

## 胰岛素、瘦素、雄激素与多囊卵巢综合征发病机制研究进展

金华良(综述) 王兴娟<sup>△</sup>(审校)

(复旦大学附属华山医院中西医结合妇科 上海 200040)

**【摘要】** 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种发病呈多因性、临床表现呈多态性的内分泌紊乱综合征。其发病机制至今尚未阐明,既往研究认为高胰岛素血症与高雄激素血症在 PCOS 发病机制中发挥着重要作用。近年来,又有报道高瘦素血症是 PCOS 发生不可忽略的因素。为此,本文综合分析了三者间的相互作用,并在此角度上探讨其与 PCOS 发病机制的相关性。

**【关键词】** 多囊卵巢综合征; 胰岛素; 瘦素; 雄激素

**【中图分类号】** R 711.75 **【文献标志码】** B

### Research progress of polycystic ovary syndrome with insulin, leptin and androgen

JIN Hua-liang, WANG Xing-juan<sup>△</sup>

(Department of Gynaecology of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

**【Abstract】** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder with a variety of etiopathogenesis and clinic manifestations. Hitherto its pathogenesis is still unclear. However, there have been increasing supports for the contribution of the hyperinsulinism and hyperandrogenaemia in the pathological process of the PCOS. Recent years, some literatures reported that hyperleptinaemia is also an important factor. This review seeks to bring together the pathogenesis of the PCOS with these factors.

**【Key words】** polycystic ovary syndrome; insulin; leptin; androgen

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种常见的内分泌紊乱疾病。1935年,Stein和Leventhal首次描述了闭经、多毛和双侧卵巢多囊性增大的无排卵相关综合征(即Stein-Leventhal征)<sup>[1]</sup>,随后很多学者对此疾病进行了深入研究。临床上PCOS主要表现为月经稀发及继发闭经,此外尚有多毛、痤疮、肥胖等症状,在生化上还常存在高胰岛素血症、高瘦素血症及高雄激素血症等代谢异常,它与2型糖尿病、高血压、子宫内膜癌及心血管疾病的发生密切相关,对妇女的健康构成严重威胁。由于PCOS的发病机制不能用单一因素阐明,因此探讨胰岛素、瘦素和雄激素在PCOS发病中的相互作用,进一步明确PCOS发病机制,对于临床诊断具有重要意义。

**PCOS 诊断** 长期以来,由于PCOS患者临床症状、体征与实验室生化、超声影像等参数差异很大,因此到目前为止尚缺乏足够统一的诊断标准。1990年美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)制定了PCOS诊断标准,以后的学者们发现PCOS的症状和体征超出原始的定

义,单一诊断标准不能涵盖,故认为PCOS是异质性、复杂的综合征。随着研究的深入,PCOS的诊断标准已经经历了多次修改。在2003年欧洲人类生殖和胚胎与美国生殖医学学会上,达成了统一认识,推荐新的PCOS诊断标准即鹿特丹(Rotterdam)标准,是目前全球PCOS主要的诊断标准,也是现阶段中华妇产科学会推荐采用的标准。但鉴于此标准在流行病学研究上并不是那么完善,为了提供可靠依据,2006年雄激素过多学会(Androgen Excess Society, AES)又提出新的标准,试图使诊断标准简化并统一化(表1)。

**胰岛素与PCOS的关系** 胰岛素具有广泛的生理功能,不仅促进细胞增殖、分化,而且在蛋白质、脂肪和糖原的合成代谢中也发挥重要作用。胰岛素受体有 $\alpha$ 和 $\beta$ 两类亚基。当胰岛素与 $\beta$ 受体亚基结合后,通过受体自身的变构,引起 $\beta$ 亚基酪氨酸残基磷酸化,靶细胞内胰岛素信号传导系统激活,触发级联反应。胰岛素受体后信号转导途径包括介导代谢作用的磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI-3K)途径和作用于细胞生长、分化的有丝分裂激活蛋白

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: snakewang9@yahoo.com.cn

激酶 (mitogenactivated protein kinases, MAPK) 途径。当这些信号途径发生异常时,就可能使胰岛素生理功能发生异常,进而可能导致胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR),即胰岛素刺激葡萄糖合成糖原的能力减弱或者葡萄糖对单位胰岛素反应的下降。

大量研究证实 IR 与 PCOS 间存在密切关系,国外有研究<sup>[2]</sup>发现 PCOS 患者中 76.5% 存在 IR。Kulshreshtha 等<sup>[3]</sup>研究发现,同为年轻非肥胖女性,进行葡萄糖耐量试验后,PCOS 组胰岛素对葡萄糖反应显著增高,糖耐量异常明显高于对照组,进而推论 PCOS 异常的胰岛素分泌可独立于肥胖、脂肪分布等因素之外。从长期来看,PCOS 患者代谢由于持续受 IR 的影响,其发生 2 型糖尿病、高血压、冠心病的概率也显著增加<sup>[4]</sup>。

关于 PCOS 发生 IR 的机制,目前主要从胰岛素受体后水平、受体水平及受体前水平等 3 个环节进行研究:

**受体后水平** 近年来的研究认为,PCOS 患者 IR 的主要原因是胰岛素受体后缺陷,它是指当胰岛素与受体结合后,信号向细胞内传递过程中,其所产生效应的任一环节异常,主要包括:信号传递、放大,蛋白质-蛋白质交联反应,磷酸化与脱磷酸化以及酶促级联反应等多种效应的异常。具体来说,其病理机制变化主要有:(1)胰岛素受体丝氨酸磷酸化增强,同时又伴酪氨酸磷酸化下降;(2)胰岛素作用底物基因突变;(3)葡萄糖转运蛋白结构异常。目前上述第一种机制被认为是引起 IR 最重要也是研究最为成熟的机制<sup>[5]</sup>。Li

等<sup>[6]</sup>研究发现,PCOS 患者的胰岛素受体酪氨酸磷酸化比正常对照组降低 40%,而 Mor 等<sup>[7]</sup>发现伴 IR 的 PCOS 患者胰岛素受体酪氨酸磷酸化程度明显低于无 IR 的 PCOS 患者及对照组,从而提示了胰岛素受体酪氨酸磷酸化程度降低,可能是 PCOS 发病的一个机制。Mioni 等<sup>[8]</sup>发现 PCOS 患者子宫内膜细胞上葡萄糖载体蛋白-4 (Glut-4) 数目下降,影响糖代谢,从而产生 IR,表明葡萄糖转运蛋白和 PCOS 发生 IR 也有密切联系。

**受体及受体前水平** 胰岛素受体水平和受体前水平的机制也不可忽视。受体水平 IR,主要是指基因突变或某些病理状态导致胰岛素受体数目减少、亲和力下降或酪氨酸激酶激活障碍等所致的 IR。金丽等<sup>[9]</sup>研究发现胰岛素受体基因外显子 17 在 1 008 bp 处发生了 T→C 的突变,而 1 008 bp 外显子 17 主要对胰岛素受体自动磷酸化起到固定磷的作用,它的结构缺陷可能直接影响到受体自动磷酸化功能,从而发生 IR。在受体前水平,主要是基因突变致胰岛素结构改变、胰岛素抗体形成及胰岛素过度破坏导致的 IR,胰岛素基因位于染色体 11p15.5 上,其 5' 端有可变数目的串联重复序列 (variable number tandem repeats, VNTR),而 VNTR 调节的多态性是 PCOS 产生 IR 的重要易感位点,当其变异时,就可导致高胰岛素血症,从而发生 IR。近来 Ferk 等<sup>[10]</sup>研究发现 PCOS 患者中 III 型 VNTR 出现频率显著增加,其和 IR 产生密切相关,提示它很可能是导致 PCOS 发病的一个危险因素。

表 1 PCOS 诊断标准沿革

Tab 1 History of criteria for diagnosis of PCOS

Definition/Year	Diagnostic criteria	Exclusion criteria
NIH/1999	Requires the simultaneous presence of: (1) Clinical and/or biochemical hyperandrogenism; (2) Menstrual dysfunction	Congenital adrenal hyperplasia Androgen-secreting tumours Cushing's syndrome Hyperprolactinaemia
Rotterdam/2003	Requires the presence of at least two criteria: (1) Clinical and/or biochemical hyperandrogenism; (2) Ovulatory dysfunction; (3) Polycystic ovarian morphology	Congenital adrenal hyperplasia Androgen-secreting tumours Cushing's syndrome
AES/2006	Requires the presence of hyperandrogenism, clinical (hirsutism) and/or biochemical, and either: (1) Oligo-anovulation; (2) Polycystic ovarian morphology	Congenital adrenal hyperplasia Androgen-secreting tumours Androgenic/anabolic drug use or abuse Cushing's syndrome Hyperprolactinaemia Thyroid dysfunction

**瘦素与 PCOS 的关系** 瘦素是肥胖基因编码的蛋白质,它是由 167 个氨基酸残基组成的信号肽,呈单链,N 端有 21 个氨基酸残基,去除氨基端信号肽后即成为具有活性的瘦素。瘦素主要在白色脂肪组织中表达,其次也存在于胎盘、胃上皮、乳腺及骨骼肌等组织中。它的作用主要是调节机体脂肪和质量稳态,还可作用于下丘脑-垂体-性腺轴,调节生殖功能,对青春期的启动、生长发育和生殖等过程意义重大。

**PCOS 高瘦素血症的机制** Atamer 等<sup>[11]</sup> 研究显示,在 PCOS 患者中,无论肥胖与否,其血清瘦素浓度显著高于相同 BMI 的正常排卵周期妇女。王兴娟等<sup>[12]</sup> 在纠正 BMI 的影响后,将 PCOS 肥胖组与非肥胖组进行比较,血清瘦素水平无明显差异 ( $P > 0.05$ ),但 PCOS 组和对对照组相比较,其血

清瘦素水平有显著差异 ( $P < 0.05$ ),纠正 BMI 后,两组瘦素水平仍有显著差异 ( $P < 0.05$ ),从而得出瘦素升高在 PCOS 患者中是普遍现象,且其作用是独立于肥胖等因素之外。

PCOS 患者高瘦素水平发生的机制尚不明确,目前研究认为主要有以下几点:(1)瘦素及其受体基因突变。最近 Chekhranova 等<sup>[13]</sup> 发现了一个新的瘦素突变基因,其第 141 位点胞嘧啶突变为鸟嘌呤,影响了转录的瘦素分子活性及功能。此外,Lindell 等<sup>[14]</sup> 发现瘦素受体 cDNAs 包含 5' 不翻译区域及数个不同的调节区域。此结构域的变异将使有功能的瘦素受体减少,引起下丘脑对瘦素的敏感性降低,进而导致机体高瘦素血症的发生。(2)瘦素受体后信号传导的异常。瘦素进入血液循环后,可游离或与特异性运输蛋白结合,通过双向激

活酪氨酸蛋白激酶(janus kinase, JAK)及信号传导激活蛋白(signal transducers and activators of transcription, STAT)途径介导信号转导,而产生效应。如在卵巢,瘦素通过受体使STAT磷酸酪氨酸化,抑制卵细胞成熟,从而影响卵巢颗粒细胞雌激素的分泌。(3)另外,PCOS患者也可能存在瘦素转运机制障碍,Sir-Petermann等<sup>[15]</sup>报道肥胖者血清瘦素浓度是非肥胖者的3倍,但在脑脊液两者间浓度比仅为1.3,并且脑脊液与血清瘦素浓度之比小于非肥胖者。提示肥胖者存在血脑屏障转运障碍或与运入脑脊液/血液浓度比值减低有关。

**瘦素与PCOS卵巢功能** 瘦素水平异常和PCOS患者发生不排卵的情况密切相关。Li等<sup>[16]</sup>通过对110名不孕患者研究发现PCOS组血清和卵泡液瘦素浓度明显高于对照组( $P < 0.01$ )。这说明卵巢局部的高瘦素血症很可能是PCOS不孕的一个病理因素。Erturk等<sup>[17]</sup>研究发现,瘦素能直接抑制胰岛素样生长因子-1对卵巢颗粒细胞的作用,从而抑制颗粒细胞分化与卵细胞成熟,阻断优势卵泡的选择及卵泡发育,导致不排卵。最近,刘义等<sup>[18]</sup>通过检测PCOS患者卵巢黄素化颗粒细胞STAT3磷酸化水平,结果表明无论是否肥胖,STAT3水平PCOS组较对照组都升高,推测瘦素可能通过激活JAK2/STAT3信号传导通路参与PCOS排卵障碍的发生。但目前其详细机制尚未明确,推测可能为:当瘦素与瘦素长受体结合后即引起受体二聚化和结合的JAK2磷酸化,导致JAK2蛋白活化,活化的JAK2激酶使受体结构域内的某些酪氨酸残基磷酸化,形成磷酸化酪氨酸(phosphotyrosine, p-Tyr)。受体通过p-Tyr与STAT3分子的SH2结构域相互作用,诱导STAT3磷酸化,进而启动特定基因的表达,作用于卵巢颗粒细胞,阻断优势卵泡的选择及卵泡发育,参与PCOS排卵障碍的发生。

**瘦素及其受体与PCOS子宫内膜** 瘦素可能通过刺激滋养细胞合成基质金属蛋白酶,促进对细胞外基质的溶解和滋养细胞对子宫内膜浸润,利于胚胎着床。瘦素长受体在分泌期子宫内膜高表达,可能参与分泌期螺旋小动脉的迂曲形成,为孕卵着床和早期胚胎植入准备条件。Yoon等<sup>[19]</sup>研究发现瘦素及其受体在子宫内膜着床部位与非着床部位上表达明显不同,认为瘦素及其受体系统可能直接参与了胚胎着床过程。此外,有研究发现<sup>[20]</sup>,和正常妇女相比较,瘦素长受体在PCOS着床期子宫内膜腺体上表达明显降低,多数呈弱阳性和阳性表达,两者差异有显著性,这也提示瘦素可能和子宫内膜生理功能密切相关。

**雄激素与PCOS的关系** 高雄激素血症为PCOS重要的内分泌特征,主要表现为卵巢局部和循环雄激素长期处于高水平状态,这将阻碍卵泡的正常生长,造成无排卵或稀发排卵,表现为月经周期紊乱,且通常以闭经或月经稀发为多见,同时还可引起多毛、痤疮、脂溢性脱发等临床症状。高雄激素血症的发生机制可能与以下几方面有关:

**下丘脑-垂体-卵巢轴功能异常** 下丘脑-垂体-卵巢轴功能异常,在PCOS患者通常表现为血促黄体生成激素(luteinizing hormone, LH)水平增高,卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)水平正常或偏低,导致其LH/FSH比值升高。病理情况下,LH反应亢进,它可直接作用于卵巢的卵泡膜细胞,增加细胞色素P45017 $\alpha$ 羟化酶(cytochrome

P45017 $\alpha$ -hydroxylase, CYP17)的活性,进而使卵巢内卵泡膜细胞产生过多雄激素。Patel等<sup>[21]</sup>的研究发现PCOS患者有以下几个特点:下丘脑促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)分泌脉冲频率增加;垂体对GnRH敏感性增强;GnRH诱导的GnRH受体增加。这些特点使垂体分泌LH的频率及幅度增加,从而导致LH无周期性改变及峰值出现。而最近Sagnella等<sup>[22]</sup>研究发现,给试验者服用GnRH拮抗剂后,PCOS组较对照组的促性腺激素和雄激素明显受到抑制,进而表明PCOS患者GnRH受体敏感性增强,这也支持了Patel等<sup>[21]</sup>的观点。

**卵巢内分泌、旁分泌异常** 除了性腺轴反馈的机制可调节卵巢外,体内神经递质、生长激素、促肾上腺皮质激素等和周围靶腺及其分泌的递质都可以影响卵巢功能。如肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)可调节卵巢生物学行为,参与卵泡发育、成熟和排卵。PCOS患者RAS系统亢进,主要效应物质为血管紧张素II,它可以作用于卵泡膜细胞,通过自分泌和旁分泌导致雄激素产生过多,后者又可反馈作用于下丘脑和垂体,引起GnRH分泌异常,进而使LH水平进一步升高,形成高雄激素血症。同时卵巢内的颗粒细胞、卵泡膜-间质细胞及神经末梢等还分泌各种生长因子、细胞因子、神经递质等,也可以通过自分泌/旁分泌的方式影响卵泡的生长、发育、成熟和排卵。卵巢是女性体内雄激素来源主要部位之一,雄激素主要由卵泡膜细胞、卵泡膜黄体细胞合成,后者的功能紊乱将很可能引起雄激素水平的异常。如胰岛素对卵巢过度刺激后,卵巢对LH、FSH敏感性会显著增强,使卵泡募集数增加,正常卵泡闭锁不发生或减少。LH作用扩大,使雄激素产生增多,从而形成高雄激素血症与高胰岛素血症的恶性循环。如Wachs等<sup>[23]</sup>发现给PCOS妇女注射FSH后,其血清17-羟孕酮(17-hydroxyprogesterone, 17-OHP)、雄烯二酮(androstenedione, A)、脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)明显升高,而肾上腺分泌的皮质类固醇与正常妇女比较无明显变化。由于卵泡膜颗粒细胞特异性表达FSH受体,从而揭示升高的雄激素来源于卵巢,是FSH对颗粒细胞刺激的结果,并提示卵巢滤泡内旁分泌机制参与了此过程。

**肾上腺功能初现** 肾上腺功能初现(premature adrenarche, PA)是青春期前的肾上腺皮质网状带过早成熟,以DHEA和脱氢表雄酮硫酸盐(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS)水平显著升高为主要特点。过多的雄激素势必干扰女性下丘脑-垂体-卵巢生殖轴的机能,最终影响卵泡发育,故而PA被认为是PCOS一个很重要的风险因素。而已发展为PCOS的患者,其肾上腺网状带皮质激素生成功能亢进,表现为:5 $\alpha$ -还原酶活性增强、11 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶1活性失调等,造成整个肾上腺类固醇产生增加,从而导致雄激素的底物增加。Livadas等<sup>[24]</sup>研究发现,具有PA史的女孩和对照组相比,两组间的睾酮、性激素结合球蛋白及胰岛素水平存在显著差异( $P < 0.001$ ),且PA组女孩更倾向表现出PCOS的症状,如通过Ferriman-Gallwey多毛指数评分标准,PA组得分显著高于对照组( $P < 0.05$ ),从而表明PA和PCOS存在密切联系。早先Kousta<sup>[25]</sup>的总结研究也持上述观点。

### 胰岛素、瘦素、雄激素在多囊卵巢综合征发病中的相互关系

**胰岛素与瘦素关系** 众多研究证实,胰岛素与瘦素之间具有双向调节作用,胰岛素可促进瘦素的分泌,并且胰岛素的分泌与瘦素的分泌平行。如国内有研究<sup>[26]</sup>发现 PCOS 患者瘦素与胰岛素水平密切相关( $r = 0.655, P < 0.01$ )。而高水平瘦素则又可促进 IR 产生,两者间相互机制推测如下:(1)瘦素具有脂解作用,而胰岛素则可合成脂肪,两则即可产生拮抗性,瘦素脂解产生的游离脂肪酸可进一步促进高胰岛素血症和 IR 的形成。反之胰岛素通过调节游离脂肪酸水平可影响瘦素浓度<sup>[27]</sup>。(2)瘦素通过抑制胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1)酪氨酸磷酸化,并阻止生长因子受体结合蛋白 2 (growth factor receptor-bound protein 2, Grb2)与 IRS-1 的结合,影响胰岛素信号传导,进而导致 IR<sup>[28]</sup>。(3)瘦素可刺激细胞因子信号转导抑制分子 3 (Suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3)的表达<sup>[29]</sup>,而 SOCS-3 却抑制胰岛素的信号转导,参与 IR 形成<sup>[30]</sup>。(4)瘦素抵抗使得 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)激活减弱,脂肪酸氧化下降,肌细胞内脂质积聚,从而加强了 IR<sup>[31]</sup>。众所周知 IR 是导致 PCOS 重要环节,而瘦素与胰岛素之间相互影响已逐步得到公认,既往研究认为肥胖是 PCOS 发病过程中不可忽略的因素,且对 PCOS 患者胰岛素和瘦素水平具有重要影响。但瘦素受众多因素如胰岛素调节,且这种调节往往是双向的,故而说瘦素浓度异常只是肥胖的伴随表现实属欠妥。而瘦素是直接还是通过胰岛素间接参与 PCOS 的发病过程,目前还需进一步的研究。

**胰岛素与雄激素关系** 高胰岛素血症能刺激卵巢分泌大量的雄激素而形成高雄激素血症,主要可能和以下几个方面有关:(1)胰岛素和胰岛素样生长因子共同作用于卵泡膜细胞后,能放大 LH 诱导的睾酮合成,如 Spicer 等<sup>[32]</sup>通过体外培养卵泡发现,胰岛素样生长因子 I、II 可促进 LH 诱导的雄激素合成。(2)胰岛素可调节肝细胞性激素结合球蛋白 (sex hormone binding globulin, SHBG) 的合成与分泌,PCOS 患者由于存在高胰岛素血症,其肝脏合成 SHBG 减少,而 SHBG 可结合血液中游离的雄激素,所以当 SHBG 合成与分泌减少时,发挥活性的游离睾酮水平就会升高。Jayagopal 等<sup>[33]</sup>研究发现 PCOS 患者存在高胰岛素血症,高睾酮血症及低 SHBG 血症,而且还揭示 SHBG 可作为提示 IR 的一个实验室指标。(3)高胰岛素血症增加肾上腺对促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 的敏感性,使肾上腺产生过多的 DHEA,后者可进一步转化为睾酮,同时胰岛素受体后的磷酸化异常,增强肾上腺 CYP17 mRNA 的表达,使肾上腺 DHEA 的合成进一步增加。如 Pasquali 等<sup>[34]</sup>研究认为 PCOS 患者其存在的高胰岛素血症可过度活化 CYP17 酶活性,从而导致雄激素分泌增加。既往根据 1959 年 Falck<sup>[35]</sup>提出的两细胞-两促性腺激素学说,LH 与卵泡膜细胞 LH 受体结合后,使胆固醇在线粒体通过 CYP17 酶催化,形成睾酮和雄烯二酮,故认为 LH 与雄激素异常密切相关,但鉴于胰岛素也是导致 PCOS 高雄激素的原因之一,至于胰岛素和 LH 间是否存在协同关系尚需进一步研究。

**瘦素与雄激素关系** 关于瘦素与雄激素在 PCOS 的发病中相互关系研究比较少见,可能是雄激素加强了患者的神经肽 Y 表达,而后者可导致 GnRh 和促性腺激素 (gonadotropin, Gn) 的分泌减少,促使瘦素分泌增加。而另一方面,高瘦素水平可抑制颗粒细胞芳香化酶活性,从而阻止雄烯二酮芳香化,使血清雄激素水平升高<sup>[36]</sup>。

**展望** PCOS 患者普遍存在着 IR,瘦素抵抗和高雄激素血症,三者之间相互影响、相互作用,形成了 PCOS 疾病的不良循环,关于其机制错综复杂,目前还尚未透彻了解,需进行大样本多中心的循证医学研究以进一步调查,从而为揭示 PCOS 的病因及其诊断与治疗开辟新途径。高雄激素血症及其临床表现作为 PCOS 的诊断标准现已广为接纳,但现行的鹿特丹标准以及最新的雄激素过多协会标准都未把胰岛素与瘦素水平异常作为临床诊断考虑因素,鉴于上述三者在 PCOS 发病中的重要作用,若是将其列为诊断的辅助标准,或许会更有益于临床诊疗。当然这需要进一步的临床研究与实践。

### 参 考 文 献

- [1] Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries[J]. *AMJ Obstet Gynecol*, 1935, 29: 181-191.
- [2] Kalra A, Nair S, Rai L. Association of obesity and insulin resistance with dyslipidemia in Indian women with polycystic ovarian syndrome[J]. *Indian J Med Sci*, 2006, 60(11): 447-453.
- [3] Kulshreshtha B, Ganje MA, Praveen EP, et al. Insulin response to oral glucose in healthy, lean young women and patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2008, 24(11): 637-643.
- [4] Mlinar B, Marc J, Janez A, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases [J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 375(1-2): 20-35.
- [5] Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance [J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(5): 1039-1048.
- [6] Li M, Youngren JF, Dunaif A, et al. Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(9): 4088-4093.
- [7] Mor E, Zograbyan A, Saadat P, et al. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: clinical parameters and pathogenesis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190(6): 1654-1660.
- [8] Mioni R, Chiarelli S, Xamin N, et al. Evidence for the presence of glucose transporter 4 in the endometrium and its regulation in polycystic ovary syndrome patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(8): 4089-4096.
- [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, 54(5): 323-326.
- [10] Ferik P, Perme MP, Gersak K. Insulin gene polymorphism in women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Int Med Res*, 2008, 36(6): 1180-1187.

- [11] Atamer A, Demir B, Bayhan, *et al.* Serum levels of leptin and homocysteine in women with polycystic ovary syndrome and its relationship to endocrine, clinical and metabolic parameters [J]. *J Int Med Res*, 2008, 36(1): 96 - 105.
- [12] 王兴娟, 王静, 贾丽娜, 等. 81例多囊卵巢综合征患者血清 leptin 观察[J]. *复旦学报: 医学版*, 2007, 34(4): 537 - 540.
- [13] Chekhranova MK, Karpova SK, Iatsyshina SB, *et al.* A new mutation c. 422C>G (p. S141C) in homo- and heterozygous forms of the human leptin gene [J]. *Bioorg Khim*, 2008, 34(6): 854 - 856.
- [14] Lindell K, Bennett PA, Itoh Y, *et al.* Leptin receptor 5' untranslated regions in the rat relative abundance, genomic organization and relation to putative response elements [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2001, 172(1-2): 37 - 45.
- [15] Sir-Petermann T, Piwonka V, Pérez F, *et al.* Are circulating leptin and luteinizing hormone synchronized in patients with polycystic ovary syndrome? [J]. *Hum Reprod*, 1999, 14: 1435 - 1439.
- [16] Li MG, Ding GL, Chen XJ. Association of serum and follicular fluid leptin concentrations with granulosa cell phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 expression in fertile patients with polycystic ovarian syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(12): 4771 - 4776.
- [17] Erturk E, Kuru N, Savci V, *et al.* Serum leptin levels correlate with obesity parameters but not with hyperinsulinism in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2004, 82(5): 1364 - 1368.
- [18] 刘义, 尹婕, 吕立群, 等. 卵巢黄素化颗粒细胞瘦素信号转导分子 STAT3 磷酸化在多囊卵巢综合征发病中的作用 [J]. *生殖与避孕*, 2007, 27(11): 691 - 694.
- [19] Yoon SJ, Cha KY, Lee KA. Leptin receptors are down-regulated in uterine implantation sites compared to interimplantation sites [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2005, 232(1-2): 27 - 35.
- [20] 王玉真, 乔杰, 刘丽丽, 等. 瘦素及瘦素长受体在多囊卵巢综合征患者子宫内膜的表达 [J]. *中华妇产科杂志*, 2003, 38(7): 398 - 401.
- [21] Patel K, Coffler MS, Dahan MH, *et al.* Relationship of GnRH-stimulated LH release to episodic LH secretion and baseline endocrine-metabolic measures in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Endocrinol*, 2004, 60(2): 67 - 74.
- [22] Sagnella F, Apa R, Guido M, *et al.* Suppression and recovery of gonadotropin and steroid secretion by a gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist in healthy women with normal ovulation versus women with polycystic ovary syndrome in the early follicular phase [J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(5): 1857 - 1863.
- [23] Wachs DS, Coffler MS, Malcom PJ, *et al.* Increased androgen response to follicle-stimulating hormone administration in women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(5): 1827 - 1833.
- [24] Livadas S, Dracopoulou M, Vasileiadi K, *et al.* Elevated coagulation and inflammatory markers in adolescents with a history of premature adrenarche [J]. *Metabolism*, 2009, 58(4): 576 - 581.
- [25] Kousta E. Premature adrenarche leads to polycystic ovary syndrome? Long-term consequences [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1092: 148 - 157.
- [26] 郭跃贞, 夏丽, 韩爱民, 等. 多囊卵巢综合征患者血清中瘦素水平与胰岛素抵抗关系的研究 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2008, 16(9): 35 - 36.
- [27] Pagano C, Dorigo A, Nisoli E, *et al.* Role of insulin and free fatty acids in the regulation of ob gene expression and plasma leptin in normal rats [J]. *Obes Res*, 2004, 12(12): 2062 - 2069.
- [28] Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin [J]. *Science*, 1996, 274(5290): 1185 - 1188.
- [29] Eguchi M, Gillis LC, Liu Y, *et al.* Regulation of SOCS-3 expression by leptin and its co-localization with insulin receptor in rat skeletal muscle cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 267(1-2): 38 - 45.
- [30] Shi H, Tzameli I, Bjorbaek C, *et al.* Suppressor of cytokine signaling 3 is a physiological regulator of adipocyte insulin signaling [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(33): 34733 - 34740.
- [31] Steinberg GR, Rush JW, Dyck DJ. AMPK expression and phosphorylation are increased in rodent muscle after chronic leptin treatment [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284(3): E648 - E654.
- [32] Spicer LJ, Voge JL, Allen DT. Insulin-like growth factor-II stimulates steroidogenesis in cultured bovine thecal cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2004, 227(1-2): 1 - 7.
- [33] Jayagopal V, Kilpatrick ES, Jennings PE, *et al.* The biological variation of testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG) in polycystic ovarian syndrome: implications for SHBG as a surrogate marker of insulin resistance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(4): 1528 - 1533.
- [34] Pasquali R, Patton L, Pocognoli P, *et al.* 17-hydroxyprogesterone responses to gonadotropin-releasing hormone disclose distinct phenotypes of functional ovarian hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(11): 4208 - 4217.
- [35] Falck B. Site of production of oestrogen in the ovary of the rat [J]. *Nature*, 1959, 184(14): 1082.
- [36] Sun F, Yu J. The effect of a special herbal tea on obesity and anovulation in androgen-sterilized rats [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 2000, 223(3): 295 - 301.

(收稿日期: 2009-07-20; 编辑: 王蔚)