# 转化生长因子 β 超家族与卵巢疾病

习玥玥 周 素 王世宣

**摘 要** 转化生长因子 β(TGFβ)超家族在胚胎发育、器官形成、维持内环境稳态的过程中起着重要的调节作用,在卵巢形成和卵泡发育过程中扮演着不可替代的角色。超家族成员在卵巢中的表达存在时空差异,既可通过 TGFβ/smad 通路又可通过非 smad 通路调节卵巢细胞增殖、分化、凋亡或激素合成,且不同分子间存在拮抗或协同作用,使卵泡发育协调有序直至排卵;其表达水平异常会诱导或加重多囊卵巢综合征、早发性卵巢功能不全和卵巢肿瘤等卵巢病变,使女性内分泌和生育能力受损。多囊卵巢综合征、早发性卵巢功能不全和卵巢肿瘤的早期发现和干预一直是妇科领域关注的焦点和难点,而了解转化生长因子 β 超家族在卵巢发育和卵巢疾病中的作用会使我们对卵巢生理和病理机制有更加全面的认识,有助于发现卵巢疾病诊断、治疗和预防的有效方法。

**关键词** 转化生长因子 β 卵泡发育 多囊卵巢综合征 早发性卵巢功能不全 卵巢癌

**中图分类号** R71 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.12.005

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome,PCOS)、早发性卵巢功能不全(premuture ovarian insufficiency,POI)、卵巢肿瘤等卵巢疾病严重损害卵巢内分泌和生殖功能,给女性患者造成一系列沉重的生理及心理负担。多种细胞因子参与卵巢形成、发育及卵巢疾病的发生、发展。其中,转化生长因子 β(transforming growth factor - beta,TGFβ)超家族这组具有调节细胞增殖、分化、凋亡等多功能的多肽类细胞因子在这些过程中起重要作用,本文将对 TGFβ 超家族在卵巢发育及相关卵巢疾病中的作用进行综述。

## 一、TGFβ 超家族及其信号转导通路

1. TGFβ 超家族成员及受体:TGFβ 超家族包括 TGFβ 亚族(TGFβ1/2/3)、骨形态蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)、生长分化因子(growth differentiation factors,GDFs)、激活素(activins)、抑制素(inhibins)和抗苗勒管激素(anti - mullerian hormone, AMH)等,有活性的 TGFβ 超家族分子皆为两个亚基通过二硫键结合形成的同源或异源二聚体。从哺乳动物体内已经分离鉴定出 40 多种,它们在胚胎发育、器官形成和维持内环境稳定等过程中发挥重要作用,在炎症、肿瘤、纤维化组织中常可检测到其中某些分子的异常表达[1]。不同类型卵巢细胞在卵泡的不同发育阶段分泌不同的 TGFβ 超家族分子,卵泡膜细胞主要分泌 TGFβ1、TGFβ2、BMP4、BMP7,颗粒细胞分泌 AMH、activins、inhibins、BMP2、BMP5、BMP6,而 GDF9、BMP15 则由卵母细胞特异性分泌。

细胞合成的是无活性的 TGFβ 前体蛋白,经过蛋白水解作用释放出有活性的 C 末端后方可与相应膜受体结合[2]。TGFβ 受体分为 TβR Ⅰ、TβR Ⅱ 和 TβR Ⅲ 3 大类[3]。TβR Ⅰ 和 TβR Ⅱ 为糖蛋白,属跨膜丝/苏氨酸激酶受体;TβR Ⅲ 是 1 种蛋白多糖,其胞内段无激酶活性区,不直接参与信号传递,但对 TGFβ 分子有较高的亲和力,可调节 TGFβ 与 TβR Ⅱ 的结合力,属辅助受体。TβR Ⅱ 包括 ActR Ⅱ、ActR Ⅱb、BMPR Ⅱ、TGFR Ⅱ 和 AMHR Ⅱ 5 种,直接与 TGFβ 分子结合。TβR Ⅰ 又叫激活素样激酶(activin receptor - like kinase,ALK),有 ALK1 ~ 7 7 种。TβR Ⅱ 有一段富含丝/苏氨酸的序列,可自我磷酸化,而 TβR Ⅰ 胞外区短,胞内段含有一段保守的富含丝/甘氨酸的序列(TTSGSGSGLP,又称 GS 区),是 TβR Ⅰ 活化的关键部位。TGFβ 受体在卵巢细胞膜上的分布差异是细胞实现自我调控及细胞间相互作用的重要方式之一。

2. TGFβ 超家族信号转导通路:TGFβ - smad 通路是 TGFβ 超家族传递信号的经典途径。smads 是存在于细胞内的一类高度保守的蛋白质,包括受体调节型 smads(R - smads,即 smad1/2/3/5/8)、抑制型 smads(I - smads,即 smad2/3)和共同通路型 smad(Co - smad,即 smad4)。信号传递过程大致为:TGFβ

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81300460);华中科技大学同济医学院附属同济医院 TOP 战略转化医学项目(2013ZHYXXM13)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科

通讯作者:王世宣,电子信箱:sxwang@tjh.tjmu.edu.cn

与 TβRⅡ胞外段结合使之自我磷酸化→活化的 TβRⅡ磷酸化 TβRⅠ→活化的 TβRⅠ磷酸化 R-smads→磷酸化的 R-smads 与 smad4 形成复合体进入胞核→smads 复合体与其他作用元件结合,增强或抑制靶基因转录。TGFβ 亚族、GDF9 和 activins 受体结合 smad2、smad3 而 BMPs 受体可使 smad1、smad5 和 smad8 磷酸化。I-smads 可阻断 smads 复合体形成。Smad 基因敲除致胚胎死亡,目前常用 Cre/loxp 条件敲除动物模型研究 smads 功能[3]。Smad4 或 smad2/3 条敲可抑制卵母细胞生长、颗粒细胞增殖、性激素合成及排卵等,组织学表现为窦前卵泡闭锁、颗粒层细胞排列紊乱、颗粒层与卵母细胞分离和黄体成熟障碍,终致不孕。smad1/5 双基因条敲或 smad1/5/8 3 基因条敲小鼠颗粒细胞瘤发生率高,腹膜转移率高且发生较早,而 smad4 敲除同时阻断 smad2/3 和 smad1/5/8 通路后不增加颗粒细胞瘤发生率,说明不同 TGFβ 超家族成员可在一定程度上相互制衡,共同调节细胞的生存状态,保障卵泡发育顺利进行。

鉴于 TβRⅠ和 TβRⅡ的激酶特性,TGFβ 信号转导亦可通过磷酸化 smads 以外蛋白,统称非 smad 信号通路,包括(Erk、JNK、P38)-MAPK、IκK-NF-κB、$PI_3K$-AKT、Jak-Stat、Ras-GTPase 等通路[4,5]。TGFβ 和多种 BMPs 可使 Ras 和 Erk1/2 磷酸化水平升高,还可通过磷酸化 MAPKKKs(亦称 TAK1,TGFβ activated kinase 1)活化 MKKs(MAP kinase kinases),如 MKK3、MKK4 和 MKK6 等,激活 JNK/P38-MAPK 和 IκK-NF-κB 通路。活化的 TβRⅠ亦可募集 TRAF6(TNF receptor associated factor 6),分子内发生多聚泛素化,而多聚泛素化的 TRAF6 可结合 TAK1 并使之活化。TGFβ-smad 通路可增强抑制 PTEN 的 micoRNA(MiR),如 MiR 21、MiR216a 和 MiR217 等[6]的表达;$PI_3K$ 调节亚基 P85 可与 TβRⅡ结合,只有在 TGFβ 分子存在时才能结合 TβRⅠ并使其磷酸化,TGFβ 亦可通过 TRAF6、TAK1 间接激活 $PI_3K$-AKT 通路。活化的 TβRⅠ可直接将 JAK1 磷酸化,激活 JAK1-Stat3 通路;但在肝星状细胞中,转录因子 smad 复合物与 stat3 结合,可抑制 stat3 的转录调节作用[7]。体外实验表明,BMP2 等参与 Rho-like GTPase 通路的调节,影响细胞骨架重构及运动能力[8]。

**二、TGFβ 超家族与卵泡形成及发育**

人类胚胎 6 周时性腺开始分化,8~10 周可见卵巢样结构,原始生殖细胞(primordial germ cells,PGCs)分化为初级卵母细胞,16 周时性索皮质的扁平细胞包绕卵母细胞形成始基卵泡,20 周时始基卵泡数多达 700 万,青春期只剩 30 万~50 万个,大多数女性一生只有 400~500 个始基卵泡发育成熟并排卵,成熟的卵泡经历"始基卵泡-初级卵泡-次级卵泡-窦状卵泡-成熟卵泡"5 个阶段并伴随性激素水平的变化。

TGFβ 超家族参与调控卵泡形成及发育的各阶段。实验表明,TGFβ1 在小鼠 PGC 定殖于生殖嵴时表达增多,促使其向初级卵母细胞分化,而 TGFβ2 敲除的新生小鼠卵母细胞较野生型多,可能与出生时凋亡减少有关。成人卵巢中,TGFβ1/2 主要表达于卵泡膜细胞,TGFβ1 可使颗粒细胞血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)表达增多,促进血管生成。在卵泡刺激素(follicle stimulating hormone,FSH)存在条件下,TGFβ1 可促进颗粒细胞增殖并使黄体生成素(luteinizing hormone,LH)受体表达增多,雌激素分泌增多,卵泡液生成增多。将小鼠卵巢囊内注射 TGFβ1 后促排得到的卵子进行体外受精,合子发育受抑制,可能是因为 TGFβ1 诱导颗粒细胞过早分化和增殖,产生大量卵泡液,卵泡体积迅速增大,使卵母细胞尚未发育成熟即已排除。此外,TGFβ1 可抑制 mTOR 通路,有利于始基卵泡池的维护。黄素化过程中,TGFβ1 抑制 20α-羟化类固醇脱氢酶表达,促进孕酮合成,用 TGFβ1 处理过的人颗粒黄体细胞凋亡水平下降[9]。

中胚层分泌的 BMP2 和外胚层分泌的 BMP4、BMP8b 影响 PGC 的增殖、分化和迁移,BMP2、BMP4 或 BMP8b 基因敲除使胎鼠 PGC 数目大幅减少。BMP4-smad 通路与转录因子 BLIMP1 和 PRDM14 相互作用,参与 SOX2、OCT4 和 Nanog 等干性基因的表观遗传调控,影响 PGC 分化[10]。成年小鼠卵泡膜细胞表达 BMP4 和 BMP7 且排卵前达高峰,BMP4/7 可促进始基卵泡激活、雌激素合成但抑制孕酮合成和卵泡黄素化。窦卵泡阶段,BMP2/4/6/7 可促进卵泡膜细胞增殖并使 P450C17 表达下降;排卵时,BMPs 迅速下降,使排卵及黄素化顺利进行。

GDF9 和 BMP15 由卵母细胞特异性分泌。GDF9 可促进颗粒细胞增殖并使透明质酸合酶及环氧酶 2 表达增多,抑制尿激酶纤溶酶原激活物和 LH 受体表达,抑制性激素合成,与始基卵泡激活关系密切。GDF9 敲除小鼠初级卵泡数目增多,卵母细胞较大,卵泡膜和颗粒层发育受阻,卵泡发育停滞于初级阶段;这些小鼠颗粒细胞中 inhibinA 表达增加,而

GDF9/inhibinα 双基因敲除小鼠卵巢内可见次级卵泡等较成熟的卵泡,两者间可能存在拮抗作用。GDF9 和 BMP15 分别激活 smad1/5、smad2/3 通路,协同促进颗粒细胞增殖,GDF9 和 BMP15 形成的异源二聚体活性是同源二聚体的 10 ~ 3000 倍。BMP15 可促进 GC 糖酵解酶基因转录,加速卵泡生长,虽然不影响产仔率但可使始基卵泡池提前耗竭;BMP15 抑制 FSH 和 LH 受体表达水平,抑制性激素合成,但这些个体仍有生育潜能。

颗粒细胞分泌 AMH、activins 和 Inhibins。AMH 表达于初级至窦状卵泡,小窦状卵泡表达最多;AMH 抑制始基卵泡激活,敲除后可加速始基卵泡池耗竭;高水平雌二醇和 FSH 抑制 AMH 活性[11]。Activins 是由 βA、βB 亚基构成的同源或异源二聚体,14 ~ 21 周的胎儿卵巢中可检测到 activins 亚基及其受体,参与调节卵母细胞增殖及始基卵泡装配。成人卵巢中,βA 和 βB 亚基主要表达于颗粒细胞且在窦状卵泡阶段表达下降。ActivinA 可促进颗粒细胞增殖、分化和卵母细胞生长,但抑制雄激素合成并增加卵泡凋亡率[12]。循环中的 ActivinA 可促进腺垂体合成 FSH,但其表达水平受 IL - 1 和 Toll 样受体的配体等炎性因子的影响。Inhibins 是由 α 亚基与 βA 或 βB 亚基结合成的异源二聚体,与 activins 竞争受体。Inhibins 表达水平在始基卵泡池形成期下降 2 倍以上而 activins 表达增加,有利于 PGC 增殖和分化。Inhibinα 基因敲除鼠 activins 和 FSH 表达增多,二者皆促进颗粒细胞增殖,是这些小鼠颗粒细胞瘤高发的原因之一。此外,InhibinA 在窦卵泡时期表达增加,可促进 LH 诱导的雄激素合成。

## 三、TGFβ 超家族与 PCOS

PCOS 是以雄激素过多、胰岛素抵抗、持续性无排卵为主要特征的最常见的妇科内分泌疾病,常表现为月经紊乱、肥胖、多毛、痤疮甚至不孕。同年龄组内,多囊卵巢常含有较多的始基卵泡,其机制的探索既有利于 PCOS 的治疗,又能为延缓卵巢衰老提供线索。PCOS 患者可检测到 TGFβ 前体结合蛋白 fibrillin 的突变,大多数 PCOS 患者血清中 Inhibins 和卵泡抑素(follistatin)升高而 activinA 降低[13];activinA 可促进腺垂体合成 FSH,抑制雄激素合成,其表达水平持续降低可使卵泡发育停滞;Inhibins 与 activins 竞争受体而 follistatin 与 activins 结合并抑制其与受体结合,二者对 activinA 均有拮抗作用,Inhibins 与 activins 在时间上的表达差异及其比例的动态变化有利于卵泡发育的正常进行。PCOS 患者血清 AMH 常较高,AMH 与窦卵泡计数(antral follicle count,AFC)的比值能在很大程度上反映 PCOS 病情程度,闭经的 PCOS 患者 AMH/AFC 高于月经规律的患者[14]。BMP2/4/6/7 可抑制雄激素的基础分泌和 LH 诱导的雄激素合成。其中,BMP6 可通过下调胰岛素样因子 3 的转录,使类固醇激素合成相关酶 CYP17A、CYP11A 合成减少[15]。

## 四、TGFβ 超家族与 POI

2016 年,欧洲人类生殖与胚胎学会将 POI 定义为女性 40 岁之前卵巢功能严重下降或丧失,表现为月经稀发或闭经,伴有促性腺激素升高和雌激素降低;诊断标准为闭经或月经稀发至少 4 个月,两次 FSH > 25IU/L(间隔 > 4 周以上)。目前,POI 较明确的病因有 X 染色体异常(结构或数目异常)、常染色体基因突变(NRSA1、NOBOX、DDX4、FOXL2 等卵泡生成相关基因,BMP15、GDF9、Inhibinα 等卵泡发育相关基因及 FSH、LH、FSHR、LHR 等激素合成相关基因)、脆性 X 前突变、自身免疫疾病和医源性因素(放疗、化疗或手术),但绝大多数患者仍然病因不明,但凡影响始基卵泡池规模、卵泡凋亡或始基卵泡激活的因素都可导致 POI 的发生。TGFβ2 抑制卵母细胞凋亡,TGFβ2 基因敲除的新生小鼠卵母细胞数增多。BMP2/4/8b 促进 PGC 增殖和迁移,这 3 种基因的纯合突变小鼠 PGC 数目减少甚至缺如;BMP6 基因敲除鼠青春期时各发育阶段的卵泡数目与野生型小鼠无明显差异,但排卵率及生殖能力下降。BMP15 可增强颗粒细胞对 FSH 的敏感度,BMP15 敲除小鼠卵巢对 FSH 敏感度低,卵母细胞 - 体细胞不协调发育致卵泡凋亡增加,卵巢早衰。GDF9 敲除的新生小鼠始基卵泡池规模几乎不受影响,但始基卵泡消耗快;有基因组测序结果提示 GDF9 与 POI 相关[16]。AMH 属卵泡生长抑制因子,有助于始基卵泡保持静息状态,已成为评估卵巢储备功能的指标之一[17]。但 AMH 低有两种可能:一是始基卵泡少,二是始基卵泡激活障碍,需结合 FSH、雌激素和病史综合判断。

## 五、TGFβ 超家族与卵巢癌

卵巢癌是致死率最高的妇科恶性肿瘤,因其临床症状不典型,早期诊断率低,尽管医疗手段不断改善,5 年生存率仍 < 50%。根据组织来源不同,卵巢肿瘤被分为上皮性肿瘤、性索间质肿瘤和生殖细胞肿瘤 3 大类,上皮性肿瘤占 60% ~ 90%。关于卵巢癌病因,研究者提出一系列假说,如连续排卵刺激假说、促性

腺激素刺激假说、性激素刺激假说和炎性刺激假说等。

排卵时卵巢表面受损,机体通过卵巢表面上皮细胞(ovarian surface epithelium, OSE)增殖进行修复,但反复排卵刺激可导致 OSE 的异常增殖,是上皮性卵巢癌危险因素之一。TGFβ1 可促进细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin - dependent kinase, CDK)抑制剂 $P15^{INKHB}$的表达,通过 Erk - MEK 通路抑制 CDK 来阻断细胞周期;BMP4 可诱导 PTEN 表达,抑制 $PI_3K$ - AKT 通路,避免 OSE 过度增殖。有学者通过染色质免疫共沉淀和表达谱微阵列分析,在 OSE 中筛选出 150 多种 TGFβ/smad4 关联基因。其中,TGFβ - smad 通路可促进 ADAM9 和 FBXO32 等抑癌基因转录,通过 DNA 甲基化或组蛋白修饰使肿瘤相关基因沉默。但持续高水平的 TGFβ1 会使 OSE 中 E - cadherin、CDH1 等上皮相关基因下调而 cofilin1、calpactin 等细胞骨架蛋白和基质金属蛋白酶分泌增多,发生上皮 - 间质转化(epithelial - mesenchymal transition, EMT),有利于肿瘤细胞增殖和转移。SD208、SB431542 等 TGFβ - smad 抑制剂可抑制小鼠乳腺癌的侵袭和转移,但对卵巢癌的作用报道较少。此外,TGFβ1 和 BMPs 亦可使间皮细胞纤连蛋白等表达增加,有利于肿瘤转移[18];抑制 TGFβ1 和 BMPs 通路可使 VEGF 和 LYVE1 生成减少,肿瘤血管和淋巴管生成减少,从而抑制肿瘤生长和腹腔积液生成。TGFβ 通路还通过影响 $\beta_2$ 微环蛋白的表达参与肿瘤细胞免疫逃避的调控[19]。苗勒管来源假说认为 OSE 源于胚胎苗勒管,与输卵管伞端上皮同源,部分卵巢肿瘤来源于输卵管伞端组织;有研究表明,AMH 可抑制上皮性肿瘤的生长,而 activinA 促进其转移[20]。

TGFβ 超家族还影响颗粒细胞瘤的发生、发展。Smad1/5 条敲小鼠颗粒细胞瘤发生率明显增高,而上调 BMPs 受体表达水平可抑制颗粒细胞瘤的生长。Inhibinα 敲除小鼠卵巢表达高水平 activins,诱导小鼠发生性腺相关肿瘤并表现为恶病质,阻断 ActR Ⅱ后,症状明显好转。进入循环中的 Inhibins 可抑制腺垂体合成 FSH,Inhibinα 敲除小鼠血清 FSH 水平高,与 activins 协同诱导颗粒细胞大量增殖,卵母细胞凋亡,由卵母细胞分泌的 GDF9 减少,4 ~ 6 周龄可见癌灶形成。GDF9 基因敲除鼠出生后 12 天就可观察到癌灶,GDF9/smad3 通路与转录因子 FOXL2 相互作用,促进 follistatin 转录,抑制 activins 活性;GDF9 还可使 Kit 配体下调,抑制下游 $PI_3K$ - AKT、JAK - STAT、Ras - Erk 通路,从而抑制肿瘤生长。此外,smad3 - smad4 复合物与 Hippo 通路的转录因子 TAZ 和 YAP 相互作用,促进乳腺癌细胞的增殖,但其在卵巢癌中的作用仍有待进一步研究。

## 六、展　望

综上所述,TGF - β 超家族在卵巢形成和卵泡发育过程中扮演重要角色,各成员及受体的表达存在时空差异,成员间既存在协同作用又有拮抗作用,构成一个复杂而又精细的调控网络,使机体可以在一定范围内代偿某种分子变化带来的影响,维持着卵巢微环境的动态平衡和卵泡的序贯发育;而一旦超出机体的代偿能力,就会导致 PCOS、POI、肿瘤等卵巢疾病的发生。一方面,TGFβ 超家族影响卵泡发育及相关疾病的发生发展;另一方面,这些分子的表达水平又能反映卵泡的发育程度、卵巢的储备功能和疾病的发展情况,为疾病的诊断、治疗和风险评估提供了新的突破口。

目前,AMH 已用于临床检验卵巢储备功能,POI 患者 AMH 低于正常水平而 PCOS 患者 AMH 常高于正常值 2 ~ 3 倍,AMH 抑制始基卵泡激活,PCOS 患者月经周期延长可能与之相关,但 PCOS 患者绝经年龄是否比正常人晚仍需流行病学调查研究。AMH 水平既与可分泌 AMH 的卵泡数有关又与这些卵泡所处的发育状态有关,故 AMH 水平相近的 PCOS 患者病情程度可能不同,AMH/AFC 比值是否对 PCOS 病情的评估更具有临床价值有待证实。activinA 和 InhibinB 是两个相互拮抗作用的分子,单独对卵巢疾病诊断的敏感度高而准确度较低,但 activinA/InhibinB 比值对卵巢储备功能的预测以及对卵巢肿瘤患者预后评估的意义仍值得深究。高水平 TGFβ1 促进肿瘤生长和转移,TGFβ 的单克隆抗体和受体抑制剂 Galunisertib 等已被用于黑色素瘤、骨髓纤维化、胸膜间皮瘤、耐药性前列腺癌等的临床试验中,但对卵巢癌的作用仍有待于进一步研究。

## 参考文献

1　van der Kraan PM. The changing role of TGFbeta in healthy, ageing and osteoarthritic joints[J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(3): 155 - 163

2　Dong X, Hudson NE, Lu C, *et al*. Structural determinants of integrin beta - subunit specificity for latent TGF - beta[J]. Nat Struct Mol Biol, 2014, 21(12): 1091 - 1096

3　Chaikuad A, Bullock AN. Structural basis of intracellular TGF - beta signaling: receptors and Smads[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(11): a022111

(转第 2 页)

生风险。DREAM 研究中选择 TZDs 药物罗格列酮对糖尿病前期人群进行干预，经过 3～5 年随访，结果表明在生活方式建议基础上加用罗格列酮可使糖尿病发生风险下降近 2/3。不管是哪项研究的结果，都表明所有的干预措施中，最有效且最安全的方式仍然是生活方式干预。

**四、二甲双胍不是减肥药**

目前不少人将二甲双胍药物作为减肥药物使用，这是完全错误的做法。前面提到对于糖耐量异常的人群，在生活方式干预效果不明显的前提下可给予适当的药物干预，首选阿卡波糖，其次是二甲双胍和 TZDs 药物，后两类药物可改善胰岛素抵抗或增加胰岛素敏感度。二甲双胍药物对体重的影响应该客观地来看待，它通过改善胰岛素抵抗、减少肝葡萄糖输出等多重作用机制来降糖，同时可能有一些胃肠道不良反应等导致食欲下降，可使得体重降低，但实际上其在降低体重的效果方面并不那么突出，其显现出来的体重降低只是胰岛素抵抗改善及降低食欲所带来的结果。目前，减肥药物的研发仍在进行中，而二甲双胍只是一种降血糖的药物，非减肥药物。

当然，对于一些存在明显胰岛素抵抗等超重肥胖患者（比如多囊卵巢综合征/PCOS）的患者，可以首选二甲双胍和 TZDs 药物。二甲双胍安全性更高，不会增加体重，而 TZDs 药物有体重增加和水肿的不良反应，因此类似 PCOS 的患者一般先推荐二甲双胍，如果不能耐受或者对其不敏感，可以选择 TZDs 药物，或选择小剂量二甲双胍加 TZDs 药物联合治疗。二甲双胍推荐剂量为每次 0.5g，每天 3～4 次，根据个人情况适当调整。

另外，虽然国外指南有推荐，因为目前我国还没有相关的适应证，一般 PCOS 患者在孕期要慎用二甲双胍，如果经过饮食运动等生活方式治疗血糖控制不佳可以采用胰岛素治疗。

（收稿日期：2017－06－08）
（修回日期：2017－06－11）

（接第 18 页）

4 Liu Y, Liu H, Meyer C, *et al*. Transforming growth factor－beta (TGF－beta)－mediated connective tissue growth factor (CTGF) expression in hepatic stellate cells requires stat3 signaling activation [J]. J Biol Chem, 2013, 288(42): 30708－30719
5 Kim HJ, Kim JG, Moon MY, *et al*. IκB kinase γ/nuclear factor－κB－essential modulator (IKKγ/NEMO) facilitates RhoA GTPase activation, which, in turn, activates Rho－associated KINASE (ROCK) to phosphorylate IKKβ in response to transforming growth factor (TGF)－β1[J]. J Biol Chem, 2014, 289(3): 1429－1440
6 Dey N, Ghosh－Choudhury N, Kasinath BS, *et al*. TGF beta－stimulated microRNA－21 utilizes pTEN to orchestrate AKT/mTORC1 signaling for mesangial cell hypertrophy and matrix expansion[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42316
7 Liu R, Zeng Y, Lei Z, *et al*. JAK/STAT3 signaling is required for TGF－beta－induced epithelial－mesenchymal transition in lung cancer cells [J]. Int J Oncol, 2014 ,44(5):1643－1651
8 Voorneveld PW, Kodach LL, Jacobs RJ, *et al*. Loss of SMAD4 alters BMP signaling to promote colorectal cancer cell metastasis via activation of Rho and ROCK[J]. Gastroenterology, 2014, 147(1): 196－328
9 Wang Z, Mu X, Guo M, *et al*. Transforming growth factor－beta signaling participates in the maintenance of the primordial follicle pool in the mouse ovary[J]. J Biol Chem, 2014, 289(12): 8299－8311
10 Saitou M, Kagiwada S, Kurimoto K. Epigenetic reprogramming in mouse pre－implantation development and primordial germ cells[J]. Development, 2012, 139(1): 15－31
11 Grynberg M, Pierre A, Rey R, *et al*. Differential regulation of ovarian anti－mullerian hormone (AMH) by estradiol through alpha－ and beta－estrogen receptors[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(9): E1649－1657
12 Chang HM, Cheng JC, Klausen C, *et al*. Effects of recombinant activins on steroidogenesis in human granulosa－lutein cells[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(10): E1922－E1932
13 Yalamanchi SK, Sam S, Cardenas MO, *et al*. Association of fibrillin－3 and transcription factor－7－like 2 gene variants with metabolic phenotypes in PCOS[J]. Obesity, 2012, 20(6): 1273－1278
14 Alebic MS, Stojanovic N, Duhamel A, *et al*. The phenotypic diversity in per－follicle anti－Müllerian hormone production in polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2015, 30(8): 1927－1933
15 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 USA, 2013, 110(15): E1426－E1435
16 Norling A, Hirschberg A L, Rodriguez－Wallberg K A, *et al*. Identification of a duplication within the GDF9 gene and novel candidate genes for primary ovarian insufficiency (POI) by a customized high－resolution array comparative genomic hybridization platform[J]. Hum Reprod, 2014, 29(8): 1818－1827
17 Du X, Ding T, Zhang H, *et al*. Age－specific normal reference range for serum anti－Müllerian hormone in healthy Chinese Han women: A nationwide population－based study[J]. Reprod Sci, 2016, 23(8): 1019－1027
18 Kenny HA, Chiang C, White EA, *et al*. Mesothelial cells promote early ovarian cancer metastasis through fibronectin secretion[J]. J Clin Invest, 2014, 124(10): 4614－4628
19 Sun W, Gui L, Zuo X, *et al*. Human epithelial－type ovarian tumour marker beta－2－microglobulin is regulated by the TGF－beta signaling pathway[J]. J Transl Med, 2016, 14: 75
20 Dean M, Davis DA, Burdette JE. Activin A stimulates migration of the fallopian tube epithelium, an origin of high－grade serous ovarian cancer, through non－canonical signaling[J]. Cancer Lett, 2017, 391: 114－124

（收稿日期：2017－03－28）
（修回日期：2017－04－05）