

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.02.012  
文章编号: 1005-8982(2020)02-0066-06

## MicroRNA 与多囊卵巢综合征关系的研究进展

张坤<sup>1</sup>, 孙秀芹<sup>2</sup>

(1. 济宁医学院 研究生院, 山东 济宁 272000; 2. 济宁市第一人民医院 生殖医学科, 山东 济宁 272100)

**摘要:** 多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄妇女最常见的一种生殖内分泌疾病, 卵泡发育成熟障碍为其主要临床特征, 普遍认为由环境及基因遗传导致。microRNA(miRNA)在进化上具有高度保守性和表达上具有空间特异性, 在转录后水平上调节细胞的增殖、分化及凋亡等活动。由于miRNA广泛表达于子宫及双附件等雌性生殖器官, 所以其异常表达将直接影响卵巢生理功能、卵泡及卵母细胞的正常发育。miRNA在颗粒细胞增殖、胰岛素抵抗、高雄激素血症等方面促进了PCOS的发生、发展。

**关键词:** 多囊卵巢综合征; 微RNAs; 胰岛素

**中图分类号:** R711.75

**文献标识码:** A

## Research progress on the relationship between miRNAs and polycystic ovary syndrome

Kun Zhang<sup>1</sup>, Xiu-qin Sun<sup>2</sup>

(1. Graduate school of Jining Medical College, Jining, Shandong 272000, China; 2. Department of Reproductive Medicine, Jining First People's Hospital, Jining, Shandong 272100, China)

**Abstract:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common reproductive endocrine disease in women of childbearing age. Follicular developmental maturation is its main clinical feature and is generally thought to be caused by environmental and genetic inheritance. MiRNA is highly conserved in evolution and spatially specific in expression, and exerts its regulatory function at the post-transcriptional level, regulating cell proliferation, differentiation, apoptosis and other activities. Because mirnas are widely expressed in female reproductive organs such as uterus and bilateral appendages, their abnormal expressions will directly affect the physiological function of ovary, normal development of follicles and oocytes. A large number of studies have shown that miRNA promotes the generation and development of PCOS in granulosa cell proliferation, insulin resistance, hyperandrogenemia and other aspects.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome; microRNAs; insulin

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄妇女最常见的生殖内分泌疾病, 根据在中国10个省进行的大规模流行病学调查, 19~45岁的中国汉族妇女中该病的发病率为5.6%<sup>[1]</sup>。PCOS临床表现呈高度异质性, 卵巢多囊样改变、高雄激素血症、稀发或无排卵为其基本特征, 并常伴有胰岛素抵抗、肥

胖及血脂异常等代谢综合征, 同时易并发子宫内膜癌变、心血管系统疾病等远期并发症, 给患者社会、心理及经济带来严重负担<sup>[2-3]</sup>。近年来随着基因测序技术的迅速发展, 有研究发现microRNA(miRNA)在PCOS患者与正常人群存在差异表达, 因此miRNA有望成为PCOS早期诊断的生物学标志物, 亦可能成为

收稿日期: 2019-07-30

[通信作者] 孙秀芹, E-mail: sxuqin@126.com

PCOS 的治疗靶点<sup>[1]</sup>。本文就 miRNA 与 PCOS 相关性作一综述, 以期为进一步的病因研究及临床诊断提供参考。

## 1 miRNA 的定义

miRNA 是经过 Dicer 加工之后的一类长约 23 个核苷酸序列的内源性非蛋白质编码单链 RNA, 广泛存在于真核细胞中, 通过其位于 5' 端 2 ~ 8 个特定的 seed 核苷酸序列与靶 mRNA 的 3' 非编码区相结合, 在转录后水平 (降解 mRNA 或阻遏翻译) 对基因进行表达调控, 包括参与炎症反应、调节细胞增殖、凋亡及癌变等活动, 在多种病理过程中扮演着重要角色<sup>[4]</sup>。通过用于 miRNA 鉴定及分类的数据库, 已鉴定出 1 527 种人类 miRNA 并可至少调节 30% 的基因表达<sup>[2,5]</sup>。

## 2 miRNA 与卵泡发育异常

尽管 PCOS 的临床和生化指标存在典型的异质性, 但卵泡发育异常被认为是其共同特征<sup>[2]</sup>。缝隙连接介导卵母细胞与颗粒细胞相连, 颗粒细胞为排卵前卵母细胞的发育、募集、选择提供营养物质和生长调节剂, 颗粒细胞异常的增殖、凋亡势必会影响卵母细胞的发育障碍, 导致卵巢多囊样改变<sup>[5]</sup>。

### 2.1 miRNA 在颗粒细胞中异常表达

XU 等<sup>[6]</sup>通过 miRNA 芯片和实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 技术鉴定 PCOS 患者颗粒细胞中 miRNA 谱与正常女性中的表达差异。结果显示, 在 59 个 miRNA 谱中, PCOS 患者有 21 个 miRNA 表达上调, 38 个表达下调, 这提示异常表达的 miRNA 参与了 PCOS 的发生, 并通过差异表达的 miRNA 识别出主要与 Notch 信号通路、PI3K/Akt 通路、Wnt 通路有关。XUE 等<sup>[7]</sup>同样利用基因芯片技术检测到 7 种 miRNA 在颗粒细胞中呈差异性表达, 7 个全部上调, 无下调, 并通过 qRT-PCR 验证指出 miR-3188 和 miR-3135b 表达明显上调, 并与促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 呈负相关, 其中 miR-3188 更与肥胖程度呈正相关。以上研究表明, miRNA 的表达失调可能与 PCOS 的发生发展密切相关。

### 2.2 特定 miRNA 促进颗粒细胞增殖

死亡相关蛋白激酶 1 是依赖 Caspase-3 死亡信号通路中的一个调节因子, 在细胞增殖、凋亡中发挥重要作用, 还可激活 JAK2/STAT3 等多种有丝分裂和

抗凋亡信号通路协同增强细胞凋亡<sup>[8]</sup>。此外, 死亡相关蛋白激酶 1 还可触发 PI3K/Akt 和胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路的激活, 参与颗粒细胞的凋亡<sup>[9]</sup>。PCOS 患者颗粒细胞中高表达的 miR-141-3p 作用于靶基因死亡相关蛋白激酶 1 的 3' -UTR 位点, 导致死亡相关蛋白激酶 1 mRNA 及蛋白表达降低, 从而促进颗粒细胞增殖<sup>[10]</sup>。

转录因子叉头盒 O1 (factor forkhead box O1, FOXO1) 是 miR-183-96-182 簇靶基因, 其编码蛋白可降低细胞增殖速率并促进细胞周期转变, 利用 siRNA 选择性敲除该簇可通过上调叉头盒蛋白来降低颗粒细胞的增殖, PCOS 患者颗粒细胞中高表达的 miR-183-96-182 簇明显抑制 FOXO1 mRNA 及蛋白水平, 促使颗粒细胞增殖, 并向 S 期转换, 影响卵泡发育导致排卵障碍<sup>[11]</sup>。miR-183-96-182 簇抑制物可降低颗粒细胞增殖的相对速率, 类似的结果在乳腺癌细胞中也有报道<sup>[12]</sup>。

Notch 信号通路因该基因的部分功能缺失会在果蝇翅膀的边缘造成缺刻而得名, 在进化上高度保守, 通过相邻细胞之间的相互作用调节细胞、组织、器官的分化和发育, 可与丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activation protein kinase, MAPK) /ERK 信号通路协同, 是许多细胞过程中广泛使用的信号途径, 包括细胞迁移、黏附、增殖与凋亡<sup>[13]</sup>。Notch 3 和 MAPK 3 的 mRNA 和蛋白表达与 miR-483-5p 呈负相关, 颗粒细胞中高表达的 miR-483-5p 与上述 2 种基因 3' UTR 相结合抑制蛋白表达, 进而促使颗粒细胞的增殖<sup>[14]</sup>。

除了高表达 miRNA 可调控颗粒细胞增殖与凋亡外, 低表达的 miRNA 亦可激活颗粒细胞增殖通路。miR-145 可抑制细胞增殖并促进其凋亡, 已被证实具有抑癌作用, 在肝癌、胃癌、乳腺癌及视网膜母细胞瘤中被证实表达下调<sup>[4, 15]</sup>。CAI 等<sup>[16]</sup>研究发现, 在 PCOS 患者颗粒细胞中低表达的 miR-145 最终导致了颗粒细胞的异常增殖, 其潜在机制与靶向抑制胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) 有关。同时该研究还指出, 高浓度的胰岛素可进一步降低 miR-145 的表达, 上调 IRS1 蛋白的表达, 促进细胞增殖。此外, ZHONG 等<sup>[17]</sup>报道, PCOS 患者中表达下调的 miR-19b 通过靶向结合并促进胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 表达, 促进细胞周期蛋白 D1 和 CDK1 的表达来促进颗粒细胞增殖, 同时, 进一步验证了胰岛素可进一步降低 miR-19b 的表达,

促进细胞增殖。同时, GENG 等<sup>[18]</sup>报道, 胰岛素可以抑制 miR-99a 的表达, 尤其是在浓度超过 80ng/ml 时, PCOS 患者低表达的 miR-99a 抑制靶基因 IGF-1R 蛋白的翻译过程而非转录阶段, 阻止颗粒细胞凋亡。由此可见, 低表达的 miR-145、miR-19b 和 miR-99a 促进了颗粒细胞的增殖, 而高胰岛素又导致其低表达, 两者相互关联, 形成恶性循环。此外, JIANG 等<sup>[19]</sup>研究指出, miR-324-3p 在 PCOS 大鼠卵巢中的表达明显降低, 可通过靶向激活 WNT2B 促进颗粒细胞增殖。

综上所述, 特定 miRNA 在颗粒细胞中的异常表达, 可导致颗粒细胞的异常增殖最终导致异常卵泡发育和卵泡过度形成, 将为病因研究提供新的基础。

### 3 miRNAs 与胰岛素抵抗

机体在生理水平的胰岛素下对葡萄糖的吸收和利用效能的下降称之为胰岛素抵抗, 为维持相对正常的血糖水平机体代偿性增加胰岛素含量继而形成高胰岛素血症<sup>[1]</sup>。高胰岛素血症除可能导致糖尿病、肥胖等并发症外, 还可作用于卵巢性激素合成通路的 P450 系统, 影响雄激素合成的有关限速酶, 使雄激素/雌激素比例失调, 干扰卵泡发育<sup>[20-21]</sup>。

#### 3.1 miRNA 影响 GLUT4 的表达

葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 是胰岛素敏感性蛋白, 介导脂肪细胞葡萄糖的易化扩散, 维持脂肪组织糖代谢稳态, 当血糖水平较低时, GLUT4 被储存在脂肪细胞内, 阻止 GLUT4 到达细胞表面并将葡萄糖转运到细胞内, 反之当血糖水平较高时 GLUT4 在接收到胰岛素产生的细胞内信号后被转运到细胞膜表面, 导致葡萄糖的摄取, 因此需要有足够细胞内保留和对胰岛素刺激的快速反应才能发挥其维持血糖稳态的功能, 与 2 型糖尿病或 PCOS 胰岛素抵抗的发生密切相关<sup>[22]</sup>。YANG 等<sup>[23]</sup>利用定量 PCR 技术显示, 在伴有胰岛素抵抗的 PCOS 小鼠模型中, miR-33b-5p 水平与健康对照组相比显著高表达, 且与通过免疫印迹技术得到的 GLUT4 蛋白量呈负相关。高迁移非组蛋白 2 基因可直接与 GLUT4 的 5' 启动子区结合促进其表达, 也可通过结合基因间接促进 GLUT4 表达。高表达的 miR-33b-5p 通过靶向沉默高迁移非组蛋白 2 进而减少 GLUT4 表达, 影响胰岛素敏感性, 导致血糖升高。相反, 随着 miR-33b-5p 抑

制剂浓度的增加, 其表达水平逐渐下降, 而高迁移非组蛋白 2、甾醇调节元件结合蛋白 1 及 GLUT4 mRNA 和蛋白水平呈浓度依赖性升高。同样, XIAO 等<sup>[24]</sup>在 RNA 杂交鼠脂肪细胞中发现, 高表达的 miR-93 与 GLUT4 3' UTR 末端结合位点相结合明显抑制 GLUT4 基因转录从而阻遏 GLUT4 蛋白表达。

#### 3.2 miRNA 直接促进胰岛素生成

miRNA 除可通过影响 GLUT4 在脂肪细胞内的表达升高血糖外, 还可通过增加胰岛素的释放, 来参与高胰岛素血症的发生。P85 蛋白是磷脂酰肌醇-3-激酶的调节亚基, 在胰岛素信号通路中发挥重要作用。LIU 等<sup>[25]</sup>实验证实, PCOS 患者中 miR-29 家族表达量下调与胰岛素抵抗相关, AICAR 是一种可通透细胞膜 AMP-activated protein kinase 的激活剂, 通过下调 miR-29 表达从而增加其靶基因 P85 的表达, 增强卵巢组织中胰岛素信号通路途径, 促进胰岛素的释放。IGF-1 是一种分子结构类似于胰岛素的多肽蛋白激素, 通过与 IGF-1 受体 (跨膜受体) 的结合可以发挥与胰岛素类似的生物效应, 已被证明可以增加肝脏和肌肉对胰岛素的敏感性。DONG 等<sup>[26]</sup>实验发现, 通过 miR-122 模拟物放大 miR-122 表达可通过直接靶向 IGF-1 mRNA 的 3'UTR 显著下调 IGF-1, 当 miR-122 靶向的 IGF-1 3'UTR 位点发生突变时, 这种效应基本消除。提示 miR-122 通过与 IGF-1 的结合并抑制其表达, 沉默了 IGF1 的生理作用, 降低了胰岛素敏感性。同时, IGF-1 除可通过增加胰岛素敏感性外, 还可通过抑制糖异生过程来抑制高血糖<sup>[27]</sup>。表明 miR-122 可通过不同维度造成胰岛素抵抗及血糖升高。此外, 与健康对照组及 PCOS 非胰岛素抵抗组患者相比, 胰岛素抵抗 PCOS 患者血清中 miR-320 表达水平下降, miR-320 可使 IRS 表达降低进而抑制细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2) 通路的磷酸化来调节胰岛素抵抗<sup>[28]</sup>。而与之相矛盾的是, EL-SHAL 等<sup>[29]</sup>研究显示 miR-320 在 PCOS 胰岛素抵抗性脂肪细胞中的表达水平呈上调趋势, 这可能与 PCOS 的异型性、对照组差异性等有关。因此, miR-320 在 PCOS 患者中的表达差异以及参与胰岛素抵抗和糖代谢的机制还需进一步证实。

综上所述, miRNA 可通过影响 GLUT4 在脂肪细胞内的表达和增加胰岛素释放等不同方式途径参与 PCOS 患者胰岛素抵抗高胰岛素血症的发生。

## 4 miRNA 与高雄激素血症

在女性中, 雄激素的生物合成主要发生在卵巢和肾上腺皮质中, 雄激素水平的增高和 / 或雄激素受体活性增强均可引起高雄激素血症, 进而抑制卵泡的生长和成熟, 导致排卵不畅、多毛、痤疮等临床症状<sup>[30]</sup>。

### 4.1 miRNA 可抑制芳香化酶表达

黄体生成素 / 绒毛膜促性腺激素受体属于 G 蛋白偶联受体超家族, 表达于卵泡膜细胞和颗粒细胞, 在卵巢组织中, 颗粒细胞与卵泡膜细胞各司其职, 当受到黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 刺激时, LH 通过黄体生成素 / 绒毛膜促性腺激素受体发挥作用<sup>[4]</sup>。卵泡膜细胞可生成关键酶来参与雄激素的生物合成, 包括细胞色素 P450-17 $\alpha$  酶 (cytochrome P450 17 $\alpha$ -hydroxylase, CYP17)、3 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 (3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, 3 $\beta$ -HSD) 等, 胆固醇在 CYP11A 和 CYP17 的催化下生成孕烯醇酮并进一步转化为脱氢表雄酮, 继而在 3 $\beta$ -HSD 的催化下生成雄烯二酮, 成为双氢睾酮及睾酮的前体, 也可游离至颗粒细胞经 CYP19 转变为雌二醇, 芳香化酶 (aromatase, CYP19) 是细胞色素 P450 酶系中的一种, 可以催化雄烯二酮、睾酮脱去 19 位碳并使 A 环芳构化, 分别形成雌二醇和雌酮, 它是雌激素生物合成的限速酶, 其表达受到 Creb1 的调控<sup>[1]</sup>。WANG 等<sup>[31]</sup>发现, PCOS 患者高雄激素诱导 miR-27a-3p 的表达, 进而靶向抑制 Creb1 及其下游 Cyp19a1 基因的表达, 抑制雌二醇的产生, 造成雌激素和雄激素失衡。

此外, IGF1 还可通过促进促性腺激素释放激素的表达来增强 Gn 的释放, 并可协同 LH 作用于卵泡膜细胞受体增加雄激素的表达, 而 IGF2 可协同 FSH 提高颗粒细胞芳香化酶的表达使雄烯二酮转化为雌二醇, 为卵泡的最终成熟提供支持<sup>[32]</sup>。PCOS 小鼠模型过表达的 miR-186 可靶向促进 IGF1 的表达而抑制 IGF2 表达<sup>[33]</sup>。推测 IGF1 的增殖通过促进雄激素生成、IGF2 的减少通过影响雌激素生成 (卵泡晚期正反馈被削弱), 共同作用于 PCOS 的发生发展。

### 4.2 miRNA 可并联高胰岛素血症及高雄激素血症

尽管高胰岛素血症和高雄激素血症是 PCOS 的两个主要特征, 但两者之间的因果关系仍存在争议。在 XUE 等<sup>[7]</sup>的实验中, PCOS 患者中低表达的 miR-92a 可同时促进雄激素生成相关的 CYP17 基因以及胰岛

素生成相关的 IRS-2 基因的表达, 造成雄激素以及胰岛素分泌增加, 这提示两通路之间存在交叉, 但具体机制仍有待进一步研究。

综上所述, miRNA 可直接或间接影响雄激素合成限速酶导致激素失调, 并与胰岛素抵抗之间存在关联, 这将有助于进一步阐明高雄激素血症与胰岛素抵抗之间的关系。

## 5 miRNA 可作为 PCOS 的生物标志物

外周血 miRNA 具有数量多、在血清中稳定、具备抗核酸酶活性及易检测等生理特性, 可成为 PCOS 的无创性生物诊断标志物, 但因血清是由多种组织器官释放的化学物质所组成, 确定其特异性细胞来源是相对较为困难的, 且 miRNA 进入血液循环的特定机制仍未明了<sup>[17]</sup>。

最近一项 PCOS 患者和 12 例健康女性、11 例健康男性 (每组有 6 名受试者肥胖) 的病例对照研究显示, 血清中有 6 个 miRNA 在 PCOS 患者中表达增加而对照组中降低。对激素水平进一步分析表明, 睾酮水平仅与 miR-153、miR-140-5p 呈正相关, 提示 miRNA 受肥胖与雄激素的影响, 且表达水平随肥胖及雄激素严重程度而增加<sup>[33]</sup>。SONG 等<sup>[34]</sup>选择 21 例 PCOS 患者并挑选同数量与研究组年龄、体重指数相匹配的健康群众进行横断面研究, 微阵列分析 PCOS 血清表达谱发现 miR-4522、miR-324-3p 及 miR-6767-5p 表达下调 <0.67 倍, 然后采用 qRT-PCR 技术揭示只有 miR-6767-5p 及 miR-4522 在 PCOS 中是显著降低的, 且与性激素结合球蛋白、月经次数呈正相关, 与空腹血糖呈负相关, GO 功能分析系统表明细胞周期、免疫系统与其相关。此外, 借助于受试者工作特征曲线及曲线下面积进行敏感性分析表明, 两者的结合可区分 PCOS 患者和健康对照组。

综上所述, 通过检测血清中明显改变的 miRNA 将成为 PCOS 的一种新的诊断方式, 或将可替代现行的鹿特丹标准或 2018 年中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学所指定的最新诊断指南, 无需依靠多项诊断指标的叠加<sup>[35]</sup>。然而其缺点在于无法反应卵巢基础状态, 仍需进一步研究其作用及重要性。

## 6 总结

基于上述研究结果, miRNA 的异常表达确实与 PCOS 的颗粒细胞异常增殖凋亡、胰岛素抵抗、高雄

激素血症的发生发展有着密切的联系。然而, 目前的研究还无法区分 miRNA 表达的改变是 PCOS 的原因还是结果, 1 个 miRNA 可能针对多个 mRNA, 而 1 个 mRNA 3'UTR 可能由不同的 miRNA 调控, 从而进一步复杂化了问题, 并且, 大多数的研究规模较小, 多停留在生物信息学分析层面, 甚至存在矛盾的研究结果。因此, 随着 miRNA 分子生物学机制研究的逐渐深入, 表观遗传机制以及 PCOS 变异的 miRNA 谱的阐明可深入了解这种高度异质性疾病。因此, miRNA 作为一种新的 PCOS 调控因子, 是重要的候选基因, 可在 PCOS 的发病机制、病理生理学诊断和治疗中提供新的思路。

#### 参 考 文 献:

- [1] LV Y, SUN C, TIAN Y, et al. Association study of HNF1A in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 34(5): 677-682.
- [2] THACKRAY V G. Sex, microbes and polycystic ovary syndrome[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(1): 54-65.
- [3] LIU Y D, LI Y, FENG S X, et al. Long noncoding RNAs: potential regulators involved in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(11): 3890-3899.
- [4] 彭洁, 崔文. miRNA-378 家族研究进展 [J]. *济宁医学院学报*, 2019, 42(3): 189-195.
- [5] LI X, QI J, ZHU Q, et al. The role of androgen in autophagy of granulosa cells from PCOS[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(8): 1-4.
- [6] XU B, ZHANG Y W, TONG X H. Characterization of microRNA profile in human cumulus granulosa cells: identification of microRNAs that regulate Notch signaling and are associated with PCOS[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 404: 26-36.
- [7] XUE Y, LV J, XU P, et al. Identification of microRNAs and genes associated with hyperandrogenism in the follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5): 3913-3921.
- [8] XU L Z, LI B Q. DAPK1: a novel pathology and treatment target for alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(4): 2838-2844.
- [9] SHILOH R, BIALIK S. Ser289 phosphorylation activates both DAPK1 and DAPK2 but in response to different intracellular signaling pathways[J]. *Cell cycle*, 2019, 18(11): 1169-1176.
- [10] LI D, XU D, XU Y, et al. MicroRNA-141-3p targets DAPK1 and inhibits apoptosis in rat ovarian granulosa cells[J]. *Cell Biochem Funct*, 2017, 35(4): 197-201.
- [11] MOHAMMED B T, ESTEVES C L, AN GEBREMEDHN S, et al. MicroRNA-183-96-182 cluster regulates bovine granulosa cell proliferation and cell cycle transition by coordinately targeting foxo1[J]. *Biology of Reproduction*, 2016, 94(6): 127.
- [12] MOHAMMED B T, ESTEVES C L, DONADEU F X. Analyses of bovine luteal fractions obtained by FACS reveals enrichment of miR-183-96-182 cluster miRNAs in endothelial cells[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17(1): 41.
- [13] EL ZAOU I, BUCHER M, RIMOLDI D, et al. Conjunctival melanoma targeted therapy: mapk and pi3k/mtor pathways inhibition[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(7): 2764-2772.
- [14] DECMANN A, BANCOS I, KHANNA A, et al. Comparison of plasma and urinary microRNA-483-5p for the diagnosis of adrenocortical malignancy[J]. *J Biotechnol*, 2019, 297: 49-53.
- [15] KIM S, CHOI M C, JEONG J Y, et al. Serum exosomal miRNA-145 and miRNA-200c as promising biomarkers for preoperative diagnosis of ovarian carcinomas[J]. *J Cancer*, 2019, 10(9): 1958-1967.
- [16] CAI G, MA X, CHEN B, et al. MicroRNA-145 negatively regulates cell proliferation through targeting IRS1 in isolated ovarian granulosa cells from patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(6): 902-910.
- [17] 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.
- [18] GENG Y, SUI C, XUN Y, et al. miRNA-99a can regulate proliferation and apoptosis of human granulosa cells via targeting IGF-1R in polycystic ovary syndrome[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(2): 211-221.
- [19] JIANG Y C. The role of MiR-324-3p in polycystic ovary syndrome (PCOS) via targeting WNT2B[J]. *Eur Rev Med pharmacol Sci*, 2018, 22(11): 3286-3293.
- [20] 谢来娣, 张伊娜, 龚丽芬, 等. 多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗相关发病机制研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(8): 1926-1929.
- [21] 代会颖, 李泽武, 杨爱军. LncRNAs 与多囊卵巢综合征相关性的研究进展 [J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28(2): 206-209.
- [22] TANG S, TABET F, COCHRAN B J, et al. Apolipoprotein A-I enhances insulin-dependent and insulin-independent glucose uptake by skeletal muscle[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1350.
- [23] YANG Y, JIANG H, XIAO L. MicroRNA-33b-5p is overexpressed and inhibits GLUT4 by targeting HMGA2 in polycystic ovarian syndrome: an in vivo and in vitro study[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(6): 3073-3085.
- [24] XIAO D, ZHOU T, FU Y, et al. MicroRNA-17 impairs glucose metabolism in insulin-resistant skeletal muscle via repressing glucose transporter 4 expression[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 838: 170-176.
- [25] LIU J, YE C, LIU W, et al. AICAR enhances insulin signaling via downregulation of miR-29[J]. *Can J Physiol pharmacol*, 2016, 94(2): 1-7.
- [26] DONG L, HOU X, LIU F, et al. Regulation of insulin resistance by targeting the insulin-like growth factor 1 receptor with microRNA-122-5p in hepatic cells[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(5): 553-564.
- [27] de CANDIA P, SPINETTI G, SPECCHIA C, et al. A unique plasma microRNA profile defines type 2 diabetes progression[J]. *PLoS one*, 2017, 12(12): DOI: 10.1371/journal.pone.0188980.

- [28] RASHAD N M, ATEYA M A, SARAYA Y S, et al. Association of miRNA - 320 expression level and its target gene endothelin-1 with the susceptibility and clinical features of polycystic ovary syndrome[J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 39.
- [29] EL-SHAL A S, ZIDAN H E, RASHAD N M, et al. Association between genes encoding components of the Leutinizing hormone/ Luteinizing hormone-choriogonadotrophin receptor pathway and polycystic ovary syndrome in Egyptian women[J]. *IUBMB life*, 2016, 68(1): 23-36.
- [30] SØRENSEN A E, UDESEN P B, WISSING M L, et al. MicroRNAs related to androgen metabolism and polycystic ovary syndrome[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 259(Pt A): 8-16.
- [31] WANG M, LIU M, SUN J, et al. MicroRNA-27a-3p affects estradiol and androgen imbalance by targeting Creb1 in the granulosa cells in mouse polycytic ovary syndrome model[J]. *Reprod Biol*, 2017, 17(4): 295-304.
- [32] 刘莉,熊露,胡雅君,等. IGF-I 和 IGF-II 在多囊卵巢综合征大鼠模型卵巢组织中的表达及意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(5): 1152-1155.
- [33] SONG Y, YU G, XIANG Y, et al. Altered miR-186 and miR-135a contribute to granulosa cell dysfunction by targeting ESR2: a possible role in polycystic ovary syndrome[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 494: DOI: 10.1016/j.mce.2019.110478.
- [34] SONG D K, SUNG Y A. The role of serum microrna-6767-5p as a biomarker for the diagnosis of polycystic ovary syndrome[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): DOI: 10.1371/journal.pone.0163756.
- [35] 钱易,马翔. 多囊卵巢综合征诊断标准解读 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(3): 264-267.

(李科 编辑)