

基于抗炎机制的小檗碱防治多囊卵巢综合征相关子宫内膜癌的研究进展^Δ

刘思邈^{1*}, 沈影¹, 李佳¹, 韩凤娟^{2#} (1.黑龙江中医药大学第一临床医学院, 哈尔滨 150040; 2.黑龙江中医药大学附属第一医院妇科一科, 哈尔滨 150040)

中图分类号 R737.33 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)16-2294-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.16.26

摘要 目的:为小檗碱用于防治多囊卵巢综合征相关子宫内膜癌提供参考。方法:以“炎症”“多囊卵巢综合征”“子宫内膜癌”“小檗碱”“Inflammation”“Polycystic ovarian syndrome”“Endometrial cancer”“Berberine”等为关键词在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中,组合查询2000—2018年发表的相关文献,对有关炎症与多囊卵巢综合征、子宫内膜癌的相关性以及小檗碱抗炎作用机制进行整理和分析。结果与结论:共检索到相关文献289篇,其中有效文献32篇。炎症、多囊卵巢综合征与子宫内膜癌三者之间有着明显的相关性,炎症是多囊卵巢综合征患者罹患子宫内膜癌重要的危险因素,抑制炎症因子的表达可能成为防治多囊卵巢综合征诱发子宫内膜癌的靶点之一。小檗碱可以抑制炎症因子的过度表达,改善胰岛素抵抗,从而降低多囊卵巢综合征患者进展为子宫内膜癌的风险。因此,探讨小檗碱干预炎症防治多囊卵巢综合征患者发生子宫内膜癌具有重要的临床意义,可为指导多囊卵巢综合征患者临床治疗和预防子宫内膜癌提供理论依据。

关键词 炎症;多囊卵巢综合征;子宫内膜癌;小檗碱

早在1957年,就有报道指出多囊卵巢综合征(Polycystic ovarian syndrome, PCOS)患者发生子宫内膜癌(Endometrial cancer, EC)的几率高达37%^[1]。Fauser BC等^[2]在欧洲/美国人类生殖与胚胎学协会第三届共识讨论会上提出,PCOS相关EC的高危风险正逐年增加,且呈现上升趋势。对已有的中药及中药单体研究发现,运用小檗碱(Berberine, BBR)调控炎症因子阻止PCOS发展为EC已成为当前研究的热点^[3]。一方面,PCOS可通过炎症反应诱发EC。多数观点认为,炎症可以通过各种炎症因子导致恶性肿瘤的发生,甚至流行病学上与炎症无关的肿瘤也呈现出炎症细胞和炎症因子的特征^[3],抑制炎症因子靶点的治疗方法已成为预防PCOS发展为EC的重点和研究方向^[4]。另一方面,BBR对PCOS有良好的改善作用并对其伴随的慢性炎症有明显的抑制作用。有研究显示,BBR主要通过调控肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素6(IL-6)等前炎症因子来发挥抗炎活性^[5],深入研究BBR的抗炎作用,能够为其应用于临床治疗PCOS提供进一步的科学依据。由于EC早期可以治愈,因而早期诊断、早期治疗PCOS,预防PCOS发展为EC尤为重要。为此,笔者以“炎症”“多囊卵巢综合征”“子宫内膜癌”“小檗碱”“Inflammation”“Polycystic ovarian syndrome”“Endometrial cancer”“Berberine”等

为关键词,在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中组合查询2000—2018年发表的相关文献。结果,共检索到相关文献289篇,其中有效文献32篇。并据此从炎症角度对BBR防治PCOS相关EC的研究进展进行综述,旨在为BBR应用于防治PCOS发展为EC提供参考。

1 炎症、PCOS、EC三者之间的关系

1.1 炎症与PCOS

现代研究表明,慢性炎症反应可能是PCOS与其引发相关代谢疾病的中间环节。Deligeoroglou E等^[6]研究发现,PCOS患者的C反应蛋白(CRP)水平较非PCOS患者高96%,且其他炎症因子也均有不同程度的升高。Kelly CC等^[7]研究表明,PCOS患者的外周血、粒细胞、卵泡液、卵巢组织、脂肪细胞和子宫内膜细胞均处于低度慢性炎症状态,并且认为这种状态是导致PCOS患者并发胰岛素抵抗(IR)和EC的风险之一。在脂肪因子研究方面,PCOS伴肥胖患者体内具有抗炎、增加胰岛素敏感作用的脂联素水平较PCOS非肥胖患者明显降低,而能降低胰岛素敏感性的抑制素水平明显升高^[8];Pawelczak M等^[9]研究则发现,肥胖或超重的青少年PCOS患者血清TNF- α 水平有所上升。如果排除肥胖这一因素,PCOS患者体内仍存在TNF- α 水平显著上升的情况,说明PCOS患者本身即存在炎症反应^[10],但PCOS伴肥胖患者更易发生IR。上述研究均提示,PCOS患者体内存在慢性低度炎症反应。

1.2 炎症与EC

流行病学数据表明,慢性炎症是诱发EC的危险因素之一,与肿瘤的发生发展和转移密切相关^[11]。由于PCOS患者子宫内膜长期处于低度慢性炎症状态,有证

^Δ 基金项目:国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(No.JDZX2012038);黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(No.2019yjsx007)

* 硕士研究生。研究方向:中西医结合治疗妇科肿瘤。E-mail: 284081234@qq.com

通信作者:主任医师,教授,博士生导师。研究方向:中西医结合治疗妇科肿瘤。E-mail: hanfengjuan2004@163.com

据证实, TNF- α 是联系炎症和EC的重要介质,可使炎症因子在子宫内膜微环境中过度表达,进而促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移^[1]。在正常的月经周期变化中,子宫内膜的增长类似炎症创伤愈合,在愈合的过程中存在肉芽组织形成及炎症细胞浸润的生理特点,但在EC患者体内,炎症细胞将释放大量TNF- α ,导致炎症细胞侵入及新生血管形成,进而促进EC上皮细胞的增殖及浸润生长^[3]。相关研究证实,肥胖、PCOS和糖尿病患者子宫内膜炎症因子的作用下,受到炎症机制的直接影响进而引发EC,一方面,炎症细胞释放炎症因子促进细胞以较快的速度增殖和分化,最终转化为癌细胞;另一方面,炎症因子对EC肿瘤微环境中炎症的发生起着至关重要的作用,其能激活促炎症的其他因素,共同促进EC的进展,且细胞因子中集落刺激因子1(CSF-1)、TNF- α 及其下游的IL-6表达水平与患者总生存期呈负相关^[12]。

1.3 PCOS与EC

目前,IR和肥胖是PCOS诱发EC的两大危险因素,但IR与肥胖的产生均与炎症息息相关^[9]。在IR患者中,无论子宫内膜正常与否,子宫内膜中均有胰岛素受体调控子宫内膜的增生分化,提示IR及其继发的高胰岛素血症可促进EC的发生发展^[13]。刘子瑜等^[14]为探讨血清胰岛素水平及IR与EC发生的关系,研究了88例EC患者空腹血糖、IR指数、卵泡刺激素、雌二醇等指标变化情况,结果显示,血清胰岛素水平的升高与EC的患病风险呈现明显的正相关,表明控制IR、降低胰岛素水平,可能会降低患EC的风险($P < 0.05$)。在PCOS伴肥胖患者中,其血清中脂联素水平较低,而脂联素具有多通路、多靶点调节糖脂代谢、改善IR、抗炎、抗肿瘤等作用,脂联素的缺乏,使PCOS患者体内长期处于糖脂代谢紊乱、IR、炎症等状态,增加了患EC的风险。此外,脂联素具有抑制新生血管形成的功能,其水平的降低也削弱了其抗肿瘤的作用,从而促进EC的发生^[15]。

由此可见,PCOS患者长期处于慢性炎症状态,此时机体释放的大量炎症因子成为联系炎症和EC的重要介质,最终引发PCOS相关代谢疾病及EC,而机体的这种炎症状态贯穿疾病的始终。因此,从控制炎症角度探索BBR防治PCOS诱发EC具有重要意义。

2 BBR防治PCOS诱发EC的作用机制

BBR是黄连和黄柏的主要有效成分,临床上以其干燥根茎入药,BBR作为抗菌药在临床长期用于解热、解毒、抗肠道细菌感染,现常用于代谢性疾病、抗肿瘤、抗微生物、抗心律失常、降血脂、降血糖、抗炎、镇静催眠等多种疾病的辅助治疗,临床疗效显著^[16-19]。现代药理学研究证实,炎症对肿瘤细胞的生长和转移起到了至关重要的作用,BBR能够抑制炎症反应,从而改善疾病引起的组织病理学改变^[16];同时,BBR还可改善IR,减少EC发生的主要危险因素,从而显著降低PCOS患者发生EC的风险^[17]。

2.1 通过发挥抗炎活性防治PCOS诱发EC

BBR作为从植物中提取的生物碱,具有较强的抗炎、抗癌等生物活性,临床上可应用于PCOS、IR、EC等疾病的辅助治疗。慢性炎症反应可促进PCOS及其并发症的发生和发展。有研究表明,BBR在体内外均能发挥抗炎作用,其主要通过减少前炎症因子如TNF- α 、IL-6、CRP等和急性时相蛋白的水平而发挥抗炎活性,因此BBR的抗炎活性对PCOS治疗及其并发症的预防具有关键作用^[20]。一项体外试验通过采用脂多糖(LPS)诱导小鼠巨噬细胞,结果显示,BBR浓度为1.0 mg/mL时有较好的体外抗炎作用,其机制可能与BBR通过抑制LPS诱导小鼠巨噬细胞炎症因子的释放,下调细胞外调节蛋白激酶(ERK)1/2蛋白磷酸化水平,减少蛋白磷酸化降解和抑制蛋白表达等环节有关^[9]。另有体内研究发现,在腹腔严重感染状态下,给予BBR灌胃预处理的大鼠血浆中促炎细胞因子的含量较对照组明显降低,而具有免疫抑制作用的抗炎细胞因子的含量则显著升高,也证实了BBR的抗炎作用^[21]。此外,BBR对巨噬细胞参与的炎症反应具有较强的抗炎作用,其机制主要通过抑制核因子(NF)- κ B活性来减少炎症因子IL-1、IL-6和TNF的分泌,从而发挥抗炎作用^[22]。

2.2 通过改善IR防治PCOS诱发EC

已有研究证明,PCOS患者发展为EC与长期IR及机体炎症状态密切相关,而BBR可以干预胰岛素信号通路,增加胰岛素敏感性,预防域蛋白3依赖性炎症反应和代谢紊乱,有改善IR的潜力^[23]。在体外试验研究中,张敬升等^[24]发现,BBR的抗炎活性可增加胰岛素的敏感性。该研究用高糖和胰岛素联合诱导Hep G2细胞发生IR,结果显示在给予BBR处理的IR模型Hep G2细胞中,BBR具有显著的改善作用,其能够显著减少炎症因子的产生,使胰岛素信号通路得到恢复。郭超^[25]研究表明,巨噬细胞浸润可进一步干预胰岛素信号的正常转导,使靶组织对胰岛素的敏感性降低,胰岛B细胞代偿性地产生更多的胰岛素,导致血胰岛素水平升高,而BBR能够在抑制脂肪组织巨噬细胞数量的同时抑制炎症信号通路,增加胰岛素的敏感性。有动物实验研究表明,BBR应用于高脂饮食诱导的肥胖小鼠,可改善肥胖小鼠的糖耐量异常,降低其内脏脂肪含量及血清主要炎症因子TNF- α 、IL-6水平,表明BBR能够通过减少肥胖小鼠炎症因子的分泌,改善其IR和糖代谢异常^[26]。在临床研究中,2型糖尿病患者经BBR治疗后,血清IL-6、CRP、TNF- α 水平均较治疗前降低,血清IL-10、人脂联系(ADPN)水平则显著升高,说明BBR能够减轻2型糖尿病患者体内的炎症反应,改善糖脂代谢及IR^[27]。

2.3 通过调控炎症信号通路降低PCOS诱发EC的风险

因PCOS患者体内缺乏孕激素,子宫内膜长期受到

雌激素的作用,使得子宫内膜容易过度增殖进而引发子宫内膜病变;此外,子宫内膜存在大量的胰岛素受体,而BBR可增加胰岛素敏感性,抑制细胞过度增殖,调控甾体激素的合成、内膜癌变等信号分子,从而避免了PCOS发展为EC^[28]。Wang Y等^[29]研究表明,BBR可通过miR-101/COX-2/PGE2信号途径抑制EC肿瘤生长和转移,表明BBR可能成为治疗EC的潜在抗癌药物,并提示抗炎可能成为预防和治疗EC的新途径。BBR在妇科肿瘤方面已有大量研究,主要集中在EC、宫颈癌、卵巢癌等方面^[15]。体外研究显示,BBR主要通过阻断细胞核因子NF- κ B抑制其下游因子子宫内膜IL-8的产生,促进Ishikawa细胞凋亡,将细胞阻滞在G₀/G₁期,进一步抑制EC的浸润和转移^[30]。鲁周南等^[31]研究表明,BBR能够抑制非激素依赖型EC HEC-1A细胞株的增殖、迁移,促进该细胞凋亡,并且低浓度的BBR能将细胞阻滞在G₀/G₁期,初步明确了BBR具有抑制非激素依赖型EC的作用。目前,一些抗炎药物已在临床上用于辅助抗癌治疗,但BBR与传统非甾体类抗炎药不同,其具有整体调节的优点,可通过抑制NF- κ B信号通路来调节炎症因子的表达水平,在减轻代谢异常、抑制肿瘤恶性进程等方面表现出令人满意的效果^[32]。

3 结语

目前,PCOS的病因至今尚不完全清楚,在多种病理因素共同作用下,其诱发EC的发病机制主要为IR,IR与炎症因子在疾病的发生、发展过程中相互作用,从而促进PCOS患者发生EC及转移。BBR主要通过调节炎症因子发挥抗炎作用,这可以作为阻止PCOS发展为EC的新的靶标,即通过调节炎症因子来改善PCOS及相关并发症。因此,关于BBR调节炎症因子的研究将有助于揭示其阻止PCOS发展为EC的作用机制。尽管BBR具有药理作用广泛、副作用小等诸多优点,但目前其上市的相关制剂对肠道以外的疾病存在吸收差、生物利用度低的问题,从而制约了其临床应用范围。故在今后的工作中应进一步加强对BBR新剂型产品的开发研究,相信随着对其临床新剂型研究工作的不断深入,其在EC的辅助治疗中将发挥更大的作用。另外,BBR通过调节炎症因子控制PCOS诱发EC的相关研究值得扩展到其他中药,相信在不久的将来,会找到连接PCOS及其并发症与炎症的枢纽,中医药调节炎症因子及相关疾病也会成为治疗的新方式。

参考文献

[1] DOCKERTY MB, JACKSON RL. The Stein-Leventhal syndrome: analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma[J]. *Am J Obstet-Gynecol*, 1957, 73(1):161-173.

[2] FAUSER BC, TARLATZIS BC, REBAR RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome(PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Spon-

sored 3rd PCOS Consensus Workshop Group[J]. *Fertil-Steril*, 2012, 97(1):28-38.

[3] 张海.黄连碱体外抗炎作用及其机制研究[D].成都:成都中医药大学,2012.

[4] 李莉莉,范江涛.炎症与子宫内膜癌的相互影响[J].*国际妇产科学杂志*,2016,43(3):323-326.

[5] 曹伟良.黄连素在2型糖尿病小鼠模型中抗炎及调节肠道菌群作用的研究[D].衡阳:南华大学,2017.

[6] DELIGEOROGLU E, VRACHNIS N, ATHANASOPOULOS N, et al. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(12):974-978.

[7] KELLY CC, LYALL H, PETRIE JR, et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(6):2453-2455.

[8] 付鑫,王嵩明.多囊卵巢综合征与脂肪因子相关性的研究进展[J].*生殖医学杂志*,2014,23(9):776-779.

[9] PAWELCZAK M, ROSENTHAL J, MILLA S, et al. Evaluation of the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α in adolescents with polycystic ovary syndrome [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2014, 27(6):356-359.

[10] 王泽,石玉华.多囊卵巢综合征与慢性炎症因子[J].*实用妇产科杂志*,2014,30(5):339-341.

[11] FRIEDENREICH CM, LANGLEY AR, SPEIDEL TP, et al. Casecontrol study of inflammatory markers and the risk of endometrial cancer[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2013, 22(4):374-379.

[12] SMITH HO, STEPHENS ND, QUALLSCR, et al. The clinical significance of inflammatory cytokines in primary cell culture in endometrial carcinoma[J]. *Mol Oncol*, 2013, 7(1):41-54.

[13] 罗国群,邓伟芬,柳倩茹,等. PCOS患者子宫内膜病变和胰岛素受体表达的临床研究[J].*中国计划生育学杂志*, 2013, 21(1):32-35.

[14] 刘子瑜,张洁清,莫哲伦.胰岛素抵抗与子宫内膜癌发生相关性研究[J].*中国实用妇科与产科杂志*,2014,30(9):706-709.

[15] 莫晓冬,鹿群,沈浣.多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗/高胰岛素血症与子宫内膜癌[J].*现代妇产科进展*,2008,17(9):698-700.

[16] 王海燕,余海忠,郑玉兰.小檗碱抗肿瘤作用的研究进展[J].*中成药*,2015,37(8):1791-1795.

[17] 薛瑞,李芳,李凡,等.小檗碱降血糖作用及其机制的实验研究[J].*陕西中医*,2014,35(12):1678-1679.

[18] 贾燕珺,李建军.小檗碱的抗动脉粥样硬化作用及其机制[J].*中国动脉硬化杂志*,2013,21(4):364-367.

[19] 李宇馨,李瑞海.小檗碱抗炎活性研究[J].*实用药物与临床*,2013,16(1):43-44.

[20] LI Z, GENG YN, JIANG JD, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine in the treatment of

右美托咪定不同给药途径对区域麻醉局麻药协同作用影响的研究进展^Δ

王府^{1*}, 陈莹璐², 张亮^{1#} (1.重庆市中医院麻醉科, 重庆 400021; 2.重庆市中医院肛肠科, 重庆 400021)

中图分类号 R614;R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)16-2297-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.16.27

摘要 目的:为右美托咪定(DEX)在区域麻醉中的临床科学研究提供参考。方法:以“右美托咪定”“佐剂”“蛛网膜下腔麻醉”“硬膜外麻醉”“区域麻醉”“神经传导阻滞”“局麻”“Dexmedetomidine”“Adjuvant”“Spinal anesthesia”“Epidural anesthesia”“Regional anesthesia”“Nerve block”“Local anesthesia”等为关键词,在中国知网、万方、维普网、PubMed、Embase等数据库中组合查询1990年1月—2019年2月发表的相关文献,对神经周围注射(PN)、静脉输注(IV)、经鼻滴入(IN)、肌内注射、口腔颊黏膜给药等DEX的不同给药途径对区域麻醉的影响进行汇总与分析。结果与结论:共检索到相关文章1 012篇,其中有效文献56篇。不论是椎管内麻醉,还是外周神经阻滞,DEX都具有协同局麻药的作用,可延长局麻药镇痛持续时间,但因区域麻醉部位的不同,其协同作用存在差异。PN-DEX对于区域麻醉影响的研究最多,IV-DEX的研究次之,其对区域麻醉时局麻药的协同作用较PN-DEX弱,但用药时间点的选择和给药速度更灵活;IN-DEX给药方式适合儿童;经口腔颊黏膜给药或肌内注射等途径对于区域麻醉协同作用的研究极少且临床实用性低。进一步的机制研究有助于明确DEX协同局麻药的作用和不同给药途径对于区域麻醉协同作用的差异。给药途径上,除IV-DEX外,PN-DEX、IN-DEX、肌内注射、口腔颊黏膜给药均属超说明书用药,临床的安全性有待于进一步明确。不论哪种给药途径,低血压和心动过缓都是需要注意的副作用,特别是对于老年人、孕产妇、儿童等特殊人群,因相关安全性研究较少,故临床应用仍需慎重。

关键词 右美托咪定;区域麻醉;神经阻滞;给药途径;协同作用;超说明书用药

- diabetes mellitus[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014. DOI:10.1155/2014/289264.
- [21] LI N, GU L, QU L, et al. Berberine aggenuatesproinflammatory cytokine-induced tight junction disruption in an in vitro model of intestinal epithelial cell[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 40(1):1-8.
- [22] HUANG LH, PAN XP, GONG KR. Anti-inflammatory effects of three kinds of traditional Mongolian medicine monomer and its combination on LPS-stimulated RAW264.7 macrophages[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(5):950-958.
- [23] ZHOU H, FENG LL, XU F, et al. Berberine inhibits palmitate-induced NLRP3 inflammasome activation by triggering autophagy in macrophages: a new mechanism linking berberine to insulin resistance improvement[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89(2017):864-874.
- [24] 张敬升, 黄伟, 谢鸣. 小檗碱对体外HepG2细胞IR模型抗IR的效应及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(21):138-143.
- [25] 郭超. 小檗碱通过抑制脂肪组织巨噬细胞浸润改善胰岛素抵抗的研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2015.
- [26] 尚文斌, 刘佳, 于希忠. 小檗碱对肥胖小鼠炎症因子分泌和炎症信号通路的作用[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(11):1474-1477.
- [27] 孙水平. 黄连素对2型糖尿病患者血清IL-10、IL-6及CRP水平的影响[J]. *长春中医药大学学报*, 2017, 33(3):431-433.
- [28] 刘逸超, 付杨, 郭滢. 小檗碱对PCOS模型大鼠子宫内膜的影响[J]. *中医药信息*, 2017, 34(5):16-19.
- [29] WANG Y, ZHANG S. Berberine suppresses growth and metastasis of endometrial cancer cells via miR-101/COX-2[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018. DOI:10.1016/j.biopha.2018.04.161.
- [30] 李军, 薛晓鸥, 刘小丽. 小檗碱对与肿瘤相关巨噬细胞共培养的人子宫内膜癌Ishikawa细胞株的作用[J]. *北京中医药大学学报*, 2011, 34(7):448-452.
- [31] 鲁周南, 包晓霞, 薛晓鸥. 小檗碱体外抗子宫内膜癌HEC-1A细胞的作用研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(12):1018-1024.
- [32] 刘倩, 傅纓, 熊耀斌. 小檗碱抗炎活性在糖尿病和肿瘤中的应用进展[J]. *实用临床医学*, 2018, 19(3):99-104.

Δ基金项目:重庆市卫生计生委医学科科研项目(No.2017MSXM-061);重庆市社会事业与民生保障科技创新专项子课题(No.cstc2016shms-zd10001-8)

* 主治医师, 硕士。研究方向:区域神经阻滞。电话:023-67983696。E-mail:15223424321@163.com

通信作者:副主任医师, 硕士。研究方向:神经保护。电话:023-67983696。E-mail:454801672@qq.com

(收稿日期:2019-04-17 修回日期:2019-07-10)

(编辑:孙冰)