

# 多囊卵巢综合征高雄激素的相关研究进展

谭金月, 万晓慧\*

新疆医科大学第一附属医院生殖医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月23日; 录用日期: 2024年2月16日; 发布日期: 2024年2月23日

## 摘要

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期女性最常见的内分泌和代谢紊乱性疾病之一,也是不孕妇女排卵障碍的最常见原因。近年来,代谢异常成为PCOS的研究热点。其中高雄激素血症作为PCOS的核心病理环节之一,不仅影响卵泡的正常发育,更严重影响着女性的生殖和心理健康。因此研究其机制及改善代谢显得尤为重要,文章将围绕相关文献进行综述,对PCOS伴高雄激素血症提供更充分的理论基础。

## 关键词

多囊卵巢综合征, 高雄激素血症, 降雄治疗

# Research Progress of Hyperandrogen in Polycystic Ovary Syndrome

Jinyue Tan, Xiaohui Wan\*

Department of Reproductive Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 23<sup>rd</sup>, 2024; accepted: Feb. 16<sup>th</sup>, 2024; published: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2024

## Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine and metabolic disorders in women of childbearing age and the most common cause of ovulation disorder in infertile women. In recent years, metabolic abnormality has become a research hotspot of PCOS. As one of the core pathological links of PCOS, hyperandrogenism not only affects the normal development of follicles, but also seriously affects women's reproductive and mental health. Therefore, it is particularly important to study its mechanism and improve metabolism. This article will review the

\*通讯作者。

relevant literature to provide a more adequate theoretical basis for PCOS with hyperandrogenism.

## Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Hyperandrogenism, Male Decline Treatment

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)是青春期及育龄期女性常见的生殖内分泌疾病。发病率因种族、地区各不相同,全球发病率约为6%~20%,高达70%~80% PCOS患者会出现不同程度的高雄激素血症[1]。研究表明,PCOS患者卵巢中雄激素增高会抑制卵泡的生长发育,进而影响优势卵泡的发育和成熟,最后卵泡异常闭锁,导致多囊卵巢综合征患者的超声提示卵巢多囊样改变,主要临床表现为多毛、月经稀发或闭经、痤疮等临床症状。因此,对PCOS患者高雄激素血症的治疗研究进展成为PCOS诊治的核心内容。

## 2. PCOS 诊断标准

目前PCOS病因不明且发病机制复杂。尽管发病率较高,但人们对该综合征知之甚少,诊断标准还存在争议。现今通用的是2003年的鹿特丹诊断标准,为了PCOS规范化诊疗,2023年由国际内分泌协会、美国生殖学会、欧洲内分泌学会、欧洲人类生殖胚胎学会等联合其他学术组织共同修订的《多囊卵巢综合征评估和管理建议的国际循证指南》有了更加严格的询证流程,并纳入了抗缪勒激素(AMH)水平,提出AMH可替代超声检查,使得PCOS诊断获得更加经济、简便的管理。该指南提出PCOS的诊断标准为在排除其他病因后至少具备以下三项中的两项:(1)生化/临床高雄激素;(2)排卵障碍;(3)妇科超声提示多囊卵巢。且可用AMH水平作为妇科超声的替代。

## 3. PCOS 高雄激素血症机制

### 3.1. 高雄激素血症的产生

雄激素的分类有雄烯二酮、睾酮、脱氢表雄酮及硫酸脱氢表雄酮,主要来源于肾上腺和卵巢,少部分来源于腺外转化。雄激素水平主要受下丘脑-垂体肾上腺轴和下丘脑-垂体卵巢轴两条神经内分泌轴调节。过量的雄激素主要来源于卵巢,但也有20%~30%的雄激素来源于肾上腺[2]。雄激素中雄烯二酮(A)、脱氢表雄酮及硫酸脱氢表雄酮均呈游离状态;而在正常女性,血循环中的睾酮则80%是与性激素结合球蛋白(sex hormone binding globin, SHBG)结合,19%与白蛋白结合,只有1%呈游离状态;游离状态的雄激素才具有生物学活性。PCOS患者卵巢产生过量雄激素可以导致窦前卵泡和小窦卵泡发育异常。PCOS患者卵泡膜细胞增多,黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平异常升高,使得LH对卵泡膜细胞的刺激增强,加之卵泡膜细胞对LH的敏感性增强,其分泌雄激素过多,从而导致高雄激素血症,同时PCOS患者芳香化酶活性被抑制,卵泡对FSH的敏感性降低,也会导致高雄激素血症[3]。另有研究指出PCOS患者的雄激素合成关键酶17,20-裂解酶活性增强[4],PCOS患者17 $\alpha$ -羟化酶/17,20-裂解酶(Cytochrome

P450 17, CYP17)的活性增加, 卵泡膜细胞和颗粒细胞中, 细胞色素 P450 侧链裂解酶(cytochrome P450 Side-chain Cleavage Enzyme, CYP17)及类固醇生成急性调节蛋白过表达, 这些均可导致雄激素合成增加[5]。高雄激素的主要临床表现主要为多毛, 特别是男性型黑粗毛, 但存在种族差异, 汉族人群常见于上唇、下腹部、大腿内侧等, 乳晕、脐部周围可见粗毛也可诊断为多毛症[6]。患有肾上腺疾病和 PCOS 患者多伴有代偿性高胰岛素血症, 胰岛素通过抑制肝脏性激素结合球蛋白(SHBG)的合成, 从而增加血液中游离睾酮的升高。并且 SHBG 还是一项糖脂代谢异常和胰岛素抵抗的重要标志物[7]。当体内雄激素水平升高后, 机体分泌更多的胰岛素加重胰岛素抵抗, 高雄激素血症与胰岛素抵抗相互影响, 二者形成恶性循环, 从而导致 PCOS 病情进展。

### 3.2. 遗传因素

PCOS 的发病机制较为复杂, 研究发现这是一种多基因异常与环境因素相互作用所引起的疾病。据报道, 欧洲人群的多个全基因组关联分析证实 PCOS 遗传位点涉及雄激素合成、促性腺激素、卵巢局部功能、代谢等[8]。遗传和表观遗传调控在 PCOS 表型形成中发挥重要的作用。遗传因素被认为是 PCOS 发病的主要原因, DNA 甲基化为 DNA 化学修饰的一种形式, 能够在不改变 DNA 序列的前提下, 改变遗传表现。大量研究证明, DNA 甲基化能够引起染色质结构、DNA 构象、DNA 稳定性及 DNA 与蛋白质相互作用方式的改变, 从而控制基因表达。DNA 甲基化是表观遗传现象的一种, 在不改变基因型的情况下产生可遗传的新表型。Sagvekar 等[9]发现 PCOS 中共有 6486 个 CpG 位点存在不同程度的甲基化, 涉及 3840 个介导炎症反应的相关基因。它们主要与高雄激素血症、黄体减少和卵母细胞发育缺陷有关。Jahromi M.等[10]人的研究表明, 在孕期暴露于大量雄激素的雌性大鼠会通过 DNA 甲基化改变从而导致表观基因改变, 最终导致 PCOS 的发生。LIS 等[11]人发现 PCOS 患者全血中共有 52 个位点发生甲基化变化, 这些位点可能与炎症、月经周期、稀发排卵和性激素活性等临床表现有关。且多数患有多囊卵巢综合征女性生殖代谢相关基因也发生了甲基化。PCOS 具有家族遗传集中性, 属于多基因遗传病, 关于 PCOS 基因研究主要集中在类固醇激素、胰岛素、免疫因子等相关基因[12]。一级亲属中如果存在肥胖、糖尿病、冠心病、男性早秃或女性月经稀发, 则可能是 PCOS 的独立遗传表型, 且月经稀发起着主导作用[13], 这提示 PCOS 高雄与遗传也密切相关。

### 3.3. 肠道微生物与高雄激素血症

肠道菌群失调与内分泌、代谢疾病的相关性近年来越来越被证实[14]。Kelley ST 等[15]对来曲唑诱导的 PCOS 小鼠模型进行研究发现高雄激素血症导致小鼠大肠中细菌种类的数量减少, 表明高雄激素血症可以显著地改变肠道微生物群。有学者提出了肠道菌群参与 PCOS 发病的 DOGMA 假说[16], 该学说提出高糖、高脂、低纤维等不良饮食习惯可能会引起肠道菌群失调, 有害菌群增多, 导致肠道革兰阴性细菌增殖、分泌大量脂多糖, 脂多糖(LPS)破坏肠粘膜屏障并进入血循环形成“代谢性内毒素血症”, 内毒素血症刺激胰岛炎症、卵巢炎症发生, 导致胰岛素受体功能受损并引起胰岛素抵抗。由此产生的高胰岛素血症会干扰卵泡正常发育, 刺激卵巢的雄激素分泌增加, 引起高雄激素血症。肖慧等[17]的研究则表明, 来曲唑联合高脂饮食诱导的 PCOS 大鼠, 出现了肠道菌群紊乱。目前, 对 PCOS 啮齿动物模型及 PCOS 女性患者的研究均发现, 高雄激素分泌与肠道生态失调有关, 提示雄激素可能调节雌性肠道微生态[18]。随着当今国内外研究的逐渐深入, 肠道菌群在 PCOS 中发挥的作用进一步被揭示, 表明肠道微生物群失调可能是多囊卵巢综合征的病因之一, 通过这些实验, 可以总结到肠道菌群与高雄激素血症具有明显相关性, 具体作用机制还需更多的研究学者进一步深化研究。

### 3.4. 高雄激素诱导颗粒细胞自噬

有实验表明, 雄激素可诱导小鼠卵巢颗粒细胞凋亡, 在高雄激素诱导的 PCOS 大鼠的模型中也发现了大鼠卵巢颗粒细胞凋亡明显增加[19]。肥胖中自噬基因在人类脂肪组织中上调, 自噬失调常与肥胖和糖尿病期间的心肌病及心功能障碍相关[20]。小泛素样修饰物(small ubiquitin-like modifier, SUMO)化修饰是多种细胞类型中重要的翻译后蛋白修饰, 与自噬激活有关。SUMO 特异肽酶 3 (SUMO specific peptidase 3, SENP3)是 Sentrin/sumo 特异性蛋白酶(SENPs)家族成员之一, 能从蛋白中去除 SUMO2/3, 其表达与氧化应激密切相关。SENP3 是 SUMO 的特异性蛋白酶, 通过对底物去 SUMO 化发挥功能, SENP3 可对 p300、p53、PML 等实行去 SUMO, 从而影响细胞的凋亡、增殖及自噬等。孙东梅[21]等人研究雄激素对卵巢颗粒细胞自噬激活是否可通过影响 SENP3 的表达而发挥作用, 用高雄激素睾酮处理 PCOS 组及对照组卵巢颗粒细胞, SENP3 蛋白表达水平下降, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 提示 PCOS 患者体内睾酮可通过抑制 SENP3 的表达激活卵巢颗粒细胞的自噬。因此, 在 PCOS 患者卵巢颗粒细胞上, SENP3 参与了睾酮对细胞的自噬激活作用。但因样本量小, 高雄特征不典型等诸多因素, SENP3 在高雄激素激活颗粒细胞的自噬过程中的具体机制尚不清楚, 尚需进一步实验探究。

### 3.5. 高雄激素对 PCOS 患者胎盘的病理影响

胎盘是影响妊娠过程、分娩结局和子代发育状况的重要介质[22]。高雄激素血症是 PCOS 的重要特征之一, 妊娠期间可通过影响胎盘和胚胎发育引起各种不良妊娠结局, 并发先兆子痫和妊娠期糖尿病的孕妇也常伴有外周血雄激素水平的升高[23]。妊娠期间, 女性的雄激素水平会生理性增高[24]。有研究认为, 无论胎儿性别, PCOS 孕妇分娩的新生儿脐带血中睾酮和雄烯二酮水平均升高[25], 胎儿暴露于子宫内高雄激素环境可使其靶器官表观遗传修饰发生异常, 导致胎儿在成年期出现 PCOS 临床表型。可能与孕妇的胎盘高雄激素保护机制被破坏有关, 即 PCOS 孕妇胎盘的芳香化酶活性降低, 使母体及胎儿的雄激素水平进一步升高[26]。一项体外实验提示, 高雄激素环境可改变内膜生长与胚胎植入相关蛋白, 因而推断雄激素过多可能导致子宫内膜容受性损伤和复发性流产[27]。孕晚期睾酮水平升高与子痫前期的发生有关, 子痫前期孕妇的胎盘雄激素受体表达水平升高, 提示胎盘雄激素受体通路可能在此过程中发挥作用。

## 4. 高雄的治疗

PCOS 的治疗方面仍然面临许多挑战, 现有的治疗主要针对患者临床症状和实际生育需求为主, 减脂、调理月经周期、降雄、生活方式的管理等。对于多囊卵巢综合征伴高雄激素血症的人群来说, 如何改善无排卵/稀发排卵, 促进卵泡发育成熟, 改善生育条件尤为重要。治疗手段包括药物与手术治疗, 药物治疗常为口服避孕药、促排卵药物[28]。口服避孕药(COC)作为一线治疗药物可以有效降低雄激素水平, 雄激素受体(A R)拮抗剂能够改善子宫内膜容受性, 二甲双胍等胰岛素增敏剂药物同避孕药联合使用效果更好, 控制雄激素水平和促进排卵, 临床上常见的避孕药包括炔雌醇环丙孕酮、屈螺酮炔雌醇等。炔雌醇中的丙孕酮成分中的环丙孕酮可有效改善患者多毛、痤疮、月经周期紊乱, 目前多采用短效口服避孕药进行长期治疗, 如妈富隆及达英-35, 其中妈富隆主要成分是去氧孕烯炔雌醇, 它可有效抑制垂体分泌 LH, 从而减少雄激素产生, 并改善因高雄所致的多毛、闭经、痤疮等体征, 同时也有利于子宫内膜的修复, 使月经恢复正常[29]。也有研究表明, 屈螺酮炔雌醇片 II (优思悦)治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症的效果优于炔雌醇环丙孕酮, 可有效促进卵泡发育, 改善 PCOS 患者的高雄临床表现, 且不良反应也较少。二甲双胍为治疗糖尿病的临床最经典药物, 同时也可以治疗 PCOS, 改善患者的胰岛素抵抗进而降低雄激素, 但具体机制复杂还未完全阐明。高 LH/FSH 比值是 PCOS 的典型特征之一[30]。高 LH 会抑制 FSH 功能, 使颗粒细胞黄素化, 小窦卵泡发育停止, 卵巢多囊。王春红[31]等人的研究结果也验证了二

甲双胍可以调节 LH/FSH 稳态, 改善卵泡发育异常和颗粒细胞状态, 该研究检测血清激素水平, 与正常组小鼠相比, PCOS 模型组小鼠血清睾酮、LH、AMH 水平及 LH/FSH 比值明显增高, E2 水平明显降低, 而经二甲双胍干预后, 血清睾酮、LH、AMH 水平及 LH/FSH 比值显著降低, E2 水平显著增高。有研究[32]表明, 对于肥胖型的多囊卵巢综合征患者需要兼顾糖脂代谢调节, 而二甲双胍能够调节患者的糖代谢, 直接作用于卵泡膜细胞, 进一步抑制患者机体内的各种雄激素异常释放, 进一步改善患者的临床效果。郁从秀等[33]研究表明, 采用来曲唑, 炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征, 对患者的子宫内膜厚度以及优质卵泡数均有明显的改善作用。也有研究表明 GnRH 激动剂通过对垂体促性腺激素细胞上的 GnRH 受体的降调节作用, 使 FSH 和 LH 降到青春期前水平; 由于卵巢功能明显抑制, 睾酮、游离睾酮、雄烯二酮均降至正常水平, 男性化体征逐渐改善, 但由于这种治疗方法价格昂贵, 且一般需半年至 1 年才见效, 故较少用[34]。从医学心理学角度出发, PCOS 患者更容易出现心理焦虑障碍, 特别是抑郁、焦虑和社交恐惧的患病率较正常人高[35], 尤其青春期 PCOS 更易于出现情绪焦虑障碍。对青春期 PCOS 患者, 低剂量复方口服避孕药可有效降低雄激素, 明显改善多毛、痤疮等高雄激素的临床症状, 可作为 PCOS 患者降低高雄激素水平, 改善多毛、痤疮症状的首选治疗[36]。其次, 周振环等[37]以非 PCOS 人群及 PCOS 患者作为研究对象, 结果显示 PCOS 患者体质量、BMI、腰围、臀围均高于非 PCOS 人群, 且肥胖、雄激素水平有明显差异。减重可以明显改善青春期 PCOS 的月经周期及代谢紊乱, 并降低雄激素水平[38]。

## 5. 总结与展望

高雄激素血症是 PCOS 患者的显著特征, 而游离睾酮指数是反映雄激素活性的敏感指标。由于目前还未明确 PCOS 的病因及发病机制, 致使当前对 PCOS 的治疗局限于胰岛素抵抗、高雄激素血症和排卵障碍等临床症状的改善, 而非根治。随着近年来中外研究者不断实验和探索, PCOS 高雄激素血症机制相关机制更加清晰。相信随着研究的进一步深入, PCOS 将会迎来新的诊治手段。

## 参考文献

- [1] 袁莹莹, 赵君利. 多囊卵巢综合征流行病学特点[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(3): 9-12.
- [2] Rosenfield, R.L. and Ehrmann, D.A. (2016) The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine Reviews*, **37**, 467-520. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>
- [3] Chen, M., Guo, X., Zhong, Y., et al. (2023) AMH Inhibits Androgen Production in Human Theca Cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **226**, Article ID: 106216. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2022.106216>
- [4] 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. <https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2021.12.069>
- [5] Arroyo, A., Kim, B. and Yeh, J. (2020) Luteinizing Hormone Action in Human Oocyte Maturation and Quality: Signaling Pathways, Regulation, and Clinical Impact. *Reproductive Sciences*, **27**, 1223-1252. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00137-x>
- [6] 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.
- [7] 冯丽萍. 性激素结合球蛋白与多囊卵巢综合征及其并发症关系的研究进展[J]. 宁夏医科大学学报, 2019, 41(10): 1075-1078.
- [8] Dapas, M. and Dunaif, A. (2020) The Contribution of Rare Genetic Variants to the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, **12**, 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.02.011>
- [9] Sagvekar, P., Kumar, P., Mangoli, V., et al. (2019) DNA Methylome Profiling of Granulosa Cells Reveals Altered Methylation in Genes Regulating Vital Ovarian Functions in Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Epigenetics*, **11**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0657-6>

- [10] Salehi Jahromi, M., Hill, J.W., *et al.* (2018) Hypomethylation of Specific CpG Sites in the Promoter Region of Steroidogenic Genes (GATA6 and StAR) in Prenatally Androgenized Rats. *Life Sciences*, **207**, 105-109. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.05.052>
- [11] Li, S., Zhu, D., Duan, H., *et al.* (2017) Differential DNA Methylation Patterns of Polycystic Ovarian Syndrome in Whole Blood of Chinese Women. *Oncotarget*, **8**, 20656-20666. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9327>
- [12] 忽欣怡, 安利峰. 多囊卵巢综合征病因学研究进展[J]. 中国当代医药, 2021, 28(8): 30-33.
- [13] Dapas, M., Lin, F.T.J., Nadkarni, G.N., *et al.* (2020) Distinct Subtypes of Polycystic Ovary Syndrome with Novel Genetic Associations: An Unsupervised, Phenotypic Clustering Analysis. *PLOS Medicine*, **17**, e1003132. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003132>
- [14] 郭慧玲, 邵玉宇, 孟和毕力格, 等. 肠道菌群与疾病关系的研究进展[J]. 微生物学通报, 2015, 42(2): 400-410.
- [15] Kelley, S.T., Skarra, D.V., Rivera, A.J., *et al.* (2016) The Gut Microbiome Is Altered in a Letrozole-Induced Mouse Model of Polycystic Ovary Syndrome. *PLOS ONE*, **11**, 825-832. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146509>
- [16] Tremellen, K. (2012) Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA)—A Novel Theory for the Development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Medical Hypotheses*, **79**, 104-112. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.04.016>
- [17] 肖慧, 刘艳霞, 征征, 等. 基于 16S RNA 测序技术初步探讨多囊卵巢综合征大鼠肠道菌群多样性[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(4): 399-405.
- [18] Rizk, M.G. and Thackray, V.G. (2020) Intersection of Polycystic Ovary Syndrome and the Gut Microbiome. *Journal of the Endocrine Society*, **5**, Bvaa177. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa177>
- [19] Li, D., You, Y., Bi, F.F., *et al.* (2018) Autophagy Is Activated in the Ovarian Tissue of Polycystic Ovary Syndrome. *Reproduction*, **155**, 85-92. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0499>
- [20] Fu, Q.L., Zheng, J.L., Lin, Y.Y., *et al.* (2012) Development of an ELISA for Detection of Neutralizing Antibodies against Canine Rabies Virus. *Journal of South China Agricultural University*, **33**, 561-565.
- [21] 孙东梅, 柴蔚然, 匡延平, 王锋. 多囊卵巢综合征中高雄激素诱导的颗粒细胞自噬激活作用[J]. 中国生物制品学杂志, 2021(3): 324-329.
- [22] Kelley, A.S., Smith, Y. and Padmanabhan, V. (2019) A Narrative Review of Placental Contribution to Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **104**, 5299-5315. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00383>
- [23] Abbott, D.H. and Bacha, F. (2013) Ontogeny of Polycystic Ovary Syndrome and Insulin Resistance in Utero and Early Childhood. *Fertility and Sterility*, **100**, 2-11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.023>
- [24] Meakin, A.S. and Clifton, V.L. (2019) Review: Understanding the Role of Androgens and Placental AR Variants: Insight into Steroid-Dependent Fetal-Placental Growth and Development. *Placenta*, **84**, 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.03.006>
- [25] Daan, N.M., *et al.* (2017) Endocrine and Cardiometabolic Cord Blood Characteristics of Offspring Born to Mothers with and without Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*, **107**, 261-268. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.042>
- [26] Zhang, Y., Zhao, W., Xu, H., *et al.* (2019) Hyperandrogenism and Insulin Resistance-Induced Fetal Loss: Evidence for Placental Mitochondrial Abnormalities and Elevated Reactive Oxygen Species Production in Pregnant Rats That Mimic the Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Physiology*, **597**, 3927-3950. <https://doi.org/10.1113/JP277879>
- [27] Kumar, S., Gordon, G.H., Abbott, D.H., *et al.* (2018) Androgens in Maternal Vascular and Placental Function: Implications for Preeclampsia Pathogenesis. *Reproduction*, **156**, R155-R167.
- [28] 刘耀泽. 多囊卵巢综合征患者高雄激素血症与肥胖及胰岛素抵抗的相关性[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2016, 3(13): 87, 89.
- [29] 黄秀秀. 炔雌醇环丙孕酮与氧孕烯炔雌醇对 PCOS 高雄激素血症的治疗作用[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2018, 5(14): 28-29.
- [30] Song, Y. and Li, R. (2018) Interpretation of Chinese Diagnosis and Treatment Guidelines for Polycystic Ovary Syndrome. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, **34**, 737-741. (In Chinese)
- [31] 王春红, 王强强, 苏亚珊, 孙亚群, 孙苗, 刘心蕊, 马会明, 李广永, 杜小利, 何瑞. 二甲双胍改善多囊卵巢综合征并激活雌性生殖干细胞[J]. 生理学报, 2022, 74(3): 370-380.
- [32] 林霞, 孙启银, 徐菊玲. 枸橼酸氯米芬联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征对患者性激素及糖脂代谢的改善效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(8): 1726-1729.
- [33] 郁从秀, 芮茂社, 赵馨. 来曲唑、炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍治疗耐克罗米芬性多囊卵巢综合征 60 例[J]. 安

---

徽医药, 2020, 24(5): 999-1002.

- [34] 林金芳. 多囊卵巢综合征患者高雄激素血症的诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013(11): 860-863.
- [35] Chaudhari, A.P., Mazumdar, K. and Mehta, P.D. (2018) Anxiety, Depression, and Quality of Life in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Indian Journal of Psychological Medicine*, **40**, 239-246. [https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM\\_561\\_17](https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_561_17)
- [36] Rosenfield, R.L., Ehrmann, D.A. and Littlejohn, E.E. (2015) Adolescent Polycystic Ovary Syndrome Due to Functional Ovarian Hyperandrogenism Persists into Adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, 1537-1543. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4290>
- [37] 周振环, 徐耀红, 金辉, 等. 多囊卵巢综合征与相关因素关系的研究[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(2): 270-274.
- [38] Kamboj, M.K. and Bonny, A.E. (2017) Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence: Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Translational Pediatrics*, **6**, 248-255. <https://doi.org/10.21037/tp.2017.09.11>