艾塞那肽对多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗及生殖激素的影响

陶 欣*[1], 葛淑琦[1], 陈 俊[1], 邢卫杰[1], 古 健[2], 张 晓[1]
(中山大学附属第三医院 1.不育与性医学科,2.妇产科,广东 广州 510630)

摘 要:【目的】探讨艾塞那肽(Exenatide)在多囊卵巢综合征(PCOS)大鼠胰岛素抵抗及生殖内分泌方面的作用。【方法】采用脱氢表雄酮(DHEA)诱导建立 PCOS 雌性大鼠模型。建模成功后将大鼠随机分成 4 组:Exenatide 组(EX 组,10 只),二甲双胍组(MF 组,10 只),多囊卵巢综合征组(PCOS 组,9 只)及正常对照组(NC 组,10 只)。EX 组给予 Exenatide 颈部皮下注射;MF 组给予二甲双胍用无菌蒸馏水溶解灌胃;PCOS 组和对照组每天给予正常饮食。连续给药 4 周后在光学显微镜下 HE 染色观察各组大鼠卵巢组织学改变;检测各组大鼠血清睾酮(T)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH),糖耐量试验(OGTT)、空腹胰岛素(FINS)并计算 HOMA-IR 指数。【结果】PCOS 大鼠模型建立成功。药物干预后血清激素 T、LH:EX、MF、NC 组显著低于 PCOS 组($P < 0.05$);LH/FSH:EX 组低于 PCOS 组($P < 0.05$)。药物干预后血清 FPG、FINS、HOMA-IR:EX、MF、NC 组低于 PCOS 组($P < 0.05$),30 min PG:EX、PCOS、NC 组低于 MF 组($P < 0.05$)。1h PG:EX、NC 组低于 MF、PCOS 组($P < 0.05$)。2h PG:MF、EX、NC 组低于 PCOS 组($P < 0.05$)。【结论】Exenatide 的干预改善了 PCOS 大鼠的胰岛素抵抗,降低 HOMA-IR、LH/FSH 比值及雄激素水平,改善内分泌紊乱,进而改善卵巢功能,为 PCOS 治疗提供新的途径。

关键词:多囊卵巢综合征;胰岛素抵抗;艾塞那肽;大鼠
中图分类号:R71 **文献标志码**:A **文章编号**:1672-3554(2014)06-0844-05

Effect of Exenatide onInsulin Resistance and Reproductive Hormone in Polycystic Ovary Syndrome Rats

TAO Xin*[1], GE Shu-qi[1], CHEN Jun[1], XING Wei-jie[1], GU Jian[2], ZHANG Xiao[1]
(1.Department of Infertility and Sexual Medicine, 2.Department of Gynaecology and Obstetrics, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract:【Objective】To study the effect of exenatide on PCOS IR and reproductive endocrine hormone in PCOS rats.【Methods】We used the dehydroepiandrosterone (DHEA) to establish female PCOS rats modeland the rats were randomly divided into exenatide treatment group (Group EX, $n = 10$), metformin treatment group (Group MF, $n = 10$), PCOS group (Group PCOS, $n = 9$), and normal control group (Group NC, $n = 10$). The EX group was administered exenatide hypodermic injection once daily, while MF group was given metformin per os dissolved in distilled water once daily, the treatment period was four weeks. The Group PCOS and Group NC were given the normal diet. Histologic detection of ovaries by HE staining the ovary tissue of every group rats were observed their pathohistology by lighter microscope. Detecting the T, FSH, LH, OGTT, FINS of rats serum, and using HOMA-IR to assess insulin resistance.【Results】1. The rat model of PCOS was successfully established. 2. After drug intervention the values of T and LH: MF, EX, NC group were lower than PCOS group ($P < 0.05$). LH/FSH:EX group were lower than PCOS group ($P < 0.05$). 3. After drug intervention the values of FPG, FINS, HOMA-IR: MF, EX, NC group were lower than PCOS group ($P < 0.05$). The values of 30minPG: MF group was higher than EX, PCOS, and NC group ($P < 0.05$). The values of 1hPG: MF and PCOS group were higher than EX and NC group ($P < 0.05$). The values of 2hPG: PCOS group was higher than EX, MF, and NC group ($P < 0.05$).【Conclusions】Exenatide improves insulin resistance and reproductive in PCOS rats, reducing HOMA-IR, LH/FSH ratio and androgen levels, ameliorate endocrine disorders, thereby improving ovarian function and promote follicle development, providing new avenues for the treatment of PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome; insulin resistance; exenatide; rat
[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2014,35(6):844-848,853]

收稿日期:2014-08-03
基金项目:广东省科技计划项目(2010B031600084)
作者简介:陶欣,*通信作者,副主任医师,硕士生导师,研究方向:生殖内分泌,E-mail:doctort@163.com

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是青春期及育龄期女性常见的生殖内分泌紊乱性疾病，在育龄期妇女中发病率高达 6% ~ 10%[1],胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和高胰岛素血症是 PCOS 的病理基础，改善胰岛素敏感性是 PCOS 治疗的关键措施之一。因此探寻新的治疗 PCOS 胰岛素抵抗的药物，是当前生殖内分泌研究的热点。近年来研究胰高血糖素样肽-1(glucagons like peptide-1,GLP-1)具有多种降糖机制,它能增加胰岛素依赖性胰岛素的分泌、抑制胰高血糖素异常分泌,同时可以延缓胃排空,增加饱腹感,减少食物摄取,有效控制体质量[2]。GLP-1 类似物—艾塞那肽(Exenatide)是一种新型治疗 2 型糖尿病的药物,而 PCOS 是以 IR 为最主要特征的全身性内分泌疾患,伴有肥胖和糖脂代谢紊乱、β 细胞损伤和功能异常。但 Exenatide 用于 PCOS 的治疗目前国内外鲜见文献报道。本研究探讨 Exenatide 在 PCOS 大鼠 IR 及生殖内分泌方面的作用,为 PCOS 治疗提供新的途径。

1　材料与方法

1.1　研究对象

实验所用 23 日龄雌性 SD 大鼠 (SPF 级)50 只,体质量(67.00±15.96)g,由中山大学医学院动物实验中心提供。合格证号:SCXK (粤)2009-0011。

1.2　方　法

1.2.1　*PCOS 动物模型的建立*　选择 23 日龄 SPF 级幼年雌性 SD 大鼠 50 只随机分为两组：模型组(40 只)及对照组(10 只)。PCOS 模型组皮下注射 DHEA (Meck 公司)6 mg/(100 g·d)+0.2 mL 注射用大豆油剂,连续注射 20 d[3]。对照组同期皮下注射 0.2 mL 注射用大豆油剂。每天光照 12 h,自由饮水和进食。第 21 天起,每天早晨行阴道涂片,观察细胞的周期变化，共 15 d (约 3 个大鼠动情周期)，待模型组大鼠失去动情周期为造模成功,随机抽取 11 只,通过阴道涂片、血清生殖激素和卵巢组织学进一步评价造模效果。将剩余模型组大鼠随机分成 3 组:Exenatide 治疗组 (EX 组,n = 10),给予 EX 10 μg/(kg·d),皮下注射[4];二甲双胍治疗组(MF 组,n = 10),给予 MF 300 mg/(kg·d)用无菌蒸馏水溶解灌胃,均根据人与大鼠体质量折算系数计算给药;共给药 4 周。PCOS 对照组(PCOS 组,n = 9)；正常对照组 (NC 组,n = 10)。PCOS 组和 NC 组每天给予正常饮食。

1.2.2　*血清的留取及标本的采集*　4 组大鼠造模成功后，于当晚 20:00 开始禁食水，次日晨 8:00 称空腹体质量,测 OGTT,血糖仪及试纸由德国贝朗公司生产。取空腹尾静脉血 1 mL,3 000 r/min,半径 = 13.5 cm,离心 20 min,所收集血清置-20 ℃冰箱保存，行血清生殖激素、胰岛素的测定。用 HOMA-IR 指数评估 IR 程度。药物干预 4 周后同法测 OGTT,然后用 10%水合氯醛 3.5 μL/g 麻醉,剖腹取大鼠卵巢，在解剖显微镜下仔细去除卵巢表面的脂肪组织,称卵巢质量(按卵巢质量(mg)/100 g 大鼠体质量计算)。将大鼠标本迅速放入 40 g/L 中性甲醛溶液中固定、常规石蜡包埋、切片,行 HE 染色观察卵巢的病理结构。经腹主动脉穿刺抽血 4 mL,3 000 r/min,半径 = 13.5 cm,离心 20 min，收集血清标本置-20℃保存，行血清生殖激素、胰岛素测定。放射免疫法(RIA)测定血清中 T、FSH、LH、FINS。

1.2.3　*病理结构变化观察*　石蜡切片,HE 染色后,光学显微镜下观察大鼠卵巢病理结构。

1.3　统计学方法

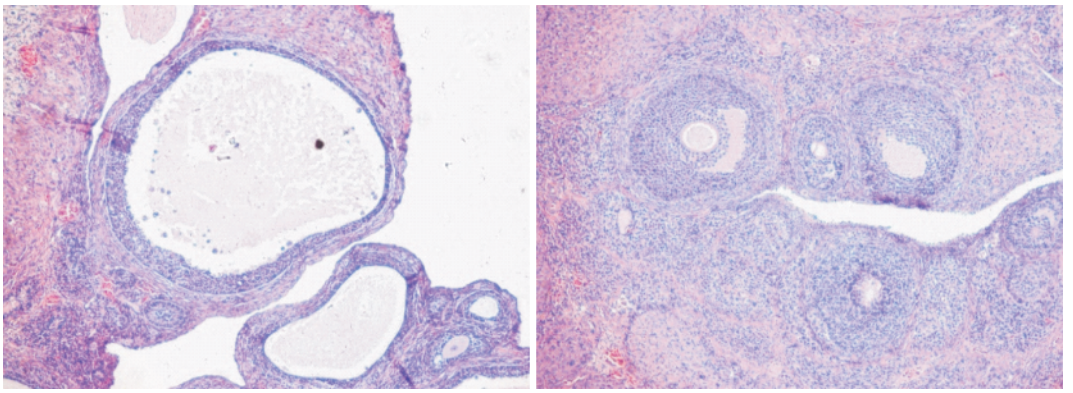
采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,两组间各项指标比较首先采用正态性检验和方差齐性检验,若方差齐则用两独立样本 t 检验，方差不齐则采用 t'检验，不符合正态分布的变量采用非参数检验,多样本间比较采用单因素方差分析,以按 α = 0.05 的检验水准。

2　结　果

2.1　卵巢形态学观察

2.1.1　*大体病理变化*　模型组大鼠卵巢体积增大,表面较苍白,可见多个囊状扩张卵泡,见不到或仅见少量黄体形成；对照组大鼠卵巢表面色泽红,可见黄体。

2.1.2　*HE 染色光镜下改变*　模型组卵泡内卵母细胞或放射冠消失，皮质内各级发育期卵泡及黄体少见，镜下可见囊状扩张卵泡较其他组明显增多,颗粒细胞排列疏松、层数减少,仅为 2 ~ 3 层;卵泡膜细胞及间质细胞增生,部分卵泡闭锁。对照



Group Model Group Control

图 1 两组大鼠卵巢组织形态

Fig.1 Rat ovary tissue morphology in group model and control group

(HE, ×100)

组镜下见不同发育阶段的卵泡以及多个黄体,颗粒细胞排列整齐,形态完整,多为 6 ~ 8 层,卵泡膜细胞呈梭形排列,卵泡膜细胞、间质细胞未见增生(图 1)。

2.2 血清性激素水平测定结果

2.2.1 成模后四组生殖激素水平比较 T、LH:EX、MF、NC 3 组显著高于 NC 组,差别有统计学意义($P < 0.05$),EX、MF、PCOS 3 组之间比较差别无统计学意义。FSH:EX、MF、PCOS、NC 4 组间差别无统计学意义。LH/FSH:EX 组高于 NC 组,差别有统计学意义($P < 0.05$;表 1)。

表 1 成模后 4 组生殖激素比较

Table 1 Comparison of productive hormone of the four groups after modeling ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	T/(ng/mL)	FSH/(mIU/mL)	LH/(mIU/mL)	LH/FSH
EX	10	2.19 ± 1.35[1)]	2.52 ± 1.79	3.56 ± 2.09[1)]	1.61 ± 0.65[1)]
MF	10	2.64 ± 2.75[1)]	2.29 ± 1.37	3.45 ± 1.28[1)]	1.28 ± 0.32
PCOS	9	2.82 ± 2.97[1)]	2.79 ± 2.00	3.30 ± 1.95[1)]	1.44 ± 1.09
NC	10	0.12 ± 0.03	2.05 ± 1.23	1.73 ± 0.62	0.92 ± 0.25
P		0.027	0.780	0.047	0.121

1)Comparing with Group NC, $P < 0.05$

2.2.2 药物干预后各组生殖激素比较 T、LH:EX、MF、NC 组显著低于 PCOS 组,差别有统计学意义($P < 0.05$),EX、MF、NC 3 组之间比较无统计学差别。LH/FSH:EX 组低于 PCOS 组,差别有统计学意义($P < 0.05$),余下各组之间无统计学差别(表 2)。

表 2 药物干预后 4 组生殖激素比较

Table 2 Comparison of productive hormone the four groups after medication ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	T/(ng/mL)	FSH/(mIU/mL)	LH/(mIU/mL)	LH/FSH
EX	10	0.60 ± 0.87[1)]	1.81 ± 0.72	1.48 ± 0.98[1)]	0.86 ± 0.48[1)]
MF	10	0.96 ± 1.11[1)]	1.62 ± 0.93	1.46 ± 0.63[1)]	1.11 ± 0.64
PCOS	9	2.29 ± 2.21	1.54 ± 0.52	2.29 ± 1.02	1.70 ± 1.23
NC	10	0.11 ± 0.04[1)]	1.48 ± 0.37	1.50 ± 0.51[1)]	1.09 ± 0.51
P		0.005	0.723	0.093	0.123

1)Comparing with Group PCOS, $P < 0.05$

2.3 空腹胰岛素以及 HOMA–IR 指数比较

2.3.1 成模后四组 OGTT、FINS、HOMA–IR 指数的比较 FPG、2 h PG、FINS、HOMA–IR:EX、MF、PCOS 3 组高于 NC 组,差别有统计学意义($P < 0.05$),MF、EX、PCOS 3 组之间比较无统计学差别。30 min PG:MF、EX、PCOS 3 组低于 NC 组,差别有统计学意义($P < 0.05$);MF、EX、PCOS 3 组之间无统计学差别。1 h PG:MF 组高于 EX、NC 组,差别无统计学意义($P < 0.05$;表 3)。

2.3.2 药物干预后四组 FPG、FINS、HOMA–IR 指数比较 FPG、FINS、HOMA–IR:EX、MF、NC 3 组显著低于 PCOS 组,差别有统计学意义($P < 0.05$),EX、MF、NC 3 组之间无统计学差别。30 min PG:MF 高于 EX、PCOS、NC 组,差别无统计学意义($P < 0.05$),EX、PCOS、NC 3 组之间无统计学差别。1 h PG:MF 组、PCOS 组高于 EX、NC 组,差别有统计学意义($P < 0.05$)。2 h PG:PCOS 组高于 MF、EX、NC 组,差别有统计学意义($P < 0.05$);MF、EX、NC

表 3　成模后 4 组 OGTT、FINS 和 HOMA-IR 比较

Table 3　Comparison of the OGTT, FINS and HOMA-IR in the four groups after modeling　($\bar{x} \pm s$)

Group	n	FPG/(mmol/L)	30 min PG/(mmol/L)	1 h PG/(mmol/L)	2 h PG/(mmol/L)	FINS/(mU/L)	HOMA-IR
EX	10	6.62 ± 1.32[1)]	6.49 ± 0.95[1)]	11.07 ± 1.80[2)]	8.12 ± 1.72[1)]	79.26 ± 66.35[1)]	22.97 ± 18.84[1)]
MF	10	6.17 ± 1.18[1)]	6.84 ± 1.30[1)]	13.28 ± 2.79	8.60 ± 1.91[1)]	62.44 ± 25.34[1)]	17.02 ± 8.01[1)]
PCOS	9	6.53 ± 0.51[1)]	6.58 ± 0.69[1)]	12.06 ± 2.32	8.42 ± 2.05[1)]	58.77 ± 35.14[1)]	17.25 ± 10.70[1)]
NC	10	5.19 ± 0.27	8.26 ± 1.86	11.07 ± 1.39[2)]	6.00 ± 1.06	18.41 ± 14.60	4.32 ± 3.54
P		0.007	0.014	0.083	0.006	0.014	0.009

1) comparing with Group NC, $P < 0.05$; 2) comparing with Group MF, $P < 0.05$

表 4　药物干预后 4 组 OGTT、FINS 和 HOMA-IR 比较

Table 4　Comparison of the OGTT, FINS and HOMA-IR after medication　($\bar{x} \pm s$)

Group	n	FPG/(mmol/L)	30 min PG/(mmol/L)	1 h PG/(mmol/L)	2 h PG/(mmol/L)	FINS/(mU/L)	HOMA-IR
EX	10	4.57 ± 0.51[1)]	6.39 ± 0.78[2)]	10.46 ± 10.09[1)2)]	4.99 ± 0.66[1)]	13.12 ± 6.75[1)]	2.28 ± 0.70[1)]
MF	10	4.45 ± 0.47[1)]	8.46 ± 1.61	12.76 ± 2.50	4.57 ± 0.67[1)]	11.75 ± 13.77[1)]	2.21 ± 2.35[1)]
PCOS	9	7.01 ± 0.55	6.89 ± 0.50[2)]	12.55 ± 2.81	9.63 ± 2.16	55.98 ± 31.67	17.70 ± 10.50
NC	10	4.83 ± 0.31[1)]	7.00 ± 0.47[2)]	10.23 ± 1.44[1)2)]	4.95 ± 0.35[1)]	18.78 ± 14.58[1)]	3.61 ± 3.02[1)]
P		0.000	0.000	0.016	0.000	0.000	0.000

1) comparing with Group PCOS, $P < 0.05$; 2) comparing with Group MF, $P < 0.05$

3组之间差别无统计学意义(表 4)。

2.4　药物干预治疗过程中各组空腹血糖及体质量变化

2.4.1　药物干预后各组血糖变化　MF、EX 组随着给药时间继续,FPG 有持续下降趋势;PCOS、NC 组则无变化。0 周(给药前)EX、MF、PCOS 组均高于 NC 组($P < 0.05$),而 3 组之间无差别;1 周 EX、MF、PCOS 组均高于 NC 组 ($P < 0.05$),EX 组高于 PCOS、NC 组 ($P < 0.05$);2 周 EX、MF、NC 组低于 PCOS 组($P < 0.05$),EX、PCOS 组高于 NC 组($P < 0.05$);3 周 EX、 MF、NC 组低于 PCOS 组 ($P < 0.05$),EX、MF、PCOS 组高于 NC 组 ($P < 0.05$);4 周 PCOS 组高于 EX、MF、NC 组,而 EX、MF、NC 3 组之间无差异(图 2)。

2.4.2　EX、EF 干预治疗过程中各组体质量变化　给药前、给药第 1 周各组大鼠体质量无明显差异。给药第 2 周,EX、MF 组体质量低于 PCOS、NC 组($P < 0.05$),这种下降趋势保持至实验结束(图 3)。

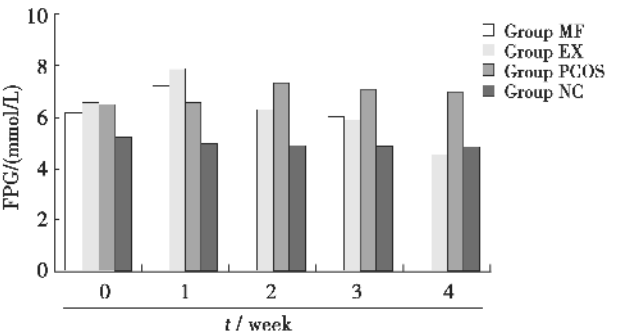


图 2　药物干预治疗过程中各组空腹血糖变化

Fig.2　FPG changes in the four groups during medication

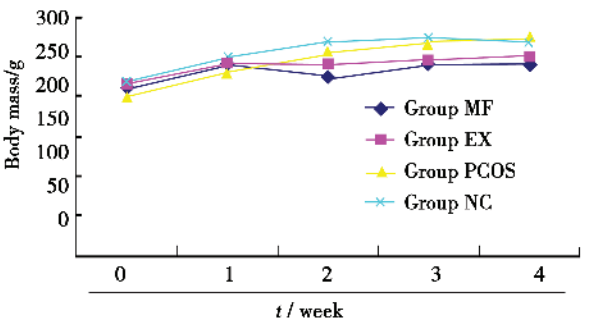


图 3　药物干预治疗过程中各组体质量变化

Fig.3　Body mass changes in the four groups during medication

3　讨　论

近年研究表明,PCOS 是以 IR 为特征的全身内分泌代谢性疾患,伴有不同程度的 IR 和胰岛 β 细胞功能的改变,代谢综合征和 IR 发生率达 30%~35%[5]。PCOS 患者的 IR 并不局限于胰岛素的经

典靶组织,也累及非经典靶组织,影响其促代谢信号途径。Sonntag等[6]认为由于卵巢组织内胰岛素和胰岛素样生长因子在卵巢甾体激素合成和卵泡发育过程中有重要作用,卵巢局部也存在胰岛素信号传导的异常。本研究模型组大鼠卵巢体积增大,表面较苍白,可见多个囊状扩张卵泡,卵泡内卵母细胞或放射冠消失,颗粒细胞层变薄且排列松散,卵泡膜细胞增生;见不到或仅见少量黄体形成。胰岛素经典靶组织和非经典靶组织的胰岛素抵抗可协同作用,诱导PCOS患者肥胖、糖代谢异常和卵巢生殖内分泌的改变。本实验大鼠模型组HOMA-IR、FINS及餐后2 h血糖均较对照组显著增高;模型组与对照组相比血清T、LH、LH/FSH均明显升高;模型组FPG、IR指数高于对照组,存在明显的IR和高胰岛素血症,说明PCOS大鼠模型建立成功。

GLP-1是一种肠促胰岛素,它能够刺激葡萄糖依赖的胰岛素分泌和合成,增加胰岛β细胞的活性、促进其增殖与分化抑制其凋亡,还有降低胰高血糖素的分泌、降低胃排空速率,促进饱食感,能有效控制体质量[2,7]。但是GLP-1由于受到特异性酶的降解和肾脏排泄的影响,在体内的半衰期非常短,这严重限制了它的应用。对其结构进行改变修饰后获得的GLP-1类似物--Exenatide[8]在体内能抵抗二肽基肽酶IV的切割作用,可以大大提高其生物学活性和作用时间。它于2005年4月获美国FDA批准上市,是首个应用于临床的肠促胰岛素样类似物,具有GLP-1的多种降糖作用,治疗中发生低血糖的风险低,在降糖和减轻体质量方面具有独特作用。目前临床上常用胰岛素增敏剂—二甲双胍治疗PCOS伴IR,已成为治疗肥胖型PCOS患者的一线用药[9-10]。然而,二甲双胍常常有严重的胃肠道不良反应,对于心肝肾功能不全的患者,使用二甲双胍可增加乳酸中毒的风险。研究显示,Exenatide不同于传统的促胰岛素分泌药物,它可有效改善胰岛β细胞功能刺激其增殖分化,在延缓糖尿病疾病的发生及进展中具有重要作用[11]。

PCOS疾病卵巢颗粒细胞经胰岛素培养后,其LH诱导的性激素合成反应性大大增强而且获得LH反应性时相明显提前,由于卵泡过早获得LH敏感性以及PCOS存在高LH水平,两者共同作用下启动卵泡颗粒细胞增殖停止、卵泡生长停滞及发生无排卵[12]。本研究发现药物干预后EX、MF、NC组:T、LH、LH/FSH低于PCOS组($P < 0.05$),说明性激素水平有不同程度的改善。给予EX组、MF组第2周大鼠体质量较PCOS组及NC组明显下降($P < 0.05$),这种趋势一直持续到实验结束。随着给药时间的继续,FPG有持续下降趋势,4周后EX组、MF组FPG、HOMA-IR指数、OGTT糖耐量试验显著得到改善,不论是与NC组相比还是与自身用药前相比均明显降低($P < 0.05$),结果显示Exenatide具有减轻PCOS大鼠体质量、降低空腹血糖水平、改善糖代谢异常及高胰岛素血症、增加胰岛素敏感性的作用。

总之,就目前而言如何改善胰岛β细胞功能无疑是治疗PCOS胰岛素抵抗关键,Exenatide有效改善胰岛β细胞功能刺激其增殖分化,其促进胰岛β细胞的作用是明确的,这些优势使其成为研究内分泌代谢疾病药物治疗中的新星。本实验结果提示Exenatide改善了PCOS大鼠的胰岛素抵抗及生殖内分泌状态,降低HOMA-IR、LH/FSH比值及雄激素水平,改善内分泌紊乱,进而改善卵巢功能和促使卵泡发育。但是,在PCOS进程中Exenatide是如何降低IR和改善卵巢功能的机制尚待进一步研究。综上所述,Exenatide对胰岛素抵抗的作用具有新的开发研究价值,为PCOS疾病的治疗提供新思路。

参考文献:

[1] Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011,7(4):219-231.

[2] Marion C, Jiang-Yan Y. Glucagon-like peptide-1 protects β-cells against apoptosis by increasing the activity of an Igf-2/Igf-1 receptor autocrine loop [J]. Diabetes, 2009, 58(9): 1816-1825.

[3] Anderson E, Lee GY, O'brein K. Polycystic ovarian condition in the dehydroepiandrosterone treated rat model: hyperandrogenism and the resumption of meiosis are major in initial events associated with cystogensis of antralfollicle[J]. Anat Rec, 1997, 249(9): 44-53.

[4] 王雪云,张爽,李红. Exenatide类似物对2型糖尿病大鼠降糖作用研究[J]. 中国新药杂志, 2010,19(15): 1347-1350.
Wang XY, Zhang S, Li H. Effect of Exenatide analogue

(下转第853页 to page 853)

[4] Zhang YX, Knyazev PG, Cheburkin YV, et al. AXL is a potential target for therapeutic intervention in breast cancer progression[J]. Cancer Res, 2008, 68(68): 1905-1915.

[5] Zhao Y, Sun X, Jiang L, et al. Differential Expression of Axl and Correlation with Invasion and Multidrug Resistance in Cancer Cells [J]. Cancer Investigation, 2012, 30(4): 287-294.

[6] He L, Zhang JN, Jiang LL, et al. Differential expression of Axl in hepatocellular carcinoma and correlation with tumor lymphatic metastasis[J]. Molecular Carcinogenesis, 2010, 49(10): 882-891.

[7] Xu J, Jia L, Ma H, et al. Axl gene knockdown inhibits the metastasis properties of hepatocellular carcinoma via PI3K/Akt-PAK1 signal pathway [J]. Tumour Biol, 2014, 35(4): 3809-3817.

[8] Kudo T, Nakagawa H, Takahashi M, et al. N-glycan alterations are associated with drug resistance in human hepatocellular carcinoma [J]. Mol Cancer, 2007, 6: 32-43.

[9] Monfardini C, Canziani G, Plugariu C, et al. Structure-based design of mimetics for granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) [J]. Curr Pharm Des, 2002, 8(24): 2185-2199.

[10] Saxon E, Bertozzi CR. Chemical and biological strategies for engineering cell surface glycosylation [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2001, 17(8): 1-23.

[11] Taniguchi N, Miyoshi E, Gu J, et al. Decoding sugar functions by identifying target glycoproteins [J]. Curr Opin Struct Biol, 2006, 16(5): 561-566.

[12] Granovsky M, Fata J, Pawling J, et al. Suppression of tumor growth and metastasis in Mgat5-deficient mice [J]. Nat Med, 2000, 6(3): 306-312.

[13] Murata K, Miyoshi E, Kameyama M, et al. Expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in colorectal cancer correlates with metastasis and poor prognosis [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(5): 1772-1777.

(编辑　徐　杰)

(上接第 848 页　from page 848)

on therapy for type 2 diabetes [J]. Chin New Drug, 2010, 19(15): 1347-1350.

[5] Kar S. Anthropometric, clinical, and metabolic comparisons of the four Rotterdam PCOS phenotypes: A prospective study of PCOS women [J]. J Hum Reprod Sci, 2013, 6(3): 194-200.

[6] Sonntag B, Gotte M, Walfing P, et al. Metformin alters insulin signaling and viability of human granulosacells [J]. FertilSteril, 2005, 84(9): 1173-1179.

[7] Jaime A, Davidson MD. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors [J]. Cleveland Clin J Med, 2009, 76(5): S28-S38.

[8] Todd JF, Bloom SR. Incretins and other peptides in the treatment of diabetes[J]. Diabet Med, 2007, 24 (3): 223-232.

[9] Leeman L, Acharya U. The use of metforminin the management of polycystic ovary syndrome and associated anovulatory infertility: the current evidence[J]. J Obstet Gynaecol, 2009, 29(6): 467-472.

[10] Moll E, vanderVeen F, vanWely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review[J]. Hum Reprod Update, 2007, 13(6): 527-537.

[11] Xu W, Bi Y, Sun Z. Comparison of the effects on glycaemic control and β-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients of treatment with exenatide, insulin or pioglitazone: a multicentrerand-omized parallel-group trial: the CONFIDENCE study [J]. J Intern Med, 2014 Jul 16. doi: 10.1111/joim.12293

[12] Rice S, Christoforidis N, Gadd C, et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries[J]. Hum Reprod, 2005, 20(9): 373-381.

(编辑　徐　杰)