【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 01. 014

论著 · 临床

多囊卵巢综合征患者血清 kisspeptin、FOXO3 表达及其对疾病预后的价值

李延, 王云玲, 任雪慧, 常颖, 魏延虎

基金项目: 陕西省卫生健康科研项目计划(2022C0235)

作者单位: 716000　陕西省延安市人民医院妇科(李延、王云玲、任雪慧、常颖), 检验科(魏延虎)
通信作者: 任雪慧, E-mail:1259759507@ qq. com

【摘　要】 **目的**　检测多囊卵巢综合征患者血清神经肽吻素(kisspeptin)、叉形头转录因子 O 亚型 3(FOXO3)的表达并分析其对多囊卵巢综合征患者预后的价值。**方法**　选取 2021 年 3 月—2024 年 3 月延安市人民医院妇科收治的多囊卵巢综合征患者 94 例为病例组, 根据治疗 3 个月后患者预后情况分为预后不良亚组 38 例和预后良好亚组 56 例。另选取同期医院健康体检的育龄期女性 60 例为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 kisspeptin 水平, RT-qPCR 法检测血清 FOXO3 表达水平; 多因素 Logistic 回归分析多囊卵巢综合征患者预后不良的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 kisspeptin、FOXO3 水平对多囊卵巢综合征患者预后不良的预测价值。**结果**　病例组血清 kisspeptin 水平高于健康对照组, 血清 FOXO3 表达水平低于健康对照组(t/P = 9.388/ < 0.001、10.087/ < 0.001); 预后不良亚组促黄体生成素、kisspeptin 水平高于预后良好亚组, FOXO3 表达水平低于预后良好亚组(t/P = 4.774/ < 0.001、7.147/ < 0.001、8.269/ < 0.001); 促黄体生成素、kisspeptin 水平升高是多囊卵巢综合征患者预后不良的独立危险因素[OR(95% CI) = 2.455 (1.402 ~ 4.300)、2.174 (1.432 ~ 3.300)], FOXO3 表达水平升高是独立保护因素[OR(95% CI) = 0.142(0.067 ~ 0.301)]; 血清 kisspeptin、FOXO3 水平及二者联合预测多囊卵巢综合征患者预后不良的 AUC 分别为 0.791、0.792、0.906, 二者联合的 AUC 大于血清 kisspeptin、FOXO3 水平单独预测的 AUC(Z/P = 2.060/0.039、2.544/0.011)。**结论**　多囊卵巢综合征患者血清 kisspeptin 水平较高、FOXO3 水平较低, 是患者预后不良的影响因素, 联合检测二者水平对多囊卵巢综合征患者预后具有一定的意义。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 神经肽吻素; 叉形头转录因子 O 亚型 3; 预后预测
【中图分类号】 R711.75　　【文献标识码】 A

The expression of serum kisspeptin and FOXO3 in patients with polycystic ovary syndrome and their prognostic significance for the disease

Li Yan *, Wang Yunling, Ren Xuehui, Chang Ying, Wei Yanhu. * Department of Gynecology, Yan'an People's Hospital, Shaanxi, Yan'an* 716000, *China*

Funding program: Shaanxi Province Health Research Project Plan (2022C0235)

Corresponding author: Ren Xuehui, E-mail: 1259759507@ *qq. com*

【**Abstract**】 **Objective**　To detect the expression of serum kisspeptin and forkhead box O subtype 3 (FOXO3) in patients with polycystic ovary syndrome (POS), and analyze the prognostic value of kisspeptin and FOXO3 expression in polycystic ovary syndrome. **Methods**　From March 2021 to March 2024, 94 patients with polycystic ovary syndrome who visited to the Gynecology Department of Yan'an People's Hospital were selected as the study group. According to the prognosis of the patients after 3 months of treatment, they were assigned into a poor prognosis subgroup (38 cases) and a good prognosis subgroup (56 cases). Additionally, 60 healthy women of childbearing age who underwent physical checkup at our hospital were included as the healthy control group. ELISA method was applied to detect serum kisspeptin. RT-qPCR method was applied to detect serum FOXO3. Multivariate logistic regression was applied to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of serum kisspeptin and FOXO3 for predicting poor prognosis in patients with polycystic ovary syndrome. **Results**　The serum level of kisspeptin in the study group was higher than that in the healthy control group, and the level of FOXO3 was lower than that in the healthy control group (t/P = 9.388/ < 0.001, 10.087/ < 0.001). The levels of luteinizing hormone and kisspeptin in the poor prognosis subgroup were higher than those in the good prognosis subgroup, and FOXO3 was lower than that in the good prognosis subgroup

中国知网　https://www.cnki.net

(t/P = 4.774/ < 0.001, 7.147/ < 0.001, 8.269/ < 0.001). Elevated levels of luteinizing hormone and kisspeptin were independent risk factors for poor prognosis in patients with polycystic ovary syndrome[OR(95% CI) = 2.455 (1.402 – 4.300), 2.174 (1.432 – 3.300)], while elevated level of FOXO3 was a independent protective factor[OR(95% CI) = 0.142 (0.067 – 0.301)]. The AUC of predicting poor prognosis in patients with polycystic ovary syndrome based on serum levels of kisspeptin and FOXO3, as well as their combined AUC, were 0.791, 0.792, and 0.906, respectively. The AUC of combined was greater than the AUC predicted by serum levels of kisspeptin and FOXO3 alone (Z/P = 2.060/0.039, 2.544/0.011). **Conclusion** Patients with polycystic ovary syndrome have higher serum level of kisspeptin and lower level of FOXO3. Elevated levels of serum kispeptin and decreased levels of FOXO3 are factors affecting poor prognosis in patients. The combined detection of serum kisspeptin and FOXO3 has certain significance for the prognosis of patients with polycystic ovary syndrome.

【**Key words**】 Polycystic ovary syndrome; Kisspeptin; Forkhead box O subtype 3; Prediction of prognosis

多囊卵巢综合征与高雄激素血症、胰岛素抵抗、炎性反应、卵巢功能障碍等有关,在全球范围内主要影响育龄期妇女,导致不孕不育[1]。即使多囊卵巢综合征患者受孕,也会增加妊娠高血压、流产、新生儿早产或死亡等不良妊娠结局的风险[2]。因此,寻找多囊卵巢综合征新型诊断和预后生物标志物,开发靶向性治疗药物是预防多囊卵巢综合征、纠正不孕症、改善预后的重要策略。神经肽吻素(kisspeptin)是一种下丘脑神经肽,与神经激肽 B、强啡肽共表达,通过与 kisspeptin 受体结合促进促性腺激素释放激素(GnRH)分泌,调节下丘脑—垂体—性腺轴以及卵泡发育、卵母细胞成熟和排卵等生殖过程,kisspeptin 失调可能导致女性不孕[3]。叉形头转录因子 O 亚型 3(forkhead box O subtype 3,FOXO3)的生物功能通常与寿命、细胞自噬、炎性反应相关疾病关联,如阿尔茨海默病、缺血再灌注损伤[4-5]。FOXO3 有利于卵巢功能稳态,在卵泡数量和发育、生育能力方面起着重要作用[6]。本研究通过检测多囊卵巢综合征患者血清 kisspeptin、FOXO3 水平,分析其对多囊卵巢综合征的诊断和预后意义,报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2021 年 3 月—2024 年 3 月延安市人民医院妇科收治的多囊卵巢综合征患者 94 例为病例组,年龄 22 ~ 40(32.69 ± 4.06)岁,体质量指数 17 ~ 26(22.61 ± 2.52)kg/m^2;病程 0.6 ~ 4.8(2.56 ± 1.52)年;吸烟史 26 例,饮酒史 34 例;糖尿病 9 例,高血脂 16 例;多囊卵巢综合征家族史 7 例。另选取同期医院健康体检的育龄期女性 60 例为健康对照组,年龄 23 ~ 42(33.58 ± 4.27)岁;体质量指数 18 ~ 27(22.73 ± 2.58)kg/m^2;吸烟史 17 例,饮酒史 25 例;糖尿病 7 例,高血脂 12 例;多囊卵巢综合征家族史 5 例。2 组年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、糖尿病、高血脂、多囊卵巢综合征家族史比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(YYLL2021-009),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2　病例选择标准　(1)纳入标准:①经超声、血液检查,符合多囊卵巢综合征的诊断标准[7];②排卵少或无排卵;③精神、认知功能正常,能正常交流;④有孕育需求。(2)排除标准:①非育龄期女性;②其他引起高雄激素症状的库欣综合征、卵巢癌、肾上腺癌等疾病;③药物性高雄激素血症;④其他引起排卵障碍的功能性下丘脑性闭经、甲状腺疾病、早发性卵巢功能不全等疾病;⑤合并肝、肾功能障碍;⑥妊娠期、哺乳期;⑦既往有卵巢、盆腔手术史。

1.3　观测指标与方法

1.3.1　临床资料收集:收集受试人员年龄、体质量指数、病程、吸烟史、饮酒史、2 ~ 9 mm 卵泡数、卵巢体积、雌二醇、睾酮、促卵泡生成素、促黄体生成素、抗缪勒管激素、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖、胰岛素抵抗指数等。

1.3.2　血清 kisspeptin 水平检测:病例组于入院次日/健康对照组体检当日采集空腹静脉血 3 ml,离心留取上层血清,采用 ELISA 法检测血清 kisspeptin 水平,具体检测步骤按照试剂盒(艾博抗公司生产,货号:ab288589)说明书进行。

1.3.3　血清 FOXO3 水平检测:取上述血清,采用 RT-qPCR 法检测血清 FOXO3 水平。利用 TRIzol 试剂提取血清总 RNA,随后利用反转录试剂盒(Takara 公司生产,货号:RR037Q)合成 cDNA,然后配制含 cDNA 和 GAPDH、FOXO3 上下游引物的反应体系进行 RT-qPCR。反应体系 25 μl:TB Green Premix 12.5 μl,上、下游引物各 1 μl,cDNA 2 μl,ddH_2O 8.5 μl。反应程序:95℃ 30 s,95℃ 5 s,60℃ 30 s,75℃ 15 s,共 40 个循环。以 GAPDH 为内参,引物序列如下,FOXO3 上游引物:5′-AGCCGAGGAAATGTTCGTC-3′,下游引物:5′-CCTTATCCTTGAAGTAGGGCAC-3′;GAPDH 上游引物:5′-GGAAGCTTGTCATCAATGGAAATC-3′,下游引物:

中国知网　https://www.cnki.net

5′-TGATGACCCTTTTGGCTCCC-3′。以 GAPDH 为内参，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 FOXO3 的相对表达量。

1.3.4　预后评估及分组：所有患者治疗至少 3 个月，3 个月后复查。根据《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》[7] 超声诊断要求，若患者超声表现为单侧或双侧卵巢内有≥12 个直径 2 ~ 9 mm 卵泡，和/或卵巢体积≥10 ml 则判定为预后不良，否则为预后良好。根据治疗 3 个月后患者预后情况分为预后不良亚组 38 例和预后良好亚组 56 例。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或率(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验；正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；多因素 Logistic 回归分析多囊卵巢综合征患者预后不良的影响因素；受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 kisspeptin、FOXO3 水平对多囊卵巢综合征患者预后不良的预测价值。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　2 组血清 kisspeptin、FOXO3 水平比较　病例组血清 kisspeptin 水平高于健康对照组，血清 FOXO3 表达水平低于健康对照组，差异有统计学意义($P < 0.01$)，见表 1。

2.2　不同预后多囊卵巢综合征患者临床/病理特征比较　治疗后 3 个月复查结果显示，94 例多囊卵巢综合征患者预后不良发生率为 40.43%(38/94)。预后不良亚组促黄体生成素、kisspeptin 水平高于预后良好亚组，FOXO3 表达水平低于预后良好亚组($P < 0.01$)，见表 2。

表 1　健康对照组与病例组血清 kisspeptin、FOXO3 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1　Comparison of serum levels of kispeptin and FOXO3 between healthy control group and study group

组　别	例数	kisspeptin(ng/L)	FOXO3
健康对照组	60	316.33 ± 37.72	0.99 ± 0.14
病例组	94	381.49 ± 44.51	0.68 ± 0.21
t 值		9.388	10.087
P 值		< 0.001	< 0.001

2.3　多因素 Logistic 回归分析多囊卵巢综合征患者预后不良的影响因素　以多囊卵巢综合征患者预后为因变量(赋值：预后不良 = 1，预后良好 = 0)，将表 2 中有差异项目作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示：促黄体生成素、kisspeptin 水平升高是多囊卵巢综合征患者预后不良的独立危险因素，FOXO3 表达水平升高是独立保护因素($P < 0.01$)，见表 3。

2.4　血清 kisspeptin、FOXO3 水平对多囊卵巢综合征患者预后不良的预测价值　绘制血清 kisspeptin、FOXO3 水平单独与联合预测多囊卵巢综合征患者预后不良的 ROC 曲线，并计算曲线下面积(AUC)，结果

表 2　预后良好亚组与预后不良亚组多囊卵巢综合征患者临床/病理特征比较

Tab. 2　Comparison of clinical/pathological characteristics between the good prognosis subgroup and the poor prognosis subgroup of polycystic ovary syndrome patients

项　目	预后良好亚组($n = 56$)	预后不良亚组($n = 38$)	t/χ^2 值	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$，岁)	32.45 ± 4.22	33.05 ± 4.63	0.650	0.517
体质量指数($\bar{x} \pm s$，kg/m^2)	22.45 ± 2.38	22.84 ± 2.46	0.769	0.444
病程($\bar{x} \pm s$，年)	2.38 ± 1.44	2.82 ± 1.63	1.378	0.172
吸烟史[例(%)]	14(25.00)	12(31.58)	0.490	0.484
饮酒史[例(%)]	19(33.93)	15(39.47)	0.302	0.583
卵泡数($\bar{x} \pm s$，个)	14.43 ± 1.58	14.76 ± 1.73	0.956	0.341
卵巢体积($\bar{x} \pm s$，ml)	13.95 ± 2.66	14.67 ± 2.84	1.253	0.213
雌二醇($\bar{x} \pm s$，ng/L)	95.33 ± 11.28	96.14 ± 11.75	0.336	0.738
睾酮($\bar{x} \pm s$，μg/L)	1.31 ± 0.18	1.36 ± 0.22	1.207	0.230
促卵泡生成素($\bar{x} \pm s$，IU/L)	10.48 ± 2.65	9.57 ± 2.04	1.787	0.077
促黄体生成素($\bar{x} \pm s$，IU/L)	11.13 ± 2.01	13.26 ± 2.28	4.774	< 0.001
抗缪勒管激素($\bar{x} \pm s$，μg/L)	8.85 ± 1.08	9.16 ± 1.34	1.238	0.219
三酰甘油($\bar{x} \pm s$，mmol/L)	0.96 ± 0.15	1.03 ± 0.24	1.741	0.085
总胆固醇($\bar{x} \pm s$，mmol/L)	4.15 ± 0.83	4.36 ± 1.02	1.097	0.276
低密度脂蛋白胆固醇($\bar{x} \pm s$，mmol/L)	2.96 ± 0.48	3.14 ± 0.71	1.468	0.146
高密度脂蛋白胆固醇($\bar{x} \pm s$，mmol/L)	1.18 ± 0.14	1.23 ± 0.17	1.557	0.123
空腹血糖($\bar{x} \pm s$，mmol/L)	5.49 ± 0.78	5.67 ± 0.93	1.015	0.313
胰岛素抵抗指数($\bar{x} \pm s$)	2.83 ± 0.45	3.01 ± 0.59	1.676	0.097
kisspeptin($\bar{x} \pm s$，ng/L)	354.74 ± 41.73	420.91 ± 47.29	7.147	< 0.001
FOXO3($\bar{x} \pm s$)	0.77 ± 0.15	0.55 ± 0.08	8.269	< 0.001

中国知网　https://www.cnki.net

显示：血清 kisspeptin、FOXO3 水平及二者联合预测多囊卵巢综合征患者预后不良的 AUC 分别为 0.791、0.792、0.906，二者联合的 AUC 大于血清 kisspeptin、FOXO3 水平单独预测的 AUC（$Z = 2.060$、2.544，$P = 0.039$、0.011），见表 4、图 1。

表 3　影响多囊卵巢综合征患者预后的多因素 Logistic 回归模型

Tab. 3　Multivariate Logistic regression model affecting the prognosis of patients with polycystic ovary syndrome

自变量	*β* 值	*SE* 值	*Wald* 值	*P* 值	*OR* 值	95% *CI*
促黄体生成素升高	0.898	0.286	9.862	0.002	2.455	1.402 ~ 4.300
kisspeptin 升高	0.777	0.213	13.292	<0.001	2.174	1.432 ~ 3.300
FOXO3 升高	−1.952	0.384	25.838	<0.001	0.142	0.067 ~ 0.301

表 4　血清 kisspeptin、FOXO3 水平对多囊卵巢综合征患者预后的预测价值

Tab. 4　Predictive value of serum kisspeptin and FOXO3 levels for the prognosis of polycystic ovary syndrome patients

指　标	截断值	*AUC*	95% *CI*	敏感度	特异度	Youden 指数
kisspeptin	394.351 ng/L	0.791	0.695 ~ 0.868	0.684	0.732	0.416
FOXO3	0.668	0.792	0.696 ~ 0.869	0.711	0.732	0.443
二者联合		0.906	0.829 ~ 0.957	0.921	0.696	0.617

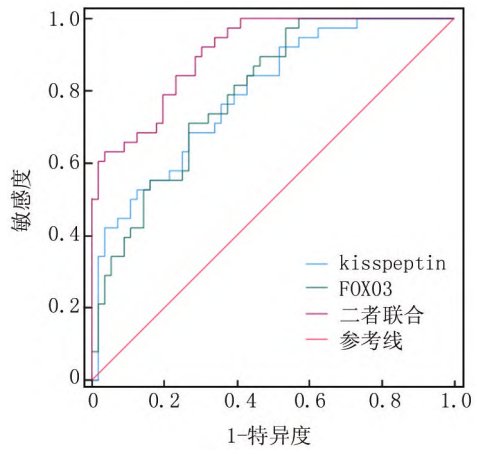

图 1　血清 kisspeptin、FOXO3 水平预测多囊卵巢综合征患者预后不良的 ROC 曲线

Fig. 1　ROC curve for predicting poor prognosis in polycystic ovary syndrome patients based on serum levels of kispeptin and FOXO3

3　讨　论

多囊卵巢综合征是临床常见的妇科疾病，发病率在 4% ~26%[2]。多囊卵巢综合征除阻碍受孕外，还会诱发心血管疾病、糖尿病、子宫内膜癌等多种并发症，增加患者的疾病负担[8-9]。多囊卵巢综合征的发病机制复杂，表观遗传学、生活方式、激素紊乱、炎性反应等均会对多囊卵巢综合征造成影响，而促黄体生成素/促卵泡生成素比值升高、GnRH 水平升高被认为是多囊卵巢综合征的根本原因。总之，下丘脑—垂体—肾上腺轴功能异常是诱导多囊卵巢综合征的关键。早期诊断和治疗多囊卵巢综合征对于女性的长期健康至关重要，目前的临床实践指南对于诊断多囊卵巢综合征存在许多争议，多数建议对疾病表型进行逐一筛查，尚未形成一致的临床诊断流程[10]。因此，对多囊卵巢综合征预后评估的新型工具开发成为当下研究的热门话题。

本研究结果表明，多囊卵巢综合征患者血清 kisspeptin 水平高于健康对照组，FOXO3 表达水平低于健康对照组，表明 kisspeptin、FOXO3 可能参与多囊卵巢综合征的发病机制。kisspeptin 被广泛认为是生殖功能和生殖过程的核心，是生殖相关激素分泌的关键调节剂[11]。GnRH 由下丘脑分泌，主要生理功能是通过激活垂体 GnRH 受体，调节下丘脑—垂体—性腺轴，然而，GnRH 分泌紊乱会引起促黄体生成素和胰岛素水平上升、促卵泡生成素水平下降，从而刺激卵巢细胞，促进雄激素分泌[12-13]。患有多囊卵巢综合征的女性激素水平不平衡，促黄体生成素、抗缪勒管激素水平显著升高，提示下丘脑功能障碍和 GnRH 分泌增加[14]。研究表明，GnRH 是神经肽 kisspeptin 的调节靶标，kisspeptin 通过介导 GnRH 和下丘脑—垂体—性腺轴的调节参与性激素分泌和生殖过程[3]。然而，GnRH 的生理功能需通过脉冲方式发挥，若 GnRH 持续刺激或 kisspeptin 持续表达，反而会抑制促性腺激素，导致卵巢功能障碍，影响生殖[15]。kisspeptin 及其受体不仅介导不孕症，在整个妊娠期也发挥重要作用，kisspeptin 循环水平上升与母体和胎儿不良妊娠结局风险增加有关，包括妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、胎儿生长受限等[11]。多囊卵巢综合征患者大多不孕，即使成功受孕，妊娠结局也会令人失望，结合本研究结果，kisspeptin 表达失调或许贯穿多囊卵巢综合征的发生发展和不良妊娠结局。卵泡是卵巢的功能单位，在本研究中，多囊卵巢综合征治疗后的短期卵巢功能与 kisspeptin 表达和促黄体生成素密切相关，高水平 kisspeptin 和促黄体生成素是多囊卵巢综合征患者预后不良的危险因素，ROC 曲线分析显示，kisspeptin 对多囊卵巢综合征患者具有一定程度的预后预测价值，或许与 kisspeptin 通过刺激 GnRH 分泌介导性腺功能障碍和激素紊乱有关，血清 kisspeptin 水平越高，多囊卵巢综合征患者的预后可能越差。

卵巢是负责女性生殖的重要器官，既是卵泡的储备库，也是内分泌激素的合成场所，对于维持女性月经

中国知网　https://www.cnki.net

周期、多器官健康至关重要[16]。多囊卵巢综合征和卵巢早衰均会导致卵巢功能障碍,引起不孕症。黄芩苷可改善过氧化氢诱导的颗粒细胞损伤,通过上调颗粒细胞中 FOXO3 水平,抑制颗粒细胞活力、增殖,促进颗粒细胞凋亡,同时下调多囊卵巢综合征大鼠血清促黄体生成素、促卵泡生成素水平,改善多囊卵巢综合征症状[17]。因此,FOXO3 表达上调或可通过调节颗粒细胞周期参与多囊卵巢综合征的进展。卵巢早衰临床表现为闭经伴雌激素不足或促性腺激素水平升高,卵巢功能丧失,卵泡发育和生育能力受到影响[18]。氧化损伤诱导颗粒细胞衰老和凋亡,Zhang 等[6]研究证明,FOXO3 在卵巢早衰患者或细胞模型中表达下降,沉默 FOXO3 使过氧化氢诱导卵巢早衰细胞中活性氧和衰老标志物表达水平升高,表明 FOXO3 下调通过介导氧化应激诱导卵巢早衰,对一系列生殖过程造成负面影响。本研究结果显示,多囊卵巢综合征患者血清 FOXO3 水平较低,且 FOXO3 表达严重影响患者预后,与患者卵巢储备功能密切相关,或许与 FOXO3 介导细胞凋亡和氧化应激有关。因此,FOXO3 在一定程度上可预测多囊卵巢综合征预后情况。鉴于血清 kisspeptin、FOXO3 在多囊卵巢综合征发生、发展中具有重要作用,本研究分析血清 kisspeptin、FOXO3 对多囊卵巢综合征患者的预后价值,结果表明,血清 kisspeptin、FOXO3 是有较大潜力的预后生物标志物,二者联合后更能提升预后预测效能,提高其在临床工作中的可利用性和可靠度。

综上所述,多囊卵巢综合征患者血清 kisspeptin 水平较高,FOXO3 水平较低,kisspeptin、FOXO3 是患者预后不良的影响因素,联合检测血清 kisspeptin、FOXO3 对于多囊卵巢综合征的诊断和预后具有一定的意义。本研究存在一定缺陷,病例选取单一,仅从单中心病例角度研究可能增加结果的偏倚,影响研究结果的信服度,未来将进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李延、王云玲:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;任雪慧、常颖:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;魏延虎:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

[1] 欧慧慧,胡新,李婧,等. 血清 Asprosin、miR-206、IMA 在多囊卵巢综合征患者中的表达及临床意义[J]. 疑难病杂志,2023,22(10):1078-1089. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.013.

[2] Mirza FG, Tahlak MA, Rjeili RB, et al. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Does the challenge end at conception[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(22): 149-154. DOI: 10.3390/ijerph192214914.

[3] Xie Q, Kang Y, Zhang C, et al. The role of Kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13(2): 92-98. DOI: 10.3389/fendo.2022.925206.

[4] Du S, Jin F, Maneix L, et al. FOXO3 deficiency in cortical astrocytes leads to impaired lipid metabolism and aggravated amyloid pathology[J]. Aging Cell, 2021, 20(8): 34-42. DOI: 10.1111/acel.13432.

[5] Omorou M, Huang Y, Gao M, et al. The forkhead box o3 (FOXO3): A key player in the regulation of ischemia and reperfusion injury[J]. Cell Mol Life Sci, 2023, 80(4): 102-109. DOI: 10.1007/s00018-023-04755-2.

[6] Zhang M, Xing J, Zhao S, et al. Exosomal YB-1 facilitates ovarian restoration by MALAT1/miR-211-5p/FOXO3 axis[J]. Cell Biol Toxicol, 2024, 40(1): 29-35. DOI: 10.1007/s10565-024-09871-8.

[7] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组,多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志,2018,53(1):2-6. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.01.002.

[8] Guan C, Zahid S, Minhas AS, et al. Polycystic ovary syndrome: A "risk-enhancing" factor for cardiovascular disease[J]. Fertil Steril, 2022, 117(5): 924-935. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.03.009.

[9] Zhu T, Goodarzi MO, Causes and consequences of polycystic ovary syndrome: Insights from mendelian randomization[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(3): 899-911. DOI: 10.1210/clinem/dgab757.

[10] 范明皓,莫蕙,徐广飞,等. 多囊卵巢综合征患者血清 miR-335-5p、miR-141-3p 水平变化及其诊断价值[J]. 疑难病杂志,2024,23(6):708-713. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.013.

[11] Tsoutsouki J, Patel B, Comninos AN, et al. Kisspeptin in the prediction of pregnancy complications[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13(1): 94-104. DOI: 10.3389/fendo.2022.942664.

[12] Li X, Zhang X, Shen Z, et al. GnRH receptor mediates lipid storage in female adipocytes via AMPK pathway[J]. Int J Med Sci, 2022, 19(9): 1442-1450. DOI: 10.7150/ijms.74335.

[13] Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, et al. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS)[J]. J Assist Reprod Genet, 2022, 39(11): 2439-2473. DOI: 10.1007/s10815-022-02625-7.

[14] Barbotin AL, Mimouni NEH, Kuchcinski G, et al. Hypothalamic neuroglial plasticity is regulated by anti-Müllerian hormone and disrupted in polycystic ovary syndrome[J]. EBioMedicine, 2023, 90(3): 10-17. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104535.

[15] Nagae M, Uenoyama Y, Okamoto S, et al. Direct evidence that KNDy neurons maintain gonadotropin pulses and folliculogenesis as the GnRH pulse generator[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(5): 91-98. DOI: 10.1073/pnas.2009156118.

[16] Luan Y, So W, Dong R, et al. KIT in oocytes: A key factor for oocyte survival and reproductive lifespan[J]. EBioMedicine, 2024, 106(1): 10-17. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105263.

[17] Xu X, Xu X, Wang X, et al. Baicalin suppress the development of polycystic ovary syndrome via regulating the miR-874-3p/FOXO3 and miR-144/FOXO1 axis[J]. Pharm Biol, 2023, 61(1): 878-885. DOI: 10.1080/13880209.2023.2208636.

[18] Chon SJ, Umair Z, Yoon MS, Premature ovarian insufficiency: Past, present, and future[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9(1): 67-74. DOI: 10.3389/fcell.2021.672890.

(收稿日期:2024-09-25)

中国知网　https://www.cnki.net