·综述·

# 卵泡刺激素及其受体的信号传递功能和相关疾病的研究进展

温　苗[1,3]，于思思[2,3]，吴彦霖[3]

1. 中国药科大学药学院（南京 210009）
2. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院（沈阳 117004）
3. 中国食品药品检定研究院（北京 102629）

【摘要】卵泡刺激素（FSH）是由垂体前叶促性腺激素细胞分泌的促性腺激素，与卵泡刺激素受体（FSHR）结合，刺激卵泡的生成和精子的发生，FSH 或 FSHR 缺乏会导致男性精子减少以及女性不孕和闭经。随着研究的不断深入，FSH/FSHR 信号通路也不断完善，除了经典的环磷酸腺苷依赖的信号通路以外，还有 β- 抑制蛋白依赖的通路以及其他通路；FSHR 存在不同构象之间的平衡，构象的偏向性会影响其信号传导，对于偏向性信号的产生类别也正不断深入研究。同时 FSH/FSHR 也可以为辅助生殖、性腺疾病甚至癌症的治疗和预防提供新的研究思路。本文聚焦于对 FSH/FSHR 的相关理论及与疾病关联性的最新研究进展作一综述。

【关键词】卵泡刺激素；卵泡刺激素受体；偏向性信号；受体异构体；癌症；信号通路；研究进展

## Research progress of the signaling function and related diseases of follicle stimulating hormone and its receptors

WEN Miao[1,3], YU Sisi[2,3], WU Yanlin[3]

*1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China*
*2. School of Life Sciences and Biopharmaceutical, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 117004, China*
*3. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China*
*Corresponding author: WU Yanlin, Email: wyljoe@126.com*

【Abstract】Follicle stimulating hormone (FSH) is a gonadotropin secreted by gonadotropin cells in the anterior pituitary gland, which binds to follicle stimulating hormone receptor (FSHR) to stimulate follicle generation and sperm production. The lack of FSH or FSHR can lead to reduced sperm count in males and infertility and amenorrhea in females. With the continuous deepening of research, the FSH/FSHR signaling pathways have also been constantly improved. In addition to the classic cyclic adenosine monophosphate dependent signaling pathway, there are also β-inhibitory protein dependent pathways and other pathways. There is a balance between different conformations of FSHR, and the bias of conformations

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202401143
基金项目：中国食品药品检定研究院化学药品检定所学科建设项目（2023HYZX24）
通信作者：吴彦霖，博士，副研究员，Email：wyljoe@126.com

can affect its signal transduction. The categories of biased signals are also being further studied. Meanwhile, FSH/FSHR can also provide new research ideas for the treatment and prevention of assisted reproduction, gonadal diseases, and even cancer. This article focuses on a review of the latest research progress on the relevant theories of FSH/FSHR and its association with diseases.

【Keywords】Follicle stimulating hormone; Follicle stimulating hormone receptor; Biased signal; Receptor isomers; Cancer; Signaling; Research progress

卵泡刺激素（follicle stimulating hormone，FSH）是由垂体前叶促性腺激素细胞分泌的促性腺激素，其合成受促性腺激素释放激素（gonadotropin-releasing hormone，GnRH）脉冲的调节[1-4]。FSH可以刺激卵泡生成和精子发生，对哺乳动物生殖起着核心作用[5-6]。FSH结构中的α亚基与其他激素包括黄体生成素（luteinizing hormone，LH）、促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）和人绒毛促性腺激素（human chorionic gonadotropin，hCG）相同，而β亚基各不相同，是其激素特异性的来源，与卵泡刺激素受体（follicle stimulating hormone recptor，FSHR）相互作用发挥生物活性[6-7]。FSHR是一种糖基化的跨膜蛋白，属于G蛋白偶联受体家族（G-protein-coupled receptors，GPCRs）。GPCRs是多种生理系统中细胞外信号传递的核心[8]。FSHR主要存在于性腺组织中，参与调节女性卵巢颗粒细胞中卵泡生长和男性支持细胞中精子生成[9]；在许多性腺外组织中也有表达，包括血管平滑肌[10]、子宫内膜间质细胞[11]、破骨细胞[12]。有研究表明，在生殖衰老的过程中，女性表现出的骨密度减少、体重增加、能量平衡失调等特征可能与FSH含量增加有关[13-14]。FSH/FSHR对机体生长发育、青春期成熟和生殖有重要影响。本文主要对FSHR异构体、FSH/FSHR信号传递及其对疾病的影响进行介绍，为后续FSH/FSHR的进一步研究提供依据。

## 1 FSHR异构体

FSHR现已鉴定出几种不同的mRNA转录本，至少有4种亚型：FSHR-1、FSHR-2、FSHR-3、FSHR-4，具有相似的N末端和不同的C末端。

### 1.1 FSHR-1

FSHR-1亚型是FSHR的全长形式，具有10个外显子，在卵巢颗粒细胞和睾丸支持细胞中表达，参与类固醇生成、卵泡发育和精子发生[15]。FSHR-1可与G蛋白偶联，激活腺苷酸环化酶（adenylate cyclase，AC）/环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）/蛋白激酶A（protein kinase A，PKA）信号通路，同时还可以激活其他路径，包括细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinases，ERK）、丝裂原活化激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）和Src家族激酶（src family kinases，SFKs）。临床上，FSH/FSHR-1通路还参与正常卵巢的血管生成[9]，通过转化生长因子（transforming growth factor，TGF-β1）促进颗粒细胞分泌前血管生成因子，例如血小板衍生生长因子（platelet-derived growth factor，PDGF-β）和血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）。尽管FSH/FSHR-1通路对VEGF表达的影响需要更明确，但这一初步观察结果表明，FSH/FSHR-1的相互作用参与了大多数快速生长的细胞群的血管发育[15]。脂肪组织和脂肪细胞中的FSHR-1影响体脂和产热，FSH/FSHR-1可以调节脂质相关基因，从而促进脂肪生成和脂质积累，包括与维生素a酸代谢有关的视黄醇脱氢酶10（retinol dehydrogenase 10，Rdh10）和二酰基甘油O-酰基转移酶2（diacylglycerol O-acyltransferase 2，Dgat2）、与脂肪酸代谢有关的酰基辅酶A合成酶长链家族成员3（acyl-CoA synthetase long chain family member 3，Acsl3）等，还可以通过$Ca^{2+}$依赖的信号通路诱导脂质的生成[16]。

### 1.2 FSHR-2

与FSHR-1相比，FSHR-2保留了受体的胞外区和跨膜区，但不保留胞内区，这种变异保留了对FSH的高度亲和力，但缺乏激活G蛋白的能力，对此可能的解释是FSHR-2与抑制性Gi蛋白而非激动性Gs蛋白结合。为了了解FSHR-2的更多生理意义，还需开展进一步的研究[9,15]。

### 1.3 FSHR-3

与FSHR-1相比，FSHR-3被剪切后，拥

有 8 个外显子，但仍具有单一的跨膜结构。与 FSHR-1 和 FSHR-2 相比，FSHR-3 的羧基端拥有和 MAPK 磷酸化的共有序列，故可以激活 cAMP 非依赖性通路。

FSH 能刺激极小胚胎样干细胞（very small embryonic-like stem cells，VSEL）进行不对称分裂产生祖细胞，这些祖细胞会进行对称分裂分化成特定的细胞。VSEL 的过度自我更新会产生癌细胞。90% 的卵巢癌症源于卵巢表面上皮细胞（ovary surface epithelium，OSEs），同时在 OSEs 的干细胞（ovarian stem cells，OSCs）中检测出了 FSHR 的表达。用 FSH 刺激体外 OSE，与对照组相比可获得更多的生殖细胞巢，证明 FSH 具有刺激 OSCs 分裂增殖的能力[5]；此外在小鼠 OSEs 特异性转录本的检测中发现了 FSHR-3，但并未检测出典型的 FSHR-1[17]。可以推测 FSH 刺激干细胞增殖是与 FSHR-3 相互作用的结果，主要通过 cAMP 非依赖性通路，与细胞中 cAMP 含量不增加的结果相互印证。FSHR-3 对癌症的进展似乎有着重要的作用，关于 FSH 作用于 FSHR-3 所激活的信号通路以及该异构体对癌症进展的具体作用尚待研究。

### 1.4 FSHR-4

FSHR-4 缺乏跨膜结构域，被称为可溶性 FSHR。但目前 FSHR-4 的功能尚不清楚，有研究表明 FSHR-4 可与细胞外基质内的 FSH 结合，稳定激素或阻止激素与 FSHR 结合，有类似于胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor，IGF-1）结合蛋白的功能[15]，也有研究表明 FSHR-4 是活性信号分子的刺激原[9]。

## 2 FSHR的偏向性信号

FSHR 属于 GPCR，存在多个构象之间的平衡，与之相结合的配体结构性质不同会导致其构象偏向性改变并趋于稳定，产生偏向性信号，从而改变其细胞内的信号传导。目前，可将影响 FSHR 构象改变的因素分为 4 类，分别为小分子配体、糖基化变体、抗体和单核苷酸多态性和突变[18]。

研究表明，小分子配体能稳定 FSHR 的构象，调节细胞信号传导，将其分为变构激动剂、正性别构调节剂（positive allosteric modulators，PAMs）、负性别构调节剂（negative allosteric modulators，NAMs）和中性别构调节剂（neutral allosteric ligands，NALs）[19]。变构激动剂本身具有激动 FSHR 的能力，PAMs 和 NAMs 则需要在 FSH 存在的情况下才能检测出 FSHR 激动的增强或减弱，NALs 虽无法激活 FSHR，但可以潜在地阻止其他变构剂的结合[18,20-21]。塞唑烷酮类化合物是一种别构激动剂，Arey 等[22]研究发现，该类化合物可以通过特异性偶联从 Gαs 向 Gαi 转变，从而发挥其药理活性。二氢吡啶类化合物 Org214444-0 是一种与跨膜区相互作用的 PAMs，能够通过减弱 FSH 和受体的解离来增强 FSH 和受体的亲和力，并且显著增加 cAMP 含量[23]。ADX61623 是一种强效作用于 FSHR 的 NAM，在 FSH 的刺激下，ADX61623 能够显著阻断颗粒细胞中 cAMP 的产生，同时抑制孕酮产生，但对 FSH 刺激的雌二醇无影响[24]，由此得出 ADX61623 在 FSHR 上表现出偏向性拮抗特性的结论。尽管小分子配体具有调节偏向性信号的能力已被证实，但相关研究较少，在其分子结构和药理效应（对促性腺激素相关疾病的治疗作用）方面尚有待验证。

FSH 的两个亚基均有潜在的 N- 连接寡糖，糖链的存在会参与 FSH 的折叠、组装、稳定性、质量控制、分泌、转运以及生物活性和效价，是 FSH 异质性的来源[25]。FSH 的糖基化状态受多种生理条件的影响，对其活性均具有重要的作用。FSH 的糖基化过程和聚糖组成在整个正常月经周期和女性生殖衰老过程中是动态变化的[26]。根据文献报道，FSH-β 亚基两个糖基化位点 ASN7 和 ASN24，完全糖基化被命名为 FSH24，部分糖基化被命名为 FSH21/18。研究模拟两大 FSH 糖基化比例发现，当 FSH21/18∶FSH24（80∶20）和 FSH21/18 处理卵泡细胞时，其标志物比值 B 细胞淋巴瘤 2/B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白（B-cell lymphoma2/B-cell lymphoma 2 associated X protein，Bcl2/Bax）升高，表明对细胞凋亡具有抗性以及能促进颗粒细胞增殖以支持卵泡生长存活的能力，而 FSH21/18∶FSH24（20∶80）和 FSH24 处理卵泡细胞时，其凋亡相关基因半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 -3（cysteine aspartic acid specific protease-3，Caspase-3）表达升高，表明完全糖基化的 FSH24 则通过促进细胞凋亡来促进卵泡闭锁；同时两者的比例也与年龄呈相关性，FSH21/18 在具有排卵周期的女性中占优势，促进正常纺锤体结构成熟和染色体排列准确，而 FSH24 在绝经期女性中比

例更高，卵泡产生的卵子也表现为生理性生殖衰老，如纺锤体形态改变等[27-29]。综上，FSH能通过调节自身糖基化的比例传递相应的细胞内信号，对细胞的生长发育起到调节作用。

特异性抗体能够选择性地激活或改变FSHR的构象，进而产生偏向性信号传导。研究表明，马绒毛膜促性腺激素（equine chorionic gonadotropin，eCG）与其抗体的复合物可以作用于FSHR，调节细胞内信号通路，主要通过AC/cAMP通路和β-抑制蛋白通路，免疫复合物增强了非β-抑制蛋白依赖的ERK磷酸化，表明其调节具有偏向性[30]。

FSHR的一个突变或者单核苷酸多态性（single-nucleotide polymorphisms，SNP），可以改变信号通路之间的平衡。临床发现，FSHR上位点Pro348Arg突变失活的女孩表现出青春期发育迟缓和原发性闭经[31]，具体通路尚未发现；Ala189Val突变可以磷酸化β-抑制蛋白依赖的ERK通路和MAPK通路，无法激活经典的cAMP依赖的通路，从而导致男性的不育和女性的不孕[32]，目前所研究的FSH和FSHR的SNPs仅仅是一小部分，仍需要进一步的研究来探索突变和SNP与不同信号通路之间的关系，以及对发育和生殖的影响。

## 3 信号传递

FSHR属于GPCRs，具有α、β、γ 3个亚基，其中，α亚基又包括s、i/o、q/11和12/13 4种亚族[33]。类比其他GPCRs，可以推断FSH和受体结合使受体跨膜区构象改变，引起信号转导蛋白（G蛋白、β-抑制蛋白）的募集和偶联，从而触发细胞内信号传递[25,34]。

### 3.1 FSHR偶联G蛋白

FSHR主要传导的效应因子是Gαs，触发AC/cAMP/PKA信号级联反应[35-37]。FSH和FSHR结合引起G蛋白构象改变，活化的G蛋白激活AC，从而进一步催化ATP转化为cAMP，cAMP激活PKA，从而触发下游信号，如其他蛋白质的磷酸化，包括cAMP反应元件结合蛋白（cAMP-response element binding protein，CREB）等；其次cAMP可以直接交换蛋白（exchange protein activated by camp，EPAC），从而激活蛋白激酶B（protein kinase B，PKB）；PKA依赖通路和PKB依赖通路是FSH发挥生物活性所必需的[3,25,38]。此外，FSHR还可以与Gαi和Gαq相互作用，Gαi抑制腺苷酸环化酶产生cAMP，阻断Gαs偶联；Gαq需要高浓度的FSH才能激活，产生三磷酸肌醇（inositol 1，4，5 trisphosphate，IP3）和甘油二脂（diacylglycerol，DAG），增加细胞内$Ca^{2+}$浓度同时激活蛋白激酶C（protein kinase C，PKC）[36,39]。

### 3.2 FSHR偶联-抑制蛋白

β-抑制蛋白类在7次跨膜受体信号转导中发挥核心作用。FSHR作为一种7次跨膜受体，可以被G蛋白偶联受体激酶（G protein-coupled receptor kinase，GRKs）磷酸化，并在激动剂的刺激下招募β-抑制蛋白[40-41]。由于空间位阻的原因，一旦β-抑制蛋白被招募，就会影响Gαs的偶联，已有实验表明，在稳定表达GRKs和β-抑制蛋白的原代支持细胞中，FSH诱导的cAMP产生减少[42]。β-抑制蛋白还能激活许多非G蛋白依赖性通路，其中ERK和MAPK的研究较多。与Gαs介导的ERK激活相比，β-抑制蛋白介导的ERK激活产生延迟但更持久[25,40]。

### 3.3 其他信号传递路径

含有pH结构域、PTB结构域和亮氨酸拉链基序1（leucine zipper 1，APPL1）的接头蛋白也被报道可以直接与FSHR结合并触发下游信号机制，该接头蛋白能够将FSHR和颗粒细胞中的肌醇磷脂磷酸代谢和$Ca^{2+}$释放联系起来，诱导cAMP非依赖的信号通路[25,43]。

### 3.4 FSHR寡聚化

FSHR作为GCPR家族的一员，与GCPR一样，不仅以单体的形式存在，还以寡聚体的形式存在，以实现受体功能的多样化。有结果表明，结合缺陷型受体可以被信号缺陷型受体反式激活，传递下游信号[18]。此外，FSHR和LHCGR两种受体共同存在于卵巢颗粒细胞中，两者能发生异构化。在高LHCGR受体表达和高浓度激素的刺激下，LHCGR可与Gαq/11发生偶联，激活PKC，产生IP3和DAG，从而促使胞内$Ca^{2+}$储存释放，最终达到排卵的生理条件要求。有研究发现，FSHR可使细胞外$Ca^{2+}$内流从而延长LH诱导的信号，通过对稳定表达LHCGR的HEK细胞进行Gαq/11抑制剂FR900359和Gβγ抑制剂焦酚酞单水合物预处理，检测细胞内$Ca^{2+}$的水平发现，FSHR/

LHCGR 相互作用是 Gαq/11 和 Gβγ 依赖型机制的结果[44]。同时，FSHR 和 LHCGR 存在 Gαs-cAMP 通路相互抑制现象，表现为激素依赖性信号衰减，即当受 LH 或 hCG 刺激时，cAMP 生成减少，即使在 FSH 的刺激下也会导致 cAMP 的生成减少[18]。FSHR/LHCGR 的相互作用可以使 LHCGR 在较低的 LH 浓度下被激活，从而诱导 LH 样刺激，生成卵泡发育阶段所必需的类固醇[45]。在排卵前，卵泡发育的最后阶段两种受体在颗粒细胞中共同发挥作用，因此促性腺激素受体之间的异构化可能对生殖功能的研究具有潜在的重要意义。

## 4 FSH/FSHR与疾病的关系

### 4.1 不孕不育

在男性中，FSH 与 LH 维持睾丸睾酮（testosterone，T）生成，与精子发生有关。支持细胞的数量决定了产生精子的数量，FSH 能单独影响支持细胞的增殖，FSH 或 FSHR 缺乏会减小睾丸大小，反映了支持细胞数量和能力的减少，但不会导致不育[46-48]，研究发现 FSHβ$^{-/-}$ 雄性小鼠正常发育和正常生育，仅表现为睾丸体积小，精子减少 75%，在 FSH 过表达的雄性小鼠中则表现为精子数量增加；在女性中，FSH 会影响颗粒细胞的增殖，颗粒细胞合成的雌激素对卵泡的成熟至关重要，并为排卵的发生准备优质卵泡[14,49]。因此血清中 FSH 水平下降会导致较小卵泡发生闭锁，从而导致女性不孕和闭经，FSHβ$^{-/-}$ 雌性小鼠缺乏发情期、不孕[6]，但高水平的 FSH 同样会导致卵巢早衰，在 FSH 过表达的小鼠能观察到不孕症并且卵巢内存在囊肿和大出血[1,50]。

FSH 或 FSHR 缺乏和过表达均会对生殖产生影响，其中对于女性造成的影响比在男性中更加严重。目前 FSH 可用于性腺功能正常但精液生成障碍男性的治疗，提高精子数量和精子质量，在辅助生殖治疗方面还可以提高妊娠率，但临床上尚未形成该疾病的治疗标准，因此在治疗选择时应谨慎[51-52]。但促性腺激素作为女性不孕不育治疗中的常规用药，同时含有 FSH 和 LH 活性，通过外源性促性腺激素的使用提高体内的卵巢刺激，减少卵泡闭锁，刺激多个卵泡，以几乎相同的速度进行生长，最终获得 1 个以上成熟的卵子以辅助生殖[6]。促性腺激素可以作为无排卵引起的不孕症的主要治疗手段或是其他促排卵药物诱导排卵失败后的补充治疗[53]。高度纯化的人绝经期促性腺激素（highly purified human menopausal gonadotropin，HP-HMG）和重组人促卵泡激素（recombinant human follicle-stimulating hormone，rFSH）在体外授精 - 胚胎移植治疗初期被广泛应用[54]，为了比较 HP-HMG 与 rFSH 联合使用与单独使用 rFSH 对体外受精 - 胚胎移植的临床疗效，Shu 等[55] 对 610 名女性不孕患者进行分组治疗发现，rFSH 组取出的卵母细胞数量显著高于 HP-HMG+rFSH 组，但 rFSH 组的受精率显著低于 HP-hMG+rFSH 组，表明联合使用 HP-HMG 和 FSH 在刺激卵巢方面可能优于单独使用 rFSH，对于具体的治疗剂量仍需要对更多的样本数据进行分析确证。

### 4.2 卵巢疾病

临床上发现，多种卵巢疾病如卵巢过度刺激综合征（ovarian hyperstimulation syndrome，OHSS）、卵巢早衰（premature ovarian insufficiency，POI）、多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）均与 FSH 水平上升或 FSHR 突变相关[56-57]。POI 的发病机制之一是卵泡功能障碍，即病理过程阻止了卵泡发生或排卵使得卵泡留在卵巢中。He 等[58] 在 3 个非典型性 POI 家族中发现了 3 个新的 FSHR 突变（Lys140Argfs*16、Pro504Ser 和 Gly15Asp），并通过体外研究证明了这些突变导致 FSHR 功能的丧失以及信号传导的受阻。OHSS 表现为多囊卵巢增大并伴有腹胀和不适，多为医源性疾病，即在体外授精的情况下诱导排卵而产生的并发症；然而也有极少数情况下妊娠时会发生自发性疾病，两种类型的 OHSS 均与卵巢过度刺激有关。Montanelli 等[59] 曾报道了 2 例自发性 OHSS，FSHR 密码子 449 位发生了丙氨酸取代苏氨酸的突变，表现为患者对 hCG 表现出高敏感性，致使卵巢受到不适当的刺激。抑制卵巢 FSHR 的活性能导致窦前卵泡阶段卵泡发生受阻，FSHR 抑制剂也可作为避孕药，但有研究发现，FSHR 抑制剂可导致 PCOS 样症状特征，表现为 LH 和 T 含量的升高以及月经周期的周期性增加等，同时 PCOS 患者患其他并发症的风险也随之增高，如患高胰岛素血症、心血管疾病、代谢综合征、子宫内膜癌等[60]。因此需谨慎使用 FSHR 抑制剂类型的避孕药。此外，也有研究发现，FSHR 能

介导胎盘血管的生成以及调节子宫肌层的收缩活动，对妊娠具有重要影响[61]。

### 4.3 癌症

FSH/FSHR 在癌症方面的研究备受瞩目，研究发现乳腺癌中内皮 FSHR 的表达与肿瘤外周的血管重塑有关，这对 FSHR 成为治疗卵巢癌的生物标志物具有重要意义[62]。但 FSHR 在癌症进展过程中的作用仍在研究当中，FSHR 的 mRNA 和蛋白表达与临床卵巢癌分期相关，与临床晚期相比，癌症早期的表达更高。且研究发现，卵巢癌患者 FSHR 的高表达与无进展生存期（progression-free survival，PFS）和总生存期（overall survival，OS）的提高有关，同时提高患者预后效果，而当对 FSHR 进行敲除会提高浆液性卵巢癌的细胞转移侵袭能力[63]。Urbanska 等[64]构建了抗 FSHR 免疫受体并将整合到 T 细胞跨膜区和 T 细胞信号结构域，能对表达 FSHR 的卵巢癌细胞产生特异性免疫应答，裂解肿瘤细胞，该方法的研究能为卵巢癌患者提供更加高效安全的治疗手段。Perale-Puchalt 等[65]生成了一种 FSHR 疫苗，能打破免疫耐受，诱导有效的抗肿瘤反应，增加肿瘤浸润 T 细胞，有助于卵巢癌的治疗以及预防癌症的复发。

## 5 结语

FSH/FSHR 在生殖方面的影响最先受到关注，FSH/FSHR 影响不孕不育，且对女性的影响远大于男性，目前在开发 FSH 在治疗不孕不育和辅助生殖方面的应用，仍需要大量的研究以及临床数据来获得准确的治疗标准。FSH/FSHR 的信号传递和偏向性信号已有较多的发现，FSH 刺激的细胞内信号通过一个复杂的网络介导，该网络的动态特性取决于细胞环境、FSH/FSHR 的特性等众多因素，这一系列因素进一步增加了信号通路的复杂性。低热量摄入、限制热量摄入和控制体重对于保证细胞环境的稳定和提高卵母细胞质量具有重要意义[66]，而偏向性传导和变构化合物也为临床上相关疾病的治疗开辟了新的前景，特别是 FSHR 的低分子量激动剂可能导致口服活性治疗的发展[25]。FSH/FSHR 的研究也为治疗性腺方面的癌症提供了新的治疗靶点。

综上所述，对于 FSH/FSHR 系统的结构和功能已有了较为深入的掌握。尽管如此，仍有一些重要的问题亟待解决，包括 FSHR-3 介导的非 cAMP 依赖型信号通路的具体作用机制以及 FSHR-3 对性腺癌症进展的影响，这对于癌症的靶向治疗和预防有重要的临床意义。其次，关于 FSH 的偏向性传导中的 SNPs 突变与多个信号通路之间的关系尚未明晰，以及小分子配体的分子结构和药理效应对治疗性腺相关疾病的作用还有待研究和验证，理清偏向性传导的作用机理将对临床上治疗青春期发育疾病和生殖疾病有着重要意义。同时，FSH/FSHR 在性腺组织外的表达也表明 FSH 不能仅当做一种性激素进行研究，未来可更多地关注到 FSH 在多种疾病方面的新作用，如骨质流失等，为治疗疾病开拓新的可能性。综上，FSH/FSHR 作为一种具有潜力的研究靶点，可为辅助生殖方面、性腺癌症以及其他生殖衰老方面的疾病靶向治疗提供新的方向，未来可为患者提供更加安全可靠的治疗方案。

### 参考文献

1 McDonald R, Sadler C, Kumar TR. Gain-of-function genetic models to study FSH action[J]. Front Endocrinol, 2019, 10: 28. DOI: 10.3389/fendo.2019.00028.

2 Das N, Kumar TR. Molecular regulation of follicle-stimulating hormone synthesis, secretion and action[J]. J Mol Endocrinol, 2018, 60(3): R131-R155. DOI: 10.1530/JME-17-0308.

3 Wang HQ, Zhang WD, Yuan B, et al. Advances in the regulation of mammalian follicle-stimulating hormone secretion[J]. Animals, 2021, 11(4): 1134. DOI: 10.3390/ani11041134.

4 Thompson IR, Kaiser UB. GnRH pulse frequency-dependent differential regulation of LH and FSH gene expression[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 385(1-2): 28-35. DOI: 10.1016/j.mce.2013.09.012.

5 Bhartiya D, Patel H, Kaushik A, et al. Endogenous, tissue-resident stem/progenitor cells in gonads and bone marrow express FSHR and respond to FSH via FSHR-3[J]. J Ovarian Res, 2021, 14(1): 145. DOI: 10.1186/s13048-021-00883-0.

6 Bhartiya D, Patel H. An overview of FSH-FSHR biology and explaining the existing conundrums[J]. Ovarian Res, 2021, 14(1): 144. DOI: 10.1186/s13048-021-00880-3.

7 Coss D. Commentary on the recent FSH collection: known

knowns and known unknowns[J]. Endocrinology, 2020, 161(1): bqz035. DOI: 10.1210/endocr/bqz035.

8 Jonas KC, Rivero-Müller A, Huhtaniemi IT, et al. G protein-coupled receptor transactivation: from molecules to mice[J]. Methods Cell Biol 2013, 117: 433-450. DOI: 10.1016/B978-0-12-408143-7.00023-2.

9 Papadimitriou K, Kountourakis P, Kottorou AE, et al. Follicle-stimulating hormone receptor (FSHR): a promising tool in oncology?[J]. Mol Diagn Ther, 2016, 20(6): 523-530. DOI: 10.1007/s40291-016-0218-z.

10 Stilley JA, Guan R, Duffy DM, et al. Signaling through FSH receptors on human umbilical vein endothelial cells promotes angiogenesis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(5): E813-E820. DOI: 10.1210/jc.2013-3186.

11 Ponikwicka-Tyszko D, Chrusciel M, Stelmaszewska J, et al. Functional expression of FSH receptor in endometriotic lesions[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(7): 2905-2914. DOI: 10.1210/jc.2016-1014.

12 Sun L, Peng Y, Sharrow AC, et al. FSH directly regulates bone mass[J]. Cell, 2006, 125(2): 247-260. DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.051.

13 Zaidi M, Lizneva D, Kim SM, et al. FSH, bone mass, body fat, and biological aging[J]. Endocrinology, 2018, 159(10): 3503-3514. DOI: 10.1210/en.2018-00601.

14 Lizneva D, Rahimova A, Kim SM, et al. FSH beyond fertility[J]. Front Endocrinol, 2019, 10: 136. DOI: 10.3389/fendo.2019.00136.

15 Haldar S, Agrawal H, Saha S, et al. Overview of follicle stimulating hormone and its receptors in reproduction and in stem cells and cancer stem cells[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(2): 675-692. DOI: 10.7150/ijbs.63721.

16 Liu X, Xu J, Wei D, et al. Associations of serum follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone levels with fat and lean mass during menopausal transition[J]. Obes Facts, 2023, 16(2): 184-193. DOI: 10.1159/000528317.

17 Sharma D, Bhartiya D. Stem cells in adult mice ovaries form germ cell nests, undergo meiosis, neo-oogenesis and follicle assembly on regular basis during estrus cycle[J]. Stem Cell Rev Rep, 2021, 17(5): 1695-1711. DOI: 10.1007/s12015-021-10237-4.

18 Szymańska K, Kałafut J, Przybyszewska A, et al. FSHR trans-activation and oligomerization[J]. Front Endocrinol, 2018, 9: 760. DOI: 10.3389/fendo.2018.00760.

19 Banerjee AA, Joseph S, Mahale SD. From cell surface to signalling and back: the life of the mammalian FSH receptor[J]. FEBS J, 2021, 288(8): 2673-2696. DOI: 10.1111/febs.15649.

20 Burford NT, Watson J, Bertekap R, et al. Strategies for the identification of allosteric modulators of G-protein-coupled receptors[J]. Biochem Pharmacol, 2011, 81(6): 691-702. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.12.012.

21 Lazzaretti C, Simoni M, Casarini L, et al. Allosteric modulation of gonadotropin receptors[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1179079. DOI: 10.3389/fendo.2023.1179079.

22 Arey BJ, Yanofsky SD, Pérez MC, et al. Differing pharmacological activities of thiazolidinone analogs at the FSH receptor[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 368(3): 723-728. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.01.119.

23 van Koppen CJ, Verbost PM, van de Lagemaat R, et al. Signaling of an allosteric, nanomolar potent, low molecular weight agonist for the follicle-stimulating hormone receptor[J]. Biochem Pharmacol, 2013, 85(8): 1162-1170. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.02.001.

24 Dias JA, Bonnet B, Weaver BA, et al. A negative allosteric modulator demonstrates biased antagonism of the follicle stimulating hormone receptor[J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 333(2): 143-150. DOI: 10.1016/j.mce.2010.12.023.

25 Landomiel F, Pascali FD, Raynaud P, et al. Biased signaling and allosteric modulation at the FSHR[J]. Front Endocrinol, 2019, 10: 148. DOI: 10.3389/fendo.2019.00148.

26 Wide L, Eriksson K. Dynamic changes in glycosylation and glycan composition of serum FSH and LH during natural ovarian stimulation[J]. Ups J Med Sci, 2013, 118(3): 153-164. DOI: 10.3109/03009734.2013.782081.

27 Johnson GP, Onabanjo CGA, Hardy K, et al. Follicle-stimulating hormone glycosylation variants distinctly modulate pre-antral follicle growth and survival[J]. Endocrinology, 2022, 163(12): bqac161. DOI: 10.1210/endocr/bqac161.

28 Agwuegbo UT, Colley E, Albert AP, et al. Differential FSH glycosylation modulates FSHR oligomerization and subsequent cAMP signaling[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 765727. DOI: 10.3389/fendo.2021.765727.

29 Converse A, Liu Z, Patel JC, et al. Oocyte quality is enhanced by hypoglycosylated FSH through increased cell-

to-cell interaction during mouse follicle development[J]. Development, 2023, 150(22): dev202170. DOI: 10.1242/dev.202170.

30 Wehbi V, Decourtye J, Piketty V, et al. Selective modulation of follicle-stimulating hormone signaling pathways with enhancing equine chorionic gonadotropin/antibody immune complexes[J]. Endocrinology, 2010, 151(6): 2788-2799. DOI: 10.1210/en.2009-0892.

31 Allen LA, Achermann JC, Pakarinen P, et al. A novel loss of function mutation in exon 10 of the FSH receptor gene causing hypergonadotrophic hypogonadism: clinical and molecular characteristics[J]. Hum Reprod, 2003, 18(2): 251-256. DOI: 10.1093/humrep/deg046.

32 Tranchant T, Durand G, Gauthier C, et al. Preferential β-arrestin signalling at low receptor density revealed by functional characterization of the human FSH receptor A189V mutation[J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 331(1): 109-118. DOI: 10.1016/j.mce.2010.08.016.

33 Malbon CC. G proteins in development[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, 6(9): 689-701. DOI: 10.1038/nrm1716.

34 Ulloa-Aguirre A, Crépieux P, Poupon A, et al. Novel pathways in gonadotropin receptor signaling and biased agonism[J]. Rev Endocr Metab Dis, 2011, 12(4): 259-274. DOI: 10.1007/s11154-011-9176-2.

35 Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology[J]. Endocr Rev, 1997, 18(6): 739-773. DOI: 10.1210/edrv.18.6.0320.

36 Ulloa-Aguirre A, Reiter E, Crépieux P. FSH receptor signaling: complexity of interactions and signal diversity[J]. Endocrinology, 2018, 159(8): 3020-3035. DOI: 10.1210/en.2018-00452.

37 Gonzalez GA, Montminy MR. Cyclic AMP stimulates somatostatin gene transcription by phosphorylation of CREB at serine 133[J]. Cell, 1989, 59(4): 675-680. DOI: 10.1016/0092-8674(89)90013-5.

38 Gloaguen P. Mapping the follicle-stimulating hormone-induced signaling networks[J]. Front Endocrinol, 2011, 2: 45. DOI: 10.3389/fendo.2011.00045.

39 Arey BJ, López FJ. Are circulating gonadotropin isoforms naturally occurring biased agonists? Basic and therapeutic implications[J]. Rev Endocr Metab Dis, 2011, 12(4): 275-288. DOI: 10.1007/s11154-011-9188-y.

40 Kara E, Crépieux P, Gauthier C, et al. A phosphorylation cluster of five serine and threonine residues in the C-terminus of the follicle-stimulating hormone receptor is important for desensitization but not for β-arrestin-mediated ERK activation[J]. Mol Endocrinol, 2006, 20(11): 3014-3026. DOI: 10.1210/me.2006-0098.

41 Troispoux C, Guillou F, Elalouf JM, et al. Involvement of G protein-coupled receptor kinases and arrestins in desensitization to follicle-stimulating hormone action[J]. Mol Endocrinol, 1999, 13(9): 1599-1614. DOI: 10.1210/mend.13.9.0342.

42 Marion S, Robert F, Crepieux P, et al. G protein-coupled receptor kinases and beta arrestins are relocalized and attenuate cyclic 3', 5' -adenosine monophosphate response to follicle-stimulating hormone in rat primary sertoli cells1[J]. Biol Reprod, 2002, 66(1): 70-76. DOI: 10.1095/biolreprod66.1.70.

43 Thomas RM, Nechamen CA, Mazurkiewicz JE, et al. The adapter protein APPL1 links FSH receptor to inositol 1,4,5-trisphosphate production and is implicated in intracellular $Ca^{2+}$ mobilization[J]. Endocrinology, 2011, 152(4): 1691-1701. DOI: 10.1210/en.2010-1353.

44 Jonas KC, Chen S, Virta M, et al. Temporal reprogramming of calcium signalling via crosstalk of gonadotrophin receptors that associate as functionally asymmetric heteromers[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2239. DOI: 10.1038/s41598-018-20722-5.

45 Casarini L, Santi D, Simoni M, et al. 'Spare' luteinizing hormone receptors: facts and fiction[J]. Trends Endocrinol Meta, 2018, 29(4): 208-217. DOI: 10.1016/j.tem.2018.01.007.

46 Oduwole OO, Peltoketo H, Huhtaniemi IT. Role of follicle-stimulating hormone in spermatogenesis[J]. Front Endocrinol, 2018, 9: 763. DOI: 10.3389/fendo.2018.00763.

47 Heckert LL. The expression of the follicle-stimulating hormone receptor in spermatogenesis[J]. Recent Prog Horm Res, 2002, 57(1): 129-148. DOI: 10.1210/rp.57.1.129.

48 Kumar TR, Wang Y, Lu N, et al. Follicle stimulating hormone is required for ovarian follicle maturation but not male fertility[J]. Nat Genet, 1997, 15(2): 201-204. DOI: 10.1038/ng0297-201.

49 Richards JS, Pangas SA. The ovary: basic biology and clinical implications[J]. J Clin Invest, 2010, 120(4): 963-

972. DOI: 10.1172/JCI41350.

50 Kumar TR, Palapattu G, Wang P, et al. Transgenic models to study gonadotropin function: the role of follicle-stimulating hormone in gonadal growth and tumorigenesis[J]. Mol Endocrinol, 1999, 13(6): 851-865. DOI: 10.1210/mend.13.6.0297.

51 Simoni M, Brigante G, Rochira V, et al. Prospects for FSH treatment of male infertility[J]. J Clini Endocrinol Metab, 2020, 105(7): dgaa243. DOI: 10.1210/clinem/dgaa243.

52 Casarini L, Crépieux P, Reiter E, et al. FSH for the treatment of male infertility[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2270. DOI: 10.3390/ijms21072270.

53 Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2020, 113(1): 66-70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.020.

54 Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review[J]. JAMA, 2021, 326(1): 65-76. DOI: 10.1001/jama.2021.4788.

55 Shu L, Xu Q, Meng Q, et al. Clinical outcomes following long GnRHa ovarian stimulation with highly purified human menopausal gonadotropin plus rFSH or rFSH in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer: a multi-center randomized controlled trial[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(7): 146. DOI: 10.21037/atm.2019.04.16.

56 Laven JSE. Follicle stimulating hormone receptor (FSHR) polymorphisms and polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Front Endocrinol, 2019, 10: 23. DOI: 10.3389/fendo.2019.00023.

57 Uchida S, Uchida H, Maruyama T, et al. Molecular analysis of a mutated FSH receptor detected in a patient with spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e75478. DOI: 10.1371/journal.pone.0075478.

58 He WB, Du J, Yang XW, et al. Novel inactivating mutations in the FSH receptor cause premature ovarian insufficiency with resistant ovary syndrome[J]. Reprod Biomed Online, 2019, 38(3): 397-406. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.11.011.

59 Montanelli L, Delbaere A, Di Carlo C, et al. A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metabol, 2004, 89(3): 1255-1258. DOI: 10.1210/jc.2003-031910.

60 Waghu FH, Desai K, Srinivasan S, et al. FSHR antagonists can trigger a PCOS-like state[J]. Syst Biol Reprod Med, 2022, 68(2): 129-137. DOI: 10.1080/19396368.2021.2010837.

61 Stilley JAW, Segaloff DL. FSH actions and pregnancy: looking beyond ovarian FSH receptors[J]. Endocrinology, 2018, 159(12): 4033-4042. DOI: 10.1210/en.2018-00497.

62 Planeix F, Siraj MA, Bidard FC, et al. Endothelial follicle-stimulating hormone receptor expression in invasive breast cancer and vascular remodeling at tumor periphery[J]. J Exp Clin Cancer Res , 2015, 34(1): 12. DOI: 10.1186/s13046-015-0128-7.

63 Cheung J, Lokman NA, Abraham RD, et al. Reduced gonadotrophin receptor expression is associated with a more aggressive ovarian cancer phenotype[J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1): 71. DOI: 10.3390/ijms22010071.

64 Urbanska K, Stashwick C, Poussin M, et al. Follicle-stimulating hormone receptor as a target in the redirected T-cell therapy for cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(10): 1130-1137. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0047.

65 Perales-Puchalt A, Wojtak K, Duperret EK. Engineered DNA vaccination against follicle-stimulating hormone receptor delays ovarian cancer progression in animal models[J]. Mol Ther, 2019, 27(2): 314-325. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.11.014.

66 Ahmed TA, Ahmed SM, El-Gammal Z, et al. Oocyte aging: the role of cellular and environmental factors and impact on female fertility[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1247: 109-123. DOI: 10.1007/5584_2019_456.

收稿日期：2024 年 01 月 19 日 修回日期：2024 年 02 月 25 日
本文编辑：钟巧妮 李 阳