

# 多囊卵巢综合征卵巢多囊形态的诊断及进展

王 颖 侯丽辉 孟小钰 牛静云

**摘 要** 卵巢多囊形态(PCOM)是多囊卵巢综合征(PCOS)患者的特征性改变之一,2003年PCOS鹿特丹诊断标准提出超声PCOM标准,研究者们对PCOM的诊断的客观性及特异性不断提出质疑,本文从卵巢内卵泡数、卵巢体积、卵巢间质、卵巢血流及抗苗勒管激素几方面对其在PCOM诊断中的最新研究进展及诊断价值进行综述。

**关键词** 多囊卵巢 卵泡数 卵巢体积 抗苗勒管激素

[中图分类号] R711

[文献标识码] A

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种常见的女性生殖内分泌疾病,临床表现以月经紊乱、肥胖、多毛、高雄激素血症、胰岛素抵抗、糖脂代谢异常等为主,其中卵巢的多囊性改变是PCOS患者的特征性改变之一,主要表现为卵巢内小卵泡增多、卵巢体积增大、间质增生。2003年PCOS鹿特丹标准中提出超声诊断卵巢多囊形态(PCOM)标准专家共识,即单侧或双侧卵巢含直径2~9mm的卵泡数(FN)≥12个或卵巢体积>10cm<sup>3</sup>,沿用至今。近年来,随着超声尤其是阴道超声检查在临床上的广泛应用,利用超声观察卵巢的形态在PCOS的诊断方面已发挥了越来越重要的作用,然而10年前的诊断标准是否有还适用于现有的技术水平。卵巢体积、卵巢间质、卵巢血流及血清抗苗勒管激素可否替代卵巢内卵泡数,作为诊断PCOM的替代指标。

## 一、卵泡数

20世纪80年代对于卵巢多囊形态(PCOM)的诊断主要是应用经腹超声,数卵巢一个平面上直径2~8mm的卵泡数以≥10个作为诊断标准。这之后,经阴道超声因其呈像更清晰,更容易发现受检者卵巢,且很好的解决了小卵泡的成像等问题,而代替经腹超声被广泛应用于临床。同一时期,学术界对PCOM的

诊断提出新的观点,大多数学者认为一侧卵巢内全卵泡数较卵巢单个切面卵泡数更能说明PCOM的概念。2003年,Jonard等<sup>[1]</sup>第1个应用受试者工作特征(ROC)曲线分析来判断单侧卵巢内全卵泡数,这种统计学方法有助于确定更适合的诊断阈值,并能很好的平衡检测结果的敏感度与特异性,试验结果显示,通过经阴道超声测量一侧卵巢直径2~9mm的卵泡数,以≥12个卵泡数作为阈值来区分PCOS组和正常对照组,其敏感度达75%,特异性更高达99%。基于此项研究,2003年鹿特丹会议上,对PCOS进行了重新定义,首次把多囊卵巢(PCO)加入PCOS的诊断标准中,卵巢功能异常、高雄激素和PCO 3条中的两条即可确立诊断PCOS,对PCO的诊断推荐采用Jonard等<sup>[1]</sup>的研究结果,此标准沿用至今。

随着超声成像技术的发展,很多专家认为2003年提出的PCO的评判标准距今已经有10年时间,早已不能满足现在的技术水平,极易出现过度诊断的问题。Dewailly等<sup>[2]</sup>研究将240位受试者分为3组,应用ROC曲线对非PCOS组(无高雄激素血症且月经正常者)和经典PCOS组(同时具有高雄激素血症和稀发排卵者)两组中表现为PCOM者进行区分,结果认为FN作为区分PCOM的独立指标具有最高的敏感度,FN≥12个作为标准不再适用于新的超声成像技术,应用19个卵泡数作为界值,对区分PCOM具有更高的敏感度和特异性。Lujan等<sup>[3]</sup>研究应用新的超声技术和更可靠的网格体系技术线下回放超声图像来数卵泡,168位受试者中,98位通过高雄激素血症和稀发排卵无排卵被诊断为PCOS,70位健康的自愿参考者,结果显示以26个卵泡数作为阈值区分PCOM的标准具有最好的敏感度(85%)和特异性(94%)。2013年美国雄激素学会(AES)通过查询

基金项目:国家重大科技专项——国家公益性行业专项基金资助项目(201107005);国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2012039);国家中医药行业科研专项基金资助项目(201207001)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学(王颖、孟小钰、牛静云);150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科(侯丽辉)

通讯作者:侯丽辉,教授,博士生导师,电子信箱:houlhui2007@sina.com

MEDLINE 数据库,对已发表的相关 PCOM 医疗文献进行系统性回顾研究,根据调查结果进行统计分析后做出了报告,在应用新的超声技术的情况下, FN 是目前诊断 PCOM 最有效的指标, PCOM 诊断标准以 FN  $\geq 25$  个作为阈值更为适宜<sup>[4]</sup>。

## 二、卵巢体积

卵巢体积(OV)随年龄的变化而有所差异,认为月经初潮后的 1~4 年女性卵巢体积达到最高峰,随着年龄的增长卵巢体积逐渐变小,到绝经后卵巢体积迅速萎缩。研究表明,PCOS 患者卵巢体积明显大于体重年龄相匹配的正常女性<sup>[5,6]</sup>。虽然所有研究一致认为卵巢体积较 FN 对区别 PCOM 和正常人其敏感度、特异性都较低,但卵巢体积仍然是 PCOM 的重要辅助替代评估指标,特别对不能应用经阴道超声检查的患者,卵巢体积测量值更具实际诊断价值。卵巢体积阈值的划分标准一直是争议的焦点,一些研究组织基于不同种族人群、不同临床代谢表现、所做的研究分别提出过以 6.4 cm<sup>3</sup>、6.7 cm<sup>3</sup>、7.0 cm<sup>3</sup>、7.5 cm<sup>3</sup> 作为界值<sup>[7-10]</sup>。Lujan 等<sup>[3]</sup>研究应用线下回放技术认为卵巢体积以 10 cm<sup>3</sup> 为诊断标准具有 81% 的敏感度和 84% 的特异性,这也是现在应用最为广泛的卵巢体积阈值划分标准。

## 三、其他测量指标

Fulghesu 等<sup>[11]</sup>研究发现,测量卵巢最大中心切面的间质面积与总面积的比值(S/A)是 PCOM 又—很好的诊断指示,同时 S/A 以 0.32 为界值对 PCOS 患者的高雄激素血症可以作出很好的预测指标。Battaglia 等<sup>[12]</sup>对 3D 和 2D 成像技术进行比较,测量卵巢全卵泡数、卵巢体积、卵巢间质体积及卵巢血流,认为卵巢间质体积与全卵巢体积比可能成为超声诊断 PCOM 的新指标。卵巢体积的增大不仅可以使卵巢间质回声增强,而且伴有血管化程度更高。这一结果在 Battaglia 等<sup>[12]</sup>应用 3D 超声成像技术的研究中也得到印证,结果发现 PCOS 组比正常对照组卵巢血管化程度更高。但另一些研究则显示,PCOS 患者与正常对照组卵巢血管化程度没有明显差异,间质血流等指标不具有预测 PCOM 的价值和特异性<sup>[13,14]</sup>。Adali 等<sup>[15]</sup>研究评估 PCOS 患者卵巢间质动脉和子宫动脉血流速度与临床生化指标间的关系,实验纳入 55 名 PCOS 患者及 42 名年龄匹配的正常女性,结果显示 PCOS 患者较正常女性有更高卵巢血流、较低的子宫动脉血流,同时卵巢间质动脉搏动指数与硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)、胰岛素生长因子-1、LH/FSH

呈反比关系,而子宫动脉搏动指数与 DHEAS 呈正比关系。所以在目前研究条件下,卵巢间质、卵巢血流等还不能做为准确判断 PCOM 的指标应用于临床。

## 四、抗苗勒管激素

超声对 PCOM 诊断始终存在固有的局限性。首先,对于不同大小、不同形态的卵巢,超声下检测卵泡数的准确性存在疑虑,特别是对直径  $\leq 2$  mm 的卵泡没有数据表明超声能可靠地量化这类小卵泡。其次,对于连续的、部分或全部重叠的卵泡,检查过程中易数成 1 个或多个卵泡。另外,超声检查属于在线即时检测,无法标记已数过的卵泡,会出现重复数或忽略记录卵泡的风险。虽然一些学者应用线下网状成像测量技术,可以更好的量化卵泡数,但这种复杂的方式显然不适用于临床实践推广应用。最后,超声医师数卵泡方法的差异等人为因素也对 FNPO 的测量亦产生重大影响。由于超声检查不可避免的局限性,学者们一直致力于找到一种可以代替超声做为 PCOM 诊断提供更为科学客观的量化指标。

抗苗勒管激素(AMH)是由二硫键连接而成的糖蛋白二聚体,卵巢颗粒细胞释放的 AMH 在血清中可检测到,其血清浓度的升高与 PCOM 异常密切相关。PCOS 患者 AMH 浓度明显升高,因为其产生 AMH 的窦前卵泡和窦状卵泡的数量较多,并且颗粒细胞分泌的 AMH 明显增多。大量研究表明,血清 AMH 浓度与超声评价 FN 和 OV 间相关性,PCOS 患者血清 AMH 水平是健康女性的 2~4 倍<sup>[2,16-18]</sup>。卵巢中 AMH 在小窦状卵泡(直径  $\leq 6$  mm)中表达最强,因此血清 AMH 水平的升高被认为是反应小窦状卵泡数目增多的标志。Dewailly 等<sup>[2]</sup>、Casadei 等<sup>[19]</sup>研究分别认为应用 AMH  $> 35$  pmol/L 和  $\geq 33$  pmol/L 作为阈值标来代替超声诊断 PCOM 能最好平衡其敏感度和特异性。而 Homburg 等<sup>[20]</sup>2013 年研究中应用 48 pmol/L 作为 AMH 阈值其特异性高达 98%,但敏感度只有 60%。AMH 紧密参与 PCOS 病理生理学机制,研究发现 AMH 与 PCOS 患者的稀发排卵、高雄密切相关<sup>[21]</sup>。Pellatt 等<sup>[22]</sup>研究把参考者分为有排卵 PCOS 组、无排卵 PCOS 组及正常对照组 3 组,研究发现无排卵 PCOS 组中颗粒细胞产生的 AMH 是正常对照组的 75 倍,有排卵 PCOS 组中颗粒细胞产生的 AMH 是正常人的 20 倍。这表明 AMH 的升高源于 PCOS 患者固有的颗粒细胞,这种性质在促排卵治疗后仍然持续。另外,许多研究也证实血清中 AMH 水平与 PCOS 患者雄激素水平呈正相关,能反应患者的雄

激素水平,但目前受 AMH 检测方式及水平的限制,AMH 的检测还未应用于临床。

PCOM 作为 PCOS 诊断指标之一,其意义及判断方法备受关注,传统的超声诊断受到不同程度的质疑,一方面,随着超声技术的进步,针对不同年龄、不同种族人群的新标准应重新界定。另一方面,研究者们不断尝试新技术以替代超声对 PCOM 的诊断,一些研究已表明虽然磁共振成像(MRI)技术比经阴道超声费用昂贵在临床应用较少,但 MRI 可以清晰呈现直径 1mm 的卵泡,能更标准、精确显示卵巢形态,特别适用于青春期及腹部肥胖不能行阴式彩超的患者。AMH 作为理想的诊断 PCOM 的替代指标,有着良好的前景,但目前受 AMH 检测水平的限制,还未出台适用于不同人群的公认阈值,未来随着 AMH 标准化的检测及公认阈值的出现,AMH 将有望作为 PCOM 临床诊断和临床科研的客观指标,在 PCOM 诊断中发挥重要作用。

#### 参考文献

- Jonard S, Robert Y, Cortet - Rudelli C, *et al.* Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? [J]. Hum Reprod, 2003, 18(3): 598 - 603
- Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, *et al.* Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries [J]. Hum Reprod, 2011, 26(11): 3123 - 3129
- Lujan ME, Jarrett BY, Brooks ED, *et al.* Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume [J]. Hum Reprod, 2013, 28(5): 1361 - 1368
- Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, *et al.* Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society [J]. Hum Reprod Update, 2013, Epub ahead of print
- Balen AH, Laven JS, Tan SL, *et al.* Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions [J]. Hum Reprod Update, 2003, 9(6): 505 - 514
- Alsamarai S, Adams JM, Murphy MK, *et al.* Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(12): 4961 - 4970
- Kosus N, Kosus A, Turhan NO, *et al.* Do threshold values of ovarian volume and follicle number for diagnosing polycystic ovarian syndrome in Turkish women differ from western countries? [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 154(2): 177 - 181
- Chen Y, Li L, Chen X, *et al.* Ovarian volume and follicle number in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in Chinese women [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008, 32(5): 700 - 703
- Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries [J]. Hum Reprod, 2005, 20(10): 2893 - 2898
- Carmina E, Orio F, Palomba S, *et al.* Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters [J]. Fertil Steril, 2005, 84(2): 413 - 419
- Fulghesu AM, Angioni S, Frau E, *et al.* Ultrasound in polycystic ovary syndrome—the measuring of ovarian stroma and relationship with circulating androgens: results of a multicentric study [J]. Hum Reprod, 2007, 22(9): 2501 - 2508
- Battaglia C, Battaglia B, Morotti E, *et al.* Two - and three - dimensional sonographic and color Doppler techniques for diagnosis of polycystic ovary syndrome. The stromal/ovarian volume ratio as a new diagnostic criterion [J]. J Ultrasound Med, 2012, 31(7): 1015 - 1024
- Ng EHY, Chan CCW, Yeung WSB, *et al.* Comparison of ovarian stromal blood flow between fertile women with normal ovaries and infertile women with polycystic ovary syndrome [J]. Hum Reprod, 2005, 20(7): 1881 - 1886
- Younis JS, Jadaon JE, Haddad S, *et al.* Prospective evaluation of basal stromal Doppler studies in women with good ovarian reserve and infertility undergoing in vitro fertilization - embryo transfer treatment: patients with polycystic ovary syndrome versus ovulatory patients [J]. Fertil Steril, 2011, 95(5): 1754 - 1758
- Adali E, Kolusari A, Adali F, *et al.* Doppler analysis of uterine perfusion and ovarian stromal blood flow in polycystic ovary syndrome [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 105(2): 154 - 157
- Villarreal C, Merino PM, Lopez P, *et al.* Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti - Mullerian hormone [J]. Hum Reprod, 2011, 26(10): 2861 - 2868
- Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti - Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? [J]. Hum Reprod, 2012, 27(8): 2494 - 2502
- Robin G, Gallo C, Catteau - Jonard S, *et al.* Polycystic Ovary - Like Abnormalities (PCO - L) in women with functional hypothalamic amenorrhea [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(11): 4236 - 4243
- Casadei L, Madrigale A, Puca F, *et al.* The role of serum anti - Mullerian hormone (AMH) in the hormonal diagnosis of polycystic ovary syndrome [J]. Gynecol Endocrinol, 2013, 29(6): 545 - 550
- Homburg R, Ray A, Bhude P, *et al.* The relationship of serum anti - Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study [J]. Hum Reprod, 2013, 28(4): 1077 - 1083
- Catteau - Jonard S, Bancquart J, Poncelet E, *et al.* Polycystic ovaries at ultrasound: normal variant or silent polycystic ovary syndrome? [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2012, 40(2): 223 - 229
- Pellatt L, Hanna L, Brincat M, *et al.* Granulosa cell production of anti - Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(1): 240 - 245

(收稿日期: 2014 - 03 - 15)

(修回日期: 2014 - 03 - 28)