



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220315

PGRMC1在多囊卵巢综合征患者中的表达及其调控 卵巢颗粒细胞凋亡和糖脂代谢的分子机制

周嘉禾^{1,2}, 陈志静³, 李洁明¹, 邓群娣¹, 彭秀红¹, 李荔¹(1. 广东省妇幼保健院妇产科, 广州 511442; 2. 广州医科大学研究生院, 广州 511436;
3. 广州市红十字会医院妇科, 广州 510220)

[摘要] 目的: 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄妇女最常见的内分泌疾病之一, 常伴有高雄激素血症、胰岛素抵抗及排卵功能障碍。孕激素受体膜组分1(progesterone receptor membrane component 1, PGRMC1)可介导孕酮抑制卵巢颗粒细胞凋亡及卵泡生长, 诱导卵巢颗粒细胞葡萄糖及脂质代谢紊乱, 与PCOS发生和发展密切相关。本研究旨在通过检测PGRMC1在PCOS患者及非PCOS患者血清、卵巢组织、卵泡液和卵巢颗粒细胞中的表达, 分析PGRMC1对PCOS诊断及预后评估的价值, 并探讨其调控卵巢颗粒细胞凋亡及糖脂代谢分子机制。方法: 纳入2021年8月至2022年3月就诊于广东省妇幼保健院(以下简称“我院”)妇产科门诊的患者123例, 分为PCOS治疗前组($n=42$)、PCOS治疗后组($n=36$)、对照组($n=45$), 采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测其血清PGRMC1水平, 并利用PGRMC1受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线判断PGRMC1对PCOS诊断、预后评估的临床价值。纳入2014年1月至2016年12月在我院妇产科行腹腔镜手术的患者60例, 分为PCOS组和对照组($n=30$), 采用免疫组织化学染色检测卵巢组织中PGRMC1蛋白质的表达及分布情况。纳入2020年12月至2021年3月就诊于我院生殖医学中心的患者22例, 分为PCOS组和对照组($n=11$), 采用ELISA检测卵泡液中PGRMC1水平; real-time RT-PCR检测卵巢颗粒细胞中PGRMC1 mRNA的表达水平。将人卵巢颗粒细胞系KGN细胞分为转染无干扰作用小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)的scrambled组和转染靶向抑制PGRMC1的特异性siRNA的siPGRMC1组, 采用流式细胞术检测细胞凋亡率, real-time RT-PCR检测PGRMC1、胰岛素受体(insulin receptor, INSR)、葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)、极低密度脂蛋白受体(very low density lipoprotein receptor, VLDLR)、低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR) mRNA的表达水平。结果: PCOS治疗前组血清PGRMC1水平显著高于对照组($P<0.001$), PCOS治疗后组血清PGRMC1水平显著低于PCOS治疗前组($P<0.001$); PGRMC1用于PCOS诊断和预后评估的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.932和0.893, 最佳截断值分别为620.32和814.70 pg/mL。PGRMC1在卵巢颗粒细胞和卵巢间质细胞上均有表达, 并在颗粒细胞上染色最深, PCOS患者卵巢组织及颗粒细胞PGRMC1平均光密度值均明显高于对照组(均 $P<0.05$)。与对照组相比, PCOS组PGRMC1在卵巢颗粒细胞及卵泡液中表达水平显著上调(分别为 $P<0.001$ 及 $P<0.01$)。与scrambled组相比, siPGRMC1组卵巢颗粒细胞凋亡率显著增加($P<0.01$), PGRMC1和INSR mRNA的表达水平均显著下调(分别为 $P<0.001$ 和 $P<0.05$), GLUT4、VLDLR、LDLR mRNA表达水平均显著上调(均 $P<0.05$)。结论: PCOS患者血清PGRMC1水平升高, 并在规范治疗后下降, PGRMC1可作为PCOS诊断及预后评估的分子标志物。PGRMC1主要定位于卵巢颗粒细胞, 可能在调控卵巢颗粒细胞凋亡和糖脂代谢中起关键作用。

收稿日期(Date of reception): 2022-06-07

第一作者(First author): 周嘉禾, Email: jiahe_zhou@163.com, ORCID: 0000-0001-7590-4088; 陈志静, Email: chenzhijing136@163.com, ORCID: 0000-0003-1487-3016

通信作者(Corresponding author): 李荔, Email: lili-1406@163.com, ORCID: 0000-0003-2765-0700

基金项目(Foundation item): 广东省自然科学基金(2021A1515010763); 澳门特别行政区科学技术发展基金(0048/2021/A1); 广州市科技计划(201904010458)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Guangdong Province (2021A1515010763), Macao Special Administrative Region Science and Technology Development Fund (0048/2021/A1), and the Science and Technology Program of Guangzhou (201904010458), China.

[关键词] 多囊卵巢综合征; 孕激素受体膜组分1; 糖脂代谢; 卵巢颗粒细胞

Expression of PGRMC1 in patients with polycystic ovary syndrome and its molecular mechanism for regulating ovarian granulosa cell apoptosis and glucolipid metabolism

ZHOU Jiahe^{1,2}, CHEN Zhijing³, LI Jieming¹, DENG Qundi¹, PENG Xiuhong¹, LI Li¹

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511442;

2. Graduate School, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436;

3. Department of Gynecology, Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou 510220, China)

ABSTRACT

Objective: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine diseases in women with reproductive age, which is associated with hyperandrogenism, insulin resistance, and ovulatory dysfunction. Progesterone receptor membrane component 1 (PGRMC1) can mediate progesterone to inhibit the apoptosis of ovarian granulosa cells and the growth of follicles, and to induce glucolipid metabolism disorder in ovarian granulosa cells, which is closely related to the occurrence and development of PCOS. This study aims to determine the expression of PGRMC1 in serum, ovarian tissue, ovarian granulosa cells, and follicular fluid in PCOS patients and non-PCOS patients, analyze the value of PGRMC1 in diagnosis and prognosis evaluation of PCOS, and investigate its molecular mechanism on ovarian granulosa cell apoptosis and glucolipid metabolism.

Methods: A total of 123 patients were collected from the Department of Obstetrics and Gynecology in Guangdong Women and Children Hospital (hereinafter referred to as “our hospital”) from August 2021 to March 2022 and divided into 3 groups: a PCOS pre-treatment group ($n=42$), a PCOS treatment group ($n=36$), and a control group ($n=45$). The level of PGRMC1 in serum was detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The diagnostic and prognostic value of PGRMC1 was evaluated in patients with PCOS by receiver operating characteristic (ROC) curve. Sixty patients who underwent a laparoscopic surgery from the Department of Obstetrics and Gynecology in our hospital from January 2014 to December 2016 were collected and divided into a PCOS group and a control group ($n=30$). The expression and distribution of PGRMC1 protein in ovarian tissues were detected by immunohistochemical staining. Twenty-two patients were collected from Reproductive Medicine Center in our hospital from December 2020 to March 2021, and they divided into a PCOS group and a control group ($n=11$). ELISA was used to detect the level of PGRMC1 in follicular fluid; real-time RT-PCR was used to detect the expression level of *PGRMC1* mRNA in ovarian granulosa cells. Human ovarian granular cell line KGN cells were divided into a scrambled group which was transfected with small interfering RNA (siRNA) without interference and a siPGRMC1 group which was

transfected with specific siRNA targeting PGRMC1. The apoptotic rate of KGN cells was detected by flow cytometry. The mRNA expression levels of *PGRMC1*, insulin receptor (*INSR*), glucose transporter 4 (*GLUT4*), very low density lipoprotein receptor (*VLDLR*), and low density lipoprotein receptor (*LDLR*) were determined by real-time RT-PCR.

Results: The serum level of PGRMC1 in the PCOS pre-treatment group was significantly higher than that in the control group ($P<0.001$), and the serum level of PGRMC1 in the PCOS treatment group was significantly lower than that in the PCOS pre-treatment group ($P<0.001$). The areas under curve (AUC) of PGRMC1 for the diagnosing and prognosis evaluation of PCOS were 0.923 and 0.893, respectively, and the cut-off values were 620.32 and 814.70 pg/mL, respectively. The positive staining was observed on both ovarian granulosa cells and ovarian stroma, which the staining was deepest in the ovarian granulosa cells. The average optical density of PGRMC1 in the PCOS group was significantly increased in ovarian tissue and ovarian granulosa cells than that in the control group (both $P<0.05$). Compared with the control group, the PGRMC1 expression levels in ovarian granulosa cells and follicular fluid in the PCOS group were significantly up-regulated ($P<0.001$ and $P<0.01$, respectively). Compared with the scrambled group, the apoptotic rate of ovarian granulosa cells was significantly increased in the siPGRMC1 group ($P<0.01$), the mRNA expression levels of *PGRMC1* and *INSR* in the siPGRMC1 group were significantly down-regulated ($P<0.001$ and $P<0.05$, respectively), and the mRNA expression levels of *GLUT4*, *VLDLR* and *LDLR* were significantly up-regulated (all $P<0.05$).

Conclusion: Serum level of PGRMC1 is increased in PCOS patients, and decreased after standard treatment. PGRMC1 could be used as molecular marker for diagnosis and prognosis evaluation of PCOS. PGRMC1 mainly localizes in ovarian granulosa cells and might play a key role in regulating ovarian granulosa cell apoptosis and glycolipid metabolism.

KEY WORDS

polycystic ovary syndrome; progesterone receptor membrane component 1; glycolipid metabolism; ovarian granulosa cell

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是女性常见的生殖功能障碍与糖脂代谢异常高度关联的一种复杂内分泌代谢疾病^[1], PCOS发病率占育龄妇女的8%~13%,是引起育龄妇女无排卵性不孕的主要原因^[2-3],患者常伴有胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、肥胖、脂代谢异常以及代偿性高胰岛素血症等内分泌代谢紊乱的表现,影响育龄妇女身心健康和生活质量。孕激素受体膜组分1(progesterone receptor membrane component 1, PGRMC1)为孕激素膜受体,属膜相关的孕激素受体(membrane associated progesterone receptor, MAPR)家族的成员,是在生殖系统中广泛表达的孕激素结合蛋白。既往研究^[4-5]报道PGRMC1在多种肿瘤组织和肿瘤细胞系中高表达,与乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌的关系密切,但关于PGRMC1在卵巢颗粒细

胞中的研究较少。笔者所在研究组前期的研究^[6]首次发现:在PCOS患者卵巢组织中PGRMC1蛋白质高表达,是正常对照组的1.51倍。部分体内、体外实验^[7-9]证实PGRMC1在调节卵巢颗粒细胞的凋亡及胰岛素抵抗方面发挥重要作用,但对其在PCOS发病机制中的研究较少。本研究拟检测PCOS患者外周血、卵巢组织、卵泡液和卵巢颗粒细胞中PGRMC1的表达情况,探讨PGRMC1用于PCOS诊断及预后评估的价值;并利用人卵巢颗粒细胞系KGN细胞,进行*PGRMC1*基因小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)转染,探讨PGRMC1参与调控卵巢颗粒细胞凋亡和糖脂代谢相关基因的分子机制,以期为将PGRMC1作为PCOS治疗的潜在生物学靶点提供实验依据。

1 材料与方 法

1.1 试剂及仪器

人卵巢颗粒细胞系 KGN 细胞购自上海中乔新舟生物科技有限公司(货号: ZQ0916), 由广州中医药大学国际中医药转化医学研究所保存, 睾酮(testosterone, T)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、雌二醇(estradiol, E₂)化学发光免疫试剂盒及测定仪均由德国 Bayer 公司提供, PGRMC1 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒购自武汉酶免生物科技有限公司, 兔鼠通用型 Streptavidin-HRP 试剂盒购自北京中杉金桥生物技术公司, PGRMC1 抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司, TRIzol 购自美国赛默飞世尔科技公司, HiScript II Q Select RT SuperMix 试剂盒、ChamQ SYBR qPCR Master Mix 试剂盒均购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司, siRNA-EndoFectin Max 脂质体核酸转染试剂复合物购自上海翊圣生物科技有限公司, 细胞凋亡检测试剂盒购自美国 Becton, Dickinson 公司, 生物显微镜及多功能图像分析系统购自德国 Leica 公司, Varioskan LUX 多功能酶标仪、ABI7500 实时荧光定量 PCR 仪均购自美国赛默飞世尔科技公司, FACSCalibur 流式细胞仪购自美国 Becton, Dickinson 公司。

1.2 分组

本研究包括临床血清学样本、卵巢组织、卵泡液及颗粒细胞、人卵巢颗粒细胞系 4 个部分。

第一部分: 根据纳入和排除标准, 收集 2021 年 8 月至 2022 年 3 月就诊于广东省妇幼保健院(以下简称“我院”)妇产科的 78 名 PCOS 患者的临床资料和血清学样本, 检测 PCOS 患者的血清 PGRMC1 水平。其中 42 名未行治疗的初诊 PCOS 患者为 PCOS 治疗前组; 36 名已采用短效口服避孕药干预 3~6 个月的 PCOS 患者为 PCOS 治疗后组; 另收集同期在我院体检的 45 名非 PCOS 患者为对照组。所有患者均知情同意, 此部分研究经我院医学伦理委员会批准后实施(审批号: 202101174)。

纳入标准: 1)PCOS 治疗前组为符合 2003 年鹿特丹诊断标准^[10], 近 3 个月未曾使用激素类及降糖调脂类药物, 年龄 18~35 岁的 PCOS 患者; 2)PCOS 治疗后组为符合 2003 年鹿特丹诊断标准^[10], 采用生活方式管理及短效口服避孕药规范治疗 3~6 个月, 年龄 18~35 岁的 PCOS 患者; 3)对照组为无内分泌疾病史, 年龄 18~35 岁的非 PCOS 患者。排除标准: 1)实

实验室指标不完善者; 2)未成年及妊娠期患者; 3)高雄激素疾病如先天性肾上腺皮质增生症、库欣综合征、雄激素肿瘤患者; 4)高催乳素血症、卵巢早衰、下丘脑性闭经及甲状腺功能异常患者; 5)合并肿瘤、感染、其他自身免疫性疾病、肝肾功能损伤、严重心血管疾病者; 6)有酗酒、药物滥用史者。所有患者均知情同意, 此部分研究经我院医学伦理委员会批准后实施(审批号: 202101174)。

第二部分: 根据纳入和排除标准, 收集 2014 年 1 月至 2016 年 12 月就诊于我院妇产科 60 例患者的卵巢组织, 其中 30 名 PCOS 患者作为 PCOS 组, 30 名年龄和体重与 PCOS 组匹配的非 PCOS 患者为对照组。检测 2 组患者卵巢组织中 PGRMC1 的表达情况。PCOS 组患者行腹腔镜下卵巢楔形切除术, 取楔形切除的小部分卵巢组织进行研究; 对照组患者行腹腔镜下卵巢畸胎瘤剔除术及健侧卵巢组织剖腹探查术, 取用于活检的健侧卵巢组织进行研究。收集的卵巢组织样本体积应达到整个卵巢组织的十分之一, 在卵巢组织表面取一块类似“金字塔样”结构的组织, 该组织应包括颗粒细胞、卵泡膜细胞、卵母细胞、间质细胞等。手术由我院具有 IV 类腹腔镜执业资格的妇产科内分泌主任医师进行, 以确保临床样本收集的准确性及代表性。所有患者均知情同意, 此部分研究经我院医学伦理委员会批准后实施(审批号: 201401011)。

纳入标准: 1)PCOS 组为符合 2003 年鹿特丹诊断标准^[10], 接受腹腔镜治疗, 年龄 18~35 岁的 PCOS 患者; 2)对照组为同期就诊月经规律、临床及生化检查排除高雄激素血症, 年龄 18~35 岁的非 PCOS 患者。排除标准同第一部分所述。

第三部分: 根据纳入和排除标准, 收集 2020 年 12 月至 2021 年 3 月在我院生殖医学中心行体外受精/卵胞质内单精子注射-胚胎移植治疗的 22 例不孕症患者的颗粒细胞和卵泡液, 其中 11 例 PCOS 患者为 PCOS 组; 11 例单纯因男性或输卵管因素造成的不孕患者为对照组。检测 2 组患者颗粒细胞和卵泡液中 PGRMC1 的表达情况。

所有患者均接受我院生殖医学中心的常规长方案促排卵治疗。患者于月经中期皮下注射促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin releasing hormone agonist, GnRH-a)曲普瑞林 0.05 mg/d, 进行调节治疗; 于月经周期第 3 天起根据患者年龄、基础卵泡数和基础卵泡刺激素水平予果纳芬 150~225 U/d 皮下注射; 当二维超声检查监测到直径 16~18 mm 的卵泡数> 3 个时, 予肌肉注射人绒毛膜促性腺激素 5 000~10 000 U; 于注射后 34~36 h, 在超声引导下行穿刺

取卵术, 收集卵泡液5~10 mL, 以3 000 g离心10 min, 分别收集上层澄清的卵泡液及下层卵巢颗粒细胞。所有患者均知情同意, 此部分研究经我院医学伦理委员会批准后实施(审批号: 201901012)。

纳入标准: 1)PCOS组为符合2003年鹿特丹诊断标准^[10], 接受体外受精/卵胞质内单精子注射-胚胎移植治疗, 年龄18~35岁的PCOS患者; 2)对照组为单纯因输卵管或男性因素造成的不孕、月经周期及卵巢储备功能均正常, 年龄18~35岁的非PCOS患者。排除标准同第一部分所述。

第四部分: 将人卵巢颗粒细胞系KGN细胞分为2组, 分别转染无干扰作用siRNA(scrambled组)、靶向抑制PGRMC1的特异性siRNA(siPGRMC1组), 检测敲减PGRMC1基因的表达对KGN细胞凋亡及糖脂代谢相关基因表达的影响。

所有研究在中国临床试验数据库完成注册(<https://www.chictr.org.cn>, 注册号: ChiCTR2100048684)。

1.3 临床指标及多毛症、痤疮判定

采用化学发光免疫法检测血清中T、LH、FSH、E₂水平。多毛症: 采用改良Ferriman-Gallwey(modified Ferriman-Gallwey, mFG)评分^[11]评价, ≥5分诊断为多毛症。痤疮: 根据《皮肤性病学》^[12]中Pillsbury分类法进行诊断。

1.4 ELISA

收集患者血清或卵泡液, 检测PGRMC1的水平。严格按照ELISA试剂盒说明书进行操作, 设空白孔、标准孔和待测样品孔, 每孔加样50 μL, 在37 °C恒温箱中孵育30 min, 洗板5次, 每孔加入酶标试剂

50 μL, 再次在37 °C恒温箱中孵育30 min, 加入显色液避光显色, 最后以空白孔调零, 测量各孔在450 nm波长处的吸光度值, 根据标准浓度曲线计算PGRMC1浓度。

1.5 免疫组织化学染色

采用免疫组织化学染色检测卵巢组织中PGRMC1的表达情况。将卵巢组织用4%多聚甲醛溶液固定和石蜡包埋, 并行4 μm厚连续切片。按照兔鼠通用型Streptavidin-HPR试剂盒说明书操作, 将组织切片脱蜡, 并以高温微波修复, 滴加血清进行封闭, 于室温下放置10 min。倾去血清, 滴加PGRMC1一抗(1:500), 于4 °C下孵育过夜。用PBS冲洗后, 滴加二抗, 于室温下孵育2 h。最后用二氨基联苯胺(3,3'-diaminobenzidine, DAB)避光显色, 在显微镜下采集图像, 阳性为黄色或棕黄色颗粒。用Image J图像分析软件对PGRMC1的表达情况进行分析, 计算每张照片卵巢组织中PGRMC1阳性区域的平均光密度值。

1.6 细胞转染

转染合成的无干扰作用siRNA(scrambled组)及靶向抑制PGRMC1的特异性siRNA(siPGRMC1组)序列见表1。转染前24 h以每孔2×10⁵个细胞的密度将生长至对数期的KGN细胞接种于6孔板, 当细胞生长至融合度达90%以上时, 加入含6 μL转染试剂的60 μL的无血清培养基, 并在室温下孵育5 min, 加入5 μL的转染试剂, 置于室温(15~25 °C)下孵育10 min。收集转染48 h后的细胞。

表1 siRNA序列

Table 1 siRNA sequences

Gene name	Gene ID	Transcript ID	Species	Sequences (5'-3')
<i>siPGRMC1a</i>	10857	NM_006667.5	Human	Forward: GGUGUUCGAUGUGACCAAUU Reverse: UUUGGUCACAUCGAACACCUU
<i>siPGRMC1b</i>	10857	NM_006667.5	Human	Forward: UGAGUACGAUGACCUUUCUUU Reverse: AGAAAGGUCAUCGUACUCAUU
<i>siPGRMC1c</i>	10857	NM_006667.5	Human	Forward: UGUGCUUUGGUCAGUAAUUU Reverse: AUUAACUGACCAAAGCACAUU
<i>siRNANC</i>	—	—	Human	Forward: UUCUCCGAACGUGUCACGUUU Reverse: ACGUGACACGUUCGGAGAAUU

PGRMC1: Progesterone receptor membrane component 1; siRNA: Small interfering RNA; NC: Negative control.

1.7 Real-time RT-PCR

采用 real-time RT-PCR 检测卵巢颗粒细胞中 *PGRMC1* 及转染后各组 KGN 细胞中 *PGRMC1*、胰岛素受体 (insulin receptor, *INSR*)、葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, *GLUT4*)、极低密度脂蛋白受体 (very low density lipoprotein receptor, *VLDLR*)、低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, *LDLR*) 基因的表达情况。采用 TRIzol 提取颗粒细胞总 mRNA, HiScript II Q Select RT SuperMix 试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA, ChamQ SYBR qPCR Master MiX 试剂盒。PCR 引物使用 Premier 5.0 软件设计, 由生工生物工程(上海)股份有限公司合成, 序列见表 2。PCR 反应条件如下: 首先于 50 °C 2 min, 95 °C 5 min; 随后 95 °C 15 s, 55 °C 30 s, 72 °C 1 min 扩增 39 个循环; 再于 72 °C 延伸 10 min。将 PCR 扩增产物进行凝胶电泳并采集图像, 以 GAPDH 为内参, 使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算各目的基因的相对表达水平(表 2)。

1.8 流式细胞术

采用膜联蛋白 V (Annexin V)-异硫氰酸荧光素 (fluorescein isothiocyanate, FITC)/碘化丙啶 (propidium iodide, PI) 双染法检测转染后 KGN 细胞的凋亡情况。以每孔 1×10^5 个细胞的密度将 KGN 细胞接种于 6 孔板中, 当细胞生长至融合度达 80% 时, 改用无血清培养基培养细胞 24 h, 按照前述方法分组转染, 转染后 48 h, 用胰蛋白酶消化细胞, 制备成细胞悬液, 离心后重悬细胞, 加入 Annexin V-FITC 和 PI 各 5 μ L 混匀, 避光反应 1 h 后, 用流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

1.9 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。符合正态分

布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 用 Leneve 检验分析 2 组的方差齐性, 2 组方差齐使用 *t* 检验比较组间差异, 方差不齐使用 *t'* 检验。计数资料以例(%)表示, 采用 χ^2 检验分析。多组间使用单因素方差分析, 后进行 LSD 多重检验分析 2 组间差异。采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)评价血清中 PGRMC1 水平对 PCOS 诊断与判断预后的价值。以 $\alpha=0.05$ (双侧)作为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 引物序列

Table 2 Primer sequences

Gene	Primer sequences (5'-3')
<i>GAPDH</i>	Forward: ACCACCATGGAGAAGGCTGG
	Reverse: CTCAGTGTAGCCCAGGATGC
<i>PGRMC1</i>	Forward: TTCGATGTGACCAAAGGCCG
	Reverse: CAGCAGTGAGGTCAGAAAGGT
<i>INSR</i>	Forward: CCTGAAGCCAAGGCTGATGA
	Reverse: ACGTAGAAATAGGTGGGTTCCG
<i>GLUT4</i>	Forward: ACTGGCCATTGTATCGGCA
	Reverse: GTCAGGCGCTTCAGACTCTT
<i>VLDLR</i>	Forward: CACCGGAACCGGGAGAAAA
	Reverse: GGCGCCACAGCTGATTCAT
<i>LDLR</i>	Forward: CAGCTACCCCTCGAGACAGA
	Reverse: CACTGTCCGAAGCCTGTCT

GAPDH: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; PGRMC1: Progesterone receptor membrane component 1; INSR: Insulin receptor; GLUT4: Glucose transporter 4; LDLR: Low density lipoprotein receptor; VLDLR: Very low density lipoprotein receptor.

表 3 对照组、PCOS 治疗前组和 PCOS 治疗后组人群的临床特征

Table 3 Clinical characteristics of the subjects in the control, PCOS pre-treatment and PCOS treatment groups

Groups	<i>n</i>	Age/year	BMI/(kg·m ⁻²)	WHR	Acne/[No.(%)]
Control	45	25.80 \pm 3.88	21.33 \pm 3.42	0.75 \pm 0.07	7(15.6)
PCOS pre-treatment	42	24.62 \pm 4.98	22.20 \pm 3.00	0.83 \pm 0.06**	31(73.8)*
PCOS treatment	36	23.81 \pm 3.65	20.70 \pm 2.88†	0.83 \pm 0.05	22(61.1)†
Groups	Hypertrichosis/[No.(%)]	LH/FSH	T/(nmol·L ⁻¹)	E ₂ /(pmol·L ⁻¹)	
Control	3(6.7)	0.94 \pm 0.41	0.81 \pm 0.32	152.69 \pm 152.81	
PCOS pre-treatment	30(71.4)*	1.87 \pm 0.98***	1.73 \pm 0.64***	260.93 \pm 239.09*	
PCOS treatment	13(36.1)†	1.57 \pm 1.06†	1.34 \pm 0.44††	154.19 \pm 145.68†	

Measurement data are represented as $\bar{x}\pm s$; count data are expressed as No.(%). * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs the control group; † $P<0.05$, †† $P<0.01$ vs the PCOS pre-treatment group. PCOS: Polycystic ovary syndrome; BMI: Body mass index; WHR: Waist-to-hip ratio; LH/FSH: Luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone; T: Testosterone; E₂: Estradiol.

2 结果

2.1 临床特征比较

PCOS 治疗前组、PCOS 治疗后组和对照组 3 组在年龄、体重指数(body mass index, BMI)方面的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$, 表 3)。PCOS 治疗前组腰臀比(waist hip rate, WHR)、痤疮发病率、多毛症发病率、LH/FSH、血清 T 和 E_2 水平均明显高于对照组(均 $P<0.05$, 表 3)。PCOS 治疗后组 BMI、痤疮发病率、多毛症发病率、LH/FSH、血清 T 和 E_2 水平均明显低于 PCOS 治疗前组(均 $P<0.05$, 表 3)。

2.2 PCOS 患者血清中 PGRMC1 水平

PCOS 治疗前组血清 PGRMC1 水平显著高于对照

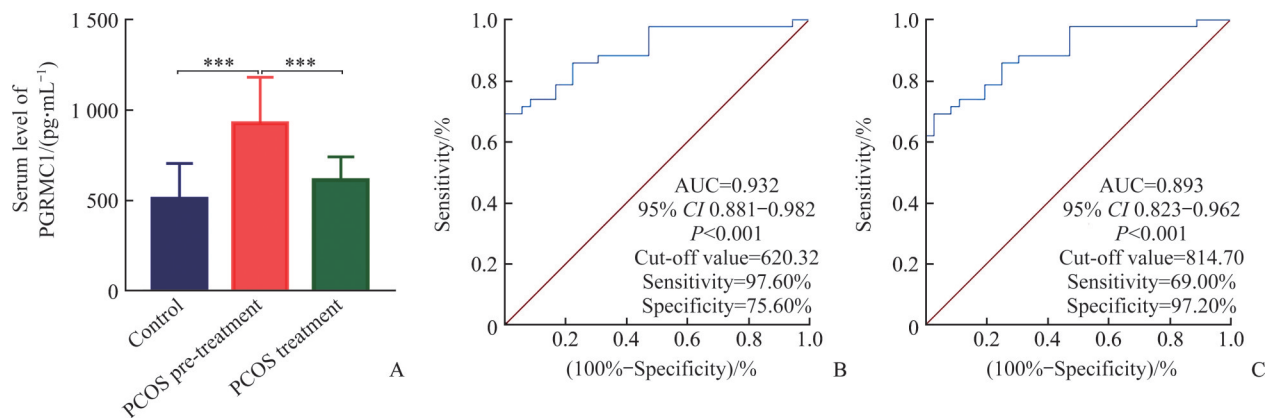


图1 血清 PGRMC1 水平及 ROC 曲线分析

Figure 1 Serum level of PGRMC1 and ROC curve analysis

A: Serum level of PGRMC1 in the subjects of the control, PCOS pre-treatment, and PCOS treatment groups determined by ELISA; B: Diagnostic value of PGRMC1 by ROC curve; C: Therapeutic value of PGRMC1 by ROC curve. *** $P<0.001$. PGRMC1: Progesterone receptor membrane component 1; ROC: Receiver operating characteristic; PCOS: Polycystic ovary syndrome; ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay; AUC: Area under the curve; CI: Confidence interval.

2.3 PGRMC1 在 PCOS 患者卵巢组织中的表达升高

免疫组织化学染色结果显示: PGRMC1 蛋白质主要定位在卵巢颗粒细胞, 少部分在卵巢间质细胞中, 并且在颗粒细胞中染色最深(图 2)。PCOS 组卵巢组织和颗粒细胞 PGRMC1 的平均光密度值均明显高于对照组[(0.21±0.12) vs (0.13±0.07), (0.22±0.10) vs (0.12±0.07), 均 $P<0.05$]。

2.4 PGRMC1 在 PCOS 患者卵巢颗粒细胞及卵泡液中的表达上调

与对照组相比, PCOS 组卵巢颗粒细胞(图 3A)及卵泡液(图 3B)中 PGRMC1 表达水平均显著上调(分别为 $P<0.001$ 及 $P<0.01$)。

组[(928.7±254.8) pg/mL vs (509.6±197.4) pg/mL, $P<0.001$, 图 1A)], 而 PCOS 治疗后组患者血清 PGRMC1 水平显著低于 PCOS 治疗前组[(606.6±153.0) pg/mL vs (928.7±254.8) pg/mL, $P<0.001$, 图 1A]。采用 ROC 曲线评估 PGRMC1 对 PCOS 诊断及预后评估的价值, AUC 分别为 0.932(95% CI 0.881~0.982, $P<0.001$) 及 0.893(95% CI 0.823~0.962, $P<0.001$), 表明 PGRMC1 具有较好的辅助诊断及预后评估价值。区分 PCOS 治疗前组和对照组的最佳截断值为 620.32 pg/mL, 对应的敏感性为 97.60%, 特异性为 75.60%; 区分 PCOS 治疗前组和 PCOS 治疗后组的最佳截断值为 814.70 pg/mL, 对应的敏感性为 69.00%, 特异性为 97.20%(图 1B、1C)。

2.5 敲减 PGRMC1 基因表达促进卵巢颗粒细胞凋亡

采用转染靶向抑制 PGRMC1 的特异性 siRNA 敲减 PGRMC1 的表达, 结果发现: 转染 siPGRMC1a 的 KGN 细胞 PGRMC1 mRNA 的表达水平被抑制的最显著($P<0.001$, 图 4A), 故以下实验 siPGRMC1 组均转染 siPGRMC1a。与 scrambled 组相比, siPGRMC1 组 KGN 细胞凋亡率明显增加(13.9% vs 20.0%, $P<0.01$, 图 4B)。

2.6 敲减 PGRMC1 基因表达对糖脂代谢相关基因表达的影响

与 scrambled 组相比, siPGRMC1 组 INSR 基因的表达下调($P<0.05$), GLUT4、VLDLR、LDLR 基因的表达均上调(均 $P<0.05$, 图 5)。

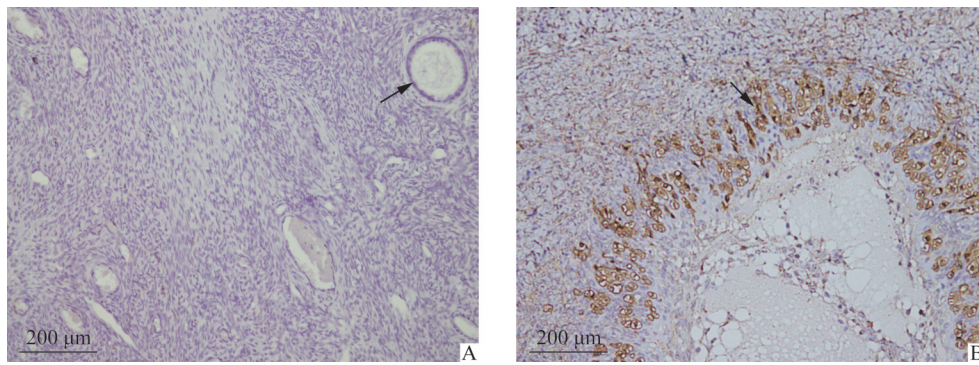


图2 免疫组织化学染色检测 PGRMC1 在对照组(A)和 PCOS 组(B)患者卵巢组织中的表达情况

Figure 2 Expression of PGRMC1 in ovarian tissues of patients in the control group (A) and the PCOS group (B) determined by immunohistochemistry staining

The black arrow shows the granulosa cells. PGRMC1: Progesterone receptor membrane component 1; PCOS: Polycystic ovary syndrome.

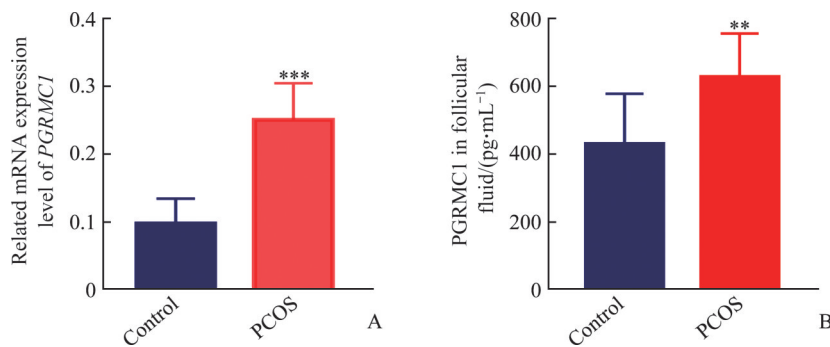


图3 PGRMC1在对照组和PCOS组患者卵巢颗粒细胞和卵泡液中的表达情况($n=11, \bar{x} \pm s$)

Figure 3 Expression of PGRMC1 in the ovarian granulosa cells and follicular fluid of patients in the control group and the PCOS group ($n=11, \bar{x} \pm s$)

A: Expression of PGRMC1 mRNA in the ovaria granulosa cells determined by real-time RT-PCR; B: Expression of PGRMC1 in follicular fluid determined by ELISA. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs the control group. PGRMC1: Progesterone receptor membrane component 1; PCOS: Polycystic ovary syndrome; ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay.

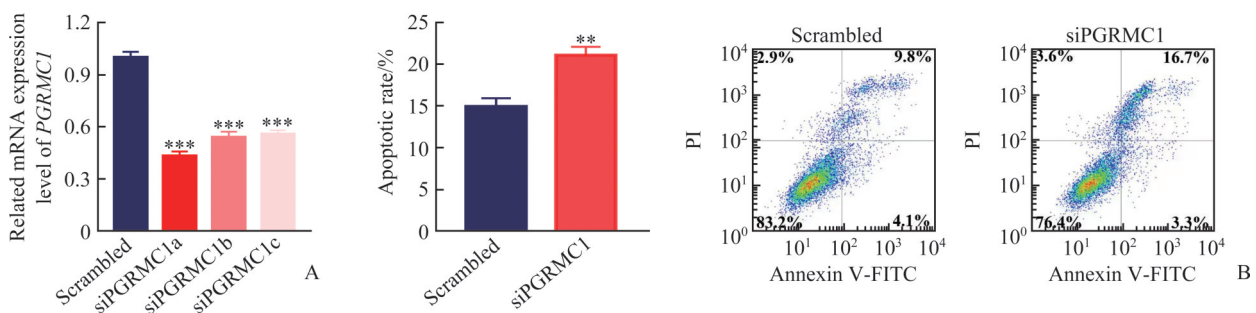


图4 敲减 PGRMC1 基因表达对 KGN 细胞凋亡的影响

Figure 4 Effects of knocking down PGRMC1 gene expression on apoptosis in KGN cells

A: Relative mRNA expression levels of PGRMC1 in KGN cells determined by real-time RT-PCR; B: Apoptotic rate of KGN cells determined by flow cytometry. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs the scrambled group. PGRMC1: Progesterone receptor membrane component 1; KGN: Ovarian granulosa cells of human.

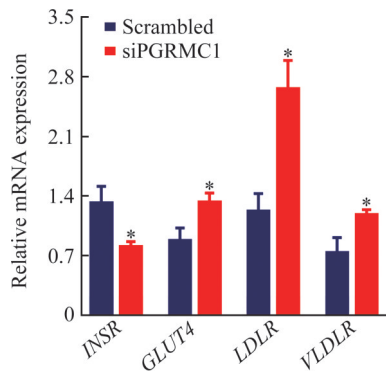


图5 敲减 *PGRMC1* 基因表达对 KGN 细胞糖脂代谢相关基因表达的影响

Figure 5 Effects of knocking down *PGRMC1* gene on the expression of genes related to glucolipid metabolism in KGN cells

Relative mRNA expression levels of *PGRMC1* in KGN cells determined by real-time RT-PCR. * $P < 0.05$ vs the scrambled group. INSR: Insulin receptor; GLUT4: Glucose transporter 4; LDLR: Low density lipoprotein receptor; VLDLR: Very low density lipoprotein receptor.

3 讨论

本研究发现：*PGRMC1* 在 PCOS 治疗前组血清中表达水平较高，经短效口服避孕药治疗及生活方式干预后，血清 *PGRMC1* 水平显著降低。血清 *PGRMC1* 表达与 PCOS 发展相关。ROC 曲线分析结果显示：*PGRMC1* 可能有良好的辅助 PCOS 诊断及预后评估价值(最佳截断值分别为 620.32、814.70 pg/mL；敏感性分别为 97.60%、69.00%；特异性分别为 75.60%、97.20%)。通过比较 *PGRMC1* 在 PCOS 患者及非 PCOS 患者卵巢组织、卵泡液、卵巢颗粒细胞中的表达情况发现，*PGRMC1* 在 PCOS 患者中高表达。以上结果均提示 *PGRMC1* 可以成为 PCOS 辅助诊断和预后评估的新生物学标志物。

本研究对 PCOS 患者及对照组人群进行了卵巢组织 *PGRMC1* 的免疫组织化学染色，结果显示：*PGRMC1* 主要定位在卵巢颗粒细胞中，少部分定位在卵巢间质细胞，在 PCOS 患者卵巢组织及卵巢颗粒细胞中高表达。Real-time RT-PCR 对 2 组卵巢颗粒细胞中 *PGRMC1* mRNA 表达水平进行定量分析发现：PCOS 组卵巢颗粒细胞中 *PGRMC1* 表达上调。这表明 *PGRMC1* 可能在卵巢颗粒细胞中发挥其生物学功能。

卵巢颗粒细胞异常可能造成卵母细胞的成熟延迟，引起卵泡闭锁，排卵功能障碍，月经异常，其

在 PCOS 发病中起至关重要的作用^[13-14]。本研究采用人卵巢颗粒细胞系 KGN 细胞对 *PGRMC1* 的生物学功能进行验证发现：下调 *PGRMC1* 可促进 KGN 细胞凋亡。这与 Zheng 等^[15]的研究一致。Peluso 等^[16]在患者卵巢颗粒/黄体细胞中发现破坏 *PGRMC1* 和 *PGRMC2* 的相互作用，可通过 NF- κ B/p65 通路诱发卵巢颗粒细胞有丝分裂和凋亡。也有研究^[8]提出 *PGRMC1* 与纤溶酶原激活物抑制剂 1 相互作用形成复合物，作为孕酮的膜受体结合蛋白，发挥孕酮介导的抗卵巢颗粒细胞凋亡作用。Yuan 等^[7]发现 *PGRMC1* 抑制剂 AG205 和 *PGRMC1* siRNA 均能逆转孕酮诱导的细胞外信号，调节蛋白激酶 ERK1/2 信号通路，抑制卵巢颗粒细胞分化。因此，本研究推测 *PGRMC1* 作为孕酮膜的成分之一，与其他孕酮膜受体蛋白组成复合体，通过诱导炎症通路及 ERK1/2 信号通路，调节卵巢颗粒细胞抗凋亡、分化作用，从而影响卵母细胞减速分裂及卵泡成熟，在 PCOS 的发病机制中起重要调节作用。

多项研究^[17-19]显示：IR 和高胰岛素血症是 PCOS 发病中重要的病理及生理基础，PCOS 患者的卵巢局部存在 IR，卵巢内胰岛素信号通路的异常可能与其生殖功能障碍密切相关，胰岛素在调节机体能量代谢及生长中发挥着重要作用，在卵巢中，胰岛素与排卵以及卵子质量相关^[20-21]。*PGRMC1* 属于膜相关孕激素受体蛋白家族，是一种参与多种细胞进程的多功能蛋白质，广泛存在于真核生物中，能够结合并调节细胞色素 P450 酶，参与调节细胞周期、孕酮 4 信号通路和类固醇的应答、甘油三酯代谢及葡萄糖代谢^[22-23]。本研究发现通过敲减 *PGRMC1* 基因表达会导致 *INSR* 的表达水平下调，*GLUT4*、*LDLR* 和 *VLDLR* 表达水平上调。研究^[9]发现 *PGRMC1* 可与 *INSR* 相互作用并直接调节 *INSR*，在胰岛刺激下加速与 *INSR* 结合，增加了细胞质膜 *INSR* 水平，但是抑制下游信号传递，而采用 *PGRMC1* 抑制剂 AG502 反而促进 Akt 磷酸化，激活胰岛素信号通路，因此推测 *PGRMC1* 与 *INSR* 结合后可能延迟了质膜上 *INSR* 的增加，抑制其作为细胞内复合体的活性，从而抑制胰岛素受体通路。*GLUT4* 是葡萄糖跨膜转运的载体，也是机体的外周组织摄取葡萄糖的关键蛋白质，在 PI3K/Akt 通路激活后由细胞内转移至细胞膜，*GLUT4* 表达量的下降使得外周组织对葡萄糖的摄取及利用能力降低，引起 IR^[24]。Furuhata 等^[25]在小鼠脂肪细胞中发现，当胰岛素信号刺激脂肪细胞时，转录激活因子/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白和过氧化物酶体增殖物激活受体激活 *PGRMC1* 基因表达，*PGRMC1* 与

LDLR、VLDLR 或 GLUT4 相互作用并促进它们易位至质膜, 调节脂质摄取及脂肪酸从头合成, 促进脂质积累。结合本次实验结果初步推测: PGRMC1 可能在卵巢颗粒细胞凋亡中起关键作用; PGRMC1 可能在卵巢颗粒细胞中与细胞表面 INSR 结合, 下调 INSR 在复合体内活性, 抑制胰岛素信号通路, 从而下调 GLUT4, 导致葡萄糖升高; 同时 PGRMC1 在质

膜水平降低 LDLR 和 VLDLR 表达, 促进脂肪酸合成及脂质摄取, 导致脂质积累(图6)。本研究存在的不足之处是只初步探讨了 PGRMC1 敲减后的调节机制, 有待进一步开展 PGRMC1 质粒过表达细胞实验及动物实验探索 PGRMC1 具体作用靶点和相关分子通路。

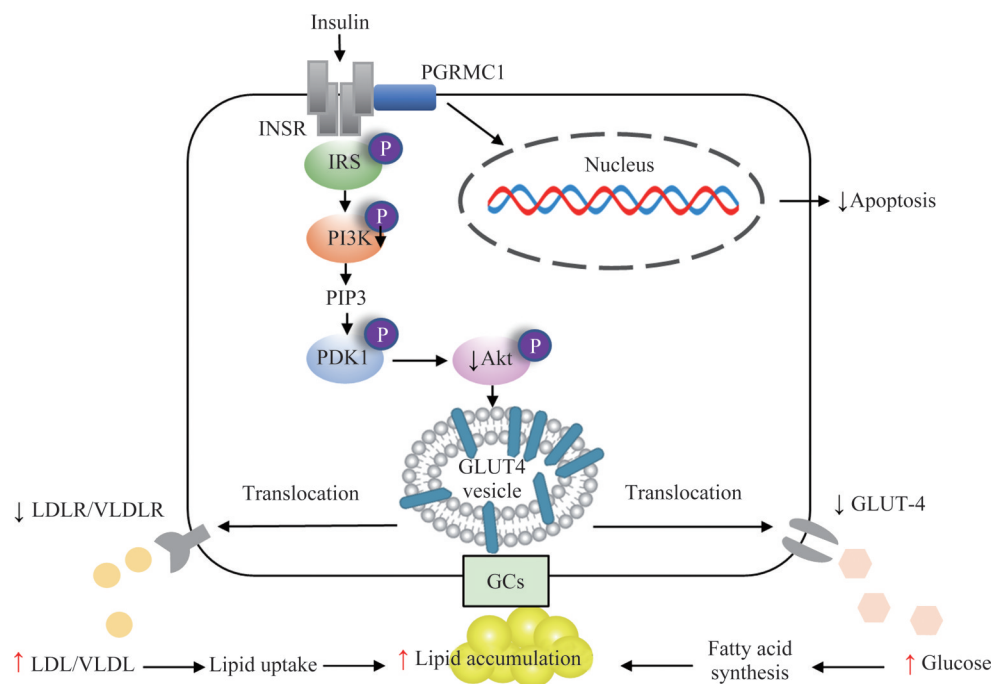


图6 PGRMC1在颗粒细胞中调节糖脂代谢机制图

Figure 6 Mechanism of glucolipid metabolism mediated by PGRMC1 in granulosa cells

PGRMC1: Progesterone receptor membrane component 1; INSR: Insulin receptor; IRS: Insulin receptor substrate; PI3K: Phosphatidylinositol 3-kinase; PIP3: Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate; PDK1: Phosphoinositide-dependent kinase 1; Akt: Protein kinase B; GLUT4: Glucose transporter member 4; VLDL: Very low density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; LDLR/VLDLR: Low density lipoprotein receptor/very low density lipoprotein receptor; P: Phosphorylation. GCs: Granulosa cells.

综上所述, PCOS 患者血清、卵泡液、卵巢颗粒细胞中均检测到 PGRMC1 高表达。敲减 *PGRMC1* 基因促进卵巢颗粒细胞凋亡, PGRMC1 可能参与卵巢颗粒细胞葡萄糖代谢和脂质累积。

作者贡献声明: 周嘉禾 数据统计分析、论文撰写和修订; 陈志静 临床和细胞实验的实施; 李洁明 数据采集; 邓群娣、彭秀红 病例收集; 李荔 实验设计、论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] 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. <https://doi.org/10.3390/ijms23084110>.
- [2] 郭薇, 王琳琳, 王洋, 等. 多囊卵巢综合征评估和管理的国际循证指南的建议[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2019, 39(4): 259-

268. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2019.04.001>. GUO Wei, WANG Linlin, WANG Yang, et al. Suggestions on international evidence-based guidelines for assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. Chinese Journal of Reproduction and Contraception, 2019, 39(4): 259-268. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2019.04.001>.
- [3] Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome[J]. Clin Epidemiol, 2013, 6: 1-13. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S37559>.
- [4] Peluso JJ, Pru JK. Progesterone receptor membrane component (PGRMC)1 and PGRMC2 and their roles in ovarian and endometrial cancer[J]. Cancers, 2021, 13(23): 5953. <https://doi.org/10.3390/cancers13235953>.
- [5] Zhang L, Ruan X, Gu M, et al. E2 + norethisterone promotes the PI3K-AKT pathway via PGRMC1 to induce breast cancer cell proliferation[J]. Climacteric, 2022, 25(5): 467-475. <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2029837>.
- [6] Li L, Zhang J, Deng Q, et al. Proteomic Proteomic profiling for identification of novel biomarkers differentially expressed in human ovaries from polycystic ovary syndrome patients[J/OL]. PLoS One, 2016, 11(11): e0164538[2022-06-06]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164538>.
- [7] Yuan XH, Yang CR, Wang XN, et al. Progesterone maintains the status of granulosa cells and slows follicle development partly through PGRMC1[J]. J Cell Physiol, 2018, 234(1): 709-720. <https://doi.org/10.1002/jcp.26869>.
- [8] Peluso JJ, Romak JJ, Liu X. Progesterone receptor membrane component-1 (PGRMC1) is the mediator of progesterone's antiapoptotic action in spontaneously immortalized granulosa cells as revealed by PGRMC1 small interfering ribonucleic acid treatment and functional analysis of PGRMC1 mutations [J]. Endocrinology, 2008, 149(2): 534-543. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1050>.
- [9] Hampton KK, Anderson K, Frazier H, et al. Insulin receptor plasma membrane levels increased by the progesterone receptor membrane component 1[J]. Mol Pharmacol, 2018, 94(1): 665-673. <https://doi.org/10.1124/mol.117.110510>.
- [10] Pani A, Gironi I, Di Vieste G, et al. From prediabetes to type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: lifestyle and pharmacological management[J]. Int J Endocrinol, 2020, 2020: 6276187. <https://doi.org/10.1155/2020/6276187>.
- [11] Zhao X, Ni R, Li L, et al. Defining hirsutism in Chinese women: a cross-sectional study[J]. Fertil Steril, 2011, 96(3): 792-796. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.040>.
- [12] 张学军, 郑捷. 皮肤性病学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
ZHANG Xuejun, ZHENG Jie. Dermatovenereology[M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [13] Lima PDA, Nivet AL, Wang Q, et al. Polycystic ovary syndrome: possible involvement of androgen-induced, chemerin-mediated ovarian recruitment of monocytes/macrophages[J]. Biol Reprod, 2018, 99(4): 838-852. <https://doi.org/10.1093/biolre/iy096>.
- [14] Mikaeili S, Rashidi BH, Safa M, et al. Altered FoxO3 expression and apoptosis in granulosa cells of women with polycystic ovary syndrome[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 294(1): 185-192. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4068-z>.
- [15] Zheng Q, Li Y, Zhang D, et al. ANP promotes proliferation and inhibits apoptosis of ovarian granulosa cells by NPRA/PGRMC1/EGFR complex and improves ovary functions of PCOS rats[J/OL]. Cell Death Dis, 2017, 8(10): e3145[2022-06-06]. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.494>.
- [16] Peluso JJ, Pru CA, Liu X, et al. Progesterone receptor membrane component 1 and 2 regulate granulosa cell mitosis and survival through a NFκB-dependent mechanism[J]. Biol Reprod, 2019, 100(6): 1571-1580. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioz043>.
- [17] 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. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1034>.
- [18] Heber MF, Ferreira SR, Abruzzese GA, et al. Metformin improves ovarian insulin signaling alterations caused by fetal programming[J]. J Endocrinol, 2019, 240(3): 431-443. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0520>.
- [19] Rice S, Christoforidis N, Gadd C, et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries[J]. Hum Reprod, 2005, 20(2): 373-381. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh609>.
- [20] Wu XK, Zhou SY, Liu JX, et al. Selective ovary resistance to insulin signaling in women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2003, 80(4): 954-965. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)01007-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)01007-0).
- [21] 厉心愉, 孙贇. 多囊卵巢综合征患者卵巢局部胰岛素抵抗研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(10): 819-822. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101441-20191009-00443>.
LI Xinyu, SUN Yun. Research progress of ovary insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome[J]. Chinese Journal of Reproduction and Contraception, 2020, 40(10): 819-822. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101441-20191009-00443>.
- [22] Cahill MA. Progesterone receptor membrane component 1: an integrative review[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2007, 105(1-5): 16-36. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2007.02.002>.
- [23] Rohe HJ, Ahmed IS, Twist KE, et al. PGRMC1 (progesterone receptor membrane component 1): a targetable protein with multiple functions in steroid signaling, P450 activation and drug binding[J]. Pharmacol Ther, 2009, 121(1): 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.09.006>.
- [24] Chang YC, Chan MH, Yang YF, et al. Glucose transporter 4: Insulin response mastermind, glycolysis catalyst and treatment direction for cancer progression[J]. Cancer Lett, 2023, 563:

216179. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216179>.
[25] Furuhata R, Kabe Y, Kanai A, et al. Progesterone receptor membrane associated component 1 enhances obesity progression in mice by facilitating lipid accumulation in

adipocytes[J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 479. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01202-x>.

(本文编辑 宋柳、郭征)

本文引用: 周嘉禾, 陈志静, 李洁明, 邓群娣, 彭秀红, 李荔. PGRMC1 在多囊卵巢综合征患者中的表达及其调控卵巢颗粒细胞凋亡和糖脂代谢的分子机制[J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(4): 538-549. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220315

Cite this article as: ZHOU Jiahe, CHEN Zhijing, LI Jieming, DENG Qundi, PENG Xiuhong, LI Li. Expression of PGRMC1 in patients with polycystic ovary syndrome and its molecular mechanism for regulating ovarian granulosa cell apoptosis and glucolipid metabolism[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2023, 48(4): 538-549. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220315

欢迎订阅 2024 年《中南大学学报(医学版)》

《中南大学学报(医学版)》原名《湖南医科大学学报》，创刊于1958年，为教育部主管、中南大学主办的医药卫生类综合性学术期刊。本刊已被美国医学文献分析和联机检索系统(MEDLINE, PubMed)、荷兰《医学文摘》(EM)、Scopus、WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)、中国科学引文数据库(核心库)(CSCD)、《WJCI报告》等国内外多家重要数据库或权威文摘期刊收录；是中国科技论文统计源期刊、中文核心期刊及中国期刊方阵“双效”期刊；为中国高校百佳科技期刊、中国精品科技期刊、RCCSE中国权威学术期刊(A+)和湖南省十佳科技期刊。

本刊为月刊，国际标准开本(A4幅面)，每月月末出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷，图片彩色印刷。定价45元/册，全年540元。国内外公开发行。国内统一连续出版物号：CN 43-1427/R；国际标准连续出版物号：ISSN 1672-7347；国内邮发代号：42-10，国外邮发代号：BM422。欢迎新老用户向当地邮局(所)订阅，漏订或需增订者也可直接与本刊编辑部联系订阅。

欢迎投稿

欢迎订阅

地址：湖南省长沙市湘雅路110号湘雅医学院内

邮编：410078

电话：0731-84805495, 0731-84805496, 0731-84454931

Email: xbyxb@csu.edu.cn, xyxb2005@vip.163.com, xyxb2005@126.com

Http://xbyxb.csu.edu.cn

《中南大学学报(医学版)》编辑部