

抑制素 B 与卵巢早衰的研究进展

王 冰综述 蔡 霞审校

【摘 要】 抑制素(Inhibin,INH)是转化生长因子 β 超家族成员之一。已经发现的抑制素有抑制素 A 和抑制素 B 两种分子形式。在女性,抑制素 B 主要由卵巢中、小窦状卵泡的颗粒细胞产生,特异性作用于腺垂体反馈性抑制卵泡刺激素(FSH)的分泌,同时抑制素 B 的分泌也受卵泡刺激素的调节。近年研究认为,抑制素 B 可能参与卵巢早衰(POF)的发病环节,并且是反映卵巢储备功能的重要指标,可用于卵巢早衰的早期诊断及预测,与卵巢早衰关系密切。

【关键词】 抑制素 B; 卵泡刺激素; 卵巢早衰; 卵巢储备

Research Progress of Inhibin B and Premature Ovarian Failure WANG Bing, CAI Xia. *Reproductive Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China*

【Abstract】 Inhibin (INH) is a member of the transforming growth factor β (TGF- β) super family. Inhibin A and inhibin B are the two known molecular forms of INH. Inhibin B, mainly produced by granular cells of middle and small antral follicles in female, can inhibit the secretion of follicle-stimulating hormone (FSH) through the specific effects on anterior pituitary. Meanwhile the secretion of inhibin B is regulated by FSH. Recent studies showed that inhibin B, as an important index of ovarian reserve, was involved in the etiology of premature ovarian failure (POF). And inhibin B can be used in the early diagnosis and prediction of POF for its close relationship with POF.

【Key words】 Inhibin B; Follicle-stimulating hormone; Premature ovarian failure; Ovarian reserve

(*J Int Reprod Health/Fam Plan*, 2009, 28: 184-186)

1932 年,McCullagh 从牛睾丸提取物中发现一种水溶性物质,可反馈性抑制卵泡刺激素(FSH)的分泌,将其命名为抑制素(Inhibin,INH)。随着抑制素纯化技术的发展,推动了对 INH 的研究,特别是近二十年来对 INH 在生殖内分泌领域的作用有了较深入的认识。

INH B 的概述

一、INH 的生物学特性

INH 是转化生长因子 β (TGF- β)超家族成员之一,是 α -亚单位和 β -亚单位通过二硫键连接而成的异质二聚体糖蛋白激素。 β -亚单位又有 βA 和 βB 两种形式,与 α -亚单位分别形成抑制素 A(INH A, $\alpha\beta A$)和抑制素 B(INH B, $\alpha\beta B$)。只有二聚体形式的 INH 才具有生物学活性。女性 INH 由卵巢颗粒细胞和卵泡膜细胞分泌,男性由睾丸支持细胞(Sertoli)分泌,另有一小部分由性腺外组织产生,如骨髓、脑、垂体、肝脏、肾脏等。颗粒细胞在卵泡发育早期即开始分泌 INH,并且较大的募集后卵泡分泌的 INH 比例更多^[1]。在妊娠头三个月 INH 由黄体产

生,3 个月后 INH 主要来源于胎盘。妊娠晚期血浆 INH 水平是黄体中期的 3 倍,产后迅速下降。目前已经证实的 INH 特异性受体有两个:细胞表面特异性抗原 P120 和 β -多糖(β -glycan),后者也被称为 TGF- β 型受体。INH 与这两种受体结合后,以不同方式阻止激活素的信号转导,从而拮抗激活素的功能^[2]。

INH 是妇女育龄期 FSH 分泌的重要调节因子。多项研究证明,INH 的分泌量与基础 FSH 呈负相关。INH 能特异作用于脑垂体细胞,通过旁分泌及自分泌方式发挥生物学效应,对促性腺激素释放激素(GnRH)诱导的 FSH 分泌有选择性抑制作用,并呈剂量依赖关系。随着体内 INH 逐渐下降,FSH 呈递增趋势,而 FSH 正是维持卵泡发育和雌二醇(E_2)分泌的基本物质^[3]。

二、INH B 的生物学特性

INH B 的相对分子质量约为 32×10^3 ,女性体内 INH B 主要由中、小窦状卵泡的颗粒细胞合成,在窦前卵泡期即开始分泌。颗粒细胞呈脉冲式(60~70 min/次)分泌 INH B,后者进入卵泡液在局部发挥自分泌及旁分泌作用并经由卵巢静脉进入循环。

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院生殖孕中心-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

女性正常月经周期中,血清 INH B 水平在早卵泡期缓慢而稳定地上升,并于卵泡中期达到高峰,然后于卵泡晚期和排卵前开始下降。排卵后由于卵泡破裂 INH B 释放入血再次出现高峰,之后迅速下降,于整个黄体期持续低水平。Wunder 等^[4]对 36 例育龄女性一个月经周期血清 INH B 的连续检测显示:INH B 水平在早卵泡期与黄体生成激素(LH)峰出现后第 4 天的差别有显著意义,在 LH 峰值当日与 LH 峰后第 2 天的差别也有显著意义,并且与基础体质量指数(BMI)呈负相关。

INH B 的分泌主要受 FSH 的调节,FSH 促进颗粒细胞分泌 INH B,另外胰岛素样生长因子(IGF-)、激活素(activin)能上调 INH B 的分泌;而表皮生长因子(EGF),TGF- α 、IGF- 和卵泡抑素(follistatin,FS)则抑制 INH B 的分泌^[5]。INH B 对 FSH 的分泌发挥重要的负反馈调节作用。研究证明,在女性月经周期的卵泡期中,除 E₂ 起关键作用外,同时循环中低浓度的孕酮和 INH B 也分别控制着 LH 及 FSH 分泌^[6]。Wachs 等^[7]前瞻性研究发现,卵泡期 INH B 的分泌与卵泡发育的质量、数量正相关,INH B 对 FSH 的反应可以用来评估多囊卵巢综合征(PCOS)妇女与正常妇女卵巢颗粒细胞的功能。Andersen 等^[8]对 22 例患癌症妇女及 16 例实施辅助生殖技术妇女的卵泡液分析显示,小窦状卵泡的卵泡液中高浓度的 INH B 与 E₂ 显著正相关。进一步证实,INH B 在与 LH 协同作用中发挥重要旁分泌功能,其功能通过增加卵泡膜细胞雄激素的分泌而实现,并为增加 E₂ 的产生提供底物。生理状态下 INH B 进入循环后,进一步促使 FSH 从非优势卵泡中撤退,成为优势卵泡形成的机制之一。

INH B 的分泌在妇女一生中呈波型变化,其水平在幼年期很低,在青春期前随着年龄增长而升高,青春期后期达到最高峰,但过了青春期以后,其水平又逐年下降。这一变化反映出 INH B 与女性生殖功能可能有密切关系。

INH B 与卵巢早衰(POF)

POF 是指妇女在初潮以后到 40 岁以前由于卵巢功能衰退而引起月经失调、性欲减退、性功能降低、不孕、围绝经期综合征等一系列临床表现的疾病。流行病学调查显示,POF 发生率为 1%,占继发性闭经原因的 2%~10%,并且多数病例呈特发性。

一、INH B 与 POF 的发病机制

POF 的病因与免疫、遗传、代谢及卵巢手术、放疗、化疗有关,而发病机制尚不明确。一经确诊治疗

效果欠满意,严重影响女性生殖功能和生存质量。多年来对促性腺激素及其受体的研究中罕有发现基因变异者。有研究认为,鉴于 INH B 对 FSH 的特殊调节作用,INH B 可能参与 POF 发病。

近年研究表明,INH B 与 POF 发生存在相关性,INH 亚单位基因突变可能是 POF 发病机制之一,为进一步阐明 POF 发病机制奠定了基础。Shelling 等^[9]对 43 例 POF 患者和 150 例月经正常妇女的基因序列进行分析,发现 POF 病例组 INH α 基因第二外显子错义突变(769G \rightarrow A),频率高于对照组,其结果有显著性差异。这一突变导致第 257 密码子丙氨酸变为苏氨酸,并与 POF 的较早发病有关,提示 INH α 基因可能是 POF 的潜在候选基因。随后 Marozzi 等^[10]对 157 例 POF 患者和 100 例正常对照组的研究也得出相同结论。2004 年 Dixit 等^[11]研究纳入 80 例 POF 患者和 100 例正常对照组,发现病例组有 9 例出现 769G \rightarrow A 的突变而对照组无 1 例。基于以上研究,假设可能是该突变使得 INH B 与其受体结合障碍,导致生物学活性下降,从而使其对 FSH 分泌的抑制作用减弱。Chand 等^[12]的实验结果证实,INH α 基因第二外显子错义突变(769G \rightarrow A)损伤了 INH B 的生物学活性,并导致 POF 的易感性增加,但关于其生物学活性下降的具体机制仍期待更深入的研究。

然而,Jeong 等^[13]对 84 例 POF 患者和 100 例正常对照组进行的基因测序均未发现有 769G \rightarrow A 的突变。Sundblad 等^[14]的研究病例组为 59 例 POF 患者,对照组为 76 例年龄 >40 岁和 73 例年龄 <40 岁的月经正常妇女,其结果显示病例组有 1 例、对照组年龄 >40 岁有 2 例、年龄 <40 岁有 6 例出现 769G \rightarrow A 突变。其结论与 Jeong 等相同,认为 769G \rightarrow A 突变可能与 POF 并无关联。因此,INH B 与 POF 发病的关系仍期待在不同人群中更大样本量的研究。

二、INH B 与 POF 的诊断及预测

目前 POF 的诊断标准为年龄 <40 岁,闭经 ≥ 4 个月,2 次或 2 次以上 FSH >40 IU/L,E₂ <73.2 pmol/L^[15]。卵巢功能是一个曲线变化的衰退过程,血清 E₂ 水平也是在波动中下降。临床研究发现部分 POF 患者在初次确诊后的几年中仍有卵泡发育、排卵及阴道流血。并陆续有 POF 患者发生自然妊娠的报道。因此有学者提出这部分病例会导致 POF 诊断困难。Welt 等对 49 例 POF 患者的研究发现,其中 24 例(49%)有卵泡发育及自发排卵,有排卵组,无排卵但

有卵泡发育组和无卵泡发育组的血清 FSH 水平分别为 (26.4 ± 7.7) IU/L、 (62.2 ± 19.6) IU/L 和 (182.8 ± 16.3) IU/L, 结果有显著性差异^[16]。这项研究表明, 仅依靠 FSH 升高确诊 POF 可能导致部分的假阴性结果, 从而造成漏诊。

POF 患者卵巢储备降低, 表现为卵巢内卵泡数和卵子质量均下降, 有学者认为, POF 和卵巢储备功能下降是同一疾病的不同阶段表现。目前评价卵巢储备功能常用的有年龄、基础 FSH、基础 E_2 、窦卵泡计数、FSH/LH 比值、氯米芬(CC)刺激试验、GnRH 激动剂(GnRHa)刺激试验、FSH 刺激试验及人绝经期促性腺激素(HMG)刺激试验等。而 INH B 主要由卵巢颗粒细胞产生, 且血液中 INH B 浓度在早卵泡期随着 FSH 的升高而下降, 所以 INH B 直接反映着卵巢的储备能力。

有学者注意到 POF 患者发病前黄体期的卵泡液中 INH B 水平已开始下降。研究认为, 血液中 INH B 水平降低是女性卵泡减少、卵巢老化的最早标志, 低水平的 INH B 可早期预测卵巢功能衰退, 比 FSH 更敏感。Tsigkou 等^[17]的研究发现, 卵巢功能不全患者平均血清 INH B 水平为 18 ng/L, 自身免疫性卵巢炎患者平均血清 INH B 水平为 109 ng/L, 揭示自身免疫性卵巢炎发病机制在于卵泡膜细胞, 而卵巢颗粒细胞仍保存着分泌功能。这一结果为 POF 的病因学诊断提供部分依据。

对卵巢储备功能及时、正确的评估也是辅助生殖技术的研究热点和难点之一。学者们通过对应用 GnRHa, FSH 或 CC 等刺激后 INH B 水平的研究发现, INH B 与卵巢反应高度相关, INH B 可以作为监测卵巢储备的一项指标^[18]。促超排卵中部分患者因卵巢低反应而取消周期, 其中有些因素难以预测。McIlveen 等^[19]发现, 月经第 3 天血清 INH B 水平是预测取消周期的最佳指标。韩国学者检测了 45 例接受体外受精(IVF)促超排卵妇女在 hCG 日的血清 INH B 水平, 发现血清 INH B 与未成熟卵母细胞数以及成熟卵母细胞数均呈正相关, 并且与未成熟卵母细胞数的相关性更大^[20]。目前在辅助生殖技术的相关研究中, 多数学者认为, INH B 的增加与获卵数、优质胚胎数呈正相关, 认为 INH B 是评估卵巢储备的更佳指标。

近年多项研究表明, 在早卵泡期血清 INH B 水平 (<45 ng/L) 提示卵巢储备力下降, 是预测卵巢储备力更直接的指标。作为颗粒细胞的分泌产物, INH B 水平能够比基础卵泡刺激素(bFSH)值更早

更直接反映卵巢储备情况, 当 INH B 水平不足以维持 bFSH 在正常范围时, 才表现为血液 bFSH 的升高。因此测定血清 INH B 水平可作为早期诊断 POF 的一项重要指标。

综上所述, INH B 与 POF 关系的研究中, INH α 基因第二外显子错义突变(769G \rightarrow A)是否参与 POF 的发病仍待进一步研究, 而血清 INH B 水平检测用于 POF 诊断及预测有十分广阔的前景。虽然发现 INH B 已近八十年, 但是关于其作用机制仍不十分明晰。由于各种原因, 目前血清 INH B 检测未能在临床广泛开展, 如果能有效降低检测成本, 不仅会丰富 INH B 应用临床资料, 更有利于阐明其作用机制。

参 考 文 献

- [1] Glistler C, Groome NP, Knight PG. Bovine follicle development is associated with divergent changes in active-A, inhibin A and follistatin and the relative abundance of different follistatin isoforms in follicular fluid [J]. J Endocrinol, 2006, 188(2): 215-225.
- [2] Welt CK. The physiology and pathophysiology of inhibin, activin and follistatin in female reproduction [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2002, 14(3): 317-323.
- [3] Hall JE. Neuroendocrine changes with reproductive aging in women [J]. Semin Reprod Med, 2007, 25(5): 344-351.
- [4] Wunder DM, Bersinger NA, Yared M, et al. Statistically significant changes of antimüllerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women [J]. Fertil Steril, 2008, 89(4): 927-933.
- [5] Vaettine T, Liu J, Hyden-granskog C. Regulation of immunoreactive inhibin A and B secretion in cultured human granulosa luteal cells by gonadotropins, activin A and insulinlike growth factor type2-receptor [J]. Endocrinol, 2002, 167 (2): 289-294.
- [6] Messinis IE. Ovarian feedback mechanism of action and possible clinical implications [J]. Hum Reprod Update, 2006, 12 (5): 557-571.
- [7] Wachs DS, Coffler MS, Malcom PJ, et al. Comparison of follicle-stimulating-hormone-stimulated dimeric inhibin and estradiol responses as indicators of granulosa cell function in polycystic ovary syndrome and normal women [J]. Clin Endocrinol Metab, 2006, 91 (8): 2920-2925.
- [8] Andersen CY, Byskov AG. Estradiol and Regulation of Anti-Müllerian Hormone, Inhibin-A, and Inhibin-B Secretion: Analysis of Small Antral and Preovulatory Human Follicles' Fluid [J]. Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(10): 4064-4069.
- [9] Shelling AN, Burton KA, Chand AL, et al. Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure [J]. Hum Reprod, 2000, 15(12): 2644-2649.
- [10] Marozzi A, Porta C, Vegetti W, et al. Mutation analysis of the inhibin alpha gene in a cohort of Italian women affected by ovarian failure [J]. Hum Reprod, 2002, 17(7): 1741-1750.
- [11] Dixit H, Deendayal M, Singh L. Mutation analysis of the mature peptide region of inhibin genes in Indian women with ovarian failure [J]. Hum Reprod, 2004, 19(8): 1760-1764.
- [12] Chand AL, Ooi GT, Harrison CA, et al. Functional analysis of the

- [2] Nagai MA, Brentani MM. Gene expression profiles in breast cancer to identify estrogen receptor target genes [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2008, 8(5): 448-454.
- [3] Lazenec G. Estrogen receptor beta, a possible tumor suppressor involved in ovarian carcinogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2006, 231(2): 151-157.
- [4] Brodowska A, Laszczynska M, Starczewski A, et al. The localization of estrogen receptor alpha and its function in the ovaries of postmenopausal women [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2007, 45(4): 325-330.
- [5] Honma N, Saji S, Kurabayashi R, et al. Oestrogen receptor-beta1 but not oestrogen receptor-beta2 is of prognostic value in apocrine carcinoma of the breast [J]. *APMIS*, 2008, 116(10): 923-930.
- [6] Emmen JM, Couse JF, Elmore SA, et al. In vitro growth and ovulation of follicles from ovaries of estrogen receptor (ER) alpha and ER beta null mice indicate a role for ER beta in follicular maturation [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(6): 2817-2826.
- [7] Lindzey J, Jayes FL, Yates MM, et al. The bi-modal effects of estradiol on gonadotropin synthesis and secretion in female mice are dependent on estrogen receptor-alpha [J]. *J Endocrinol*, 2006, 191(1): 309-317.
- [8] Couse JF, Yates MM, Walker VR, et al. Characterization of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in estrogen receptor (ER) Null mice reveals hypergonadism and endocrine sex reversal in females lacking ERalpha but not ERbeta [J]. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(6): 1039-1053.
- [9] Bartolone L, Smedile G, Arcoraci V, et al. Extremely high levels of estradiol and testosterone in a case of polycystic ovarian syndrome. Hormone and clinical similarities with the phenotype of the alpha estrogen receptor null mice [J]. *J Endocrinol Invest*, 2000, 23(7): 467-472.
- [10] Couse JF, Yates MM, Deroo BJ, et al. Estrogen receptor-beta is critical to granulosa cell differentiation and the ovulatory response to gonadotropins [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(8): 3244-3246.
- [11] Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Yen HW. Estrogen receptor alpha and beta expression in theca and granulosa cells from women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(12): 5532-5538.
- [12] Taniguchi F, Couse JF, Rodriguez KF, et al. Estrogen receptor-alpha mediates an intraovarian negative feedback loop on thecal cell steroidogenesis via modulation of cyp17a1 (cytochrome P450, steroid alpha-Hydroxylase/17, 20lyase) expression [J]. *FASEB J*, 2007, 21(2): 586-595.
- [13] Quezada S, Avellaira C, Johnson MC, et al. Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(4): 1017-1026.
- [14] Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA [J]. *BEST Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006, 20(2): 235-244.
- [15] Maliqueo M, Clementi M, Gabler F, et al. Expression of steroid receptors and proteins related to apoptosis in endometria of women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2003, 80(Suppl 2): 812-819.
- [16] Villavicencio A, Bacallao K, Avellaira C, et al. Androgen and estrogen receptors and co-regulators levels in endometria from patients with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(1): 307-314.
- [17] Teramoto S, Kato O. Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study [J]. *Reprod Biomed Online*, 2007, 15(2): 134-148.
- [18] Hosie M, Adamson M, Penny C, et al. Actin binding protein expression is altered in uterine luminal epithelium by clomiphene citrate, a synthetic estrogen receptor modulator [J]. *Theriogenology*, 2008, 69(6): 700-713.
- [19] Casper RF. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 106(1-5): 71-75.
- [20] Gregory CW, Wilson EM, Apparao KB, et al. Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(6): 2960-2966.

(收稿日期: 2008-08-28)

(上接 p186)

- human inhibin alpha subunit variant A257T and its potential role in premature ovarian failure [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(12): 3241-3248.
- [13] Jeong HJ, Cho SW, Kim HA, et al. G769A variation of inhibin alpha-gene in Korean women with premature ovarian failure [J]. *Yonsei Med*, 2004, 45(3): 479-482.
- [14] Sundblad V, Chiauzzi VA, Andreone L, et al. Controversial role of inhibin alpha-subunit gene in the aetiology of premature ovarian failure [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(5): 1154-1160.
- [15] Christin-Maitre S, Pasquier M, Donadille B, et al. Premature ovarian failure [J]. *Ann Endocrinol*, 2006, 67(6): 557-566.
- [16] Welt CK, Hall JE, Adams JM, et al. Relationship of Estradiol and Inhibin to the Follicle-Stimulating Hormone Variability in Hypergonadotropic Hypogonadism or Premature Ovarian Failure [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(2): 826-830.
- [17] Sigkoo A, Marzotti S, Borges L, et al. High serum inhibin concentration discriminates autoimmune oophoritis from other forms of primary ovarian insufficiency [J]. *Clin J Endocrinol Metab*, 2008, 93(4): 1263-1269.
- [18] Ranieri DM, Phophong P, Khadam I, et al. Simultaneous evaluation of basal FSH and oestradiol response to GnRH analogue (F-G-test) allows effective drug regimen selection for IVF [J]. *Hum Reprod*, 2001, 16(4): 673-675.
- [19] Mellveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(3): 778-785.
- [20] Jee BC, Ku SY, Suh CS, et al. Serum Anti-Mullerian Hormone and Inhibin B Levels at Ovulation Triggering Day Can Predict the Number of Immature Oocytes Retrieved in In Vitro Fertilization Cycles [J]. *Korean Med Sci*, 2008; 23(4): 657-661.