

- Chem, 2009, 284(35): 23204 - 23216.
- 18 Fendler A, Jung M, Stephan C, et al. The antiapoptotic function of miR-96 in prostate cancer by inhibition of FOXO1[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80807.
- 19 Li F, Liu B, Gao Y, et al. Upregulation of microRNA-107 induces proliferation in human gastric cancer cells by targeting the transcription factor FOXO1[J]. FEBS Lett, 2014, 588(4): 538 - 544.
- 20 Hou T, Ou J, Zhao X, et al. MicroRNA-196a promotes cervical cancer proliferation through the regulation of FOXO1 and p27Kip1[J]. Br J Cancer, 2014, 110(5): 1260 - 1268.
- 21 Liu LL, Lu SX, Li M, et al. FoxD3-regulated microRNA-137 suppresses tumour growth and metastasis in human hepatocellular carcinoma by targeting AKT2[J]. Oncotarget, 2014, 5(13): 5113 - 5124.
- [收稿日期 2016-02-24][本文编辑 杨光和]

课题研究 · 论著

精子形态与精子动力学参数的相关性分析

毛献宝, 薛林涛, 何冰, 成俊萍, 黄悦悦, 高婷

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81360107); 广西卫计委科研课题(编号:Z2014193)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院生殖医学与遗传中心

作者简介: 毛献宝(1985-), 男, 医学硕士, 助理研究员, 研究方向: 生殖医学。E-mail: gxh_mxb@163.com

[摘要] 目的 探讨精子形态与精子动力学参数之间的关系。方法 149 例精液标本, 采用西班牙 SCA 计算机辅助精子分析系统(CASA)分析精子动力学参数, 同时用 Diff-Quik 快速染色方法对精子进行形态染色, 按《WHO 人类精液检查与处理实验室手册》(第 5 版)标准进行精液常规和精子形态分析。精子形态正常组 75 例, 异常组 74 例。结果 精子形态正常组的曲线速率(VCL)、直线速率(VSL)、平均路径速率(VAP)、精子头侧摆幅度(ALH)和鞭打频率(BCF)均显著高于精子形态异常组($P < 0.01$), 而两组之间直线性(LIN)、摆动性(WOB)、前向性(STR)差异无统计学意义($P > 0.05$)。形态正常精子百分率与 VCL、VSL、VAP、ALH、BCF 存在显著正相关性($P < 0.01$); 单纯头部畸形精子百分率与 VCL、VSL、VAP、LIN、STR、ALH、BCF 存在显著正相关性($P < 0.01$); 混合畸形精子百分率与 VCL、VSL、VAP、LIN、STR、ALH、BCF 存在显著负相关性($P < 0.01$)。结论 精子形态与精子运动速率学参数之间存在一定的相关性, 精子形态异常影响精子的运动速率、空间位移程度和运动方式。单纯的精子头部畸形不是影响精子运动速率和空间位移程度的决定性因素。混合畸形可能是影响精子运动能力的主要原因之一。

[关键词] 男性不育; 精子形态; 精子动力学参数; 计算机辅助精子分析

[中图分类号] R 689⁺.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)05-0379-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.05.04

Relationship between sperm motility parameters and sperm morphology MAO Xian-bao, XUE Lin-tao, HE Bing, et al. Center for Reproductive Medicine and Genetics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the relationships between sperm morphology and sperm motility parameters. **Methods** One hundred and forty-nine semen samples were tested. Sperm motility parameters were analyzed by computer-aided sperm analysis(CASA), and the sperm morphology was observed by Diff-Quik rapid staining. Sperm morphology and motility were classified based on the "WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen"(Fifth Edition). Some of the samples were morphologically normal(normal group, $n = 75$) and the others were morphologically abnormal(abnormal group, $n = 74$). **Results** VCL, VSL, VAP, ALH and BCF were significantly higher in the morphologically normal group than those in the abnormal group($P < 0.01$), but there were no significant differences in LIN, WOB and STR between the two groups($P > 0.05$). There were significantly posi-

tive correlations between the morphologically normal sperm rates and VCL, VSL, VAP, ALH, BCF. The percentage of the sperms that only had the abnormal heads was positively correlated with VSL, VAP, VCL, LIN, STR, ALH and BCF. The percentage of multiple abnormalities sperms was negatively correlated with VSL, VAP, VCL, LIN, STR, ALH and BCF. **Conclusion** There are correlations between sperm morphology and sperm motility parameters. Abnormal sperm morphology influences the movement velocity, the space displacement and the movement way of sperms. The sperms with only head deformity are not the decisive factors affecting the sperm motility rate and the degree of space displacement. Multiple abnormalities may be one of the main reasons affecting sperm motility.

[Key words] Male infertility; Sperm morphology; Sperm motility parameter; Computer-aided sperm analysis (CASA)

世界卫生组织(WHO)在2004年公布的统计数据显示全球有10%~20%的育龄夫妇存在生育问题,我国的调查研究显示育龄夫妇中不孕(不育)症患者占10%~15%,而且有逐年增加的趋势,其中男性因素占50%^[1]。目前对于男性生育力的评估,《WHO人类精液检查与处理实验室手册》(第5版)推荐仍然是传统的手工精液常规分析,主要包括精液量、精子浓度、活动力和形态等^[2],然而以上指标并不能完全反映精子的质量和功能,不能完全解释男性不育的因素。于是有研究者进行了一些有关精子功能方面的研究,如精子顶体完整及反应试验^[3~7]、顶体酶检测^[6,8]、精子DNA完整率检测^[7,9,10]和精子核蛋白成熟检测^[8,11,12]等,但这些检测较复杂且标准未定,现阶段应用于生殖临床的较少。计算机辅助精子分析系统(CASA)不仅可以测量精子浓度和活力,还可以提供精子动力学参数的量化数据,并且具有试验准确和稳定的优点,或许我们可以使用CASA来观察精子运动从而了解精子的相关功能。虽然目前国内外已经对CASA中的精子动力学参数进行了一些研究^[13~15],但是还没有形成量化标准。本文通过对精子形态与精子动力学参数相关性的研究,为寻找男性生育力的评估新指标拓展思路及方向。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2015-02~2015-03期间在本院生殖医学与遗传中心就诊的初诊患者149例,年龄19~63岁,未采取避孕措施,超过1年未能使女方受孕,诊断为不育症^[1]。无外伤及遗传性疾病家族史,无性功能障碍病史,体检未发现有明显睾丸、附睾及输精管异常。

1.2 精液标本采集 禁欲2~7 d,检查当天在本中心取精室内采用手淫方式取精液于实验室提供的一次性干燥灭菌取精杯内。置于37℃恒温培养箱内保温,等待液化。

1.3 CASA分析精子动力学参数 按照《WHO人类精液检查与处理实验室手册》(第5版)^[2]标准进行操作,待精液液化后,1 h内进行精液质量分析。为减少试验误差,CASA由一人操作完成。分析仪器为西班牙Microptic公司生产的SCA 5.2精子质量分析系统,计数板为西班牙Microptic公司生产的GoldCyto一次性分析玻片,池深20 μm。精子动力学参数:(1)精子运动速度参数。曲线速率(VCL)、直线速率(VSL)、平均路径速率(VAP)。(2)精子空间位移程度参数。精子头侧摆幅度(ALH)、鞭打频率(BCF)。(3)精子运动方式参数。直线性(LIN)、前向性(STR)、摆动性(WOB)。

1.4 精子形态分析 精液涂片采用Diff-Quik法染色,试剂盒为西班牙Microptic公司生产。按《WHO人类精液检查与处理实验室手册》(第5版)^[2]标准进行精子形态分析。采用人工分析,将精子分为正常精子、单纯头部畸形精子、单纯颈部畸形精子、单纯尾部畸形精子和混合畸形精子(≥2种畸形)。为减少试验误差,精子形态分析由一人操作完成。

1.5 分组资料及设定标准 根据《WHO精子形态学分级标准》(第5版)^[2],形态正常精子百分率≥4%为精子形态正常组(75例),<4%为精子形态异常组(74例)。

1.6 统计学方法 应用SPSS17.0统计软件包进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;用pearson分析两变量间相关性,结果用相关系数 r 表示, $P < 0.05$ 为差异有显著性, $P < 0.01$ 为差异有极显著性。

2 结果

2.1 精子形态正常组与异常组的精子动力学参数比较 精子形态正常组的VCL、VSL、VAP、ALH、BCF均显著高于精子形态异常组($P < 0.01$),而两组之间LIN、STR、WOB差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表 1 精子形态正常组与异常组的精子动力学参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VCL($\mu\text{m/s}$)	VSL($\mu\text{m/s}$)	VAP($\mu\text{m/s}$)	LIN(%)	STR(%)	WOB(%)	ALH(μm)	BCF(Hz)
形态正常组	75	42.7 $\pm$ 9.1	16.5 $\pm$ 4.3	24.8 $\pm$ 4.9	38.7 $\pm$ 7.5	66.0 $\pm$ 8.6	58.3 $\pm$ 5.4	2.0 $\pm$ 0.4	7.8 $\pm$ 1.9
形态异常组	74	36.4 $\pm$ 9.3	13.8 $\pm$ 4.6	21.3 $\pm$ 5.4	37.4 $\pm$ 9.0	63.4 $\pm$ 10.8	58.2 $\pm$ 6.9	1.7 $\pm$ 0.5	6.8 $\pm$ 2.4
<i>t</i>	—	4.182	3.643	4.135	0.960	1.595	0.090	3.798	2.932
<i>P</i>	—	0.000	0.000	0.000	0.338	0.113	0.928	0.000	0.004

2.2 149 例不育症患者各类精子形态百分率与精子动力学参数的相关性分析 形态正常精子百分率与 VCL、VSL、VAP、ALH、BCF 存在显著正相关性($P < 0.01$);单纯头部畸形精子百分率与 VCL、VSL、VAP、

LIN、STR、ALH、BCF 存在显著正相关性($P < 0.01$);混合畸形精子百分率与 VCL、VSL、VAP、LIN、STR、ALH、BCF 存在显著负相关性($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 149 例不育症患者各类精子形态百分率与精子动力学参数的相关系数(r)

精子形态	百分率(%)	VCL		VSL		VAP		LIN	
		<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
正常精子	4.3 $\pm$ 3.0	0.419	0.000	0.318	0.000	0.404	0.000	0.039	0.639
单纯头部畸形精子	62.2 $\pm$ 11.9	0.483	0.000	0.500	0.000	0.532	0.000	0.237	0.004
单纯颈部畸形精子	0.3 $\pm$ 0.5	-0.013	0.876	-0.040	0.632	-0.034	0.685	-0.034	0.682
单纯尾部畸形精子	0.3 $\pm$ 0.5	-0.002	0.979	0.080	0.332	-0.027	0.770	0.158	0.054
混合畸形精子	32.9 $\pm$ 13.3	-0.530	0.000	-0.524	0.000	-0.570	0.000	-0.226	0.006

精子形态	百分率(%)	STR		WOB		ALH		BCF	
		<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
正常精子	4.3 $\pm$ 3.0	0.086	0.298	-0.003	0.972	0.388	0.000	0.281	0.001
单纯头部畸形精子	62.2 $\pm$ 11.9	0.274	0.001	0.131	0.112	0.477	0.000	0.396	0.000
单纯颈部畸形精子	0.3 $\pm$ 0.5	-0.011	0.891	-0.021	0.803	0.020	0.809	-0.022	0.791
单纯尾部畸形精子	0.3 $\pm$ 0.5	0.144	0.079	0.144	0.165	0.042	0.608	0.141	0.086
混合畸形精子	32.9 $\pm$ 13.3	-0.270	0.001	-0.120	0.146	-0.520	0.000	-0.426	0.000

3 讨论

3.1 精子形态正常组与异常组的精子动力学参数的比较 关于精子形态与精子动力学参数的关系,国内外已经做了一些研究。马玉涵等^[16]认为精子形态对运动的直接影响是很有限的,外界因素可能是导致精子形态、运动同时变化的主要原因。Dresdner 等^[17]、赵杰等^[18]、刘锦宏等^[19]和冯播^[20]则认为精子形态会影响精子的运动能力,精子形态异常会导致精子运动曲线性上升,直线性和前向运动速度下降。本研究结果发现,精子形态异常组与正常组相比,VCL、VSL、VAP、ALH、BCF 显著降低,说明精子形态异常与精子动态异常相伴产生,精子形态异常会导致其运动速率和空间位移程度的降低,影响精子的运动质量。一定比例的正常形态精子,是其正常活动力的基础。形态异常的精子运动能力减弱,就会影响其在女性生殖道内的运动,从而影响到精卵结合,使精子受精能力下降,是引起不孕(不

育)的原因之一。同时,也正是由于这样,使异常精子的授精功能受到削弱,无法与正常精子竞争,起到了“自然选择”的作用,大大减少了异常胚胎的产生,从保证了生物物种的健康繁衍。本研究还发现,精子形态异常组与正常组之间 LIN、STR、WOB 没有显著性差异,本研究结果与汤洁等^[21]的研究结果一致,认为精子形态的异常并不是影响其直线性、前向性和摆动性运动方式的主要因素。这与赵杰等^[18]和冯播^[20]的研究结果不一致。可能由于不同的 CASA 分析仪采用不同的数学运算方法计算多项运动参数导致不同的结果,不同仪器检测值之间的可比性尚属未知^[2]。

3.2 各类精子形态百分率与精子动力学参数的相关性 精子包括头、颈、中段、主段和末段,然而通过光学显微镜很难观察到精子末段,因此可以认为精子是由头部、颈部和尾部(中段和主段)组成。马玉涵等^[16]认为精子头部、颈部和尾部异常不是导致精子运动方式改变的决定性因素。Katz 等^[22]则认为

精子头部几何形态异常是导致精子运动异常的主要原因。冯播^[20]也报道大头精子及尾部形态的异常可能导致精子前向运动速度的下降。本研究结果发现,形态正常精子和单纯头部畸形精子百分率与VCL、VSL、VAP、ALH、BCF都存在显著的正相关性。可以认为由于单纯精子头部畸形导致的精子运动速率和空间位移程度改变的可能性很小,也就是说单纯的精子头部畸形不是影响精子运动速率和空间位移程度的决定性因素。精子尾部是精子的运动器官,它驱动着精子尾部波浪式螺旋运动,从而产生巨大推力,推动精子运动。中段的线粒体产生能量,为精子运动提供ATP。二联体臂上的ATP水解酶能水解ATP,产生能量,使二联微管的A管和B管相互滑动,驱使尾部产生运动。主段纤维鞘调整精子尾部摆动的平面,同时由于纵柱的存在使得精子尾部的弯曲只能发生在与中央微管连线相垂直的平面上。因此,尾部缺陷将会导致精子运动功能丧失,活动力下降^[23]。Dresdner等^[17]也认为尾部缺陷可能是导致精子运动能力低下的原因。但本研究结果显示单纯颈部畸形精子和单纯尾部畸形精子百分率与精子动力学参数的相关性都很小,这可能是由于这两类单纯缺陷精子比例很小(在本研究149例中,平均单纯颈部畸形精子百分率仅为0.3%,平均单纯尾部缺陷百分率仅为0.3%),不足以反应出其对整份精液运动状态构成的影响。本研究发现混合畸形精子百分率与VCL、VSL、VAP、LIN、STR、ALH和BCF存在显著的负相关性。说明精子存在2种以上畸形,将会严重影响其运动速率、空间位移程度、运动的前向性和直线性。虽然会对精子运动的摆动性产生一定得影响,但是影响不大。本研究结果显示正常精子与精子运动方式参数(LIN、STR和WOB)相关性较低,而单纯头部畸形精子与LIN和STR存在显著正相关。可能由于精子头部畸形有9种之多,我们未进行具体的分类,从而出现该结果。下一步我们将把异常精子形态学进行更具体的分类,扩大研究的范围,同时扩大研究例数。

综上所述,本研究结果提示精子形态与精子运动速率学参数之间存在一定的相关性,精子形态异常影响精子的运动速率、空间位移程度和运动方式。单纯的精子头部畸形不是影响精子运动速率和空间位移程度的决定性因素。混合畸形可能是影响精子运动能力的主要原因之一。CASA应用于精子活动力、浓度和形态学评估,还需要对大样本人群的生育力结局进行更多的研究,自动分析系统可为质量控

制提供数据,但其临床价值需做更多的研究。

参考文献

- 1 李 铮,张忠平,黄翼然,等译.世界卫生组织男性不育标准化检查与诊疗手册[M].北京:人民卫生出版社,2007:1-2.
- 2 谷翊群,陈振文,卢文红,等译.世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2011:5-96.
- 3 张 冉.精子正常形态率、顶体完整率、顶体反应率与卵子体外受精率的相关性研究[D].广西医科大学,2010.
- 4 范立清.关于人类精子自发顶体反应率与ART结局相关性关系研究[D].中南大学,2014.
- 5 Zoppino FC, Halón ND, Bustos MA, et al. Recording and sorting live human sperm undergoing acrosome reaction[J]. Fertil Steril, 2012, 97(6): 1309-1315.
- 6 蔡 蓁.精子诱发顶体反应与精子顶体酶活性测定关系的研究[J].中国男科学杂志,2010,24(7):34-35.
- 7 何永志,李大文,肖 鑫,等.吸烟对男性精子形态精子DNA完整率和精子顶体完整率的研究[J].中国临床新医学,2014,12(7):1107-1110.
- 8 郑九嘉,杨 旭,张李雅,等.精子DNA损伤、核蛋白组型转换与顶体酶活性及精液参数的相关性分析[J].中华男科学杂志,2012,18(10):925-929.
- 9 Ribas-Maynou J, García-Peiró A, Fernández-Encinas A, et al. Comprehensive analysis of sperm DNA fragmentation by five different assays: TUNEL assay, SCSA, SCD test and alkaline and neutral Comet assay[J]. Andrology, 2013, 1(5): 715-722.
- 10 宋学茹,姜 珊,白晓红,等.精子DNA完整性检测的临床应用[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2011,30(1):61-64.
- 11 Zhang X, San Gabriel M, Zini A. Sperm nuclear histone to protamine ratio in fertile and infertile men: evidence of heterogeneous subpopulations of spermatozoa in the ejaculate[J]. J Androl, 2006, 27(3): 414-420.
- 12 牛冉冉,江 莉.精子核成熟度与体外受精结局的关系[J].山东医药,2012,52(19):19-21.
- 13 Hirano Y, Shibahara H, Obara H, et al. Relationships between sperm motility characteristics assessed by the computer-aided sperm analysis(CASA) and fertilization rates in vitro[J]. J Assist Reprod Genet, 2001,18(4):213-218.
- 14 Youn JS, Cha SH, Park CW, et al. Predictive value of sperm motility characteristics assessed by computer-assisted sperm analysis in intrauterine insemination with superovulation in couples with unexplained infertility[J]. Clin Exp Reprod Med, 2011, 38(1): 47-52.
- 15 赵善超.计算机辅助精液分析精子运动参数在体外受精中的应用[D].南方医科大学,2013.
- 16 马玉涵,刘睿智,许宗革,等.精子形态与精子运动参数关系研究[J].中华男科学杂志,2006,12(7):590-593.
- 17 Dresdner RD, Katz DF. Relationships of mammalian sperm motility and morphology to hydrodynamic aspects of cell function[J]. Biol Reprod, 1981, 25(5): 920-930.
- 18 赵 杰,陈秀娟,刘 芳,等.精子运动参数与精子形态关系分析

- [J]. 内蒙古医学杂志, 2008, 40(10): 1247-1248.
- 19 刘锦宏, 毕慧玲, 李 锐, 等. 精子动态与形态学关系及其临床应用价值[J]. 实用医技杂志, 2010, 17(3): 206-207.
- 20 冯 播. 精子形态与精子活力、精子运动参数之间的关系[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(28): 4592-4594.
- 21 汤 洁, 张 宁, 丁小平, 等. 精子形态学分析与动态分析中各参数间相关性研究[J]. 数理医药学杂志, 2002, 15(4): 315-316.
- 22 Katz DF, Diel L, Overstreet JW. Differences in the movement of morphologically normal and abnormal human seminal spermatozoa [J]. Biol Reprod, 1982, 26(4): 566-570.
- 23 熊承良, 吴明章, 刘继红, 等主编. 人类精子学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2002: 2-8.
- [收稿日期 2015-05-28][本文编辑 吕文娟]

课题研究 · 论著

转化生长因子- $\beta 1$ 在乳腺纤维腺瘤中的表达及意义

郭巨江, 廖洪叶, 翁一尹, 郑良楷

基金项目: 厦门市科技计划社会发展项目(编号: 3502Z20114025)

作者单位: 361003 福建, 厦门市妇幼保健院乳腺外科

作者简介: 郭巨江(1973-), 男, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 乳腺疾病的诊治。E-mail: 3203095861@qq.com

[摘要] 目的 研究转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 在乳腺纤维腺瘤组织以及其周围正常组织中的表达状况, 探讨其在乳腺纤维腺瘤发病中的作用。方法 标本来源为该科接受肿物切除术后病理诊断为乳腺纤维腺瘤的组织标本。收集新鲜组织标本 20 例(每例含肿瘤组织以及周围正常组织)液氮保存, 采用逆转录定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测 TGF- $\beta 1$ mRNA 表达水平。所获实验数据以 Student's t 检验进行统计分析。结果 RT-qPCR 结果显示乳腺纤维腺瘤组织中 TGF- $\beta 1$ mRNA 的表达水平高于瘤旁正常组织($P=0.004$)。结论 乳腺纤维腺瘤组织中 TGF- $\beta 1$ mRNA 的表达水平高于瘤旁组织, 显示 TGF- $\beta 1$ 作为重要的间质发育的因子, 也参与了纤维腺瘤的形成过程, 其确切的作用过程仍待进一步的研究。

[关键词] 乳腺; 纤维腺瘤; 转化生长因子- $\beta 1$

[中图分类号] R 737.9 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2016)05-0383-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2016.05.05

The expression of TGF- $\beta 1$ and its clinical significances in female breast fibroadenoma GUO Ju-jiang, LIAO Hong-ye, WENG Yi-yin, et al. Department of Breast Surgery, the Maternal and Child Health Care Hospital of Xiamen, Fujian 361003, China

[Abstract] **Objective** To study the expression of transforming growth factor - beta 1 (TGF- $\beta 1$) and its clinical significances in female breast fibroadenoma. **Methods** Twenty pairs of fresh tissue specimens including the tumor tissue and the matched normal tissue were collected from the female patients with breast fibroadenoma and were preserved in liquid nitrogen. The reverse transcription quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used to detect the levels of TGF- $\beta 1$ mRNA in the samples. Student's t -test was used to analyze the data. **Results** The expression of TGF- $\beta 1$ mRNA was significantly elevated in the breast fibroadenoma tissues than that in the normal tissues ($P=0.004$). **Conclusion** As an important factor for the development of stroma, TGF- $\beta 1$ is involved in the formation process of fibroadenoma.

[Key words] Breast; Fibroadenoma; TGF- $\beta 1$

从病理特点看, 乳腺纤维腺瘤是一种向间质和上皮双向分化的良性肿瘤, 以间质纤维增殖占优势。从雌激素作用的信号通道可以看出, 雌激素发挥效

应需要通过与受体结合形成复合物, 然后在共调节因子的作用下启动相关基因的转录, 合成相应的细胞蛋白质调解细胞的生长代谢^[1,2]。激素受体的免