

DENND1A 基因多态性与多囊卵巢综合征易感性的 Meta 分析

彭丹红^{1,2}, 罗嘉莉², 凌丽², 李雪琳², 任慕兰^{1,2}

(¹东南大学附属中大医院妇产科, 江苏 南京 210009; ²东南大学医学院, 江苏 南京 210009)

[摘要] **目的:**探讨 DENND1A 基因多态性与多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)发病的相关性。**方法:**检索 PubMed、EMBASE 等数据库得到 DENND1A 基因多态性与 PCOS 相关性的研究, 计算相关基因位点的 OR 值和 95%可信区间(95%CI)。**结果:**本研究共纳入 8 篇 DENND1A 基因多态性的文献, 总体人群中 rs10818854、rs2479106、rs10986105 与 PCOS 的发病存在相关性;亚组分析表明:亚洲人种中 rs10818854、rs10986105 的各遗传模型及 rs2479106 除隐性模型外的遗传模型其合并 OR 值(95%CI)均大于 1.00($P<0.05$);在欧美人种中 rs10818854、rs10986105 除隐性模型及加性模型外的 3 种遗传模型其合并 OR 值(95%CI)均大于 1.00($P<0.05$);而 rs2479106 与 PCOS 的发病无关($P>0.05$)。**结论:**DENND1A 基因多态性与 PCOS 的发生相关, 但存在种族差异, 在亚洲人种中 rs10818854、rs2479106、rs10986105 与 PCOS 的发病相关, 在欧美人种中 rs10818854、rs10986105 与 PCOS 的发病相关, rs2479106 与 PCOS 的发病无关联。

[关键词] DENND1A 基因;多囊卵巢综合征;基因多态性;Meta 分析

[中图分类号] R711.75

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)10-1362-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20171034

Meta-analysis on relationship between DENND1A polymorphisms and polycystic ovary syndrome

Peng Danhong^{1,2}, Luo Jiali², Ling Li², Li Xuelin², Ren Mulan^{1,2}

(¹Department of Obstetric and Gynecology, Zhongda Hospital Southeast University, Nanjing 210009; ²Medical School of Southeast University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the association between DENND1A polymorphisms and polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods:** The relevant studies were identified through a search of PubMed, Excerpta Medica Database (Embase), etc. until Jan 2016. The association between DENND1A polymorphisms and polycystic ovary syndrome risk was assessed by odds ratios (ORs) together with their 95% confidence intervals (CIs). **Results:** A total of eight studies were eventually identified for DENND1A. We found a significant association between DENND1A rs10818854, rs2479106 and rs10986105 polymorphisms and PCOS susceptibility in overall population. In subgroup analysis, similar results were found in Asian [OR(95%CI)>1.00, $P<0.05$], while in Caucasian, no significant association was detected between rs2479106 and PCOS ($P>0.05$). **Conclusion:** The present meta-analysis suggests that DENND1A rs10818854, rs2479106, rs10986105 polymorphisms may be associated with polycystic ovary syndrome susceptibility, but there are ethnic differences. All these three polymorphisms are risk factors for Asians; while in Caucasian, rs2479106 is not related to polycystic ovary syndrome susceptibility. Further large and well-designed studies are needed to confirm this association.

[Key words] DENND1A; polycystic ovary syndrome; polymorphism; meta-analysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(10): 1362-1368]

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是以稀发排卵或无排卵、高雄激素、多囊卵巢为特征的内分泌紊乱症候群。根据近年来的抽样调查发现我国发病率为 5%~10%^[1-3]。稀发排卵及内分泌紊乱是导致女性不孕症的主要原因之一, 严重危害女性的身心健康。而其核心发病机制——胰岛素抵抗所致代谢功能的紊乱, 显著增加了糖尿病、高血

压等远期并发症的发生, 同时患有 PCOS 的女性罹患子宫内膜癌的风险也较普通女性高, 因此 PCOS 是女性健康的严重威胁。PCOS 病因至今尚未明确, 目前认为遗传因素在其发病机制中可能占有重要地位。首个 PCOS 相关的全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS)^[4] 表明, LHCGR 基因、THADA 基因、DENND1A 基因的特定

单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP)与汉族女性 PCOS 的发病有关,随后许多研究^[5-8]在欧美人群中对这些位点进行了验证,但得出的结论并不一致,这提示这些 SNPs 与 PCOS 的易感程度可能与种族也存在联系。虽然关于 PCOS 基因多态性的研究结论不一,各 SNP 位点的致病机制也尚未阐明,但是不能否认的是各 SNP 位点所在基因均与 PCOS 的发生、发展有着关联。

本研究旨在通过 Meta 分析的方法,探究 DENND1A 基因多态性与 PCOS 发病的相关性,解决各研究结论间的不一致性,评价各基因作为 PCOS 候选基因的可能性,从基因水平认识 PCOS 的发病机制,为今后 PCOS 病因学研究提供方向。

1 资料和方法

1.1 资料

电子检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库。英文关键词使用 polymorphism、mutation、variant、variation、gene、polycystic ovary、polycystic ovarian、DENND1A;中文关键词:基因、多囊卵巢综合征、DENND1A,检索时限为各数据库建库时间至 2016 年 1 月。

纳入标准:①为病例对照研究、队列研究或者随机对照研究;②为比较 PCOS 患者与非 PCOS 人群中基因多态性的研究;PCOS 患者的诊断符合标准;③实验数据齐全。排除标准:①联系通信作者仍无法得到具体数据的研究;②重复发表的文献,取其资料最完整、最近发表的数据;③为综述、动物实验、病例报道或基于系谱的家系研究。

1.2 方法

1.2.1 研究的筛选

由 2 名研究者根据纳入和排除标准独立阅读,筛选文献,提取资料和质量分析的结果具有一致性。

1.2.2 文献质量评价

文献质量评价根据纽卡斯卡-渥太华质量评价表(Newcastle-Ottawa scale, NOS),并参考基因相关性研究的规范报告(strengthening the reporting of genetic association studies, STREGA)对病例-对照研究进行质量评价。评价标准包括病例选择、可比性、暴露、数据、基因检测方法等方面,总分为 9 分,≥6 分的文献认为质量可靠。

1.3 统计学方法

采用 StataMP 14.0 软件进行 Meta 分析。本研究

采用比值比(odds ratio, OR)及其 95%可信区间(confidence interval, CI)对各基因位点多态性与 PCOS 易感性的关联强度进行评价。本研究利用等位基因模型(C vs. A)、显性模型(CC+AC vs. AA)、隐性模型(CC vs. AA+AC)以及共显性模型(加性 CC vs. AA、AC vs. AA)进行致病风险评估,并按亚洲及欧美人种进行亚组分析。利用 Cochrane Q 检验计算 I² 统计量对各文献结果进行异质性检验,对于同质性较好的研究(I²≤25%)采用固定效应模型;对于 I²>25%采用随机效应模型, I²>50%通过亚组分层分析探讨异质性来源。对研究结果进行敏感性分析观察结果的一致性和稳定性,采用漏斗图(funnel plots)及线性回归法(Egger's regression method)评估发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献特征及质量评价

根据文献检索策略初步检索得到相关文献 116 篇,首先阅读摘要进行筛选,剔除综述、基础研究、与本研究无关、重复的文献 100 篇;然后阅读全文进一步筛选,进一步剔除重复人群、数据不全的文献 8 篇,最终符合条件的文献 8 篇。其中 4 篇^[4,7-9]研究 DENND1A 基因 rs10818854 位点,共包括病例组 6 356 例及对照组 25 461 例;8 篇^[4,11]研究 DENND1A 基因 rs2479106 位点,共包括病例组 8 550 例及对照组 27 806 例;3 篇^[4,8-9]研究 DENND1A 基因 rs10986105 位点,共包括病例组 5 405 例及对照组 24 496 例。本研究纳入的文献类型均为病例-对照研究,纳入文献质量属于中~高质量(表 1),病例组 PCOS 的诊断标准符合鹿特丹标准或美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)诊断标准,所有文献的对照组基因型分布均符合遗传平衡定律。Chen^[4]、Brower^[10]、Goodarzi^[7]研究的队列 B 及 Welt^[8]研究中爱尔兰人群采用基因芯片技术, Welt^[8]研究中波士顿及芝加哥的人群采用 MALDI-TOF 质谱技术, Lerchbaum^[5]、Eriksen^[6]、Gammoh^[9]、Ha^[11]研究及 Goodarzi^[7]研究的队列 A 采用 Taqman PCR 技术进行基因多态性的检测。纳入文献一般资料见表 2。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 DENND1A rs10818854 多态性与 PCOS 发病相关性

纳入 4 篇研究,包括病例组 6 356 例及对照组 25 461 例;异质性分析提示研究间不存在异质性,故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示在等位基因与各遗传模型下,rs10818854 与 PCOS 相关(表 3)。

表 1 纳入文献的质量评价结果
Table 1 Quality evaluation of included studies

研究	病例的定义	病例的代表性	对照的选择	对照的定义	可比性	暴露	调查方法	无应答率	总分
Chen ZJ ^[4]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Lerchbaum E ^[5]	1	0	0	1	1	1	1	1	6
Eriksen MB ^[6]	1	0	0	1	1	1	1	1	6
Goodarzi MO ^[7]	1	0	1	1	1	1	1	1	7
Welt CK ^[8]	1	1	0	1	1	1	1	1	7
Gammoh E ^[9]	1	0	1	1	1	1	1	1	7
Brower MA ^[10]	1	1	1	0	1	1	1	1	7
Ha L ^[11]	1	0	0	1	1	1	1	1	6

表 2 纳入文献一般资料
Table 2 Basic information of included studies

rs10818854	种族	地区	病例组				对照组				H-W 平衡		
			例数	GG	GA	AA	FA	例数	GG	GA		AA	FA
Chen2011(1)	亚洲	中国	744	557	174	14	0.135	895	759	130	6	0.079	0.99
Chen2011(2)	亚洲	中国	2 840	2 184	613	43	0.123	5 012	4178	796	38	0.087	0.99
Chen2011(3)	亚洲	中国	498	406	87	5	0.097	780	670	106	4	0.073	0.99
Goodarzi 2012	欧美	美国	939	807	129	4	0.073	957	872	82	3	0.046	0.99
Welt2012(1)	欧美	冰岛	376	334	40	1	0.057	16 947	15 716	1 208	23	0.037	0.99
Welt2012(2)	欧美	美国	565	499	64	2	0.060	479	438	40	1	0.044	0.99
Welt2012(3)	欧美	美国	203	186	18	0	0.044	189	177	12	0	0.032	0.99
Gammoh 2015	欧美	巴林	191	157	32	2	0.090	202	168	33	1	0.090	0.90
rs2479106	种族	地区	病例组				对照组				H-W 平衡		
			例数	AA	AG	GG	FG	例数	AA	AG		GG	FG
Chen2011(1)	亚洲	中国	744	371	309	64	0.294	895	550	303	42	0.216	0.99
Chen2011(2)	亚洲	中国	2 840	1 489	1 135	216	0.276	5 012	3 026	1 737	249	0.223	0.99
Chen2011(3)	亚洲	中国	498	279	187	32	0.252	780	476	267	37	0.219	0.99
Lerchbaum 2011	欧美	奥地利	503	212	242	49	0.338	311	135	130	46	0.357	0.29
Eriksen2012	欧美	丹麦	168	78	75	15	0.313	248	129	100	19	0.278	0.96
Goodarzi 2012(1)	欧美	美国	939	440	405	94	0.316	957	454	413	90	0.310	0.96
Goodarzi 2012(2)	欧美	美国	535	264	227	44	0.295	845	420	362	63	0.289	0.46
Welt2012(1)	欧美	冰岛	376	215	139	22	0.243	16 947	10 126	5 948	873	0.227	0.99
Welt2012(2)	欧美	美国	559	266	239	54	0.310	477	236	199	42	0.297	0.99
Welt2012(3)	欧美	美国	201	97	85	19	0.306	188	84	83	21	0.332	0.99
Brower 2015	欧美	美国	845	411	368	66	0.296	845	420	362	63	0.289	0.46
Gammoh 2015	亚洲	巴林	191	157	30	4	0.099	202	175	25	2	0.072	0.60
Ha 2015	亚洲	中国	151	90	50	11	0.219	99	68	24	7	0.202	0.09
rs10986105	种族	地区	病例组				对照组				H-W 平衡		
			例数	AA	AC	CC	FC	例数	AA	AC		CC	FC
Chen2011(1)	亚洲	中国	744	558	173	13	0.134	895	776	115	4	0.069	0.99
Chen2011(2)	亚洲	中国	2 840	2 239	565	36	0.112	5 012	4 215	763	34	0.083	0.99
Chen2011(3)	亚洲	中国	498	417	77	4	0.085	780	670	106	4	0.073	0.99
Welt2012(1)	欧美	冰岛	376	336	39	1	0.055	16 947	15 814	1 113	20	0.034	0.99
Welt2012(2)	欧美	美国	554	494	58	2	0.056	482	451	31	0	0.032	0.99
Welt2012(3)	欧美	美国	202	187	15	0	0.037	178	165	13	0	0.036	0.99
Gammoh 2015	亚洲	巴林	191	156	31	4	0.102	202	171	31	0	0.077	0.50

表 3 DENND1A rs10818854 与 PCOS 相关性的 Meta 分析及亚组分析结果

Table 3 Meta-analysis on relationship between DENND1A rs10818854 polymorphism and PCOS

基因模型	相关性检验			异质性检验		
	OR(95%CI)	Z 值	P 值	Q 值	I ² (%)	P 值
A vs.G						
总体人群	1.54(1.41~1.67)	10.05	<0.001	6.65	0.0	0.466
亚洲人种	1.48(1.25~1.75)	4.63	<0.001	6.02	50.2	0.110
欧美人种	1.55(1.30~1.85)	4.84	<0.001	0.48	0.0	0.924
AA+GA vs.GG						
总体人群	1.54(1.41~1.67)	9.83	<0.001	5.71	0.0	0.574
亚洲人种	1.52(1.30~1.79)	5.12	<0.001	5.06	40.7	0.168
欧美人种	1.57(1.13~1.90)	4.77	<0.001	0.57	0.0	0.904
AA vs.GG+GA						
总体人群	2.04(1.43~2.90)	3.95	<0.001	1.07	0.0	0.994
亚洲人种	2.13(1.46~3.11)	3.95	<0.001	0.42	0.0	0.936
欧美人种	1.45(0.52~4.01)	0.71	0.478	0.21	0.0	0.976
AA vs.GG						
总体人群	2.19(1.54~3.11)	4.35	<0.001	1.27	0.0	0.989
亚洲人种	2.30(1.60~3.35)	4.34	<0.001	0.54	0.0	0.911
欧美人种	1.51(0.55~4.19)	0.79	0.428	0.21	0.0	0.975
GA vs.GG						
总体人群	1.51(1.38~1.65)	9.21	<0.001	5.50	0.0	0.599
亚洲人种	1.49(1.35~1.65)	7.94	<0.001	4.64	35.4	0.200
欧美人种	1.57(1.30~1.90)	4.70	<0.001	0.62	0.0	0.891

按种族进一步进行亚组分析,在亚洲人种组中,纳入文献 2 篇,共 4 组人群,在欧美人种组中,纳入文献 2 篇,共 4 组人群,分组后,欧美人种组的异质性在各遗传模型下 I^2 均为 0,提示异质性小,亚洲人种组的异质性除了隐性模型及加性模型外,在其他模型下检验 I^2 较分组前更大,遂采用随机效应模型。亚洲人种组在 5 种模型下合并 OR 值差异均有统计学意义($P<0.05$)。欧美人种组在隐性基因遗传及加性模型下,合并 OR 值差异无统计学意义($P>0.05$),余模型下合并的 OR 值差异均有统计学意义($P<0.05$)。提示 rs10818854 与亚洲人种及欧美人种 PCOS 的发病有相关性(图 1)。

2.2.2 DENND1A rs2479106 多态性与 PCOS 发病相关性

纳入 8 篇研究,包括病例组 8 550 例及对照组 27 806 例;异质性分析提示研究间存在异质性,故采用随机效应模型。Meta 分析结果显示在等位基因与各遗传模型下,rs2479106 与 PCOS 相关(表 4)。按种族进一步进行亚组分析,在亚洲人种组中,纳入文献

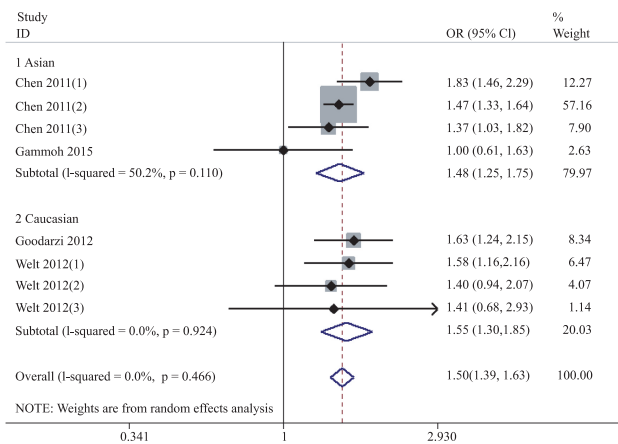


图 1 DENND1A rs10818854 多态性与 PCOS 发病相关性的 Meta 分析等位基因模型亚组分析(A vs.G)

Figure 1 Forest plot of DENND1A rs10818854 polymorphisms A vs.G allele

3 篇,共 5 组人群,在欧美人种组中,纳入文献 5 篇,共 8 组人群,两组各遗传模型下的异质性检验 I^2 均接近 0,提示异质性小。在 5 种模型下,亚洲人种组合并 OR 值差异均有统计学意义($P<0.05$),而欧美人种组合并 OR(95%CI)的差异均无统计学意义($P>0.05$,表 4)。提示 rs2479106 与亚洲人种 PCOS 的发病相关,与欧美人种发病无关(图 2)。

2.2.3 DENND1A rs10986105 多态性与 PCOS 发病相关性的 Meta 分析

纳入 3 篇研究,共包括病例组 5 405 例及对照组 24 496 例;异质性分析提示研究间存在异质性,故采用随机效应模型。Meta 分析结果显示在等位基因与各遗传模型下,rs10986105 与 PCOS 相关(表 5)。按种族进一步进行亚组分析,亚洲人种组中,纳入文献 2 篇,共 4 组人群,欧美人种组中,纳入文献 1 篇,共 3 组人群,分组后,亚洲人种组的异质性在显性基因遗传、共显性遗传 CA vs.AA 及等位基因模型下均较分组前增大,而欧美人种组各遗传模型下的异质性检验 I^2 均为 0,提示异质性小。亚洲人种组在 5 种模型下合并 OR 值差异均有统计学意义($P<0.05$)。欧美人种组在显性基因遗传、CA vs.AA 及等位基因模型下,合并 OR(95%CI)的差异均有统计学意义($P<0.05$,表 5)。提示 rs10986105 与亚洲人种及欧美人种 PCOS 的发病有相关性(图 3)。

2.3 敏感性分析

DENND1A rs10818854 和 rs10986105 各模型下的敏感性分析提示结果稳定。DENND1A rs2479106 在加性模型下的敏感性分析提示,分别剔除 Chen 2011、Eriksen 2012、Welt 2012 (1)~(3) 及 Gammoh

表 4 DENND1A rs2479106 与 PCOS 相关性的 Meta 分析及亚组分析结果

Table 4 Meta-analysis on relationship between DENND1A rs2479106 polymorphism and PCOS

基因模型	相关性检验			异质性检验		
	OR(95%CI)	Z 值	P 值	Q 值	I ² (%)	P 值
G vs.A						
总体人群	1.13(1.03~1.25)	2.50	0.012	39.60	69.7	0.000
亚洲人种	1.34(1.24~1.44)	7.97	<0.001	4.30	7.0	0.367
欧美人种	1.03(0.97~1.10)	0.98	0.329	3.50	0.0	0.836
GG+AG vs.AA						
总体人群	1.17(1.06~1.30)	3.05	0.002	29.73	59.6	0.003
亚洲人种	1.40(1.29~1.51)	8.50	<0.001	3.18	0.0	0.528
欧美人种	1.05(0.97~1.14)	1.16	0.246	2.18	0.0	0.949
GG vs.AA+AG						
总体人群	1.17(0.98~1.40)	1.74	0.082	25.06	52.1	0.015
亚洲人种	1.59(1.36~1.86)	5.72	<0.001	2.00	0.0	0.736
欧美人种	1.01(0.87~1.17)	0.12	0.905	6.34	0.0	0.501
GG vs.AA						
总体人群	1.24(1.01~1.51)	2.07	0.038	30.25	60.3	0.003
亚洲人种	1.78(1.52~2.10)	7.01	<0.001	2.55	0.0	0.636
欧美人种	1.04(0.89~1.21)	0.46	0.647	5.07	0.0	0.652
AG vs.AA						
总体人群	1.16(1.06~1.27)	3.32	0.001	21.12	43.2	0.049
亚洲人种	1.34(1.24~1.46)	7.15	<0.001	2.53	0.0	0.639
欧美人种	1.05(0.96~1.15)	1.15	0.252	2.41	0.0	0.933

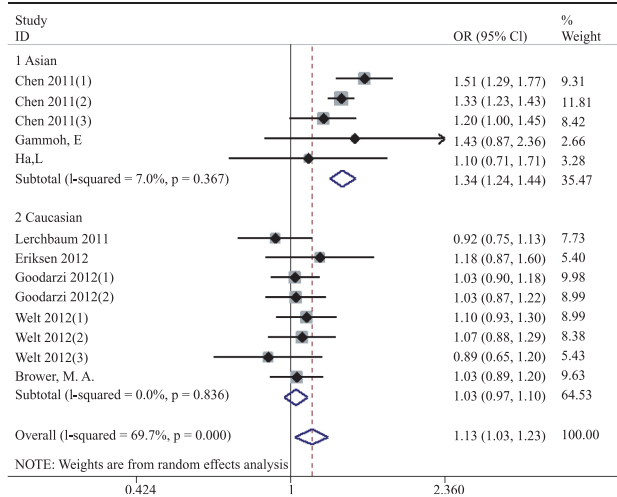


图 2 DENND1A rs2479106 多态性与 PCOS 发病相关性的 Meta 分析等位基因模型亚组分析(G vs.A)

Figure 2 Forest plot of DENND1A rs2479106 polymorphisms G vs.A allele

2015 这 6 组人群数据后的合并 OR 值与合并 OR 值有差异,为了解释结果不稳定的原因,遂按种族分组后再次行敏感性分析发现结果稳定,rs2479106 在余模

表 5 DENND1A rs10986105 与 PCOS 相关性的 Meta 分析及亚组分析结果

Table 5 Meta-analysis on relationship between DENND1A rs10986105 polymorphism and PCOS

基因模型	相关性检验			异质性检验		
	OR(95%CI)	Z 值	P 值	Q 值	I ² (%)	P 值
C vs.A						
总体人群	1.52(1.28~1.80)	4.77	<0.001	13.41	55.3	0.037
亚洲人种	1.49(1.17~1.89)	3.27	<0.001	11.28	73.4	0.010
欧美人种	1.60(1.25~2.04)	3.76	<0.001	1.63	0.0	0.442
CC+AC vs.AA						
总体人群	1.52(1.27~1.83)	4.54	<0.001	13.57	55.8	0.035
亚洲人种	1.50(1.15~1.94)	3.02	0.003	11.66	74.3	0.009
欧美人种	1.61(1.25~2.07)	3.67	<0.001	1.55	0.0	0.460
CC vs.AA+AC						
总体人群	2.25(1.52~3.31)	4.08	<0.001	2.94	0.0	0.817
亚洲人种	2.20(1.47~3.30)	3.85	<0.001	2.70	0.0	0.441
欧美人种	2.95(0.66~13.10)	1.42	0.155	0.14	0.0	0.934
CC vs.AA						
总体人群	2.39(1.62~7.54)	4.36	<0.001	3.19	0.0	0.671
亚洲人种	2.35(1.57~3.52)	4.17	<0.001	2.98	0.0	0.395
欧美人种	3.21(0.61~16.94)	1.37	0.170	0.14	0.0	0.989
AC vs.AA						
总体人群	1.48(1.24~1.77)	4.32	<0.001	12.71	52.8	0.048
亚洲人种	1.44(1.12~1.87)	2.79	0.005	10.87	72.4	0.012
欧美人种	1.58(1.23~2.04)	3.52	<0.001	1.42	0.0	0.491

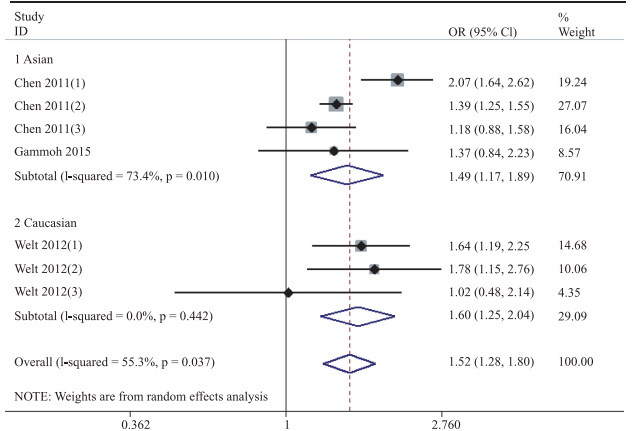


图 3 DENND1A rs10986105 多态性与 PCOS 发病相关性的 Meta 分析等位基因模型亚组分析(C vs.A)

Figure 3 Forest plot of DENND1A rs10986105 polymorphisms C vs.A allele

型下的敏感性分析提示结果稳定。

2.4 发表偏倚

应用 Egger 检验来定量评估文献发表偏倚,各位点在 5 种模型下的 P 值均>0.05,说明不存在文献发表偏倚。

3 讨 论

DENND1A 基因位于染色体 9q33.3,其编码产物是 DENN^[12]。DENN 可以和内质网氨基肽酶(endoplasmic reticulum amino peptidase 1,ERAP1)结合,通过死亡结构域的相互作用产生负性调节。研究发现肥胖的 PCOS 患者血清中 ERAP1 的表达升高^[13]。DENND1A 蛋白主要调节 Rab GTP 酶,该酶对垂体细胞的钙调节型胞吐运动十分重要,同时也对基础状态及促性腺激素释放激素(GnRH)诱导的促性腺激素释放有重要意义^[14-15]。目前有研究表明 PCOS 患者卵泡膜细胞的 DENND1A.V2 蛋白和 mRNA 水平较正常女性更高^[16],正常卵泡膜细胞在高水平的 DENND1A.V2 蛋白表达下可促进 CYP17A1 和 CYP11A1 基因转录及雄激素合成,形成 PCOS 高雄的表型。所以推测 DENND1A 基因对 PCOS 患者的雄激素升高及促性腺激素的释放方面有着重要影响。

我国的 GWAS 研究^[4]结果显示 DENND1A 基因 rs10818854、rs2479106、rs10986105 与汉族女性 PCOS 发病有关。Lerchbaum、Eriksen、Goodarzi、Welt 等在欧美人中验证 rs10818854、rs2479106、rs10986105 与 PCOS 发病的相关性,但各个研究结论彼此相悖。所以本研究应用 Meta 分析的方法客观评价该基因与 PCOS 的关系。

本研究共纳入 8 篇 DENND1A 基因多态性的文献,其中 4 篇研究 DENND1A 基因 rs10818854 位点,包括 4 组亚洲人群及 5 组欧美人群;8 篇研究 DENND1A 基因 rs2479106 位点,包括 5 组亚洲人群及 8 组欧美人群;3 篇研究 DENND1A 基因 rs10986105 位点,包括 4 组亚洲人群及 3 组欧美人群。对以上人群进行 Meta 分析,本研究数据合并结果显示:在总体人群中 rs10818854、rs2479106、rs10986105 与 PCOS 的发病相关;根据研究对象所属的人种不同,将研究人群分为亚洲人种及欧美人种进行亚组分析,数据结果表明:亚洲人种中 rs10818854、rs2479106、rs10986105 均与 PCOS 的发病相关;在欧美人种中 rs10818854、rs10986105 与 PCOS 的发病相关:rs10818854 A 等位基因携带者患 PCOS 危险性是 G 等位基因携带者的 1.55 倍,rs10986105 C 等位基因携带者患 PCOS 危险性是 A 等位基因携带者的 1.60 倍;而 rs2479106 与 PCOS 的发病无关;5 种遗传模型的合并 OR 值(95%CI)均包含 1.00($P>0.05$)。

本研究纳入的文献考虑到人群年龄、体重等因

素的影响,最大程度地减少异质性来源。按欧美人种及亚洲人种进行分组后,种族差异能解释异质性的原因,欧美人种的异质性检验 I^2 为 0,但在亚洲人种组,rs10818854、rs10986105 位点在等位基因、显性模型及共显性模型下,异质性检验 I^2 均较分组前增大,可能因为欧美人种主要为高加索人种,所以临床异质性较小,而在亚洲人种的病例来源广泛,有来自中国南、北部的汉族人群、回族及阿拉伯人群,地域差异大,不同的民族由于地理、风俗、宗教等原因彼此隔离,聚居在相对稳定的地域里,就有可能积累不同的祖系基因,所以地域和民族的差异可能是本研究亚洲人种组中临床异质性的主要来源。为了证明 DENND1A 基因为 PCOS 的致病基因,还需要更多的大样本、多种族、设计严谨的临床研究,并且细化基因型-表型关联,探讨候选基因的可能作用及致病机制,从遗传学角度为疾病分型提供依据,为基因诊断奠定了基础,也为早期预防和个体化治疗提供了线索。

综上,DENND1A 基因在 PCOS 的发病中起着重要作用,但存在种族差异,在亚洲人种中 rs10818854、rs2479106、rs10986105 与 PCOS 的发病相关,在欧美人种中 rs10818854、rs10986105 与 PCOS 的发病相关,rs2479106 与 PCOS 的发病无关,这将进一步从基因水平解释 PCOS 的病因,探讨该病的发病机制有重要意义。

[参考文献]

- [1] 刘迎春,魏兆莲,徐玉萍,等.安徽省育龄妇女多囊卵巢综合征患病状况流行病学研究[J].生殖医学杂志,2011,20(3):178-182
- [2] 赵君利,陈子江,赵力新,等.汉族育龄多囊卵巢综合征患者的临床特征及分析[J].中华妇产科杂志,2006,41(6):375-379
- [3] 陈子江,赵君利,周凤荣,等.济南市汉族育龄妇女 PCOS 患病状况的初步调查[J].现代妇产科进展,2005,14(6):442-444
- [4] Chen ZJ, Zhao H, He L, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3[J]. Nat Genet, 2011, 43(1): 55-59
- [5] Lerchbaum E, Trummer O, Giuliani A, et al. Susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21, and 9q33.3 in a cohort of Caucasian women[J]. Horm Metab Res, 2011, 43(11): 743-747
- [6] Eriksen MB, Brusgaard K, Andersen M, et al. Association of polycystic ovary syndrome susceptibility single nucleotide polymorphism rs2479106 and PCOS in Cau-

- casian patients with PCOS or hirsutism as referral diagnosis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 163(1): 39–42
- [7] Goodarzi MO, Jones MR, Li X, et al. Replication of association of DENND1A and THADA variants with polycystic ovary syndrome in European cohorts [J]. *J Med Genet*, 2012, 49(2): 90–95
- [8] Welt CK, Styrkarsdottir U, Ehrmann DA, et al. Variants in DENND1A are associated with polycystic ovary syndrome in women of European ancestry [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): E1342–E1347
- [9] Gammoh E, Arekat MR, Saldhana FL, et al. DENND1A gene variants in Bahraini Arab women with polycystic ovary syndrome [J]. *Gene*, 2015, 560(1): 30–33
- [10] Brower MA, Jones MR, Rotter JI, et al. Further investigation in europeans of susceptibility variants for polycystic ovary syndrome discovered in genome-wide association studies of Chinese individuals [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(1): E182–E186
- [11] Ha L, Shi Y, Zhao J, et al. Association study between polycystic ovarian syndrome and the susceptibility genes polymorphisms in Hui Chinese women [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126505
- [12] Del Villar K, Miller CA. Down-regulation of DENN/MADD, a TNF receptor binding protein, correlates with neuronal cell death in Alzheimer's disease brain and hippocampal neurons [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(12): 4210–4215
- [13] Olszanecka-Glinianowicz M, Banag M, Zahorska-Markiewicz B, et al. Is the polycystic ovary syndrome associated with chronic inflammation per se? [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007, 133(2): 197–202
- [14] Marat AL, Mcpherson PS. The connectenn family, Rab35 guanine nucleotide exchange factors interfacing with the clathrin machinery [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(14): 10627–10637
- [15] Marat AL, Dokainish H, Mcpherson PS. DENN domain proteins: regulators of Rab GTPases [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(16): 13791–13800
- [16] Mcallister JM, Modi B, Miller BA, et al. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(15): E1519–E1527

[收稿日期] 2016-05-20

(上接第 1361 页)

- matched pair study [J]. *Am J Med*, 1977, 63 (3): 336–342
- [21] Lim S, Roche N, Oliver BG, et al. Balance of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 from alveolar macrophages in cigarette smokers. Regulation by interleukin-10 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162 (4 Pt 1): 1355–1360
- [22] Segura-Valdez L, Pardo A, Gaxiola M, et al. Upregulation of gelatinases A and B, collagenases 1 and 2, and increased parenchymal cell death in COPD [J]. *Chest*, 2000, 117 (3): 684–694
- [23] Russell RE, Culpitt SV, Dematos C, et al. Release and activity of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002, 26 (5): 602–609
- [24] Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, et al. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152 (5 Pt 1): 1666–1672
- [25] Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2004, 364 (9435): 709–721
- [26] Selman M, Cisneros-Lira J, Gaxiola M, et al. Matrix metalloproteinases inhibition attenuates tobacco smoke-induced emphysema in Guinea pigs [J]. *Chest*, 2003, 123 (5): 1633–1641
- [27] Leber TM, Balkwill FR. Regulation of monocyte MMP-9 production by TNF-alpha and a tumour-derived soluble factor (MMP-9) [J]. *Br J Cancer*, 1998, 78 (6): 724–732
- [28] Zhang B, Ye S, Herrmann SM, et al. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis [J]. *Circulation*, 1999, 99 (14): 1788–1794

[收稿日期] 2016-05-09