

• 论 著 •

外周血单个核细胞 YY1、miR-181a-5p 表达水平对妊娠期糖尿病不良妊娠结局的预测价值*

刘海霞, 王丽丽, 魏小敏, 杨玉侠, 宋志慧

唐山市妇幼保健院产科, 河北唐山 063000

摘要:目的 探究外周血单个核细胞 YY1 转录因子(YY1)、微小 RNA(miR)-181a-5p 表达水平对妊娠期糖尿病(GDM)不良妊娠结局的预测价值。方法 纳入 2020 年 6 月至 2022 年 6 月该院收治的 GDM 患者 200 例作为 GDM 组, 选取同期产检健康孕妇 100 例作为对照组。采用荧光定量 PCR 检测外周血单个核细胞 YY1、miR-181a-5p 表达水平。绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 分析 YY1、miR-181a-5p 表达水平对 GDM 患者不良妊娠结局的预测价值。结果 与对照组比较, GDM 组外周血单个核细胞中 YY1、miR-181a-5p 表达水平均下降($P < 0.05$), GDM 组产后出血、巨大儿、新生儿低血糖的发生率均上升($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄、血糖控制不良是 GDM 患者妊娠不良结局的独立危险因素($P < 0.05$), 外周血单个核细胞 YY1、miR-181a-5p 表达水平均是 GDM 患者妊娠不良结局的独立保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 外周血单个核细胞 YY1、miR-181a-5p 表达水平单独及二者联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为 0.717、0.751、0.832, 其中联合预测的 AUC 明显高于二者单独预测($P < 0.05$)。结论 GDM 患者外周血单个核细胞 YY1、miR-181a-5p 表达水平降低可增加不良妊娠结局的风险, YY1、miR-181a-5p 与 GDM 患者不良妊娠结局的关系密切, 二者均可作为 GDM 患者不良妊娠结局的预测因子。

关键词:妊娠期糖尿病; 不良妊娠结局; YY1 转录因子; 微小 RNA-181a-5p; 预测价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.01.003

中图分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2024)01-0012-05

文献标志码:A

Predictive value of the expression levels of YY1 and miR-181a-5p in peripheral blood mononuclear cell for the adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus*

LIU Haixia, WANG Lili, WEI Xiaomin, YANG Yuxia, SONG Zhihui

Department of Obstetrics, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of the expression levels of YY1 transcription factor (YY1) and microRNA(miR)-181a-5p in peripheral blood mononuclear cell for adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 200 patients with GDM were enrolled as the GDM group. 100 healthy pregnant women who underwent prenatal examinations during the same period were selected as the control group. The expressions levels of YY1 and miR-181a-5p in peripheral blood mononuclear cell were detected by fluorescent quantitative PCR. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of YY1 and miR-181a-5p for adverse pregnancy outcomes in GDM patients. **Results** Compared with the control group, the expression levels of YY1 and miR-181a-5p in peripheral blood mononuclear cell of GDM group were obviously decreased ($P < 0.05$), and the incidence rates of postpartum hemorrhage, macrosomia and neonatal hypoglycemia in GDM group were obviously higher ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age and poor blood glucose control were independent risk factors for adverse pregnancy outcomes in GDM patients ($P < 0.05$), and the expression levels of peripheral blood mononuclear cell YY1 and miR-181a-5p were independent protective factors for adverse pregnancy outcomes in GDM patients ($P < 0.05$). ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of the expression levels of YY1 and miR-181a-5p in peripheral blood alone and in combination in predicting adverse pregnancy outcomes in GDM patients was 0.717, 0.751 and 0.832, respectively, and the AUC of their combination was obviously higher than that of the two alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The decreased expression levels of YY1 and miR-181a-5p in peripheral blood mononuclear cell of GDM patients could increase the

* 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(202221769)。

作者简介: 刘海霞, 女, 主治医师, 主要从事产科方向的研究。

risk of adverse pregnancy outcomes, YY1 and miR-181a-5p are closely related to adverse pregnancy outcomes in GDM patients, and both could be used as predictors of adverse pregnancy outcomes in GDM patients.

Key words: gestational diabetes mellitus; adverse pregnancy outcomes; YY1 transcription factor; microRNA-181a-5p; predictive value

妊娠期糖尿病(GDM)是一种涉及高血糖的代谢紊乱的疾病,定义为在怀孕期间首次发病或被识别为任何程度的碳水化合物不耐受的情况,影响全球9%~25%的妊娠期女性^[1]。GDM为一种常见的产前疾病,可增加母亲及其后代不良结局的风险,严重危害母婴健康^[2]。目前,GDM在临床上多采用药物治疗、科学运动及合理饮食等方式来缓解,但效果不甚理想^[3]。因此,寻求与GDM不良妊娠结局的相关因素,对其进行早期识别和干预,可有效改善妊娠结局^[2]。YY1转录因子(YY1)为GLI-Kruppel家族锌指DNA结合蛋白的成员,可通过调控转录、表观遗传、DNA修复、染色质重塑等过程来调节细胞增殖、死亡、分化和发育等^[4]。在小鼠糖尿病实验中发现,YY1失活可损害线粒体氧化磷酸化的活性,诱导小鼠模型中的线粒体功能障碍和糖尿病的发生^[5]。微小RNA(miRNA)是一类小的非编码RNA,可以通过与其靶mRNA的3'-非翻译区(3'UTR)部分结合来内源性地调节基因表达,从而参与细胞的各种生物过程^[6]。据报道,高糖可诱导miR-181a-5p表达水平下调,miR-181a-5p过表达可能抑制高糖作用下肾小球系膜细胞增殖并促进细胞凋亡,使糖尿病肾病得到缓解^[6]。然而,目前YY1、miR-181a-5p在GDM中的研究鲜见报道。本研究旨在探索YY1、miR-181a-5p在GDM患者外周血单个核细胞(PBMC)中的表达水平及其对不良妊娠结局的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2020年6月至2022年6月本院接收的GDM患者200例。纳入标准:(1)首次确诊为GDM^[7],诊断标准为检查前3d正常饮食,空腹8h、口服含75g葡萄糖的液体(250~300mL)1、2h时采集静脉血后测血清血糖水平,符合下列3项中的任意一项即诊断为GDM,空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L,口服葡萄糖耐量试验后1h血糖 ≥ 10.0 mmol/L或2h血糖 ≥ 8.5 mmol/L;(2)活胎单胎妊娠;(3)年龄22~40岁;(4)未进入产程,可配合随访。排除标准:(1)机体重要脏器功能不全者;(2)有妊娠期心脏病、妊娠期高血压等并发症者;(3)入院前服用相关治疗血脂、血糖药物者;(4)有精神障碍者。选取同期产检健康孕妇100例为对照组。GDM组平均年龄(28.03 $\pm$ 6.39)岁;平均分娩孕周(33.86 $\pm$ 7.82)周;平均孕前期质量指数(22.87 $\pm$ 5.84)kg/m²;平均空腹血糖(7.24 $\pm$ 2.28)mmol/L;初产妇110例

(55.00%),经产妇90例(45.00%)。对照组平均年龄(27.98 $\pm$ 5.66)岁;平均分娩孕周(33.48 $\pm$ 7.39)周;平均孕前期质量指数(23.02 $\pm$ 5.36)kg/m²;平均空腹血糖(3.82 $\pm$ 0.83)mmol/L;初产妇53例(53.00%),经产妇47例(47.00%)。除空腹血糖外,GDM组与对照组的其它基本资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过本院伦理委员会批准,并得到所有参与者的知情许可。

1.2 方法

1.2.1 血液采集及PBMC制备 在孕妇入组时采集其空腹肘静脉血5mL,然后加入等体积磷酸盐缓冲液(PBS,赛默飞世尔科技有限公司),混匀后加入装有淋巴细胞分离液的离心管中,离心后收集白膜层细胞,使用PBS重新洗涤,然后采用Ficoll密度梯度离心法离心留取管底部的PBMC。将其-80℃保存,用于提取RNA。

1.2.2 YY1、miR-181a-5p表达水平检测 使用TRIzol总RNA抽提试剂盒(德国Qiagen公司)从PBMC中提取总RNA,紫外分光光度计测定RNA纯度,使A₂₆₀/A₂₈₀为1.8~2.0,逆转录试剂盒(日本TaKaRa公司)转录合成cDNA。采用实时荧光定量PCR试剂盒(德国Qiagen公司)配制25.0μL反应体系:SYBR Green I qPCR Master Mix 12.5μL,正、反向引物各0.5μL,cDNA模板2.5μL,ddH₂O 9.0μL。混匀后在荧光定量PCR仪(美国ABI公司)中进行扩增,反应设置为95℃预变性2min;95℃变性15s,60℃退火20s,72℃延伸20s,共40个循环。根据美国国家生物技术信息中心(NCBI)相应的序列设计引物,引物序列见表1。反应结束后,以β-actin、U6为内参基因,采用2^{-ΔΔCt}法计算YY1、miR-181a-5p相对表达水平。

1.3 不良妊娠结局 不良妊娠结局包括产后大出血、巨大儿、新生儿窒息、胎儿窘迫、新生儿低血糖、死胎,出现以上现象中的1项或多项即为妊娠结局不良。将GDM患者分为妊娠不良组(75例)和妊娠良好组(125例),分析不良妊娠结局的影响因素。

1.4 血糖控制标准 采用文献[7]中的血糖控制计划,患者空腹血糖水平 ≤ 5.3 mmol/L,餐后2h血糖 ≤ 6.7 mmol/L,夜间血糖 ≥ 3.3 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c) $< 5.5\%$ 。以上条件均达到上述标准判定为血糖控制达标,否则为不达标。每次血糖控制都达标的情况称为血糖控制良好,每次血糖控制都不达

标或忽高忽低的情况称为血糖控制不良。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因名称	正向引物 5′-3′	反向引物 5′-3′
U6	GTGCTCGCTTCGGCAGCACAT	AATATGGAACGCTTCACGAAT
miR-181a-5p	CAAATTATTGTGGGTGTGC	TTATGGGTAGATGGGTGA
YY1	ACCCACGGTCCCAGAGT	AAAGCGTTTCCCACAGC
β-actin	CAAGAGATGGCCACGGCTGCT	TCCTTCTGCATCCTGTGCGCA

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 GDM 患者不良妊娠结局的影响因素;采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价外周血 PBMC 中 YY1、miR-181a-5p 对 GDM 患者不良妊娠结局的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组、GDM 组外周血 PBMC 中 YY1、miR-181a-5p 表达水平比较 与对照组比较,GDM 组外周血 PBMC 中 YY1、miR-181a-5p 表达水平均明显下降 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 对照组、GDM 组外周血 PBMC 中 YY1、miR-181a-5p 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	YY1	miR-181a-5p
对照组	100	1.12 ± 0.35	1.05 ± 0.31
GDM 组	200	0.64 ± 0.15	0.80 ± 0.21
<i>t</i>		16.603	8.239
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 对照组、GDM 组不良妊娠结局发生率比较 与对照组比较,GDM 组不良妊娠结局(巨大儿、产后大出血、新生儿低血糖)的发生率明显较高 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 GDM 不良妊娠结局影响因素的单因素分析 GDM 患者不良妊娠结局与年龄(> 35 岁)、孕前体质质量指数($\geq 24.0 \text{ kg/m}^2$)、血糖控制情况(不良)、外周血 PBMC 中 YY1 表达水平(降低)、外周血 PBMC 中 miR-181a-5p 水平(降低)有关 ($P < 0.05$) ,见表 4。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 以 GDM 患者妊娠结局是否不良(否 = 0,是 = 1)为因变量,以表 4 中 $P <$

0.05 的因素[年龄(≤ 35 岁 = 0, > 35 岁 = 1)、孕前体质质量指数($< 24.0 \text{ kg/m}^2$ = 0, $\geq 24.0 \text{ kg/m}^2$ = 1)、血糖控制情况(良好 = 0,不良 = 1)、外周血 YY1、miR-181a-5p 水平]为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。年龄 > 35 岁、血糖控制不良均是 GDM 患者妊娠不良结局的独立危险因素 ($P < 0.05$) ;外周血 YY1、miR-181a-5p 表达水平升高均是 GDM 患者妊娠不良结局的独立保护因素 ($P < 0.05$) 。见表 5。

2.5 外周血 PBMC 中 YY1、miR-181a-5p 对 GDM 患者不良妊娠结局的预测价值 以 GDM 患者外周血 PBMC 中 YY1、miR-181a-5p 水平为检验变量,以妊娠结局为状态变量(良好 = 0,不良 = 1)绘制 ROC 曲线,结果显示,外周血 PBMC 中 YY1、miR-181a-5p 表达水平单独及二者联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为 0.717、0.751、0.832,其中联合预测的 AUC 明显高于二者单独预测 ($Z = 5.783, 7.345, P < 0.05$)。见图 1、表 6。

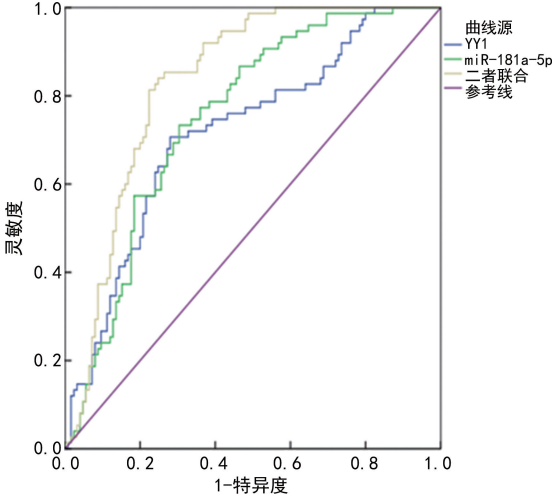


图 1 外周血 PBMC 中 YY1、miR-181a-5p 水平预测 GDM 患者不良妊娠结局的 ROC 曲线

表 3 对照组、GDM 组不良妊娠结局发生率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	产后大出血	巨大儿	胎儿窘迫	新生儿窒息	新生儿低血糖	死胎
对照组	100	4(4.00)	2(2.00)	1(1.00)	3(3.00)	0(0.00)	0(0.00)
GDM 组	200	27(13.50)	16(8.00)	10(5.00)	14(7.00)	8(4.00)	3(1.50)
χ^2		6.494	4.255	3.020	1.995	4.110	1.515
<i>P</i>		0.011	0.039	0.082	0.158	0.043	0.218

表 4 GDM 不良妊娠结局影响因素的单因素分析[$n(\%)$ 或($\bar{x}\pm s$)]

项目	<i>n</i>	妊娠不良组(<i>n</i> =75)	妊娠良好组(<i>n</i> =125)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄(岁)				13.234	<0.001
≤35	118	32(27.12)	86(72.88)		
>35	92	43(52.44)	39(47.56)		
孕前体质质量指数(kg/m ²)				14.987	<0.001
<24.0	102	25(24.51)	77(75.49)		
≥24.0	98	50(51.02)	48(48.98)		
生产史				2.376	0.123
初产妇	110	36(32.73)	74(67.27)		
经产妇	90	39(43.33)	51(56.67)		
血糖控制情况				13.879	<0.001
良好	131	37(28.24)	94(71.76)		
不良	69	38(55.07)	31(44.93)		
YY1	200	0.53±0.17	0.77±0.24	7.590	<0.001
miR-181a-5p	200	0.72±0.22	0.91±0.28	5.019	<0.001

表 5 不良妊娠结局的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>		<i>P</i>
					上限	下限	
年龄	0.760	0.249	9.313	2.138	3.483	1.312	0.002
孕前体质质量指数	0.138	0.311	0.197	1.148	2.112	0.624	0.657
血糖控制情况	0.790	0.305	6.706	2.203	4.005	1.212	0.010
YY1	−0.707	0.284	6.202	0.493	0.860	0.283	0.013
miR-181a-5p	−0.531	0.269	3.897	0.588	0.996	0.347	0.048

表 6 外周血 PBMC 中 YY1、miR-181a-5p 水平预测 HDP 不良妊娠结局的价值

指标	AUC	95% <i>CI</i>	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值
YY1	0.717	0.649~0.778	70.67	72.00	1.36
miR-181a-5p	0.751	0.685~0.809	73.33	69.60	1.30
二者联合	0.832	0.772~0.881	84.00	75.20	—

注：—表示无数据。

3 讨 论

随着中国经济发展和人民生活水平的提高,GDM 在中国女性中的患病率急剧上升。GDM 主要的病理特征有 β 细胞功能障碍及胰岛素抵抗。有研究发现,与正常生理性妊娠期女性相比,GDM 患者体内 β 细胞功能降低 30%~70%,其葡萄糖摄取量几乎是正常生理性妊娠期女性葡萄糖摄取量的一半,同时胰岛素抵抗现象增加^[1]。GDM 可导致流产、产后大出血、产后感染、胎儿窘迫、新生儿窒息、新生儿低血糖、巨大儿、死胎的概率直线上升,严重损害母婴的健康^[8]。因此,寻找与 GDM 不良妊娠结局关系密切的因素,对其进行早期识别和干预,可在临床上缓解孕产妇及新生儿的不良妊娠结局,同时有利于 GDM 患者的

健康^[9]。

YY1 已被鉴定为具有激活或抑制基因表达的双重功能的转录因子,在多数肿瘤中显示出促癌作用^[10]。有研究结果显示,在小鼠中敲除 YY1 后,新生小鼠和成年小鼠的高血糖快速发作,葡萄糖耐量受损及 β 细胞质量变差,表现出 1 型糖尿病表型^[10]。另外,YY1 的低表达可通过诱导 NEAT1 下调,调节 miR-205-3p/MMP16 轴,参与糖尿病白内障的发展^[11]。本研究中,与对照组比较,YY1 表达水平在 GDM 组外周血 PBMC 中降低,YY1 表达水平升高是不良妊娠结局的独立保护因素,且其预测不良妊娠结局的 AUC 为 0.717,提示 YY1 可能参与 GDM 的发生、发展,对 GDM 患者不良妊娠结局有一定的预测价

值。MARTINS 等^[12]已证实,小鼠 β 细胞中 YY1 表达水平下降与糖尿病密切相关,YY1 缺乏、 β 细胞丢失可导致小鼠在生命早期发展为糖尿病。结合本研究的结果推测,YY1 表达水平下降可能导致 β 细胞功能障碍,正向作用于 GDM 疾病的发生发展,从而导致不良妊娠结局^[8,10-12]。

miRNA 是一组内源性非编码 RNA,通常含有约 22 个核苷酸,可通过与其靶标序列互补结合,在生物学中参与多种途径和过程^[13]。miR-181a-5p 最初被发现参与致癌过程,也有研究显示,miR-181a-5p 在糖尿病患者的心肌细胞中表达水平明显下降^[14]。LOZANO-BARTOLOMÉ 等^[14]发现,miR-181a-5p 在肥胖和糖尿病受试者脂肪组织中的表达下调,与胰岛素抵抗的关系密切(呈负相关)。本研究表明,miR-181a-5p 表达水平在 GDM 组外周血 PBMC 中明显低于对照组,在妊娠不良组外周血 PBMC 中的表达水平明显低于妊娠良好组,miR-181a-5p 表达水平升高是不良妊娠结局的独立保护因素,且其预测不良妊娠结局的 AUC 为 0.751,提示 miR-181a-5p 可能参与 GDM 进程,对 GDM 患者不良妊娠结局有一定的预测价值。SONG 等^[15]发现,miR-181a-5p 表达水平升高有利于改善小鼠对葡萄糖和胰岛素的耐量。推测 miR-181a-5p 表达下调可能促进胰岛素抵抗增加,加重 GDM 疾病,导致 GDM 患者的不良妊娠结局^[8,14]。外周血 PBMC 中 YY1、miR-181a-5p 联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的 AUC 为 0.832,其中联合预测的 AUC 明显高于二者单独预测,表明外周血 PBMC 中 YY1、miR-181a-5p 联合预测 GDM 患者的不良妊娠结局效果更好、更准确。

综上所述,YY1、miR-181a-5p 表达水平在 GDM 患者外周血 PBMC 中降低,均为不良妊娠结局的独立保护因素,均可成为 GDM 患者不良妊娠结局的预测因子。然而 GDM 的发生机制较为复杂,YY1、miR-181a-5p 在 GDM 中的作用途径有待进一步研究。

参考文献

[1] DŁUSKI D F, WOLINSKA E, SKRZYPCZAK M. Epigenetic changes in gestational diabetes mellitus[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14):7649.

[2] ZITO G, DELLA CORTE L, GIAMPAOLINO P, et al. Gestational diabetes mellitus: prevention, diagnosis and treatment. A fresh look to a busy corner[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2020, 13(4):529-541.

[3] ALEJANDRO E U, MAMERTO T P, CHUNG G, et al.

Gestational diabetes mellitus; a harbinger of the vicious cycle of diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(14):5003.

[4] ZHANG C, ZHU X, HUA Y, et al. YY1 mediates TGF- β 1-induced EMT and pro-fibrogenesis in alveolar epithelial cells[J]. Respir Res, 2019, 20(1):249.

[5] SONG D, YANG Q, JIANG X, et al. YY1 deficiency in β -cells leads to mitochondrial dysfunction and diabetes in mice[J]. Metabolism, 2020, 112:154353.

[6] LIANG X, XU W. miR-181a-5p regulates the proliferation and apoptosis of glomerular mesangial cells by targeting KLF6[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(2):1121-1128.

[7] 韩宁, 赵红阳, 徐冬梅, 等. 妊娠期糖尿病孕妇血糖控制状况与围产结局的关系[J]. 郑州大学学报(医学版), 2022, 57(3):387-391

[8] YE W, LUO C, HUANG J, et al. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2022, 377:e067946.

[9] JUAN J, YANG H. Prevalence, prevention, and lifestyle intervention of gestational diabetes mellitus in China[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(24):9517.

[10] LIU D, YANG K Y, CHAN V W, et al. YY1 regulates glucose homeostasis through controlling insulin transcription in pancreatic β -cells[J]. Diabetes, 2022, 71(5):961-977.

[11] LI Y, JIANG S H, LIU S, et al. Role of lncRNA NEAT1 mediated by YY1 in the development of diabetic cataract via targeting the microRNA-205-3p/MMP16 axis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(11):5863-5870.

[12] MARTINS P F L, JAAFAR R, WERNECK-DE-CASTRO J P, et al. The transcription factor YY1 is essential for normal DNA repair and cell cycle in human and mouse β -cells[J]. Diabetes, 2022, 71(8):1694-1705.

[13] CHENG Y, LI J, WANG C, et al. Inhibition of long non-coding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 attenuates high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis via regulation of miR-181a-5p[J]. Exp Anim, 2020, 69(1):34-44.

[14] LOZANO-BARTOLOMÉ J, LLAURADÓ G, PORTERO-OTIN M, et al. Altered expression of miR-181a-5p and miR-23a-3p is associated with obesity and TNF α -induced insulin resistance[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(4):1447-1458.

[15] SONG J, HE Q, GUO X, et al. Mesenchymal stem cell-conditioned medium alleviates high fat-induced hyperglucagonemia via miR-181a-5p and its target PTEN/AKT signaling[J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 537:111445.