维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)05－0678－03

抑制素 B 与生殖

房磊臣 综述;苟 欣 审校

(重庆医科大学临床学院泌尿外科,重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R711.6 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－10－22

抑制素 B 是由生殖系统细胞分泌产生,与生殖能力有密切关系,对生殖功能具有内分泌、旁分泌和自分泌的调节作用。现已证实抑制素 B 是卵巢储备功能和睾丸曲细精管功能的主要标记物。在研究由卵巢因素引起的女性不孕和曲细精管功能障碍引起的男性不育中,抑制素 B 的临床价值已越来越重要。本文就抑制素 B 目前的研究进展作一综述。

1 抑制素 B 概述

抑制素(inhibin,INH)是转移生长因子 β(TGF－β)超家族的成员,由 α 和 β 两个亚单位构成,包括 αβA 和 αβB 两种类型,即 INHA 和 INHB,对生殖具有内分泌、旁分泌和自分泌的调节作用。INH 分泌主要受促性腺激素调节,其中 INHB 主要是通过蛋白激酶 C 信号传导途径调节,局部产生的胰岛素样生长因子(TGFs)可能是 INHB 产生的诱导剂,激活素(activin)能够上调 INHB 分泌[1]。FSH 作用于睾丸支持细胞产生 INHB,而 INHB 作用于垂体,对 FSH 的分泌有负反馈调节作用,其旁分泌的调节作用主要是通过改变 E2 底物的量而调节 E2 的产生。

在女性,INH 由卵巢颗粒细胞分泌,INHB 由小窦状卵泡产生,卵巢内基础小窦状卵泡数量与基础 INHB 值呈正相关。在正常月经周期中,INHB 在早、中卵泡期分泌达高峰,后渐下降。在男性,INH 由睾丸支持细胞和间质细胞分泌,INH 在生精过程的第Ⅺ阶段及第《Ⅻ至第Ⅴ阶段分泌达高峰,且均匀分布于支持细胞的胞浆中。已证实 INHB 是卵巢储备功能和睾丸曲细精管功能的主要标记物。

INH 的特异性受体尚不清楚,以往的实验证明 INH 与激活素受体Ⅱ有部分竞争性结合,INH 可能通过此途径发挥作用。最近,有学者发现一种细胞表面特异性受体 P120,与 INH 具有高度亲和力,推测它可能为 INH 的特异性受体[2]。

作者介绍:房磊臣(1979－),男,硕士生,
主要研究方向:泌尿外科疾病。

2 抑制素 B 与女性生殖

2.1 INHB 与卵巢储备功能

卵巢储备功能是由卵巢的卵泡数量和质量决定,是女性生育能力的标志。现有一系列指际用于评价卵巢储备功能:年龄、基础 FSH、基础 E2、FSH:LH 比值、小窦状卵泡数目及克罗米酚刺激实验等。由于 INH 由卵巢颗粒细胞直接产生,因此,近年来 INH 水平与卵巢储备的关系已愈来愈引起关注。有多位学者研究发现卵巢储备功能降低者,二聚体 INH 的分泌明显减少。Seifer 等[3]认为,INHB 可作为卵巢储备功能的直接指标,而垂体分泌 FSH 仅为间接指标,对 109 例非卵巢因素不孕者和 47 例卵巢储备功能下降者研究发现,卵巢储备功能减退妇女的月经第 3 天 INHB 下降先于 FSH 升高,因此可以通过月经第 3 天 INHB 浓度的变化来判断有无卵巢储备功能减退。Welt 等[4]认为,育龄期妇女 INHB 的下降先于 INHA,并与 E2 的升高同步,而 INH 和 E2 对 FSH 都具有负反馈作用,由此提示 INHB 的负反馈作用是导致 FSH 升高早期的主要因素,表明在生育年龄晚期,INHB 是卵泡数目减少的早期标志物。Tinkanen 等[5]认为基础卵巢内小窦状卵泡数量与基础 INHB 呈正相关,基础 FSH、体重指数与 INHB 呈负相关。

INHB 与间接估计卵巢储备功能的多种刺激实验有密切关系。已有学者证实[6],INH 是克罗米酚刺激实验的生理基础,通过克罗米酚阻断 E2 对下丘脑－垂体轴的负反馈作用,使得 INHB 成为 FSH 分泌的唯一抑制因素。Dzik 等[7]认为 INHB 对外源性卵巢刺激实验的反应性可作为体外受精前判断卵巢反应性的指标。总之,INHB 已成为卵巢储备功能监测的重要指标。

2.2 INHB 与女性不孕因素

维普资讯 http://www.cqvip.com

由于 INHB 由卵巢颗粒细胞分泌,为卵巢储备功能的重要指标,因此它与由卵巢病变引起的女性不孕有着密切联系。Dokras 等[8]研究发现在卵巢子宫内膜异位症患者中,INHB 分泌水平下降,在卵泡中期分泌达高峰,INHB 分泌水平的上升与卵巢颗粒细胞功能恢复呈正相关,推测 INHB 可作为评估卵泡发育或预测卵母细胞恢复数目的标志物。Meyer 等[9]通过对卵巢纤维泡膜瘤患者的研究发现,高水平的 INHB 通过抑制 FSH 的分泌,导致患者继发性闭经及不孕,他由此认为测定 INHB 可有助于对分泌激素旺盛型卵巢肿瘤的诊断。有学者研究发现,多囊卵巢综合症(PCOS)患者 INHB 水平可正常,两者缺乏生物学上的相关联系,但 INHB 水平与小窦状细胞数目呈正比,正常 INHB 水平说明 PCOS 患者早期小窦状卵泡细胞数目正常,而整体卵泡数目并未增多[10],高龄的 PCOS 患者 INHB 水平降低,标志着早期小窦状卵泡数目减少,意味着生育能力的降低[11]。由自身免疫因素引起的不孕中,INHB、FSH 均不能预测卵巢自体免疫状况,卵巢抗体则成为卵巢免疫状态的唯一指标[12]。

3 抑制素 B 与男性生殖

3.1 INHB 与生精功能

以往临床评价睾丸生精能力的指标主要有 FSH、睾酮、精子计数、睾丸体积等间接指标,唯一的直接指标是睾丸活检,但由于上述指标受众多因素影响,其灵敏性、准确性较差。INHB 由睾丸曲细精管支持细胞直接分泌,近几年对上述指标进行对比研究证实 INHB 含量与大多数指标(包括 FSH)呈正相关,但 INHB 的升高抑制 FSH 的分泌。Meachem 研究证实[13],INHB 对 FSH 的分泌有负反馈调节作用,INHB 的昼夜分泌规律与睾酮基本相同,而且 INHB 水平与总精子数及睾丸体积呈显著相关,在对生育能力低下的男性睾丸活检中,同样发现 INHB 与睾丸活检得分显著相关,手术结果分析显示 INHB 的诊断精确度明显高于 FSH,并足以区分出生精功能是否有损害,因此,INHB 现被认为是最为有效的了解生精功能的内分泌标记物,比 FSH 能更准确地反映睾丸的生精功能及其损伤程度。但目前尚缺乏对 INHB 与精子的受精能力是否相关方面的研究。

3.2 1NHB 与男性不育

隐睾是导致男性不育常见原因。Lee 等[14]对隐睾患者与正常人采用队列对照研究,发现:INHB 水平在隐睾组中明显降低,与睾酮、精子计数等指标呈明显相关,且在隐睾组中,正常精子计数患者的 INHB 水平明显高于低精子计数患者,因此 INHB 是判断隐睾患者生精能力的敏感指标。低 INHB、高 FSH 水平及精子计数降低,则意味着隐睾患者不育危险性极高。近来有学者指出,INHB 可作为判断经附睾抽吸精子术用于治疗男性不育能否成功的重要指标。Ballesca 等[15]对非梗阻性精子缺乏症、梗阻性精子缺乏症患者及正常人进行实验研究,发现在非梗阻性精于缺乏症患者中,INHB 水平明显降低,FSH 水平则明显提高,对该种患者均实行经附睾精子抽吸术(TESE),手术成功组与失败组其 FSH 水平、睾丸体积均无明显差异,而 INHB 却有明显差异,区别 TESE 成功与否最佳血清 INHB 的值为 >40pg/ml(灵敏度 90%,特异性 100%)。因此,在行 TESE 前应测量 INHB 水平,以判断其可行性。

参 考 文 献

[1] Vaettine T, Liu J, Hyden-granskog C. Regulation of immuno-reactive inhibin A and B secretion in cultured human granulosaluteal cells by gonadotropins, activin A and insulin-like growth factor type-1 receptor[J]. J Endocrinol, 2000; 167(2): 289-294.

[2] Risto J, Jonas B, Taneli R, et al. Activation of the Bone Morphogenetic Protein slignaling pathway induces inhibin B-subunit mrna and secreted inhibin B levels in cultured human granu losa-luteal cells[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002; 87(3): 1254-1261.

[3] Seifer DB, Scott RT, Bergh PA, et al. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone[J]. Fertil Steril, 1999; 72(1): 63-65.

[4] Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999; 84(1): 105-111.

[5] Tinkanen H, Blauer I, Laippala P, et al. Correlation between serum inhibin B and other indicators of the ovarian function[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001; 94(1): 103-113.

[6] Hofmann GE, Danforth DR, Seifer DB. Inhibin-B: The phgsiological basis of the clomiphene citrate challenge test for o-

维普资讯 http://www.cqvip.com

varian reserve screening[J]. Fertil Steril, 1998;69(3):474 - 477.

[7] Dzik A, Lambert - Messerlian G, Lzzo VM, et al. Inhibin B response toEfort is associated with the outcome of occye retrieval in the subsequent in vitro fertilization cycle[J]. Fertil Steril, 2000;74(6):1114 - 1117.

[8] Dokras A, Habana A, Giraldo J, et al. Secretion of inhibin B during ovarian stimulation is decreased in infertile women with endometriosis[J]. Fertil Steril, 2000;74(1):35 - 40.

[9] Meyer AC, Papadimitriou JC, Silverberg SG, et al. Secondary amenorrhea and infertility caused by an inhibin - B - producing ovarian fibrothecoma[J]. Fertil Steril, 2000 ;73(2): 258 - 260.

[10] Laven JS, ImaniB, Ei jkemans MJ, et al. Absent biologically relevant associations between serum inhibin B concentrations and characteristics of ploycystic ovary syndrome in normogona dotrophic anovulatory infertility[J]. Hum Reprod , 2001;16(7):1359 - 1364.

[11] Bili H, Laven J, Imani B, et al. Age - related differences in features associated with ploycystic ovary syndrome in normogonadotrophic oligo - amenorrhoeic infertile women of reproductive years[J]. Eur J Endocrinol, 2001;145(6):749 - 755.

[12] Luborsky J, Lianes B, Roussev R, et al. Ovarian antiboidies, FSH, and inhibinB: independent markers associated with unexplained infertility[J]. Hum Reprod, 2000; 15(5): 1046 - 1051.

[13] Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance[J]. Eur J Endocrinol, 2001 ;145(5):561 - 571.

[14] Lee PA, Coughlin MT, Bellinger MF. Inhibin B: comparison with indexes of fer4tility among formerly cryptorchid and control men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86(6): 2576 - 2584.

[15] Ballesca JL, Balasch J, Calafell JM, et al. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non - obstructive azoospermia[J]. Hum Reprod, 2000;15(8):1734 - 1738.