

Research Progress on Pathophysiology and Related Pathogenic Gene of Polycystic Ovarian Syndrome

Xiaoyu Jia

1.Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

2.Department of Endocrinology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex heterogeneous endocrine disease characterized by clinical or laboratory hyperandrogenemia, oligovulation, and metabolic abnormalities, including insulin resistance, overweight or obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and increased risk of cardiovascular disease. PCOS most prominent clinical manifestation is hyperandrogenemia. Notably, PCOS is heterogeneous and hyperandrogenemia is not the only pathogenic factor. Obesity and insulin resistance exacerbate hyperandrogenemia symptoms and form a vicious circle that promotes PCOS development. Furthermore, PCOS have obvious familial aggregation phenomenon. Genetic studies suggest that the disease is a polygenic disease. Its candidate genes involve hyperandrogen related genes, insulin action related genes and chronic inflammatory factors. This paper summarizes previous and recent studies on the pathogenesis of polycystic ovary syndrome and its possible pathogenic genes.

Keywords

polycystic ovary syndrome; hyperandrogenemia; hyperinsulinemia; obesity; genes

多囊卵巢综合征病理生理及相关致病基因研究进展

贾晓宇

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

2. 内蒙古自治区人民医院内分泌科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

摘要

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种复杂的异质性内分泌疾病,其特征为临床或实验室高雄激素血症、少排卵和代谢异常,包括胰岛素抵抗、超重或肥胖、二型糖尿病、血脂异常和心血管疾病风险增加。PCOS最显著的临床表现是高雄激素血症。值得注意的是,PCOS是异质性的,高雄激素血症不是唯一的致病因素。肥胖和胰岛素抵抗加剧了高雄激素血症的症状,形成了促进PCOS发展的恶性循环。此外,PCOS有明显的家族聚集现象,从遗传学研究推测该病为一种多基因病,其候选基因涉及高雄激素相关基因、胰岛素作用相关基因和慢性炎症因子等。论文总结了以前和最近关于多囊卵巢综合征发病机制及该病可能的致病基因的研究。

关键词

多囊卵巢综合征; 高雄激素血症; 高胰岛素血症; 肥胖; 基因

1 高雄激素血症及其相关致病基因

雄激素是女性生殖内分泌系统的必需激素。卵巢和肾上腺是女性雄激素的两个主要来源,类固醇生成酶调节雄激素的合成。高雄激素的发生机制涉及多个层面:首先,与雄激素生物合成和调节相关的基因,如雄激素合成与代谢基因(CYP11A、CYP17 α 、CYP19、CYP21、HSD)、雄激素受体(AR)基因及性激素结合球蛋白(SHBG)基因在PCOS

人群中的表达与非PCOS人群存在差异,影响雄激素合成过程中的关键酶的活性及雄激素受体的活性,导致高雄激素生化或临床征象;其次,PCOS患者卵泡膜细胞数量增多,体内LH水平异常升高,使LH对卵泡膜细胞的刺激增强,加之卵泡膜细胞对LH刺激的敏感度增加,导致卵泡膜细胞分泌雄激素过多;最后,卵泡膜细胞P450c17 α -羟化酶活性亢进、雄激素向雌激素转化减少等,也是引起高雄激素血症的原因之一。

【作者简介】贾晓宇(1994-),女,中国内蒙古乌兰察布人,硕士在读,从事内分泌研究。

高雄激素血症导致PCOS病患者发生一系列病理生理变

化,包括胰岛素抵抗^[1]、高胰岛素血症、血脂异常^[2]和黄体生成素(LH)/(卵泡刺激素)比例失衡^[3]。研究发现高雄激素血症是PCOS患者LH分泌增加的一个重要原因,导致卵泡发育障碍、月经失调。高雄激素血症可抑制肝脏对胰岛素的降解,加重肥胖,导致胰岛素抵抗。雄激素过多与胰岛素抵抗、排卵障碍等互为因果,相互促进,相互影响,共同参与和促进PCOS的发生发展。

2 与雄激素代谢和调节有关的基因

2.1 CYP17 基因

CYP17基因主要在肾上腺、睾丸间质细胞和卵巢卵泡膜细胞内表达,其活性增加会促进雄激素合成和分泌。CYP17基因在很早即被作为候PCOS选基因研究。基因位于染色体10q24.3,其上游-34bp处有T→C,在启动子区域形成一个单基因多态性位点,其他国家有研究表明该CYP17基因多态位点与易感性增加和表型变化有关。

2.2 雄激素受体(AR)基因

AR基因位于染色体Xq11-12染色体的编码基因,为单拷贝基因,它由8个外显子组成。其中第一外显子的可变性大,目前已经发现的基因多态性大多位于此区域,包括(CAG)和(GGC)重复序列多态性。CAG多态的重复长度与AR的转录活性呈负相关。有研究报道短(CAG)n多态性可引起高雄激素血症。

2.3 SHBG 基因

SHBG基因由7个内含子与8个外显子构成,位于17p12-p13染色体上。SHBG特异性转运睾酮(T)、二氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)和雌二醇(estradiol, E2),为运输性激素的载体,其在PCOS女性体内水平较之健康妇女低,是HA型PCOS患者的血清学标志性特征。

3 胰岛素抵抗高胰岛素血症及与胰岛素抵抗和代谢紊乱有关的基因

大约50%以上的PCOS女性因肥胖而出现异常程度的胰岛素抵抗^[4]。胰岛素代谢信号的内在受体后缺陷解释了这一点^[5]。这种胰岛素抵抗是葡萄糖代谢效应和胰岛素以组织特异性方式的一些其他效应所特有的。胰岛素的许多非经典作用得以避免,因为它们对维持正常血糖的补偿性高胰岛素血症保持敏感。这种高胰岛素抵抗正常的同源脱敏,上调黄体

生成素受体和CYP17活性,加重FOH。高胰岛素血症还与雄激素和卵泡刺激素(FSH)协同作用,在早孕阶段使颗粒细胞黄素化,这进一步破坏了卵泡的有序成熟,加重了无排卵和PCOM的严重程度。高胰岛素血症也刺激肥胖,严重时其促有丝分裂作用导致假性肢端肥大症。获得性肥胖也存在类似的高胰岛素血症与胰岛素抵抗的矛盾。

3.1 高胰岛素血症相关基因

INS基因:胰岛素(INS)由胰岛B细胞分泌,通过胰岛素受体(INSR)发挥作用,包括刺激卵巢间质细胞产生和分泌雄激素抑制卵泡凋亡、减少闭锁、促进卵泡形成增强黄体生成素(LH)刺激卵泡膜。INS基因位于11p5.5染色体上,其5'端可变数串联重复序列(variable number of tandem repeat, VNTR)突变,可通过调控INS基因转录而调节INS分泌。有研究表明VNTR的等位基因与PCOS发病相关,尤其VNTR III型的等位基因与无排卵型PCOS关系密切,认为INS-VNTR多态性是PCOS重要遗传因素。

3.2 INSR 基因

INSR基因位于19p13.3染色体区域内,其等位基因的改变可导致INSR数量减少或功能缺陷,直接影响蛋白质生物合成继而导致高胰岛素血症(hyperinsulinemia, HINS)和IR发生。INSR基因外显子多态性与无排卵、代谢综合征、T2DM相关。

3.3 IRS 基因

IRS基因编码的蛋白作为参与胰岛素多种生物调节的中间媒介在IR中具有重要意义,其有两种主要类型IRS-1和IRS-2。编码IRS蛋白的基因多态性与PCOS患者IR和糖代谢紊乱关联密切。

PCOS高雄激素的发生与高胰岛素血症密切相关,高胰岛素可刺激垂体胰岛素及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)受体的表达,促进LH释放且与之协同作用,并可直接增强卵泡膜细胞P450c17 α -羟化酶的性,增加雄激素合成。由于P450c17 α -羟化酶具有17 α -羟化酶和17,20-裂解酶的双重活性,亦可在肾上腺表达,导致肾上腺来源的雄激素合成增加,从而发生高雄激素血症。此外,高胰岛素可抑制肝脏SHBG的产生,致使血清游离睾酮浓度升高,结果表现为明显的高雄激素临床特征^[6]。

4 肥胖

PCOS 体脂是过量的，甚至在很多瘦的 PCOS 患者，情况也是如此。原因是胰岛素过量刺激脂肪生成和腹部脂肪生成，从而抑制脂肪分解，导致脂肪细胞肥大^[1]。睾酮对抗胰岛素对皮下脂肪储存的影响^[6]，同时在这些细胞中诱导胰岛素抵抗并抑制胰岛素敏感性脂肪因子脂联素的水平。肥胖在 PCOS 病理生理学中非常重要，因为它会导致胰岛素抵抗，进而加重 FOH 病^[1]。肥胖通过一些与 PCOS 相同的营养介导的促炎途径诱导胰岛素抵抗^[7,8]。肥胖诱导的慢性炎症和氧化应激也在损害卵母细胞成熟中起作用。脂联素、IL-6、c 反应蛋白和 TNF α 与卵泡液中的游离脂肪酸密切相关^[7,8]。

5 结语

高雄激素血症、高胰岛素血症和肥胖阻碍 PCOS 卵泡发育：在 PCOS 的卵泡发育周期中，大多数卵泡在发育的任何阶段都会逐渐停滞。这种紊乱的卵泡发生是由高雄激素血症、伴有胰岛素抵抗的高胰岛素血症、异常活性氧（ROS）和肥胖症中的炎性细胞因子引起的。

参考文献

[1] A Li, L Zhang, J Jiang, et al. Follicular hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome patients with normal circulating testosterone levels[J]. *Biomed Res*, 2018(3):43-46.

[2] I Torre-Villalvazo, A.E. Bunt, G. Alemán, et al. Adiponectin synthesis and secretion by subcutaneous adipose tissue is impaired

during obesity by endoplasmic reticulum stress[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018(9):5970-5984.

[3] N A Malini, K. Roy George. Evaluation of different ranges of LH:FSH ratios in polycystic ovarian syndrome (PCOS) – Clinical based case control study[J]. *General and Comparative Endocrinology*, 2018(128):51-57.

[4] Corbould A. Effects of androgens on insulin action in women: is androgen excess a component of female metabolic syndrome?[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008(24):520-532.

[5] Wu S, Divall S, Nwaopara A, et al. Obesity induced infertility and hyperandrogenism are corrected by deletion of the insulin receptor in the ovarian theca cell[J]. *Diabetes*, 2014(63):1270-1282.

[6] Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome(PCOS):the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited[J]. *Endocr Rev*, 2016,37(5):467-520.

[7] Gonzalez F, Considine RV, Abdelhadi OA, et al. Saturated fat ingestion promotes lipopolysaccharide-mediated inflammation and insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2019(104):934-946.

[8] Gonzalez F, Considine RV, Abdelhadi OA, et al. Inflammation triggered by saturated fat ingestion is linked to insulin resistance and hyperandrogenism in PCOS[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2020(105):2152-2167.

(上接第 26 页)

[13] Jin H, Liu P, et al. Exosomal zinc transporter ZIP4 promotes cancer growth and is a novel diagnostic biomarker for pancreatic cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018,109(9):2946-2956.

[14] Tan A, De La Pena H, et al. The application of exosomes as a nanoscale cancer vaccine [J]. *Int J Nanomed*, 2010(5): 889900.

[15] Xiao L, Erb U, Zhao K, et al. Efficacy of vaccination with tumor-exosome loaded dendritic cells combined with cytotoxic drug treatment in pancreatic cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2017,6(6):e1319044.

[16] Zech D, Rana S, Büchler MW, et al. Tumor-exosomes and leukocyte activation: an ambivalent crosstalk [J]. *Cell Commun Signal*,

2012,10(1):37.

[17] Zhou M, Chen J, Zhou L, et al. Pancreatic cancer derived exosomes regulate the expression of TLR4 in dendritic cells via miR-203 [J]. *Cell Immunol*, 2014,292(1-2):65-69.

[18] Richards KE, Zeleniak AE, Fishel ML, et al. Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells[J]. *Oncogene*, 2017,36(13):1770-1778.

[19] Aspe JR, Diaz Osterman CJ, Jutzy JMS, et al. Enhancement of Gemcitabine sensitivity in pancreatic adenocarcinoma by novel exosome-mediated delivery of the Survivin-T34A mutant[J]. *Extracell Vesicles*, 2014(3):23244