

基因多态性与 PCOS 发病机制相关性研究近况

刘 敏(综述), 王 琳(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院妇产科

作者简介: 刘 敏(1988-), 女, 在读研究生, 研究方向: 妇科生殖内分泌。E-mail: ak8898best@sina.cn

通讯作者: 王 琳(1962-), 女, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 妇产科疾病的诊治。E-mail: wangxiaolin122@163.com

[摘要] 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种以高雄激素血症、排卵障碍以及多囊卵巢为特征的病变。其发病机制至今尚未阐明, 目前研究方向主要在基因多态性领域, 基因研究表明胰岛素作用、类固醇激素的合成与代谢、性激素功能失调、卵泡形成等相关影响基因以及慢性炎症因子均可能参与 PCOS 的发病机制。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 基因; 发病机制; 多态性

[中图分类号] R 737.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)03-0272-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.03.31

The advance on the relationship between genetic polymorphism and the pathogenesis of PCOS LIU Min, WANG Lin. Department of Obstetrics and Gynecology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Polycystic ovary syndrome (PCOS) is characterized by hyperandrogenism, ovulatory dysfunction and polycystic ovary. The exact pathogenesis of PCOS remains elusive, present researches mainly focus on the field of genetic polymorphism. Genetic researches showed that the genes which were correlated with insulin effects, synthesis and metabolism of steroid hormone, dysfunction of gonadal hormone, folliculogenesis, chronic inflammatory factors, might contributed to PCOS pathogenesis.

[Key words] Polycystic ovary syndrome(PCOS); Gene; Pathogenesis; Polymorphism

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种生殖功能障碍与糖代谢异常并存的内分泌紊乱综合征。持续性无排卵、雄激素过多和胰岛素抵抗(IR)是其重要特征,是生育期妇女月经紊乱最常见的原因。1935年Stein和Leventhal首次报道,故又称Stein-Leventhal综合征。其病机至今尚未阐明。PCOS常发病于青春期和生育期,以无排卵、不孕和肥胖、多毛等典型临床表现为主;中老年则因长期的代谢障碍导致高血压、糖尿病、心血管疾病以及肿瘤等,处理不当可影响患者一生,故PCOS病因病机的攻克极为重要。由于PCOS的临床表现趋势存在家族聚集性以及种族变异,主要以常染色体显性遗传方式遗传,提示PCOS的发病可能与遗传因素有关,但临床上患PCOS的单卵双胞胎的同胞不一定患病,故其遗传因素相关性需要大量的研究证实。目前国内外的研究提示多个基因多态性与PCOS的发病存在相关性,研究方向主要在胰岛素作用、类固醇激素的合成与代谢、性激素功能失调、

卵泡形成的相关影响基因以及慢性炎症因子^[1-3]等方面。本文就近几年与PCOS发病相关基因多态性的研究作一综述。

1 胰岛素作用相关基因

胰岛素作用相关基因突变在PCOS中主要表现为IR和高胰岛素血症(HI)。外周组织对胰岛素敏感性降低,使胰岛素促进器官、组织和细胞吸收、利用葡萄糖的效能下降时,称为IR。40%~60% PCOS患者(特别是肥胖者)存在IR,其原因包括胰岛素受体基因突变、受体底物-1(IRS-1)或受体后葡萄糖转运的缺陷等。IR因促代谢作用途径受损,机体胰岛素水平代偿性升高形成HI。二者均可增加PCOS患者患糖尿病的风险,因此,胰岛素作用相关基因在PCOS的发病机制中占有重要地位。

1.1 低密度脂蛋白受体相关蛋白-5(LRP-5)基因
低密度脂蛋白受体相关蛋白(low-density lipoprotein receptor-related protein, LRP)是一类在脂代谢中具有重要作用的蛋白家族,最近的研究发现LRP-5基

因多态性与 PCOS 患者的肥胖、脂代谢可能相关。曾铭华^[4]采用变性高效液相色谱法 (DHPLC) 检测分析 201 例 PCOS 患者与 109 名正常人 LRP-5 基因 rs3736228 位点 SNP, 发现在病例组中有 59 例样本出现可疑突变峰谱型, 正常对照组中有 40 例可疑突变峰谱型, 其余为正常峰谱型。经过测序验证突变位点即为 rs3736228 位点。PCOS 患者中 59 例可疑突变峰和 142 例正常峰的体征、高雄、糖脂代谢之间, 仅有体重指数 (BMI)、甘油三酯 (TG) 差异有统计学意义。表明 LRP-5 基因 rs3736228 位点 SNP 多态性与 PCOS 肥胖、脂代谢紊乱可能有关。唐亨亭^[5]对上述研究作进一步实验分析表明, LRP-5 基因 rs34216038 和 rs11574422 单核苷酸多态位点在汉族 PCOS 患者和正常人群中为低多态性发生频率的单核苷酸多态位点, 其多态性与汉族 PCOS 患者无相关性。而 CDNA (NM002335.2) T1979C 位点可能为 SNP 位点。何雪梅^[6]收集 170 例 PCOS 患者的临床资料及生化指标, 对其 rs3736228 位点的 C/T 基因型进行研究分析, 发现基因型为 CC 的纯合体 (102 例) 胰岛 β 细胞分泌功能指数 (HOMA-IS) 值、BMI、腰臀比 (WHR)、TG 明显高于 T 等位基因携带者 (68 例, $P=0.045$, $P=0.015$, $P=0.041$, $P=0.038$)。在胰岛素敏感性方面, CT+TT 基因型患者与 CC 基因型患者的胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 值无明显差异 ($P=0.960$)。口服糖耐量试验中测定的血糖、胰岛素以及血脂也不受基因型的影响。说明 PCOS 患者的 LRP-5 基因第 18 外显子 rs3736228 位点的 C/T 多态与胰岛素 β 细胞的分泌功能有关。

1.2 过氧化物酶体增殖体激活受体 γ (PPAR- γ) 基因 PPAR- γ 基因位于 3 号染色体短臂上, 含有 9 个外显子。主要表达于脂肪组织及免疫系统。由于 PPAR- γ 具有脂肪组织特异性, 能被脂肪酸及外源性过氧化物酶体增殖剂激活, 而调控某些参与脂质代谢酶的表达, 故其与脂肪细胞分化及 IR 关系密切。PPAR- γ 基因是近年来的研究热点, 我国学者研究发现中国汉族妇女确实存在 PPAR- γ 基因外显子 6 的多态性, 且与 PCOS 肥胖的发生、空腹血糖升高有关, 可能是肥胖型 PCOS 的易感基因之一, 但与 PCOS 患者的 IR 指数无明显关系^[7,8]。但 Shaikh 等^[9]首次对印度 275 例病例组及 169 例对照组的最新研究表明, PPAR- γ 基因 Pro12Ala 及 His447His 基因型对 IR 有影响, 从而参与 PCOS 的发病机制。

1.3 胰岛素基因可变重复序列 (INS-VNTR) 胰岛素基因可变重复序列 (insulin variable number tan-

dem repeats, INS-VNTR) 为存在于胰岛素基因 5' 端的可变重复序列, 该基因若发生变异将通过影响 INS 基因的转录及 INS 的分泌来参与 PCOS 的病机。张琴芬等^[10]检测 130 例 PCOS 患者和 130 例非 PCOS 妇女的 INS-VNTR 多态性, 发现两组的 I/I、I/III 和 III/III 基因型频率分布差异无统计学意义 ($P=0.196$), III/III 基因型并没有增加 PCOS 发病的危险性。PCOS 胰岛素抵抗亚组相应位点的 INS-VNTR 基因型频率及等位基因频率均高于 PCOS 非胰岛素抵抗亚组; PCOS 患者中 III/III 基因型者的 INS-IR 状态高于 I/I 基因型者, 从而认为 VNTR 可能不是 PCOS 发病的易感基因, 但是 III 型 INS-VNTR 可能使 PCOS 患者发生 IR 的危险性增加。

1.4 钙激活酶基因 (Calpain-10) 钙激活酶基因 (Calpain-10) 是一种半胱氨酸蛋白酶, 参与胰岛素介导的葡萄糖摄取等细胞内信号转导效应, 其表达量下降易致 IR。但其与 IR 之间的具体联系尚不明确。李蓉等^[11]通过病例对照研究, 对 Calpain-10 基因 SNP43 进行检测, 结果 PCOS 患者中 SNP43 位点各基因型对应的表型中 GG 基因型与 GA 基因型相对应的雄烯二酮、硫酸脱氢表雄酮、胰岛素水平增加 (P 均 <0.05); 在对照组中, GG 基因型与 GA 基因型比较, 其对应的 DHT 水平增加 ($P<0.05$)。研究发现高雄激素血症 (HA)、HI 是 PCOS 发病的危险因素; 多毛、肥胖和父亲秃顶是 PCOS-IR 发病的危险因素。表明 Calpain-10 基因 SNP43 位点 G 等位基因可能与高雄激素和 IR 有关。

1.5 网膜素基因 (omentin-1) 网膜素基因 (omentin-1) 是脂肪因子中的一种, 主要由网膜脂肪组织分泌, 被认为是影响内脏脂肪分泌的主要脂肪因子。Mahde 等^[12]对伊拉克 60 例 PCOS 患者及 30 名正常对照组进行相关实验指标检测及研究, 结果白介素-6 (IL-6)、白介素-8 (IL-8)、抵抗素 (resistin)、leptinRBP-4、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及胰岛素 (insulin) 的表达水平在病例组中明显高于对照组 ($P<0.001$), 而 omentin-1 和 ghrelin 明显下降 ($P<0.001$), 表明 omentin/resistin 比值可能在调节胰岛素旁泌性和内分泌的敏感性中起重要作用。该研究给了我们一个新的角度来理解 PCOS 的发病机制, 这是首次就血浆 omentin-1 与 PCOS 的相关性作分析, 为进一步研究相关因素和为以后 PCOS 的诊断提供重要依据。

1.6 ATP 结合盒转运子 A1 (ABCA1) ATP 结合盒转运子 A1 (ABCA1) 基因是 ABCA 亚族成员之

一。目前已经明确 ABCA1 介导细胞内胆固醇和磷脂外流,在胆固醇及脂质代谢中起重要作用。研究表明 ABCA1 基因 R219K 位点多态性在中国汉族与壮族的分布无差异,却有别于德国人种,提示该基因多态性可以应用于群体遗传学和脂代谢疾病易感性的研究^[13]。Erdoganl 等^[14]对土耳其 98 例 PCOS 病例组及 93 例对照组成员的研究表明,ABCA 基因 G2706A 的 AA 型及 A 等位基因在 PCOS 病例组中的表达明显高于对照组。PCOS ABCA G1051A 突变基因型对于脂质氧化应激指标无影响,但该类患者空腹胰岛素及同型半胱氨酸水平明显高于对照组,表明该基因可能与 PCOS 的发病机理有关。但因存在种族差异,仍需多种族研究进一步加以证实。目前研究亦揭示出一部分与 PCOS 发病无相关性的基因位点。英国学者 Barber 等^[15]研究表明 TCF7L2 基因位点 rs7903146 和 rs12255372 基因变异对 2 型糖尿病 (DM) 的易感性有影响但与 PCOS 的病机无关联,对于妇女雄激素水平亦无明显证据。我国学者通过研究进一步揭示出 TCF7L2 [rs290487 (C)、rs11196218 (G)、rs7903146]、HHEX (rs1111875) 以及 CDKAL1(rs7756992G) 位点基因变异与中国妇女 PCOS 的病因无关^[16,17]。另外,多国学者研究表明 IRS-1 G972S、IRS-1 Gly972Arg、Ala512Pro 及 IRS-2 Gly1057Asp 基因多态性与 PCOS 发病机制亦无关^[18-20],该基因位点是否存在明显种族差异仍有待进一步研究。

2 类固醇激素的合成与代谢相关基因

研究表明类固醇激素的合成与代谢相关基因的异常表达在 PCOS 中主要表现为 HA,而 HA 是 PCOS 的主要临床特征之一,由此可见,研究分析类固醇激素合成与代谢相关基因对阐明 PCOS 的发生及发展有着重要意义。目前研究的该类基因主要有 CYP19、CYP11A、FOS 因子、雄激素受体 (AR) 基因等。

2.1 CYP19 CYP19 即芳香化酶,是雄激素合成和代谢的一个关键酶,促使雄激素转变为雌激素,从而对女性内分泌水平产生影响。对于 CYP19 基因突变是否与 PCOS 相关一直存在争议。王勇等^[21]对 180 例 PCOS 患者和 127 例非 PCOS 对照者的外周血标本提取 DNA。检测分析表明 CYP19 基因第 4 内含子的多态性与 PCOS 发病之间没有直接相关性,对 PCOS 患者的 BMI 和生殖激素也无影响。Xu 等^[22]最新研究表明 PCOS 患者 CYP19 基因第 4 内含子短等位基因 (TTTA)_n 的表达明显,然而这一等

位基因的分布对 PCOS 的易感性无明显影响。

2.2 CYP11A CYP11A 基因编码胆固醇侧链裂解酶,参与类固醇激素合成的调控,是胆固醇转化为孕激素的限速酶,是雄激素合成代谢的关键酶。已有大部分研究证实 CYP11A 基因与 PCOS 中 HA 密切相关。高贵花^[23]检测 290 例 PCOS 患者和 344 例非 PCOS 患者的基因型和基因频率,并进行多态性分析,发现其中在 rs4077582、D15S1547、D15S1546 和 rs11632698 多态基因型分布在 PCOS 组和对照组间差异均有统计学意义。研究提示 CYP11A1 基因的多态性与 PCOS 有一定的关联,但它们与 PCOS 患者的高雄激素水平之间的关系需通过 tagSNP 及微卫星覆盖区域的序列进行细致分析进一步确定。Zhang 等^[24]通过研究进一步证实 CYP11A1 rs4077582 与 PCOS 易感性有明显相关性。

2.3 FOS 因子 FOS 因子是类固醇激素调节因子,近来有研究发现 FOS 因子亦参与到 PCOS 的发病机制中,且在 PCOS 患者中呈现低表达的趋势,该因子功能障碍可能是 HA 和 IR 的共同致病因子^[25]。

2.4 雄激素受体 (AR) 基因 AR 基因是介导雄激素在靶细胞中发挥作用的关键物质,在编码 AR 的基因外显子 1 存在微卫星 CAG 重复多态性,低重复 CAG 可引起 AR 基因高转录活性,导致雄激素增多症的发生,故 AR 基因是 PCOS 中 HA 的重要候选基因。王芳等^[26]研究显示,长组 CAG ($n > 22$) 在 PCOS 组和对照组分布中差异无统计学意义 ($P > 0.05$),短组 CAG ($n \leq 22$) 在 HA 患者中的分布高于非 HA 患者,但差异无统计学意义。结果表明,AR 基因微卫星 CAG 多态性对 PCOS 中 HA 的形成无明显关系,不是 PCOS 的主要致病因素。该基因的相关性研究仍有待进一步实验证明。

3 性激素功能失调相关基因

性激素功能失调尤其是促性腺激素功能失调是 PCOS 的主要生化特征之一,具体表现在黄体生成素 (LH) 分泌升高, LH/促卵泡生成素 (FSH) $\geq 2 \sim 3$ 。Valkenburg 等^[27]对 518 例 PCOS 患者及 2 996 例对照组进行研究发现卵泡刺激素受体 (FSHR) 基因突变与 PCOS 临床特征的严重程度密切相关,比如促性腺激素水平和高雄激素方面,但不是致病危险因子。Fu 等^[28]最新研究表明 FSHR Ser680Asn 可能导致 FSH 升高,但其和 Ala307Thr 均非中国北方汉族 PCOS 致病因素。Nectaria 等^[29]对 180 例 PCOS 患者及 140 名正常对照组进行研究分析,发现 ER α 基因多态性与 IR 指数及 FSH 水平密切相关,表明

ER α 是 PCOS 基因型的一个重要修饰基因。Liu 等^[30]研究发现 LH β 1052A 等位基因型 PCOS 患者 LH 水平低而空腹血糖高,据此推断 LH β G1052A 突变可能导致 PCOS。以上表明 FSHR 和 Ala307Thr 基因与 PCOS 发病无直接相关,而 ER α 、LH β G1052A 基因可能为其致病基因。

4 卵泡形成相关基因

PCOS 的一个重要临床特征是排卵障碍,其进一步发展易致不孕,严重影响妇女的生活质量。此外,卵泡膜细胞和间质细胞参与性激素的合成和分泌,该类基因突变易致内分泌水平改变,可能为 PCOS 发病机制的一个重要环节,因而卵泡形成相关基因亦是 PCOS 的候选基因。李琳^[31]收集 47 例 PCOS 患者及 40 名健康对照组进行分析,结果 PCOS 患者的血清抗苗勒氏管激素 (AMH) 明显增高,提示 AMH 可能与 PCOS 有关。PCOS 患者的血清 AMH 与血清雄激素相关性不显著。但通过 ROC 分析提示血清 AMH 测定对于 PCOS 的诊断效能较低。Sproul 等^[32]对 335 例 PCOS 患者与 198 例对照组进行研究发现,主要卵泡形成相关基因 GDF9、BMP15、AMH、AMHR2 与 PCOS 的易感性无相关性。而 Xu 等^[33]研究表明 AMH 基因单体型 rs10407022 和 rs8-112524 SNPs 位点与 PCOS 易感性相关,TA 单体型明显增加了 PCOS 的易感性而 GA 单体型则完全相反。目前卵泡形成相关基因的遗传缺陷是否为导致 PCOS 发展的主要因素仍存在争议,尚需对该超级家族其他基因或位点进一步研究来证实。

5 慢性炎症因子相关基因

PCOS 患者存在心血管疾病的并发症,而慢性炎症因子突变可能会增加 PCOS 心血管疾病的患病风险,从而影响 PCOS 的病情发展。范平等^[34]选择 PCOS 患者 346 例,对照妇女 315 例,测定 PAF-AH-G994T 基因多态性。研究发现 PAF-AH 基因 G994T 突变可能增加中国汉族妇女 PCOS 患病率,加重血浆 PAF-AH 的分布异常,这可能增加患者远期心血管疾病的危险性。陈沛林^[35]对 50 例患者及 50 例对照组进行研究表明,白介素-18 (IL-18) 与内脏肥胖相关,可能是引起 PCOS 患者 IR 的一个重要相关炎症因子,并可能对 PCOS 患者诊断或治疗有一定作用。而 Yang 等^[36]研究表明 IL-18 基因位点 -607C/A 和 -137G/C 多态性与 PCOS 病机无直接相关性,且 -137G/C 位点对于 PCOS 的发病有保护性作用。Mu 等^[37]首次通过研究发现 IL-1 β C (-511) TC/C 基因型多态性为中国女性 PCOS 发病的危险因素。

Yun 等^[38]对韩国 217 例 PCOS 患者和 144 名健康对照组进行研究,表明 TNF- α -1031 (T/C) 基因多态性与韩国人 PCOS 的发病有关,因此,它可以作为 PCOS 的一个临床生化诊断指标。Deepika 等^[39]通过对印度 PCOS 患者的病例对照研究亦发现 TNF- α rs1799964 基因多态性与 PCOS 的发病机制明显相关。但 TNF- α 能否成为 PCOS 临床生化诊断指标仍需多中心、大样本的研究证实。而 Vural 等^[40]通过研究表明 ICAM-1 241 和 469SNPs 都不可能是 PCOS 的危险因子。

6 结语

PCOS 是一种复杂的异质性内分泌紊乱综合征,上述基因研究表明,近年来关于 PCOS 相关基因的研究热点仍在于 IR 和 HA 相关基因方面,其研究结果多倾向于多基因突变共同作用的结果,未发现其致病的特异性基因。非热点基因的研究结果则多存在争议,需要多中心、大样本、多种族的研究来进一步证实其可靠性。随着基因技术的进步和研究的深入,影响该病的遗传因素正逐步展现,为 PCOS 发病机制的最终阐明和基因治疗的介入奠定了基础。

参考文献

- 1 Mohamed-Hussein ZA, Harun S. Construction of a polycystic ovarian syndrome (PCOS) pathway based on the interactions of PCOS-related proteins retrieved from bibliomic data[J]. Theor Biol Med Model, 2009, 6:18.
- 2 Jakubowski L. Genetic aspects of polycystic ovary syndrome[J]. Endokynol Pol, 2005, 56(3):285-293.
- 3 石玉华,赵君利. PCOS 的易感基因[J]. 山东医药, 2008, 48(11):114.
- 4 曾铭华. PCOS 患者代谢特征和药物疗效评估及 LRP-5 基因 (rs3736228) 多态性与 PCOS 相关性研究[D]. 长沙:中南大学, 2008.
- 5 唐亭亭. PCOS 遗传风险探讨及与 LRP-5 基因 SNP (rs34216038, rs11574422 位点) 相关性研究[D]. 长沙:中南大学, 2008.
- 6 何雪梅. LRP-5 基因 SNP 多态性与 PCOS 患者胰岛 β 细胞功能的相关性研究及经阴道与肌注黄体酮在体外受精助孕黄体支持疗效比较[D]. 长沙:中南大学, 2009.
- 7 刘惠娜. PCOS 患者中 PPAR- γ 基因外显子 6 与 INRS 基因外显子 17 多态性的研究[D]. 郑州:郑州大学, 2007.
- 8 徐志彦,郝翠芳,张亦文,等. PPAR- γ 基因外显子 6 多态性与 PCOS 的相关性研究[J]. 南昌大学学报(医学版), 2010, 50(1):33-36.
- 9 Shaikh N, Mukherjee A, Shah N, et al. Peroxisome proliferator activated receptor gamma gene variants influence susceptibility and insulin related traits in Indian women with polycystic ovary syndrome[J]. J Assist Reprod Genet, 2013, 30(7):913-921.
- 10 张琴芬,韩素萍,崔毓柱,等. 胰岛素基因可变重复序列多态性与

- PCOS 的相关性[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2010, 29(4): 252-255.
- 11 李 蓉, 许良智, 熊冬梅. Calpain-10 基因多态性与 PCOS 患者遗传易感性的相关性研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2010, 41(2): 337-339, 347.
 - 12 Mahde A, Shaker M, Al-Mashhadani Z. Study of omentin1 and other adipokines and hormones in PCOS patients[J]. *Oman Med J*, 2009, 24(2): 108-118.
 - 13 黄 健, 李红艳, 戴 玲, 等. ABCA1 基因 R219K 多态性在汉族与壮族人群中的分布[J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(18): 1705-1707.
 - 14 Erdoğanlı M, Ayhan Z, Cetinkalp S, et al. Effect Of G2706A and G1051A polymorphisms of the ABCA1 gene on the lipid, oxidative stress and homocystein levels in Turkish patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 193.
 - 15 Barber TM, Bennett AJ, Groves CJ, et al. Disparate genetic influences on polycystic ovary syndrome(PCOS) and type2 diabetes revealed by a lack of association between common variants within the TCF7L2 gene and PCOS[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(11): 2318-2322.
 - 16 Liu X, Li L, Chen ZJ, et al. Genetic variants of cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit associated protein 1-like 1 and transcription factor 7-like 2 are not associated with polycystic ovary syndrome in Chinese women[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2010, 26(2): 129-134.
 - 17 Xu P, Che Y, Cao Y, et al. Polymorphisms of TCF7L2 and HHEX genes in Chinese women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2010, 27(1): 23-28.
 - 18 Marioli DJ, Koika V, Adonakis GL, et al. No association of the G972S polymorphism of the insulin receptor substrate-1 gene with polycystic ovary syndrome in lean PCOS women with biochemical hyperandrogenemia[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2010, 281(6): 1045-1049.
 - 19 Elmougy FA, Morgan MF, Elgayar DF, et al. Allelic variants of insulin receptor substrate-1 gene in Egyptian women with polycystic ovary syndrome[J]. *Comp Clin Pathol*, 2012, 21(6): 1689-1696.
 - 20 Rashidi B, Azizy L, Najmeddin F, et al. Prevalence of the insulin receptor substrate-1(IRS-1) Gly972Arg and the insulin receptor substrate-2(IRS-2) Gly1057Asp polymorphisms in PCOS patients and non-diabetic healthy women[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2012, 29(2): 195-201.
 - 21 王 勇, 吴效科, 曹云霞, 等. CYP19 基因多态性与 PCOS 发病相关性[J]. 中国公共卫生, 2007, 23(12): 1451-1453.
 - 22 Xu P, Zhang XL, Xie GB, et al. The (TTTA)_n polymorphism in intron4 of CYP19 and the polycystic ovary syndrome risk in a Chinese population[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(8): 5041-5047.
 - 23 高贵花. CYP11A1 基因多态性与多囊卵巢综合征关联研究[D]. 安徽: 安徽医科大学, 2009.
 - 24 Zhang CW, Zhang XL, Xia YJ, et al. Association between polymorphisms of the CYP11A1 gene and polycystic ovary syndrome in Chinese women[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(8): 8379-8385.
 - 25 Jones MR, Chazenbalk G, Xu N, et al. Steroidogenic regulatory factor FOS is underexpressed in polycystic ovary syndrome(PCOS) adipose tissue and genetically associated with PCOS susceptibility[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9): E1750-E1757.
 - 26 王 芳, 郝翠芳. 雄激素受体基因微卫星 CAG 多态性与 PCOS 高雄激素血症关系的临床观察[J]. 中国计划生育学杂志, 2007, 15(1): 39-42.
 - 27 Valkenburg O, Uitterlinden AG, Piersma D, et al. Genetic polymorphisms of GnRH and gonadotrophic hormone receptors affect the phenotype of polycystic ovary syndrome[J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(8): 2014-2022.
 - 28 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.
 - 29 Nectaria X, Leandros L, Lannis G, et al. The importance of ER α and ER β gene polymorphisms in PCOS[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(7): 505-508.
 - 30 Liu N, Ma Y, Wang S, et al. Association of the genetic variants of luteinizing hormone, luteinizing hormone receptor and polycystic ovary syndrome[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2012, 10: 36.
 - 31 李 琳. 抗苗勒氏管激素在 PCOS 卵泡发育停滞中的作用机制探讨[D]. 广东: 中山大学, 2007.
 - 32 Sproul K, Jones MR, Mathur R, et al. Association study of four key folliculogenesis genes in polycystic ovary syndrome[J]. *BJOG*, 2010, 117(6): 756-760.
 - 33 Xu P, Shen SM, Zhang XL, et al. Haplotype analysis of single nucleotide polymorphisms in anti-Müllerian hormone gene in Chinese PCOS women[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288: 125-130.
 - 34 范 平, 白 怀, 刘宏伟, 等. 血浆 PAF-AH 基因 G994 T 突变与 PCOS 发生相关联[A]. //2009 年脂质代谢与器官损害国际学术研讨会论文摘要集[C]. 重庆: 重庆医科大学, 2009: 67-69.
 - 35 陈沛林. 血清白介素-18 在 PCOS 患者表达及其临床意义[D]. 广州: 广东医学院, 2008.
 - 36 Yang Y, Qiao J, Li MZ. Association of polymorphisms of interleukin-18 gene promoter region with polycystic ovary syndrome in Chinese population[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010, 8: 125.
 - 37 Mu Y, Liu J, Wang B, et al. Interleukin1 beta(IL-1 β) promoter C[2511]T polymorphism but not C[+3953]T polymorphism is associated with polycystic ovary syndrome[J]. *Endocr*, 2010, 37(1): 71-75.
 - 38 Yun JH, Choi JW, Lee KJ, et al. The promoter-1031(T/C) polymorphism in tumor necrosis factor-alpha associated with polycystic ovary syndrome[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9: 131.
 - 39 Deepika ML, Reddy KR, Yashwanth A, et al. TNF- α haplotype association with polycystic ovary syndrome-a South Indian study[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2013, 30(11): 1493-1503.
 - 40 Vural P, Kanmaz-Özer M, Doğru-Abbasoğlu S, et al. Lack of association between intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) polymorphisms and polycystic ovary syndrome[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2011, 28(9): 869-875.

[收稿日期 2013-11-08][本文编辑 谭 毅 韦所芬]