

甲状腺激素和抗缪勒管激素及 FSH/LH 比值与女性不孕不育的相关性

周杰敏 何安平 周国亮

作者单位: 529200 广东台山, 台山市妇幼保健院检验科

通信作者: 周杰敏, Email: 327627186@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.01.001

【摘要】 目的 分析甲状腺激素、抗缪勒管激素 (AMH)、促卵泡生成素 (FSH)/促黄体生成素 (LH) 比值与女性不孕不育的相关性。方法 选择 2021 年 3 月—2022 年 2 月台山市妇幼保健院收治的 60 例不孕不育女性患者作为不孕不育组, 另外选择同期在该院进行健康体检的 60 名已生育健康女性作为健康对照组。使用电化学发光免疫分析仪对两组甲状腺激素 [包括游离三碘甲状腺原氨酸 (FT₃)、游离甲状腺素 (FT₄)、促甲状腺激素 (TSH)]、AMH、FSH/LH 比值进行检测。汇总检测结果, 将两组存在差异的资料带入 Logistic 回归方程计算, 分析甲状腺激素、AMH、FSH/LH 对女性不孕不育的影响。结果 不孕不育组与健康对照组的 FT₃、FT₄ 水平及阳性率比较差异均无统计学意义。不孕不育组的 TSH、FSH/LH 水平及阳性率均明显高于健康对照组, AMH 水平及阳性率均明显低于健康对照组 [TSH (mU/L): 2.56 ± 0.35 比 1.64 ± 0.25, FSH/LH: 2.45 ± 0.30 比 1.46 ± 0.26, TSH 阳性率: 88.33% 比 1.67%, FSH/LH 阳性率: 75.00% 比 3.33%, AMH (μg/L): 1.58 ± 0.56 比 5.40 ± 1.20, AMH 阳性率: 3.33% 比 80.00%, 均 $P < 0.05$]。将发生不孕不育作为因变量 Y , TSH、AMH 以及 FSH/LH 分别作为自变量 X_1 、 X_2 、 X_3 , 将差异有统计学意义的项目带入 Logistic 回归方程计算, 结果显示 TSH > 2.5 mU/L、AMH < 1.5 μg/L、FSH/LH > 2 均为女性不孕不育的危险因素, 优势比 (OR) 分别为 1.674、1.552、1.606, 95% 可信区间 (95%CI) 分别为 -1.103 ~ 1.725、-1.143 ~ 1.888、-1.149 ~ 2.016)。结论 甲状腺激素、AMH、FSH/LH 水平异常是导致女性不孕不育的主要因素, 其中 TSH、AMH 以及 FSH/LH 是较敏感的关键指标, 能为临床诊治女性不孕不育提供重要参考依据。

【关键词】 甲状腺激素; 抗缪勒管激素; 促卵泡生成素; 促黄体生成素; 不孕不育; 相关性

Clinical correlation of thyroid hormone, anti-Mullerian hormone and FSH/LH ratio with female infertility

Zhou Jiemin, He Anping, Zhou Guoliang. Department of Clinical Laboratory, Taishan Maternal and Child Health Hospital, Taishan 529200, Guangdong, China

Corresponding author: Zhou Jiemin, Email: 327627186@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical correlation of thyroid hormones, anti-Mullerian hormone (AMH) and follicle stimulating hormone/luteinizing hormone (FSH/LH) ratio with female infertility. **Methods** The infertile female patients admitted to Taishan Maternal and Child Health Hospital from March 2021 to February 2022 were selected as infertility group, and 60 healthy women during the same period who had given birth and underwent health examinations in the hospital were selected as healthy control group. The levels of thyroid hormones [including free triiodothyronine (FT₃), free thyroxine (FT₄) and thyroid hormone (TSH)], AMH and FSH/LH in two groups were detected using electrochemiluminescence immunoanalyzer. The test results were summarized, the data with differences between the two groups were brought into the Logistic regression equation and calculated, and the impact of thyroid hormones, AMH and FSH/LH on female infertility were analyzed. **Results** There were no significant differences in the levels and positive rates of FT₃ and FT₄ between infertility group and healthy control group. In infertility group, the levels and positive rates of TSH and FSH/LH were significantly higher than those in healthy control group, and the level and positive rate of AMH were significantly lower than those in healthy control group [TSH (mU/L): 2.56 ± 0.35 vs. 1.64 ± 0.25, FSH/LH: 2.45 ± 0.30 vs. 1.46 ± 0.26, positive rate of TSH: 88.33% vs. 1.67%, positive rate of FSH/LH: 75.00% vs. 3.33%, AMH (μg/L): 1.58 ± 0.56 vs. 5.40 ± 1.20, positive rate of AMH: 3.33% vs. 80.00%, all $P < 0.05$]. The occurrence of female infertility was seen as dependent variable Y , and TSH, AMH and FSH/LH were seen as independent variables X_1 , X_2 and X_3 . Logistic regression equation indicated that the risk factors of female infertility were TSH > 2.5 mU/L, AMH < 1.5 ng/L and FSH/LH > 2, the odds ratio (OR) was 1.674, 1.552 and 1.606, and the 95% confidence interval (95%CI) was -1.103 to 1.725, -1.143 to 1.888 and -1.149

to 2.016. **Conclusion** The major influence factors of female infertility are thyroid hormones, AMH and FSH/LH abnormalities, among which TSH, AMH and FSH/LH could be the key indicators of predicting the female infertility, and provide reference on the clinical diagnosis and treatment of female infertility.

【Key words】 Thyroid hormone; Anti-Mullerian hormone; Follicle stimulating hormone; Luteinizing hormone; Infertility; Correlation

不孕不育属于临床常见疾病之一,是多种因素共同作用的结果,如子宫黏膜下方肌瘤、子宫发育畸形以及宫腔粘连等。据有关资料显示,不孕不育在我国的发病率高达约 10%,已经严重影响患者的身心健康^[1]。近年来,对不孕不育患者多采用激素检测,该方法能有效观察生殖系统的激素水平改变,同时可开展辅助鉴别。在生理状态下,机体内的甲状腺激素水平较稳定,水平过低或过高均能导致病理改变。女性甲状腺激素分泌异常能引起月经失调、多囊卵巢综合征和不孕不育等各类疾病^[2]。抗缪勒管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)是由卵巢窦前卵泡及小窦卵泡颗粒细胞分泌的糖蛋白,属于最早伴随女性年龄增长而出现水平变化的激素,临床研究显示,AMH 水平降低与女性受孕能力下降有关^[3]。促卵泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH)是垂体前叶嗜碱细胞分泌的激素之一,主要功能为促进卵泡发育及成熟,并与促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)共同促进成熟卵泡发育,分泌雌激素以及排卵,维持正常月经周期^[4]。FSH/LH 比值作为评估卵巢储备功能的指标之一,主要被应用于临床评估卵巢储备能力^[5]。但当前有关甲状腺激素、AMH、FSH/LH 水平与女性不孕不育相关性的研究较少。本研究选择 2021 年 3 月—2022 年 2 月本院收治的 60 例不孕不育女性患者作为研究对象,与同期 60 名已生育健康女性进行比较,分析甲状腺激素、AMH、FSH/LH 水平与女性不孕不育的相关性,旨在为临床诊断和治疗相关疾病提供参考依据,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2021 年 3 月—2022 年 2 月本院收治的 60 例不孕不育女性患者作为研究对象,纳入不孕不育组,另外选择同期在本院体检的 60 名已生育健康女性作为健康对照组。

1.1.1 纳入标准 ① 不孕不育组均符合《妇产科学》第 9 版^[6]中有关女性不孕不育的诊断标准,结婚超过 1 年且有正常性生活,未采取任何避孕措施而无法孕育者;② 健康对照组均为已生育的健康女性;③ 年龄 24~38 岁;④ 无感染性疾病;⑤ 依从

性较好,可配合完成研究。

1.1.2 排除标准 ① 肝、肾、心脏等主要器官存在重度疾病者;② 近 3 个月使用过性激素者;③ 输卵管堵塞、多囊卵巢综合征或子宫内膜异位症等导致的不孕不育患者;④ 免疫系统或凝血系统疾病患者;⑤ 认知障碍或精神疾病患者;⑥ 男方导致的不孕不育患者;⑦ 接受过卵巢手术者。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会审批(审批号:20230215),获得研究对象知情同意并签署有关书面说明。

1.2 研究方法 所有受检者均在开展基本检查后,采集清晨空腹状态下静脉血 3 mL,静置处理 30 min 后,以 3 500 r/min 离心 5 min 分离血清待测。采用 cobas e 601 电化学发光免疫分析仪(德国罗氏公司)以及配套试剂检测甲状腺激素〔包括游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)〕以及 AMH、FSH、LH,计算 FSH/LH 比值。依据说明书进行操作,各项指标均检测 3 次,取结果的平均值作为最终结果。各指标判定标准:FT₃>5.78 pmol/L 为阳性,FT₄>19.05 pmol/L 为阳性,TSH>2.5 mU/L 为阳性,AMH<1.5 μg/L 为阳性,FSH/LH>2 为阳性^[7]。

1.3 观察指标 比较两组甲状腺激素(FT₃、FT₄、TSH)和 AMH 以及 FSH/LH 水平差异;汇总检测结果,将两组差异有统计学意义的指标带入 Logistic 回归方程计算,分析甲状腺激素、AMH、FSH/LH 水平对女性不孕不育的影响。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件处理数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。应用 Logistic 回归分析法确定影响因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),有可比性。见表 1。

2.2 两组甲状腺激素、AMH 及 FSH/LH 水平比较 两组 FT₃、FT₄ 水平比较差异均无统计学意义(均

$P>0.05$); 不孕不育组的 TSH、FSH/LH 水平均明显高于健康对照组, AMH 水平明显低于健康对照组(均 $P<0.05$)。见表 2。

表 1 不孕不育组和健康对照组的一般资料比较

组别	例数 (例)	年龄(岁)		经期时间 (d, $\bar{x}\pm s$)	不孕时间 (年, $\bar{x}\pm s$)
		范围	均数($\bar{x}\pm s$)		
健康对照组	35	25~38	29.10 \pm 2.25	30.35 \pm 2.10	
不孕不育组	35	24~37	28.96 \pm 2.14	30.20 \pm 2.28	3.15 \pm 0.48

注:空白代表无此项

表 2 不孕不育组和健康对照组的甲状腺激素、AMH、FSH/LH 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (例)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH (mU/L)	AMH (μ g/L)	FSH/LH
不孕不育组	60	3.05 \pm 0.45	1.62 \pm 0.48	2.56 \pm 0.35	1.58 \pm 0.56	2.45 \pm 0.30
健康对照组	60	3.20 \pm 0.52	1.60 \pm 0.50	1.64 \pm 0.25	5.40 \pm 1.20	1.46 \pm 0.26
<i>t</i> 值		1.690	0.224	16.568	22.345	19.317
<i>P</i> 值		0.094	0.824	0.001	0.001	0.001

注:FT₃为游离三碘甲状腺原氨酸, FT₄为游离甲状腺素, TSH为促甲状腺激素, AMH为抗缪勒管激素, FSH为促卵泡生成素, LH为促黄体生成素

2.3 两组甲状腺激素、AMH、FSH/LH 阳性率比较

两组 FT₃、FT₄ 阳性率比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 不孕不育组的 TSH、FSH/LH 阳性率均明显高于健康对照组, AMH 阳性率明显低于健康对照组(均 $P<0.05$)。见表 3。

表 3 不孕不育组和健康对照组的甲状腺激素、AMH、FSH/LH 阳性率比较

组别	例数 (例)	阳性率[% (例)]				
		FT ₃	FT ₄	TSH	AMH	FSH/LH
不孕不育组	60	6.67(4)	5.00(3)	88.33(53)	3.33(2)	75.00(45)
健康对照组	60	1.67(1)	0.00(0)	1.67(1)	80.00(48)	3.33(2)
χ^2 值		1.878	3.077	91.044	72.549	64.669
<i>P</i> 值		0.171	0.079	0.001	0.001	0.001

注:FT₃为游离三碘甲状腺原氨酸, FT₄为游离甲状腺素, TSH为促甲状腺激素, AMH为抗缪勒管激素, FSH为促卵泡生成素, LH为促黄体生成素

2.4 TSH、AMH、FSH/LH 与不孕不育的相关性分析

自变量赋值 将发生不孕不育作为因变量 *Y*, TSH、AMH、FSH/LH 分别作为自变量 *X*₁、*X*₂、*X*₃。各自变量赋值见表 4。

表 4 TSH、AMH 以及 FSH/LH 与不孕不育的相关性分析自变量赋值表

自变量	相关因素	定义和赋值
<i>X</i> ₁	TSH	>2.5 mU/L 为 1, \leq 2.5 mU/L 为 0
<i>X</i> ₂	AMH	<1.5 μ g/L 为 1, \geq 1.5 μ g/L 为 0
<i>X</i> ₃	FSH/LH	>2 为 1, \leq 2 为 0

注:TSH为促甲状腺激素, AMH为抗缪勒管激素, FSH为促卵泡生成素, LH为促黄体生成素

2.5 女性不孕不育的影响因素分析 将差异有统计学意义的项目带入 Logistic 回归方程计算, 结果表明 TSH>2.5 mU/L、AMH<1.5 μ g/L、FSH/LH>2 均为女性不孕不育的危险因素(均 $P<0.05$)。见表 5。

表 5 女性不孕不育的影响因素分析

影响因素	β 值	<i>s</i> _{β}	<i>P</i> 值	χ^2 值	OR 值	95%CI
TSH>2.5 mU/L	0.745	0.870	0.001	12.262	1.674	-1.103~1.725
AMH<1.5 μ g/L	1.450	0.470	0.001	9.638	1.552	-1.143~1.888
FSH/LH>2	0.674	0.728	0.001	9.410	1.606	-1.149~2.016

注:TSH为促甲状腺激素, AMH为抗缪勒管激素, FSH为促卵泡生成素, LH为促黄体生成素, OR为优势比, 95%CI为95%可信区间

3 讨论

不孕症为女性在未避孕状态下性生活至少达到 12 个月但未怀孕的情况, 伴随社会发展, 不孕不育在女性群体中的发生率不断升高, 已经对患者造成较大的心理负担, 使其生活质量严重下降^[8]。以往临床工作中多倾向于结合患者基础体温、宫颈黏液评分、性交后试验、B 超和子宫内膜活检结果等进行诊断, 但对部分患者的诊断效果不够理想^[9]。

近年来, 随着生殖免疫技术的不断发展, 生殖专家观察到免疫因素和不孕不育存在较大关联, 推测不孕不育女性可能伴随潜在甲状腺功能下降及自身免疫失调疾病^[10]。甲状腺属于机体中重要的免疫器官, 生理状态正常时能分泌甲状腺激素, 其中 FT₃、FT₄、TSH 均为常见的甲状腺功能评估指标。陶秀莲^[11]分析甲状腺功能异常与不孕不育的相关性, 结果显示, TSH 以及甲状腺抗体水平异常是导致不孕不育的重要原因之一。

本研究表明, 不孕不育组的 TSH 水平和阳性率均明显高于健康对照组, 与上述研究结果一致, 表明 TSH 水平异常升高与女性不孕不育发生有关。考虑原因可能是 TSH 水平异常升高能对其诱导的颗粒细胞表面黄体生成素、绒毛膜促性腺激素抗体产生以及孕酮分泌过程造成不利影响, 进而影响妊娠, 而 TSH 分泌减少则会降低卵巢功能和卵细胞质量, 从而导致受孕概率降低。本研究中两组 FT₃、FT₄ 水平比较差异均无统计学意义, 分析原因可能与本研究纳入的病例数量较少有关。

AMH 在 1953 年在临床被首次发现, 是一种转化生长因子有关超家族成员的糖蛋白, 基因位于第 18 号染色体, 能通过 II 号受体结合发挥一定的生物学效应^[12]。女性机体中的 AMH 能促进输卵管、阴道上段和子宫分化, 同时伴随育龄期女性的年龄

增长呈不断下降趋势,每年约降低 5.6%^[13]。AMH 水平在正常女性体内不会随月经周期改变而改变,其水平处于相对稳定的状态。通过检测 AMH 水平能有效评估卵巢的储备功能,具有较大的临床意义,从青春期到 25 岁,女性体内的 AMH 水平到达平台期,同时随年龄增长而降低,到绝经期前的 5 年内,AMH 基本无法检测,因此该指标能反映 25 岁以后女性的卵巢储备功能。经临床研究证实,AMH 对女性不孕不育具有较高的预测价值,能更好地体现患者的卵巢状况^[14]。

LH 与 FSH 均为临床常见生殖激素指标,较多不孕不育患者的 LH 和 FSH 水平存在异常。在生理状态下,伴随卵巢功能降低,LH、FSH 水平均升高,且 FSH 较 LH 升高更明显,因此卵巢储备功能降低的首要表现是 FSH/LH 升高。派尔旦木·那斯尔和努尔比亚·阿布拉^[15]研究表明,血清中的 AMH 联合 FSH/LH 可以作为多囊卵巢综合征不孕患者促排卵效果以及妊娠率的重要评价指标。

本研究结果显示,不孕不育组的 FSH/LH 水平和阳性率均明显高于健康对照组,AMH 水平以及阳性率均明显低于健康对照组,表明 FSH/LH 水平异常升高和 AMH 水平异常降低同样与女性不孕不育有关。考虑原因可能是 AMH 降低可抑制卵泡对 FSH 的敏感性,同时抑制卵泡发育和成熟,进而导致不孕。FSH/LH 水平升高后患者的卵巢储备功能下降也会影响其受孕。

本研究的创新之处在于观察了女性不孕不育的主要影响因素,结果表明,TSH>2.5mU/L、AMH<1.5 μg/L、FSH/LH>2 均为女性不孕不育的危险因素,进一步证实了上述指标与女性不孕不育的相关性。临床可结合 TSH、AMH 以及 FSH/LH 等指标水平对不孕不育女性开展临床诊断,分析患者的甲状腺激素以及生殖激素水平,从而确定不孕不育发生的主要病因。

综上所述,甲状腺激素、AMH、FSH/LH 水平异常可能是导致女性不孕不育的主要因素,其中 TSH、AMH、FSH/LH 均是较敏感和关键的指标,能为临床诊治女性不孕不育提供重要的参考依据。但本研究还有一定的不足之处,如纳入的样本总数不多,样本均来源于同一家医院,且未对各项指标对不孕不育

的诊断效能开展分析,因此得到的结果仍有局限性,还需在日后加以完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 严海燕,谢文锋,周晖,等. 复发性流产和不孕不育患者免疫细胞表面标志物检测的临床价值 [J]. 实用检验医师杂志, 2010, 2 (4): 234-236. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2010.04.012.
- 2 赵露茜,刘志锋,苏磊. 炎症反应影响甲状腺激素水平变化的机制 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24 (8): 503-505. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.08.018.
- 3 李文玲. PCOS 不孕症患者胰岛素抵抗与血清 LH、FSH、E₂ 水平的相关性研究 [J]. 临床医学, 2020, 40 (10): 43-45. DOI: 10.19528/j.issn.1003-3548.2020.010.016.
- 4 王惠娟. 基础 FSH/LH 在预测年轻不孕女性卵巢储备功能中的价值 [J/CD]. 心电图杂志 (电子版), 2020, 9 (3): 200-201.
- 5 何雪梅,李萍,卢晓娟,等. 基础 FSH/LH 比值评估年轻女性卵巢功能的价值 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33 (24): 5902-5904. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2018.24.79.
- 6 谢幸,孔北华. 妇产科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- 7 周洪梅,董金菊,马梦玲. AMH 联合 E₂、FSH/LH 检测对不孕症患者卵巢储备功能及反应性的评估作用 [J]. 中国性科学, 2020, 29 (8): 71-75. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.08.022.
- 8 袁玲. 内分泌失调不孕症患者血清 AMH、LH、FSH 水平及意义 [J]. 中外医学研究, 2021, 19 (18): 39-41. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2021.18.014.
- 9 周念,袁健生,吴宝连,等. AMH、E₂、LH、FSH 水平评估女性不孕症患者卵巢功能状态的价值分析 [J]. 内科, 2020, 15 (1): 42-44. DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2020.01.14.
- 10 谢环宇,陈娟. AMH、FSH、LH、E₂ 联合检测在不孕症患者卵巢储备功能中的预测价值 [J/CD]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6 (18): 109, 114.
- 11 陶秀莲. 甲状腺功能检测与女性不孕不育的相关性分析 [J]. 基层医学论坛, 2018, 22 (4): 522-523. DOI: 10.19435/j.1672-1721.2018.04.054.
- 12 吴少珍,杨海霞,官燕飞,等. 不孕不育患者血清 AMH、FSH、LH、E₂ 水平的表达及其与卵巢功能的相关性 [J]. 广东医科大学学报, 2021, 39 (3): 338-340. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4057.2021.03.027.
- 13 TANG L L, ZHANG L S, ZHU X Y, et al. Potential application of anti-Mullerian hormone in polycystic ovary syndrome according to Chinese classification criteria: a retrospective analysis [J]. Reprod Dev Med, 2020, 4 (4): 230-234. DOI: 10.4103/2096-2924.305927.
- 14 LE M T, LE V, LE D D, et al. Exploration of the role of anti-Mullerian hormone and LH/FSH ratio in diagnosis of polycystic ovary syndrome [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 90 (4): 579-585. DOI: 10.1111/cen.13934.
- 15 派尔旦木·那斯尔,努尔比亚·阿布拉. 血清抗苗勒管激素及性激素水平对多囊卵巢综合征不孕患者促排卵治疗后排卵结局的影响 [J]. 中国性科学, 2022, 31 (8): 33-37. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2022.08.010.

(收稿日期: 2023-02-13)

(本文编辑: 邵文)