

• 论 著 •

多囊卵巢综合征患者血清 RBP-4、SF 水平与 IVF-ET 妊娠结局的相关性研究

李学荣, 黄雪昆, 梅琚琰, 翁治委, 周少虎, 彭新良
广州中医药大学第一附属医院生殖医学科, 广东广州 510405

摘要:目的 探究多囊卵巢综合征(PCOS)患者血清视黄醇结合蛋白-4(RBP-4)、血清铁蛋白(SF)水平与体外受精-胚胎移植(IVF-ET)妊娠结局的关系。方法 选取该院 2017 年 11 月至 2020 年 1 月行 IVF-ET 的 127 例 PCOS 不孕患者作为 PCOS 组;另选取同期因输卵管因素于本院行 IVF-ET 治疗的 127 例继发不孕患者作为对照组。比较两组患者一般资料;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测两组患者血清 RBP-4、SF 水平;比较两组 IVF-ET 妊娠结局评价指标;采用 Pearson/Spearman 相关分析 IVF-ET 助孕 PCOS 患者血清 RBP-4、SF 水平与空腹胰岛素(FINS)、自身稳定型评价胰岛素抵抗(HOMA-IR)指数、临床妊娠率的相关性;采用 Logistic 回归分析影响 PCOS 患者 IVF-ET 妊娠结局的影响因素。结果 PCOS 组血清 FINS 水平、HOMA-IR、RBP-4 水平、SF 水平均高于对照组($P<0.05$),临床妊娠率低于对照组($P<0.05$)。IVF-ET 助孕 PCOS 患者血清 RBP-4 水平与 FINS 水平、HOMA-IR 均呈正相关($r=0.557, 0.432, P<0.05$),SF 水平与 FINS、HOMA-IR 均呈正相关($r=0.425, 0.387, P<0.05$),血清 RBP-4、SF 水平与临床妊娠率均呈负相关($r=-0.463, -0.538, P<0.05$)。HOMA-IR、RBP-4、SF 为 PCOS 患者影响 IVF-ET 妊娠结局的危险因素($P<0.05$)。结论 HOMA-IR、RBP-4、SF 为影响 PCOS 患者 IVF-ET 妊娠结局的危险因素。

关键词:多囊卵巢综合征; 视黄醇结合蛋白-4; 铁蛋白; 体外受精-胚胎移植; 妊娠结局
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.07.014 **中图法分类号:**R446.11
文章编号:1673-4130(2022)07-0832-05 **文献标志码:**A

Correlation of serum RBP-4 and SF levels with IVF-ET pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome

LI Xuerong, HUANG Xuekun, MEI Junyan, WENG Zhiwei, ZHOU Shaohu, PENG Xinliang
Department of Reproductive Medicine, First Affiliated Hospital of Guangzhou University
of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum retinol binding protein-4(RBP-4), serum ferritin(SF) levels and pregnancy outcome of in vitro fertilization and embryo transfer(IVF-ET) for patients with polycystic ovary syndrome(PCOS). **Methods** A total of 127 infertility patients with PCOS who underwent IVF-ET in our hospital from November 2017 to January 2020 were enrolled in the study as PCOS group, and 127 patients with secondary infertility who underwent IVF-ET treatment in our hospital due to fallopian tube factors during the same period were enrolled as the control group. The general data of the two groups were compared; enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) was used to detect the levels of RBP-4 and SF in the two groups; the evaluation indexes of IVF-ET pregnancy outcome were compared between the two groups; Pearson/Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum RBP-4 and SF levels and fasting insulin(FINS), homeostasis assessment insulin resistance(HOMA-IR) index and clinical pregnancy rate of PCOS patients who underwent IVF-ET; in addition, Logistic regression was used to analyze the risk factors of IVF-ET pregnancy outcome in PCOS patients. **Results** The serum levels of FINS, HOMA-IR, RBP-4 and SF in the PCOS group were higher than those in the control group($P<0.05$), and the clinical pregnancy rate was lower than that in the control group($P<0.05$). In PCOS patients who underwent IVF-ET, the level of serum RBP-4 was positively correlated with the level of FINS and HOMA-IR($r=0.557, 0.432, P<0.05$), the level of SF was positively correlated with both FINS and HOMA-IR($r=0.425, 0.387, P<0.05$), the serum RBP-4 and SF levels were negatively correlated with the clinical pregnancy rate($r=$

作者简介:李学荣,女,主治医师,主要从事生殖医学的相关研究。
本文引用格式:李学荣,黄雪昆,梅琚琰,等.多囊卵巢综合征患者血清 RBP-4、SF 水平与 IVF-ET 妊娠结局的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(7): 832-836.

-0.463, -0.538, $P < 0.05$). HOMA-IR, RBP-4 and SF were the risk factors affecting the pregnancy outcome of IVF-ET in PCOS patients ($P < 0.05$). **Conclusion** HOMA-IR, RBP-4 and SF are risk factors affecting the pregnancy outcome of IVF-ET in PCOS patients.

Key words: polycystic ovary syndrome; retinol binding protein-4; ferritin; in vitro fertilization and embryo transfer; pregnancy outcome

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种发病率较高的妇科疾病,PCOS 患者多伴有胰岛素抵抗(IR),可引起女性不孕^[1]。临床多利用体外受精-胚胎移植(IVF-ET)帮助 PCOS 患者怀孕,内分泌异常、IR、氧化应激、血糖异常升高对 IVF-ET 助孕结局会产生一定影响^[2]。既往研究表明,视黄醇结合蛋白-4(RBP-4)是一种单一肽链蛋白质,与 IR 有关^[3],且其在 PCOS 患者血清中水平上调,RBP-4 可能影响 PCOS 病理发展^[3-4]。另外,血清铁蛋白(SF)是一种反映机体铁负荷的重要指标,其在 PCOS 患者中水平显著升高,具有辅助诊断 PCOS 的潜在价值^[5]。但血清 RBP-4、SF 水平与 PCOS 患者 IVF-ET 妊娠结局是否有关尚不明确。因此,本文检测了 PCOS 患者的 RBP-4、SF 水平,旨在分析 RBP-4、SF 与 IVF-ET 妊娠结局的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 11 月至 2020 年 1 月于本院行 IVF-ET 的 PCOS 不孕患者 127 例作为 PCOS 组,年龄 23~39 岁、平均 (31.69 ± 6.84) 岁。选取同期因输卵管因素于本院行 IVF-ET 治疗的 127 例继发不孕患者作为对照组,年龄 22~40 岁、平均 (31.16 ± 6.65) 岁,排除合并其他内分泌疾病者。对照组和 PCOS 组年龄比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。纳入标准:(1)PCOS 患者均符合 2003 年欧洲人类生殖与胚胎学/美国生殖医学学会拟定的 PCOS 诊断标准^[6];(2)患者均为首次行 IVF-ET 助孕治疗;(3)患者检查资料均完整。排除标准:(1)无完整卵巢、子宫或合并子宫、卵巢器质性病变者;(2)合并高泌乳素血症、内分泌疾病者;(3)患有先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征者;(4)合并传染性疾病、肿瘤者;(5)合并生殖系统急性感染者;(6)心血管疾病者。受试者及其家属均知情同意,本研究获得本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料的收集 收集纳入研究患者的空腹胰岛素(FINS)水平、不孕年限、空腹血糖(FBG)水平、体质指数(BMI)、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR, $HOMA-IR = FINS \times FBG / 22.5$)等资料。

1.2.2 标本采集 月经规律受试者在卵泡早期(月经第 2 日),月经稀发/闭经者在经阴道 B 型超声诊断仪检查显示最大卵泡直径均值小于 10 mm 时抽取外周静脉血于离心管中,4 800 r/min,离心 7 min 取上清,储存于 -80 °C 冰箱。

1.2.3 酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 RBP-4、SF 水平 按人 RBP-4 ELISA 检测试剂盒(上海恒斐生物科技有限公司)、SF ELISA 检测试剂盒(艾美捷科技有限公司)说明书配制 RBP-4、SF 的标准品溶液,使用酶标仪(Q3000 型,北京鼎国昌盛生物技术有限公司)测定 RBP-4、SF 标准品溶液、血清标本在 450 nm 处的吸光度,绘制 RBP-4、SF 的标准曲线,结合回归方程,计算血清 RBP-4、SF 水平。

1.2.4 观察指标 观察受试者年龄、体质指数(BMI)、不孕年限、FINS、FBG、HOMA-IR、RBP-4、SF、获卵数、成熟卵率、正常受精率、优质胚胎率及临床妊娠率等。

1.2.5 促排卵方案 两组受试者均利用黄体中期短效长方案进行降调节。受试者月经第 21 天时给予促性腺激素释放激素激动剂(醋酸曲普瑞林,辉凌制药有限公司)降调节,以 0.1 mg/d,连续皮下注射 15 d,第 16 天给予 75~225 IU/d 注射用重组人促卵泡激素(瑞士默克雪兰诺公司)启动超排卵,当受试者有 2~3 个主导卵泡平均直径为 17~20 mm 时,给予肌肉注射重组人绒毛膜促性腺激素 250 μg,35~36 h 后在 B 型超声诊断仪引导下穿刺取卵、授精。72 h 后在 B 型超声诊断仪(JH-3202 型,江苏佳华电子设备有限公司)引导下进行胚胎移植,移植后每日以肌肉注射方式给予黄体酮(国药准字 H31021401,上海通用药业股份有限公司)支持黄体功能。

1.2.6 妊娠结局判定标准 胚胎移植后第 14 天检测血人绒毛膜促性腺激素(HCG),以 $HCG \geq 15$ IU/L 为生化妊娠,移植后第 35 天行阴道 B 型超声诊断仪检查,以见到妊娠囊为临床妊娠。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson/Spearman 相关分析 IVF-ET 助孕 PCOS 患者血清 RBP-4、SF 水平与 FINS、HOMA-IR、临床妊娠率的相关性;Logistic 回归分析影响 PCOS 患者 IVF-ET 助孕妊娠结局的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 与对照组比较,PCOS 组 FINS 水平、HOMA-IR 显著升高 ($P < 0.05$),年龄、BMI、不孕年限、FBG 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	不孕年限(年)	FINS(mU/L)	FBG(mmol/L)	HOMA-IR
对照组	127	31.16±6.65	24.25±2.37	4.31±1.35	4.53±1.20	4.96±1.27	0.92±0.31
PCOS 组	127	31.69±6.84	24.37±2.42	3.98±1.30	6.34±1.95	5.03±1.43	1.46±0.41
<i>t</i>		0.626	0.399	1.864	8.909	0.412	11.839
<i>P</i>		0.532	0.690	0.063	<0.001	0.680	<0.001

2.2 两组血清 RBP-4、SF 水平比较 与对照组比较,PCOS 组患者血清 RBP-4、SF 水平升高($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组 IVF-ET 妊娠结局评价指标比较 与对照组比较,PCOS 组患者临床妊娠率明显降低($P<0.05$),获卵数、成熟卵率、正常受精率、优质胚胎率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 两组血清 RBP-4、SF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	RBP-4(ng/mL)	SF(μg/L)
对照组	127	10.92±3.15	108.47±30.24
PCOS 组	127	16.73±4.57	154.14±42.57
<i>t</i>		11.796	9.856
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 两组 IVF-ET 妊娠结局评价指标比较

组别	获卵数(个, <i>n</i> =127)	成熟卵率[%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	正常受精率[%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	优质胚胎率[%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	临床妊娠率[%(<i>n</i> / <i>n</i>)]
对照组	12.67±4.05	89.63(1 391/1 552)	75.64(1 174/1 552)	30.88(412/1 334)	53.54(68/127)
PCOS 组	13.28±4.13	87.73(1 352/1 541)	73.13(1 127/1 541)	30.18(377/1 249)	28.35(36/127)
<i>t</i> /χ ²	1.188	2.92	2.557	0.149	16.673
<i>P</i>	0.236	0.087	0.11	0.699	<0.001

2.4 IVF-ET 助孕 PCOS 患者血清 RBP-4、SF 水平与 FINS、HOMA-IR 的相关性 Pearson 相关分析显示,IVF-ET 助孕 PCOS 患者血清 RBP-4 水平与 FINS 水平、HOMA-IR 呈正相关($r=0.557$ 、 0.432 , $P<0.05$),见图 1、2;SF 水平与 FINS、HOMA-IR 也呈正相关($r=0.425$ 、 0.387 , $P<0.05$),见图 3、4。

因变量(临床妊娠=0,生化妊娠=1),以 FINS、HOMA-IR、RBP-4、SF 等连续变量的实测值为自变量,利用逐步向前-LR 法进行 Logistic 回归分析,结果显示,HOMA-IR、RBP-4、SF 为 PCOS 患者影响 IVF-ET 妊娠结局的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

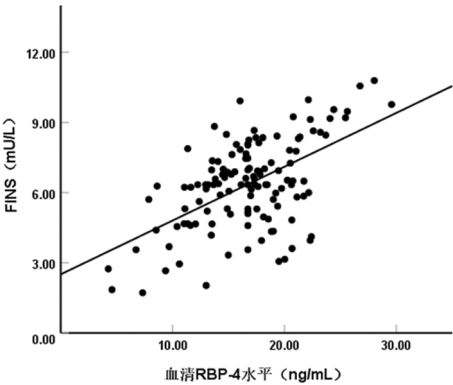


图 1 IVF-ET 助孕 PCOS 患者血清 RBP-4 与 FINS 的相关性

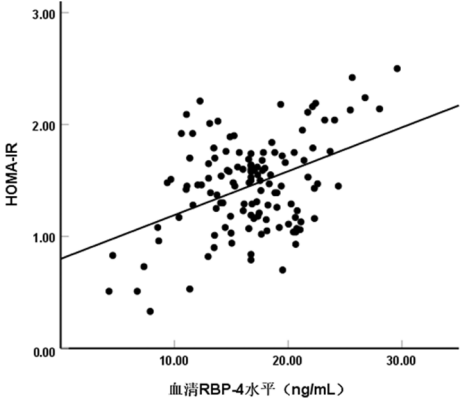


图 2 IVF-ET 助孕 PCOS 患者血清 RBP-4 与 HOMA-IR 的相关性

2.5 IVF-ET 助孕 PCOS 患者血清 RBP-4、SF 水平与 IVF-ET 结局的相关性 Spearman 相关分析显示:IVF-ET 助孕 PCOS 患者血清 RBP-4、SF 水平与临床妊娠率呈负相关($r=-0.463$ 、 -0.538 , $P<0.05$)。

2.6 Logistic 回归分析 PCOS 患者 IVF-ET 妊娠结局的影响因素 以 PCOS 患者 IVF-ET 妊娠结局为

表 4 Logistic 回归分析影响 PCOS 患者 IVF-ET 妊娠结局的危险因素

指标	OR	95%CI	<i>P</i>
FINS	1.048	0.851~1.290	0.658
HOMA-IR	1.859	1.196~2.889	0.006
RBP-4	1.996	1.269~3.139	0.003
SF	1.725	1.143~2.603	0.009

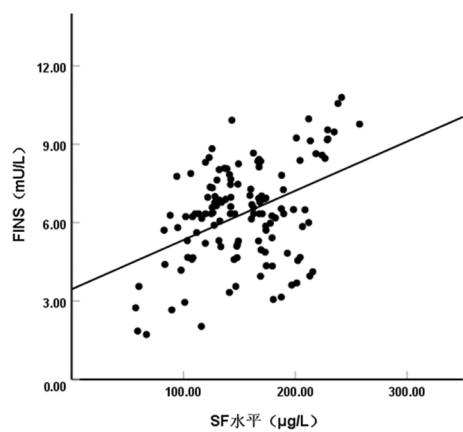


图 3 IVF-ET 助孕 PCOS 患者 SF 与 FINS 的相关性

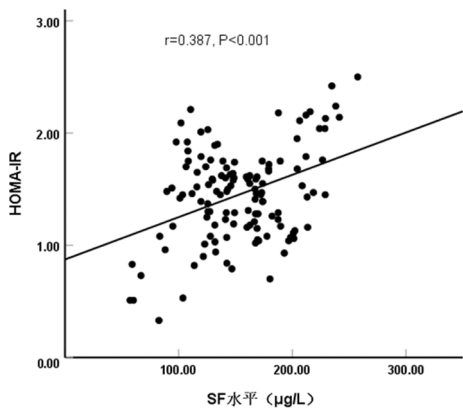


图 4 IVF-ET 助孕 PCOS 患者 SF 与 HOMA-IR 的相关性

3 讨 论

PCOS 以 IR、稀发排卵或无排卵等为临床特征,严重损害育龄期女性身心健康^[7-8]。PCOS 患者的卵巢内的卵泡缺少成熟颗粒细胞,雌激素产生受阻,导致排卵障碍,对女性受孕产生不良影响,而 IVF-ET 是常用的辅助生殖技术,IVF-ET 虽可在一定程度上解决 PCOS 患者排卵障碍问题,但 IVF-ET 对 PCOS 不孕患者的助孕效果有限^[9]。因此,寻找影响 PCOS 不孕患者 IVF-ET 助孕结局的因素,及时干预,对改善患者妊娠结局有一定积极意义。

RBP-4 是由脂肪组织、肝脏分泌的细胞因子,可协助维生素 A 的吸收、代谢、贮存,结合、转运维生素 A 视黄醇类代谢物,影响上皮组织分化、胚胎发育等过程,与动脉粥样硬化、妊娠糖尿病、IR 等疾病进展关系密切^[10-11]。研究发现,血清 RBP-4 水平在产后妊娠糖尿病患者中显著升高,与 HOMA-IR 呈正相关,其可通过影响磷脂酰肌醇 3 激酶活性等方式,进而参与 IR 发病环节,RBP-4 可作为妊娠期糖尿病患者产后糖代谢异常的标志物^[12-13]。另外,PCOS 及 PCOS 合并糖尿病患者血清 RBP-4 水平均明显高于健康对照组,RBP-4 可能在 PCOS 疾病进展中发挥重要作用^[14]。本研究中,PCOS 组患者血清 RBP-4 水平明显高于对照组,提示 RBP-4 可能在 PCOS 发病过程中具有重要作用。另外,PCOS 患者 FINS、HOMA-IR 水平较高,

与奚迪等^[15]研究相符,且 PCOS 患者临床妊娠率较低,提示 PCOS 患者存在 IR,且 PCOS 可能对 IVF-ET 助孕结局产生不利影响。进一步研究显示,IVF-ET 助孕 PCOS 患者血清 RBP-4 水平与 FINS、HOMA-IR 呈正相关,与临床妊娠率呈负相关,提示 RBP-4 可能与 FINS、HOMA-IR 相互影响,从而共同影响 PCOS 患者 IVF-ET 助孕结局,推测 PCOS 患者血清 RBP-4 水平升高,RBP-4 可能通过影响相关酶活性加重 IR,使患者发生排卵障碍性不孕,或是 RBP-4 通过影响卵子成熟、胚胎发育,从而影响 PCOS 患者 IVF-ET 助孕结局,但具体作用机制还需要深入探究。

铁是人体必需的微量元素之一,以多种形态保持动态平衡,但机体铁过多可促进自由基对器官、组织的损伤,引发多种病变。既往研究认为,铁过量可影响机体胰岛素敏感性,增加 IR,且 SF 是肝内合成的储铁蛋白,可有效评估体内储铁情况^[16-17]。SF 在妊娠期糖尿病患者中水平上调,与 HOMA-IR 具有良好相关性,其可能在患者 IR 发生过程中起促进作用^[18]。本研究中,PCOS 组患者血清 SF 水平明显高于对照组,与 TIONGCO 等^[5]研究一致,提示 SF 可能与 PCOS 发生、发展有关。分析其原因:机体铁超负荷可引起氧化应激反应,产生大量活性氧,促进脂质氧化,降低机体对葡萄糖的利用,促进肝脏糖异生,引发肝脏介导的 IR;铁在肌肉组织及肝脏处沉积,降低肌肉组织和肝脏对胰岛素的摄取,以及肝脏对胰岛素的灭活、清除,引起高胰岛素血症;胰岛素促进细胞内铁沉积,加强氧化应激反应,导致细胞氧化损伤,降低胰岛素活性,形成恶性循环,加重 IR^[19-20],从而加速 PCOS 发生发展。进一步研究显示,IVF-ET 助孕 PCOS 患者 SF 水平与 FINS、HOMA-IR 呈正相关,与临床妊娠率呈负相关,提示 SF 可能与 PCOS 患者 IVF-ET 助孕结局密切相关,其有望成为预测 PCOS 患者 IVF-ET 助孕结局的标志物。此外,Logistic 回归分析显示,血清 RBP-4、SF 水平升高,HOMA-IR 升高均是影响 PCOS 患者 IVF-ET 妊娠结局的独立危险因素,提示监控血清 RBP-4、SF 水平有利于临床改善 PCOS 患者 IVF-ET 的助孕结局。

综上所述,本研究发现,RBP-4、SF 在 PCOS 不孕患者血清中水平较高,两者均可能影响 PCOS 患者 IVF-ET 助孕结局,及时监控血清 RBP-4、SF 水平有助于临床预防行 IVF-ET 助孕 PCOS 患者发生不良妊娠结局。但 RBP-4、SF 只是影响 PCOS 患者 IVF-ET 妊娠结局的部分因素,且本研究未深入探究两者在 PCOS 中作用机制,后期需增加样本量,并加入更多相关因素进行研究。

参考文献

[1] KHATTAK M,SULTANA N,USMAN R,et al. Luteini-

- zing hormone to follicle stimulating hormone ratio in patients with polycystic ovary syndrome[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2020, 32(2): 255-258.
- [2] 周晓燕, 汤美玲, 沈澍, 等. 35 岁以下妇女获卵数对外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43(11): 1444-1446.
 - [3] 杨静, 王祥珍, 杨建恩. 妊娠期糖尿病患者血清脂联素、趋化素、视黄醇结合蛋白 4 与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(7): 74-77.
 - [4] LINGAIAH S, MORIN-PAPUNEN L, PILTONEN T, et al. Serum retinol-binding protein 4 levels in polycystic ovary syndrome[J]. Endocr Connect, 2019, 8(6): 709-717.
 - [5] TIONGCO R E, RIVERA N, CLEMENTE B, et al. Serum ferritin as a candidate diagnostic biomarker of polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis[J]. Biomarkers, 2019, 24(5): 484-491.
 - [6] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2004, 81(1): 19-25.
 - [7] 李亚, 刘敬, 谢丽娟, 等. 不同扳机方式对多囊卵巢综合征高反应患者体外受精胚胎移植结局的影响[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(9): 1024-1029.
 - [8] 于晓蕾, 陈新卫, 张贺, 等. 多囊卵巢综合征患者血清基质金属蛋白-9 表达研究[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(1): 64-67.
 - [9] 黄惠娟, 向伟楚, 王晶, 等. 多囊卵巢综合征患者 GH、IGF-1 水平检测对预测体外受精-胚胎移植结局的价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(3): 368-370.
 - [10] WANG H, ZHOU P, ZOU D, et al. The role of retinol-binding protein 4 and its relationship with sex hormones in coronary artery disease[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 506(1): 204-210.
 - [11] WANG Y S, YE J, YANG X, et al. Association of retinol binding protein-4, cystatin C, homocysteine and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. Arch Med Sci, 2019, 15(5): 1203-1216.
 - [12] 黄晓燕, 韦柳情. 妊娠期糖尿病患者产后血清视黄醇结合蛋白 4、转化生长因子 $\beta 1$ 水平及临床意义[J]. 广西医学, 2018, 40(11): 1189-1191.
 - [13] 易建, 万幼云, 肖璟, 等. 2 型糖尿病患者血清 β -arrestin2、RBP4、FFA 水平变化及其与胰岛素抵抗的关系[J]. 山东医药, 2018, 58(20): 69-71.
 - [14] 高伟聪, 李丽, 张中华, 等. 多囊卵巢综合征合并糖尿病患者血清视黄醇结合蛋白 4、血管内皮生长因子、糖化血红蛋白水平变化与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(12): 2692-2694.
 - [15] 奚迪, 郑英霞, 刘斌, 等. 多囊卵巢综合征患者血清和卵泡液中 Adropin 水平对胚胎发育质量的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(16): 1968-1972.
 - [16] WEI J, LUO X, ZHOU S, et al. Associations between iron status and insulin resistance in Chinese children and adolescents: findings from the China Health and Nutrition Survey[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2019, 28(4): 819-825.
 - [17] LIU J R, LIU Y, YIN F Z, et al. Serum ferritin, an early marker of cardiovascular risk: a study in Chinese men of first-degree relatives with family history of type 2 diabetes[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2019, 19(1): 82-89.
 - [18] 冯艳, 宋新娜, 徐晓萌, 等. 妊娠期糖尿病患者铁代谢与部分应激激素及胰岛素抵抗的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(7): 563-566.
 - [19] AREGBESOLA A, DE MELLO V D F, LINDSTROM J, et al. Serum adiponectin/Ferritin ratio in relation to the risk of type 2 diabetes and insulin sensitivity[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 141(7): 264-274.
 - [20] MA H, LIN H, HU Y, et al. Serum ferritin levels are associated with insulin resistance in Chinese men and postmenopausal women: the Shanghai Changfeng study[J]. Br J Nutr, 2018, 120(8): 863-871.

(收稿日期: 2021-09-12 修回日期: 2021-12-28)

(上接第 831 页)

- [13] WANG B, GU W, WAN F, et al. Prognosis of the 8th TNM staging system for penile cancer and refinement of prognostication by incorporating high risk human papillomavirus status[J]. J Urol, 2020, 203(3): 562-569.
- [14] TANOUE L T. Lung cancer staging[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(2): 161-174.
- [15] CISCATO A, ZARE S Y, FADARE O. The significance of recurrence in endometrial polyps: a clinicopathologic analysis[J]. Human pathology, 2020, 100(4): 38-44.
- [16] KURAHARA H, MAEMURA K, MATAKI Y, et al. Lung recurrence and its therapeutic strategy in patients with pancreatic cancer[J]. Pancreatology, 2020, 20(1): 89-94.
- [17] ZHAO Y, LEE C K, LIN C H, et al. PD-L1: CD80 cis-heterodimer triggers the co-stimulatory receptor CD28 while repressing the inhibitory PD-1 and CTLA-4 pathways[J]. Immunity, 2019, 51(6): 1059-1073.
- [18] LEE H T, LEE S H, HEO Y S. Molecular interactions of antibody drugs targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4 in immuno-oncology[J]. Molecules, 2019, 24(6): 1190.
- [19] MEI M, WANG Y, WANG Q, et al. CircCDYL serves as a new biomarker in mantle cell lymphoma and promotes cell proliferation[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11(2): 10215-10221.

(收稿日期: 2021-09-12 修回日期: 2022-01-21)