维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2008)04-0419-04

多囊卵巢综合征动物模型构建的比较研究

田 君,丘 彦

(重庆医科大学附属第一医院辅助生殖中心,重庆 400016)

【摘 要】目的:比较两种多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome,PCOS)大鼠模型的构建方法。方法:模型组 ⅰ 10 只大鼠使用脱氢表雄酮(DHEA)+ 胰岛素(INS)造模;模型组 ⅱ 10 只大鼠使用绒毛膜促性腺激素(HCG)+胰岛素(INS)造模,主要观察指标为阴道脱落上皮细胞涂片,卵巢组织学改变,血清性激素水平,空腹胰岛素值及空腹血糖值并计算 HOMA 指数(HOMA-IR)。结果:组 ⅰ、组 ⅱ 中失去规律动情周期的大鼠的比例分别为 90%、100%;两组大鼠卵巢重量显著高于相应对照组;两组大鼠卵巢均可见多个扩张的囊泡,平均囊泡直径组 ⅰ (0.048 ± 0.012)显著小于组 ⅱ (0.069 ± 0.036),黄体计数组 ⅰ (0.10 ± 0.32)显著少于组 ⅱ (0.70 ± 0.82);两组与相应对照组大鼠相比较血清 T 水平、LH/FSH 比值均有显著性升高,E_2 升高不明显($P>0.05$);两模型组胰岛素抵抗倾向显著($P<0.05$),HOMA-IR 模型组 ⅰ (8.89 ± 0.86)显著高于模型组 ⅱ (6.86 ± 0.48)。结论:脱氢表雄酮 + 胰岛素的造模方法在卵巢形态学改变及胰岛素抵抗程度等指标上较符合目前 PCOS 的特征。

【关键词】多囊卵巢综合征;动物模型;雄激素

【中国图书分类法分类号】R711.5 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-10-03

Comparison of polycystic ovary syndrome models in rats

TIAN Jun, et al

(*The Center of Assisted Reproduction, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: Tow kinds of Polycystic Ovary Syndrome models in rats were compared. *Methods*: In the model ⅰ, ten female rats were given DHEA+INS. In the model ⅱ, ten female rats were given HCG+INS. Then the ovulation, morphology of ovary, blood serum levels of sexual hormones, fasting plasma glucose(FPG), fasting insulin(FINS) in the two models were assyed, *Results*: There were 90 percent of rats losting regular estrous cycle in the model ⅰ and 100 percent of rats in the model ⅱ. The ovary weight of rats in both two models was heavier than that of controls. Rats of both two models showed polycystic ovary-like syndrome manifestation, The average saccular ovulas in model ⅰ(0.048 ± 0.012) was smaller than those in model ⅱ(0.069 ± 0.036), The number of corpora lutea in model ⅰ(0.10 ± 0.32) was smaller than that in model ⅱ(0.70 ± 0.82). Serum levels of T, LH/FSH increased in both two model. Serum levels of E_2 had no significant increase($P>0.05$). HOMA-IR of both two models were higher than that of controls with model ⅰ(8.89 ± 0.86) significantly higher than model ⅱ(6.86 ± 0.48). *Conclusion*: The model of DHEA+INS is more similar to human PCOS in the morphology of ovary and the degree of insulin resistance.

【Key words】 PCOS; Animal model; Androgen

PCOS 是以排卵障碍、高雄激素血症和(或)胰岛素抵抗为特征的临床症候群,常始于青春期,育龄妇女中的发病率约为 6% ~ 10%[1]。目前 PCOS 发病机制尚未完全清楚,对胰岛素抵抗的发生和进展等问题是研究的焦点和热点,但由于 PCOS 的治疗以药物治疗为主,使得临床获取标本较为困难,故寻找理想的接近人类多囊卵巢综合征病理特征的动物模型对深入研究 PCOS 的发生、发展及治疗有重要意义。本研究采用(1)雄激素(脱氢表雄酮)+胰岛素、(2)绒毛膜促性腺激素法+胰岛素 2 种方法构建类 PCOS 大鼠模型,并比较 2 组动物模型在排卵障碍、血清内分泌水平改变、卵巢形态学改变及胰岛素抵抗水平上的差异,以寻找理想的造模方法。

1 材料与方法

作者介绍:田 君(1978-),男,硕士,研究方向:生殖内分泌。

通讯作者:丘 彦,女,主任医师,E-mail:cqartq@163.com。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.1 试验动物

40 只 42d 龄雌性 SD 级大鼠，体重 180～200g 之间，随机分为 4 组：模型组ⅰ（脱氢表雄酮＋胰岛素）、对照组ⅰ、模型组ⅱ（Ins＋HCG）、对照组ⅱ，每组 10 只。所有试验动物均购自重庆医科大学试验动物中心。

1.2 方法

1.2.1 动物模型的建立 模型组ⅰ大鼠于 42d 龄时开始颈背部皮下注射脱氢表雄 3mg/(100g·d)+0.2ml 注射用油剂，腹部皮下注射胰岛素（诺和灵 N）2IU/d；连续注射 28d 后开始连续阴道涂片检查，观察阴道上皮失去周期性变化提示造模成功。对照组ⅰ大鼠于 42d 龄开始颈背部皮下注射注射用油剂 0.2ml。模型组ⅱ大鼠于 42d 龄开始每日颈背部皮下注射 Ins2IU/d＋HCG3IU/d，连续注射 28d 后开始每日阴道涂片，阴道上皮失去周期性变化提示造模成功；对照组ⅱ每日注射 0.2ml 注射用水[2]。所有大鼠试验期间均在标准环境内合笼饲养，室温 20℃～28℃，相对湿度 50%，颗粒饲料自由择食，保持每日光照 14h。

1.2.2 实验室检查 模型组大鼠待连续阴道涂片检查失去规律动情周期后，对照组大鼠待连续阴道涂片提示为动情间期时禁食、禁食 12h 后 4% 水合氯醛腹腔注射麻醉，麻醉起效后眶静脉取血，分离血清，放射免疫法测血清雄激素（T）、雌二醇（E_2）、孕激素（P）、卵泡刺激素（FSH）、促黄体生成素（LH），放射免疫法测定 FPG、FINS，并计算 HOMA 指数（HOMA-IR）＝FPG × FINS/22.5[3]。

1.2.3 卵巢形态学观察 取血后断头处死大鼠，取双侧卵巢称重，以卵巢重量（mg）× 100/ 大鼠体重（g）来表示卵巢组织的单位重量[4]。卵巢组织 10% 甲醛固定后，石蜡包埋切片，HE 染色后待病理组织学分析。

1.2.4 统计学方法 所以数据采用 SPSS11.0 软件分析，组间比较采用双侧 t 检验，$P<0.05$ 差异有显著性。

2 结 果

2.1 动情周期变化

对照组大鼠均于约 70～80d 龄开始出现规律动情周期，模型组ⅰ有 9 只大鼠于造模 28d 后连续阴道涂片瑞氏染色后观察显示无规律动情周期，见大量白细胞，偶见少量角化细胞，处于动情间期时相，提示无排卵，模型组ⅱ所有大鼠于药物注射后 28d 均失去规律动情周期，阴道涂片显示持续处于动情间期。

2.2 卵巢形态学表现

2.2.1 肉眼观 模型组ⅰ（图 1）卵巢体积增大，表面呈囊性，色苍白，白膜增厚，表面密布扩张的囊泡，模型组ⅱ卵巢体积明显增大，色较灰白，表面可见扩张的囊泡，对照组均可见卵巢色红，表面光滑。大鼠双侧卵巢单位重量比较（表 1）：模型组ⅰ卵巢单位重量显著高于对照组ⅰ（t=2.546 5，P<0.05）模型组ⅱ卵巢单位重量显著高于对照组ⅱ（t=3.380 5，P<0.05）。

2.2.2 组织学检查 模型组ⅰ（图 1）可见多个囊泡，闭锁卵泡常见，囊泡内卵母细胞或放射冠消失，颗粒细胞层数减少（2～3 层），排列疏松，极少见黄体形成；模型组ⅱ（图 2）中见多个扩张的囊泡，颗粒细胞疏松，可见黄体组织；对照组（图 3）大鼠卵母细胞清晰，颗粒细胞层数多（6～10 层），排列紧密。

平均囊泡直径比较（表 2）：模型组ⅰ显著小于模型组ⅱ（t=51.514 2，P<0.05）。光镜下平均黄体计数比较（表 2）：每低倍视野下（10 × 10 倍）平均黄体数量模型组ⅰ显著少于模型组ⅱ（t=2.154 8，P<0.05）。

2.3 血清 T、E_2、P、LH、FSH、LH/FSH 测定（表 3）

2.3.1 血清 T 水平比较 模型组ⅰ显著高于对照组ⅰ（t=11.334 1，P<0.05）；模型组ⅱ显著高于对照组ⅱ（t=7.006 4，P<0.05）。

2.3.2 血清 E_2 水平比较 模型组ⅰ与对照组ⅰ相比较无显著性差异（t=−0.167 9，P>0.05）；模型组ⅱ与对照组ⅱ相比较无显著性差异（t=0.129 6，P>0.05）。

2.3.3 血清孕激素水平比较 模型组ⅰ显著低于对照组ⅰ（t=−11.175 1，P<0.05）；模型组ⅱ显著低于

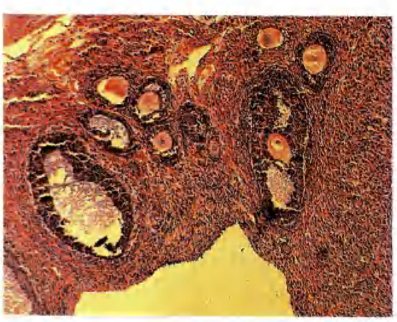


图 1 模型组ⅰ大鼠卵巢组织 HE 染色切片（×400）

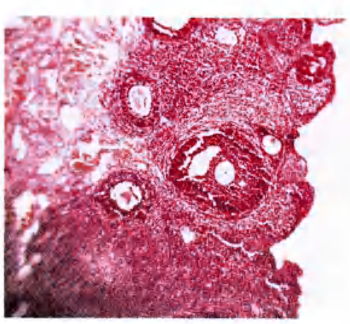


图 2 模型组ⅱ大鼠卵巢组织 HE 染色切片（×400）

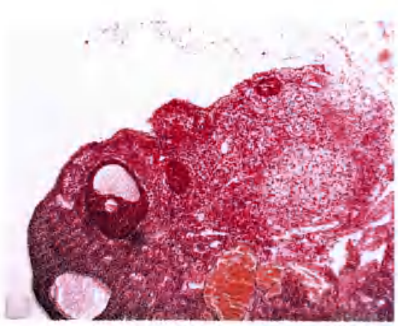


图 3 对照组大鼠卵巢组织 HE 染色切片（×400）

维普资讯 http://www.cqvip.com

对照组 ii (t=9.622 8, P>0.05)。

2.3.4 血清 LH 水平比较 模型组 i 显著高于对照组 i (t=2.897 4, P<0.05);模型组 ii 显著高于对照组 ii (t=6.737 4, P<0.05)。

2.3.5 血清 FSH 水平比较 模型组 i 与对照组 i 相比较尚不能认为差异有显著性(t=-1.042 8, P>0.05);模型组 ii 与对照组 ii 相比较尚不能认为差异有显著性(t=-0.664 0, P>0.05)。

2.3.6 血清 LH/FSH 水平比较 模型组 i 与对照组 i 相比较差异有显著性(t=2.655 3, P<0.05);模型组 ii 与对照组 ii 相比较差异有显著性(t=6.927 1, P<0.05)。

2.4 胰岛素抵抗水平比较(表 4)

模型组 i 与对照组 i 的 HOMA-IR 相比较有显著性差异(t=24.678 1, P<0.05);模型组 ii 与对照组 ii 的 HOMA-IR 相比较有显著性差异(t=24.375 2, P<0.05),模型组 i 显著高于模型组 ii (t=6.300 5, P<0.001 0)。

3 讨 论

PCOS 的主要特征是持续性无排卵、高雄激素血症和多个小卵泡囊性扩张的卵巢特异形态学改变,另外,胰岛素抵抗及伴发的高胰岛素血症也是 PCOS 的重要特征及病变基础之一[5],国内有学者使用 HOMA-IR 来评价 PCOS 患者胰岛素抵抗程度,认为 HOMA-IR 的升高可以反映胰岛 β 细胞敏感性,发现该指标与高胰岛素正糖钳夹技术有很好的相关性,提出将 HOMA-IR>2.69 作为评价人胰岛素抵抗的指标[6]。PCOS 动物模型的标准包括与 PCOS 病人相似的卵巢病理组织学改变及血清性激素变化[7]。

3.1 目前常用的 PCOS 动物模型

3.1.1 试验动物的选择 目前,用于构建 PCOS 模型的动物主要有猴、家兔、大鼠等,猴的生殖生理与人非常接近,是构建 PCOS 的最佳动物,但价格昂贵、繁殖周期长,家兔则对性激素不够敏感,大鼠对性激素敏感,70d 龄后进入性成熟期,有规律的动情周期(4d),是最常用的动物模型。

3.1.2 常用的造模方法 用于构建多囊卵巢动物模型的方法有雄激素造模法、HCG+INS 造模法,以

表 1 大鼠卵巢重量比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	模型组 i	对照组 i	模型组 ii	对照组 ii
卵巢单位重量(mg/100g 体重)	28.04 ± 0.31	26.46 ± 1.01	27.35 ± 1.64	25.91 ± 0.84

表 2 低倍视野下(10×10 倍)平均囊泡直径及平均黄体数量比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	模型组 i	模型组 ii
平均囊泡直径(mm)	0.048 ± 0.012	0.069 ± 0.036
平均黄体数量(个)	0.10 ± 0.32	0.70 ± 0.82

表 3 血清激素测定值比较($\bar{x} \pm s$)

组别\激素值	T(ng/ml)	E_2 (pg/ml)	P(ng/ml)	LH (IU/L)	FSH (IU/L)	LH/FSH
模型组 1	2.89 ± 0.85	30.45 ± 3.50	14.38 ± 2.92	1.39 ± 0.58	1.28 ± 0.47	1.08 ± 0.26
对照组 1	均 <0.10	28.50 ± 7.62	33.69 ± 4.62	0.79 ± 0.09	1.41 ± 0.48	0.67 ± 0.31
模型组 2	2.00 ± 0.32	34.93 ± 10.49	17.28 ± 3.12	2.42 ± 0.91	1.23 ± 0.52	2.12 ± 0.69
对照组 2	均 <0.10	30.40 ± 3.50	32.86 ± 4.06	0.80 ± 0.36	1.36 ± 0.43	0.61 ± 0.22

表 4 胰岛素抵抗水平比较($\bar{x} \pm s$)

统计值\组别	模型组 i	对照组 i	模型组 ii	对照组 ii
FPG(mmol/L)	4.28 ± 0.45	3.71 ± 0.41	3.90 ± 0.25	3.76 ± 0.27
FINS(IU/L)	46.83 ± 2.91	16.35 ± 0.58	39.60 ± 1.12	14.43 ± 0.39
HOMA-IR	8.89 ± 0.86	2.70 ± 0.27	6.86 ± 0.48	2.41 ± 0.21

维普资讯 http://www.cqvip.com

及持续光照法、下丘脑及杏仁核破坏法等造模方法，还有学者使用避孕药物或芳香化酶抑制剂(来曲唑)造模，各种造模方法均可以建立接近 PCOS 某些病理特征的动物模型，Sander 等提出 INS 联合 HCG 造模法或脱氢表雄酮造模法构建动物模型在卵巢病理改变及内分泌改变上与 PCOS 病人相似，并认为是研究 PCOS 较为合适的造模方法[8,9]。但 Singh 等认为现有的造模方法并不能全面反映 PCOS 的病理状况[10-12]。

3.1.3 HCG+INS 造模法与 DHEA 造模法的理论基础 HCG 联合 INS 造模的机理为：胰岛素能刺激卵巢卵泡膜细胞和间质细胞合成雄激素，降低血中性激素结合蛋白，使雄激素浓度增加；HCG 为 LH 的类似物，能抑制卵泡颗粒细胞的有丝分裂，从而限制颗粒细胞的数量，HCG 和胰岛素共同作用下，出现高雄激素血症及卵泡发育停止[13]。

DHEA 造模法的机理为：脱氢表雄酮是孕烯醇酮经 $\triangle^5$ 途径转化为雄烯二酮的中间产物，该途径受 LH 的调节，通过外源性途径提高脱氢表雄酮水平，可以造成雄烯二酮水平增高，进而睾酮及雌酮水平升高，出现 PCOS 患者高雄激素血症的病理特征，升高的雌酮水平对 FSH 负反馈使 FSH 相对不足，使卵泡发育停滞，导致排卵障碍及卵巢多囊化改变。

3.1.4 DHEA+INS 造模法的理论基础 单纯使用 DHEA 造模是目前较为常用的方法，但相关报道显示，该方法构建的动物模型血清 LH 水平降低[14]，而临床约有 60%的 PCOS 患者存在高 LH 血症，95%的患者存在 LH/FSH 升高[15]，原因可能为外源性增加脱氢表雄酮浓度反馈抑制了 LH 的分泌，因此本试验考虑脱氢表雄酮联合胰岛素造模，利用胰岛素刺激卵泡膜细胞和间质细胞增加 LH 受体的作用，提高 LH 水平，使模型在性激素水平上更符合人 PCOS 的病变特征，而且联合胰岛素可能能够更有效的构建出胰岛素抵抗的病理改变。

3.2 本试验中 PCOS 模型的比较与评价

在本试验中，模型组 ⅰ 大鼠卵巢体积增大，重量显著增加，连续阴道涂片检查失去规律动情周期改变，结合病理组织学检查无黄体生成提示无排卵，血清 T、LH、LH/FSH 较相应对照组显著升高，有显著的胰岛素抵抗倾向，比较符合人 PCOS 患者的病理特征.

模型组 ⅱ 也有高雄激素血症、卵泡囊性扩张、胰岛素抵抗等 PCOS 的病变特征。但模型大鼠卵巢病理切片中可见囊泡直径较大、黄体组织较多(0.70±0.82)，提示有排卵存在，与人 PCOS 患者多个小卵泡囊状扩张、优势卵泡选择受限、排卵障碍的病变特征存在差异。

脱氢表雄酮联合胰岛素造模的方法在国内外文献上尚未见报道，与模型组 ⅱ 比较大鼠平均囊泡直径较小(t=51.514 2，P<0.05)，每低倍视野下平均黄体数量较少(t=2.154 8，P<0.05)，在卵巢形态学上更符合 PCOS 的病理特点，HOMA-IR 模型组 ⅰ 显著高于模型组 ⅱ (t=6.300 5，P<0.05)，提示组 ⅰ 有更明显的胰岛素抵抗倾向。

综上，脱氢表雄酮联合胰岛素造模的方法同时具有排卵障碍、高雄激素血症、卵巢囊性变及胰岛素抵抗等 PCOS 的典型特征，较适合用于构建研究 PCOS 的动物模型，但该方法与现有的造模方法相似，均为使用药物在短时间内构建动物模型，缺乏稳定性及持久性方面的研究，不利于研究 PCOS 远期并发症的形成及发展，另外本试验使用 HOMA-IR 评价胰岛素抵抗的程度，但该方法较适用于大样本资料的分析，而本试验样本例数不多，试验结果有待于大样本量试验的进一步验证，对分子水平的观察指标，也需要进一步研究。

参 考 文 献

[1] Reckelhoff, Jane F. Polycystic ovary syndrome: Androgens and Hypertension[J]. Hypertension, 2007; 49(6): 1220-1221.

[2] 高 磊，吴效科. 多囊卵巢综合征动物模型的研究进展[J]. 国外医学妇幼保健分册，2005; 16(4): 245-248.

[3] Mithat B, Alpaslan T, Naime C, et al. Serum C-Reactive Protein (CRP) Levels and Insulin Resistance in Non-Obese Women with Polycystic Ovarian Syndrome, and Effect of Bicalutamide on Hirsutism, CRP Levels and Insulin Resistance[J]. Hormone research, 2004; 62(6): 283-287.

[4] 胡颜霞，张 展，贾莉婷. 来曲唑诱导多囊卵巢综合征大鼠模型的研究[J]. 中国妇幼保健，2006; 7(21): 957-959.

[5] Pillai A, Bang H, green C. Metformin and glitazones: Do they really help POCS patients[J]. Fam Pract, 2007; 56(6): 444-453.

[6] 刑小燕，杨文英，杨兆军，等. 胰岛素指数在不同糖耐量人群中诊断代谢综合征的作用[J]. 中国糖尿病杂志，2004; 12(3): 182.

[7] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertility and Sterility, 2004; 81(1): 20-25.

[8] Sander V, Luchetti CG, Solano ME, et al. Role of the N, N'-dimethylbiguanide metformin in the treatment of female prepuber-

(下转第 427 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

性鼠巨噬细胞中表达并在结核杆菌感染、活化巨噬细胞后表达上调，而在易感鼠巨噬细胞中不表达，这说明，Ipr1 基因的表达可有效抑制结核杆菌在细胞内和细胞外的繁殖，其很可能是一种能调节结核病先天免疫力的新基因[3]。人体中 Sp110b 与 Ipr1 蛋白有 41%的同源性；目前对 Sp110b 功能学研究后人们推测，Sp110 可能在细胞核激素受体，干扰素信号传输和病原体之间介导了一种相互交叉作用，从而影响机体感染结核杆菌后的发生、发展过程。

Sp110 基因作为可能与人类肺结核易患性相关的一个新候选基因而被纳入研究范围中：T Thye 等在非洲西部人群中进行了研究，对 24 个研究对象进行基因分型，结果没有发现 Sp110 基因多态性与肺结核之间的联系[6]；Kerrie Tosh 等人在非洲西部（冈比亚、几内亚、几内亚 Bissau 共和国）的研究发现 Sp110 基因 rs2114592、r3948464、Sp110int10 多态性与结核易患性相关；在冈比亚、几内亚人群中，r3948464 的 C 等位基因与肺结核易患性相关[7]。现阶段的研究还很少，而且主要集中在非洲西部人群中，本研究针对重庆市汉族人群的研究在国内乃至世界尚属首例。

本次研究结果显示：重庆市汉族人群 Sp110 基因 rs1135791、rs722555、rs116799831、rs3948464 4 个位点 SNP 可能与群肺结核易感性相关，Sp110 基因 rs1135791 CT 基因型、rs722555 GG 基因型、rs116799831 GG 基因型、rs3948464 CC 基因型还可能是重庆市汉族人群肺结核的易感基因型；rs1135791 C 等位基因、rs722555 G 等位基因、rs116799831 G 等位基因及 rs3948464 C 等位基因可能是使重庆市汉族人群肺结核易患性增加的危险等位基因。

由于时间限度和实际情况，本次研究还存在许多不足。接下来的工作中，我们还应扩大样本量、选取更广泛地区更大范围的人群进行基因分型研究，以获得比较完整的基因频率数据。研究筛选出的 4 个位点 rs1135791、rs722555、rs116799831、rs3948464 均位于外显子区，但是由于位点基因型的改变直接影响 Sp110 基因的功能，还是由于同另一尚未发现的功能性多态现象存在连锁不平衡造成本次研究得出的相关性结果，目前尚不清楚。解决这个问题有待于我们对不同基因型功能学的进一步研究。

参 考 文 献

[1] Bellamy R,Ruwende C,Corrah T,et al. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans[J]. N Engl J Med,1998;338(1):640-644.

[2] 刘 玮，张翠英，吴晓明，等.维生素 D 受体多态性与肺结核易患性的病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志，2003；24(5)：389-392.

[3] Hui P,Bo-Shiun Y.Ipr1 gene mediates innate immunity to tuberculosis[J]. Nature,2005;434(2):767-772.

[4] Kerrie T,Sarah J. Variants in the Sp110 gene are associated with genetic susceptibility to tuberculosis in west Afirca[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2006;103(27):10364-10368.

[5] Fukuda K,Tsuchihara K,Hijikata M,et al. Hepatitis C virus core protein enhances the activation of the transcription factor, Elk1,in response to mitogenic stimuli[J]. Hepatology,2001;33(3):159-165.

[6] Thye T,Browne EN. No associations of human pulmonary tuberculosis with Sp110 variants[J]. J. Med. Genet,2006;43(4):e32.

[7] Kerrie T,Sarah J. Variants in the Sp110 gene are associated with genetic susceptibility to tuberculosis in west Afirca[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2006;103(27):10364-10368.

（责任编辑：谭乐勤）

（上接第 422 页）

al BALB/c mice hyperandrogenized with dehydroepiandrosterone[J]. Reproduction,2006;131(3):591-602.

[9] 杨正望，尤昭玲，冯光荣，等. 多囊卵巢综合征动物模型的构建及中药干预机制述评[J]. 湖南中医学院学报，2006；26(2)：56-58.

[10] Honnma H,Endo T,Henmi H,et al. Altered expression of Fas/Fas Ligand/caspase 8 and membrane type 1-matrix metalloproteinase in atretic follicles within dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovaries in rats[J]. Apoptosis,2006;11(9):1525-1533.

[11] Singh KB. Persistent estrus rat models of polycystic ovary disease:an update[J]. Fertility and sterility,2005;84(2):1228-1234.

[12] Manni L,Lundeberq T,Aloe L, et al. Ovarian expression of alpha(1)- and beta(2)-adrenoceptors and p75 neurotrophin receptors in rats with steroid-induced polycystic ovaries[J]. Auton Neurosci,2005;118(1-2):79-87.

[13] Poretsky L,Clemons J,Bogovich K. Hyperinsulinenia and human chorionie gonadotropin synergistically promote the growth of ovarian follicular cysts in rats[J]. Metabolism,1992;41(8):903-910.

[14] 冯光荣，尤昭玲，贺 冰，等. 多囊卵巢综合征动物模型建立的研究现状与展望[J]. 湖南中医药导报，2004；10(1)：45-46.

[15] 丰有吉，冯 铿，主编. 妇产科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2005.254.

（责任编辑：关蕴良）