

多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗的研究进展

马红梅¹, 芦莉^{2*}

¹青海大学研究生院妇产科, 青海 西宁

²青海省妇幼保健院妇产科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月18日; 录用日期: 2023年7月13日; 发布日期: 2023年7月19日

摘要

多囊卵巢综合征是一种内分泌紊乱、代谢异常的生育期女性相关疾病, 特别是与肥胖、胰岛素抵抗、高雄激素血症等有较密切的关系, 受影响的女性通常具有很明显的胰岛素抵抗的表现, 这一特征与卵巢功能障碍、慢性炎症、高雄激素血症和代谢紊乱等疾病密切相关, 本文旨在概述多囊卵巢综合征与胰岛素抵抗结合的发病机理。

关键词

多囊卵巢综合征, 胰岛素抵抗, 阴道微生态, 维生素D

Research Progress of Polycystic Ovary Syndrome Complicated with Insulin Resistance

Hongmei Ma¹, Li Lu^{2*}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Obstetrics and Gynecology, Qinghai Provincial Maternal and Child Health Care Hospital, Xining Qinghai

Received: Jun. 18th, 2023; accepted: Jul. 13th, 2023; published: Jul. 19th, 2023

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder and metabolic abnormality associated with reproductive women, especially with obesity, insulin resistance, hyperandrogenism and so

*通讯作者。

on. Affected women often have a marked manifestation of insulin resistance. This feature is closely associated with ovarian dysfunction, chronic inflammation, hyperandrogenism, and metabolic disorders. The purpose of this review is to outline the pathogenesis of PCOS in combination with insulin resistance.

Keywords

PCOS, Insulin-Resistance, Vaginal Microecology, Vitamin D

Copyright © 2023 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

多囊卵巢综合征是一种最常见的疾病,在生育期主要造成女性内分泌紊乱和无排卵的发生,其患病率在8%~10%之间[1]。是导致女性诸多代谢障碍疾病的高危因素,由于多囊卵巢综合征的生殖功能障碍引起的不孕症,胰岛素抵抗是其主要的病理生理基础,它加重了排卵功能障碍和子宫内膜容受障碍的发展,这两者都导致不孕,发病率约占80% [2]。在不孕群体中,多囊卵巢综合征患30%~40% [3]。研究显示,有胰岛素抵抗女性的自然流产率是无胰岛素抵抗女性的8倍[4]。在65%~95%的多囊卵巢综合征女性中存在胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症,包括绝大多数超重和肥胖女性以及一半以上的正常体重女性,IR与肥胖无关,并因肥胖而加重[5]。PCOS有四种的表型:A型:多囊卵巢(PCO),慢性寡排卵症(OA)和高雄激素血症(HA),B型:慢性寡排卵与高雄激素血症,C型:多囊卵巢和高雄激素血症,以及D型:多囊卵巢之间没有排卵期。及D型:多囊卵巢与慢性寡无排卵。而胰岛素抵抗(IR)几乎存在于所有表型中[6]。

2. 多囊卵巢综合征(PCOS)与胰岛素 IR 的关系

胰岛素抵抗(IR)是指胰岛素的靶向器官对胰岛素生理作用敏感性降低,表现为效应器官对胰岛素介导的葡萄糖代谢不敏感的一种病理状态,组织对葡萄糖的摄取和利用受损而维持正常血糖,对胰岛素的水平要求更高,这就造成胰岛素代偿性分泌增多,有研究表明,多囊卵巢综合征患者体内胰岛素摄取葡萄糖的效率比正常人低20%~40%,PCOS患者IR的发生率为50%~70% [7]。相关的Meta分析研究表明,相对于非PCOS女性而言,PCOS患者胰岛素抵抗指数更高,循环胰岛素水平更高[8]。

多囊卵巢综合征患者体内与胰岛素抵抗有关的信号分子主要有以下几种:如胰岛素底物受体,类胰岛素生长因子等、胰岛素受体[9]。PCOS胰岛素抵抗的机制是:①胰岛素细胞胰岛素受体的作用,胰岛素受体丝氨酸磷酸化增加,胰岛素受体底物酪氨酸磷酸化降低,胰岛素信号传导过程产生缺陷引起PCOS女性胰岛素功能障碍[10]。②PCOS患者胰岛素通过对磷酸肌醇-3的抑制,进而抑制激酶和磷酸化胰岛素受体底物-1活性(图1),改变葡萄糖转运蛋白4的表达方式及摄取葡萄糖的方法,葡萄糖膜穿透的胰岛素信号传导和靶细胞转运过程被破坏,造成局部糖代谢异常,引起胰岛素抵抗。但胰岛素样生长因子与胰岛素的功能结构相近,具有胰岛素样作用。PCOS患者血中高胰岛素水平抑制胰岛素样生长因子结合蛋白-1的基因转录,血清和卵泡细胞液中的胰岛素样生长因子结合蛋白-1减少,而游离的胰岛素样生长因子结合蛋白-1水平上升,游离胰岛素样生长因子结合蛋白-1起促分裂作用,使原始卵泡不断启动分裂增殖,促使卵巢多囊样改变形成[9]。胰岛素抵抗产生的高胰岛素血症,其结果是过度刺激非胰岛素敏感

组织(如卵巢), 游离胰岛素和黄体生成素一起作用于卵巢的卵泡膜细胞, 使卵巢产生过多的雄激素, 并降低血液中游离睾酮的量, 这就减少了肝脏中性激素结合球蛋白的产生, 引起高雄激素血症。多囊卵巢综合征患者的高胰岛素血症使黄体生成素的量和宽度增加, 这些生成素由腺垂体分泌, 刺激卵巢卵泡膜细胞, 能合成雄激素, 最终使患者出现不正常的排卵期。肌肉组织在雄激素的作用下, 一方面可以减少胰岛素介导葡萄糖的利用, 减弱对胰岛素的敏感性可以使组织胰岛素抵抗加剧;另一方面, 游离脂肪酸转化率的提高又可以诱导肌肉组织产生胰岛素抵抗[11]。胰岛素抵抗和高雄激素血症两者之间呈现一个恶性循环的状态。

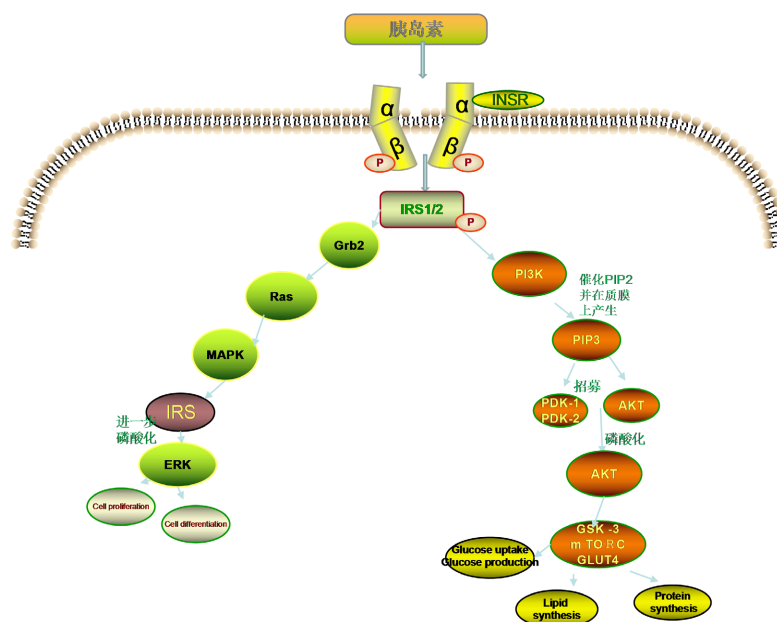


Figure 1. Mechanism of insulin resistance in polycystic ovary syndrome
图 1. PCOS 胰岛素抵抗机制

3. 肠道微生物与 PCOS 中的 IR

肠道微生物不仅仅对肠道内的微生态起重要作用, 对肠道以外器官也有关键的影响, 例如通过大脑-肠道轴一方面影响宿主的神经功能、另一方面也影响胰岛素分泌和胰腺的功能。据 QI 等的[12]研究显示, 多囊卵巢综合征患者肠道菌群中常见的拟杆菌明显升高, 同时伴有甘氨酸脱氧胆酸、牛磺酸熊脱氧胆酸、白介素-22 水平降低, 小鼠在胃中注入多囊卵巢综合征小鼠粪便移植或普通拟杆菌 3 周后, 卵巢发生多囊样改变, 同时伴有胰岛素抵抗, 胆汁酸代谢改变, 分泌白介素-22 减少与不孕。给予不同型号的多囊卵巢综合征小鼠胆汁酸或白介素-22 治疗, 可明显改善其卵巢功能异常代谢表现。其机理研究揭示胆汁酸刺激肠道 III 固有淋巴细胞的 GATA3 转录因子通路增加白介素-22 分泌, 进一步抑制卵巢局部炎症, 促进脂肪棕色化, 进一步改善多囊卵巢综合征的相关表型。该研究也进一步阐明了肠道菌群和胆汁酸控制肠道细胞 III 型固有淋巴细胞 gata3 转录因子途径分泌白介素-22 的新机制多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗的防治提供了新的理论证据。Zeng 等[13]观察多囊卵巢综合征患者和非胰岛素抗性多囊卵巢综合征患者肠道菌群发现, 不仅两组患者肠道菌群发生了改变, 而且具有胰岛素抗性的多囊卵巢综合征患者比不具有该表型多囊卵巢综合征的患者肠道菌群种属组成变化更大。后续相关分析显示临床参数水平如胰岛素抵抗、性激素和炎症指数的芽孢杆菌科的丰富性呈正相关关系, 与胰岛素抵抗性多囊卵巢综合征组相比,

在胰岛素抵抗性组的代谢相关途径中, 有 21 条代谢相关途径发生了明显变化, 其中包括类固醇激素的生物合成途径和脂多糖的生物合成途径, 表明肠道菌群失调与胰岛素抵抗有一定的关系。多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗性可能是多囊卵巢综合征患者肥胖、高糖、高脂低纤维饮食异常导致肠道菌群失衡所致, 损害肠上皮细胞间紧密结合, 由于肠的透过性增加而形成肠漏而且不应该进入血液循环的细菌脂多糖被称为内毒素激活体内免疫系统, 抑制胰岛素受体的功能, 增强胰岛素抵抗引起雄激素水平升高和卵泡发育异常, PCOS 患者肠道微生物粪杆菌和双歧杆菌的显著消耗, 肠道微生物如粪杆菌通常被称为“好细菌”, 粪杆菌具有抗炎特性, 并通过丁酸盐的产生促进肠道健康。有研究表明肠道中的这些粪杆菌细菌水平的减弱导致肠道短链脂肪酸例如乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐的生物合成下降, 降低肠道的屏障功能并增加了细菌内毒素在肠壁上的易位, 从而形成炎症的产生和胰岛素抵抗[14]。莫丽敏等[15]发现胰岛素抵抗可使小鼠肠道菌群发生明显变化, 同时胰岛素抵抗小鼠肠道菌群可使机体内葡萄糖耐量异常进一步诱发。PCOS 患者肠道细菌紊乱, 导致体内有害细菌包括葡萄球菌、沙门氏菌和弯曲杆菌增加, 进而导致葡萄球菌中胰岛素结合蛋白增加, 它通过阻断胰岛素和它的受体相互作用, 引发了胰岛素抵抗。肠道菌群 - 胆汁酸 - 肠道 FXR 信号传导可能是葡萄糖代谢紊乱在 PCOS 中的重要机理, 肠道 FXR 参与葡萄糖及脂质代谢, 同时参与胰岛素抵抗, FXR 活化降低会降低胰岛素敏感性和糖原合成[12]。

4. 维生素 D 与 PCOS 合并 IR

胰岛素基因启动子区域内含有维生素 D 反应元素, 维生素 D 不只是脂溶性维生素的一种, 更是一类功能复杂的固醇激素。维生素 D 在机体中的作用十分广泛, 一方面参与并维持血清中钙、磷浓度的稳定和骨骼生长发育的调节; 另一方面也参与细胞分化, 凋亡, 炎症, 对人体的各种生命活动进行免疫。对 639 例多囊卵巢综合征患者和 449 例正常女性对照研究显示, 多囊卵巢综合征患者维生素 D 缺乏现象更为普遍, 多囊卵巢综合征患者血中维生素 D 水平与胰岛素水平成反比, 即维生素 D 水平下降, 循环中胰岛素水平上升[16]。也有研究显示, 多囊卵巢综合征患者的维生素 D 缺乏程度不同, 血液中维生素 D 水平与高胰岛素血症有显著的负相关关系, 而维生素 D 缺乏不仅会导致多囊卵巢综合征的发生, 还会增加胰岛素抵抗的风险[17]。这些证据都表明, 在有多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗病人的发病过程中, 维生素 D 可能扮演着极其重要的角色。最新荟萃分析得知 VD 缺乏与葡萄糖清除和胰岛素分泌受损有关[18]。Menichini 和 Facchinetti [19]报道了补充维生素 D 对 PCOS 患者代谢障碍的影响, 研究结果显示, 补充维生素 D 可使 PCOS 患者血清 25-羟基-维生素 D 水平恢复, PCOS 患者空腹血糖明显降低, 胰岛素抵抗和血清空腹胰岛素水平得到改善。以上研究表明, 补充维生素 D 对于提高 PCOS 患者的血糖水平, 提高胰岛素的敏感性有非常重要的意义。因此, 补充维生素 D 有助于减少胰岛素抵抗和代谢综合征患者。维生素 D 在肾脏和肝脏的转化可以成为活性的 1-25-二羟基维生素 D₃ 调节磷酸钙的稳态 β 细胞调节胰岛素的分泌。维生素 D 可以通过刺激胰岛素提高胰岛素对葡萄糖转运, 反应性维生素 D 还可能通过抑制炎症细胞因子释放, 促进胰岛素相关信号传导通路来减弱多囊卵巢综合征患者的胰岛素抵抗[20]。以上就是维生素 D 对多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗患者改善的机理。

5. 慢性炎症与 PCOS 合并 IR

在一项研究中, 多囊卵巢综合征个体的白细胞也比健康受试者的白细胞显著增加, 并与雄激素、胰岛素和身体质量指数呈正相关, 胰岛素抵抗和体重指数增高是导致多囊卵巢综合征妇女白细胞增加的主要因素[21]。一些研究表明, 经典活化巨噬细胞的活性与胰岛素抵抗以及促炎反应的增加呈正相关, 炎症信号在胰岛 β 细胞中起到负调节胰岛素分泌的作用, β 细胞核因子轻链增强子的激活将抑制 β 细胞的分泌和分泌胰岛素相关基因的表达。Jun 氨基末端激酶(JNKs)激活可以抑制胰岛素受体底物/磷脂酰肌醇 3-

激酶/Akt 信号通路, 导致细胞内胰岛素信号的传导受损[22]。Zhu 等人的一项实验[23]表明无论胰岛素抵抗的状态如何, 多囊卵巢综合征患者的血清淀粉样蛋白 SAA1 (血清淀粉样蛋白 SAA1 为急性期蛋白主要是肝脏对炎症有反应, 在卵巢颗粒细胞中也能产生)血清浓度均明显高于非多囊卵巢综合征患者, 其机制可能是: 1) 血清淀粉样蛋白 SAA1 通过刺激 PTEN (10 号染色体上磷酸酶和张力素同系物缺失)的表达和抑制 Akt (蛋白激酶)磷酸化和(GLUT4 葡萄糖转运蛋白 4)易位来破坏胰岛素信号传导。2) IL-1 β 和血清淀粉样蛋白 SAA1 本身在内的促炎因子诱导人的卵巢颗粒细胞能够从头合成血清淀粉样蛋白 SAA1, 血清淀粉样蛋白 SAA1 过量产生可能通过刺激 Toll 样受体和活化的 β 细胞核因子轻链增强子途径促进多囊卵巢综合征患者中颗粒细胞胰岛素抵抗的发生。以上说明炎症涉及到胰岛素抗性多囊卵巢综合征候群的出现。它可能会加重胰岛素抵抗。

6. 总结

PCOS 是一种内分泌代谢紊乱综合征, 具有复杂的遗传学背景, 迄今为止其发病机制仍不清楚。临床主要表现为月经紊乱、不孕、痤疮、多毛、脱发、肥胖, PCOS 还容易并发胰岛素抵抗(IR)、高胰岛素血症、糖尿病、高血脂、心血管疾病、代谢综合征、非酒精性脂肪肝、妊娠期糖尿病和妊娠期高血压疾病等, 严重影响育龄期女性的生育健康。IR 是 PCOS 的一个重要病理特征, 在生殖和代谢异常的发生发展中起重要作用, 除了前面提到的代谢性疾病和心血管风险, 胰岛素抵抗还会增加不孕、流产风险。而肠道菌群失衡、维生素 D 缺乏、慢性炎症等均参与 PCOS 合并 IR 的发生, 其发病机制的相关研究将为多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗患者的远期代谢综合征的改善及治疗提供新的理论基础。

参考文献

- [1] Teede, H.J., Misso, M.L., Costello, M.F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., Piltonen, T., Norman, R.J. and International PCOS Network (2018) Recommendations from the International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*, **110**, 364-379. <https://doi.org/10.1111/cen.13795>
- [2] Sayutti, N., Abu, M.A. and Ahmad, M.F. (2022) PCOS and Role of Cumulus Gene Expression in Assessing Oocytes Quality. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article ID: 843867. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.843867>
- [3] He, F.F. and Li, Y.M. (2020) Role of Gut Microbiota in the Development of Insulin Resistance and the Mechanism Underlying Polycystic Ovary Syndrome: A Review. *Journal of Ovarian Research*, **13**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00670-3>
- [4] Yang, T., Yang, Y., Zhang, Q., Liu, D., et al. (2022) Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance Is Associated with Late Miscarriage in Non-Dyslipidemic Women Undergoing Fresh IVF/ICSI Embryo Transfer. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article ID: 880518. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.880518>
- [5] Tosi, F., Villani, M., Migazzi, M., et al. (2021) Insulin-Mediated Substrate Use in Women with Different Phenotypes of PCOS: The Role of Androgens. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, e3414-e3425. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab380>
- [6] Hoeger, K.M., Dokras, A. and Piltonen, T. (2021) Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, e1071-e1083. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa839>
- [7] Bannigida, D.M., Nayak, B.S. and Vijayaraghavan, R. (2020) Insulin Resistance and Oxidative Marker in Women with PCOS. *Archives of Physiology and Biochemistry*, **126**, 183-186. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1499120>
- [8] Pérez-López, F.R., Ornat, L., López-Baena, M.T., et al. (2021) Circulating Kisspeptin and Anti-Müllerian Hormone Levels, and Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **260**, 85-98. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.007>
- [9] Li, M., Chi, X., Wang, Y., Setrerrahmane, S., Xie, W. and Xu, H. (2022) Trends in Insulin Resistance: Insights into Mechanisms and Therapeutic Strategy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 216. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01073-0>
- [10] Ajmal, N., Khan, S.Z. and Shaikh, R. (2019) Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Genetic Predisposition: A Review Article. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*: X, **3**, Article ID: 100060.

- <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100060>
- [11] Ding, H., Zhang, J., Zhang, F., Zhang, S., Chen, X., Liang, W. and Xie, Q. (2021) Resistance to the Insulin and Elevated Level of Androgen: A Major Cause of Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **12**, Article ID: 741764. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.741764>
- [12] Qi, X.Y., Yun, C.Y., Pang, Y.L., *et al.* (2021) The Impact of the Gut Microbiota on the Reproductive and Metabolic Endocrine System. *Gut Microbes*, **13**, e1894070. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1894070>
- [13] Zeng, B., Lai, Z., Sun, L., *et al.* (2019) Structural and Functional Profiles of the Gut Microbial Community in Polycystic Ovary Syndrome with Insulin Resistance (IR-PCOS): A Pilot Study. *Research in Microbiology*, **170**, 43-52. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2018.09.002>
- [14] Zhao, X., Jiang, Y., Xi, H., Chen, L. and Feng, X. (2020) Exploration of the Relationship between Gut Microbiota and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Review. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, **80**, 161-171. <https://doi.org/10.1055/a-1081-2036>
- [15] 莫丽敏, 刘成华, 管章春, 等. 新型胰岛素抵抗小鼠模型(eLtaS^{trans})肠道菌群改变及其对糖耐量的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(5): 409-416. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311282-20211119-00739>
- [16] Yang, Y.L., Zhou, W.W., Wu, S., Tang, W.L., Wang, Z.W., Zhou, Z.Y., Li, Z.W., Huang, Q.F., He, Y. and Zhou, H.W. (2021) Intestinal Flora Is a Key Factor in Insulin Resistance and Contributes to the Development of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology*, **162**, bqab118. <https://doi.org/10.1210/endoqr/bqab118>
- [17] Shi, X.Y., Huang, A., Xie, D.W. and Yu, X.L. (2019) Association of Vitamin D Receptor Gene Variants with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *BMC Medical Genetics*, **20**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0763-5>
- [18] Miao, C.Y., Fang, X.J., Chen, Y. and Zhang, Q. (2020) Effect of Vitamin D Supplementation on Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **19**, 2641-2649. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8525>
- [19] Menichini, D. and Facchinetti, F. (2020) Effects of Vitamin D Supplementation in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Review. *Gynecological Endocrinology*, **36**, 1-5. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1625881>
- [20] Luo, Y.L., Wang, Q., Cui, C.C., *et al.* (2020) Research Progress on the Effect of Vitamin D Deficiency on Polycystic Ovary Syndrome Patients with Insulin Resistance. *Chinese Journal of Reproduction and Contraception*, **40**, 506-510.
- [21] Rudnicka, E., Kunicki, M., Suchta, K., Machura, P., Grymowicz, M. and Smolarczyk, R. (2020) Inflammatory Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 4092470. <https://doi.org/10.1155/2020/4092470>
- [22] Rudnicka, E., Suchta, K., Grymowicz, M., Calik-Ksepka, A., Smolarczyk, K., Duszewska, A.M., Smolarczyk, R. and Meczekalski, B. (2021) Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 3789. <https://doi.org/10.3390/ijms22073789>
- [23] Zhu, Q., Yao, Y., Xu, L., Wu, H., Wang, W., He, Y., *et al.* (2022) Elevated SAA1 Promotes the Development of Insulin Resistance in Ovarian Granulosa Cells in Polycystic Ovary Syndrome. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **20**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00873-3>