

· 临床研究 ·

抗苗勒氏管激素评价腹腔镜内膜异位囊肿术后卵巢储备功能

许洁涵, 陶敏芳, 邵红芳, 杨燕, 史晓红
上海交通大学附属第六人民医院生殖中心, 上海 200233

摘要: **目的** 探索抗苗勒氏管激素 (AMH) 评价腹腔镜内膜异位囊肿术后卵巢储备功能影响的临床应用。**方法** 选择 2017 年 5 月至 2018 年 8 月行腹腔镜手术治疗的内膜异位囊肿患者 73 例作为研究对象, 分别于术前、术后 1 个月、术后 6 个月, 放射免疫法测定抗苗勒氏管激素 (AMH)、卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、FSH/LH、雌二醇 (E2)。单、双侧卵巢内膜异位囊肿的 AMH 手术前后对比、不同内膜异位囊肿直径患者的 AMH 手术前后比较。**结果** (1) 术后 1 个月, 血清 FSH、LH、E2 水平和 FSH/LH 高于术前和术后 6 个月 ($P < 0.05$), 但术后 6 个月与术前比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。术前、术后 1 个月、术后 6 个月, AMH 水平呈逐渐降低的趋势, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。(2) 术前及术后 1 个月, 单、双侧卵巢内膜异位囊肿患者和内膜异位囊肿直径 ≥ 4 cm、 < 4 cm 患者的 AMH 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 6 个月, 单侧内膜异位囊肿患者 AMH 水平高于双侧内膜异位囊肿者, 内膜异位囊肿直径 ≥ 4 cm 的患者显著低于内膜异位囊肿直径 < 4 cm 者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 腹腔镜内膜异位囊肿手术可以导致卵巢储备功能下降。血清 AMH 较其他性激素更能敏感地反映卵巢储备功能, 可以作为评价腹腔镜内膜异位囊肿术后卵巢储备功能的参考指标。

关键词: 抗苗勒氏管激素; 腹腔镜手术; 内膜异位囊肿; 卵巢储备功能

中图分类号: R 711 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)03-0367-04

Anti Mullerian hormone in evaluating ovarian reserve function after laparoscopic endometriosis cysts surgery

XU Jie-han, TAO Min-fang, SHAO Hong-fang, YANG Yan, SHI Xiao-hong

Reproductive Center, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: TAO Min-fang, E-mail: taomf@sjtu.edu.cn

Abstract: Objective To study clinical application of anti Mullerian hormone (AMH) in evaluating ovarian reserve function after laparoscopic endometriosis cysts surgery. **Methods** A total of 73 patients with endometriotic cyst treated by laparoscopic surgery from May 2017 to August 2018 were selected as the subjects, in whom the levels of AMH, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), FSH/LH ratio and estrogen (E2) were measured by radioimmunoassay before operation, 1 and 6 months after operation. Comparison of AMH was made in patients with single and bilateral ovarian endometriosis cyst and with different diameter of endometriosis cyst before and after operation. **Results**

At one month after operation, the levels of serum FSH, LH, E2 and FSH/LH were statistically higher than those before and 6 months after operation (all $P < 0.05$), but there were no significant differences in them between pre-operation and postoperative 6-month (all $P > 0.05$). From preoperative, postoperative one month to six months after operation, the level of AMH decreased gradually with statistical difference ($P < 0.01$). Before and 1 month after operation, there were no significant differences in AMH between patients with single or bilateral ovarian endometriosis cyst and those with endometriosis cyst diameter ≥ 4 cm or < 4 cm. At six months after operation, AMH level in patients with single endometriosis cysts was significantly higher than that in patients with bilateral endometriosis cysts, and it in patients with endometriosis cyst diameter more than 4 cm was significantly lower than that in patients with endometriosis cysts diameter less than 4 cm ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** Laparoscopic endometriosis cysts surgery can lead to decreased ovarian reserve function after operation. AMH is more sensitive than other sex hormones in reflecting ovarian reserve function and

can be used as a reference index to evaluate ovarian reserve function after laparoscopic endometriosis cysts.

Key words: Anti Mullerian hormone; Laparoscopic surgery; Endometriotic cyst; Ovarian reserve function

Fund program: Academy Level Scientific Research Fund of Shanghai Sixth People's Hospital (YNLC201616)

子宫内膜异位症是指子宫内膜组织出现在子宫体以外的部位,以卵巢最为多见,发病多以生育年龄妇女为主,主要引起疼痛及不孕^[1-2]。近些年来发现内膜异位囊肿的发病率有明显上升趋势,且形态多样,易复发等。随着医疗技术的不断进步,腹腔镜手术成为治疗内膜异位囊肿的主要手段,但不断有文献报道称,腹腔镜手术治疗内膜异位囊肿后,患者的卵巢储备功能不断下降,考虑这与术中使正常卵巢组织丢失密切相关^[3-4]。有部分专家学者认为,可以通过检测性激素,如卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、FSH/LH、雌二醇(E2)等判断术后的卵巢储备功能,以期判断患者的预后提供理论支持依据。但经大量临床案例汇总分析发现,通过检测以上性激素指标,不能早期判断患者的生育力及卵巢储备能力的改变。故最新文献报道提出,抗苗勒氏管激素(AMH)由窦卵泡和窦前卵泡的颗粒细胞分泌,可以反映卵泡的质量及数量,是近些年各专家探讨研究的热点之一^[5-6]。在本研究中,选择本院 2017 年 5 月至 2018 年 8 月间行腹腔镜手术治疗的内膜异位囊肿患者 73 例作为研究对象,探索 AMH 评价腹腔镜手术对内膜异位囊肿术后卵巢储备功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究经得医院伦理委员会审批同意。选择本院 2017 年 5 月至 2018 年 8 月间行腹腔镜手术治疗的内膜异位囊肿患者 73 例作为研究对象,年龄 18~35(27.36±4.15)岁;体质指数 16~29(21.47±3.08) kg/m²;囊肿直径 <4 cm 为 45 例(61.64%),≥4 cm 为 28 例(38.36%);双侧囊肿 20 例(27.40%),单侧囊肿 53 例(72.60%);已生育 50 例(68.49%),未生育 23 例(31.51%)。

1.2 方法 入选患者均是接受由同一组手术医师团队开展的腹腔镜手术:先行腹腔、盆腔探查,收集冲洗液并行细胞学检查,排除卵巢癌、Krukenberg 瘤等恶性肿瘤。将囊肿的假包膜剪开,钝性剥除囊肿。因剥离过程中,巧克力囊肿容易破裂,故使用吸引器将囊内巧克力样液体吸净,并用生理盐水将囊肿内壁冲净,清除层次辨认清楚后进行剥离。若卵巢正常皮质与囊肿假包膜粘连致密,不能顺利分离病灶,则可利用剪刀剪除。剥离下的标本需送冰冻病理检查,止血

可用 3/0 可吸收缝合,用“8”字缝合法或间断缝合法重塑卵巢形态,尽量不使用双极电凝,减少卵巢的损伤。

1.3 卵巢功能检测 分别于术前、术后 1 个月、术后 6 个月,采集所有患者的外周静脉血 5 ml。有月经者,需在月经第 2~4 天空腹采血,闭经者可在就诊当天早晨空腹采集。使用美国贝克曼公司提供的微量离心机离心所采静脉血,转速为 2 000 r/min,离心 15 min。取上层血清 2~3 ml,置于 -20℃ 冰箱待测。放射免疫法测定 AMH、FSH、LH、FSH/LH、E2。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.5 软件进行数据处理。计数资料均以率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用成组 *t* 检验;多个时间点比较有用单因素方差分析及两两比较的 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 内膜异位囊肿患者手术前后卵巢储备功能比较 术后 1 个月,血清 FSH、LH、E2 水平和 FSH/LH 高于术前和术后 6 个月($P < 0.05$),但术后 6 个月与术前比较无统计学差异($P > 0.05$)。术前、术后 1 个月、术后 6 个月,AMH 水平呈逐渐降低的趋势,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 单、双侧卵巢内膜异位囊肿手术前后 AMH 水平比较 术前及术后 1 个月,单、双侧卵巢内膜异位囊肿患者的 AMH 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 6 个月,单侧内膜异位囊肿患者 AMH 水平高于双侧内膜异位囊肿者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同内膜异位囊肿直径患者手术前后 AMH 水平比较 术前及术后 1 个月,内膜异位囊肿直径 ≥4 cm 和 <4 cm 患者 AMH 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 6 个月,内膜异位囊肿直径 ≥4 cm 患者 AMH 水平显著低于内膜异位囊肿直径 <4 cm 者,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

3 讨论

目前,腹腔镜手术是卵巢子宫内膜异位囊肿的首选治疗方式。但近些年来,不断有国内外研究报道发现,腹腔镜下内膜异位囊肿术可能导致患者不同程度上出现卵巢储备能力降低^[7-9],这与以下两个方面有

表 1 内膜异位囊肿患者手术前后卵巢储备功能比较 ($n=73, \bar{x} \pm s$)

时间	FSH(U/L)	LH(U/L)	FSH/LH	E2(pmol/L)	AMH(ng/ml)
术前	6.05 ± 1.67	6.17 ± 1.36	1.43 ± 0.68	53.21 ± 14.98	1.87 ± 0.83
术后 1 个月	7.36 ± 1.72 ^a	6.48 ± 1.58 ^a	1.58 ± 0.73 ^a	58.36 ± 17.07 ^a	1.46 ± 0.69 ^a
术后 6 个月	6.09 ± 1.59 ^b	6.30 ± 1.44 ^b	1.49 ± 0.70 ^b	54.99 ± 15.28 ^b	0.93 ± 0.21 ^{ab}
F 值	0.448	1.655	0.366	1.451	108.044
P 值	0.799	0.437	0.833	0.484	0.000

注:与术前比较,^a $P < 0.05$;与术后 1 个月比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 单、双侧卵巢内膜异位囊肿手术前后 AMH 水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前	术后 1 个月	术后 6 个月
单侧内膜异位囊肿	53	1.90 ± 0.81	1.50 ± 0.65	1.01 ± 0.29
双侧内膜异位囊肿	20	1.86 ± 0.84	1.40 ± 0.49	0.85 ± 0.19
t 值		0.186	0.623	2.284
P 值		0.853	0.535	0.025

表 3 不同内膜异位囊肿直径患者手术前后 AMH 水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前	术后 1 个月	术后 6 个月
直径 ≥ 4 cm	28	1.88 ± 0.80	1.38 ± 0.61	0.84 ± 0.17
直径 < 4 cm	45	1.89 ± 0.86	1.52 ± 0.57	1.04 ± 0.31
t 值		0.050	0.993	3.128
P 值		0.961	0.324	0.003

关。(1)内膜异位囊肿本身可使卵巢储备能力降低:内膜异位囊肿来源于子宫内位,造成卵巢皮质内陷,引发炎症反应和随之而来的纤维化,同时卵巢子宫内位囊肿周围的卵巢组织会相应发生氧化应激反应,可导致卵子凋亡,甚至卵泡坏死;(2)腹腔镜手术不可避免的使正常卵巢组织丢失:腹腔镜手术是近些年发展快、效果好、创伤小的医疗技术之一,但依旧依赖于肉眼直视操作下对病灶的清除。因内膜异位囊肿具有浸润性,易形成广泛、严重的粘连,故将病灶及正常卵巢组织彻底分离非常困难,并为保证术后内膜异位囊肿不再复发,常需要将手术切除范围扩大,故腹腔镜手术会进一步加重卵巢储备能力降低,严重者甚至出现卵巢功能衰竭^[10]。

如何有效判断评价腹腔镜手术对内膜异位囊肿术后卵巢储备功能的影响,有利于临床医师对患者预后结局的判断。唐莉等^[11]认为过去临床上常将血清基础 FSH 作为评价卵巢储备能力的检测指标,但由于其受下丘脑-垂体-卵巢轴的调节,不同月经周期的波动限制了血清基础 FSH 的应用,故血清 FSH 等指标在评价腹腔镜下内膜异位囊肿术后卵巢储备能力有限。AMH 是由窦卵泡和窦前卵泡的颗粒细胞分泌,不受下丘脑-垂体-卵巢轴调节的影响,与体内 FSH、LH、FSH/LH、E2 等激素无关^[12]。有相关文献报道称,血清 AMH 水平与年龄有关,主要反映了原始卵泡的数量及早期卵泡的发育情况,不受类固醇激素的影响,不需要根据月经周期决定抽血时间^[13-14],

故临床上有专家提出建议将 AMH 作为评价腹腔镜手术对内膜异位囊肿术后卵巢储备功能的指标,且方法易行、简单^[15-16]。

本研究结果显示,腹腔镜术前、术后 1 个月、术后 6 个月的 AMH 水平呈逐渐降低的趋势,与李华萍等^[17]研究较为一致,说明腹腔镜手术确实对卵巢储备能力有损伤作用。区分卵巢内膜异位囊肿的大小及发生位置,发现术前及术后 1 个月时,单、双侧卵巢内膜异位囊肿患者的 AMH 水平比较、不同内膜异位囊肿直径患者的 AMH 水平比较,无统计学差异,而术后 6 个月时,单侧内膜异位囊肿患者的 AMH 水平明显高于双侧内膜异位囊肿患者,内膜异位囊肿直径 ≥ 4 cm 的患者的 AMH 水平显著低于内膜异位囊肿直径 < 4 cm 者,与热孜万古丽·卡德尔等^[18]研究一致,提示双侧卵巢囊肿、囊肿直径较大者对于卵巢储备影响能力损伤更重,可将两特点作为判断腹腔镜术后发生卵巢储备能力降低的危险因素。另外,同时检测血清 FSH、LH、FSH/LH、E2 水平,发现术后 1 个月时各指标高于术前水平,但术后 6 个月与术前比较无统计学差异,说明上述指标的敏感性较低,不能早期判断卵巢储备能力的下降。在本研究中仍存在以下不足,需在今后的研究中继续探索讨论:(1)内膜异位囊肿经腹腔镜手术治疗是毋庸置疑的,但是术后发生卵巢储备能力降低是持续的还是术后可以恢复?血清 AMH 降低持续多久?在现有的国内外研究中,对内膜异位囊肿患者术后随访没有超过 1 年的,没有确切的卵巢储备能力降低的持续时间^[19-20];(2)血清 AMH 水平可以反映卵巢储备能力,但是不能区分左右两侧卵巢各自的储备能力^[21]。

综上所述,腹腔镜内膜异位囊肿手术可以导致卵巢储备功能下降。血清 AMH 较其他性激素更能敏感地反映卵巢储备功能,可以作为评价腹腔镜内膜异位囊肿术后卵巢储备功能的参考指标。

参考文献

- [1] 陈莉,邓亚丽. 抗苗勒氏管激素评价妇科腔镜手术对卵巢功能影响[J]. 中国继续医学教育,2018,10(1):61-64.
- [2] 董萍萍. 腹腔镜卵巢囊肿剥除术运用不同止血方式对卵巢功能的影响分析[J]. 转化医学电子杂志,2015,2(10):13-14.

- [3] Paramu S. Impact of laparoscopic ovarian drilling on serum anti-Müllerian hormone levels in patients with anovulatory Polycystic Ovarian syndrome[J]. *Turk J Obstet Gynecol*, 2016, 13(4): 203-207.
- [4] 肖丽, 黄薇. 抗苗勒管激素在评价卵巢子宫内异位囊肿术后卵巢储备功能中的应用[J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33(4): 264-267.
- [5] 卢海英. 腹腔镜下单侧卵巢子宫内异位囊肿剥除术对血清 AMH 水平的影响[J]. *河南医学研究*, 2017, 26(1): 116-117.
- [6] Bozkurt B, Erdem M, Mutlu MF, et al. Comparison of age-related changes in anti-Müllerian hormone levels and other ovarian reserve tests between healthy fertile and infertile population[J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2016, 19(3): 192-198.
- [7] 周勇, 简玉梁, 梁朝明, 等. 腹腔镜单侧卵巢子宫内异位囊肿剥除术对血清抗苗勒管激素水平变化的影响[J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(2): 120-122.
- [8] 李夏萌, 邓霁辉, 陈衍青, 等. AMH 应用于卵巢囊肿术后对卵巢储备影响的评估价值探讨[J]. *中国医药科学*, 2018, 8(2): 84-86.
- [9] 洪威阳, 胡敏. 腹腔镜下卵巢囊肿剥除术前后抗苗勒氏管激素与基础促卵泡刺激素水平的变化与临床价值[J]. *中国内镜杂志*, 2015, 21(12): 1307-1310.
- [10] Zhang HQ, Luo QQ, Lu XY, et al. Effects of hPMSCs on granulosa cell apoptosis and AMH expression and their role in the restoration of ovary function in premature ovarian failure mice[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 20.
- [11] 唐莉, 刘雪峰, 许丽君. 探讨 AMH 在不同年龄阶段卵巢巧克力囊肿患者卵巢储备功能评估中的作用[J]. *中国实用医药*, 2017, 12(17): 20-22.
- [12] 张瑜, 杨菁, 张珺. 抗苗勒管激素临床应用的研究进展[J]. *生殖医学杂志*, 2016, 25(12): 1130-1135.
- [13] 王昱萍, 刘国敏, 赵志伟, 等. 抗苗勒管激素的研究及应用进展[J]. *四川解剖学杂志*, 2016, 24(4): 25-32, 46.
- [14] Amer SA, Shamy TTE, James C, et al. The impact of laparoscopic ovarian drilling on AMH and ovarian reserve: a meta-analysis[J]. *Reproduction*, 2017, 154(1): R13-R21.
- [15] 文娅, 王伟伟, 速存梅, 等. 抗苗勒管激素在生殖内分泌诊断中的临床价值及应用前景[J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(11): 874-876.
- [16] Cai JL, Liu LL, Zheng J, et al. Differential response of AMH to GnRH agonist among individuals: the effect on ovarian stimulation outcomes[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(3): 467-473.
- [17] 李华萍, 张保华, 袁博, 等. AMH 在卵巢囊肿术后对卵巢储备影响的评价作用[J]. *现代妇产科进展*, 2014, 23(11): 885-888.
- [18] 热孜万古丽·卡德尔, 古力娜尔·买买提, 孟玲. AMH 在卵巢囊肿对卵巢储备影响的评价作用研究[J]. *中国保健营养*, 2017, 27(8): 348.
- [19] Nakano H, Ashizawa M, Akahoshi Y, et al. Assessment of the ovarian reserve with anti-Müllerian hormone in women who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning regimens or myeloablative regimens with ovarian shielding[J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(1): 110-116.
- [20] 王玲娟, 魏薇. 腹腔镜卵巢子宫内异位囊肿剥除术对卵巢储备功能的影响[J]. *中国生育健康杂志*, 2018, 29(1): 86-88, 91.
- [21] 张琼珍, 黄吁宁, 刘艳婷, 等. 超声联合 AMH 水平变化分析对卵巢储备功能低下诊断价值研究[J]. *河北医学*, 2017, 23(8): 1323-1326.

收稿日期: 2019-05-30 修回日期: 2019-06-27 编辑: 王宇

(上接第 366 页)

- [11] Lam FC, Chia SN, Lee RM. Macular grid laser photocoagulation for branch retinal vein occlusion[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(5): CD008732.
- [12] 孙瑞雪, 孙朝晖, 苏宪, 等. 昆明颗粒联合格栅样激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效及安全性研究[J]. *河北医药*, 2018, 40(4): 558-561, 565.
- [13] Moisseiev E, Abbassi S, Thinda S, et al. Subthreshold micropulse laser reduces anti-VEGF injection burden in patients with diabetic macular edema[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2018, 28(1): 68-73.
- [14] 李文清, 宋艳萍, 丁琴, 等. 577 nm 阈值下微脉冲激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿的有效性与安全性研究[J]. *中华眼底病杂志*, 2018, 34(5): 462-466.
- [15] Yoshida S, Kubo Y, Kobayashi Y, et al. Increased vitreous concentrations of MCP-1 and IL-6 after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy: possible association with postoperative macular oedema[J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(7): 960-966.
- [16] Ghasemi Falavarjani K, Iafe NA, Hubschman JP, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of the foveal avascular zone and macular vessel density after anti-VEGF therapy in eyes with diabetic macular edema and retinal vein occlusion[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(1): 30-34.
- [17] 王彦荣, 李梅, 高小燕, 等. 2 型糖尿病患者白内障术后黄斑水肿与血清标志物的相关性[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(14): 2138-2141.
- [18] 朱妍, 宋愈, 黄黎黎. 房水中血管内皮生长因子表达水平与黄斑水肿程度的相关性研究[J]. *临床眼科杂志*, 2017, 25(2): 137-140.
- [19] Yang HS, Woo JE, Kim MH, et al. Co-evaluation of peripapillary RNFL thickness and retinal thickness in patients with diabetic macular edema: RNFL misinterpretation and its adjustment[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170341.
- [20] Bressler SB, Ayala AR, Bressler NM, et al. Persistent macular thickening after ranibizumab treatment for diabetic macular edema with vision impairment[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134(3): 278-285.
- [21] Zur D, Igllicki M, Busch C, et al. OCT biomarkers as functional outcome predictors in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(2): 267-275.

收稿日期: 2019-05-28 编辑: 王娜娜