

DOI: 10.19538/j.fk2023040111

抗米勒管激素临床应用专家共识(2023 年版)

中国医师协会生殖医学专业委员会

关键词: 抗米勒管激素; 临床应用; 专家共识

Keywords: anti-Müllerian hormone; clinical application; expert consensus

中图分类号: R711.75 文献标志码: A

1 概述

抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)是转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族成员之一,因其能引起米勒管退化,又称米勒管抑制素(Müllerian-inhibiting substance, MIS)。AMH 蛋白于 1953 年由 Alfred Jost 教授首先发现,其编码基因则于 1986 年首次被克隆。在男性中,AMH 主要由睾丸的支持细胞分泌,诱导米勒管的退化。在女性中,AMH 主要由卵巢的颗粒细胞分泌,调控卵泡生成。在月经周期期间,AMH 水平无显著变化^[1]。在妊娠期间,AMH 水平逐渐下降^[2-3]。血清 AMH 水平可作为卵巢储备功能的标志物,反映卵巢内窦卵泡数量;同时,其也是控制性促排卵时卵巢反应性的标志物^[4]。近年来研究发现,体内其他组织亦可表达 AMH 受体,例如下丘脑^[5]和垂体^[6],提示 AMH 可能在其他方面发挥作用。

2 AMH 的生物学功能和病理作用

2.1 AMH 在两性生殖管道发育中的作用 人胚胎第 6 周,两性胚胎都具有 2 套生殖管道,即米勒管(副中肾管)和沃尔夫管(中肾管)。当性腺分化为睾丸时,睾丸支持细胞产生的 AMH 主要与米勒管上皮中的 AMH II 型受体(AMHR II)特异性结合,引起细胞凋亡和上皮间质转化作用,导致米勒管的退化。沃尔夫管在睾丸分泌的雄激素作用下发育形成男性的输精管、射精管以及精囊。当性腺分化为卵巢时,无 AMH 及雄激素的产生,缺乏对米勒管发育的抑制,米勒管分化发育形成女性的输卵管、子宫、子宫颈及阴道的上部^[7]。除 AMHR II 型受体外,Bedenk 等^[8]发现 3 种 AMHR I 型受体(ALK2、ALK3、ALK6)也参与 AMH 引起的米勒管退化。

2.2 AMH 在女性中的生理作用

2.2.1 AMH 在原始卵泡启动生长中的作用 女性胎儿中,妊娠 36 周龄的卵巢开始分泌产生 AMH^[9]。始基卵泡中无

AMH 的表达,初级卵泡中最早开始出现 AMH 的表达,在窦前卵泡和小窦卵泡中 AMH 的表达水平处于峰值,当卵泡直径增大至 8mm 左右时 AMH 的表达水平骤然下降^[10]。随着卵泡继续生长,AMH 在卵泡壁层颗粒细胞中不表达,仅表达于排卵前卵泡的卵丘颗粒细胞中^[11]。在起始募集阶段,AMH 对这一过程起抑制作用,避免了始基卵泡池的过早耗尽。

2.2.2 AMH 在窦卵泡生长发育中的作用 卵泡周期性募集、选择的过程中,AMH 可降低卵泡对卵泡刺激素(FSH)作用的敏感性,抑制卵母细胞退化及卵泡闭锁。AMH 可通过抑制芳香化酶的产生从而抑制颗粒细胞中 FSH 诱导的雌激素产生,同时降低了颗粒细胞中 FSH 受体的表达^[12]。在正常女性的早卵泡期,血清 AMH 水平与 FSH 水平呈负相关^[13]。随着卵泡直径增大至 8mm 左右时,AMH 水平迅速下降,卵泡对 FSH 的敏感性增加,FSH 响应阈值降低,阈值最低的卵泡成为优势卵泡并继续发育。此时,减少的 AMH 对卵母细胞退化及卵泡闭锁的抑制作用减弱,未被选择的剩余卵泡进入退化及闭锁过程。

2.3 AMH 在男性中的生理作用

2.3.1 AMH 在男性胚胎性腺发育中的作用 男性胎儿中,妊娠 8 周睾丸支持细胞开始分泌 AMH^[14]。在胎儿早期,AMH 的表达由 SOX9 基因触发,并由 SF1 和 WT1 增强,与促性腺激素控制无关^[15-16]。之后 FSH 刺激未成熟支持细胞分泌 AMH,而间质细胞分泌雄激素。在胎儿和产后早期睾丸中,支持细胞在形态和功能上不成熟,它们分泌高水平的 AMH 促进生殖细胞通过有丝分裂增殖但不进入减数分裂^[17]。在人类睾丸组织中,雄激素既能诱导精子发生又能抑制支持细胞分泌 AMH。不过在胎儿和新生儿阶段,雄激素受体(androgen receptor, AR)蛋白存在于睾丸间质和管周细胞而非不成熟的支持细胞中。不成熟的支持细胞中 AR 表达缺乏导致生殖细胞不会提前成熟,AMH 分泌也不会被抑制^[17]。睾丸下降的第一阶段发生在人类妊娠的第 10~15 周^[18]。这个阶段可能受 AMH 和胰岛素样生长因子 3(IGF3)控制,而且与雄激素水平无关^[19]。

2.3.2 AMH 在出生后的生殖细胞发育中的作用 AMH 在

通讯作者: 乔杰, 北京大学第三医院, 北京 100191, 电子信箱: jie.qiao@263.net; 周灿权, 中山大学附属第一医院, 广东 广州 510050, 电子信箱: zhoucanquan@mail.sysu.edu.cn

出生后7 d内处于最低水平,但在第1周后水平增加,约6个月时达到峰值,然后在儿童期缓慢下降,在青春期降至低水平^[16]。在青春期,AMH存在于减数分裂前的生精小管中,但在进入减数分裂发育阶段的小管中不再能被检测到^[20]。这提示青春期睾酮浓度增加引发支持细胞逐渐成熟、AMH表达下调。青春后期,AMH优先由支持细胞的顶端向曲细精管管腔释放,导致精浆中的浓度高于血清中的浓度^[21]。

成年男性生殖细胞的数量与围产期支持细胞的数量直接相关,因为支持细胞只能营养和支持有限数量的生精细胞进行精子发生。与胎儿和新生儿期相比,成人睾丸中支持细胞直接表达AR。此时,雄激素可通过对支持细胞的影响来调控精子发生,这种调控方式对曲细精管中精子发生、精子数量及质量至关重要。在成人支持细胞中检测到AMHR II受体表明自分泌效应的存在;此外,AMH对成年睾丸间质细胞有旁分泌作用,即直接抑制间质细胞分化和类固醇激素合成^[22]。在健康男性的整个生命周期中,血清AMH浓度随年龄增长而轻微下降,这说明支持细胞随着男性衰老而出现功能下降^[23]。

2.4 AMH基因及其受体缺陷的临床表现 随着测序技术的普及和提升,AMH基因及其受体AMHR2基因致病性变异的类型及相关临床表型不断被更新。AMH基因和AMHR2基因纯合或复合杂合变异均可能会导致米勒管不退化,即米勒管持续存在综合征(persistent Müllerian duct syndrome, PMDS)^[24]。AMH基因及AMHR2基因型杂合变异或基因多态性可能还与其他疾病相关,如隐睾症^[25-26]、先天性低促性腺激素性性腺功能减退症(congenital hypogonadotropic hypogonadism, CHH)^[27]、女性早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)^[28]、多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)^[29]等。

3 AMH的检测

3.1 影响AMH检测的因素 不同AMH试剂盒、样本前处理和保存条件等系统因素,以及受检者自身的身体状态和用药情况等,会对AMH结果产生一定影响。临床在判读AMH检测结果时,需要结合患者实际情况综合分析。

3.1.1 系统因素 检测前,将测试样本中补体失活,可使检测的AMH值明显升高^[30];检测前是否对血清样本预稀释以及样本预处理的方法,对AMH检测结果也具有重要影响^[31]。不同试剂盒识别不同的单克隆抗体会导致结果出现差异,与内源干扰物和抗体识别表位的互相作用有关^[32]。此外,在使用不同的试剂盒时,需注意样本储存条件和时间的影

3.1.2 性生理期与昼夜节律 年龄是影响AMH最主要的因素,AMH水平在不同年龄阶段存在较大范围的波动。在不同月经周期间,AMH具有较好的稳定性,2项前瞻性研究表明仅有11%的AMH水平存在个体变异^[1]。在月经周期

内,多数研究认为AMH相对稳定,个体变异只有13%^[1]。昼夜节律方面,仅有2项小样本研究发现AMH在清晨4:00~6:00轻微降低^[34-35]。

3.1.3 妊娠 在妊娠期间,卵巢功能维持相对静止状态,分泌AMH的卵泡数量减少,血液稀释以及血浆结合蛋白增加,AMH水平从孕中期开始降低,到妊娠末期降至最低(约为妊娠前50%),随后在产后4 d迅速恢复^[2]。

3.1.4 控制性超促排卵 使用外源性促性腺激素和促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂或拮抗剂进行体外受精-胚胎移植(IVF)的卵巢刺激治疗期间,血清AMH水平往往有一定程度的降低。使用GnRH激动剂7 d后血清AMH水平降低约14.9%~24%,14 d后AMH水平则较使用前升高13%~17.4%^[36-37]。然而在降调节28 d后,AMH水平对GnRH激动剂的反应变化因人而异^[38];8周和12周后,血清AMH基本维持在用药前水平^[39]。

3.1.5 避孕措施 多项研究表明,口服避孕药(OCP)对女性AMH水平有抑制作用^[1,40]。其他避孕方式,如使用激素类避孕药、长效醋酸甲羟孕酮或阴道环,AMH水平均有不同程度的降低^[41]。

3.1.6 其他 种族、肥胖、吸烟、环境暴露、疾病或手术等也可能影响血清AMH水平。除PCOS、特发性低促性腺激素性性腺功能低下症、月经稀发等,1型糖尿病、子痫前期病史的女性血清AMH水平偏低^[42-43]。盆腹腔手术,如单侧或双侧腹腔镜术、减肥手术、子宫动脉栓塞术等也会出现术后AMH降低^[44-46]。二甲双胍、维生素D等药物的使用会导致不同疾病的女性AMH水平出现不同程度的变化。

3.2 正常女性AMH的参考范围 在女性胚胎中,AMH在妊娠第36周开始表达,在青春期达到峰值。也有研究显示,AMH峰值出现在25岁左右^[47]。性成熟后,AMH水平随年龄增长而下降^[48],到绝经期原始卵泡池耗尽,血清AMH水平低至无法检测。血清AMH水平和原始卵泡数量随年龄的动态变化如图1所示。

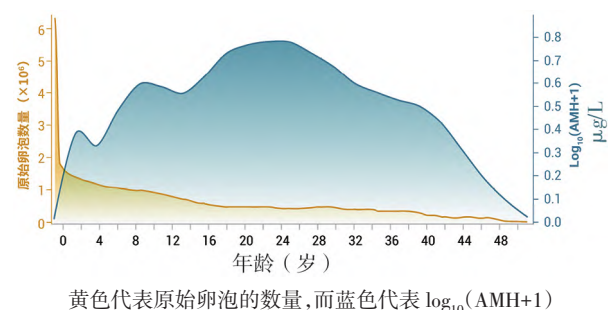


图1 AMH水平的动态变化和闭锁卵泡数量随年龄的变化(引自文献^[49])

目前多项大规模队列研究给出了中国女性各年龄段AMH参考范围。山东大学团队^[50]建立了0~64岁的女性人群队列,并得出基于不同检测平台的各年龄段女性AMH

参考范围;香港大学深圳医院团队^[51]和北京大学第三医院团队^[52]分别建立了基于育龄期女性人群的AMH参考范围,年龄间隔精确到1岁。这些不同年龄段不同平台的基于中国人群的AMH参考范围的建立为性别发育异常、卵巢储备功能评估、PCOS的诊断和筛查以及卵巢颗粒细胞肿瘤的诊断和鉴别诊断提供了坚实的基础。此外,Han等^[53]建立了基于血清AMH浓度和年龄的卵巢储备评估方法,分值越高表示卵巢储备功能越好。

4 AMH的临床应用

4.1 AMH用于卵巢功能评估

4.1.1 AMH在正常卵巢储备功能评估中的应用 2010年ESHRE提出将提示卵巢储备功能减退的AMH截断值水平定义在 $0.5 \sim 1.1 \mu\text{g/L}$ ^[54];也有研究认为ESHRE这一截断值水平对 ≥ 40 岁女性的预测更为准确^[55],对于更年轻的女性,建议将这一截断值水平定义在 $1.68 \mu\text{g/L}$ ^[56]。近年来出现了AMH联合其他指标评估卵巢储备功能的模型,包括AAFA(AMH-AFC-basal FSH-age)、AFA(AMH-basal FSH-age)、和AA(AMH-age)^[52,57-58]。上述模型根据卵巢低反应概率对人群的卵巢储备功能进行排序,卵巢储备功能由低到高的顺序,就是卵巢低反应发生概率由高到底的顺序,3种模型评估卵巢储备功能的研究中,AMH的评估效力分别达62%、85.2%和95.3%,明显高于其他预测指标。输入AMH、年龄等即可实现对卵巢储备功能的量化评估,满分100分,分数越高卵巢储备越好,该系统还可根据卵巢储备功能给予卵巢储备功能好、较好、较差和差的定性分组。

专家共识1:AMH是目前评估卵巢储备功能最好的指标,AAFA、AFA和AA模型可适用于不同的场景,实现对卵巢储备功能进行评估。

4.1.2 AMH在预测绝经年龄中的应用 卵巢储备功能与生育年限受遗传基因、生活方式、基础疾病等多因素影响^[59],即使同一年龄段女性生育年限的长短、生育潜能的高低具有异质性。3项年龄跨度大、随访时间长的前瞻性观察性研究表明,AMH是与绝经年龄相关的独立影响因素^[60-62]。AMH对绝经年龄的预测界值与研究纳入的样本量、人群年龄、所使用的预测模型和观察年限等因素相关。40~50岁仍有规律月经周期的女性,当AMH水平大于 $0.39 \mu\text{g/L}$ 时,6年内绝经风险为 $1/10$ ^[63]。当AMH $< 0.2 \mu\text{g/L}$ 时,45~48岁和35~39岁2个年龄段女性平均绝经年限分别为5.99和9.94年;AMH $> 1.5 \mu\text{g/L}$ 时,2个年龄段女性对应的绝经年限则分别为6.23年、13.01年^[62]。尽管没有固定的参考阈值,同一年龄段的女性中AMH较低者提早绝经的风险(≤ 45 岁)更大^[64]。

AMH也被用于建立预测绝经年龄的适用性模型。一项基于Cox回归及韦氏生存模型的前瞻队列研究中,通过年龄段相应的AMH水平绘制出百分位曲线,再根据所在的百分位曲线对应出相应区间的绝经年龄预测曲线^[65]。另

一项多中心、跨国的回顾性研究中,通过分析27 563例于生殖中心就诊女性的激素水平及随访结果,建立了预测绝经年龄的诺莫图^[66]。AMH的下降速率也是预测绝经年龄可参考的指标^[64,67]。然而,2项低偏倚、高质量前瞻性研究均认为,单一使用AMH下降速率^[68]或基于下降速率建立模型^[69]作为预测绝经年龄的单一指标时,其临床价值有限。

专家共识2:当进行绝经年龄的预测时,建议结合女方年龄、卵巢储备功能、母亲绝经年龄、生活方式等因素进行综合评估,纳入AMH值和AMH值下降速率作为预测的参考指标能显著增加预测的准确性。

4.2 AMH在指导促排卵中的应用 经典的促排卵方案和启动剂量的选择主要参考女方年龄和体重、基础FSH和雌二醇(E2)水平、启动日的窦卵泡数(antral follicle count, AFC)等。近年来,AMH逐渐成为重要的参数,但根据AMH选择相应的促排卵方案和启动剂量尚无统一的共识。

4.2.1 AMH用于预测卵巢反应 目前多项临床研究结果均表明,AMH与卵巢对促排卵药物的反应性相关^[4]。2016年波塞冬标准则是基于ESHRE对卵巢储备功能低下的AMH截断值水平的定义,将AMH $< 1.2 \mu\text{g/L}$ 作为卵巢反应不良的预测指标之一^[70]。AMH对于预测卵巢高反应也有重要价值^[71]。另外,还有多项研究结果显示,AMH与AFC在预测卵巢反应的准确性相当^[72-73]。由于AFC受不同月经周期所募集卵泡数的波动及测量者水平和超声成像技术的影响,基于AMH的评估可能更为可靠。2021年一项多中心回顾性研究的结果显示,在89 002个首次IVF促排卵周期中以AMH小于 $1.18 \mu\text{g/L}$ 为截断值能较好地预测卵巢反应不良,其敏感度为63.3%,高于以年龄38岁或5个AFC为截断值的敏感度(分别为40.7%和50.9%)^[74]。

近年来有团队利用AMH、FSH、抑制素B和睾酮水平早期动态变化等预测卵巢低反应和高反应,验证数据ROC曲线下面积(AUC)及其95%置信区间分别是0.948(0.887~0.976)和0.904(0.836~0.945)^[75]。在各基础指标中,预测卵巢反应性AMH贡献最大^[76],当加入动态变化指标后,抑制素B的早期动态变化预测卵巢反应性贡献最大,AMH的贡献显著降低^[75]。以上预测模型已经开发成了免费在线工具,即预测促排卵周期获卵数(<http://121.43.113.123:8002/>)及卵巢高反应和低反应(<http://121.43.113.123:8001/>),输入预测指标,即可得到预测的获卵数和高低反应概率及风险分组,便于临床医生进行相应的治疗选择和患者管理。

专家共识3:AMH可用于预测卵巢对促排卵药物的反应性。

4.2.2 AMH用于促排卵方案和启动剂量的选择 目前有较多临床研究报道了根据AMH值进行促排卵方案的选择及其与妊娠结局的相关性。但AMH水平高低对应的适宜促排卵方案尚无统一共识。

在一项基于多因素回归模型预测卵巢反应性的研究中,将AMH、BMI和AFC作为预测模型的变量,并根据3个变量的总得分在列线图上选择对应的启动剂量,预测模型的一致性指数可达0.83,提示基于该模型选择启动剂量与预期的卵巢反应性相符度较高;与BMI、AFC得分相比,模型中AMH所占分值最高^[77]。当卵巢储备功能评估时FSH与AMH水平不一致时,建议促性腺激素启动剂量的选择应同时权衡AMH与FSH水平,折衷启动剂量^[78]。另外,考虑到PCOS人群发生卵巢高反应及卵巢过度刺激的风险高,应根据AMH水平酌情调整启动剂量。

La Marca等^[79]提出了一个卵巢敏感性的概念,即采用实际获卵数与实际初始剂量的比值作为卵巢敏感性这一结局变量。他们在结果测量中引入了剂量变量,并建立了一个可以预测特定个体剂量的模型,其 r^2 为0.3。然而,结果变量中的分子和分母均未知,必须在最终预测剂量之前进行假设,他们假设获卵数为9,然后可以预测外源性FSH的起始剂量。另有团队根据月经第2天指标和第6天可用指标建立了2个预测获卵数模型,即模型1和模型2^[76]。结合La Marca等提出的卵巢敏感性概念,他们将预测获卵数作为分子,实际每日剂量作为分母,用月经第2天和第6天可用指标分别建立了预测FSH初始剂量的模型(模型3)和预测FSH调整剂量的模型(模型4),模型3在训练集和验证集的广义 r^2 分别为0.911和0.923,AMH贡献最大,模型4在训练集和验证集中的广义 r^2 分别为0.922和0.909,抑制素B早期动态变化贡献最大,其次是AMH^[80]。该团队已将模型3和模型4开发成了在线工具,即POvaStim (<http://121.43.113.123:8004>),供广大生殖医生免费使用。

专家共识4: AMH是制定促排卵方案和决定Gn促排卵剂量的重要参考指标,应综合女方年龄、AFC、早卵泡期抑制素B水平的动态变化、BMI、基础疾病(如子宫腺肌病等)、前次促排卵方案及使用的促排卵药物种类、进入周期前的预处理等因素综合判定。

4.3 基于AMH病理作用的临床应用

4.3.1 AMH在PCOS中的应用 AMH在PCOS临床中的作用不仅仅局限在疾病诊断,在疾病分型、疾病预后判断、疾病治疗等方面均具有潜在重要作用。其中,AMH在诊断多囊卵巢(PCOM)中的价值是最被认可的,二者一致性较高^[81]。由于青春期PCOM的普遍性,通过检测AMH来反应PCOM的意义不大。另外,青春期检测AMH以期预测成年期发展为PCOS的意义分别在中高偏倚风险的队列研究中受到质疑^[82]。1项属于低偏倚风险^[83],1项属于中等偏倚风险^[84],2项偏倚风险高^[85-86],显示AMH以20~27.14pmol/L为界值诊断PCOM,其ROC曲线下面积为0.896~0.936。PCOM的诊断方法选择AMH还是超声检查,何种更优,尚无定论。基于成本效益考虑,可以选用二者任何一种。然而具体采用的诊断界值仍缺乏统一的标准。

专家共识5: 不推荐青春女性进行AMH检测评估卵

巢多囊性改变及预测成年期PCOS发生风险。成年女性高AMH能够反映卵巢多囊性改变,二者具有一致性。

4.3.2 AMH与肿瘤的诊治

4.3.2.1 卵巢颗粒细胞瘤 血清AMH目前认为是卵巢颗粒细胞瘤(granular cell tumor, GCT)的肿瘤标志物之一^[87-88]。GCT患者血清AMH水平显著高于卵巢上皮性癌、子宫内膜癌患者,与抑制素B联合检测可提高诊断效能^[89]。卵巢GCT的肿瘤大小及分化程度与患者体内血清AMH水平正相关,AMH越高,卵巢肿瘤体积越大,高、中分化组AMH的阳性表达率明显高于低分化组^[90]。大部分GCT患者的AMH水平与肿瘤体积成正相关,肿瘤切除后AMH恢复正常,术后随访发现AMH水平再次升高,与肿瘤复发有关,并早于临床症状出现,提示术后患者血清AMH水平有助于评估肿瘤切除术的完成度并能预测复发^[91-92]。无论患者是否已绝经,血清AMH在初发及复发者接受治疗前有相同程度的显著升高,而血清抑制素B水平于复发者升高程度显著低于初发者,且有69%患者在临床复发前就有AMH水平的升高。联合应用AMH和抑制素B能提高复发病例的发现率^[93]。

专家共识6: 2017版美国国立综合癌症网络(NCCN)卵巢癌临床实践指南指出,恶性性索间质瘤主要通过体格检查及血清肿瘤标志物AMH和抑制素B检测进行随访监测。

4.3.2.2 其他肿瘤 子宫内膜、子宫颈和卵巢上皮均可表达AMH II型受体,AMH在药物靶向治疗中也有重要的作用,AMH能够作为高毒性药物的运输载体,特异性作用于表达AMH II型受体的器官(卵巢、子宫颈、子宫内膜、乳腺),从而避免正常组织器官受到药物的损伤,这为妇科肿瘤的靶向治疗提供了新的思路^[94]。

在乳腺癌方面,Ge等^[95]和Nichols等^[96]通过流行病学研究发现,AMH水平高的女性比AMH水平低的同龄女性罹患乳腺癌的风险更高,修正混杂因素后,AMH最高四分位数的女性比最低四分位数的女性患乳腺癌的风险高约60%。

4.3.2.3 特殊治疗患者的卵巢储备功能 由于放射治疗、药物治疗以及卵巢相关外科手术有可能使卵巢储备功能受损,因此AMH可作为治疗前后评估卵巢储备功能的指标之一。在治疗前对卵巢储备功能的预测可为临床医生选择合理的治疗方案提供参考,在治疗后可通过AMH水平判断卵巢储备功能的恢复情况^[97-99]。

专家共识7: 推荐放疗化疗及卵巢手术操作前后进行基于AMH等指标的卵巢储备功能评估。

4.3.3 性腺发育异常及男性不育相关疾病 AMH结合睾酮、抑制素B在睾丸有无以及隐睾的鉴别诊断方面具有重要的应用价值(图2)。极低或检测不到的血清AMH和睾酮表明不存在功能性睾丸组织,如无睾丸或严重的克氏综合征,没有精子发生;AMH和睾酮两者均低于正常水平,但不是极低或检测不到,这种情况往往是混合型性发育异

常(DSD),提示性腺发育不良,如卵睾症;正常的血清睾酮水平和检测不到的AMH或抑制素B提示PMDS;如果睾酮水平低,但AMH正常或偏高提示雄激素合成或分泌障碍;如两者均正常并伴有性功能障碍提示雄激素不敏感,常见于AMH受体突变;AMH还可以判断性早熟与性晚熟,性早熟男童的血清AMH水平偏低,但成功治疗后可恢复至青春期前水平;相反,男童青春期AMH应该下降,如果仍保持过高的血清AMH水平提示青春期发育迟缓或存在性索间质肿瘤。克氏综合征和精索静脉曲张患者如病情进展,造成支持细胞功能严重受损,可引起AMH浓度的下降^[24]。

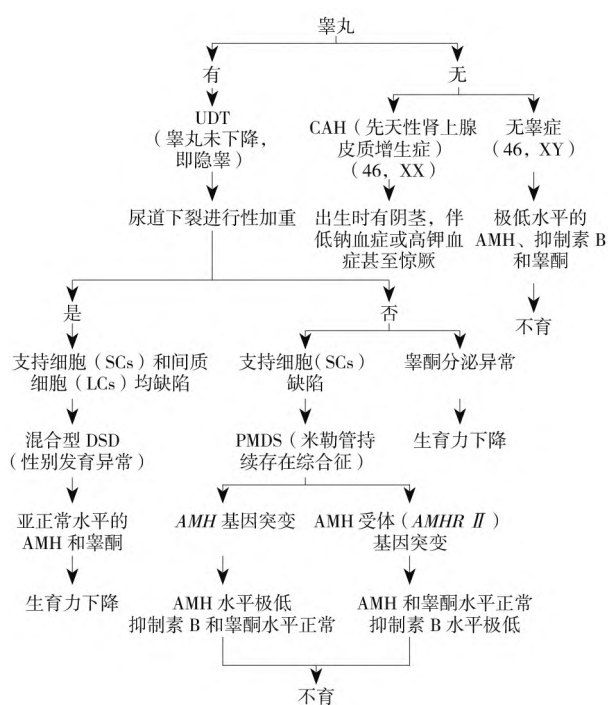


图2 AMH有助于性别发育异常的鉴别诊断
(引自文献[24])

专家共识 8: AMH 结合其他指标可用于青春期性腺发育异常的诊断和鉴别诊断。AMH 结合睾酮和抑制素 B 水平有助于性腺发育异常及男性不育的诊断和鉴别诊断,低循环水平的 AMH 往往反应支持细胞的功能障碍,如果 AMH、抑制素 B 以及睾酮的水平都极低甚至检测不到,提示睾丸功能受损严重,甚至丧失生精功能。

5 结语

AMH 作为体内一种重要的肽类激素,与生殖系统生长发育的生理和病理过程密切相关,从卵巢储备功能评估、辅助生殖促排卵治疗药物使用到性早熟与卵巢颗粒细胞肿瘤标志物等,目前在临床多个学科广泛应用,希望本文能对于全面了解 AMH 生理作用及临床诊治中的合理使用提供支持。

利益冲突:专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

主审专家: 乔杰(北京大学第三医院);陈子江(山东大学附属生殖医院);黄荷凤(复旦大学附属妇产科医院);马丁(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

执笔专家: 李蓉(北京大学第三医院);徐慧玉(北京大学第三医院);金丽(复旦大学附属妇产科医院);赵涵(山东大学附属生殖医院);徐艳文(中山大学附属第一医院);杨冬梓(中山大学孙逸仙纪念医院);陈慧(中山大学孙逸仙纪念医院);周平(安徽医科大学第一附属医院);杨蕊(北京大学第三医院);孔祥斌(温州医科大学附属第一医院);巩纯秀(首都医科大学附属北京儿童医院);欧湘红(广东省第二人民医院);周灿权(中山大学附属第一医院);乔杰(北京大学第三医院)

参与共识编写及讨论专家(按姓氏汉语拼音排序): 曹云霞(安徽医科大学第一附属医院);陈慧(中山大学孙逸仙纪念医院);陈子江(山东大学附属生殖医院);巩纯秀(首都医科大学附属北京儿童医院);黄荷凤(复旦大学附属妇产科医院);黄薇(四川大学华西第二医院);黄永汉(佛山市第一人民医院);金丽(复旦大学附属妇产科医院);靳锦(华中科技大学同济医学院附属同济医院);孔菲(北京大学第三医院);孔祥斌(温州医科大学附属第一医院);腊晓琳(新疆医科大学第一附属医院);李萍(厦门市妇幼保健院);李蓉(北京大学第三医院);李艳萍(中南大学湘雅医院);梁晓燕(中山大学附属第六医院);林戈(中信湘雅生殖与遗传专科医院);林忠(广西壮族自治区生殖医院);刘风华(广东省妇幼保健院);刘见桥(广州医科大学附属第三医院);刘平(北京大学第三医院);刘义(华中科技大学同济医学院附属协和医院);卢美松(哈尔滨医科大学附属第一医院);马丁(华中科技大学同济医学院附属同济医院);马晓欣(中国医科大学附属盛京医院);欧建平(中山大学附属第三医院);欧湘红(广东省第二人民医院);漆洪波(重庆医科大学附属妇女儿童医院);乔杰(北京大学第三医院);全松(南方医科大学南方医院);师娟子(西北妇女儿童医院);孙海翔(南京大学医学院附属鼓楼医院);孙赞(上海交通大学医学院附属仁济医院);王秀霞(中国医科大学附属盛京医院);王燕侠(甘肃省妇幼保健院);武泽(云南省第一人民医院);熊承良(武汉华科生殖专科医院);徐慧玉(北京大学第三医院);徐艳文(中山大学附属第一医院);杨冬梓(中山大学孙逸仙纪念医院);杨清(中国医科大学附属盛京医院);杨蕊(北京大学第三医院);郁琦(中国医学科学院北京协和医院);张淑兰(中国医科大学附属盛京医院);赵涵(山东大学附属生殖医院);赵淑云(贵州医科大学附属第一医院);赵晓苗(广东省人民医院);周灿权(中山大学附属第一医院);周平(安徽医科大学第一附属医院);周欣(中国医科大学附属盛京医院)

参考文献

[1] La Marca A, Grisendi V, Griesinger G. How much does AMH

- really vary in normal women? [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 959487.
- [2] Nelson SM, Stewart F, Fleming R, et al. Longitudinal assessment of anti-Müllerian hormone during pregnancy—relationship with maternal adiposity, insulin, and adiponectin [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(4): 1356–1358.
 - [3] Gerli S, Favilli A, Brozzetti A, et al. Anti-Müllerian hormone concentration during the third trimester of pregnancy and puerperium: a longitudinal case-control study in normal and diabetic pregnancy [J]. *Endocrine*, 2015, 50(1): 250–255.
 - [4] Xu HY, Zhang MQ, Zhang HX, et al. Clinical applications of serum anti-Müllerian hormone measurements in both males and females: an update [J]. *Innovation (Camb)*, 2021, 2(1): 100091.
 - [5] Cimino I, Casoni F, Liu X, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10055.
 - [6] Bedecarrats GY, O'Neill FH, Norwitz ER, et al. Regulation of gonadotropin gene expression by Müllerian inhibiting substance [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(16): 9348–9353.
 - [7] Lee MM, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions [J]. *Endocr Rev*, 1993, 14(2): 152–164.
 - [8] Bedenk J, Vrtacnik-Bokal E, Virant-Klun I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(1): 89–100.
 - [9] Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, et al. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(10): 3836–3844.
 - [10] 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.
 - [11] 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(1): 201–208.
 - [12] Grossman MP, Nakajima ST, Fallat ME, et al. Müllerian-inhibiting substance inhibits cytochrome P450 aromatase activity in human granulosa lutein cell culture [J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(5 Suppl): 1364–1370.
 - [13] van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(12): 3065–3071.
 - [14] Josso N, Lamarre I, Picard JY, et al. Anti-Müllerian hormone in early human—development. *Early Hum Dev*, 1993, 33(2): 91–99.
 - [15] Taguchi O, Cunha GR, Lawrence WD, et al. Timing and irreversibility of Müllerian duct inhibition in the embryonic reproductive tract of the human male [J]. *Dev Biol*, 1984, 106(2): 394–398.
 - [16] Bergada I, Milani C, Bedecarrats P, et al. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(10): 4092–4098.
 - [17] Rey RA, Musse M, Venara M, et al. Ontogeny of the androgen receptor expression in the fetal and postnatal testis: its relevance on Sertoli cell maturation and the onset of adult spermatogenesis [J]. *Microsc Res Tech*, 2009, 72(11): 787–795.
 - [18] Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism [J]. *Endocr Rev*, 1997, 18(2): 259–280.
 - [19] Hutson JM, Hasthorpe S. Testicular descent and cryptorchidism: the state of the art in 2004 [J]. *J Pediatr Surg*, 2005, 40(2): 297–302.
 - [20] Rey R, al-Attar L, Louis F, et al. Testicular dysgenesis does not affect expression of anti-Müllerian hormone by Sertoli cells in premeiotic seminiferous tubules [J]. *Am J Pathol*, 1996, 148(5): 1689–1698.
 - [21] Sinisi AA, Esposito D, Maione L, et al. Seminal anti-Müllerian hormone level is a marker of spermatogenic response during long-term gonadotropin therapy in male hypogonadotropic hypogonadism [J]. *Hum Reprod*, 2008, 23(5): 1029–1034.
 - [22] Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications [J]. *Endocr Rev*, 2001, 22(5): 657–674.
 - [23] Ramezani Tehrani F, Mansournia MA, Solaymani-Dodaran M, et al. Serum variations of anti-Müllerian hormone and total testosterone with aging in healthy adult Iranian men: a population-based study [J]. *PloS one*, 2017, 12(7): e0179634.
 - [24] Xu HY, Zhang HX, Xiao Z, et al. Regulation of anti-Müllerian hormone (AMH) in males and the associations of serum AMH with the disorders of male fertility [J]. *Asian J Androl*, 2019, 21(2): 109–114.
 - [25] Mullen RD, Ontiveros AE, Moses MM, et al. AMH and AMHR2 mutations: a spectrum of reproductive phenotypes across vertebrate species [J]. *Dev Biol*, 2019, 455(1): 1–9.
 - [26] Komarowska MD, Milewski R, Charkiewicz R, et al. Are anti-Müllerian hormone and its receptor polymorphism associated with the hormonal condition of undescended testes? [J]. *Adv Med Sci*, 2016, 61(2): 288–292.
 - [27] Malone SA, Papadakis GE, Messina A, et al. Defective AMH signaling disrupts GnRH neuron development and function and contributes to hypogonadotropic hypogonadism [J]. *Elife*, 2019, 8: e47198.
 - [28] Alvaro Mercadal B, Imbert R, Demeestere I, et al. AMH mutations with reduced in vitro bioactivity are related to premature ovarian insufficiency [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30

- (5):1196-1202.
- [29] Gorsic LK, Kosova G, Werstein B, et al. Pathogenic anti-Müllerian hormone variants in polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(8):2862-2872.
- [30] Han X, McShane M, Sahertian R, et al. Pre-mixing serum samples with assay buffer is a prerequisite for reproducible anti-Müllerian hormone measurement using the Beckman Coulter Gen II assay[J]. Hum Reprod, 2014, 29(5):1042-1048.
- [31] Pankhurst MW, Chong YH, McLennan IS. Enzyme-linked immunosorbent assay measurements of anti-Müllerian hormone (AMH) in human blood are a composite of the uncleaved and bioactive cleaved forms of AMH[J]. Fertil Steril, 2014, 101(3):846-850.
- [32] Bungum L, Tägevi J, Jokubkiene L, et al. The impact of the biological variability or assay performance on AMH measurements: a prospective cohort study with AMH tested on three analytical assay-platforms[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9:603.
- [33] Li HW, Wong BP, Ip WK, et al. Comparative evaluation of three new commercial immunoassays for anti-Müllerian hormone measurement[J]. Hum Reprod, 2016, 31(12):2796-2802.
- [34] Bungum L, Jacobsson AK, Rosen F, et al. Circadian variation in concentration of anti-Müllerian hormone in regularly menstruating females: relation to age, gonadotrophin and sex steroid levels[J]. Hum Reprod, 2011, 26(3):678-684.
- [35] Bungum L, Franssohn F, Bungum M, et al. The circadian variation in anti-Müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome differs significantly from normally ovulating women[J]. PloS one, 2013, 8(9):e68223.
- [36] Drakopoulos P, van de Vijver A, Parra J, et al. Serum anti-Müllerian hormone is significantly altered by downregulation with daily gonadotropin-releasing hormone agonist: a prospective cohort study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10:115.
- [37] Su HI, Maas K, Sluss PM, et al. The impact of depot GnRH agonist on AMH levels in healthy reproductive-aged women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(12):E1961-1966.
- [38] Cai J, Liu L, Zheng J, et al. Differential response of AMH to GnRH agonist among individuals: the effect on ovarian stimulation outcomes[J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35(3):467-473.
- [39] Marschalek J, Ott J, Husslein H, et al. The impact of GnRH agonists in patients with endometriosis on prolactin and sex hormone levels: a pilot study[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 195:156-159.
- [40] Landersøe SK, Birch Petersen K, Sørensen AL, et al. Ovarian reserve markers after discontinuing long-term use of combined oral contraceptives[J]. Reprod Biomed Online, 2020, 40(1):176-186.
- [41] Bernardi LA, Weiss MS, Waldo A, et al. Duration, recency, and type of hormonal contraceptive use and anti-Müllerian hormone levels. Fertil Steril, 2021, 116(1):208-217.
- [42] Kim C, Karvonen-Gutierrez C, Kong S, et al. Anti-Müllerian hormone among women with and without type 1 diabetes: the epidemiology of diabetes interventions and complications study and the Michigan bone health and metabolism study[J]. Fertil Steril, 2016, 106(6):1446-1452.
- [43] Yarde F, Maas AH, Franx A, et al. Serum AMH levels in women with a history of preeclampsia suggest a role for vascular factors in ovarian aging[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(2):579-586.
- [44] Younis JS, Shapso N, Fleming R, et al. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2019, 25(3):375-391.
- [45] El Shamy T, Amer SAK, Mohamed AA, et al. The impact of uterine artery embolization on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2020, 99(1):16-23.
- [46] Lv B, Xing C, He B. Effects of bariatric surgery on the menstruation- and reproductive-related hormones of women with obesity without polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Surg Obes Relat Dis, 2022, 18(1):148-160.
- [47] Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(12):4650-4655.
- [48] Shebl O, Ebner T, Sir A, et al. Age-related distribution of basal serum AMH level in women of reproductive age and a presumably healthy cohort[J]. Fertil Steril, 2011, 95(2):832-834.
- [49] Xu H, Zhang M, Zhang H, et al. Clinical application of serum anti-Müllerian hormone measurements in both males and females: an update[J]. Innovation (Camb), 2021, 2(1):100091.
- [50] Cui L, Qin Y, Gao X, et al. Anti-Müllerian hormone: correlation with age and androgenic and metabolic factors in women from birth to postmenopause[J]. Fertil Steril, 2016, 105(2):481-485 e481.
- [51] Li H, He YL, Li R, et al. Age-specific reference ranges of serum anti-Müllerian hormone in healthy women and its application in diagnosis of polycystic ovary syndrome: a population study[J]. BJOG, 2020, 127(6):720-728.
- [52] Hao Y, Yang R, Li J, et al. Age-specific random day serum anti-Müllerian hormone reference values for women of reproductive age in the general population: a large Chinese nationwide population-based survey[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 227(6):883.e1-883.e18.

- [53] Han Y, Xu H, Feng G, et al. An online tool for predicting ovarian reserve based on AMH level and age: a retrospective cohort study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 946123.
- [54] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization; the Bologna criteria [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(7): 1616–1624.
- [55] Tokura Y, Yoshino O, Ogura-Nose S, et al. The significance of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in patients over age 40 in first IVF treatment [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2013, 30(6): 821–825.
- [56] Alson SSE, Bungum LJ, Giwercman A, et al. Anti-Müllerian hormone levels are associated with live birth rates in ART, but the predictive ability of anti-Müllerian hormone is modest [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 225: 199–204.
- [57] Xu H, Shi L, Feng G, et al. An ovarian reserve assessment model based on anti-Müllerian hormone levels, follicle-stimulating hormone levels, and age: a retrospective cohort study [J]. *J Med Internet Res*, 2020, 22(9): e19096.
- [58] Xu H, Feng G, Wang H, et al. A novel mathematical model of true ovarian reserve assessment based on predicted probability of poor ovarian response: a retrospective cohort study [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(4): 963–972.
- [59] Tehrani FR, Firouzi F, Behboudi-Gandevani S. Investigating the clinical utility of the anti-Müllerian hormone testing for the prediction of age at menopause and assessment of functional ovarian reserve: a practical approach and recent updates [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(2): 458–467.
- [60] 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.
- [61] Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Tohidi M, et al. Modeling age at menopause using serum concentration of anti-Müllerian hormone [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2): 729–735.
- [62] Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Anti-Müllerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5): 1673–1680.
- [63] Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Azizi F. A single test of anti-Müllerian hormone in late reproductive-aged women is a good predictor of menopause [J]. *Menopause*, 2009, 16(4): 797–802.
- [64] Bertone-Johnson ER, Manson JE, Purdue-Smithe AC, et al. Anti-Müllerian hormone levels and incidence of early natural menopause in a prospective study [J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(6): 1175–1182.
- [65] Depmann M, Eijkemans MJC, Broer SL, et al. Does anti-Müllerian hormone predict menopause in the general population? Results of a prospective ongoing cohort study [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(7): 1579–1587.
- [66] Dölleman M, Faddy MJ, van Disseldorp J, et al. The relationship between anti-Müllerian hormone in women receiving fertility assessments and age at menopause in subfertile women: evidence from large population studies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(5): 1946–1953.
- [67] Nair S, Slaughter JC, Terry JG, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) is associated with natural menopause in a population-based sample: the CARDIA Women's Study [J]. *Maturitas*, 2015, 81(4): 493–498.
- [68] de Kat AC, van der Schouw YT, Eijkemans MJC, et al. Back to the basics of ovarian aging: a population-based study on longitudinal anti-Müllerian hormone decline [J]. *BMC Med*, 2016, 14(1): 151.
- [69] de Kat AC, van der Schouw YT, Eijkemans MJC, et al. Can menopause prediction be improved with multiple AMH measurements? Results from the prospective Doetinchem Cohort Study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(11): 5024–5031.
- [70] Poseidon G, Alviggi C, Andersen CY, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept [J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(6): 1452–1453.
- [71] Broer SL, Dölleman 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(2): 420–429.e7.
- [72] Broer SL, Mol BW, Hendriks D, et al. The role of anti-Müllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count [J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(3): 705–714.
- [73] Broer SL, Dölleman M, Opmeer BC, et al. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(1): 46–54.
- [74] Wang X, Jin L, Mao YD, et al. Evaluation of ovarian reserve tests and age in the prediction of poor ovarian response to controlled ovarian stimulation—a real-world data analysis of 89,002 patients [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 702061.
- [75] Ma C, Xu H, Wang H, et al. An online tool for predicting ovarian responses in unselected patients using dynamic inhibin B and basal anti-Müllerian hormone levels [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1074347.
- [76] Han Y, Xu H, Feng G, et al. An online tool using basal or activated ovarian reserve markers to predict the number of oocytes retrieved following controlled ovarian stimulation: a prospective observational cohort study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 881983.
- [77] Li Y, Duan Y, Yuan X, et al. A novel nomogram for

- individualized gonadotropin starting dose in GnRH antagonist protocol[J].Front Endocrinol(Lausanne),2021,12:688654.
- [78] Tal R,Seifer DB.Ovarian reserve testing:a user's guide[J].Am J Obstet Gynecol,2017,217(2):129-140.
- [79] La Marca A, Papaleo E, Grisendi V, et al. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles[J].BJOG,2012,119(10):1171-1179.
- [80] Xu H, Feng G, Han Y, et al. POvaStim: an online tool for directing individualized FSH doses in ovarian stimulation[J].Innovation(Camb),2023,4(2):100401.
- [81] Fraissinet A, Robin G, Pigny P, et al. Use of the serum anti-Mullerian hormone assay as a surrogate for polycystic ovarian morphology: impact on diagnosis and phenotypic classification of polycystic ovary syndrome[J].Hum Reprod,2017,32(8):1716-1722.
- [82] Caanen MR, Peters HE, van de Ven PM, et al. Anti-Mullerian hormone levels in adolescence in relation to long-term follow-up for presence of polycystic ovary syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab,2021,106(3):e1084-e1095.
- [83] Dietz de Loos A, Hund M, Buck K, et al. Anti-Mullerian hormone to determine polycystic ovarian morphology [J].Fertil Steril,2021,116(4):1149-1157.
- [84] Sahmay S, Aydin Y, Oncul M, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: AMH in combination with clinical symptoms[J].J Assist Reprod Genet,2014,31(2):213-220.
- [85] 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.
- [86] Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Mullerian hormone[J].Hum Reprod,2014,29(4):791-801.
- [87] Lane AH, Lee MM, Fuller AF, et al. Diagnostic utility of Mullerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors [J]. Gynecol Oncol,1999,73(1):51-55.
- [88] La Marca A, Volpe A. The anti-Mullerian hormone and ovarian cancer[J].Hum Reprod Update,2007,13(3):265-273.
- [89] Haltia UM, Hallamaa M, Tapper J, et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Mullerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors [J].Gynecol Oncol,2017,144(1):83-89.
- [90] Chong YH, Campbell AJ, Farrand S, et al. Anti-Mullerian hormone level in older women: detection of granulosa cell tumor recurrence [J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22 (9) : 1497-1499.
- [91] Mancaux A, Grardel Chambenoit E, Gagneur O, et al. Granulosa cell tumor: difficulty of diagnosis and contribution of imaging[J].Gynecol Obstet Fertil,2013,41(7-8):439-445.
- [92] Geerts I, Vergote I, Neven P, et al. The role of inhibins B and anti-Mullerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors [J].Int J Gynecol Cancer,2009,19(5):847-855.
- [93] Farkkila A, Koskela S, Bryk S, et al. The clinical utility of serum anti-Mullerian 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.
- [94] Kim JH, MacLaughlin DT, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance/anti-Mullerian hormone: a novel treatment for gynecologic tumors [J].Obstet Gynecol Sci,2014,57(5):343-357.
- [95] Ge W, Clendenen TV, Afanasyeva Y, et al. Circulating anti-Mullerian hormone and breast cancer risk: a study in ten prospective cohorts [J].Int J Cancer,2018,142(11):2215-2226.
- [96] Nichols HB, Baird DD, Stanczyk FZ, et al. Anti-Mullerian hormone concentrations in premenopausal women and breast cancer risk[J].Cancer Prev Res(Phila),2015,8(6):528-534.
- [97] Anderson RA, Su HI. The clinical value and interpretation of anti-Mullerian hormone in women with cancer [J]. Front Endocrinol(Lausanne),2020,11:574263.
- [98] Li X, Liu S, Ma L, et al. Can anti-Mullerian hormone be a reliable biomarker for assessing ovarian function in women postchemotherapy? [J].Cancer Manag Res,2020,12:8171-8181.
- [99] Palinska-Rudzka KE, Ghobara T, Parsons N, et al. Five-year study assessing the clinical utility of anti-Mullerian hormone measurements in reproductive-age women with cancer [J].Reprod Biomed Online,2019,39(4):712-720.

(2023-03-10收稿)