

临床血清学研究

DOI: 10.11699/cyxb20130522

炎症标志物白细胞介素-13 在多囊卵巢综合征患者外周血的表达水平及临床意义

聂革联

(重庆市万州区中西医结合医院妇产科, 万州 404000)

【摘要】目的:观察白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)在多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者外周血中的表达水平,并分析其与患者体质指数(body mass index, BMI)、生殖相关激素、血糖及血脂的相关性。**方法:**临床对照试验。研究对象分为 3 组:PCOS 肥胖组(40 例)、PCOS 非肥胖组(35 例)和对照组(39 例)。测量各组研究对象的体质量、身高、腰围及臀围,并计算 BMI 及腰臀比(waist/hip ratio, WHR)。分别用酶联免疫吸附试验测定血清 IL-13 水平;应用化学发光法检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, Ins)、胆固醇(cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)水平;放射免疫测定:卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteum erythropoietin, LH)、雌二醇(estradiol, E2)、孕酮(progesterone, P)、催乳素(prolactin, PRL)、睾酮(testosterone, T)。**结果:**PCOS 肥胖组外周血 IL-13 的表达高于非肥胖组($P=0.000$),且二者均高于对照组($P=0.000$; $P=0.019$)。Ins、LDL、HDL、TG、TC、IR、E2、FSH、P 等指标的血清水平无统计学差异;而 WHR、BMI、FBG、LH、T 等指标血清值在 PCOS 肥胖组、非肥胖组均高于对照组。简单相关回归分析显示 IL-13 与 BMI ($R=0.527$, $P=0.000$)、FBG ($R=0.449$, $P=0.000$)及 T ($R=0.452$, $P=0.000$)、WHR ($R=0.272$, $P=0.021$)及 LH ($R=0.247$, $P=0.037$)有相关性,多元线性回归方程表示为 $IL-13=90.814+1.255BMI+0.755WHR+1.696FBG+0.146LH+0.738T$ 。**结论:**炎症标志物 IL-13 在 PCOS 患者外周血中表达明显升高,并与 BMI、WHR、FBG、LH 及 T 等指标存在线性依存关系。

【关键词】多囊卵巢综合征;慢性炎症;白细胞介素-13;酶联免疫吸附试验;临床试验

【中国图书分类法分类号】R711.75;R711.6

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-03-23

作者介绍:聂革联, Email: mieyish@126.com,

研究方向:妇科肿瘤与内分泌。

[11] van Berge Henegouwen M I, van der Poll T, van Deventer S J, et al. Peritoneal cytokine release after elective gastrointestinal surgery and postoperative complications[J]. Am J Surg, 1998, 175(4): 311-316.

[12] Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome: a randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group[J]. JAMA, 1995, 273(12): 934-941.

[13] Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group[J]. Lancet, 1998, 351(9107): 929-933.

[14] 姚咏明. 创伤脓毒症发病机制新认识-“晚期”介质高迁移率族蛋白 B1 的作用[J]. 中国急救医学, 2009, 29(8): 3.

Yao Y M. High mobility group box nuclear protein 1 play a role in pathogenesis of sepsis after major trauma[J]. Chin J Crit Care Med, 2009, 29(8): 3.

[15] Scaffidi P, Misteli T, Bianchi M E. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation[J]. Nature, 2002, 418

(6894): 191-195.

[16] Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice[J]. Science, 1999, 285(5425): 248-251.

[17] Cohen M J, Brohi K, Calfee C S, et al. Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion[J]. Crit Care, 2009, 13(6): R174.

[18] Tong H S, Tang Y Q, Chen Y, et al. Early elevated HMGB1 level predicting the outcome in exertional heatstroke[J]. J Trauma, 2011, 71(4): 808-814.

[19] Huang L F, Yao Y M, Dong N, et al. Association of high mobility group box-1 protein levels with sepsis and outcome of severely burned patients[J]. Cytokine, 2011, 53(1): 29-34.

[20] Au A K, Aneja R K, Bell M J, et al. Cerebrospinal fluid levels of high-mobility group box 1 and cytochrome C predict outcome after pediatric traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2012, 29(11): 2013-2021.

(责任编辑: 关蕴良)

Clinical significances and expressions of inflammatory marker interleukin-13 in peripheral blood of patients with polycystic ovary syndrome

NIE Gelian

(Department of Gynecology and Obstetrics, Hospital of Traditional Chinese and Western medicine in Wanzhou)

【Abstract】Objective: To observe the expressions of interleukin-13(IL-13) in peripheral blood of patients with polycystic ovary syndrome(PCOS) and to analyze their relationship with the body mass index(BMI), reproductive relevant hormone, fasting blood glucose(FBG) and blood fat. **Methods:** Clinical control trial was carried out. All patients were assigned to three groups: PCOS with obesity (40 cases), PCOS with non-obesity (35 cases) and controls (39 cases). Body weight, body height, waist circumference and hip circumference were measured and BMI and waist/hip ratio(WHR) were calculated. Enzyme-linked immuno sorbent assay(ELISA) kit for IL-13 was used to test the expression in peripheral blood. Chemiluminescence method was applied to detect FBG, fasting insulin(Ins), cholesterol(TC), triglycerides(TG), high-density lipoprotein(HDL) and low-density lipoprotein(LDL) level for the patients in three groups. Reproductive hormones including follicle-stimulating hormone(FSH), corpus luteum erythropoietin(LH), estradiol(E2), progesterone(P), prolactin(PRL) and testosterone(T) were assayed by radiation immunoassays(RI). **Results:** Expression of IL-13 in peripheral blood was higher in PCOS with obesity than in PCOS with non-obesity($P=0.000$) and that was higher in PCOS with obesity and PCOS with non-obesity than in controls($P=0.000$; $P=0.019$). Serum levels of Ins, LDL, HDL, TG, TC, IR, E2, FSH and P were not statistically different. Serum levels of WHR, BMI, FBG, LH and T were higher in PCOS with obesity and PCOS non-obesity than in controls. Simple correlated regression analysis showed that IL-13 was correlated with BMI($R=0.527$, $P=0.000$), FBG($R=0.449$, $P=0.000$), WHR ($R=0.272$, $P=0.021$), LH($R=0.247$, $P=0.037$) and T($R=0.452$, $P=0.000$) and multiple linear regression formula was $IL-13=90.814+1.255BMI+0.755WHR+1.696FBG+0.146LH+0.738T$. **Conclusions:** Expression of inflammatory marker IL-13 is increased in the peripheral blood of PCOS patients and has positive correlation with BMI, WHR, FBG, LH and T indexes.

【Key words】 polycystic ovary syndrome; chronic inflammation; interleukin-13; enzyme-linked immuno sorbent assay; clinical trial

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种常见的妇科内分泌异常性疾病,在绝经前妇女中的发病率约为 6%~8%。临床的典型表现为稀发排卵或不排卵、闭经、临床或生化指标提示的高雄激素血症以及 B 超下的卵巢呈多囊改变^[1]。其病因及发病机制不清,目前大量研究提示其发病是遗传(基因突变)与环境共同作用的结果。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、高雄激素血症在其发病机制中可能发挥着重要作用^[2-3]。此外,低度的慢性炎症在 PCOS 发病中的作用正成为研究的热点^[4-6]。白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13),具有免疫调节作用,尤其是针对 B 细胞及其 IgE 的产生。其它功能包括抗炎症活性和灭活单核细胞。IL-13 和 IL-4 存在结构和功能上的相似性。所有能合成 IL-4 的 T 细胞都能产生 IL-13,包括 TH1、TH2、TH0 及 CD45RA 阳性 T 细胞。有报道 IL-13 基因与哮喘的发病有较强的相关性^[7],而哮喘的典型发病特点即为慢性炎性疾病。因此推测 IL-13 在 PCOS 患者血中的表达水平也可能存在异常。基于此设计如下实验,以验证假说并探讨 IL-13 与 PCOS 患者的体质指数(body mass index, BMI)、生殖相关激素、血糖及

血脂的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009 年 1 月至 2011 年 5 月于本院妇产科门诊就诊的 PCOS 患者作为实验组,共 75 例,其中肥胖者($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) 40 例;非肥胖患者($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) 35 例。选择同时间内我院体检中心及妇产科门诊的健康女性志愿者作为对照组,共 39 例。PCOS 患者纳入标准:①纳入研究前 3 个月没有服用激素类、避孕药或其它可以影响性激素、胰岛素、血糖和血脂代谢的药物;②排除妇科相关疾病及炎症相关疾病;③排除其他原因引起的内分泌紊乱疾病如先天性肾上腺增生、高泌乳素血症、雄激素分泌性肿瘤、库欣病、甲状腺功能异常等疾病;④排除心血管疾病、高血压、糖尿病、肝肾疾病等。对照组试验对象纳入标准:月经规则,月经周期为(28 ± 7) d,经期为 3~7 d;其余同 PCOS 组纳入标准。PCOS 诊断以 2003 年荷兰鹿特丹 PCOS 诊断共识中修订的标准^[8]为依据。

1.2 一般资料收集

体质量的测量:同一弹簧秤测量所有研究对象,使用前校正零点;测量时研究对象脱去外衣及鞋帽。身高的测量:被测量者立于标尺前,脱去外衣及鞋帽,脚跟并拢,两臂自然下

垂,肩胛、臀部、脚跟贴墙,视线水平读数。腰围、臀围测定:被测量者垂直站立,双足分开 25~30 cm,软尺过脐部沿水平方向围绕腹部 1 周测量。臀围为测量臀部的最大周径得到。BMI 的计算公式为 $BMI = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$ 。腰臀比(waist/hip ratio, WHR)的计算公式为 $WHR = \text{腰围}(\text{cm}) / \text{臀围}(\text{cm})$ 。

1.3 标本采集及检测方法

所有研究对象均于月经第 3~5 天(闭经患者时间不限)清晨空腹抽取静脉血 10 ml,以 4 ℃、3 000 r/min 离心 15 min,收集血清,−80 ℃冻存备用。检测项目包括:空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、胆固醇(cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、催乳素(prolactin, PRL)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteum erythropoietin, LH)、雌二醇(estradiol, E2)、孕酮(progesterone, P)、睾酮(testosterone, T)、IL-13。FBG、FINS、TC、TG、HDL、LDL 采用化学发光法测定, PRL、FSH、LH、E2、P、T 采取放射免疫法测定,由我院检验科协助完成;IL-13 采用酶联免疫法测定,试剂盒购自武汉博士德生物公司(ELISA kit for human IL-13, EK0424),严格按试剂盒说明书操作。

1.4 统计学处理

所有数据统计由 SPSS 16.0 统计软件处理完成。数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间均数的比较采用方差分析,其两两比较采用 *LSD-t* 检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。直线相关及多元线性回归分析血清中 IL-13 浓度与其他指标的关系;二项 Logistic 回归分析血清中 IL-13 浓度与 PCOS 的相关性。

2 结 果

PCOS 非肥胖组、PCOS 肥胖组 and 对照组间年龄、HDL、LDL、TG、TC、PRL、FSH、E2 及 P 等指标无统计学差异;而 BMI、WHR、FBG、FINS、LH 及 T 等指标在 3 个试验组间有统计学差异(表 1),多重比较发现上述指标在 PCOS 肥胖组与对照组($P=0.031, 0.043, 0.036, 0.004, 0.041, 0.015$)、PCOS 肥胖组与非肥胖组($P=0.025, 0.038, 0.044, 0.029, 0.034$)间的差异均有统计学意义,但 FINS 在 PCOS 2 组间差别无统计学意义($P=0.614$)。

各个试验组外周血中 IL-13 表达,3 组间差别有统计学意义($F=8.434, P=0.000$);组间多重比较发现:PCOS 肥胖组(191.41 ± 15.56) pg/ml 及 PCOS 非肥胖组(170.03 ± 20.10) pg/ml 均高于对照组(155.59 ± 15.01 ; $P=0.000, 0.019$);并且 PCOS 肥胖患者的 IL-13 血清水平高于非肥胖患者血清水平($P=0.000$) (表 1)。

将 3 个试验组间具有统计学差异的指标 BMI、WHR、FBG、LH 及 T 与 IL-13 做相关回归分析发现,IL-13 与 BMI ($R=0.527, P=0.000$)呈中度相关性;与 WHR ($R=0.272, P=0.021$)、FBG ($R=0.449, P=0.000$)、LH ($R=0.247, P=0.037$)及 T ($R=0.452, P=0.000$)有低度相关性(表 2)。简单线性回归分析显示 IL-13 变化与 BMI、WHR、FBG、LH 及 T 具有线性关系;具体的 R^2 、 F 、 P 值见表 2。IL-13 与各变量间的拟合曲线见图 1。以 IL-13 为因变量,以年龄、HDL、LDL、TG、TC、PRL、FSH、E2、P、BMI、WHR、FBG、LH 及 T 为自变量做多元线性回归分析,排除无统计学意义参数(表 3),多元线性回归方程表示为 $IL-13 = 90.814 + 1.255BMI + 0.755WHR + 1.696FBG + 0.146LH + 0.738T$,认为 IL-13 与 BMI、WHR、FBG、LH 及 T 等指标存在线性依存关系且与 FBG 关系最密切。

表 1 3 组研究对象血清 IL-13 及其它检测指标的统计结果

Tab.1 Statistical results of serum IL-13 level of and other indexes in three groups

指标	对照组	PCOS 非肥胖组	PCOS 肥胖组	F 值	P 值
年龄(岁)	25.67 ± 4.75	25.20 ± 3.07	24.27 ± 3.60	1.734	0.181
BMI (kg/m ²)	19.13 ± 1.85	19.58 ± 1.81	26.85 ± 2.10	25.322	0.014
WHR	0.76 ± 0.09	0.80 ± 0.04	0.85 ± 0.05	8.724	0.000
FBG (mmol/L)	4.76 ± 0.31	4.91 ± 0.48	5.33 ± 0.48	21.684	0.006
FINS (μU/ml)	6.47 ± 1.95	11.25 ± 9.75	11.70 ± 9.54	119.740	0.001
HDL (mmol/L)	1.58 ± 0.32	1.47 ± 0.40	1.61 ± 0.35	5.632	0.165
LDL (mmol/L)	2.19 ± 0.52	2.17 ± 0.69	2.30 ± 0.62	1.367	0.085
TG (mmol/L)	0.91 ± 0.33	1.29 ± 0.94	1.46 ± 0.89	10.514	0.347
TC (mmol/L)	4.44 ± 0.56	4.24 ± 0.76	4.23 ± 0.75	41.386	0.062
PRL (ng/ml)	19.00 ± 4.11	15.90 ± 7.34	16.03 ± 6.84	1.823	0.435
FSH (mIU/ml)	5.52 ± 1.04	6.10 ± 3.43	5.36 ± 1.90	1.734	0.181
LH (mIU/ml)	5.84 ± 2.25	10.59 ± 4.88	11.37 ± 3.94	10.611	0.002
E2 (pg/ml)	43.78 ± 11.44	66.76 ± 46.11	60.60 ± 24.08	8.456	0.215
P (ng/ml)	2.87 ± 0.82	5.64 ± 5.46	3.74 ± 1.52	6.353	0.368
T (ng/ml)	0.43 ± 0.13	0.60 ± 0.16	0.74 ± 0.20	25.287	0.015
IL-13 (pg/ml)	155.59 ± 15.01	170.03 ± 20.10	191.41 ± 15.56	8.434	0.000

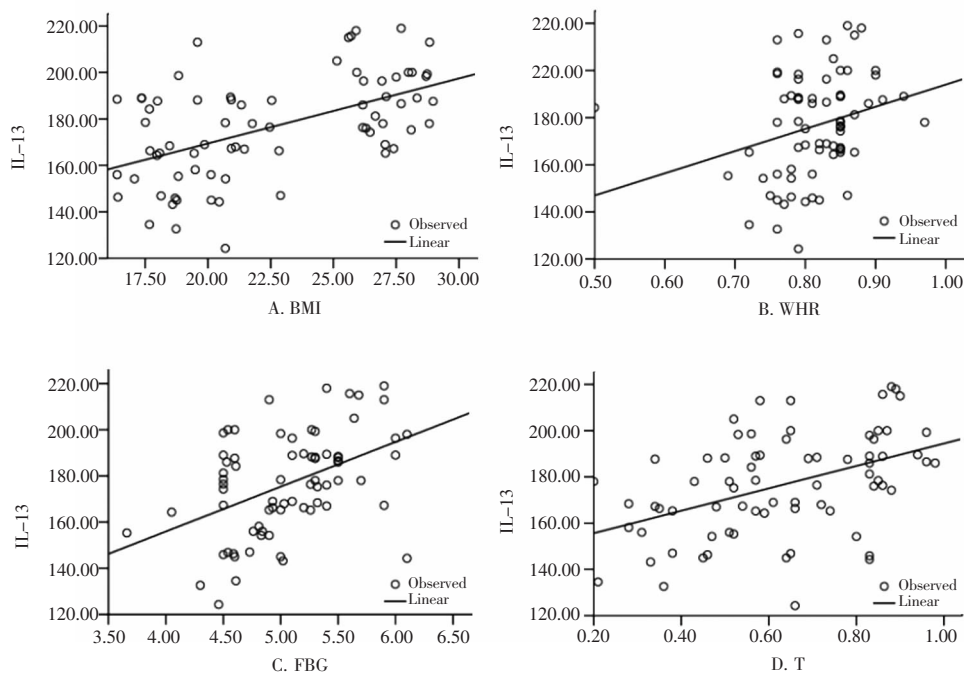


图 1 IL-13 与 BMI、WHR、FBG 及 T 等指标的线性回归分析结果

Fig.1 Results of linear regression analysis on relationship between IL-13 and BMI,WHR,FBG and T

表 2 IL-13 与 3 组间有统计学差异的变量相关回归分析结果					
Tab.2 Results of correlated regression analysis on relationship between IL-13 and BMI,WHR,FBG and T					
变量	相关分析结果		回归分析结果		
	R 值	P 值	R ² 值	F 值	P 值
BMI	0.527	0.000	0.278	26.975	0.000
WHR	0.272	0.021	0.074	5.590	0.021
FBG	0.449	0.000	0.202	17.718	0.000
LH	0.247	0.037	0.061	4.540	0.037
T	0.452	0.000	0.204	17.961	0.000

3 讨 论

目前 PCOS 诊断标准仍使用 2003 年鹿特丹关于 PCOS 诊断共识中的内容,具体标准如下:①稀发排卵或无排卵;②临床和(或)生化证据提示高雄激素血症;③B 超提示卵巢多囊形态;④排除其他疾病。对照组受试对象具有规律的月经周期,没有证据表明其存在高雄血症及卵巢多囊形态;而 PCOS 肥胖组及非肥胖组在血清 T、WHR 及 FBG 高于对照组,差异具有统计学意义。按照目前对 PCOS 发病机制的认识,上述 3 个指标的变化是相互影响、相互促进的。由于胰岛素抵抗或高胰岛素血症的存在(临床主要表现为空腹血糖升高),影响睾酮的代谢过程,同时 IR 可以促进卵巢卵泡膜细胞产生更多的雄性

表 3 IL-13 与其他参数多元线性回归分析结果						
Tab.3 Results of multiple linear regression analysis on relationship between IL-13 and other parameters						
模型	非标准化系数		t 值	Sig.	B 的 95.0%CI	
	回归系数(B)	标准误差			下限	上限
(常量)	90.814	30.200	3.007	0.003	30.891	150.737
AGE	7.364	3.258	2.226	0.653	3.254	12.867
FBG	1.696	5.047	0.336	0.038	1.711	2.319
FINS	0.411	0.434	0.947	0.346	-0.450	1.273
HDL	-14.069	8.533	-1.649	0.102	-31.000	2.862
LDL	-0.108	0.828	-0.130	0.897	-1.752	1.536
TG	1.050	0.512	2.052	0.063	0.035	2.066
TC	-4.737	2.734	-1.733	0.086	-10.161	0.687
WHR	0.755	0.446	1.694	0.023	-0.129	1.639
BMI	1.255	0.793	1.583	0.017	-0.318	2.828
PRL	0.066	0.049	1.341	0.183	-0.032	0.163
FSH	0.137	0.450	0.305	0.761	-0.756	1.030
LH	0.146	0.058	2.504	0.014	0.030	0.262
E2	-0.205	0.314	-0.652	0.516	-0.828	0.419
P	0.144	0.397	0.361	0.719	-0.645	0.932
T	0.738	0.734	1.005	0.007	0.195	1.419

激素,最终导致血清睾酮升高;而高水平的血清睾酮可以影响脂肪代谢表现为肥胖(主要为向心性肥胖,即 WHR 增加)。肥胖可以加重 IR 状态,进一步促进上述病理生理过程,形成一恶性循环。

早在 1997 年就有学者提出促炎细胞因子可以引起 IR,而抗炎细胞因子可以对抗此类效用;提示这两类细胞因子的不平衡可能在 2 型糖尿病及相关疾病的发病机制中发挥作用^[9]。PCOS 的研究中,大多数学者认为 IR/高胰岛素血症是 PCOS 的主要发病机制之一。因此推测 PCOS 发病机制中也可能存在炎症因子表达不平衡的情况。有文献报道^[7]哮喘的发生与 IL-13 基因异常有相关性。PCOS 同样具有低度慢性炎症的发病基础,因此推测,PCOS 患者的 IL-13 基因也可能存在异常。

有研究发现,IL-13 的大部分功能与 IL-4 相似,它可以抑制巨噬细胞及淋巴细胞的活性,从而抑制干扰素活化因子的活性;IL-13 还可以促进内膜黏附分子的产生。另外,它可以下调前列腺素及 E2 的表达。患有子宫内膜异位症的女性外周血中 IL-13 的表达水平低于对照组^[10]。在本试验中发现 IL-13 在 PCOS 患者血清中的表达水平升高,这与 Gallinelli 等^[10]人对 PCOS 患者卵泡液中 IL-13 表达研究的实验结果是一致的;提示其与 PCOS 的发病具有内在联系。IL-13 在生殖中的具体作用,目前还不是很清楚。在妊娠的前 3 个月绒毛中有微弱的表达,而进一步研究发现羊水中无 IL-13 的表达。内异症患者腹腔液中 IL-13 的表达水平明显下降,并且不随月经周期而发生变化,提示其表达不受卵巢激素的周期性影响^[10]。

PCOS 患者可能存在低水平的慢性炎症。有文献报道,C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 及 IL-18 等炎症指标在 PCOS 患者血清中的水平较正常对照组升高^[11-13]。实验中发现 IL-13 的表达水平与 BMI、FBG 及 T 均呈正相关性,而与 WHR 及 LH 无明显相关关系。这似乎提示 IL-13 可以促进 BMI、FBG 及 T 的升高,但具体机制仍有待进一步探讨。BMI、FBG 及 T 的水平高低可以一定程度上反应 PCOS 的严重程度,因此,认为 IL-13 可以作为衡量 PCOS 疾病发展的一个标志物。

综上所述,IL-13 在 PCOS 患者的外周血中表达水平升高,并与 BMI、FBG 及 T 呈正相关;其在 PCOS 发病中可能发挥着重要的作用。

参 考 文 献

- [1] Lajunen T K, Purhonen A K, Haapea M, et al. Full-length visfatin levels are associated with inflammation in women with polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42(3): 321-328.
- [2] Allahbadia G N, Merchant R. Polycystic ovary syndrome in the Indian subcontinent[J]. Semin Reprod Med, 2008, 26(1): 22-34.
- [3] Samuel V T, Petersen K F, Shulman G I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism[J]. Lancet, 2010, 375(9733): 2267-2277.
- [4] Lindholm A, Blomquist C, Bixo M, et al. No difference in markers of adipose tissue inflammation between overweight women with polycystic ovary syndrome and weight-matched controls[J]. Hum Reprod, 2011, 26(6): 1478-1485.
- [5] Solano M E, Sander V A, Ho H, et al. Systemic inflammation, cellular influx and up-regulation of ovarian VCAM-1 expression in a mouse model of polycystic ovary syndrome(PCOS)[J]. J Reprod Immunol, 2011, 92(1-2): 33-44.
- [6] Karadeniz M, Erdogan M, Zengi A, et al. Polymorphism of the interleukin-10 gene in polycystic ovary syndrome[J]. Int J Immunogenet, 2008, 35(2): 119-123.
- [7] 舒 磊, 陈春元, 计仁华. IL13 基因与哮喘患者关系的研究进展与展望[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(12): 7-9.
- [8] Shu L, Chen C Y, Ji R H. Current research for the relationship of gene IL13 and asthma[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2011, 19(12): 7-9.
- [9] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome(PCOS)[J]. Fertil Steril, 2004, 81(1): 19-25.
- [10] Turner D M, Williams D M, Sankaran D, et al. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter[J]. European Journal of Immunogenetics, 1997, 24(1): 1-8.
- [11] Gallinelli A, Ivan Ciccio, 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]. Fertility and sterility, 2003, 79(6): 1365-1372.
- [12] Kelly C C, Lyall H, Petrie J R, et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(6): 2453-2455.
- [13] 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.
- [14] Yang Y, Qiao J, Li M Z, et al. Is interleukin-18 associated with polycystic ovary syndrome?[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2011, 9: 1-7.

(责任编辑:冉明会)