doi:10.11659/jjssx.04E023028

·综 述·

多囊卵巢综合征诊断分型与候选基因研究进展

吕欣璐[1],刘 瑞[2],耿 珊[1] (1.重庆市大足区人民医院内分泌科,重庆 402360;2.重庆医科大学附属第二医院肿瘤科,重庆 400010)

[摘 要] 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的内分泌疾病,常导致不孕。其发病机制较为复杂,涉及多个器官(下丘脑和卵巢等),同时还涉及遗传因素,因此临床表现及治疗效果存在极大的个体差异。精确的PCOS诊断分型有利于PCOS的个性化治疗和长期管理。本文探讨了PCOS患者不同的临床特征、生化特点以及代谢并发症与基因多态性之间的关系,回顾了与PCOS相关基因的研究进展,以期为PCOS的病理生理学机制提供新的解读,并为PCOS基因诊治提供新思路。

[关键词] 多囊卵巢综合征;基因多态性;肥胖;胰岛素抵抗
[中图分类号] R588.6 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-04-08

Research progress of diagnostic classification and candidate genes of polycystic ovary syndrome

LYU Xin-lu[1], LIU Rui[2], GENG Shan[1] (1.Department of Endocrinology, People's Hospital of Dazu District in Chongqing, Chongqing 402360, China; 2.Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Chong Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disease that often leads to infertility. Its pathogenesis is relatively complex, involving multiple organs (hypothalamus and ovary, etc.), as well as genetic factors. Therefore, there are significant individual differences in clinical manifestations and treatment effects. Precise diagnostic and classification of PCOS is beneficial for personalized treatment and long-term management of PCOS. This paper discusses the relationship between diverse clinical features, biochemical characteristics, metabolic complications and gene polymorphisms in PCOS patients, and reviews the research progress on genes associated with PCOS, in order to provide a new interpretation for the pathophysiology mechanism of PCOS and a new idea for the diagnosis and treatment of PCOS gene.

Keywords: polycystic ovary syndrome; genetic polymorphism; obesity; insulin resistance

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)是一种女性内分泌疾病,特别是在育龄期妇女中较为常见,其患病率为5%~10%,且逐年上升[1]。激素对于卵巢功能的维持和调节起着至关重要的作用,可维持女性月经周期和生育功能。若女性体内激素水平失衡,会干扰卵巢功能,导致囊肿的形成和激素分泌紊乱。高雄激素血症是PCOS女性激素紊乱的一个重要特征。PCOS的诊断较为困难,因其临床表现相对复杂,青春期和育龄期主要表现为月经稀发、闭经、不排卵、多毛、肥胖、痤疮、不孕不育以及高雄激素血症引起的临床特征;绝经期以内分泌紊乱和心血管疾病为主。PCOS会引起不孕,同时还伴有肥胖、胰岛素抵抗及高胰岛素血症等高危因素,这些因素会增加患者糖耐量受损、2型糖尿病、血脂异常、心血管疾病、高血压及代谢综合征等疾病的发生风险。研究表明,PCOS患者具有认知消极、自尊心低下、抑郁等不良情绪,以及对身体形象的负面感受,这些因素会影响其心理健康[2]。

研究表明,PCOS是一种多因素疾病,单个基因、基因-基因相互作用或基因-环境相互作用都会影响体内微环境,从而促进PCOS的发展[3]。迄今为止,还没有鉴定出导致或实质性促进PCOS表型发展的基因[4]。因此,本研究通过基因组学中的候选基因分析、全基因组相关性研究(genome-wide association studies,GWAS)及功能尖端基因技术全面探索PCOS的病因学,以期为该疾病的诊疗提供新思路。

1 PCOS分型

1.1 PCOS表型A型和B型——经典型PCOS

A型和B型是经典型PCOS,均表现为月经功能紊乱及高雄激素水平,其中A型的多毛症状最为明显。除此之外,经典型PCOS还表现为抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone,AMH)水平显著升高[5],该指标反映了卵巢储备功能。研究表明,PCOS患者的血清AMH浓度仅为正常女性的1/3~1/2[6-7]。这可能是由于PCOS

[基金项目] 国家自然科学基金(82170816);中国博士后基金面上项目(2020M683263);重庆市自然科学基金面上项目(cstc2021jcyj-msxmX0353)

[通信作者] 耿 珊,E-mail:83612914@qq.com

患者排卵减少或停止、窦前卵泡数目增加、选择卵泡能力减弱和无优势卵泡的产生,导致卵巢内早期卵泡生长发育失调。而AMH主要表达于卵巢初级卵泡、次级卵泡和小窦状卵泡的颗粒细胞,因此AMH水平与PCOS患者异常发育过多的小卵泡密切相关。高表达的AMH能够抑制在颗粒细胞卵泡刺激素和黄体生成素诱导的芳香化酶表达,从而阻断雌激素的产生。同时,AMH能够抑制卵巢特异性芳香化酶启动子Ⅱ的活性,导致卵泡局部的雄激素水平过高,进而引起小卵泡的发育和成熟受阻,加重小卵泡积累的程度[8]。相较于其他表型及雄激素正常的PCOS,经典型PCOS肝脂肪变性的风险更高[9]。研究表明,相比非经典型PCOS,经典型PCOS更容易伴随代谢性疾病的发生[10]。虽然经典型PCOS和非经典型PCOS患者血糖和血脂代谢情况相似,但经典型PCOS患者的胰岛素水平和胰岛素抵抗指数(HOMA resistance,HOMA-IR)更高,伴随的肥胖、动脉粥样硬化及血脂异常等临床症状也更为明显,其次是C型,D型最低[11]。研究发现,在经典型PCOS患者中,无论体质量是否正常,胰岛素水平均明显增高[12]。胰岛素水平可能与患者体内的雄激素水平密切相关。高胰岛素水平促进下丘脑分泌促性腺激素释放激素,从而增加垂体黄体生成素的释放量;而黄体生成素作用于卵泡膜细胞,促进雄激素的合成。同时,高胰岛素还抑制肝合成性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin,SHBG)表达,导致血清游离睾酮水平升高,从而促进卵泡的发育和闭锁。相反,升高的雄激素可抑制人体外周组织对胰岛素的敏感性,加重胰岛素抵抗,形成恶性循环,加重PCOS病情。因此,在经典型PCOS患者中高雄激素水平和胰岛素抵抗发生率更高[13]。

1.2 PCOS表型C型——排卵型PCOS

PCOS表型C型最常见的临床表现包括血清胰岛素轻度升高、动脉粥样硬化、雄激素升高和多毛症。相较于其他表型的PCOS,C型PCOS患者代谢综合征的发病率较高[14]。在意大利调研的一组PCOS患者中,排卵型PCOS主要发生在社会经济地位较高的群体中,不良饮食习惯造成的脂肪组织分布异常和胰岛素水平轻度升高可能是该类型的主要原因[14]。C型PCOS患者中肥胖并不常见(仅10%),但该表型的肥胖患者的胰岛素抵抗增加和血脂谱改变与肥胖的A型和B型PCOS患者相似[15-16]。

1.3 PCOS表型D型——非高雄激素性PCOS

PCOS表型D型的临床表现为雄激素水平正常,伴随其他内分泌激素轻微升高,代谢综合征的发病率低于其他表型[17-18]。内分泌激素主要包括SHBG水平升高,T3、T4和黄体生成素/卵泡刺激素降低。此类型患者月经周期基本正常,偶尔会出现不规律[19]。

2 PCOS各表型的临床意义

根据阿姆斯特丹诊断标准,PCOS表型共有A、B、C、D 4种分型[20]。其中,最常见的是A型,发生率为44%~65%;其次是B型,发生率为8%~33%;C型发生率为3%~29%;而D型发生率为0~23%[21]。总的来说,4种分型的PCOS患者中,A型和B型的生化特点较为相似,但A型的雄激素水平更高。D型的病情最轻,C型介于A型和D型之间。A型和B型患者的黄体生成素水平和黄体生成素/卵泡刺激素最高,而C型最低。50%~70%的PCOS患者存在胰岛素抵抗和脂质代谢异常现象[22]。一项研究显示,A型和B型PCOS患者的BMI和腰臀比高于C型、D型,但各分型BMI>25 kg/m^{2}的患者比例并无显著差异[16]。研究表明,经典型PCOS(A型、B型)患者高胰岛素血症和高雄激素血症伴发的代谢疾病风险高于非经典型PCOS(C型、D型)患者[23],并且经典型PCOS患者肥胖、胰岛素抵抗和代谢综合征的发生风险最高,因此应重视该型患者的预防和治疗,尤其是生活方式调整和体质量管理,以改善卵子质量,并促进顺利受孕。

阿姆斯特丹诊断标准能够很好地体现不同分型PCOS患者在排卵模式和雄激素分泌方面的差异,但不能区分代谢模式发生改变的肥胖患者和代谢模式正常的体质量正常患者。实际上,无论A型、B型或C型,代谢改变与肥胖患者均表现为胰岛素水平升高、胰岛素抵抗改变和脂质谱改变。而在A型和B型中,体质量正常的PCOS患者则表现为胰岛素循环水平正常、无临床相关的胰岛素抵抗及脂质谱正常。因此,需要通过更多的研究来证明PCOS患者的体质量是否与其排卵状态相关。

3 PCOS基因多态性与遗传学

PCOS是一种极其复杂的异质性疾病,其复杂性和异质性源于单一基因或相关基因。目前的研究表明,PCOS具有家族群聚现象。一级亲属中如果存在肥胖、糖尿病、冠心病、男性早秃或女性月经稀发,则可能是PCOS的独立遗传表型,且月经稀发起着主导作用[24],这提示PCOS与遗传密切相关。此外,表观遗传学研究发现,PCOS在不同细胞组织中存在DNA甲基化、组蛋白修饰等特征,与PCOS高雄激素血症和胰岛素抵抗密切相关[25-26]。PCOS的GWAS发现了11个易感位点和17个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP),提示PCOS是一种多因素疾病,所

有能影响卵巢的因素,包括基因突变都有可能导致其发生。

4 肥胖和2型糖尿病相关基因与PCOS

4.1 FTO基因

肥胖相关基因FTO是脂肪含量和肥胖相关的等位基因,位于16号染色体上,呈双螺旋结构,一个副本来自父体,另一个来自母体。如果体内FTO基因的2个副本都有变异,肥胖的概率比无变异副本的人高出70%[27]。

PCOS患者多存在肥胖。FTO基因与超重或肥胖密切相关,因此被认为是PCOS的候选基因[28]。研究发现,FTO基因的rs9939609多态性与PCOS的高雄激素血症和代谢紊乱显著相关[29]。此外,Yuan等[30]的研究表明,FTO基因的rs9939609与MC4R基因的rs17782313联合作用,对PCOS的发展具有直接影响,并且受BMI的影响。

4.2 钙蛋白酶-10(Calpain-10,CAPN-10)基因

CAPN-10位于染色体2q37,对胰岛素的转移与分泌起作用。由于胰岛素抵抗是PCOS和2型糖尿病共同的病理生理特征,因此CAPN-10也成为PCOS的一个候选基因[31]。Dasgupta等[32]通过对印度南部250例PCOS患者和299例对照组受试者进行CAPN-10基因SNP检测发现,携带UCSNP-44和UCSNP-19变异体的单倍型患者PCOS的风险增加了2倍,但含有SNP-56和SNP-19变异体的单倍型似乎对PCOS具有保护作用。提示CAPN-10基因的UCSNP-44可能在PCOS的发生中发挥作用。

5 芳香化酶相关基因与PCOS

类固醇生成酶包括芳香化酶,是细胞色素P450家族的复杂成员,负责体内类固醇的转换。芳香化酶协助雄激素转化为雌激素,当芳香化酶缺乏时,会导致该过程停止[33]。这种缺陷会影响卵巢功能,并且由于未能将C19转化为C18,会导致雄激素水平增加。在PCOS数据库中报告的关于芳香化酶的基因包括CYP11A1、CYP11B2、CYP17A1、CYP19A1、CYP1A1、CYP21A2、CYP3A7等,细胞色素P450家族中任何一个基因的异常都会增加PCOS的发生风险[34-35]。

5.1 CYP11A

卵巢内主要有颗粒细胞、卵泡膜细胞和黄体细胞合成类固醇激素[36]。卵泡的发育容易受到体内外因素的干扰,导致发育不良、静止或异常。例如,接受放射辐射后,卵泡和粒层细胞的凋亡加速,其中粒层细胞的凋亡尤为明显。成熟卵泡相对未成熟卵泡则更为敏感,而始基卵泡和初级卵泡受到的损害最显著[37]。生长的卵泡和黄体中均表达CYP11A、3β-HSD、CYP17、CYP19和17β-HSD1(其主要作用是使雌酮转化为雌二醇)等酶[38-40],其中CYP11A是细胞色素P450家族的成员之一,是合成类固醇激素的关键和限速酶,催化胆固醇转化为孕烯醇酮。CYP11A基因由10个外显子组成,位于染色体15q24。CYP11A基因突变会导致卵巢和肾上腺雄激素分泌增加[40]。研究发现,CYP11A基因存在多态性,其翻译起始区上游-528 bp处的戊核苷酸重复序列(TTTTA)的重复次数不同,这种差异形成了一种微卫星多态性,该多态性与血清睾酮水平相关,被认为是PCOS的危险分子标记,与PCOS激素水平密切相关[41]。Wang等[42]的研究显示,CYP11A(TTTTA)n等位基因的变异与PCOS有一定相关性。n位于C的启动子,该区域含有cAMP调节位点,(TTTTA)n与转录活性和基因表达相关。(TTTTA)n的变异可能导致CYP11A的突变,从而改变酶蛋白的表达。研究发现,CYP11A(TTTTA)等位基因是中国女性中最常见的基因型[42]。(TTTTA)6//(TTTTA)6基因型定义为PCOS女性与对照组女性CYP11A多态性显著差异,与PCOS患者BMI升高相关,提示(TTTTA)6//(TTTTA)6重复等位基因变异在PCOS女性的发病机制中发挥一定作用。

5.2 CYP21

CYP21位于染色体6p21.3,编码21-羟化酶。研究表明,G972R基因突变位于胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1,IRS-1)基因,可能是女性CYP21基因突变杂合子携带者中的一个修饰位点,可能会导致PCOS患者肾上腺源性雄激素过多[43]。CYP21的突变会引起21-羟化酶活性降低、类固醇合成代谢无效化,从而进一步导致PCOS。Witchel等[44]报道,CYP21无义突变携带者通常无症状,而V281L错义突变携带者似乎会表现出PCOS表型。评估新的修饰位点有助于识别与PCOS相关的新遗传标记。

6 其他相关基因与PCOS

6.1 肿瘤相关蛋白TP53

TP53是一种细胞周期调节基因。一项关于伊朗人群中TP53基因的3个SNP与PCOS发生风险的研究发现,TP53基因的变异可能是伊朗女性PCOS的遗传危险因素[45]。但需要对其他种族进行基于人群的重复研究,以发现位于其他肿瘤抑制基因(tumor suppressor genes, TSG)中的TP53基因或SNP的变异对这种内分泌疾病病因的遗传贡献。

6.2 Mg^{2+}/Mn^{2+}依赖性蛋白磷酸酶1K(protein phosphatase Mg^{2+}/Mn^{2+}-dependent 1K,PPM1K)

近年来,研究者对卵巢多种细胞类型的基因表达进行了更深入的研究发现,PPM1K缺陷小鼠表现出了PCOS样特征,包括高雄激素血症和卵泡发育异常。下调PPM1K会促进人颗粒细胞糖酵解转化为戊糖磷酸途径,并抑制线粒体氧化磷酸化[46]。因此,抑制PPM1K会干扰卵泡微环境中的能量代谢稳态,从而影响卵泡的发育。

综上所述,PCOS是一种慢性代谢性疾病,在育龄期女性中高发,因此研究PCOS的病理生理学机制对于该病的预防和治疗具有重要意义。PCOS是遗传因素和环境因素共同作用的结果,其中多种基因与该病的易感性有关。目前,该病的确切发病机制尚不清楚,也没有统一的诊断标准。因此,寻找新的生物标志物和关键基因对于PCOS的准确诊断和治疗具有重要的临床意义。但目前相关研究均具有局限性,大部分临床研究只是横断面研究,不能反映基因在PCOS长期过程中的变化。急切需要新方法全面评估PCOS导致的机体功能紊乱,为调控PCOS提供更确切的诊断和分型依据。本综述总结了PCOS相关关键基因,对PCOS的诊断具有重要价值。表型混淆是PCOS遗传学研究的特征。尽管已经提出了几个与PCOS相关的基因,包括CYP11A、胰岛素基因、卵泡抑素基因和胰岛素受体基因附近的区域,但支持连锁的证据并不充分。在这些基因中,胰岛素受体基因附近的区域(但不包括该基因本身)被认为是最有力的证据,因为其已经在两项独立的研究中得到了确认,而且至今尚未被更大规模的研究所否定。然而,尚未确定染色体19p13.3上负责PCOS的基因,仍需要进行进一步研究,包括对不同类型PCOS的多基因联合分析和体内动物模型的实验验证,以确定有前途的上游或下游靶点分子和可行的治疗方法,为PCOS的诊疗提供参考。

[参考文献]

[1] Rakic D, Jakovljevic V, Jovic N, et al. The potential of SGLT-2 inhibitors in the treatment of polycystic ovary syndrome: the current status and future perspectives[J]. Biomedicines, 2023, 11(4): 998. doi:10.3390/biomedicines11040998.

[2] Azizi Kutenaee M, Amirjani S, Asemi Z, et al. The impact of depression, self-esteem, and body image on sleep quality in patients with PCOS: a cross-sectional study[J]. Sleep Breath, 2020, 24(3): 1027-1034. doi:10.1007/s11325-019-01946-9.

[3] Kahsar-Miller M, Azziz R. The development of the polycystic ovary syndrome: family history as a risk factor[J]. Trends Endocrinol Metab, 1998, 9(2): 55-58. doi:10.1016/s1043-2760(98)00021-6.

[4] Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis H, Legro RS. The role of genes and environment in the etiology of PCOS[J]. Endocrine, 2006, 30(1): 19-26. doi:10.1385/endo:30:1:19.

[5] Dewailly D, Barbotin AL, Dumont A, et al. Role of anti-Müllerian hormone in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 641. doi: 10.3389/fendo.2020.00641.

[6] Łebkowska A, Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, et al. Serum anti-Müllerian hormone concentration in women with polycystic ovary syndrome and type 1 diabetes mellitus[J]. Metabolism, 2016, 65(5): 804-811. doi:10.1016/j.metabol.2016.02.005.

[7] Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, et al. Anti-Müllerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009, 296(2): E238-E243. doi: 10.1152/ajpendo.90684.2008.

[8] Sivanandy MS, Ha SK. The role of serum anti-Mullerian hormone measurement in the diagnosis of polycystic ovary syndrome[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(5): 907. doi: 10.3390/diagnostics13050907.

[9] Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(9): 668-680. doi:10.1016/S2213-8587(22)00163-2.

[10] Carmina E. Variations in the expression of the polycystic ovary syndrome phenotype[M]. Humana Press eBooks, 2008: 123-132. doi: 10.1007/978-1-59745-108-68.

[11] Belenkaia LV, Lazareva LM, Walker W, et al. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome[J]. Minerva Ginecol, 2019, 71(3): 211-223. doi:10.23736/S0026-4784.19.04404-6.

[12] Cebeci F, Onsun N, Mert M. Insulin resistance in women with hirsutism[J]. Arch Med Sci, 2012, 8(2): 342-346. doi: 10.5114/aoms.2012.28563.

[13] Cho LW, Kilpatrick ES, Keevil BG, et al. Insulin resistance variability in women with anovulatory and ovulatory polycystic ovary syndrome, and normal controls[J]. Horm Metab Res, 2011, 43(2): 141-145. doi:10.1055/s-0030-1270450.

[14] Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes[J]. Fertil Steril, 2010, 94(6): 2197-2201. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.02.014.

[15] Arya S, Hansen KR, Peck JD, et al. Metabolic syndrome in obesity: treatment success and adverse pregnancy outcomes with ovulation induction in polycystic ovary syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 225(3): 280.e1-280.e11. doi:10.1016/j.ajog.2021.03.048.

[16] Carmina E, Lobo RA. Comparing lean and obese PCOS in different PCOS phenotypes: evidence that the body weight is more important than the rotterdam phenotype in influencing the metabolic status[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(10): 2313. doi: 10.3390/diagnostics12102313.

[17] Zhao Y, Ruan X, Mueck AO. Clinical and laboratory indicators of polycystic ovary syndrome in Chinese Han nationality with different Rotterdam criteria-based phenotypes[J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(2): 151-156. doi:10.3109/09513590.2015.1107895.

[18] Zhang X, Miao H, Zhou J, et al. Association between preconception anti-androgen therapy and pregnancy outcomes of patients with PCOS: a prospective cohort study[J]. Front Endocrinol (Lausanne),

2023,14:1109861. doi:10.3389/fendo.2023.1109861.

[19] Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, et al. Comparison of clinical and hormonal characteristics among four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016,293(2):447-456. doi:10.1007/s00404-015-3889-5.

[20] Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2004,19(1):41-47. doi:10.1093/humrep/deh098.

[21] Krentowska A, Kowalska I. Metabolic syndrome and its components in different phenotypes of polycystic ovary syndrome[J]. Diabetes Metab Res Rev,2022,38(1):e3464. doi:10.1002/dmrr.3464.

[22] Satyaraddi A, Cherian KE, Kapoor N, et al. Body composition, metabolic characteristics, and insulin resistance in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome[J]. J Hum Reprod Sci,2019, 12(2):78-84. doi:10.4103/jhrs.JHRS_2_19.

[23] Ates S, Sevket O, Sudolmus S, et al. Different phenotypes of polycystic ovary syndrome in Turkish women: clinical and endocrine characteristics[J]. Gynecol Endocrinol,2013,29(10):931-935. doi: 10.3109/09513590.2013.819082.

[24] Dapas M, Lin FTJ, Nadkarni GN, et al. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: an unsupervised, phenotypic clustering analysis [J]. PLoS Med, 2020, 17 (6): e1003132. doi:10.1371/journal.pmed.1003132.

[25] Vázquez-Martínez ER, Gómez-Viais YI, García-Gómez E, et al. DNA methylation in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome [J]. Reproduction, 2019, 158 (1): R27-R40. doi: 10.1530/REP-18-0449.

[26] Zhang F, Ma T, Tong X, et al. Electroacupuncture improves metabolic and ovarian function in a rat model of polycystic ovary syndrome by decreasing white adipose tissue, increasing brown adipose tissue, and modulating the gut microbiota[J]. Acupunct Med,2022,40(4): 347-359. doi:10.1177/09645284211056663.

[27] Lan N, Lu Y, Zhang Y, et al. FTO-a common genetic basis for obesity and cancer [J]. Front Genet, 2020, 11: 559138. doi: 10.3389/fgene.2020.559138.

[28] Yin D, Li Y, Liao X, et al. FTO: a critical role in obesity and obesity-related diseases [J]. Br J Nutr, 2023, 130 (10): 1657-1664. doi: 10.1017/S0007114523000764.

[29] Branavan U, Wijesundera S, Chandrasekaran V, et al. In depth analysis of the association of FTO SNP (rs9939609) with the expression of classical phenotype of PCOS: a Sri Lankan study[J]. BMC Med Genet, 2020,21(1):30. doi:10.1186/s12881-020-0961-1.

[30] Yuan H, Zhu G, Wang F, et al. Interaction between common variants of FTO and MC4R is associated with risk of PCOS[J]. Reprod Biol Endocrinol,2015,13:55. doi:10.1186/s12958-015-0050-z.

[31] Li Y, Han T, Wang Y, et al. Association of Calpain10 polymorphisms with polycystic ovarian syndrome susceptibility: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis [J]. Front Genet, 2023,14:1153960. doi:10.3389/fgene.2023.1153960.

[32] Dasgupta S, Sirisha PV, Neelaveni K, et al. Association of CAPN10 SNPs and haplotypes with polycystic ovary syndrome among South Indian women[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e32192. doi: 10.1371/journal.pone.0032192.

[33] Praveen VP, Ladjouze A, Sauter KS, et al. Novel CYP19A1 mutations extend the genotype-phenotype correlation and reveal the impact on ovarian function [J]. J Endocr Soc, 2020, 4 (4): bvaa030. doi: 10.1210/jendso/bvaa030.

[34] Joseph S, Barai RS, Bhujbalrao R, et al. PCOSKB: a KnowledgeBase on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with PolyCystic Ovary Syndrome[J]. Nucleic Acids Res, 2016,44(D1):D1032-D1035. doi:10.1093/nar/gkv1146.

[35] Heidarzadehpilehrood R, Pirhoushiaran M, Abdollahzadeh R, et al. A review on CYP11A1, CYP17A1, and CYP19A1 polymorphism studies: candidate susceptibility genes for polycystic ovary syndrome (PCOS) and Infertility[J]. Genes (Basel), 2022, 13(2): 302. doi: 10.3390/genes13020302.

[36] Liu T, Qin QY, Qu JX, et al. Where are the theca cells from: the mechanism of theca cells derivation and differentiation[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133 (14): 1711-1718. doi: 10.1097/CM9.0000000000000850.

[37] Seong SY, Kang MK, Kang H, et al. Low dose rate radiation impairs early follicles in young mice[J]. Reprod Biol, 2023, 23(4): 100817. doi:10.1016/j.repbio.2023.100817.

[38] Yasuda K, Hagiwara E, Takeuchi A, et al. Changes in the distribution of tenascin and fibronectin in the mouse ovary during folliculogenesis, atresia, corpus luteum formation and luteolysis[J]. Zoolog Sci, 2005, 22(2): 237-245. doi:10.2108/zsj.22.237.

[39] Whale LJ, Eckery DC, Juengel JL. Determination of steroidogenic potential of ovarian cells of the brushtail possum (Trichosurus vulpecula)[J]. Biol Reprod, 2003, 69(3): 947-958. doi:10.1095/biolreprod.103.015446.

[40] Gaasenbeek M, Powell BL, Sovio U, et al. Large-scale analysis of the relationship between CYP11A promoter variation, polycystic ovarian syndrome, and serum testosterone [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004,89(5):2408-2413. doi:10.1210/jc.2003-031640.

[41] Piras I, Falchi A, Moral P, et al. Frequencies of promoter pentanucleotide (TTTTA)n of CYP11A gene in European and North African populations [J]. Genet Test, 2008, 12 (1): 93-96. doi: 10.1089/gte.2007.0060.

[42] Wang Y, Wu X, Cao Y, et al. A microsatellite polymorphism (tttta)n in the promoter of the CYP11a gene in Chinese women with polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2006, 86 (1): 223-226. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.12.037.

[43] Sir-Petermann T, Pérez-Bravo F, Angel B, et al. G972R polymorphism of IRS-1 in women with polycystic ovary syndrome[J]. Diabetologia, 2001,44 (9):1200-1201. doi:10.1007/s001250170001.

[44] Witchel SF, Aston CE. The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome[J]. J pediatr endocrinol metabol, 2000, 13 (Suppl 5):1315-1317.

[45] Biglari-Zadeh G, Sargazi S, Mohammadi M, et al. Relationship between genetic polymorphisms in cell cycle regulatory gene tp53 and polycystic ovarian syndrome: a case-control study and in silico analyses[J]. Biochem Genet, 2023, 61(5): 1827-1849. doi:10.1007/s10528-023-10349-1.

[46] Mu L, Ye Z, Hu J, et al. PPM1K-regulated impaired catabolism of branched-chain amino acids orchestrates polycystic ovary syndrome [J]. EBio Medicine, 2023, 89: 104492. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104492.

(编辑:刘 艺)