

炎症相关脂肪因子在多囊卵巢综合征中的研究进展

薛 艳^{1*}, 李 姣¹, 张媛媛^{2#}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院生殖医学中心, 陕西 延安

收稿日期: 2025年3月2日; 录用日期: 2025年3月25日; 发布日期: 2025年4月2日

摘 要

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种影响广泛的生殖内分泌疾病, 常导致女性生育能力下降及代谢健康问题。慢性炎症反应被证明参与了PCOS的发生和发展, PCOS体内炎症因子表达异常与胰岛素抵抗、高雄激素血症、肥胖等存在着密切联系。近年来, 脂肪因子作为一种新兴的生物标志物和治疗靶点, 在PCOS的发生发展与病理生理机制中扮演了重要角色, 与PCOS患者的临床表现及代谢状态存在显著相关性, 提示其可能在疾病的诊断和预后评估中具有潜在的应用价值, 可能为临床干预提供新的思路。综上所述, 本文旨在综述炎症相关脂肪因子在PCOS病理生理、临床表现、代谢紊乱中的最新研究进展。

关键词

多囊卵巢综合征, 脂肪因子, 炎症

Research Progress on Inflammatory Adipocytokines in Polycystic Ovary Syndrome

Yan Xue^{1*}, Jiao Li¹, Yuanyuan Zhang^{2#}

¹Medical College, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Reproductive Medicine Center of Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 2nd, 2025; accepted: Mar. 25th, 2025; published: Apr. 2nd, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 薛艳, 李姣, 张媛媛. 炎症相关脂肪因子在多囊卵巢综合征中的研究进展[J]. 医学诊断, 2025, 15(2): 161-171. DOI: 10.12677/md.2025.152022

Abstract

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a widespread reproductive endocrine disorder that often leads to decreased fertility and metabolic health issues in women. Chronic inflammatory responses have been proven to be involved in the occurrence and development of PCOS, with abnormal expression of inflammatory factors within the body of PCOS patients being closely related to insulin resistance, hyperandrogenism, obesity, and more. In recent years, adipokines, as emerging biomarkers and therapeutic targets, have played a significant role in the development and pathophysiological mechanisms of PCOS. They exhibit significant correlations with the clinical manifestations and metabolic status of PCOS patients, suggesting their potential application value in disease diagnosis and prognostic evaluation, and possibly offering new perspectives for clinical intervention. In summary, this article aims to review the latest research progress on inflammation-related adipokines in the pathophysiology, clinical manifestations, and metabolic disorders of PCOS.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Adipokine, Inflammation

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)作为一种常见的生殖内分泌代谢性疾病之一,发病率呈逐年增长趋势。临床上以稀发排卵或无排卵、雄激素过高的临床或生化表现、卵巢多囊样改变为特征,常伴有胰岛素抵抗和肥胖。目前 PCOS 的发病机制尚未明确,可能与胰岛素抵抗、慢性低度炎症、氧化应激、环境因素、肠道菌群失调、表观遗传化、线粒体功能障碍等有关。近些年来研究也发现脂肪组织功能障碍在 PCOS 发生发展中也起着重要作用[1]。本文主要综述常见炎症相关脂肪因子与 PCOS 的相关性及可能的一些潜在机制,以期为未来相关研究和临床应用提供参考。

2. PCOS 与慢性低度炎症

慢性低度炎症是一种非特异性的、无症状、持续的、全身性的轻微炎症状态,又称为亚临床炎症。表现为血浆中炎症介质水平上升 2~4 倍,无红肿热痛等急性炎症的局部和全身症状,发展缓慢且起源不容易被识别,但其可以通过类似的炎症信号通路引发一些慢性代谢性疾病。2001 年 Kelly 等[1]首次提出 PCOS 患者体内存在慢性低度炎症状态,提示其可能参与了 PCOS 的发生和发展。一系列研究证实,与健康对照组相比,PCOS 患者体内白细胞(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6 (IL-6)、白介素-18 (IL-18)、核转录因子- κ B (NF- κ B)、肿瘤坏死因子- α (TGF- α)和单核细胞趋化因子-1 (MCP-1)等炎症介质明显增加[2]-[4]。近些年来,由血常规衍生出来的新型炎症标志物,如中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)、衍生的中性粒细胞与淋巴细胞比值(dNLR)、血小板计数与淋巴细胞计数比值(PLR)、系统免疫炎症指数(SII)也被投入临床使用以评估 PCOS 体内炎症状态[5]。PCOS 患者体内的炎症因子表达水平的升高与胰岛素抵抗(IR)、高雄激素血症、肥胖等代谢障碍性疾病之间存在着密切联系,故其直接或间接参与了 PCOS 的发生,并与其他因素相互作用加重 PCOS 病情。研究表明,炎症

标志物在维持卵巢功能中起着至关重要的作用,当促炎因子与抗炎因子平衡被打破时会导致卵巢功能障碍[6]。

3. 脂肪组织、脂肪因子与低度慢性炎症

随着分子生物学技术的发展,脂肪组织不再被认为仅是一个被动的能量存储仓库,更是一个具有高度异质性、可塑性、能动态分泌多种生物活性物质的内分泌和免疫器官。脂肪组织不仅能分泌脂质、代谢产物等多种物质,还能分泌 600 多种脂肪细胞因子,参与调控机体糖脂代谢、改善胰岛素抵抗、维持稳态等生理过程[7]。大量研究表明,脂肪因子与炎症之间存在密切的关系。生理状态下,脂肪因子可作用于大脑、肝脏、骨骼肌、心血管和免疫系统以及胰腺等内分泌组织器官发挥作用,当机体处于肥胖、代谢紊乱状态下,脂肪组织体积增大,脂肪细胞受损、变性、增殖,脂肪因子分泌和功能失调,加重内质网应激、氧化应激,驱动慢性低度炎症,影响物质代谢,加重糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗和炎症反应,使 PCOS 等疾病进展。

根据脂肪因子在炎症中所起的作用,将其分为促炎脂肪因子和抗炎脂肪因子两类。目前研究较多的抗炎脂肪因子主要包括脂联素(adiponectin)、网膜素(omentin)、分泌型卷曲相关蛋白(SFRP),促炎症脂肪因子包括瘦素(Leptin)、抵抗素(resistin)、内脂素(visfatin)、趋化素(chemerin)、白脂素(asprosin)及 Apelin 等[8][9]。

4. 脂肪因子分类及在 PCOS 中的作用

4.1. 促炎脂肪因子

4.1.1. 瘦素(Leptin)

瘦素(Leptin)是一种由白色脂肪组织分泌的肽类激素,位于人类的第 7 号染色体上,分子量 16 kDa,由 167 个氨基酸组成,分泌入血后与瘦素受体结合,通过介导 JAK-STAT、PI3K、MAPKs、AMPK、mTOR 等途径在调节食欲、能量释放,糖脂代谢、炎症反应、免疫应答及生殖系统中等过程中发挥作用[10]。

近年来,Leptin 在 PCOS 内分泌和代谢紊乱中的重要性已逐渐得到认可。Zhao 等[11]证实了与非肥胖的正常人及 PCOS 患者相比,肥胖 PCOS 患者血清 Leptin 水平表达上调,在胰岛素诱导的小鼠模型卵巢颗粒细胞中 Leptin 表达水平类似于血清,也是上调的。血清 Leptin 与 PCOS 代谢紊乱、卵巢功能障碍及炎症反应中也起着重要作用。越来越多的证据指出,肥胖患者的循环 Leptin 水平会随着时间的推移而增加,从而降低 Leptin 受体的敏感性并增加 Leptin 抵抗。Leptin 敏感性降低可间接激活 AMPK 通路限制甘油三酯在脂肪组织、肝脏、肌肉和胰腺中积累,也可直接激活 PI3K 信号转导通路调节糖代谢,最终导致 IR。Jahromi 等[12]也揭示了 PCOS 不孕女性的血清 Leptin 与胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)呈正相关。高水平 Leptin 也介导了卵巢激素分泌异常及排卵障碍。Leptin 通过与其受体结合调节 17 α -羟化酶的表达,抑制颗粒细胞雄烯二酮芳香化,导致雄激素向雌激素转化受阻,加之对 HPO 轴的直接刺激作用,导致黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)分泌失衡,从而引起排卵障碍。此外,Leptin 高表达能促进 TNF- α 、IL-6 和 IL-12 等炎症因子表达在 PCOS 免疫调节中发挥重要作用[13]。袁浩等[14]研究发现,合并代谢综合征的 PCOS (PCOS-MS)患者黄体化颗粒细胞瘦素 DNA 启动子甲基化程度较 PCOS 组明显降低,由于 DNA 启动子区域甲基化对 mRNA 转录的抑制作用,因此 PCOS-MS 患者甲基化位点的减少可能与其血清和卵泡液内较高水平的瘦素有关。这提示表观遗传化在 PCOS 及脂肪因子中的潜在作用。

4.1.2. 抵抗素(Resistin)

抵抗素(resistin)是一种由富含半胱氨酸的多肽类激素,作用于骨骼肌细胞、干细胞和脂肪细胞,抑制胰岛素信号转导,影响糖脂代谢。因与 IR 有关,故命名为 resistin。在小鼠中, resistin 由脂肪细胞直接产

生,而在人类中,它在骨髓细胞和巨噬细胞中表达,并将其转运到脂肪细胞。

大量研究表明,PCOS 患者血清 resistin 表达显著升高。王娅等[15]研究发现,重组牛 resistin 具有明显的生物学活性,可提高小鼠体内葡萄糖和胰岛素水平,促进糖异生,降低胰岛素敏感性。可见, resistin 与 IR 确实存在密切联系。近年来研究表明, resistin 具有强烈的促炎效应,在多种炎症性疾病中起到重要调控作用,而 TNF- α 、IL-6、IL-1 以及 CRP 等也可诱导 resistin 表达,由此形成正反馈调节效应扩大炎症级联反应。肥胖状态下的系统慢性炎症与 IR 密切相关,脂肪组织炎症被认为是 IR 发生的始源,多种炎症细胞及炎症因子均可作用于胰岛素信号通路诱导 IR [16]。PCOS 患者血清 resistin 水平与高雄激素可能存在联系。Steppan 等[17]研究中指出,脂肪细胞 resistin mRNA 水平增高,伴血清 T 增高。Munir 等[18]比较 45 名 PCOS 患者和 74 名正常月经周期女性的血清 resistin 水平,发现 PCOS 患者的血清 resistin 水平与 BMI 及 T 相关。但具体机制仍需进一步研究。

4.1.3. 内脂素(Visfatin)

内脂素(visfatin)是在内脏脂肪组织中特异性高表达的一个细胞因子,因其蛋白结构与前 B 细胞克隆增强因子(PBEF)一致,能促进前 B 细胞成熟,也称 PBEF;同时还具有烟酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt)活性,也称 Nampt。visfatin/PBEF/Nampt 的多种命名是 visfatin 作为一种多功能蛋白的直接体现,其编码蛋白由 491 个氨基酸残基组成,相对分子质量为 52 kDa,具有类胰岛素样作用、Nampt 活性及诱导多种炎症因子表达等多种不同的生物活性[19]。

多项研究显示,PCOS 患者体内 visfatin 水平升高。国内一项病例对照研究表示,PCOS 患者体内空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 和 visfatin 水平较高,且无论肥胖与否 PCOS 患者的血清 visfatin 水平、空腹胰岛素与 HOMA-IR 呈正相关[20]。杨学敏等[21]也表示,PCOS 患者血清 HOMA-IR、腰臀比(WHR)、LH/FSH 与血清 visfatin 呈正相关,提示 visfatin 可能参与了 PCOS 的发病,并有望成为治疗 IR 的新靶点。同时也证实了 visfatin 的类胰岛素活性,通过结合胰岛素受体上非胰岛素结合部位,激活胰岛素的信号转导通路,发挥降糖作用。Kowalska 等[22]研究了 FAI visfatin 水平和高雄激素血症标记物(T、游离雄激素指数)的关系,结果显示在全部实验组,特别是非肥胖的个体中,visfatin 与雄激素血症标记物具有相关性,且这种相关性不依赖于胰岛素敏感性和其他混杂因素。进一步说明,在非肥胖的个体中 visfatin 可以独立地预测血浆 T 和 FAI。此外,visfatin 还具有诱导炎症因子表达的作用,并具有剂量依赖性,而羊膜上皮细胞体外试验反过来验证了脂多糖和上述促炎细胞因子共同培养 4 h 后能明显增加 visfatin 基因的表达,以此形成恶性循环[23],导致疾病发生发展。

4.1.4. 趋化素(Chemerin)

趋化素(chemerin)在 2007 年首次被证明是一种由成熟脂肪细胞分泌新型脂肪因子,由 TIG2 基因编码,分子量为 16 KDa,目前已知的 chemerin 受体有 3 种,分别是趋化因子样受体 1 (CMKLR1 或 ChemR23)、C-C 基序趋化因子样受体 2 (CCRL2)和 G 蛋白耦联受体 1 (GPR1)。其中,CMKLR1 负责趋化作用,在脂肪生成和胰岛素信号传导中发挥重要作用;GPR1 充当部分激动剂,参与脑肽的传递;而 CCRL2 发挥调节免疫反应和炎症[24] [25]。

研究显示,chemerin 可以直接诱导胰岛素和肾上腺雄激素超负荷,进而导致雄激素和胰岛素升高[26]。近年来研究表明,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 可通过影响胰岛素受体底物 1 (IRS1)丝氨酸磷酸化缺陷、蛋白激酶 B (Akt)磷酸化及葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)膜转运,破坏机体葡萄糖摄取能力,最终加重 IR,表明 chemerin 和 IR 相互促进,共同诱导 PCOS 的发生及发展。而短干扰核糖核酸(siRNA)介导的 CMKLR1 敲低逆转了这些 chemerin 诱导的作用,这些发现表明 chemerin 对胰岛素信号通路损伤的影响[27]。高雄激素与 chemerin 也互相影响。chemerin 及 CMKLR1

在 PCOS 患者体内及二氢睾酮(DHT)处理的大鼠的卵巢中表达上调, 且卵泡液中 chemerin 与 T 和 LH 水平呈正相关, 说明过量的 chemerin 可能会促进高雄激素血症形成, 并通过调节单核细胞-巨噬细胞迁移和功能卵泡生长停滞[28]-[31]。

4.1.5. 白脂素(Asprosin)

白脂素(asprosin)在体内广泛分布, 是一种主要由白色脂肪组织表达的新型脂肪因子, 含 140 个氨基酸, 由原纤维蛋白 1 基因 C 端部分切割而成[32]。其生理功能包括: ① 通过 G 蛋白环腺苷酸-蛋白激酶 A (cAMP-PKA) 通路刺激肝细胞葡萄糖的释放, 间接升高血糖水平。机体在饥饿状态下可以分泌白脂素, 大部分白脂素以剂量依赖性、可饱和、可竞争的方式与肝细胞表面受体高亲和力结合, 直接作用于肝细胞, 当血糖升高时, 机体调节血糖主要靠分泌胰岛素、合成肝糖原以及体内其他组织分解利用糖等来达到降低血糖的效果。② 作为中枢作用性食欲激素, 通过血脑屏障进入脑脊液中, 调节一系列摄食相关神经元促进进食, 间接升高血糖[33]-[35]。

ALAN 等[36]在一项包含 78 例胰岛素敏感性较高的健康女性和 78 例胰岛素敏感性受损的 PCOS 女性的横断面研究中发现, PCOS 患者血清 asprosin 浓度高于健康女性, 且 asprosin 浓度越高, 患 PCOS 的风险越大。炎症状态与肥胖、IR、高雄激素血症等 PCOS 相关表现息息相关, 会加重 PCOS 患者的代谢紊乱[37]。研究发现, 血浆 asprosin 水平和炎症标志物 hs-CRP 呈正相关, 而内质网应激和炎症反应通过 PKC δ 途径破坏骨骼肌细胞的胰岛素信号通路, 导致损害骨骼肌细胞胰岛素敏感度, 导致 IR、葡萄糖耐量减低[35] [38] [39]。另外还有研究评估了 PCOS 患者血浆 asprosin 水平与代谢因素和性激素之间的关联。他们表示, 在肥胖或超重的 PCOS 受试者中, 血浆 asprosin 水平与糖代谢相关因素(空腹胰岛素、HOMA-IR 和糖化血红蛋白)、脂代谢相关因素(即低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 B、载脂蛋白 E)和 T 呈正相关, 与泌乳素水平呈负相关, 并且在排除其他混杂因素后发现血浆 asprosin 水平与 HOMA-IR 独立相关。以往研究表明, 卵巢和肾上腺有胰岛素受体, 过高的血浆胰岛素水平可以促进卵巢雄激素的产生, 还可以抑制肝脏性激素结合球蛋白(SHBG)的产生, 增加血中游离的雄激素水平, 而当雄激素水平过高时人体便会出现月经紊乱、多毛、痤疮、早秃等高雄激素表现, 进而导致 PCOS 发病。IR 环境下高胰岛素水平使脂肪细胞生成增加, 而脂肪组织为各种脂溶性类固醇(包括雄激素)提供储存和代谢位点, 进一步促进高雄激素血症的产生, 以此形成恶性循环。

4.1.6. Apelin

Apelin 是由脂肪细胞产生和分泌的脂肪因子, 属于 G 蛋白偶联受体家族的特异性受体 APJ 的内源性配体, 主要包括 Apelin-36、Apelin-17、Apelin-12、Apelin-13, 均具有生物活性, 其中以 Apelin-13 与 APJ 受体的结合效力最强[40]。Apelin 通过与 APJ 受体结合可参与许多生理过程, 例如通过激活 AMP-AMPK 通路参与葡萄糖转化和脂肪酸氧化过程。此外, Apelin 也在体液平衡、细胞增殖、血管生成、胰岛素分泌和能量代谢等生理过程中发挥作用[41]。

近些年来, 多位学者研究发现, PCOS 患者血清、卵泡液 Apelin 水平较正常人更高, 相关性分析发现, 血清 Apelin 水平与 BMI 和 HOMA-IR 及窦卵泡的数量呈正相关[42]-[44]。而 Apelin 与胰岛素抵抗相互作用的机制尚不明确, 可能是 Apelin 通过激活 PI3K 依赖性的磷酸二酯酶 3B (PDE3B) 抑制细胞内 cAMP 水平, 进而对胰腺 β 细胞分泌胰岛素直接发挥抑制作用; 也可能是胰岛素通过 PI3K 和蛋白激酶 C (PKC) 途径刺激脂肪细胞中 Apelin 的表达和分泌[45]。Apelin 可能通过调控卵巢激素分泌及颗粒细胞的异常增殖参与卵泡的发育。Apelin 与 APJ 受体存在于人卵巢颗粒细胞中, 可以通过增加睾丸 3β -羟基类固醇脱氢酶(3β -HSD)蛋白表达并激活 Akt 通路, 在一定程度上促进颗粒细胞中胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 诱导的类固醇生成, 进而抑制 PCOS 患者中雄激素的优先合成, 影响卵泡的生长与闭锁。在水牛颗粒细胞中,

Apelin 可以促进增殖细胞核抗原(PCNA)的表达,抑制 Caspase-3 的表达,进而抑制其凋亡,该过程可能也参与了卵泡的生长与闭锁,干预 PCOS 的发生发展[46][47]。肠道菌群失调在 PCOS 发生发展中的作用近年来也受到广泛关注。研究表明,PCOS 组双歧杆菌、乳酸杆菌含量低于对照组,肠球菌、肠杆菌含量高于对照组,且与 visfatin 及 Apelin 显著相关,推测肠道菌群失调与脂肪因子发生异常可能通过影响胰岛素分泌及 IR 病变进程影响 PCOS 的病变进程[48]。

4.2. 抗炎脂肪因子

4.2.1. 脂联素(Adiponectin, ADPN)

脂联素(ADPN)是脂肪组织分泌的一种胰岛素增敏激素,由 244 个氨基酸组成,分子量 28 kDa,结构上可分为低分子量 ADPN、中分子量 ADPN 及高分子量 ADPN,在血液中发挥作用的主要是高分子量 ADPN。目前,已发现的 ADPN 受体有 3 种,分别为 ADPN 受体 1 (AdipoR1)、ADPN 受体 2 (AdipoR2)和 T-钙黏蛋白(T-cad)。ADPN 与其受体结合后,能够激活多种信号转导途径,其中最重要的两条途径包括 AMPK 途径和 cAMP-PKA 途径,在调控体内的代谢平衡的同时改善胰岛素抵抗、抗动脉粥样硬化、抗炎,参与调节糖代谢和脂代谢等,对人体的代谢稳态发挥着重要的作用[49][50]。

多项研究已证实 PCOS 女性的血清 ADPN 水平降低,且较低水平的 ADPN 水平与研究对象的 BMI 无关[51][52]。王杜娟等[52]纳入了 73 例 PCOS 女性作为试验组及 63 例因男方因素或输卵管因素不孕的育龄期女性作为对照组,研究发现试验组中 HOMA-IR 显著高于对照组,ADPN 表达低于对照组,并且 ADPN 与 HOMA-IR 成负相关,与国外研究结果高度一致[20]。ADPN 也参与了类固醇激素合成、卵泡发育及炎症过程。体外实验发现,通过上调 ADPN 水平改善了 DHT 诱导的 PCOS 实验小鼠代谢功能,并且使卵巢内 FSH 和 IGF-1 诱导的孕酮和雌二醇的合成增加。非排卵患者的 ADPN 水平低于正常排卵的 PCOS 患者,表明其在 PCOS 排卵障碍中的重要作用。体外研究显示 ADPN 抑制 LH 和雄激素分泌但促进排卵,推测 PCOS 中 ADPN 低水平可能会负向增加垂体 LH 分泌,导致 PCOS 患者出现高 LH 及高雄激素水平以及排卵功能障碍。小鼠中敲除 ADPN 基因可干扰激素合成、卵泡发育,降低生育能力。此外,T 也可以通过作用于脂肪组织上调各级炎症信号通路,降低以 IL-6 及 TNF- α 为代表的诸多炎症因子水平,影响 ADPN 分泌[53]-[55]。

4.2.2. 网膜素(Omentin)

网膜素(omentin)是由 Yang 等进行人类脂肪组织 cDNA 文库测序时发现的一个选择性高表达于网膜脂肪组织的蛋白激素。目前发现的网膜素亚型有: omentin-1、omentin-2,均位于染色体 1q22~q23 区,因此二者具有高度的氨基酸同源性。omentin-1 的水平与腹型肥胖、胰岛素抵抗及脂代谢、内皮功能调节及慢性炎症相关联,omentin-2 主要是由潘氏细胞分泌,并释放入小肠内腔,在小肠内高表达,在血液循环中几乎检测不到。因此,omentin-1 作为目前主要研究对象,在机体中发挥主要作用[56][57]。

大量研究表明,PCOS 患者的血清、卵泡液 omentin-1 水平显著降低,在 PCOS 炎症状态、IR 和类固醇激素产生的病理过程中起着重要作用[58]-[60]。邓岳红[61]研究表明,PCOS 组血清 omentin-1 水平显著低于健康对照组,而 HOMA-IR 则高于健康对照组,且两者呈负相关,这与王楠楠[62]、Yang [63]等研究结果一致,表明 PCOS 患者血清 omentin-1 的降低是导致患者出现 IR 的重要原因之一,而 IR 又进一步影响了 PCOS 的发生。体内外试验也验证了,经二甲双胍和利拉鲁肽治疗后,血清 omentin-1 水平升高,HOMA-IR 水平降低[64]-[66]。既往研究表明,网膜素通过 AMPK 介导的内皮一氧化氮合酶(eNOS)产生 NO,NO 抑制 JNK 的活化使 TNF- α 介导的环加氧酶 2 (COX-2)的产生减少,抑制炎症反应。也有研究中表示,PCOS 患者血浆低水平 omentin-1 与 TNF- α 升高及 IL-6 降低水平有关,IL-6 具有促炎和抗炎双重特性,因此尚不明确 omentin-1 在 PCOS 的炎症状态中是否具有驱动或抑制作用[58]。最后,omentin-1 与

激素紊乱可能也存在一定关系。研究表明,血清 omentin-1 水平与血清雌二醇呈正相关,与 LH/FSH、游离睾酮水平呈负相关。Mahde 等发现,血清 omentin-1 在月经周期不规律的 PCOS 女性血清网膜蛋白水平更高,这也证实了其在排卵功能障碍中的作用[67]。

4.2.3. 分泌型卷曲相关蛋白(SFRP)

分泌型卷曲相关蛋白(SFRP)家族是由心外膜脂肪组织产生的一种富含半胱氨酸结构域的生物活性分子,迄今为止,已经发现了该家族 5 种不同类型的成员:SFRP1、SFRP2、SFRP3、SFRP4 及 SFRP5。其中,SFRP5 是 2010 年发现的一种由内脏脂肪组织分泌的抗炎脂肪因子,可结合并拮抗 Wnt5a 发挥作用。SFRP5 通过与 Wnt5a 特异性结合,抑制非经典 Wnt 信号通路,在体内血糖、血脂、炎症反应的调节等方面发挥重要作用[68] [69]。

近些年来研究发现,中国 PCOS 患者血清中 SFRP5 水平降低,与正常人群存在明显差异,且其低表达与 PCOS 患者的 IR、炎症反应、卵巢功能异常密切相关[70]-[72]。动物试验表明,过表达的 SFRP5 可使得小鼠肝脏中的经典胰岛素信号通路胰岛素受体和 Akt 磷酸化水平增高,从而改善 IR,而二甲双胍治疗有效上调糖尿病大鼠血浆 SFRP5 水平,提示这可能是二甲双胍改善 IR 的作用机制。同时,这些研究也表明,PCOS 患者血清中 IL-6、hs-CRP、TNF- α 等促炎因子显著升高,且与 SFRP5 呈负相关,表明 SFRP5 参与了 PCOS 炎症反应。Wnt5a-JNK 信号通路可增加炎性基因的表达,促进机体的炎症反应,而 SFRP5 与 Wnt 受体都有一个富含半胱氨酸区域(CRD),这个特性使得 SFRP5 可竞争性的结合 Wnt 配体,进而负向调控 Wnt 通路,进而减少相关炎症因子的释放,减轻机体的炎症反应[72] [73]。SFRP5 水平与空腹胰岛素、LH、雌二醇水平呈反比,与 FSH 水平呈正比。这提示,血清 SFRP5 可能通过调节性激素和代谢作用来影响 PCOS 的进程。LH 和 FSH 均为促性腺激素,LH/FSH 比值过高会导致卵泡发育及排卵障碍同时高水平 LH 也会促进雄激素的分泌,导致多毛、痤疮等症状[74]。

5. 结论

尽管目前对炎症相关脂肪因子在 PCOS 中的研究取得了一定进展,但仍存在许多问题有待进一步探讨。未来的研究方向应聚焦于炎症相关脂肪因子在 PCOS 中的作用及机制进一步探索其作为诊断标志物和治疗靶点的可行性,为 PCOS 的治疗提供新策略。综上所述,炎症相关脂肪因子在 PCOS 的发生发展中发挥着重要作用,其与胰岛素抵抗、性激素紊乱、炎症反应、卵巢功能等密切相关。随着研究的不断深入,有望为 PCOS 的预防、诊断和治疗提供新的理论依据和实践方法。

基金项目

陕西省自然科学基金(编号:2024JC-YBMS-762);中国高校产学研创新基金(编号:2023HT055)。

参考文献

- [1] Kelly, C.C.J., Lyall, H., Petrie, J.R., Gould, G.W., Connell, J.M.C. and Sattar, N. (2001) Low Grade Chronic Inflammation in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **86**, 2453-2455. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7580>
- [2] 陈蕾, 李佳宁. 育龄期妇女多囊卵巢综合征炎症标志物与代谢紊乱的关系[J]. 中国医学创新, 2024, 21(34): 97-101.
- [3] Liu, M., Gao, J., Zhang, Y., Li, P., Wang, H., Ren, X., et al. (2015) Serum Levels of TSP-1, NF- κ B and TGF- β 1 in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) Patients in Northern China Suggest PCOS Is Associated with Chronic Inflammation. *Clinical Endocrinology*, **83**, 913-922. <https://doi.org/10.1111/cen.12951>
- [4] 谭雪梅, 赵敏, 解为全. 血清 MCP-1、omentin 联合 ES 检测诊断多囊卵巢综合征的临床意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(10): 1552-1555+1723.

- [5] 曹可馨. 多囊卵巢综合征患者血清炎症标志物与脂代谢异常的关系分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2024, 11(10): 18-20.
- [6] Liu, Y., Liu, H., Li, Z., Fan, H., Yan, X., Liu, X., *et al.* (2021) The Release of Peripheral Immune Inflammatory Cytokines Promote an Inflammatory Cascade in PCOS Patients via Altering the Follicular Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 685724. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.685724>
- [7] 龚凤英, 胡雯婧. 脂肪组织: 一个具有高度异质性和可塑性的内分泌和免疫器官[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(12): 1469-1474.
- [8] 华卉娟, 梁玉霞, 李岩, 等. 炎症相关脂肪因子与痴呆的研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2024, 40(3): 400-404.
- [9] Recinella, L., Orlando, G., Ferrante, C., Chiavaroli, A., Brunetti, L. and Leone, S. (2020) Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article 578966. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.578966>
- [10] 郭尧, 刘建荣. 瘦素在多囊卵巢综合征中作用机制的研究进展[J]. 中国性科学, 2021, 30(4): 29-32.
- [11] Zhao, X., Xiong, Y. and Shen, Y. (2023) Leptin Plays a Role in the Multiplication of and Inflammation in Ovarian Granulosa Cells in Polycystic Ovary Syndrome through the JAK1/STAT3 Pathway. *Clinics*, **78**, Article 100265. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2023.100265>
- [12] Namavar Jahromi, B., Dabaghmanesh, M.H., Parsanezhad, M.E. and Fatehpour, F. (2017) Association of Leptin and Insulin Resistance in PCOS: A Case-Controlled Study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, **15**, 423-428. <https://doi.org/10.29252/ijrm.15.7.423>
- [13] Martin, S.S., Qasim, A. and Reilly, M.P. (2008) Leptin Resistance. *Journal of the American College of Cardiology*, **52**, 1201-1210. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.060>
- [14] 袁浩, 牛志宏. 多囊卵巢综合征合并代谢综合征患者卵巢颗粒细胞瘦素启动子甲基化的研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2018, 38(11): 1312-1317.
- [15] 王娅, 黄文华, 邓俊良, 等. 重组牛抵抗素对鼠血糖和胰岛素含量的影响[J]. 中国兽医学报, 2015, 35(6): 949-952.
- [16] 王正义, 甘霖莉, 左之才. 抵抗素诱导肥胖机体胰岛素抵抗的炎症机制[J]. 动物营养学报, 2016, 28(6): 1670-1676.
- [17] Steppan, C.M., Bailey, S.T., Bhat, S., Brown, E.J., Banerjee, R.R., Wright, C.M., *et al.* (2001) The Hormone Resistin Links Obesity to Diabetes. *Nature*, **409**, 307-312. <https://doi.org/10.1038/35053000>
- [18] Munir, I., Yen, H., Baruth, T., Tarkowski, R., Azziz, R., Magoffin, D.A., *et al.* (2005) Resistin Stimulation of 17 α -Hydroxylase Activity in Ovarian Theca Cells *in Vitro*: Relevance to Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **90**, 4852-4857. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2152>
- [19] 张妍, 张慧英. 内脂素在多囊卵巢综合征中的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2016, 35(6): 506-509.
- [20] Bannigida, D.M., Nayak, S.B. and R., V. (2018) Serum Visfatin and Adiponectin—Markers in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Archives of Physiology and Biochemistry*, **126**, 283-286. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1518987>
- [21] 杨学敏, 古健, 沈慧敏, 等. 血清及卵泡液内脂素水平与多囊卵巢综合征的关系[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2013, 34(2): 266-270.
- [22] Kowalska, I., Straczkowski, M., Nikolajuk, A., Adamska, A., Karczewska-Kupczewska, M., Otziomek, E., *et al.* (2007) Serum Visfatin in Relation to Insulin Resistance and Markers of Hyperandrogenism in Lean and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction*, **22**, 1824-1829. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem118>
- [23] Fasshauer, M., Waldeyer, T., Seeger, J., Schrey, S., Ebert, T., Kratzsch, J., *et al.* (2008) Serum Levels of the Adipokine Visfatin Are Increased in Pre-Eclampsia. *Clinical Endocrinology*, **69**, 69-73. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03147.x>
- [24] 朱晓娟, 邱杭, 刘圣兰, 等. Chemerin 在多囊卵巢综合征中的研究进展[J]. 生理学报, 2024, 76(3): 429-437.
- [25] Palomba, S., Seminara, G., Costanzi, F., Caserta, D. and Aversa, A. (2024) Chemerin and Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Its Role as a Biomarker and Therapeutic Target. *Biomedicines*, **12**, Article 2859. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12122859>
- [26] Kabiri, N., Tabandeh, M.R. and Tabatabaie, S.R.F. (2014) Beneficial Effects of Pioglitazone and Metformin in Murine Model of Polycystic Ovaries via Improvement of Chemerin Gene Up-Regulation. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, **22**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/2008-2231-22-39>
- [27] 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>

- [28] 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>
- [29] Wang, Q., Kim, J.Y., Xue, K., Liu, J., Leader, A. and Tsang, B.K. (2012) Chemerin, a Novel Regulator of Follicular Steroidogenesis and Its Potential Involvement in Polycystic Ovarian Syndrome. *Endocrinology*, **153**, 5600-5611. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1424>
- [30] 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>
- [31] Zhu, X.J., Qiu, H., Liu, S.L., *et al.* (2024) Research Progress of Chemerin in Polycystic Ovary Syndrome. *Acta Physiologica Sinica*, **76**, 429-437.
- [32] Ovali, M.A. and Bozgeyik, I. (2022) Asprosin, a C-Terminal Cleavage Product of Fibrillin 1 Encoded by the *FBN1* Gene, in Health and Disease. *Molecular Syndromology*, **13**, 175-183. <https://doi.org/10.1159/000520333>
- [33] Duerschmid, C., He, Y., Wang, C., Li, C., Bournat, J.C., Romere, C., *et al.* (2017) Asprosin Is a Centrally Acting Orexigenic Hormone. *Nature Medicine*, **23**, 1444-1453. <https://doi.org/10.1038/nm.4432>
- [34] Hoffmann, J.G., Xie, W. and Chopra, A.R. (2020) Energy Regulation Mechanism and Therapeutic Potential of Asprosin. *Diabetes*, **69**, 559-566. <https://doi.org/10.2337/dbi19-0009>
- [35] 董思彤, 贾双硕, 王秀霞. 白脂素功能及其在多囊卵巢综合征中的作用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(8): 869-871.
- [36] Alan, M., Gurlek, B., Yilmaz, A., Aksit, M., Aslanipour, B., Gulhan, I., *et al.* (2018) Asprosin: A Novel Peptide Hormone Related to Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecological Endocrinology*, **35**, 220-223. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1512967>
- [37] 谭丽, 袁巾惠, 禹果, 等. 不同体重管理方式对超重或肥胖型多囊卵巢综合征体外受精-胚胎移植助孕结局影响研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(3): 362-366.
- [38] Mohallem, R. and Aryal, U.K. (2020) Regulators of TNF α Mediated Insulin Resistance Elucidated by Quantitative Proteomics. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 20878. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77914-1>
- [39] Janoschek, R., Hoffmann, T., Morcos, Y.A.T., Sengle, G., Dötsch, J. and Hucklenbruch-Rother, E. (2020) Asprosin in Pregnancy and Childhood. *Molecular and Cellular Pediatrics*, **7**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s40348-020-00110-8>
- [40] Shin, K., Chapman, N.A., Sarker, M., Kenward, C., Huang, S.K., Weatherbee-Martin, N., *et al.* (2017) Bioactivity of the Putative Apelin Proprotein Expands the Repertoire of Apelin Receptor Ligands. *Biochimica et Biophysica Acta—General Subjects*, **1861**, 1901-1912. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.05.017>
- [41] 江黎晨, 章秋, 胡红琳. Apelin 在 多 囊 卵 巢 综 合 征 中 的 研 究 进 展[J]. 临床荟萃, 2023, 38(3): 285-288.
- [42] 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.
- [43] Kuai, D., Tang, Q., Wang, X., Yan, Q., Tian, W. and Zhang, H. (2024) Relationship between Serum Apelin, Visfatin Levels, and Body Composition in Polycystic Ovary Syndrome Patients. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **297**, 24-29. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.03.034>
- [44] 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>
- [45] Palmer, E.S., Irwin, N. and O'Harte, F.P. (2022) Potential Therapeutic Role for Apelin and Related Peptides in Diabetes: An Update. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, **15**, Article 11795514221074679. <https://doi.org/10.1177/11795514221074679>
- [46] 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>
- [47] Shokrollahi, B., Zheng, H., Ma, X. and Shang, J. (2023) The Effects of Apelin on IGF1/FSH-Induced Steroidogenesis, Proliferation, Bax Expression, and Total Antioxidant Capacity in Granulosa Cells of Buffalo Ovarian Follicles. *Veterinary Research Communications*, **47**, 1523-1533. <https://doi.org/10.1007/s11259-023-10107-z>
- [48] 彭丽敏, 韩丽荣, 焦玉梅. 多囊卵巢综合征不孕患者肠道菌群与血清性激素及脂肪因子关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(7): 1612-1616.
- [49] Khoramipour, K., Chamari, K., Hekmatikar, A.A., Ziyaiyan, A., Taherkhani, S., Elguindy, N.M., *et al.* (2021)

- Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. *Nutrients*, **13**, Article 1180. <https://doi.org/10.3390/nu13041180>
- [50] 李天鹤, 刘瑞霞, 岳文涛, 等. 脂联素在多囊卵巢综合征中作用机制的进展[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(11): 1371-1375.
- [51] Kiranmayi, V., Gowthami, P., Sandya Rani, B., Suresh, V. and Vijayalakshmi Devi, B. (2019) Study of Serum Adiponectin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Indian Journal of Obstetrics and Gynecology Research*, **6**, 288-292. <https://doi.org/10.18231/ijogr.2019.065>
- [52] 王杜娟, 杨芸. 多囊卵巢综合征患者中血清脂联素、瘦素水平与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(16): 18-20.
- [53] 唐子轩, 李璟, 黄琦, 等. 多囊卵巢综合征患者脂联素与游离睾酮指数及胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(8): 927-932+938.
- [54] Pekcan, M., Tokmak, A., Akkaya, H., Pekcan, G., Onur, A., Kısa, Ü., et al. (2019) Assessment of the Relationship between Serum High Molecular Weight Adiponectin Hormone Levels and Insulin Resistance in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Hormone and Metabolic Research*, **51**, 261-266. <https://doi.org/10.1055/a-0867-0886>
- [55] Chen, P., Jia, R., Liu, Y., Cao, M., Zhou, L. and Zhao, Z. (2022) Progress of Adipokines in the Female Reproductive System: A Focus on Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 881684. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.881684>
- [56] 周吉银, 张祚, 刘远志, 等. 新型脂肪因子网膜素-1 抗炎作用的研究进展[J]. 生理科学进展, 2018, 49(2): 149-152.
- [57] Tan, Y., Zheng, X. and Tang, C. (2015) The Protective Functions of Omentin in Cardiovascular Diseases. *Clinica Chimica Acta*, **448**, 98-106. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.05.019>
- [58] Franik, G., Sadlocha, M., Madej, P., Owczarek, A., Skrzypulec-Plinta, V., Plinta, R., et al. (2020) Circulating Omentin-1 Levels and Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome. *Ginekologia Polska*, **91**, 308-312. <https://doi.org/10.5603/gp.2020.0057>
- [59] Kenawi, M.Z., Akl, E.M., Sabry, J.H. and Mostafa, S.T. (2019) Evaluation of Serum Level of Omentin-1 in Females with Hirsutism. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **19**, 535-539. <https://doi.org/10.1111/jocd.13043>
- [60] Tang, Y., Yu, J., Zeng, Z., Liu, Y., Liu, J. and Xu, J. (2016) Circulating Omentin-1 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *Gynecological Endocrinology*, **33**, 244-249. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1254180>
- [61] 邓岳红. 多囊卵巢综合征患者血清网膜素水平及其临床意义[J]. 河北医学, 2018, 24(2): 232-235.
- [62] 王楠楠, 赵晓娟, 陈薇, 等. 大鼠血清网膜素-1 水平与胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国病理生理杂志, 2014(12): 2276-2279.
- [63] Yang, H., Ma, Y., Lu, X., Liang, X., Suo, Y., Huang, Z., et al. (2015) The Correlation of Plasma Omentin-1 with Insulin Resistance in Non-Obese Polycystic Ovary Syndrome. *Annales d'Endocrinologie*, **76**, 620-627. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.08.002>
- [64] Tan, B.K., Adya, R., Farhatullah, S., Chen, J., Lehnert, H. and Randeva, H.S. (2010) Metformin Treatment May Increase Omentin-1 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes*, **59**, 3023-3031.
- [65] 宋艳丽, 孙自学, 卫爱武. 二甲双胍对多囊卵巢综合征大鼠血清中网膜素-1 水平的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2019, 38(1): 23-27.
- [66] 陆新虹, 杨海燕, 罗佐杰, 等. 利拉鲁肽对 PCOS 大鼠糖代谢及 Omentin 的影响研究[C]//中国转化医学和整合医学研究会. 中国转化医学和整合医学学术交流会(上海站)论文汇编. 广西医科大学第一附属医院内分泌科; 中华高血压杂志社, 2015: 327-328.
- [67] Mahde, A., Shaker, M. and Al-Mashhadani, Z. (2009) Study of Omentin1 and Other Adipokines and Hormones in PCOS Patients. *Oman Medical Journal*, **24**, 108-118.
- [68] Tasgoz, F.N., Kender Erturk, N. and Temur, M. (2022) Circulating Level of Serum Secreted Frizzled-Related Protein 5 Decreases in Polycystic Ovary Syndrome. *Biomarkers*, **27**, 483-487. <https://doi.org/10.1080/1354750x.2022.2064549>
- [69] Ouchi, N., Higuchi, A., Ohashi, K., Oshima, Y., Gokce, N., Shibata, R., et al. (2010) Sfrp5 Is an Anti-Inflammatory Adipokine That Modulates Metabolic Dysfunction in Obesity. *Science*, **329**, 454-457. <https://doi.org/10.1126/science.1188280>
- [70] 祖米然·热西提, 阿斯木古丽·克力木, 努尔比亚·阿布拉. 多囊卵巢综合征患者血清 Kruppel 样因子 7、分泌型卷曲相关蛋白 5 表达水平及其与代谢、性激素指标相关性[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(6): 638-640.
- [71] 夏雪, 刘丽丽. 多囊卵巢综合征患者血清分泌型卷曲相关蛋白 5 的表达及其与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(22): 4307-4310.

-
- [72] Zhang, Y., Ran, Y., Kong, L., Geng, L., Huang, H., Zhang, H., *et al.* (2021) Decreased SFRP5 Correlated with Excessive Metabolic Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome Could Be Reversed by Metformin: Implication of Its Role in Dysregulated Metabolism. *Journal of Ovarian Research*, **14**, Article No. 97.
<https://doi.org/10.1186/s13048-021-00847-4>
- [73] 朱伟, 郑世霞, 柯琳秋, 等. 分泌性卷曲相关蛋白 5 表达上调对小鼠肝脏糖代谢的影响[J]. 生命科学研究, 2017, 21(6): 523-526.
- [74] 林晶, 彭国平, 闵洁. 血清 SFRP5 水平、LH/FSH 比值联合卵巢超声对多囊卵巢综合征不孕患者的诊断价值[J]. 生殖医学杂志, 2024, 33(4): 473-478.