

血清雄性激素、AMH 检测 在女性不孕诊断中的应用价值*

董 莉, 张保平, 冯新平, 萨仁娜, 王悦喜

(内蒙古医科大学附属医院检验科, 呼和浩特 010050)

摘要:目的 探讨雄激素、抗苗勒氏管激素(AMH)对女性不孕诊断中的应用价值。方法 用化学发光法检测 258 例女性不孕患者雄激素睾酮(To)、雄烯二酮(AND)、硫酸去氢表雄酮(17HS)、性激素结合球蛋白(SHG)和抗苗勒氏管激素(anti-Müllerian hormone, AMH);女性不孕患者按照不孕原因分观察组(内分泌性不孕 158 例)和对照组(输卵管因素不孕 100 例),两组数据采用 *t* 检验进行统计学分析;采用 Pearson's 相关法分析女性不孕患者血清 AMH 水平与 AND、SHG 间的关系;采用 ROC 曲线评估 AND 和 AMH 对女性不孕的诊断效能。结果 ①观察组与对照组的各项指标 To, AND, AMH, SHG 分别为(1.25±0.41 vs 0.25±0.15) nmol/L, (4.9±0.62 vs 1.80±0.51) nmol/L, (13.6±3.5 vs 6.4±1.81) ng/ml 和(64.2±32.1 vs 89.3±30.2) nmol/L, 与对照组比较,观察组 To, AND 和 AMH 显著高于对照组($t=13.02, 11.36, 9.35, P$ 值均 <0.01), SHG 则明显低于对照组($t=7.35, P<0.01$), 差异具有统计学意义;②以生物学参考区间(AMH: 7.63~10.1 ng/ml, AND: 0.3~3.3 ng/ml, 17HS: 18~144 μg/dl, SHG: 80~560 nmol/L)为标准,观察组中 17HS 增高占 17.7%, AND 增高占 72.2%, AMH 增高占 87.9%, SHG 降低 51.2%;③AMH 水平与 AND 存在正相关($r=0.579, P<0.05$), 与 SHG 存在负相关($r=0.763, P<0.05$);④AMH, AND 和 SHG 诊断不孕的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.921, 0.863, 0.736;最佳 cutoff 值分别为 11.26 ng/ml, 4.62 nmol/L 和 32.62 ng/ml, 灵敏度分别为 89.7%, 72.9% 和 59.6%, 特异度分别为 86.2%, 98.5% 和 75.6%, 准确度分别为 87.1%, 81.6% 和 51.2%。联合检查 AND, AMH 和 SHG 诊断不孕的灵敏度、特异度分别为 96.3% 和 90.2%。结论 用 ROC 曲线分析的结果表明 AMH, AND 和 SHG 对内分泌性不孕具有诊断价值;联合检测 AMH 和 AND, SHG 对不孕症的早期诊断和治疗更有意义。

关键词:雄激素;抗苗勒氏管激素;女性不孕;相关性

中图分类号: R711.6; R392.6 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2016)03-077-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.03.021

Value of Testing Serum Testosterone and AMH in the Diagnosis of Female Infertility

DONG Li, ZHANG Bao-ping, FENG Xin-ping, SA Ren-na, WANG Yue-xi

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Inner
Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

Abstract: **Objective** To study the application of androgens, AMH for female infertility diagnosis value. **Methods** Used chemiluminescence to detect androgen testosterone (To), androstenedione (AND), 17 (HS) To hydrogen sulfate therapy (17HS), sex hormone binding globulin (SHG) and resistance To seedling le's hormone (anti-Müllerian hormone, AMH) of 258 cases of patients with female infertility. According to the reason of infertility, female infertility patients were divided into observation group (158 cases of endocrine infertility) and control group (100 cases of tubal factor infertility) and two groups of data had statistical analysis with *t* test. Used Pearson's correlation method to analyse the relationship between serum AMH level and AND, SHG in patients with female infertility, and used ROC curve to evaluate efficiency of AND and AMH to the diagnosis of female infertility. **Results** ①The indicators To observation group AND control group, AND, AMH and SHG were (1.25±0.41 vs 0.25±0.15) nmol/L, (4.9±0.62 vs 1.80±0.51) nmol/L, (13.6±3.5 vs 6.4±1.81) ng/ml and (64.2±32.1 vs 89.3±30.2) nmol/L, respectively. Compared with the control group, observation group To, AND and AMH were significantly higher than the control group ($t=13.02, 11.36, 9.35, P$ values <0.01), but SHG was significantly lower than the control group ($t=7.35, P<0.01$). ②Between the biology to produce ets (AMH: 7.63~10.1 ng/ml, AND: 0.3~3.3 ng/ml, 17 HS: 18~144 μg/dl, SHG: 80~560 nmol/L) as the standard, in the observation group: 17 HS increased 17.7%, AND increased 72.2%, AMH increased 87.9% and SHG 51.2% reduction. ③AMH level and the AND existed positive correlation ($r=0.579, P<0.05$), negatively correlated with SHG ($r=0.763, P<0.05$). ④AMH, AND and SHG diagnosis of infertility area under the ROC curve (AUC), were 0.921, 0.863 and 0.736 respectively, best cutoff value were

* 作者简介: 董 莉(1964—),女,大学本科,主任检验师,研究生导师,主要从事临床免疫和生化检验及相关疾病的研究, E-mail: dongsuazhi@163.com。

通讯作者: 王悦喜(1963—),医学博士。

11.26 ng/ml, 4.62 nmol/L and 32.62 ng/ml respectively, and sensitivity of 89.7%, 72.9% and 59.6%. Specific degrees were 86.2%, 86.2% and 75.6% respectively, and accuracy of 87.1%, 87.1% and 81.6%. Jointed inspection of AND, AMH and SHG in the diagnosis of infertility, the sensitivity of the specific degree were 96.3% and 90.2% respectively. **Conclusion**

It showed that AMH, AND and SHG have diagnostic value of internal secretory infertility with ROC curve analysis. Detection of combined AMH, AND and SHG is more meaningful to the early diagnosis and treatment of infertility.

Keywords: androgen; AMH; female infertility; correlation

女性不孕是妇科常见病,发病率为13%左右,近年来,我国不孕症的发病率逐年上升。而由内分泌失调导致的不孕症则占不孕症的20%~40%^[1],因此研究不孕的相关因素及病因具有重要意义;而高雄激素是重要病因之一。雄激素包括睾酮(To)、雄烯二酮(AND)及硫酸脱氢表雄酮(17HS),其在血液中一般与性激素结合球蛋白(SHBG)呈结合状态运输,发挥生物活性的主要是游离状态下的雄激素;抗苗勒氏管激素(anti-müllerian hormone, AMH)在卵泡发育的过程中发挥重要作用。为此我们将258例不孕症女性的相关因素及病因进行回顾性分析如下:

1 对象与方法

1.1 研究对象 病例来源于2014年5月~2015年8月我院生殖中心就诊的258例不孕症患者,诊断标准参照《妇产科学》(第7版)中的不孕症诊断标准进行诊断^[2],输卵管因素不孕的为对照组:100例,年龄 24.5 ± 5.9 岁;内分泌性不孕的158例为测定组(包括多囊卵巢综合征58例,卵巢早衰35例,月经不规律者33例,月经稀发、闭经患者共32例),年龄 26.5 ± 6.3 岁。两组一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有病例排除甲状腺功能异常、垂体瘤、先天性肾上腺皮质增生症、柯兴氏综合征、卵巢或肾上腺分泌雄激素肿瘤,受试者近1个月均未接受其它激素类药物治疗。

1.2 仪器与试剂 采用西门子全自动化学发光免疫分析仪和配套试剂检测 AND, 17HS 和 SHB; 罗氏 Elecsys602 全自动电化学发光仪与配套试剂检测 AMH 和 To。所有检测均在室内质控在控条件下进行,批间及批内差异均 $<10\%$ 。

1.3 方法 标本采集:所有患者均于月经来潮的第3日采集空腹血3 ml,置带分离胶的无菌试管,(月经稀发或闭经者在孕激素撤退后相同时间或盆腔超声证实无优势卵泡时采集),待血液凝固后离心,分离血清。所有标本均在采血后2 h内进行检测。

1.4 统计学分析 采用 SPSS11.5 统计软件对数据进行对数处理,检测结果以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;采

用 ROC 曲线评估 AMH 水平对女性不孕患者的诊断效能,将曲线下面积作为反映诊断准确性的指标,得出诊断敏感度和特异度。采用 Pearson's 相关法分析患者血清 AMH 水平与其它各参数间的关系。

2 结果

2.1 各项检测结果 见表1。观察组 AMH, To, AND 显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),SHG 则明显低于对照组($P < 0.05$)。17HS 则差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 血清雄激素 AMH 水平比较

项 目	观察组(n=158)	对照组(n=100)	t 值	P 值
AMH(ng/ml)	13.6 \pm 3.5	6.4 \pm 1.81	9.35	0.000
AND(ng/ml)	4.9 \pm 0.62	1.80 \pm 0.51	11.36	0.000
SHG(nmol/L)	64.2 \pm 32.1	89.3 \pm 30.2	7.35	0.009
To(ng/ml)	1.25 \pm 0.41	0.25 \pm 0.15	13.02	0.01
17HS(μ g/dl)	376.1 \pm 60.5	368.3 \pm 65.2	5.6	0.36

2.2 雄激素水平分布 见表2。将 AMH, AND, SHG, 17HS 和 To 的参考范围分别定为 7.63~10.1 ng/ml, 0.3~3.3 ng/ml, 18~144 nmol/L, 80~560 ng/ml, 0.12~0.21 μ g/dl, 观察组血清雄激素水平异常分布与对照组比较差异均有统计学显著性意义。

表2 2组血清雄激素水平异常分布[n(%)]

项 目	观察组(n=158)	对照组(n=100)	t 值	P 值
高 To	21(13.3)	2(2.0)	77.95	0.001
高 17HS	28(17.7)	0	69.21	0.000
高 AND	114(72.2)	1(1.0)	75.43	0.000
高 AMH	139(88.0)	3(3.0)	79.62	0.000
低 SHG	81(51.3)	2(2.0)	63.52	0.001

2.3 AMH 与雄激素相关性分析 由表2可知,两组患者(AND, AMH, SHG)分布差异有统计学显著性意义,经关联性分析可得 Pearson 系数($r = 0.594$, $P = 0.026$; $r = 0.516$, $P = 0.021$; $r = -0.28$, $P = 0.002$),认为 AND, AMH 水平与内分泌不孕存在着正相关,SHG 与内分泌不孕存在着负

相关。AMH 与 AND 呈正相关 ($r = 0.26, P = 0.033$); 与其它指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 AND, AMH, SHG 对各不孕症患者的诊断效能 见表 3。不孕症患者血清 AND 的特异度和阳性预测值为 98.3% 与 88.5%, 与 AMH 相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 但 AND 敏感度仅为 72.9%, 与 AMH 和 SHG 相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 三项指标的阴性预测值和准确度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 不孕症患者血清 AMH, AND, SHG 的诊断效率比较 (%)

项 目	AND	AMH	SHG	χ^2	P
敏感度	72.9	79.3	59.6	11.3	0.000
特异度	98.3	64.6	55.3	41.2	0.006
阳性预测值	88.5	86.2	75.6	24.3	0.000
阴性预测值	69.4	71.2	63.2	2.35	0.06
准确度	87.1	81.6	76.3	2.8	0.12

3 讨论 雄激素是孕烯醇酮合成雌激素过程中的关键中间产物, 包括: 17HS, AND 和 To, 其中 17HS 属雄激素前体, AND 为中间产物, 只有 To 才有生物效应。女性体内雄激素合成主要来源于卵巢和肾上腺, 卵巢可以从血循环中摄取或直接合成胆固醇, 再在卵泡膜细胞和颗粒细胞中经孕烯醇酮合成 17HS, 进而合成 AND 和 To。肾上腺来源雄激素主要包括: 17HS 和 AND。17HS 90% 由肾上腺分泌, 和 AND 50% 来源于肾上腺、50% 来源于卵巢; 最终均将转化为 To, 发挥其雄激素活性。外周循环中约 99% 的 To 与 SHBG 结合, 仅 1% 以游离形式存在, 只有 FTo 才具有生理作用^[3]。此外, To 还可经 5 α -还原酶作用转化为雄激素活性更强的 DHT, 后者可作用于毛囊, 促进毛发生长。

目前临床上主要应用硫酸脱氢表雄酮 (dehydro epi andro sterone, DHEAS) 和总睾酮 (test osterone, To) 分别作为肾上腺源性和卵巢源性雄激素评价指标。但实际上, 循环中只有少量未结合于性激素结合球蛋白 (sex hormone binding globulin, SHBG) 的游离睾酮 (free testosterone, FT) 才能进入靶组织, To 并不是一个理想的指标; 单独的 17HS 和 To 水平并不能完全代表患者的雄激素特征。近年来的研究证实: 包括雄烯二酮 (andro stenedione, AND) 和双氢睾酮 (dihydrotestosterone, DHT) 的重要临床意义^[4]。我们的研究结果也显示: AND 比 17HS, To, SHG 均敏感。

正常情况下, 女性体内适量的雄激素可促使雌

激素分泌, 但若激素含量过高则可直接抑制卵泡的生长和发育, 由此来抑制排卵, 引发不孕^[5]; 雄激素过高也使女性激素水平失衡, 内分泌紊乱, 卵泡生长发育环境遭破坏, 排卵受阻, 引发女性不孕。在我们的研究结果中, 观察组雄激素 (AND, To, 17HS) 显著高于对照组。这可能一方面由于雄激素的合成增加, 即卵泡膜细胞雄激素合成增加所致; 另一方面是代谢减少造成的雄激素堆积。从代谢途径来看, To 和 AND 是代谢产物, 患者的雄激素合成增加, 但代谢消减并没有相应变化, 造成了代谢的相对减少, 导致 To 和 AND 的升高。此外, SHBG 在观察组中的降低又进一步引起有活性的雄激素成分的增加, 加重了患者的高雄激素状态。

观察组患者血清 SHBG 与 AND 相关性结果显示, 随着血清 SHBG 浓度的下降, AND 浓度上升, 表现为明显的负相关关系。升高的 AND 能够诱发卵泡闭锁及囊状扩张改变, 在卵泡细胞内可能经 $\Delta 5-3\beta$ 羟化途径促进 To 合成, 使血清中 To 水平升高, 促使 To 及 AND 转化增多; 进一步促进多囊卵巢发生及高雄激素血症。肾上腺合成 17HS 增多, 肝脏抑制 SHBG 的合成^[9], 使血 SHBG 浓度降低, 呈现出我们观察到的 SHBG 与 17HS, AND 呈负相关的现象。该结果提示不孕患者的雄激素代谢过程可能发生了一定的改变, 可能是由于各代谢环节中酶的作用发生变化所致, 也可能是 SHBG 同时参与了 To 外其他雄激素成分的代谢过程, 其具体原因还需进一步基础研究证实。

抗苗勒管激素 (AMH) 属于转录生长因子- β (transcriptional growth factor- β , TGF- β) 超家族中的二聚体糖蛋白。女性 AMH 主要由卵巢窦前和小窦卵泡分泌, 主要作用为抑制卵泡的启动和选择生长。多囊卵巢综合征患者窦卵泡数量增多以及颗粒细胞过度分泌 AMH^[6]。因此, 有学者建议将血清 AMH 水平作为多囊卵巢综合征的诊断指标^[7], 但在实践中却发现不同的研究之间 AMH 的诊断效能存在较大差异^[6~8]。我们的研究结果是: 所有因内分泌紊乱而不孕的患者中 AMH 增高者占 87.9%。敏感度达 79.3%。

观察组 AND 和 AMH 相关, 提示了生理状态下雄激素与卵巢功能的相关性, 结果与肖琳等^[10]的研究一致。这充分说明了不孕患者在高雄激素环境下, 雄激素对生殖内分泌的调控机制发生了改变: 雄激素向雌激素转化增加, 雌激素的升高反馈抑制了 FSH 的分泌, 阻碍了卵泡的发育, 而无排卵所致的低孕酮反馈刺激 LH 升高, 最终形成恶性循环。徐兴华等^[11,12]的研究也提示, 无排卵是中国 PCOS 最主要的特征, 这就更加突显了雄激素介导

的内分泌紊乱在不孕患者病因机制中的重要作用。同时,雄激素也可能促进 AMH 的过度分泌,AMH 进一步抑制卵泡生长发育从而最终导致不孕,即:观察组 AND 和 AMH 高于对照组,且 ADA 和 AMH 正相关。雄激素抑制性激素结合球蛋白的生成,增强雄激素的生理作用,其具体原因报道甚少,有待探讨。

对于不孕者内分泌调节及代谢理论虽如此,但我们的研究中显示 AMH,AND 增高、SHBG 降低也并非百分之百,经 ROC 曲线评估^[13],其灵敏度、特异度各有高低,而将其三项联合检测,可提高灵敏度和准确性,对临床具有重要意义。

参考文献:

- [1] 郭纯,徐景杰,赵玮.中西医结合治疗内分泌失调性不孕症 59 例疗效观察[J].武警后勤学院学报(医学版),2012,21(11):908-910.
Guo C, Xu JJ, Zhao W. Observation of combining traditional Chinese and western medicine for treatment of endocrine dysfunctional infertility: in 59 cases[J]. Journal of Logistics University of CAPFC Medicine Sciences, 2012, 21(11): 908-910.
- [2] 陈伟环.影响继发性不孕的相关因素分析[J].中国优生与遗传杂志,2009,17(11):110-111.
Chen WH. The analysis of related factors on affecting secondary infertility [J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2009, 17(11): 110-111.
- [3] 仲万霞,郑大伟,曲中玉,等.汉族多囊卵巢综合征患者各雄激素指标的临床意义分析[J].生殖与避孕,2014,34(10):830-837.
Zhong WX, Zheng DW, QU ZY, et al. Clinical significance of the androgenic parameters in polycystic ovary syndrome patients of Han Chinese[J]. Reproduction and Contraception, 2014, 34(10): 830-837.
- [4] O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(3): 1027-1036.
- [5] 马莉.多囊卵巢不孕患者血清促黄体生成素和睾酮含量探析[J].中外医疗,2015(12):39-40.
Ma L. Analysis of polycystic ovary EPO and testosterone levels of serum luteinizing infertile patients [J]. China & Foreign Medical Treatment, 2015(12): 39-40.
- [6] 刘红梅,张小平,刘殿媛,等.多囊卵巢综合征与胰岛素功能、性激素水平相关性研究[J].中国实验诊断学,2014,18(1):125-127.
Liu HM, Zhang XP, Liu DY, et al. Polycystic ovary syndrome with insulin function and sex hormone levels correlation studies[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnostics, 2014, 18(1): 125-127.
- [7] Li L, Chen X, Mo Y, et al. Elevated serum anti-müllerian hormone in adolescent and young adult Chinese patients with polycystic ovary syndrome [J]. Wien Klin Wochenschr, 2010, 122(17/18): 519-524.
- [8] Hart R, Doherty DA, Norman RJ, et al. Serum anti-müllerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS) [J]. Fertil Steril, 2010, 94(3): 1118-1121.
- [9] 李洪娟,张贺平,李玉芬,等.多囊卵巢综合征患者内分泌及代谢特点分析[J].山东医药,2012,52(31):77-78.
Li HJ, Zhang HP, Li YF, et al. Polycystic ovary syndrome patients with endocrine and metabolic characteristics analysis [J]. Shandong Medical Journal, 2012, 52(31): 77-78.
- [10] 肖琳,李启富,唐良茜. PCOS 患者血清抗苗勒管激素 (AMH) 水平与胰岛素抵抗及雄激素的关系 [J]. 生殖与避孕, 2011, 31(7): 488-490, 494.
Xiao L, Li QF, Tang LD. Anti-müllerian hormone (AMH) levels and its relationship with insulin resistance and androgen in women with polycystic ovary syndrome [J]. Reproduction and Contraception, 2011, 31(7): 488-490, 494.
- [11] 徐兴华,谭迎春,石玉华,等.基于鹿特丹标准诊断的多囊卵巢综合征患者月经类型及其意义[J].中华医学杂志,2009,89(37):2604-2606.
Xu XH, Tan YC, Shi YH, et al. Different types of menstrual cycle and their significance in Chinese women diagnosed with polycystic ovary syndrome according to the rotterdam consensus criteria [J]. National Medical Journal of China, 2009, 89(37): 2604-2606.
- [12] 鲁俊慧.多囊卵巢综合征患者内分泌代谢特征及其临床危害分析[J].现代诊断与治疗,2013,24(4):754-756.
Lu JH. Analysis of metabolic characteristics of endocrine and clinical hazard in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Modern Diagnosis and Treatment, 2013, 24(4): 754-756.
- [13] 伍海英,桂满元,刘卓然,等.新喋定、CA199 和 TSP 在胰腺癌和慢性胰腺炎中的临床诊断价值[J].现代检验医学杂志,2014,29(2):78-80.
Wu HY, Guan MY, Liu ZR, et al. Clinical diagnosis value of serum Neopterin TSP and CA19-9 in between pancreatic cancer and chronic pancreatitis [J]. Journal of Modern Laboratory Medical, 2014, 29(2): 78-80.

收稿日期:2015-12-12

修回日期:2016-03-18