

219 例多囊卵巢综合征临床分析

罗莉¹, 胡红琳¹, 王长江¹, 邓大同¹, 杜娟², 宣蓉³

摘要 目的 探讨多囊卵巢综合征(PCOS)患者的临床特点和发病机制。方法 收集219例符合2003年鹿特丹诊断标准的PCOS患者,同时选取63例正常者作为对照组

2015-02-02 接收

基金项目:安徽省教育厅自然科学重点项目(编号:KJ2013Z126)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院内分泌科,合肥 230022

²安徽医科大学第四附属医院内分泌科,合肥 230022

³杭州市第三人民医院内分泌科,杭州 310000

作者简介:罗莉,女,博士研究生,主治医师;

胡红琳,女,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,

E-mail:hhl1994@sina.com;

王长江,男,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail:

chjw82@126.com

(N组);将PCOS患者分为两组:体重正常的PCOS患者为LP组,超重或肥胖的PCOS患者为NLP组。采集病史,进行体格检查;测定性激素及血糖、血脂等各项生化指标,进行口服糖耐量试验;最后对数据进行统计学分析。结果 ① 219例PCOS患者里存在胰岛素抵抗(IR)患者[胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) ≥ 2.69]144例(66.36%)。② NLP组空腹、餐后胰岛素水平升高,与N组相比差异有统计学意义($P < 0.01$);③ LP组促黄体生成素(LH)、睾酮(T)与N组相比增高,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 IR不是PCOS发病的单纯因素,卵巢功能异常亦需关注。

关键词 多囊卵巢综合征;肥胖;胰岛素抵抗

中图分类号 R 711.75

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)04-0537-04

[11] 封晓娟,刘淑霞,张玉军等. NF- κ B 信号途径在小鼠狼疮性肾炎发病中的可能作用[J]. 中国免疫学杂志 2010 26(2):169-77.

[12] Kokkola R, Andersson A, Mullins G, et al. RAGE is the major receptor for the proinflammatory activity of HMGB1 in rodent macrophages[J]. Scand J Immunol 2005 61(1):1-9.

Expression and significance of HMGB1 and RAGE in patients with lupus nephritis

Ye Lili, Xu Xingming

(Dept of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the role of high mobility group box protein 1 (HMGB1) and receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in lupus nephritis (LN). **Methods** The serum and urine levels of HMGB1 were detected by ELISA in SLE patients and normal controls, and intrarenal expressions of HMGB1 and RAGE were detected by immunohistochemistry in renal tissues of SLE patients and normal-appearing renal tissues. **Results**

The serum and urine levels of HMGB1 were significantly higher in SLE patients compared to healthy controls ($P < 0.01$), in patients with active disease compared to those with inactive disease ($P < 0.05$), serum levels of HMGB1 were found to be significantly higher in patients with renal involvement compared to those without renal involvement ($P < 0.05$). In addition, the levels of serum HMGB1 showed positive correlation with SLEDAI, urine protein (24 h) and leucocyte count ($P < 0.05$). The expression of urine HMGB1 showed positive correlation with SLEDAI ($P < 0.05$). Intermediate-intensity staining of HMGB1 and RAGE was detected in renal tubules in normal-appearing renal tissues, however, both renal tubules and glomerular cells had the strong expression of HMGB1 and RAGE in SLE patients. The intrarenal production of HMGB1 and RAGE in SLE patients was obviously higher than that in normal-appearing renal tissues ($P < 0.05$), and the expression levels of HMGB1 in SLE IV and IV + V were higher than those in SLE II ($P < 0.05$). The expression levels of RAGE in SLE IV were higher than those in SLE II ($P < 0.05$). **Conclusion** HMGB1 and RAGE may play key roles in the pathogenesis of LN and may associate with the pathology category of LN.

Key words systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; high mobility group box protein 1; advanced glycation endproducts

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄女性常见的生殖内分泌疾病, 以雄激素过多、伴有慢性无排卵和多囊卵巢形态为主要特点, 其所带来的糖脂代谢异常问题可以导致糖尿病、心血管疾病、子宫内膜癌的发病率增加。但临床上亦存在一定数量的体重指数 (body mass index, BMI) 正常的 PCOS 患者。该研究选取 PCOS 患者 219 例, 希望进一步探讨多囊卵巢的发病机制。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2010 ~ 2013 年因月经异常或不孕症就诊于安徽医科大学第一附属医院内分泌科或妇科门诊的患者, 就诊前 3 个月未服用任何影响体内激素、血糖及血脂的药物, 符合 2003 年鹿特丹 PCOS 诊断标准并排除库欣氏综合征、先天性肾上腺增生、高催乳素血症、甲状腺疾病、可分泌雄激素的肿瘤等引起排卵障碍的内分泌疾病。最后纳入具有完整资料的研究对象共 219 例, 年龄 18 ~ 33 (25.56 ± 3.47) 岁。

1.2 分组 将 219 例 PCOS 患者分为两组: 体重正常的 PCOS 患者为 LP 组, 超重或肥胖的 PCOS 患者为 NLP 组; 同时选取 63 例正常者作为对照组 (N 组)。

1.3 诊断标准及公式 PCOS 诊断依据 2003 年鹿特丹标准。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 定义为胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) ≥ 2.69 (根据全国糖尿病协作组调查的数据, 中国人群的 HOMA-IR 上四分位数)。HOMA-IR = 空腹血糖 (mmol/L) \times 空腹胰岛素 (mIU/L) / 22.5。糖尿病的诊断依据 2006 年 WHO 标准: 正常空腹血糖: 3.9 ~ 6.0 mmol/L; 空腹血糖受损: 6.1 ~ 6.9 mmol/L; 糖耐量减低: 糖负荷试验后 2 h ≥ 7.8 mmol/L 而 < 11.1 mmol/L; 糖尿病: 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 和 (或) 糖负荷试验后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。根据 WHO 标准, 超重定义为 BMI ≥ 23 kg/m²; 肥胖定义为 BMI ≥ 25 kg/m²。根据 2007 年中国成人血脂异常防治指南血脂异常定义为出现以下 4 项中任意 1 项: 血浆总胆固醇 ≥ 6.22 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 4.14 mmol/L, 血浆甘油三酯 ≥ 2.27 mmol/L, 高密度脂蛋白胆固醇 < 1.04 mmol/L。

1.4 方法 收集研究对象病史, 测量身高、体重、血压、腰围、臀围 (均采用 WHO 推荐标准); 患者月经周期或撤退性出血第 3 天空腹后早 8 点采集静脉血, 并于月经周期或撤退性出血的第 5 天行阴道 B

超 (无性生活史者行肛门 B 超) 检查, 并行口服 75 克葡萄糖耐量试验及胰岛素释放试验、血脂检测。采用免疫化学发光法 (Beckman) 测定雌二醇、黄体生成素 (luteotropic hormone, LH)、卵泡刺激素、泌乳素、睾酮 (testosterone, T)、促甲状腺素及胰岛素, 用葡萄糖氧化酶法测定血清葡萄糖水平, 血脂分析采用日立 7600D 全自动分析仪。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 3 组均数间比较采用 ANOVA 及两两比较的 LSD 法; 一个应变量与单个自变量之间的关系用 Pearson 相关性分析。

2 结果

2.1 临床特点 219 例 PCOS 患者中超重或肥胖人数为 133 例, 占 61.75%; 2 型糖尿病患者 7 例, 占 3.2%; 糖耐量受损患者 23 例, 占 10.6%; 空腹血糖升高患者 5 例, 占 2.3%; 空腹血糖升高合并糖耐量受损患者 7 例, 占 3.2%; 高脂血症患者 49 例, 占 22.58%; 阴毛早现患者 5 例, 占 2.3%; 存在 IR 患者 (HOMA-IR ≥ 2.69) 为 144 例, 占 66.36%。

2.2 PCOS 各年龄段发病例数 219 例 PCOS 患者中, 18 ~ 23 岁发病例数为 72 个, 百分比为 32.877%; 23 ~ 25 岁发病例数为 49 个, 百分比为 22.374%; > 25 岁发病例数为 98 个, 百分比为 44.749%。见图 1。

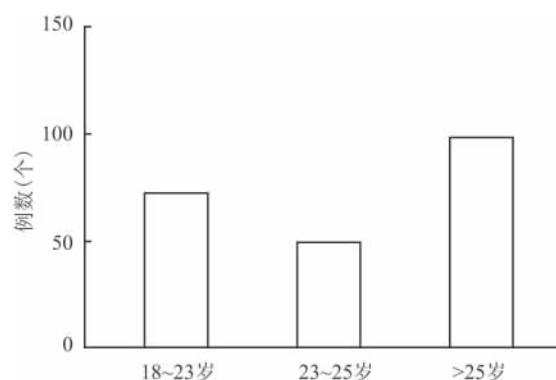


图 1 PCOS 各年龄段发病个数的柱状图分析

2.3 各组空腹、餐后胰岛素、LH、T 水平 NLP 组空腹、餐后胰岛素水平高于 N 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); LP 组空腹、餐后胰岛素水平高于 N 组, 但差异无统计学意义; LP 组 LH、T 较 N 组增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$) (见表 1)。

2.4 NLP 组 BMI 与 HOMA-IR 的相关性 NLP 组 BMI 与 HOMA-IR 呈正相关性 ($r = 0.423$, $P < 0.05$)。

表1 各组 BMI、空腹及餐后胰岛素、LH、T 水平 ($\bar{x} \pm s$)

项目	N 组 (n=63)	LP 组 (n=85)	NLP 组 (n=134)	F 值
BMI (kg/m ²)	22.83 ± 3.01	21.33 ± 1.52	27.85 ± 3.49	-
空腹胰岛素 (μIU/ml)	10.31 ± 3.95	10.48 ± 4.50	22.64 ± 12.34 **	64.073
餐后 2 h 胰岛素 (μIU/ml)	41.89 ± 23.70	58.28 ± 37.31	112.09 ± 68.75 **	48.168
LH (IU/L)	3.32 ± 3.07	11.64 ± 6.81 **	12.86 ± 9.63 **	34.796
T (nmol/L)	1.11 ± 0.47	2.01 ± 1.21 *	2.22 ± 3.67 **	3.932

与 N 组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

研究^[1]显示中心性肥胖的女性,PCOS 的风险增加。脂肪因子与代谢综合征的关系已经被广泛认同。Yildizhan et al^[2]的研究显示 PCOS 患者血清瘦素水平增高。杜娟等^[3]发现参与代谢调节的胃肠肽 Ghrelin 在 PCOS 患者血清中水平下降。宣蓉等^[4]也同样发现血清 Orexin A 水平在 PCOS 患者中减低。

219 例 PCOS 患者中,84 例患者的 BMI 正常。所以不能认为肥胖是导致 PCOS 的单纯性因素,卵巢功能的异常可能是 PCOS 的核心:① 研究^[5]显示 PCOS 患者的始基卵泡、初级和次级卵泡过度生长,该阶段卵泡发育依赖卵巢局部的生长因子系统;② 研究^[6]显示 PCOS 卵巢雄激素合成亢进,如用绒毛膜促性腺激素直接兴奋卵巢,证实 PCOS 的高雄激素来源于 17-羟孕酮和雄烯二酮;③ 卵巢局部的 IR 存在:卵巢含有介导胰岛素作用的信号蛋白和代谢酶。Rice et al^[7]发现 PCOS 卵巢组织调节糖代谢的胰岛素信号蛋白表达量和分布明显不同于正常卵巢;而且 PCOS 卵巢胰岛素受体自身磷酸化障碍,导致胰岛素调节糖代谢信号传导减弱。上述研究均提示 PCOS 卵巢本身存在 IR。全身作用胰岛素增敏剂包括双胍类和噻唑烷二酮类,对代谢异常有治疗作用,对于 PCOS 患者可以改善月经,增加周期正常率、排卵率和妊娠率;增加促排卵成功率和体外受精及胚胎移植的受精成功率,同时降低卵巢过度刺激综合征的发生率。在本研究调查的这些患者中首诊排斥使用二甲双胍患者为 78 例,这就需要医师在临

床工作中开展有效的患者教育。

因为 PCOS 的社会、家庭危害,很多研究已经把目光放到了青春期前,并发现阴毛早现的女孩,青春期后有 45% 会成为多囊卵巢患者。西班牙巴塞罗那大学附属医院儿科内分泌科曾对 38 例低出生体重合并阴毛早现进行历时 7 年的随机开放性研究(8~15 岁),分为早期治疗组(8~12 岁应用二甲双胍)和晚期治疗组(13~14 岁应用二甲双胍),发现晚期治疗组 PCOS 发生率高。本研究中提供阴毛早现病史仅为 5 例,大多数患者忽略了这一项体征,所以对于 PCOS 在青春期前的一些早期表现应进一步关注与探讨。

参考文献

- [1] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The androgen excess and PCOS society criteria for polycystic ovary syndrome: the complete task force report [J]. Fertil Steril 2009 91(2):456-88.
- [2] Yildizhan R, Ilham G A, Yildizhan B, et al. Serum retinol-binding protein 4, leptin, and plasma asymmetric dimethylarginine levels in obese and nonobese young women with polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril 2011 96(1):246-50.
- [3] 杜娟,王长江,胡红琳,等. 多囊卵巢综合征患者空腹血清 Ghrelin 水平变化及相关因素分析 [J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(2):178-81.
- [4] 宣蓉,胡红琳,方朝晖,等. 多囊卵巢综合征患者血清 Orexin A 水平变化及意义 [J]. 安徽医科大学学报 2014 49(2):218-21.
- [5] Webber L J, Stubbs S, Stark J, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary [J]. Lancet, 2003 362(9389):1017-21.
- [6] Wood J R, Ho C K, Nelson-Degrave V L, et al. The molecular signature of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells defined by gene expression profiling [J]. J Reprod Immunol, 2004 63(1):51-60.
- [7] Rice S, Christoforidis N, Gadd C, et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries [J]. Hum Reprod 2005 20(2):373-81.

Clinical features and pathogenesis of polycystic ovarian syndrome in 219 women

Luo Li, Hu Honglin, Wang Changjiang

(Dept of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the clinical features and pathogenesis of polycystic ovarian syndrome (PCOS).

Methods 219 PCOS women and 63 normal women were enrolled in this study as control group. 219 PCOS

◇ 经验与体会 ◇

2011 ~ 2013 年安徽省临床分离铜绿假单胞菌的耐药性分析

邵玉峰¹, 李家斌²

摘要 观察安徽省近 3 年来临床分离的铜绿假单胞菌(PA)对常用抗菌药物的耐药性变迁情况。PA 对阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率平均值为 15.3%、17.0%,对亚胺培南的耐药率平均值为 25.2%,对三代头孢菌素头孢噻肟、头孢曲松和头孢唑肟的耐药率为 42.0% ~ 55.0%;对头孢他啶、头孢吡肟、头孢曲松和头孢唑肟的耐药水平有显著提高($P < 0.05$)。PA 对三代头孢菌素的耐药性呈增高趋势,需引起临床重视。

关键词 铜绿假单胞菌;药物敏感试验;细菌耐药监测

中图分类号 R 378; R 496.54

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)04-0540-03

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)为假单胞菌属,是临床上常见的条件致病菌之一,广泛分布于自然界、人和动物机体皮肤及肠道中。老年体弱、小儿及免疫功能低下者易发生 PA 院内获得性感染。因易繁殖、易变异、易定植、天然耐药性强、耐药机制复杂,加之广谱抗菌药物的大量不合理使用、先进侵袭性诊疗技术的推广,造成 PA 感染和多重耐药现象日趋严重,给临床抗菌治疗带来极大困

难。该研究报道安徽省 40 所医院 2011 ~ 2013 年临床分离的 PA 耐药性变迁情况,旨在为临床积极防治 PA 感染提供参考。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2011 ~ 2013 年安徽省细菌耐药性监控中心收集的 40 所医院住院和门诊患者临床分离的 PA 菌株 1 018 株,剔除同一患者同一部位分离的重复菌株。

1.2 抗菌药物和培养基 用于检测药敏试验的抗菌药物分别是:阿米卡星(上海旭东海普药业有限公司)、庆大霉素(南京金陵制药厂)、哌拉西林/他唑巴坦(美国惠氏制药有限公司)、氨曲南(深圳市海滨制药有限公司)、头孢吡肟(深圳立健药业有限公司)、头孢他啶(英国葛兰素史克制药有限公司)、头孢噻肟(华北制药凯瑞特药业有限公司)、头孢曲松(上海罗氏制药有限公司)、头孢唑肟(哈药集团制药总厂)、左氧氟沙星(北京双鹤药业有限公司)、亚胺培南(美国 Merck 公司)、美罗培南(日本住友制药有限公司)和环丙沙星(广州南新制药有限公司)。药敏试验采用 Mueller-Hinton 琼脂(英国 OXOID 公司)作为培养基。

1.3 药敏试验 采用琼脂对倍稀释法,以金葡菌 ATCC 25923、大肠埃希菌 ATCC 25922、PA ATCC 27853 为质控菌株。药敏试验结果按 2013 版美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐标准分别判定

2015-02-22 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81172737)

作者单位:¹安徽医科大学第二附属医院感染病科,合肥 230601

²安徽医科大学第一附属医院感染病科,合肥 230022

作者简介:邵玉峰,男,博士,副教授,副主任医师;

李家斌,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: lijiaabin948@vip.sohu.com

women were divided into lean PCOS (LP) and non-lean PCOS groups (NLP). Medical history was collected and physical examinations were conducted. Sex hormones, serum glucose, blood lipid and other biochemical indexes were measured. Oral glucose tolerance tests were also done. We got the final results through analyzing statistical data. **Results** ① The prevalence of insulin resistance (IR) was 66.36% in the 219 PCOS women. ② Compared with the control group, fasting and postprandial insulin level were higher in group NLP ($P < 0.01$). ③ In group LP, the level of LH, T were significantly increased compared with the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** IR is not a simple factor of PCOS. Attention should be paid to ovarian function abnormality at the same time.

Key words polycystic ovary syndrome; obesity; insulin resistance