相关:随着年龄的增长,AMH 减少,FSH 增加[23]。AMH 和 FSH 在不同年龄组的女性中的有效性有待证实[24] [25]。Tehraninezhad [26]在 2016 年的一项研究中指出:卵巢储备标志物在不同年龄组中显示出不同的预测能力,AMH 能预测全年龄段女性促排的获卵数和可移植胚胎数,而 FSH 只能预测 33~37 年龄段女性的获卵数和可移植胚胎数。

## 6. 结语

bFSH 与 AMH 对于卵巢储备功能都有一定的诊断价值,但 AMH 具有不受月经周期限制的特点,且特异性、敏感性和诊断准确率较高,所以诊断价值更高。在行 ART 治疗的患者中,两者在行 IVF/ICSI 治疗患者中预测效果好。当患者两者数值不一致时,AMH 更能预测 ART 治疗的活产率和周期取消率。

目前针对 bFSH 和 AMH 的大部分研究为回顾性研究,在促排和移植过程中选择的治疗方案不统一。且针对不同年龄阶段的 bFSH 和 AMH 的分组研究较少,无法区分年龄对于两者值的影响。需要大样本、随机、双盲、对照研究通过控制变量的方法排除其余影响因素,验证结论。

## 参考文献

- [1] 徐潇雨,王树玉,张巧利,余兰,刘艳君,周丽颖,马延敏,贾婵维. IVF-ET 中不同促排卵方案的临床研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(6): 758-760.
- [2] Siddiqui, Q.U.A., Anjum, S., Zahra, F. and Yousuf, S.M. (2019) Ovarian Reserve Parameters and Response to Controlled Ovarian Stimulation in Infertile Patients. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **35**, 958-962. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.4.753>
- [3] 周洪梅,董金菊,马梦玲. AMH 联合 E<sub>2</sub>、FSH/LH 检测对不孕症患者卵巢储备功能及反应性的评估作用[J]. 中国性科学, 2020, 29(8): 71-75.
- [4] 古芳,徐艳文. 博洛尼亚标准——卵巢反应不良共识的解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(8): 699-702.
- [5] Wolff, E. and Taylor, H. (2004) Value of the Day 3 Follicle-Stimulating Hormone Measurement. *Fertility and Sterility*, **81**, 1486-1488. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.055>
- [6] Kwee, J., Schats, R., McDonnell, J., Lambalk, C.B. and Schoemaker, J. (2004) Intercycle Variability of Ovarian Re-

- serve Tests: Results of a Prospective Randomized Study. *Human Reproduction*, **19**, 590-595. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh119>
- [7] Broekmans, F., Kwee, J., Hendriks, D., Mol, B. and Lambalk, C. (2006) A Systematic Review of Tests Predicting Ovarian Reserve and IVF Outcome. *Human Reproduction Update*, **12**, 685-718. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml034>
- [8] Nelson, S. anderson, R., Broekmans, F., Raine-Fenning, N., Fleming, R. and laMarca, A. (2012) Anti-Mullerian Hormone: Clairvoyance or Crystal Clear? *Human Reproduction*, **27**, 631-636. <https://doi.org/10.1093/humrep/der446>
- [9] Durlinger, A.L.L., Visser, J.A. and Themmen, A.P.N. (2002) Regulation of Ovarian Function: The Role of Anti-Mullerian Hormone. *Reproduction*, **124**, 601-609. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1240601>
- [10] Nelson, S. (2013) Biomarkers of Ovarian Response: Current and Future Applications. *Fertility and Sterility*, **99**, 963-969. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.051>
- [11] Li, H.W.R., Lee, V.C.Y., Lau, E.Y.L., Yeung, W.S.B., Ho, P.C. and Ng, E.H.Y. (2014) Ovarian Response and Cumulative Live Birth Rate of Women Undergoing *In-Vitro* Fertilisation Who Had Discordant Anti-Mullerian Hormone and Antral Follicle Count Measurements: A Retrospective Study. *PLOS ONE*, **9**, e108493. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108493>
- [12] Nelson, S.M., Yates, R.W. and Fleming, R. (2007) Serum Anti-Mullerian Hormone and FSH: Prediction of Live Birth and Extremes of Response in Stimulated Cycles—Implications for Individualization of Therapy. *Human Reproduction*, **22**, 2414-2421. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem204>
- [13] Singer, T., Barad, D.H., Weghofer, A. and Gleicher, N. (2009) Correlation of Antimullerian Hormone and Baseline Follicle-Stimulating Hormone Levels. *Fertility and Sterility*, **91**, 2616-2619. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.03.034>
- [14] Hussain, M., Cahill, D., Akande, V. and Gordon, U. (2013) Discrepancies between Anti Mullerian Hormone and Follicle Stimulating Hormone in Assisted Reproduction. *Obstetrics and Gynecology International*, **2013**, Article ID: 383278. <https://doi.org/10.1155/2013/383278>
- [15] Amer Abed, F., Ezzat Maroof, R. and Al-Nakkash, U.M.A. (2019) Comparing the Diagnostic Accuracy of Anti-Müllerian Hormone and Follicle Stimulating Hormone in Detecting Premature Ovarian Failure in Iraqi Women by ROC Analysis. *Reports of Biochemistry and Molecular Biology*, **2**, 126-131.
- [16] Alipour, F., Rasekhjahromi, A., Maalhigh, M., Sobhanian, S. and Hosseinpoor, M. (2015) Comparison of Specificity and Sensitivity of AMH and FSH in Diagnosis of Premature Ovarian Failure. *Disease Markers*, **2015**, Article ID: 585604. <https://doi.org/10.1155/2015/585604>
- [17] 谭嘉琦, 陈晓莉, 李予, 张清学, 王文军, 杨冬梓. 抗苗勒管激素预测卵巢反应性的价值研究[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(8): 583-587.
- [18] Ligon, S., Lustik, M., Levy, G., *et al.* (2019) Low Antimüllerian Hormone (AMH) Is Associated with Decreased Live Birth after *in Vitro* Fertilization When Follicle-Stimulating Hormone and AMH Are Discordant. *Fertility and Sterility*, **1**, 73-81.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.022>
- [19] Li, F., Lu, R., Zeng, C., Li, X. and Xue, Q. (2021) Development and Validation of a Clinical Pregnancy Failure Prediction Model for Poor Ovarian Responders during IVF/ICSI. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **12**, Article ID: 717288. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.717288>
- [20] 张亚楠. 卵巢储备功能评价指标对生育力低下女性助孕结局的预测价值研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2020. <https://doi.org/10.27511/d.cnki.gzyyy.2020.000048>
- [21] Mutlu, M.F., Erdem, M., Erdem, A., Yildiz, S., Mutlu, I., Arisoy, O., *et al.* (2013) Antral Follicle Count Determines Poor Ovarian Response Better than Anti-Müllerian Hormone but Age Is the Only Predictor for Live Birth in *in Vitro* Fertilization Cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **30**, 657-665. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-9975-3>
- [22] Faddy, M.J., Gosden, R.G., Gougeon, A., Richardson, S.J. and Nelson, J.F. (1992) Accelerated Disappearance of Ovarian Follicles in Mid-Life: Implications for Forecasting Menopause. *Human Reproduction*, **7**, 1342-1346. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137570>
- [23] Hsieh, H.C., Su, J.Y., Wang, S. and Huang, Y.T. (2020) Age Effect on *in Vitro* Fertilization Pregnancy Mediated by Anti-Mullerian Hormone (AMH) and Modified by Follicle Stimulating Hormone (FSH). *BMC Pregnancy Childbirth*, **20**, Article No. 209. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-02875-2>
- [24] Nardo, L.G., Gelbaya, T.A., Wilkinson, H., Roberts, S.A., Yates, A., Pemberton, P., *et al.* (2009) Circulating Basal Anti-Müllerian Hormone Levels as Predictor of Ovarian Response in Women Undergoing Ovarian Stimulation for *in Vitro* Fertilization. *Fertility and Sterility*, **92**, 1586- 1593. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.127>
- [25] Te Velde, E.R. and Pearson, P.L. (2002) The Variability of Female Reproductive Ageing. *Human Reproduction Up-*



*date*, **8**, 141-154. <https://doi.org/10.1093/humupd/8.2.141>

- [26] Shahrokh Tehraninezhad, E., Mehrabi, F., Taati, R., Kalantar, V., Azimineko, E. and Tarafdari, A. (2016) Analysis of Ovarian Reserve Markers (AMH, FSH, AFC) in Different Age Strata in IVF/ICSI Patients. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, **14**, 501-506. <https://doi.org/10.29252/ijrm.14.8.501>