

综述

Hippo 信号通路调节卵巢物质代谢对卵巢功能影响的研究进展

李 佳^{1,2}, 袁树晟³, 曹秀萍⁴, 王心男⁵, 黄 健^{1,6}, 郑月慧^{2,6}

1. 南昌大学医学实验教学中心, 南昌 330006; 2. 江西省生殖生理与病理重点实验室, 南昌 330006; 3. 南昌大学第四临床医学院, 南昌 330006; 4. 南昌大学基础医学院生物系, 南昌 330006; 5. 南昌大学第二临床医学院, 南昌 330006; 6. 深圳市中医院生殖健康科, 深圳 518000

[摘要] Hippo 信号通路存在于果蝇和哺乳动物中, 主要由上游调节分子、核心成分及下游调节分子组成, 具有调控细胞增殖、分化及细胞周期等生理作用。近年来已有研究表明, Hippo 信号通路单独或协同 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号通路、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路参与三大物质代谢, 包括葡萄糖代谢、甲羟戊酸代谢和谷氨酰胺代谢。Hippo 信号通路调节卵巢物质代谢的关系是近几年兴起的研究热点。该文就 Hippo 信号通路通过单独或协同 AMPK 信号通路、mTOR 信号通路调节卵巢的三大物质代谢过程, 参与卵泡的生长、成熟及多囊卵巢综合征、卵巢癌的发生等的研究进展作一综述。

[关键词] Hippo 信号通路; 卵巢功能; 物质代谢; AMP 活化蛋白激酶信号通路; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.11.018 **[中图分类号]** R339.2² **[文献标志码]** A

Research progress of ovarian function regulated by ovarian material metabolism through Hippo signaling pathway

LI Jia^{1,2}, YUAN Shu-sheng³, CAO Xiu-ping⁴, WANG Xin-nan⁵, HUANG Jian^{1,6}, ZHENG Yue-hui^{2,6}

1. Medical Experimental Teaching Center, Nanchang University, Nanchang 330006, China; 2. Key Laboratory of Reproductive Physiology and Pathology of Jiangxi Province, Nanchang 330006, China; 3. The Fourth Clinical Medical School of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 4. Basic Medical School, Nanchang University, Nanchang 330006, China; 5. The Second Clinical Medical School of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 6. Department of Reproductive Health, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518000, China

[Abstract] Hippo signaling pathway exists in drosophila and mammals, which is mainly composed of upstream modulators, core components and downstream modulators and has physiological functions such as cell proliferation, differentiation and cell cycle. In recent years, some research has shown that the Hippo signaling pathway can participate in three major substances, including glucose metabolism, mevalonate metabolism and glutamine metabolism, either alone or in combination with the AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway and the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway. The relationship between Hippo signaling pathway and ovarian material metabolism is a research hotspot that has emerged in recent years. In this review, we summarize research progress that the Hippo signaling pathway regulates the maturation of follicles, polycystic ovary syndrome and ovarian cancer, through either alone or in combination with the AMPK signaling pathway and the mTOR signaling pathway.

[Key words] Hippo signaling pathway; ovary function; material metabolism; AMPK signaling pathway; mTOR signaling pathway

Hippo 信号通路最初由果蝇的遗传筛选证明其在调节细胞生长方面起重要作用, 之后进一步研究证明该通路也存在于哺乳动物中, 通过调节细胞增殖、凋亡之间的平衡来控制器官大小和组织稳态等生理过程; 其机制可能与该通路调节葡萄糖、脂质与氨基酸代谢有关。代谢平衡被打破会使细胞和组织过度生长, 进而导致多种疾病的发生,

如癌症、心肌病等^[1-2]。Hippo 信号通路调节卵巢物质代谢的关系是近几年兴起的研究热点^[3]。有研究^[4]表明, Hippo 信号通路调节组织代谢途径密切相关, 两者协作共同调控细胞的增殖、分化及凋亡。本文就 Hippo 信号通路调节卵巢物质代谢对卵巢功能影响的研究进展进行综述。

[基金项目] 江西省自然科学基金 (20192BAB215009, 20202ACB216003); 南昌大学科研训练项目 (1003-31080002)。

[作者简介] 李 佳 (1986—), 女, 讲师, 博士; 电子信箱: lijia4199@163.com。

[通信作者] 郑月慧, 电子信箱: yuehuizheng@163.com。

[Funding Information] Natural Science Foundation of Jiangxi Province (20192BAB215009, 20202ACB216003); Research and Training Program of Nanchang University (1003-31080002).

[Corresponding Author] ZHENG Yue-hui, E-mail: yuehuizheng@163.com.

1 Hippo 信号通路的组成和作用

Hippo 信号通路存在于果蝇和哺乳动物中,是由上游调节分子、核心成分及下游调节分子组成的生长控制信号通路。哺乳动物的 Hippo 信号通路组成如下^[5]:①上游调节分子,主要是上游复合物,包括肾脏表达蛋白(kidney and brain expressed protein, KIBRA)、Merlin 蛋白(moesin-ezrin-radixin-like protein, Merlin)和酵母功能域包含蛋白 1/6 (FERM domain containing protein 1/6, FRMD1/6)。②核心成分,包括 SAV1 (salvador homolog 1) 蛋白、哺乳动物 Ste20 样激酶 1/2 (mammalian sterile 20-like kinase 1/2, MST1/2)、大肿瘤抑制因子 1/2 (large tumor suppressor 1/2, LATS1/2)、MOB1 蛋白(Mps one binder kinase activator 1, MOB1)、Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)及具有 PDZ 结合域的转录激活因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)。③下游调节分子,包括 TEA 结构域家族成员 1-4 (TEA domain family member 1-4, TEAD1-4)。

Hippo 信号通路上游复合物参与蛋白激酶 MST 1/2 的激活,进而激活 LATS1/2,最终使 YAP/TAZ 磷酸化。当 Hippo 信号通路未被激活时,未磷酸化的 YAP/TAZ 进入细胞核,与 TEAD 等转录因子结合成复合物促进靶基因的表达。相反,磷酸化的 YAP/TAZ 与 14-3-3 蛋白结合进而在细胞质中降解或隔离。研究^[5]表明,将卵巢碎裂后,磷酸化的 YAP 水平明显下降,且与总 YAP 的比例明显降低,表明 Hippo 信号通路被破坏。基因组学研究^[6]显示,小鼠中的 *Lats1* 基因的缺失导致不育和卵巢肿瘤发生。可见, Hippo 信号通路的相关分子调节着卵巢的生长、发育和成熟等。研究^[7-8]表明, Hippo 信号通路与多种癌症的发生有关,如卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、肝癌和肺癌等。

2 Hippo 信号通路调节三大物质代谢

Hippo 信号通路的核心激酶作用于转录共激活因子 YAP/TAZ,并且 YAP/TAZ 参与该通路的下游调节物质或效应物质的代谢过程,例如葡萄糖、甲羟戊酸和谷氨酰胺代谢等^[9-11]。YAP/TAZ 是该信号通路的关键部位,对其研究将有助于在代谢方面找到治疗卵巢疾病的途径。

2.1 调节葡萄糖代谢

卵泡的生长和成熟、卵子的发育都依赖葡萄糖代谢提供能量^[12]。研究表明,当摄入葡萄糖并进行糖酵解时, YAP/TAZ 处于活跃状态;当葡萄糖代谢被阻断或过程减弱

时, YAP/TAZ 转录活性降低。Enzo 等^[13]发现,磷酸果糖激酶 1 (Phosphofructokinase1, PFK1) 在调节糖酵解中有重要作用。PFK1 通过与转录因子 TEAD 结合,促进其与 YAP/TAZ 反应。当处于高葡萄糖水平时, YAP 上的糖基化修饰阻断其与上游激酶 LATS1 的相互作用,阻止磷酸化过程,同时 O-乙酰葡萄糖胺转移酶 (O-GlcNAc transferase, OGT) 作用于 YAP 上的 Ser109 位点,激活其转录活性和调节其亚细胞定位,从而调节细胞生长^[14]。

有趣的是,处于高葡萄糖水平时,血管抑素结合蛋白(angiomotin, Amot)的表达增强,刺激 Amot 与转录因子相互作用,进而提高 YAP 靶基因的转录活性;而 Amot 在正常葡萄糖水平时扮演 YAP 抑制剂的角色^[15]。在卵巢癌的发生发展中,蛋白激酶 C1 (protein kinase C1, PKC1) 在 Thr750 位点上使 Amot 磷酸化,将 YAP 隔离在细胞质中^[9]。综上所述,葡萄糖代谢主要是 YAP/TAZ 根据葡萄糖水平调节生长并提供能量。同时,其他研究^[16]显示, YAP 可抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 结合糖异生靶点启动子,将底物从糖异生的耗能过程转向合成过程。但有关 YAP 如何参与卵巢糖异生仍待进一步研究。

2.2 调节甲羟戊酸代谢

甲羟戊酸代谢能促进多种生理代谢过程,其通过合成甾醇类异戊二烯(如胆固醇)和非甾醇类异戊二烯(如多萜醇、血红蛋白和泛醌)在多种生化过程中起关键作用,包括蛋白质翻译后修饰、细胞信号传导和胆固醇合成^[17-18]。研究^[11]显示,甲羟戊酸代谢提供 Rho 家族小 GTP 酶(Rho family small GTPase, Rho-GTPase)膜定位和活化必需的香叶基香叶基焦磷酸(geranylgeranyl pyrophosphate, GGPP),且甲羟戊酸通过抑制磷酸化激活 YAP/TAZ,并且独立于 LATS1/2 激酶对 YAP/TAZ 进行调节。此外,固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)可以激活 YAP/TAZ,且 SREBP 活性通过突变体 P53 影响 YAP/TAZ 活性^[11]。另有研究^[19-20]表明,甲羟戊酸代谢的破坏将导致多种与卵巢有关的肿瘤发生。由 P53 突变引起的甲羟戊酸代谢的上调导致上皮性卵巢癌的发生^[19]。相关研究^[18]表明,他汀类药物能通过阻断甲羟戊酸代谢抑制细胞增殖、迁移、侵袭,诱导凋亡,进而改善多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)患者的脂质分布和炎症状况。辛伐他汀通过作用于甲羟戊酸代谢干扰癌症“干细胞”的可塑性,减少卵巢癌的转移^[21]。

2.3 调节谷氨酰胺代谢

谷氨酰胺是控制细胞生长和代谢特别重要的氨基酸^[22]。相关研究^[23]表明, YAP/TAZ 激活后转录上调谷氨酰胺合成酶 (glutamine synthetase, GS), 使谷氨酰胺水平升高, 进而核苷酸从头生物合成增强, 以满足细胞快速增殖的合成代谢需求。有研究^[24]显示, PCOS 的卵泡液中已发现谷氨酰胺、丙酮酸和丙氨酸显著减少, 表明 PCOS 可能诱导了谷氨酰胺代谢的紊乱。同时, 在谷氨酸转化为 α -酮戊二酸的过程中, TAZ/YAP 诱导谷草酰胺转移酶 (glutamic-oxaloacetic transaminase 1, GOT1) 和磷酸丝氨酸转移酶 (phosphoserine aminotransferase 1, PSAT1) 的表达, 进而驱动细胞生长^[10]。YAP 和 TAZ 通过调节谷氨酰胺酶 (glutaminase, GLS) 和氨基酸转运载体溶质载体家族 1 成员 5 (solute carrier family 1 member 5, SLC1A5) 的表达来增强 Eph A2 受体 (ephrin type-A receptor 2, EphA2) 酪氨酸激酶介导的谷氨酰胺代谢^[25]。也有文献^[26]表明, 阻断谷氨酰胺转运蛋白或抑制 GLS 活性可限制谷氨酰胺代谢, 且这一结果已在体外和体内诱导细胞凋亡和(或)自噬中被证明能有效抑制肿瘤细胞的生长。

3 Hippo 信号通路关联其他信号通路

3.1 关联 AMPK 信号通路

AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是异源三聚体激酶复合物, 其作为高度保守的细胞能量状态传感器调节组织中的葡萄糖和脂质代谢。AMPK 信号通路在能量应激条件下即当细胞内 ATP 水平下降、AMP 水平上升时 (ATP/AMP 比例下降), 如机体处于营养缺乏或缺氧状态时被激活; 反之, 则处于不活跃的状态^[27]。资料显示, 在受到能量应激压力时, 一方面 AMPK 在血管生成抑制素结合蛋白样蛋白 1 (angiomotin-like protein-1, Amotl1) 的介导下激活 LATS 激酶, 进而在 Ser127 位点磷酸化 YAP, 促进 YAP 在细胞核和细胞质之间易位^[28]; 另一方面 AMPK 在 Ser61、94 位点直接磷酸化 YAP, 抑制 YAP 和 TEAD 的转录活性^[29]。继而表明, 在能量应激下 AMPK 可抑制 YAP 的活动。除 AMPK 外, Rho-GTPase 在将能量应激信号转导到 LATS 激酶中也发挥着重要作用, 然而决定 Rho-GTPase 在能量应激下活性的原因尚不清楚^[30]。研究^[31]表明, AMPK 被抑制后, 卵巢中排卵的卵母细胞数量增加, 增强 YAP 信号通路中下游结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 的表达, 促进卵巢生长以及移植卵巢中的微血管

发育。

此外, AMPK 可以通过直接磷酸化 3-羟基-3-甲基戊二酰 CoA 还原酶 (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase, HMGR), 进而影响甲基戊酸代谢。结果显示, 二甲双胍可通过激活 AMPK 并抑制卵巢癌细胞的生长^[32]或腺苷类似物抑制 SREBP-1 的表达^[33], 进而影响甲基戊酸代谢。值得注意的是, 肝激酶 (liver kinase B1, LKB1) 作为丝氨酸/苏氨酸激酶, 是 AMPK 激活所必需的上游激酶。LKB1 可直接磷酸化激活 AMPK^[34], 进而在能量应激压力下调节 YAP 活性。Nguyen 等^[35]还报道了 LKB1 抑制 YAP 的表达, 而与 AMPK 或哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 无关。

3.2 关联 mTOR 信号通路

mTOR 是一种调节细胞生长和增殖的非典型的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 包括 mTOR 复合体 1/2 (mTOR complex1/2, mTORC1/2)。mTOR 是磷酸肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/AKT) 的下游效应物质, 属于 PI3K 相关激酶家族^[36]。研究^[37]表明, 生长因子、应激、能量状态、氧和氨基酸等上游信号能刺激 *TSC1/2* 基因表达, 其表达产物进而抑制 mTOR 的信号传递。AMPK 可以通过激活 *TSC* 基因来抑制 mTOR 的活性^[38]。而 AMPK 被抑制, 会促进 mTOR 下游蛋白激酶的磷酸化和活化。

然而, mTOR 如何调节 YAP 的机制还未完全阐明。研究^[39]表明, mTOR 和自噬通过调节 YAP 活性从而控制机体的生长, 推测 YAP 可以作为潜在靶标治疗结节性硬化综合征 (tuberous sclerosis complex, TSC) 和其他具有失调的 mTOR 活性的疾病。而 Tumaneng 等^[40]证明 YAP 通过诱导微小 RNA-29 (microRNA-29, miR-29) 抑制 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10, *Pten*), 推测 *Pten* 可作为 mTOR 调节 YAP 的关键介质。此外, YAP/TAZ 通过结合 TEAD 转录因子, 诱导氨基酸产生, 进而活化 mTORC1 信号^[41]。另有报道^[42]称, mTORC2 激酶通过对 Hippo 信号通路血管生成 Amotl2 的磷酸化, 促进 YAP 的信号传导, 增强胶质母细胞瘤的生长和侵袭性。研究^[43]表明, 卵母细胞中缺乏 *Tsc1/2* 基因的小鼠, 由于卵母细胞中 mTORC1 活性升高, 原始卵泡过度活化, 导致成年时早期卵泡消耗殆尽, 引起卵巢早衰。现已证实 mTOR 激活剂可促进卵泡生长, 这个发现为刺激不孕患者的腔前卵泡生长提供了潜在的策略^[44]。

4 结语与展望

Hippo 信号通路发现至今, 众多研究证明其与卵巢生理代谢密切相关。Hippo 信号通路单独或协同 AMPK 信号通路、mTOR 信号通路, 通过调节卵巢的三大物质代谢——葡萄糖代谢、甲羟戊酸代谢和谷氨酰胺代谢, 既为卵巢组织的生长提供必要的物质和能量, 又参与卵泡的生

长、成熟和卵子的发育, 与 PCOS、卵巢癌等的发生和发展密切相关。可见, 确定和调控卵巢相关代谢通路的关键物质, 可为进一步治疗与卵巢相关的肿瘤提供理论依据。目前, Hippo 信号通路在调节卵巢生理代谢的具体机制和作用仍有待进一步研究。因此, 探明 Hippo 信号通路在卵巢物质代谢上的关键调控靶点, 将为临床治疗卵巢相关疾病提供新的思路 and 手段。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Chen XY, Wang Q, Gu K, et al. Effect of YAP on an immortalized periodontal ligament stem cell line[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 6804036.
- [2] Artarp S, Manderfield LJ, Smith CL, et al. Endocardial Hippo signaling regulates myocardial growth and cardiogenesis[J]. *Dev Biol*, 2018, 440(1): 22-30.
- [3] Ye HF, Li XY, Zheng TC, et al. The Hippo signaling pathway regulates ovarian function *via* the proliferation of ovarian germline stem cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(3): 1051-1062.
- [4] Santinon G, Pocaterra A, Dupont S. Control of YAP/TAZ activity by metabolic and nutrient-sensing pathways[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(4): 289-299.
- [5] Halder G, Johnson RL. Hippo signaling: growth control and beyond[J]. *Dev Camb Engl*, 2011, 138(1): 9-22.
- [6] St John MAR, Tao W, Fei X, et al. Mice deficient of Lats1 develop soft-tissue sarcomas, ovarian tumours and pituitary dysfunction[J]. *Nat Genet*, 1999, 21(2): 182.
- [7] Heidary Arash E, Shiban A, Song SY, et al. MARK4 inhibits Hippo signaling to promote proliferation and migration of breast cancer cells[J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(3): 420-436.
- [8] Zhang YL, Zhou M, Wei H, et al. Furin promotes epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells *via* Hippo-YAP pathway[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(4): 1352-1362.
- [9] Wang Y, Justilien V, Brennan KI, et al. PKC α regulates nuclear YAP1 localization and ovarian cancer tumorigenesis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(4): 534-545.
- [10] Yang CS, Stampouloulou E, Kingston NM, et al. Glutamine-utilizing transaminases are a metabolic vulnerability of TAZ/YAP-activated cancer cells[J]. *EMBO Rep*, 2018, 19(6): e43577.
- [11] Sorrentino G, Ruggeri N, Specchia V, et al. Metabolic control of YAP and TAZ by the mevalonate pathway[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(4): 357.
- [12] Dupont J, Scaramuzzi RJ. Insulin signalling and glucose transport in the ovary and ovarian function during the ovarian cycle[J]. *Biochem J*, 2016, 473(11): 1483-1501.
- [13] Enzo E, Santinon G, Pocaterra A, et al. Aerobic glycolysis tunes YAP/TAZ transcriptional activity[J]. *EMBO J*, 2015, 34(10): 1349-1370.
- [14] Peng CM, Zhu Y, Zhang WJ, et al. Regulation of the hippo-YAP pathway by glucose sensor O-GlcNAcylation[J]. *Mol Cell*, 2017, 68(3): 591-604.
- [15] Liu Y, Lu ZC, Shi Y, et al. AMOT is required for YAP function in high glucose induced liver malignancy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 1555-1561.
- [16] Hu Y, Shin DJ, Pan H, et al. YAP suppresses gluconeogenic gene expression through PGC1 α [J]. *Hepatology*, 2017, 66(6): 2029-2041.
- [17] Gruenbacher G, Thurnher M. Mevalonate metabolism in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2): 192-196.
- [18] Zeybek B, Costantine M, Kilic GS, et al. Therapeutic roles of statins in gynecology and obstetrics: the current evidence[J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(6): 802-817.
- [19] Greenaway J, Virtanen C, Osz K, et al. Ovarian tumour growth is characterized by mevalonate pathway gene signature in an orthotopic, syngeneic model of epithelial ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(30): 47343-47365.
- [20] Nadkarni NJ, Geest KD, Neff T, et al. Microvessel density and p53 mutations in advanced-stage epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Lett*, 2013, 331(1): 99-104.
- [21] Kato S, Liberona MF, Cerda-Infante J, et al. Simvastatin interferes with cancer 'stem-cell' plasticity reducing metastasis in ovarian cancer[J]. *Endocr - Relat Cancer*, 2018, 25(10): 821-836.
- [22] Wahrheit J, Nicolae A, Heinzel E. Dynamics of growth and metabolism controlled by glutamine availability in Chinese hamster ovary cells[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2014, 98(4): 1771-1783.
- [23] Cox AG, Hwang KL, Brown KK, et al. Yap reprograms glutamine metabolism to increase nucleotide biosynthesis and enable liver growth[J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(8): 886-896.
- [24] Zhang Y, Liu LY, Yin TL, et al. Follicular metabolic changes and effects on oocyte quality in polycystic ovary syndrome patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 80472-80480.
- [25] Edwards DN, Ngwa VM, Wang S, et al. The receptor tyrosine kinase EphA2 promotes glutamine metabolism in tumors by activating the transcriptional coactivators YAP and TAZ[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(508): ean4667..
- [26] Chen L, Cui HM. Targeting glutamine induces apoptosis: a cancer therapy approach[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 22830-22855.
- [27] Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(9): 1016-1023.
- [28] DeRan M, Yang JY, Shen CH, et al. Energy stress regulates hippo-YAP signaling involving AMPK-mediated regulation of angiotensin-like 1 protein[J]. *Cell Rep*, 2014, 9(2): 495-503.
- [29] Mo JS, Meng Z, Kim YC, et al. Cellular energy stress induces AMPK-mediated regulation of YAP and the Hippo pathway[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(4): 500-510.
- [30] Wang W, Xiao ZD, Li X, et al. AMPK modulates Hippo pathway activity to regulate energy homeostasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(4): 490-499.
- [31] Lu XW, Guo S, Cheng Y, et al. Stimulation of ovarian follicle growth after AMPK inhibition[J]. *Reprod Camb Engl*, 2017, 153(5): 683-694.
- [32] Lengyel E, Litchfield LM, Mitra AK, et al. Metformin inhibits ovarian cancer growth and increases sensitivity to paclitaxel in mouse models[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(4): 479.e1-e10.
- [33] Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(8): 1167-1174.
- [34] Lizcano JM, Göransson O, Toth R, et al. LKB1 is a master kinase that activates 13 kinases of the AMPK subfamily, including MARK/PAR-1[J]. *EMBO J*, 2004, 23(4): 833-843.
- [35] Nguyen HB, Babcock JT, Wells CD, et al. LKB1 tumor suppressor regulates AMP kinase/mTOR-independent cell growth and proliferation *via* the phosphorylation of Yap[J]. *Oncogene*, 2013, 32(35): 4100-4109.
- [36] Liu J, Wu DC, Qu LH, et al. The role of mTOR in ovarian Neoplasms, polycystic ovary syndrome, and ovarian aging[J]. *Clin Anat*, 2018, 31(6): 891-898.
- [37] Roux PP, Ballif BA, Anjum R, et al. Tumor-promoting phorbol esters and activated Ras inactivate the tuberous sclerosis tumor suppressor complex *via* p90 ribosomal S6 kinase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(37): 13489-13494.
- [38] Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(12): 5179-5183.
- [39] Liang N, Zhang C, Dill P, et al. Regulation of YAP by mTOR and autophagy reveals a therapeutic target of tuberous sclerosis complex[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(11): 2249-2263.
- [40] Tumaneng K, Schlegelmilch K, Russell RC, et al. YAP mediates crosstalk between the Hippo and PI(3)K/TOR pathways by suppressing PTEN *via* miR-29[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(12): 1322-1329.
- [41] Hansen CG, Ng YLD, Lam WL Macrina, et al. The Hippo pathway effectors YAP and TAZ promote cell growth by modulating amino acid signaling to mTORC1[J]. *Cell Res*, 2015, 25(12): 1299-1313.
- [42] Artinian N, Cloninger C, Holmes B, et al. Phosphorylation of the hippo pathway component AMOTL2 by the mTORC2 kinase promotes YAP signaling, resulting in enhanced glioblastoma growth and invasiveness[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(32): 19387-19401.
- [43] Adhikari D, Zheng WJ, Shen Y, et al. Tsc/mTORC1 signaling in oocytes governs the quiescence and activation of primordial follicles[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(3): 397-410.
- [44] Cheng Y, Kim J, Li XX, et al. Promotion of ovarian follicle growth following mTOR activation: synergistic effects of AKT stimulators[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117769.

[收稿日期] 2019-10-22

[本文编辑] 包 玲 邢宇洋

