

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.20.005

文章编号: 1005-8982(2016)20-0021-06

论著

基于定量聚合酶链式反应技术的多囊卵巢综合征与促卵泡激素的受体基因多态性的相关性研究

沈亚, 丁家怡, 徐丽, 邵骏, 金华, 陈丽

(江苏省南通市妇幼保健院 生殖中心, 江苏 南通 226006)

摘要:目的 多囊卵巢是造成不孕和子宫内膜癌等疾病的重要因素之一,该研究目的是探索多囊卵巢与相关单核苷酸的多态性位点相关性。**方法** 该研究首先提出了一种改良的等位特异的定量聚合酶链式反应技术并对其进行了可靠性评估,随后对多囊卵巢患者和对照样本进行了卵泡刺激素受体基因两个单核苷酸的多态性位点进行了分型鉴定。**结果** 该研究结果显示其提出的改良的定量聚合酶链式反应方法进行单核苷酸的多态性位点分型准确度高,区分度好,与 Sanger 测序法获得的结果完全一致,能够很好的用于单核苷酸的多态性等多态性位点的分型鉴定;该实验对 152 例多囊卵巢患者和 152 例对照样本中卵泡刺激素受体基因两个单核苷酸的多态性位点分型检测结果显示 Thr307Ala 和 Asn680Ser 两个位点的等位基因频率和基因型频率均呈现了与多囊卵巢之间的显著相关性。**结论** 该研究结果表明卵泡刺激素受体基因的两个单核苷酸的多态性位点可能与多囊卵巢的发病密切相关,为深入探讨该疾病和进一步研究单核苷酸的多态性分型奠定了基础。

关键词: 单核苷酸的多态性分型;等位特异聚合酶链式反应;定量聚合酶链式反应;多囊卵巢综合征;卵泡刺激素受体

中图分类号: R588.6

文献标识码: A

Association analysis of follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphisms with polycystic ovarian syndrome

Ya Shen, Jia-yi Ding, Li Xu, Jun Shao, Hua Jin, Li Chen

(Department of Reproductive Center, Nantong Maternal and Child Health Hospital, Nantong, Jiangsu 226006, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between polycystic ovary syndrome (PCOS) and Follicle-stimulating hormone receptor. **Methods** Improved qPCR based SNP detection method was developed and used in genotyping of FSHR in PCOS. Validation was performed by Sanger sequencing. **Results** Results showed that it could be well genotyped by this qPCR based method, and all the results were consistent with Sanger sequencing. The distribution of the allele frequency and genotype frequency were significant differences between FSHR and PCOS, which indicated that the site of Thr307Ala and Asn680Ser might be closely related with PCOS. **Conclusions** It proves a novel method for SNP genotyping and the results denoted important foundation for SNP detection and PCOS investigation.

Keywords: single nucleotide polymorphism genotype; allele specific polymerase chain reaction; quantitative polymerase chain reaction; polycystic ovarian syndrome; follicle-stimulating hormone receptor

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是育龄妇女常见的内分泌及生殖功能障碍性

疾病,育龄期妇女的患病率为 4%~12%^[1-2]。临床表现,主要为闭经、多毛、肥胖、不孕等,并且伴有明显

收稿日期: 2016-01-06

[通信作者] 丁家怡, E-mail: djy916@126.com; Tel: 13806295506

的代谢异常,如胰岛素血症、胰岛素抵抗等^[3]。但是目前,PCOS 的发病机制仍不清楚,因此进一步探讨 PCOS 密切相关的基因及其多态性信息对于更好的了解并预防治疗该疾病意义重大。

促卵泡激素(follicle-stimulating hormone,FSH)具有调节固醇类激素的合成以及促进卵泡发育成熟的作用。因此,许多学者和临床工作者认为其与多囊卵巢综合征的发病存在重要的关系^[4]。从而围绕该基因开展一些探索研究,而且促卵泡激素的受体(follicle-stimulating hormone receptor,FSHR)也被认为是 PCOS 遗传的候选致病基因之一^[5-6]。国内外已经有一些研究针对 FSHR 的多核苷酸多态性位点的多态性进行研究,但是研究结论至今并不一致^[7-9]。FSHR 的基因多态性到底与 PCOS 有没有相关性仍需要进一步探索研究。

尽管基因多态性的研究技术已经非常成熟,但是随着生物技术的发展进步,诸如单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)检测这类技术仍然在不断地发展进步。近年来能够进行点突变定量检测的扩增受阻突变系统(amplification-refractory mutation system,ARMS)技术逐渐发展起来^[10-11],它结合 Taqman 荧光探针定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)技术能够高效准确地进行突变位点的检测和定性及定量分析,但是利用荧光探针的检测技术成本仍然较高,为此笔者借鉴 ARMS 的等位扩增技术,利用嵌入式荧光染料的定量 PCR 技术对 SNP 位点的检测技术进行了改良。并利用该改良的技术对 FSHR 基因的 2 个 SNP 位点 Asn680Ser 和 Thr307Ala 进行检测分析。在汉族人群中对其与多囊卵巢综合征之间的相关性进行进一步的探索研究,为更加确切的探查该疾病的发病机制提供了重要的基础数据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 3 月 -2015 年 8 月于南通市妇幼保健院就诊的 PCOS 患者共 152 例。PCOS 的纳入标准^[12]:①具有多囊卵巢综合征典型的临床特征:月经异常,不同程度的多毛或者肥胖;②B 超或腹腔镜检测显示多囊卵巢及卵巢无排卵现象(一侧或双侧卵巢中小于 10 mm 的卵泡数 >10 个);③近 2 个月内未使用类固醇类激素,月经周期第 3 天或闭经期黄体生成素与 FSH 的比值 >2,同时睾酮值 >2.2 nmol/L。

上述标准符合两项且同时排除其他内分泌疾病者可诊断为 PCOS。同时收集同期在该院就诊的对照样本 152 例。年龄与婚姻状况与 PCOS 组相匹配。所有研究对象均签署了参与本研究的知情同意书,本研究得到医院伦理委员会批准。

1.2 样本收集与 DNA 提取

所有的研究对象均在就诊当日抽取外周血 2 ml,乙二胺四乙酸盐抗凝。基因组 DNA 的提取采用碘化钠方法,简述如下:取 500 μ l 抗凝血,加 1 ml 无菌水,轻轻颠倒混匀,10 000 r/min 离心 3 min,弃上清液,加入 6 mol/L 碘化钠 NaI 100 μ l,混旋 20 s,加入 200 μ l 氯仿异戊醇,混匀 12 000 r/min 离心 5 min;转移上清液至新的离心管,加入 90 μ l 异丙醇,混匀,12 000 r/min 离心 5 min。弃上清液,沉淀用 75% 的乙醇清洗 2 次,用 50 μ l 无菌水溶解,Nano Drop 紫外分光光度计和 Qubit 荧光定量仪进行基因组 DNA 的质控分析。置入 -20℃冰箱冷冻保存或立刻进行后续的实验研究。

1.3 SNP 检测方法的建立与验证

1.3.1 引物的设计 根据两个 SNP 位点及其旁侧序列,设计 PCR 引物和检测探针,进行定量 PCR 扩增。见表 1。

1.3.2 SNP 多态性位点检测的原理 该检测方案为等位特异 PCR 与定量 PCR 两种技术的结合^[13],定量 PCR 应用嵌入式荧光染料方法进行。具体方案为:根据目标 SNP 的位点设计一组扩增引物,包括 2 条正向引物和 1 条通用的反向引物,正向引物分为野生型和突变型两种,在正向引物靠近 3'-末端的位置引入一个错配碱基(一般在靠近 3'-端的第 4 个碱基),这样可以大大降低非特异性扩增,提高野生型和突变型的区分度。

1.3.3 反应体系 总体积为 20 μ l,包含 DNA 模板(20 ng/ μ l)1 μ l,2 \times SYBR[®] Fast qPCR Mix 10 μ l,正向引物和反向引物各 1 μ l(10 μ mol),用双蒸水补

表 1 引物序列信息

名称	DNA 序列(5'-3')
307FW	GAAGTTGATTATATGAATCAGG
307FM	GAAGTTGATTATATGAATCAGA
307R	GTAGATTCCAATGCAGAGATCA
680FW	GCTCTTCAGCTCCCAGAGTCTCCAG
680FM	GCTCTTCAGCTCCCAGAGTCTCCAA
680R	CAAAGGCAAGACTGAATTATCATT

足至 20 μ l。热循环参数为:95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,93 $^{\circ}$ C 变性 15 s,62 $^{\circ}$ C 退火 50 s,共 40 个循环。反应结束后进行溶解曲线分析。最后根据在 ABI 7500 荧光定量 PCR 仪上读取 Ct 值和溶解曲线信息,分析确定每个样本的基因分型结果。

1.3.4 检测结果的验证 在 SNP 位点旁侧序列设计扩增引物,使产物中间部位涵盖目标 SNP 位点。普通 PCR 扩增后进行 Sanger 测序分析,以此验证利用改良方法检测该 SNP 位点的准确性。

1.3.5 PCOS 患者样本 FSHR 基因多态性的检测 利用前期改良优化的检测技术分析收集到的 152 例 PCOS 患者样本和对照样本的 SNP 位点分析情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,实验结果中等位基因及基因型频率用百分比表示。根据 Hardy-Weinberg 平衡定律计算各基因型个体数的期望值^[14],组间基因型频率及等位基因频率的差异比较行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 样本 DNA 的提取与质控

所有样本获得的基因组 DNA 都进行浓度测定和完整性质控。检测结果表明绝大多数样本提取的基因组都较完整,基本无降解拖带现象,DNA 浓度均在 80 ~ 120 ng/ μ l 之间,完全符合后续基因多态

性检测的要求。典型的样本基因组 DNA 的 Nano Drop 检测结果如下图所示,OD260 与 OD280 的比值在 1.8 左右,OD260 与 OD230 的比值都 > 1.5 ,纯度和浓度完全符合后续试验的要求。见图 1。

2.2 SNP 多态性检测方法的验证

如图 2 所示,首先利用 Sanger 法测序分析获得一个野生型样本,一个突变型样本和一个杂合型样本的确切结果。然后将已经明确分型结果的 3 个样本用改良的等位特异的定量 PCR 技术进行检测,并且对两种方法获得的结果进行比较。结果两者检测技术获得结果完全一致,从而表明本实验中改良的 SNP 检测技术具有很好的 SNP 位点的区分能力,可以准确的区分野生型、杂合型与突变型样本。对于野生型样本,当用野生型正向引物进行扩增时,其 Ct

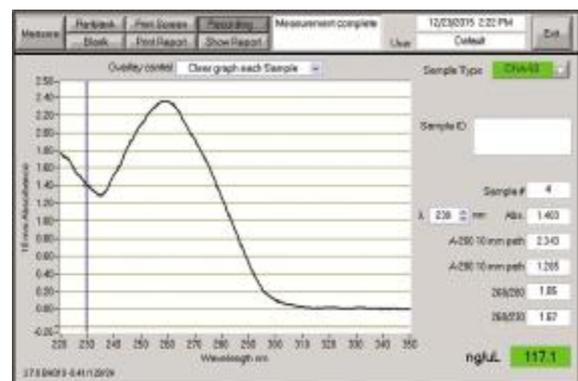
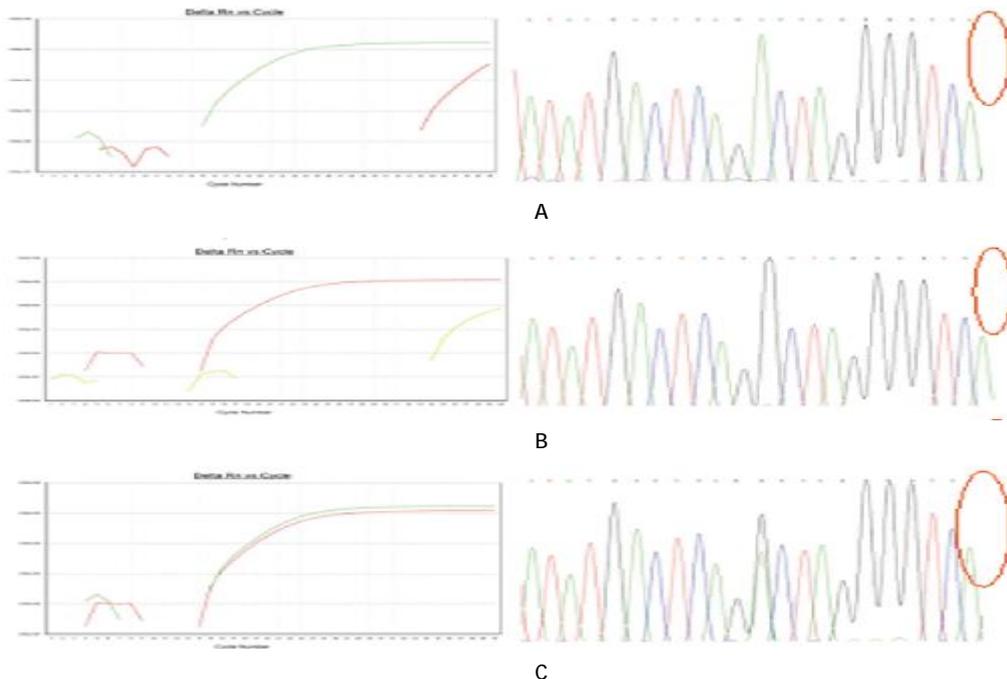


图 1 基因组 DNA 的 Nano Drop 检测结果



A:野生型;B:突变型;C:杂合型;红色圆圈为相应 SNP 位点的测序结果

图 2 定量 PCR 检测曲线和对应的 Sanger 测序结果

值在 15 左右;而用突变型引物进行扩增时,其 Ct 值在 35 左右,相当于本底扩增水平,溶解曲线呈现典型的单一的尖峰。对于突变型和杂合型样本,该定量 PCR 检测结果同样呈现出了良好的鉴别能力,与 Sanger 测序获得的结果完全一致。

为了进一步确定该定量 PCR 检测技术对 SNP 位点的区分准确度。笔者随机选择 80 例对照样本进行 SNP 位点的检测分析,其中部分样本还进行 Sanger 测序分析,验证结果均呈现一致性。综合分析结果显示,本研究中等位特异的定量 PCR 的 SNP 分型结果具有很高的区分度,可以进行准确的多态性分型。3 种 SNP 分型结果分别集中在图中的 3 个区域,相互之间存在明确的界限。野生型和突变型之间的扩增产物的 Ct 值最小差异均 >8,而杂合型样本中 2 个产物的 Ct 值差异很小,其最大差异 <5,相关样本的 SNP 分型结果均可以准确判读。见图 3。

2.3 多囊卵巢综合征 FSHR 基因两个 SNP 位点的检测分析

利用上述改良的等位特异的定量 PCR 技术,设计带有错配碱基的扩增引物对 152 例多囊卵巢综合征样本和相应的对照样本进行 2 个 SNP 位点的分型检测。其中除有 1 例多囊卵巢样本因 DNA 浓度等问题没有获得理想的扩增曲线外,其余样本均获得了明确的分型结果。见表 2。

经 χ^2 检验,FSHR 基因 Asn680Ser 多态性位点

符合 Hardy-Weinburg 平衡。所有的 303 个研究对象等位基因型分布为 GG (12.5%),GA (46.5%),AA (41%),PCOS 组与对照组间等位基因型分布差异有统计学意义($P=0.009$),等位基因频率在 PCOS 组和对照组比较差异有统计学意义($P=0.004$)。

经 χ^2 检验,Thr307Ala 位点符合 Hardy-Weinburg 平衡。如上表所示,所有 303 个研究对象等位基因型分布为 GG(12.5%)GA(37.6%)AA(49.9%),PCOS 组和对照组间等位基因型分布差异有统计学意义($P=0.003$),等位基因频率在 PCOS 组和对照组比较差异有统计学意义($P=0.001$)。见表 3。

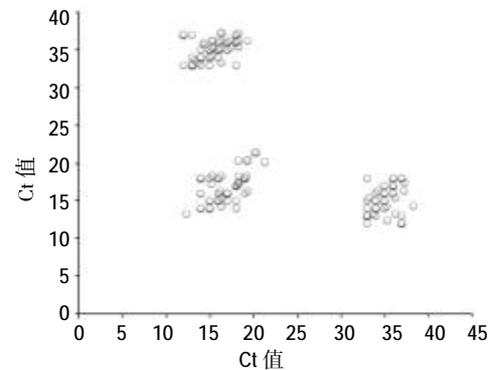


图 3 利用定量 PCR 进行 SNP 分型的结果

表 2 PCOS 组与对照组 FSHR 基因 Asn680Ser 多态性位点等位基因频率及各基因型频率的分布情况 例(%)

组别	基因型			χ^2 值	P 值	等位基因		χ^2 值	P 值
	GG	GA	AA			G	A		
PCOS 组	11(7.3)	69(45.7)	71(47.0)	9.410	0.009	91(30.1)	211(69.9)	8.438	0.004
对照组	27(17.8)	72(47.4)	53(34.8)			126(41.4)	178(58.6)		

表 3 PCOS 组与对照组 FSHR 基因 Thr307Ala 多态性位点等位基因频率及各基因型频率的分布情况 例(%)

组别	基因型			χ^2 值	P 值	等位基因		χ^2 值	P 值
	GG	GA	AA			G	A		
PCOS 组	12(8.0)	50(33.1)	89(58.9)	11.702	0.003	74(24.5)	228(75.5)	13.124	0.001
对照组	26(17.1)	64(42.1)	62(40.8)			116(38.1)	188(61.9)		

3 讨论

本研究中笔者采用一种改良的等位基因定量 PCR 扩增技术进行 SNP 的检测。应用嵌入式荧光染料方式进行定量 PCR 的信号检测,通用性好,操作简单,成本低廉,而且能够通过溶解曲线对特异性的扩增产物和引物二聚体进行区分,通过在引物序列

中引入错配能够很好的获得多态性位点的分型结果。在等位基因特异性扩增中,靠近正向引物的 3'-端附近区域引入 1 个或 2 个错配碱基,会在一定程度上降低扩增效率,但该引物设计可以更好的区分 3'-末端的碱基差异,使纯合子样本中两种引物的扩增曲线很好的分开,能够实现准确的 SNP 分型。在本实

验中靠近 3'-端第 4 个碱基位置引入错配,达到了准确区分 SNP 不同分型的目的。为疾病相关 SNP 位点的分型鉴定打下了良好的基础。

SNP 是人类可遗传的变异中最常见的一种,数量多、分布广、密度大、突变率低,对于疾病在基因中的定位具有重要的意义。本研究中笔者分析了 300 多例相关人群在 *FSHR* 基因上 2 个 SNP 位点的分型情况,结果显示这两个 SNP 位点的基因型和等位基因频率与多囊卵巢综合征之间差异均有统计学意义($P < 0.05$),从而提示 *FSHR* 基因多态性的差异与 PCOS 的发病可能存在相关性,这为 PCOS 的进一步深入研究和控制提供了基因水平重要的基础数据。

作为腺垂体分泌的一种糖蛋白激素,FSH 在人类生殖中具有重要作用。FSH 在靶细胞增殖和分化方面有不可替代的作用,间接影响卵子成熟。*FSHR* 基因突变会造成明显的卵泡成熟障碍。研究发现,*FSHR* 基因存在常见的 SNPs,而且可能影响受体活性,进而导致卵巢功能的异常。其中 *FSHR* 基因启动子区和第 10 外显子的 SNPs 研究较多,特别是第 10 外显子 307 密码子的 A~G 多态以及 680 密码子的 G-A 多态^[15-16]。多数研究证实,该基因外显子 SNP 位点的多态性与卵巢的功能存在密切相关性^[17]。尽管多数报道的样本数量都在 300 以下,而且有关其与多囊卵巢综合征相关性的结论也不统一,但是毕竟确定结论是 *FSHR* 基因多态性与卵巢的储备,卵巢的反应性以及卵巢肿瘤等都存在相关性^[18-19],是导致卵巢功能异常疾病的一个重要因素。该观点在本研究中的 2 个 SNP 位点分析结果与多囊卵巢综合征间比较差异有统计学意义得到进一步的证实。

总之,有关 *FSHR* 基因多态性与卵巢功能的相关性的研究还需要进一步探索,明确其与多囊卵巢综合征及其他卵巢功能异常发生的确切关联性,对于个性化治疗卵巢功能异常相关的疾病,预防并发症,减少治疗费用,具有重要的临床意义。

研究提出并验证一种快速、低成本、准确的基于定量 PCR 技术的 SNP 分析方法;对多囊卵巢综合征患者 *FSHR* 基因的分型检测结果表明,研究涉及的 2 个 SNP 位点与疾病的发生差异存在统计学意义。

参 考 文 献:

- [1] RASHIDI H, RAMEZANI T F, BAHRI K M, et al. To what extent does the use of the Rotterdam criteria affect the prevalence of polycystic ovary syndrome? A community-based study from the Southwest of Iran[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 174(3): 100-105.
- [2] VILLACORTA L, CHANG L. The role of perivascular adipose tissue in vasoconstriction, arterial stiffness, and aneurysm[J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2015, 21: 137-147.
- [3] NORMAN R J, DEWAILLY D, LEGRO R S, et al. Polycystic ovary syndrome[J]. *Lancet*, 2007, 370: 685-697.
- [4] DU J, ZHANG W, GUO L, et al. Two *FSHR* variants, haplotypes and meta-analysis in Chinese women with premature ovarian failure and polycystic ovary syndrome[J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 100(3): 292-295.
- [5] FU L, ZHANG Z, ZHANG A, et al. Association study between *FSHR* Ala307Thr and Ser680Asn variants and polycystic ovary syndrome (PCOS) in Northern Chinese Han women[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2013, 30(5): 717-721.
- [6] MUTHARASAN P, GALDONES E, PENALVER B B, et al. Evidence for chromosome 2p16.3 polycystic ovary syndrome susceptibility locus in affected women of European ancestry[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1): 185-190.
- [7] HARRISON C L, LOMBARD C B, MORAN L J, et al. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(2): 171-183.
- [8] SHI Y, ZHAO H, CAO Y, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(9): 1020-1025.
- [9] DU T, DUAN Y, LI K, et al. Statistical genomic approach identifies association between *FSHR* polymorphisms and polycystic ovary morphology in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Biomed Res Int*, 2015, DOI: 10.1155/2015/483726.
- [10] NAGAI Y, MIYAZAWA H, HUQUIN, et al. Genetic heterogeneity of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer cell lines revealed by a rapid and sensitive detection system, the peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(16): 7276-7282.
- [11] ABD RAHIM M R, KHO S L, KUPPUSAMY U R, et al. Non-invasive dna sampling for molecular analysis of beta-thalassemia: amiable alternative sampling methods with accurate results for pediatric patients[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(9): 1325-1330.
- [12] ESPCW GROUP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. *Human Reproduction*, 2004, 19(1): 19-25.
- [13] BAI R K, WONG L J. Detection and quantification of heteroplasmic mutant mitochondrial DNA by real-time amplification refractory mutation system quantitative PCR analysis: a single-step approach[J]. *Clin Chem*, 2004, 50(6): 996-1001.
- [14] YOU X P, ZOU Q L, LI J L, et al. Likelihood ratio test for excess homozygosity at marker loci on X chromosome[J]. *PLoS One*, 2015, 10: DOI: 10.1371/journal.pone.0145032.
- [15] WUNSCH A, SONNTAG B, SIMONI M. Polymorphism of the FSH receptor and ovarian response to FSH[J]. *Ann Endocrinol*

- (Paris), 2007, 68(2-3): 160-166.
- [16] KEVENAAR M E, THEMME A P, RIVADENEIRA F, et al. A polymorphism in the AMH type II receptor gene is associated with age at menopause in interaction with parity[J]. Hum Reprod, 2007, 22(9): 2382-2388.
- [17] GREB R R, GRIESHABER K, GROMOLL J, et al. A common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the human follicle stimulating hormone receptor is a major determinant of length and hormonal dynamics of the menstrual cycle[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(8): 4866-4872.
- [18] DE KONING C H, BENJAMINS T, HARMS P, et al. The distribution of FSH receptor isoforms is related to basal FSH levels in subfertile women with normal menstrual cycles[J]. Hum Reprod, 2006, 21(2): 443-446.
- [19] HALUPCZOK J, KLUBA-SZYSZKA A, BIDZINSKA-SPEICHERT B, et al. Ovarian hyperstimulation caused by gonadotroph pituitary adenoma-review[J]. Adv Clin Exp Med, 2015, 24(4): 695-703.

(张蕾 编辑)

欢迎订阅《中国现代医学杂志》

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年,是一本医学综合性学术期刊。由中华人民共和国教育部主管,中南大学湘雅医院承办。创刊以来始终坚持以服务广大医药卫生科技人员、促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨,密切关注世界医学发展的新趋势,积极推广国内医药卫生领域的新技术、新成果,及时交流广大医药卫生人员的医学科学理论和业务技术水平,成为国内外医学学术交流的重要园地,已进入国内外多个重要检索系统和大型数据库。如:中文核心期刊(中文核心期刊要目总览 2008、2011 和 2014 版)、中国科技论文与引文数据库即中国科技论文统计源期刊(CSTPCD)、俄罗斯文摘(AJ)、中国学术期刊综合评价数据库、中国期刊网全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、超星“域出版”及中国生物医学期刊光盘版等。

《中国现代医学杂志》辟有论著、临床论著、综述、新进展研究、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。主要刊登国内外临床医学、基础医学、预防医学以及医学相关学科的新理论、新技术、新成果,以及医院医疗、教学、科研、管理最新信息、动态等内容。主要读者为广大医药卫生科技人员。

《中国现代医学杂志》为半月刊,国际标准开本(A4 幅面),全刊为彩色印刷,无线胶装。内芯采用 90 g 芬欧汇川雅光纸(880 × 1230 mm),封面采用 200 g 紫鑫特规双面铜版纸(635 × 965 mm)印刷,每个月 15、30 日出版。定价 35 元/册,全年 840 元。公开发行,国内统一刊号:CN 43-1225/R;国际标准刊号:ISSN 1005-8982;国内邮发代号:42-143。欢迎新老用户向当地邮局(所)订阅,漏订或需增订者也可直接与本刊发行部联系订阅。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国现代医学杂志》发行部,邮编:410008

电话:0731-84327938;传真:0731-89753837;E-mail:xdyx99@126.com

唯一官网网址:www.zgxdyx.com

手机网址:m.zgxdyx.com

《中国现代医学杂志》编辑部