·论　　著·

# 多囊卵巢综合征患者血清 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 表达与疾病严重程度及预后的关系*

李　佩，穆　丹，陈利平，曹　阳
监利市人民医院妇产科，湖北监利 433300

**摘　要：目的**　探讨多囊卵巢综合征(PCOS)患者血清性别决定区 Y 框蛋白 9(SOX9)信使核糖核酸(mRNA)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(PPARγ)mRNA 表达水平与疾病严重程度、预后的相关性。**方法**　选取 2018 年 3 月至 2020 年 1 月于该院住院治疗的 102 例 PCOS 患者为 PCOS 组，同期选取 99 例体检健康女性为对照组。根据出院后 1 年内患者是否不孕，将其分为预后良好组 66 例(出院后 1 年内怀孕)和预后不良组 36 例(出院后 1 年内不孕)；根据 PCOS 患者病情类型，将其分为：A 型组[无排卵或稀发排卵(O)＋雄激素水平升高的生化和临床表现(HA)＋卵巢多囊样改变(P)]23 例、B 型组(O＋HA)27 例、C 型组(HA＋P)26 例、D 型组(O＋P)26 例。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)法检测血清 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 水平；采用全自动生化分析仪检测空腹胰岛素(FINS)、空腹血糖(FPG)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)、雌二醇(E2)水平；Pearson 法分析 PCOS 患者血清 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 与 T、体质量指数(BMI)、FINS 水平的相关性；多因素 Logistic 回归分析影响 PCOS 预后的因素。**结果**　PCOS 组 BMI、FINS、T 水平均显著高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组、A 型组、B 型组、C 型组、D 型组血清 SOX9 mRNA 水平依次降低，PPARγ mRNA 水平依次升高，两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。PCOS 患者血清 SOX9 mRNA 与 PPARγ mRNA 水平呈负相关($r=-0.649$，$P<0.05$)；SOX9 mRNA 水平与 T、BMI、FINS 呈负相关($r=-0.498$、$-0.512$、$-0.523$，$P<0.05$)；PPARγ mRNA 水平与 T、BMI、FINS 呈正相关($r=0.502$、$0.476$、$0.517$，$P<0.05$)。预后不良组 SOX9 mRNA 水平显著低于预后良好组，PPARγ mRNA、T、BMI、FINS 水平均显著高于预后良好组，差异有统计学意义($P<0.05$)。PPARγ mRNA 是影响 PCOS 患者不孕的独立危险因素($P<0.05$)，SOX9 mRNA 是影响 PCOS 患者不孕的保护因素($P<0.05$)。**结论**　PCOS 患者血清 SOX9 mRNA 水平降低，PPARγ mRNA 水平升高，且二者与患者病情及预后均有一定的相关性。

**关键词：**多囊卵巢综合征；　性别决定区 Y 框蛋白 9；　过氧化物酶体增殖物激活受体 γ；　疾病严重程度；　预后

**DOI：**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.05.016　　**中图法分类号：**R711.75

**文章编号：**1673-4130(2022)05-0591-06　　**文献标志码：**A

## Expression of SOX9 mRNA and PPARγ mRNA in serum of patients with polycystic ovary syndrome and their relationship with disease severity and prognosis*

*LI Pei, MU Dan, CHEN Liping, CAO Yang*
*Department of Obstetrics and Gynecology, Jianli People's Hospital, Jianli, Hubei* 433300, *China*

**Abstract: Objective**　To investigate the relationship between expression levels of sex-determining region Y-box 9 (SOX9) messenger RNA(mRNA) and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ) mRNA in serum of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) with disease severity and prognosis. **Methods**　A total of 102 patients with PCOS who were hospitalized in Jianli People's Hospital from March 2018 to January 2020 were selected as the PCOS group, at the same time, 99 healthy women were selected as the control group. According to whether the patients were infertile within one year after discharge, they were divided into good prognosis group (66 cases were pregnant within one year after discharge) and poor prognosis group (36

*　**基金项目：**湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2019M143)。

**作者简介：**李佩，女，主治医师，主要从事多囊卵巢综合征方面的研究。

**本文引用格式：**李佩，穆丹，陈利平，等. 多囊卵巢综合征患者血清 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 表达与疾病严重程度及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志，2022，43(5)：591-595.

cases were infertile within one year after discharge); according to the types of PCOS patients, they were divided into: type A group [anovulation or rare ovulation (O) + biochemical and clinical manifestations of elevated androgen level (HA) + polycystic ovarian change (P)] 23 cases, type B group (O + HA) 27 cases, type C group (HA + P) 26 cases, and type D group (O + P) 26 cases. The levels of serum SOX9 mRNA and PPARγ mRNA were detected by real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR)]. The levels of fasting insulin (FINS), fasting blood glucose (FPG), follicle stimulating hormone (FSH), testosterone (T) and estradiol (E2) were detected by automatic biochemical analyzer. Pearson method was used to analyze the correlation between serum SOX9 mRNA, PPARγ mRNA and T, BMI, FINS levels. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the prognostic factors of PCOS. **Results** BMI, FINS and T levels in PCOS group were significantly higher than those in control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum SOX9 mRNA in control group, type A group, type B group, type C group and type D group were decreased in turn, while the levels of PPARγ mRNA were increased in turn, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was a negative correlation between serum SOX9 mRNA and PPARγ mRNA level in PCOS patients ($r=-0.649$, $P<0.05$); SOX9 mRNA level was negatively correlated with T, BMI and FINS ($r=-0.498$, $-0.512$, $-0.523$, $P<0.05$); PPARγ mRNA level was positively correlated with T, BMI and FINS, the difference was statistically significant ($r=0.502$, $0.476$, $0.517$, $P<0.05$). The level of SOX9 mRNA in poor prognosis group was significantly lower than that in good prognosis group, while levels of PPARγ mRNA, T, BMI and FINS were significantly higher than those in good prognosis group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). PPARγ mRNA was an independent risk factor of infertility in PCOS patients ($P<0.05$), while SOX9 mRNA was a protective factor of infertility in PCOS patients ($P<0.05$). **Conclusion** The level of serum SOX9 is decreased and the level of PPARγ is increased in PCOS patients, and both of them are certainly related to the condition and prognosis of PCOS patients.

**Key words**: polycystic ovary syndrome; sex-determining region Y-box 9; peroxisome proliferator-activated receptor γ; disease severity; prognosis

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种复杂的妇科内分泌紊乱症候群,严重威胁女性身心和生殖健康[1]。大部分 PCOS 患者患病后肥胖程度增加可能会影响患者体内脂代谢、胰岛素抵抗等,进而影响病情进展[2]。性别决定区 Y 框蛋白 9(SOX9)基因缺陷可能会导致机体发育不良[3]。WAN 等[4]研究结果显示,SOX9 表达水平在卵巢发育的前 4 个阶段保持稳定,在第三卵黄发生阶段下降。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(PPARγ)对脂代谢调控具有重要作用[5]。石超逸等[6]研究表明,PPARγ 在 PCOS 的发病机制中发挥着重要作用。此外,PPARγ 可通过对 SOX9 进行负向调控参与胃癌的发展[7]。推测 SOX9、PPARγ 在 PCOS 病情进展中也可能发挥调控作用,然而目前关于 SOX9、PPARγ 在 PCOS 患者中的研究较少。因此,本研究通过初步探讨血清 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 与 PCOS 患者病情及预后的关系,以期为 PCOS 发病机制的进一步探究奠定基础。

## 1 资料与方法

**1.1** 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2020 年 1 月于本院住院治疗的 102 例 PCOS 患者作为 PCOS 组,年龄 22～30 岁,平均(26.09±3.17)岁;选取同期 99 例体检健康女性作为对照组,年龄 22～30 岁,平均(25.46±3.04)岁。根据出院后 1 年内患者是否不孕,将其分为预后良好组 66 例(出院后 1 年内怀孕)和预后不良组 36 例(出院后 1 年内不孕)。本研究经医院伦理委员会批准;所有研究对象均自愿参加,并签署知情同意书。

纳入标准:(1)PCOS 患者符合《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》中的诊断标准[8];(2)临床资料齐全;(3)依从性好,且能顺利随访。排除标准:(1)近 3 个月服用过激素类药物者;(2)认知功能障碍或精神异常者;(3)伴肾功能不全等慢性系统疾病,或高血压、先天性心脏病等心血管疾病及内分泌疾病者;(4)伴有子宫内膜异位症、子宫畸形者;(5)无糖尿病家族史或伴有恶性肿瘤。

**1.2** 仪器与试剂 RNA 提取试剂盒(批号:$TR^2$05-50)购自北京天漠科技开发有限公司;荧光定量 PCR 试剂盒(SYBR Premix Ex Taq Ⅱ,批号:218076)购自德国 QIAGEN 公司;反转录试剂盒(批号:RP1105)购自上海振誉生物科技有限公司;荧光定量 PCR 参比染料(Rox reference dye,批号:7710005)购自杭州新景生物试剂开发有限公司。全自动生化分析仪(型号:Cobas

6000)购自瑞士罗氏公司;实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)仪(型号:7500)购自美国 Applied Biosystems 公司。

**1.3　研究方法**

**1.3.1　样品采集及保存**　采集体检健康女性体检当天及 PCOS 患者入院第 2 天(纳入患者时均选择其月经周期第 3～5 d)清晨空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 15 min 后收集血清,置于－20℃保存待测。

**1.3.2　一般资料收集**　查阅门诊及住院病历,收集患者入院时一般资料,包括年龄、体质量指数(BMI)。采用全自动生化分析仪检测空腹胰岛素(FINS)、空腹血糖(FPG)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)、雌二醇(E2)水平。

**1.3.3　血清 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 相对表达水平测定**　采用 RNA 提取试剂盒提取血清总 RNA,反转录试剂盒将 RNA 反转录得 cDNA。采用 qRT-PCR 仪对 SOX9、PPARγ 及其内参 GAPDH 进行扩增。反应体系共 20 μL:cDNA 模板(50 ng/μL)2 μL,正反向引物(10 μM)各 0.8 μL,SYBR Premix Ex Taq Ⅱ(2×)10 μL,$ddH_2O$ 6 μL,Rox reference dye(50×)0.4 μL,引物由上海生工生物工程股份有限公司设计并合成,引物序列见表 1。反应条件:95 ℃预变性 5 min;95 ℃变性 30 s,60 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 30 s,45 个循环。每个样品重复 3 次,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算血清 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 相对表达水平。

**表 1　qRT-PCR 引物序列**

| 基因 | 正向引物 5′-3′ | 反向引物 5′-3′ |
|---|---|---|
| SOX9 | CTC GTT CGT TGA ACT AAG AC | GAG CGA GAG AGT AGG AG |
| PPARγ | GAT TCT CCA TAC TAC GAC CAG | GAA CTG CTC GTT GAT CTA |
| GAPDH | CAT TTA TAC TCC TGG ATG | GGC TGA CAC TGA CTC ACT C |

**1.3.4　病情类型**[9]　根据 PCOS 患者病情类型,将其分为:A 型组[无排卵或稀发排卵(O)＋雄激素水平升高的生化和临床表现(HA)＋卵巢多囊样改变(P)]23 例、B 型组(O＋HA)27 例、C 型组(HA＋P)26 例、D 型组(O＋P)26 例。

**1.4　统计学处理**　采用 SPSS23.0 对数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较行 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-$q$ 检验;采用 Pearson 分析 PCOS 患者血清 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 与 T、BMI、FINS 水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响 PCOS 预后的因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结　　果

**2.1　对照组与 PCOS 组一般资料比较**　对照组与 PCOS 组年龄、E2、FSH、FPG 比较差异无统计学意义($P>0.05$);PCOS 组 BMI、FINS、T 均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

**表 2　对照组与 PCOS 组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)**

| 组别 | $n$ | 年龄(岁) | BMI($kg/m^2$) | T(nmol/L) | E2(pmol/L) | FSH(IU/L) | FPG(mg/dL) | FINS(mIU/L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 99 | 25.46±3.04 | 22.31±2.45 | 1.62±0.78 | 176.92±52.41 | 5.98±1.85 | 86.27±5.94 | 2.75±0.71 |
| PCOS 组 | 102 | 26.09±3.17 | 24.85±3.26 | 2.76±0.81 | 175.02±54.24 | 6.23±1.94 | 84.88±6.73 | 7.82±2.13 |
| $t$ | | 1.437 | 6.230 | 10.159 | 0.252 | 0.934 | 1.551 | 22.500 |
| $P$ | | 0.152 | <0.001 | <0.001 | 0.801 | 0.351 | 0.123 | <0.001 |

**2.2　对照组及不同病情类型 PCOS 患者血清 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 相对表达水平比较**　对照组、A 型组、B 型组、C 型组、D 型组血清 SOX9 mRNA 相对表达水平依次降低,PPARγ mRNA 相对表达水平依次升高,两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

**2.3　PCOS 患者血清 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 与 T、BMI、FINS 水平的相关性**　Pearson 分析结果显示,PCOS 患者血清 SOX9 mRNA 与 PPARγ mRNA 呈负相关($r=-0.649$;$P<0.001$);SOX9 mRNA 与 T、BMI、FINS 呈负相关($r=-0.498$,$-0.512$,$-0.523$,$P<0.05$);PPARγ mRNA 与 T、BMI、FINS 呈正相关($r=0.502$、$0.476$、$0.517$,$P<0.05$)。见图 1、表 4。

**2.4　预后良好组与预后不良组血清 SOX9 mRNA、**

PPARγ mRNA 及 T、BMI、FINS 水平比较　预后不良组 SOX9 mRNA 相对表达水平显著低于预后良好组，PPARγ mRNA、T、BMI、FINS 水平均显著高于预后良好组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 5。

**表 3　对照组及不同病情类型 PCOS 患者血清 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 相对表达水平比较（$\bar{x}\pm s$）**

| 组别 | $n$ | SOX9 mRNA | PPARγ mRNA |
|---|---|---|---|
| 对照组 | 99 | 1.02±0.31 | 0.99±0.28 |
| A 型组 | 23 | 0.69±0.21[a] | 1.48±0.36[a] |
| B 型组 | 27 | 0.48±0.09[ab] | 1.83±0.42[ab] |
| C 型组 | 26 | 0.31±0.06[abc] | 2.37±0.51[abc] |
| D 型组 | 26 | 0.14±0.04[abcd] | 2.82±0.59[abcd] |
| $F$ | | 107.566 | 149.584 |
| $P$ | | <0.001 | <0.001 |

注：与对照组比较，[a]$P<0.05$；与 A 型组比较，[b]$P<0.05$；与 B 型组比较，[c]$P<0.05$；与 C 型组比较，[d]$P<0.05$。

**2.5　影响 PCOS 预后的多因素 Logistic 回归分析**　将 PCOS 患者是否不孕作为因变量，排除年龄、E2、FSH、FPG 等混杂因素后，以 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA、T、BMI、FINS 为自变量进行 Logistic 回归分析，结果显示 PPARγ mRNA 是影响 PCOS 患者不孕的独立危险因素（$P<0.05$），SOX9 mRNA 是影响 PCOS 患者不孕的保护因素（$P<0.05$）。见表 6。

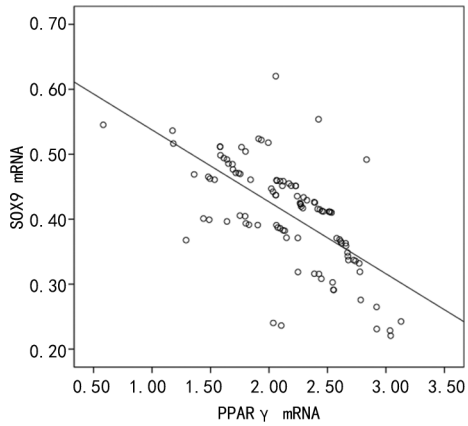


**图 1　PCOS 患者血清 SOX9 mRNA 与 PPARγ mRNA 水平的相关性**

**表 4　PCOS 患者血清 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 与 T、BMI、FINS 水平的相关性**

| 指标 | T | BMI | FINS |
|---|---|---|---|
| SOX9 mRNA | | | |
| $r$ | −0.498 | −0.512 | −0.523 |
| $P$ | 0.006 | 0.004 | 0.002 |
| PPARγ mRNA | | | |
| $r$ | 0.502 | 0.476 | 0.517 |
| $P$ | 0.007 | 0.010 | 0.004 |

**表 5　预后良好组与预后不良组血清 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 及 T、BMI、FINS 水平比较（$\bar{x}\pm s$）**

| 组别 | $n$ | SOX9 mRNA | PPARγ mRNA | T(nmol/L) | BMI(kg/m$^2$) | FINS(mIU/L) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 预后良好组 | 66 | 0.64±0.18 | 1.52±0.34 | 2.25±0.63 | 24.18±2.36 | 5.76±1.23 |
| 预后不良组 | 36 | 0.26±0.05 | 2.48±0.48 | 2.84±0.87 | 25.21±3.42 | 8.14±2.48 |
| $t$ | | 12.383 | 11.739 | 3.938 | 1.790 | 6.486 |
| $P$ | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.039 | <0.001 |

**表 6　影响 PCOS 预后的多因素 Logistic 回归分析**

| 影响因素 | $B$ | $SE$ | $Wald$ | $OR$ | 95%$CI$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SOX9 mRNA | 0.454 | 0.309 | 2.159 | 0.635 | 0.462～0.873 | 0.006 |
| PPARγ mRNA | 0.813 | 0.553 | 2.161 | 2.254 | 1.732～2.934 | 0.005 |
| T | 0.184 | 0.237 | 0.603 | 0.832 | 0.379～1.825 | 0.083 |
| BMI | 0.107 | 0.239 | 0.200 | 1.112 | 0.591～2.094 | 0.094 |
| FINS | 0.443 | 0.429 | 1.066 | 1.557 | 0.815～2.974 | 0.147 |

## 3　讨　论

PCOS 在育龄期妇女中较为常见，是引起不孕不育的主要原因之一，其主要病理特征是性激素分泌紊乱[10-11]。有研究表明，PCOS 的主要病理机制是高雄性激素血症及胰岛素抵抗，但免疫功能异常、炎症因子激活、氧化应激等同样影响 PCOS 的病情进展[12]。PCOS 造成的不孕等不良预后严重影响女性生殖功能，同时给患者和其家庭带来沉重的生理和心理负担[13]。深入了解 PCOS 病理机制对制订针对性治疗措施有重要作用。

SZCZUKO 等[14]研究表明，PCOS 患者因受肥胖等多种因素影响，机体内发生胰岛素抵抗，致使 FINS 分泌量增加。本研究中 PCOS 患者血清 FINS 水平高于健康女性，与 SZCZUKO 等[14]结果基本一致，均提

示胰岛素抵抗在 PCOS 病情进展中发挥重要作用。SOX 家族是一类核转录因子，与早期胚胎发育有关，在神经发生、软骨形成等众多发育过程中发挥重要作用[15-16]。SOX9 在不同信号通路中可能呈现不同的生物调节作用[17]。PPARγ 是 PPAR 家族在卵巢颗粒细胞中的重要表达亚型，对胰岛素-糖代谢稳态的调控具有重要作用[18-19]。PPARγ 激活后可通过调控脂肪细胞因子或其下游因子的表达，进而影响脂肪细胞分化和内分泌功能[20]。CHEN 等[21]研究结果显示，肝星状细胞中 SOX9 可以与 PPARγ 启动子的瘦蛋白反应区域中-2275 周围的位点结合，同时抑制 PPARγ 的表达，表明 SOX9 与 PPARγ 间有互相调控的作用。本研究结果显示，PCOS 患者血清 SOX9 mRNA 水平显著降低，PPARγ mRNA 水平显著升高，二者变化趋势与病情严重程度相平行，且二者在 PCOS 患者中呈负相关。提示 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 可能分别通过低表达和高表达参与 PCOS 的发生、发展，推测 PCOS 患者病理状态下 SOX9 mRNA 水平降低后负靶向调节 PPARγ mRNA，使其表达水平升高，PPARγ mRNA 影响胰岛素信号通路及脂肪代谢相关因子的表达，导致患者体内发生胰岛素抵抗，影响 PCOS 病情进展。朱磊等[22]研究表明，低氧训练可通过影响大鼠肝脏微小 RNA-27(miR-27)/PPARγ 通路，调控其下游脂肪酸代谢相关基因，进而影响脂代谢水平。本研究结果中 PCOS 患者血清 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 与 T、BMI、FINS 均呈一定的相关性。进一步说明 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 在 PCOS 患者胰岛素抵抗中发挥重要作用。此外，PCOS 预后不良患者 SOX9 mRNA 呈低水平，PPARγ mRNA、T、BMI、FINS 呈高水平，且 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 是患者预后不良的影响因素。进一步提示 SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 可能不仅通过胰岛素抵抗参与 PCOS 疾病的进展，还可能影响患者预后，造成不孕等情况发生。本研究受实验条件、地域等因素影响，需丰富样本量、纳入更多影响因素进一步深入研究，同时还需借助细胞及动物试验探索其具体作用机制。

综上所述，PCOS 患者血清 SOX9 mRNA 表达水平降低，PPARγ mRNA 表达水平升高，且随病情加重，其趋势变化更加明显，同时二者与患者预后也有一定的相关性。SOX9 mRNA、PPARγ mRNA 可能影响 PCOS 的发生发展，且有可能成为 PCOS 辅助治疗的靶基因。

## 参考文献


[1] KENDALL S, TANJA S, KRISTIN S, et al. Body-and symptom-related concerns in women diagnosed with polycystic ovary syndrome: A gap in symptom management[J]. J Health Psychol, 2021, 26(5): 701-712.

[2] 丁芳，周靖，易晓芳. 血清瘦素、脂联素、抵抗素与多囊卵巢综合征的相关研究[J]. 中国临床研究，2019，32(8)：1087-1090.

[3] SHERMAN-SAMIS M, ONALLAH H, HOLTH A, et al. SOX2 and SOX9 are markers of clinically aggressive disease in metastatic high-grade serous carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2019, 153(3): 651-660.

[4] WAN H, LIAO J, ZHANG Z, et al. Molecular cloning, characterization, and expression analysis of a sex-biased transcriptional factor sox9 gene of mud crab Scylla paramamosain[J]. Gene, 2021, 774(1): 145423.

[5] NOSHIRO M, KAWAMOTO T, NAKASHIMA A, et al. DEC1 regulates the rhythmic expression of PPARγ target genes involved in lipid metabolism in white adipose tissue[J]. Genes Cells, 2020, 25(4): 232-241.

[6] 石超逸，许晶晶，吴琰婷，等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 在多囊卵巢综合征发病机制中的作用[J]. 上海交通大学学报(医学版)，2019，39(5)：544-549.

[7] REN X Y, ZHENG D Y, GUO F, et al. PPAR-γ suppressed Wnt/β-catenin signaling pathway and its downstream effector SOX9 expression in gastric cancer cells[J]. Med Oncol, 2015, 32(4): 91-100.

[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] 李书艳，徐定英，曹文丽. 白细胞免疫球蛋白活化受体 3 与多囊卵巢综合征患者病情及临床预后的关系[J]. 中国卫生检验杂志，2020，30(9)：1107-1109.

[10] LIU J, WU Q, HAO Y, et al. Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global Burden of Disease Study 2017[J]. Hum Reprod, 2021, 36(4): 1108-1119.

[11] ORTIZ-FLORES A E, LUQUE-RAMÍREZ M, ESCOBAR-MORREALE H F. Polycystic ovary syndrome in adult womenSíndrome de ovario poliquístico en la mujer adulta[J]. Med Clin, 2019, 152(11): 450-457.

[12] ZAHRA S, AREZOO K, REZA J S M, et al. Pathophysiological mechanisms of gonadotropins-and steroid hormones-related genes in etiology of polycystic ovary syndrome[J]. Iran J Basic Med Sci, 2019, 22(1): 3-16.

[13] 李红然，张育婧，李春美，等. 多囊卵巢综合征不孕患者血清抗苗勒管激素水平与药物诱导排卵反应的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志，2020，34(3)：98-101.

[14] SZCZUKO M, SPLINTER J, ZAPAŁOWSKA-CHWYC M, et al. Fluorine may intensify the mechanisms of polycystic ovary syndrome (PCOS) development via increased insulin resistance and disturbed thyroid-

(下转第 600 页)

中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.

[6] 王洁,于蕾,郭淮莲. 颈动脉硬化斑块内新生血管的超声造影评价及其与脑梗死患者病情严重程度及预后的关系[J]. 中风与神经疾病杂志,2019,26(8):676-680.

[7] 喻长莉,李建军. 急性缺血性脑卒中患者血清 TIGAR mRNA 水平及其与预后的关系[J]. 中国动脉硬化杂志,2020,7(28):589-593.

[8] DEWDNEY B, TMLLOPE A, MOXON L, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for acute ischemic stroke: a systematic review[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018,27(3):522-530.

[9] 林媛媛,黄雪梅,邹欣婷,等. 正性共刺激分子 ICOS/ICOSL、OX40/OX40L 对老年 2 型糖尿病免疫炎症的调节作用[J]. 中国老年学杂志,2020,40(11):2280-2283.

[10] 雷伟,王佳佳,王昌国,等. OX40/OX40L 共刺激信号分子在支气管哮喘中的应用前景[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2016,15(3):309-13.

[11] WANG X, LUAN Y, ZHANG C. A meta-analysis on correlations of OX40L variants with atherosclerotic disorders[J]. J Cell Biochem, 2019,120(6):9624-9630.

[12] 张陆陆,刘翠平,方琪,等. 共刺激分子 OX40 在急性脑梗死患者外周血调节性 T 细胞上的表达及其临床意义[J]. 中华神经医学杂志,2021,20(1):23-28.

[13] MAO L L, CHEN W Y, MA A J, et al. High serum OX40 ligand correlates with severity and mortality in patients with massive cerebral infarction[J]. Medicine (Baltimore), 2020,99(29):e20883.

[14] 孔令婷,曹薇,张宇声,等. Occludin 在非小细胞肺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学,2020,16(28):2795-2799.

[15] 白璐,王涛,张喆,等. Occludin 蛋白在乳腺浸润性导管癌中的表达及其与患者临床病理指标的相关性[J]. 中国医药指南,2020,7(18):1-2.

[16] KIM K A, KIM D, KIM J H, et al. Autophagy-mediated occludin degradation contributes to blood-brain barrier disruption during ischemia in bEnd. 3 brain endothelial cells and rat ischemic stroke models[J]. Fluids Barriers CNS, 2020,17(1):21.

[17] PAN R, YU K, WEATHERWAX T, et al. Blood occludin level as a potential biomarker for early blood brain barrier damage following ischemic stroke[J]. Sci Rep, 2017, 7: 40331.

[18] LI W L, QZ F I, KANG H N, et al. Serum occludin as a biomarker to predict the severity of acute ischemic stroke, hemorrhagic transformation, and patient prognosis [J]. Aging Dis, 2020,11(6):1395-1406.

(收稿日期:2021-09-11　修回日期:2021-11-20)

(上接第 595 页)

stimulating hormone (TSH) synthesis even at reference levels[J]. Med Hypotheses, 2019,128(1):58-63.

[15] 李世峰,李逸平. SOX 转录因子家族在生殖细胞命运决定中的调控作用[J]. 中国细胞生物学学报,2019,41(5):183-188.

[16] VAND-RAJABPOUR F, NOORMOHAMMADPOUR P, AHMADIFARD M R, et al. Upregulation of SNAI2 and SOX9 mRNA versus downregulation of eight other EMT/stemness related genes in basal cell carcinoma [J]. Br J Dermatol, 2019,181(5):1065-1066.

[17] MOKABBER H, NAJAFZADEH N, VARDIN M M. miR-124 promotes neural differentiation in mouse bulge stem cells by repressing Ptbp1 and Sox9[J]. J Cell Physiol, 2019,234(6):8941-8950.

[18] 谢军,韩造木,尹琬凌. 微 RNA27a 介导 3T3L1 脂肪细胞胰岛素抵抗的作用机制[J]. 安徽医药,2019,23(12):2378-2381.

[19] ZHANG Y, WANG Y, LI X, et al. WSF-7 inhibits obesity-mediated PPARγ phosphorylation and improves insulin sensitivity in 3T3-L1 adipocytes[J]. Biol Pharm Bull, 2020,43(3):526-532.

[20] 吴慧,李晓华,沈春燕. PPAR-γ 与胰岛素抵抗的关系[J]. 医学综述,2019,25(18):3584-3589.

[21] CHEN Y, QIAN B, SUN X, et al. Sox9/INHBB axis-mediated crosstalk between the hepatoma and hepatic stellate cells promotes the metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Lett, 2021,499(1):243-254.

[22] 朱磊,路瑛丽,冯连世. 低氧训练诱导 miR-27/PPAR-γ 调控肥胖大鼠肝脏脂肪酸代谢变化的研究[J]. 中国体育科技,2018,54(1):115-122.

(收稿日期:2021-08-23　修回日期:2021-11-20)