

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.08.006
文章编号: 1005-8982 (2025) 08-0032-06

综述

多囊卵巢综合征子宫内膜局部相关分子变化的研究进展*

李琴华, 刘宇涵, 刘磊, 赵惊, 叶红
(三峡大学第一临床医学院, 湖北 宜昌 443000)

摘要: 多囊卵巢综合征 (PCOS) 是以雄激素过多、生育功能障碍和卵巢多囊样改变等为主要表现的临床综合征, 是生育年龄妇女最普遍的内分泌疾病, 是最常见的不孕因素。PCOS 患者存在子宫内膜容受性失调, 严重影响着 PCOS 患者的妊娠率, 增加患者的流产率。该文基于蛋白组学、转录组学和 DNA 甲基化等就 PCOS 子宫内膜容受性相关因素进行综述, 阐述了与 PCOS 子宫内膜容受异常有关的蛋白、mRNA、非编码 RNA 和 DNA 甲基化, 为改善 PCOS 患者妊娠率的基础研究和临床诊治提供思路。

关键词: 多囊卵巢综合征; 子宫内膜容受性; 蛋白组学; 转录组学; DNA 甲基化

中图分类号: R711.75

文献标识码: A

Research progress on local molecular alterations in the endometrium associated with polycystic ovary syndrome*

Li Qin-hua, Liu Yu-han, Liu Lei, Zhao Jing, Ye Hong
(The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000, China)

Abstract: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a clinical syndrome characterized by hyperandrogenism, reproductive dysfunction, and polycystic ovary morphology. It is the most common endocrine disorder in women of reproductive age and a leading cause of infertility. Recent studies have found that PCOS patients have endometrial receptivity disorders, which severely affect the pregnancy rate and increase the miscarriage rate in PCOS patients. This review summarizes factors affecting the endometrial receptivity in PCOS from the perspectives of proteomics, transcriptomics, and DNA methylation. It discusses proteins, mRNAs, non-coding RNAs, and DNA methylation associated with abnormal endometrial receptivity in PCOS, providing insights for basic research and clinical management aimed at improving pregnancy rates in PCOS patients.

Keywords: polycystic ovary syndrome; endometrial receptivity; proteomics; transcriptomics; DNA Methylation

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄期女性常见的内分泌疾病。临床表现包括月经不规律、高雄激素相关表现、排卵障碍、不孕等, 多伴有肥胖、胰岛素抵抗、高胰岛

素血症、糖脂代谢紊乱等代谢异常^[1]。生育期女性主要表现为排卵障碍。然而, PCOS 患者面临“高排低孕”问题, 即 PCOS 患者通过促排卵治疗后排卵率虽有所提高, 但低着床率、低妊娠率、高流

收稿日期: 2024-10-28

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 82104589)

[通信作者] 叶红, E-mail: 438100829@qq.com, Tel: 13972046366

产率仍在困扰PCOS女性,这类女性经体外受精-胚胎移植助孕后胚胎移植的成功率低^[2],表明PCOS患者子宫内膜容受性异常。越来越多的研究表明PCOS患者的不良生殖结局与子宫内膜容受性降低密切相关。

子宫内膜容受性是指一系列生理变化,其中子宫内膜提供了利于胚胎定位、黏附、侵袭的环境,子宫内膜接受时间和程度与受精卵同步变化,是决定受精卵能否成功植入的关键^[3-4]。子宫内膜通常在排卵后6~9 d表现出最大的容受性,这段时间被称为着床窗口期。着床窗口期需要黄体分泌的雌激素和孕酮的支持,也受到各种基因、蛋白质、细胞因子和黏附分子的影响。同时,胚胎的侵入能力与子宫内膜的容受性完美匹配,之后可以建立一个紧密的“对话”机制来完成胚胎植入^[5]。随着测序技术和生物信息学的发展,一批学者对PCOS患者子宫内膜进行测序研究,发现了一些新的蛋白、基因、非编码核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)和脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)甲基化。本文综述了与PCOS子宫内膜有关的蛋白组学、转录组测序和DNA甲基化测序的结果,以期为PCOS不孕女性的诊断和治疗提供新的方向。

1 PCOS患者子宫内膜蛋白表达谱的变化

子宫内膜容受性受损可能是PCOS患者不良妊娠结局的一个重要原因。目前只有少数研究阐明了子宫内膜容受性受损的分子机制。叉头框蛋白O1(forkhead box O1, FOXO1)、同源异形盒基因A10(homeobox A 10, HOXA10)、HOXA11、胰岛素样生长因子结合蛋白-1、胰岛素样生长因子-1、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)是子宫内膜容受性标志物,在PCOS患者的子宫内膜中这些蛋白表达异常^[6-7]。由于蛋白-蛋白相互作用,单个蛋白的变化不能完全反映子宫内膜微环境的功能。因此,越来越多的学者关注蛋白组学分析。蛋白组学技术通过分析细胞或组织中的蛋白质表达差异,揭示了PCOS患者与健康女性子宫内膜在分泌期的变化。

PCOS患者分泌期子宫内膜蛋白表达谱与正常对照组存在明显差异。LI等^[8]对PCOS患者与正常

对照组的子宫内膜分泌期样本进行了蛋白质组学分析,鉴定了6 524种蛋白质。PCOS组中有232种蛋白质的表达量发生了显著变化,其中包括108种上调和124种下调的蛋白质。富集分析发现这些蛋白主要与细胞过程、代谢过程和生物调控有关。根据京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路分析,这些差异蛋白主要参与了同种异体排斥、细胞黏附分子、葡萄糖代谢、吞噬体及NF- κ B信号通路。此外,对这些差异表达蛋白质按蛋白直系同源群聚类分析显示,其主要与无机离子代谢、脂质运输和代谢以及能量转换相关。

排卵状态影响PCOS患者子宫内膜组织蛋白组学表达^[9]。与可生育对照组相比,不论是有排卵的还是无排卵的PCOS患者子宫内膜样本泛素羧基末端水解酶L1、肌球蛋白III A(myosin III A, MYO3A)、组织谷氨酰胺转氨酶1(transglutaminase 1, TGM1)、细胞周期蛋白B1(cyclin B1, CCNB1)和ADP-核糖基化因子样蛋白6相互作用蛋白1(ADP-ribosylation factor-like protein 6 interacting protein 1, ARL6IP1)表达下调;晶体蛋白B2(beta-crystalline B2, CRYBB2)、磷脂酰肌醇甘油酯X(phosphatidylinositol-glycan biosynthesis class X protein, PIGX)、二氢尿嘧啶合酶2、家族与序列相似性103成员A1、含锌指HIT型蛋白(zinc finger HIT domain-containing protein 1, ZNHIT1)和嘌呤能受体P2Y12(P2Y purinoceptor 12, P2Y12)蛋白的表达显著上调,ZNHIT1和P2Y12在有排卵PCOS组中上调幅度最大。与对照组相比,有排卵的PCOS患者内膜标本中聚合酶家族成员6(poly[ADP-ribose] polymerase 6, PARP6)表达上调,乙酰辅酶A乙酰转移酶蛋白的表达在无排卵组PCOS中显著下调,而在有排卵PCOS组中表达上调。MYO3A与胞饮突的表达有关。在着床窗口开启期间,胞饮突的数量和发育状态更准确地反映了子宫内膜的接受状态^[10]。PCOS患者胞饮突成熟较差^[11],可能与MYO3A的下调有关。TGM1、CCNB1、MYO3A在PCOS女性子宫内膜表达降低表明子宫内膜容受性降低^[12]。CRYBB2的表达与卵巢的发育、不孕有关^[13],CRYBB2、PIGX在无排卵的PCOS和有排卵的PCOS子宫内膜中表达增加,提示其在PCOS相关不孕中起作用^[12]。ARL6IP1是一种抗调

亡蛋白,参与蛋白转运、膜转运和细胞信号传导。ARL6IP1已被报道参与宫颈癌细胞的生长、增殖和侵袭。ARL6IP1、PARP6在无排卵PCOS和有排卵PCOS中的表达下调,表明其可能在胚胎发生以及与PCOS相关的子宫内膜恶性变风险中发挥作用^[9]。P2Y12介导的信号传导可能对子宫内膜重塑过程至关重要,从而增加PCOS患者患子宫内膜癌的风险^[9]。子宫内膜局部蛋白表达的变化是PCOS患者子宫内膜容受性下降和内膜恶变的病理基础。

综上所述,PCOS患者和正常女性子宫内膜相比差异表达蛋白质众多,主要参与糖脂代谢、细胞黏附分子、吞噬和免疫等方面,表明PCOS的内膜变化也与糖脂代谢和免疫调节有关。有排卵的PCOS患者、无排卵的PCOS患者和健康生育女性子宫内膜蛋白谱变化的差异可能是PCOS患者妊娠结局不同的原因。

2 PCOS患者子宫内膜基因表达谱变化

PCOS患者子宫内膜基因表达异常。LIU等^[14]对PCOS妇女的分泌期或在模拟分泌期的子宫内膜样本进行转录组分析。在PCOS组与对照组女性相比蜕膜化相关因子基因(催乳素、IGFBP1和无翅型4)、子宫内膜容受性相关因子基因(集落刺激因子1、LIF、黏蛋白1、FOXO3、孕激素受体膜组分1、基质金属蛋白酶12、基质金属蛋白酶7、基质金属蛋白酶26和选择素E)被下调,炎症因子(白细胞介素-2、白细胞介素-6、白细胞介素-18、白细胞介素-6受体、白细胞介素-2受体 γ 链、白细胞介素-5受体 α 链、RELA蛋白65和白细胞介素-15)基因表达上调,血管生成因子基因(表皮生长因子、血管生成素)被下调。PCOS组与对照组在能量代谢相关基因(脂肪酸合成酶和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ)也显示出显著差异。AMJADI等^[15]对PCOS患者和健康生育个体的黄体期子宫内膜进行分析。结果表明PCOS组子宫内膜炎性分子上调,补体活化,胰岛素样生长因子I及黏附分子下调,与LIU等^[14]研究结果部分一致。

体重影响PCOS患者子宫内膜RNA表达谱。肥胖是一种以慢性炎症为特征的代谢状态,降低PCOS患者的卵巢功能影响排卵,损害子宫内膜容受性。SALAMUN等^[16]用RNA测序数据分析了不孕的肥胖

型-PCOS女性和体重正常女性的在月经周期第21~23天(即着床窗)子宫内膜样本。结果发现不孕的肥胖型-PCOS患者有610个差异表达基因,其中345个基因表达上调,265个基因表达下调。在排卵组肥胖型PCOS子宫内膜中,与糖代谢受损和能量消耗相关的通路发生紊乱,炎症反应发生改变,脂肪酸代谢通路失调。这些结果表明肥胖型PCOS患者子宫内膜的糖代谢、炎症反应、脂肪酸代谢、蜕膜化基因表达不同可能是其子宫容受性异常的重要因素。

减重可以改变PCOS患者子宫内膜容受性。BERGANT等^[17]发现肥胖和PCOS的不孕妇女在体质量指数降低 $\geq 5\%$ 的女性在着床窗口期低表达的生物标志物下调更明显^[18-19]。此外,达到预期体重减少 $\geq 5\%$ 的女性中有25%是自发怀孕^[17]。这个研究表明,减肥可能会对子宫内膜容受性产生积极影响。研究发现长期睡眠障碍可以导致体重增加和代谢紊乱,进一步加剧PCOS症状^[20],因此,除了调节饮食结构和增加运动量外,改善睡眠质量也是减轻PCOS患者体重的一种方法。

3 非编码RNA在PCOS患者子宫内膜容受性中的变化

非编码RNA在调控基因表达中起着重要作用。PCOS患者的子宫内膜中非编码RNA的表达水平发生了显著变化,这些变化可能通过调控靶基因的表达影响子宫内膜的容受性。

3.1 MicroRNAs对PCOS患者子宫内膜容受性的影响

MicroRNAs(miRNAs)是高度保守的非编码RNA,通常由18~22个核苷酸组成。其通过靶向信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)进行切割或抑制转录,在转录后水平调节基因表达。一项使用基因芯片分析着床窗口期子宫内膜中miRNAs的表达谱发现miR-223表达显著降低,并且能够直接作用于LIF并下调其蛋白表达,导致子宫内膜上皮细胞中胞饮突的形成被破坏,子宫内膜的容受性受损,抑制了胚胎着床^[21-22]。同时,miR-449a是着床窗口期子宫内膜差异表达最明显的miRNA,其可以负向调节富含亮氨酸重复的G蛋白偶联受体4(leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 4, LGR4)的转录和翻译。LGR4属于G蛋白

偶联受体家族,也称为GPR48,其在生殖系统的发育、子宫内膜蜕膜化、胚胎着床中发挥着关键作用。因此,miR-449a有可能通过降低LGR4表达,间接影响子宫内膜的容受性^[23]。ZHAI等^[24]研究表明二甲双胍治疗能改变PCOS患者HOXA10和整合素B3(integrin subunit beta 3, ITGB3)的表达及miRNA表达谱,治疗组和未治疗组之间有40个差异表达的miRNA。二甲双胍诱导HOXA10、ITGB3的显著上调呈剂量依赖性。并且二甲双胍可通过下调miR-491-3p和miR-1910-3p的表达,增加PCOS女性子宫内膜中HOXA10、ITGB3表达,进而改善子宫内膜容受性。以上这些研究结果表明miRNAs通过调节LIF、HOXA10、LGR4和ITGB3等基因的表达,影响PCOS患者子宫内膜容受性。二甲双胍可以改变PCOS患者miRNAs的表达,增加子宫HOXA10和ITGB3的表达,改善PCOS患者子宫内膜容受性。

3.2 长链非编码RNA对PCOS患者子宫内膜接受性的影响

长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs)是一类长度>200个核苷酸的RNA,在众多生物学过程中扮演重要角色。关于lncRNAs在PCOS中的作用,已有一些初步研究。XU等^[25]通过RNA测序比对PCOS患者与有排卵对照组着床窗前期(取卵后3d)子宫内膜的lncRNA。与正常排卵患者相比,PCOS患者中有345个lncRNA上调和63个lncRNA下调。其中lncRNA(异柠檬酸脱氢酶1-反义链1、前列腺癌相关转录本14、差异表达于肺腺癌的非编码RNA、蛋白激酶CQ反义链RNA1、小核仁RNA宿主基因8、肿瘤蛋白轻链酸性蛋白1反义链RNA1和lncRNA ENST00000550337.1)在PCOS患者中的表达显著增强^[26]。差异表达基因涉及的KEGG途径包括酪氨酸代谢、磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositol-3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)、Janus激酶/信号转导和转录激活因子信号通路、丙酮酸代谢、内质网中的蛋白质加工、氧化磷酸化和蛋白酶体。上调的基因本体论(gene ontology, GO)分类涉及三磷酸腺苷代谢过程、氧化磷酸化、RNA分解过程,而下调的GO分类涉及对皮质类固醇、类固醇激素和T细胞激活的响应^[26]。lncRNA CD36-005在PCOS大鼠卵巢

和子宫内膜中显著上调,lncRNA CD36-005调控PCOS大鼠模型的子宫内膜基质细胞中与子宫内膜功能相关的mRNAs^[27]。lncRNA可能通过改变mRNA的表达进而影响PCOS患者子宫内膜容受性。

3.3 环状RNA影响PCOS患者子宫内膜接受性

环状RNA(circular RNA, circRNA)是一类新发现的非编码RNA,是共价闭合的连续环状结构,没有5'端帽子和3'端聚腺苷酸尾部^[28-29]。circRNA比其他类型的RNA更稳定、更保守,使其成为更合适的生物标志物。circRNA具有多种生物学功能,包括顺式作用调控宿主基因表达、作为miRNA海绵调控miRNA靶基因、蛋白质翻译和蛋白质相互作用^[30]。

circRNA对子宫内膜的容受性和胚胎着床至关重要。ZHANG等^[31]证明了ciR8073-miRNA181a-神经紧张素途径在胚胎着床期调节子宫内膜上皮细胞的凋亡和增殖。此外,circ-8073通过海绵吸附miR-449a来调节中心体蛋白55,并通过PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路促进奶羊子宫内膜上皮细胞的增殖^[23]。YANG等^[32]发现在PCOS患者的子宫内膜中,分泌期有113个差异表达的circRNA,增殖期有1119个差异表达的circRNA。特别是在PCOS患者的增殖期子宫内膜基质细胞中,circ_0115118的表达更高,抑制细胞动员和胚胎植入,对子宫内膜功能产生不利影响。此外,circ_0115118通过吸附miR-138-1-3p增加了含WD重复和FYVE结构域2表达^[32]。其与胰岛素受体相互作用,通过诱导胰岛素触发Akt 2通路调节糖代谢。子宫内膜具备完整的糖摄取机制,是促进及维持子宫内膜蜕膜化状态的关键。ZHAO等^[33]发现C57BL/6小鼠PCOS模型有205个差异表达的circRNAs,其中147个表达上调,58个表达下调。实时定量聚合酶链反应证实了circRNA的差异表达,包括circRNA_38548、circRNA_001686、circRNA_38550和circRNA_27938。4种circRNAs通过与miRNA的相互作用调节白血病抑制因子受体(leukemia inhibitory factor receptor, LIFR)、叉头框蛋白K1(forkhead box K1, FOXK1)、FOXO1、HOXA10等子宫内膜容受基因,从而导致子宫内膜容受性异常。circRNA通过与miRNA互作调节LIFR、FOXK1、FOXO1、HOXA10等子宫内膜容受性基因的表达进而影响PCOS小鼠子宫内膜容受性。综上所述,circRNA可能是PCOS女性子宫内

膜容受性异常的关键调节因素之一。

4 DNA 甲基化与 PCOS 患者子宫内膜接受性

DNA 甲基化是表观遗传学中的一种重要修饰方式,其在调控基因表达、胚胎发育、X 染色体失活及细胞分化等方面发挥着关键作用。在健康的育龄妇女中, DNA 甲基化与分泌中期子宫内膜的特定基因表达模式有关,在不同自然月经周期阶段有不同的甲基化谱^[34-35],表明其在子宫内膜容受性中起重要作用。多项研究表明 DNA 甲基化异常是 PCOS 病理变化的重要因素^[36]。GARCÍA-GÓMEZ 等^[37]发现 PCOS 患者子宫内膜中 HOXA10、生长因子受体结合蛋白 2 (growth factor receptor-bound protein 2-associated protein 1, GAB1) 和溶质载体家族 2 成员 4 (solute carrier family 2 member 4, SLC2A4) 基因的表达水平降低, HOXA10 启动子的 DNA 甲基化水平升高。经二甲双胍和饮食干预后, PCOS 患者的一些代谢和临床指标得到改善。该干预与 PCOS 女性子宫内膜 HOXA10、雌激素受体 1、GAB1 和 SLC2A4 基因表达增加,以及 HOXA10 启动子 DNA 甲基化水平降低有关。这些结果表明 DNA 甲基化异常影响 HOXA10 的表达,导致 PCOS 患者子宫内膜容受性受损。

5 总结和展望

PCOS 是一种复杂的内分泌疾病,异常的子宫内膜容受性是导致其不孕和高流产率的因素之一。与健康妊娠女性比, PCOS 患者分泌期和着床窗口期子宫内膜表达的转录本和蛋白质显著不同。这些差异表达主要集中在子宫内膜容受性、炎症反应、补体激活、黏附分子、血管生成和能量代谢。PCOS 患者的子宫内膜中非编码 RNAs 的表达水平发生显著变化,包括 lncRNAs、miRNAs 和 circRNAs, PCOS 患者子宫内膜中的 DNA 甲基化谱也存在异常。这些差异可能是 PCOS 患者妊娠率低、流产率高的原因。此外,减重可以改善 PCOS 患者子宫内膜的转录组水平和妊娠率。使用二甲双胍治疗可以改善 PCOS 患者的 miRNA 和 DNA 甲基化水平,从而增强子宫内膜容受性。这些发现表明, PCOS 患者受损的子宫内膜容受性是一个多因素和多层次的可控过程。然而,现有的数据大多数是通过生物信息

学软件进行功能分析,而未经过实验验证,故需要进一步分析和验证这些数据,明确这些差异在疾病中的意义,为指导临床诊断和治疗提供基础理论。

参 考 文 献 :

- [1] LIZNEVA D, SUTURINA L, WALKER W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(1): 6-15.
- [2] SCHULTE M M B, TSAI J H, MOLEY K H. Obesity and PCOS: the effect of metabolic derangements on endometrial receptivity at the time of implantation[J]. *Reprod Sci*, 2015, 22(1): 6-14.
- [3] LESSEY B A, YOUNG S L. What exactly is endometrial receptivity?[J]. *Fertil Steril*, 2019, 111(4): 611-617.
- [4] RUIZ-ALONSO M, VALBUENA D, GOMEZ C, et al. Endometrial receptivity analysis (ERA): data versus opinions[J]. *Hum Reprod Open*, 2021, 2021(2): hoab011.
- [5] PAULSON R J. Introduction: endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition[J]. *Fertil Steril*, 2019, 111(4): 609-610.
- [6] PILTONEN T T. Polycystic ovary syndrome: endometrial markers[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2016, 37: 66-79.
- [7] KARA M, OZCAN S S, ARAN T, et al. Evaluation of endometrial receptivity by measuring HOXA-10, HOXA-11, and leukemia inhibitory factor expression in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Minim Invasive Ther*, 2019, 8(3): 118-122.
- [8] LI J, JIANG X H, LI C H, et al. Proteomic alteration of endometrial tissues during secretion in polycystic ovary syndrome may affect endometrial receptivity[J]. *Clin Proteomics*, 2022, 19(1): 19.
- [9] RASHID N, NIGAM A, JAIN S K, et al. Proteomic sift through serum and endometrium profiles unraveled signature proteins associated with subdued fertility and dampened endometrial receptivity in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 380(3): 593-614.
- [10] RARANI F Z, BORHANI F, RASHIDI B. Endometrial pinopode biomarkers: molecules and microRNAs[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12): 9145-9158.
- [11] GERBER R S, BUYUK E, ZAPANTIS G, et al. Presence of endometrial nucleolar channel systems at the time of frozen embryo transfer in hormone replacement cycles with successful implantation[J]. *F S Sci*, 2021, 2(1): 80-87.
- [12] RAVAL M H, QUINTERO O A, WECK M L, et al. Impact of the motor and tail domains of class III myosins on regulating the formation and elongation of actin protrusions[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(43): 22781-22792.
- [13] GAO Q, SUN L L, XIANG F F, et al. Crybb2 deficiency impairs fertility in female mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 453(1): 37-42.
- [14] LIU S, HONG L, LIAN R C, et al. Transcriptomic analysis reveals endometrial dynamics in normoweight and overweight/

- obese polycystic ovary syndrome women[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 874487.
- [15] AMJADI F, ZANDIEH Z, MEHDIZADEH M, et al. Molecular signature of immunological mechanism behind impaired endometrial receptivity in polycystic ovarian syndrome[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2022, 66(3): 303-311.
- [16] SALAMUN V, RIZZO M, LOVRECIC L, et al. The endometrial transcriptome of metabolic and inflammatory pathways during the window of implantation is deranged in infertile obese polycystic ovarian syndrome women[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2022, 20(7): 384-394.
- [17] BERGANT G, ABDULKHALIKOVA D, ŠUŠTARŠIČ A, et al. Expression of markers of endometrial receptivity in obese infertile PCOS women before and after the weight loss program—a preliminary study[J]. *Cells*, 2022, 12(1): 164.
- [18] DÍAZ-GIMENO P, HORCAJADAS J A, MARTÍNEZ-CONEJERO J A, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(1): 50-60.
- [19] ALTMÄE S, KOEL M, VÖSA U, et al. Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10077.
- [20] 汪艳虹, 张春娥, 洪金平, 等. 肥胖型多囊卵巢综合征患者不孕的危险因素分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(13): 20-27.
- [21] HESAM SHARIATI M B, SEGHINSARA A M, SHOKRZADEH N, et al. The effect of fludrocortisone on the uterine receptivity partially mediated by ERK1/2-mTOR pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 20098-20110.
- [22] SHARIATI M B H, NIKNAFS B, SEGHINSARA A M, et al. Administration of dexamethasone disrupts endometrial receptivity by alteration of expression of miRNA 223, 200a, LIF, Muc1, SGK1, and ENaC via the ERK1/2-mTOR pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19629-19639.
- [23] LIU X R, ZHANG L, LIU Y X, et al. Circ-8073 regulates CEP55 by sponging miR-449a to promote caprine endometrial epithelial cells proliferation via the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(8): 1130-1147.
- [24] ZHAI J, YAO G D, WANG J Y, et al. Metformin regulates key MicroRNAs to improve endometrial receptivity through increasing implantation marker gene expression in patients with PCOS undergoing IVF/ICSI[J]. *Reprod Sci*, 2019, 26(11): 1439-1448.
- [25] XU X H, YANG A M, TIAN P X, et al. Expression profile analysis of LncRNAs and mRNAs in pre-receptive endometrium of women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization-embryo transfer[J]. *BMC Med Genomics*, 2024, 17(1): 26.
- [26] QI Y J, YIN Q Q, GU J, et al. Elevated circulating levels of carnal ENST00000550337.1 are associated with polycystic ovary syndrome in chinese women[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2021, 86(1/2): 155-161.
- [27] ZHANG X Y, XU Y, FU L L, et al. Identification of mRNAs related to endometrium function regulated by lncRNA CD36-005 in rat endometrial stromal cells[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 96.
- [28] KOLAKOFSKY D. Isolation and characterization of Sendai virus DI-RNAs[J]. *Cell*, 1976, 8(4): 547-555.
- [29] KRISTENSEN L S, JAKOBSEN T, HAGER H, et al. The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(3): 188-206.
- [30] MISIR S, WU N, YANG B B. Specific expression and functions of circular RNAs[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(3): 481-491.
- [31] ZHANG L, LIU X R, CHE S C, et al. Endometrial epithelial cell apoptosis is inhibited by a ciR8073-miR181a-neurotensin pathway during embryo implantation[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 14: 262-273.
- [32] YANG Z, LIU F T, BAI J L, et al. Circ_0115118 regulates endometrial functions through the miR-138-1-3p/WDFY2 axis in patients with PCOS+ [J]. *Biol Reprod*, 2023, 108(5): 744-757.
- [33] ZHAO Z W, LI D W, WANG N, et al. The identification and functional analysis of circRNAs in endometrial receptivity of mice with polycystic ovary[J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(3): 1456-1470.
- [34] HOUSHDARAN S, ZELENKO Z, IRWIN J C, et al. Human endometrial DNA methylome is cycle-dependent and is associated with gene expression regulation[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(7): 1118-1135.
- [35] PATHARE A D S, HINDUJA I. Aberrant DNA methylation profiling affecting the endometrial receptivity in recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilization[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2020, 83(1): e13196.
- [36] CAO P B, YANG W T, WANG P J, et al. Characterization of DNA methylation and screening of epigenetic markers in polycystic ovary syndrome[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 664843.
- [37] GARCÍA-GÓMEZ E, GÓMEZ-VIAIS Y I, CRUZ-ARANDA M M, et al. The effect of metformin and carbohydrate-controlled diet on DNA methylation and gene expression in the endometrium of women with polycystic ovary syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6857.

(李科 编辑)

本文引用格式: 李琴华, 刘宇涵, 刘磊, 等. 多囊卵巢综合征子宫内膜局部相关分子变化的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(8): 32-37.

Cite this article as: LI Q H, LIU Y H, LIU L, et al. Research progress on local molecular alterations in the endometrium associated with polycystic ovary syndrome[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(8): 32-37.