

脂联素基因单核苷酸多态性与多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的关系研究

朱 艳,周 琴,安 洁,张剑治,李 娟

(昆山市中医医院妇科,江苏 昆山 215300)

摘要:目的 探讨脂联素浓度、脂联素基因第 2 外显子的+45T/G(rs2241766)和第 2 内含子的+276G/T(rs1501299)两个多态性位点、PCOS 伴胰岛素抵抗(IR)三者的关系,并探讨其是否可以为临床诊疗及预后提供数据依据。方法 收集 2017 年 1 月-2019 年 1 月昆山市中医医院就诊年龄在 20-35 岁,符合鹿特丹标准的 PCOS 患者和正常人各 100 例。采用分子生物学的方法对脂联素基因进行分型。比较两组临床资料、脂联素浓度及脂联素基因分型。结果 PCOS 组的雄激素、雌激素、促黄体生成素、胰岛素、胆固醇、甘油三酯、血糖高于对照组($P<0.05$);对照组的促卵泡生成素、泌乳素低于 PCOS 组($P<0.05$);PCOS 组脂联素水平和 IR 存在线性关系($P<0.05$);对照组脂联素基因多态位点+276G/T(rs1501299)不符合 HWE 遗传定律,组间无法比较;两组+45T/G(rs2241766)位点的基因型(TT、TG、GG)频率分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$),此位点基因型频率与脂联素浓度、HOMA-IR 进行关联分析,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 PCOS 组的脂联素水平和 IR 呈负相关,脂联素基因+45T/G(rs2241766)位点基因分型与 PCOS 伴 IR 患者无显著关系,可能不参与 PCOS 发生。

关键词:多囊卵巢综合征;胰岛素抵抗;脂联素浓度;脂联素基因多态性;+276G/T(rs1501299);+45T/G(rs2241766)

中图分类号:R711.75

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.22.025

文章编号:1006-1959(2020)22-0087-05

Study on the Relationship Between Adiponectin Gene Single Nucleotide Polymorphism and Polycystic Ovary Syndrome with Insulin Resistance

ZHU Yan,ZHOU Qin,AN Jie,ZHANG Jian-zhi,LI Juan

(Department of Gynecology,Kunshan Traditional Chinese Medicine Hospital,Kunshan 215300,Jiangsu,China)

Abstract:Objective To investigate the adiponectin concentration, the +45T/G (rs2241766) and +276G/T (rs1501299) polymorphisms in the second exon of the adiponectin gene, and PCOS with insulin resistance (IR) The relationship between the three and explore whether it can provide data for clinical diagnosis and treatment and prognosis.Methods From January 2017 to January 2019, 100 PCOS patients and 100 normal people who were 20-35 years old and met the Rotterdam standard were collected from Kunshan Traditional Chinese Medicine Hospital. Adiponectin genes were typed using molecular biology methods. The clinical data, adiponectin concentration and genotype of adiponectin were compared between the two groups. Results Androgen, estrogen, luteinizing hormone, insulin, cholesterol, triglyceride, and blood sugar in the PCOS group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the control group had low follicle stimulating hormone and prolactin the PCOS group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); there was a linear relationship between adiponectin levels and IR in the PCOS group ($P<0.05$); Adiponectin gene polymorphic site +276G/T (rs1501299) in the control group does not comply with the HWE genetic law and cannot be compared between groups; the frequency of genotypes (TT, TG, GG) at +45T/G (rs2241766) sites in the two groups the distribution comparison showed no statistically significant difference ($P>0.05$). The correlation analysis between the genotype frequency of this locus and the adiponectin concentration and HOMA-IR showed that the difference was not statistically significant ($P>0.05$).Conclusion The level of adiponectin in the PCOS group is negatively correlated with IR. The genotyping of adiponectin gene +45T/G (rs2241766) has no significant relationship with patients with PCOS with IR, and may not be involved in the occurrence of PCOS.

Key words:Polycystic ovary syndrome;Insulin resistance;Adiponectin concentration;Adiponectin gene polymorphism; +276G/T (rs1501299); +45T/G (rs2241766)

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种多基因遗传、临床异质性、不可治愈性、进展性发展的内分泌功能紊乱性疾病,具有较高的发病率,据近期流调学统计全球发病率为 5%~15%,而在我国汉族育龄期女性中的发病率为 5.6%,占排卵障碍性不孕症的 30%~60%,甚至更高,亟待解决^[1]。PCOS 目前仍病因不清,且缺乏有效的治疗手段,尚无法达到完全恢复下丘脑-垂体-卵巢轴的平衡性,临床也常见子宫内膜病变、心理病变、乳腺疾病、代谢综合征等^[2],严重影响

基金项目:1.昆山社会发展科技计划项目(编号:KS1439);2.江苏省中医药科技项目(编号:YB201835);苏州市科技发展计划项目(编号:SYSD2019198)

作者简介:朱艳(1979.8-),女,江苏昆山人,本科,副主任医师,主要从事妇科临床疾病诊疗工作

通讯作者:周琴(1976.6-),女,江苏昆山人,硕士,主任医师,主要从事生殖内分泌研究

了女性的身心健康。研究表明,脂肪组织可分泌出多种细胞因子来参与机体内分泌代谢及免疫等活动。脂联素(APN)作为脂肪细胞分泌的主要的能量调节因子之一,与胰岛素敏感性、葡萄糖摄取和脂质代谢密切相关^[3]。亦有研究证实了血清脂联素与 PCOS 胰岛素敏感性两者间有较强关联性,认为脂联素不仅参与 PCOS 胰岛素抵抗(IR)的发生和发展过程,同时也与 PCOS 的发病有关。但部分研究者持相反态度^[4],认为脂联素与 PCOS 没有明显的相互关系。近年来,脂联素基因(ADIPOQ)与 PCOS 相关性的研究也成为国内外学者关注的热点。目前研究已发现的 ADIPOQ 单核苷酸多态性(SNP)位点就有近 30 个,大多集中在第 2 外显子的 rs2241766 和第 2 内含子的 rs1501299 两个多态性位点上。研究发现^[5-7],这 2 个多态性位点与肥胖、心血管疾病、IR 和 2 型糖尿

病密切相关。但是目前为止,这两个多态性位点与 PCOS 相关性的研究结果尚有争议。本研究通过分析 ADIPOQ 的上述 2 个多态性位点在 PCOS 患者与对照组之间基因型及等位基因频率分布的差异,及脂联素浓度与 PCOS 间的关系,来研究其是否与 PCOS 发病存在相关性,以期 PCOS 的病因探索提供数据依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经昆山市中医医院伦理委员会审查同意,收集 2017 年 1 月~2019 年 1 月昆山市中医医院就诊年龄在 20~35 岁,BMI 在 19~24(kg/m²),排除标准:①近 3 个月内使用抗生素、糖皮质激素、避孕药、促排药、抗糖尿病药、降压药、精神类药等药物史;②近期任何手术史;③有胃肠道疾病、活动性感染、吸烟酗酒者。符合疾病诊断标准的 PCOS 患者 100 例,健康人群 100 例作为对照组,研究对象均知情同意。

1.2 诊断标准 选用欧洲人类生殖和胚胎学研究中心和美国生殖医学会(ESHRE/ASRM)2003 年 1 月颁布的鹿特丹标准作为病例诊断标准。排除以下疾病:如卵巢或肾上腺分泌雄激素肿瘤、高催乳素血症、低促性腺激素性腺轴功能减退、柯兴氏综合征(cushing)、迟发性先天性肾上腺皮质增生、甲状腺功能异常。临床至少需符合下述 3 条标准的其中 2 条:①很少排卵或不排卵;②高雄激素的临床和(或)生化表现(临床如:多毛、痤疮、男性型脱发,生化:高水平的血清睾酮(T)或游离 T,或自由雄激素指数(FAI)或硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)升高;③超声下的改变:任何一侧卵巢的直径在 29 mm,存在≥12 个卵泡,或(和)卵巢的体积>10 ml。

1.3 方法

1.3.1 临床指标 性激素、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS),计算 HOMA-IR 水平 [HOMA-IR=FINS(mU/L)×FBG(mmol/L)/22.5]、甘油三酯、胆固醇、脂联素浓度。于月经正常来潮或闭经患者于孕酮撤退性出血月经周期的第 3 天上午(9~10 时)空腹并静坐约 15 min 后再抽取肘静脉血。并用含有 EDTA 的抗凝管收集 5 ml 静脉血。取 1 ml 保存到 EP 管-80℃保存。将剩余的血液放入离心机中 4℃,1500 rpm,离心 10 min,收集管中上部分黄色血清放到-80℃保存。

1.3.2 脂联素基因分型检测 采取经典酚-氯仿经典方法提取外周血基因组 DNA(基因组 DNA 提取试剂盒选自上海生工)。根据脂联素基因的核苷酸序列设计各个位点的扩增引物使用 PCR 扩增目的基因片段。PCR 扩增引物序列见表 1,PCR 反应体系(25 μl)包含 100 ng 提取 DNA,1.0 U Taq 酶,2 μl 上游以及下游引物 2×PCR buffer。PCR 反应条件:95℃变性 6 min,94℃ 30 s,60℃ 30 s,72℃ 45 s 30 个循环,最后 72℃延伸 10 min。限制性内切酶酶 SmaI 和 BsmI 酶切(Thermo,美国)。酶切产物进行琼脂糖凝胶电泳,加入 3 μl GelRed 核酸染料,电泳结束后,打开凝胶显影仪,观察并记录结果。

表 1 PCR 扩增引物序列

引物	序列
+45T/G	F: 5'-AAAAGAAGAAAGGAGCCAGAG-3' R: 5'-GCAACAGCATCCTGAGCC-3'
+276G/T	F: 5'-TCATTCTTCATCAGGTCCACG-3' R: 5'-CCCTCATCCCTATTCCCAGTA-3'

1.4 统计学方法 本研究资料采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。运用 Shapiro-Wilk test 结合正态图检验所分析数据的正态性。基因多态性位点进行 HEW 遗传平衡检验。按照定律所述,通过各种基因型的频率计算等位基因的频率,由等位基因的频率计算出期望频率值。将实际频率值和期望频率值进行 χ^2 检验,如果 $P>0.05$,那么期望值符合预期值,结果符合 HWE 定律;如果 $P<0.05$,则期望值不符合预期值,结果不符合 HWE 定律。符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组样本均数比较采用两独立样本 t 检验,配对样本均数比较采用配对 t 检验,偏态分布的计量资料以中位数和四分位数 $M(Q_{25}, Q_{75})$ 表示,采用两独立样本的秩和检验,多组比较采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 PCOS 组雄激素、雌激素、促黄体生成素、促卵泡生成激素、泌乳素、胰岛素、胆固醇、甘油三酯、血糖、HOMA-IR 高于对照组,脂联素低于对照组,PCOS 组初潮月经紊乱发生率高于对照组($P<0.05$);两组年龄、BMI、如饮酒、教育情况、体力劳动情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组一般资料比较(% , $\bar{x}\pm s$)

项目	对照组($n=100$)	PCOS($n=100$)	统计值	P
年龄(岁)	25.71±4.26	24.08±2.34	$t=1.130$	0.487
饮酒(%)	15(15.00)	18(18.00)	$\chi^2=0.383$	0.760
高等教育(%)	48(48.00)	39(39.00)	$\chi^2=2.121$	0.120
初潮月经紊乱(%)	9(9.00)	45(45.00)	$\chi^2=6.595$	0.034
体力劳动(%)	23(23.00)	35(35.00)	$\chi^2=6.126$	0.460
BMI(kg/m ²)	21.25±2.24	21.34±1.76	$t=0.413$	0.800
雌激素(pg/ml)	52.74±37.14	92.20±45.10	$t=3.666$	0.000

表 2 (续)

项目	对照组($n=100$)	PCOS($n=100$)	统计值	P
雄激素(ng/ml)	0.41±0.20	0.93±0.26	$t=4.227$	0.029
促黄体生成素(mIU/ml)	6.67±1.83	8.43±4.09	$t=9.561$	0.001
促卵泡生成素(mIU/ml)	6.39±2.70	9.84±7.15	$t=2.013$	0.000
泌乳素(ng/ml)	8.54±3.49	11.84±5.62	$t=1.892$	0.000
空腹血糖(mmol/l)	5.34±0.50	5.60±0.96	$t=2.328$	0.046
空腹胰岛素(mmol/l)	6.23±3.11	10.79±3.56	$t=3.105$	0.029
HOMA-IR	2.09±0.14	2.43±0.09	$t=5.861$	0.045
甘油三酯(mmol/l)	1.08±0.05	1.53±0.98	$t=5.433$	0.048
胆固醇(mmol/l)	4.20±0.07	4.79±0.87	$t=2.214$	0.000

2.2 两组脂联素水平比较 对照组脂联素水平为(2.57 ± 0.10) $\mu\text{g/ml}$,高于 PCOS 组的(1.97 ± 0.12) $\mu\text{g/ml}$,差异有统计学意义($t=3.678$, $P=0.0003$),见图 1。

2.3 两组 IR 指数比较 对照组 HOMA-IR 为(2.09 ± 0.14),低于 PCOS 组的(2.43 ± 0.09)($t=2.021$, $P=0.045$),见图 2。

2.4 PCOS 组脂联素浓度水平和 IR 指数相关性分析 PCOS 组的中血浆脂联素浓度水平和 IR 指数呈负相关($r=-0.144$, $P=0.010$)。

2.5 两组脂联素外显子基因+45T/G(rs2241766)的分型结果 泳道 1,在 446bp 有一条带为野生型(TT);泳道 4,在 446bp、160bp 和 286bp 有三条带的是杂合子型(TG);泳道 2、3 和 5,在 160bp 和 286bp 有两条带,是纯合子突变型(GG),见图 3。

2.6 两组脂联素内含子基因+276G/T(rs1501299)的分型结果 泳道 1 和 2,在 283bp 有一条带为野生型(TT);泳道 5,在 283bp、183bp 和 100bp 有三条带的是杂合子型(TG);泳道 3 和 4,在 183bp 和 100bp 有两条带,是纯合子突变型(GG),见图 4。

2.7 两组脂联素的基因多态性检验 对脂联素基因第 2 外显子的+45T/G(rs2241766)和第 2 内含子的+276G/T(rs1501299)两个多态性位点进行遗传平衡检验。+45T/G(rs2241766)的 PCOS 组和对照组的基因型分布频率符合 HWE 遗传定律,而+276G/T(rs1501299)的对照组的基因型分布频率不符合 HWE 遗传定律,说明健康组人群与之关联较小,两组无可比性,见表 3、表 4。

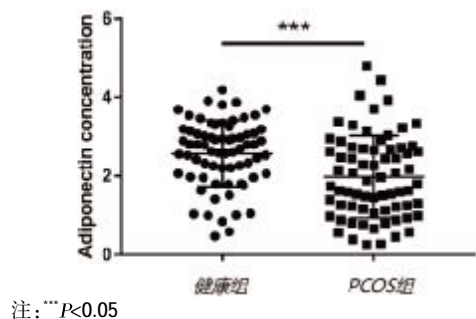


图 1 两组脂联素浓度比较

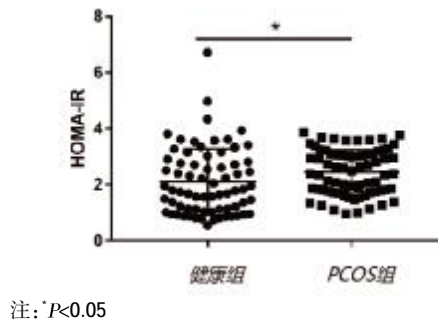


图 2 两组 IR 指数比较

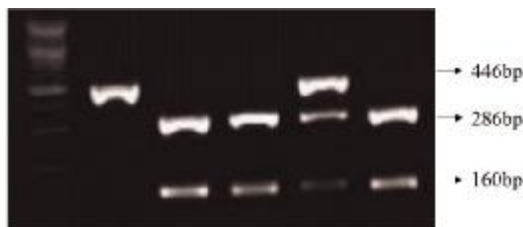


图 3 脂联素基因+45T/G 位点酶切产物电泳图



图 4 脂联素基因+276G/T 位点酶切产物电泳图

表 3 +45T/G 位点在两组基因型分布情况(%)

组别	频数	基因型			χ^2	P
		TT	TG	GG		
对照组	实际	47	48	5	2.741	0.090
	理论	50.41	41.18	8.41		
PCOS 组	实际	50	42	8	0.393	0.846
	理论	53.29	39.42	7.29		

表 4 +276G/T 位点在两组基因型分布情况(%)

组别	频数	基因型			χ^2	P
		GG	GT	TT		
对照组	实际	35	60	5	10.490	0.000
	理论	43.56	44.88	11.56		
PCOS 组	实际	40	52	8	2.513	0.110
	理论	43.56	44.88	11.56		

2.8 脂联素基因型与脂联素浓度水平以及 IR 的相互关系 脂联素+45T/G(rs2241766)的基因型分布频率与脂联素水平及 IR 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 二者关联较小, 见表 5。

2.9 脂联素基因型与 PCOS 伴 IR 的关系 对照组

的+45T/G(rs2241766)位基因型分布与 PCOS 组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。对照组的等位基因 T/G 的频率和 PCOS 组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 二组均与脂联素基因型关联小, 无可比性, 见表 6。

表 5 脂联素+45T/G(rs2241766)基因型的脂联素水平和 IR 关系

变量	基因型			F	P
	TT	TG	GG		
脂联素水平($\mu\text{g/ml}$)	2.27 \pm 0.98	2.26 \pm 1.01	2.26 \pm 0.99	2.653	0.074
IR	2.27 \pm 1.02	2.27 \pm 1.01	2.30 \pm 1.03	0.356	0.701

表 6 两组基因型和等位基因的频率分布和比较[n(%)]

	对照组	PCOS 组	χ^2	P
基因型			2.063	0.356
TT	44(44)	52(52)		
TG	50(50)	40(40)		
GG	6(6)	8(8)		
等位基因			0.301	0.584
T	138(69)	144(72)		
G	62(31)	56(28)		

3 讨论

PCOS 是青少年和育龄女性常见的内分泌疾病, 患病率较高^[9]。常见有雄激素过多(多毛、痤疮、中心性肥胖)、生殖功能障碍(不孕、月经不调、流产、妊娠并发症)和代谢综合征等^[9,10]。IR 和代谢紊乱在其发病中的作用越来越受到重视^[11,12]。虽然 PCOS 的确切病因目前尚不清楚, 治疗方案多样化, 但研究发现中国女性 PCOS 特点应该更侧重于代谢紊乱的管理^[13]。值得深入挖掘其发病机制, 为临床诊疗提供参考。

脂肪组织分泌的激素, 特别是脂联素在 PCOS 发病中的作用早已被证实^[14,15]。脂联素与 IR 的关系比肥胖本身更为密切^[16]。研究发现^[17], 在 IR 伴随脂联素水平下降, 其机制主要通过 AMPK、PPAR- α 两条通路来上调机体肝脏和骨骼肌中的胰岛素活性, 敲除小鼠的脂联素会加重它的 IR 和脂质沉积。本研究发现, PCOS 组的脂联素水平低于对照组 ($P<0.05$); 而 IR 与其相反, PCOS 组的 IR 高于对照组 ($P<0.05$)。同时通过对照组与 PCOS 组的脂联素水平和 IR 抗进行相关性分析, 发现脂联素水平与 IR 呈负相关, 符合相关研究结果, 说明二者关系密切。另有研究发现, 正常体重的 PCOS 青少年脂联素水平较低, 与 IR 呈负相关^[18], 低脂联素水平的 IR 可能预示着 PCOS 青少年代谢紊乱的未来发展, 本研究结果与该研究一致。

本研究选取了脂联素基因第 2 外显子的+45T/G(rs2241766)和第 2 内含子的+276G/T(rs1501299)两个多态性位点来研究其与 PCOS 伴 IR 易感性的关系。可能是由于样本较少或未进行临床分型, +276G/T(rs1501299)的基因型分布不符合遗传平衡

定律, 故而剔除。有研究选取部分西班牙的 PCOS 患者进行脂联素基因+276G/T(rs1501299)研究, 结果显示两组+276G/T(rs1501299)基因型频率的分布在比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 该研究也不支持此突变位点在 PCOS 的发病机制中起作用, 本研究结果与上述研究一致, 也可能受不同种族集样本量的影响的结果。

虽然关于脂联素基因+45T/G(rs2241766)与 PCOS 的关联早有研究, 但是本研究主要是通过探讨脂联素基因分型、脂联素浓度、PCOS 伴 IR 的可能存在的相关性, 来探讨脂联素基因+45T/G(rs2241766)与 PCOS 伴 IR 可能的关联。通过研究结果可以看出, 虽然 PCOS 组的脂联素水平低于正常组, 并且和影响 PCOS 发病的重要因素 IR 呈现负相关, 但是作为脂联素基因的主要突变位点+45T/G(rs2241766)的基因型多态性和 PCOS 并没有关联。同时本研究还探讨了+45T/G(rs2241766)与脂联素水平以及 HOMA-IR 间的关系, 发现+45T/G(rs2241766)和这两者也无显著关联, 这一结果和 Liu M 等^[19]的研究结论相同。虽有学者提出+45T/G(rs2241766)和+276G/T(rs1501299)可以作为对 PCOS 伴发 IR 患者进行基因修饰的替代位点, 然而也并不支持它们会在 PCOS 的发病中起着重要关键的作用。研究也证实了在 PCOS 女性中, 不论肥胖与否, 均有脂联素水平的下降, 其中有腹型肥胖、高雄激素血症(HA)的患者是脂联素水平下降的主要决定因素, 但以上的种种却这与这两个基因位点无关系。Alfaqih MA 等^[20]选择西班牙人群中的 PCOS 患者, 将其中发生有 IR、肥胖、MS、糖尿病的患者进行 15 个基因突变的研究, 结果表明脂联素的+45T/G(rs2241766)和+276G/T(rs1501299)的基因型频率分布在 PCOS 患者和正常人间无统计学意义。张文娟等研究分析了我国 PCOS 患者的脂联素基因+45T/G(rs2241766)和+276G/T(rs1501299)的多态性位点, 结果发现这两个位点与 PCOS 和 IR 有一定相关性。对+276G/T(rs1501299)多态性位点来说, 其等位基因 G 可以降低 HOMA-IR 水平, 而且 GG 和 GT 基因型携带者相较于 TT 基因型的携带者的脂联素浓度水平更低, 认为+276G/T(rs1501299)位

点可能通过影响了胰岛素敏感性,导致 IR 发生,结果暗示它们和 PCOS 的易感性存在关系。但是 Meta 分析更多数据显示,结果有不同,而且有研究认为脂联素基因的变异虽然在一定程度上决定了代谢综合征表型的过度表达。但脂联素基因多态性并不是 PCOS 代谢紊乱的真正原因^[22]。本研究最终得出脂联素基因+45T/G(rs2241766)位点多态性、PCOS 伴 IR 之间的关系并没有显著的统计学意义,但是这可能是由于样本量不够丰富,以及测量过程中存在误差有关。且 PCOS 是个多基因、遗传、环境因素等综合相结合而导致的疾病,如果单独探讨一个因素对该病的影响,会存在一定的局限性和不确定性,无法指导临床诊疗,本研究为探讨 PCOS 的发病原因和其临床治疗以及预后判断提供了依据与借鉴。

本研究存在以下局限性:①PCOS 发病的机制复杂,目前也尚不清晰,其研究结果可能会受到如饮食、代谢、环境、心理等的影响,从而造成了数据的偏倚;②本研究的样本量偏小,而 PCOS 临床具有异质性,未进行不同表型的脂联素基因多态性的分析,尚不清楚其是否在 PCOS 表型中起因果作用或有不同。综上所述,脂联素浓度与 IR 有相关性,但是脂联素基因多态性确关联较小。后期研究拟以此为基础,扩大临床样本量剔除相关因素(如体重指数的选择、雄激素水平、血脂水平等)来对 PCOS 进行诊断分型,或依据分型特征来研究肥胖、代谢综合征、高雄激素血症、高胰岛素血症等与脂联素基因多态性是否存在关联,明确 PCOS 发病的可能存在靶点,挖掘并阐释 PCOS 的可能发病原因,为疾病的诊疗带来新方向和数据依据。

参考文献:

- [1]Azziz R,Carmina E,Chen Z,et al.Polycystic ovary syndrome[J].Nat Rev Dis Primers,2016(2):16057.
- [2]Thackray VG.Sex,Microbes,and Polycystic Ovary Syndrome[J].Trends Endocrinol Metab,2019,30(1):54-65.
- [3]Van Berendoncks AM,Stensvold D,Garnier A,et al.Disturbed adiponectin-AMPK system in skeletal muscle of patients with metabolic syndrome[J].Eur J Prev Cardiol,2015,22(2):203-205.
- [4]Orio F Jr,Palomba S,Cascella T,et al.Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome [J].J Clin Endocrinol Metab,2003,88(6):2619-2623.
- [5]Ranjazad F,Mahmoudi T,Irani Shemirani A,et al.A common variant in the adiponectin gene and polycystic ovary syndrome risk[J].Mol Biol Rep,2012,39(3):2313-2319.
- [6]Li L,Yun JH,Lee JH,et al.Association study of +45G15G(T/G)and+276(G/T)polymorphisms in the adiponectin gene in patients with polycystic ovary syndrome[J].Int J Mol Med,2011,27(2):283-287.
- [7]Tiongco RE,Cabrera FJ,Clemente B,et al.G276T polymorphism in the ADIPOQ gene is associated with a reduced risk of polycystic ovarian syndrome:A meta-analysis of Asian population[J].Taiwan J Obstet Gynecol,2019,58(3):409-416.
- [8]Xita N,Georgiou I,Chatzikyriakidou A,et al.Effect of adiponectin gene polymorphisms on circulating adiponectin and insulin resistance indexes in women with polycystic ovary syndrome[J].Clin Chem,2005,51(2):416-423.
- [9]Naz MSG,Tehrani FR,Majd HA,et al.The prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents:A systematic review and meta-analysis[J].Int J Reprod Biomed,2019,17(8):533-542.
- [10]Brown MA,Chang RJ.Polycystic ovary syndrome:clinical and imaging features[J].Ultrasound Q,2007,23(4):233-238.
- [11]Piltonen TT.Polycystic ovary syndrome:Endometrial markers[J].Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol,2016(37):66-79.
- [12]Lei L,Li K,Li L,et al.Circulating zinc-α2-glycoprotein levels are low in newly diagnosed patients with metabolic syndrome and correlate with adiponectin [J].Nutr Metab (Lond), 2017(14):53.
- [13]Li M,Yang M,Zhou X,et al.Elevated circulating levels of irisin and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome[J].J Clin Endocrinol Metab,2015,100(4):1485-1493.
- [14]Messinis IE,Messini CI,Anifandis G,et al.Polycystic ovaries and obesity [J].Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol,2015,29(4): 479-488.
- [15]Vrbíková J,Dvořáková K,Hill M,et al.Determinants of circulating adiponectin in women with polycystic ovary syndrome [J].Gynecol Obstet Invest,2005,60(3):155-161.
- [16]Liu X,Zhang J,Li Y,et al.[On the relationship between serum total adiponectin and insulin resistance in polycystic ovary syndrome][J].Journal of Biomedical Engineering,2010,27(3):636-640.
- [17]Ramos-Lopez O,Riezu-Boj JI,Milagro FI,et al.Interplay of an Obesity-Based Genetic Risk Score with Dietary and Endocrine Factors on Insulin Resistance[J].Nutrients,2019,12(1):33.
- [18]Ozegowska K,Bartkowiak-Wieczorek J,Bogacz A,et al.Relationship between adipocytokines and angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in lean women with and without polycystic ovary syndrome [J].Gynecol Endocrinol,2020,36(6):496-500.
- [19]Liu M,Liu F.Regulation of adiponectin multimerization, signaling and function [J].Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2014,28(1):25-31.
- [20]Alfaqih MA,Khader YS,Al-Dwairi AN,et al.Lower Levels of Serum Adiponectin and the T Allele of rs1501299 of the ADIPOQ Gene Are Protective against Polycystic Ovarian Syndrome in Jordan[J].Korean J Fam Med,2018,39(2):108-113.
- [21]张文娟,吴兴国,丁明德,等.脂联素基因多态性与多囊卵巢综合征发病关系的病例对照研究[J].中华妇产科杂志,2015, 50(11):825-829.
- [22]Meigs JB,Dupuis J,Herbert AG,et al.The insulin gene variable number tandem repeat and risk of type 2 diabetes in a population-based sample of families and unrelated men and women [J].J Clin Endocrinol Metab,2005,90(2):1137-1143.

收稿日期:2020-08-07;修回日期:2020-09-03

编辑/肖婷婷