

肥胖型多囊卵巢综合征与心血管疾病的研究现状

胡芸, 蒋凤艳

(广西医科大学第一附属医院妇产科, 南宁 530021)

中图分类号: R711.59

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2008)02-0287-03

摘要: 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种好发于青春期和生育期的内分泌疾病,以雄激素过多和持续不排卵为主要特征,有35%~60%的患者合并有中心性肥胖。近年来很多研究表明,PCOS与心血管疾病有着密切联系,尤其是肥胖患者。肥胖通过加重胰岛素抵抗、血脂异常、高血压、血管功能的改变及低度慢性炎症等多方面因素促进心血管疾病的进展。现就肥胖型PCOS与心血管疾病的联系,肥胖加重心血管疾病的机制和治疗进行综述。

关键词: 多囊卵巢综合征;心血管疾病;肥胖

Study Status of Obesity-type Polycystic Ovary Syndrome and Cardiovascular Disease HU Yun, JIANG Feng-yan. (Department of Gynecology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disease, occurring in adolescent and child-bearing period, PCOS is primarily characterized by hyperandrogenism and chronic anovulation, central obesity is present in 35%~60% women with PCOS. Recently, many studies have manifested there is significant association between PCOS and cardiovascular diseases, especially in obese women with PCOS. In PCOS patients, obesity can promote the developing of cardiovascular disease by aggravating many aspects such as insulin resistance, hyperlipemia, hypertension, vascular function, low-grade chronic inflammation and so on. This article reviews relationship between obesity-type PCOS and cardiovascular diseases, mechanism of obesity aggravating cardiovascular diseases and therapy.

Key words: Polycystic ovary syndrome; Cardiovascular disease; Obesity

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种常见的发病多因性和临床表现多态性的内分泌疾病,其发病率为5%~10%^[1]。好发于青春期及生育期妇女,以雄激素过多和持续不排卵为主要特征,临床表现为月经失调、不孕、肥胖和高雄激素血症(多毛、痤疮、黑棘皮症),其中合并中心性肥胖的患者占35%~60%^[2]。PCOS患者在青春期甚至青春期前就表现出肥胖的倾向,即使是正常体质质量指数(body mass index, BMI)的患者腰臀比也可能>0.8。巨大的冠状动脉病是PCOS的主要危险,PCOS妇女在40~49岁心肌梗死的相对危

险性比正常人增加4倍,在50~60岁增加11倍,肥胖患者其相对危险性则更高。心血管疾病是妇女最常见的死因,在欧洲妇女中缺血性心脏病的病死率达14%^[2]。PCOS与心血管疾病的发生发展密切相关,因此研究PCOS患者尤其是PCOS肥胖患者与心血管疾病的关系有重要意义。

1 PCOS患者导致肥胖的机制

研究表明,PCOS患者的肥胖可能与长期雄激素过多、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、高胰岛素血症的内环境及其他一些相关因素有关。PCOS患者引起肥胖可能的机制有:胰岛素本身可以抑制游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)产生,但IR时缺乏这种作用使餐后过多的FFA进入肝脏,低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)和三酰甘油(triglyceride, TG)合成增加,糖异生增强,脂蛋白脂酶的活性降低,肝脏对LDL和TG的清除率降低,从而产生脂代谢异常,使得30%~50%的PCOS患者出现肥胖体质^[3];胰岛素诱导肥胖一些相关基因的表达,从而影响脂肪细胞的分化^[4];高胰岛素血症引起食欲增加导致肥胖^[4];脂联素是脂肪细胞特异性分泌的一种蛋白,与BMI和腰臀比呈显著负相关,高胰岛素血症可下调脂联素的效应及其受体表达,从而导致肥胖^[5];

[3] Kikuchi K, Miyakawa H, Abe K, et al. Vanishing bile duct syndrome associated with chronic EBV infection[J]. Dig Dis Sci, 2000, 45(1): 160-165.

[4] Agha FP, Nostrant TT, Abrams GD. Cytomegalovirus cholangitis in a homosexual man with acquired immune deficiency syndrome[J]. Am J Gastroenterol, 1986, 81(11): 1068-1072.

[5] Abour Rebyeh H, Veltzke-Schlieker W, Radke C, et al. Complete bile duct sequestration after liver transplantation, caused by ischemic-type biliary lesions[J]. Endoscopy, 2003, 35(7): 616-620.

[6] Ozkan A, Yoruk A, Celkan T, et al. The vanishing bile duct syndrome in a child with Hodgkin disease[J]. Med Pediatr Oncol, 2001, 36(3): 398-399.

[7] Batts KP, Moore SB, Perkins JD, et al. Influence of positive lymphocyte crossmatch and HLA mismatching on vanishing bile duct syndrome in human liver allografts[J]. Transplantation, 1988, 45(2): 376-379.

[8] Aliani S, Meyer S, Krenn T, et al. Vanishing bile duct syndrome following allogeneic bone marrow transplantation[J]. Klin Padiatr, 2002, 214(6): 371-374.

[9] Taghian M, Tran TA, Bresson-Hadni S, et al. Acute vanishing bile duct syndrome after ibuprofen therapy in a child[J]. J Pediatr, 2004, 145(2): 273-276.

[10] Schwarze C, Schmitz V, Fischer HP, et al. Vanishing bile duct syndrome associated with elevated pancreatic enzymes after short-term administration of amoxicillin[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002, 14(11): 1275-1277.

[11] Takeyama J, Saito T, Itagaki T, et al. Vanishing bile duct syndrome with a history of erythema multiforme[J]. Pediatr Int, 2006, 48(6): 651-653.

[12] Capra F, Nicolini N, Morana G, et al. Vanishing bile duct syndrome and inflammatory pseudotumor associated with a case of anabolic steroid abuse[J]. Dig Dis Sci, 2005, 50(8): 1535-1537.

[13] Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease[J]. J Hepatol, 1997, 26(Suppl 1): 31-35.

[14] Velayudham LS, Farrel GC. Drug induced cholestasis[J]. Expert Opin Drug Saf, 2003, 2(3): 287-304.

[15] Bissell DM, Gres G, Laskin DL, et al. Drug induced liver injury: Mechanisms and test systems[J]. Hepatology, 2001, 33(4): 1009-1013.

[16] Hubscher SG, Buckels JAC, Elias E, et al. Reversible vanishing bile duct syndrome after liver transplantation: report of 6 cases[J]. Transplant Proc, 1991, 23(1): 1415-1416.

[17] Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited[J]. Hepatology, 2002, 36(3): 525-531.

[18] Nakanuma Y, Tsuneyama K, Harada K. Pathology and pathogenesis of intrahepatic bile duct loss[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001, 8(4): 303-315.

[19] Geubel AP, Sempoux CL. Drug and toxin-induced bile duct disorders[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 15(11): 1232-1238.

收稿日期: 2007-04-25 修回日期: 2007-08-16

女性体内雄激素过多能促进内脏脂肪的沉积^[4]；有研究提出 PCOS 的肥胖与 IR、瘦素、神经肽 Y 有密切关联，胰岛素-瘦素-神经肽 Y 参与能量消耗与脂代谢，减少脂肪沉积，但在 PCOS 患者存在瘦素抵抗使得胰岛素、瘦素与神经肽 Y 这三者的相互作用减弱^[3]。在进食后胰岛素参与葡萄糖氧化和脂肪蓄积，脂肪组织产生并分泌瘦素，在 PCOS 患者由于瘦素抵抗使瘦素对下丘脑受体的作用减弱，从而减弱了对神经肽 Y 基因表达和释放的抑制作用，最终导致能量消耗减少、脂肪沉积。

2 肥胖型 PCOS 与心血管疾病的关系

肥胖是心血管疾病独立的危险因素，它虽不是心血管疾病的主要原因但它能增加其发病率。1947 年首次提出，腹部较臀部的脂肪堆积有更高的心血管疾病的风险，近年来国外有较多的关于肥胖型 PCOS 与心血管疾病相关的报道。众所周知，肥胖是冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关因素，但内脏脂肪性肥胖及血清胆固醇水平和全身性肥胖相比与冠状动脉粥样硬化性心脏病有更紧密的联系，内脏脂肪组织能调节与炎症和内皮功能失调相关的细胞因子，促进动脉粥样硬化的关键过程。Christian 等^[6]的研究显示，PCOS 肥胖患者比正常肥胖妇女有较高的冠状动脉钙化评分，且有冠状动脉钙化的 PCOS 患者腰围明显增粗，这在一定程度上说明内脏性肥胖与冠状动脉粥样硬化性心脏病有紧密联系。在 Elting 等^[7]研究中发现，PCOS 患者 BMI > 27kg/m² 的与 BMI 27kg/m² 的相比空腹血糖、胰岛素、血糖/胰岛素、总胆固醇、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 胆固醇、LDL 胆固醇有明显的升高，该研究认为，肥胖型 PCOS 患者较非肥胖型有较高的心血管疾病的风险，可能加重心血管疾病的发生、发展。

3 肥胖型 PCOS 引起心血管疾病的原因

3.1 胰岛素抵抗和高胰岛素血症

IR 是细胞、组织、器官在产生生物学反应时所需的胰岛素量比正常多的一种状态，它刺激细胞分泌更多的胰岛素导致代偿性高胰岛素血症，PCOS 肥胖患者高胰岛素血症的发生率约 75%。有相关研究证实，PCOS 肥胖患者与相似体质量的对照组相比有更严重的 IR，且肥胖 PCOS 患者较非肥胖 PCOS 患者有明显增高的空腹胰岛素水平和降低的胰岛素敏感性^[8]。在 PCOS 肥胖患者大量的脂肪组织尤其是内脏脂肪组织 (白色脂肪) 释放出其代谢产物，如 FFA、肿瘤坏死因子等影响胰岛素的分泌代谢和外周作用。可能的机制有：PCOS 肥胖患者体内脂肪堆积，脂肪细胞肥大，细胞表面的受体数目减少，对胰岛素敏感性下降，胰岛细胞通过增加胰岛素的分泌代偿组织对胰岛素的敏感性下降，以维持正常的血糖水平，导致高胰岛素血症的发生^[9]。PCOS 肥胖患者具有高瘦素水平，高瘦素使中枢神经系统胰岛素受体发生缺陷，导致胰岛素水平升高并伴中度 IR；瘦素也作用于胰岛素受体后机制，高瘦素水平增强脂肪分解，导致 FFA 增多，FFA 直接刺激细胞分泌胰岛素，致高胰岛素血症和 IR；瘦素还可通过抑制胰岛素受体底物 1 酪氨酸磷酸化，降低磷酸肌醇 3 激酶的活性，在分子水平上参与 IR 的发生^[5]。PCOS 肥胖患者脂肪组织尤其是内脏脂肪组织分泌肿瘤坏死因子，抑制胰岛素受体和胰岛素样生长因子 1 受体酪氨酸磷酸化，调节胰岛素受体底物 1 丝氨酸磷酸化，从而干扰胰岛素和胰岛素样生长因子 1 的作用 [肿瘤坏死因

子促进脂肪分解增加 FFA，间接降低胰岛素敏感性；肿瘤坏死因子还通过过氧化物酶体增殖蛋白激活受体来抑制胰岛素信号转导，这些作用共同参与 IR 和高胰岛素血症的发生。肥胖的 PCOS 患者尤其是腹部脂肪沉积能增加胰岛素抵抗因子 mRNA 的表达，胰岛素抵抗因子具有抵抗胰岛素的作用^[10]。肥胖通过胰岛素分泌异常与 PCOS 相联系，并加重 PCOS 的病理生理改变。IR 和高胰岛素血症能影响血管内皮功能，导致血管内皮损伤，增加血管脆性，降低血管顺应性，从而促进心血管疾病的进展，并且伴有肥胖的 IR 患者脂肪组织激素敏感性酶的活性增强，肝脏 FFA 增多，极低密度脂蛋白 (lipoprotein very low density, VLDL) 和 TG 分泌增加，进一步增加冠状动脉粥样硬化性心脏病的危险性。所以有效改善 IR 有助于预防心血管疾病的发生。

3.2 血脂异常

PCOS 患者中几乎 70% 的人有血脂障碍，主要是高 TG、LDL，低 HDL，肥胖使得血脂异常更加明显，且肥胖患者 BMI 越高 TG 也同样增高。Yilmaz 等^[11]的研究说明，PCOS 肥胖患者较 PCOS 非肥胖者有更高的 TG 和 LDL 水平。可能的机制：肥胖加重 IR 和高胰岛素血症的程度，使肝脏分泌大量的 VLDL，引起胆固醇从 HDL 到 VLDL 转化加速，导致血中 HDL 水平下降^[12]；IR 对 FFA 的抑制作用减弱，使餐后进入肝脏的 FFA 增多，LDL 和 TG 合成增加，同时脂蛋白脂酶和肝脂酶的活性降低，肝脏对 LDL 和 TG 的清除率降低从而导致脂质异常^[3]；炎症能促进脂质沉积代谢异常，抑制脂蛋白脂酶的活性，增加 TG 水平降低 HDL 水平^[13]；雄激素在降低腹部脂肪细胞脂蛋白脂酶的活性方面也起到了作用^[12]。众所周知血脂异常是心血管疾病的危险因素，升高的 TG 和降低的 HDL 与心血管疾病有紧密联系，由于血脂的异常使得心血管疾病在 PCOS 肥胖患者提前发生。

3.3 高血压

在 PCOS 肥胖患者表现为收缩压的增高，这主要与高胰岛素血症引起的血管功能改变有关。高胰岛素促使肾脏 Na⁺ 重吸收增加，醛固酮分泌增多，前列腺素合成减少，血管平滑肌细胞增殖，同时过多的脂肪堆积导致 IR 使 FFA、炎性细胞因子和瘦素水平增加，从而诱导交感神经兴奋，这些因素的共同作用导致了高血压的发生，瘦素还通过作用于中枢神经系统 (尤其是下丘脑)、交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统等多种途径间接对血压产生影响，另外脂肪组织尤其是内脏脂肪组织能产生血管紧张素原，血管紧张素原参与肾素-血管紧张素系统转化为血管紧张素，参与肥胖患者高血压的发病机制^[5]。虽然有相应的研究显示 PCOS 肥胖患者较非肥胖患者有血压的变化，但对于肥胖的 PCOS 患者其高血压发病率的增加还有待证实，很多因素如基因、压力、食盐的摄入量等都能影响到血压，因此仍需要进一步的研究。

3.4 血管功能改变

血管内皮受损和内皮功能减退是促进动脉粥样硬化发生、发展最重要的始动因素，肥胖、IR、血脂障碍和高血压都能影响内皮功能，这些代谢和内分泌参数又都能被肥胖所影响。在这些影响因素中 IR 起了主要作用，IR 能诱导增强氧化应激作用，氧化应激是导致内皮损伤的重要原因之一 [在外周组织中如内皮细胞、血小板和单核细胞/巨噬细胞上有瘦素的受体，在肥胖患者这些受体可能潜在地参与了脂肪组织对血管的损伤作用，此外脑干的瘦素受体也可能参与了刺激交感神经系统损伤血管的过程] 肿瘤坏死因

子能通过增加黏附分子的表达刺激单核细胞黏附于内皮细胞表面,同时诱导单核细胞和巨噬细胞集落刺激因子浸润血管壁^[14]。最近有研究表明,C反应蛋白能通过增加可溶性细胞间黏附分子的合成,促进单核细胞趋化蛋白的合成和巨噬细胞对LDL的吸收直接导致内皮功能损伤^[15]。Meyer等^[16]通过测量颈动脉内膜-中膜厚度、脉搏波速度、前臂血管血流介导的血管舒张功能及一些代谢指数来证实PCOS超重患者是否有心血管危险因素及早期心血管疾病增加的发病率,结果显示PCOS超重患者脉搏波速度增快,血管舒张功能减弱。该研究证明,PCOS超重患者有血管内皮功能障碍的表现,其血管顺应性下降,动脉弹性减弱,导致脉搏波速度在动脉系统的传播速度加快,血管舒张功能减弱。

3.5 低度慢性炎症 低度慢性炎症是代谢综合征及动脉粥样硬化的发病机制之一,且血清中炎症因子的水平也是有效的心血管疾病危险因素的标志物。低度慢性炎症是一种长期的免疫性炎症,能够独立的预测冠状动脉粥样硬化性心脏病。血脂障碍与低度慢性炎症的发生有关,它能促进促炎基因转录因子核因子B的活性,参与炎症的发生,餐后脂蛋白还能诱导白细胞在内皮的聚集,导致炎症细胞反应[损伤的内皮]也可以激活炎症反应系统^[13]。另外,脂肪细胞分泌的细胞因子,如肿瘤坏死因子、白细胞介素6与低度炎症的发生也密切相关。有研究显示,肥胖的PCOS患者C反应蛋白水平明显高于非肥胖PCOS患者并且C反应蛋白的对数与BMI呈正相关,说明随着体质量的增加PCOS患者体内的炎症程度也逐渐增加,提示PCOS患者体内脂肪过多加重慢性炎症的程度^[17]。

3.6 其他改变 在PCOS肥胖患者,血液处于高凝状态,纤溶酶原激活物抑制剂和血小板功能异常。在IR的前提下,脂肪组织合成纤溶酶原激活物抑制剂增多,同时高TG患者VLDL水平增高能诱导血管内皮细胞和肝细胞分泌纤溶酶原激活物抑制剂增多,纤溶酶原激活物抑制剂的增高使机体处于高凝低纤的状态,促进动脉粥样硬化的发生,在PCOS肥胖患者由于胰岛素的敏感性明显下降,使血小板对肾上腺素、胶原等血小板聚集激动剂的反应性增强,也导致血液的高凝状态,促进心血管疾病的发生^[18,19]。

4 治疗

PCOS肥胖患者合并更严重的IR、血脂异常等内分泌紊乱,早期就表现出心血管疾病的风险,及时发现和治疗有重要的临床意义。

4.1 改善生活方式 鉴于PCOS肥胖患者有增加的动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化性心脏病及高血压等心血管疾病的风险,因此应尽早纠正其病理生理特征,改善临床症状及预后。目前有效改善PCOS肥胖患者病情进展的治疗首选减轻体质量,Crosignani等^[20]的研究评估了减肥对PCOS超重及肥胖患者的影响,结果表明不仅降低了腰围、臀围、BMI、脂肪比率,而且降低了循环中血糖、胰岛素、雄激素等水平,增加胰岛素敏感性。纠正肥胖的主要措施是合理饮食和适度体育锻炼。

4.2 纠正胰岛素抵抗 治疗IR目的在于改善生殖,预防心血管疾病、糖尿病等的发生。胰岛素增敏剂二甲双胍和新一代噻唑烷二酮类药物如罗格列酮等,均能有效增加胰岛素敏感性,纠正血脂异常,改善内环境紊乱。

4.3 抗雄激素水平 雄激素能促进脂肪在上半身沉积,因此肥胖型PCOS患者抗雄激素治疗也非常重要。常用抗雄激素药物有醋酸环丙孕酮等,可减少内脏脂肪沉积,减轻血脂紊乱。若联合二甲双胍治疗除了降低雄激素水平还能增加HDL水平。

4.4 长期随访 由于PCOS肥胖患者体内存在着内环境紊乱,心血管疾病的易感性增加,故对于此类患者应长期随访。

5 结语

综上所述,PCOS能引起多种代谢及内分泌改变,导致心血管疾病的发生,肥胖能加重PCOS的病理生理学改变,使心血管疾病提前发生,因此PCOS肥胖患者与心血管疾病之间存在着密切联系。鉴于心血管疾病的严重性,应该及早预防,提高PCOS患者的生存质量。

参考文献:

- [1] Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome [J]. *MI A*, 2004, 180(3): 132-137.
- [2] Loverro G. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease [J]. *Minerva Endocrinol*, 2004, 29(3): 129-138.
- [3] 郑建淮. 胰岛素抵抗在多囊卵巢综合征中的作用[J]. 国外医学妇幼保健分册, 2001, 12(2): 70-72.
- [4] 李昕, 林金芳. 肥胖型多囊卵巢综合征患者临床及内分泌代谢特征的研究[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(46): 3266-3271.
- [5] 胡敏, 侯丽辉, 吴效科. 瘦素与多囊卵巢综合征的研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2006, 17(2): 125-128.
- [6] Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, et al. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(6): 2562-2568.
- [7] Elting MW, Korsen TJ, Schoemaker J. Obesity, rather than menstrual cycle pattern or follicle cohort size, determines hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and hypertension in ageing women with polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 55(6): 767-776.
- [8] Carmina E, Bucchieri S, Esposito A, et al. Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7): 2500-2505.
- [9] 牛芳, 李亚梅, 张淑杰. 多囊卵巢综合征代谢异常分析[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(17): 1569.
- [10] Ukkola O. Resistin: a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 147(5): 571-574.
- [11] Yilmaz M, Biri A, Bukan N, et al. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2005, 20(5): 258-263.
- [12] 赵雅维, 张晓薇, 杨冬梓. 多囊卵巢综合征的代谢紊乱[J]. 现代临床生物医学工程杂志, 2003, 9(3): 193-195.
- [13] 陶波, 刘伟, 郑俊等. 多囊卵巢综合征患者C反应蛋白浓度与胰岛素抵抗的相关性[J]. 上海交通大学学报, 2006, 26(9): 984-986.
- [14] Chudek J, Wi ęek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction [J]. *Pharmacol Rep*, 2006, 58(Suppl): 81-88.
- [15] Tarkun I, Arslan BC, Cant ık Z, et al. Endothelial Dysfunction in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome: Relationship with insulin resistance and Low-Grade chronic inflammation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(11): 5592-5596.
- [16] Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(10): 5711-5716.
- [17] 胡卫红, 乔杰, 王丽娜, 等. 多囊性卵巢综合征患者血清C反应蛋白水平与临床因素相关性的分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2007, 8(1): 44-47.
- [18] 陆志明, 余蓉蓉. 胰岛素抵抗与凝血、纤溶功能异常的关系[J]. 医学研究生学报, 2003, 16(11): 864-865.
- [19] Dereli D, Ozgen G, Buyukkececi F, et al. Platelet dysfunction in lean women with polycystic ovary syndrome and association with insulin sensitivity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(5): 2263-2268.
- [20] Crosignani PG, 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.

收稿日期: 2007-06-18 修回日期: 2007-09-06