

· 综述 ·

内分泌腺体中磷酸二酯酶的分布及作用研究进展

李赫岩 滕卫平 单忠艳 毛金媛

中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科, 内分泌研究所, 国家卫生健康委(共建)甲状腺疾病诊治重点实验室, 沈阳 110001

通信作者: 毛金媛, Email: jinyuanmao@hotmail.com

【摘要】 磷酸二酯酶(PDEs)是细胞内的一类水解酶家族,可催化细胞内环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)的水解,分别产生5'-单磷酸腺苷(5'-AMP)和5'-单磷酸鸟苷(5'-GMP),它们作为cAMP及cGMP细胞内浓度及生物学效应的关键调控因子,在多分子信号/调控复合物信号体的形成和功能中起着重要作用。因此,PDEs通过控制细胞内信号传导途径可以调控许多病理生理变化,参与癌症、炎症、神经退行性疾病和内分泌失调等过程。本综述对PDEs在内分泌腺体中的分布及作用进行阐述。

【关键词】 磷酸二酯酶;内分泌腺体;环磷酸腺苷;蛋白激酶A;基因多态性

基金项目: 辽宁省高等学校创新人才支持计划(LR2019075);辽宁省高等学校基本科研项目(LFWK201702)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201201-12003

Distribution and function of phosphodiesterases in endocrine glands Li Heyan, Teng Weiping, Shan Zhongyan, Mao Jinyuan. Department of Endocrinology and Metabolism, Institute of Endocrinology, NHC Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Thyroid Diseases, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Mao Jinyuan, Email: jinyuanmao@hotmail.com

【Abstract】 Phosphodiesterases (PDEs) is a family of hydrolytic enzyme in cells which can catalyze the hydrolysis of intracellular cAMP and cGMP to produce 5'-AMP and 5'-GMP, respectively. As the key regulators of cAMP/cGMP intracellular concentration and biological effects, PDEs play an important role in the formation and function of complex signaling molecules. Therefore, the intracellular signaling pathways controlled by PDEs can be altered in many pathological conditions and processes such as cancer, inflammation, neurodegenerative diseases and endocrine disorders. The review illustrates the distribution of expression and functions of PDEs in endocrine glands.

【Keywords】 Phosphodiesterase; Endocrine glands; cAMP; Protein kinase A; Gene polymorphism

Fund program: Innovators Foundation of the Higher Education Institutions of Liaoning Province (LR2019075); Fundamental Research Program of the Higher Education Institutions of Liaoning Province (LFWK201702).

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201201-12003

磷酸二酯酶(PDEs)是一个庞大而多样的基因家族,主要作用是水解环磷酸腺苷(cAMP)和(或)环磷酸鸟苷(cGMP),其包含21个基因,分属11个不同的基因家族,命名从PDE1至PDE11。根据底物特异性,PDE家族可分为3大类:一是对cAMP特异性的PDE4、PDE7和PDE8,二是对cGMP特异性的PDE5、PDE6和PDE9,三是对两者具有双重特异性的PDE1、PDE2、PDE3、PDE10和PDE11^[1]。PDEs催化

细胞内cAMP和cGMP的水解,分别产生5'-AMP和5'-GMP,在多分子信号/调控复合物信号体的形成和功能中起着重要作用。PDEs在内分泌系统中主要是通过cAMP/蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)通路发挥作用,通过调节第二信使cAMP的细胞内浓度参与多种疾病的发生、发展过程。本文将重点阐述下丘脑、垂体、甲状腺、肾上腺、胰腺、性腺中PDEs的表达情况以及它们的病理生理作用。因

查阅国内外文献,未见有PDEs与甲状旁腺相关的报道,因此文中未提及甲状旁腺。

1 PDEs 与下丘脑

在下丘脑中,表达比较丰富的是PDE4、PDE1和PDE8,尤其以PDE4B表达量最高。除了PDE3、PDE6、PDE11,其他PDEs也有一定程度的表达^[2]。

1.1 PDE3B 与下丘脑 瘦素和胰岛素在下丘脑中调节能量稳态起重要作用,二者都可以通过增加PDE3B的活性而降低下丘脑中cAMP的水平。Sahu等^[3]为了深入研究PDE3B在下丘脑中的功能,构建了下丘脑中PDE3B表达减少50%的PDE3B^{Knx2.1}敲减(knock down, KD)小鼠模型,对KD小鼠和野生型小鼠分别给予低脂饮食或高脂饮食处理19~21周,结果显示,体重和葡萄糖稳态水平呈现明显的性别差异。在给予低脂饮食的第13周和高脂饮食的第15周,雌性KD小鼠都出现了体重增加,而且在低脂饮食组,雌性KD小鼠体重的增加伴随着摄食量的增加,同时伴有脂肪垫重量减少和低瘦素血症。因为,雌激素也是影响下丘脑食物摄入量和体重增加的主要因素之一,笔者推测:雌激素可能像瘦素和胰岛素一样,通过PDE3B通路影响摄食和体重增加,减少PDE3B的表达会降低雌激素的作用,从而导致雌性小鼠摄食和体重增加。

另一方面,雄性KD小鼠在低脂饮食组中胰岛素敏感性增加,在高脂饮食组中葡萄糖耐量显著改善。此外,在高脂饮食组中,雄性KD小鼠肝脏中糖异生的磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶-1和葡萄糖-6-磷酸酶表达下调,但是在雌性小鼠中没有观察到此现象,这一结果提示:对下丘脑中的PDE3B靶向治疗可能是改善饮食诱导的雄性肥胖的一个潜在手段,PDE3B的活化可能是下丘脑胰岛素信号转导的新机制。

1.2 PDE4A 与下丘脑 有学者提出,下丘脑可能同时参与肥胖和抑郁的发生,而且二者密切相关。cAMP/PKA信号传导在抑郁症的病理生理和药理学中起着关键作用,PDE4在调节认知和抑郁性疾病方面起着重要作用。Vagena等^[4]利用高脂饮食诱导的肥胖模型(diet-induced obesity, DIO)和瘦素缺陷型小鼠(ob/ob小鼠)建立遗传诱导的肥胖模型(genetically induced obesity, GIO),构建了肥胖诱导的抑郁表型。研究观察到不论是DIO还是GIO诱导的抑郁表型,PDE4A的亚型PDE4A5 mRNA在下丘脑的表达都显著上调。DIO小鼠高脂喂养3周后,PDE4A5

蛋白以及在膜上PKA介导的磷酸化水平也显著增加,而且证实了下丘脑膜位置上的PDE4A通过cAMP/PKA信号通路在抑郁表型的发生中起关键作用。研究还利用PDE4A^{-/-}小鼠观察到敲除PDE4A可以预防DIO和GIO诱导的抑郁表型的发生,提示在下丘脑中的PDE4A可能是连接肥胖与抑郁的关键分子,为未来开发PDE4A抑制剂治疗与肥胖相关的抑郁症提供了思路。

2 PDEs 与垂体

在垂体中,PDE4的所有亚型都有表达,PDE10和PDE11A在垂体也有中等程度的表达,但其生理功能目前尚不清楚。PDE8B在正常垂体中并没有表达,但是在分泌生长激素的垂体腺瘤中可以检测到^[2]。

PDE4的多种亚型在不同的垂体腺瘤中都有过表达。在带有Gs(alpha)基因突变的分泌生长激素的垂体腺瘤中,PDE4C和PDE4D的表达和活性均显著升高^[5]。体外研究表明,cAMP在体细胞和一些内分泌细胞中是一种有丝分裂子,PDE4可能通过调节cAMP的水平来影响细胞增殖,从而导致垂体肿瘤的发生、发展。已知芳香烃受体相互作用蛋白(AIP)在垂体中发挥肿瘤抑制作用,AIP功能缺失与儿童或年轻人生长激素瘤的恶性侵袭和治疗困难密切相关。在散发的生长激素瘤中,PDE4A4和PDE4A8的表达均显著增加;但是在携带AIP突变的生长激素瘤中,二者表达明显下降^[6]。AIP蛋白是一种伴侣蛋白,可以影响蛋白的构象和稳定性,AIP失功能可能阻滞了PDE4A4和PDE4A8的表达上调,从而干扰了cAMP-PDE通路,这可以帮助解释携带AIP突变的生长激素瘤对生长抑素类似物治疗反应不佳的现象。

3 PDEs 与甲状腺

在甲状腺中,也有多种PDEs表达,包括PDE1、PDE4、PDE7、PDE8、PDE10、PDE11等,其中PDE8B表达水平最高,是其他PDEs的5~10倍。PDE8B在众多外周组织中也有表达,但表达量都远不及甲状腺组织^[2]。PDE1A在甲状腺中高水平表达,是PDE1B和PDE1C表达量的5倍。PDE10在外周组织中广泛低表达,但在甲状腺中表达水平最高。

PDE8B通过特异性催化cAMP水解,降低甲状腺内T₃、T₄的合成和分泌,从而负反馈促进甲状腺激素(TSH)的分泌。多项研究证实,PDE8B基因多态性与血清TSH水平相关。Arnaud-Lopez等^[7]对

4 300 例撒丁岛人进行 GWAS 研究,发现 PDE4D、PDE7B、PDE8B 和 PDE10A 有多个 SNP 位点与血清 TSH 水平密切相关,尤其是 PDE8B rs4704397 位点表现突出,每增加一个 A 等位基因,血清 TSH 即增加 0.13 $\mu\text{U/ml}$ 。另一项包括 974 例妊娠妇女的研究显示,rs4704397 的基因型与妊娠期亚临床甲状腺功能减退症相关,AA 型孕妇 TSH 水平高于参考值上限的比例高于 GA + GG 基因型^[8]。占明等^[9]对中国 98 例高 TSH 患者及 1 300 名正常人进行基因分析,发现 PDE8B 内含子 1 中的 5 个 SNP (rs7702192、rs7714529、rs251421、rs125146947、rs10066802) 的基因频率分布在高 TSH 组和对照组中有显著差异,证实 PDE8B 基因多态性与中国人群的高 TSH 血症相关。

Weinberger 等^[10]利用 GEO 公共数据库的 7 对数据,比较未分化甲状腺癌与正常组织或乳头状甲状腺癌 (PTC) 基因表达的差异,发现 PDE8B 显著降低 6.1 ~ 55.9 倍。大部分 PTC 是惰性可治愈的,但是有 5% ~ 20% 的患者由于分化程度不同,会出现复发、恶性侵袭,甚至死亡。Ma 等^[11]应用临床样本、GEO 数据库和 TCGA 数据库中的数据发现并证实一组包含 5 个代谢基因的特征性表达与 PTC 不同分化状态相关,其中包含 PDE8B 低表达,可以帮助预测 PTC 的未分化状态、侵袭性和预后不良。这些都提示 PDE8B 在甲状腺组织增殖分化过程中发挥重要作用,但尚需进一步研究明确其作用机制,这将为未分化甲状腺癌的治疗提供新的代谢调节手段。

4 PDEs 与肾上腺

在肾上腺中 PDE2A 表达最丰富,其主要参与下调球状带醛固酮的合成。其次是 PDE8A 和 PDE8B,二者在束状带都有表达,主要参与类固醇的合成。PDE4、PDE5、PDE7、PDE9、PDE10 及 PDE11 在肾上腺中也有表达^[2]。肾上腺病变和 (或) 增生与 cAMP/PKA 信号通路增强有关, PDEs 在其中起重要调节作用^[12]。

4.1 PDE8B 与肾上腺 PDE8B 在肾上腺皮质束状带富集表达,可抑制类固醇生成^[1]。Horvath 等^[13]首次报道一名患有库欣综合征的 2 岁女孩存在 PDE8B 单碱基突变 (c. 914A \rightarrow C, p. His305Pro), 并证实其可导致 PDE8B 活性受损,影响 cAMP 降解,从而增加类固醇的合成与分泌。因此, PDE8B 失活突变可能与高皮质醇血症相关。后续研究还证实 PDE8B 突变与肾上腺肿瘤发生有关^[14]。

Rothenbuhler 等^[15]在一项包括 216 例肾上腺肿瘤患者和 192 例对照的研究中,发现 8 种 PDE8B 突变,其中 c. 362G $>$ A/p. R121H、c. 971G $>$ A/p. R324Q、c. 1032G $>$ A/p. V344I、c. 1267A $>$ G/p. I423V、c. 2089G $>$ A/p. V697I 和 c. 2263G $>$ T/p. D755N 可预测良性肿瘤,而 c. 1171C $>$ A/p. H391A、c. 1979C $>$ T/p. P660L 可预测恶性肿瘤。

4.2 PDE11A 与肾上腺 原发性色素性结节状肾上腺病 (PPNAD) 是一种罕见病,研究发现, PPNAD 患者中 PDE11A 变异发生率高达 30.8%, 这会导致 PDE11A 活性丧失,使 PKA 活性增强,从而促进肾上腺皮质细胞增殖。PKA 的 RI α 调节亚基 (PRKAR1A) 对 PKA 活性有抑制作用,其突变也会导致 PKA 活性增加,当 PDE11A 与 PRKAR1A 突变同时存在时, PPNAD 的风险显著增加^[16]。Vezzosi 等^[17]研究发现,在 ACTH 非依赖性大结节性肾上腺增生 (AIMAH) 患者中,各种 PDE11A 变异的发生率 (28%) 均显著高于对照组 (7.2%), $P = 5 \times 10^{-5}$ 。其中两种 PDE11A 突变 (D609N 或 M878V) 只存在于 AIMAH 患者中,将这两种突变转染到细胞中, cAMP 的水平显著高于野生型,同时提高了 cAMP 反应元件报告载体的转录活性。结果提示 PDE11A 基因缺陷与肾上腺病理生理改变密切相关,这将有助于揭示肾上腺肿瘤的发生机制和探索新的诊疗手段。

5 PDEs 与胰腺

几乎所有的 PDEs 在胰腺中都有表达,以 PDE3A 和 PDE5A 表达水平最高,其次是 PDE8A、PDE8B、PDE3B、PDE4A 和 PDE4B, PDE11A 的表达水平可以排进前 10 名,但是其在胰腺中的表达量是所有外周组织中最高的,与肝脏表达量相近^[2]。

既往报道 PDE3B 与胰岛素分泌关系密切。PDE3B 激活可使细胞内 cAMP 下降,减少葡萄糖刺激引起的胰岛素分泌,导致血糖升高^[18]。Härndahl 等^[19]分别应用大鼠胰岛素瘤细胞系和从雄性大鼠中提取的原代胰岛,用含有 3 mmol/L 和 11.1 mmol/L 葡萄糖对细胞进行刺激。结果显示: (1) 不论在何种葡萄糖浓度条件下,过表达 PDE3B, 两种细胞胰岛素分泌量均显著降低。 (2) 在过表达 PDE3B 的细胞中给予高糖刺激,胰岛素的胞吐分泌显著减少;如果增加额外添加 cAMP,胞吐作用会改善;但如果添加的是对 PDE 抵抗的 cAMP 类似物,则胞吐作用无改善;给予 PDE3B 的选择性抑制剂,结果与过表达观察到的结果相反。 (3) 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 具

有刺激胰岛素分泌的作用,对过表达 PDE3B 的胰岛或细胞同时给予高糖和 GPL-1 刺激,观察到 GLP-1 的刺激作用被分别削弱了 30% 和 70%。上述结果提示 PDE3B 通过 cAMP 信号对胰岛素分泌发挥重要的调控作用。

Härndahl 等^[20]利用胰腺 β 细胞过表达 PDE3B 的转基因小鼠,探讨 PDE3B 介导的 cAMP 降解对体内胰岛素分泌和葡萄糖稳态的调节作用。结果发现, PDE3B 过表达使静脉葡萄糖刺激的胰岛素分泌减少,且这种抑制作用呈剂量依赖性, PDE3B 过表达 7 倍的小鼠甚至无法刺激胰岛素分泌,同时伴有胰岛形态受损的改变。这些研究提示针对 PDE3B 蛋白或影响 PDE3B 活性的分子在糖尿病药物研发领域中具有潜在的开发价值。

6 PDEs 与性腺

在女性卵巢中, PDE7B 和 PDE10A 高表达,其次 PDE1B、PDE4D、PDE5A、PDE8A 和 PDE10A 呈中等程度表达, PDE3A 在卵母细胞和卵丘颗粒细胞中都有表达^[1]。在男性睾丸中, PDE1A、PDE2A、PDE4A 高表达,其次是 PDE4C、PDE6B、PDE7B、PDE8A、PDE10A 和 PDE11A。值得注意的是, PDE8A 在卵巢和睾丸中都有中等程度表达,而且睾丸中的表达量高于其他各种组织^[1]。

6.1 PDEs 与女性性腺

6.1.1 PDE3A 与女性性腺 已知 PDE3A 在卵母细胞中呈持续低水平表达,这样可以维持卵母细胞中 cAMP 的高水平,维持对减数分裂的阻滞^[21]。另一方面, C 型钠肽/2 型钠尿肽受体/cGMP 信号通路在维持小鼠卵母细胞减数分裂阻滞方面也发挥作用。一旦该通路被激活,产生高浓度的 cGMP,即可抑制 PDE3A 的活性^[22]。由此可见, PDE3A 可通过 cAMP 和 cGMP 的协同作用调控卵母细胞的减数分裂。

6.1.2 PDE4D 与女性性腺 PDE4D 在卵巢卵泡颗粒细胞分化过程中起关键作用,可受促性腺激素诱导表达。Park 等^[23]对雌性 PDE4D^{-/-} 敲除小鼠和野生型小鼠给予注射绒毛膜促性腺激素,结果发现 PDE4D^{-/-} 敲除小鼠 cAMP 水平比野生型显著升高,小鼠排卵数量明显下降,与促排卵相关的环氧化酶-2、孕激素受体及下游基因的表达水平也显著降低。这提示 PDE4D 对女性正常生育功能至关重要, PDE4D 表达降低导致的 cAMP 信号通路改变,以及相关基因表达受抑制,会严重损害生育能力。

6.1.3 PDE8A 与女性性腺 Lounas 等^[24]利用免疫荧光技术,发现 PDE8A mRNA 及蛋白在猪卵巢的卵母细胞、颗粒细胞及卵丘细胞线粒体中均有表达。使用 PDE8A 抑制剂可以增强线粒体活性,同时黄体酮分泌显著增加 ($P < 0.05$)。PDE8A 在线粒体的定位可能对激素形成、卵母细胞生理功能和卵母细胞发育等方面具有重要意义,未来尚需深入研究。

6.2 PDEs 与男性性腺

6.2.1 PDE4 与男性性腺 糖原合成激酶 3 (GSK3) 在精子形成和男性生育中起重要作用, GSK3 α 缺失会导致睾丸中精子成熟过程受损^[25]。Dey 等^[26]研究表明, cAMP、PKA 和 GSK3 在调节精子功能方面相互关联。研究选取了 GSK3 和可溶性腺苷酸环化酶双敲除小鼠,结果显示:在缺乏 GSK3 的精子中,细胞内 cAMP 水平显著降低;当用 GSK3 抑制剂处理精子细胞时,也观察到类似结果。使用 PDE4 抑制剂或通用 PDE 抑制剂 IBMX 时,可恢复精子中 cAMP 的水平,说明 cAMP 降低不是由于对腺苷酸环化酶的影响,而是由于 PDE 活性升高引起的,提示 GSK3 可能参与调控 PDE4 的功能。进一步的 PDE 活性测定实验显示,在缺失 GSK3 的精子中, PDE4 活性增强, cAMP 水平降低,提示 GSK3 可通过抑制 PDE4 活性来调节精子的功能。

6.2.2 PDE11 与男性性腺 PDE11 在睾丸、前列腺和发育中的精子中均有高表达,通过调节睾丸和精子中的 cAMP 来支持精子发育以及激活过程。cAMP 通过激活 Ca^{2+} 通道和 PKA 的蛋白磷酸化来增加 Ca^{2+} 的进入,从而导致膜去极化,引起电容激活和顶体反应^[27]。有研究显示,与野生小鼠相比, PDE11^{-/-} 小鼠射出的精子浓度、精子向前运动速率及精子存活率都显著下降,而且在 PDE11^{-/-} 小鼠睾丸/附睾内的精子会过早发生顶体反应(最终导致细胞死亡)。这说明 PDE11 在精子形成及受精过程中发挥重要作用,但具体作用机制尚需进一步研究。

cAMP/PKA 信号通路贯穿许多重要的生理过程,对下丘脑、甲状腺、肾上腺、胰腺、性腺等内分泌腺体的基本功能和激素分泌具有重要作用。PDEs 是这一通路中重要的调控分子,深入探索 PDEs 在各内分泌腺体中的功能,将为人们了解相关疾病的发病机制提供新视角,同时 PDEs 相关的激动剂或抑制剂可能成为治疗某些疾病的潜在分子。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Azevedo MF, Faucz FR, Bimpaki E, et al. Clinical and molecular genetics of the phosphodiesterases (PDEs) [J]. *Endocr Rev*, 2014, 35 (2): 195-233. DOI: 10.1210/er.2013-1053.
- [2] Lakics V, Karran EH, Boessv FG, et al. Quantitative comparison of phosphodiesterase mRNA distribution in human brain and peripheral tissues [J]. *Neuropharmacology*, 2010, 59 (6): 367-374. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.05.004.
- [3] Sahu M, Ananthamthakula P, Sahu A. Hypothalamic PDE3B deficiency alters body weight and glucose homeostasis in mouse [J]. *J Endocrinol*, 2018, 239 (1): 93-105. DOI: 10.1530/JOE-18-0304.
- [4] Vagena E, Ryu JK, Baeza-Raja B, et al. A high-fat diet promotes depression-like behavior in mice by suppressing hypothalamic PKA signaling [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9 (1): 141. DOI: 10.1038/s41398-019-0470-1.
- [5] Persani L, Borgato S, Lania A, et al. Relevant cAMP-specific phosphodiesterase isoforms in human pituitary: effect of Gs (alpha) mutations [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (8): 3795-3800. DOI: 10.1210/jcem.86.8.7779.
- [6] Bizzi MF, Pinheiro SVB, Bolger GB, et al. Reduced protein expression of the phosphodiesterases PDE4A4 and PDE4A8 in AIP mutation positive somatotroph adenomas [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 476: 103-109. DOI: 10.1016/j.mce.2018.04.014.
- [7] Arnaud-Lopez L, Usala G, Ceresini G, et al. Phosphodiesterase 8B gene variants are associated with serum TSH levels and thyroid function [J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 82 (6): 1270-1280. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.04.019.
- [8] Shields BM, Freathy RM, Knight BA, et al. Phosphodiesterase 8B gene polymorphism is associated with subclinical hypothyroidism in pregnancy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (11): 4608-4012. DOI: 10.1210/jc.2009-1298.
- [9] 占明, 赵双霞, 顾朝辉, 等. PDE8B 基因多态性与中国汉族人群高促甲状腺激素血症易感性的关联分析 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92 (12): 801-805. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.12.004.
- [10] Weinberger P, Ponny SR, Xu H, et al. Cell cycle M-phase genes are highly upregulated in anaplastic thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2017, 27 (2): 236-252. DOI: 10.1089/thy.2016.0285.
- [11] Ma B, Jiang H, Wen D, et al. Transcriptome analyses identify a metabolic gene signature indicative of dedifferentiation of papillary thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104 (9): 3713-3725. DOI: 10.1210/jc.2018-02686.
- [12] Leal LF, Szarek E, Faucz F, et al. Phosphodiesterase 8B and cyclic AMP signaling in the adrenal cortex [J]. *Endocrine*, 2015, 50 (1): 27-31. DOI: 10.1007/s12020-015-0621-y.
- [13] Horvath A, Giatzakis C, Tsang K, et al. A cAMP-specific phosphodiesterase (PDE8B) that is mutated in adrenal hyperplasia is expressed widely in human and mouse tissues: a novel PDE8B isoform in human adrenal cortex [J]. *Eur J Hum Genet*, 2008, 16 (10): 1245-1253. DOI: 10.1038/ejhg.2008.85.
- [14] Tsai LC, Shimizu-Albergine M, Beavo JA. The high affinity cAMP-specific phosphodiesterase 8B (PDE8B) controls steroidogenesis in the mouse adrenal gland [J]. *Mol Pharmacol*, 2011, 79 (4): 639-648. DOI: 10.1124/mol.110.069104.
- [15] Rothenbuhler A, Horvath A, Libé R, et al. Identification of novel genetic variants in phosphodiesterase 8B (PDE8B), a cAMP-specific phosphodiesterase highly expressed in the adrenal cortex, in a cohort of patients with adrenal tumours [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77 (2): 195-199. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04366.x.
- [16] Bar-Lev A, Annes JP. Genetics of adrenocortical disease: an update [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012, 19 (3): 159-167. DOI: 10.1097/MED.0b013e328352f013.
- [17] Vezzosi D, Libé R, Baudry C, et al. Phosphodiesterase 11A (PDE11A) gene defects in patients with acth-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH): functional variants may contribute to genetic susceptibility of bilateral adrenal tumors [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (11): E2063-2069. DOI: 10.1210/jc.2012-2275.
- [18] 洪兵, 刘红. PDE3B 与胰岛素抵抗 [J]. *国外医学 (内分泌学册)*, 2003, 23 (z1): 29-31. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2003.z1.012.
- [19] Härdahl L, Jing XJ, Ivarsson R, et al. Important role of phosphodiesterase 3B for the stimulatory action of cAMP on pancreatic beta-cell exocytosis and release of insulin [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (40): 37446-37455. DOI: 10.1074/jbc.M205401200.
- [20] Härdahl L, Wierup N, Enerbäck S, et al. Beta-cell-targeted overexpression of phosphodiesterase 3B in mice causes impaired insulin secretion, glucose intolerance, and deranged islet morphology [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (15): 15214-15222. DOI: 10.1074/jbc.M308952200.
- [21] Jaffe LA, Egbert JR. Regulation of mammalian oocyte meiosis by intercellular communication within the ovarian follicle [J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79 (2): 237-260. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034102.
- [22] Zhang M, Su YQ, Sugiura K, et al. Granulosa cell ligand NPPC and its receptor NPR2 maintain meiotic arrest in mouse oocytes [J]. *Science*, 2010, 330 (6002): 366-369. DOI: 10.1126/science.1193573.
- [23] Park JY, Richard F, Chun SY, et al. Phosphodiesterase regulation is critical for the differentiation and pattern of gene expression in granulosa cells of the ovarian follicle [J]. *Mol Endocrinol*, 2003, 17 (6): 1117-1130. DOI: 10.1210/me.2002-0435.
- [24] Lounas A, Vernoux N, Germain M, et al. Mitochondrial sub-cellular localization of cAMP-specific phosphodiesterase 8A in ovarian follicular cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 1-10. DOI: 10.1038/s41598-019-48886-8.
- [25] Bhattacharjee R, Goswami S, Dudiki T, et al. Targeted disruption of glycogen synthase kinase 3A (GSK3A) in mice affects sperm motility resulting in male infertility [J]. *Biol Reprod*, 2015, 92 (3): 65, 1-12. DOI: 10.1095/biolreprod.114.124495.
- [26] Dey S, Goswami S, Eisa A, et al. Cyclic AMP and glycogen synthase kinase 3 form a regulatory loop in spermatozoa [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (9): 7239-7252. DOI: 10.1002/jcp.26557.
- [27] Wayman C, Phillips S, Lunny C, et al. Phosphodiesterase 11 (PDE11) regulation of spermatozoa physiology [J]. *Int J Impot Res*, 2005, 17 (3): 216-223. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901307.

(收稿日期: 2020-12-01)