维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2004)01-0005-03

子宫内膜异位症不孕与血清和腹腔液中可溶性 Fas 和可溶性 Fas 配体的关系

令狐华,徐小蓉,骆建云,庄 琳,卞度宏

(重庆医科大学临床学院妇产科,重庆 400016)

【摘 要】目的:分析可溶性 Fas 及可溶性 Fas 配体在子宫内膜异位症所致不孕中的可能意义。方法:采用酶联免疫吸附双抗体夹心法,检测 20 例Ⅰ~Ⅱ期子宫内膜异位症不孕患者血清及腹腔液中可溶性 Fas 及可溶性 Fas 配体溶液,并与 14 例慢性盆腔炎致不孕者和 16 例健康生育者比较。结果:子宫内膜异位症不孕患者血清和腹腔液内溶性 Fas 配体浓度(分别为 175.09±80.50pg/ml 和 284.50±152.38pg/ml),显著高于健康生育对照(血清 16.13±11.75pg/ml;腹腔液 8.84±2.31pg/ml)及慢性盆腔炎致不孕者(血清 88.47±43.55pg/ml;腹腔液 17.30±9.62pg/ml)。其可溶性 Fas 抗原水平(血清 828.60±429.65Ppg/ml;腹腔液 349.6±288.89pg/ml)与盆腔炎组(血清 868.75±570.48pg/ml;腹腔液 181.76±157.78pg/ml)及健康生育组(血清 822.26±129.12pg/ml;腹腔液 318.42±145.16pg/ml)相比,均无统计学显著差别。结论:可溶性 Fas 配体与子宫内膜异位症所致不孕具有显著相关性,可能在其盆腔局部微环境改变致不孕中具重要意义。

【关键词】子宫骨膜异位;不孕;Fas;Fas 配体(sFasL)

【中国图书分类法分类号】R711.71 【文献标识码】A 【收稿日期】2002-11-16

Changes of soluble Fas and soluble Fas ligand in infertile patients with endometriosis

LING Huhua, et al

(*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the relationship between the level of soluble Fas antigen(sfas) and soluble Fas ligand(sFasL) and endometriosis associated infertility. *Methods*: The sfas and sFasL level in sera and peritoneal fluid of infertile women with endometriosis were assessed with enzyme-linked immunosorbent assay, and were compared with those of 14 infertile women resulting from chronic pelvic infectious disease and 16 fertile controls. *Results*: The sFasL levels(175.09±80.50pg/ml in sera and 284.50±152.38pg/ml in peritoneal fluid) were significantly higher in infertile patients with endometriosis than those of infertile controls(88.47±43.55pg/ml in sera and 17.30±9.62pg/ml in peritoneal fluid) and fertile controls(16.13±11.75pg/ml in sera and 8.84±2.31pg/ml in peritoneal fluid). Compared with the levels of sfas in infertile women resulting from pelvic infectious disease(868.75±570.48pg/ml in sera and 181.76±157.78pg/ml in peritoneal fluid) and fertile control group(822.26±129.12pg/ml in sera and 318.42±145.16pg/ml in peritoneal fluid), the values of sfas in infertile patients with endometriosis(828.60±429.65pg/ml in sera and 349.6±288.89pg/ml in peritoneal fluid) have no significant difference. *Conclusion*: Endometriosis-related infertility has great association with the level of sFasL, and sFasL may play a key role in the local homeostatic regulation in endometriosis and in turn result in the development of its associated infertility.

【Key words】Endometriosis; Infertility; Fas; Fas ligand(sFasL)

Fas 抗原(Apo-1,CD95)与 Fas 配体(Fas ligand,FasL)是一对重要的促凋亡分子,二者结合所介导的促细胞凋亡作用对维持自身内环境稳定具有重要作用。本文对子宫内膜异位症不孕患者血清及腹腔液中 Fas 和 Fas 配体的可溶性分子可溶性 Fas(soluble Fas,sfas)和可溶性 Fas 配体(soluble Fas ligand,sFasL)进行测定,以阐明其在子宫内膜异位症不孕中的可能意义。

作者介绍:令狐华(1969-),女,讲师,硕士,
主要研究方向:子宫内膜异位种植与恶变

维普资讯 http://www.cqvip.com

1 资料与方法

1.1 资料

因原发或继发不孕在我院行腹腔镜检的病例 34 例,其中腹腔镜检诊断为Ⅰ～Ⅱ期子宫内膜异位症者 20 例(按修订的 AFS 分期法),即内异症组,年龄 25 岁～36 岁,平均 28.7 岁;14 例腹腔镜检诊断为慢性盆腔炎,主要表现为输卵管/卵巢周围粘连或一侧/双侧输卵管阻塞,即盆腔炎组,年龄 24～33 岁,平均 28.1 岁。另有 6 例具有正常生育力的女性,因慢性盆腔痛或盆腔包块行腹腔镜检:4 例慢性盆腔痛患者腹腔镜诊断为正常盆腹腔,另 2 例盆腔包块者经腹腔镜检及术后病理诊断证实为卵巢单纯囊肿,均作为正常对照即生育组。所有入选病例月经周期规则(27～34d),于月经净后 3～7 天行腹腔镜检。术时吸取腹腔液 5ml,同时抽取外周血 3ml,静置 1h 或离心后取血清或腹腔液上清,置 -20℃ 冰箱保存,用时冻融。此外抽取 10 例健康生育自愿者的外周血,标本处理同上。

1.2 方法

采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测 sfas 浓度。具体方法参照说明书(略)。同法测定 sFasL 浓度。所用兔抗人 -Fas(或抗人 -FasL)单克隆抗体及酶免试剂盒购自深圳晶美生物有限公司,均为法国 DIACLONE 公司产品。

1.3 统计学分析

采用两样本均数的 t 检验。

2 结 果

2.1 三组血清 sfas 浓度

内异症组 828.60 ± 429.65pg/ml;盆腔炎组 868.75 ± 570.48pg/ml;生育组 822.26 ± 129.12pg/ml。三组间两两比较,均无统计学显著差异。见表 1。

2.2 腹腔液 sfas 浓度

内异症组 349.61 ± 288.89pg/ml;盆腔炎组 181.76 ± 157.78pg/ml;6 例生育组为 318.42 ± 145.16pg/ml。内异症组较其他两组的 sfas 浓度高,但亦无统计学显著差异。见表 1。

2.3 三组血清 sFasL 浓度

内异症组 175.09 ± 80.55pg/ml;盆腔炎组 88.47 ± 43.55pg/ml;生育组为 16.13 ± 11.75pg/ml。内异症组明显高于盆腔炎组和生育组,盆腔炎组也较生育组为高。见表 2。

2.4 三组腹腔液 sFasL 浓度

内异症组 284.50 ± 152.38pg/ml;盆腔炎组 17.30 ± 9.62pg/ml;生育组 8.84 ± 2.31pg/ml,内异症组明显高于盆腔炎组($t = 2.25$)。见表 2。

表 1 三组间 sfas 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血清 sfas 浓度(pg/ml)	腹腔液 sfas 浓度(pg/ml)
内异症组	828.60 ± 429.65($n = 18$)	349.61 ± 288.89($n = 20$)
盆腔炎组	868.75 ± 570.48($n = 12$)	181.76 ± 157.78($n = 14$)
生育组	822.26 ± 129.12($n = 12$)	318.42 ± 145.16($n = 6$)

注:血清 内异症组与盆腔炎组比:$t = 0.38$,$P > 0.05$
内异症组与生育组比:$t = 0.35$ $P > 0.05$
盆腔炎组与生育组比:$t = 0.18$,$P > 0.05$
腹腔液 内异症组与盆腔炎组比:$t = 1.37$,$P > 0.05$
内异症组与生育组比:$t = 1.21$ $P > 0.05$
盆腔炎组与生育组比:$t = 0.47$,$P > 0.05$

表 2 三组间 sFasL 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血清 sfasL 浓度(pg/ml)	腹腔液 sfasL 浓度(pg/ml)
内异症组	175.09 ± 80.55($n = 20$)	284.50 ± 152.38($n = 20$)
盆腔炎组	88.47 ± 43.55($n = 14$)	17.30 ± 9.62($n = 14$)
生育组	16.13 ± 11.75($n = 16$)	8.84 ± 2.31($n = 6$)

注:血清 内异症组与盆腔炎组比:$t = 2.29$,$P < 0.05$
内异症组与生育组比:$t = 2.51$ $P < 0.05$
盆腔炎组与生育组比:$t = 2.06$,$P < 0.05$
腹腔液 内异症组与盆腔炎组比:$t = 2.25$,$P < 0.05$
内异症组与生育组比:$t = 2.07$,$P < 0.05$
盆腔炎组与生育组比:$t = 0.26$,$P > 0.05$

3 讨 论

3.1 内异症不孕与细胞凋亡

女性生殖过程中细胞凋亡的研究显示,月经周期中卵泡的闭锁与卵巢颗粒细胞(granulose cells, GCs)的凋亡有关[1～3]。在体外受精 - 胚胎移植(IVF - ET)的研究过程中发现,内异症相关不孕患者的卵母细胞俘获数及成熟卵母细胞数皆降低,胚胎种植能力和妊娠率也相应降低[4]。因此我们推测,内异症患者这种低卵母细胞俘获数及成熟卵母细胞数以致不孕是否与细胞凋亡引起的卵泡过早或过多发生闭锁有关。

3.2 sFas 及 sFas 的表达及其与细胞凋亡的关系

Fas 和 FasL 是一对重要的促凋亡分子,sFas 是 Fas mRNA 的变异剪接片段 Fas△TM(编码跨膜区的外显子缺失)编译出的一种缺乏跨膜区的可溶性分子,体外实验证实 sFas 可竞争抑制膜结合型 Fas(mFas)与 FasL 的交联,进一步抑制细胞的凋亡[5];而 sFasF 是 FasL 在金属蛋白酶样酶的作用下裂解

维普资讯 http://www.cqvip.com

形成，sFasL 与膜结合型 FasL(mFasL)一样，仍具有与其受体 Fas 抗原交联促细胞凋亡作用，促进 Fas 抗原细胞的凋亡[6]

3.3 sFas 及 sFasL 的表达与内异症相关不孕

对 GnRH 激活的卵巢的体外研究显示，窦前卵泡的卵泡液所含的 sFas 水平明显高于闭锁卵泡的卵泡液，而正常窦前卵泡的卵泡液仅含极少量的 sFasL，提示 Fas－FasL 系统的可溶性形式在卵泡发育过程中有避免卵泡闭锁的作用[7]。本文结果显示：与慢性盆腔炎组及正常生育对照组相比，内异症组血清及腹腔液中 sFas 水平并无明显统计学差异，而同组间相比，血清内浓度明显高于腹腔液中水平，提示内异症不孕与机体及腹腔局部 sFas 水平增高导致的抗凋亡状态无明显相关，且腹腔液 sFas 水平是全身表现的一部分，并非受局部病变的刺激所产生的应激反应。

而另一方面，本文结果显示，内异症不孕患者血清和腹腔液内 sFasL 水平高于慢性盆腔炎致不孕组和生育对照组，这种差异以腹腔液中尤为明显，表明内异症所致不孕与 sFasL 水平增高，尤其是盆腹腔局部 sFasL 水平增高相关。结合前人报道，我们推测 sFasL 可能在内异症盆腹腔局部微环境改变致不孕中具有重要意义：腹腔局部 sFasL 水平过高可能与悬于其中的卵巢 GCs 的 Fas 抗原结合介导卵巢 GCs 的凋亡，促使卵泡过早过多闭锁，从而影响卵母细胞的发育和成熟并导致不孕。但能否将 sFasL 水平作为反应卵巢 GCs 凋亡的客观指标仍有待进一证实。

参 考 文 献

[1] Nakahara K, Sakai N, Saito T, et al. Incidence of apoptotic bodies in membrane granulose of the patients participating in an in vitro fertilization programe[J]. Fertil Seteril, 1997; 67(2): 302－308.

[2] Nakahara K, Saito H, Saito T, et al. The incidence of apoptotic bodies in membrane granulose can predict prognosis of ova from patients participating in an in vitro fertilization program[J]. Fertil Seteril, 1997; 68(2): 312－317.

[3] Hakuno N, Koji T, Yano T, et al. Fas/APO－1/CD95 system as a mediator of granulose cell apoptosis in ovarian folilicle atresia[J]. Endocrinology, 1996; 137(5): 1938－1948.

[4] Arici A. Is the endometrium or oocyte /embryo affected in endometriosis[J]. Hum Reprod, 1999; 14Suppl 2: 77－89.

[5] Cheng JH, Zhou T, Liu CD, et al. Protection from Fas mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule[J]. Science, 1994; 263: 1759－1762.

[6] Yamamoto M, Hirayama R, Naruse K, et al. Structure－activity relationship of hydroxamate－based inhibitors on membrance－bound fas ligand and TNF－alpha processing[J]. Drug Des Discov, 1999; 16(2): 119－130.

[7] Jose de los Santos M, Anderson DJ, Racowsky C, et al. Presence of Fas－Fas ligand system and bcl－2 gene products in cells and fluids from gonadotropin－stimulated human ovaries [J]. Biol Reprod, 2000; 63(6): 1811－1816.

(上接第 4 页)

[7] Soini Y, Alarakkola E, Autio－Harmainen H. Expression of messenger RNAs for metalloproteinases 2 and 9, type IV collagen, and laminin in noenoplastic and metoplastic endometrium [J]. Hum Pathol, 1997; 28(2): 220－226.

[8] 李 黎，陈士玲，刑福琪. 基质金属蛋白酶－9 及其抑制物－3 在人种植窗期子宫内膜的表达特点及作用[J]. 中华妇产科杂志，2000; 35(9): 544－546.

[9] 洪丽华，周馥贞，黄荷凤. 不明原因不孕妇女子宫内膜种植窗期 MMP－9 和 TIMP－1 的表达[J]. 浙江大学学报(医学版)，2002; 31(3): 159－162.

[10] Schatz F, Krikun G, Runic R, et al. Implications of decidualization－associated protease expression in implantation and menstruation[J]. Semin Reprod Endocrinol, 1999; 17(1): 3－12.

[11] Nuttal RK, Kennedy TG. Gelatinases A and B and tissue inhibitors of metalloproteinases 1, 2, and 3 during in vivo and in vitro decidualization of rat endometrial stromal cells[J]. Biol Reprod, 1999; 60(2): 471－478.