



前列腺素E₂在排卵过程中作用及机制研究进展

董骏鹏, 杨富

引用本文:

董骏鹏, 杨富. 前列腺素E₂在排卵过程中作用及机制研究进展[J]. 中国临床医学, 2020, 27(3): 515-519.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191032>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

磁共振成像表观扩散系数对前列腺癌分级诊断的价值

Diagnosis value of apparent diffusion coefficient of magnetic resonance imaging in grading of prostate cancer
中国临床医学. 2017, 24(5): 696-700 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20161164>

经尿道前列腺等离子剝除术后患者前列腺体积的变化及其临床意义

Changes in prostate volume after plasmakinetic transurethral enucleation of prostate and its clinical significance

中国临床医学. 2017, 24(1): 127-130 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20160802>

新型螺旋形热膨胀前列腺支架治疗良性前列腺增生的初步尝试

Clinical application of a new spiral thermo-expandable prostatic stent

中国临床医学. 2017, 24(1): 83-85 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20161054>

耻骨上经膀胱单孔机器人前列腺癌根治术的初步尝试

Preliminary report of suprapubic transvesical single-port robot assisted radical prostatectomy for prostate cancer

中国临床医学. 2019, 26(2): 215-217 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190289>

预先离断尿道黏膜的整块剝除法在中小体积前列腺剝除术中的应用

En-bloc method of HoLEP by pre-separation of urethral mucosa for benign prostatic hyperplasia with medium and lower volume prostate

中国临床医学. 2018, 25(6): 936-939 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180235>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191032

前列腺素 E₂ 在排卵过程中作用及机制研究进展

董骏鹏, 杨 富*

海军军医大学医学遗传教研室, 上海 200433

[摘要] 前列腺素 E₂ 主要由颗粒细胞合成, 是大多数哺乳类动物排卵卵泡中关键的调节分子。排卵过程中, 黄体生成激素激增, 通过环氧合酶-2 和前列腺素合酶诱导颗粒细胞合成前列腺素 E₂。前列腺素 E₂ 释放到胞外后, 通过结合卵丘颗粒细胞上前列腺素 E₂ 受体 2 和受体 4, 诱导丝裂原活化蛋白激酶磷酸化, 增加胞内环磷酸腺苷水平, 并激活蛋白激酶 B 和丝裂原活化蛋白激酶通路, 促进排卵发生。前列腺素 E₂ 的调控异常与多种排卵障碍性疾病有关, 如多囊卵巢综合征和未破裂卵泡黄素化综合征等。

[关键词] 前列腺素; 卵泡; 排卵; 卵丘细胞

[中图分类号] R 321.1 **[文献标志码]** A

Research progress on the role of prostaglandin E₂ in ovulation and its mechanism

DONG Jun-peng, YANG Fu*

Department of Medical Genetics, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Prostaglandin E₂ (PGE₂) is mainly synthesized by granulosa cells and is a key intrafollicular mediator of ovulation in many mammalian species. In ovulation process, luteinizing hormone (LH) sharply increases and induces granulosa cells to synthesize PGE₂ via cyclooxygenase-2 (COX-2) and prostaglandin synthase (PGES). After released to extracellular space, PGE₂ combines to the receptor 2 (PTGER2) and PTGER4 on cumulus cells and induces mitogen activated protein kinase (MAPK) phosphorylation, increases the intracellular cAMP level and activates the protein kinase B (PKB) and MAPK pathway, so as to promote the occurrence of ovulation. The abnormal regulation of PGE₂ is associated with a variety of ovulatory disorders, such as polycystic ovary syndrome (PCOS) and luteinized unruptured follicle syndrome (LUFs).

[Key Words] prostaglandin; follicles; ovulation; cumulus cells

不孕症一直是生殖医学中的一项重大挑战。女性不孕的原因包括排卵障碍、排卵卵母细胞缺陷、异常受精、黄体功能不足等。其中, 排卵障碍是女性不孕的主要原因。排卵是由黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 激增引发的复杂连续性生理过程, 包括排卵前卵泡的生长、卵母细胞减数分裂成熟、卵丘-卵母细胞复合物扩张、卵泡破裂、排卵卵泡新生血管形成和颗粒细胞黄体化。颗粒细胞合成的前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 作为一种排卵卵泡中关键的调节分子, 在促进卵泡成熟和构建卵丘-卵母细胞复合物 (cumulus-oocyte complexes, COCs) 方面起关键作用。此外, PGE₂ 还在颗粒细胞-卵母细胞双向信号传导中对卵母细胞

的发育及排卵过程起重要作用。本文对 PGE₂ 在排卵过程中的作用及相关研究进展作一综述。

1 PGE₂ 在卵泡颗粒细胞中的合成调控

PGE₂ 的生物合成前体是花生四烯酸 (arachidonic acid, AA), 其合成主要受到 3 种酶调控, 即磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂, PLA₂)、环氧合酶 (prostaglandin-endoperoxide synthase, PTGS) 或 cyclooxygenase, COX)、前列腺素 E 合成酶 (prostaglandin E synthase, PGES)。其中, PLA₂ 具有 3 种形式, 即 PLA₂G₄A (phospholipase A₂ group IV A)、PLA₂G₂A (phospholipase A₂ group II A) 及 PLA₂G₅A (phospholipase A₂ group

[收稿日期] 2019-06-24 **[接受日期]** 2020-01-10

[基金项目] 第二军医大学临床遗传学本科生实验平台建设 (PT2017009), 海军军医大学教育改革课题面上项目 (JYC2017005)。Supported by Second Military Medical University Clinical Genetics Undergraduate Experimental Platform Construction Fund (PT2017009) and Naval Medical University Educational Reform Project (JYC2017005)。

[作者简介] 董骏鹏, 硕士生。E-mail: dr_dongjunnian@163.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-81871055, E-mail: yangfusq1997@smmu.edu.cn

V)^[1],前者为胞质型,后两者为分泌型。在 PLA2 的作用下,卵泡颗粒细胞从膜磷脂中释放 AA。在小鼠、大鼠、牛、猴以及人的排卵过程中,卵泡颗粒细胞中 PLA2G2A 和 PLA2G5A 的表达量低且保持不变,而 PLA2G4A 的表达量随着促性腺激素激增而增加^[2]。在给予 PLA2G4A 抑制剂或缺乏 PLA2G4A 基因表达的小鼠中,PGE₂ 浓度及合成率降低,其排卵数量及繁殖成功率也降低。因此,PLA2G4A 可能是排卵卵泡颗粒细胞内合成 PGE₂ 的关键酶之一。

PTGS 能将 AA 转化为前列腺素 H2 (prostaglandin H2, PGH2)。PTGS 存在 2 种形式: PTGS1(或 COX-1)和 PTGS2(或 COX-2)。PTGS1 和 PTGS2 具有明显的同源性,但组织分布和表达调控有显著差异^[3]。PTGS1 属于组成性表达酶,可调节血小板聚集和胃酸分泌等功能。PTGS2 属于诱导性酶。在炎症因子、激素和肿瘤启动子等刺激下,PTGS2 在特定细胞中的表达量会迅速增加。Choi 等^[4]发现,在啮齿动物、家畜和猴的卵巢卵泡颗粒细胞中,PTGS2 在 LH 激增前的表达量很低,而在 LH 激增后转录和蛋白水平均显著增加,并在临近排卵时达高峰。其进一步研究^[5]证明,应用排卵剂量的促性腺激素后,人类卵泡颗粒细胞中 PTGS2 的表达量显著增加,且 PTGS2 增加发生在排卵及卵泡液中 PGE₂ 浓度升高之前,据此推测 PTGS2 可能是排卵卵泡中 PGE₂ 合成的限速酶。应用 PTGS2 选择性抑制剂以及缺乏 PTGS2 基因的小鼠模型中,卵巢卵丘细胞扩张受限,排卵和受精率均降低。相反,缺乏 PTGS1 基因的小鼠模型无排卵缺陷表现^[6]。因此,PTGS2 是排卵过程发生中必不可少的一个关键分子。

PGES 将 PGH2 转化为具有生物活性的 PGE₂。PGES 在小鼠、牛、猴及人类的排卵卵泡颗粒细胞中表达,并随着排卵时促性腺激素的激增而增加。应用绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)刺激小鼠卵巢颗粒细胞后发现,PTGS2 与 PGES 在其中的表达一致,说明两者均受到 hCG 的诱导,并存在偶联性。因此,PGES 可能同样是排卵卵泡颗粒细胞合成 PGE₂ 的限速酶^[7]。

2 PGE₂ 在卵丘细胞扩张过程中的作用

LH 激增引发的排卵过程中,卵母细胞释放之

前,包绕卵母细胞的卵丘细胞发生扩张。当扩张的卵丘细胞达到足够数量时,卵泡破裂,COCs 从卵泡壁脱离,将卵母细胞释放到输卵管中。LH 波动增加了卵泡中 PGE₂ 水平,以调节促性腺激素对卵丘细胞扩张和卵泡破裂相关蛋白酶的表达^[8]。

PGE₂ 受体(PTGERS)属于鸟嘌呤核苷酸偶联 G 蛋白受体家族。PTGERS 包括 4 种亚型: PTGER1、PTGER2、PTGER3 和 PTGER4。小鼠卵细胞中以 PTGER2、PTGER3 和 PTGER4 为主,而在卵泡颗粒细胞上大量分布着 PTGER2。缺乏 PTGER2 的雌性小鼠模型出现卵丘颗粒细胞扩张异常及卵泡破裂异常,导致其不孕或低生育力^[9]。

卵丘细胞扩张过程中,诱导并负责扩张的相关基因包括:卵母细胞成熟相关基因,如双调蛋白(amphiregulin, Areg)、表皮调节素(epidermal growth factor receptor, Ereg)和 β 细胞素(betacellulin, BTC);基质形成及稳定相关基因,如透明质酸合成酶 2(hyaluronan synthase 2, HAS2)和肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 6(tumor necrosis alpha-induced protein 6, TNFAIP6)。PGE₂ 通过调节卵丘颗粒细胞上的 PTGER2,增加细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)含量,并激活蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径,而上调上述卵丘颗粒细胞扩张相关基因的表达,最终促进卵丘颗粒细胞扩张^[10]。

3 PGE₂ 在卵母细胞减数分裂成熟过程中的作用

卵母细胞减数分裂成熟是一个复杂的多阶段精细调控的过程。cAMP 是卵母细胞减数分裂成熟过程中重要的调控分子。小鼠卵母细胞体外研究^[11]显示,选择性应用 PTGER2 激动剂可增加卵泡内 cAMP 含量,并提高排卵率。相反,在缺乏 PTGER2 的雌性小鼠模型中,卵母细胞减数分裂成熟过程受到抑制^[12]。PTGER2 在调节卵泡发育及排卵过程中起关键作用。因此,PGE₂ 能通过调节卵丘颗粒细胞上 PTGER2,并激活腺苷酸环化酶,增加细胞内 cAMP 含量^[13],促进卵母细胞减数分裂成熟。在卵母细胞减数分裂成熟过程中,纺锤体结构的完整性决定了染色体分裂的正确性,而纺锤体结构的完整性受到多种因素的调控,其中 MAPK 通路发挥重要作用。MAPK 能通过磷酸化自身或

底物的丝氨酸和苏氨酸,使其产生活性。而在卵母细胞减数分裂成熟过程中,PGE₂可以促进MAPK发生磷酸化^[14]。因此,PGE₂可能通过激活MAPK,维持纺锤体结构完整性,间接诱导卵母细胞减数分裂成熟。

卵母细胞减数分裂的恢复是由LH激增引起的。LH激增前,卵母细胞长期阻滞在减数分裂I前期的双线期。卵丘颗粒细胞上不表达LH受体。LH激增后通过激活卵泡壁层颗粒细胞上的LH受体,以卵泡旁分泌途径和缝隙连接介导的小核苷酸交换途径到达卵母细胞,诱导卵母细胞减数分裂的恢复^[15]。牛卵母细胞体外研究^[16]显示,应用吡啶美辛可阻断由血管紧张素II诱导的牛卵母细胞减数分裂成熟过程,而应用PGE₂可恢复该过程。该研究提示,LH激增后,可通过增加卵泡液中PGE₂浓度,刺激血管紧张素II产生,促进卵母细胞的减数分裂成熟。hCG是LH的替代物,在辅助生殖中用于促进卵母细胞成熟和排卵。通过应用hCG促进颗粒细胞表面前列腺素转运体(prostaglandin transporter,PGT)表达,使卵泡内PGE₂及与排卵相关的基因表达增加,最终促进卵母细胞成熟^[17]。

4 PGE₂在排卵卵泡新生血管形成中的作用

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)是内皮细胞特异性的有丝分裂原,主要通过促使细胞内蛋白的酪氨酸磷酸化,促使细胞内钙离子的释放,激发血管内皮细胞增殖和迁移,最后促进血管新生。LH激增之前,血管仅存在于卵泡周围基质中,颗粒细胞层无血管形成。在猕猴中发现,LH激增24h后,颗粒细胞层内形成血管内皮细胞网络^[18]。LH激增促进卵泡颗粒细胞和卵泡膜细胞产生VEGF^[19],并在卵泡内呈梯度分布,颗粒细胞层中较高,而卵泡周围的基质中较低。VEGF浓度梯度刺激卵泡周围基质中血管内皮细胞迁移,使排卵卵泡中产生新生小血管^[20]。因此,VEGF在卵泡发育及排卵卵泡血管生成中具有重要作用。

VEGF家族包括VEGFA、VEGFB、VEGFC、VEGFD及胎盘生长因子。卵巢组织中主要为VEGFA。在人类卵巢周期中,原始卵泡、初级卵泡均无VEGFA表达,但在窦状卵泡和排卵前卵泡膜细胞和颗粒细胞中VEGFA明显表达。VEGFA表达强度随着卵泡发育而增强,在黄体早期及胚胎植

入时最强。因此,排卵前VEGFA升高可间接地反映颗粒细胞和卵泡膜细胞的增殖和成熟^[21]。

LH激增后,卵泡液和颗粒细胞中PGE₂和VEGFA蛋白水平大幅升高。研究^[22]发现,通过阻断PGE₂或VEGFA,可抑制卵泡中血管生成、破坏卵泡破裂及卵母细胞释放和影响黄体功能,表明PGE₂和VEGFA信号传导在排卵和黄体形成过程中必不可少。

Trau等^[23]通过对人排卵卵泡中分离出的卵巢微血管内皮细胞(human ovarian microvascular endothelial cells,hOMECS)的研究显示,PGE₂和所有PTGER激动剂均可促进hOMECS迁移,但对hOMECS增殖无影响;选择性应用PTGER1和PTGER2激动剂可促进hOMECS表面新生血管形成,而PTGER3和PTGER4激动剂则无此效果。VEGFA通过VEGF受体1和2起作用。VEGFA可促进hOMECS的迁移;VEGFR1激动剂促进hOMECS增殖,而VEGFR2激动剂对hOMECS增殖无影响。因此,卵泡新生血管形成过程中,PGE₂和VEGFA通过信号转导通路作用于卵泡中的特异性受体而发挥作用。最新研究^[24]证明,PGE₂通过PTGER2受体激活环磷酸腺苷-蛋白激酶A通路,上调人单核巨噬细胞株THP-1中VEGF蛋白表达,促进新生血管形成。因此,LH激增后,排卵卵泡中PGE₂浓度升高可能是卵泡血管生成的关键启动因素,并随后与VEGFA协同促进卵泡新生血管的形成。

5 PGE₂与排卵障碍相关疾病

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)是育龄妇女常见的排卵障碍性疾病,约50%的PCOS患者伴有不孕症。PCOS患者的特征包括高雄激素血症、多毛症、少尿、闭经和无排卵,且经常与高胰岛素血症、胰岛素抵抗综合征、心血管疾病、脂代谢紊乱和糖尿病相关^[25]。PCOS患者卵巢中存有大量的卵泡,但均在早期到中期状态,并停滞发育,即使应用正常剂量的卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone,FSH)也不能使其成熟。已有研究^[26]显示,卵泡游离脂肪酸(follicular free fatty acids,FFAs)的升高与卵丘-卵母细胞复合物的质量存在关联,FFAs过多可影响卵泡功能。Huang等^[27]应用气/液相色谱-质谱联用技术在PCOS大鼠循环血液和卵巢组织中仅检测到3种多不饱和脂

肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs),包括亚油酸、AA 和二十二碳六烯酸,并且卵巢组织中 PUFAs 的浓度明显低于血清中的浓度;而 PCOS 大鼠卵泡液中 AA 浓度明显高于对照组。上述研究提示,AA 及其代谢产物可能通过 COX-2 途径,使卵泡液中 PGE₂ 水平升高,促进 PCOS 的发生。

未破裂卵泡黄素化综合征(luteinized unruptured follicle syndrome, LUFs)是排卵异常的一种常见类型,也是导致不育的常见原因。在猴模型中,应用正常排卵剂量的促性腺激素并同时应用 COX-2 抑制剂,可导致 LUFs 的发生;进一步研究表明,在排卵期间应用 COX-2 抑制剂可延缓自然月经周期中的卵泡破裂,而黄体功能轻微破坏或没有被破坏^[28]。这些数据表明,PGE₂ 可能在卵泡破裂中起重要作用,而对卵泡黄体化及黄体功能影响小。在母马模型中,应用 COX-2 抑制剂易导致 LUFs,推测 COX-2 抑制剂通过使卵泡液中 PGE₂ 浓度降低,导致卵泡微环境改变而发挥作用^[29]。

早发性卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI)特征表现为在女性 40 岁之前出现闭经(≥4 个月),伴有性类固醇缺乏症及 FSH 浓度升高(检测 2 次且间隔至少 1 个月,2 次均大于 40 U/L)。POI 是一种妇科内分泌性疾病^[30]。在大鼠 POI 模型中,卵泡中 PLA2G4A 分子的转录及蛋白水平明显升高,同时 PGE₂、LH 和 FSH 水平升高,而雌二醇(estradiol 2, E₂)水平降低;而在敲除 PLA2G4A 的小鼠模型中,卵泡液中的 PGE₂ 浓度明显降低,小鼠排卵和受精率降低^[31]。因此,卵巢中 PLA2G4A 分子可能通过增加卵泡液中的 PGE₂ 导致 POI 的发生和发展^[32]。

综上所述,排卵是一种复杂、连续性的生理过程,涉及多种激素、多种因子的相互调节。本文对 PGE₂ 在排卵过程中的作用进行了总结,希望能为完整体内排卵体系的建立及女性排卵障碍发病机制的研究提供线索。此外,排卵期 PGE₂ 信号传导调节机制的深入研究可为某些类型的不孕症提供治疗方案,并促进新的非激素避孕药物的研发。

参考文献

[1] LESLIE C C. Cytosolic phospholipase A2: physiological function and role in disease[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(8): 1386-1402.

[2] WISSING M L, KRISTENSEN S G, ANDERSON C Y, et al. Identification of new ovulation-related genes in humans by

comparing the transcriptome of granulosa cells before and after ovulation triggering in the same controlled ovarian stimulation cycle[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(5): 997-1010.

[3] SMITH M L, MALKOWSKI M G. Interactions of fatty acids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and coxibs with the catalytic and allosteric subunits of cyclooxygenase-1 and -2[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(5): 1697-1705.

[4] CHOI Y, ROSEWELL K L, BRÄNNSTRÖM M, et al. FOS, a critical downstream mediator of PGR and EGF signaling necessary for ovulatory prostaglandins in the human ovary[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(11): 4241-4252.

[5] CHOI Y, WILSON K, HANNON P R, et al. Coordinated regulation among progesterone, prostaglandins, and EGF-like factors in human ovulatory follicles[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(6): 1971-1982.

[6] FILION F, BOUCHARD N, GOFF A K, et al. Molecular cloning and induction of bovine prostaglandin E synthase by gonadotropins in ovarian follicles prior to ovulation in vivo[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(36): 34323-34330.

[7] SINDEREWICZ E, GRYCMACHER K, BORUSZEWSKA D, et al. Bovine ovarian follicular growth and development correlate with lysophosphatidic acid expression [J]. *Theriogenology*, 2018, 106: 1-14.

[8] KIM S O, DUFFY D M. Mapping PTGERS to the ovulatory follicle: regional responses to the ovulatory PGE₂ signal[J]. *Biol Reprod*, 2016, 95(2): 33-33.

[9] LIU Z, FAN H Y, WANG Y, et al. Targeted disruption of Mapk14 (p38MAPKalpha) in granulosa cells and cumulus cells causes cell-specific changes in gene expression profiles that rescue COC expansion and maintain fertility[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(9): 1794-1804.

[10] LEE S, JIN J X, TAWEECHAIPAI SANKUL A, et al. Melatonin influences the sonic hedgehog signaling pathway in porcine cumulus oocyte complexes[J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(3): e12424.

[11] BLAHA M, PROCHAZKA R, ADAMKOVA K, et al. Prostaglandin E₂ stimulates the expression of cumulus expansion-related genes in pigs: the role of protein kinase B [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2017, 130: 38-46.

[12] NUTTINCK F, GALL L, RUFFINI S, et al. PTGS2-related PGE₂ affects oocyte MAPK phosphorylation and meiosis progression in cattle: late effects on early embryonic development[J]. *Biol Reprod*, 2011, 84(6): 1248-1257.

[13] DUFFY D M, MCGINNIS L K, VANDEVOORT C A, et al. Mammalian oocytes are targets for prostaglandin E₂ (PGE₂) action[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010, 8: 131.

[14] SIQUEIRA L C, BARRETA M H, GASPERIN B, et al. Angiotensin II, progesterone, and prostaglandins are sequential steps in the pathway to bovine oocyte nuclear maturation[J]. *Theriogenology*, 2012, 77(9): 1779-1787.

- [15] GILCHRIST R B, LUCIANO A M, RICHANI D, et al. Oocyte maturation and quality: role of cyclic nucleotides[J]. *Reproduction*, 2016, 152(5): R143-R157.
- [16] TRAU H A, DAVIS J S, DUFFY D M. Angiogenesis in the primate ovulatory follicle is stimulated by luteinizing hormone via prostaglandin E₂[J]. *Biol Reprod*, 2015, 92(1):15.
- [17] YERUSHALMI G M, MARKMAN S, YUNG Y, et al. The prostaglandin transporter (PGT) as a potential mediator of ovulation[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(338): 338ra68.
- [18] WISSING M L, KRISTENSEN S G, ANDERSON C Y, et al. Identification of new ovulation-related genes in humans by comparing the transcriptome of granulosa cells before and after ovulation triggering in the same controlled ovarian stimulation cycle[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(5): 997-1010.
- [19] SARGENT K M, LU N, CLOPTON D T, et al. Loss of vascular endothelial growth factor A (VEGFA) isoforms in granulosa cells using pDmrt-1-Cre or Amhr2-Cre reduces fertility by arresting follicular development and by reducing litter size in female mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0116332.
- [20] KIM S O, TRAU H A, DUFFY D M. Vascular endothelial growth factors C and D may promote angiogenesis in the primate ovulatory follicle[J]. *Biol Reprod*, 2016, 96(2): 389-400.
- [21] DING L J, WANG B, SHEN X Y, et al. With drawal of GnRH agonist decreases oestradiol and VEGF concentrations in high responders[J]. *Reprod Biomed Online*, 2013, 27(2): 131-139.
- [22] FRASER H M, HASTINGS J M, ALLEN D, et al. Inhibition of delta-like ligand 4 induces luteal hypervascularization followed by functional and structural luteolysis in the primate ovary[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(4):1972-1983.
- [23] TRAU H A, BRÄNNSTRÖM M, CURRY T E JR, et al. Prostaglandin E₂ and vascular endothelial growth factor A mediate angiogenesis of human ovarian follicular endothelial cells[J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(2): 436-444.
- [24] 韦锦燕, 刘 勉, 华 芮, 等. 前列腺素 E₂ 通过环磷酸腺苷-蛋白激酶 A 信号通路上调人 THP-1 巨噬细胞血管内皮生成因子表达并促进体外血管生成[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2017, 37(6):474-479.
- [25] WOJCIECHOWSKA A, OSOWSKI A, JÓŻWIK M, et al. Inositols' importance in the improvement of the endocrine-metabolic profile in PCOS[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22). pii:5787.
- [26] NIU Z, LIN N, GU R, et al. Associations between insulin resistance, free fatty acids, and oocyte quality in polycystic ovary syndrome during *in vitro* fertilization [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): E2269-E2276.
- [27] HUANG R, XUE X, LI S, et al. Alterations of polyunsaturated fatty acid metabolism in ovarian tissues of polycystic ovary syndrome rats[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(7): 3388-3396.
- [28] DUFFY D M, STOUFFER R L. Follicular administration of a cyclooxygenase inhibitor can prevent oocyte release without alteration of normal luteal function in rhesus monkeys[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(11): 2825-2831.
- [29] BASHIR S T, GASTAL M O, TAZAWA S P, et al. The mare as a model for luteinized unruptured follicle syndrome: intrafollicular endocrine milieu[J]. *Reproduction*, 2016, 151(3): 271-283.
- [30] 张金慧, 杜洪灵, 周琼青. 葛根素在卵巢早衰患者中的免疫调节作用[J]. *中国临床医学*, 2016, 23(6):816-819.
- [31] RENAULT L, PATIÑO L C, MAGNIN F. BMPRIA and BMPRIB missense mutations cause primary ovarian insufficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019. pii: dgz226.
- [32] ZHU L, LI J, XING N, et al. American ginseng regulates gene expression to protect against premature ovarian failure in rats[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:767124.

[本文编辑] 姬静芳