

# PAI-1 及其基因启动子区 4G/5G 基因多态与多囊卵巢综合征的研究进展

孙林 关咏梅 傅松滨

**【摘要】** 多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄妇女最常见的生殖内分泌紊乱性疾病,具有高度遗传异质性,其致病原因迄今不明。PCOS 有高度的家族聚集性,提示遗传因素在发病中起重要作用,遗传学研究表明影响这些激素代谢和调节的多种基因参与了 PCOS 的发生,其中 PAI-1 基因启动子区 4G/5G 基因多态性与 PCOS 的发生可能有着密切的关系。

**【关键词】** 多囊卵巢综合征; PAI-1; 多态性; 启动子区

**Advances in the Research of PAI-1 and 4G/5G Polymorphism in Promoter Region of PAI-1 Gene and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)** SUN Lin<sup>1</sup>, GUAN Yong-mei<sup>1</sup>, FU Song-bin<sup>2</sup>. (<sup>1</sup> The Reproduction Center, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081; <sup>2</sup> Department of Medical Genetics, Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Corresponding author: GUAN Yong-mei. E-mail: yongmeiguan@126.com

**【Abstract】** Polycystic ovary syndrome (PCOS), one of the reproductive endocrine disorders, usually affects those women who are in the reproductive age. It has high genetic heterogeneity and familial aggregation. The etiology of this syndrome is not well known so far. The genetic studies show that many genes which influence the metabolism and modulation of these hormones may involve in pathogenesis of PCOS. 4G/5G polymorphism in promoter region of PAI-1 gene may be closely correlated with PCOS.

**【Key words】** PCOS; PAI-1; Polymorphism; Promoter region

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种病因不明的复杂的神经内分泌、代谢系统和卵巢局部调控因素异常的异质性疾病,人群发病率约为 5% ~ 10%, 不孕患者中约 20% 是由于排卵功能障碍引起的,而 PCOS 占其中的 90%, 且妊娠后,早期流产率高达 30% ~ 50%<sup>[1]</sup>。近年来国内外研究者对 PCOS 患者体内纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 研究表明, PCOS 患者血清 PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) 水平升高,活性增强,纤维蛋白原水平增高,纤维蛋白水解酶降低,从而使心血管疾病发生增加,使卵泡的生长发育与破裂受阻而致卵巢不排卵。PCOS 患者 PAI-1 水平与体重指数 (BMI)、胰岛素水平以及胰岛素抵抗直接相关<sup>[2]</sup>。PAI-1 基因 4G/5G 多态性影响血浆 PAI-

1 活性,4G 等位基因个体其血浆 PAI-1 活性明显升高。PCOS 患者 PAI-1 基因启动子区 4G/5G 多态基因型检测结果以 4G 基因型为主<sup>[3]</sup>。因此,PAI-1 水平高和 PAI-1 基因 4G/5G 多态性是影响 PCOS 的重要因素之一。现就近年来 PAI-1 及其基因启动子区 4G/5G 基因多态与 PCOS 的研究进展作一综述。

## 1 PAI-1 及其基因结构

纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI) 有 4 种类型:内皮细胞型 PAI (PAI-1)、胎盘型 PAI (PAI-2)、尿型 PAI (PAI-3) 和 Protease-nexin (PAI-4), 其中起主要作用的是 PAI-1 和 PAI-2。PAI-1 有 3 种生物学形式,激活型、潜伏型和裂解型。PAI-1 属于丝氨酸蛋白酶抑制剂 (SFRPIN) 超家族,是一种相对分子质量为  $50 \times 10^3$  的单链糖蛋白。PAI-1 能够抑制丝氨酸蛋白酶,使纤溶酶原激活物经过结构重组而失活。PAI-1 是组织型纤溶酶原激活物 (t-PA) 和尿激酶型纤溶酶原激活物 (u-PA) 的特异性快速抑制剂,以非共价链与

基金项目:哈尔滨医科大学研究生创新基金

作者单位:150081 哈尔滨医科大学附属第二医院妇产科(孙林、关咏梅),150081,哈尔滨医科大学医学遗传学教研室(傅松滨)

通讯作者:关咏梅(E-mail: yongmeiguan@126.com)

u-PA 和 t-PA 结合,形成一个约 40 ~ 50 kDa 的复合物从而迅速、有效地抑制 u-PA、t-PA 的活性。同时, u-PA 及 t-PA 裂解 PAI-1,切除羧基端 33 个氨基酸使其失去活性。PAI-1 活性中心位于 Arg346-Met347 肽键处,称为“诱饵肽键”。t-PA 或 u-PA 攻击 PAI-1 的诱饵肽键,形成 1:1 复合物来调节纤溶活性。PAI-1 活性远远高于 PAI-2,因而血浆中 PAI 活性主要由 PAI-1 所表现。作为纤溶酶原激活物的主要调节因子,PAI-1 在血栓形成、细胞外基质积聚、纤维蛋白溶解等许多病理生理过程中具有重要调控作用,同时还具有涉及组织修复、血管瘤和炎症等作用<sup>[4]</sup>。

PAI-1 基因定位于染色体 7q21.3-q22,由 15 867 碱基对(bp)组成,全长 12.3 kb,包含 9 个外显子和 8 个内含子。其初产物是一条由 402 个氨基酸残基组成的 pro-PAI-1 多肽,包括 23 个氨基酸残基的信号肽和 379 个氨基酸残基的成熟 PAI-1,主要来源于血管内皮细胞、血小板、巨核细胞、平滑肌细胞和肝细胞。在 PAI-1 基因转录起始点上游启动子区-675GACACGT(G4<sub>or</sub>5)AGT(4G/5G)处存在一段由连续 5 个 G 或 4 个 G 组成的序列,该序列中存在单个鸟嘌呤核苷酸缺失/插入多态位点,即 4G/5G 基因多态,表现 3 种多态性:4G/4G、5G/5G 和 4G/5G。PAI-1 基因 4G/5G 多态性直接影响血浆 PAI-1 活性。

## 2 PAI-1 基因启动子区 4G/5G 多态与 PAI-1 表达水平

现有的研究已表明,PAI-1 的血浆水平是由 PAI-1 基因启动子的一些序列成分和 PAI-1 基因转录速率所控制的。自从 1993 年 PAI-1 基因启动子区一个常见的单核苷酸插入/缺失基因多态性被鉴定出来后,4G/5G 多态性和血浆 PAI-1 活性关系的研究就不断有报道。相当一部分国内外研究者认为,PAI-1 4G 等位基因和 PAI-1 表达水平有强烈相关性。

基础研究发现,4G/5G 多态位点可能为基因转录调控因子的结合位点,转录因子即可与 4G 位点结合,也可与 5G 位点结合,转录抑制因子只能结合在 5G 位点上,因此 5G 纯合子使血浆 PAI-1 活性维持于生理水平,而 4G 纯合子失去抑制调节,受环境因素刺激后 PAI-1 基因表达过度。体外研究发现,4G 等位基因者的 PAI-1 基因转录速率高于 5G 等位基因者。HepG2 细胞在受到 IL-1 刺激后,由于共有的转录激活子的作用,4G 等位基因转录的 PAI-1 mRNA 水平比 5G 等位基因高 6 倍左右<sup>[5]</sup>。4G 等位基因与 5G 等位基因相比,细胞因子刺激的基因转录

增加,4G 位点只结合转录因子,并且 4G/4G 纯合子型者的细胞有较高的 PAI-1 分泌功能和血浆较高 PAI-1 水平。但是,5G 等位基因在 PAI-1 启动子区插入了 1 个碱基,创造了一个核蛋白(因子 B)的结合位点,该蛋白是一种行使转录抑制作用的核蛋白,可抑制 PAI-1 的转录和表达,因此 5G 位点即可结合转录因子,也可结合一个抑制因子。提示血浆 PAI-1 水平和 PAI-1 基因启动子区(4G/5G)多态性之间有直接关系。Eriksson 等<sup>[6]</sup>认为 4G 等位基因附近仅有转录激活物作用位点,而 5G 等位基因附近不仅有转录激活物作用位点,还有转录抑制物作用位点。

Nordenhem 等<sup>[7]</sup>研究了 37 例健康人血浆和血小板中 PAI-1 活性和抗原,发现 PAI-1 活性和抗原在血浆中和血小板中均明显相关,而且 4G/4G 基因型者 PAI-1 活性和抗原均高于其他基因型。董砚虎等<sup>[8]</sup>研究发现 PAI-1 活性在 4G/4G 基因型组最高,4G/5G 组次之,5G/5G 组最低,提示 4G 等位基因对 PAI-1 活性的影响存在病种的差异。

## 3 PAI-1 基因启动子区 4G/5G 多态与 PCOS 发病的关系

研究发现血浆纤溶酶原激活物抑制因子 1 (PAI-1) 水平与活性的升高,是 PCOS 患者存在纤溶系统失调的重要标志,也是其发生远期并发症的重要因素<sup>[9]</sup>。Diamanti-Kandarakis 等<sup>[10]</sup>研究发现,在 PAI-1 基因转录起始点上游 -675bp 处,由于单个碱基 G 的缺失或插入,形成了 4G 和 5G 的多态性并形成不同基因型,即 4G 基因型及 5G 基因型,其中 4G 基因型,可明显影响 PAI-1 的活性及水平。而且 PAI-1 基因启动子区 4G 基因型的转录活性高于 5G 基因型,4G 基因型可能通过升高 PAI-1 水平,促进糖尿病、冠心病及心肌梗死等心血管疾病的发生与发展。赵君利等<sup>[3]</sup>对 PCOS 患者 PAI-1 基因启动子区 4G 及 5G 多态基因型检测结果显示,PCOS 组与对照组 4G 基因型与 5G 基因型的分布明显不同,PCOS 组以 4G 基因型为主,对照组以 5G 基因型为主,提示 4G 基因型可能与 PCOS 的发病有关。

## 4 PAI-1 基因启动子区 4G/5G 多态与 PCOS 胰岛素抵抗的关系

胰岛素抵抗是 PCOS 非常重要的病理机制,PAI-1 基因启动子区 4G/5G 基因多态与胰岛素抵抗相关,因而 PAI-1(4G/5G)基因是研究 PCOS 的重要候选基因。Yumiko 等<sup>[11,12]</sup>研究认为,遗传和环境因素

的相互作用调节 PAI-1 基因表达, PAI-1 活性升高可能是胰岛素抵抗与人血管病变之间的桥梁。Festa 等<sup>[13]</sup>研究提出, 4G/5G 基因多态性在健康个体中并不影响脂肪组织的 PAI-1 的分泌, 脂肪组织来源的 PAI-1 并不受基因型的影响, 而其他 PAI-1 的合成来源(如肝细胞、内皮细胞)与遗传因素关系更加密切。4G/5G 基因型对循环中 PAI-1 水平的影响作用是很少的, 他们强调环境因素如胰岛素抵抗对 PAI-1 的影响很大。Solano 等<sup>[14]</sup>研究发现长期应用外源性胰岛素或长期口服磺脲类降糖药导致高胰岛素血症者血浆 PAI-1 活性明显升高, 应用胰岛素增敏剂曲格列酮可明显降低 2 型糖尿病患者血浆 PAI-1 活性, 提示血浆 PAI-1 活性升高依赖于胰岛素抵抗状态及长期高胰岛素血症。

## 5 PAI-1 基因启动子区 4G/5G 多态与 PCOS 肥胖的关系

Marie 等<sup>[15]</sup>研究发现, 脂肪组织可以生成 PAI-1, 尤其是内脏脂肪组织, 可能是胰岛素抵抗病人血浆中 PAI-1 升高的主要来源。内脏脂肪组织通过中心性肥胖有关的代谢紊乱而引起血 PAI-1 的增加, 高胰岛素血症、脂质紊乱、糖耐量异常等都可促使不同的细胞类型合成和分泌 PAI-1。PAI-1 抗原及其活性受患者肥胖、胰岛素水平和遗传等多种因素的影响。Tarkun 等<sup>[16]</sup>研究发现, PCOS 患者无论是否肥胖均存在 PAI-1 抗原及其活性明显增高, 其中非肥胖 PCOS 患者 PAI-1 抗原及活性的增高不依赖于 BMI 而与胰岛素抵抗(IR)直接相关。Juhan-Vague 等<sup>[17]</sup>研究结果提示, 4G/5G 基因型分布与糖尿病、心脑血管病的病变程度密切相关。赵君利等<sup>[3]</sup>研究中, PCOS 肥胖患者 Homa-IR(胰岛素抵抗指数)、BMI、WHR(腰臀比)及腰围较非肥胖患者高, 肥胖患者 ISI(胰岛素敏感指数)较非肥胖患者低, 说明肥胖患者 IR 的程度较非肥胖患者严重, 而非肥胖患者 PAI-1 基因启动子区 4G 基因型频率较肥胖者高。因此推测, 除 IR 外, 4G 基因型可能也是 PCOS 非肥胖患者血浆 PAI-1 水平及活性增高的重要原因之一, 而肥胖及 IR 则可能是影响 PCOS 肥胖患者血浆 PAI-1 水平的更重要因素。因而除对 PCOS 肥胖患者应重视控制体重外, 对带有 4G 基因型 PCOS 非肥胖患者也应注意长期监测 IR、PAI-1 水平, 对检测到 4G 基因型的患者应注意监测血浆 IR、PAI-1 水平, 并应随访血糖、血压和纤溶凝血系统等改变, 对防止糖尿病、心脑血管病等远期并发症的发生是非常必要的。

## 6 PAI-1 基因启动子区 4G/5G 多态与 PCOS 自然流产的关系

许多研究发现, PCOS 患者怀孕后自然流产率高, 低纤溶是 PCOS 患者早期流产的一个重要原因。PAI-1 的活性与 PCOS 者的流产率呈正相关, 其流产机制可能为血 PAI-1 升高, 纤溶活性下降, 诱发胎盘血栓形成导致胎儿血供不足, 造成滋养细胞生长阻碍而致早期流产。体内 PAI-1 水平的升高可造成凝血和纤溶功能失衡, 凝血功能增强而纤溶活性降低, 而且随着滋养层细胞对螺旋小动脉内皮及中层平滑肌细胞的代替, 大量的纤维蛋白/类纤维蛋白沉积在螺旋小动脉血管壁内, 而滋养层细胞溶解纤维蛋白的能力降低, 由此易导致血栓形成。胎盘部位的血栓形成易伴有妊娠的丢失如习惯性流产、死胎、早产等。研究发现有妊娠史的 PCOS 患者中, 发生自然流产者的 PAI-1 基因启动子区 4G 基因型频率明显高于 PAI-1 启动子 5G 基因型<sup>[3, 18]</sup>。Glueck 等<sup>[19]</sup>的研究结果显示, 4G 基因型是与自然流产等妊娠并发症发生有关的独立的危险因素, 并且认为 4G 基因型可能通过血浆 PAI-1 水平, 影响子宫内膜与胎盘局部凝血纤溶系统的平衡, 导致胚胎植入后, 引起胚胎发育障碍而发生流产。目前, 已有对携带 4G 基因型的 PCOS 患者应用二甲双胍治疗并取得自然流产率明显下降的报道, 可能有助于改善其妊娠结局, 并将有利于减少和减轻其远期并发症的发生。

国外资料报道, PAI-1 基因 4G/5G 多态性与妊娠合并症息息相关。Yamada 等<sup>[20]</sup>分析了 115 例先兆子痫患者和 210 例正常妊娠妇女以及 298 例健康志愿者的 PAI-1 基因型, 发现 4G 杂合型发生率患者组明显高于正常妊娠组( $P=0.04$ )和健康志愿者( $P=0.02$ ), 4G 基因型频率亦有显著性意义( $P=0.03$ ,  $P=0.02$ )。认为 4G/4G 基因型是先兆子痫的危险因素之一。Glueck 等<sup>[21]</sup>对 122 例至少有一次严重的妊娠合并症(如早产、流产、死产、宫内发育迟缓、胎盘早剥等)的妇女用 PCR 方法测定 4 个纤溶和凝血基因突变, 包括因子 V Leiden、亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)、凝血酶原和纤溶酶原活化物抑制剂(PAI-1)基因 4G/5G 多态。其中基因突变组包括至少有一个基因突变(杂合型因子 V Leiden、杂合型凝血酶原、纯合型 MTHFR)或纯合型 PAI-1 基因 4G/4G; 无基因突变组包括 4 个基因皆无突变者、正常野生型的突变因子 V Leiden 和凝血酶原、杂合型 MTHFR 和/或 4G/5G 基因型。将年龄、妊娠次数和

所有 4 个基因突变作为变量,运用逐步 Logistic 相关回归分析,他们认为 PAI-1 基因 4G/4G 纯合子是一个具有独立意义的潜在的、可逆的危险因素 ( $P = 0.29$ ),可能与血栓形成进而造成胎盘功能下降导致胎儿早产、流产、死产、宫内发育迟缓有关。

## 7 PAI-1 基因启动子区 4G/5G 多态与 PCOS 远期并发症心血管疾病的关系

血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 是调节纤溶活性的重要因子,PAI-1 活性升高阻碍细胞外基质和纤维蛋白降解,促进血管基底膜增厚,从而加速了动脉粥样硬化及血栓形成。PAI-1 的浓度异常与血管疾病密切相关。PAI-1 和 t-PA 均由血管内皮细胞产生,PAI-1 存在于血浆中和血小板上,尽管各种类型的细胞均可产生 PAI-1,但主要是由血管内皮细胞合成。人血浆中 PAI-1 的浓度为  $6 \sim 80$  ng/mL,而 t-PA 浓度为  $5 \sim 10$  ng/mL。t-PA 和 PAI-1 是调节纤溶系统生理功能的一对重要产物,它们之间的生理动态平衡对调节血流畅通起重要作用。临床研究表明,PAI-1 对这一平衡起决定作用,在糖尿病患者、肥胖患者中 PAI-1 升高,平衡被破坏。

血浆 PAI-1 水平变化是决定血浆纤溶活性的重要因素,是血栓性疾病的一个危险因子。PAI-1 基因的表达受多种因素调节,大量临床研究发现,PAI-1 基因的启动子区 4G/5G 单核苷酸多态性与心肌梗死、脑梗死、深部静脉血栓等血栓性疾病有相关性。但 PAI-1 基因 4G/5G 单核苷酸多态性和血浆 PAI-1 活性水平及发生血栓性疾病的危险性看法不一。战梅等<sup>[22]</sup>以细胞转染方法分析了 PAI-1 的启动子区 4G/5G 多态性对血浆 PAI-1 水平的影响,结果表明转染后,报告基因 CAT 活性经 B-gal 调整,重组质粒 pCAT-4G 组 CAT 活性为对照  $2.72 \pm 0.11$  倍, pCAT-5G 组的 CAT 活性为对照  $2.85 \pm 0.03$  倍。pCAT-4G 和 pCAT-5G 组插入的启动子区片段具有显著的增强子活性。但两组间 CAT 活性比较差异无显著性。DNA-蛋白电泳的探针为含 4G/5G 基因多态性的 PAI-1 启动子区  $-659 \sim -520$  bp 和  $-659 \sim -519$  bp 的区间,同时也是 PAI-1 基因启动子区的重要调节区域。

## 8 结语

PAI-1 基因启动子区域 4G/5G 多态性影响血浆 PAI-1 水平,影响血脂、血糖等冠心病危险因素。现有的研究基本可以表明 4G/4G 基因型患者易患

PCOS,且表现为高胰岛素血症、胰岛素抵抗、高雄激素血症、肥胖和易早期流产等。因此,对 PAI-1 4G/4G 基因型患者,应该如何控制 4G/5G 多态性,即基因突变,从而避免发生 PCOS,成为基因工程的一项重要课题。随着 PAI-1 及其 PAI-1 基因多态性的深入研究,对进一步阐明 PCOS 的发病机制和防治具有重要意义。

上述不同的研究结果可能与种族差异和研究样本的大小不同等有关。总之,对于以上 PAI-1 基因启动子区 4G/5G 基因多态是否与 PCOS 的发生或发展有相关性,仍有待于今后更多大样本、多种族人群的研究来阐述,同时针对炎症因子及其受体对胰岛素信号转导系统影响的靶向药物的研发也是颇有价值的研究新领域。

## 参 考 文 献

- Jakubowicz DJ, Iuomo MJ, Jakubowicz S, *et al.* Effects of metformin on early-pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87:524-529.
- Tarkun I, Canturk Z, Arslan BC, *et al.* The plasminogen activator system in young and lean women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J.* 2004, 51:467-472.
- Zhao JL, Chen ZJ, Zhao YR, *et al.* Correlation between 4G and 5G genotypes distribution of plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism in its promoter region with polycystic ovarian syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2005, 40:528-531.  
[赵君利, 陈子江, 赵跃然, 等. 纤溶酶原激活物抑制因子 1 基因启动子区 4G 和 5G 多态基因型分布及其多囊卵巢综合征的相关性研究. *中华妇产科杂志.* 2005, 40:528-531.]
- Aertgeerts K, De Bondt HL, De Ranter CJ, *et al.* Mechanisms contributing to the conformational and functional flexibility of plasminogen activator inhibitor-1. *Nat Struct Biol.* 1995, 2:891-897.
- Henny M, Chomiki N, Scarabin PY, *et al.* Five frequent polymorphisms of the PAI-1 gene lack of association between genotypes, PAI activity, and triglyceride levels in a healthy population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997, 17: 851-858.
- Eriksson P, Kallin B, Ferdinand M, *et al.* Allele specific increase in basal transcription of the plasminogen activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995, 92: 1851-1855.
- Nordenhem A, Wiman B. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) content in platelets from healthy individuals genotyped for the 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997, 57: 453-461.
- Dong YH, Wang HY, Si YG, *et al.* The relationship between PAI-1 and insulin resistance syndrome. *Chinese Journal of Diabetes.* 2002; 10:222-226.  
[董砚虎, 王海燕, 司元国, 等. 血浆纤溶酶原激活物抑制物 1 与胰岛素抵抗的相关性研究. *中国糖尿病杂志.* 2002, 10: 222-226.]
- Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, *et al.* Is plasminogen activator inhibitor-1 a cardiovascular risk factor in young women with polycystic

- ovary syndrome ? *Reprod Biomed Online*, 2004, 9:505 -510.
- 10 Diamanti-Kandarakis E , Palioniko G, Alexandraki K, *et al.* The prevalence of 4G/5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene in polycystic ovarian syndrome and its association with plasma PAI-1 levels. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150: 793-798.
- 11 Yumiko M, Mitsuru M, Yasuo I, *et al.* Genotype frequency of plasminogen activatorinhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism in healthy Japanese males and its relation to PAI-1 levels. *International J Hematol*, 1999, 69: 43-47.
- 12 Grancha S, Esrelles A, Aznar J, *et al.* Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter 4G/5G genotype and increased PAI-1 circulating levels in postmenopausal women with coronary artery disease. *Thromb Haemost*, 1999, 81:516-521.
- 13 Festa A, D' Agostino R Jr, Rish SS, *et al.* Prompter (4G/5G) plasminogen activator-1 genotype and plasminogen activator inhibitor-1 levels in Blacks, Hispanics, and Non-Hispanic Whites. *Circulation*, 2003,107:2422- 2427.
- 14 Solano MP, Perry AC, Wang X, *et al.* Insulin resistance but notvisceral adipose tissue is associated with plasminogen activator inhibitor type 1 levels in overweight and obese premenopausal African-American women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003,27: 82-87.
- 15 Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M. *et al.* Pre and posttranslational negative effect of  $\beta$ -adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo study . *Biochem J*, 2002, 367: 677-685.
- 16 Tarkun I, Canturk Z, Arslan BC, *et al.* The plasminogen activator system in young and lean women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J*,2004,51: 467-472.
- 17 Juhan-Vague I, Morange PE, Frere C, *et al.* The plasminogen activator inhibitor-1 -675 4G5G genotype influences the risk of myocardial infarction associated with elevated plasma proinsulin and insulin concentrations in men from Europe: the HIFMECH study. *J Thromb Haemost*. 2003, 11: 2322-2329.
- 18 Glueck CJ, Sieve L, Zhu B, *et al.* Plasminogen activator inhibitor activity, 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor 1 gene, and first-trimester miscarriage in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 2006; 55:345-352.
- 19 Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, *et al.* Pregnancy loss, polycystic ovary syndrome, thrombophiia, hypofibrinolysis, enoxaparin, metfotmin. *Clin Appl Thromb Hemost*,2004 10: 323 - 334.
- 20 Yamada N, Arinami T, Yamakawa-Kobayashi K, *et al.* The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with severe preeclampsia. *J Hum Genet*. 2000, 45:138-141.
- 21 Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, *et al.* The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type 1 gene: an independent risk factor for serious pregnancy complications. *Metabolism*, 2000, 49:845-852.
- 22 Zhan M, Zhou YL, Han ZC. The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with PAI-1 level. *Chin J Hematol*, 2003, 24: 159 -160.
- [战梅,周毓玲,韩忠朝. PAI-1 启动子区 4G/5G 基因多态性对血浆 PAI-1 水平影响,中华血液学杂志,2003, 24:159-160.]
- (收稿日期:2005-12-16)
- (本文编辑:孙岩伟)