

# 胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征的发病机制及治疗进展

温煦 刘凌燕

**摘要** 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种代谢紊乱性疾病,在育龄妇女中发生率很高。PCOS的发病与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)密切相关。肥胖、高胰岛素血症、高雄激素血症是导致PCOS的主要因素。本文阐述了和胰岛素信号转导通路功能、IR的机制,IR与肥胖、高胰岛素血症、高雄激素血症之间的相互作用关系,以及IR型多囊卵巢综合征的治疗。在规律作息、健康饮食和运动之外,详细介绍了治疗多囊卵巢综合征的药物,包括胰岛素增敏剂(二甲双胍、噻唑烷二酮和D-手性肌醇)、二甲双胍与枸橼酸氯米芬联合用药,以及在传统治疗中常被忽视的中医治疗。

**关键词** 多囊卵巢综合征 胰岛素抵抗 发病机制 治疗

**中图分类号** R588.6

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.12.005

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种内分泌代谢紊乱性疾病,在世界范围内发病人数超过4850万例,患者年龄为20~44岁的女性,其发生率在不同文献统计中为5%~22%,且有近70%的患者未被确诊<sup>[1]</sup>。PCOS最早于20世纪80年代被证实与IR相关,为PCOS的研究指明了新方向。胰岛素信号通路异常可导致IR,进而引起PCOS的一系列并发症,如2型糖尿病、代谢综合征等。IR可引起高胰岛素血症、高雄激素血症和肥胖等症状,并引起一系列特征性疾病,如多毛症、雄激素性秃头症、痤疮等。

## 一、胰岛素抵抗

1. 胰岛素的信号转导通路:胰岛素受体是一种跨膜受体,由两个 $\alpha$ 和两个 $\beta$ 亚基通过二硫键而成。其中 $\alpha$ 亚单位在细胞膜外侧, $\beta$ 亚基是跨膜蛋白。在 $\alpha$ 亚基与胰岛素分子结合后, $\beta$ 亚基的氨基酸残基通过变构作用磷酸化,进而引起细胞内酶底物磷酸化。这种跨膜信号转导通过以下3条通路进行:(1)磷脂酰肌醇-3激酶( $PI_3K$ )通路:葡萄糖通过葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)从细胞内的囊泡转移至细胞表面。这一通路通过 $PI_3K$ 激活,使膜磷脂磷酸化,及4,5-二磷酸磷脂酰肌醇磷酸,然后激活3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶。 $PI_3K$ 通路可极大提高葡萄糖跨膜转运的速度,为代谢提供足够的能量。(2)丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路:这条通路也被称为胰岛素促有

丝分裂通路,对于细胞的成长分化有重要作用。由于胰岛素受体底物磷酸化,Ras蛋白激活,引起级联反应,细胞核内MAPK-ERK1/2通路启动,促进细胞生长。(3)蛋白激酶C(PKC)通路:在肝细胞中,PKC参与磷酸化糖原合成酶,抑制葡萄糖聚合酶,促进糖原代谢。PKC可催化胰岛素受体及胰岛素受体底物(IRS)丝氨酸磷酸化,使得信号转导受阻,是IR的发病机制之一。

2. 胰岛素抵抗的发生机制:IR在多囊卵巢综合征的患者中非常普遍,约为70%左右。多囊卵巢综合征患者IR的机制非常复杂,涉及胰腺、肝脏、骨骼肌和脂肪组织等多个器官代谢过程中胰岛素调节的葡萄糖合成、转运和利用。

在Bergman等<sup>[2]</sup>开展的实验中,实验组的口服葡萄糖耐量试验结果显著高于对照组,而对胰岛素的敏感性显著低于正常女性,证实了胰岛 $\beta$ 细胞功能障碍是导致胰岛素抵抗的重要因素之一。肝脏胰岛素抵抗体现为肝葡萄糖分解增加,胰岛素代谢合成肝糖原减少,胰岛素清除率降低。进而导致肥胖以及IR类PCOS患者的高胰岛素血症。

外周组织的胰岛素抵抗则与异常的胰岛素磷酸化信号通路有关,Bremer等<sup>[3]</sup>研究发现,由于胰岛素介导的磷酸化酪氨酸受体减少,丝氨酸受体增加,引起终止信号传递,使得约50%的患者皮下脂肪细胞基底磷酸化增加,而胰岛素受体介导的磷酸化减弱。乳酸和丙酮酸等葡萄糖代谢产物为卵泡的发育提供能量受阻。Hackbart等<sup>[4]</sup>研究发现,多囊卵巢综合征患者卵泡局部的胰岛素抵抗使得胰岛素受体磷酸化减少,乳酸合成减少,糖代谢紊乱,引起卵泡发育

基金项目:北京市教育委员会科技计划一般项目(KM201610025008);首都医科大学本科科研训练项目(7NZDS2016)

作者单位:100069 北京,首都医科大学2014级长学制儿科班(温煦),药学院(刘凌燕)

通讯作者:刘凌燕,电子信箱:lingyan@ccmu.edu.cn

障碍。

## 二、高胰岛素血症

高胰岛素血症指人体血液中胰岛素水平过高的状态,由于胰岛素抵抗,为了维持一个较正常的血糖水平,胰岛 $\beta$ 细胞分泌较正常高出几倍至十几倍的胰岛素来降低血糖,导致高胰岛素血症。高胰岛素血症与高雄激素血症、肥胖之间有一系列复杂的因果关系,为导致多囊卵巢综合征主要原因。

1. 高胰岛素血症引起高雄激素血症的机制:高胰岛素血症引起雄激素升高的直接原因为过量胰岛素对卵泡膜细胞的作用。CYP17是促进卵泡膜细胞合成雄激素的关键酶。通过激活过激活 $17\alpha$ 羟化酶加速细胞内孕酮转化为 $17\alpha$ -羟孕酮以及 $17\alpha$ -羟孕酮转化为脱氢表雄酮(DHEA)进而生成睾酮(图1中①)。胰岛素也可以作用于卵巢表面的胰岛素样生长因子(IGF)受体,使卵泡膜细胞合成过多的雄激素。高胰岛素血症引起雄激素升高间接原因:(1)胰岛素能增强下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamus-hypophysis-adrenal axis, HHAA)的作用,通过作用于下丘脑和垂体,间接地提高了促肾上腺皮质激素释放激素和促肾上腺皮质激素分泌,促使肾上腺分泌更多的雄激素(图1中②)。(2)高胰岛素血症可抑制肝脏合成性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)<sup>[5]</sup>,导致性激素的高度利用,游离睾酮增加,即雄激素增加(图1中③)。(3)高浓度的胰岛素刺激垂体前叶的胰岛素受体和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)受体,促进黄体生成素(luteotropic hormone, LH)的释放,提升睾酮浓度,即雄激素增加(图1中④)。

2. 高雄激素血症加重IR的机制:多囊卵巢综合征的复杂性在于各种病因相互作用,高雄激素血症可加重IR,从而形成恶性循环。在PCOS的患者中,过多的雄激素降低位于脂肪组织的 $\beta_3$ 受体对胰岛素的敏感度(图1中⑤)。在睾酮和脱氢表雄酮(DHEAS)的作用下,内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT),敏感度增加,利于游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)释放入血液。血液中长链游离脂肪酸的累积可激活PKC,促进磷酸化(图1中⑥)<sup>[6]</sup>。在骨骼肌中,高水平雄激素能降低对胰岛素敏感的I型肌纤维(type I muscles fibers, TIMF)含量,提高对胰岛素不敏感的II型肌纤维(type II muscles fibers, TIIMF)含量。降低糖原合酶的表达,加重IR(图1中⑦)<sup>[7]</sup>。

3. 高雄激素血症与肥胖的关系:肥胖患者皮下脂

肪组织和内脏脂肪组织含量增加。通过下丘脑-垂体-肾上腺轴(HHAA),内脏脂肪组织增多可引起肾上腺雄激素及皮质醇增加,引起卵巢雄激素水平上升(图1中⑧)。此外,肥胖可提高多种类固醇激素信使的活性,使得内脏脂肪组织(VAT)及皮下脂肪组织(SAT)产生更多卵巢外雌激素,刺激黄体生成素(LH)的生成,抑制卵泡刺激素(FSH)的产生。故LH/FSH比例升高是PCOS的特征之一,引起颗粒细胞(GC)和卵泡膜间质细胞(TC)增生,促进雄激素生成(图1中⑨)<sup>[8]</sup>。瘦素(leptin),由VAT和SAT产生,参与能量代谢、免疫及生殖系统的调控。瘦素可通过调节下丘脑-垂体-卵巢轴(HHOA),促进LH生成,进而增强雄激素分泌(图1中⑩)。

4. 慢性炎症——引起多囊卵巢综合征的关键因素:在近期研究中,慢性低度炎症在PCOS的病理生理学研究起着越来越重要的作用。PCOS患者通常伴有慢性炎症表现为C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)、以及单核、淋巴细胞数量提高<sup>[9]</sup>。IR引起高血糖,血液中的循环单核细胞利用葡萄糖作为底物,通过戊糖磷酸途径产生大量NADPH。而NADPH的氧化产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)激活NF- $\kappa$ B通路,介导产生TNF和IL-6,加重慢性炎症(图1中⑪)。在对照组中,正常体重的健康女性葡萄糖代谢并不产生炎症反应,但在PCOS患者中,不论是否肥胖,高瘦素水平增强血液中促炎性因子的产生,如IL-6、IL-12、TNF等(图1中⑫)。实验表明,单核细胞所生成的巨噬细胞可浸润卵巢。在体外实验中,卵巢中参与雄激素生成的微粒体酶CYP17在由单核细胞产生的TNF- $\alpha$ 等促炎性因子的作用下数量上调<sup>[10]</sup>。故卵巢的慢性炎症反应可引起高雄激素血症(图1中⑬)。

## 三、胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征的治疗

饮食和运动疗法是IR型多囊卵巢综合征最简单、最方便的治疗方法。在内分泌学会指南中,这种改变生活方式的疗法通常作为多囊卵巢综合征治疗的一线疗法<sup>[11]</sup>。低卡路里、高纤维素、高不饱和和脂肪酸饮食有益于减少胰岛素分泌,提高胰岛素受体的敏感度。规律的有氧运动不仅有助于肥胖妇女减肥,还可降低血清游离睾酮和黄体生成素水平。当采取药物治疗IR型多囊卵巢综合征时,二甲双胍、肌醇、噻唑烷二酮类药物最常用。这些药物可提高外周组织胰岛素敏感度,降低体内胰岛素及雄激素水平,提高卵巢功能,降低2型糖尿病的发病风险。

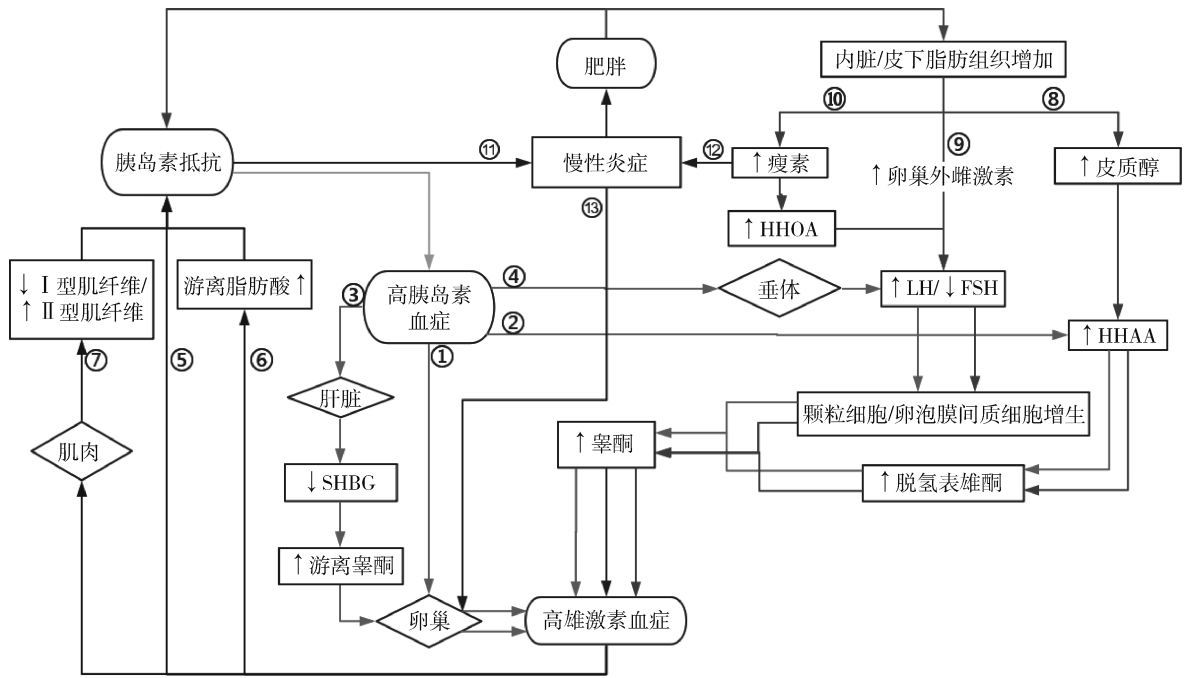


图 1 胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高雄激素血症、肥胖之间的关系

1. 二甲双胍:二甲双胍发现于 1926 年,20 世纪 50 年代用于 2 型糖尿病的治疗,最早于 1994 年被用于多囊卵巢综合征的治疗,口服吸收良好,血浆半衰期为 6.2h。二甲双胍对多个器官均有不同作用。在肌肉组织中,二甲双胍可激活 5' - AMP 激活蛋白酶 (AMPK),提高骨骼肌代谢率<sup>[12]</sup>。通过降低胰岛素受体底物 1 (IRS - 1) 磷酸化,激活磷脂酰肌醇 - 3 激酶 (PI<sub>3</sub>K),减少肌肉组织中的脂肪含量<sup>[13]</sup>。在肝脏中,二甲双胍可通过降低胰岛素受体底物 1 (IRS - 1) 及胰岛素受体底物 2 (IRS - 2) 磷酸化,抑制糖异生作用,减少肝糖原生成<sup>[14]</sup>。二甲双胍还可通过激活 AMPK 通路,抑制脂肪生成,加速糖酵解。近期研究表明,二甲双胍可降低细胞能荷,抑制肝葡萄糖输出<sup>[15]</sup>。长期二甲双胍治疗降低卵泡膜细胞 CYP17 活性,提高排卵率,改善月经周期,降低雄激素分泌<sup>[16]</sup>。

2. 噻唑烷二酮 (TZDs) 与 D - 手性肌醇 (DCI):与二甲双胍相似,TZDs 和手性肌醇都是胰岛素增敏剂。TZDs 类药物是过氧化物酶体增殖剂激活受体 -  $\gamma$  (PPAR -  $\gamma$ ) 的激动剂。PPARs 是核激素受体家族中的配体激活受体,可调节胰岛素应答基因。曲格列酮、罗格列酮和吡格列酮是 3 种最主要的 TZDs 类药物。曲格列酮最早被应用于 IR 的治疗,但由于肝毒性是三者中最强而降糖效果最弱,现已停用<sup>[17]</sup>。罗

格列酮的降糖效果比曲格列酮强 100 倍,有一定的肝毒性。吡格列酮降糖效果比曲格列酮强 30 倍,没有任何毒性<sup>[18]</sup>。此外,吡格列酮还可以改善脂质代谢,降低游离脂肪酸和甘油三酯的水平的作用。TZDs 可直接抑制卵泡膜细胞 CYP17 活性,降低雄激素分泌;还可提高 SHBG 水平,降低体内循环的雄激素,恢复排卵,改善月经周期。

DCI 参与糖原合成,为胰岛素敏化剂,是胰岛素第二信使磷酸肌醇葡聚糖的组成部分。在 PCOS 的治疗中,DCI 的补充可增强胰岛素功能,降低胰岛素分泌量,进而减少过量胰岛素刺激卵巢所产生的雄激素的分泌。在 Laganà 等<sup>[19]</sup> 研究发现,通过对 48 例 PCOS 患者的分析,DCI 对于提升 SHBG 水平和改善月经周期有明显效果。Baillargeon 等<sup>[20]</sup> 研究发现,实验组中排卵率达到 86% (19/22),而安慰剂组排卵率为 27% (6/22)。总之,DCI 在提高胰岛素敏感度,改善月经周期,提高排卵率等方面具有显著作用。

3. 二甲双胍与枸橼酸氯米芬 (CC) 联合用药:枸橼酸氯米芬通常作为治疗无排卵性不孕症的一线药物,对雌激素具有弱激动作用及强拮抗作用。Hou 等实验中,对 88 例 PCOS 患者,通过为期 3 个月治疗后,实验组 44 例患者采取二甲双胍与 CC 联合用药,排卵率为 75%,受孕率为 35.64%,对照组用 CC 加安慰剂治疗,排卵率为 52.27%,受孕率为 18.18%。在

Legro 等<sup>[21]</sup> 实验中,联合用药组出生率为 26.8%,CC 组为 22.5%,二甲双胍组为 7.2%。二甲双胍与 CC 联合治疗对提高排卵率、受孕率、出生率有很好的疗效。

4. 中医及中西医结合治疗:与单纯西医治疗相比,中医及中西医结合治疗 PCOS 具有辨证论治,不良反应小的特点。PCOS 通常有脾肾气虚、肾阴不足、肝郁血淤等几种证型,采用补肾健脾法可有效改善 IR 症状,降低 LH、睾酮、HOMA-IR<sup>[22]</sup>。中药的专方治疗同样具有很好的疗效。苍附导痰汤可增强 GLUT4 活性,与单用二甲双胍相比,采用苍附导痰汤治疗 PCOS 对降低 LH、BMI、HOMA-IR 具有更好的疗效,且肠胃不适等不良反应更小<sup>[23]</sup>。中西医结合治疗,如采用六味地黄丸与达英-35 联合用药相比于二甲双胍与达英-35 联合用的药排卵率显著提高<sup>[24]</sup>。采用中医针灸治疗,与对照组仅服用二甲双胍比较,针灸治疗组 IR 症状明显改善<sup>[25]</sup>。

#### 四、展 望

在当今社会中,由于学习、工作压力大,饮食不规律等原因,多囊卵巢综合征的发生率不断上升。PCOS 发病机制十分复杂,涉及 PI<sub>3</sub>K、MAPK、PKC 等多种通路,引起脂肪、肌肉、肝脏、卵巢等一系列组织、器官功能障碍。使得以 IR、高胰岛素血症、高雄激素血症、肥胖为主要病因的恶性循环形成。

针对 IR 型 PCOS 治疗时,切莫忽视适量运动、规律饮食、充足睡眠的重要性。在效果不佳,需采取药物治疗时,二甲双胍、吡格列酮、DCI 均有较好的疗效,可提高胰岛素敏感度,降低体内雄激素水平。二甲双胍与 CC 联合用药对于提高排卵率效果良好。中医药治疗 PCOS 在近十几年来逐渐形成较成熟的理论,具有疗效优良、不良反应小的特点。更多传统中医药学中的方剂还有待发掘整理及临床实验。此外,近年来关于 IR 型 PCOS 的基因组学研究,如胰岛素 (INS) 基因、胰岛素受体 (INSR) 基因、胰岛素受体底物 (IRS) 基因、过氧化物酶体增殖剂激活受体 (PPAR) 基因等均有进展,对治疗 IR 型 PCOS 提供一定思路。

#### 参考文献

- Boyle J, Teede HJ. Polycystic ovary syndrome - an update [J]. Aust Fam Physician, 2012, 41(10): 752
- Bergman RN, Finegood DT, Kahn SE. The evolution of  $\beta$  - cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes [J]. Eur J Clin Invest, 2015, 32(s3): 35 - 45
- Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of

- polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance [J]. Fertility & Sterility, 2008, 89(5): 1039 - 1048
- Hackbart KS, Cunha PM, Meyer RK, *et al.* Effect of glucocorticoid - induced insulin resistance on follicle development and ovulation [J]. Biol Reprod, 2013, 88(6): 153
- Crave JC, Lejeune H, Bréban C, *et al.* Differential effects of insulin and insulin - like growth factor I on the production of plasma steroid - binding globulins by human hepatoblastoma - derived (Hep G2) cells [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(4): 1283 - 1289
- Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2011, 18(2): 139 - 143
- Giallauria F, Palomba S, Vigorito C, *et al.* Androgens in polycystic ovary syndrome: the role of exercise and diet [J]. Semin Reprod Med, 2009, 27(4): 306
- Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women [J]. Clin Endocrinol, 1993, 39(1): 1 - 16
- Xiong YL, Liang XY, Yang X, *et al.* Low - grade chronic inflammation in the peripheral blood and ovaries of women with polycystic ovarian syndrome [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 159(1): 148
- Israel O, Villanueva JA, Wong DH, *et al.* Resveratrol potentiates effects of simvastatin on inhibition of rat ovarian theca - interstitial cells steroidogenesis [J]. J Ovarian Res, 2011, 96(3): 21
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, *et al.* Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(12): 4565 - 4592
- Bogachus LD, Turcotte LP. Genetic downregulation of AMPK - alpha isoforms uncovers the mechanism by which metformin decreases FA uptake and oxidation in skeletal muscle cells [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2010, 299(6): C1549 - 1561
- Violet B, Guigas B, Sanz Garcia N, *et al.* Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview [J]. Clin Sci (Lond), 2012, 122(6): 253 - 270
- Pasquali R. Metformin in women with PCOS, pros [J]. Endocrine, 2015, 48(2): 422 - 426
- Violet B, Foretz M. Revisiting the mechanisms of metformin action in the liver [J]. Ann Endocrinol, 2013, 74(2): 123 - 129
- Diamanti KE, Cdkandarakis C. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome [J]. Eur J Endocrinol, 2010, 162(2): 193 - 212
- Hu D, Wu CQ, Li ZJ, *et al.* Characterizing the mechanism of thiazolidinedione - induced hepatotoxicity: An in vitro model in mitochondria [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 284(2): 134 - 141
- Yan Y, Furumura M, Numata S, *et al.* Various peroxisome proliferator - activated receptor (PPAR) - gamma agonists differently induce differentiation of cultured human keratinocytes [J]. Exp Dermatol, 2015, 24(1): 62 - 65

(下转第 21 页)

有关。然而,与之相对是,HO-1 也可能对疾病的发生、发展起到促进作用,如 HO-1 的高表达为肺癌的发生及无限增殖提供了有利条件,而且 HO-1 还能通过上调 VEGF 的表达促进肿瘤新生血管的生成,从而加速肺癌的转移。综上所述,HO-1 在常见呼吸系统疾病的发病中或起“有利”或起“有弊”的作用,深入研究其作用机制有可能为常见呼吸系统疾病的发病机制和防治提供新的方法。

参考文献

- 1 Ryter SW, Morse D, Choi AM. Carbon monoxide and bilirubin: potential therapies for pulmonary/vascular injury and disease[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 36(2): 175-182
- 2 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128
- 3 Shinohara T, Kaneko T, Nagashima Y, et al. Adenovirus-mediated transfer and overexpression of heme oxygenase 1 cDNA in lungs attenuates elastase-induced pulmonary emphysema in mice[J]. *Hum Gene Ther*, 2005, 16(3): 318-327
- 4 Lee IT, Luo SF, Lee CW, et al. Overexpression of HO-1 protects against TNF-alpha-mediated airway inflammation by down-regulation of TNF RI-dependent oxidative stress[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(2): 519-532
- 5 Yamara M, Sekizawa K, Ishizuka S, et al. Exhaled carbon monoxide levels during treatment of acute asthma[J]. *Eur Resp J*, 1999, 13(4): 757-760
- 6 MacLean PD, Drake EC, Ross L, et al. Bilirubin in micelles and lipid bilayers; its contribution to the total antioxidant capacity of human blood plasma[J]. *Free Radical Biol Med*, 2007, 43(4): 600-609
- 7 Fredenburgh LE, Perrella MA, Mitsialis SA. The role of heme oxygenase-1 in pulmonary disease[J]. *Ame J Resp Cell Mole Biol*, 2007, 2(2): 158-165
- 8 Jin C, Zhou D, Lu F. Beneficial effects of early (but not late) intervention of heme oxygenase-1 on bleomycin-induced pulmonary fi-

- 9 李侠,李淑珉,高娟,等. 血红素加氧酶-1 在大鼠矽肺纤维化中的作用[J]. *实用预防医学*, 2014, 2011, 10: 1165-1167
- 10 Matuschak GM, Lechner AJ. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and treatment[J]. *Mol Med*, 2010, 107(4): 258
- 11 Ryter SW, Otterbein LE, Morse D, et al. Heme oxygenase/ carbon monoxide signaling pathways: regulation and functional significance [J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 234-235(1/2): 249-263
- 12 He XH, Li QW, Wang YL, et al. Transduced PEP-1-heme oxygenase-1 fusion protein reduces remote organ injury induced by intestinal ischemia/reperfusion[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 1057-1065
- 13 Zampetaki A, Minamino T, Mitsialis SA, et al. Effect of heme oxygenase-1 overexpression in two model of lung inflammation[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2003, 228: 442-446
- 14 Henningson R, Alm P, Lundquist I. Evaluation of islet heme oxygenase-CO and nitric oxide synthase-NO pathways during acute endotoxemia[J]. *Am J Physiol*, 2001, 280: 1242-1254
- 15 Takahashi T, Shimizu H, Inoue K, et al. Protective role of HO-1 in oxidative tissue injuries [J]. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 2007, 130(4): 252-256
- 16 Sunamura M, Duda DG, Ghattas MH, et al. Heme oxygenase-1 accelerates tumor angiogenesis of human pancreatic cancer[J]. *Angiogenesis*, 2003, 6(1): 15-24
- 17 Marti HH, Risau W. Systemic hypoxia changes the organ-specific distribution of vascular endothelial growth factor and its receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(26): 15809-15814
- 18 Mountzios G, Fouret P, Soria JC. Mechanisms of disease: signal transduction in lung carcinogenesis-a comparison of smokers and never-smokers [J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2008, 5(10): 610-618
- 19 Degelems MS, Mendizabal JE, Gandini NA, et al. Expression of heme oxygenase-1 in non-small cell lung cancer (NSCLC) and its correlation with clinical data [J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(1): 168-175

(收稿日期:2018-03-08)

(修回日期:2018-03-28)

(上接第 18 页)

- 19 Laganà AS, Barbaro L, Pizzo A. Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with D-Chiro-Inositol [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 291(5): 1181-1186
- 20 Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Jr O R, et al. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(2): 300-305
- 21 Legro R, Barnhart H, Wd, Carr B, et al. Ovulatory response to treatment of polycystic ovary syndrome is associated with a polymorphism in the STK11 gene [J]. *J Clin Endocrinol Meta*, 2008, 93(3): 792-800

- 22 吴薇. 补肾健脾祛浊法治疗胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征临床疗效探析 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 1: 199-200
- 23 郑小敏, 华宙佳, 丁彩飞. 苍附导痰汤加减方对痰湿型多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗患者生殖内分泌及糖代谢的影响 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2013, 3: 216-217
- 24 张旭宾, 林秀峰, 杜静, 等. 六味地黄丸联合达英-35 对多囊卵巢综合征胰岛素抵抗患者干预的临床研究 [J]. *临床医学*, 2011, 31(8): 114-116
- 25 张亚琴. 针灸对肥胖型多囊卵巢综合征患者脂联素、瘦素及胰岛素抵抗的影响 [J]. *中医学报*, 2017, 32(11): 2259-2262

(收稿日期:2018-02-05)

(修回日期:2018-03-05)