·综　　述·

间歇性禁食对多囊卵巢综合征影响的研究进展*

谭周英,孙传雪,杨三三,罗利华,沈义军,熊国位,熊夏婕,杨奎娅,夏黎妮,汪小飞
(遵义市红花岗区人民医院内分泌科,贵州 遵义 563000)

［摘　要］ 多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期女性最常见的内分泌代谢紊乱性疾病,以胰岛素抵抗和高雄激素血症为主要病理生理特点,可能影响机体生殖、内分泌、代谢、心理等多个系统的健康稳态,并会增加子宫内膜癌、不孕症、2 型糖尿病、肥胖、心血管疾病、抑郁症等疾病的风险,严重影响女性的身心健康。目前,尚无批准用于 PCOS 的特效药物,间歇性禁食被证明是改善 PCOS 表型的有效方法,但其机制尚不清楚。该文对间歇性禁食治疗 PCOS 的应用现状、可能机制、前景及不足进行了综述。

［关键词］ 多囊卵巢综合征;　间歇性禁食;　胰岛素抵抗;　高雄激素血症;　综述
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.02.045　　**中图法分类号**:R711.75
文章编号:1009-5519(2025)02-0495-07　　**文献标识码**:A

Research progress on the impact of intermittent fasting on PCOS*

TAN Zhouying,*SUN Chuanxue*,*YANG Sansan*,*LUO Lihua*,*SHEN Yijun*,*XIONG Guowei*,
XIONG Xiajie,*YANG Kuiya*,*XIA Lini*,*WANG Xiaofei*
(*People's Hospital of Honghuagang District*,*Zunyi*,*Guizhou* 563000,*China*)

［**Abstract**］ Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine and metabolic disorder in women of childbearing age. With insulin resistance and hyperandrogenism as the main pathophysiological characteristics,PCOS may affect the health and stability of the body's reproductive,endocrine,metabolic and psychological systems,increase the risk of endometrial cancer,infertility,type 2 diabetes,obesity,cardiovascular disease and depression,and seriously affect women's physical and mental health. At present,there is no approved specific drug for polycystic ovary syndrome. Intermittent fasting has been proven to be an effective method for improving the phenotype of polycystic ovary syndrome,but its mechanism is unclear. This article will review the current application status,possible mechanisms,prospects,and shortcomings of intermittent fasting therapy for PCOS.

［**Key words**］ Polycystic ovary syndrome;　Intermittent fasting;　Insulin resistance;　Hyperandrogenemia;　Review

多囊卵巢综合征(PCOS)是以高雄激素血症(HA)和卵巢多囊样改变为主要特征的卵巢功能障碍综合征,是一种由环境、内分泌、遗传因素共同所致的代谢性疾病。PCOS 患者的临床表现多样,主要表现有多毛症、痤疮、肥胖、月经紊乱、不孕等。绝经前女性中 PCOS 患病率为 6%～20%[1-2],是育龄期女性最常见的内分泌代谢紊乱疾病。PCOS 的主要病理生理特点是胰岛素抵抗(IR)和 HA,影响机体生殖、内分泌、代谢、心理等多个系统的健康稳态,其发生使子宫内膜癌、不孕症、2 型糖尿病、肥胖、心血管疾病、抑郁症等疾病风险增加,严重影响女性的身心健康[2-3]。目前。PCOS 缺乏特效药物,但可通过药物改善 IR、HA 和调整月经周期。使用胰岛素增敏药物是针对 PCOS 患者 IR 最常见的治疗策略,包括二甲双胍、吡格列酮等[3]。然而有些药物对胎儿具有潜在致畸作用,育龄期妇女应用受限,且长期获益证据不足。近年来,有研究发现,间歇性禁食(IF)可改善 IR,降低育龄期女性雄激素水平,在改善 PCOS 患者症状方面具有较好的应用前景。现将 IF 治疗 PCOS 的应用现状、机制及不足综述如下。

1　PCOS 发病机制

1.1　IR 与 PCOS　IR 是一种状况,即由于身体细胞

*　**基金项目**:贵州省遵义市科技计划项目(遵义市科合 HZ 字〔2023〕105 号)。

对胰岛素的反应减弱，即使血浆胰岛素水平正常，身体的目标组织也不能有效响应以降低血糖水平。自 1980 年有学者首次提出 IR 参与了 PCOS 的发病过程后，许多研究结果均表明了 IR 是 PCOS 患者的主要病理改变[4]。有研究使用 IR 稳态模型（HOMA-IR）评估了 PCOS 患者 IR 水平，结果显示，50%～70%的 PCOS 患者合并有 IR[5]。另有研究使用高胰岛素正葡萄糖钳夹试验评估了 73 例 PCOS 患者 IR 情况，结果显示，42 例（57.5%）患者合并 IR[6]。此外有学者还发现，PCOS 患者 IR 高于非 PCOS 患者，且与体重指数无关[7]，表明 IR 是 PCOS 的独立特征。目前，对 IR 产生的原因尚无明确定论。胰岛素信号传导是通过胰岛素受体实现的。有研究表明，IR 产生可能与胰岛素受体缺陷有关。PCOS 患者胰岛素受体丝氨酸磷酸化的增加降低了其蛋白酪氨酸激酶活性，导致胰岛素信号传递障碍和 IR 的发生[8]。TOSI 等[9]认为，PCOS 患者胰岛素代谢清除率降低，从而导致高胰岛素血症。维生素 D 缺乏也与 PCOS 患者 IR 有关，持续补充 12 周高剂量维生素 D 可改善 PCOS 患者胰岛素敏感性并降低雄激素水平[10]。此外，过量的雄激素可引起内脏脂肪沉积、肥胖，进而促进 IR 的发生[11]。

1.2　HA 与 PCOS　育龄期女性雄激素主要由卵巢和肾上腺产生，绝经后则主要由肾上腺产生。各种来源及种类的雄激素最终均转化为睾酮发挥生理作用。循环中的睾酮大部分与性激素结合球蛋白结合，极少部分以游离状态存在并产生生理作用。女性循环血游离雄激素水平过高称为 HA。其临床表现主要为多毛、痤疮、秃顶、月经紊乱、排卵障碍而影响生殖功能等。DEVANE 等[12]发现，PCOS 患者血清雄激素水平明显高于健康女性。一项大型研究纳入 873 例 HA 患者，PCOS 患病率为 82.0%，排卵正常者为 6.75%，合并其他疾病者占 11.25%[13]。另有研究发现，PCOS 女性在绝经后血清雄激素水平仍较非 PCOS 女性高[14]。其结果表明 HA 是 PCOS 发病的关键激素变化，且 HA 可能伴随 PCOS 女性终生。下丘脑分泌的促性腺激素释放激素（GnRH）以周期性脉冲的形式促进垂体前叶产生黄体生成素（LH），而 LH 进一步刺激卵巢卵泡膜细胞合成雄激素。GnRH 频率受性腺类固醇激素、雌激素、孕激素、雄激素等反馈调节。GnRH 的频率增加或垂体对 GnRH 敏感性增加均可导致 PCOS 患者体内产生过量 LH，从而促使卵巢卵泡膜细胞产生过量雄激素。细胞色素 P450 17α-羟化酶基因是雄激素生成的一个主要限速酶，而在雄激素向雌激素转化过程中芳香化酶 p450arom 起关键作用。PCOS 患者 IR 可促进细胞色素 P450 17α-羟化酶基因表达，而高雄激素的卵泡环境明显减弱了芳香化酶 p450arom 基因的表达，导致雄烯二酮、睾酮的生成增加，而雄激素向雌激素转化减少，最终产生过量雄激素[15]。是卵巢雄激素产生过多的另一个原因。

1.3　炎症与 PCOS　PCOS 的发病还与慢性低度炎症相关。有研究发现，PCOS 患者外周血白细胞计数增加，以及 C 反应蛋白、白细胞介素-6（IL-6）、IL-18、肿瘤坏死因子-a 水平均增高，而 IL-18 与 PCOS 发病密切相关[16-17]。杨艳等[18]发现，炎症因子——IL-1β、IL-1RA 与 PCOS 患者肥胖的发生明显相关。另有研究发现，与炎症、氧化应激有关的糖基化终产物、及其受体在 PCOS 患者中过度表达[19]，而炎症因子——IL-1RA、IL-2、IL-6、IL-17E、IL-17A、IL-18、巨噬细胞炎症蛋白-1α 在 PCOS 患者中升高，且与体重指数无关[20]。结果表明炎症因子可能参与了 PCOS 的发病。

1.4　遗传与 PCOS　遗传参与了 PCOS 的发病。患有 PCOS 的母亲，其女儿患 PCOS 的概率增加。动物实验发现，在小鼠孕晚期注射二氢睾酮诱导的 PCOS 样表型，雌性后代发生 PCOS 的概率增加[21]。有学者通过对同卵双胞胎及异卵双胞胎的研究发现，同卵双胞胎共同发生 PCOS 的概率高于异卵双胞胎[22]。表明 PCOS 发病有很强的遗传因素。随着对 PCOS 的认识逐渐加深，有研究发现了 2 个关键基因可能参与了 PCOS 的发生、发展，即类固醇合成基因——CYP11a 和胰岛素基因——VNTR。CYP11a 的表达差异可能是导致多囊卵巢女性雄激素产生差异的原因，而 VNTR 基因通过影响 IR 而影响 PCOS 的发生、发展。

1.5　环境因素与 PCOS　越来越多的证据表明，环境因素可影响人类生殖健康，且影响 PCOS 的发病。PCOS 的环境因素包括出生前暴露于子宫内高雄激素环境以，及出生后长期暴露于有害环境，包括环境毒素、饮食、营养、社会经济、地理环境等[23]。环境中一些可干扰内分泌代谢的物质可能对生殖健康产生影响，包括 PCOS 及相关症状。干扰内分泌代谢的物质可能存在于地下水、药物、食物、空气和常见的生活用品中，如雌激素、β 受体阻滞剂、抗癫痫药物和调脂剂等医药产品[24]。在许多常见的塑料消费品中发现了具有轻度雌激素活性的合成化合物——双酚 A。动物实验发现，较高水平双酚 A 暴露可导致雄激素水平增高，导致 PCOS 样症状[25-26]。一些工业化的食物添加剂和一些食物均可能会影响生殖健康及 PCOS 的发展，如淀粉和乳制品，可促进 PCOS 妇女产生高胰岛素反应[27]。来自泌乳牛的乳制品可能会影响雌激

素和睾酮水平,以及来自奶牛本身或给其使用的激素类药物可能产生 IR[28]。此外高碳水化合物摄入常被认为是 PCOS 的加重因素,肥胖和缺乏运动被认为是 PCOS 的潜在危险因素。通过饮食、运动、生活方式的改变 PCOS 患者体重下降,症状得到改善[29]。

2　IF 研究进展

2.1　IF 常见的几种形式　IF 又名为轻断食,作为一种饮食模式在促进健康和疾病管理方面受到了广泛关注。IF 的形式主要包括隔日禁食(ADF)、限时禁食(TRF)和周期性禁食。ADF 指受试者禁食(不禁饮)24 h 然后自由摄食 24 h,如此循环。5∶2 禁食是周期性禁食最经典的方案,即受试者 1 周内 5 d 正常进食,另外连续或不连续的 2 d 中每天摄入极低热量食物。TRF 是指每天仅固定一段时间(通常 6～8 h)进行自由摄食,其他时间禁止能量或低热量摄入。

2.2　IF 在疾病中的应用

2.2.1　超重和肥胖　有研究表明,IF 可有效降低超重和肥胖患者的体重。有研究纳入 139 例肥胖患者给予 IF 干预 12 个月后发现,患者体重、全身脂肪、腹部内脏脂肪、皮下脂肪均明显减少[30]。VARADY 等[31]发现,ADF 能减轻超重/肥胖患者、体重正常者体重并持续降低其体脂含量。严格 IF 4～24 周可使受试者体重下降 4%～10%[32]。

2.2.2　2 型糖尿病　胰岛 β 细胞功能缺陷或 IR 是 2 型糖尿病主要发病原因,是一种常见的内分泌代谢紊乱。大量动物模型证实,IF 可有助于降低空腹血糖及胰岛素水平、改善胰岛素敏感性。IF 还可降低高脂喂养小鼠体重、脂肪含量、葡萄糖及胰岛素水平,改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性[33]。IF 可降低脑源性神经营养因子基因敲除小鼠循环瘦素、胰岛素水平并改善 IR[34]。

2.2.3　心血管疾病　肥胖、糖尿病、高血压、血脂异常等均是导致冠心病等心血管疾病的重要危险因素,IF 可通过降低上述危险因素,改善心血管疾病的发病及进展。既往动物实验研究表明,IF 可通过增强脑干胆碱能神经元的活动,降低静息心率和血压,增加心率变异性,达到保护心血管的作用[35]。IF 可改善小鼠脂肪分布、提高脂联素水平,保护心脏免受缺血性损伤[36-37]。

2.2.4　神经系统疾病　年龄增长是阿尔兹海默病(AD)、帕金森病和中风的主要危险因素。有研究表明,IF 可改善年龄增长相关的神进系统疾病。β-淀粉样蛋白积累是 AD 的主要病理标志,IF 可使 β-淀粉样蛋白积累减少。血管功能障碍在 AD 病理学中具有至关重要的作用,IF 可增强血管完整性,降低中风的风险,促进血管健康。炎症可能在 AD 中也发挥着重要作用,而炎症标志物(如细胞因子水平)可随 IF 而降低[38]。动物研究表明,禁食后海马突触适应和认知功能增强[39]。临床研究表明,IF 可改善记忆力[40]。然而对人类长期禁食的研究有限。

2.2.5　肿瘤　动物实验研究表明,持续 2 d 或以上的定期禁食在延缓多种癌症的进展方面与化疗一样有效。更重要的是 IF 可保护正常细胞免受化疗药物不良反应的同时使癌细胞对治疗更敏感[41]。另一项研究表明,具有加速癌症死亡表型的 p53+/−小鼠每周禁食 1 d,比随意饮食小鼠存活时间更长[42]。目前,关于 IF 对人类肿瘤发病率影响的数据有限,但体重控制可能会降低与肥胖相关癌症的发病风险[43],同时,IF 可降低肿瘤风险相关的生物标志物,如胰岛素、细胞因子,以及炎症相关分子瘦素和脂联素[44]。针对 IF 对肿瘤的防治仍需进行进一步大样本的基础及临床研究。

3　IF 对 PCOS 的影响

3.1　IF 影响 PCOS 的现状　近年来,随着 IF 在代谢性疾病的预防和治疗中的广泛应用,人们开始重视 IF 在 PCOS 中的应用。LI 等[45]通过对 18 例育龄期 PCOS 女性进行为期 6 周的 TRF 干预发现,干预期后患者体重、睾酮、性激素结合球蛋白、空腹胰岛素、空腹血糖、HOMA-IR 均明显改善,同时,73.3%的患者月经紊乱有所改善。FEYZIOGLU 等[46]对 30 例育龄期 PCOS 女性进行了为期 6 周的 TRF 干预,干预结束时发现,其体重、腰臀比均较前明显下降,总睾酮、游离睾酮、性激素结合球蛋白、HOMA-IR、血糖、血脂水平均明显改善。有研究发现,IF 可降低绝经前肥胖女性雄激素水平,增加性激素结合球蛋白水平,提示 IF 可能是改善 PCOS 患者雄激素水平、排卵障碍及不孕的有效方法[47]。此外长期 IF 还可有效改善炎症水平,改善 IR[48]。因此,IF 可通过改善 IR、HA,以及降低炎症水平从而改善 PCOS 表型。但目前有关 IF 用于治疗 PCOS 的文献报道较少见,尤其是缺乏大样本的、长期的随访和研究。

3.2　IF 影响 PCOS 的机制　国内外研究发现,IF 可能通过以下途径影响 PCOS:(1)IF 通过自噬影响 PCOS。自噬是一种细胞内部的降解和循环利用机制,对维持细胞稳态发挥了重要作用。有研究表明,自噬缺陷会导致肥胖、IR 等代谢相关疾病[49],全身自噬的过度激活改善了高脂喂养小鼠的整体 IR[50]。在卵巢内,卵母细胞的形成、卵泡的成长,以及卵泡的退化过程均需依赖于正常功能的自噬机制[51]。KOBAYASHI 等[52]使用免疫组织化学检查发现,PCOS 患

者卵泡膜细胞中自噬相关蛋白 p62 表达增加，卵泡膜细胞自噬减少，表明 PCOS 患者伴随卵巢自噬功能减弱。自噬过程主要受哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、AMP 依赖的蛋白激酶、SIRT13 个信号通路的调控，其中 mTOR 信号通路扮演着核心角色，是自噬调控的关键路径[53]。在卵巢周期中 mTOR 信号通路对优势卵泡的选择发挥着重要作用，mTOR 信号通路异常导致优势卵泡选择中断、卵泡发育异常及卵泡囊肿的形成，促进 PCOS 的发生[54]。在能量不足时 mTOR 复合物 1 活性受抑制并促进自噬的发生[55]。因此，IF 可能通过影响自噬相关信号通路改善 PCOS 的自噬，改善 PCOS 患者 IR 及 HA，从而改善不孕症状。(2)IF 作用于肠道菌群影响 PCOS。人体内的肠道菌群是一个由众多微生物构成的复杂微生态体系，有时也被称为“第二基因库”[56]。有研究表明，PCOS 患者代谢异常与肠道菌群失衡相关[57]。肠道中的益生菌可通过脑-肠轴调节 PCOS 患者性激素分泌，降低 PCOS 患者 LH/卵泡刺激素水平[58]。肠道菌群的多样性受饮食影响和调节，IF 可通过促进肠道菌群多样性和循环活性，以及调节特定细菌种类的丰度对机体产生积极影响[59]。(3)IF 通过昼夜节律影响 PCOS。有研究表明，机体细胞昼夜时钟节律对能量代谢发挥着重要作用。在哺乳动物中昼夜节律细胞主要分布于中枢和外周组织。在中枢组织中调控昼夜节律的细胞主要部位在下丘脑视交叉上核，主要接受光和暗的刺激。在周围组织中主要分布于肝脏、骨骼肌及脂肪组织，主要接受摄食的刺激。中枢和外周组织的生物钟节律不同步，慢性疾病的发生风险增加[60]。此外生物节律由基因调控，BMAL1 为关键基因，IF 可增加 BMAL1 的表达，改善代谢异常[61]。(4)IF 通过降低机体炎症反应影响 PCOS。PCOS 已被证实为一种慢性低度炎症状态，IF 已成为减少炎症状态的饮食方法。MORO 等[62]发现，IF 干预 8 周后炎症标志物——肿瘤坏死因子-α 和 IL-6 明显降低。因此，IF 可能通过降低机体炎症标志物改善 PCOS 症状。(5)IF 通过改善机体氧化应激影响 PCOS。氧化应激是指在生物体内由于自由基(如活性氧)和其他活性化学物质的产生与清除的平衡被打破导致过量的活性氧等物质积累从而对细胞成分(如蛋白质、脂质、DNA 等)造成损伤的一种状态[63]。有研究发现，PCOS 患者体内氧化应激水平明显高于健康者[64]，并且 PCOS 患者氧化应激水平与腹型肥胖、IR、HA 等密切相关[65]，提示氧化应激可能是 PCOS 发病的潜在因素。而 IF 已被证明可减少氧化应激标志物[66-67]。因此，IF 可能通过氧化应激影响 PCOS。

3.3　IF 治疗 PCOS 的前景和不足　IF 是一种方便、简单的饮食方式，具有许多健康的益处，且对 PCOS 给予明确的疗效，但也有一些局限性，如 IF 女性可能出现神经性厌食症，由于营养摄入不足而发展为营养性不孕[68]。动物研究表明，IF 对幼鼠体重、血糖、动情周期、多种激素水平的影响导致对整个下丘脑-垂体-性腺轴产生不利影响，进而影响幼鼠的繁殖[69]。同时，IF 还可能导致其他系统的负面影响，如 IF 期间的糖尿病患者表现出低血糖、酮症酸中毒、脱水、低血压和血栓形成[70]。在动物实验中 ADF 会导致大鼠舒张功能障碍和心脏储备减少[71]。此外参与 IF 的患者往往受工作、家庭、社会事务等影响而中断。因此，IF 的依从性也是需考虑的问题。

4　结语与展望

现有大量的研究证据表明，IF 是一种治疗代谢性疾病非常有效的方法，其不仅效果明显，而且不良反应小、可操作性强。随着 IF 在临床上的广泛应用，基础和临床研究结果均表明，IF 能明显降低肥胖个体的体重，减少内脏脂肪，改善体内血脂水平，并明显改善 IR。但目前尚缺乏大规模关于 IF 改善 PCOS 表型的临床研究，IF 改善 PCOS 的具体机制尚不完全清楚，且哪种禁食方案更有效、更易于患者接受也无明确的答案。因此，IF 的长期效果和可行性仍需通过持续的跟踪研究进行评估。

参考文献

[1] EMILSSON V, GUDNASON V, JENNINGS L L. Predicting health and life span with the deep plasma proteome[J]. Nat Med, 2019, 25(12): 1815-1816.

[2] ESCOBAR-MORREALE H F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(5): 270-284.

[3] ZENG X, XIE Y J, LIU Y T, et al. Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity[J]. Clin Chim Acta, 2020, 502: 214-221.

[4] BURGHEN G A, GIVENS J R, KITABCHI A E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1980, 50(1): 113-116.

[5] DEUGARTE C M, BARTOLUCCI A A, AZZIZ R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment[J]. Fertil Steril, 2005, 83(5): 1454-1460.

[6] 杨丹，张琳，姚衢，等. 多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗与糖脂代谢及性激素的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志，

2020,36(3):213-219.

[7] LIVADAS S,KOLLIAS A,PANIDIS D,et al. Diverse impacts of aging on insulin resistance in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: Evidence from 1345 women with the syndrome[J]. Eur J Endocrinol,2014,171(3):301-309.

[8] DUNAIF A,XIA J,BOOK C B,et al. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Invest,1995,96(2):801-810.

[9] TOSI F,DAL MOLIN F,ZAMBONI F,et al. Serum androgens are Independent predictors of insulin clearance but not of insulin secretion in women with PCOS[J]. J Clin Endocrinol Metab,2020,105(5):dgaa095.

[10] MENICHINI D,FACCHINETTI F. Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome:A review[J]. Gynecol Endocrinol,2020,36(1):1-5.

[11] ZENG X,XIE Y J,LIU Y T,et al. Polycystic ovarian syndrome:correlation between hyperandrogenism,insulin resistance and obesity[J]. Clin Chim Acta,2020,502:214-221.

[12] DEVANE G W,CZEKALA N M,JUDD H L,et al. Circulating gonadotropins,estrogens,and androgens in polycystic ovarian disease[J]. Am J Obstet Gynecol,1975,121(4):496-500.

[13] AZZIZ R,SANCHEZ L A,KNOCHENHAUER E S,et al. Androgen excess in women:Experience with over 1000 consecutive patients[J]. J Clin Endocrinol Metab,2004,89(2):453-462.

[14] PINOLA P,PILTONEN T T,PUURUNEN J,et al. Androgen profile through life in women with polycystic ovary syndrome: A Nordic multicenter collaboration study[J]. J Clin Endocrinol Metab,2015,100(9):3400-3407.

[15] GONZALEZ E,GUENGERICH F P. Kinetic processivity of the two-step oxidations of progesterone and pregnenolone to androgens by human cytochrome P450 17A1[J]. J Biol Chem,2017,292(32):13168-13185.

[16] 刘晓梅,杜伯涛,苗瑞超. 炎症因子与多囊卵巢综合征相关性研究进展[J]. 国际免疫学杂志,2012,35(4):282-285.

[17] 王玉修. 炎症因子 IL-18 与多囊卵巢综合征相关性研究[J]. 中国医师杂志,2013,15(10):1401-1403.

[18] 杨艳,乔杰,李美芝. 白细胞介素 1 与多囊卵巢综合征肥胖的相关性[J]. 中华妇产科杂志,2012,47(1):9-13.

[19] DIAMANTI-KANDARAKIS E. Polycystic ovarian syndrome: Pathophysiology, molecular aspects and clinical implications[J]. Expert Rev Mol Med,2008,10:e3.

[20] VASYUKOVA E,ZAIKOVA E,KALININA O,et al. Inflammatory and anti-inflammatory parameters in PCOS patients depending on body mass index: A case-control study[J]. Biomedicines,2023,11(10):2791.

[21] RISAL S,PEI Y,LU H,et al. Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome[J]. Nat Med,2019,25(12):1894-1904.

[22] VINK J M,SADRZADEH S,LAMBALK C B,et al. Heritability of polycystic ovary syndrome in a dutch twin-family study[J]. J Clin Endocrinol Metab,2006,91(6):2100-2104.

[23] MERKIN S S,PHY J L,SITES C K,et al. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril,2016,106(1):16-24.

[24] HOTCHKISS A K,RIDER C V,BLYSTONE C R,et al. Fifteen years after "Wingspread": environmental endocrine disrupters and human and wildlife health:where we are today and where we need to go[J]. Toxicol Sci,2008,105(2):235-259.

[25] FERNANDEZ M,BOURGUIGNON N,LUX-LANTOS V,et al. Neonatal exposure to bisphenol a and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats[J]. Environ Health Perspect,2010,118(9):1217-1222.

[26] KANDARAKI E,CHATZIGEORGIOU A,LIVADAS S,et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS):Elevated serum levels of bisphenol a in women with PCOS[J]. J Clin Endocrinol Metab,2011,96(3):480-484.

[27] POHLMEIER A M,PHY J L,WATKINS P,et al. Effect of a low-starch/low-dairy diet on fat oxidation in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome[J]. Appl Physiol Nutr Metab,2014,39(11):1237-1244.

[28] TUCKER L A,ERICKSON A,LECHEMINANT J D,et al. Dairy consumption and insulin resistance: The role of body fat,physical activity,and energy intake[J]. J Diabetes Res,2015,2015:206959.

[29] CROSIGNANI P G,COLOMBO M,VEGETTI W,et al. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries:Parallel improvements in anthropometric indices,ovarian physiology and fertility rate induced by diet[J]. Hum Reprod,2003,18(9):1928-1932.

[30] 魏雪云,黄陈思涵,刘德英,等. 限时饮食干预对肥胖患者体重的影响:TREATY 研究的启示[J]. 中华内分泌代谢杂志,2022,38(6):449-452.

[31] VARADY K A,BHUTANI S,KLEMPEL M C,et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: A randomized controlled trial[J]. Nutr J,2013,12(1):146.

[32] FREIRE R. Scientific evidence of diets for weight loss: different macronutrient composition, intermittent fasting, and popular diets[J]. Nutrition, 2020, 69: 110549.

[33] GOTTHARDT J D, VERPEUT J L, YEOMANS B L, et al. Intermittent fasting promotes fat loss with lean mass retention, increased hypothalamic norepinephrine content, and increased neuropeptide Y gene expression in Diet-Induced obese male mice[J]. Endocrinology, 2016, 157(2): 679-691.

[34] DUAN W, GUO Z, JIANG H, et al. Reversal of behavioral and metabolic abnormalities, and insulin resistance syndrome, by dietary restriction in mice deficient in brain-derived neurotrophic factor[J]. Endocrinology, 2003, 144(6): 2446-2453.

[35] WAN R, WEIGAND L A, BATEMAN R, et al. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability[J]. J Neurochem, 2014, 129(4): 573-580.

[36] VARADY K A, ALLISTER C A, ROOHK D J, et al. Improvements in body fat distribution and circulating adiponectin by alternate-day fasting versus calorie restriction[J]. J Nutr Biochem, 2010, 21(3): 188-195.

[37] WAN R, AHMET I, BROWN M, et al. Cardioprotective effect of intermittent fasting is associated with an elevation of adiponectin levels in rats[J]. J Nutr Biochem, 2010, 21(5): 413-417.

[38] ELIAS A, PADINJAKARA N, LAUTENSCHLAGER N T. Effects of intermittent fasting on cognitive health and alzheimer's disease[J]. Nutr Rev, 2023, 81(9): 1225-1233.

[39] FONTAN-LOZANO A, SAEZ-CASSANELLI J L, INDA M C, et al. Caloric restriction increases learning consolidation and facilitates synaptic plasticity through mechanisms dependent on NR2B subunits of the NMDA receptor[J]. J Neurosci, 2007, 27(38): 10185-10195.

[40] WITTE A V, FOBKER M, GELLNER R, et al. Caloric restriction improves memory in elderly humans[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(4): 1255-1260.

[41] LEE C, RAFFAGHELLO L, BRANDHORST S, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy[J]. Sci Transl Med, 2012, 4(124): 12427.

[42] BERRIGAN D, PERKINS S N, HAINES D C, et al. Adult-onset calorie restriction and fasting delay spontaneous tumorigenesis in p53-deficient mice[J]. Carcinogenesis, 2002, 23(5): 817-822.

[43] RENEHAN A G, TYSON M, EGGER M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies[J]. Lancet, 2008, 371(9612): 569-578.

[44] WEI T, YE P, PENG X, et al. Circulating adiponectin levels in various malignancies: An updated meta-analysis of 107 studies[J]. Oncotarget, 2016, 7(30): 48671-48691.

[45] LI C, XING C, ZHANG J, et al. Eight-hour time-restricted feeding improves endocrine and metabolic profiles in women with anovulatory polycystic ovary syndrome[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 148.

[46] FEYZIOGLU B S, GUVEN C M, AVUL Z. Eight-hour time-restricted feeding: A strong candidate diet protocol for first-line therapy in polycystic ovary syndrome[J]. Nutrients, 2023, 15(10): 2260.

[47] CIENFUEGOS S, CORAPI S, GABEL K, et al. Effect of intermittent fasting on reproductive hormone levels in females and males: A review of human trials[J]. Nutrients, 2022, 14(11): 2343.

[48] 邓襄潇. 间歇性断食对高脂饮食喂养小鼠脂质与能量代谢和炎症反应的作用研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.

[49] ZHANG Y M, SOWERS J R, REN J. Targeting autophagy in obesity: from pathophysiology to management[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(6): 356-376.

[50] YAMAMOTO S, KURAMOTO K, WANG N, et al. Autophagy differentially regulates insulin production and insulin sensitivity[J]. Cell Rep, 2018, 23(11): 3286-3299.

[51] KUMARIYA S, UBBA V, JHA R K, et al. Autophagy in ovary and polycystic ovary syndrome: role, dispute and future perspective[J]. Autophagy, 2021, 17(10): 2706-2733.

[52] KOBAYASHI M, YOSHINO O, NAKASHIMA A, et al. Inhibition of autophagy in theca cells induces CYP17A1 and PAI-1 expression via ROS/p38 and JNK signalling during the development of polycystic ovary syndrome[J]. Mol Cell Endocrinol, 2020, 508: 110792.

[53] ABOUNIT K, SCARABELLI T M, MCCAULEY R B. Autophagy in mammalian cells[J]. World J Biol Chem, 2012, 3(1): 1-6.

[54] YABA A, DEMIR N. The mechanism of mTOR (mammalian target of rapamycin) in a mouse model of polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. J Ovarian Res, 2012, 5(1): 38.

[55] SHI Y, SHEN H M, GOPALAKRISHNAN V, et al. Epigenetic regulation of autophagy beyond the cytoplasm: A review[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 675599.

[56] 黄海敏, 蓝秀万, 吴耀生. 肠道微生物与性激素相关疾病研究进展[J]. 生物技术通报, 2020, 36(2): 77-82.

[57] 鹿潇柳, 相珊, 连方, 等. 肠道菌群与胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(2): 209-212.

[58] ZHANG J,SUN Z,JIANG S,et al. Probiotic bifidobacterium lactis V9 regulates the secretion of sex hormones in polycystic ovary syndrome patients through the Gut-Brain axis[J]. mSystems,2019,4(2):e17-19.

[59] POPA A D,NITA O,GHERASIM A,et al. A scoping review of the relationship between intermittent fasting and the human gut microbiota:Current knowledge and future directions[J]. Nutrients,2023,15(9):2095.

[60] RUAN W,YUAN X,ELTZSCHIG H K. Circadian rhythm as a therapeutic target[J]. Nat Rev Drug Discov,2021,20(4):287-307.

[61] HATORI M,VOLLMERS C,ZARRINPAR A,et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet [J]. Cell Metab,2012,15(6):848-860.

[62] MORO T,TINSLEY G,BIANCO A,et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism,maximal strength,body composition,inflammation,and cardiovascular risk factors in resistance-trained males[J]. J Transl Med,2016,14(1):290.

[63] SOHAL R S,ALLEN R G. Oxidative stress as a causal factor in differentiation and aging:A unifying hypothesis [J]. Exp Gerontol,1990,25(6):499-522.

[64] MURRI M,LUQUE-RAMÍREZ M,INSENSER M,et al. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS):A systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update,2013,19(3):268-288.

[65] GONZÁLEZ F,NAIR K S,DANIELS J K,et al. Hyperandrogenism sensitizes mononuclear cells to promote glucose-induced inflammation in lean reproductive-age women[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab,2012,302(3):E297-306.

[66] SUTTON E F,BEYL R,EARLY K S,et al. Early Time-Restricted feeding improves insulin sensitivity,blood pressure,and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes[J]. Cell Metab,2018,27(6):1212-1221.

[67] CIENFUEGOS S,GABEL K,KALAM F,et al. Effects of 4- and 6-h time-restricted feeding on weight and cardiometabolic health:A randomized controlled trial in adults with obesity[J]. Cell Metab,2020,32(3):366-378.

[68] WADE G N,JONES J E. Neuroendocrinology of nutritional infertility[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,2004,287(6):R1277-1296.

[69] KUMAR S,KAUR G. Intermittent fasting dietary restriction regimen negatively influences reproduction in young rats:A study of hypothalamo-hypophysial-gonadal axis[J]. PLoS One,2013,8(1):e52416.

[70] CORLEY B T,CARROLL R W,HALL R M,et al. Intermittent fasting in type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia:A randomized controlled trial[J]. Diabet Med,2018,35(5):588-594.

[71] AHMET I,WAN R,MATTSON M P,et al. Chronic alternate-day fasting results in reduced diastolic compliance and diminished systolic reserve in rats[J]. J Card Fail,2010,16(10):843-853.

(收稿日期:2024-08-04　修回日期:2024-10-11)

(上接第 494 页)

[35] 朱凯莉,黄燕萍,刘丽,等. 基于 Cox 回归分析的儿童过敏性紫癜复发危险因素研究[J]. 西安交通大学学报(医学版),2023,44(2):283-287.

[36] 王凤双,肖雷,黄蓉,等. 多学科专家论证基础疾病儿童预防接种模式和建议[J]. 中国疫苗和免疫,2020,26(1):116-127.

[37] 郭翔. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之十四:IgA 血管炎与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志,2019,34(3):178-180.

[38] CHEN B,WANG J,WANG Y,et al. Oral microbiota dysbiosis and its association with henoch-schonlein purpura in children[J]. Int Immunopharmacol,2018,65:295-302.

[39] 王晴雯,张淑雅,熊维霖,等. 儿童过敏性紫癜口腔菌群及其代谢产物特征[J]. 实用医学杂志,2024,40(9):1244-1250.

[40] 郭海燕. 龋病干预与过敏性紫癜复发率的相关研究[J]. 中国药物与临床,2020,20(15):2591-2592.

[41] 张倩霞,王胜朝. 益生菌与口腔微生态调控的研究进展[J]. 微生物学通报,2021,48(6):2195-2202.

[42] 钟雯怡,李同欢,向文安,等. 以牙痛为首发症状的过敏性紫癜患儿 10 例[J]. 口腔医学研究,2016,32(9):961-963.

[43] 秦家骏,尹建章,陈先震,等. 健康调查简表评价颅骨修补术后病人生存质量信效度[J]. 青岛大学学报(医学版),2022,58(1):110-114.

[44] 王璐瑶,马俊,张坤,等. 儿童青少年普适健康相关生活质量量表综述[J]. 护理学报,2022,29(18):38-42.

(收稿日期:2024-05-26　修回日期:2024-09-28)