

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.01.013

• 临床研究 •

多囊卵巢综合征患者血清 HSP70、IMA 水平的变化
及与性激素和氧化应激的相关性研究 *岳 静¹ 王丽娜² 杨 蕊² 杨 纨² 周 旋¹ 赖少阳¹ 周罗绮¹ 赵 捷^{2Δ}(1 华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科, 湖北 武汉 430030; 2 北京大学第三医院妇产科生殖医学中心;
国家妇产疾病临床医学研究中心; 辅助生殖教育部重点实验室(北京大学) 北京 100191)

摘要 目的:探讨多囊卵巢综合征(PCOS)患者血清热休克蛋白 70(HSP70)、缺血修饰白蛋白(IMA)水平的变化及与性激素指标和氧化应激指标的相关性。**方法:**选择 2017 年 6 月~2018 年 6 月华中科技大学同济医学院附属同济医院收治的未经治疗的初诊 PCOS 患者 87 例为 PCOS 组,另随机选择同期在本院进行体检的健康育龄妇女 87 例为对照组,比较两组血清 HSP70、IMA、性激素指标、氧化应激指标,分析血清 HSP70、IMA 水平与性激素、氧化应激的相关性。**结果:**PCOS 组患者血清卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、睾酮(T)、8-异前列腺素 F_{2α}(8-isoPGF_{2α})、丙二醛(MDA)、HSP70、IMA 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);PCOS 组患者血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);PCOS 组血清雌二醇(E₂)、泌乳素(PRL)水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。PCOS 患者血清 HSP70、IMA 水平与血清 FSH、LH、T、8-isoPGF_{2α}、MDA 水平呈正相关关系,与 SOD、GSH-Px 水平呈负相关关系($P<0.05$),与 E₂、PRL 水平无显著相关性($P>0.05$)。**结论:**血清 HSP70、IMA 水平在 PCOS 患者呈现异常升高,其水平改变与性激素及氧化应激水平密切相关,提示 HSP70、IMA 可能参与了 PCOS 的病理过程,临床检测 HSP70、IMA 的水平变化有可能为 PCOS 诊疗提供有效的预测作用。

关键词:多囊卵巢综合征;热休克蛋白 70;缺血修饰白蛋白;性激素;氧化应激

中图分类号:R711.75 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)01-63-05

Changes of Serum HSP70 and IMA Levels in Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Their Correlation with Sex Hormones and Oxidative Stress*

YUE Jing¹, WANG Li-na², YANG Ru², YANG Wan², ZHOU Xuan¹, LAI Shao-yang¹, ZHOU Luo-qi¹, ZHAO Jie^{2Δ}

(1 Department of Gynaecology and Obstetrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430030, China; 2 Center for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University Third Hospital, National Clinical Research Center for Obstetrics and Gynecology, Key Laboratory of Assisted Reproduction (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China)

ABSTRACT Objective: To explore the changes of heat shock protein 70 (HSP70) and ischemic modified albumin (IMA) in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and their correlation with sex hormones and oxidative stress. **Methods:** 87 patients with untreated initial diagnosed PCOS admitted to Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology from June 2017 to June 2018 were selected as PCOS group. A total of 87 healthy women who underwent physical examination at the same time were randomly selected as the control group. The serum levels of HSP70, IMA, sex hormones and oxidative stress indexes were compared between the two groups, the correlation between serum HSP70, IMA levels and sex hormones, oxidative stress indexes were analyzed. **Results:** The levels of serum follicular stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone (T), 8-isoprostaglandin F_{2α} (8-isoPGF_{2α}), malondialdehyde (MDA), HSP70 and IMA in the PCOS group were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum levels of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in the PCOS group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were no significant differences in serum estradiol (E₂) and prolactin (PRL) levels between the PCOS group and the control group ($P>0.05$). Serum HSP70 and IMA levels in PCOS patients were positively correlated with serum FSH, LH, T, 8-isoPGF_{2α} and MDA levels, negatively correlated with SOD and GSH-Px levels ($P<0.05$), but there were no significant correlation with E₂ and PRL levels ($P>0.05$). **Conclusion:** The levels of serum HSP70 and IMA in the PCOS patients are abnormally high, and the level changes of the serum are closely related to the sex hormones and oxidative stress. It is suggested that HSP70 and IMA may

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81871311);国家重点研发计划项目(2018YFC1002104)

作者简介:岳静(1974-),女,博士,副主任医师,研究方向:妇产学,E-mail: yuejing123h@sina.com

Δ 通讯作者:赵捷(1973-),女,博士,副主任医师,教授,研究方向:生殖医学,E-mail: 2358044941@qq.com

(收稿日期:2019-05-23 接受日期:2019-06-18)

be involved in the pathological process of PCOS. Clinical detection of HSP70 and IMA may provide an effective predictive role for PCOS diagnosis and treatment.

Key words: Polycystic ovarian syndrome; Heat shock protein 70; Ischemia modified albumin; Sex hormones; Oxidative stress

Chinese Library Classification(CLC): R711.75 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)01-63-05

前言

多囊卵巢综合征(Polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种常见的内分泌及代谢异常所导致的疾病,常发于育龄期妇女,其主要临床表现为月经周期紊乱、不孕、多毛和/或痤疮,严重影响了患者及其家庭的生活质量^[1,2]。既往研究^[3,4]显示PCOS患者的性激素、氧化应激等多种生化指标发生异常改变,但仅依靠检测性激素、氧化应激等生化指标较难辨别PCOS复杂的病情多样性与明确PCOS可能的发病机制,给临床诊疗带来诸多不便。热休克蛋白70(Heat shock protein 70, HSP70)属于由高温或应激状态诱导的蛋白家族,在结构上高度保守,通过修复易变性蛋白,帮助新合成的多肽键进行生理折叠与伸展,具有分子伴侣、协同免疫、参与细胞凋亡等功能^[5-7]。缺血修饰白蛋白(Ischemia modified albumin, IMA)是近年来新发现可反映血管损伤和氧化应激的标志物,可用于早期评估多种疾病的血管损伤和氧化应激状态,特别是在心肌缺血的早期诊断中具有极高的敏感性,能在心肌缺血早期可逆阶段被检出^[8,9]。然而,目前关于PCOS患者血清HSP70、IMA的表达情况尚不十分明确,因此本文分析PCOS患者血清HSP70、IMA的水平变化情况及与性激素指标和氧化应激指标的相关性,以期PCOS的临床诊疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择2017年6月~2018年6月华中科技大学同济医学院附属同济医院收治的未经治疗的初诊PCOS患者87例为PCOS组。纳入标准:(1)育龄期已婚妇女,家庭生活正常。(2)满足中国现行PCOS诊断、治疗专家共识里的诊断标准^[10],即:满足以下3条中的2条即诊断为PCOS:①高雄激素的临床表现和/或高雄激素血症;②无排卵或稀发排卵;③超声表现为多囊卵巢(卵巢体积>10 mL,和/或一侧或双侧卵巢有12个以上直径2~9 mm的卵泡)。(3)一般资料完整,无其他内分泌疾病或代谢性疾病。(4)无近期感染史,近3个月内无口服避孕药、降血脂类药物、降糖药和糖皮质激素等药物服用史。(5)体质指数(Body Mass Index, BMI)18~26 kg/m²。排除标准:(1)合并心血管疾病、肝肾功能不全者。(2)伴有恶性肿瘤者。(3)随诊失访或病历资料不完整者。入选的87例PCOS患者,年龄22~38岁,平均(27.63±4.28)岁;BMI 19.34~24.57 kg/m²,平均(22.34±1.16)kg/m²;教育年限9~16年,平均(13.25±1.73)年;家庭人均月收入2000~8000元,平均(4126.73±689.75)元。另采用随机抽样的方法选择同期在本院进行体检的健康育龄女性87例为对照组,年龄21~40岁,平均(28.89±4.52)岁;BMI 18.68~25.17 kg/m²,平均(22.14±1.31)kg/m²;教育年限9~17年,平均(14.97±1.02)年;家庭人均月收入2000~9000元,平均

(4193.74±772.18)元。两组对象的年龄、BMI、文化程度及家庭经济状况等一般人口学资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者知情本研究并签署同意书,本研究经我院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 血标本采集 采血前通知受试者采血时至少空腹8h以上,所有受试者均于月经周期第3d(月经紊乱者行B超检查,未见优势卵泡时采集;闭经者不限),采血时间为上午9点左右,静坐30 min后采集外周静脉血6 mL,血样收集后3500 r/min离心10 min,有效离心半径10 cm,分离血清存于-80℃冰箱待测定。所有标本均一次检测完毕,未经反复冻融。

1.2.2 性激素水平检测 采用免疫化学发光法检测两组受试者血清标本性激素水平,仪器采用美国Beckman AU5800型全自动生化分析仪,性激素指标包括:卵泡刺激素(Follicle stimulating hormone, FSH)、泌乳素(Prolactin, PRL)、促黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)、雌二醇(Estradiol, E₂)、睾酮(Testosterone, T)。按照ELISA试剂盒(优尔生生物科技有限公司)步骤进行。

1.2.3 氧化应激指标检测 8-异前列腺素F_{2α}(8-iso-prostaglandin F_{2α}, 8-iso-PGF_{2α}):采用酶联免疫双抗体夹心法测定,试剂盒购于德国DRG公司,仪器为Anthos 2010酶标仪;采用硫代巴比妥酸荧光比色法测定血清丙二醛(Malondialdehyde, MDA)水平,试剂盒购于上海信裕生物技术有限公司;采用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)水平,采用二硫代硝基苯甲酸比色法测定谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GSH-Px),试剂盒均购于南京建成生物公司。严格按照试剂盒说明进行操作。

1.2.4 血清HSP70、IMA水平检测 采用酶联免疫吸附试验测定血清HSP70水平,试剂盒购于上海晶抗生物工程有限公司;采用白蛋白-钴离子结合试验(Albumin cobalt binding, ACB)测定血清IMA水平,试剂盒购于浙江蓝森生物科技有限公司。试验过程均严格按照试剂盒说明进行操作。

1.3 统计学方法

采用SPSS24.0统计学软件进行统计分析,性激素指标、氧化应激指标、血清HSP70、IMA水平等计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,采用t检验;血清HSP70、IMA水平与性激素指标、氧化应激指标的相关性采用Pearson相关分析。检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组血清性激素指标比较

PCOS组患者血清FSH、LH、T水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);PCOS组血清E₂、PRL水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表1。

2.2 两组血清氧化应激指标比较

PCOS 组患者血清 8-isoPGF2 α 、MDA 水平高于对照组, SOD、GSH-Px 水平低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 2。

2.3 两组血清 HSP70、IMA 水平比较

PCOS 组患者血清 HSP70、IMA 水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 3。

2.4 相关性分析

Pearson 相关分析显示, PCOS 患者血清 HSP70、IMA 水平

与血清 FSH、LH、T、8-isoPGF2 α 、MDA 水平呈正相关关系($P<0.05$), 与 SOD、GSH-Px 水平呈负相关关系($P<0.05$), 与 E₂、PRL 水平无显著相关性($P>0.05$)。详见表 4。

3 讨论

PCOS 是一种常见的内分泌性疾病, 正常育龄女性的发病率为 5%~10%, 而月经异常女性的发病率为 70%~80%, 对女性的健康威胁极大^[11,12]。一般情况下, PCOS 患者双侧卵巢可见大量小卵泡, 然而此类小卵泡却难以形成周期性成熟卵泡, 因

表 1 两组血清 FSH、LH、E₂、T 及 PRL 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum FSH, LH, E₂, T and PRL levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	FSH(mIU/mL)	LH(mIU/mL)	E ₂ (pg/mL)	T(pg/mL)	PRL(ng/mL)
PCOS group	87	6.68 $\pm$ 1.06	11.56 $\pm$ 2.43	51.76 $\pm$ 12.64	2.68 $\pm$ 0.85	16.58 $\pm$ 7.38
Control group	87	5.06 $\pm$ 0.74	6.21 $\pm$ 1.74	49.58 $\pm$ 14.15	1.04 $\pm$ 0.52	17.16 $\pm$ 10.43
t		2.134	5.984	0.642	3.071	0.512
P		0.041	0.000	0.837	0.031	0.887

表 2 两组血清 8-isoPGF2 α 、MDA、SOD 及 GSH-Px 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum 8-isoPGF2 α , MDA, SOD and GSH-Px levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	8-isoPGF2 α (ng/L)	MDA(nmol/mL)	SOD(U/L)	GSH-Px(μ U/L)
PCOS group	87	184.82 $\pm$ 16.53	6.14 $\pm$ 1.06	62.43 $\pm$ 9.65	163.64 $\pm$ 22.48
Control group	87	65.26 $\pm$ 7.64	3.05 $\pm$ 1.13	84.78 $\pm$ 10.64	214.65 $\pm$ 27.67
t		13.846	5.716	7.685	6.794
P		0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 两组血清 HSP70、IMA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum HSP70 and IMA levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	HSP70(ng/mL)	IMA(U/mL)
PCOS group	87	0.26 $\pm$ 0.11	74.36 $\pm$ 11.62
Control group	87	0.19 $\pm$ 0.08	41.37 $\pm$ 8.25
t		2.142	7.894
P		0.039	0.000

表 4 PCOS 患者血清 HSP70、IMA 水平与性激素、氧化应激指标的相关性

Table 4 Correlation of serum HSP70 and IMA levels with sex hormones and oxidative stress indicators in PCOS patients

Items	Indexes	HSP70		IMA	
		r	P	r	P
Sex hormones indexes	FSH	0.427	0.036	0.312	0.034
	LH	0.588	0.000	0.601	0.000
	E ₂	0.285	0.714	0.274	0.755
	T	0.315	0.039	0.463	0.038
	PRL	0.242	0.769	0.231	0.772
Oxidative stress indexes	8-isoPGF2 α	0.594	0.000	0.613	0.000
	MDA	0.595	0.000	0.598	0.000
	SOD	-0.438	0.003	-0.449	0.002
	GSH-Px	-0.556	0.001	-0.472	0.001

此 PCOS 是一种典型的卵泡发育障碍性疾病。有研究^[13-15]证实, PCOS 患者机体存在糖脂代谢障碍、高雄性激素和胰岛素抵抗,进而引发高血糖、高游离脂肪酸等异常情况,导致活性自由基产生过剩,使机体处于氧化应激状态。另有研究^[16,17]表明,正常卵泡内分泌微环境也存在氧化与抗氧化的动态平衡,当其处于氧化应激环境时,卵泡局部微环境的氧化与抗氧化机制失衡,致使卵母细胞发育能力受阻,卵巢不能正常排卵,出现 PCOS 的典型特征。由此可见,性激素水平、氧化应激等与 PCOS 的发生、发展密切相关。本研究显示,PCOS 组患者血清性激素指标中的 FSH、LH、T 水平显著高于对照组;氧化应激指标 8-isoPGF2 α 、MDA 水平高于对照组,SOD、GSH-Px 水平低于对照组。也证实 PCOS 患者性激素指标及氧化应激指标发生异常改变。然而,不同生理周期妇女其性激素水平正常参考值变化范围较大,如果依靠检测氧化应激指标及性激素指标为 PCOS 的诊疗提供信息,临床操作比较麻烦。

HSP70 在应激反应及慢性炎症反应中的表达异常升高已被证实,HSP70 对自由基的释放及炎症细胞浸润具有重要的抑制作用^[18]。目前,关于 HSP70 的研究主要集中在肺损伤、肿瘤及糖尿病等领域,其在 PCOS 患者血清中的变化情况尚不十分清楚,其对 PCOS 诊疗的意义有待进一步研讨。在正常的生理条件下,人体内白蛋白的氨基末端可与铜、钴、镍等金属相结合,但当白蛋白流经组织缺血时,受自由基损伤和能量依赖性细胞膜破裂的影响,白蛋白的氨基末端序列会发生改变,这种经修饰改变后,与金属结合的能力降低的白蛋白即称为 IMA^[19,20]。既往研究^[21]证实,心肌缺血、脑梗死、急性冠脉综合征、肺栓塞等缺血事件及高脂血症、2 型糖尿病患者血清 IMA 水平异常升高。目前虽有学者开始关注 PCOS 患者血清 IMA 水平变化,但研究报告较为罕见,有待进一步研讨。

本研究显示,PCOS 组患者血清 HSP70、IMA 水平较对照组升高,提示较健康女性而言,PCOS 患者血清 HSP70、IMA 水平异常升高,通过检测血清 HSP70、IMA 水平变化可能有助于 PCOS 的诊疗。PCOS 患者血清 HSP70 水平升高,可能与 HSP70 具有抑制自由基释放、氧化应激及炎症细胞浸润的作用有关^[22,23]。通常而言,机体血清中 HSP70 含量较低,当机体处于应激状态时,为适应必要的调节酶活性和细胞功能,其水平升高。血清 HSP70 可诱导多种炎症介质和细胞因子的释放,具有促炎作用,其水平升高提示免疫系统异常,存在过度炎症反应情况^[24]。PCOS 患者血清 IMA 水平升高可能与 PCOS 患者氧化应激、性激素水平异常改变有关。PCOS 患者机体的糖脂代谢障碍和胰岛素抵抗使患者机体处于氧化应激状态,而氧化应激状态可导致患者机体雄性激素升高^[25],而患者血清 IMA 水平也异常升高,推测 IMA 水平升高提示患者机体存在氧化应激状态和高雄性激素水平状态。本研究的相关分析显示,PCOS 患者血清 HSP70、IMA 水平与血清 FSH、LH、T、8-isoPGF2 α 、MDA 水平呈正相关关系,与 SOD、GSH-Px 水平呈负相关关系,但血清 HSP70、IMA 水平与 E₂、PRL 水平无显著相关性。FSH、LH、T、E₂、PRL 是反映机体性激素水平的主要指标^[26,27]。SOD、GSH-Px 是重要的抗氧化酶,在机体氧化-抗氧化动态平衡发挥重要调节作用;8-isoPGF2 α 是细胞膜上酯化花生四烯酸受自由基攻击后裂解形成的脂质过氧化产物,是氧化应激的敏

感指标^[28];MDA 是反映机体氧化应激水平和强度的重要指标,氧化应激水平越激烈,MDA 水平越高^[29,30]。由此可见,PCOS 已不是一种单纯的妇科疾病,而是一种由复杂多因素参与的内分泌紊乱综合征。单靠检测某项性激素指标或某项氧化应激指标对该病诊疗的意义有限。而 PCOS 患者血清 HSP70、IMA 水平与多种性激素指标和氧化应激指标存在相关性,血清 HSP70、IMA 水平升高提示患者存在炎症、氧化应激、高雄性激素水平状态,通过检测血清 HSP70、IMA 水平可以为 PCOS 的诊断、治疗及预后评估提供较丰富的信息,推测血清 HSP70、IMA 具有作为预测 PCOS 患者临床预后的潜能。然而,血清 HSP70、IMA 对 PCOS 具体的诊断价值及对 PCOS 患者临床预后的价值尚待进一步的专题研究予以证实。

综上所述,PCOS 患者血清 HSP70、IMA 水平异常升高,与多种性激素指标 (FSH、LH、T) 和氧化应激指标 (8-isoPGF2 α 、MDA、SOD、GSH-Px) 密切相关,监测血清 HSP70、IMA 水平能更全面反映 PCOS 患者的病情,为临床诊治 PCOS 提供依据。

参考文献 (References)

- [1] Reinehr T, Kulle A, Rothermel J, et al. Weight loss in obese girls with polycystic ovarian syndrome is associated with a decrease in Anti-Muellerian Hormone concentrations [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 87(2): 185-193
- [2] Simões-Pereira J, Nunes J, Aguiar A, et al. Influence of body mass index in anti-Müllerian hormone levels in 951 non-polycystic ovarian syndrome women followed at a reproductive medicine unit [J]. Endocrine, 2018, 61(1): 144-148
- [3] 马宁,周知,涂志华,等. 肥胖型和瘦型 PCOS 与酶类抗氧化剂和内分泌代谢指标的相关性分析 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(17): 4093-4095
- [4] 邹建平,陈颖,李圣贤,等. 多囊卵巢综合征患者不同雄激素指标与血脂和糖脂代谢的相关性研究 [J]. 医学研究杂志, 2017, 46(9): 171-174
- [5] Cesa LC, Shao H, Srinivasan SR, et al. X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) is a client of heat shock protein 70 (Hsp70) and a biomarker of its inhibition [J]. J Biol Chem, 2018, 293(7): 2370-2380
- [6] Giri B, Sethi V, Modi S, et al. "Heat shock protein 70 in pancreatic diseases: Friend or foe" [J]. J Surg Oncol, 2017, 116(1): 114-122
- [7] Poole OJ, K?llisch G, Heine H, et al. Plasmodium falciparum Heat Shock Protein 70 Lacks Immune Modulatory Activity [J]. Protein Pept Lett, 2017, 24(6): 503-510
- [8] Thielmann M, Pasa S, Holst T, et al. Heart-Type Fatty Acid Binding Protein and Ischemia-Modified Albumin for Detection of Myocardial Infarction After Coronary Artery Bypass Graft Surgery [J]. Ann Thorac Surg, 2017, 104(1): 130-137
- [9] Inal ZO, Erdem S, Gederet Y, et al. The impact of serum adropin and ischemia modified albumin levels based on BMI in PCOS [J]. Endokrynol Pol, 2018, 69(2): 135-141
- [10] 全国卫生产业企业管理协会妇幼健康产业分会生殖内分泌. 青春多卵巢综合征诊治共识 [J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(9): 767-770
- [11] 蒋婷婷. 多囊卵巢综合征的病因研究 [J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(6): 422-427
- [12] Pasch L, He SY, Huddleston H, et al. Clinician vs Self-ratings of

- Hirsutism in Patients With Polycystic Ovarian Syndrome: Associations With Quality of Life and Depression [J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(7): 783-788
- [13] 蒋秀英. 性激素结合球蛋白对PCOS患者糖代谢异常及胰岛素抵抗的评估价值[J]. *医学临床研究*, 2017, 34(3): 427-430
- [14] Condorelli RA, Calogero AE, Di Mauro M, et al. PCOS and diabetes mellitus: from insulin resistance to altered beta pancreatic function, a link in evolution[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(9): 665-667
- [15] Li S, Chu Q, Ma J, et al. Discovery of novel lipid profiles in PCOS: Do insulin and androgen oppositely regulate bioactive lipid production[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(3): 810-821
- [16] 刘静, 张常春, 付秋平, 等. 邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯青春前期暴露对雌性大鼠性激素水平及卵巢抗氧化系统的影响[J]. *环境与健康杂志*, 2017, 34(2): 95-98
- [17] 徐芳, 侯丽辉, 刘颖华, 等. 不同证型多囊卵巢综合征患者的临床和生化特征研究[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(8): 1527-1531, 1539
- [18] 张育, 杜乃东, 刘岩. Hsp70对糖氧剥夺诱导的星形胶质细胞存活、凋亡及分泌炎症因子的影响[J]. *山东医药*, 2016, 56(40): 37-39
- [19] Yavuz F, Biyik M, Asil M, et al. Serum ischemic modified albumin (IMA) concentration and IMA/albumin ratio in patients with hepatitis B-related chronic liver diseases[J]. *Turk J Med Sci*, 2017, 47(3): 947-953
- [20] Seshadri Reddy V, Bukke S, Munikumar M. Elevated levels of the circulatory ischemia-modified albumin in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(10): 868-874
- [21] 万芳, 高应东. 缺血修饰蛋白的临床应用进展[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(7): 823-826
- [22] Wang H, Tang C, Jiang Z, et al. Glutamine promotes Hsp70 and inhibits α -Synuclein accumulation in pheochromocytoma PC12 cells [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1253-1259
- [23] Gao H, Meng J, Xu M, et al. Serum Heat Shock Protein 70 Concentration in Relation to Polycystic Ovary Syndrome in a Non-Obese Chinese Population[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67727
- [24] Hulina A, Rajković M, Jakšić Despot D, et al. Extracellular Hsp70 induces inflammation and modulates LPS/LTA-stimulated inflammatory response in THP-1 cells [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2018, 23(3): 373-384
- [25] 郝晓园. 性激素结合球蛋白在育龄期多囊卵巢综合征合并糖代谢异常患者血清中的表达及检测价值 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(2): 172-174
- [26] 袁启龙, 陆杉, 卢兴宏, 等. 性激素及精浆生化检测指标与精液液化时间的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(1): 95-98
- [27] Fang X, Wang L, Wu C, et al. Sex Hormones, Gonadotropins, and Sex Hormone-binding Globulin in Infants Fed Breast Milk, Cow Milk Formula, or Soy Formula[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4332
- [28] Pop B, Niculae AŞ, Pop TL, et al. Individuals with autism have higher 8-Iso-PGF $_{2\alpha}$ levels than controls, but no correlation with quantitative assay of Paraoxonase 1 serum levels[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(6): 1943-1950
- [29] Mikuls TR, Duryee MJ, Rahman R, et al. Enrichment of malondialdehyde-acetaldehyde antibody in the rheumatoid arthritis joint[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(10): 1794-1803
- [30] Asiltas B, Surmen-Gur E, Uncu G. Prediction of first-trimester preeclampsia: Relevance of the oxidative stress marker MDA in a combination model with PP-13, PAPP-A and beta-HCG [J]. *Pathophysiology*, 2018, 25(2): 131-135

(上接第49页)

- [12] 齐鑫, 陈智华, 高璐, 等. 椿根皮中生物碱及苦木素类化合物的分离与鉴定[J]. *中草药*, 2011, 42(06): 1057-1060
- [13] 谭庆伟, 吴建建, 欧阳明安. 臭椿化学成分及生物活性研究进展[J]. *天然产物研究与开发*, 2008, (04): 748-755
- [14] Kokai J, Koho T. The physiologically active hydroxyl-methylcanthinone from *Ailanthus altissima* [P]. Japan: JP 83-220600 1983II25, 1985
- [15] Ohmoto T, Sung YI. Antimycotic substances in the crude drugs II[J]. *Jpn J pharmacogn*, 1982, 36: 307-314
- [16] Ohmoto T, Shinho Y, Kajiro NI. Antiulcer alkaloids from *Picrasma ailanthoids*[P]. Japan: JP88-155940, 1988-06-23
- [17] 胡苗芬, 宋新波, 张丽娟. 臭椿唛啉生物碱成分及其生物活性研究进展[J]. *药物评价研究*, 2012, 35(6): 469-472
- [18] Hye MK, Jin SL, Jurdas S, et al. A new canthinone-type alkaloid isolated from *Ailanthus altissima* Swingle[J]. *Molecules*, 2016, 21(5): 642
- [19] 涂入顺, 张国玺, 孙斌辉, 等. 关于小鼠自主活动规律的研究 [J]. *中国药理学通报*, 2002, 18(4): 464-465
- [20] 王敏, 许春艳. 近十年失眠症的研究进展[J]. *内蒙古民族大学学报 (自然科学版)*, 2002, 17(4): 364-368
- [21] 赵颖, 彭纪铭, 路娟, 等. 珙菲亚协同戊巴比妥钠改善睡眠作用的研究[J]. *食品与药品*, 2019, 21(02): 7-11
- [22] Scammell TE. Overview of sleep: the neurologic processes of the sleep-wake cycle[J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(5): e13
- [23] Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural circuitry of wakefulness and sleep[J]. *Neuron*. 2017, 93(4): 747-765
- [24] 范利锋, 王平仁, 兰培敏. 睡眠机制的研究概况[J]. *临床内科杂志*, 2005, (10): 18-20
- [25] 杨岑, 冉明梓, 欧阳鹏荣, 等. 五羟色胺在睡眠-觉醒中作用 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(11): 2191-2194
- [26] 邹品芳, 周奇志, 蔡定均, 等. 针刺调节失眠症睡眠结构和中枢神经递质的研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(03): 428-430
- [27] 谢晨, 赵娜, 杨文佳, 等. 针刺对失眠大鼠单胺类神经递质的影响研究进展[J]. *针灸临床杂志*, 2019, (08): 98-101
- [28] 张飞燕. 中药新药欣梦颗粒镇静催眠作用及其机制研究[D]. 中国重庆: 西南大学, 2017
- [29] Singhuber J, Baburin I, Kählig H, et al. GABA $_A$ receptor modulators from Chinese herbal medicines traditionally applied against insomnia and anxiety[J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(3-4): 334-340
- [30] Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep[J]. *Neuroscience*, 2002, 111(2): 231-239