

· 论著 ·

miRNA-320 及其靶基因内皮素-1 与多囊卵巢综合征易感性及临床特点的关系研究

牟靖 谈宗国 吴萍

重庆三峡中心医院妇科, 万州 404100

通信作者: 吴萍, Email: 1961562648@qq.com

【摘要】 目的 探讨 miRNA-320 及其靶基因内皮素-1 与多囊卵巢综合征(PCOS)易感性及临床特点的关系。**方法** 选择 2017 年 4 月—2019 年 4 月在重庆三峡中心医院妇科门诊就诊的 75 例 PCOS 患者为研究组, 再根据稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)分为非 IR-PCOS 组(HOMA-IR < 2.11, $n=40$) 和 IR-PCOS 组(HOMA-IR > 2.11, $n=35$), 选择同期门诊就诊的健康女性 40 名为对照组。采用自动生化分析仪测定血清生化指标, 阴道超声评估卵巢体积和窦卵泡计数, 多毛症 Ferriman-Gallwey 评分标准评估多毛症得分, ELISA 测定血清内皮素-1、空腹血清胰岛素、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、总睾酮水平, RT-PCR 测定血清 miRNA-320 表达水平。符合正态分布的计量资料比较采用两独立样本 t 检验或单因素方差分析, 相关性分析采用 Pearson 相关性分析, 多变量分析采用线性回归分析和二元非条件 logistic 回归分析。**结果** 与对照组相比, PCOS 组血清 miRNA-320 表达水平显著降低($t=3.170, P<0.05$), 血清内皮素-1 水平显著升高($t=5.483, P<0.05$)。与非 IR-PCOS 组相比, IR-PCOS 组血清 miRNA-320 表达水平显著降低($t=-2.864, P<0.05$), 血清内皮素-1 水平显著升高($t=2.513, P<0.05$)。PCOS 患者血清 miRNA-320 表达水平与多毛症得分、卵巢体积、窦卵泡计数、甘油三酯、空腹胰岛素、HOMA-IR、LH 等呈负相关($r=-0.521 \sim -0.270, P$ 均 < 0.05), 与稳态模型评估-β 细胞功能指数(HOMA-β)呈正相关($r=0.022, P<0.05$)。多毛症得分和 HOMA-IR 是 PCOS 患者血清 miRNA-320 水平的主要影响因素, miRNA-320 表达水平为 PCOS 的独立危险因素($OR=4.356, 95\% CI: 2.442 \sim 11.067, P<0.001$)。血清 miRNA-320 预测 PCOS 的最佳截点为 0.743, 曲线下面积为 0.816(95% $CI: 0.788 \sim 0.935, P<0.001$), 敏感性为 80%, 特异性为 97.5%; 血清内皮素-1 预测 PCOS 的最佳截点为 5.66 ng/L, 曲线下面积为 0.822(95% $CI: 0.804 \sim 0.959, P<0.001$), 敏感性为 91.7%, 特异性为 99.3%。**结论** PCOS 患者血清 miRNA-320 表达水平显著降低, 并负反馈调节内皮素-1 的水平。miRNA-320 与 PCOS 患者多毛症得分、卵巢体积、窦卵泡计数、甘油三酯、空腹胰岛素、HOMA-IR、HOMA-β、LH 等呈负相关, 诊断 PCOS 的特异性高, 可作为 PCOS 的无创诊断生物标志物。

【关键词】 MiRNA-320; 内皮素-1; 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20190825-08036

Relationship between miRNA-320, its target gene endothelin-1 and the susceptibility and clinical features of polycystic ovary syndrome Mou Jing, Tan Zongguo, Wu Ping. Department of Gynecology, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Wanzhou 404100, China

Corresponding author: Wu Ping, Email: 1961562648@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between miRNA-320, its target gene endothelin-1 and the susceptibility and clinical features of polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of seventy-five patients with PCOS who were admitted to the Department of Gynecology of Chongqing Three Gorges Central Hospital from April 2017 to April 2019 were selected as study group. According to homeostasis model assessment of insulin resistance index (HOMA-IR), patients with PCOS were divided into non-IR-PCOS group (HOMA-IR < 2.11, $n=40$) and IR-PCOS group (HOMA-IR > 2.11, $n=35$). Another 40 healthy women of outpatient in the same period were selected as control group. Automatic biochemical analyzer was used to measure serum biochemical indicators, vaginal ultrasound was used to evaluate ovarian vol-

ume and sinus follicle number, and hirsutism Ferriman-Gallwey scoring standard was used to evaluate hirsutism score. ELISA was used to measure serum level of endothelin-1, fasting insulin, follicle stimulation hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and total testosterone. The expression of miRNA-320 in serum was determined by RT-PCR. Measurement data that fit the normal distribution were compared using two independent samples *t* test or one-way ANOVA, correlation analysis was performed using Pearson correlation analysis, and multivariate analysis was performed using linear regression analysis and binary unconditional logistic regression analysis. **Results** Compared with control group, the expression of serum miRNA-320 was significantly decreased in PCOS group ($t = 3.170$, $P < 0.05$), and serum endothelin-1 level was significantly increased ($t = 5.483$, $P < 0.05$). Compared with non-IR-PCOS group, the level of serum miRNA-320 was significantly decreased ($t = -2.864$, $P < 0.05$), and serum endothelin-1 level was significantly increased ($t = 2.513$, $P < 0.05$) in IR-PCOS group. Expression of serum miRNA-320 in patients with PCOS were significantly and negatively correlated with hirsutism score, ovarian volume, sinus follicle count, triglycerides, fasting insulin, HOMA-IR, LH ($r = -0.521$ - -0.270 , all $P < 0.05$), but positive correlated with homeostasis model assessment of β cell function index (HOMA- β , $r = 0.022$, $P < 0.05$). The hirsutism score and HOMA-IR were the main factors affecting serum miRNA-320 level in patients with PCOS. The expression of miRNA-320 was an independent risk factor of PCOS ($OR = 4.356$, 95% *CI*: 2.442-11.067, $P < 0.001$). The optimal cutoff value of serum miRNA-320 for predicting PCOS was 0.7429, with the area under the curve was 0.816 (95% *CI*: 0.788-0.935, $P < 0.001$), the sensitivity was 80%, and the specificity was 97.5%. The optimal cut-off value of serum endothelin-1 for predicting PCOS was 5.66 ng/L, with the area under the curve was 0.822 (95% *CI*: 0.804-0.959, $P < 0.001$), the sensitivity was 91.7%, and the specificity was 99.3%. **Conclusions** Expression of serum miRNA-320 is significantly reduced in patients with PCOS, and negatively regulates endothelin-1 level. MiRNA-320 is negatively correlated with hirsutism score, ovarian volume, sinus follicle count, triglyceride, fasting insulin, HOMA-IR, HOMA- β , and LH in patients with PCOS. The specificity of miRNA-320 is high, therefore can be used as non-invasive diagnostic biomarker of PCOS.

【Key words】 MiRNA-320; Endothelin-1; Polycystic ovary syndrome; Insulin resistance

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20190825-08036

多囊卵巢综合征(PCOS)是女性最常见的生殖内分泌疾病,影响5%~10%的育龄妇女^[1]。研究表明,PCOS患者存在代谢紊乱,表现为肥胖、2型糖尿病和胰岛素抵抗(IR),约50%~70%的PCOS患者存在不同程度的IR^[2]。越来越多的证据证实,PCOS患者IR和高雄激素血症之间存在关系^[3]。miRNA-320具有广泛的生物学效应,可调节多种重要分子,尤其是内皮素。研究表明,miRNA-320的靶基因内皮素是内皮细胞产生的一种生物活性肽,可促进细胞有丝分裂,其中内皮素-1是最有效的生物分子,其合成和代谢失调与PCOS患者的IR密切相关^[4]。PCOS发病机制中的遗传因素,特别是与该综合征病因有关的基因,以及环境因素在其表达中的作用,迄今尚未得到充分的研究^[5]。本研究的目的是探讨miRNA-320作为PCOS的一种非侵袭性生物标志物的作用,并评价其与PCOS的IR及临床形态学特征的可能关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2017年4月—2019年4月重

庆三峡中心医院妇科门诊就诊的75例为PCOS患者研究组,再根据稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)分为非IR-PCOS组($HOMA-IR \leq 2.11$, $n = 40$)和IR-PCOS组($HOMA-IR > 2.11$, $n = 35$),选择同期门诊就诊的健康女性40名为对照组。PCOS组平均年龄为(31.95 ± 7.42)岁,对照组平均年龄为(32.38 ± 7.68)岁。PCOS的诊断依据2014英国皇家妇产科医师学院PCOS的远期影响指南(NO.33)^[6]。排除雄激素过多症状史(如非经典先天性肾上腺皮质增生、雄激素分泌肿瘤、库欣综合征、21-羟化酶缺乏症或高催乳素血症)、高血压、肝、肾或甲状腺疾病等。本研究经医院伦理委员会批准[批准文号:2017年科研第(023)号],所有患者均同意参加研究并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 实验室及超声检查 血液样本取自受试者在月经周期的早期卵泡期禁食过夜后的血液样本。采用自动生化分析仪(Roche Cobas 8000-c702, Roche Diagnostics,德国)测定空腹血浆葡萄糖、总胆

固醇、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、甘油三酯和低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平。通过阴道超声评估卵巢体积和窦卵泡计数。

1.2.2 多毛症评分 采用多毛症Ferriman-Gallwey评分标准评估多毛症得分,1级为1分,2级为2分,3级为3分。总分小于6分为正常;总分6~9分提示毛发过多;总分大于9分为多毛。

1.2.3 ELISA 采用ELISA试剂盒测定血清内皮素-1、空腹血清胰岛素、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、总睾酮。HOMA-IR = 空腹胰岛素(mIU/L) × 空腹血糖(mg/dl)/22.5,稳态模型评估-β细胞功能指数(HOMA-β) = 20 × 空腹胰岛素(mIU/L)/[空腹血糖(mmol/L) - 3.5]^[7]。

1.2.4 RT-PCR 采用miRNeasy mini试剂盒(Qiagen,德国)从血清样品中提取miRNA-320,采用Qubit 3 Fluorometer(Thermo Fisher Scientific Inc., USA)测定miRNA的浓度和纯度,采用miScript II RT试剂盒(Qiagen,德国)进行逆转录反应。采用Stratagene Mx3005P平台(Agilent Technologies, USA)和Quanti Fast SYBR Green PCR Kit(Qiagen,德国)进行扩增。引物由上海生工生物有限公司设计合成U6 snRNA作为对照(表1)。总体积为20 μl反应体系,其中10 μl Quanti Fast SYBR Green PCR Master Mix, 2 μl正向引物, 2 μl反向引物, 4 μl无RNA酶水和2 μl cDNA。循环条件:95℃初始活化15 min,然后在

94℃ 15 s, 55℃ 30 s, 70℃ 30 s, 共40个循环。获得表达值作为相对基因($\Delta CT = \text{靶基因 CT} - \text{参考基因 CT}$)。

1.3 统计学处理 数据均采用SPSS 19.0进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步比较采用LSD法,相关性分析采用Pearson相关性分析,多变量分析采用线性回归分析和二元非条件logistic回归分析,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCOS组与对照组的临床和实验室特征比较 IR-PCOS组体重指数、空腹胰岛素、HOMA-IR、雄烯二酮水平较对照组和非IR-PCOS组显著升高(P 均 <0.05),HOMA-β较对照组和非IR-PCOS组显著降低(P 均 <0.05)。与对照组相比,IR-PCOS组和非IR-PCOS组卵巢体积、窦卵泡计数、甘油三酯、总胆固醇、LDL-C水平显著升高(P 均 <0.05),HDL-C水平显著降低($P < 0.05$),见表2。

表1 miRNA-320和U6 snRNA 基因

PCR 引物和扩增产物		
基因	引物序列	扩增产物
miRNA	上游:5'-ACACTCCAGCTGGGAAAAGCTGGTTGAGA-3'	18 bp
-320	下游:5'-TGGTGTCTGCTGGAGTCG-3'	
U6	上游:5'-TTGAATTCCTCCAGTGGAAAGACGCGCAG-3'	107 bp
snRNA	下游:5'-TGGGGATCCGGTGTTCCTCTTCCACAA-3'	

表2 PCOS组与对照组的临床和实验室特征比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	多毛症得分	BMI (kg/m ²)	卵巢体积 (cm ³)	窦卵泡计数 (个)	总胆固醇 (mg/dl)
对照组	40	125.52 ± 6.40	85.15 ± 4.13	5.36 ± 0.52	24.54 ± 2.98	3.59 ± 0.54	2.57 ± 0.58	167.02 ± 16.76
非 IR-PCOS 组	40	126.87 ± 7.37	86.61 ± 4.28	7.32 ± 3.80	29.22 ± 4.78	7.12 ± 2.77 ^a	7.35 ± 2.56 ^a	166.93 ± 18.46
IR-PCOS 组	35	133.12 ± 5.11	88.45 ± 4.81	7.50 ± 1.07	36.21 ± 2.93 ^{ab}	7.93 ± 1.43 ^a	7.36 ± 1.21 ^a	197.35 ± 14.45 ^a
<i>F</i> 值		1.628	0.561	1.069	10.292	6.399	10.923	4.443
<i>P</i> 值		0.249	0.589	0.383	0.005	0.019	0.004	0.045

组别	例数	甘油三酯 (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	空腹血糖 (mg/dl)	糖化血红蛋白 (%)	空腹胰岛素 (mIU/L)	HOMA-IR
对照组	40	144.89 ± 19.54	106.64 ± 5.09	57.56 ± 6.07	83.85 ± 7.60	5.55 ± 0.52	6.79 ± 1.01	1.42 ± 0.31
非 IR-PCOS 组	40	193.84 ± 27.63 ^a	114.37 ± 14.98	45.14 ± 7.39 ^a	93.84 ± 10.91	5.85 ± 0.11	7.27 ± 1.41	1.64 ± 0.30
IR-PCOS 组	35	191.10 ± 17.15 ^a	134.75 ± 17.91 ^a	36.05 ± 7.37 ^a	96.24 ± 12.32	6.19 ± 0.43	24.92 ± 5.28 ^{ab}	5.28 ± 1.94 ^{ab}
<i>F</i> 值		6.307	4.432	9.603	1.578	2.665	41.458	14.347
<i>P</i> 值		0.019	0.046	0.006	0.259	0.123	0.000	0.002

组别	例数	HOMA-β	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	脱氢表雄酮(g/L)	雄烯二酮(μg/L)	总睾酮(μg/L)
对照组	40	166.60 ± 19.24	4.76 ± 1.13	5.52 ± 1.05	0.98 ± 0.30	1.17 ± 0.33	0.51 ± 0.14
非 IR-PCOS 组	40	149.95 ± 14.85	5.15 ± 1.01	6.17 ± 1.01	0.99 ± 0.31	1.36 ± 0.41	0.63 ± 0.25
IR-PCOS 组	35	86.30 ± 17.93 ^{ab}	7.56 ± 1.02	7.56 ± 1.02	1.51 ± 0.85	2.08 ± 0.40 ^{ab}	0.92 ± 0.27
<i>F</i> 值		23.623	0.913	4.084	1.239	6.375	3.558
<i>P</i> 值		0.000	0.435	0.055	0.335	0.019	0.073

注:PCOS:多囊卵巢综合征;BMI:体重指数;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;HOMA-β:稳态模型评估-β细胞功能指数;FSH:卵泡刺激素;LH:黄体生成素;与对照组相比,^a $P < 0.05$;与非IR-PCOS组相比,

^b $P < 0.05$;1 mmHg = 0.133 kPa

2.2 PCOS 组与对照组血清 miRNA-320 及内皮素-1 水平比较 与对照组相比, PCOS 组血清 miRNA-320 表达水平显著降低 ($t = 3.17, P = 0.019$), 血清内皮素-1 水平显著升高 ($t = -5.483, P = 0.002$), 见图 1。与非 IR-PCOS 组相比, IR-PCOS 组血清 miRNA-320 表达水平显著降低 ($t = -2.864, P = 0.029$), 血清内皮素-1 水平显著升高 ($t = 2.513, P = 0.048$), 见图 2。

2.3 PCOS 患者血清 miRNA-320 表达水平与临床和生化指标的相关性分析 Pearson 相关性分析显示, PCOS 组血清 miRNA-320 表达水平与多毛症得分、卵巢体积、窦卵泡计数、甘油三酯、空腹胰岛素、HOMA-IR、LH 等呈负相关 (P 均 < 0.05), 与 HOMA- β 呈正相关 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 PCOS 患者血清 miRNA-320 水平影响因素的线性回归分析及 logistic 回归分析 线性回归显示, 多毛症得分和 HOMA-IR 是 PCOS 患者血清 miRNA-320 水平的主要影响因素, 见表 4。Logistic 回归结果显示, miRNA-320 表达水平是 PCOS 的独立危险因素, 见表 5。

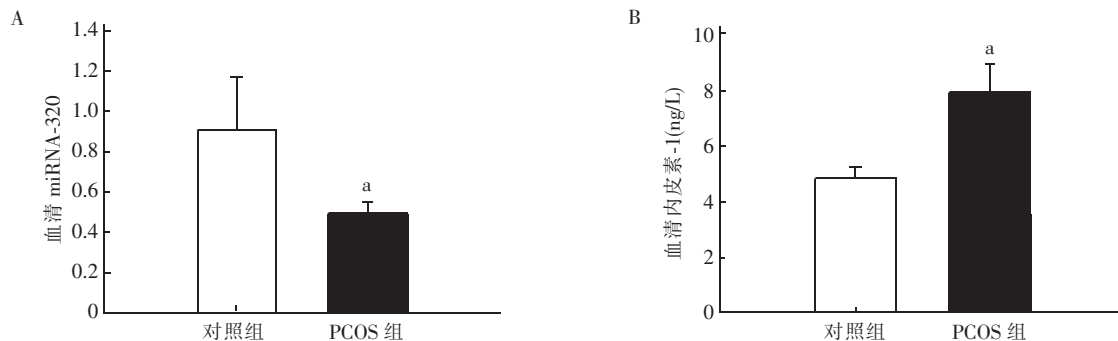
2.5 血清 miRNA-320、内皮素-1 水平预测 PCOS 的准确性 采用受试者工作特征曲线评价血清 miRNA-320 表达水平对 PCOS 的诊断能力, 曲线下面积为 0.816 (95% CI: 0.788 ~ 0.935, $P < 0.001$), 敏感性为 80%, 特异性为 97.5%, 最佳截点为

0.743, 见图 3。血清内皮素-1 水平对 PCOS 的诊断能力, 曲线下面积为 0.822 (95% CI: 0.804 ~ 0.959, $P < 0.001$), 敏感性为 91.7%, 特异性为 99.3%, 最佳截点为 5.66 ng/L, 见图 4。

表 3 PCOS 患者血清 miRNA-320 表达水平与临床和生化指标的相关性分析

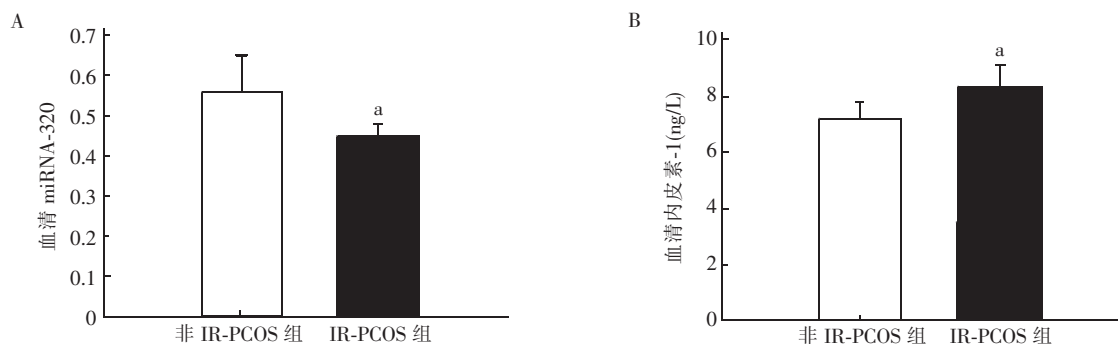
指标	r 值	P 值
多毛症得分	-4.468	0.000
BMI	-0.185	0.163
卵巢体积	-0.483	0.000
窦卵泡计数	-0.474	0.000
总胆固醇	-0.188	0.146
甘油三酯	-0.377	0.000
LDL-C	-0.062	0.645
HDL-C	0.229	0.087
空腹血糖	-0.021	0.875
糖化血红蛋白	-0.164	0.212
空腹胰岛素	-0.521	0.000
HOMA-IR	-0.503	0.000
HOMA- β	0.022	0.021
FSH	-0.114	0.382
LH	-0.270	0.035
脱氢表雄酮	-0.187	0.142
雄烯二酮	-0.209	0.114
总睾酮	0.096	0.462

注: PCOS: 多囊卵巢综合征; BMI: 体重指数; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; HOMA-IR: 稳态模型评估-胰岛素抵抗指数; HOMA- β : 稳态模型评估- β 细胞功能指数; FSH: 卵泡刺激素; LH: 黄体生成素



注: PCOS: 多囊卵巢综合征; 与对照组相比, $*P < 0.05$

图 1 PCOS 组与对照组血清 miRNA-320 及内皮素-1 水平比较



注: PCOS: 多囊卵巢综合征; IR: 胰岛素抵抗; 与非 IR-PCOS 组相比, $*P < 0.05$

图 2 IR-PCOS 组与非 IR-PCOS 组血清 miRNA-320 及内皮素-1 水平比较

表 4 PCOS 患者血清 miRNA-320 水平影响因素的线性回归分析

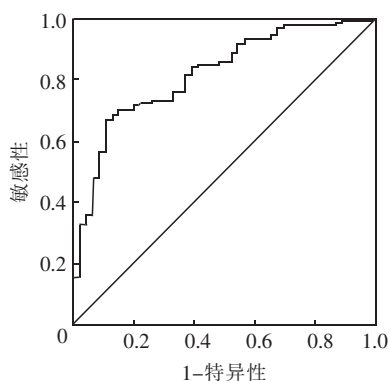
自变量	非标准化回归系数		标准化回归系数	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	95% <i>CI</i>
	<i>B</i>	<i>SE</i> 值	β			
常数项	0.496	0.051		9.642	0.000	0.393 ~ 0.601
BMI	-0.002	0.002	-0.180	-1.393	0.168	-0.006 ~ 0.001
多毛症得分	0.009	0.004	0.342	2.124	0.000	0.000 ~ 0.016
总胆固醇	0.000	0.000	0.113	0.923	0.354	0.000 ~ 0.001
窦卵泡计数	0.006	0.005	0.216	1.250	0.213	-0.004 ~ 0.016
脱氢表雄酮	-0.013	0.010	-0.126	-1.312	2.195	-0.031 ~ 0.007
HOMA-IR	-0.014	0.003	-0.395	-3.475	0.000	-0.020 ~ -0.006

注:PCOS:多囊卵巢综合征;BMI:体重指数;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数

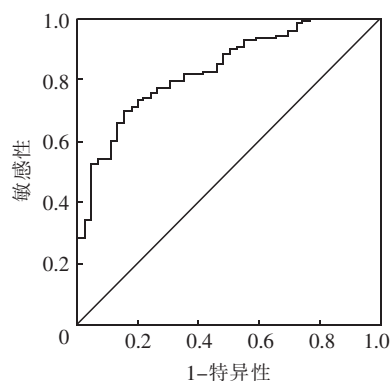
表 5 PCOS 患者危险因素的 logistic 回归分析

自变量	<i>B</i>	<i>SE</i> 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% <i>CI</i>
常数项	-1.142	2.830	0.166	0.687	0.310	
miRNA-320	-12.354	3.321	13.557	0.000	4.356	2.442 ~ 11.067
BMI	0.213	0.114	3.524	0.059	1.345	0.993 ~ 1.552
LH	0.355	0.325	1.150	0.286	1.452	0.746 ~ 2.568
多毛症得分	0.096	0.213	0.212	0.654	1.103	0.741 ~ 1.652

注:PCOS:多囊卵巢综合征;BMI:体重指数;LH:黄体生成素



注:PCOS:多囊卵巢综合征;ROC:受试者工作特征
图 3 血清 miRNA-320 水平预测 PCOS 的 ROC 曲线



注:PCOS:多囊卵巢综合征;ROC:受试者工作特征
图 4 血清内皮素-1 水平预测 PCOS 的 ROC 曲线

3 讨论

PCOS 是一种以高雄激素血症和 IR 为特征的复杂异质性内分泌疾病。在非排卵期妇女的多囊卵巢中,调节窦卵泡发育的精确分子机制尚不清楚,但这些卵泡的生长通常在成熟卵泡预期排卵前停止^[8]。研究表明,miRNAs 在 PCOS 女性的卵泡发育和类固醇生成中起关键作用^[9]。由于血清 miRNAs 稳定,对核酸酶活性具有抗性并且易于检测,可能作为 PCOS 的非侵入性生物标志物。

本研究发现,与对照组相比,PCOS 组存在 IR、血脂异常以及 PCOS 表型特征显著异常。PCOS 组血清 miRNA-320 表达水平显著降低,IR-PCOS 组 miRNA-320 表达水平显著低于非 IR-PCOS 组,IR-PCOS 组空腹胰岛素、HOMA-IR 水平较对照组和非 IR-PCOS 组显著升高,HOMA- β 较对照组和非 IR-PCOS 组显著降低。Massart 等^[10]研究发现,糖尿

病个体血清和糖尿病啮齿类动物心脏微血管细胞中 miRNA 的水平下降。Lv 等^[11]研究发现,miRNA-320 在高血糖患者中的表达降低,且 miRNA-320 可通过细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 负调控内皮素-1、血管内皮生长因子和纤粘连蛋白的表达。刘凯鲁等^[12]研究发现,miRNA-320 在 PCOS 患者卵泡液中的表达水平明显低于健康对照组。Li 等^[13]研究证实,与健康对照组相比,IR-PCOS 组卵巢组织中 miRNA-320 表达下调,且 miRNA-320 可以通过胰岛素受体底物-1 调节细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 信号通路抑制 IR。此外,Constantin 等^[14]研究表明,在卵巢发育过程中,miRNA-320 在颗粒细胞中的表达水平升高,并与卵巢滤泡增殖和类固醇生成相关。

本研究发现,PCOS 组血清内皮素-1 水平明显高于对照组。Anggorowati 等^[15]也报道,与年龄匹配的对照组相比,PCOS 患者内皮素-1 水平更高。与非

IR-PCOS组相比,IR-PCOS组血清内皮素-1水平显著升高。内皮素-1是反映血管内皮功能的早期预测指标,而血管内皮功能紊乱是心血管疾病、糖尿病及代谢综合征的“中心环节”^[15]。内皮素-1受不同基因表达水平的调控,尤其是miRNA在转录后水平的调控,miRNAs可以通过直接靶向mRNA并抑制其转化为蛋白质,和(或)通过干扰表观基因组,调节正常和疾病状态下的基因表达^[16]。此外,miRNA-320表达水平与PCOS独立相关,其预测PCOS的特异性较高。

PCOS患者血清miRNA-320表达水平显著降低,并负反馈调节内皮素-1的水平。miRNA-320与PCOS患者多毛症得分、卵巢体积、窦卵泡计数、甘油三酯、空腹胰岛素、HOMA-IR、HOMA-β、LH等呈负相关,诊断PCOS的特异性高,可作为PCOS的无创诊断生物标志物。

参 考 文 献

- [1] 岳欣,全会标. 多囊卵巢综合征患者性激素水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 安徽医药,2016,20(2):386-388. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2016.02.055.
- [2] Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, et al. Insulin and the polycystic ovary syndrome[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 130: 163-170. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.06.011.
- [3] Polak K, Czyżyk A, Simoncini T, et al. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(1):1-8. DOI: 10.1007/s40618-016-0523-8.
- [4] Li D, He B, Zhang H, et al. The inhibitory effect of miRNA-1 on ET-1 gene expression[J]. FEBS Lett, 2012, 586(7):1014-1021. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.02.044.
- [5] 韦多. 端粒长度异常与多囊卵巢综合征的关系及相关机制研究[D]. 郑州大学, 2018.
- [6] Zore T, Joshi NV, Lizneva D, et al. Polycystic ovarian syndrome: long-term health consequences[J]. Semin Reprod Med, 2017, 35(3):271-281. DOI: 10.1055/s-0037-1603096.
- [7] Ruijgrok C, Dekker JM, Beulens JW, et al. Size and shape of the associations of glucose, HbA1c, insulin and HOMA-IR with incident type 2 diabetes: the Hoorn Study[J]. Diabetologia, 2018, 61(1):93-100. DOI: 10.1007/s00125-017-4452-7.
- [8] 齐家, 孙赞, 陈子江. 多囊卵巢综合征子宫内膜胰岛素抵抗的分子机制及生物学效应[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(6):513-516. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2018.06.015.
- [9] Li C, Chen L, Zhao Y, et al. Altered expression of miRNAs in the uterus from a letrozole-induced rat PCOS model[J]. Gene, 2017, 598:20-26. DOI: 10.1016/j.gene.2016.10.033.
- [10] Massart J, Sjogren RJ, Lundell LS, et al. Altered miR-29 expression in type 2 diabetes influences glucose and lipid metabolism in skeletal muscle[J]. Diabetes, 2017, 66(7):1807-1818. DOI: 10.2337/db17-0141.
- [11] Lv QL, Zhu HT, Li HM, et al. Down-regulation of miRNA-320c promotes tumor growth and metastasis and predicts poor prognosis in human glioma[J]. Brain Res Bull, 2018, 139:125-132. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.02.009.
- [12] 刘凯鲁, 胡梦婷, 蔡令波, 等. 多囊卵巢综合征患者卵泡液中6种miRNAs表达的检测[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37(1):5-10.
- [13] Li T, Ma J, Han X, et al. MicroRNA-320 enhances radiosensitivity of glioma through down-regulation of sirtuin type 1 by directly targeting forkhead box protein M1[J]. Transl Oncol, 2018, 11(2):205-212. DOI: 10.1016/j.tranon.2017.12.008.
- [14] Constantin L, Constantin M, Wainwright BJ. MicroRNA biogenesis and hedgehog-patched signaling cooperate to regulate an important developmental transition in granule cell development[J]. Genetics, 2016, 202(3):1105-1118. DOI: 10.1534/genetics.115.184176.
- [15] Anggorowati N, Ghazali A, Widodo I, et al. Upregulation of endothelin-1/endothelin a receptor expression correlates with heparanase expression in ovarian carcinoma[J]. Iran J Med Sci, 2018, 43(3):286-295.
- [16] Caldeira-Dias M, Luizon MR, Deffune E, et al. Preeclamptic plasma stimulates the expression of miRNAs, leading to a decrease in endothelin-1 production in endothelial cells[J]. Pregnancy Hypertens, 2018, 12:75-81. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.03.001.

(收稿日期:2019-08-25)

(本文编辑:刘欣)