

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.01.014
文章编号: 1005-8982 (2018) 01-0074-04

卵巢储备功能预测的探讨*

莫凤媚

(广西医科大学第三附属医院 生殖医疗中心, 广西 南宁 530031)

摘要: 目的 探讨多个临床指标预测卵巢储备功能的效果。**方法** 回顾性分析350例体外受精-胚胎移植患者的临床资料, 应用SPSS软件作ROC曲线, 分别计算年龄、基础卵泡刺激素(bFSH)、基础卵泡刺激素/基础黄体生成素(bFSH/bLH)、窦卵泡计数(AFC)4个指标曲线下面积(AUC), 并用Logistic回归分析及ROC曲线, 综合多个指标对卵巢储备功能预测。**结果** ①年龄、bFSH、bFSH/bLH及AFC的AUC分别为0.687、0.643、0.815及0.867, 均大于机会参考下面积, 差异有统计学意义($P < 0.05$); ②Logistic回归结果显示, 综合年龄、bFSH、bFSH/bLH及AFC4个指标的ROC曲线下AUC是0.918, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 排除年龄的影响, 综合bFSH、bFSH/bLH及AFC3个指标的ROC曲线下AUC是0.913, 差异有统计学意义。**结论** AFC是预测卵巢储备功能价值较高的单个指标。排除年龄因素的干扰, 综合bFSH、bFSH/bLH和AFC3个指标较单一指标更能准确地预测卵巢储备功能。

关键词: 多变量, 卵巢储备功能; ROC曲线, Logistic回归分析

中图分类号: R711.75

文献标识码: A

Study of predictive value of multiple predictors for ovarian reserve function*

Feng-mei Mo

(Department of Reproductive Medicine Center, the Third Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530031, China)

Abstract: Objective To compare the predictive value of multiple predictors and single one on ovarian reserve function. **Methods** Totally 350 females who had undergone *in-vitro* fertilization (IVF) were retrospectively analyzed. receiver operating characteristic curve (ROC) was applied to calculate the area under curves (AUC) of age, serum basal follicle-stimulating hormone (bFSH), bFSH/bLH ratio and antral follicle count (AFC). As well as, the AUC of comprehensive multiple predictors. Logistic regression analysis and ROC curve were used to analyze multiple indexes for prediction of ovarian reserve function. **Results** The AUC of age, bFSH, bFSH/bLH and AFC was 0.687, 0.643, 0.815 and 0.867 respectively, which was statistically larger than the reference area ($P < 0.05$). Logistic regression model showed that the combination of age, AFC, bFSH and bFSH/bLH improved the predictive function for ovarian reserve and had the AUC of 0.918 ($P < 0.05$). The AUC of the combination of AFC, bFSH and bFSH/bLH was 0.913 after elimination of the affect of age ($P < 0.05$). **Conclusions** AFC is the strongest single predictor for ovarian reserve function. A multivariable modle has higher value than a single predictor on the predictive power and improve the veracity.

Keywords: multivariable modle, ovarian reserve function, receiver operating characteristic curve, logistic regression analysis

收稿日期: 2016-11-03

* 基金项目: 广西卫生计生委自筹经费科研课题 (No: Z2010127)

卵巢储备功能又称卵巢储备,是指卵巢产生卵子数量和质量的潜能,间接反映卵巢的功能。而卵巢储备功能是影响卵巢反应众多因素中最重要的影响因素。现对 350 例行体外受精-胚胎移植患者的临床资料进行分析,作 ROC 曲线评估其对卵巢储备功能的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2011 年 6 月-2012 年 8 月就诊于广西医科大学第三附属医院生殖医疗中心接受体外受精-胚胎移植患者治疗的患者,共 350 例。患者年龄 ≤ 40 岁,均月经规律,无卵巢手术史,3 个月内未接受过促排卵治疗,无多囊卵巢综合征(PCOS)、高泌乳素血症及子宫内膜异位症,并排除全身性系统性疾病。不孕原因包括输卵管因素、男方因素(严重少弱精子症、无精子症或逆行射精)、不明原因等其他因素。患者年龄 21~40 岁;不孕年限 1~17 年;体重指数(BMI) 15.63~29.05。

1.2 促排卵方案及药物

为了排除不同促排卵方案对临床结果的影响,均选择以促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin releasing hormone analogues, GnRH-a)长效剂进行降调节的长方案周期,降调节后 14~16 d 后测定血清激素水平及 B 超,达到降调节要求时(雌二醇 <50 pg/ml,黄体生成素 <5 mu/ml, B 超测卵泡直径 <10 mm,内膜厚度 <5 mm)开始使用促性腺激素(Gn)促排卵,剂量根据患者具体情况进行个体化调节,当 3 个或 3 个以上卵泡直径达 18 mm 时,注射人体绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG) 10 000 u。GnRH-a: 达菲林(注射用醋酸曲普瑞林,法国博福-益普生制药有限公司) 3.75 mg/支;促性腺激素类药物:果纳芬(注射用重组人促卵泡激素,瑞士默克雪兰诺公司), 75 u/支,含卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH) 75 u;注射用尿促性激素(HMG, 珠海丽珠公司), 75 u/支。

1.3 采卵及观察指标的测定

注射 HCG 35~37 h 后在阴道 B 超引导下取卵术,操作均遵循本中心操作常规采卵及拾卵。

窦卵泡计数(antral follicle counts, AFC)于月经周期第 3 天由同一名 B 超医生以 GE 公司生产的 LOGIQ3 型多普勒超声诊断仪行阴道 B 超检查,记录

双侧直径 2~9 mm 的卵泡个数。基础卵泡刺激素(basal follicle stimulating hormone, bFSH)、基础黄体生成素(basal luteinizing hormone, bLH)于月经第 3 天检测,采肘静脉血 5 ml,于常温下静置 1h,放入离心机,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,使用美国雅培试剂公司生产试剂,以雅培全自动化学发光仪采用化学发光法测定。

1.4 统计学方法

用 SPSS16.0 软件进行数据处理。分别以年龄、AFC、bFSH、bFSH/bLH 为测试变量,以卵巢低反应率为状态变量,绘制 ROC 曲线,计算各自的 ROC 曲线下面积(AUC 值); Logistic 回归分析及 ROC 曲线分析综合年龄、AFC、bFSH 及 bFSH/bLH 4 个变量。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各参数 ROC 曲线下面积

4 个常用临床指标对卵巢低反应率的 ROC 曲线下面积均大于机会参考线下面积(机会参考线下面积为 0.5),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

AFC 的 AUC 值最大,对卵巢储备功能预测价值最高, bFSH/bLH、年龄、bFSH 的 AUC 值依次降低。见表 1 和图 1~4。

2.2 各指标的 Logistic 回归分析及生成新变量的 ROC 曲线

经 Logistic 回归分析,年龄、bFSH、bFSH/bLH、AFC 等指标均与卵巢储备功能预测诊断相关($P < 0.05$) (见表 2)。设 X_1 =年龄, X_2 =E2, X_3 =FSH, X_4 =bFSH/Blh, 得到预测卵巢储备功能概率值回归模型 $Y=1/[1+e^{-(-12.682+0.165X_1+0.012X_2+0.313X_3+1.43X_4)}]$, (e 为自然对数),生成了一组新变量 Y 的 ROC 曲线下面积为 0.918, 大于年龄、bFSH、bFSH/bLH、AFC 任一指标的 AUC, 其敏感性和特异性分别为 80.8% 和 87.2%。在此基础上消除了年龄因素影响后,对

表 1 年龄、bFSH、bFSH/bLH、AFC 的 ROC 曲线下面积

因素	ROC AUC 值	敏感性 /%	特异性 /%
年龄	0.687	61.5	64.8
bFSH	0.643	63.5	60.7
bFSH/bLH	0.815	78.8	68.9
AFC	0.867	78.1	78.8

bFSH、bFSH/bLH、AFC 3 个变量进行 Logistic 分析得到新变量 Y1, 其 ROC 曲线下面积为 0.913, 也大于

AFC、bFSH、bFSH/bLH 任一指标的 AUC, 其敏感性和特异性分别为 94.2% 和 84.7%。见图 5、6。

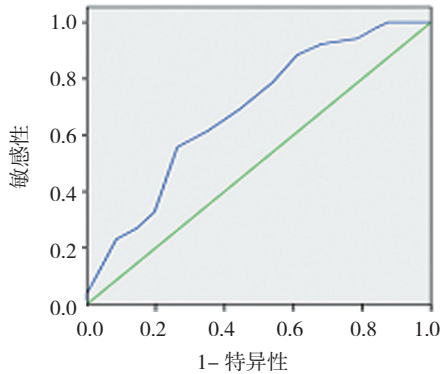


图 1 年龄的 ROC 曲线

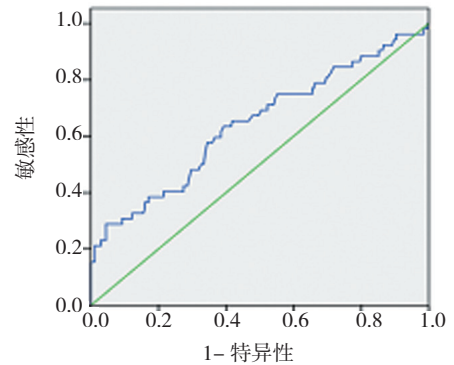


图 2 bFSH 的 ROC 曲线

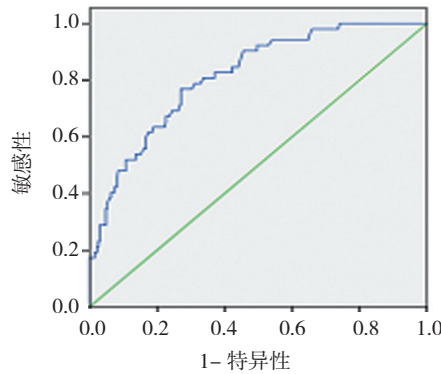


图 3 bFSH/bLH 的 ROC 曲线

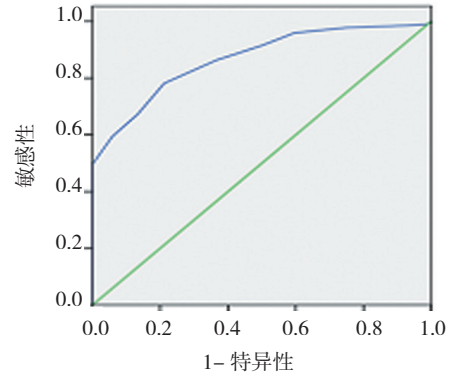


图 4 AFC 的 ROC 曲线

表 2 年龄、bFSH、bFSH/bLH、AFC 的 Logistic 回归分析参数

变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	OR	95%CI	
						下限	上限
年龄 (X ₁)	0.092	0.057	2.659	0.103	1.097	0.982	1.225
bFSH (X ₂)	0.088	0.17	0.267	0.605	1.092	0.782	1.524
bFSH/bLH (X ₃)	1.464	0.312	22.019	0.000	4.324	2.346	7.971
AFC (X ₄)	-0.405	0.076	28.555	0.000	0.667	0.575	0.774

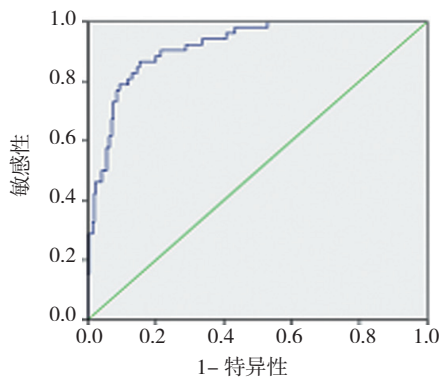


图 5 新变量 Y 的 ROC 曲线

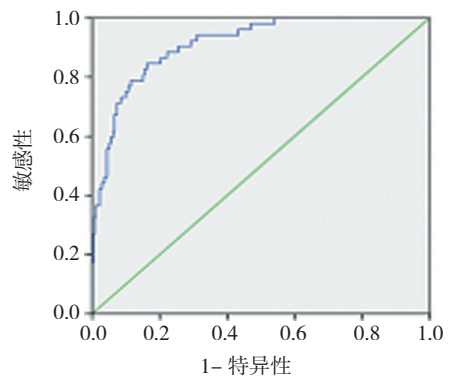


图 6 新变量 Y1 的 ROC 曲线

3 讨论

在临床工作中，很多时候没有“金标准”作为患者的诊断标准，这时如果靠单项检测指标对患者作出某种诊断，往往会比较主观，且敏感性较低，但综合利用多项测量指标对患者作出诊断，会大大提高正确诊断的敏感性。在生殖医学领域中，对卵巢储备功能的预测目前没有单一的指标能作为“金标准”，如年龄，是预测卵巢储备功能较早且比较直观的一项指标，但现实工作中发现人的年龄和卵巢反应性并不完全一致，即出现卵巢年龄与生理年龄不一致的情况。国内外学者一致认为，目前利用 ROC 曲线可以比较客观的比较多种检测指标的诊断价值。

本研究探讨综合多变量观察值对卵巢储备功能预测是否较单变量观察值具有更高的预测价值。多变量 ROC 曲线分析具有消除干扰因素的影响，并且能提高诊断效能等优点。一般认为，ROC 曲线下面积在 0.5 ~ 0.7 之间诊断价值较低，在 0.7 ~ 0.9 之间诊断价值中等，在 0.9 以上诊断价值较高。

2008 年 VERHANGEN 等通过 Meta 分析，得出结论：AFC 是卵巢储备功能减退患者评价卵巢反应性的首选指标。本研究结果显示，年龄、bFSH、bFSH/bLH、AFC 4 个常用临床指标各自预测卵巢低反应率的 ROC 曲线下面积均大于 0.5，对卵巢储备功能具有诊断价值，其中，AFC 在单个指标中的面积最大，达到 0.867，是常用的临床指标中最有预测价值的指标，bFSH/bLH 的预测价值较之稍低，均优于最早期使用的预测指标年龄及基础 FSH 水平。AFC 是经阴道 B 超测定，是一种无创、直接、迅速、安全和简单的检查方法，可广泛使用于临床，尤其是基层医院在没有更多其他检测方法时更加适用。FRATTARELLI^[1]等研究表明，AFC ≤ 10 的患者对促性腺激素刺激的反应性低，取消周期率增高，王俊霞^[2]等应用 ROC 曲线

分析显示，AFC 可较好地评估卵巢储备功能，预测的界定值为 <10 个，与王海燕等^[3]的研究结果相一致。

由于单个指标预测卵巢储备功能的敏感性低，干扰因素复杂多变，近年来对联合多个变量预测卵巢储备功能价值的研究也有报道，但对于综合哪些临床或生化指标最简单、有效、经济，且综合的指标是否是越多越准确，目前尚无定论。本研究是针对年龄、AFC、bFSH、bFSH/bLH 比值 4 个常用的临床检测指标，通过将 Logistic 回归构建的回归模型与 ROC 曲线结合，建立的新变量模型比年龄、AFC、bFSH、bFSH/bLH 中任何单一指标的曲线下面积都要大，提示综合多个变量较单一变量提高了预测卵巢储备功能准确性，提高了卵巢储备功能预测的敏感性和特异性，与何于夏等^[4]研究相一致，更符合临床诊断的客观实际，具有一定的实用价值。年龄是公认的影响卵巢功能中众多因素之一，本研究消除年龄因素的干扰，Logistic 回归分析显示，综合 bFSH、bFSH/bLH、AFC 3 个变量进行对卵巢低储备功能预测，也较 AFC、bFSH、bFSH/bLH 任一指标准确性高。

参与文献：

- [1] FRATTARELLI J L, LAURIA-COSTA D F, MILLER B T, et al. Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles[J]. *Fertil Steril*. 2000, 74(3): 512-517.
- [2] 王俊霞, 孙海翔, 王玢, 等. 5865 例 IVF/ICSI-ET 患者基础窦卵泡数预测卵巢储备功能的价值 [J]. *生殖与避孕*, 2010, 30(7): 453-457.
- [3] 王海燕, 朱国战, 周媛萍, 等. 基础窦卵泡数预测 IVF/ICSI-ET 患者卵巢反应性的价值 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2014, 22(3): 119-120.
- [4] 何于夏, 夏容, 陈薪. 在体外受精胚胎移植中应用多项卵巢储备功能评估指标预测卵巢反应性 [J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(2): 216-220.

(张蕾 编辑)