

PCOS 患者 MTHFR C677T 基因多态性与胰岛素峰值后移的相关性研究

朱琳, 陈跃瑜, 林延润, 杨发达 (佛山市南海区妇幼保健院检验科, 广东佛山 528200)

摘要: **目的** 探讨多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 患者亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR) C677T 基因多态性与胰岛素峰值后移的关系, 并分析不同基因型对胰岛素功能的影响。**方法** 选取 2022 年 1 月~2023 年 1 月在佛山市南海区妇幼保健院就诊的 PCOS 患者 191 例, 同时进行 MTHFR 基因 C677T 位点、胰岛素释放试验 (insulin release test, IRT) 和空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 检测。根据 IRT 峰值所在的时间点进行分组, 峰值在 120 或者 180min 的患者纳入后移组 ($n=65$), 在 30 或者 60min 的纳入无后移组 ($n=126$), 比较两组基因型分布和等位基因频率的差异; 分析组内不同基因型对 FPG, IRT 各时间点血清胰岛素水平、胰岛素抵抗指数 (insulin resistance index, IRI)、胰岛素敏感指数 (insulin sensitivity index, ISI) 和胰岛素曲线下面积 (area under the curve, AUC) 的影响。**结果** ①后移组和无后移组 MTHFR C677T 三种基因型 (CC, CT, TT) 的分布为 36.92%, 40.00%, 23.08% 和 61.11%, 30.16%, 8.73%; 等位基因 (C, T) 的频率为 56.92%, 43.08% 和 76.19%, 23.81%, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=12.47, 15.06; P=0.020, 0.000$)。②单因素方差分析显示, 无后移组三种基因型的空腹胰岛素 (fasting insulin, Fins) 和 IRI 差异有统计学意义 ($F=6.569, 5.928, P=0.002, 0.003$); CT 型、TT 型均高于 CC 型 [Fins: 12.56(9.39, 15.49), 12.59(9.56, 22.48) vs 8.75(5.43, 13.50); IRI: 2.75(1.96, 3.53), 3.16(2.01, 4.83) vs 1.87(1.28, 3.03)], 差异均有统计学意义 ($t=2.66 \sim 2.93, P=0.004 \sim 0.009$)。③后移组三种基因型单因素方差分析显示, Fins 和 ISI 差异有统计学意义 ($F=3.827, 3.559, P=0.027, 0.034$), 相比于 CC 型, CT 型和 TT 型的 Fins 升高 [13.00(9.29, 20.74), 13.92(7.84, 18.03) vs 8.67(6.73, 10.66)], 而 ISI 降低 [0.016(0.010, 0.023), 0.014(0.011, 0.025) vs 0.022(0.018, 0.033)], 差异均有统计学意义 ($t=2.11 \sim 2.51, P=0.015 \sim 0.039$)。**结论** PCOS 患者 MTHFR C677T 基因位点多态性与胰岛素峰值后移有关, 基因突变患者 Fins 升高。在未发生峰值后移的患者中, 基因突变者抵抗程度增加; 而在峰值后移的患者中, 基因突变者胰岛素敏感性降低。

关键词: 多囊卵巢综合征; 亚甲基四氢叶酸还原酶; 胰岛素释放试验; 胰岛素峰值后移

中图分类号: R711.75; Q786 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 06-054-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.010

Relationship between MTHFR C677T Polymorphism and Insulin Peak Shift in Patients with PCOS

ZHU Lin, CHEN Yueyu, LIN Yanrun, YANG Fada (Department of Clinical Laboratory, Nanhai District Maternal and Child Health Hospital of Foshan City, Guangdong Foshan 528200, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between C677T polymorphism of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) and peak shift of insulin in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS), and the insulin function of different genotypes were compared. **Methods** A total of 191 women with PCOS were recruited from January 2022 to January 2023 at Nanhai District Maternal and Child Health Hospital in Foshan. The polymorphism of MTHFR gene C677T, insulin release test (IRT) and fasting plasma glucose (FPG) were measured. According to the peak time of IRT, the patients were divided into peak-shift group ($n=65$) at 120 or 180min and non-peak-shift group ($n=126$) at 30 or 60min, differences of genotype distribution and allele frequency between the two groups were analyzed. Comparing FPG, serum insulin level at each time point of IRT, insulin resistance index (IRI), Insulin sensitivity index (ISI) and area under the curve (AUC) between different genotypes in the two groups. **Results** ① The frequencies of three MTHFR C677T genotypes (CC, CT, TT) in peak-shift group and non-peak-shift group were 36.92%, 40.00%, 23.08% and 61.11%, 30.16%, 8.73%, and the distribution frequency of C and T were 56.92%, 43.08% and 76.19%, 23.81%, and the differences were statistically significant ($\chi^2=12.47, 15.06, P=0.020, 0.000$). ② One-way ANOVA showed that there were significant differences in fasting insulin (Fins) and IRI among the three genotypes in

基金项目: 佛山市自筹经费类科技创新项目入库培育项目 (编号: 2220001004289): PCOS 患者胰岛素峰值后移与 MTHFR C677T 基因多态性的相关性研究。

作者简介: 朱琳 (1985-), 女, 本科, 副主任技师, 研究方向: 产前筛查与产前诊断方向, E-mail: 422207430@qq.com。

the non-post shift group ($F=6.569, 5.928, P=0.002, 0.003$). Fins and IRI of CT and TT genotype were higher than those of CC genotype[Fins: 12.56(9.39, 15.49), 12.59(9.56, 22.48) vs 8.75(5.43, 13.50); IRI: 2.75(1.96, 3.53), 3.16(2.01, 4.83) vs 1.87(1.28, 3.03)], and the differences were statistically significant($t=2.66 \sim 2.93, P=0.004 \sim 0.009$). ③ Fins and ISI were significantly different among the three genotypes ($F=3.827, 3.559, P=0.027, 0.034$). Compared with CC genotype, Fins of CT genotype and TT genotype increased[13.00(9.29, 20.74), 13.92(7.84, 18.03) vs 8.67(6.73, 10.66)], while ISI decreased[0.016(0.010, 0.023), 0.014(0.011, 0.025) vs 0.022(0.018, 0.033)], the differences were statistically significant ($t=2.11 \sim 2.51, P=0.015 \sim 0.039$). **Conclusion** The polymorphism of MTHFR C677T gene was associated with insulin peak shift in patients with PCOS and Fins was increased in the patients with MTHFR C677T gene mutation. In the patients with no peak insulin shift, the resistance was increased in the patients with the mutation. While in the patients with the peak insulin shift, the insulin sensitivity was decreased. **Keywords:** polycystic ovary syndrome; methylene tetrahydrofolate reductase; insulin release test; peak shift of insulin

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄女性常见的内分泌疾病, 容易引发糖代谢异常, 与胰岛 β 细胞功能受损有关^[1-2], 早期可表现出胰岛素峰值后移^[3-4]。亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR) C677T 基因多态性与妊娠期糖尿病及多种糖尿病并发症相关^[5-7], 但与胰岛素早期功能受损的相关性报道则较为少见。本研究旨在探讨 PCOS 患者该基因多态性与胰岛素峰值后移的相关性及其对胰岛素早期功能的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2022 年 1 月 ~ 2023 年 1 月在佛山市南海区妇幼保健院就诊的 PCOS 患者, 入组前进行知情同意告知并签字确认, 且研究通过了本院伦理委员会批准 (伦理文件编号: 2022-01)。PCOS 诊断标准参照《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[8], 排除标准: ①由于甲状腺功能障碍、高泌乳素血症、先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征等因素引起的排卵障碍; ②糖尿病患者; ③接受过改善胰岛素药物或降糖药物治疗的患者; ④研究资料不完整。本课题共入组研究对象 194 例, 2 例因空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 异常剔除, 1 例因呕吐未能按要求完成实验室检查剔除, 最终纳入研究对象 191 例。根据 IRT 实验结果分为后移组 ($n=65$) 和无后移组 ($n=126$), 两组年龄、身高、体重比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$), 见表 1。

表 1 两组的临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

类别	无后移组 ($n=126$)	后移组 ($n=65$)	t	P
年龄 (岁)	25.83 \pm 3.69	26.65 \pm 4.76	1.21	0.22
体重 (kg)	52.28 \pm 10.94	54.17 \pm 9.72	1.20	0.22
身高 (cm)	156.83 \pm 4.98	157.73 \pm 3.77	1.39	0.16

1.2 仪器与试剂 血清胰岛素水平采用罗氏 E601 进行检测, 罗氏原装配套试剂盒; FPG 采用 AU5800 进行检测, 试剂为豪迈生物公司检测试剂盒; MTHFR(C677T) 基因型检测采用上海百傲科技有限公司提供的试剂盒。

1.3 方法

1.3.1 标本采集: 纳入的研究对象空腹采集静脉血 10ml, 无抗凝管、分离胶促凝管、EDTA-K₂ 抗凝管各一支; 采血后饮用糖水 (含 75g 葡萄糖), 并依次在 30, 60, 120 和 180min 四个时间点分别采集分离胶促凝静脉血各一支 (3ml), 无抗凝标本和分离胶促凝标本静置 30min 后离心 (3 000r/min, 10min) 收集血清, EDTA-K₂ 抗凝标本用 EP 管分装, -80℃ 保存待测。

1.3.2 标本检测: 无抗凝标本收集的血清用于 FPG 检测, 采用葡萄糖氧化酶法; 分离胶促凝标本收集的血清用于 Fins 和相应时间点的血清胰岛素水平 (INS30, INS60, INS120, INS180) 检测, 采用免疫发光法; EDTA-K₂ 抗凝标本先利用磁珠法提取 DNA, 再通过 PCR 芯片杂交法进行 MTHFR C677T 基因型分型。各项目检测均在同一检测平台完成, 严格按照操作规范进行检测。

1.3.3 计算公式: $ISI=1/[FPG(\text{mmol/L}) \times \text{Fins}(\text{IU/L})]$; $IRI=\text{FPG}(\text{mmol/L}) \times \text{Fins}(\text{IU/L})/22.5$; $AUC=0.25 \times \text{Fins} + 0.5 \times (\text{INS30} + \text{INS180}) + 0.75 \times \text{INS60} + \text{INS120}$ ^[9]。

1.4 统计学分析 运用 SPSS21.0 分析软件分析实验数据, 一般临床资料、各项指标先行 Kolmogorov-Smirnov 检验。患者年龄、身高、体重、INS30 以及 AUC 符合正态分布 ($P>0.05$), 用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 其余各时间点胰岛素水平、FPG, ISI 和 IRI 均不符合正态分布 ($P<0.05$), 用中位数 (四分位间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示。基因型分布先进行 Hardy-Weinberg 平衡检验, 若 $P>0.05$, 则认为基因型分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律, 有群体代表性; 基因型和等位基因频率比较采用 χ^2 检验, 不同基因型多组间比较采用单因素方差分析, 组内两两比较采用 LSD- t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡检验 见表 2。两组基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律, 差异无统计

学意义 ($\chi^2=3.90, 2.30, P=0.14, 0.32$), 样本具有群体代表性。

表2 基因型分布 Hardy-Weinberg 平衡检验

类别	无后移组 ($n=126$)			后移组 ($n=65$)		
	CC	CT	TT	CC	CT	TT
观察值	77	38	11	24	26	15
期望值	73	46	7	21	32	12

2.2 基因型分布和等位基因频率比较 见表3。与无后移组比较, 后移组 CT 型、TT 型占比更高, 等位基因 T 的频率高于无后移组; 后移组与无后移组基因型和等位基因频率比较, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=12.47, 15.06, P=0.020, 0.000$)。

表4 无后移组三种基因型各指标比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	CC 基因型 ($n=77$)	CT 基因型 ($n=38$)	TT 基因型 ($n=11$)	F	P
Fins(IU/L)	8.75(5.43, 13.50)	12.56(9.39, 15.49)	12.59(9.56, 22.48)	6.569	0.002
INS30(IU/L)	94.65 \pm 69.67	84.15 \pm 41.22	82.04 \pm 30.48	0.508	0.603
INS60(IU/L)	78.53(51.04, 131.87)	95.35(68.57, 125.20)	110.78(64.36, 167.12)	0.271	0.763
INS120(IU/L)	52.85(31.90, 88.98)	55.75(40.62, 80.05)	69.52(41.23, 84.32)	0.452	0.637
INS180(IU/L)	22.00(11.70, 36.36)	26.05(13.74, 38.79)	24.63(15.77, 45.25)	0.074	0.929
ISI	0.024(0.015, 0.035)	0.016(0.013, 0.022)	0.014(0.009, 0.022)	1.472	0.234
IRI	1.87(1.28, 3.03)	2.75(1.96, 3.53)	3.16(2.01, 4.83)	5.928	0.003
AUC	216.64 \pm 149.22	195.02 \pm 73.61	213.41 \pm 86.64	0.377	0.687
FPG(mmol/L)	4.95(4.69, 5.22)	4.98(4.67, 5.18)	5.03(4.70, 5.25)	0.804	0.443

2.4 后移组三种基因型各指标比较 见表5。单因素方差分析显示, 后移组三种基因型的 Fins 和 ISI 差异有统计学意义 ($F=3.827, 3.559, P=0.027, 0.034$), 相比于 CC 型, CT 型和 TT 型的 Fins 升高,

表5 后移组三种基因型各指标的比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	CC 基因型 ($n=24$)	CT 基因型 ($n=26$)	TT 基因型 ($n=15$)	F	P
Fins(IU/L)	8.67(6.73, 10.66)	13.00(9.29, 20.74)	13.92(7.84, 18.03)	3.827	0.027
INS30(IU/L)	72.08 \pm 49.60	72.29 \pm 62.86	93.53 \pm 75.58	0.693	0.504
INS60(IU/L)	63.74(41.38, 173.56)	75.41(18.23, 149.51)	98.81(50.62, 244.36)	0.941	0.396
INS120(IU/L)	101.08(66.56, 206.04)	109.51(42.09, 244.18)	152.21(72.29, 247.67)	0.363	0.696
INS180(IU/L)	60.15(34.83, 101.59)	52.52(21.97, 96.64)	52.48(21.24, 84.95)	0.586	0.560
ISI	0.022(0.018, 0.033)	0.016(0.010, 0.023)	0.014(0.011, 0.025)	3.559	0.034
IR	2.04(1.38, 2.49)	2.91(2.01, 4.50)	3.16(1.77, 3.99)	2.748	0.072
AUC	295.29 \pm 197.45	299.43 \pm 234.86	360.61 \pm 257.03	0.448	0.641
FPG(mmol/L)	5.03(4.57, 5.53)	4.89(4.68, 5.12)	4.90(4.51, 5.36)	0.867	0.425

3 讨论

正常情况下, IRT 峰值时间在 30 或 60min, 即胰岛素峰值在第一分泌时相, 在短时间高糖刺激下, 机体能够快速、有效地分泌足够量的胰岛素; 若

表3 基因型分布和等位基因频率比较 [$n(\%)$]

类别	基因型			等位基因	
	CC	CT	TT	C	T
后移组	24(36.92)	26(40.00)	15(23.08)	74(56.92)	56(43.08)
无后移组	77(61.11)	38(30.16)	11(8.73)	192(76.19)	60(23.81)

2.3 无后移组三种基因型各指标比较 见表4。单因素方差分析显示, 无后移组三种基因型的 Fins 和 IRI 差异均有统计学意义 ($F=6.569, 5.928, P=0.002, 0.003$); 与 CC 型相比, CT 型、TT 型的 Fins 和 IRI 升高, 差异均有统计学意义 ($t=2.66 \sim 2.93, P=0.004 \sim 0.009$); C 向 T 位点突变, 对无后移组 Fins 和 IRI 有影响。除此之外其余时间点的胰岛素水平、AUC 和 FPG 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

而 ISI 降低 ($t=2.11 \sim 2.51, P=0.015 \sim 0.039$)。其余时间点的胰岛素水平、AUC 和 FPG 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

IRT 峰值时间延迟到 120 或 180min, 即为胰岛素峰值后移, 提示第一分泌时相胰岛素分泌不良, 未能将血糖下降至合适水平, 第二分泌时相持续高水平分泌胰岛素以控制血糖水平。第一分泌时相分泌不

良是 β 细胞功能受损的病理生理学特点,是糖耐量异常和餐后血糖异常升高的重要原因^[10-11]。既往研究表明在发生峰值后移的人群中,即便是糖耐量正常,其胰岛功能已经处于早期受损阶段,发展为2型糖尿病的风险高^[12],因此探讨胰岛素峰值后移的影响因素,对糖代谢异常的早期防治有一定的临床价值。

亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C677T基因是位于染色体1p36.3的第677个核苷酸,其等位基因C可向T发生突变,产生三种基因型:突变纯合型(TT)、突变杂合型(CT)以及野生型(CC)。王玲玲等^[13]研究表明在妊娠糖尿病孕妇中等位基因T的频率显著高于正常孕妇组,而且MTHFR代谢过程中的中间产物同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平也同步升高,证明该位点突变导致Hcy水平升高是妊娠糖尿病发生的重要危险因素。本研究表明MTHFR C677T基因对糖代谢异常的影响在早期阶段就已经存在,胰岛素峰值后移组的基因型分布和T等位基因频率与无后移组相比,CT型和TT型占比更高,等位基因T的频率亦高于无后移组,两者差异均有统计学意义,提示该基因多态性对胰岛素峰值后移有影响,T等位基因可能是胰岛素峰值后移的易感基因。

多囊卵巢综合征(PCOS)患者无论是否发生胰岛素峰值后移,三种基因型Fins单因素方差分析均有统计学意义,两组CT型和TT型的Fins均高于CC型,MTHFR C677T基因C向T突变对Fins有影响,可使Fins升高。Fins异常是空腹血糖调节受损主要的病理机制,糖代谢异常患者Fins显著高于正常人群,同时Fins升高也对PCOS患者病情控制不利,需要引起足够的重视^[14-15]。两组组内不同基因型之间比较,饮用糖水后的其他时间点血清胰岛素水平,AUC和FPG差异均无统计学意义,基因型不同对高糖刺激下单个时间点胰岛素分泌量和IRT试验全过程胰岛素分泌总量并不影响,对FPG亦无影响。总体上看,MTHFR C677T基因位点突变可影响基础胰岛素水平,但对胰岛素的反应能力和胰岛素分泌总量没有影响,也尚未对FPG构成影响。

在未发生胰岛素峰值后移的PCOS患者中,CC型、CT型、TT型的患者IRI呈递增趋势,LSD-*t*检验CT型、TT型与CC型比较,差异均有统计学意义,C向T突变使未发生峰值后移的PCOS患者胰岛素抵抗程度增加。该位点突变可使MTHFR的活性及其耐热性下降,叶酸摄入量不足时,Hcy水平升高,进而导致胰岛素抵抗程度增加,血糖升高的风险也随之增加^[16-18]。胰岛素抵抗本身

是PCOS重要的致病机理,50%~70%的PCOS患者存在胰岛素抵抗^[19],由此可见MTHFR C677T基因位点突变会加剧PCOS患者的胰岛素抵抗程度。KAO等^[20]认为胰岛素抵抗是糖代谢异常的影响因素,胰岛素抵抗使胰岛素对机体组织的生物学作用减弱,胰岛 β 细胞代偿性地产生更多的胰岛素以维持血糖正常,长时间代偿导致糖代谢异常。但在峰值后移的患者中,不同基因型IRI的差异却无统计学意义。本课题组前期研究表明发生胰岛素峰值后移的PCOS患者IRI比无后移的患者明显增高^[20],因此并非胰岛素后移的患者不存在胰岛素抵抗,而是发展到峰值后移阶段,IRI普遍增高,不同基因型之间的差异不明显。总的来说,对于未发生胰岛素峰值后移PCOS患者来说,MTHFR C677T基因C向T突变使胰岛素抵抗程度增高。

在已发生胰岛素峰值后移的PCOS患者中,不同基因型的患者ISI差异有统计学意义,从CC型到CT型,再到TT型,ISI呈递减趋势,胰岛素敏感性随C向T突变,逐渐降低。ISI是反映了机体靶器官吸收和利用葡萄糖能力的指标,ISI降低提示机体对胰岛素敏感性下降,胰岛素相对不足,糖的摄取和利用减少,也是血糖升高的关键因素之一。胰岛 β 细胞是根据胰岛素敏感性来调整胰岛素的分泌,胰岛素敏感性下降时分泌增加,胰岛素敏感性增强时分泌减少,动态调整以维持血糖稳定,当这种动态平衡被破坏时,便可发展为糖尿病前期甚至是糖尿病。既往研究表明,胰岛素敏感性逐渐减退与糖代谢异常临床表现加重趋势相符^[21],因此C向T位点突变,可能通过影响机体胰岛素敏感性,增加糖代谢异常的风险。在未发生峰值后移的患者中,不同基因型ISI差异并无统计学意义,疾病发展的不同阶段影响因素可有不同,胰岛素敏感性的改变要晚于胰岛素抵抗^[22],推测胰岛素敏感性改变在胰岛素峰值后移阶段对PCOS患者影响更大,需重视评估峰值后移的PCOS患者ISI,尤其是合并有MTHFR C677T基因突变患者的敏感性可能更低。

综上,PCOS患者MTHFR C677T基因位点多态性与胰岛素峰值后移有关,基因突变患者Fins升高。在未发生峰值后移的患者中,基因突变者抵抗程度增加;而在峰值后移的患者中,基因突变者胰岛素敏感性降低。胰岛素抵抗和高胰岛素血症是糖尿病的始动因素^[23],MTHFR C677T基因位点C向T突变,可使基础胰岛素升高,而在不同时期的胰岛素抵抗程度增加或者敏感性降低,都可能使胰岛素功能降低。当然本研究也有一定局限性:①两个分组TT基因型样本量略少,且研究对象主要集中在佛山地区,MTHFR C677T基因位点多态性有地域上的差异。

②本研究仅从探讨 MTHFR C677T 基因对胰岛素峰值后移的影响,应当看到疾病发生发展的复杂性,仍需综合更多影响因素做进一步研究。

参考文献:

- [1] 曾宇, 赵琳. 多囊卵巢综合征糖、脂代谢异常的研究进展 [J]. 大连医科大学学报, 2022, 44(3): 263-268.
ZENG Yu, ZHAO Lin. Research progress of glucose and lipid metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome[J]. Journal of Dalian Medical University, 2022, 44(3): 263-268.
- [2] 吴星萍. 多囊卵巢综合征患者并发症与妊娠结局的关系 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2021, 8(23): 67-69.
WU Xingping. Relationship between complications and pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome[J]. Electronic Journal of Practical Gynecological Endocrinology, 2021, 8(23): 67-69.
- [3] TAKAHASHI K, NAKAMURA H, SATO H, et al. Four plasma glucose and insulin responses to a 75 g OGTT in healthy young Japanese Women [J]. Journal of Diabetes Research, 2018, 2018: 5742497.
- [4] 傅晓华, 朱晶, 张岭, 等. “瘦型”多囊卵巢综合征患者骨骼肌间脂肪与胰岛素抵抗关系的研究 [J]. 浙江医学, 2019, 41(6): 571-574.
FU Xiaohua, ZHU Jing, ZHANG Ling, et al. The relationship of intermuscular adipose tissue with insulin resistance in ‘thin type’ PCOS patients [J]. Zhejiang Medical Journal, 2019, 41(6): 571-574.
- [5] 刘倩文, 周国强, 叶柱均, 等. MTHFR 基因多态性和脂蛋白磷脂酶 A2 在糖尿病周围血管病变中的分析 [J]. 实验与检验医学, 2022, 40(2): 171-174.
LIU Qianwen, ZHOU Guoqiang, YE Zhujun, et al. Analysis of MTHFR gene polymorphism and lipoprotein phospholipase A2 in diabetic peripheral vascular disease [J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2022, 40(2): 171-174.
- [6] 王佳美, 钱美琪, 魏军, 等. 利用 GEO 数据库分析糖尿病患者冠心病易感相关基因表达差异的生物信息学分析 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2023, 18(1): 12-17, 26.
WANG Jiamei, QIAN Meiqi, WEI Jun, et al. Bioinformatics analysis of gene expression differences in susceptibility to coronary heart disease in diabetic patients using GEO database[J]. China Journal of Emergency Resuscitation and Disaster Medicine, 2023, 18(1): 12-17, 26.
- [7] 倪菲菲, 郑加永, 徐晓敏, 等. 血清同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 水平及 MTHFR 基因 C677T 多态性与妊娠期糖尿病的相关性研究 [J]. 中国现代医生, 2020, 58(12): 68-71.
NI Feifei, ZHENG Jiayong, XU Xiaomin, et al. Correlation between serum homocysteine, folic acid, vitamin B12 and MTHFR gene C677T polymorphism and gestational diabetes mellitus[J]. China Modern Doctor, 2020, 58(12): 68-71.
- [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.
Endocrinology Subgroup and Expert Panel, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Chinese guideline for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018, 53(1): 2-6.
- [9] 徐将, 祝捷, 杨光伟, 等. 初诊断 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白水平与胰岛 α 细胞及 β 细胞功能的相关性 [J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(4): 487-490.
XU Jiang, ZHU Jie, YANG Guangwei, et al. Relationship between different HbA1c levels and islet α -cell and β -cell function in newly diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Clinical Healthcare, 2020, 23(4): 487-490.
- [10] 乔晓玲, 郝霞. 遗传学因素对 2 型糖尿病第一时相胰岛素分泌的影响 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(3): 216-219.
QIAO Xiaoling, XI Guangxia. Effect of genetic factors on first-phase insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. International Journal of Endocrinology and Metabolism, 2021, 41(3): 216-219.
- [11] 史琳涛, 李丽君, 程玉霞, 等. 正常体重女性胰岛素早时相分泌受损与妊娠期糖尿病发病关系研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(6): 416-420.
SHI Lintao, LI Lijun, CHENG Yuxia, et al. The relationship between impaired insulin secretion in early phase and gestational diabetes mellitus in normal weight mothers[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2022, 30(6): 416-420.
- [12] SUN Yun, HAN Junfeng, LIN Ziwei, et al. Delayed insulin secretion response during an OGTT is associated with an increased risk for incidence of diabetes in NGT subjects[J]. Journal of Diabetes and Its Complications, 2016, 30(8): 1537-1543.
- [13] 王玲玲, 郭志国, 陶晓明, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及甲状腺功能与妊娠期糖尿病的相关性 [J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(6): 825-829.
WANG Lingling, GUO Zhiguo, TAO Xiaoming, et al. Association of methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism and thyroid function indicators with gestational diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2021, 25(6): 825-829.
- [14] 张萍萍, 张小平. 血清 AMH, visfatin, irisin 水平变化与多囊卵巢综合征患者 HOMA-IR 指数的关联性及临床意义探讨 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(1): 73-74.
ZHANG Pingping, ZHANG Xiaoping. Correlation and clinical significance of serum AMH, visfatin and irisin levels with HOMA-IR index in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2018, 22(1): 73-74.
- [15] 郭丽娟, 葛双雷, 许慧, 等. 微量元素与 PCOS 患者内分泌代谢、胰岛素抵抗相关性研究 [J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(7): 1042-1044.
GUO Lijuan, GE Shuanglei, XU Hui, et al. Study on correlation between trace elements and endocrine metabolism and insulin resistance in PCOS patients [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2022, 26(7): 1042-1044.

(下转第 141 页)

- Dual functions of microglia in ischemic stroke[J]. Neuroscience Bulletin, 2019, 35(5): 921-933.
- [16] LU Yaling, ZHAO Yu, ZHANG Qi, et al. Soluble TREM2 is associated with death and cardiovascular events after acute ischemic stroke: an observational study from CATIS[J]. Journal of Neuroinflammation, 2022, 19(1): 88.
- [17] OHARA T, HATA J, TANAKA M, et al. Serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 as a biomarker for incident dementia: the hisayama study[J]. Annals of Neurology, 2019, 85(1): 47-58.
- [18] REIFSCHNEIDER A, ROBINSON S, VAN LENDERICH B, et al. Loss of TREM2 rescues hyperactivation of microglia, but not lysosomal deficits and neurotoxicity in models of progranulin deficiency[J]. EMBO Journal, 2022, 41(4): e109108.
- [19] DAI J, PAN J Y, LIAO N, et al. Influence of miR-155 on behaviors of depression mice through regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(3): 1398-1407.
- [20] MO Zhizhun, ZENG Zhongyi, LIU Yuxiang, et al. Activation of Wnt/beta-catenin signaling pathway as a promising therapeutic candidate for cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 914537.
- [21] ROY B, DUNBAR M, AGRAWAL J, et al. Amygdala-based altered miRNome and epigenetic contribution of miR-128-3p in conferring susceptibility to depression-like behavior via Wnt signaling[J]. The International Journal of Neuropsychopharmacology, 2020, 23(3): 165-177.
- [22] ZHU Zhengbao, GUO Daoxia, ZHONG Chongke, et al. Serum Dkk-1 (dickkopf-1) is a potential biomarker in the prediction of clinical outcomes among patients with acute ischemic stroke[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2019, 39(2): 285-293.
- [23] GALLI S, STANCHEVA S H, DUFOR T, et al. Striatal synapse degeneration and dysfunction are reversed by reactivation of Wnt signaling [J]. Front Synaptic Neurosci, 2021, 13: 670467.
- [24] JANG J, JUNG Y, KIM Y, et al. LPS-induced inflammatory response is suppressed by Wnt inhibitors, Dickkopf-1 and LGK974 [J]. Scientific Reports, 2017, 7:41612.

收稿日期: 2023-03-15

修回日期: 2023-06-25

(上接第58页)

- [16] 方建红, 张淑红, 徐敏, 等. MTHFR 基因多态性与血清叶酸水平对妊娠期糖尿病患者及其妊娠结局的影响 [J]. 中华妇幼临床医学杂志 (电子版), 2021, 17(3): 291-297.
- FANG Jianhong, ZHANG Shuhong, XU Min, et al. Effects of MTHFR gene polymorphism and serum folic acid level on pregnant women with gestational diabetes mellitus and their pregnancy outcomes [J]. Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology and Pediatrics(Electronic Edition), 2021, 17(3): 291-297.
- [17] 张燕, 王伟红, 郝万鹏. 乌鲁木齐汉族妇女亚甲基四氢叶酸还原酶基因变异与血清叶酸和同型半胱氨酸水平的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 98-100, 105.
- ZHANG Yan, WANG Weihong, HAO Wanpeng. Study on the correlation between the variation of methylenetetrahydrofolate reductase gene and folate and homocysteine in Urumqi han women [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5): 98-100, 105.
- [18] 邹卓群, 刘梅, 孙可可, 等. 体检人群同型半胱氨酸水平与心血管疾病的关系 [J]. 河北医药, 2018, 40(13): 2050-2053, 2057.
- ZOU Zhuoqun, LIU Mei, SUN Keke, et al. Correlation between homocysteine levels and cardiovascular diseases in physical examination population[J]. Hebei Medical Journal, 2018, 40(13): 2050-2053, 2057.
- [19] 谷雨明, 黄延芹, 徐云生. 不同糖调节状态胰岛素双相分泌的研究进展 [J]. 东南大学学报 (医学版), 2016, 35(4): 640-642.
- GU Yuming, HUANG Yanqin, XU Yunsheng. Research progress of biphasic insulin secretion in different glucose regulated states [J]. Journal of Southeast University(Medical Science Edition), 2016, 35(4): 640-642.
- [20] KAO K T, SABIN M A. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents[J]. Australian Family Physician, 2016, 45(6): 401-406.
- [21] 贺星星, 马晓静, 应令雯, 等. 新诊断标准下糖尿病前期人群胰岛 β 细胞功能和胰岛素敏感性的特点分析 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2018, 38(8): 940-947.
- HE Xingxing, MA Xiaojing, YING Lingwen, et al. Characteristic analysis of insulin secretion and sensitivity in pre-diabetes populations under new diagnostic criteria[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University(Medical Science), 2018, 38(8): 940-947.
- [22] 朱琳, 林延润, 杨发达, 等. PCOS 患者胰岛素释放试验峰值后移与胰岛素分泌总量及敏感性的特征分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(5): 154-158.
- ZHU Lin, LIN Yanrun, YANG Fada, et al. Analysis of the relationship between the peak shift of insulin release test and total insulin secretion and sensitivity in patients with PCOS[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(5): 154-158.
- [23] 田思敏, 唐明敏, 刘洋, 等. 2 型糖尿病胰岛素抵抗发生机制的研究进展 [J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38(10): 1317-1320.
- TIAN Simin, TANG Mingmin, LIU Yang, et al. Advances in the pathogenesis of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus [J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2015, 38(10): 1317-1320.

收稿日期: 2023-05-19

修回日期: 2023-06-21