

抗缪勒管激素的临床应用

邱 玲, 李丹丹, 程歆琦

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院检验科, 北京 100730

通信作者: 邱 玲 电话: 010-69159702, E-mail: lingqiubj@aliyun.com

【摘要】 抗缪勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 是由女性卵泡颗粒细胞和男性睾丸支持细胞分泌的二聚体糖蛋白, 可抑制女性卵泡的募集和生长, 调节男性睾丸间质细胞的功能。目前文章多阐述其临床应用: 检测血清 AMH 的水平可用于评估卵巢储备, 预测辅助生殖过程中的卵巢反应, 评估肿瘤患者卵巢储备, 辅助诊断多囊卵巢综合征、卵巢早衰及预测绝经等, 但对其检测方法和参考区间研究阐述较少。近年来, 随着 AMH 检测技术的发展, 临床应用领域越来越广泛, 本文就 AMH 的生理、临床应用、检测方法和参考区间等问题进行深入探讨。

【关键词】 抗缪勒管激素; 卵巢储备; 卵巢早衰; 多囊卵巢综合征

【中图分类号】 R446. 11⁺2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2017)05-0229-06

DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-9081. 2017. 05. 007

Clinical Application of Anti-Müllerian Hormone

QIU Ling, LI Dan-dan, CHENG Xin-qi

Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: QIU Ling Tel: 010-69159702, E-mail: lingqiubj@aliyun.com

【Abstract】 Anti-Müllerian hormone (AMH) is a dimeric glycoprotein secreted by follicular granulosa cell and sertoli cell. AMH inhibits the recruitment and growth of follicles in female, and adjusts the function of leydig cells in male. Serum AMH level is a potential marker for ovarian reserve. At present, the article elaborated its clinical application; the level of serum AMH can be used to evaluate ovarian reserve, to predict ovarian response during assisted reproductive process, to evaluate ovarian reserve of cancer patients, to diagnose polycystic ovary syndrome, premature ovarian failure and predictive menopause. There are few studies on the detection methods and reference intervals. With the development of detection technology, AMH has become more widely used in clinical medicine. The physiology, clinical application, assay methods and reference intervals of AMH are discussed in this article.

【Key words】 anti-Müllerian hormone; ovarian reserve; premature ovarian failure; polycystic ovary syndrome

Med J PUMCH, 2017,8(4-5):229-234

抗缪勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH), 又称缪勒管抑制物 (Müllerian inhibiting substance, MIS), 由 Alfred Jost 教授在二十世纪四十年代发现。成熟的激素是由二硫键连接两个完全相同的 72 KD 单体形成的二聚体糖蛋白, 属于转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族^[1]。AMH 主要通过 AMH 受体

II (AMH receptor II, AMHR II) 发挥生物学作用^[2]。AMH 在男性和女性生长发育的不同阶段表达不同, 生物学作用也存在差异, 基于其病理生理改变的最主要临床应用是评估女性的卵巢储备, 并进一步为生殖系统相关疾病的辅助诊断及其他疾病治疗中的女性生育能力评估提供依据^[3]。在胚胎发育阶段, AMH 可调

节生殖管道的分化和发育,对性别分化至关重要;出生后,AMH可调节男性睾丸间质细胞的功能;在成年女性中,AMH抑制原始卵泡的募集和窦卵泡的发育,防止卵泡过早耗竭。

抗缪勒管激素的生理

抗缪勒管激素在胚胎发育中的作用

在男性胚胎中,睾丸支持细胞从第8周开始分泌AMH,通过旁分泌作用弥散至缪勒氏管,抑制其发育和分化;而胚胎阶段的另一套生殖管道——乌尔夫氏管则不受抑制,发育为输精管、附睾和精囊。与之相反,女性胚胎直到第36周才由初级卵泡的颗粒细胞开始分泌AMH,因此缪勒氏管得以保留,进而发育为输卵管、子宫及阴道上段^[4]。如果胎儿时期睾丸支持细胞不能合成、分泌AMH或合成无活性的AMH,抑或存在AMH受体缺陷,均会导致假两性畸形,如永存缪勒管综合征(persistent mullerian duct syndrome, PMDS)^[5]。由此可见,AMH调节生殖管道的分化和发育,对于胚胎的性别分化至关重要。

抗缪勒管激素在生长发育过程中的变化和作用

男性血清AMH水平在出生前后短暂下降,之后维持稳定的高水平直至青春期,之后随睾酮合成的增加而迅速下降,成年后维持在极低水平^[6],其主要生理作用为调节睾丸间质细胞的功能。女性的AMH主要由窦前卵泡和小窦卵泡的颗粒细胞分泌,免疫组织化学检测结果显示:直径2~6 mm的卵泡中AMH表达水平最高;直径>8 mm,进入卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)依赖发育阶段的卵泡几乎不表达AMH^[7]。女性血清AMH水平与年龄密切相关,Kelsey等^[8]的模型显示女性出生时AMH水平远低于男性,经过儿童期和青春期复杂的增加过程,在青春期到达峰值(峰值平均年龄为24.5岁),之后随年龄的增长而下降,至更年期急剧下降到极低水平。AMH可通过旁分泌作用抑制原始卵泡的启动;也可通过降低窦卵泡对FSH的敏感性,抑制小窦卵泡的FSH依赖性生长,通过抑制卵泡募集和发育的两方面作用,防止过多的卵泡消耗,保留卵巢储备^[9]。

抗缪勒管激素的临床应用

在评估卵巢储备功能中的应用

相比较其他传统的生物学指标,AMH在评估卵巢

储备方面有很多明显的优点,是卵巢衰老最准确的生物标志物^[10]。AMH比FSH、雌二醇(estradiol, E2)、抑制素B(inhibinB, inhB)和窦卵泡计数(antral follicle count, AFC)更早反映卵巢储备随年龄下降的趋势^[11],且其水平不受月经周期、激素类避孕药和怀孕的影响^[12]。虽然有研究显示,女性尤其是年轻女性月经周期内AMH存在一定波动^[13],但其波动远小于其他性激素,故现有指南多支持在月经周期任意时间检测AMH。另外,Fanchin等^[14]比较了AMH和其他卵巢储备标志物在不同月经周期间的重复性,AMH是唯一满足组内相关系数>0.8的激素,说明AMH在月经周期之间的变异也较小。因此,AMH是目前卵巢储备功能指标中较为稳定和可靠的一个。

在评估肿瘤患者卵巢储备中的应用

手术、化疗、放疗都有可能影响肿瘤患者的卵巢储备功能。10年的跟踪研究显示,儿童肿瘤幸存者的AMH水平显著低于健康同龄人,且伴随不孕比例不断增加^[15]。在乳腺癌患者中,术前AMH水平较低的患者术后一年内恢复月经的概率更低^[16]。接受卵巢囊肿剥除术的患者中,使用电凝术止血患者的AMH水平较使用缝合或止血材料的患者更低^[17]。此外,化疗前评估血清AMH的水平可用于预测化疗后卵巢功能^[18]。一项前瞻性研究显示,早期乳腺癌患者治疗前AMH水平越低越易在化疗之后闭经^[19]。肿瘤患者化疗后AMH水平恢复的速度与化疗药物的卵巢毒性成反比^[20]。由此可见,AMH水平可以预测肿瘤患者的卵巢功能,帮助希望保留生育功能的患者选择药物和手术方式。

在辅助生殖技术中的应用

AMH水平可准确预测患者对控制下卵巢刺激(controlled ovarian stimulation, COS)的反应,并据此选择个性化治疗方案^[21]。Broer等^[22]的一项Meta研究显示,AMH水平用于预测卵巢低反应(poor ovarian response, POR)的曲线下面积为0.81,显著高于年龄、基础FSH水平和AFC。卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)是辅助生殖促排卵技术的主要并发症之一,而AMH水平可较好预测OHSS^[23]。一项多中心前瞻性研究建立了中国人群使用AMH水平预测促排卵患者发生卵巢低反应的切点值为1.1 ng/ml,预测卵巢过度刺激的切点值为2.6 ng/ml^[24]。

Nelson等^[25]发表了MERIT和MEGASET两项多中心研究结果,其中19家使用促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)激动剂长方案

的中心和 18 家使用 GnRH 拮抗剂方案的中心中，各有 15 家显示了 AMH 与获卵数的斯皮尔曼相关系数显著高于 AFC，说明 AMH 预测获卵数的能力强于 AFC。La Marca 等^[26]的 Meta 研究则建议了以 AMH 为依据的个体化促排卵方案，即当患者 AMH 水平较高，卵巢过度刺激风险较大时，应采用 GnRH 拮抗剂+最小剂量 FSH 刺激方案；当患者 AMH 水平较低，卵巢低反应风险较大时，可采用 GnRH 拮抗剂+最大剂量 FSH 刺激方案。但 AMH 在预测排卵应用中也存在一定的局限性，即虽然可以很好地预测卵母细胞的数量，但不能反映卵子的质量^[27]。

在诊断多囊卵巢综合征中的应用

与健康排卵妇女相比，排卵多囊卵巢综合征（polycystic ovarian syndrome, PCOS）患者卵泡液中 AMH 的浓度比正常值高出 5 倍^[28]。此外，与正常卵巢的颗粒细胞相比，无排卵 PCOS 的颗粒细胞中每个颗粒细胞产生的 AMH 平均增加 75 倍^[29]。另一项研究显示，PCOS 女性的血清 AMH 水平较正常排卵女性升高 2~3 倍^[30]，且血清 AMH 水平越高，PCOS 确诊率越高，当 AMH 水平>10 ng/ml 时，PCOS 的确诊率可达到 97%~100%^[31]。由于检测方法和受试人群的差异，AMH 水平用于诊断 PCOS 的切点值尚不统一，从 2.8~8.4 ng/ml 不等^[32]。

在预测绝经期及诊断卵巢早衰中的应用

Broer 等^[33]检测了 257 例年龄在 21~46 岁且月经正常女性的 AMH、AFC 和 FSH 水平，11 年后其中 48 例绝经，将绝经年龄与以上各因素进行 Cox 回归，经年龄调整后的数据显示仅 AMH 水平可以很好地预测绝经年龄。Dolleman 等^[34]的研究则提示 AMH 是比母亲绝经年龄更好预测女性绝经年龄的指标；其另一项研究则显示，在包含了年龄、体重指数、年吸烟量和

月经周期状态的多因素预测模型中加入 AMH，可以显著提高这一模型预测 10 年内绝经概率的能力^[35]。Knauff 等^[36]的研究显示，卵巢早衰人群中仍有相当一部分血清 FSH 水平低于诊断切点值 40 IU/ml，而血清 AMH 水平几乎 100% 低于绝经参考浓度，说明 AMH 能够比 FSH 更好地区分卵巢早衰。

其他临床应用

AMH 已被证实是颗粒细胞肿瘤的一个特异循环指标，它的诊断敏感度在 76%~93%^[37]；且血清 AMH 水平与卵巢颗粒细胞肿瘤的大小成正比，与影像学结果有直接相关性^[38]。AMH 也可比其他临床指标早 11 个月提示颗粒细胞肿瘤的复发^[39]。

在双侧无法触及睾丸的男孩中，如血清中可检测到 AMH，说明有睾丸组织的存在^[40]，2014 年美国泌尿外科学会（American Urological Association, AUA）隐睾症评估和治疗指南也推荐血清 AMH 检测用于隐睾症和无睾症的鉴别诊断^[41]。

抗缪勒管激素的检测

检测系统

AMH 血清学检测已经历了近 20 年的发展（图 1），最早使用 ELISA 方法，其最具代表性，目前研究文献中使用最多的是 GEN II 试剂，指南推荐的医学决定水平也多来自使用 GEN II 试剂检测 AMH 的研究结果。

随着技术的进步，基于全自动发光检测技术的罗氏 Elecsys AMH 检测试剂盒和贝克曼 ACCESS AMH 检测试剂盒在 2014 年 8 月后陆续在欧洲及中国上市。全自动检测方法一方面增加了检测通量，加快了流转时间，同时方法精密度、线性及准确性均有明显提升，

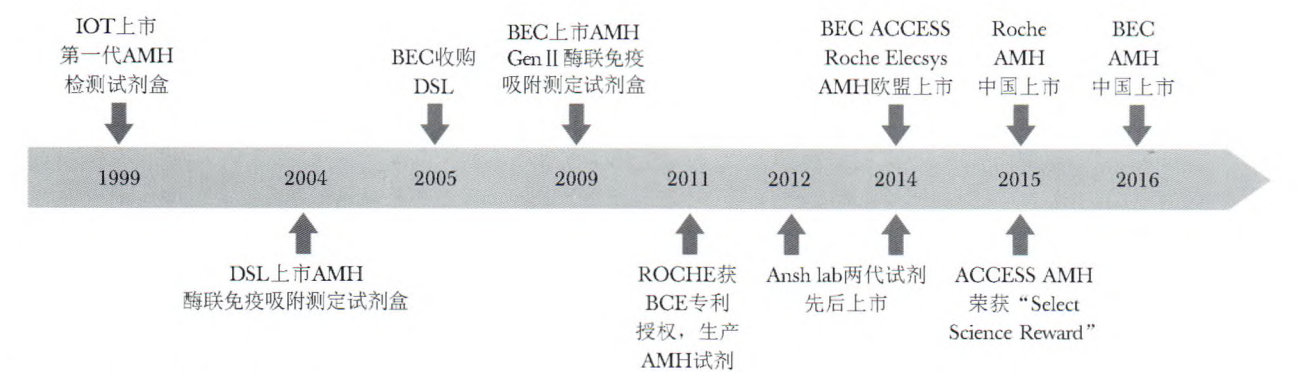


图 1 AMH 的血清学检测发展史
AMH：抗缪勒管激素

这有利于 AMH 在临床常规中的使用和大规模研究的开展,为女性生殖功能相关各类疾病的个体化诊疗及女性生育能力的准确评估提供支持。

不同学者对于全自动检测方法与 GEN II 检测结果的可比性研究结论存在差异, Pearson 等^[42]的结果显示两者有很好的一致性,而 Nelson 等^[43]的研究则显示两种全自动检测试剂的结果在高浓度水平时均明显低于 GEN II。故未来应开展更多的研究,以验证或调整医学决定水平,并建立适用于新检测平台的人群参考区间。

抗缪勒管激素的变异及其参考区间

很多证据表明生殖潜能在不同种族中存在差异,有研究显示美国黑人女性和西班牙女性比白人女性不孕比例高^[44]。Bleil 等^[45]对 4 个种族的研究显示,拉丁女性在各年龄段 AMH 水平均最低,而白人女性 AMH 水平最高;非裔美国女性 AMH 水平在年轻时远低于白人女性,但其衰减却相对较慢;中国女性 AMH 虽整体高于美国非裔女性,但在老年期却较其低。同济大学 Du 等^[46]的研究显示,中国女性 AMH 水平高于 Bleil 研究中的白人女性及其他亚洲研究的结果,此差异是由于方法学原因还是人种差异尚有待探讨。因此中国学者应尝试进一步扩大人群,研究适用于不同地区中国人群的 AMH 参考区间,并进一步探讨适合国人不同疾病的 AMH 医学决定水平。

综上所述,血清 AMH 为预测卵巢反应最灵敏、最特异的指标,并且在评价卵巢储备功能方面具备其他指标所不可比拟的优点。有效利用现有的自动化检测技术,不断推进 AMH 在肿瘤患者卵巢功能评估、辅助生殖、PCOS 诊断等不同领域中的临床研究,进一步探讨其诊断价值和治疗切点,将为女性生殖能力的评估和个体化治疗开展带来新的契机。

参 考 文 献

- [1] Wilson CA, di Clemente N, Ehrenfels C, et al. Müllerian inhibiting substance requires its N-terminal domain for maintenance of biological activity, a novel finding within the transforming growth factor-beta superfamily [J]. *Mol Endocrinol*, 1993, 7: 247-257.
- [2] 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: 1006-1020.
- [3] Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K, et al. Anti-Müllerian hormone: above and beyond conventional ovarian reserve markers [J]. *Dis Markers*, 2016; 5246217.
- [4] Matzuk MM, Lamb DJ. The biology of infertility: research advances and clinical challenges [J]. *Nat Med*, 2008, 14: 1197-1213.
- [5] Josso N, Rey RA, Picard JY. Anti-Müllerian hormone; a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 674105.
- [6] Lee MM, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance; a gonadal hormone with multiple functions [J]. *Endocr Rev*, 1993, 14: 152-164.
- [7] 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: 77-83.
- [8] Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, et al. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause [J]. *PLoS One*, 2011, 16: e22024.
- [9] Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2008, 19: 340-347.
- [10] Seifer DB, MacLaughlin DT. Müllerian inhibiting substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance [J]. *Fertil Steril*, 2007, 88: 539-546.
- [11] Rosen MP, Johnstone E, McCulloch CE, et al. A characterization of the relationship of ovarian reserve markers with age [J]. *Fertil Steril*, 2012, 97: 238-243.
- [12] La Marca A, Giulini S, Tirelli A, et al. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology [J]. *Hum Reprod*, 2006, 22: 766-771.
- [13] Koninger A, Koch L, Enekwe A, et al. Change of anti-Müllerian hormone levels during follicular phase in PCOS patients [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31: 26-30.
- [14] Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, et al. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20: 923-927.
- [15] Mertens AC, Yong J, Dietz AC, et al. Conditional survival in pediatric malignancies: analysis of data from the Childhood Cancer Survivor Study and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [J]. *Cancer*, 2015, 121: 1108-1117.
- [16] Barnabei A, Strigari L, Marchetti P, et al. Predicting ovarian activity in women affected by early breast cancer: A Meta-analysis-based nomogram [J]. *Oncologist*, 2015, 20: 1111-1118.
- [17] Iwase A, Nakamura T, Nakahara T, et al. Assessment of ovarian reserve using anti-Müllerian hormone levels in benign gynecologic conditions and surgical interventions: a systematic narrative review [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2014, 12: 125.

- [18] Henry NL, Xia R, Schott AF, et al. Prediction of postchemotherapy ovarian function using markers of ovarian reserve [J]. *The Oncologist*, 2014, 19: 68-74.
- [19] Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, et al. Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer [J]. *European Journal of Cancer*, 2013, 49: 3404-3411.
- [20] Iwase A, Nakamura T, Nakahara T, et al. Anti-Müllerian hormone and assessment of ovarian reserve after ovarian toxic treatment: a systematic narrative review [J]. *Reprod Sci*, 2015, 22: 519-526.
- [21] Nelson SM, Yates RW, Lyall H, et al. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception [J]. *Hum Reprod*, 2009, 24: 867-875.
- [22] Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach [J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19: 26-36.
- [23] Broer SL, Dolleman M, van Disseldorp J, et al. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis [J]. *Fertil Steril*, 2013, 100: 420-429.
- [24] Li R, Gong F, Zhu Y, et al. Anti-Müllerian hormone for prediction of ovarian response in Chinese infertile women undergoing IVF/ICSI cycles: a prospective, multi-centre, observational study [J]. *Reprod Bio Med Online*, 2016, 33: 506-512.
- [25] Nelson SM, Klein BM, Arce J C. Comparison of anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multi-center trials [J]. *Fertil Steril*, 2015, 103: 923-930.
- [26] La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice [J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20: 124-140.
- [27] Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using anti-müllerian hormone [J]. *Fertil Steril*, 2013, 99: 1825-1830.
- [28] Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2016, 37: 5-11.
- [29] Laven JS, Mulders AG, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 318-323.
- [30] Das M, Gillott DJ, Saridogan E, et al. Anti-Müllerian hormone is increased in follicular fluid from unstimulated ovaries in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2008, 23: 2122-2126.
- [31] Tal R, Seifer DB, Khamimov M, et al. Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 211: 59, e1-e8.
- [32] Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, et al. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98: 3332-3340.
- [33] 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: 2532-2539.
- [34] Dolleman M, Depmann M, Eijkemans MJ, et al. Anti-Müllerian hormone is a more accurate predictor of individual time to menopause than mother's age at menopause [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29: 584-591.
- [35] Dolleman M, Verschuren WM, Eijkemans MJ, et al. Added value of anti-Müllerian hormone in prediction of menopause: results from a large prospective cohort study [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30: 1974-1981.
- [36] Knauff EA, Eijkemans MJ, Lambalk CB, et al. Anti-Müllerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 786-792.
- [37] La Marca A, Volpe A. The Anti-Müllerian hormone and ovarian cancer [J]. *Hum Reprod Update*, 2007, 13: 265-273.
- [38] Farkkila A, Koskela S, Bryk S, et al. The clinical utility of serum anti-Müllerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors—a comparative study with inhibin B [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137: 1661-1671.
- [39] Rey RA, Lhommé C, Marcillac I, et al. Anti-müllerian 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: 958-965.
- [40] Josso N, Rey RA, Picard JY. Anti-müllerian hormone: a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist [J]. *Int J Endocrinol*, 2013: 674105.
- [41] Aksglaede. 2014 AUA Guideline [S]. 2010.
- [42] Pearson K, Long M, Prasad J, et al. Assessment of the Access AMH assay as an automated, high-performance replacement for the AMH Generation II manual ELISA [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14: 8.
- [43] Nelson SM, Pastuszek E, Kloss G, et al. Two new automated, compared with two enzyme-linked immunosorbent, antimüllerian hormone assays [J]. *Fertil Steril*, 2015, 104: 1016-1021.
- [44] Abma JC, Chandra A, Mosher WD, et al. Fertility, family

planning, and women's health: new data from the 1995 National Survey of Family Growth [J]. Vital and Health Statistics, 1997, 19: 1-114.

- [45] Bleil ME, Gregorich SE, Adler NE, et al. Race/ethnic disparities in reproductive age: an examination of ovarian reserve estimates across four race/ethnic groups of healthy, regularly cycling women [J]. Fertil Steril, 2014, 101: 199-207.

- [46] Du X, Ding T, Zhang H, et al. Age-specific normal reference range for serum anti-müllerian hormone in healthy chinese han women: a nationwide population-based study [J]. Reprod Sci, 2016, 23: 1019-1027.

(收稿日期: 2017-03-03)

· 医学与艺术 ·

读懂封面：抗核抗体新核型

抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA) 是多种自身免疫性疾病 (autoimmune disease, AID) 特别是 ANA 相关风湿性疾病诊断的重要血清学标志物。以 HEp-2 细胞为基质的间接免疫荧光法 ANA 检测的重要方法, 被美国风湿病学会、欧洲自身免疫标准化促进会等专业学会推荐为 ANA 检测的参考方法。

近年来, 多种具有重要临床意义的 ANA 新核型被发现, 并在国际共识中被列为一级必报核型, 如棒环状核型 (ring or rod, RR) 和致密斑点型 (dense fine speckled, DFS)。

棒环状核型

RR 分裂间期 HEp-2 细胞浆毗邻细胞核的一端呈圆环状 (直径 2~5 mm) 或者棒状 (长度 3~10 mm) 荧光染色 (×400) (封面左图)。核质、核仁及分裂期细胞均为荧光染色阴性。其主要的靶抗原为肌苷-5'-单磷酸脱氢酶 2^[1]。RR 核型在荧光共聚焦显微镜下的染色形态 (×200) 见封面中图。

临床意义: 该核型对应的自身抗体主要见于采用干扰素治疗的丙型肝炎患者, 此抗体阳性患者的复发率高达 30%^[2]。由于该抗体可作为干扰素治疗丙型肝炎疗效预测指标, 因此在 ANA 检测的国际共识中被列为一级必报核型^[3]。

致密斑点型

DFS 分裂间期 HEp-2 细胞核质呈现细颗粒型致密的荧光染色 (×400) (封面右图)。核仁区荧光染色与核质类似, 荧光染色阴性; 分裂期细胞浓缩的染色体区为强的颗粒状荧光染色; 染色体区域外荧光染色阴性。

临床意义: 该核型可见于抗 DFS-70 抗体, 此抗体的靶抗原最初鉴定为 70 kD 蛋白质, 而后确认为晶状体上皮细胞衍生的生长因子和/或 DNA 结合转录共激活因子 p75。该抗体可见于各种 AID、慢性感染性

疾病 (如带状疱疹感染)、慢性疲劳综合征及健康人群^[4]。由于该抗体无特异性, 且其荧光染色形态极易误判为 ANA 均值型和颗粒型而误导临床^[5], 因此该核型在 ANA 检测的国际共识中被列为一级必报核型^[3]。

虽然 RR 和 DFS 在 ANA 检测的国际共识中均被列为一级必报核型, 但国内许多即使是自身抗体检测的专业人员尚不认识这两种重要的 ANA 核型, 临床医生知道这两种核型及其临床意义的更少, 因此应引起足够的关注和重视。

参考文献

- [1] Seelig HP, Appelhans H, Bauer O, et al. Autoantibodies against inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2—characteristics and prevalence in patients with HCV-infection [J]. Clin Lab, 2011, 57: 753-765.
- [2] Calise SJ, Bizzaro N, Nguyen T, et al. Anti-rods/rings autoantibody seropositivity does not affect response to telaprevir treatment for chronic hepatitis C infection [J]. Auto Immun Highlights, 2016, 7: 15.
- [3] Chan EK, Damoiseaux J, Carballo OG, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014-2015 [J]. Front Immunol, 2015, 6: 412.
- [4] Lee H, Kim Y, Han K, et al. Application of anti-DFS70 antibody and specific autoantibody test algorithms to patients with the dense fine speckled pattern on HEp-2 cells [J]. Scand J Rheumatol, 2016, 45: 122-128.
- [5] Mahler M, Fritzler MJ. The Clinical Significance of the Dense Fine Speckled Immunofluorescence Pattern on HEp-2 Cells for the Diagnosis of Systemic Autoimmune Diseases [J]. Clin Dev Immunol, 2012, 2012: 494356.

(北京协和医院风湿免疫科 胡朝军 李永哲)