抗苗勒管激素和抑制素-B 调节女性生殖功能的研究进展

梁秀云¹综述, 覃桂芳²审校(1. 广西壮族自治区南宁市第二人民医院检验科 530031;
2. 广西壮族自治区人民医院 530021)

【关键词】 抑制素 B; 抗苗勒管激素; 调节; 女性生殖

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.07.055 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)07-0972-02

近年来,在生殖内分泌临床研究领域当中,对抑制素的研究已经取得显著的成果,抑制素-B是由生殖细胞分泌形成的,与生殖能力有密切关系,对女性卵泡发育可以起到一定的调节和控制作用。抗苗勒管激素也被称之为苗勒管抑制物质(MIS),是转化生长因子的家族成员之一^[1]。有研究发现,抗苗勒管激素和卵巢功能有密切关系。血清中的抗苗勒管激素目前已经被用于妇科肿瘤、生长发育异常及相关领域,并在生殖当中应用非常广泛。本文对抑制素-B、抗苗勒管激素和女性生殖功能之间的关系进行综述。

1 抗苗勒管激素

1.1 抗苗勒管激素和女性生殖系统发育之间的关系 一旦女性睾丸决定基因相对缺乏,性腺原基对卵巢可以起到分化作用。性腺是指卵巢或者没有功能的睾丸,在局部区域缺乏较高浓度的睾酮,使支持细胞出现退化。苗勒管因为没有抗苗勒管激素的抑制作用,进而使其正常生长,头侧一段分化成为两种,其中包括输卵管以及尾侧段融合,在胚胎 9 周出现原始子宫,在 10~11 周成为单腔子宫,肌肉层生长发育一直到 17 周结束。抗苗勒管激素以及其他受体被相关临床研究人员认为在女性生殖系统退化过程当中起到关键作用。根据相关临床实践研究证实,雌性老鼠表达人类抗苗勒管激素会造成相似的先天性子宫阴道缺失,支持抗苗勒管激素和人类苗勒管退化不完全有关的假说,但其机制尚没有完全阐述明确^[2]。

1.2 抗苗勒管激素对怀孕期间女性生殖功能的影响 抗苗勒管激素最初是由怀孕 32 周女性胎儿卵巢分泌的,出生后在新生儿血清当中水平非常低,青春期出时水平有一定的提升。正常怀孕期间女性血清的抗苗勒管激素范围为 0.06~60.5 ng/mL,在 35 岁以后女性血清当中的抗苗勒管激素水平明显降低,到 40~48 岁时平均水平下降到 1.12 ng/mL。虽然血清抗苗勒管激素水平分布状况和年龄有密切关系,可是在每一个年龄段来看,抗苗勒管激素正常参考范围较大。在怀孕期间的女性中,抗苗勒管激素是利用旁分泌途径和周围的卵泡颗粒细胞膜表面的抗苗勒管激素受体结合在一起,对原始卵泡早期募集起到一定的抑制作用,使原始卵泡消耗和损伤明显减少。抗苗勒管激素对卵泡生长发育起到抑制作用,同时也参与到卵泡出现的两个关键调节控制。糖蛋白阈值比较低的卵泡会成为优质卵泡,抗苗勒管激素抑制蛋白原敏感性的作用有可能对卵泡选择造成影响。高水平抗苗勒管激素能够降低卵泡对糖蛋白的敏感性,进而造成卵泡生长发育异常,进而没有排出卵子。随着卵泡的不断生长发育,抗苗勒管激素的水平逐渐下降,起到的抑制作用也会出现转移^[3]。

抗苗勒管激素对评估怀孕期间女性生育能力指标一直存

在较大的争议。根据相关临床报道表明,高水平抗苗勒管激素的女性生殖能力下降 37%,低水平抗苗勒管激素和中等水平的抗苗勒管激素女性生育能力没有差异。还有相关临床人员采取获得的妊娠时间(TTP)来对女性生育能力进行评估。临床实验研究结果显示,低水平的抗苗勒管激素女性生育能力较低^[4]。两个临床实验研究结果不同也许和两个研究组女性年龄和设计方案不同有密切关系。

抗苗勒管激素在月经周期当中的变化也有一定的争议。抗苗勒管激素通常是虫窦前卵泡以及小窦状卵泡分泌,在血液中浓度受到始基生殖细胞募集速度以及卵泡生长发育速度的影响。根据相关临床报道表明,抗苗勒管激素在月经周期中会出现比较大的波动,但没有一个明确的模式,这种波动在年龄较小的女性中更加明显,年龄较小的女性同时也存在卵巢储备功能降低的概率。还有相关临床报道表明,年龄小的女性比较低的血清抗苗勒管激素也许和提前绝经有密切关系,但不能表明女性生育能力差,仍然有一个卵泡正在准备自然受孕,比较低的抗苗勒管激素不能对卵子质量好坏进行评估。体质指数(BMI)对女性抗苗勒管激素的影响说法不一。肥胖和抗苗勒管激素水平呈现负相关,肥胖患者的卵巢功能明显下降,当 BMI 在 30 kg/m² 以上的时候能够使滤泡功能出现障碍^[5]。也有相关临床研究认为,肥胖对女性生殖功能会造成不良影响,可是体质指数和抗苗勒管激素之间并没有密切关系。

1.3 抗苗勒管激素与多囊卵巢综合征(PCOS) PCOS 属于一种生殖功能障碍和糖代谢异常共同存在的内分泌异常综合征,PCOS 通常表现为没有排卵或者少量排卵,患者的多囊样卵泡生长发育停止在 2~8 mm 阶段,因为每个小窦卵泡都会分泌出抗苗勒管激素,造成血液和卵泡液当中的抗苗勒管激素呈现非正常升高。根据相关临床报道表明,PCOS 人群中血清抗苗勒管激素较正常女性有一定增加,可是升高和胰岛素抵抗没有关系,但和雄性激素水平有关^[6]。对 PCOS 患者,血清抗苗勒管激素水平高,不能表明女性卵巢储备功能良好。PCOS 患者血清抗苗勒管激素水平低,促进排卵效果明显。

1.4 抗苗勒管激素和卵巢早衰(POF) POF 指妇女在 40 岁之前出现的以血清促性腺激素增高以及雌性激素水平下降为特点的疾病。POF 患者血清当中的抗苗勒管激素水平显著低于正常女性,和绝经期间水平相同,无法进行检测。POF 患者窦前卵泡特别是颗粒细胞有一定缺血,造成抗苗勒管激素水平下降,然而抗苗勒管激素缺乏会对原始卵泡募集和耗损起到促进作用,进而导致恶性循环。

卵巢患者卵巢中的窦前卵泡抗苗勒管激素呈现正常,然而在早窦状卵泡当中呈现降低,随着原始卵泡不断损耗,使其生

长期的卵泡数量明显减少,造成分泌进入血清当中的抗苗勒管激素下降。这就说明 POF 患者血清当中的抗苗勒管激素水平能够对女性卵巢存储和剩余卵泡数量进行全面评估。

1.5 抗苗勒管激素和卵巢储备功能 卵巢的卵泡数量及卵泡质量可以,表明女性成熟性细胞形成以及甾体激素形成的能力,前者能够显现出女性生育潜在能力,后者对女性绝经年龄起到决定作用。抗苗勒管激素是由卵巢颗粒细胞分泌出来的活性因子,其在始基生殖细胞当中无法表达,在初级卵泡当中的颗粒细胞中呈现较弱表达,在直径 4 mm 的小窦卵泡当中呈现较强表达,然而直径在 4 mm 以上的窦卵泡当中呈现减弱一直到全部消失的趋势。血清的抗苗勒管激素水平和卵巢原始卵泡数量有密切观察。根据相关临床报道表明,抗苗勒管激素能够对卵巢储备功能进行判断。抗苗勒管激素在月经周期基本没有任何变化,其能够在月经周期中任意获取。

根据相关临床实践证实,抗苗勒管激素是评估卵巢储备功能最为有效以及敏感的指标^[7]。当卵巢储备功能随着年龄不断增长、疾病以及治疗等相关影响出现变化的时候,抗苗勒管激素水平最先出现变化,之后是 INH-B 水平出现变化,最后才是糖蛋白水平发生变化。抗苗勒管激素不但可以当做卵巢储备功能的重要评估指标,同时对卵泡募集以及生长指标起到非常重要的影响。

2 抑制素概述

抑制素是生殖细胞当中分泌出来的糖蛋白激素,是转化生长因子家族的一员,包含抑制素-A 以及抑制素-B。女性身体中抑制素-B 在窦前卵泡期间就已经进行分泌了,是由中窦卵泡以及小窦卵泡中的颗粒细胞合成,颗粒细胞呈现脉冲方式分泌的抑制素-B 进入到卵泡液中,发挥旁分泌以及自主分泌的作用,而且在卵巢静脉进入到循环系统。抑制素-B 的分泌通常受到垂体促卵泡激素的调节,垂体促卵泡激素对颗粒细胞分泌抑制素-B 起到良好的促进作用。除此之外,胰岛素样生长因子(IGF-I)激活素能够对抑制素-B 的分泌起到调节作用,然而表皮生长因子(EGF)、卵泡抑素(FS)对抑制素-B 的分泌起到抑制作用^[8]。在女性正常月经周期当中,血清中的抑制素-B 水平在卵泡初期持续提高,在卵泡中期处于高峰状态,之后在卵泡末期以及排卵之前有明显的降低。排卵以后因为卵泡破裂,抑制素-B 释放到血液当中,再一次处在高峰状态,之后急剧降低,一直到整个黄体期间其水平都非常低^[9]。

2.1 抑制素-B 和卵巢储备 抑制素水平和卵巢储备功能具有非常密切的关系,已经引起相关临床人员高度重视。相关临床报道表明,卵巢窦卵泡中的颗粒细胞分泌出来的抑制素-B 能够作为对评估卵巢储备功能的关键指标,然而垂体分泌的垂体促卵泡激素只是作为辅助指标^[10]。根据相关临床报道表明,在月经第 3 天血清中的抑制素-B 浓度的改变可对卵巢储备功能进行判断^[11]。基础抑制素-B 对卵巢储备降低当前还没有一个统一的标准。

2.2 抑制素-B 和女性生殖病理 (1)抑制素-B 和 POF:POF 临床诊断标准为年龄在 40 岁以下,闭经在 4 个月或 4 个月以上, ≥ 2 次的垂体促卵泡激素大约每升 40 IU, E2 在 73.2 pmol/L 以下。有些相关临床研究人员认为,POF 与卵巢储备功能减低是同一种疾病在不同阶段的体现。在对 46 例 POF 患者的临床实验中发现,有卵泡发育组和没有卵泡发育的血清垂体促卵泡激素水平有明显的不同。实验结果表明,仅依靠垂

体促卵泡激素提高来对 POF 进行诊断可出现假阴性结果,使发生漏诊的概率明显提高^[12]。由颗粒细胞分泌的抑制素-B 对判断卵巢储备功能比基础垂体促卵泡激素值更为有效^[13]。所以,血清抑制素-B 水平判断能够作为对初期临床诊断卵巢早衰的一个关键指标^[14-15]。(2)抑制素-B 和 PCOS:根据相关临床报道表明,大部分 PCOS 患者初期血清抑制素-B 水平均在正常水平。通过和健康妇女对照发现,PCOS 患者血清抑制素-B 水平降低,这就表明初期健康小窦卵泡数量下降,生育能力减弱^[16]。(3)抑制素-B 和子宫内膜异位症:当子宫内膜出现异位时会造成卵巢发生病理变化,卵巢颗粒细胞功能受到损害,造成颗粒细胞分泌出来的抑制素-B 水平下降。有研究对 20 例子宫内膜异位症不孕症患者进行分析,发现患者的抑制素-B 水平、获得卵泡水量以及 E2 水平显著低于输卵管原因不孕的患者^[17]。根据相关临床报道表明,基础抑制素-B 水平和成熟卵泡数量有密切关系,同时还能对体外受精联合胚胎移植技术获得卵泡数目进行预测,与受精成功率有密切关系^[18-19]。

总之,由颗粒细胞分泌的抑制素-B 能直接反映卵巢储备功能,对女性生殖期间给予准确调节与控制。除此之外,抗苗勒管激素不受服用避孕药释放激素激动剂以及月经周期所带来的影响,可是随着年龄不断增加持续下降。在胚胎生长发育过程中,抗苗勒管激素的异常能够造成生殖系统发育异常,并且其还能够对生殖内分泌疾病进行临床诊断。综上所述,抗苗勒管激素和抑制素-B 对女性生殖功能能够起到精准调控作用,对女性的健康生活质量也起到至关重要的作用。

参考文献

- [1] 杨小岗,王芳,武佳敏,等.血清抗苗勒管激素诊断卵巢早衰的临床意义[J].检验医学与临床,2010,7(1):51-52.
- [2] 李蕾,章晓梅.抑制素 B 在女性生殖与辅助生殖技术中的意义[J].中国现代医生,2010,48(4):45-46.
- [3] 钱警语,陈秀娟.抗苗勒管激素与女性生育功能关系研究进展[J].生殖与避孕,2013,33(7):473-474.
- [4] 黄亚哲.抗苗勒管激素与卵巢功能关系的研究进展[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2010,27(3):144-145.
- [5] 杨玉健.抑制素、激活素和 FS 在女性生殖生理中研究进展[J].国外医学计划生育分册,2010,23(3):134-135.
- [6] 吴日然,叶云,廖月蝉,等.抑制素 B 和抗苗勒管激素预测卵巢反应性[J].生殖医学杂志,2010,34(2):153-154.
- [7] 叶云,欧建平,吴日然,等.血清抗苗勒管激素水平预测卵巢储备及在控制性超排卵中的应用[J].温州医学院学报,2010,40(5):132-133.
- [8] 张芳,李艳萍.抗苗勒管激素在辅助生殖技术中预测卵巢反应性的价值[J].现代妇产科进展,2009,18(11):819-822.
- [9] 石洁,张云山.抗苗勒管激素、抑制素 B 及超声预测卵巢储备功能[J].国际生殖健康计划生育杂志,2009,28(2):96-98.
- [10] 隋龙.月经周期第三天血浆抑制素 B 值可提示辅助生殖技术结局[J].实用妇产科杂志,2010,45(3):284.
- [11] 李蕾,章晓梅.抑制素 B 在女性生殖与辅助生殖技术中的意义[J].中国现代医生,2010,4(2):169-170. (下转第 976 页)

- sia; a global perspective[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(17):2661-2666.
- [2] Ghoshal UC, Singh R, Chang FY, et al. Epidemiology of uninvestigated and functional dyspepsia in Asia: facts and fiction[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011, 17(3):235-244.
- [3] 罗马委员会. 功能性胃肠病罗马 III 诊断标准[J]. *胃肠病学*, 2006, 11(12):761-765.
- [4] Park H. Functional gastrointestinal disorders and overlap syndrome in Korea[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(suppl 3):12-14.
- [5] Vakili N, Halling K, Ohlsson L, et al. Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(5):767-774.
- [6] Manabe N, Haruma K, Hata J, et al. Clinical characteristics of Japanese dyspeptic patients: is the Rome III classification applicable[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(5):567-572.
- [7] Miwa H, Ghoshal UC, Fock KM, et al. Asian consensus report on functional dyspepsia[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2012, 27(4):626-641.
- [8] Suzuki H, Gotoda T, Sasako M, et al. Detection of early gastric cancer: misunderstanding the role of mass screening[J]. *Gastric Cancer*, 2006, 9(4):315-319.
- [9] Jung HK, Keum BR, Jo YJ, et al. Diagnosis of functional dyspepsia: a systematic review [Article in Korean][J]. *Korean J Gastroenterol*, 2010, 55(5):296-307.
- [10] Wee EW. Evidence-based approach to dyspepsia: from *Helicobacter pylori* to functional disease[J]. *Postgrad Med*, 2013, 125(4):169-180.
- [11] Talley NJ, Lam SK, Goh KL, et al. Management guidelines for uninvestigated and functional dyspepsia in the Asia-Pacific region; First Asian Pacific Working Party on Functional Dyspepsia[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 13(4):335-353.
- [12] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国消化不良的诊治指南(2007 大连)[J]. *胃肠病学*, 2008, 13(2):114-117.
- [13] Brun R, Kuo B. Functional dyspepsia[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2010, 3(3):145-164.
- [14] Yeong Y, Andrew Seng boon Chua. Investigating functional dyspepsia in Asia[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2012, 18(3):239-245.
- [15] Fan XP, Wang L, Zhu Q, et al. Sonographic evaluation of proximal gastric accommodation in patients with functional dyspepsia[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(29):4774-4780.
- [16] Miura S, Sugano K, Kinoshita Y, et al. Diagnosis and treatment of functional gastrointestinal disorders in the Asia-Pacific region: a survey of current practices[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(suppl 3):2-11.
- [17] Kim SE, Park YS, Kim N, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on functional dyspepsia[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2013, 19(2):233-243.
- [18] Craig OF, Quigley EM. Current and emerging therapies for the management of functional gastrointestinal disorders[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2011, 2(2):87-99.
- [19] Tack J, Janssen P. Acotiamide (Z-338, YM443), a new drug for the treatment of functional dyspepsia[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011, 20(5):701-712.
- [20] Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia—symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(3):134-141.
- [21] Kusunoki H, Haruma K, Manabe N, et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(6):540-545.

(收稿日期:2013-09-07 修回日期:2013-10-26)

(上接第 973 页)

- [12] Streuli I, Fraisse T, Chapron C, et al. Clinical uses of anti-Müllerian hormone assays: pitfalls and promises[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(1):226-230.
- [13] Chong H, Pangas SA, Bernard DJ, et al. Structure and expression of a membrane component of the inhibin receptor system[J]. *Endocrinology*, 2010, 141(7):2600-2604.
- [14] Fried G, Remaues K, Harlin J, et al. Inhibin B predicts oocyte number and the ratio IGF-I/IGFBP-1 may indicate oocyte quality during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2003, 20(5):167-176.
- [15] 张波. 卵巢反应性的相关因素及控制性促排卵方案的个性化选择[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2013, 32(5):365-368.
- [16] 熊英, 徐克惠. 细胞因子检测对卵巢储备功能的评价及临床意义[J]. *实用妇产科杂志*, 2013, 29(9):649-651.
- [17] 王瑜, 韩玉芬, 张晨静, 等. 卵巢储备功能下降的预测与提高其妊娠率的临床研究[J]. *中国医疗前沿*, 2012, 7(22):3-4.
- [18] 赖爱鸾, 朱海燕, 孙艳格, 等. 绝经过渡期妇女性激素变化的特点及月经模式的改变[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2013, 29(5):368-370.
- [19] 冯双苗, 苏迎春, 孙莹璞. 抗苗勒管激素在辅助生殖技术中的应用[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2009, 28(5):294-297.

(收稿日期:2013-08-30 修回日期:2013-12-23)