

- apocrine metaplasia [J]. FEBS Lett, 2006, 580(12): 2935 - 2944
- 19 Cross SS, Hamdy FC, Deloulme JC, *et al.* Expression of S100 proteins in normal human tissues and common cancers using tissue microarrays: S100A6, S100A8, S100A9 and S100A11 are all overexpressed in common cancers [J]. Histopathology, 2005, 46(3): 256 - 269
 - 20 Arai K, Takano S, Teratani T, *et al.* S100A8 and S100A9 overexpression is associated with poor pathological parameters in invasive ductal carcinoma of the breast [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2008, 8(4): 243 - 252
 - 21 Gonçalves A, Charafe - Jauffret E, Bertucci F, *et al.* Protein profiling of human breast tumor cells identifies novel biomarkers associated with molecular subtypes [J]. Mol Cell Proteomics, 2008, 7(8): 1420 - 1433
 - 22 Wang J, Cai Y, Xu H, *et al.* Expression of MRP14 gene is frequently down - regulated in Chinese human esophageal cancer [J]. Cell Res, 2004, 14(1): 46 - 53
 - 23 Kong JP, Ding F, Zhou CN, *et al.* Loss of myeloid - related proteins 8 and myeloid - related proteins 14 expression in human esophageal squamous cell carcinoma correlates with poor differentiation [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(8): 1093 - 1097
 - 24 Sabo E, Meitner PA, Tavares R, *et al.* Expression analysis of Barrett's esophagus - associated high - grade dysplasia in laser capture microdissected archival tissue [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(20): 6440 - 6448
 - 25 Kim HK, Reyzer ML, Choi IJ, *et al.* Gastric cancer - specific protein profile identified using endoscopic biopsy samples via MALDI mass spectrometry [J]. J Proteome Res, 2010, 9(8): 4123 - 4130
 - 26 Yong HY, Moon A. Roles of calcium - binding proteins, S100A8 and S100A9, in invasive phenotype of human gastric cancer cells [J]. Arch Pharm Res, 2007, 30(1): 75 - 81
 - 27 Turovskaya O, Foell D, Sinha P, *et al.* RAGE, carboxylated glycans and S100A8/A9 play essential roles in colitis - associated carcinogenesis [J]. Carcinogenesis, 2008, 29(10): 2035 - 2043
 - 28 Stulík J, Osterreicher J, Koupilová K, *et al.* The analysis of S100A9 and S100A8 expression in matched sets of macroscopically normal colon mucosa and colorectal carcinoma: the S100A9 and S100A8 positive cells underlie and invade tumor mass [J]. Electrophoresis, 1999, 20(10): 2100 - 2110
 - 29 Ang CS, Nice EC. Targeted in - gel MRM: a hypothesis driven approach for colorectal cancer biomarker discovery in human feces [J]. J Proteome Res, 2010, 9(9): 4346 - 4355
 - 30 Yoo BC, Shin YK, Lim SB, *et al.* Evaluation of Calgranulin B in Stools from the Patients with Colorectal Cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2008, 51(11): 1703 - 1709
 - 31 Kim HJ, Kang HJ, Lee H, *et al.* Identification of S100A8 and S100A9 as serological markers for colorectal cancer [J]. J Proteome Res, 2009, 8(3): 1368 - 1379
 - 32 Németh J, Stein I, Haag D, *et al.* S100A8 and S100A9 are novel nuclear factor kappa B target genes during malignant progression of murine and human liver carcinogenesis [J]. Hepatology, 2009, 50(4): 1251 - 1262
 - 33 Zhu XQ, Lv JQ, Yu LQ, *et al.* Proteomic identification of differentially - expressed proteins in squamous cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(1): 248 - 256
 - 34 朱雪洁, 郑飞云, 邹双微, 等. S100A9 在宫颈鳞癌癌变过程中的表达及意义 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(8): 1350 - 1352

(收稿: 2010 - 12 - 16)

多囊卵巢综合征对妇女健康的远期影响

郑 跃 侯丽辉 王 滨

多囊卵巢综合征 (PCOS), 是育龄期妇女的最常见的内分泌疾病, 患病率为 10%, 其研究进展迅速。传统上认为只是一些内分泌系统的改变, 例如持续性无排卵、肥胖、多毛、黑棘皮症。根据 2003 年鹿特丹 PCOS 的诊断标准排除其他高雄激素病因, 先天性肾上腺皮质增生, 库欣综合征, 分泌雄激素的肿瘤, 符合 ①稀发排卵或无排卵; ②高雄激素的临床表现和 (或) 高雄激素血症; ③卵巢多囊改变; ④这 3 项中符合 2 项, 则可确诊为 PCOS^[1,2]。PCOS 应该是一个长

期的病理过程, 今后我们将在代谢方面及其所引起的相关疾病方面进行更深入的研究。30 岁的 PCOS 的妇女大约有 25% 到 30% 的人葡萄糖耐量降低, 这些人中每 4 年就会有 8% 的人患 2 型糖尿病^[3]。更有一些人患冠状动脉疾病、高血压^[2]。持续性无排卵又增加了子宫内膜癌、卵巢癌、乳腺癌的发病率^[4]。过去临床治疗的重点常放在育龄妇女的闭经和不孕上。近年来, 患者体内存在的高雄激素血症、高胰岛素血症和脂质代谢紊乱越来越引起人们的重视。

一、糖耐量降低和糖尿病

众所周知, 60% 以上的 PCOS 患者肥胖, 且多为腹型肥胖, 其肥胖常与胰岛素抵抗、雄激素过多、游离睾酮比例增加及瘦素抵抗有关。胰岛素效能下降, 同

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划 (2007BAI20B015)

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学附属第一医院

通讯作者: 侯丽辉, 教授, 博士生导师, 电子信箱: houlhui2007@ sina.com

时分泌过量的 LH,刺激卵巢间质、卵泡膜细胞产生过量雄激素从而导致肥胖。糖耐量降低似乎是后来发展为胰岛素抵抗的关键因素^[5]。据报道,30 岁的 PCOS 患者中有 25%~30% 的患者葡萄糖耐量降低^[3]。2 型糖尿病发病率是其他患者的 7 倍(分别为 5% 和 12%)。胰岛素抵抗与腹部肥胖被认为是 PCOS 导致 2 型糖尿病的常见表现。PCOS 作为导致中年 2 型糖尿病的独立因素^[6],45 岁以下的 2 型糖尿病患者就有很多是 PCOS,可以推断这些妇女患妊娠期糖尿病的风险同样增加了^[3]。在 PCOS 患者中形体肥胖的,需要排卵的患 2 型糖尿病的风险较高,一些 PCOS 的患者在怀孕时的妊娠期糖尿病发病率也较高。

二、心脑血管疾病和高血压

1. 高胰岛素血症似乎是增加 PCOS 患者心血管风险的主要原因。糖耐量降低时,胰腺 B 细胞功能障碍,性激素结合球蛋白升高,导致了高雄激素血症和慢性抵抗雌激素分泌。胰岛素抵抗是 PCOS 患者心脑血管疾病的重要发病原因。有两种机制,一种机制是动脉粥样硬化直接导致心脑血管疾病,另一种是脂蛋白产生的不利影响造成心脑血管疾病。通过血管造影术,人们发现 PCOS 患者的冠状动脉疾病发病率较高^[5]。糖耐量降低和糖尿病被认为是导致 PCOS 患者心脑血管疾病的高危因素。多囊卵巢综合征妇女的脂蛋白谱都有所改变,具体表现为高浓度的血清三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇。高密度脂蛋白(HDL)则受到抑制^[7]。此外血清型纤溶酶原激活物抑制剂-I 水平也升高。最后可能导致纤维蛋白溶解,从而直接影响到血管组织造成冠心病。临床证据表明,PCOS 患者的心血管疾病风险较高。

2. 血浆胰岛素水平与高血压也有直接的关系^[8]。经对照,PCOS 患者(40~59 岁年龄组)高血压患病率是对照组的 3 倍。PCOS 患者中较肥胖者先兆子痫患病率是一般孕妇的 4 倍^[8]。由此可以看出,高血压和心肌梗死作为动脉粥样硬化发展的高危因素在 PCOS 的患者中发生较早。

三、癌症

1. 子宫内膜癌:目前,关于 PCOS 妇女与子宫内膜癌关联性的研究也有了新的进展。部分 PCOS 患者持续不排卵使子宫内膜持续受到雌激素刺激,而缺乏孕酮的调节周期性内膜脱落,发生子宫内膜癌的危险性明显增高,另外 PCOS 患者体内雄激素水平比正常妇女高 3~4 倍,雄激素可以导致内膜增生,甚至癌变。在发展中国家,肥胖、雌激素的长期作用、未孕未

产、高血压、糖尿病都增加了子宫内膜癌的发病风险。在这些因素中,大部分已知和 PCOS 有关。有人估计有 18% 的人在腺瘤样增生出现的 2~10 年间的会发展为癌症。其中 PCOS 患者月经周期达 3 个月以上的可能与子宫内膜增生和子宫内膜癌关系更为密切。PCOS 与子宫内膜癌的关系仍在探索中。

2. 卵巢癌:最近,大量使用促排卵药物是否会增加卵巢癌的发病风险这一问题引起了广泛的关注。一些证据表明,PCOS 与卵巢癌发病风险有一定的联系。主要发生在未产妇、月经初潮早期和绝经后期。由于没有足够的临床数据支持这一理论,推测只能促排卵可能是增加卵巢癌的一个因素。为了降低 PCOS 患者的卵巢癌发病率,解决促排卵与卵巢癌理论上存在的矛盾性,要在技术上进行创新。丹麦人研究得出,不孕从某些方面增加了卵巢肿瘤的风险。另一项研究表明,服用克罗米芬的 PCOS 患者的卵巢癌风险度是对照组的 4.1 倍。英国人也得出 PCOS 导致的卵巢癌死亡人数占有卵巢癌死亡人数的 39%。PCOS 与卵巢恶性囊肿之间存在关联性这一说法得到普遍认同。

3. 乳腺癌:众所周知,肥胖、高雄激素、不孕都可能引起乳腺癌。然而临床证据并不足以证明 PCOS 患者的乳腺癌发病率风险较高。PCOS 和乳腺癌都有家族史这一点却很相似。

四、展望

PCOS 是一种发病多因性,临床表现多态性,贯穿长期病理过程的内分泌代谢紊乱性疾病。目前我们对于 PCOS 的认识多集中在其本身的复杂性上,临床治疗重点常放在育龄妇女的闭经和不孕上。今后我们将增大研究样本,延长研究期限,从患者体内存在的糖耐量降低、高雄激素血症、高胰岛素血症和脂质代谢紊乱以及持续性无排卵这些调控因子入手,深入研究各因子在糖尿病、冠状动脉疾病、高血压、子宫内膜癌、卵巢癌、乳腺癌这些疾病中发挥的具体作用及各因子在整个调控网络中的相互关系,在基因表达方面找出突破口,这有利于我们全面研究 PCOS 的自然发展过程,了解其发生发展的全貌,为积极预防和早期治疗,避免给妇女健康造成重大影响创造了条件。

参考文献

- 1 Stankiewicz M, Norman R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a practical guide. *Drugs*, 2006, 66(1): 903-912

(转第 119 页)