

- for immunotherapy[J]. Clin Orthop, 2000, (373): 25 - 31.
- [18] Massuda ES, Dunphy EJ, Redman RA, *et al.* Regulated expression of the diphtheria toxin A chain by a tumor-specific chimeric transcription factor results in selective toxicity for alveolar rhabdomyosarcoma cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(26): 14701 - 14706.
- [19] Grosfeld JL. Risk-based management: current concepts of treating malignant solid tumors of childhood[J]. J Am Coll Surg, 1999, 189(4): 407 - 425.
- [20] Anderson J, Gordon T, Mcmanus A, *et al.* Detection of the PAX3-FKHR fusion gene in paediatric rhabdomyosarcoma: a reproducible predictor of outcome [J]? Br J Cancer, 2001, 85(6): 831 - 835.
- [21] Zanetta G, Rota SM, Lissoni A, *et al.* Conservative treatment followed by chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide for cervical sarcoma botryoides in young females[J]. Br J Cancer, 1999, 80(3 - 4): 403 - 406.
- (责任编辑:于学文)

HPV16 多态性和宫颈癌发生

西安交通大学生命科学与技术学院癌症研究所(710061) 杨筱凤 郑 瑾综述 司履生 王一理审校

摘要: HPV16 的多态性即是指自然发生的 HPV16 型内变异, 病毒基因组中不足 2% 碱基突变可造成病毒生物学特性的改变, 变异的病毒与不同遗传背景的宿主相互作用影响 HPV 感染的转归, 了解 HPV16 多态性对明确宫颈癌的发生和运用免疫学策略预防 HPV16 相关疾病提供新的思路。

关键词: 人乳头瘤病毒; 宫颈癌; 宫颈上皮内瘤变; HPV

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-2514(2003)02-0101-04

高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是宫颈癌(cervical cancer, CaCx)和 CaCx 癌前病变宫颈上皮内瘤(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)的主要致病因子。国际宫颈癌生物学研究(the international biological study of cervical cancer, IBSCC)报道在 93% 以上 CaCx 组织中可以检出 HPV DNA, HPV16 所占比例超过 50%。HPV 型别划分主要依据病毒基因组多核苷酸序列的同源性而定。根据定义, 新型 HPV 的 E6、E7、L1 开放性阅读框与已知 HPV 序列同源性大于 50% 而不足 100%; 当序列的 90% ~ 98% 与已知的类型相同时, 则被命名为相应类型的亚型; 亚型中 98% 以上的核苷酸序列相同, 2% 以下核苷酸碱基不同, 则属于亚型的型内变异株。

IBSCC 检测五大洲 22 个国家里 HPV16 阳性 CaCx 标本中的 HPV16 E6、L1、L2 和 LCR 核苷酸序列^[1], 结果显示 HPV16 变异谱系分布有着明显的地域差别, 并根据变异株的地理分布区域命名病毒的种系发生群; 5 种主要的种系发生群依次为欧洲型(E)、亚洲型(As)、亚裔美洲型(AA)、非洲 1 型(Af1)、非洲 2 型(Af2); 次要的种系发生支流有北美 1 型(NA1)、E-G131、AA-G183/AA-c。病毒的型内变异可能导致相应编码的氨基酸替换和病毒生物学特性、免疫原性的改变, 在一定程度上影响着 HPV16 致癌能力。

1 HPV16 基因变异

1.1 E2、4、5 基因变异

E2、E4、E5 蛋白参与病毒的转录和复制、病毒与细胞骨

架的相互作用并参与细胞永生化。E4 基因组与 E2 铰链区重叠。对 HPV16 阳性 CaCx 标本中 E5 编码区(nt 3850-4101)和 E2 铰链区(nt 3338-2571)与 E4(nt 3357-3571)核苷酸序列变异研究发现, E5 基因组核苷酸变异主要集中在 5' 端和 3' 端, 并且可以根据变异位点判断病毒的种系发生群, 例如 3967A-G 的变异是 AA-G183/AAc 种系特有的变异, 3967G-T 则是 Af2 种系发生群特有的变异; 相对而言 E5 蛋白的氨基酸替换较为保守^[2], 在跨膜螺旋区域 11-24 的疏水残基和 46-50 疏水残基中未见氨基酸替换, 这一现象并非由于不同 HPV 类型间 E5 基因非常保守, 而是由于 E5 蛋白特殊的选择压力。在 E4 基因组中发现的 18 个突变位点中, 只有 5 个突变造成氨基酸替换, 且都位于 E4 3' 端, 而这 18 个突变位点在 E2 铰链区造成 13 个氨基酸替换, 这一现象表明 E4 基因服从阴性选择的压力, 但这种选择压力对 E2 铰链区影响都不大。

E2 基因通过与邻近转录部位的启动子结合调控 E6、E7 的转录, 在大多数 CaCx 和部分癌前病变中, 病毒基因组整合常发生在 E1/E2 开放阅读框部位, 造成 E1 和/或 E2 基因删除或断裂, 从而使 E6、E7 表达上调。但 E2 基因的断裂并不是 CaCx 的先决必备条件, 在 E2 基因完整的 CaCx 和 CIN 病例中仍能发现基因的变异可以造成 E2 功能的改变。E2 变异主要位于具有特殊生物学和免疫学功能的区域^[3], 如在铰链区的抗原结构域, 检测到的变异有 3410C-T (P219S), 3538A-C (S261-), 3516C-A (T254-N), 而在 DNA 结合域的变异有 3684C-A (T310K), 3694T-A (T313-), 前一类变异对 E2 的 DNA 结合功能非常重要, 后一种变异可以帮助区分在 Caski

收稿日期: 2002-09-25

作者简介: 杨筱凤(1973-), 女, 主治医师, 在读博士, 研究方向为肿瘤免疫。

和 Siha 细胞系中的 HPV16 究竟属于 E 型变异(3684C-A, 3694 原型)或 AA 型变异(3684C-A, 3694T-A)。AA 型在 E2 基因中有较为广泛的变异。3684C-A 变异株在高危型 CIN 出现的频率明显高于低危型 CIN, 推测邻近 DNA 结合螺旋的 T310K 氨基酸替换改变了 E2 蛋白的构象, 尽管与原型相比, 体外实验未发现 3684C-A 变异株反式激活特性的改变, 但 T310K 变异改变了 E2 蛋白与细胞转录因子、与病毒增强子/启动子区域的相互作用, 可能决定 3684C-A 变异是 CIN 进展的危险因素。

1.2 E6、E7 基因变异

有充足的证据证明不同 HPV16 E6 变异株间的活性差异^[4], 尤其在 E6 变异株与 E7 蛋白协同诱导人包皮角朊细胞(HFK)克隆转化活性和降解 p53 时的差异。AA 型中的 512 变异株, 清除角朊细胞分化的能力胜过 E 型标准株; 与 E 型 E6 蛋白相比, 另一 Af-2 变异株(Δ84 变异株)E6 蛋白与 E7 共同表达, 却显示出形成较低的分化抵抗 HFK 克隆的能力。另外, AA 型变异株和参照型 E 型变异株相比, Af-2 变异株定向降解 p53 的能力减退, 推测 HPV16 E6 蛋白的生物活性和它们在体内引起的 p53 降解的能力直接关联。另一研究报道 HPV16 E7 N29S 变异株与 ras 蛋白协同作用转化鼠胚胎成纤维细胞的能力增加了两倍。

1.3 LCR 变异

LCR 即是长控制区, 也称非编码区域, 除了含有调控 E6、E7 增强子和启动子元件外, 还包括多个细胞转录因子结合位点, 其中 AP-1、SP-1、NF-1、Oct-1、TEF-1 对转录起正向调节作用, YY1 起负向调节作用。此外, LCR 有结合病毒转录调节蛋白 E2 的特定基序(ACCGN4CGGT)。发生在 LCR 中的碱基突变明显多于病毒其它的基因。YY1 位点的突变和缺失不仅可诱导 P97 活性增强, 而且可在全基因组序列内增强 E6 癌基因转录, 增强病毒诱导细胞永生化的能力。从宫颈癌中分离出的 E 型变异株中, 确定 LCR 中有 YY1 结合位点的突变或缺失位点, 与参照的欧洲型对比, 这些变异株转录活性增加; 还确定该型存在 7840~7848 位置上。与 YY1 结合位点重叠的 Sp1 结合位点的变异, 在 YY1 此位点的点突变显示出与 Sp1 结合和 P97 启动子活性增强 4.7 倍, 反之, 去除 Sp1 结合的突变启动子的活性只增加了 1~1.6 倍。应用瞬时转染测定 HPV16 LCR 变异株的转化能力发现, AA 型变异群转录活性比 E 原型变异群增加了 1.7 倍, 决定转录活性的变异位点位于 LCR 的 3' 端^[5]。Park 对来自朝鲜的 CaCx 样本 HPV16 LCR 研究, 发现了 YY1 结合位点有 3 个突变, 瞬时转染测定表明, 3 个变异株转录活性比 HPV16 LCR 原型高出 2 至 4 倍, 与没有变异的 HPV16 原型的 YY1 结合位点相比, 有着相同水平的启动子活性, 说明 YY1 结合位点的变异与 HPV16 引发的 CaCx 相关^[6]。

2 HPV16 变异株与 CIN、CaCx 的关系

2.1 E6 变异与宫颈癌的发生

对宫颈细胞学轻度异常的英国妇女病变中 HPV16 有关基因序列的研究中发现了与病毒持续状态和进展至 CIN2、CIN3(高级 SIL)有关的一个变异株, 这个变异在位于 E6 编码区的第 350 位核苷酸碱基替换(350T-G), 导致氨基酸从亮氨酸突变成缬氨酸(L83V), 这一变化出现在多种谱系里, 包括

E 型和 AA 型。在瑞典人群的研究中, 此变异与浸润性癌(ICC)的关联更多于 CIN, 然而同一学者对意大利妇女进行的研究中却发现, E6 原型平均分配于 CIN 和 ICC 中, L83V 变异与疾病的严重程度无关, 相反在 E6 多种变异株与 ICC 相关的同时, L83V 变异株多见于 CIN 中^[7,8]。

对瑞典妇女进行的研究结果显示, 处于同一发展阶段 ICC 和 CIN 病例中含有相同的 HPV16 变异株, 并未发现 L83V 变异株和 ICC 相关^[9]。同样的, 来自荷兰的研究也未发现 L83V 变异株或其它 HPV16 E6、E7 变异株与 6 例进展的和 34 例非进展的病变之间的相关性^[10], 德国 CIN 和 ICC 患者中 HPV16 变异株(包括 L83V 变异株)平均分配。在对荷兰和英国东北部人群进行的类似研究也证实了 L83V 变异株的平均分配状态^[11,12]。以上结果提示在这些人群中, E6 序列变异不是促进病情发展的危险因素。

2.2 HPV16 E7 变异与宫颈癌的发生

多次在不同的人群中调查研究 HPV16 E7 变异, 所有这些调查提示, 在体内癌蛋白 E7 高度保守。但是在朝鲜, 调查研究正常组织、CIN3、ICC 病变中 HPV16 E7 变异情况发现, ICC 中只检出 10% 的原型, 最常见的变异型 N29S(647A-G)可见于 70% 的 ICC 中, 表明在朝鲜人群中, E7 变异可能是宫颈新生物的危险因素^[13]。

2.3 HPV16 E2 变异与宫颈癌发生

HPV16 E2 变异株经常和与病毒持续状态有关的 L83V 变异同时存在, 可能是宫颈癌发生中的附加危险因素, 在墨西哥人群中进行的研究发现, HPV16 的 AA 型变异株常见于宫颈癌中, 所分离的这些 E2 基因有着广泛的核苷酸改变^[14]。最近对英国 CIN1 级到 CIN3 级妇女的研究发现^[3], HPV16 E2 DNA 结合域的变异 3684C-A(T310K)与 CIN3 级共同存在, 但在同一研究中, 未检测到 T310K 或其它的 HPV16 E2 变异株与 HPV16 E6 L83V 变异株共同存在; 另一在 CIN3 和 ICC 中检测 E2 序列变异的研究却认为 E2 变异株(包括 T310K)与 CaCx 浸润的发生之间并无明显的相关性。因而可以理解为 E2 T310K 变异是从 CIN1 级进展至 CIN3 级的重要因素, 但从 CIN3 进展至 ICC 则需要其它因素参与。

以上研究结果的不同是由于实验设计和被检人群两方面的不同造成的, 不同地域 HPV16 变异株与不同遗传背景的人群相互作用, 除了要考虑病毒的特性外, 宿主的遗传学因素更是不容忽视。

3 HPV 变异与宿主遗传学因素

3.1 HPV 变异与 HLA 多态性

尽管还未完全理解 HPV 感染的免疫应答, 但已知病毒抗原提呈和 I 型和 II 型人类白细胞抗原分子的关系, 受 HPV 和 HLA 基因多态性的影响, 个体针对不同病毒的免疫反应的多样性影响着 HPV 的感染结局。早先认为 HLA-DQw3 基因型增加了鳞状细胞 ICC 危险性, 随后实验数据与之相悖, 但近期的研究又得出相近的发现。

Apple(1994 年)对新墨西哥的拉丁美洲人群研究发现, HPV16 相关的宫颈癌的易感性与 II 型 DR/DQ 单倍体 1501/0602 相关, 而 II 型 DR/DQ 单倍体 1302/0604 则具有保护性。携带 HLADRQ1 * 0301 等位基因的挪威妇女感染 HPV16 后, 发展为 CIN3 级的危险性增加^[15], 此外, 英国高加索人感染

HPV16、18、31、33 易感性增加与 II 型 DR/DQ 单倍体 0401/0301、1101/0301 相关,而单倍体 0101/0501 则具有保护作用^[16];同一人群另一项研究显示,HPV16、18 E2 变异株常见于 HLA DR/DQ 单倍体 0401/0301 和 1101/0301 的妇女中,另一方面,HPV16 的原型经常与 HLA DR/DQ 单倍体 1501/0602 相关,这些妇女发展为 HPV 阳性的宫颈癌的危险性较高。但在对澳大利亚妇女的研究中,未发现 HLA DQB1 等位基因与 HPV 状态或组织学的相关关系^[17]。最近一项研究发现,无论有无 HPV 参与,HLA DQB1 * 0301 等位基因均可使发生宫颈癌危险性增加,而 HLA DR/DQ 单倍体 1501/0602 可能限于使 HPV16 相关的癌症的危险性增加^[18]。

在 131 位发生核苷酸替换的一个 HPV16 E6 变异株,相应的氨基酸由甘氨酸变成缬氨酸,从而改变了一个 HLA B7 肽结合表位,这一改变影响了细胞毒性 T 细胞对 HPV16 感染细胞的免疫识别,其后的研究表明,30% 的呈持续感染状态的低级 CIN 妇女感染了 HPV16 E6 131 变异株^[19],但是在另一研究中,在细胞学轻微异常的妇女中 E6 131G-T 变异株的感染并无 HLA 限制^[20]。这些相互矛盾的结果说明,除 HLA 多态性以外的其它因素与获得的变异株发展成宫颈癌相关。另一研究中,HLA B44 基因型在病变进展的妇女中频率增加,这一增加独立于 E6 序列变异,此外,与感染原型的患者比较,E6 L83V 变异更倾向于 DRB1 * 07 基因型,不过,任一 E6 变异株与 HLA I 型、II 型基因型之间没有显著的相关性^[21]。在相关的研究中,与对照组相比,宫颈癌患者的 HLA DRB1 * 07 特异性超出正常,而 HLA B15 特异性低于正常,但在 HLA 基因型和 E6 L83V 之间却没有确定的关系。

3.2 HPV 变异与 p53 多态性

最近明确了 p53 的多态性(决定第 4 外显子 72 密码子的氨基酸是脯氨酸或精氨酸)是宫颈癌发生中的一个可能的危险因素,p53 的两种多态性形式有着不同的生化学和生物学特性,已经提出精氨酸纯合子的个体较杂合子和脯氨酸纯合子的个体,对 HPV 相关的重度 CIN 和 ICC 更为易感^[22],然而随后多次研究均未能确立 p53 多态性和 HPV 相关的宫颈癌的相关关系。这些相互矛盾的结果的可能解释是,感染不同的 HPV 变异株可能与两种不同的 p53 基因型隔离。对宫颈新生物患者的研究里,与有 83V 变异株和正常对照相比,HPV16 E6 L83 原型易于发现在 Arg/Arg p53 基因型的个体里,因而提出在宫颈癌中,Arg/Arg 基因型可能是额外的危险因素;另一研究中,E6 L83 原型也较多的出现在有宫颈癌的 Arg/Arg 患者;然而这些学者注意到,E6 L83-Arg/Arg 的联合并未赋予病毒持续感染或 CIN3 级发展恶化的危险因素,只是使得从 CIN3 级转变成 ICC 的危险性增加^[23]。这些试验中确定的微弱的相关性反映出研究样本数量过少、E6 多种变异株的出现、其它 HPV 基因的变异和研究人群中 Pro/Pro 基因型相对稀少,但这些观察却能提示分子因素的联合作用在 HPV 相关疾病进展中重要的决定作用。

毫无疑问,自然发生的 HPV 型内变异株之间由于序列改变导致了病毒生物学特性的改变,这些改变必然影响着变异株的致病性。然而围绕 HPV 变异株进行的大量研究所得结果却相互矛盾,特殊的 HPV 变异株的致病性表现出不同的地域性和研究人群的人种起源的差别,不同的 HLA 单倍体与特定的 HPV 变异株相关,一些 HPV 型内序列变异预示着发展

为 CIN 和 ICC 的危险性增加。然而,转化是一个多步骤的过程,不同的 HPV 变异株与其它非病毒因素之间的关系相当复杂,其中 HLA 基因型和 p53 的多态性起着重要的作用,但 HPV 其它未被确立的细胞内靶点多态性之作用也不容忽视。因此,开展针对不同人群的大规模研究,为进一步评估 HPV 变异株和细胞基因多态性之间的关系,更进一步确定细胞内目标蛋白的多态性提供分析资料,更好地确立病毒变异株和细胞多态性的疾病危险性,从而从分子水平上评估和预防宫颈癌的发生,运用免疫学手段干扰疾病的进展成为可能。

参考文献:

- [1] Yamada TM, Michele M, Julian P, *et al.* Human papillomavirus type 16 sequence variation in cervical cancers: a worldwide perspective[J]. J Virol, 1997, 71: 2463 - 2472.
- [2] Bible JM, Christein M, Jennifer MB, *et al.* Cervical lesion are associated with human papillomavirus type 16 intratypic variants that have high transcriptional activity and increased usage of common mammalian codons [J]. J Gen Virol, 2000, 81: 1517 - 1524.
- [3] Giannoudis A, Duin van M, Snijders JF, *et al.* Variation in the E2 - binding domain of HPV16 is associated with high-grade squamous intraepithelial lesion of the cervix[J]. Br J Cancer, 2001, 84: 1058 - 1063.
- [4] Kammer C, Warthorst U, Torrez MN, *et al.* Sequence analysis of the long control region of human papillomavirus type 16 variants and functional consequences for p97 promoter activity[J]. J Gen Virol, 2000, 81: 1975 - 1981.
- [5] Park JS, Hwang ES, Lee CJ, *et al.* Mutation and functional analysis of HPV16 URR derived from Korean cervical neoplasia[J]. Gynecol Oncol, 1999, 74: 23 - 29.
- [6] Zehbe I, Wilander E, Delius H, *et al.* Human papillomavirus 16 E6 variants are more prevalent in invasive cervical carcinoma than the prototype[J]. Cancer Res, 1998, 58: 829 - 833.
- [7] Zehbe I, Voglino G, Delius H, *et al.* Risk of the cervical cancer and geographical variations of human papillomavirus 16 E6 polymorphisms[J]. Lancet, 1998, 352: 1441 - 1442.
- [8] Hu X, Zhongmin G, Pang T, *et al.* HPV typing and HPV E6 sequence variation in synchronous lesion of cervical squamous-cell carcinoma from Swedish patients [J]. Int J Cancer, 1999, 83: 34 - 37.
- [9] Bontkes HJ, Van DM, Gruul TD, *et al.* HPV16 E6 infection and progression of cervical intraepithelial neoplasia: analysis of HLA polymorphism and HPV16 E6 sequence variants[J]. Int J Cancer, 1998, 78: 166 - 171.
- [10] Nindl I, Rindfleisch K, Lotz B, *et al.* Uniform distribution of HPV 16 E6 and E7 variants in patients with normal histology, cervical intra-epithelial neoplasia and cervical cancer[J]. Int J Cancer, 1999, 83: 203 - 207.

- [11] Ingeborg Z, Ruth T, Joannis M, *et al.* Human papillomavirus 16 E6 polymorphisms in cervical lesions from different European populations and their correlation with human leukocyte antigen class II haplotypes[J]. *Int J Cancer*, 2001, 94: 711 - 716.
- [12] Song YS, Kee SH, Kim JW, *et al.* Major sequence variants in E7 gene of human papillomavirus type 16 from cervical cancerous and noncancerous lesions of Korean women[J]. *Gynecol Oncol*, 1997, 66: 369 - 376.
- [13] Berumen J, Ordonez RM, Lazcano Z, *et al.* Asian-American variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: a case-control study[J]. *J Nat Cancer*, 2001, 92: 1325 - 1330.
- [14] Lie AK, Skarsvag S, Haugen OA, *et al.* Association between the HLA DQB1 * 0301 gene and human papillomavirus infection in high grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 1999, 18: 206 - 210.
- [15] Chen S, Tabrizi SN, O'Sullivan H, *et al.* Lack of association between HLA DQ B1 alleles with HPV infection and histological findings in cervical cancer in Australian women[J]. *Int J Gynaecol Pathol*, 1999, 9: 220 - 224.
- [16] Cuzick J, Terry G, Monaghan J, *et al.* Association between high-risk HPV types, HLA DRB1 * and DRQ * alleles and cervical cancer in British women[J]. *Br J Cancer*, 2000, 82: 1348 - 1352.
- [17] Ellis JRM, Etherington IJ, Galloway D, *et al.* Antibody response to HPV16 virus like particles in women with cervical intraepithelial neoplasia infected with a variant HPV 16. [J] *Lancet*, 1997, 349: 1069 - 1070.
- [18] Etherington IJ, Ellis JR, Luesley DM, *et al.* Histologic and immunologic associations of an HPV16 variant in LoSIL smears[J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 72: 56 - 59.
- [19] Claire SB, Margret F, Duggan K, *et al.* Human papillomavirus type 16 E6 variants in cervical carcinoma: relationship to host genetic factors and clinical parameters [J]. *J Gen Virol*, 1999, 80: 3233 - 3240.
- [20] Storey A, Thomas M, Kalita A, *et al.* Role of a p53 polymorphisms in the development of human papillomavirus-associated cancer [J]. *Nature*, 1998, 393: 229 - 234.
- [21] Pegoraro RJ, Rom L, Lanning PA, *et al.* p53 codon 72 polymorphism and human papillomavirus type in relation to cervical cancer in South African women[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2002, 12: 383 - 388.
- [22] Conrad MC, Ching K, Stoppler H, *et al.* Natural variants of the human papillomavirus type 16 E6 protein differ in their abilities to alter keratinocyte differentiation and to induce p53 degradation[J]. *J Virol*, 1996, 70: 6987 - 6993.
- [23] Odunis K, Terry G, Ho L, *et al.* Susceptibility to human papillomavirus associated cervical intraepithelial neoplasia is determined by specific HLA DR-DQ alleles [J]. *Int J Cancer*, 1996, 67: 595 - 602.

(责任编辑:于学文)

卵巢内调节因子与多囊卵巢综合征

河北医科大学第四附属医院妇产科(050011) 蒋彦综述 刘复权审校

摘要:多囊卵巢综合征的各期卵泡包括窦前卵泡都比正常卵巢增多。从原始卵泡发育到初级卵泡的早期,不受垂体促性腺激素的控制,其发育取决于卵泡本身的内在因素。卵巢上自分泌、旁分泌调节因子的紊乱,可能与多囊卵巢综合征发生有关。本文综述了胰岛素样生长因子、TGF- β 家族、神经肽、上皮生长因子类及细胞因子等卵巢内调节因子与多囊卵巢综合征的关系及其在卵巢综合征发病中的作用,使多囊卵巢综合征的发病机理在卵巢局部水平上得以更深入。

关键词:多囊卵巢综合征;胰岛素样生长因子;TGF- β 家族;神经肽;上皮生长因子类;细胞因子

中图分类号:R711.75 **文献标识码:**A **文章编号:**1008-2514(2003)02-0104-04

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种育龄妇女常见的内分泌及糖代谢异常所致的疾病,发病率为6%~8%,占无排卵性不孕的30%~40%。主要表现为月经紊乱或闭经、多毛、肥胖、双侧卵巢囊性增大,伴有高雄激素血症及LH/FSH比值升高。PCOS的各期卵泡包括窦前卵泡

都比正常卵巢增多。从原始卵泡发育到初级卵泡的早期,不受垂体促性腺激素的控制,其发育取决于卵泡本身的内在因素。这一现象提示PCOS与正常卵巢之间存在内在不同,PCOS的原发障碍可能位于卵巢。调节原始卵泡向初级卵泡发育的内在调控因子不清楚。90年代Adashi等报道卵巢内

收稿日期:2002-12-19

作者简介:蒋彦(1975-),女,在读研究生,研究方向为生殖内分泌与不孕症。