

新型脂肪因子在多囊卵巢综合征中的研究进展

顾雯方^{1*}, 陈梦晴¹, 张锐¹, 匡洪影^{2#}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院妇科二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年2月13日; 录用日期: 2025年3月7日; 发布日期: 2025年3月13日

摘要

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)是育龄期女性最常见的生殖内分泌疾病之一, 全球发病率约为15%~20%。其核心特征包括高雄激素血症、排卵障碍、卵巢多囊样改变, 常伴随胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)、肥胖及糖脂代谢紊乱。脂肪组织分泌的脂肪因子(Adipokines)作为重要的信号分子, 在调控糖脂代谢和卵巢微环境中发挥关键作用。近年来, Metrnl、Chemerin、Apelin、Vaspin等新型脂肪因子的发现为解析PCOS异质性提供了新视角。文章聚焦上述因子, 梳理其作用机制、临床关联及研究进展, 以期PCOS的临床诊疗提供新思路。

关键词

多囊卵巢综合征, 脂肪因子, Metrnl, Chemerin, Apelin, 胰岛素抵抗

Research Progress of Novel Adipokines in Polycystic Ovary Syndrome

Wenfang Gu^{1*}, Mengqing Chen¹, Rui Zhang¹, Hongying Kuang^{2#}

¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Gynecology II, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Feb. 13th, 2025; accepted: Mar. 7th, 2025; published: Mar. 13th, 2025

Abstract

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is one of the most common reproductive endocrine diseases in women of childbearing age, with a global incidence of about 15% to 20%. Its core features include

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 顾雯方, 陈梦晴, 张锐, 匡洪影. 新型脂肪因子在多囊卵巢综合征中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 1084-1090. DOI: 10.12677/acm.2025.153715

hyperandrogenism, ovulation disorder, and polycystic ovarian changes, which are often accompanied by Insulin Resistance (IR), obesity, and disorder of glucose and lipid metabolism. Adipokines secreted by adipose tissue, as an important signal molecule, play a key role in regulating glucose and lipid metabolism and the ovarian microenvironment. In recent years, the discovery of new fat factors such as Metrnl, Chemerin, Apelin, and Vaspin provides a new perspective for analyzing PCOS heterogeneity. This paper focuses on the above factors and combs their mechanism of action, clinical relevance, and research progress in order to provide new ideas for clinical diagnosis and treatment of PCOS.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Adipokines, Metrnl, Chemerin, Apelin, Insulin Resistance

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)是一种常见的生殖内分泌代谢性疾病,指女性卵巢多囊样改变、高雄激素血症、排卵功能障碍,常伴有一系列代谢紊乱,如胰岛素抵抗、血脂异常、2型糖尿病和代谢综合征等,发病率高达 15%~20% [1]。尽管目前 PCOS 的病理生理机制尚不明确,但越来越多的证据表明脂肪组织功能障碍与 PCOS 密切相关[2]。

脂肪组织是重要的内分泌器官,脂肪组织合成和释放的大量细胞因子、激素及细胞外基质蛋白等生物活性因子被统称为脂肪因子[3],脂肪因子参与糖脂代谢、胰岛素敏感性、能量稳态、免疫炎症反应和心脑血管功能的调节[4]。若脂肪因子的表达异常,可引起代谢紊乱、炎症等病理过程[5],进而参与 PCOS 的发生发展。随着相关研究的不断深入,越来越多的新型脂肪因子被发现,可能为 PCOS 患者的治疗提供新方向。

2. Metrnl

2.1. Metrnl 的结构及生物学功能

Metrnl 是 Li 等[6]通过基因检测和生物学信息分析发现的一种新型脂肪因子,与神经因子 Meteorin 具有 40%的氨基酸同源性,但其表达谱显著不同。Metrnl 在白色脂肪组织、活化巨噬细胞及屏障组织(如皮肤、肠道黏膜)中高表达[7],其分泌受运动、寒冷刺激、高脂饮食和炎症因子(如 TNF- α 、LPS)调控,并且在神经营养、胰岛素敏感性调节和免疫炎症调节等方面发挥重要作用[6]。

2.2. Metrnl 与 PCOS

肥胖是 PCOS 的核心特征,约 50%~80%的 PCOS 患者超重或肥胖。研究显示,血清 Metrnl 水平与肥胖指标(BMI、腰围)的关系存在争议:任小胖等[8]发现 PCOS 患者血清 Metrnl 与 BMI 呈负相关,而 Wang 等[9]在超重人群中观察到正相关。这种矛盾可能与 Wang 等纳入了诊断为 2 型糖尿病的患者有关,结果的准确性可能受胰岛素使用的影响。此外, Du 等[10]提出,内脏脂肪肥胖(VFA ≥ 100 cm²)患者的血清 Metrnl 水平显著降低,提示内脏脂肪堆积可能更直接关联 Metrnl 分泌异常。

PCOS 患者普遍存在胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR),而 Metrnl 通过双重机制改善糖代谢。在脂肪

组织层面, Metrn1 通过激活 PPAR- γ 信号通路促进脂肪细胞分化, 增强胰岛素介导的 AKT 磷酸化, 抑制高脂饮食诱导的 IR [11]。在骨骼肌层面, Metrn1 通过激活 AMPK α 2/PGC1 α 通路, 促进葡萄糖转运蛋白 4 膜转位, 增强葡萄糖摄取, 改善糖耐量 [12]。动物实验表明, 脂肪细胞特异性 Metrn1 基因敲除小鼠在高脂喂养后 IR 加重, 而 Metrn1 基因过表达小鼠则表现出显著的胰岛素敏感性提升 [13]。另外, 在寒冷或运动条件下 Metrn1 可通过诱导嗜酸性粒细胞释放 IL-4/IL-13, 激活 M2 型巨噬细胞, 刺激白色脂肪组织褐变, 增加能量消耗 [14]。

除了代谢调控, Metrn1 还可能通过炎症途径间接影响生殖功能。高雄激素环境与慢性炎症加剧脂肪细胞功能障碍, 而 Metrn1 可能通过抑制雄激素介导的炎症反应发挥作用。Fouani 等 [15] 发现 PCOS 患者血清 Metrn1 与游离睾酮负相关, 但其具体调控机制尚不明确。PCOS 患者血清 hs-CRP、同型半胱氨酸水平升高, Metrn1 通过抑制 NLRP3 炎症小体减轻卵巢局部炎症, 可能改善卵母细胞质量 [16]。此外, Metrn1 可抑制核因子 κ B 核易位、抑制 NF- κ B 抑制蛋白 α 磷酸化及抑制促炎因子(如 TNF- α 、IL-6)表达, 同时上调抗炎因子 IL-10 和 TGF- β , 改善慢性炎症状态 [16]。

另外, Metrn1 水平降低与 PCOS 患者生育力下降密切相关。陈佩佩等 [17] 发现, PCOS-IR 组患者血清及卵泡液 Metrn1 水平显著低于非 IR 组, 且与受精卵裂数正相关。Metrn1 通过改善胰岛素抵抗和抑制炎症可能间接影响子宫内膜功能, 但其对胚胎着床的直接作用仍需进一步的动物实验验证。

3. Chemerin

3.1. Chemerin 的结构及生物学功能

Chemerin 最初于 1997 年在银屑病研究中被发现, 因其受视黄酸诱导而被称为他扎罗汀诱导基因 2 蛋白(TIG2) [18]。后续研究证实, Chemerin 是一种由脂肪组织分泌的脂肪因子, 在不同生理环境下形成大量具有不同生物活性的蛋白质亚型 [19], 可通过与三种受体(CMKLR1、GPR1、CCRL2)结合发挥作用。CMKLR1 是 Chemerin 的主要功能受体, 介导下游信号通路参与调控代谢、生殖和免疫等多种生理功能。

3.2. Chemerin 与 PCOS

与健康受试者相比, PCOS 患者血清及卵巢组织中 Chemerin 水平显著升高 [20], 其通过代谢、生殖和炎症三条核心通路加剧疾病进程。

近年研究表明, 过量的胰岛素可诱导卵泡液和黄体化颗粒细胞中 Chemerin 高表达, Chemerin 通过抑制胰岛素受体底物(IRS-1)磷酸化、干扰 Akt/GSK3 通路, 损害颗粒细胞葡萄糖摄取能力, 最终加重 IR, 形成恶性循环 [21]。而在黄体化颗粒细胞中敲除 Chemerin 的受体 CMKLR1 后, IRS1/2 和 Akt 磷酸化降低, IRS1 磷酸化增强, 促进 GLUT4 转位, 能有效改善机体胰岛素敏感性 [22]。同时多项临床研究证实 Chemerin 与胰岛素抵抗指数、体重指数呈正相关。 [23]

在生殖方面, Chemerin 可减少胰岛素样生长因子-1 诱导的孕酮和雌二醇分泌 [24], 抑制芳香化酶和细胞色素 P450 的表达, 并上调如 caspase-3、Bax 等促凋亡因子和下调 XIAP、P-Akt 等抗凋亡因子, 导致卵泡停滞及无排卵 [25]。Estienne 等 [26] 研究表明, PCOS 患者黄体化颗粒细胞中 Chemerin 过表达, 且靶向敲除 CMKLR1 则可使黄体化颗粒细胞中孕酮水平恢复正常, 证实 Chemerin 与受体 CMKLR1 结合在激素调控中的关键作用。另外 Bongrani [27] 等人的研究发现, Chemerin 水平与促黄体生成素、脱氢表雄酮和睾酮等雄激素的分泌存在显著的正相关, 可通过促进高雄激素血症形成参与 PCOS 的发生发展。

在卵巢颗粒细胞、卵母细胞和卵泡细胞中均有 Chemerin 受体, Chemerin 可引发慢性炎症破坏卵巢微环境。Chemerin 通过募集 M1 型巨噬细胞、激活 NF- κ B 通路, 诱导 IL-6、TNF- α 分泌, 引发卵巢局部炎症, 加速颗粒细胞凋亡 [26]。此外动物实验表明, DHT 处理的小鼠卵巢中 Chemerin 高表达, 伴随巨噬细

胞极化失衡及卵泡闭锁[25]。证明高雄激素血症能促进 Chemerin 及其受体 CMKLR1 的表达,募集单核巨噬细胞,在炎症水平加剧 PCOS [28]。

4. Apelin

4.1. Apelin 的结构及生物学功能

Apelin 最初由 Tatemoto 等[29]于 1998 年从牛胃分泌物中提取并命名,后被 Boucher 等[30]证明 Apelin 是一种脂肪因子,其前体肽由 77 个氨基酸残基组成,经酶切生成多种蛋白质亚型,主要的生物活性形式是 Apelin-36 和 Apelin-13 [31],通过 G 蛋白偶联受体(G Protein-Coupled Apelin Receptor, APJ)发挥作用。APJ 广泛分布于心脏、脑、卵巢及脂肪组织等[32],参与调节能量代谢、体液平衡、血管生成及生殖等功能。[33]

4.2. Apelin 与 PCOS

Apelin 通过激活 AMPK 和 PI3K/AKT 信号通路,在糖脂代谢中发挥关键作用。脂代谢方面 Apelin 通过 AMPK 通路抑制脂肪分解,减少游离脂肪酸释放,改善肥胖相关脂代谢紊乱。但肥胖患者 Apelin 表达增加,可能通过促进脂肪组织血管生成加剧脂肪积累。糖代谢方面 Apelin 通过 AMPK 和 PI3K/AKT 通路增强骨骼肌葡萄糖摄取,改善 IR;同时胰岛素可通过 PI3K/PKC 通路刺激 Apelin 分泌,形成双向调控环路[34]。

多项研究显示,PCOS 患者血清及卵泡液中 Apelin 水平显著升高,且与体重指数(BMI)、HOMA-IR 正相关[35][36]。例如,Gören 等[35]发现 PCOS 患者血浆 Apelin 水平较健康对照组升高 30%,并与 IR 程度呈显著正相关。在 PCOS 患者中的高 Apelin 水平可能为胰岛素抵抗的代偿性升高[37]。蔡玉等[38]发现 PCOS 肥胖患者血清 Apelin 水平显著高于非肥胖组,且与腰臀比、甘油三酯水平呈正相关,提示 Apelin 在肥胖相关代谢异常中的核心作用。然而,亦有研究报道非肥胖 PCOS 患者 Apelin 水平低于对照组,可能与低孕酮导致的 APJ 受体表达下调有关[39]。这种矛盾结果或源于人群异质性(如种族、BMI 分层)及检测方法差异(如针对不同 Apelin 亚型)。

此外,Bongrani 等[40]研究表明 PCOS 患者卵巢卵泡液中 Apelin 浓度及颗粒细胞中 Apelin 及 APJ 的 mRNA 表达均较正常对照组升高,且 Apelin 及 APJ 浓度均与窦卵泡的数量呈正相关,提示其可能参与 PCOS 的生殖与代谢异常。Shirasuna 等[41]发现孕酮水平下降导致 APJ 受体表达减少,抑制血管生成,引发黄体早衰及不孕。Roche 等[42]研究发现重组人型 Apelin-13 及 Apelin-17 能增加基础及胰岛素样生长因子 1 (Insulin-Like Growth Factor 1, IGF-1)介导的卵巢雌孕激素的分泌。同一项研究还表明,APLN 通过增加羟基类固醇脱氢酶(HSD-3b)蛋白表达以及激活 MAPK3/1 和 Akt 途径增加了人初级黄素化颗粒细胞中 IGF1 诱导的类固醇生成,这表明 Apelin 在卵泡发育中的作用。同时有研究发现 Apelin/APJ 位于血管内皮生长因子 VEGF 上游,协同促进卵巢间质血管增生,导致多囊卵巢形态和卵泡停滞。[37]

5. Vaspin

5.1. Vaspin 的结构及生物学功能

Vaspin 是 Hida 等[43]于 2005 年在 2 型糖尿病大鼠中发现的一种新型脂肪因子,是丝氨酸蛋白酶抑制剂家族的一员,主要由内脏和皮下脂肪组织分泌,被认为与脂质代谢和 IR 密切相关。[43]

5.2. Vaspin 与 PCOS

Vaspin 具有调节糖代谢作用,在糖代谢受损或胰岛素敏感性降低时存在代偿性升高[44]。多项研究表

明, PCOS 患者的循环 Vaspin 水平升高, 并在 PCOS 患者的 IR 过程中发挥作用[44]-[48]。Tan 等人[45]发表了第一项关于 PCOS 女性 Vaspin 的研究, 表明 PCOS 女性的循环 Vaspin 和网膜脂肪组织中 Vaspin 的转录本以及翻译水平显著升高。在同一项研究中, 体外实验表明葡萄糖刺激网膜脂肪组织中 Vaspin 的分泌, 以及二甲双胍治疗 6 个月后 PCOS 女性的血清 Vaspin 水平明显下降。李文君等[46]、Koio 等[47]报道指出 PCOS 患者血清 Vaspin 水平明显升高, 且超重 PCOS 患者中 Vaspin 水平更高, Vaspin 水平与体重、HOMA-IR、TC 水平呈正相关。Liu 等[48]研究发现 Vaspin 干预后的高脂饮食喂养大鼠其外周组织中 p-Akt/Akt 值和 Glut2、Glut4 表达较未干预的大鼠增加, 而 p-I κ B α 与 I κ B 的比值、TNF- α 和 IL-6 mRNA 水平在 Vaspin 干预后水平降低。提示 Vaspin 可通过干预 PI3K/Akt/Glut 信号途径来改善大鼠外周组织的胰岛素敏感性, 通过抑制 NF- κ B 信号通路以改善慢性炎症状态。此外, Heiker 等[49]将人激肽释放酶 7 (hK7) 鉴定为 Vaspin 的第一个蛋白酶靶标, 在人血浆中检测到 Vaspin-hK7 复合物。同时体外数据表明, 人胰岛素代表 hK7 的底物, 在 A 链和 B 链中具有切割位点, 并且胰岛素的 hK7 切割位点与主要胰岛素降解酶的切割位点相同。因此 Heiker 等提出 Vaspin 参与 IR 的另一种机制, 即作为靶向人激肽释放酶 7 的抑制性蛋白酶, 裂解胰岛素。[49]但目前关于 Vaspin 的研究结果多为队列研究, 其与 IR 及 PCOS 相关的生物学机制仍需进一步探索。

6. 小结

近些年来, 随着脂肪因子与 PCOS 关系的研究不断深入, 发现了更多与 PCOS 相关的新型脂肪因子。脂肪因子作为连接代谢与生殖调控的关键分子, 在改善胰岛素抵抗、调节脂质代谢、改善卵巢功能障碍、调节免疫炎症反应方面具有重要作用, 有望为 PCOS 的治疗提供新的思路, 开拓新的治疗靶点。但其具体机制研究有限, 以及部分实验的矛盾结果表明仍需更多的动物实验和临床研究深入探索。

参考文献

- [1] Sirmans, S. and Pate, K. (2013) Epidemiology, Diagnosis, and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Epidemiology*, **6**, 1-13. <https://doi.org/10.2147/clep.s37559>
- [2] Xu, Y., Zhu, H., Li, W., Chen, D., Xu, Y., Xu, A., et al. (2022) Targeting Adipokines in Polycystic Ovary Syndrome and Related Metabolic Disorders: From Experimental Insights to Clinical Studies. *Pharmacology & Therapeutics*, **240**, Article 108284. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108284>
- [3] Ter Horst, K.W., van Galen, K.A., Gilijamse, P.W., Hartstra, A.V., de Groot, P.F., van der Valk, F.M., et al. (2017) Methods for Quantifying Adipose Tissue Insulin Resistance in Overweight/obese Humans. *International Journal of Obesity*, **41**, 1288-1294. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.110>
- [4] Dhawan, D. and Sharma, S. (2020) Abdominal Obesity, Adipokines and Non-Communicable Diseases. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **203**, Article 105737. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105737>
- [5] Kim, H.W., Shi, H., Winkler, M.A., Lee, R. and Weintraub, N.L. (2020) Perivascular Adipose Tissue and Vascular Perturbation/Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **40**, 2569-2576. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.312470>
- [6] Zheng, S., Li, Z., Song, J., Liu, J. and Miao, C. (2016) Metrnl: A Secreted Protein with New Emerging Functions. *Acta Pharmacologica Sinica*, **37**, 571-579. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.9>
- [7] Ushach, I., Burkhardt, A.M., Martinez, C., Hevezi, P.A., Gerber, P.A., Buhren, B.A., et al. (2015) METEORIN-Like Is a Cytokine Associated with Barrier Tissues and Alternatively Activated Macrophages. *Clinical Immunology*, **156**, 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.11.006>
- [8] 任小胖, 郝婉姣, 刘梅云, 等. METRNL 在 PCOS 患者血清中的表达及意义[J]. 生殖医学杂志, 2023, 32(9): 1342-1347.
- [9] Wang, C., Pan, Y., Song, J., Sun, Y., Li, H., Chen, L., et al. (2019) Serum METRNL Level Is Correlated with Insulin Resistance, but Not with β -Cell Function in Type 2 Diabetics. *Medical Science Monitor*, **25**, 8968-8974.
- [10] Du, Y., Ye, X., Lu, A., Zhao, D., Liu, J., Cheng, J., et al. (2020) Inverse Relationship between Serum METRNL Levels and Visceral Fat Obesity (VFO) in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **161**, Article

108068. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108068>
- [11] Li, Z., Song, J., Zheng, S., Fan, M., Guan, Y., Qu, Y., *et al.* (2015) Adipocyte METRNL Antagonizes Insulin Resistance through PPAR γ Signaling. *Diabetes*, **64**, 4011-4022. <https://doi.org/10.2337/db15-0274>
 - [12] Lee, J.O., Byun, W.S., Kang, M.J., Han, J.A., Moon, J., Shin, M., *et al.* (2020) The Myokine Meteorin-Like (METRNL) Improves Glucose Tolerance in Both Skeletal Muscle Cells and Mice by Targeting AMPK α 2. *The FEBS Journal*, **287**, 2087-2104. <https://doi.org/10.1111/febs.15301>
 - [13] Li, Z., Zheng, S., Wang, P., Xu, T., Guan, Y., Zhang, Y., *et al.* (2014) Subfatin Is a Novel Adipokine and Unlike Meteorin in Adipose and Brain Expression. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **20**, 344-354. <https://doi.org/10.1111/cns.12219>
 - [14] Rao, R.R., Long, J.Z., White, J.P., Svensson, K.J., Lou, J., Lokurkar, I., *et al.* (2014) Meteorin-Like Is a Hormone that Regulates Immune-Adipose Interactions to Increase Beige Fat Thermogenesis. *Cell*, **157**, 1279-1291. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.065>
 - [15] Fouani, F.Z., Fadaei, R., Moradi, N., Zandieh, Z., Ansaripour, S., Yekaninejad, M.S., *et al.* (2020) Circulating Levels of Meteorin-Like Protein in Polycystic Ovary Syndrome: A Case-Control Study. *PLOS ONE*, **15**, e0231943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231943>
 - [16] Jung, T.W., Lee, S.H., Kim, H., Bang, J.S., Abd El-Aty, A.M., Hacımüftüoğlu, A., *et al.* (2018) METRNL Attenuates Lipid-Induced Inflammation and Insulin Resistance via AMPK or PPAR δ -Dependent Pathways in Skeletal Muscle of Mice. *Experimental & Molecular Medicine*, **50**, 1-11. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0147-5>
 - [17] 陈佩佩. 镍样蛋白与多囊卵巢综合征胰岛素抵抗和体外受精-胚胎移植结局的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.
 - [18] Nagpal, S., Patel, S., Jacobe, H., DiSepio, D., Ghosn, C., Malhotra, M., *et al.* (1997) Tazarotene-Induced Gene 2 (TIG2), a Novel Retinoid-Responsive Gene in Skin. *Journal of Investigative Dermatology*, **109**, 91-95. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12276660>
 - [19] Rourke, J.L., Dranse, H.J. and Sinal, C.J. (2012) Towards an Integrative Approach to Understanding the Role of Chemerin in Human Health and Disease. *Obesity Reviews*, **14**, 245-262. <https://doi.org/10.1111/obr.12009>
 - [20] Yang, S., Wang, Q., Huang, W., Song, Y., Feng, G., Zhou, L., *et al.* (2015) Are Serum Chemerin Levels Different between Obese and Non-Obese Polycystic Ovary Syndrome Women? *Gynecological Endocrinology*, **32**, 38-41. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1075501>
 - [21] Tan, B.K., Chen, J., Farhatullah, S., Adya, R., Kaur, J., Heutling, D., *et al.* (2009) Insulin and Metformin Regulate Circulating and Adipose Tissue Chemerin. *Diabetes*, **58**, 1971-1977. <https://doi.org/10.2337/db08-1528>
 - [22] Li, X., Zhu, Q., Wang, W., Qi, J., He, Y., Wang, Y., *et al.* (2019) Elevated Chemerin Induces Insulin Resistance in Human Granulosa-Lutein Cells from Polycystic Ovary Syndrome Patients. *The FASEB Journal*, **33**, 11303-11313. <https://doi.org/10.1096/fj.201802829r>
 - [23] Bose, C., Mukherjee, B., Mukherjee, A., Pramanik, S., Saha, C., Mondal, A., *et al.* (2024) Serum Chemerin Levels Correlate with Severity of Dysglycemia in Young Adult Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of the Endocrine Society*, **8**, bvae023. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvae023>
 - [24] Reverchon, M., Cornuau, M., Rame, C., Guerif, F., Royere, D. and Dupont, J. (2012) Chemerin Inhibits Igf-1-Induced Progesterone and Estradiol Secretion in Human Granulosa Cells. *Human Reproduction*, **27**, 1790-1800. <https://doi.org/10.1093/humrep/des089>
 - [25] Kim, J.Y., Xue, K., Cao, M., Wang, Q., Liu, J., Leader, A., *et al.* (2013) Chemerin Suppresses Ovarian Follicular Development and Its Potential Involvement in Follicular Arrest in Rats Treated Chronically with Dihydrotestosterone. *Endocrinology*, **154**, 2912-2923. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1001>
 - [26] Estienne, A., Mellouk, N., Bongrani, A., Plotton, I., Langer, I., Ramé, C., *et al.* (2021) Involvement of Chemerin and CMKLR1 in the Progesterone Decrease by PCOS Granulosa Cells. *Reproduction*, **162**, 427-436. <https://doi.org/10.1530/rep-21-0265>
 - [27] Bongrani, A., Plotton, I., Mellouk, N., Ramé, C., Guerif, F., Froment, P., *et al.* (2022) High Androgen Concentrations in Follicular Fluid of Polycystic Ovary Syndrome Women. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **20**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00959-6>
 - [28] Lima, P.D.A., Nivet, A., Wang, Q., Chen, Y., Leader, A., Cheung, A., *et al.* (2018) Polycystic Ovary Syndrome: Possible Involvement of Androgen-Induced, Chemerin-Mediated Ovarian Recruitment of Monocytes/Macrophages. *Biology of Reproduction*, **99**, 838-852. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox096>
 - [29] Tatemoto, K., Hosoya, M., Habata, Y., Fujii, R., Kakegawa, T., Zou, M., *et al.* (1998) Isolation and Characterization of a Novel Endogenous Peptide Ligand for the Human APJ Receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **251**, 471-476. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9489>
 - [30] Boucher, J., Masri, B., Daviaud, D., Gesta, S., Guigné, C., Mazzucotelli, A., *et al.* (2005) Apelin, a Newly Identified

- Adipokine Up-Regulated by Insulin and Obesity. *Endocrinology*, **146**, 1764-1771. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1427>
- [31] Kawamata, Y., Habata, Y., Fukusumi, S., Hosoya, M., Fujii, R., Hinuma, S., *et al.* (2001) Molecular Properties of Apelin: Tissue Distribution and Receptor Binding. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Cell Research*, **1538**, 162-171. [https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(00\)00143-9](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(00)00143-9)
- [32] Liu, J., Liu, M. and Chen, L. (2017) Novel Pathogenesis: Regulation of Apoptosis by Apelin/APJ System. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **49**, 471-478. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmx035>
- [33] Castan-Laurell, I., Masri, B. and Valet, P. (2019) The Apelin/APJ System as a Therapeutic Target in Metabolic Diseases. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **23**, 215-225. <https://doi.org/10.1080/14728222.2019.1561871>
- [34] Yue, P., Jin, H., Aillaud, M., Deng, A.C., Azuma, J., Asagami, T., *et al.* (2010) Apelin Is Necessary for the Maintenance of Insulin Sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **298**, E59-E67. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00385.2009>
- [35] Gören, K., Sağsöz, N., Noyan, V., Yücel, A., Çağlayan, O. and Bostancı, M.S. (2012) Plasma Apelin Levels in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, **13**, 27-31.
- [36] 杜静, 张二红, 廖月婵, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 Apelin 水平与激素、代谢异常的关系[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(5): 1048-1050.
- [37] Liu, Q., Jiang, J., Shi, Y., Mo, Z. and Li, M. (2020) Apelin/Apelin Receptor: A New Therapeutic Target in Polycystic Ovary Syndrome. *Life Sciences*, **260**, Article 118310. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118310>
- [38] 蔡玉, 刁海丹. 血清 TGF- β 1、Apelin、CYP19A1 水平与 PCOS 内分泌异常间的关系分析[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(4): 463-467.
- [39] Chang, C., Tsai, Y., Lee, C., Chan, T., Wang, S. and Su, J. (2011) Lower Serum Apelin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*, **95**, 2520-2523.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.044>
- [40] Bongrani, A., Mellouk, N., Rame, C., Cornuau, M., Guérif, F., Froment, P., *et al.* (2019) Ovarian Expression of Adipokines in Polycystic Ovary Syndrome: A Role for Chemerin, Omentin, and Apelin in Follicular Growth Arrest and Ovulatory Dysfunction? *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3778. <https://doi.org/10.3390/ijms20153778>
- [41] Shirasuna, K., Shimizu, T., Sayama, K., Asahi, T., Sasaki, M., Berisha, B., *et al.* (2008) Expression and Localization of Apelin and Its Receptor APJ in the Bovine Corpus Luteum during the Estrous Cycle and Prostaglandin F₂-Induced Luteolysis. *Reproduction*, **135**, 519-525. <https://doi.org/10.1530/rep-07-0409>
- [42] Roche, J., Rame, C., Reverchon, M., Mellouk, N., Cornuau, M., Guerif, F., *et al.* (2016) Apelin (APLN) and Apelin Receptor (APLNR) in Human Ovary: Expression, Signaling, and Regulation of Steroidogenesis in Primary Human Luteinized Granulosa Cells. *Biology of Reproduction*, **95**, 104-104. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.141754>
- [43] Hida, K., Wada, J., Eguchi, J., Zhang, H., Baba, M., Seida, A., *et al.* (2005) Visceral Adipose Tissue-Derived Serine Protease Inhibitor: A Unique Insulin-Sensitizing Adipocytokine in Obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **102**, 10610-10615. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504703102>
- [44] Zhou, X., Chen, Y., Tao, Y., Zhang, W., Xu, W. and Lu, X. (2019) Serum Vaspin as a Predictor of Adverse Cardiac Events in Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*, **8**, Article 13542. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.010934>
- [45] Tan, B.K., Heutling, D., Chen, J., Farhatullah, S., Adya, R., Keay, S.D., *et al.* (2008) Metformin Decreases the Adipokine Vaspin in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome Concomitant with Improvement in Insulin Sensitivity and a Decrease in Insulin Resistance. *Diabetes*, **57**, 1501-1507. <https://doi.org/10.2337/db08-0127>
- [46] 李文君, 宋玉良, 程贤鸢. 多囊卵巢综合征患者血清 Vaspin 水平及与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(2): 72-75.
- [47] Koïou, E., Tziomalos, K., Dinas, K., Katsikis, I., Kalaitzakis, E., Delkos, D., *et al.* (2011) The Effect of Weight Loss and Treatment with Metformin on Serum Vaspin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Journal*, **58**, 237-246. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k10e-330>
- [48] Liu, S., Duan, R., Wu, Y., Du, F., Zhang, J., Li, X., *et al.* (2018) Effects of Vaspin on Insulin Resistance in Rats and Underlying Mechanisms. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 13542. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31923-3>
- [49] Heiker, J.T., Klöting, N., Kovacs, P., Kuettner, E.B., Sträter, N., Schultz, S., *et al.* (2013) Vaspin Inhibits Kallikrein 7 by Serpin Mechanism. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **70**, 2569-2583. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1258-8>