

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.03.025

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191009.1118.016.html\(2019-10-09\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191009.1118.016.html(2019-10-09))

## 基础血清抗苗勒管激素与高龄冻融胚胎移植患者妊娠结局的相关性分析

郭钰英<sup>1</sup>,戴芳芳<sup>1</sup>,李 晓<sup>2</sup>,郑 波<sup>1</sup>,马丽霞<sup>2</sup>,郭 影<sup>1</sup>,霍志欣<sup>1</sup>,王瑞敏<sup>2</sup>,赵 艺<sup>2</sup>

(1. 邢台不孕不育专科医院/邢台生殖与遗传专科医院生殖医学中心,河北邢台 054000;

2. 河北省邢台市人民医院妇科 054000)

**[摘要]** **目的** 探讨基础血清抗苗勒管激素(AMH)水平与高龄( $\geq 40$ 岁)冻融胚胎移植(FET)患者妊娠结局的相关性。**方法** 回顾性分析邢台不孕不育专科医院/邢台生殖与遗传专科医院 2016 年 6 月至 2017 年 10 月行第 1 次 FET 的高龄( $\geq 40$ 岁)不孕患者的相关临床资料,根据基础 AMH 水平分为 A 组(AMH $< 1.1$  ng/mL, $n=39$ )和 B 组(AMH $\geq 1.1$  ng/mL, $n=27$ );根据妊娠结局分为妊娠组( $n=17$ )和非妊娠组( $n=49$ )。比较分析血清 AMH 与 FET 妊娠结局的关系。**结果** A、B 组患者的年龄分别为(43.56 $\pm$ 2.04)、(41.59 $\pm$ 1.42)岁,A 组患者年龄明显大于 B 组( $P<0.01$ );妊娠组、非妊娠组患者年龄分别为(40.24 $\pm$ 4.42)、(43.08 $\pm$ 1.98)岁,妊娠组患者的年龄小于非妊娠组( $P<0.05$ );妊娠组、非妊娠组患者血清 AMH 分别为(2.16 $\pm$ 2.01)、(1.06 $\pm$ 0.75)ng/mL,血清 AMH 水平妊娠组明显高于非妊娠组( $P<0.05$ )。临床结局的 Logistic 回归单变量分析中,年龄( $OR=0.692,95\%CI:0.529\sim 0.906,P<0.05$ )和 AMH 水平( $OR=1.917,95\%CI:1.161\sim 3.167,P<0.05$ )对临床妊娠有明显影响;在多变量分析中,AMH 水平是唯一对临床妊娠率有明显影响的因素( $OR=1.917,95\%CI:1.144\sim 3.213,P<0.05$ )。单因素分析发现年龄( $OR=1.583,95\%CI:1.011\sim 2.477,P<0.05$ )和 AMH 水平( $OR=0.684,95\%CI:0.477\sim 0.980,P<0.05$ )对临床活产有明显影响,而在多变量分析中,未发现对活产有明显影响的因素( $P>0.05$ )。**结论** 基础血清 AMH 水平越高,高龄患者 FET 周期的临床妊娠率就越高。

**[关键词]** 抗苗勒管激素;辅助生殖技术;临床妊娠率;活产;流产,自然**[中图分类号]** R711.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)03-0451-06

## Analysis on correlation between basic serum anti-Mullerian hormone and pregnancy outcome in advanced age patients with frozen-thawed embryo transfer

GUO Yuying<sup>1</sup>, DAI Fangfang<sup>1</sup>, LI Xiao<sup>2</sup>, ZHENG Bo<sup>1</sup>, MA Lixia<sup>2</sup>,GUO Ying<sup>1</sup>, HUO Zhixin<sup>1</sup>, WANG Ruimin<sup>2</sup>, ZHAO Yi<sup>2</sup>

(1. Xingtai Infertility Specialist Hospitals/Xingtai Reproduction and Genetics Specialist Hospitals, Xingtai, Hebei 054000, China, 2. Xingtai Municipal People's Hospital, Xingtai, Hebei 054000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between serum anti-Mullerian hormone(AMH) and pregnancy outcome in frozen-thawed embryo transfer (FET) patients with age $\geq 40$  years old. **Methods** The retrospective analysis was performed on the relevant clinical data of the elder infertile patients ( $\geq 40$  years old) undergoing the first FET in Xingtai Infertility Specialist Hospitals/Xingtai Reproduction and Genetics Specialist Hospitals from June 2016 to October 2017. The subjects were divided into the group A (AMH $< 1.1$  ng/mL, $n=39$ ) and group B (AMH $\geq 1.1$  ng/mL, $n=27$ ) according to the basic AMH level; these subjects were divided into the pregnancy group ( $n=17$ ) and non-pregnancy group ( $n=49$ ) according to the pregnancy outcomes. The relationship between serum AMH and pregnancy outcome of FET was compared and analyzed. **Results** The ages of the group A and B were (43.56 $\pm$ 2.04) years old and (41.59 $\pm$ 1.42) years old. The age in the group A was elder than that in the group B ( $P<0.01$ ). The ages of pregnancy group and non-pregnant group were (40.24 $\pm$ 4.42) years old and (43.08 $\pm$ 1.98) years old, the pregnant group was younger than the non-pregnant group ( $P<0.05$ ); the serum AMH values of the pregnant and non-pregnant groups were (2.16 $\pm$ 2.01) ng/mL and (1.06 $\pm$ 0.75) ng/mL respectively, and the pregnancy group was significantly higher than the non-pregnant group ( $P<0.05$ ). The Logistic regression univariate analysis of clinical outcomes

found that the age ( $OR = 0.692, 95\% CI: 0.529 - 0.906, P < 0.05$ ) and AMH level ( $OR = 1.917, 95\% CI: 1.161 - 3.167, P < 0.05$ ) had the significant effects on clinical pregnancy; in the multivariate analysis, the AMH level was found to be the only factor having a significant effect on clinical pregnancy ( $OR = 1.917, 95\% CI: 1.144 - 3.213, P < 0.05$ ). The univariate analysis found that the age ( $OR = 1.583, 95\% CI: 1.011 - 2.477, P < 0.05$ ) and AMH level ( $OR = 0.684, 95\% CI: 0.477 - 0.980, P < 0.05$ ) had the significant effect on clinical live birth. In the multivariate analysis, no significant effect on live birth was found ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The higher the basal serum AMH level, the higher the pregnancy rate of FET in elder patients.

**[Key words]** anti-mullerian hormone; assisted reproduction technology; clinical pregnancy rate; live birth; abortion, spontaneous

抗苗勒管激素(AMH)是人体性腺分泌的一种激素,也是一种与生殖过程密切相关的细胞因子。AMH 属于转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ )超家族的一员,近年来 AMH 的检测及使用日益受到辅助生殖技术(ART)研究者的重视。AMH 水平与小窦卵泡的数目呈正相关,可作为评价妇女卵巢储备功能的指标<sup>[1]</sup>。根据 AMH 水平可评估卵巢储备能力及预测卵巢反应性,因此 AMH 水平可能与体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)助孕患者的临床结局存在一定的关联性。而 AMH 血清水平能否预测 IVF/ICSI-ET 的临床结局一直存在争议。有学者认为,AMH 水平可以预测 40 岁以上不孕症患者的临床妊娠<sup>[2]</sup>。窦卵泡数和 AMH 的结合可能更好地评估最终 IVF 的结果,包括怀孕率和活产率<sup>[3]</sup>。也有研究认为,在新鲜胚胎移植或冻融胚胎移植(FET)中,AMH 是一个较弱的对活产率独立预测的因子<sup>[4]</sup>。未发现 AMH 水平与妊娠率之间有关联<sup>[5]</sup>。妊娠是胚胎、子宫内膜及生殖内分泌共同作用的结果。FET 患者未经过降调节及促排卵过程,其体内激素状态及子宫内膜的容受性更接近人体自然状态。目前关于 AMH 与 FET 结局关系的研究较少。本研究旨在比较分析 AMH 水平与 FET 妊娠结局的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择邢台不孕不育专科医院/邢台生殖与遗传专科医院生殖医学中心 2016 年 6 月至 2017 年 10 月第 1 次行 FET 的不孕患者 66 例,年龄大于或等于 40 岁,体质指数(BMI)  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ 。根据基础 AMH 水平分为 A 组(AMH  $< 1.1 \text{ ng/mL}$ ,  $n = 39$ )和 B 组(AMH  $\geq 1.1 \text{ ng/mL}$ ,  $n = 27$ );根据妊娠结局分为妊娠组( $n = 17$ )和非妊娠组( $n = 49$ )。排除标准:(1)内外科或妇科恶性疾病;(2)反复种植失败患者;(3)内分泌、免疫性或代谢性疾病等;(4)子宫内膜病变,宫

腔粘连,子宫畸形及怀疑宫腔内有占位性病变者;(5) III ~ IV 期子宫内膜异位症,子宫腺肌症者;(6)血栓疾病史或血栓性家族史者;(7)甲状腺及肾上腺功能异常者。本研究经过该院伦理委员会同意批准,所有参与者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 控制性超促排卵(COH)方案及胚胎观察

所有患者在月经第 2~3 天采取周围静脉血液,检测血清 AMH 水平,用化学发光免疫测定(罗氏)法测定。按照患者年龄、BMI、基础性激素、AMH、窦卵泡数个体化选择合适的促排卵方案及启动剂量。包括拮抗剂方案,高孕激素状态下促排卵(PPOS)方案,微刺激方案,短方案,自然周期等。促排卵期间常规 B 超监测卵泡发育,当卵泡直径大于或等于 18 mm 的卵泡数量大于或等于 2 枚时,当晚肌内注射人绒毛膜促性腺激素(hCG,珠海丽珠制药厂)5 000~10 000 U,36~37 h 行超声引导下卵泡穿刺取卵术。取卵当日男方手淫取精或解冻精子,根据患者病情行常规 IVF 或 ICSI 方式授精。受精后 18~20 h 倒置显微镜下观察受精情况。受精后第 2 日和第 3 日评估卵裂期胚胎形态。以第 3 日胚胎细胞数大于或等于 6,卵裂球大小较为均匀,碎片小于或等于 10%为可用胚胎。经患者充分知情同意,根据患者新鲜周期身体、激素、内膜及 COH 方案决定是否可以移植。若新鲜移植患者则优选 1~3 枚胚胎在 B 超引导下进行移植。本研究所选患者均为新鲜移植未孕后有剩余冷冻胚胎行第 1 次解冻移植,或者新鲜周期未移植者有冷冻胚胎行第 1 次解冻移植。

#### 1.2.2 解冻移植内膜准备方式及黄体支持方案

所有患者均采用自然周期或人工周期进行内膜准备。排卵正常者采用自然周期,自月经 2~4 d 开始行 B 超检查,B 超监测至卵泡成熟(卵泡直径大于或等于 18 mm),肌内注射 hCG 10 000 U。B 超检查是否排卵,排卵后第 3 天移植。月经不规律者采用人工周期,从月经第 2 天开始口服戊酸雌二醇片(补佳乐,德国拜耳医药)3 mg,每天 2 次,至内膜厚度大于或等

于 9 mm。内膜转化日为黄体期第 1 日,黄体期第 4 日移植。移植当日开始使用黄体酮软胶囊(安琪坦,法国 Laboratoires BesinsIscovescog 公司) 200 mg,每天 3 次阴道上药;同时 100 mg,每天 2 次口服,进行黄体支持。胚胎移植后 14 d 测定血液  $\beta$ -hCG 水平,阳性者于第 28 天行阴道 B 超检查,有妊娠囊及原始心管搏动者确定为临床妊娠。

1.2.3 观察指标及评价标准

随访时间从解冻移植开始到知道妊娠结局,随访率 100%。流产率 = 妊娠未达 20 周,自然流产患者数/临床妊娠例数  $\times 100\%$ <sup>[6]</sup>;活产率 = 活婴分娩例数/移植周期数  $\times 100\%$ ;种植率 = 孕囊总数/移植胚胎总数  $\times 100\%$ ;临床妊娠率 = 临床妊娠患者数/移植周期数  $\times 100\%$ ;异位妊娠率 = 异位妊娠人数/临床周期妊娠数  $\times 100\%$ 。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS17.0 进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验及 Fisher 确切概率法;采用 Logistic 回归分析以确定个体变量对妊娠结局的影响,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A、B 组患者相关指标与 FET 结局比较

A、B 组均无宫外孕发生;A、B 组患者的年龄分别为  $(43.56 \pm 2.04)$ 、 $(41.59 \pm 1.42)$  岁,A 组患者年龄明显大于 B 组 ( $P < 0.01$ )。两组患者不孕年限、BMI 及移植日内膜厚度等其他相关指标比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 A、B 组患者相关指标与 FET 结局比较

项目	A 组 (n=39)	B 组 (n=27)	$\chi^2/t$	P
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	43.56 $\pm$ 2.04	41.59 $\pm$ 1.42	4.632	0.00
不孕年限( $\bar{x} \pm s$ ,年)	5.92 $\pm$ 5.11	5.26 $\pm$ 4.77	0.473	0.638
BMI( $\bar{x} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	24.66 $\pm$ 2.80	23.97 $\pm$ 2.77	0.990	0.326
移植日内膜厚度( $\bar{x} \pm s$ ,mm)	10.21 $\pm$ 2.13	9.53 $\pm$ 1.55	1.483	0.143
移植胚胎数( $\bar{x} \pm s$ ,个)	2.10 $\pm$ 0.68	2.15 $\pm$ 0.53	-0.291	0.772
不育原因[n(%)]			0.000	1.000
原发	5(12.82)	3(11.11)		
继发	34(87.18)	24(88.89)		
成功妊娠[n(%)]	9(23.08)	8(29.63)	0.358	0.549
种植率[% (n/n)]	14.63(12/82)	17.24(10/58)	0.174	0.676
流产率[% (n/n)]	44.44(4/9)	25.00(2/8)	0.110	0.740
活产率[n(%)]	5(12.82)	6(22.22)	3.540	0.600

2.2 妊娠、非妊娠组患者 FET 相关情况比较

妊娠、非妊娠组患者年龄分别为  $(40.24 \pm 4.42)$ 、 $(43.08 \pm 1.98)$  岁,妊娠组患者的年龄明显小于非妊娠组 ( $P < 0.05$ );妊娠、非妊娠组患者血清 AMH 水平分别为  $(2.16 \pm 2.01)$ 、 $(1.06 \pm 0.75)$  ng/mL,妊娠组明显高于非妊娠组 ( $P < 0.05$ )。两组患者不孕年限、BMI 及移植日内膜厚度等其他相关指标比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 妊娠与非妊娠周期患者情况比较

项目	妊娠组 (n=17)	非妊娠组 (n=49)	$\chi^2/t$	P
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	40.24 $\pm$ 4.42	43.08 $\pm$ 1.98	-2.566	0.019
不孕年限( $\bar{x} \pm s$ ,年)	4.47 $\pm$ 4.27	6.06 $\pm$ 5.94	-1.014	0.314
BMI( $\bar{x} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	23.66 $\pm$ 2.82	24.63 $\pm$ 2.77	-1.239	0.220
AMH( $\bar{x} \pm s$ ,ng/mL)	2.16 $\pm$ 2.01	1.06 $\pm$ 0.75	2.134	0.047
内膜厚度( $\bar{x} \pm s$ ,mm)	10.07 $\pm$ 1.84	9.88 $\pm$ 1.98	0.345	0.731
移植胚胎数( $\bar{x} \pm s$ ,个)	2.06 $\pm$ 0.66	2.14 $\pm$ 0.61	-0.478	0.634
不育原因[n(%)]			0.000	0.970
原发	2(11.76)	6(12.24)		
继发	15(88.24)	43(87.76)		

2.3 临床妊娠结局的相关性分析

66 例高龄 FET 患者临床妊娠 17 例,总妊娠率为 25.76%。临床结局 Logistic 回归单变量分析中发现,年龄和 AMH 水平对临床妊娠有明显影响 ( $P < 0.05$ );而在多变量分析中,AMH 水平是唯一一对临床妊娠有明显影响的因素 ( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 高龄 FET 患者妊娠率的 Logistic 回归分析

项目	B	OR	95%CI	P
单因素分析				
年龄	-0.368	0.692	0.529~0.906	0.007
不孕年限	-0.060	0.942	0.837~1.059	0.316
BMI	-0.132	0.878	0.714~1.080	0.219
AMH	0.651	1.917	1.161~3.167	0.011
内膜厚度	-0.510	1.053	0.790~1.402	0.726
移植胚胎数	-0.222	1.047	0.326~1.967	0.801
多因素分析				
AMH	0.651	1.917	1.144~3.213	0.013
年龄	-0.057	0.944	0.834~1.069	0.367

2.4 高龄 FET 患者流产率的相关性分析

17 例高龄 FET 临床妊娠患者,流产 6 例,流产率为 35.29%。FET 流产的 Logistic 回归单变量分析中未发现对流产有明显影响的因素 ( $P > 0.05$ ),见表 4。

2.5 高龄 FET 患者活产率的相关性分析

66 例高龄 FET 患者,活产 11 例,活产率为 16.67%。FET 活产 Logistic 回归单变量分析中发现年龄和 AMH 水平对临床活产有明显影响 ( $P < 0.05$ );而

在多变量分析中,未发现对活产有明显影响的因素( $P>0.05$ ),见表 5。

表 4 高龄 FET 患者流产率的 Logistic 回归分析

项目	B	OR	95%CI	P
年龄	0.349	1.417	0.815~2.462	0.216
不孕年限	0.090	1.094	0.862~1.387	0.461
BMI	-0.555	0.574	0.325~1.014	0.056
AMH	-0.387	0.679	0.345~1.337	0.263
内膜厚度	-0.484	1.623	0.864~3.046	0.132
移植胚胎数	-0.223	0.800	0.167~3.823	0.780

表 5 高龄 FET 患者活产率的 Logistic 回归分析

项目	B	OR	95%CI	P
单因素分析				
年龄	0.459	1.583	1.011~2.477	0.045
不孕年限	0.080	1.083	0.923~1.271	0.326
BMI	-0.051	0.951	0.752~1.202	0.672
AMH	-0.380	0.684	0.477~0.980	0.038
内膜厚度	0.106	1.112	0.784~1.577	0.552
移植胚胎数	0.078	1.081	0.389~3.005	0.881
多因素分析				
AMH	0.240	0.787	0.532~1.163	0.229
年龄	0.357	1.430	0.889~2.300	0.141

### 3 讨 论

随着我国生育政策的开放,高龄妇女再生育的比例正在逐渐增加。其中很大一部分高龄妇女需要借助辅助生殖技术才能达到最终的临床妊娠,获得活婴分娩。AMH 与女性年龄和窦卵泡数密切相关的指标,可作为评估卵巢储备功能的有效价值指标之一<sup>[1,7]</sup>,特别是对年龄大于或等于 35 岁不孕妇女的卵巢储备功能有很好的预测价值<sup>[8]</sup>。目前患者年龄、窦卵泡数、基础卵泡刺激素(FSH)等都是预测 IVF/ICSI-ET 助孕结局及活产率的重要参数。关于血清中 AMH 水平能否预测 IVF/ICSI-ET 的临床结局一直存在争议。FET 患者子宫内膜的容受性及体内激素状态更接近人体自然状态,关于 AMH 水平与 FET 结局关系的研究较少<sup>[6]</sup>。本研究多因素分析中排除了其他影响因素,从而更加真实地反映 AMH 与 FET 妊娠结局的关系。

#### 3.1 血清 AMH 水平与临床妊娠

目前认为,在预测妊娠结局时患者的年龄是最重要的预测因素。然而有学者研究认为,AMH 比年龄更能反映卵巢的生理状态,AMH 低不仅反映卵巢内卵子数量减少,也可能代表着卵子质量下降。基础血

清 AMH 水平与胚胎移植周期的妊娠结局有相关性<sup>[1]</sup>。低 AMH 水平的妇女有很高的治疗取消概率,胚胎移植失败,且怀孕成功的概率很低<sup>[9]</sup>。血清 AMH 水平可作为预测辅助受孕后妊娠结局的一个独立参数,与妊娠呈正相关<sup>[10]</sup>。很多研究者一致认为对于年轻的患者,AMH 水平不能预测怀孕结果<sup>[2,11-13]</sup>。不同的研究发现, $>34$  岁女性的低 AMH 水平与 IVF-ET 的结局有关<sup>[11]</sup>。AMH 水平在年轻女性中未被发现是决定 IVF 结局的因素,但与 35 岁以上人群的 IVF 结局相关<sup>[12]</sup>。在 36 岁以上的人群中,AMH 水平可用作妊娠结果的预后因子<sup>[13]</sup>。因此,可以推测 AMH 水平对于临床结局的预测价值在不同年龄阶段不孕人群是不同的。本临床研究结果发现,随着高龄患者年龄的增加预测价值也越大,与文献<sup>[11-13]</sup>报道的一致。这也是本文选择年龄大于或等于 40 岁 FET 患者为研究对象的理论所在。除了关于基础血清 AMH 水平在不同年龄结局的预测之外,也有部分学者认为基础血清 AMH 水平是预测卵巢反应性的指标,促性腺激素(Gn)使用第 5 天(Gn5)血清 AMH 似乎是预测临床结局的最佳指标<sup>[14]</sup>。然而,对于血清 AMH 水平预测妊娠结局也有学者持有相反的意见。2016 年 KOTANIDIS 等<sup>[5]</sup>发表了关于 120 例接受短期激动剂方案 IVF 妇女的前瞻性研究,发现 AMH 水平与卵母细胞数量及与可用的适合冷冻保存的多余胚胎有非常强的正向关系;但未发现 AMH 水平与妊娠率的关系。TAL 等<sup>[15]</sup>认为 AMH 水平是卵巢反应的一个很好的预测指标,其预测种植和临床妊娠结果微弱,是预测怀孕一个相对较差的指标。极低水平的 AMH 仍然可以达到合理的治疗效果<sup>[7]</sup>。血清 AMH 水平极低的 ART 妇女仍然可以有临床妊娠和持续妊娠超过 20 周的概率,但会低于卵巢储备正常的女性<sup>[16]</sup>。AMH 低于 0.2 ng/mL 水平每周期仍然有 4.4% 的持续妊娠,每人有 16% 的持续妊娠率<sup>[17]</sup>。本研究结果显示, $\geq 40$  岁患者 FET 妊娠结局的 Logistic 回归分析中,单因素分析显示患者的年龄及血清 AMH 水平均与临床妊娠有一定关系( $P<0.05$ ),即年龄越小怀孕率越高,血清 AMH 水平越高怀孕率也越高。但是多因素分析显示血清 AMH 水平预测临床妊娠更有意义( $P<0.05$ )。推测原因可能为: $\geq 40$  岁患者的生育年龄上限本身有限,而且此年龄阶段患者的妊娠率又很低,以年龄(整数)作为衡量单位可能不如血清 AMH 水平(小数)更精确可靠。

#### 3.2 血清 AMH 水平与流产的关系

流产是威胁辅助生殖最终结果的高危因素,而高龄人群中不孕及自然流产的发病率明显高于普通孕龄期妇女。流产的病因非常复杂,胚胎质量是其重要原因之一,和卵巢功能有一定的关联。AMH 水平是

评估卵泡储备功能的良好指标,有学者研究认为 AMH 水平不仅可预测卵母细胞/胚胎的数量,而且是预测质量的生物标志物,血清 AMH 水平与 IVF-ET 后流产的发生独立相关<sup>[18]</sup>。血清 AMH 水平低的患者较 AMH 水平高的患者流产发病率高<sup>[19]</sup>。也有学者认为 AMH 是由颗粒细胞所产生,所以不能够直接反映卵母细胞及胚胎的质量<sup>[20]</sup>。关于 AMH 与卵子及胚胎质量的关系,目前主要为临床证据尚无实验证实其与卵子及胚胎质量的直接相关性<sup>[6]</sup>。本研究结果显示,≥40 岁患者 FET 流产率 Logistic 回归分析中未发现 AMH 水平对流产率有明显的影响。这可能与纳入的研究对象较少有关,需要扩大样本量进一步研究以证实相关结论。

### 3.3 血清 AMH 水平与活产的关系

ART 最终目的是获得活婴分娩。目前关于血清中 AMH 水平与 IVF/ICSI-ET 活产率的关系仍存在争议。有学者认为 AMH 水平是与活产概率相关的唯一独立参数。当 AMH>1.4 ng/mL,患者年龄小于 35、35~<38、38~39、>39 岁的活产率分别为 46.2%、44.7%、32.1%、15.3%;AMH 水平为 0.6~1.4 ng/mL 时,活产率分别为 29.3%、12.5%、5.6%、2.7%;AMH<0.6 ng/mL 时,活产率则分别为 7.1%、8.3%、0%、5.8%;AMH>2 ng/mL 时,存活率最高;当 AMH 为 1 ng/mL 时明显降低,不受其他参数对活产率的影响<sup>[21]</sup>。AMH 水平明显升高的高龄妇女的活产率明显高于同年龄 AMH 水平较低的妇女<sup>[12]</sup>。有研究发现,血清 AMH 水平与取消率、获卵数、低反应(≤3 卵母细胞)、胚胎数、胚胎移植率和活产率有很强的联系<sup>[22]</sup>。AMH 水平与 IVF/ICSI 卵巢低(极低)储备患者的活产有关。AMH>0.4 ng/mL 妇女的活产率明显高于 AMH≤0.4 ng/mL 的女性<sup>[23]</sup>。也有一些学者认为 AMH 是卵巢反应的一个很好的预测指标,但 AMH 水平预测种植和临床妊娠的结果微弱<sup>[15]</sup>。在促性腺激素释放激素(GnRH)拮抗剂治疗周期内,AMH 水平对 1 年累计活产率的预测准确性有限,且与年龄相比未见明显的优势<sup>[24]</sup>。在分别控制年龄、胚胎数量或冷冻胚胎数量后,窦卵泡数和血清 AMH 水平均不是第 1 次 FET 周期活产及累计活产率的独立预测因子<sup>[25]</sup>。在新鲜胚胎移植或 FET 中,AMH 水平是一个较弱的对活产率独立预测的因子<sup>[4]</sup>。本研究在大于或等于 40 岁患者 FET 周期活产 Logistic 回归单变量分析中发现,年龄和 AMH 水平对临床活产有明显影响( $P<0.05$ )。而在多变量分析中,均未发现对其有明显影响的因素。推测原因:(1)可能与本研究的对象较少有关,需要扩大样本量进一步研究。(2)影响活产的因素很多,如怀孕胎囊个数、围生期保健、母胎合并症、内分泌及 BMI 等,AMH 水平仅是其

中一个影响因素。因此在临床工作中,仍需要结合患者具体情况作出最佳的评估。

综上所述,基础血清 AMH 水平可预测大于或等于 40 岁 FET 患者的妊娠结局。基础血清 AMH 水平越高,FET 的妊娠率就越高。但其对活产率的预测价值有限,对流产率的预测结论不确定,均需扩大样本进一步研究。

### 参考文献

- [1] 高雪林,刘莹,王一青. 抗苗勒管激素临床研究应用新进展[J]. 中华生殖与避孕杂志,2017,37(6):507-510.
- [2] PARK H J,LYU S W,SEOK H H,et al. Anti-Müllerian hormone levels as a predictor of clinical pregnancy in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer cycles in patients over 40 years of age[J]. Clin Exp Reprod Med,2015,42(4):143-148.
- [3] KEANE K,CRUZAT V F,WAGLE S,et al. Specific ranges of anti-Müllerian hormone and antral follicle count correlate to provide a prognostic indicator for IVF outcome[J]. Reprod Biol,2017,17(1):51-59.
- [4] TAL R,SEIFER D B,WANTMAN E,et al. Antimüllerian hormone as a predictor of live birth following assisted reproduction; an analysis of 85,062 fresh and thawed cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System database for 2012-2013[J]. Fertil Steril,2018,109(2):258-265.
- [5] KOTANIDIS L,NIKOLETTOS K,PETOUSIS S,et al. The use of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels and antral follicle count (AFC) to predict the number of oocytes collected and availability of embryos for cryopreservation in IVF [J]. J Endocrinol Invest,2016,39(12):1459-1464.
- [6] 李小兰,黄睿,方丛,等. 基础血清抗苗勒管激素与新鲜/冷冻胚胎移植周期活产率的相关性分析[J]. 中山大学学报(医学科学版),2017,38(1):63-71.
- [7] REICHMAN D E,GOLDSCHLAG D,ROSENWAKS Z,et al. Value of anti-Müllerian hormone as a prognostic indicator of in vitro fertilization outcome[J]. Fertil Steril,2014,101(4):1012-1018.

- [8] 姚春玲,李忻琳,唐妮. IVF-ET 中不同年龄段血清抗苗勒管激素水平的相关研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2017,25(5):136-137.
- [9] KOSHY A K,GUDI A,SHAH A,et al. Pregnancy prognosis in women with antimullerian hormone below the tenth percentile[J]. Gynecol Endocrinol,2013,29(7):662-665.
- [10] YAO L,ZHANG W,LI H,et al. The role of serum AMH and FF AMH in predicting pregnancy outcome in the fresh cycle of IVF/ICSI: a meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(2):1755-1767.
- [11] TARASCONI B,TADROS T,ADDA HERZOG E. Serum antimullerian hormone (AMH) levels independently predict miscarriage rates following in vitro fertilization-embryo transfer[J]. Fertil Steril,2016,106(3):e33-34.
- [12] GOSWAMI M,NIKOLAOU D. Is AMH Level,Independent of Age,a predictor of live birth in IVF? [J]. J Hum Reprod Sci,2017,10(1):24-30.
- [13] GOMEZ R,SCHORSCH M,HAHN T,et al. The influence of AMH on IVF success [J]. Arch Gynecol Obstet,2015,293(3):667-673.
- [14] 王冬雪,吴小华. 超促排卵过程中抗苗勒管激素动态变化及其与临床结局的相关性[J]. 中华生殖与避孕杂志,2017,37(2):111-116.
- [15] TAL R,TAL O,SEIFER B J,et al. anti-Mullerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis[J]. Fertil Steril,2015,103(1):119-130.
- [16] HUSSAIN M,CAHILL D J,AKANDE V,et al. Outcome of assisted reproduction treatment in women with extremely low antimullerian hormone (AMH) levels[J]. Open J Obstet Gynecol,2014,4(15):961-966.
- [17] KEDEM A,HAAS J,GEVA L L,et al. Ongoing pregnancy rates in women with low and extremely low AMH levels. A multivariate analysis of 769 cycles[J]. PLoS One,2013,8(12):e81629.
- [18] TARASCONI B,TADROS T,AYOUBI J M,et al. Serum anti-Mullerian hormone levels are independently related to miscarriage rates after in vitro fertilization-embryo transfer[J]. Fertil Steril,2017,108(3):518-524.
- [19] LEKAMGE D N,BARRY M,KOLO M,et al. Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF outcome[J]. Reprod Biomed Online,2007,14(5):602-610.
- [20] 魏晓丽,周远征,邓成艳,等. 抗苗勒管激素与卵巢反应性及妊娠结局的相关研究[J]. 生殖医学杂志,2015,24(4):297-303.
- [21] LUKASZUK K,LISS J,KUNICKI M,et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) is a strong predictor of live birth in women undergoing assisted reproductive technology[J]. Reprod Biol,2014,14(3):176-181.
- [22] MANTZAVINOS S D,VLAHOS N P,RIZOS D,et al. Correlation of serum anti-Müllerian hormone levels with positive in vitro fertilization outcome using a short agonist protocol [J]. Hormones,2017,16(2):161-170.
- [23] REIJNDERS I F,NELEN W L,INTHOUT J,et al. The value of anti-Mullerian hormone in low and extremely low ovarian reserve in relation to live birth after in vitro fertilization[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2016,200:45-50.
- [24] HAMDINE O,EJKEMANS M J C,LENTJES E G W,et al. Antimüllerian hormone: prediction of cumulative live birth in gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment for in vitro fertilization[J]. Fertil Steril,2015,104(4):891-898.
- [25] LI H W,LEE V C,LAU E Y,et al. Role of baseline antral follicle count and anti-Mullerian hormone in the index stimulation cycle of IVF treatment in predicting outcome of subsequent frozen-thawed embryo transfers [J]. Gynecol Endocrinol,2014,30(7):490-493.

(收稿日期:2019-04-22 修回日期:2019-10-08)