

生殖免疫学 理论与临床新进展

韦相才 朱伟杰 钟兴明◎主编



REPRODUCTIVE
IMMUNOLOGY THEORY
AND CLINICAL PROGRESS



科学出版社

生殖免疫学理论与临床新进展

韦相才 朱伟杰 钟兴明 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

生殖免疫学是生殖生理学、生殖医学和免疫学等学科紧密结合形成的一门科学,它涉及人生殖过程的正常生理和生殖病理等基础研究及临床应用的免疫学问题。近年来,随着现代免疫学、分子生物学和遗传学的迅速发展,生殖免疫学无论在基础研究和临床应用上都取得了瞩目的成绩。本书汇集综述文章 47 篇,内容包括精子、卵子及胚胎,着床及母胎界面,妊娠早期及流产相关病理机制,以及临床生殖相关疾病的免疫学问题,尤其重点吸收该领域在分子生物学、细胞生物学、遗传学及临床免疫治疗及实验技术的新成果,多方面介绍了生殖免疫学基础和临床的现状和新进展,有助于读者了解相关领域的学术动态和发展趋势。

本书对从事生殖免疫学、生殖医学、妇产科学、男科学等领域的广大科技工作者、医务人员、高等院校,以及医学院校人员有参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

生殖免疫学理论与临床新进展 / 韦相才, 朱伟杰, 钟兴明主编. —北京: 科学出版社, 2015.12

ISBN 978-7-03-045777-6

I. ①生… II. ①韦… ②朱… ③钟… III. ①生殖生理学—免疫学
IV. ①R339.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 225251 号

责任编辑: 岳漫宇 / 责任校对: 邹慧卿

责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 北京铭轩堂广告设计有限公司

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015 年 12 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2015 年 12 月第一次印刷 印张: 21 1/2

字数: 492 000

定价: 128.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《生殖免疫学理论与临床新进展》编委会

主 编：韦相才 朱伟杰 钟兴明

编 委（按姓氏笔画排序）

王 玉 霞 暨南大学附属第一医院生殖医学科

王 琼 中山大学附属第一医院生殖医学中心

韦相才 广东省计划生育科学技术研究所

李映桃 广州医科大学附属第三医院产科

朱伟杰 暨南大学生命科学技术学院

杨增明 华南农业大学兽医学院

洪 海 中山大学中山医学院免疫教研室

钟兴明 广东省计划生育科学技术研究所

序

生殖免疫学是生殖生理学、生殖医学和免疫学等学科紧密结合形成的一门学科，它涉及人生殖过程的正常生理和生殖病理等基础研究及临床应用的免疫学问题。生殖免疫学分为基础生殖免疫学和临床生殖免疫学。从基础研究着眼，基础生殖免疫学阐明配子发生、受精、着床、妊娠等生殖过程所涉及的免疫学问题；而临床生殖免疫学，则是从免疫学角度提出促进生殖健康的措施和防治生殖相关疾病的方法。生殖免疫学已有一百多年的历史，我国从 20 世纪 70 年代开始了生殖免疫学的研究，诸多高校、研究机构成立了生殖免疫研究中心（研究所），建立了研究平台和人才队伍，取得了令人鼓舞的研究成绩。近二十年来，生殖免疫学不仅在基础研究方面取得重要的成果，而且在临床生殖免疫学方面得到了迅速的发展。

当前，生殖免疫学已从基础理论研究向临床医学应用的转化医学方向发展，追踪国内外最新动态，瞄准前沿的热点难点，及时了解生殖免疫学理论和临床的新进展是十分重要的。《生殖免疫学理论与临床新进展》一书顺应这一需要，将国内外生殖免疫学的新进展、新理论、新成果和新技术进行分析、整理，以综述文集的形式呈现给大家，供同道们交流学习和参考，这对学科发展是一件很有意义的事情。

全书共收录综述文章 47 篇，编写者们结合当前生殖免疫领域的热点问题，参考了大量的国内外资料和文献，介绍了生殖免疫学基础理论及临床新进展，在基础免疫学方面涉及着床的免疫学机制、妊娠期母胎免疫、妊娠免疫耐受等；临床免疫学方面涉及病理妊娠、妊娠免疫相关疾病、妊娠合并症及并发症、免疫与内分泌相关疾病（如多囊卵巢综合征、卵巢早衰）的免疫机制等诸多新认识。我相信，该书不仅有助于科技工作者了解该领域的学术动态和发展趋势，对生殖医学、计划生育和妇产科医务工作人员提高业务素质和专业水平也会有所裨益。

林其德

上海交通大学

2015 年 11 月 于上海

前 言

生殖免疫学是生殖生理学、生殖医学和免疫学等学科紧密结合形成的一门学科，它涉及人生殖过程的正常生理和生殖病理等基础研究及临床应用的免疫学问题。生殖免疫学主要研究正常妊娠所涉及的免疫学问题，包括妊娠的免疫耐受和病理妊娠及一些妊娠疾病发生的免疫学发病机制，以及从免疫学角度提出促进生殖健康和防治生殖疾病的措施。随着现代免疫学、分子生物学和遗传学的迅速发展，生殖免疫学无论在基础研究和临床应用上都取得了瞩目的成绩，研究领域也不再局限于生殖医学、妇产科学，更向男科学、肿瘤学等领域迈进，未来生殖免疫学发展将不仅在强化基础理论研究，更倾向解决临床诊疗过程中出现的实际问题，并不断加强从基础到临床的转化医学发展。

本书汇集综述文章 47 篇，内容包括精子、卵子及胚胎，着床及母胎界面，妊娠早期及流产相关病理机制，以及临床生殖相关疾病的免疫学问题，尤其重点吸收该领域在分子生物学、细胞生物学、遗传学及临床免疫治疗及实验技术的新成果，如复发性流产发病机制及中医中药在生殖免疫相关疾病治疗中作用等，从多方面介绍了生殖免疫学基础和临床的现状和新进展，有助于读者了解相关领域的学术动态和发展趋势。由于生殖免疫涉及的领域广泛，且发展迅猛，尚有诸多方面问题有待研究，特别是妊娠免疫耐受、病理妊娠，以及一些与妊娠疾病发生相关的免疫学问题，本书收集的文章难以全面地介绍，也难免出现欠妥或错误之处，敬请读者、同行指正。

韦相才 朱伟杰 钟兴明

2015 年 10 月 16 日

目 录

脂联素对睾丸功能影响的研究进展.....	1
杨海婷 朱伟杰	
CFTR 基因突变与男性不育.....	8
赵文忠 韦相才	
免疫性不育相关精子抗原的研究进展.....	15
黄楚杰 朱伟杰	
miRNA 在精子发生中的作用机制研究进展.....	21
赵文忠 韦相才	
肿瘤坏死因子 α 对精子发生的影响.....	26
张海燕 朱伟杰	
诱导干细胞分化为雄性生殖细胞.....	31
崔光辉	
exRNA 作为生物标志物评估精液质量的进展.....	36
赵文忠 韦相才	
生长分化因子-9 在卵泡发育中的作用.....	40
桑丽英 钟兴明 韦相才	
AMH、INS 对 PCOS 卵泡生长发育影响的研究进展.....	48
孙秀红 钟兴明 韦相才	
抗菌肽在女性生殖免疫中的研究进展.....	54
赵晶璐 朱伟杰	
自身抗原在自身免疫性卵巢早衰中的作用.....	68
杨海婷 朱伟杰	
脂肪细胞分泌的免疫因子对女性生殖疾病的作用.....	78
王玉霞 朱伟杰	
多囊卵巢综合征的免疫学因素研究进展.....	86
钟兴明 韦相才 苗竹林 崔 蓉 陶 涛 张卓君	
卵巢早衰的发病因素及其研究进展.....	96
张碧云	
多囊卵巢综合征与甲状腺功能减退的相互影响.....	102
潘翠娇 王玉霞 朱伟杰	
多囊卵巢综合征与复发性流产.....	108
钟兴明 韦相才 苗竹林 崔 蓉 陶 涛 刘永权	

脂联素在多囊卵巢综合征胰岛素抵抗中的作用	117
曾辉锋 王玉霞	
免疫与妊娠: 炎症反应在胚胎着床中的作用	124
漆倩荣 杨增明	
卵巢间质纤维化发生机制及诊治进展	140
苗竹林	
卵巢局部细胞因子及其在卵巢储备功能评估的应用进展	144
金芬品 韦相才	
免疫性卵巢早衰的中医治疗及机制研究进展	153
刘昱磊 刘新玉	
微小 RNA 与胚胎着床、停育及复发性流产关系研究进展	161
钟泽艳 钟兴明 韦相才	
主动免疫治疗在原因不明复发性流产中的应用	168
崔 蓉 苗竹林 钟兴明	
Toll 样受体与女性生殖道免疫的研究进展	173
杨利林 罗颂平	
复发性流产的临床研究进展	178
王 琼 袁 茜	
复发性流产的男性因素进展	182
秦卫兵 韦相才	
Th1/Th2/Treg/Th17 细胞与复发性流产关系进展	189
秦卫兵 韦相才	
精子 DNA 损伤与复发性流产关系的研究进展	195
汪李虎	
早期胚胎发育中甲状腺激素及其相关受体对女性生殖系统的作用	202
程 佩 王 芳	
同种免疫型复发性流产	209
陈建明	
妊娠期母胎免疫耐受机制的研究	229
洪 海	
Treg 细胞在复发性流产中的作用及免疫治疗研究进展	240
洪 海	
雌激素受体及五羟色胺转运蛋白基因多态性与围产期抑郁的相互关系	247
何 青 谢玉珍 李映桃 周伯荣	
VWF、ADAMTS13 及炎症因子与子痫前期相互关系的研究进展	253
谢玉珍 何 青 陈海霞 李映桃	
沙眼衣原体感染与免疫不孕不育的相互关系	259
谢贤聪 张 颖	

免疫炎性细胞因子与妊娠期糖尿病相互关系的研究进展.....	263
陈海霞 谢玉珍 何 青 李映桃	
早产与 TLR 相互关系的研究进展.....	269
陈娟娟 李映桃	
肾上腺髓质素与妊娠关系的研究进展.....	274
殷慧婷 张 颖	
PPAR γ 基因多态性在胎儿宫内生长受限中的应用诊断价值研究.....	280
周 俊 陈小蔓	
hCG 在生殖系统中的相互作用和在不孕症处理中的潜能	284
王海英	
PCOS 易感基因单核苷酸多态性及其相关 miRNA 的研究进展	295
殷 倩 钟兴明 韦相才	
促排卵治疗与卵巢肿瘤	302
邓宇傲 宁映霞	
复发性外阴阴道假丝酵母菌病与阴道免疫.....	306
高晓红 朱 玲	
黄酮类化合物抗肿瘤作用及构效关系研究进展.....	310
宁映霞 邓宇傲	
新生隐球菌抵抗宿主免疫在机体内存活的机制.....	314
刘永权 钟兴明 龙 敏	
一种新型基因修饰技术: CRISPR/Cas9 在生殖相关疾病研究中应用	321
孙秀红 韦相才	
Th17/Treg 与子痫前期相互关系的研究进展.....	327
谢玉珍 何 青 贺 芳 李映桃	

脂联素对睾丸功能影响的研究进展

杨海婷 朱伟杰*

暨南大学生命科学技术学院发育与再生生物学系, 广州

摘要 脂联素是脂肪细胞特异分泌的一种细胞因子, 主要与靶细胞膜上受体结合, 参与调节糖、脂肪代谢、肥胖、炎症反应、胰岛素抵抗等。脂联素及其受体在睾丸中表达, 与睾丸功能关系密切。脂联素可抑制 Leydig 细胞炎症因子表达, 保护 Leydig 细胞、调节 Leydig 细胞分泌睾酮、促进精子发生等。

关键字 脂联素, 睾丸, Leydig 细胞, 睾酮, 精子发生

肥胖是影响人类健康的主要因素之一, 是心血管疾病的危险因素, 还增加糖尿病、血脂代谢紊乱、高血压的发病率。肥胖导致男性不育的研究已成为热点 (Koloszar et al., 2005; Nguyen et al., 2007)。肥胖严重影响了男性雄激素的分泌, 精子的形态、数量和活力等 (Jensen et al., 2004; Magnusdottir et al., 2005; Kort et al., 2006)。肥胖症是指多余的身体脂肪储积, 达到影响健康的程度。脂肪组织具有内分泌和旁分泌功能, 分泌多种活性物质和细胞因子, 这些细胞因子进入血液循环中, 参与调节糖、脂代谢及抵抗炎症反应等。脂肪因子可能参与肥胖导致男性不育的分子机制 (Paasch et al., 2010; Kriegel et al., 2009), 其中脂联素是脂肪细胞特异分泌的一种细胞因子, 它的分泌和含量与肥胖呈负相关 (Yamamoto et al., 2003)。既往研究揭示, 脂联素与男性生殖存在紧密联系 (Martin, 2014; Wu et al., 2013; Thomas et al., 2013; Pfahler et al., 2012)。本文就脂联素对睾丸功能影响的研究进展作一综述。

1 脂联素的生物学特性

脂联素 (adiponectin) 是脂肪细胞分泌的一种具有多种生物学效应的细胞因子, 是至今发现唯一与肥胖呈负相关的脂肪特异性蛋白, 也是脂肪组织基因表达丰富的蛋白质产物之一, 大量存在于血液循环中。具有降血糖、降血脂、抗炎、增加胰岛素敏感性和抗动脉粥样硬化等生理作用。

1.1 脂联素的结构及其受体

脂联素, 又命名为 30kDa 脂肪补体蛋白 (adipocyte complement-related protein, ACRP30)、脂肪组织丰富的基因转录产物 (adipose most abundant gene transcript 1, apM1)、

* 通讯作者: tzhujw@jnu.edu.cn

28kDa 凝胶结合蛋白 (gelatin-binding protein 28, GBP28) 和 AdipoQ (Scherer et al., 1995; Hu et al., 1996; Maeda et al., 1996; Nakano et al., 1996)。在人类中, 脂联素由 244 个氨基酸组成, 而鼠的由 247 个氨基酸组成, 脂联素单体包括 4 个结构域: 信号序列、非同源序列、胶原样结构域、C 端球状结构域 (Shapiro and Scherer, 1998)。脂联素由 3 个球状结构域单体组合成三聚体, 4~6 个三聚体通过胶原结构域组合成高级结构 (Fruebis et al., 2001; Waki et al., 2003)。人类中绝大部分脂联素以高级结构形式存在 (Koerner et al., 2005)。脂联素的结构与血清补体 1q 相似, 是构成特征多聚体形式的一个蛋白家族。脂联素的多聚化结构, 对其生物学功能起到重要作用 (Fisher et al., 2005)。脂联素在血液循环中的含量丰富, 在血浆中的浓度是 3~30 $\mu\text{g/ml}$ (Arita et al., 1999), 有全长和球形两种循环形式 (Despres and Lemieux, 2006)。

脂联素主要通过与其靶细胞膜上的两种特异性受体结合而发挥其生理作用。Yamauchi 等 (2003) 首次克隆人类与小鼠的脂联素受体, 分别是 AdipoR1 和 AdipoR2, 两者高度保守。两种受体都属于 7 次跨膜蛋白, N 端在细胞内, C 端在细胞外, 这与 G 蛋白偶联受体拓扑结构相反。AdipoR1 主要表达于小鼠的骨骼肌中, 而 AdipoR2 在肝脏的表达最为丰富 (Yamauchi et al., 2003)。AdipoR1 对脂联素的球状结构域具有高亲和力, 而 AdipoR2 对球状结构域或全长脂联素均具有高亲和力 (Yamauchi et al., 2003)。通过结合 AdipoR1 和 AdipoR2, 脂联素可以激活 AMPK、MAPK 及 PPAR- α 的活性 (Tsuchida et al., 2004), 起到加快脂肪酸分解和调节糖代谢的作用。AdipoR1 缺失的小鼠表现身体肥胖、乳糖耐受降低、自发性运动和能量减少; 相反的是, AdipoR2 缺失小鼠表现为身体瘦小、能抵抗高脂肪饮食导致的肥胖、乳糖耐受强、血浆胆固醇水平降低 (Yamauchi et al., 2007; Bjursell et al., 2007)。

1.2 脂联素的生理作用

脂联素对糖和脂肪代谢起着重要的调控作用。脂联素在血浆中具有相当高的浓度, 在血液循环中与相应受体结合, 通过激活腺苷酸活化蛋白激酶促进骨骼脂肪酸的氧化, 降低脂质在骨骼肌中的沉积, 减少游离脂肪酸进入肝脏; 并改善肝脏的胰岛素抵抗, 降低肝糖的生成。脂联素含量的降低与胰岛素抵抗、高胰岛素血症的程度有很强的相关性。给胰岛素分泌减少和高胰岛素血症小鼠注射脂联素, 均使血糖降为正常, 而胰岛素的浓度不变 (Spranger et al., 2003)。脂联素可降低巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子的表达, 从而减弱炎症反应。脂联素可抑制血管内皮的炎症反应, 降低血管细胞黏附因子 1 (VCAM1) 和 A 类清道夫受体的表达, 抑制巨噬细胞向泡沫细胞的转变, 从而起到抗动脉粥样硬化的作用 (Goldstein and Scalia, 2004)。冠心病患者血浆脂联素水平与冠脉病变程度负相关, 患者血浆脂联素水平显著低于对照组 (Dunajska et al., 2004; Rothenbacher et al., 2005)。血浆脂联素水平可能成为预测诊断心血管疾病的一个指标, 提高血浆的脂联素浓度将为心血管疾病提供新的治疗方案。

1.3 脂联素及其受体在睾丸中的分布

AdipoR1 在人脂肪组织、骨骼肌、骨髓、肾上腺、甲状腺、肝、小脑、子宫、睾丸

中表达, AdipoR2 在人体内广泛分布, 主要在肌肉、肝脏、脂肪组织、睾丸的表达较为丰富, 脂联素通过结合受体对机体具有广泛作用 (Civitarese et al., 2004)。AdipoR1 和 AdipoR2 在男性生殖系统中表达, 睾丸是脂联素发挥作用的一个重要靶器官 (Yamauchi et al., 2007)。

2 脂联素对睾丸功能的影响

性腺成熟可能与睾丸脂联素受体基因的表达有关 (Grove et al., 2008)。性腺成熟过程中, AdipoR1 与 AdipoR2 mRNA 水平在机体内增高 (Grove et al., 2008)。在大鼠中, AdipoR2 蛋白在睾丸 Leydig 细胞的表达水平越来越高 (Pfaehler et al., 2012), 睾丸间质细胞对血浆中的脂联素水平更为敏感。性成熟小鼠的脂联素血浆含量远高于性未成熟小鼠 (Combs et al., 2003)。AdipoR2 缺失的小鼠, 睾丸重量和体积减少, 曲细精管萎缩和出现无精子症 (Bjursell et al., 2007)。AdipoR1 在睾丸中高表达, 脂联素在睾丸中的作用主要通过 AdipoR1 介导 (Martin, 2014)。脂联素及其受体影响睾丸类固醇激素分泌, 以及精子发生和活性 (Grove et al., 2008)。

2.1 脂联素对 Leydig 细胞的作用

睾丸间质细胞 (Leydig cell), 分布于曲细精管之间的疏松结缔组织中, 是合成和分泌雄激素 (睾酮) 的主要场所。AdipoR1 和 AdipoR2 在小鼠 TM3 和 mLTC Leydig 细胞系表达 (Wu et al., 2013), 并且脂联素在 Leydig 细胞中起到对抗促炎症因子的作用, 如 TNF α 等。而促炎症因子 TNF α 、IL-1 β 能抑制 Leydig 细胞的功能和类固醇的生成 (Hong et al., 2004)。用 TNF α 、IL-1 β 处理 TM3 细胞 24h 后, AdipoR1 和 AdipoR2 的 mRNA 表达显著降低; 脂联素处理 TM3 细胞 24h 后, 与对照组比较, 细胞活力和增殖能力显著增加, 脂联素显著降低 TNF α 诱导的炎症因子的表达, 脂联素对 Leydig 细胞有保护作用 (Wu et al., 2013)。荧光素酶报告基因显示, 脂联素能显著抑制 NF- κ B 通路的激活, 抑制 p65 的磷酸化和乙酰化 (Wu et al., 2013)。脂联素依赖 AMPK 通路的激活, 抑制睾丸 Leydig 细胞炎症因子的表达从而保护 Leydig 细胞, 维持 Leydig 细胞正常分泌雄激素。

2.2 脂联素对 Leydig 细胞分泌睾酮的影响

下丘脑-垂体-睾丸轴对男性生殖系统起着调节作用。下丘脑分泌促性腺激素释放激素 (GnRH) 刺激脑垂体分泌促性腺激素。在促性激素的作用下, 睾丸 Leydig 细胞分泌雄性激素。AdipoR1 和 AdipoR2 在人类下丘脑和垂体中表达, 脂联素结合两种受体, 主要通过下丘脑-垂体轴影响生殖激素的分泌 (Rodriguez-Pacheco et al., 2007; Kubota et al., 2007; Wen et al., 2008; Psilopanagioti et al., 2009)。在下丘脑中 AdipoR1、AdipoR2 与瘦素受体 (Ob-R) 局部连接, 脂联素跨过血脑屏障激活受体 (Kubota et al., 2007)。体外培养的下丘脑和垂体细胞中加入脂联素后对生长激素、黄体生成素有明显抑制作用。脂联素调节着促性腺激素的合成, 从而影响性激素的分泌 (Rodriguez-Pacheco et al., 2007)。

睾酮是人体内主要的雄激素,是促进男性内外生殖器官发育,维持男性第二性征和性功能的重要激素。在一项青春期前和青春期男性的减肥研究中,减肥前肥胖组与正常体重组对比睾酮水平无显著差异;当肥胖组体重减轻,血浆脂联素水平增加和睾酮水平降低,因此血浆中脂联素是睾酮水平的影响因素之一(Reinehr et al., 2005)。随着男性青春期发育和睾酮水平增加,血浆中脂联素水平随之下降(Tsou et al., 2004)。睾丸组织 AdipoR1 mRNA 与 CYP11A1 mRNA 表达量正相关,脂联素促进 Leydig 细胞分泌睾酮(Lanfranco et al., 2004; Mitchell et al., 2005)。另一方面,睾酮可导致脂肪减少,脂联素含量也减少,睾酮对脂联素有相应的抑制作用(Page et al., 2005)。性激素能减少血浆中脂联素的含量,在男性中雄激素可诱导低脂联素血症(Nishizawa et al., 2002)。在体外培养 3T3-L1 脂肪细胞,经睾酮处理后,脂联素的分泌显著减少(Caminos et al., 2008)。

2.3 脂联素对精子发生的影响

肥胖使精子数量、活力降低,形态改变(Fernandez et al., 2011),说明肥胖对男性生育造成损伤。另外,男性肥胖可能通过氧化应激增强、睾酮水平下降和减少精子发生,使睾丸的功能发生改变,从而导致生育力低下(Erdemir et al., 2012)。在正常体重的男性中,脂联素在精浆中的含量比在血清中的高 3 倍(Thomas et al., 2013)。另外,精浆中脂联素浓度与精子浓度、正常形态精子的数量呈正相关(Thomas et al., 2013)。精液里的脂联素水平与肥胖成反比,随着肥胖程度的增加,脂联素浓度越低。然而,精浆中脂联素的来源尚未确定。脂联素及其受体在精子形态和功能上发挥重要作用,并提高男性生育力。脂联素可能是肥胖与男性生育之间的一种分子联系。

在生育力较高的男性中,血清和精子脂联素及其受体 mRNA 水平都相对较高(Kasimanickam et al., 2013)。脂联素蛋白在精子尾部表达丰富,AdipoR1 主要表达于赤道段和顶体,AdipoR2 主要表达于精子赤道环(Kasimanickam et al., 2013)。精子获能前后均有脂联素及其受体的表达,脂联素参与促进精子发生,提高精子活力,并促进精子获能。

3 结 语

在超重和肥胖男性中,精子发生异常的概率增大,且生育力下降(Hofny et al., 2010)。影响肥胖男性生育力低下的机制很多,如遗传、内分泌因素等,这些因素最终导致激素代谢紊乱和下丘脑-垂体-睾丸轴的异常调节。脂联素可通过下丘脑-垂体-睾丸轴调节 Leydig 细胞分泌睾酮。脂联素在睾丸 Leydig 细胞、精子中表达,可以作为旁分泌和自分泌因子来调节不同睾丸细胞的功能。然而,脂联素对精子发生和成熟的调节机制尚不清楚。深入研究脂联素及其受体在睾丸功能和男性生殖系统中的作用,对了解肥胖诱导男性不育症的机制,以及治疗男性不育症具有重要的意义。

致 谢 本项工作受广东省科技计划项目的资助(No. 2014A020213007), 谨此致谢。

参 考 文 献

- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. 1999. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 257(1): 79-83.
- Bjursell M, Ahnmark A, Bohlooly Y M, et al. 2007. Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism. *Diabetes*, 56(3): 583-593.
- Caminos J E, Nogueiras R, Gaytan M, et al. 2008. Novel expression and direct effects of adiponectin in the rat testis. *Endocrinology*, 149(7): 3390-3402.
- Civitarese A E, Jenkinson C P, Richardson D, et al. 2004. Adiponectin receptors gene expression and insulin sensitivity in non-diabetic Mexican Americans with or without a family history of Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 47(5): 816-820.
- Combs T P, Berg A H, Rajala M W, et al. 2003. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes*, 52(2): 268-276.
- Despres J P, Lemieux I. 2006. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121): 881-887.
- Dunajska K, Milewicz A, Jedrzejuk D, et al. 2004. Plasma adiponectin concentration in relation to severity of coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Endocrine*, 25(3): 215-221.
- Erdemir F, Atilgan D, Markoc F, et al. 2012. The effect of diet induced obesity on testicular tissue and serum oxidative stress parameters. *Actas Urol Espanolas*, 36(3): 153-159.
- Fisher F F, Trujillo M, Hanif W, et al. 2005. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. *Diabetologia*, 48(6): 1084-1087.
- Fernandez C D, Bellentani F F, Fernandes G S, et al. 2011. Diet-induced obesity in rats leads to a decrease in sperm motility. *Reprod Biol Endocrinol*, 9(10): 32.
- Fruebis J, Tsao T S, Javorschi S, et al. 2001. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *PNAS*, 98(4): 2005-2010.
- Goldstein B J, Scalia R. 2004. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6): 25632-25681.
- Grove O M, Krzysik-Walker S M, Maddineni S R, et al. 2008. Adiponectin and its receptors are expressed in the chicken testis: influence of sexual maturation on testicular ADIPOR1 and ADIPOR2 mRNA abundance. *Reprod Camb Engl*, 136(5): 627-638.
- Hofny E R, Ali M E, Abedel-Hafez H Z, et al. 2010. Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. *Fertil Steril*, 94(2): 581-584.
- Hong C Y, Park J H, Ahn R S, et al. 2004. Molecular mechanism of suppression of testicular steroidogenesis by proinflammatory cytokine tumor necrosis factor alpha. *Mol Cell Biol*, 24(7): 2593-2604.
- Hu E, Liang P, Spiegelman B M. 1996. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *Journal of Biological Chemistry*, 271(18): 10697-10703.
- Jensen T K, Andersson A M, Jorgensen N, et al. 2004. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril*, 82(4): 863-870.
- Kasimanickam V R, Kasimanickam R K, Kastelic J P, et al. 2013. Associations of adiponectin and fertility estimates in Holstein bulls. *Therioenology*, 79(5): 766-777.
- Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. 2005. Adipocytokines: leptin — the classical, resistin — the controversial, adiponectin—the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 19(4): 525-546.
- Koloszar S, Fejes I, Zavaczki Z, et al. 2005. Effect of body weight on sperm concentration in

- normozoospermic males. *Arch Andro*. 51(4): 299-304.
- Kort H I, Massey J B, Elsner C W, et al. 2006. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *Androl*, 27(3): 450-452.
- Kriegel T M, Heidenreich F, Kettner K, et al. 2009. Identification of diabetes and obesity-associated proteomic changes in human spermatozoa by difference gel electrophoresis. *Reprod Biomed Online*, 19(5): 660-670.
- Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. 2007. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab*, 6(1): 55-68.
- Lanfranco F, Zitzmann M, Simoni M, et al. 2004. Serum Adiponectin levels in hypogonadal males: influence of testosterone replacement therapy. *Clinical Endocrinology*, 60(4): 500-507.
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. 1996. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*, 221(12): 286-289.
- Magnusdottir E V, Thorsteinsson T, Thorsteinsdottir S, et al. 2005. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod*, 20(1): 208-215.
- Martin L J. 2014. Implications of adiponectin in linking metabolism to testicular. *Endocrine*, 46(1): 16-28.
- Mitchell M, Armstrong D T, Robker R L, et al. 2005. Adipokines: implications for female fertility and obesity, 130(5): 583-597.
- Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura N H, et al. 1996. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding, protein purified from human plasma. *Journal of Biochemistry*, 120(4): 803-812.
- Nguyen R H, Wilcox A J, Skjaerven R, et al. 2007. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod*, 22(9): 2488-2493.
- Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. 2002. Androgens decrease plasma adiponectin an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*, 51(9): 2734-2741.
- Paasch U, Grunewald S, Kratzsch J, et al. 2010. Obesity and age affect male fertility potential. *Fertil Steril*, 94(7): 2898-2901.
- Page S T, Herbst K L, Amory J K, et al. 2005. Testosterone Administration Suppresses Adiponectin levels in Men. *Journal of Andrology*, 26(1): 85-92.
- Pfaehler A, Nanjappa M K, Coleman E S, et al. 2012. Regulation of adiponectin secretion by soy isoflavones has implication for endocrine function of the testis. *Toxicol Lett*, 209(1): 78-85.
- Psilopanagioti A, Papadaki H, Kranioti E F, et al. 2009. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain. *Neuroendocrinology*, 89(1): 38-47.
- Reinehr T, Sousa G, Roth C L, et al. 2005. Androgens before and after weight loss in children. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(10): 5588-5595.
- Rodriguez-Pacheco F, Martinez-Fuentes A J, Tovar S, et al. 2007. Regulation of pituitary cell function by adiponectin. *Endocrinology*, 148(1): 401-410.
- Rothenbacher D, Brenner H, Marz W, et al. 2005. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J*, 26(16): 1640-1646.
- Scherer P E, Williams S, Fogliano M, et al. 1995. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 270(45): 26746-26749.
- Shapiro L, Scherer P E. 1998. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Current Biology*, 8(6): 335-338.
- Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. 2003. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*, 361(9353): 226-228.
- Thomas S, Kratzsch D, Schaab M, et al. 2013. Seminal plasma adipokine levels are correlated with functional characteristics of spermatozoa. *Fertil Steril*, 99(5): 1256-1263.
- Tsou P L, Jiang Y D, Chang C C, et al. 2004. Sex-related difference between adiponectin and insulin

- resistance in schoolchildren. *Diabetes Care*, 27(2): 308-313.
- Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, et al. 2004. Insulin/ Foxo pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem*, 279(29): 941.
- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. 2003. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *Journal of Biological Chemistry*, 278(41): 40352-40363.
- Wen J P, Lv W S, Yanq J, et al. 2008. Globular adiponectin inhibits GnRH secretion from GT1-7 hypothalamic GnRH neurons by induction of hyperpolarization of membrane potential. *Biochem Biophys Res Commun*, 371(4): 756-761.
- Wu L, Xu B, Fan W, et al. 2013. Adiponectin protects Leydig cells against proinflammatory cytokines by suppressing the nuclear factor- γ B signaling pathway. *FEBS J*, 280(16): 3920-3927.
- Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. 2003. Correlation of adipocytel-derived protein, adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index in the Japanese population. *Clin Sci*, 103(2): 137-142.
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. 2003. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 423(6941): 762-769.
- Yamauchi T, Nio Y, Maki T M, et al. 2007. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med*, 13(3): 332-339.

CFTR 基因突变与男性不育

赵文忠 韦相才*

广东省计划生育科学技术研究所, 广州

摘 要 囊性纤维化病(CF)是一种累及全身多个系统的常染色体隐性遗传病, 该疾病主要是由囊性纤维化跨膜转导调节因子(CFTR)的基因突变所致。CFTR 基因突变在男性不育中多表现为先天性双侧输精管缺如、单侧输精管缺如、少精子症和无精子症。卵胞浆内单精子注射(ICSI)技术可能将突变的基因遗传给下一代。因此, 遗传咨询与基因突变筛查对于预防该病非常重要。

关键字 CFTR, 基因突变, 男性不育, 遗传咨询, 筛查

囊性纤维化病(cystic fibrosis, CF)是一种累及全身多个系统的常染色体隐性遗传病(Jarvi et al., 1995)。在生殖系统中, 本病突出表现为男性不育症。CF在不同人群中的发病率差别很大, 表现为显著的种属差异性, 以欧美白种人发病率最高, 东亚黄色人种和非洲黑色人种发病率较低。据报道, 该病在白色人种中的发病率约为 1‰, 黄色人种发病率约为 1/100 000。该疾病主要是由囊性纤维化跨膜转导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)的基因突变所致(Riordan et al., 1989)。

1 CFTR 基因结构与功能

CFTR 基因是由 Riordan 等在 1989 年通过定位克隆、序列测定的方法确定的 CF 相关致病基因。它位于人类染色体 7q31.2, 全长约 250kb, 共有 27 个外显子和 26 个内含子, cDNA 全长 6129bp, 基因编码为 1480 个氨基酸的多肽链。CFTR 蛋白由 5 个结构域所组成, 分别是 2 个由 6 个连续串联的跨膜区组成的跨膜结构域(membrane-spanning domain, MSD), 2 个核苷酸结合结构域(nucleotide-binding domain, NBD), 以及一个连接在其之间的具有多个磷酸化位点的调节结构域(regulatory domain, RD)。CFTR 蛋白的磷酸化只发生在胞质的 RD 区, 而 ATP 的结合和水解发生在任意一个 NBD 区(Jentsch et al., 2002)。

CFTR 蛋白是位于上皮细胞顶膜的 Cl⁻通道, 广泛分布于人体内, 如呼吸道、消化道和生殖道等组织, 对跨上皮细胞的盐类运输、液体流动及离子浓度调节等有重要作用(Hwang and Sheppard, 2009)。CFTR 基因突变可导致该蛋白的翻译异常和功能丧失, 使导管上皮细胞膜对 Cl⁻的通透性降低, 相应 Na⁺的重吸收增加, 从而使外分泌液中 Na⁺、Cl⁻浓度异常增高, 最终导致囊性纤维化。

* 通讯作者: dxcwei@163.com