

- 10 Thessaloniki ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2008, 89: 505 – 522
- 11 Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2006, 86 (Suppl 5): S178 – 183
- 12 Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction [J]. *Fertil Steril*, 2006, 85: 1774 – 1777
- 13 Noriega – Portella L, Noriega – Hoces L, Delgado A, *et al.* Effect of letrozole at 2.5mg or 5.0mg/day on ovarian stimulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination[J]. *Fertil Steril*, 2008, 90: 1818 – 1825
- 14 Ganesh A, Goswami SK, Chattopadhyay R, *et al.* Comparison of letrozole with continuous gonadotropins and clomiphene – gonadotropin combination for ovulation induction in 1387 PCOS women after clomiphene citrate failure: a randomized prospective clinical trial [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2009, 26(1): 19 – 24
- 15 Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, *et al.* A meta – analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod Update*, 2006, 12: 13 – 21

(收稿: 2011 – 11 – 24)

(修回: 2011 – 12 – 08)

多囊卵巢综合征对女性身心健康的影响

孟小钰 侯丽辉 祁 冰 闫晓明

一、PCOS 的概况

对患者来说多囊卵巢综合征(PCOS)的治疗是一个痛苦的经历, 临床治疗通常比较复杂。同时, PCOS 对于临床医生及研究者来说也是一个挑战。PCOS 是育龄女性中常见的内分泌疾病。研究表明, 在希腊、西班牙、美国 PCOS 的发生率保守估计约为 4% ~ 8%。因为使用不同的 PCOS 诊断标准, PCOS 的发生率有所增加。根据鹿特丹诊断标准, 在以社区为基础的调查中显示 PCOS 的发生率已达 18% (17.8% ± 2.8%)^[2]。据记载, PCOS 影响着 28% 的肥胖型女性、5% 的瘦型女性^[2]。根据美国的资料和普遍发病率的下限估算, 2006 年澳大利亚在 PCOS 中的经济负担已达到 4 亿澳元(31% 用于月经紊乱、12% 用于不孕症、40% 用于与 PCOS 相关的糖尿病方面), 可以说是健康和经济上的巨大负担。在澳大利亚肥胖型 PCOS 患者在生育方面的治疗花费比较高, 而生活方式的干预有望改善生殖能力的同时还可以减少治疗上的费用。生活方式干预包括饮食调控、运动疗法、行为疗法。

PCOS 患者会表现出许多不同的临床特征, 主要包括以下 3 个方面: (1) 生殖方面: 包括多毛、不孕以及怀孕问题。(2) 代谢方面: 包括胰岛素抵抗(IR)、糖耐量减低(IGT)、2 型糖尿病(T2DM)、代谢综合征

(MS)、患心血管疾病的风险性增高^[3]。(3) 心理方面: 包括焦虑增加、压力增大、自卑、生活质量下降^[4]。考虑到 PCOS 临床表现的多样性, PCOS 可以改变患者一生的生活。PCOS 的症状中心理和生殖方面是一种慢性发展的情况, 通常从青春期开始, 随着时间的推移逐渐表现出不孕以及代谢方面的并发症。然而当 PCOS 同时伴随肥胖时, 在青春期也会出现 IGT、T2DM、MS。

二、PCOS 在生殖方面的特征

1. 卵巢功能改变和不孕: PCOS 患者中大多数存在卵巢功能的改变, 其中 70% ~ 80% 患者表现为月经稀发和闭经, 这是由于卵巢长期的稀发排卵和无排卵造成的^[5]。同时, 长期的无排卵会导致功能失调性子宫出血, 有些患者表现为看似有规律的月经周期。月经稀发的患者中 80% ~ 90% 的患者将被诊断为 PCOS^[5]。闭经的患者中仅有 40% 的患者将被诊断为 PCOS, 因为下丘脑功能改变常会引起闭经^[6]。月经稀发通常发生在青春期、在这之后发生主要与体重增加有关。月经周期紊乱常被口服避孕药所掩盖, 直到停止服药, 当潜在的周期紊乱再发生才会被发现。月经过多, 是由于无拮抗性的雌激素作用导致子宫内膜增生, 在肥胖的人群中雌激素水平相对升高, 这种情况会进一步加重。虽然研究还不充分, 但广泛认为每年月经周期 > 4 次可以保护子宫内膜。PCOS 是引起稀发排卵从而导致不孕的常见原因。据统计, 不孕女性中 90% ~ 95% 临床表现为稀发排卵。然而 PCOS 患者中 60% 是可以怀孕的(定义为 12 个

月之内怀孕)^[5]。在这些不孕的 PCOS 患者中,90% 的患者体重超重。肥胖加重了不孕症的病情,降低了不孕症的治疗效果,同时还增加了流产的发生风险^[6]。

2. 高雄激素血症:PCOS 患者卵巢的雄激素合成和分泌增加,从而导致 PCOS 患者临床表现和(或)生化指标上显示出雄激素水平升高。胰岛素抵抗引起高雄激素血症,减少了性激素结合球蛋白(SHBG)的产生,从而使游离睾酮增加。同时高胰岛素血症和高雄激素血症影响了卵泡的正常发育。高雄激素血症的主要临床表现包括:多毛、痤疮以及男性化的早秃症。约 60% 的多毛症是由于 PCOS 引起的,然而会因为种族或是肥胖程度的不同而有所改变。多毛应该使用统一的评分标准去评价(Ferriman - Gallwey 评分法)。PCOS 患者中约 1/3 的人有痤疮的表现,但是痤疮不是 PCOS 的临床特征^[7]。(雄激素性)早秃症在 PCOS 患者中较少见,它主要表现为家族倾向性。高雄激素血症中其他的特征包括女性男性化,特别表现为阴蒂肥大以及生长迅速。同时,还需要排除其他引起高雄激素血症的疾病,如肾上腺以及卵巢上分泌雄激素的肿瘤。很多 PCOS 患者表现为生化指标上的高雄激素血症。在 PCOS 里生化高雄激素的检测受到准确性差的限制。通过对 SHBG 和总睾酮的测量得出的游离睾酮指数已得到广泛应用^[7]。在 PCOS 中硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)和雄烯二酮尚不是常规检查项目。

三、PCOS 的代谢特征

1. 脂代谢紊乱:与体重相匹配的对照组比较,PCOS 患者中脂代谢紊乱较常见,表现为三酰甘油升高、高密度脂蛋白降低。脂代谢紊乱的发生与体重指数(BMI)没有明确的关系。然而,PCOS 患者中肥胖与胰岛素抵抗相互作用,这一现象与 T2DM 中看到情况类似。PCOS 中出现脂代谢紊乱是多原因的。胰岛素抵抗在脂代谢紊乱中起到了关键的作用,激活脂解作用,改变了脂蛋白酶与肝解脂素的表达。

2. 胰岛素抵抗和糖代谢异常:按照美国国立卫生研究院(NIH)的诊断标准诊断为 PCOS 的患者中约 50% ~ 80% 存在胰岛素抵抗,这些患者中大多体重超重。而按照鹿特丹标准诊断的瘦型或适中型的 PCOS 患者较少出现严重的胰岛素抵抗。本文虽然不能全面地讨论胰岛素抵抗、高雄激素血症、2 型糖尿病、以及心血管疾病的发生机制,但胰岛素抵抗的发生机制似乎与基因和环境因素有关。PCOS 患者中胰岛素代

谢异常包括:胰岛素分泌反应降低、葡萄糖清除率下降、糖异生增加、胰岛素受体信号转导异常。有趣的是,PCOS 中的胰岛素抵抗存在一种奇怪的现象:胰岛素在参与糖代谢的过程中作用减弱但却可以持续的刺激雄激素的产生。因此,PCOS 中的胰岛素抵抗会导致高雄激素血症,同时对脂代谢调节、蛋白质合成、雄激素产生有着多重且复杂的影响。胰岛素抵抗的病因也很复杂,具有多因性,主要包括环境因素和基因因素。与体重相配的对照组比较,瘦型的 PCOS 患者不常出现胰岛素分泌与功能的异常,而肥胖型 PCOS 患者会出现与肥胖相关的外周性胰岛素抵抗,这一潜在的机制将其与瘦型 PCOS 中的胰岛素抵抗相区别。存在胰岛素抵抗的 PCOS 患者中只有一小部分会出现 β 细胞受损,胰岛素分泌不足,最后发展为 T2DM。在这种情况下,胰岛素的分泌不能控制胰岛素抵抗和血糖的发展。体重和年龄相配的对照组中发生 IGT 的概率为 14%,发生 T2DM 的概率是 0;而 PCOS 增加了患 IGT 和 T2DM 的风险,概率分别是 31.3% 和 7.5%。

年轻的 PCOS 患者也会出现糖代谢异常,还可能很快的从 IGT 发展为 T2DM。PCOS 还存在着较高的发生妊娠期糖尿病(GDM)的风险。近期的一份 Meta 分析指出 PCOS 发生 GDM 的比值比(OR)是 2.94。GDM 的发生风险相对独立,同时也会因为肥胖使 GDM 发生的风险性增加。国际糖尿病联盟提出 PCOS 对于 T2DM 来说是一个重要的不可改变的风险因素^[8]。对 IGT 的研究逐渐清晰,IGT 也是与临床相关的一种表现,早期诊断和治疗有助于增加远期疗效。现在对于 IGT 的诊断还没有统一的标准,T2DM 仅基于空腹血糖,最近更多的以糖化血红蛋白为首选检查项目。然而无论是在正常女性或是 PCOS 患者中,空腹血糖受损(IFG)都不是一个有力的证据,不能预测 IGT 的存在。数据显示 PCOS 患者一级亲属患代谢并发症的危险性增高^[9],在 PCOS 患者的亲属中筛查代谢情况是必要的。

3. PCOS 与心血管疾病(CVD):除了 IR、MS、IGT 和 T2DM,PCOS 也明显增加了患心血管疾病的风险性^[3]。同时,PCOS 加重了动脉粥样硬化早期临床和亚临床的症状,这些症状会因为肥胖进一步恶化。多年的深入研究显示 CVD 合并糖代谢受损的患者病死率高达 65%,PCOS 促进了 IGT 和 T2DM 的发生,这预示着 PCOS 患者患 CVD 的风险性增加。当前缺乏关于 PCOS 中 CVD 危险性的长期研究,所以还不能

恰当的准确的表述这一危险性。一些研究者认为 PCOS 会增加患 CVD 的风险性,但是这些研究成果还没有得到普遍认可,还需要进一步的研究。近期有一个关于绝经后女性的研究,这些女性在绝经前期具有 PCOS 的特征。她们的血管造影结果显示出冠状动脉疾病的发生率很高,并且 PCOS 使心血管疾病的存活率进一步降低。

4. PCOS 患者的心理特征:大多数的研究者关注 PCOS 的生物学以及生理学方面的特征。Eggerd 提出 PCOS 不仅是医疗问题而且是心理社会问题。肥胖、痤疮、多毛等体征会使 PCOS 患者缺乏自信,存在社交恐惧,从而改变自我认知,影响到家庭生活及社会交往。迄今为止,有限的研究显示 PCOS 患者更容易出现沮丧、焦虑、自卑、消极、心理性功能异常、社会孤独感等情绪^[4]。不同的情绪反映血浆的激素水平和神经递质的变化不同,应激状态下促肾上腺皮质激素释放激素、促肾上腺皮质激素、肾上腺皮质激素等分泌都可能增加。因此,心理因素可能与 PCOS 患者多毛、痤疮的症状有相关性。

PCOS 患者中有 17% 的患者被诊断为广泛性焦虑症^[10]。一项基于德国的调查显示 PCOS 患者中 18.8% 表现为焦虑,15.4% 表现为焦虑同时存在沮丧,5.1% 表现为沮丧^[11]。相关报道指出这可能与超重和肥胖有关。与年龄、体重和体重指数相匹配的正常女性比较,患有 PCOS 的女性不仅存在焦虑的特征,同时还存在一些与焦虑相关的症状,如睡眠减少、担心琐事、恐惧、疼痛等。此外不孕和长期的健康问题降低了生活质量,同时对情绪和心理方面也有负面影响^[4,12]。这些问题作为评价和认识 PCOS 的一部分都需要不断地探索和讨论。

四、讨 论

在女性中 PCOS 是一种常见的复杂疾病,与心理、生殖和代谢方面紧密相关。治疗上应该集中于支持、教育、心理疏导、大力推行具有靶向治疗作用的健康的生活方式。大多数的治疗集中在生活方式方面,以强制性生活方式为基础,多学科综合治疗的方法在治疗 PCOS 中是最佳的选择,并且还能预防后期并发症的发生。减轻体重的 5%,临床症状会明显改善,即使这时的体重仍在临床规定的超重与肥胖的范围内。高雄激素血症具有重要的临床意义:监测和治疗长期代谢并发症至关重要,包括脂代谢紊乱、IGT、

T2DM 和患 CDV 的风险。考虑到以上内容,我们对高危的家庭成员也应该给予代谢情况的筛查。总的来说,PCOS 这种复杂的疾病需要进一步的研究。就目前而言,临床医生应综合循证医学证据为指导方针以便为 PCOS 患者选择最佳的治疗方案。

参考文献

- 1 Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan[J]. BMC Med, 2010, 30(8):41
- 2 March WA, Moore VM, Willson KJ, *et al.* The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria[J]. Hum Reprod, 2010, 25(2):544-551
- 3 Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod Update, 2009, 15(4):477-488
- 4 Deeks AA, Gibson-Helm ME, Teede HJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a comprehensive investigation[J]. Fertil Steril, 2010, 93(7):2421-2423
- 5 Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome[J]. Med Clin North Am, 2008, 92(5):1163-1192
- 6 Azziz R, Carmina E, Dewailly D, *et al.* The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report[J]. Fertil Steril, 2008, 91(2):456-488
- 7 Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, *et al.* Polycystic ovary syndrome[J]. Lancet, 2007, 370(9588):685-697
- 8 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International diabetes federation: a consensus on type 2 diabetes prevention[J]. Diabet Med, 2007, 24(5):451-463
- 9 Crisosto N, Codner E, Maliqueo M, *et al.* Anti-Mullerian hormone levels in peripubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(7):2739-2743
- 10 Månsson M, Holte J, Landin-Wilhelmsen K, *et al.* Women with polycystic ovary syndrome are often depressed or anxious - a case control study[J]. Psychoneuroendocrinology, 2008, 33(8):1132-1138
- 11 Benson S, Hahn S, Tan S, *et al.* Prevalence and implications of anxiety in polycystic ovary syndrome: results of an internet-based survey in Germany[J]. Hum Reprod, 2009, 24(6):1446-1451
- 12 Jedel E, Waern M, Gustafson D, *et al.* Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index[J]. Hum Reprod, 2010, 25(2):450-456

(收稿:2011-11-24)

(修回:2011-12-09)