

# POI（原发性卵巢功能不全）遗传学新进展

2015, hum reprod update, 陈子江 综述

POI 或者 POF 是指 40 岁之前停止月经来潮,血清 FSH 是主要诊断指标,POI FSH>25IU/L, POF FSH>40IU/L。据估计,40 岁前的女性,POI 发病率约 1%,30 岁之前 POI 发病率约 0.1%,但是这个数据其实是不确切的。

POI 这种疾病异质性很强,病因范围特别广,包括细胞遗传学,基因遗传学,炎症,以及医源性。自身免疫和代谢性疾病可能是遗传学内的,也可能不是。不论如何,这十年来,病因学还是不清楚,还是局限于特定的那几个 X 染色体异常,例如脆性 X 精神发育迟滞(FMR1)基因前突变,FSH 受体异常。大多数 POI 是散发的,10-15%的 POI 呈现家族聚集,也就是一代人都受到影响,说明遗传学是 POI 的致病原因之一。但是准确地分析致病基因非常具有挑战性,本文归纳列举了一些已知的 POI 致病基因,都是近 5-10 年来新发现的。

## 研究结果

分别阐述了染色体异常 POI、单个基因导致的非综合征性的 POI、单基因异常导致的以 POI 为显著表型的综合性疾病、线粒体基因异常的 POI、多重异常的以 POI 为特征的综合征。归纳后,进行简单阐述。

### 一、染色体异常导致的 POI

包括 X 染色体的数目异常(多一条,少一条,嵌合体),X 染色体结构异常以及和常染色体异位,常染色体重排。

**X 染色体数目异常,少一条 X 染色体**即 Turner 综合征或嵌合体,导致卵巢发育异常,卵泡闭锁加速;纯的 Turner 综合征往往是原发性闭经,多数是在儿科就诊发现,而不是成年女性。也曾经有研究发现大约 3%的纯合 Turner 综合征会有月经来潮。而嵌合体多数是继发性闭经,表现为 POI。另外的 **X 染色体数目异常就是 47,XXX**,表现为月经稀发,继发性闭经,最后提前绝经。致病机理包括卵子减数分裂异常,以及原本该失活的 X 染色体的过表达,使卵巢丧失功能,具体原因还不清楚。目前有少数研究发现一种现象,三条 X 染色体可能和自身免疫疾病有一定关联。2003 年有项研究发现 POI 中 47,XXX 约占 3.8%,但是更大样本量的中国人的研究发现这种核型占比约只有 1.5%。

**X 染色体结构异常、X 染色体-常染色体异位**: X 染色体上有 2 个关键区域和 POI 有关, 一个是 Xq23-q27 (称作 POI1), 一个是 Xq13-Xq21 (POI2)。这两个区域导致 POI 可以是部分缺失, 也可以是和常染色体发生异位。Xq13 末端的缺失一般表现为原发性闭经, 第二性征不发育, 也就是完全的无卵巢功能, 叫做 2 型 POI。t Xq25 or Xq26 缺失表型不是原发性闭经, 而是继发性的卵巢功能衰退, 也就是 POI1 型。另外, 对于 Xq27 or Xq28 这个区域来说, 末端的缺失症状不明显, 对卵巢功能影响不那么明显, 中央部位的缺失就影响比较大, 例如脆性 X 精神发育迟滞 (FMR1), 就是发生在 Xq27 中央这个区域。这也是导致 POI 最常见的独立因素。

另外, 也发现很多的 X-常染色体异位导致 POI, 具体不详细说, 作者列举了很多基因, 在 789 页表格下面右手边第二段。

### **常染色体重排**

常见的罗氏异位或相互异位也是可能导致 POI 的, 基本上是散发的, 在中国、日本、美国和比利时有报道。但是机制也是不清楚的。

## **二、单个基因导致的非综合征性的 POI**

### **X 染色体上的致病基因**

就几个相对熟悉的基因稍作阐述, 其他基因不说了。**BMP15** 位于 X 染色体短臂, 具体不细说, 记不住位置, 混乱。BMP15 首先在动物研究被发现和 POI 有关, BMP 突变, 导致排卵增加, 出现多胎机会增加, 随着卵泡消耗, 最后导致卵巢的衰退。当 BMP 基因被敲除后, 小鼠表现为不孕, 卵巢排卵急剧减少, 卵巢体积缩小。在人里面, 第一次发现 BMP 和 POI 有关是 2004 年, 一对姐妹 POI, 发现了 BMP 基因一个位点的突变, 之后在高加索人、印度、中国人群中又发现了一些其他的变异。

**AR**, 雄激素受体。位于 X 染色体长臂, AR 参与性分化, 对维持生殖功能十分重要。大家都知道在染色体核型为 46XY 的男性, AR 突变可导致雄激素不敏感, 也就是性反转表型。其实在女性, AR 也很重要, 在卵巢内, AR 主要在发育中的卵泡的颗粒细胞中表达。动物实验证实, 当 AR 缺陷的时候, 雌性小鼠呈现 POI 表型, 并且和卵泡发育相关的相当一部分基因表达会受到影响, 说明正常的卵泡发育需要 AR 介导的雄激素作用。在人的话, 曾有研究报道了印度女性 AR 基因的两种突变, 导致 POI。

**FMR1**, 脆性 X, 位于 X 染色体长臂。POI 非常常见的病因之一就是 FMR1 基因的前突变。

在这里，把 POI 和脆性 X 综合征的发病一起讲。FMR1 基因正常情况下会有一段的 CGG 重复片段，这个片段长度是 32 个 CGG。当这个重复片段增加，当前突变累积到一定程度，>200 个 CGG 重复片段的时候，会导致脆性 X 综合征发生。脆性 X 综合征的表现包括精神发育迟缓，面部特征明显：包括大耳，尖下巴，结缔组织异常（关节松弛），如果是男性还有青春期后大睾丸，以及一些行为异常。CGG 重复次数位于 54--200 之间时，就是前突变。在这个阶段的时候，会有一定程度的精神发育异常以及 POI。据报道，高加索人女性中 POI 的 15-20% 是由 FMR1 前突变导致的。但是在亚洲人比例很低，中国 POI 女性中 FMR1 前突变占比仅 0.49%，日本约 1.56%。

### **常染色体上的致病基因**

较多，大多数与代谢有关，不详述。

### **三、单基因异常导致的以 POI 为显著表型的综合性疾病**

代表就是前面提到的脆性 X 综合征基因前突变。

### **四、线粒体基因异常的 POI**

卵母细胞是人体含线粒体最丰富的细胞，线粒体对于卵子成熟、受精、胚胎发育都十分重要，因此，和线粒体有关的基因的缺陷，基本上都会导致卵母细胞异常，氧化应激增加，启动凋亡程序，加速卵泡消耗。2005 年和 2012 年分别有 2 位学者报道了 POI 女性外周血细胞和卵母细胞的线粒体含量显著下降。（POI 干细胞术后，有卵泡发育，但是卵子利用率低。可解释这一点）

### **五、以 POI 为特征的多重异常的综合征**

有一些综合征里，POI 是临床表现之一，致病基因不明。有意思的是，发现这些综合征有个共同特征，POI 的发生和小脑共济失调有关。

最后，作者介绍了一下，怎样对 POI 进行遗传学分析，方法手段包括 GWAS（全基因组关联性分析）、WES（全基因组外显子测序）、WGS（全基因组测序）。感兴趣的可细读，不详细展开。

### **结论：POI 致病基因相关研究让我们得出以下几个结论。**

首先，目前已经发现了很多 POI 的致病候选基因（图 1），图 1，我们可以看到，除了 18 号染色体，其余染色体均有致病位点。以 X 染色体最多，有 10 个位点。其次 5 号染色体有 7 个位点，1/2/6/19 均有 5-6 个位点，其余多数 2-3 个位点。

虽然有这么多的致病候选基因,但是对于非综合征的 POI 只有一小部分被证实是功能性的致病基因。包括,X 染色体上的 BMP15, PGRMC1, and FMR1 premutation,常染色体的 GDF9, FIGLA, FSHR, NOBOX, NR5A1, NANOS3, STAG3, SYCE1, MCM8/9 and HFM1。另外,小鼠敲除试验后发生 POF 的一些候选致病基因并不确定对人是否真的致病,但是也可能是人的研究试验样本量太小,或者其实只是仅限于某个种族的人群致病。。

其次,不同人群之间不存在频率差异。在 POI 中已经观察到 FSHR、BMP15、NOBOX、FOXL2、TGFBR3、CDKN1B 和 FOXO3A 这些基因在不同人群间致病率没有不同(补充表 SII)。未来的遗传研究应该涉及到不同的民族群体和更大的样本规模。在临床上,应谨慎对待来自不同种族人群的咨询。

第三,越来越多研究显示致病的 POI 基因不仅在卵巢中表达,而且还在身体各个部位广泛表达。POF5(NOBOX)和 POF6(FIGLA)的确只在卵巢表达。但是,PTEN 就不是了,它是 PI3K 通路的主要调节因子,它涉及到全身细胞增殖、生存、迁移和代谢。PTEN 在激活原始卵泡中也起着至关重要的作用。因此总体来看,可能导致 POI 的候选基因谱在不断丰富增多。

第四,许多目前看似孤立的基因实际上可能在相互交通的路径中相互关联。因此研究并不是那么容易。但是,测序技术和当代生物信息学的不断进步将有助于在基因组的其他部分发现额外的 POI 致病基因。

第五,阐明 POI 的病因和分子基础不仅有助于了解卵巢生理学,而且在提供遗传咨询和生育指导方面都至关重要的。一旦发现更多的变异,就越来越有可能通过基因检测来预测更年期的年龄。被 POI 所困扰的 POI 妇女,可以选择卵母细胞冷冻保存,稍后在适当的年龄解冻和使用辅助生殖技术。