

# FSHR 基因多态性、BMI 及性激素与多囊卵巢综合征发病风险的相关性分析

笞志芳<sup>1,2</sup>, 土增荣<sup>2</sup>, 王淇蓉<sup>1</sup>, 段毓<sup>1</sup>, 刘建兵<sup>1</sup>, 李莉<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>山西医科大学基础医学院医学细胞生物与遗传学教研室, 山西太原 030001; <sup>2</sup>山西医科大学第一医院生殖医学科, 山西太原 030001

[中图分类号] R711.75 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2630.2023.0717

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 笞志芳, 土增荣, 王淇蓉, 等. FSHR 基因多态性、BMI 及性激素与多囊卵巢综合征发病风险的相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(1): 50-56.

[收稿日期] 2022-12-29 [录用日期] 2023-03-02 [上线日期] 2023-07-17

**[摘要]** 目的 探讨体重指数(BMI)、性激素及卵泡刺激素受体(FSHR)基因 rs2268361 和 rs2349415 位点的单核苷酸多态性(SNP)与多囊卵巢综合征(PCOS)发病风险的相关性。方法 收集 2021 年 3—8 月山西医科大学第一医院生殖医学科门诊就诊的 213 例 PCOS 患者(PCOS 组)与 207 名健康对照者(对照组)的外周血, 随机收集 PCOS 组与对照组各 32 例卵泡液。计算 PCOS 组与对照组的 BMI; 采用免疫化学发光法检测两组外周血卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)、睾酮(T)、孕酮(P)和泌乳素(PRL)水平; 采用聚合酶链式反应(PCR)和高分辨溶解曲线(HRM)分析两组 FSHR 基因 rs2268361 和 rs2349415 位点多态性; 采用实时定量 PCR 检测两组外周血及卵巢颗粒细胞 FSHR mRNA 表达水平。结果 LH 与 LH/FSH 呈明显正相关( $r=0.88$ ,  $P<0.05$ ); PCOS 组 BMI、E<sub>2</sub>、LH、LH/FSH、T 水平明显高于对照组( $P<0.05$ ), FSH 水平明显低于对照组( $P<0.001$ ); HRM 分析显示, PCOS 组 rs2349415 位点 CC、CT、TT 基因型频率分别为 55.9%、34.3% 和 9.8%, 对照组分别为 68.6%、23.2% 和 8.2%, PCOS 组 C、T 等位基因频率分别为 73.0%、27.0%, 对照组分别为 80.2%、19.8%, 两组基因型频率及等位基因频率比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); PCOS 组卵巢颗粒细胞中 FSHR mRNA 表达水平明显高于对照组( $P=0.004$ ), 其中 rs2349415 TT 基因型 FSHR mRNA 表达水平高于 CC( $P=0.002$ )和 CT 基因型( $P=0.035$ )。结论 高水平的 BMI、LH、E<sub>2</sub> 及 rs2349415 位点 T 等位基因可增加 PCOS 的发病风险。

**[关键词]** 多囊卵巢综合征; 卵泡刺激素受体; 单核苷酸多态性; 性激素

## Correlation of FSHR gene polymorphism, BMI and sex hormone six with the risk of polycystic ovary syndrome

Zan Zhi-Fang<sup>1,2</sup>, Tu Zeng-Rong<sup>2</sup>, Wang Qi-Rong<sup>1</sup>, Duan Yu<sup>1</sup>, Liu Jian-Bing<sup>1</sup>, Li Li<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Cell Biology and Genetics, Basic Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

<sup>2</sup>Department of Reproductive Medicine, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

\*Corresponding author, E-mail: lili\_5076@sxmu.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82272622), the Basic Project of Shanxi Province Natural Science Foundation (20210302123307), and the Scientific Research Support Project of Shanxi Province for Returned Overseas Students Studying Abroad (2020-076)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the association between body mass index (BMI), sex hormone and single nucleotide polymorphisms (SNPs) of follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) gene rs2268361 and rs2349415 and its correlation with the risk of polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** Peripheral blood was collected from 213 PCOS patients and 207 healthy controls, attending the Department of Reproductive Medicine at the First Hospital of Shanxi Medical University, and 32 follicular

[基金项目] 国家自然科学基金(82272622); 山西省自然科学基金面上项目(20210302123307); 山西省回国留学人员科研资助项目(2020-076)

[作者简介] 笞志芳, 硕士研究生, 主要从事多囊卵巢综合征及不孕症方面的研究

[通信作者] 李莉, E-mail: lili\_5076@sxmu.edu.cn

fluids were randomly collected from each of the PCOS and control groups from March to August 2021. Calculation of BMI of the PCOS and control groups; The levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol ( $E_2$ ), testosterone (T), progesterone (P) and prolactin (PRL) in peripheral blood of the two groups were detected by immunochemiluminescence method. Polymerase chain reaction (PCR) and high-resolution melting curve (HRM) were used to analyze the polymorphisms of rs2268361 and rs2349415 in *FSHR* of the two groups. Quantitative real-time PCR was used to detect the expression of *FSHR* gene mRNA in peripheral blood and ovarian granulosa cells. **Results** There was a strong positive correlation between LH and LH/FSH ( $r=0.88, P<0.05$ ); The levels of BMI,  $E_2$ , LH, LH/FSH and T in PCOS group were significantly higher than those in control group ( $P<0.05$ ); FSH level was significantly lower than that of control group ( $P<0.001$ ). HRM analysis showed the frequencies of CC, CT and TT genotypes at rs2349415 were 55.9%, 34.3% and 9.8% in PCOS group and 68.6%, 23.2% and 8.2% in control group, respectively. The frequencies of C and T alleles were 73.0% and 27.0% in PCOS group and 80.2% and 19.8% in control group, respectively. There were significant differences in genotype frequencies and allele frequencies between the two groups ( $P<0.05$ ); The expression level of *FSHR* mRNA was higher in ovarian granulosa cells in PCOS group than in control group ( $P=0.004$ ), the expression level of *FSHR* mRNA in rs2349415 TT genotype was higher than that in CC ( $P=0.002$ ) and CT ( $P=0.035$ ) genotype. **Conclusion** High levels of BMI, LH,  $E_2$  and T allele of rs2349415 increased the risk of PCOS.

**[Key words]** polycystic ovary syndrome; follicle stimulating hormone receptor; single nucleotide polymorphism; sex hormones

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄妇女常见的内分泌及代谢疾病<sup>[1-3]</sup>, 全球患病率为 4%~18%<sup>[4-5]</sup>, 我国的患病率约为 5.6%<sup>[6]</sup>, 占无排卵性不孕症的 75%<sup>[7]</sup>, 且发病率呈逐年上升趋势。PCOS 临床表现为月经稀发或闭经、无排卵性不孕、肥胖、痤疮和多毛等<sup>[8-9]</sup>。远期并发症有代谢性疾病、子宫内膜癌、糖尿病、高血压及不良的妊娠结局等<sup>[9-10]</sup>, 严重危害女性的生活质量和生育能力, 是生殖领域面临的巨大挑战之一<sup>[11]</sup>。目前普遍认为, PCOS 的发生与遗传、环境、生活习惯及心理健康等密切相关, 但其发病机制及影响因素至今尚未完全阐明、诊断标准尚未统一<sup>[12]</sup>, 因此, 进一步探讨 PCOS 的易感基因及多态性对于更好地了解该疾病具有重要意义。PCOS 的临床表现具有高度异质性, 其发生发展与机体紊乱的激素水平密切相关<sup>[13]</sup>, 肥胖也会增加特定妊娠和分娩并发症的风险<sup>[14]</sup>。越来越多的证据表明, PCOS 是一种多基因复杂病<sup>[15-16]</sup>, 而卵泡刺激素受体 (follicle stimulating hormone receptor, *FSHR*) 基因异常在 PCOS 发病中扮演了重要角色。*FSHR* 基因的 rs2268361 和 rs2349415 是与 PCOS 具有显著关联的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点<sup>[17]</sup>, 目前国内外已针对 *FSHR* 基因 SNP 位点的多态性进行了广泛研究, 但结论存在一些矛盾<sup>[18]</sup>, 主要体现在 *FSHR* 基因多态性与 PCOS 是否具有相关性及其机制方面。本研究通过分析 PCOS 患者与健康对照者的外周血及卵泡液、检测体重指数 (body mass index, BMI) 及血清性激素指标, 探究 *FSHR* 基因 rs2268361 和 rs2349415 位点的多态性分布, 以及该基因不同基因型个体卵巢颗粒细胞中 *FSHR* mRNA 的表达水平及其与 PCOS 发病的关系, 以期为 PCOS 的早期诊断及治疗提供相关分子标志。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 本研究为病例对照研究。选择 2021 年 3—8 月在山西医科大学第一医院生殖医学科诊治的 213 例 PCOS 患者作为 PCOS 组。纳入标准: (1) PCOS 诊断符合 2003 年《鹿特丹共识》<sup>[19]</sup>; (2) 年龄 20~40 岁女性; (3) 非妊娠育龄期; (4) 近 3 个月内未服用过影响激素变化的药物。排除标准<sup>[20]</sup>: (1) 其他原因导致的高雄激素表现或月经异常; (2) 临床确诊为高泌乳素血症、甲状腺功能障碍、糖尿病等疾病; (3) 严重脏器功能不全、恶性肿瘤等疾病; (4) 伴有子宫疾病、反复流产、染色体异常等。同期纳入同一医院中身体健康、由于输卵管因素或男方因素来院检查的 207 名健康非 PCOS 女性作为对照组。采用随机号码表法 (即利用随机号码表抽取样本的方法) 从上述 PCOS 组与对照组中随机收集实施体外受精-胚胎移植者的卵泡液各 32 例 (选择取卵日穿刺的第 1 个直径  $\geq 16$  mm 的卵泡, 尽量减少卵泡液中混入血液, 拾卵后收集废弃的卵泡液), 比较两组 *FSHR* mRNA 相对表达量。本研究已获山西医科大学伦理委员会审批 (批准号: 2021GLL87), 所有研究对象均已签署知情同意书。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 指标检测与外周血 DNA 提取** 测量所有受试者的身高、体重, 计算 BMI。所有受试者于月经周期第 2~5 天 (月经稀发或闭经者在 B 超检查无优势卵泡时), 清晨空腹静息 10 min 后采集外周静脉血。非抗凝管采血 5 ml, EDTA 抗凝管采血 2 ml。非抗凝血于 30 min 内 4000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 采用免疫化学发光全自动生化分析仪及配套试剂盒 (日本东曹株式会社) 检测血清性激素六项 [卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素

(luteinizing hormone, LH)、雌二醇 (estradiol,  $E_2$ )、睾酮 (testosterone, T)、孕酮 (progesterone, P)、泌乳素 (prolactin, PRL)] 的水平。抗凝血采集后放置于 4 °C 冰箱保存, 并在 3 d 内采用全血 DNA 提取试剂盒 (美国 OMEGA 公司) 抽提全血 DNA, 利用微量核酸测定仪测定样本浓度与纯度, 选择吸光度值  $A_{260}/A_{280}$  比值为 1.8~2.1,  $A_{260}/A_{230}>1.5$  的 DNA 样本, 置于 -20 °C 低温冰箱备用。

**1.2.2 DNA 扩增与基因分型** 利用 Primer 5.0 软件和 NCBI 数据库进行 *FSHR* 基因 SNP 位点 rs2268361 和 rs2349415 的引物设计。引物序列: rs2268361, 上游 5'-TGGCTTTGATGCTGTGAGAC-3', 下游 5'-CAACA-TCCACCAATGAAAGATC-3'; rs2349415, 上游 5'-AA-ACTTTATTTCATAAAAACAGGTG-3', 下游 5'-ATCTA-GGACAGTGTCACTGAACTAC-3'。采用聚合酶链式反应 (PCR) 扩增 DNA: 10  $\mu$ l 的 PCR 反应体系中 2 $\times$  Taq Master Mix 5  $\mu$ l, 模板 DNA 1  $\mu$ l, 上下游引物 (10  $\mu$ mol/L) 各 0.1  $\mu$ l, 高低温内标 MIX 0.2  $\mu$ l, LC Green 0.8  $\mu$ l, 去离子水 2.8  $\mu$ l 补充至 10  $\mu$ l; 热循环参数: 95 °C 5 min; 95 °C 30 s, 52 °C 30 s, 72 °C 7 s, 循环 35 次; 72 °C 7 min, 95 °C 30 s, 25 °C 2 min, 94 °C 30 s, 24 °C 4 min。使用高分辨溶解曲线分析 (HRM) 系统 (美国 Idaho Technology 公司) 进行基因分型, 所有结果均经双人核对并对有疑问的样本进行测序验证。为保证准确的基因分型结果, 每个 SNP 位点的基因型随机选择 3 个样本, 对 PCR 产物进行测序验证。测序由北京华大基因科技有限公司完成。

**1.2.3 外周血总 RNA 提取与实时定量聚合酶链反应 (qRT-PCR)** Trizol 法提取总 RNA, 利用琼脂糖凝胶电泳分析 RNA 完整性及是否存在污染, 利用微量核酸测定仪测定样本浓度和纯度, 选择吸光度值  $A_{260}/A_{280}$  比值在 1.8~2.1,  $A_{260}/A_{230}>1.5$  的 RNA 样本, 置于 -80 °C 低温冰箱保存, 检测合格的样本采用反转录试剂盒 (日本 TaKaRa 公司) 反转录为 cDNA。*FSHR* 基因引物序列: 上游 5'-GTGCATTCAATGGAACCCAAC-TAGA-3', 下游 5'-TCCGTGGAAAACATCATTAGGC-3'。用 SYBR Green® Premix Ex Taq™ II 试剂盒 (日本 TaKaRa 公司) 进行 qRT-PCR 反应, 每个样本设置 3 个复孔。采用实时定量 PCR 仪 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司) 检测 *FSHR* mRNA 的表达水平。用内参  $\beta$ -actin、目的基因 *FSHR* 基因相对拷贝数, 计算  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ , 比较 PCOS 组与对照组 *FSHR* 基因 mRNA 相对表达量。

**1.2.4 卵巢颗粒细胞总 RNA 提取与 qRT-PCR** 收集受试者取卵日穿刺的第 1 个直径  $\geq 16$  mm 的卵泡 (尽量减少血液混入), 并将卵泡液混匀后置于 15 ml 离心管中, 1500 r/min 离心 10 min, 将红细胞层上方的白色絮状物吸出, 置于 1.5 ml EP 管中, 添加红细胞裂

解液 500  $\mu$ l, 充分震荡, 冰上静置 5 min。加 1 ml PBS 重悬沉淀, 1500 r/min 离心 5 min, 弃上清, 重复 2~3 次至沉淀为白色。使用 Trizol 法提取卵泡液中颗粒细胞总 RNA, 反转录为 cDNA, 进行 qRT-PCR 反应, 并计算 *FSHR* 基因 mRNA 相对表达量。

**1.3 指标分析** 比较两组间各临床指标的差异, 并分析各指标之间的相关关系; 比较两组 *FSHR* 基因 rs2268361 和 rs2349415 位点的基因型和等位基因频率分布; 在探究单一变量与 PCOS 发病的关系时, 因无法消除其余指标对 PCOS 发病的影响, 本研究以年龄、BMI、 $E_2$ 、P、PRL、LH、FSH、LH/FSH 为自变量, 以是否发生 PCOS 为因变量, 构建多因素 logistic 回归方程分析性激素、BMI、SNPs 与 PCOS 发生的相关性; 采用 qRT-PCR 检测 PCOS 组与对照组外周血和部分受试者卵泡液中卵巢颗粒细胞中 *FSHR* mRNA 水平, 探究 rs2349415 位点不同基因型是否影响 *FSHR* mRNA 的表达水平。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 26.0 和 R 语言对数据进行统计分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 logistic 回归分析 PCOS 发生易感的影响因素。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

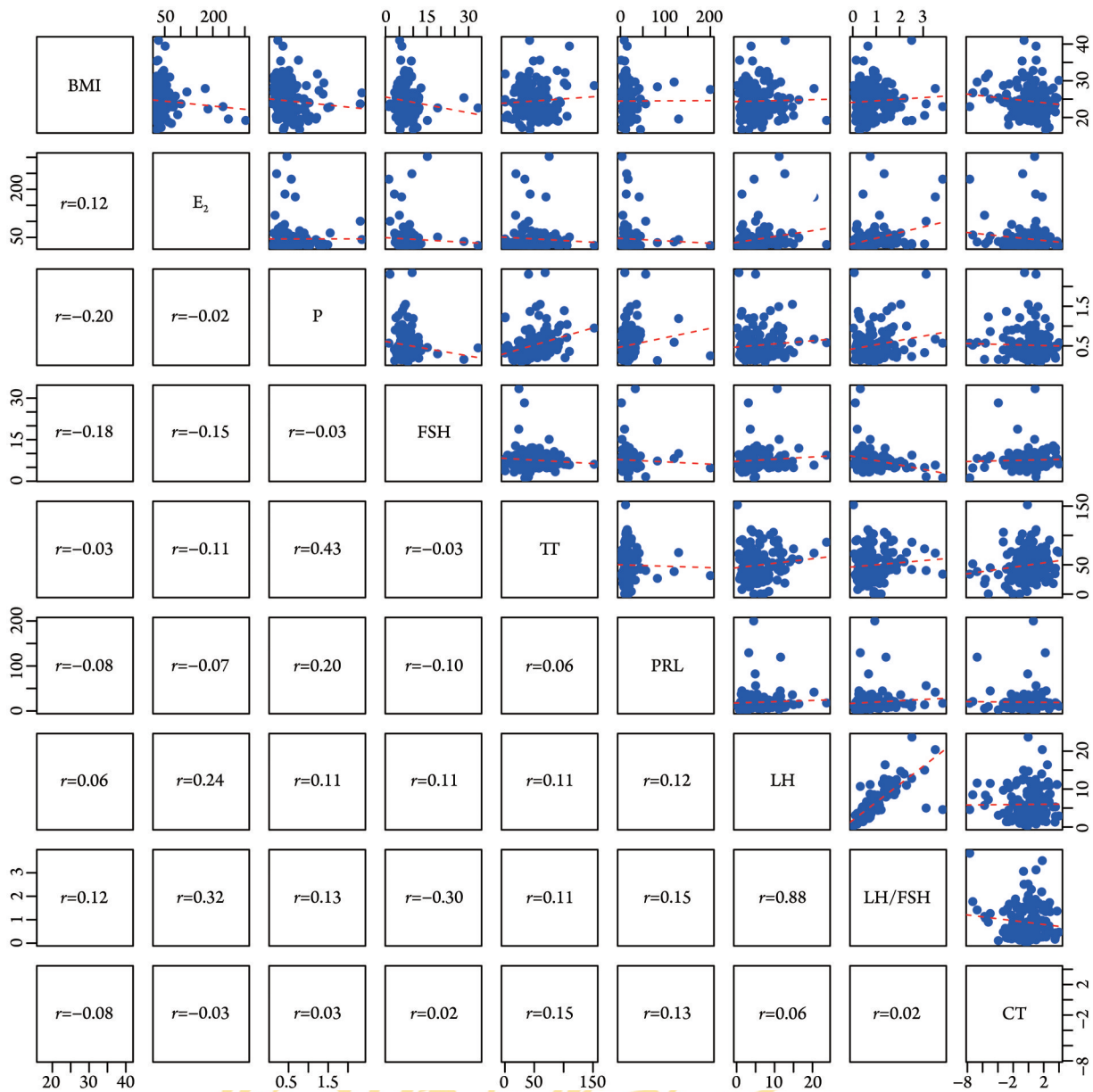
## 2 结果

**2.1 两组临床指标间的关系** Pearson 相关分析显示, LH 与 LH/FSH 呈明显正相关 ( $r=0.88$ ,  $P<0.05$ ), FSH 与 LH/FSH 呈弱负相关 ( $r=-0.30$ ,  $P<0.05$ ); 其他指标之间两两相关系数均较低 (中位数 0.06), 且差异无统计学意义, 表明各指标间相互独立 (图 1)。

**2.2 两组临床指标比较** PCOS 组体重、BMI、 $E_2$ 、LH、T 及 LH/FSH 均明显高于对照组 ( $P<0.05$ ), 而 FSH 水平明显低于对照组 ( $P<0.001$ ); 两组年龄、身高、PRL、P 水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ , 表 1)。

**2.3 两组 *FSHR* SNP 位点基因型和等位基因频率分布比较** HRM 检测结果显示, 对照组 *FSHR* 基因 rs2268361 和 rs2349415 多态性位点符合 Hardy-Weinburg 平衡。PCOS 组与对照组 rs2268361 位点的 CC、CT、TT 3 种基因型频率及 C、T 等位基因频率差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 两组 rs2349415 位点的 CC、CT、TT 基因型频率 ( $\chi^2=7.529$ ,  $P=0.023$ ) 及 C、T 等位基因频率 ( $\chi^2=6.044$ ,  $P=0.014$ ) 差异有统计学意义 (表 2)。

**2.4 多因素 logistic 回归分析 PCOS 发生的相关因素** 多因素 logistic 回归分析显示, 高水平的 BMI (OR=1.112, 95%CI 1.059~1.167)、 $E_2$  (OR=1.009, 95%CI 1.003~1.014)、LH (OR=1.178, 95%CI 1.114~1.247) 均为



BMI. 体重指数; E<sub>2</sub>. 雌二醇; P. 孕酮; FSH. 卵泡刺激素; TT. 总睾酮; PRL. 泌乳素; LH. 黄体生成素; CT. ΔΔCt值

图1 临床指标间散点图及其 Pearson 相关系数

Fig.1 Scatter diagram of clinical indicators and Pearson correlation coefficient

PCOS发生的独立危险因素，而相对高水平的FSH (OR=0.832, 95%CI 0.768~0.901)则可降低PCOS的发生风险(P<0.05); 与rs2349415位点CC基因型相比, 携带CT基因型可增加PCOS的发生风险(P=0.009); 经校正年龄、BMI后, rs2349415位点CT基因型仍为PCOS发生的独立危险因素(OR=1.933, 95%CI 1.275~2.932)(图2)。

**2.5** 两组rs2349415位点的多态性及FSHR mRNA表达水平 在外周血中, FSHR mRNA水平在PCOS组与对照组间、在rs2349415位点CC、CT、TT 3个基因型间差异均无统计学意义(图3A、B); 在卵巢颗粒细胞中, PCOS组FSHR mRNA水平明显高于对照组(P=0.004), rs2349415位点上TT基因型的FSHR

mRNA表达水平高于CC和CT基因型, 差异有统计学意义(P=0.002; P=0.035; 图3C、D)。

### 3 讨论

调整生活方式已逐渐被公认为是PCOS的一线治疗方法, 可缓解患者的代谢功能紊乱并改善生殖障碍<sup>[21]</sup>。在PCOS的发生发展过程中, 肥胖既是临床特征, 又参与PCOS病理机制形成的各个环节<sup>[22]</sup>。肥胖女性性激素结合球蛋白水平下降<sup>[23]</sup>, 可使雄激素水平升高, 进而破坏排卵功能<sup>[24]</sup>。本研究PCOS组的BMI明显高于对照组, 进一步提示肥胖是导致PCOS易感性增高的原因之一, 建议肥胖PCOS患者通过减重来达到有效的干预。PCOS组LH、LH/FSH

表1 PCOS组与对照组临床指标比较( $\bar{x}\pm s$ )Tab.1 Comparison of clinical indicators between the PCOS and control groups ( $\bar{x}\pm s$ )

指标	PCOS组 (n=213)	对照组 (n=207)	t	P
年龄(岁)	28.7±4.1	29.3±5.0	-1.480	0.138
身高(m)	1.61±0.05	1.62±0.05	1.277	0.202
体重(kg)	66.18±10.66	61.55±10.30	4.524	<0.001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.35±4.10	23.76±3.92	4.047	<0.001
FSH(U/L)	6.97±3.90	8.75±3.77	-4.759	<0.001
LH(U/L)	7.67±5.44	5.03±3.46	5.978	<0.001
T(ng/dl)	55.41±30.38	49.13±23.33	2.377	0.018
PRL(μg/L)	19.93±23.42	19.37±22.52	0.248	0.804
E <sub>2</sub> (ng/L)	53.90±41.60	40.22±29.50	3.899	<0.001
P(μg/L)	0.65±0.92	0.60±0.45	0.767	0.443
LH/FSH	1.24±1.23	0.70±1.21	4.756	<0.001

PCOS. 多囊卵巢综合征; BMI. 体重指数; FSH. 卵泡刺激素; LH. 黄体生成素; T. 睾酮; PRL. 泌乳素; E<sub>2</sub>. 雌二醇; P. 孕酮

表2 PCOS组与对照组FSHR基因型和等位基因频率分布比较[例(%)]

Tab.2 Comparison of frequency distribution of FSHR genotypes and alleles between PCOS and control groups [n(%)]

SNP位点	PCOS组 (n=213)	对照组 (n=207)	$\chi^2$	P
rs2268361				
基因型			0.269	0.874
CC	50(23.5)	49(23.7)		
CT	107(50.2)	108(52.2)		
TT	56(26.3)	50(24.1)		
等位基因			0.072	0.788
C	207(48.6)	206(49.8)		
T	219(51.4)	208(50.2)		
rs2349415				
基因型			7.529	0.023
CC	119(55.9)	142(68.6)		
CT	73(34.3)	48(23.2)		
TT	21(9.8)	17(8.2)		
等位基因			6.044	0.014
C	311(73.0)	332(80.2)		
T	115(27.0)	82(19.8)		

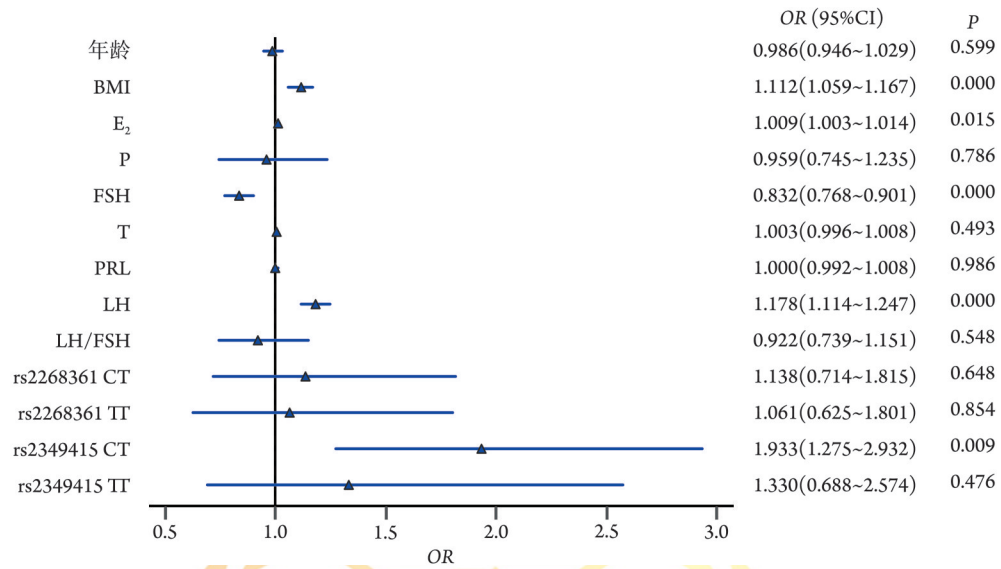
SNP. 单核苷酸多态性; PCOS. 多囊卵巢综合征

及T水平较对照组明显升高, 而FSH水平明显下降, 与以往的研究结果基本一致<sup>[25]</sup>。雄激素为卵泡发育与成熟所必需的条件, 但PCOS患者异常增高的雄激素水平反而阻碍了优势卵泡的发育, 雄激素过量也可能提示PCOS的潜在易感性增加<sup>[26]</sup>。本研究PCOS患者E<sub>2</sub>水平明显升高, 除与患者体内雌酮(E<sub>1</sub>)明显增多, 与E<sub>2</sub>相互转化外, 也可能与PCOS患者

基础窦卵泡数量较多、所分泌的雌激素增加有关。LH和FSH属于糖蛋白激素, 可直接作用于卵巢, 提高颗粒细胞活性进而加速卵泡发育。PCOS患者垂体对促性腺激素释放激素的敏感性增加, 分泌过量的LH, 临床上LH/FSH $\geq 2$ , 可辅助诊断PCOS<sup>[27]</sup>。本研究各临床指标间相关性分析显示, LH与LH/FSH呈明显的正相关, 而FSH与LH/FSH呈弱负相关, 提示高LH水平紊乱对于协助PCOS诊断更具敏感性。

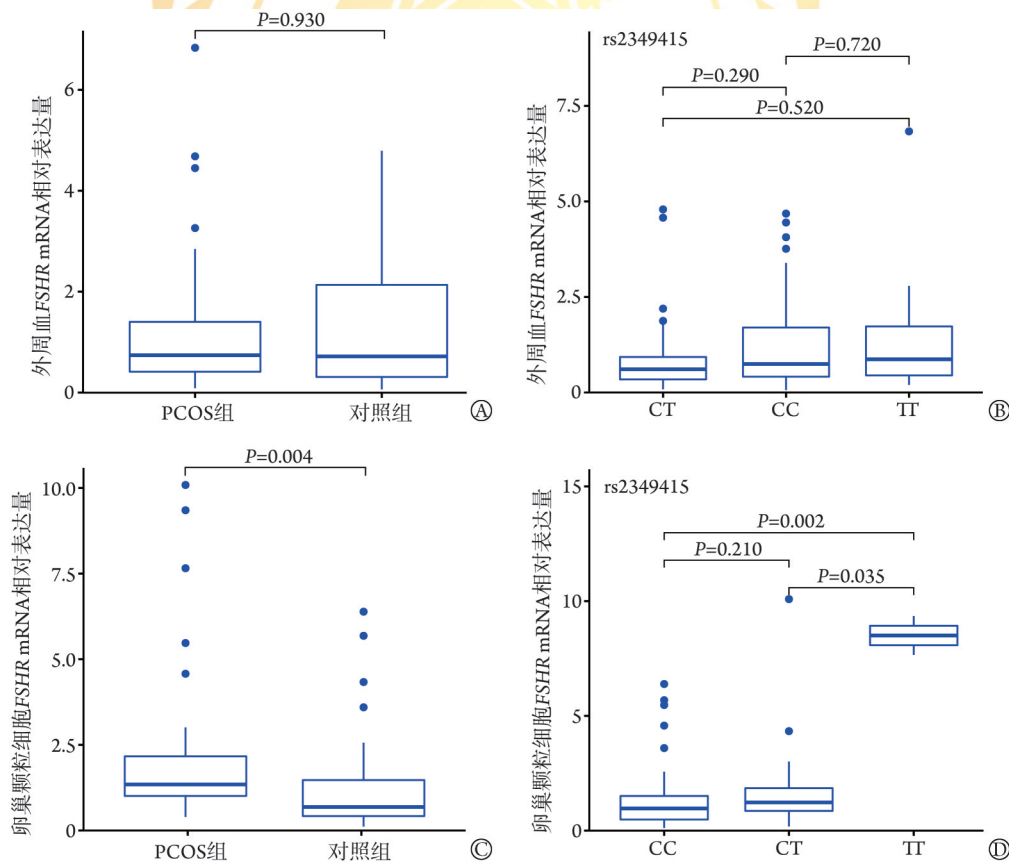
遗传因素在PCOS发病中的作用越来越受到关注。最近的全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)发现了18种与PCOS明显相关的遗传变异<sup>[18]</sup>, 包括DENND1、INSR、FSHR、LHCGR等基因或附近的变异。FSHR基因位于2p16.3, 由10个外显子和9个内含子组成, 是促卵泡激素和性腺发育功能的受体。一项跨种族的Meta分析结果显示, FSHR的SNP位点rs2268361 T等位基因和rs2349415 T等位基因增加了PCOS的发病风险<sup>[28]</sup>; 针对泰国妇女的大多数研究并未证实FSHR多态性增加PCOS的易感性<sup>[28]</sup>; 中国女性的GWAS-Meta研究发现, rs2268361与中国妇女PCOS易感性明显相关<sup>[29]</sup>; 一项针对中国南方汉族的研究发现, 在卵巢多囊样变与非多囊样变组间SNP位点rs2268361 GG基因型的等位基因分布存在明显差异, 而在rs2349415位点上则未发现明显差异<sup>[30]</sup>。在本研究人群中, FSHR基因rs2268361位点的等位基因型分别为CC、CT和TT, PCOS组中最小等位基因频率C为48.6%, 该位点多态性与PCOS易感性无明显相关, 与一项涉及中国和澳大利亚的跨种族Meta分析发现不一致<sup>[28]</sup>, 提示可能在不同人群、种族、民族和地域间存在一定的遗传互作; rs2349415位点的等位基因组成CC、CT和TT 3种基因型, PCOS组中最小等位基因频率T为27.0%, 明显高于对照组的19.8%(P=0.014), 提示在本研究人群中, rs2349415-T等位基因增加了PCOS的发病风险。

FSHR主要由卵巢颗粒细胞分泌, 颗粒细胞在原始卵泡的启动和生长发育中起着重要的调控作用<sup>[31]</sup>。本研究发现, 两组外周血中FSHR mRNA表达水平差异无统计学意义, 而在卵巢颗粒细胞中PCOS组FSHR mRNA表达水平明显高于对照组(P=0.014)。此外, 本研究检测了rs2349415位点不同基因型个体卵巢颗粒细胞中FSHR mRNA的表达水平, 结果发现TT基因型个体FSHR mRNA表达水平高于CC和CT基因型, 提示不同的基因型可影响FSHR的表达。FSHR基因的多态性一方面影响PCOS的易感性, 另一方面也影响了促排卵治疗时FSHR对外源性FSH的敏感性<sup>[18]</sup>, FSH-FSHR相互作用可促进卵巢颗粒细胞分化及卵泡成熟<sup>[32-33]</sup>, 可能影响PCOS的发生, 因



BMI. 体重指数; FSH. 卵泡刺激素; LH. 黄体生成素; T. 睾酮; PRL. 泌乳素; E<sub>2</sub>. 雌二醇; P. 孕酮; SNP. 单核苷酸多态性  
**图2** Logistic回归分析临床指标和SNP位点比值比(OR)的森林图

**Fig.2** Logistic regression analysis of odds ratio (OR) of clinical indicators and genotypes of SNP



PCOS. 多囊卵巢综合征; A. PCOS组与对照组外周血的 FSHR mRNA 表达; B. rs2349415 位点不同基因型个体外周血的 FSHR mRNA 表达; C. PCOS组与对照组卵巢颗粒细胞的 FSHR mRNA 表达; D. rs2349415 位点不同基因型个体卵巢颗粒细胞的 FSHR mRNA 表达

**图3** 两组间及rs2349415位点不同基因型个体的外周血及卵巢颗粒细胞中的 FSHR mRNA 表达水平

**Fig.3** FSHR mRNA expression levels in peripheral blood and ovarian granulosa cells of PCOS and control groups and individuals with different genotypes at rs2349415

此, 在辅助生殖促排卵用药中, 有望依据患者 FSHR 基因 rs2349415 位点不同基因型使用不同剂量的外源性 FSH, 从而指导临床用药。

综上所述, 本研究发现, 高水平的 BMI、E<sub>2</sub>、LH 以及 rs2349415 T 等位基因是 PCOS 发生的危险因素, 不同的基因型可影响卵巢颗粒细胞 FSHR mRNA

的表达,为PCOS的早期筛查与治疗提供了潜在分子标志,对阐明PCOS的发病机制,以及早期识别与管理提供理论基础。本研究仍存在局限性:纳入的样本量偏小,且为单一的医疗中心。但是本研究为PCOS的早期筛查提供了一定的科学依据,未来应联合多中心以扩大样本量及地域范围,以期获得更全面的研究结果,对PCOS患者乃至整个家庭及社会均有重要意义。

#### 【参考文献】

- [1] Zeng X, Xie Y, Liu Y, *et al.* Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 502: 214-221.
- [2] Witchel SF, Teede HJ, Peña AS. Curtailing PCOS[J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(2): 353-361.
- [3] 王煥,吴效科,马红丽. LHCGR基因多态性与多囊卵巢综合征关联性的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2022, 48(5): 1354-1360.
- [4] Bergh CM, Moore M, Gundell C. Evidence-based management of infertility in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2016, 45(1): 111-122.
- [5] Zehravi M, Maqbool M, Ara I. Polycystic ovary syndrome and infertility: an update[J]. *Int J Adolesc Med Health*, 2021, 34(2): 1-9.
- [6] 赵雪晴,李蓉,王永清. 多囊卵巢综合征与妊娠结局关系的研究进展[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022, 23(2): 217-219.
- [7] Xu B, Zhang YW, Tong XH, *et al.* Characterization of microRNA profile in human cumulus granulosa cells: Identification of microRNAs that regulate Notch signaling and are associated with PCOS[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 404: 26-36.
- [8] Tannus S, Burke YZ, Kol S. Treatment strategies for the infertile polycystic ovary syndrome patient[J]. *Womens Health (Lond)*, 2015, 11(6): 901-912.
- [9] Aversa A, La Vignera S, Rago R, *et al.* Fundamental concepts and novel aspects of polycystic ovarian syndrome: expert consensus resolutions[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 516.
- [10] 程兰兰,冯宗刚,万利静,等. 体重指数对多囊卵巢综合征患者IVF/ICSI-ET助孕结局的影响[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(4): 425-428.
- [11] 叶雅萍,范岩峰,丁露,等. 不同血清抗苗勒管激素水平对多囊卵巢综合征患者助孕结局的影响[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2023, 49(2): 501-507.
- [12] 周玲,廖明钰,李行,等. PRDX6在多囊卵巢综合征患者中的表达变化及其与糖脂代谢、性激素水平的相关性分析[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(3): 243-250.
- [13] 傅若金,顾卓伟,路瑶,等. 不同月经模式多囊卵巢综合征患者性激素及代谢水平差异的研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2020, 36(1): 48-52.
- [14] Peeva M, Badeghiesh A, Baghlah H, *et al.* Association between obesity in women with polycystic ovary syndrome and adverse obstetric outcomes[J]. *Reprod Biomed Online*, 2022, 45(1): 159-167.
- [15] Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 270-284.
- [16] Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): current perspectives[J]. *Appl Clin Genet*, 2019, 12: 249-260.
- [17] 李春竹,邢川,何冰. 多囊卵巢综合征的遗传学研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(1): 103-106.
- [18] Laven JSE. Follicle stimulating hormone receptor (FSHR) polymorphisms and polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 23.
- [19] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1): 19-25.
- [20] Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications[J]. *Endocr Rev*, 2012, 33(6): 981-1030.
- [21] Gu YY, Zhou GN, Zhou FY, *et al.* Life modifications and PCOS: old story but new tales[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 808898.
- [22] 贾许杨,曲伸. 减重手术对肥胖相关代谢异常的作用[J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(2): 107-112.
- [23] Park YJ, Shin H, Jeon S, *et al.* Development and effects of college-based lifestyle modification program for menstrual health of young adult women with irregular menses: a randomized controlled trial [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 18(1): 233.
- [24] Li L, Feng Q, Ye M, *et al.* Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2017, 37(8): 1036-1047.
- [25] 谈美华,章丽盈. 多囊卵巢综合征所致不孕患者性激素及代谢指标检测分析[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(2): 302-304.
- [26] Pasquali R, Oriolo C. Obesity and androgens in women[J]. *Front Horm Res*, 2019, 53: 120-134.
- [27] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社, 2019: 348-350.
- [28] Louwers YV, Stolk L, Uitterlinden AG, *et al.* Cross-ethnic meta-analysis of genetic variants for polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12): E2006-E2012.
- [29] Shi Y, Zhao H, Shi Y, *et al.* Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(9): 1020-1025.
- [30] 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, 2015: 483726.
- [31] 宋琳奕,俞瑾,俞超芹. 多囊卵巢综合征颗粒细胞线粒体功能障碍的研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(7): 718-723.
- [32] Banerjee AA, Joseph S, Mahale SD. From cell surface to signalling and back: the life of the mammalian FSH receptor[J]. *FEBS J*, 2021, 288(8): 2673-2696.
- [33] Waghu FH, Desai K, Srinivasan S, *et al.* FSHR antagonists can trigger a PCOS-like state[J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2022, 68(2): 129-137.

(责任编辑: 张小利)