

苗晋鑫,李秀敏,苗明三. 多囊卵巢综合征动物模型数据挖掘及分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(2): 135-140, 146.
Miao JX, Li XM, Miao MS. Data mining and analysis of an animal model of polycystic ovary syndrome [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(2): 135-140, 146.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020. 02. 021

多囊卵巢综合征动物模型数据挖掘及分析

苗晋鑫¹, 李秀敏², 苗明三^{1*}

(1.河南中医药大学, 中医药科学院, 郑州 450000; 2.纽约医学院, 微生物与免疫学系, 耳鼻喉系, 纽约 10595)

【摘要】 多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种病因不明的妇科代谢和内分泌紊乱疾病。探讨不同 PCOS 动物模型, 可以揭示 PCOS 病因及评估防治措施。本文通过搜索中国知网以“多囊卵巢综合征+动物模型”和 PubMed 以“Polycystic ovary syndrome+animal model”为主题, 排除综述类和理论性文献, 确定 1989-2018 年间 231 篇用于 PCOS 动物包括啮齿类、非人灵长类和反刍动物模型的研究性论文。评估不同动物模型与人 PCOS 相似性, 为 PCOS 疾病研究不同研究目的提供最佳模型。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 动物模型; 啮齿动物; 转基因

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 02-0135-06

Data mining and analysis of an animal model of polycystic ovary syndrome

MIAO Jinxin¹, LI Xiumin², MIAO Mingsan^{1*}

(1. Chinese Academy of Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China.
2. Department of Microbiology and Immunology, and Department of Otolaryngology, New York Medical College and School of Medicine, New York 10595, USA)

【Abstract】 Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a gynecological metabolic and endocrine disorder of unknown etiology. Exploring different PCOS animal models might help reveal the etiology of PCOS and establish prevention and treatment measures. In this paper, we searched China National Knowledge Infrastructure (CNKI) for “polycystic ovary syndrome + animal model” and PubMed for “polycystic ovary syndrome + animal model”, excluding reviews and theoretical literature. We found 231 articles from 1989 to 2018, and PCOS animals included research literature on rodent, non-human primate, and ruminant models. This study evaluated similarities between different animal models and human PCOS, to indicate the optimal model for different research purposes of PCOS disease research.

【Keywords】 polycystic ovary syndrome; animal model; rodent; transgenic

多囊卵巢综合征是育龄妇女代谢和内分泌紊乱疾病, 其临床主要特征是多囊卵巢、少或不排卵、高雄激素血症和不育等, 是引起妇科癌症、糖尿病和心脑血管疾病的重要因素^[1]。其病因和发病机制尚未明确, 缺乏有效治疗手段。因此, 通过大小鼠、恒河猴、绵羊和牛等动物模型来评估 PCOS 病因和病理生理。本文通过 CNKI 数据库以“PCOS+动物模型”和 PubMed 数据库以“Polycystic ovary syndrome +animal model”为主题, 统计 1989-2018 年用于 PCOS 动物包括啮齿类、非人灵长类和反刍动

【基金项目】 中原学者 (16210151003); 河南省产学研项目 (172107000012); 河南中医药大学科研启动经费 (00104311-2019-55)。
【作者简介】 苗晋鑫 (1986—), 男, 医学博士, 主要从事转基因动物及肿瘤防治研究。E-mail: jinxin.miao@yahoo.com
【通信作者】 苗明三, 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事中药药理教学与研究。E-mail: miaomingsan@163.com

物模型的研究性文献。列举 PCOS 模型常用方法,总结不同模型与人 PCOS 的异同及应用范围,为 PCOS 的实验研究提供参考。

1 PCOS 啮齿动物模型

1.1 类固醇诱导 PCOS 模型

1.1.1 产前雄激素 (prenatal androgen, PA) 诱导 PCOS 模型

在小鼠妊娠第 16~18 天给予 250 μg 二氢睾酮 (dihydrotestosterone, DHT) 或大鼠妊娠 15~19 d 每天给予 0.5 mg/kg 丙酸睾酮 (testosterone propionate, TP) 处理,导致子代雌性小鼠和大鼠性成熟后生殖系统形态功能和代谢紊乱^[2-3]。PA 诱导的 PCOS 模型用来阐明 PCOS 的病因和发病机理及相关疾病的研究,但不适合下丘脑-垂体-卵巢轴的相关研究。

1.1.2 青春期前雄激素诱导 PCOS 模型

将 19 日龄的小鼠连续 90 d 缓释给予 2.5 mg 的 DHT,导致小鼠出现类似人 PCOS 生殖和代谢症状相似^[4],但此模型胰岛素敏感性下降和血脂紊乱等尚未报道^[5]。张娟等^[6]在 23 日龄 SD 大鼠每日皮下注射 0.6 mg/kg 的脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) 20 d 诱导大鼠 PCOS 模型,该大鼠模型卵泡闭锁和囊状扩张,与临床 PCOS 卵巢病变相似,但胰岛素抵抗尚未明确^[7]。邱树卫等^[8]将 21 日龄大鼠连续 28 d 皮下注射 25 mg/mL 的 TP,诱导出高雄激素、无排卵和卵巢多囊等症。TP 诱导青春期前雄激素模型无排卵、卵巢多囊化、血清激素水平符合人 PCOS 生殖方面特征,但缺少代谢方面研究数据。

1.1.3 青春期后雄激素诱导 PCOS 模型

Ergenoglu 等^[9]利用 DHT 诱导青春期 (8~12 周) 大鼠 PCOS 模型,发现白藜芦醇可以使卵巢形态回复正在、卵泡数量增加、抗苗勒氏管激素和胰岛素样生长因子 1 水平降低。啮齿动物诱导 PCOS 症状是该模型应用的主要限制因素。

1.1.4 来曲唑诱导 PCOS 模型

来曲唑是一种非甾体芳香酶抑制剂,通过抑制雄激素向雌激素转化使内源性雄激素水平升高^[10]。在小鼠 PCOS 模型中,从 21 日龄开始,用 8 mg 来曲唑包埋缓释处理连续 90 d,可以导致小鼠性周期紊乱,稀发排卵,卵巢多囊化和非典型出血性囊肿,但小鼠没有现代代谢方面特征^[2]。另一研究中,用来

曲唑对青春期雌性 C57BL/6N 小鼠处理 5 周,导致睾酮 (testosterone, T) 血清水平增加,雌二醇 (estradiol, E2) 正常激素水平表达,黄体缺少,卵巢囊性化,出现类似人 PCOS 的生殖特征。同时出现 PCOS 代谢紊乱特征,小鼠重量增加、腹部肥胖和脂肪细胞大小增加、糖耐量降低等^[11]。来曲唑诱导动物模型表现为 PCOS 生殖和代谢两方面症状,但停止来曲唑诱导后,小鼠生殖功能恢复。同时,该模型不适合研究雌激素高的多囊卵巢综合征。

1.1.5 雌激素诱导 PCOS 模型

部分临床 PCOS 患者的雌激素水平升高,多数研究为戊酸雌二醇 (EV) 诱导 PCOS 模型。通过对成年大鼠皮下注射 EV 诱导 PCOS 大鼠模型,两个月后大鼠出现卵巢多囊化、T 和 E2 水平升高^[12]。雌激素诱导的 PCOS 小鼠模型,通过 5~7 日龄小鼠每天皮下注射 20 μg 的雌激素,小鼠成年后表现出卵巢多囊化和黄体缺少^[13]。虽然 EV 诱导啮齿动物 PCOS 模型中卵巢的生理学和解剖学与人类相似,但未见人类典型代谢异常数据,该模型不适合下丘脑-卵巢轴相关研究。此外,雌激素模型的性激素特征和卵巢形态特征也不一致。

1.1.6 糖皮质激素诱导 PCOS 模型

用糖皮质激素进行产前处理的小鼠表现出与 PCOS 患者相似的代谢紊乱^[14],该模型用于评估 PCOS 氧化应激对肾脏中线粒体功能的影响。另一个小鼠模型用于评估 PCOS 的排卵功能障碍和胰岛素抵抗研究。小鼠给予 1 mg/kg 的地塞米松后出现卵巢排卵率、T 和 E2 水平升高,糖耐量减少,胰岛素抵抗^[15]。

1.1.7 孕激素 (Progesterone, P) 联合人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 诱导 PCOS 模型

将炔诺酮硅胶棒埋于 23 日龄大鼠背部皮下,3 d 后皮下注射 2.5 IU hCG,每日两次^[16]。结果发现类似人的 PCOS 特征,卵巢重量增加、体积增大,卵巢囊性扩张卵泡,卵巢原始卵泡和颗粒细胞层数减少,T 和胰岛素 (Insulin, INS) 血清水平增加。桂文武等^[17]研究发现大鼠卵巢多囊化,颗粒细胞层减少,黄体化激素 (LH) 和 T 血清水平升高。该动物模型实验周期短、重复性好,且卵巢与 PCOS 患者病理形态学和血浆激素水平相似。但该模型对下丘脑-垂体-卵巢轴相关的 PCOS 的病因分析具有局限性。

1.2 INS 联合 hCG 诱导 PCOS 模型

INS 联合 hCG 诱导大鼠 PCOS 首先由 Poretsky

建立,将成熟的SD大鼠每天皮下注射INS,连续10 d,从0.5 U递增至6.0 U,再持续给药12 d,同时每天2次皮下注射1.5 U hCG,连续9 d^[18]。该模型卵巢组织学改变与人PCOS相似,卵巢多囊化、无排卵,大鼠体内持续LH样作用,出现高胰岛素血症和高雄激素血症。尽管该模型的研究数量不如雄激素模型那么多,但该模型呈典型PCOS特征与临床症状高度相似。该模型与人PCOS患者多个小卵泡囊状扩张和排卵障碍的病变特征存在差异。

1.3 转基因PCOS模型

现代研究发现PCOS具有一定的遗传特性,表现为多基因的相关性。转基因动物是研究疾病发生发展及机制研究的重要研究手段,可以提供研究

PCOS复杂的病因学信息。现在已开发多种转基因小鼠模型,显示了人PCOS的一些特征(表1)。雄激素受体(androgen receptor, AR)基因敲除(knockout, KO)小鼠在性成熟后,性周期延长、卵巢多囊化、黄体数目逐渐减少、排卵率和卵泡成熟率下降、产仔数量也减少^[19]。AR基因KO小鼠整体缺失AR后,引起雄激素不敏感综合征,影响雄激素在生殖内分泌方面研究。LH转基因小鼠模型表现为LH过表达,卵巢体积增大、卵巢形成囊肿,卵泡和颗粒细胞层数减少、稀发排卵、睾酮和E2水平增加^[20]。该模型在LH水平持续升高同时产生了与PCOS无关的特征,如卵巢肿瘤、黄体细胞过多而扩张的卵巢。

表 1 PCOS 转基因小鼠模型与人 PCOS 相似性比较
Table 1 Features similarity of transgenic mouse models of PCOS in comparison with human PCOS

名称 Name	动物 Animal	卵巢结构 Ovarian structure	T	P	E2	FSH	LH	性周期 Sex cycle	生育力 Fertility	重量 Weight	胰岛素抵抗 Insulin resistance	文献 Ref.
基因敲除 Gene knockout	人 Human		+	↑	↓	-	-	↑	*	#	↑	[21]
AR-/- 雄激素受体 Androgen receptor	小鼠 Mouse		+	ND	ND	-	↑	↑	*	#	↑	[19, 22]
ERα-/- 雌激素受体 α Estrogen receptor alpha	小鼠 Mouse		+	↑	ND	↑	ND	↑	*	#	ND	[23-24]
ob/ob 瘦素 Leptin	小鼠 Mouse		+	↑	↑	↑	↓	ND	*	#	↑	[25]
db/db 瘦素受体 Leptin receptor	小鼠 Mouse		+	ND	↓	↓	ND	ND	*	#	↑	[26]
IR/Lep ^{POMC} 下丘脑瘦素受体 和胰岛素受体 Hypothalamic leptin receptor and insulin receptor	小鼠 Mouse		+	↑	ND	ND	ND	↑	ND	#	↑	[27]
FSH-/- 卵泡雌激素 Follicle estrogen	小鼠 Mouse		+	ND	ND	-	↑	↑	*	#	ND	[28]
基因过表达 Gene overexpression												
NGF 神经生长因子 Nerve growth factor	小鼠 Mouse		+	ND	ND	ND	ND	↑	ND	#	↑	[29-30]
LH 黄体生成素 Luteinizing hormone	小鼠 Mouse		+	↑	ND	↑	ND	↑	ND	#	ND	[20]
PAI-1 人纤溶酶原 激活物抑制剂-1 Human plasminogen activator inhibitor-1	小鼠 Mouse		+	↑	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	[31]
hCG β 人绒毛膜 促性腺激素 β Human chorionic gonadotropin beta	小鼠 Mouse		+	ND	ND	↑	ND	ND	ND	#	ND	[32]

注: +, 结构改变; -, 正常; ND: 未检测; ↑: 升高或增加; ↓: 降低或减少; *, 延长或紊乱或中断; #, 下降或不育。
Note. +, structural change. -, normal. ND: not detected. ↑, increased. ↓, decreased. *, prolonged or disordered or interrupted. #, decreased or infertile.

1.4 持续光照诱导 PCOS 模型

啮齿动物发情周期与昼夜系统相关,光暗周期可以控制动物促性腺激素和排卵情况。研究者通过将大鼠置于连续光照下诱导 PCOS,发现持续光照大鼠性周期紊乱、卵巢多囊化、卵巢包膜、间质细胞增生^[33]。同时卵巢内膜和间质细胞发生酶促反应引起高雄激素血症和高雌激素血症^[34]。持续光照 PCOS 模型在无激素条件下可诱导 PCOS,但该模型转至正常光照周期环境,PCOS 特征可恢复正常。因此,需要进一步评估该模型在 PCOS 病因和发病机制与 PCOS 患者的相似性。

1.5 其他诱导 PCOS 模型

通过 DHEA 联合 INS 诱导 42 日龄大鼠,发现大鼠性周期紊乱,卵巢重量增加和体积增大,卵巢多囊化、无排卵、高雄激素血症等 PCOS 典型特征^[35]。该模型缺乏稳定性和持久性,不利于研究 PCOS 长期及并发症的研究。大鼠皮下注射 20 IU 孕马血清促性腺激素 (pregnant horse serum gonadotropin, PMSG),然后分别在 16 h 和 40 h 后连续两次皮下注射 2 mg 米非司酮 (RU486),同时在 PMSG 注射 48 h 后注射 20 IU hCG,结果显示破坏的卵巢透明质酸结合蛋白 1 和相关基质金属蛋白酶过度活化导致异常卵泡成熟的 PCOS 大鼠模型^[36]。RU486 是诱导高丙酸血症特定模型。周越等^[37]通过 D-半乳糖诱导 20 周龄 ICR 小鼠,发现小鼠发情周期紊乱,卵巢多囊化,卵巢闭锁增多和颗粒细胞层数减少,睾酮、胰岛素和 E2 水平升高,促卵泡生长激素水平下降。将妊娠期大鼠置于慢性冷应激状态 (4℃, 3 h/d),结果发现新生大鼠卵巢中原始卵泡、发育卵泡和健康卵泡比例降低,孕酮、T 和 E2 水平升高,显示出多囊卵巢特征^[38]。该模型常用于交感神经活动影响生殖功能的卵巢病变中作用。

2 PCOS 非人灵长类动物模型 PA 诱导 PCOS 模型

通过 PA 诱导猴子生殖和多种代谢异常,表现高度类似人 PCOS 特征的动物模型。研究者在雌性恒河猴妊娠第 40~44 天,每天皮下注射 10 mg TP,

连续 15~35 d^[39]。结果发现类似于 PCOS 患者,恒河猴卵巢多囊和排卵功能障碍,高雄激素血症,腹部脂肪增多^[40]。早期 PA 诱导恒河猴表现出与人类 PCOS 类似的代谢紊乱,主要是腹部肥胖和胰岛素-葡萄糖代谢受损,这可能与胰腺 B 细胞功能障碍有关^[41-42]。

3 PCOS 反刍动物模型

3.1 PA 诱导 PCOS 模型

多项研究证明母羊子宫内过量的雄激素导致促性腺激素分泌不可逆缺陷,最终导致 PCOS。妊娠母羊肌肉注射 TP (100 mg, 每两周一次),在 147 d 妊娠期内的第 30 天和第 90 天之间注射 60 d^[43]。结果显示卵巢中卵泡发育受阻、滤泡囊肿增加这与人 PCOS 一致。PA 处理母羊出生的子代内分泌激素异常,表现为 LH 浓度增加^[44]。产前雄激素化的母羊是研究子宫内 PA 处理的有益模型,以及对下丘脑-垂体-卵巢轴的影响,但对心脏代谢研究有限制。

3.2 糖皮质激素诱导的 PCOS 模型

常用牛作为单卵动物被用于糖皮质激素诱导 PCOS 动物模型。研究者利用地塞米松诱导奶牛胰岛素抵抗,发现奶牛葡萄糖和胰岛素增加、无排卵和 E2 减少等 PCOS 特征^[45]。由于奶牛具有与人类相似的单卵,必须经历卵泡选择过程,该模型将有利于研究卵泡生长、偏离和排卵变化及生殖激素等。

4 小结

各种类型的 PCOS 动物模型已被用于不同研究。在啮齿类、非人灵长类和反刍动物中类固醇诱导的模型应用最多,尤其是 PA 诱导的产前或产后不同发育阶段的 PCOS 动物模型。来曲唑模型可用于研究 PCOS 各个方面。转基因小鼠的 PCOS 模型为我们理解某一基因在 PCOS 病理机制中发挥重要作用。目前常用方法建立的大部分 PCOS 动物模型都具有卵巢多囊样变的特点,有的还有内分泌和代谢异常 (表 2)。动物模型的研究结果可以为人类 PCOS 的生理学和病理学提供新的见解,为开发治疗和预防女性 PCOS 提供帮助。

表 2 PCOS 动物模型与人 PCOS 相似性比较

Table 2 Features similarity of animal models of PCOS in comparison with human PCOS

动物 Animal	卵巢结构 Ovarian structure	T	P	E2	FSH	LH	性周期 Sex cycle	生育力 Fertility	重量 Weight	胰岛素抵抗 Insulin resistance	文献 Ref.
类固醇类激素 Steroid hormone											
人 Human	+	↑	↓	-	-	↑	*	#	↑	↑	[21]
产前雄激素 Prenatal androgen											
小鼠 Mouse	+	-	↓	-	-	-	*	#	↑	-	[2]
大鼠 Rat	+	↑	-	↓	-	↑	ND	ND	-	ND	[3]
恒河猴 Rhesus monkey	+	↑	↓	↓	ND	-	*	#	↑	↑	[40]
绵羊 Sheep	+	↑	ND	↑	ND	↑	*	ND	ND	ND	[43-44]
青春前期雄激素 Prepubertal androgens											
小鼠 Mouse	+	↑	ND	↑	ND	↑	*	#	↑	ND	[4]
大鼠 Rat	+	↑	-	-	-	-	*	#	ND	ND	[7]
青春后期雄激素 Androgen											
小鼠 Mouse	+	↑	↑	↑	ND	↓	*	ND	↑	-	[46-47]
大鼠 Rat	+	↑	ND	ND	ND	ND	ND	ND	↑	↑	[9, 48]
来曲唑 Letrozole											
小鼠 Mouse	+	↑	ND	-	ND	ND	*	ND	↑	↑	[11]
大鼠 Rat	+	↑	↓	↓	↓	↑	*	ND	↑	↑	[49]
雌激素 Estrogen											
小鼠 Mouse	+	ND	ND	↑	ND	ND	ND	ND	ND	ND	[13]
大鼠 Rat	+	↑	ND	↑	ND	ND	*	ND	ND	ND	[12]
糖皮质激素 Glucocorticoid											
小鼠 Mouse	+	↑	↑	↑	ND	ND	ND	#	ND	↑	[15]
奶牛 Cow	+	ND	↓	↓	ND	ND	*	#	ND	↑	[45]
P+hCG											
大鼠 Rat	+	↑	ND	ND	ND	↑	*	ND	↑	↑	[16-17]
INS+hCG											
大鼠 Rat	+	↑	ND	ND	ND	↑	*	#	ND	↑	[18]
持续光照 Continuous light											
大鼠 Rat	+	↑	↑	ND	ND	ND	*	ND	ND	ND	[33-34]

注: +: 结构改变; -: 正常; ND: 未检测; ↑: 升高或增加; ↓: 降低或减少; *: 延长或紊乱或中断; #: 下降或不育。
Note. +, structural change. -, normal. ND, not detected. ↑, increased. ↓, decreased. *, prolonged or disordered or interrupted. #, decreased or infertile.

参考文献:

[1] 苗明三, 闫晓丽, 方晓艳, 等. 多囊卵巢综合征动物模型制备规范(草案) [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2576-2579.

[2] Caldwell AS, Middleton LJ, Jimenez M, et al. Characterization of reproductive, metabolic, and endocrine features of polycystic ovary syndrome in female hyperandrogenic mouse models [J]. Endocrinology, 2014, 155(8): 3146-3159.

[3] Ramezani Tehrani F, Noroozzadeh M, Zahediasl S, et al. The time of prenatal androgen exposure affects development of polycystic ovary syndrome-like phenotype in adulthood in female rats [J]. Int J Endocrinol Metab, 2014, 12(2): e16502.

[4] Moore AM, Prescott M, Campbell RE. Estradiol negative and positive feedback in a prenatal androgen-induced mouse model of polycystic ovarian syndrome [J]. Endocrinology, 2013, 154(2): 796-806.

[5] Mannerås L, Cajander S, Holmång A, et al. A new rat model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome [J]. Endocrinology, 2007, 148(8): 3781-3791.

[6] 张娟, 王立群, 周月希, 等. 多囊卵巢综合征大鼠卵巢颗粒细胞中 DR5、DcR2 的表达变化 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(9): 33-39.

[7] Anderson E, Lee GY, O'Brien K. Polycystic ovarian condition in the dehydroepiandrosterone-treated rat model: hyperandrogenism and the resumption of meiosis are major initial events associated with cystogenesis of antral follicles [J]. Anat Rec, 1997, 249(1): 44-53.

[8] 邱树卫, 江钟立, 吴雅燕, 等. 运动对多囊卵巢综合征大鼠血清激素和卵巢形态学的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(4): 330-333, 338, 284.

[9] Ergenoglu M, Yildirim N, Yildirim AG, et al. Effects of resveratrol on ovarian morphology, plasma anti-mullerian hormone, IGF-1 levels, and oxidative stress parameters in a rat model of polycystic ovary syndrome [J]. Reprod Sci, 2015, 22(8): 942-947.

- [10] 杨正望, 周芳, 谈珍瑜, 等. 不同造模方法对大鼠多囊卵巢综合征模型的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2010, 18(1): 13-16, 94.
- [11] Kauffman AS, Thackray VG, Ryan GE, et al. A novel letrozole model recapitulates both the reproductive and metabolic phenotypes of polycystic ovary syndrome in female mice [J]. Biol Reprod, 2015, 93(3): 69.
- [12] Pereira VM, Honorato-Sampaio K, Martins AS, et al. Downregulation of natriuretic peptide system and increased steroidogenesis in rat polycystic ovary [J]. Peptides, 2014, 60: 80-85.
- [13] Chapman JC, Min SH, Freeh SM, et al. The estrogen-injected female mouse; new insight into the etiology of PCOS [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2009, 7: 47.
- [14] Selen ES, Bolandnazar Z, Tonelli M, et al. NMR metabolomics show evidence for mitochondrial oxidative stress in a mouse model of polycystic ovary syndrome [J]. J Proteome Res, 2015, 14(8): 3284-3291.
- [15] Huang Y, Li W, Wang CC, et al. Cryptotanshinone reverses ovarian insulin resistance in mice through activation of insulin signaling and the regulation of glucose transporters and hormone synthesizing enzymes [J]. Fertil Steril, 2014, 102(2): 589-596.
- [16] 夏燕, 王惠仔, 郑建淮. 慢性炎症因子在多囊卵巢综合征中的作用机制 [J]. 中国实验动物学报, 2010, 18(5): 414-416.
- [17] 桂文武, 陈静, 丘彦, 等. 类多囊卵巢综合征大鼠模型的比较研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(6): 330-332.
- [18] Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome [J]. Obstet Gynecol, 1994, 84(4): 613-621.
- [19] Walters KA, Simanainen U, Handelsman DJ. Molecular insights into androgen actions in male and female reproductive function from androgen receptor knockout models [J]. Hum Reprod Update, 2010, 16(5): 543-558.
- [20] Risma KA, Clay CM, Nett TM, et al. Targeted overexpression of luteinizing hormone in transgenic mice leads to infertility, polycystic ovaries, and ovarian tumors [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(5): 1322-1326.
- [21] McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome [J]. N Engl J Med, 2016, 375(1): 54-64.
- [22] Wu S, Chen Y, Fajobi T, et al. Conditional knockout of the androgen receptor in gonadotropes reveals crucial roles for androgen in gonadotropin synthesis and surge in female mice [J]. Mol Endocrinol, 2014, 28(10): 1670-1681.
- [23] Sinkevicius KW, Woloszyn K, Laine M, et al. Characterization of the ovarian and reproductive abnormalities in prepubertal and adult estrogen non-responsive estrogen receptor alpha knock-in (ENERKI) mice [J]. Steroids, 2009, 74(12): 913-919.
- [24] Lee S, Kang DW, Hudgins-Spivey S, et al. Theca-specific estrogen receptor-alpha knockout mice lose fertility prematurely [J]. Endocrinology, 2009, 150(8): 3855-3862.
- [25] Hamm ML, Bhat GK, Thompson WE, et al. Folliculogenesis is impaired and granulosa cell apoptosis is increased in leptin-deficient mice [J]. Biol Reprod, 2004, 71(1): 66-72.
- [26] Garris DR. Effects of estradiol and progesterone on diabetes-associated utero-ovarian atrophy in C57BL/KsJ (db/db) mutant mice [J]. Anat Rec, 1989, 225(4): 310-317.
- [27] Hill JW, Elias CF, Fukuda M, et al. Direct insulin and leptin action on pro-opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility [J]. Cell Metab, 2010, 11(4): 286-297.
- [28] Abel MH, Wootton AN, Wilkins V, et al. The effect of a null mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene on mouse reproduction [J]. Endocrinology, 2000, 141(5): 1795-1803.
- [29] Wilson JL, Chen W, Dissen GA, et al. Excess of nerve growth factor in the ovary causes a polycystic ovary-like syndrome in mice, which closely resembles both reproductive and metabolic aspects of the human syndrome [J]. Endocrinology, 2014, 155(11): 4494-4506.
- [30] Dissen GA, Garcia-Rudaz C, Paredes A, et al. Excessive ovarian production of nerve growth factor facilitates development of cystic ovarian morphology in mice and is a feature of polycystic ovarian syndrome in humans [J]. Endocrinology, 2009, 150(6): 2906-2914.
- [31] Devin JK, Johnson JE, Eren M, et al. Transgenic overexpression of plasminogen activator inhibitor-1 promotes the development of polycystic ovarian changes in female mice [J]. J Mol Endocrinol, 2007, 39(1): 9-16.
- [32] Matzuk MM, DeMayo FJ, Hadsell LA, et al. Overexpression of human chorionic gonadotropin causes multiple reproductive defects in transgenic mice [J]. Biol Reprod, 2003, 69(1): 338-346.
- [33] Baldissera SF, Motta LD, Almeida MC, et al. Proposal of an experimental model for the study of polycystic ovaries [J]. Braz J Med Biol Res, 1991, 24(7): 747-751.
- [34] Lombardi LA, Simões RS, Maganhin CC, et al. Immunohistochemical evaluation of proliferation, apoptosis and steroidogenic enzymes in the ovary of rats with polycystic ovary [J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2014, 60(4): 349-356.
- [35] 彭艳, 吴效科. 多囊卵巢综合征动物模型国内外研究现状 [J]. 中医药信息, 2009, 26(6): 118-121.
- [36] Arif M, Thakur SC, Datta K. Disrupted hyaluronan binding protein 1 (HABP1) expression: one of the key mediator for ovarian dysfunction in polycystic ovary rat [J]. Mol Cell Biochem, 2015, 398(1-2): 233-244.
- [37] 周越, 董英, 陆嘉伟, 等. D-半乳糖诱导建立的小鼠多囊卵巢综合征模型 [J]. 中国实验动物学报, 2013, 21(5): 19-24, 100.
- [38] Barra R, Cruz G, Mayerhofer A, et al. Maternal sympathetic stress impairs follicular development and puberty of the offspring [J]. Reproduction, 2014, 148(2): 137-145.

[25] Liu G, Hu X, Sun B, et al. Phosphatase Wip1 negatively regulates neutrophil development through p38 MAPK-STAT1 [J]. *Blood*, 2013, 121(3): 519-529.

[26] Zhang Q, Zhang C, Chang F, et al. Wip 1 inhibits intestinal inflammation in inflammatory bowel disease [J]. *Cell Immunol*, 2016, 310: 63-70.

[27] Tan X, Zhang J, Jin W, et al. Wip1 phosphatase involved in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 51(3): 959-966.

[28] Zhen H, Zhao L, Ling Z, et al. Wip1 regulates blood-brain barrier function and neuro-inflammation induced by lipopolysaccharide via the sonic hedgehog signaling pathway [J]. *Mol Immunol*, 2018, 93: 31-37.

[29] Zhong H, Cui L, Xu F, et al. Up-regulation of Wip1 involves in neuroinflammation of retinal astrocytes after optic nerve crush via NF-κB signaling pathway [J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(9): 709-715.

[30] Xu F, Chen L, Zhao X, et al. Interaction of Wip1 and NF-κB regulates neuroinflammatory response in astrocytes [J]. *Inflamm Res*, 2017, 66(11): 1011-1019.

[31] Li D, Zhang L, Huang X, et al. Wip1 phosphatase plays a critical neuroprotective role in brain injury induced by high-altitude hypoxic inflammation [J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(3): 292-298.

[32] Goloudina AR, Kochetkova EY, Pospelova TV, et al. Wip1 phosphatase: between p53 and MAPK kinases pathways [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 31563-31571.

[收稿日期]2019-06-05

(上接第 140 页)

[39] Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, et al. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? [J]. *Hum Reprod Update*, 2005, 11(4): 357-374.

[40] Bruns CM, Baum ST, Colman RJ, et al. Prenatal androgen excess negatively impacts body fat distribution in a nonhuman primate model of polycystic ovary syndrome [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2007, 31(10): 1579-1585.

[41] Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, et al. Timing of prenatal androgen excess determines differential impairment in insulin secretion and action in adult female rhesus monkeys [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(3): 1206-1210.

[42] Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, et al. Increased adiposity in female rhesus monkeys exposed to androgen excess during early gestation [J]. *Obes Res*, 2003, 11(2): 279-286.

[43] Forsdike RA, Hardy K, Bull L, et al. Disordered follicle development in ovaries of prenatally androgenized ewes [J]. *J Endocrinol*, 2007, 192(2): 421-428.

[44] Birch RA, Padmanabhan V, Foster DL, et al. Prenatal programming of reproductive neuroendocrine function: fetal androgen exposure produces progressive disruption of reproductive cycles in sheep [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(4): 1426-1434.

[45] Hackbart KS, Cunha PM, Meyer RK, et al. Effect of glucocorticoid-induced insulin resistance on follicle development and ovulation [J]. *Biol Reprod*, 2013, 88(6): 153.

[46] Huang Y, Yu Y, Gao J, et al. Impaired oocyte quality induced by dehydroepiandrosterone is partially rescued by metformin treatment [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0122370.

[47] Tessaro I, Modina SC, Franciosi F, et al. Effect of oral administration of low-dose follicle stimulating hormone on hyperandrogenized mice as a model of polycystic ovary syndrome [J]. *J Ovarian Res*, 2015, 8: 64.

[48] Palioura E, Palimeri S, Piperi C, et al. Impact of androgen and dietary advanced glycation end products on female rat liver [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(3): 1134-1146.

[49] Lee BH, Indran IR, Tan HM, et al. A dietary medium-chain fatty acid, decanoic acid, inhibits recruitment of Nur77 to the hsd3b2 promoter in vitro and reverses endocrine and metabolic abnormalities in a rat model of polycystic ovary syndrome [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(1): 382-394.

[收稿日期]2019-07-30