

多囊卵巢综合征雄激素过多对产科并发症的影响

付春雷¹, 张媛媛^{2*}, 王亚倩¹

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2024年1月19日; 录用日期: 2024年3月15日; 发布日期: 2024年3月22日

摘要

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种育龄期妇女常见的妇科生殖内分泌疾病。临床上观察到PCOS患者发生妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、早产等产科并发症的风险高。雄激素过多是PCOS的重要临床特征、诊断要点及核心病理环节,也是引起其产科并发症的主要因素之一。因此,本文分析了PCOS患者雄激素过多对产科并发症的影响,复习PCOS患者雄激素过多的管理及孕前药物抗雄激素治疗对其产科并发症的影响的文献。

关键词

多囊卵巢综合征, 雄激素过多, 产科并发症, 孕前抗雄激素治疗

The Effect of Hyperandrogenism on Obstetrical Complications in Polycystic Ovary Syndrome

Chunlei Fu¹, Yuanyuan Zhang^{2*}, Yaqian Wang¹

¹Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Hospital Affiliated to Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jan. 19th, 2024; accepted: Mar. 15th, 2024; published: Mar. 22nd, 2024

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common gynecologic reproductive endocrine disorder in
*通讯作者。

文章引用: 付春雷, 张媛媛, 王亚倩. 多囊卵巢综合征雄激素过多对产科并发症的影响[J]. 医学诊断, 2024, 14(1): 106-111. DOI: 10.12677/md.2024.141015

women of reproductive age. Patients with PCOS are clinically at high risk for obstetric complications such as gestational diabetes mellitus, hypertensive disorders of pregnancy, and preterm labor. Hyperandrogenism is an important clinical feature, diagnostic point and core pathology of PCOS, and it is also one of the main factors causing obstetric complications. Therefore, this article analyzes the impact of hyperandrogenism on obstetric complications in patients with PCOS, and reviews the literature on the management of hyperandrogenism in patients with PCOS and the impact of preconception pharmacological anti-androgen therapy on their obstetric complications.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Hyperandrogenism, Obstetric Complications, Pre-Pregnancy Anti-Androgen Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期妇女常见的妇科生殖内分泌疾病,患病率为10%~13%。其病因复杂,目前研究认为,其可能是由于某些遗传基因与环境因素相互作用所致,具体包括遗传和表观遗传易感性、下丘脑和卵巢功能障碍、雄激素过多、胰岛素抵抗和肥胖等相关机制[1]。PCOS 临床表现存在高度异质性,常表现为雄激素过多、月经失调、不孕、多毛、肥胖、双侧卵巢体积持续增大、持续无排卵等[2]。因其临床表现存在高度异质性,故 PCOS 诊断标准尚存在争议。国际上先后制定 NIH、鹿特丹、AES 等多个诊断标准,目前采用较多的是鹿特丹标准。多项国外临床研究表明 PCOS 患者的产科并发症如妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)、孕期高血压综合征(Hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP)、早产等显著高于正常人群[3] [4] [5] [6] [7]。雄激素过多是 PCOS 的重要临床特征、诊断要点及核心病理环节,也可能是引起其产科并发症的主要原因。

2. PCOS 与雄激素过多

雄激素过多是 PCOS 的临床特征、诊断要点及核心病理环节,贯穿于疾病发生、发展的整个过程。PCOS 典型临床表现包括雄激素过多、稀发排卵和/或无排卵、卵巢多囊样改变。雄激素过多包括其生化及临床表现。生化表现即高雄激素血症,主要表现为游离睾酮(testosterone, T)升高,临床表现指多毛、痤疮和女性型脱发等相关症状[8]。美国国立卫生研究院(NIH) 1990 年 PCOS 诊断标准与多囊卵巢综合征学会(AE-PCOS Society) 2006 年 PCOS 诊断标准将雄激素过多作为必备条件,在 2003 年鹿特丹(Rotterdam 2003)诊断标准中,雄激素过多是 PCOS 的三个诊断要素之一[9]。2018 年国际指南在诊断方面虽然沿用了 2003 年鹿特丹标准,但对诊断流程进行了调整,诊断流程上更突出强调其雄激素过多和月经不规则的临床表现[8]。2023 年国际指南提出如果患者存在雄激素过多和月经周期不规律的情况,PCOS 诊断则会简化[10]。雄激素过多亦是 PCOS 核心病理环节,正常育龄期女性体内雄激素由卵巢和肾上腺合成,PCOS 患者在丘脑-垂体-卵巢/肾上腺轴功能异常、胰岛素抵抗和高胰岛素血症、肾上腺内分泌功能异常等综合代谢因素的作用下,导致雄激素水平升高,出现肥胖、排卵障碍、多毛及糖脂代谢异常等临床表现,雄激素水平升高又可能进一步加剧胰岛素抵抗,增加其代谢紊乱及近远期并发症的风险。

3. PCOS 雄激素过多与产科并发症

国外的一项大型病例对照研究共纳入 91,825 例分娩妇女, 结果表明有 PCOS 病史的妇女发生 GDM、HDCP、早产的比例均显著高于没有 PCOS 病史的妇女[3]。Subramanian A、Pattnaik、Liu Q、D'Alterio MN 等人的多项国内外临床研究也得出相似结论[4] [5] [6] [7]。

多项研究显示雄激素过多对 PCOS 患者产科并发症的发生起到非常重要的作用[11] [12] [13]。de Wilde MA 等人发现雄激素过多的 PCOS 患者较无雄激素过多的 PCOS 患者相比, GDM、HDCP 的发病率显著增加[11]。国内一项病例对照研究共纳入 468 例孕妇, 结果表明 PCOS 患者 HDCP 与 GDM 的发病率升高, 且血清 T 水平是影响这些产科并发症发生的独立危险因素之一[12]。Hu S 等人的一项回顾性队列研究表明, 与非 PCOS 的女性相比, 非雄激素过多的 PCOS 女性异常围产期结局、生化妊娠率、妊娠丢失率无明显升高[13]。雄激素过多对卵泡发育具有双重影响, 一方面正常的排卵功能一定程度上依赖于机体的雄激素水平, 另一方面高雄激素会干扰卵泡的发育及成熟。此外, 雄激素过多影响优质胚胎形成、降低子宫内膜容受性, 从而增加反复流产的风险[14], 雄激素过多与高 LH、胰岛素抵抗、肥胖等因素共同作用于妊娠的各个环节, 使 PCOS 患者更容易发生产科并发症[15]。

3.1. PCOS 雄激素过多与 GDM

樊周能等人的一项回顾性研究表明 T 水平升高是 PCOS 患者合并 GDM 的独立危险因素, 性激素结合蛋白(sex hormone binding protein, SHBG)水平升高是其保护因素[16]。这一结论也与孙聪聪、张海灵等人的研究结果一致[17] [18]。李文静等人的一项病例对照研究表明, T 水平升高、SHBG 水平降低与 PCOS 患者并发 GDM 有关, 血清 T、SHBG 对 PCOS 并发 GDM 有一定的诊断价值, 且两者联用诊断价值更高[19]。此外, 有研究表明在没有 PCOS 的女性中, 雄激素水平与 GDM 无关, 推测雄激素过多与 GDM 的这种关联可能是由 PCOS 驱动的[20]。综上所述, PCOS 患者的雄激素过多与其 GDM 的发病风险增加密切相关, 且雄激素过多是 PCOS 患者并发 GDM 的独立危险因素。PCOS 患者的雄激素水平对其 GDM 的发生有一定的诊断价值。因此, 是否在雄激素过多且没有其他危险因素的 PCOS 妊娠妇女中进行 GDM 的早期常规筛查, 仍需进一步探讨。

3.2. PCOS 雄激素过多与 HDCP

王磊等人的一项病例对照研究表明孕前高 T 水平是 PCOS 妊娠患者并发 HDCP 的危险因素[21]。Yongmei Shen MD 等人的研究结果表明 PCOS 妊娠患者的先兆子痫(preeclampsia, PE)与孕 12 周时血清 T 水平显著相关[22]。Dehghani Firoozabadi 等人将 200 名患有 PCOS 的孕妇根据高雄激素临床或生化、排卵功能障碍和卵巢多囊样改变进行组合分组并分析, 结果表明 HDCP 在存在高雄激素表现型的 PCOS 患者中发病率更高[23]。PCOS 患者孕前、孕中雄激素过多都可能与 HDCP 的发生相关, 因此对于存在雄激素过多的 PCOS 患者, 我们应该给予更多关注, 争取对该类患者的 HDCP 做到早发现、早诊断、早干预。

3.3. PCOS 雄激素过多与早产

单珂等人的一项队列研究表明, 孕前有雄激素过多的临床表现的 PCOS 患者早产率更高[24]。李帅等人的一项队列研究表明, 接受辅助生殖治疗的 PCOS 患者若存在高 T 水平, 则更容易发生早产[25]。对于 PCOS 患者应根据孕前有无雄激素过多的临床表现和 T 水平进行分组管理, 对于有高雄激素表现或高 T 水平的 PCOS 妊娠患者, 有必要进行早产预测以评估其发生早产的风险。

3.4. 其他(出生时低体质量指数、子代焦虑症等)

Huang G 等人的一项临床研究表明, PCOS 妊娠患者的高雄激素水平与其胎儿出生时的低体质量指数

显著相关,且这种关系是性别依赖性的,即仅在女孩出生时,表现出这种相关性[26]。Risal S 等人的一项大型队列研究表明,与未被诊断 PCOS 的女性所生的女性子代相比,患有 PCOS 的女性的子代女性被诊断为焦虑症的风险增加了 78% [27]。因此,雄激素过多对 PCOS 患者的影响可能不仅局限于 PCOS 患者本身,对于其子代的成长也有影响,且对女性子代的影响似乎更大,因此对于 PCOS 患者的子代,尤其是女性子代,应给予更多的关注。

4. PCOS 患者雄激素过多的管理与孕前药物抗雄激素治疗

4.1. PCOS 患者雄激素过多的管理

① 全球各地的研究和指导方针都强调了生活习惯改善作为基础治疗的重要性,这主要涵盖了饮食均衡、适当锻炼与心理调节等多个方面。大量研究表明,对于那些超重或肥胖的 PCOS 患者来说,如果其体重能减少 5%~10%,那么他们血清中的雌二醇以及循环 T 浓度也会随之下降[28]。② 药物抗雄激素治疗是雄激素过多管理的关键环节,包括抑制促性腺激素的释放、减少雄激素的产生以及拮抗雄激素结合受体。口服避孕药(OCPs)可通过抑制卵巢雄激素分泌和增加 SHBG 来有效降低和阻断雄激素的作用;生理剂量的地塞米松或强的松可直接降低肾上腺雄激素的分泌;螺内酯、环丙孕酮、氟他胺通过对雄激素受体的竞争性拮抗或抑制 5 α -还原酶来阻止 T 转化为其更有效的形式,如 5 α -二氢睾酮等,从而降低雄激素的作用[29]。③ 其他:对于青少年 PCOS 患者,二甲双胍通常作为一线单药治疗或与 OCPs 和抗雄激素药物联合使用。近年来,随着医学技术的进步,临床高雄的治疗方法还包括整容手术、激光脱毛等[30]。

4.2. 孕前药物抗雄激素治疗

张展芳等人的一项研究发现,经过四个月的抗雄激素预处理之后,PCOS 患者的雄激素水平显著降低,促排卵率及妊娠率显著升高,并且没有导致卵巢过度刺激综合征的风险上升[31]。何焄娜等人根据体内雄激素水平将 PCOS 患者分为雄激素正常组,高雄激素组,雄激素正常组单用克罗米芬,高雄激素组先用达英-35 治疗 3 个周期后再用克罗米酚诱发排卵。研究结果表明高雄激素组的排卵率及受孕率均明显高于雄激素正常组[32]。高蓓等人的一项研究将 63 例经抗雄激素预治疗的 PCOS 患者作为研究组,57 例未经预处理 PCOS 患者作为对照组,结果表明抗雄激素预治疗的临床疗效显著,PCOS 患者的妊娠期并发症(自然流产、GDM、HDCP、早产)和新生儿不良情况发生率均显著降低[33]。Zhang X 等人的研究共招募了 296 名 PCOS 患者,结果表明抗雄激素预处理组的不良妊娠结局和新生儿并发症的发生率均低于未预处理组[34]。但陈志燕等人的研究表明,在诱导排卵前进行抗雄激素预处理并无明显的益处[35]。目前有关此方面的研究仍然十分有限,且并未达成共识,因此需要更进一步研究以证实孕前抗雄激素治疗对 PCOS 患者产科并发症的影响,从而为 PCOS 患者发生产科并发症进行合理有效的干预提供参考依据。

5. 小结与展望

PCOS 患者雄激素过多者有更多的产科并发症,与 GDM、HDCP、早产等并发症关系较为明确,但与其他不良妊娠结局的关系尚需进一步探讨。PCOS 孕前雄激素过多者孕期需接受更密切监测和护理,以预防产科并发症的发生。尽管在诊断 PCOS 时,临床和生化高雄激素的作用是一致的,但大部分研究都集中于探讨高雄激素血症与 PCOS 患者产科并发症之间的关系。因此,对于临床高雄与产科并发症的相关研究还有待进一步深入。

参考文献

- [1] Joham, A.E., Norman, R.J., Stener-Victorin, E., et al. (2022) Polycystic Ovary Syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 10, 668-680. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00163-2)

- [2] 杲莹, 相珊, 连方. 自噬在多囊卵巢综合征发病机制中的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2024, 44(1): 94-97.
- [3] Farland, L.V., Stern, J.E., Liu, C.L., *et al.* (2022) Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Registry Linkage Study from Massachusetts. *Human Reproduction*, **37**, 2690-2699. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac210>
- [4] Subramanian, A., Lee, S.I., Phillips, K., *et al.* (2022) Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Adverse Obstetric Outcomes: A Retrospective Population-Based Matched Cohort Study in England. *BMC Medicine*, **20**, Article No. 298. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02473-3>
- [5] Pattnaik, L., Naaz, S.A., Das, B., Dash, P. and Pattanaik, M. (2022) Adverse Pregnancy Outcome in Polycystic Ovarian Syndrome: A Comparative Study. *Cureus*, **14**, E25790. <https://doi.org/10.7759/cureus.25790>
- [6] Liu, Q., Wang, J., Xu, Q., Kong, L. and Wang, J. (2022) A Retrospective Cohort Study of Obstetric Complications and Birth Outcomes in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **42**, 574-579. <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1931066>
- [7] D'Alterio, M.N., Sigilli, M., Succu, A.G., *et al.* (2022) Pregnancy Outcomes in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Minerva Obstetrics and Gynecology*, **74**, 45-59. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.21.04758-4>
- [8] 李卉, 杨冬梓. 《2018年多囊卵巢综合征评估与管理国际循证指南》之第一章(诊断及风险评估)解读[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(2): 113-116.
- [9] 潘雷, 徐键. 多囊卵巢综合征患者雄激素代谢异常的研究进展[J]. 中外医学研究, 2021, 19(12): 192-196.
- [10] 范祖莉, Cholekho Sumita, 谭惠文. 2023年《多囊卵巢综合征评估和管理建议的国际循证指南》解读[J]. 成都医学院学报, 2023, 18(6): 681-685.
- [11] De Wilde, M.A., Lamain-De Ruiter, M., Veltman-Verhulst, S.M., *et al.* (2017) Increased Rates of Complications in Singleton Pregnancies of Women Previously Diagnosed with Polycystic Ovary Syndrome Predominantly in the Hyperandrogenic Phenotype. *Fertility and Sterility*, **108**, 333-340. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.015>
- [12] 钟卓慧. 多囊卵巢综合征孕妇产科并发症及其危险因素分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2017, 9(12): 9-12.
- [13] Hu, S., Xu, B., Long, R. and Jin, L. (2021) The Effect of Polycystic Ovary Syndrome without Hyperandrogenism on Pregnancy-Related Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *BJOG*, **128**, 1003-1010. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16557>
- [14] 陈志燕, 金力. 多囊卵巢综合征的高雄激素血症对生育的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(6): 425-428.
- [15] 李卓, 杨纨, 杨蕊, 李蓉. 高雄激素血症对PCOS患者新鲜周期胚胎移植妊娠结局的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(6): 606-611.
- [16] 樊周能, 陈雅婷, 陈慧. 多囊卵巢综合征合并妊娠期糖尿病的影响因素及因素预测价值分析[J]. 中外医学研究, 2022, 20(27): 60-64.
- [17] 孙聪聪, 蒋鹏. 多囊卵巢综合征患者发生妊娠期糖尿病危险因素分析[J]. 中国现代医生, 2020, 58(4): 57-59.
- [18] 张海灵, 张海玉, 张玉杰, 李莉, 王丽红. 多囊卵巢综合征患者并发妊娠期糖尿病预测临床研究[J]. 潍坊医学院学报, 2018, 40(5): 366-368.
- [19] 李文静, 钟群. 血清睾酮、性激素结合球蛋白预测多囊卵巢综合征并发妊娠期糖尿病的价值分析[J]. 中国性科学, 2021, 30(6): 104-107.
- [20] Appiah, D., Hedderson, M.M., Kim, C., *et al.* (2023) The Prospective Association of Hyperandrogenism, Oligomenorrhea and Polycystic Ovary Syndrome with Incident Gestational Diabetes: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Women's Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **198**, Article ID: 110593. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110593>
- [21] 王磊, 吕媛媛, 刘军, 刘辉, 李宁. 多囊卵巢综合征孕妇并发妊娠高血压的危险因素分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(24): 28-30.
- [22] Shen, Y., Cao, J., Yao, L., *et al.* (2023) Serum Estradiol to Testosterone Ratio as a Novel Predictor of Severe Preeclampsia in the First Trimester. *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, **25**, 53-60. <https://doi.org/10.1111/jch.14601>
- [23] Dehghani Firoozabadi, A., Dehghani Firouzabadi, R., Eftekhari, M., Sadat Tabatabaei Bafghi, A. and Shamsi, F. (2020) Maternal and Neonatal Outcomes among Pregnant Women with Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, **18**, 339-346. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v13i5.7154>
- [24] 单珂, 高慧. 高雄激素表现多囊卵巢综合征产妇的围生结局分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(13): 123-125.
- [25] 李帅. 高雄激素对多囊卵巢综合征患者辅助生殖治疗预后影响[J]. 临床研究, 2019, 27(12): 101-103.

- [26] Huang, G., Aroner, S.A., Bay, C.P., *et al.* (2021) Sex-Dependent Associations of Maternal Androgen Levels with Offspring BMI and Weight Trajectory from Birth to Early Childhood. *Journal of Endocrinological Investigation*, **44**, 851-863. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01385-4>
- [27] Risal, S., Manti, M., Lu, H., *et al.* (2021) Prenatal Androgen Exposure Causes a Sexually Dimorphic Transgenerational Increase in Offspring Susceptibility to Anxiety Disorders. *Translational Psychiatry*, **11**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01183-9>
- [28] 宋颖, 李蓉. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南解读[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(10): 737-741.
- [29] Goodman, N.F., Cobin, R.H., Futterweit, W., Glueck, J.S., Legro, R.S., Carmina, E., American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review (2015) Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome—Part 1. *Endocrine Practice*, **21**, 1291-1300. <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSC>
- [30] Goodman, N.F., Cobin, R.H., Futterweit, W., Glueck, J.S., Legro, R.S., Carmina, E., American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review (2015) Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome—Part 2. *Endocrine Practice*, **21**, 1415-1426. <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSCPT2>
- [31] 张展芳, 李庚锋. 优思明治疗多囊卵巢综合征 32 例疗效观察[J]. 广东医学院学报, 2011, 29(3): 265-266.
- [32] 何焯娜, 郭晖, 李榕梓. 两种方案治疗多囊卵巢排卵障碍的疗效分析[J]. 医学文选, 2006, 25(4): 608-609.
- [33] 高蓓, 王志新. 抗雄激素治疗后多囊卵巢综合征患者的产科结局[J]. 当代医学, 2018, 24(26): 115-117.
- [34] Zhang, X., Miao, H., Zhou, J., *et al.* (2023) Association between Preconception Anti-Androgen Therapy and Pregnancy Outcomes of Patients with PCOS: A Prospective Cohort Study. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **14**, Article ID: 1109861. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1109861>
- [35] 陈志燕. 基于回顾性病例分析、前瞻性多中心随机队列研究及 Meta 分析研究雄激素水平对于女性不孕患者的妊娠结局的影响[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2023.