

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.04.024

血清 OC、TSP-1、ANGPTL2 与多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗、性激素和卵巢间质血流的关系研究*

王宇娟 杨文静 王静冉 夏天 冯瑞彪

(内蒙古自治区人民医院妇产科 内蒙古呼和浩特 750306)

摘要目的: 分析血清骨钙素(OC)、血小板反应蛋白-1(TSP-1)、血管生成素样蛋白 2(ANGPTL2)与多囊卵巢综合征(PCOS)患者胰岛素抵抗(IR)、性激素和卵巢间质血流的关系。**方法:** 选取 2020 年 1 月~2022 年 4 月内蒙古自治区人民医院收治的 125 例 PCOS 患者(PCOS 组),根据稳态模型评估(HOMA)-IR 分为 IR 组 68 例和非 IR 组 57 例,另选取同期 67 例体检健康成年女性(对照组)。收集研究对象 HOMA-IR 和性激素、卵巢间质血流指标,采用酶联免疫吸附法检测血清 OC、TSP-1、ANGPTL2 水平。比较 PCOS 组与对照组、IR 组与非 IR 组之间性激素、卵巢间质血流指标、血清 OC、TSP-1、ANGPTL2 水平的差异。采用 Pearson/Spearman 相关性分析法分析 PCOS 患者血清 OC、TSP-1、ANGPTL2 水平与 HOMA-IR、性激素和卵巢间质血流指标的相关性。**结果:** PCOS 组 HOMA-IR、黄体生成素(LH)、LH/促卵泡生成素(FSH)、睾酮(T)、收缩期峰值速度(PSV)、ANGPTL2 水平高于对照组,搏动指数(PI)和阻力指数(RI)、OC、TSP-1 水平低于对照组($P<0.05$)。IR 组 LH、LH/FSH、T、PSV、ANGPTL2 水平高于非 IR 组,PI、RI、OC、TSP-1 水平低于非 IR 组($P<0.05$)。Pearson/Spearman 相关性分析显示,PCOS 患者血清 OC、TSP-1 水平与 HOMA-IR、LH、LH/FSH、T、PSV 呈负相关,与 PI、RI 呈正相关($P<0.05$);血清 ANGPTL2 水平与 PCOS 患者 HOMA-IR、LH、LH/FSH、T、PSV 呈正相关,与 PI、RI 呈负相关($P<0.05$)。**结论:** 血清 OC、TSP-1 在 PCOS 患者血清中低表达,ANGPTL2 在 PCOS 患者血清中高表达,三者与 PCOS 患者 IR、性激素和卵巢间质血流密切相关。

关键词: 多囊卵巢综合征;OC;TSP-1;ANGPTL2;胰岛素抵抗;性激素;卵巢间质血流

中图分类号: R711.75 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2023)04-724-05

Relationship Study between Serum OC, TSP-1, ANGPTL2 and Insulin Resistance, Sex Hormone and Ovarian Interstitial Blood Flow in Patients with Polycystic Ovary Syndrome*

WANG Yu-juan, YANG Wen-jing, WANG Jing-ran, XIA Tian, FENG Rui-biao

(Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 750306, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the relationship between serum osteocalcin (OC), thrombospondin-1 (TSP-1) and angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2) and insulin resistance (IR), sex hormones and ovarian interstitial blood flow in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods:** 125 patients with PCOS who were admitted to People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region from January 2020 to April 2022 (PCOS group) selected, and they were divided into IR group with 68 cases and non-IR group with 57 cases according to homeostasis model assessment (HOMA)-IR, another 67 healthy adult women (control group) were selected during the same period. HOMA-IR, sex hormone and ovarian interstitial blood flow indexes of research subjects were collected, and serum OC, TSP-1 and ANGPTL2 levels were detected by enzyme linked immunosorbent assay. The differences of sex hormone, ovarian interstitial blood flow indexes, serum OC, TSP-1 and ANGPTL2 levels between PCOS group and control group, IR group and non-IR group were compared. Pearson/Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum OC, TSP-1, ANGPTL2 levels and HOMA-IR, sex hormone and ovarian interstitial blood flow indexes in patients with PCOS. **Results:** The HOMA-IR, luteinizing hormone (LH), LH/ follicle-stimulating hormone (FSH), testosterone (T), peak systolic velocity (PSV) and ANGPTL2 levels in PCOS group were higher than those in control group, while the pulsatile index (PI), resistance index (RI), OC and TSP-1 levels were lower than those in control group ($P<0.05$). The LH, LH/FSH, T, PSV and ANGPTL2 in IR group were higher than those in non-IR group, while the PI, RI, OC and TSP-1 levels were lower than those in non-IR group ($P<0.05$). Pearson/Spearman correlation analysis showed that serum OC and TSP-1 levels were negatively correlated with HOMA-IR, LH, LH/FSH, T and PSV in patients with PCOS, but positively correlated with PI and RI ($P<0.05$). Serum ANGPTL2 level was positively correlated with HOMA-IR, LH, LH/FSH, T and PSV in patients with PCOS, and negatively correlated with PI and RI ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum OC and TSP-1

* 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金面上项目(2017MS08110)

作者简介:王宇娟(1986-),女,硕士,主治医师,研究方向:妇科疾病,E-mail: wangyujuan1219@126.com

(收稿日期:2022-07-18 接受日期:2022-08-14)

are low expression in patients with PCOS, while ANGPTL2 is high expression in patients with PCOS, which are closely related to IR, sex hormone and ovarian interstitial blood flow.

Key words: Polycystic ovary syndrome; OC; TSP-1; ANGPTL2; Insulin resistance; Sex hormones; Ovarian interstitial blood flow

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

Article ID: 1673-6273(2023)04-724-05

前言

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome,PCOS)是遗传和环境因素相互作用导致的内分泌代谢疾病,影响5%~10%的育龄妇女,以月经异常、不孕、卵巢多囊样表现、高雄激素血症、性激素紊乱等为常见临床表现,并可伴有黑棘皮症、肥胖等胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)相关症状^[1,2]。PCOS临床表现异质性强,发病机制尚不明确,诊断和治疗仍存在较大的争议,研究PCOS相关分子机制意义重大。新近研究表明,卵巢间质血流异常与PCOS发生有关^[3]。骨钙素(osteocalcin,OC)是骨转换和骨形成的标志物,近年研究发现OC还是一种内分泌激素,具体调节能量代谢作用^[4]。血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1,TSP-1)是一种糖化蛋白,参与血管生成、增殖和细胞凋亡的调控,还能通过与受体相互作用在细胞代谢中发挥重要作用^[5]。血管生成素样蛋白2(angiopoietin-like protein2,ANGPTL2)是一种分泌型糖蛋白,对血管生成和糖脂代谢具有多种效应^[6]。已有研究报道,血清OC、TSP-1、ANGPTL2水平在PCOS患者中异常表达^[7-9]。但关于血清OC、TSP-1、ANGPTL2水平与PCOS患者IR、性激素和卵巢间质血流的关系尚缺乏报道,基于此本研究报道如下,旨在为临床诊治PCOS提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月~2022年4月内蒙古自治区人民医院收治的125例PCOS患者为PCOS组,年龄24~40岁,平均(29.14±3.24)岁;初潮年龄11~16岁,平均(14.25±0.36)岁;体质指数18~32 kg/m²,平均(23.32±2.96)kg/m²。根据稳态模型评估(homeostasis model assessment,HOMA)-IR分为IR组68例(HOMA-IR≥2.65)和非IR组57例(HOMA-IR<2.65)。纳入标准:①符合《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[10]诊断标准:具备月经稀发或闭经或不规则子宫出血表现,且超声下表现为多囊卵巢或有高雄激素临床表现/高雄激素血症;②初诊,入院前未接受PCOS相关治疗;③年龄≥18岁;④患者及家属知情并签署同意书。排除标准:①无完整卵巢或子宫;②先天性卵巢或子宫疾病;③合并高泌乳素血症和糖尿病、性功能减退等其他内分泌系统疾病;④合并生殖系统或全身感染;⑤合并严重心脑血管疾病;⑥合并恶性肿瘤;⑦入院前3个月内使用激素类药物;⑧合并先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、卵巢/肾上腺肿瘤等影响雄激素分泌的疾病;⑨临床资料不全。另选取同期67例体检健康成年女性为对照组,年龄20~42岁,平均(29.74±3.53)岁;初潮年龄11~16岁,平均(14.44±0.47)岁;体质指数18~28 kg/m²,平均(23.17±2.73)kg/m²。两组一般资料比较无差异($P>0.05$),组间均衡可比。本研究经内蒙古自治区人

民医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 实验室指标检测 收集研究对象卵泡早期(月经次日)空腹静脉血5 mL,1500 r/min离心15 min(半径10 cm)取上层血清,采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖,放射免疫法检测空腹胰岛素,根据HOMA计算IR指数=空腹血糖(mmol/L)×空腹胰岛素(μ U/mL)/22.5。采用化学发光免疫分析法检测性激素六项[黄体生成素(luteinizing hormone,LH)、促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone,FSH)、雌二醇(estradiol,E₂)、孕酮(progesterone,P)、睾酮(testosterone,T)、垂体泌乳素(pituitary prolactin,PRL)],并计算LH/FSH比值。采用酶联免疫吸附法检测血清OC、TSP-1、ANGPTL2水平,试剂盒均购自上海酶研生物科技有限公司。

1.2.2 卵巢间质血流监测 收集血液当日使用迈瑞Mindray彩色多普勒超声仪监测左卵巢间质血流,计算收缩期峰值速度(peak systolic velocity,PSV)、搏动指数(pulsatility index,PI)和阻力指数(resistance index,RI),连续测量三次取平均值。

1.3 统计学分析

选用SPSS28.0统计学软件,计量资料符合正态分布以表示,行t检验,偏态分布以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,行U检验;Pearson/Spearman相关性分析PCOS患者血清OC、TSP-1、ANGPTL2水平与HOMA-IR、性激素和卵巢间质血流指标的相关性; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCOS组与对照组HOMA-IR、性激素、卵巢间质血流指标和血清OC、TSP-1、ANGPTL2水平比较

PCOS组HOMA-IR、LH、LH/FSH、T、PSV、ANGPTL2水平高于对照组,PI、RI、OC、TSP-1水平低于对照组($P<0.05$)。两组患者FSH、E₂、P、PRL水平比较无差异($P>0.05$)。见表1。

2.2 IR组与非IR组性激素、卵巢间质血流指标和血清OC、TSP-1、ANGPTL2水平比较

IR组LH、LH/FSH、T、PSV、ANGPTL2水平高于非IR组,PI、RI、OC、TSP-1水平低于非IR组($P<0.05$);两组患者FSH、E₂、P、PRL水平比较无差异($P>0.05$)。见表2。

2.3 PCOS患者血清OC、TSP-1、ANGPTL2水平与PCOS患者HOMA-IR、性激素和卵巢间质血流指标的相关性

Pearson/Spearman相关性分析显示,血清OC、TSP-1水平与PCOS患者HOMA-IR、LH、LH/FSH、T、PSV呈负相关,与PI、RI呈正相关($P<0.05$);血清ANGPTL2水平与PCOS患者HOMA-IR、LH、LH/FSH、T、PSV呈正相关,与PI、RI呈负相关($P<0.05$)。血清OC、TSP-1、ANGPTL2水平与FSH、E₂、P、PRL水平无相关性($P>0.05$)。见表3。

表 1 PCOS 组与对照组 HOMA-IR、性激素、卵巢间质血流指标和血清 OC、TSP-1、ANGPTL2 水平比较
Table 1 Comparison of HOMA-IR, sex hormone, ovarian interstitial blood flow indexes and serum OC, TSP-1 and ANGPTL2 levels between PCOS group and control group

Indexes	PCOS group(n=125)	Control group(n=67)	t/U	P
HOMA-IR	3.50(2.22, 4.44)	2.10(1.82, 2.40)	5.999	<0.001
LH(U/L)	12.87±4.48	5.39±2.35	12.748	<0.001
FSH(U/L)	5.81±1.58	6.04±1.24	-1.033	0.303
LH/FSH	2.17(1.61, 3.08)	0.80(0.57, 1.02)	10.093	<0.001
E ₂ (pg/mL)	132.42±37.52	121.67±40.13	1.846	0.066
P(μg/L)	1.49±0.70	1.59±0.64	-0.972	0.330
T(nmol/L)	0.60±0.10	0.19±0.64	7.020	<0.001
PRL(ng/mL)	1.89±0.68	1.82±0.48	0.748	0.455
PSV(cm/s)	9.77±1.35	6.40±0.94	18.195	<0.001
PI(%)	1.19±0.41	2.03±0.45	-13.075	<0.001
RI(%)	0.39±0.16	0.96±0.25	-19.207	<0.001
OC(ng/mL)	0.33±0.11	0.49±0.17	-7.890	<0.001
TSP-1(ng/mL)	92.68±20.50	177.59±52.72	-15.927	<0.001
ANGPTL2(ng/L)	315.19±55.98	233.74±48.82	10.036	<0.001

表 2 IR 组与非 IR 组性激素、卵巢间质血流指标和血清 OC、TSP-1、ANGPTL2 水平比较
Table 2 Comparison of sex hormones, ovarian interstitial blood flow indexes and serum OC, TSP-1 and ANGPTL2 levels between IR group and non-IR group

Indexes	IR group(n=68)	Non-IR group(n=57)	t/U	P
LH(U/L)	14.38±4.32	11.06±3.98	4.435	<0.001
FSH(U/L)	5.71±1.65	5.93±1.50	-0.774	0.441
LH/FSH	2.46(2.05, 3.24)	1.74(1.27, 2.72)	3.638	<0.001
E ₂ (pg/mL)	137.89±34.04	125.89±40.63	1.797	0.075
P(μg/L)	1.54±0.75	1.43±0.65	0.867	0.387
T(nmol/L)	0.64±0.10	0.56±0.09	4.661	<0.001
PRL(ng/mL)	1.95±0.66	1.82±0.71	1.060	0.291
PSV(cm/s)	10.09±1.34	9.39±1.28	2.969	0.004
PI(%)	1.09±0.40	1.31±0.39	-3.098	0.002
RI(%)	0.35±0.16	0.44±0.14	-3.314	0.001
OC(ng/mL)	0.29±0.11	0.39±0.10	-5.275	<0.001
TSP-1(ng/mL)	84.55±20.28	102.37±16.19	-5.353	<0.001
ANGPTL2(ng/L)	345.57±60.92	278.95±52.84	6.465	<0.001

3 讨论

PCOS 是一种常见且复杂的生殖功能障碍,超过 70% 的女性不孕症和 40% 的自然流产与 PCOS 相关,严重影响患者身心健康^[11,12]。同时 PCOS 还能引起肥胖、IR、血脂紊乱等多种代谢紊乱,是罹患子宫内膜癌、心脑血管疾病、2 型糖尿病的高危因素^[13,14]。PCOS 给女性群体造成了极大的生理和心理健康损害,其病理生理相关机制目前仍然是研究热点。

高雄激素血症是 PCOS 的病理生理基础之一,以男性化体

征、脱发、痤疮、多毛等为主要表现^[11,10]。PCOS 患者内分泌代谢紊乱可导致雄激素、雌激素、孕激素分泌紊乱,多表现为 T、LH、LH/FSH 升高和 FSH 正常或降低^[15]。本研究结果显示,PCOS 组血清 LH、LH/FSH、T 水平较对照组显著升高,符合 PCOS 患者性激素紊乱临床表现。任何器官的血液循环都与其形态和功能直接相关,PCOS 患者因卵巢形态和功能异常可引起卵巢间质血流速度增加,以反映血管最大血流的速度 PSV 增加,和反映血管顺应性的 PI、反映血管舒缩阻力的 RI 降低为主要表现^[16,17]。这与本研究结果基本一致。IR 也是 PCOS 的病理生理

表 3 PCOS 患者血清 OC、TSP-1、ANGPTL2 水平与 HOMA-IR、性激素和卵巢间质血流指标的相关性

Table 3 Correlation between serum OC, TSP-1, ANGPTL2 levels and HOMA-IR, sex hormone and ovarian interstitial blood flow indexes in patients with PCOS

Indexes	OC		TSP-1		ANGPTL2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
HOMA-IR*	-0.674	<0.001	-0.680	<0.001	0.604	<0.001
LH	-0.541	<0.001	-0.596	<0.001	0.582	<0.001
FSH	0.013	0.857	0.067	0.354	-0.016	0.826
LH/FSH*	-0.608	<0.001	-0.557	<0.001	0.545	<0.001
E ₂	-0.080	0.268	-0.128	0.076	0.070	0.332
<i>P</i>	-0.015	0.840	-0.031	0.665	0.032	0.615
T	-0.514	<0.001	-0.687	<0.001	0.558	<0.001
PRL	-0.092	0.207	-0.113	0.120	0.038	0.598
PSV	-0.576	<0.001	-0.616	<0.001	0.569	<0.001
PI	0.575	<0.001	0.581	<0.001	-0.584	<0.001
RI	0.539	<0.001	0.579	<0.001	-0.571	<0.001

Note: * was Spearman correlation analysis.

基础之一,可能是PCOS发生发展的始动因素和中心环节,在不同层次参与PCOS过程^[18]。研究报道PCOS患者合并IR的几率为50%~90%^[2]。本研究中68例PCOS患者存在IR,IR发生率为54.40%(68/125),符合上述研究报道。本研究结果显示,PCOS组HOMA-IR较对照组显著升高,且IR组血清LH、LH/FSH、T水平和PSV明显高于非IR组,PI、RI明显低于非IR组,提示PCOS患者存在明显的IR,同时存在IR的PCOS患者性激素和卵巢间质血流紊乱更严重,说明IR在PCOS进展中发挥重要作用^[18]。

IR、性激素紊乱、卵巢间质血流异常是PCOS发生重要原因,研究其相关影响因子有助于明确PCOS发病机制。OC是非增殖期时成骨细胞合成和分泌的一种维生素K依赖性蛋白,因其特殊的分泌组织和时期被作为临床常用的骨代谢特异性标志物之一^[19]。近年研究发现OC能通过其特定受体G蛋白偶联受体6A促进胰岛β细胞增殖,参与糖脂代谢调节^[20]。在高葡萄糖诱导的糖尿病模型中,高葡萄糖抑制了成骨细胞前体分化导致OC合成和分泌减少,上调血清OC水平能通过结合G蛋白偶联受体6A抑制胰岛β细胞损伤,改善胰岛素分泌紊乱^[21]。本研究结果显示,PCOS组血清OC水平明显降低。考虑与PCOS患者胰岛素抵抗下不能有效抑制血糖升高,高糖环境抑制了成骨细胞前体分化导致OC表达减少有关,本研究结果显示,IR组血清OC水平进一步降低,且PCOS患者血清OC水平与HOMA-IR呈负相关。结果还显示,PCOS患者血清OC水平与LH、LH/FSH、T、PSV呈负相关,与PI、RI呈正相关,说明随着血清OC水平升高,PCOS患者性激素和卵巢间质血流紊乱改善,分析可能与OC能通过促进胰岛β细胞增殖改善PCOS患者内分泌代谢紊乱有关。

TSP-1主要由血管内皮细胞、平滑肌细胞、单核细胞、巨噬细胞等细胞合成和血小板分泌的一种基质糖蛋白,具有吞噬、趋化、黏附、增殖等多种功能^[22]。近年研究表明,TSP-1还是一种

有效的内源性血管生成抑制因子,并参与代谢功能调节^[23,24]。在体外培养的人卵巢微血管内皮细胞中,上调TSP-1表达能通过拮抗血管内皮生长因子活性抑制人卵巢微血管内皮细胞增殖,减少卵巢间质血流量^[23]。在高葡萄糖诱导的小鼠糖尿病模型中,TSP-1能促进IR,抑制TSP-1能通过减少血管内皮损伤抑制IR^[24]。这些研究提示,TSP-1具有抗血管生成和促进IR的作用。本研究结果显示,PCOS组血清TSP-1水平明显降低。结果还显示,IR组血清TSP-1水平进一步降低,且PCOS患者血清TSP-1水平与HOMA-IR、LH、LH/FSH、T、PSV呈负相关,与PI、RI呈正相关,说明随着血清TSP-1水平升高,PCOS患者性激素和卵巢间质血流紊乱改善^[23,24]。分析可能与TSP-1作用于不同细胞型上不同受体发挥的作用不同有关。Memetimin等^[25]研究报道,脂肪细胞特异性敲除TSP-1并不能保证小鼠在高脂饮食下诱导引起IR,但骨髓/巨噬细胞特异性敲除TSP-1能促进小鼠在高脂饮食下诱导引起IR,该研究也提示TSP-1功能复杂,在不同组织中作用不同。

ANGPTL2是一种与脂肪相关的促炎细胞因子,既往研究认为ANGPTL2是一种弱分泌蛋白,能通过结合受体调节血管发生,近年研究发现ANGPTL2在内脏脂肪组织中大量表达,并参与内分泌代谢调节^[26]。早先基础研究报道,ANGPTL2在糖尿病小鼠模型中的脂肪组织中大量表达,能通过促进脂肪组织巨噬细胞和T淋巴细胞聚集并导致IR^[27]。一项临床研究报道显示,ANGPTL2在肥胖女性脂肪组织中过度表达,能通过促进脂肪炎症导致IR^[28]。因此我们推测,ANGPTL2可能与PCOS患者IR有一定关系,并通过IR参与PCOS进展。本研究结果显示,PCOS组血清ANGPTL2水平明显升高。进一步分析显示,IR组血清ANGPTL2水平进一步升高,且PCOS患者血清ANGPTL2水平与HOMA-IR、LH、LH/FSH、T、PSV呈正相关,与PI、RI呈负相关,说明随着血清ANGPTL2水平升高,PCOS患者性激素和卵巢间质血流紊乱加重。磷酸肌醇-3-激酶/蛋

白激酶 B(phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路是响应 IR 信号的经典通路, 不仅能直接影响 IR 信号, 还能通过调节下游多种葡萄糖相关酶参与 IR 调控, 实验显示, 卵巢组织中 ANGPTL2 高表达能通过激活 PI3K/Akt 信号通路促进 IR^[29]。因此我们推测, PCOS 患者血清 ANGPTL2 水平升高可能通过 PI3K/Akt 信号通路促进 IR, IR 又通过影响内分泌环境进而影响 PCOS 患者性激素水平和卵巢间质血流。同时 ANGPTL2 也具有调节血管生成作用, 可能通过促进血管生成来影响卵巢间质血流。近年 Liu 等^[30]研究也报道, ANGPTL2 异常表达与卵母细胞质量和发育潜能有关, 并能通过促进病理性血管生成参与 PCOS 进展。

综上所述, PCOS 患者血清 OC、TSP-1 水平异常降低, 血清 ANGPTL2 水平异常升高, 三者与 PCOS 患者 IR、性激素和卵巢间质血流密切相关, 有望成为评估 PCOS 病情进展的血清标志物。但本研究为单中心研究, 可能影响结果准确性, 同时血清 OC、TSP-1、ANGPTL2 参与 PCOS 的机制有待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(1): 1-7
- [2] 卜琦. 多囊卵巢综合征发病机制和胰岛素抵抗相关问题的研究进展[J]. 海南医学, 2020, 31(10): 1324-1326
- [3] Younesi L, Safarpour Lima Z, Akbari Sene A, et al. Comparison of uterine and ovarian stromal blood flow in patients with polycystic ovarian syndrome[J]. Endocr Connect, 2019, 8(1): 50-56
- [4] 廖婧, 冯正平. 骨钙素对糖、脂代谢的影响及分子机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(3): 426-430
- [5] Kaur S, Bronson SM, Pal-Nath D, et al. Functions of Thrombospondin-1 in the Tumor Microenvironment[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4570
- [6] 曹玲, 周华. 血管生成素样蛋白在脂质代谢和心血管疾病中功能和机制的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(24): 4295-4298
- [7] 霍丽静, 于芳, 马倩, 等. 多囊卵巢综合征患者血清骨代谢标志物水平的变化研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(4): 591-594
- [8] Tahergorabi Z, Salmani F, Jonaidabad SH, et al. Association of serum levels of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 to body mass index in polycystic ovary syndrome: a case-control study [J]. Obstet Gynecol Sci, 2019, 62(6): 420-428
- [9] 应雪娇, 余琳, 王云, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 Angptl 2、Angptl 4 水平与肥胖和糖脂代谢 [J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(8): 1069-1072
- [10] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6
- [11] 多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识专家组, 中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识 [J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(7): 843-851
- [12] Persson S, Elenis E, Turkmen S, et al. Fecundity among women with polycystic ovary syndrome (PCOS)-a population-based study[J]. Hum Reprod, 2019, 34(10): 2052-2060
- [13] 王方, 袁慧琴, 钱焱. 多囊卵巢综合征患者内脂素水平和子宫内膜病变的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(18): 4278-4281
- [14] 欧英霞, 杨盼, 龙玲, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 IMA、HIF1 α 、Vaspin、IGF-1 水平与性激素、糖脂代谢及胰岛素抵抗的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(14): 2773-2777
- [15] Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome [J]. Obstet Gynecol, 2018, 132(2): 321-336
- [16] Bozkurt M, Kara Bozkurt D, Kurban D, et al. 2-D and 3-D ultrasonographic characteristics of the ovary in women with PCOS and multifollicular ovaries [J]. J Obstet Gynaecol, 2021, 41 (6): 920-926
- [17] Dwivedi AND, Ganesh V, Shukla RC, et al. Colour Doppler evaluation of uterine and ovarian blood flow in patients of polycystic ovarian disease and post-treatment changes [J]. Clin Radiol, 2020, 75(10): 772-779
- [18] Moghetti P, Tosi F. Insulin resistance and PCOS: chicken or egg?[J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44(2): 233-244
- [19] 郭凤艳, 蒋世峰, 向靖, 等. 老年男性骨质疏松患者骨代谢标志物的测定及临床意义[J]. 贵州医药, 2020, 44(7): 1110-1112
- [20] Pi M, Nishimoto SK, Darryl Quarles L. Explaining Divergent Observations Regarding Osteocalcin/GPRC6A Endocrine Signaling [J]. Endocrinology, 2021, 162(4): bqab011
- [21] Lacombe J, Al Rifai O, Loter L, et al. Measurement of bioactive osteocalcin in humans using a novel immunoassay reveals association with glucose metabolism and β -cell function [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020, 318(3): E381-E391
- [22] Roberts DD, Isenberg JS. CD47 and thrombospondin-1 regulation of mitochondria, metabolism, and diabetes [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2021, 321(2): C201-C213
- [23] 王宇欣, 张婷, 公丕东, 等. 血小板反应蛋白-1 在 PCOS 患者中对卵巢血流调控作用及其对人卵巢微血管内皮细胞增殖能力的影响[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(1): 88-93
- [24] Tang X, Miao Y, Luo Y, et al. Suppression of Endothelial AGO1 Promotes Adipose Tissue Browning and Improves Metabolic Dysfunction[J]. Circulation, 2020, 142(4): 365-379
- [25] Memetimin H, Li D, Tan K, et al. Myeloid-specific deletion of thrombospondin 1 protects against inflammation and insulin resistance in long-term diet-induced obese male mice [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2018, 315(6): E1194-E1203
- [26] 冷昶木, 盖晴, 丛树艳. 血管生成素样因子与动脉硬化性疾病的相关性研究进展[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(4): 362-368
- [27] Sasaki Y, Ohta M, Desai D, et al. Angiotensin Like Protein 2 (ANGPTL2) Promotes Adipose Tissue Macrophage and T lymphocyte Accumulation and Leads to Insulin Resistance [J/OL]. PLoS One, 2015, 10(7): e0131176
- [28] Kim J, Lee SK, Jang YJ, et al. Enhanced ANGPTL2 expression in adipose tissues and its association with insulin resistance in obese women[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 13976
- [29] Wang D, Guo Y, Chai S, et al. Expression of angiotensin-like protein 2 in ovarian tissue of rat polycystic ovarian syndrome model and its correlation study[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2020, 18(1): 94
- [30] Liu Z, Liu C, Hao C, et al. Aberrant expression of angiotensin-like proteins 1 and 2 in cumulus cells is potentially associated with impaired oocyte developmental competence in polycystic ovary syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(7): 557-561