

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.06.053

1-磷酸鞘氨醇受体的作用机制及研究进展*

郑力彬^{1,2}综述, 黄 东^{1△}审校

(1. 广东医科大学, 广东湛江 524000; 2. 广东省第二人民医院创伤骨科, 广州 510000)

关键词: 1-磷酸鞘氨醇受体; 1-磷酸鞘氨醇; 信号通路; 1-磷酸鞘氨醇受体调节剂

中图法分类号: R363

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)06-0893-04

1-磷酸鞘氨醇(S1P)是一类重要的具有生物活性的信号分子,它们参与调节细胞的生长、分化、衰老和死亡等许多重要信号转化^[1],S1P 作用于 1-磷酸鞘氨醇受体(S1PRs)后,能够在许多生理生化过程中起到重要的调节作用^[2]。早在 1992 年,有研究者指出 S1P 通过一个假定的跨膜受体可以作为细胞外介质,从而控制细胞活性。到目前为止,5 种 S1PRs 都已确定,最近分别更名为内皮细胞分化鞘脂 G 蛋白偶联受体 1(S1P1)、内皮细胞分化鞘脂 G 蛋白偶联受体 5(S1P2)、内皮细胞分化鞘脂 G 蛋白偶联受体 3(S1P3)、内皮细胞分化鞘脂 G 蛋白偶联受体 6(S1P4)和内皮细胞分化鞘脂 G 蛋白偶联受体 8(S1P5),他们在不同组织中的表达有相似的部分,也有不同的部分。此外,这些受体上不同的 G 蛋白偶联通路解释了他们不同的微信号转导,以及各种细胞 S1PRs 所产生的影响。S1P 在细胞内由鞘氨醇经特定的鞘氨醇激酶(SPHK)催化生成,也可经 S1P 磷酸化酶或 S1P 裂解酶(S1PL)分解,从而保证了人体生理环境中 S1P 的动态平衡^[3]。SPHK-S1P-S1PRs 信号通路影响炎症、动脉粥样硬化(AS)、自身免疫系统疾病、肿瘤、神经系统疾病发生、发展的相关研究正在全世界范围内深入地开展,其在细胞中的生物学效应已经得到了初步证实。基于此背景,本研究集中探讨 S1P 与其受体之间的相互作用、信号属性和不同 S1PRs 的功能,并就它们在人类健康和疾病的潜在意义作一综述。

1 S1P 与 S1PRs 的特征

S1P 是鞘磷脂在酶催化作用下的产物,主要产生于内皮细胞、血小板细胞、红细胞等细胞的细胞膜上。同时,大多数细胞也具备分泌 S1P 的功能,如肥大细胞、树突状细胞、巨噬细胞等,但是其分泌量相对较少。S1P 在心血管、神经、免疫、呼吸等多个系统有着重要的作用。S1P 的体内来源主要是造血细胞和血管内皮细胞,分别通过 ABC 转运蛋白家族及 Spns2 释放^[4]。S1PRs 家族的第一个成员 S1P1,是在体外人脐静脉内皮细胞上分化诱导出来的,在其被发现后,其他两个受体(S1P2 和 S1P3)相继被发现,研究人

员从老鼠大脑和血管平滑肌细胞分化诱导出 S1P2,从人类基因库诱导出 S1P3。随后,S1P4 从体外克隆的人类和小鼠树突状细胞分化出来,S1P4 也称内皮分化基因受体 6,主要在淋巴组织和造血组织中表达。近年的研究发现,免疫细胞的迁移分化、骨骼肌前体细胞的迁移、乳腺癌细胞的增殖、组织转化生长因子(TGF)- β 1 介导的抑制骨骼肌细胞凋亡均与 S1P4 有关^[5]。最后,从大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤分化细胞株(PC12)细胞 cDNA 中提取出基因神经胶质细胞因子 1,其为一种独特的 S1PRs,命名为 S1P5。这些受体的序列分析表明它们为 G 蛋白偶联受体(GPCR)家族的成员,因此,他们有相关的结构元素。细胞分泌的 S1P 能够与 S1PRs 相结合,同时表达 S1PRs 的细胞并不是唯一的,在骨骼肌、心脏、肾脏、肝脏、脑等大部分组织中均大量存在着 S1PRs,主要为 S1P1、S1P2、S1P3,但 S1P4 及 S1P5 则分别表达于免疫系统细胞及脾脏中。芬戈莫德(FTY720)在体内磷酸化之后,其磷酸化形式是 FTY720-P,能够作为 S1P1、S1P3、S1P4、S1P5 的一个强有力的受体激动剂。其与 S1P 结构共同之处就是它包含一个 2-氨基的亲脂性的尾巴和一个磷酸基团组成的头部。总之,需要做进一步的研究来阐明每个 S1PRs 的结构与活性关系。此外,S1PRs 的特定识别受体激动剂/拮抗剂将提供关于每个 S1PRs 生理作用的进一步信息,并可能有助于新的治疗药物的发展。SPHK1 与 SPHK2 为高度保守脂类激酶 SPHK 的两种形式,二者互为异构,其主要分布位置分别在细胞质以及细胞核中。生物体内 S1P 水平的维持,依靠 S1PL 和 S1P 磷酸化酶之间不可逆降解作用来实现^[6]。

2 S1PRs 相关信号通路

由 S1PRs 激活的下游信号已经被广泛地应用于研究不同类型的哺乳动物细胞中,如人类胚胎肾细胞、中国仓鼠卵巢细胞、人类红白血病细胞、Jurkat T 细胞、HTC4 鼠肝癌细胞^[7]。S1P1 在细胞上的表达,通过 S1P 激活细胞外信号调节激酶(ERK)、磷脂酶 C (PLC)和磷酸肌醇 3 激酶(PI3K),并抑制环腺苷酸的

* 基金项目:广东省科技发展专项基金资助项目(2016A020215124)。

△ 通信作者,E-mail:dong-177@163.com。

生成。PLC 具备调节细胞趋化作用的能力,主要依靠对下游的 Ca^{2+} 和蛋白激酶 C(PKC)的激活来实现。小鼠肉瘤蛋白(Ras)有助于细胞增殖活性的调节,主要依靠对下游的细胞外信号调节激酶(ERK)的激活作用来实现。PI3K 有助于细胞运动性能的增强,依靠对下游的蛋白激酶(AKT)的激活作用来实现。S1P2、S1P3 也调节激活 ERK 对胃肠道的依赖。S1P2 和 S1P3 可以通过 G12/13 调节 Rho 蛋白的激活^[8]。最后,通过 S1P4、S1P5 的信号尚不明确,还有待深入研究。S1P 具备极强的细胞功能调节作用,其功能突出体现在细胞骨架变化、黏合连接、组装、细胞凋亡、细胞增殖等活动中。引发的不同 S1P 依赖模式影响每个细胞上 S1PRs 的表达。后来,S1P1 被确认为配体,诱导细胞聚集和 P-钙连蛋白的表达。在人脐静脉内皮细胞中表达的 S1P1 和 S1P3,后来研究表明 S1P 诱导的易位 VE-钙连蛋白和 b-钙连蛋白能够黏合连接处,同时 S1P 也能够诱导 Rho 依赖应力纤维的形成以及 Rac 依赖皮质肌动蛋白的组装和毛细结构形态的发生。GTPase Rho 家族的肌动蛋白细胞骨架和细胞活性有重要的调控作用。S1P 是细胞内信号转导的第二信使,能够在多种生物学效应中发挥直接介导的作用,同时,其还承担了细胞外递质的作用,结合 S1PRs 之后能够发挥出“由内而外”的信号通路的作用。

3 S1PRs 调节剂与疾病治疗

S1PRs 靶向激动剂于 2010 年 9 月获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准正式上市,其药用名称为 FTY720,主要应用于复发性多发性硬化症(MS)的一线治疗,属于该类疾病的首个口服药物。FTY720 于体内被 SPHK(SPHK2 为主)酸化为具有活性的 FTY720p,FTY720p 与 S1P 有化学结构同源性。除了 FTY720,还有很多 S1PRs 激动剂(CYM-5442、CYM-5520、S1P 等)和拮抗剂(VPC-23019、JTE-013、CYM-50374 等)被研发出来,后续应用于临床领域。S1PRs 调节剂具备生理、病理调节作用,在多种疾病中均发挥出了重要的临床价值,如阿尔茨海默病、AS、自体免疫疾病、肿瘤等。

3.1 S1PRs 与免疫系统 在器官移植中,免疫抑制剂的重要价值是不言而喻的。S1PRs 是一种新型免疫抑制剂,其发挥了较强的抗移植免疫排斥反应作用。很多研究表明,S1P/S1PRs 信号与自身免疫病存在密切关系。在免疫系统,S1P 与未成熟 T 细胞和记忆 T 细胞细胞膜上的 S1PRs 相互作用,调节 T 细胞的发育和归巢。S1P 是引起淋巴细胞迁移的重要因素,S1P 拮抗剂将导致淋巴细胞停留在淋巴组织内,可防止他们进入外周血和炎性病变部位,从而抑制外周的免疫反应。在 MS、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征、炎性肠病、克罗恩病等自身免疫病中 S1P/S1PRs 信号参与疾病的发生发展。在 S1PRs 的

5 种亚型中,只有 S1P1 的激动剂可通过控制淋巴细胞的迁移而产生较强的免疫抑制效应^[9]。S1P 能够发挥出较强的细胞增殖抑制作用,主要作用于 T 细胞以及活化的 CD4^{+} T 细胞。S1P 通过其受体 S1P1 能够对淋巴细胞组织分布以及再循环产生调节作用,继而表现出细胞趋化性,主要作用于 NK 细胞、B 细胞、T 细胞、树突状细胞等。想要达到 T 细胞最佳活性状态,S1P 功不可没。S1PRs 激动剂有助于降低胸腺组织以及血液中淋巴细胞的水平,这一过程属于可逆性的,其作用部位为淋巴细胞,主要发挥趋向聚集作用,但不会产生不良反应。有研究表明,S1Ps 缺陷对小鼠体内 NK 细胞的分布产生重要影响^[10]。FTY720 作为 FDA 批准的第一种用于治疗复发缓解型 MS 的口服药物,其磷酸化后与 S1P 结构相似,相当于 S1P 拮抗剂,可使淋巴细胞停留在淋巴结中,从而抑制免疫反应对髓鞘的破坏。

3.2 S1PRs 与肿瘤 S1P/SPHK/S1PRs 信号通路与肿瘤细胞的增殖、浸润、转移等生物学行为密切相关^[11]。神经酰胺(Cer)和鞘氨醇(Sph)与 S1P 之间能够形成鞘脂变阻,决定了细胞的存活或死亡,而 SPHK 是使 Cer/Sph 与 S1P 达到平衡的重要调控分子。S1P 对恶性肿瘤的生物学行为因细胞类型及受体表达不同而不同,在结肠癌和卵巢癌细胞中 S1P 通过 S1P1/S1P3 促进肿瘤细胞的生长,而在黑素瘤细胞中则通过 S1P2 抑制肿瘤细胞的生长,不同受体介导的下游信号通路也不尽相同。国内外大量研究表明,SPHK1 及其产物 S1P 具有促进肿瘤生长、代谢及抑制肿瘤凋亡的作用。受肿瘤对放化疗的不良预后以及耐药反应的影响,癌变组织中 SPHK1 的表达量通常较高,S1P 有助于肿瘤细胞耐药性的提高,主要依靠对肿瘤促凋亡的调节作用来实现。在半胱天冬酶-3 活化的雄激素依赖的前列腺癌细胞系中,当瘤细胞生长时,S1PRs 激动剂可有效地诱导细胞发生凋亡,S1PRs 激动剂的抗肿瘤活性作用也在多种抗肿瘤模型中得到了印证。有研究通过大量的分析确定,在对 SPHK-S1P-S1PRs 信号通路加以调节后,能够得到较好的头颈部放化疗抵抗调节效果。研究表明,SPHK-1/S1P、核转录因子 κB 、p65 信号通路在肺癌 H460 耐药细胞中对发挥其耐药性具有重要作用^[12]。近年来研究表明,S1P 及其 S1PRs/SPHK 对肺部疾病的发生发展起着重要的作用,尤其对支气管哮喘、肺纤维化、肺炎、支气管扩张症、慢性阻塞性肺病以及肺癌的发生发展起着关键的作用,这或许为肺部疾病的治疗提供一个新途径。S1P 在胃癌组织中高表达,在胃癌进展中发挥重要作用,有望成为胃癌预后判断和治疗的新靶点^[13]。S1P 可以导致宫颈癌 HeLa 细胞生长和侵袭能力增强,提示 S1P 蛋白在宫颈癌进展中可能发挥重要作用^[14]。肿瘤血管新生在肿瘤的生物过程中起到重要作用,已有研究表明在乳腺癌、前列腺

癌等恶性肿瘤模型中,抑制 S1P 介导的血管生成相关通路可减缓肿瘤的发生发展,而妇科肿瘤中,已有研究证实 S1P 参与卵巢癌的血管新生,但具体机制尚不明确^[15]。SPHK 在多种实体肿瘤中均有表达,其基因具有癌基因的特征,并且通过 SPHK/S1P 信号途径对肿瘤发挥促进细胞生长,保护其免受凋亡,使肿瘤细胞产生放疗耐受的作用,而 SPHK 抑制剂的应用实现了其活性的下调,阻滞了其在恶性肿瘤中的作用。

3.3 S1PRs 与心血管系统 在心血管系统中,S1P1 在血管新生、淋巴细胞运输、心脏的生长发育,以及维持血管的正常通透性等方面具有重要作用^[16]。S1P 对心脏具有保护作用,S1PRs 在心血管系统中发挥着重要的作用^[17],大量流行病学数据表明高密度脂蛋白(HDL)具有抗 AS 作用,近些年发现与 HDL 结合的 S1P 在抗 AS 中发挥着重要作用^[18]。在心脏缺血再灌注时,其能够降低缺血再灌注的损伤程度,减少心肌梗死面积,降低心律失常的发生率^[19]。S1P 还具有调节血管通透性以及抗 AS 的作用。AS 的主要特征为大中动脉内膜脂质沉着、管壁硬化、纤维组织增生等,此类疾病同脂质代谢障碍相关性较高。S1P 在血管生理性再生及 AS 斑块发生发展中起到重要作用。小鼠动物模型实验结果显示,S1P 类似物与 S1PRs 结合有助于 AS 发病率的降低,主要作用为对载脂蛋白 E(ApoE)、低密度脂蛋白(LDL)密度的调节^[20]。作为 S1PRs 激动剂,FTY720 可能作用于心肌细胞上的 S1P1 和 S1P3,激活 AKT 和 ERK 通路,从而对心肌梗死后非梗死区的存活心肌发挥保护作用^[21]。S1P 还可通过抑制线粒体蛋白细胞色素 C 释放,减少 caspase 激活,减弱心肌缺血再灌注损伤所致心肌细胞凋亡以及心肌梗死,该作用与 PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路活化有关^[22]。S1P2 和 S1P3 受体对缺血再灌注心肌起保护作用,抑制 S1P2/3 受体参与了心肌缺血再灌注后心源性猝死^[23]。研究显示,S1P 及其受体相关激酶、SPHK1 均在结肠癌组织中高表达;SPHK2 在正常组织中高表达,在结肠癌组织中表达下降;S1P 的表达与 SPHK1 呈正相关,而与 SPHK2 的表达呈负相关;血清 S1P 的表达与患者的预后呈负相关^[24]。

3.4 S1PRs 与神经系统 当机体发生炎症时,S1P 在炎症部位的细胞释放量显著增加。相关研究结果显示,S1P 水平在 MS 患者脊髓内、自身免疫性脑脊髓炎(EAE)鼠血清和脑脊液内均显著升高。因此能够判定,S1P 可能在 MS/EAE 的发病机制中起到关键作用。近年来的大量研究表明,S1P 与其受体的结合与 MS 相关,主要依赖于其对反应性星形胶质细胞的促分化作用实现。S1PRs 在中枢神经系统多种神经细胞中都能够表达。在作用 S1PRs 之后,FTY720 对中枢神经系统免疫损伤的调节作用得以增强,有助

于降低淋巴细胞对中枢神经系统的浸润,主要依靠 FTY720 对淋巴细胞的抑制与诱导作用来实现^[25-26]。FTY720 有助于控制疾病的复发,在复发性 MS 的维持治疗方面表现出了较高的应用价值,且其具备依从性良好,不良反应较少等特点。

3.5 S1PRs 与糖尿病 SPHK/S1P 信号通路能够在糖尿病情况下,通过对肾小球系膜细胞的增殖、细胞外基质的合成以及肾小球局部炎症反应等机制的作用,从而促进肾纤维化,该通路可成为糖尿病肾脏疾病等肾小球疾病新的干预靶点^[27]。研究表明,在低糖条件下,S1P 没有改变胰岛素分泌量;高糖条件下,S1P 增加了胰岛素分泌量。与对照组相比,S1P 明显抑制了 β 细胞 K $_{v}$ 电流($P < 0.01$);高糖条件下,S1P 浓度依赖性升高了胰岛细胞内 Ca^{2+} 水平($P < 0.01$)^[28]。研究表明,超敏 C-反应蛋白和非高密度脂蛋白胆固醇相关 S1P 为冠心病的独立危险因素,且与冠心病严重程度独立相关^[28]。此外,SPHK1/S1P 信号通路激活在糖尿病大鼠肾脏中也同样存在,由此推测其对糖尿病大鼠肾损伤产生了影响^[29]。FTY720 作为 S1PRs 激动剂,可能在糖尿病大鼠心脏微血管损伤中具有一定保护作用^[30]。近年来还发现 SPHK/S1P 信号通路在肾脏炎症反应的过程中发挥了一定的作用,SPHK/S1P 信号通路可能是临床干预以及治疗肾小球肾炎的另一靶点^[31]。

4 小 结

综上所述,现有研究对 S1PRs 的病理生理作用有了一定了解,但 S1P 如何在分子水平调节 S1PRs 的表达和活动,哪些基因在受体激活中起到关键作用,这些问题仍有待进一步的研究。选择特定的受体激动剂或拮抗剂作为治疗药物,研发具有选择性、不良反应小、作用广泛的 S1PRs 调节剂,将是未来研究的热点之一。

参考文献

- [1] 赵曜,高山,白海玉.鞘磷脂及其代谢产物与多种疾病的研究进展[J].黑龙江中医药,2016,45(5):72-73.
- [2] SANTOS W L, AND K R. Drugging sphingosine kinases[J]. ACS Chem Biol, 2015, 10(1): 225-233.
- [3] 白洁,扈金萍.鞘氨醇-1-磷酸信号通路相关的药物研究进展[J].药学报,2016,51(12):1822-1828.
- [4] 王燕,扈金萍.鞘氨醇-1-磷酸转运体 Spns2 的研究进展[J].国际药理学研究杂志,2016,43(6):1043-1048.
- [5] 李超,关颖,龙彩凤,等.鞘氨醇 1-磷酸受体 4 研究进展[J].现代生物医学进展,2016,16(26):5196-5200.
- [6] OSULLIVAN C, DEV K C. The structure and function of the S1P1 receptor[J]. Trends Pharmacol Sci, 2013, 34(7): 401-412.
- [7] PROIA R L, HLA T. Emerging biology of sphingosine-1-phosphate: its role in pathogenesis and therapy[J]. J Clin Invest, 2015, 125(4): 1379-1387.

- [8] MACEYKA M, SPIEGEL S. Sphingolipid metabolites in inflammatory disease[J]. *Nature*, 2014, 510(7503): 58-67.
- [9] 高一军, 李松, 郑志兵, 等. 新型鞘氨醇-1-磷酸受体选择性激动剂的研究进展[J]. *国际药理学研究杂志*, 2013, 40(2): 150-155.
- [10] 高莹, 田美丽, 宋丽萍. SPHK-1 在非小细胞肺癌 H460 细胞耐药株中的作用[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2017, 38(2): 172-175.
- [11] 李倩倩, 胡为民. 1-磷酸鞘氨醇受体与肿瘤研究进展[J]. *四川医学*, 2017, 38(4): 458-462.
- [12] EDMONDS Y, MILSTIEN S, SPIEGEL S. Development of small-molecule inhibitors of sphingosine-1-phosphate signaling [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 132(3): 352-360.
- [13] 陈小琴, 梁鑫, 李喆倩, 等. 磷酸神经鞘氨醇在胃癌中的表达及临床意义[J]. *江苏医药*, 2016, 21(4): 2324-2326.
- [14] 邓晓杨, 朱晓莺, 徐蕾, 等. 鞘氨醇-1 磷酸盐对宫颈癌 He-La 细胞生长及细胞侵袭的影响[J]. *广西医学*, 2014, 12(5): 253-255.
- [15] 刘艺璇, 戴岚, 狄文. 鞘氨醇-1-磷酸与血管生成的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2015, 42(5): 555-559.
- [16] 李小林, 欧军萍, 张玉珍. S1PR1 在心血管系统中的作用及研究进展[J]. *生理科学进展*, 2017, 48(3): 187-192.
- [17] 郝博, 罗光华, 张晓膺, 等. 1-磷酸鞘氨醇及其受体与动脉粥样硬化的研究进展[J]. *天津医药*, 2017, 45(5): 553-557.
- [18] 彭晖, 闫宏伟. 1-磷酸鞘氨醇及其受体与动脉粥样硬化研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(2): 502-504.
- [19] 包馨慧, 李晓梅. S1P 的心脏保护作用及相关信号通路的研究进展[J]. *医学综述*, 2014, 21(20): 3658-3660.
- [20] MACEYKA M, HARIKUMAR K B, MILSTIEN S, et al. Sphingosine-1-phosphate signaling and its role in disease[J]. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(1): 50-60.
- [21] 刘晔弘, 范旻, 张凤如, 等. S1P 受体激动剂 FTY720 在大鼠非梗死区心肌组织中的作用[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2016, 36(9): 1271-1277.
- [22] 李文畅, 马晓倩, 李玉璟, 等. 1-磷酸鞘氨醇对心肌缺血再灌注损伤所致细胞凋亡的影响及其与 PI3K/Akt/GSK3 β 通路的相关性研究[J]. *中国现代应用药理学*, 2017, 34(2): 151-155.
- [23] 张晓嘉, 刘晋玓, 王佳琦, 等. 鞘氨醇 1-磷酸 2/3 受体对心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. *中国法医学杂志*, 2016, 31(5): 448-451.
- [24] 练维, 张宏萍, 陆娟, 等. 磷酸神经鞘氨醇在人结肠癌中的表达及其判断结肠癌预后的研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2016, 26(2): 1004-1006.
- [25] SUBEI A M, COHEN J A. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis[J]. *CNS Drugs*, 2015, 29(7): 565-575.
- [26] PRAGER B, SPAMPINATO S F, RANSOHOFF R M. Sphingosine 1-phosphate signaling at the blood-brain barrier [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(6): 354-363.
- [27] 王莹, 孙卫卫, 王耀献. 鞘氨醇激酶 1/1 磷酸鞘氨醇信号通路在糖尿病肾脏病中的研究进展[J]. *医学综述*, 2016, 23(22): 4455-4460.
- [28] 赵艳丽, 丁亚琴, 王慧, 等. 1-磷酸鞘氨醇促进胰岛素分泌及可能机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(11): 1516-1520.
- [29] 杨庆全, 熊升林, 易光辉. 血清高敏 C 反应蛋白和 1-磷酸鞘氨醇水平与冠心病严重程度的相关性研究[J]. *中国心血管杂志*, 2014, 19(1): 16-19.
- [30] 徐洪增, 苗广, 耿松, 等. FTY720 对糖尿病大鼠心肌微血管病变的保护作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(5): 457-462.
- [31] 马雷雷, 孙卫卫, 刘忠杰, 等. SphK/S1P 信号通路肾脏炎症研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(12): 170-173.

(收稿日期: 2017-08-22 修回日期: 2017-10-29)

(上接第 892 页)

- 前后抗苗勒氏管激素与基础促卵泡刺激素水平的变化与临床价值[J]. *中国内镜杂志*, 2015, 21(12): 1307-1310.
- [4] 沈亚, 陈丽, 谭小方, 等. 卵泡刺激素受体基因多态性与卵巢过度刺激综合征的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(12): 1994-1996.
- [5] 杨泽星, 朱琼媛, 赵富鲜, 等. 早卵泡期血清抗苗勒管激素水平在预测卵巢低反应中的价值探讨[J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(8): 593-596.
- [6] 刘小惠, 吴小华. 抑制素 B 在两性生殖生理和病理中的研究进展[J]. *生殖与避孕*, 2016, 36(9): 737-744.
- [7] REGAN S L, KNIGHT P G, YOVICH J L, et al. Dysregulation of granulosa bone morphogenetic protein receptor 1B density is associated with reduced ovarian reserve and the age-related decline in human fertility[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 425(25): 84-93.
- [8] 李莹, 杨晓庆, 杨晓葵. 抗苗勒管激素和抑制素 B 预测卵巢储备功能的临床研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(1): 26-29.
- [9] LANGBEEN A, DE PORTE H F, BARTHOLOMEUS E, et al. Bovine in vitro reproduction models can contribute to the development of (female) fertility preservation strategies[J]. *Theriogenology*, 2015, 84(4): 477-489.
- [10] 刘小惠, 吴小华. 血清及卵泡液中抑制素 B 动态变化及其与促排卵结局的相关性研究[J]. *生殖与避孕*, 2016, 36(11): 897-903.

(收稿日期: 2017-08-18 修回日期: 2017-12-04)