

INSL3-RXFP2 与两性生殖系统关系研究进展



全文二维码

欧文辉¹ 肖文峰¹ 谢新泉² 陈凯洪¹ 符马贤³ 李建宏¹ 段守兴³¹ 汕头大学医学院第二附属医院小儿外科, 汕头 515041; ² 粤北人民医院小儿外科, 韶关 512026; ³ 华中科技大学协和深圳医院小儿外科, 深圳 518000

通信作者: 李建宏, Email: jianhongli2013@163.com

【摘要】 胰岛素样因子 3 (insulin-like factor 3, INSL3) 在两性生殖系统中均有表达, 在雄性个体中主要由睾丸间质细胞分泌, 在雌性个体中主要由卵泡膜分泌。INSL3 的受体为松弛素家族受体 2 (relaxin family peptide receptor 2, RXFP2), 在雄性生殖系统中主要表达于引带细胞、生殖细胞以及睾丸间质细胞, 在雌性生殖系统中主要表达于卵细胞及卵泡膜细胞。INSL3-RXFP2 通路作用于两性生殖系统, 其通路异常与两性生殖系统疾病密切相关。本文将结合最新研究进展, 对 INSL3-RXFP2 与两性生殖系统的关系进行综述。

【关键词】 胰岛素因子 3; 松弛素家族受体 2; 隐睾症; 雄性生殖系统; 雌性生殖系统

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81801432); 广东省自然科学基金 (2022A1515010407、2020A1515010135、2018A030307045); 广东省科技专项资金 (“大专项 + 任务清单”) (STKJ2021119); 汕头市医疗卫生科技计划项目 (汕府科【2020】58-35)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202010031-018

Relationship between INSL3-RXFP2 and reproductive system

Ou Wenhui¹, Xiao Wenfeng¹, Xie Xinquan², Chen Kaihong¹, Fu Maxian³, Li Jianhong¹, Duan Shouxing³¹ Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, China; ² YueBei People's Hospital, Shaoguang 512026, China; ³ Huazhong University of Science and Technology Union Shenzhen Hospital (Nanshan Hospital), Shenzhen 518000, China

Corresponding author: Li Jianhong, Email: jianhongli2013@163.com

【Abstract】 Insulin-like factor 3 (INSL3) is predominantly secreted by Leydig's cell in males and theca cells in females. Its specific receptor, relaxin family peptide receptor 2 (RXFP2), is expressed in gubernacular, germ and Leydig's cells. RXFP2 is also expressed in ovary and theca cells. Abnormality of INSL3-RXFP2 complex is related to reproductive disease in both males and females. This review summarized the latest researches about the relationship between INSL3-RXFP2 complex and reproductive system.

【Key words】 Insulin-like Factor 3; Relaxin Family Peptide Receptor 2; Cryptorchidism; Male Reproductive System; Female Reproductive System

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81801432); Natural Science Foundation of Guangdong Province (2022A1515010407, 2020A1515010135, 2018A030307045); The Special fund for science and technology of Guangdong Province (STKJ2021119); Medical Health Science and Technology Project of Shantou Health Commission (【2020】58-35)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202010031-018

胰岛素样因子 3 (insulin-like factor 3, INSL3) 是结构类似于胰岛素的小肽类激素, 其受体为松弛素家族受体 2 (relaxin family peptide receptor 2, RXFP2)。INSL3 与 RXFP2 形成受体配体复合物, 对睾丸引带发育起到重要作用, 为睾丸下降所必须, 其通路异常会导致睾丸下降不全。国内外针对 INSL3-RXFP2 的研究虽然较多, 但大多局限于其对男性睾丸引带的影响。事实上, RXFP2 受体不仅表达于睾丸引带, 还

表达于雄性生殖系统的其他位置, 且 INSL3-RXFP2 也并非雄性所特有, 在雌性个体中也见分布, 且发挥相应作用。本文对 INSL3-RXFP2 与两性生殖系统的关系进行综述。

一、INSL3 的分布与结构

INSL3 主要由男性睾丸间质细胞 (Leydig cell) 及女性卵泡上的膜细胞 (thecal cell) 分泌, 除此之外亦可表达于前列腺 (基底细胞)、子宫内膜 (腺细胞、上皮细胞及基质细胞)、

乳腺、胎盘(滋养层细胞)^[1]。睾丸在胚胎时期已能分泌 INSL3 并能在母体羊水中被检测出^[2-3]。INSL3 中文名称为胰岛素样蛋白,顾名思义,其结构与胰岛素类似,有类似于胰岛素的 B-C-A 结构(C 链连接 A 链和 B 链)。将 C 链经酶切后,A 链和 B 链仍由两个二硫键连接(图 1)^[4]。其中 A 链第 10、11、15、24 位和 B 链的第 10、22 位均有胱氨酸,胱氨酸基团之间可形成保守的二硫键。A 链的 10、15 位胱氨酸形成链内二硫键,A 链的 11、24 位分别和 B 链的第 10、22 位形成链间二硫键。INSL3 B 链第 27 位的色氨酸是与 RXFP2 结合的重要因素。此外,B 链上的 H12、R16、V19、R20 均会影响其与 RXFP2 的结合^[5]。A 链与 RXFP2 的结合力不如 B 链,但单独的 B 链与 RXFP2 结合后无法激活受体,故 A 链对受体激活起到重要作用^[6]。

二、RXFP2 受体的分布与结构

RXFP2 是 INSL3 的特异性受体,主要表达于睾丸引带及睾丸(睾丸间质细胞、输精小管上的生殖细胞、间质细胞),还表达于卵巢(卵细胞)、脑(下丘脑、纹状体、特定部位的大脑皮质)、肾(肾小球及系膜细胞)、肌肉、甲状腺、骨、前列腺、子宫、外周淋巴细胞^[1,7]。睾丸间质细胞和卵泡膜细胞既能分泌 INSL3,又表达 INSL3 的受体 RXFP2^[8-10]。INSL3-RXFP2 在两性生殖系统中同时存在自分泌及旁分泌调节。

RXFP2 属于 G 蛋白耦连受体之一,其结构包括胞外 N 端、胞内 C 端及七次穿膜结构。胞外结构主要包括 10 个富含亮氨酸的重复序列(leucine-rich repeats, LRRs)及 LDL-A 模块(图 2)^[1]。LRR 是 RXFP2 与配体的一个结合位点。INSL3 与 RXFP2 的结合主要依赖其 B 链和 LRR 域的各基团协同,如 B 链上的 R16 与 RXFP2 的 D227、H12 与 RXFP2 的 W177、V19 与 RXFP2 的 I179、R20 与 RXFP2 的 E229 和 D181、W27 与 RXFP2 的 F131 和 Q133 结合。其中 W27 和 R20 对于 RXFP2 的结合最重要^[11]。而 LDL-A 模块不参与受体与 INSL3 的结合,却与下游通路的激活相关。LDL-A 具有以下特点:①敲除 LDL-A 模块后 RXFP 受体将无法产生下游信号;②游离的 LDL-A 不能产生下游信号,且还会对受体的激活产生拮抗;③ LDL-A 具有特异性,用不同类型松弛素家族肽受体之间的 LDL-A 混搭后,即使与配体结合,也无法完全激活下游通路^[12-14]。因此有学者提出,LDL-A 是激活 RXFP2 受体上的 G 蛋白的真正“钥匙”,只有当 INSL3 与 RXFP2 结合后,受体发生结构改变,LDL-A 模块才有机会与 RXFP2 受体上的某个具有高度特异性的结构域结合,进而启

动 G 蛋白及下游信号^[12]。七次穿膜结构的胞内环,是 G 蛋白锚定的位置,而胞外环是 INSL3 A 链与受体结合的另一个位点^[1]。

RXFP2 在内质网合成完毕后,需要对 5 个位点进行天冬酰胺-糖基化修饰才能转运至细胞膜^[15]。这 5 个位点位于受体的 LRR 区域、N 末端及 LDLa 模块。若这 5 个位点对应的基因突变导致天冬酰胺-糖基化修饰失败,并不影响受体表达,也不影响受体激活及下游信号的传导,但会使 RXFP2 无法正常转运至细胞膜,导致受体数量减少。

INSL3 与 RXFP2 结合后,若受体激活了 $G_{\alpha s}$,则激活了腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC),使得 cAMP 增加。若激活了 G_i ($G_{\alpha oB}$, $G_{\beta\gamma}$)则抑制 AC,下调 cAMP 的产生。受体结合 G 蛋白的类型取决于不同的细胞。睾丸引带细胞的 RXFP2 与 INSL3 结合后激活的 $G_{\alpha s}$,而生殖细胞的 RXFP2 与 INSL3 结合后激活的是 G_i ^[1]。

三、INSL3-RXFP2 与雄性睾丸下降

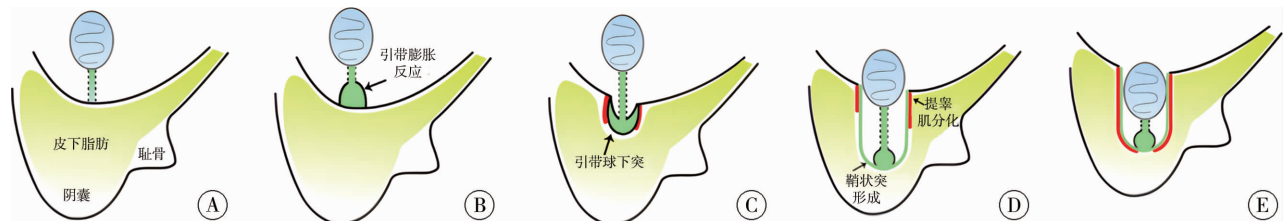
在胚胎时期,睾丸位于肾周,睾丸引带一端连接着睾丸,一端连接着“内环口”(图 1)。在引带的牵引下,睾丸逐步降至阴囊,下降过程分为腹腔阶段及腹股沟阴囊阶段。INSL3-RXFP2 与睾丸下降密切相关。

(一)腹腔阶段

在腹腔阶段(人妊娠第 20~23 周,小鼠妊娠第 15.5~17.5 天),INSL3-RXFP2 介导引带细胞增殖分化,主要表现为细胞增殖分化并向引带远端迁移,透明质酸、粘多糖沉积,最终导致引带远端发生膨胀,形成引带球^[6,16-17]。在敲除 RXFP2 的小鼠中,引带无法发生膨胀反应,引带内部细胞的凋亡速度明显大于野生型小鼠^[17]。故 INSL3-RXFP2 参与了引带的发育,膨大的引带拓宽了腹股沟管管径,利于睾丸下降入阴囊。

(二)腹股沟阴囊阶段

在腹股沟阴囊阶段(人类妊娠第 24~34 周,小鼠妊娠第 18 天至出生后第 19 天),一开始凸向腹腔的引带球逐渐向腹股沟方向下突,最后凸向阴囊。引带球向腹股沟方向迁徙的过程中,会打开一条通道(腹股沟管),引带的内层结构形成鞘状突,外层的间叶细胞会进一步分化成提睾肌。在睾丸下降的第二阶段,提睾肌细胞的 RXFP2 受体表达较前更活跃^[18]。RXFP2 被敲除的小鼠,其引带外层的间叶细胞无法分化为提睾肌,仅发育为细长、没有肌肉包裹的纤维遗迹^[17]。故 INSL3-RXFP2 可能参与了提睾肌的分化。



注 A:睾丸引带为图中标记的绿色索带,此时尚未发生膨胀反应;B:睾丸引带的远端发生膨胀反应;C:引带球逐步向腹股沟区脂肪垫迁移;D:引带球在迁移的过程中,内衬逐步演化为鞘状突,外层逐步分化为提睾肌;E:睾丸在引带的牵引下最终到达阴囊

图 1 睾丸逐步降至阴囊过程图

Fig. 1 Progressive descent of testis into scrotum

(三) INSL3-RXFP2 调控 wnt 及 Notch 参与提睾肌分化

引带分化为提睾肌需要 INSL3-RXFP2 及其下游基因共同参与。Kaftanovskaya 等^[17]利用 Cre/loxp 系统及转基因 Tg(shRNA) 选择性抑制引带细胞 RXFP2 的表达, 结果发现, 引带最外层间叶细胞不仅无法分化为提睾肌, 且下游的 Wnt/ β -catenin 及 Notch 等表达也明显下调。Johnson 等^[19]学者也证明 INSL3-RXFP2 能上调引带细胞中 Wnt 基因的表达。通过免疫组化染色发现, Notch1 及 Wnt/ β -catenin 主要存在于雄性小鼠的引带小球外缘, 且与肌肉分化的标志物 desmin 共同表达^[17]。敲除 Wnt/ β -catenin 或 Notch 的小鼠均表现为睾丸引带发育不良, 引带外层缺乏横纹肌, 只有散乱的成肌细胞, 这与敲除 RXFP2 的小鼠表现类似^[17]。因此 Wnt/ β -catenin 及 Notch 为 INSL3-RXFP2 的下游通路, 共同参与引带外周的成肌分化。

四、INSL3-RXFP2 与雄性生殖细胞

(一) INSL3-RXFP2 作用于雄性生殖细胞后激活 Gi 而非 Gs

RXFP2 受体锚定 Gi 及 Gs 蛋白, Gs 会激活腺苷酸环化酶并产生 cAMP, 而 Gi 与之相反^[1]。INSL3 作用于非生殖细胞(如引带细胞)上的 RXFP2 而激活 Gs, 引起 cAMP 升高^[5]。与睾丸引带细胞不同, Kawamura 等^[7]通过实验发现, INSL3 作用于生殖细胞后激活了 Gi 而非 Gs, 并降低了细胞内 cAMP 浓度, 加入百日咳毒素(Gi 抑制剂), 却几乎完全抑制 INSL3 的作用。

(二) INSL3-RXFP2 具有抗雄性生殖细胞凋亡作用

动物实验证明, INSL3-RXFP2 具有抗雄性生殖细胞凋亡作用^[20-21]。Kawamura 等^[7]利用 GnRH 拮抗剂(GnRH antagonist, GnRH-ant)处理小鼠睾丸, 从而制造生殖细胞凋亡模型, 将小鼠分为实验组(INSL3 + GnRH-ant 组、GnRH-ant 组)及空白对照组, 干预培养相同时间后对三组小鼠睾丸组织内的 DNA 末端行蓝色荧光标记并完成电泳实验。凋亡细胞的 DNA 会裂解成小片段, 电泳后呈阶梯状分布。实验结果提示, 相比于 INSL3 + GnRH-ant 组, GnRH-ant 组的生殖细胞 DNA 更为碎片化, 呈阶梯状分布, 这意味着 INSL3 对雄性生殖细胞具有抗凋亡作用^[7]。

(三) INSL3-RXFP2 表达缺失并非雄性不育及生殖细胞凋亡的直接原因

将 INSL3 或者 RXFP2 基因敲除的小鼠, 会出现不同程度的睾丸下降不全, 且睾丸内的精原细胞、精细胞及精子大量凋亡, 进而导致不育^[22]。虽然 INSL3-RXFP2 具有抗雄性生殖细胞凋亡作用, 但 INSL3-RXFP2 的缺失并非生殖细胞凋亡的直接原因。Huang 等^[23]通过转入 Stra8-icre 选择性抑制生殖细胞中 RXFP2 的表达(不影响引带细胞, 排除了睾丸下降不全等因素对生殖细胞存活的影响), 结果显示转基因小鼠的附睾、精囊、睾丸的净重和正常小鼠无明显差异, 精子的发生、数量、活力及小鼠的生育能力也完全正常。利用荧光激活细胞分选技术对各阶段生殖细胞进行分析的结果提示, 敲除 RXFP2 对处于各时期生殖细胞的数量及比例没有影

响。利用 TUNEL 技术进行凋亡细胞测定提示敲除 RXFP2 并未加速生殖细胞凋亡^[23]。因此推断, INSL3-RXFP2 缺失不会直接导致雄性生殖细胞凋亡及不育。

有学者指出, INSL3-RXFP2 的异常并非导致隐睾患者生育能力下降的直接原因, 精原干细胞(spermatogonia stem cell, SSC)的耗竭才是问题所在。敲除 RXFP2 基因的隐睾小鼠精原细胞数目虽明显减少, 但精原细胞凋亡率与对照组相比未见明显差异^[24]。在睾丸中, As 精原细胞及 Ap 精原细胞分泌的 NANOS2 是维持 SSC 静默状态(不参与分化)的关键因素, 支持细胞分泌的 GDNF、FGF2 是维持 SSC 自我更新的关键因子。GDNF 作用于 SSC 上的 GFR α 1 及协同受体 RET^[24]。在 RXFP2 敲除小鼠中, GDNF、FGF2、NANOS2 及 RET 均明显下调。因此在 INSL3-RXFP2 异常的隐睾小鼠中, 其 SSC 的耗竭更可能与 SSC 代偿性分化的增加及自我更新的减少有关。虽然 RXFP2 在分化的雄性生殖细胞上有表达, 但在 SSC 以及为 SSC 提供保护的支持细胞中均未见表达^[23]。所以 INSL3-RXFP2 异常并不会直接引起隐睾中 SSC 的储备下降。我们推断, INSL3-RXFP2 信号缺失导致睾丸下降不全, 而下降不全的睾丸所处的温度环境不利于生殖细胞存活, 引起生殖细胞凋亡, 因此 SSC 代偿性分化增多, 但 SSC 自我复制减少, 最终干细胞池中的 SSC 耗尽, 引起生育能力下降^[24-25]。因此在诱导生殖细胞凋亡的异常环境中(如 GnRH 拮抗、环境干扰激素存在或睾丸温度上升等), INSL3-RXFP2 有抗凋亡作用, 但 INSL3-RXFP2 缺失并非生殖细胞凋亡的直接原因, 而是隐睾所致睾丸温度上升^[26]。对 INSL3 或 RXFP2 敲除的隐睾小鼠进行睾丸下降固定术后, 小鼠生育能力得到一定程度的恢复, 也说明了这一点^[16]。

五、INSL3-RXFP2 对雌性生殖系统的关系

(一) INSL3 与雌激素合成的新“两细胞学说”

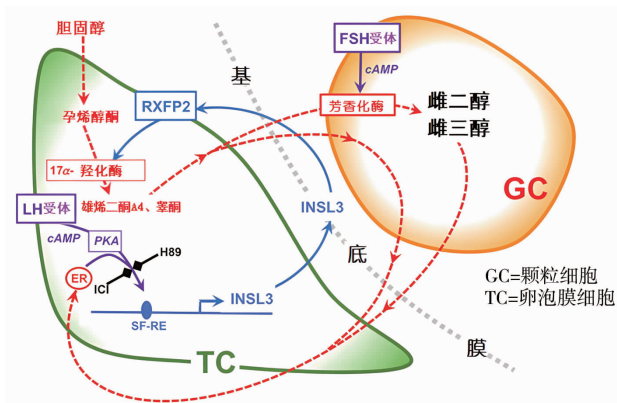
女性卵巢中 INSL3 主要由卵泡上的膜细胞(theca cell, TC)分泌, 而 RXFP2 仅表达于卵细胞, 在卵泡颗粒层及卵丘细胞中均未见表达。在新的“两细胞学说”中, INSL3 参与了女性的生理周期, 在旧版教材关于雌激素合成的“两细胞学说”中却没有提及, 我们将对新的“两细胞学说”进行简要介绍(图 2、图 3)。

当 LH 处于基础水平时, 能刺激 TC 分泌 INSL3, 而 INSL3 又会作用于 TC 自身的 RXFP2, 一方面正反馈刺激 INSL3 的合成, 另一方面上调了雄烯二酮(4-androstenedione, A4)的合成^[10,27]。A4 是卵泡颗粒细胞(granulosa cell, GC)合成雌激素的前体, A4 穿过基底膜到达卵泡颗粒细胞, 在芳香酶的作用下转化为雌激素(E1、E2)。而 E1、E2、A4 亦可作用于卵泡膜细胞内的雌激素受体, 继续正反馈上调 INSL3 的表达^[10]。这意味着 INSL3-RXFP2 在女性卵巢中充当着 LH-LHR 的信号放大器。但当女性生理周期 LH 达到峰值时, 大剂量 LH 反而抑制 INSL3 的表达(通过上调骨成型蛋白 BMP 来抑制



图2 卵泡结构示意图

Fig. 2 Schematic diagram of follicular structure



注 LH 处于基础水平时刺激卵泡膜细胞合成雄烯二酮(雌激素前体),再经颗粒细胞进一步加工为雌激素。LH 也刺激卵泡膜细胞分泌 INSL3, INSL3 能刺激卵泡膜细胞分泌雌激素前体(雄烯二酮),雌激素及其前体也可作用于卵泡膜细胞,正反馈上调 INSL3 表达,加之 INSL3 又能刺激自身合成,形成正反馈闭环调节,INSL3 就相当于 LH 的信号放大器。然而 LH 达到峰值时, LH 峰会抑制 INSL3 合成,使雌激素停止合成,到达第一个雌激素峰,雌激素峰也会抑制 LH 产生,最后雌激素和 LH 逐渐趋于基础水平,就此形成一个生理周期

图3 新“两细胞学说”示意图

Fig. 3 Schematic diagram of new two-cell theory

INSL3),使雌激素的合成停止,而雌激素达到第一个峰值后反而会抑制 LH 产生,和 LH 一起逐渐趋于基础水平,就此形成一个生理周期^[28]。

(二) LH、hCG 及 INSL3 相互协同促进卵细胞成熟

卵泡发育程度和 INSL3 的分泌水平基本吻合,卵泡分泌 INSL3 的高峰期为窦状卵泡期,在卵泡退化时 INSL3 分泌水平开始下降,可见 INSL3 与卵泡的成熟度密切相关。有学者取雌鼠的卵母细胞在不同激素环境下进行体外培养,然后观察卵细胞生发泡破裂(germinal vesicle breakdown, GVBD),GVBD 是卵细胞成熟的标志^[7]。该实验证明:①哺乳动物未成熟的卵细胞通过维持胞内高水平的 cAMP 使自身在排卵前停滞在减数第一次分裂前期,只有当 cAMPs 水平下降才能恢复减数第一次分裂;②LH、hCG 能促进 INSL3 表达,而

这三者都能促进卵细胞成熟;③INSL3 通过 Gi 降调 cAMP 的方式促进 GVBD,即促进卵细胞成熟并完成减数第一次分裂;④INSL3 能促进卵细胞成熟,但不同于 LH 及 hCG 的是, INSL3 并不能促排卵(卵泡破裂排卵),所以促排卵与卵细胞成熟的调节机制是不完全一致的。

(三) INSL3 与女性生殖系统疾病

在动物实验中,将 *INSL3* 基因敲除的雌鼠,生理周期明显延长,生育能力下降(产仔数减少),出现卵泡闭锁,黄体退化速度加快,而转基因后过表达 *INSL3* 的雌鼠会发育出类似于睾丸引带的结构,并伴随卵巢异位及腹股沟斜疝^[29-30]。人类某些卵巢疾病也伴随 *INSL3* 浓度的异常,但二者的因果关系并不明确,如多囊卵巢患者血液中 *INSL3* 的浓度明显高于常人,而在卵巢早衰的女性中, *INSL3* 浓度明显降低^[9,31-33]。目前关于 *INSL3* 与女性生殖系统疾病关系的研究并不深入,进一步研究有助于相关妇科疾病的诊断及治疗。

五、结语

INSL3-RXFP2 与两性生殖系统密切相关。INSL3-RXFP2 调控了雄性睾丸引带发育及分化,并具有抗雄性生殖细胞凋亡的作用。在雌性中则参与了女性生理周期,并调控卵细胞的成熟。了解 INSL3-RXFP2 对两性生殖系统的生理作用,有助于两性生殖系统相关疾病的诊断及治疗。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 欧文辉负责文章撰写;肖文峰、谢新泉负责文献检索,陈凯洪、符马贤负责文献翻译及分类,段守兴和李建宏负责对文章知识性内容进行审阅

参 考 文 献

- [1] Bathgate RAD, Halls ML, van der Westhuizen ET, et al. Relaxin family peptides and their receptors [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93 (1): 405-480. DOI: 10.1152/physrev.00001.2012.
- [2] Anand-Ivell R, Cohen A, Nørgaard-Pedersen B, et al. Amniotic fluid INSL3 measured during the critical time window in human pregnancy relates to cryptorchidism, hypospadias, and phthalate load; a large case-control study [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 406. DOI: 10.3389/fphys.2018.00406.
- [3] Harrison SM, Bush NC, Wang Y, et al. Insulin-like peptide 3 (INSL3) serum concentration during human male fetal life [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 596. DOI: 10.3389/fendo.2019.00596.
- [4] Albrechtsen J, Juul A, Andersson AM. Mass spectrometry supports that the structure of circulating human insulin-like factor 3 is a heterodimer [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 552. DOI: 10.3389/fendo.2020.00552.
- [5] Rosengren KJ, Zhang SD, Lin F, et al. Solution structure and characterization of the LGR8 receptor binding surface of insulin-like peptide 3 [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (38): 28287-28295. DOI: 10.1074/jbc.M603829200.
- [6] Esteban-Lopez M, Agoulis AI. Diverse functions of insulin-like 3 peptide [J]. *J Endocrinol*, 2020, 247 (1): R1-R12. DOI: 10.1530/JOE-20-0168.
- [7] Kawamura K, Kumagai J, Sudo S, et al. Paracrine regulation of mammalian oocyte maturation and male germ cell survival [J].

- Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(19):7323-7328. DOI:10.1073/pnas.0307061101.
- [8] Feng S, Bogatcheva NV, Truong A, et al. Developmental expression and gene regulation of insulin-like 3 receptor RXFP2 in mouse male reproductive organs[J]. Biol Reprod, 2007, 77(4): 671-680. DOI:10.1095/biolreprod.107.060442.
 - [9] Zhu CD, Luo W, Li ZQ, et al. New theca-cell marker insulin-like factor 3 is associated with premature ovarian insufficiency[J]. Fertil Steril, 2021, 115(2):455-462. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.08.005.
 - [10] Dai YZI, Ivell R, Anand-Ivell R. Theca cell INSL3 and steroids together orchestrate the growing bovine antral follicle[J]. Front Physiol, 2017, 8:1033. DOI:10.3389/fphys.2017.01033.
 - [11] Scott DJ, Wilkinson TN, Zhang SD, et al. Defining the LGR8 residues involved in binding insulin-like peptide 3[J]. Mol Endocrinol, 2007, 21(7):1699-1712. DOI:10.1210/me.2007-0097.
 - [12] Scott DJ, Layfield S, Yan Y, et al. Characterization of novel splice variants of LGR7 and LGR8 reveals that receptor signaling is mediated by their unique low density lipoprotein class A modules[J]. J Biol Chem, 2006, 281(46):34942-34954. DOI:10.1074/jbc.M602728200.
 - [13] Bruell S, Sethi A, Smith N, et al. Distinct activation modes of the Relaxin Family Peptide Receptor 2 in response to insulin-like peptide 3 and relaxin[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):3294. DOI:10.1038/s41598-017-03638-4.
 - [14] Kong RCK, Bathgate RAD, Bruell S, et al. Mapping key regions of the RXFP2 low-density lipoprotein class-A module that are involved in signal activation[J]. Biochemistry, 2014, 53(28):4537-4548. DOI:10.1021/bi500797d.
 - [15] Yan Y, Scott DJ, Wilkinson TN, et al. Identification of the N-linked glycosylation sites of the human relaxin receptor and effect of glycosylation on receptor function[J]. Biochemistry, 2008, 47(26):6953-6968. DOI:10.1021/bi800535b.
 - [16] Bay K, Main KM, Toppari J, et al. Testicular descent; INSL3, testosterone, genes and the intrauterine milieu[J]. Nat Rev Urol, 2011, 8(4):187-196. DOI:10.1038/nrurol.2011.23.
 - [17] Kaftanovskaya EM, Feng S, Huang ZH, et al. Suppression of insulin-like3 receptor reveals the role of β -catenin and Notch signaling in gubernaculum development[J]. Mol Endocrinol, 2011, 25(1):170-183. DOI:10.1210/me.2010-0330.
 - [18] Feng S, Ferlin A, Truong A, et al. INSL3/RXFP2 signaling in testicular descent[J]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 1160:197-204. DOI:10.1111/j.1749-6632.2009.03841.x.
 - [19] Johnson KJ, Robbins AK, Wang YP, et al. Insulin-like 3 exposure of the fetal rat gubernaculum modulates expression of genes involved in neural pathways[J]. Biol Reprod, 2010, 83(5):774-782. DOI:10.1095/biolreprod.110.085175.
 - [20] Crespo D, Assis LHC, Zhang YT, et al. Insulin-like 3 affects zebrafish spermatogenic cells directly and via Sertoli cells[J]. Commun Biol, 2021, 4(1):204. DOI:10.1038/s42003-021-01708-y.
 - [21] Shokri S, Tavalae M, Ebrahimi SM, et al. Expression of RXFP2 receptor on human spermatozoa and the anti-apoptotic and antioxidant effects of insulin-like factor 3[J]. Andrologia, 2020, 52(9):e13715. DOI:10.1111/and.13715.
 - [22] Ceyhan Y, Zhang MQ, Guo JT, et al. Deletion of inositol polyphosphate 4-phosphatase type-II B affects spermatogenesis in mice[J]. PLoS One, 2020, 15(5):e0233163. DOI:10.1371/journal.pone.0233163.
 - [23] Huang ZH, Rivas B, AgoulNIK AI. Insulin-like 3 signaling is important for testicular descent but dispensable for spermatogenesis and germ cell survival in adult mice[J]. Biol Reprod, 2012, 87(6):143. DOI:10.1095/biolreprod.112.103382.
 - [24] Ferguson L, How JJ, AgoulNIK AI. The fate of spermatogonial stem cells in the cryptorchid testes of RXFP2 deficient mice[J]. PLoS One, 2013, 8(10):e77351. DOI:10.1371/journal.pone.0077351.
 - [25] Toliczenko-Bernatowicz D, Matuszczak E, Tylicka M, et al. Overexpression of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 1 (UCHL1) in boys with cryptorchidism[J]. PLoS One, 2018, 13(2):e0191806. DOI:10.1371/journal.pone.0191806.
 - [26] Aldahhan RA, Stanton PG. Heat stress response of somatic cells in the testis[J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 527:111216. DOI:10.1016/j.mce.2021.111216.
 - [27] Bathgate R, Moniac N, Bartlick B, et al. Expression and regulation of relaxin-like factor gene transcripts in the bovine ovary; differentiation-dependent expression in theca cell cultures[J]. Biol Reprod, 1999, 61(4):1090-1098. DOI:10.1095/biolreprod61.4.1090.
 - [28] Glister C, Satchell L, Bathgate RAD, et al. Functional link between bone morphogenetic proteins and insulin-like peptide 3 signaling in modulating ovarian androgen production[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(15):E1426-E1435. DOI:10.1073/pnas.1222216110.
 - [29] Pitia AM, Minagawa I, Abe Y, et al. Evidence for existence of insulin-like factor 3 (INSL3) hormone-receptor system in the ovarian corpus luteum and extra-ovarian reproductive organs during pregnancy in goats[J]. Cell Tissue Res, 2021, 385(1):173-189. DOI:10.1007/s00441-021-03410-1.
 - [30] Richards JS, Ren YA, Candelaria N, et al. Ovarian follicular theca cell recruitment, differentiation, and impact on fertility: 2017 update[J]. Endocr Rev, 2018, 39(1):1-20. DOI:10.1210/er.2017-00164.
 - [31] Phylactou M, Clarke SA, Patel B, et al. Clinical and biochemical discriminants between functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) and polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 95(2):239-252. DOI:10.1111/cen.14402.
 - [32] Ivell R, Anand-Ivell R. Insulin-like peptide 3 (INSL3) is a major regulator of female reproductive physiology[J]. Hum Reprod Update, 2018, 24(6):639-651. DOI:10.1093/humupd/dmy029.
 - [33] França MM, Funari MFA, Lerario AM, et al. Screening of targeted panel genes in Brazilian patients with primary ovarian insufficiency[J]. PLoS One, 2020, 15(10):e0240795. DOI:10.1371/journal.pone.0240795.

(收稿日期:2020-10-21)

本文引用格式: 欧文辉, 肖文峰, 谢新泉, 等. INSL3-RXFP2 与两性生殖系统关系研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(2):192-196. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202010031-018.

Citing this article as: Ou WH, Xiao WF, Xie XQ, et al. Relationship between INSL3-RXFP2 and reproductive system[J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(2):192-196. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202010031-018.