

抑制素 B 在女性生殖与辅助生殖技术中的意义

李 蕾 章晓梅(审校)

(云南省第一人民医院生殖医学中心,云南昆明 650041)

[摘要] 抑制素(inhibin, INH)是转化生长因子 β 超家族成员之一,有抑制素 A(INH-A)和抑制素 B(INH-B)两种形式。在女性,INH-B由卵巢中、小窦卵泡颗粒细胞产生,具有反馈性抑制垂体卵泡刺激素(FSH)分泌和调节生殖细胞发育的重要功能,可直接反映卵巢储备。抑制素 B 的监测在女性生殖及辅助生殖技术中的应用有重要意义。

[关键词] 抑制素 B;卵巢储备;辅助生殖技术;女性生殖

[中图分类号] R711

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-9701(2010)04-45-02

近 20 年来,对 INH 在生殖内分泌领域的作用有了日益深入的认识,INH-B 由生殖细胞分泌产生,与生殖能力有密切关系,参与女性卵泡发育调控及男性精子的发生,本文现对 INH-B 与女性生殖的关系作一综述。

1 INHB 概述

抑制素(inhibin, inh)是生殖细胞分泌的糖蛋白激素,属于转化生长因子 β 家族,主要包括 INHA 和 INH-B(分别由 α 和 β A或 β B亚基构成)。女性体内 INH-B 在窦前卵泡期即开始分泌,主要由中、小窦卵泡的颗粒细胞合成,颗粒细胞呈脉冲式(60~70min/次)分泌的 INH-B 进入卵泡液发挥自分泌和旁分泌作用,并由卵巢静脉进入循环。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 I(IGF-I)、激活素能上调 INH-B 的分泌,而表皮生长因子(EGF)、转化生长因子 α (TGF- α)、IGF-II 和卵泡抑素(follistatin, FS)则抑制 INH-B 的分泌^[1]。在女性月经周期的卵泡期中,除 E2 起关键作用外,孕酮和 INHB 也分别控制着 LH 及 FSH 的分泌^[2],INH-B 的主要生理作用是反馈性抑制垂体 FSH 的分泌,并通过旁分泌/自分泌调节作用增加 E2 底物的产生,从而调节 E2 的分泌。

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的上升,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^[3]。

2 抑制素 B 与女性生殖

2.1 INH-B 与卵巢储备

卵巢储备能力是指卵巢皮质区卵泡生长、发育、形成可受精的卵母细胞的能力,是由卵巢内存留的卵泡数量和质量决定的,反映女性生育能力。目前用于评价卵巢储备功能的指标有年龄、基础 FSH、基础 E2、FSH/LH 比值、克罗米芬刺激试验、GnRH-a 刺激试验、外源性 FSH 刺激试验以及基础卵巢体积、基础窦卵泡数、抗苗勒管激素等。INH 水平与卵巢储备功能的关系已越来越受到关注。Seifer 等^[4]认为,卵巢窦卵泡颗粒细胞分泌的 INH-B 可作为卵巢储备功能的直接指标,而垂体分泌的 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 天血清 INH-B 下降

先于 FSH 升高,因此可以通过月经第 3 天血清 INH-B 浓度的变化来判断有无卵巢储备功能减退。评价卵巢储备下降的基础 INH-B 值目前尚无统一标准,文献报道大多为<(40~56)ng/L 提示卵巢储备力下降和卵巢低反应^[5]。Dzik 等^[6]发现月经第 3 天行外源性 FSH 卵巢储备试验(EFORT)后,卵巢功能正常者基础 INHB 和 EFFORT 前后 24h INH-B 差值较卵巢反应不良者明显升高。提出 INH-B 对 EFFORT 的反应可作为卵巢反应的指标。

2.2 INH-B 与女性生殖病理

2.2.1 INH-B 与卵巢早衰(POF) POF 的诊断标准为年龄<40 岁,闭经 \geq 4 个月、2 次或 2 次以上 FSH>40IU/L、E2<73.2pmol/L^[7]。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。在对 49 例 POF 患者的研究发现,24 例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 水平有显著差异^[8],该研究表明,仅靠 FSH 升高确诊 POF 可能有假阴性结果,造成漏诊。由颗粒细胞分泌的 INH-B 能够比基础 FSH(bFSH)值更早、更直接反映卵巢储备,当 INH-B 水平不足以维持 bFSH 在正常范围时,在表现为血液 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。

2.2.2 INH-B 与多囊卵巢综合征 Laven 等^[9]首先发现大多数 PCOS 患者早期血清 INH-B 水平在正常范围内,此后 Welt 等^[10]通过和正常妇女对照研究发现,PCOS 患者卵泡液中 INHB 水平显著降低。随年龄增长,PCOS 患者血清 INHB 水平下降,标志着早期健康小窦卵泡数目减少,生育力下降^[11]。

2.2.3 INH-B 与子宫内膜异位症(EMs) 当异位的子宫内膜引起卵巢病变,卵巢颗粒细胞功能受损,致使由颗粒细胞分泌的 INH-B 水平降低,Dokras 等^[12]对 20 例 Ems 不孕症患者的研究中发现 EMs 患者的 INH-B 水平、获卵数和 E2 水平明显低于输卵管因素不孕者。

2.3 INH-B 与辅助生殖技术

2.3.1 INH-B 与卵巢反应性 在实施辅助生殖技术(ART)过程中,控制性超促排卵(COH)用药方案、剂量选择建立在对卵巢反应能力的合理预测之上。卵巢反应不良者,其早期 INH-B 下降早于 FSH 升高,尤其是月经第 5 天(D5)血清 INH-B 在评价卵巢反应能力上具有高度精确性,Fawzy 等^[13]认为决定是否继续治疗应以月经第 5 天 INH-B400pg/mL 作为起点。这个起点在预测卵巢

反应不良方面的相关度为30,灵敏性为92.9%,特异性为95%,阴性预测率为86.7%。而Penarrubia等^[14]的研究显示GnRH-a/FSH治疗周期中FSH运用第5天INH-B \geq 141pg/mL 86%的患者完成取卵,而INH-B $<$ 141pg/mL,仅7%的患者完成取卵。

2.3.2 INH-B与卵泡发育及获卵数 Fried等^[15]比较了62名年龄相当但卵巢反应能力不同的患者取卵前2天INH-B水平,认为血清及卵泡液中INH-B水平与获卵数显著相关,提出取卵前2天血清及卵泡液中INH-B水平可预测获卵数。同样,Fawzy等^[16]发现,促排卵治疗月经周期第5天血清INH-B水平与成熟卵泡($>$ 14mm)取卵数、受精率高度相关。认为INH-B对促排卵效果具有预测价值。Eldar-Geva等^[17]发现INH-B与取卵数呈正相关,推论在采用固定剂量FSH促排卵的早期测定血清INH-B,能较早推测募集卵泡中至成熟卵泡的数目。

众多研究表明,基础INHB水平与成熟卵泡数目高度相关,还能预测IVF获卵数目,与受精率高度相关。在促排卵早期就可根据INHB的变化预计该周期获卵情况,及时调整Gn用量。

2.3.3 INH-B与IVF结局 Urbancsek等^[18]对110名接受IVF或ICSI助孕的患者进行病例对照研究,认为促排卵日INH-B不是一个较好的预测IVF结局的指标,取卵日高INH-B是独立于年龄、E2峰、获卵数和胚胎数的较好的预测临床妊娠的指标。而Hall等^[19]认为年龄和获卵数是妊娠的最强预测指标,INH-B值在妊娠和非妊娠组有较大重叠,只能反映卵巢储备,不能作为预测妊娠的独立指标,只有较低的基础FSH和较高的基础INH-B结合起来,才对妊娠有预测价值。另有学者将使用Gn3d后INHB与月经周期第二天INHB的差值作为 Δ INH-B,发现早在促排卵3d, Δ INHB即与获卵数呈线性正相关,当 Δ INH-B $<$ 100pg/mL时由于获卵数降低,可移植胚胎数减少导致临床妊娠率显著降低。

总之,由颗粒细胞分泌的INH-B直接反应着卵巢的储备功能,参与了女性生殖过程的精确调控,动态监测INH-B水平,对明确女性生殖相关疾病的发生发展,对接受ART治疗患者的用药指导、改善妊娠结局等有重要作用。

[参考文献]

[1] 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 type 2-receptor[J]. *Endocrinol* 2002, 167(2): 289-294.

[2] Messinis IE. Ovarian feedback mechanism of action and possible clinical implications[J]. *Hum Reprod Update* 2006, 12(5): 557-571.

[3] Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle[J]. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 1401-1405.

[4] 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.

[5] broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome[J]. *Hum Reprod Update* 2006, 12(6): 685-718.

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

[7] Christin-Maitre S, Pasquier M, Donadille B et al. Premature ovarian failure[J]. *Ann Endocrinol* 2006, 67(6): 557-566.

[8] Welt CK, Hall JE, Adam 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.

[9] Laven JS, Imani B, Eijke mans MJ et al. Absent biologically relevant associations between serum inhibin B concentration and characteristics of polycystic ovary syndrome in nomogonadotrophic anovulatory infertility[J]. *Hum Reprod* 2001, 16(7): 1359-1364.

[10] Welt CK, Taylor AE, Fox J et al. Follicular arrest in polycystic ovary syndrome is associated with deficient inhibin A and B biosynthesis[J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(10): 5582-5587.

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

[12] Dokras A, Haban 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.

[13] Fawzy M, Lambert A, Harrison RF et al. Day 5 inhibin B levels in a treatment cycle are predictive of IVF outcome[J]. *Hum Reprod* 2002, 17(6): 1535-1543.

[14] Penarrubia J, Balasch J, Fabregues F et al. Day 5 inhibin B serum concentrations as predictors of assisted reproductive technology outcome in cycles stimulated with gonadotrophin-releasing hormone agonist-gonadotrophin treatment[J]. *Hum Reprod* 2000, 15(7): 1499-1504.

[15] Fried G, Remaues K, Harlin J et al. Inhibin B predicts oocyte number and the ratio IGF-1/IGFBP-1 may indicate oocyte quality during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization[J]. *J Assist Reprod Genet* 2003, 20(5): 167-176.

[16] Fawzy M, Lambert A, Harrison RF et al. Day 5 inhibin B levels in a treatment cycle are predictive of IVF outcome[J]. *Hum Reprod* 2002, 17(6): 1535-1543.

[17] Eldar-Geva T, Robertson DM, Cahir N et al. Relationship between serum inhibin A and inhibin B and ovarian follicle development after a daily fixed dose administration of recombinant follicle-stimulating hormone[J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85(2): 607-613.

[18] Urbancsek J, Hauzman E, Klinga K et al. Use of serum inhibin B levels at the start of ovarian stimulation and at oocyte pickup in the prediction of assisted reproduction treatment outcome[J]. *Fertil Steril* 2005, 83(2): 341-348.

[19] Hall JE, Welt CK, Cramer DW. Inhibin A and B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome[J]. *Hum Reprod* 1999, 14(2): 409-415.

(收稿日期:2009-12-04)