25 羟维生素 D、抗苗勒管激素及性激素与卵巢储备功能下降的相关性分析

陈舒 马景

[摘要] 目的 探究 25 羟维生素 D [25-(OH)-D]、抗苗勒管激素 (AMH) 及性激素与卵巢储备功能下降 (DOR) 的相关性。方法 选取 73 例不孕症患者, 根据是否合并 DOR 将其分为 DOR 组 ($n=35$) 和对照组 ($n=38$)。比较两组血清 [25-(OH)-D]、AMH 及性激素水平。分析不孕症患者合并 DOR 的影响因素, 采用 ROC 曲线评估血清 25-(OH)-D、AMH、促卵泡激素/黄体生成素 (FSH/LH) 对 DOR 的预测效能。结果 DOR 组血清 25-(OH)-D、AMH 水平低于对照组, 年龄和血清 FSH、FSH/LH、雌二醇 (E2) 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 (t 分别=2.53、4.53、-2.23、-6.79、-3.98、-3.14, P 均 <0.05)。经 logistic 回归分析, 年龄、FSH/LH 是不孕症患者 DOR 的危险因素 (OR 分别=1.14、1.75, P 均 <0.05), 25-(OH)-D 与 AMH 是保护因素 (OR 分别=0.84、0.06, P 均 <0.05)。经 ROC 分析, 25-(OH)-D、AMH、FSH/LH 联合预测 DOR 的 AUC 为 0.87, 灵敏度为 88.57%, 特异度为 78.95%。结论 血清 25-(OH)-D 与 AMH 水平下降、FSH/LH 值升高是不孕症患者合并 DOR 的影响因素, 三者联合对 DOR 具有一定预测价值。

[关键词] 25 羟维生素 D; 抗苗勒管激素; 性激素; 卵巢储备功能下降; 相关性分析

Correlation analysis of 25 hydroxyvitamin D, anti mullerian hormone and sex hormone with the diminished ovarian reserve CHEN Shu, MA Jing. Department of Gynecology, Wenzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Wenzhou 325000, China.

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between 25 hydroxyvitamin D [25-(OH)-D], anti mullerian hormone (AMH) and sex hormones and the diminished ovarian reserve (DOR). **Methods** Seventy-three infertility patients were selected and divided into DOR group ($n=35$) and control group ($n=38$) according to whether occurred DOR or not. Serum [25-(OH)-D], AMH and sex hormone levels were compared between the two groups. The influencing factors of patients with DOR were analyzed, and the predictive efficacies of serum 25-(OH)-D, AMH, FSH/LH on DOR were evaluated by ROC curve. **Results** The serum 25-(OH)-D and AMH levels in DOR group were lower than those in control group, but the age and serum FSH, FSH/LH and E2 levels in DOR group were higher than those in control group, and the differences were statistically significant ($t=2.53, 4.53, -2.23, -6.79, -3.98, -3.14, P<0.05$). Logistic regression analysis showed that age and FSH/LH were risk factors for DOR in infertility patients ($OR=1.14, 1.75, P<0.05$), and 25-(OH)-D and AMH were protective factors ($OR=0.84, 0.06, P<0.05$). The AUC, sensitivity and specificity of 25-(OH)-D combined with AMH and FSH/LH to predict DOR were 0.87, 88.57% and 78.95% respectively. **Conclusion** The decreasing of serum 25-(OH)-D and AMH levels and the increasing of FSH/LH are influencing factors of infertility patients with DOR, and the combination of them has certain predictive value for DOR.

[Key words] 25 hydroxyvitamin D; anti mullerian hormone; sex hormones; diminished ovarian reserve; correlation analysis

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.006.008

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目 (LQ19H270008)

作者单位: 325000 浙江温州, 温州市中医院妇科 (陈舒); 杭州市中医院妇科 (马景)

卵巢储备功能下降 (diminished ovarian reserve, DOR) 是导致育龄期女性不孕症的主要因素^[1], 需尽早识别并采取干预措施以避免其进展为卵巢早衰。目前, 临床中应用较多的卵巢储备功能评估指标包

括抗苗勒管激素(anti mullerian hormone, AMH)及性激素等^[2,3],但单一指标的预测效能仍有待提升。研究证实,补充维生素D可有效改善多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者临床症状^[4]。为此,本次研究探寻DOR的影响因素及AMH、25羟维生素D[25 hydroxyvitamin D, 25-(OH)-D]、性激素对DOR的预测效能,以期对DOR的早期识别提供新的思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年6月至2022年6月温州市中医院妇科收治的73例不孕症患者,年龄20~40岁,平均年龄(30.55±4.19)岁。纳入标准包括:①育龄期女性,符合《不孕症诊断指南》^[5]中原发不孕诊断标准;②生殖器官完整;③入组前未接受过激素排卵治疗;④临床资料完整。并剔除:①合并子宫异位症、宫颈疾病者;②存在盆腔、卵巢手术史者;③合并妇科肿瘤、内分泌疾病、自身免疫性疾病者;④存在泌尿生殖系统感染者;⑤重要脏器严重受损者。本次研究经医院伦理委员会批准,患者自愿参加试验并签署知情同意书。

1.2 方法 于月经期第2~3d,抽取患者空腹状态下静脉血5ml,采用离心机3000 r/min离心5 min,取上层血清,保存于-80℃条件下待测。采用酶联免疫吸附法测定血清25-(OH)-D、AMH水平,采用全自动化学发光免疫分析仪测定血清促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、E2表达水平,计算FSH/LH值。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间计量资料比较采用 t 检验;采用logistic回归分析不孕症患者合并DOR的危险因素。采用ROC曲线评估血清25-(OH)-D、AMH、FSH/LH对不孕症患者发生DOR的预测效能。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 根据是否合并DOR,将73例患者分为DOR组

和对照组。两组血清25-(OH)-D、AMH及性激素水平比较见表1。

表1 两组25-(OH)-D、AMH及性激素水平比较

指标	DOR组	对照组
年龄	31.66± 4.13*	29.53± 4.03
25-(OH)-D/ng/ml	16.74± 6.09*	20.57± 6.77
AMH/ng/ml	2.02± 1.57*	3.83± 1.83
FSH/IU/L	12.01± 4.64*	6.11± 2.57
LH/IU/L	5.39± 1.75	5.87± 3.33
FSH/LH	2.67± 1.66*	1.30± 0.79
E2/pg/ml	188.80±70.31*	141.89±57.19

注:*,与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,DOR组血清25-(OH)-D、AMH水平低于对照组,年龄和血清FSH、FSH/LH、E2水平高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=2.53、4.53、-2.23、-6.79、-3.98、-3.14, P 均 <0.05),两组的LH比较,差异无统计学意义($t=0.77$, $P>0.05$)。

2.2 不孕症患者DOR的多因素logistic回归分析见表2

表2 不孕症患者DOR的多因素logistic回归分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
年龄	0.13	0.06	4.49	<0.05	1.14	1.01~1.29
25-(OH)-D	-0.18	0.09	4.13	<0.05	0.84	0.70~0.99
AMH	-2.75	1.03	7.17	<0.05	0.06	0.01~0.48
FSH	0.14	0.12	1.40	>0.05	1.15	0.91~1.45
FSH/LH	0.56	0.26	4.53	<0.05	1.75	1.05~2.92
E2	0.01	0.01	2.71	>0.05	1.01	1.00~1.02

由表2可见,年龄、FSH/LH是不孕症患者DOR的危险因素(OR分别=1.14、1.75, P 均 <0.05),25-(OH)-D与AMH是不孕症患者发生DOR的保护因素(OR分别=0.84、0.06, P 均 <0.05)。

2.3 血清25-(OH)-D、AMH、FSH/LH对DOR的预测价值见表3

表3 血清25-(OH)-D、AMH、FSH/LH及三者联合对DOR的预测价值

检测指标	AUC	SE	P	Cut-off值	灵敏度/%	特异度/%	Youden指数	95%CI
25-(OH)-D	0.69	0.06	<0.05	19.50 ng/ml	82.86	50.00	0.33	0.57~0.81
AMH	0.79	0.05	<0.05	1.56 ng/ml	74.29	71.05	0.45	0.69~0.89
FSH/LH	0.67	0.07	<0.05	1.41	71.43	68.42	0.40	0.53~0.80
三者联合	0.87	0.04	<0.05	-	88.57	78.95	0.68	0.79~0.95

由表3可见,25-(OH)-D、AMH、FSH/LH预测

不孕症患者DOR的曲线下面积分别为0.69、0.79、

0.67,三者联合提升预测效能,AUC为0.87,灵敏度为88.57%,特异度为78.95%。

3 讨论

维生素D通过与DNA结合转录因子维生素D受体结合而作用于其他细胞或组织,包括骨骼、大脑、乳腺、胰腺、甲状旁腺、免疫细胞、心肌细胞、睾丸、胎盘、子宫及卵巢等。因此,维生素D的缺乏除了影响钙稳态、骨代谢等过程外,还可能与卵巢储备功能密切相关^[7]。本次研究经logistic回归分析发现,年龄、FSH/LH是不孕症患者合并DOR的危险因素,25-(OH)-D与AMH是保护因素(P 均 <0.05)。经ROC分析发现,25-(OH)-D、AMH、FSH/LH联合预测DOR的灵敏度、特异度高于单一指标,具有较高预测效能,提示可将其作为预测不孕症患者合并DOR的辅助手段。Steiner等^[8]指出,卵巢储备功能是由原始卵泡的质量和数量决定的,DOR发生风险随着年龄的增加而明显上升;此外,Xu等^[9]指出,随着年龄的上升,FSH、LH水平均升高,其中FSH上升更为明显,因此FSH/LH值升高;Rudnicka等^[10]研究发现,在所有年龄段,血清AMH水平均与生长卵泡的数量密切相关,由于DOR患者卵泡数量减少,因此其血清AMH水平相应降低。目前,25-(OH)-D参与DOR发生风险的作用机制尚未明确,Noyola-Martínez等^[11]研究指出,卵巢细胞体外暴露于维生素D会增加 3β -羟基甾体脱氢酶mRNA水平和孕酮、雌激素和雌酮的产生,且Xu等^[12]发现25-(OH)-D较高的女性卵母细胞质量更高,由此推断25-(OH)-D水平较低可能通过抑制上述激素水平、降低卵母细胞质量参与DOR的发生、发展。

综上所述,血清25-(OH)-D与AMH水平下降、FSH/LH值升高是不孕症患者合并DOR的影响因素,三者联合对DOR具有一定预测价值,可用于DOR的辅助预测。本次研究存在不足之处,即样本量较小,该结论仍需进行大样本多中心试验以验证。

参考文献

1 Bunnell SJ, Honess ER, Karia AM, et al. Diminished

ovarian reserve in recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2020, 113(4): 818-827.

2 Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-müllerian hormone and ovarian reserve: Update on assessing ovarian function[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(11): 3361-3373.

3 Chen WH, Huang KH, Kung FT. Effects of uterine artery occlusion during myomectomy on ovarian reserve: Serial follow-up of sex hormone levels, ultrasound parameters and doppler characteristics[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020, 46(5): 752-758.

4 李翠梅,高艳娥,胡艳,等.维生素D补充对多囊卵巢综合征大鼠的保护作用[J].中南医学科学杂志,2022,50(4): 491-494.

5 陈子江,刘嘉茵,黄荷凤,等.不孕症诊断指南[S].中华妇产科杂志,2019,54(8):505-511.

6 谢幸,孔北华,段涛,等.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2018:358.

7 Li S, Hu L, Zhang C. Urinary vitamin D-binding protein as a marker of ovarian reserve[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2021, 19(1): 80.

8 Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, et al. Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age[J]. JAMA, 2017, 318(14): 1367-1376.

9 Xu H, Shi L, Feng G, et al. An ovarian reserve assessment model based on anti-müllerian hormone levels, follicle-stimulating hormone levels, and age: Retrospective cohort study[J]. J Med Internet Res, 2020, 22(9): e19096.

10 Rudnicka E, Kunicki M, Calik-Ksepka A, et al. Anti-müllerian hormone in pathogenesis, diagnostic and treatment of PCOS[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12507.

11 Noyola-Martínez N, Halhali A. A time-course regulatory and kinetic expression study of steroid metabolizing enzymes by calcitriol in primary cultured human placental cells[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017, 167: 98-105.

12 Xu F, Wolf S, Green O, et al. Vitamin D in follicular development and oocyte maturation[J]. Reproduction, 2021, 161(6): R129-R137.

(收稿日期 2023-02-09)

(本文编辑 高金莲)