

抗苗勒管激素在生殖医学相关研究进展

彭 沙 综述, 杨晓葵 审阅

(首都医科大学附属北京妇产医院生殖医学科, 北京 100026)

摘要: 抗苗勒管激素 (Anti-Müllerian hormone, AMH) 又称为苗勒管抑制物 (Müllerian-Inhibiting Substance, MIS), 在雄性性腺分化期抑制苗勒管的形成, 阻止雌性生殖器官的发育; 在女性, 卵巢的窦前卵泡和小窦卵泡的颗粒细胞可以分泌 AMH。研究发现 AMH 参与调节卵泡发育, 与窦卵泡的数量密切相关, 能间接反映卵巢储备功能, 并可以作为辅助生殖技术中一项有效的评估指标。

关键词: 抗苗勒管激素; 卵泡发育; 卵巢储备功能; 辅助生殖技术

中图分类号: R321-33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-9534 (2012) 010-0005-03

抗苗勒管激素 (Anti-Müllerian hormone, AMH) 又称为苗勒管抑制物 (Müllerian-Inhibiting Substance, MIS), 是转化生长因子- β (Transforming Growth Factor, TGF- β) 超家族的二聚糖蛋白成员, 其基因位于 19 号染色体, 主要通过其 II 型受体 (AMHR II) 发挥生物学效应^[1]。AMH 主要参与性别分化^[2]。在卵巢, AMH 由早期发育卵泡的颗粒细胞分泌, 通过卵泡局部自分泌和旁分泌途径发挥作用, 抑制始基卵泡的起始募集, 参与优势卵泡的选择, 从而调节卵泡的生长发育, 并且血清 AMH 水平不受月经周期和外源性性激素的影响, 与窦卵泡数量和生育年龄密切相关^[3]。本文就 AMH 与卵泡发育、卵巢储备及在辅助生殖技术中的应用做一简要综述。

一、AMH 与卵泡发育

AMH 是由卵巢颗粒细胞分泌的活性因子, 从始基卵泡池募集的卵泡在被选择成为优势卵泡前一直有 AMH 表达, 其在初级卵泡的颗粒细胞上弱表达, 在窦前卵泡和小窦卵泡的颗粒细胞中高表达, 而在始基卵泡、闭锁卵泡及卵泡膜细胞中则无表达^[4]。

AMH 能抑制始基卵泡的募集, 降低卵泡对卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 的敏感性, 防止始基卵泡过早过快消耗, 抑制卵泡的生长^[5]。Durlinger 等^[6,7] 研究发现体外培养的缺乏 AMH 小鼠始基卵泡向生长卵泡的转变增加, 致使始基卵泡池提前耗竭。并且缺乏 AMH 小鼠的窦卵泡对 FSH 更敏感, 而外源性 AMH 可抑制颗粒细胞的芳香化酶 mRNA 的表达, 降低促黄体生成素 (Luteinizing Hormone, LH) 受体的数目, 使 FSH 依赖性卵泡的生长受到抑制, 提示 AMH 对卵泡募集和卵泡生长起抑制作用。

AMH 在颗粒细胞中还可以调节雌二醇的合成。Andersen 等^[8] 研究发现小窦卵泡中卵泡液 AMH 水平与雌二醇 (E_2) 呈负相关, Kevenaar 等^[9] 研究发现 AMH 信号转导异常可以改变窦卵泡 E_2 的分泌, 诱发卵泡加速生长, 导致绝经提前。Salmon 等^[10] 发现 AMH 水平取决于卵母细胞的发育阶段, 卵母细胞在卵泡发育过程中存在着对颗粒细胞 AMH 基因表达的调控, 而此种调控可能在卵泡发育过程中卵泡内和卵泡间细胞的协调上发挥作用, 而 AMH 能否直接调节卵母

细胞的功能仍有待进一步研究。

二、AMH 与卵巢储备功能

卵巢储备功能是指卵巢皮质区卵泡生长、发育及形成可受精卵母细胞的能力, 包括卵巢内存留的卵泡数量和卵泡质量两方面, 反映了女性生育潜能。基础 FSH 水平、抑制素 B (inhibin B, INHB) 和窦卵泡计数 (antral follicle count, AFC) 已广泛应用于预测卵巢储备功能。

应用 AMH 来预测卵巢储备功能倍受关注。在刚出生的女婴血清中很难检测到 AMH, 产后几周 AMH 开始逐渐增加, 青春期晚期时达到峰值, 这与女性由出生到青春期的生长发育过程中卵泡大小和窦卵泡数目逐渐增加相一致, 而后成年妇女的血清 AMH 水平随着卵泡储备的消耗而逐渐下降, 绝经后即检测不到^[11]。La Marca 等^[12] 研究发现在双侧卵巢切除后 3-5 天即检测不到 AMH, 进一步证明了卵巢是女性体内 AMH 的唯一来源。Van Disseldorp 等^[13] 检测了 144 名生育正常的妇女的 AMH 水平, 发现由 AMH 水平的下降预测的绝经年龄分布与观察到的相符合, 提示 AMH 能预测绝经年龄。

AMH 不随月经周期而改变。在有正常月经周期的女性中, 整个月经周期内血清 AMH 水平无明显波动, 维持较稳定的表达, 提示它可能成为研究卵巢功能的独特激素^[14]。在内源性促性腺激素释放大量减少如妊娠、使用促性腺激素释放激素激动剂 (GnRHa) 进行垂体降调节以及使用口服避孕药时, 血清 AMH 水平并不改变, 表明即使垂体卵泡刺激素分泌受到抑制, 卵巢活动也持续存在^[15-17]。

总之, 具有正常排卵功能的女性随着年龄增加, 月经第 3 天血清 AMH 水平的改变要早于其他已知激素标志物, 如抑制素 B 和 FSH, 提示血清 AMH 水平能更好地反映卵巢窦卵泡的数量, 更准确地为月经正常但生育力下降的女性进行卵巢储备功能诊断, 还可以作为围绝经期过渡时卵巢功能改变的可靠标志^[18]。但目前对 AMH 在各个年龄阶段的正常值范围尚不确定, 需进一步研究。

三、AMH 与卵巢功能减退

AMH 与卵巢内卵泡状态相关, 检测血液循环中的 AMH 有助于评价女性卵巢功能不全。卵巢早衰 (Premature Ovarian Failure, POF) 患者的血清 FSH > 40 IU/L, AMH 水平则很低或者根本检测不到。而对于低促性腺激素性闭经女性的血清 AMH 水平则正常, 这表明促性腺激素分泌不足引起性腺机能减退时早期的卵泡募集活动并没有停止^[19,20]。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81170542); 北京市卫生局高层次人才培养项目

通讯作者: 杨晓葵

AMH 不随月经周期的改变,在临床上对于高促性腺激素患者,尤其是 FSH 升高但未达到卵巢早衰诊断标准的患者,应用 AMH 检测可进行卵巢卵泡池的准确评估^[21]。此外,已有研究证实 AMH 能作为卵巢功能损害的早期可靠指标,而且它的下降早于其他标志物变化,这也表明对于接受放疗或者化疗的恶性肿瘤患者可用 AMH 评估治疗方案对卵巢功能的影响,指导个体化治疗^[22-23]。

四、AMH 与多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)患者的血清 AMH 水平比正常对照人群明显升高,这可能是 PCOS 患者卵巢中窦前卵泡和小窦卵泡过量积聚以及颗粒细胞合成分泌 AMH 增加所致^[19-24]。研究显示,正常人和 PCOS 患者的血清 AMH 随着年龄的增长而降低,但 PCOS 患者 40 岁时血清中的 AMH 依然保持很高的水平,表明 PCOS 患者的卵巢老化减慢,可能是增高的 AMH 抑制了始基卵泡募集^[25]。

AMH 还与 PCOS 严重程度相关。研究发现胰岛素抵抗 PCOS 患者血清 AMH 水平高于胰岛素敏感性正常 PCOS 患者^[26],闭经 PCOS 患者血清 AMH 水平高于月经稀发 PCOS 患者^[27]。PCOS 患者服用二甲双胍和胰岛素增敏剂治疗得到改善后,血清 AMH 水平和 AFC 均有所下降^[28]。

五、AMH 与辅助生殖技术

控制性超促排卵(Controlled Ovarian Hyperstimulation, COH)是辅助生殖技术(Assisted Reproductive Technology, ART)中的关键之一。卵巢反应性指 COH 中卵巢对外源性促性腺激素的刺激产生的反应。研究发现在用促性腺激素刺激卵巢时,血清 AMH 值的变化与小窦卵泡的数量的变化呈正相关,而且有多个卵泡发育时血清 AMH 水平会随着卵泡的增大而逐渐下降,表明随着小窦卵泡数量的减少以及卵泡的增大,AMH 的表达越少,提示 AMH 在 ART 中可作为对 COH 卵巢反应的一种评估标志^[29]。

AMH 与 AFC 一样能预测卵巢反应性,但预测体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)后的妊娠率的价值不大^[30]。2002 年 Seifer 等^[31]首次报道了 AMH 与促性腺激素刺激卵巢的卵巢反应的关系,月经周期第 3 天的血 AMH 值越高,获卵数越多。这个发现已经被一些回顾性研究和前瞻性研究证实^[30-33]。

血清 AMH 水平也可预测卵巢对 FSH 的过度反应以及发生卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的风险,在 ART 中可以根据 AMH 评估卵巢反应性来设计个体化治疗方案,调整促性腺激素用量,以尽可能减少周期取消和 OHSS 的发生^[33]。

总之,AMH 与女性生殖生理及相关疾病密切相关,目前研究显示其在临床应用方面有广阔的应用前景,但要真正将 AMH 应用于临床,还有很多问题亟待解决。

参 考 文 献

[1] di Clemente N, Wilson C, Faure E, et al. Cloning, expression and alternative splicing of the receptor for anti-Müllerian hormone [J]. *Mol Endocrinol*, 1994, 8(8): 1006-1020.
[2] Munsterberg A, Lovell-Badge R. Expression of the mouse anti-Müllerian hormone gene suggests a role in both male and female sex-

al differentiation [J]. *Development*, 1991, 113: 613-624.
[3] Lee MM, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions [J]. *Endocr Rev*, 1993, 14(2): 152.
[4] Weenen C, 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: 77-83.
[5] Laura P, Suman R, Nafi D, et al. Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells [J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(5): 1246-1251.
[6] Durlinger AL, Grujters MJ, Kramer P, et al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary [J]. *Endocrinology*, 2001, 142: 4891-4899.
[7] Durlinger AL, Kramer P, Karels B, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary [J]. *Endocrinology*, 1999, 140: 5789-5796.
[8] Andersen CY, Byskov AG. Estradiol and regulation of anti-Müllerian hormone, inhibin-A, and inhibin-B secretion: analysis of small antral and preovulatory human follicles fluid [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 4064-4069.
[9] Kevenaar ME, Themmen AP, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor polymorphisms are associated with follicular phase estradiol levels in normo-ovulatory women [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22: 1547-1554.
[10] Salmon NA, Handyside AH, Joyce IM. Oocyte regulation of anti-Müllerian hormone expression in granulosa cells during ovarian follicle development in mice [J]. *Dev Biol*, 2004, 266: 201-208.
[11] Van Rooij IA, Tonkelaar I, Broekmans FJ, et al. Anti-Müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition [J]. *Menopause*, 2004, 11: 601-606.
[12] La Marca A, De Leo V, Giulini S, et al. Anti-Müllerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause [J]. *J Soc Gynecol Investig*, 2005, 12: 545-548.
[13] Van Disseldorp J, Faddy MJ, Themmen AP, et al. Relationship of serum anti-Müllerian hormone concentration to age at menopause [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 2129-2134.
[14] Tsepelidis S, 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: 1837-1840.
[15] La Marca A, Giulini S, Orvieto R, et al. Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20: 1569-1572.
[16] Mohamed KA, Davies WA, Lashen H. Antimüllerian hormone and pituitary gland activity after prolonged down-regulation with goserelin acetate [J]. *Fertil Steril*, 2006, 86: 1515-1517.
[17] Streuli I, et al. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids [J]. *Fertil Steril*, 2008, 90: 395.
[18] Hagen CP, Aksglaede L, Sorensen K, et al. Serum levels of anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 5003-5010.
[19] La Marca A, Pati M, Orvieto R, et al. Serum Anti-Müllerian Hormone levels in women with secondary amenorrhea [J]. *Fertil Steril*, 2006, 85: 1547-1549.
[20] Van Elburg AA, Eijkemans MJ, Kas MJ, et al. Predictors of recov-

