

论著·临床研究

# 胰岛素受体基因酪氨酸激酶区单核苷酸多态性与多囊卵巢综合征的相关性

印存思<sup>1</sup>, 潘维君<sup>1△</sup>, 高超<sup>2</sup>, 崔毓桂<sup>2</sup>

(1. 安徽省马鞍山市妇幼保健院妇产科 243000; 2. 南京医科大学第一附属医院生殖医学科, 南京 210029)

**摘要:**目的 探讨胰岛素受体基因酪氨酸激酶区单核苷酸多态性与多囊卵巢综合征(PCOS)的关系。方法 采用聚合酶链反应-限制性片段多态性技术(PCR-RFLP)以及 PCR 产物直接测序法对 96 例 PCOS 患者(PCOS 组)和 48 例健康妇女(对照组)的胰岛素受体基因中 3 个单核苷酸位点(+168715 C>T, +176506 C>T 和 +176525 G>A)进行序列分析。结果 PCOS 组的胰岛素受体基因 Exon17 的 +168715 C>T 的多态性出现频率明显高于对照组(63.5% vs. 45.8%,  $P=0.043$ ), 而且在非肥胖亚组中差异更明显( $P=0.039$ ); 两组研究对象在距离 INSR-Exon22 前端 85 bp 和 56 bp 处存在 +176506 C>T 和 +176525 G>A 的多态性, 两位点多态性出现频率相同, 而且 PCOS 组多态性出现频率亦高于对照组(64.6% vs. 47.9%), 但差异无统计学意义( $P=0.055$ )。进一步分组比较发现在 PCOS 非肥胖亚组中两位点多态性出现频率高于对照组( $P=0.042$ )。结论 胰岛素受体基因中 +168715 C>T、+176506 C>T 和 +176525 G>A 的多态性可能与 PCOS 非肥胖型患者的发病有关。

**关键词:** 多囊卵巢综合征; 胰岛素受体基因; 单核苷酸多态性; 胰岛素抵抗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.16.012

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)16-2002-04

## SNPs of insulin receptor gene in patients with PCOS

Yin Cunsu<sup>1</sup>, Pan Weijun<sup>1△</sup>, Gao Chao<sup>2</sup>, Cui Yugu<sup>2</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Ma'anshan Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Ma'anshan, Anhui 243000, China; 2. Department of Reproductive Medicine, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

**Abstract:** Objective To investigate the relation between single nucleotide polymorphism (SNPs) in the tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene (INSR) and polycystic ovary syndrome (PCOS). Methods The loci of 3 single nucleotides (+168715 C>T, +176506 C>T and +176525 G>A) in 96 patients with PCOS (PCOS group) and 48 normal women (control group) were performed the sequence analysis by the polymerase chain reaction restriction fragment polymorphism (PCR-RFLP) technology and the PCR product direct sequencing method. Results The polymorphism frequency of +168715 C>T in exon 17 of the INSR in the PCOS group was 63.5%, which was significantly higher than 45.8% in the control ( $P=0.043$ ), the difference in the non-obese subgroup was more significant ( $P=0.039$ ). There was polymorphism of +176506 C>T and +176525 G>A at the front 85bp and 56bp of exon 22 of INSR in the two groups. The polymorphism frequency in these two loci were same, but the polymorphism frequency in the PCOS group was 64.6%, which was higher than 47.9% in control group without statistical significance ( $P=0.055$ ). The further grouping comparison found that the polymorphism frequency of two loci in the non-obese subgroup of PCOS patients was significantly higher than that in the control group ( $P=0.042$ ). Conclusion The SNPs of +168715 C>T, +176506 C>T and +176525 G>A in INSR is possibly correlated with the PCOS pathogenesis, especially the morbidity of the non-obese patients.

**Key words:** polycystic ovary syndrome; insulin receptor gene; single nucleotide polymorphisms; insulin resistance

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种以内分泌紊乱为主, 多种代谢异常导致的异质性临床综合征, 特别在生育期妇女常见。PCOS 的发生机制至今尚不清楚, 可能由某些遗传基因与环境因素相互作用引起, 并且其发病有家族聚集现象, 可能为一种多基因遗传病<sup>[1]</sup>。有研究者发现 PCOS 患者卵巢或外周组织靶细胞上胰岛素受体基因  $\beta$  亚基的酪氨酸残基的可磷酸化数量减少, 影响酪氨酸激酶活性导致胰岛素受体基因  $\beta$  亚基的自主磷酸化功能受损, 从而导致受体的信号传导异常。故本研究将编码胰岛素受体  $\beta$  亚基酪氨酸激酶主要活性区的外显子 17~22 作为候选基因, 从分子生物学水平探讨胰岛素受体基因单核苷酸多态性与 PCOS 发病的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择在安徽省马鞍山市妇幼保健院就诊的

PCOS 患者 96 例(PCOS 组), 纳入标准<sup>[2]</sup>: 符合下列 3 项之任意 2 项, (1)月经稀发或闭经; 每年月经次数小于 8 次或排卵少于 8 次; (2)高雄激素血症的临床或生化证据, 睾酮大于或等于 1.56 nmol/L; (3)阴道超声检查显示, 至少一侧卵巢内可见直径为 2~8 mm 的卵泡 10 个以上。选择同期体检健康妇女 48 例(对照组), 纳入标准为: (1)月经周期正常; (2)基础内分泌检测结果正常; (3)经阴道 B 超检查子宫及卵巢无器质性病变, 且无多囊样表现; (4)近 3 个月未使用过激素类药物, 并能排除内分泌疾病、高血压等。

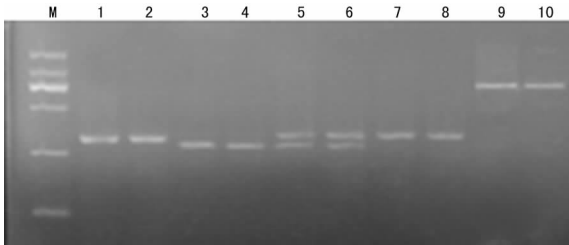
## 1.2 方法

**1.2.1 血液标本及基本资料收集** 两组研究对象均在月经周期的第 2~5 天(月经不规律者在 B 超检查未见优势卵泡时), 抽取肘静脉血分装于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管及干燥管, 干燥管血液标本采用化学发光法, 使用德国罗氏 2010 型化学

发光仪,严格按照其专用试剂盒说明书测定卵泡刺激素(FSH)、黄体生长素(LH)、睾酮(T)、泌乳素、雌二醇(E<sub>2</sub>)、胰岛素水平。采血当天测量身高、体质量、腰围和臀围,计算体质量指数(BMI)和腰臀比例(WHR)。BMI<25 kg/m<sup>2</sup> 为非肥胖,BMI≥25 kg/m<sup>2</sup> 为肥胖。

**1.2.2 基因组 DNA 提取** 用 EDTA 抗凝管中全血严格按照试剂盒(AxyPrep 公司)说明提取基因组 DNA,-20 °C 保存备用。

**1.2.3 PCR 扩增** (1)根据 Pubmed 基因库中胰岛素受体基因序列,使用 Primer 5.0 软件设计引物,Exon17 扩增产物 317 bp,上游引物序列:5'-CCA AGG ATG CTG TGT AGA TAA G-3',下游:5'-TCA GGA AAG CCA GCC CAT GTC-3';Exon22 扩增产物 755 bp,上游引物序列:5'-GAA AAC ACC ATC TCT CAG CAC C-3',下游:5'-TGC CCT CCA GGT TCA CAG TTA-3',以上两种引物均由上海英骏生物技术有限公司合成。PCR 反应体系 20 μL,包含 10×PCR 缓冲液 2 μL,上、下游引物各 1 μL(10 μmol),dNTPs(各 2.5 mmol)1.6 μL,TaqDNA 聚合酶(大连宝生物技术有限公司)0.2 μL,镁离子(25 mmol)1.2 μL,去离子水 12 μL,模板 DNA 200 ng。PCR 反应条件:95 °C 预变性 5 min;94 °C 变性 20 s,58 °C 退火 30 s(Exon22 采用 62 °C 退火 30 s),72 °C 延伸 30 s,共 35 个循环;最后 72 °C 延伸 10 min。产物于 2.0% 凝胶中电泳,并在凝胶成像下摄像(图 1),其余产物 4 °C 保存待用。



M:DL2000(Takara);1,2:Exon17 PCR 产物;3,4:基因型 CC;5,6:基因型 CT;7,8:基因型 TT;9,10:Exon22 PCR 产物。

图 1 琼脂糖电泳图

**1.2.4 限制性片段多态性试验(RFLP)** 采用 RFLP 分析+168715 C>T 的多态性,酶切总体积 20 μL,内含 PCR 扩增产物 8 μL,10×NEB 2 μL,100×BSA 0.2 μL,PmlI 内切酶 0.5 μL(New England Biolabs 公司),灭菌双蒸水 9.3 μL,混匀后 37 °C 恒温水浴消化 1 h。酶切产物于 2.0% 凝胶中电泳,并在凝胶成像下摄像,见图 1。

**1.2.5 PCR 产物直接测序** Exon22 的 PCR 产物直接送上海英骏生物技术有限公司纯化并测序;Exon17 的 PCR 产物经限制性内切酶酶切分析,并选择其中 20 例送公司纯化并测序与酶切结果进一步核实。所有测序结果用 BioEdit 软件、Pubmed 基因库中的基因序列进行对比分析,见图 2。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件对相关数据进行方差齐性检验,独立样本 t 检验,四格表 χ<sup>2</sup> 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 胰岛素受体基因 Exon17 和 Exon22 的 PCR 扩增及多态性基因型分析** 144 份标本胰岛素受体基因 Exon17 和 Exon22 全长序列 PCR 扩增成功,扩增片段分别为 317、755 bp。

以 PCR-RFLP 检测胰岛素受体基因 Exon17 +168715C>T 多态性,Hph I 酶消化后分出 3 种基因型,即基因型 CC 型片段(274、43 bp)、TT 型片段(317 bp)、CT 型片段(317、274、43 bp)。选择 Exon17 3 种基因型的代表样本共 20 例进行测序分析,结果与酶切完全相符。对所有标本的 Exon22 进行测序分析,在距离 Exon22 前端 85 bp 和 56 bp 处,即 Intron21 存在+176506 C>T和+176525 G>A 的多态性,两位点多态性出现频率相同。

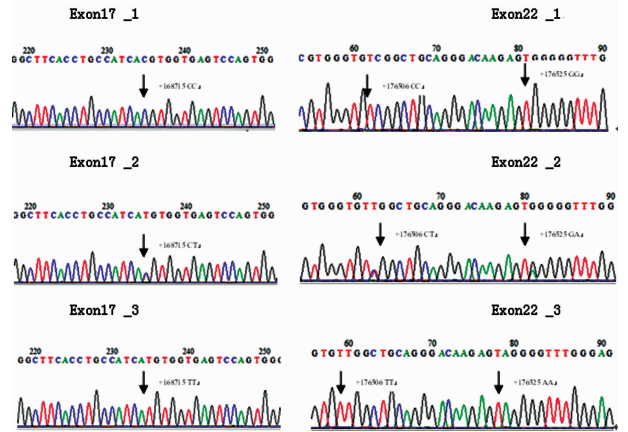


图 2 Exon17 及 Exon22 测序结果

**2.2 两组人群基本临床资料比较** PCOS 组年龄、FSH 与对照组比较差异无统计学意义(P>0.05);BMI、WHR、LH、E<sub>2</sub>、T 显著高于对照组(P<0.05),见表 1。

表 1 PCOS 组与对照组基本临床资料比较(̄x±s)

组别	PCOS 组(n=96)	对照组(n=48)
年龄(岁)	26.77±3.67	27.69±3.65
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.62±3.45*	22.24±4.12
WHR	0.83±0.06*	0.78±0.05
FSH(mIU/mL)	6.19±1.56	6.67±1.56
LH(mIU/mL)	10.28±5.66*	5.10±1.69
L/F	1.77±1.13*	0.80±0.31
E <sub>2</sub> (pg/mL)	61.24±47.83	49.53±52.26
T(ng/mL)	0.70±0.05*	0.31±0.16

\*:P<0.05,与对照组比较。

**2.3 胰岛素受体基因 +168715 C>T 位点各组之间多态性的比较** PCOS 组和对照组 Exon17 +168715C>T 多态性基因型和表型频率见表 2。PCOS 组 CC、TT、CT 基因型频率分别为 36.5%、12.5%、51.0%,与对照组频率分布(54.2%、12.5%、33.3%)相比差异无统计学意义(P>0.05);但是,PCOS 组的胰岛素受体基因+168715 位点的基因型表型 CT+TT 频率占 63.5%,高于对照组的 45.8%(P=0.043),而且其差异在非肥胖亚组中更明显(P=0.041),表明胰岛素受体基因 +168715C>T 的多态性可能增加了 PCOS 的发病风险。

**2.4 胰岛素受体基因 Exon22 测序结果及多态性的比较** 两组研究对象在距离 Exon22 前端 85 bp 和 56 bp 处,即 Intron21 中存在+176506 C>T 和 +176525 G>A 的多态性,两位点多态性出现频率相同,且二者多态性在同一病例中均同时出现。PCOS 组和对照组+176506C>T,+176525G>A 多态性基因型和表型频率见表 3。PCOS 组多态性出现频率(64.6%)亦高

表 2 胰岛素受体基因 Exon17 +168715 C&gt;T 多态性比较[n(%)]

组别	PCOS 组			对照组			
	合计(n=96)	肥胖(n=35)	非肥胖(n=61)	合计(n=48)	肥胖(n=10)	非肥胖(n=38)	
基因型	CC	35(36.5)	14(40.0)	21(34.4)	26(54.2)	5(50.0)	21(55.3)
	TT	12(12.5)	4(11.4)	8(13.1)	6(12.5)	2(20.0)	4(10.5)
	CT	49(51.0)	17(48.6)	32(52.5)	16(33.3)	3(30.0)	13(34.2)
基因表型	CC	35(36.5)	14(40.0)	21(34.4)	26(54.2)	5(50.0)	21(55.3)
	TT+CT	61(63.5)	21(60.0)	40(65.6)	22(45.8)	5(50.0)	17(44.7)

表 3 胰岛素受体基因 +176506C&gt;T, +176525G&gt;A 多态性比较[n(%)]

组别	PCOS 组			对照组			
	合计(n=96)	肥胖(n=35)	非肥胖(n=61)	合计(n=48)	肥胖(n=10)	非肥胖(n=38)	
基因型	CC(GG)	34(35.4)	14(40.0)	20(32.8)	25(52.1)	5(50.0)	20(52.6)
	TT(AA)	12(12.5)	4(11.4)	8(13.1)	8(16.7)	2(20.0)	6(15.8)
	CT(GA)	50(52.1)	17(48.6)	35(54.1)	15(31.2)	3(30.0)	12(31.6)
基因表型	CC(GG)	34(35.4)	14(40.0)	20(32.8)	25(52.1)	5(50.0)	20(52.6)
	TT+CT	62(64.6)	21(60.0)	41(67.2)	23(47.9)	5(50.0)	18(47.4)
	(AA+GA)						

于对照组(47.9%),但差异无统计学意义( $P=0.055$ )。进一步分组比较发现两位点多态性出现频率在非肥胖亚组中差异有统计学意义( $P=0.042$ ),表明胰岛素受体基因 +176506C>T, +176525G>A 的多态性可能与 PCOS 非肥胖型患者的发病相关。

### 3 讨论

随着 1980 年 Burghen 等首次提出胰岛素抵抗参与 PCOS 的病理进程以来,关于 PCOS 胰岛素抵抗的研究不断深入。近年研究表明胰岛素抵抗是 PCOS 代谢障碍和生殖异常的重要病理生理机制。PCOS 胰岛素抵抗的发生率根据所研究的人群和采取的检测方法不同而不同,总体上估计 PCOS 患者胰岛素抵抗的发生率为 50%~70%,并且高体质量者会增加胰岛素抵抗的发生<sup>[3-4]</sup>,同时 10% 的患者有糖尿病,而糖调节正常的 PCOS 患者 3 年后发生糖耐量异常的比例可高达 25%<sup>[5-6]</sup>。胰岛素受体基因涉及胰岛素的跨膜传递,作为影响其表达的胰岛素受体基因成为近年研究 PCOS 发病机制的重要候选基因之一。

胰岛素受体是一个受胰岛素调节的酪氨酸激酶,具有典型的变构酶行为。已有直接证据表明,胰岛素受体亚基上的酪氨酸蛋白激酶活性对于细胞内的信号传递极为重要<sup>[7]</sup>。Oran 等研究了胰岛素受体  $\beta$  亚基在 PCOS 患者的骨骼、肌肉及纤维原细胞中磷酸化的不同方式,结果显示 50% 的 PCOS 患者胰岛素受体丝氨酸磷酸化增强。1988 年 Moiler 等<sup>[8]</sup>报道了在 PCOS 合并胰岛素抵抗、黑棘皮症的患者中检测到胰岛素受体基因突变,但并未检测到胰岛素受体基因、酪氨酸激酶功能有任何异常。金丽等<sup>[9]</sup>研究发现胰岛素受体基因外显子 17 的 1008 bp 处有 T>C 突变,且无论是杂合子还是纯合子突变,其胰岛素敏感指数均明显低于无突变基因型,其突变频率 PCOS 患者高于对照组,认为胰岛素受体基因 17 外显子多态性导致 PCOS 患者胰岛素抵抗风险增加,但不影响胰岛素受体亚单位的表达。有研究发现,PCOS 患者胰岛素受体外显子 17 的 1

058 位点的 C>T 多态性与 PCOS 患者的 BMI 相关,同时研究表明 PCOS 患者并未增加子代患病的易感性<sup>[10-12]</sup>。Siegel 等<sup>[10]</sup>发现 PCOS 非肥胖型亚组中 CT+TT 基因型的频率明显高于对照组,陈子江等<sup>[12]</sup>也发现 T 等位基因患者的 BMI 较 C 等位基因者显著降低,提示胰岛素受体基因 1058 位点多态性可能是 PCOS 的易感位点,尤其在非肥胖型 PCOS 患者中更有意义。李曼等<sup>[13]</sup>检测 PCOS 患者及育龄期单纯子宫肌瘤患者胰岛素作用的经典靶组织——腹壁脂肪中的胰岛素受体基因 17~21 外显子的突变,外显子 18~21 未检测到任何有意义的突变,仅发现 22 例外显子 17 的异常电泳条带,经测序分析证实为 17 外显子的同义突变 CAC1058-CAT1058。该研究中检测到的均为纯合 SNP,突变并未导致所编码组氨酸(His)的改变,但 PCOS 组中 TT 型的检出率明显高于对照组,TT 型较 CC 型空腹血清胰岛素水平高,胰岛素抵抗更为明显。与上述研究不同的是,胰岛素受体基因外显子 17 的 1058 位点的多态性与 PCOS 没有相关性<sup>[14-15]</sup>,但 Lee 等<sup>[14]</sup>发现 PCOS 患者中 +176477C>T 明显低于对照组,可能具有一定的保护意义。多项研究显示突变发生在  $\alpha$  亚基所引起的胰岛素抵抗较轻微,而发生在  $\beta$  亚基酪氨酸激酶的异常会引起较为强烈的胰岛素抵抗,其突变可能引起胰岛素受体轻度磷酸化机能不全,从而发生胰岛素抵抗<sup>[16]</sup>。亦有研究表明,胰岛素受体基因中 rs2963 与 PCOS 的发病有关联,特别是存在黑棘皮病、胰岛素抵抗、代谢综合征和高雄激素血症的患者<sup>[17]</sup>。近期大样本研究发现 4 个胰岛素受体基因的单核苷酸多态性和 3 个胰岛素受体底物 2 单核苷酸多态性与 PCOS 相关联( $P<0.05$ )。特别是胰岛素受体基因中的 rs2252673 明显增加了 PCOS 的发病概率<sup>[18]</sup>。上述多项研究提示,胰岛素受体基因可能与 PCOS 的发病具有相关性。

本研究将编码胰岛素受体  $\beta$  亚基酪氨酸激酶主要活性区的外显子 17~22 作为候选基因,从分子生物学水平探讨胰岛素受体基因  $\beta$  亚基酪氨酸激酶主要活性区的单核苷酸多态性

与 PCOS 发病的关系。研究结果显示 PCOS 组的胰岛素受体基因 EXON17+168715 C>T(1058 位点)的多态性出现频率明显高于对照组,而且在非肥胖型亚组中 CT 及 TT 基因型出现的频率差异更显著,这与文献[10-12]研究结果相符。而 Lee 等<sup>[14]</sup>对韩国人群中 134 例 PCOS 患者的研究并未发现 +168715 C>T 出现频率的差异,提示不同国家的研究结果并非完全一致,这可能由于种族或地区间的差异造成。此外,本文对胰岛素受体基因 +176506 C>T 和 +176525 G>A 的多态性研究提示,两位点多态性出现频率相同,而且 PCOS 组多态性出现频率亦高于对照组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。但是,根据 BMI 结果对 PCOS 患者进一步分组比较,发现在 PCOS 非肥胖亚组中,这两个位点的多态性出现频率明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。+176506 C>T 和 +176525 G>A 的多态性位点位于酪氨酸激酶活性区,已知在胰岛素受体激酶活性区有 9 个绝对保守的氨基酸序列,这 9 个位点及与此相邻的一些同源性保守序列在酪氨酸激酶活性的发挥中起关键作用,而上述位点的多态性极可能引起胰岛素受体轻度磷酸化机能不全,从而发生胰岛素抵抗。通过以上 3 个 SNPs 的研究进一步说明胰岛素受体基因可能与 PCOS 的发病具有相关性,并且与 BMI 有关,尤其是在 PCOS 非肥胖患者中更有意义。

此外,本研究还发现胰岛素受体基因 +176506 C>T 和 +176525 G>A 两位点多态性在同一病例中均为同时出现,其出现频率相同,并且亦有大部分病例的 Exon17+168715 C>T 与前两个位点同时突变(86%)。上述 3 个 SNPs 之间视乎存在一定的相关性,具体机制有待进一步研究探讨。

#### 参考文献:

- [1] Goodarzi MO, Maher JF, Cui J, et al. FEM1A and FEM1B: novel candidate genes for polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2008, 23(12): 2842-2849.
- [2] 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.
- [3] Di Sarra D, Tosi F, Bonin C, et al. Metabolic inflexibility is a feature of women with polycystic ovary syndrome and is associated with both insulin resistance and hyperandrogenism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(6): 2581-2588.
- [4] Lee H, Oh JY, Sung YA, et al. Is insulin resistance an intrinsic defect in asian polycystic ovary syndrome? [J]. Yonsei Med J, 2013, 54(3): 609-614.
- [5] Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis [J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(4): 219-231.
- [6] Xu X, Zhao H, Shi Y, et al. Family association study between INSR gene polymorphisms and PCOS in Han Chinese[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2011(9): 76.
- [7] 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.
- [8] Moller DE, Flier JS. Detection of an alteration in the insulin-receptor gene in a patient with insulin resistance, acanthosis nigricans, and the polycystic ovary syndrome (type A insulin resistance) [J]. N Engl J Med, 1988, 319(23): 1526-1529.
- [9] 金丽, 黄荷凤, 金帆, 等. 多囊卵巢综合征患者胰岛素受体基因外显子 17 的多态性研究 [J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(5): 323-326.
- [10] Siegel S, Futterweit W, Davies TF, et al. A C/T single nucleotide polymorphism at the tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is associated with polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2002, 78(6): 1240-1243.
- [11] Mukherjee S, Shaikh N, Khavale S, et al. Genetic variation in exon 17 of INSR is associated with insulin resistance and hyperandrogenemia among lean Indian women with polycystic ovary syndrome [J]. Eur J Endocrinol, 2009, 160(5): 855-862.
- [12] 陈子江, 石玉华, 赵跃然, 等. 胰岛素受体基因多态性与多囊卵巢综合征发病的关系 [J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(9): 582-585.
- [13] 李曼, 邱红玉, 孙永玉, 等. 多囊卵巢综合征患者胰岛素受体基因酪氨酸蛋白激酶域突变的研究 [J]. 生殖与避孕, 2003, 23(5): 270-274.
- [14] Lee EJ, Oh B, Lee JY, et al. A novel single nucleotide polymorphism of INSR gene for polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2008, 89(5): 1213-1220.
- [15] Ioannidis A, Ikonomi E, Dimou NL, et al. Polymorphisms of the insulin receptor and the insulin receptor substrates genes in polycystic ovary syndrome: a Mendelian randomization meta-analysis [J]. Mol Genet Metab, 2010, 99(2): 174-183.
- [16] Yang GO, Wang BA, Zhao WR, et al. Clinical and genetic analysis of the insulin receptor gene in a Chinese patient with extreme insulin resistance [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 89(3): 56-58.
- [17] Hanzu FA, Radian S, Attaoua R, et al. Association of insulin receptor genetic variants with polycystic ovary syndrome in a population of women from central [J]. Fertil Steril, 2010, 94(6): 2389-2392.
- [18] Goodarzi MO, Louwers YV, Taylor KD, et al. Replication of association of a novel insulin receptor gene polymorphism with polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2011, 95(5): 1736-1741.