

· 综述 ·

抗苗勒管激素在女性生殖系统的研究进展*

陈秀英综述 李 斌[△]审校

【摘要】 抗苗勒管激素(AMH)是转化生长因子 β 超家族成员之一,在胚胎发育的性别分化过程中起着重要作用。女性体内的 AMH 仅由颗粒细胞分泌,通过与靶器官上的抗苗勒管激素受体(AMHR)特异性结合发挥作用。血 AMH 水平能反映卵泡池的大小,可作为检测卵巢储备功能的指标,并在辅助生殖中有重要的应用价值。越来越多的研究认为,血 AMH 水平的升高可作为卵巢颗粒细胞瘤的肿瘤标记物用于其诊断及复发的监测,并且 AMH 对卵巢上皮性癌细胞株的生长、侵袭和转移有抑制作用,未来很有可能作为卵巢癌化疗的新药物。

【关键词】 卵巢; 性腺甾类激素; 生殖技术,辅助; 颗粒细胞瘤; 卵巢肿瘤; 癌

The Research of Anti-Müllerian Hormone in Women's Reproductive System CHEN Xiu-ying, LI Bin. Hospital of Obstetrics and Gynecology, Fudan University, Shanghai 200011, China

Corresponding author: LI Bin, E-mail: binli@fudan.edu.cn

【Abstract】 Anti-Müllerian hormone (AMH) belongs to the transforming growth factor- β (TGF- β) superfamily, and it plays an important role in male sex differentiation. In women, it is only produced by the granulosa cells (GC) and exerted through specific receptors which are present on the target-organs. AMH level in serum can accurately reflect the size of ovarian follicle pool, so it may be an idea marker of ovarian reserve, and may also be a valuable tool in assisted reproduction technology. More and more investigations show that the elevation of AMH level in serum may be a candidate marker for the diagnosis of granulosa cell tumors and monitor the clinical recurrence of tumor. Moreover, AMH inhibits cell proliferation, invasion and migration of epithelial ovarian cancer cell lines, and it can probably be used as a new drug for chemotherapy in the future.

【Key words】 Ovary; Gonadal steroid hormones; Reproductive techniques, assisted; Granulosa cell tumor; Ovarian neoplasms; Carcinoma

(J Int Obstet Gynecol, 2013, 40:123-125,133)

抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH), 又称苗勒管抑制物(Müllerian inhibiting substance, MIS), 属于转化生长因子 β (TGF- β)超家族,能诱导苗勒管退化,在性腺发育和男性性别分化过程中起重要作用。近年来,对 AMH 在女性生殖系统作用的研究日益增多,AMH 与女性生殖生理及生殖系统相关疾病关系密切,在临床上有着广泛的应用前景。血 AMH 水平不仅能更早、更准确地反映卵巢储备功能,而且在辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)和卵巢肿瘤的诊治中也有着重要的作用。

1 AMH 概述

AMH 是由二硫键连接的糖蛋白二聚体,相对分子质量为 140 000,其编码基因位于 19 号染色体的短臂上,即 p13.2~p13.3,具有 5 个外显子。在胚胎发

育过程中,AMH 抑制苗勒管发育为输卵管、子宫、阴道上段等女性生殖系统,在男性性别分化过程中起着重要作用。女性的 AMH 仅在卵巢颗粒细胞中表达,胎龄达 36 周的胎儿,其卵巢颗粒细胞即开始分泌 AMH,出生后维持极低水平,随着人体不断发育成熟,AMH 水平不断升高,性成熟后达到最高水平,此后随年龄增加而不断下降,绝经后消失。

AMH 是通过与靶细胞膜上的特异性受体结合发挥作用,目前已发现的受体有抗苗勒管激素受体(AMHR)和 AMHR,为单次跨膜的丝氨酸苏氨酸激酶受体,AMHR 受体基因位于 12 号染色体上即 12q13,具有 11 个外显子,而对 AMHR 目前仍不是很明了。AMH 的信号转导途径与骨形态发生蛋白(BMP)相似。AMHR 分为 TGF- β 活化素受体样激酶和 BMP 受体样激酶两类,其中 TGF- β 活化素受体样激酶包括活化素受体样激酶 1(active receptor like kinase1, ALK1), ALK4 和 ALK5, BMP 受体样激酶包括 ALK2, ALK3 和 ALK6。AMH 通过与 AMHR 以及 ALK2, ALK3 和 ALK6 共同形成异聚体受体

* 基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目课题(10140901501)

作者单位:200011 上海,复旦大学附属妇产科医院

[△]通信作者:李 斌, E-mail: binli@fudan.edu.cn

复合物,活化细胞内底物蛋白 Smad1,Smad5 或 Smad8,被磷酸化的受体特异性 Smads 与共有的 Smad4 相结合形成复合物进入细胞核,调节下游基因表达^[1]。

Weenen 等^[2]研究表明:AMH 在始基卵泡中无表达,而初级卵泡的颗粒细胞能微量表达 AMH,并一直持续到窦状卵泡阶段,AMH 在次级卵泡、窦前卵泡和直径 <4 mm 的窦状卵泡的颗粒细胞中表达量最高,在较大的窦状卵泡(直径 4~8 mm)中表达量逐渐降低,在直径 >8 mm 的卵泡中几乎无表达。AMH 抑制卵泡的募集(包括起始募集和循环募集)并降低卵泡对卵泡刺激素(FSH)的敏感性,从而抑制优势卵泡的形成,防止原始卵泡池的过快消耗^[1]。缺乏 AMH 可加快始基卵泡募集和卵泡发育,从而加速卵泡池的耗竭。因此,血 AMH 水平能反映卵泡池大小即卵泡数量,是预测卵巢储备功能的一个可靠指标,可用于卵巢年龄的评价。同时,在 ART 中,AMH 也可作为卵巢反应性及卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome,OHSS)的预测指标之一。此外,AMH 在卵巢肿瘤中也有着重要的作用。

2 AMH 在卵巢储备功能评价中的应用

卵巢储备功能主要由卵泡池大小即卵泡数量和卵泡质量共同决定。以往反映卵巢储备功能的主要指标有年龄、窦卵泡计数(antral follicle count,AFC)、基础 FSH 水平、基础抑制素 B 水平、基础雌二醇(E₂)水平等,但这些指标都存在一定的局限性。

在 AFC 过程中,由于不同操作者的主观因素和不同女性盆腔环境的不同,如盆腔炎症等,均会对超声图像以及诊断结果产生影响,导致 AFC 的误差。不仅小的窦状卵泡可以分泌 AMH,初级卵泡、次级卵泡以及窦前卵泡同样可以分泌,而有些较小的卵泡在超声图像中是看不到的,因此,相对于 AFC 而言,AMH 是反映卵巢储备功能更敏感、更准确的指标。抑制素 B 和 E₂ 是在 FSH 的刺激下由窦状卵泡分泌的,同时通过性腺轴的负反馈调节抑制 FSH 分泌,因此卵泡池的耗竭导致血清抑制素 B、E₂ 的下降和 FSH 的升高,这 3 个指标的变化是相互依赖而非独立的,且变化发生得较晚。

AMH 由卵泡的颗粒细胞分泌,血清 AMH 水平能够很好地反映卵泡池的大小即卵泡数量,可以作为反映卵巢储备功能的指标,并且比 FSH 等其他激素指标更有优势。主要表现在:①随着年龄增长,正常排卵的女性其血清 AMH 水平比 FSH 等激素水平

的变化出现早^[3],并且对绝经年龄有一定的预测价值^[4]。②血清 AMH 水平在整个月经周期及不同周期间基本稳定^[5],而 FSH 等激素在月经周期中波动较大,因此,AMH 的检测时间不受月经周期的限制,更加稳定、方便。③AMH 没有参与下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴的负反馈调节,受其他激素的调节和干扰少,准确度更高。

3 AMH 在辅助生殖中的应用

随着 ART 的日益成熟,体外受精-胚胎移植(IVF-ET)现已被广泛用于治疗不孕症。控制性超排卵(controlled ovarian hyperstimulation,COH)是辅助生殖的关键技术之一,因而,评估卵巢对 COH 的反应性对制定促排卵方案有重要意义。此外,预测 OHSS 以及妊娠结局,对 ART 的应用也有重要价值。

3.1 评估卵巢对 COH 的反应性 卵巢反应性由卵巢储备功能决定,是指在辅助生殖周期内或促排卵过程中卵巢对外源性促性腺激素的刺激所产生的反应。由于不同原因的不孕患者,其卵巢储备功能不同,对外源性促排卵药物的反应差异较大,因此评估卵巢反应性十分重要。Kunt 等^[6]对 180 例接受 IVF 女性进行研究,表明 AMH 比 FSH 预测卵巢对促排卵的反应性更有价值,且能更好地反映卵母细胞取出的数目以及成熟卵母细胞的计数。但是,对于预测卵巢反应性高低的 AMH 界值及其敏感度、特异度,研究差异则较大^[7-8],这可能是由研究对象间的差异或者不同的 AMH 检测技术造成的。

3.2 预测 OHSS OHSS 是在超促排卵过程较常见的一种并发症,严重者导致无法继续妊娠甚至危及生命。因此,预测 OHSS 对超促排卵的药物选择及方案制定有着重要意义。Ocal 等^[9]对 106 例进行促排卵的女性进行研究,表明血清 AMH 水平可作为预测 OHSS 发生的一项指标,取临界值为 3.645 μg/L 时,其敏感度为 84%,特异度为 86%,阳性预测值为 73%,阴性预测值为 93%。

3.3 预测妊娠结局 AMH 只能反映卵泡池的大小即卵泡数量,不能反映卵泡的质量,因此能否预测妊娠结局仍然存在争议。Hazout 等^[10]应用多变量回归分析方法分析了月经周期第 3 天血 AMH、FSH 等指标与 ART 妊娠结局的相关性,认为血 AMH 水平与妊娠结局呈正相关,是妊娠结局的独立预测因子,而 FSH 与妊娠结局则不存在相关性。Barad 等^[11]对 76 例接受 IVF 的女性进行研究,对于预测卵母细胞取出的数目以及妊娠结局,AMH 的敏感度和特异

度比 FSH 高,是更有价值的预测指标。然而, Smeenk 等^[12]却认为妊娠结局受多种因素影响,不仅仅是卵母细胞的数量, AMH 与妊娠结局并无相关性,不能作为预测妊娠结局的指标。 Broer 等^[13]对 AMH 和 AFC 预测 ART 中卵巢低反应及妊娠结局的价值进行 Meta 分析,结果显示:对于预测卵巢低反应, AMH 与 AFC 的作用无显著差别;但对妊娠结局的预测, AMH 与 AFC 均无明显作用。因此,对于妊娠结局的预测作用,仍有待进一步研究。

4 AMH 在卵巢肿瘤中的应用

卵巢癌是妇科三大恶性肿瘤之一,是死亡率最高的女性生殖系统肿瘤。由于卵巢位于盆腔深部,早期病变不易发现。虽然近年来化疗技术不断进展,但卵巢癌的 5 年生存率约为 30%~40%,仍然较低。根据来源,卵巢癌可分为上皮性肿瘤、生殖细胞肿瘤和性索间质细胞肿瘤等, AMH 主要应用于卵巢颗粒细胞瘤 (granulosa cell tumor, GCT) 和上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC)。

卵巢 GCT 约占卵巢肿瘤的 3%~5%,分泌雌激素是其特点,但是由于女性体内雌激素存在周期性波动,且容易受内分泌疾病等干扰,缺乏特异性,而 AMH 仅由颗粒细胞表达的这种特异性使其可能成为卵巢 GCT 的标记物。 Rey 等^[14]在对卵巢 GCT 患者的研究中发现, GCT 患者血清 AMH 水平升高 (8/9),在肿瘤切除后 AMH 水平恢复正常 (10/11),并且术后随访发现, AMH 水平再次升高与肿瘤复发存在相关性,而在卵巢其他性质肿瘤或者非卵巢肿瘤患者中, 93.3% (70/75) AMH 水平正常。进一步研究表明,在成人型和幼年型的 GCT 患者中,无论肿瘤转移与否,均发现了 AMH 的表达^[15]。虽然 AMH 仅在部分肿瘤细胞中表达,但有助于与其他非颗粒细胞来源的肿瘤相鉴别,可以作为颗粒细胞来源肿瘤的一种特殊标记,并且对卵巢 GCT 的复发有一定预测价值。另外,血清 AMH 水平可能与肿瘤的总积大小存在正相关关系^[16]。 AMH 作为卵巢 GCT 早期诊断的和肿瘤复发的标记优于雌激素、抑制素,因为后两种激素参与 HPO 轴的调节,易受其他激素的干扰,且血清水平存在波动,不如 AMH 稳定。因此, AMH 作为卵巢 GCT 的肿瘤标记物更有优势。

EOC 约占卵巢恶性肿瘤的 85%~90%,其治疗多采用手术为主,辅以化疗的治疗方法。虽然现在化疗药物不断发展,但其带来的不良反应仍然很大,肿瘤复发常出现耐药性,因此,寻找肿瘤治疗的新靶点及

新药物仍是目前医学研究的重大任务。现有学者认为, EOC 起源于第二苗勒管系统^[17],对表达 AMHR 的 EOC, AMH 可能作为一种抗肿瘤药物应用于 EOC 的治疗。 Song 等^[18]在对卵巢良性、交界性、恶性肿瘤 AMHR 蛋白及 mRNA 的检测中发现,卵巢恶性肿瘤中其表达率分别为 70%和 75%。将卵巢癌细胞株种植于免疫缺陷小鼠体内,静脉注射 AMH 后肿瘤体积缩小,发现了 AMH 对 EOC 细胞的增殖有抑制作用。 Chang 等^[19]在卵巢癌细胞株 IGROV-1 中检测到 AMHR 的表达,并通过体内、外实验证实, AMH 可以抑制 EOC 细胞株 IGROV-1 的侵袭和转移,而对不表达 AMHR 的纤维肉瘤来源的 HT1080 细胞并无抑制作用。

将 AMH 应用于 EOC 的辅助治疗可能的优势有:①AMH 是通过与 AMHR 特异性结合起作用的,而人体内表达 AMHR 的组织较少,因此与一般的化疗药物相比, AMH 的不良反应可能较少。②AMH 是一种天然的生物制品,通过协调作用有可能减少其他化疗药物的剂量而达到相同的治疗效果。③AMH 有可能作为一种增加化疗药物的靶向性的传递系统,从而减少对其他非靶组织的毒性。④某些对化疗药物耐药的肿瘤,屏 AMH 治疗可能有效^[20]。

5 结语

总之,随着对 AMH 的研究不断加深, AMH 可能广泛地应用于临床。选择合适的 AMH 和 AMHR 检测方法,制定相应的临床指标,以及 AMH 生物制剂的来源是目前仍有待进一步解决的问题。

参 考 文 献

- [1] Visser JA, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis [J]. Mol Cell Endocrinol, 2005, 234(1/2): 81-86.
- [2] Weenen C, Laven JS, von Bergh AR, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment [J]. Mol Hum Reprod, 2004, 10(2): 77-83.
- [3] Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, et al. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve [J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2005, 45(1): 20-24.
- [4] Broer SL, Eijkemans MJ, Scheffer GJ, et al. Anti-Müllerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(8): 2532-2539.
- [5] Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, et al. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women [J]. Hum Reprod, 2007, 22(7): 1837-1840.

(下转 p133)

- [20] 崔金环, 杨光, 苏锡康, 等. 宫颈癌和食管癌组织中人乳头状瘤病毒基因型的检测 [J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(3): 182-184.
- [21] Bosch AM, Abeling NG, Ijst L, et al. Brown-Vialetto-Van Laere and Fazio Londe syndrome is associated with a riboflavin transporter defect mimicking mild MADD: a new inborn error of metabolism with potential treatment [J]. J Inher Metab Dis, 2011, 34(1): 159-164.
- [22] 李兴川. 61781 例家族性和散发食管癌临床病理和生存期及与 PLCE1 和 RFT2 基因多态相关性 [D]. 郑州: 郑州大学, 2011. (收稿日期: 2012-08-20) [本文编辑 王 昕]
-
- (上接 p125)
- [6] Kunt C, Ozaksit G, Keskin Kurt R, et al. Anti-Müllerian hormone is a better marker than inhibin B, follicle stimulating hormone, estradiol or antral follicle count in predicting the outcome of in vitro fertilization [J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 283(6): 1415-1421.
- [7] Riggs R, Kimble T, Oehninger S, et al. Anti-Müllerian hormone serum levels predict response to controlled ovarian hyperstimulation but not embryo quality or pregnancy outcome in oocyte donation [J]. Fertil Steril, 2011, 95(1): 410-412.
- [8] Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkinson J, et al. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation [J]. Fertil Steril, 2010, 93(3): 855-864.
- [9] Ocal P, Sahmay S, Irez T, et al. Serum anti-Müllerian hormone and inhibin B levels as predictive markers of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in IVF patients [J]. Hum Reprod, 2010, 25: 1236-1237.
- [10] Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, et al. Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol [J]. Fertil Steril, 2004, 82(5): 1323-1329.
- [11] Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Comparing anti-Müllerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function [J]. Fertil Steril, 2009, 91(4 Suppl): 1553-1555.
- [12] Smeenk JM, Sweep FC, Zielhuis GA, et al. Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection [J]. Fertil Steril, 2007, 87(1): 223-226.
- [13] Broer SL, Mol BW, Hendriks D, et al. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count [J]. Fertil Steril, 2009, 91(3): 705-714.
- [14] Rey RA, Lhommé C, Marcillac I, et al. Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol [J]. Am J Obstet Gynecol, 1996, 174(3): 958-965.
- [15] Rey R, Sabourin JC, Venara M, et al. Anti-Müllerian hormone is a specific marker of sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors [J]. Hum Pathol, 2000, 31(10): 1202-1208.
- [16] Chang HL, Pahlavan N, Halpern EF, et al. Serum Müllerian Inhibiting Substance/anti-Müllerian hormone levels in patients with adult granulosa cell tumors directly correlate with aggregate tumor mass as determined by pathology or radiology [J]. Gynecol Oncol, 2009, 114(1): 57-60.
- [17] Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours [J]. Lancet Oncol, 2008, 9(12): 1191-1197.
- [18] Song JY, Chen KY, Kim SY, et al. The expression of Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone type II receptor protein and mRNA in benign, borderline and malignant ovarian neoplasia [J]. Int J Oncol, 2009, 34(6): 1583-1591.
- [19] Chang HL, Pieretti-Vanmarcke R, Nicolaou F, et al. Müllerian inhibiting substance inhibits invasion and migration of epithelial cancer cell lines [J]. Gynecol Oncol, 2011, 120(1): 128-134.
- [20] MacLaughlin DT, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone: a potential therapeutic agent for human ovarian and other cancers [J]. Future Oncol, 2010, 6(3): 391-405. (收稿日期: 2012-07-20) [本文编辑 王 昕]
-
- (上接 p128)
- [8] Alkim C, Sakiz D, Alkim H, et al. Thrombospondin-1 and VEGF in inflammatory bowel disease [J]. Libyan J Med, 2012, 7.
- [9] Risher WC, Eroglu C. Thrombospondins as key regulators of synaptogenesis in the central nervous system [J]. Matrix Biol, 2012, 31(3): 170-177.
- [10] Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, Kangave D, et al. Angiogenesis regulatory factors in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. Acta Diabetol, 2011 Sep 25. [Epub ahead of print]
- [11] Jin Y, Wang X, Xiao Y, et al. The role of TSP-1 on decidual macrophages involved in the susceptibility to unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. Am J Reprod Immunol, 2009, 61(3): 253-260.
- [12] Stenczer B, Molvarec A, Veresh Z, et al. Circulating levels of the anti-angiogenic thrombospondin 2 are elevated in preeclampsia [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2011, 90(11): 1291-1295.
- [13] Stepanian A, Cohen-Moatti M, Sanglier T, et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(7): 1703-1709.
- [14] Raman P, Krukovets I, Marinic TE, et al. Glycosylation mediates up-regulation of a potent antiangiogenic and proatherogenic protein, thrombospondin-1, by glucose in vascular smooth muscle cells [J]. J Biol Chem, 2007, 282(8): 5704-5714.
- [15] Isenberg JS, Martin-Manso G, Maxhimer JB, et al. Regulation of nitric oxide signalling by thrombospondin 1: implications for anti-angiogenic therapies [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(3): 182-194.
- [16] 宋荣, 周琼, 乔福元, 等. 重度子痫前期患者脐静脉血清中 VEGF 及 sFlt-1 的表达及其对内皮细胞损伤的影响 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2010, 39(5): 689-694.
- [17] Zhang X, Lawler J. Thrombospondin-based antiangiogenic therapy [J]. Microvasc Res, 2007, 74(2/3): 90-99
- [18] Adams JC, Lawler J. The thrombospondins [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2004, 36(6): 961-968. (收稿日期: 2012-08-05) [本文编辑 王 昕]