

多囊卵巢综合征与多种疾病家族遗传关系

韩学静 丛 晶 吴效科

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是一种发病多因性、临床表现呈多态性的内分泌紊乱综合征。其发病率占育龄女性的 5% ~ 10%, 不孕患者中 20% 为 PCOS 患者。持续性无排卵, 雄激素过多和胰岛素抵抗是其重要特征, 是育龄期妇女月经紊乱最常见的原因之一。目前认为, PCOS 复杂的临床表现和生化特征是遗传因素和环境因素共同作用的结果, 但这些都存在争议和分歧, 而且由于 PCOS 女性一般患有不孕症, 所以很难进行大规模的连续性分析, 并且诊断标准的不一致, 使得研究确切的遗传机制尚不清楚, 需要更多的研究去进一步发现和证实。

一、PCOS 的家系遗传特征

目前多数学者认为 PCOS 是一种复杂性状遗传病, 疾病的发生是涉及多基因的遗传因素和复杂的环境因素 (自然条件、生活方式等) 相互作用的结果。因此, PCOS 具有明显的家族聚集性, 易发生在一级亲属中, 它提示遗传因素为其病因学的一个重要因素。在 PCOS 女性的直系亲属中其母亲和姐妹的 PCOS 患病率远高于一般人群的发病率^[1]。近 50% 的 PCOS 患者的姐妹血睾酮水平升高, 提示高雄激素是该病的重要特征。此外, PCOS 患者染色体发生异常的主要是性染色体, 尤其是 X 染色体的数目和结构的异常, 这也可能是 PCOS 在女性亲属中发病率高的原因之一。但目前对 PCOS 的遗传方式仍有争议, 值得注意的是研究 PCOS 家系有一定的难度。首先, PCOS 女性青春期前和绝经后临床表现不明显, 主要影响的是育龄女性, 从而造成跨代家系研究的困难^[2]; 第二, 确定 PCOS 患者的男性亲属表型尚有分歧; 第三, 临床表现的多样性和缺乏普遍接受的诊断标准以及种族的差异性等^[1]; 第四, 家系研究需要较多的家庭样本量方能开展, 而 PCOS 患者多患有不孕症, 这就使得研究很难有进展。

PCOS 的发病率和病理生理表型具有明显的种族差异性。研究发现, PCOS 女性的发病平均年龄均小

于其他原因所致的不孕女性, 并且 PCOS 女性的腰/臀比大于对照组, 具有明显的月经周期紊乱以及雄激素过高 (多毛和痤疮等) 或高雄激素血症^[3]。对 PCOS 患者的病史进行分析研究后, 发现阴毛过早出现可能是 PCOS 女性患者最初的征象; 而月经初潮后不久症状就会变得更加明显。现在大多数研究者对 PCOS 的诊断一般采用 2003 年鹿特丹标准: ①不排卵或月经稀发; ②临床或生化的高雄激素; ③超声检查发现多囊性卵巢, 满足以上标准中的两项且排除其他疾病如先天性肾上腺皮质增生症, 分泌雄激素的肿瘤, 库欣综合征等。目前 PCOS 家系遗传特征研究中缺乏明确的男性临床表现, 一些研究者采用的男性遗传特征表现主要是根据在 30 岁之前的秃顶或进行性多毛以及促黄体激素水平的异常, 早秃男性会比正常男性表现出较高的睾酮水平, 但在这方面研究还存在着争议。对美国 PCOS 人群的男性一级亲属进行调查, 发现并没有早秃流行病率的升高, 而是有硫酸脱氢表雄酮水平的升高, 与 PCOS 家系中女性表型遗传特征中 DHEAS 水平升高是相一致的, 这就表明硫酸脱氢表雄酮水平升高是 PCOS 家系的主要遗传特征之一^[4]。

二、PCOS 与多种疾病的家族遗传

PCOS 是育龄女性最常见的复杂内分泌疾病, 主要临床特征是无排卵不孕症和高雄激素血症, 这种综合征同时存在着胰岛素抵抗和肥胖。PCOS 的病因还尚不明确, 但很多证据显示 PCOS 的病因主要为遗传因素和环境因素。研究发现^[5] 由于 PCOS 患者出现代谢紊乱, 例如胰岛素抵抗、糖耐量受损、血脂异常等, 所以导致 PCOS 患者患上糖尿病、心血管疾病、代谢异常和子宫内膜癌等疾病的风险会增加, 并且患上卵巢癌和乳腺癌的风险也会增加, 特别是高雄激素血症和不孕的女性。

1. PCOS 与 糖尿病: 多囊卵巢综合征虽病因尚不明确, 但是胰岛素抵抗起了重要作用。PCOS 女性受胰岛素抵抗的影响常常出现糖代谢与脂代谢的异常, 并且增加了患上 2 型糖尿病和心血管疾病的风险。

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

经过长期的研究证明由于 PCOS 患者受胰岛素的影响,糖耐量受损的风险高于正常女性 5% ~ 10%, 这种显示并不局限于同一个种族^[6]。而且,PCOS 患者的糖耐量受损多发现于早期,其他的风险因素如:肥胖,2 型糖尿病家族史以及高雄激素血症等都会提高 PCOS 女性患上糖尿病的风险^[7]。在 PCOS 女性中体重指数偏低的患者糖尿病,糖耐量受损和胰岛素抵抗是低于肥胖患者的,这说明身体质量指数(BMI)在 PCOS 女性中起到了重要的作用^[8]。在目前的研究中,PCOS 女性以及她们的亲属中 2 型糖尿病的频发与糖耐量受损普遍存在,而且还发现了 PCOS 女性胰岛素敏感性会降低,这具有较高的临床参考价值^[9]。至于糖尿病家族遗传于父系还是母系,这一直是被争论的问题,并且在不同人群和种族存在着不同的结论。但是 PCOS 患者自身及亲属患上 2 型糖尿病的风险增加^[10]。PCOS 本身也已被公认为是 2 型糖尿病发展的一个主要危险因素,在这些病人中进行糖尿病筛选被推荐的依据是目前美国糖尿病协会的指导方针。并且,在世界上根据人口变化糖尿病人口数量估计在 2000 ~ 2030 年之间会成倍增长。因此,对 PCOS 的早期诊断和糖尿病并发症的预防是十分重要的,特别是有家系遗传史的患者应特别注意。

2. PCOS 与心血管疾病:多囊卵巢综合征与心血管疾病以及血栓症存在密切关系^[11]。近年来的研究分析显示,PCOS 女性患上心血管疾病的风险因素主要有:肥胖、吸烟、血脂异常、高血压、糖耐量受损以及心脏病家族史。而且胰岛素抵抗的长期存在对人类健康有很大的影响,特别是可能会增加 PCOS 女性在日常生活中患上心血管疾病的风险,由其在女性绝经后脂代谢与糖代谢的异常,心血管疾病发病率会有所增加^[12]。在对 PCOS 人群的病理学研究后显示,PCOS 患者的家族姐妹中发现了高雄激素血症和高胰岛素血症的遗传,并且同时存在脂代谢紊乱和肥胖特征,它暗示在 PCOS 女性中可能会有血栓形成的倾向。并且有实验证明,血栓症和心脏病的发病率高多是遗传自 PCOS 病人的父系家族^[13,14]。PCOS 家系中女性表型存在发生心血管疾病的危险因素包括:低密度脂蛋白水平和代谢综合征的发病率升高。有研究发现,PCOS 母亲具有低密度脂蛋白水平升高的遗传性状,且有雄激素水平升高,胰岛素抵抗的显著标志,有月经失调病史的母亲特征更为明显^[15]。此外,PCOS 患者的女儿月经正常与非多毛特征,只是超声显示有卵巢多囊改变的也会增加患上心血管疾病的风

险。此外,一些文献报道 PCOS 患者的三酰甘油/高密度脂蛋白-胆固醇的比率与腰围和胰岛素抵抗,胰岛素敏感指数是密切相关的,应该考虑把三酰甘油/高密度脂蛋白-胆固醇的比率作为 PCOS 女性是否患上心血管疾病的诊断标准。

3. PCOS 与其相关的恶性肿瘤:PCOS 是非常普遍的内分泌疾病终身影响着女性,但由于诊断标准的不一致,使其 PCOS 女性生活中长期存在的健康风险研究困难。如 PCOS 与一些妇科相关的恶性肿瘤关系密切,如子宫内膜癌,卵巢癌,乳腺癌等。PCOS 病人最有可能发展为子宫内膜癌,但是患上乳腺癌和卵巢癌的发病率与对照组相比并没有显著差异。另一项实验证明,PCOS 女性比非 PCOS 女性子宫内膜癌的发病率高出 4 倍,但这种发病率会随着身体质量指数降低而下降。并且多囊卵巢综合征的主要特征多毛与月经周期不规律是与患上子宫内膜癌的风险相关。这可能是由于雌激素可能是诱发因素而不是直接因素,原因很有可能是某种生活方式因素,改变其中一点就会迅速改变这种风险。这就暗示了高体重指数与 PCOS 病人的月经周期延长或不规则相关。PCOS 与乳腺癌的关系一直都在研究中,但是并没有一个很有效的证明。但也有研究显示,PCOS 女性患上卵巢癌和乳腺癌的风险增加,特别是高雄激素血症和不孕的女性。Atiomo 等的一项调查显示 PCOS 与乳腺癌的家族史有必然的联系。有人认为 PCOS 女性无排卵的特征是雌二醇和孕酮水平的降低,也许可以说明在这些女性中乳腺癌的患病率会低。在人群中均存在患上乳腺癌的风险,并且这种病发病率会在女性 50 岁左右是下降。很少有研究报道 PCOS 与卵巢癌密切相关,并且研究结果是普遍不一致的。

三、结论与展望

综上所述,可见 PCOS 是遗传因素和环境因素共同导致的疾病。这种综合征的发病人群呈家族聚集性,生化表型一致性。在 PCOS 病人中值得肯定的是大量患者有糖尿病家族史,并且发现乳腺癌,卵巢癌,子宫内膜癌的疾病也会在母系家族被观测到,然而心脏病和血栓征则更多的出现在父系家族中。虽然在 PCOS 家系遗传方面已有很多报道,但是要证实这种遗传关系仍需要更多的数据资料进行研究,以便更好的有助于 PCOS 的早期诊断、早期干预、从而防止 PCOS 及远期并发症的发生。

参考文献

- 1 Williamson K, Gunm A, Johnson N, et al. The impact of ethnicity on

the presentation of polycystic ovary syndrome[J]. Aus and New Zeal- and J Obstet and Gynaecol, 2001,41(2):202-206

- 2 Elting MW, Kersen TJ, Schoemaker J, *et al.* Women with polycystic ovary syndrome gain regular cycles when ageing [J]. Hum Reprod, 2000,15(1):24-28
- 3 Ashraf M, Bita E. Familial associations between polycystic ovarian syndrome and common disease [J]. Assist Reprod Genet,2009,26(2-3):123-127
- 4 Richard S, Legro, Allen R. Dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol Metab,2002,87(5):2134-2138
- 5 Chen ZJ, Shi Y. Polycystic ovary syndrome[J]. Front Med China, 2010,4(3):280-284
- 6 Pelusi B, Gambineri A, Pasquali R. Type 2 diabetes and the polycystic ovary syndrome[J]. Minerva Ginecol,2004,56(1):41-51
- 7 Tomlinson J, Millward A, Stenhouse E, *et al.* Type 2 diabetes and cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome: what are the risks and can they be reduced? [J]. Diabet Med,2010,27(5):498-515
- 8 Stovall DW, Bailey AP, Pastore LM. Assessment of insulin resistance and impaired glucose tolerance in lean women with polycystic ovary syndrome[J]. Womens Health (Larchmt),2011,20(1):37-43
- 9 Hudecova M, Holte J, Olovsson M, *et al.* Diabetes and impaired glucose tolerance in patients with polycystic ovary syndrome - a long

term follow-up[J]. Hum Reprod,2011,26(6):1462-1468

- 10 Moran LJ, Strauss BJ, Teede HJ. Diabetes risk score in the diagnostic categories of polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril,2011,95(5):1742-1748
- 11 Daskalopoulos GN, Karkanaki A, Karaqiannis A, *et al.* Is the risk for cardiovascular disease increased in all phenotypes of the polycystic ovary syndrome? [J]. Anqiology,2011,62(4):285-290
- 12 McGoWan MP. Polycystic ovary syndrome: a common endocrine disorder and risk factor for vascular disease[J]. Curr Treat Options Cardio- vasc Med,2011,13(4):289-301
- 13 Joharatnam J, Barber TM, Webber L, *et al.* Determinants of dyslipi- daemia in probands with polycystic ovary syndrome and their sisters [J]. Clin Endocrinol (Oxf),2011,74(6):714-719
- 14 Taylor MC, Reema KA, Kunselman AR, *et al.* Evidence for increased cardiovascular events in the fathers but not mothers of women with polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod,2011,26(8):2226-2231
- 15 Sam S, Legro RS, Essah PA. Evidence for melablic and reproductive phenotypes in mother of women with polycystic ovary syndrome[J]. The National Academy of Sciences of the USA,2006,103(18):7030-7035

(收稿:2011-08-24)

(修回:2011-09-05)

正常早产儿脑电图特点

范琳 刘占利 芦惠

目前新生儿重症监护室中存活早产儿 10% ~ 15% 有不同程度的神经发育问题,脑电图作为一种无创性检查方法,可用于评价早产儿大脑基本功能状态及发育成熟水平,判断早产儿脑损伤预后等^[1,2]。但早产儿脑发育成熟速度快,个体差异性大,脑电图变化大,目前尚无明确的正常早产儿脑电图(electroen- cephalography, EEG)诊断标准。本文从早产儿脑电图背景活动、睡眠觉醒周期、不同受孕龄(conception- gal age, CA)脑电图特点、特征性波形等几方面进行分析,简要概述正常早产儿脑电图特点,从而指导临床。

一、睡眠周期

早产儿睡眠周期分为觉醒(wake, W)、活动睡眠

(active sleep, AS)、安静睡眠(quiet sleep, QS)和不定型睡眠(indeterminate sleep, IS)。早产儿的脑电图特点、形态与其睡眠状态密切相关,我们可以通过其行为、生理学参数(表 1),以及不同变量数值化分析、评价早产儿睡眠-清醒状态(表 2)。

Dreyfus 等^[3]研究同样表明:早产儿的睡眠周期一般稳定在 50 ~ 60min,其长度随着年龄的增长而增长,并且随着早产儿脑发育成熟,安静睡眠时间逐渐延长。

二、不同 CA 早产儿脑电图特点

健康新生儿脑电活动取决于大脑成熟度,而脑电图成熟程度的变化反映了早产儿脑发育功能。研究表明脑发育成熟度与 CA 密切相关,与出生体重和生后天数无明显相关性^[4,5]。不同 CA 早产儿的脑发育程度不同,表现出的脑电模式、成熟度、时间、空间分布等均不同,一般每 1 ~ 2 周脑电图即可表现出可以识别的变化,具体分析如下^[6-13]:

作者单位:310006 杭州市第一人民医院儿科

通讯作者:芦惠,电子信箱:luhui6699@qq.com