

多囊卵巢综合征易感基因研究进展

李楠 丛晶 吴效科 胥风华 王芳芳

多囊卵巢综合征(PCOS)是青春期及育龄期妇女最常见的内分泌及代谢性疾病,在育龄期妇女中的发病率为5%~10%。PCOS的发病可追溯到青春期,在育龄期常表现为闭经、多毛、肥胖、痤疮或不孕等,生化指标表现为雄激素过高。远期并发症常见的表现有高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、糖尿病、子宫内膜癌等。目前,PCOS发病机制仍不明确,其家族聚集现象提示遗传因素的作用。大量研究认为,PCOS可能是一种多基因遗传病,其发病可能是基因和环境因素交互作用的结果。因此,研究影响PCOS发病的遗传基因对该病的防治具有重要作用,同时有助于研究者了解PCOS的发病机制并且对不同的患者进行针对性的治疗。

近年来国内外的学者从多个方面对与PCOS相关的基因进行研究。PCOS的易感基因主要集中在以下5个方面:①参与性激素调节的相关基因;②与甾体生物合成相关的基因;③与心血管风险相关的基因;④与胰岛素敏感性相关的基因;⑤解毒相关基因。

一、参与性激素和激素调节的相关基因

由于PCOS的特点是内分泌异常,故对影响其活动的性激素及性激素调节的编码基因多态性进行了调查,主要涉及激素受体、激素活性调节剂等基因。

2006年Kurabayashi等在日本妇女中研究了基因编码肾上腺素受体 β_2 ($ADR\beta_2$)的两种变异发现p.Q27E与PCOS易感性相关,而p.R16G则与之没有关系^[1];基因肾上腺素受体 β_3 ($ADRB3$)的多态性基因p.W64R虽然影响三酰甘油的调节但似乎没有增加患PCOS的风险,在调查雄激素受体基因(AR)的变异CAG受体与PCOS易感性之间的联系时显示了相冲突的结果。在对澳大利亚妇女的调查中显示能够增加PCOS的易感性,而在对芬兰妇女的调查则显示没有关系。然而这种小随体等位基因的出现能够增加雄激素的活性,并且可能导致PCOS。研究发现,卵泡刺激素 β ($FSH\beta$)的变异基因RPFLP多态性

可能与PCOS易感性相关;相比于卵泡刺激素受体($FSHR$)基因本身大量研究探讨了 $FSHR$ 的多态性基因, $FSHR$ 基因包括两个重要的变异基因,分别为p.A307T和p.N680S。然而,尽管p.N680S基因型影响卵巢反应,但在PCOS中并没有发挥多大的作用,在对日本PCOS妇女的调查中p.N680S更为普遍的高于正常人^[2],但在对白种人和中国妇女的调查中没有发现等位基因分布的差别。

研究多巴胺受体D3($DRD3$)、卵泡抑素(FST)、鸟苷酸结合蛋白质亚单位($GNAS$)、瘦素受体($LEPR$)、促黄体激素(LHB)等基因均未显示出与PCOS易感性有关,然而,一项关于基因 FST 的调查显示,其两个单核苷酸多态性与PCOS临床表型存在着一定的联系,此外,虽然与PCOS易感性无关,但发现信号转导蛋白基因 $GNAS$ 的基因型分布与PCOS妇女的体重指数和胰岛素抵抗相关。

二、甾体激素的代谢和生物合成的相关基因

在研究甾体激素的代谢和生物合成的多态性酶是否与PCOS易感性相关的过程中,涉及一些与性激素的合成和代谢相关的基因。

1. 性激素的合成:17 β -羟脱氢酶5($AKRIC3$)是甾酮合成的一个非常重要的酶,并且有研究显示,在北美妇女中其多态性编码基因与PCOS易感性相关^[3]。在对印第安妇女的调查总显示细胞色素P4501A1($CYP1A1$)多态性基因与PCOS易感性有关,是参与雄激素合成的一种限速酶,研究表明 $CYP1A1$ 多态性基因的五核苷酸重复序列与PCOS易感性相关。然而,Gaasenbeek等经过大量研究发现在五核苷酸重复序列和PCOS易感性之间只有一个非常薄弱的联系,并与其他启动因子无任何关联^[4]。对中国妇女的调查显示,影响卵巢肾素-血管紧张素系统的平衡的基因醛固酮合成酶启动子区域的多态性基因也与PCOS易感性相关^[5];17-羟化酶的多态性基因,参与雌激素的生物合成,但与PCOS易感性无关。 $CYP19$ 是芳香酶的一个关键组成部分,对雄激素产生雌激素有催化作用,虽然在对英国和西班牙妇女的调

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学

通讯作者:吴效科,电子邮箱:xiaokewu2002@vip.sina.com

查中没有发现 CYP19 的多态性基因直接影响 PCOS 的易感性,但其多态性基因 SNP50 却影响 PCOS 临床表型的特征。

2. 性激素的代谢:对芬兰妇女的调查中显示编码基因解毒酶微粒体环氧化物水解酶的低活性单(H113-R139)与 PCOS 易感性显著相关^[6]。己糖-6-磷酸脱氢酶基因的一个变异与一种罕见的可的松还原酶缺陷相关,并影响 PCOS 临床表型的特征,以及 PCOS 患者促卵泡生成素和 17 羟孕酮的水平。调查显示,其与西班牙妇女 PCOS 易感性有关,但与英国妇女 PCOS 易感性无关。在对澳大利亚妇女的调查中,17-羟脱氢酶 6 的多态性基因与 PCOS 易感性之间的联系以及其与 PCOS 临床表型的联系既有相关的报道也有无关的报道,在研究甾体激素合成酶 5 α 还原酶的 2 个亚型 SRDA1 与 SRDDA2 时发现 SRD5A1 和 SRD5A2 的单元型都与 PCOS 易感性相关,但只有 SRD5A1 基因的变异与严重的多毛症有关系^[7]。

三、与 2 型糖尿病和心血管疾病相关的基因

患有 PCOS 的妇女相对于普通妇女更易患 2 型糖尿病和心血管疾病,这种患病风险的增加引起了国内外学者对这些疾病的相关基因与 PCOS 易感性的高度重视。主要涉及脂联素、钙蛋白酶-10、浆细胞分化抗原、胰岛素受体底物、胰岛素样生长因子、过氧化物酶体活化增生物受体 γ 、糖代谢与胰岛素抵抗、与心血管风险相关的基因。

1. 脂联素、钙蛋白酶-10、浆细胞分化抗原:肥胖、2 型糖尿病、胰岛素抵抗或 PCOS 患者的脂联素水平都较低。因此,一些研究调查了脂联素基因(ADIPOQ)的单核苷酸多态性基因 45G/T 在德国和芬兰妇女的调查中都显示出对 PCOS 易感性有一定的影响^[8,9],并且影响临床胰岛素水平。半胱氨酸蛋白酶钙蛋白酶-10 基因与 2 型糖尿病相关,并且已调查其 5 种多态性基因与 PCOS 易感性之间的潜在联系,但没有发现一致性的结果。浆细胞分化抗原糖蛋白(PC-1 分子,也被称为 ENPP1)是胰岛素受体信号传递的介质,也与胰岛素抵抗相关,然而,研究其多态性基因 p. K121Q 与 PCOS 易感性之间的联系,在对芬兰妇女的调查中显示与 PCOS 易感性相关,而在对白种妇女的调查中则显示无关。

2. 胰岛素受体底物、胰岛素样生长因子:研究表明胰岛素受体基因的 3 个多态性 3364T/C、128T/C、176477C/T 分别与美国、中国、韩国妇女的 PCOS 易

感性有关。胰岛素受体底物 IRS-1 和 IRS-2 是参与胰岛素信号转导途径的蛋白质,大量的调查显示 IRS-1 的多态性基因 p. G972R 可能与 PCOS 有关。调查显示胰岛素样生长因子 2(IGF-2)的一个限制性片段长度多态性与白种妇女 PCOS 易感性相关,而编码基因胰岛素样生长因子 1(IGF-1),IGF-1 受体和 IGF-2 受体则与 PCOS 易感性无关^[10];在对酯酶基因(PON1)的 3 种变异基因 -108C/T、p. L55M、p. Q192R 与白种妇女 PCOS 易感性关系的调查中显示,变异基因 -108C/T 与白种妇女 PCOS 易感性有关,而变异基因 p. L55M 则与之无关,但会导致较高的体重指数以及胰岛素抵抗的程度,故认为这一多态性有助于我们通过提高 PCOS 妇女氧化性应激水平来提高受损的胰岛素功能,而多态性基因 p. Q192R 则与 PCOS 易感性及临床表现均无关。

3. 过氧化物酶体活化增生物受体 γ :过氧化物酶体活化增生物受体 γ (PPARG)调节一些抗动脉粥样硬化蛋白质的表达,一项研究中显示其多态性基因 p. P12A 与芬兰妇女 PCOS 易感性相关,但其他 5 项研究中分别发现该多态性基因与德国、高加索、中国、北美洲以及印第安等国家妇女的 PCOS 易感性均无相关性,并且有 3 项研究发现该多态性基因影响糖代谢、胰岛素敏感性以及能够决定多毛症的严重程度^[11]。

4. 糖代谢与胰岛素抵抗:在蛋白磷酸酶 1 基因(PPP1R3A)肌肉特异糖原靶向亚基的 3'非翻译区富含 AT 的部分,一种插入或缺失的多态性与胰岛素抵抗和糖尿病有关,并影响 PCOS 妇女的胰岛素抵抗和雄激素水平^[12];抵抗基因启动子区(RETN)多态性 2179C/G 和山梨糖和 SH3 结构域 1(SPRBS1)基因多态性 p. T228A 与 PCOS 患者临床表现有关;两者均与 PCOS 患者临床较高的体重指数有关,但与 PCOS 易感性无关。其他基因包括:载脂蛋白 E(APOE)、叉头框 C2(FOXC2)、糖原合成酶 1(GYS1)、蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTPN1),参与胰岛素抵抗、2 型糖尿病和肥胖,这些基因的变异通过调查显示与 PCOS 无关。

5. 与心血管风险相关的基因:研究发现,与心血管风险相关基因的多态性可能在 PCOS 中发挥一定作用。某项研究发现,基因编码血管紧张素 1 (AGT1)的多态性基因 p. M235T 与 PCOS 易感性相关,并与 PCOS 妇女胰岛素敏感性的基因型依赖性差异相关。亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)参与同型半胱氨酸途径,并且其多态性基因 p. A222V 可增加

同型半胱氨酸循环水平。纤溶酶原激活物抑制蛋白1(SERPINE1)也参与了凝血功能并且涉及心血管疾病。在一项研究中发现, SERPINE1 基因多态性 4G/5G 与 PCOS 易感性相关但在其他的 3 项研究中没有发现这种相关性,然而,发现携带这种多态性基因的 PCOS 妇女,流产的风险相对有所增加,并且 SERPINE1 水平也相对较高。

四、基因参与组织重塑和炎症过程

1. 组织重塑: 研究者认为, 基质金属蛋白酶(MMP)在卵泡发育期的细胞外基质的重塑过程起着关键的作用。MMP1 基因多态性 1607G 的插入或缺失能够增加白种妇女患 PCOS 的风险。对日本妇女的研究发现, 组织相容性基因与 PCOS 有关。然而, PCOS 妇女相对于健康人来说更多的携带组织相容性白细胞抗原 A11(HLA - A11)与 HLA - DRB10403 等位基因, 而不携带 HLA - B39 等位基因, 经检查 PCOS 与 HLA - C 等位基因无关; 研究也没有发现血色病的 2 个多态性基因与 PCOS 的联系。

2. 炎性细胞因子: 若干炎性细胞因子的循环水平, 包括肿瘤坏死因子 α (TNF - α) 和白细胞介素 - 6(IL - 6), 与胰岛素抵抗和肥胖相关联, 并且有人认为另外一种炎性细胞因子 IL - 1 影响排卵、受精和种植的进程。在奥地利一项研究表明, IL - 1 基因多态性 2889C/T 与 PCOS 相关, 并且也有调查显示 IL - 6 基因多态性 597G/A 与 PCOS 易感性相关, 而 572G/C 则与之无关, 而多态性 2174G/C 既有与之相关的结果也有无关的结果, 但与 PCOS 临床表型有关系。调查显示在白介素受体基因多态性 PCOS 无关, 但 IL - 6 信号传导基因多态性 p. G148R 与 PCOS 有关。

在 TNF - α 启动子区并没有发现其多态性基因影响 PCOS 易感性, 但是其多态性基因 2308G/A 与 PCOS 妇女的糖耐量有关。TNF - α 的作用主要通过 I 型或 II 型肿瘤坏死因子(INF)介导。在西班牙和意大利妇女中调查了肿瘤坏死因子受体 2 基因(TNFRSF1B)的 5 个多态性与 PCOS 之间的联系, 但仅发现其中一个多态性基因 p. M196R 与 PCOS 易感性和雄激素增多症相关, 而其他 4 种则没有任何关联。

综上所述, 基因多态性与 PCOS 易感性之间并不存在一致性, 这可能是统计方法的原因, 如人口分层、不适当的疾病、性状的定义、研究对象的选择等, 也可能与样本的大小有关, 某些研究样本不足从而影响结果。虽然对 PCOS 易感性相关的基因研究尚未取得突破性进展, 但上述基因与 PCOS 易感性的关系也需

要继续加以研究和证实。但从家系分析、细胞遗传学、受试者基因的研究方面已取得可喜成果。在今后的研究中寻找更有意义的多态性基因, 以期能够确定出参与 PCOS 发病的关键因素, 并最终实现疾病的基因预测、诊断和治疗。

参考文献

- 1 Kurabayashi T, Yahata T, Quan J, *et al.* Association of polymorphisms in the beta2 and beta3 adrenoceptor gene with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med*, 2006, 51:389 - 393
- 2 Sudo S, Kudo M, Wada S, *et al.* Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene. *Mol Hum Reprod*, 2002, 8:893 - 899
- 3 Qin K, Ehrmann DA, Cox N, *et al.* Identification of a functional polymorphism of the human type 5 β - hydroxysteroid dehydrogenase gene associated with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91:270 - 276
- 4 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 Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:2408 - 2413
- 5 Zhao SP, Tang XM, Shao DH, *et al.* Association study between a polymorphism of aldosterone synthetase gene and the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2003, 38:94 - 97
- 6 Korhonen S, Romppanen EL, Hiltunen M, *et al.* Two exonic single nucleotide polymorphisms in the microsomal epoxide hydrolase gene are associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003b;79:1353 - 1357
- 7 Goodarzi MO, Shah NA, Antoine HJ, *et al.* Variants in the 5 α - reductase type 1 and type 2 genes are associated with polycystic ovary syndrome and the severity of hirsutism in affected women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91:4085 - 4091
- 8 Haap M, Machicao F, Stefan N, *et al.* Genetic determinants of insulin action in polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005, 113:275 - 281
- 9 Heinonen S, Korhonen S, Helisalmi S, *et al.* Associations between two single nucleotide polymorphisms in the adiponectin gene and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 2005, 21:165 - 169
- 10 San Millan JL, Corton M, Villuendas G, *et al.* Association of the polycystic ovary syndrome with genomic variants related to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:2640 - 2646
- 11 Korhonen S, Heinonen S, Hiltunen M, *et al.* Polymorphism in the peroxisome proliferator - activated receptor - gamma gene in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2003, 18:540 - 543
- 12 Alcoer SY, Hara M, Bell GI, *et al.* Association of the (AU) AT - rich element polymorphism in PPP1R3 with hormonal and metabolic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:2973 - 2976

(收稿:2009 - 07 - 03)