

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.04.012

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221128.1336.010.html\(2022-11-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221128.1336.010.html(2022-11-28))

西南地区男/女儿童血清抗米勒管激素水平医学参考值范围的建立*

邱喻兰, 刘 杉[△]

(重庆医科大学附属儿童医院核医学科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 建立西南地区健康体检儿童不同年龄段抗米勒管激素(AMH)的正常参考值区间。**方法** 选取 2021 年 4 月至 2022 年 1 月该院健康体检儿童(0~16 岁)为研究对象,采用化学发光免疫分析法测定血清 AMH 水平。经筛查最终纳入 269 例合格儿童的血清 AMH 值。采用统计学软件 SPSS 19.0 分析数据,正态分布的计量资料以 95% 置信区间(95%CI)表示参考范围,非正态分布的计量资料以百分位数法($P_{2.5}$, $P_{97.5}$)表示,建立正常儿童不同年龄段 AMH 的医学参考区间。**结果** 男/女新生儿(≤ 28 d)AMH 平均水平分别为 83.47、0.14 ng/mL,与出生时间相关性较低; >28 d 的男/女童年龄与 AMH 值明显相关。男童婴儿(>28 d 至 1 岁)、幼儿($>1\sim 3$ 岁)、学龄前($>3\sim 6$ 岁)、学龄期($>6\sim 10$ 岁)及青春期($>10\sim 16$ 岁)的 AMH 平均水平分别为 123.13、145.84、105.88、71.16、26.70 ng/mL(中位数为 20.60 ng/mL),女童各年龄段 AMH 平均水平分别为 1.58、1.85、2.53、3.16、2.76 ng/mL。ANOVA 检验结果显示,各年龄段 AMH 结果分布差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 成功建立西南地区不同年龄段儿童的血清 AMH 医学参考区间,其可为相关疾病诊疗预后提供依据。

[关键词] 抗米勒管激素;医学参考区间;性别发育;多囊卵巢综合征;特纳综合征**[中图分类号]** R725 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)04-0537-04

Establishment of medical reference range for serum anti-Mullerian hormone levels in male/female children in Southwest China*

QIU Yulan, LIU Shan[△]

(Department of Nuclear Medicine, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University/ National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/ Key Laboratory of Developmental Disease Research, Ministry of Education/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To establish the normal reference range of anti-Mullerian hormone (AMH) in healthy children of different ages in Southwest China. **Methods** Children (0–16 years old) who received healthy physical examination in the hospital from April 2021 to January 2022 were selected as the research objects. The serum AMH level was measured by chemiluminescence immunoassay. After screening, the serum AMH values of 269 qualified children were finally included. The statistical software SPSS 19.0 was used to analyze the data. The reference range of normal distribution measurement data was expressed by 95% confidence interval (95%CI), and the measured data of abnormal distribution were expressed by percentile method ($P_{2.5}$, $P_{97.5}$) so as to establish the medical reference interval of AMH in different age groups of normal children. **Results** The average AMH levels of male/female newborn were 83.47 and 0.14 ng/mL, respectively, which had a low correlation with the birth time. The age of male/female newborn over 28 days was obviously correlated with AMH value. The mean levels of AMH of boys in infancy (more than 28 days to one year), toddler (more than one to three years), preschool (more than three to six years), school-age (more than six to ten years) and adolescence (more than 10 to 16 years) were 123.13, 145.84, 105.88, 71.16, 26.70 ng/mL (median 20.60 ng/mL). The AMH results of girls in different age groups were 1.58, 1.85, 2.53, 3.16, 2.76 ng/mL.

* 基金项目:重庆医科大学附属儿童医院临床医疗创新技术项目(CHCMU-XJS-202109)。 作者简介:邱喻兰(1991—),主管技师,硕士,主要从事儿童性别发育障碍研究。 [△] 通信作者, E-mail:29400289@qq.com。

The results of analysis of variance (ANOVA) test showed that there were statistically significant differences in the distribution of AMH results among different age groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The medical reference range of serum AMH for children of different ages in Southwest China is successfully established, it can provide basis for the diagnosis, treatment and prognosis of related diseases.

[Key words] anti-Mullerian hormone; medical reference range; sex development; polycystic ovary syndrome; Turner syndrome

抗米勒管激素 (AMH) 是转化因子 β 超家族 (TGF- β) 成员之一、相对分子质量为 140 kDa 的同型二聚体糖蛋白, 其基因位于人类 19 号染色体短臂上 19p 13.3^[1]。在胎儿时期, AMH 由未成熟的支持细胞 (SC) 分泌, 对男性胎儿性别分化发育中的米勒管生理退化非常重要。AMH 参与睾丸的发育和功能, 影响男性生殖器官发育^[2-3]。血清 AMH 水平在多种疾病的病理过程中有变化, 例如男性假两性畸形持久米勒管永存综合征 (PMDS)、雄激素不敏感综合征 (AIS)、先天性促性腺功能减退症 (HH)、隐睾病、精索静脉曲张等^[4]。此外, 对 AMH 进行评估可以预测男性青春期的临床发作, 不需要重复进行临床检查或促性腺激素释放激素兴奋试验 (GnRH 试验)^[5-6]。

在女性中, AMH 由初级和小窦卵泡的颗粒细胞产生。这些卵泡来自胎儿后期的整个生殖期, 通过卵泡成熟的自分泌和旁分泌调节因子^[2]。由于残余卵泡池的大小取决于小窦卵泡, 而小窦卵泡数量随时间递减, 因此, 女性血清中 AMH 水平呈特别的变化轨迹: 在整个生育期逐渐递减, 在绝经期急剧下降直至无法检测。这使得 AMH 可作为卵巢储备减少的一个临床监测指标^[7]。女性血清中 AMH 的波动与多种病理情况相关。例如, 多囊卵巢综合征 (PCOS) 的病理生理与过多的卵泡细胞会使 AMH 水平增加; 特纳综合征患者的血清 AMH 水平极低, 因其卵巢功能不全、卵泡加速丧失所致; AMH 还在颗粒细胞肿瘤和辅助生殖技术 (ART) 领域有临床应用^[8]。

目前, 国内临床实验室所用的 AMH 检测参考区间大多数为成人版本^[9-11], 尚未建立男/女童各年龄段的血清 AMH 参考区间。不同地区、不同人群生理特征不同, 正常值参考区间也不同。因此, 有必要建立符合本地区临床的儿童血清 AMH 参考区间。本研究旨在建立西南地区不同年龄段男/女儿童血清 AMH 水平的参考区间, 为临床提供可靠的诊疗预后依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 4 月至 2022 年 1 月健康体检儿童 (0~16 岁) 的血清标本, 经筛查后最终纳入 269 例合格儿童的血清 AMH 值。按照各年龄段, 将儿童分为: 男新生儿 (≤ 28 d, $n=20$)、婴儿 (>28 d 至 1 岁, $n=20$)、幼儿 ($>1\sim3$ 岁, $n=21$)、学龄前 ($>3\sim6$ 岁, $n=25$)、学龄期 ($>6\sim10$ 岁, $n=29$) 和青春期 ($>10\sim16$ 岁, $n=25$), 女新生儿 ($n=20$)、婴儿 ($n=$

20)、幼儿 ($n=22$)、学龄前 ($n=23$)、学龄期 ($n=23$) 和青春期 ($n=26$)。纳入标准: (1) 健康体检儿童; (2) 儿保新生儿。排除标准: (1) 有严重疾病, 如肿瘤、癌症等; (2) 有内分泌疾病, 如甲状腺问题、糖尿病等; (3) 有生长发育疾病, 如矮小症、生长激素缺乏症等; (4) 有严重感染性疾病, 如甲型肝炎、乙型肝炎、获得性免疫缺陷综合征、梅毒、脓毒症等; (5) 性发育异常, 如性早熟、小阴茎、隐睾、两性畸形、性别发育障碍等; (6) 有其他综合征, 如特纳综合征、多囊卵巢综合征等; (7) 有其他系统疾病, 如泌尿系统、呼吸系统、皮肤、自身免疫性疾病等。本研究经医学伦理委员会批准。

1.2 方法

采用新产业全自动化学发光免疫分析仪 MA-GLUMI X8 进行检测。排除脂血、溶血等不合格标本, 经离心后分离血清保存于 -20°C 冰箱中备用。采用化学发光免疫分析法测定血清 AMH 水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件分析数据, Spearman 相关系数分析年龄与血清 AMH 水平之间的相关性。采用 ANOVA 检验分析各年龄段计数资料的差异。正态分布的计量资料采用 95% 置信区间 (95% CI) 表示参考值范围; 非正态分布的计量资料采用百分位数 ($P_{2.5}, P_{97.5}$) 表示参考范围。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 性别与 AMH 水平的相关性分析

采用 Spearman 相关系数分析性别与 AMH 水平的相关性, 男 ($r = -0.711$)、女 ($r = 0.347$) 均与 AMH 水平具有相关性 ($P < 0.05$)。

2.2 各年龄段 AMH 水平均值水平

结果显示, 男新生儿的 AMH 水平呈正态分布, 平均水平为 83.47 ng/mL; 女新生儿的 AMH 水平呈非正态分布, 平均水平为 0.14 ng/mL, 中位水平为 0.049 ng/mL。男婴儿、幼儿、学龄前、学龄期及青春期的 AMH 平均水平分别为 123.13、145.84、105.88、71.16、26.70 ng/mL, 其中男青春期 AMH 水平呈非正态分布 (中位水平为 20.60 ng/mL), 其余各年龄段呈正态分布; 女婴儿、幼儿、学龄前、学龄期及青春期的 AMH 水平呈正态分布, 平均水平分别为 1.58、1.85、2.53、3.16、2.76 ng/mL。各年龄段健康体检儿童血清 AMH 水平医学参考范围, 见表 1。

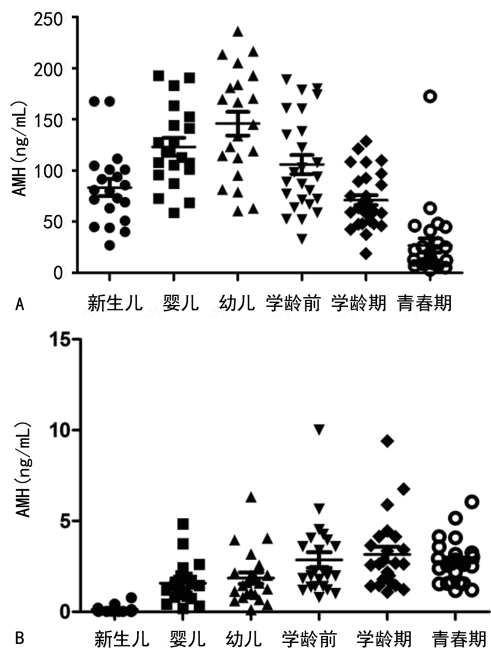
2.3 AMH 水平各年龄段频数分布

男童血清 AMH 水平各年龄段频数分布比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。男新生儿与婴儿、学龄前与幼儿、学龄前与学龄期、学龄期与青春期比较, 差异均有统计学意义 ($P = 0.002\ 2, 0.009\ 3, 0.002\ 1, 0.000\ 1$); 男婴儿与幼儿比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.129\ 5$)。女童血清 AMH 水平各年龄段频数分布比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。女新生儿与婴儿、幼儿与学龄前、学龄前与学龄期、学龄期与青春期比较, 差异均无统计学意义 ($P = 0.511\ 9, 0.067\ 3, 0.606\ 4, 0.386\ 6$)。各年龄段结果分布, 见图 1。

表 1 健康体检儿童血清 AMH 水平医学参考范围 (ng/mL)

项目	男	女
新生儿	83.47(10.60,156.30) ^a	0.049(0,0.76) ^b
婴儿	123.13(46.20,200.00) ^a	1.58(0,3.48) ^a
幼儿	145.84(41.60,250.00) ^a	1.85(0,4.24) ^a
学龄前	105.88(14.85,196.90) ^a	2.53(0,4.76) ^a
学龄期	71.16(29.60,112.70) ^a	3.16(0,6.46) ^a
青春期	20.60(3.48,59.50) ^b	2.76(0,4.64) ^a

^a: 正态分布数据, 采用 $\bar{x}(95\%CI)$ 表示; ^b: 非正态分布数据, 采用 $M(P_{2.5}, P_{97.5})$ 表示。



A: 男童; B: 女童。

图 1 AMH 水平各年龄段频数分布

3 讨论

AMH 是男性胎儿米勒管生理退化的必需物质。由于 AMH 是男性睾丸中 SC 的产物, 在接受睾丸治疗的儿童中, AMH 阳性检测可作为隐睾和性发育障碍中存在睾丸的证据^[12-13]。男婴血清 AMH 水平在出生后 1 个月迅速上升, 大约在 6 个月时达到峰值, 随后在儿童时期缓慢下降, 到青春期下降至低水平^[3], 这与本研究结果一致。本研究中, 男婴儿期、幼

儿、学龄前、学龄期的 AMH 平均水平分别为 123.13、145.84、105.88、71.16 ng/mL, 青春期下降至 20.60 ng/mL。有研究称, 青春期 AMH 水平下降是由于雄性激素受体 (AR) 在 8 岁时便表达于 90% 的 SC 细胞, 随着下丘脑-垂体-性腺轴逐渐激活, 睾丸内睾酮增加^[5,14], 导致 AMH 早期下降。因此, AMH 可能成为年轻的低促性腺激素性腺功能减退症 (HH) 患者在促性腺激素治疗中出现生精反应的一个预测标志物^[15]。青春期后, AMH 在精浆中的水平高于血清, 精液 AMH 检测可作为促性腺激素治疗结果的预测工具^[16]。本研究的数据按年龄分段, 可为不同时期的儿童提供相应的正常参考, 有助于不同年龄相关疾病的诊断治疗。

在女性中, AMH 是由卵巢窦前卵泡和早期窦卵泡的颗粒细胞产生。与促性腺激素、抑制素 B 不同, 血清 AMH 水平在整个月经周期内和月经周期间维持稳定, 故 AMH 检验不受月经周期影响, AMH 水平更便于监测^[17]。本研究结果显示, 女新生儿的 AMH 水平极低, 平均水平为 0.14 ng/mL, 中位为 0.049 ng/mL; 女婴儿、幼儿、学龄前、学龄期、青春期 AMH 平均水平依次为 1.58、1.85、2.53、3.16、2.76 ng/mL, 缓慢上升且相对平稳。研究报道, PCOS 患者血清 AMH 水平明显高于正常健康人群, 其波动与性激素相关, AMH 和性激素联合检测可用来判断卵巢功能状况^[18-19]。特纳综合征患者从胎儿开始经历卵泡加速丧失, 不可避免地导致不同年龄的卵巢功能不全和不孕, 该类患者血清 AMH 水平极低^[20-21]。本研究检测到数十例特纳综合征患者的血清 AMH, 其水平为 0.02 ng/mL 甚至低于检测限, 本研究的正常参考值可以甄别出低水平的特纳综合征患者。此外, 有研究报道, 血清 AMH 和抑制素 B 水平有助于判断儿童中枢性性早熟进展, 对鉴别进展型中枢性性早熟和缓慢进展型中枢性性早熟有一定价值^[22]。有研究表明, 身高、体重、血压和心率等对 AMH 的影响较小^[10], 因此本研究重点关注各年龄段血清 AMH 水平的参考范围。本研究收集了 20 例新生儿出生体重, 结果显示, 新生儿出生体重与其 AMH 水平并不相关 ($r = 0.09, P = 0.716$)。由于健康体检新生儿标本收集较困难, 有关出生体重与后期性腺发育、AMH 水平变化的相关性, 还需长期做进一步研究。

综上所述, 本研究建立了西南地区各年龄段儿童血清 AMH 水平正常值参考区间, 为男/女童各年龄段提供了正常参考, 也为相关疾病提供了诊疗依据。

参考文献

[1] RAJPERT-DE M E, JORGENSEN N, GRAEM N, et al. Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Ser-

- toli and granulosa cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(10): 3836-3844.
- [2] LEE M M, DONAHOE P K. Mullerian inhibiting substance; a gonadal hormone with multiple functions[J]. *Endocr Rev*, 1993, 14(2): 152-164.
- [3] MELVIN M G. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 3122-3127.
- [4] EWA M, ADAM H, MARTA K, et al. Serum AMH in physiology and pathology of male gonads[J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 128907.
- [5] MATTI H, JOHANNA T, KIRSI V, et al. Circulating antimullerian hormone levels in boys decline during early puberty and correlate with inhibin B [J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(5): 1242-1247.
- [6] REY R A, GRINSPON R P, GOTTLIEB S, et al. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach [J]. *Andrology*, 2013, 1(1): 3-16.
- [7] CUI L, QIN Y, GAO X, et al. Antimullerian hormone; correlation with age and androgenic and metabolic factors in women from birth to postmenopause[J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(2): 481-485.
- [8] IWONA J C, AGNIESZKA D. The role of anti-Mullerian hormone (AMH) in girls and adolescents[J]. *Ginekol Pol*, 2021, 92(7): 525-527.
- [9] ANCKAERT E, EOKTEM M, THIES A, et al. Multicenter analytical performance evaluation of a fully automated anti-Mullerian hormone assay and reference interval determination[J]. *Clin Biochem*, 2016, 49: 260-267.
- [10] 武辰雨, 陆钰唯, 黄一杰, 等. 上海地区育龄期健康女性血清抗苗勒管激素参考区间的建立[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2020, 40(11): 1485-1488.
- [11] 杨永俊, 王梦娅, 曹丽幸, 等. 河南地区 20~34 岁育龄女性血清抗苗勒管激素参考区间的建立 [J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(10): 921-925.
- [12] NATHALIE J, RODOLFO A R, JEAN-YVES P. Anti-mullerian hormone; a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 674105.
- [13] ARIE L J, CASPER P H, TRINE H J, et al. Anti-mullerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 198698.
- [14] KAREN A L T, KAREL D G, NINA A, et al. The role of androgens in sertoli cell proliferation and functional maturation; studies in mice with total or Sertoli cell-selective ablation of the androgen receptor[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(6): 2674-2683.
- [15] JACQUES Y, PHILIPPE C, SYLVIE S, et al. Testicular anti-mullerian hormone secretion is stimulated by recombinant human FSH in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(2): 724-728.
- [16] Sinisi A A, Esposito D, Maione L, et al. Seminal anti-Mullerian hormone level is a marker of spermatogenic response during long-term gonadotropin therapy in male hypogonadotropic hypogonadism[J]. *Hum Reprod*, 2008, 23(5): 1029-1034.
- [17] JAYAPRAKASAN K, CAMPBELL B, HOPKISSON J, et al. A prospective, comparative analysis of anti-Mullerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(3): 855-864.
- [18] 陈丽芬, 何少娟, 蔡昭炜. 血清抗苗勒管激素检测对多囊卵巢综合征的诊断价值[J]. *实用医技杂志*, 2021, 28(10): 1209-1211.
- [19] 白爱红, 谢文燕, 滕少侠, 等. 血清抗缪勒管激素联合性激素检测对多囊卵巢综合征的诊断价值 [J]. *现代诊断与治疗*, 2020, 31(1): 73-75.
- [20] JENNY A V, ANITA C S H, GLADYS R J Z, et al. Anti-Mullerian hormone levels in girls and adolescents with Turner syndrome are related to karyotype, pubertal development and growth hormone treatment [J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(7): 1899-1907.
- [21] RASHA T H, MARWA F M, AMIRA I H, et al. Anti-Mullerian hormone levels in patients with turner syndrome; relation to karyotype, spontaneous puberty, and replacement therapy [J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(9): 1929-1934.
- [22] 周学红, 张华, 张春涛. 血清抗苗勒氏管激素和抑制素 B 预测女童缓慢进展中枢性性早熟的临床价值 [J]. *中国性科学*, 2020, 29(10): 89-93.