

入研究。

参考文献

- 1 Lu, B. BDNF and activity – dependent synaptic modulation. *Learn. Mem.*,2003,10(2): 86 – 98
- 2 Mu JS, Li WP, Yao ZB, *et al.* Deprivation of endogenous brain – derived neurotrophic factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats. *Brain Res.*,1999,835(2):259 – 265
- 3 Kushikata T, Fang J, Krueger JM. Brain – derived neurotrophic factor enhances spontaneous sleep in rats and rabbits. *Am J Physiol*,1999, 276(5Pt2):R1334 – 1338
- 4 Krabbe K S, Nielsen A R, Krogh – Madsen R, *et al.* Brain – derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2007,50(2):431 – 438
- 5 Ono M, Ichihara J, Nonomura T, *et al.* Brain – derived neurotrophic factor reduces blood glucose level in obese diabetic mice but not in normal mice. *Biochem Biophys Res Commun.*, 1997,238(2):633 – 637
- 6 Brain – derived neurotrophic factor(BDNF) prevents the development of diabetes in prediabetic mice. *Biomedical Research*, 2008, 29(3): 147 – 153
- 7 Ono M, Itakura Y, Nonomura T, *et al.* Intermittent administration of brain – derived neurotrophic factor ameliorates glucose metabolism in obese diabetic mice. *Metabolism*, 2000,49(1):129 – 133
- 8 Nakagawa T, Tsuchida A, Itakura Y, *et al.* Brain – derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. *Diabetes*,2000, 49(3):436 – 444
- 9 Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF: BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO*,2000,19(6):1290 – 1300
- 10 Tsuchida A, Nakagawa T, Itakura Y, *et al.* The effects of brain – derived neurotrophic factor on insulin signal transduction in the liver of diabetic mice. *Diabetologia*, 2001,44(5):555 – 566
- 11 Tsutomu Nakagawa1, Michiko Ono – Kishino1, Eiji Sugarul, *et al.* Brain – derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice. *Diabetes Metab Res Rev.*,2002,18(3):185 – 191
- 12 M Yamanaka1 A, Tsuchida1 T, Nakagawa1 T, *et al.* Brain – derived neurotrophic factor enhances glucose utilization in peripheral tissues of diabetic mice. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007,9(1):59 – 64
- 13 Hanyu O, Yamatani K, Ikarashi T, *et al.* Brain – derived neurotrophic factor modulates glucagon secretion from pancreatic alpha cells: its contribution to glucose. *Diabetes Obes. Metab.*,2003, 5(1):27 – 37
- 14 Yamanaka M, Itakura Y, Inoue T, *et al.* Protective effect of brain – derived neurotrophic factor on pancreatic islets in obese diabetic mice. *Metabolism*, 2006,55(10):1286 – 1292
- 15 Yamanaka M, Itakura Y, Tsuchida A, *et al.* Comparison of the antidiabetic effects of brain – derived neurotrophic factor (BDNF) and thiazolidinediones in obese diabetic mice. *Diabetes Obes. Metab.*, 2007,9(6):879 – 888
- 16 Tonra JR, Ono M, Liu X, *et al.* Brain – derived neurotrophic factor improves blood glucose control and alleviates fasting hyper – glycemia in C57BLKS – Lepr(db)/.1epr(db) mice. *Diabetes*. 1999,48(3):588 – 594
- 17 Kuroda A, Yamasaki Y, Matsuhisa M, *et al.* Brain – derived neurotrophic factor ameliorates hepatic insulin resistance in Zucker fatty rats. *Metabolism*, 2003,52(2):203 – 208
- 18 熊丽丽,杜万红,陈泽奇,等. 加味补肝汤对糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经 BDNF mRNA 表达的影响. *华南国防医学杂志*, 2009,23(5):5 – 8

(收稿:2010 – 03 – 17)

女性腹型肥胖与多囊卵巢综合征

梁 晨 李 威 吴效科

多囊卵巢综合征(PCOS)是绝经前女性一种常见的生殖内分泌疾病,发病率为 5% ~ 7%^[1]。近几十年,对 PCOS 的认识已经逐渐从生殖障碍疾病发展到目前认为的复杂的内分泌和代谢症,PCOS 与胰岛素抵抗、肥胖特别是腹部体脂的分布密切联系。雄激素过多有利于腹部脂肪沉积,而内脏脂肪组织刺激卵巢

和肾上腺雄激素的分泌。本篇综述重点讨论在 PCOS 发病学中这一恶性循环的作用。

一、多囊卵巢综合征(PCOS)特征

1. 目前定义:2003 年,在荷兰鹿特丹会议,对 PCOS 诊断标准作了修订:排除其他疾病时,以下 3 项中至少有两项方可诊断为 PCOS:①稀发排卵或不排卵;②临床和(或)生化有高雄激素表现;③超声检查发现多囊性卵巢(PCO)。新的诊断标准出现了两个新的亚型:高雄激素血症合并 PCO 和排卵功能异常合并 PCO,而 2006 年美国雄激素学会提出的诊断标

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学第一附属医院妇产科

通讯作者:吴效科,电子信箱:xiaokewu2002@vip.sina.com

准,指出临床和(或)生化的高雄激素特征是必须的,稀发排卵或不排卵、PCO 两者有一即可。由于 PCOS 病因不清,所以关于此病的诊断标准至今仍存在广泛的争议和弊端。而作为诊断 PCOS 的金标准的制定还有赖于对 PCOS 发病机制的进一步深入研究。

2. 在 PCOS 中雄激素过多是重要缺陷:大量实验表明,PCOS 女性卵泡膜细胞表现为雄激素合成和分泌增加,并且这一现象不受体内自分泌和旁分泌的影响。此外,卵泡膜细胞中参与雄激素合成的所有酶几乎都处于高表达状态^[2]。因此,PCOS 女性的卵泡膜细胞似乎存在一种特性,当卵泡膜细胞受到适度刺激就会合成过量的雄激素,这种特性可能与遗传有关,目前具体机制尚未明确^[3]。

3. 在 PCOS 中腹型肥胖、肥胖和胰岛素抵抗共同引起雄激素过多:大部分 PCOS 女性存在着腹型肥胖、超重和肥胖、PCOS 的发生可能与胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症有较为密切的关系,因为高胰岛素血症在发展为高雄激素血症过程中起着重要的作用。由于高胰岛素水平能够刺激雄激素分泌,所以循环中胰岛素浓度增加可能引起 PCOS。目前,在一些疾病中 PCOS 发病率增高可能与内源性高胰岛素血症有联系,这些疾病包括肥胖、妊娠、2 型糖尿病、胰岛素受体基因突变导致的胰岛素抵抗的病症或胰岛素瘤^[4-8]。此外,外源性高胰岛素血症女性也易引起 PCOS 发生^[9]。腹型肥胖和肥胖可能不依赖胰岛素抵抗这一机制促进雄激素的分泌,可能依赖低度的慢性炎症、脂肪因子的分泌直接作用于卵巢、内脏脂肪中类固醇和皮质醇局部的代谢作用等机制。在 PCOS 女性中普遍存在着腹型肥胖,超重和肥胖,但是在腹型肥胖,超重和肥胖女性中,即使显著存在胰岛素抵抗也并未发展为 PCOS^[10]。一些学者提出,PCOS 发生可能与类固醇合成缺陷导致雄激素过多有关。即使在没有腹型肥胖或胰岛素抵抗及其他因素参与的一些瘦型女性中,这种缺陷足以导致 PCOS 发生。遗传易感性可能是类固醇合成异常和触发因素的基础,这也可能解释了 PCOS 家族聚集性^[3]。

二、PCOS 和肥胖的流行病学

1. 在超重和肥胖女性中 PCOS 发病率:在绝经前妇女研究中使用 NICHD 作为诊断标准,发现在超重和肥胖女性中 PCOS 发病率为 28.3%^[4]。然而在同一城市同一人群体重正常女性中 PCOS 发病率为 5.5%^[1]。值得注意的是,PCOS 发病率与肥胖程度并没有显著的相关性,它也不依赖是否存在代谢综合

征,进一步表明胰岛素抵抗和脂肪组织在 PCOS 发病学中的作用是重要的,但不是主要缺陷^[4]。

2. 在 PCOS 女性中超重和肥胖发病率:在 PCOS 女性中,超重比较常见,全世界范围内超重比率为 30%~75%^[11]。尽管这样,我们应该强调,美国 PCOS 女性超重比率高于其他国家^[11]。在美国进行大规模地调查,发现在 PCOS 女性中超重占 24%,肥胖占 42%^[1];在马德里、西班牙采用小规模地研究,分别占 10% 和 20%,这些显著的差异可能与种族和生活方式有关^[12]。

三、PCOS 女性腹型肥胖与高雄激素血症的因果关系

1. 腹型肥胖有利于高雄激素血症的发生:目前认为,内脏脂肪组织不仅仅是储存能量的脂库,还是一个高度活跃的代谢和内分泌器官^[13]。内脏脂肪堆积导致胰岛素抵抗、高血糖、血脂障碍、高血压和血栓促炎性反应状态这些症状在 PCOS 女性中比较常见^[13]。脂肪组织能够分泌瘦素、脂联素、肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 等细胞因子,它们通过自分泌和旁分泌方式在体内发挥作用,而在 PCOS 女性中这些细胞因子的表达往往会发生改变^[3,13]。胰岛素抵抗和高胰岛素血症对高雄激素血症的产生起重要促进作用外,脂肪组织分子的分泌也同样影响肾上腺和卵巢的功能,脂肪组织本身直接干预类固醇激素的代谢。瘦素、肿瘤坏死因子和白介素-6 它们不但参与肥胖相关的胰岛素抵抗,而且能够直接影响肾上腺和卵巢的功能。近期体外研究资料表明,瘦素可能通过抑制颗粒细胞和卵泡膜细胞合成类固醇直接抑制卵巢功能,也可能通过拮抗刺激类固醇生成因子的作用影响卵巢的功能。在动物实验中,给与实验动物外源性瘦素可诱导不排卵。在体外鼠的卵泡膜细胞培养中,肿瘤坏死因子能够刺激类固醇的合成。另外,在鼠的卵巢中肿瘤坏死因子参与细胞凋亡和不排卵。在人体肾上腺细胞培养中,白介素-6 能够刺激皮质功能,导致雄激素、肾上腺皮质激素和皮质醇的分泌增加,这些都表明了内脏脂肪组织堆积有利于高雄激素血症的发生。

2. 高雄激素血症有利于腹型肥胖的发生:在 PCOS 女性中,给予促性腺激素释放激素甚至采取双侧卵巢术短期抑制雄激素水平,发现对胰岛素抵抗并没有显著地影响,可以说高雄激素血症可能是肥胖和胰岛素抵抗的结果,而不是促成因素。然而,在女性到男性的变性过程中,长期给予睾酮能够诱导腹型肥胖

和胰岛素抵抗,因此,长期雄激素过多可能通过腹型肥胖促使胰岛素抵抗^[14]。同时大量证据表明,胎儿期和婴儿期雄激素过多在其成年阶段腹型肥胖和相关的代谢合并症发病率会增高^[15]。在非人类灵长类动物模型中,特别是妊娠早期宫内暴露过多的雄激素会出现 PCOS 样改变^[15]。雄激素化的雌性猕猴存在高雄激素血症、排卵过少和多囊卵巢,这些异常症状伴随着内脏脂肪的堆积,胰岛素抵抗和胰岛素分泌受损^[15]。因此,出生前胎儿暴露于母体过量的雄激素中,在其成年期可能导致腹型肥胖和胰岛素抵抗^[15]。

四、PCOS 和腹型肥胖、肥胖的临床意义

目前,广泛认同的治疗策略是通过改善肥胖和胰岛素抵抗来改善 PCOS 症状和代谢合并症。但是也同样强调非药理的治疗,不仅仅是通过合理的饮食和适量的运动来降低体重,还得改善其他风险因素,比如吸烟、过量饮酒。胰岛素增敏剂能有效地改善胰岛素抵抗、改善高雄激素血症和排卵功能障碍。同时在短期的临床试验中,使用抗肥胖药物如奥利斯特和西布曲明,对改善 PCOS 症状也是有效的^[16,17]。通过减肥手术,肥胖 PCOS 女性体重的降低对改善症状有着显著的意义^[10]。体重降低的同时,多毛症评分和血清雄激素浓度降低、胰岛素抵抗减轻、月经失调改善和(或)排卵功能恢复^[10]。相反,我们可以通过改善高雄激素血症来改善腹型肥胖。对于超重和肥胖 PCOS 女性,我们给予抗雄激素药物氟他胺联合低能量饮食治疗,不仅能够减少内脏脂肪的沉积,降低总的低密度脂蛋白胆固醇的浓度,另外也能改善高雄激素血症^[18]。这些临床证据大力支持在其成年期高雄激素血症有利于腹型肥胖的发生这一假设。

综上所述,在 PCOS 女性中,腹型肥胖与高雄激素血症的相互关系不仅仅局限于胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症促进雄激素的分泌;越来越多地证据表明雄激素过多有利于腹部脂肪的沉积,内脏脂肪组织进一步刺激雄激素的分泌,这一恶性循环可能成为 PCOS 发病学的基础,同时为临床治疗提供指导意义。迄今 PCOS 发病机制仍不明确,我们期待更深入的研究。

参考文献

- 1 Azziz R, *et al.* The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol. Metab*, 2004, 89(6):2745 – 2749
- 2 Wickenheisser J K, *et al.* Human ovarian theca cells in culture.

- Trends Endocrinol. Metab*, 2006, 17(2):65 – 71
- 3 Escobar – Morreale H F, *et al.* The molecular – genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*, 2005, 26(2):251 – 282
- 4 Alvarez – Blasco F, *et al.* Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med*, 2006, 166(19):2081 – 2086
- 5 Lo J C, *et al.* Increased prevalence of gestational diabetes mellitus among women with diagnosed polycystic ovary syndrome: a population – based study. *Diabetes Care*, 2006, 29(8):1915 – 1917
- 6 Peppard, H R, *et al.* Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2001, 24(6):1050 – 1052
- 7 Musso C, *et al.* Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson – Mendenhall syndromes): a 30 – year prospective. *Medicine (Baltimore)*, 2004, 83(4):209 – 222
- 8 Stanciu I N, *et al.* Insulinoma presenting with hyperandrogenism; a case report and a literature review. *J Intern Med*, 2003, 253(4):484 – 489
- 9 Codner E and Escobar – Morreale H F. Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome (PCOS) in women with type 1 diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(4):1209 – 1216
- 10 Escobar – Morreale H F, *et al.* The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(12):6364 – 6369
- 11 Ehrmann D A. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 2005, 352(12):1223 – 1236
- 12 Asuncio'n M, *et al.* A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(7):2434 – 2438
- 13 Kershaw E E and Flier J S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6):2548 – 2556
- 14 Elbers J M, *et al.* Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol*, 2003, 58(5):562 – 571
- 15 Abbott D H, *et al.* Fetal programming of polycystic ovary syndrome. In *Polycystic ovary syndrome* (Kovacs, G. and Norman, R., eds), pp. Cambridge University Press, 2007, 36(2):262 – 287
- 16 Jayagopal V, *et al.* Orlistat is as bene? cial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(2):729 – 733
- 17 Sabuncu T, *et al.* Sibutramine has a positive effect on clinical and metabolic parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2003, 80(5):1199 – 1204
- 18 Gambineri A, *et al.* Treatment with ? utamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight – obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12 – month, placebo – controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(2):3970 – 3980

(收稿:2010 – 03 – 11)