

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.15.004  
文章编号: 1005-8982 (2021) 15-0019-07

妇科疾病专题·论著

## 多囊卵巢综合征患者血清 microRNA-27a、 microRNA-320 的表达及其临床意义\*

刘萍<sup>1</sup>, 李玮<sup>1</sup>, 谢宝国<sup>2</sup>, 于春玲<sup>1</sup>

(1.海南西部中心医院 妇产科,海南 儋州 571799; 2.海南医学院第一附属医院  
生殖医学科,海南 海口 570102)

**摘要: 目的** 探讨血清 microRNA-27a (miR-27a)、microRNA-320 (miR-320) 在多囊卵巢综合征 (PCOS) 患者中的表达及临床意义。**方法** 选取2017年1月—2020年8月海南西部中心医院收治的180例 PCOS 患者, 根据胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 分为 IR 组 113 例 (HOMA-IR ≥ 2.58) 和 NIR 组 67 例 (HOMA-IR < 2.58); 另选取该院体检的健康女性 80 例作为对照组。于月经第 3~5 天采集静脉血, 检测血清 miR-27a、miR-320 的表达, 以及性激素、糖脂代谢、胰岛素抵抗指标。经阴道超声测量卵巢体积并计数卵泡数。分析 miR-27a、miR-320 表达与 BMI、性激素、糖脂代谢、胰岛素抵抗、卵巢体积、卵泡数的相关性及其对 PCOS 发病的影响因素。**结果** IR 组 BMI、血清睾酮 (T)、总胆固醇 (TC)、胰岛素抵抗 (HOMA-IR)、miR-27a mRNA 的相对表达量高于 NIR 组和对照组 ( $P < 0.05$ ), miR-320 mRNA 的相对表达量低于 NIR 组和对照组 ( $P < 0.05$ )。NIR 组 BMI、血清 T、TC、HOMA-IR、miR-27a mRNA 的相对表达量高于对照组 ( $P < 0.05$ ), miR-320 mRNA 的相对表达量低于对照组 ( $P < 0.05$ )。血清 miR-27a 的表达与 BMI、卵泡数、卵巢体积、T、TC、HOMA-IR 呈正相关 ( $r = 0.749, 0.835, 0.764, 0.867, 0.907$  和  $0.882$ , 均  $P < 0.05$ ), 血清 miR-320 表达与卵泡数、卵巢体积、T、HOMA-IR 呈负相关 ( $r = -0.791, -0.808, -0.768$  和  $-0.752$ , 均  $P < 0.05$ )。卵泡数增加 [ $\hat{OR} = 1.865$  (95% CI: 1.252, 2.776)]、T 水平升高 [ $\hat{OR} = 1.536$  (95% CI: 1.179, 2.001)]、HOMA-IR 增加 [ $\hat{OR} = 1.702$  (95% CI: 1.185, 2.446)]、miR-27a 高表达 [ $\hat{OR} = 1.933$  (95% CI: 1.278, 2.923)]、miR-320 低表达 [ $\hat{OR} = 0.610$  (95% CI: 0.467, 0.796)] 是 PCOS 易感因素 ( $P < 0.05$ )。联合 miR-27a、miR-320 诊断 PCOS 的 AUC 为 0.917 (95% CI: 0.869, 0.964), 高于单独诊断的 0.708 (95% CI: 0.637, 0.779) 和 0.676 (95% CI: 0.602, 0.750)。**结论** PCOS 患者血清 miR-27a 表达上调, miR-320 表达下调, miR-27a 高表达、miR-320 低表达与 PCOS 易感和胰岛素抵抗有关, 可作为 PCOS 诊断指标。

**关键词:** 多囊卵巢综合征; miR-27a; miR-320; 肥胖; 糖脂代谢; 胰岛素抵抗

**中图分类号:** R711.75

**文献标识码:** A

## Expression and clinical significance of miR-27a and miR-320 in patients with polycystic ovarian syndrome\*

Ping Liu<sup>1</sup>, Wei Li<sup>1</sup>, Bao-guo Xie<sup>2</sup>, Chun-ling Yu<sup>1</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Hainan West Central Hospital, Danzhou, Hainan 571799, China; 2. Department of Reproductive Medicine, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570102, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression and clinical significance of miR-27a and miR-320 in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). **Method** A total of 180 cases of PCOS patients admitted to

收稿日期: 2021-04-07

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81560244)

Hainan West Central Hospital from January 2017 to August 2020 were selected and divided into IR group (HOMA-IR $\geq$  2.58, 113 cases) and NIR group (HOMA-IR < 2.58, 67 cases) according to insulin resistance index (HOMA-IR). Another 80 healthy women were selected as the control group. Venous blood was collected on the 3rd to 5th day of menstruation (no date for amenorrhea) to detect the expression of serum miR-27a and miR-320, sex hormone, glucose and lipid metabolism, and insulin resistance indexes. Ovarian volume and number of follicles were measured by transvaginal ultrasound. The correlation of miR-27a and miR-320 expression with BMI, sex hormone, glucose and lipid metabolism, insulin resistance, ovarian volume, follicle number, and pathogenesis factors of PCOS were analyzed. **Results** The levels of BMI, serum testosterone (T), total cholesterol (TC), insulin resistance (HOMA-IR), and miR-27a in IR groups were higher than those in NIR group and control group ( $P < 0.05$ ), and the expression of miR-320 was lower than that in NIR group and control group ( $P < 0.05$ ). The levels of BMI, serum T, TC, HOMA-IR, and miR-27a in NIR group were higher than those in control group ( $P < 0.05$ ), and the expression of miR-320 was lower than that in control group ( $P < 0.05$ ). Serum miR-27a expression was positively correlated with BMI ( $r = 0.749$ ), follicle number ( $r = 0.835$ ), ovarian volume ( $r = 0.764$ ), T ( $r = 0.867$ ), TC ( $r = 0.907$ ) and HOMA-IR ( $r = 0.882$ ) (all  $P < 0.05$ ), and miR-320 was negatively correlated with follicle number ( $r = -0.791$ ), ovarian volume ( $r = -0.808$ ), T ( $r = -0.768$ ) and HOMA-IR ( $r = -0.752$ ) (all  $P < 0.05$ ). Higher follicle number [ $\hat{OR} = 1.865$ , (95% CI: 1.252, 2.776)], increased T level [ $\hat{OR} = 1.536$ , (95% CI: 1.179, 2.001)], increased HOMA-IR [ $\hat{OR} = 1.702$  (95% CI: 1.185, 2.446)], high expression of miR-27a [ $\hat{OR} = 1.933$ , (95% CI: 1.278, 2.923)], and low expression of miR-320 [ $\hat{OR} = 0.610$ , (95% CI: 0.467, 0.796)] were the susceptibility factors of PCOS ( $P < 0.05$ ). The AUC of combined method was 0.917, which was higher than that of alone method ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression of miR-27a was up-regulated and miR-320 was down-regulated in PCOS patients. The high expression of miR-27a and low expression of miR-320 were related to PCOS susceptibility and insulin resistance. MiR-27a and miR-320 can be used as a diagnostic index of PCOS.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome; microRNA-27a; microRNA-320; obesity; glycolipid metabolism; insulin resistance

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是以生殖功能障碍、内分泌和糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、高雄激素血症为特征的综合症<sup>[1]</sup>。PCOS 病情可进展为心脑血管疾病、2型糖尿病、子宫内膜癌等远期并发症<sup>[2]</sup>。目前研究认为 PCOS 是遗传和环境等多种因素共同作用的结果, 但是具体病因仍不明确。microRNA 具有基因转录后表达调控作用, 参与生长发育、内分泌紊乱、代谢异常等多种病理生理过程, 有研究发现多种 microRNA 在 PCOS 中异常表达, 与 PCOS 发病机制密切相关<sup>[3]</sup>。研究显示 microRNA-27a (miR-27a) 可通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 表达参与胰岛素抵抗过程<sup>[4-5]</sup>; microRNA-320 (miR-320) 则通过调控磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (Akt) 信号通路, 与胰岛素抵抗有关<sup>[6-7]</sup>。推测 miR-27a、miR-320 与 PCOS 易感和临床特征有关, 但是目前报道比较少见, 尚未明确结论。本文研究血清 miR-27a、miR-320 在 PCOS 患者中的表达及临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2017 年 1 月—2020 年 8 月海南西部中心医院收治的 180 例 PCOS 患者, 符合 2003 年荷兰鹿特丹 PCOS 会议制定标准<sup>[8]</sup>。排除标准: ①合并其他内分泌紊乱性疾病; ②近期服用过激素类药物患者; ③卵巢癌、卵巢良性肿瘤、卵巢炎症等疾病; ④高雄激素相关肿瘤或者肾上腺皮质增生。根据胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 分为 IR 组 113 例 (HOMA-IR $\geq$  2.58) 和 NIR 组 67 例 (HOMA-IR < 2.58)<sup>[9]</sup>。另选取同期于本院妇科门诊体检的 80 例健康女性作为对照组。对照组纳入标准: ①排卵及内分泌功能正常; ②近 3 个月内未服用雌激素类药物; ③经 B 超检查子宫卵巢形态正常排除 PCOS, 并经系统检查排除糖尿病、高血压、心血管疾病及肝肾功能异常者。IR 组年龄 19 ~ 39 岁, 平均 (28.68  $\pm$  4.32) 岁, 病程 2 ~ 11 年, 平均 (6.45  $\pm$  1.32) 年。NIR 组年龄 21 ~ 39 岁, 平均 (28.71  $\pm$  4.36) 岁, 病程 3 ~ 10 年, 平均 (6.12  $\pm$  1.03) 年。对照组年龄 23 ~ 41 岁, 平均 (28.72  $\pm$  4.68) 岁。IR 组、NIR 组、对照

组年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有受试者签署同意书。

## 1.2 血清 miR-27a、miR-320 及临床生化指标检测

所有受试者均于月经第 3~5 天采集静脉血 3 ml 注入干燥试管,血液凝固后取上层液 4℃ 3 000 r/min 离心 15 min。采用 Trizol 法提取总 RNA,选择吸光度值 A260/A280 比值位于 1.9~2.1 的 RNA 样品,采用 M-MLV 逆转录酶(Epicentre 公司)将其逆转录为 cDNA。CFX96 实时荧光 PCR 仪(美国 Bio-Rad)检测血清 miR-27a、miR-320 的表达。引物序列检测及合成由上海基康公司完成。引物序列:miR-27a 正向 5'-TTCACAGTGGCTAAGTTCCGC-3',反向 5'-GCCAGCACAGAATTAATACGAC-3'; miR-320 正向,5'-AAAAGCUGGUUGAGAGGGCGA-3',反向 5'-GCCUCUCAACCCAGCUUUUUU-3';  $\beta$ -actin 正向 5'-TGTCCACCTTCCAGCAGATGT-3',反向 5'-GCTCAGTAACAGTCCGCCTAGA-3'。反应体系:SYBR<sup>®</sup>Premix Ex Taq<sup>™</sup> II(2×)12.5  $\mu$ l, dNTP 1.6  $\mu$ l, Taq DNA 聚合酶 1  $\mu$ l, 正反向引物 10  $\mu$ mol/L 各 1  $\mu$ l, 加反应缓冲液至 20  $\mu$ l。反应条件:92℃ 预变性 20 s, 96℃ 变性 2 s, 85℃ 延伸 20 s, 80℃ 退火 6 s, 共 30 个循环。以  $\beta$ -actin 为内参, 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup> 计算 miR-27a、miR-320 mRNA 相对表达量,取 3 次试验平均值。

采用美国雅培 i2000 化学发光分析仪及其配套试剂测定血清促黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)、睾酮(T)。使用日立 HITACHI 7600-020 全自动生化分析仪及其配套试剂,采用酶法检测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、直接法检测低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。美国强生稳豪血糖仪检测末梢血空腹血糖(FPG),餐后 2 h 血糖(2 hBG)。美国贝克曼库尔特 ACCESS 2 全自动免疫分析仪及其配套试剂检测空腹胰岛素(FINS)。根据 FPG、FINS 计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。HOMA-IR = FPG × FINS/22.5。

## 1.3 超声检查

GE Voluson E 8 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 7.5 MHz,于月经第 3~5 天行经阴道超声检查,闭经者口服安宫黄体酮治疗撤药性出血后检查。获取卵巢最大切面后测量卵巢体积,计数卵

泡数,所有数据均测量 3 次取其平均值。

## 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差表示( $\bar{x} \pm s$ )或中位数和四分位数[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]表示,比较用单因素方差分析(进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验)或 *H* 检验(进一步两两比较采用  $\chi^2$  检验)。相关性分析用 Pearson 法或 Spearman 法。影响因素的分析用多因素 Logistic 回归模型,绘制 ROC 曲线。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床和实验室指标比较

IR 组、NIR 组及对照组的 BMI、卵泡数、卵巢体积、T、LH、TC、LDL-C、FPG、2 hBG、FINS、HOMA-IR 比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。IR 组、NIR 组卵泡数多于对照组( $P<0.05$ ),卵巢体积大于对照组( $P<0.05$ ),BMI、T、LH、TC、LDL-C、FPG、2 hBG、FINS、HOMA-IR 水平高于对照组( $P<0.05$ ); IR 组 BMI、T、TC、HOMA-IR 水平高于 NIR 组( $P<0.05$ )。见表 1。

### 2.2 血清 miR-27a、miR-320 mRNA 相对表达量比较

IR 组、NIR 组及对照组的血清 miR-27a、miR-320 mRNA 的相对表达量比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。IR 组血清 miR-27a mRNA 相对表达量高于 NIR 组和对照组,miR-320 mRNA 相对表达量低于 NIR 组和对照组; NIR 组血清 miR-27a mRNA 相对表达量高于对照组,miR-320 mRNA 相对表达量低于对照组。见表 2。

### 2.3 血清 miR-27a、miR-320 表达与 PCOS 患者临床病理特征的相关性

血清 miR-27a 表达与 BMI、卵泡数、卵巢体积、T、TC、HOMA-IR 呈正相关( $r=0.749、0.835、0.764、0.867、0.907$  和  $0.882$ ,均  $P<0.05$ ),miR-320 与卵泡数、卵巢体积、T、HOMA-IR 呈负相关( $r=-0.791、-0.808、-0.768$  和  $-0.752$ ,均  $P<0.05$ )。与其他指标无相关性( $P>0.05$ )。见表 3。

### 2.4 PCOS 易感的危险因素分析

将卵泡数、卵巢体积、BMI、T、LH、TC、LDL-C、FPG、2 hBG、FINS、HOMA-IR、miR-27a、miR-320(连续性变量原值代入)纳入 Logistic 回归方程,向后逐

表 1 IR 组、NIR 组和对照组临床和实验室指标的比较

组别	n	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	卵泡数/(个, $\bar{x} \pm s$ )	卵巢体积/cm <sup>3</sup>	T/(nmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
IR 组	113	25.86 ± 2.01 <sup>①②</sup>	15.42 ± 2.05 <sup>①</sup>	12.42(8.82, 15.12) <sup>①</sup>	3.21 ± 0.45 <sup>①②</sup>
NIR 组	67	21.63 ± 1.01 <sup>①</sup>	15.30 ± 1.92 <sup>①</sup>	12.12(8.68, 15.21) <sup>①</sup>	2.25 ± 0.36 <sup>①</sup>
对照组	80	21.01 ± 1.12	4.61 ± 0.31	4.62(2.82, 6.02)	1.64 ± 0.22
F/H 值		279.627	265.082	136.262	154.482
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

组别	LH/(u/L, $\bar{x} \pm s$ )	FSH/(mu/ml, $\bar{x} \pm s$ )	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	TG/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)
IR 组	16.12 ± 2.23 <sup>①</sup>	7.26 ± 1.69	6.23 ± 1.63 <sup>①②</sup>	1.43 ± 0.21	1.51 ± 0.27 <sup>①</sup>
NIR 组	15.87 ± 2.41 <sup>①</sup>	6.91 ± 1.53	5.28 ± 1.55 <sup>①</sup>	1.40 ± 0.25	1.54 ± 0.20 <sup>①</sup>
对照组	9.25 ± 2.69	6.95 ± 1.42	3.85 ± 0.74	1.37 ± 0.41	1.58 ± 0.36
F/H 值	216.407	1.408	68.286	0.978	1.402
P 值	0.000	0.247	0.000	0.378	0.248

组别	LDL-C/(mmol/L)	FPG/(mmol/L)	2 hBG/(mmol/L)	FINS/(u/ml)	HOMA-IR
IR 组	2.62 ± 0.41 <sup>①</sup>	7.42 ± 0.65 <sup>①</sup>	13.22 ± 2.69 <sup>①</sup>	8.52 ± 1.62 <sup>①</sup>	2.81 ± 0.48 <sup>①②</sup>
NIR 组	2.59 ± 0.38 <sup>①</sup>	7.29 ± 0.44 <sup>①</sup>	12.68 ± 2.15 <sup>①</sup>	8.24 ± 1.19 <sup>①</sup>	2.67 ± 0.31 <sup>①</sup>
对照组	1.91 ± 0.72	4.31 ± 0.62	7.15 ± 1.05	5.12 ± 1.33	1.02 ± 0.26
F/H 值	22.545	738.423	196.939	138.441	742.456
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注：①与对照组比较, P < 0.05; ②与 NIR 组比较, P < 0.05。

表 2 3 组血清 miR-27a、miR-320 mRNA 相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	miR-27a mRNA	miR-320 mRNA
IR 组	113	4.62 ± 1.03 <sup>①②</sup>	1.13 ± 0.27 <sup>①②</sup>
NIR 组	67	2.61 ± 0.49 <sup>①</sup>	2.01 ± 0.45 <sup>①</sup>
对照组	80	1.02 ± 0.35	3.02 ± 0.69
F 值		552.273	364.541
P 值		0.000	0.000

注：①与对照组比较, P < 0.05; ②与 NIR 组比较, P < 0.05。

步法筛查变量。结果显示：卵泡数增加[ $\hat{O}R=1.865$  (95% CI: 1.252, 2.776)]、T 水平升高[ $\hat{O}R=1.536$  (95% CI: 1.179, 2.001)]、HOMA-IR 增加[ $\hat{O}R=1.702$  (95% CI: 1.185, 2.446)]、miR-27a 高表达[ $\hat{O}R=1.933$  (95% CI: 1.278, 2.923)]、miR-320 低表达[ $\hat{O}R=0.610$  (95% CI: 0.467, 0.796)]是 PCOS 易感因素 (P < 0.05)。校正卵泡数、T、HOMA-IR 后 miR-27a[ $\hat{O}R=1.625$  (95% CI: 1.420, 1.925)]、miR-320[ $\hat{O}R=0.425$  (95% CI: 0.257, 0.691)]仍与 PCOS 易感有关 (P < 0.05)。见表 4。

2.5 miR-27a、miR-320 对 PCOS 的诊断价值

miR-27a、miR-320 诊断 PCOS 的最佳截断值为

表 3 血清 miR-27a、miR-320 表达与 PCOS 患者临床病理特征的相关性

临床病理特征	miR-27a		miR-320	
	r / r <sub>s</sub> 值	P 值	r / r <sub>s</sub> 值	P 值
BMI	0.749	0.000	-0.237	0.412
卵泡数	0.835	0.000	-0.791	0.000
卵巢体积	0.764	0.000	-0.808	0.000
T	0.867	0.000	-0.768	0.000
LH	0.285	0.325	-0.267	0.361
FSH	0.242	0.415	-0.112	0.749
TC	0.907	0.000	-0.204	0.502
TG	0.136	0.705	-0.196	0.547
HDL-C	0.167	0.593	-0.174	0.582
LDL-C	0.185	0.556	-0.163	0.603
FPG	0.267	0.361	-0.153	0.685
2 hBG	0.203	0.505	-0.207	0.493
FINS	0.219	0.457	-0.229	0.439
HOMA-IR	0.882	0.000	-0.752	0.000

2.02、2.29。AUC 分别为 0.708 (95% CI: 0.637, 0.779)、0.676 (95% CI: 0.602, 0.750)，敏感性分别

表 4 PCOS 影响因素的多因素 Logistic 回归分析相关参数

变量	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	OR	95% CI	
						下限	上限
卵泡数	0.623	0.203	9.419	0.005	1.865	1.252	2.776
T	0.429	0.135	10.098	0.009	1.536	1.179	2.001
HOMA-IR	0.532	0.185	8.270	0.020	1.702	1.185	2.446
miR-27a	0.659	0.211	9.755	0.002	1.933	1.278	2.923
miR-320	-0.495	0.136	13.247	0.000	0.610	0.467	0.796

为 72.8% (95% CI: 0.670, 0.779)、71.1% (95% CI: 0.650, 0.767), 特异性分别为 70.0% (95% CI: 0.610, 0.777)、68.8% (95% CI: 0.597, 0.766)。联合两项指标诊断 PCOS 的 AUC 为 0.917 (95% CI: 0.869, 0.964), 高于单独指标诊断 ( $Z = 2.356$  和  $2.612$ ,  $P = 0.013$  和  $0.003$ ), 联合诊断敏感性为 93.9% (95% CI: 0.902, 0.963), 特异性为 91.3% (95% CI: 0.845, 0.954)。见图 1。

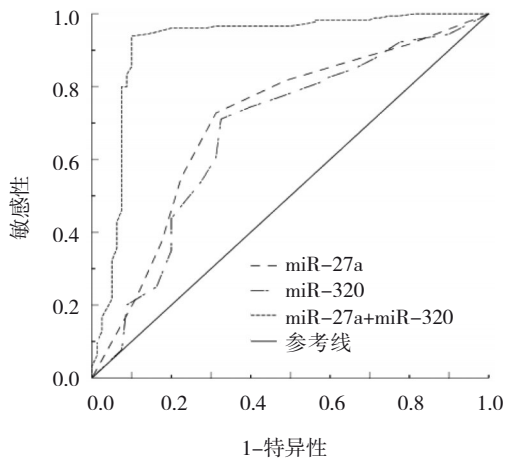


图 1 miR-27a、miR-320 单独和联合诊断 PCOS 的 ROC 曲线

### 3 讨论

PCOS 是生殖系统内分泌、代谢异常综合征, 以月经紊乱、不孕、高雄激素血症、影像学提示卵巢增大和(或)多囊卵巢为主要症状。遗传、糖尿病家族史、低出生体重是 PCOS 发病危险因素。PCOS 多伴有高胰岛素血症、血脂异常、超重或肥胖, 是糖尿病和心血管疾病发展的危险因素<sup>[10]</sup>。胰岛素抵抗是 PCOS 发病的始动因素, 也是高胰岛素血症和高雄激素血症的病理生理改变基础, 胰岛素抵抗介导的并糖脂代谢紊乱<sup>[11]</sup>。miRNA 是一组长度为 22~25 个核苷酸的非

编码 RNA 分子, 通过转录后调控胰岛素抵抗以及葡萄糖代谢相关蛋白表达, 参与肥胖、糖尿病及 PCOS 等发病过程<sup>[12]</sup>。

miR-27a 是 miRNA 家族中功能最显著的成员之一, 位于 19p13.13 号染色体, 具有调控细胞增殖分化、血管生成、促炎等多种生物学功能, 现有研究显示 miR-27a 降低 Toll 样受体 4 的表达, 抑制缺血再灌注损伤中的炎症反应, 抑制肾小管上皮细胞<sup>[13]</sup>, miR-27a 表达与大肠癌患者远处转移和肿瘤分级有关<sup>[14]</sup>。本研究发现 miR-27a 在 PCOS 中高表达, miR-27a 表达与卵巢体积、卵泡数、T 呈正相关, miR-27a 高表达是 PCOS 发病的危险因素, 说明 miR-27a 与 PCOS 易感以及卵巢体积增加、卵泡数增多以及高雄激素血症有关。现有研究显示 miR-27a 在卵巢颗粒细胞中有丰富表达, 参与卵巢滤泡发育的过程, miR-27a 通过靶向 Smad5 激活 FasL-Fas 途径诱导人颗粒细胞的凋亡, 导致卵巢功能早衰<sup>[15]</sup>。进一步分析发现 miR-27a 与 PCOS 患者的 BMI、TC、HOMA-IR 呈正相关, 说明 miR-27a 可能与 PCOS 肥胖、糖脂代谢紊乱以及胰岛素抵抗有关。miR-27 在脂肪组织中表达, 是 PPAR $\gamma$  的直接靶标和负调节因子, PPAR $\gamma$  具有调节全身脂质代谢和胰岛素敏感性作用, 循环血中 miR-27a 通过调控 PPAR- $\gamma$  的表达调节脂肪细胞分化<sup>[16]</sup>。miR-27a 过表达可下调 PPAR- $\gamma$  表达抑制脂肪细胞分化, 导致脂肪组织堆积和肥胖, 并影响脂质代谢<sup>[6]</sup>, 同时 miR-27a 还可通过靶向葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)/丝裂原激活的蛋白激酶 14 (MAPK 14)/PI3K 调节亚基  $\beta$  信号通路参与葡萄糖代谢调节, miR-27a 表达可抑制葡萄糖消耗和摄取, 诱导葡萄糖代谢异常和胰岛素抵抗<sup>[17]</sup>。miR-27a 可作为 PCOS 诊断的潜在生物标志物<sup>[18]</sup>。

miR-320 具有调控细胞增殖分化、抗炎、抗氧化

等作用, 现有研究显示 miR-320a 在上皮性卵巢癌组织低表达, miR-320 低表达可促使上皮-间质转化, 导致肿瘤细胞增殖及细胞侵袭力增强, 促使癌症恶性进展<sup>[19]</sup>。miR-320 还可通过激活脂肪酸代谢基因的转录, 介导心脏脂质毒性, 诱导糖尿病患者心脏功能障碍<sup>[20]</sup>。但是其在 PCOS 的作用较少报道。本研究发现 miR-320 在 PCOS 中低表达, miR-320 低表达与 PCOS 易感、卵巢超声形态异常、高雄激素血症均有关。CIRILLO 等<sup>[21]</sup>报道同样显示 PCOS 患者颗粒细胞中 miR-320 表达下调, miR-320 表达与胰岛素水平呈负相关。YIN 等<sup>[22]</sup>研究结果显示 miR-320 通过直接靶向 E2F 转录因子-1 (E2F-1) 和类固醇形成因子-1 (SF-1) 调节卵巢颗粒细胞增殖和雌激素生成。E2F-1 是一种激活 S 期所需基因的转录因子, E2F-1 活性增强可促使细胞周期向 S 期转换, 诱导细胞凋亡<sup>[23]</sup>, SF-1 在类固醇生成组织的发育和分化中起着重要作用, SF-1 受抑制可增强雌激素信号传导<sup>[24]</sup>。miR-320 可能通过抑制 E2F-1, SF-1 表达抑制颗粒细胞凋亡, 诱导雌激素合成, miR-320 表达缺失则导致卵巢颗粒细胞凋亡, 雌激素合成障碍, 雄激素水平升高。进一步分析发现 miR-320 与 PCOS 患者胰岛素抵抗水平有关, 分析原因为: 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) p85 亚基是 miR-320 潜在靶标, miR-320 通过 PI3K 信号传导途径增强 p85 表达增加和 Akt 磷酸化, 上调 GLUT-4 表达, 促使葡萄糖摄取, 抑制胰岛素抵抗<sup>[25]</sup>。

miR-27a、miR-320 诊断 PCOS 均有一定价值, 为进一步提高诊断效能, 本研究将两项指标联合用于诊断 PCOS, 结果显示诊断效能明显提高, 分析原因为联合检测可避免单独检测漏误诊弊端, 诊断效能显著提高。

综上所述, PCOS 患者血清 miR-27a 表达上调, miR-320 表达下调, miR-27a 高表达、miR-320 低表达与 PCOS 易感和胰岛素抵抗均有关, miR-27a 可能还参与 PCOS 患者肥胖以及脂质代谢紊乱机制。miR-27a、miR-320 可作为 PCOS 诊断的参考指标, 两者联合可提高诊断效能。本研究局限之处在于仅检测月经第 3~5 天的 miR-27a、miR-320 水平, miR-27a、miR-320 是否受月经周期影响尚不清楚, 希望在以后的研究中进一步拓展。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 徐芳, 侯丽辉, 刘颖华, 等. 不同证型多囊卵巢综合征患者的临床和生化特征研究[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(8): 1527-1531.
- [2] TOKMAK A, KOKANALI M K, GUZEL A I, et al. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial cancer: a mini-review [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(17): 7011-7014.
- [3] 肖华, 应小燕, 许波群. 微小 RNAs 与多囊卵巢综合征发病机制的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2017, 36(1): 66-69.
- [4] WANG M M, LIU M, SUN J, et al. MicroRNA-27a-3p affects estradiol and androgen imbalance by targeting Creb1 in the granulosa cells in mouse polycystic ovary syndrome model[J]. Reprod Biol, 2017, 17(4): 295.
- [5] YU Y, DU H, WEI S, et al. Adipocyte-derived exosomal miR-27a induces insulin resistance in skeletal muscle through repression of PPAR $\gamma$ [J]. Theranostics, 2018, 8(8): 2171-2188.
- [6] 刘凯鲁, 胡梦婷, 蔡令波, 等. 多囊卵巢综合征患者卵泡液中 6 种 miRNAs 表达的检测[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37(1): 5-10.
- [7] 杨意. miRNA-320 通过 PI3K/AKT 信号通路调控多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗的实验研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2018.
- [8] ESHRE / ASRM. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Hum Reprod, 2004, 19(1): 41-47.
- [9] 薛艳军, 谢华, 孙美灵, 等. PCOS 合并胰岛素抵抗的血脂代谢异常特点分析[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(25): 94-98.
- [10] BEDNARSKA S, SIEJKA A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: what's new[J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26(2): 359-367.
- [11] POLAK K, CZYZYK A, SIMONCINI T, et al. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(1): 1-8.
- [12] TENG Y L, LIN S Y, YANG H Y, et al. Effect of microRNA-409 on the pathogenesis of polycystic ovary syndrome[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(5): 1874-1881.
- [13] WANG Y, WANG D, JIN Z. miR-27a suppresses TLR4-induced renal ischemia-reperfusion injury[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(2): 967-976.
- [14] CUI Q. Significance of miR-27a and miR-31 in early diagnosis and prognosis of colorectal cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 18(3): 3092-3096.
- [15] NIE M Y, YU S, PENG S, et al. miR-23a and miR-27a promote human granulosa cell apoptosis by targeting SMAD5[J]. Biol Reprod, 2015, 93(4): 98.
- [16] KIM S Y, KIM A Y, LEE H W, et al. miR-27a is a negative regulator of adipocyte differentiation via suppressing

- PPARgamma expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392(3): 323-328.
- [17] ZHOU T, MENG X H, CHE H, et al. Regulation of insulin resistance by multiple miRNAs via targeting the GLUT4 signalling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(5): 2063-2078.
- [18] 余俊, 李晓兰, 张青冬. 上皮性卵巢癌组织 miR-320a 表达对 SKOV3 细胞增殖和侵袭性影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(14): 1026-1030.
- [19] LI H P, FAN J H, ZHAO Y R, et al. Nuclear miR-320 mediates diabetes-induced cardiac dysfunction by activating transcription of fatty acid metabolic genes to cause lipotoxicity in the heart[J]. *Circ Res*, 2019, 125(12): 1106-1120.
- [20] ZHANG Z Q, ZHANG J K, LI J M, et al. miR-320/ELF3 axis inhibits the progression of breast cancer via the PI3K/AKT pathway[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(4): 3239-3248.
- [21] CIRILLO F, CATELLANI C, LAZZERONI P, et al. miRNAs regulating insulin sensitivity are dysregulated in polycystic ovary syndrome (PCOS) ovaries and are associated with markers of inflammation and insulin sensitivity[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 879.
- [22] YIN M M, WANG X R, YAO G D, et al. Transactivation of microRNA-320 by microRNA-383 regulates granulosa cell functions by targeting E2F1 and SF-1 proteins[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(26): 18239-18257.
- [23] QIN X Q, LIVINGSTON D M, KAELIN W G, et al. Deregulated transcription factor E2F-1 expression leads to S-phase entry and p53-mediated apoptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(23): 10918-10922.
- [24] NOËL J C, BORGHESE B, VAIMAN D, et al. Steroidogenic factor-1 expression in ovarian endometriosis[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2010, 18(3): 258-261.
- [25] LING H Y, OU H S, FENG S D, et al. Changes in microRNA (miR) profile and effects of miR-320 in insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2009, 36(9): e32-e39.
- (张西倩 编辑)

本文引用格式: 刘萍, 李玮, 谢宝国, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 microRNA-27a、microRNA-320 的表达及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(15): 19-25.

Cite this article as: LIU P, LI W, XIE B G, et al. Expression and clinical significance of miR-27a and miR-320 in patients with polycystic ovarian syndrome[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(15): 19-25.