

多囊卵巢综合征的小鼠模型*

赖 灏 于秋晓 康继宏[△]

(北京大学医学部生理学与病理生理学系, 北京 100191)

摘要 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄女性最常见的生殖内分泌紊乱性疾病之一,其主要的临床特征包括多毛、不排卵或稀发排卵、高雄激素血症、多囊化卵巢、肥胖、血脂紊乱和胰岛素抵抗等生殖和代谢异常两方面。理想的 PCOS 动物模型应同时具有类 PCOS 患者的生殖和代谢异常表型,从而为更好地理解 PCOS 的病理机制提供研究工具。本文综述了目前常用的 PCOS 小鼠模型,并总结了不同模型的生殖与代谢特征。

关键词 多囊卵巢综合征;小鼠模型;生殖特征;代谢特征

中图分类号 R711

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是女性不孕不育的主要原因之一,在育龄女性中的发病率为 5% ~ 10%,在无排卵性不孕女性中的发病率约为 75%。PCOS 从最初被报道至今已有 80 多年的历史,但由于其复杂的临床表型,一直很难制定统一的诊断标准。2003 年由欧洲人类生殖和胚胎学会/美国生殖医学会(ESHRE/ASRM)共同制定了鹿特丹标准,成为目前临床诊断 PCOS 的金标准,即符合以下三项中至少两项,并排除其他疾病时可确诊为 PCOS:(1)稀发排卵和(或)不排卵;(2)临床和(或)生化有高雄激素表现;(3)超声检查发现卵巢多囊样改变。

PCOS 是一种高度异质性疾病,其复杂的临床表现可分为生殖和代谢两方面。生殖方面的表现包括卵泡发育障碍、稀发排卵或不排卵、高雄激素血症及其引发的痤疮和多毛症、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)分泌异常等;代谢方面主要表现为肥胖、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、脂肪细胞肥大、血脂异常和脂肪肝等,同时,病人患心血管疾病、2 型糖尿病和代谢综合征等的风险显著增加。PCOS 的病因不明,已有研究显示其发病机制可能为以下几个方面:(1)高雄激素血症和/或雄激素活性升高;(2)垂体 LH 的分泌增加,同时 FSH 水平相对降低;(3)胰岛素抵抗、高胰岛素血症以及肥胖;(4)交感神经兴奋性升高;(5)基因缺陷^[1]。

为了更好地了解 PCOS 的病理机制,并为今后改善 PCOS 的治疗提供实验依据,实验室工作中需

要一种能够模拟 PCOS 患者临床表型和特征的动物模型。在过去的几十年里,PCOS 的动物模型主要由人工诱导而成,其中以人工注射雄激素诱导的 PCOS 模型最为常见。利用猴子所诱导的 PCOS 模型无疑非常接近于人类,但这类动物的生殖和怀孕周期长,花费昂贵,且不易操作,因此绝大部分的研究选择利用大鼠和小鼠作为模式动物。大、小鼠生殖周期短、动物易于操作,且基因背景相对稳定。同大鼠相比,一系列的转基因小鼠和基因敲除小鼠能帮助阐明某种基因在 PCOS 病理机制中的作用,从而为 PCOS 的研究提供有力工具。因此本文列举了目前常用的 PCOS 小鼠模型,并总结了不同模型的生殖与代谢特征。

一、雄激素诱导的 PCOS 小鼠模型

高雄激素血症不仅是 PCOS 患者最为突出的特征之一,也在 PCOS 的发生发展中起着中心作用,影响了患者的生殖和代谢表型。自 1962 年 Mahesh 和 Greenblatt 从 PCOS 患者的卵巢中分离出了雄激素以后,雄激素就开始用于诱导 PCOS 动物模型。雄激素主要包括三种:睾酮(testosterone, T),脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)和双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT),其中睾酮的生物活性最强。

(一) 睾酮(testosterone, T) 睾酮是一种主要

* 973 计划(2013CB945202)和国家自然科学基金(81100398, 81270943, 81471077)资助课题

[△] 通讯作者

由男性睾丸或者女性卵巢分泌的雄激素,少量睾酮也可由肾上腺的网状带分泌。在体内睾酮会直接作用于雄激素受体,或者先转化为 DHT 然后作用于雄激素受体,此外,睾酮也能转化成雌二醇作用于雌激素受体从而发挥功能。睾酮诱导的 PCOS 模型主要集中在绵羊^[2]、猴子和大鼠(Demissie 等, 2008),而不常用于小鼠模型。在小鼠中,仅有报道在怀孕晚期或新生鼠阶段给予睾酮的研究。Keisler 等发现对怀孕 13~18 天的 NZB/W 母鼠给予 0.75 毫克的睾酮后并没有引起子代小鼠卵巢功能的紊乱,小鼠卵巢形态正常且有黄体(Keisler 等, 1991)。Edwards 等(1971)在新生 Swiss 小鼠出生后的前三天里每天给予 100 微克的睾酮或者丙酸睾酮可以导致小鼠不排卵、排卵紊乱和卵巢多囊化(Edwards 等, 1971),但该研究未检测代谢方面的变化。另外,有研究显示对 5 天大的新生小鼠给予 1 毫克高剂量的睾酮,小鼠可以在 9 周时表现出卵巢多囊化、黄体缺少和不孕(Kamijo 等, 1994)。以上的方法虽然并不都能够成功诱导出 PCOS 的表型,但是新生小鼠注射睾酮后还是表现出了一些 PCOS 生殖方面的特征,比如不排卵和卵巢多囊化等,但缺少代谢方面的数据。

(二) 脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) DHEA 是一种主要在肾上腺合成的雄激素,大部分 DHEA 被硫酸化为 DHEA 硫酸盐(DHEAS)而释放入血,因此 DHEAS 的水平有效地反映出 DHEA 的合成,研究报道至少 20%~30% PCOS 患者血清中 DHEAS 的水平升高(Goodarzi 等, 2014)。Roy 等(1962)首先在 22~23 天龄的大鼠中注射 DHEA,连续注射 36 天后发现 10 和 30 毫克/公斤体重/日的剂量可引起大鼠的卵巢多囊化。Motta 和他的同事用 25 天龄的 BALB/c 小鼠,以每天 6 毫克/100 克(DHEA/体重)的剂量连续注射 20 天得到 PCOS 小鼠模型^[3]。该模型小鼠表现出生殖能力低下、卵巢多囊化,同时卵巢中闭锁卵泡增多;多囊化卵泡的膜细胞层变薄,颗粒细胞变紧密;血液中的雄激素、雌激素和孕酮水平升高,卵巢的前列腺素 E(PGE)水平降低。小鼠的体重和空腹血糖水平正常,但空腹胰岛素水平升高。Motta 等的另一篇文章显示:DHEA 的处理可导致体重增加,胰岛素抵抗等代谢特征^[3],这些相互矛盾的结果可能与实验条件的变化有关。Motta 等还对这种动物模型的免疫系统进行了分析,发现 DHEA 处理可导致小鼠卵巢 T

淋巴细胞的浸润增加,提示免疫水平的改变可能与 PCOS 的发生与发展有一定的关系。目前有很多关于 PCOS 患者免疫水平变化的报道,包括炎症因子 C 反应蛋白和可溶性 CD40 配体水平的增加等^[4]。这种炎症状态是非肥胖依赖的,但是与胰岛素抵抗有很强的相关性^[5]。胰岛素抵抗导致血糖升高,高血糖可以启动和调节巨噬细胞,从而引起慢性炎症。在非肥胖 PCOS 患者中,口服葡萄糖可以上调巨噬细胞 NF- κ B 的表达(Gonzalez 等, 2005)。但 PCOS 患者的炎症反应与胰岛素抵抗之间的关系复杂,还需进一步的研究。

最近的一篇研究指出:不同基因背景的小鼠对 DHEA 诱导的反应存在一定的差异。Dowling 等^[6]的研究表明 DHEA 在 C57BL/6J 背景下诱导的 PCOS 小鼠模型比 BALB/c 背景下诱导的小鼠在代谢方面更接近于 PCOS 患者,DHEA 诱导的 C57BL/6J 小鼠表现出一定的糖耐量异常和轻度的体重增加。因此他们建议 C57BL/6J 品系在 PCOS 的研究中优于 BALB/c 品系小鼠,能够提供一个更为强大的实验平台。另有研究指出:21 天龄的 C57BL/6J 小鼠用 DHEA 连续处理 90 天并不能诱导出 PCOS 的表型^[7],提示 DHEA 的处理时间和诱导时程在建立 PCOS 小鼠模型时的重要性。

高脂饮食(high fat diet, HFD)不仅可以诱导糖尿病和肥胖,而且还可导致卵巢的脂毒性和不孕^[8]。因此我们在实验中用 DHEA(6 毫克/100 克)对 25 天龄的 C57BL/6J 雌鼠连续处理 20 天时,同时给予小鼠 60% 的高脂饮食^[9]。实验结果表明 DHEA 与 HFD 的联合应用诱导出了 PCOS 的生殖表型,即:性周期紊乱,多数小鼠的性周期停留在某一个或者两个时期,这与 PCOS 患者的月经周期紊乱相一致;血清中的雄激素水平明显升高;形态学检测显示卵巢呈现明显的多囊化、颗粒细胞层变薄、封闭卵泡增加、黄体数量减少,提示排卵减少或不排卵。另一方面, DHEA 加 HFD 诱导的小鼠体重明显增加,与临床上 PCOS 患者多伴有肥胖相对应。胰岛素抵抗一直被视为 PCOS 患者除高雄激素血症外的另一重要特征和发病因素,在 PCOS 的发生和发展中都起着至关重要的作用。DHEA 与 HFD 的联合应用成功地在小鼠中诱导出了胰岛素抵抗和糖耐量异常的表型。同时,小鼠还表现出了类 PCOS 患者的高脂血症、肝脏脂质的沉积和脂肪细胞增大等现象。

综上所述,用 DHEA 对 25 天龄的 C57BL/6J 雌鼠处理能够诱导出 PCOS 患者的生殖表型和部分代谢表型,如果同时给予 HFD 处理,则能够在此基础上诱导出更多的类 PCOS 患者的代谢表型。

(三) 双氢睾酮 (dihydrotestosterone, DHT)

DHT 是由睾酮经 5α -还原酶催化而产生的一种不能被转化为雌激素的雄激素。文献报道在小鼠的怀孕期和青春期两个时期,DHT 被用于诱导 PCOS 的动物模型。在母鼠怀孕的第 16~18 天给予 250 微克 DHT 处理可以导致子代雌性小鼠的生殖功能紊乱^[10]。这种产前处理会导致小鼠在成年后表现出性周期紊乱,特别是性周期显著延长,而动情期则相对变短;卵巢形态改变,小的窦性卵泡增加,而黄体缺少,卵泡的颗粒细胞层变薄,膜细胞层有轻度的增厚,同时小鼠的生殖能力明显降低,血清中的睾酮和 LH 水平升高。另一方面,产前处理也诱导出了一系列的代谢特征,包括空腹血糖升高和糖耐量异常。这些异常不依赖于年龄,却与胰岛素的分泌有一定关系。组织分析还显示小鼠的脂肪细胞变大,而且肝脏脂质沉积^[7],但是体重和脂肪的重量比未改变。同时,研究者指出这种模型表现出了 GnRH 神经元的高反应性,GnRH 的分泌频率也加快,表明高雄激素水平可能改变了类固醇激素的反馈调节信号。

最近的一篇研究显示将含有 2.5 毫克 DHT 的缓释泵埋入 19 天龄的小鼠体内,连续处理 90 天后能诱导出与 PCOS 患者类似的生殖和代谢表型^[11]。这种 DHT 的长期处理导致小鼠的性周期紊乱、黄体缺失等表现,卵巢呈多囊样结构,同时卵巢中含有大量的闭锁卵泡、囊性空泡的膜细胞层增生、颗粒细胞层变薄,但是窦前卵泡和小的窦性卵泡的数量并未增加。卵巢的重量有升高的趋势,这与用同样方法处理的大鼠的结果相反,研究者认为这可能是与大鼠和小鼠最终的雄激素水平不一致有关。血清中雄激素水平明显升高,但是 LH 水平下降。DHT 的长期处理还导致小鼠的体重和脂肪含量增加、脂肪细胞的直径增大,以及脂肪因子分泌紊乱,其中主要是瘦素水平的降低和脂联素水平的升高。脂肪因子对于代谢和生殖的变化起着重要作用,例如瘦素能够诱导 LH 的分泌,同时抑制 FSH 诱导的芳香酶的表达,所以脂肪因子分泌的改变可能参与了 PCOS 的发生和发展过程。DHT 的长期处理还导致小鼠出现糖耐量异常,但是空腹血糖和胰岛素水平并未

改变。

DHT 作为一种常用的雄激素,其诱导的 PCOS 小鼠模型表现出了诸多与临床一致的表型,特别是 DHT 的长期处理可以使小鼠表现出 PCOS 的生殖和代谢两个方面的特征。但是 PCOS 的许多代谢紊乱特征,比如胰岛素敏感性下降、血脂紊乱、脂肪肝等尚未在此小鼠模型中报道。此外,该模型的诱导时程为 90 天,模型建立时小鼠约为 3.5 月龄,年龄也是研究者在选择小鼠模型时针对研究目的应考虑的一个因素。

二、雌激素和来曲唑诱导的 PCOS 小鼠模型

PCOS 小鼠模型除了常用雄激素来诱导外,还有一些其他方法,比如用雌激素或芳香酶抑制剂来曲唑来处理小鼠。

(一) 雌激素 (estrogens, E) 雌激素是雄激素在颗粒细胞中经芳香化酶 P450 催化转变而来的,对于女性正常的排卵和子宫功能的维持等起重要作用。有报道指出部分 PCOS 患者的雌激素水平升高。雌激素诱导的 PCOS 小鼠模型主要利用 5~7 天龄的新生小鼠^[12],通过每天皮下注射 20 微克的雌激素,使小鼠在成年后表现出卵巢多囊化和黄体缺少。Chapman 等主要对模型中免疫系统和生殖系统的关系进行了探讨,发现胸腺切除的小鼠注射雌激素后并不能引起卵巢多囊化和黄体缺少,说明免疫水平的改变与卵巢的形态和功能的变化有关,这一点也与前面所提及的 DHEA 诱导的 PCOS 模型中免疫水平发生了改变的结果相一致。然而研究中没有关于激素水平和代谢方面的数据。

(二) 来曲唑 来曲唑 (letrozole) 是一种芳香酶抑制剂,能够阻止雄激素转化为雌激素,使内源性的雄激素水平升高,因此来曲唑也被用于诱导 PCOS 的动物模型。对 21 天龄的雌鼠用 8 毫克来曲唑包埋缓释泵连续处理 90 天,可以导致小鼠性周期紊乱、稀发排卵和卵巢多囊化,同时卵巢有囊性出血,但是小鼠并没有表现出代谢方面的特征^[7]。

三、基因敲除小鼠和转基因小鼠的 PCOS 模型

现有研究认为 PCOS 具有一定的遗传相关性,但不是单基因遗传,而是表现为多基因的相关性。转基因动物在研究疾病的发生发展过程中已经成为一种重要的研究手段,能够为更好地理解某一基因在疾病发生发展过程的作用提供非常有效的方法。随着研究的不断深入,一些转基因动物也被报道具有类 PCOS 样的表型。

(一) 瘦素缺乏 (ob/ob) 和瘦素受体缺乏 (db/db) 的小鼠 瘦素是一种由脂肪细胞合成和分泌的激素,能够抑制食欲、促进能量消耗、调节代谢。瘦素水平升高也是 PCOS 患者的特点之一。由于瘦素可以直接刺激 GnRH 的分泌,而下丘脑的 GnRH 分泌异常也是 PCOS 患者的特征之一,所以有文献报道瘦素信号通路的改变可能参与了 PCOS 的发生发展。Ob/ob 小鼠 (Hamm 等, 2004) 和 db/db 小鼠 (Garris 等, 1989) 展示出一系列的类 PCOS 的生殖和代谢特征,如:成年的雌性小鼠表现出生殖能力低下、性周期紊乱、不排卵、封闭卵泡的数量增加。此外,ob/ob 小鼠血清中的雌激素、雄激素和孕激素水平还明显升高,FSH 的水平降低,但 db/db 小鼠的雌激素和孕激素水平都低于正常。同时,两种小鼠都表现出了肥胖、高血糖、糖耐量异常和高胰岛素血症等代谢表现。遗憾的是,这两种基因敲除小鼠都没有呈现卵巢多囊化。

(二) 阿片-促黑色素皮质神经元 (pro-opiomelanocortin neurons, POMC) 的瘦素受体和胰岛素受体选择性敲除 (IR/Lep^{POMC}) 小鼠 高胰岛素血症和高雄激素血症是 PCOS 患者最为常见的症状,对 PCOS 患者的生殖和代谢表型起着至关重要的作用。下丘脑的 POMC 神经元是机体调节能量代谢和糖稳态的高级神经中枢,胰岛素和瘦素受体在 POMC 神经元中也有较高的表达。下丘脑瘦素受体和胰岛素受体特异性敲除的小鼠 (IR/Lep^{POMC}) 表现出明显的代谢紊乱,包括基础胰岛素水平升高、糖耐量异常、胰岛素抵抗、体脂和体重都升高。同时,这种小鼠的 LH 和雄激素水平升高,卵巢的形态也发生了改变,与正常小鼠相比有较多的退化卵泡,偶尔也能见到囊性卵泡^[13,14]。研究者指出这种小鼠在体重和脂肪含量增加的同时也存在轻度的慢性炎症反应,这些炎症反应进一步影响了肝脏对糖代谢的调节、肌肉对胰岛素敏感性、脂肪功能的紊乱以及卵巢的形态学和功能的变化^[14]。

(三) 雌激素受体 (estrogen receptor, ER) α 敲除和芳香化酶 (aromatase, CYP19) 敲除小鼠 ER α 和 CYP19 敲除小鼠的本质都是小鼠体内的雌激素信号通路被破坏,所以这两种小鼠有很多相似的表型 (Britt 等, 2000, Couse 等, 1999), 比如:由于缺乏了雌激素的负反馈作用,导致 LH 的水平升高;卵巢表现出囊性出血、不排卵等。此外,CYP19 敲除小鼠表现出卵泡发育异常、大量的巨噬细胞和胶原纤

维沉积在卵巢,而 ER α 敲除的小鼠长期给予 GnRH 拮抗剂后则可以降低 LH 的水平,同时卵巢的多囊化也得到改善。

(四) 过表达人绒毛促性腺激素 (human chorionic gonadotrophin, hCG) β 亚基和促黄体生成素 (luteotropic hormone, LH) β 亚基小鼠 LH 分泌增加是 PCOS 的一个特征。hCG 与 LH 同属一个家族,他们共享一个 α 亚基,并且二者的受体非常相似。过表达 hCG β 或人 LH β 的小鼠表型在某些方面十分相似 (Matzuk 等, 2003, Risma 等, 1995), 都表现出排卵能力下降、不孕、血清雌激素水平升高、以及卵巢出现多囊化。hCG β 转基因雌鼠还表现出肾脏和膀胱变大,而 LH β 转基因小鼠则有雄激素水平升高、肥胖、腹部脂肪的沉积增加、胰岛素水平升高等代谢表型。同时,LH β 小鼠还存在一些与 PCOS 无关的表型,比如:垂体腺瘤、乳腺囊肿、卵巢肿瘤、卵巢中黄体数量增加等。这些结果说明 hCG 和 LH 有可能参与了 PCOS 的病因,尤其是卵巢多囊化的形成过程,但 hCG 和 LH 在 PCOS 的发生发展中的作用需进一步的研究。

(五) 过表达人纤溶酶原启动物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 小鼠 PAI-1 是丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员之一,与糖尿病、心血管疾病等有着密切的关系,常作为心血管和代谢性疾病的分子标志。纤溶酶系统和卵巢蛋白的动态水解过程有关,有数据显示 PCOS 患者血浆中 PAI-1 的水平升高。Devin 等在小鼠中通过过表达人 PAI-1,构建了 PAI-1 转基因小鼠。小鼠表现出许多 PCOS 患者生殖方面的特征,如:不排卵、黄体缺失,而且有 50% 以上的雌鼠出现了卵巢多囊化、卵巢膜细胞层增厚、颗粒细胞层变薄,雄激素水平也升高了 2 倍左右 (Devin 等, 2007)。这些数据表明过量 PAI-1 可能参与了 PCOS 的发生发展,特别是卵巢形态和功能的改变,但小鼠代谢方面的变化不明。

(六) 卵巢过表达神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 的小鼠 交感神经兴奋性增强被认为是 PCOS 的发病机制之一,肥胖、高胰岛素血症和阻塞性睡眠呼吸暂停等 PCOS 的症状都与交感神经过度兴奋有关。NGF 是一种神经营养因子,能够促进卵泡的发育和排卵,也是交感神经兴奋的分子标志之一。在 PCOS 患者的卵泡流出液和体外培养的 PCOS 患者原代颗粒细胞中检测出 NGF 的含量高于正常对照组。小鼠卵巢过表达 NGF 可以导致卵泡

在窦性卵泡期出现闭锁、凋亡增加、小的生长卵泡积累,LH 水平有轻度的持续性升高,这使卵巢多囊化的几率增加,表明 PCOS 患者的卵巢形态可能与卵巢 NGF 的含量有一定关系^[15]。同时,过表达 NGF 的小鼠还表现出对促性腺激素的高反应性、青春期延迟和生殖能力降低。最近,Wilson 等对这种卵巢过表达 NGF 小鼠(17NF 小鼠)的代谢方面进行了检测,发现 17NF 小鼠呈现体重增加、腹部脂肪相对于皮下脂肪分布增加、葡萄糖耐量异常和高胰岛素血症等代谢异常症状^[16]。这些结果提示卵巢过表达 NGF 可以诱导出 PCOS 的生殖与代谢方面的特征,同时也支持了交感神经过度兴奋是导致 PCOS 发生发展的原因之一的假说。

四、总结

目前的小鼠模型都模拟出了 PCOS 患者的部分临床症状,特别是生殖方面的缺陷,但还没有任何一种模型能够模拟出 PCOS 的所有临床特征。用不同

方法诱导的 PCOS 小鼠模型的总结(表 1),基因敲除小鼠和转基因小鼠的 PCOS 动物模型总结(表 2),可以看出每种模型各有其特点。尽管小鼠与人类在生殖方面存在很多区别,比如雌鼠的性周期为 4~5 天,一次可以排出 10~20 个卵细胞;而女性的月经周期平均为 28 天,通常一次只能排出一个卵细胞;小鼠的卵泡发育始于出生后,而人的卵泡发育始于青春期,等等,小鼠模型对于研究 PCOS 的病理机制还是具有非常重要的作用。选择合适的方法,使小鼠模型能够模拟出 PCOS 的所有临床特征将是未来 PCOS 动物模型工作中的一个挑战。此外,基因敲除小鼠,特别是组织特异性基因敲除小鼠的应用将为我们理解某一基因在 PCOS 病理机制中的作用提供有力的研究工具。由于 PCOS 是一种高度异质性疾病,因此针对实验目的选择一种或一种以上合适的小鼠模型,将对 PCOS 的研究至关重要。

表 1 不同方法诱导的 PCOS 小鼠模型的特征

诱导剂	处理时的年龄和诱导时间	生殖方面的表型	代谢方面的表型
睾酮(T)	新生鼠 1 天龄,3 天	排卵异常,卵巢多囊化	没有提及
	新生鼠 5 天龄,1 天	卵巢多囊化,黄体缺失	同上
脱氢表雄酮(DHEA)	青春期小鼠 25 天龄,20 天	1. 生殖能力降低,性周期紊乱,封闭卵泡增加	体重正常,空腹血糖正常,空腹胰岛素升高
		2. 卵巢多囊化,膜细胞层变薄,颗粒细胞层变实	注:另一文献提出,体重增加,胰岛素抵抗
		3. 雄激素、雌激素、孕酮水平升高,前列腺素 E 降低	
脱氢表雄酮+高脂饮食 DHEA+HFD	青春期小鼠 25 天龄,20 天	1. 性周期紊乱,黄体缺失,排卵减少	1. 体重和脂肪含量增加,脂肪细胞增大
		2. 卵巢多囊化,颗粒细胞层变薄,封闭卵泡增多	2. 胰岛素抵抗,糖耐量异常
		3. 雄激素水平增高	3. 血脂紊乱,肝脏脂质沉积增加
双氢睾酮(DHT)	怀孕第 16 天,3 天	1. 性周期延长,动情期相对缩短,黄体缺失	1. 空腹血糖升高,糖耐量异常
		2. 小的窦性卵泡增多,膜细胞层增厚,颗粒细胞层变薄	2. 脂肪细胞增大
		3. 雄激素和 LH 水平升高	3. 肝脏脂质沉积
	青春期小鼠 19 天龄,90 天	1. 性周期紊乱,黄体缺失,封闭卵泡增多	1. 体重增加,脂肪细胞增大
		2. 卵巢多囊化,膜细胞层增厚,颗粒细胞层变薄	2. 脂肪因子分泌紊乱
		3. 雄激素水平升高,LH 水平降低	3. 糖耐量异常
雌激素(E)	新生小鼠 5 天,3 天	卵巢多囊化,黄体缺失	没有提及
来曲唑	青春期小鼠 21 天,90 天	性周期紊乱,排卵减少 卵巢多囊化伴有出血	同上

表 2 不同转基因 PCOS 小鼠模型的特征

基因		生殖方面表型	代谢方面表型
基因敲除	ob/ob 小鼠、db/db 小鼠	生殖能力低下, 性周期紊乱 封闭卵泡增多, 不排卵 ob/ob 还有雄激素和孕酮水平升高, FSH 降低 db/db 雄激素和孕酮的水平则低于正常	肥胖, 高血糖, 糖耐量异常 高胰岛素血症
	IR/LER ^{POMC}	偶见囊性卵泡, 退化卵泡增多 雄激素和 LH 水平升高	胰岛素水平升高, 糖耐量异常 体重以及体脂含量增加
	ER α 、CYP19	卵巢囊性出血, 不排卵, LH 升高 同时, CYP19 敲除小鼠还有卵泡发育异常, 卵巢巨噬细胞和胶原纤维沉积	没有提及
基因过表达	hCGB、LH β	生殖能力低下, 不排卵, 卵巢多囊化 雄激素和雌激素水平升高	肥胖, 腹部脂肪增多 注: 同时存在一些非 PCOS 表型, 如卵巢肿瘤等
	PAI-1	不排卵, 黄体缺失, 50% 以上小鼠出现卵巢多囊化 膜细胞层增厚, 颗粒细胞层变薄, 雄激素升高	没有提及
	NGF	窦性卵泡封闭及凋亡增加, 生长卵泡增多 LH 轻度升高, 卵巢多囊化, 青春期推迟	同上

参 考 文 献

- Johansson J, Stener-Victorin E. Polycystic ovary syndrome: effect and mechanisms of acupuncture for ovulation induction. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013 : 762615.
- Padmanabhan V, Veiga-Lopez A. Sheep models of polycystic ovary syndrome phenotype. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 373 : 8 ~ 20.
- Solano ME, Sander VA, Ho H, et al. Systemic inflammation, cellular influx and up-regulation of ovarian VCAM-1 expression in a mouse model of polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Reprod Immunol*, 2011, 92 : 33 ~ 44.
- Fulghesu AM, Sanna F, Uda S, et al. IL-6 serum levels and production is related to an altered immune response in polycystic ovary syndrome girls with insulin resistance. *Mediators Inflamm*, 2011, 2011 : 389317.
- El-Mesallamy HO, Abd El-Razek RS, El-Refaie TA. Circulating high-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand are inter-related in a cohort of women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 168 : 178 ~ 182.
- Dowling AR, Nedorezov LB, Qiu X, et al. Genetic factors modulate the impact of pubertal androgen excess on insulin sensitivity and fertility. *PLoS One*, 2013, 8 : e79849.
- Caldwell AS, Middleton LJ, Jimenez M, et al. Characterization of reproductive, metabolic, and endocrine features of polycystic ovary syndrome in female hyperandrogenic mouse models. *Endocrinology*, 2014, 155 : 3146 ~ 3159.
- Wu LL, Dunning KR, Yang X, et al. High-fat diet causes lipotoxicity responses in cumulus-oocyte complexes and decreased fertilization rates. *Endocrinology*, 2010, 151 : 5438 ~ 5445.
- Lai H, Jia X, Yu Q, et al. High-Fat Diet Induces Significant Metabolic Disorders in a Mouse Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Biol Reprod*, 2014, 91 : 127;1 ~ 11.
- Moore AM, Prescott M, Campbell RE. Estradiol negative and positive feedback in a prenatal androgen-induced mouse model of polycystic ovarian syndrome. *Endocrinology*, 2013, 154 : 796 ~ 806.
- van Houten EL, Kramer P, McLuskey A, et al. Reproductive and metabolic phenotype of a mouse model of PCOS. *Endocrinology*, 2012, 153 : 2861 ~ 2869.
- Chapman JC, Min SH, Freeh SM, et al. The estrogen-injected female mouse: new insight into the etiology of PCOS. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009, 7 : 47 ~ 58.
- 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. *Cell Metab*, 2010, 11 : 286 ~ 297.
- Marino JS, Iler J, Dowling AR, et al. Adipocyte dysfunction in a mouse model of polycystic ovary syndrome (PCOS): evidence of adipocyte hypertrophy and tissue-specific inflammation. *PLoS One*, 2012, 7 : e48643.
- 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. *Endocrinology*, 2009, 150 : 2906 ~ 2914.
- 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. *Endocrinology*, 2014, 155 : 4494 ~ 4506.



知网查重限时 **7折** 最高可优惠 **120元**

本科定稿，硕博定稿，查重结果与学校一致

立即检测

免费论文查重: <http://www.paperyy.com>

3亿免费文献下载: <http://www.ixueshu.com>

超值论文自动降重: http://www.paperyy.com/reduce_repetition

PPT免费模版下载: <http://ppt.ixueshu.com>
