

综述

炎症因子在多囊卵巢综合征中作用的研究进展

刘兰心¹, 周承亮², 杨倩¹, 黄荷凤^{1,2}

1. 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院, 胚胎源性疾病研究所, 上海 200030; 2. 浙江大学医学院附属妇产科医院生殖遗传教育部重点实验室, 杭州 310058

[摘要] 多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄期女性最常见的内分泌疾病, 其主要特征包括稀发排卵或无排卵、卵巢多囊样表现以及高雄激素血症及其引起的痤疮、多毛等症状。目前认为 PCOS 患者的体内处于一个长期的慢性炎症过程, 在外周血、颗粒细胞、卵泡液、卵巢组织、脂肪细胞和子宫内膜细胞中均发现炎症因子表达量的增高或炎症水平的升高。通过对炎症因子在 PCOS 发病中作用的研究, 发现这些因子可能通过调控卵泡发育、雄激素水平等对临床结局产生影响。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 炎症; 卵泡发育; 雄激素; 临床结局

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.03.016 **[中图分类号]** R588.6 **[文献标志码]** A

Research advances in the role of inflammatory factors in polycystic ovary syndrome

LIU Lan-xin¹, ZHOU Cheng-liang², YANG Qian¹, HUANG He-feng^{1,2}

1. Institute of Embryonic Source Diseases, International Peace Maternity & Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2. Key Laboratory of Reproductive Genetics (Ministry of Education), Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China

[Abstract] Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder affecting women of childbearing age, which features oligo- or anovulation, polycystic ovaries, hyperandrogenism and the related clinical signs, such as acne and hirsutism. At present, PCOS patients are considered to be in a long-time condition of chronic inflammation. It is reported that increased expression of inflammatory factors and/or increased levels of inflammation exist in peripheral blood, granulosa cells, follicular fluid, ovarian stroma, adipocytes and endometrial cells in patients with PCOS. Studies on the role of inflammatory factors in the pathogenesis of PCOS suggest that inflammatory factors may have an influence on the clinical outcome through affecting follicular development, androgen levels and so on.

[Key words] polycystic ovary syndrome (PCOS); inflammation; follicular development; androgen; clinical outcome

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄期女性最常见的内分泌疾病, 其发病率高达 10%^[1]。PCOS 的主要特征包括稀发排卵或无排卵、卵巢多囊样表现以及高雄激素血症及其引起的痤疮、多毛等症状^[2]。此外, PCOS 患者罹患心血管疾病^[3]、2 型糖尿病^[4]、肥胖症^[5]、子宫内膜癌^[6]等疾病的风险较高。目前研究^[7]表明, 其病理机制可能与慢性炎症等有关。

炎症是一个帮助机体抵抗外源或内源性异物的过程, 但长期的慢性炎症反而会引起炎症性衰老^[8], 进而促进甚至导致肥胖、1 型糖尿病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、神经退行性变以及心血管疾病等不良后果的发生^[9]。炎症因子是介导炎症反应的细胞因子, 分为促炎因子和抑炎因子。促炎因子常与免疫系统中的重要细胞, 如中

性粒细胞和巨噬细胞等相互作用, 介导免疫反应, 清除有害物质。但当炎症因子大量释放时, 却可促进一系列的疾病, 如动脉粥样硬化^[10]、恶性肿瘤^[11]等的发生和恶化。而抑炎因子则通过阻止炎症的进一步发展, 使机体回归稳定状态。2 种因子的平衡在保护机体安全及维持机体稳态方面发挥着重要作用。本文综述了炎症因子与 PCOS 的相关研究。

1 PCOS 患者体内炎症因子水平的变化

1.1 外周血中炎症因子的研究

血液是全身营养物质及细胞因子转运的重要媒介, 体内各组织、细胞的代谢产物大多会进入血液循环到达全身

[基金项目] 国家科技支撑计划 (2012BAI32B00); 国家自然科学基金 (81450038) (National Key Technology Support Program, 2012BAI32B00; National Natural Science Foundation of China, 81450038)。

[作者简介] 刘兰心 (1992—), 女, 博士生; 电子信箱: 592537330@qq.com。

[通信作者] 黄荷凤, 电子信箱: huanghefg@hotmail.com。

各处, 作用于不同的靶器官。因此, 血液中炎症因子水平的变化, 可以在一定程度上反映局部炎症因子的合成、分泌情况。

在细胞计数方面, 一项队列研究对 70 个年龄、身体质量指数 (body mass index, BMI)、胰岛素抵抗水平 (insulin resistance, IR) 均匹配的 PCOS 患者和对照组女性的血白细胞水平进行测定, 发现 PCOS 组白细胞总数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数以及嗜酸性粒细胞计数水平均大于对照组^[12]。此外, Agacayak 等^[13]研究发现 PCOS 患者血中性粒细胞占白细胞总数的比值升高, 推断 PCOS 患者的炎症活动增加。

细胞因子方面, Souza Dos Santos 等^[14]在测定 PCOS 患者炎症状态及胰岛素抵抗水平时, 证实 PCOS 患者 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 及 HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) 水平升高。一项基于 31 篇文章的 meta 分析^[15]对 CRP 水平进行分析归纳, 发现 PCOS 患者循环 CRP 水平较对照组增长了 96%。其中, Kelly 等^[16]不但表明了 CRP 水平在 PCOS 组和对照组间的差异, 还发现该差异经过胰岛素敏感性校正后消失。Nehir Aytan 等^[17]发现, PCOS 患者血 CRP、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 及 α 1-酸性糖蛋白水平较对照组明显升高, 证实 PCOS 的促炎状态。而游离雄激素指数 (free androgen index, FAI) 与血 CRP、TNF- α 及 α 1-酸性糖蛋白水平呈正相关, BMI 与 α 1-酸性糖蛋白、FAI 呈正相关, 表明肥胖能够加重机体的促炎状态。此外, 在青少年 PCOS 患者中, Pawelczak 等^[18]发现肥胖或超重的青少年 PCOS 患者血清 TNF- α 水平亦有上升。综上所述, PCOS 患者机体外周血处于促炎状态, 且肥胖可能加重该状态。

关于 PCOS 患者体内炎症相关细胞的募集作用, Calan 等^[19]发现 PCOS 患者血清中巨噬细胞游走抑制因子 (migratory inhibitory factor, MIF) 水平明显高于月经正常的对照组女性, 且 MIF 水平在 PCOS 组中与黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 水平及游离睾酮水平分别呈正相关, 表明 MIF 与 PCOS 的发病有关。Logistic 回归分析还发现, MIF 升高的患者罹患 PCOS 的概率呈线性升高, 可作为临床上筛选 PCOS 高危人群的依据。另外, Glinborg 等^[20]发现出现 PCOS 典型症状即多毛的女性, 与对照组相比, 其单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 及巨噬细胞炎症蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α) 水平明显升高, 且 MCP-1、MIP-1 α 及 MIF 与向心脂肪量呈正相关, 而排除 BMI 因素后, MIF 水平与游离睾酮水平

呈正相关。因此, 考虑 MIF 可能与睾酮的生成有关, 但尚需进一步实验验证。

1.2 颗粒细胞中炎症因子的研究

在卵母细胞的发育过程中, 卵泡中颗粒细胞为其供给所需的营养及适宜的环境。颗粒细胞数量随卵母细胞的发育成熟而逐渐增加, 由早期卵泡时的数千枚增长到成熟卵泡时的十万余枚^[21]。因此, 颗粒细胞中的细胞因子水平能在一定程度上反映卵母细胞发育过程所处的环境。

Schmidt 等^[22]通过定量 PCR 对颗粒细胞中与慢性炎症状态相关基因的表达水平进行测定, 发现炎症相关基因 (*IL-1B*、*IL-8*、*LIF*、*NOS2* 及 *PTGS2*)、凝固酶相关基因 (*F3*、*THBS1*) 以及生长因子相关基因 (*BMP6*、*DUSP12*) 和生长抑制相关基因 (*GADD45A*) 均有不同程度的上调, 提示 PCOS 患者卵泡在发育成熟过程中处于炎症环境。在炎症发生机制方面, Zhao 等^[23]通过实验发现, PCOS 患者颗粒细胞中 *WNT5a* 上调, 并通过磷脂酰肌醇 3-激酶 / AKT/NF- κ B 通路增加机体的炎症反应及氧化应激; 且该通路刺激合成的促炎因子会进一步通过 NF- κ B 依赖的方式上调 *WNT5a* 的表达, 形成正反馈调节。

1.3 卵泡液中炎症因子的研究

颗粒细胞和卵泡膜细胞在卵泡发育中可以分泌产生卵泡液^[24], 其中颗粒细胞可以通过旁分泌和自分泌支持卵母细胞的生长^[25], 因此排卵前卵泡液可能影响卵母细胞的发育^[26], 通过对卵泡液中各细胞因子组分的分析, 可以推测其对卵母细胞生长产生的影响。

Wang 等^[27]通过对卵泡液中细胞因子水平的测定发现, 卵泡液中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、TNF- α 、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 以及 CRP 的浓度在 PCOS 患者中明显高于对照组, 而晚期糖基化终产物的可溶性受体 (soluble receptor for advanced glycation endproduct, sRAGE) 的浓度则反之。后者是一种与局部缺血、动脉硬化及支气管炎等多种疾病相关的蛋白, 有研究表明其水平可能与卵巢储备功能相关^[28]。经过对年龄、促性腺激素 (gonadotrophin, Gn) 总量的校正后发现, sRAGE 蛋白的水平与 VEGF、TNF- α 、IL-6 及 CRP 分别呈负相关, 进而表明 sRAGE 在 PCOS 患者的卵泡液中可能起到对抗炎症的保护作用。除以上炎症因子外, Sarapik 等^[29]检测到 PCOS 患者卵泡液中 MIP-1 α 和分化抗原群 44 (cluster of differentiation 44, CD44) 水平升高, 提示巨噬细胞相关炎症因子在 PCOS 患者体内的异常分泌。

1.4 卵巢组织中炎症因子的研究

卵巢组织基质作为卵母细胞发育的基本环境, 对其发育有直接或间接的影响。Schmidt 等^[22]研究了 PCOS 患者卵巢基质中慢性炎症反应相关基因的表达情况, 发现 *CCL2*、*IL-1R1*、*IL-8*、*NOS2*、*TIMP1* 等炎症相关基因在 PCOS 患者中有所下调。同时, 炎症相关转录因子 *RUNX2* 以及生长因子 *AREG* 基因表达有所下调, 而生长因子 *DUSP12* 和凝固因子 *TFPI2* 基因表达上调, 这些可能都与 PCOS 患者的慢性炎症环境相关。

1.5 子宫内膜细胞中炎症因子的研究

一项回顾性研究发现, 通过将同为超重或肥胖的正常对照人群与 PCOS 患者进行比对, 在 PCOS 组患者的子宫内膜上皮细胞、基质成纤维细胞和间质干细胞中, 炎症相关基因 (子宫内膜上皮细胞中 *CCL2*、*IL-6*、*ORM1*、*TNF*、*TNFAIP6* 等, 基质成纤维细胞中 *C4A/B*、*CCL2*、*ICAM1*、*TNFAIP3* 等, 间质干细胞中 *IL-8*、*ICAM1* 等) 的表达均有不同程度的升高。此外, 间质干细胞中 2 组表达差异最显著的基因即是与炎症通路相关的基因^[30]。另一项针对子宫内膜的研究发现, 同时经过雌激素及孕激素的周期性处理后, 与正常组相比, 部分 PCOS 患者子宫内膜间质成纤维细胞出现蜕膜化迟缓, 而这部分 PCOS 患者 *IL-6*、*IL-8*、*MCPI*、正常 T 细胞表达分泌的调节活化蛋白 (regulated upon activation normal T cell expressed and secreted, RANTES) 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 分泌水平与正常组相比有所增高, 强调了免疫效应与 PCOS 患者子宫内膜稳态之间的联系^[31]。

2 炎症因子在卵泡发育中的研究

目前, PCOS 患者体内的促炎环境已得到多方验证, 但炎症因子在 PCOS 的发生进展中所起的作用尚需进一步研究。

克罗米芬是治疗无排卵性女性不孕症的常用药物。在克罗米芬抵抗的 PCOS 患者中, *TNF- α* 能够显著抑制卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 诱导的卵泡发育、雌二醇 (*17 β -estradiol*, E2) 分泌并降低排卵率。而苯扎贝特可以通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 通路解除 *TNF- α* 对卵泡发育和类固醇合成的抑制作用^[32]。

在动物实验方面, Matsuura 等^[33]通过对小鼠进行 MIF 抗体处理发现, 卵巢内由颗粒细胞和卵泡膜细胞围绕

的生长卵泡与对照组相比有所减少, 而且平均排卵数也有所减少。由此可见, MIF 抗体可抑制小鼠的卵泡发育以及排卵过程。结合临床数据显示, PCOS 患者血清 MIF 水平明显高于对照组^[19], 考虑炎症因子 MIF 可能通过对卵泡发育和排卵的影响在 PCOS 的发病中发挥作用。

3 炎症因子与雄激素水平的关系

雄激素升高是 PCOS 患者的主要临床指标之一, 并在 PCOS 疾病的诊断中起重要作用。Gervais 等^[34]研究发现, 卵泡液中睾酮水平与脂类、脂肪酸代谢产物以及 *IL-6* 分别具有相关性, 表明雄激素的水平可能与炎症环境有关。此外, González 等^[35]对 PCOS 患者及匹配的对照组分别予以糖耐量实验 (oral glucose tolerance test, OGTT), 通过对 0 h 和 2 h 的对比发现高血糖可引起单核细胞活性氧释放增强, 这种作用在 PCOS 患者体内尤甚, 且增强比例与血睾酮和雄烯二酮水平呈正相关。

但是, 雄激素水平与慢性炎症之间相关性的作用途径仍不明确。Piotrowski 等^[36]通过动物实验发现, 氧化应激可引起与雄激素生成相关的 *CYP17* 表达的上调, 而这种影响可被白藜芦醇等抗氧化应激药物所抑制。综上所述, 葡萄糖等饮食刺激能引起氧化应激并导致炎症反应^[37], 后者可能是促进卵泡膜细胞雄激素合成的因素之一。而在肥胖的 PCOS 患者体内, 高雄激素水平可能会反过来产生抗炎作用^[38]。

4 炎症因子与临床结局的关系

目前, PCOS 患者体内炎症因子水平的改变对其临床结局所产生的影响已成为关注的焦点, 亦成为对炎症因子深入研究的意义所在。

Gallinelli 等^[39]测定了 PCOS 患者卵泡液中 *IL-12* 和 *IL-13* 的水平, 发现 *IL-12* 降低和 *IL-13* 升高的患者其卵母细胞的成熟率、受精率和妊娠率均有降低的趋势, 但目前还不具有统计学意义。此外, 通过对 PCOS 患者取卵时卵泡液中炎症因子和雌激素水平的测定, Amato 等^[40]发现 PCOS 患者卵泡液中高 *TNF- α* 的水平与雌激素水平呈显著负相关, 提示卵母细胞质量不佳。这意味着炎症因子水平的变化不仅仅局限于细胞分子水平的改变, 亦与机体临床表现及生殖能力相关。

通过对 PCOS 孕妇和对照组孕妇的比较, Palomba 等^[41]发现 PCOS 患者的慢性炎症状态持续整个妊娠过程, 且因妊娠而加重。不仅如此, 该研究还发现妊娠期并发症及新

生儿疾病的风险与血白细胞、CRP 和铁蛋白水平呈正相关。空腹血糖水平^[46]。

5 PCOS 患者炎症因子水平的纠正

关于临床药物使用对 PCOS 患者炎症因子水平纠正作用的研究已陆续开展。临床研究发现, 二甲双胍能有效降低育龄期 PCOS 患者血 IL-6^[42-43] 和 TNF- α 水平, 并降低血糖、FSH 和雄烯二酮的水平^[44]。此外, 吡格列酮同样对 IL-6 和 TNF- α 水平有降低作用^[45]。琼玉膏是由地黄、枸杞、沉香、茯苓、人参和蜂蜜等组成的传统处方, 常用于老年病如健忘症和中风患者的治疗^[46]。针对脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) 诱导构建的小鼠 PCOS 模型, 琼玉膏能有效降低 PCOS 小鼠卵巢中升高的促炎因子 (如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α) 和趋化因子 (如 IL-8、MCP-1) 的 mRNA 表达水平, 并在临床表现上减轻小鼠体质量和卵巢重量, 减少卵泡数量, 减小卵泡体积并降低

6 结论

综上所述, PCOS 患者体内的炎症因子及其相关基因的表达量有不同程度的变化, 表明炎症因子在 PCOS 的疾病进程中起着重要作用。目前实验研究在外周血、颗粒细胞、卵泡液、卵巢组织、脂肪细胞和子宫内膜细胞中均有探讨, 且主要集中在对外周血细胞因子的水平测定。同时, 通过对炎症因子在 PCOS 发病中作用的研究, 发现该因子可能通过卵泡发育、雄激素水平等对临床结局产生影响, 但炎症因子在 PCOS 患者疾病进程中作用的具体通路和机制尚需进一步的实验研究。明确炎症因子的具体作用可为 PCOS 患者的筛选、诊断和治疗提供优化的临床思路, 并对疾病的发生发展起到积极的预防和干预作用。

参 考 文 献

- [1] Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(4): 219-231.
- [2] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2004, 81(1): 19-25.
- [3] Scicchitano P, Dentamaro I, Carbonara R, et al. Cardiovascular risk in women with PCOS[J]. Int J Endocrinol Metab, 2012, 10(4): 611-618.
- [4] Celik C, Tasdemir N, Abali R, et al. Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study[J]. Fertil Steril, 2014, 101(4): 1123-1128 e1.
- [5] Li R, Yu G, Yang D, et al. Prevalence and predictors of metabolic abnormalities in Chinese women with PCOS: a cross-sectional study[J]. BMC Endocr Disord, 2014, 14: 76.
- [6] Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2012, 27(5): 1327-1331.
- [7] Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, et al. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome[J]. Reproduction, 2015, 149(5): R219-R227.
- [8] Michaud M, Balardy L, Moulis G, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases[J]. J Am Med Dir Assoc, 2013, 14(12): 877-882.
- [9] Alexander M, O'Connell RM. Noncoding RNAs and chronic inflammation: micro-managing the fire within[J]. Bioessays, 2015, 37(9): 1005-1015.
- [10] Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, et al. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(5): 969-979.
- [11] Goldberg JE, Schwertfeger KL. Proinflammatory cytokines in breast cancer: mechanisms of action and potential targets for therapeutics[J]. Curr Drug Targets, 2010, 11(9): 1133-1146.
- [12] Phelan N, O'Connor A, Kyaw Tun T, et al. Leucocytosis in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) is incompletely explained by obesity and insulin resistance[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 78(1): 107-113.
- [13] Agacayak E, Tunc SY, Sak S, et al. Levels of neopterin and other inflammatory markers in obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome[J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 2446-2455.
- [14] Souza Dos Santos AC, Soares NP, Costa EC, et al. The impact of body mass on inflammatory markers and insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(3): 225-228.
- [15] Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2011, 95(3): 1048-1058 e1-2.
- [16] Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(6): 2453-2455.
- [17] Nehir Aytan A, Bastu E, Demiral I, et al. Relationship between hyperandrogenism, obesity, inflammation and polycystic ovary syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(9): 709-713.
- [18] Paweleczak M, Rosenthal J, Milla S, et al. Evaluation of the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α in adolescents with polycystic ovary syndrome[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2014, 27(6): 356-359.
- [19] Calan M, Kume T, Yilmaz O, et al. A possible link between luteinizing hormone and macrophage migration inhibitory factor levels in polycystic ovary syndrome[J]. Endocr Res, 2016, 41(3): 261-269.
- [20] Glinborg D, Andersen M, Richelsen B, et al. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and macrophage inflammatory protein-1 α are increased in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated with adiposity, but unaffected by pioglitazone treatment[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2009, 71(5): 652-658.
- [21] Oi A, Tasaki H, Munakata Y, et al. Effects of reaggregated granulosa cells and oocytes derived from early antral follicles on the properties of oocytes grown *in vitro*[J]. J Reprod Dev, 2015, 61(3): 191-197.
- [22] Glinborg D, Weijdegard B, Mikkelsen AL, et al. Differential expression of inflammation-related genes in the ovarian stroma and granulosa cells of PCOS women[J]. Mol Hum Reprod, 2014, 20(1): 49-58.
- [23] Zhao Y, Zhang C, Huang Y, et al. Up-regulated expression of *WNT5a* increases inflammation and oxidative stress *via* PI3K/AKT/NF- κ B signaling in the granulosa cells of PCOS patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(1): 201-211.
- [24] Edwards RG. Follicular fluid[J]. J Reprod Fertil, 1974, 37(1): 189-219.
- [25] Orisaka M, Tajima K, Tsang BK, et al. Oocyte-granulosa-theca cell interactions during preantral follicular development[J]. J Ovarian Res, 2009, 2(1): 9.
- [26] Valckx SD, De Bie J, Michiels ED, et al. The effect of human follicular fluid on bovine oocyte developmental competence and embryo quality[J]. Reprod Biomed Online, 2015, 30(2): 203-207.
- [27] Wang B, Hao M, Yang Q, et al. Follicular fluid soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE): a potential protective role in polycystic ovary syndrome[J]. J Assist Reprod Genet, 2016, 33(7): 959-965.
- [28] Merhi Z, Irani M, Doswell AD, et al. Follicular fluid soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE): a potential indicator of ovarian reserve[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(2): E226-E233.
- [29] Sarapik A, Velthut A, Haller-Kikkatalo K, et al. Follicular proinflammatory cytokines and chemokines as markers of IVF success[J]. Clin Dev Immunol,



- 2012, 2012: 606459.
- [30] Piltonen TT, Chen J, Erikson DW, et al. Mesenchymal stem/progenitors and other endometrial cell types from women with polycystic ovary syndrome (PCOS) display inflammatory and oncogenic potential[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(9): 3765-3775.
- [31] Piltonen TT, Chen JC, Khatun M, et al. Endometrial stromal fibroblasts from women with polycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration *in vitro*[J]. Hum Reprod, 2015, 30(5): 1203-1215.
- [32] Hara S, Takahashi T, Amita M, et al. Bezafibrate restores the inhibition of FSH-induced follicular development and steroidogenesis by tumor necrosis factor- α through peroxisome proliferator-activated receptor- γ pathway in an *in vitro* mouse preantral follicle culture[J]. Biol Reprod, 2011, 85(5): 895-906.
- [33] Matsuura T, Sugimura M, Iwaki T, et al. Anti-macrophage inhibitory factor antibody inhibits PMSG-hCG-induced follicular growth and ovulation in mice[J]. J Assist Reprod Genet, 2002, 19(12): 591-595.
- [34] Gervais A, Battista MC, Carranza-Mamane B, et al. Follicular fluid concentrations of lipids and their metabolites are associated with intraovarian gonadotropin-stimulated androgen production in women undergoing *in vitro* fertilization[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(5): 1845-1854.
- [35] González F, Rote NS, Minium J, et al. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(1): 336-340.
- [36] Piotrowski PC, Rzepczynska IJ, Kwintkiewicz J, et al. Oxidative stress induces expression of CYP11A, CYP17, star and 3 β HSD in rat theca-interstitial cells[J]. J Soc Gynecol Investig, 2005, 12(2): 319A.
- [37] González F. Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction[J]. Steroids, 2012, 77(4): 300-305.
- [38] González F, Sia CL, Stanczyk FZ, et al. Hyperandrogenism exerts an anti-inflammatory effect in obese women with polycystic ovary syndrome[J]. Endocrine, 2012, 42(3): 726-735.
- [39] Gallinelli A, Ciaccio I, Giannella L, et al. Correlations between concentrations of interleukin-12 and interleukin-13 and lymphocyte subsets in the follicular fluid of women with and without polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2003, 79(6): 1365-1372.
- [40] Amato G, Conte M, Mazziotti G, et al. Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles[J]. Obstet Gynecol, 2003, 101(6): 1177-1182.
- [41] Palomba S, Falbo A, Chioffi G, et al. Low-grade chronic inflammation in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled clinical study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(8): 2942-2951.
- [42] Xu X, Du C, Zheng Q, et al. Effect of metformin on serum interleukin-6 levels in polycystic ovary syndrome: a systematic review[J]. BMC Womens Health, 2014, 14: 93.
- [43] Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) with metformin ameliorates insulin resistance in parallel with the decrease of serum interleukin-6 concentrations[J]. Horm Metab Res, 2010, 42(11): 815-820.
- [44] Victor VM, Rovira-Llopis S, Banuls C, et al. Metformin modulates human leukocyte/endothelial cell interactions and proinflammatory cytokines in polycystic ovary syndrome patients[J]. Atherosclerosis, 2015, 242(1): 167-173.
- [45] Kim CH, Ahn JW, You RM, et al. Pioglitazone treatment decreases follicular fluid levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with polycystic ovary syndrome[J]. Clin Exp Reprod Med, 2011, 38(2): 98-102.
- [46] Jang M, Lee MJ, Lee JM, et al. Oriental medicine Kyung-Ok-Ko prevents and alleviates dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovarian syndrome in rats[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e87623.

[收稿日期] 2017-04-24

[本文编辑] 邵碧云