

· 科技事件 ·

新进展能否推动雄激素争议消解

近来,一些医院在对患者实施体外受精手术(IVF)时,开始使用睾酮等雄激素类药物来提高女性体内产生的卵子数量。虽然已有一些临床试验显示,通过皮肤给予睾酮可以增加体外受精女性的受孕机率。不过,由于尚未获得足够可信数据,在雄激素能否提高女性生育率的问题上,学术界一直存有激烈争议。

美国罗切斯特大学近日发表在PNAS上的一项研究指出,雄激素可以促进卵泡发育——卵泡正是容纳和释放卵子的重要结构,这项发现会推动雄激素争议的消解吗?

雄激素可促进卵泡发育

“关于雄激素对雌性生育能力的影响,在生殖内分泌学领域一直存在激烈争议,研究显示,雄激素的作用不容忽视”,论文作者、美国罗切斯特大学教授 **Stephen R. Hammes** 如此评价其团队最新研究。该研究团队提出雄激素促进卵泡发育的机制,他们认为这将有助于卵巢储备功能下降的女性,增强她们的生育能力。

研究团队开展了大量动物实验和细胞实验,他们模拟IVF中的激素使用,给小鼠施以小剂量的雄激素。与对照组相比,这些小鼠生成了更多含卵子的成熟卵泡。此外,雄激素处理后的雌性小鼠在排卵时也释放了更多卵子。

研究人员发现雄激素能通过2种途径促进卵泡的发育。第一,它们会增加一种阻止细胞凋亡的分子,避免卵泡过早死亡。研究人员推测,如果女性自身没有分泌足够的雄激素,那么她体内的大多数卵泡会死亡,只有少数能够进入可释放卵子的成熟阶段。第二,雄激素令卵巢细胞对促卵泡激素(FSH)更加敏感,FSH可以促进卵泡生长,雄激素会使细胞生成更多的FSH受体,这些受体位于卵巢细胞表面,能够在激素的作用下快速启动卵泡生产程序。

“雄激素能够促进卵泡生长并确保卵泡不过早凋亡,而这正是生育力治疗希望达到的目的,”Hammes说。

据罗切斯特大学教授 **Kathleen M. Hoeger** 估计,她的患者中约有20%存在卵巢储备功能下降现象,即她们生产卵

的能力低于正常水平。40岁以上女性最容易发生卵巢储备功能下降,而且这一情况也会在年轻女性中发生。

“这项研究提供的信息很重要,这些数据从理论上支持了在IVF中使用雄激素的策略,”Hoeger教授说。“我们希望通过提高雄激素水平,增加卵巢储备功能下降女性的卵子产量和质量。”

雄激素水平高低是关键因素

“Stephen R. Hammes 教授的研究发现,雄激素通过与经典的雄激素核受体及胞浆受体paxillin激活下游MAPK3/1通路,上调FSHR表达,增加窦前卵泡对FSH的敏感性;胞浆中AR介导的MAPK3/1通路的活化会磷酸化paxillin并促进其核定位,促进miR-125b的表达,而miR-125b可抑制颗粒细胞凋亡,减少卵泡闭锁。揭示了雄激素影响卵泡生长发育的又一可能机制。”浙江大学医学部副主任、生殖遗传教育部重点实验室主任**黄荷凤**在接受《科技导报》采访时进一步从专业角度阐释了Hammes研究团队的发现。

雄激素与雌性生殖能力密切相关,Hammes的研究团队对雄激素促进卵泡发育从而提高雌性生殖力提出又一可能机制,但这并不能消解雄激素对雌性生殖力影响的争议——雄激素的水平高低才是影响雌性生殖的关键因素。

黄荷凤告诉《科技导报》,在雌性的卵泡发育早期,即有雄激素受体表达,表明雄激素对卵泡生长发育起着重要作用。卵泡从启动生长开始,就有雄激素受体表达,其表达丰度随着卵泡发育而增加,窦前卵泡和小窦卵泡上颗粒细胞的雄激素受体最为丰富,且这种生长卵泡的数量和颗粒细胞的增生程度与雄激素受体水平呈正相关。因此生理水平的雄激素是维持卵泡正常生长发育的关键因素。

而在该领域之所以存在激烈争议,主要集中在雄激素变化的关键节点和雄激素水平的高低等问题上。如在孕期和幼年期,过高的雄激素暴露会对其生殖能力产生影响。此外,过高或过低的雄激素水平也会影响正常生殖功能。

已有临床案例提示,雄激素过高,会

影响生殖能力。黄荷凤举例指出,临床上常见的多囊卵巢综合征(PCOS)患者,会发生卵巢局部卵泡微环境调节失调,卵泡选择、发育、闭锁的协调失控,导致卵泡发育异常,主要为窦前卵泡过多生长、窦卵泡发育障碍及卵泡发育停滞。一方面,卵巢内局部高雄激素聚集抑制卵泡成熟,使其不能发育成优势卵泡,从而导致多个闭锁卵泡,使卵巢呈多囊性改变;另一方面,由于雄激素增多造成的下丘脑-垂体-促性腺激素轴功能紊乱,以及增高的胰岛素的直接刺激,促使PCOS患者黄体生成激素(LH)增高,增高的LH又促进卵巢和肾上腺分泌雄激素,从而形成了一个雄激素过多,持续无排卵的恶性循环。

除雄激素水平过高会抑制卵泡发育外,黄荷凤还指出,也有研究发现,人体雄激素缺乏会引起卵巢功能低下,已有实验提示雄激素受体缺陷小鼠模型容易出现卵泡发育障碍和卵巢早衰。遗憾的是,至今没有一种改善卵巢反应性的方法被公认是最有效的。最近脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA,一种含雄性激素药物)在卵巢功能低下患者中的应用受到关注。近年研究表明,DHEA与卵巢功能有着更为密切的关系,其作为雌激素的前体激素,对改善卵巢功能有一定意义,但具体机制仍有待研究。

关于雄性激素对于雌性生殖力的影响还需要科学家深入地探索相关问题。

黄荷凤亦介绍了她所在课题组在PCOS的发病机制和临床预后的研究中取得的系列成果。其中,她们发现PCOS不孕患者的卵泡液中存在局部高雄激素,且PCOS不孕患者卵泡液中的高雄伴随着卵巢颗粒细胞中水通道蛋白AQP9低表达,从水转运障碍机制方面解析了高雄致PCOS发病机制。系列相关成果首次在2013年美国生殖医学学会年会进行报告即引起反响,并荣获ASRM CORPORATE MEMBER COUNCIL IN-TRAINING TRAVEL AWARDS及IN-TRAINING AWARDS FOR RESEARCH共2项大会奖励,也为PCOS不孕发生的表遗传学机制研究开拓了新的思路。

本刊记者/李娜
(责任编辑 汤锡芳)