

## 复发性流产与胰岛素抵抗的关系探讨

王蕴慧<sup>1</sup>, 赵会丹<sup>1</sup>, 李焱<sup>2</sup>, 张建平<sup>1\*</sup>, 谭剑平<sup>1</sup>, 刘玉昆<sup>1</sup>

(中山大学孙逸仙纪念医院 1. 妇产科, 2. 内科, 广东 广州 510120)

**摘要:**【目的】探讨复发性流产与胰岛素抵抗的关系。【方法】选择 2008 年 6 月至 2009 年 11 月在中山大学孙逸仙纪念医院就诊的有复发性流产史的孕妇 82 例作为观察组, 同期在我院就诊的无不良孕产史的早期妊娠孕妇 48 例作为对照组, 对观察组及对照组孕妇于孕 5 ~ 13 周进行 75 g 葡萄糖耐量检查 (OGTT) 及胰岛素释放试验, 计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、胰岛  $\beta$  细胞分泌功能指数 (HOMA- $\beta$ )、血糖和胰岛素曲线下面积 (AUCG、AUCI) 及混合胰岛素敏感度 (ISIcomp), 比较两组孕妇的糖代谢及胰岛素抵抗情况。【结果】①观察组与对照组比较, 空腹血糖 (mmol/L)  $4.56 \pm 0.39$  vs  $4.63 \pm 0.40$ 、空腹胰岛素、1 h 胰岛素、及 HOMAIR (mU/L) 分别为  $6.94 \pm 4.24$  vs  $5.66 \pm 3.18$ 、 $98.42 \pm 56.14$  vs  $79.27 \pm 32.97$  及  $1.44 \pm 1.02$  vs  $1.17 \pm 0.71$ , 差别无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); ②观察组及对照组 OGTT 后 1 h、2 h、3 h 血糖 (mmol/L)  $9.21 \pm 2.14$  vs  $7.96 \pm 1.93$ 、 $7.62 \pm 1.98$  vs  $6.70 \pm 1.69$ 、 $5.97 \pm 1.79$  vs  $4.77 \pm 1.70$ ; 2 h、3 h 胰岛素 (mU/L) 分别为  $98.39 \pm 67.94$  vs  $68.22 \pm 31.86$ 、 $59.45 \pm 49.53$  vs  $34.25 \pm 25.44$ ; 血糖曲线下面积 (mmol/L·h)  $22.16 \pm 4.53$  vs  $19.38 \pm 3.95$ 、胰岛素曲线下面积、HOMA- $\beta$  (mU/L·h) 分别为  $227.28 \pm 138.50$  vs  $162.68 \pm 66.38$ 、 $145.51 \pm 114.12$  vs  $111.68 \pm 74.55$ ; 以上指标观察组大于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组 ISIcomp 小于对照组,  $99.83 \pm 55.18$  vs  $126.81 \pm 66.85$ , 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。【结论】有复发性流产史的病人孕早期胰岛素抵抗较普通孕妇增加。

**关键词:** 复发性流产; 胰岛素抵抗; 早期妊娠

中图分类号: R714.21

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2010)05-0676-05

### Relationship between Recurrent Spontaneous Abortion and Insulin Resistance

WANG Yun-hui<sup>1</sup>, ZHAO Hui-dan<sup>1</sup>, LI Yan<sup>2</sup>, ZHANG Jian-ping<sup>1</sup>, TAN Jian-ping<sup>1</sup>, LIU Yu-kun<sup>1</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Department of Medicine, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

**Abstract:** 【Objective】To investigate the relationship between recurrent pregnancy loss and insulin resistance. 【Methods】Pregnant women who visited Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, between June 2008 and November 2009 were included in our study. Those with a history of recurrent pregnancy loss were included in the observational group ( $n = 82$ ), while those who visited the hospital during the same period but had no history of abnormal pregnancies were included in the control group ( $n = 48$ ). Both groups consented to participate in oral glucose tolerance test (OGTT) and insulin-releasing test between the 5<sup>th</sup> and 13<sup>th</sup> weeks of pregnancy. We then computed the homeostasis model assessment of insulin resistance index (HOMAIR), homeostasis model assessment  $\beta$  function (HOMA- $\beta$ ), area under the curve of glucose (AUCG), area under the curve of insulin (AUCI), and composite insulin sensitivity index (ISIcomp) to compare the differences in glucose metabolism and insulin resistance. 【Results】(1) The levels of fasting plasma glucose (mmol/L)  $4.56 \pm 0.39$  vs  $4.63 \pm 0.40$ , fasting plasma insulin, one hour insulin after OGTT, and the HOMAIR (mU/L) in the observation group and control group were  $6.94 \pm 4.24$  vs  $5.66 \pm 3.18$ ,  $98.42 \pm 56.14$  vs  $79.27 \pm 32.97$ , and  $1.44 \pm 1.02$  vs  $1.17 \pm 0.71$ . There were no statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). (2) The levels of 1-, 2-, and 3-hour plasma glucose (mmol/L),  $9.21 \pm 2.14$  vs  $7.96 \pm 1.93$ ,  $7.62 \pm 1.98$  vs  $6.70 \pm 1.69$ ,  $5.97 \pm 1.79$  vs  $4.77 \pm 1.70$  and 2- and 3-hour plasma insulin (mU/L) after OGTT of the observation group and control group were  $98.39 \pm 67.94$  vs  $68.22 \pm 31.86$ , and  $59.45 \pm 49.53$  vs  $34.25 \pm 25.44$ , respectively. And the AUCG, AUCI (mmol/L·h)  $22.16 \pm 4.53$  vs  $19.38 \pm 3.95$ , and HOMA- $\beta$  (mU/L·h), calculated for the observation and control groups were  $227.28 \pm$

收稿日期: 2010-05-15

作者简介: 王蕴慧, 副教授, 研究方向: 围产医学, 妊娠期糖尿病。E-mail: wyh48100@163.com; \* 通信作者: 张建平, 教授, 博士生导师, 研究方向: 围产医学, E-mail: zjp2570@126.com

138.50 vs.  $162.68 \pm 66.38$  and  $145.51 \pm 114.12$  vs.  $111.68 \pm 74.55$ , respectively. These final values were higher in the observation group than those in the control group. The ISIcomp of the observation group was lower than that of the control group ( $99.83 \pm 55.18$  vs.  $126.81 \pm 66.85$ ). The differences between the groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). 【Conclusions】 Insulin insistance is increased in women with a history of recurrent pregnancy loss when they are in the first trimester pregnant again.

**Key words:** recurrent pregnancy loss; insulin insistance; first trimester pregnancy

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2010, 31(5): 676-680]

复发性流产在育龄期妇女的发生率约为 1% ~ 5%<sup>[1]</sup>, 其已知的病因包括遗传因素如夫妇染色体异常和胚胎染色体异常; 解剖因素如子宫畸形、宫颈机能不全、子宫肌瘤、宫腔粘连等; 内分泌因素如黄体功能不全、多囊卵巢综合征、高催乳素血症等; 感染因素如风疹病毒、巨细胞病毒、梅毒螺旋体感染等; 免疫因素如封闭抗体缺乏等, 但仍有 30% ~ 40% 的患者原因不明。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和/或高胰岛素血症是多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 的重要发病机制之一, 发生率高达 30% ~ 75%<sup>[2]</sup>, 而多项研究表明 PCOS 病人的早期自然流产率明显增高<sup>[3]</sup>。胰岛素抵抗和复发性流产是否相关是一个值得探讨的课题。为此本研究横断面分析复发性流产史患者与正常妇女妊娠早期的胰岛素抵抗状况。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

为 2008 年 6 月至 2009 年 11 月在我院就诊的孕妇 130 例, 年龄 23 至 40 岁, 孕龄 5 至 13 周, 其中连续两次或两次以上孕早期自然流产史, 且排除了遗传、解剖、感染、免疫等因素的 82 例为观察组, 无不良孕产史的 48 例作为对照组。除外已确诊的糖尿病及糖耐量受损的病人以及最近半年服用影响糖代谢药物者, 其中观察组有 PCOS 病史者 6 例, 对照组有 PCOS 病史者 9 例。

### 1.2 研究方法

1.2.1 葡萄糖耐量试验及胰岛素释放试验方法 葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 前 3 d 正常饮食, 禁食 8 ~ 14 h 后于清晨抽取肘静脉血检测空腹血糖及空腹胰岛素, 然后将葡萄糖粉 82.5 g (含纯葡萄糖 75 g) 溶于 250 mL 水中, 5 min 内喝完, 开始服糖水后 1、2、3 h 时抽静脉血测血浆葡萄糖和胰岛素。

1.2.2 检测方法 血糖测定采用己糖激酶终点法; 胰岛素测定采用免疫发光法, 检测仪器为德国 SIEMENS 公司的 IMMULITE2000 型检测仪及其配套试剂。

1.2.3 计算指标 ①胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment insulin resistance, HOMAIR): 空腹血糖  $\times$  空腹胰岛素 / 22.5, HOMAIR 值越大, 胰岛素抵抗越重。②混合胰岛素敏感度 (insulin sensitivity index composite, ISIcomp) =  $10\ 000 / \sqrt{(FPG \times FPI) \times (1, 2, 3\ h\ 血糖平均值) \times (1, 2, 3\ h\ 胰岛素平均值)}$ , ISIcomp 值越小, 胰岛素抵抗越重。③胰岛  $\beta$  细胞分泌功能指数 (HOMA- $\beta$ ):  $20 \times$  空腹胰岛素 / (空腹血糖 - 3.5), 反映胰岛素分泌功能; ④  $I_{60}/I_0$  表示 1 h 胰岛素与空腹胰岛素比值;  $\Delta I_{60}/\Delta G_{60}$  表示 1 h 胰岛素增值与 1 h 血糖增值比值 ( $\Delta I_{60} = 1\ h$  胰岛素 - 空腹胰岛素,  $\Delta G_{60} = 1\ h$  血糖 - 空腹血糖);  $I_{60}/I_0$ :  $I_{60}/\Delta G_{60}$  均反映胰岛  $\beta$  细胞分泌功能; ⑤血糖曲线下面积 (area under the curve of glucose, AUCG): 空腹血糖 / 2 + 1 h 血糖 + 2 h 血糖 + 3 h 血糖 / 2; ⑥胰岛素曲线下面积 (area under the curve of insulin, AUCI): 空腹胰岛素 / 2 + 1 h 胰岛素 + 2 h 胰岛素 + 3 h 胰岛素 / 2; ⑦ AUCI/AUCG 即胰岛素曲线下面积与血糖曲线下面积比值, 比值越高, 胰岛素抵抗越重。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 进行统计分析, 组间变量服从正态分布及方差齐性采用  $t$  检验, 方差不齐采用校正的  $t$  检验, 用均数  $\pm$  标准差表示; 对于不服从正态分布的资料取其自然对数, 若服从正态分布采用  $t$  检验, 若仍不服从正态分布采用秩和检验; 检验水准取  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 观察组与对照组一般情况的比较

结果显示: 观察组和对照组的年龄、体质量、

身高、体质指数(BMI)相比无统计学差异,  $P > 0.05$ , 结果见表 1。

表 1 观察组与对照组一般情况的比较

Table 1 Demographic characteristics of the patients ( $\bar{x} \pm s$ )

Items	Observation Group ( $n = 82$ )	Control Group ( $n = 48$ )
Age (years)	30.5 $\pm$ 3.9	29.3 $\pm$ 4.1
Height (cm)	160.0 $\pm$ 4.5	160.5 $\pm$ 4.9
Weight (kg)	54.7 $\pm$ 7.9	53.7 $\pm$ 7.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.3 $\pm$ 3.0	21.1 $\pm$ 2.8

## 2.2 观察组与对照组糖代谢及胰岛素抵抗情况的比较

由表 2 可见: 观察组和对照组 OGTT 的空腹血糖、空腹及 1 h 胰岛素、HOMA-IR 差别无统计学意义,  $P > 0.05$ ; 观察组的 1 h、2 h、3 h 血糖、2 h、3 h 胰岛素、AUCG、AUCI、HOMA- $\beta$  大于对照组, ISIcomp 小于对照组,  $P < 0.05$ , 差别有统计学意义。

## 3 讨论

过去人们对复发性流产病人是否存在胰岛素抵抗这一问题关注较少, 一般仅常规检查空腹血糖, 最多对一些有糖尿病高危因素如糖尿病家族史、PCOS 病史的病人进行 OGTT 检查, 而很少关注她们是否存在胰岛素抵抗。胰岛素抵抗是指机体生理水平的胰岛素促进器官、组织和细胞对葡萄糖吸收和利用效能下降的一种代谢状态, 即正常或高血糖情况下, 胰岛素水平高于正常或不低于正常。我们的研究显示流产组 OGTT 后 1 h、2 h、3 h 血糖显著升高, 2 h、3 h 胰岛素也明显增高, 血糖曲线下面积和胰岛素曲线下面积均增加, AUCI/AUCG 比值上升, 混合胰岛素敏感度 (ISIcomp) 下降, 提示复发性流产患者存在胰岛素抵抗<sup>[4]</sup>。观察组与对照组相比  $I_{60}/I_0$  无显著差别, 而 HOMA- $\beta$  大于对照组, 均说明观察组胰岛  $\beta$  细胞分泌功能无明显减退。

我们的资料表明, 观察组妊娠早期胰岛素抵抗较对照组显著增加, 主要表现为 OGTT 后 1 h、2 h 及 3 h 的血糖及胰岛素水平增加, 血糖曲线下面积和胰岛素曲线下面积增加, 而空腹血糖、空腹胰

表 2 观察组与对照组血糖胰岛素抵抗水平的比较

Table 2 Comparison of IR between the two groups

Items	Observation Group ( $n = 82$ )	Control Group ( $n = 48$ )
FPG (mmol/L)	4.56 $\pm$ 0.39	4.63 $\pm$ 0.40
1 h glucose (mmol/L)	9.21 $\pm$ 2.14	7.96 $\pm$ 1.93 <sup>1)</sup>
2 h glucose (mmol/L)	7.62 $\pm$ 1.98	6.70 $\pm$ 1.69 <sup>1)</sup>
3 h glucose (mmol/L)	5.97 $\pm$ 1.79	4.77 $\pm$ 1.70 <sup>1)</sup>
FI (mU/L)	6.94 $\pm$ 4.24	5.66 $\pm$ 3.18
1 h insulin (mU/L)	98.42 $\pm$ 56.14	79.27 $\pm$ 32.97
2 h insulin (mU/L)	98.39 $\pm$ 67.94	68.22 $\pm$ 31.86 <sup>1)</sup>
3 h insulin (mU/L)	59.45 $\pm$ 49.53	34.25 $\pm$ 25.44 <sup>1)</sup>
HOMA-IR	1.44 $\pm$ 1.02	1.17 $\pm$ 0.71
HOMA- $\beta$	145.51 $\pm$ 114.42	111.68 $\pm$ 74.55 <sup>1)</sup>
AUCG (mmol/L·h)	22.16 $\pm$ 4.53	19.38 $\pm$ 3.95 <sup>1)</sup>
AUCI (mU/L·h)	227.28 $\pm$ 138.50	162.68 $\pm$ 66.38 <sup>1)</sup>
$I_{60}/I_0$	18.05 $\pm$ 13.67	17.04 $\pm$ 10.19
$I_{120}/I_0$	18.33 $\pm$ 19.03	15.03 $\pm$ 9.57
$\Delta I_{60}/\Delta G_{60}$	19.75 $\pm$ 25.74	26.77 $\pm$ 56.58
$\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$	33.38 $\pm$ 27.10	35.36 $\pm$ 60.83
AUCI/AUCG	10.08 $\pm$ 5.36	8.34 $\pm$ 2.98
ISIcompObservation	99.83 $\pm$ 55.18	126.81 $\pm$ 66.85 <sup>1)</sup>

FPG = fasting plasma glucose; FI = fasting insulin; HOMA-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance index; HOMA- $\beta$  = homeostasis model assessment  $\beta$  function; AUCG = area under the curve of glucose; AUCI = area under the curve of insulin;  $I_{60}/I_0$  = 1-hour insulin to 1-hour glucose;  $\Delta I_{60}/\Delta G_{60}$  = 1-hour insulin increase to 1-hour glucose increase;  $I_{120}/I_0$  = 2-hour insulin to fast insulin;  $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$  = 2-hour insulin increase to 2-hour glucose increase ISIcomp = composite insulin sensitivity index; 1) means that the difference is statistically significant between the two groups.

胰岛素、HOMA-IR 并无显著差别。这意味着仅仅检查空腹血糖和空腹胰岛素不能很好地发现一些复发性流产病人中存在的胰岛素抵抗。肝脏与周围组织(如肌肉、脂肪)的胰岛素抵抗程度往往有“分离”现象, 肝脏 IR 主要表现为空腹血糖升高, 而周围组织 IR 主要表现为糖负荷后血糖升高。HOMA-IR 是以肝脏胰岛素敏感性推测整体胰岛素的敏感性, 反映的主要是在空腹状态下胰岛素抵抗的程度, 而我们的研究对象多表现为糖负荷后血糖升高, 说明他们外周组织胰岛素抵抗程度大于肝脏, 呈现出血糖及胰岛素峰值后延, 因此用 HOMA-IR 会低估机体的胰岛素抵抗程度。ISIcomp 将肝脏及外周的胰岛素抵抗整合在一起, 可以更好地反映全身的胰岛素抵抗程度<sup>[5]</sup>。因此我们认为 HOMA-

IR结合 OGTT 后血糖和胰岛素的曲线下面积及 ISIcomp 可以更好地反映患者存在的胰岛素抵抗和糖代谢异常的变化特点。近年有一些研究表明,对于 PCOS 病人孕前或孕期应用胰岛素增敏药物如二甲双胍可以明显降低早期自然流产率<sup>[6-8]</sup>, Khatlab 等<sup>[6]</sup>对 120 例 PCOS 患者妊娠期继续服用二甲双胍 1~2 g/d,其流产率为 11.6%,而对照组 80 人妊娠后未继续服用二甲双胍,流产率为 36.3%。Nawaz 等<sup>[7]</sup>研究表明,孕前及孕期继续应用二甲双胍的 119 例 PCOS 病人较 78 例孕期停用者早期自然流产率明显降低(8.8% vs. 29.4%)。耿英桥选取 166 例非 PCOS 的复发性流产的病人进行胰岛素释放试验,对于存在胰岛素抵抗者,实验组 38 例给予二甲双胍治疗,对照组 33 例未给予二甲双胍治疗,结果实验组和对照组的流产率分别为 21.43%、80.56%,差别有统计学意义<sup>[9]</sup>,由此也说明自然流产与胰岛素抵抗增加有关。

Craig 等<sup>[10]</sup>人选取 74 例有复发性流产史的病人,检查她们非孕时的空腹血糖和胰岛素,发现有复发性流产史的病人胰岛素抵抗发生率增高。随后 Li 等<sup>[11]</sup>人对 107 例接受辅助生殖治疗的病人进行的一项队列研究认为胰岛素抵抗可能是独立于 PCOS 及肥胖之外的引起自然流产的独立的危险因素;Zolghadri 等<sup>[12]</sup>的研究发现 164 例有复发性流产史的病人糖耐量受损的发病率为 17.6%,而 74 例有至少两次足月妊娠史的妇女糖耐量受损的发病率为 5.4%。Diejomaoh 等<sup>[13]</sup>人选取 35 例连续 3 次自然流产史的妇女为研究对象进行与 Craig 相同的试验,结果显示虽然观察组的空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗的比例高于对照组,但差异无统计学意义。上述研究均为非孕患者的检验结果,而我们对有复发性流产史的病人于妊娠早期进行研究,不仅检测空腹血糖、胰岛素水平,而且行 OGTT 及胰岛素释放试验,了解其胰岛素抵抗的程度并与普通孕妇进行比较,尚未检索到有相同的研究报道。

观察组和对照组的年龄、身高、体质量、BMI 差异均无统计学意义,表明两组具有可比性。由于观察组进行 OGTT 时还未开始安胎治疗,故可排除安胎药物对胰岛素抵抗的影响。观察组中大部分并非为 PCOS 病人,此点说明有不明原因反复流产史的病人可能与胰岛素抵抗有关,而并非一定存在 PCOS。另一方面,PCOS 患者有较高的胰岛

素抵抗发生率,也许有些病人的确存在 PCOS 但尚未得到诊断,故有反复流产史的病人应进一步进行 PCOS 相关检查,如雄激素水平,阴道 B 超检查,以明确有无 PCOS。

胰岛素抵抗引起孕早期流产的机制尚未清楚,可能有以下原因:Jakubowicz 等<sup>[14]</sup>发现高胰岛素血症使孕早期免疫抑制性糖蛋白(Glycodelin)和胰岛素样生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)的浓度降低,从而增加孕早期流产的几率,Glycodelin 可以抑制子宫内膜对胚胎的免疫反应而有利于受精卵植入,IGFBP-1 有利于围植入期胚胎和母体的粘着,胰岛素可以负性调节其浓度,致使流产风险增加。高胰岛素血症还可上调血浆纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)的水平,诱发绒毛血栓形成,影响胎盘血供,使滋养层发育不良,导致流产<sup>[15]</sup>。

总之,我们的研究显示,有不明原因复发性流产史的病人早期妊娠时胰岛素抵抗程度较无不良孕史的病人增加,但空腹血糖及胰岛素差异却无统计学意义,因此我们认为对于此类病人准备再次怀孕前或者一旦怀孕后应该进行糖耐量检查及胰岛素释放试验,了解是否存在糖耐量异常及胰岛素抵抗,对于有明显胰岛素抵抗者通过改善生活方式或医学干预降低胰岛素抵抗程度,对防止再次发生流产可能有积极意义。

#### 参考文献:

- [1] 朱梅,华苓. 原因不明复发性流产的免疫因素研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志,2009,36(3):193-195.
- [2] 张以文. 多囊卵巢综合征 [M]//曹泽毅. 中华妇产科学. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2004:2453
- [3] Homburg R. Pregnancy complications in PCOS [J]. Clin Endocrin Metab, 2006, 20(2): 281-292.
- [4] 邓尚平. 胰岛素抵抗的临床测定方法和评价 [M]//李秀钧. 代谢综合征:胰岛素抵抗综合征. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2007:91-98.
- [5] 李 华,龚艳春,贾伟平等. 三种简易胰岛素敏感性指数在糖耐量异常时的可靠性 [J]. 高血压杂志,2004, 12(3):204-206.
- [6] Khatlab S, Mohsen IA, Foutouh IA, et al. Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome [J]. Gynecol Endocrinol, 2006, 22 (12): 680-684.
- [7] Nawaz FH, Rizvi J. Continuation of metformin reduces early pregnancy loss in obese Pakistani women with polycystic ovarian syndrome [J]. Gynecol Obstet Invest,

- 2009, 69(3): 184-189.
- [8] 罗璐, 王琼, 周灿权, 等. 达英-35联合二甲双胍预防治疗多囊卵巢综合征患者早期流产的影响[J]. 生殖与避孕, 2009, 29(9): 609-612.
- [9] 耿英桥. 胰岛素抵抗与习惯性流产的相关性研究[J]. 河北医药, 2009, 31(11): 1318-1319.
- [10] Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss [J]. *Fertil Steril*, 2002, 78(3): 487-490.
- [11] Li T, Huan S, Qun L, et al. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(4): 1430-1433.
- [12] Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, et al. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: a prospective clinical study [J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(3): 727-730.
- [13] Diejomaoh M, Jirous J, Azemi M, et al. Insulin resistance in women with recurrent spontaneous miscarriage of unknown aetiology [J]. *Med Princ Pract*, 2007, 16(2): 114-118.
- [14] Jakubowicz DJ, Essah PA, Seppala M, et al. Reduced serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein-1 in women with polycystic ovary syndrome during first trimester of pregnancy [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(2): 833-839.
- [15] Yenicesu GI, Cetin M, Ozdemir O, et al. A prospective case-control study analyzes 12 thrombophilic gene mutations in Turkish couples with recurrent pregnancy loss [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63(2): 126-136.

(编辑 张恩健)

(上接第 651 页 from page 651)

- 瘤学杂志, 2009, 14(3): 259-271.
- [2] Plastars JP, Kim SH, Liu YY, et al. Cell cycle-dependent and schedule-dependent antitumor effects of sorafenib combined with radiation [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(19): 9443-9454.
- [3] Daniel R, Ramcharan J, Rogakou E, et al. Histone H2AX is phosphorylated at sites of retroviral DNA integration but is dispensable for postintegration repair [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 45810-45814.
- [4] Wilson GD, Suen A, Robertson J, et al. Sorafenib and radiation: A promising combination in colorectal and pancreas cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15s): e14622.
- [5] Liu L, Cao Y, Chen C, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5 [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(24): 11851-11858.
- [6] Vakifahmetoglu H, Olsson M, Zhivotovsky B. Death through a tragedy: mitotic catastrophe [J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(7): 1153-1162.
- [7] Abraham RT, Tibbetts RS. Cell biology. Guiding ATM to broken DNA [J]. *Science*, 2005, 308(5721): 510-511.
- [8] Celeste A, Fernandez-Capetillo O, Kruhlak MJ, et al. Histone H2AX phosphorylation is dispensable for the initial recognition of DNA breaks [J]. *Nat Cell Biol*, 2003, 5(7): 675-679.
- [9] Kao GD, Jiang Z, Fernandes AM, et al. Inhibition of phosphatidylinositol-3-OH kinase/Akt signaling impairs DNA repair in glioblastoma cells following ionizing radiation [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(29): 21206-21212.
- [10] Aten JA, Stap J, Krawczyk PM, et al. Dynamic of DNA double-strand breaks revealed by clustering of damaged chromosome domains [J]. *Science*, 2004, 303(5654): 92-95.
- [11] Sedelnikova OA, Rogakou EP, Panyutin IG, et al. Quantitative detection of (125) IdU-induced DNA double-strand breaks with gamma-H2AX antibody [J]. *Radiat Res*, 2002, 158(4): 486-492.
- [12] Olive PL, Banáth JP. Phosphorylation of histone H2AX as a measure of radiosensitivity [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(2): 331-335.
- [13] Klokov D, Macphail SM, Banáth JP, et al. Phosphorylated histone H2AX in relation to cell survival in tumor cells and xenograft sexposed to single and fractionated doses of X-rays [J]. *Radiother Oncol*, 2006, 80(2): 223-229.

(编辑 张恩健)