



Human Reproduction Update Advance Access published January 14, 2014

Human Reproduction Update, Vol.0, No.0 pp. 1–16, 2014

doi:10.1093/humupd/dmt062

human
reproduction
update

The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women

Didier Dewailly^{1,*}, Claus Yding Andersen², Adam Balen³,
Frank Broekmans⁴, Nafi Dilaver⁵, Renato Fanchin⁶, Georg Griesinger⁷,
Tom W. Kelsey⁸, Antonio La Marca⁹, Cornelius Lambalk¹⁰,
Helen Mason⁵, Scott M. Nelson¹¹, Jenny A. Visser¹², W. Hamish Wallace¹³,
and Richard A. Anderson¹⁴

¹Department of Endocrine Gynaecology and Reproductive Medicine, Hôpital Jeanne de Flandre, Centre Hospitalier de Lille, Université Lille 2, Lille, France ²Laboratory of Reproductive Biology, Children and Reproduction, University Hospital of Copenhagen, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark ³The Leeds Centre for Reproductive Medicine, Leeds Teaching Hospitals, Leeds LS14 6UH, UK ⁴Department of Reproductive Medicine and Gynecology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht 3584 CX, The Netherlands ⁵St. George's, University of London, London SW17 0RE, UK ⁶Department of Obstetrics Gynecology and Reproductive Medicine, Hospital A. Bécélère, University Paris Sud, F-92141 Clamart, France ⁷Department of Reproductive Medicine and Gynecologic Endocrinology, University Clinic of Schleswig-Holstein, Luebeck, Germany ⁸School of Computer Science, University of St Andrews, St Andrews KY16 9SX, UK ⁹Mother-Infant Department, University of Modena and Reggio Emilia, 41100 Modena, Italy ¹⁰Division of Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands ¹¹Muirhead Chair in Obstetrics & Gynaecology, University of Glasgow, Glasgow G11 6NT, UK ¹²Department of Internal Medicine, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands ¹³Paediatric Oncology, Royal Hospital for Sick Children, 17 Millerfield Place, Edinburgh EH9 1LF ¹⁴MRC Centre for Reproductive Health, Queens Medical Research Centre, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

*Correspondence address. E-mail: didier.dewailly@chru-lille.fr

Submitted on October 22, 2013; resubmitted on December 9, 2013; accepted on December 16, 2013

译：王楠 校对：奚苏静

抗缪勒氏管激素在妇女中的生理学功能及临床用途

历史回顾

抗缪勒氏管激素 (AMH) 是一种二聚体的糖蛋白，属于转化生长因子 β (TGF- β) 和分化因子家族。AMH在男性性别分化过程中具有重要作用。1947年，Jost等人通过对胎兔进行阉割试验发现，在雄性胎兔性别分化过程中，一种区别于辜酮的睾丸相关因子参与了缪勒氏管的退化。随后1993年，Jost发现该因子由睾丸支持细胞产生。

卵巢也可以产生AMH。在鸡中，这一生理过程从早期的胚胎发育一直持续至成年。然而，人类颗粒细胞产生的AMH仅能在妊娠末期被检出。通过对卵泡池进行分析研究

发现，AMH是原始卵泡募集的抑制因子。同时，在月经周期中，AMH还在优势卵泡选择过程中具有潜在功能。窦卵泡颗粒细胞分泌的AMH会释放进入血液循环，因此可以通过检测试剂对血清AMH水平进行检测。血清AMH水平可以反映卵巢中处于发育过程的卵泡的比例，因此AMH被认为是评价卵巢衰老进程的标志物。

由于AMH可以反映卵巢中窦卵泡及前窦卵泡的数量，目前已经广泛应用于临床。评估卵巢在试管授精中对过度刺激的反应进而提供可能的个体化方案，是目前AMH的最引人关注的应用。使用AMH对医源性问题（如盆腔辐射、化

疗、子宫动脉栓塞及卵巢手术等)导致的卵巢储备功能损伤进行评估,有助于在一些个案中采用保留生育力的策略从而避免损伤。妇女在特定年龄的AMH水平与绝经期相关,AMH检测可用于对生殖寿命进行预测,防止卵巢早衰导致的不孕。最后,在诊断多囊卵巢综合征(PCOS)方面,AMH也有望取代卵巢超声,并成为诊断卵巢早衰的附加手段。

AMH生理学

AMH与卵巢生理学

AMH由小生长卵泡的颗粒细胞特异性表达。在啮齿类动物中,AMH的表达起始于原始卵泡募集生长阶段,前窦卵泡和窦卵泡中AMH表达程度最高。卵泡生产过程中的FSH依赖性阶段,壁颗粒细胞和闭锁卵泡将不再表达AMH。而在排卵期前卵泡的卵丘细胞中,AMH的表达仍然存在。在人类卵巢中,AMH的表达方式也基本如此。

科学家通过研究不同年龄的AMH缺乏的小鼠卵巢卵泡池,揭示了AMH在卵泡形成过程的生物学功能。AMH对原始卵泡和初级卵泡的进一步转变起到了抑制作用。当AMH匮乏时,原始卵泡会以更快速率进行募集,导致原始卵泡池在生物体较年轻的阶段即被消耗殆尽。卵母细胞的不断退化及卵泡闭锁提示AMH可能还是一种小生长卵泡的存活因子。此外,AMH还会降低卵泡对于FSH的敏感性。有充足的证据显示,AMH参与了卵泡生长启动及卵泡FSH敏感性调控(Fig.1)。

在人类卵巢中,在窦卵泡最终分泌之前AMH也发挥了一定的生理学作用。排卵期前卵泡释放的E2(及抑制素)

与脑垂体分泌的促性腺释放激素之间存在微妙的平衡,这使得排卵可以在正确的时间被激活。近期的研究显示,在颗粒细胞芳香化直至卵泡选择的过程,AMH也具有一定的调节作用。在正常人窦卵泡中,卵泡内的AMH浓度水平随着卵泡直径的增长会逐渐下降,当卵泡直径生长至8mm左右时,AMH浓度水平会出现显著下降。AMH表达水平的迅速下降与优势卵泡选择有关,这期间雌性激素水平会迅速升高。在该过程中,E2通过其 β 受体与AMH基因启动子区的相互作用参与了AMH水平的下降。

目前已经有若干研究显示,AMH作为“门控”角色在卵泡雌性激素产量方面发挥着作用。

1. 早期研究发现,在胎儿绵羊卵巢内,AMH可抑制芳香化酶的生物合成。之后基于抑制cAMP诱导的芳香化酶活性的原理,科学家开发了一种大鼠卵巢AMH活性定量检测方法。
2. 在体外受精患者的颗粒黄体细胞中,AMH可降低CYP19a1(芳香化酶)的表达水平。同时,由FSH诱导的E2产量也会因AMH的存在而显著下降。
3. 在人类小窦卵泡中,AMH浓度与E2浓度及颗粒细胞内CYP19a1基因表达水平呈明显负相关。
4. 通过观察卵母细胞堆积物发现,AMH与芳香化酶的表达呈完全逆相关。同时在排卵前卵泡内的卵母细胞中,AMH呈持续表达状态。
5. 通过对AMH信号通路的遗传变异进行联合分析发现,AMH 49丝氨酸变异体分泌的AMH活性较低,将导致AMH对于FSH诱导的芳香化酶活性抑制作用的下降和对卵泡生长的抑制能力下降。

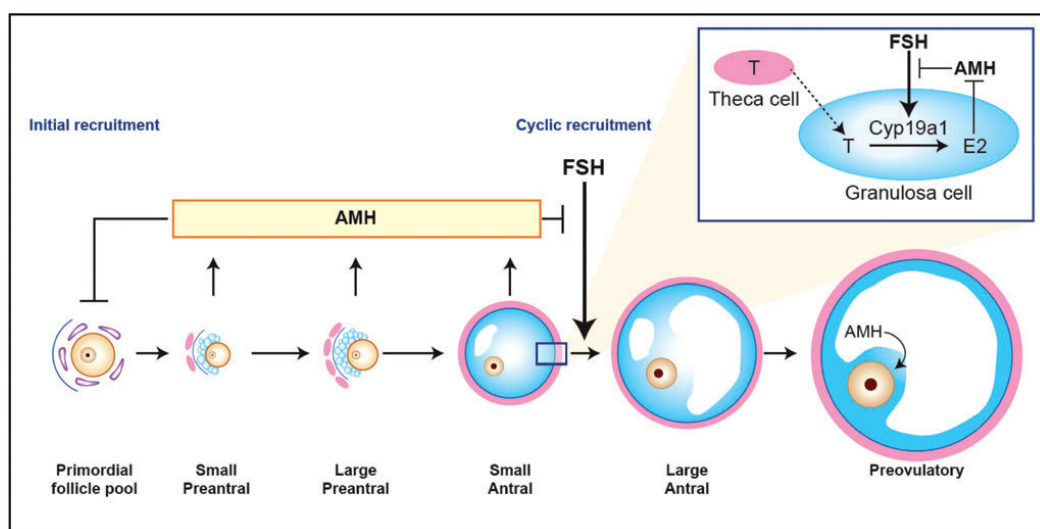


Fig 1. AMH在卵巢中的活动示意图。AMH由小生长卵泡的颗粒细胞产生,抑制原始卵泡的募集及前窦卵泡和小窦卵泡的FSH依赖性生长及选择。此外,在成熟卵泡的卵母细胞中,AMH仍然高度表达。如插图所示,AMH通过抑制FSH诱导的CYP19a1(芳香化酶)的表达从而降低E2水平,同时E2自身的抑制作用也会抑制AMH的表达。T表示睾酮。

综上所述，AMH可能在卵泡中扮演着“门控”角色，以确保每一个小窦卵泡在优势选择之前可以产生少量E2，促使卵巢/脑垂体交互调控使得选择后的卵泡进行正常排卵（图1）。

血清AMH检测及试剂开发

AMH是一种前体蛋白，由两条70KDa的单体经二硫键组成。在蛋白水解的作用下会形成一个55KDa的N末端前区和一个12.5KDa的C末端成熟区。前区二聚体和成熟区二聚体在形成后仍然保持着非共价结合，在外周循环中以140KDa的复合物形式存在。AMH成熟区具有生物活性，但是与其他TGF- β 家族成员不同，AMH需要N末端区域的存在才能发挥完整的生物学活性。研究认为，N端前区与蛋白稳定性及折叠有关。

二十世纪90年代，有研究首次报道了血清AMH的检测，使用的方法为ELISA。这些AMH ELISA试剂最初用于儿童时期睾丸功能的评估（儿童时期男性AMH水平显著高于女性）。其中，Josso等人开发的一种基于由牛AMH免疫的单一多抗的试剂，以重组人AMH作为标准品，可检出的AMH最低量为0.02ng。该试剂随后被优化至ELISA平台，使用由重组人AMH免疫的一株单抗和一个多抗。这些抗体可识别AMH的前区和成熟区，并且灵敏度提升至2ng/mL（Fig 2）。之后，Long等人通过使用两株单抗将试剂的灵敏度提升至0.1ng/mL。最后，这种超敏试剂通过Beckman公司成为了商品化试剂——IOT AMH ELISA。

评估女性血清AMH水平的重要意义在于可以监测原始卵泡池的规模。这也是开发超敏AMH检测试剂的契机。2005年，Al-Qahtani等人通过使用重组AMH抗原免疫AMH缺乏的小鼠制备了识别AMH前区的高灵敏单抗。在以重组AMH作为标准品的情况下，试剂灵敏度可达到0.078ng/mL。2006年，Kevenaar等人对试剂进行了进一步优化，所使用的抗体配对为一株识别前区域的单抗F2B/7A和一株识别成熟区的单抗F2B/12H(Fig.2)。该试剂可以检出总AMH，并被DSL开发为商品化试剂，灵敏度可达到6.3pg/mL。

随着上述两种AMH商品化试剂盒的出现，血清AMH的临床应用研究呈爆发式增长。然后由于不同试剂之间使用的抗体及校准品不同，导致不同试剂的检测结果出现了显著差异。随着DSL被Beckman公司收购，两种不同的商品化试剂被一种新型的ELISA试剂所取代——Beckman Coulter AMH Gen II试剂。该试剂沿用了DSL之前的抗体配对，但所使用的校准品为添加于热灭活小牛血清的天然AMH。AMH Gen II试剂由IOT AMH ELISA校准，灵敏度可达到0.08ng/mL。AMH Gen II与DSL试剂之间存在良好的相关性，但是由于AMH Gen II经由IOT AMH校准，所以导致

AMH Gen II的检测结果会高于DSL。另外，样本的保存、处理、稀释及加入微孔板的顺序也会对AMH检测结果造成影响。经过-20度长期保存后的样本，却依然可以在DSL试剂上得到稳定的结果，而对于AMH Gen II试剂，仅血清样本可取得稳定的结果。根据Beckman-Coulter相关安全性文件的内容可以看出，不仅未稀释样本由于干扰物的存在可能会造成假阳性结果，一些稀释后的样本加入微孔板后也会出现假阳结果。因此，截至目前由AMH Gen II检测结果发表的AMH研究的准确性仍有待确认。同时，不同的商品化试剂的参考值不同，不推荐在临床研究中使用两种不同试剂的检测绝对值进行比较。在未来，AMH检测标准化也将是推进AMH应用的重要工作。

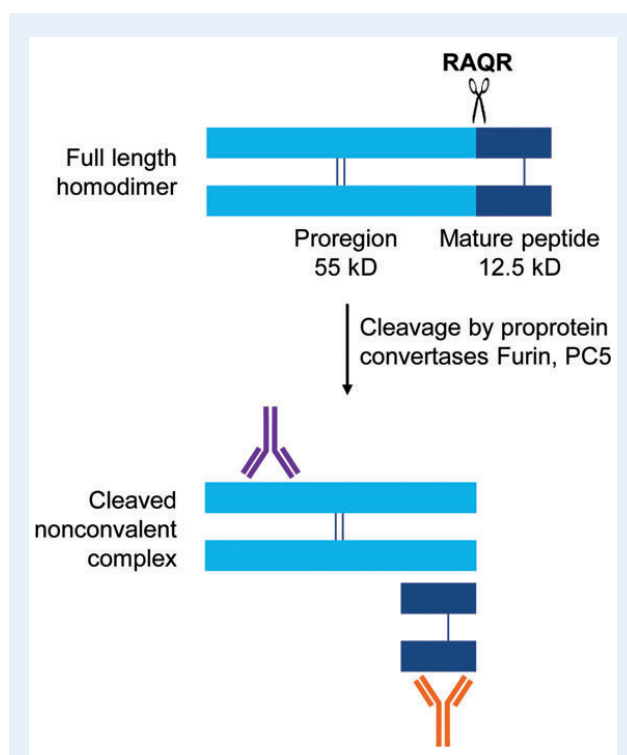


Fig.2. AMH代谢示意图。AMH是一种前体蛋白，是一种由二硫键链接的二聚体蛋白。激素原转化酶的酶切作用下，AMH被截断为前区二聚体和成熟区二聚体蛋白，两种二聚体蛋白呈非共价结合。目前已经有使用单抗制备的商品化试剂盒可用于检测外周循环AMH。其中AMH Gen II试剂的捕获抗体识别AMH成熟区，检测抗体识别前区。

不同条件下健康妇女血清AMH水平的变异性

由于相似年龄不同妇女群体的窦卵泡数量的高度变异性，AMH的个体间变异性非常高。同时，AMH还存在种族间差异，非洲裔美籍和西班牙妇女的血清AMH水平普遍低于白人女性，这可能意味着卵泡数量与AMH产量的不相符。有研究显示，AMH和BMI指数存在负相关，同时这种负相关还是年龄依赖性的。此外，还有报道显示，吸烟会导致AMH水平降低。

个体内差异分析是AMH变异性的次级因素。通过对月经周期差异进行前瞻性研究，结果显示89%的AMH变异性均由不同群体间的差异所导致，由个体内AMH浮动引起的AMH变异性仅占11%。目前绝大多数研究均认为，在月经周期内，AMH的水平是相对稳定的，因为优势卵泡和黄体并不会分泌AMH (Fig.3)。另一份前瞻性研究结果发现，月经周期AMH的动力学存在两种模型，对于“年轻”卵巢而言，AMH的平均值更高，变异性更大；而对于“老化”的卵巢而言，AMH的均值偏低，且变异性下降。该结果也提示了随着年轻的增长伴随着卵巢储备功能的下降。另外，在月经周期内AMH的浮动呈散点分布，这说明在固定日期检测AMH并无显著优势。

一项基于863例女性样本（228例口服避孕药样本及504例无服用避孕药样本）的队列分析研究显示，口服避孕药女性的AMH水平较质控水平偏低29.8%。随后，该结论也得到了其他研究的验证，该研究通过对42例健康女性使用口服避孕药/激素避孕进行分析，9周后AMH水平下降50%。而随着停止使用激素避孕，AMH水平会在后续的自然循环中升高。另外，在妇女妊娠后，AMH水平也会出现下降，这反应了妊娠后成熟卵泡数量的下降，同时也与妊娠期血液稀释及血浆结合蛋白浓度升高有关。

总之，目前有若干因素均可造成AMH水平的波动，这些因素在进行临床解读时均应被考虑在内。月经周期内的AMH水平浮动不大且是随机性的，因此AMH检测可独立于月经周期。物理或药物介导的卵巢功能抑制可能会造成AMH水平下降。因此，对于长期接受激素避孕的妇女而言，AMH作为卵巢功能预测标志物的准确性将大打折扣。

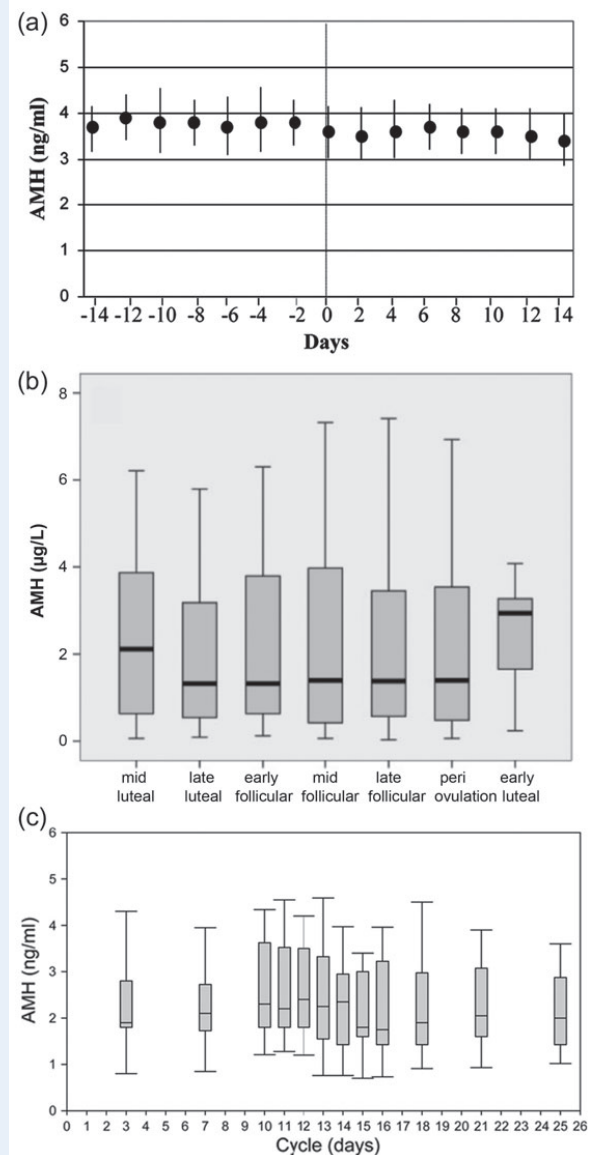


Fig.3.月经周期内的AMH变异性。血清AMH水平相对稳定，(a)由IOT试剂测定，(b)和(c)由DSL试剂测定。

从怀孕至更年期的AMH标准模型的衍生

在女性的生殖生命中，对于AMH变化曲线的理解有助我们发掘AMH新的应用价值。目前大多数的研究报道的健康少女及妇女的AMH水平均局限于相对小的年龄范围，因此可以将数据进行提取并与一些未发表的研究的数据进行合并分析。通过对数据进行合并（3260例样本，年龄范围为-0.3岁—54岁），可以形成一组具有代表性的健康女性AMH水平的数据。该数据可以作为AMH水平随年龄变化模型的基础，以进行模型的生成与验证。

如Fig 4所示，根据AMH水平贯穿全生命周期的动力学曲线，可分为四个阶段。在婴儿出生后，AMH会呈现短暂的峰值，这说女婴在该阶段出现了一个“迷你青春期”，之后AMH会逐渐升高直至9岁。在青春期年龄段（9-15岁），

AMH水平会呈现略微的下降，随后在平均年龄25岁左右达到峰值。在达到峰值之后，AMH水平会逐步下降，在平均年龄为50-51岁左右AMH水平将低至不可检出，这与绝经有关。

通过对比非生长卵泡（NGF）募集的动力学曲线和AMH水平的动力学曲线可发现，25岁以后AMH水平下降与被募集的NGF数量存在显著的正相关（ $r=0.96$ ）。这个结果进一步说明，AMH可作为女性25岁后卵巢储备功能评估的间接指标。对于25岁以前的女性而言，AMH与卵巢储备的关系更为复杂，AMH水平的升高与卵泡生长活化水平的升高存在正相关。因此，AMH是否可用于年轻女性卵巢储备功能的评估指标仍应保持怀疑态度。

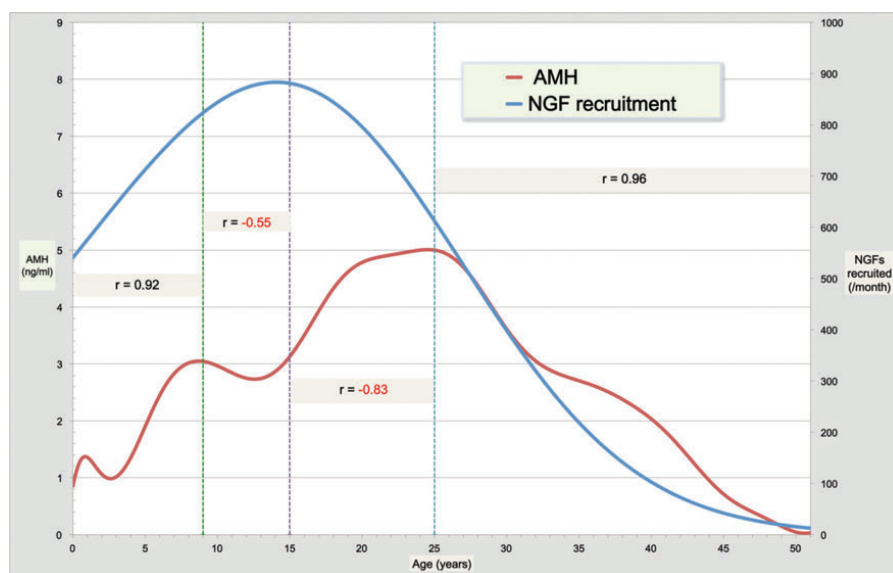


Fig.4. 人类繁殖寿命期间AMH与卵泡募集效率的变化曲线。红线为Log修正的AMH模型，24.5岁达到峰值。蓝色曲线为募集的NGF数量，14.2岁时达到峰值。根据AMH浓度与卵泡募集数的相关系数，可将模型分为4个阶段：出生至青春期阶段（9岁），青春期（9-15岁），后青春期（15-25岁）及成熟成年（>25岁）。

卵巢储备功能评估

健康女性卵巢储备功能评估

根据辅助生殖技术（ART）相关的文献报道，AMH可以用于预测过度刺激后的卵巢反应。相比于年龄，AMH在评估卵巢储备定量评估方面的优先级更高，但是其对于持续妊娠的预测价值会比较受限。实际上，目前也没有任何卵巢储备功能的测试组合可以进一步提高女性年龄用于预后诊断的准确性。而卵巢储备功能定性评估则难度更大。

有少数研究报道，AMH可用于预测女性天然生育能力。一份前瞻性研究结果显示，大多数30岁后的女性，若AMH水平较低，其受精概率会显著降低。而对于健康的年轻女性而言，即使AMH水平较低，其生殖能力似乎也不会受到影响。而对于伴有AMH水平升高怀孕率下降的妇女而

言，可提示其正在逐步停止排卵。作为一种定量的标志物，AMH可以用于预测卵巢老化的时间线。

要研究卵巢储备功能测试在评估未来卵巢储备的状态的价值，长期的随访是非常必要的。绝经与一些固定时间的早期事件是有关联的，如平均年龄46岁时，会出现月经不规则；平均年龄41岁时，天然生育能力开始丧失。因此，妇女的生殖寿命可以通过绝经期年龄进行预测。有研究结果表明，在9岁到12岁之间，若女性AMH水平呈年龄非特异性，则预示该女性的绝经期会较早出现，反之亦然。不过目前大部分对于单独AMH检测的预测价值研究的数据的置信区间还是略宽。AMH随时间变化的速率也会影响绝经期，同时该速率也非常容易受到外在及内部因素的影响。

遗传因素是绝经年龄差异的主要因素。除了遗传因素之外，一些诸如吸烟、BMI、酗酒及频繁参与聚会等生活方式的因素也会影响绝经期。因此，绝经年龄是多因素共同作用的结果。近期的一些研究表明，若干与绝经年龄相关的基因突变得到了鉴别。其中与AMH及其受体在改变卵泡池窦卵泡丢失速率的潜在作用方面，AMHR2基因突变可改变分娩与自然绝经时间的关系。此外，AMH及AMH受体II基因常见变异之间的相互作用对于绝经的影响也进一步支持了上述因素对于引导卵泡募集的潜在作用。

对于绝经年龄预测的价值是多方面的。女性未来卵巢储备功能评估可以预测生殖寿命，这对于女性不孕症具有启示作用。由于生殖年龄的固定年龄区间理论上是存在的，因此绝经年龄的预测可以预估自然生育功能终止的时间。如果这些预测可以在妇女更早的年龄段得到预测，这将对于女性的职业选择及是否怀孕具有重要的指导意义。目前，AMH检测是否能够符合上述标准仍然有待验证。

化疗、放射性治疗及手术对于卵巢损伤的评估

血清AMH水平与小生长卵泡及原始卵泡数量的关系使得AMH检测可以作为一种癌症治疗后性腺毒素评估及卵巢手术后卵巢储备功能评估的主要潜在工具。同时，AMH也可以对卵巢储备功能丢失情况及卵巢衰竭提供更准确的评估。此外，由于FSH和抑制素B检测对儿童没有意义，因此AMH检测在儿童方面的应用也具有重要意义。

研究显示，相比于对照组，儿童时代患有癌症而成年后月经正常的女性，AMH血清水平会出现下降。而FSH和抑制素B在该方面却未出现差异。同时，在乳腺癌幸存者中也发现了类似的结果。通过研究童年接受过霍奇金淋巴瘤治疗的年轻女性的卵巢功能，结果显示AMH水平下降；同时FSH水平升高，但是AMH在低剂量化疗后卵巢损伤评估方面的灵敏度更高。有关烷化剂产生的性腺毒性的研究发现，在治疗期间，所有妇女的AMH水平均会下降，而非烷化剂治疗的患者的AMH水平在治疗后会恢复到和治疗前相似的水平，而接受了烷化剂治疗的患者目前没有研究显示其AMH水平可恢复正常。

放射性治疗也会对卵巢造成损伤，即使是使用低剂量治疗；而对于盆腔接受了放疗的女性，通常情况下AMH水平会非常低甚至低至不可检测。

上述大多数研究均为自然性回顾研究，没有采用预处理的样本。一份有关乳腺癌妇女患者治疗前AMH与5年长期卵巢功能关系的前瞻性研究显示，治疗前AMH水平显著高的女性均仍可正常进行月经。随着后续年龄与AMH水平相结合的卵巢功能预测工具的发展，AMH对于化疗后卵巢功能的评估的价值被进一步确认（Fig 5）。因此，AMH可以用于预测放疗/化疗后卵巢活性的持续变化，而且在该方面的准确性要远优于FSH和抑制素B。还有研究显示，接受了

化疗的年轻女性中，具有高水平治疗前AMH水平的患者，其卵巢功能恢复速度更快。而年纪偏大的妇女，其治疗前的AMH水平往往偏低。关于AMH在治疗方面的预测价值，需要与更多不同的环境条件进行结合分析，从而为女性生育力保留提供更多的治疗策略（Fig 6）。

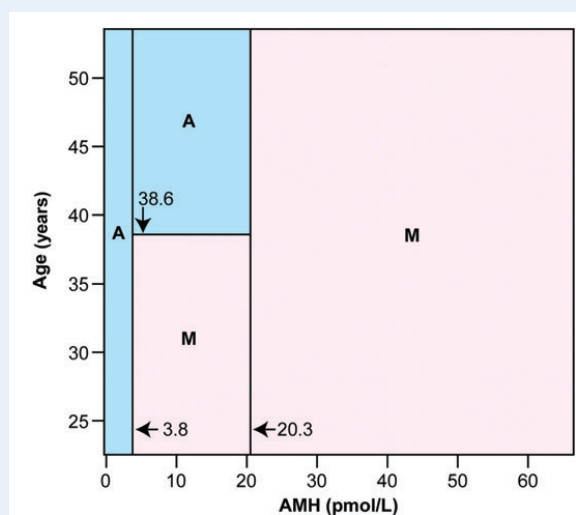


Fig.5.早期乳腺癌患者，以化疗前AMH水平与年龄作为预测变量的持续月经（M）与化疗导致的闭经（A）的马赛克图。两个主要的cut-off值均由AMH界定，低于0.53ng/mL时可预测闭经，高于2.84ng/mL可预测正常月经。两组cut-off值对应的人群平均年龄为38.6岁。上述分类模型的敏感性为98.2%，特异性为80.0%。

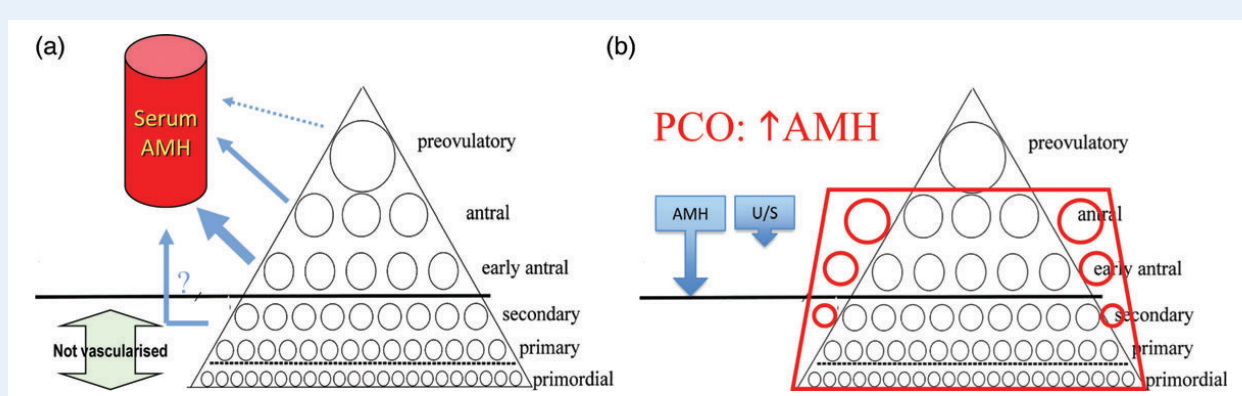


Fig.6. AMH诊断多囊卵巢综合征的原理图。（a）所有生长卵泡均会分泌AMH，但是血清AMH仅反映具有完整血管床的较大卵泡的分泌情况。所有处于生长阶段的卵泡的数目之间是紧密关联的，血清AMH可以反映出所有生长卵泡的总和，但是不能反映不分泌AMH的原始卵泡数量。（b）对于多囊卵巢综合征，所有生长卵泡的数目是增加的，因此可以导致AMH水平显著升高。相比于超声技术，AMH可以作为一种更深度更灵敏的指标以用于定义卵泡数量超标，因为AMH所涵盖的卵泡种类更多。

与其他性激素不同，AMH在所有年龄的少女中均是可检出的，因此AMH可用于评估青春期前少女的卵巢功能。一份回顾性研究显示，不同年龄少女在反复接受化疗的过程中AMH均出现了下降。很显然，如果在治疗后AMH能恢复接近之前的正常水平，可提示长期卵巢损伤的风险为中等偏低；反之，若治疗后AMH不可检出或无法恢复至之前水平则提示长期卵巢损伤高风险。因此，治疗后AMH评估可用于鉴别少女青春期反应和卵巢损伤。而后续的随访调查分析，将有助于进一步确认AMH在预测患癌后少女的长期卵巢功能方面的价值。

通过使用AMH检测评估手术对于卵巢储备功能的影响进行分析发现，卵巢囊肿手术与AMH下降相关，提示手术导致了部分有效的卵巢储备功能被移除。后续研究也对AMH在评估手术影响方面的应用价值进行了进一步确认。该方面的应用对于女性在后续妊娠选择方面具有重要的指导意见。

不孕及辅助生殖患者的卵巢功能评估

年龄及卵巢储备功能是人工授精成功的最重要的潜在因素，这可以通过AMH与年龄之间存在特异性的关系来解释。AMH与卵母细胞产量存在的线性关系非常关键。AMH可以用于预估卵巢的应激反应，从而指导医师使用更合适的卵巢刺激方案。同时AMH的检测结果也可以对患者接受卵巢刺激后的实际预期给予合理的解释。

卵巢刺激的一种极端结果是卵巢过度刺激综合征（OHSS）。通过对于刺激方案的调整并使用促性腺释放激素拮抗剂可以降低潜在致命并发症的发病风险。根据AMH的水平调整FSH剂量，同时使用促性腺释放激素拮抗剂可以阻断OHSS的发生，然而目前该阈值没有统一标准。另外，

该方法也可以一定程度上避免接受卵母细胞移植患者的试管授精风险。相反的，若应激反应很低，则需要对卵泡募集进行最大化激活。目前混合刺激策略已经被完整地阐释，但是基于AMH检测的刺激剂剂量调整的策略仍然占据主导。

在患者接受卵巢刺激的第一个治疗周期中，若AMH水平很低，一些生殖中心会根据结果选择终止治疗同时节省治疗成本。但是，即使此时妇女的AMH水平已经低至试剂的最低检测限，仍然具有通过试管授精进行怀孕的机会。虽然，这些妇女的怀孕几率相比那些高卵巢储备功能的妇女要低很多，但是仅通过AMH水平预估的卵巢应激反应就停止治疗似乎仍然有待验证。

对于卵母细胞应激反应的了解有助于为夫妻提供有益的心理影响。对于卵巢储备功能评估报告的讨论可以对患者的心理预期进行合理的设定，尤其是对于那些仅有少数卵母细胞被补救的患者。仅通过年龄进行卵母细胞数量预估是远远不够的，而AMH在评估卵母细胞数量方面确实是非常强有力的工具。

在未来，随着AMH检测及治疗策略的标准化，多变量预测模型及个体化报告将成为可能。目前，通过将年龄、AMH水平和窦卵泡计数（AFC）相结合进行卵巢过度应激反应预测及通过年龄及AMH与FSH关系进行促性腺激素剂量调整已经迈出了多变量模型建立的第一步。未来，随着更多诸如AMH这样的标志物的发现，将会使个体化的卵巢刺激治疗成为可能。

AMH与AFC关系的影响因素及预测性

卵泡池对于AMH水平的影响大多可能来自于那些1-2mm的卵泡。这种假设不仅对于我们分析AFC与AMH的

关系具有重要作用，同时也对我们比较两者的预测价值方面具有重要的意义。

尽管AFC与AMH的正相关关系在多年前就已经被证实，但是不相关的结果也会时有出现。这种结果可能至少部分是由技术性难题所致的，但是仍然会有一些生理突发事件会影响AFC与AMH的关系。根据最近的临床指南，超声计数的窦卵泡的直径变化很大，通常为2-10mm。同时需要注意的是，超声检查不可区分健康卵泡与闭锁卵泡。因此，AFC与AMH的关系会受到至少两种额外因素的影响。首先是窦卵泡的尺寸，相比于那些主要以大尺寸卵泡为主的患者（直径大于6mm），通常情况直径1-2mm的小卵泡会展示出更高的AMH水平。其次是卵泡的健康情况，颗粒细胞闭锁会限制AMH的分泌。

AMH与AFC均是评估卵巢应激以控制卵巢过度刺激的有效标志物。在这里需要考虑两个细节问题。一方面，在卵泡的起始阶段，大窦卵泡会首先对促性腺激素治疗产生反应。因为这类卵泡已经失去了分泌AMH的能力，因此在这方面AFC的预测价值可能会更高。另一方面，如果闭锁卵泡不会对外源FSH产生应答，AMH将会是更可靠的标志物。因为，可被超声识别的闭锁卵泡不会分泌AMH。此外，相比于AFC，AMH是卵巢功能的重要调节因子。在子宫中，AMH发挥着抑制卵泡功能的作用，其中包括颗粒细胞对于FSH的敏感性。通过卵泡输出速率（FORT）可以对窦卵泡的外源促性腺激素的响应能力进行临床评估，FORT与血清AMH水平存在负相关，这种关系进一步验证了AMH具有抑制卵泡功能的作用。

因此，从临床角度出发，AMH和AFC均可以为医生提供关于卵巢状态及应激能力有价值的信息以用于控制卵巢过度刺激。其中，AMH提供的信息本质上来自于非常小的卵泡及非窦卵泡，而AFC则可以提供关于卵泡尺寸方面的信息。AMH和AFC提供的信息可以进行互补从而为接受卵巢刺激的患者提供指导意见。

多囊卵巢综合征（PCOS）

AMH及其对于PCOS假定的病理生理学作用

多囊卵巢综合征（PCOS）是一种普遍存在的女性最常见的内分泌紊乱型疾病，大约5-10%的女性均会受到PCOS的影响。PCOS患者会伴有多种症状，如痤疮、多毛症及月经失调等，同时二型糖尿病的患病风险也相对较高。PCOS已经对国际卫生系统造成了相当大的经济负担。多囊卵巢的主要特点是生长期卵泡的数量显著增加。该综合征大多数是由遗传因素导致，但由于卵巢功能变化及排卵终止导致的PCOS的机理仍然有待研究。

AMH对于卵泡的早期生长具有调节作用，该作用是通过对老鼠进行AMH基因敲除试验发现的。研究发现，AMH基因被敲除后会导致进入生长池的原始卵泡数量增加。这种

模型与多囊卵巢的主要特点是一致的。也正因如此，多囊卵巢巢可以进行AMH产量的评估。研究还发现，相比于正常卵巢，无排卵的多囊卵巢巢中仅有少数原始卵泡及过渡型卵泡为AMH阳性。多囊卵巢巢中AMH水平的下降会促使卵泡进入生长阶段，或许AMH还可以作为PCOS患者早期卵泡非正常生长的标志物。

PCOS妇女的血清AMH水平比正常女性高2-4倍。这种血清AMH水平的升高可以反映小窦卵泡的数量增加，因为小窦卵泡的AMH产量是最高的。然而，通过比较正常卵巢、排卵的多囊卵巢巢及无排卵的多囊卵巢巢颗粒细胞的AMH产量发现，无排卵多囊卵巢巢颗粒细胞AMH产量是正常卵巢颗粒细胞的75倍，排卵多囊卵巢巢颗粒细胞AMH产量是正常卵巢颗粒细胞的20倍。这种AMH的异常升高可能是由于多囊卵巢巢颗粒细胞的固有特性所致，这种特异性甚至可持续至试管受精之后。同时，在卵泡液中也发现这种升高。

PCOS患者窦卵泡中AMH的异常升高的生理机制仍然未知。但是研究已经证实雄性激素与AMH水平呈正相关，同时雄性激素过量也是多囊卵巢巢泡膜的固有缺陷。研究发现女变男变性人在使用睾酮进行性别治疗时，AMH水平会出现下降。此外，还有研究发现促性腺激素治疗也会抑制AMH产量，尤其是FSH；同时还发现LH有刺激AMH产量的作用。而正常卵巢却没有发现类似的抑制效应。

AMH可以显著降低颗粒细胞中FSH及LH诱导的芳香化酶的表达，同时也会降低卵巢巢特异性芳香化酶催化剂II的活性。这还会导致雌二醇产量的显著降低。AMH还会抑制FSH刺激性FSH受体mRNA的表达。事实上，也正因AMH抑制卵泡生长使得PCOS中的AMH水平更高。在正常卵巢和排卵的多囊卵巢巢的颗粒黄体细胞中，LH均具有抑制AMHRII表达的作用；但是在无排卵多囊卵巢巢中却没发现该效应。因此可以设想，这些卵巢巢的窦卵泡中的AMH含量可以对FSH刺激性芳香化酶的表达产生足够的抑制作用，该作用抑制了雌二醇的产量进而阻断了其对于AMH产量的抑制效应（Fig. 1）。对于丢失了LH诱导的AMHRII表达下游调控作用的多囊卵巢巢妇女，这种效应将会被进一步放大。因此，AMH可能与多囊卵巢巢的发生有关。同样的，研究还发现，PCOS在使用了重组FSH治疗后，优势卵泡出现于血清AMH水平显著下降之前。

AMH与PCOS诊断：由超声诊断到实验室诊断的转变

由于AMH与PCOS病理生理学密切相关，因此目前该领域是临床医师研究的热门领域。AMH是否可以成为PCOS诊断标准的一部分已经成为目前的重点研究方向。而且对于该领域的研究还可有助于临床医师对于不同条件下的卵泡生长紊乱有更深入的了解。可以确定的是，对于绝大多数PCOS患者，均会出现血清AMH水平的显著升高。这种升高与多囊卵巢巢中产生AMH的前窦卵泡和小型卵泡的数量

增加高度相关，也是这些卵泡后续的AMH表达使得外周循环中出现大量的AMH。此外，多囊卵巢颗粒细胞中的AMH产量也会显著升高。因此，有很多研究均显示，PCOS患者血浆AMH水平与超声检查的卵泡数量高度相关。随着新型超声技术可以对1-2mm的卵泡进行计数，这种相关关系被进一步增强。

正因为AMH与卵泡数量之间的密切相关，一些研究人员对AMH与超声在PCOS诊断方面的性能进行了比较。然而，目前不同研究之间仍没有一致的结果。这种异质性的部分原因可能是由于选择的人群的差异所致，尤其是对于2-9mm卵泡数目临界值方面的选择。随着超声技术的不断提高，该临界值仍将改进。

除了超声研究中对于入选人群的定义及质控方面的问题之外，血清AMH检测之间的差异也是上述研究结果出现差异的一个重要因素。之前约有一半的研究使用的试剂为DSL或者IOT试剂，这两种试剂之间的检测结果差异非常显著。而最近的研究则多数使用了Gen II试剂。

因此，目前对于PCOS的预测，仍然无法给出统一的血清AMH临界值。有研究显示，当使用IOT试剂时，AMH临界值为4.9ng/mL时的PCOS诊断敏感性及特异性要远优于超声卵泡计数。如果这些结果可以通过新一代的AMH试剂重复验证，那么血清AMH可能会替代超声技术，成为一种准确可靠的PCOS诊断标志物。血清AMH水平升高可以被视作Rotterdam分级中多囊卵巢形态学的一种替代品。目前，我们认为超声卵泡计数属于多囊卵巢形态学（PCOM-），而血清AMH水平升高则属于生化范畴，因此多囊卵巢样畸形（PCO-L）则很有可能成为Rotterdam 分级中的第三类范畴。

此外，血清AMH水平与PCOS的严重程度相关，同时也与雄激素过多症及无排卵严重程度精确相关。通过分析发现，血清AMH水平可以作为雄激素过多症标志物，因此这可能会替代Rotterdam分级中关于“其他”类别的范畴。由于一些类型的PCOS诊断需要结合雄性激素过多症，因此通过采用AMH作为雄激素过多症标志物可以使这些差异分类一致化。对于这种假设，目前唯一的例外是伴随有I型糖尿病的PCOS患者，该类患者血清AMH水平与雄激素不相关。

因此，为了建立PCOS的诊断方案，在排除了其他诊断结果后，停止排卵及雄激素过多症是首先需要诊断的。若两者只检测出其一，则PCO-L（如果高AFC或者高AMH）可以作为停止排卵或雄激素过多症的替代结果。然而，需要强调的是，针对全球不同人口及种族，AFC及AMH的临界值

需要建立。同时，每个实验室需要有自己的质控数据。

血清AMH的诊断价值已经在青少年群体中进行了研究，因为超声技术对于这类人群的PCOM诊断经常会不稳定。一项关于智利青少年的研究结果显示，规律月经的青少年血清AMH的PCOM临界值为8.4ng/mL（IOT试剂），对应的敏感性为64%，特异性90%（ROC曲线面积为0.87）。而另一项来自于澳大利亚的研究则显示，ROC曲线面积仅为0.67，这也使得该作者认为血清AMH对于青少年PCOM的诊断效果仍有待验证。

最后，除了诊断方面的应用，未来尤其是对于无排卵PCOS患者的排卵诱导方面，AMH可以用于治疗方案的建立。根据数据显示，仅有极少数研究考察了AMH对于氯米芬、重组FSH或卵巢打孔效果的预测价值。而在试管授精过程中，AMH是一种卵巢过度刺激风险非常有价值的预测因子。

现有一些检测血清AMH的技术难题可能会影响临床医师对于AMH诊断PCOM的研究热情。但是，已经有充足的证据显示AMH检测可以取代AFC在Rotterdam分类中的作用，这将会使诊断结果更加可靠、灵活，尤其是对于肥胖人群及青春人群，因为这些人群的超声诊断结果往往不适用。

总结与未来展望

近些年的研究显示，AMH不仅仅是一种‘雄性’激素，而且是一种新型的、极有价值的工具，可以为我们对于从儿童至青春期再至生殖年龄过程中卵巢功能的信息提供新的视野。尽管AMH对于卵巢生理学方面的精确功能仍有待进一步研究，但是目前已经可以肯定的是AMH对于卵巢中卵泡的发展速度至关重要。这使得AMH已经成为卵巢最重要的激素之一，同时也是支撑女性生育能力最重要的激素之一。关于AMH是否仅作用于卵巢内及卵泡之间，将会是未来研究的一项巨大挑战。同时研究还需要考虑AMH潜在的内分泌效应及其是否参与了卵巢间相互作用或下丘脑—垂体—卵巢间的整体作用。

当前，由于技术性的一些难题，AMH检测结果的可靠性仍有待提高。随着技术的发展，这些问题都将迎刃而解。高灵敏度的试剂将会进一步确认血清AMH是卵巢功能最好的标志物。