

部病灶异常表达 HLA-G 的方向之一。如前所述,对于 EMs 是否存在 HLA-G 的免疫遗传多态性的问题也同样值得关注。另外,异位内膜的种植过程中往往伴有慢性炎症反应,同样会引起局部的自体免疫反应,例如在在 7% 轻微 EMs 患者与 45% 的中到重度 EMs 患者可以检测到抗子宫内膜抗体^[19-20],而 EMs 却同样通过异位病灶腺上皮表达 HLA-G 来抑制淋巴细胞对自体免疫反应的抑制作用,减少对异位内膜的清除作用。

综上所述,HLA-G 是一种耐受分子,无论在母胎界面、肿瘤组织还是在移植体其表达都伴随免疫抑制。目前对于 HLA-G 与 EMs 的关系的研究尚处于起步阶段,HLA-G 是否在异位内膜种植过程中起必要的作用目前还没有统一的结论,其确切的关系仍有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Goumenou A, Mataliotakis I, Mahutte N, et al. Endometriosis mimicking advanced ovarian cancer [J]. *Fertil Steril*, 2006, 86(1): 219, e23-25.

[2] Ishigami S, Natsugoe S, Miyazono F, et al. HLA-G expression in gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(3B): 2467-2472.

[3] Barrier BF, Kendall BS, Ryan CE, et al. HLA-G is expressed by the glandular epithelium of peritoneal endometriosis but not in eutopic endometrium [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(4): 864-869.

[4] Le Rond S, Azema C, Krawice-Radanne I, et al. Evidence to support the role of HLA-G5 in allograft acceptance through induction of immunosuppressive/regulatory T cell [J]. *J Immunol*, 2006, 176(5): 3266-3276.

[5] Hviid TV, Larsen LG, Hoegh AM, et al. HLA-G expression in placenta in relation to HLA-G genotype and polymorphisms [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2004, 52(3): 212-217.

[6] Tan Z, Shon AM, Ober C, et al. Evidence of balancing selection at the HLA-G promoter region [J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(23): 3619-3628.

[7] Langat DK, Morales PJ, Fazleabas AT, et al. Potential regulatory sequences in the untranslated regions of the baboon MHC class Ib gene, Paan-AG, more closely resemble those in the human MHC

class Ia genes than those in the class Ib gene, HLA-G [J]. *Immunogenetics*, 2004, 56(9): 657-666.

[8] Pace JL, Morales PJ, Phillips TA, et al. Analysis of the soluble isoforms of HLA-G mRNAs and proteins [J]. *Methods Mol Med*, 2006, 122: 181-203.

[9] Hviid TV. HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications [J]. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(3): 209-232.

[10] Hviid TV, Christiansen OB. Linkage disequilibrium between human leukocyte antigen (HLA) class and HLA-G—possible implications for human reproduction and autoimmune disease [J]. *Hum Immunol*, 2005, 66(6): 688-699.

[11] Hviid TV. HLA-G genotype is associated with fetoplacental growth [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2004, 52(3): 212-217.

[12] Mitsdoerffer M, Schreiner B, Kiessler BC, et al. Monocyte-derived HLA-G acts as a strong inhibitor of autologous CD4 T cell activation and is upregulated by interferon-beta in vitro and in vivo: rationale for the therapy of multiple sclerosis [J]. *J Neuroimmunol*, 2005, 159(1-2): 155-164.

[13] Lindaman A, Dowden A, Zavazava N. Soluble HLA-G molecules induce apoptosis in natural killer cells [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2006, 56(1): 68-76.

[14] Hernandez Quijano T, Hernandez Valencia M, Zarate Trevino A, et al. Endometriosis. Is it a problem of the immunological signs? [J]. *Ginecol Obstet Mex*, 2005, 73(9): 492-499.

[15] Tomassetti C, Meuleman C, Pexsters A, et al. Endometriosis, recurrent miscarriage and implantation failure: is there an immunological link? [J]. *Reprod Biomed Online*, 2006, 13(1): 58-64.

[16] Vernet-Tomas Mdel M, Perez-Ares CT, Verdu N, et al. The endometria of patients with endometriosis show higher expression of class human leukocyte antigen than the endometria of healthy women [J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(1): 78-83.

[17] Hornung D, Fujii E, Lim KH, et al. Histocompatibility leukocyte antigen-G is not expressed by endometriosis or endometrial tissue [J]. *Fertil Steril*, 2001, 75(4): 814-817.

[18] Ibrahim EC, Morange M, Dausset J, et al. Heat shock and arsenite induce expression of the nonclassical class I histocompatibility HLA-G gene in tumor cell lines [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2000, 5(3): 207-218.

[19] Ulukus M, Arici A. Immunology of endometriosis [J]. *Minerva Ginecol*, 2005, 57(3): 237-248.

[20] Wells M. Recent advances in endometriosis with emphasis on pathogenesis, molecular pathology, and neoplastic transformation [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2004, 23(4): 316-320.

多囊卵巢综合征与相关基因的研究进展

安徽医科大学第一附属医院妇产科生殖医学中心(230022) 徐玉萍综述 曹云霞审校

摘 要 多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄妇女最常见异质性内分泌疾病,临床表现各异,主要内分泌特征为高雄激素血症、高胰岛素血症、黄体生成激素(LH)/卵泡刺激素(FSH)比值升高,分子遗传学相关研究表明,PCOS发生机制与影响上述激素代谢和物质能量调节的基因如:胆固醇侧链裂解酶(CYP11)基因、胰岛素受体(INSR)基因、LH基因等密切相关,可通过某些致病基因与环境因素共同作用而发病。

关键词 多囊卵巢综合征 等位基因 多态性 基因突变

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄妇女最常见内分泌疾病,典型表现有月经稀发或闭经、不孕、肥

胖、多毛及双侧卵巢囊性增大;内分泌特征表现为高雄激素血症、黄体生成激素(LH)水平增高,LH/卵泡刺激素(FSH)值增高,雌酮增高。此外,还伴有显

著的代谢异常,包括高胰岛素血症、末梢胰岛素抵抗以及异常脂质血症。目前诊断标准参照 2003 年在 Rotterdam 举行的国际 PCOS 会议统一定义的标准^[1]。迄今为止,PCOS 病因仍不明了,但相关研究发现,PCOS 的发生具有明显家族聚集性,患者姐妹中患 PCOS 的危险性增加 46%。目前多数学者认为该综合征是基因相关性疾病,很可能是由某些致病基因与环境因素的共同作用引起,本文仅就近年来 PCOS 与相关基因的研究进展作一综述。

与甾体激素合成有关的基因

一、胆固醇侧链裂解酶(CYP11)基因

该基因编码胆固醇侧链裂解酶(P450_{scc}),促使胆固醇向孕烯醇酮转化,是雄激素合成和代谢的关键酶,位于 15 号染色体的长臂(15q24),有研究认为其 5 端 AGT 起始密码子-528bp 处戊核苷酸重复(tttta)_n作为一种可变数串联重复序列(VNTR)与血总睾酮水平显著相关,若根据睾酮水平或多毛与否进行分类,基因型的分布有明显的改变,216 基因型女性的睾酮水平较 216+基因型者高,而 PCOS 人群中 216 基因型的分布明显高于一般人群(26.25%比 13.33%)。此类研究提示,CYP11 基因是 PCOS 的一个主要遗传易感位点。Artur 等在 PCOS 患者 CYP11 的 mRNA 过度表达的研究中也指出,CYP11 表达在卵巢雄激素过多症中起重要作用。近年也有研究不支持此结论:San 等测定 92 例多毛和高雄激素患者的 CYP11 多态性,结果发现,(tttta)_n多态性对于高雄激素和多毛的发病机制无重要作用,4R-基因型(不含 4 个 tttta 拷贝)在 PCOS 多毛者、高雄激素性月经正常者、原发性多毛症者中的分布相同,4R+和 4R-个体高雄激素血症临床表现亦无明显区别;Daneshmand 等^[2]则发现,CYP11 (tttta)_n基因多态性对 CYP11 mRNA 过度表达无明显影响,认为卵泡膜细胞 CYP11 mRNA 的过度表达很可能是由于在细胞内一个或多个转导途径中存在一个或多个因素的遗传学改变;Gaasenbeek 等^[3]发现,很多分析方法并不能证实等位基因和基因型频率与血清睾酮水平之间存在显著差异,并没有可靠证据证实 CYP11 启动因子变异与睾酮相关表型间是否存在联系及联系的紧密程度。但目前仍认为 CYP11 是值得进一步研究的有很大潜在可能性的 PCOS 候选基因之一。

二、17-羟化酶/17-20 裂解酶(CYP17)基因

该基因是雄激素生物合成的限速酶,受 CYP17 (基因编码 P450_{c17})的调节。P450₁₇ 具有 17 羟

化酶和 17,20 裂解酶活性,卵巢卵泡膜细胞利用其 17 羟化酶活性催化孕酮转变成 17 羟孕酮,再利用 17,20 裂解酶活性生成雄烯二酮。CYP17 基因 5 端启动子 34 bp 处的点突变 T→C 能够上调 CYP17 的表达而造成雄激素合成增多,这种变异的等位基因包括了酶 Msp- 的限制性酶切位点,通过聚合酶链反应及限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)分析表明,PCOS 家系中 CYP17 基因多态性与 PCOS 有一定相关性。Wickenheisser 等^[4]发现,PCOS 患者卵巢组织中分离的膜细胞上,CYP17 基因表达与雄激素生物合成一样是持续增加的,而原因可能是核因子-1C(NF-1C)依赖性抑制的减少,转录因子表达的减弱,这种机理与贯穿整个卵泡发育的 CYP17 基因表达的紧密调节一致。分析还证明,PCOS 膜细胞 CYP17 启动因子基础功能的增强由-172 bp 到-147 bp 之间的片段决定,检查-188 bp 到-140 bp 间的突变分析证明变异出现于一个 16 bp 的片段(-174 bp 到 -158 bp),此片段还有 NF-1 结合位点,切除后可引起 PCOS 膜细胞 CYP17 启动因子基础功能增强。但 Kahsar-Miller 等^[5]则指出,CYP 基因型和血清硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)水平无显著关联,并认为 CYP17 多态性与 PCOS 发病机理不相关,该基因对 PCOS 组和对照组的血清 DHEAS 水平无重要调节作用。总之,通过研究雄激素合成增强的机理来探索 CYP17 基因表达的潜在机制是近年研究热点。

三、芳香化酶(CYP19)基因

CYP19 是细胞色素 P450 家族成员之一,可出现在肾上腺、肌肉、胎盘等组织中,在促卵泡素诱导下能将卵泡膜细胞分泌的 C19 雄激素转化为 C18 雌激素,是雄激素合成和代谢的关键酶。先前的研究发现,PCOS 患者卵泡缺乏刺激 P450 CYP19 mRNA 的激活物,以致雌激素水平低,不能维持卵泡的正常发育而导致不孕症。Petry 等^[6]研究西班牙和英国两组独立人群的 CYP19 基因与 PCOS 症状及血睾酮浓度的关系,发现 CYP19 基因公共变异(非罕见的功能缺失变异)与青春期前和青春女性雄激素过多症、阴毛早现及血睾酮浓度均密切相关,CYP19 活性降低可以导致 PCOS 的发生。Soderlund 等^[7]则认为,P450_{arom}基因或其启动子变异并非 PCOS 发病决定因素,但对 PCOS 发病有重要作用,CYP19 基因与 PCOS 的关系仍需进一步探索。

四、雄激素受体(AR)基因

雄激素通过与 AR 结合发挥作用,AR 由位于染色体 Xq11-12 的基因编码,其外显子 1 表现三核苷

酸(CAG)重复序列的多态性,健康人群中的CAG重复序列数范围为11~31,且重复序列数与AR的转录活性成反比。Westberg等发现,低重复CAG可引起AR基因高转录活性,导致高雄激素血症发生。Lourdes等认为,较短的AR-CAGs重复序列与雄激素活性增强相关,可以此预测阴毛早现和雄激素过多症的发病风险,研究中发现,同等条件下巴塞罗那女性短的CAG等位基因重复序列发生率比英国女性高。但Amparo等研究却发现,AR-CAGs平均长度在两组中并无明显不同,只是短的AR-CAGs重复序列与由低雄激素水平引起的无排卵存在相关性。Hickey进一步研究发现,AR基因重复序列CAG定位改变和甲基化模式的不同影响了信号传导而导致PCOS发生,同时不孕PCOS患者GAG的重复率平均为22,明显高于有生育能力的PCOS对照组($P<0.05$)及一般对照组($P<0.01$)。去年Jaaskelainen等^[9]提出AR基因的(CAG) n 不是PCOS主要的决定基因,但仍是部分雄激素相关性疾病的重要调整基因。上述研究提示,AR基因的(CAG) n 多态性与PCOS发病有一定关系,作用机制仍需探讨。

五、性激素结合球蛋白(SHBG)基因

SHBG是由肝脏产生的人类性甾体激素的血浆运输蛋白,其水平可受激素、代谢及营养等多重因素的影响。早期研究发现,(TAAAA) n 5核苷酸重复序列位于SHBG启动因子5'端的Alu序列,其重复多态性的转录子活性与序列重复的次数有关,并影响HepG2细胞转录子活性,从而导致个体之间SHBG水平的差异,但对法国妇女的研究^[9]并未发现此关联。目前认为,遗传因素是促成PCOS患者SHBG升高的主要原因,而SHBG可能是PCOS的易患基因,为PCOS的发病提供遗传连锁。Cousin等^[9]研究PCOS家系发现,SHBG基因第8外显子D327N与5'端非编码区的(TAAAA) n 多态性存在相关性,明显影响血清SHBG水平,并通过限制性片段长度多态性分析方法发现,SHBG等位基因有野生株(w)和变异株(v)两种,与高SHBG水平相关的是v,其基因型与启动子(TAAAA) n 多态8/8型密切相关,而对于多毛女性,体质量指数(BMI)和PCOS发生仍是血浆SHBG浓度的主要影响因素。Jayagopal等发现PCOS患者雄激素高、SHBG低、胰岛素抵抗明显,认为SHBG是与胰岛素抵抗相整合的标记物,单独检测SHBG、雄激素浓度来鉴别雄激素过多症并不合适,但SHBG对于存在胰岛素抵抗的PCOS患者是一个很好的替代标记物,对2型糖

尿病及心血管疾病发病风险均有较好的预测意义。上述相关研究说明,SHBG基因(TAAAA) n 多态性与PCOS密切相关,与SHBG基因相关的其他基因或其连锁多态基因群对血清SHBG水平影响不同,SHBG水平可能受到多种SHBG相关基因多态或基因多态连锁群等遗传因素的控制和影响。

与碳水化合物代谢及能量平衡相关的基因

一、胰岛素基因

胰岛素基因位于11号染色体11p15.5,其5'端的可变数串联重复(VNTR)的小卫星呈双峰分布,有类等位基因(平均40重复)和类等位基因(平均157重复)。Waterworth发现,类等位基因纯合子是导致无排卵性PCOS的遗传素质,显示了类似隐性遗传模式。而多位点的连锁不平衡分析提示:VNTR本身就是遗传倾向性位点,约有60%的家庭表现这种位点的连锁。但Brenda等^[10]分析英国和芬兰255个家庭和2846例个体,认为INS-VNTR小卫星序列的变异对PCOS发病并无重要意义。研究中进行病例对照分析不能证实类等位基因与PCOS有关联,且无论子代基因来源于父母哪一方,都不会出现过度的遗传表达,另外,在两国的样本中基因型与睾酮水平均无关联,此结论与先前的研究结果不符,研究者认为由于样本量过小造成误差。近年有学者以胰岛素VNTR的基因型解释2型糖尿病是PCOS远期危险因素的机制。James等^[11]进行高加索地区家系调查分析,认为INS-VNTR类等位基因是2型糖尿病遗传危险因素,具有该基因型者将有6%可能发生2型糖尿病。而Simon则认为INS-VNTR类等位基因对2型糖尿病的发生并未起到切实作用。目前尚无较为一致的意见。

二、胰岛素受体(INSR)基因

INSR分布于机体各处包括卵巢,介导磷酸酰肌醇-3途径和有丝分裂激活蛋白途径。对PCOS患者INSR基因密码子区分子扫描发现普遍的多态性,特别是内含子5'端到外显子3'端,但未发现错义突变或无义突变,故认为PCOS患者INSR基因突变罕见。后来,Moran等研究INSR亚基在PCOS的骨骼、肌肉及纤维原细胞中磷酸化的不同方式,结果显示50%PCOS的INSR丝氨酸磷酸化增强。Ming等^[12]还发现,PCOS患者的成纤维细胞受到某些外在因素作用而对INSR产生作用,使其信号转导功能受损,而这种损伤可以通过丝氨酸激酶活性抑制剂逆转,提示丝氨酸激酶参与介导了INSR的作用。最近,Tucci等发现来自PCOS患者INSR附近的一个

标记 D19S884 基因与 PCOS 的发病有关, 其位于染色体 19p13.3 区域内, 定位在距胰岛素基因 1cm 的端粒处, 提示该位点应作为 PCOS 重要候选基因。接着 Segel 等又发现 INSR 基因外显子 17 区的 His1058(C/T) 单核苷酸多态性的 T 等位基因与瘦型 PCOS 患者显著相关。上述多项研究均提示 INSR 基因的改变对于 PCOS 的发病可能有重要作用。

三、胰岛素受体底物蛋白(IRS)基因

IRS 是细胞内胰岛素信号转导的关键信号分子。编码 IRS 蛋白基因的多态性, 尤其是 IRS-1 (GLY972ARG) 和 IRS2 (GLY1057ASP) 的变异与 2 型糖尿病的易感性有关。研究发现, IRS-1 (GLY972ARG) 变异与空腹胰岛素水平相关, IRS2 (GLY1057ASP) 变异与餐后 2 h 血糖相关。Ertunc 等^[13]发现, IRS 基因型不同的 PCOS 患者对二甲双胍治疗的反应性有显著不同。Ibanez 等则发现, 阴毛早现 (PP) 的女孩中 IRS-1 基因 G972R 的突变频率增加, 血浆 SHBG 浓度降低。而 PP 女孩在青春期发展为以高胰岛素血症、高雄激素血症等为特征的 PCOS 几率增加。但近两年的研究提出不同观点, 研究认为, IRS-1 基因的 G972R 变异可能是一个修饰基因座, 潜在增加了 PCOS 患者发展为肾上腺性雄激素过多症的风险, 但通过种群研究并不能发现, IRS-1 基因的变异与 PCOS 有密切关系^[10]。Gemma 等^[14]也认为, IRS-1 与 IRS-2 的基因多态性可以影响绝经前妇女的葡萄糖稳态, 但与 PCOS 的发病无关联。

四、钙激活酶(Calpain10)基因

Calpain10 是一种编码半胱氨酸蛋白激酶的基因, 位于 2 号染色体长臂 NIDDM1 区内, 参与凋亡、缺血及增生等多种细胞过程。Ehrmann 等检查了与 2 型糖尿病有关的 Calpain10 基因 3 个 DNA 多态性 (SNP-43, -19 和 -63) 区域, 发现杂合子 PCOS 患者中两者无明显相关性, 其单核苷酸多态性并不影响其临床表现、激素水平以及糖代谢状况。但却发现 112/121 型者 BMI 较低时在胰岛素释放试验中胰岛素水平明显升高, 其 PCOS 的易感性要比其他类型高两倍 (OR=2.28)。另外 Gonzalaz 等用质谱荧光分析和 RT-PCR 技术检测西班牙 55 例典型 PCOS 和 93 例健康妇女, 也发现 Calpain10 的 SNP-44 等位基因与 PCOS 正相关, 并发现该基因的基因型与 PCOS 的高脂血症、高雄激素血症及家族性肿瘤等表型密切相关, 因此认为, 有发病风险的异常候选等位基因可以预测 PCOS 可能出现的表型^[15]。而 Escobar 等发现, 内含子 3 中的单核苷酸多态性与多毛和高雄

激素水平相关, 但与其他临床和生化特征包括胰岛素抵抗之间联系尚不明确。但是 Lema 却认为 Calpain10 基因与 PCOS 的易感性及糖尿病的发病并无相关性。可见, Calpain10 基因对 PCOS 具体影响仍有待进一步研究。

与促性腺激素功能及调节相关的基因

一、促黄体生成素(LH)基因

LH 是糖蛋白激素家族成员之一, 由 α 链和 β 链通过共价键构成异二聚体, β 链特异性决定 LH 生物活性, 而 LH- β 亚单位由 LH- β 基因控制, 该基因第 8 及第 9 密码子中分别存在 Trp Arg 和 Ile Thr 突变, 形成变异型 LH(v-LH)。有学者通过对 14 601 例妇女的 LH 基因及 v-LH 基因进行检测, 发现健康妇女中肥胖与否与出现 v-LH 基因频率间无显著联系, 但在 PCOS 患者中, 肥胖者的 v-LH 基因频率显著低于非肥胖者。故认为 v-LH 可能在某种程度上降低了肥胖妇女发生 PCOS 的几率。但 Jakimiuk 等研究发现, PCOS 患者卵泡膜细胞和颗粒细胞的 LH 受体均为过度表达, 故认为 LH 受体异常导致信号传导缺陷是 PCOS 发病常见的原因之一。另外, v-LH 的地理分布方面亦存在很大差异, 该基因突变在韩国妇女中罕见, 而在芬兰和美国 v-LH 等位基因携带者的频率高, 但肥胖型 PCOS v-LH 基因型频率比其他人群低 5~7 倍。LH- β 可能是 PCOS 的致病基因。

二、促卵泡素(FSH)基因及受体基因

FSH 对于卵泡成熟和维持颗粒细胞雌激素生成具有重要的作用, 对卵泡发生很重要。而其受体仅位于卵巢颗粒细胞, 介导 cAMP 作为第二信使, FSH 对其受体有升调节作用。利用单链构象多态和 DNA 直接测序法对 PCOS 进行基因分析, 并未发现 FSH 基因的功能单位存在有意义的突变, 外显子 3 的一个点突变 TAT-TAT 产生 Acc-I 的消化位点, 而 Acc-I 多态性在 PCOS 中的分布与对照组有显著差异, 在肥胖患者中出现频率是健康对照组的近四倍, 是单纯月经紊乱的 PCOS 患者的近两倍, 故认为 FSH, Acc-I 多态性与肥胖型 PCOS 有一定的联系, 但不能说明 PCOS 发病与 FSH 基因突变直接相关。近年关于 FSH 基因有一些新研究结果: de Castro 等^[16]认为, Ser680 等位基因可能与其他因素一道共同影响 FSH 活性; Veskiuvuo 研究发现, FSH 受体 Ala189Val 突变导致体内 FSH 作用阻断, Ala189Val 杂合子个体卵巢活检免疫组化实验显示, 转录因子 GATA-4 和细胞色素 P450 芳香化酶表达缺失; Laven 等比较促性腺激素正常的无排卵性不孕妇女

和正常排卵妇女 FSH 受体基因型差异,发现实验组 Thr307/Thr307 基因型分布较少,而 Ser680/Ser680 基因型分布较广,但各基因型卵巢对外源性 FSH 的反应性相似。而 Simoni 等研究表明,FSH 受体基因启动区和第 10 外显子存在 3 个单核苷酸多态性,同时 FSH 受体 mRNA 具有广泛的可选择性连接,Ala307-Ser680 突变型似乎与基础 FSH 水平明显升高相关。这就导致在人工助孕促排卵过程中外源性 FSH 需要量增加,表明 FSH 受体基因型影响卵巢对 FSH 的反应性。上述研究虽观点不同,但比较明确的观点是 FSH 基因突变对 PCOS 发病有影响。

三、卵泡抑素基因

卵泡抑素是一种单链糖蛋白,在包括卵巢组织在内的多种组织表达,常与激活素结合促使其发挥生物学功能,促进卵泡发育,抑制卵泡膜细胞雄激素生成,增加 FSH 分泌和胰岛素分泌。若卵泡抑素基因过度表达,则抑制激活素的活性,产生相反的作用。Urbanek 等先对 150 个家庭的 PCOS 患病同胞进行 37 个候选基因筛选,发现卵泡抑素基因的 IBD 比值显著上升。随后研究发现 17 个卵泡抑素基因的突变点,而最后一个外显子的一个 bp 突变在研究对象中普遍存在。但随着样本量扩大到 241 个家庭,发现该突变与 PCOS 联系微弱。研究也对此基因转录产物 mRNA 水平进行检验,发现 PCOS 患者和对照组间无显著差异。故认为卵泡抑素基因在 PCOS 发病机制中并不起关键作用。其他很多类似研究都提示,卵泡抑素与 PCOS 发病无密切关系。

其他相关基因

过氧化物酶体增殖体激活受体- (PPAR-) 基因是编码在染色体 3p25 区域的配子转录蛋白,是核受体家族成员之一。其主要表达于脂肪组织,可促进脂肪细胞分化、调控多种脂肪细胞分泌的蛋白质因子基因的表达,同时可以调节胰岛素敏感性,是噻唑烷二酮的功能性受体。有文献报道,PPAR-r 的作用可能是 PCOS 胰岛素抵抗多种形成机制中的重要途径之一。该基因外显子 2 处 Pro12Ala 的多态性与 PPAR- 转录子活性降低有关,Ala 的出现可增加胰岛素敏感性,降低 BMI。Manami 等认为,对于高加索地区的 PCOS 患者,PPARG 的 Pro12Ala 是胰岛素抵抗的修饰基因;Tok 等^[16]分析 PPAR- 2Pro12Ala 多态性,发现 PCOS 组和对照组的葡萄糖代谢有显著不同,认为等位基因 Ala 的存在与胰岛素敏感性的增高及 PCOS 胰岛素抵抗的减弱密切相关,但 Pro12Ala 变异只是破坏了 PCOS 易感性的过程,而不对 PCOS

发病有直接作用;Korhonen 等应用单链构象多态性 (SSCP) 分析法研究了 135 例 PCOS 患者和 115 例健康妇女的 PPAR- Pro12Ala 基因多态性,结果表明,PCOS 组出现 Ala 等位基因的频率明显低于对照组 ($P<0.05$),且其基因型分布在 PCOS 与对照组之间存在着差异 ($P=0.051$),说明 PPAR- 基因中 Ala 变异能够减轻 PCOS 患者的胰岛素抵抗,对 PCOS 具有积极的保护作用;Francesco 等应用同样的方法分别检测了年龄和 BMI 相匹配的 100 例 PCOS 患者和 100 例正常对照者 PPAR- 第 6 外显子 C-T 碱基多态性和第 2 外显子 Pro12Ala 基因多态性变化,结果发现,PCOS 患者第 6 外显子 T 等位基因的频率显著高于非 PCOS 患者,且 BMI 和瘦素水平也显著增高;但第 2 外显子 Pro12Ala 基因多态性却与 PCOS 患者 BMI 和瘦素水平的变化无显著相关性。说明 PPAR- 第 6 外显子的基因多态性可能也在 PCOS 发病机制中起作用,但第 6 和第 2 外显子变异,哪个与 PCOS 发病关系更密切尚需进一步深入研究。由上述资料可知,PPAR- 对 PCOS 的发病有重要作用,但目前还不能确定其作用机制及是否为决定性因素。

脂联素基因。由于脂联素与一系列引起代谢紊乱的疾病如肥胖症、2 型糖尿病等密切相关,故有学者考虑其可能与 PCOS 的代谢紊乱也有相关性,故开始对其展开研究。脂联素是一种新发现的脂细胞衍生蛋白,仅由分化的脂细胞分泌,位于染色体 3q27 处,由 3 个外显子和 2 个内含子组成,占有 17kb 的区域,其序列多态性主要存在于外显子 2 的 T 与 G 的替换处 (45T>G, 276G>T)。该基因的变异在一定程度上决定了代谢综合征(包括 PCOS)表型的过度表达,引起代谢紊乱的相应症状^[19]。而 Dimitrios 等的观点与此相反,认为脂联素基因多态性并不是 PCOS 代谢紊乱的真正原因,只是在脂联素与甾体激素的合成及活性之间可能存在一定的相互作用。总之,脂联素基因与 PCOS 的确切关系尚需进一步探讨。

抵抗素基因。抵抗素为一种蛋白质激素,基因编码于染色体 19p13.3,位于 INSR 与 D19S884 之间,序列由 4 个外显子和 3 个内含子组成,可以调节葡萄糖耐受和胰岛素功能。Margit 等研究其启动子区单核苷酸多态性与 PCOS 患者肥胖、胰岛素抵抗之间的关系,未发现该基因变异与这些表型有相关性。更可能的假设是,在 19p13.3 这个区域的其他尚未证实的某一个基因或遗传成分参与了 PCOS 的发生。Dimitrios 等^[20]加大样本量研究后发现,该基因启

动子多态性虽然与 PCOS 患者 BMI 相关,但研究中仅分析了 C/G 的多态性,并不能排除 PCOS 病情进展过程中其他抵抗素基因变异所产生的作用,所以认为该基因不是 PCOS 的主要易感基因,但可能与 PCOS 中的肥胖有关。

PCOS 为异质性疾病,临床表现的多样性给研究带来一定困难。但人类基因组研究的迅速进展为 PCOS 分子遗传学研究提供更有力的依据,最近资料可证实多种基因参与该病发生,但由于存在种族和环境因素差异,各项研究尚无定论。今后可进一步扩大样本含量,综合研究包括不同人种、不同地区 PCOS 病例,在 PCOS 病因学上易感基因方面实现表现型/基因型诊断,为 PCOS 早期诊断以及糖尿病、心血管疾病等 PCOS 远期危险的预防方面提供极大的帮助,也为基因治疗开辟了广阔道路。

参考文献

- [1] The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on Diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1): 19-25.
- [2] Daneshmand SD, Weitsman SR, Navab A, et al. Overexpression of theca-cell messenger RNA in polycystic ovary syndrome does not correlate with polymorphisms in the cholesterol side-chain cleavage and 17-hydroxylase/C17-20 lyase promoters [J]. *Fertil Steril*, 2002, 77(2): 274-280.
- [3] Gaasenbeek M, Powell BL, Sovio U, et al. Large-scale analysis of the relationship between CYP11A promoter variation, polycystic ovarian syndrome, and serum testosterone [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5): 2408-2413.
- [4] Wickenheisser JK, Nelson-Degrave VL, Quinn PG, et al. Increased cytochrome P450 17 α -hydroxylase promoter function in theca cells isolated from patients with polycystic ovary syndrome involves nuclear factor-1 [J]. *Mol Endocrinol*, 2004, 18(3): 588-605.
- [5] Kahsar-Miller, Boots LR, Bartolucci A, et al. Role of a CYP17 polymorphism in the regulation of circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2004, 82(4): 973-975.
- [6] Petry CJ, Ong KK, Michelmore KF, et al. Association of aromatase (CYP 19) gene variation with features of hyperandrogenism in two populations of young women [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(7): 1837-1843.
- [7] Soderlund D, Canto P, Carranza-Lira S, et al. No evidence of mutations in the P450 aromatase gene in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(4): 965-969.
- [8] Jaaskelainen J, Korhonen S, Voutilainen R, et al. Androgen receptor gene CAG length polymorphism in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2005, 83(6): 1724-1728.
- [9] Cousin P, Calémar ML, Lejeune H, et al. Influence of SHBG gene pentanucleotide TAAAA repeat and D327N polymorphism on serum sex hormone-binding globulin concentration in hirsute women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(2): 917-924.
- [10] Brenda LP, Lema H, Amanda B, et al. Analysis of multiple data sets reveals no association between the insulin gene variable number tandem repeat element and polycystic ovary syndrome or related traits [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 2988-2993.
- [11] James BM, Josee D, Alan GH, et al. The insulin gene variable number tandem repeat and risk of type 2 diabetes in a population-based sample of families and unrelated men and women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(2): 1137-1143.
- [12] Ming L, Jack FY, Andrea D, et al. Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of derine kinase inhibitors and IR Activators [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(9): 4088-4093.
- [13] Ertunc D, Tok EC, Aktas A, et al. The importance of IRS-1 Gly972Arg polymorphism in evaluating the response to metformin treatment in polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(5): 1207-1212.
- [14] Gemma V, Jose BC, Belen R, et al. Polymorphisms in the insulin receptor substrate-1 (IRS-1) gene and the insulin receptor substrate-2 (IRS-2) gene influence glucose homeostasis and body mass index in women with polycystic ovary syndrome and non-hyperandrogenic controls [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(11): 3184-3191.
- [15] Alejandro G, Eduardo A, Alfredo R, et al. Specific CAPN10 gene haplotypes influence the clinical profile of polycystic ovary patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(11): 5529-5536.
- [16] de Castro F, Ruiz R, Montoro L, et al. Role of follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism in the efficacy of follicle-stimulating hormone [J]. *Fertil Steril*, 2003, 80(3): 571-576.
- [17] Wang Y, Wu XK, Cao YX, et al. Polymorphisms of the peroxisome proliferator-activate receptor- and its coactivator-1 genes in Chinese women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(5): 1536-1540.
- [18] Tok EC, Aktas A, Ertunc D, et al. Evaluation of glucose metabolism and reproductive hormones in polycystic ovary syndrome on the basis of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-2 Pro12Ala genotype [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(6): 1590-1595.
- [19] Nectaria X, Ioannis G, Anthoula C, et al. Circulating adiponectin and insulin resistance indexes in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Chem*, 2005, 51(2): 416-423.
- [20] Dimitrios P, Nectaria X, Ioannis G, et al. A polymorphism in the resistin gene promoter is associated with body mass index in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2004, 82(5): 1466-1467.

下期重点预告 卵巢癌化疗继发性白血病,微卫星不稳定性与卵巢癌相关性研究,宫颈癌患者生活质量研究现状,代谢组学及其在临床中的应用,宫颈癌靶向治疗进展,人类组织激肽释放酶 10 与卵巢癌,基因标记物与子宫内膜癌相关性研究进展,人乳头瘤病毒致宫颈癌发病机制研究进展,细胞周期专职调控基因 INK4 -ARF 与妇科肿瘤,雌激素受体在卵巢癌发生发展中的作用研究进展,滋养细胞肿瘤侵袭转移分子机制研究进展, RNA 干扰与宫颈癌基因治疗,自然杀伤细胞与妊娠研究进展,肿瘤转移相关因子在子宫内膜异位症中的研究,子宫外分娩时处理技术的进展,子宫颈癌疫苗制备的历史及现状,雄激素及其受体与盆底功能障碍性疾病的研究, DNA 异常甲基化与上皮性卵巢癌研究进展,血管中皮细胞生长因子与子宫内膜异位症等。