

奥利司他与肥胖型多囊卵巢综合征的研究进展

张云玲 卢美松

摘要 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的生殖功能障碍与代谢异常并存的妇科内分泌疾病,以高雄激素血症、排卵障碍以及卵巢多囊状态为特征性表现,其中大部分患者存在体重超标,且大多数为中心性肥胖。奥利司他是一种胃肠道脂肪酶抑制剂,可以减少人体对脂肪的吸收,从而达到控制体重的效果。奥利司他可明显降低肥胖型 PCOS 患者的体重指数和腰臀比,显著改善性激素紊乱及糖脂代谢异常的症状。本文将对肥胖型 PCOS 患者服用奥利司他治疗后,患者体重、性激素及糖脂代谢的变化情况进行系统论述。

关键词 奥利司他 肥胖 多囊卵巢综合征 性激素 糖脂代谢

中图分类号 R711 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.11.051

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种常见的生殖功能障碍与代谢异常并存妇科内分泌紊乱性疾病,以高雄激素血症、排卵障碍以及卵巢多囊为特征性表现,在育龄期妇女中的发生率为 5% ~ 10%,在无排卵性不孕妇女中发生率为 70%,其中 30% ~ 70% 的患者存在体重超标,且大多数是中心型肥胖^[1,2]。肥胖型 PCOS 的一线治疗方法是生活方式调整,但单纯调整生活方式,体重减轻幅度有限,多数患者减肥后很难长时间维持正常体重,从而不能达到满意的减肥效果,故迫切需要探索一种可以明显减轻肥胖型 PCOS 患者体重,改善病情的药物^[3]。

奥利司他(Orlistat)是大多数国家目前唯一批准使用的减肥药物,是一种非全身作用的、具有良好耐受性和有效性的新型减肥药物^[4]。奥利司他为戊酸十二烷酯类化合物,是长效和强效的特异性胃肠道脂肪酶抑制剂,口服后大部分集中在胃肠道壁,并不被胃肠道所吸收,通过与胃脂肪酶和胰脂肪酶的活性丝氨酸部位共价结合,使酶失活而发挥作用。奥利司他使食物中的脂肪(甘油三酯为主)不能水解为游离脂肪酸和单酯基甘油供人体吸收,从而达到减少热量摄入,控制体重的效果^[5]。作为减肥药物,奥利司他的妊娠分级为 B 级,具有良好的安全性,可长期应用,并且肝肾功能不全者无需调整剂量。奥利司他结合生活方式调整可明显降低肥胖型 PCOS 患者的体重,

显著改善性激素紊乱及糖脂代谢异常的症状^[6]。

一、奥利司他对肥胖型 PCOS 患者体重的影响

1. 对体重指数(BMI)、腰臀比的影响:肥胖患病率的增加使 PCOS 的发生率也相应升高,PCOS 患者的体重和内脏脂肪量与月经失调、高雄激素血症、高胰岛素血症及胰岛素抵抗等临床表现密切相关^[1,7]。BMI 是目前国际上常用的衡量人体胖瘦程度以及健康的一个中立而可靠的指标,腰臀比(WHR)是判断中心性肥胖的重要指标^[8]。Panidis 等^[9]对 101 例肥胖型 PCOS 患者和 29 例月经、排卵均正常的肥胖女性进行了对照研究,两组均给予低热量饮食、适当强度锻炼和奥利司他治疗 6 个月。PCOS 组和对照组平均体重下降分别为 12.9% 和 14.9%,BMI 和 WHR 均有显著下降,两组下降程度无差异。Moini 等^[10]选取 100 例育龄期肥胖型 PCOS 患者进行随机双盲安慰剂对照实验,每日提供相同热量饮食且运动 0.5h,实验组给予奥利司他,对照组给予安慰剂。3 个月后实验组体重、BMI 及 WHR 均明显低于安慰剂组,差异有统计学意义;与自身用药前相比,BMI 及 WHR 下降幅度十分显著。奥利司他能明显降低肥胖型 PCOS 患者的体重、BMI 及 WHR,改善身体的健康状况,部分可恢复正常月经周期,并且能增加患者的自信心,从一定程度上减轻精神压力^[8]。

2. 对血清瘦素的影响:瘦素是由脂肪组织分泌的一种激素,通过与下丘脑的瘦素受体结合来调节进食量和能量消耗,从而调控机体的代谢平衡。肥胖者瘦素昼夜节律变得低钝且昼夜节律变化与体重呈反比,且体内瘦素水平普遍增高,称为瘦素抵抗^[11]。肥胖型 PCOS 患者的瘦素水平明显高于体重正常的患者

作者单位:150000 哈尔滨医科大学附属第一医院妇产科

通讯作者:卢美松,教授,硕士生导师,电子信箱:lumeisong0417@

163.com

和相同 BMI 的肥胖女性, BMI 正常的 PCOS 患者与健康女性相比, 瘦素水平无差异^[12]。Spanos 等^[13]研究了肥胖型 PCOS 患者和相同 BMI 女性在服用奥利司他治疗 24 周后, 血清中瘦素水平的变化。治疗前两组瘦素水平无明显差别, 治疗后两组瘦素水平均显著降低, 并且发现瘦素水平与 BMI 呈单独正相关。因此奥利司他在减轻肥胖症患者体重的同时, 也降低血清瘦素的水平、改善了瘦素抵抗现象、调整了瘦素的昼夜节律。

二、奥利司他对肥胖型 PCOS 患者生殖功能的影响

PCOS 患者的生殖功能障碍主要表现为月经失调、性激素紊乱及卵巢多囊样改变等, 引起卵泡发育不良及排卵功能障碍导致不孕。肥胖型 PCOS 患者的上述表现更为明显, 并且 BMI 与病情的严重程度呈正相关^[1,14]。高雄激素血症、高胰岛素血症是 PCOS 患者最主要的表现, 胰岛素有类似促性腺激素的作用, 使卵巢生成的雄激素(T)增多, 血清中游离 T 升高, 导致发育中的卵泡闭锁。过多的雄激素可在外周组织中转化雌激素(E), 血清中 E 失调导致下丘脑脉冲式分泌亢进, 主要使垂体分泌过量促黄体生成素(LH), 高水平的 E 对卵泡刺激素(FSH)的负反馈增强, 引起 FSH 相对不足, 而升高的 LH 又可刺激雄激素(T)的产生, 从而形成恶性循环。育龄期妇女体内 E 可刺激性激素结合球蛋白(SHBG)的合成, 而 T 则为抑制其合成; 血中胰岛素含量与肝脏合成 SHBG 的量呈负相关。在高 T 和高胰岛素的双重作用下, PCOS 患者体内的 SHBG 含量显著下降^[15]。综上所述, PCOS 患者体内 T、LH、LH/FSH 及 E 均为高水平, SHBG 为低水平, 异常的激素环境可影响卵子质量、卵泡生长发育、子宫内膜容受性甚至胚胎的早期发育。

Panidis 等^[6]对 18 例肥胖型 PCOS 患者和 14 例排卵规律、月经周期正常的肥胖女性进行了对照研究, 参与研究的所有女性血糖正常, 无其他可影响生殖功能的疾病, 且最近半年未用过激素类药物。奥利司他结合控制饮食治疗 24 周后, PCOS 组患者血清中 T、LH 在各时期均明显高于对照组, 治疗后奥利司他组 T 水平均显著下降; 用药前 PCOS 组 SHBG 水平明显低于对照组, 治疗后两组的 SHBG 水平显著升高, 对照组升高幅度较大; 两组的 FSH 均下降, 下降程度差异无统计学意义。在 Moini 等^[10]随机双盲安慰剂对照实验中, 实验组治疗前后 T 水平下降了 23.38%, 安慰剂组则无明显变化。奥利司他可以

明显降低肥胖型 PCOS 患者 T 的水平, 对正常的肥胖女性 T 水平无影响; 能使肥胖女性血清中 SHBG 升高, 对紊乱性激素可以起到一定的调节作用。高雄激素血症是 2 型糖尿病及心血管疾病发生的独立危险因素, 奥利司他通过降低肥胖型 PCOS 患者的高雄激素血症, 可能会降低 2 型糖尿病及心血管疾病等远期并发症的发生^[16]。

抗苗勒氏管激素(AMH)是转化生长因子 β 超家族的成员, 其水平不受月经周期和口服避孕药的影响, 具有良好的稳定性^[17]。AMH 由窦前卵泡和窦卵泡的颗粒细胞分泌, 并随着卵泡直径的增大表达量逐渐下降, 在始基卵泡和闭锁卵泡中无表达, 对卵泡的发育和成熟起到重要作用。AMH 通过抑制 FSH 的产生、减少 FSH 依赖型芳香化酶的表达并降低 LH 受体数量, 来影响卵泡的生长发育。PCOS 患者卵巢颗粒细胞产生的 AMH 是健康女性的数倍, AMH 可能与 PCOS 患者卵巢中小卵泡个数增多和卵巢体积增大相关。研究发现, 可以用血清 AMH 水平来衡量 PCOS 患者卵泡发育的受损程度, 育龄期妇女的 AMH 与 BMI 呈负相关, 绝经期前妇女的 AMH 与 BMI 无关, 肥胖型 PCOS 患者血清 AMH 水平比单纯性肥胖患者高^[18]。对不同 LH/FSH 值的肥胖型 PCOS 患者进行研究发现, 血清 AMH 水平与 LH/FSH 呈正相关, 且高比值组血清 AMH 与雌二醇水平呈负相关; 控制其他因素影响后, 正常比值组患者血清 AMH 水平与 BMI 呈正相关。Vosnakis 等^[19]实验中肥胖患者口服奥利司他配合节食运动减肥, 24 周后患者 LH 和 AMH 水平均上升, 他们认为奥利司他对卵巢功能无损害作用, 并且 AMH 水平与血清中 LH 含量有很大的联系。AMH 主要反映卵巢功能, 但与 BMI 以及机体的糖、脂代谢的关系尚不明确。

三、奥利司他对肥胖型 PCOS 患者糖代谢的影响

1. 对血糖及胰岛素的影响: 肥胖型 PCOS 患者的糖代谢异常主要表现为血糖、胰岛素水平升高, 胰岛素抵抗等, 其发生糖耐量受损的概率是正常体重患者的 3~5 倍, 是正常健康女性的 15~20 倍^[3]。脂肪量增加、高雄激素血症及脂代谢异常, 均导致器官、组织和细胞吸收利用葡萄糖的功能下降, 机体通过增加胰岛素的含量, 来维持正常的血糖水平; 肝脏对胰岛素的清除率下降, 外周组织的胰岛素受体发生变异且数量减少, 故导致高胰岛素血症^[20]。高胰岛素血症引起高雄激素血症, 高雄激素血症又加重胰岛素抵抗的发生。54 例肥胖型 PCOS 患者服用奥利司他治疗后,

空腹血糖、空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数显著降低,机体的胰岛素的敏感度升高。肥胖型 PCOS 患者由于糖代谢紊乱使发生率明显升高,奥利司他结合饮食调整可改善患者的糖代谢异常,降低 2 型糖尿病发生率。

2. 对晚期糖基化终产物的影响:晚期糖基化终产物(AGEs)是体内糖与蛋白质在无酶条件下反应后的产物。AGEs 通过结合其受体诱导氧化应激及炎症反应,与细胞凋亡及组织损害有关。PCOS 患者血清中的 AGEs 显著升高,与血睾酮水平、游离睾酮指数呈正相关,可能是 PCOS 的致病因素。无排卵的不孕症患者体内 AGEs 水平显著高于有排卵者,故推测 AGEs 可能与排卵障碍有关^[21]。Diamanti - Kandarakis 等对相同 BMI 的 29 例 PCOS 患者和 18 例肥胖女性进行了对照研究,给予低热量饮食的同时奥利司他治疗,用药前 PCOS 组 AGEs 水平明显高于对照组;药物治疗 6 个月后,两组的 AGEs 水平均下降,奥利司他组 AGEs 水平下降有统计学意义。不论肥胖型 PCOS 患者还是单纯肥胖妇女,短期使用脂肪酶抑制剂奥利司他,均可改善血清中高 AGEs 状态,PCOS 患者的 AGEs 水平降低更明显。另有研究表明,高水平的 AGEs 与血管提前老化、动脉粥样硬化及糖尿病的发生、发展均有相关性。奥利司他可降低肥胖型 PCOS 患者高 AGEs 症状,能否预防动脉粥样硬化、糖尿病及高血压等疾病的发生值得进一步探索。

四、奥利司他对肥胖型 PCOS 患者脂代谢的影响

肥胖型 PCOS 患者肝脏分泌极低密度脂蛋白(VLDL)增多、高密度脂蛋白(HDL)向 VLDL 转化加速、抗脂解作用减弱、脂肪细胞的脂蛋白脂酶活性降低及血浆瘦素水平明显增高,使机体脂代谢紊乱、血脂成分异常。胰岛素抵抗与高胰岛素血症不仅增加低密度脂蛋白胆固醇(LDL)的受体活性,缩短 LDL 半衰期,影响血脂的代谢,还可以影响血脂的吸收利用^[20]。因此肥胖型 PCOS 患者脂代谢异常表现为甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、LDL、VLDL 升高,HDL 下降。高雄激素、高瘦素血症与高胰岛素血症协同作用加重患者体内的脂代谢紊乱。Ghandi 等选取 80 例肥胖型 PCOS 患者随机分为两组,分别服用奥利司他和二甲双胍,研究两组血脂的变化情况。3 个月后,奥利司他组 TC、TG 均明显下降,二甲双胍组仅 TG 显著下降。Jayagopal 等相似研究表明,两组较用药前相比,TG、TC、LDL 及 TC/HDL 均降低,HDL 升高,但数值变化不显著,组间差异无统计学意义。肥胖患者应

用奥利司他时,粪便中可以检测到大量脂肪,停药后粪便中脂肪含量降低,并逐渐恢复正常。因此奥利司他使摄入的脂肪不被人体吸收,直接经肠道排出,从而降低了肥胖型 PCOS 患者的 TG、TC、LDL 及 TC/HDL 水平,升高了 HDL 水平,在一定程度上改善机体脂代谢紊乱现象。

总之,肥胖与多囊卵巢综合征密切相关,PCOS 现已成为育龄期妇女无排卵性不孕症的重要病因。肥胖型 PCOS 患者性激素分泌异常与糖脂代谢紊乱的临床表现比较明显,单纯药物治疗很难达到预期的效果。奥利司他结合低热量饮食和适当运动,可以显著减轻肥胖型 PCOS 患者的体重,降低血清雄激素及胰岛素水平,调节糖脂代谢紊乱,帮助部分患者恢复正常月经及排卵,明显改善相关药物的治疗效果,有很大的临床应用价值。但奥利司他的某些作用的机制及其对 2 型糖尿病、高血压、动脉粥样硬化等远期并发症的影响并不十分明确,需进一步开展研究。

参考文献

- 1 Vrbikova J, Hainer V. Obesity and polycystic ovary syndrome [J]. *Obesity Facts*, 2009, 2(1): 26 - 35
- 2 Messinis IE, Messini CI, Anifandis G, *et al.* Polycystic ovaries and obesity [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2015, 29(4): 479 - 488
- 3 Naderpoor N, Shorakae S, Joham A, *et al.* Obesity and polycystic ovary syndrome [J]. *Minerva Endocrinol*, 2015, 40(1): 37 - 51
- 4 Nakai K, Wada R, Iida S, *et al.* Modeling and simulation of orlistat to predict weight loss and weight maintenance in obesity patients [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 29(3): 278 - 282
- 5 Bray GA. Medical treatment of obesity: the past, the present and the future [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28(4): 665 - 684
- 6 Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, *et al.* Lifestyle intervention and anti - obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility [J]. *Endocrine*, 2013, 44(3): 583 - 590
- 7 Nasiri N, Moini A, Eftekhari - Yazdi P, *et al.* Abdominal obesity can induce both systemic and follicular fluid oxidative stress independent from polycystic ovary syndrome [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015, 184: 112 - 116
- 8 Suchanek P, Kralova Lesna I, Mengerova O, *et al.* Which index best correlates with body fat mass: BAI, BMI, waist or WHR? [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2012, 33(2): 78 - 82
- 9 Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, *et al.* The role of orlistat combined with lifestyle changes in the management of overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Endocrinol*: *Oxf*, 2014, 80(3): 432 - 438
- 10 Moini A, Kanani M, Kashani L, *et al.* Effect of orlistat on weight loss, hormonal and metabolic profiles in women with polycystic ovarian

- syndrome: a randomized double – blind placebo – controlled trial [J]. *Endocrine*, 2014, [Epub ahead of print]
- 11 Pan H, Guo J, Su Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity [J]. *Physiol Behav*, 2014, 130: 157 – 169
- 12 Lecke SB, Mattei F, Morsch DM, *et al.* Abdominal subcutaneous fat gene expression and circulating levels of leptin and adiponectin in polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(6):2044 – 2049
- 13 Spanos N, Tziomalos K, Macut D, *et al.* Adipokines, insulin resistance and hyperandrogenemia in obese patients with polycystic ovary syndrome: cross – sectional correlations and the effects of weight loss [J]. *Obes Facts*, 2012, 5(4):495 – 504
- 14 Trikudanathan S. Polycystic ovarian syndrome [J]. *Med Clin North Am*, 2015, 99(1):221 – 235
- 15 Wassell J, Michail M, Soliman N, *et al.* The value of sex hormone binding globulin (SHBG) in predicting treatment response in polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Clin Lab*, 2011, 57(1 – 2):95 – 98
- 16 Albu A, Radian S, Fica S, *et al.* Biochemical hyperandrogenism is associated with metabolic syndrome independently of adiposity and insulin resistance in romanian polycystic ovary syndrome patients [J]. *Endocrine*, 2015, 48(2):696 – 704
- 17 Wiweko B, Maidarti M, Priangga MD, *et al.* Anti – mullerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2014, 31(10):1311 – 1316
- 18 Thomson RL, Buckley JD, Moran LJ, *et al.* The effect of weight loss on anti – Müllerian hormone levels in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome and reproductive impairment [J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(8):1976 – 1981
- 19 Vosnakis C, Georgopoulos NA, Rouso D, *et al.* Diet, physical exercise and orlistat administration increase serum anti – Müllerian hormone (AMH) levels in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(3):242 – 245
- 20 Lunger F, Wildt L, Seeber B. Accurate screening for insulin resistance in PCOS women using fasting insulin concentrations [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(6):541 – 544
- 21 Merhi Z. Advanced glycation end products and their relevance in female reproduction [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(1):135 – 145
- (收稿日期:2015 – 03 – 18)
- (修回日期:2015 – 03 – 31)

血液净化技术在脓毒症治疗中的应用进展

黄 玉 叶卫江

摘 要 血液净化技术在治疗急慢性肾衰竭、心力衰竭、水电解质紊乱等方面的作用已被认可,但其对脓毒症的治疗效果目前尚存在争议。现有研究提示,目前的临床研究结论并不支持连续性静脉 – 静脉血液滤过(continuous venovenous hemofiltration, CVVH)用于脓毒症的治疗,高流量血液滤过(high – volume hemofiltration, HVHF)能够增加 CVVH 的疗效尚未达成一致意见,关于血液灌流(hemoperfusion, HP)能否改善脓毒症的病死率,不同的研究得出的结论不一致;采用较大血浆吸附剂量的配对血浆滤过吸附(coupled plasma filtration adsorption, CPFA)有望降低脓毒症的病死率;血浆置换(plasma exchange, PE)作为脓毒症的治疗手段尚缺乏研究。本文综述了各种血液净化技术在脓毒症治疗中的应用现状。

关键词 血液滤过 血液灌流 配对血浆滤过吸附 血浆置换 脓毒症

中图分类号 R515 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.11.052

脓毒症是指由感染引起的全身炎性反应,使促炎与抗炎细胞因子大量释放,导致机体免疫功能紊乱的一种疾病^[1]。国内随机调查显示,37.3%的ICU患者患有脓毒症^[2]。国外调查显示尽管脓毒症的病死率从过去的40.0%降至27.8%^[3],然而,发达国家每年超过35%的住院患者患有脓毒症,其脓毒症发生率以每年8%~13%的速度急剧增加,提示脓毒症

仍然是重症患者的主要死因^[4]。感染源的控制和抗生素的治疗是脓毒症的主要治疗手段,但是尚缺乏有效的对症治疗炎性反应的手段。近20余年的治疗经验认为,血液净化治疗技术在脓毒症治疗中充当重要角色,然而,尚无具体的临床研究提供疗效的确切数据。

一、血液净化治疗脓毒症的概况

血液净化技术是指各种连续或间断清除体内过多水分或溶质方法的总称,是以缓慢血液流速或透析液流速,通过弥散或对流方式,进行溶质交换和水分清除的血液净化治疗方法。具有清除体内多余的水

作者单位:310000 杭州,浙江中医药大学第一临床医学院(黄玉);310000 杭州,浙江中医药大学附属第一医院感染科(叶卫江)

通讯作者:叶卫江,电子信箱:ywjzhsh@hz.cn