

# KRAS G12、LHCGR insLQ 突变与卵巢子宫内膜异位症不孕的研究

周鑫<sup>1</sup>, 兰婷婷<sup>2a</sup>, 郭春<sup>2a</sup>, 刘小琦<sup>2b</sup>

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) a. 妇产科生殖中心, b. 医学遗传中心, 四川 成都 610072

**【摘要】目的** 研究卵巢内异症不孕患者和输卵管性不孕患者 KRAS G12、LHCGR insLQ 突变及颗粒细胞中 KRAS 表达水平差异, 探索内异症不孕机制。**方法** 以 40 例卵巢内异症不孕患者为病例组, 42 例输卵管性不孕症患者为对照组, 比较两组 KRAS G12、LHCGR insLQ 突变及颗粒细胞 KRAS 表达水平。**结果** 所有样本均未发现 KRAS G12 突变, 颗粒细胞 KRAS 表达差异无统计学意义 ( $P=0.438$ )。病例组 LHCGR insLQ 突变率为 7.50% (3/40), 对照组为 2.38% (1/42), 差异无统计学意义 ( $P=0.353$ )。**结论** 本研究表明颗粒细胞似乎不会通过 KRAS 突变影响女性生殖过程, 从而造成卵巢子宫内膜异位症患者不孕。两组 LHCGR insLQ 突变率虽有一定差异, 病例组呈现突变率较高的趋势, 但未观察到统计学差异, 需扩大样本量进一步研究。

**【关键词】** 子宫内膜异位症; 不孕; KRAS 基因; LHCGR 基因; 基因突变

**【中图分类号】** R711.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2025)02-0061-05

## Study on mutations of KRAS G12 and LHCGR insLQ and ovarian endometriosis infertility

ZHOU Xin<sup>1</sup>, LAN Ting-ting<sup>2a</sup>, GUO Chun<sup>2a</sup>, LIU Xiao-qi<sup>2b</sup> 1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China; 2a. Reproductive Center; 2b. Medical Genetics Center, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

**【Corresponding author】** LIU Xiao-qi

**【Abstract】Objective** To investigate the mutations of KRAS G12 and LHCGR insLQ and the difference of KRAS expression levels in granulosa cells in patients with intraovarian infertility and tubal infertility, and explore the infertility mechanism of intraovarian infertility. **Methods** Forty infertile patients with ovarian endometriosis were selected as a case group and 42 patients with fallopian tube infertility were selected as a control group. The KRAS G12 and LHCGR insLQ mutations and KRAS expression levels in granulosa cells were compared between the two groups. **Results** No KRAS G12 mutation was found in all samples, and there was no significant difference in KRAS expression in granulosa cells ( $P=0.438$ ). The mutation rate of LHCGR insLQ was 7.50% (3/40) in the case group and 2.38% (1/42) in the control group. The difference was not statistically significant ( $P=0.353$ ). **Conclusions** This study shows that granulosa cells do not appear to affect the female reproductive process through KRAS mutations, resulting in infertility in ovarian endometriosis patients. Although there is a certain difference in LHCGR insLQ mutation rate between the two groups, the mutation rate shows a higher trend in the case group, but no statistical difference was observed. Further study should be conducted with larger sample size.

**【Key words】** Endometriosis; Infertility; KRAS; LHCGR; Mutant allele

子宫内膜异位症(endometriosis, EMS)简称内异症,是指子宫内膜上皮和/或间质存在于子宫腔外的疾病,表现为痛经、慢性盆腔痛与不孕不育,大约有 2.5% 的病患有着恶性转变的风险<sup>[1]</sup>。EMS 有可能引发盆腔内炎症因子的增加,从而对微环境造成负面影响引发排卵问题,这与不孕症有着密切的关联<sup>[2]</sup>。越来越多的文献强调了 EMS 发病机制与体细胞癌基因驱动突变关系密切。体细胞激活克拉斯滕大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS) G12 突变是目前报道的 EMS 中最常见的体细胞突变<sup>[3,4]</sup>。EMS 是一种激素相关性疾病,卵泡成熟和排卵的失

调与颗粒细胞产生的内分泌和旁分泌因子密切相关<sup>[5]</sup>。黄体生成素(luteinizing hormone, LH)直接参与女性正常性成熟过程以及调节女性生育能力,而 LH 转导的细胞信号转导依赖于黄体生成素/绒毛膜促性腺激素受体(luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor, LHCGR)<sup>[6]</sup>。LHCGR 基因突变或单核苷酸多态性可能会引起相应氨基酸序列的变化,降低对外来促性腺激素刺激的敏感度,导致与 LH 结合能力不足,影响卵泡的发育和成熟<sup>[6]</sup>。LHCGR 基因外显子 1 的多态性插入(insLQ)突变率在 EMS 和不孕症患者中高于健康生育患者<sup>[7]</sup>。EMS 患者不孕症的发病机制可能与黄体功能不全有关,而 insLQ 突变与 LHCGR 功能改变有关<sup>[8]</sup>。KRAS 与 EMS 的发病似乎有着紧密的联系,但目前

**【基金项目】**四川省省级科技计划项目(编号:2022YFS0085)

**【通讯作者】**刘小琦

仍未有卵巢子宫内膜异位症患者的颗粒细胞是否存在 KRAS G12 基因突变的研究报道。同时,虽有研究表示 LHCGR insLQ 突变与 EMS 和不孕相关,但研究数量较少,且并未在不孕患者中进行分类研究。本研究拟通过检测卵巢子宫内膜异位症不孕患者是否存在 KRAS G12 突变及 LHCGR insLQ 突变,以探讨其与 EMS 性不孕之间的发病机制关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究纳入 2022 年 7 月至 2023 年 8 月于四川省人民医院生殖医学中心接受体外受精治疗的 82 例不孕症患者。纳入标准:①年龄 20~45 岁;②月经周期 21~35 天;③不孕妇女;④双卵巢均存在。排除标准:①吸烟;②多囊卵巢综合征;③任何内分泌疾病(甲状腺功能障碍、库欣综合征等);④放疗或化疗;⑤染色体异常或遗传病。鉴于行体外受精治疗的女性不孕患者多为输卵管因素所致不孕者且内分泌正常,故选择其为对照组。其中子宫内膜异位症不孕症 40 例(病例组 1),输卵管因素不孕症 42 例(对照组 1)。留取收集病例组及对照组患者取卵日第一次穿刺所得清亮的卵泡液,共收集了 31 个符合条件的卵泡液样本,其中病例组 14 例(病例组 2),对照组 13 例(对照组 2)。所有患者均签署知情同意书,本研究通过医院伦理委员会审核批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 DNA 提取及位点测序** 按照标准程序采集外周血,并按照需要采集卵泡液。利用基因组 DNA 提取试剂盒(亚能生物™)提取外周血 DNA 和颗粒细胞 DNA。通过聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增 KRAS 基因序列及 LHCGR 基因序列并测序。将结果与登录号为 NG\_004985 和 NG\_008193.1 的 GenBank(NCBI)的参考序列进行比较。

## 1.2.2 颗粒细胞 RNA 的提取并逆转录为 cDNA

将收集的卵泡液 3000 rpm 离心 10 min 后收集颗粒细胞。用 RNA 提取试剂盒(康为世纪™)从收集的颗粒细胞中提取 RNA,并逆转录成 cDNA。

**1.2.3 实时定量荧光 PCR 检测颗粒细胞中 KRAS 基因的表达** 利用实时定量荧光 PCR 试剂盒(康为世纪™)对颗粒细胞中 KRAS 基因的表达进行实时定量荧光 PCR。在 20 ml 的反应体系中,通过实时 PCR 扩增 cDNA 模板。在 ABI 7500 fast 序列检测系统上,qPCR 条件为 95 °C、15 秒,60 °C、1 分钟,循环 45 次。

**1.3 观察指标** 收集相关临床资料后,将患者分为 EMS 不孕症 40 例(病例组 1),输卵管因素不孕症 42 例(对照组 1),并收集 14 例卵巢 EMS 不孕症患者(病例组 2)和 13 例输卵管因素不孕症患者(对照组 2)的卵泡液。采用 sanger 测序检测患者外周血或颗粒细胞,对 KRAS 以及 LHCGR insLQ 相关基因进行检测。同时对两组患者颗粒细胞 KRAS mRNA 表达量进行比较。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。计量资料的比较根据是否符合正态分布选择采用独立样本 *t* 检验或者 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料比较采用卡方检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者临床资料比较** 病例组 1 与对照组 1 的年龄、不孕年限、体质量指数(body mass index, BMI)、抗缪勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH)水平、基础激素水平(雌激素、孕激素、黄体生成素及卵泡刺激素)以及 CA125、CA19-9 等指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。同时,留取卵泡液的病例组 2 与对照组 2 的年龄、不孕年限、BMI、AMH、基础激素水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 病例组 1 与对照组 1 临床资料比较

项目	病例组 1 ( $n=40$ )	对照组 1 ( $n=42$ )	统计量	<i>P</i>
年龄(岁)	31.500±4.756	31.520±4.380	$Z=-0.656$	0.981
不孕年限(年)	3.250±2.372	3.950±2.963	$Z=-0.541$	0.257
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.738±3.071	21.667±2.413	$Z=-1.582$	0.908
AMH(ng/ml)	5.987±17.247	3.288±1.607	$Z=-1.563$	0.326
雌激素(pmol/L)	179.403±92.316	147.837±77.488	$Z=-0.784$	0.056
孕激素(ng/mL)	3.306±10.462	0.903±0.767	$Z=-0.714$	0.221
卵泡刺激素(IU/L)	7.430±3.664	7.181±1.910	$Z=-0.794$	0.552
黄体生成素(IU/L)	6.678±5.481	5.775±2.309	$Z=-1.197$	0.697
CA-125(U/ml)	52.005±59.404	23.805±27.171	$Z=-1.893$	0.053
CA19-9(IU/ml)	28.882±42.907	13.633±11.561	$Z=-1.373$	0.170

表 2 病例组 2 与对照组 2 临床资料比较

项目	病例组 2 (n=14)	对照组 2 (n=13)	统计量	P
年龄(岁)	32.640±3.225	33.460±3.152	t=-1.074	0.589
不孕年限(年)	3.930±3.293	5.920±5.575	Z=-1.053	0.293
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.600±2.978	21.675±1.590	Z=-0.154	0.877
AMH(ng/ml)	3.187±3.175	3.634±3.531	Z=-1.282	0.200
雌激素(pmol/L)	190.500±64.693	148.000±53.100	t=1.857	0.075
孕激素(ng/ml)	0.942±0.724	0.942±0.894	Z=-0.128	0.898
卵泡刺激素(IU/L)	7.549±2.501	6.780±1.688	t=0.928	0.362
黄体生成素(IU/L)	32.640±3.225	33.460±3.152	t=0.748	0.589
CA-125(U/ml)	52.514±82.567	18.867±7.893	Z=-1.889	0.061
CA19-9(IU/ml)	27.081±34.586	9.772±8.238	Z=-1.595	0.118

**2.2 KRAS G12V 突变情况** 对 82 例患者的外周血 DNA 进行了 KRAS G12 测序列分析。在所有的测序样本里,并未观察到 KRAS G12 的突变。对 27 例不孕患者的颗粒细胞 DNA 样本进行测序,其中包

括 14 例卵巢子宫内膜异位症患者和 13 例因输卵管因素不孕症患者。也未发现 KRAS G12 突变。图 1 显示了相应区域的 DNA 序列。

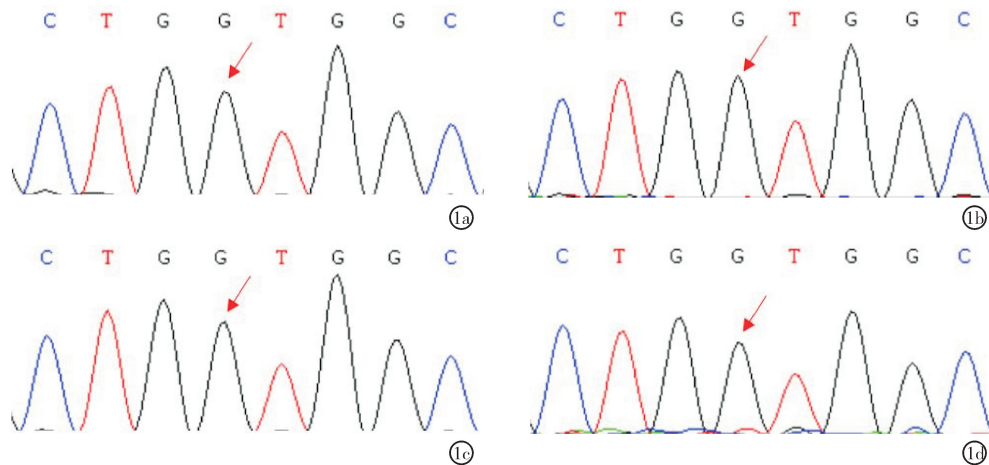


图 1 KRAS 基因 CDS 区第 35 位碱基(箭头所指) a:病例组 1 外周血位点序列;b:对照组 1 外周血位点序列;c:病例组 2 颗粒细胞位点序列;d:对照组 2 颗粒细胞位点序列

**2.3 KRAS mRNA 的表达分析** 以 GAPDH 作为内参,研究 KRAS 基因在病例组和对照组卵泡颗粒细胞的表达差异。比较病例组 2 与对照组 2 患者的 Ct 值,用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法分析 KRAS 基因在卵泡颗粒细胞

中的表达。结果显示,两组间 KRAS mRNA 在卵泡颗粒细胞中的表达差异无统计学意义(P=0.438)。见表 3。

表 3 病例组 2 与对照组 2 qPCR 结果

指标	病例组 2 (n=14)	对照组 2 (n=13)	统计量	P
GAPDH mRNA Ct 值	23.539±1.648	23.729±1.256	t=-0.335	0.741
KRAS mRNA Ct 值	29.416±0.829	29.230±1.077	t=0.504	0.619
ΔCt 值	5.877±1.333	5.501±1.196	t=0.768	0.450
2 <sup>-ΔΔCt</sup> 值	1.223±1.401	1.373±1.175	Z=-0.777	0.438

**2.4 LHCGR insLQ 突变情况** 病例组发现 3 例 LHCGR insLQ 突变(图 2),对照组仅出现 1 例 LHCGR insLQ 突变(表 4)。两组间突变率比较差异无统计学意义(χ<sup>2</sup>=1.157,P=0.353)。

表 4 病例组与对照组 LHCGR insLQ 突变数比较 [n(%)]

组别	突变	未突变	合计
病例组	3(7.50)	37(92.50)	40(48.78)
对照组	1(2.38)	41(97.62)	42(51.22)
合计	4(4.88)	78(95.12)	82(100)

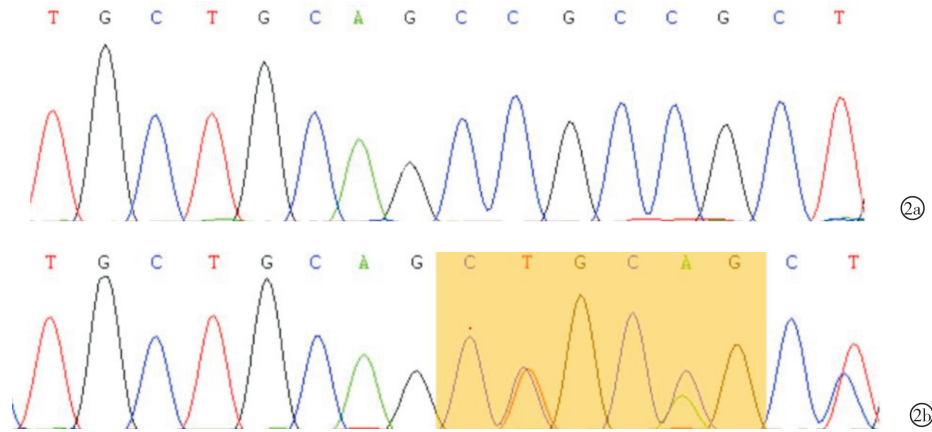


图2 LHCGR insLQ 突变 a:LHCGR 正常序列;b:LHCGR insLQ 突变(橙色部分为插入的氨基酸碱基序列)

### 3 讨论

目前关于 EMS 导致不孕的机制尚未明确,关于其致病机制主要的学说有内分泌学说、自身免疫反应学说和前列腺素学说等。内分泌学说认为当雌激素与孕激素信号平衡丧失时,激素对子宫内膜正常的生理调控作用丧失导致 EMS 及不孕症<sup>[2]</sup>。

本研究拟探讨 EMS 患者的不孕机制是否与颗粒细胞这一主要产生雌激素和孕激素的细胞群突变相关。成熟卵泡的颗粒细胞构成卵泡中最大的细胞群,是雌激素和孕激素的主要来源。在正常的月经周期中,卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和 LH 共同调节卵泡的生长、发育和成熟。KRAS 和 LHCGR 与 EMS 相关的主要突变方式有 KRAS G12 和 LHCGR insLQ 突变。KRAS 是人类癌症中最常见的突变癌基因之一<sup>[9]</sup>。在促进子宫内膜癌进展的过程中,KRAS 基因第 12 位氨基酸甘氨酸突变(常见 KRAS p. G12V、KRAS p. G12D 和 KRAS p. G12A 突变)发挥了不可或缺的作用<sup>[9]</sup>。同时,在卵巢子宫内膜异位瘤中也发现 KRAS 突变<sup>[10]</sup>。像 KRAS 这样的癌基因突变可能在 EMS 的进展以及与之相关的恶性肿瘤中起到关键作用。有研究表明患有 EMS 的女性表现出更高的 KRAS 突变率<sup>[11]</sup>。EMS 引起的早期分泌期不足、早期妊娠流产或不孕均与 P4 抵抗有关<sup>[12]</sup>。例如,携带 KRAS 激活突变的小鼠子宫内膜病变的持续时间超过了没有任何遗传突变的小鼠<sup>[13]</sup>。此外,有研究表明,可以通过抑制 P4 靶基因通路中的基因表达来纠正小鼠子宫中的 KRAS 激活<sup>[14]</sup>。

EMS 患者的性腺轴功能出现异常,卵巢对促性腺激素的敏感度下降,卵泡期变得更长,卵泡的生长速度变慢,而排卵前的雌激素水平也会下降<sup>[5]</sup>。在卵泡内部,颗粒细胞构成了主导的细胞群,是雌

激素与孕激素的主要供应源。颗粒细胞在卵泡分化和成熟过程中获得对促性腺激素反应的能力是必不可少的。在生育过程中,LHCGR 参与卵泡成熟、排卵以及黄体形成。随着卵泡发生的进行,优势卵泡获得更高的 LHCGR 表达,使其响应 LH 以促进排卵。促性腺激素及其受体的多态性会影响激素的功能。EMS 患者不孕症的发病机制可能与黄体功能不全有关,并且 insLQ 与 LHCGR 功能改变有关<sup>[15]</sup>。我们推测,EMS 的患者可能会有 LHCGR 功能的损害。考虑到这些因素,本研究拟通过研究颗粒细胞中是否存在相关 KRAS G12 和 LHCGR insLQ 突变来探索卵巢 EMS 的不孕机制。

本研究中,我们未在 82 例患者的外周血以及 27 例患者的卵泡细胞中检测到任何 KRAS G12 突变。两组 KRAS mRNA 表达差异也无统计学意义( $P=0.438$ )。文献报道在 EMS 患者病变子宫内膜存在 KRAS G12 突变。在一项研究中报道有 37.1% 的腺肌症患者有 KRAS G12 突变,通过同一患者多病变部位样本测序发现子宫腺肌症具有寡克隆性,在正常子宫内膜和/或同时发生的 EMS 中的患者均存在一定的突变,而在子宫腺肌症伴有子宫内膜异位症的患者中 KRAS 突变更为普遍<sup>[4]</sup>。据一项研究报道在深部浸润性子官内膜异位症患者中,21% 表现出 KRAS 的体细胞突变<sup>[16]</sup>。同时,也有一些报道与本研究结果一致。根据 Zou 等<sup>[17]</sup>的研究报道,KRAS 突变在卵巢 EMS 中的发病率非常低,仅为 1/101。韩国的 Kim 研究团队也没有发现 EMS 患者的 KRAS 热点突变<sup>[18]</sup>。在一项研究中,KRAS 突变的发生率为 6/39<sup>[16]</sup>,而另一项研究中 KRAS 突变发生率为 0/13<sup>[19]</sup>,对其进行检验后发现 KRAS 突变在内异症中的发生率差异并无统计学意义( $P>0.05$ )。有研究指出,在 EMS 和不孕的患者群体中



insLQ SNP 的突变率明显高于健康生育状况的患者<sup>[7]</sup>。有研究表明 insLQ 与人类小窦卵泡中 LHCGR 基因表达和卵泡液激素水平呈负相关,与野生型和杂合子基因型相比,insLQ 纯合子基因型中未被检测出 LHCGR mRNA<sup>[19]</sup>。在本研究中,病例组 LHCGR insLQ 突变率为 7.50% (3/40),而对照组为 2.38% (1/42),虽然病例组表现出 LHCGR insLQ 突变率增高的趋势,但两组间差异无统计学意义( $P=0.353$ )。

然而之前的研究均是在病变组织(即异位子宫内膜)或正常子宫内膜中发现了 KRAS G12 突变。颗粒细胞中是否存在 KRAS 突变尚无研究。根据我们的研究结果,可以做出如下推测:一方面,颗粒细胞可能不会通过 KRAS 相关信号通路在 EMS 所致不孕中发挥作用。另一方面,颗粒细胞作为正常的人类组织,即使位于异位内膜旁,也可能没有 KRAS 突变,它们可能通过分泌激素或其他机制对人体产生更大的影响,从而导致 EMS 患者不孕。同时,病例组中 LHCGR insLQ 突变率为 7.50% (3/40),对照组为 2.38% (1/42),病例组突变率虽超过对照组,但差异并无统计学意义( $P=0.353$ )。我们的研究未发现 KRAS G12 突变和 LHCGR insLQ 突变与 EMS 不孕的相关性,其相关性在未来的研究中应提高样本量进行研究。

综上,本研究表明颗粒细胞似乎不会通过 KRAS 突变影响女性生殖过程,从而造成卵巢子宫内膜异位症患者不孕。另外我们还发现,虽然子宫内膜组织 LHCGR insLQ 突变与内异症及不孕相关,并且在颗粒细胞中有一定的突变差异,但颗粒细胞中的突变率在内异症性不孕与输卵管性不孕之间尚无统计学差异。

#### 【参考文献】

- [1] 马园园, 陈良凤, 梁娜. 子宫内膜异位症患者血清 KRAS 和 SIRT1 水平与疾病进展的关系及其诊断价值分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(4): 822-826.
- [2] 刘天泽. 雌激素与孕激素对子宫内膜异位症及不孕症病因的分子机制研究进展 [J]. 黑龙江医学, 2023, 47(16): 2046-2049.
- [3] Yachida N, Yoshihara K, Suda K, et al. Biological significance of KRAS mutant allele expression in ovarian endometriosis [J]. Cancer Science, 2021, 112(5): 2020-2032.
- [4] Inoue S, Hirota Y, Ueno T, et al. Uterine adenomyosis is an oligoclonal disorder associated with KRAS mutations [J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 5785.
- [5] 宋超, 杨宝丽. 子宫内膜异位症合并不孕相关机制与治疗的研究进展 [J]. 牡丹江医学院学报, 2022, 43(4): 130-133.
- [6] Rahman NA, Rao CV. Recent progress in luteinizing hormone/human chorionic gonadotrophin hormone research [J]. Molecular Human Reproduction, 2009, 15(11): 703-711.
- [7] Schmitz CR, De Souza CAB, Genro VK, et al. LH (Trp8Arg/Ile15Thr), LHR (insLQ) and FSHR (Asn680Ser) polymorphisms genotypic prevalence in women with endometriosis and infertility [J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2015, 32(6): 991-997.
- [8] Piersma D, Berns E, Verhoef-Post M, et al. A common polymorphism renders the luteinizing hormone receptor protein more active by improving signal peptide function and predicts adverse outcome in breast cancer patients [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006, 91(4): 1470-1476.
- [9] Timar J, Kashofer K. Molecular epidemiology and diagnostics of KRAS mutations in human cancer [J]. Cancer and Metastasis Reviews, 2020, 39(4): 1029-1038.
- [10] Suda K, Nakaoka H, Yoshihara K, et al. Clonal Expansion and Diversification of Cancer-Associated Mutations in Endometriosis and Normal Endometrium [J]. Cell Reports, 2018, 24(7): 1777-1789.
- [11] Grechukhina O, Petracco R, Popkhadze S, et al. A polymorphism in a let-7 microRNA binding site of KRAS in women with endometriosis [J]. Embo Molecular Medicine, 2012, 4(3): 206-217.
- [12] Fox C, Morin S, Jeong JW, et al. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence [J]. Fertility and Sterility, 2016, 105(4): 873-884.
- [13] Cheng CW, Licence D, Cook E, et al. Activation of mutated K-ras in donor endometrial epithelium and stroma promotes lesion growth in an intact immunocompetent murine model of endometriosis [J]. Journal of Pathology, 2011, 224(2): 261-269.
- [14] Yoo JY, Kim TH, Fazleabas AT, et al. KRAS Activation and overexpression of SIRT1/BCL6 Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis and Progesterone Resistance [J]. Scientific Reports, 2017, 7:6765.
- [15] Piersma D, Themmen APN, Look MP, et al. GnRH and LHR gene variants predict adverse outcome in premenopausal breast cancer patients [J]. Breast Cancer Research, 2007, 9(4): R51.
- [16] Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer [J]. New England Journal of Medicine, 2017, 376(19): 1835-1848.
- [17] Zou Y, Zhou JY, Guo JB, et al. The presence of KRAS, PPP2R1A and ARID1A mutations in 101 Chinese samples with ovarian endometriosis [J]. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2018, 809: 1-5.
- [18] Kim MS, Yoo NJ, Hwang H, et al. Absence of KRAS hotspot mutations in endometriosis of Korean patients [J]. Histopathology, 2018, 73(2): 357-360.
- [19] Borgbo T, Chrudimska J, Macek M, et al. The polymorphic insertion of the luteinizing hormone receptor "insLQ" show a negative association to LHR gene expression and to the follicular fluid hormonal profile in human small antral follicles [J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2018, 460: 57-62.

(收稿日期:2024-03-28;修回日期:2024-06-03)

(本文编辑:彭羽)