李德保,周莉,孙祖越. 早发性卵巢功能不全相关信号通路研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(2): 121-127.

Li DB, Zhou L, Sun ZY. Research advances of premature ovarian insufficiency-related signaling pathways [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(2): 121-127.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.02.019

早发性卵巢功能不全相关信号通路研究进展

李德保^{1,2,3,4}, 周莉^{1,3,4*}, 孙祖越^{1,3,4}

(1.上海市计划生育科学研究所,中国生育调节药物毒理检测中心,上海 200032; 2.复旦大学药学院,上海 201203;
3.国家人口和计划生育委员会计划生育药具重点实验室,上海 200032;
4.复旦大学生殖与发育研究院,上海 200032)

【摘要】 早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 是女性在 40 岁之前卵巢活动衰退的临床综合征,以月经紊乱并伴有高促性腺激素和低雌激素为特征。POI 对女性的内分泌功能、生育能力甚至正常的生活都有着严重的不利影响,了解与 POI 相关的信号转导通路对阐释 POI 发病的原因、恢复卵巢功能、寻找潜在的药物治疗靶点和诊疗新技术具有重要的意义。本文综述了与 POI 相关的信号通路研究进展,重点介绍了转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族信号通路、PI3K-AKT 和 Hippo 信号通路。

【关键词】 早发性卵巢功能不全;信号通路;TGF- β 超家族;PI3K-AKT;Hippo

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020)02-0121-07

Research advances of premature ovarian insufficiency-related signaling pathways

LI Debao^{1,2,3,4}, ZHOU Li^{1,3,4*}, SUN Zuyue^{1,3,4}

(1. National Evaluation Centre for the Toxicology of Fertility Regulating Drugs, Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, Shanghai 200032, China. 2. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203.
3. Key Laboratory of Reproduction Regulation of NPFPC, Shanghai 200032.
4. Reproductive and Developmental Research Institute of Fudan University, Shanghai 200032)

【Abstract】 Premature ovarian insufficiency (POI) is a clinical syndrome characterized by menstrual disorders accompanied by high gonadotropin and low estrogen in women under the age of 40. POI causes destructive damage to a woman's endocrine function, fertility and even normal life. Understanding the signal transduction pathways related to POI is of great significance in explaining the causes of POI, restoring ovarian function and finding potential drug treatment targets and new therapeutic technologies. In this review, we summarize the recent research advances of POI-related signaling pathways, mainly focusing on the transforming growth factor- β (TGF- β) superfamily, PI3K-AKT and Hippo signaling pathways.

【Keywords】 Premature ovarian insufficiency; Signaling pathway; TGF- β superfamily; PI3K-AKT; Hippo

【基金项目】 国家科技重大专项(2018ZX09201017-002);上海市科委研发平台专项(17DZ2293600)。

【作者简介】 李德保(1996—),男,在读硕士研究生,主要研究方向为生殖药理毒理学。E-mail: lidebao19960825@163.com

【通信作者】 周莉(1968—),女,博士,研究员,主要从事药物生殖药理毒理学研究、新药非临床安全性评价。E-mail: zhouljss@163.com

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 是医学上应用很久的经典名词,其定义为女性在 40 岁之前就发生 4~6 个月的闭经,同时伴随卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 水平升高 (FSH > 40 U/L) 而雌二醇水平降低。然而,POF 只能代表卵巢功能衰竭的终末阶段,不能很好涵盖该疾病漫长而多变的临床过程。因此,2008 年美国生殖医学学会 (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) 正式采用“原发性卵巢功能不全 (primary ovarian insufficiency)”的概念^[1],但由于原发性一般是针对继发性而言,这里的“原发性”已不是原意,引起了诸多困惑。2016 年,欧洲人类生殖与胚胎学会 (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) 发表了最新的《POI 处理指南》,将 POI 全称更改为早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI),且将 FSH 的诊断阈值 (40 U/L) 降为 25 U/L,旨在更早发现 POI 女性,达到早诊断、早治疗的目的^[2]。2016 年 12 月中华医学会妇产科学分会绝经学组发表的《早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识》中^[3],国内相关专家将早发性卵巢功能不全定义为女性在 40 岁之前卵巢活动衰退的临床综合征,以月经紊乱 (如停经或稀发月经) 伴有高促性腺激素和低雌激素为特征。

任何阶段的 POI 归根到底都可能是由于原始卵泡数量减少、细胞凋亡或卵泡破坏增加、卵泡对促性腺激素刺激的无效反应所致^[1]。目前的研究中,已经明确的病因有性染色体结构异常或某些常染色体基因缺陷、自身免疫性卵巢损伤、感染因素和医源性因素等,然而,仍有 50% 以上的 POI 病因不明^[4]。了解与 POI 相关的信号转导通路对阐释 POI 的发病原因、恢复卵巢功能与寻找潜在的药物治疗靶点和诊疗新技术具有重要的意义。本文综述了与 POI 相关的信号通路研究进展。

1 TGF- β 及其家族成员信号通路

1.1 TGF- β 信号通路

转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是转化生长因子超家族中的一类多功能细胞因子,包括 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 等多种亚型。一般直接参与信号转导的 TGF- β 受体由 I 型和 II 型受体亚单位组成,激活的 TGF- β 复合物与其他因子形成丝氨酸/苏氨酸激酶复合物,进而与

TGF- β 受体结合。与受体结合后,II 型受体激酶磷酸化并激活 I 型受体激酶实现级联信号转导。这导致不同下游底物和调节蛋白的激活,诱导不同功能靶基因的转录^[5]。TGF- β 信号通路主要可以分为两类,一类由 Smad (drosophila mothers against decapentaplegic protein) 蛋白介导,称为经典通路。在此情况下,受体激活的 Smad 被 I 型 TGF- β 受体激酶磷酸化,并与其他 Smad 蛋白形成复合物,后者能够转移到细胞核,从而诱导不同效应器的转录。还有一类是非 Smad 蛋白介导的信号通路,如通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 通路传导信号^[6]。

TGF- β 有多种生物学功能,参与生殖细胞的增殖分化和胚胎形成是其中重要的一部分,因此有学者对 TGF- β 信号通路在 POI 中的作用进行了探索。Mantawy 等^[7]在研究放射性治疗导致的 POI 时,发现 Chrysin (5,7-二羟基黄酮) 可以通过恢复雌二醇水平、维持正常卵巢组织结构和对抗滤泡丢失来预防 POI。进一步研究发现,Chrysin 对 TGF- β 信号通路和下游 MAPK 级联的抑制作用可能是其治疗放疗诱导的 POI 的机制。Zhang 等^[8]在研究人羊膜上皮细胞 (human amniotic epithelial cells, HAECs) 对化疗药物导致的 POI 的治疗作用时发现,在与 HAECs 共培养的颗粒细胞中不仅检测到高浓度的 TGF- β 1,同时磷酸化的 Smad2 和 Smad3 蛋白表达量也明显高于未经治疗的化疗药物处理组,HAECs 可以激活颗粒细胞内的 TGF- β /Smad 信号通路。由此可以看出,在不同的 POI 中,TGF- β 含量的变化也不尽相同甚至相反,单纯检测 TGF- β 含量的变化是远远不够的,应该结合病理诊断结果,进一步探究其上下游信号分子,从而明确激活或者抑制的信号通路以及由此产生的效应。

1.2 TGF- β 超家族其他成员信号通路

TGF- β 超家族是一大类结构相关的细胞因子,主要包括 TGF- β 亚家族、骨形态发生蛋白与生长分化因子、激活素和抑制素亚家族等。除 TGF- β 外,还有一些家族成员介导的信号通路与 POI 有很强的相关性,在此一并介绍。

1.2.1 骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)

BMP 由 Urist 在 1965 年首次在成人骨组织中发现,并在之后的研究中被确定为 TGF- β 超家族中的亚家族 (BMP-1 除外)。利用基因敲除的小鼠,研究

人员证明 BMP 亚家族成员 BMP-15 与 POI 密切相关^[9]。此外,越来越多的临床案例^[10]表明,BMP-15 的基因突变导致人类产生 POI,且在人类中自然发生的 BMP-15 突变产生的后果比在小鼠中更为严重,这可能与排卵和月经周期的差异有关^[11]。利用大鼠原代颗粒细胞和人颗粒细胞细胞系 COV434, Moore 等^[12]发现给予 BMP-15 可引起 Smad1/5/8 途径的快速和短暂磷酸化,从而激活 Smad1/5/8 途径。但在早期非洲爪蟾胚胎发生过程^[11]中,发现 BMP-15 作为 Smad1/5/8 通路和 Wnt 通路的抑制剂发挥作用,BMP-15 强烈抑制 BMP-4 诱导的 BMP 响应信号反应,阻断 Smad1/5/8 MH2 结构域的磷酸化和活化。

上述实验结果表明,在生殖发育过程中,BMP-15 有时可能是激动剂的作用,有时也可能发挥抑制作用。实际上,当 BMP-15 抑制一种诱导物,如 BMP-4 时,Smad1/5/8 信号通路被抑制;然而,如果 BMP-15 抑制另一种抑制物,将可能导致 Smad1/5/8 通路的激活。可能的解释是,不同的物种以及卵泡发育的不同时空,将会导致不同的信号阈值和信号时长,从而产生不同的调节效应,这充分说明了 BMP 调控的精确性和复杂性。此外,大多数 BMP 成员,如 BMP-2、BMP-4、BMP-6 和 BMP-7,已经被证明在许多不同的细胞类型中激活了 Smad 信号通路发挥作用。

1.2.2 生长分化因子(growth differentiation factor, GDF)

在 GDF 亚家族中,与 POI 最密切也是最受关注的是 GDF-9,GDF-9 基因位于 5 号染色体的长臂上,研究发现 GDF-9 mRNA 仅在卵巢中高水平表达^[13],GDF-9 的这种高选择性表达提示了其在卵巢中独特而重要的作用。已经有多项研究表明,在一些 POI 患者中,GDF-9 基因位点的突变是主要的病因。另外,GDF-9 的特殊性还在于有充分的证据表明 GDF-9 和 BMP-15 在遗传、生化和功能水平上存在协同作用^[14]。与 POI 相关的 BMP-15 突变可降低其与 GDF-9 的协同作用,从而从另一个角度阐释了 POI 产生的原因^[15]。通常,GDF-9 与受体间变性淋巴瘤激酶-5(anaplastic lymphoma kinase, ALK5)和 II 型 BMP 受体(BMPRII)结合后,诱导 Smad2/3 磷酸化,从而激活 Smad2/3 信号通路^[16],而 BMP-15 一般是结合受体 BMPRII 和 ALK6 并随后激活 Smad 1/5/8 信号通路;现在发现,BMP-15 和 GDF-9 也可以通过

形成异二聚体,与受体 BMPRII-ALK4/5/7-ALK6 复合物结合,激活 Smad 2/3 信号通路^[17]。

1.2.3 激活素、抑制素、抗苗勒氏管激素

除上述之外,TGF- β 超家族中的其他成员,如激活素(activin)、抑制素(inhibin)和抗苗勒氏管激素(anti-müllerian hormone, AMH)等,与某些特发性 POI 的形成也有一定的关系。激活素促进垂体前叶释放 FSH,并在生殖生物学、胚胎发育以及炎症和纤维化的控制中发挥多方面的作用^[18];与之相对的,抑制素则是作为垂体 FSH 合成的负性调节剂或作为旁分泌因子在调节卵巢功能中发挥作用^[19];AMH 则与功能性卵巢储备相关,因此在 POI 中常被用作诊断和预后标志物^[20]。激活素结合到激活素 II 型受体(ActRII 或 ActRIIB)上,使这些 II 型受体磷酸化激活素 I 型受体(ActRIB)进而激活 ALK4,活化的 ALK4 磷酸化细胞内信号蛋白 Smad2/3,从而使 Smad2/3 蛋白与 Smad4 蛋白结合形成复合物,进而转移到细胞核而发挥效应^[21]。尽管激活素信号转导途径已被广泛认知,但抑制素信号转导机制仍然是一个活跃的研究领域,暂没有完整的论述。AMH 也有其被报道的通路,即 AMH 通常可以通过与 I 型受体 ALK2/ALK3 或 II 型受体(MISRII)结合,从而激活 Smad 1/5/8 信号通路^[22]。

TGF- β 超家族相关的信号通路与 POI 的发生发展有着密切的关系,为 POI 发病原因的阐释以及 POI 未来治疗方向提供了一定的参考。同时由于 TGF- β 超家族成员众多、信号调控网络精确而复杂,仍有许多地方值得作进一步探讨,如信号转导通路与 POI 关联性的强度以及治疗靶点的鉴定与筛选。目前的研究更多的是关注于筛选和报道更多 POI 相关基因,在利用这些发现探索内在的分子机制上还做得比较少。这其中,尤其值得注意的是 BMP-15,在遗传因素导致 POI 的患者中,BMP-15 缺陷占比较高,仅次于 *FMR1* 基因缺陷^[19,23]。

2 PI3K-AKT 和 Hippo 信号通路

磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)信号通路是体内的基础信号通路,现在发现其不仅在调控肿瘤中具有重要作用,对卵巢休眠和初始卵泡激活也有重要意义。Hippo 信号通路虽然是新兴的信号通路,但已经显示出该通路复杂多变,与其他信号通路存在诸多交联且参与调控卵泡发育。

近年来,原始卵泡体外激活(*in vitro* activation of primordial follicles, IVA)为 POI 患者恢复生育能力提供了一种新的技术,而 IVA 便是基于 PI3K-AKT 信号通路和 Hippo 信号通路而开发的^[24]。2013 年 Kazuliro 等^[25]首次提出该项技术并应用到临床,使 POI 患者成功妊娠并产下健康婴儿,展示出其重大的应用价值。

2.1 PI3K-AKT 信号通路

对于 PI3K-AKT 信号通路,激活或抑制的 AKT 可以影响众多下游信号分子,研究较多并与 POI 相关性较大的为 FoxO 信号通路和 mTOR 信号通路,在此分别叙述。

2.1.1 PTEN/PI3K/AKT/FoxO3 信号通路

磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)是 PI3K/AKT 信号通路的负调控因子,利用基因分析工具诱导切除成人卵母细胞中的 PTEN,会导致 AKT 过度活化、叉头转录因子 O3(forkhead transcription factor O3, FoxO3)过度磷酸化和 FoxO3 核输出,最终导致原始卵泡过度活化和 POI^[26]。而 FoxO3 缺陷小鼠表现出原始卵泡的全身激活,导致卵巢增生、卵泡耗尽、POI 和不孕^[27]。卵母细胞特异性切除 PTEN 和 FoxO3 导致了几乎完全相同的初始卵泡激活表型。进一步的研究表明,PI3K 抑制剂抑制了 PTEN 基因敲除的卵巢表型,而不是 FoxO3 基因敲除的卵巢表型,表明 FoxO3 位于 PTEN 下游。对于卵泡激活, FoxO3 是 PI3K/AKT 通路的主要效应器,而 PTEN 在卵母细胞内的基本作用就是调节 FoxO3^[26]。这些结果提示 PTEN/PI3K/AKT/FoxO3 通路的负调控可能导致卵泡激活延迟和原始卵泡闭锁,而 PTEN 的抑制和 PI3K 的激活可能导致休眠卵泡的激活。有趣的是,往往是由于 PTEN/PI3K/AKT/FoxO3 信号通路的过度激活导致 POI 的产生,但激活此通路又可以为不孕的 POI 患者带来治疗希望。这其实也表明了 IVA 技术的局限性,即无法对卵泡被完全耗尽而无休眠卵泡的 POI 患者应用此技术。

卵泡颗粒细胞具有广泛的能量生成和自由基清除功能,可能与 POI 有关,Ernst 等^[28]发现参与氧化防御的蛋白可能通过 PI3K/PTEN/AKT 信号通路调节初级卵泡颗粒细胞中的卵泡生长,通过抑制因子 PTEN 的负调节器发挥作用。Chang 等^[29]发现顺铂治疗降低了 PTEN 水平,使得 PTEN/AKT/FoxO3 途径被激活,增加了卵泡中 FoxO3 的胞质转运,迅

速耗尽了休眠卵泡的数量,从而导致 POI 的产生。

2.1.2 PI3K/AKT/mTOR 信号通路

哺乳动物的雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其有两种复合体,分别为 mTORC1 和 mTORC2。mTOR 抑制基因 *Tsc1* 或 *Tsc2* 介导的 mTORC1 活性的抑制对维持卵泡池是必不可少的,且卵母细胞中 mTORC1 活性的增加会使原始卵泡池被提前激活,从而导致卵泡提前衰竭,产生 POI^[30]。人卵巢片段短期暴露于 AKT 刺激剂(PTEN 抑制剂和 PI3K 激活剂)可促进卵泡生长,与 mTOR 激活剂联合治疗,可以进一步提高卵泡激活的成功率^[31]。

临床上,电针疗法有时候会被推荐为 POI 的补充治疗手段,为了探究其内在的机制, Zhang 等^[32]对 POI 小鼠做了探究,发现 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的影响可能是起效的机制之一。类似的,有学者研究针刺治疗 POI,发现治疗效果与雌激素治疗效果相当,作用机制可能与上调 PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关基因和蛋白表达水平有关^[33]。Li 等^[34]发现白藜芦醇通过激活雷公藤多苷诱导的大鼠 POI 模型中的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,减轻氧化应激,抑制颗粒细胞凋亡。利用携带人类 *FMR1* 前突变等位基因的小鼠模型, Lu 等^[35]发现 *FMR1* 前突变 RNA 可引起与 *FMR1* 前突变携带者相关的 POI,进一步研究发现 AKT 和 mTOR 蛋白的磷酸化均降低, AKT/mTOR 途径或许可作为此类 POI 的治疗靶点。有趣的是,与其他的报道不同,在这里, *FMR1* 前突变使得 AKT 和 mTOR 蛋白的磷酸化均降低。因此,采用 mTOR 抑制剂的治疗方式,或许并不适用于某些遗传因素导致的 POI。

值得注意的是,除了 AKT 外, mTOR 还可以接受各种来自细胞内和细胞外的信号刺激,因此,其他信号刺激引起的 mTOR 信号通路的激活同样有可能与 POI 产生有关,如 mTOR 抑制基因 *Tsc* 的缺失。同时,就像 *Tsc* 和 *PTEN* 的双重缺失导致了原始卵泡激活的协同增强一样, PI3K/AKT/mTOR 信号通路和其他信号刺激激活的 mTOR 信号通路在调节原始卵泡休眠中可能存在协同作用。

2.1.3 其他

最近的研究表明, PI3K/AKT 信号通路途径在免疫和自身免疫中也起着关键作用^[36], 人胎盘源性间充质干细胞(human placenta-derived mesenchymal

stem cell, hPMSC) 移植已被证明是一种恢复自身免疫性 POI 小鼠卵巢功能的有效方法, Yin 等^[37]的数据表明, PI3K/AKT 信号通路通过改变 POI 小鼠 hPMSC 移植后辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)/细胞毒性 T 细胞 17(cytotoxic T cell 17, Tc17)和 Th17/调节性 T 细胞(regulatory cell, Treg)细胞的比率参与卵巢功能的恢复,这也提示了 PI3K/AKT 信号通路在治疗自身免疫性 POI 上的潜力。

此外,半乳糖血症是一种常染色体隐性疾病,由编码半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶的 *GALT* 基因有害突变引起,尽管限制患者半乳糖饮食,但大多数典型半乳糖血症的女性会患有 POI^[38]。研究发现,*GALT* 缺陷小鼠的内质网应激水平较高,并且 PI3K/AKT 信号通路下调。而沙丁醛(一种可以减轻内质网应激的物质)能有效地逆转突变细胞和动物体内下调的 PI3K/AKT 信号通路^[39]。这不仅有助于理解半乳糖血症引发 POI 的原因,也为半乳糖血症 POI 的治疗提供了参考。

2.2 Hippo 信号通路

Hippo 信号通路是一个从肿瘤抑制基因 Hippo(哺乳动物中为 MST1 和 MST2)到肿瘤蛋白 Yki(哺乳动物中为 YAP 和 TAZ)的激酶级联信号通路。Hippo 信号通路通过磷酸化使 YAP/TAZ 和其他转录因子失活,从而防止异常组织生长,是器官大小的调节器,在发育和再生的适当阶段阻止器官生长^[40]。在多囊卵巢综合征中,双侧卵巢楔形切除术或激光打孔治疗这种机械性损伤程序可以促进排卵,虽然其中的机制还不十分明了,但对 POI 患者的卵泡激活是一个很好的启发。Kazuhiro 等^[25]发现,将卵巢组织切割成碎块的机械操作可以达到卵泡激活。这是因为, Hippo 信号通路特异性地阻止原始卵泡的激活,将卵巢组织切割成碎片可以破坏这一途径。具体来说,因为卵巢碎片改变了细胞间的张力,促进肌动蛋白聚合,该聚合过程破坏卵巢 Hippo 信号传导,导致下游生长因子表达增加,促进卵泡生长,并产生成熟卵母细胞^[24]。目前除了卵泡激活, Hippo 信号通路在 POI 中的研究还比较少,仅有少量报道显示其可能是中药或天然产物作用机制的一部分。如 Xie 等^[41]证明 Huyang yangkun 方通过 Hippo-JAK2/STAT3 信号途径修复 POI 大鼠的功能紊乱,增强 POI 大鼠的卵巢功能。Ai 等^[42]发现雷公藤多苷通过诱导内源性 miR-15a 表达和抑

制 Hippo-YAP/TAZ 途径,促进卵巢颗粒细胞的细胞毒性、衰老和凋亡。

3 其他信号通路

除此之外,还有众多的信号通路在 POI 的发生发展和治疗中有一定的意义。如 Wnt/ β -catenin(β n 连环蛋白, β 环蛋白,-cat) 信号通路与 POI 相关性较高,同时与 PI3K-AKT 信号通路存在交联。*Rspo2* 杂合子缺陷雌性小鼠在 4 个月龄左右变得不育,类似于 POI,而 *Rspo2* 则是典型 Wnt/ β -catenin 信号通路的激动剂,体现了该通路与 POI 的相关性^[43]。石斛多糖^[44]、白藜芦醇^[45]等天然产物一定程度上可以减轻 POI 损伤,这其中有核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路的参与,该通路与诸多细胞炎症因子相关。Notch 受体信号通路参与调控生殖细胞减数分裂过程,Liu 等^[46]发现在临床前试验中曾被用于治疗 POI 的生长激素可通过激活卵巢组织中的 Notch-1 信号通路促进卵巢组织修复、雌激素释放和卵母细胞成熟。此外,像 MAPK 信号通路、NO/cGMP 信号通路和 p53 信号通路等,由于这些通路在卵泡发育、减数分裂、氧化应激、细胞凋亡等过程中发挥一定的作用,与 POI 均有不同程度的联系。

4 小结

总而言之,与 POI 相关的信号通路众多,不同病因导致的 POI 所关联的信号通路也不尽相同。值得一提的是,从信号转导通路上来看,遗传因素导致的 POI 与其他因素所致 POI 在机制上有较大的区别,如前文所述,非遗传因素导致的 POI 基本都是过度激活了 PI3K/AKT 信号通路,但 *FMR1* 前突变使得 AKT 和 mTOR 蛋白的磷酸化均降低,*GALT* 基因有害突变使 PI3K/AKT 信号通路下调。由于大部分 POI 具有特发性的特点,对于不同的患者,信号通路在其中的调控也有不同,因此不仅需要深入探究信号通路调控的方式,也对进一步加理解 POI 疾病本身提出了要求。对相关信号通路的深入理解,有望为治疗 POI 打开新的思路。

参考文献:

- [1] Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure [J]. Clin Endocrinol, 2008, 68(4): 499-509.
- [2] Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline:

- management of women with premature ovarian insufficiency [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(5): 926-937.
- [3] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(12): 881-886.
- [4] Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure [J]. *Maturitas*, 2009, 63(2): 8-9.
- [5] Massagué, J. TGF- β signalling in context [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(10): 616-630.
- [6] Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- β family signalling [J]. *Nature*, 2003, 425(6958): 577-584.
- [7] Mantawy EM, Said RS, Abdel-Aziz AK. Mechanistic approach of the inhibitory effect of chrysin on inflammatory and apoptotic events implicated in radiation-induced premature ovarian failure: emphasis on TGF- β /MAPKs signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 293-303.
- [8] Zhang Q, Bu S, Sun J, et al. Paracrine effects of human amniotic epithelial cells protect against chemotherapy-induced ovarian damage [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 270.
- [9] Yan C, Wang P, Demayo J, et al. Synergistic roles of bone morphogenetic protein 15 and growth differentiation factor 9 in ovarian function [J]. *Mol Endocrinol*, 2001, 15(6): 854-866.
- [10] 王慧源, 浦丹华, 吴洁. 早发性卵巢功能不全与 TGF- β 超家族基因突变关系探讨 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2018, 26(8): 754-758.
- [11] Di Pasquale E, Brivanlou AH. Bone morphogenetic protein 15 (BMP15) acts as a BMP and Wnt inhibitor during early embryogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(38): 26127-26136.
- [12] Moore RK, Otsuka F, Shimasaki S. Molecular basis of bone morphogenetic protein-15 signaling in granulosa cells [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(1): 304-310.
- [13] Incerti B, Dong J, Borsani G, et al. Structure of the mouse growth/differentiation factor 9 gene [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1994, 1222(1): 125-128.
- [14] Mottershead DG, Sugimura S, Al-Musawi SL, et al. Cumulin, an oocyte-secreted heterodimer of the transforming growth factor- β family, is a potent activator of granulosa cells and improves oocyte quality [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(39): 24007-24020.
- [15] Patiño LC, Walton KL, Mueller TD, et al. BMP15 mutations associated with primary ovarian insufficiency reduce expression, activity, or synergy with GDF9 [J]. *J Clin Endocr Metab*, 2017, 102(3): 1009-1019.
- [16] Mazerbourg S, Klein C, Roh J, et al. Growth differentiation factor-9 signaling is mediated by the type I receptor, activin receptor-like kinase 5 [J]. *Mol Endocrinol*, 2004, 18(3): 653-665.
- [17] Sanfins A, Rodrigues P, Albertini DF. GDF-9 and BMP-15 direct the follicle symphony [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(10): 1741-1750.
- [18] Wijayarathna R, De Kretser DM. Activins in reproductive biology and beyond [J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22(3): 342-357.
- [19] Persani L, Rossetti R, Cacciatori C, et al. Genetic defects of ovarian TGF- β -like factors and premature ovarian failure [J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(3): 244-251.
- [20] Visser JA, Schipper I, Laven JS, et al. Anti-mullerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(6): 331-341.
- [21] Makanji Y, Zhu J, Mishra R, et al. Inhibin at 90: from discovery to clinical application, a historical review [J]. *Endocr Rev*, 2014, 35(5): 747-794.
- [22] Zhan Y, Fujino A, Maclaughlin DT, et al. Müllerian inhibiting substance regulates its receptor/SMAD signaling and causes mesenchymal transition of the coelomic epithelial cells in Mullerian duct regression [J]. *Development*, 2006, 133(12): 2359-2369.
- [23] Persani L, Rossetti R, Cacciatori C. Genes involved in human premature ovarian failure [J]. *J Mol Endocrinol*, 2010, 45(5): 257-279.
- [24] Lee HN, Chang EM. Primordial follicle activation as new treatment for primary ovarian insufficiency [J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2019, 46(2): 43-49.
- [25] Kazuhiro K, Cheng Y, Suzuki N, et al. Hippo signaling disruption and AKT stimulation of ovarian follicles for infertility treatment [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(43): 17474-17479.
- [26] John GB, Gallardo TD, Shirley LJ, et al. Foxo3 is a PI3K-dependent molecular switch controlling the initiation of oocyte growth [J]. *Dev Biol*, 2008, 321(1): 197-204.
- [27] Castrillon DH, Miao L, Kollipara R, et al. Suppression of ovarian follicle activation in mice by the transcription factor Foxo3a [J]. *Science*, 2003, 301(5630): 215-218.
- [28] Ernst EH, Lykke-Hartmann K. Transcripts encoding free radical scavengers in human granulosa cells from primordial and primary ovarian follicles [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(10): 1787-1798.
- [29] Chang EM, Lim E, Yoon S, et al. Cisplatin induces overactivation of the dormant primordial follicle through PTEN/AKT/FOXO3a pathway which leads to loss of ovarian reserve in mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144245.
- [30] Adhikari D, Flohr G, Gorre N, et al. Disruption of *Tsc2* in oocytes leads to overactivation of the entire pool of primordial follicles [J]. *Mol Hum Reprod*, 2009, 15(12): 765-770.
- [31] Cheng Y, Kim J, Li XX, et al. Promotion of ovarian follicle growth following mTOR activation; synergistic effects of AKT stimulators [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117769.
- [32] Zhang H, Qin F, Liu A, et al. Electro-acupuncture attenuates the mice premature ovarian failure via mediating PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 217: 169-175.
- [33] 张毅敏, 于斌, 陈佳, 等. 针刺治疗对卵巢早衰大鼠 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的影响 [J]. *中国针灸*, 2015, 35(1): 53-58.

- [34] Li N, Liu L. Mechanism of resveratrol in improving ovarian function in a rat model of premature ovarian insufficiency [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(8): 1431-1438.
- [35] Lu C, Lin L, Tan H, et al. Fragile X premutation RNA is sufficient to cause primary ovarian insufficiency in mice [J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(23): 5039-5047.
- [36] Zhang Y, Wang X, Yang H, et al. Kinase AKT controls innate immune cell development and function [J]. Immunology, 2013, 140(2): 143-152.
- [37] Yin N, Wang Y, Lu X, et al. hPMSC transplantation restoring ovarian function in premature ovarian failure mice is associated with change of Th17/Tc17 and Th17/Treg cell ratios through the PI3K/AKT signal pathway [J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 37.
- [38] Thakur M, Feldman G, Puscheck EE. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities [J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35(1): 3-16.
- [39] Balakrishnan B, Nicholas C, Siddiqi A, et al. Reversal of aberrant PI3K/AKT signaling by Salubrinal in a *GALT-deficient* mouse model [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis., 2017, 1863(12): 3286-3293.
- [40] Pan D. The Hippo signaling pathway in development and cancer [J]. Dev Cell, 2010, 19(4): 491-505.
- [41] Xie L, Wu S, Cao D, et al. Huyang yangkun formula protects against 4-Vinylcyclohexene diepoxide-induced premature ovarian insufficiency in rats via the Hippo-JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 116: 109008.
- [42] Ai A, Xiong Y, Wu B. Induction of miR-15a expression by tripterygium glycosides caused premature ovarian failure by suppressing the Hippo-YAP/TAZ signaling effector Lats1 [J]. Gene., 2018, 678: 155-163.
- [43] Bouilly J, Beau I, Barraud S, et al. R-spondin2, a novel target of NOBOX: identification of variants in a cohort of women with primary ovarian insufficiency [J]. J Ovarian Res, 2017, 10(1): 51.
- [44] Wu YY, Liang CY, Liu TT, et al. Protective roles and mechanisms of polysaccharides from dendrobium officinal on natural aging-induced premature ovarian failure [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 101: 953-960.
- [45] Said RS, El-Demerdash E, Nada AS, et al. Resveratrol inhibits inflammatory signaling implicated in ionizing radiation-induced premature ovarian failure through antagonistic crosstalk between silencing information regulator 1 (SIRT1) and poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) [J]. Biochem Pharmacol, 2016, 103: 140-150.
- [46] Liu TE, Wang S, Zhang L, et al. Growth hormone treatment of premature ovarian failure in a mouse model via stimulation of the Notch-1 signaling pathway [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(1): 215-221.

[收稿日期]2019-09-23