

高剂量与常规剂量二甲双胍辅助治疗肥胖型多囊卵巢综合征的疗效比较及对患者内分泌和代谢的影响[△]

郑雨^{1*}, 邓子冬¹, 余丽金² (1. 海南现代妇女儿童医院药剂科, 海口 571100; 2. 海南现代妇女儿童医院妇产科, 海口 571100)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)04-0427-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.009



摘要 目的:探讨高剂量与常规剂量二甲双胍辅助治疗肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)的效果及对患者内分泌和代谢的影响。方法:选择2019年2—12月该院收治的肥胖型PCOS患者136例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组68例。两组患者均给予二甲双胍治疗4个月,其中对照组患者二甲双胍的目标日剂量为1500 mg(1日3次,1次500 mg),观察组患者二甲双胍的目标日剂量为2500 mg(早晨500 mg,中午和晚间各1000 mg),所有患者在研究期间均给予饮食、运动等生活指导。以腰臀比、体重指数(BMI)、睾酮、性激素结合球蛋白(SHBG)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、空腹胰岛素、空腹血糖(FINS)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、C反应蛋白和白细胞计数等指标,观察两组患者内分泌和代谢情况。结果:相较于对照组,观察组患者治疗后的腰臀比、BMI显著降低($P<0.05$);在血脂、血糖方面,观察组患者治疗后的空腹胰岛素、FINS、TC、TG和LDL-C水平明显降低,HDL-C水平明显升高($P<0.05$);在生殖内分泌情况方面,观察组患者治疗后的睾酮、LH水平明显降低,SHBG、FSH水平明显升高($P<0.05$);在炎症情况方面,观察组患者治疗后的炎症改善更为显著($P<0.05$),上述差异均有统计学意义。观察组、对照组患者的不良反应发生率分别为7.35%(5/68)、8.82%(6/68),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:相较于常规剂量二甲双胍,高剂量二甲双胍在降低肥胖型PCOS患者腰围和BMI,改善生殖内分泌、血脂水平、血糖水平和炎症反应方面显示出更优的效果。

关键词 二甲双胍; 多囊卵巢综合征; 肥胖

Comparison of Efficacy Between High Dose and Conventional Dose of Metformin in Adjuvant Treatment of Obese Polycystic Ovary Syndrome and Its Effects on Endocrinology and Metabolism[△]

ZHENG Yu¹, DENG Zidong¹, YU Lijin² (1. Dept. of Pharmacy, Hainan Modern Women and Children's Hospital, Haikou 571100, China; 2. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Hainan Modern Women and Children's Hospital, Haikou 571100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of high dose and conventional dose of metformin in adjuvant treatment of obese polycystic ovary syndrome (PCOS) and its effects on endocrinology and metabolism. **METHODS:** A total of 136 patients with obese PCOS admitted to the hospital from Feb. 2019 to Dec. 2019 were selected as the research objects. Patients were divided into control group and observation group via random number table method, with 68 cases in each group. Both groups were given metformin for 4 months, the target daily dose of metformin in the control group was 1 500 mg (three times a day and 500 mg each), while the target daily dose of metformin in the observation group was 2 500 mg (500 mg in the morning, 1 000 mg at noon and 1 000 mg at night), all the patients were given diet, exercise and other life guidance during the study. The endocrinology and metabolism of the two groups were observed by waist-hip ratio, body mass index (BMI), testosterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulation hormone (FSH), fasting insulin (FINS), fasting blood glucose, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), C reaction protein and leukocyte levels. **RESULTS:** Compared with the control group, the waist-hip ratio and BMI were significantly decreased in the observation group after treatment ($P<0.05$); in terms of blood lip and blood glucose, the FINS, FBG, TC, TG and LDL-C levels were significantly decreased and the HDL-C level was significantly increased in the observation group after treatment ($P<0.05$); in terms of endocrinology, the

△ 基金项目:海南省医药卫生科研项目(No. 1605320311A2001)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:xdfe12001@163.com

testosterone and LH levels of the observation group were significantly decreased, the SHBG and FSH levels were significantly increased in the observation group after treatment ($P < 0.05$); in terms of inflammation, the improvement of inflammation in the observation group after treatment was more obvious ($P < 0.05$), all with statistically significant differences. The incidences of adverse drug reactions of the observation group and control group were 7.35% (5/68) and 8.82% (6/68), respectively, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Compared with conventional dose of metformin, high-dose metformin presents better effects in reducing waist-hip ratio and BMI, improving endocrinology, blood lipid, blood glucose and inflammation in obese PCOS patients.

KEYWORDS Metformin; Polycystic ovary syndrome; Obesity

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 作为一种以慢性无排卵、高雄激素血症、多囊卵巢形态、肥胖和胰岛素抵抗为特征的常见内分泌疾病,是女性不孕的最常见原因,影响 10%~15% 的育龄妇女^[1-3]。文献报道,65%~70% 的 PCOS 患者有胰岛素抵抗^[1,3];而其中许多患者又伴有肥胖,加重了患者的胰岛素抵抗,还会导致生殖和代谢异常^[4-6]。多项研究结果表明,减轻体重可以帮助 PCOS 患者恢复自发月经,降低循环雄激素水平,改善糖脂代谢,提高妊娠率^[7-8]。PCOS 患者一般通过加用药物干预以及调整生活方式来改善胰岛素敏感性,以改善高雄激素血症,恢复排卵,提高妊娠率^[9]。二甲双胍为口服双胍类胰岛素增敏剂,但肥胖可能会降低二甲双胍的效果,因为二甲双胍用于 PCOS 患者的效果与体重指数 (BMI)、二甲双胍剂量有关^[10]。因此,二甲双胍的剂量可能是影响肥胖型 PCOS 患者治疗效果的关键因素。本研究旨在比较高剂量与常规剂量二甲双胍辅助治疗对肥胖型 PCOS 患者内分泌和代谢特征的影响,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择 2019 年 2—12 月我院收治的肥胖型 PCOS 患者 136 例作为研究对象。纳入标准:符合《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》(2018 年版)^[11]中诊断标准的 PCOS 患者;年龄为 20~40 岁;无并发症发生,且无抗糖尿病药或调节血脂药使用史;肝肾功能正常;BMI > 30 kg/m²。排除标准:存在任何已诊断的内分泌疾病者,包括迟发性 21-羟化酶缺乏症、库欣综合征、糖尿病、甲状腺疾病和高催乳素血症等;妊娠期、哺乳期患者。按照随机数字表法将患者分为对照组和观察组。观察组 68 例患者,年龄 26~39 岁,平均 (29.07±2.72) 岁。对照组 68 例患者,年龄 25~38 岁,平均 (29.57±2.32) 岁。两组患者的基线资料具有可比性。

1.2 方法

两组患者均给予盐酸二甲双胍片 (规格:0.25 g) 治疗 4 个月。为减少服用二甲双胍所带来的腹部不适、腹泻等不良反应,所有患者初始二甲双胍剂量为目标剂量的 1/3,7 d 后给予目标剂量的 2/3,14 d 后给予目标剂量。对照组患者二甲双胍的目标日剂量为 1 500 mg (1 日 3 次,1 次 500 mg);观察组患者二甲双胍的目标日剂量为 2 500 mg (早晨 500 mg,中午和晚间各 1 000 mg)^[12]。所有患者在研究期间均给予饮食、运动等

生活指导。

1.3 观察指标

(1) 治疗 4 个月后的腰臀比和 BMI。(2) 生殖内分泌指标:月经周期的第 3—5 日的睾酮、性激素结合球蛋白 (SHBG)、黄体生成素 (LH) 和卵泡刺激素 (FSH) 水平。(3) 血脂、血糖指标:在治疗前和治疗 4 个月后,于月经周期第 3—5 日检测空腹胰岛素、空腹血糖 (FINS)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平。(4) 炎症反应指标:C 反应蛋白 (CRP)、白细胞计数 (WBC)。(5) 不良反应:记录患者治疗期间恶心、腹泻和头晕等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

本研究采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析,计量资料如 BMI 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料如不良反应以率 (%) 表示,采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后腰臀比、BMI 比较

经过 4 个月的治疗,两组患者的腰臀比、BMI 均有降低,且观察组患者的腰臀比、BMI 明显低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后腰臀比、BMI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of waist-hip ratio and BMI between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	腰臀比		BMI/(kg/m ²)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=68)	0.94±0.68	0.85±0.05 ^{ab}	34.86±2.01	29.01±1.62 ^{ab}
对照组 (n=68)	0.93±0.07	0.91±0.06 ^a	34.21±1.89	31.57±2.31 ^a
t	0.121	6.335	1.943	7.482
P	0.904	<0.001	0.054	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, ^a $P < 0.05$; vs. the control group, ^b $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后生殖内分泌指标水平比较

治疗后,两组患者的睾酮、LH 水平降低,SHBG、FSH 水平升高;且相较于对照组,观察组患者的睾酮、LH 水平更低,SHBG、FSH 水平更高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血脂、血糖指标水平比较

治疗后,两组患者的空腹胰岛素、FINS、TC、TG 和 LDL-C 水平明显降低,HDL-C 水平明显升高;且相较于对照组,观察组患者的空腹胰岛素、FINS、TC、TG 和 LDL-C 水平更低,

表2 两组患者治疗前后生殖内分泌指标水平比较($\bar{x}\pm s$)Tab 2 Comparison of reproductive endocrine indicators between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	睾酮/(nmol/L)		SHBG/(nmol/L)		FSH/(mU/L)		LH/(mU/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
观察组(n=68)	0.59±0.2	0.42±0.11 ^{ab}	33.21±2.42	47.56±3.21 ^{ab}	6.02±1.45	6.98±0.42 ^{ab}	6.97±1.57	5.02±0.88 ^{ab}
对照组(n=68)	0.58±0.12	0.51±0.05 ^a	33.24±2.03	42.28±2.45 ^a	6.13±1.23	6.56±0.56 ^a	6.82±1.65	6.01±1.06 ^a
t	0.354	6.142	0.078	10.782	0.477	4.948	0.543	5.926
P	0.724	<0.001	0.938	<0.001	0.634	<0.001	0.588	<0.001

注:与治疗前比较,^aP<0.05;与对照组比较,^bP<0.05Note:ts. before treatment, ^aP<0.05; ts. the control group, ^bP<0.05表3 两组患者治疗前后血脂、血糖指标水平比较($\bar{x}\pm s$)Tab 3 Comparison of blood lip and blood glucose indicators between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	空腹胰岛素/(mU/L)		FINS/(mmol/L)		TC/(mg/dL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=68)	15.67±1.54	10.21±1.22 ^{ab}	7.53±2.55	5.46±1.03 ^{ab}	210.84±11.34	182.24±8.57 ^{ab}
对照组(n=68)	14.27±1.75	11.88±1.37 ^a	7.62±2.03	6.27±1.18 ^a	211.02±12.35	189.04±10.23 ^a
t	4.952	7.507	0.228	4.264	0.089	4.202
P	<0.001	<0.001	0.820	<0.001	0.930	<0.001

组别	TG/(mg/dL)		HDL-C/(mg/dL)		LDL-C/(mg/dL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=68)	152.41±15.42	134.22±9.27 ^{ab}	41.08±3.69	49.86±3.11 ^{ab}	127.33±9.68	109.81±9.43 ^{ab}
对照组(n=68)	150.08±16.45	138.84±11.26 ^a	42.17±4.57	46.55±3.51 ^a	125.21±10.27	117.22±10.29 ^a
t	0.852	2.612	1.530	5.820	1.239	4.378
P	0.396	0.010	0.128	<0.001	0.218	<0.001

注:与治疗前比较,^aP<0.05;与对照组比较,^bP<0.05Note:ts. before treatment, ^aP<0.05; ts. the control group, ^bP<0.05

HDL-C水平更高,差异均有统计学意义(P<0.05),见表3。

2.4 两组患者治疗前后炎症反应指标水平比较

治疗后,两组患者的WBC、CRP水平均明显降低;且相较于对照组,观察组患者的WBC、CRP水平更低,差异均有统计学意义(P<0.05),见表4。

表4 两组患者治疗前后炎症反应指标水平比较($\bar{x}\pm s$)Tab 4 Comparison of inflammatory response between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	WBC/($\times 10^9/L$)		CRP/(nmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=68)	7.61±1.72	5.21±1.52 ^{ab}	21.69±2.66	8.03±1.31 ^{ab}
对照组(n=68)	7.56±1.84	5.89±1.23 ^a	22.47±2.89	9.12±1.64 ^a
t	0.164	2.868	1.638	4.282
P	0.870	0.005	0.104	<0.001

注:与治疗前比较,^aP<0.05;与对照组比较,^bP<0.05Note:ts. before treatment, ^aP<0.05; ts. the control group, ^bP<0.05

2.5 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较

治疗期间,观察组患者发生恶心、头晕各2例,腹泻1例,不良反应发生率为7.35%(5/68);对照组患者发生恶心3例,头晕1例,腹泻2例,不良反应发生率为8.82%(6/68)。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($\chi^2 = 0.099, P > 0.05$)。

3 讨论

PCOS为临床妇科内分泌疾病中的常见病和多发病,但是其具体发病机制仍未完全阐明,可能与环境、遗传、免疫、神经和内分泌代谢等有关^[13-15]。肥胖为PCOS患者的常见临床表现,肥胖加重了胰岛素抵抗以及高雄激素血症。然而,对于肥胖型PCOS,并无特异性治疗手段。目前,针对PCOS的治疗主要是通过降低高雄激素水平、改善胰岛素抵抗和诱发

排卵等治疗措施,以及辅助饮食、运动和生活干预等控制体重来改善症状。

二甲双胍作为临床上常见的胰岛素增敏剂,已被广泛用于PCOS的治疗,其作用机制为激活棕色脂肪P44/P41丝裂原激活的蛋白激酶,抑制机体瘦素分泌,降低患者的食欲;同时,激活AMP活化蛋白激酶,破坏细胞内脂质聚集,进而抑制脂肪合成^[16-17]。二甲双胍用于PCOS患者,还可以增加胰岛素的敏感性;此外,患者的血糖水平不会因为二甲双胍受到影响。尽管已有学者认为二甲双胍的剂量可能是达到良好效果的关键因素和治疗成功的关键点,特别是对于肥胖型PCOS患者,但对于二甲双胍的最佳使用剂量并未达成共识。本研究在肥胖型PCOS患者中比较常规剂量与高剂量二甲双胍的使用效果,结果显示,治疗后,两组患者的腰围、BMI均降低,且观察组患者的腰围、BMI明显低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。关于二甲双胍对BMI、腰臀比的影响,Harbrone等^[10]的研究结果显示,二甲双胍对BMI、腰臀比的影响呈剂量依赖性,而且二甲双胍剂量越大,患者体重降低越明显,PCOS患者使用更高剂量的二甲双胍可实现更大的体重减轻。Bruno等^[18]比较了1500mg/d与2500mg/d二甲双胍在降低BMI、腰围方面的效果,发现高剂量二甲双胍更有效。减轻体重在PCOS的治疗中起着关键作用,减重5%~10%可减少高达30%的中心脂肪,从而提高胰岛素敏感性。在生殖内分泌情况方面,治疗后,观察组患者的睾酮、LH水平明显低于对照组,SHBG、FSH水平明显高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),表明高剂量二甲双胍对生殖内分泌具有更为明显的改善作用。分析原因,肥胖加重PCOS患者月经紊乱、高雄激素水平;而高剂量二甲双胍提高胰岛素敏感性后,在调节患者血

脂、血糖水平的同时减轻患者体重,从而改善患者内环境及生殖内分泌水平。在血脂、血糖代谢以及炎症指标方面,本研究结果显示,常规剂量与高剂量二甲双胍均起到了显著的改善效果。多年来,二甲双胍一直是治疗2型糖尿病的一线药物,其通过抑制肝脏中的糖异生和增加外周组织(肌肉和脂肪组织)对葡萄糖的吸收来降低血糖水平,通过降低TC、TG和LDL-C水平,升高HDL-C水平使局部血液供应和营养交换增加来改善血脂。另一方面,脂肪组织在维持机体代谢稳态方面发挥重要作用,脂肪组织的扩张与增强胰岛素抵抗以及诱导炎症有关^[19];并有研究结果显示,炎症指标水平与内脏脂肪增加呈正相关^[20]。二甲双胍本身具有降低体重、缓解氧化应激以及炎症反应的作用。然而,炎症相关指标升高究竟是由于PCOS本身所致,还是由于胰岛素抵抗和肥胖所致,目前仍不确定。本研究结果显示,二甲双胍的应用对炎症表现出显著的改善效果,且高剂量二甲双胍效果更优。在不良反应方面,恶心、呕吐和腹部不适等轻微不良反应可以通过逐步增加剂量来限制其发生,而高剂量二甲双胍是否会增加低血糖、代谢性酸中毒等发生风险仍然令人担忧。本研究中,使用高剂量与常规剂量二甲双胍患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

综上所述,高剂量和常规剂量二甲双胍辅助治疗肥胖型PCOS,均可改善患者内分泌和代谢水平;且高剂量二甲双胍在降低腰围、BMI,改善生殖内分泌、血脂水平、血糖水平和炎症反应方面显示出更优的效果。

参考文献

[1] ESCOBAR-MORREALE H F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 270-284.

[2] BARBER T M, HANSON P, WEICKERT M O, et al. Obesity and polycystic ovary syndrome: implications for pathogenesis and novel management strategies [J]. *Clin Med Insights Reprod Health*, 2019, 13: 1179558119874042.

[3] AZZIZ R, WOODS K S, REYNA R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6): 2745-2749.

[4] LIM S S, DAVIES M J, NORMAN R J, et al. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18(6): 618-637.

[5] LIM S S, NORMAN R J, DAVIES M J, et al. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Obes Rev*, 2013, 14(2): 95-109.

[6] BARBER T M, FRANKS S. Adipocyte biology in polycystic ovary syndrome[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 373(1/2): 68-76.

[7] MORAN L J, HUTCHISON S K, NORMAN R J, et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(2): CD007506.

[8] MARZOUK T M, SAYED AHMED W A. Effect of dietary weight loss on menstrual regularity in obese young adult women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2015, 28(6): 457-461.

[9] 仲晓荣, 王秀美, 刘娅, 等. 不同剂量二甲双胍对超重和肥胖多囊卵巢综合征患者体质指数和外周血炎症反应指标水平的影响[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(5): 21-26.

[10] HARBORNE L R, SATTAR N, NORMAN J E, et al. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(8): 4593-4598.

[11] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(1): 2-6.

[12] 二甲双胍临床应用专家共识(2018年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(3): 161-173.

[13] 许泽花. 二甲双胍对超重/肥胖多囊卵巢综合征病人妊娠率及妊娠期糖尿病发病率的影响[J]. *名医*, 2019(6): 83.

[14] 玛娜尔·朱马汗, 周立红, 夏依扎·卡玛力, 等. 罗氟司特联合二甲双胍对肥胖型多囊卵巢综合征的疗效及糖脂代谢和性激素水平的影响[J]. *西部医学*, 2018, 30(9): 1330-1334.

[15] LEWANDOWSKI K C, LEWIŃSKI A, DĄBROWSKA K, et al. Familial partial lipodystrophy as differential diagnosis of polycystic ovary syndrome[J]. *Endokrynol Pol*, 2015, 66(6): 550-554.

[16] 李立峰, 王晓艳, 姜健慧. 达英-35联合二甲双胍对肥胖型多囊卵巢综合征患者性激素水平、胰岛功能及脂肪因子的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(1): 48-50.

[17] 曾滨阳, 孙玉坤, 史丽丽, 等. 二甲双胍联合利拉鲁肽对多囊卵巢大鼠炎症因子及性激素水平的影响[J]. *武警医学*, 2018, 29(4): 371-373, 377.

[18] BRUNO R V, DE AVILA M A P, NEVES F B, et al. Comparison of two doses of metformin (2.5 and 1.5 g/day) for the treatment of polycystic ovary syndrome and their effect on body mass index and waist circumference[J]. *Fertil Steril*, 2007, 88(2): 510-512.

[19] PAPALOU O, LIVADAS S, KARACHALIOS A, et al. White blood cells levels and PCOS: direct and indirect relationship with obesity and insulin resistance, but not with hyperandrogenemia[J]. *Hormones (Athens)*, 2015, 14(1): 91-100.

[20] PATEL S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 182: 27-36.

(收稿日期:2022-11-23 修回日期:2023-01-11)

(上接第426页)

[18] CHEN X, YI L, SONG S, et al. Puerarin attenuates palmitate-induced mitochondrial dysfunction, impaired mitophagy and inflammation in L6 myotubes[J]. *Life Sci*, 2018, 206: 84-92.

[19] ZHAO S, ZHANG Y C, LU X Q, et al. CDC20 regulates the cell proliferation and radiosensitivity of P53 mutant HCC cells through the Bcl-2/Bax pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(13): 3608-3621.

(收稿日期:2022-07-27 修回日期:2022-09-28)