

转移酶,主要维持 CpG 甲基化,参与胚胎发育、细胞存活等进程^[18]。DNMT3a 是从头甲基转移酶,通常参与胚胎发育过程中 DNA 甲基化模式的建立^[19]。总之, DNMT1 和 DNMT3a 共同参与并维持 DNA 甲基化。本研究中经过钠处理 Hep-2 细胞后,细胞中 DNMT1、DNMT3a mRNA 表达水平被明显下调。这提示苯丁酸钠可能通过抑制 DNA 甲基转移酶促进 CLDN4 基因的去甲基化,进而抑制 Hep-2 细胞的增殖并诱导其凋亡,从而发挥抗肿瘤的作用。因此,苯丁酸钠是一种有潜力的去甲基化生物制剂以及 LSCC 诊治的待选药物,但其详细机制仍需要进一步深入研究。

参考文献

- Ji Y, Wang Q, Zhao Q, *et al.* Autophagy suppression enhances DNA damage and cell death upon treatment with PARP inhibitor Niraparib in laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Appl Microbiol Biot*, 2019, 103(23-24): 9557-9568
- 朱奕, 王胜资. 吸烟相关性喉癌发生机制的研究进展 [J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2015, 15(3): 213-215
- Tang J, Zhang J, Liu Y, *et al.* Lung squamous cell carcinoma cells express non-canonically glycosylated IgG that activates integrin-FAK signaling [J]. *Cancer Lett*, 2018, 430:148-159
- 曹华, 曹西迪, 龚文丹. 循环肿瘤细胞与鳞状细胞癌患者预后的关系 [J]. *河南医学研究*, 2019, 28(7):1169-1172
- Chyr J, Guo D, Zhou X. LSCC SNP variant regulates SOX2 modulation of VDAC3 [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(32): 22340-22352
- Kusaczuk M, Bartoszewicz M, Cechowska-pasko M. Phenylbutyric acid: simple structure - multiple effects [J]. *Curr Pharm Desin*, 2015, 21(16): 2147-2166
- Kusaczuk M, Kretowski R, Bartoszewicz M, *et al.* Phenylbutyrate - a pan-HDAC inhibitor - suppresses proliferation of glioblastoma LN-229 cell line [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 931-942

- Knopik VS, Marceau K, Bidwell LC, *et al.* Prenatal substance exposure and offspring development: does DNA methylation play a role? [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2019, 71: 50-63
- Huang K, Fan G. DNA methylation in cell differentiation and reprogramming: an emerging system atic view [J]. *Regen Med*, 2010, 5(4): 531-544
- 刘赞, 席金瓯, 夏剑波. 抑癌基因 DNA 异常甲基化与宫颈癌研究进展 [J]. *微循环学杂志*, 2019, 29(3): 75-78
- Sutton LP, Jeffreys SA, Phillips JL, *et al.* DNA methylation changes following DNA damage in prostate cancer cells [J]. *Epigenetics*, 2019, 14(10): 1-14
- 张振安, 张静, 张风林, 等. 苯丁酸钠联合吉非替尼对肺腺癌 A549 细胞增殖、迁移的影响及机制 [J]. *山东医药*, 2015, 55(38): 14-17
- Paskova L, Smesny TK, Fialova B, *et al.* Different effect of Sodium butyrate on cancer and normal prostate cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(5): 1489-1495
- 刘奇, 陈德兴, 赵吉生. 苯丁酸钠对胃癌细胞株 SGC-7901 的增殖抑制作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 22: 4960-4961
- Schlegel C, Lapierre LA, Weis VG, *et al.* Reversible deficits in apical transporter trafficking associated with deficiency in diacylglycerol acyltransferase [J]. *Traffic*, 2018, 19(11): 879-892
- 谷渊, 邝继孙, 赵龙栓. 人肝细胞肝癌组织中 CLDN1 和 CLDN4 的表达差异及其作用分析 [J]. *医药论坛杂志*, 2012, 33(6): 3-5
- 陈思远, 刘雪, 罗文新. 紧密连接蛋白 claudins 应用于肿瘤治疗的进展 [J]. *生物工程学报*, 2019, 35(6): 931-941
- Xie T, Yu J, Fu W, *et al.* Insight into the selective binding mechanism of DNMT1 and DNMT3A inhibitors: a molecular simulation study [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2019, 21(24): 12931-12947
- 肖泉, 王艳林, 黄利鸣. DNA 甲基转移酶与肿瘤关系的研究进展 [J]. *生命科学*, 2019, 31(1): 87-92

(收稿日期: 2020-02-04)

(修回日期: 2020-02-20)

青春期多囊卵巢综合征患者中医证型分布及临床特征分析

杨艳婷 侯丽辉 王颖

摘要 目的 探讨青春期多囊卵巢综合征(PCOS)患者的中医证型分布及证型间临床指标的差异性。**方法** 收集 2015 年 1 月~2019 年 9 月黑龙江中医药大学附属第一医院妇科门诊临床科研信息一体化系统中诊断为青春期 PCOS 患者 266 例,分

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81904235);国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(2014-9-10);黑龙江省普通高等学校青年创新人才培养计划项目(UNPYSCT-2018227)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学(杨艳婷);150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科(侯丽辉、王颖)

通讯作者:侯丽辉,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:houlihui2007@sina.com

别为脾虚痰湿证 65 例,痰瘀互结证 73 例,肾虚肝郁证 82 例,肾虚血瘀证 46 例,分析比较 4 组间临床生化各项指标的差异。结果脾虚痰湿证、痰瘀互结证患者的体重、BMI、WC、HC 显著高于肾虚血瘀证、肾虚肝郁证 ($P < 0.05$);痰瘀互结证患者的 WHR 显著高于肾虚血瘀证、肾虚肝郁证 ($P < 0.05$)。脾虚痰湿证、痰瘀互结证患者的 SHBG 显著低于肾虚血瘀证、肾虚肝郁证 ($P < 0.05$);痰瘀互结证患者的 FAI 显著高于肾虚肝郁证 ($P < 0.05$)。痰瘀互结证患者 FINS、HOMA - IR 及 IR 发生率显著高于肾虚血瘀证、肾虚肝郁证 ($P < 0.05$)。脾虚痰湿证、痰瘀互结证患者的 LAP 显著高于肾虚血瘀证、肾虚肝郁证 ($P < 0.05$)。结论 不同证型青春期 PCOS 患者临床体征及生化指标存在差异,临床诊治过程中应将辨证与辨病充分相结合,以取得更好的临床疗效。

关键词 青春期 多囊卵巢综合征 证型 临床分析

中图分类号 R711.75

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.07.015

Distribution of TCM Syndromes in Patients with Adolescent Polycystic Ovary Syndrome and Analysis of Clinical Characteristics of Syndrome Types. Yang Yanting, Hou Lihui, Wang Ying. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang 150040, China

Abstract Objective To explore the distribution of TCM syndrome types and the differences in clinical indicators between syndrome types in patients with adolescent polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** From January 2015 to September 2019, a total of 266 patients diagnosed with adolescent PCOS were collected from the integrated clinical research information system of the gynecology clinic of the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine. There were 65 cases of spleen deficiency and phlegm dampness syndrome, 73 cases of stagnation of phlegm and stasis syndrome, 82 cases of kidney deficiency and liver stagnation syndrome, and 46 cases of kidney deficiency and blood stasis syndrome. The differences in clinical biochemical indicators between the four groups were analyzed and compared. **Results** The weight, BMI, WC, and HC of patients with spleen deficiency and phlegm dampness syndrome and stagnation of phlegm and stasis syndrome were significantly higher than those of kidney deficiency and blood stasis syndrome and kidney deficiency and liver stagnation syndrome ($P < 0.05$). The WHR of patients with stagnation of phlegm and stasis syndrome was significantly higher than that of kidney deficiency and blood stasis syndrome and kidney deficiency and liver stagnation syndrome ($P < 0.05$). The SHBG level in patients with spleen deficiency and phlegm dampness syndrome and stagnation of phlegm and stasis syndrome was significantly lower than that in kidney deficiency blood stasis syndrome and kidney deficiency liver stagnation syndrome ($P < 0.05$). The FAI in patients with stagnation of phlegm and stasis syndrome was significantly higher than that in kidney deficiency and liver stagnation syndrome ($P < 0.05$). The FINS, HOMA - IR and incidence of IR of patients with stagnation of phlegm and stasis syndrome were significantly higher than those of kidney deficiency and blood stasis syndrome and kidney deficiency and liver stagnation syndrome ($P < 0.05$). The LAP in patients with spleen deficiency and phlegm dampness syndrome and stagnation of phlegm and stasis syndrome was significantly higher than that in kidney deficiency and blood stasis syndrome and kidney deficiency and liver stagnation syndromes ($P < 0.05$). **Conclusion** There are differences in clinical signs and biochemical indicators of adolescent PCOS patients with different syndrome types. In the process of clinical diagnosis and treatment, syndrome differentiation and disease differentiation should be fully combined to achieve better clinical efficacy.

Key words Adolescent; Polycystic ovary syndrome; Syndromes; Clinical analysis

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期女性常见的生殖内分泌紊乱性疾病,与遗传、代谢、内分泌、环境和生活方式等因素存在复杂的关系,其病因至今仍不清楚^[1,2]。目前认为PCOS多起病于青春期,成年PCOS是青春期PCOS的延续。依据2003年鹿特丹诊断标准,青春期PCOS的发生率国外报道约为8.30%~9.13%,我国的发生率稍低,约为5.74%^[3-5]。除了生殖方面的影响,PCOS还与多种代谢紊乱及远期并发症有关,包括肥胖、2型糖尿病、血脂异常、代谢综合征、高血压和心血管疾病^[6-8]。本研究拟通过探索青春期PCOS患者的中医证型分布及不同证型间临床及生化指标存在的差异,以期从中医辨证论治角度为疾病的预防及个体化治疗提供依据。

资料与方法

1. 研究对象:收集2015年1月~2019年9月黑龙江中医药大学附属第一医院妇科门诊临床科研信息一体化系统中诊断为青春期PCOS患者266例。青春期定义划分参照世界卫生组织(WHO)建议,将青春期年龄定为10~19岁。(1)青春期PCOS诊断标准:参考2016年中国《青春期多囊卵巢综合征诊治共识》^[9]:①月经初潮2年以上,月经稀发或闭经;②临床和(或)生化高雄激素血症;③超声下卵巢体积增大 $> 10\text{cm}^3$ 。同时满足以上3条,并排除其他导致高雄激素水平升高及排卵障碍的疾病。(2)根据国家临床研究基地单病种PCOS诊疗方案与路径的中医辨证标准^[10],将266例青春期PCOS分为4种证型,

分别为脾虚痰湿证 65 例、痰瘀互结证 73 例、肾虚肝郁证 82 例、肾虚血瘀证 46 例。(3)排除标准:①近 3 个月使用过影响检测结果的激素类药物;②患有甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、高泌乳素血症、垂体性闭经等;③严重的肝、肾功能损害;④患有严重的躯体或神经系统疾病;⑤资料不全者。

2. 研究方法:一般临床资料采集:记录所有受试者的年龄、初潮年龄、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、身高、体重、体重指数(BMI)、腰围(WC)、臀围(HC)、腰臀比(WHR);进行多毛、黑棘皮、痤疮、溢脂的检查。性激素及生化指标的检测:于自然月经周期或孕激素撤退出血的第 3~5 天空腹采血,检测黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E_2)、睾酮(T)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)、雄烯二酮(AND)、性激素结合球蛋白(SHBG)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白 A(Apo-A)、载脂蛋白 B(Apo-B)、脂蛋白 a。计算 LH/FSH、游离雄激素指数($FAI = T \times 100 / SHBG$)、稳态模型胰岛素抵抗指数($HOMA - IR = FPG \times FINS / 22.5$)、脂质蓄积指数[$LAP = (WC - 58) \times TG$]。

3. 统计学方法:应用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析,通过 Shapiro-Wilk 检验变量的正态性,计量资料若符合正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析;若不符合正态

分布,则以中位数(四分位数间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,组间比较采用非参数检验。计数资料以频数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 青春期 PCOS 患者证型分布及基线特征情况:本研究共纳入青春期 PCOS 患者 266 例,其中肾虚血瘀证 46 例,占 17.29%,脾虚痰湿证 65 例,占 24.44%,痰瘀互结证 73 例,占 27.44%,肾虚肝郁证 82 例,占 30.83%。超重患者占 23.73%,肥胖患者占 35.03%,中心性肥胖患者占 81.92%。多毛发生率为 48.59%,痤疮发生率为 62.15%,溢脂发生率为 80.79%,黑棘皮发生率为 58.76%,胰岛素抵抗(IR)发生率为 63.84%。

2. 4 组间一般临床资料比较:痰瘀互结证患者的 SBP 显著高于肾虚肝郁证($P < 0.05$);脾虚痰湿证、痰瘀互结证患者的 DBP 显著高于肾虚肝郁证($P < 0.05$);脾虚痰湿证、痰瘀互结证患者的体重、BMI、WC、HC 显著高于肾虚血瘀证、肾虚肝郁证($P < 0.05$);痰瘀互结证患者的 WHR 显著高于肾虚血瘀证、肾虚肝郁证($P < 0.05$)。4 组间年龄、初潮年龄、身高比较,差异无统计学意义。痰瘀互结证患者黑棘皮发生率显著高于肾虚血瘀证、肾虚肝郁证($P < 0.05$)。4 组间溢脂、多毛、痤疮发生率比较,差异无统计学意义,详见表 1。

表 1 4 组间一般临床资料比较[M(Q1, Q3)]

项目	肾虚血瘀证(n=46)	脾虚痰湿证(n=65)	痰瘀互结证(n=73)	肾虚肝郁证(n=82)	P
年龄(岁)	18(16.25,19.00)	18(15.50,19.00)	17(16.00,19.00)	18(16.25,19.00)	0.246
初潮年龄(岁)	13(12.25,14.00)	13(12.00,13.00)	13(12.00,13.00)	13(13.00,14.00)	0.415
SBP(mmHg)	110(100.00,114.75)	110(105.50,120.00)	110(110.00,118.00)*	108(100.00,110.00)	0.013
DBP(mmHg)	70(70.00,80.00)	80(70.00,80.00)*	78(70.00,81.50)*	70(68.00,80.00)	0.004
身高(m)	1.62(1.60,1.70)	1.65(1.62,1.68)	1.64(1.60,1.67)	1.63(1.61,1.68)	0.579
体重(kg)	58.75(53.25,69.00) ^{#Δ}	73.00(65.00,84.25)*	75.00(61.75,85.00)*	60.00(51.25,74.00)	0.000
BMI(kg/m ²)	22.25(20.21,25.51) ^{#Δ}	27.48(23.04,30.11)*	27.51(23.93,30.53)*	22.11(19.47,28.08)	0.000
WC(cm)	79.50(70.25,86.00) ^{#Δ}	90.00(78.50,102.00)*	91.50(82.25,100.75)*	79.50(72.00,93.50)	0.000
HC(cm)	96.50(90.00,101.25) ^{#Δ}	105.40(98.00,110.00)*	105.00(99.00,110.75)*	95.00(90.00,103.25)	0.000
WHR	0.83(0.78,0.87) ^Δ	0.86(0.80,0.92)	0.88(0.83,0.91)*	0.83(0.79,0.89)	0.006
溢脂[n(%)]	38(82.61)	46(70.77)	66(90.41)	65(79.27)	0.114
多毛[n(%)]	23(50.00)	26(40.00)	39(53.42)	41(50.00)	0.579
黑棘皮[n(%)]	21(45.65) ^Δ	42(64.62)	52(71.23)*	39(47.56)	0.044
痤疮[n(%)]	26(56.52)	40(61.54)	55(75.34)	43(52.44)	0.100

与肾虚肝郁证比较,* $P < 0.05$;与脾虚痰湿证比较,[#] $P < 0.05$;与痰瘀互结证比较,^Δ $P < 0.05$

3. 4 组间性激素指标的比较:脾虚痰湿证、痰瘀互结证患者的 SHBG 显著低于肾虚血瘀证、肾虚肝郁证($P < 0.05$);痰瘀互结证患者的 FAI 显著高于肾虚

肝郁证($P < 0.05$)。4 组间 FSH、LH、LH/FSH、 E_2 、T、DHEAS、AND 比较,差异无统计学意义,详见表 2。

表2 4组间性激素指标的比较[M(Q1,Q3)]

项目	肾虚血瘀证(n=46)	脾虚痰湿证(n=65)	痰瘀互结证(n=73)	肾虚肝郁证(n=82)	P
FSH(mIU/ml)	4.48(3.88,5.39)	4.52(3.93,5.15)	4.86(3.71,5.91)	4.97(4.13,5.54)	0.635
LH(mIU/ml)	9.88(6.20,12.97)	7.80(5.31,12.33)	8.15(4.49,11.32)	8.89(5.18,14.65)	0.597
LH/FSH	2.06(1.41,2.69)	1.65(1.13,2.68)	1.65(1.25,2.31)	1.82(1.10,2.47)	0.525
E ₂ (pg/ml)	47.00(34.00,65.53)	51.36(45.00,67.72)	44.96(35.00,71.25)	46.99(35.24,64.13)	0.497
T(ng/dl)	43.22(31.15,53.38)	38.20(27.39,48.01)	41.07(25.61,54.36)	37.80(26.43,49.39)	0.622
DHEAS(μg/d)	255.05(154.83,348.75)	254.00(151.50,348.55)	249.50(166.75,316.70)	245.85(172.00,303.00)	0.975
AND(ng/ml)	3.68(2.97,5.49)	4.04(2.68,5.63)	3.90(2.76,4.96)	4.26(3.32,5.42)	0.815
SHBG(nmol/L)	33.30(18.15,38.50) ^{#Δ}	18.50(11.85,26.75) [*]	17.40(11.48,22.38) [*]	29.15(17.83,47.30)	0.000
FAI	4.43(2.40,9.00)	7.45(3.87,12.24)	8.49(5.06,12.84) [*]	4.19(2.62,7.99)	0.003

与肾虚肝郁证比较,^{*}P<0.05;与脾虚痰湿证比较,[#]P<0.05;与痰瘀互结证比较,^ΔP<0.05

4.4组间糖代谢指标的比较:痰瘀互结证患者 FINS、HOMA-IR 及 IR 发生率显著高于肾虚血瘀证、肾虚肝郁证(P<0.05);4组间 FPG 比较,差异无统计学意义,详见表3。

表3 4组间糖代谢指标的比较[M(Q1,Q3)]

项目	肾虚血瘀证(n=46)	脾虚痰湿证(n=65)	痰瘀互结证(n=73)	肾虚肝郁证(n=82)	P
FPG(mmol/L)	4.93(4.64,5.09)	4.87(4.65,5.08)	4.83(4.65,5.07)	4.88(4.54,5.12)	0.929
FINS(μIU/ml)	11.93(8.53,18.42) [#]	18.70(10.10,34.85)	19.78(12.45,26.97) [*]	12.64(7.38,22.46)	0.002
HOMA-IR	2.69(1.88,3.99) [#]	4.19(2.17,7.92)	4.34(2.74,5.81) [*]	2.92(1.61,4.53)	0.003
IR发生率[n(%)]	23(50.00) [#]	45(69.23)	56(76.71) [*]	44(53.66)	0.030

与肾虚肝郁证比较,^{*}P<0.05;与痰瘀互结证比较,[#]P<0.05

5.4组间脂代谢指标的比较:痰瘀互结证患者的 TG 显著高于肾虚血瘀证、肾虚肝郁证(P<0.05);痰瘀互结证患者的 Apo-B 显著高于肾虚肝郁证(P<0.05);脾虚痰湿证、痰瘀互结证患者的 LAP 高于肾

虚血瘀证、肾虚肝郁证(P<0.05)。4组间 TC、HDL、LDL、Apo-A、脂蛋白 a 比较,差异无统计学意义,详见表4。

表4 4组间脂代谢指标的比较[$\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$]

项目	肾虚血瘀证(n=46)	脾虚痰湿证(n=65)	痰瘀互结证(n=73)	肾虚肝郁证(n=82)	P
TG(mmol/L)	1.00(0.70,1.32) ^Δ	1.14(0.74,1.90)	1.36(0.94,1.88) [*]	0.97(0.69,1.36)	0.007
TC(mmol/L)	4.32(3.73,4.79)	4.34(3.89,4.75)	4.23(3.70,4.99)	4.07(3.62,4.57)	0.415
HDL(mmol/L)	1.26(1.16,1.47)	1.15(0.99,1.46)	1.11(0.95,1.34)	1.24(1.01,1.42)	0.107
LDL(mmol/L)	2.58±0.74	2.61±0.60	2.66±0.64	2.44±0.67	0.380
Apo-A(g/L)	1.26(1.16,1.36)	1.31(1.17,1.48)	1.23(1.09,1.35)	1.27(1.10,1.45)	0.448
Apo-B(g/L)	0.80(0.69,0.89)	0.81(0.67,0.92)	0.86(0.69,1.03) [*]	0.75(0.62,0.92)	0.049
脂蛋白 a(mg/L)	93.95(35.58,346.75)	79.90(41.05,180.35)	102.05(41.78,195.00)	113.00(42.25,231.58)	0.714
LAP	17.80(10.04,35.06) ^{#Δ}	42.00(16.61,66.71) [*]	44.32(27.12,61.82) [*]	20.59(10.48,40.27)	0.000

与肾虚肝郁证比较,^{*}P<0.05;与脾虚痰湿证比较,[#]P<0.05;与痰瘀互结证比较,^ΔP<0.05

讨 论

中国传统医学中没有青春期 PCOS 的相关记载,但是根据其临床症状可归为“月经后期”、“闭经”、“崩漏”等范畴。现代医家认为本病病机主要为本虚标实,以肾脏、肝脏、脾脏三脏功能失调为本,血瘀、痰湿、气滞为标。随着临床医疗理念的转变和药理研究的深入,中医理论在本病的治疗中发挥着十分重要的作用。

本研究显示,脾虚痰湿证及痰瘀互结证患者的体重、BMI、WC、HC、WHR 显著高于肾虚血瘀证及肾虚肝郁证。脾主运化水湿,脾虚则水津不布,津液停蓄而生痰湿之邪;痰湿阻滞气机,气滞日久,血行不畅而成血瘀,痰湿、血瘀留置体内,壅塞肌肤导致形体肥胖,且以中心性肥胖为主。流行病学调查发现,青春期肥胖女孩 PCOS 的发生率显著高于体重正常女孩^[11]。本研究中超重患者占 23.73%,肥胖患者占

35.03%,与 Hickey 等^[12]报道的发生率相近,且中心性肥胖患者占 81.92%,显著高于王秋毅等^[13]报道的 45.24%,其原因可能与本研究患者所处北方的生活环境及饮食习惯有关。肥胖能够抑制肝脏 SHBG 合成,从而增加青春期前及青春期雄激素及胰岛素的分泌,此外青春期 PCOS 肥胖患者体内肿瘤坏死因子- α 、超敏 C 反应蛋白及瘦素明显升高,这些因子能够加重 IR,进而影响卵巢体积和卵泡的发育^[14]。因此脾虚痰湿证及痰瘀互结证青春期 PCOS 患者发生代谢性疾病和心血管疾病的风险升高。

IR 可能是 PCOS 发病的中心环节。正常青春女性可存在生理性的 IR,而青春期 PCOS 患者普遍存在更为严重的 IR,且不能完全用生理性现象来解释。本研究中青春期 PCOS 患者 IR 的发生率达 63.84%。体内外研究均表明,胰岛素和 IGF-1 可与 LH 协同作用,增加卵泡膜细胞雄激素的生成^[15]。胰岛素还可直接刺激卵巢 P450c17 和 P450scc 酶活性,促进卵巢雄激素生成^[16]。此外,胰岛素可降低肝脏 SHBG 的合成,从而增加循环中游离雄激素水平^[17]。同时,雄激素水平升高与 PCOS 女性脂肪细胞分泌脂联素减少有关,进一步降低了胰岛素敏感度并增加代偿性胰岛素水平^[18]。IR 及代偿性高胰岛素通过多种途径引起体内雄激素水平升高从而加剧 PCOS 的发展。徐丽爽等^[19]研究发现,青春期 PCOS 患者早期已出现胰岛 β 细胞失代偿状态,长期的 IR 状态容易引起糖耐量异常和糖尿病。本研究中痰瘀互结证患者的 FINS、HOMA-IR 及 IR 发生率均显著高于肾虚肝郁证及肾虚血瘀证患者,可见痰瘀互结证青春期 PCOS 患者可能存在更严重的病情以及发生糖代谢异常、2 型糖尿病及远期并发症的风险升高。因此,对所有青春期 PCOS 患者尤其痰瘀互结证患者应定期行 OGTT 检测,以便能早期发现糖耐量异常和 IR,早期干预从而有效预防远期并发症。

脂质蓄积指数(LAP)即通过对受试者 WC 和 TG 的测定来描述体内总的脂质蓄积程度。现已有多项国内外研究证实,LAP 是预测 IR、糖尿病、代谢综合征、心血管疾病等发病风险的可靠指标^[20-22]。卢天孟等^[23]研究发现,LAP 诊断 PCOS 合并 MS 的可信度高于 BMI 与 TG。Wiltgen 等^[24]研究发现,LAP 与 HOMA-IR 密切相关,在 PCOS 患者中能较好地预测心血管疾病的发生。本研究中痰瘀互结证患者的 TG 显著高于肾虚血瘀证及肾虚肝郁证患者,Apo-B 水平显著高于肾虚肝郁证患者,脾虚痰湿证和痰瘀互结

证患者的 LAP 水平均显著高于肾虚血瘀证及肾虚肝郁证患者,可见对于青春期 PCOS 患者,脾虚痰湿证及痰瘀互结证患者发生糖脂代谢紊乱及心血管意外事件的风险更高。

综上所述,不同证型青春期 PCOS 患者的一般临床体征及代谢指标之间存在显著差异,临床诊疗时可将相关的客观指标作为中医辨证分型的辅助依据,充分利用中医特色“辨证论治”,将辨证与辨病相结合,对本病进行个性化治疗,并预防疾病的进一步发展。

参考文献

- Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited[J]. *Endocr Rev*, 2016,37(5):467-520
- Bellver J, Rodríguez-Taberner L, Robles A, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018,35(1):25-39
- Esmailzadeh S, Delavar MA, Amiri M, et al. Polycystic ovary syndrome in Iranian adolescents[J]. *Int J Adolesc Med Health*, 2014,26(4):559-565
- Nidhi R, Padmalatha V, Nagarathna R, et al. Prevalence of polycystic ovarian syndrome in Indian adolescents[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2011,24(4):223-227
- 艾梅,鲁燕,王艾丽,等.某高校女生月经及青春期多囊卵巢综合征调查[J]. *中国妇幼保健*,2013,28(20):3327-3330
- Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, et al. The risk of metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2018,88(2):169-184
- Ramezani Tehrani F, Montazeri SA, Hosseiniapanah F, et al. Trend of cardio-metabolic risk factors in polycystic ovary syndrome: a population-based prospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2015,10(9):e0137609
- Kazemi Jaliseh H, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, et al. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for diabetes and prediabetes in middle-aged but not elderly women: a long-term population-based follow-up study[J]. *Fertil Steril*, 2017,108(6):1078-1084
- 全国卫生产业企业管理协会妇幼健康产业分会生殖内分泌学组. 青春期多囊卵巢综合征诊治共识[J]. *生殖医学杂志*,2016,25(9):767-770
- 乔世聪,侯雨辉,王鑫,等.多囊卵巢综合征患者人体测量学指标与中医证型相关性的研究[J]. *实用医学杂志*,2015,31(1):147-149
- Christensen SB, Black MH, Smith N, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents[J]. *Fertil Steril*, 2013,100(2):470-477
- Hickey M, Doherty DA, Atkinson H, et al. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis[J]. *Hum Reprod*, 2011,26(6):1469-1477
- 王秋毅,冯桂梅,黄薇,等.青春期和育龄期多囊卵巢综合征的临床生化特征分析比较[J]. *现代妇产科进展*,2013,22(8):647-650

(下转第 81 页)

作用后小鼠肠黏膜下淋巴小结分区模糊且细胞数量减少,出现空泡,CD45 阳性细胞数大大减少,表明其免疫细胞遭到 5-FU 杀伤破坏。此外,因之前的文献鲜少探讨化疗对肠道溶菌酶的影响,故本研究还探讨了 5-FU 对溶菌酶的影响,发现其亦可通过减少溶菌酶的分泌造成肠化学屏障的损伤,填补了化疗损伤研究中的部分空缺。

5-FU 化疗造成的肠屏障损伤一方面会减少肠黏膜有效吸收面积引发吸收障碍并由此造成腹泻,另一方面则可引起肠通透性增加以及菌群失调,因此,对 5-FU 化疗引发的肠屏障损伤防治就尤为重要^[15]。益生菌可通过如下机制实现对肠屏障的保护作用:①定植拮抗作用;②促进肠上皮紧密连接蛋白的表达;③提高肠道免疫功能以及促进抗癌物质诱发,诱导癌细胞凋亡。益生元则可刺激益生菌的生长,并改善肠道吸收功能,预防腹泻^[16]。本研究观察到联用益生元、益生菌后肠组织结构得到改善,同时紧密连接蛋白 Claudin-1 及黏蛋白 MUC2 含量均提高,表明肠紧密连接及黏液层都得到较好恢复,并且 CD45、溶菌酶含量的升高也表现免疫功能、化学防御功能得到改善。

综上所述,临床上由于个体差异的存在,机体对化疗药物的敏感度不一,未来的研究方向应继续寻找并研发可降低全身毒性不良反应的化疗药物以及对其造成的损伤采取干预措施。

参考文献

- 1 李仲南,汪昱,秦环龙. 化疗药物对肠屏障功能的损伤机制及防治进展[J]. 山东医药,2008,48(26):113-115
- 2 刘辉. CUGBP1/Claudin-1 在 IBD 肠黏膜功能障碍中的作用和机制[D]. 广州:广州医科大学,2018
- 3 吕冠华,包永欣,孙希良,等. 中药溃结方对难治性溃疡性结肠炎

- 患者肠黏膜 EGFR、MUC2 表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2017,35(8):2128-2130
- 4 Carrillo E, Griñán-Lisón C, Marchal JA, et al. 5-Fluorouracil derivatives: a patent review (2012-2014)[J]. Exp Opin Therapeut Patent, 2015, 25(10):1131-1144
- 5 丘惠珍,王秋明,李亮,等. 含蒽环类化疗方案治疗乳腺癌的心脏毒副作用及右丙亚胺保护效果分析[J]. 白求恩医学杂志,2017,15(2):156-158
- 6 Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC. Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer[J]. Breast, 2015, 24:S149-S153
- 7 Gießen-Jung C, Von BL. Peripheral neuropathy as a side effect of chemotherapy and targeted therapy [J]. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2018, 113(13):970
- 8 孔宪诚,阎良,沙粒,等. 复方斑蝥胶囊联合格拉司琼防治恶性肠道肿瘤化疗致消化道不良反应及对患者免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(18):1983-1986
- 9 Rok Orel, Tina Kamhi Trop. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease [J]. World J Gastroenterol, 2014,20(33):11505-11524
- 10 张厚莉,裴可灵,崔淑香. 5-FU 类药物抗癌新调控机制研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志,2012,19(18):1437-1440
- 11 蔡维敏,陈婷婷,魏英,等. 肾癌术后患者 5-氟尿嘧啶血药浓度与肾功能及毒副作用的相关性研究[J]. 中国全科医学,2017,20(23):2858-2861
- 12 许炜茹,张青,富琦,等. 升血汤对转移性结直肠癌化疗患者骨髓抑制及免疫功能的影响[J]. 中华中医药杂志,2015,30(6):2230-2232
- 13 陈丽,焦顺昌. 化疗对肿瘤免疫功能影响的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2011,16(9):853-856
- 14 苏同义,朱铁年,高冬梅,等. 不同化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者骨髓抑制及免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展,2014,14(21):4067-4070
- 15 于芝颖,黄琳,顾群,等. 5-氟尿嘧啶致中性粒细胞减少伴发热及化疗相关性腹泻的药学监护[J]. 中国药房,2015,26(29):4163-4165
- 16 王津,茹鑫,邹妍,等. 茶叶膳食纤维作为益生元对肠道菌群的影响[J]. 食品研究与开发,2019,40(11):76-82

(收稿日期:2020-01-13)

(修回日期:2020-02-10)

(上接第 72 页)

- 14 Anderson AD, Solorzano CM, McCartney CR. Childhood obesity and its impact on the development of adolescent PCOS[J]. Semin Reprod Med, 2014,32(3):202-213
- 15 Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type -I insulin-like growth factor receptor[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995,80(12):3788-3790
- 16 Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells[J]. Endocrinology, 1981,108(4):1441-1449
- 17 Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1991,72(1):83-89
- 18 O'Connor A, Phelan N, Tun TK, et al. High-molecular-weight adiponectin is selectively reduced in women with polycystic ovary syndrome independent of body mass index and severity of insulin resistance[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010,95(3):1378-1385

- 19 徐丽爽,张艳芳,张慧英,等. 不同分组多囊卵巢综合征患者糖代谢特征分析[J]. 现代妇产科进展,2010,19(5):333-335
- 20 Kim JH, Kwon SY, Lee SW, et al. Validation of fatty liver index and lipid accumulation product for predicting fatty liver in Korean population[J]. Liver Int, 2011,31(10):1600-1601
- 21 Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Azizi F. Predictive performances of lipid accumulation product vs. adiposity measures for cardiovascular diseases and all-cause mortality, 8.6-year follow-up: tehran lipid and glucose study[J]. Lipids Health Dis, 2010,9:100
- 22 刘晨,张雪,唐凤娟,等. 脂质蓄积指数和内脏脂肪指数对老年代谢综合征的评估价值[J]. 疑难病杂志,2017,16(1):60-63
- 23 卢天孟,赖鸿鹄,李琼,等. 多囊卵巢综合征合并代谢综合征与脂质蓄积指数的相关性分析[J]. 疑难病杂志,2017,16(8):801-804
- 24 Wiltgen D, Benedetto IG, Mastella LS, et al. Lipid accumulation product index: a reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2009,24(7):1726-1731

(收稿日期:2019-12-20)

(修回日期:2020-01-05)