

- itor type 1 is a potential target in renal fibrogenesis[J]. *Kidney Int*, 2000, 58(5):1841-1850.
- 13 Zhang G, Kernan KA, Collins SJ, et al. Plasmin(ogen) promotes renal interstitial fibrosis by promoting epithelial to mesenchymal transition: role of plasmin activated signals. [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(3):846-859.
- 14 Lee EA, Seo JY, Jiang Z, et al. Reactive oxygen species mediate high glucose-induced plasminogen activator inhibitor-1 up regulation in mesangial cells and in diabetic kidney[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(5):1762-1771.
- 15 Han JY, Kim YJ, Kim L, et al. PPAR gamma agonist and angiotensin II receptor antagonist ameliorate renal tubulointerstitial fibrosis[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(1):35-41.
- 16 Gore-Hyer E, Shegogue D, Markiewicz M, et al. TGF-beta and CTGF have overlapping and distinct fibrogenic effects on human renal cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283(4):F707-716.
- 17 Ha H, Oh EY, Lee HB. The role of plasminogen activator inhibitor 1 in renal and cardiovascular diseases. [J]. *Nat Rev Nephrol*. 2009, 5(4):203-211.
- 18 Okada H, Watanabe Y, Kikuta T, et al. Bradykinin decreases plasminogen activator inhibitor-1 expression and facilitates matrix degradation in the renal tubulointerstitium under angiotensin-converting enzyme blockade[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(9):2404-2413.
- 19 Finth A, Sebe A, Masszi A, et al. Angiotensin II activates plasminogen activator inhibitor-1 promoter in renal tubular epithelial cells via the AT1 receptor[J]. *Acta Physiol Hung*, 2007, 94(1-2):19-30.
- 20 Brown NJ, Bradford J, Wang Z, et al. Modulation of angiotensin II and norepinephrine-induced plasminogen activator inhibitor-1 expression by AT1a receptor deficiency[J]. *Kidney Int*. 2007, 72(1):72-81.
- 21 Fujisawa G, Okada K, Muto S, et al. Spironolactone prevents early renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(4):1493-1502.
- 22 田雪飞,唐功耀,谌贻璞. 内皮素受体拮抗剂对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的保护作用[J]. *中华医学杂志*, 2003, 83(6):510-514.
- 23 Matsuo S, Lopez-Guisa JM, Cai X, et al. Multifunctionality of PAI-1 in fibrogenesis: evidence from obstructive nephropathy in PAI-1-overexpressing mice[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(6):2221-2238.
- 24 Nakamura S, Nakamura I, Ma L, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the angiotensin type1 receptor in vivo [J]. *Kidney Int*, 2000, 58(1):251-259.
- 25 Haraguchi M, Border WA, Huang Y, et al. T-PA promotes glomerular plasmin generation and matrix degradation in experimental glomerulonephritis [J]. *Kidney Int*, 2001, 59(6):2146-2155.
- 26 Eddy AA. Serine proteases, inhibitors and receptors in renal fibrosis [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(4):656-664.
- 27 Lassila M, Fukami K, Jandeleit-Dahm T, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 production is pathogenetic in experimental murine diabetic renal disease [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(6):1315-1326.
- [收稿日期 2010-05-17][本文编辑 谭毅韦颖]

新进展综述

多囊卵巢综合征患者子宫内膜非典型增生的研究进展

刘妮平, 潘海花(综述), 马刚(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院妇产科

作者简介: 刘妮平(1976-), 女, 研究生, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤。E-mail: nizi007@163.com

[摘要] 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是与女性生殖和代谢相关的常见内分泌障碍性疾病, 各种内分泌激素通过子宫内膜受体或(和)受体结合发挥作用, 使PCOS患者子宫内膜可能表现为分泌期反应不良、单纯性增生、复杂性增生、不典型性增生甚至癌变等。PCOS对子宫内膜的影响机理的研究是国外近年研究的热点之一。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 子宫内膜非典型增生

[中图分类号] R 711.75 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)01-0088-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.01.38

Research progress of atypical endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovary syndrome LIU Ni-ping, PAN Hai-hua, MA Gang. Department of Obstetrics and Gynaecology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] The polycystic ovary syndrome (PCOS) is a familiar endocrine obstacle disease which related to

万方数据

female reproduction and metabolism. Various endocrine hormone which interacted with or/and combined with endometrial receptors may make the endometrium of patients with PCOS manifested as abnormal secretory phase, simple endometrial hyperplasia, complex endometrial hyperplasia, atypical endometrial hyperplasia, even adenocarcinoma. The research on the effect mechanism of PCOS on endometrium is a hot spot of study at abroad in recent years.

[Key words] Polycystic ovary syndrome (PCOS); Atypical endometrial hyperplasia

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是由女性生殖内分泌和代谢功能异常导致的排卵障碍性疾病, 在生育年龄妇女中患病率约 3.4% ~ 6.8%^[1], 在无排卵的不孕症患者中约占 70%, PCOS 临床表现呈高度异质性和复杂性。研究发现, PCOS 内分泌及代谢方面的异常对子宫内膜有不良影响^[2], 表现为分泌期反应不良、单纯性增生、复杂性增生、不典型性增生 (atypical endometrial hyperplasia, AEH) 甚至癌变等。本文对 PCOS 患者 AEH 的研究进展进行文献综述。

1 PCOS 患者 AEH 的发病机理

1.1 分子生物学与 PCOS 患者子宫内膜病变的相关机理

PCOS 患者常表现为无排卵性月经及高雌激素状态。而在子宫内膜局部, 游离雌激素的浓度可能高于循环中的游离雌激素浓度。有研究表明, 子宫内膜局部硫酸酯酶 (雌激素活化酶) 活性增加, 磺基转移酶 (雌激素灭活酶) 活性降低, 17 β -羟基类固醇脱氢酶 1 型 [作用是促进雌酮 (E1) 转化为雌二醇 (E2)] 表达增加, 而 2 型 (促进 E2 转化为 E1) 表达无改变^[3]。子宫内膜长期受 E2 刺激而处于增殖期, 同时缺乏 E1 的对抗, 使子宫内膜不向分泌期转化, 从而使子宫内膜出现过度生长、不规则流血、增生性改变甚至癌变。LaZovic 等^[4]研究发现, 肥胖妇女的瘦素水平均较非肥胖妇女明显升高; 在肥胖妇女中 PCOS 组血清瘦素水平高于对照组。瘦素与胰岛素关系密切, 瘦素对胰岛素具有双重调节作用, 一方面通过下丘脑和垂体促进胰岛素和 IGF-I 的产生和释放。另一方面在外周组织拮抗胰岛素的作用下参与 IR 的进一步发展。子宫内膜是循环瘦素作用的靶器官, 国外学者研究表明瘦素与其受体结合后通过 Janus 激酶-一信号转导和转录激活子 (JAK/STAT) 路径, 促使细胞外信号调节激酶 (ERK) 和蛋白激酶 B (PKB 或 AKT) 磷酸化, 从而启动了这两个与细胞增殖相关的关键信号传导途径, 促进子宫内膜细胞增殖。由此认为, 瘦素及其受体在子宫内膜癌发病过程中起到重要作用^[5]。国外研究表明, bcl-2 在 PCOS 子宫内膜中表达较高。PCOS 通过 bcl-2 抑制凋亡促进子宫内膜的异常增生甚至发展为癌变的可能机理是雌激素长期的持续刺激, 使 PCOS 子宫内膜 ER 表达上调。雌激素对局部子宫内膜的调节作用增强, bcl-2 的表达增高, 而 bax 的表达无改变。bcl-2 与 bax 形成更多的异源二聚体, 从而抑制 PCOS 的子宫内膜凋亡。PCOS 子宫内膜长期不脱落, 临床上出现月经稀发、闭经, 甚至子宫内膜癌^[6], 其过程中可能还有其他因子的参与, 具体机理还待进一步研究。

1.2 PCOS 患者胰岛素抵抗与子宫内膜病变的相关机理

近年许多代谢方面的研究表明, PCOS 患者存在胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)。由 IR 引起的代谢性高胰岛素血症

在 PCOS 病生理改变中发挥重要作用, 并且越来越多的证据表明, IR 和其相伴随的高胰岛素血症在子宫内膜病变中起着一定的作用。有资料显示, PCOS 中 50% ~ 70% 患者伴有 IR^[7]。胰岛素作为一种多功能的蛋白质激素, 除有调节糖代谢的作用外, 其促生长作用也已为越来越多的实验证明。研究发现, IR 与 PCOS 患者子宫内膜增生存在很高的一致性。一般认为, PCOS 患者子宫内膜增生性病变主要与其长期不排卵, 使子宫内膜长期处于雌激素环境中有关, 但目前也有文献报道 IR 可造成子宫内膜增厚^[8]。Iatrakis G 研究提示 PCOS 患者伴有高胰岛素血症时, 升高的胰岛素可能通过刺激子宫内膜细胞生长致使子宫内膜异常增生甚至癌变。文献报道^[9,10] PCOS 患者子宫内膜癌发生率是正常人群 10 倍, 年轻子宫内膜癌患者中有 19% ~ 25% 患有 PCOS, 并指出患 PCOS 时发生内膜癌的可能性是正常年轻妇女的 4 倍, 以 IR 为主的 2 型糖尿病患者患子宫内膜癌的相对危险性是正常人 3 ~ 4 倍, 另外 IR 还能加速子宫内膜癌的恶化与发展。PCOS 患者代谢及内分泌变化很复杂, IR 可影响体内雌、雄激素合成代谢, 并影响 IGF、IGFBP 的水平, 造成子宫内膜异常增生, IR-高胰岛素血症自身也可促进细胞增殖并可导致基因的表达异常, 在子宫内膜病变过程中可能也起到了重要的作用。

2 二甲双胍联合达英-35 在治疗 PCOS 合并 AEH 患者中的应用

二甲双胍是双胍类降糖药, 双胍类药物主要作用在于通过肝细胞膜 G 蛋白恢复胰岛素对酰基酸环化酶活性的抑制作用, 以减少肝糖原的异生及肝脏葡萄糖的输出, 促进肌细胞葡萄糖的无氧酵解, 增加肌肉等外周组织对葡萄糖的摄取与利用。对胰腺 B 细胞分泌胰岛素无直接影响^[11]。二甲双胍用于治疗 PCOS, 可以改善内分泌及代谢紊乱, 降低血胰岛素水平, 增加胰岛素敏感性, 降低游离睾酮、LH 及 GnRH 诱导的 17-OHP, 增加 SHBG、HDL, 改善月经, 恢复排卵或协助促排卵, 甚至妊娠。达英-35 为口服避孕药 (结合 COC, 每片含醋酸环丙孕酮 2 mg 和炔雌醇 35 g) 可竞争双氢睾酮受体, 抑制 5 α -还原酶活性, 并抑制促性腺激素分泌而减少卵巢雄激素的生成, 是 PCOS 常见的治疗方法之一。较多的研究表明应用结合口服避孕药 (COC) 可减少 PCOS 卵巢体积和改善超声所显示的基质高密度回声状况, 减少卵巢和肾上腺雄激素的分泌, 降低血中总睾酮; 但是有些学者观察到 COC 在减少雄激素的同时并不能改善 PCOS 的胰岛素抵抗状态, 不能改善甚至恶化与 PCOS 有关的脂代谢紊乱^[12]。有文献报道^[13] 二甲双胍联合达英-35 可有效改善 PCOS 患者内分泌代谢紊乱, 使卵巢对促排卵药物的敏感性增加, 从而提高排卵

率及临床妊娠率。达英-35 含有醋酸环丙孕酮及炔雌醇,可使子宫内膜萎缩,抑制内膜增殖,从而预防和治疗子宫内膜增殖症,降低 PCOS 患者远期子宫内膜癌发病风险。两者联合用药在一定程度上既缓解 PCOS 患者的多毛等高雄激素症状,改善了患者的高胰岛素抵抗,又有可能减少 PCOS 患者后期并发症,从而预防和治疗子宫内膜增殖症,降低 PCOS 患者远期子宫内膜癌发病风险,在纠正高雄激素血症的同时改善了胰岛素抵抗,应该是治疗 PCOS 合并 AEH 患者的药物治疗的理想方案,值得进一步推广。

参考文献

- 1 Lane DE. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis[J]. Obstet Gynecol Surv, 2006, 61(2): 125-135.
- 2 Navaratnarajah R, Pillay OC, Hardiman P. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer [J]. Semin Reprod Med, 2008, 26(1): 62-71.
- 3 Leon L, Bacallao K, Gabler F, et al. Activities of steroid metabolic enzymes in secretory endometria from untreated women with Polycystic Ovary Syndrome[J]. Steroids, 2008, 73(1): 88-95.
- 4 LaZovic G, Radivojevic U, Milicevic S, et al. Influence of adiposity on leptin, LH and androgen levels in lean, overweight and obese PCOS patients[J]. Int J Fertil Womens Med, 2007, 52(2-3): 82-88.
- 5 Sharma D, Saxena NK, Vertino PM. Leptin promotes the proliferative response and invasiveness in human endometrial cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways[J]. Endocr Relat Cancer, 2006, 13(2): 629-640.
- 6 Villavicencio A, Bacallao K, Gabler F, et al. Dereglulation of tissue homeostasis in endometria from patients with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia[J]. Gynecol Oncol, 2007, 104(2): 290-295.
- 7 Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus[J]. Fertil Steril, 2002, 77(6): 1095-1105.
- 8 Iatrakis G, Tsionis C. Polycystic ovarian syndrome, insulin resistance and thickness of the endometrium[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006, 127(2): 218-221.
- 9 Kacalska O, Krzyzowska-Sendrakowska M, Milewicz T, et al. Molecularaction of insulin-sensitizing agents[J]. Endokrynol Pol, 2005, 56(3): 308-313.
- 10 Berstein LM, Kvatchevskaya JO, Poroshina TE. Insulin resistance, its consequences for the clinical course of the disease, and possibilities of correction in endometrial cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2004, 130(11): 687-693.
- 11 Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles. and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized. double-blind placebo-controlled 6-month trial. followed by open. long-term clinical evaluation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(1): 139-146.
- 12 李霞, 蔡霞, 杜红, 等. 复方醋酸环丙孕酮、二甲双胍对多囊卵巢综合征患者血清瘦素、胰岛素水平的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2008, 31(7): 821-823.
- 13 杨海燕, 叶碧绿, 赵军招, 等. 二甲双胍联合复方醋酸环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征不育于患者促排卵疗效的影响[J]. 生殖医学杂志, 2005, 14(6): 325-328.

[收稿日期 2010-03-11][本文编辑 黄晓红 吕文娟]

新进展综述

幽门螺杆菌耐药现状及临床治疗对策

谢昆华(综述), 农兵(审校)

作者单位: 538021 广西, 防城港市防城区人民医院消化内科

作者简介: 谢昆华(1964-), 男, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 消化道疾病的临床诊治。E-mail: kunhua_xie@163.com

[摘要] 随着治疗根除幽门螺杆菌(Hp)抗生素的广泛使用, 中国 2006~2010 年间幽门螺杆菌(Hp)对甲硝唑、克拉霉素、阿莫西林的耐药率逐年上升。治疗上强调地区化、个体化、序贯疗法和四联方案延长疗程法等, 应用呋喃唑酮、四环素和喹诺酮类(如左氧氟沙星和莫西沙星)抗生素, 采取时间间隔 3~6 个月的治疗策略能提高幽门螺杆菌的根除率。

[关键词] 幽门螺杆菌; 抗生素; 耐药; 治疗

[中图分类号] R 376.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)01-0090-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.01.39

Present situation of drug resistance and the countermeasure of clinical treatment of Helicobacter pylori XIE Kun-hua, NONG Bing. Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Fangcheng District, Guangxi 538021, China

万方数据