

· 论 著 ·

# 盐酸小檗碱对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的疗效及对血浆颗粒蛋白前体水平的影响

吕霄, 陈焯, 翁慧男, 夏建红

广东省妇幼保健院妇女保健科, 广东 广州 511442

**摘要:** **目的** 探讨盐酸小檗碱(黄连素)治疗多囊卵巢综合征(PCOS)伴胰岛素抵抗(IR)患者的临床疗效及对血浆颗粒蛋白前体(PGRN)水平的影响。**方法** 选择2017年1月至2018年6月100例于广东省妇幼保健院妇科及妇保科就诊的胰岛素抵抗型PCOS(PCOS-IR)患者作为研究对象,根据随机数字表法将患者分为黄连素组(35例)、二甲双胍组(35例)及对照组(30例),对照组患者于月经周期或撤药性出血第2~5天开始口服炔雌醇环丙孕酮,黄连素组患者在对照组的基础上加服黄连素,二甲双胍组患者在对照组的基础上加服二甲双胍,21 d为1个疗程,三组均治疗3个疗程。比较三组治疗前后血浆PGRN、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、空腹胰岛素(FINS)、空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2hPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、LH/FSH、睾酮(T)、体质指数(BMI)等指标水平。通过电话随访1年,记录三组排卵率及妊娠率。**结果** (1)BMI水平:三组治疗后与治疗前比较均明显下降( $P < 0.05$ )。(2)血浆PGRN水平:二甲双胍组及黄连素组治疗后较治疗前降低( $P < 0.05$ ),对照组治疗前后无变化( $P > 0.05$ ),黄连素组治疗后低于二甲双胍组( $P < 0.05$ )。(3)HOMA-IR、FINS和血糖水平:黄连素组和二甲双胍组HOMA-IR、FINS治疗后均明显降低( $P < 0.05$ ),黄连素组HOMA-IR低于二甲双胍组( $P < 0.05$ );三组治疗前后血糖水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。(4)TG、TC、LDL-C水平:黄连素组和二甲双胍组治疗后低于对照组( $P < 0.05$ )。(5)LH、LH/FSH、T水平:黄连素组和二甲双胍组均低于对照组,黄连素组低于二甲双胍组( $P < 0.05$ )。(6)随访1年结果:黄连素组、二甲双胍组和对照组排卵率为94.29%、88.57%和63.33%( $P < 0.01$ ),妊娠率为74.29%、65.71%、36.67%( $P < 0.01$ ),三组间差异有统计学意义。**结论** 黄连素治疗PCOS-IR的疗效显著,可明显改善患者血浆PGRN水平,提高排卵率和妊娠率。

**关键词:** 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; 盐酸小檗碱; 颗粒蛋白前体

中图分类号: R 711.75 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2020)09-1167-05

## Efficacy of berberine hydrochloride on PCOS patients with insulin resistance and its effect on plasma progranulin level

LYU Xiao, CHEN Ye, WENG Hui-nan, XIA Jian-hong

Women's Health Care Department, Guangdong Maternal and Child Health Hospital, Guangzhou, Guangdong 511442, China

Corresponding author: XIA Jian-hong, E-mail: ywygbug@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of berberine hydrochloride (BBH) in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) with insulin resistance (IR) and its effect on the level of plasma progranulin (PGRN). **Methods**

From January 2017 to June 2018, 100 patients with insulin resistant PCOS (PCOS-IR) were selected as the research objects. According to the random number table method, the patients were divided into BBH group (35 cases), metformin group (35 cases) and control group (30 cases). The patients in the control group took ethinylestradiol-cyproterone from the second to fifth day of menstrual cycle or withdrawal bleeding. The BBH group was given BBH on the basis of the control group, and the metformin group was given metformin on the basis of the control group. Twenty-one days was a course of treatment, all the three groups were treated for three courses. The levels of PGRN in plasma and HOMA-IR, FINS, FPG, 2hPG, TG, TC, HDL-C, LDL-C, LH, FSH, LH/FSH, testosterone (T) and BMI were compared before and after treatment.

The ovulation rates and pregnancy rates of the three groups were recorded. **Results** BMI levels of the three groups were

significantly decreased compared with before treatment ( $P < 0.05$ ). The level of plasma PGRN in metformin group and BBH group was lower than that before treatment ( $P < 0.05$ ), while there was no change in control group before and after treatment ( $P > 0.05$ ). After treatment, the level of PGRN in BBH group was lower than that in metformin group ( $P < 0.05$ ). HOMA-IR and FINS in BBH group and metformin group were significantly lower than those in metformin group ( $P < 0.05$ ), and HOMA-IR in BBH group was lower than that in metformin group ( $P < 0.05$ ); there was no significant difference in blood glucose levels among the three groups before and after treatment ( $P > 0.05$ ). The levels of TG, TC and LDL-C in BBH group and metformin group were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). The levels of LH, LH/FSH and T in BBH group and metformin group were lower than those in control group, while those in BBH group were lower than those in metformin group ( $P < 0.05$ ). One year after follow-up, the ovulation rates of BBH group, metformin group and control group were 94.29%, 88.57% and 63.33% ( $P < 0.01$ ), and the pregnancy rates were 74.29%, 65.71% and 36.67% ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** BBH has a significant effect on PCOS-IR, which can significantly improve the plasma PGRN level, and increase ovulation rate and pregnancy rate.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome; Insulin resistance; Berberine hydrochloride; Progranulin

**Fund program:** Project of Guangdong Provincial Bureau of Chinese Medicine (20191037)

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是女性常见的生殖内分泌代谢性疾病, 好发于青春期和生育期, 临床发病率较高, 具有发病隐匿、症状表现多态性等特征<sup>[1-2]</sup>。其病因复杂, 具有高度异质性, 发病机制尚未明确, 主要包括胰岛素抵抗、高雄激素和下丘脑-垂体-性腺轴功能紊乱等。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 在 PCOS 发病过程中发挥重要作用, 可导致排卵功能障碍, 是诱发心血管疾病及糖尿病并发症的危险因素<sup>[3-4]</sup>。近年来研究发现, 慢性炎症可能对 PCOS 的病理生理亦有重要影响<sup>[5-6]</sup>。颗粒蛋白前体 (progranulin, PGRN) 是一种可以调控葡萄糖代谢和胰岛素敏感性的慢性炎症反应标志物, 近年国内外多项研究发现, 其与 IR、代谢综合征密切相关<sup>[7-9]</sup>, 但研究结果尚存在争议, 需进一步证实。目前临床多采用二甲双胍治疗 PCOS-IR, 但部分患者服用会产生恶心呕吐等不良反应, 影响疗效。近年来有文献报道盐酸小檗碱 (黄连素, berberine) 对改善 IR 具有一定积极作用<sup>[10]</sup>。因此, 本研究选取 100 例 IR 型 PCOS (PCOS-IR) 患者进行前瞻性病例对照研究分析, 旨在探讨黄连素治疗 PCOS-IR 的临床疗效及对患者血浆 PGRN 表达的影响。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 6 月就诊于广东省妇幼保健院妇科及妇保科的 PCOS-IR 患者 100 例作为研究对象, PCOS 符合美国生殖医学学会鹿特丹诊断标准<sup>[11]</sup>, IR 符合《多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的诊断方法及治疗策略》中规定的相关诊断标准<sup>[12]</sup>, 排除合并恶性肿瘤、心脑血管疾病、严重肝肾功能障碍、近期使用激素类药物及对本研究

用药过敏者。根据随机数字表法在促排卵前按照纳入及排除标准将患者分成三组, 分别为黄连素组 (35 例)、二甲双胍组 (35 例) 及对照组 (30 例)。黄连素组 (35 例): 年龄 25 ~ 38 (31.11 ± 3.67) 岁; 14 例肥胖 (BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>), 21 例非肥胖 (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>)。二甲双胍组 (35 例): 年龄 26 ~ 37 (31.65 ± 3.46) 岁; 16 例肥胖, 19 例非肥胖。对照组 (30 例): 年龄 26 ~ 37 (31.60 ± 3.22) 岁; 17 例肥胖, 13 例非肥胖。三组年龄、BMI 等一般资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究通过医院伦理学委员会审批, 患者及家属均知情同意。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者于月经周期或撤药性出血第 2 ~ 5 天开始口服炔雌醇环丙孕酮片 (德国 Schering GmbH & Co. Produktions KG 公司), 每晚 1 片 (2 mg), 21 d 为 1 个疗程。黄连素组患者在对照组的基础上加服黄连素 (东北制药集团沈阳第一制药, 批准文号: 国药准字 H21022453), 300 mg/次, 3 次/d, 21 d 为 1 个疗程。二甲双胍组患者在对照组的基础上加服盐酸二甲双胍片 (北京四环制药, 批准文号: 国药准字: H11020127), 500 mg/次, 3 次/d, 21 d 为 1 个疗程。三组患者均治疗 3 个疗程。服药期间, 均嘱其低糖、低脂饮食, 并加强体育锻炼。

1.2.2 检测方法 分别于治疗前月经周期第 3 ~ 5 天及治疗结束后采集三组清晨空腹静脉血 8 ~ 10 ml。采用酶联免疫吸附法测定血浆 PGRN 水平, 试剂盒由上海江莱生物科技提供。采用全自动生化分析仪 (日本希森美康公司, 型号: XS-500i) 检测三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、空腹血糖 (FPG)、餐后 2h 血糖 (2hPG) 水平, 试剂盒由浙江东

欧生物工程公司提供。采用自动化学发光分析仪及配套试剂(德国拜耳公司)检测黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)及空腹胰岛素(FINS)水平。于患者抽血检查当日空腹测量身高及体质量,计算体质指数(BMI)。采用稳态模型评估法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FPG × FINS/22.5<sup>[12]</sup>。

1.3 观察指标 比较三组治疗前后血浆 PGRN 水平、HOMA-IR、FINS、FPG、2hPG、TG、TC、HDL-C、LDL-C、LH、FSH、LH/FSH、T、BMI 等指标水平。通过电话随访 1 年,记录三组排卵率及妊娠率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 法;计数资料的描述用 % 表示,组间率的比较采用 R × C 表  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组治疗前后血清激素水平比较 治疗前三组患者血清 LH、FSH、LH/FSH、T 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后黄连素组和二甲双胍组 LH、FSH、LH/FSH、T 水平均较前明显降低( $P < 0.05$ );对照组 LH、LH/FSH、T 水平降低( $P < 0.05$ ),FSH 变化无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后组间比较:治疗后 LH、LH/FSH、T 水平黄连素组和二甲双胍组低于对照组( $P < 0.05$ ),且黄连素组低于二甲双胍组( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 三组治疗前后 HOMA-IR、FINS、FPG、2hPG 水

平比较 治疗前三组患者 HOMA-IR、FINS、FPG、2hPG 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后黄连素组及二甲双胍组 HOMA-IR 和 FINS 水平均较前明显降低( $P < 0.05$ ),而对照组治疗前后差异无统计学意义( $P > 0.05$ );黄连素组治疗后 HOMA-IR 较二甲双胍组下降( $P < 0.05$ );三组治疗前后血糖水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

2.3 治疗前后血脂水平比较 治疗前三组患者 TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );黄连素组和二甲双胍组 TG、TC、LDL-C 均较治疗前降低,HDL-C 较治疗前升高( $P < 0.05$ ),对照组治疗前后比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );黄连素组和二甲双胍组治疗后 TG、TC、LDL-C 较对照组下降,HDL-C 水平较对照组升高( $P < 0.05$ )。见表 3。

2.4 三组治疗前后血浆 PGRN 水平及 BMI 比较 治疗后三组 BMI 与治疗前比较均明显下降,且黄连素组和二甲双胍组均较对照组下降( $P < 0.05$ )。二甲双胍组及黄连素组血浆 PGRN 水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),对照组血浆 PGRN 治疗前后差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。黄连素组治疗后血浆 PGRN 水平较二甲双胍组下降( $P < 0.05$ )。见表 4。

2.5 三组促排情况及妊娠结局比较 随访 1 年,黄连素组排卵 33 例(94.29%),妊娠 26 例(74.29%);二甲双胍组排卵 31 例(88.57%),妊娠 23 例(65.71%);对照组排卵 19 例(63.33%),妊娠 11 例(36.67%);三组排卵率及妊娠率以对照组→二甲双

表 1 三组治疗前后血清激素水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	LH(nmol/L)		FSH(nmol/L)		LH/FSH		T(nmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
黄连素组	35	15.45 ± 1.85	6.63 ± 0.99 <sup>abc</sup>	6.45 ± 0.71	5.83 ± 0.70 <sup>a</sup>	2.41 ± 0.28	1.17 ± 0.21 <sup>abc</sup>	2.19 ± 0.41	1.65 ± 0.21 <sup>abc</sup>
二甲双胍组	35	15.34 ± 2.11	7.54 ± 0.94 <sup>ab</sup>	6.44 ± 0.67	5.98 ± 0.65 <sup>a</sup>	2.39 ± 0.32	1.27 ± 0.19 <sup>a</sup>	2.29 ± 0.30	1.78 ± 0.40 <sup>ab</sup>
对照组	30	15.28 ± 1.89	8.31 ± 0.80 <sup>ac</sup>	6.46 ± 0.69	6.45 ± 0.76	2.36 ± 0.42	1.30 ± 0.16 <sup>a</sup>	2.23 ± 0.34	1.91 ± 0.48 <sup>ac</sup>

注:与治疗前比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与二甲双胍组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 三组治疗前后 HOMA-IR、FINS、血糖及血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HOMA-IR		FINS(mU/L)		FPG(mmol/L)		2hPG(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
黄连素组	35	3.10 ± 0.68	1.96 ± 0.35 <sup>ab</sup>	12.77 ± 1.57	8.29 ± 0.81 <sup>ab</sup>	5.40 ± 0.62	5.30 ± 0.62	6.19 ± 1.16	6.05 ± 1.02
二甲双胍组	35	2.92 ± 0.50	2.07 ± 0.24 <sup>ab</sup>	12.32 ± 1.59	8.80 ± 0.85 <sup>ab</sup>	5.33 ± 0.44	5.30 ± 0.31	6.27 ± 1.04	6.16 ± 1.10
对照组	30	3.11 ± 0.52	2.90 ± 0.40 <sup>c</sup>	12.77 ± 1.43	12.18 ± 1.44 <sup>c</sup>	5.45 ± 0.45	5.34 ± 0.24	6.22 ± 1.32	6.18 ± 1.26

注:与治疗前比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与二甲双胍组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 三组治疗前后血脂水平比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TG		TC		LDL-C		HDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
黄连素组	35	1.69 ± 0.42	1.25 ± 0.11 <sup>ab</sup>	4.91 ± 0.95	4.45 ± 0.63 <sup>ab</sup>	2.91 ± 0.64	2.47 ± 0.53 <sup>ab</sup>	1.42 ± 0.39	1.58 ± 0.52 <sup>ab</sup>
二甲双胍组	35	1.71 ± 0.31	1.33 ± 0.23 <sup>ab</sup>	4.89 ± 0.78	4.42 ± 0.57 <sup>ab</sup>	2.93 ± 0.71	2.44 ± 0.41 <sup>ab</sup>	1.47 ± 0.41	1.52 ± 0.46 <sup>ab</sup>
对照组	30	1.67 ± 0.36	1.56 ± 0.52 <sup>c</sup>	4.87 ± 0.83	4.79 ± 0.72 <sup>c</sup>	2.89 ± 0.77	2.81 ± 0.74 <sup>c</sup>	1.45 ± 0.34	1.39 ± 0.47 <sup>c</sup>

注:与治疗前比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与二甲双胍组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 三组治疗前后血浆 PGRN 水平及 BMI 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	血浆 PGRN (ng/ml)		BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
黄连素组	35	87.64 ± 22.61	58.73 ± 11.85 <sup>abc</sup>	27.65 ± 1.49	25.26 ± 1.18 <sup>ab</sup>
二甲双胍组	35	88.57 ± 19.38	65.32 ± 12.96 <sup>ab</sup>	26.38 ± 1.77	24.08 ± 1.93 <sup>ab</sup>
对照组	30	89.13 ± 21.52	87.54 ± 19.43 <sup>c</sup>	28.03 ± 1.83	26.46 ± 1.21 <sup>a</sup>

注:与治疗前比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与二甲双胍组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

胍组→黄连素组之序依次增高,差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.153, P = 0.002; \chi^2 = 10.258, P = 0.006$ )。

### 3 讨论

PCOS 是妇科临床常见的内分泌及代谢紊乱性疾病之一,也是青春期和育龄期妇女最为常见的排卵异常性疾病,其临床表现呈高度异质性,且该病并非单纯的妇科疾病,其与多种疾病存在显著关联,故对女性健康的影响可能贯穿一生<sup>[13-14]</sup>。IR 在 PCOS 发病过程中发挥重要作用,可导致排卵功能障碍,临床研究表明 PCOS-IR 为女性不孕的重要原因。同时,IR 也可增加 PCOS 患者心血管疾病及糖尿病并发症的发生风险<sup>[15]</sup>。因此,临床对 PCOS-IR 的治疗应以改善 IR 为重点,同时,改善肥胖、血脂代谢及血浆雄激素水平等,从而恢复规律月经,促进排卵与妊娠<sup>[16-17]</sup>。

目前,临床多采用二甲双胍治疗 PCOS-IR,但部分患者在服用后会产生较严重的恶心、呕吐等不良反应,甚至 PCOS-IR 患者中有约 36.4% 患者对二甲双胍不敏感,这些都使得二甲双胍在临床上的运用存在一定的局限性。黄连素是从黄连等植物中提取的传统中药制剂,是一种异喹啉类生物碱,近年有文献报道,其能够增加胰岛素生物活性和胰岛素敏感性而达到降糖作用,对改善 IR 有积极作用<sup>[18]</sup>。本研究发现,与对照组比较,黄连素组和二甲双胍组治疗后 HOMA-IR、FINS、TG、TC、LDL-C、LH、LH/FSH、T 均明显降低,HDL-C 水平升高,且与二甲双胍组比较,黄连素组临床疗效更显著。结果提示,黄连素与二甲双胍均可明显改善 IR 状态,调节血脂代谢紊乱及性激素分泌异常,改善患者内分泌情况,且黄连素更利于 PCOS-IR 患者胰岛素代谢异常及性激素分泌异常的改善。这与相关研究报道的结果一致<sup>[19]</sup>。

近年来研究发现,慢性炎症可能对 PCOS 的病理生理亦有重要影响<sup>[5-6]</sup>。有研究显示,血浆 PGRN 为一种脂肪因子,其与肿瘤、炎症反应及组织损伤修复等存在一定关系,是一种新的慢性炎症反应标记物,其可通过 IL-6 炎症通路抑制胰岛素信号通路,从而促进 IR 发生<sup>[7-9]</sup>。本研究中,黄连素组及二甲双胍组治疗后血浆 PGRN、FINS、HOMA-IR 均较治疗前下

降明显,而对照组则无明显变化,提示 PGRN 指标与 PCOS-IR 的代谢紊乱及紊乱状态可能有一定相关性。本研究结果发现,三组治疗后血浆 PGRN 水平及 BMI 差异显著,与对照组比较,黄连素组和二甲双胍组治疗后血浆 PGRN 水平及 BMI 均明显降低;与二甲双胍组比较,黄连素组治疗后血浆 PGRN 水平明显降低;结果提示,黄连素和二甲双胍均可促进 PCOS-IR 患者体质量的改善,黄连素对其血浆 PGRN 水平的降低作用更优,从而有助于机体炎性反应的改善,利于患者预后。邓海云等<sup>[20]</sup> 研究报道,黄连素可显著改善 PCOS 患者的向心性肥胖及血脂水平,可提升胰岛素的敏感性,并可改善慢性炎症。

本研究对排卵和妊娠的结局观察显示,三组排卵率及妊娠率比较差异有统计学意义,其中,黄连素组排卵率 94.29%,妊娠率 74.29%;二甲双胍组排卵率 88.57%,妊娠率 65.71%;对照组排卵率 63.33%,妊娠率 36.67%。可见,黄连素和二甲双胍均可提升 PCOS-IR 患者排卵率及妊娠率。

综上所述,PGRN 可能与 PCOS-IR 代谢紊乱及代谢紊乱状态相关。黄连素治疗 PCOS-IR 的疗效显著,可明显改善患者血浆 PGRN 水平,提高排卵率和妊娠率。

### 参考文献

- [1] 庞颖,王国华,刘金凤,等. 王国华教授从斡旋中州入手治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的经验探讨[J]. 中国当代医药, 2018,25(12):104-107.
- [2] 焦新宇,杜启亘,杜昕苓. 血管回声跟踪技术评估多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗患者早期颈动脉粥样硬化[J]. 中国医学影像技术, 2019,35(9):1327-1330.
- [3] 殷冬梅,阮祥燕,田玄玄,等. 亚临床甲减对多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗及脂代谢的影响[J]. 中国医药导报, 2018,15(17):68-71.
- [4] 齐家,孙赞,陈子江. 多囊卵巢综合征子宫内膜胰岛素抵抗的分子机制及生物学效应[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018,38(6):513-516.
- [5] Ebejer K, Calleja-Agius J. The role of cytokines in polycystic ovarian syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2013,29(6):536-540.
- [6] Phelan N, O'Connor A, Kyaw Tun T, et al. Leucocytosis in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) is incompletely explained by obesity and insulin resistance[J]. Clin Endocrinol, 2013,78(1):

107 - 113.

- [7] Matsubara T, Mita A, Minami K, et al. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue[J]. Cell Metab, 2012, 15(1):38 - 50.
- [8] Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, et al. Implication of progranulin and C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) on inflammation and atherosclerosis in subjects with or without metabolic syndrome[J]. PLoS One, 2013, 8(2):e55744.
- [9] 李赛姣, 杨菁. 颗粒蛋白前体在生殖系统中的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(24):3798 - 3801.
- [10] 李慕白, 高敬书, 寇丽辉, 等. 小檗碱对胰岛素抵抗多囊卵巢综合征患者激素水平的调节作用[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(11):1718 - 1720.
- [11] Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Hum Reprod, 2004, 19(1):41 - 47.
- [12] 林金芳, 李昕, 苏椿淋. 多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的诊断方法及治疗策略[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(9):663 - 667.
- [13] 张豫文, 孙首悦, 陈宇红, 等. 关于优化胰岛素低血糖 - 生长激
- 素刺激试验中胰岛素用量计算方法的初步探索[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(1):29 - 33.
- [14] 丁凤娟, 郝翠芳. 多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗对生育影响的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2019, 38(2):162 - 165.
- [15] 穆柯晓, 孙倩. 多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗患者卵巢超声特征观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(13):1435 - 1438.
- [16] Wu XK, Zhou SY, Liu JX, et al. Selective ovary resistance to insulin signaling in women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2003, 80(4):954 - 965.
- [17] 姚丽君, 吴文君, 蒋艳敏, 等. 血清颗粒蛋白前体与糖尿病及其微血管并发症的关系[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(1):44 - 47.
- [18] 杜丹峰, 张剑峰, 李雪莲. 从脾瘕论黄连治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗[J]. 中医学报, 2018, 33(7):1276 - 1281.
- [19] 黎小斌, 邝炬, 骆赞韵, 等. 黄连素干预多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(2):172 - 177.
- [20] 邓海云, 魏巍, 关源源. 小檗碱治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的研究[J]. 天津医药, 2012, 40(10):1009 - 1011.

收稿日期:2019 - 12 - 19 修回日期:2020 - 02 - 10 编辑:石嘉莹

(上接第 1166 页)

- [4] Clancy CJ, Chen L, Hong JH, et al. Mutations of the OmpK36 porin gene and promoter impact responses of sequence type 258, KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains to doripenem and doripenem-colistin[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(11):5258 - 5265.
- [5] Park SO, Liu JF, Furuya EY, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in three New York City hospitals trended downwards from 2006 to 2014[J]. Open Forum Infect Dis, 2016, 3(4):ofw222.
- [6] 豆清娅, 邹明祥, 李春辉, 等. 耐亚胺培南肺炎克雷伯菌的耐药机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(13):2906 - 2909.
- [7] 林琳, 王军, 胡志军, 等. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染的临床危险因素分析[J]. 重庆医学, 2018, 47(2):236 - 239.
- [8] Giske CG, Gezelius L, Samuelsen Ø, et al. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo-β-lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(4):552 - 556.
- [9] Cai JC, Zhou HW, Zhang R, et al. Emergence of *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli* Isolates possessing the plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-2 in intensive care units of a Chinese hospital[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(6):2014 - 2018.
- [10] Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β-lactamases[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(3):440 - 458.
- [11] Wang XD, Cai JC, Zhou HW, et al. Reduced susceptibility to carbapenems in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates associated with plasmid-mediated beta-lactamase production and OmpK36 porin deficiency[J]. J Med Microbiol, 2009, 58(Pt 9):1196 - 1202.
- [12] Tsai YK, Fung CP, Lin JC, et al. *Klebsiella pneumoniae* outer membrane porins OmpK35 and OmpK36 play roles in both antimicrobial resistance and virulence[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(4):1485 - 1493.
- [13] Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria[J]. Lancet Infect Dis, 2009, 9(4):228 - 236.
- [14] Leavitt A, Chmelnitsky I, Colodner R, et al. Ertapenem resistance among extended-spectrum-β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(4):969 - 974.
- [15] 余倩, 胡志东, 田彬, 等. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌耐药基因及毒力因子研究[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(1):52 - 58.

收稿日期:2019 - 11 - 17 修回日期:2020 - 01 - 17 编辑:石嘉莹