

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.013

论著·临床

多囊卵巢综合征患者血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平变化及其诊断价值

范明皓, 莫蕙, 徐广飞, 任丽红, 邢科



基金项目: 2021 年度南通市卫生健康委员会科研立项课题(MA2021015)

作者单位: 999078 澳门, 澳门科技大学妇科专业(范明皓, 莫蕙); 226001 江苏南通, 南通市中医院妇科

(范明皓, 徐广飞, 任丽红, 邢科)

通信作者: 莫蕙, E-mail: ljh917@sina.com

【摘要】 目的 探究多囊卵巢综合征(PCOS)患者血清微小 RNA-335-5p(miR-335-5p)、miR-141-3p 水平变化及其诊断价值。方法 选择 2019 年 2 月—2022 年 6 月南通市中医院妇科治疗 PCOS 患者 145 例为 PCOS 组, 根据胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)分为 IR 亚组和非 IR 亚组; 根据体质质量指数(BMI)分为肥胖亚组和非肥胖亚组; 根据睾酮水平分为高雄激素亚组和非高雄激素亚组; 另选取同时期女性健康体检者 110 例为健康对照组。荧光定量 PCR 检测并比较 2 组血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平, 以及 2 指标在不同临床/病情特点中的差异; Pearson 相关或 Spearman 秩相关系数描述血清 miR-335-5p、miR-141-3p 与临床指标之间相关性; 多因素 Logistic 分析影响 PCOS 发生的因素; ROC 曲线分析血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平对 PCOS 的诊断价值。结果 PCOS 组患者的 BMI、空腹胰岛素(FINS)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)水平及 HOMA-IR 显著高于健康对照组($t/P = 4.881 / < 0.001, 16.326 / < 0.001, 37.901 / < 0.001, 43.690 / < 0.001, 15.395 / < 0.001$); 与健康对照组比较, PCOS 组患者血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平均下降($t/P = 10.516 / < 0.001, 8.767 / < 0.001$); IR 亚组、肥胖亚组、高雄激素亚组血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平均低于非 IR 亚组、非肥胖亚组、非高雄激素亚组($t/P = 2.882 / 0.005, 3.783 / < 0.001, 5.196 / < 0.001, 4.515 / < 0.001, 5.069 / < 0.001, 4.296 / < 0.001$); 相关性分析显示, 血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平均与 IR、BMI、睾酮呈负相关(P 均 < 0.01); 血清 miR-335-5p 低、miR-141-3p 低、BMI 高、FINS 高、LH 高、睾酮高、HOMA-IR 高均为影响 PCOS 发生的危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.812(1.348 \sim 2.436), 2.536(1.647 \sim 3.842), 2.913(1.523 \sim 5.573), 1.293(1.207 \sim 1.385), 1.692(1.180 \sim 2.427), 3.452(2.518 \sim 4.733), 4.620(1.916 \sim 11.139)$]; 血清 miR-335-5p、miR-141-3p 及二者联合诊断 PCOS 患者的曲线下面积(AUC)分别为 0.818、0.733、0.873, 二者联合检测较血清 miR-335-5p、miR-141-3p 单独检测更具诊断效能($Z = 2.882, 4.767, P$ 均 < 0.001)。结论 血清 miR-335-5p、miR-141-3p 在 PCOS 患者中低表达, 可能参与了 PCOS 患者 IR、肥胖及高雄激素分泌, 二者联合诊断对 PCOS 更具诊断效能。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 微小 RNA-335-5p; 微小 RNA-141-3p; 诊断价值**【中图分类号】** R711.75 **【文献标识码】** A

Changes in serum miR-335-5p and miR-141-3p levels in patients with polycystic ovary syndrome and their diagnostic value

Fan Minghao*, Mo Hui, Xu Guangfei, Ren Lihong, Xing Ke. *Macau University of Science and Technology, Macau 999078, China

Funding program: Research Project Proposal of Nantong Municipal Health Commission in 2021 (MA2021015)

Corresponding author: Mo Hui, E-mail: ljh917@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes in serum levels of microRNA-335-5p (miR-335-5p) and microRNA-141-3p (miR-141-3p) in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and their diagnostic value. **Methods** A total of 145 patients with PCOS treated in the Gynecology Department of Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine from February 2019 to June 2022 were selected as PCOS group and divided into IR subgroup and non-IR subgroup according to HOMA-IR. They were divided into obese subgroup and non-obese subgroup according to BMI. According to the level of testosterone, they were divided into high androgen subgroup and non-high androgen subgroup. Another 110 female health examination subjects in the same period were selected as control group. The serum miR-335-5p and miR-141-3p levels of the two groups/different clinical conditions were detected and compared by fluorescence quantitative PCR. Pearson correlation or

Spearman rank correlation coefficient described the correlation between serum miR-335-5p and miR-141-3p and clinical indicators. Multi factor logistic was applied to analyze the factors that affected the occurrence of PCOS. ROC curve was applied to analyze the diagnostic value of serum miR-335-5p and miR-141-3p levels for PCOS. **Results** By comparison of clinical data, the levels of BMI, FINS, LH, testosterone(T) and HOMA-IR in PCOS group were significantly higher than those in control group ($t/P=4.881/<0.001, 16.326/<0.001, 37.901/<0.001, 43.690/<0.001, 15.395/<0.001$). Compared with control group, serum miR-335-5p and miR-141-3p levels in PCOS group were decreased ($t/P=10.516/<0.001, 8.767/<0.001$). The levels of miR-335-5p and miR-141-3p in IR subgroup, obesity subgroup and hyperandrogenism subgroup were lower than those in non-IR subgroup, non-obesity subgroup and non-hyperandrogenism subgroup ($t/P=2.882/0.005, 3.783/<0.001, 5.196/<0.001, 4.515/<0.001, 5.069/<0.001, 4.296/<0.001$); Correlation analysis showed that serum miR-335-5p, miR-141-3p levels were negatively correlated with IR, BMI, testosterone ($P<0.01$). Serum miR-335-5p, miR-141-3p, BMI, Fins, LH, testosterone and HOMA-IR were all risk factors for PCOS [OR(95% CI)=1.812(1.348-2.436), 2.536(1.647-3.842), 2.913(1.523-5.573), 1.293(1.207-1.385), 1.692(1.180-2.427), 3.452(2.518-4.733), 4.620(1.916-11.139)]; The area under the curve (AUC) of serum miR-335-5p, miR-141-3p and their combination in the diagnosis of PCOS patients were 0.818, 0.733 and 0.873. The combined detection of miR-335-5p and miR-141-3p had more diagnostic efficacy than that of serum miR-335-5p and miR-141-3p alone ($Z=2.882, 4.767, P<0.001$). **Conclusion** Serum miR-335-5p and miR-141-3p are low expressed in patients with PCOS, they may be involved in IR, obesity, and hyperandrogenism secretion in PCOS patients. The combined diagnosis of the two has more diagnostic efficacy for PCOS and is expected to become an important method for assisting in the diagnosis of PCOS.

【Key words】 Polycystic ovary syndrome; Micro RNA-335-5p; Micro RNA-141-3p; Diagnostic value

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是女性中常见的复杂异质性内分泌紊乱疾病, 以高雄激素、低排卵和多囊卵巢形态为特征, 属慢性异质性疾病, 多表现为月经功能障碍、不孕不育、多毛、痤疮和肥胖等^[1-2]。PCOS 与遗传、代谢、内分泌和环境等多因素相关, PCOS 患者发生胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、超体质量或肥胖、2 型糖尿病、心脑血管疾病的风险较高, 而 PCOS 患者体内激素失衡、慢性炎症反应、IR 和高雄激素会损害卵泡的生成并增加相关合并症的发生几率^[3-4]。因此, 早期诊断 PCOS 有助于降低患者并发症的发生风险。微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 在细胞内外发挥调节功能, 具有早期诊断疾病的潜力^[5]。微小 RNA-335-5p (miR-335-5p) 在 PCOS 患者血清、卵泡液、人颗粒细胞中表达下调, 参与 PCOS 患者雄激素和雌二醇的平衡调节, 可作为 PCOS 患者潜在的生物标志物和治疗靶点^[6]。miR-141-3p 在 PCOS 患者血清中低表达, 与 PCOS 患者糖脂代谢有关, 对 PCOS 具有较高的诊断价值^[7]。基于此, 本研究通过检测 PCOS 患者血清 miR-335-5p、miR-141-3p 的表达水平, 分析 2 个指标对于 PCOS 患者的诊断价值, 旨在为临床诊断提供参考, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2019 年 2 月—2022 年 6 月南通市中医医院妇科治疗 PCOS 患者 145 例为 PCOS 组。根据胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 将 PCOS 患者分为 IR 亚组 (HOMA-IR ≥ 2.69) 和非 IR 亚组 (HOMA-IR < 2.69); 根据 BMI 将患者分为肥胖亚组 (BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$)

和非肥胖亚组 (BMI $< 28 \text{ kg/m}^2$); 根据睾酮水平将患者分为高雄激素亚组 (睾酮 $\geq 0.7 \mu\text{g/L}$) 和非高雄激素亚组 (睾酮 $< 0.7 \mu\text{g/L}$)。另选取同时期女性健康体检者 110 例为健康对照组。2 组研究对象年龄、腰臀比、FPG、TC、LDL-C、HDL-C、TG 等比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。PCOS 组患者的 BMI、FINS、LH、睾酮 (T)、HOMA-IR 水平高于健康对照组 ($P < 0.01$), 见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (2019-10 号), 受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 健康对照组与 PCOS 组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of clinical data between healthy control group and PCOS group

临床指标	健康对照组 (n=110)	PCOS 组 (n=145)	t 值	P 值
年龄 (岁)	32.78 \pm 1.57	32.56 \pm 1.55	1.116	0.265
BMI (kg/m ²)	23.54 \pm 2.53	25.18 \pm 2.75	4.881	<0.001
腰臀比	0.85 \pm 0.13	0.84 \pm 0.16	0.535	0.593
FPG (mmol/L)	4.52 \pm 0.83	4.68 \pm 1.12	1.259	0.209
FINS (mIU/L)	4.47 \pm 1.33	7.52 \pm 1.58	16.326	<0.001
TC (mmol/L)	3.36 \pm 0.34	3.41 \pm 0.39	1.071	0.285
LDL-C (mmol/L)	2.71 \pm 0.44	2.82 \pm 0.86	1.225	0.222
HDL-C (mmol/L)	1.41 \pm 0.27	1.37 \pm 0.23	1.275	0.203
TG (mmol/L)	1.21 \pm 0.57	1.35 \pm 0.66	1.778	0.077
LH (mIU/ml)	5.56 \pm 0.45	8.12 \pm 0.59	37.901	<0.001
T ($\mu\text{g/L}$)	0.53 \pm 0.13	1.75 \pm 0.27	43.690	<0.001
HOMA-IR	1.72 \pm 0.43	3.58 \pm 1.21	15.395	<0.001

注: 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS)、黄体生成素 (LH)、睾酮 (T)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = FPG \times FINS/22.5。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①临床上符合 PCOS 的诊断标准^[8]; ②初次在本院就诊; ③患者临床资料完整。(2) 排除标准: ①存在心脑血管、高血压等慢性疾病; ②患者肝、肾等器官存在重大疾病者; ③入院前服用过影响本次研究的相关药物者。

1.3 血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平检测 采集研究对象空腹肘静脉血 5 ml, 离心后收集上清待用。按照 Trizol 试剂(上海文韧生物科技有限公司)操作步骤分离提取组织总 RNA, 并测定其浓度和纯度, 按逆转录试剂盒(德国 Qiagen 公司)操作步骤逆转录合成 cDNA, 以 ABI7000 型荧光定量 PCR 检测仪检测血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平, 内参为 U6, 引物经设计软件设计后由上海生工生物工程有限公司合成, 引物序列见表 2。qRT-PCR 反应体系共 20 μl: cDNA (50 ng/μl) 2 μl, SYBR Green Master Mix (2 ×) (北京伊塔生物科技有限公司) 10 μl, PCR 上下游引物 (10 μmol/L) 各 0.5 μl, 加 ddH₂O 至 20 μl, Talent 荧光定量检测试剂盒 (SYBR Green) (FP209) 购自天根生化科技(北京)有限公司。qRT-PCR 反应程序 (20 μl): 2 × Talent qPCR PreMix 10 μl, 正向引物 0.6 μl, 反向引物 0.6 μl, cDNA 模板 1 μl, RNase-Free ddH₂O 7.8 μl。采用两步法反应程序: 95℃ 预变性 3 min、95℃ 变性 5 s、60℃ 退火/延伸 15 s, 共计 40 次循环。U6 为内参, 使用 2^{-ΔΔCt} 方法计算。

表 2 血清 miR-335-5p、miR-141-3p 引物序列

Tab. 2 Serum miR-335-5p miR-141-3p primer sequence

基因	上游引物	下游引物
miR-335-5p	5'-GCGTCAAGACGAATA-ACG-3'	5'-GTGCAGGCTCCGAGGT-3'
miR-141-3p	5'-GCTGCCAAGTGGAAA-CCATC-3'	5'-CCTCCTTCTGCACACAT-TTGAA-3'
U6	5'-GCTGGACTCTAGGGT-GCAAG-3'	5'-GAGCATACCAGGTGGTA-GTAG-3'

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行

统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用 *F* 检验; Pearson 相关或 Spearman 秩相关系数描述血清 miR-335-5p、miR-141-3p 与临床指标之间相关性; 多因素 Logistic 回归分析影响 PCOS 发生的因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平对 PCOS 的诊断价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平比较 与健康对照组比较, PCOS 组血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平均下降 (P < 0.05), 见表 3。

表 3 PCOS 组与健康对照组血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum miR-335-5p, miR-141-3p levels in the PCOS group and healthy control group

组别	例数	miR-335-5p	miR-141-3p
健康对照组	110	1.06 ± 0.26	1.04 ± 0.24
PCOS 组	145	0.77 ± 0.18	0.82 ± 0.16
<i>t</i> 值		10.516	8.767
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同 PCOS 病情特点血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平比较 IR 亚组、肥胖亚组、高雄激素亚组血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平均低于非 IR 亚组、非肥胖亚组、非高雄激素亚组 (P 均 < 0.01), 见表 4。

2.3 血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平与 IR、BMI、睾酮相关性分析 相关性分析显示, 血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平均与 IR、BMI、睾酮呈负相关 (P 均 < 0.01), 见表 5。

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响 PCOS 发生的因素 以 PCOS 发生为因变量 (赋值: 是为“1”; 否为“0”), 以上述结果中 P < 0.05 的项目 BMI、FINS、LH、睾酮、HOMA-IR、miR-335-5p、miR-141-3p 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 血清 miR-335-5p 低、

表 4 不同病情特点 PCOS 患者血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of serum miR-335-5p, miR-141-3p levels in PCOS patients with different disease characteristics

组别	例数	miR-335-5p	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	miR-141-3p	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
IR 亚组	95	0.74 ± 0.16	2.882	0.005	0.78 ± 0.13	3.783	<0.001
非 IR 亚组	50	0.83 ± 0.21			0.89 ± 0.22		
肥胖亚组	45	0.66 ± 0.12	5.196	<0.001	0.72 ± 0.11	4.515	<0.001
非肥胖亚组	100	0.82 ± 0.19			0.87 ± 0.21		
高雄激素亚组	83	0.71 ± 0.12	5.069	<0.001	0.76 ± 0.19	4.296	<0.001
非高雄激素亚组	62	0.85 ± 0.21			0.91 ± 0.23		

miR-141-3p 低、BMI 高、FINS 高、LH 高、睾酮高、HOMA-IR 高均为影响 PCOS 发生的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 5 血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平与 IR、BMI、睾酮相关性分析

Tab. 5 Correlation analysis of serum miR-335-5p, miR-141-3p levels and IR, BMI, testosterone

指标	IR		BMI		睾酮	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
miR-335-5p	-0.356	<0.001	-0.381	<0.001	-0.457	<0.001
miR-141-3p	-0.427	<0.001	-0.439	<0.001	-0.390	<0.001

表 6 多因素 Logistic 回归分析影响 PCOS 发生的因素

Tab. 6 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting the occurrence of PCOS

影响因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
miR-335-5p 低	0.594	0.151	15.497	<0.001	1.812	1.348 ~ 2.436
miR-141-3p 低	0.931	0.212	19.268	<0.001	2.536	1.674 ~ 3.842
BMI 高	1.069	0.331	10.434	0.001	2.913	1.523 ~ 5.573
FINS 高	0.257	0.035	53.903	<0.001	1.293	1.207 ~ 1.385
LH 高	0.526	0.184	8.169	0.004	1.692	1.180 ~ 2.427
睾酮高	1.239	0.161	59.218	<0.001	3.452	2.518 ~ 4.733
HOMA-IR 高	1.530	0.449	11.618	0.001	4.620	1.916 ~ 11.139

2.5 血清 miR-335-5p、miR-141-3p 诊断 PCOS 的价值

绘制血清 miR-335-5p、miR-141-3p 诊断 PCOS 的价值的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: 血清 miR-335-5p、miR-141-3p 及二者联合诊断 PCOS 的 AUC 分别为 0.818、0.733、0.873, 二者联合优于各自单独诊断 PCOS 的价值 ($Z = 2.882、4.767, P < 0.001$), 见表 7、图 1。

表 7 血清 miR-335-5p、miR-141-3p 诊断 PCOS 的价值分析

Tab. 7 Value analysis of serum miR-335-5p, miR-141-3p in diagnosing PCOS

变量	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
miR-335-5p	<0.960	0.818	0.766 ~ 0.864	0.877	0.627	0.504
miR-141-3p	<0.870	0.733	0.674 ~ 0.786	0.637	0.745	0.382
二者联合		0.873	0.826 ~ 0.912	0.814	0.854	0.668

3 讨论

PCOS 患者月经周期常不规律、雄性激素过高, 卵巢中存在充满液体的小囊影响正常排卵。PCOS 的病理受到类固醇产生、卵泡生成、神经内分泌功能、代谢、胰岛素生成、脂肪细胞活性、炎症因子和交感神经功能改变的影响。PCOS 患者的治疗多采用保守和介入性

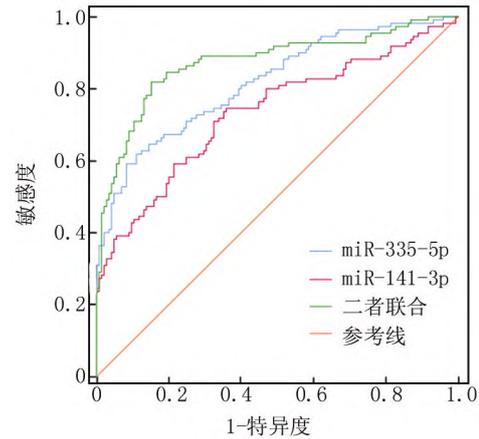


图 1 血清 miR-335-5p、miR-141-3p 诊断 PCOS 的 ROC 曲线
Fig. 1 ROC curve for serum miR-335-5p, miR-141-3p diagnosis of PCOS

治疗, 首先是改变患者的生活方式, 加强锻炼和调整饮食结构, 饮食管理可以缓解严重程度并改善患者预后, 锻炼有助于改善血脂水平和胰岛素敏感性, 其次是药物和手术治疗等介入性方式。由于 PCOS 受多因素影响并具有复杂性, PCOS 患者体征和症状表现都不同, 因此存在着不同的诊断标准和临床个体化治疗方案^[4,9-11]。随着近年来分子检测手段的不断发展, 为 PCOS 诊断的研究提供了新的帮助和思路。

IR 和雄激素过量是导致 PCOS 表型特征的主要病理特征, 在 PCOS 患者中胰岛素会和 LH 共同作用于卵泡膜细胞, 刺激卵巢雄激素的产生, 且胰岛素间接刺激下丘脑—垂体—卵巢轴来增加 LH 水平。雄激素过多可能是由于卵巢内膜细胞内在甾体生成缺陷。雄激素受到 IR 的影响, 而增多的雄激素也会加剧内脏的肥胖和 IR^[9-12]。大多数 PCOS 患者都存在肥胖现象, 肥胖的 PCOS 患者较正常体重患者无排卵和月经异常等症状更严重。肥胖女性 IR 的发生率为 70%, 也会导致多毛症和其他激素紊乱^[9-11]。睾酮水平可以反映雄性激素水平以支持 PCOS 诊断^[10]。HOMA-IR 是 IR 常用的评价指标^[11]。在本研究中, PCOS 组患者的 FINS、LH、睾酮、HOMA-IR 指标水平高于健康对照组, 提示 PCOS 组患者体内激素分泌异常和紊乱, 存在胰岛素抵抗和雄激素分泌过多情况, 与临床上的普遍诊断情况相符。

miRNAs 在 PCOS 发病机制中发挥重要作用, 在 PCOS 患者的卵巢、骨骼肌、脂肪组织和胰腺中大量表达, 调节卵泡发育成熟、类固醇激素合成、脂肪生成、胰岛素信号通路^[13]。miRNAs 参与原始卵泡形成、卵泡募集和选择、卵泡闭锁、卵丘细胞相互作用和颗粒细胞

功能^[14],可成为 PCOS 诊断生物学标志物。Motahari 等^[15]通过对 PCOS 患者血清、卵泡液和颗粒细胞中 miR-212-3p、miR-490-5p、miR-647 和 miR-4643 检测发现,miRNAs 具有分类 PCOS 亚型和诊断的潜力。富集通路分析则显示基于 miRNAs 靶标的多种信号传导通路与 PCOS 有关^[16]。血清 miR-141-3p、miR-335-5p 在 PCOS 发病机制中的研究相对较少,但一些研究表明二者在 PCOS 中发挥重要作用:例如在揭示 PCOS 发病机制的表观遗传相互作用中,miR-429、miR-141-3p、miR-126-3p 启动子高甲基化与 miRNAs 表达抑制相关,调控相关基因上调^[17]。在 PCOS 模型大鼠卵巢中,miR-141-3p 可通过靶向死亡相关蛋白激酶 1 抑制卵巢颗粒细胞凋亡,并参与 PCOS 的病因学^[18]。miR-335-5p 在 PCOS 患者卵泡液中下调,通过降低血清/糖皮质激素调节激酶家族成员 3 的表达参与颗粒细胞的增殖^[19]。lncRNA TMPO-AS1 通过抑制 miR-335-5p 成熟调控 PCOS 患者颗粒样肿瘤细胞的增殖^[20]。

在本研究中,PCOS 组血清 miR-335-5p、miR-141-3p 低表达,这与以往的结果相似^[6-7]。此外,IR 亚组、肥胖亚组、高雄激素亚组血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平均低于非 IR 亚组、非肥胖亚组、非高雄激素亚组,且相关性分析显示,血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平均与 IR、BMI、睾酮呈负相关,提示血清 miR-335-5p、miR-141-3p 可能参与 PCOS 患者的发生发展过程,并且与患者的 IR、肥胖、高雄激素相关。分析原因:(1) miR-335-5p 参与雄激素与雌二醇的平衡,影响雄激素水平,miR-141-3p 与 PCOS 患者糖脂代谢有关^[6-7],而高雄激素、肥胖会增强胰岛素抵抗,且高雄激素拮抗雌激素,高胰岛素抑制颗粒细胞增殖,高雄激素促进颗粒细胞凋亡^[21]; (2) 颗粒细胞分泌类固醇激素和生长激素,也是雌激素合成的主要部位,并向其他组织提供内分泌信号,在卵母细胞和卵母细胞微环境中起重要作用,其功能异常会导致卵泡异常,影响排卵等不良后果^[14]。且有研究发现,miR-141-3p 和 miR-335-5p 参与颗粒细胞增殖,由此猜测 PCOS 患者高雄激素、IR、肥胖抑制了 miR-141-3p、miR-335-5p 的表达,致使血清 miR-141-3p 和 miR-335-5p 表达下调^[18-19]。

miR-24、miR-29a、miR-142-3p 等许多 miRNAs 被研究认为可以作为 PCOS 患者的诊断标志物,但在 PCOS 中关于 miRNAs 的诊断研究还较少^[21-24]。目前,miR-335-5p、miR-141-3p 在三阴性乳腺癌、前列腺、PCOS 等疾病中作为诊断性标志物被研究^[25-26]。本研究通过 ROC 曲线分析血清 miR-141-3p 和 miR-335-5p

对 PCOS 的诊断价值,结果显示血清 miR-335-5p、miR-141-3p 单独诊断 PCOS 患者的 AUC 为 0.818、0.733,二者联合诊断 PCOS 患者的 AUC 为 0.873,较血清 miR-335-5p、miR-141-3p 单独诊断更具诊断效能。提示血清 miR-335-5p、miR-141-3p 联合检测有望成为辅助诊断 PCOS 的重要方法。

综上所述,血清 miR-335-5p、miR-141-3p 在 PCOS 患者中低表达,可能参与了 PCOS 患者 IR、肥胖及高雄激素分泌,二者联合诊断对 PCOS 更具诊断效能,有望成为辅助诊断 PCOS 的重要方法。但受到 PCOS 患者个体差异和纳入样本量较少的缘故,本研究结果还需进一步研究。此外,本研究将继续探讨血清 miR-335-5p、miR-141-3p 在 PCOS 患者中的发病机制,为临床研究提供参考。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

范明皓:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;莫蕊、任丽红:提出研究思路,分析试验数据,论文审核修改;徐广飞:实施研究过程,资料搜集整理;邢科:进行统计学分析

参考文献

- [1] Zeng X, Xie YJ, Liu YT, et al. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity [J]. Clin Chim Acta, 2020, 502: 214-221. DOI: 10.1016/j.cca.2019.11.003.
- [2] Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences [J]. Metabolism, 2018, 86: 33-43. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.09.016.
- [3] Mirza FG, Tahlak MA, Rjeili RB, et al. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Does the challenge end at conception [J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19 (22): 14914. DOI: 10.3390/ijerph192214914.
- [4] Singh S, Pal N, Shubham S, et al. Polycystic ovary syndrome: Etiology, current management, and future therapeutics [J]. J Clin Med, 2023, 12(4): 1454. DOI: 10.3390/jcm12041454.
- [5] Tamaddon M, Azimzadeh M, Tavangar SM. microRNAs and long non-coding RNAs as biomarkers for polycystic ovary syndrome [J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(3): 654-670. DOI: 10.1111/jcmm.17139.
- [6] Zhang S, Liu Y, Wang M, et al. Role and mechanism of miR-335-5p in the pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome [J]. Transl Res, 2023, 252: 64-78. DOI: 10.1016/j.trsl.2022.07.007.
- [7] Fan L, Wang C, Zhan P, et al. miR-141-3p is poorly expressed in polycystic ovary syndrome and correlates with glucose and lipid metabolism [J]. Int J Endocrinol, 2021, 2021: 2022938. DOI: 10.1155/2021/2022938.
- [8] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南 [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.01.002.
- [9] Shahid R, Iahtisham-Ul-Haq, Mahnoor, et al. Diet and lifestyle modifications for effective management of polycystic ovarian syndrome

- (PCOS) [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46 (7): e14117. DOI: 10.1111/jfbc.14117.
- [10] Nicolaides NC, Matheou A, Vlachou F, et al. Polycystic ovarian syndrome in adolescents: From diagnostic criteria to therapeutic management [J]. *Acta Biomed*, 2020, 91 (3): e2020085. DOI: 10.1080/17446651.2023.2279537.
- [11] Armanini D, Boscaro M, Bordin L, et al. Controversies in the pathogenesis, diagnosis and treatment of PCOS: Focus on insulin resistance, inflammation, and hyperandrogenism [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4110. DOI: 10.3390/ijms23084110.
- [12] Abraham Gnanadass S, Divakar Prabhu Y, Valsala Gopalakrishnan A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): An update [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 303(3): 631-643. DOI: 10.1007/s00404-020-05951-2.
- [13] Abdalla M, Deshmukh H, Atkin SL, et al. miRNAs as a novel clinical biomarker and therapeutic targets in polycystic ovary syndrome (PCOS): A review [J]. *Life Sci*, 2020, 259: 118174. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118174.
- [14] Hou Y, Wang Y, Xu S, et al. Bioinformatics identification of microRNAs involved in polycystic ovary syndrome based on microarray data [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1): 281-291. DOI: 10.3892/mmr.2019.10253.
- [15] Motahari Rad H, Mowla SJ, Ramazanali F, et al. Characterization of altered microRNAs related to different phenotypes of polycystic ovarian syndrome (PCOS) in serum, follicular fluid, and cumulus cells [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2022, 61(5): 768-779. DOI: 10.1016/j.tjog.2022.05.013.
- [16] Zhang F, Li SP, Zhang T, et al. High throughput microRNAs sequencing profile of serum exosomes in women with and without polycystic ovarian syndrome [J]. *Peer J*, 2021, 9: e10998. DOI: 10.7717/peerj.10998.
- [17] Mao Z, Li T, Zhao H, et al. Identification of epigenetic interactions between microRNA and DNA methylation associated with polycystic ovarian syndrome [J]. *J Hum Genet*, 2021, 66(2): 123-137. DOI: 10.1038/s10038-020-0819-6.
- [18] 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. DOI: 10.1002/cbf.3248.
- [19] Yao L, Li M, Hu J, et al. MiRNA-335-5p negatively regulates granulosa cell proliferation via SGK3 in PCOS [J]. *Reproduction*, 2018, 156(5): 439-449. DOI: 10.1530/REP-18-0229.
- [20] Hou F, Li J, Peng J, et al. LncRNA TMPO-AS1 suppresses the maturation of miR-335-5p to participate in polycystic ovary syndrome [J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 99. DOI: 10.1186/s13048-021-00848-3.
- [21] 唐振香, 余丽金, 平玉珍, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 miR-194-3p, miR-296-3p 和 AMH 水平及其诊断价值 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(12): 57-62. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2022.12.010.
- [22] Nanda D, Chandrasekaran SP, Ramachandran V, et al. Evaluation of serum miRNA-24, miRNA-29a and miRNA-502-3p expression in PCOS subjects: correlation with biochemical parameters related to PCOS and insulin resistance [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2020, 35(2): 169-178. DOI: 10.1007/s12291-018-0808-0.
- [23] Li Y, Liu YD, Zhou XY, et al. MiR-29a regulates the proliferation, aromatase expression, and estradiol biosynthesis of human granulosa cells in polycystic ovary syndrome [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 498: 110540. DOI: 10.1016/j.mce.2019.110540.
- [24] Insenser M, Quintero A, de Lope S, et al. Validation of circulating microRNAs miR-142-3p and miR-598-3p in women with polycystic ovary syndrome as potential diagnostic markers [J]. *Hum Reprod*, 2023, 38(5): 951-960. DOI: 10.1093/humrep/dead043.
- [25] 陈涛, 董亚萍, 吴晓雪. 血浆外泌体源性 miR-335-5p 可作为三阴性乳腺癌诊断指标并抑制免疫逃逸 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2022, 38(4): 347-356.
- [26] 张勇, 刘剑新, 田长海, 等. 血清 miR-141-3p, IL-35, IL-10 联合诊断前列腺癌的价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(20): 2496-2499, 2505. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.20.014.

(收稿日期: 2024-02-28)

作者 · 编者 · 读者

“诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

近年来, 各类疾病的诊断治疗趋于规范化、标准化, 相应的诊疗指南、专家共识也层出不穷, 对该类临床诊疗指南及专家共识进行深度权威解读, 可为国内同行提供相关参考证据, 有助于临床医师更好地学习、理解并应用于临床实践, 有利于规范临床诊疗活动, 提高医疗服务水平。《疑难病杂志》近年组织策划了“中国专家共识”“指南解读”等栏目, 邀请相关专家组织了一系列专栏文章, 收到良好的效果, 文章获得较高的下载率和引用率。2024 年我刊继续面向广大专家学者进行征稿, 对最新修订的诊疗指南、专家共识进行解读, 其内容包括: 指南形成背景、指南重点内容解读、指南主要亮点等, 字数 4 000 ~ 6 000 字。稿件一经专家审定, 即可在《疑难病杂志》当期发表, 稿酬从优, 欢迎踊跃赐稿。

投稿邮箱: ynbzz@163.com, 联系电话: (0311) 85901735