

• 综 述 •

抗缪勒氏管激素的结构、功能、临床应用与检测技术*

林丽淑¹, 龙韵洪¹, 徐丽惠¹, 冯振通¹, 陈睿¹综述, 王革非^{2△}审校

(1. 深圳市福田区第二人民医院检验科, 广东深圳 518049; 2. 汕头大学医学院微生物学与免疫学教研室, 广东汕头 515041)

摘要: 抗缪勒氏管激素(AMH)又称缪勒氏管抑制物(MIS), 发现于上世纪 50 年代, 是两个相对分子质量为 140×10^3 组成的糖蛋白二聚体, 属于转化生长因子 β 超家族。它在胚胎性别分化中起着非常重要作用, 参与早期性器官定向分化。出生后主要功能为调节男性睾丸间质细胞的功能及参与女性卵泡的规律生成。AMH 的检测由早期的放射免疫分析技术发展为现在的化学发光技术, 在检测灵敏度等方面都有了很大的飞跃。其常见临床应用为评估女性的卵巢储备功能、诊断早衰、多囊卵巢综合征及卵巢颗粒细胞瘤、应用于辅助生殖技术等。

关键词: 抗缪勒氏管激素; 结构; 功能; 临床应用; 检测技术

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.24.029 **中图法分类号:** R446.6

文章编号: 1673-4130(2019)24-3061-07 **文献标识码:** A

Structure, function, clinical significance and detection technique of Anti-Müllerian hormone*LIN Lishu¹, LONG Yunhong¹, XU Lihui¹, FENG Zhentong¹, CHEN Rui¹, WANG Gefei^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Second People's Hospital of Futian District, Shenzhen, Guangdong 518049, China; 2. Department of Microbiology and Immunology, Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong 515041, China)

Abstract: Anti-Müllerian hormone (AMH), which is also called Müllerian hormone inhibiting substance (MIS), was found in the 1950s. It is a glycoprotein with a molecular weight of 140×10^3 peptide belonging to a superfamily of growth factors TGF- β . AMH plays an important role in the differentiation of sex development and takes part in the sexual organ oriented differentiation. After birth, AMH adjusts the function of Leydig cells in male and participates in follicle development regularly. AMH was detected by radioimmunoassay (RIA) in the past, and now is detected by Chemiluminescent immunoassay with high sensitivity. AMH is used in evaluating function of ovary, diagnosing premature ovarian failure, polycystic ovarian syndrome, granular cell tumor and assisted reproductive technology.

Key words: Anti-Müllerian hormone; structure; function; clinical significance; detection technique

抗缪勒氏管激素(AMH)又称缪勒氏管抑制物(MIS)。它在胚胎的性别分化中参与早期性器官定向分化^[1]。在男性睾丸生成过程, AMH 于胎儿 8 周时开始表达, 由胎儿睾丸曲精小管的支持细胞生成, 诱导男性缪勒氏管退化, 而乌尔夫管则发育成男性生殖系统, 出生后 AMH 可调节男性睾丸间质细胞的功能。女性 AMH 于胎儿 36 周表达, 促使缪勒氏管发育成子宫、输卵管和阴道的上部分^[1]。女性 AMH 的来源主要为卵巢颗粒细胞生成, 主要作用机制是通过减少卵泡刺激素(FSH)对窦前和小窦状卵泡的刺激生成作用抑制始基卵泡的募集和窦卵泡的发育, 防止

卵泡过早耗竭, 从而参与卵泡的规律生成^[2-3]。由此可见, AMH 调节生殖管道的分化和发育, 对于胚胎早期性别分化至关重要。AMH 的浓度能准确地反映卵巢的储备功能, 比女性年龄、抑制素 B、月经第 3 天 FSH 水平、雌二醇(E2)、B 超下窦状卵泡数量(AFC)更灵敏地反映卵巢储备功能, 可以诊断卵巢早衰(POF)、应用于辅助生殖技术(ART)对患者制定个体化促排卵方案、诊断多囊卵巢综合征(POCS)、还可作为指导颗粒细胞瘤(GCT)的诊疗手段、为其他疾病治疗过程中的女性卵巢储备功能及生育能力评估提供依据^[4], 以及男性隐睾症与无睾症的区别等^[1]。可

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(31170852); 广东省自然科学基金项目(2018A030313548)。

△ 通信作者, E-mail: gefeiwang@stu.edu.cn。

本文引用格式: 林丽淑, 龙韵洪, 徐丽惠, 等. 抗缪勒氏管激素的结构、功能、临床应用与检测技术[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(24): 3061-3066.

见, AMH 不仅是胚胎性别分化的重要激素, 还在女性内分泌激素中扮演着重要角色, 还能辅助诊断男性隐睾症与无睾症, 是临床某些疾病诊疗重要及可靠的手段。

1 抗缪勒氏管激素的结构

AMH 是由二硫键连接而成的同源糖蛋白二聚体, 相对分子质量 140×10^3 , 由两个相对分子质量为 70×10^3 的单体组成, 属于转化生长因子 β 超家庭 (TGF- β), 人类 AMH 基因位于 19 号染色体短臂 (19p11.3.3), 长 $2.4 \sim 2.8 \times 10^3$, 由含 5 个外显子的 275 对碱基组成, AMH 的基因产物是 AMH 蛋白前体 (pro-AMH), 含 560 个氨基酸^[5]。AMH 蛋白前体可水解成“可变区”N 端 (AMHN, 相对分子质量 115×10^3) 与“成熟区”C 端 (AMHC, 相对分子质量 25×10^3), AMH C 端作为活性作用端与受体结合。不像其他 β 转化生长因子, 其活化需要 AMH N 端残基存在^[1]。AMH 颗粒的生物学作用由 AMH 受体 I (AMHR I) 和 AMH 受体 II (AMHR II) 的提供, 它们存在于间叶细胞。AMHR I 有激活素受体类激酶 ALK2、ALK3 和 ALK6 3 种不同类型。AMH 与 AMHR-I 没有直接的亲和力, 主要通过 AMHR II 发挥生物学作用。AMH 通过与 AMH II 受体的结合启动与 AMHR I 受体结合因此形成了二聚体的 AMH 复合物, 该结合诱导 AMHR-I 酪氨酸磷酸化导致 Smad 蛋白复合体进入细胞核参与基因翻译^[1]。

2 抗缪勒氏管激素的生理功能

在男性胚胎睾丸生成过程, AMH 由胎儿睾丸曲精小管的支持细胞生成, 始于胚胎第 8 周分泌 AMH, 通过旁分泌作用于缪勒氏管, 从而诱导男性缪勒氏管退化, 而胚胎另一套生殖管道——乌尔夫管则发育成男性生殖系统(输精管、附睾、精囊); 女性于胚胎第 36 周卵巢初级卵泡的颗粒细胞开始分泌 AMH, 缪勒氏管因此得以保留下来并发育成子宫、输卵管和阴道的上部分^[1]。如果男性胚胎的睾丸支持细胞未分泌 AMH 或分泌的 AMH 无生物学活性, 或因 AMH 受体缺陷无法与分泌的 AMH 结合发挥生物学作用, 将会导致如缪勒氏管永存综合征 (PMDS) 假两性畸形^[5]。由此可见, AMH 参与胚胎早期性器官定向分化, 在胚胎的性别早期分化中起着非常重要作用。

AMH 在女性卵巢卵泡发育中起了自分泌与旁分泌的作用, 它不表达于始基卵泡, AMH 由卵巢初级窦前卵泡和小窦状卵泡的颗粒细胞分泌作用抑制始基卵泡的启动; 并且通过抑制细胞色素芳香化酶 P450 在基因和蛋白质的表达水平^[5], 减少窦前和小窦卵泡对 FSH 的依赖性生长, 参与生理性卵泡形成过程的始基卵泡募集和优势卵泡募集。从而参与优势卵泡的规律生成, 是卵泡生长发育的调节因子, 防止更多的卵泡消耗, 保留卵巢储备^[1]。免疫组织化学实验结果表明, AMH 首先在初级卵泡的颗粒细胞出现, 约

75% 次级卵泡 AMH 免疫组化呈阳性反应, 而最强的免疫组化反应出现于窦前和小窦状卵泡, 在人类卵巢, AMH 持续表达于卵泡发育直到 $4 \sim 6$ mm 优势卵泡的产生。当卵泡发育至大于 8 mm 时, 进入 FSH 依赖性发育阶段, 几乎不分泌 AMH, 此阶段卵泡发育依赖 FSH 的分泌^[6]。可见, AMH 表达始于始基卵泡的募集, 不表达于优势卵泡。此外, AMH 不表达于闭锁卵泡或卵泡膜细胞。体外实验证明, 无 AMH 分泌时, 初级窦状卵泡细胞到次级窦状卵泡细胞的过渡加强, 导致初级卵泡池枯竭。小鼠实验还表明, 不分泌 AMH 的鼠窦状卵泡细胞对 FSH 更敏感, AMH 窦状卵泡细胞会降低 FSH 的阈值, 从而增强窦卵泡对 FSH 的敏感性, 增强小窦卵泡的生长发育, 在高水平外源性 FSH 的作用下, 卵泡的生长更快, 导致更多的卵泡消耗, 损耗卵巢储备功能^[7]。综上所述, AMH 主要通过抑制卵泡募集和发育, 防止过多的卵泡消耗, 使卵泡规律生成, 从而发挥保留卵巢储备的作用。

AMH 在人体的生理波动体现在以下方面: 在男性, 出生前后血清 AMH 水平出现短暂下降, 之后升至高水平, 并且持续维持稳定至青春期, 随着睾酮分泌的增加, 血清 AMH 迅速下降, 并于成年后稳定维持在极低水平^[8]。男性 AMH 的生理功能主要表现在调节睾丸间质细胞的功能, 睾丸间质细胞受垂体前叶嗜碱性细胞分泌的间质细胞刺激素(黄体生成素)的作用, 能合成分泌雄性激素, 可促进精子的发生和男性生殖器官发育, 以及维持第二性征和性功能。女性出生时血清 AMH 水平远远低于男性出生时的水平, 出生后至青春期前 AMH 血清水平较低并呈复杂的上升趋势, 于青春期平均 24.5 岁到达的 AMH 峰值, 此后随着年龄增长, 血清 AMH 水平逐渐下降, 并于更年期急剧下降至极低水平, 直到检测不出^[6]。AMH 在不同性别、不同年龄段具有不同分泌水平及特点, 可以根据监测不同年龄段的 AMH 水平辅助诊断性早熟及性发育迟缓及、诊断卵巢早衰、预测更年期等。

其他影响血清 AMH 水平的影响还有: 种族、吸烟、维生素 D 水平与肥胖。在美洲, 黑人与西班牙女性 AMH 水平比白种女性低, 吸烟女性 AMH 水平低于不吸烟女性^[9], SOWERS 等^[10]学者研究表明, 吸烟女性比不吸烟女性的 AMH 水平下降更快、闭经年龄更早。我国学者研究认为中国女性 AMH 比白种女性更高, 该研究差异是否因研究方法不同原因所导致有待探讨^[11]。女性血清 25-羟维生素 D (25-OH-VitD) 的水平与 AMH 水平呈正相关性, 有研究推测维生素 D 可能作为启动 AMH 相关基因分泌 AMH 的因子。在非多囊卵巢综合征女性中, 和正常体质量的女性比较, 体质量指数 (BMI) 越高, 即越肥胖的女性, 其血清 AMH 及抑制素 B (InhB) 水平较 BMI 低的女性更低, 且其 AFC 具有显著差异, 并且肥胖者接受

IVF 的成功率也较正常体质量女性低^[12],目前肥胖导致 AMH 水平下降的机制尚不清楚,在小鼠实验中表明,脂毒性可能为肥胖女性中 AMH 水平下降的原因^[13]。AMH 的影响因素因不同学者研究人群的抽样方法、采用的方法学等不同,研究存在一定差异,对于 AMH 水平的不同影响因素及不同地区和人种的 AMH 水平还有待进一步的深入研究。

3 抗缪勒氏管激素的检测技术

AMH 检测早期方法学为免疫细胞化学检测及放射免疫分析技术(RIA),研究的检测方法主要倾向于 AMH 在动物组织的定位及功能研究,难以将检测应用及推广至临床诊断。AMH 水平的检测报道始于上世纪 90 年代。第一代 AMH 检测为 ELISA 检测方法,HUDSON 等^[14]及 LEE 等^[15]建立的方法灵敏度分达为 0.5 ng/mL、0.7 pmol/mL。商品化试剂由 DSL 公司和 OIT 公司研发,他们使用不同的抗体及标准品,检测结果具有较大差异^[16]。第二代 ELISA AMH 检测由贝克曼库尔特公司研发,改良优化了第一代的检测技术,使用了 DSL 相同的抗体及标准品,其结果大约高于第一代检测方法的 22%~40%,但具有较高的相关性^[17]。接着罗氏也研发了第二代 ELISA AMH 检测方法,其检测限(LOQ)达 0.5 pmol/L^[18],研究进一步质疑血清标本在储存期间的稳定、稀释甚至标本的检测。针对有研究者发现的包括一些至 2012 年已取得体外诊断许可证书的第二代检测试剂盒 AMH 检测水平低于第一代检测试剂盒^[19]。2013 年 7 月贝克曼库尔特引进了检测前使用合适缓冲液孵育的方案,这种稀释方案可以避免补体蛋白的结合效应。另外在采集 2 h 内冰冻血清可提高检测准确性^[20]。AnsLabs 公司研发的新一代检测试剂盒如 2012 年的超灵敏检测试剂、2013 年的 Pi-coAMH 试剂盒,比第二代 ELISA 试剂盒具有更高的检测灵敏度和检测限(0.08 ng/mL),利于低水平 AMH 的检出^[21]。可见,对于第二代检测试剂盒,对于不同厂家,结果的比较和结合临床重要信息显得非常重要^[22]。2014 年罗氏公司率先研发了全自动电化学发光检测 AMH,并且指出了不同年龄段女性的参考区间和 PCOS 的诊断临界值,标志 AMH 全自动检测的临床诊断应用的开始^[23]。紧接着贝克曼库尔特也推出了全自动 Access AMH 检测系统^[24]。VAN 等^[25]将罗氏公司和贝克曼公司的全自动检测系统与第二代 ELISA 检测方法相比,具有较好的相关性,Access AMH 和 Elecsys AMH 检测方法方法与第二代 ELISA 检测方法的偏差分别为 9%及 12%,前者的检测结果比第二代 ELISA 检测方法的结果稍低^[26],但有很好的的一致性^[27],罗氏公司和贝克曼公司全自动检测系统具有检测误差较小及分析灵敏度较高、样品稳定性好的优点,为 AMH 应用于临床检测提供了可靠的实验手段,为大多数用户所选择。也是目前国内外

较为常用的检测系统。

4 抗缪勒氏管激素的临床应用

4.1 评估卵巢储备功能 女性血清 AMH 水平可作为卵巢功能独特的内分泌指标,与性类固醇激素、促性腺激素和多肽类如抑制素 B 相比,血清 AMH 不随月经周期的变化而变化,可以于月经周期的任意时间检测^[28],虽然有研究表明女性 AMH 于黄体早期水平较低,但其在月经周期波动程度比其他性激素相比显得微不足道,并且不受怀孕与服用避孕药物的影响^[1]。AMH 与超声下的窦卵泡计数(AFC)呈正相关性,在作为预测闭经的血清学标志物,AMH 的因此可以作为替代超声评估卵巢储备功能更经济、更方便的手段。可见血清 AMH 水平是比患者年龄、月经第 3 天的 FSH 水平、雌二醇水平、inhibin B 水平、AFC 更灵敏、更特异的诊断卵巢储备功能的指标,能准确可靠评估卵巢储备功能、作为女性生育能力的标志物^[28]。AMH 是目前女性卵巢储备功能较为可靠及稳定的血清学指标,无需指定时间即可检测,联合睾酮及胰岛素的检测对于疾病的早期诊断及治疗有积极的意义,也能诊断胰岛素抵抗性 PCOS。

在肿瘤患者当中,其治疗手段如放疗与化疗与手术均有影响其卵巢储备功能的可能。化疗通过对卵泡的不良反应,使化疗后的女性 AMH 水平显著低于同龄健康女性,与其他药物的化疗相比,用烷化剂治疗后 AMH 水平显著降低甚至检测不到,化疗后 AMH 水平的升高取决于治疗方案的选择^[29],化疗后卵巢储备功能评估可通过检测血清 AMH 水平实现^[30]。有研究表明,儿童肿瘤患者采用放疗与化疗治疗后的幸存者,十年后其血清 AMH 水平远低于健康同龄人,且患不孕症的比例更高^[31]。肿瘤患者血清 AMH 水平在化疗后恢复到化疗前水平的概率与速度与化疗造成的卵巢损害成反比^[32]。在乳腺癌患者的一项前瞻性研究表明,其术前或放疗、化疗前血清 AMH 水平越低,术后 1 年内闭经的概率越高,恢复生育能力的概率越低^[33]。在卵巢囊肿手术中,不同的手术方式对卵巢储备功能的影响不同,在剥除术选用电凝术止血比选用普通止血材料或缝合方式止血其血清 AMH 水平下降得更低^[34]。可见,不同的治疗手段对肿瘤患者血清 AMH 水平的影响不同,通过 AMH 预测其卵巢储备功能,有利于帮助不同生育需求的患者选择合适的治疗手段,指导需要保留生育能力的女性选择适当的生育保存程序如冷冻保存胚胎、冷冻卵母细胞或卵巢组织以供治疗后移植,为患者后期生育提供了可靠的手段。

4.2 在卵巢早衰的诊断及预测绝经期的应用 卵巢早衰(POF)是常见的女性病症,发病率为 1%左右,发病原因主要为原始卵泡储备过少、卵泡闭锁或耗竭过快^[35]。KNAUFF 等^[36]的研究表明,相比于传统用于诊断卵巢早衰的标志物 FSH,有一部分比例患者在发

生卵巢早衰时,其血清 FSH 低于诊断切点 40 IU/mL,而血清 AMH 水平对于诊断卵巢早衰的敏感度接近于 100%,几乎所有卵巢早衰患者血清 AMH 水平低于绝经参考区间,说明对于卵巢早衰的诊断大大优于 FSH。

血清 AMH 水平下降早于血清 FSH 水平的升高和 B 超下 AFC 的下降,成年女性血清 AMH 水平随年龄增长而逐渐下降,到了更年期,血清 AMH 水平降到检测不到的极低水平。多位学者的多因素研究显示,只有 AMH 水平可以很好地预测绝经年龄,且比年龄更能准确地预测女性绝经年龄^[37],因此血清 AMH 水平可以用于预测卵巢病理上的衰老和预测绝经年龄^[38]。还有研究表明如果把年龄、月经周期、BMI、吸烟与否及吸烟量加入 AMH 进行多因素分析,可以显著提高预测 10 年内绝经的能力^[39]。利用 AMH 诊断卵巢早衰具有敏感度高、检测方便、诊断效能高等特点,运用多因素分析可提高预测绝经年龄的能力。

4.3 在辅助生殖技术的应用 通过 AMH 在辅助生殖技术(ART)作用可对患者制定个体化治疗方案,准确合理评估卵巢的储备功能及卵巢对控制性超排卵(COH)的反应性,提高妊娠率,降低并发症危险因素^[40]。BROER 等^[41]的 Meta 分析表明,血清 AMH 水平应用于预测卵巢低反应(POR)的 ROC 曲线下面积(0.81)大于年龄、月经第 3 天 FSH 水平和 B 超下 AFC,临床应用价值更高,NELSON 等^[42]多中心研究表明用 AMH 预测促排卵人群排卵数比 B 超下 AFC 更有效、更显著。通过血清 AMH 水平预测治疗者对激素作用下卵巢刺激(COS)反应,防止卵巢过度刺激综合征(OHSS),并选择合适治疗方案^[43]。OHSS 是 ART 促排卵过程的主要并发症之一,高 AMH 表示卵巢有过度刺激风险,宜制定小剂量 FSH 与促性腺激素释放激素(GnRh)拮抗剂治疗方案,低 AMH 表示卵巢低反应,应制定高剂量 FSH 治与 GnRh 拮抗剂方案^[44-45]。有研究显示 AMH 与 IVF 出生率相关,IVF 出生率与基础 AMH 水平呈正比。一项针对中国人的研究为促排卵人群建立了血清 AMH 水平用于预测卵巢刺激的切点,AMH 1.1 ng/mL 为发生卵巢低反应的切点,2.6 ng/mL 为卵巢过度刺激的切点^[46]。AMH 为辅助生殖提供了确切的切点,更精准地应用于促排卵方案的应用,极大提高了患者使用促排卵方案的安全性,减少卵巢过度刺激,为患者促排卵的有效性 & 身心健康提供了可能依据及保证。

4.4 用于诊断多囊卵巢综合征 多囊卵巢综合征(PCOS)是女性表现为以少排卵或无排卵、高雄激素或胰岛素抵抗、多囊卵巢为特征的内分泌紊乱的症候群,是不孕症的主要病因之一。在组织学检查中,PCOS 患者卵巢窦前卵泡数比正常女性高 5 倍,多囊卵巢的颗粒细胞分泌的 AMH 比健康排卵女性高 75

倍^[47],有研究表明,PCOS 的女性的卵泡液 AMH 和血清 AMH 水平比规律排卵的女性分别高 5 倍与 2~3 倍,血清 AMH 用于诊断 PCOS 的特异性和灵敏度分别为 92%与 67%,并且随着 AMH 浓度的增高,诊断 PCOS 的概率越高^[48],TAL 等^[49]的研究表明当 AMH>10 ng/mL 时,PCOS 的确诊率可高达 97%~100%。在没有准确的超声数据情况下,AMH 水平可以作为替代 AFC 作为诊断 PCOS 的标准^[50],并有研究表明将 AMH 水平 2.8~8.4 ng/mL 作为不同人群的 PCOS 诊断切点值^[51]。PCOS 患者 AMH 水平的升高可能是由于卵泡发育的中断导致窦前和小窦卵泡累积而分泌过多 AMH^[50]。研究表明,在 PCOS 患者中,发生胰岛素抵抗的患者血清 AMH 水平比胰岛素敏感性正常的更高,发生闭经的 PCOS 患者血清 AMH 水平比未闭经的更高,提示高水平 AMH 可以反映闭经卵巢中卵泡发育中断和颗粒细胞功能的受损,可能是 PCOS 患者提前闭经的原因^[51]。与 B 超相比,高水平 AMH 对于早期 PCOS 诊断具有方便快捷、确认率高的特点,AMH 的高确诊率有利于 PCOS 的早期诊断及早期治疗。

4.5 AMH 在诊断卵巢肿瘤的应用 卵巢颗粒细胞瘤(GCT)发生率占有所有卵巢肿瘤的 3%~5%,在 GCT 患者中,76%~93%患者表现出 AMH 水平的升高^[52],在肿瘤复发前 16 个月即可检测高浓度的 AMH 水平^[1]。由此可见,AMH 可作为 GCT 的血清学标志物,并且血清 AMH 水平与卵巢颗粒细胞肿瘤的大小呈正比关系,与影像学结果具有相关性,对 GCT 的治疗及复发监测有重要的临床意义^[53]。基于 AMH 在肿瘤复发前 16 个月即可检测到高浓度的事实,提示卵巢颗粒细胞瘤患者定期复查血清 AMH 水平能更早地发现肿瘤是否复发,有助于患者及时治疗。

4.6 其他应用 研究表明,AMH 作为类固醇生长的辅助调节因子,存在于颗粒细胞中,在卵泡液,AMH 与 E2 水平呈对应关系,在人类卵巢 AMH 在 FSH 依赖性的类固醇生长起了重要作用^[1]。对于因促性腺激素分泌过多引起的性腺机能减退,AMH 可作为子宫内化学治疗、卵巢手术、子宫内膜异位症手术等卵巢微小病变的标志物。

研究实验表明,大量卵巢上皮细胞癌起源于输卵管管与次级缪勒氏系统,基于 AMH 可以导致缪勒氏管退化的事实,已有尝试使用 AMH 来治疗卵巢上皮细胞癌。体外研究实验表明 AMH 可以抑制卵巢癌上皮细胞系的生长^[54]。国外也有 AMH 对于卵巢癌其他细胞系的作用研究,这些研究为卵巢癌提供了新思路,AMH 作为人体内激素若能应用于卵巢癌治疗,相比较于其他药物治疗或放化疗,具有不良反应相对小的优点。

在无法触及睾丸的男性,美国泌尿外科学会

(AUA) 指南 2014 年指出 AMH 可用于判断区别隐睾症和无睾症,前者血清中检测到的 AMH 可证明睾丸组织的存在,对于区别无睾症简便快速,可减少隐睾症或无睾丸症的误诊。

5 小 结

目前国内对于 AMH 的临床运用主要体现于作为临床疾病的诊疗手段及辅助生殖技术促排卵方案选用的参考依据,但对于 AMH 蛋白的基础研究基本空白,随着生物技术工程研究的进展,单克隆抗原或抗体治疗技术对肿瘤细胞或相关结构选择选择性识别与破坏能力的提高,近年来许多学者致力于对新型抗卵巢癌药物的研究,以期发现更有效的治疗方案^[55]。在体内外实验中,高纯度重组人 AMH 可在体内外抑制乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌及卵巢细胞增殖^[56-57],笔者近期也做了 AMH 重组蛋白对卵巢癌 SKOV3 细胞系增殖凋亡影响的相关研究,初步证明 AMH 对该细胞系有促凋亡作用,值得进一步研究 AMH 对卵巢癌的作用,为卵巢癌治疗提供新思路。

参考文献

- [1] MARZENA RZESZWSKA, AGNIESZKA LESZCZ, et al. Anti-Müllerian hormone: structure, properties and application[J]. *Via Medica*, 2016, 87(9): 669-674.
- [2] 邱玲, 李丹丹, 程歆琦. 抗缪勒管激素的临床应用[J]. *协和医学杂志*, 2017, 8(4): 229-234.
- [3] VAN HELDEN J, WEISKIRCHEN R. Performance of the two new fully automated anti-Müllerian hormone immunoassays compared with the clinical standard assay [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(8): 1918-1926.
- [4] JAMIL Z, FATIMA S S, AHMED K, et al. Anti-Müllerian hormone: above and beyond conventional ovarian reserve markers [J]. *Dis Markers*, 2016, 20(16): 5246217.
- [5] GROSSMAN M P, NAKAJIMA S T, FALLAT M E, et al. Müllerian inhibiting substance inhibits cytochrome P450 aromatase activity in human granulosa lutein cell culture[J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(5): 1364-1370.
- [6] BROER S L, BROEKMANS F J M, LAVEN J S E, et al. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications [J]. *Hum Reprod Upda*, 2014, 20(5): 688-701.
- [7] DEWAILLY D, ANDERSEN C Y, BALEN A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women [J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(3): 370-385.
- [8] LEE M M, DONAHOE P K. Müllerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions [J]. *Endocr Rev*, 1993, 14(2): 152-164.
- [9] BLEIL M E, GREGORICH S E, ADLER N E, 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(1): 199-207.
- [10] SOWERS M R, MCCONNELL D, YOSEF M, et al. Relating smoking, obesity, insulin resistance and ovarian bio-marker changes to the final menstrual period (FMP) [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1204(1): 95-103.
- [11] 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(8): 1019-1027.
- [12] FREEMAN E, GRACIA C, SAMMEL M, et al. Association of anti-Müllerian hormone levels with obesity in late reproductive age woman [J]. *Fertil Steril*, 2007, 87(1): 101-106.
- [13] WULL Y, DUNNING K R, YANG X, et al. High-fat diet causes lipotoxicity responses in cumulus oocyte complexes and decreased fertilization rates [J]. *Endocrinol*, 2010, 151(11): 5438-5445.
- [14] HUDSON P L, DOUGAS I, DONAHOE P K, et al. An immunoassay to detect human müllerian inhibiting substance in males and females during normal development [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 70(1): 16-22.
- [15] LEE M M, DONAHOE P K, HASEGAWA L, et al. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(2): 571-576.
- [16] BROER S L, BROEKMANS F J, LAVEN J S, et al. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical applications [J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(1): 688-701.
- [17] WALLACE A M, FAYE S A, FLEMING R, et al. A multicentre evaluation of the new Beckman Coulter anti-Müllerian hormone immunoassay (AMH Gen II) [J]. *Ann Clin Biochem*, 2011, 48(14): 370-373.
- [18] HYLDGAARD J, BOR P, INGERSLEV H J, et al. Comparison of two different methods for measuring anti-müllerian hormone in a clinical series [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2015, 13(1): 1-4.
- [19] LUKASZUK K, LUDWIKOWSKA B, LISS J, et al. Decreasing quality of the new gene ratios of anti-Müllerian hormone assays [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 20(14): 165352.
- [20] VISSER J A, LAVEN J S, MCLUSKEY A, et al. Development of a well characterized ultra-sensitive human anti-müllerian hormone chemiluminescence assay: evaluation of potential clinical applications [C]. *Endocrine Society Annual Meeting*, 2013.
- [21] WELSH P, SMITH K, NELSON S M. A single-centre evaluation to two new anti-Müllerian hormone assays and comparison with the current clinical standard assay [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(1): 1035-1041.
- [22] ATTAELMANNAN M, PANDIAN R, SADRIL M, et al. Development of a broad-range, sensitive, and specific immunoassay for anti-müllerian hormone (AMH) with no dilution issues [C]. *American Association for Clinical*

- Chemistry Annual Meeting, 2013.
- [23] GASSNER D, JUNG R. First fully automated immunoassay for anti-Müllerian hormone [J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(8): 1143-1152.
- [24] DEMIRDJIAN G, BORD S, LEJEUNE C, et al. Performance characteristics of the Access AMH assay for the quantitative determination of anti-Müllerian hormone (AMH) levels on the Access' family of automated immunoassay systems [J]. Clin Biochem, 2016, 49 (16/17): 1267-1273.
- [25] VAN H J, WEISKIRCHEN R. Performance of the two new fully automated anti-Müllerian hormone immunoassays compared with the clinical standard assay [J]. Hum Reprod, 2015, 30(8): 1918-1926.
- [26] NELSON S M, PASTUSZEK E, KLOSS G, et al. Two new automated, compared with two enzyme-linked immunosorbent, antimüllerian hormone assays [J]. Fertil Steril, 2015, 104(1): 1016-1021.
- [27] 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(1): 8.
- [28] NELSON S M, KLEIN B M, ARCE J C. Comparison of antimüllerian 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 multicenter trials [J]. Fertility and Sterility, 2015, 103(4): 923-931.
- [29] PEIGNÉ M, DECANter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2014, 12(1): 26.
- [30] HENRY N L, XIA R, SCHOTT A F, et al. Prediction of postchemotherapy ovarian function using markers of ovarian reserve [J]. Oncologist, 2014, 19(1): 68-74.
- [31] MERTENS A C, YONG J, DIETZ A C, 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(1): 1108-1117.
- [32] 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(1): 519-526.
- [33] BARNABEI A, STRIGARI L, MARCHETTI P, et al. Predicting ovarian activity in women affected by early breast cancer: A Metaanalysis-based nomogram [J]. Oncologist, 2015, 20(1): 1111-1118.
- [34] 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(1): 125.
- [35] BROER S L, EIJKEMANS M J, SCHEFFER G J, 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.
- [36] KNAUFF E A, EIJKEMANS M J, LAMBALK C B, et al. Anti-Müllerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(1): 786-792.
- [37] DOLLEMAN M, DEPMANN M, EIJKEMANS M J, 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(1): 584-591.
- [38] DOLLEMAN M, DEPMANN M, EIJKEMANS M J, 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(3): 584-591.
- [39] DOLLEMAN M, VERSCHUREN W M, EIJKEMANS M J, et al. Added value of anti-Müllerian hormone in prediction of menopause: results from a large prospective cohort study [J]. Hum Reprod, 2015, 30(8): 1974-1981.
- [40] 蒋其, 许耀辉, 李娜, 等. AMH 水平预测 PCOS 患者行辅助生殖技术超促排卵结果的价值 [J]. 临床输血与检验, 2019, 20(5): 531-534.
- [41] BROER S L, VAN DISSELDORP J, BROEZE K A, 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(1): 26-36.
- [42] NELSON S M, KLEIN B M, 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 multicenter trials [J]. Fertil Steril, 2015, 103(4): 923-930.
- [43] LA MARCA A, SUNKARA S K. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice [J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(1): 124-140.
- [44] REICHMAN D E, GOLDSCHLAG D, ROSENWAKS Z. Value of antimüllerian hormone as a prognostic indicator of in vitro fertilization outcome [J]. Fertil Steril, 2014, 101(4): 1012.
- [45] LEFEBVRE J, ANTAKI R, KADOCH I J, et al. 450 IU versus 600 IU gonadotropin for controlled ovarian stimulation in poor responders: a randomized controlled trial [J]. Fertility and Sterility, 2015, 104(6): 1419-1425.
- [46] 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, multicentre, observational study [J]. Reprod Bio Med Online, 2016, 33(4): 506-512.
- [47] DEWAILLY D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2016, 37(1): 5-11.

(下转第 3072 页)

者^[10]。该患者因高龄及经济因素,家属放弃化疗及靶向治疗,采取姑息支持治疗,目前已存活 7 年。

3 小 结

综上所述,LPL 是一种少见的情性成熟 B 细胞淋巴瘤,随着分子遗传学的进一步研究及新药的研制,LPL 的诊疗方法将更加完善。研究者首次报道 1 例 IgA 和 IgM 双克隆型 LPL,由于该病极其罕见,今后的临床实践中需要进一步积累资料,提高对该病的认识水平。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组,中国抗淋巴瘤联盟.淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(9):729-734.
- [2] YI S H, CUI R, LI Z J, et al. Distinct characteristics and new prognostic scoring system for Chinese patients with Waldenström macroglobulinemia[J]. Chin Med J, 2014, 127 (12): 2327-2331.
- [3] 邹德慧,易树华,刘慧敏,等.非 IgM 型淋巴浆细胞淋巴瘤临床及生物学特征研究[J].中华血液学杂志,2015,36 (6):493-496.
- [4] CAO X, MEDEIROS L J, XIA Y, et al. Clinicopathologic features and outcomes of lymphoplasmacytic lymphoma patients with monoclonal IgG or IgA paraprotein expression[J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(5): 1104-1113.
- [5] 王继军,景红梅,申红卫,等.16 例淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症临床特点[J].中国实验血液学杂志,2010,18(6):1494-1498.
- [6] GERTZ M A. Waldenström macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2017, 92(2): 209-217.
- [7] KING R L, GONSALVES W I, ANSELL S M, et al. Lymphoplasmacytic lymphoma with a non-IgM paraprotein shows clinical and pathologic heterogeneity and May Harbor MYD88 L265P[J]. Am J Clin Pathol, 2016, 145(6): 843-851.
- [8] CHAKRABORTY R, KAPOOR P, ANSELL S M, et al. Emerging therapeutic options for Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2015, 15(10): 1143-56.
- [9] GERTZ M A. Waldenström macroglobulinemia treatment algorithm 2018[J]. Blood Cancer J, 2018, 8(4): 40.
- [10] LEBLOND V, KASTRITIS E, ADVANI R, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia [J]. Blood, 2016, 128(10): 1321-1328.

(收稿日期:2019-05-14 修回日期:2019-09-15)

(上接第 3066 页)

- [48] DEWAILLY D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2016, 37(1): 5-11.
- [49] TAL R, SEIFER D B, KHANIMOV 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(1): 59.
- [50] PIGNY P, JONARD S, ROBERT Y, et al. Serum Anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 91(3): 941-945.
- [51] ILIODROMITI S, KELSEY TW, ANDERSON R A, 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 (8): 3332-3340.
- [52] REY R A, SABOURIN J, VENARA M, et al. Anti-Müllerian hormone is specific marker of sertoli-and granulosa-cell origin in gonadal tumors [J]. Hum Pathol, 2000, 31(10): 1202-1203.
- [53] 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(7): 1661-1671.
- [54] STEPHEN A, PEARSON L, CHRISTIAN B, et al. Highly purified Müllerian inhibiting substance inhibits human ovarian cancer in vivo[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(8): 2640-2646.
- [55] 辛兵,王敏.选择性环氧化酶-2 抑制剂对卵巢癌细胞抑制作用的体内体外研究[J].现代肿瘤医学,2015,23(18): 2561-2565.
- [56] KERSUAL N, GARAMBOIS V, CHARDÈS T, et al. The human Müllerian inhibiting substance type II receptor as immunotherapy target for ovarian cancer[J]. mAbs, 2014, 6(5): 1314-1326.
- [57] KIM H S, SUNG Y J, PAIK S. Cancer cell line panels empower genomics-based discovery of precision cancer medicine[J]. Yonsei Med J, 2015, 56(1): 1186-1198.

(收稿日期:2019-05-12 修回日期:2019-08-19)