

- cal Research Communications, 2007, 359(1):40-45
- 15 Ries C, Egea V, Karow M, *et al.* MMP-2, MT1-MMP, and TIMP-2 are essential for the invasive capacity of human mesenchymal stem cells: differential regulation by inflammatory cytokines [J]. *Blood*, 2007, 109(9):4055-4063
- 16 Menge T, Zhao Y, Zhao J, *et al.* Mesenchymal stem cells regulate blood-brain barrier integrity through TIMP3 release after traumatic brain injury [J]. *Science Translational Medicine*, 2012, 4(161):150-161.
- 17 Christensen ME, Turner BE, Sinfield LJ, *et al.* Mesenchymal stromal cells transiently alter the inflammatory milieu post-transplant to delay graft-versus-host disease [J]. *Haematologica*, 2010, 95(12):2102-2110
- 18 Oh W, Kim DS, Yang YS, *et al.* Immunological properties of umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells [J]. *Cellular Immunology*, 2008, 251(2):116-123
- (收稿日期:2014-04-18)
(修回日期:2014-04-29)

年龄与 PCOS 表型的相关性

丁春丽 侯丽辉 乔世聪 李妍 郝松莉

摘要 多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种育龄妇女最常见的内分泌紊乱疾病,以高雄激素血症、稀发排卵或无排卵、超声下卵巢多囊样 (polycystic ovary, PCO) 改变为特征,且 PCOS 往往合并胰岛素抵抗、2 型糖尿病、高血压和心血管疾病等,其诊断标准及并发症均与年龄相关。随着年龄的增长,多毛和痤疮的发生率及卵巢体积和卵泡数目均呈下降趋势,而发生胰岛素抵抗及代谢紊乱的风险增高。青春期 PCOS 的病理变化与正常青春期生理变化相似,因此目前 PCOS 的诊断标准并不完全适用于青少年患者。高雄激素血症和无排卵是年轻的 PCOS 女性的主要症状,而中年的 PCOS 女性主要表现为肥胖、胰岛素抵抗和代谢紊乱。胰岛素抵抗的恶化会进一步加重育龄期 PCOS 女性的肥胖。因此,如果适当控制体重,可以降低年轻的高雄激素血症的 PCOS 女性发生胰岛素抵抗和代谢紊乱的风险。

关键词 多囊卵巢综合征 表型 年龄 肥胖 胰岛素抵抗

[中图分类号] R711.75 [文献标识码] A

多囊卵巢综合征 (PCOS) 是育龄期妇女最常见的内分泌紊乱疾病,其发生率约为 6%~8%^[1]。PCOS 是一种复杂的、多样化的疾病,影响女性生殖、外观、代谢等多方面的问题,其病因及病理生理机制至今尚未明确,可能与下丘脑-垂体-卵巢轴调节功能异常、胰岛素抵抗、高胰岛素血症及肾上腺内分泌功能异常有关,但其临床特点会随着年龄的增长而改变^[2]。PCOS 对女性的无排卵性不孕和育龄妇女的高雄激素症状均有影响,其合并症需要个体化治疗。

一、诊断

1. 诊断标准:目前,PCOS 有 3 种诊断分类系统:美国国立卫生研究院 (NIH) 标准,鹿特丹标准,雄激

素过多性疾病协会 (AES) 标准。所有这些标准都需要排除其他疾病,如先天性肾上腺皮质增生症和肿瘤。根据鹿特丹标准,PCOS 的诊断应包括以下 3 项中的两项:①稀发排卵或无排卵;②高雄激素血症;③超声下卵巢多囊改变。最近, AES 发表的报告中强调,雄激素过多是 PCOS 的一个核心特征,PCOS 诊断时应同时具备高雄激素血症和卵巢功能不全[稀发排卵或无排卵和(或)多囊卵巢]^[1]。

2. PCOS 的临床和生化特征随年龄的增长而改变:随着年龄的增加,PCOS 女性的月经周期可能变得规律。女性体内的雄激素水平随着卵巢的老化或者肾上腺合成的减少而降低^[3]。无论是否患有 PCOS,女性的卵巢体积和卵泡数目均随年龄的增长而减少^[4]。因此,PCOS 的临床特征和代谢结局会随着年龄而改变,而这些变化也会影响 PCOS 的发生率。

二、青春期

青春期女性普遍存在月经紊乱及胰岛素抵抗的特征,这使青春期 PCOS 的诊断较为困难^[5]。这种月经紊乱常被认为是由于下丘脑-垂体-卵巢轴 (HPO) 的不成熟造成的。卵泡刺激素 (FSH) 和促黄

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划项目(2007BAI20B015);国家公益性行业慢病专项(201107005);国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2012039)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学(丁春丽、乔世聪);150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院(侯丽辉、李妍、郝松莉)

通讯作者:侯丽辉,电子信箱:houlhui2007@sina.com

体生成激素(LH)的释放失调与PCOS的发病有关^[2]。由此可见,PCOS的主要临床特征与青春期的生理变化十分相似,因此青春期PCOS的诊断应慎重^[6]。

轻微的毛发增长及慢性无排卵是青春期早期及后期的正常现象,这种现象可能会持续数年^[7]。因此,青春期PCOS的诊断要在内分泌及代谢功能障碍被确诊后才能成立。虽然大多数的诊断标准把多毛、痤疮或雄激素性脱发作为临床高雄激素血症的标志,但是不建议把痤疮和脱发作为青春期PCOS诊断的临床标准^[8]。青春期的临床高雄激素血症的表现是渐进式的多毛症。

青少年的高雄激素血症与外周组织中胰岛素敏感度降低和代偿性高胰岛素血症有关,这意味着青少年患2型糖尿病的风险增加。尤其是在年龄越小的时候发生肥胖,对心血管疾病越有长期的影响。青少年女性应用成年女性的PCOS诊断标准,并不能准确判断这些女孩是否存在代谢综合征的风险。事实上,体重指数升高是发生代谢综合征的最强指标^[9]。

雄激素过多症被定义为血清雄激素的升高(高雄激素血症)或渐进式的多毛症和临床表现如痤疮、脱发^[8]。青春期PCOS的诊断,应同时具备鹿特丹标准的3项诊断标准(不只是3选2)^[8]。

三、抗苗勒管激素(AMH)及多囊卵巢形态

抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)是由窦前卵泡和小窦状卵泡的颗粒细胞产生的,在血清中可检测其水平。AMH的表达主要在卵泡发育的过程中,尤其是在初级卵泡期向小窦状卵泡期发育的阶段,因此,血清AMH水平代表了卵泡的数量和质量,这也许可以作为一个有效反应卵巢储备功能的标志物^[10]。血清AMH水平与窦状卵泡数量呈正相关。此外,AMH水平与睾酮水平和卵巢体积亦呈正相关^[11]。由此推断,AMH可作为预测PCOS的一个很好的指标。同时发现,PCOS的患病率随AMH浓度的增加而升高^[12]。大多数研究均认为AMH与月经周期无关,这种稳定性使其成为卵巢老化的标志物^[13]。在PCOS患者和正常排卵的对照组中,AMH水平均随着年龄的增加而降低^[13]。Carmina等^[14]已经证实,与对照组相比,PCOS女性的AMH水平5年间下降了约40%。

多囊卵巢形态(PCO)是指通过超声检查卵巢体积 $>10\text{cm}^3$ 和(或)窦状卵泡数(AFCP)增加(每个卵

巢AFCP为12个)。在排卵的女性中,PCO是常见的,并且具有年龄依赖性^[15]。不论是健康女性还是PCOS女性,卵巢体积和卵泡数目均随年龄的增长而减少^[4]。绝经和卵巢衰竭的发生是由于储备的始基卵泡被持续利用,导致其到中年时已被消耗完。大多数卵泡以闭锁的形式消失,且在月经的最后10年会加速消失。在37.5岁的时候,当卵巢数目下降到临界值以后,卵泡的消失率会增加,相比之下,大约在51岁的时候卵巢会以更快的速度老化。Alsamarai等^[4]提出,与对照组相比,PCOS患者卵巢体积的减少不太明显。研究证实无论是否患有PCOS,卵巢体积与年龄没有显著相关性^[16]。Johnstone等^[15]的研究指出,PCO的发生率是32%,并随年龄增长而下降,但AFCP 12女性的百分比从25~30岁的62%下降至41~45岁的7%,且卵巢数的减少比卵巢体积的下降更明显。

四、月经稀发或闭经和高雄激素血症

无论是正常女性还是PCOS女性,卵巢老化均会导致卵泡数的减少,这种减少与抑制素B和AMH水平的下降有关。与正常对照组相比,绝经过渡期的PCOS妇女肾上腺分泌雄激素(脱氢表雄酮除外)的能力更稳定^[17]。在促性腺激素水平正常的情况下,高龄妇女的无排卵性不孕与LH和雄激素水平低及卵泡数减少有关。虽然在育龄期观察到的差异都较小,但是这些与年龄相关的变化可能影响PCOS的发生率。

月经稀发或闭经是诊断PCOS的关键之一^[2]。随着年龄的增加,PCOS患者常发生月经周期的异常。研究发现血清AMH水平与每年的月经周期数紧密相关^[12],这就可以解释为什么随着年龄的增长,PCOS女性的月经周期会趋于正常。对于PCOS女性来说,随着年龄的增长,较低的卵泡计数才能实现规律的月经周期。同时,由于卵巢衰老卵泡池缩小也是使中老年PCOS女性获得规律月经周期的主要因素。

临床和生化雄激素过多是PCOS女性的主要特征,但是,血清雄激素浓度的升高与生化异常最一致。与正常女性一样,PCOS女性分泌的雄激素也随年龄的增加而减少。大约在30岁的时候,卵巢分泌的类固醇水平开始下降,PCOS女性的高雄激素血症在绝经前会有所缓解。痤疮和多毛症是临床高雄激素血症的主要指标,研究证实,PCOS和非PCOS女性痤疮和多毛症的发生率均与年龄呈负相关^[16]。

五、代谢综合征和胰岛素抵抗及肥胖

代谢综合征和胰岛素抵抗是 PCOS 女性的主要远期并发症。代谢综合征是一组心血管功能不良的综合征,包括中心性肥胖、动脉粥样硬化、血脂异常、胰岛素抵抗、血栓前状态、血压升高并增加循环炎症标志物^[9]。年龄也是形成代谢紊乱和胰岛素抵抗的一个重要的危险因素。老化可能与胰岛素作用的缺陷有关,这种缺陷通过降低全身组织对胰岛素的敏感度来实现。有研究指出,高龄与胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白(LDL)的水平升高有关^[16]。此外,空腹血糖和 2h 血糖均与年龄有显著相关性。美国国家胆固醇教育计划成人治疗小组(ATPIII,国家胆固醇教育计划第 3 次报告)定义代谢综合征包括以下 5 个参数:腰围、空腹血糖、甘油三酯、高密度脂蛋白(HDL)和血压,大多数参数随着年龄的增长而恶化。因此,代谢综合征和胰岛素抵抗的年龄依赖性合乎逻辑的。

肥胖是 PCOS 的一个突出特点,肥胖的 PCOS 女性常会出现血脂异常,包括低密度脂蛋白、甘油三酯的水平升高和高密度脂蛋白水平下降。肥胖与血脂异常既能协同影响 PCOS 的表现,也能单独降低胰岛素的敏感度,增加患糖尿病和心血管疾病的风险。肥胖能揭示或加重内分泌及代谢的异常。此外,体重状态是 PCOS 女性是否患糖耐量减低和代谢综合征的主要决定因素^[18]。肥胖不仅是 PCOS 患者发生远期并发症的一个决定因素,也是诊断 PCOS 的一个重要因素^[19]。超重和肥胖的女性更易发生 PCOS,并且肥胖能加重生化高雄激素血症和无排卵的症状。因此,诊断 PCOS 和评估其并发症时,肥胖应被考虑在内。

综上所述,高雄激素血症和代谢紊乱均与年龄相关。高雄激素血症和无排卵可能是年轻 PCOS 女性的主要困扰。但体重的增加可能导致胰岛素抵抗和代谢紊乱。如果可以适当控制体重,患有高雄激素血症的年轻 PCOS 女性今后可能不一定会发生肥胖和胰岛素抵抗。

参考文献

- 1 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*, 2009, 91(2):456-488
- 2 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013:359-360
- 3 Brown ZA, Louwers YV, Fong SL, *et al.* The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(5):1259-1265

- 4 Alsamarai S, Adams JM, Murphy MK, *et al.* Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(12):4961-4970
- 5 Diamanti-Kandaraki E. PCOS in adolescents[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2010, 24:173-183
- 6 Roe AH, Dokras A. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents[J]. *Rev Obstet Gynecol*, 2011, 4:45-51
- 7 Pfeifer SM, Kives S. Polycystic ovary syndrome in the adolescent[J]. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2009, 36(1):129-152
- 8 Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(3):201.e1-5
- 9 Hart R, Doherty DA, Mori T, *et al.* Extent of metabolic risk in adolescent girls with features of polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(7):2347-2353
- 10 Anderson RA, Nelson SM, Wallace WHB. Measuring anti-Müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicated? [J]. *Maturitas*, 2011, 71(1):28-33
- 11 Carlsen SM, Vanky E, Fleming R. Anti-Müllerian hormone concentrations in androgen-suppressed women with polycystic ovary syndrome[J]. *Hum Reprod*, 2009, 24:1732-1738
- 12 Lin YH, Chiu WC, Wu CH, *et al.* Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(1):230-235
- 13 Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Hedayati M, *et al.* Is polycystic ovary syndrome an exception for reproductive aging? [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(7):1775-1781
- 14 Carmina E, Campagna AM, Mansueti P, *et al.* Does the level of serum anti-Müllerian hormone predict ovulatory function in women with polycystic ovary syndrome with aging? [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(4):1043-1046
- 15 Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, *et al.* The polycystic ovary post-541 rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95:4965-4972
- 16 Liang SJ, Hsu CS, Tzeng CR, *et al.* Clinical and biochemical presentation of polycystic ovary syndrome in women between the ages of 20 and 40[J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(12):3443-3449
- 17 Puurunen J, Piltonen T, Jaakkola P, *et al.* Adrenal androgen production capacity remains high up to menopause in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(6):1973-1978
- 18 Liang SJ, Liou TH, Lin HW, *et al.* Obesity is the predominant predictor of impaired glucose tolerance and metabolic disturbance in polycystic ovary syndrome[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012, 91(10):1167-1172
- 19 Liou TH, Yang JH, Hsieh CH, *et al.* Clinical and biochemical presentations of polycystic ovary syndrome among obese and non-obese women[J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(6):1960-1965

(收稿日期:2014-03-02)

(修回日期:2014-04-22)