

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.17.020

抗缪勒管激素与性激素预测卵巢反应性的临床研究

蔡小华,李 涛,欧建平[△],蔡柳洪,邢卫杰,朱洁茹
中山大学附属第三医院生殖医学中心,广东广州 510630

摘要:目的 探讨控制性卵巢刺激过程中抗缪勒管激素(AMH)与性激素预测卵巢反应性的预测价值。方法 选择该院 300 例行体外受精(IVF)或卵胞浆内单精子注射(ICSI)助孕治疗的患者,患者于月经第 3~5 天测定血清 AMH、促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E2)水平,记录年龄、体质量指数(BMI)、促性腺激素(Gn)天数、Gn 总量、获卵数、成熟卵子数、优质胚胎数,所有患者均采用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)长方案超促排卵。根据获卵数分 3 组:低反应组(获卵数 ≤ 5)、正常反应组($5 < \text{获卵数} \leq 15$)和高反应组(获卵数 > 15),比较 3 组各指标与获卵数的相关性,分析各检测指标预测卵巢反应性的截断值。**结果** 3 组间的 BMI、Gn 天数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);年龄及 Gn 总量上低反应组 $>$ 正常反应组 $>$ 高反应组($P < 0.05$),成熟卵子数及优质胚胎数上高反应组 $>$ 正常反应组 $>$ 低反应组($P < 0.05$)。3 组间的 E2 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),AMH 水平高反应组 $>$ 正常反应组 $>$ 低反应组($P < 0.05$),FSH 水平低反应组 $>$ 正常反应组 $>$ 高反应组($P < 0.05$)。获卵数与 AMH 呈正相关,与年龄、FSH、E2 呈负相关。AMH、年龄、FSH、E2 预测卵巢低反应的受试者工作特征(ROC)的曲线下面积(AUC)分别为 0.814、0.705、0.638、0.588,其中 AMH、年龄、FSH 对卵巢低反应预测的诊断截值分别为 2.3 ng/mL,37.6 岁,7.3 mIU/mL。AMH、年龄、FSH、E2 预测卵巢高反应的 ROC 的 AUC 分别为 0.706、0.676、0.607、0.563,其中 AMH、年龄、FSH 对卵巢高反应预测的诊断截值分别为 3.5 ng/mL,30.5 岁,8.4 mIU/mL。AMH、年龄、FSH 3 个指标联合预测卵巢低反应的 ROC 的 AUC 是 0.816,预测高反应的 ROC 的 AUC 是 0.732。**结论** AMH 预测价值优于其他性激素指标。

关键词:卵巢反应性; 抗缪勒管激素; 促卵泡激素; 雌二醇; 年龄

中图分类号:R719

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)17-2493-05

Clinical study on predicting ovarian response by anti-Müllerian hormone and sex hormoneCAI Xiaohua, LI Tao, OU Jianping[△], CAI Liuhong, XING Weijie, ZHU Jieru

Center for Reproductive Medicine, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510630, China

Abstract: Objective To explore the predictive value of anti-Mullerian hormone and sex hormone in predicting ovarian responsiveness and ovarian responsiveness during controlled ovarian stimulation. **Methods** A total of 300 patients who underwent in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) were enrolled. The patients were tested for serum AMH, FSH and E2 levels on the 3rd to 5th day of menstruation. The age, body mass index (BMI), gonadotropin (Gn) days, total Gn, the number of eggs obtained, the number of mature eggs, the number of high quality embryos were recorded. All patients were treated with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) long protocol. According to the number of oocytes retrieved, they were divided into three groups: low response group (the number of oocytes retrieved ≤ 5), normal response group ($5 < \text{the number of oocytes retrieved} \leq 15$) and high response group (the number of oocytes retrieved > 15). The correlation between each index and the number of the number of oocytes retrieved was evaluated, and the cut-off value of each test index to predict ovarian response was analyzed. **Results** There were no significant differences in BMI and Gn days between the 3 groups ($P > 0.05$). The age and total Gn dosages in low response group were less than normal reaction group and high response group ($P < 0.05$), the number of mature eggs and the number of high-quality embryos in high response group were more than normal reaction group and low response group ($P < 0.05$). There was no significant difference in E2 between the 3 groups ($P > 0.05$), AMH in high response group were more than normal response group and low response group ($P < 0.05$), FSH level in low response group was more than normal response group and high response group ($P < 0.05$). The number of eggs obtained was significantly positively correlated with AMH, and nega-

tively correlated with age, FSH and E2 level. The ROC AUC of AMH, Age, FSH and E2 for predicting ovarian low response were 0.814, 0.705, 0.638 and 0.588, respectively. The diagnostic thresholds of AMH, Age and FSH for predicting ovarian low response were 2.3 ng/mL, 37.6 years and 7.3 mIU/mL, respectively. ROC AUC of AMH, Age, FSH and E2 predicting ovarian high response were 0.706, 0.676, 0.607 and 0.563, respectively. The diagnostic thresholds of AMH, Age and FSH predicting ovarian high response were 3.5 ng/mL, 30.5 years and 8.4 mIU/mL, respectively. The combined prediction of AMH, Age and FSH was 0.816 for low reaction ROC AUC and 0.732 for high reaction ROC AUC. **Conclusion** The predictive value of AMH is better than other sex hormone indicators.

Key words: ovarian reactivity; anti-Müllerian hormone; follicle stimulating hormone; estradiol; age

在发达国家,不孕症的发病率为3.5%~16.7%,在发展中国家为6.9%~9.3%,全球总体中位数的患病率约为9%^[1]。辅助生殖技术(ART)已成为解决不孕症的主要手段,在体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗过程中,通过控制性超促排卵(COH)获得足量的成熟卵子治疗成功的关键,而超促排卵的效果又取决于卵巢的反应性。

卵巢在外源性促性腺激素(Gn)刺激下可表现出低反应、正常反应及高反应。如何准确预测卵巢反应性,制订个性化的COH方案,增加获卵数,降低周期取消率与卵巢过度刺激风险,已成为临床医生关注的问题。

卵巢的反应性主要取决于卵巢的储备情况,因此常用卵巢储备的评估指标来预测卵巢反应性。应用于临床的卵巢储备功能指标有年龄、血清抗缪勒管激素(AMH)、基础促卵泡激素(FSH)、基础雌二醇(E2)、抑制素B(INH B)、基础窦卵泡计数(AFC)及卵巢体积(OV)等。既往多个研究发现,AMH预测卵巢反应性的价值优于其他指标,AMH是由卵巢颗粒细胞分泌的非类固醇激素,属于转化生长因子 β 超家族,AMH在月经周期内波动小,检测方法简单,结果稳定,故在临床中普遍应用^[2]。但由于检测方法不同,故其预测卵巢反应性的界值并不统一。本研究拟分析不同反应组患者中年龄、AMH、FSH、E2水平与获卵数的关系,分析各项指标对卵巢反应性的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2015年10月至2017年7月于本院生殖中心行体外受精(IVF)或卵胞浆内单精子注射(ICSI)助孕治疗的300例不孕的女性患者,纳入标准:双侧卵巢可评估、无多囊卵巢及盆腔手术史,年龄 ≤ 43 岁。排除标准:生殖道先天结构异常、生殖系统肿瘤、高泌乳素血症、内分泌代谢疾病患者、资料不全影响分析者。不孕病因包括:盆腔输卵管因素、排卵障碍、子宫内膜异位症、男方因素、双方因素、不明原因不孕。所有患者均签署知情同意书,本研究通过本院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 血清AMH、FSH、E2于月经期

3~5 d抽血,FSH、E2测定采用电化学发光法,仪器为Cobas E602(罗氏,德国),AMH测定采用ELISA,试剂盒由康润生物公司提供(康润,中国广州)。

1.3 方法 所有患者采取促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)长方案超促排卵。月经周期第21天开始给予GnRH-a(达必佳,辉凌,德国;或达菲林,益普生,法国)降调治疗,每天0.1 mg皮下注射,降调节达标后使用Gn(果纳芬,默克雪兰诺,瑞士;或普丽康,默沙东,美国),根据患者卵巢功能及BMI,Gn启动剂量150~300 U/d,当双侧卵巢2个或2个以上优势卵泡直径 ≥ 18 mm时,注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)5 000~10 000 U(HCG,丽珠,中国珠海)或者艾泽250 g(重组HCG,默克雪兰诺,瑞士),36 h后在阴道超声引导下取卵。取卵后3~5 d根据患者情况决定行新鲜胚胎移植或全胚冷冻。

1.4 判断标准 获卵数 ≤ 5 为卵巢低反应,5 $<$ 获卵数 ≤ 15 为卵巢正常反应,获卵数 > 15 为卵巢高反应。

1.5 统计学处理 采用SPSS23.0统计软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布者用 $M(IQR)$ 表示。正态性且方差齐性的参数统计量行 t 检验/单因素方差分析,非参统计量行Wilcoxon检验/Kruskal-Wallis检验。对于双变量正态分布资料,选取Pearson积差相关分析,对于非双变量正态分布资料选取Spearman相关分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。分析比较各卵巢储备评估指标预测卵巢反应性时采用受试者工作特征(ROC)的曲线下面积(AUC)及二分类Logistic回归分析,并计算约登指数(约登指数=敏感度+特异度-1),约登指数最高的坐标点即为最佳的预测界值。

2 结果

2.1 3组间基础资料比较 3组间的BMI、Gn天数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);3组间的年龄、Gn总量、获卵数、成熟卵子数、优质胚胎数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。年龄及Gn总量上,低反应组 $>$ 正常反应组 $>$ 高反应组($P < 0.05$);获卵数、成熟卵子数及优质胚胎数上,高反应组 $>$ 正常反应组 $>$ 低反应组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 3 组患者 AMH 及性激素水平的比较 3 组间 E2 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 组间的 AMH、FSH 水平比较, 差异有统计学意义 ($P <$

0.05)。AMH 水平在高反应组 $>$ 正常反应组 $>$ 低反应组 ($P < 0.05$), FSH 水平高反应组高于正常反应组及低反应组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 3 组患者基础资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(IQR)$]

项目	低反应组($n=34$)	正常反应组($n=180$)	高反应组($n=86$)	H	P
年龄(岁)	36.0(29.0~38.8)	33.0(29.8~36.3)	31.0(29.0~34.0)	12.532	0.002
BMI(kg/m ²)	21.0 \pm 2.3	21.4(19.5~23.1)	21.6 \pm 2.7	0.931	0.628
Gn 天数(d)	10.0(9.0~11.8)	10.00(9.0~12.0)	10.0(9.0~11.0)	3.445	0.179
Gn 总量(U)	2 359 \pm 468	2 063(1 800~2 475)	1 825(1 444~2 200)	32.686	0.000
获卵数(n)	4.0(3.0~5.0)	10.0(8.0~13.0)	20.0(18.0~23.0)	227.624	0.000
成熟卵子数(n)	3.0(2.0~4.0)	8.0 \pm 3.0	16.4 \pm 6.0	170.651	0.000
优质胚胎数(n)	1.0(0.0~2.0)	3.0(1.0~4.0)	5.0(3.0~10.0)	56.615	0.000

表 2 3 组患者 AMH 及性激素水平的比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(IQR)$]

项目	低反应组($n=34$)	正常反应组($n=180$)	高反应组($n=86$)	H	P
AMH (ng/mL)	1.7(1.0~2.6)	3.1(1.7~4.3)	4.8(3.2~7.1)	61.394	0.000
FSH (mIU/mL)	8.0 \pm 2.7	6.9(6.0~8.1)	6.7(5.7~7.4)	8.689	0.013
E2 (pg/mL)	37(25~54)	37(27~54)	30(26~43)	3.291	0.193
HCG 日 E2(pg/mL)	1 009(630~141)	2 500 \pm 1 053	3 719(2 941~4 806)	115.356	0.000

2.3 各指标与获卵数的相关性分析 获卵数与 AMH 水平呈正相关 ($r < 0.3$), 与年龄、FSH、E2 呈负相关 ($r > -0.3$)。

2.4 卵巢储备指标对卵巢低反应的独立预测价值比较 预测低反应的 ROC 的 AUC AMH $>$ 年龄 $>$ FSH $>$ E2, 其中 AMH、年龄、FSH 3 个指标差异有统计学意义 ($P < 0.05$), E2 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 各指标预测卵巢低反应的价值

指标	AUC	P	95%CI	截断值	敏感度	特异度	约登指数
AMH	0.814	0.000	0.732~0.896	2.3	0.688	0.824	0.511
年龄	0.705	0.000	0.610~0.801	37.6	0.494	0.624	0.118
FSH	0.638	0.008	0.529~0.748	7.3	0.735	0.561	0.296

2.5 卵巢储备指标对卵巢高反应的独立预测价值比较 预测高反应的 ROC 的 AUC AMH $>$ 年龄 $>$ FSH $>$ E2, 其中 AMH、年龄、FSH 3 个指标差异有统计学意义 ($P < 0.05$), E2 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 各指标预测卵巢高反应的价值

指标	AUC	P	95%CI	截断值	敏感度	特异度	约登指数
AMH	0.706	0.000	0.648~0.764	3.5	0.667	0.675	0.342
年龄	0.676	0.000	0.614~0.737	30.5	0.639	0.645	0.284
FSH	0.607	0.002	0.543~0.670	8.4	0.275	0.914	0.189

2.6 AMH、年龄、FSH 联合预测卵巢低反应性的多因素回归分析 将标本分为低反应组和非低反应组 (包括正常反应和高反应组), 经二分类 Logistic 回归分析, AMH、FSH 和年龄 3 个联合指标进入回归曲线, 并求得 $\log(P)$ 值: $\log(P) = -5.984 + 0.113$ 年龄 $- 0.562$ AMH $+ 0.169$ FSH, 根据 $\log(P)$ 值做 ROC 曲线, AUC 值为 0.816 ($P < 0.05$)。AMH、FSH 和年龄 3 个指标联合后, 最佳截点的敏感度为 0.647, 特异度为 0.892, 约登指数为 0.539。

2.7 AMH、Age、FSH 联合预测卵巢高反应性的多因素回归分析 将样本分为高反应组和非高反应组 (包括正常反应和低反应组), 经二分类 Logistic 回归分析, AMH、FSH 和年龄 3 个联合指标进入回归曲线, 并求得 $\log(P)$ 值: $\log(P) = 3.099 - 0.113$ 年龄 $+ 0.174$ AMH $- 0.165$ FSH, 根据 $\log(P)$ 值做 ROC 曲线, AUC 值为 0.732 ($P < 0.05$)。AMH、FSH 和年龄 3 个指标联合后, 最佳截点的敏感度为 0.785, 特异度为 0.596, 约登指数为 0.381。

3 讨论

为使不孕患者安全妊娠, 避免因卵巢不良反应而取消周期, 在启动 COH 前准确预测患者的卵巢反应性尤为重要。获卵数的多少常用作评判卵巢反应性的高低, 而获卵数与卵巢储备息息相关, 因此现已有不少使用卵巢储备评估指标预测卵巢反应性的研究。临床促排卵方案及启动剂量的选择大多依据患者的年龄、基础 FSH 及 AFC, 这种预测方法能使大多数女

性获得较为理想的临床结局,但仍有部分患者因卵巢低反应取消周期或出现严重的卵巢过度刺激综合征。由于这些指标的预测效果尚不令人满意,近年来,AMH 在评估卵巢储备功能方面的作用备受关注,越来越多的研究证实 AMH 可以对卵巢储备做出精确评价,具有重要的临床应用价值^[3]。

随着年龄的增长,卵巢内卵泡逐渐消耗,卵母细胞的数量和质量下降,IVF 的获卵数、受精率、可移植胚胎数、种植率和妊娠率均明显降低。因此,年龄在一定程度上反映卵巢反应性,但是由于存在个体差异,卵巢年龄与实际年龄不一定相符。不孕妇女在病理状态下,任何年龄都可能存在卵巢储备功能的异常。所以,用年龄这个单一因素评价卵巢储备能力有一定局限性。本研究显示,年龄与获卵数呈负相关性,年龄预测卵巢低反应及高反应的 ROC AUC 分别为 0.705、0.676,提示年龄对卵巢反应性的预测价值较低。杨旭辉等^[4]的研究证明,年龄作为单一指标对卵巢低反应的预测价值较高,但无法有效预测高反应,需结合其他指标联合预测。

基础 FSH 是指月经周期第 3~5 天的血清 FSH 水平,相当于早卵泡期,其水平升高,提示卵巢储备下降和生育潜能的低下,是应用最早和最广泛的预测卵巢储备功能的指标之一。FSH 是垂体前叶碱性细胞分泌的一种糖蛋白,受下丘脑-垂体-卵巢轴调控,卵巢功能低下时,颗粒细胞分泌的雌激素及抑制素降低,减少了对下丘脑及垂体的负反馈抑制,导致垂体分泌的 FSH 升高,因此,FSH 可作为评估卵巢反应性的重要指标。但 FSH 对卵巢反应性的预测价值褒贬不一,在卵巢功能减退初期,FSH 升高趋势并不明显,因为 FSH 的一过性升高可以促进残留卵泡的生长,使 E2 的分泌增多,负反馈抑制 FSH 分泌,由此可见,FSH 用于评估早期卵巢反应性减退具有一定局限性。本研究中,3 组患者的 FSH 水平均在正常范围内,但在控制性超排卵周期中,卵巢反应性却明显不同。

血清 E2 主要由颗粒细胞分泌,一般认为 E2 升高提示卵巢功能降低。这是由于卵巢功能下降时,分泌的抑制素减少,从而导致 FSH 在一定程度内逐渐升高,并刺激颗粒细胞产生 E2,而高水平的 E2 负反馈抑制血清 FSH 的合成。因此,早期的卵巢反应性减退可表现为 E2 水平升高而 FSH 仍在正常范围内,故容易引起错误判读,且血清 E2 容易受肿瘤、药物等因素的影响,通常认 E2 单独评估卵巢反应性的价值不大^[5]。本研究也发现 E2 与获卵数的相关性较低。

AMH 为二聚体糖蛋白,是转化生长因子 β (TGF- β) 超家族成员之一,由窦前卵泡和小窦卵泡的颗粒细胞分泌。人类 AMH 基因位于 19 号染色体,主要通过其 II 型受体 (AMHR II) 发挥生物学效应,AMH 抑制卵泡生长,防止卵泡过快过早消耗以保存

卵巢储备。育龄期女性主要由次级卵泡、窦前卵泡以及直径 <4 mm 的小卵泡分泌,而直径 4~8 mm 的窦卵泡中,AMH 分泌逐渐减少、消失,直径 >8 mm 卵泡中 AMH 无分泌,闭锁卵泡不分泌 AMH^[6]。因此,AMH 可较 FSH、E2、INHB 等更早反映原始卵泡池中的卵泡数量,更早期准确反映卵巢储备功能,且不受 FSH 的干扰,在整个月经周期无明显波动,不同月经周期之间的稳定性也很好,所以可以认为血 AMH 水平能如实反映出原始卵泡的储备情况,从而预测募集和生长卵泡的多少。有研究显示,AMH 与 AFC 有很强的相关性,独立预测卵巢反应性,AMH 和 AFC 的效能相当,但 AFC 对卵巢低反应和高反应的区分度不如 AMH^[7]。多个研究结果也显示,AMH 预测获卵数的能力强于 AFC 及 FSH^[8-9]。在本研究中,AMH 预测卵巢反应价值虽优于年龄、FSH 以及 E2,但低于部分学者的报道。首先,由于目前卵巢低反应和高反应尚缺乏公认的界定指标,所以使用不同的界定值,可能会影响研究结果的可比性。此外,Gn 启动剂量及扳机方案,是否也是影响卵巢反应性的因素?刘寒艳等^[10]曾研究了不同启动剂量对年龄相关的卵巢反应性的影响,共纳入 2 853 个周期。文章报道,在卵巢功能正常的情况下, ≤ 34 岁妇女,起始剂量 ≤ 150 U/d 的能获得较多的卵母细胞, ≥ 35 岁妇女,起始剂量 151~225 U/d 的能获得较多的卵母细胞。卵巢低反应时,增加 Gn 启动剂量并不能增加卵巢反应性。但是目前关于 Gn 启动剂量对卵巢反应性的影响鲜有文章报道,未来还需要更多的研究数据来支持该结论。另外关于扳机方案对获卵数的影响,在杨硕等^[11]的研究中,共纳入 1 293 例妇女,使用双扳机或标准 hCG 扳机,两组患者间的获卵数差异无统计学意义 ($P>0.05$)。此外研究的样本量、使用的试剂盒不同也可能造成结果的差异。

综上所述,AMH、年龄、FSH 均能预测卵巢反应性,AMH 预测价值优于其他指标,联合多个指标可以提高预测能力,E2 对卵巢反应性无预测价值。

参考文献

- [1] BOIVIN J, BUNTING L, COLLINS J A, et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care[J]. Hum Reprod, 2007, 22(6): 1506-1512.
- [2] VURAL B, CAKIROGLU Y, VURAL F, et al. Hormonal and functional biomarkers in ovarian response[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(6): 1355-1361.
- [3] BROER S L, VAN DISSELDORP J, BROEZE K A, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach[J]. Hum Reprod Update, 2013, 19(1): 26-36. (下转第 2578 页)

- [13] HUI L, CHEN Y. Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil[J]. *Cancer Lett*, 2015, 368(1): 7-13.
- [14] LI X, LEI Y, WU M, et al. Regulation of Macrophage Activation and Polarization by HCC-Derived Exosomal lncRNA TUC339[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 102958.
- [15] ZHOU Y, REN H, DAI B, et al. Hepatocellular carcinoma-derived exosomal miRNA-21 contributes to tumor progression by converting hepatocyte stellate cells to cancer-associated fibroblasts[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 324.
- [16] YE L, ZHANG Q, CHENG Y, et al. Tumor-derived exosomal HMGB1 fosters hepatocellular carcinoma immune evasion by promoting TIM-1+ regulatory B cell expansion[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 145.
- [17] LIU J, FAN L, YU H, et al. Endoplasmic reticulum stress promotes liver cancer cells to release exosomal miR-23a-3p and up-regulate PD-L1 expression in macrophages[J]. *Hepatology*, 2019, 70(1): 241-258.
- [18] FU Q, ZHANG Q, LOU Y, et al. Primary tumor-derived exosomes facilitate metastasis by regulating adhesion of circulating tumor cells via SMAD3 in liver cancer[J]. *Oncogene*, 2018, 37(47): 6105-6118.
- [19] FANG T, LV H, LV G, et al. Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 191.
- [20] WANG G, LIU W, ZOU Y, et al. Three isoforms of exosomal circPTGR1 promote hepatocellular carcinoma metastasis via the miR449a-MET pathway[J]. *EBioMedicine*, 2019, 40: 432-445.
- [21] FANG J H, ZHANG Z J, SHANG L R, et al. Hepatoma cell-secreted exosomal microRNA-103 increases vascular permeability and promotes metastasis by targeting junction proteins[J]. *Hepatology*, 2018, 68(4): 1459-1475.
- [22] COSTA-SILVA B, AIELLO N M, OCEAN A J, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(6): 816-826.
- [23] RAO Q, ZUO B, LU Z, et al. Tumor-derived exosomes elicit tumor suppression in murine hepatocellular carcinoma models and humans in vitro[J]. *Hepatology*, 2016, 64(2): 456-472.
- [24] CAPELLO M, VYKOUKAL J V, KATAYAMA H, et al. Exosomes harbor B cell targets in pancreatic adenocarcinoma and exert decoy function against complement-mediated cytotoxicity[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 254.
- [25] FONSATO V, COLLINO F, HERRERA M B, et al. Human liver stem cell-derived microvesicles inhibit hepatoma growth in SCID mice by delivering antitumor microRNAs[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(9): 1985-1998.
- [26] CHENG Q, SHI X, HAN M, et al. Reprogramming Exosomes as Nanoscale Controllers of Cellular Immunity[J]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(48): 16413-16417.
- [27] ORTIZ A, GUI J, ZAHEDI F, et al. An Interferon-Driven Oxysterol-Based Defense against Tumor-Derived Extracellular Vesicles[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(1): 33-45.
- [28] IM E J, LEE C H, MOON P G, et al. Sulfisoxazole inhibits the secretion of small extracellular vesicles by targeting the endothelin receptor A[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1387.

(收稿日期: 2019-02-14 修回日期: 2019-05-13)

(上接第 2496 页)

- [4] 杨旭辉, 莫国柱, 梁嘉颖, 等. 抗苗勒氏激素、年龄、窦卵泡、雌二醇和促卵泡刺激素预测卵巢反应及 IVF 结局的临床研究[J]. *广东药学院学报*, 2016, 32(5): 647-653.
- [5] 柯嘉敏, 夏薇, 苏宁, 等. 卵巢反应性指标的临床研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2018, 37(1): 62-65.
- [6] WEENEN C, LAVEN J S, VON BERGH A R, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment[J]. *Mol Hum Reprod*, 2004, 10(2): 77-83.
- [7] 谭嘉琦, 陈晓莉, 李予, 等. 抗苗勒管激素预测卵巢反应性的价值研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2015, 31(8): 583-587.
- [8] NELSON S M, XIEIN B M, ARCE J C. Comparison of anti Müllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103: 923-930.
- [9] LA MARCA A, SUNKARA S K. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve, e markers: from theory to practice[J]. *Hum Reprod update*, 2014, 20: 124.
- [10] 刘寒艳, 靳秀云, 刘见桥, 等. 增加启动剂量对年龄相关的卵巢反应性以及临床结局的影响[J]. *广东医学*, 2017, 38(2): 291-295.
- [11] 杨硕, 何艺磊, 梁靛, 等. 促性腺激素释放激素激动剂联合低剂量人绒毛膜促性腺激素扳机在高反应患者体外受精治疗中的应用[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38(3): 181-185.

(收稿日期: 2019-02-16 修回日期: 2019-05-13)