

· 综述 ·

晚期糖基化终末产物与多囊卵巢综合征的关系

高四书 王龙 华飞

【摘要】 晚期糖基化终末产物 (AGEs) 是高血糖的标志物,除参与衰老、糖尿病、动脉粥样硬化、女性不孕及肿瘤的发生外,还可促进多囊卵巢综合征 (PCOS) 相关特征的发生、发展。研究表明,AGEs 可导致慢性炎症反应及氧化应激等,进而通过多种信号通路参与卵巢功能障碍、胰岛素抵抗、肥胖及非酒精性脂肪性肝病的发生,这可能是其对 PCOS 代谢和生殖方面发挥致病作用的机制。因此,抑制 AGEs 形成或阻断 AGEs 与其受体相互作用的药物可能对 PCOS 具有一定的治疗作用。

【关键词】 晚期糖基化终末产物;多囊卵巢综合征;治疗

基金项目:常州市应用基础研究 (CJ20159019);常州市卫生人才培养工程资助 (2016ZCLJ020)

Relationship between advanced glycation end-products and polycystic ovary syndrome Gao Sishu, Wang Long, Hua Fei. Department of Endocrinology, The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, China

Corresponding author: Hua Fei, Email: czhuafei@vip.sina.com

【Abstract】 Advanced glycation end-products (AGEs) are markers of hyperglycemia and may contribute to the development of polycystic ovary syndrome (PCOS)-related features in addition to aging, diabetes, arteriosclerosis, female infertility and cancer. Studies have shown that AGEs-induced chronic inflammatory response and oxidative stress are involved in the pathogenesis of ovarian dysfunction, insulin resistance, obesity and nonalcoholic fatty liver disease through a variety of signaling pathways, which may play a pathogenic role in PCOS metabolism and reproduction mechanism. Therefore, inhibition of AGEs formation or blockade of AGEs binding to receptor for AGEs may have a certain therapeutic effect on PCOS.

【Key words】 Advanced glycation end-products; Polycystic ovary syndrome; Treatment

Fund program: Changzhou Applied Basic Research (CJ20159019); Changzhou City Health Talents Project Funded (2016ZCLJ020)

晚期糖基化终末产物 (AGEs) 是指在非酶促条件下还原糖的醛基与蛋白质、氨基酸、脂类或核酸等大分子物质的游离氨基发生反应形成的一系列高度活性终产物的总称。这种非酶糖基化反应称为 Maillard 反应。AGEs 是高糖环境的标志物,参与衰老过程、糖尿病发病机制、肾功能不全、动脉粥样硬化、女性生殖及癌症等^[1]。

多囊卵巢综合征 (PCOS) 是育龄期妇女最常见的内分泌紊乱疾病,其发病率高达 5% ~ 10%,是女性无排卵不孕的最常见原因。目前诊断标准不一,但诊断要点主要包括稀发排卵或无排卵、高雄激素血症和超声下卵巢多囊样改变^[2]。PCOS 不仅发病

率高,而且会伴随胰岛素抵抗 (IR)、2 型糖尿病、肥胖、高脂血症以及心血管疾病等,其发病机制涉及遗传、饮食、环境及精神心理、药物影响等多种因素,然而目前尚无单一病因能够完全解释 PCOS 的异质性。近年来研究表明,AGEs/AGEs 受体 (RAGE) 信号通路的激活在 PCOS 的发生、发展中发挥重要作用,可为治疗或改善 PCOS 相关症状提供重要靶点。

1 AGEs 的来源及其受体

内源性 AGEs 在生理条件下缓慢生成,高血糖、IR、衰老、肥胖、氧化应激及缺氧等可加速 AGEs 前体的生成^[3]。除了内源性生成,血清 AGEs 还可通过外源性吸收,其中饮食和吸烟是 AGEs 外源性吸收的主要来源。食物中摄入 AGEs 的含量主要取决于营养成分的组成及食物的加工方法,如温度、湿度和加热持续时间等^[4]。其中约 10% 通过肠道吸收,吸收入

体内的 AGEs 约 1/3 从尿中排出, 2/3 贮存在组织中保持其生物活性并发挥其病理生理作用^[5]。

近年来研究表明, RAGE 在 AGEs 致病过程中扮演重要角色。RAGE 是细胞表面分子免疫球蛋白超家族的成员, 是一个具有多配体的跨膜信号转导受体。可溶性晚期糖基化终末产物受体 (sRAGE) 即 RAGE 的胞外段, 由于不具备跨膜部分和胞内部分, 可与 RAGE 竞争性结合配体, 因而, 抑制 RAGE 诱导的细胞信号转导途径, 是机体内的一种保护性细胞因子^[1]。

2 AGEs 与 PCOS 的发生关系密切

雅典研究者首次报道, 非高血糖的 PCOS 女性 AGEs 水平及 RAGE 的表达明显升高, 并发现睾酮水平是 AGEs 水平的独立预测指标^[6]。随后研究表明, 循环中高 AGEs 水平可能与生殖和代谢方面更为不利的 PCOS 表型相关。尽管有相似的年龄、体重指数、IR 程度, 血清 AGEs 水平在经典 PCOS 患者中明显高于有排卵的 PCOS 患者^[5]。还有研究发现, 饮食 AGEs 干预对 PCOS 患者代谢和激素指标具有显著相关性, 研究者对 23 例 PCOS 患者进行为期 6 个月的饮食干预, 即在基线评估后, 所有参与者予 2 个月摄入随意 AGEs 含量的低热量饮食 (Hypo), 随后 2 个月予等热量高 AGEs 含量饮食 (HA), 最后 2 个月为等热量低 AGEs 含量饮食 (LA), 观察代谢和激素等指标, 发现 HA、LA 与 Hypo 相比, 体重指数无明显差异, 而血清 AGEs、总睾酮、氧化应激、胰岛素、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 在 HA 时明显升高, 在 LA 时显著下降^[7]。近期有研究表明, 血清 sRAGE 水平可能作为 PCOS 患者的一种潜在的生物标志物及可能的治疗靶点。研究者选取了 148 例符合鹿特丹诊断标准的 PCOS 女性, 根据体重指数、腰围、HOMA-IR、游离雄激素指数等分为不同的亚组, 发现 PCOS 女性中肥胖者 AGEs 水平明显升高, 与体重指数呈正相关, 而 sRAGE 水平随体重指数、腰围、HOMA-IR、游离雄激素指数升高而明显降低^[8]。

3 AGEs 与 PCOS 发生的可能机制

3.1 AGEs 与卵巢功能障碍 AGEs 与 PCOS 高雄激素血症的相关性可能是通过改变各种雄激素合成中的关键酶活性实现的, 如 AGEs 与其细胞膜受体

RAGE 结合, 诱导类固醇激素合成急性调节蛋白、胆固醇侧链裂解酶、 17α -羟化酶及 3β 羟化类固醇脱氢酶 mRNA 表达水平在 PCOS 中显著升高^[9]。AGEs 在卵巢组织的沉积, 可干扰卵泡发育过程中的生理重塑, 并且对卵泡成熟、发育和染色体组成产生不利影响。在人卵巢颗粒细胞系模型中, AGEs 一方面通过 AGEs-RAGE 信号持续干扰颗粒细胞中黄体生成素的作用, 导致在卵母细胞成熟时细胞外调节蛋白激酶 1/2 通路持续活化, 阻止颗粒细胞分化途径或使卵泡对激素的反应受损, 诱导卵泡发育异常, 导致卵巢功能障碍; 另一方面 AGEs 通过抑制胰岛素介导的蛋白激酶 B 磷酸化, 导致颗粒细胞膜上葡萄糖转运蛋白 4 的表达明显减少, 从而减少颗粒细胞葡萄糖的摄取, 影响卵母细胞的生长, 导致卵巢排卵功能障碍^[3]。这些通路是正常卵泡发育和排卵过程启动的重要途径, 因此异常活化可能导致卵泡发育受损并干扰 PCOS 女性排卵。此外, 有研究发现与有排卵 PCOS 患者及健康对照组相比, AGEs 和抗苗勒管激素 (AMH) 在无排卵 PCOS 患者中均显著升高, 且发现血清 AGEs 与 AMH 呈正相关, AGEs/卵泡比与 AMH/卵泡比亦呈显著正相关, 提示 AGEs 可能通过与 AMH 相互作用从而影响卵泡成熟, 在 PCOS 无排卵中发挥重要作用^[5]。还有学者发现, 雌性大鼠高 AGEs 饮食及雄激素过量可以减弱卵巢乙二醛酶 (GLO)-I 活性, 且发现卵巢 GLO-I 活性与卵巢颗粒细胞 AGEs 的表达呈负相关。而乙二醛酶解毒系统 (包括 GLO-I 和 GLO-II) 与保护机体免受代谢毒物所致细胞损伤有关。故 AGEs 可能通过降低卵巢 GLO-I 活性, 进一步使 AGEs 在卵巢组织堆积增多, 导致活性氧簇形成及细胞损伤, 参与 PCOS 卵巢功能障碍的发生、发展^[10]。

3.2 AGEs 与 IR IR 是 PCOS 患者糖代谢异常及生殖功能障碍的重要病理基础, 是 PCOS 发生、发展的重要病理生理机制。研究表明, 大约 2/3 的 PCOS 女性有 IR 倾向。目前研究发现, AGEs 饮食干预与 PCOS 患者血清 AGEs、氧化应激生物指标及胰岛素水平呈线性相关^[7]。近期一项荟萃分析 (包含 17 项随机对照研究, 560 名参与者) 表明, 低 AGEs 饮食可显著降低 IR^[11]。AGEs 及其下游信号通路通过炎症反应参与 IR 的发病。研究显示, AGEs 通过耗竭

抗氧化作用的晚期糖基化终末产物受体 1 (AGER1) 与沉默信息调节因子 1 (SIRT1), 以及增加酪氨酸磷酸化胰岛素受体及胰岛素受体底物 1 的磷酸化及核因子- κ B P65 乙酰化, 使基础的氧化应激和炎症反应水平升高, 从而增加 IR 的易感性^[12]。Chatzigeorgiou 等^[13]研究发现, Wistar 大鼠喂养高 AGEs 饮食 3 个月后, 外周血单核细胞 AGEs 清道夫受体-A 的表达明显减少, 且血清葡萄糖、胰岛素及睾酮水平升高。此外, Liao 等^[8]研究显示, 血清 sRAGE 水平与 HOMA-IR 呈负相关, 且通过受试者工作特征曲线分析指出, 诊断 PCOS 存在 IR 的 sRAGE 最佳切点为 704.097 μ g/L。这些研究提示, AGEs 通过各种途径在体内蓄积, 耗竭保护性受体, 从而促进 PCOS 患者 IR 的发生。此外, 近期有研究表明, 大鼠腹腔内注射白蛋白 AGEs 后可引起全身 IR, 该研究首次发现, AGEs 通过激活参与细胞防御及胰岛素敏感性的蛋白激酶 B 信号通路, 使肝糖原合成增加, 糖异生减少, 导致肝脏胰岛素敏感性增加^[14]。关于 AGEs 及其受体对 IR 的病理生理机制需要更多的研究进一步明确。

3.3 AGEs 与肥胖及非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 近期一项评估饮食 AGEs 与代谢综合征风险的横断面研究, 对 5 848 例不同年龄段成年人进行半定量食物频率问卷调查发现, 随着 AGEs 摄入的增多, 脂肪摄入的百分比增加, 碳水化合物摄入明显下降, 与 AGEs 最低四分位数者相比, 最高四分位数者有较高的腹部肥胖风险 ($OR = 1.19$, 95% CI : 1.01 ~ 1.39) 及更高的甘油三酯水平 ($OR = 1.26$, 95% CI : 1.07 ~ 1.49)^[15]。动物研究也发现, AGEs 可诱导小鼠体重增加及肝脂肪变性, 与其他饮食组相比, 高 AGEs 高脂饮食组 CD-1 小鼠体重及附睾脂肪垫重量明显增加, 且小鼠肝脏中瘦素、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、过氧化物酶的表达明显升高^[16]。Jia 等^[17]研究发现, AGEs 通过上调蛋白激酶 B 信号通路表达使得 3T3-L1 细胞增殖加速, 从而促进脂肪生成。随后 Mahali 等^[18]研究发现, AGEs 通过使细胞外调节蛋白激酶磷酸化, 以及诱导核因子- κ B 活化, 从而降低过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR γ) 活性, 使得脂肪分解和代谢减少, 脂肪蓄积增加, 参与肥胖的发生。还有研究发现, 给小鼠注射荧光素标记的 CML 蛋白 (CML 是 AGEs 的一种常

见形式) 后, CML 在脂肪组织中聚集, RAGE、白细胞介素-6、纤溶酶原激活物抑制因子-1 基因表达增加, 脂联素基因的表达降低, 有趣的是在 RAGE 基因敲除小鼠脂肪细胞中无明显 CML 沉积, 说明 RAGE 在脂肪组织通过捕获 CML 使得 CML 在脂肪组织蓄积, 参与肥胖中脂肪因子的失调, 从而参与肥胖相关 IR 的发展^[19]。此外, 有学者指出在饮食诱导的肥胖小鼠中, AGE 在体内蓄积并且脂肪生成途径固醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白/固醇调节元件结合蛋白 (SCAP/SREBP) 表达增加, 但关于 AGEs 累积与 SREBP 活化之间的因果关系尚不清楚^[20]。AGEs 通过耗竭保护性受体参与或加重肥胖的发生、发展。有研究表明, 与正常女性相比, 肥胖女性 sRAGE 水平较低, 且 sRAGE 水平与体重指数及总脂肪含量呈负相关^[21]。Liao 等^[8]研究发现, PCOS 女性中肥胖者 AGEs 水平明显升高, 与体重指数呈正相关, 而 sRAGE 水平明显降低且与体重指数、腰围等代谢指标呈负相关。

近期有学者提出了肝脏-卵巢轴机制学说, 指出 NAFLD 特别是坏死性炎性反应形式可能加剧肝脏及全身 IR, 并释放多种促凝血、促炎性介质等在 PCOS 病理生理中起重要作用^[22]。AGEs 可能导致 NAFLD 在 PCOS 的发生、发展中发挥重要作用。近期李博和苏青^[23]归纳总结了关于 AGEs 及其受体与 NAFLD 的关系, 表明 AGEs 通过增加肝脏甘油三酯水平、诱导肝炎性反应及诱导活性氧簇的合成等参与 NAFLD 的发生。荟萃分析显示, NAFLD 患病率在 PCOS 女性中明显增加^[24]。Vassilatou 等^[25]研究表明, NAFLD 组与非 NAFLD 组相比, PCOS 的发病率明显增加 (43.7% 比 23.1%, $P = 0.04$)。目前关于 AGEs 与 PCOS 合并 NAFLD 关系的研究尚少, 具体机制有待进一步研究证实。

4 AGEs 已成为治疗 PCOS 的新靶点

4.1 饮食控制 如碳水化合物含量高的饮食与含高蛋白和脂肪的食物相比含有较低的 AGEs; 烹饪方法如食物在高水分与短暂的加热时间准备食物有更少的 AGEs, 在烹饪过程中用酸性卤汁如青柠汁和醋也可减少饮食中的 AGEs 含量; 同样, 水果、蔬菜低脂牛奶、谷物和豆类等都是低 AGEs 含量饮食^[26]。饮食控制 AGEs 摄入可简单有效的控制体内 AGEs

水平,从而减少其对 PCOS 患者的不良反应。研究表明,饮食中 AGEs 的摄入与 PCOS 患者血清 AGEs 水平呈线性相关,限制 AGEs 摄入可显著减轻 PCOS 患者体内氧化应激指标,改善 IR 等代谢指标及降低睾酮等激素水平^[7]。

4.2 氨基胍 既往研究表明,半乳糖致衰老模型机制可能是机体活性氧簇形成增多以及 AGEs 在体内累积增加所致。给小鼠连续注射 6 周半乳糖结果显示,小鼠血清睾酮、AMH 水平明显升高,出现动情周期紊乱等 PCOS 卵巢功能障碍相关特性,而给予氨基胍(一种 AGEs 阻滞剂,主要通过增加 AGEs 在尿中排泄及减少其在肝、肾等组织中的蓄积)治疗后上述表现显著改善^[27]。关于氨基胍在 PCOS 中的临床应用需要更多的研究进一步证实。

4.3 二甲双胍 二甲双胍作为胰岛素增敏剂,由于其改善胰岛素敏感性、血管炎性反应、高雄激素血症、月经周期及排卵等多种有利作用,现已作为 PCOS 的一线或二线治疗药物^[28]。研究表明,给予 PCOS 患者二甲双胍 1 700 mg/d 治疗 6 个月后,不管其血糖水平是否正常,血 AGEs 水平均显著降低,且多元回归分析显示总睾酮水平可预测 AGEs 值^[29]。Christakou 等^[30]研究表明,在比较 PCOS 患者口服避孕药与二甲双胍干预的有益风险比中,二甲双胍在降低 AGEs 及 C 反应蛋白水平方面更具优势。提示二甲双胍可能通过降低 AGEs 水平,发挥其对卵巢功能的有益作用。

4.4 奥利司他 奥利司他是一种脂肪酶抑制剂,可通过减少 PCOS 患者 AGEs 的吸收从而降低血清 AGEs 水平。Diamanti-Kandarakis 等^[31]通过对 21 例 PCOS 患者及 15 名对照组历时两天的高 AGEs 饮食发现,在第 2 天同时给予 240 mg 奥利司他后,血清 AGEs 水平升高幅度明显下降。随后该研究团队又研究了对参与者长期奥利司他(120 mg 每日 3 次,连续 6 个月,期间所有受试者予能量限制饮食)干预后发现,独立于体重指数,血 AGEs 水平在对照组及 PCOS 组均显著降低^[32]。

4.5 维生素 D Irani 等^[33]研究表明,给予维生素 D 缺乏的 PCOS 患者口服维生素 D 替代治疗 8 周后,血清 sRAGE 水平显著升高,AMH 水平显著下降,且发现升高的血清 sRAGE 水平与补充维生素 D 后血

清 25 羟维生素 D₃ 水平呈正相关。

综上所述,AGEs 在现代化偏西方饮食中含量较高,作为可能的环境内分泌干扰物通过增加氧化应激和炎性反应等在 PCOS 的发生、发展中发挥重要作用。PCOS 是育龄期女性常见的内分泌疾病,其生殖和代谢异常严重危害女性健康及生活质量,因此改变饮食习惯减少 AGEs 摄入、阻断 AGE-RAGE 相互作用等可能成为治疗 PCOS 的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Do advanced glycation end products (AGEs) contribute to the comorbidities of polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22 (36):5558-5571.
- [2] 曹琳,杨昱,刘超. 减重手术对多囊卵巢综合征的治疗作用 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2014, 34 (6):415-417. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.06.015.
- [3] Merhi Z. Advanced glycation end products and their relevance in female reproduction [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29 (1):135-145. DOI:10.1093/humrep/det383.
- [4] Palimeri S, Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. Current perspectives on the health risks associated with the consumption of advanced glycation end products: recommendations for dietary management [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2015, 8:415-426. DOI:10.2147/DMSO.S63089.
- [5] Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Marinakis E. Phenotypes and environmental factors: their influence in PCOS [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18 (3):270-282.
- [6] Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Kalofoutis A, et al. Increased levels of serum advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 62 (1):37-43. DOI:10.1111/j.1365-2265.2004.02170.x.
- [7] Tantalaki E, Piperi C, Livadas S, et al. Impact of dietary modification of advanced glycation end products (AGEs) on the hormonal and metabolic profile of women with polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Hormones (Athens)*, 2014, 13 (1):65-73.
- [8] Liao Y, Huang R, Sun Y, et al. An inverse association between serum soluble receptor of advanced glycation end products and hyperandrogenism and potential implication in polycystic ovary syndrome patients [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2017, 15 (1):9. DOI:10.1186/s12958-017-0227-8.
- [9] Garg D, Merhi Z. Relationship between advanced glycation end products and steroidogenesis in PCOS [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14 (1):71. DOI:10.1186/s12958-016-0205-6.
- [10] Kandarakis E, Chatzigeorgiou A, Piperi C, et al. Reduced ovarian glyoxalase-I activity by dietary glycotoxins and androgen excess:

- a causative link to polycystic ovarian syndrome [J]. *Mol Med*, 2012, 18; 1183-1189. DOI: 10. 2119/molmed. 2012. 00293.
- [11] Baye E, Kiriakova V, Uribarri J, et al. Consumption of diets with low advanced glycation end products improves cardiometabolic parameters; meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1); 2266. DOI: 10. 1038/s41598-017-02268-0.
- [12] Cai W, Ramdas M, Zhu L, et al. Oral advanced glycation endproducts (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (39); 15888-15893. DOI: 10. 1073/pnas. 1205847109.
- [13] Chatzigeorgiou A, Kandaraki E, Piperi C, et al. Dietary glycotoxins affect scavenger receptor expression and the hormonal profile of female rats [J]. *J Endocrinol*, 2013, 218 (3); 331-337. DOI: 10. 1530/JOE-13-0175.
- [14] Fabre NT, Thieme K, Silva KS, et al. Hormetic modulation of hepatic insulin sensitivity by advanced glycation end products [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 447; 116-124. DOI: 10. 1016/j. mce. 2017. 02. 035.
- [15] Angoorani P, Ejtahed HS, Mirmiran P, et al. Dietary consumption of advanced glycation end products and risk of metabolic syndrome [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2016, 67 (2); 170-176. DOI: 10. 3109/09637486. 2015. 1137889.
- [16] Sayej WN, Knight Iii PR, Guo WA, et al. Advanced glycation end products induce obesity and hepatosteatosis in CD-1 wild-type mice [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016; 7867852. DOI: 10. 1155/2016/7867852.
- [17] Jia X, Chang T, Wilson TW, et al. Methylglyoxal mediates adipocyte proliferation by increasing phosphorylation of Akt1 [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (5); e36610. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0036610.
- [18] Mahali SK, Verma N, Manna SK. Advanced glycation end products induce lipogenesis; regulation by natural xanthone through inhibition of ERK and NF- κ B [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229 (12); 1972-1980. DOI: 10. 1002/jcp. 24647.
- [19] Gaens KH, Goossens GH, Niessen PM, et al. N ϵ -(carboxymethyl) lysine-receptor for advanced glycation end product axis is a key modulator of obesity-induced dysregulation of adipokine expression and insulin resistance [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34 (6); 1199-1208. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 113. 302281.
- [20] Mastrocola R, Collino M, Nigro D, et al. Accumulation of advanced glycation end-products and activation of the SCAP/SREBP lipogenic pathway occur in diet-induced obese mouse skeletal muscle [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3); e0119587. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0119587.
- [21] Dozio E, Briganti S, Delnevo A, et al. Relationship between soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE), body composition and fat distribution in healthy women [J]. *Eur J Nutr*, 2017, 56 (8); 2557-2564. DOI: 10. 1007/s00394-016-1291-0.
- [22] Targher G, Rossini M, Lonardo A. Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance; a novel hepato-ovarian axis [J]. *Endocrine*, 2016, 51 (2); 211-221. DOI: 10. 1007/s12020-015-0640-8.
- [23] 李博, 苏青. 晚期糖基化终末产物及其受体与非酒精性脂肪性肝病的关系 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2017, 37 (3); 192-194. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2017. 03. 013
- [24] Rocha ALL, Faria LC, Guimarães TCM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome; systematic review and meta-analysis [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40 (12); 1279-1288. DOI: 10. 1007/s40618-017-0708-9.
- [25] Vassiliadou E, Vassiliadi DA, Salambasis K, et al. Increased prevalence of polycystic ovary syndrome in premenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173 (6); 739-747. DOI: 10. 1530/EJE-15-0567.
- [26] Garg D, Merhi Z. Advanced glycation end products: link between diet and ovulatory dysfunction in PCOS [J]. *Nutrients*, 2015, 7 (12); 10129-10144. DOI: 10. 3390/nu7125524.
- [27] Park JH, Choi TS. Polycystic ovary syndrome (PCOS)-like phenotypes in the d-galactose-induced aging mouse model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427 (4); 701-704. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2012. 09. 099.
- [28] 杨昱, 刘超. 2013 年美国内分泌学会多囊卵巢综合征诊疗指南解读 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30 (2); 89-92. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2014. 02. 001.
- [29] Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, et al. Effect of metformin administration on plasma advanced glycation end product levels in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Metabolism*, 2007, 56 (1); 129-134. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2006. 09. 006.
- [30] Christakou C, Kollias A, Piperi C, et al. The benefit-to-risk ratio of common treatments in PCOS: effect of oral contraceptives versus metformin on atherogenic markers [J]. *Hormones (Athens)*, 2014, 13 (4); 488-497. DOI: 10. 14310/horm. 2002. 1553.
- [31] Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Alexandraki K, et al. Short-term effect of orlistat on dietary glycotoxins in healthy women and women with polycystic ovary syndrome [J]. *Metabolism*, 2006, 55 (4); 494-500. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2005. 10. 011.
- [32] Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, et al. Effect of long-term orlistat treatment on serum levels of advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66 (1); 103-109. DOI: 10. 1111/j. 1365-2265. 2006. 02693. x.
- [33] Irani M, Minkoff H, Seifer DB, et al. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (5); E886-E890. DOI: 10. 1210/jc. 2013-4374.

(收稿日期: 2017-10-30)