

AMH 与 AMH 受体多态性在多囊卵巢综合征发病中的影响

关键词: 多囊卵巢综合征 (PCOS), AMH, AMH II 型受体, 单核苷酸多态性

摘要: 多囊卵巢综合征 (PCOS) 的病因尚不清楚。研究表明, 抗苗勒氏管激素 (AMH) 及其 II 型受体 (AMHR2) 的遗传变异体在 PCOS 发病机制中有着不同的效果。因此, 我们对其进行了系统评价和荟萃分析, 以明确 AMH / AMHR2 基因变异在 PCOS 发病机制中的作用。有人使用综合 Meta 分析软件 (版本 3) 在电子数据库中进行了系统搜索并对其进行统计分析。用 OR 值评估 AMH / AMHR2 和 PCOS 的遗传变异体之间的关联。荟萃分析中纳入了 5 项研究, 涉及 PCOS 病例组 2042 例和对照组 1071 例的研究。AMH 和 AMHR2 的单核苷酸多态性似乎并没有导致 PCOS 风险升高 (OR: 0.954, 95%CI: 0.848e1.073; P = 0.435; OR = 1.074, 95%CI: 0.875e1.318; P = 0.494)。在本研究中, AMH 或 AMHR2 的遗传变异未发现与 PCOS 的较高风险相关。

1. 介绍

抗苗勒氏管激素 (AMH) 也称为苗勒氏管抑制物质或苗勒氏管抑制因子。包含 2750 个核苷酸碱基的 AMH 基因 (Cohen-Haguenaer 等, 1987) 位于染色体 19 上, 编码 140kDa 的多聚糖蛋白 (Rey 等, 2003)。AMH 是转化生长因子- β (TGF- β) 超家族的成员, 其还包括其他成员如激活素, 抑制素和骨形态发生蛋白 (BMP)。这些生长因子中有些与男性和女性的生殖功能相关 (Itman et al., 2006; Knight and Glister, 2006; Mottershead et al. 2015; Pangas, 2012; Perry et al., 2016)。

AMH 结合其 II 型受体 (AMHR2), 可以募集以下 I 型受体之一: 激活素受体样激酶 (ALK) 2, 3 或 6 (Imbeaud 等人, 1995)。在 I 型受体激活后, 受体型 SMAD (R-SMADs, SMAD1, 2, 3 或 5) 被磷酸化, 然后结合到常见的 SMAD 蛋白上 (SMAD4)。然后将二聚 SMAD 蛋白转移到细胞核中, 在那里它们通过直接结合启动子区域或与调节 DNA 结合的其他蛋白质相互作用 (Massague 和 Wotton, 2000; Visser, 2003)。

AMH 被发现初, 认为它仅在男性胎儿中合成, 其独有功能是诱导苗勒氏管激素回归 (Cate et al., 1986)。然而, 研究发现 AMH 也由颗粒细胞产生, 特别是在小窦卵泡中, 并且在卵巢发育中起作用 (Weenen 等, 2004)。AMH 不仅通过抑制

卵巢功能和芳香酶的机制降低 FSH 对卵泡的敏感性, 而且还能抑制原始卵泡的发生(Gruijters et al., 2003)。这一发现引发了研究 AMH 在多囊卵巢综合征(PCOS)发病机制中的作用的浪潮。

PCOS 是内分泌系统的常见疾病, 表现为稀发排卵或无排卵, 高雄激素血症和多囊卵巢 (Cassar 等, 2014; Goodman 等, 2015)。育龄期女性中约 7% 的妇女可能患有 PCOS, PCOS 被认为占所有无排卵性不孕症的 75% (Goodman 等, 2015; Kousta 等, 1997)。与对照相比, PCOS 患者的研究也显示出两至三倍的 AMH 水平。此外, 已经表明, AMH 水平的升高与 PCOS 妇女的卵泡数量显著相关 (Chun, 2014; Pigny et al., 2006; Tal et al, 2014)。

PCOS 的病因及 PCOS 患者 AMH 升高机制仍有待进一步研究。遗传变异和内分泌功能障碍都被认为在 PCOS 的发展中至关重要。在这方面, 增加的 AMH 可能是由雄激素生成改变引起的 (Laven 等人, 2004; Pigny 等, 2003), 增加的 AMH 导致黄体生成激素 (LH) 升高 (Cimino 等, 2016)。PCOS 患者和正常排卵妇女的病例对照研究的结果似乎表明 AMH/AMHR2 的单核苷酸多态性 (SNPs) 可能与 PCOS 的发病机制有关 (Georgopoulos 等, 2013; Kevenaar 等, 2008; Sproul 等, 2010; Wang et al., 2002; Xu et al., 2013)。然而, AMH / AMHR2 与 PCOS 相关性的研究结果并不一致。此外, 对这个问题还没有系统性的观点。因此, 在本研究中, 我们进行了系统评价和荟萃分析, 以确定 AMH 和/或 AMHR2 的 SNP 是否与 PCOS 的发展相关。

2. 材料和方法

2.1 数据源

在 PubMed, Embase 和 Web of Science 数据库中, 由两位作者 (FW 和 WBN) 进行了与当前评论主题相关的研究的文献检索。以下关键词/短语被用于检索相关的临床研究: 1) “多囊卵巢综合征或 PCOS” 和 “抗苗勒氏管激素或 AMH 或抑制毛细血管抑制物质或抑制毛细胞抑制因子” 和 “单核苷酸多态性” SNP 或基因变体 “。2)。“多囊卵巢综合征或 PCOS” 和 “抗胰岛素激素受体 2 型或 AMHR2” 和 “单核苷酸多态性或 SNP 或基因变体”。搜索仅限于以英文发表的研究。此外, 在指定的情况下, 对识别的研究中的参考文献进行手动搜索。

2.2. 纳入标准

在系统评价中纳入研究的标准如下：1) 研究 AMH 多态性的 PCOS 患者；2) 研究 AMHR2 多态性的 PCOS 患者；3) 全文研究。

2.3. 数据提取

提取以下变量的数据：第一作者，出版日期，研究设计，样本量，调查基因型和血清 AMH 水平。

2.4. 统计分析

通过计算 OR 及其 95% 可信区间(95%CI)来评估 AMH 或 AMHR2 多态性与 PCOS 的关联。在选定研究中没有显著异质性的情况下，采用固定效应模型进行分析。否则，使用随机效应模型。研究中的异质性通过 Q 检验和 I 统计量进行评估； $P < 0.10$ 时 I) 50% 被认为是显著的异质性 (Higgins et al., 2002)。Meta 分析使用综合 Meta 分析软件 (版本 3, NJ, USA) 进行。

3. 结果

3.1. 通过对检索到的文献进行荟萃分析，做出简要总结如图 1 所示。通过分析检索到文献的摘要，由两名调查员进行了独立评估，得到了 25 篇全文。通过系统评估最后选择了五篇文章 (表 1)。这些包括三个关于 AMH 多态性的研究 (Kevenaar 等, 2008; Wang 等, 2002; Xu 等, 2013); 两个 AMHR2 多态性 (Georgopoulos 等, 2013; Kevenaar 等, 2008); 并且在 PCOS 患者和正常受试者中均有 AMH 和 AMHR2 多态性 (Sproul 等, 2010)。其中两项研究在美国进行，其中一项在荷兰、中国和日本进行。

3.2. AMH 和 AMHR2 多态性与 PCOS 之间的关联

对 AMH 多态性 (涉及五个不同基因组) 的四项研究的数据进行汇总分析，并使用固定效应模型分析了其与 PCOS 的关联，研究中没有发现异质性 ($I^2=0$, $P = 0.536$)。如图 2 所示，AMH 多态性与 PCOS 无统计学意义。 (OR: 0.954, 95% 可信区间: 0.848-1.073; $P = 0.435$)。

类似地，由于缺乏研究之间的异质性，使用固定效应模型也对来自三个研究 (涉及五个不同基因座) 的 AMHR2 多态性及其与 PCOS 的关联的数据的汇总分析 ($I^2=31.38$, $P = 0.189$)。如图 3 所示，AMHR2 多态性与 PCOS 无统计学意义。 (OR: 1.074, 95%CI: 0.875-1.318; $P = 0.494$)。

4. 讨论

包括遗传和环境因素在内的多种危险因素都可能推进多囊卵巢综合征 (PCOS) 的发展, 其特征是在临床和生化检查中都有异质表现。对双胞胎的研究表明, 遗传改变可能与 PCOS 的发病机制相关。此外, PCOS 相关基因的研究发现内分泌激素的遗传改变可能是 PCOS 的病因。在这方面, 最近已经报道了关于 AMH/AMHR2 的遗传变异体或单核苷酸多态性的研究及其在 PCOS 发展中的潜在作用。在本研究中, 我们进行了相关研究的系统评价和荟萃分析, 以确定 AMH / AMHR2 的 SNP 在 PCOS 发展中的作用。AMH 和 AMHR2 基因变异体均不与 PCOS 相关, 表明 AMH / AMHR2 的 SNP 可能不会促进 PCOS 的发病。AMH 在性分化和性腺功能中至关重要。Fallat 等首次报道了与正常妇女相比, PCOS 患者的 AMH 血清浓度较高。自那以后, 有几项研究表明, 与正常女性相比, PCOS 血清 AMH

F. Wang et al. / Molecular and Cellular Endocrinology 439 (2017) 363e368

F. Wang et al. / Molecular and Cellular Endocrinology 439 (2017) 363–368

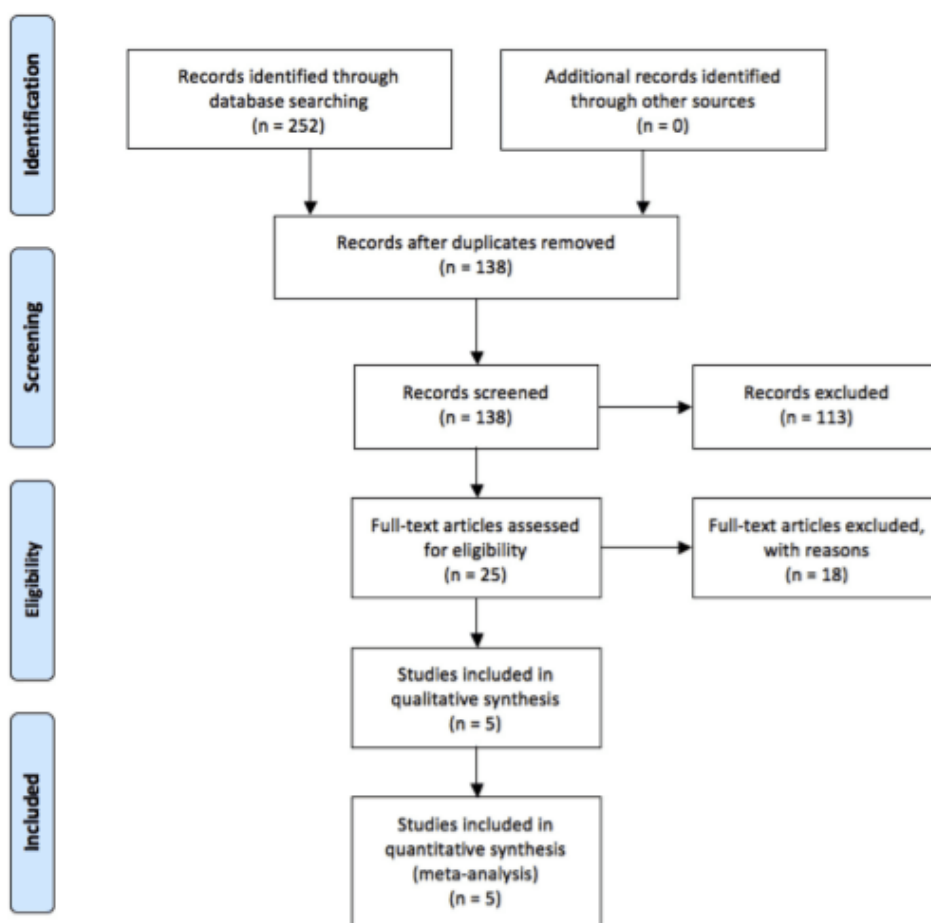


Fig. 1. Schematic illustration of the literature search and study selection.

Table 1
Characteristics of studies included in the meta-analysis.

Study	Year	SNP	PCOS				Control			
			Mean age (\pm SD)	N	AMH (ng/mL)	BMI (kg/m ²)	Mean age (\pm SD)	N	AMH	BMI
Wang et al.	2002	AMH		43			20			
Kevenaar et al.	2008	AMH & AMHR2		331	12.2 \pm 7.7 ^a	27.1 \pm 6.2 ^b	32	3.1 \pm 2.7	22.0 \pm 2.7	
Sproul et al. ^b	2010	AMH & AMHR2		335		33.4 (14.7) ^b	198		24.7 (5.9)	
Georgopoulos et al.	2013	AMHR2	28.7 \pm 4.7	858	5.9 \pm 6.0 ^a	26.6 \pm 7.0	309	3.1 \pm 1.4	27.2 \pm 6.9	
Xu et al.	2013	AMH	26.5 \pm 4.5	475		23.5 \pm 3.2	512		21.6 \pm 1.9	

^a P < 0.05 for difference between PCOS and Control group.

^b Indicates median (interquartile range).

水平高出正常妇女 2-3 倍 (Cook 等等人, 2002; Laven 等人, 2004; Pigny 等人, 2006)。通过对一大群健康女性进行研究, 报道了 AMH 水平与散发性排卵之间有密切联系 (Kissell 等, 2014), AMH 的血清水平被认为是 PCOS 的诊断标准之一 (Boomsma 等, 2006)。此外, 观察到了 AMH 和 LH 水平之间正相关 (Laven 等, 2004); 最近的研究表明, AMH 通过在小鼠和人体内刺激表达 AMH 受体的下丘脑促性腺激素释放激素 (GnRh) 神经元诱导 LH 分泌 (Cimino 等, 2016)。相比之下, 已知 AMH 可抑制卵泡刺激素 (FSH), 并且 LH 浓度和 LH: FSH 比例增加被认为是 PCOS 的标准 (Taylor 等, 1997)。这些研究的结果表明, AMH 水平增加可能在升高 LH 和抑制 FSH 发生 PCOS 风险的妇女之前。

PCOS 诊断需要满足以下三个标准中的任何两个: 1) 月经不规则 (稀发排卵或无排卵);

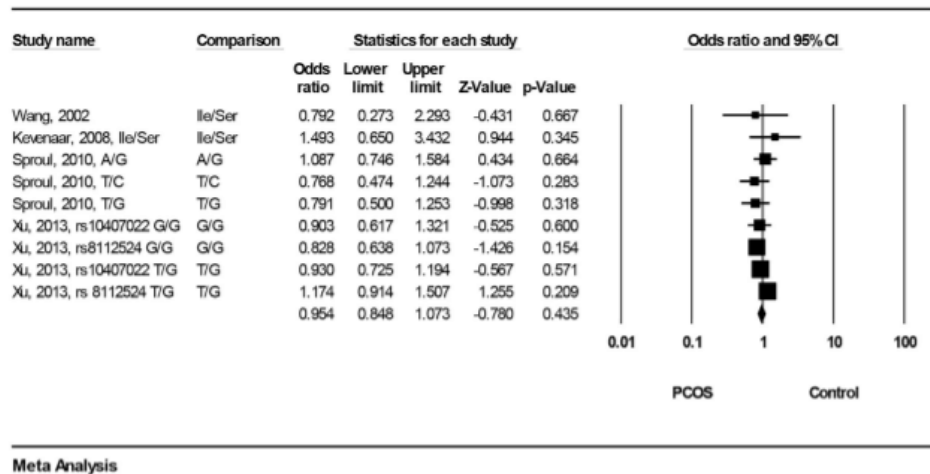
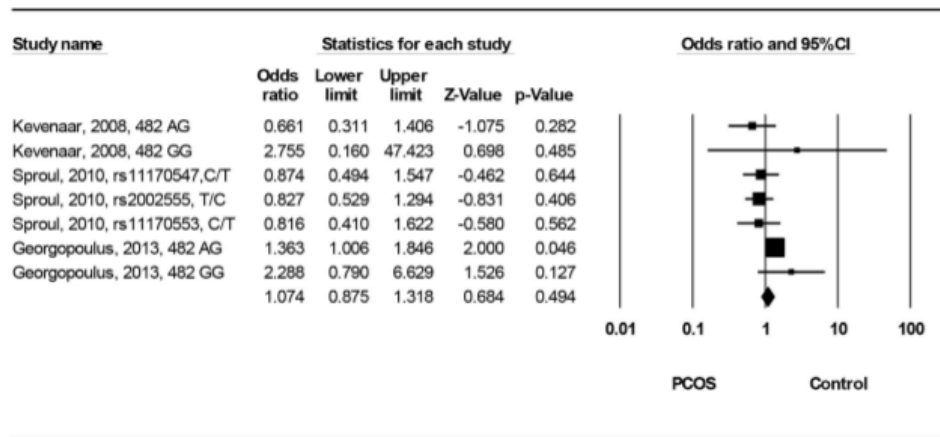


Fig. 2. Forest plot of data from studies that investigated the association of AMH genetic variants with PCOS. No significant association of AMH SNP with risk of PCOS was observed (OR: 0.954, 95% CI: 0.848–1.073; P = 0.435). AMH, Anti-Müllerian hormone; OR, Odds ratio; CI, confidence interval; SNP, single nucleotide polymorphism; PCOS, polycystic ovaries syndrome.



Meta Analysis

Fig. 3. Forest plot of data from studies that investigated the association of AMHR2 genetic variants with PCOS. No significant association of AMHR2 SNP with risk of PCOS was observed (OR: 1.074, 95% CI: 0.875–1.318; $P = 0.494$). AMHR2, Anti-Mullerian hormone receptor type II (AMHR2); SNP, single nucleotide polymorphism; OR, odds ratio; CI, confidence interval; PCOS, polycystic ovaries syndrome.

2) 雄激素过多症 (临床表现或实验室检查); 3) 多囊卵巢形态学 (Rotterdam, 2004)。已知 PCOS 发病占育龄期妇女的 7–10% (Asuncion 等, 2000; Diamanti-Kandarakis 等, 1999)。虽然 PCOS 发展的基础和综合征的病因仍然有待定义, 但最近, Cimino 等 (Cimin 等, 2016) 假设升高的 AMH 血浆水平可能有助于在 PCOS 中观察到的激素变化, 例如 LH 分泌的显著升高。升高的 LH 搏动导致卵巢雄激素产生增加, 导致高雄激素血症和雄激素过多症 (多毛症)。此外, PCOS 中的优势卵泡选择受损和卵泡生长受损, 由于改变的内源性 AMH 信号, 导致月经不规则 (稀发排卵或无排卵) 和多囊卵巢形态的发展。

在近期的几项研究中也对 PCOS 的遗传基础也进行了研究。通过对双胞胎进行研究, 表明遗传因素对 PCOS 发病机制的影响 (Vink 等, 2006)。研究还评估了 AMH 和 AMHR2 的遗传变体与 PCOS 的关联 (Georgopoulos 等, 2013; Kevenaar 等, 2008; Sproul 等, 2010; Wang 等, 2002; Xu 等, 2013)。通过对近期研究进行系统评价和荟萃分析, 得知 AMH / AMHR2 单核苷酸多态性研究结果不一致。来自五项研究的数据的汇总分析表明, AMH 或 AMHR2 的遗传变体对 PCOS 发病机制影响甚少 (OR 为 AMH-SNP: 0.954 [95%CI: 0.848–1.073]), $P = 0.435$; OR 为 AMHR2-SNPs: 1.074, [95%CI: 0.875–1.318]; $P = 0.494$)。

遗传研究可能有助于确定所涉及的基因和途径, 并且可能能够确定 PCOS 的病因。然而, 与其他疾病相比, 确定 PCOS 敏感变体的研究较慢, 部分归因于对各种研究中样本量的限制 (Barber and Franks, 2013; Welt and Duran, 2014)。此外, 对各种候选基因进行的研究在很大程度上是不确定的, 因为缺乏重复性,

研究结果有限 (Barber 和 Franks, 2013; Welt 和 Duran, 2014)。

在大量人群中进行了两个全基因组关联研究 (GWAS), 一个在汉族妇女中, 另一个在欧洲白人妇女中, 以鉴定与 PCOS 相关的遗传变异 (Chen et al., 2011; Day et al., 2015; Shi et al., 2012)。汉族研究 (PCOS, N = 10,480; 对照, N = 10,489) 鉴定了与 PCOS 相关的 11 个变体, 即位于基因内含子内或与促性腺激素作用 (LHCGR 和 FSHR) 相关的基因相邻的变体, 胰岛素信号传导 (INSR) 和 2 型糖尿病 (THADA 和 HMG2), 器官大小控制或细胞增殖 (YAP1 和 SUMO1P1), 建筑对于染色质重塑 (TOX3) 和与 1 型糖尿病 (含 RAB5B, SUOX 和 ERBB3) 相关的重要因子 (Chen et al., 2011; Shi et al., 2012)。

另外还有 2000 个临床验证病例和 10 万个对照组, 研究调查高加索妇女 PCOS 的病因机制 (N = 5184 为 PCOS, N = 82,759 为对照)。该研究确定了 PCOS 的六个变体, 其具有全基因组统计学显著性 ($P < 5 \times 10^{-8}$) 在 ERBB4 / HER4, YAP1, THADA, FSHB, RAD50 和 KRR1 基因/近基因中, 突出了表皮生长因子受体 (EGFRs) 和垂体衍生的促性腺激素的病因学作用 (Day 等, 2015)。此外, 发现 PCOS 易感性等位基因与女孩中较高的血清 AMH 浓度相关 ($P = 8.9-10.5$) (Day 等, 2015)。此外, 较高的体重指数 (BMI), 较高的胰岛素抵抗和较低的血清激素结合球蛋白 (SHBG) 浓度似乎对 PCOS 的发展具有因果作用。然而, 与目前的荟萃分析一致, 通过 GWAS 研究, AMH 和 AMHR2 基因都没有发现与 PCOS 相关。因此, 确定具有较小影响的其他常见变体将需要对较大样本进行研究、PCOS 病例和对照组的大小。此外, 来自这些研究的汇总数据的荟萃分析将有助于描绘其他遗传变异与 PCOS 之间的关联。

目前的系统评价和荟萃分析的主要限制是研究数量有限 (共 5 项研究)。此外, 由于对 AMH / AMHR2 和 PCOS 的研究数量有限, 研究中存在偏见的风险尚未检查。

总之, 我们进行了系统的文献综述, 评估了 AMH 或 AMHR2 单核苷酸多态性在 PCOS 发病机制中的潜在作用。我们的荟萃分析结果表明, AMH 或 AMHR2 的遗传变异与 PCOS 的发展没有关联。

符合道德标准

这是一项系统评价和荟萃分析研究。因此, 没有伦理问题。

资金

本研究得到郑州大学第一医院青年创新基金的支持。

引起兴趣

所有作者都声称没有兴趣的冲突。

伦理批准

这是一项系统的评估和荟萃分析研究，不需要伦理批准。

知情同意书

这项研究不是必需的。

PCOS，多囊卵巢综合征；SNP，单核苷酸多态性；SD，标准偏差；BMI，体重指数；AMH，抗苗勒氏管激素；AMHR2，II型抗苗勒氏管激素受体（AMHR2）。

参考文献

- Asuncion, M., Calvo, R.M., San Millan, J.L., Sancho, J., Avila, S., Escobar-Morreale, H.F., 2000. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 2434-2438.
- Barber, T.M., Franks, S., 2013. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Front. Horm. Res.* 40, 28-39.
- Boomsma, C.M., Eijkemans, M.J., Hughes, E.G., Visser, G.H., Fauser, B.C., Macklon, N.S., 2006. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Update* 12, 673-683.
- Cassar, S., Teede, H.J., Moran, L.J., Joham, A.E., Harrison, C.L., Strauss, B.J., Stepto, N.K., 2014. Polycystic ovary syndrome and anti-Mullerian hormone: role of insulin resistance, androgens, obesity and gonadotrophins. *Clin. Endocrinol.* 81, 899-906 (Oxf).
- Cate, R.L., Mattaliano, R.J., Hession, C., Tizard, R., Farber, N.M., Cheung, A., Ninfa, E.G., Frey, A.Z., Gash, D.J., Chow, E.P., et al., 1986. Isolation of the bovine and human genes for Mullerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell* 45, 685-698.
- Chen, Z.J., Zhao, H., He, L., Shi, Y., Qin, Y., Shi, Y., Li, Z., You, L., Zhao, J., Liu, J., Liang, X., Zhao, X., Zhao, J., Sun, Y., Zhang, B., Jiang, H., Zhao, D., Bian, Y., Gao, X., Geng, L., Li, Y., Zhu, D., Sun, X., Xu, J.E., Hao, C., Ren, C.E., Zhang, Y., Chen, S., Zhang, W., Yang, A., Yan, J., Li, Y., Ma, J., Zhao, Y., 2011. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat. Genet.* 43, 55-59.
- Chun, S., 2014. Serum luteinizing hormone level and luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio but not serum anti-Mullerian hormone level is related to ovarian volume in Korean women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 41, 86-91.
- Cimino, I., Casoni, F., Liu, X., Messina, A., Parkash, J., Jamin, S.P., Catteau-Jonard, S., Collier, F., Baroncini, M., Dewailly, D., Pigny, P., Prescott, M., Campbell, R., Herbison, A.E., Prevot, V., Giacobini, P., 2016. Novel role for anti-Mullerian hormone in the regulation of GnRH neuron

- excitability and hormone secretion. *Nat. Commun.* 7, 10055.
- Cohen-Haguenaer, O., Picard, J.Y., Mattei, M.G., Serero, S., Nguyen, V.C., de Tand, M.F., Guerrier, D., Hors-Cayla, M.C., Josso, N., Frezal, J., 1987. Mapping of the gene for anti-mullerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenet. Cell Genet.* 44, 2-6.
- Cook, C.L., Siow, Y., Brenner, A.G., Fallat, M.E., 2002. Relationship between serum mullerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil. Steril.* 77, 141-146.
- Day, F.R., Hinds, D.A., Tung, J.Y., Stolk, L., Stykarsdottir, U., Saxena, R., Bjonnes, A., Broer, L., Dunger, D.B., Halldorsson, B.V., Lawlor, D.A., Laval, G., Mathieson, I., McCardle, W.L., Louwers, Y., Meun, C., Ring, S., Scott, R.A., Sulem, P., Uitterlinden, A.G., Wareham, N.J., Thorsteinsdottir, U., Welt, C., Stefansson, K., Laven, J.S., Ong, K.K., Perry, J.R., 2015. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nat. Commun.* 6, 8464.
- Diamanti-Kandarakis, E., Kouli, C.R., Bergiele, A.T., Filandra, F.A., Tsianateli, T.C., Spina, G.G., Zapani, E.D., Bartzis, M.I., 1999. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 4006-4011.
- Georgopoulos, N.A., Karagiannidou, E., Koika, V., Roupas, N.D., Armeni, A., Marioli, D., Papadakis, E., Welt, C.K., Panidis, D., 2013. Increased frequency of the anti-mullerian-inhibiting hormone receptor 2 (AMHR2) 482 A>G polymorphism in women with polycystic ovary syndrome: relationship to luteinizing hormone levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, E1866-E1870.
- Goodman, N.F., Cobin, R.H., Futterweit, W., Glueck, J.S., Legro, R.S., Carmina, E., 2015. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - Part 1. *Endocr. Pract.* 21, 1291-1300.
- Gruijters, M.J., Visser, J.A., Durlinger, A.L., Themmen, A.P., 2003. Anti-Mullerian hormone and its role in ovarian function. *Mol. Cell Endocrinol.* 211, 85-90.
- Higgins, J., Thompson, S., Deeks, J., Altman, D., 2002. Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: a critical appraisal of guidelines and practice. *J. Health Serv. Res. Policy* 7, 51-61.
- Imbeaud, S., Faure, E., Lamarre, I., Mattei, M.G., di Clemente, N., Tizard, R., Carre-Eusebe, D., Belville, C., Tragethon, L., Tonkin, C., Nelson, J., McAuliffe, M., Bidart, J.M., Lababidi, A., Josso, N., Cate, R.L., Picard, J.Y., 1995. Insensitivity to anti-mullerian hormone due to a mutation in the human anti-mullerian hormone receptor. *Nat. Genet.* 11, 382-388.
- Itman, C., Mendis, S., Barakat, B., Loveland, K.L., 2006. All in the family: TGF-beta family action in testis development. *Reproduction* 132, 233-246.
- Kevenaar, M.E., Laven, J.S., Fong, S.L., Uitterlinden, A.G., de Jong, F.H., Themmen, A.P., Visser, J.A., 2008. A functional anti-mullerian hormone gene polymorphism is associated with follicle number and androgen levels in polycystic ovary syndrome patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 1310-1316.
- Kissell, K.A., Danaher, M.R., Schisterman, E.F., Wactawski-Wende, J., Ahrens, K.A., Schliep, K., Perkins, N.J., Sjaarda, L., Weck, J., Mumford, S.L., 2014. Biological variability in serum anti-Mullerian hormone throughout the menstrual cycle in ovulatory and sporadic anovulatory

- cycles in eumenorrheic women. *Hum. Reprod.* 29, 1764-1772.
- Knight, P.G., Glistler, C., 2006. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction* 132, 191-206.
- Kousta, E., White, D.M., Franks, S., 1997. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum. Reprod. Update* 3, 359-365.
- Laven, J.S., Mulders, A.G., Visser, J.A., Themmen, A.P., De Jong, F.H., Fauser, B.C., 2004. Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 318-323.
- Massague, J., Wotton, D., 2000. Transcriptional control by the TGF-beta/Smad signaling system. *EMBO J.* 19, 1745-1754.
- Mottershead, D.G., Sugimura, S., Al-Musawi, S.L., Li, J.J., Richani, D., White, M.A., Martin, G.A., Trotta, A.P., Ritter, L.J., Shi, J., Mueller, T.D., Harrison, C.A., Gilchrist, R.B., 2015. Cumulin, an oocyte-secreted heterodimer of the transforming growth factor-beta family, is a potent activator of granulosa cells and improves oocyte quality. *J. Biol. Chem.* 290, 24007-24020.
- Pangas, S.A., 2012. Regulation of the ovarian reserve by members of the transforming growth factor beta family. *Mol. Reprod. Dev.* 79, 666-679.
- Perry, J.R., McMahon, G., Day, F.R., Ring, S.M., Nelson, S.M., Lawlor, D.A., 2016. Genome-wide association study identifies common and low-frequency variants at the AMH gene locus that strongly predict serum AMH levels in males. *Hum. Mol. Genet.* 25, 382-388.
- Pigny, P., Jonard, S., Robert, Y., Dewailly, D., 2006. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 941-945.
- Pigny, P., Merlen, E., Robert, Y., Cortet-Rudelli, C., Decanter, C., Jonard, S., Dewailly, D., 2003. 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. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 5957-5962.
- Rey, R., Lukas-Croisier, C., Lasala, C., Bedecarras, P., 2003. AMH/MIS: what we know already about the gene, the protein and its regulation. *Mol. Cell Endocrinol.* 211, 21-31.
- Rotterdam, E.A.-S.P.C.W.G., 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 81, 19-25.
- Shi, Y., Zhao, H., Shi, Y., Cao, Y., Yang, D., Li, Z., Zhang, B., Liang, X., Li, T., Chen, J., Shen, J., Zhao, J., You, L., Gao, X., Zhu, D., Zhao, X., Yan, Y., Qin, Y., Li, W., Yan, J., Wang, Q., Zhao, J., Geng, L., Ma, J., Zhao, Y., He, G., Zhang, A., Zou, S., Yang, A., Liu, J., Li, W., Li, B., Wan, C., Qin, Y., Shi, J., Yang, J., Jiang, H., Xu, J.E., Qi, X., Sun, Y., Zhang, Y., Hao, C., Ju, X., Zhao, D., Ren, C.E., Li, X., Zhang, W., Zhang, Y., Zhang, J., Wu, D., Zhang, C., He, L., Chen, Z.J., 2012. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat. Genet.* 44, 1020-1025.
- Sproul, K., Jones, M.R., Mathur, R., Azziz, R., Goodarzi, M.O., 2010. Association study of four key folliculogenesis genes in polycystic ovary syndrome. *BJOG* 117, 756-760.
- Tal, R., Seifer, D.B., Khanimov, M., Malter, H.E., Grazi, R.V., Leader, B., 2014. Characterization of women with elevated antimullerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 211 (59), e51-58.
- Taylor, A.E., McCourt, B., Martin, K.A., Anderson, E.J., Adams, J.M., Schoenfeld, D., Hall, J.E.,

1997. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82,2248-2256.
- Vink, J.M., Sadrzadeh, S., Lambalk, C.B., Boomsma, D.I., 2006. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 2100-2104.
- Visser, J.A., 2003. AMH signaling: from receptor to target gene. *Mol. Cell Endocrinol.* 211, 65-73.
- Wang, H.Q., Takakura, K., Takebayashi, K., Noda, Y., 2002. Mutational analysis of the mullerian-inhibiting substance gene and its receptor gene in Japanese women with polycystic ovary syndrome and premature ovarian failure. *Fertil. Steril.* 78,1329-1330.
- Weenen, C., Laven, J.S., Von Bergh, A.R., Cranfield, M., Groome, N.P., Visser, J.A., Kramer, P., Fauser, B.C., Themmen, A.P., 2004. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol. Hum. Reprod.* 10, 77-83.
- Welt, C.K., Duran, J.M., 2014. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Semin. Reprod. Med.* 32, 177-182.
- Xu, P., Shen, S.M., Zhang, X.L., Liang, F., Xie, G.B., Yi, L., Gao, Q., Wang, Y., 2013. Haplotype analysis of single nucleotide polymorphisms in anti-Mullerian hormone gene in Chinese PCOS women. *Arch. Gynecol. Obstet.* 288, 125-130.

文献来源: The role of AMH and its receptor SNP in the pathogenesis of PCOS