论　著

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001064

多囊卵巢综合征患者血清鸢尾素水平及其与胰岛素抵抗的关系

杨若梅[1],魏　晓[1],王成潘[1],李志勇[1],唐　倩[1],黄　丹[1],杨刚毅[2],李　伶[3]

(1. 重庆医科大学附属永川医院内分泌科,重庆　402160;2. 重庆医科大学附属第二医院内分泌科,重庆　400010;
3. 重庆医科大学检验医学院临床检验诊断学教育部重点实验室,重庆　400016)

【摘　要】**目的**:探讨多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome,PCOS)患者血清鸢尾素(irisin)水平及其与胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)的关系。**方法**:纳入 PCOS 患者 60 例及健康女性志愿者 80 例,测量血清激素、血清鸢尾素浓度等,用 HOMA 稳态模型抵抗指数评估 IR,胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)、口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test,OGTT)30 min 胰岛素血糖与空腹胰岛素血糖差值的比($\triangle Ins_{30}/\triangle Glu_{30}$)、胰岛素与血糖比值曲线下面积($AUC_{Ins/Glu}$)评估 β 细胞功能,以及采用 Pearson's 相关和多元逐步线性回归分析血清鸢尾素与 IR 的关系。**结果**:PCOS 患者血清鸢尾素较对照组升高($P<0.05$);血清鸢尾素水平与体质指数($r=0.381$,$P=0.003$)、空腹血糖($r=0.565$,$P=0.000$)、空腹胰岛素($r=0.551$,$P=0.000$)、餐后 2 h 胰岛素($r=0.299$,$P=0.020$)、LH/FSH($r=0.802$,$P=0.000$)、孕酮($r=0.349$,$P=0.006$)、TG($r=0.306$,$P=0.018$)、HOMA-IR($r=0.632$,$P=0.000$)、$AUC_{Ins/Glu}$($r=0.317$,$P=0.014$)呈正相关;多元逐步回归分析显示 PCOS 患者血清鸢尾素与 HOMA-IR 相关,与 β 细胞功能(HOMA-β,$\triangle Ins_{30}/\triangle Glu_{30}$,$AUC_{Ins/Glu}$)无相关($F=169.05$,$R^2=0.945$,$P=0.00$)。**结论**:PCOS 患者血清鸢尾素水平升高,可能在 IR 的发病机制中起作用。

【关键词】多囊卵巢综合征;鸢尾素;胰岛素抵抗

【中图分类号】R588.6　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-07-13

Association of serum irisin and insulin resistant in female with polycystic ovary syndrome

Yang Ruomei[1], *Wei Xiao*[1], *Wang Chengpan*[1], *Li Zhiyong*[1], *Tang Qian*[1], *Huang Dan*[1], *Yang Gangyi*[2], *Li Ling*[3]

(*1. Department of Endocrinology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University;*
2. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University;
3. Key Laboratory of Laboratory Medical Diagnostics Founded by Ministry of Education, College of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】***Objective***: To investigate the serum irisin levels and its association with insulin resistance(IR) in patients with polycystic ovary syndrome(PCOS). ***Methods***: Sixty patients diagnosed as PCOS and eighty healthy female volunteers were enrolled in this study. Serum hormone and irisin levels were measured. Homeostasis model of insulin resistance(HOMA-IR) was performed to evaluate IR, and HOMA-β, $\triangle Ins_{30}/\triangle Glu_{30}$, $AUC_{Ins/Glu}$ were used to assess β-cell function, and the relation between irisin and IR was analyzed by Pearson's correlation and multiple stepwise regression. ***Results***: The level of serum irisin in patients with PCOS was higher than that of control group($P<0.05$). Serum irisin levels were positively correlated with BMI($r=0.381$, $P=0.003$), fasting blood glucose($r=0.565$, $P=0.000$), fasting insulin($r=0.551$, $P=0.000$), 2-hour post-load insulin($r=0.299$, $P=0.020$), LH/FSH($r=0.802$, $P=0.000$), progesterone($r=0.349$, $P=0.006$), TG($r=0.306$, $P=0.018$), HOMA-IR($r=0.632$, $P=0.000$) and $AU_{CIns/Glu}$($r=0.317$, $P=0.014$). Multiple stepwise regression analysis indicated that irisin was associated with HOMA-IR, but had no correlation with β-cell function(HOMA-β, $\triangle Ins_{30}/\triangle Glu_{30}$, $AUC_{Ins/Glu}$) in PCOS patients($F=169.05$, $R^2=0.945$, $P=0.000$). ***Conclusion***: Serum irisin is elevated in patients with PCOS and may play a role in the pathogenesis of IR.

【Key words】polycystic ovarian syndrome; irisin; insulin resistance

作者介绍:杨若梅,Email:345073424@qq.com,
研究方向:糖尿病的基础与临床研究。

通信作者:李志勇,Email:616455870@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81070640、30971388)。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161118.1113.028.html
(2016-11-18)

多囊卵巢综合征（polycystic ovarian syndrome，PCOS）是育龄期女性最常见的生殖内分泌疾病，流行病学调查显示其患病率为 6%~15%[1]。大约 85%的 PCOS 患者伴有不同程度的胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）[2]。PCOS 患者还存在高胰岛素血症、β 细胞功能紊乱[3]，是罹患 2 型糖尿病（type 2 diabetes，T2DM）、高血压、缺血性心脏病、心肌梗死、高脂血症和子宫内膜癌等疾病的高危人群[4]。

鸢尾素（irisin）是一种新发现的细胞因子，由人体肌肉组织分泌，可诱导白色脂肪细胞转化为棕色脂肪细胞，导致产热增加，是联系运动与产热的桥梁[5]，可能成为 T2DM、肥胖及胰岛素抵抗相关疾病的潜在治疗靶点。近年来研究发现，鸢尾素能促进脂肪细胞解耦联蛋白表达，从而增加 betatrophin 的表达和 β 细胞再生，减轻胰岛素抵抗[6]。而临床研究表明鸢尾素在代谢综合征中升高而在 T2DM 中降低[7-8]，但鸢尾素在 PCOS 患者中的研究甚少，其与 β 细胞功能的关系至今不明确。因此，我们测定 PCOS 患者血清鸢尾素水平，采用 HOMA-IR 评估胰岛素敏感性，基于口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test，OGTT）计算 β 细胞功能相关指数，分析 PCOS 患者血清鸢尾素与 IR、β 细胞功能的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2013 年 9 月至 2015 年 7 月于内分泌科门诊确诊为 PCOS 的育龄期女性 60 例作为病例组，纳入标准符合 2013 年美国内分泌学会 PCOS 诊疗指南[9]。选取年龄相当的健康女性志愿者 80 例作为对照组。排除标准：①合并有甲状腺功能异常、库欣综合征、垂体肿瘤、高泌乳素血症、先天性肾上腺皮质增生及引起雄激素增高的肿瘤等其他疾病者；②有肝肾疾病；③3 个月内使用过改善胰岛素抵抗药物者；④正在接受激素或恶性肿瘤治疗者。本试验经过重庆医科大学附属第二医院伦理委员会审批通过，所有受试者均充分知情，自愿参加并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集 所有患者于月经周期第 3~5 天（闭经者于任意时间），空腹 10 h，次晨静息 30 min 后采集肘静脉血。测定睾酮（testosterone，TEST）、性激素结合球蛋白（sex hormone binding globulin，SHBG）、黄体生成素（luteinizing hormone，LH）、卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）、孕酮（progesterone，prog）和硫酸脱氢表雄酮（dehydroepiandrosterone，DHEAS）。计算游离睾酮指数（free testosterone index，FAI），计算公式为：FAI=100×T(nmol/L)/SHBG(nmol/L)×100%。测量并记录年龄、身高、体质量、血压、体内脂肪百分比、腰围、臀围等。口服 75 g 葡萄糖，分别于 0、30、60、120 min 后静脉采血，立即离心分离血清 2 份：1 份测定血糖、血脂、血清胰岛素、游离脂肪酸（free fatty acid，FFA）、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）等；另 1 份存于-75 ℃冰箱，用于鸢尾素测定。根据亚太体质量标准[10]，体质指数（body mass index，BMI）≥23 kg/m² 为超重切点，将受试者分为未超重亚组（LP，BMI<23 kg/m²）和超重亚组（OP，BMI≥23 kg/m²）。

1.2.2 主要试剂与测定方法 血糖测定采用氧化酶法，胰岛素测定采用放射免疫法（中国原子能科学研究院药盒），性激素测定采用电化学发光法，HbA1c 测定采用高效液相色谱法（美国 Bio-Rad 药盒），血脂测定采用酶法（浙江东瓯生物工程有限公司药盒），体内脂肪百分比测定采用 TBF-410 体脂分析仪，血清鸢尾素浓度测量采用 ELISA 试剂盒（武汉华美生物工程有限公司，CUSABIO），检测范围为 3.12~200 ng/mL，批内精密度 CV%<8%，批间精密度 CV%<10%。

1.2.3 β 细胞功能指数 使用 OGTT 计算 β 细胞功能相关指数[11-12]：胰岛 β 细胞功能指数（HOMA-β）、胰岛素与血糖比值曲线下面积（$AUC_{Ins/Glu}$）、OGTT 30 min 胰岛素血糖与空腹胰岛素血糖差值的比（$\triangle Ins_{30}/\triangle Glu_{30}$）。计算公式如下：$HOMA-\beta=20\times Ins_0/(Glu_0-3.5)$，$\triangle Ins_{30}/\triangle Glu_{30}=(Ins_{30}-Ins_0)/(Glu_{30}-Glu_0)$，$AU_{CIns/Glu}=(Ins0\times0.25+Ins_{30}\times0.5+Ins_{60}\times0.75+Ins_{120}\times0.5)/(Glu_0\times0.25+Glu_{30}\times0.5+Glu_{60}\times0.75+Glu_{120}\times0.5)$，$HOMA-IR=Glu_0\times Ins_0/22.5$。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。所有数据进行正态性检验和方差齐性检验，符合正态分布的两组间计量资料采用独立样本 t 检验，数据使用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，非正态分布的两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验，相关性分析采用 Pearson's 相关和多元逐步线性回归。首先进行单因素相关性分析，其后将 $P<0.1$ 的变量纳入多元线性回归模型，纳入和剔除标准分别为 $P\leq0.05$ 和 $P\geq0.1$。在 PCOS 组以鸢尾素为因变量，并分别以 BMI、腰围与臀围比值（waist hip rate，WHR）、体内脂肪（FAT）、收缩压（systolic blood pressure，SBP）、舒张压（diastolic blood pressure，DBP）、空腹血浆葡萄糖（Glu_0）、OGTT 负荷 30 min 血糖（Glu_{30}）、OGTT 负荷 60 min 血糖（Glu_{60}）、OGTT 负荷 120 min 血糖（Glu_{120}）、空腹胰岛素（Ins_0）、OGTT 负荷 30 min 胰岛素（Ins_{30}）、OGTT 负荷 60 min 胰岛素（Ins_{60}）、OGTT 负荷 120 min 胰岛素（Ins_{120}）、HbA1c、TEST、LH/FSH、FAI、SHBG 等为自变量，建立线性回归模型。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结 果

2.1 PCOS 组与对照组一般资料及代谢相关指标比较

PCOS 组和对照组在年龄、BMI、WHR、DBP、HDL-C 和 prog 无统计学差异（$P>0.05$），PCOS 组的 FAT、SBP、TC、LDL-C、Glu_0、Glu_{30}、Glu_{60}、Glu_{120}、Ins_0、Ins_{30}、Ins_{60}、Ins_{120}、HbA1c、TEST、LH/FSH 和 FAI 较对照组升高（$P<0.01$），而 SHBG 则较对照组降低（$P<0.01$），见表 1。

2.2 PCOS 组与对照组胰岛素敏感性和 β 细胞功能比较

PCOS 组的 HOMA-IR、HOMA-β 和 $AUC_{Ins/Glu}$ 较对照组升高（$P<0.01$）。PCOS 组和对照组在 $\triangle Ins_{30}/\triangle Glu_{30}$ 指标无统计学差异（$P>0.05$，表 1）。

2.3 亚组分析

与对照组相比，PCOS 组血清鸢尾素水平更高[(151.05 ± 69.30) ng/mL vs. (114.72 ± 42.77) ng/mL，$P=0.00$]，如图 1A 所示。匹配 BMI 后，PCOS 组血清鸢尾素水平仍较对照组高[LP 与 LC 相比：(125.17 ± 35.16) ng/mL vs. (101.79 ± 35.87) ng/mL，$P=0.01$；OP 和 OC 相比：(175.26 ± 83.9) ng/mL vs. (129.75 ± 45.63) ng/mL，$P=0.01$]，如图 1B 所示。

2.4 相关分析

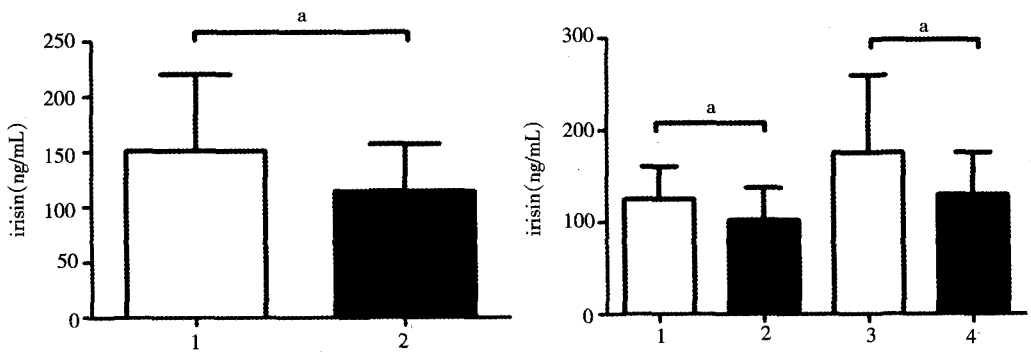
Pearson's 相关分析显示 PCOS 患者血清鸢尾素水平与 BMI（$r=0.381$，$P=0.003$）、Glu_0（$r=0.565$，$P=0.00$）、LH/FSH（$r=0.802$，$P=0.00$）、Ins_0（$r=0.551$，$P=0.00$）、Ins_{120}（$r=0.299$，$P=0.02$）、prog（$r=0.349$，$P=0.006$）、TG（$r=0.306$，$P=0.018$）、HOMA-IR（$r=0.632$，$P=0.00$）和 $AU_{CIns/Glu}$（$r=0.317$，$P=0.014$）呈正相关，多元逐步线性回归分析表明血清鸢尾素水平与 HOMA-IR、LH/FSH 相关（$Y_{鸢尾素}=-115.72+89.17X_{LH/FSH}+42.41X_{HOMA-IR}$，$F=169.05$，$R^2=0.945$，$P=0.00$），见表 2。

表 1 2 组研究对象一般情况、代谢相关指标和胰岛素抵抗相关指标的比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab.1 Comparison of clinical indices, metabolism related indices and insulin resistant related indices between PCOS and control groups（$\bar{x}\pm s$）

指标	PCOS组（n=60）	对照组（n=80）	t/z 值	P 值
年龄（岁）[a]	25.07 ± 4.60	25.83 ± 2.47	−0.13	0.89
BMI（kg/m²）	23.24 ± 2.06	22.7 ± 2.29	−1.44	0.18
WHR	0.81 ± 0.03	0.81 ± 0.04	−1.39	0.17
FAT（%）[a]	36.24 ± 8.62	27.16 ± 5.60	−7.10	0.00
SBP（mmHg）	114.68 ± 10.18	109.71 ± 8.79	−3.09	0.00
DBP（mmHg）	75.67 ± 6.68	76.33 ± 8.53	0.51	0.61
Glu_0（mmol/L）	4.98 ± 0.36	4.63 ± 0.39	−5.42	0.00
Glu_{30}（mmol/L）	8.64 ± 1.57	7.09 ± 1.31	−6.39	0.00
Glu_{60}（mmol/L）	9.28 ± 2.33	6.12 ± 1.15	−9.65	0.00
Glu_{120}（mmol/L）	7.85 ± 2.21	5.39 ± 1.08	−7.92	0.00
Ins_0（mU/L）	16.03 ± 3.49	7.19 ± 1.67	−18.14	0.00
Ins_{30}（mU/L）	104.23 ± 42.28	79.85 ± 46.02	−3.21	0.00
Ins_{60}（mU/L）[a]	132.88 ± 59.87	68.86 ± 46.10	−6.42	0.00
Ins_{120}（mU/L）[a]	130.94 ± 70.3	45.14 ± 35.64	−7.93	0.00
SHBG（nmol/l）[a]	49.81 ± 16.99	62.43 ± 18.10	−3.94	0.00
DHEA-S（ug/dL）	188.33 ± 42.48	173.91 ± 33.18	−2.26	0.03
TEST（nmol/L）	2.86 ± 0.94	1.84 ± 0.70	−7.05	0.00
LH/FSH（IU/L）	1.60 ± 0.58	0.72 ± 0.28	−10.73	0.00
prog（nmol/l）	2.88 ± 0.88	2.71 ± 1.16	−0.97	0.33
FAI（%）[a]	6.20 ± 2.20	3.34 ± 1.90	−6.86	0.00
HbA1c（%）[a]	5.41 ± 0.31	5.17 ± 0.25	−4.42	0.00
TG（mmol/L）	1.61 ± 0.84	1.00 ± 0.64	−4.70	0.00
TC（mmol/L）	4.54 ± 0.98	3.93 ± 0.97	−3.67	0.00
HDL-C（mmol/L）[a]	1.37 ± 0.79	1.41 ± 0.46	−1.24	0.21
LDL-C（mmol/L）[a]	2.61 ± 0.85	2.20 ± 0.84	−3.45	0.00
HOMA-β（mU/l，mmol/L）	222.09 ± 48.52	144.78 ± 64.71	−7.76	0.00
$\triangle Ins_{30}/\triangle Glu_{30}$（mU/L，mmol/L）[a]	33.95 ± 38.84	34.54 ± 21.73	−1.50	0.14
$AUC_{Ins/Glu}$（mU/L，mmol/L）	13.57 ± 5.30	9.50 ± 4.77	−4.74	0.00
HOMA-IR	3.58 ± 0.93	1.49 ± 0.39	−16.38	0.00

注：a 表示使用 Mann-Whitney U 检验，取 z 值；其余采用两独立样本 t 检验，取 t 值



1：PCOS 组（n=60）；2：对照组（n=80）

a：与对照组相比，$P<0.01$

A. PCOS 组和对照组血清 irisin 水平比较

1：PCOS 组未超重组（BMI<23 kg/m^2，n=29）

2：对照组未超重组（BMI<23 kg/m^2，n=43）

3：PCOS 组超重组（BMI≥23 kg/m^2，n=31）

4：对照组超重组（BMI≥23 kg/m^2，n=37）

a：与对照组相比，$P<0.01$

B. PCOS 和对照组按照 BMI 进行亚组分析

图 1 血清鸢尾素水平比较

Fig.1 Comparison of serum irisin levels in objects of this study

表 2 PCOS 患者多元逐步线性回归分析影响血清鸢尾素的相关因素

Tab.2 Multiple stepwise regression analysis on the related factors for serum irisin levels in PCOS patients

变量	β	SE	标准化β	t 值	P 值
常量	-115.724	25.385		-4.559	0.000
LH/FSH(IU/L)	89.167	4.419	0.750	20.177	0.000
HOMA-IR	42.417	2.541	0.567	16.691	0.000

3 讨 论

既往研究结果表明，PCOS 患者体内一些细胞因子存在分泌失调，包括瘦素、脂联素、内脂素和视黄醇结合球蛋白 4 等，且这些因子的改变和 IR 相关[13-15]。鸢尾素是新发现的细胞因子，被认为可能与胰岛素敏感性及代谢性疾病相关。动物实验证实，外源性给予鸢尾素可改善小鼠 IR，降低餐后血糖[5]。Al-Daghri 等[16]通过检测 8~16 岁人群发现，血清鸢尾素水平与 IR 呈负相关；但也有研究报道，中老年人群鸢尾素水平与 IR 呈正相关[7-8]。为研究鸢尾素与 IR 的关系，测定了育龄期女性 PCOS 患者血清鸢尾素水平，评估了患者胰岛素敏感性，结果发现：PCOS 患者血清鸢尾素水平升高，并且鸢尾素水平与 HOMA-IR 呈正相关，说明血清鸢尾素与PCOS 患者 IR 相关。本研究结果与 Al-Daghri 等报道不同，这可能与研究人群不同且处于病理状态有关。PCOS 患者罹患糖尿病的概率是健康女性的 4 倍左右，同时血脂异常、心血管疾病发病风险增加[17]。因此，推测 PCOS 患者血清鸢尾素水平的升高可能是受长期胰岛素抵抗及糖脂等代谢应激的影响，可能为代谢紊乱导致的代偿性增加，其具体机制有待进一步研究。此外，考虑到 PCOS 患者 BMI 与鸢尾素呈正相关[8]，本研究进行了相应亚组分析以降低 BMI 对结果的影响。匹配 BMI 后，PCOS 患者鸢尾素水平较对照组高，结果仍成立。

基于 OGTT 计算了 β 细胞功能相关指数（HOMA-β，$\triangle Ins_{30}/\triangle Glu_{30}$，$AUC_{Ins/Glu}$），进一步评估了 PCOS 患者血清鸢尾素与 β 细胞功能的关系。本研究发现，PCOS 患者 HOMA-IR、Ins_0、Ins_{30}、Ins_{60}、Ins_{120} 和 $AUC_{Ins/Glu}$ 较对照组高，提示 PCOS 患者的高胰岛素血症是由于胰岛素分泌过多所致。PCOS 患者胰岛素敏感性降低，而代偿性增高的胰岛素分泌对 IR 而言，仍然不足，这和其他的研究结果一致[3]。通过相关和回归分析，均未发现血清鸢尾素与 β 细胞功能相关，所以血清鸢尾素可能不是影响 β 细胞功能变化的主要因素。

与 T2DM 不同的是，大多数 PCOS 患者为具有 IR 的年轻女性，并没有严重的糖代谢紊乱。因此，在评估鸢尾素与 IR 的相关性时，这些 PCOS 患者能够使糖代谢紊乱对结果的干扰降低，可能更真实地反映了鸢尾素与 IR 的关系。Bostanc1 等[18]发现土耳其 PCOS 患者体内鸢尾素水平升高，这和本课题组的研究人群不同。Li 等[19]采用高胰岛素正葡萄糖钳夹试验评估 PCOS 患者的胰岛素敏感性，但该技术复杂耗时、费用昂贵，实验中需频繁取血。本研究采用简易的 HOMA-IR 评估 PCOS 患者的胰岛素敏感性更实用，且前两项研究均未研究鸢尾素是否和 β 细胞功能变化相关，首次进行了评估。同时，本研究也有一些不足：①采用横断面的研究设计不能确定鸢尾素水平的改变与 IR 发生的因果关系，需要进一步利用前瞻性的干预研究来明确；②选用的研究人群仅仅局限于中国西南地区女性，若将本研究结果应用到其他民族或地区可能还需要斟酌；③本研究未深入研究运动等影响鸢尾素变化的因素；④其他细胞因子如白细胞介素-4、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子未纳入本研究范围。

本研究发现了 PCOS 患者血清鸢尾素水平升高并与 IR 相关；PCOS 患者体内总胰岛素分泌代偿性增加，但相对于胰岛素敏感性的降低，这种代偿仍然不足；未发现血清鸢尾素与 β 细胞功能受损相关，这还需要进一步应用基础或临床实验证实和阐释。

参 考 文 献

[1] Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria[J]. Hum Reprod, 2012, 27(10): 3067-3073.

[2] Stepto NK, Cassar S, Joham AE, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp[J]. Hum Reprod, 2013, 28(3): 777-784.

[3] Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(3): 942-947.

[4] Park HR, Choi Y, Lee HJ, et al. The metabolic syndrome in young Korean women with polycystic ovary syndrome[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 77(S1): 243-246.

[5] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1α-dependent myokine that drives browing of white fat and thermogenesis[J]. Nature, 2012, 481(7382): 463-468.

[6] Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C. The p38-PGC-1α-irisin-beta-trophin axis: exploring new pathways in insulin resistance[J]. Adipocyte, 2014, 3(1): 67-68.

[7] Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, et al. Circulating Irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(12): 4899-4907.

[8] Liu JJ, Wong MD, Toy WC, et al. Lower circulating Irisin is associated with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes complications, 2013, 27(4): 365-369.

[9] Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(12): 4565-4592.

[10] Choo V. WHO reassesses appropriate body-mass index for Asian population[J]. Lancet, 2002, 360(9328): 235.

[11] Stumvoll M, Van haeften T, Fritsche A, et al. Oral glucose tolerance test indexes for insulin sensitivity and secretion based on various availabilities of sampling times[J]. Diabetes Care, 2001, 24(4): 796-797.

[12] Utzschneider KM, Prigeon RL, Faulenbach MV, et al. Oral disposition index predicts the development of future diabetes above and beyond fasting and 2-h-glucose levels[J]. Diabetes Care, 2009, 32(2): 335-341.

[13] Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin[J]. Science, 1996, 274(5290): 1185-1188.

[14] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin[J]. Science, 2005, 307(5708): 426-430.

[15] Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin[J]. Diabetes Care, 2009, 32(S2): 362-367.

[16] Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, et al. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects[J]. Eur J Clin Invest, 2014, 44(2): 119-124.

[17] Moran LJ, Misso ML, Wild RA, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2010, 16(4): 347-363.

[18] Bostanc1 MS, Akdemir N, Cinemre B, et al. Serum irisin levels in patients with polycystic ovary syndrome[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(23): 4462-4468.

[19] Li M, Yang M, Zhou X, et al. Elevated circulating levels of irisin and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(4): 1485-1493.

（责任编辑：唐秋姗）