

• 论 著 •

血清 RAGE、DKK1、FoxO1 联合检测对多囊卵巢综合征患者妊娠结局的预测价值

庞东眉, 许菲菲, 邱谋昌

泰州市人民医院妇产科, 江苏泰州 214504

摘要:目的 探讨血清晚期糖基化终产物受体(RAGE)、Dickkopf 相关蛋白 1(DKK1)、叉头框蛋白 O1(FoxO1)联合检测对多囊卵巢综合征(PCOS)患者妊娠结局的预测价值。方法 选取该院 PCOS 患者 148 例为病例组,根据妊娠结局将其分为不良妊娠组(48 例)和良好妊娠组(100 例)。选取同期 150 例健康妊娠女性为对照组。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平;Pearson 法分别分析血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平与相关临床指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析影响 PCOS 患者妊娠结局的风险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平对妊娠结局的预测价值。结果 与对照组比较,病例组血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平显著升高($P < 0.05$)。相较于良好妊娠组,不良妊娠组孕前体重指数(BMI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、睾酮、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 及血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平均显著升高($P < 0.05$)。且血清 RAGE、DKK1、FoxO1 分别与 HOMA-IR、IL-6、TNF- α 水平呈正相关($P < 0.05$),血清 RAGE 与睾酮水平也呈正相关($P < 0.05$)。血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平及 HOMA-IR 升高为 PCOS 患者妊娠结局的危险因素($P < 0.05$)。血清 RAGE、DKK1、FoxO1 单独预测不良妊娠结局发生的曲线下面积(AUC)分别为 0.773、0.791、0.785,三者联合预测的 AUC 为 0.915,联合预测价值优于各自单独预测($Z_{\text{联合-RAGE}} = 3.527, P < 0.001, Z_{\text{联合-DKK1}} = 2.577, P = 0.010, Z_{\text{联合-FoxO1}} = 2.754, P = 0.006$)。结论 血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平与 PCOS 患者不良妊娠结局发生存在关联,且三者联合预测临床价值较高,是评估 PCOS 患者妊娠结局的良好指标。

关键词: 多囊卵巢综合征; 晚期糖基化终产物受体; Dickkopf 相关蛋白 1; 叉头框蛋白 O1; 妊娠结局; 预测价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.07.014

中图法分类号:R714;R711.75

文章编号:1673-4130(2026)07-0851-06

文献标志码:A

Predictive value of joint detection of serum RAGE, DKK1, and FoxO1 for pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome

PANG Dongmei, XU Feifei, QIU Mouchang

Department of Obstetrics and Gynecology, Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu 214504, China

Abstract: Objective To explore the predictive value of joint detection of serum receptor for advanced glycation end products (RAGE), Dickkopf related protein 1 (DKK1), and forkhead box protein O1 (FoxO1) for pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** Totally 148 patients with PCOS in the hospital were enrolled as the case group, and were divided into an adverse pregnancy group (48 cases) and a good pregnancy group (100 cases) based on their pregnancy outcomes. Meantime, another 150 healthy pregnant women were enrolled as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure serum RAGE, DKK1, and FoxO1 levels in each group. Pearson method was used to explore the correlation between serum RAGE, DKK1, FoxO1 and related clinical indicators. Multivariate Logistic regression was used to explore the risk factors affecting pregnancy outcomes in PCOS patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate the predictive value of serum RAGE, DKK1, and FoxO1 for pregnancy outcomes. **Results** Compared with the control group, the case group had significantly higher serum RAGE, DKK1, and FoxO1 levels ($P < 0.05$). Compared with the good pregnancy group, the adverse pregnancy group had higher pre-pregnancy body mass index (BMI), Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), testosterone, interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor (TNF)- α , and serum RAGE, DKK1, and FoxO1 levels ($P < 0.05$). And serum RAGE, DKK1, FoxO1 were positively correlated to

HOMA-IR, IL-6, TNF- α ($P < 0.05$), and serum RAGE was also positively correlated to testosterone ($P < 0.05$). Elevated levels of serum RAGE, DKK1, FoxO1, and HOMA-IR were risk factors for pregnancy outcomes in PCOS patients ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum RAGE, DKK1, and FoxO1 alone in predicting adverse pregnancy outcomes were 0.773, 0.791, and 0.785, respectively, the AUC of the joint prediction of the three was 0.915, and the predictive value of the combined detection was better than their individual predictions ($Z_{\text{joint-RAGE}} = 3.527, P < 0.001, Z_{\text{joint-DKK1}} = 2.577, P = 0.010, Z_{\text{joint-FoxO1}} = 2.754, P = 0.006$).

Conclusion Serum RAGE, DKK1, and FoxO1 levels are associated with adverse pregnancy outcomes in PCOS patients. The joint prediction of the three has high clinical value and are good indicators for evaluating pregnancy outcomes in PCOS patients.

Key words: polycystic ovary syndrome; receptor for advanced glycation end products; Dickkopf related protein 1; forkhead box protein O1; pregnancy outcomes; predictive value

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期女性最常见的内分泌代谢性疾病之一^[1]。研究显示,PCOS患者在妊娠过程中发生并发症的风险较高,包括妊娠糖尿病、早产、流产以及新生儿窒息等^[2]。近年来,临床通过生活方式干预、促排卵治疗和代谢调控等手段,已部分改善PCOS患者的妊娠结局。然而,目前仍缺乏精准预测该类患者妊娠不良事件的指标,现有评估方法多依赖于临床表型或单一生化参数,灵敏度与特异度均较为有限^[3]。近年研究提示,PCOS的病理机制与多种信号通路异常密切相关。晚期糖基化终产物受体(RAGE)作为促进炎症和氧化应激的关键介质,其表达水平升高可能加剧子宫内膜功能障碍,影响胚胎着床与胎盘发育^[4]。Dickkopf相关蛋白1(DKK1)是Wnt/ β -catenin信号通路的拮抗剂,参与调控卵泡发育和子宫内膜容受性,其异常表达可能通过抑制滋养层侵袭,导致流产风险增加^[5-6]。此外,叉头框蛋白O1(FoxO1)作为胰岛素信号通路中的核心转录因子,其磷酸化水平降低与PCOS患者卵巢颗粒细胞凋亡密切相关^[7],可能进一步影响卵母细胞质量及胚胎发育潜能。目前,上述分子在PCOS患者中的表达特征及其与妊娠结局的关联尚未得到系统研究。因此,本研究旨在分析PCOS妊娠患者血清中RAGE、DKK1及FoxO1的水平变化,探索其与自然流产、早产等结局的相关性,并评估三者联合检测对妊娠不良事件的预测效能,以期PCOS患者的妊娠期监测提供更精准的实验室依据,并助力临床制定早期干预策略,从而改善母婴健康结局。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2023年1月至2025年1月于本院就诊的148例PCOS妊娠患者为病例组。纳入标准:(1)符合PCOS诊断标准^[8];(2)年龄20~40岁。排除标准:(1)合并其他内分泌疾病;(2)患有严重心血管疾病;(3)严重肝肾肾功能不全、自身免疫性疾病或急性感染;(4)辅助生殖技术受孕;(5)妊娠前3个月内使用胰岛素增敏剂等影响内分泌或代谢类药物;

(6)多胎妊娠;(7)存在精神疾病或认知障碍。选取同期在本院进行产检,且年龄与病例组相匹配的健康妊娠女性(自然受孕)150例为对照组。本研究经泰州市人民医院伦理委员会批准(批号:2022伦审第36号),所有受试者均知情并自愿签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集所有研究对象的基线临床资料。人口学特征包括年龄、孕前体重指数(BMI)等;实验室指标包括妊娠8~10周空腹静脉血检测性激素水平,包括黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮;脂代谢指标,包括空腹血糖(FPG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。数据通过电子病历系统及标准化问卷获取,由两名研究人员独立录入并交叉核对,若发现数据不一致,通过查阅原始电子病历或问卷进行核实,直至达成一致,确保数据准确性。

1.2.2 血清RAGE、DKK1、FoxO1水平及炎症因子检测 于妊娠8~10周采集研究对象空腹静脉血5 mL,静置30 min后以3 000 r/min离心15 min,分离血清分装至EP管,-80℃超低温冰箱保存,避免反复冻融。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、RAGE、DKK1及FoxO1水平,试剂盒分别选用联科生物公司(IL-6、TNF- α 、RAGE,货号:EK106、EK182、EK1103)、江莱生物公司(DKK1、FoxO1,货号:JL11982、JL11825),严格按说明书操作。检测步骤:标准品梯度稀释→样本及标准品加入预包被板孔→37℃孵育1 h→洗涤→加入生物素化抗体→二次孵育及洗涤→加入HRP标记链霉亲和素→TMB显色→终止反应→450 nm波长读取吸光度值,通过标准曲线计算浓度。每批次实验均包含标准品、空白对照及双孔重复样本,批内变异系数(CV)<8%,批间CV<12%。

1.2.3 随访及结局判定 研究对象定期于孕早、中、

晚期(12、24、32 周)及分娩后 6 周接受随访,通过门诊复查、电话或线上问卷追踪妊娠进展。结局判定标准参考文献[9],出现以下情况判定为不良妊娠结局(1)自然流产:妊娠<20 周非人为因素胚胎停育或胎儿丢失,经超声及临床病理确认;(2)妊娠期糖尿病(GDM):孕 24~28 周行 75 g OGTT 试验,符合国际糖尿病与妊娠研究组(IADPSG)标准;(3)妊娠期高血压疾病(HDP):包括妊娠期高血压、子痫前期;(4)早产:妊娠 28~37 周前分娩;(5)新生儿结局:出生体重(低出生体重<2 500 g,巨大儿≥4 000 g)、1 min 及 5 min Apgar 评分(≤7 分为窒息)、先天畸形(经儿科医师诊断)。所有结局由两名产科医师独立判定,争议病例提交专家组(含生殖内分泌及围产医学专家)讨论后达成共识。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析,计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性分析探究 RAGE、DKK1、FoxO1 与临床指标的关联。采用多因素 Logistic 回归模型分析 PCOS 患者妊娠结局危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估

RAGE、DKK1、FoxO1 联合检测对 PCOS 患者妊娠结局预测价值。显著性水平设为 $\alpha = 0.05$ (双侧)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例组与对照组血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平比较 与对照组比较,病例组血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平显著升高($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同妊娠结局 PCOS 患者临床资料及血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平比较 不良妊娠组与良好妊娠组孕前 BMI、HOMA-IR、睾酮、IL-6、TNF- α 及血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组年龄、既往自然流产史占比、FPG、TG、TC、LDL-C、HDL-C、LH、FSH 比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

表 1 比较病例组和对照组血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	RAGE(pg/mL)	DKK1(ng/mL)	FoxO1(ng/mL)
对照组	150	380.45±40.27	2.11±0.83	4.23±1.32
病例组	148	548.38±63.16	3.63±1.16	6.67±1.76
<i>t</i>		27.404	13.022	13.551
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同妊娠结局 PCOS 患者临床资料及血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平比较($\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%))

临床资料	不良妊娠组(<i>n</i> =48)	良好妊娠组(<i>n</i> =100)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
人口学特征				
年龄(岁)	28.34±3.21	27.89±3.45	0.759	0.449
孕前 BMI(kg/m ²)	26.12±3.45	24.78±2.98	2.431	0.016
既往自然流产史	16(33.33)	22(22.00)	2.183	0.140
代谢指标				
FPG(mmol/L)	4.91±0.56	4.75±0.49	1.774	0.078
HOMA-IR	3.45±1.12	2.89±0.94	3.184	0.002
TG(mmol/L)	1.68±0.54	1.52±0.49	1.799	0.074
TC(mmol/L)	5.04±0.89	4.80±0.72	1.755	0.081
LDL-C(mmol/L)	2.95±0.78	2.89±0.65	0.492	0.623
HDL-C(mmol/L)	1.22±0.32	1.31±0.28	1.746	0.083
激素水平				
LH(IU/L)	10.34±3.41	9.87±3.21	0.817	0.415
FSH(IU/L)	5.67±1.23	5.89±1.45	0.906	0.366
睾酮(ng/mL)	2.48±0.80	2.12±0.69	2.819	0.005
炎症因子				
IL-6(pg/mL)	16.63±4.84	15.26±3.12	2.075	0.040
TNF- α (pg/mL)	14.12±4.39	12.80±2.97	2.154	0.033
RAGE(pg/mL)	606.53±73.21	520.47±58.34	7.717	<0.001
DKK1(ng/mL)	4.52±1.38	3.21±1.05	6.396	<0.001
FoxO1(ng/mL)	8.12±2.06	5.98±1.62	6.871	<0.001

2.3 血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平与 PCOS 患者相关临床资料的关系 血清 RAGE、DKK1、FoxO1 分别与 HOMA-IR、IL-6、TNF- α 水平呈正相关 ($P < 0.05$)，血清 RAGE 与睾酮水平也呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 影响 PCOS 患者妊娠结局的多因素 Logistic 回归分析 以 PCOS 患者妊娠结局为因变量 (不良妊娠 = 1, 良好妊娠 = 0)，以表 2 中有统计学差异指标为自变量 (均为实测值)，行多因素 Logistic 回归分析。结果显示，HOMA-IR 及血清 RAGE、DKK1、FoxO1 均为 PCOS 患者妊娠结局的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平对 PCOS 患者妊娠结局的预测价值 血清 RAGE、DKK1、FoxO1

单独及联合预测不良妊娠结局发生的 AUC 分别为 0.773、0.791、0.785、0.915，联合预测效果优于单独预测 ($Z_{\text{联合-RAGE}} = 3.527, P < 0.001, Z_{\text{联合-DKK1}} = 2.577, P = 0.010, Z_{\text{联合-FoxO1}} = 2.754, P = 0.006$)。见表 5。

表 3 血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平与 PCOS 患者相关临床资料的关系

指标	RAGE		DKK1		FoxO1	
	r	P	r	P	r	P
孕前 BMI	0.275	0.110	0.214	0.165	0.241	0.153
HOMA-IR	0.417	<0.001	0.509	<0.001	0.478	<0.001
睾酮	0.493	<0.001	0.287	0.094	0.211	0.165
IL-6	0.531	<0.001	0.520	<0.001	0.554	<0.001
TNF- α	0.568	<0.001	0.545	<0.001	0.497	<0.001

表 4 影响不良妊娠结局发生的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
孕前 BMI	1.199	0.652	3.382	0.066	3.317	0.924~11.905
HOMA-IR	1.002	0.332	9.111	0.003	2.724	1.421~5.222
睾酮	0.711	0.375	3.595	0.058	2.036	0.976~4.246
IL-6	0.632	0.349	3.277	0.070	1.881	0.949~3.728
TNF- α	0.399	0.243	2.702	0.100	1.491	0.926~2.401
RAGE	0.809	0.326	6.154	0.013	2.245	1.185~4.253
DKK1	0.694	0.261	7.063	0.008	2.001	1.200~3.337
FoxO1	0.881	0.319	7.632	0.006	2.414	1.292~4.511

表 5 血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平对妊娠结局的预测价值

变量	AUC	截断值	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
RAGE	0.773	589.98 pg/mL	0.697~0.838	52.08	91.00	0.431
DKK1	0.791	3.61 ng/mL	0.716~0.853	75.00	76.00	0.510
FoxO1	0.785	6.64 ng/mL	0.710~0.848	75.00	80.00	0.550
三者联合	0.915	—	0.858~0.955	85.42	85.00	0.704

注：—表示无数据。

3 讨论

RAGE 是免疫球蛋白超家族成员，是一种跨膜受体，广泛表达于内皮细胞、免疫细胞和神经细胞等多种细胞类型^[10]。RAGE 通过识别和结合晚期糖基化终产物 (AGEs) 及其他配体，启动下游信号通路，从而在炎症反应、氧化应激以及慢性疾病的发展中发挥重要作用^[10]。王德刚等^[11]研究发现，PCOS 患者的血清和卵泡液中 sRAGE 水平显著升高，且与胰岛素抵抗和炎症反应相关。WANG 等^[12]研究表明，RAGE 激活还会通过活性氧的产生加剧氧化应激，进一步抑制卵泡的正常发育。本研究结果显示，病例组血清 RAGE 水平高于对照组，且与 HOMA-IR、IL-6、TNF- α 水平呈正相关，与既往研究结果一致，提示 RAGE

可能密切参与 PCOS 的发生。分析原因，推测这可能与 RAGE 激活后通过促进炎症因子释放，加剧胰岛素抵抗和卵巢局部炎症，抑制卵泡成熟有关^[13]。本研究结果还显示，不良妊娠结局患者血清 RAGE 水平显著高于良好妊娠结局患者，提示 RAGE 高表达可能与胚胎着床失败或早期流产等不良妊娠结局发生密切相关。有研究认为，RAGE 作为一种与慢性炎症密切相关的警报素受体^[10]，其所引发的慢性炎症反应可能通过干扰子宫内膜的局部微环境，影响胚胎的黏附和着床能力，导致胚胎着床失败或流产^[14]；此外，血清 RAGE 与雄激素睾酮呈显著正相关关系，提示 RAGE 可能通过介导高雄激素环境对子宫内膜产生直接负面影响，进而增加胚胎着床失败的风险^[15]。且经多因

素 Logistic 回归分析,发现血清 RAGE 水平升高是影响 PCOS 患者妊娠结局的危险因素,这进一步说明 RAGE 不仅与 PCOS 发生有关,其过表达还可能增加患者不良妊娠结局的发生风险。

DKK1 是一种分泌性糖蛋白,属于 Dickkopf 家族,是 Wnt 信号通路的经典抑制剂,其主要通过与低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 结合,阻断 Wnt 配体与其受体的相互作用,从而抑制经典 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活^[16]。有研究显示,DKK1 在 PCOS 大鼠卵巢组织中表达下调,其敲低可抑制颗粒细胞的增殖并促进凋亡,而过表达则相反,被认为可能是 PCOS 治疗的潜在靶点^[17]。然而,在本研究中,PCOS 患者血清 DKK1 水平显著升高,且相较于良好妊娠结局患者,不良妊娠结局患者血清 DKK1 水平较高,这与上述研究结果趋势相反,似存在一定矛盾。本研究还发现,DKK1 与 HOMA-IR、IL-6、TNF- α 均呈正相关。目前,已有证据表明,DKK1 会促进炎症细胞因子反应^[18],故推测血清 DKK1 水平升高可能与全身性胰岛素抵抗通过炎症因子刺激 DKK1 分泌有关,但具体机制有待进一步研究证实。此外,相关研究表明,高表达 DKK1 会过度抑制 Wnt 信号通路^[16],而 Wnt 信号通路抑制会导致 β -catenin 的积累和核转位受阻,使得相关靶基因的转录受到抑制,影响子宫内细胞的增殖、分化和黏附能力,降低子宫内膜的容受性,使胚胎难以着床,增加流产风险^[19]。且本研究进一步分析显示,血清 DKK1 水平升高是 PCOS 患者不良妊娠结局发生的影响因素,说明 PCOS 患者血清 DKK1 水平升高可能提示其不良妊娠结局风险增加。而本研究 PCOS 患者血清 DKK1 水平升高与 CHEN 等^[17]试验中大鼠 DKK1 表达下调结果相矛盾,原因可能在于(1)动物模型局限性:动物 PCOS 模型(高雄激素诱导的大鼠模型)可能仅模拟了 PCOS 的某一部分病理特征(如高雄激素血症或胰岛素抵抗),但无法完全复刻人类 PCOS 的复杂异质性,人类 PCOS 患者血清 DKK1 升高可能源于全身性代谢紊乱(如慢性炎症或胰岛素抵抗)对 DKK1 的调控;(2)组织特异性差异:DKK1 在卵巢颗粒细胞中可能因卵泡闭锁或功能失凋而下调,而本研究血清 DKK1 升高可能由脂肪组织、肝脏或其他器官分泌,反映系统性代谢异常(如胰岛素抵抗)。

FoxO1 是叉头框蛋白家族中的一个亚型,广泛参与细胞增殖、凋亡、自噬及代谢等过程,现已有研究证实其与 PCOS 发病机制密切相关^[20]。DU 等^[21]研究表明,FoxO1 表达增加会损害卵母细胞质量,促进 PCOS 进展。ZHANG 等^[22]发现,FoxO1 还通过 ER-FOXO1-NF- κ B 途径调控颗粒细胞的炎症和凋亡。本研究观察到,PCOS 患者血清 FoxO1 水平显著升高,

且其与 IL-6、TNF- α 水平呈正相关,与既往研究一致,提示 FoxO1 可能通过炎症途径参与 PCOS 发生。另有研究表明,FoxO1 的异常激活会导致葡萄糖转运蛋白 4 表达降低,进一步加剧胰岛素抵抗^[23]。这与本研究 PCOS 患者血清 FoxO1 水平与 HOMA-IR 的显著正相关性相契合。本研究结果还显示,FoxO1 在不良妊娠结局患者血清中水平显著较高,且其水平升高为患者不良妊娠结局发生的危险因素,说明 FoxO1 过度表达对 PCOS 患者妊娠过程存在潜在负面影响。从机制层面来看,FoxO1 作为关键转录因子,可通过调节胰岛素信号通路,加剧胰岛素抵抗,致使母体糖代谢紊乱^[23],可能增加妊娠期糖尿病(GDM)发病风险;同时,FoxO1 过度激活会促进卵巢颗粒细胞凋亡,干扰卵泡正常发育与排卵功能^[21],从而可能降低胚胎着床成功率。此外,FoxO1 还可通过调控炎症因子的表达,引发母体全身性炎症反应,破坏母胎界面免疫微环境平衡^[22],进而可能诱发流产、早产等不良事件。

此外,本研究通过 ROC 曲线分析,发现血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平对 PCOS 患者妊娠结局均具有一定预测价值,其 AUC 分别为 0.773、0.791、0.785,且三者联合预测的 AUC 达 0.915,灵敏度和特异度分别为 85.42%、85.00%,具有较高临床价值。进一步说明,RAGE、DKK1、FoxO1 在 PCOS 发生发展中的关键作用,更为临床早期识别高风险不良妊娠结局患者以及制订个性化干预策略提供了新的生物学靶点与理论依据。

综上所述,PCOS 患者血清 RAGE、DKK1、FoxO1 水平升高与不良妊娠结局密切相关,三者联合检测对不良妊娠结局预测价值较高,可为 PCOS 患者妊娠风险评估提供参考。然而,本研究存在局限:样本量较小,后续拟扩大样本量并纳入多地区病例以提升代表性;未设独立验证集,可能高估模型性能,需通过多中心验证集验证模型稳定性;采用 ELISA 检测标志物,存在交叉反应、批次差异及半定量局限,后续可结合液相色谱质谱联用仪;仅随访至分娩后 6 周,缺乏患者及子代远期健康跟踪,未来需开展长期监测。

参考文献

- [1] KULKARNI S, GUPTA K, RATRE P, et al. Polycystic ovary syndrome: Current scenario and future insights[J]. Drug Discov Today, 2023, 28(12): 103821.
- [2] 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.
- [3] GUIXUE G, YIFU P, YUAN G, et al. Progress of the application clinical prediction model in polycystic ovary syndrome[J]. J Ovarian Res, 2023, 16(1): 230-238.

- [4] SHI Y, YAN Q, LI Q, et al. Advanced glycation end-products change placental barrier function and tight junction in rats with gestational diabetes mellitus via the receptor for advanced glycation end products/nuclear factor- κ B pathway[J]. *BIOCELL*, 2023, 47(1): 165-173.
- [5] 范龙龙, 肖盈盈, 马本玲, 等. 补肾活血方对重度宫腔粘连子宫内膜容受性、Wnt/ β -catenin 信号通路及对子宫内膜干细胞标志物的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(7): 3827-3832.
- [6] ZHANG Z, HU J. DKK1 loss promotes endometrial fibrosis via autophagy and exosome-mediated macrophage-to-myofibroblast transition[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 617-631.
- [7] SUN Z, LI P, WANG X, et al. GLP-1/GLP-1R signaling regulates ovarian PCOS-associated granulosa cells proliferation and antiapoptosis by modification of forkhead box protein O1 phosphorylation sites[J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020(1): 1484321.
- [8] 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.
- [9] 徐娇, 饶红云, 陈茹. 联合检测血清抗苗勒管激素和维生素 D 表达水平对多囊卵巢综合征患者妊娠结局的预测价值[J]. *实用医技杂志*, 2025, 32(4): 294-298.
- [10] DEEPU V, RAI V, AGRAWAL D K. Quantitative assessment of intracellular effectors and cellular response in RAGE activation[J]. *Arch Intern Med Res*, 2024, 7(2): 80-103.
- [11] 王德刚, 刘芳, 刘蓉. sRAGE、BMP-15 在多囊卵巢综合征患者血清和卵泡液中表达及与炎症反应和胰岛素抵抗关系[J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(8): 1190-1193.
- [12] WANG B, JIANG T, QI Y, et al. AGE-RAGE axis and cardiovascular diseases: pathophysiologic mechanisms and prospects for clinical applications[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, 5(1): 1-17.
- [13] ZHOU M, ZHANG Y, SHI L, et al. Activation and modulation of the AGEs-RAGE axis: implications for inflammatory pathologies and therapeutic interventions: a review[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 206(1): 107282.
- [14] 郭子彤, 方正, 陈书强, 等. 子宫自然杀伤细胞在复发性流产中的作用研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2025, 4(3): 296-301.
- [15] AZHARY JMK, HARADA M, KUNITOMI C, et al. Androgens increase accumulation of advanced glycation end products in granulosa cells by activating ER stress in PCOS[J]. *Endocrinology*, 2020, 161(2): 15-21.
- [16] XU Y, HU J, LV Q, et al. Endometrium-derived mesenchymal stem cells suppress progression of endometrial cancer via the DKK1-Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 159-174.
- [17] CHEN L, KONG C. SIRT2-dependent DKK1 deacetylation aggravates polycystic ovary syndrome by targeting the TGF- β 1/Smad3 signaling pathway[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2024, 40(1): 2353733.
- [18] JASCHKE N P, PÄHLIG S, SINHA A, et al. Dickkopf1 fuels inflammatory cytokine responses[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 1391-1403.
- [19] 郭斌. 胚胎植入的调控机理[J]. *生理学报*, 2020, 72(1): 105-114.
- [20] XU R, WANG Z. Involvement of transcription factor FoxO1 in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome[J]. *Front Physiol*, 2021, 12(1): 649295.
- [21] DU D F, DENG K, FAN D X, et al. Oocyte quality is impaired in a hyperandrogenic PCOS mouse model by increased Foxo1 expression[J]. *Reprod Biol*, 2023, 23(4): 100812.
- [22] ZHANG W, WU F. Linoleic acid induces human ovarian granulosa cell inflammation and apoptosis through the ER-FOXO1-ROS-NF- κ B pathway[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 6392-6404.
- [23] WANG K, LI Y. Signaling pathways and targeted therapeutic strategies for polycystic ovary syndrome[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14(1): 1191759.

(收稿日期: 2025-08-11 修回日期: 2025-11-23)

(上接第 850 页)

- 病人血清 ADAMTS5 和 CXCR4 表达与病情严重程度的相关性分析[J]. *安徽医药*, 2025, 29(1): 95-99.
- [16] 王鹭玲. ADAMTS 蛋白在骨关节炎中的作用及机制研究[D]. 成都: 四川大学, 2021.
- [17] BERGHOLT NL, DEMIREL A, PEDERSEN M, et al. Intermittent hypoxic therapy inhibits allogenic bone-graft resorption by inhibition of osteoclastogenesis in a mouse model[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 323-329.
- [18] VAN DEN BOSCH M H, BLOM A B, KRAM V, et al. WISP1/CCN4 aggravates cartilage degeneration in experimental osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(11): 1900-1911.
- [19] 文慧, 刘若丹. 类风湿关节炎患者血清 CTRP3、CTRP9 水平改变与并发 OP 的关系分析[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2024, 43(6): 917-924.
- [20] XU D, ZHOU X, CHEN J, et al. C1q/tumour necrosis factor-related protein-9 aggravates lipopolysaccharide-induced inflammation via promoting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 3(104): 108513-108524.

(收稿日期: 2025-08-11 修回日期: 2025-11-16)