

Progress in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome

Jie Jia*, Chengying Gao, Min Yang, Shasha Liu, Yunling Wang

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi
Email: 18829715522@163.com

Received: Jun. 11th, 2019; accepted: Jun. 20th, 2019; published: Jun. 27th, 2019

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disease, accounting for 5% to 10% of women of childbearing age. The clinical manifestations vary widely among women, and the pathogenesis is still unclear. It may be related to genetic, environmental and embryonic internal factors. Therefore, the treatment strategy is still unclear. At present, it is mostly aimed at obesity, hyperandrogenism, insulin resistance, infertility, and so on. In the treatment of pregnancy and other aspects, this article reviews the progress in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Treatment, Insulin Resistance, Hyperandrogenism, Infertility

多囊卵巢综合症治疗的研究进展

贾洁*, 高成英, 杨敏, 刘莎莎, 王云玲

延安大学附属医院, 陕西 延安
Email: 18829715522@163.com

收稿日期: 2019年6月11日; 录用日期: 2019年6月20日; 发布日期: 2019年6月27日

摘要

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种常见的内分泌疾病, 约占育龄妇女的5%~10%。临床表现在女性中差异很大, 致病机制尚不清楚, 可能与遗传、环境和胚胎内部因素有关, 因此, 治疗策略仍不明确, 目前多是针对肥胖、高雄激素血症、胰岛素抵抗及不孕等方面治疗, 本文对多囊卵巢综合症患者的治疗研究进展进行综述。

*第一作者。

关键词

多囊卵巢综合症, 治疗, 胰岛素抵抗, 高雄激素血症, 不孕

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种病因复杂、临床表现多样的内分泌紊乱及代谢异常性疾病, 被广泛认为是排卵功能障碍、雄激素水平过剩和卵巢多囊改变的综合, 排除了可能导致类似表型的特定疾病, 还常出现抑郁、缺乏自信等情绪障碍[1]。其病因及具体发病机制尚未阐明, 目前研究认为, 其可能与某些遗传变异、环境因素、代谢异常等有关[2] [3]。由于多囊卵巢综合征的主要原因尚不清楚, 因此针对这些症状进行治疗, 治疗目标应包括纠正无排卵, 抑制雄激素对靶组织的作用, 降低胰岛素抵抗等。现就 PCOS 的治疗研究进展予以综述。

2. 调整生活方式

PCOS 患者中肥胖或超重所占比例高达 50%~70%。研究发现, 内脏脂肪及腹部皮下脂肪组织的含量与胰岛素抵抗(IR)、炎症、血脂异常和脑血管病的发病风险呈正相关[4] [5]。对于患有多囊卵巢综合征的肥胖患者来说, 降低体重在很多方面都是有益的。研究显示 PCOS 患者减重 5%~10%的体重可有助于降低雄激素、黄体生成素(LH)和胰岛素水平, 还有助于调节排卵, 从而提高怀孕的可能性[6]。体重在正常范围内的 PCOS 患者, 远期仍有体重增加的风险, 因此提前进行生活方式的干预仍有较好的效果。

生活方式调整包括戒烟、戒酒、保证睡眠、改变不良生活习惯、建立规律的生活节奏、合理的饮食结构及热能摄入, 控制体重及加强锻炼等, 对 PCOS 患者进行生活方式的调整可增加胰岛素敏感性, 降低雄激素水平, 恢复排卵及生育功能[7]。2018 年版实用临床医药杂志指南[8]中指出生酮、低碳水化合物饮食不仅能显著降低 PCOS 患者的体质量、改善胰岛素抵抗, 而且对高雄激素血症、恢复排卵也有显著的作用。

3. 心理治疗

近年来对疾病研究提倡从“生理 - 心理 - 社会”这三个方面开展, 心理与社会因素在疾病治疗过程中是非常重要的。许多研究结果都表明多囊卵巢综合症患者与精神健康和心理健康的多个方面, 包括情绪(如抑郁和焦虑)、饮食失调、自尊、身体的不满以及外表有关。近期的 Meta 分析发现, PCOS 患者抑郁的发病率为 14%~67%, 抑郁症状机率高于对照组同年龄匹配女性的 4 倍[9]。国内外资料显示: 部分 PCOS 患者存在不同程度的抑郁或焦虑等心理障碍, 其可能与 PCOS 患者的“代谢性炎症”状态或免疫异常所致的炎症因子表达异常相关, 合并心理障碍的 PCOS 患者长期处于内分泌应激、免疫异常状态, 病理生理及病理心理因素相互作用, 导致生活质量低下, 月经不调、闭经及排卵障碍等生殖功能障碍及代谢紊乱等躯体症加重, 使患者病情加剧[10]。因此, PCOS 患者需保持乐观的情绪, 避免抑郁焦虑, 放松自己, 减轻压力、对生活充满信心、保持健康的心理状态, 有明显症状者应到精神科进行具体的、及时的心理辅导以及药物治疗[11]。

4. 调节月经

4.1. 复方口服避孕药(OCP)

OCP 通过抑制下丘脑合成 GnRH 来调节月经周期。雌激素抑制卵泡刺激素的分泌,从而阻止了优势卵泡的选择。孕激素抑制黄体生成素激增,从而抑制排卵;它们还能增加宫颈粘液的黏度,防止精子进入宫颈。长期使用 OC 可调节月经和降低子宫内膜癌的风险。常用各种短效口服避孕药,如达英-35、优思明及妈富隆[3]。其成分是人工合成的孕激素和雌激素的联合制剂,其中雌激素绝大多数为炔雌醇,剂量为 20 μg ~35 μg ,孕激素为高效、低剂量或有特殊功效。

达英-35 中的醋酸环丙孕酮为抗雄激素最强的孕激素,是 PCOS 患者的首选降雄激素药物,同时调节月经、改善其临床症状,但长期服用有静脉血栓的风险。优思明中的屈螺酮与雄激素受体亲和力低,无雄激素效应,对脂代谢的影响较小。张娟娟研究显示优思明和达英-35 对多囊卵巢综合征的治疗均有较好疗效,与达英-35 相比,优思明具有保护细血管及利于脂代谢作用的优势,因此临床上更推荐使用优思明[12]。OCP 疗法对调节月经、改善卵巢多囊样变及高雄激素体征疗效已经证实,同时可达到避孕效果,并使过度增生的子宫内膜周期性撤退性出血,预防子宫内膜癌的发生[13]。

4.2. 孕激素后半周期疗法

孕激素后半周期疗法可调节月经周期,还可以起到保护子宫内膜的作用,对 LH 异常高分泌有明显抑制作用,恢复排卵效果[14]。孕激素适用于无明显高雄激素血症及胰岛素抵抗患者,因其对卵巢轴影响较小,故更适用于青春期患者,周期性应用可预防内膜增生。目前,常用的药物有地屈孕酮及微粒化黄体酮,需至少 2 个月服用 1 次保证撤退性出血 1 次,以确保内膜周期性脱落[15]。

5. 改善胰岛素抵抗

PCOS 患者内分泌紊乱的特征之一是胰岛素抵抗及代偿性高胰岛素血症,研究显示,许多多囊卵巢综合征患者具有胰岛素抵抗[16]。因此,改善患者胰岛素抵抗是治疗 PCOS 的重要途径之一。

二甲双胍是目前广泛应用的双胍类胰岛素增敏剂,对 PCOS 的作用体现在三个方面[17]: 1) 改善胰岛素抵抗:二甲双胍降低肝葡萄糖异生,增加脂肪和肌肉对胰岛素的敏感性,减少胰岛素的分泌、从而改善胰岛素抵抗引起的高胰岛素血症[18]。2) 激素水平的调节:PCOS 患者体内过量胰岛素发挥作用,可促进黄体生成素释放并增加卵巢和肾上腺分泌雄激素,又通过抑制合成肝脏性激素结合球蛋白,使游离睾酮增加[19]。此外,高水平的胰岛素可增强 ACTH 刺激肾上腺雄激素的分泌[20]。因此,二甲双胍可有效降低雄激素水平。将避孕药一达英-35 与二甲双胍连用,可显著改善患者高雄激素血症,与此同时也可以针对 LH 与高雄激素间存在的异常产生阻断,进而达到调节患者内分泌的目的[21]。3) 促进排卵:高胰岛素血症长期与黄体生成素协同作用,持续刺激卵巢,可引起卵巢呈多囊性改变[22]。因此,二甲双胍可促进患者排卵、提高患者受孕几率。研究表明多囊卵巢综合征不孕症采取二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗,提高患者排卵率及妊娠率,促进患者病情转归[18]。

6. 降低雄激素

PCOS 患者体内高水平的 LH 促进雄激素的合成,致雄激素的水平升高,高雄激素血症常表现为多毛、痤疮、脂溢性皮炎和雄激素性脱发[23] [24]。常用药物有糖皮质激素和醋酸环丙孕酮。1) 糖皮质激素:主要用于肾上腺或肾上腺和卵巢混合来源的雄激素过多患者,可用糖皮质激素,如地塞米松、强的松,能有效抑制依赖促肾上腺皮质激素分泌的肾上腺雄激素浓度。2) 环丙孕酮:抗雄激素的作用很强,

能显著抑制垂体分泌促性腺激素尤其是 LH 的分泌,从而降低高雄激素血症和治疗高雄激素体征[25]。研究显示螺内酯与口服避孕药联用能更有效地治疗 PCOS 妇女月经紊乱、痤疮和多毛症[26]。

7. 促排卵药物治疗

对有生育需求的 PCOS 患者,促排卵治疗是主要的治疗方法,包括促排卵药物、促性腺激素等。

7.1. 促排卵药物

氯米芬是目前一线促排卵药物,其雌激素活性较差,能够有效促进患者促性腺激素的分泌,促进卵泡发育,但是它对女性子宫内膜生长具有一定抑制作用,会影响患者卵细胞和精子的结合,从而降低患者妊娠率。克罗米芬(CC)是一种选择性雌激素受体调节剂,通过阻断下丘脑和垂体水平的雌激素受体,导致雌激素减少进而负反馈调节垂体前叶使促性腺激素分泌增加,从而刺激卵泡的最终成熟,不良反应可能包括卵巢增大、卵巢过度刺激综合征(OHSS)、多胎妊娠、潮热等不适[27]。来曲唑(Femara, Novartis)是一种芳香化酶抑制剂,被批准用于激素反应性乳腺癌患者,但它也被研究用于诱导多囊卵巢综合征排卵。PCOS 患者采纳来曲唑治疗,可有效提高排卵率,促进子宫内膜发育,提供良好的生育条件,安全有效,临床值得信赖并进一步推广[28]。研究表明来曲唑治疗多囊卵巢综合征导致的排卵障碍性不孕患者,调节了激素水平,改善了排卵情况,比氯米芬治疗效果更佳[29]。

7.2. 促性腺药物

CC 耐药者、CC 或芳香化酶抑制剂促排卵治疗后未成功受孕者以及除外其他原因的 PCOS 不育者可使用促性腺激素。值得注意的是,应使用低剂量 FSH,因为高剂量 FSH 会增加多胎妊娠和 OHSS 的风险,必须由经验丰富的工作人员仔细监测卵泡发育和存在处理过度反应的策略[13]。

8. 手术治疗

8.1. 卵巢手术治疗

腹腔镜卵巢钻孔术(LOD)主要是在卵巢表面和间质会产生多个穿孔。这种干预破坏了卵巢间质细胞,使血清 LH 及雄激素水平下降,阻断了高雄激素血症的恶性循环,增加妊娠机会[30]。对多囊卵巢综合症患者应用腹腔镜下电针或激光打孔术,手术创伤小、视野清、术中注意打孔深度和避开卵巢门,可恢复自然排卵和提高妊娠率。LOD 治疗可能效果不佳,并且可能有盆腔粘连、卵巢功能减低等并发症。卵巢楔形切除术,将双侧卵巢各楔形切除 1/3 可降低雄激素水平,减轻高雄激素血症症状,提高妊娠率,但手术创伤大、且术后并发症多,如过度损伤卵巢、盆腔粘连发生率高,临床已不常用[31]。

8.2. 体外受精 - 胚胎移植(IVF-ET)

IVF-ET 主要适用于以上促排卵失败的患者或 PCOS 合并输卵管因素不孕或精子质量显著下降时,常作为 PCOS 不孕的最后选择方案。PCOS 患者在进行 IVF 治疗时应针对个体化采用合理治疗措施(口服避孕药、胰岛素增敏剂,以及降低高雄激素的药物等)以增加成功率。在促排卵的过程中容易发生卵泡募集过多但成熟过少的情况,因此体外成熟技术(IVM)为 PCOS 患者的不孕治疗提供了新的思路,IVM 治疗方便易行,费用低、安全性高、减少刺激带来的副反应[31]。

8.3. 减重手术

对于肥胖或超重型多囊卵巢综合症患者,减重可明显改善其激素水平和排卵情况。当通过调整生活方式和使用减肥药物等方法后效果不佳时,临床上可采用减重手术进行治疗。临床上腹腔镜下胃束带术

(LAGB)、Roux-en-Y 胃转流术(LRYGB)和胃轴状切除术(LSG)是常用的三种减重手术[32]。减重手术可使患者体重在短期内明显下降,可明显改善胰岛素抵抗、高雄激素状态,促进排卵。但手术治疗有较大的风险、并发症多,应权衡其利弊。

9. 中西医结合治疗

从中医角度来看,多囊卵巢综合症的发病机理与患者的肝、肾、脾等重要脏器对应功能紊乱具有一定关联性,其中以肝郁、肾虚、脾虚为主,另外血淤、痰湿也与多囊卵巢综合症的发病率具有直接关系[33]。常用经方如:归肾丸、丹栀逍遥散、桃红四物汤、寿胎丸、龙胆泻肝汤、定坤丹、麒麟丸等[34]。中药定坤丹以鹿茸、鹿角霜、熟地黄、当归、干姜、肉桂等组方,具有活血补气、滋补肝肾功效,助冲任通畅、月经调顺[35]。对于多囊卵巢综合征不孕者,使用克罗米芬联合定坤丹治疗较单纯采用克罗米芬治疗,更有助于提高排卵率和妊娠率,临床效果显著[36]。马晶等[37]让患者在二甲双胍治疗的基础上联用调经固冲汤治疗多囊卵巢综合征,中药调经固冲汤是由淫羊藿、杜仲、当归、山萸肉、法半夏、菟丝子、丹参、山楂、柴胡各及茯苓组成,研究结果显示,该方法使患者的FSH、LH、T水平及子宫内膜厚度与卵巢体积明显降低,说明二甲双胍治疗的基础上联用调经固冲汤可显著提高临床疗效。针灸作为一种替代疗法越来越广泛地应用于PCOS患者,且取得了一定疗效,尤其是能够通过改善交感神经系统、内分泌系统的激素分泌而帮助患者诱导排卵,调节月经周期并改善糖代谢异常。中药、针灸等中医方法联合西药口服避孕药、促排卵药、胰岛素增敏剂治疗PCOS患者可以达到事半功倍的效果。

10. 结语

多囊卵巢综合征是一种复杂的疾病,根据患者寻求治疗的原因,需要多种治疗方法。治疗PCOS的药物需长期服用,存在一定的副作用,且停药后PCOS的症状又会出现,目前临床上尚无根治多囊卵巢综合征的办法,因此,最佳的个体化治疗方案还需要进一步的研究。

参考文献

- [1] 王笑臣, 杨菁. 重视多囊卵巢综合征患者的生活方式调整[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 51-54.
- [2] 刘霞, 余传金, 刘欣梅, 等. 多囊卵巢综合征的病因及诊断标准[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(8): 561-564.
- [3] Jin, P. and Xie, Y. (2018) Treatment Strategies for Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, **34**, 272-277. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1395841>
- [4] Aleksandra-Atanasova, B., Daniela-Ivanova, P. and Jovanovska-Mishevska, S. (2018) Dyslipidemia in Polycystic Ovary Syndrome. *Atherosclerosis*, **32**, 46. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.136>
- [5] 王秋毅, 黄薇. 重视多囊卵巢综合征代谢紊乱问题[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(8): 564-566.
- [6] Zhang, H., Li, D., Li, R., Huo, Z. and Qiao, J. (2018) Treatment of Polycystic Ovary Syndrome with Acupuncture. *Acupuncture in Medicine: Journal of the British Medical Acupuncture Society*, **36**, 269. <https://doi.org/10.1136/acupmed-2017-011570>
- [7] 张凯, 薛晴, 杨慧霞. 多囊卵巢综合征与妊娠期糖尿病相关性的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2015(7): 548-551.
- [8] 江波, 白文佩, 郁琦, 等. 生酮饮食干预多囊卵巢综合征中国专家共识(2018年版)[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(1): 1-4.
- [9] 赵晓苗, 杨冬梓. 多囊卵巢综合征的临床症状及远期影响[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(8): 566-570.
- [10] 李昕. 多囊卵巢综合征心理问题及管理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(3): 295-297.
- [11] 陈莉, 张勤华, 唐敏洁, 姚馨怡. 多囊卵巢综合征不孕症的中西医治疗[J]. 吉林中医药, 2013, 33(1): 31-34.
- [12] 张娟娟. 优思明和达英-35 治疗多囊卵巢综合征的临床疗效[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2018, 5(31): 98-99.

- [13] 苑晓微, 邓继红, 周晓娜. 育龄期多囊卵巢综合征治疗新进展[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(34): 5738-5740.
- [14] 蔡朝辉. 多囊卵巢综合征的药物治疗进展[J]. 大连医科大学学报, 2016, 38(1): 89-92.
- [15] Legro, R.S. (2018) The International Guideline in Polycystic Ovary Syndrome. *Seminars in Reproductive Medicine*, **36**, 1-2. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668119>
- [16] Anadu, N.U., Angie, E. and Robinson, G.M. (2013) Polycystic Ovary Syndrome: A Review of Treatment Options with a Focus on Pharmacological Approaches. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, **38**, 336-355.
- [17] 王惠娟. 二甲双胍在多囊卵巢综合征治疗中的研究进展[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2017, 4(14): 12, 14.
- [18] 周知, 马宁, 涂志华, 等. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮对不孕症患者性激素水平及妊娠的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(5): 500, 502.
- [19] Xiong, W., Lin, Y., Xu, L., *et al.* (2017) Polycystic Ovary Syndrome. *BioMed Central*, **10**, 1-18.
- [20] 谢敏, 马润玫. 多囊卵巢综合征高雄激素血症及胰岛素抵抗对产科并发症的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(8): 575-577.
- [21] 胡泉. 达英 35 联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征患者的疗效分析[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(3): 96-98.
- [22] Bharti, K., Sanjay, K. and Sharma, J.-B. (2016) The Inositols and Polycystic Ovary Syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **20**, 720-724. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.189231>
- [23] 刘艳梅. 高雄激素对多囊卵巢综合征患者辅助生殖治疗妊娠后产科并发症的效果分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(24): 5904-5905.
- [24] Scoccia, B. (2016) What Is Adolescent Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, **128**, 1174-1176. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001735>
- [25] Priscilla, C. (2017) Pathophysiology Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Nursing Standard*, **31**, 44-51. <https://doi.org/10.7748/ns.2017.e10595>
- [26] 徐霄, 李雪莲. 雄激素在女性生殖内分泌疾病发生及治疗中的作用[J]. 国际妇产科学杂志, 2019, 46(1): 5-10.
- [27] Huang, W. (2016) Comparison of Clomiphene Citrate and Letrozole for Ovulation Induction in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective Randomized Trial. *Fertility and Sterility*, **106**, e255. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.736>
- [28] 李红真, 乔杰. 来曲唑与克罗米芬对多囊卵巢综合征妇女促排卵及生殖激素变化的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(7): 502-504.
- [29] 赵智萍. 来曲唑与氯米芬治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕患者的临床研究[J]. 临床研究, 2019, 27(3): 74-75.
- [30] 郑秋艳, 宋培. 腹腔镜卵巢打孔术用于多囊卵巢综合征致不孕症患者治疗中的效果[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2018, 5(30): 69-70.
- [31] 雷兰杰, 王琪, 杨磊, 等. 辅助生殖技术多囊卵巢综合征患者上的应用综述[J]. 九江学院学报(自然科学版), 2018, 33(3): 74-80.
- [32] 王俊芳. 减重手术在多囊卵巢综合症治疗中的应用[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2016, 3(17): 4-5.
- [33] 陈建霞. 中西医结合治疗多囊卵巢综合症致月经失调的临床疗效观察[J]. 中医临床研究, 2018, 10(29): 107-108.
- [34] 韩兰英, 刘兴章. 多囊卵巢综合征的中医治疗进展[J]. 中国实用医药, 2019, 14(10): 193-195.
- [35] 郑海珍, 陈彩飞. 达英-35、二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕患者的临床疗效[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(30): 4431-4433.
- [36] 陈兰, 谈勇, 陈淑萍. 克罗米芬与定坤丹对 PCOS 不孕症临床促排卵和临床妊娠疗效的研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(20): 4035-4039.
- [37] 马晶, 吴雪薇, 彭舟丽. 中西医联合治疗多囊卵巢综合征对性激素水平影响分析[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(8): 1692-1694.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：acm@hanspub.org