

抗苗勒管激素在多囊卵巢综合征诊断中的应用价值

翁瑞文 刘 义 张 玲

摘 要 抗苗勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH)是一种转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)家族的多肽,由窦前和小窦卵泡的颗粒细胞分泌,血清 AMH 水平与超声窦卵泡计数之间有很强的相关性。研究表明,多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者血清 AMH 水平明显高于正常妇女。鉴于超声学检查在 PCOS 诊断中面临的挑战,AMH 被认为是 PCOS 排卵功能障碍的一种替代标志物。同时 AMH 也可能为 PCOS 的发病机制和不同表型提供线索。目前的文献显示,血清 AMH 存在显著的异质性,其诊断价值尚不明确。本综述的目的是整理证据并总结现有关于 AMH 在 PCOS 发病机制中作用的知识,分析 AMH 与 PCOS 疾病的联系及其在 PCOS 诊断的临床应用价值。

关键词 抗苗勒管激素 多囊卵巢综合征 诊断

中图分类号 R711

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.03.003

多囊卵巢综合征是育龄期妇女的常见病和难治病,其临床表现高度异质性,现有的诊断标准尤其是有关超声学的诊断价值仍存在很大争议,亟需更有临床应用价值的诊断指标。抗苗勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH)是一种二聚糖蛋白,属于转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)家族,由窦前和小窦卵泡的颗粒细胞分泌,参与初始卵泡发育,与卵巢基础窦卵泡数相关。AMH 升高现在被认为是 PCOS 的重要特征,在 PCOS 患者中,AMH 水平比正常者升高 2~3 倍,大量的研究数据表明其与 PCOS 发病具有潜在相关性。现就 AMH 在 PCOS 诊断中的应用价值综述如下。

一、AMH 的来源及生物学特性

AMH 首次被 Alfred Jost 教授于 1947 年在胎盘和睾丸组织中发现,后来由 Josso 实验室命名。AMH 由 560 个氨基酸的二聚体糖蛋白组成,AMH 的基因位于第 19 号染色体上,主要通过丝氨酸/苏氨酸激酶 II 型受体(AMHRII)发挥生物学作用,与其他 TGF- β 家族成员比较,AMH 主要在性腺方面表达。在女性中,AMH 主要由 32 周胎龄儿至绝经期女性的卵巢窦前卵泡和小窦状卵泡颗粒细胞分泌,初级卵泡的颗粒细胞最早开始表达,促使胚胎苗勒管分化,发育成如输卵管、子宫、阴道上段等与女性生殖功能相关的一些器官。

AMH 的早期研究主要关注其与胚胎发育的关系,近年来更多的焦点放在 AMH 对卵巢功能的作用方面,卵巢中 AMHR II 主要分布在颗粒细胞上,有研究发现其配体与受体的基因多态性可能与卵巢储备功能存在密切关系^[1]。部分研究者认为,AMH 是当前发现的最灵敏地检测卵巢早期损伤的预测因子,AMH 值 $\leq 1\text{ng/ml}$ 代表卵巢储备能力下降^[2]。田春花等^[3]研究表明卵巢储备功能和 PCOS 患者的体重指数(body mass index, BMI)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、睾酮(testosterone, T)水平都可能与 AMH 及其 AMHR II 基因多态性密切相关。在临床应用方面 AMH 被越来越多地用于雌雄间性儿童的诊断、过早或推迟的青春期的诊断、颗粒细胞瘤的诊断、女性卵巢功能的评估和多囊卵巢疾病的诊断等^[4]。然而,临床上大多只是把 AMH 检测加入 PCOS 的检查项目,尚未应用于实际诊断,对其诊断价值至今尚无定论。

二、PCOS 及其诊断标准

PCOS 的发生率高达 8%~13%,是涉及女性生殖、代谢和心理特征的重大公共卫生问题^[5]。PCOS 病因复杂,发病机制至今尚不明确。PCOS 在临床上以雄激素过高的临床或生化表现、持续无排卵、卵巢多囊改变为主要特征,常伴有胰岛素抵抗、肥胖以及心理(焦虑、抑郁、身体形象)、生殖(月经周期不规则、不孕症和妊娠并发症)、代谢特征(胰岛素抵抗、代谢综合征、糖尿病前期、2 型糖尿病和心血管危险因素)等多方面异常。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81974242)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院妇产科

通讯作者:刘义,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:liqun94@163.com

根据表型有无肥胖、种族差异、高危人群和在整个人生命过程中临床特征的变化 PCOS 人群有着显著的临床异质性。这些因素造成了跨地理区域和卫生

专业团体的诊断和护理的不同,PCOS 在国际及国内指南中有多种诊断标准,详见表 1。

表 1 PCOS 诊断标准的演变过程

年份	国际及国内机构名称	诊断标准	各个标准的利弊
1990 年	美国国立卫生研究院/国家儿童保健和人类发育研究所 (NIH/NICHD)	• 月经异常和无排卵 • 临床或生化显示高雄激素血症 除外其他引起高雄激素血症的疾病 鹿特丹标准: • 稀发排卵或无排卵	未将卵巢的多囊改变作为诊断的主要症状之一
2003 年	欧洲人类生殖与胚胎学会/美国生殖医学学会 (ESHRE/ASRM)	• 临床/生化性高雄激素血症 • 超声表现为多囊卵巢 (一侧或双侧卵巢直径为 2 ~ 9mm 的卵泡 ≥ 12 个,或卵巢体积 ≥ 10ml) 上述 3 条中符合 2 条,并排除其他高雄疾病如先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、分泌雄激素的肿瘤	兼顾多种因素,更全面准确
2006 年	雄激素过多学会 (AES)	• 多毛和 (或) 高雄激素血症 • 稀发排卵或无排卵和 (或) 多囊卵巢 排除其他雄激素过多的相关疾病,如先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、高泌乳素血症、严重的胰岛素抵抗综合征、分泌雄激素的肿瘤、甲状腺功能异常等	更多的强调高雄激素血症的诊断价值及其临床表现,对多毛等临床症状的判断中主观因素的干扰较大
2011 年	中华医学会妇科内分泌学组	疑似 PCOS: • 月经稀发或闭经或不规则子宫出血是必需条件 • 符合高雄状态或超声表现为多囊卵巢形态其中 1 项 具备上述疑似 PCOS 诊断条件后还必须逐一排除其他可能引起高雄激素血症的疾病和引起排卵异常的疾病才能确定诊断	将月经不规则列为必需条件,误诊或漏诊率较高,特别是对于青春早期 PCOS 患者

现阶段推荐采用 2003 年 ESHRE/ASRM 的鹿特丹专家会议推荐的标准

三、AMH 在 PCOS 的病理生理学中的应用

1. AMH 与下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴 (HPO 轴) 调节功能异常:在 PCOS 患者体内,由于垂体对促性腺激素释放激素 (gonadotropin - releasing hormone, GnRH) 敏感度增加,分泌过多 LH,刺激卵巢间质、卵泡膜细胞增生产生过量雄激素,高雄激素抑制卵泡成熟,原始卵泡、颗粒细胞和卵泡膜细胞增殖,无法形成优势卵泡,窦卵泡募集增加,每个小卵泡内分泌雌二醇增多,雄烯二酮在芳香化酶作用下转化为雌酮,大量堆积的雌激素对 LH 分泌起正反馈作用,负反馈调节卵巢刺激素 (follicle - stimulating hormone, FSH),造成 LH/FSH 升高 (图 1),LH 持续高水平且无周期性分泌,不形成月经中期 LH 峰,低水平 FSH 刺激使小卵泡发育停止,形成高雄激素、慢性无排卵的恶性循环。有研究发现,AMH 水平与小窦卵泡数目呈正相关,初级滤泡数量与血清 AMH 含量有良好的对应关系,所以在这一变化过程中 AMH 浓度也随之升

高^[6]。另一方面,AMH 升高不仅是多个窦卵泡堆积的结果,也是 LH 分泌的促进因素。研究发现,AMH 增加了 GnRH 依赖的 LH 的分泌,AMH 可通过调节 GnRH 的作用而间接调节 LH、FSH,从而参与 PCOS 过程,LH 也可反过来刺激 PCOS 患者的颗粒细胞产生 AMH^[7]。LH 水平升高可能是 PCOS 相关排卵障碍与循环 AMH 浓度升高之间最重要的独立联系。因此,PCOS 患者的 HPO 轴调节失衡与 AMH 之间相互影响、互相作用。

2. AMH 与胰岛素抵抗和高胰岛素血症:PCOS 患者常伴发胰岛素抵抗和慢性炎症,这也是其重要的病理生理学特征之一。过量胰岛素可通过两种方式增加雄激素水平导致 AMH 升高:①LH 分泌并促进卵巢和肾上腺分泌雄激素;②通过提升脂肪组织中的芳香化酶活性间接促进雄激素分泌 (图 1)。体外实验证实,卵巢的白膜层细胞受到胰岛素刺激后,会增强

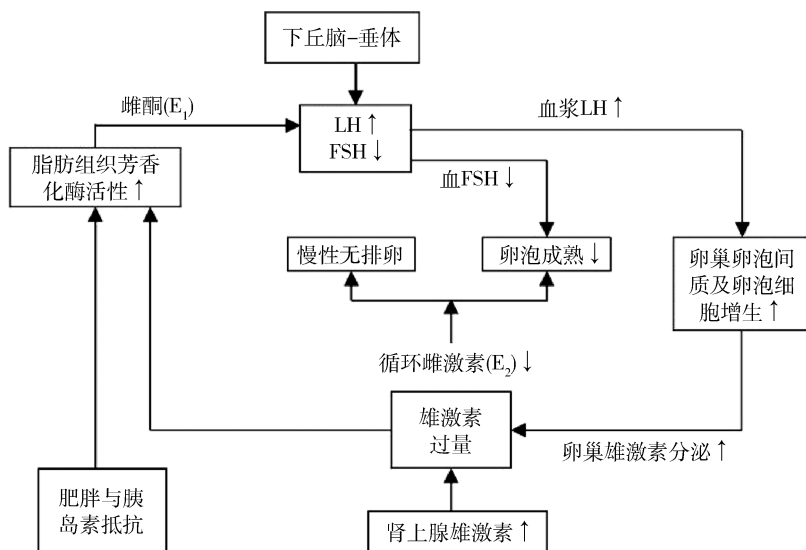


图 1 多囊卵巢综合征的发病机制

雄激素合成对 LH 的反应,以促进更多的雄激素生成和排卵障碍,致使 AMH 增多^[8]。反过来,AMH 作为炎症细胞因子,其炎症通路的激活可降低过氧化物酶体增殖物激活受体的活性,进而激活胰岛巨噬细胞,阻断胰岛素信号的转导,诱发胰岛素抵抗^[9]。有研究证实,AMH 与胰岛素抵抗指数(homeostasis model insulin resistance index,HOMA-IR)之间呈正相关关系,与胰岛 β 细胞功能指数则呈负相关关系^[10]。

但也有持不同意见者,Sahmay 等^[11]研究表明,P-COS 中有胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和无 IR 的女性之间的血清 AMH 水平比较,差异无统计学意义,在 AMH 和 HOMA-IR 之间未发现相关性。Tian 等^[12]未发现 HOMA-IR、定量胰岛素敏感度检查指数与 AMH 的明显相关性。Pinola 等^[13]则认为,AMH 与胰岛素抵抗的关系可能因种族差异而有所不同。

综上所述,在 PCOS 人群中 AMH 水平和 IR、HOMA-IR 发生率之间的关系目前尚存在争议,各个研究间的结果差异较大,需要进一步的研究证实。

3. AMH 与肾上腺内分泌功能异常:50% 的 PCOS 患者脱氢表雄酮、脱氢表雄酮硫酸盐 (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA - S) 增加,可能与肾上腺皮质网状带 P450c17 α 酶活性增加、肾上腺细胞对促肾上腺皮质激素敏感度增加和功能亢进有关^[14]。肾上腺源性雄激素分泌可以促进卵巢源性雄激素增加, DHEA - S 有利于卵巢合成雄激素的增多,雄激素过量则会加重 PCOS 女性慢性无排卵的发生,小窦卵泡过多,血清内 AMH 浓度也会相应增加。

四、AMH 对 PCOS 的临床诊断应用及阈值

1. AMH 与 PCOS 的稀发排卵及多囊卵巢:PCOS 女性是以稀发排卵或无排卵、高雄激素或胰岛素抵抗、多囊卵巢为特征的症候群。AMH 参与生理性卵泡形成过程中两次重要募集:原始卵泡募集和优势卵泡募集,主要作用是在卵泡募集早期抑制卵泡从原始卵泡到窦状卵泡的初级募集^[15]。AMH 与临近的原始卵泡颗粒细胞膜表面的 AMH 受体结合,抑制原始卵泡的募集,同时还能降低卵泡对 FSH 的敏感度,负向调控卵泡成熟,从而抑制卵泡的进一步生长、发育和成熟,导致 PCOS 中的卵泡发育停滞,造成较少优势卵泡出现和偶发排卵,甚至无排卵^[16,17]。AMH 在卵泡发育和募集中起抑制作用,促进卵泡闭锁,这可能是 PCOS 排卵障碍的原因之一。

对于 PCOS 患者而言, 卵泡多表现为中期停滞, 其初级、次级、三级卵泡数目均为正常者的 2~3 倍。AMH 在次级卵泡、窦前卵泡和直径 $<6\text{mm}$ 的小卵泡中高表达, 促进原始卵泡和次级卵泡的生长, 在较大窦卵泡 ($>8\text{mm}$) 和闭锁卵泡中表达大幅减少甚至不表达, PCOS 患者血清 AMH 水平也多为正常者的 2~3 倍, 与卵泡数目增加趋势一致^[6]。有研究发现, 多囊卵巢培养的小卵泡卵泡液中的 AMH 浓度明显高于正常卵巢, 多囊卵巢综合征稀发排卵患者的卵泡液中 AMH 浓度高 3 倍, 无排卵妇女则产生更多 AMH^[18]。AMH 与卵巢窦状卵泡数、排卵障碍程度呈正相关关系。

2. AMH 与 PCOS 的高雄激素血症:高雄激素血

症的临床表现各异,如痤疮、体毛增多、黑棘皮症、男性化表现、月经不调等。Gorsic 等^[19]报道,AMH 可抑制细胞色素 P450c17 α (CYP17)活性来降低雄激素生物合成,在 PCOS 中 AMH 变异的潜在作用机制则是通过降低 AMH 对 CYP17 的抑制作用来提高雄激素含量。AMH 通过减少芳香化酶表达来降低 FSH 刺激的卵泡敏感度,抑制卵泡成熟,窦卵泡生长和分化受到干扰,并阻止雄激素转化为雌激素,加重 PCOS 女性的高雄激素血症^[16]。同时,内源性雄激素过多也会使颗粒细胞对 FSH 的敏感度增强,窦前卵泡生长过度,AMH 值上升^[20]。

3. AMH 对 PCOS 的诊断阈值:有研究证实,在正常生育期女性中血清 AMH 与年龄呈负相关。20 ~ 24 岁正常女性 AMH 平均水平为 4.0ng/ml, PCOS 患者为 7.19ng/ml;35 ~ 39 岁正常女性 AMH 平均水平为 2.0ng/ml, PCOS 患者为 6.46ng/ml^[1]。另外,国外一项调查显示,40 岁之前的健康女性,随着年龄的增长 AMH 平均值下降率为 0.2 纳克/(毫升·年),之后下降率为 0.1 纳克/(毫升·年),而 PCOS 患者的血清 AMH 值始终保持在较高水平^[21]。万得花等^[22]报道 PCOS 组内不同年龄亚组比较,AMH 水平差异无统计学意义。是否应该为不同年龄组的 PCOS 诊断设置各自的 AMH 诊断阈值至今还没有一致结论,还需要更深入地研究年龄对 AMH 的影响。

AMH 检测的早期方法学为免疫细胞化学检测及放射免疫分析技术,主要倾向于 AMH 在动物组织的定位及功能研究,难以推广至临床诊断。于是自 20 世纪 90 年代开始相继推出了第 1 代酶联免疫吸附法(ELISA)检测(美国 DSL 公司和 OIT 公司),第 2 代 ELISA AMH 检测(美国贝克曼库尔特公司和瑞士罗氏公司),超灵敏检测试剂和 PicoAMH 试剂盒(美国 Ansh Labs 公司),全自动 Elecsys AMH 检测(瑞士罗氏公司),全自动 Access AMH 检测(美国贝克曼库尔特公司)。在中国使用 UNION 免疫分析仪的 AMH 检测试剂盒(中国深圳 YHLO 公司)检测了血清 AMH,在 20 ~ 29 岁的女性中,AMH 作为 PCOS 的诊断指标的临床截断值为 8.16ng/ml,接收者操作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线下面积为 0.846;针对 30 ~ 34 岁女性的截断值为 6.98ng/ml,ROC 曲线下面积为 0.845;针对 35 ~ 39 岁女性的截断值为 5.65ng/ml,ROC 曲线下面积为 0.832^[23]。在美国,通过罗氏全自动 Elecsys 免疫测定法的 IBC 试剂盒测定 AMH,其诊断 PCOS 的临床

截断值为 4.70ng/ml,ROC 曲线下面积为 0.903^[24]。在印度,通过罗氏全自动 Elecsys 免疫测定法的 Roche 试剂盒测定 AMH,诊断 PCOS 的临床截断值为 5.03ng/ml,ROC 曲线下面积为 0.826^[25]。在意大利,2013 年前使用贝克曼公司的第 2 代 ELISA AMH 测量 AMH 水平,之后使用 AMH Gen II ELISA 试剂盒,其诊断 PCOS 的临床截断值为 4.57ng/ml,ROC 曲线下面积为 0.85^[26]。在北欧,使用新型自动 VIDAS[®]方法测定 AMH,临床截断值为 5.89ng/ml,并将其与 AMH Gen II ELISA 试剂盒进行比较,两者均显示出极好的可靠性^[27]。可见,不同厂家、试剂盒、评估方法、种族和地理差异及其他混杂因素的不同,都会对 AMH 水平造成影响。目前罗氏公司和贝克曼公司全自动检测系统具有检测误差较小及分析敏感度较高、样品稳定性好的优点,为大多数用户所选择,但是,直到制定国际标准之前,诊断阈值仍可能会根据 AMH 检验技术和种族差异等相关因素而变化。在使用 AMH 诊断 PCOS 时需结合患者实际情况综合分析,才可更准确地体现其诊断价值。

五、PCOS 现有诊断标准与 AMH 的比较

虽然鹿特丹标准已被广泛使用,但在临床实践中仍存在许多问题,各诊断标准均存在一定局限性:① PCOS 人群和正常月经初潮后数年的月经紊乱难以鉴别;②缺乏明确的指标来衡量雄激素,不同方法和实验室的范围差别很大,并且雄激素水平在 PCOS 患者与正常女性中随着年龄的增长差异会逐渐减小;③临床高雄表现的评估受到阻碍;④排卵障碍不易客观判断;⑤超声检查易受多种因素所影响,如检查者的主观判断、直肠和阴道超声的选择和取舍、肥胖患者的图像信息有限,服用避孕药和处于月经周期等也都会给多囊卵巢形态的判断增加干扰。

相比较而言,AMH 可以更全面而准确地反映 PCOS 的多个特征,降低误诊率及诊断难度:①AMH 值不受月经周期的影响,临床可操作性强;②AMH 检测简单客观,年龄、内源性促性腺激素、使用口服避孕药等因素对 AMH 影响小,稳定性强,且其检测没有时间和空腹的要求;③PCOS 患者的卵泡募集和选择被抑制,并持续于整个卵泡发育过程,可根据 AMH 水平间接进行窦卵泡计数,较其他卵巢评价指标更能准确反映育龄期女性机体内分泌状态及卵巢储备,与超声检查比较,AMH 检测的入侵性更小、成本有效性更好;④AMH 还可用于区分无排卵 PCOS 与正常排卵 PCOS 患者^[1, 18]。

六、问题及展望

尽管 AMH 对 PCOS 来说,是一个有诊断价值的生化指标,但若现在将其直接应用于临床诊断工作仍面临许多挑战,相关文献显示,对于血清 AMH 尚无统一的检测标准和阈值,测定方法和表型研究都对其有影响。在同一年龄段,种族因素也会影响 AMH 水平,与白种人比较,非洲、美国 and 西班牙裔女性的 AMH 值更低^[28]。有研究表明,血清 AMH 水平对于合并高雄激素血症的 PCOS 具有更大的临床诊断意义,而对于未合并高雄激素血症的 PCOS 诊断意义有限^[29]。

总之,更新鹿特丹标准势在必行,AMH 水平与 PCOS 高度相关,能作为预测 PCOS 风险的诊断指标,且可以反映 PCOS 病情严重程度,AMH 优于 PCOS 目前的多项诊断指标,具有重要的临床应用价值。值得注意的是,AMH 虽然具有良好的诊断效能,但实际应用于 PCOS 诊断上仍然有许多阻碍,需要未来更深入的研究,且不宜将其作为 PCOS 诊断的单一检验方法,应与其他相关指标结合共同用于 PCOS 的诊断^[23]。随着检测方法标准化程度的提高,以及通过在不同年龄和民族的人群间进行大规模验证,建立截断水平或阈值,AMH 有望成为检测 PCOS 更准确而实用的指标。这一诊断指标在付诸临床实践前,还需进行大量的基础、临床研究以及大样本量的前瞻性多中心研究。

参考文献

- Kushnir VA, Halevy N, Barad DH, *et al.* Relative importance of AMH and androgens changes with aging among non-obese women with polycystic ovary syndrome[J]. J Ovarian Res, 2015, 8: 45
- Kruszynska A, Slowinska-Szrednicka J. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause[J]. Prz Menopauzalny, 2017, 16(2): 47-50
- 田春花. 抗苗勒管激素及其Ⅱ型受体基因多态性在卵巢储备功能异常疾病中的表达[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2012
- Ozzola G. Anti-Mullerian hormone: a brief review of the literature[J]. Clin Ter, 2017, 168(1): e14-e22
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, *et al.* Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2018, 110(3): 364-379
- Pigny P, Merlen E, Robert Y, *et al.* Elevated serum level of anti-Mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(12): 5957-5962
- Cimino I, Casoni F, Liu X, *et al.* Novel role for anti-Mullerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion[J]. Nat Commun, 2016, 7: 10055

- Codner E, Cassorla F. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus[J]. Horm Res, 2009, 71(1): 12-21
- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications[J]. Endocr Rev, 2012, 33(6): 981-1030
- Wiweko B, Indra I, Susanto C, *et al.* The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes[J]. BMC Res Notes, 2018, 11(1): 114
- Sahmay S, Aydogan MB, Sofiyeva N, *et al.* Serum AMH levels and insulin resistance in women with PCOS[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018, 224: 159-164
- Tian X, Ruan X, Mueck AO, *et al.* Serum anti-Mullerian hormone and insulin resistance in the main phenotypes of non-obese polycystic ovarian syndrome women in China[J]. Gynecol Endocrinol, 2014, 30(11): 836-839
- Pinola P, Morin-Papunen LC, Bloigu A, *et al.* Anti-Mullerian hormone: correlation with testosterone and oligo- or amenorrhoea in female adolescence in a population-based cohort study[J]. Hum Reprod, 2014, 29(10): 2317-2325
- Sreenivasulu G, Senthilkumaran B. A role for cytochrome P450 17alpha-hydroxylase/c17-20 lyase during shift in steroidogenesis occurring in ovarian follicles prior to oocyte maturation[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2009, 115(3-5): 77-85
- Dewailly D, Andersen CY, Balen A, *et al.* The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women[J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(3): 370-385
- Durlinger AL, Gruiters MJ, Kramer P, *et al.* Anti-Mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary[J]. Endocrinology, 2001, 142(11): 4891-4899
- Homburg R, Crawford G. The role of AMH in anovulation associated with PCOS: a hypothesis[J]. Hum Reprod, 2014, 29(6): 1117-1121
- Pellatt L, Hanna L, Brincat M, *et al.* Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(1): 240-245
- Gorsic LK, Kosova G, Werstein B, *et al.* Pathogenic anti-Mullerian hormone variants in polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(8): 2862-2872
- Dewailly D, Robin G, Peigne M, *et al.* Interactions between androgens, FSH, anti-Mullerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary[J]. Hum Reprod Update, 2016, 22(6): 709-724
- Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Mullerian hormone values for 17, 120 women presenting to fertility centers within the United States[J]. Fertil Steril, 2011, 95(2): 747-750
- 万德花, 程强军. 不同年龄段 PCOS 患者血液 AMH 水平的临床研究[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(8): 787-789
- Yue CY, Lu LK, Li M, *et al.* Threshold value of anti-Mullerian hormone for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in Chinese women[J]. PLoS One, 2018, 13(8): e203129

鳞癌放疗抵抗细胞株中高表达。本研究结果显示 SBF2 - AS1 可以使 E2F1 表达升高, SBF2 - AS1 可以促进食管鳞癌放疗抵抗细胞增殖, 并且促进食管鳞癌放疗抵抗细胞中 E2F1 蛋白和 mRNA 的表达, 由此可推断 SBF2 - AS1 是通过促进 E2F1 表达来提高食管鳞癌细胞的放疗抵抗的, 但关于 SBF2 - AS1 调控 E2F1 的机制还应进行深入研究。

参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394 - 424
- 2 Malhotra GK, Yanala U, Ravipati A, *et al.* Global trends in esophageal cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(5): 564 - 579
- 3 Hussain S, Thakur N, Salam I, *et al.* Association of cyclinD1 gene polymorphisms with risk of esophageal squamous cell carcinoma in Kashmir Valley: a high risk area[J]. *Mol Carcinog*, 2011, 50: 487 - 498
- 4 Zhang YW. Epidemiology of esophageal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(34): 5598 - 5606
- 5 陈万青, 李贺, 孙可欣, 等. 2014 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 1: 5 - 13
- 6 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见精简版(2014 年, 北京)[J]. *中华消化杂志*, 2015, 35(5): 294 - 299
- 7 Guo J, Ding Y, Yang H, *et al.* Aberrant expression of lncRNA MAL-AT1 modulates radioresistance in colorectal cancer in vitro via miR - 101 - 3p sponging[J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 115(undefined): 104448 - 104474
- 8 Zhang S, Wang B, Xiao H, *et al.* LncRNA HOTAIR enhances breast cancer radioresistance through facilitating HSPA1A expression via sequestering miR - 449b - 5p[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(7): 1801 - 1816
- 9 Zhong QM, Chen YF, Chen ZL. LncRNA MINCR regulates irradiation resistance in nasopharyngeal carcinoma cells via the microRNA -

223/ZEB1 axis[J]. *CellCycle*, 2020, 19(1): 53 - 66

- 10 Liu WH, Qiao HY, Xu J, *et al.* LINC00473 contributes to the radioresistance of esophageal squamous cell carcinoma by regulating microRNA - 497 - 5p and cell division cycle 25A[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(2): 571 - 582
- 11 Wang P, Yang Z, Ye T, *et al.* lncTUG1/miR - 144 - 3p affect the radiosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma by competitively regulating c - MET[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 7 - 18
- 12 Tian T, Gong Z, Wang M, *et al.* Identification of long non - coding RNA signatures in triple - negative breast cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 17(18): 10 - 19
- 13 Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non - coding RNA biogenesis and function[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(1): 47 - 62
- 14 Yu Z, Wang G, Zhang C, *et al.* LncRNA SBF2 - AS1 affects the radiosensitivity of non - small cell lung cancer via modulating microRNA - 302a/MBNL3 axis[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(3): 300 - 316
- 15 Xu J, Hua X, Yang R, *et al.* XIAP Interaction with E2F1 and Sp1 via its BIR2 and BIR3 domains specific activated MMP2 to promote bladder cancer invasion[J]. *Oncogenesis*, 2019, 8(12): 71 - 79
- 16 García - Martínez A, López - Muñoz B, Fajardo C, *et al.* E2F1 increased mRNA and miR - 17 - 5p expression is correlated to invasiveness and proliferation of pituitary neuroendocrine tumours[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(4): 227 - 240
- 17 Li P, Lin XJ, Yang Y, *et al.* Reciprocal regulation of miR - 1205 and E2F1 modulates progression of laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 916 - 928
- 18 Jiang X, Wang J. Down - regulation of TFAM increases the sensitivity of tumour cells to radiation via p53/TIGAR signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(7): 4545 - 4558
- 19 Wang Fang, Mao Aihong, Tang Jinzhou, *et al.* microRNA - 16 - 5p enhances radiosensitivity through modulating Cyclin D1/E1 - pRb - E2F1 pathway in prostate cancer cells[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 13182 - 13190

(收稿日期: 2020 - 11 - 01)

(修回日期: 2021 - 01 - 06)

(上接第 13 页)

- 24 Wongwananuruk T, Panichyawat N, Indhavivadhana S, *et al.* Accuracy of anti - Mullerian hormone and total follicles count to diagnose polycystic ovary syndrome in reproductive women[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57(4): 499 - 506
- 25 Mahajan N, Kaur J. Establishing an anti - Mullerian hormone cutoff for diagnosis of polycystic ovarian syndrome in women of reproductive age - Bearing Indian ethnicity using the automated anti - Mullerian hormone assay[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2019, 12(2): 104 - 113
- 26 Casadei L, Fanisio F, Sorge RP, *et al.* The diagnosis of PCOS in young infertile women according to different diagnostic criteria: the role of serum anti - Mullerian hormone[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 298(1): 207 - 215

- 27 Sova H, Unkila - Kallio L, Tiitinen A, *et al.* Hormone profiling, including anti - Mullerian hormone (AMH), for the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) and characterization of PCOS phenotypes[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(7): 595 - 600
- 28 Bleil ME, Gregorich SE, Adler NE, *et al.* Race/ethnic disparities in reproductive age: an examination of ovarian reserve estimates across four race/ethnic groups of healthy, regularly cycling women[J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(1): 199 - 207
- 29 陈倩, 傅亚富. 抗苗勒管激素在多囊卵巢综合征中的临床应用[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(2): 212 - 214

(收稿日期: 2020 - 09 - 28)

(修回日期: 2020 - 10 - 12)