

青春期多囊卵巢综合征病因及非药物治疗研究进展

刘颖华 侯丽辉 徐 芳

摘 要 青春期多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是一种复杂的生殖与代谢异常的内分泌综合征。近年发现肥胖、月经来潮早、遗传、出生低体重、肾上腺皮质功能早现、维生素 D 缺乏、青春期 PCOS 发育亢进、产前雄激素过多、双酚 A 等是其发病因素。其非药物治疗包括生活方式调整、耳穴、穴位埋线、手术治疗等。本文主要对其发病原因及非药物治疗进行总结。

关键词 青春期 多囊卵巢综合征 病因 非药物治疗

中图分类号 R711

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.02.042

多囊卵巢综合征 (PCOS) 是育龄期妇女常见的内分泌疾病,发生率为 6% ~ 15%,始于青春期。近年,青春期 PCOS 的发生率逐渐增加,越来越受到临床医生的重视。由于青春期的生理特点与 PCOS 症状和体征重叠,PCOS 相关共识及指南推荐青春期 PCOS 诊断标准必须符合鹿特丹 3 条诊断标准并月经来潮 2 年以上^[1,2]。目前青春期 PCOS 的病因未明确,其治疗主要为对症治疗和控制糖脂代谢异常,常用的药物为二甲双胍及避孕药,但由于处于青春期生长发育阶段,不能接受西药的长期治疗,因此寻找非药物治疗是必要的。本文主要介绍青春期 PCOS 的病因及非药物治疗研究进展。

一、青春期 PCOS 病因

青春期 PCOS 的病因不明确,目前与下列因素相关。

1. 肥胖因素:儿童期、青春期前或青春期肥胖增加青春期 PCOS 的发生^[3]。流行病学显示,肥胖人群中青春期 PCOS 的发生率明显高于体重正常人群^[4]。肥胖降低性激素结合球蛋白,增加青春期前、青春游离睾酮、脱氢硫酸表雄酮、总睾酮及胰岛素的分泌,此外肥胖引起细胞因子及炎症因子的异常,肥胖型青春期 PCOS 患者肿瘤坏死因子- α 、超敏 C 反应蛋白

及瘦素明显增高,这些因子加重胰岛素抵抗,影响卵巢体积和卵泡的发育^[5]。

2. 月经来潮过早:研究显示青春期 PCOS 患者月经来潮时间较正常人群早,与体重指数 (body mass index, BMI)、体重呈负相关,并且经 Logistic 回归分析发现月经来潮时间较迟是 PCOS 的保护因素^[6]。因此,月经来潮早影响青春期 PCOS 的发生。

3. 遗传因素:研究显示 PCOS 具有家族聚集性,呈显性或多基因遗传模式。一级亲属易获得发生代谢紊乱和高雄激素血症的风险。对比具有一级亲属 PCOS 的围青春期女孩与同龄女孩,发现前者卵巢体积增大,17-羟孕酮、睾酮明显升高,胰岛素敏感度、胰岛素对非酯化脂肪酸的抑制显著下降,肾上腺功能亢进^[7]。因此有 PCOS 家族史的青春期女孩易出现 PCOS 的临床特征,PCOS 具有遗传倾向。PCOS 发病与雄激素生成、胰岛素、促性腺激素、卵巢功能相关基因有关。Akgul 等^[8]发现青春期 PCOS 的 CYP11A1 异亮氨酸/缬氨酸基因是正常女孩的 2.5 倍,缬氨酸等位基因的频次提高 2.4 倍。CYP11A1 是一种影响雌激素的代谢和转化途径,它的主要使雌激素转化为儿茶酚雌激素,抑制颗粒细胞 DNA 复制及卵泡生长,从而导致 PCOS。

4. 出生时低体重:研究证实低体重在青春期 PCOS 的发病中起关键性的作用。由于低体重儿童出生后体重的追赶生长,造成青春期前高胰岛素血症,脂肪组织增大,过度膨胀。低出生体重与肾上腺功能早现有关,而肾上腺功能出现提前是青春期 PCOS 的最早标志。低体重的青春期女孩与同龄正常人群相比,其排卵率显著下降^[9]。

5. 肾上腺皮质功能早现:肾上腺皮质早现是指女

基金项目: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);国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目;国家中医药行业科研专项基金资助项目 (201207001)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学 (刘颖华);150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科 (侯丽辉、徐芳)

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

孩 8 岁前出现雄激素作用的临床表现,如阴毛早现。动物实验显示脱氢表雄酮皮下注射未成熟雌性大鼠,模拟肾上腺功能亢进状态,可诱导青春期 PCOS 动物模型,这说明肾上腺皮质功能早现是青春期 PCOS 的发动原因^[10]。

6. 维生素 D 缺乏:维生素 D 缺乏是胰岛素抵抗与 PCOS 发病中的致病因素之一,通过影响基因的转录加重 PCOS 的发生、发展。25-羟基维生素 D 与胰岛素抵抗呈负相关。Ghadimi 等^[11]比较 104 例青春期 PCOS 与 88 例非 PCOS 25 羟基维生素 D 的水平,发现前者明显低于后者。因此,青春期 PCOS 的发生与维生素 D 缺乏相关。

7. 青春期 PCOS 发育亢进学说:PCOS 由于青春期启动异常与发育亢进而发病,称为青春期发育亢进学说。雄激素增多、胰岛素抵抗、代偿性高胰岛素血症是青春期正常的生理变化。胰岛素抑制肝脏产生性激素结合球蛋白、增强细胞色素 P450c17 α 的活性并刺激卵巢卵泡膜细胞合成雄激素,增加体内雄激素水平。高雄激素血症增加 24hGnRH 的快速脉冲频率、LH 快速脉冲频次,导致高 LH、低 FSH,最后造成了 PCOS 的临床表现。

8. 产前雄激素过多:胎儿暴露于宫内高雄环境,可能导致青春期 PCOS。Yan 等^[12]在大鼠胚胎形成的第 16~19 天皮下注射 5 α -双氢睾酮,观察其雌性子代与对照大鼠青春前期至青春期后期(4~8 周)代谢的差异性,发现产前雄激素化的大鼠其体重于 5~8 周时比对照大鼠明显增加,并于 8 周时差异性最显著,并发现卵巢每个切面的卵泡数、闭锁卵泡、囊性卵泡明显增多;于 6~8 周空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数明显增高;骨骼肌中的胰岛素受体底物 1、2 及胰岛素诱导的蛋白激酶磷酸化明显降低。另一项研究显示产前雄激素化的大鼠,其青春期 LH 脉冲频次明显增高;下丘脑 Kiss1mRNA 水平及 Nk1mRNA 的表达明显增高^[13]。

9. 双酚 A:多囊卵巢综合征是一种与生活相关的疾病,出生后环境因素影响 PCOS 的发生和表型。长期暴露于双酚 A 环境干扰机体内分泌的代谢。双酚 A 作为一种内分泌干扰物,具有微弱的雌激素作用,在 PCOS 的发病中起着重要作用。研究显示双酚 A 刺激下丘脑 GnRH 脉冲,导致促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)分泌增加、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)分泌减少,干扰脂肪组织受体,刺激卵巢颗粒细胞产生过多雄激素及胰岛 β 细

胞产生过多胰岛素,最终导致 PCOS 的发生^[14]。Akin 等^[15]采用超高效液相色谱法测定青春期 PCOS 血清双酚 A 水平,发现青春期 PCOS 患者双酚 A 浓度较对照人群明显增高;并且双酚 A 浓度与 PCOS 患者的总睾酮、游离睾酮及硫酸脱氢表雄酮呈正相关。因此双酚 A 可能是导致青春期 PCOS 的原因。

由此可知青春期 PCOS 致病原因复杂,其主要的发病机制涉及胰岛素抵抗、脂肪细胞功能异常、下丘脑-垂体-卵巢轴异常及遗传机制。

二、青春期 PCOS 的非药物治疗

青春期多囊卵巢综合征的非药物治疗主要包括生活方式调整、耳穴、穴位埋线及手术治疗,其主要目的是降低体重,改善临床症状,调整糖脂代谢异常。

1. 生活方式调整:生活方式调整是超重和肥胖青春期 PCOS 一线治疗方式,包括饮食、运动及行为疗法。由于青春期 PCOS 生活方式调整的研究甚少,饮食、运动及行为疗法的具体方案未明确。调整生活方式的目的主要是减轻体重,改善月经紊乱、胰岛素抵抗,降低睾酮水平、代谢综合征及糖耐量异常的发生。低碳水化合物饮食、低脂饮食、低能量饮食是青春期 PCOS 饮食疗法的有效方式,均能降低青春期 PCOS BMI 和腰围,改善月经周期;但其有明显的差别,低碳水化合物饮食较显著降低 BMI、甘油三酯;低脂饮食明显降低低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)^[16,17]。有氧运动及有氧抗阻力运动是 PCOS 常见的运动形式,但青春期 PCOS 相关运动研究极少。瑜伽作为一种有氧运动形式不能降低青春期 PCOS 患者的体重。Nidhi 等^[18]采用瑜伽治疗 45 例青春期 PCOS,发现患者的空腹血糖、胰岛抵抗指数、总胆固醇显著下降。另一项研究显示瑜伽降低血清 LH/FSH、总睾酮、抗苗勒管激素的水平及改善月经的频次^[19]。而青春期 PCOS 认知水平及自我监督能力较低,对患者及其父母进行行为干预至关重要。尽管如此,生活方式改变难以维持,依从性差,因此寻找其他的非药物疗法是必要的。

2. 耳穴治疗:青春期 PCOS 患者易发生肥胖、血脂及代谢异常。耳穴压贴和耳穴电针是青少年超重/肥胖患者的有效治疗方式。磁珠或王不留行耳穴压贴均能降低体重,改善血脂。Hsieh 等^[20]发现耳穴压贴明显改善超重青少年女孩的体重,升高高密度脂蛋白水平。动物实验显示电针刺激耳甲部的胃区和小肠区,显著降低饮食摄入量、内脏脂肪,促进全身棕色脂肪的分解,达到减低体重的作用^[21]。一项研究观

察耳针配合耳穴压籽与药物对 60 例年轻型 PCOS 的疗效差异性,发现前者明显改善患者的月经频次,月经稀发发生率下降 20%,闭经发生率下降 6.7%^[22]。因此,耳穴电针及压贴是超重和肥胖型青春期 PCOS 的有效治疗方式。

3. 其他:穴位埋线借助羊肠线的持久刺激发挥作用,其作用原理与针刺相似。研究指出穴位埋线能显著降低肥胖/超重青春期 PCOS 患者血清睾酮、胰岛素抵抗指数和 BMI^[23]。减肥手术适用于 BMI 40kg/m² 以上的青春期肥胖患者,术式包括可调节胃束带术、胃旁路术、缩胃术^[24]。多毛评分极高、毛发生长严重严重影响生活质量者,可选择美容手术。研究显示 1 例多毛评分高达 34 分的青春期 PCOS 患者采用长脉冲翠绿宝石激光脱毛,治疗后发现患者的生活质量显著改善^[25]。

综上所述,青春期 PCOS 病因复杂,但目前的多数研究停留在这些因素与青春期 PCOS 的发生具有相关性,而每种因素究竟如何引发 PCOS 的分子机制还有待明确。非药物治疗青春期 PCOS 取得了一定的疗效,但其具体方案仍需进一步研究,今后应重视补充替代医学治疗青春期 PCOS 的作用。

参考文献

- 1 Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, *et al.* Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM - Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group [J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(1):28-38
- 2 Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, *et al.* Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12):4565-4592
- 3 Irizarry KA, Brito V, Freemark M. Screening for metabolic and reproductive complications in obese children and adolescents[J]. *Pediatr Ann*, 2014, 43(9):e210-e217
- 4 Christensen SB, Black MH, Smith N, *et al.* Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents[J]. *Fertil Steril*, 2013, 100(2):470-477
- 5 Anderson AD, Solorzano CM, McCartney CR. Childhood obesity and its impact on the development of adolescent PCOS[J]. *Semin Reprod Med*, 2014, 32(3):202-223
- 6 Faria FR, Gusmao LS, Faria ER, *et al.* Polycystic ovary syndrome and intervening factors in adolescents from 15-18 years old[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2013, 59(4):341-346
- 7 Trottier A, Battista MC, Geller DH, *et al.* Adipose tissue insulin resistance in peripubertal girls with first-degree family history of polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(6):1627-1634
- 8 Akgul S, Derman O, Alikasifoglu M, *et al.* CYP11A1 polymorphism in adolescents with polycystic ovary syndrome [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011, 112(1):8-10
- 9 Ibanez L, Lopez - Bermejo A, Diaz M, *et al.* Endocrinology and gynecology of girls and women with low birth weight[J]. *Fatal Diagn Ther*, 2011, 30(4):243-249

- 10 付玉玲,王燕,周春. 青春多卵巢综合征动物模型的实验研究[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2007, 28(6):726-728
- 11 Ghadimi R, Esmaeizadeh S, Firoozpour M, *et al.* Does vitamin D status correlate with clinical and biochemical features of polycystic ovary syndrome in high school girls? [J]. *Caspian J Intern Med*, 2014, 5(4):202-208
- 12 Yan X, Qai X, Wang J, *et al.* Prenatal androgen excess programs metabolic derangements in pubertal female rats[J]. *J Endocrinol*, 2013, 217(1):119-129
- 13 Yan X, Yuan C, Zhao N, *et al.* Prenatal androgen excess enhances stimulation of the GnRH pulse in pubertal female rats[J]. *J Endocrinol*, 2014, 222(1):73-85
- 14 Rutkowska A, Rachon D. Bisphenol A (BPA) and its potential role in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(4):260-265
- 15 Akin L, Kendirci M, Narin F, *et al.* The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls[J]. *Acta Paediatr*, 2015, 104(4):e171-177
- 16 Ornstein RM, Copperman NM, Jacobson MS. Effects of weight loss on menstrual function in adolescents with polycystic ovary syndrome[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2011, 24(3):161-165
- 17 Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents[J]. *J Pediatr*, 2003, 142(3):253-258
- 18 Nidhi R, Padmalatha V, Nagarathna R, *et al.* Effect of a yoga program on glucose metabolism and blood lipid levels in adolescent girls with polycystic ovary syndrome [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2012, 118(1):37-41
- 19 Nidhi R, Padmalatha V, Nagarathna R, *et al.* Effects of a holistic yoga program on endocrine parameters in adolescent with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial [J]. *J Altern Complement Med*, 2013, 19(2):153-160
- 20 Hsieh CH. The effects of auricular acupressure on weight loss and serum lipid levels in overweight adolescents[J]. *Am J Chin Med*, 2010, 38(4):675-682
- 21 冉红星,唐青青,王茵萍. 耳甲部电针刺激对肥胖大鼠摄食和脂肪代谢的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20(3):372-374
- 22 Valiani M, Khaki I, Shahshahan Z, *et al.* Effect of auriculotherapy on menstrual irregularities in single girls with polycystic ovarian syndrome and 18-35 years in Isfahan in 2012[J]. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 2015, 20(2):190-194
- 23 蔡敬宙,曾北蓝,李湘力. 穴位埋线治疗青春多卵巢综合征的临床观察[J]. *广州医药*, 2013, 44(2):41-42
- 24 Fitzgerald DA, Baur L. Bariatric surgery for severely obese adolescents [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2014, 15(3):227-230
- 25 Gacafferri Lumezi B, Goci A, Lokaj V, *et al.* Mixed form of hirsutism in an adolescent female and laser therapy [J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2014, 16(6):e9410 (收稿日期:2015-06-24)

(修回日期:2015-06-29)