

# 重组人血管内皮抑制素联合复方苦参注射液腹腔灌注治疗消化道肿瘤恶性腹腔积液的疗效观察

宋树玺\*, 徐龙, 刘军灵, 李静玉, 郑振东# (中国人民解放军北部战区总医院肿瘤科, 沈阳 110016)

中图分类号 R932;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)09-1093-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.09.016



**摘要** 目的:探讨重组人血管内皮抑制素联合复方苦参注射液腹腔灌注治疗消化道肿瘤恶性腹腔积液的临床疗效和安全性。方法:采用前瞻性研究,按照随机数字表法,将2020年8月至2023年2月该院92例消化道肿瘤恶性腹腔积液患者分为对照组(46例,使用5-氟尿嘧啶治疗)和观察组(46例,使用重组人血管内皮抑制素+复方苦参注射液治疗)。治疗3周后,比较两组患者的临床疗效、肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)、糖类抗原125(CA125)]水平和不良反应发生率。结果:持续腹腔灌注治疗3周后,观察组患者的客观缓解率相比对照组更高[71.74%(33/46) vs. 39.13%(18/46)],差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。经过3周的治疗,两组患者的血清肿瘤标志物(CEA、CA199、CA125)水平均降低,且观察组患者低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗期间,观察组患者的血细胞毒性发生率为8.70%(4/46),明显低于对照组的32.61%(15/46);观察组的总体不良反应发生率低于对照组[36.96%(17/46) vs. 71.74%(33/46)],差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:采用重组人血管内皮抑制素联合复方苦参注射液腹腔灌注治疗晚期消化道肿瘤恶性腹腔积液患者,能够有效控制疾病进展,改善临床症状及疾病预后,安全性相对较高。

**关键词** 消化道肿瘤;恶性腹腔积液;重组人血管内皮抑制素;复方苦参注射液

## Efficacy of Recombinant Human Vascular Endostatin Combined with Compound Kushen Injection by Intraperitoneal Infusion in the Treatment of Malignant Peritoneal Effusion of Gastrointestinal Tumors

SONG Shuxi, XU Long, LIU Junling, LI Jingyu, ZHENG Zhendong (Dept. of Oncology, General Hospital of the Northern Theater of the Chinese People's Liberation Army, Shenyang 110016, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy and safety of recombinant human vascular endostatin combined with compound Kushen injection by intraperitoneal infusion in the treatment of malignant peritoneal effusion of gastrointestinal tumors. **METHODS:** This study was a prospective study, 92 patients with malignant peritoneal effusion of gastrointestinal tumors admitted into the hospital from Aug. 2020 to Feb. 2023 were extracted to be divided into the control group (46 cases, 5-fluorouracil) and observation group (46 cases, recombinant human vascular endostatin + compound Kushen injection) according to the random number table method. After treatment of 3 weeks, the clinical efficacy, tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199 (CA199), and carbohydrate antigen 125 (CA125)] levels and incidence of adverse drug reactions were compared between two groups. **RESULTS:** After 3 weeks of continuous peritoneal perfusion, the objective response rate in the observation group was higher than that in the control group [71.74%(33/46) vs. 39.13%(18/46)], with statically significant difference ( $P < 0.05$ ). After treatment of 3 weeks, the serum tumor markers (CEA, CA199, and CA125) in two groups decreased, and the observation group was lower than the control group, with statically significant difference ( $P < 0.05$ ). During the treatment period, the incidence of blood cytotoxicity in the observation group was 8.70%(4/46), significantly lower than 32.61%(15/46) in the control group, and the overall incidence of adverse drug reactions in the observation group were lower than that in control group [36.96%(17/46) vs. 71.74%(33/46)], with statically significant difference ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Recombinant human vascular endostatin combined with compound Kushen injection in the treatment of malignant peritoneal effusion of gastrointestinal tumors can effectively control disease progression, improve the clinical symptoms and disease prognosis of patients, with higher safety.

**KEYWORDS** Gastrointestinal tumors; Malignant peritoneal effusion; Recombinant human vascular endostatin; Compound Kushen injection

\* 主治医师。研究方向:晚期恶性肿瘤中西医结合治疗。E-mail:276517894@qq.com

# 通信作者:主任医师。研究方向:晚期恶性肿瘤姑息与营养治疗。E-mail:gcp\_zzd@sina.com

恶性腹腔积液是消化道恶性肿瘤的晚期并发症之一,一旦出现,表明病情较重,肿瘤已发生腹腔转移,预后较差<sup>[1]</sup>。随着腹腔积液的增多压迫周围组织脏器,导致恶性腹腔积液患者出现气促、乏力和腹部胀痛等症状,对患者的生活质量造成严重威胁。因此,安全、高效控制恶性腹腔积液,解除压迫、改善症状是临床治疗的关键,恶性腹腔积液的治疗手段包括单纯抽取积液、全身化疗、腹腔灌注等,其中腹腔灌注化疗在既往治疗中的疗效已获得肯定<sup>[2-4]</sup>。氟尿嘧啶作为一种抗代谢的化疗药,是消化道恶性肿瘤化疗的“基石”类药物,在临床上与奥沙利铂、伊立替康联合应用,以起到有效且迅速的抗肿瘤作用。对于消化道恶性肿瘤引起的恶性腹腔积液,氟尿嘧啶为常用药物,但由于其细胞毒性的特点,仍存在多种不良反应,且停药后易反复,尚不能满足现今人们对于恶性腹腔积液治疗的需求。重组人血管内皮抑制素源于内源性蛋白血管内皮抑制素,能够改善肿瘤微环境,减少肿瘤乏氧,促进药物顺利进入肿瘤组织,阻滞血管内皮细胞迁移和新生血管形成,达到抑制肿瘤增殖和转移的功效<sup>[5]</sup>。复方苦参注射液中有苦参和白土苓2味中药,具有清热凉血、利湿解毒、消肿止痛等功效,在临床上常被用于强化患者的免疫系统、诱导肿瘤分化与凋亡、抑制肿瘤新生血管生成等<sup>[6-7]</sup>。本研究旨在探讨重组人血管内皮抑制素联合复方苦参注射液腹腔灌注治疗消化道肿瘤恶性腹腔积液患者的临床疗效与安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

经我院伦理委员会批准[伦理批号:K(2020)13],选取2020年8月至2023年2月我院肿瘤科收治的晚期消化道肿瘤合并大量恶性腹腔积液的患者。(1)纳入标准:原发肿瘤需有组织学病理诊断;腹部CT或B超检查见大量腹腔积液;腹水液基细胞学检查见恶性肿瘤细胞;预计生存期>3个月;无Ⅱ级及以上肝肾功能不全;签署知情同意书。(2)排除标准:非消化道肿瘤伴恶性腹腔积液者;非肿瘤因素所致的腹腔积液者;发热或存在腹腔感染者;因严重凝血功能异常而无法进行腹腔置管引流者;存在严重的心、肝、肾疾病或肠梗阻等并发症。(3)脱落标准:依从性差,自行退出治疗者。共纳入92例患者,平均年龄为(58.9±8.1)岁;其中男性患者50例,女性患者42例;恶性肿瘤类型:结肠癌54例,胃癌35例,十二指肠癌3例。按照随机数字表法,将患者随机分为观察组与对照组,每组46例。两组患者性别、年龄等一般资料具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般资料比较

项目	观察组(n=46)	对照组(n=46)	$t/\chi^2$	P
性别(男性/女性)/例	25/21	23/23	0.040	0.850
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	58.4±9.4	59.2±9.8	0.400	0.345
卡诺夫斯基评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)	71.4±11.2	69.6±9.8	0.866	0.194
原发瘤部位(结肠/胃十二指肠)/例	28/18	26/20	0.020	0.656

### 1.2 方法

术前准备:两组患者均进行超声检查定位,待穿刺部位明确后,腹腔穿刺置管并留置引流管进行引流,尽可能将腹腔内积液引流干净(引流量<100 mL/d),静脉注射地塞米松注射液5 mg后再进行灌注,通常应用帕洛诺司琼和奥美拉唑等减轻

患者的呕吐和腹部反应。

(1)对照组给药方案:将氟尿嘧啶注射液(规格:10 mL:0.25 g)1 000 mg溶解于0.9%氯化钠注射液1 000 mL中,搅拌均匀后进行腹腔灌注,1周1次。(2)观察组给药方案:将重组人血管内皮抑制素注射液(规格:15 mg/2.4×10<sup>5</sup> U/3 mL/支)45 mg和复方苦参注射液(规格:每支装5 mL)40 mL溶解于0.9%氯化钠注射液1 000 mL中,搅拌均匀后进行腹腔灌注,1周1次。

在进行腹腔灌注后的2 h内,每隔15 min进行1次体位变换,有利于增大灌注药物在腹腔内的接触面积,使药物均匀地分布于腹腔内,并缓解腹腔因接触高浓度药物所带来的强烈刺激,减少如腹膜发炎、疼痛等不良反应的发生。

### 1.3 观察指标

(1)主要观察指标:临床疗效。(2)次要观察指标:①肿瘤标志物,分别对两组患者治疗前后的癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)、糖类抗原125(CA125)表达水平进行评估;②不良反应,如血细胞毒性、胃肠道反应、肝肾异常、出血及血栓、发热等。

### 1.4 疗效评定标准

完全缓解(CR):治疗3周后,腹腔积液完全吸收且无明显积液再生,症状基本消失;部分缓解(PR):治疗3周后,腹腔积液较治疗前减少量>50%,腹胀明显改善,复查仍有积液生成,但无需引流;疾病稳定(SD):腹腔积液较治疗前减少量≤50%或增加量≤25%,腹胀症状未改善;疾病进展(PD),新生积液量>25%,腹胀情况加重<sup>[8]</sup>。客观缓解率为CR、PR合计病例数占总病例数的百分比;疾病控制率(DCR)为CR、PR、SD合计病例数占总病例数的百分比。

### 1.5 统计学方法

统计学分析采用的软件为SPSS 25.0,研究所涉及的计量资料经检验均服从正态分布,因而以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ , $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效比较

治疗后,观察组的客观缓解率为71.74%(33/46),明显高于对照组的39.13%(18/46),差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

### 2.2 肿瘤标志物水平比较

经过3周的治疗,两组患者的血清肿瘤标志物CEA、CA199和CA125水平均较治疗前降低,且观察组患者上述3项指标水平均低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

### 2.3 不良反应发生情况比较

治疗期间,观察组患者的血细胞毒性发生率低于对照组(8.70% vs. 32.61%),且观察组患者的总体不良反应发生率也低于对照组(36.96% vs. 71.74%),差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表4。

## 3 讨论

恶性腹腔积液指恶性肿瘤原发于腹膜或者转移至腹腔所引起的腹腔积液,通常发生于恶性肿瘤晚期,多伴有恶病质,

表 2 两组患者的疗效比较[例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	客观缓解	疾病控制
观察组(n=46)	15(32.61)	18(39.13)	6(13.04)	7(15.22)	33(71.74)	39(84.78)
对照组(n=46)	8(17.39)	10(21.74)	13(28.26)	15(32.61)	18(39.13)	31(67.39)
$\chi^2$	1.524	2.112	1.697	2.504	5.853	2.504
P	0.217	0.146	0.193	0.114	0.016	0.114

表 3 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)

组别	CEA		CA199		CA125	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=46)	56.46±8.36	32.59±7.32*	58.64±8.12	30.24±9.25*	88.25±12.12	47.14±9.23*
对照组(n=46)	59.37±9.68	40.25±11.23*	57.24±7.24	35.74±8.54*	84.74±12.38	52.23±10.52*
t	1.543	3.876	0.873	2.958	1.374	2.467
P	0.063	0.000	0.193	0.002	0.086	0.008

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	血细胞毒性	胃肠道反应	肝肾异常	出血及血栓	发热	合计
观察组(n=46)	4(8.70)	5(10.87)	4(8.70)	2(4.35)	2(4.35)	17(36.96)
对照组(n=46)	15(32.61)	9(19.57)	5(10.87)	1(2.17)	3(6.52)	33(71.74)
$\chi^2$	8.026	1.348	0.123	0.346	0.211	11.215
P	0.004	0.246	0.726	0.557	0.646	0.001

预后不佳,中位生存期不足6个月,其中消化道肿瘤合并恶性腹腔积液预后最差,中位生存期仅3个月<sup>[9]</sup>。腹腔大量积液可致患者出现腹痛、胀气、咳嗽、缺乏食欲、呼吸不顺畅等症状,严重威胁患者的消化、呼吸、循环系统功能,因此,寻求有效缓解或控制恶性腹腔积液的措施显得尤为重要<sup>[10]</sup>。目前,在临床上恶性腹腔积液的治疗以利尿、补充蛋白、腹腔化疗等常规方法为主,仍未找到可達理想疗效的治疗方法。且由于肿瘤晚期患者体质较差,长期腹腔化疗的处理方式通常效果不佳且极易复发,并发症的发生风险也相对较高<sup>[11]</sup>。研究结果表明,重组人血管内皮抑制素治疗消化道肿瘤的效果优于化疗<sup>[12]</sup>。重组人血管内皮抑制素作为靶向药物,相对于传统的化疗药,主要作用于内皮细胞,抑制肿瘤新血管形成,对原有组织细胞不会造成过多影响,能够有效阻断恶性肿瘤细胞转移和营养供给,可明显提高患者生存率,但同时也存在治疗周期过长、降低患者生活质量导致依从性较差的不足之处<sup>[13]</sup>。

中医学将腹腔积水归于“鼓胀”“胀病”等范畴,《医门法律·胀病论》对鼓胀的病因病机作了精辟的论述,认为“胀病亦不外水裹、气结、血凝……凡有积块、痞块,即是胀病之根,日积月累,腹大如箕,腹大如瓮,是名单腹胀”<sup>[14]</sup>。因此,可以得出鼓胀的基本病机为瘤积日久,肝脾肾三脏功能受损,三焦决渎无权,导致机体气、血、水等代谢失调,水液内聚而成鼓胀,治疗多采用扶正祛邪、健脾利水的方法<sup>[15]</sup>。复方苦参注射液中含有苦参和白土苓2味中药,苦参的有效成分为苦参碱和氧化苦参碱,能够通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、阻滞细胞侵袭和转移,增强肿瘤对药物的敏感程度等多种途径,发挥抗肿瘤活性,同时可以改善患者的造血功能,增加其机体免疫功能,并且相较传统化疗药无明显不良反应<sup>[16-17]</sup>。

本研究结果显示,经过3周的治疗,观察组患者客观缓解率相对于对照组更高,表明观察组治疗方案能够改善临床疗效,与以往研究结论一致<sup>[18]</sup>。肿瘤标志物是当前诊断恶性肿瘤的可靠依据,在临床上具有无创、使用简便和敏感性高等优点,本研究中观察的肿瘤标志物包括CEA、CA199和CA125,三者在多种恶性肿瘤患者体内呈现高表达<sup>[19]</sup>。本研究结果显

示,治疗后观察组患者的血清CEA、CA199、CA125水平低于对照组,原因可能是由于重组人血管内皮抑制素可通过抑制肿瘤新生血管的生成阻断肿瘤的营养供给,从而抑制肿瘤增殖;复方苦参注射液可通过加速肿瘤细胞凋亡、阻滞肿瘤细胞生长周期从而起到抑瘤作用<sup>[20]</sup>。在不良反应方面,治疗期间观察组患者的血细胞毒性发生率、总体不良反应发生率均低于对照组,提示观察组治疗方案具有更高的安全性。苏贺等<sup>[21]</sup>的研究结果也显示,复方苦参注射液用于胃癌所致恶性腹腔积液的治疗,可显著减少患者恶心呕吐、骨髓抑制的发生情况。

本研究存在的不足:样本量有限且未进行长期跟踪随访,无法判定重组人血管内皮抑制素联合复方苦参注射液治疗恶性腹腔积液的远期疗效,后续需增加样本量并延长随访时间,以便进一步探讨该疗法的疗效。

综上所述,采用重组人血管内皮抑制素联合复方苦参注射液腹腔灌注治疗能有效控制消化道肿瘤恶性腹腔积液患者病情进展,改善临床症状及疾病预后,且不良反应少、安全性较高。

## 参考文献

- [1] ASCIAK R, RAHMAN N M. Malignant pleural effusion: from diagnostics to therapeutics[J]. Clin Chest Med, 2018, 39(1): 181-193.
- [2] KONDO T, KITAYAMA H, SUGIYAMA J, et al. Conversion therapy of gastric cancer with massive malignant ascites and ovarian metastases by systemic and intraperitoneal chemotherapy[J]. Mol Clin Oncol, 2016, 5(6): 740-744.
- [3] GRAZIOSI L, MARINO E, DE ANGELIS V, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as palliative treatment for malignant ascites a single-center experience and a review of the literature[J]. Ann Ital Chir, 2016, 87: 312-320.
- [4] 杨立涛,杜义安. 腹腔热灌注化疗在胃癌腹膜转移治疗中的作用[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(5): 380-385.
- [5] CHEN J, YAO Q, HUANG M, et al. A randomized Phase III trial of neoadjuvant recombinant human endostatin, docetaxel and epirubicin as first-line therapy for patients with breast cancer (CBCRT01)[J]. Int J Cancer, 2018, 142(10): 2130-2138.
- [6] ZHANG D, WU J R, LIU S, et al. Network meta-analysis of

Chinese herbal injections combined with the chemotherapy for the treatment of pancreatic cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(21): e7005.

[7] WANG S S, LIAN X B, SUN M M, et al. Efficacy of compound Kushen injection plus radiotherapy on nonsmall-cell lungcancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12(4): 1298-1306.

[8] 白日兰, 崔久崑. 实体肿瘤免疫相关疗效评价标准的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(7): 663-668.

[9] HE D, DING R L, WEN Q L, et al. Novel therapies for malignant pleural effusion; anti-angiogenic therapy and immunotherapy (review)[J]. *Int J Oncol*, 2021, 58(3): 359-370.

[10] MERIGGI F. Malignant pleural effusion: still a long way to go[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2019, 14(1): 24-30.

[11] 陆彬彬, 朱娅, 王娟, 等. 71例恶性腹腔积液腔内药物治疗疗效的回顾性分析[J]. *中国医药科学*, 2019, 9(24): 32-35, 183.

[12] ZHAN Z W, WANG X J, YU J M, et al. Intraperitoneal infusion of recombinant human endostatin improves prognosis in gastric cancer ascites[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(10): 1259-1271.

[13] 姜晓红. 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期肺腺癌患者的疗效及安全性探析[J]. *中国实用医药*, 2023, 18(10): 111-114.

[14] 曾琼, 张龙飞, 李芳, 等. 以“血不利则为水”论治恶性腹腔积液[J]. *基层中医药*, 2024, 3(3): 76-81.

[15] 隆卫阳, 吴同玉. 探讨中医及壮医治疗鼓胀的异同[J]. *亚太传统医药*, 2022, 18(10): 19-22.

[16] YU H B, HU J Q, HAN B J, et al. Evaluation of efficacy and safety for compound kushen injection combined with intraperitoneal chemotherapy for patients with malignant ascites: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1036043.

[17] 宋波. 复方苦参注射液在老年晚期非小细胞肺癌化疗中的作用分析[J]. *海峡药学*, 2019, 31(4): 179-180.

[18] 彭维真, 刘洋. 复方苦参注射液联合化疗治疗中晚期胃癌的疗效及安全性[J]. *实用中西医结合临床*, 2023, 23(21): 34-36, 73.

[19] 伍丽, 黄健容, 兰易, 等. CEA、CA199和CA125单独和联合应用在卵巢癌诊断中的效能分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(1): 56-57.

[20] 宋军俊, 戈伟. 恩度联合复方苦参注射液治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的效果[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(11): 143-146.

[21] 苏贺, 李志刚, 王一尧. 复方苦参注射液联合洛铂腹腔灌注治疗胃癌致恶性腹腔积液临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(2): 124-125.

(收稿日期:2023-09-08 修回日期:2024-02-01)

(上接第1092页)

水平会明显降低。本研究中,观察组患者治疗后的血清 TNF- $\alpha$  水平低于对照组,且药品不良反应发生率较低,提示采用苍柴调中方进行辅助治疗可明显下调血清 TNF- $\alpha$  水平,且安全性较高,可能是苍柴调中方改善肥胖合并 IR 患者临床症状的作用机制所在。

综上所述,苍柴调中方辅助治疗对肝郁脾虚型肥胖 T2DM 患者的临床症状具有明显的改善作用,并可有效改善其 IR,降低其血清 FFA、LDL 水平,且安全性较高。但本研究纳入的病例数较少,且均为我院患者,研究结论可能存在一定的偏倚,仍需进一步开展多中心、大样本研究加以验证。

## 参考文献

[1] LI Y Z, TENG D, SHI X G, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.

[2] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 2型糖尿病基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(9): 810-818.

[3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.

[4] 陈瑞, 张朝宁, 余臣祖, 等. 2型糖尿病合并肥胖的中医病因探讨[J]. *中医研究*, 2024, 37(8): 5-7.

[5] 周益新. 《太平惠民和剂局方》卷目、载方流变考[J]. *中医文献杂志*, 2020, 38(6): 1-8, 24.

[6] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.

[8] 国家市场监督管理总局, 中国国家标准化委员会. 中华人

民共和国国家标准·中医临床诊疗术语 第2部分: 证候: GB/T 16751.2—2021[S]. 北京: 中国标准出版社, 2021: 232.

[9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-237.

[10] 中国超重肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会. 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(9): 525-540.

[11] OGAWA W, ARAKI E, ISHIGAKI Y, et al. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome[J]. *Endocr J*, 2022, 69(2): 107-113.

[12] MASTROTOTARO L, RODEN M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents[J]. *Metabolism*, 2021, 125: 154892.

[13] 张晓圆, 郭成成, 玉应香, 等. 高脂饲料诱导肥胖胰岛素抵抗大鼠模型的建立[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2020, 52(3): 557-563.

[14] 姜金鹏, 张俊杰, 秦鉴. 脂肪组织功能障碍在肥胖相关胰岛素抵抗中的作用[J]. *医学综述*, 2015, 21(6): 988-990.

[15] 王雪冰, 李晓. 脂肪组织功能障碍的病理机制及影响[J]. *中医药临床杂志*, 2016, 28(7): 910-914.

[16] 王朝迅, 王燕萍, 袁心露, 等. 2型糖尿病中医辨证分型与胰岛素抵抗和甲襞微循环的关系[J]. *四川中医*, 2022, 40(10): 66-70.

[17] 尹冬, 惠媛, 闵冬雨, 等. 苍柴调中汤联合沙格列汀对胰岛素抵抗合并肥胖治疗效果观察[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(10): 2424-2427.

[18] 张岩, 陈晓亭, 宋惠珠, 等. 肥胖所导致的胰岛素抵抗分子机制的研究进展[J]. *检验医学*, 2014, 29(7): 774-778.

[19] 王洋, 金钧, 王国华. 多囊卵巢综合征游离脂肪酸水平与胰岛素抵抗的相关性[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(6): 600-602.

[20] 吴海燕, 杨宇峰. 游离脂肪酸和胰岛素抵抗相关性研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(3): 147-151.

(收稿日期:2023-10-07 修回日期:2024-01-12)