

卵泡发育与卵巢早衰相关性的研究进展

吕文漪 董晓英

摘要 卵巢早衰是引起女性不孕不育的重要因素,其对女性身心伤害巨大,为提高女性生命质量,其发病机制一直是科学家们的研究热点。卵泡发育异常将直接影响女性卵巢的正常功能,是卵巢早衰的主要临床表现,研究卵泡发育机制在卵巢早衰中的意义重大。卵泡发育机制十分复杂,多种基因同时调控,多种激素,生长因子相互作用,相互影响,整合调控。本文从卵泡发育调控机制对卵巢早衰影响研究进展方面做如下综述。

关键词 卵泡发育 卵巢早衰 综述

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.044

临床中最常见的卵泡异常有卵泡发育不良和无卵泡发育。若卵泡基数过小,卵泡闭锁速度过快,则将导致卵巢过早衰退,临床表现为过早绝经及围绝经期症候群。女性在40岁以前出现自然绝经的情况称为卵巢早衰(premature ovary failure, POF)^[1]。POF是由多种病因同时诱导产生,目前,在大部分的病例中病因尚不明确,但各个病因都会导致减少卵巢内卵泡池的储备或引起卵泡功能失调从而导致POF疾病发生。

一、卵巢早衰

1. 卵巢早衰概念:卵巢早衰是指卵巢功能提前衰退引起的女性激素改变所导致的一系列症状,即初潮年龄正常或青春期延迟,第二性征发育正常的女性在40岁之前出现闭经、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)及黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平升高、雌激素(estrogenic hormone)水平降低的一种综合征^[2]。性腺的衰竭可发生在胚胎以及出生后的任何时期,且致病因素较多。卵巢作为女性的性腺,正常应在绝经期50~52岁出现衰竭现象,此时卵巢内已没有正常功能的卵泡。当40岁以前的女性过早的遗失卵母细胞,将会导致POF^[3]。因此对有生育需求的女性而言,POF将会直接导致不孕不育

的发生,降低其生命质量。

2. 卵巢早衰临床表现:卵巢早衰的最主要临床表现为不同程度的闭经^[4]。不同程度伴有雌激素低下症候群症状,如潮热、出汗等血管舒缩症状,抑郁、焦虑、失眠、记忆力减退等神经精神症状,阴道干涩瘙痒有灼烧感,尿急、尿频、尿痛等泌尿生殖症状。进一步引起了不孕症、骨质疏松症、自身免疫疾病、缺血性心脏病、心理疾病等不良后果,POF严重的影响了女性的身心健康^[5]。40岁以前出现至少4个月以上闭经,并有2次或2次以上血清FSH大于40U/L(2次检查间隔1个月以上)雌二醇水平<73.2pmol/L,即可诊断为POF。

3. 引起卵巢早衰的主要因素:卵巢早衰的病因至今不明,研究表明卵巢早衰中50%~80%的病例中显示其发病原因与遗传因素相关,研究表明不同类型常染色体和X性染色体异常均可引发卵巢早衰,如FSHR、LHCGR、NOBOX、NR5A1等基因^[6]。自身免疫反应参与了4%~30%的卵巢早衰的病例。卵巢自身抗体证明了淋巴细胞性卵巢炎的形成与其他自身免疫性疾病相关,部分卵巢抗原靶细胞已经在卵巢早衰患者体内找到,其中卵母细胞为首要靶细胞^[7]。卵巢早衰患者体内颗粒体蛋白数量明显少于正常年龄体型相似的女性^[8]。人工流产、腮腺炎病史、卵巢手术史、被动吸烟、睡眠质量差也是卵巢早衰发生的危险因素,其中腮腺炎病史、卵巢手术史、睡眠质量差为高危因素^[9]。对于有生育需求的女性而言,关注POF的卵泡发育情况将是改善卵巢功能,维护生殖健康的关键环节。

二、卵泡发育

1. 卵泡发育生长阶段:妊娠第3周,原始生殖细

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(面上项目)(7162026);北京中医药薪火传承“3+3”工程项目(2012-SZ-C-41);首都中医药科技专项基金资助项目(JJ2013-01);首都医科大学中医药专项基金资助项目(15ZY05)

作者单位:100069 北京,首都医科大学基础医学院(吕文漪);100069 北京,首都医科大学中医药学院(董晓英)

通讯作者:董晓英,副主任医师,电子信箱:softsongs@126.com

胞开始向生殖嵴迁移,妊娠第 6 周完成迁移。此时生殖嵴内的生殖细胞称为卵原细胞,对诱导卵巢发育至关重要。妊娠第 8 周卵原细胞开始进入第 1 次减数分裂前期,成为初级卵母细胞。每个初级卵母细胞与单层来自生发上皮或卵巢网的梭形颗粒细胞和单层基膜组成始基卵泡。从青春期开始,始基卵泡主要在下丘脑-垂体-卵巢轴的作用下进一步发育形成始基卵泡,窦前卵泡,窦状卵泡,排卵前卵泡,最后形成成熟卵泡。

2. 影响卵泡发育因素:(1) 激素调节:下丘脑-垂体-卵巢轴是卵泡发育的主要调节系统。下丘脑通过分泌促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)调节垂体 LH 和 FSH 的释放,使卵巢发生周期性排卵及周期性卵巢性激素分泌变化;卵巢分泌的激素对中枢生殖调节激素的合成与分泌具反馈调节作用。LH 对卵泡从有腔阶段发育至排卵阶段至关重要,FSH 可促进卵泡发育、颗粒细胞功能以及雌二醇的生成。不孕的最常见的内分泌原因与卵泡膜细胞和卵巢雄激素水平过高相关。自由基等活性物质都参与了卵巢的正常生理,氧化损伤显著影响着女性生育能力。褪黑激素(melatonin, MT)可以一定程度上保护卵巢免受氧化损伤^[10]。最新研究表明脱氢表雄酮补充剂对辅助 Gn 不孕症治疗有积极作用,但还需进一步证明^[11]。(2) 细胞因子调节:细胞因子在卵巢中的卵母细胞、滤泡细胞、白细胞中产生,其可用于描述、预测和调控卵巢的状态,如应用于卵巢功能紊乱的治疗等。细胞因子是卵巢生理活动的主要监管与调控机构,其为卵泡发育和排卵过程提供合适生理环境,具有选择性调控细胞增殖还是分化,毛囊存活或是闭锁,以及调节卵母细胞成熟等显著作用^[12]。细胞因子调节卵泡发育过程主要分为 4 个阶段^[13]。在始基卵泡向窦前卵泡发育阶段,颗粒细胞(granulosa cells, GC)、初级 theca 细胞(pre-theca cells, pTC)、卵母细胞(oocyte, O)、间质细胞(stromal cells, SC)、初级颗粒细胞(pre-granulosa cells, pGC)可分泌抗苗勒氏管激素(anti-mullerian hormone, AMH)、骨形态发生蛋白(bone morphogenic protein, BMP)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、生长分化因子-9(growth differentiation factor-9, GDF-9)、白血病抑制因子(leukaemia inhibitory factor, LIF)、干细胞因子(stem cell factor, SCF)、基质细胞衍生因子(stromal cell-derived factor 1 α , SDF-1 α)等诱导其发育。在窦前卵泡向窦状卵

泡发育阶段,颗粒细胞、theca 细胞(theca cells, TC)、卵母细胞可分泌骨形态发生蛋白,表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子、生长分化因子-9、瘦素(leptin)、巨噬细胞转移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)、干细胞因子、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等诱导其发育。在窦状卵泡生长和成熟阶段,颗粒细胞、theca 细胞、卵母细胞、未知细胞(unknown, UK)可分泌骨形态发生蛋白,白介素 7、白介素 8(interleukin, IL)、瘦素、干细胞因子、转化生长因子、肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor α , TNF- α)等诱导其生长成熟。在排卵与黄体阶段,颗粒细胞、theca 细胞、卵母细胞、未知细胞、卵泡液(follicular fluid, FF)肥大细胞(mast cells, MC)、巨噬细胞(macrophages, MO)可分泌骨形态发生蛋白,表皮生长因子、嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)、成纤维细胞生长因子、白介素 1 β 、白介素 6、白介素 8、瘦素、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、调节活化正常 T 细胞表达与分泌的趋化因子(regulated upon activation normal T cell expressed and secreted, RANTES)、基质细胞衍生因子、转化生长因子 β 、肿瘤坏死因子 α 、血管内皮生长因子等促排卵与黄体化。最新临床研究表明,应用免疫细胞化学技术卵巢活检育龄期妇女的排卵卵泡,发现前列腺素 E₂ 和血管内皮生长因子分别通过多个受体作用,在卵泡血管生成过程中发挥互补作用^[14]。应用免疫组化技术监测女性卵泡以卵泡液,发现司腺钙蛋白(stanniocalcins, STC)和妊娠相关血浆蛋白 A(pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A)在卵泡发育中表达相似,其暗示了调节 PAPP-A 蛋白水解活性同时抑制了蛋白复合体 PAPP-A 和 STC1 或 STC2 的表达^[15]。卵泡发育受神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、神经营养素 4/5(neurotrophin, NT)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及其受体相互作用刺激。NT、胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)和血管活性肠肽(vasointestinal peptide, VIP)及其受体都已在窦前卵泡和窦状卵泡中检测到,其与卵泡发育也有一定关系^[16]。最新基础研究表明,用流式细胞仪技术可检测 GDF-9、BMP-15 在犬的卵泡细胞

中的表达,实验表明 GDF-9 在犬间情期表达上升,在不发情期以及发情期表达降低,BMP-15 在间情期表达无变化,在犬动情期小窦状卵泡发育阶段中表达上升,这些蛋白质的差异表达表明其极可能与犬的卵泡发育相关^[17]。人工授精母羊注射 10 天马绒毛膜促性腺激素,每 400 国际单位 1 天,对比减半组,有助于增加黄体大小和提升孕激素水平,更有助于促进卵泡发育^[18]。通过免疫组化定位分析 AMH 在山羊体内卵巢及体外卵巢组织碎片中的影响,结果表明,AMH 主要表达于始基卵泡向窦前卵泡发育阶段的卵泡颗粒细胞中,抑制山羊原始卵泡激活^[19]。吻素(kisspeptin, KP)可能由卵巢的交感神经支配,检测不同鼠龄老鼠卵巢中吻素 mRNA 和蛋白质的表达水平,其在老龄组老鼠卵巢中表达增加,其与生殖衰老阶段的卵泡发育和排卵过程相关^[20]。(3)其他因素:高脂饮食诱导的肥胖会引起卵泡细胞周期阻滞和颗粒细胞的调控机制过度凋亡,导致卵泡发育异常及卵巢衰竭^[21]。在体外噻唑烷酮衍生物可以诱导小鼠卵丘卵母细胞复合体发育,支持卵泡排卵时期卵母细胞的生长发育与成熟释放;在体内,其可以刺激正常排卵期前小鼠卵泡发育和未成熟小鼠排卵。血小板衍生长因子系统在血管稳定中有着重大作用。研究发现其在小鼠 Gn 诱导的卵泡发育中也起着不可缺少的作用,其作用机制是通过自分泌或旁分泌作用于颗粒细胞和卵泡膜细胞;局部的抑制血小板衍生长因子系统,可导致大量的卵泡闭锁。一氧化氮和甲状腺激素受体 α_1 在甲状腺缺陷型老鼠中与卵泡发育相关。

3. 临床监测技术:卵巢储备功能是指卵巢产生卵子数量和质量的潜能,间接反映了卵巢的功能。据估计约 10% 的不孕女性罹患卵巢储备功能降低。卵巢早衰患者,其卵巢储备功能降低。卵巢储备功能评估主要指标有年龄;性激素及细胞因子水平测定;卵巢超声检查;卵巢刺激试验。超声窦卵泡计数可准确动态观察卵泡生长发育情况和预告排卵日期,是进行体外受精和对诊断及治疗与排卵有关的疾病的首要保证。应用阴道超声技术进行基础窦卵泡计数可以良好的预测卵巢反应性,在进行控制性超排卵前,通过超声检测窦卵泡数能帮助预测卵巢储备功能。这种动态监测卵泡发育的方法成为评价卵巢早衰治疗效果的重要手段,也为基础研究卵巢早衰卵巢功能恢复提供了依据。

三、展 望

为提高女性生命质量,治疗卵巢早衰的任务刻不

容缓。引起卵巢早衰现象的发生因素有很多,其中卵泡发育异常是其主要现象。因此研究卵泡发育机制在卵巢早衰中的意义重大,其能为如何治疗卵巢早衰提供新的思路与方法。卵泡发育机制十分复杂,各种基因同时调控,各种激素、生长因子相互作用、相互影响、整合调控。卵泡发育异常将直接影响女性卵巢的正常功能。

尽管科学家尽最大努力理解其遗传发病机制,但是目前为止,除了了解了特纳综合征和脆性 X 综合征的详细机制以外,其他基因机制并不清晰。全基因组关联研究将会打开一个新的窗口,理解复杂的多基因的本质,这也将是以后基因研究的方向。卵泡发育中细胞因子调控机制也是科学家研究热点,应用新兴技术发现新的细胞因子或是已知细胞因子的新作用也将会是解决卵巢早衰的研究方向之一。

参考文献

- 苗凌娜,宋春东. 浅议卵巢早衰病因病机与论治[J]. Clin J Chinese Med, 2012, 19(4): 102 - 104
- 谢幸,苟文丽. 中医妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013: 354 - 400
- Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil medicine[M]. New York: Saunders, 2012: e244 - 248
- Sükür YE, Klvanlı IB, Özmen B. Ovarian aging and premature ovarian failure[J]. Turk Ger Gynecol Assoc, 2014, 15(3): 190 - 196
- Kovanci E, Schutt AK. Premature ovarian failure: clinical presentation and treatment[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2015, 42(1): 153 - 161
- Laissue P. Aetiological coding sequence variants in non - syndromic premature ovarian failure: From genetic linkage analysis to next generation Sequencing[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 411: 243 - 257
- Ebrahimi M, AkbariAsbagh F. The role of autoimmunity in premature ovarian failure[J]. Iran J Reprod Med, 2015, 13(8): 461 - 472
- Ersoy AO, Oztas E, Ersoy E, et al. Granulin levels in patients with idiopathic premature ovarian failure[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 193: 108 - 110
- 张莉. 卵巢早衰发病因素探讨[C]. 南京: 南京中医药大学, 2014
- Cruz MH, Leal CL, Cruz JF, et al. Essential actions of melatonin in protecting the ovary from oxidative damage[J]. Theriogenology, 2014, 82(7): 925 - 932
- Malik N, Kriplani A, Agarwal N, et al. Dehydroepiandrosterone as an adjunct to gonadotropins in infertile Indian women with premature ovarian aging: A pilot study[J]. Hum Reprod Sci, 2015, 8(3): 135 - 141
- Sirotkin AV. Cytokines: Signalling molecules controlling ovarian functions[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2011, 43: 857 - 861
- Field SL, Dasgupta T, Cummings M, et al. Cytokines in ovarian folliculogenesis[J]. Oocyte Maturation and Luteinisation, 2014, 81(4): 284 - 314

(转第 84 页)

- ules [J]. Arch Endocrinol Metabol, 2015, 59(6): 479-481
- 4 李选峰, 朱张茜, 潘高云, 等. 综合应用三种超声弹性成像指标鉴别甲状腺结节的良恶性 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(8): 1355-1356
 - 5 Trzebinska A, Dobruch - Sobczak K, Jakubowski W, *et al.* Standards of the Polish Ultrasound Society - Update. Ultrasound examination of thyroid gland and ultrasound - guided thyroid biopsy [J]. J Ultrason, 2014, 14(56): 49-60
 - 6 王春雷, 韩丽霞, 李莉, 等. PAX-8、CK19、HBME-1 和 Galectin-3 在甲状腺乳头状癌与结节性甲状腺肿中的表达情况 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(10): 1413-1415
 - 7 Cui W, Sang W, Zheng S, *et al.* Usefulness of cytokeratin-19, galectin-3, and Hector Battifora mesothelial-1 in the diagnosis of benign and malignant thyroid nodules [J]. Clin Lab, 2012, 58(7-8): 673-680
 - 8 Falch C, Axt S, Scuffi B, *et al.* Rapid thyroid nodule growth is not a marker for well-differentiated thyroid cancer [J]. World J Surg Oncol, 2015, 13(1): 338
 - 9 Senol K, Katar K, Yuksel C, *et al.* Prediction of malignancy in Bethesda category III nodules: application of thyroid Imaging reporting system [J]. Ame Surg, 2015, 81(11): 351-352
 - 10 Gao Q, Chen X, Hu X, *et al.* Diagnosis value of thyroid imaging reporting and data system in thyroid nodules [J]. J Clin Otorhinolaryngol, 2015, 29(14): 1264-1267
 - 11 Wu Y, Liang J, Xia C, *et al.* Application of color doppler ultrasound examination of thyroid in occupational health care of radiation-exposed physicians [J]. Chinese J Indust Hyg Occup Dis, 2015, 33(7): 524-526
 - 12 董屹婕, 詹维伟. 超声引导下细针穿刺在甲状腺结节诊断和鉴别诊断中的价值 [J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(6): 613-619
 - 13 Zhu X, Sun T, Lu H, *et al.* Diagnostic significance of CK19, RET, galectin-3 and HBME-1 expression for papillary thyroid carcinoma [J]. J Clin Pathol, 2010, 63(9): 786-789
 - 14 白杨, 孙璐, 郭爱桃, 等. CK19、galectin-3 和 syndecan-1 在甲状腺乳头状病变鉴别诊断中的意义 [J]. 诊断病理学杂志, 2013, 20(12): 771-774
 - 14 Li F, Zhang J, Wang Y, *et al.* Clinical value of elasticity imaging and contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma [J]. Oncol Lett, 2015, 10(3): 1371-1377
 - 15 Liu BJ, Lu F, Xu HX, *et al.* The diagnosis value of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for thyroid malignancy without highly suspicious features on conventional ultrasound [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 15362-15372
 - 16 Nechifor - Boila A, Borda A, Sassolas G, *et al.* Immunohistochemical markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinomas: the promising role of combined immunostaining using HBME-1 and CD56 [J]. Pathol Res Prac, 2013, 209(9): 585-592
 - 17 杨如菊, 滕晓东, 丁伟, 等. MCM2、Ki67、CyclinD1 在甲状腺滤泡性癌和滤泡性腺瘤组织中的表达及与 Galectin-3、CK19 的对比研究 [J]. 肿瘤基础与临床, 2013, 26(6): 464-468
 - 18 de Matos PS, Ferreira AP, de Oliveira Facuri F, *et al.* Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy [J]. Histopathology, 2005, 47(4): 391-401
 - 19 de Matos PS, Ferreira AP, de Oliveira Facuri F, *et al.* Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy [J]. Histopathology, 2005, 47(4): 391-401
 - 20 Lee S, Hong S, Koo JS. Immunohistochemical subclassification of thyroid tumors with a prominent hyalinizing trabecular pattern [J]. AP-MIS, 2011, 119(8): 529-536

(收稿日期: 2016-04-04)

(修回日期: 2016-04-29)

(上接第 162 页)

- 14 Trau HA, Duffy DM, Brännström M, *et al.* Prostaglandin E2 and vascular endothelial growth factor A mediate angiogenesis of human ovarian follicular endothelial cells [J]. Human Reprod, 2016, 31(2): 436-444
- 15 Jepsen MR, Kløverpris S, Bøtkjær JA, *et al.* The proteolytic activity of pregnancy-associated plasma protein-A is potentially regulated by stanniocalcin-1 and -2 during human ovarian follicle development [J]. Hum Reprod, 2016, 31(4): 866-874
- 16 Streiter S, Sabbah B, Fisch B, *et al.* The importance of neuronal growth factors in the ovary [J]. Mol Human Reprod, 2016, 22(1): 3-17
- 17 Fernandez T, Palomino J, Parraguez VH, *et al.* Differential expression of GDF-9 and BMP-15 during follicular development in canine ovaries evaluated by flow cytometry [J]. Anim Reprod Sci, 2016, 167: 59-67
- 18 García - Pintos C, Menchaca A. Luteal response and follicular dynamics induced with equine chorionic gonadotropin (eCG) administration after insemination in sheep [J]. Small Ruminant Res, 2016, 136: 202-207
- 19 Campello CC, Figueiredo JR, Carvalho AA, *et al.* Immunolocalization of the anti-Müllerian hormone (AMH) in caprine follicles and the effects of AMH on in vitro culture of caprine pre-antral follicles enclosed in ovarian tissue [J]. Reprod Domest Anim, 2016, 51(2): 212-219
- 20 Fernandois D, Cuevas F, Lara HE, *et al.* Kisspeptin is involved in ovarian follicular development during aging in rats [J]. JOE, 2016, 288(3): 161-170
- 21 Wu YQ, Zhang ZH, Liao XH, *et al.* High fat diet triggers cell cycle arrest and excessive apoptosis of granulosa cells during the follicular development [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 466(3): 599-605

(收稿日期: 2016-04-24)

(修回日期: 2016-05-08)