

- suppressing glycogen synthesis in neurons and its demise in progressive myoclonus epilepsy [J]. *Nat Neurosci*, 2007,10(11):1407-1413.
- [13] MAGISTRETTI P J, CHATTON J Y. Relationship between L-glutamate-regulated intracellular Na⁺ dynamics and ATP hydrolysis in astrocytes[J]. *J Neural Transm*, 2005,112(1):77-85.
- [14] PELLERIN L, BOUZIER-SORE A K, AUBERT A, et al. Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update[J]. *Glia*, 2007,55(12):1251-1262.
- [15] MAGISTRETTI P J. Role of glutamate in neuron-glia metabolic coupling[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009,90(3):875-880.
- [16] DENG G X, JIN L. The effects of vasoactive intestinal peptide in neurodegenerative disorders[J]. *Neurol Res*, 2017,39(1):65-72.
- [17] NEWINGTON J T, HARRIS R A, CUMMING R C. Re-evaluating metabolism in alzheimer's disease from the perspective of the Astrocyte-Neuron lactate shuttle model [J]. *J Neurodegener Dis*, 2013,2013:234572.
- [18] SUZUKI A, STERN S A, BOZDAGI O, et al. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation[J]. *Cell*, 2011,144(5):810-823.
- [19] NEWMAN L A, KOROL D L, GOLD P E. Lactate produced by glycogenolysis in astrocytes regulates memory processing[J]. *PLoS One*, 2011,6(12):e28427.
- [20] DICKSON L, FINLAYSON K. VPAC and PAC receptors: From ligands to function[J]. *Pharmacol Ther*, 2009,121(3):294-316.
- [21] WINZELL M S, AHRÉN B. Role of VIP and PACAP in islet function[J]. *Peptides*, 2007,28(9):1805-1813.
- [22] WASCHEK J A. VIP and PACAP: neuropeptide modulators of CNS inflammation, injury, and repair [J]. *Br J Pharmacol*, 2013,169(3):512-523.
- [23] NISHIMOTO M, MIYAKAWA H, WADA K, et al. Activation of the VIP/VPAC2 system induces reactive astrocytosis associated with increased expression of glutamate transporters[J]. *Brain Res*, 2011,1383(1383):43-53.

(收稿日期:2017-10-18 修回日期:2017-12-02)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.09.031

多囊卵巢综合征病因及治疗进展

左莉综述,傅亚均[△]审校

(重庆两江新区第一人民医院妇产科 401121)

[摘要] 多囊卵巢综合征是常见的妇科内分泌疾病,是一个多因素、复杂的内分泌失调性疾病。临床上表现为雄激素分泌过多、卵巢多囊性改变、排卵功能障碍。其临床表现呈多样性,且发病机制尚不明确,治疗方案也多样化,已成为当今生殖医学领域研究的热点、难点。本文就目前多囊卵巢综合征的诊治进展进行综述。

[关键词] 多囊卵巢综合征;病因;治疗;进展

[中图分类号] R711.75

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)09-1247-04

多囊卵巢综合征(PCOS)是常见的妇科内分泌疾病,是一个多因素、复杂的内分泌失调性疾病。也是当今生殖医学领域研究的热点、难点。临床上表现为雄激素分泌过多、卵巢多囊性改变、排卵功能障碍。研究证明 PCOS 是可以对妇女一生产生持续影响的遗传性疾病^[1]。临床上表现为闭经或者稀发月经,体型肥胖、多毛,面部痤疮,甚至不孕,同时伴有卵巢的多囊改变等。并且有很大的个体差异。据统计 PCOS 在育龄期女性中发病率为 5%~10%^[2]。瘦弱不孕患者中 80% 患有 PCOS^[3]。我国不孕症的患病率为 7%~10%,其中排卵障碍导致的不孕占 25%~35%^[4],而 PCOS 占无排卵性不孕症的 50%~70%,采用辅助生育技术助孕妇女中有 50% 患有 PCOS^[5]。近几年的研究证明 PCOS 除影响生殖功能外,还体现在代谢功能的异常,表现为胰岛素抵抗和高胰岛素血症,可增加子宫内膜癌、血脂异常、心血管疾病和 II 型糖尿病的风险。报道指出还可并发雄激素性脱发、睡眠呼吸暂停、抑郁、妊娠期高血压、先兆子痫、非酒精性脂肪性肝病等^[6]。严重影响妇女一生的健康。其明确的发病机制尚不明确,治疗方案也多样化,现将 PCOS 目前的病因研究及治疗进展综述如下。

1 PCOS 的病因

PCOS 疾病在 1844 年就已经被人们所了解,CHEREAU

和 ROKITANSKY 两位学者就已经发现卵巢在形态学方面的变化,1904 年,FRINDLEY 将其称作是囊性退化卵巢,1935 年,STEIN 和 LEVENTHAL 两位专家对双侧卵巢增大、多囊改变、多毛、肥胖、闭经的患者进行了一系列的研究,在当时将其称为 STEIN-LEVENTHAL 综合征。1950 年前后,MCARTHUR 等^[7]发现 PCOS 患者的黄体生成素(LH)呈上升趋势,而且这些患者雄激素增高是其最明显的特征,到 1960 年后,将这种表现称作是 PCOS。目前为止,仍不能准确地说明引发 PCOS 的具体因素,现阶段的研究发现,病因主要集中在以下几方面。

1.1 遗传因素 PCOS 发病表现为家族聚集性,被认为属于多基因疾病。因此,遗传因素是其病因学上一个主要因素。研究显示,PCOS 呈现出常染色体显性遗传或 X 染色体连锁显性遗传,患者家族内部出现这种疾病的可能性要大大超过一般的家族。有学者分析了与 PCOS 发病有关的候选基因,与其相关的基因提出了 37 个^[8]。高雄激素血症和(或)高胰岛素血症是 PCOS 家族成员同样患病的遗传学特征。与高雄激素血症相关的基因有:(1)17-羟化酶和 17,20-裂解酶基因;(2)芳香化酶基因;(3)胆固醇侧链裂解酶基因;(4)促卵泡激素基因;(5)促黄体生成基因。与高胰岛素血症有关的基因:(1)胰岛素基因;

(2)胰岛素受体基因;(3)胰岛素受体底物;(4)胰岛素样生长因子基因。迄今为止尚未发现特异的 PCOS 致病基因,因而得出 PCOS 更可能是多基因、多因素作用致病的结论。

1.2 环境因素 近几年的研究证明,地域、营养、生活方式等因素有时候可能成为 PCOS 的危险因素、易感因素。环境中的一些物质(如一次性塑料水杯等)通过直接或间接的方式进入人体,可以影响人体的激素代谢,从而打破人体雌雄激素平衡,推断其为 PCOS 发病的高危因素。环境内分泌干扰物已经被有些学者证实,卵巢和机体的代谢功能可能会被其扰乱,从而引起 PCOS 的发生。双酚基丙烷就是其中一类内分泌干扰物。它是一种雌激素增塑剂,在人们日常生活中被广泛使用,它具有微弱的雌激素作用。动物实验显示,双酚基丙烷能提高大多数动物卵巢雄激素的分泌量。而且 PCOS 患者中由于双酚基丙烷积累在体内,可以使身体内过多雄激素的清除减慢、减少,而且还可以引起胰岛素的抵抗。这些都提示体内有双酚基丙烷积累的女性可能会增加遭受 PCOS 的风险。PCOS 的发病还可追溯到胚胎发育阶段。有研究证明:女性胎儿如果在出生前处在高雄激素的子宫环境内,成年后较处在相对正常雄激素环境的女性胎儿将表现出 PCOS 的特征的概率会高很多。动物实验研究也证实此结论。有资料显示:PCOS 的患者通过加强体育锻炼,减轻体重,配合合理均衡的膳食,改变平时不健康的生活方式,可以使胰岛素抵抗和高雄激素血症得到改善,从而使患者的相关症状得到减轻、代谢功能得以改善、恢复正常月经,恢复排卵,甚至能成功妊娠。

1.3 高雄激素分泌 高雄激素血症是 PCOS 的基本内分泌特征。其高雄激素环境可以抑制卵泡发育、成熟,从而导致卵泡闭锁,使卵巢内雌二醇水平处于持续较低状态^[9]。PCOS 患者体内过多的雄激素主要是睾酮和雄烯二酮。在外周脂肪组织中雄烯二酮转化为雌酮,因而患者体内的雌酮水平高于雌二醇水平,雌酮水平的失调促使垂体促黄体生成素过量分泌,雌酮的负反馈作用使卵泡刺激素的分泌量降低显著,升高的促黄体生成素再次刺激卵巢产生雄激素,使雄激素水平逐步升高。卵泡刺激素的明显减少和高水平的雄激素状态,使卵泡发育到一定程度就停止了,从而导致卵泡成熟障碍、排卵障碍,最终导致 PCOS 形成。

1.4 肥胖 体质量指数大于或等于 25,称为肥胖。进食高糖高热量的饮食可以引起肥胖,同时还可以使其体循环游离脂肪酸的浓度增高,使血中胰岛素浓度受到影响,从而引起 PCOS 的发生。肥胖会降低激素结合球蛋白水平,增加雄激素和胰岛素的分泌以及胰岛素抵抗。研究发现,PCOS 患者体内的脂肪组织功能显著紊乱,脂肪组织产生一种叫做脂肪因子的分泌蛋白,在 PCOS 发生和发展中起重要作用^[10]。脂肪组织是人体内分泌激素的重要来源,其分泌的瘦素参与 PCOS 的发生与发展。其原因在于瘦素可以使机体对胰岛素的敏感性受到影响,从而可能导致胰岛素抵抗,最终促进 PCOS 的发生。有研究表明:PCOS 患者黄体生成素与瘦素释放的协同性改变,参与了 PCOS 无排卵性月经紊乱的形成。且流行病学调查显示,肥胖女性中大约 30% 的人患有 PCOS,而正常体质量的女性中患 PCOS 的仅占 5%^[11]。这说明肥胖与 PCOS 的发病密切相关,更进一步表明肥胖可能在 PCOS 的发病机制中发挥着重要的作用。

1.5 炎症 2001 年,有学者发现 PCOS 患者血清中 C 反应蛋白升高,随后的多项研究认为 PCOS 可能是一种慢性低度炎症。有学者对 PCOS 患者进行卵巢组织活检,结果可见大量的

巨噬细胞和淋巴细胞浸润^[12]。推测炎症细胞可导致胰岛素抵抗和高雄激素血症,从而推断 PCOS 与炎症反应有关。同时有临床治疗也证明:使用胰岛素增敏剂后,血清中的炎症细胞受到抑制和降低,进一步证实 PCOS 与炎症反应有关。但具体是哪些炎症细胞因子及作用机制均不明确,仍需大样本调查与研究。肥胖可引起细胞因子及炎症因子分泌异常,对肥胖型青春期 PCOS 患者进行血液检查发现,血液中瘦素、肿瘤坏死因子-d、超敏 C 反应蛋白等指标均增高显著,这些因子共同作用使胰岛素抵抗加重,导致卵泡的发育受到影响,最终引起排卵障碍^[13]。

1.6 青春期发育亢进 青春期是下丘脑-垂体-卵巢轴发育成熟的过渡阶段,此阶段开始启动时,机体中枢性负反馈抑制状态解除,GnRH 开始呈脉冲式释放,由于对外周激素的不正常反馈,导致产生过量的雄激素,部分青春期少年出现月经稀发、高雄激素血症表现、B 超见卵巢多个卵泡等现象,与 PCOS 症状十分相似。提示 PCOS 的发生可能与青春期生长发育亢进有关。

1.7 其他因素

1.7.1 月经来潮过早 研究表明,月经来潮过早是青春期 PCOS 的高危因素。Logistic 回归分析显示,对 PCOS 患者来说月经来潮时间相对较晚是一种保护^[14]。统计显示,62% 的 PCOS 患者起病于月经初潮,实际上,有可能在儿童的晚期时候肾上腺功能初现时就已经埋下了高雄激素的“种子”^[15]。

1.7.2 出生时低体质量 有学者研究发现,出生低体质量的青春期女孩与同龄正常女孩相比较,青春期女孩人群的排卵率是显著下降的^[16]。

2 PCOS 的诊断标准

尽管人们对于 PCOS 的研究已经持续了近一个世纪,然而,其具体的致病病原以及发生机制还没有完全明确。当前,国际上较为认同的是于 2003 年在荷兰鹿特丹的专家会议所达成的一致意见,即鹿特丹标准^[17]。目前,全球均参照此标准应用于 PCOS 的诊断。以下 3 条中如果有 2 条符合,同时排除了其他高雄激素疾病,可以诊断为 PCOS。具体标准如下:(1)临床上表现为无排卵或稀发排卵;(2)临床上有高雄激素血症和(或)有高雄激素的表现;(3)超声显示有卵巢多囊改变,卵巢体积大于 10 mL,和(或)一侧或双侧卵巢有 12 个以上直径为 2~9 mm 的卵泡。

3 治疗方法

3.1 一般治疗 由于 PCOS 发病与环境因素及肥胖关系很大,所以调整生活方式尤为重要,禁烟酒,肥胖患者加强运动,减少高糖、高脂肪的摄入,控制体质量于一个合理的范围,同时降低血脂,使机体胰岛素敏感性得到提高,减少胰岛素抵抗,抑制雄激素的产生,同时配合调整月经周期,促进排卵,减轻月经紊乱、多毛、痤疮等症状,为患者创造受孕条件,同时还可减少未来动脉硬化和心血管病的风险^[18]。

3.2 调节月经周期

3.2.1 口服避孕药 口服避孕药是最常见的治疗药物,其作用有:(1)能够将月经调整到一个规则的时间段内;(2)减少 LH 的分泌,从而降低雄激素的分泌量;(3)减少子宫内膜过度增生而导致的癌变;(4)提升性激素结合球蛋白的水平,减少游离的睾酮;(5)明显改善多毛和痤疮的症状。常用的口服避孕药有炔雌醇环丙孕酮片(达英-35),去氧孕烯炔雌醇片(妈富隆),屈螺酮炔雌醇片(优思明)。这 3 种药物均含有雌激素和孕激素,而且孕激素有降低雄激素的作用,资料证明达英-35

所含环丙孕酮降雄作用最强。故高雄血症 PCOS 患者口服避孕药首推达英-35。

3.2.2 孕激素后半期疗法 月经后半期加入孕激素的治疗方法。青春期女性月经不规律者适合此方案。孕激素可使子宫内膜萎缩,引起周期撤退性出血,从而调整月经周期于规定时间内,同时还保护了子宫内膜。孕激素对于高 LH 分泌有抑制作用,从而达到恢复排卵的功效。常用的种类有:甲羟孕酮、黄体酮、地屈孕酮。

3.3 抗雄激素治疗 对于雄激素分泌过多患者,首选醋酸环丙孕酮。醋酸环丙孕酮是人工合成的 17-羟孕酮类衍生物,抗雄激素的活性很强。目前首推药物为达英-35。具体用法:月经周期第 3~5 天开始口服达英-35,每日 1 次,每次 1 片连服 21 d,建议睡觉前服用以减轻不良反应。停药后下次月经周期第 3~5 天又开始同前服用,重复 3~6 个疗程。如果在治疗 6 个疗程后,雄激素仍未降至正常,需联合其他药物治疗。其次是螺内酯:是一种醛固酮拮抗剂,可以与睾酮竞争毛囊雄激素,从而降低体内雄激素。用法:每次 20 mg,口服,3 次/天,每天最大剂量可达到 200 mg,连续服用 3~6 个月。降雄药物还有氟他胺及非那雄胺,临床少用。

3.4 高胰岛素血症和胰岛素抵抗治疗 资料显示,近 36.5% 的 PCOS 患者存在着胰岛素抵抗^[19]。而伴有胰岛素抵抗的 PCOS 患者中,有 65%~81% 存在着脂代谢的异常^[20]。PCOS 患者伴有肥胖的,一般都有胰岛素抵抗,临床上普遍应用胰岛素增敏剂进行治疗。二甲双胍和格列酮分别属于双胍类和噻唑烷二酮类的降血糖药物,能增强胰岛素的效能。具体的用法如下。(1)二甲双胍:该药主要是通过降低患者血糖,增加胰岛素敏感性和改善颗粒细胞功能,实现减轻患者体质量、恢复月经与排卵。500 mg,每日 2 次或 3 次,1 000~1 500 mg/d,治疗 3~6 个月。Meta 分析表明,在降低雄激素水平和治疗胰岛素抵抗的临床应用中,达英-35 和二甲双胍联合应用优于两者单独使用^[21]。另一项荟萃分析表明,二甲双胍辅助生活方式调整策略相比单纯生活方式调整在治疗 PCOS 肥胖人群中效果更好。同时有研究证实,二甲双胍可改善排卵率及妊娠率。对行 IVF 前的 PCOS 患者,二甲双胍还能明显降低卵巢过度刺激综合征的发生^[22]。基于以上优点,二甲双胍已成为目前治疗 PCOS 的一线药物,广泛应用于临床。采用二甲双胍和克罗米芬联合治疗,能弥补克罗米芬药物在妊娠中的缺陷。(2)格列酮:可以改善卵巢的微环境,治疗胰岛素抵抗,同时还可恢复卵巢的排卵功能。而且还可以改善患者血脂代谢的异常,预防动脉粥样硬化的形成,从而降低心血管疾病的发生。由于动物实验表明其可以导致胎儿成熟障碍,所以在使用时应注意其安全性。

3.5 促排卵治疗 对于有生育要求患者,若雄激素降至正常、胰岛素抵抗得到改善,则可以促排卵治疗。常用药物如下。(1)枸橼酸氯米芬(CC):PCOS 促排卵首选药物是氯米芬,它是类固醇类的抗雌激素制剂,能够减少细胞内的受体数量,能诱导下丘脑释放促性腺激素释放激素,提升卵泡刺激素(FSH)水平。从而促进卵泡的发育。研究已证实 PCOS 患者长期内分泌失调可引起子宫内膜容受性降低,所以在促排卵的同时可加用补佳乐促进子宫内膜生长,以对抗克罗米芬的抗雌激素作用,从而提高受孕率。(2)促性腺激素:适用于抵抗 CC 的患者。这些药物能够提升排卵率和妊娠率,然而由于对卵巢刺激过度,所以发生卵巢过度刺激综合征及多胎的概率也大大上升。临床使用应谨慎。(3)来曲唑:是一种甾体类芳香化酶抑

制剂,可以使芳香化酶的活性受到抑制,阻碍雄激素向雌激素转化,使机体内雌激素水平得到降低,从而解除雌激素对下丘脑垂体的负反馈作用,继而促进卵泡的发育成熟,恢复卵巢的排卵功能。

3.6 手术治疗 手术是采用腹腔镜下卵巢打孔的技术来实现。对于药物治疗效果无效的患者,则应采用激光打孔以及电凝打孔的手术方法来治疗。具体方法如下。(1)电针或激光:深 8 mm,直径 2 mm;(2)功率:30 W;(3)每侧打孔个数:一般建议 4 个为好,也可根据患者卵巢大小个体化选择,但是打孔个数不宜过多;(4)时间:每打一孔控制在 5 s 内^[17]。这种办法破坏了卵巢的间质,使血清中的雄性激素水平降低,间接调节了垂体-卵巢轴,进而促进排卵,增加妊娠机会。腹腔镜下卵巢打孔术简单安全,创伤小,并发症少,患者易接受。研究证明对于耐 CC 的 PCOS 不孕者,是一种有效的治疗方法。

3.7 辅助生殖技术 临床常用的方法是体外受精-胚胎移植(IVF-ET)及未成熟卵母细胞的体外成熟(IVM)。前者 OHSS 发生率高,而 IVM 在临床治疗过程中能完全避免卵巢过度刺激综合征,目前是能让 PCOS 患者直接受孕的新治疗方法。

4 中医治疗

近年来,中医治疗 PCOS 患者进展迅速。现代中医依据月经周期处于经前期、经间期、经后期的不同分别给药,在临床上对于 PCOS 的治疗取得了良好的效果。坤泰胶囊是一种含有多种中药成分的纯中药制剂,对机体内各种激素如卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇、T 水平具有很好的内源性调节作用,因而能较好改善卵巢功能,促进排卵,同时还可用于卵巢早衰的预防^[23]。有学者采用坤泰胶囊联合达英-35 治疗 PCOS 患者,大大改善其生殖内分泌指标,明显降低雄激素水平,事实证明坤泰胶囊能有效地治疗 PCOS^[24]。近年来,国内学者采用电针胰俞穴和三阴交穴,电针中极、关元、子宫穴和三阴交穴,配合药物治疗发现可有效抑制外周雄激素水平,降低胰岛素抵抗,从而改善排卵功能^[25]。

参考文献

- [1] SIRMANS S M, EPIDEMIOLOGY P K. Diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome[J]. Clin Epidemiol, 2014, 6(12): 1-13.
- [2] YILDIZ B, BOZDAG G, YAPICI Z, et al. Prevalence phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria[J]. Hum Reprod, 2012, 27(10): 3067-3073.
- [3] MAKJED A K, SHERBJNV M E, ELKABARJTY R. Assessment of ovarian stromal blood flow after metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(4): 883-891.
- [4] 李荣香, 刘春玲, 李燕. 206 例不孕症患者应用子宫输卵管碘油造影的效果观察[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(12): 1655-1656.
- [5] 林秀英, 冯丽华. 多囊卵巢综合征病因学研究进展[J]. 吉林医学, 2008, 29(12): 973-975.
- [6] SHAFIEE M N, KHAN G, ARIFFIN R, et al. Preventing endometrial cancer risk in polycystic ovarian syndrome(PCOS) women: could metformin help? [J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(1): 248-253.
- [7] 凌江芬. 多囊卵巢综合征的诊治进展[J]. 中外医学研究,

- 2015,13(30):161-163.
- [8] CHEN Z J,ZHAO H,HE L,et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16. 3,2p21 and 9p33. 3[J]. Nat Genet,2011,43(1):55-59.
- [9] LUND L H,SVENBLAD B,MELHUS H,et al. Association of spironolactone use with All-Cause mortality in heart failure a propensity scored cohort study[J]. Circ Heart Fail,2013,6(2):174.
- [10] 陆新虹,罗佐杰. 多囊卵巢综合征与新型脂肪因子关系的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志,2015(4):269-272.
- [11] BARR S,HART K,REEVES S,et al. Habitual dietary intake,eating pattern and physical activity of women with polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Clin Nutr,2011,65(10):1126-1132.
- [12] REPACI A,GAMBINERI A,PASQUALI R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome [J]. Mol Cell Endocrinol,2011,335(1):30-41.
- [13] ANDERSON A D,SOLORZANO C M,MCCARTNEY C R. Childhood obesity and its impact on the development of adolescent PCOS[J]. Semin Reprod Med,2014,32(3):202-213.
- [14] DE FARIA F R,GUSMAO L S,DE FARIA E R,et al. Polycystic ovary syndrome and intervening factors in adolescents from 15 to 18 years old[J]. Rev Assoc Med Bras,2013,59(4):341-346.
- [15] 蒯国林. 达因-35 治疗多囊卵巢综合征疗效分析[J]. 中国医药指南,2008,6(23):130-131.
- [16] IBANEZ L,LOPEZ-BERMEJO A,DIAZ M,et al. Endocrinology and gynecology of girls and women with low birth weight[J]. Fatal Diagn Ther,2011,30(4):243-249.
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.09.032
- [17] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组. 多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识[J]. 中华妇产科杂志,2008,43(7):553-555.
- [18] 卢永军,阮祥燕,田玄玄,等. 多囊卵巢综合征综合治疗疗效的评价[J]. 首都医科大学学报,2013,34(4):525-529.
- [19] SAGHAFI A M,PIROUZPANAH S,EBRAHIMI M M,et al. Lipid profile in relation to anthropometric indices and insulin resistance in overweight women with polycystic ovary syndrome[J]. Health Promotion Perspectives,2013,3(2):206-216.
- [20] BARGIOTA A,DIAMANTI-KANDARAKIS E. The effects of old,new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS[J]. Ther Adv Endocrinol Metab,2012,3(1):27-47.
- [21] 郭勇,肖青,刘妍,等. 达英-35 与二甲双胍治疗多囊卵巢综合征疗效 Meta 分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2010,26(11):845-848.
- [22] MAYER S B,EVANS W S,NESTLER J E. Polycystic ovary syndrome and insulin:our understanding in the past,present and future [J]. Womens Health (Lond Engl),2015,11(2):137-149.
- [23] 郭玉杰. 二甲双胍联合达英-35 对多囊卵巢综合征患者内分泌及排卵的影响[J]. 慢性病学杂志,2010,12(10):1235,1237.
- [24] 刘春玲. 达英-35 联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者内分泌代谢紊乱的治疗作用研究[J]. 现代预防医学,2011,38(13):2682-2683.
- [25] 陈鹏典,杨卓欣,刘芳,等. 针灸治疗多囊卵巢综合征的实验研究进展[J]. 中国医药导报,2016,13(12):49-52.

(收稿日期:2017-10-01 修回日期:2017-12-26)

依鲁替尼治疗套细胞淋巴瘤的研究进展

何虹秀 综述,李晓明[△],邢宏运 审校

(西南医科大学附属医院血液内科,四川泸州 646000)

[摘要] 套细胞淋巴瘤(MCL)是一类具有独立特征的侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤,该病发展迅速,传统化疗难以治愈,具有侵袭性及惰性淋巴瘤特征,其治疗是临床医师面对的难点,近年来,随着新型药物的研发,为 MCL 的治愈迎来了新的曙光。依鲁替尼,作为第一个应用于临床研究的口服布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂,通过阻断 B 细胞受体信号传导,发挥抗癌作用,在 MCL 治疗中展现出显著的疗效,为 MCL 患者的治愈带来了新的转机,有望在将来从根本上改变 MCL 的治疗模式。现就依鲁替尼治疗 MCL 的作用机制、临床疗效及 MCL 对依鲁替尼治疗耐药机制的产生等进行综述。

[关键词] 套细胞淋巴瘤;依鲁替尼;治疗;进展

[中图法分类号] R453.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)09-1250-04

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)中的一个独立类型,具有特有的生物学行为、病理特性及临床特点^[1]。占 NHL 的 3%~10%,主要累及老年人(60~65 岁),男女发病率约为 2:1^[2]。发病时通常即为晚期(Ann Arbor stage III~IV),最常累及淋巴结,其次为脾和骨髓^[1]。从生物学方面来说,MCL 是以

t(11;14)(q13;q32)异位及 CCND1 过度表达为遗传学特征,起源于骨髓中的前 B 细胞,经历两种不同的分子机制,分为两种不同的临床亚型。一种是起源于不进入滤泡生发中心的幼稚 B 淋巴细胞,转录因子 SOX11 高表达,无或少免疫球蛋白重链基因可变区(IGHV)的体细胞突变,呈侵袭性,另一种进入滤泡生发中心,SOX11 表达阴性,IGHV 体细胞高突变,更易侵