

• 临床检验研究论著 •

血清抗苗勒管激素水平在多囊卵巢综合征的临床意义*

侯延庆¹, 叶元²

(1. 广东医学院附属南山医院, 广东深圳 518052; 2. 桂林医学院附属医院, 广西桂林 541001)

摘要:目的 探讨血清抗苗勒管激素(AMH)水平检测在 多囊卵巢综合征(PCOS)中的临床意义。方法 选择 PCOS 患者 80 例(PCOS 组), 其中具有以下情况之一者纳入 PCOS 组 1(40 例): 月经正常、高雄激素血症和多囊卵巢(PCO); 月经稀少或闭经、雄激素正常和 PCO; 月经稀少或闭经、高雄激素血症和无 PCO。月经稀少或闭经、高雄激素血症和 PCO 患者纳入 PCOS 组 2。40 例年龄和体质指数(BMI)相匹配的健康妇女纳入对照组。检测各研究组血清 AMH 水平及各项相关指标。结果 PCOS 组血清 AMH(55.21±9.03)pmol/L 高于对照组(12.58±4.82)pmol/L($P<0.05$), PCOS 组 2 血清 AMH(61.73±7.62)pmol/L 高于 PCOS 组 1(32.53±3.05)pmol/L($P<0.05$); 对照组及 PCOS 组血清 AMH 均与小卵泡数(FN)呈正相关(相关系数分别为 0.856、0.703, $P<0.05$); 对照组血清 AMH 与年龄呈负相关($r=-0.431$, $P<0.05$)。结论 AMH 分泌异常可能与 PCOS 发生发展有关, 血清 AMH 水平是描述 PCO 的可靠指标, 也是反映健康妇女卵巢功能衰退的敏感标志物, 而在 PCOS 患者中可能无此作用。

关键词: 抗苗勒管激素; 高雄激素血症; 多囊卵巢综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.01.004

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)01-0009-02

Clinical significance of serum anti-Müllerian hormone level in polycystic ovary syndrome*

Hou Yanqing¹, Ye Yuan²

(1. Nanshan Hospital Affiliated to Guangdong Medical College, Shenzhen, Guangdong 518052;

2. Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001)

Abstract: Objective To explore the clinical significance of serum anti-Müllerian hormone(AMH) level in polycystic ovary syndrome(PCOS). **Methods** Serum AMH concentrations were tested in 80 women with polycystic ovary syndrome(PCOS group) and 40 controls. Women with PCOS were divided into two groups. PCOS group1 included women with one of three conditions, including condition 1 of with normal menses, hyperandrogenemia(HA) and polycystic ovarian morphology(PCO), condition 2 of with oligo- or amenorrhea(ANOV), normal androgen and PCO, condition 3 of with oligo- or ANOV, HA and PCO. PCOS group2 included women with oligo- or ANOV, HA and PCO. Other serum indexes related to PCOS were also tested. **Results** Serum AMH level of PCOS group was (55.21±9.03)pmol/L, higher than (12.58±4.82)pmol/L of control group($P<0.05$). Serum AMH level of PCOS group2 was (61.73±7.62)pmol/L, higher than (32.53±3.05)pmol/L in PCOS group1($P<0.05$). In both control group and PCOS group, serum AMH level was correlated positively with FN($r=0.856$, $r=0.703$, $P<0.05$). Serum AMH level in control group was negatively correlated with age($r=-0.431$, $P<0.05$). **Conclusion** Abnormal AMH production could be cause of pathogenesis and development of PCOS. Serum AMH level could be a good marker as morphologic description of PCO. Serum AMH could be a sensitive marker of ovarian failure in normal conditions, but not really in PCOS.

Key words: anti-Müllerian hormone; hyperandrogenism; polycystic ovary syndrome

抗苗勒管激素(AMH)是由窦前卵泡和小窦卵泡的颗粒细胞分泌的糖蛋白, 具有调控卵泡生长和发育、防止卵泡过早消耗、保存卵巢储备的功能, 可用于判断卵巢储备, 且血清 AMH 水平与多囊卵巢综合征(PCOS)患者卵泡发育异常存在相关性。本研究对 PCOS 患者进行了血清 AMH 水平检测, 以探讨血清 AMH 水平检测在 PCOS 中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2007 年 7 月至 2011 年 7 月于桂林医学院附属医院及广东医学院附属南山医院妇产科就诊的 PCOS 患者 80 例(PCOS 组), 年龄 25~40 岁, 均有性生活史, 且均符合 2006 年美国雄激素过多协会(AES)颁布的 PCOS 诊断标准: 月经异常(稀发、量少、闭经); 稀发排卵或无排卵和(或)B 超检查一侧或双侧卵巢卵泡数至少 10 个且直径 2~8 mm; 近 3 个月未用激素, 且月经第 2~4 天或闭经期 B 超检查未见优势卵

泡时黄体生成素(LH)/促卵泡激素(FSH)比值(LH/FSH)>2 和(或)睾酮(T)>2.2 nmol/L 和(或)雄烯二酮(A)>9.0 nmol/L; 多毛和(或)高雄激素血症; 排除引起雄激素水平升高的其他相关疾病。具有以下 3 种情况之一者纳入 PCOS 组 1(40 例): 月经正常、高雄激素血症和多囊卵巢(PCO); 月经稀少或闭经、雄激素正常和 PCO; 月经稀少或闭经、高雄激素血症和无 PCO。具有以下情况者纳入 PCOS 组 2(40 例): 月经稀少或闭经、高雄激素血症和 PCO。同时随机选择年龄和体质量相匹配、月经规律的健康女性 40 例纳入对照组。

1.2 方法 月经正常和稀发的 PCOS 患者于月经期 2~4 d、闭经者于就诊当天行阴道 B 超检查, 使用 GE LOGIQ 3 二维超声诊断仪, 确定双侧卵巢有无优势卵泡, 计数双侧卵巢中直径 2~8 mm 的小卵泡数(FN)。上述受检者于 B 超检查次日、健康女性于体检时采集清晨空腹血 10 mL, 分离血清标本进行

* 基金项目: 广西壮族自治区卫生厅计划课题资助项目(Z2007234)。 作者简介: 侯延庆, 女, 主治医师, 主要从事妇科内分泌学研究。

AMH、FSH、LH、T、A 及雌二醇(E2)检测。AMH 检测采用武汉中美科技有限公司酶联免疫吸附法试剂盒。其他激素测定采用罗氏 E170 电化学发光免疫分析仪及配套试剂。另计算所有受试对象体质质量指数(BMI)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;组间比较、组内比较采用独立样本 *t* 检验(正态分布资料)或 Mann-Whitney 检验(非正态分布资料)。相关性分析采用 Pearson 相关分析(正态分布资料)或 Spearman 相关分析(非正态分布资料);显著性检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 PCOS 组与对照组各指标比较 PCOS 组血清 AMH、FN、LH、T、A 水平均高于对照组($P<0.05$),见表 1。PCOS 组 1、PCOS 组 2 血清 AMH 检测结果分别为(32.53 ± 3.05)、(61.73 ± 7.62)pmol/L,均高于对照组($P<0.05$)。

表 1 PCOS 组与对照组各指标比较		
指标	PCOS(<i>n</i> =80)	对照组(<i>n</i> =40)
LH(U/L)	11.18±5.73 *	5.12±2.96
FSH(U/L)	5.25±1.58	5.01±1.49
E2(pmol/L)	468.29±353.01	424.38±299.15
T(nmol/L)	2.53±0.56 *	0.89±0.24
A(nmol/L)	11.03±4.39 *	6.36±2.21
AMH(pmol/L)	55.21±9.03 *	12.58±4.82
FN(个)	18.25±4.20 *	5.60±2.30

* :与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.2 血清 AMH 水平与 PCOS 各指标相关性 PCOS 组血清 AMH 水平与血清 T、A 水平及 FN 检测结果呈正相关,与血清 E2 水平呈负相关;对照组血清 AMH 水平与上述指标具有类似相关性,但与年龄呈负相关,而 PCOS 组血清 AMH 水平与年龄无相关性;见表 2。

表 2 血清 AMH 水平与各指标的相关性				
指标	PCOS 组		对照组	
	相关系数	<i>P</i>	相关系数	<i>P</i>
年龄	0.285	0.092	-0.431	0.009
BMI	0.076	0.898	-0.247	0.311
LH	0.021	0.845	-0.055	0.822
FSH	-0.048	0.536	0.051	0.708
E2	-0.213	0.042	-0.417	0.029
T	0.451	0.008	0.627	<0.001
A	0.528	0.006	0.583	<0.001
FN	0.856	<0.001	0.703	<0.001

3 讨 论

本研究证实 PCOS 患者血清 AMH、LH、T、A 水平及小卵泡数较高,但目前国内外对于 AMH 与 PCOS 及其他指标间的关系研究结论尚不一致,现就本研究结果进行如下讨论。

3.1 血清 AMH 与 PCOS 的关系 本研究结果(表 1)与 Cook 等^[1]研究结果一致,均证实 PCOS 患者血清 AMH 水平是健康育龄妇女的 2~3 倍,提示 AMH 参与了 PCOS 的病生理过程,但目前还未明确 AMH 水平升高是 PCOS 发病原因之一还是 PCOS 病理结果。Andersen 等^[2]研究表明,AMH 参与卵泡

形成过程中的起始募集和周期募集。笔者认为 PCOS 发病机制可能是由于某种原因导致始基卵泡募集异常增多和优势卵泡选择障碍引起无排卵。而 FN 增多导致 AMH 分泌增加,高水平 AMH 可能降低了卵泡对 FSH 的敏感性,从而影响卵泡的周期募集,因而造成无优势卵泡出现和不排卵。本研究结果显示病变程度较重的 PCOS 组 2 血清 AMH 水平高于 PCOS 组 1,提示血清 AMH 水平可反映病变严重程度,这与 Lin 等^[3]的研究结果一致,提示 AMH 可能与 PCOS 病情发展有关,血清 AMH 水平检测可用于疗效评估。

3.2 血清 AMH 与雄激素的关系 本研究证实 PCOS 患者血清 AMH 水平与雄激素(T、A)水平呈正相关,而本研究及 Woo 等^[4]的研究均证实健康妇女血清 AMH 水平与雄激素水平也呈正相关,说明 T 与 AMH 相关性可能存在于所有妇女中,可见 PCOS 发病可能不仅与雄激素水平异常有关,更可能与多种原因导致的 AMH 分泌失调有关。

3.3 血清 AMH 与 FN 的关系 本研究证实所有妇女血清 AMH 水平那个均与 FN 呈正相关。Chen 等^[5]研究证实血清 AMH 是卵巢体积的主要决定参数,而 Eilertsen 等^[6]研究表明血清 AMH 与卵巢 FN 有着很好的正相关性,认为在诊断 PCOS 时 AMH 是表述卵巢多囊形态(PCOM)较好的代替物。因此血清 AMH 检测可作为 PCOS 多囊形态的诊断指标之一,尤其在无性生活女性 PCOS 诊断中具有潜在的价值。

3.3 血清 AMH 与 BMI 的关系 本研究显示所有妇女血清 AMH 水平均与 BMI 无明显相关性,但与 PCOS 病情明显相关,与 Nardo 等^[7]研究结果类似,说明 AMH 分泌增加是由于体内颗粒细胞活性增加,与 BMI 增加无关。

3.4 血清 AMH 与年龄的关系 本研究结果显示健康女性血清 AMH 水平与年龄呈负相关,但 PCOS 患者血清 AMH 水平与年龄并没有统计学意义上的负相关性。Tehrani 等^[8]的研究结果显示 PCOS 患者血清 AMH 水平随患者年龄增长而降低,但 PCOS 患者血清 AMH 水平降低的速度慢于健康女性,从而使 PCOS 患者的育龄期较健康女性延长了 2 年。而本研究结果提示 AMH 在 PCOS 患者和健康女性中的作用机制可能不同,因此血清 AMH 水平能否作为 PCOS 患者卵巢储备的预测因子尚需进一步研究。

3.5 血清 AMH 与 E2 的关系 本研究结果显示所有妇女血清 AMH 水平均与 E2 呈明显负相关。Visser 等^[9]证实 AMH 通过抑制芳香化酶活性,进而抑制 E2 合成与分泌,导致 PCOS 患者 E2 水平正常或降低,但 Woo 等^[4]研究却发现健康妇女血清 AMH 水平与 E2 呈明显负相关,PCOS 患者血清 AMH 水平与 E2 的负相关性没有统计学意义,且青春期 PCOS 患者血清 AMH 水平与 E2 呈负相关,而成年 PCOS 患者则无此相关性。因此,血清 AMH 水平与 E2 的关系也需进一步研究。

综上所述,PCOS 患者血清 AMH 水平较健康女性显著增加,但在卵泡生长发育和病理生理过程中的作用机制仍不清楚,血清 AMH 水平与各指标间的关系研究结果仍不尽相同。因此,血清 AMH 是否可用于 PCOS 诊断、预测 PCOS 患者卵巢储备和预后判断,有待进一步的大样本多中心研究。

参考文献

[1] Cook CL, Siow Y, Brenner AG, et al. Relationship between serum Müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women[J]. Fertil Steril, 2002, 77(1):141-146. (下转第 13 页)

出现; $r^2<0.33$ 提示二者间没有强的连锁不平衡关系。见表 4。

3 讨 论

ATM 基因编码蛋白具有以下功能:(1)使受损伤的细胞正确停留在细胞周期的限制点,使其得以充分修复;(2)激活损伤诱导的 DNA 修复;(3)阻止损伤诱导的细胞凋亡;(4)调控免疫细胞对抗原的反应;(5)阻止基因的重排^[8]。ATM 基因是维持基因组稳定性的重要看守基因,与人类恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[9]。

rs664982 位点在多种肿瘤中存在多态性。Lo 等^[9]发现 9 个 ATM 基因位点单核苷酸多态性(rs189037、rs228597、rs228592、rs664677、rs609261、rs599558、rs609429、rs227062 和 rs664982)的基因型在 730 例肺癌患者和 730 例健康者中具有较高的多态性连锁不平衡,并认为 ATM 基因位点单核苷酸多态性和吸烟可增加肺癌发病风险,与本文中吸烟和位点多态性增加食管癌发病风险的结论一致。Lee 等^[10]研究了抗氧化维生素摄入量 and ATM 基因型对乳腺癌发病风险的联合或独立作用,发现部分抗氧化维生素的摄入可能改变 ATM 基因位点突变,提示 ATM 单基因型改变可能影响韩国妇女乳腺癌发病风险。Lee 等^[11]为了评估 ATM 基因多态性在乳腺癌中的作用,对变异等位基因频率为 0.10 以上的多态位点(rs664982、rs664143 等)进行了分析,发现 rs664982 位点等位基因频率为 0.46,且存在连锁不平衡($P<0.01$),也说明 ATM 基因多态性在韩国女性乳腺癌发病中发挥了重要作用。

本研究中,食管癌患者和体检健康者 rs664982T 等位基因频率分别为 0.415 和 0.42,低于高加索人(0.66),与 Lee 等^[11]的研究结果基本一致。本研究中 rs664982T 等位基因频率低于拉美裔人和高加索人($P<0.05$),可能与入种不同导致基因遗传背景相差较远有关;而与太平洋周边地区人群 C、T 等位基因频率无统计学差异($P>0.05$),可能太平洋周边地区人群具有相似的遗传背景有关;与非洲裔美国人 C、T 等位基因频率也没有统计学差异($P>0.05$),原因可能是非洲大陆和环太平洋地带存在某种联系,导致人群存在一定程度相似的遗传背景^[12]。

综上所述,亲缘关系越近,其基因型分布越相似,反之则差

异越显著。本研究进一步研究 ATM 基因单核苷酸多态性与食管癌易感性提供了一定的资料,并为疾病前瞻性研究提供了重要的分子遗传学数据。

参考文献

[1] 刘小群. ATM 与肿瘤的关系研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(12): 973-977.

[2] 鲁强, 张志磊, 邹存华, 等. 卵巢上皮性肿瘤组织 ATM 基因表达缺失及其临床意义的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(10): 799-801, 804.

[3] 夏文进, 苏丹, 刘鹏, 等. ATM 基因单核苷酸多态性与非小细胞肺癌易感性的研究[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(2): 121-124.

[4] 李高峰, 王宏梅, 陈龙华. ATM 基因表达沉默对肝癌细胞生长的影响[J]. 军医进修学院学报, 2009, 30(4): 517-518, 527.

[5] 周雪梅, 乔健, 王尧, 等. 人脑胶质瘤中 ATM、ATR、Chk1 和 Chk2 基因表达研究[J]. 中华神经医学杂志, 2009, 8(7): 653-657.

[6] 赵丽, 金梦迪, 李婷, 等. 应用 FISH 技术检测慢性淋巴细胞白血病 ATM 和 RB1 基因缺失[J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37(8): 440-443.

[7] 李明娟, 王维维, 陈士伟, 等. 辐射小鼠血细胞 ATM、CDKN1A、DDB2 和 GADD45A 基因表达分析[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2011, 29(2): 93-98.

[8] Nowak R. Discovery of AT gene s park s biomedical research bonanza[J]. Science, 1995, 268(5218): 1700-1701.

[9] Lo YL, Hsiao CF, Jou YS, et al. ATM polymorphisms and risk of lung cancer among never smokers[J]. Lung Cancer, 2010, 69(2): 148-154.

[10] Lee SA, Lee KM, Lee SJ, et al. Antioxidant vitamins intake, ataxia telangiectasia mutated(ATM) genetic polymorphisms, and breast cancer risk[J]. Nutr Cancer, 2010, 62(8): 1087-1094.

[11] Lee KM, Choi JY, Park SK, et al. Genetic polymorphisms of ATM and breast cancer risk[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(4): 344-352.

[12] 李四光. 地壳构造与地壳运动[J]. 中国科学, 1973, 4(5): 400-429.

(收稿日期: 2012-09-18)

(上接第 10 页)

[2] Andersen CY, Schmidt KT, Kristensen SG, et al. Concentrations of AMH and inhibin-B in relation to follicular diameter in normal human small antral follicles[J]. Hum Reprod, 2010, 25(5): 1282-1287.

[3] Lin YH, Chiu WC, Wu CH, et al. Antimüllerian hormone and polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2011, 96(7): 230-235.

[4] Woo HY, Kim KH, Rhee EJ, et al. Differences of the association of anti-Müllerian hormone with clinical or biochemical characteristics between women with and without polycystic ovary syndrome[J]. Endocr J, 2012, 59(9): 781-790.

[5] Chen MJ, Yang WS, Chen CL, et al. The relationship between anti-Müllerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2008, 23(1): 952-957.

[6] Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-Müllerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced[J]. Hum Reprod, 2012, 27(8): 2494-2502.

[7] Nardo LG, Yates AP, Roberts SA, et al. The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2009, 24(11): 2917-2923.

[8] Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Hedayati M, et al. Is polycystic ovary syndrome an exception for reproductive aging[J]. Hum Reprod, 2010, 25(7): 1775-1781.

[9] Visser JA, de Jong FH, Laven JS, et al. Anti-müllerian hormone is a new marker for ovary function[J]. Reproduction, 2006, 131(1): 1-9.

(收稿日期: 2012-09-02)