

内分泌专题

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001722

多囊卵巢综合征患者血清 betatrophin 水平 与胰岛素抵抗的相关性研究

段 阳, 刘 丹, 瞿 华, 魏慧丽, 邓华聪

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者中 betatrophin 水平与胰岛素抵抗的相关性。**方法:**在横断面研究中, 纳入了 44 名 PCOS 患者和 35 名健康妇女。计算稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment insulin resistance, HOMA-IR)及稳态模型胰岛 β 细胞功能指数(homeostatic model assessment β cell function, HOMA- β), 并采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清 betatrophin 水平, 分析 betatrophin 与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的关系。同时观察 37 名 PCOS 患者经二甲双胍及罗格列酮钠治疗 3 个月后上述指标的变化情况。**结果:**PCOS 患者血清 betatrophin 水平明显低于正常对照组[(0.43 $\pm$ 0.15) ng/mL 和 (1.17 $\pm$ 0.57) ng/mL, $P=0.000$]。相关性分析表明, 在 PCOS 患者中, 血清 betatrophin 水平与空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2h 血糖(2h postprandial plasma glucose, 2hPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、HOMA-IR、超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平呈负相关($r=-0.331$, $r=-0.372$, $r=-0.311$, $r=-0.337$, $r=-0.338$, 均 $P<0.05$)。多元逐步回归分析显示, 在 PCOS 患者中, HOMA-IR 是 betatrophin 的独立影响因素($P<0.05$)。罗格列酮+二甲双胍治疗 3 个月后, PCOS 患者 betatrophin 浓度较其基线值升高[(0.87 $\pm$ 0.51) ng/mL 和 (0.42 $\pm$ 0.17) ng/mL, $P=0.000$]。**结论:**PCOS 患者存在 betatrophin 水平明显降低, 且与 IR 负相关。

【关键词】betatrophin; 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗**【中图分类号】**R58**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2016-10-19

Correlation between levels of circulating betatrophin and insulin resistance in females with polycystic ovary syndrome

Duan Yang, Liu Dan, Qu Hua, Wei Huili, Deng Huacong

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate circulating betatrophin levels in females with polycystic ovary syndrome(PCOS) and its correlation with insulin resistance(IR). **Methods:** Forty-four women with PCOS and thirty-five healthy women were recruited in a cross-sectional study. Serum concentrations of betatrophin was measured by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). The correlation of betatrophin with IR and metabolic parameters was also analyzed. Then twenty-seven PCOS patients were studied longitudinally after three mouths of metformin and rosiglitazone sodium treatment. **Results:** Serum betatrophin levels were lower in PCOS patients than in healthy control subjects(0.43 $\pm$ 0.15) ng/mL vs. (1.17 $\pm$ 0.57) ng/mL, $P=0.000$. Serum betatrophin negatively correlated with fasting plasma glucose(FPG), 2h postprandial plasma glucose(2hPG), fasting insulin(FINS), homeostatic model assessment insulin resistance(HOMA-IR), high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), even after controlling for age and body mass index(BMI) in PCOS participants($r=-0.331$, $r=-0.372$, $r=-0.311$, $r=-0.337$, $r=-0.338$, all $P<0.05$). Moreover, stepwise multiple regression analysis showed that HOMA-IR was independently related to betatrophin in PCOS subjects($P<0.05$). After rosiglitazone sodium and metformin treatment, PCOS patients showed higher betatrophin concentrations than its baseline levels(0.87 $\pm$ 0.51) ng/mL vs. (0.42 $\pm$ 0.17) ng/mL, $P=0.000$. **Conclusion:** Circulating betatrophin levels are decreased in patients with PCOS, and associated with IR.

【Key words】betatrophin; polycystic ovary syndrome; insulin resistance

作者介绍: 段 阳, Email: 1135276687@qq.com,

研究方向: 糖尿病与代谢性疾病。

通信作者: 邓华聪, Email: huacong_deng@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81270911、81070639、30771038); 中华医学会内分泌学会分会研究经费资助项目; 国家临床重点专科建设资助项目(编号: 170)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180522.0941.008.html>

(2018-05-23)

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种常见的内分泌代谢疾病,育龄妇女的发病率为 5%~10%^[1]。多囊卵巢综合征的临床特征是慢性无排卵、雄激素过多和胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[2]。既往研究也证明 IR 在 PCOS 患者的病理生理中起着至关重要的作用^[3-4]。

Betatrophin 是一种新发现的肝脏和脂肪组织分泌的激素,已被证明与胰岛素抵抗相关^[5-6]。Yi 等^[7]发现其在伴胰岛素抵抗的小鼠肝脏中表达增加,如 s961 干预的小鼠、ob/ob 小鼠、db/db 小鼠和妊娠小鼠。随后,越来越多的证据^[8-10]显示 betatrophin 水平与 IR 之间有关联。但是,在肥胖、妊娠糖尿病和 2 型糖尿病这些不同的 IR 人群中,结果并不完全一致^[5-10]。因此在上述 IR 人群中 betatrophin 的作用仍然不清楚。最近,Calan 等^[11]和 Erbag 等^[12]研究人员发现在不同种族 PCOS 患者血清中 betatrophin 水平不一致。而有关中国 PCOS 患者血清 betatrophin 水平及其影响因素,以及与 IR 的相关性研究尚未见报道。为此,本研究旨在探讨 PCOS 患者血清 betatrophin 水平及其与 IR 的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 6 月至 2015 年 11 月就诊于中国重庆医科大学附属第一医院内分泌科门诊的 44 名首次诊断为 PCOS 的患者作为观察组,平均年龄 (26.48 ± 4.89) 岁,PCOS 的诊断是基于欧洲人类生殖和胚胎协会/美国生殖医学协会指南 (鹿特丹标准,2003)。同期随机选择年龄相匹配的 35 名月经周期规律的健康女性体检者作为对照组,平均年龄 (25.64 ± 3.71) 岁,排除卵巢肿瘤、子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫异常出血等疾病。所有研究对象均排除糖尿病、雄激素分泌性肿瘤、肾上腺疾病、甲状腺功能障碍、高泌乳素血症、全身感染性疾病以及肝肾功能异常者,且近 3 个月内均未应用激素类药物。本研究获得重庆医学大学附属第一医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 实验设计 首先对 PCOS 组和对照组 betatrophin 水平与 IR 的相关性进行横断面研究;然后进一步观察随访经胰岛素增敏剂罗格列酮钠及二甲双胍治疗后 betatrophin 水平及相关指标的变化。

1.2.2 人体参数测定及标本采集 受试者晨起空腹,测身高和体质量,计算体质指数 (body mass index, BMI),于立位平脐测腰围,卧位于髌前上棘水平测臀围,计算腰臀比 (waist

hip ratio, WHR)。用水银柱血压计测静息状态下右上臂收缩压 (systolic pressure, SBP) 和舒张压 (diastolic pressure, DBP) 3 次,取平均值。在正常月经第 2~4 天或 PCOS 患者闭经期 B 超未见优势卵泡时空腹采集静脉血,同时行标准 75 g 葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 及胰岛素释放试验。采集的静脉血分 2 份,一份测定空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2h 血糖 (2h postprandial plasma glucose, 2hPG)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、餐后 2h 胰岛素 (2h postprandial insulin, INS120)、糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c)、血清甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP)、肝肾功能以及性激素:卵泡刺激素 (follicular-stimulating hormone, FSH)、黄体生成激素 (luteinizing hormone, LH)、睾酮 (total testosterone)、雌二醇 (estradiol, E2)、孕酮 (progesterone, P)、催乳素 (prolactin, PRL)、脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS) 和性激素结合球蛋白 (serum sex hormone-binding globulin, SHBG)。另一份提取血清,储存在 -80°C 用于 betatrophin 的测定。

1.2.3 检测方法 血糖测定采用氧化酶法;血胰岛素、性激素测定采用免疫化学发光法;SHBG 采用电化学发光测定;血脂采用酶法测定;HbA1c 采用高效液相色谱法、肝肾功能使用全自动生化仪分析;hsCRP 采用免疫散射比浊法测定。采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定血清 betatrophin 水平 (优尔生公司,武汉,中国,线性范围 $0.156 \sim 10.000 \text{ ng/mL}$ 。批内 CV 为 10%;批间 CV 为 12%)。游离雄激素指数 $\text{FAI}(\%) = \text{睾酮}(\text{ng/mL}) \times 3.47 \times 100 / \text{性激素结合球蛋白}(\text{nmol/L})$ 。计算稳态模型胰岛素抵抗指数 [(homeostatic model assessment insulin resistance, HOMA-IR) = 空腹血糖 (mmol/L) $\times$ 空腹胰岛素 (mU/L) / 22.5] 及稳态模型胰岛 β 细胞功能指数 [(homeostatic model assessment β cell function, HOMA- β) = $20 \times \text{空腹胰岛素}(\text{mU/L}) / [\text{空腹血糖}(\text{mmol/L}) - 3.5]$]。

1.2.4 PCOS 患者治疗方案及测定 来自 PCOS 组中的 37 例患者接受罗格列酮 (4 mg/d) + 二甲双胍 (体质量 $< 60 \text{ kg}$: 750 mg/d ; $60 \sim 100 \text{ kg}$: $1\,000 \text{ mg/d}$; 体质量 $> 100 \text{ kg}$ 或 BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$: $1\,500 \text{ mg/d}$)^[13] 治疗 3 个月后,观察血清 betatrophin 等参数的变化,各个实验指标测定方法同前。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示;非正态分布的计量资料以中位数 M (四分位间距 Q_1, Q_3) 表示。正态分布数据间两组分析采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。非正态分布

数据间两组分析采用 Mann-Whitney U 检验;治疗前后比较采用 Wilcoxon 检验;双变量相关分析采用 Pearson 相关分析;多因素分析采用多元逐步回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 横断面研究

2.1.1 2 组临床指标的比较 本研究中纳入 44 名 PCOS 患者和 35 名健康志愿者。PCOS 组体质量、BMI、FPG、2hPG、FINS、INS120、HOMA-IR、HOMA- β 、TG、DHEAS、睾酮、FAI、LH、LH/FSH 高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),betatrophin 和 SHBG 低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。经校正 BMI 后,2hPG、FINS、INS120、HOMA-IR、HOMA- β 、LH、LH/FSH 和 betatrophin 组间差异仍具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.1.2 相关性分析 在 PCOS 患者中,发现血清 betatrophin 水平与 FPG、2hPG、FINS、HOMA-IR、睾酮和 hs-CRP 呈负相关(均 $P<0.05$)。控制年龄和 BMI 后,betatrophin 与睾酮的相关性消失($P=0.05$),其余相关性仍成立(表 2)。而在对照组中,betatrophin 仅仅与睾酮相关($r=-0.430, P=0.032$)。以血清 betatrophin 为因变量,BMI、FPG、2hPG、FINS、HOMA-IR、睾酮及 hs-CRP 为自变量进一步行多元逐步回归分析,结果显示,HOMA-IR 是 PCOS 患者血清 betatrophin 水平的独立影响因素($\beta=-0.201, P=0.001$)。

2.2 纵向研究

44 例 PCOS 患者中 37 例在使用二甲双胍+罗格列酮纳治疗 3 个月后按时复诊。失访者 7 例,其中 2 例因二甲双胍胃肠道副作用而脱落,3 例因妊娠而脱落,2 例因未规律服药而脱落。研究发现治疗后 BMI、2hPG、FINS、INS120、HOMA-IR、hs-CRP、睾酮、FAI(%)、DHEAS 明显下降。血清 betat-

表 1 2 组间一般临床资料和生化指标的比较
Tab.1 Characteristics in patients with PCOS and controls

组别	对照组	PCOS 组	<i>t/z</i> 值	<i>P</i> 值
例数	35	44	-	-
年龄(岁)	25.64 $\pm$ 3.71	26.48 $\pm$ 4.89	-0.743	0.460
体质量(kg)	57.40 $\pm$ 8.76	64.30 $\pm$ 13.62	-2.556	0.013
BMI(kg/m ²)	22.52 $\pm$ 2.70	25.30 $\pm$ 4.88	-3.043	0.003
腰臀比	0.81 $\pm$ 0.04	0.83 $\pm$ 0.07	-1.591	0.116
收缩压(mmHg)	116.12 $\pm$ 11.30	113.36 $\pm$ 11.70	0.952	0.344
舒张压(mmHg)	77.72 $\pm$ 9.48	78.52 $\pm$ 7.15	-0.398	0.692
空腹血糖(mmol/L)	5.18 (4.85~5.43)	5.30 (5.03~5.60)	-2.325	0.020
餐后 2h 血糖(mmol/L)	4.77 $\pm$ 0.64	8.34 $\pm$ 1.59	-13.149	0.000
空腹胰岛素(μ U/mL)	5.0 (2.94~7.18)	10.20 (5.38~17.78)	-3.589	0.000
餐后 2h 胰岛素(mU/L)	4.51 (2.45~7.63)	96.68 (51.41~222.33)	-6.816	0.000
糖化血红蛋白(%)	5.45 $\pm$ 0.25	5.51 $\pm$ 0.29	-0.958	0.342
HOMA-IR	1.12 (0.63~1.65)	2.37 (1.23~4.50)	-3.670	0.000
HOMA- β	61.31 (32.12~95.43)	112.33 (67.68~166.90)	-3.059	0.002
甘油三酯(mmol/L)	1.06 $\pm$ 0.40	1.39 $\pm$ 0.72	-2.446	0.017
总胆固醇(mmol/L)	4.91 $\pm$ 0.98	4.65 $\pm$ 0.88	1.156	0.252
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.62 $\pm$ 0.45	1.44 $\pm$ 0.52	1.401	0.166
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.88 $\pm$ 0.93	2.76 $\pm$ 0.76	0.550	0.584
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	0.56 (0.36~1.53)	1.32 (0.49~3.18)	-2.067	0.039
脱氢表雄酮(ug/dL)	195.02 $\pm$ 54.72	272.56 $\pm$ 100.68	-4.144	0.000
雌二醇(pg/mL)	45.2 (32.9~67.35)	60.55 (30.55~97.90)	-1.024	0.306
孕酮(ng/mL)	1.03 (0.76~1.39)	0.88 (0.33~1.35)	-1.686	0.092
睾酮(ng/mL)	0.29 $\pm$ 0.13	0.50 $\pm$ 0.20	-4.648	0.000
性激素结合球蛋白(nmol/L)	47.0 (28.75~56.10)	27.7 (21.53~44.08)	-2.903	0.004
游离雄激素指数(%)	2.20 (1.24~3.56)	6.36 (3.39~10.73)	-4.294	0.000
黄体生成激素(mIU/mL)	4.07 $\pm$ 1.67	13.16 $\pm$ 7.24	-7.964	0.000
卵泡刺激素(mIU/mL)	5.76 $\pm$ 1.61	5.89 $\pm$ 2.16	-0.251	0.802
LH/FSH	0.71 $\pm$ 0.24	2.30 $\pm$ 1.06	-9.459	0.000
betatrophin (ng/mL)	1.05 (0.75~1.48)	0.39 (0.32~0.51)	-6.292	0.000

rophin 水平从 (0.42 ± 0.17) ng/mL 升高至 (0.87 ± 0.51) ng/mL。见表 3。

表 2 血清 betatrophin 水平与各因素相关性分析

Tab.2 Correlations between betatrophin levels and clinical and biochemical parameters in females with PCOS

相关因素	betatrophin		betatrophin(年龄和 BMI 调整后数据)	
	r 值	P 值	r 值	P 值
BMI	-0.375	0.012	-	-
腰臀比	-0.280	0.066	-0.142	0.369
空腹血糖	-0.371	0.013	-0.331	0.032
餐后 2h 血糖	-0.452	0.002	-0.372	0.015
空腹胰岛素	-0.577	0.000	-0.311	0.045
餐后 2h 胰岛素	-0.275	0.071	-0.195	0.216
糖化血红蛋白	-0.376	0.012	-0.289	0.064
甘油三酯	-0.304	0.045	-0.278	0.075
总胆固醇	-0.160	0.301	-0.106	0.504
高密度脂蛋白	0.351	0.019	0.222	0.157
低密度脂蛋白	-0.291	0.055	-0.157	0.321
HOMA- β	-0.360	0.016	-0.200	0.203
HOMA-IR	-0.471	0.001	-0.337	0.029
睾酮	-0.308	0.042	-0.304	0.050
游离雄激素指数	-0.344	0.022	-0.291	0.061
超敏 C 反应蛋白	-0.465	0.001	-0.338	0.029
卵泡刺激素	0.268	0.079	0.195	0.215

注:空腹血糖、空腹胰岛素、餐后 2h 胰岛素、HOMA- β 、HOMA-IR、超敏 C 反应蛋白和游离雄激素指数经对数转换

3 讨论

Betatrophin 是一种新发现由肝脏和脂肪组织分泌的激素,Yi 等^[7]在 IR 的小鼠发现其表达增加。随后,越来越多的证据显示 betatrophin 水平与 IR 之间的关联。IR(高胰岛素血症)是 PCOS 的临床特征之一,为此,本研究拟探讨在 PCOS 患者中 betatrophin 的水平变化及其与 IR 的关系。

本研究结果显示,PCOS 组血清 betatrophin 水平降低,且与 FPG、2hPG、FINS、HOMA-IR 和 hs-CRP 呈负相关,在随后的随访中发现,使用二甲双胍+罗格列酮治疗 3 个月后 IR 改善,血清 betatrophin 水平升高。相关性分析显示血清 betatrophin 水平与 HOMA-IR 呈独立负相关。因此,血清 betatrophin 水平与 IR 关系密切。该结果与 Erbag 等^[12]在 PCOS 人群中的研究结果和 Gomez-Ambrosi 等^[15]在伴肥胖的糖尿病患者中的研究结果均一致,但与其他研究结果不同^[10,14-15]。在最近发表的一项研究中,Calan 等^[11]发现在土耳其白人 PCOS 妇女中 betatrophin 水平增加,其可能与种族、生活习惯、样本大小以及 IR 程度等因素有关。然而本研究与宋淑敏等^[16]结果不一致,可能与以下原因有关:①PCOS 患者 IR 程度及总睾酮水平不同,本研究发现 IR 与血

表 3 PCOS 患者治疗前后的临床指标比较

Tab.3 Comparison of clinical indicators before and after treatment in PCOS female

组别组别	治疗前	治疗后	t/z 值	P 值
例数	37	37	-	-
BMI(kg/m ²)	25.67 $\pm$ 4.88	25.19 $\pm$ 4.54	4.981	0.000
腰臀比	0.84 $\pm$ 0.07	0.84 $\pm$ 0.07	0.788	0.438
空腹血糖(mmol/L)	5.38 (5.00~5.60)	5.29 (5.03~5.58)	-1.546	0.122
餐后 2h 血糖(mmol/L)	8.24 $\pm$ 1.69	6.90 $\pm$ 0.85	6.559	0.000
空腹胰岛素(μ U/mL)	14.39 (4.93~20.00)	8.45 (4.95~12.35)	-3.461	0.001
餐后 2h 胰岛素(mU/L)	137.53 (46.86~238.49)	75.65 (42.66~112.14)	-4.167	0.000
HOMA-IR	3.55 (1.12~5.31)	2.03 (1.12~2.92)	-3.530	0.000
HOMA- β	152.30 (60.85~202.03)	92.75 (57.66~125.73)	-3.552	0.000
甘油三酯(mmol/L)	1.50 $\pm$ 0.75	1.39 $\pm$ 0.35	1.139	0.265
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.42 $\pm$ 0.52	1.51 $\pm$ 0.41	-2.258	0.032
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	1.93 (0.49~3.18)	1.07 (0.41~1.40)	-3.951	0.000
睾酮(ng/mL)	0.52 $\pm$ 0.22	0.47 $\pm$ 0.18	2.745	0.011
游离雄激素指数(%)	7.54 (3.57~10.73)	5.63 (3.17~7.29)	-2.596	0.009
betatrophin(ng/mL)	0.43 (0.30~0.52)	0.86 (0.48~1.24)	-3.848	0.000
性激素结合球蛋白(nmol/L)	33.66 (21.53~49.40)	38.48 (21.73~49.70)	-0.445	0.657
脱氢表雄酮(μ g/dL)	287.91 $\pm$ 109.84	238.46 $\pm$ 98.69	4.213	0.000

清 betatrophin 水平独立负相关,且与总睾酮成负相关($r=-0.304$),尽管 P 值未小于 0.05($P=0.05$),而宋淑敏等^[16]实验结果未显示上述相关性;②最近 1 项研究表明使用不同商家的 betatrophin ELISA 检测盒得出的结果不同,这可能也是原因之一^[17]。

在 PCOS 患者中 betatrophin 水平降低的机制尚未阐明。IR 和高胰岛素血症是 PCOS 重要特征。在 PCOS 组中 betatrophin 水平较正常组低可能是由于其高胰岛素血症和 IR 所致。因为本研究相关性分析显示,betatrophin 水平与胰岛素水平和 HOMA-IR 呈负相关。并且我们使用胰岛素增敏剂二甲双胍+罗格列酮钠治疗后的纵向随访研究中发现,血清胰岛素水平、IR 指数都较其基础值降低,betatrophin 水平较基础值增加。最近 Rong 等^[18]研究表明,在 HepG2 细胞中 betatrophin 可通过 akt-gsk3 β 或 akt-foxo1 通路减轻 IR,并且 betatrophin 浓度越高,改善 IR 作用越强。因此我们推测,betatrophin 可能是 PCOS 患者中一种保护性因子,通过影响 IR 参与该病的发病机制。但需要进一步的研究来探索 PCOS 患者中 IR 与 betatrophin 的相互关系及作用机制。Gomez-Ambrosi 等^[5]观察到男性中 betatrophin 水平较女性降低。本研究发现,在正常对照组和 PCOS 组中 betatrophin 水平与睾酮呈负相关,尽管 PCOS 组中 P 值未小于 0.05,提示 betatrophin 可能与雄激素水平有关,故两者关系仍需进一步研究。

综上所述,在 PCOS 患者中 betatrophin 浓度降低,与 IR 负相关。本研究结果表明 betatrophin 可能在 PCOS 患者中起着重要的作用。然而目前的研究无法确定在 PCOS 患者中 betatrophin 与 IR 间的因果关系,需要开展更深入的基础及临床研究。

参 考 文 献

- [1] Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome[J]. New England Journal of Medicine, 2005, 352(12):1223-1236.
- [2] Franks S. Polycystic ovary syndrome[J]. New England Journal of Medicine, 1995, 333(13):853-861.
- [3] Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization[J]. Ann Intern Med, 1997, 126(1):32-35.
- [4] Tsilchorozidou T, Mohamed-Ali V, Conway GS. Determinants of interleukin-6 and C-reactive protein vary in polycystic ovary syndrome, as do effects of short- and long-term metformin therapy[J]. Horm Res, 2009, 71(3):148-154.
- [5] Gomez-Ambrosi J, Pascual E, Catalan V, et al. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(10):E2004-2009.
- [6] Guo K, Lu J, Yu H, et al. Serum betatrophin concentrations are significantly increased in overweight but not in obese or type 2 diabetic individuals[J]. Obesity (Silver Spring), 2015, 23(4):793-797.
- [7] Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic beta cell proliferation[J]. Cell, 2013, 153(4):747-758.
- [8] Yilmaz H, Cakmak M, Darcin T, et al. Retraction: elevated plasma levels of betatrophin in women with gestational diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2015, 123(6):376-381.
- [9] Erol O, Ellidag HY, Ayik H, et al. Evaluation of circulating betatrophin levels in gestational diabetes mellitus[J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(8):652-656.
- [10] Hu H, Sun W, Yu S, et al. Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2014, 37(10):2718-2722.
- [11] Calan M, Yilmaz O, Kume T, et al. Elevated circulating levels of betatrophin are associated with polycystic ovary syndrome[J]. Endocrine, 2016, 53(1):271-279.
- [12] Erbag G, Eroglu M, Turkon H, et al. Relationship between betatrophin levels and metabolic parameters in patients with polycystic ovary syndrome[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2016, 62(5):20-24.
- [13] Tan S, Hahn S, Benson S, et al. Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance[J]. Eur J Endocrinol, 2007, 157(5):669-676.
- [14] Chen X, Lu P, He W, et al. Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with insulin resistance[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(1):E96-100.
- [15] Abu-Farha M, Abubaker J, Al-Khairi I, et al. Higher plasma betatrophin/ANGPTL8 level in type 2 diabetes subjects does not correlate with blood glucose or insulin resistance[J]. Sci Rep, 2015, 5:10949.
- [16] 宋淑敏, 王佳, 郭成慧, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 betatrophin 水平升高及其影响因素[J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41(9):969-974.
- [17] Fu Z, Abou-Samra AB, Zhang R. An explanation for recent discrepancies in levels of human circulating betatrophin[J]. Diabetologia, 2014, 57(10):2232-2234.
- [18] Rong X, Li Wang X, Chen Y, et al. ANGPTL8/betatrophin Alleviates insulin resistance via the Akt-GSK3 β or Akt-FoxO1 pathway in HepG2 cells[J]. Exp Cell Res, 2016, 345(2):158-167.

(责任编辑:冉明会)