

抗苗勒氏管激素与男性生殖内分泌相关疾病研究进展

王天琪¹, 苑丽华¹, 撒元红¹, 姜华颖¹, 肖继梅¹, 孙振高^{2*}

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014)

摘要: 抗苗勒氏管激素(AMH)又称苗勒管抑制物质,为转化系统成员。在男性,AMH由未成熟的支持细胞分泌,促进男性胎儿苗勒管(Müllerian)管的退化,并参与睾丸发育和精子发生过程。AMH可影响促性腺激素释放激素(GnRH)、垂体分泌的卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)、睾丸间质细胞分泌的睾酮(T)和抑制素B,从而通过影响下丘脑-垂体-性腺轴(HPG轴)引起男性生殖内分泌相关疾病。

关键词: AMH;HPG轴;男性生殖内分泌相关疾病

中图分类号:R588.1 文献标志码:A

Advances in research on anti-Müllerian tube hormone and male reproductive endocrine-related diseases

WANG Tian-qi¹, YUAN Li-hua¹, SA Yuan-hong¹, JIANG Hua-ying¹, XIAO Ji-mei¹, SUN Zhen-gao^{2*}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250014; 2. the Affiliated Hospital to Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China)

Abstract: Anti-Müllerian tube hormone(AMH), also known as Müllerian inhibitory substances, is a member of the transformation system. In males, AMH is secreted by immature Sertoli cell which promotes the degradation of male fetal Müllerian tubes, and participates in testicular development and spermatogenesis. AMH can regulate gonadotropin-releasing hormone(GnRH), pituitary secretes follicle stimulating hormone(FSH) and luteinizing hormone(LH), testicular stromal cells secrete testosterone(T) and inhibin B causes male reproductive endocrine related diseases through HPG axis.

Key words: AMH; HPG axis; male reproductive endocrine related diseases

抗苗勒氏管激素(anti-Müllerian hormone, AMH), 是1947年在男性胎儿的睾丸支持细胞(sertoli cell, SC)中发现的。在男性,8周胎儿睾丸支持细胞即可分泌AMH,抑制苗勒管的发育,使中肾管在睾酮(testosterone, T)作用下发育为男性生殖管道^[1]。AMH为多效性上皮依赖性调节剂,是TGF β 超家族的成员,属于转化生长因子- β (transforming growth

factor- β , TGF- β)家族的二聚体糖蛋白^[2],循环中的AMH为性腺来源,可影响下丘脑促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)分泌^[3],进而在男性第二性征发育中起重要作用^[4]。在男性,AMH水平在不同阶段具有差异性,出生后第1天处于最低水平,1周后增加,约在出生后6个月时达到高峰,这可能与SC细胞增殖活跃有关;而后慢

收稿日期:2017-01-17 修回日期:2017-04-26

基金项目:国家自然科学基金(81674018,81373676)

* 通信作者(corresponding author): sunzhengao77@163.com

慢下降,在青春期下降到低水平,在该时期,个体男性 AMH 水平与其性成熟程度相关^[5];生育期,AMH 水平会随年龄的增长而下降^[6]。因此 AMH 水平与男性生殖内分泌具有密切关联性。

1 AMH 与 HPG 轴

精子发生为激素依赖性过程,主要通过下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamus-pituitary-gonadal axis, HPG axis)实现,AMH 可在下丘脑和垂体水平发挥作用,其具体机制为 AMH 在垂体促性腺激素细胞谱系中激活 Smad 信号通路影响促性腺激素(gonadotropin, Gn)分泌^[7],最终影响生精过程。其中涉及的主要生殖内分泌激素有:垂体分泌的卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)及睾丸间质细胞分泌的 T。当 FSH 超过一定水平后精原细胞数量会随之下降,其具体机制为 FSH 直接作用于睾丸 SC 细胞,进而影响生精过程^[8];LH 在睾丸间质细胞(leydig cell)细胞刺激后诱导 T 产生,有学者使用免疫组化方法发现生精细胞存在雄激素受体(androgen receptors, AR),进一步提示 AMH 可通过影响 T 从而影响生精过程^[9],具体机制可能为通过蛋白激酶 A 介导的 Raf 激酶抑制 ERK 和 MAPK 通路在 SC 中的激活^[10]。同时 AMH 也可通过直接作用于垂体水平,引起 FSH、LH 及 T 分泌失常^[11]。因此 AMH 可通过影响生殖内分泌水平激素影响男性生精过程。研究表明 FSH 与 AMH 水平呈负相关,具体机制为在转录因子 SOX9、SF1、GATA4 以及 NFκB 和 AP2 的作用下,FSH 通过经典的受体传导通路参与激活 Gsα 蛋白,通过影响腺苷酸环化酶和蛋白质的刺激激酶 A(PKA)活性进一步影响 AMH 水平^[12-14],因此 AMH 水平异常可通过 HPG 轴引起 FSH 水平异常,导致睾丸 SC 功能失常引起生精障碍。另外,AMH 可刺激 LH 脉冲分泌,AMH 水平变动可引起 LH 水平波动^[15],亦可通过 HPG 轴引起睾丸间质细胞功能失常,导致 T 生成异常,最终不利于精子发生。高水平的血清 AMH 环境下睾丸内雄激素浓度降低,其机制可能为 AMH 通过非经典途径影响雄激素与其受体结合,使与 AR 结合的 T 不能召集 Src 激酶激活表皮生长因子受体(EGFR)启动 MAPK 级联激酶[RAF MAPK 激酶(MEK)和 ERK]和下游激酶

依赖性事件的发生^[16-17],且循环的 AMH 切割程度受性腺的调节,而 T 是维持精子发生所必需,通过细胞内 AR 介导精子发生过程,在没有 T 或缺乏功能性 AR 的环境下,精子发生减少^[18],所以,AMH 可通过影响 T 水平引起生精障碍。抑制素 B(Inh B)能通过影响 HPG 轴调节精子生产,而有研究表明 AMH 与 Inh B 水平均随年龄增加而下降,且二者按预期彼此部分相关,二者具有相关性^[5],有研究证实:AMH 与 Inh B 合作可抑制小鼠睾丸癌的发生,在其他情况下,它们对下游信号传导的影响通常是对立的^[19],因此,对于某些功能,AMH 和 InhB 的相关性可能具有生物学意义,但其具体机制还需进一步探究。

2 AMH 与生精障碍性疾病

2.1 AMH 与 睾丸发育异常

隐睾是一种临床症状,可能是由高促性腺(或中央高促性腺)功能减退引起,亦或由解剖异常引起腹股沟区域或腹壁(非性腺功能减退)缺陷所致,可能与正常或受损的支持细胞功能有关^[5]。在双侧隐睾的男孩中,大约有 75%的患有不可触及的疾病的患者和 35%的腹股沟性腺患者的 AMH 低于正常水平,提示 ANH 与睾丸支持细胞功能障碍存在相关性,若在可触及性腺患者中检测血清 AMH 水平较高,则预测睾丸组织的存在,其机制为 Leydig 细胞通过 cAMP、PKA、AC 和 FSH-R 使 AMH 启动子 SOX9、SF1、GATA4、NFκB 及 AP2 增加睾丸 AMH 输出,导致 AMH 细胞增殖,而不可检测的 AMH 值则表示隐睾^[19]。一个极其罕见的例外是由 AMH 引起的持续性米勒管综合征基因突变,此时可检测的血清 AMH 由男孩腹部睾丸产生,此时无论是单睾还是睾丸发育不全,阴囊内血清 AMH 水平较低或检测不到,此外,单睾症是一种孤睾的存在,但睾丸体积可能经历代偿性增加过程^[20]。因此,AMH 作为 FSH 在青春期前睾丸发育的标志物,对于预估男性性腺发育及生殖功能有一定的参鉴作用。

2.2 AMH 与 Klinefelter 综合征

Klinefelter 综合征又称先天性睾丸发育不全症。由染色体异常引起,典型的核型是 47,XXY,在男性可有身材修长、乃足跟至趾骨间的距离增长、乳腺发育、阴毛呈女性型分布,阴茎及睾丸体积小等特性,

严重者伴有智力迟钝、隐睾及尿道下裂等表现。Klinefelter 综合征血清 AMH 在童年和青春期早期时是正常的, InH B 和 FSH 也处于正常水平, 表明 Sertoli 细胞的功能可保存至青春期晚期阶段^[21]。在正常男孩, 雄激素异常引起的生理血清 AMH 水平下降可在 Klinefelter 综合征患者中体现, 此时 SC 功能异常, 从青春期开始, 导致低水平的 AMH 或检测不到的 AMH, 血清 AMH 水平低于正常, 因此 AMH 水平可间接反应 Klinefelter 综合征的病变程度^[21]。

2.3 AMH 与青春期延迟

SC 可作为区分青春期中枢性性腺功能减退症与体质延迟性性腺功能减退症的标记, 同时血清 AMH 也是青春期时期 FSH 的可靠标记^[5]。在青春期发育迟缓的男孩中, 血清 AMH 水平可反映这些患者的生殖内分泌状态, 在未处理的青春期中枢性性腺功能减退症和体质延迟性性腺功能减退症的患者中, 血清 AMH 水平高于预组的血清 AMH 水平, 在两种患者中, 对于不同年龄阶段呈现出的 T 水平对 AMH 水平呈现抑制性, 表明 SC 尚未暴露于 FSH 中^[5], 通过加入 FSH 治疗后可引起血清 AMH 的增加, 而进一步施用 hCG 则导致睾丸内雄激素水平的升高, 相反, 下调患者的外源性 FSH 用量时, AMH 水平下降, 其原因可能为这种治疗获得了外源性的雄激素^[22]。

2.4 AMH 与性早熟

像正常处于青春期的男孩一样, 血清 AMH 下降的男孩中, 中枢或促性腺激素独立性早熟青春期, 表现为 SC 抑制生产 AMH, 低水平的 AMH 同时增加 T、孕酮水平, 提示睾丸性成熟^[5], 因此, 测定血清 AMH 可能有助于男孩性早熟的诊断, 如可表现为辜

丸体积增加 23 毫升有或不伴阴茎增大, 但在该过程中, Gn 和 T 水平异常的具体机制目前还没有定论。正如已经提到的血清下降的 AMH 是睾丸内 T 浓度增加的早期生化标志, 1 岁以下的婴儿 AMH 对性睾丸发育没有明显作用^[5], 可能是因为该时期缺乏 SC 内 AR 的表达, 这使得这个特定的细胞群的睾丸雄性激素暂时不敏感, 所以, AMH 可以作为反应 Gn RH 类似物治疗效果的检测指标, 因此, AMH 水平恢复可使在青春期前阶段睾酮的生产减少^[23]。另外, 目前研究表明青春期前巨睾丸患者中, 睾丸 SC 增生并伴随 AMH 增加^[5], 但 AMH 与青春期前巨睾丸是否有直接因果关系还需临床资料进一步佐证。

2.5 AMH 与性索间质瘤

现研究表明虽然单纯血清测定 AMH 不能确诊性索间质瘤, 但高 AMH 水平通常是在青春期前的男孩中发现, 增加 AMH 水平可能有渐进性病变, 并有数据证明在经过化疗或造血治疗及细胞移植治疗患者的髓母细胞瘤、后颅窝室管膜瘤患者中显示血清 AMH 低于正常范围^[24], 同时血清 AMH 水平可估测不同类型低性腺者患者的雄激素缺乏程度^[25]。

3 小结

血清 AMH 水平与男性生殖内分泌存在关联性, 是反映 FSH 的可靠指标, 两者呈负相关, 同时血清 AMH 也是青春期时期 FSH 的可靠标记, 并可进一步影响 HPG 轴功能的正常发挥, 间接影响睾丸功能, 此外, AMH 与抑制素 B 是明确的调控关系, 进而可导致某些生精功能障碍性疾病。因此, 血清 AMH 与男性生殖内分泌相关疾病存在密切联系, 可对男性生殖内分泌产生影响, 在男性生殖内分泌中扮演重要角色, 但其中某些具体机制还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Short RV. Sex determination and differentiation [J]. BRIT MED BULL, 1979, 350:367-378.
- [2] Haqq C, Lee MM, Tizard R, et al. Isolation of the rat gene for Mullerian inhibiting substance. [J]. Genomics, 1992, 12:665-669.
- [3] Irene C, Filippou C, Liu X, et al. Novel role for anti-

Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion [J]. Nat. Commun, 2016, 7:10055.

- [4] Rondeau EB, Laurie C V, Johnson SC, et al. A PCR assay detects a male-specific duplicated copy of Anti-Müllerian hormone (amh) in the lingcod (Ophiodon elon-

- gatus)[J]. Biomed Central, 2016,9:1-4.
- [5] Edelsztein NY, Grinspon RP, Schteingart HF, *et al.* Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis[J]. JPEM, 2016, 1: 433-436.
- [6] Bieniek JM, Drabovich AP, Lo KC. Seminal biomarkers for the evaluation of male infertility[J]. ASIAN J ANDROL, 2016, 18:426-433.
- [7] Garrel G, Racine C, L'Hôte D, *et al.* Anti-Müllerian hormone: a new actor of sexual dimorphism in pituitary gonadotrope activity before puberty[J]. Sci Rep, 2016, 32:1076.
- [8] Kretser DM, Burger HG, Hudson B. The relationship between germinal cells and serum FSH levels in males with infertility[J]. J Clin Endocrinol Metabolism, 1974, 38: 787-793.
- [9] Wang J, Dicken C, Lustbader JW, *et al.* Evidence for a Müllerian-inhibiting substance autocrine/paracrine system in adult human endometrium[J]. Fertil Steril NLM ID, 2008, 91:1195-203.
- [10] Santi D, Granata ARM, Simoni M. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: a meta-analysis[J]. Endocrine, 2015, 4:R46-R58.
- [11] Garrel G, Racine C, L'Hôte D, *et al.* Anti-Müllerian hormone: a new actor of sexual dimorphism in pituitary gonadotrope activity before puberty[J]. Sci Rep, 2016, 6: 78-82.
- [12] Gleicher N, Kushnir VA, Sen A, *et al.* Definition by FSH, AMH and embryo numbers of good-, intermediate- and poor-prognosis patients suggests previously unknown IVF outcome-determining factor associated with AMH[J]. J TRANSL MED, 2016, 14:1-11.
- [13] Pankhurst MW, Leathart BL, Batchelor NJ, *et al.* The anti-Müllerian hormone precursor (proAMH) is not converted to the receptor-competent form (AMHN,C) in the circulating blood of mice[J]. Endocrinology, 2016, 157: 1622-1629.
- [14] Lasala C, Schteingart HF, Arouche N, *et al.* SOX9 and SF1 are involved in cyclic AMP-mediated upregulation of anti-Müllerian gene expression in the testicular prepubertal Sertoli cell line SMAT1.[J]. AJP, 2011, 301:E539-547.
- [15] Irene C, Filippo C, Liu X, *et al.* Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion: [J]. Nat Commun, 2016,7:10055.
- [16] Fix C, Jordan C, Cano P, *et al.* Testosterone activates mitogen-activated protein Kinase and the cAMP response element binding protein transcription factor in sertoli cells[J]. PNAS, 2004, 101:10919-10924.
- [17] Cheng J, Watkins SC. Testosterone activates MAP kinase via Src kinase and the EGF receptor in Sertoli cells[J]. Endocrinology, 2007,148:2066-2074.
- [18] Pankhurst MW, Leathart BL, Batchelor NJ, *et al.* The anti-Müllerian hormone precursor (proAMH) is not converted to the receptor-competent form (AMHN,C) in the circulating blood of mice[J]. Endocrinology, 2016, 157: 110-114.
- [19] Josso N, Rey R, Picard JY. Anti-müllerian hormone: a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist.[J]. AOAC Int, 2013, 2013:674105.doi:10.1155/2013.674105.
- [20] Josso N, Rey R, Picard JY. Testicular anti-Müllerian hormone: clinical applications in DSD[J]. SEMIN REPROD MED, 2012, 30:364-373.
- [21] Karagoz A, Dikbas O, Teker E, *et al.* Sinus node dysfunction requiring permanent pacemaker implantation in a young adult with Klinefelter syndrome.[J]. JAMA, 2015, 16:136-139.
- [22] Santi D, Granata ARM, Simoni M. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: a meta-analysis[J]. Endocrine, 2015, 4:R46-R58.
- [23] Grinspon RP, Andreone L, Bedecarrás P, *et al.* Male central precocious puberty: serum profile of anti-Müllerian hormone and inhibin B before, during, and after treatment with GnRH analogue[J]. Endocrinology J, 2013, 2013: 823064-823064.
- [24] Laporte S, Couto-Silva AC, Trabado S, *et al.* Inhibin B and anti-Müllerian hormone as markers of gonadal function after hematopoietic cell transplantation during childhood. [J]. BMC Pediatrics, 2011, 11:1-8.
- [25] Grinspon RP, Nevado J, Rey G, *et al.* 46,XX ovotesticular DSD associated with a SOX3 gene duplication in a SRY-negative boy [J]. Clin Endocrinol, 2016, 85: 673-675.