

综 述

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.01.018

坤泰胶囊调节抗苗勒氏管激素水平
改善卵巢功能的研究概况

卫婷婷, 陈贤政, 石兰英, 金春慧, 张杰*

(上海海天医药科技开发有限公司, 上海市瑞金南路 1 号, 200023)

摘要 卵巢储备功能直接影响妊娠结局, 而血清抗苗勒氏管激素 (AMH) 水平是反映卵巢储备的标志物。基于 AMH 在评估卵巢储备中的作用机制, 即 AMH 可预测始基卵泡库的大小、卵巢过度刺激综合征、卵巢功能的衰退、辅助生殖的卵巢反应性及妊娠结局, 从基础研究和临床研究两方面对中成药坤泰胶囊在调节 AMH 改善卵巢功能的相关研究进行综述, 总结坤泰胶囊在该领域的研究进展。

关键词 抗苗勒氏管激素; 卵巢储备功能; 体外受精-胚胎移植; 妊娠结局; 坤泰胶囊

近年随着我国高龄妇女再生育比例的提高, 高龄女性受孕问题已经逐渐成为生殖医学面临的难点。女性 30 岁以后卵巢储备功能开始衰退并与个体差异密切相关, 因此, 通过检测准确可靠的指标来评估高龄妇女卵巢储备功能具有重要意义。

抗苗勒氏管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 也称作苗勒氏管抑制物 (Müllerian inhibiting substance, MIS), 是转化生长因子 β 家族的成员之一, 主要由初级卵泡及窦前卵泡中的颗粒细胞分泌, 释放在卵泡腔内, 调控卵泡的发育^[1]。由于 AMH 水平在月经周期各阶段较为稳定, 且不受下丘脑-垂体-卵巢轴反馈影响, 故目前 AMH 水平已经成为评估卵巢储备功能的核心指标。本文基于 AMH 在评估卵巢储备中的作用机制, 对中成药坤泰胶囊在该领域的研究进展进行综述, 以期对坤泰胶囊治疗卵巢功能减低相关疾病提供临床证据, 并为其具体分子靶点研究提供新的方向。

1 AMH 对卵巢功能的影响

卵巢储备功能指卵巢内存留卵泡的数量和质量, 而卵巢始基卵泡募集速度快、卵子耗竭提前, 会导致女性生育能力下降。血清 AMH 水平可预测始基卵泡库的大小、卵巢的反应性及卵巢功能的衰退。AMH 在卵泡发育过程中通过抑制卵泡募集, 可有效地防止卵泡池的过度消耗^[2]。AMH 与卵巢

功能的密切关系具体表现在以下 5 个方面: 1) 预测始基卵泡库的大小。卵泡生长期间分泌的 AMH 可在外周循环中检测到^[3], AMH 水平随卵泡的成熟呈下降趋势^[4], 故可以根据血清 AMH 水平预测始基卵泡库的大小^[5]。2) 早期预测女性卵巢功能的衰退。AMH 水平随年龄增长呈下降趋势^[6], 而在相应年龄段 AMH 偏低者的绝经时间明显早于偏高者^[7], 因此血清 AMH 较性激素能更早提示卵巢功能的衰退。3) 预测辅助生殖的卵巢反应性。临床上在促排卵过程中, 卵巢对外源性促性腺激素的反应下降或无反应, 是导致治疗周期取消的主要原因, 故卵巢反应性的预测对辅助生殖技术的结局有重要意义。有研究证实, 随机血清 AMH 可以帮助预测卵巢低反应情况, AMH ≤ 1.26 ng/ml 时预测卵巢低反应的敏感性可达 97%^[8]。AMH 结合窦卵泡计数 (antral follicle count, AFC) 可进一步预测获卵数, 即当 AMH ≤ 1.19 ng/ml 或 AFC ≤ 9 时卵巢反应性差, 获卵数 ≤ 3 个; 而 AMH ≥ 4.17 ng/ml 或 AFC > 16 时卵巢反应性好, 获卵数 > 20 个^[9]。因此, 通过 AMH 评估卵巢反应性, 不仅有助于制定合适的治疗方案来改善卵巢功能, 还有助于预测辅助生殖治疗成功率。4) 预测辅助生殖的妊娠结局。血清 AMH 可用于预测体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET) 妊娠结局, 其敏感性为 91.2%, 特异度为 86.5%^[10-11]。研究显示, AMH ≤ 1.2 ng/ml 者周期取消率高^[12];

* 通讯作者: guide.zhang@163.com, 13122828591

血清 AMH $< 0.47 \text{ ng/ml}$ 时, 妊娠率显著下降^[13]; AFC < 6 和 AMH $< 0.23 \text{ mg/L}$ 时, 可考虑终止周期^[14]。在 IVF-ET 过程中, AMH 水平低者周期取消率高, 治疗失败的风险大^[14]。以上研究均提示, 临床可通过 AMH 评估药物治疗效果、获卵数并预测 IVF-ET 成功率。5) 预测卵巢过度刺激综合征。IVF-ET 过程中卵巢过度刺激综合征的发生会导致患者周期取消率增加, 严重者会危及生命。研究发现, 血清 AMH 水平及其下降幅度可预测卵巢过度刺激综合征的发生^[15], 当 AFC > 14 和 AMH $> 5 \text{ mg/L}$ 时易致卵巢过度刺激综合征^[15]。因此, 在控制性促排卵治疗之前测量 AMH 与 AFC, 有利于进一步指导制定适合的促排卵方案, 以降低卵巢低反应或卵巢过度刺激综合征的发生。

2 坤泰胶囊对 AMH 水平的影响

坤泰胶囊由《伤寒论》黄连阿胶汤化裁而来, 由熟地黄、白芍、阿胶、黄连、黄芩和茯苓组成, 具有滋阴清热、安神除烦之功, 临床广泛用于卵巢功能下降所致相关疾病的治疗。近年来, 诸多研究者对其临床疗效及作用机制进行了相关研究。

2.1 基础研究

卵巢早衰的发病原因主要是原始卵泡储备过少, 卵泡闭锁或者耗竭太快, 测量 AMH 水平可相对真实地反映原始卵泡库存情况。有研究以雷公藤多苷片灌胃大鼠制备卵巢早衰模型, 与对照组大鼠相比, 模型组大鼠 AMH 水平明显降低, 卵泡刺激素 (FSH) 水平明显升高, 卵巢内的始基卵泡、窦前卵泡、窦状卵泡数目明显减少, 闭锁卵泡数目明显增多; 采用坤泰胶囊治疗后, 治疗组大鼠的 AMH 水平显著提高, FSH 水平降低, 卵巢内各级卵泡数目增多, 且卵泡颗粒层数增多^[16]。卵巢早衰的发病是一种渐进性过程, 有研究显示, 造模前给予坤泰胶囊治疗的方法取得的效果比造模中及造模后给予更加明显, AMH 水平更高^[17]。造模前及造模中为卵巢储备功能下降的“未病”阶段, 造模后为卵巢早衰的“已病”阶段, 这一结果显示坤泰胶囊预防卵巢早衰作用更为明显。分析其机制为坤泰胶囊可以调节 AMH 水平, 抑制卵泡过早耗竭, 修复受损的卵巢组织, 从而改善卵巢功能。

此外, 研究发现环境中的有毒物质可导致卵巢功能不全, 比如去氧乙烯基环己烯 (VCD) 选择性破坏原始卵泡和初级卵泡, 可引起血清 FSH 水平升高, AMH 水平、卵巢脏器系数降低。而已有

动物实验研究发现, 坤泰胶囊对 VCD 所致卵巢功能不全具有改善作用, 表现为各级卵泡计数增加、黄体体积增大、血清 AMH 水平提高^[18-19]。AMH 是由初级卵泡及窦前卵泡中的颗粒细胞分泌, 坤泰胶囊调节 AMH 水平, 可能与坤泰胶囊对颗粒细胞的毒性保护作用有关^[20], 但这一机制还需要更多的研究数据证实。

2.2 临床研究

目前坤泰胶囊在临床上通过调节 AMH 水平来评估药物的治疗作用, 主要表现为以下 3 个方向: 1) 治疗卵巢储备功能低下, 如以坤泰胶囊联合芬吗通或者坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢储备功能低下性不孕患者, 治疗后 FSH 水平降低、AMH 水平上升, 患者卵巢储备功能有效改善^[21-22]; 2) 治疗 IVF-ET 卵巢低反应, 如对卵巢低反应患者行坤泰胶囊联合芬吗通预处理 3 个月经周期, 结果治疗后患者血清 AMH 水平增加而周期取消率降低, IVF 结局明显改善^[23]; 3) 评估妇科术后卵巢功能恢复, 如巧克力囊肿术后 1 个月给予患者坤泰胶囊治疗, 治疗 3 个月后患者血清 AMH 水平恢复到术前水平, 且高于安慰剂对照组^[24], 提示坤泰胶囊可加速术后卵巢功能的恢复。

高龄女性特别是需要进行辅助生殖的女性, 其 AMH 水平被认为是卵巢储备功能重要的标志, 提高 AMH 水平可增强卵巢储备功能, 增加促排卵率, 最终可改善妊娠结局。临床观察发现, 优思明联合坤泰胶囊能明显降低卵巢低反应患者的基础 FSH、黄体生成素 (LH) 水平, 同时升高基础 AMH、雌激素水平, 且治疗组比安慰剂组更能有效促进 AFC 的增加, 并最终增加获卵数、优质卵数和优质胚胎数, 从而改善妊娠结局^[25]。另一项研究得到同样的结论, AMH 水平高的组获卵数和优质胚胎数均增加, 从一定程度上提高了妊娠的成功率^[26]。同时研究者还发现, 克龄蒙联合坤泰胶囊比单独用药更能降卵巢低反应患者的 FSH 水平和提高 AMH 水平, 从而能够更好地改善患者的卵巢反应性, 提高促排卵率, 改善妊娠结局。在治疗卵巢储备功能降低不孕症患者的研究中还发现, 坤泰胶囊和芬吗通联合用药组与芬吗通组比较各项指标并无明显差异, 但是联合用药组在治疗期间有 4 例患者获得妊娠, 而芬吗通组无妊娠患者, 说明坤泰胶囊联合西药比单独用药更易获得临床疗效^[27]。

在调节 AMH 水平、改善卵巢储备功能方面, 坤泰胶囊比脱氢表雄酮具有优势。研究发现, 坤泰

胶囊在显著改善肝肾阴虚、心肾不交型卵巢储备功能降低不孕患者临床症状的同时,还可以显著降低患者血清 FSH 和 FSH/LH,提高 AMH 水平,其激素调节作用与脱氢表雄酮疗效相当,但在增加患者的窦卵泡数、改善患者临床症状方面,其疗效优于脱氢表雄酮^[28-29]。此外,有研究以红外热成像探寻坤泰胶囊药效作用靶点,结果发现其靶点主要在双附件区、下腹区、膀胱子宫区,坤泰胶囊能够升高这些区域的基础热值,可能与其改善卵巢功能减退有关^[30]。

综上所述,坤泰胶囊可调节 AMH 水平、改善卵巢储备、提高促排卵率、改善妊娠结局,提示其作为安全有效的中成药可在辅助生殖领域改善女性卵巢储备功能方面发挥作用。

3 讨论

AMH 参与调控卵泡发育周期、表达水平稳定、不受月经周期的影响,与卵巢储备低下、卵巢功能衰退、卵巢低反应和多囊卵巢综合征等妇科生殖系统疾病密切相关。近 15 年来,AMH 受到该领域众多研究者的重视,现已被认为是预测卵巢功能和评估治疗结局最具潜力的指标之一^[31]。AMH 预测卵母细胞及胚胎质量方面尚处于数据积累阶段,目前的研究结果存在矛盾,血清 AMH 水平在囊胚发育中的预测意义仍待后续研究来证实。如 Tremellen 等^[32]指出,血清 AMH 是卵巢储备数量(而不是质量)预测的有用指标,与活产率及流产率并无关系。Smeenk 等^[33]和 Guerif 等^[34]也得出相似的结论。还有研究者^[35]指出,卵泡液的 AMH 水平能较好地预测年轻患者(<35 岁) IVF-ET 的临床结局。

以上坤泰胶囊临床疗效和靶点机制所开展的相关研究结果提示,坤泰胶囊可通过调控 AMH 的表达,达到改善患者卵巢功能的目的,最终可提高 IVF-ET 患者的妊娠率。但其多中心、大样本的临床研究仍需进一步开展,以取得更加确切有力的临床证据支持。同时,关于坤泰胶囊改善卵巢功能的具体作用靶点和分子机制仍需进一步讨论。有研究指出卵泡形成机制可能与 AMH-AMHR2 信号通路有关^[36],那么坤泰胶囊调控 AMH 的表达是否与该信号通路有关?另外有关研究还指出,AMH 可能调节血浆雌激素水平,但具体相关性和分子机制还有待证实^[37]。基于此,后期在开展研究时也可进行 AMH 和雌激素水平相关性的研究,从而为临床中医药治疗卵巢功能减低相关疾病提供更加明确的

靶点方向。

参考文献

- [1] LONG WQ, RANCHIN V, PAUTIER P, et al. Detection of minimal levels of serum anti-müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(2): 540-544.
- [2] 杨硕, 尤昭玲, 孙晓峰, 等. 抗苗勒氏管激素与多囊卵巢综合征卵泡发育相关性的研究进展 [J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(9): 65-69.
- [3] JI J, LIU Y, TONG XH, et al. The optimum number of oocytes in IVF treatment: an analysis of 2455 cycles in China [J]. Hum Reprod, 2013, 28(10): 2728-2734.
- [4] JEPPESEN JV, ANDERSON RA, KELSEY TW, et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection [J]. Mol Hum Reprod, 2013, 19(8): 519-527.
- [5] 高姍, 赵冬妮, 谭季春. 抗苗勒氏管激素评估卵巢储备功能的临床应用现状 [J]. 生殖与避孕, 2016, 36(8): 648-652.
- [6] LIE FS, VISSER JA, WELT CK, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(12): 4650-4655.
- [7] CLAES A, BALL BA, SCOGGIN KE, et al. The inter relationship between anti-Müllerian hormone, ovarian follicular populations and age in mares [J]. Equine Vet J, 2014, 47(5): 537-541.
- [8] LEHMANN P, VELEZ MP, SAUMET J, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH): a reliable biomarker of oocytes quality in stimulated in IVF [J]. J Assist Reprod Genet, 2014, 31(4): 493-498.
- [9] TAN JQ, CHEN XL, LI Y, et al. The predictive value and cutoff points of anti-Müllerian hormone on ovarian responses [J]. J Practical Ob Gyn, 2015, 31(8): 583-587.
- [10] LIN WQ, YAO LN, ZHANG DX, et al. The predictive value of anti-Müllerian hormone on embryo quality, blastocyst development, and pregnancy rate following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) [J]. J Assist Reprod Genet, 2013, 30(5): 649-655.
- [11] BRUGO OS, DE VS, DE ME, et al. Prediction of reproductive outcomes according to different serum anti-Müllerian hormone levels in females undergoing intracytoplasmic sperm injection [J]. PLoS One, 2013, 8(9):

- 1-5.
- [2] GNOTH C, SCHURING AN, FRIOL K, et al. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program [J]. Hum Reprod, 2008, 23(6) : 1359-1365.
- [3] VURAL B, CAKIROGLU Y, VURAL F, et al. Hormonal and functional biomarkers in ovarian response [J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(6) : 1355-1361.
- [4] FRIDÉ NB, ÖBLOMP SJ, MENEZES J. Using anti-Müllerian hormone to identify a good prognosis group in women of advanced reproductive age [J]. Aust NZJ Obstet Gynaecol, 2011, 51(5) : 411-415.
- [5] 王海叶. 抗苗勒氏管激素在多囊卵巢综合征患者控制性卵巢刺激过程中的变化及与 IVF-ET 结局的关系 [J]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [6] 徐文君, 高慧, 李杨, 等. 坤泰胶囊对卵巢早衰大鼠的治疗作用及其机制研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(3) : 314-317.
- [7] 徐文君, 高慧, 李杨, 等. 和颜坤泰胶囊对卵巢早衰大鼠性激素水平和 VEGF、bFGF mRNA 表达的影响 [J]. 重庆医学, 2017, 46(6) : 738-741.
- [8] 周蓓蓓, 陈文俊, 谈勇. 坤泰胶囊对 VCD 所致 POI 模型大鼠的疗效探究 [J]. 中成药, 2017, 39(4) : 695-700.
- [9] 周蓓蓓. 益肾宁心中药对环境污染影响卵巢功能作用的研究 [J]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [10] 窦圣嫻, 张婷, 张飞, 等. 和颜坤泰胶囊对小鼠卵巢颗粒细胞的毒性保护作用 [J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(5) : 79-81.
- [11] 李巍巍, 王婧彦, 安丽红, 等. 芬吗通联合坤泰胶囊对卵巢储备功能低下性不孕的预处理及促排治疗 [J]. 当代医学, 2014, 20(33) : 119-120.
- [12] 李巍巍, 王婧彦, 安丽红, 等. 克龄蒙联合坤泰胶囊对卵巢储备功能低下性不孕的预处理及促排治疗 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(22) : 3628-3629.
- [13] 李巍巍, 安丽红, 张歌, 等. 芬吗通联合坤泰胶囊在体外受精-胚胎移植卵巢低反应患者中的应用 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(14) : 2308-2310.
- [14] 李响, 纪晔, 关艳杰, 等. 坤泰胶囊对卵巢巧克力囊肿术后储备功能的影响 [J]. 中国城乡企业卫生, 2017, 32(4) : 87-89.
- [15] 连方, 姜晓媛. 坤泰胶囊对体外受精卵巢低反应患者获卵数、卵细胞及胚胎质量的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8) : 917-921.
- [16] 李巍巍, 安丽红, 张歌, 等. 戊酸雌二醇联合坤泰胶囊在体外受精卵巢低反应患者中的应用 [J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(9) : 681-685.
- [17] 栾素娴, 崔青, 张玉花, 等. 坤泰胶囊在卵巢储备功能降低的不孕症患者中的应用 [J]. 中成药, 2017, 39(6) : 1318-1320.
- [18] 刘丽静. 坤泰胶囊对肝肾阴虚、心肾不交型卵巢储备功能降低不孕患者血清性激素水平及 AMH 水平的影响 [J]. 天津: 天津中医药大学, 2014.
- [19] 韩开梅. 坤泰胶囊治疗肝肾阴虚、心肾不交型卵巢储备功能降低不孕患者的临床疗效观察 [J]. 天津: 天津中医药大学, 2014.
- [20] 罗刘衡. 应用红外热成像探寻坤泰胶囊治疗卵巢功能下降的药效靶点及其类方的临床观察 [J]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [21] KUSHNIR VA, SEIFER DB, BARAD DH, et al. Potential therapeutic applications of human anti-Müllerian hormone (AMH) analogues in reproductive medicine [J]. J Assist Reprod Genet, 2017, 7(22) . doi : 10. 1007/s10815-017-0977-4.
- [22] TREMELLEN K, KOLO M. Serum anti-Müllerian hormone is a useful measure of quantitative ovarian reserve but does not predict the chances of live-birth pregnancy [J]. Aust NZJ Obstet Gynaecol, 2010, 50(6) : 568-572.
- [23] SMEENK JM, SEEP FC, ZIELHUIS GA, et al. Anti-Müllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection [J]. Fertil Steril, 2007, 87(1) : 223-226.
- [24] GUERIF F, LEMSEFFER M, COUET M, et al. Serum anti-Müllerian hormone is not predictive of oocyte quality in vitro fertilization [J]. Ann Endocrinol(Paris) , 2009, 70(4) : 230-234.
- [25] 陈艺, 刘海鹏, 李苏萍, 等. 抗苗勒氏管激素水平对 IVF-ET 妊娠结局的预测 [J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(6) : 522-527.
- [26] LA MARCA A, VOLPE A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? [J]. Clin Endocrinol (Oxf) , 2006, 64(6) : 603-610.
- [27] 陈洁, 陈晨. AMH 在多囊卵巢综合征中的研究进展 [J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(5) : 490-493.

(收稿日期: 2017 - 05 - 19; 修回日期: 2017 - 06 - 30)

编辑: 崔京艳