

抗苗勒氏管激素在女性生殖系统中的研究进展

韩国庆综述,梁元姣审校

【摘要】 抗苗勒氏管激素 (AMH) 与两性分化密切相关。女性体内 AMH 参与调节卵泡发育与生长过程, AMH 是预测卵巢储备和生殖潜能最为可靠的指标, 也可作为辅助生殖技术 (ART) 妊娠结局的预测指标。文章就 AMH 与卵巢卵泡发育与卵巢储备, AMH 与多囊卵巢综合征及其在 ART 中的应用进行综述。

【关键词】 抗苗勒氏管激素; 生殖技术; 进展

【中图分类号】 R711 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)05-0527-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.05.018

0 引言

抗苗勒氏管激素 (anti-mullerian hormone, AMH) 又称苗勒管抑制物 (mullerian inhibiting substance, MIS), 是一种分子量为 140 kD 的二聚体糖蛋白, 是 TGF- β 超家族的成员之一^[1]。AMH 由男性睾丸支持细胞和女性卵巢颗粒细胞分泌, 在两性分化中能够诱导苗勒管退化, 并与胚胎发育、性分化等密切相关^[2]。大量研究表明, AMH 调节卵泡发育与生长过程。近年来大量对 AMH 与卵巢卵泡局部调控机制的研究, 促进了人类对卵巢微环境失衡引发一系列生殖系统疾病, 如多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS), 原发性卵巢功能不全 (primary ovarian insufficiency, POI), 卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 等疾病的深入研究。AMH 近来被用于成年人生殖能力的评估^[3-4]。目前认为, AMH 是预测卵巢储备和生殖潜能最为可靠的指标。本文就 AMH 在女性生殖方面的应用进行综述。

1 AMH 的来源及影响因素

AMH 在男性胎儿的发育过程中, 由睾丸未成熟的支持细胞分泌, 诱导苗勒管退化, 从而形成男性生殖管道。如缺乏, 苗勒管将分化为子宫、输卵管

和阴道上段的女性生殖管道^[2]。女性胎儿期第 32 周即可观察到 AMH 分泌, 出生后开始缓慢增长, 青春期前有轻微波动, 性成熟到达分泌高峰, 后随卵泡储备功能下降而逐渐降低, 绝经后测不出^[5]。

AMH 是由二硫键连接的 2 个相同的 70 kb 的亚基组成的二聚体糖蛋白, 与活化素、抑制素、骨形态生成蛋白及生长分化因子同属于 TGF- β 超家族。之前文献认为, AMH 的表达仅限于性腺。近来有文献指出, 抗苗勒管激素 2 型受体还表达于子宫内膜, 前列腺, 子宫颈和脑组织。人类 AMH 基因位于 19 号染色体短臂, 有 5 个外显子, 是编码含 560 个氨基酸的多肽, 其 C-端为活性作用端, 与受体结合发挥生物学活性^[6]。

AMH 通过结合 AMHR II 和 AMHR I 两种跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶受体发挥生物学作用, AMHR II 是 AMH 的特异性受体, AMH 与 AMHR II 两者相互依存。AMH 信号传导通路主要通过 AMH 与 AMHR II 相连接形成复合物, 而后磷酸化细胞质 Sma 和 Mad 相关蛋白 (Smad), 被磷酸化的受体特异性地与 Smad 4 蛋白结合后形成复合物, 而后进入细胞核调控基因表达^[7]。

血清 AMH 较其他生物学指标相比较稳定, 有研究认为 AMH 几乎不受月经周期、妊娠、血标本采集时间、体质指数 (BMI)、口服避孕药的影响^[8]; 但也有研究指出, 超重、吸烟、维生素 D 状态、AMH 的多态性及其受体和整个基因组的遗传变异等因素能够影响 AMH 的绝对浓度^[9-10]。然而这些结果的临床意义仍有待确定, 目前对 AMH 的影响因素研究仍缺乏大样本的调研。

基金项目: 南京军区医药卫生科研基金 (15ZD036)

作者单位: 241000 芜湖, 皖南医学院研究生院 (韩国庆); 210002 南京, 南京军区南京总医院生殖医学中心 (梁元姣)

通信作者: 梁元姣, E-mail: yuanyanjiao1965@126.com

2 AMH 与卵巢卵泡发育

AMH 由发育为初级卵泡阶段的颗粒细胞开始分泌,在优势卵泡中分泌最多。随着卵泡进入 FSH 依赖的循环募集过程,颗粒细胞分泌的 AMH 量下降。目前认为 AMH 对卵泡发育有 2 种作用:AMH 通过抑制始基卵泡向初级卵泡转化,从而负性调控起始基募集;AMH 抑制卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH)-依赖卵泡的周期募集,且 AMH 对促性腺激素依赖的卵泡的生长起作用。

在基础卵泡发育中,AMH-FSH-雄激素之间的相互作用为:AMH 在窦前卵泡和小窦卵泡阶段的颗粒细胞中表达和分泌最大,在排卵前卵泡和黄体化卵泡中颗粒细胞分泌的 AMH 逐渐减少直至几乎检测不到。血清 AMH 水平不能反映小生长卵泡的 AMH 活化状态^[11],FSH 刺激卵泡池内 AMH 的变化可降低血清 AMH 水平而不涉及 FSH 的直接负性调控效应。FSH 可能在基础卵泡生长期适度刺激卵泡生长,与雄激素、干细胞因子、白血病抑制因子和生长分化因子-9 等其他刺激因子协同作用^[12]。若缺乏 FSH,这些刺激因子仍能维持“非依赖-FSH”基础卵泡的生长,但却低效。雄激素通过增强自身受体表达,增强了卵泡刺激素受体 (follicle stimulating hormone receptor, FSHR) 的表达从而刺激 FSH 对颗粒细胞的作用。AMH 抑制 FSH 诱导的芳香化酶的表达从而阻止了雄激素转化为雌激素,AMH 的负性调节作用避免了卵泡被 FSH 过早选择^[13]。AMH 的平衡效应被看作是一种生理必要事件,防止原始卵泡池过早的衰竭和防止 FSH 作用的过早选择。

在窦卵泡发育中,FSH-AMH-雌二醇 (estradiol, E2) 之间的相互作用如下:在窦卵泡期,AMH 和雄激素对颗粒细胞 (granulosa cells, GCS) 的影响减弱,此时 FSH 促进 GCs 合成 E2,而 E2 对终末期卵泡的成熟起到越来越重要的作用。GCS 合成 E2 是通过芳香化酶的作用将来自膜细胞 (theca cells, TCS) 的雄激素转化为 E2。青春期后大窦卵泡和排卵前卵泡芳香化酶的表达增加。FSH 刺激芳香化酶的表达,AMH 不影响芳香化酶的基础表达,但特异性减弱 FSH 刺激作用^[14]。E2 的产生又抑制了 AMH 的表达。E2 通过雌激素受体 ER- α 对 AMH 有刺激作用,通过 ER- β 对 AMH 有抑制作用。在生长卵泡的 GCS 中 ER β 是主要受体,而在黄体中

ER α 则占优势。晚期卵泡生长阶段 E2 对 AMH 主要起抑制作用,从而压制了不表达或低表达 E2 的小卵泡中 FSH 对 AMH 的刺激作用^[15]。因此,E2 是 FSH 对 AMH 作用的主要影响因素,缺乏 E2,FSH 对 AMH 有直接刺激作用;E2 存在,间接的抵消 FSH 对 AMH 的作用。

总而言之,AMH 在负性调控周期募集和选择优势卵泡中起主要作用。雄激素、AMH、FSH 及 E2 之间的相互关系取决于不同的周期和卵泡所处的发育阶段。窦前卵泡期,即不依赖促性腺激素的卵泡生长阶段,AMH 主要抑制了 FSH 促卵泡生长的作用,在缺乏 E2 情况下,雄激素通过增强 FSH 对 GCS 的作用,使 AMH 分泌量达到最大值;随着卵泡的逐渐生长,到达促性腺激素依赖的卵泡生长阶段,AMH 主要抑制了 FSH 诱导的芳香化酶的活性,卵泡内雄激素作用减弱,E2 逐渐增多,直至达到抑制 AMH 的产生的阈值。在大的窦卵泡中,AMH 的抑制作用将逐渐减弱,FSH 诱导与 E2 合成一致的芳香化酶的产生,E2 反过来会促进 AMH 的降低。因此 E2 通过调控 FSHR 的表达增加及 LHR 的获得,使卵泡能够经历周期募集,成为优势卵泡,从而控制卵泡转化^[16]。

显然,并非所有的卵泡都能如此发育,AMH 可能是卵泡液中雄激素环境向雌激素环境转变的一个调节因素,只允许有限数量的卵泡进入周期募集。那些 AMH 表达最低的卵泡对 FSH 是最敏感,更易在周期募集中被选择为优势卵泡。相反,那些 AMH 高表达的卵泡对 FSH 有抵抗作用更易进入闭锁。因此,在平均直径 6~8 mm 较大卵泡,在促性腺激素升高的卵巢周期内,只允许有限数量的卵泡被 FSH 募集,AMH 表达的急剧降低可能被视为生理性前提^[13]。

3 AMH 与卵巢储备功能

众所周知,女性的卵巢功能随着年龄的增长逐渐下降,年龄是评估卵巢功能及生育能力的一线指标。女性年龄>30 岁后卵巢功能降低,平均 51 岁卵泡池出现耗竭^[17]。AMH 水平随着年龄增加不断下降,且有研究发现,卵巢老化、POI 患者中血清 AMH 量减少甚至无法测出^[18]。

卵巢的功能可通过卵巢储备来反映。卵巢储备能力指卵巢皮质区卵泡生长、发育和形成成熟卵

的能力^[19]。现临床上用于卵巢储备能力评价的生物指标主要包括 AMH、AFC、FSH、INH B 及 E2。近来研究显示,与体外受精-胚胎移植(In Vitro Fertilization, IVF)过程中患者基础日的 INH-B、FSH、E2 相比,AMH 和经阴道超声评估的基础日的体外受精-胚胎移植窦卵泡数(AFC)之间存在强烈的相关性^[19]。AMH 与存在于卵巢组织中的原始卵泡数量之间也存在较高的相关性^[20]。最近文献指出,血清 AMH 水平不受月经周期影响,且优于 FSH、E2、INH-B 和 AFC 更早地反映出卵巢储备功能随年龄增长而下降的趋势^[21]。卵巢储备功能降低,指卵巢组织内残存卵泡的数量减少和卵母细胞质量下降,进而导致女性不孕、卵巢早衰,甚至过早绝经等。而 AMH 是目前卵巢储备功能降低最早、最准确的血清学诊断指标^[22]。

因此 AMH 可用来评估卵巢老化程度以及短期生育力,提示 AMH 是评估卵巢功能的重要指标,可更好地反映卵巢储备能力,从而运用于人类辅助生殖技术。

4 AMH 与 PCOS

PCOS 是育龄期女性最常见的生殖内分泌疾病之一,发病率为 5%~10%,全球及国内患病率有增高趋势,具有高度的异质性、高发性和长期性,严重危害女性的身心健康。PCOS 临床表现复杂,以长期排卵功能障碍,高雄激素血症、双侧卵巢呈多囊样变为主要特征^[23]。临床可见 PCOS 患者血浆 AMH 浓度较正常人高 2~3 倍,PCOS 患者小卵泡液的 AMH 浓度较正常人高,且排卵障碍的 PCOS 患者较排卵的 PCOS 患者卵泡液 AMH 浓度高 3 倍^[24]。

PCOS 患者卵巢功能障碍的特点是,卵泡成熟停滞和优势卵泡选择受扰^[25]。PCOS 病因至今未明,但越来越多的证据提示多 PCOS 的中心异常主要在卵巢^[26-27]。更具体地说,多囊卵巢综合征的“中心”是高雄激素,首先就会干扰卵泡发育过程^[28-29]。可能是遗传和(或)表观遗传的原因,卵泡膜细胞是本质上过度活跃,从而产生卵巢内的雄激素过剩。卵巢内的高雄激素被认为是 PCOS 的特征性卵泡过剩的主要原因^[30]。

对 PCOS 无排卵的患者,卵泡过剩本身就起着重要的作用,其机制仍不清楚。在多囊卵巢与正常卵巢相比,2~5 mm 的小的卵泡和 6~9 mm 的大卵泡

之间呈负相关^[31-32]。血清中 AMH 与超声检测到的 PCOS 的 2~5 mm 卵泡的数量密切相关,却与 6~9 mm 的卵泡无关。有学者提出可能通过卵泡之间的相互作用,小卵泡对大卵泡有抑制作用,但这种现象在 PCOS 被放大。事实是小卵泡越多,生长停滞的越多,排卵的几率越低。因此,PCOS 卵泡发育障碍不仅是卵泡数量问题,也可能是一种内源性 GC 失调,包括雄激素、FSH、AMH 和 E2 的调节异常^[33]。

AMH 与有无排卵的 PCOS 之间的关系:在 PCOS 中,高雄导致 GCs 对 FSH 高敏,导致窦前卵泡生长过多,随之 AMH 过度表达^[34],AMH 抑制了 FSH 诱导的芳香化酶的活性,雄激素向雌激素转化受阻,E2 水平降低,致使体内雄激素堆积,高雄激素又促进 AMH 生成,形成一个恶性循环,最终导致优势卵泡选择受阻,卵泡发育停滞在小窦状卵泡阶段,致使窦卵泡生长分化紊乱。许多体内体外实验支持 PCO 中 GCS 的 AMH 表达增多。有研究显示,PCOS 血清 AMH 的升高,不仅反应了过多卵泡的数量,也表明了每个卵泡过度的产生 AMH^[35]。研究表明,在不管有无高雄血症的无排卵的 PCOS 妇女中,血清 AMH 水平均较有排卵的 PCOS 妇女高^[35]。通过多元分析得出,PCOS 的 GCS 产生的异常 AMH,与无排卵明显相关,但并不与高雄相关。这个问题很复杂,因为主成分分析表明高雄激素与无排卵的标志紧密相连^[33]。然而,当高雄激素和无排卵共同使血清 AMH 的升高,则与后者的关联是显著的,前者是仅是一个共同作用因素^[36]。因此,AMH 过剩与无排卵的 PCOS 患者密切相关。

5 AMH 与辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)

ART 的出现为全世界不孕不育的夫妇带来了孕育生命的新希望。现代辅助生殖技术取得了突飞猛进的发展。众所周知,年龄是影响女性生育的最重要因素。ART 的成功率也随女性的年龄的增加而降低。卵巢储备功能仍然是影响 IVF 成功率的主要因素。近来有研究证明,与正常排卵的患者相比,经历 IVF 周期中的 PCOS 患者血清和卵泡液的 AMH 水平均显著增高,血清 AMH 水平可作为卵巢过度刺激综合征的良好预测指标^[37]。也有研究指出,确定血清 AMH 的临界值可预测 ART 中卵巢

高反应,ROC 曲线得出血清 AMH 预测 PCOS 组高反应的临界值为 6.85 ng/mL,非 PCOS 组为 4.85 ng/mL^[38]。

近年来大量的研究发现 AMH 较传统的指标能更准确的评估卵巢的储备功能和预测卵巢对促性腺激素的反应性,甚至发现卵泡合成 AMH 的能力与卵子和胚胎的质量相关,认为 AMH 可预测 ART 妊娠结局^[39]。Bolat 等^[40]的研究显示,血清 AMH 水平与 IVF 受精率、临床妊娠率呈正相关,且血清 AMH 水平对预测卵母细胞总数和受精率和临床妊娠率比卵泡液 AMH 水平更加可靠。Goswami 等^[41]的研究显示,血清 AMH 水平与 IVF 结局与年龄相关,在年龄≤35 岁的妇女中,两者并未发现相关性,但在年龄>35 岁的妇女中,高水平的 AMH 常伴随着较高的临床妊娠率及活产率。

AMH 现成为辅助生殖技术研究的热点,目前可知,AMH 可作为 ART 临床妊娠结局的预测指标,但在临床应用中,AMH 当作为联合指标时^[42],联合患者年龄、AFC 等其他指标,能更精准预测卵巢反应性和妊娠结局,从而指导临床制定个体化促排卵方案,降低卵巢的过度刺激,更加有效地提高临床妊娠率。

6 结 语

综上所述,AMH 现作为一项较为稳定的激素指标,已在辅助生殖领域应用广泛。AMH 与女性卵巢卵泡形成、募集与成熟相关,在 PCOS 的发生发展过程中具有重要作用,与排卵障碍、高雄激素血症、胰岛素抵抗等临床特征紧密联系,深入探讨 AMH 的作用机制有助于进一步了解 PCOS 发病机制,对临床诊断、以及对于不同类型的 PCOS 给予区别化和针对性干预有重要意义。AMH 对卵巢储备功能的评估、女性生育力的评价、个体化 ART 治疗方案及其效果预估等有重要意义。此外,加强 AMH 相关药物的研发,并用于靶向治疗,仍是我们今后面临的重要课题。

[参考文献]

- [1] Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, *et al.* Isolation of the bovine and human genes for müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells[J]. *Cell*, 1986, 45 (5): 685-698.
- [2] Huang CC, Orvis GD, Kwan KM, *et al.* Lhx1 is required in Müllerian duct epithelium for uterine development[J]. *Dev Biol*, 2014, 389(2): 124-136.
- [3] Chong YH, Dennis NA, Connolly MJ, *et al.* Elderly Men Have Low Levels of Anti-Müllerian Hormone and Inhibin B, but with High Interpersonal Variation: A Cross-Sectional Study of the Sertoli Cell Hormones in 615 Community-Dwelling Men[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70967.
- [4] Randolph JF, Harlow SD, Helmuth ME, *et al.* Updated assays for inhibin B and AMH provide evidence for regular episodic secretion of inhibin B but not AMH in the follicular phase of the normal menstrual cycle[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(3): 592-600.
- [5] Lashen H, Dunger DB, Ness A, *et al.* Peripubertal changes in circulating antimüllerian hormone levels in girls[J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(7): 2071-2075.
- [6] Johansen ML, Hagen CP, Johannsen TH, *et al.* Anti-müllerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development[J]. *Int J Endocrinol*, 2013 (828): 198698.
- [7] Josso N, Nd C. Transduction pathway of anti-Müllerian hormone, a sex-specific member of the TGF-beta family[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2003, 14(2): 91-97.
- [8] Shaw CM, Stanczyk FZ, Eggleston BL, *et al.* Serum antimüllerian hormone in healthy premenopausal women[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(8): 2718-2721.
- [9] Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, *et al.* Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications[J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(5): 688-701.
- [10] Dölleman M, Verschuren WM, Eijkemans MJ, *et al.* Reproductive and lifestyle determinants of anti-Müllerian hormone in a large population-based study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(5): 2106-2115.
- [11] Kristensen SG, Andersen K, Clement CA, *et al.* Expression of TGF-beta superfamily growth factors, their receptors, the associated SMADs and antagonists in five isolated size-matched populations of pre-antral follicles from normal human ovaries[J]. *Mol Hum Reprod*, 2014, 20(4): 293-308.
- [12] Hsueh AJ, Kawamura K, Cheng Y, *et al.* Intraovarian control of early folliculogenesis[J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(1): 1-24.
- [13] Lebbe M, Woodruff TK. Involvement of androgens in ovarian health and disease[J]. *Mol Hum Reprod*, 2013, 19(12): 828-837.
- [14] Prapa E, Vasilaki A, Dafopoulos K, *et al.* Effect of Anti-Müllerian hormone (AMH) and bone morphogenetic protein 15 (BMP-15) on steroidogenesis in primary-cultured human luteinizing granulosa cells through Smad5 signalling[J]. *J Assist Reprod Gene*, 2015, 32(7): 1079-1088.
- [15] Grynberg M, Pierre A, Rey R, *et al.* Differential regulation of ovarian anti-müllerian hormone (AMH) by estradiol through α - and β -estrogen receptors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97

- (9): E1649-1657.
- [16] Dewailly D, Robin G, Peigne M, *et al.* Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary[J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22(6): 709-724.
 - [17] Daan NM, Fauser BC. Menopause prediction and potential implications[J]. *Maturitas*, 2015, 82(3): 257-265.
 - [18] Gohari MR, Ramezani TF, Chenouri S, *et al.* Individualized predictions of time to menopause using multiple measurements of antimüllerian hormone[J]. *Menopaus*, 2016, 23(8): 839-845.
 - [19] Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K, *et al.* Anti-Mullerian Hormone; Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers[J]. *Dis Markers*, 2016, 2016(3): 1-9.
 - [20] Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, *et al.* Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(1): 170-175.
 - [21] Plociennik L, Nelson SM, Lukaszuk A, *et al.* Age-related decline in AMH is assay dependent limiting clinical interpretation of repeat AMH measures across the reproductive lifespan[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(2): 115-119.
 - [22] Baker VL. Primary ovarian insufficiency in the adolescent[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2013, 25(5): 375-381.
 - [23] Qiao J. Pay more attention to ethnic differences in polycystic ovary syndrome phenotypic expression[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(11): 2003-2006.
 - [24] Christiansen SC, Eilertsen TB, Vanky E, *et al.* Does AMH Reflect Follicle Number Similarly in Women with and without PCOS[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146739.
 - [25] Piltonen TT. Polycystic ovary syndrome: Endometrial markers[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2016, 37: 66-79.
 - [26] Doi SAR, Towers PA, Scott CJ, *et al.* PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 118(1): 4-16.
 - [27] Maas KH, Chuan SS, Cookandersen H, *et al.* Relationship between 17-hydroxyprogesterone responses to human chorionic gonadotropin and markers of ovarian follicle morphology in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(1): 293-300.
 - [28] Escobar-Morreale HF. The Role of Androgen Excess in Metabolic Dysfunction in Women; Androgen Excess and Female Metabolic Dysfunction[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1043: 597-608.
 - [29] 王文清, 王道娟, 王 勇. 雄激素对卵巢颗粒细胞性激素结合球蛋白表达的调节[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(5): 453-458.
 - [30] Franks S, Berga SL. Does PCOS have developmental origins[J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(1): 2-6.
 - [31] Peigne M, Catteau-Jonard S, Robin G, *et al.* The numbers of 2-5 and 6-9 mm ovarian follicles are inversely correlated in both normal women and in polycystic ovary syndrome patients; what is the missing link[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(4): 706-714.
 - [32] Li J, Li R, Yu H, *et al.* The relationship between serum anti-Müllerian hormone levels and the follicular arrest for women with polycystic ovary syndrome[J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2015, 61(2): 103-109.
 - [33] Richards JS, Ren YA, Candelaria N, *et al.* Ovarian Follicular Theca Cell Recruitment, Differentiation and Impact on Fertility: 2017 Update[J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(1): 1-20.
 - [34] Dewailly D, Pigny P, Soudan B, *et al.* Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Mullerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(9): 4399-4405.
 - [35] Pellatt L, Hanna L, Brincat M, *et al.* Granulosa Cell Production of Anti-Müllerian Hormone Is Increased in Polycystic Ovaries[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(1): 240-245.
 - [36] Alebić MŠ, Stojanović N, Duhamel A, *et al.* The phenotypic diversity in per-follicle anti-Mullerian hormone production in polycystic ovary syndrome[J]. *Hum Reprod*. 2015. 30(8): 1927-1933.
 - [37] Stracquadanio M, Ciotta L, Palumbo MA. Relationship between serum anti-Mullerian hormone and intrafollicular AMH levels in PCOS women.[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(3): 223-228.
 - [38] Vembu R, Reddy NS. Serum AMH Level to Predict the Hyper Response in Women with PCOS and Non-PCOS Undergoing Controlled Ovarian Stimulation in ART[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2017, 10(2): 91-94.
 - [39] Melado VL, Fernandez NA, Martinez FV, *et al.* AMH levels to predict oocyte maturity and embryo quality during controlled ovarian hyperstimulation[J]. *Minerva Ginecol*, 2017, 69(3): 225-232.
 - [40] Bolat SE, Ozdemirci S, Kasapoglu T, *et al.* The effect of serum and follicular fluid anti-Mullerian hormone level on the number of oocytes retrieved and rate of fertilization and clinical pregnancy[J]. *North Clin Istanbul*, 2016, 3(2): 90-96.
 - [41] Goswami M, Nikolaou D. Is AMH Level, Independent of Age, a Predictor of Live Birth in IVF[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2017, 10(1): 24-30.
 - [42] 刘康生, 王 培, 陈亚军. 抗苗勒管激素与基础性激素相关性及其在孕龄育龄女性中的应用价值[J]. *东南国防医药*, 2018, 20(3): 289-291.

(收稿日期:2018-03-06; 修回日期:2018-05-08)

(责任编辑:刘玉巧)