

多囊卵巢综合征-胰岛素抵抗大鼠子宫组织中PPARs异常表达与胰岛素抵抗的关系

魏巍¹, 陈艺华¹, 张秀智¹, 冷义福¹, 李纯¹, 尹天晓²

(1. 大连大学附属中山医院生殖医学中心, 大连 116001; 2. 大连大学, 大连 116001)

[摘要] 目的 探讨过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) 在 多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 伴胰岛素抵抗大鼠模型子宫组织中异常表达与胰岛素抵抗的关系。方法 将 40 只雌性 SD 大鼠随机分为正常对照组和 PCOS-胰岛素抵抗模型组, 采用胰岛素+人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotrophin, hCG) 皮下注射法建立大鼠 PCOS-胰岛素抵抗模型, 正常对照组注射等量生理盐水 (即 0.9%NaCl 溶液)。应用 ELISA 检测两组大鼠空腹胰岛素和空腹血糖水平, 并计算胰岛素抵抗指数。取大鼠子宫组织行 HE 染色, 免疫组织化学法检测 PPARs 表达水平, 蛋白质印迹法检测 PPARs、胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS)、葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT-4) 和胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1) 等蛋白表达。结果 模型组大鼠血清空腹胰岛素、空腹血糖和稳态胰岛素评价指数显著高于正常对照组 ($P<0.05$)。子宫组织 HE 染色提示, 正常对照组大鼠子宫组织形态正常, 模型组大鼠子宫内膜出现不同程度的增生性改变, 腺腔变小, 腺体数目减少, 排列松散。免疫组织化学显示, PPARs 的 3 种亚型 PPAR α 、PPAR β 及 PPAR γ 在大鼠子宫组织中均有表达, 模型组 PPAR α 和 PPAR γ 的表达下调 ($P<0.05$), PPAR β 在两组间的表达差异无统计学意义 ($P>0.05$)。蛋白质印迹法检测结果显示, 模型组大鼠子宫组织 PPAR α 、PPAR γ 、IRS 和 GLUT-4 的表达显著低于正常对照组 ($P<0.05$), 而 IGF-1 表达高于正常对照组 ($P<0.05$)。结论 在 PCOS-胰岛素抵抗大鼠子宫组织中 IRS、GLUT-4 表达下调, 而 IGF-1 表达上调, 证实子宫组织层面存在胰岛素抵抗, 可能与 PCOS 大鼠子宫组织 PPAR α 、PPAR γ 表达下调相关。

[关键词] 过氧化物酶体增殖物激活受体; 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; 子宫组织; 大鼠

[中图分类号] Q95-33; R711.75 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2021)05-0435-08

Relationship Between the Abnormal Expression of PPARs and Insulin Resistance in Uterus of Rats with Polycystic Ovary Syndrome and Insulin Resistance

WEI Wei¹, CHEN Yihua¹, ZHANG Xiuzhi¹, LENG Yifu¹, LI Chun¹, YIN Tianxiao²

(1. Reproductive Medicine Center, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, China;

2. Dalian University, Dalian 116001, China)

Correspondence to: CHEN Yihua, E-mail: yihua5297@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between abnormal expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and insulin resistance in the uterine tissues of rats with polycystic ovary syndrome and insulin resistance (PCOS-IR). **Methods** Forty female SD rats were randomly divided into normal control and PCOS-IR model groups. PCOS-IR models were established by subcutaneous injection

[基金项目] 大连市医学科学研究计划项目(1811101)

[作者简介] 魏巍(1972—), 女, 博士, 副主任医师。从事专业: 生殖医学。E-mail: visa0451@163.com

[通信作者] 陈艺华(1989—), 女, 硕士, 主治医师。从事专业: 生殖医学。E-mail: yihua5297@163.com

of insulin and human chorionic gonadotropin (INS+hCG) method, and rats in the normal control group were injected with equal amounts of normal saline. Fasting insulin (FINS) and fasting plasma glucose (FPG) levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated. Uterine tissues of rats were stained with hematoxylin-eosin (HE), PPARs were detected by immunohistochemistry, and the expressions of PPARs, insulin receptors (IRS), glucose transporter 4 (GLUT-4), and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) were detected by Western blotting. **Results** FPG and FINS levels and HOMA-IR in the model group were significantly higher than those in the normal control group ($P < 0.05$). HE staining of uterine tissues showed that the endometrium of the normal control group was normal, and the endometrium of the model group showed different degrees of proliferative changes, the glandular cavity became smaller, the number of glands decreased, and the arrangement was loose. Immunohistochemistry showed that three subtypes of PPARs (PPAR α , PPAR β , and PPAR γ) were expressed in the rat uterus. The expression of PPAR α and PPAR γ in the rat uterus was down-regulated in the model group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in the expression of PPAR β between the two groups ($P > 0.05$). Western blotting results showed that the expression of PPAR α , PPAR γ , IRS, and GLUT-4 in the rat uterus of the model group was significantly lower than that of the normal control group ($P < 0.05$), while the expression of IGF-1 was higher than that of the normal control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of IRS and GLUT-4 is down-regulated and the expression of IGF-1 is up-regulated in the uterine tissue of PCOS-IR rats. The existence of IR is confirmed in the uterine tissue of PCOS-IR rats, and it may be related to the down-regulation of PPAR α and PPAR γ expression in the uterine tissues.

[Key words] Peroxisomal proliferator-activated receptors; Polycystic ovary syndrome; Insulin resistance; Uterine tissue; Rat

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种影响生殖和代谢的内分泌紊乱性疾病^[1]。除了稀发排卵或无排卵、高雄激素等表现, PCOS 患者常伴有胰岛素抵抗 (insulin resistance), PCOS 合并胰岛素抵抗的患者比例高达 50%~70%^[2]。PCOS 患者排卵障碍和内分泌异常可影响子宫内膜正常的周期性变化, 导致子宫内膜分泌反应不良, 甚至表现为不同程度的增生, 从而影响胚胎着床, 导致妊娠率降低和流产率升高, 患子宫内膜癌的风险增加^[3-4]。应用胰岛素增敏剂是目前临床治疗 PCOS-胰岛素抵抗的有效手段。过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisomal proliferator-activated receptors, PPARs) 是胰岛素增敏剂噻唑烷二酮 (thiazolidinedione, TZD) 类药物的作用靶点, 是一种核受体转录因子, 包含 3 种亚型: PPAR α 、PPAR β 、PPAR γ 。近年研究发现 PPARs 在人类生殖系统中表达, 可调节卵泡的发生、排卵和黄体发育, 参与胚胎发育及调节胎盘功能、维持妊娠等^[5]。本文以 PCOS-胰岛素抵抗大鼠模型为研究对象, 探讨在子宫组织中 PPARs 异常表达与胰岛素抵抗之间的关系, 为 PPARs 调节剂药

物研发及安全有效地用于 PCOS-胰岛素抵抗治疗提供理论基础和实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选取 SPF 级 6 周龄雌性 SD 大鼠 40 只, 体重 180~220 g, 由大连医科大学动物中心 [SCXK (辽) 2013-0003] 提供。每笼 2 只大鼠, 于大连大学附属中山医院实验动物中心屏障环境 [SYXK (辽) 2018-0005] 适应性饲养 1 周。室内安静, 通风良好, 温度为 22~26 °C, 相对湿度为 40%~70%, 人工控制光照昼夜 12 h/12 h, 自由饮食, 垫料 1 周更换 2 次。本研究通过大连大学附属中山医院实验动物福利伦理委员会审查 (2019130), 所有操作均符合实验动物伦理学要求。

1.2 主要试剂和仪器

人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG) 购自宁波人健药业集团股份有限公司; 胰岛素注射液 (商品名为诺和灵, 规格 10 mL: 300 U) 购自诺和诺德 (中国) 制药有限公司; ELISA 试剂盒购自上海朗顿生物技术有限公司, 罗氏活力型血糖仪购自德国罗氏诊

断有限公司;免疫组织化学检测试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司;PPAR α (兔单抗)、PPAR β (鼠单抗)、PPAR γ (兔单抗)、胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) (兔多抗)、葡萄糖转运蛋白4 (glucose transporter 4, GLUT-4) (兔单抗)、胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1) (兔单抗)抗体购自北京博奥森生物技术有限公司,所有试剂盒的质控均符合要求。

1.3 动物分组及模型建立

40只雌性大鼠随机分为正常对照组和模型组,各20只。模型组采用胰岛素+hCG法造模^[6]:于第1~21日颈背部皮下注射胰岛素2.0 U/d,生理盐水(即0.9%NaCl溶液)稀释至0.2 mL,每日1次。第11~21日,皮下注射hCG 3.0 U/d,每日2次,以5%葡萄糖溶液替代日常饮水。从用药第10日起,每日将大鼠进行阴道涂片检查,1%瑞特蓝染色后在显微镜下观察阴道脱落细胞形态。于实验第22天,大鼠失去动情周期超过7 d,且处死后显微镜下观察可见卵巢形态呈现多囊样改变,血睾酮及空腹胰岛素升高,即视为造模成功^[6]。对照组大鼠每日皮下注射生理盐水0.2 mL,连续21 d。

1.4 标本采集

于实验第22天(禁饮食12 h后),全部大鼠经麻醉后称体质量。经大鼠尾静脉取血,用于检测空腹血糖。然后处死大鼠,于腹主动脉取血5~7 mL,离心后取上清液,−80℃冻存备用。取大鼠子宫组织,一部分用甲醛溶液固定,另一部分用于提取蛋白。

1.5 血清代谢指标检测

采用ELISA法测定空腹胰岛素水平,具体操作步骤按照ELISA试剂盒说明进行。然后结合空腹血糖值,计算稳态胰岛素评价指数(insulin resistance index, HOMA-IR)。HOMA-IR=空腹胰岛素×空腹血糖/22.5。

1.6 子宫组织相关检测

采用HE染色法观察大鼠子宫组织形态学变化,采用免疫组织化学法检测子宫组织中PPARs的表达,操作过程包括组织石蜡包埋、切片、脱蜡、抗原修复、血清封闭、免疫杂交及显色、脱水封固及ImagePro-Plus软件分析,具体操作按照试剂盒说明书进行。以平均吸光度值之比表示目的蛋白的相对表达水平。采用蛋白质印迹法检测PPARs、IRS、GLUT-4、IGF-1蛋白表达水平,以 β -Actin为内参,操作过程包括蛋白质样品制备-蛋白质定量-SDS-PAGE电泳-转膜-免疫杂交反应及显影-凝胶成像分析系统,具体步骤参考试剂盒说明书。

1.7 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的计量资料比较采用 t 检验;稳态胰岛素评价指数不符合正态分布,采用自然对数法转换为正态资料后再采用 t 检验分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ELISA结果

与正常对照组相比,模型组大鼠空腹血清中胰岛素含量和稳态胰岛素评价指数均明显增高($P < 0.05$),而空腹血糖含量在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 HE染色结果

正常对照组大鼠的子宫内腺腔大、腺体多且呈簇状排列;模型组大鼠的子宫内腺腔出现不同程度的增生性改变,腺腔变小,腺体数目减少,且排列松散(图1)。

2.3 免疫组织化学结果

PPAR α 、PPAR β 及PPAR γ 3种亚型在大鼠子宫组织中均有表达。模型组大鼠PPAR α 、PPAR γ

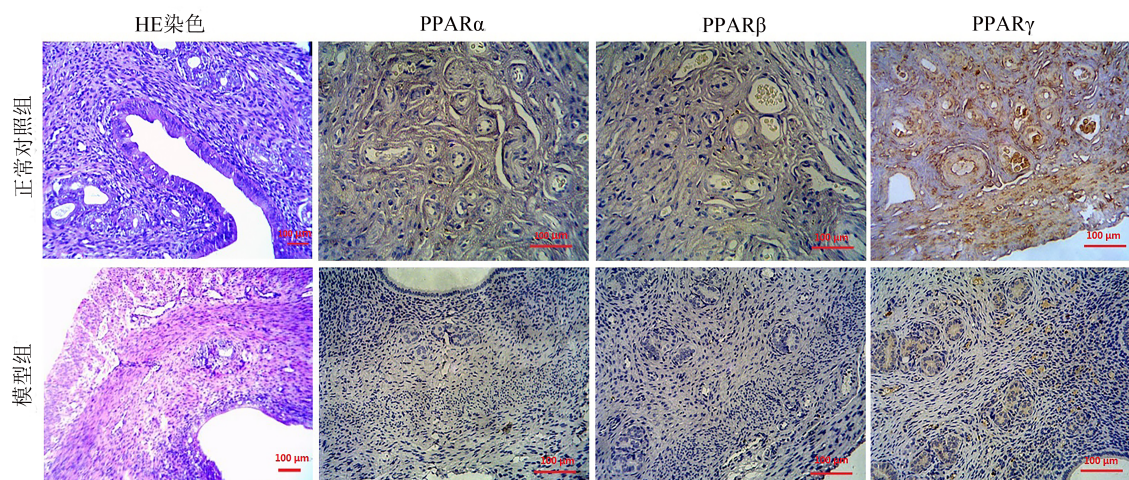
表1 大鼠空腹胰岛素、空腹血糖及稳态胰岛素评价指数比较

Table 1 Comparison of serum fasting insulin and fasting plasma glucose levels and insulin resistance index in rats

($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	空腹胰岛素/(mU·L ⁻¹)	空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	稳态胰岛素评价指数
正常对照组	20	27.58±0.92	4.05±0.12	4.92±0.36
模型组	20	48.19±1.24	4.22±0.25	9.04±0.73
<i>P</i> 值		0.001	0.100	0.001

注:正常对照组注射等量生理盐水;模型组注射胰岛素+人绒毛膜促性腺激素,建立多囊卵巢综合征-胰岛素抵抗模型。



注：正常对照组注射等量生理盐水；模型组注射胰岛素+人绒毛膜促性腺激素，建立多囊卵巢综合征-胰岛素抵抗模型。PPAR α 、PPAR β 及PPAR γ 分别为过氧化物酶体增殖物激活受体的3种亚型。

图1 HE染色($\times 100$)和免疫组织化学染色法($\times 200$)分别检测大鼠子宫组织形态及PPAR蛋白表达情况

Figure 1 HE staining ($\times 100$) and immunohistochemistry staining of rat uterine tissues ($\times 200$)

在子宫组织中表达下调，与正常对照组大鼠相比的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；PPAR β 在两组之间的表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$ ，图1，表2)。

2.4 蛋白质印迹结果

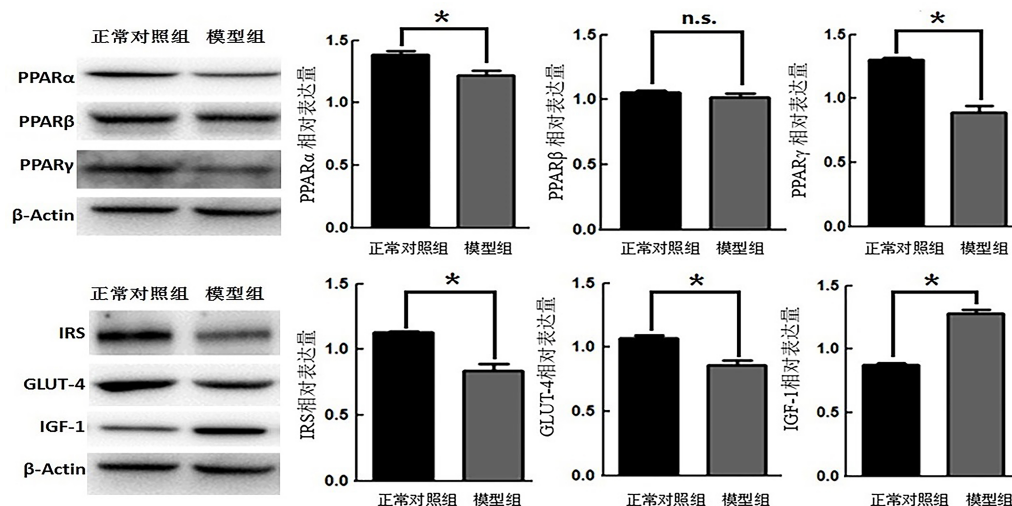
模型组大鼠子宫组织中PPAR α 、PPAR γ 、IRS和GLUT-4表达下调，IGF-1表达上调，与正常对照组大鼠比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。PPAR β 的表达在两组之间无显著差异 ($P > 0.05$ ，图2)。

表2 大鼠子宫组织过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)平均吸光度值比较

Table 2 Comparison of average absorbance value of peroxisome proliferators-activated receptors (PPAR) in rat uterine tissues

($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	PPAR α	PPAR β	PPAR γ
正常对照组	20	60.05 $\pm$ 0.92	45.58 $\pm$ 1.02	63.40 $\pm$ 1.21
模型组	20	45.55 $\pm$ 1.09	44.78 $\pm$ 1.47	47.20 $\pm$ 0.58
<i>P</i> 值		0.001	0.180	0.001

注：PPAR α 、PPAR β 及PPAR γ 分别为过氧化物酶体增殖物激活受体的3种亚型。



注：PPAR α 、PPAR β 及PPAR γ 分别为过氧化物酶体增殖物激活受体的3种亚型；IRS为胰岛素受体，GLUT-4为葡萄糖转运蛋白4，IGF-1为胰岛素样生长因子-1； β -Actin为内参；与正常对照组比较，n.s.为差异无统计学意义，* $P < 0.05$ 指差异有统计学意义， $n=20$ 。

图2 蛋白质印迹法检测大鼠子宫内组织各蛋白相对表达

Figure 2 Comparison of relative expression of various proteins in rat uterine tissues

3 讨论

临床上针对PCOS以药物治疗为主,很少采用外科手术治疗,故PCOS患者的卵巢、子宫等组织取材比较困难,因此选用一种能准确反映PCOS病理生理特征动物模型对于PCOS相关研究至关重要。目前,国内外建立PCOS-胰岛素抵抗动物模型的主要方法有:雄激素造模法、雌激素造模法、胰岛素联合hCG造模法、来曲唑造模法、孕激素联合hCG造模法、脱氢表雄酮联合胰岛素造模法、雄激素联合hCG造模法等^[6-10]。以上这些造模方法大多采用人源性激素诱导,但原理不尽相同,各有优缺点^[7-8]。其中胰岛素+hCG造模法(Poretsky造模法)是一种经典的造模方法。Poretsky等^[9]和李轶等^[10]均通过该方法成功诱导出PCOS-胰岛素抵抗动物模型,该模型具有卵巢多囊样改变、高雄激素血症、胰岛素抵抗、糖脂代谢异常等特点。本实验小组在前期研究中也发现该造模法为优选的PCOS-胰岛素抵抗造模方法^[6],能很好模拟出PCOS的病理生理特点,动物模型与PCOS患者临床表现的吻合率比较好,且该方法造模成功率可达90%以上。故本研究采用胰岛素+hCG造模法诱导PCOS-胰岛素抵抗大鼠模型。

本研究中,模型组大鼠失去明显的动情周期,表现糖代谢异常;ELISA结果表明,模型组与对照组相比,大鼠血清中空腹胰岛素和稳态胰岛素评价指数均增高($P<0.05$),说明模型组大鼠外周血存在胰岛素抵抗;HE染色显示,模型组大鼠子宫内膜腺体数目减少,为单个腺体松散排列,腺腔小而直;蛋白质印迹结果表明,模型组大鼠子宫组织中IRS、GLUT-4表达下调,而IGF-1表达上调,提示模型组大鼠在外周血及子宫组织存在胰岛素抵抗。

胰岛素抵抗是指外周组织对胰岛素的敏感性降低,对糖代谢的调节作用减弱,胰岛素代偿性分泌增加,形成高胰岛素血症。目前认为,胰岛素抵抗是PCOS主要的病理表现和发病机制,机体发生胰岛素抵抗后导致PCOS发生的主要原因包括,继发高胰岛素血症导致卵巢功能障碍、抑制排卵、雄激素分泌增加、引发高雄激素血症

等^[11]。而高雄激素血症是PCOS的特征性临床表现之一。PCOS患者的高雄激素血症与高胰岛素血症存在相互作用^[12],高雄激素血症又可直接和间接诱导机体胰岛素抵抗^[13]。本研究证实,PCOS-胰岛素抵抗大鼠的子宫组织存在胰岛素抵抗。Chang等^[14]发现,胰岛素抵抗患者的着床率和临床妊娠率比非胰岛素抵抗患者低。另有研究表明,胰岛素抵抗及高胰岛素血症可促进子宫内膜增生及癌变,增加了非妊娠女性患子宫内膜癌的风险^[15]。

应用胰岛素增敏剂改善胰岛素抵抗对PCOS患者的治疗效果明确^[16-17]。胰岛素增敏剂可以调节糖脂代谢,降低高胰岛素水平,减少血清雄激素水平,并可促进正常卵泡的发育和成熟卵子的排出,改善子宫内膜容受性,增加妊娠率,降低自然流产发生率,从而改善PCOS患者的生殖功能^[18-19]。

PPARs是一类由配体激活的核转录因子,属于核受体超家族,目前有3种亚型:PPAR α 、PPAR β 、PPAR γ ^[19]。PPARs是胰岛素增敏剂的作用靶点,在维持机体正常的生理功能中起重要作用,包括生长发育、新陈代谢、细胞分化等,与癌症、不育、肥胖、糖尿病等疾病的发生有关^[20-21]。PPARs主要是通过配体结合活化后,激活下游基因的转录水平,调节能量平衡和卵巢功能,包括卵母细胞成熟、排卵、黄体形成等^[22]。

PPARs与生殖的关系密切。在卵巢层面,PPAR α 和PPAR γ 通过调控一些蛋白酶来参与排卵及黄体形成^[19],而关于PPAR β 在卵巢组织中的功能研究还尚无报告。PPAR γ 在动物及人类卵巢颗粒细胞、卵细胞中均有表达,参与性激素生成、卵巢各种细胞的分化和增殖^[23]。有研究发现,PPAR γ 激动剂罗格列酮在饮食诱导的大鼠模型中可以明显提高卵巢功能^[24]。另有实验发现,在小鼠卵巢组织中敲除PPAR γ 会导致生育能力下降^[25]。在子宫层面,有研究发现将大鼠PPAR α 敲除,大鼠流产率明显增加^[26];缺乏PPAR β 的大鼠的胎盘发育出现缺陷^[27];PPAR γ 在大鼠及人类胎盘中均有表达^[28-29];PPAR γ 失活将导致胚胎滋养细胞分化缺陷、早期胚胎死亡,

以及严重的胎盘发育损伤^[30]。

此外, PPARs的异常表达与PCOS发病密切相关。有研究发现, PPAR γ 在PCOS大鼠脂肪组织基质细胞上的表达强度明显降低^[31]。另有报道, PPAR γ 基因Pro12Ala多态性可能是PCOS多种发病机制中的重要因素之一, 等位基因Ala的存在与胰岛素敏感性增高及PCOS-胰岛素抵抗减弱密切相关^[32]。

本研究结果证实, PPAR α 、PPAR β 及PPAR γ 在大鼠子宫组织中均有表达; 免疫组织化学及蛋白质印迹结果一致, 均显示模型组的PPAR α 、PPAR γ 表达水平均低于对照组, PPAR β 表达与对照组无明显差异, 说明PCOS大鼠子宫内膜中PPAR α 、PPAR γ 呈现低表达, 其与胰岛素抵抗有一定的联系。之前也有研究发现, PCOS患者卵巢颗粒细胞中PPAR γ mRNA的表达水平明显低于正常人组^[33], 这与本研究结果相吻合。

在PPARs的3种亚型中, 目前有关PPAR γ 的报告最多。PPAR γ 是胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类药物的作用靶点, 可通过激活胰岛素受体亚单位上的酪氨酸激酶, 使酪氨酸磷酸化, 从而改善胰岛素抵抗, 降低血糖及胰岛素水平, 提高PCOS患者的排卵率及妊娠率^[34]。但长期服用PPAR γ 激动剂可引起肥胖、水肿, 并增加罹患心肌梗死的风险, 同时还会产生肝毒性等不良反应, 因此不能大量及长期服用^[35]。PPAR α 是贝特类药物的作用靶点, 主要是通过调控脂肪酸代谢相关基因来调节脂类代谢, 还能改善免疫应答, 调节炎症反应, 改善胰岛素的耐受性^[36]; 此外, 长期应用贝特类降血脂药物会增加患胆结石的风险, 引起肌肉毒性等^[37]。另有研究表明, PPAR β 激动剂通过上调PPAR γ 辅激活子1 α 表达, 增强线粒体 β 氧化和能量代谢能力, 从而改善胰岛素敏感性^[38]。本研究中并未发现PPAR β 与胰岛素抵抗的确切关系。

综上所述, 本研究发现在PCOS-胰岛素抵抗大鼠子宫组织中IRS、GLUT-4表达下调, 而IGF-1表达上调, 证实在子宫组织层面存在胰岛素抵抗, 其机制可能与PCOS大鼠子宫组织PPAR α 、PPAR γ 表达下调相关。并且本研究证实, 在子宫层面上不仅有PPAR γ 的表达, 也有

PPAR α 和PPAR β 表达。已知PPARs单靶点药物存在缺陷, 而PPAR α /PPAR γ 双激动剂或PPAR α /PPAR β /PPAR γ 泛调节剂的治疗效果好, 弊端少, 是后续进行胰岛素增敏剂开发的热点之一, 也是未来治疗PCOS和胰岛素抵抗药物研究的一个重要方向。目前本研究小组相关的临床研究正在进行中, 期待后续研究结果能为PPARs在PCOS-胰岛素抵抗疾病诊疗领域提供新的思路。

参考文献:

- [1] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.01.002.
- [2] 张春梅, 赵越, 乔杰. 多囊卵巢综合征合并代谢综合征临床特点及治疗进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(9):915-918.
- [3] BANU J, FATIMA P, SULTANA P, et al. Association of infertile patients having polycystic ovarian syndrome with recurrent miscarriage[J]. Mymensingh Med J, 2014, 23(4):770-773.
- [4] HAOULA Z, SALMAN M, ATIOMO W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2012, 27(5):1327-1331. DOI:10.1093/humrep/des042.
- [5] SZCZEPAŃSKA A A, ŁUPICKA M, SOCHA B M, et al. The influence of arachidonic acid metabolites on PPAR and RXR expression in bovine uterine cells[J]. Gen Comp Endocrinol, 2018, 262:27-35. DOI:10.1016/j.ygcen.2018.03.009.
- [6] 魏巍, 徐泰安, 王秋实, 等. 两种多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗大鼠模型的比较研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2019, 53(1):12-16. DOI:CNKI:SUN:HYDX.0.2019-01-003.
- [7] 李轶, 梁晓燕. 多囊卵巢动物模型的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2008, 27(6):380-383. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1889.2008.06.014.
- [8] 陈如枫, 刘新敏. 多囊卵巢综合征胰岛素抵抗动物模型构建方法的研究概况[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(5):733-736. DOI:10.13935/j.cnki.sjzx.180536.
- [9] 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.
- [10] 李轶, 梁晓燕, 杨星, 等. 胰岛素和人绒毛膜促性腺激素建立高雄激素多囊卵巢大鼠模型[J]. 国际生殖健

- 康/计划生育杂志, 2008, 27(1):54-57. DOI:10.3969/j.issn.1674-1889.2008.01.019.
- [11] 谢来娣, 张伊娜, 龚丽芬, 等. 多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗相关发病机制研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(8): 1926-1929. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.08.75.
- [12] 许良智, 单丹. 多囊卵巢综合征——一种代谢障碍性全身性疾病在卵巢的表现[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2011, 7(5):321-325.
- [13] 杨嘉琦, 郭雪桃, 周梦, 等. 育龄期伴高雄激素多囊卵巢综合征临床特征及代谢异常相关因素分析[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(6): 789-792. DOI: 10.11655/zgywylc2017.06.004.
- [14] CHANG E M, HAN J E, SEOK H H, et al. Insulin resistance does not affect early embryo development but lowers implantation rate in *in vitro* maturation-in vitro fertilization-embryo transfer cycle[J]. Clin Endocrinol, 2013, 79(1):93-99. DOI:10.1111/cen.12099.
- [15] 宋学茹, 张慧英, 张艳芳, 等. 细胞外信号调节激酶在多囊卵巢综合征患者子宫内膜中的活化及意义[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(10):767-771. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2010.10.011.
- [16] 王菊. 胰岛素抵抗与多囊卵巢综合征育龄妇女生育功能的关系[J]. 中国实用医药, 2018, 13(26):70-71. DOI:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.26.038.
- [17] 李扬璐, 阮祥燕, MUECK A O. 多囊卵巢综合征对妊娠结局的影响研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(4): 449-453. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2016.04.007.
- [18] PATEL R, SHAH G. Insulin sensitizers modulate GnRH receptor expression in PCOS rats[J]. Arch Med Res, 2018, 49(3):154-163. DOI:10.1016/j.arcmed.2018.08.001.
- [19] VITTI M, DI EMIDIO G, DI CARLO M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors in female reproduction and fertility[J]. PPAR Res, 2016, 2016: 4612306. DOI:10.1155/2016/4612306.
- [20] ALTSHULER D, HIRSCHHORN J N, KLANNEMARK M, et al. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes[J]. Nat Genet, 2000, 26(1): 76-80. DOI: 10.1038/79216.
- [21] UNLUTURK U, HARMANCI A, KOCAEFE C, et al. The genetic basis of the polycystic ovary syndrome: a literature review including discussion of PPAR-gamma[J]. PPAR Res, 2007, 2007:49109. DOI:10.1155/2007/49109.
- [22] WANG M H, TAFURI S. Modulation of PPARgamma activity with pharmaceutical agents: treatment of insulin resistance and atherosclerosis[J]. J Cell Biochem, 2003, 89(1):38-47. DOI:10.1002/jcb.10492.
- [23] 梁秀文, 季新梅, 马娟. 多囊卵巢综合征患者外周血单个核细胞中RPS 26及PPAR γ 基因的表达[J]. 中国计划生育和妇产科, 2017, 9(1):55-58. DOI:10.3969/j.issn.1674-4020.2017.01.14.
- [24] MINGE C E, BENNETT B D, NORMAN R J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist rosiglitazone reverses the adverse effects of diet-induced obesity on oocyte quality[J]. Endocrinology, 2008, 149(5):2646-2656. DOI:10.1210/en.2007-1570.
- [25] CUI Y, MIYOSHI K, CLAUDIO E, et al. Loss of the peroxisome proliferation-activated receptor gamma (PPARgamma) does not affect mammary development and propensity for tumor formation but leads to reduced fertility[J]. J Biol Chem, 2002, 277(20):17830-17835. DOI:10.1074/jbc.m200186200.
- [26] KADAM L, KOHAN-GHADR H R, DREWLO S. The balancing act - PPAR- γ 's roles at the maternal-fetal interface[J]. Syst Biol Reprod Med, 2015, 61(2):65-71. DOI:10.3109/19396368.2014.991881.
- [27] NADRA K, ANGHEL S I, JOYE E, et al. Differentiation of trophoblast giant cells and their metabolic functions are dependent on peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta[J]. Mol Cell Biol, 2006, 26(8): 3266-3281. DOI: 10.1128/MCB.26.8.3266-3281.2006.
- [28] ASAMI-MIYAGISHI R, ISEKI S, USUI M, et al. Expression and function of PPARgamma in rat placental development[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 315(2): 497-501. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.01.074.
- [29] FOURNIER T, TSATSARIS V, HANDSCHUH K, et al. PPARs and the placenta[J]. Placenta, 2007, 28(2-3): 65-76. DOI:10.1016/j.placenta.2006.04.009.
- [30] PARAST M M, YU H, CIRIC A, et al. PPARgamma regulates trophoblast proliferation and promotes labyrinthine trilineage differentiation[J]. PLoS One, 2009, 4(11): e8055. DOI:10.1371/journal.pone.0008055.
- [31] 李巍巍, 贾莉婷, 张展. PAI-1在多囊卵巢综合征大鼠脂肪组织中的表达及意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(12): 28-31. DOI: CNKI: SUN: ZYYA. 0.2008-12-012.
- [32] HARA M, ALCOSER S Y, QAADIR A, et al. Insulin resistance is attenuated in women with polycystic ovary syndrome with the Pro(12)Ala polymorphism in the PPARgamma gene[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002,

- 87(2):772-775. DOI:10.1210/jcem.87.2.8255.
- [33] 胡卫红, 陈琳, 同军, 等. PPAR γ mRNA 在卵巢颗粒细胞的表达调节及与多囊卵巢综合征的相关性[J]. 北京大学学报(医学版), 2013, 45(6):859-863. DOI:10.3969/j.issn.1671-167X.2013.06.007.
- [34] 姜慧洁, 张晓静, 张慧, 等. 基于 PPARs 靶标改善胰岛素抵抗的中药活性成分研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(22): 4355-4358. DOI: 10.4268/cjcm 20152207.
- [35] 赵博文, 陈艳昆, 张栩, 等. 基于 PPAR γ -LXR α -ABCA1 通路的中药降脂成分研究[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(2): 131-139. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2018.02.007.
- [36] 张秀红, 宣姣, 元志刚. PPAR α , γ 和 δ : 胰岛素抵抗治疗的靶点[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2014, 30(6):543-548. DOI:10.13865/j.cnki.cjbmb.2014.06.004.
- [37] WARREN J D, BLUMBERGS P C, THOMPSON P D. Rhabdomyolysis: a review[J]. Muscle Nerve, 2002, 25(3):332-347. DOI:10.1002/mus.10053.
- [38] 秦春焕, 曹衡, 李红莉. PPAR β / δ 在兔动脉粥样硬化模型中的表达及作用[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2014, 14(5): 1080-1084. DOI: 10.16563/j. cnki. 1671-6272. 2014.05.001.
- (收稿日期: 2020-12-07 修回日期: 2021-04-25)

《中华人民共和国生物安全法》: 防控重大新发突发传染病、动植物疫情

《中华人民共和国生物安全法》由中华人民共和国第十三届全国人民代表大会常务委员会第二十二次会议于2020年10月17日通过, 自2021年4月15日起施行。

第三章 防控重大新发突发传染病、动植物疫情

第二十七条 国务院卫生健康、农业农村、林业草原、海关、生态环境主管部门应当建立新发突发传染病、动植物疫情、进出境检疫、生物技术环境安全监测网络, 组织监测站点布局、建设, 完善监测信息报告系统, 开展主动监测和病原检测, 并纳入国家生物安全风险监测预警体系。

第二十八条 疾病预防控制机构、动物疫病预防控制机构、植物病虫害预防控制机构(以下统称专业机构) 应当对传染病、动植物疫病和列入监测范围的不明原因疾病开展主动监测, 收集、分析、报告监测信息, 预测新发突发传染病、动植物疫病的发生、流行趋势。国务院有关部门、县级以上地方人民政府及其有关部门应当根据预测和职责权限及时发布预警, 并采取相应的防控措施。

第二十九条 任何单位和个人发现传染病、动植物疫病的, 应当及时向医疗机构、有关专业机构或者部门报告。医疗机构、专业机构及其工作人员发现传染病、动植物疫病或者不明原因的聚集性疾病的, 应当及时报告, 并采取保护性措施。依法应当报告的, 任何单位和个人不得瞒报、谎报、缓报、漏报, 不得授意他人瞒报、谎报、缓报, 不得阻碍他人报告。

第三十条 国家建立重大新发突发传染病、动植物疫情联防联控机制。发生重大新发突发传染病、动植物疫情, 应当依照有关法律法规和应急预案的规定及时采取控制措施; 国务院卫生健康、农业农村、林业草原主管部门应当立即组织疫情会商研判, 将会商研判结论向中央国家安全领导机构和国务院报告, 并通报国家生物安全工作协调机制其他成员单位和国务院其他有关部门。发生重大新发突发传染病、动植物疫情, 地方各级人民政府统一履行本行政区域内疫情防控职责, 加强组织领导, 开展群防群控、医疗救治, 动员和鼓励社会力量依法有序参与疫情防控工作。

第三十一条 国家加强国境、口岸传染病和动植物疫情联合防控能力建设, 建立传染病、动植物疫情防控国际合作网络, 尽早发现、控制重大新发突发传染病、动植物疫情。

第三十二条 国家保护野生动物, 加强动物防疫, 防止动物源性传染病传播。

第三十三条 国家加强对抗生素药物等微生物药物使用和残留的管理, 支持应对微生物耐药的基础研究和科技攻关。县级以上人民政府卫生健康主管部门应当加强对医疗机构合理用药的指导和监督, 采取措施防止抗微生物药物的不合理使用。县级以上人民政府农业农村、林业草原主管部门应当加强对农业生产中合理用药的指导和监督, 采取措施防止抗微生物药物的不合理使用, 降低在农业生产环境中的残留。国务院卫生健康、农业农村、林业草原、生态环境等主管部门和药品监督管理部门应当根据职责分工, 评估抗微生物药物残留对人体健康、环境的危害, 建立抗微生物药物污染物指标评价体系。

(《实验动物与比较医学》编辑部摘录)