

多囊卵巢综合征患者血清 miR-21 及 miR-93 的表达及临床意义

闫志强, 于春玲, 唐 梅, 林丽慧, 莫培晖

(海南西部中心医院妇产科, 海南 571799)

【摘要】目的:探讨血清 miR-21 及 miR-93 在多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者中的表达及其临床意义。**方法:**选取海南西部中心医院收治的 186 例 PCOS 患者(PCOS 组)和 60 例健康女性(对照组)为研究对象, PCOS 患者根据胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)分为 PCOS 胰岛素抵抗组($n=121$, $\text{HOMA-IR} \geq 2.57$)和 PCOS 非胰岛素抵抗组($n=65$, $\text{HOMA-IR} < 2.57$), 再根据体质指数(body mass index, BMI)分为肥胖组($n=58$, $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$)和非肥胖组($n=128$, $\text{BMI} < 28 \text{ kg/m}^2$)。采用实时定量 PCR(qRT-PCR)检测各组血清 miR-21 及 miR-93 水平变化。应用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析血清 miR-21 及 miR-93 对 PCOS 的诊断价值。Pearson 相关分析血清 miR-21、miR-93 与 HOMA-IR 的相关性。**结果:**PCOS 组血清 miR-21 (1.71 ± 0.36 vs. 0.48 ± 0.06)及 miR-93 (1.93 ± 0.58 vs. 0.75 ± 0.12)表达水平均明显高于对照组($P < 0.01$)。肥胖组血清 miR-21 (2.54 ± 0.83 vs. 0.68 ± 0.10)及 miR-93 (2.85 ± 1.04 vs. 0.96 ± 0.17)表达水平均明显高于非肥胖组($P < 0.01$)。胰岛素抵抗组血清 miR-21 (2.61 ± 0.78 vs. 0.53 ± 0.08)及 miR-93 (2.91 ± 1.13 vs. 0.82 ± 0.15)表达水平均明显高于非胰岛素抵抗组($P < 0.01$)。ROC 曲线显示, 血清 miR-21 及 miR-93 诊断 PCOS 的最佳截值分别为 1.25、1.54, 两项联合诊断 PCOS 的 AUC (95%CI) 为 0.815 (0.759~0.874), 明显高于单项 miR-21 [0.734 (0.676~0.795)] 和 miR-93 [0.683 (0.627~0.741)], 其敏感度和特异度为 83.6% 和 76.0%。相关分析显示, miR-21、miR-93 与 HOMA-IR 均呈正相关($r=0.842$, $r=0.775$, $P < 0.01$)。**结论:**血清 miR-21 及 miR-93 在 PCOS 患者中高表达, 且与胰岛素抵抗有关, 两者联合检测对 PCOS 诊断具有一定价值。

【关键词】miR-21; miR-93; 多囊卵巢综合征; 临床意义

【中图分类号】R730.23

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-01-06

Expressions of serum miR-21 and miR-93 in patients with polycystic ovary syndrome and their clinical significance

Yan Zhiqiang, Yu Chunling, Tang Mei, Lin Lihui, Mo Peihui

(Department of Obstetrics and Gynecology, Central Hospital of Western Hainan)

【Abstract】Objective: To investigate the expressions of serum miR-21 and miR-93 in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and their clinical significance. **Methods:** 186 PCOS patients (PCOS group) and 60 healthy women (control group) were selected from Central Hospital of Western Hainan. PCOS patients were divided into insulin resistance group ($n=121$, $\text{HOMA-IR} \geq 2.57$) and non-insulin resistance group ($n=65$, $\text{HOMA-IR} < 2.57$) according to insulin resistance index (HOMA-IR). PCOS patients were divided into obese group ($n=58$, $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$) and non-obese group ($n=128$, $\text{BMI} < 28 \text{ kg/m}^2$) according to body mass index (BMI). Real time quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the changes of serum miR-21 and miR-93 levels in each group. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum miR-21 and miR-93 for PCOS. The correlations of serum miR-21 and miR-93 with HOMA-IR were determined using Pearson correlation. **Results:** The levels of serum miR-21 (1.71 ± 0.36 vs. 0.48 ± 0.06) and miR-93 (1.93 ± 0.58 vs. 0.75 ± 0.12) in PCOS group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$). The levels of serum miR-21 (2.54 ± 0.83 vs. 0.68 ± 0.10) and miR-93 (2.85 ± 1.04 vs. 0.96 ± 0.17) in obese group were significantly higher than those in non-obese group ($P < 0.01$). The levels of serum miR-21 (2.61 ± 0.78 vs. 0.53 ± 0.08) and

miR-93 (2.91 ± 1.13 vs. 0.82 ± 0.15) in insulin resistance group were significantly higher than those in non-insulin resistance group ($P < 0.01$). ROC curves showed that the best cut-off values of serum miR-21 and miR-93 for PCOS diagnosis were 1.25 and 1.54, respectively. The AUC (95%CI) of the combined di-

作者介绍: 闫志强, Email: 13876321078@163.com,

研究方向: 临床妇产科疾病诊治。

基金项目: 海南省医药卫生科研基金资助项目 (编号: 18A200006)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190903.1438.010.html>

(2019-09-04)

agnosis of PCOS was 0.815 (0.759 to 0.874), which was significantly higher than that of diagnosis using only miR-21 [0.734 (0.676 to 0.795)] or miR-93 [0.683 (0.627 to 0.741)]. Its sensitivity was 83.6%, and its specificity was 76.0%. Pearson correlation showed that miR-21 and miR-93 were positively correlated with HOMA-IR ($r=0.842, r=0.775, P<0.01$). **Conclusion:** Serum levels of miR-21 and miR-93 are high in PCOS patients, and they are associated with insulin resistance. The combined detection of miR-21 and miR-93 is valuable for the diagnosis of PCOS.

[Key words] miR-21; miR-93; polycystic ovary syndrome; clinical significance

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄期妇女最常见的内分泌疾病之一, 发病率高达 6%~8%, 其中 50%~70% 的 PCOS 患者可引起女性生殖功能障碍和内分泌代谢紊乱^[1-2]。微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 是一类可调控转录水平基因表达的小分子非编码 RNA, 在卵巢激素的生成、卵泡生长发育、排卵及黄体功能形成过程中发挥重要调节作用, 而激素水平及卵泡发育的异常是 PCOS 的主要临床特征^[3]。近期研究表明, miR-21 及 miR-93 在 PCOS 女性中表达异常, 推测这些 miRNA 可能与 PCOS 的发病机制相关^[4-5]。本研究通过检测血清 miR-21 及 miR-93 在 PCOS 患者中的表达情况, 分析其用于诊断 PCOS 的临床应用价值, 旨在为 PCOS 的早期诊断及靶向治疗提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 材料

选取 2014 年 1 月至 2018 年 3 月在海南西部中心医院妇产科收治的 PCOS 患者 186 例, 年龄 23~38 岁, 平均 (27.85 ± 2.63) 岁。根据胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR) 2.57 为界限^[6], 将 186 例 PCOS 患者分为 PCOS 胰岛素抵抗组 ($n=121$, HOMA-IR ≥ 2.57) 和 PCOS 非胰岛素抵抗组 ($n=65$, HOMA-IR < 2.57); 再根据体质指数 (body mass index, BMI) 分为肥胖组 ($n=58$, BMI ≥ 28 kg/m²) 和非肥胖组 ($n=128$, BMI < 28 kg/m²)。纳入标准: ①符合 2003 年荷兰鹿特丹会议上修订的 PCOS 诊断标准; ②未经治疗的初诊患者, 不孕病史 > 1 年; ③配偶生殖功能正常。排除标准: ①严重肝肾疾病、内分泌代谢疾病及其他结缔组织病; ②全身炎症性疾病、肾上腺疾病、高泌乳素血症; ③近期有激素类药物服用史。另选择同期因男方因素不孕而接受体检的健康女性 60 例作为对照组, 年龄 22~36 岁, 平均 (27.35 ± 2.40) 岁。本研究经医院伦理委员会批准, 并与研究对象签署知情同意书。

1.2 主要仪器及试剂

ABI 7500 型荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司), PCR 试剂盒购自上海吉凯基因化学技术有限公司, RNeasy 试剂盒、

miRNA Easy 试剂盒和 Trizol 试剂盒均购自美国 Qiagen 公司, 离心机为美国 ABI 公司产品。

1.3 总 RNA 提取

空腹抽取静脉血 3 mL 置于未加抗凝剂的离心管中, 于室温 2 500 r/min 离心 15 min, 分 2 层, 吸取上层血清 400 μ L 转移至 1 个 EP 管中, 加入 1 mL 提取剂 (Trizol), 于 -70 $^{\circ}$ C 保存。从 -70 $^{\circ}$ C 冰箱取出上述保存在 EP 管的细胞, 按照总 RNA 快速提取试剂盒说明书从中提取总 RNA。

1.4 miRNA 逆转录及 RT-PCR

应用 TaqMan MicroRNA Reverse Transcription 试剂盒逆转录已定量的 RNA, 选用 U6 作为内参, 反应体系为 15 μ L, 反应参数为: 16 $^{\circ}$ C 30 min; 42 $^{\circ}$ C 30 min; 85 $^{\circ}$ C 5 min。在 ABI 7500 型荧光定量 PCR 仪上进行实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time quantitative polymerase chain react, RT-PCR)。反应体系为 20 μ L: TaqMan MicroRNA Assay 1.00 μ L, cDNA 1.33 μ L, TaqMan 2 $\times$ Universal PCR Master Mix 10.00 μ L, ddH₂O 7.67 μ L, 混合后离心放入定量 PCR 仪。扩增条件为: 95 $^{\circ}$ C 预热 10 min, 95 $^{\circ}$ C 变性 15 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 60 s, 45 个循环, 最后 38 $^{\circ}$ C 延伸 5 s, 实验重复 3 次。以 U6 为内参照, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miRNA 的相对表达水平, 其中 $\Delta Ct = Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{\text{U6}}$ 。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件处理实验数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组内两两比较采用 SNK- q 检验; 两组间比较采用 t 检验。绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析血清 miR-21 及 miR-93 对 PCOS 的诊断价值, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 的比较采用 Z 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 PCOS 组和对照组基线资料比较

PCOS 组 HOMA-IR 明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。PCOS 组和对照组的年龄、BMI、腰围、臀围、收缩压、舒张压、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇及空腹血糖比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 PCOS 组和对照组基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n=60$)	PCOS 组 ($n=186$)	t 值	P 值
年龄(岁)	27.35 $\pm$ 2.40	27.85 $\pm$ 2.63	0.542	0.638
BMI(kg/m ²)	24.60 $\pm$ 3.73	25.18 $\pm$ 4.12	1.302	0.164
腰围(cm)	71.30 $\pm$ 8.24	77.52 $\pm$ 9.36	1.657	0.083
臀围(cm)	86.20 $\pm$ 5.13	90.34 $\pm$ 7.25	1.261	0.172
收缩压(mmHg)	118.30 $\pm$ 12.58	121.45 $\pm$ 12.74	0.683	0.471
舒张压(mmHg)	70.15 $\pm$ 7.83	73.42 $\pm$ 9.26	0.560	0.622
总胆固醇(mmol/L)	4.28 $\pm$ 0.74	4.53 $\pm$ 0.81	0.917	0.305
三酰甘油(mmol/L)	1.08 $\pm$ 0.62	1.34 $\pm$ 0.76	0.805	0.394
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.27 $\pm$ 0.64	2.60 $\pm$ 0.75	0.847	0.372
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.45 $\pm$ 0.28	1.31 $\pm$ 0.24	0.928	0.281
空腹血糖(mmol/L)	5.26 $\pm$ 0.53	5.93 $\pm$ 1.64	1.145	0.206
HOMA-IR	1.78 $\pm$ 0.45	4.63 $\pm$ 2.52	7.160	0.000

2.2 PCOS 组和对照组血清 miR-21 及 miR-93 表达水平比较
PCOS 组血清 miR-21 及 miR-93 表达水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

表 2 PCOS 组和对照组血清 miR-21 及 miR-93 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-21	miR-93
对照组 ($n=60$)	0.48 $\pm$ 0.06	0.75 $\pm$ 0.12
PCOS 组 ($n=186$)	1.71 $\pm$ 0.36	1.93 $\pm$ 0.58
t 值	12.153	9.284
P 值	0.000	0.000

2.3 PCOS 肥胖组和非肥胖组血清 miR-21 及 miR-93 表达水平比较

肥胖组血清 miR-21 及 miR-93 表达水平均明显高于非肥胖组和对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。非肥胖组和对照组血清 miR-21 及 miR-93 表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 PCOS 肥胖组和非肥胖组血清 miR-21 及 miR-93 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-21	miR-93
对照组 ($n=60$)	0.48 $\pm$ 0.06	0.75 $\pm$ 0.12
非肥胖组 ($n=128$)	0.68 $\pm$ 0.10	0.96 $\pm$ 0.17
肥胖组 ($n=58$)	2.54 $\pm$ 0.83 ^{ab}	2.85 $\pm$ 1.04 ^{ab}
F 值	8.192	6.805
P 值	0.000	0.000

注:a,与对照组比较, $P<0.05$;b:与非肥胖组比较, $P<0.05$

2.4 PCOS 胰岛素抵抗组和非胰岛素抵抗组血清 miR-21 及 miR-93 表达水平比较

胰岛素抵抗组血清 miR-21 及 miR-93 表达水平均明显高于非胰岛素抵抗组和对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。非胰岛素抵抗组和对照组血清 miR-21 及 miR-93 表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 PCOS 胰岛素抵抗组和非胰岛素抵抗组血清 miR-21 及 miR-93 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-21	miR-93
对照组 ($n=60$)	0.48 $\pm$ 0.06	0.75 $\pm$ 0.12
非胰岛素抵抗组 ($n=65$)	0.53 $\pm$ 0.08	0.82 $\pm$ 0.15
胰岛素抵抗组 ($n=121$)	2.61 $\pm$ 0.78 ^{ab}	2.91 $\pm$ 1.13 ^{ab}
F 值	10.105	7.426
P 值	0.000	0.000

注:a,与对照组比较, $P<0.05$;b:与非胰岛素抵抗组比较, $P<0.05$

2.5 血清 miR-21 及 miR-93 对 PCOS 的诊断价值

血清 miR-21 及 miR-93 诊断 PCOS 的最佳截值分别为 1.25、1.54。两项联合诊断 PCOS 的 AUC(95%CI)为 0.815(0.759~0.874),明显高于单项 miR-21[0.734(0.676~0.795)]和 miR-93[0.683(0.627~0.741)],差异均有统计学意义($Z=6.614$, $Z=7.520$, $P<0.05$),其敏感度和特异度为 83.6%和 76.0%。见图 1 和表 5。

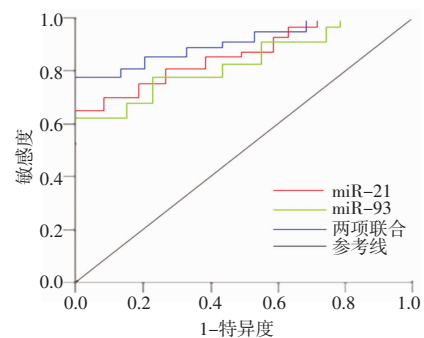


图 1 miR-21 及 miR-93 诊断 PCOS 的 ROC 曲线

2.6 血清 miR-21、miR-93 与 HOMA-IR 的相关性

Pearson 相关分析显示,PCOS 患者血清 miR-21 与 HOMA-IR 呈正相关($r=0.842$, $P<0.01$),miR-93 与 HOMA-IR 呈正相关($r=0.775$, $P<0.01$),miR-21 与 miR-93 呈正相关($r=0.803$, $P<0.01$)。对照组血清 miR-21 及 miR-93 与 HOMA-IR 均无明显相关($r=0.156$, $r=0.114$, $P>0.05$)。如图 2 所示。

表 5 血清 miR-21 及 miR-93 对 PCOS 的诊断价值

项目	最佳截值	AUC (95%CI)	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
miR-21	1.25	0.734 (0.676 ~ 0.795)	0.015	69.2	71.3	73.4	67.3
miR-93	1.54	0.683 (0.627 ~ 0.741)	0.030	65.0	68.5	71.8	62.0
两项联合	-	0.815 (0.759 ~ 0.874)	0.000	83.6	76.0	80.4	79.5

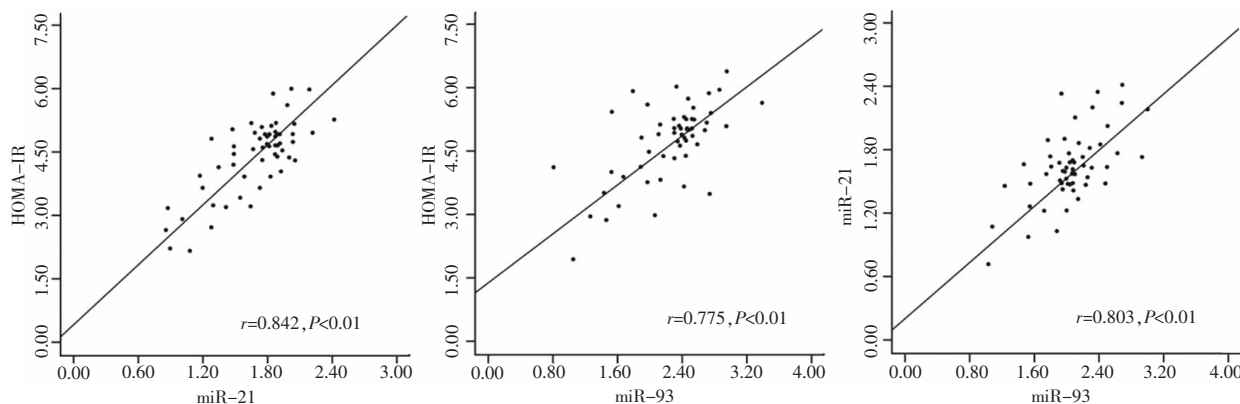


图 2 血清 miR-21、miR-93 与 HOMA-IR 的相关性

3 讨论

PCOS是青春期及育龄期最常见的一种复杂的、多因素的内分泌紊乱性疾病,是引起育龄期女性不孕的原因之一,对育龄期女性生理心理健康造成严重影响^[7]。目前,PCOS的确切病因及发病机制尚未阐明,但多数学者认为,基因突变、遗传因素、内分泌失衡、环境及营养因素与PCOS的发病有关。miRNA作为转录后调控的内源性非编码小分子RNA,在正常或病理条件下的细胞和组织中发挥重要作用,能够调控多种生物过程,包括细胞增殖、发育、分化、死亡、DNA修复、免疫功能等,参与多种疾病的发生发展过程^[8-9]。有研究表明,miRNA在PCOS的血液、卵泡液、颗粒细胞及卵泡膜细胞中异常表达,其可能通过调节生殖、激素分泌和代谢、细胞增殖和凋亡、卵巢卵泡发育相关基因而发挥生物学功能,参与PCOS的发病^[10]。Maalouf等^[11]研究发现,部分miRNA对原始卵泡的形成和维持起重要作用,可能通过调节颗粒细胞的增殖、凋亡对卵泡发育产生影响。Concha等^[12]研究证实,miRNA可能通过其靶基因和通路影响卵泡的发育、颗粒细胞的凋亡、类固醇激素合成、胰岛素敏感性,从而影响PCOS的病理生理过程。另有研究认为,miRNA通过对胰岛素信号通路中的关键性蛋白丝裂原活化蛋白激酶、胰岛素样生长因子-1、胰岛素受体底物、蛋白激酶B和促性

腺激素释放激素进行调控,从而使通路异常,导致胰岛素抵抗,进而促进PCOS的发生和发展^[13]。

本研究结果显示,PCOS组血清miR-21及miR-93表达水平明显高于对照组,提示血清miR-21及miR-93在PCOS患者中呈高表达,对PCOS疾病发展具有促进作用。Naji等^[14]研究也表明,miR-21及miR-93表达水平与卵母细胞发育情况紧密相关,在PCOS患者颗粒细胞和卵泡液中异常表达,可能在PCOS高雄激素状态的发病机制中起关键作用。本研究中,肥胖组血清miR-21及miR-93表达水平明显高于非肥胖组,胰岛素抵抗组血清miR-21及miR-93表达水平明显高于非胰岛素抵抗组,提示miR-21及miR-93与PCOS患者肥胖和胰岛素抵抗的严重程度有关。其表达水平越高,PCOS患者肥胖和胰岛素抵抗症状越严重。肥胖患者腹壁和躯体上部脂肪分布增多,引起内脏脂肪细胞的脂解作用增强,在此过程中miRNA从脂肪细胞中释放;另外miRNA过度表达可抑制葡萄糖转运蛋白-4表达,降低葡萄糖代谢和胰岛素敏感性,从而加重PCOS患者的胰岛素抵抗^[15]。相关性分析也显示,PCOS患者血清miR-21及miR-93与HOMA-IR均呈正相关,由此推测血清miR-21及miR-93高表达与胰岛素抵抗相关,可能是PCOS患者出现胰岛素抵抗的重要病理机制之一。Lin等^[16]研究显示,血清miRNA在PCOS患者中表达上调,可能与PCOS的激素代谢及胰岛素抵抗密切相关。也有研究认为,

miRNA 表达图谱在 PCOS 患者与非 PCOS 患者之间存在差异,部分 miRNA 与卵泡发育、雄激素合成及胰岛素抵抗有关,有望作为 PCOS 诊断和靶向治疗的新指标^[7]。

本研究通过绘制 ROC 曲线评价 miR-21 及 miR-93 表达水平对 PCOS 的诊断效能,结果显示血清 miR-21 及 miR-93 诊断 PCOS 的最佳截值分别为 1.25、1.54,两项联合诊断 PCOS 的 AUC(95%CI) 最大,其敏感度和特异度为 83.6% 和 76.0%。相关性分析也显示,miR-21 与 miR-93 呈正相关,说明 miR-21 及 miR-93 联合检测对 PCOS 诊断具有一定的临床应用价值,有望作为超声诊断 PCOS 和窦状卵泡数>12 个的辅助指标,进而提高 PCOS 诊断的准确率。Jiang 等^[18]研究发现,与正常人相比,PCOS 患者血清 miR-21 明显升高,通过靶向调控 LATS1 促进 PCOS 的进展,并可作为诊断 PCOS 的新型非侵袭性生物标志物。也有研究表明,miRNA-93 在 PCOS 大鼠模型血清和卵巢组织中呈高表达,可能通过调控其靶基因 VEGFA 在 PCOS 发生发展中起重要作用,血清 miRNA-93 有望作为 PCOS 诊断的一种非侵入性的新型标志物^[19]。

综上所述,PCOS 患者血清 miR-21 及 miR-93 表达水平明显升高,miR-21 及 miR-93 的高表达可能参与了 PCOS 患者肥胖和胰岛素抵抗的发生发展,且 miR-21 及 miR-93 联合检测对 PCOS 诊断具有一定的临床应用价值。但 miR-21 及 miR-93 对 PCOS 诊断界值的差异可能与种族、地区、遗传差异、样本量、入选对象不同有关,尚需要各国各地区各人种的共同合作和努力制定出符合当地实情的 miR-21 及 miR-93 诊断界值。

参 考 文 献

- [1] Meier RK. Polycystic ovary syndrome[J]. Nurs Clin North Am, 2018,53(3):407-420.
- [2] Nandi A, Chen Z, Patel R, et al. Polycystic ovary syndrome[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2014,43(1):123-147.
- [3] Zhong Z, Li F, Li Y, et al. Inhibition of microRNA-19b promotes ovarian granulosa cell proliferation by targeting IGF-1 in polycystic ovary syndrome[J]. Mol Med Rep, 2018,17(4):4889-4898.
- [4] Salimi-Asl M, Mozdarani H, Kadivar M. Up-regulation of miR-21 and 146a expression and increased DNA damage frequency in a mouse model of polycystic ovary syndrome(PCOS)[J]. Bioimpacts, 2016,6(2):85-91.
- [5] Jiang L, Huang J, Li L, et al. MicroRNA-93 promotes ovarian granulosa cells proliferation through targeting CDKN1A in polycystic ovarian syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015,100(5):E729-738.
- [6] Kaur S, Archer KJ, Devi MG, et al. Differential gene expression in granulosa cells from polycystic ovary syndrome patients with and without insulin resistance; identification of susceptibility gene sets through network analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012,97(10):E2016-2021.
- [7] Morgante G, Massaro MG, Di Sabatino A, et al. Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS[J]. Gynecol Endocrinol, 2018,34(1):4-9.
- [8] Zununi Vahed S, Nakhjavani M, Etemadi J, et al. Altered levels of immune-regulatory microRNAs in plasma samples of patients with lupus nephritis[J]. Bioimpacts, 2018,8(3):177-183.
- [9] Vivacqua A, De Marco P, Belfiore A, et al. Recent advances on the role of microRNAs in both insulin resistance and cancer[J]. Curr Pharm Des, 2017,23(25):3658-3666.
- [10] Ding CF, Chen WQ, Zhu YT, et al. Circulating microRNAs in patients with polycystic ovary syndrome[J]. Hum Fertil (Camb), 2015,18(1):22-29.
- [11] Maalouf SW, Liu WS, Pate JL. MicroRNA invariant function[J]. Cell Tissue Res, 2016,363(1):7-18.
- [12] Concha CF, Sir PT, Recabarren SE, et al. Epigenetics of polycystic ovary syndrome[J]. Rev Med Chil, 2017,145(7):907-915.
- [13] Chakraborty C, Doss CG, Bandyopadhyay S, et al. Influence of miRNA in insulin signaling pathway and insulin resistance; micro-molecules with a major role in type-2 diabetes[J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2014,5(5):697-712.
- [14] Naji M, Aleyasin A, Nekoonam S, et al. Differential expression of miR-93 and miR-21 in granulosa cells and follicular fluid of polycystic ovary syndrome associating with different phenotypes[J]. Sci Rep, 2017,7(1):14671.
- [15] Chen YH, Heneidi S, Lee JM, et al. miRNA-93 inhibits GLUT4 and is overexpressed in adipose tissue of polycystic ovary syndrome patients and women with insulin resistance[J]. Diabetes, 2013,62(7):2278-2286.
- [16] Lin L, Du T, Huang J, et al. Identification of differentially expressed microRNAs in the ovary of polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism and insulin resistance[J]. Chin Med J (Engl), 2015,128(2):169-174.
- [17] 马亚仙,何明静. MicroRNA 与多囊卵巢综合征发病机制的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2016,32(3):177-180.
- [18] Jiang L, Li W, Wu M, et al. Circulating miRNA-21 as a biomarker predicts polycystic ovary syndrome(PCOS) in patients[J]. Clin Lab, 2015,61(8):1009-1015.
- [19] 邢莹莹,李青春,韩艳艳,等. 循环 miRNA-93 在 DHEA 多囊卵巢综合征大鼠模型中的表达及其意义[J]. 现代妇产科进展, 2017,26(12):911-916.

(责任编辑:张辉洁)