

## Activin 及其受体与相关的妇产科疾病

李红云, 黄凤英

(中南大学湘雅二医院妇产科, 长沙 410011)

[摘要] 激活素(activin, ACT)是转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )超家族球蛋白成员,是抑制素 $\beta$ 亚基的二聚体,其受体为膜受体,activin通过其受体系统的信号传导发挥其生物学功能。近年来,许多研究表明activin具有广泛的生物学活性,是调节组织细胞功能的基本介质,参与维持细胞正常功能,并在卵巢上皮性肿瘤、子宫内膜癌、子痫前期、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症等多种妇产科疾病组织中表达异常,影响着这些疾病的发生发展。

[关键词] activin; activin受体; 妇产科疾病

DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2010.08.021

## Activin and activin receptors in related gynecologic and obstetric diseases

LI Hongyun, HUANG Fengying

(Department of Obstetrics and Gynecology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

**Abstract:** Activin is a member of the transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) superfamily that result from the assembly of disulphide-linked  $\beta$ A and  $\beta$ B subunits. Activin receptors are transmembrane proteins and activin fulfils the biological function through the signal transduction of the receptor system. In recent years, many studies have suggested that activins have wide biological activities. It is the basic medium in regulating histiocytic function and plays a role in maintaining the normal function of cells. Moreover, abnormal expression of activin in the tissues of many gynecologic and obstetric diseases, such as epithelial ovarian tumor, endometrial carcinoma, pre-eclampsia, polycystic ovary syndrome, endometriosis and so on affects the development of these diseases.

**Key words:** activin; activin receptors; gynecologic and obstetric diseases

激活素(activin, ACT)是转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )超家族球蛋白成员,是抑制素 $\beta$ 亚基的二聚体,其受体为膜受体,activin通过其受体系统的信号转导发挥其生物学功能。近年来,许多研究表明:activin具有广泛的生物学活性,是调节组

织细胞功能的基本介质,参与维持细胞正常功能,并在许多疾病组织中表达异常,影响着疾病的发生发展。本文将对activin的结构、受体系统、信号转导通路、功能及其可能参与的妇产科疾病进行综述。

## 1 Activin 的结构和分布

Activin 是一种主要由性腺分泌的大分子糖蛋白,其主要作用是刺激垂体分泌卵泡刺激素(FSH)。早在1985年 Vale 在提取猪卵泡液中的抑制素时发现一种能刺激体外培养的垂体前叶细胞分泌 FSH 的蛋白,称为 FSH 释放蛋白(FRP),至1986年 Ling 用 SDS-PAGE 方法分离出雌猪卵泡液中的 FSH 释放蛋白,并命名为 activin。现已发现 activin 广泛存在于生殖组织如垂体、睾丸、卵巢、胎盘、子宫内膜及非生殖组织中,如肝、脑、胰腺、肾、肾上腺和骨髓。

Activin 属于 TGF- $\beta$  超家族球蛋白成员,是抑制素  $\beta$  亚基的二聚体,根据  $\beta$  亚基氨基酸序列的差异,将  $\beta$  亚基分为  $\beta A$  和  $\beta B$  2 种亚基形式,2 种  $\beta$  亚基借二硫键(-S-S-)相联构成 3 种类型 activin: activin A ( $\beta A\beta A$ ), activin B ( $\beta B\beta B$ ), activin AB ( $\beta A\beta B$ )。  $\beta A$ ,  $\beta B$  亚基分别包含 116 及 115 个氨基酸残基,相对分子质量为 24 kD,其结构中的二硫键至关重要,二硫键断裂其生物活性消失。 $\beta A$  亚基的 9 个半胱氨酸残基决定了 activin A 与受体的亲和力,在人、牛、小鼠、绵羊间成熟  $\beta A$  亚基的保守性为 100%,成熟的  $\beta B$  亚基也仅有 1 个氨基酸的差异。1995 年又发现了另外 3 种  $\beta$  亚基: $\beta C$ ,  $\beta D$ ,  $\beta E$ 。3 种  $\beta$  亚基由二硫键连接形成的二聚体分别为 activin C, activin D, activin E。Activin C, activin D, activin E 不能调控 FSH 的分泌,但  $\beta C$  亚基可与  $\beta A$ ,  $\beta B$  结合从而影响 activin 的生物活性<sup>[1]</sup>。目前研究最多的是 activin A。

## 2 Activin 的受体系统及其信号转导通路

Activin 受体为膜受体,根据分子质量不同可分为 I 型(55 kD)、II 型(70 ~ 85 kD)、III 型(200 ~ 400 kD)<sup>[2]</sup>。I 型受体被认为是 activin 相似受体激酶(ALKs),与 activin II 型受体有关的 I 型受体是 ALK-2, ALK-4, 其中 ALK-4 是最主要的 activin 受体;有 5 种标明的 II 型受体, ActRII, ActRIIB 及另外 3 个同型 ActRIIB。I 型和 II 型受体为糖蛋白,III 型受体为锚定在细胞膜上的蛋白聚糖(proteoglycan),与 activin 具有高亲和性,但并不诱导信号的转导过程,其作用是将 activin 交给信号受体分子(I 型或 II 型受体),形成 activin-受体

复合物。研究证实 activin 受体属于 TGF- $\beta$  受体家族。II 型受体中含有保守性的丝氨酸-苏氨酸激酶结构域,II 型受体可与 activin 以不同的亲和性结合,这可能是 activin 在不同组织或同一组织生物活性差异的原因。Activin 在信号转导过程中需要 I 型和 II 型受体的异二聚体复合物,二者缺一不可。分子克隆和序列测定表明,I 型和 II 型受体具有丝氨酸-苏氨酸胞内激酶结构域,富含半胱氨酸的与配体结合的胞外结构域和跨膜区域。在 III 型受体辅助下,activin 与 II 型受体结合,接着主要在富含氨基乙酸-丝氨酸区域磷酸化 I 型受体,并与磷酸化的 ActRI 聚合形成 ActR II -activin-ActRI 三元络合物,再使胞浆内的 Smad2 和/或 Smad3 磷酸化并与 Smad4 形成异源聚合体,将信号传到细胞核,调节细胞核靶基因转录<sup>[3]</sup>。

## 3 Activin 的功能

近年来研究表明:activin 具有广泛的生物学效应,是调节组织细胞功能的基本介质,参与维持细胞正常功能,且 activin 的生物学效应与其作用的靶细胞类型有关,具有明显的组织学特异性。

### 3.1 Activin 在女性生殖功能中的作用

#### 3.1.1 调节性激素产生

Activin 可刺激基础性的 FSH 合成和分泌,或促进促性腺激素释放激素诱导性 FSH 的分泌和合成,并刺激颗粒细胞 FSH 和促黄体生成素(LH)受体的增加,增强 FSH 刺激芳香化酶的活性,还可调节垂体 LH 的分泌,在早期卵泡阶段表现为促进 LH 分泌,而在黄体期则使血中 LH 水平降低。因此,activin 能通过以上间接作用促进雌激素和抑制素的产生,调节孕酮产生,抑制雄激素产生。不仅如此,activin 还可直接作用于卵巢,影响黄素化卵泡细胞甾体激素合成和有丝分裂。

#### 3.1.2 对卵泡发育的作用

Activin 与卵泡生长、发育及闭锁关系密切。Activin 最初是从卵泡液中提取出来的蛋白,可由卵巢颗粒细胞分泌,也可由垂体的促性腺细胞分泌,在卵巢局部通过自分泌及旁分泌作用增加垂体 FSH 的合成及分泌从而促进卵泡发育。Activin 可增加小鼠卵巢颗粒细胞雌激素受体  $\alpha$  和  $\beta$  的表达,通过与雌激素相互作用调节颗粒细胞的活性和卵泡的发育<sup>[4]</sup>。Activin 既能抗卵泡闭锁,又

能引起卵泡闭锁:在生长卵泡中的抗卵泡闭锁作用,可能是由于它可减弱胰岛素样生长因子-1(IGF-I)结合蛋白4和5基因的转录和表达,因IGF-I与结合蛋白4和5结合可导致细胞凋亡;而在成熟卵泡中的卵泡闭锁作用,可能是由于它能阻止排卵前LH峰出现之前成熟卵泡颗粒细胞的终末分化和黄体化而导致卵泡闭锁。卵泡抑素(FS)则可通过与activin的不可逆性结合抑制activin的这些作用。

### 3.1.3 促进黄体溶解

金属蛋白酶(MMP)是降解细胞外基质的关键性蛋白水解酶。已经证实MMP-2的活性及其表达上调与黄体溶解有关,是黄体萎缩过程中的重要的黄体溶解剂。研究证实activin A既能增强成纤维细胞样细胞中MMP-2的活性,也能上调成纤维细胞样细胞中MMP-2的表达,表明activin能促进黄体退化,在黄体溶解过程中起重要作用。因成纤维细胞样细胞表达ActR I, ActRII及Smad蛋白,推测activin A对MMP-2的上调作用可能是通过其受体系统实现的,且此作用在母体妊娠识别期能被人绒毛膜促性腺激素(HCG)和FS抑制<sup>[5]</sup>。

### 3.1.4 参与性腺性别决定

FS和activin能影响小鼠胚胎未分化性腺的分化。小鼠胚胎的XX性腺(而非XY性腺)表达FS,表明FS可能在雌性性腺发育中起调节作用。小鼠胚胎XX性腺只表达activin  $\beta$ B亚基,而不表达activin  $\beta$ A亚基,而小鼠胚胎XY性腺表达activin  $\beta$ A和activin  $\beta$ B 2种亚基。在FS和activin  $\beta$ B亚基均敲除的小鼠胚胎,用activin B局部干预时XX性腺由FS无表达转为野生型,表现为培养的XX性腺形成雄性特异的异位体腔管,而activin  $\beta$ B敲除的XY性腺则不能形成雄性特异的体腔管<sup>[6]</sup>。此结果表明activin B引起XX性腺和XY性腺的雄性特异的体腔管形成,但这个作用在XX性腺被FS抑制。然而FS和activin对性腺性别决定的作用尚未在其他物种中证实。

## 3.2 Activin的一般生物学功能

### 3.2.1 调节细胞的黏附性

虽然目前尚缺乏activin调节细胞黏附性的直接证据,但在正常组织和疤痕组织的成纤维细胞中,activin A能上调纤维连接蛋白(FN)和胶原的表达,这一作用能被FS阻断<sup>[7]</sup>。FN能促进细胞与细胞、细胞与基质的粘连,这就是所谓的“生物

胶”作用,即通过特异性结合胶原上的位点后,为胶原的沉积构成基质支架,利于细胞与间质结合,并成为细胞移动和附着的基础。研究表明:activin和其他TGF- $\beta$ 家族成员一样也能使结缔组织生长因子(CTGF)表达上调<sup>[8]</sup>,而CTGF能促进细胞的迁移和黏附,外源性CTGF可刺激大鼠肝星状细胞(HSC)黏附。FN和CTGF均可促进细胞的黏附;因此,activin可能通过上调FN和CTGF而间接影响细胞的黏附性。

### 3.2.2 调节细胞的侵袭性

Ferreira等<sup>[9]</sup>为研究activin A是否对子宫内膜细胞的侵袭力有影响,建立了人体外腹膜模型并培养正常子宫内膜上皮细胞(EECs)和间质细胞(ESCs),采用不同浓度的activin A进行干预后观察activin A对人体外腹膜模型中子宫内膜细胞的子宫内膜-腹膜间皮细胞跨间皮侵袭力的影响。结果表明:activin A增加EECs和ESCs穿过模型腹膜的能力,且呈剂量依赖性,在activin A为25 ng/mL时作用最强,此时穿过模型腹膜的EECs和ESCs约为对照组的2倍;且activin A能下调EECs的上皮型钙黏蛋白的表达,而子宫内膜细胞缺乏上皮型钙黏蛋白表达与增强的侵袭行为有关。Ferreira等人的研究说明activin A能促进子宫内膜细胞侵入腹膜,形成子宫内膜异位植入,这可能与能导致EECs上皮型钙黏蛋白表达下降有关。Activin A影响胚胎植入的生理过程及子宫内膜癌细胞的侵袭力,它刺激滋养层和子宫内膜细胞产生MMP-2, MMP-3, MMP-7及MMP-9<sup>[10]</sup>,这些MMPs降解IV型胶原,增加异位内膜侵袭力,与子宫内膜异位症发病密切相关。此外,activin A还能促进子宫内膜上皮细胞分泌促植入细胞因子白血病抑制因子<sup>[11]</sup>。所有这些都说明activin A能调节细胞的侵袭性。

### 3.2.3 调节细胞的增殖性

Activin和TGF- $\beta$ 一样,能刺激或抑制细胞增殖,对不同的细胞作用不同。例如activin能促进胰岛 $\beta$ 细胞的增殖和分化<sup>[12]</sup>,诱导生后肾原基细胞表达上皮细胞分化标志物并促进细胞生长<sup>[2]</sup>,促进肾脏固有细胞、成纤维细胞、食管鳞状细胞癌细胞、卵巢上皮性癌细胞、鼠支持细胞、角化细胞等细胞的增殖,促进卵巢颗粒细胞生长,增加卵泡细胞数量并促进胚胎发育<sup>[13]</sup>,还能促进子宫内膜重塑参与月经后组织修复;而对子宫内膜癌、前列腺癌、乳腺癌、B细胞白血病、鼠浆细胞

瘤、肝细胞及胎儿肾上腺的细胞表现出抑制增殖的作用<sup>[14]</sup>,抑制作用的具体机制尚不清楚。

### 3.2.4 对血管形成的影响

Maeshima 等<sup>[15]</sup>的研究证实牛主动脉内皮细胞(BAEC)能产生 activin A,并表达 I 型和 II 型 activin 受体。把培养的 BAEC 加入到胶原凝胶后,activin A 能导致毛细血管形成,这种作用与血管内皮生长因子(VEGF)促血管形成的作用一样。Activin A 可上调 BEAC 中 VEGF 和 VEGF 受体的表达;当加入 activin A 的抑制剂 FS,则能完全阻断 VEGF 的血管形成作用,并能下调 VEGF 受体(Flt-1 和 Flk-1,此受体对 VEGF 的信号有放大效应)表达;用显性失活的 ActR II 基因转染 BAEC 后也能引起 FS 样的阻断效应。此研究结果表明 activin A 作为自分泌因子可增强 VEGF 促血管生成的作用。有研究表明:activin A 通过 p38 和 MAPK 依赖机制增加 VEGF 水平,刺激炎性角膜的血管形成<sup>[16]</sup>;也能作为自分泌或旁分泌因子调节胰腺、肾脏和肺的分枝血管生成。Activin A 和 FS 在正常血管组织中表达并在病理条件下上调,参与血管重构<sup>[15]</sup>。然而关于 activin A 对血管形成的调节还有争论,一些研究者认为 activin A 是抗血管形成的,因为其在体外能抑制内皮细胞的增殖,在体内抑制血管形成<sup>[16]</sup>。导致这种不一致的原因不明,可能与 activin A 作用的组织和内皮细胞的类型不同有关。

### 3.2.5 诱导细胞凋亡

Activin 诱导多种细胞的凋亡:如肝细胞、B 细胞杂交瘤细胞、前列腺癌细胞、胃癌细胞、非小细胞肺癌细胞等。其诱导细胞凋亡的机制主要是通过激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspases);上调 bax, bad, p27KIP1 水平;下调 bcl-2 水平所致<sup>[17-18]</sup>;还能通过激活 ERK 途径介导细胞凋亡<sup>[19]</sup>;此外 ALK-4, ActRIIB, Smad2 或 Smad4 过表达也能刺激细胞凋亡,说明 activin 受体-Smad 通路在 activin 引起的凋亡中起重要作用。

### 3.2.6 调节细胞分化

Activin 可诱导卵泡颗粒细胞形态变化,调节颗粒细胞分化<sup>[20]</sup>,此功能主要通过自分泌和旁分泌途径实现。体外研究及人体皮肤移植实验表明,在炎症反应过程中 activin A 能诱导单核细胞分化为郎格罕细胞<sup>[21]</sup>。不仅如此,大量研究已经证实 activin 也能调节其他细胞的分化,如 activin 对间质祖细胞系 ROB-C26 分化为成骨细胞和脂

肪细胞、肝细胞前体分化为肝细胞或者胆道细胞、胚胎干细胞分化为内胚层细胞和胰腺细胞、感光细胞的分化以及神经细胞分化也起着不可或缺的作用。

### 3.2.7 参与组织损伤修复及炎症反应

Activin 在多种炎症性疾病及损伤组织中表达增高,提示它可能在炎症反应及组织损伤修复中起重要作用。研究表明 activin 可能通过自分泌/旁分泌方式起作用,并负性调节促炎因子白细胞介素(IL)-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , 单核细胞趋化蛋白(MCP-1)等的表达<sup>[22]</sup>,扮演着抗炎因子的角色。Activin 有助于维持损伤修复的正常进行及皮肤正常生理结构,在烧伤的皮肤及早期瘢痕形成过程中,activin 表达显著增加,参与炎症反应及组织修复。

此外,activin 还具有调节红细胞生成、调节成骨细胞功能、调节免疫功能及影响胎盘功能等多种生物学效应。

## 4 Activin 及其受体在正常子宫、相关妇产科疾病组织中的表达及意义

### 4.1 Activin 及其受体与正常子宫

子宫内膜腺上皮细胞在整个月经周期均表达 activin A,且在分泌期晚期表达为峰值,而子宫内膜间质细胞只有在分泌期晚期才能检测到 activin A。Activin 受体各亚型在子宫内膜间质和上皮细胞的整个分泌期均表达,且分泌期早期表达明显增加。离体培养的子宫内膜上皮细胞能分泌大量的 activin A,由在体的子宫内膜上皮细胞产生的 activin A 被分泌到子宫腔内的液体中。月经前期子宫内膜及月经期子宫内膜的中性粒细胞和巨噬细胞能产生大量的 activin A,以促进子宫内膜脱落<sup>[13]</sup>。加入外源性的 activin A 能调节子宫内膜的细胞增殖,并诱导子宫内膜间质发生蜕膜化<sup>[23]</sup>,还能促进胚胎发育。在妊娠 5 d 的小鼠子宫液中就能检测到 activin A 蛋白,其 ActRIIB 在滋养外胚层和内细胞群中均表达,而 ActRIIA 仅表达于滋养外胚层中,提示 activin A 在滋养外胚层及内细胞群的功能可能不同<sup>[24]</sup>。Activin 不仅存在于子宫内膜中,也存在于子宫肌层并起作用。Schneider-Kolsky 等<sup>[25]</sup>最初的研究证明在人子宫肌层的血管内皮细胞中检测到高水平的 activin $\beta$ A 亚基和 3 种 activin 受体,但在子宫肌层的平滑肌

细胞低表达或不表达;后来有研究者在新生牛子宫肌层细胞中检测到了中等量的 activin $\beta$ A 亚基和少量的 activin $\beta$ B 亚基<sup>[26]</sup>。最近一项研究报导子宫肌层细胞表达 activin 受体及其信号转导介质,activin A 能介导子宫肌层细胞反应,产生生物学效应<sup>[23]</sup>。

#### 4.2 Activin 及其受体与卵巢上皮性肿瘤

卵巢上皮性肿瘤为最常见的卵巢肿瘤,占原发性卵巢肿瘤 50%~70%,肿瘤来源于卵巢表面的发生上皮。Activin 与卵巢上皮性肿瘤关系密切,很多研究发现卵巢上皮性肿瘤组织及患者腹腔液、血清、囊液中均有高水平 activin 表达。Mabuchi 等<sup>[27]</sup>研究表明在卵巢透明细胞癌 JHOC-5 细胞株的培养液中检出 activin A,在 JHOC-5 细胞株中检出 ActR I A,ActR I B,ActR II A,ActR II B,Smad2,Smad3,Smad4;且与对照组相比,activin A 明显增加 JHOC-5 细胞的增殖率,并使磷酸化的 Smad2 表达明显增加,推测 activin A 可能以自分泌的方式使肿瘤细胞增殖;也有研究表明 activin A 可能通过激活 AKT 并抑制 GSK 而刺激卵巢细胞增殖,促进卵巢肿瘤发生<sup>[28]</sup>。然而,有学者得出与之相反的研究结果:activin A 呈剂量依赖性抑制卵巢子宫内膜样腺癌细胞增殖,在一些上皮性卵巢肿瘤作为增殖抑制剂起作用<sup>[29]</sup>,但具体作用机制有待进一步明确。

#### 4.3 Activin 及其受体与子宫内膜癌

子宫内膜癌为女性生殖道三大恶性肿瘤之一,占女性生殖道恶性肿瘤 20%~30%,最常见的是内膜样腺癌。已有研究证实体内子宫内膜样腺癌组织 activin A 及其受体表达增加,但 activin A 并不刺激癌细胞增殖或抑制癌细胞凋亡,且癌细胞对 activin A 介导的细胞生长抑制信号也不敏感<sup>[30]</sup>。而 Di Simone 等<sup>[31]</sup>用 activin (30~300 ng/mL) 干预分化好的雌激素反应性子宫内膜腺癌细胞株 (ISH) 和分化差的雌激素无反应的子宫内膜腺癌细胞株 (HEC-50),却发现 activin 呈剂量和时间依赖性地抑制 ISH 细胞株增殖,并使 bcl-2 蛋白和 mRNA 水平明显下降,bax 蛋白表达不受影响。当 ISH 培养液中加入 17 $\beta$ -雌二醇 (17 $\beta$ -E<sub>2</sub>) 时,未发现明显的 activin 效应。对 HEC-50 细胞株 activin 表现出微弱但明显的促有丝分裂效应,不伴随 Bax 和 Bcl-2 蛋白水平的改变。结果表明 activin 是子宫内膜腺癌细胞生长的调节剂,17 $\beta$ -E<sub>2</sub> 可促进 ISH 细胞株对 activin 效应的抵抗,其机制之一可能是抑制 activin 受体的表达。

#### 4.4 Activin 及其受体与子痫前期

子痫前期是妊娠期特有疾病,严重地危害了孕产妇健康并造成围产期新生儿死亡。Activin A 能够调节胎盘滋养细胞的分化和浸润功能,参与子痫前期的发病。子痫前期患者胎盘组织中 activin A 水平明显升高,但其受体的水平却并不比正常胎盘组织高。妊娠期间母体血清及尿液中 activin A 水平在出现子痫前期症状之前就升高,但研究发现子痫前期患者在妊娠 11<sup>+0</sup> 周到 13<sup>+6</sup> 周母体血清 activin A 水平仍比较低,不足以预测子痫前期的发病<sup>[32]</sup>,而测定妊娠 22<sup>+0</sup> 周到 24<sup>+6</sup> 周母体血清 activin A 水平并结合子宫动脉多普勒则能更好筛选子痫前期患者<sup>[33]</sup>。子痫前期患者血清 activin A 水平在分娩过程中较分娩前显著升高,但随着胎盘娩出,血清 activin A 水平也迅速下降,因此有助于预测产后子痫的发生<sup>[34]</sup>。

#### 4.5 Activin 及其受体与多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征 (PCOS) 是一种生殖功能障碍与糖代谢异常并存的内分泌紊乱综合征。PCOS 患者存在卵泡发育障碍,往往表现为多个窦状卵泡同时发育,但无成熟卵泡生成及排卵迹象。Activin A 可由垂体促性腺细胞分泌,通过自分泌及旁分泌作用增加垂体 FSH 合成及分泌从而促进卵泡发育。研究显示:与正常人相比,PCOS 患者 activin A 水平和体质量指数 (BMI) 呈正相关,而正常人 activin A 水平和 BMI 呈负相关;且 PCOS 患者血中 FS 水平升高,activin A 降低,高浓度的 FS 和低浓度的 activin A 可能是卵泡生长到 8~10 mm 后便不再继续生长的原因,参与 PCOS 的发病<sup>[35]</sup>。而关于 activin 受体与 PCOS 关系的研究甚少,目前仅有一项研究显示 ALK-2 信号转导通路可能对 PCOS 卵泡生长起作用,但此通路是以 activin 为配体还是以其他 TGF- $\beta$  家族成员为配体起作用尚未明确。

#### 4.6 Activin 及其受体与子宫内膜异位症

最早的关于 activin A 及其受体在子宫内膜异位症组织中的表达的研究是由意大利学者 Florio 和他的同事们<sup>[36]</sup>完成的,他们收集了 72 位因不孕症行腹腔镜手术的患者血清和腹腔液标本,并分为 2 组:正常对照组 ( $n=35$ ) 和子宫内膜异位症组 ( $n=37$ ),这 2 组又根据所处月经周期的不同时期分为增生期和分泌期;用 ELISA 方法检测血清及腹腔液标本中的 activin A 的浓度;同时收集 3 例正常对照组妇女的腹膜组织及 3 例子宫内膜异位症组妇女的异位内膜并进行培养,用

RT-PCR 方法检测培养的腹膜组织及异位内膜细胞中 activin A, ActRII 和 ActRIIB mRNA 水平。ELISA 结果显示:子宫内膜异位症组的腹腔液中有高浓度的 activin A,但与对照组相比差异无统计学意义,且子宫内膜异位症组腹腔液的 activin A 浓度在疾病不同分期及月经不同分期中均无差别;RT-PCR 结果显示:培养的腹膜组织和异位内膜细胞均有特异性的 activin A, ActRII 和 ActRIIB mRNA 表达。此研究结果仅说明生殖器官可能分泌 activin A 到腹腔液中,但并不能说明 activin A 的表达与子宫内膜异位症有关,且其选择用于培养的组织样本数过少,结果可能存在片面性。后来又有学者对 19 例子官内膜异位症患者的异位囊肿囊液、腹腔液及血清中的 activin A 的浓度进行测定,结果发现囊液中的浓度稍高于腹腔液中的浓度,而显著高于血清中的浓度 ( $P < 0.05$ ),同时还测定了异位内膜细胞及在位内膜间质细胞的 activin $\beta$ A 亚基 mRNA 水平,结果表明前者 activin $\beta$ A mRNA 水平较后者显著降低<sup>[37]</sup>,说明子宫内膜异位症的卵巢异位囊肿和在位内膜能产生和分泌 activin A,但是研究中没有设立正常对照组,无法充分说明 activin A 与子宫内膜异位症发病的关系。Rombauts 等<sup>[38]</sup>研究证实患子宫内膜异位症的妇女的在位内膜细胞比无子宫内膜异位症的妇女的正常子宫内膜细胞产生更多的 activin A。最新的一项研究采用 RT-PCR 方法测定 15 例子官内膜异位症患者的在位内膜、异位内膜及 15 例健康妇女的正常内膜中的 activin A, ActRII, nodal, cripto 的 mRNA 水平。研究结果显示,在位内膜中的 activin A mRNA 水平与正常内膜相比显著增高 ( $P < 0.001$ ),其中在位内膜的增生期和分泌期 activin A mRNA 水平分别为正常内膜的 10.2 倍和 7.3 倍;异位内膜中的 activin A mRNA 水平比在位内膜低,而与正常内膜相比无差异。在位内膜 cripto mRNA 水平显著低于正常内膜,仅为正常内膜的 0.03 倍,差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ );异位内膜 cripto mRNA 水平也显著低于正常内膜,为正常内膜的 0.14 倍 ( $P < 0.001$ );而 ActRII 和 nodal mRNA 水平在在位内膜、异位内膜及正常内膜中均无差别<sup>[39]</sup>,此研究表明 activin A 和 cripto 可能在子宫内膜异位症发病机制中起作用。而 activin A 及其受体在子宫内膜异位症组织细胞的定位如何、具体作用机制如何,则有待进一步研究证实。

## 5 展 望

Activin 在不仅妇科肿瘤中表达异常,在普通妇科及产科疾病中的表达也存在异常。随着对 activin 研究的全面和深入, activin 及其受体系统在妇产科疾病发生发展过程中的作用也将会逐渐明确,并有望通过调节 activin 的活性指导临床治疗。

### 参考文献:

- [1] Kimura E T, Matsuo S E, Ricarte-Filho J C. TGFbeta, activin and SMAD signalling in thyroid cancer [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007, 51(5):683-689.
- [2] Maeshima A, Miya M, Mishima K, et al. Activin A: autocrine regulator of kidney development and repair [J]. *Endocr J*, 2008, 55(1):1-9.
- [3] McDowall M, Edwards N M, Jahoda C A, et al. The role of activins and follistatins in skin and hair follicle development and function [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2008, 19(5/6):415-426.
- [4] Kipp J L, Kilen S M, Woodruff T K, et al. Activin regulates estrogen receptor gene expression in the mouse ovary [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(50):36755-36765.
- [5] Myers M, Gay E, McNeilly A S, et al. In vitro evidence suggests activin-A may promote tissue remodeling associated with human luteolysis [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(8):3730-3739.
- [6] Yao H H, Matzuk M M, Jorgez C J, et al. Follistatin operates downstream of Wnt4 in mammalian ovary organogenesis [J]. *Dev Dyn*, 2004, 230(2):210-215.
- [7] Mukhopadhyay A, Chan S Y, Lim I J, et al. The role of the activin system in keloid pathogenesis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(4):C1331- C1338.
- [8] Gaedeke J, Boehler T, Budde K, et al. Glomerular activin A overexpression is linked to fibrosis in anti-Thy1 glomerulonephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(2):319-328.
- [9] Ferreira M C, Witz C A, Hammes L S, et al. Activin A increases invasiveness of endometrial cells in an in vitro model of human peritoneum [J]. *Mol Hum Reprod*, 2008, 14(5):301-307.
- [10] Jones R L, Findlay J K, Farnworth P G, et al. Activin A and inhibin A differentially regulate human uterine matrix metalloproteinases: potential interactions during decidualization and trophoblast invasion [J]. *Endocrinology*, 2006, 147(2):724-732.
- [11] Perrierd'Hauterive S, Charlet-Renard C, Dubois M, et al. Human endometrial leukemia inhibitory factor and interleukin-6: control of secretion by transforming growth factor-beta-related members [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2005, 12

- (3):157-163.
- [12] Zalzman M, Anker-Kitai L, Efrat S. Differentiation of human liver-derived, insulin-producing cells toward the beta-cell phenotype [J]. *Diabetes*, 2005, 54(9):2568-2575.
- [13] Jones R L, Stoikos C, Findlay J K, et al. TGF-beta superfamily expression and actions in the endometrium and placenta [J]. *Reproduction*, 2006, 132(2):217-232.
- [14] Chen Y G, Lui H M, Lin S L, et al. Regulation of cell proliferation, apoptosis, and carcinogenesis by activin [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2002, 227(2):75-87.
- [15] Maeshima K, Maeshima A, Hayashi Y, et al. Crucial role of activin a in tubulogenesis of endothelial cells induced by vascular endothelial growth factor [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(8):3739-3745.
- [16] Poulaki V, Mitsiades N, Kruse F E, et al. Activin A in the regulation of corneal neovascularization and vascular endothelial growth factor expression [J]. *Am J Pathol*, 2004, 164(4):1293-1302.
- [17] Kim Y I, Kim B H, Khang I, et al. Cell growth regulation through apoptosis by activin in human gastric cancer SNU-16 cell lines [J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(2):491-497.
- [18] Fukuchi Y, Yamato K, Kawamura C, et al. p27KIP1 and GATA-1 are potential downstream molecules in activin A-induced differentiation and apoptosis pathways in CML cells [J]. *Oncol Rep*, 2006, 16(5):1099-1103.
- [19] Wang B, Feng Y, Song X, et al. Involvement of ERK, Bcl-2 family and caspase 3 in recombinant human activin A-induced apoptosis in A549 [J]. *Toxicology*, 2009, 258(2/3):176-183.
- [20] Johnson A L, Bridgham J T, Woods D C. Cellular mechanisms and modulation of activin A- and transforming growth factor beta-mediated differentiation in cultured hen granulosa cells [J]. *Biol Reprod*, 2004, 71(6):1844-1851.
- [21] Musso T, Scutera S, Vermi W, et al. Activin A induces Langerhans cell differentiation in vitro and in human skin explants [J]. *PLoS One*, 2008, 3(9):e3271.
- [22] Robson N C, Phillips D J, McAlpine T, et al. Activin-A: a novel dendritic cell-derived cytokine that potently attenuates CD40 ligand-specific cytokine and chemokine production [J]. *Blood*, 2008, 111(5):2733-2743.
- [23] Ciarmela P, Wiater E, Vale W. Activin-A in myometrium: characterization of the actions on myometrial cells [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(5):2506-2516.
- [24] Debiève F, Hinck L, Biard J M, et al. Activin receptor expression and induction of apoptosis in rat blastocysts in vitro [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(3):618-623.
- [25] Schneider-Kolsky M, Manuelpillai U, Gargett C, et al. Activin betaA-subunit and activin receptors in human myometrium at term and during labour [J]. *BJOG*, 2001, 108(8):869-874.
- [26] Hayashi K, Carpenter K D, Gray C A, et al. The activin-follistatin system in the neonatal ovine uterus [J]. *Biol Reprod*, 2003, 69(3):843-850.
- [27] Mabuchi Y, Yamoto M, Minami S, et al. The autocrine effect of activin A on human ovarian clear cell adenocarcinoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2006, 16(2):373-379.
- [28] Do T V, Kubba L A, Antenos M, et al. The role of activin A and Akt/GSK signaling in ovarian tumor biology [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(8):3809-3816.
- [29] Ramachandran A, Marshall E S, Love D R, et al. Activin is a potent growth suppressor of epithelial ovarian cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2009, 285(2):157-165.
- [30] Tanaka T, Toujima S, Otani T, et al. Expression and function of activin receptors in human endometrial adenocarcinoma cells [J]. *Int J Oncol*, 2003, 23(3):657-663.
- [31] Di Simone N, Schneyer A L, Caliandro D, et al. Regulation of endometrial adenocarcinoma cell proliferation by Activin-A and its modulation by 17beta-estradiol [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 192(1/2):187-195.
- [32] Spencer K, Cowans N J, Nicolaides K H. Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in the first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 32(5):622-626.
- [33] Spencer K, Yu C K, Savvidou M, et al. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22<sup>+0</sup> to 24<sup>+6</sup> weeks' gestation [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006, 27(6):658-663.
- [34] Reddy A, Suri S, Sargent I L, et al. Maternal circulating levels of activin A, inhibin A, sFlt-1 and endoglin at parturition in normal pregnancy and pre-eclampsia [J]. *PLoS One*, 2009, 4(2):e4453.
- [35] Norman R J, Milner C R, Groome N P, et al. Circulating follistatin concentrations are higher and activin concentrations are lower in polycystic ovarian syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2001, 16(4):668-672.
- [36] Florio P, Luisi S, Viganò P, et al. Healthy women and patients with endometriosis show high concentrations of inhibin A, inhibin B, and activin A in peritoneal fluid throughout the menstrual cycle [J]. *Hum Reprod*, 1998, 13(9):2606-2611.
- [37] Reis F M, Di Blasio A M, Florio P, et al. Evidence for local production of inhibin A and activin A in patients with ovarian endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2001, 75(2):367-373.
- [38] Rombauts L, Donoghue J, Cann L, et al. Activin-A secretion is increased in the eutopic endometrium from women with endometriosis [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2006, 46(2):148-153.
- [39] Torres P, Florio P, Galleri L, et al. Activin A, activin receptor type II, nodal, and cripto mRNA are expressed by eutopic and ectopic endometrium in women with ovarian endometriosis [J]. *Reprod Sci*, 2009, 16(8):727-733.