

· 论著 ·

血清抗苗勒管激素诊断多囊卵巢综合征的临床价值

杨小岗 王芳 武佳敏 董永生 赵志刚 武保乡 武春燕

【摘要】 目的 探讨抗苗勒管激素(AMH)与多囊卵巢综合征(PCOS)激素特征的关系及使用ROC曲线法评价AMH对PCOS的诊断价值。**方法** 用酶联免疫吸附法(ELISA)测定155例PCOS患者血清AMH、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)、雌二醇(E2)水平及LH/FSH值,并与134例月经周期正常妇女进行对照。用SPSS绘制ROC曲线及统计分析。**结果** (1)PCOS组血清激素(中位数)AMH 10.45 ng/ml, T 0.83 ng/ml, LH 10.21 mIU/ml水平,明显高于对照组(AMH 5.14 ng/ml, T 0.77 ng/ml, LH 5.03 mIU/ml),两组差异有统计学意义($P < 0.01$);PCOS组E2 68.62 pg/ml明显低于对照组(116.05 pg/ml),两组差异有统计学意义($P = 0.000$);LH/FSH比值两组间无显著差异($P = 0.877$)。(2)以AMH诊断PCOS的ROC曲线下面积为0.828,面积的标准误为0.023,差异有显著意义($P = 0.000$);AMH诊断PCOS的最佳界值为6.865 ng/ml时的敏感度为75.48%,特异度为73.63%,诊断效能中等。**结论** 测定血清AMH水平可作为PCOS诊断和研究新的方法,而LH/FSH比值不宜作为PCOS的诊断指标。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 抗苗勒管激素; ROC曲线; 诊断

Clinical value of serum anti-mullerian hormone in diagnosis of polycystic ovarian syndrome YANG Xiao-gang, WANG Fang, WU Jia-min, DONG Yong-sheng, ZHAO Zhi-gang, WU Bao-xiang, WU Chun-yan. Department of Nuclear Medicine, The First Hospital of Handan of Hebei Province, Handan 056002, China Corresponding author: YANG Xiao-gang, Email: yangxghd@163.com

【Abstract】 Objective To explore the characteristic relationship between the anti-Mullerian hormone (AMH) and the PCOS hormone and use the ROC curve method to evaluate the diagnosis value of AMH for PCOS. **Methods** Used the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to detect the serum level of AMH, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone (T), the estradiol (E2) and the LH/FSH value in 155 patients with PCOS, and carried on comparing with 134 women with normal menstrual cycle (control group). At the same time, draw up the ROC curve with SPSS and statistical analyzed these datum. **Results** (1) The serum hormone levels (AMH 10.45 ng/ml, T 0.83 ng/ml, LH 10.21 mIU/ml) of PCOS group were obviously higher than those of control group (AMH 5.14 ng/ml, T 0.77 ng/ml, LH 5.03 mIU/ml) ($P < 0.01$). The E2 level of PCOS group (68.62 pg/ml) was obviously lower than that of control group (116.05 pg/ml) ($P = 0.000$). LH/FSH ratio of the two groups had no remarkable differences ($P = 0.877$). (2) The area under the ROC curve for PCOS diagnosed by AMH was 0.828. The standard error of area was 0.023 which has the remarkable significance ($P = 0.000$); while the best dividing value of PCOS diagnosed by AMH was 6.865 ng/ml, the sensitivity was 75.48%, specificity was 73.63% and diagnostic efficiency was medium. **Conclusions** Detecting serum AMH level is a novel and important method of PCOS diagnosis and research, but it is not suitable for taking the LH/FSH ratio as diagnosis indicator of PCOS.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.13.008

基金项目: 邯郸市科学技术研究与发展计划资助项目(1023108098-3)

作者单位: 056002 河北省,邯郸市第一医院核医学科(杨小岗、赵志刚);河北工程大学医学院护理系(王芳);邯郸和平医院不育症科(武佳敏、武保乡、武春燕);邯郸市妇幼保健院小儿外科(董永生)

通讯作者: 杨小岗, Email: yangxghd@163.com

【Key words】 Polycystic ovary syndrome; Anti-mullerian hormone; ROC curve; Diagnosis

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的生殖内分泌性疾病,具体病因尚不清楚。具有病理生理范围广泛、临床高度异质性和表现多态性的特点。诊断标准尚不统一,大多以2003年鹿特丹定义的诊断标准,指导PCOS的临床诊治和研究。抗苗勒管激素(AMH)作为卵巢功能的新标记^[1],其血清浓度能够代替卵巢窦状卵泡数目,是替代超声反映窦状卵泡计数的理想指标,因此用血清AMH替代窦状卵泡计数(AFC)诊断多囊卵巢综合征^[2]。本文拟研究血清AMH与PCOS激素特征的关系及使用ROC曲线法评价AMH对PCOS的诊断价值。

资料与方法

1. 一般资料:所有病例来源于2009年3~8月邯郸市第一医院、邯郸市妇幼保健院、邯郸和平医院不育症门诊。研究组PCOS诊断按2003年鹿特丹会议制定的诊断标准:(1)稀发排卵或无排卵;(2)高雄激素的临床表现和高雄激素血症;(3)卵巢多囊改变:超声提示一侧或双侧卵巢直径2~9 mm的卵泡 ≥ 12 个,和(或)卵巢体积 ≥ 10 ml;(4)3项中符合2项并排除其他高雄激素病因。PCOS者155例,平均年龄26.04(20~34)岁。对照组为同期因输卵管或男性因素不孕而就诊者134例,平均年龄25.88(20~34)岁。

2. 标本采集:研究组PCOS者于闭经或孕激素撤退性出血第2~5天,对照组于月经第2~5天,或黄体中期基础体温升高4~8 d晨空腹,上午8~11时取肘静脉血5 ml,1 h内,以300 g离心力离心5 min,提取血清,-40℃冻存待测。

3. 检测方法:磁分离酶联免疫法测卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)、雌二醇(E2),试剂由北京倍爱康生物技术有限公司提供,仪器采用BIOZYME I型磁分离免疫测定仪。AMH用酶联免疫吸附技术(ELISA)检测,试剂盒购自美国DSL(Diagnostic Systems Laboratories)公司,产品号:DSL-10-14400,敏感度(最小检测浓度)0.006 ng/ml,批内、批间变异系数分别为8.0%和4.6%,仪器采用上海科华KHB-ST-360酶标仪,均严格按试剂盒及仪器说明书操作。

4. 统计学分析:数据分析使用SPSS 17.0统计软件。数据呈偏态分布,采用中位数(M)及P2.5~P97.5范围,组间比较采用非参数Wilcoxon符号秩检验,相关性检验采用Spearman秩相关, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;诊断阈值、敏感度、特异度的确定参考ROC曲线。

结 果

1. PCOS组与对照组血清生殖激素比较:与正常对照组相比较,PCOS组血清AMH、T、LH、FSH明显增高,均差异有统计学意义($P < 0.05$);E2明显降低,差异有统计学意义($P < 0.001$);LH/FSH比值两组间无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 PCOS和对照组血清AMH及生殖激素水平结果比较(中位数,P2.5~P97.5)

组别	例数	年龄(岁)	AMH(mg/ml)	T(mg/ml)	E2(pg/ml)	LH(mIU/ml)	FSH(mIU/ml)	LH/FSH
对照组	134	25.88	5.14	0.77	116.05	5.03	4.03	1.34
		(21.17~33.63)	(0.88~11.63)	(0.53~0.94)	(50.30~272.04)	(1.62~20.20)	(1.61~7.90)	(0.40~3.50)
PCOS组	155	26.04	10.45	0.83	68.62	10.21	6.30	1.42
		(21.30~34.86)	(4.13~22.99)	(0.58~0.96)	(38.53~205.42)	(2.17~19.86)	(3.84~10.40)	(0.40~3.60)
Z值		-0.447	-8.129	-2.377	-6.455	-5.415	-7.748	-0.155
P值		0.655	0.000	0.017	0.000	0.000	0.000	0.877

2. PCOS组与对照组血清AMH与生殖激素相关性:PCOS组血清AMH与LH($r = 0.226, P = 0.001$)、LH/FSH($r = 0.195, P = 0.015$)均有统计学意义上的正相关关系,但 r 均 < 0.3 为低度相关;与E2及年龄间有负相关趋势,但无统计学意义;与FSH及T无明显相关。对照组AMH与各指标间均无明显的相关关系,

见表2。

3. ROC 曲线分析:(1)以鹿特丹“金标准”155 例 PCOS 患者组和 134 例对照组,纵轴为敏感度,横轴为 1 - 特异性,得到血清 AMH、T、LH、LH/FSH 值诊断 PCOS 的 ROC 曲线,见图 1。

表 2 PCOS 与对照组血清 AMH 和生殖激素水平及年龄之间的相关性

组别	例数	相关性	LH	FSH	LH/FSH	T	E2	年龄
PCOS 组	155	<i>r</i> 值	0.266	0.091	0.195	0.091	-0.029	-0.041
		<i>P</i> 值	0.001	0.261	0.015	0.258	0.721	0.608
对照组	134	<i>r</i> 值	0.145	0.001	0.15	-0.014	0.065	-0.132
		<i>P</i> 值	0.11	0.988	0.099	0.122	0.478	0.128

注:*r*:斯皮尔曼相关系数(Spearman correlation coefficient)

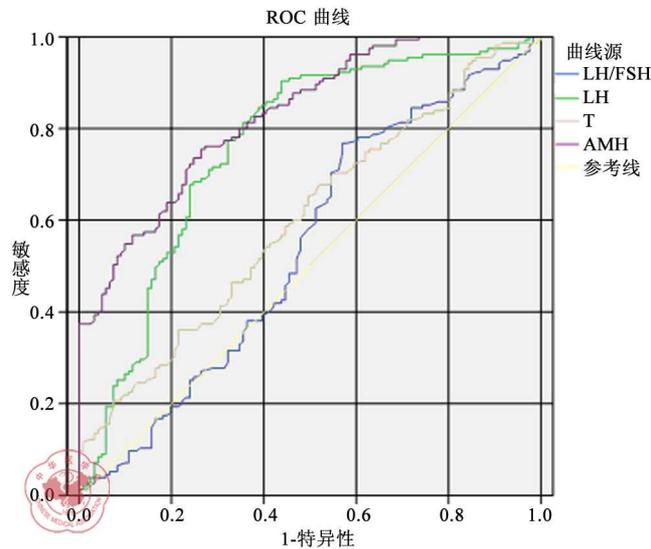


图 1 以 AMH、T、LH、LH/FSH 值诊断 PCOS 的 ROC 曲线

(2) PCOS 各诊断指标 ROC 曲线下的面积 (ROC_{AUC}): ROC_{AUC} 越大,诊断价值越高。四项诊断指标的 ROC_{AUC} 为 $AMH > LH > T > LH/FSH$,以 AMH 最大 0.828, LH 和 T 分别为 0.761 和 0.601,与实面积 = 0.5 比较,此三项指标的面积均有统计学意义,均 $P < 0.05$; LH/FSH 的 ROC_{AUC} 为 0.541,接近 0.5, $P = 0.238 > 0.05$,无统计学意义,可认为无诊断价值^[3],见表 3。

(3) 各诊断指标面积差异性两两比较:PCOS 各诊断指标 ROC_{AUC} 比较:比较两个 ROC_{AUC} 间是否具有差异,公式和计算按照《非参数法估计 ROC 曲线下面积》^[4]方法,以获得的 ROC_{AUC} (表 3) 及其标准误,然后通过 Z 检验计算出统计量和 P 值,结果为 AMH 与 LH ($Z = 2.1042, P < 0.05$)、T ($Z = 5.4545, P < 0.05$)、LH/FSH ($Z = 6.6333, P < 0.05$), LH 与 T ($Z = 3.5288, P < 0.05$),各指标间 ROC_{AUC} 均有显著性差异。

表 3 PCOS 各诊断指标 ROC_{AUC}

指标	面积(AUC)	标准误(SE)	P 值	95% CI	
				下限	上限
LH/FSH	0.541	0.036	0.238	0.471	0.612
LH	0.761	0.030	0.000	0.701	0.820
T	0.601	0.034	0.004	0.534	0.667
AMH	0.828	0.023	0.000	0.782	0.875

4. 各指标诊断界值及诊断效能对比:以 ROC 曲线确定各指标的敏感度、特异度、Youden 指数、诊断界值等。依据各指标 ROC 曲线的灵敏度和 1 - 特异性,计算出特异度,并进一步计算出 Youden 指数,以各指标 Youden 指数最大值所对应的变量值分别求得最佳截断点,确定为 PCOS 的诊断界值,见表 4。

表 4 各指标 PCOS 诊断界值及诊断效能比较

指标	曲线下面积	诊断界值	敏感度 (%)	特异度 (%)	正确率 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比	优势比	Youden 指数
AMH	0.828	6.865	75.48	73.63	74.39	76.47	72.05	2.859	0.332	8.381	0.491
LH	0.761	6.211	81.29	64.17	73.35	72.41	74.78	2.290	0.2899	7.784	0.458
T	0.601	0.777	65.16	50.14	58.13	60.11	55.37	1.314	0.6904	1.870	0.156

讨 论

PCOS 临床、生物化学指标具有多样化特征,常表现为无排卵、肥胖、高雄激素血症及胰岛素抵抗等。但并非所有的患者具有典型的临床综合征,由于 PCOS 相关症状的高度异质性,PCOS 妇女大多以卵泡发育停止、血清 AMH 水平升高,LH 升高或正常、FSH 正常或偏低和雄激素过多症,血清 E2 水平降低为特征^[5]。然而,也有表现为 FSH 升高者^[6-12]。吴昊旻等^[10]认为,虽然 PCOS 组 FSH 水平显著高于正常组,但 FSH 水平对于优势卵泡的形成及排卵没有达到预期的效果,可能是因为卵泡局部的抑制素-B 抑制了颗粒细胞对 FSH 的敏感性,即提高了自身的 FSH 阈值,从而阻碍优势卵泡的选择及进一步发育所致。我们的结果与之相似。PCOS 患者的血清雄激素过多和 E2 水平降低是因 PCOS 妇女芳香化酶活动可能被减少,或 AMH 也抑制颗粒细胞芳香化酶活性所致^[5,13]。传统观点认为诊断 PCOS 生化标准之一是 LH/FSH 比值 $\geq 2 \sim 3$,但众多研究显示^[14-15] LH/FSH 比值增高并不是所有 PCOS 妇女的特性。本文结果显示 PCOS 与正常排卵妇女相比,LH/FSH 比值分别为 1.42 和 1.34,无显著性差异($P > 0.05$),支持早期不将 LH/FSH 比值作为诊断标准之一的主张^[15]。

近年研究发现 AMH 在调控卵泡生长和发育中具有一定作用。AMH 最初表达于初级卵泡的颗粒细胞层,在直径约 0.1 ~ 0.2 mm 的窦前卵泡及直径约 2 mm 左右小窦状卵泡中表达最强,而在 > 4 mm 窦状卵泡中表达逐渐减弱至完全消失^[16]。况且,部分 PCOS 患者血清 AMH 的增加不仅仅是小窦状卵泡数量增加^[17],而是各个卵泡 AMH 分泌能力的增加^[18]。无排卵的不孕女性即使超声无多囊卵巢(PCO)的表现,其 AMH 水平仍高于正常对照组。因此,尽管高分辨率的经阴道超声也不能得到精确的卵泡情况,而检测血清 AMH 水平诊断 PCOS 可显示出较多优势。

ROC 曲线分析是临床医学和流行病学领域中常用于评价诊断的正确性及实用性的一种方法,通常用 ROC_{AUC} 来评价 ROC 曲线, ROC_{AUC} 的取值范围为 0.5 ~ 1.0, $ROC_{AUC} = 0.5$ 时表明完全无诊断价值,在 0.5 ~ 0.7 时诊断价值较低,在 0.7 ~ 0.9 时诊断价值中等,在 0.9 以上时诊断价值较高^[3]。本文结果表明,以 AMH 6.865 ng/ml 为 PCOS 诊断界值时, ROC_{AUC} 为 0.828 (95% CI 0.782 ~ 0.875),诊断价值中等,并高于 LH 及 T,各诊断指标 ROC_{AUC} 比较,差异显著($P < 0.05$)。LH/FSH 比值的 ROC_{AUC} 为 0.541,接近 0.5,无临床诊断意义($P > 0.05$)。利用 Youden 指数最大点确定所对应的诊断界值,是敏感度和特异度达到的最大点,同时也是误诊率和漏诊率较小值点。本文以 AMH 6.865 ng/ml 为 PCOS 诊断界值时,其敏感度为 75.48%,特异度为 73.63%,与 LH 及 T 相比,有较好的诊断正确度和实用性。

本研究显示,与正常妇女比较,PCOS 患者 AMH 明显升高,且仅表现为与 LH 的一个弱的相关关系,与 T 也并无明显相关性,与文献报道一致^[13],似有独立标示 PCOS 的趋势。目前的研究尚不能完全以 AMH 的检测替代超声检查,而取代卵泡计数作为 PCOS 的诊断标准之一,但作为 PCOS 新的生化指标,显示出优于 LH 及 T 的诊断效能,值得进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Visser JA, de Jong FH, Laven JS, et al. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction*, 2006, 131:1-9.
- [2] Pigny P, Jonard S, Robert Y, et al. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91:941-945.
- [3] 宇传华. SPSS 与统计分析. 北京: 电子工业出版社, 2007:309-332.
- [4] 宇传华, 徐勇勇. 非参数法估计 ROC 曲线下面积. *中国卫生统计*, 1999, 16:241-244.
- [5] Cook CL, Siow Y, Brenner AG, et al. Relationship between serum Müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril*, 2002, 77:141-146.
- [6] 贾莉婷, 张展, 岳小欣, 等. 多囊卵巢综合征实验诊断指标的筛选及高雄激素血症形成机制的实验研究. *河南医学研究*, 2007, 16:16-20.
- [7] 林琳, 丁岩. 新疆维、汉族青春期多囊卵巢综合征特点及治疗探讨. *现代妇产科进展*, 2008, 17:281-285.
- [8] 丁鸿燕, 许锴, 赵军招, 等. 瘦素在有多囊卵巢综合征诊治中的临床价值. *中国实验诊断学*, 2004, 8:56-58.
- [9] 陶红, 米树华, 陆召麟. 青春期多囊卵巢综合征肾上腺雄激素合成与胰岛素抵抗的关系. *中国糖尿病杂志*, 2006, 14:162-165.
- [10] 吴昊旻, 李红发. 多囊卵巢综合征血清抑制素 B 的改变及影响因素的相关性分析. *华中医学杂志*, 2007, 31:449-450.
- [11] 杨洁, 徐莉, 陈敦金, 等. 多囊卵巢综合征患者临床特征的研究. *国际医药卫生导报*, 2007, 13:4-7.
- [12] 朱临萍, 叶子. 多囊卵巢综合征患者瘦素、脂联素、肿瘤坏死因子- α 与胰岛素抵抗的相关性. *中国妇幼保健*, 2008, 23:2570-2571.
- [13] La Marca A, Orvieto R, Giulini S, et al. Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil Steril*, 2004, 82:970-972.
- [14] Banaszewska B, Spaczyński RZ, Pelesz M, et al. Incidence of elevated LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome women with normo- and hyperinsulinemia. *Rocz Akad Med Białymst*, 2003, 48:131-134.
- [15] Milsom SR, Sowter MC, Carter MA. LH levels in women with polycystic ovarian syndrome: have modern assays made them irrelevant. *BJOG*, 2003, 110:760-764.
- [16] Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, et al. Anti-müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*, 2004, 10:77-83.
- [17] Pigny P, Merlen E, Robert Y, et al. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88:5957-5962.
- [18] Das M, Gillott DJ, Saridogan E, et al. Anti-müllerian hormone is increased in follicular fluid from unstimulated ovaries in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2008, 23:2122-2126.

(收稿日期: 2011-06-20)

(本文编辑: 戚红丹)

杨小岗, 王芳, 武佳敏, 等. 血清抗苗勒管激素诊断多囊卵巢综合征的临床价值[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5(13):3721-3725.