

多囊卵巢综合征内分泌改变特征及其对妊娠的影响

赛比努尔·肖吾开提, 万晓慧*

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月19日; 录用日期: 2024年1月13日; 发布日期: 2024年1月22日

摘要

多囊卵巢综合征(PCOS)是一类内分泌生殖疾病, 在临床上多以少/无排卵、临床或生物学高雄激素血症和多囊卵巢为主要特征, 其发病机制仍是个谜团。PCOS中多系统功能障碍可概括为内分泌功能障碍、生殖功能障碍、代谢功能障碍和生化功能障碍。而PCOS患者内分泌紊乱对生育的影响越来越受到生殖领域专家及学者的关注。作为PCOS最标志性的内分泌特点, 高水平LH/FSH比值可引起排卵障碍, 并可能影响颗粒细胞功能以及卵子细胞质量, 从而导致患者不孕; 然而也有研究者指出其对卵母细胞及胚胎质量无负面影响。了解PCOS患者内分泌异常对生育影响的相关机制, 可有利于在日常临床工作中提高PCOS不孕症患者的妊娠率, 使PCOS患者获得更优的妊娠结局。

关键词

多囊卵巢综合征, 不孕症, LH/FSH, IVF-ET

Endocrine Alteration Features of Polycystic Ovary Syndrome and Its Impact on Pregnancy

Saibinuer·Xiaowukaiti, Xiaohui Wan*

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 19th, 2023; accepted: Jan. 13th, 2024; published: Jan. 22nd, 2024

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a type of endocrine and reproductive disease characterized

*通讯作者。

by anovulation, clinical or biological hyperandrogenism, and polycystic ovary disease. Its pathogenesis remains a mystery. Multi system dysfunction in PCOS can be summarized as endocrine dysfunction, reproductive dysfunction, metabolic dysfunction, and biochemical dysfunction. The impact of endocrine disorders on fertility in PCOS patients is receiving increasing attention from reproductive experts and scholars. As the most iconic endocrine characteristic of PCOS, high LH/FSH ratios can cause ovulation disorders and may affect granulosa cell function and egg cell quality, leading to infertility in patients; However, some researchers have also pointed out that it has no negative impact on the quality of oocytes and embryos. Understanding the mechanisms underlying the impact of endocrine abnormalities on fertility in patients with PCOS can help improve the pregnancy rate and achieve better pregnancy outcomes in daily clinical practice.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Infertility, LH/FSH, IVF-ET

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)是一类内分泌和生殖疾病, 在临床上多以少/无排卵、临床或生物学高雄激素血症和多囊卵巢为主要特征[1]。由于发病机制复杂、临床表现多样, 多数患者只突出表现其中几种, 故临床异质性是目前 PCOS 没有统一诊断标准的主要原因。目前在国际中应用最为广泛的诊断标准是 ESHRE/ASRM (Rotterdam) 2003 标准[2]。

自从第一例 PCOS 患者发现到至今为止, PCOS 的发病机制仍是个谜团。PCOS 中的多系统功能障碍与肥胖、促性腺激素动力学异常、雄激素过度产生和胰岛素抵抗等个体疾病的发病机制密切相关: 多项研究[3] [4] [5]证明: 与对照组相比, PCOS 患者的 LH、FHS、AMH、IR、T 等内分泌指标更高, 具有统计学差异($P < 0.05$), 除此之外, 肥胖是 PCOS 患者的危险因素($P < 0.05$), 随着体重增加, 更容易导致上述内分泌代谢异常的发生[6] [7]。而它们可以大致分为以下几类: 内分泌功能障碍、生殖功能障碍、代谢功能障碍和生化功能障碍。本文重点讲述内分泌功能障碍。

2. 多囊卵巢综合征内分泌改变对代谢及生殖的影响

多囊卵巢综合征患者内分泌异常变化是起源于下丘脑 - 脑垂体 - 卵巢轴(HPO 轴)的功能异常。

2.1. 雄激素的变化

越来越多的证据表明, 卵巢雄激素的过量产生仍然是 PCOS 发病机制的核心。对于这种雄激素分泌过多目前有三种可能机制, 包括: 1) 基因决定的卵泡膜细胞功能缺陷, 即卵泡膜细胞肥大; 2) 垂体黄体生成素(Luteinizing Hormone, LH)分泌过多导致卵泡膜细胞过度刺激; 3) 由胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)引起的高胰岛素血症(hyperinsulinemia, HI), 其可能通过对 17α -羟化酶/17,20-裂解酶的直接刺激作用或通过增强促性腺激素释放激素(GnRH)刺激 LH 的释放, 从而间接刺激卵泡膜细胞产生雄激素[8]。除此之外, 过量的胰岛素作用于垂体的胰岛素受体, 抑制肝脏性激素结合球蛋白(SHBG)合成, 从而使游离睾酮增加。

2.2. LH, FSH, 雌激素及孕激素变化

PCOS 患者由于其垂体对 GnRH 敏感性增加, 分泌过量 LH, 刺激卵巢间质、卵泡膜细胞产生过量雄激素, 抑制卵泡成熟, 不能形成优势卵泡, 从而影响排卵[9]; 与此同时, 过量分泌的雄激素导致卵巢颗粒细胞中雌激素前体物质增加。由于 PCOS 患者多伴有 HI, 使 PCOS 患者卵巢中小窦卵泡的颗粒细胞过早获得 LH 受体, 导致小窦卵泡中 LH 诱导的芳香化酶活性增加; 芳香化酶与过量的雌激素前体一起增强雌激素的产生; 循环中的高雌激素水平导致 LH 的正反馈增加的同时负反馈影响卵泡刺激素(FSH)分泌增加, 引起卵泡形成异常[8], 导致 LH/FSH 比值增加。也有一些作者认为 GnRH 脉冲频率的病理性增加导致 LH 水平高于 FSH。FSH 的相对缺乏可能减弱雄激素向雌激素转变的脱氢反应, 从而抑制卵泡成熟和排卵[10]。此外, 近期新研究证据表明, 促炎性细胞因子发挥作用, 抑制 FSH 和 LH 受体的表达, 从而损害卵泡的正常发育及其黄体化; 同时, 促炎性细胞因子抑制 FSH 诱导颗粒细胞产生 17β -雌激素和黄体酮, 刺激颗粒细胞产生睾酮, 从而影响排卵[11]。

研究表明, 与正常女性相比, PCOS 患者的颗粒细胞合成孕酮的能力是有所下降的[12]。有研究显示[13], 人黄素化颗粒(luteinized granulosa cells, hGL)细胞中的 C-X-C 基序趋化配体-14 (CXCL-14)通过激活 P38 及 Jun N-末端激酶通路(JNK), 使环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP responsive element-binding protein, CREB)磷酸化, 从而影响孕酮合成: 从 PCOS 患者体内分离出来的 hGL 细胞中 CXCL-14 水平与非 PCOS 女性相比有所下降, 同时伴有卵泡液中孕酮水平的降低; 而针对 CXCL-14 的药物治疗可部分逆转 PCOS 患者 hGL 细胞中低孕酮水平的现象; 同时来自一项对比 PCOS 患者与正常妇女卵泡膜细胞的研究证明卵巢孕酮向雄烯二酮的转化增加, 雄烯二酮与孕酮的比值明显升高, 因此, 黄体期孕激素缺乏很可能是由于颗粒细胞合成减少和孕酮转化为雄激素增加双重原因导致的[10][14]。

2.3. 高胰岛素血症及胰岛素抵抗

有研究显示, 50%~70%的 PCOS 合并 IR 或 HI [15]。多项研究显示 PCOS 患者卵巢的胰岛素信号通路受损, 卵巢颗粒细胞胰岛素刺激合成糖原能力显著下降, 胰岛素受体底物(insulin receptor substrate IRS)-1 和 IRS-2 表达及功能异常, 提示 PCOS 患者的卵巢存在 IR 现象[16]; 由于胰岛素抵抗, 为了维持一个较正常的血糖水平, PCOS 患者的胰岛 B 细胞分泌较正常高出几倍至十几倍的胰岛素来降低血糖, 从而导致高胰岛素血症[17]。有相关的研究表明, 与非多囊卵巢综合征女性相比, 多囊卵巢综合征患者的 IR 指数(homeostasis model assessment-IR, HOMA-IR)及循环胰岛素水平明显升高, 且正常血糖 - 高胰岛素钳夹试验相关的荟萃分析及系统评价结果提示, 多囊卵巢综合征患者胰岛素敏感性的总体降低率为 27% [18]。

3. PCOS 内分泌变化对妊娠的影响

PCOS 患者内分泌紊乱对生育的影响越来越受到生殖领域专家学者的关注[19]。由于以上所述内分泌变化, 导致 PCOS 患者卵子发育, 成熟以及排除障碍, 使 PCOS 成为了无排卵性不孕最常见原因[20]。除此之外, PCOS 患者成功妊娠后依旧面临着各类产科并发症, 包括[21]自然流产、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病等等。

3.1. 流产

在不同研究报道中, 由于 PCOS 患者研究情况不同, 早期自然流产在 PCOS 患者中的发生率各不相同。PCOS 患者发生自然流产的原因除合并常见流产因素(如染色体异常、解剖异常、感染、免疫等)外, 也有其自身特点: PCOS 患者内分泌和代谢异常, 如高雄激素血症、胰岛素抵抗和高胰岛素血症等, 影

响胚胎种植和子宫内环境[10]: 子宫内膜存在可与 LH 和睾酮(Testosterone, T)结合的受体, 当出现高水平 LH 和 T 时, 二者分别与子宫内膜中的受体结合, 影响子宫内膜增生期及分泌期改变, 干扰胚胎着床而流产[22]; 另有研究显示, PCOS 患者的 IR 引起的 HI 以及脂质代谢紊乱可能影响其卵母细胞微环境, 导致卵母细胞及胚胎质量下降, 影响胚胎发育潜能和种植能力, 也可能通过降低子宫内膜容受性, 导致胚胎种植失败等[13], 导致早期流产。

3.2. 妊娠期糖尿病(Gestational Diabetes Mellitus, GDM)

PCOS 患者妊娠前大多存在胰岛素抵抗, 而妊娠后, 胎盘生乳素、孕酮、雌激素等胰岛素拮抗物质的增加可进一步增加胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗与糖尿病的发生密切相关, 两种作用的叠加可导致胰岛 β 细胞失代偿, 最终进展为 GDM [23] [24]。而 GDM 孕妇的血糖水平与不良妊娠结局呈线性关系: 表明胰岛素抵抗水平较高的 GDM 孕妇更容易早产, 其发生机制可能为羊水内高含糖量刺激羊膜分泌过量羊水, 增加胎膜早破的风险; 母体的高血糖也促使胎儿胰腺产生高水平的胰岛素, 导致胎儿过度生长, 增加巨大儿和剖宫产的风险[25]。除此之外, 昆士兰临床指南 2021 版指出, GDM 不仅与不良妊娠结局存在着明显相关性, 当患者再次妊娠时复发性 GDM、2 型糖尿病、心血管和肾脏疾病等发生风险增加[26]。

3.3. 妊娠期高血压疾病

有研究[27]表明, PCOS 是发生妊娠期高血压疾病(Hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP)的独立危险因素。但就目前的研究进展而言, PCOS 患者发生发病机制尚未明确[28]。目前 HDCP 相关研究认为可能的发病原因有免疫系统的失衡、胎盘着床较浅、异常的滋养细胞侵入子宫肌层、血管内皮细胞受损、遗传因素等[29]。近年较多研究认为 IR 是 HDCP 的发病机制之一, 因 IR 可造成血管内皮损伤、血脂代谢紊乱等, 从而诱发 HDCP; 另一方面, 高雄激素血症也会促进 HDCP 的发生和发展, 这是由于妊娠早期滋养细胞侵袭和胎盘的形与高雄激素血症关系密切, 较高的游离睾酮会诱发交感神经和血管的高反应性[30], 从而导致 HDCP; HDCP 可造成母体脏器功能不全, 同时也引起婴儿生长缓慢, 严重者可导致胎儿死亡甚至母婴同时死亡[31]。

由于 PCOS 以上种种病因而导致不孕的一部分 PCOS 患者可通过监测排卵以及药物治疗从而达到妊娠的目的, 但仍有部分患者无法受孕。针对这部分患者, 辅助生殖技术(assisted reproductive technologies, ART)是目前较为有效的助孕治疗措施。ART 发展至今已使众多 PCOS 不孕症患者成功妊娠, 但如何提高其妊娠率仍然是生殖医学领域关注的热点。PCOS 患者因其在促排卵过程中易发生卵巢过度刺激或低反应而成为临床工作的难点[32]。卵巢过度刺激综合征(OHSS)是在 ART 控制性卵巢刺激(COH)期间最常发生的并发症。中度至重度 OHSS 在 ART 周期中发生的概率约 1%~5% [33]。由于 PCOS 高雄激素血症和胰岛素抵抗, 造成其上述生殖、内分泌系统的多种功能紊乱, 使 PCOS 患者行 IVF 治疗时易发生 Gn 高反应, 导致卵泡数过多、血雌二醇(E_2)过高, 进而增加 OHSS 的发生[34]。患者一旦发生 OHSS, 则只能进行胚胎冷冻, 择期移植, 增加患者时间和经济成本; 同时, 重度 OHSS 可以诱发肝肾功能损失, 血栓形成, 危及患者生命[35]。

综上所述, 内分泌改变是 PCOS 患者不孕症最主要的发病原因, 而其中 LH/FSH 比值升高是多囊卵巢综合征最为标志性内分泌特点, 高水平的 LH/FSH 可引起排卵障碍, 并可能影响颗粒细胞功能以及卵子细胞质量, 从而导致患者不孕。然而也有研究者指出高 LH 对卵母细胞及胚胎质量无负面影响。故本次研究以了解 PCOS 内分泌改变特征以及其对妊娠的影响为重点研究目标, 研究 LH/FSH 比值对 PCOS 不孕症患者妊娠结局的影响, 为临床实践提供理论支撑。

参考文献

- [1] Collée, J., Mawet, M., Tebache, L., Nisolle, M. and Brichant, G. (2021) Polycystic Ovarian Syndrome and Infertility: Overview and Insights of the Putative Treatments. *Gynecological Endocrinology*, **37**, 869-874. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1958310>
- [2] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004) Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Human Reproduction*, **19**, 41-47. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>
- [3] 朱念念, 冯小凤, 许舒晴. 不同月经稀发程度多囊卵巢综合征患者 AMH、FSH、LH、E2 水平观察[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(17): 62-66.
- [4] 李丽丽. 血清 AMH、性激素及维生素 D 联合检测在有多囊卵巢综合征中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(11): 1550-1552.
- [5] 胡斌. 抗苗勒管激素和内分泌代谢指标在有多囊卵巢综合征诊断中的应用[J]. 当代医学, 2020, 26(26): 153-154.
- [6] 汪宗玉. 不同表型PCOS患者间BMI与性激素及胰岛素抵抗的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2023. <https://doi.org/10.27202/d.cnki.gkmyc.2022.000798>
- [7] 葛亚杰. 多囊卵巢综合征发病相关因素及内分泌代谢特征的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2023. <https://doi.org/10.27162/d.cnki.gjlin.2023.006054>
- [8] Al Amer, S. (2009) Polycystic Ovarian Syndrome: Diagnosis and Management of Related Infertility. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, **19**, 263-270. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2009.06.006>
- [9] 李晓敏, 黄文洁, 卢永超. 多囊卵巢综合征排卵障碍的发生机制[J]. 中国医药导刊, 2021, 23(7): 486-490.
- [10] Catteau-Jonard, S., Brunel, A., Dumont, A., Robin, G., Pigny, P. and Dewailly, D. (2019) Serum FSH Level Is Lower in Dysovulating than in Ovulating Non-PCOS Obese Women, Independently of Body Mass Index. *Annales d'Endocrinologie (Paris)*, **80**, 225-228. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.11.003>
- [11] Aversa, A., La Vignera, S., Rago, R., Gambineri, A., Nappi, R.E., Calogero, A.E. and Ferlin, A. (2020) Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **11**, Article No. 516. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00516>
- [12] 李嘉星, 孙贇. 多囊卵巢综合征患者子宫内膜孕激素抵抗研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(10): 823-827. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101441-20191022-00476>
- [13] Qi, J., Li, J., Wang, Y., Wang, W., Zhu, Q., He, Y., et al. (2021) Novel Role of CXCL14 in Modulating STAR Expression in Luteinized Granulosa Cells: Implication for Progesterone Synthesis in PCOS Patients. *Translational Research*, **230**, 55-67. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.10.009>
- [14] Doi, S.A., Al-Zaid, M., Towers, P.A., Scott, C.J. and Al-Shoumer, K.A. (2005) Irregular Cycles and Steroid Hormones in Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction*, **20**, 2402-2408. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei093>
- [15] 陈圆辉, 韩笑, 张瑞晓. 多囊卵巢综合征女性胰岛素抵抗对体外受精-胚胎移植助孕结局的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(1): 50-56.
- [16] 厉心愉, 孙贇. 多囊卵巢综合征患者卵巢局部胰岛素抵抗研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(10): 819-822. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101441-20191009-00443>
- [17] 温煦, 刘凌燕. 胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征的发病机制及治疗进展[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(12): 15-18+21.
- [18] 刘音, 鲁娣, 宋殿荣. 胰岛素抵抗对有多囊卵巢综合征生殖内分泌及代谢的影响[J]. 国际妇产科学杂志, 2023, 50(2): 190-195.
- [19] 黄晓燕. PCOS 患者的 BMI 和脂代谢对 GnRH 拮抗剂方案结局的影响[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2018.
- [20] Homburg, R. (2004) Management of Infertility and Prevention of Ovarian Hyperstimulation in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **18**, 773-788. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.05.006>
- [21] 李尚为, 汪燕, 李蕾. 多囊卵巢综合征高流产率的原因及预防[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(9): 682-684. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-2216.2007.09.010>
- [22] 袁瑞. 多囊卵巢综合征患者体重指数与胰岛素抵抗及糖脂代谢的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西安医学院, 2021.
- [23] 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.
- [24] 田正平, 姚军. 多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植术后妊娠期合并症的研究进展[J]. 华夏医学, 2017, 30(5):

- 141-145. <https://doi.org/10.19296/j.cnki.1008-2409.2017-05-045>
- [25] 石文昕, 郭敏, 孔敏, 等. 妊娠期糖尿病一日门诊对孕妇血糖控制和妊娠结局影响的 Meta 分析[J]. 护士进修杂志, 2023, 38(9): 804-810. <https://doi.org/10.16821/j.cnki.hsxx.2023.09.007>
- [26] (2021) Queensland Clinical Guidelines. Gestational Diabetes Mellitus (GDM). <http://health.qld.gov.au/qcg>
- [27] Wang, Y., Zhao, X., Zhao, H., Ding, H., Tan, J., Chen, J., *et al.* (2013) Risks for Gestational Diabetes Mellitus and Pregnancy-Induced Hypertension Are Increased in Polycystic Ovary Syndrome. *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 182582. <https://doi.org/10.1155/2013/182582>
- [28] 施培花, 潘莉, 费辉辉. 不同孕期多囊卵巢综合征患者发生妊娠期高血压疾病风险预测模型构建与验证[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(14): 2605-2609. <https://doi.org/10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2022.14.023>
- [29] 唐晓慧, 李海艳. 妊娠晚期多囊卵巢综合征患者发生妊娠期高血压的危险因素探讨及风险模型建立[J]. 中国性科学, 2020, 29(5): 56-60.
- [30] 赵文华. 多囊卵巢综合征病人妊娠并发症的临床观察[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(2): 121-125. <https://doi.org/10.16343/j.cnki.issn.2095-512x.2019.02.003>
- [31] 韦冰. 妊娠期高血压高危因素分析及护理干预对母婴结局的影响[J]. 中国乡村医药, 2019, 26(2): 60-61. <https://doi.org/10.19542/j.cnki.1006-5180.002532>
- [32] 潘峥嵘, 姚军. AMH 在 多囊卵巢综合征患者 IVF-ET 中的应用进展[J]. 华夏医学, 2017, 30(2): 145-148. <https://doi.org/10.19296/j.cnki.1008-2409.2017-02-046>
- [33] Sun, B., Ma, Y., Li, L., Hu, L., Wang, F., Zhang, Y., Dai, S. and Sun, Y. (2021) Factors Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Severity in Women with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF/ICSI. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **11**, Article ID: 615957. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.615957>
- [34] 周灿权, 乔杰. 辅助生殖临床技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [35] 任艳萍, 许世博, 张嘉乐, 等. 褪黑素对卵巢过度刺激综合征小鼠的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39(1): 30-35. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2019.01.007>