

多囊卵巢综合征与 THADA 基因多态性研究

帕孜力亚·牙生 姚 华 占 琼 赵 静

摘要 **目的** 分析与多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 发病相关的 THADA 基因, 为 PCOS 的早期预防奠定科学基础。**方法** 连续收集 2018 年 4 月 ~ 2019 年 10 月在新疆医科大学第一附属医院妇科门诊做备孕检查的 166 例健康女性和同期同院的妇科门诊和生殖助孕中心的 166 例 PCOS 确诊患者全血, 用 iMLDR 技术检测 PCOS 组与对照组女性的 THADA 基因的 3 个位点, 通过 Hardy - Weinberg 遗传平衡定律分析检测的基因型有无代表性; 用 χ^2 检验及单因素 Logistic 回归分析基因变异与 PCOS 以及其他 PCOS 相关临床指标的关联; 采用 SHEsis 软件分析 3 个基因各位点间是否存在连锁不平衡以及单倍体型与 PCOS 风险的关联性。**结果** 两组基因型分布均符合遗传学平衡定律。经组间比较 THADA 基因 rs12468394、rs13429458、rs7563201 这 3 个位点与 PCOS 间均无关联 ($P > 0.05$), 进一步分析临床指标与基因相关性, PCOS 组中雌二醇 (estrodial, E_2) 在 THADA 基因 rs12468394 位点 CC、AC、AA 3 个基因型间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** THADA 基因 rs12468394、rs13429458、rs7563201 位点的基因多态性与乌鲁木齐女性 PCOS 易感性无关, 但 rs12468394 位点突变可能与 PCOS 患者激素水平紊乱相关。

关键词 PCOS THADA 基因多态性

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.01.023

Polycystic Ovary Syndrome and THADA Gene Polymorphism. Paziliya · Yasheng, Yao Hua, Zhan Qiong, et al. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang 830054, China

Abstract Objective To analyze the THADA genes associated with the onset of polycystic ovarian syndrome (PCOS) and lay a scientific foundation for the early prevention of PCOS. **Methods** Consecutive blood samples were collected from 166 healthy women undergoing pregnancy check-ups in a gynecological outpatient department of a tertiary hospital from April 2018 to October 2019, and 166 PCOS - confirmed patients with gynecological outpatient and reproductive fertility centers in the same hospital. The 3 loci of THADA gene in PCOS group and control group females were analyzed by Hardy - Weinberg genetic equilibrium law to determine whether the genotypes were representative. χ^2 test and univariate Logistic regression was used to analysis the association of genetic variation with PCOS and other PCOS - related clinical indicators. SHEsis software was used to analyze whether there was linkage disequilibrium between the three gene points and the association between haplotype and PCOS risk. **Results** The distribution of genotypes in both groups complied with the law of genetic balance. After comparing the three sites of THADA genes rs12468394, rs13429458, and rs7563201 with PCOS, there was no correlation between them ($P > 0.05$), and further analysis of clinical indicators and gene correlation. The estradiol (E_2) in the PCOS group had significant differences in rs12468394 loci between CC, AC and AA genotypes ($P < 0.05$). **Conclusion** The THADA gene rs12468394, rs13429458 and rs7563201 gene polymorphisms have nothing to do with the susceptibility to PCOS in Urumqi women, but the rs12468394 mutation may be related to hormone disorders in PCOS patients.

Key words PCOS; THADA; Gene polymorphism

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是一种高度流行的内分泌疾病和妇科疾病, 伴有月经不规律、不孕、肥胖、多毛、痤疮和血生化水平异常等症候^[1-3]。据统计, 全球 18 ~ 44 岁的女性 PCOS 的发生率为 5% ~ 20%, 且呈逐年上升趋势^[4,5]。

许多研究表明遗传因素与 PCOS 的病因有密切关系, 经过 2 期 PCOS 的全基因组相关性研究 (genome - wide association studies, GWAS) 发现了 11 个 PCOS 的易感位点与 17 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP)^[6], 其中包括甲状腺腺瘤相关蛋白 THADA 基因。

甲状腺激素主要参与能量代谢, 若甲状腺功能障碍会干扰能量代谢^[7]。THADA 编码在肾上腺髓质、肾上腺皮质、甲状腺、胰腺、睾丸、胸腺、小肠和胃中表

基金项目: 中华医学会临床医学科研专项基金资助项目 (17020500719)

作者单位: 830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院

通讯作者: 赵静, 主任医师, 电子信箱: 1621097240@qq.com

达的甲状腺腺瘤相关蛋白,与能量代谢紊乱有关。研究表明,THADA 基因可能通过减少能量产生并增加肥胖易感性影响 PCOS 的风险^[7,8]。但是,确切病因仍未完全阐明。因此本研究旨在分析可能与 PCOS 发生相关的 THADA 基因多态性,为 PCOS 的诊断和病因学研究提供依据,为制定预防 PCOS 的措施奠定基础。

材料与与方法

1. 研究对象:经笔者医院医学伦理学委员会审核通过后,收集 2018 年 4 月~2019 年 10 月在新疆医科大学第一附属医院妇科门诊做备孕检查的健康备孕女性 166 例和同期同院生殖助孕中心的 PCOS 确诊患者 166 例临床资料及全血标本,用 iMLDR 技术检测 THADA 基因多态性。两组女性年龄控制在 20~35 岁且均已签署知情同意书,并排除合并糖尿病等内分泌疾病、其他妇科疾病、合并感染者。

2. 研究方法:主要包括以下两方面:(1)通过病历查阅的方式收集两组女性实验室检测指标:抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estrodiol, E₂)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)。(2)两组女性在静息空腹状态下自前臂肘正中静脉取 4ml 血,用全血基因组 DNA 快速提取试剂盒[天根生化科技(北京)有限公司,离心柱型]提取 DNA 并用微量分光光度计进行定量,检测 DNA 浓度。根据相关文献以及利用国际 Hap-Map 数据库中的中国人群基因组 SNPs 基因型信息(CHB),挑选与 PCOS 相关的 THADA 基因 3 个位点,分别为 rs12468394、rs13429458 和 rs7563201。根据

目标位点设计引物(上海生工生物工程有限公司提供,表 1),进行多重 PCR 反应。采用改良多重高温连接酶反应(improve multiplex ligasedetection reaction, iMLDR)技术测定基因型。

表 1 PCR 引物序列

位点		序列(5'→3')
rs12468394	F	GACCAGCCCATGAGGGATTTG
	R	TCCCTAGGGGGTCTGTGGCTAA
rs13429458	F	TCCAAATGAATGCACAATGGAGA
	R	CCGTGCTTCTGAACAAAGATACCA
rs7563201	F	CCATCTCTCCCTCATCAGCAC
	R	GCCATCCAGTGGCCTCA

3. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件和 SHEsis 软件对数据进行统计分析,所有研究对象进行基因位点的 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验。PCOS 组和对照组基因型和等位基因频率的变量组间比较采用 χ^2 检验,通过 Logistic 回归衡量两组基因组分布及等位基因频率的关联强度。随后用单因素方差分析去比较所研究的 PCOS 相关临床指标与相关基因位点的多种基因型。

结 果

1. THADA 基因位点的 Hardy-Weinberg 遗传平衡性检验:经 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验显示,THADA 基因的基因型频率分布均符合平衡定律(P 均 >0.05),而且,所选位点遗传标记在人群中的最小等位基因频率(MAF) $\geq 5\%$,由此提示,本次研究样本来自一个稳定的群体,收集的样本具有较好的代表性,详见表 2。

表 2 Hardy-Weinberg 遗传平衡性检验

位点	基因型	实际频数	预期频数	χ^2	P	等位基因	频率
rs12468394	AA	29	30.120	0.085	0.770	A	0.301
	AC	142	139.759			C	0.699
	CC	161	162.121				
rs13429458	CC	10	9.615	0.022	0.881	C	0.170
	CA	93	93.770			A	0.830
	AA	229	228.615				
rs7563201	AA	29	29.521	0.019	0.891	A	0.298
	AG	140	138.958			G	0.702
	GG	163	163.521				

2. THADA 基因各基因型和等位基因频率的分布比较:分析 PCOS 组和对照组各位点的基因型及基因

频率的分布,对等位基因进行 OR 值和 95% CI 的计算,分析比较不同等位基因的分布与 PCOS 发生的关

联。THADA 基因各位点的基因型和等位基因在两组女性中差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对各位点的等位基因纳入单因素 Logistic 回归分析中,发现各位

点 OR 值的 95% CI 均包含 1,尚不能认为不同等位基因是 PCOS 的危险因素,详见表 3。

表 3 PCOS 组和对照组各位点基因型及等位基因频率分布的结果 [$n(\%)$]

位点		PCOS 组	对照组	OR(95% CI)	χ^2	P
rs12468394	AA	13(7.83)	16(9.64)		1.067	0.587
	AC	68(40.96)	74(44.58)			
	CC	85(51.20)	76(45.78)			
	A	94(28.31)	106(31.93)	1.188(0.852 ~ 1.655)	1.030	0.310
	C	238(71.69)	226(68.07)			
rs13429458	CC	5(3.01)	5(3.01)		0.136	0.934
	CA	45(27.11)	48(28.92)			
	AA	116(69.88)	113(68.07)			
	C	55(16.57)	58(17.47)	1.066(0.711 ~ 1.598)	0.096	0.757
	A	277(83.43)	274(82.53)			
rs7563201	AA	12(7.23)	17(10.24)		1.191	0.551
	AG	69(41.57)	71(42.77)			
	GG	85(51.20)	78(46.99)			
	A	93(28.01)	105(31.63)	1.189(0.852 ~ 1.658)	1.036	0.309
	G	239(71.99)	227(68.37)			

3. THADA 基因在不同遗传模型中基因突变与 PCOS 易感性分析:进一步构建模型分析 THADA 基因多态性与 PCOS 易感性进行关联分析,THADA 基因 3 个位点在不同模型下两组间比较,差异无统计学意义,详见表 4。

4. 3 个基因位点多态性与临床指标之间的联系:对两组女性进行 THADA 基因各位点与临床指标之间的关联性分析,发现 PCOS 组中 E_2 在 rs12468394 位点 CC、AC、AA 3 个基因型间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组中 E_2 在 THADA 基因 rs13429458 位点 AA、CA、CC 3 个基因型间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 5 ~ 表 7。

5. 3 个基因位点的连锁不平衡分析:采用 SHEsis 软件分析 THADA 基因 3 个位点的连锁不平衡,按规定,当 $D' > 0.8$ 和 $r^2 > 0.33$ 时代表所分析的两位点连锁不平衡, D' 值和 r^2 值越接近于 1,说明其连锁越明显^[9]。检验结果如表 8 和图 1 所示,THADA 基因 rs12468394 位点与 rs13429458 位点、rs12468394 位点与 rs7563201 位点、rs13429458 位点与 rs7563201 位点间均具有较强的连锁不平衡 ($D' \geq 0.85$)。基于上述构建单倍体型满足单倍体型频率 > 0.03 的条件时

THADA 基因 Block 可形成 3 种单倍型。经分析,THADA 基因的各单倍体型与 PCOS 发生风险未观察到明显统计学关联 ($P > 0.05$, 95% CI 包含 1),详见表 9。

讨 论

PCOS 是临床上常见的妇科及内分泌科疾病,近年来,虽然大量 PCOS 相关研究对于 PCOS 的诊治工作做出了重大贡献,但 PCOS 的发生率在世界范围内仍呈现逐年上升的趋势,其中各国报道的育龄期女性 PCOS 发生率为 5% ~ 20%^[2]。我国育龄期女性 PCOS 发生率为 5.6%^[10]。因此,PCOS 的研究依然是内分泌及妇科学术界的热点。目前关于 PCOS 的发生机制尚未完全阐明,大量研究资料显示,PCOS 的发生是多种因素综合作用的结果,包括环境因素以及遗传因素,遗传因素是多因素变异累积的过程,涉及多种基因异常^[11-13]。

THADA 基因,也称甲状腺腺瘤相关蛋白,位于 2 号染色体短臂 2p21,首次发现于甲状腺瘤。THADA 的遗传变异可能改变能量消耗并导致体重增加,肥胖会增加胰岛素抵抗。因此,THADA 基因变异可能通过胰岛素抵抗增加 PCOS 风险^[6]。II 期 GWAS 研究

表 4 不同模型中 PCOS 组与对照组各基因多态性的关联性分析 [n(%)]

位点	遗传模型	PCOS 组	对照组	OR (95% CI)	P
rs12468394	相加模型				
	CC	85 (51.20)	76 (45.78)	1 (ref)	
	AC	68 (40.96)	74 (44.58)	0.822 (0.523 ~ 1.291)	0.394
	AA	13 (7.83)	16 (9.64)	0.726 (0.328 ~ 1.608)	0.431
	显性模型				
	CC	85 (51.20)	76 (45.78)	1 (ref)	
	AC + AA	81 (78.80)	90 (54.22)	0.805 (0.523 ~ 1.238)	0.323
	隐性模型				
	CC + AC	153 (92.17)	150 (90.36)	1 (ref)	
	AA	13 (7.83)	16 (9.64)	0.797 (0.370 ~ 1.713)	0.560
rs13429458	相加模型				
	AA	116 (69.88)	113 (68.07)	1 (ref)	
	CA	45 (27.11)	48 (28.92)	0.913 (0.564 ~ 1.479)	0.712
	CC	5 (3.01)	5 (3.01)	0.974 (0.275 ~ 3.456)	0.968
	显性模型				
	AA	116 (69.88)	113 (68.07)	1 (ref)	
	CC + CA	50 (30.12)	53 (31.93)	0.919 (0.577 ~ 1.463)	0.722
	隐性模型				
	AA + CA	161 (96.99)	161 (96.99)	1 (ref)	
	CC	5 (3.01)	5 (3.01)	1.000 (0.284 ~ 3.521)	1.000
rs7563201	相加模型				
	GG	85 (51.20)	78 (46.99)	1 (ref)	
	AG	69 (41.57)	71 (42.77)	0.892 (0.568 ~ 1.401)	0.619
	AA	12 (7.23)	17 (10.24)	0.648 (0.291 ~ 1.442)	0.288
	显性模型				
	GG	85 (51.20)	78 (46.99)	1 (ref)	
	AA + AG	81 (48.80)	88 (53.01)	0.845 (0.549 ~ 1.299)	0.442
	隐性模型				
	GG + AG	154 (92.77)	149 (89.76)	1 (ref)	
	AA	12 (7.23)	17 (10.24)	0.683 (0.315 ~ 1.479)	0.333

表 5 THADA 基因 rs12468394 位点各基因型与 PCOS 相关因素分析 [M(Q₁, Q₃)]

组别	因素	CC	AC	AA	F/χ ²	P
PCOS 组	AMH	6.348 (5.625, 7.251)	7.013 (5.970, 8.056)	5.477 (4.408, 6.546)	0.995	0.372
对照组	AMH	4.719 (4.120, 5.317)	4.578 (4.091, 5.065)	4.357 (3.429, 5.285)	0.182	0.834
PCOS 组	FSH	5.986 (5.154, 6.819)	5.697 (5.121, 6.272)	5.390 (3.789, 6.991)	0.275	0.760
对照组	FSH	5.959 (4.661, 7.258)	5.438 (5.099, 5.777)	5.454 (4.891, 6.017)	0.347	0.707
PCOS 组	LH	6.301 (5.134, 7.467)	20.231 (2.803, 37.658)	5.779 (4.016, 7.541)	1.833	0.163
对照组	LH	5.438 (4.702, 6.607)	4.830 (4.167, 5.492)	5.233 (3.973, 6.493)	1.047	0.353
PCOS 组	E ₂	230.754 (172.343, 228.291)	176.130 (165.335, 263.018)	146.421 (88.860, 203.982)	3.067	0.049
对照组	E ₂	180.402 (159.687, 191.617)	184.010 (159.507, 203.081)	193.961 (142.132, 3126.040)	0.140	0.869
PCOS 组	LH/FSH	1.287 (1.056, 1.518)	3.243 (0.755, 5.731)	1.284 (0.763, 1.805)	1.743	0.178
对照组	LH/FSH	1.053 (0.877, 1.229)	0.878 (0.764, 0.991)	0.930 (0.727, 1.132)	1.488	0.229
PCOS 组	FPG	4.998 (4.741, 5.255)	4.980 (4.881, 5.080)	4.937 (4.849, 5.024)	0.029	0.972
对照组	FPG	4.959 (4.828, 5.090)	4.826 (4.704, 4.949)	4.969 (4.738, 5.200)	1.268	0.284
PCOS 组	Hcy	9.065 (8.667, 9.462)	9.720 (9.014, 10.426)	10.325 (9.065, 11.704)	2.440	0.090
对照组	Hcy	9.410 (9.069, 9.750)	9.374 (8.920, 9.829)	9.029 (8.577, 9.480)	0.349	0.706

表6 THADA 基因 rs13429548 位点各基因型与 PCOS 相关因素分析[M(Q₁, Q₃)]

组别	因素	CC	AC	AA	F/χ ²	P
PCOS 组	AMH	6.524 (5.815, 7.232)	6.716 (5.534, 7.899)	7.270 (0.621, 13.919)	0.115	0.892
对照组	AMH	4.532 (4.051, 5.012)	4.831 (4.367, 5.294)	4.634 (2.091, 7.177)	0.279	0.757
PCOS 组	FSH	5.767 (5.144, 6.390)	5.816 (4.993, 6.639)	7.112 (2.216, 12.009)	0.413	0.662
对照组	FSH	5.826 (4.948, 6.703)	5.339 (4.877, 5.802)	5.602 (5.136, 6.068)	0.250	0.779
PCOS 组	LH	14.577 (4.372, 24.783)	5.596 (4.369, 6.823)	8.712 (0.131, 17.555)	0.613	0.543
对照组	LH	5.567 (4.868, 6.267)	4.781 (3.996, 5.566)	2.450 (0.793, 5.693)	2.556	0.081
PCOS 组	E ₂	214.581 (175.635, 234.806)	168.986 (142.511, 243.721)	199.728 (34.188, 365.268)	1.298	0.276
对照组	E ₂	176.463 (161.028, 185.508)	188.132 (160.074, 231.232)	292.020 (26.497, 557.563)	3.858	0.023
PCOS 组	LH/FSH	2.514 (1.055, 3.972)	1.034 (0.823, 1.246)	1.696 (0.093, 3.484)	0.804	0.449
对照组	LH/FSH	1.013 (0.888, 1.138)	0.898 (0.751, 1.045)	0.451 (0.156, 1.047)	2.312	0.102
PCOS 组	FPG	5.028 (4.835, 5.221)	4.893 (4.811, 4.976)	4.840 (4.840, 4.840)	0.438	0.646
对照组	FPG	4.910 (4.805, 5.014)	4.881 (4.727, 5.034)	4.898 (4.737, 5.059)	0.048	0.954
PCOS 组	Hcy	9.268 (8.922, 9.614)	9.788 (8.763, 10.814)	10.022 (7.624, 12.420)	0.922	0.400
对照组	Hcy	9.355 (9.102, 9.607)	9.360 (8.684, 10.036)	9.390 (9.390, 9.390)	0.001	0.999

表7 THADA 基因 rs7563201 位点各基因型与 PCOS 相关因素分析[M(Q₁, Q₃)]

组别	因素	CC	AC	AA	F/χ ²	P
PCOS 组	AMH	6.441 (5.630, 7.252)	6.706 (5.733, 7.678)	7.096 (4.411, 9.781)	0.191	0.826
对照组	AMH	4.735 (4.147, 5.323)	4.543 (4.044, 5.041)	4.427 (3.548, 5.307)	0.193	0.825
PCOS 组	FSH	6.091 (5.255, 6.927)	5.444 (4.892, 5.996)	6.076 (4.350, 7.801)	0.803	0.450
对照组	FSH	5.845 (4.574, 7.115)	5.545 (5.205, 5.884)	5.472 (4.945, 5.999)	0.130	0.878
PCOS 组	LH	6.331 (5.166, 7.495)	19.872 (2.696, 37.049)	6.422 (3.365, 9.478)	1.717	0.183
对照组	LH	5.592 (4.656, 6.529)	4.848 (4.170, 5.526)	5.320 (4.128, 6.512)	0.848	0.430
PCOS 组	E ₂	223.823 (167.264, 228.404)	182.457 (168.765, 260.181)	156.658 (91.900, 221.513)	1.772	0.176
对照组	E ₂	181.159 (161.211, 191.850)	183.197 (157.441, 203.291)	193.728 (145.405, 308.170)	0.124	0.883
PCOS 组	LH/FSH	1.281 (1.050, 1.513)	3.249 (0.798, 5.699)	1.129 (0.725, 1.532)	1.808	0.167
对照组	LH/FSH	1.048 (0.876, 1.220)	0.874 (0.757, 0.991)	0.944 (0.752, 1.135)	1.432	0.242
PCOS 组	FPG	4.885 (4.784, 4.985)	5.125 (4.820, 5.431)	4.902 (4.827, 4.977)	1.463	0.235
对照组	FPG	4.943 (4.813, 5.073)	4.840 (4.715, 4.966)	4.960 (4.746, 5.173)	0.775	0.462
PCOS 组	Hcy	9.095 (8.705, 9.484)	9.699 (8.997, 10.400)	10.285 (8.702, 11.867)	2.059	0.131
对照组	Hcy	9.408 (0.166, 9.076)	9.393 (0.236, 8.923)	8.977 (0.233, 8.483)	0.489	0.614

表8 PCOS 组和对照组 THADA 基因多态性位点连锁不平衡检验

SNP	rs12468394	rs13429458	rs7563201
rs12468394	-	0.395	0.805
rs13429458	0.911	-	0.388
rs7563201	0.904	0.897	-

“-”左下方为 D' 值,右上方为 r² 值

结果显示 THADA 基因 rs12468394、rs13429458、rs12478601 与汉族女性 PCOS 发病有关^[14]。随后一项家系研究进一步证实了 rs13429458 与 PCOS 的关系^[15]。国外一项针对欧美人的研究中 rs12468394 也得到了验证,但提示 rs13429458、rs12478601 并无关联。Louwers 等^[16] 进行的 Meta 分析显示,rs12468394、rs12478601 位点与 PCOS 易感性有一定的关系,rs13429458 与之无关。由于众多研究结果不一致,因此本研究也分析 THADA 基因 rs12468394、rs13429458

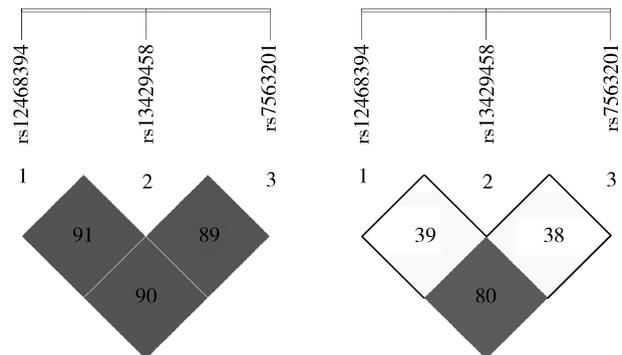


图1 THADA 基因多态性各位点连锁不平衡检验
左侧为 D' 检验,右侧为 r² 检验

及 rs7563201 位点,但以上 3 个位点在 PCOS 和对照组女性中比较,差异无统计学意义 (P > 0.05)。对其进行进一步的分析,在 3 种模型下分析其与 PCOS 的关联性,仍未发现 SNP 位点的显著差异性,因此未得出

表9 THADA 基因构建的单倍体型在 PCOS 组和对照组中的分布 [n(%)]

单倍体型	PCOS 组	对照组	χ^2	P	OR(95% CI)
AAA	37.33(11.24)	43.16(13.00)	0.418	0.518	0.857(0.536 ~ 1.369)
ACA	48.50(14.61)	55.71(16.78)	0.513	0.474	0.857(0.563 ~ 1.307)
CAG	227.39(68.49)	217.57(65.53)	1.120	0.290	1.204(0.854 ~ 1.698)

THADA 基因多态性是 PCOS 的危险因素或保护因素的结论。得出上述结论的可能原因是这些位点与 PCOS 发生风险存在微效作用,而本次研究由于样本数量不够多,导致其检验效能不够强;但也有可能是这些位点的确与 PCOS 发生不相关。

既往基因型-表型研究表明,THADA 基因与脂代谢和 LH、T 分泌关系密切,对 PCOS 临床特点的改变有一定的影响,且与卵巢多囊改变的表型有关^[17]。故本研究进一步在 THADA 基因 rs12468394、rs13429458、rs7563201 这 3 个位点的不同基因型下分析两组女性临床检测指标的差异,在 PCOS 组中 rs12468394 位点杂合子突变 CA 型的 E₂ 水平低于野生型纯合子 CC 型,且差异均有统计学意义 (P < 0.05),而对照组中刚好相反。分析其原因可能是该位点突变有可能会影响下丘脑-垂体-卵巢轴调节功能,使 E₂ 水平降低,但具体机制还需要进一步分析。

本研究也具有一定的局限性,本研究为单中心研究,且样本例数偏少,可能出现患者的选择偏倚,而且在分析相关基因型与疾病关联时出现个别基因型未检测的现象,导致这种现象的原因可能是样本量不足所引起的偏倚。因此笔者将在后续入选病例中,完善实验设计,补充样本量,对 PCOS 相关因素及机制进行更全面、深入的研究。

参考文献

- 南文惠,龙杰,董梦姣,等. 多囊卵巢综合征患者易合并自身免疫性甲状腺疾病的相关机制研究进展 [J]. 医学综述, 2019, 25(19): 3756-3760, 3766
- Jing Z, Yang L, Yu J, et al. Efficacy of acupuncture on menstrual frequency in women with polycystic ovary syndrome: protocol for a randomized, controlled trial [J]. *Medicine*, 2017, 96(47): e8828
- Krysiak R, Okopien B, Gdula-Dymek A, et al. Update on the management of polycystic ovary syndrome [J]. *Pharmacol Rep*, 2006, 58(5): 614-625
- Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106: 6-15
- 柳芬. 参连补肾方对 PCOS 患者性激素及胰岛素抵抗的影响

[J]. 中国中医药科技, 2019, 26(1): 99-101

- Park S, Liu M, Zhang T. THADA_ rs13429458 minor allele Increases the risk of polycystic ovary syndrome in Asian, but not in caucasian women: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(10): 661-670
- Kowalczyk K, Franik G, Kowalczyk D, et al. Thyroid disorders in polycystic ovary syndrome [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(2): 346-360
- Morarau A, Cakan-Akdogan G, Strassburger K, et al. THADA regulates the organismal balance between energy storage and heat production [J]. *Developmental Cell*, 2017, 41(1): 72-81. e6
- Jiao X, Chen W, Zhang J, et al. Variant alleles of the ESR1, PPARG, HMG2, and MTHFR genes are associated with polycystic ovary syndrome risk in a Chinese population: a case-control study [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 30(9): 504
- Li R, Zhang Q, Yang D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study [J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(9): 2562-2569
- Glintborg D, Andersen M. An update on the pathogenesis, inflammation, and metabolism in hirsutism and polycystic ovary syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2010, 26(4): 281-296
- Gilling-Smith C. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79(4): 1158-1165
- Shaini J, Shankar BR, Rasika B, et al. PCOSKB: a KnowledgeBase on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with Polycystic Ovary Syndrome [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 44(D1): 1032
- Shi Y, Zhao H, Shi Y, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome [J]. *Nat Genet*, 2014, 44(9): 1020-1025
- Zhuang J, Wang X, Xu L, et al. Antidepressants for polycystic ovary syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 5(5): 1176-1176
- Louwers YV, Stolk L, Uitterlinden AG, et al. Cross-ethnic meta-analysis of genetic variants for polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12): 2006-2012
- Cui L, Zhao H, Zhang B, et al. Genotype-phenotype correlations of PCOS susceptibility SNPs identified by GWAS in a large cohort of Han Chinese women [J]. *Human Reprod*, 2013, 28(2): 538-544

(收稿日期: 2020-06-09)

(修回日期: 2020-06-22)