

· 综 述 ·

抑制素 B 与男性生殖的研究进展

李仁良 综述; 章晓梅 审校

(云南省第一人民医院生殖遗传科, 云南 昆明 650031)

摘要: 抑制素 B 是直接由睾丸分泌的二聚体糖蛋白激素, 对多种外源性激素起反应。血清抑制素 B 水平受年龄、睾丸体积、青春期发生时间、标本采集时间、不同人群等多种因素影响。抑制素 B 能直接反映睾丸的精子发生, 可作为临床评价男性生育力的重要指标。抑制素 B 的检测在男性不育病因诊断和监测放、化疗对男性生精功能的损伤及儿童隐睾症、精索静脉曲张治疗疗效评估方面有其应用价值。在辅助生殖技术中, 抑制素 B 的检测对睾丸精子抽取的结果有预测作用。

关键词: 抑制素 B; 男性生殖; 辅助生殖技术

中图分类号: Q513⁺. 2; R339. 2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-3591 (2005) 04-0299-04

Advances in Researches on Inhibin B and Male Reproduction

LI Ren-liang, ZHANG Xiao-mei

Department of Reproduction & Genetics, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650031, China

Correspondence to: ZHANG Xiao-mei

Abstract: Inhibin B, a dimeric glycoprotein, is directly secreted by the testis and responses to a diversity of exogenic hormones. Serum inhibin B levels will be influenced by different factors, such as age, testis volume, the time of puberty, the time of sample collection, varied groups of people and so on. Inhibin B is directly relevant to spermatogenesis of the testis and can be viewed as a valuable marker to assess male fertility. The determination of serum inhibin B has an applicable value in diagnosing the etiology of male infertility, assessing the damage to spermatogenesis in men after radiotherapy or chemotherapy, and evaluating therapeutic effect on cryptorchidism and varicocele. Moreover, as far as assisted reproductive technology is concerned, the investigation of serum inhibin B has a predictive value in testicular sperm extraction. Natl J Androl, 2005, 11 (4): 299-302

Key words: inhibin B; male reproduction; assisted reproductive technology

70年前有人发现用水溶性睾丸提取物能抑制大鼠腺垂体细胞,推测睾丸中可能有一种非类固醇类的分泌物起内分泌作用。多年后 Robertson 首次从牛的卵泡液中分离该物质并命名为抑制素 (inhibin)。此后许多科学工作者对抑制素进行了广泛而深入的研究,在此我们仅对近些年来抑制素 B 在男性生殖方面的研究进行综述。

1 抑制素概述

Robertson 首次从牛的卵泡液中分离出抑制素,

接着又将猪、羊和人的卵泡液中的抑制素纯化,发现均属于二聚体糖蛋白,并证明属于 转化生长因子超家族成员。目前的研究已明确抑制素是一个由 亚基 [相对分子质量 (M_r): 20 000] 与一个 亚基 (M_r : 5 000 ~ 15 000) 通过二硫键所组成的糖蛋白; 亚基可分为 A 亚基和 B 亚基,抑制素 A 为 A 与 亚基的二聚体糖蛋白,抑制素 B 为 B 与 亚基的二聚体糖蛋白。研究发现抑制素 A 在男性血液循环中浓度很低 (< 2 pg/ml) 不易被检测,且无生物学活性,而抑制素 B 则是血液循环中主要有生物学活

收稿日期: 2004-04-06; 修回日期: 2004-10-12

作者简介: 李仁良 (1973-), 男, 浙江温州市人, 硕士研究生, 从事生殖医学专业。E-mail: KmLRL2004@yahoo.com.cn

通讯作者: 章晓梅

性的抑制素。此外,在循环中还有多种分子形式存在,包括成熟($M_r: 32\ 000$)和不完全成熟的二聚体分子及游离的亚基。游离亚基缺乏活性。另外用酶联免疫吸附试验(ELISA)还可检测出血浆中的亚单位前蛋白(P₁₀-C),该蛋白可能是与其他抑制素有交叉反应的前蛋白系列,又称之为免疫相关蛋白原(P₁₀-C-RD)^[1]。

有关男性抑制素亚单位基因表达的资料主要来自胎儿和婴儿。使用纯化的单克隆抗体免疫细胞化学方法研究证实,α、β的亚单位主要在支持细胞,少量在睾丸间质细胞。这与男性血循环中无抑制素A,也不能测得免疫标记的α亚基结果是相一致的。现已证实卵泡刺激素(FSH)选择性刺激支持细胞分泌抑制素B,而黄体生成素(LH)能选择性刺激睾丸间质细胞分泌游离亚基使其浓度上升^[1]。

目前的研究认为,在男性,抑制素B参与垂体功能的调节,并在睾丸生精过程通过旁分泌的方式调节支持细胞的功能^[2]。在成年男性,下丘脑-垂体-性腺轴是一个完整封闭的反馈调节体系,而抑制素能选择性地抑制腺垂体合成和分泌FSH,还可阻断下丘脑刺激引起的垂体FSH释放,它对FSH的分泌发挥着极强的负反馈作用。它可通过抑制FSH达到终止精子发生,但不影响间质细胞分泌睾酮^[3]。Ramawany等^[4]研究认为抑制素B与FSH之间的反馈体系调控FSH的分泌,在这个反馈环中抑制素B对FSH的负反馈作用强于FSH对抑制素B的正反馈作用。

尽管人类对抑制素的蛋白质化学特性及分子生物学已有清楚认识,但对其生理学作用的研究还缺乏有效的手段^[5]。此外,因抑制素家族具有高度结构同源性,以至于难以产生高特异性、高亲和力的抗体^[1]。

2 影响抑制素B分泌的因素

抑制素B水平的影响因素目前认为主要有:年龄 Chada等^[6]研究了不同年龄抑制素变化,结果显示男孩在3~4个月时血清抑制素B有一个高峰存在,1~2岁内和促性腺激素及睾丸激素之间存在正反馈关系,然后维持低水平直到青春期开始又升高,在青春期的G3期到达一个顶峰。Bohring等^[7]通过对906例16~89岁患者进行抑制素B等的检测研究,发现抑制素B相对年龄有一个微弱但很明显的相关性($r=0.064, P<0.05$)。Illingworth等^[8]发现,年轻供精者的血中抑制素B值高于年老者。与青春期发生时间具有相关性 原发性早熟患者,抑制素B水平升高,而青春期延迟者,抑制

素B水平低下。不同人群间有差异 Jensen等^[9]选自1992年8月~1995年9月丹麦25~35岁430例健康男性,以在国内生活的不同地区分为A组($n=231$)和B组($n=199$),其中419例取精液标本进行检测,349例取血标本对抑制素B水平等进行检测。结果A组抑制素B水平及精子浓度和B组之间差异有显著性。他们分析可能与不同因素造成对生育的影响有关:如年龄、抽烟、节欲时间、季节、生殖器官方面的疾病、饮酒量等。与标本采集的时间可能有关 Andersson等^[10]通过对27例正常男性在17个月中的血清抑制素B等性腺激素的检测研究发现,抑制素B的季节性变化不明显,但平均相差大约10%。相反,睾酮及LH受季节因素尤其是空气温度的影响。Carlsen等^[11]对男性体内抑制素B的每日分泌模式进行研究,他们对13例正常男性志愿者行24h内每隔半小时抽血测定血清抑制素B等水平,发现每天抑制素B的分泌有明显的规律:清晨为分泌高峰,傍晚时为低谷,夜间抑制素B水平又逐渐回升。此外,抑制素B水平与睾丸体积呈明显正相关。

3 抑制素B与精子发生的相关性

对于男性生育方面的评估比较传统的做法有:精液常规分析、精子功能测定、睾丸活检、睾丸体积测定及激素测定等。近年来的研究使许多学者认为抑制素B更能直接反映睾丸的生精作用,可作为临床评价男性生育力的重要指标。在输精管切除术后的男性精浆及睾丸切除男性或先天性无睾丸者血清中都检测不到抑制素B,提示男性抑制素B来源于睾丸;并且男性精浆中的抑制素B水平和精子浓度有显著相关性($r=0.46, P<0.001$),提示抑制素B可能在男性精子发生方面的预测作用^[1,12]。然而男性精浆中的抑制素B水平与精子活动率及精子形态之间缺乏关联^[12]。Yalti等^[13]认为抑制素B和FSH之间呈显著负相关($P<0.001, r=-0.781$),和精子数量以及睾丸体积呈显著正相关($P<0.005, r=0.851; P<0.001, r=0.466$)。他们认为:抑制素B的检测有可能成为一种有价值的和非创伤性的评价性腺功能低下的方法。Jensen等^[9]对丹麦25~35岁430例健康男性的研究结果也显示在所有男性,抑制素B和FSH之间明显的负相关($r=-0.61, P<0.001$),抑制素B和精子浓度有很好的正相关性($r=0.38, P<0.001$)。不过他们认为FSH会受下丘脑及其他垂体激素的影响,而抑制素B将是更直接的评价睾丸生精功能指标。Andersson^[14]认为,抑

抑制素 B 可反映睾丸对下丘脑-垂体-性腺轴活动的反应,在儿童抑制素是睾丸支持细胞存在和有功能的直接标志,而在成人,抑制素 B 水平和精子发生紧密相关,抑制素 B 的检测为男性的各种不育提供有价值的线索。另有学者对 18 例 20~30 岁健康供精者、32 例 25~50 岁健康男性和 30 例不育男性进行抑制素 B 的检测发现:年轻供精者抑制素 B 平均值为 178.12 pg/ml,正常男性为 135.6 pg/ml,不育男性为 66.02 pg/ml,正常男性抑制素 B 值明显高于不育男性^[8]。国内胡毓安等^[15]通过实验对生育男性和不育男性的血清和精浆中抑制素 B 水平进行了研究,结果显示血浆和精浆中的抑制素 B 能很好的反映睾丸生精功能,然而由于精浆中的抑制素 B 水平变化范围太宽而使其临床应用受限。为了进一步了解抑制素 B 与精子发生的关系,Pierik 等^[16]对以下不同情况男性血中抑制素 B 进行检测,结果:正常男性抑制素 B 平均值为 181.9 pg/ml,梗阻性无精子症者为 224.0 pg/ml,中度精子减少者为 166.1 pg/ml,重度精子减少者为 128.4 pg/ml,无精子症者为 52.0 pg/ml, Klinefelter's 综合征者为 7.3 pg/ml,既往有隐睾史者为 118.1 pg/ml。Pierik 等^[17]也有相似的研究结果:有精子发生障碍者抑制素 B 水平低于正常男性,精子发生障碍程度越重,抑制素 B 值降低越明显,而无精子发生障碍和梗阻性无精子症者血中抑制素 B 值高于其他组。而 Pierik 等^[16]还指出应用睾丸活检评分 (Johnsen 评分) 评价 FSH、抑制素 B 对精子发生正常或障碍的准确性,Johnsen 评分 ≥ 8 分提示精子发生正常, < 8 分提示精子发生障碍。其多元回归方程: Johnsen 评分 = $4.78 + (0.017 \times \text{抑制素 B}) + (0.05 \times \text{FSH})$, 认为抑制素 B 的相关系数较 FSH 的相关系数有统计学意义。另有学者指出,尽管 FSH 对于了解睾丸组织结构特征及精子发生是有价值的指标,但其准确性有很大限制,如在许多精子发生障碍的患者以及唯支持细胞综合征患者,FSH 水平可不发生变化。由于男性精子发生的复杂调节,导致对男性生育评估的复杂性,传统的生精功能评估方法有其局限性,而抑制素 B 作为生精功能的一种更直接更敏感评估方法显示了其价值,然其临床的广泛应用尚待更深入的研究^[17,18]。近年有学者认为将抑制素 B 和 FSH 结合则评价意义更大。此外,抑制素 B 对肿瘤患者放、化疗后及隐睾症术后、精索静脉曲张外科治疗后的生精功能评估也处于研究热门中。Crofton 等^[19]认为,对青春前期肿瘤患者行放射、化学疗法对性腺的毒性造成性腺功能的损害程度可以通过检测行化学疗法前、时、后的抑

抑制素 B 水平得以评估,如结合 FSH 则更好,而此前却一直缺乏有效的评估手段。有学者通过对有隐睾症的低生育人群的抑制素 B 检测显示:有隐睾症的低生育者血清抑制素 B 值明显低于非隐睾症的低生育者及生育人群,其血清抑制素 B 值分别为 103、143、148 ng/L ($P < 0.01$)。而在早期 (1~4 岁) 行睾丸固定术、缝合术者,其血清抑制素 B 值及精子浓度较之晚期 (5~9 岁及以后) 行睾丸固定术、缝合术者明显为高^[20]。Pierik 等^[21]发现,对精索静脉曲张患者行外科治疗后血清抑制素 B 值明显提高。显示了血清抑制素 B 检测的临床指导意义。对抑制素 B 和睾丸支持细胞及生精活动之间的进一步探讨也将有助于抑制素 B 作为一种调查男性生殖健康有意义的手段^[17]。

4 抑制素 B 的检测在辅助生殖技术中的应用

随着辅助生殖技术的快速发展,许多不育的家庭有了获得自己孩子的机会。然而如何评估男性在辅助生殖技术中的生育作用,尤其在行卵细胞胞质内单精子注射 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) 时如何成功预测精子获得率及有效率,以保证女性促排卵后及时提供精子和尽可能减少睾丸活检的创伤。近年来许多学者致力于抑制素在辅助生殖技术中预测男性精子获得率的应用研究, Balleca 等^[22]选择了 17 例行 ICSI 治疗的非梗阻性无精子症患者 (第 1 组)、22 例梗阻性无精子症患者 (第 2 组) 和 29 例精液指标正常的自愿供精者 (第 3 组),测定血清的抑制素 B 以判断睾丸精子抽吸 (testicular sperm extraction, TESE) 的成功率。结果第 1 组与第 2、3 组相比,FSH 水平明显升高 ($P < 0.001$),血清抑制素 B 浓度明显降低 ($P < 0.001$);提示在无精子症患者中通过抑制素 B 的检测以区分梗阻性和非梗阻性无精子症的可能性。且对于无精子症患者行 TESE 时,他们的研究结果为 TESE 成功者血清抑制素 B 浓度明显高于未成功者 ($P < 0.001$)。他们认为区别 TESE 成功与否的最佳血清抑制素 B 值为 > 40 pg/ml (灵敏度为 90%, 特异性为 100%)。而 Bailly 等^[23]更是对在非梗阻性无精子症患者之间及和梗阻性无精子症患者中在行 TESE 及其 ICSI 时抑制素 B 值的预测研究,他们选择了 75 例非梗阻性无精子症患者行 TESE,其中 42 例血清抑制素 B 浓度 < 15 pg/ml (第 1 组), 33 例血清抑制素 B 浓度 ≥ 15 pg/ml (第 2 组),第 1 组行 25 个 ICSI 周期 (A1 组),第 2 组行 35 个 ICSI 周期 (A2 组),将 A1、A2 组和 B 组 (梗阻性无精子症患者行 TESE 后做 81 个 ICSI 循

环)作比较,结果第1组较之第2组精子存活率低(21% vs 48%),行TESE失败者中血清抑制素B浓度明显低下,但FSH水平并无明显差别。他们的结果还显示胚胎移植后植入率B组为A组的2倍多(16% vs 7.4%),但差异无显著性;血清抑制素B浓度低者其睾丸的活检阳性率低,并且为了获取高的胚胎植入成功率应移植入更多个胚胎。Brago-Omedo等^[24]通过回顾性研究也得出在非梗阻性无精子症患者中抑制素B是一种可行的预测精子存在方法,并且比FSH更准确。Bohring等^[25]则认为在无精子症者中行血清抑制素B的检测对预测TESE成功率有一定价值,如果能结合FSH则更好。但有学者研究认为抑制素B不管单独或是结合FSH,在非梗阻性无精子症患者中多不能预测行TESE时精子的获得率^[26]。总之,人类对抑制素B的认识已有很大进展,然受生理学研究限制其临床应用有限,同时人类尚不能提取纯化大量抑制素B来满足临床需要^[5]。

参考文献

- [1] Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, *et al* Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(9): 3341-3345.
- [2] Kinniburgh D, Anderson RA. Differential patterns of inhibin secretion in response to gonadotrophin stimulation in normal men[J]. *Int J Androl*, 2001, 24(2): 95-101.
- [3] Hipler UC, Hochheim B, Knoll B, *et al* Serum inhibin B as a marker for spermatogenesis[J]. *Arch Androl*, 2001, 46(3): 217-222.
- [4] Ramaswamy S, Marshall GR, McNeilly AS, *et al* Dynamics of the follicle-stimulating hormone (FSH)-inhibin B feedback loop and its role in regulating spermatogenesis in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*) as revealed by unilateral orchidectomy[J]. *Endocrinology*, 2000, 141(1): 18-27.
- [5] Hayes FJ, Hall JE, Boepple PA, *et al* Clinical review 96: Differential control of gonadotropin secretion in the human: endocrine role of inhibin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(6): 1835-1841.
- [6] Chada M, Prusa R, Bronsky J, *et al* Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone during childhood and puberty in males: changes in serum concentrations in relation to age and stage of puberty[J]. *Physiol Res*, 2003, 52(1): 45-51.
- [7] Bohring C, Krause W. Serum levels of inhibin B in men of different age groups[J]. *Aging Male*, 2003, 6(2): 73-78.
- [8] Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W, *et al* Inhibin-B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(4): 1321-1325.
- [9] Jensen TK, Andersson AM, Højlund NH, *et al* Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels: A study of 349 Danish men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(12): 4059-4063.
- [10] Andersson AM, Carlsen E, Petersen JH, *et al* Variation in levels of serum inhibin B, testosterone, estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sex hormone-binding globulin in monthly samples from healthy men during a 17-month period: possible effects of seasons[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(2): 932-937.
- [11] Carlsen E, Olsson C, Petersen JH, *et al* Diurnal rhythm in serum levels of inhibin B in normal men: relation to testicular steroids and gonadotropins[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(5): 1664-1669.
- [12] Anderson RA, Irvine DS, Balfour C, *et al* Inhibin B in seminal plasma: testicular origin and relationship to spermatogenesis[J]. *Hum Reprod*, 1998, 13(4): 920-926.
- [13] Yalti S, Gurbuz B, Ficicioglu C. Serum levels of inhibin B in men and their relationship with gonadal hormones, testicular volume, testicular biopsy results and sperm parameters[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2002, 22(6): 649-654.
- [14] Andersson AM. Inhibin B in the assessment of seminiferous tubular function[J]. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2000, 14(3): 389-397.
- [15] 胡毓安, 黄宇烽, 徐建平, 等. 生育及不育男性血清及精浆抑制素B水平分析[J]. *中华男科学*, 2003, 9(6): 447-450.
- [16] Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, *et al* Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(9): 3110-3114.
- [17] Pierik FH, Burdorf A, de Jong FH, *et al* Inhibin B: a novel marker of spermatogenesis[J]. *Ann Med*, 2003, 35(1): 12-20.
- [18] 胡毓安, 黄宇烽. 精子发生的血清标志物——抑制素B[J]. *中华男科学*, 2002, 8(1): 57-60.
- [19] Crofton FM, Thomson AB, Evans AE, *et al* Is inhibin B a potential marker of gonadotoxicity in prepubertal children treated for cancer[J]? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 58(3): 296-301.
- [20] de Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Erenpreiss Y, *et al* The effect of cryptorchidism on inhibin B in a subfertile population[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 59(1): 136-141.
- [21] Pierik FH, Abdesselam SA, Vreeburg JT, *et al* Increased serum inhibin B levels after varicocele treatment[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 54(6): 775-780.
- [22] 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.
- [23] Bailly M, Guthausen B, Bergere M, *et al* Effects of low concentrations of inhibin B on the outcomes of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection[J]. *Fertil Steril*, 2003, 79(4): 905-908.
- [24] Brago-Omedo S, De Vincentiis S, Calamera JC, *et al* Serum inhibin B may be a reliable marker of the presence of testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia[J]. *Fertil Steril*, 2001, 76(6): 1124-1129.
- [25] Bohring C, Schroeder-Printzen I, Weidner W, *et al* Serum levels of inhibin B and follicle-stimulating hormone may predict successful sperm retrieval in men with azoospermia who are undergoing testicular sperm extraction[J]. *Fertil Steril*, 2002, 78(6): 1195-1198.
- [26] Vemaevae V, Toumave H, Schiettecatte J, *et al* Serum inhibin B cannot predict testicular sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(4): 971-976.

(徐建平 编发)