

抗苗勒管激素在卵巢恶性肿瘤诊治中的应用

倪晶晶, 周晓美综述, 苏亦平审校

【摘要】 抗苗勒管激素(AMH)是由睾丸支持细胞和卵泡颗粒细胞合成的糖蛋白二聚体,通过与靶细胞膜上的特异性受体结合而发挥作用,是性腺发育及男性性别分化的重要调节因子,对卵泡成熟的调控也有重要作用,故其在生殖内分泌领域一直备受关注。近年来,越来越多研究发现 AMH 与某些妇科恶性肿瘤相关,在卵巢颗粒细胞瘤的诊断、治疗、随访及监测中的作用日益突显,且对 AMH 受体阳性卵巢上皮性癌细胞的生长、侵袭、转移及耐药有抑制作用,有望成为特定妇科恶性肿瘤治疗的新药物,并且对于年轻癌症患者生育功能的保护,也有一定益处。文章主要对 AMH 在卵巢颗粒细胞瘤的诊治、卵巢上皮性癌的治疗及年轻癌症患者卵巢功能保护的临床应用进行综述。

【关键词】 抗苗勒管激素;卵巢颗粒细胞瘤;卵巢上皮性癌;卵巢功能保护

【中图分类号】 R737.31 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2019)03-0277-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.03.012

Application of anti-mullerian hormone in diagnosis and treatment of ovarian malignant tumor

NI Jing-jing, ZHOU Xiao-mei reviewing, SU Yi-ping checking

(Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210004, Jiangsu, China)

【Abstract】 Anti-mullerian hormone (AMH) is a glycoprotein hormone produced by Sertoli cells of the testis and granulosa cells of the ovary. To play its biological function, AMH binds to its specific receptors on target cell membranes. AMH is a vital regulator of gonadal development and male sex differentiation, it also plays an important role in regulating follicular maturation. Therefore, AMH has been receiving much attention in the field of Reproductive medicine and Endocrinology. Recently, more and more studies have revealed that AMH has a certain relationship with some gynecological malignancy. Its role in the diagnosis, treatment, follow-up and monitoring of granulosa cell tumor becomes increasingly prominent. Furthermore, it exhibits an inhibitory effect on the proliferation, invasion, metastasis and drug resistance of AMHR-positive tumors, showing its potential to be a novel anticancer agent for gynecologic tumors. It is also beneficial for the protection of fertility in those young women suffering from cancers. This article reviews the clinical application of AMH in ovarian granulosa cell tumor, ovarian epithelial cancer and ovarian function protection.

【Key words】 anti-mullerian hormone; granulosa cell tumor; epithelial ovarian cancer; protection of ovarian function

0 引 言

抗苗勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH), 又称苗勒管抑制物,二十世纪四十年代首次由

Alfred Jost 教授发现。AMH 属于转化生长因子 β 超家族成员,由睾丸支持细胞和卵泡发育早期阶段的颗粒细胞合成^[1],能够诱导苗勒管退化,抑制其发育为输卵管、子宫、阴道上段及卵巢表面上皮,因而成为性腺发育和男性性别分化的重要调节因子^[2]。初级卵泡经募集后可分泌 AMH 到优势卵泡选择完成,而其他阶段的卵泡均不能产生,抑制原始卵泡的募集并降低卵泡对卵泡刺激素的敏感性,继而抑制优势卵泡的选择与形成,对卵泡生长发育起到重要调控

基金项目:国家自然科学基金(81871138)

作者单位:210004 南京,南京医科大学附属妇产医院(南京市妇幼保健院)妇科[倪晶晶(医学硕士研究生)、周晓美、苏亦平]

通信作者:苏亦平, E-mail: suyiping_js@hotmail.com

作用,防止卵泡池的过早耗竭^[3]。AMH受体(AMH receptor, AMHR)在所有自苗勒管起源的组织中均有表达,在子宫、睾丸及卵巢组织中高水平表达。目前已知AMH受体有I型和II型两类,主要通过II型受体调控基因的转录与表达以发挥其生物学作用。AMH II型受体与配体结合形成受体复合物后募集AMH I型受体并使其磷酸化,活化的I型受体随之引起其下游的Smad家族蛋白磷酸化,并通过多条信号通路调节基因表达^[4]。

国际癌症研究组织2014年世界癌症报告相关数据显示,卵巢癌发病率居于女性常见癌症的第七位,相较于其他妇科癌症其致死率居于首位,初诊时手术分期是预后的最重要影响指标^[5]。尽管卵巢癌化疗取得了较大的发展,但总体疗效有限,复发率高,5年生存率仅为30%~40%。故其早期诊断和及时有效的治疗对提高患者生存率及改善预后具有重要意义。卵巢损伤是年轻女性癌症患者化疗的主要不良反应之一,寻找保护卵巢功能的新办法是当务之急,目前已有学者致力于研究AMH作为化疗患者卵巢功能保护的新药物。

1 AMH与卵巢颗粒细胞瘤的诊治

1.1 颗粒细胞瘤(granulosa cell tumor, GCT) 属卵巢性索-间质肿瘤范畴,由性索向上皮方向分化而形成,占卵巢恶性肿瘤的2%~5%,从病理组织学上分为成人型(95%)和幼年型(5%),成人型属低度恶性,而幼年型恶性度极高。任何年龄均可发病,发病高峰为45~55岁,多数在发现时肿瘤局限于卵巢(FIGO I期),且多为单侧,仅3%患者发现时为双侧^[6]。GCT患者预后总体良好,但约半数患者会复发,其中80%最终死于该疾病。发病机制目前尚不明确,可能与基因甲基化、染色体及微卫星不稳定、G蛋白偶联受体激酶、CYP11B1、N钙黏蛋白等有关^[7]。

1.2 诊断与鉴别诊断 自1992年Gustafson等^[8]首次报道了GCT患者体内AMH水平成倍增高后,越来越多人开始关注AMH与GCT之间的联系,血清AMH逐渐被认为是GCT的肿瘤标志物之一,敏感性高达76~93%^[9]。有学者发现,成人型GCT患者血清AMH水平与肿瘤负荷(病理学检查或影像学检查)呈明显的正相关性,且影像学检查阴性患者血清AMH水平明显低于阳性患者^[10]。此外,GCT患者血清AMH水平还显著高于卵巢上皮性癌、子宫内膜癌患者,与抑制素联合检测时能与绝经前子宫内膜

癌进行有效鉴别^[11]。但由于假阴性结果的可能,结合其他肿瘤标志物如抑制素,有利于提高GCT的检出率。

早期卵巢GCT细胞膜处可特异性表达AMH及其受体mRNA,表达率高达100%,而晚期卵巢GCT则表达甚少,因此可用于早期卵巢GCT的诊断,也为卵巢GCT与低分化卵巢内膜样腺癌、纤维肉瘤、岛状肉瘤、富于细胞的卵泡膜细胞瘤、小细胞癌等特殊卵巢肿瘤相鉴别提供诊断依据^[12]。AMH在高、中分化的GCT肿瘤细胞中阳性表达率明显高于低分化组,因此,病理组织中AMH及其受体的检测对卵巢GCT的预后评估也有一定价值^[13]。

1.3 治疗 Anttonen等^[14]在一项80例样本的研究中发现直径>10 cm的GCT肿瘤组织中AMH免疫反应性减低甚至为阴性,随着肿瘤体积的增大,血清AMH不断升高,而肿瘤组织中表达的AMH不升反降,提示缺少AMH或许赋予了肿瘤细胞生长潜能,当肿瘤体积增长至某一程度后AMH对肿瘤细胞的增殖抑制作用将难以维持。Anttonen等^[15]再次验证了巨大GCT肿瘤组织中AMH的低表达(蛋白质水平、mRNA水平),并提出了AMH可抑制GCT生长的假设,用不同浓度的AMH(5~25 μg/mL)培养人GCT肿瘤细胞系(KNG)及原代GCT肿瘤细胞,结果发现2种肿瘤细胞数较对照组(0 μg/mL)均有减少(分别减少了24%~38%、29%~43%),且系因肿瘤细胞凋亡被激活引起,而对照组的肿瘤细胞在观察时间内增长了2~3倍。2017版美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)卵巢癌临床实践指南指出:恶性性索间质瘤临床复发者,行临床试验或行二次肿瘤细胞减灭术或复发治疗(化疗、靶向治疗、姑息性放疗)^[16]。复发型GCT目前治疗手段较少,治疗效果较差,病死率高,由于AMH能通过组织特异性受体抑制细胞分裂和诱导细胞凋亡,有望成为治疗复发型GCT新药。

1.4 监测与随访 卵巢颗粒细胞肿瘤生长缓慢,具有晚期复发倾向,常复发于确诊5年后,甚至有报道首诊后37年复发者^[17],而复发性GCT无典型的临床症状或体征,对放化疗的敏感性与预后差,所以长期随访、早期发现肿瘤复发尤其重要。若手术等治疗有效,患者血清中AMH将在数天内降至无法测出水平,因此,术后患者血清AMH水平有助于评估肿瘤切除手术的完成度并能预测复发^[18]。

2017版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(抑制素)检测进行随访监测,在怀疑复发时行CT检查及肿瘤标志物检测,必要时可考虑其他影像学方法如MRI、PET/CT等^[16]。虽未明确提出AMH用于GCT的复发监测,但有学者测定了来自123例患者的560份血样中的AMH及抑制素B水平,发现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明显低于初发者,且有69%患者在临床复发前就有AMH水平的升高^[19],可能此时已经有难于察觉的微小转移病灶,若此时加强监测力度,或许能更早发现疾病复发,给予及时的处理及治疗,从而改善预后。

2 AMH与卵巢上皮性癌的治疗

2.1 卵巢上皮性癌 卵巢上皮性癌占卵巢恶性肿瘤的85%~90%,来源于卵巢表面的生发上皮,按组织学可分为浆液性癌(生发上皮向输卵管上皮分化形成)、黏液性癌(向宫颈黏膜分化)、子宫内膜样癌(向子宫内膜分化)等类型。目前对卵巢上皮性癌的治疗手段主要是以手术为主、化疗为辅。虽然化疗药物在不断发展,但不良反应仍然很大,多数患者对首次化疗反应较好,但常因肿瘤耐药而复发,因此寻找卵巢上皮性癌治疗的新药成为临床研究的重点。一项流行病学研究表明确诊前血清AMH水平与罹患卵巢癌风险无明显关联^[20],血清AMH水平与上皮性卵巢癌患者的组织学类型及FIGO分期也无明显关联,不能用于预测临床病理特征及生存率^[21],卵巢上皮性癌患者血清AMH水平无明显升高^[9],故其在疾病诊断及监测随访方面参考价值不大,卵巢上皮性癌的肿瘤标志物仍以糖类抗原125(CA-125),癌胚抗原(CEA)和人附睾蛋白4(HE4)为主,近年来代谢组学在卵巢癌筛查方面也得到了较快发展,被认为有广阔的发展前景和临床价值^[22]。AMH在卵巢上皮性癌中的应用多集中于作为新型的抗肿瘤药物方面。

2.2 治疗 有大量研究数据表明AMH在体内外对卵巢癌细胞具有抑制性作用。Masiakos等^[23]对来自27例Ⅲ、Ⅳ期卵巢乳头状浆液性囊腺癌患者的六株卵巢癌细胞系(OVCAR3, OVCAR5, OVCAR8, OV1063, IGROV-1, SKOV3)和腹水细胞样品分别进行了研究,证明通过与特异性受体AMHR II结合,重组人AMH(rhAMH)能够在体外抑制AMH受体阳性卵巢癌细胞的增殖、侵袭、转移以及耐药,而

Stephen等^[24]则通过动物试验证明了短时期内(1~3周)高纯度的rhAMH经肠外给药对卵巢癌有抑制性作用,为AMH作为治疗卵巢癌的肠外药物提供了更令人信服的临床前证据。Pieretti-Vanmarcke等^[25]检测rhAMH对转基因卵巢癌小鼠模型及从其腹水中提取的AMHR II阳性细胞系的作用,再次验证了AMH体内外对卵巢癌细胞的抑制作用,且对小鼠进行了长达20周的治疗(相当于小鼠生命周期的20%),也侧面体现了rhAMH的相对无毒性及安全性。

在肿瘤的发生、发展、转移和复发中,肿瘤干细胞因子通过与其受体c-kit相互作用激活下游信号分子而起着关键性作用^[26],而AMH甚至能够抑制卵巢癌干细胞的生长。Meirelles等^[27]从多个卵巢癌细胞系中分离到一个富含卵巢癌干细胞的细胞群[其标记为CD44⁺, CD24⁺, Epcam⁺(3+)以及Ecad⁻],发现这些细胞非但不能被常规化疗药物抑制,甚至会被阿霉素类、铂类化疗药物刺激集落及单层增殖,却能被AMH抑制,主要表现为细胞周期的G1期的阻滞及CDK抑制剂P15、P16的提高。Zhang等^[28]试图探索AMH抑制卵巢癌增殖、侵袭、转移及耐药的机制,用10 μg/mL的rhAMH培养人上皮性卵巢癌细胞系OVCAR3及OVCAR8,发现rhAMH可能通过阻滞G1/S期细胞周期和减少肿瘤干细胞因子分泌来抑制上皮性卵巢癌细胞的增殖并诱导其凋亡。

3 AMH与卵巢功能评估及保护

化疗引起的卵巢组织不可逆性损伤是年轻癌症患者面临的严重远期并发症之一,严重影响年轻女性癌症患者的身心健康及生活质量。临床实践中卵巢储备的最佳标志是窦卵泡计数和卵巢体积。化疗药物的卵巢毒性主要表现在破坏原始卵泡并导致卵巢萎缩,可能与血管损伤和及局灶性卵巢皮质纤维化有关,并随年龄、治疗方案和药物剂量的不同而变化^[29-30]。正常女性青春期前和绝经后体内AMH几乎无法测出,育龄期女性血清AMH数值基数波动于2~5 ng/mL,具有相对稳定性,受月经周期、生育史、口服避孕药等影响较少,随年龄的增长而下降^[31]。有研究表明AMH能用于监测化疗期间卵巢储备的演变,在第一个化疗周期后AMH水平下降约55%,且化疗后AMH水平与基础AMH水平相关,化疗前血清AMH水平还能有效预测患者的远期卵巢功能,同龄组中基础AMH值水平高者化疗后月经恢复率明显高于低水平者^[32]。因此,通过测量AMH

可帮助有关治疗方案的决策及生育咨询。

AMH 通过负反馈调节抑制原始卵泡向初级卵泡转化,并且抑制卵泡刺激素依赖性卵泡的周期募集^[33],可以在仅激活少数卵泡的同时使大部分原始卵泡处于休眠状态,在给予化疗药物如烷化剂环磷酰胺时,这种平衡遭到破坏,通过上调 PI3K/PTEN/Akt 途径而发挥性腺毒性作用,大量卵泡快速募集发育后凋亡,导致原始卵泡数量迅速减少,卵巢储备快速耗竭^[34]。当与性腺毒性化疗药物联合使用时,mTOR 抑制剂如 INK128 和依维莫司(RAD001)可通过下调 PI3K/AKT/mTOR 途径维持小鼠原始卵泡的休眠状态来保护卵巢储备^[35],同样,Kano 等^[36]通过长期超生理剂量的 AMH 肠外给药,导致小鼠卵泡发育的完全停滞,而停药后原始卵泡可很快重新进入发育周期,提示了该效果的可逆性;为评估 AMH 抑制卵巢发育作用作为对抗化疗性卵巢损伤的保护性治疗,接受卡铂、多柔比星及环磷酰胺的小鼠同时接受 AMH 治疗,卵泡计数发现实验组小鼠的原始卵泡明显多于对照组,且存在生长卵泡数量减少的趋势,表明特异性抑制原始卵泡的激活,而不抑制或激活其他发育阶段的卵泡。这些研究体现了 AMH 保护卵巢储备功能免于性腺毒性的可行性,AMH 独特的作用机制使其特别适用于化疗期间卵巢功能的保护,也为其他的卵泡募集失调情况开辟了潜在临床应用前景。

4 结语与展望

随着更多关于 AMH 研究的开展与深入,AMH 的临床应用不再局限于生殖内分泌领域,更多地表现在妇科肿瘤领域的应用前景。AMH 与卵巢 GCT 的相关性最强,在该疾病的临床诊治过程中的多个环节均有一定临床价值;关于卵巢癌,AMH 更多地体现出对其特异性受体阳性癌细胞的抑制性作用,甚至对卵巢癌干细胞也有一定的抑制作用,有望成为卵巢癌的新药物;对于有生育要求的年轻癌症患者,AMH 也体现出了在卵巢储备评估及生育功能保护方面的明显优势。

血清 AMH 的正常范围目前国际尚无统一参考数值,因此用于肿瘤患者的参考标准还有待进一步制定。不同于传统细胞毒性化疗药物,AMH 作为人源性激素,几乎无毒性,且仅作用于表达其特异性受体的组织,因此与细胞毒性化疗药物绑定使用时,理论上可使其不良反应局限于 AMH 受体阳性组织处而减轻化疗副反应,但目前各种试验还局限于

体外及动物模型中,且能适用于临床试验的临床级别的 AMH 生物制剂还有待研发。化疗会损伤女性患者卵巢功能,引起闭经、生育能力下降甚至不孕、生活质量下降,随着癌症发病年龄的下降,年轻癌症患者卵巢功能的保护成为当今医学研究的热点和难点,如卵巢组织冻存与移植、胚胎及卵母细胞冷冻、GnRH-a、AS101、某些内源性多肽等,很多方法还处于初步研究阶段,这些药物对肿瘤患者的有效性和安全性也需要更多的临床数据支持,AMH 在卵巢功能保护方面的独特优势也有待进一步论证。

[参考文献]

- [1] Lee MM, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions [J]. *Endocr Rev*, 1993, 14(2): 152-164.
- [2] 王昱普, 刘国敏, 赵志伟, 等. 抗苗勒管激素的研究及应用进展[J]. *四川解剖学杂志*, 2016, 24(4): 25-32, 46.
- [3] Visser JA, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2005, 234(1-2): 81-86.
- [4] Visser JA. AMH signaling: from receptor to target gene [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2003, 211(1-2): 65-73.
- [5] McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015 [J]. *Adv Nutr*, 2016, 7(2): 418-419.
- [6] Pectasides D, Pectasides E, Psyrri A. Granulosa cell tumor of the ovary [J]. *Cancer Treat Rev*, 2008, 34(1): 1-12.
- [7] 袁海琳, 曾华英, 陈亚梅. 卵巢颗粒细胞瘤研究新进展 [J]. *国外医学(妇产科学分册)*, 2007, 34(3): 203-206.
- [8] Gustafson ML, Lee MM, Scully RE, et al. Müllerian inhibiting substance as a marker for ovarian sex-cord tumor [J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(7): 466-471.
- [9] La Marca A, Volpe A. The Anti-Müllerian hormone and ovarian cancer [J]. *Hum Reprod Update*, 2007, 13(3): 265-273.
- [10] Chang HL, Pahlavan N, Halpern EF, et al. Serum Müllerian Inhibiting Substance / anti-Müllerian hormone levels in patients with adult granulosa cell tumors directly correlate with aggregate tumor mass as determined by pathology or radiology [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 114(1): 57-60.
- [11] Haltia UM, Hallamaa M, Tapper J, et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Müllerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(1): 83-89.
- [12] 龙雯晴, 王伟民, Rodolfo REY, 等. 抗苗勒管激素作为卵巢颗粒细胞瘤肿瘤标记物的实验研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2000, 35(6): 34-36.
- [13] 梁晓艳, 姚汉武, 马晓宇. 卵巢颗粒细胞瘤中 AMH 的表达及其组织学分级标准的分析评价 [J]. *中国医药导报*, 2010, 7(8):

- 59-61.
- [14] Anttonen M, Unkila-Kallio L, Leminen A, *et al.* High GATA-4 expression associates with aggressive behavior, whereas low anti-Müllerian hormone expression associates with growth potential of ovarian granulosa cell tumors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(12):6529-6535.
- [15] Anttonen M, Färkkilä A, Tauriala H, *et al.* Anti-Müllerian hormone inhibits growth of AMH type II receptor-positive human ovarian granulosa cell tumor cells by activating apoptosis[J]. *Lab Invest*, 2011, 91(11):1605-1614.
- [16] 卢淮武, 林荣春, 林仲秋. 2017 NCCN《卵巢癌临床实践指南(第一版)》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(5):485-493.
- [17] Hines JF KM, Moore JL, Fine KP, *et al.* Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature [J]. *Gynecol Oncol*, 1996, 60:484-488.
- [18] Geerts I, Vergote I, Neven P, *et al.* The role of inhibins B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(5):847-855.
- [19] Färkkilä 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.
- [20] Jung S, Allen N, Arslan AA, *et al.* Anti-Müllerian hormone and risk of ovarian cancer in nine cohorts[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(2):262-270.
- [21] Walentowicz P, Sadlecki P, Krintus M, *et al.* Serum anti-müllerian hormone levels in patients with epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013:517239.
- [22] 杨帆, 谢树红, 黄惠娟. 卵巢癌在代谢组学中的研究进展[J]. *东南国防医药*, 2018, 20(2):160-163.
- [23] Masiakos PT, MacLaughlin DT, Maheswaran S, *et al.* Human ovarian cancer, cell lines, and primary ascites cells express the human Mullerian inhibiting substance (MIS) type II receptor, bind, and are responsive to MIS [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(11):3488-3499.
- [24] Stephen AE, Pearsall LA, Christian BP, *et al.* Highly purified müllerian inhibiting substance inhibits human ovarian cancer in vivo[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(8):2640-2646.
- [25] Pieretti-Vanmarcke R, Donahoe PK, Szotek P, *et al.* Recombinant human Mullerian inhibiting substance inhibits long-term growth of MIS type II receptor-directed transgenic mouse ovarian cancers in vivo[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(5):1593-1598.
- [26] Liang J, Wu YL, Chen BJ, *et al.* The C-kit receptor-mediated signal transduction and tumor-related diseases [J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 9:435-443.
- [27] Meirelles K, Benedict LA, Dombkowski D, *et al.* Human ovarian cancer stem/progenitor cells are stimulated by doxorubicin but inhibited by Mullerian inhibiting substance [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(7):2358-2363.
- [28] Zhang T, Deng L, Xiong Q, *et al.* Anti-Müllerian hormone inhibits proliferation and induces apoptosis in epithelial ovarian cancer cells by regulating the cell cycle and decreasing the secretion of stem cell factor [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3):3260-3266.
- [29] Meirrow D, Dor J, Kaufman B, *et al.* Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(6):1626-1633.
- [30] 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, 12:26.
- [31] La Marca A, Sighinolfi G, Giulini S, *et al.* Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles [J]. *Reprod Biomed Online*, 2010, 21(4):463-469.
- [32] Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, *et al.* Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(16):3404-3011.
- [33] 韩国庆, 梁元姣. 抗苗勒氏管激素在女性生殖系统中的研究进展[J]. *东南国防医药*, 2018, 20(5):527-531.
- [34] Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, *et al.* Cyclophosphamide triggers follicle activation and "burnout"; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(185):185ra62.
- [35] Goldman KN, Chenette D, Arju R, *et al.* mTORC1/2 inhibition preserves ovarian function and fertility during genotoxic chemotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(12):3186-3191.
- [36] Kano M, Sosulski AE, Zhang L, *et al.* AMH/MIS as a contraceptive that protects the ovarian reserve during chemotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(9):E1688-E1697.

(收稿日期:2018-12-27; 修回日期:2019-02-06)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕镗烽)