

胰岛素生长因子与卵巢功能的相关性研究进展

袁改琼,陈纯敏,蒋艳,张佳倩,唐寒敏,刘慧萍

(湖南中医药大学,湖南长沙,410208)

[关键词] 胰岛素样生长因子;卵巢功能;不孕;综述;学术性

[中图分类号] R271.917.5 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.04.078

胰岛素样生长因子系统(Insulin-like Growing Factors system, IGFs)与生殖密切相关,IGFs通路是卵巢内重要的信号通路之一,且IGF的浓度与卵母细胞质量呈正相关^[1]。该系统参与卵泡生长、选择、闭锁以及卵母细胞的成熟,并可调节黄体的发育和退化,对生殖功能具有重要的调节作用。卵巢内局部调节因子IGF的分布和含量下降,会导致其对卵巢功能的调节作用降低^[2],从而影响卵泡成熟过程,成为女性不孕的众多原因之一。现将IGFs分子特性及对卵巢功能相关影响的研究概况综述如下。

1 胰岛素样生长因子分子特性

胰岛素样生长因子(insulin Like Growth Factor, IGF)是从血清中发现的具有多种生理功能的活性多肽,又称类胰岛素生长因子、生长素介质。广泛分布于卵巢、子宫内膜和胎盘、肝脏等组织中,与人的正常生长发育有关,主要由肝脏合成,生殖器官、胎盘、早期胚胎等也存在IGFs mRNA^[3-4]。IGF系统包括2个配体,IGF-1和IGF-2,统称IGFs。其中IGF-1是由70个残基组成的单链多肽,它是由小卵泡膜细胞和颗粒细胞等十几种细胞自分泌和旁分泌的产物,是一种重要的生长刺激因子,IGF-1 mRNA在优势卵泡的发育过程中呈上升趋势,其在原始卵泡中表达水平低,在窦前卵泡中达到最大值^[5]。正常情况下,IGF-1与卵泡刺激素(Follicle-stimulating hormone, FSH)相互促进对方受体的表达,并参与诱导卵泡膜细胞LH受体的表达,从而实现对方生长发育的调节。

IGF-2是由67个氨基酸组成的肽链,主要由大卵泡的颗粒细胞表达产生,可通过自分泌协同FSH,促进雄烯二酮在颗粒细胞内芳香化为雌二醇(E₂),促进卵泡的生长发育^[6]。宋文嘉等^[7]研究显示,若卵巢卵泡中IGFs活性与传导信号阻断,则会影响卵泡的发育,类固醇激素的生成与卵母细胞的质量,从而影响卵泡生长、选择、闭锁、卵母细胞成熟。IGFs与动物生殖密切相关,几乎参与了生殖过程的各个方面,对生殖功能具有重要的调节作用。

2 胰岛素样生长因子系统与卵巢功能

2.1 胰岛素样生长因子对卵泡生长、发育、闭锁和颗粒细胞凋亡的影响

动物和人的卵泡均能合成IGF-1和

IGF-2^[8],且是其生长和发育必须具备的生长因子。研究显示,IGF-1敲除的小鼠卵泡发育受阻,即使注射促性腺激素也不能排卵^[9]。Bachelor等^[10]研究表明,IGF-1可能对卵泡生长发育及优势卵泡的选择、卵泡的闭锁以及排卵具有重要作用。大卵泡中(>25mm)IGFBP-3的水平高,IGFBP-2、4、5的水平低,而中卵泡(16~25mm)、小卵泡(6~15mm)中IGFBP-2、4、5的水平高,IGFBP-3的水平低。IGF-1和IGFBP-3在卵泡发育中有重要作用^[11-12];而IGFBP-2、4、5与卵泡闭锁有关,卵泡中IGFBP-2、4、5被FSH诱导降解,IGF-1则增高协同FSH促进E₂的分泌,作用于卵泡形成优势卵泡^[8,10,13-16]。在某些研究中,优势卵泡在LH高峰后,IGF-1进一步升高,到黄体晚期进行性下降^[17]。IGF-1R mRNA在闭锁卵泡的颗粒细胞上大量的表达,而IGF-1与有大量IGF-1受体的颗粒细胞结合,使卵泡闭锁,停止发育^[18]。在所有卵泡中,IGF-2的水平与卵泡直径、月经天数、E₂水平、孕酮(P)水平均有正相关,而与雄烯二酮/雌二醇(AD/E₂)呈反相关,并且卵泡液中IGF-2比IGF-1高8倍^[18],提示卵泡中IGF-2主要由卵巢局部产生,对优势卵泡发育有重要作用^[19-21]。

IGF与FSH、HCG以及GH相似,在体内外都能够刺激雌激素的产生和组织颗粒细胞凋亡,是卵泡的一种存活因子(survival factor)。研究表明,IGF-1和FSH均能减缓体外培养颗粒细胞和卵泡的细胞凋亡。在体外培养颗粒细胞时,加入FSH和HCG都能上调IGF-1 mRNA的表达,但是其抑制卵泡凋亡的作用往往被IGFBP-3的作用所消除,这说明促性腺激素和生长因子对卵巢的调节作用主要由内源性的IGFs介导。对大鼠排卵前卵泡培养的研究说明,促性腺激素作用于颗粒细胞刺激IGF-1的产生以及抑制IGFBPs的释放。未结合的IGF-1作用于卵泡膜细胞而刺激表皮细胞生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)的产生,而新生成的EGF与TGF通过反馈机制作用于颗粒细胞,阻止其凋亡^[22]。

2.2 胰岛素样生长因子对卵母细胞发育成熟的影响

IGF是一类多功能细胞增殖因子^[16],通过与特异性IGF受体结合而发挥其生物学作用,在卵巢中对卵泡生长发育过程起

基金项目:湖南省教育厅创新平台项目(编号:15K090);湖南省重点实验室开放基金资助项目(编号:2014XNFZ06);中西医结合基础湖南省“十二五”重点学科开放基金资助项目(编号:ZXJCXK201502)

第一作者:袁改琼,女,西医临床本科生

通讯作者:刘慧萍,女,医学博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:女性内分泌疾病机制研究, E-mail:1074983953@qq.com

重要的调节作用。IGF-1在人类卵巢中可由颗粒细胞和卵泡膜细胞合成,分别与IGF-1R和IGF-2R结合而发挥效应^[23]。另外除IGFBPs-6外均可在卵巢中表达,且存在于卵泡液中,6mm直径的小卵泡粒膜细胞可检测出大量IGF-1 mRNA表达,而颗粒细胞上未表达,这种表达与闭锁中卵泡相似。优势卵泡中颗粒细胞和粒膜细胞均没有检测出IGF-1 mRNA表达。相反,优势卵泡组成细胞有大量的IGFBPs表达,而闭锁卵泡和小卵泡组成细胞IGFBPs表达极其低,导致小卵泡游离IGF-1水平高,优势卵泡IGF-1水平低。IGFBPs研究显示IGF-1、IGFB-2主要参与卵泡发育与闭锁^[24],IGFBP-4和IGFBP-5可被FSH诱导降解,从而升高IGF-1在卵泡中的浓度,进一步协同FSH作用于卵泡形成优势卵泡^[25]。Kafi等^[26]发现,卵泡液中升高的IGF-1和高水平的雌激素可以促进卵母细胞最后阶段的成熟。其次IGF-1与受体结合后也可促进颗粒细胞增值并维持芳香化酶的功能,提高雌激素合成并促进卵泡进一步发育^[27],从而使卵泡对激素的敏感性增强,致使卵泡迅速生长,因此IGF-1R对卵母细胞的发育具有重要影响。

目前IGF-2在卵巢功能中的研究没有IGF-1多,相关实验研究证明,IGF-2是卵泡内主要的IGF配体,能促进颗粒细胞雌激素的分泌^[28]。IGF-2也可单独或协同FSH促进颗粒细胞的有丝分裂,从而促进甾体激素的合成和卵母细胞的分化^[29],进一步证实了IGF-2在卵泡发育及卵母细胞成熟过程中发挥微观调控作用。

2.3 胰岛素样生长因子对黄体发育与退化的调节

IGF-1是一种旁/自分泌生长因子。Whitney等^[30]研究发现与晚期黄体相比,从小黄体细胞到早期黄体(4~10d),其中IGF-1水平保持稳定。说明IGF-1可以通过旁/自分泌途径对黄体发育进行调节,在黄体自发性生长阶段起到非常重要的作用^[9]。其还认为IGFBP-3可以作为PGF2a溶黄作用的一种潜在调节因子,即IGFBP-3在黄体的退化上有调节作用。

Liu等^[31]的研究表明IGFs与IGFBP参与了孕酮的合成以及黄体的自然退化。在黄体期,PGF2a刺激人颗粒黄体细胞产生IGFBP-3,并且抑制了IGF-1,诱导孕酮降低,这说明PGF2a可能通过IGFs促进黄体溶解,即用RNA印迹法发现在小鼠黄体溶解过程中IGFBP-3水平升高,这暗示IGFBP-3具有促进黄体溶解的功能。

3 展 望

综上所述,IGFs家族是卵巢中重要的调节因子之一。众多研究表明IGFs与糖尿病、多囊卵巢综合征、卵巢癌等的发病有密切关系^[2,23,32-33]。已有研究证实糖尿病会引起卵巢内局部调节因子IGF、IGF-R等浓度下降以及分布异常,从而影响卵巢相关功能^[2]。随着对IGF对卵巢功能相关影响的了解,IGF-1能改善胰岛素抵抗^[34]。故在糖尿病的治疗上,IGF可成为非常具有发展前景的新型药物^[32],且IGF肽类有望成为卵巢功能紊乱引起的不排卵、雄激素过高等不孕症的新药。同时IGF的检测也可作为相关疾病筛查、诊断、治疗的新环节,这可能为女性不孕的治疗提供更多的指导意见,为广大不孕患者带来福音,但IGFs的具体表达及

各个因子的相互作用仍有待进一步的研究。

参考文献

- [1] 梁莹,李淑贤,米梅艳,等. 人卵巢颗粒细胞上胰岛素/胰岛素样生长因子受体表达的相关性研究[J]. 河北医药,2014(18):2728-2730.
- [2] 刘雪梅. 实验性糖尿病大鼠卵巢局部调节因子的改变[J]. 广东医学,2009,30(4):530-531.
- [3] 李江. 胰岛素样生长因子-1的研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(7):848-850.
- [4] 刘力,梁伟国. IGF-1及其受体在肿瘤中的研究进展[J]. 中国伤残医学,2015(8):200-202.
- [5] 周玲玲. 胰岛素样生长因子-1与多囊卵巢综合征的相关研究[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(14):1588-1590.
- [6] 戴斌,王德盛,张勇,等. 胰岛素样生长因子家族在肿瘤中的作用研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013(15):7099-7102.
- [7] 宋文嘉,夏天,赵丽颖,等. 卵巢储备力与卵巢局部调节因子[J]. 广东医学,2011,32(9):1197-1199.
- [8] 方富贵,章孝荣. 胰岛素样生长因子系统与生殖[J]. 黑龙江动物繁殖,2008,16(6):13-16.
- [9] 张果平,黄永宏. 胰岛素样生长因子家族对动物生殖功能的影响[J]. 上海畜牧兽医通讯,2002(1):17-19.
- [10] Bachelor A, Monget P, Lambert Bolor P, et al. Growth hormone is required for ovarian follicular growth [J]. *Endocrinology*, 2002(143):4104-4112.
- [11] 牛芳,李柳铭,吴洪波,等. 生长激素超促排卵对卵巢反应不良患者的影响[J]. 中国基层医药,2014,21(19):2902-2904.
- [12] Li Y, Wang Y, Ma Y, et al. Investigation of the impact of antinuclear antibody on the outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2015,54(6):742-748.
- [13] Bridges TS, Davidson TR, Chamberlain RD, et al. Changes in follicular fluid steroids, insulin-like growth factors (IGF) and IGF-binding protein concentration, and proteolytic activity during equine follicular development [J]. *Journal of Animal Science*, 2002(80):179-190.
- [14] Yu YS, Sui HS, Han ZB, et al. Apoptosis in granulosa cells during follicular atresia: relationship with steroids and insulin-like growth factors [J]. *Cell Res*, 2004,24(4):341-346.
- [15] Mao J, Smith M. F., Rucker E. B., et al. Effect of epidermal growth factor and insulin-like growth factor I on porcine preantral follicular growth, antrum formation, and stimulation of granulosa cell proliferation and suppression of apoptosis in vitro [J]. *Journal of Animal Science*, 2004(82):1967-1975.
- [16] 周玲玲,刘华. 胰岛素样生长因子-1与多囊卵巢综合征的相关研究[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(14):1588-1590.
- [17] Thierry Van Dessel HJHM, Chandrasekhar Y, Stephanie Yap OW, et al. Serum and follicular fluid levels of insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, and IGF-binding protein-1 and -3 during the normal menstrual cycle [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 1996,8(3):1224-1231.
- [18] 蔡华蕾,蔡涛. 胰岛素样生长因子系统与卵巢内分泌[J]. 国外医学(妇产科学分册),2001,28(5):271-273.

中医药促进剖宫产术后子宫复旧的 临床研究进展

刘姣¹,江宁¹,杨美春²,方刚²

(1. 广西中医药大学,广西 南宁,530200;

2. 广西中医药大学附属瑞康医院,广西 南宁,530200)

[关键词] 剖宫产术后;子宫复旧;中医药疗法;综述,学术性

[中图分类号] R271.946.3 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.04.079

子宫复旧是指子宫在胎盘娩出后逐渐恢复至未孕状态的全过程,需时6周,主要变化为子宫体肌纤维缩复和子宫内膜再生^[1]。产后子宫复旧不全是指产后6周子宫仍未能恢复至未孕状态,即子宫体肌纤维不能如期缩复和子宫内膜再生障碍,临床表现为血性恶露淋漓不净和产后腹痛,甚至继发感染。大量研究表明,剖宫产已成为引起产后子宫

复旧不全的主要致病因素^[2],且剖宫产术后出血、产褥感染的发生率明显高于自然分娩^[3-4]。目前,西医对于促进剖宫产术后子宫复旧多以积极处理第3产程、静脉滴注抗生素及缩宫素、子宫按摩以及提倡母乳喂养、早期下床活动为主,但疗效尚不确切,而中医药在促进剖宫产术后子宫复旧方面显示出了较好的效果,现就目前的研究现状作如下综述。

[19] Aad PY, Echternkamp SE, Spicer LJ. Possible role of IGF2 receptor in regulating selection of 2 dominant follicles in cattle selected for twin ovulations and births [J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2013, 45(4):187-195.

[20] Lee SR, Kim SH, Chae HD, et al. Influence of vascular endothelial growth factor on the expression of insulin-like growth factor II, insulin-like growth factor binding protein-2 and 5 in human luteinized granulosa cells [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(11):917-920.

[21] 王建芬,张治芬. 超排卵周期血清及卵泡液中胰岛素样生长因子II的水平及其与妊娠的关系[J]. *中华妇产科杂志*, 2005, 40(9):640-461.

[22] 于元松,谭景和. 卵巢中的胰岛素样生长因子系统[J]. *生理科学进展*, 2002, 33(2):131-135.

[23] 吴瑞凤,张丽敏. 胰岛素样生长因子系统与多囊卵巢综合征研究进展[J]. *内蒙古医学杂志*, 2012, 44(4):446-449.

[24] Giudice LC. Insulin-like growth factor family in graafian follicle development and function [J]. *J Soc Gynecol Investig*, 2001, 8(1):26-29.

[25] Rivera GM, Fortune JE. Proteolysis of insulin-like growth factor binding proteins-4 and -5 in bovine follicular fluid; implications for ovarian follicular selection and dominance [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(7):2977.

[26] Kafi M, Mesbah SF, Davoodian N, et al. Fine Structures of the Oocyte in Relation to Serum, Follicular Fluid Steroid Hormones and IGF-I in the Ovulatory-Sized Follicles in One-Humped Camel (*Camelus dromedarius*) [J]. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2014, 6(1):57-61.

[27] Brito IR, Saraiva M V, A radjO V R, et al. The effect of IGF-1 and FSH on the in vitro development of caprine secondary follicles and on the IGF-1, IGFR-1 and FSHR mRNA levels [J]. *Res Vet Sci*, 2012(93):729-732.

[28] Armstrong DG, Gutierrez CG, Baxter G, et al. Expression of mRNA encoding IGF-1, IGF-II and type I IGF receptor in bovine ovarian follicles [J]. *J Endocrinol*, 2000, 165(1):101-113.

[29] Stanek MB, Borman SM, Molskness TA, et al. Insulin and insulin-like growth factor stimulation of vascular endothelial growth factor production by luteinized granulosa cells: comparison between polycystic ovarian syndrome (PCOS) and non-PCOS women [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7):2726.

[30] Whitney C. E. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-1 receptor, and IGF binding protein-3 messenger ribonucleic acids and protein in corpora lutea from prostaglandin F2a-treated gilts [J]. *Biol Reprod*, 1999(61):1527-1534.

[31] Liu HC, He ZY, Tang YX, et al. Simultaneous detection of multiple gene expression in mouse and human individual preimplantation embryos [J]. *Fertil Steril*, 1997, 67(4):733-741.

[32] 李晗,高宏凯,张新国,等. 胰岛素样生长因子1与2型糖尿病胰岛素抵抗的关系研究进展[J]. *医学综述*, 2010, 16(6):906-908.

[33] 贾美群. 胰岛素样生长因子家族在卵巢癌中的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2011, 38(6):558-561.

[34] 梁晓燕,庄广伦,方群,等. 胰岛素与类胰岛素生长因子1对多囊卵巢综合征患者雄激素产生的作用[J]. *中华医学杂志*, 1977, 7(4):266-269.

(收稿日期:2017-05-02)

基金项目:广西壮族自治区高校壮医药基础与应用研究重点实验室资助项目(编号:桂教科研[2016]6号)

第一作者:刘姣,女,2014级硕士研究生,研究方向:中医、民族医妇产科的基础与临床研究

通讯作者:杨美春,女,医学博士,教授,研究方向:中医妇科、壮医妇科的基础与临床研究

方刚,男,医学博士,副教授,研究方向:生殖医药、民族医药的基础与临床研究, E-mail:979700681@qq.com