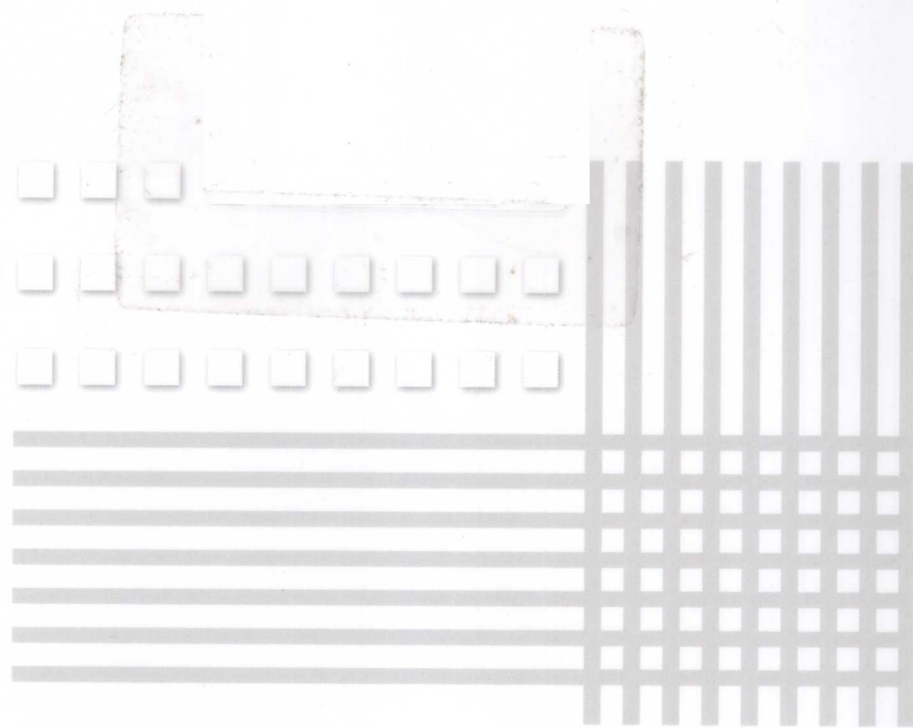


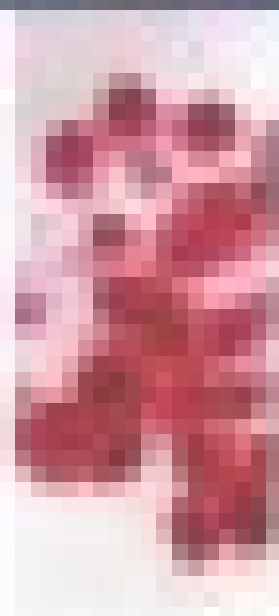
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME  
**多囊卵巢综合征**

主 编 乔 杰

副主编 林金芳 陈子江 黄荷凤 李 蓉



北京大学医学出版社



# 多爾貝爾綜合症

多爾貝爾綜合症  
多爾貝爾綜合症  
多爾貝爾綜合症

項目	說明
1	...
2	...
3	...
4	...
5	...
6	...
7	...
8	...
9	...
10	...

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

# 多囊卵巢综合征

Polycystic Ovary Syndrome

主 编 乔 杰 (北京大学第三医院)  
副主编 林金芳 (复旦大学附属妇产科医院)  
陈子江 (山东省立医院)

北京大学医学出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

多囊卵巢综合征/乔杰主编. —北京: 北京大学医学出版社, 2009.

ISBN 978-7-81116-705-4

I. ①多… II. ①乔… III. ①卵巢—妇科病—综合征—诊疗 IV. ①R711.75

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 192473 号

## 多囊卵巢综合征

---

主 编: 乔 杰

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: [booksale@bjmu.edu.cn](mailto:booksale@bjmu.edu.cn)

印 刷: 北京瑞达方舟印务有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 吕晓凤

责任校对: 金彤文

责任印制: 张京生

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 16 插页: 1 字数: 481 千字

版 次: 2010 年 1 月第 1 版 2010 年 1 月第 1 次印刷 印数: 1 - 2000 册

书 号: ISBN 978-7-81116-705-4

定 价: 59.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

本书由  
北京大学医学部科学出版基金  
资助出版

## 编者名单

- 马彩虹 (北京大学第三医院)  
王蔼明 (海军总医院)  
王克华 (山东省立医院)  
王丽娜 (北京大学第三医院)  
王秀霞 (中国医科大学附属盛京医院)  
王颖 (北京大学第三医院)  
刘从容 (北京大学医学部)  
石玉华 (山东省立医院)  
叶蓉华 (北京大学第三医院)  
吕淑兰 (西安交通大学医学院第一医院)  
孙玲 (广州医学院附属南方医院)  
李红真 (北京大学第三医院)  
李蕾 (四川大学华西第二医院)  
李琳 (中山大学第二附属医院)  
李美芝 (北京大学第三医院)  
李敏 (广州医学院附属南方医院)  
李尚为 (四川大学华西第二医院)  
阮祥燕 (首都医科大学附属北京妇产医院)  
宋学茹 (天津医科大学总医院)
- 苏涛 (首都医科大学附属北京妇产医院)  
汪燕 (四川大学华西第二医院)  
吴效科 (黑龙江中医药大学附属第一医院)  
张慧英 (天津医科大学总医院)  
张淑兰 (中国医科大学附属盛京医院)  
陈士岭 (广州医学院附属南方医院)  
陈晓莉 (中山大学第二附属医院)  
陈亚肖 (中山大学第二附属医院)  
杨池荪 (北京大学第三医院)  
杨冬梓 (中山大学第二附属医院)  
侯丽辉 (黑龙江中医药大学附属第一医院)  
胡卫红 (武警总医院)  
胡振兴 (徐州市妇幼保健院)  
赵淑云 (贵阳医学院附属医院)  
赵晓燕 (中山大学第二附属医院)  
徐阳 (北京大学第一医院)  
曹瓚孙 (西安交通大学医学院第一医院)  
韩玉崑 (天津医科大学总医院)  
朱铭伟 (复旦大学附属妇产科医院)

# 序一

多囊卵巢综合征（PCOS）是妇科常见的内分泌及代谢异常性疾病，患病率有逐年增加的趋势，此病不仅影响女性生育力（即很多患者表现为闭经和无排卵性不孕，成为无排卵型不孕症的主要原因之一），而且这些患者妊娠期高血压、糖尿病及原发性高血压、2型糖尿病、心脑血管疾病、子宫内膜异常增生及子宫内膜癌等发病率也明显高于正常人群。此病自1935年被首次定义以来，至今已有70余年的历史。20世纪80年代以来，PCOS已受到越来越多的关注，是妇科内分泌方面研究的热点，是妇科、内分泌科、皮肤科、儿科等多个临床专业医师关注的疾病。

本书主要面向妇产科医师、内分泌科医师、儿科医师，以及全科、皮科等专业的医师、研究生和从事妇科内分泌基础研究的人员。本书介绍了PCOS的历史、流行病学特点、病理生理学特点、临床表现、影像学和实验室检查特点及不同的治疗方法（包括生活治疗、药物治疗、手术治疗、辅助生育治疗、中医中药治疗等），同时也介绍了青春期PCOS的预防与治疗、PCOS妊娠期并发症的处理、远期并发症的预防与治疗等。

本书由全国妇产科在PCOS研究方面的专家三十余人共同编写，作者团队的专业水平及科研水平处于国内领先水平，所以本书具有很好的专业写作基础。希望通过本书的出版普及此病的诊断、治疗技术及进展，使更多的从业人员了解其研究进展，更新诊治观念，从而使本病的诊治更为规范。

張麗珠

2009年12月

## 序二

多囊卵巢综合征（PCOS）是妇科常见的生殖内分泌疾病，在育龄妇女中发病率已高达5%~10%，是继发性闭经的首要原因。在20世纪30年代首次被Stein等描述，最初是以治疗生育年龄妇女闭经、不孕为目的。随着学科的发展，越来越多的研究显示，PCOS已不仅限于女性生殖生育，而是内分泌失调相关疾病，与代谢性疾病密切相关。患者早期可追溯到胎儿期、儿童期直至青春期、生育期，远期可出现高血压、糖尿病、心血管疾病以及乳腺癌、子宫内膜癌等严重威胁健康的疾病。由于高发病率及在诊断与治疗上的复杂性，PCOS已成为近年来妇科内分泌方面研究的热点问题之一，已成为涉及多学科、多领域的复杂内分泌代谢疾病。尽管2003年鹿特丹诊断标准的制定减少了误诊和漏诊，但是仍有许多内容值得深入探讨和研究。

本书是由北京大学第三医院妇产科乔杰教授主编，联合国内多位生殖内分泌的权威专家，包括上海复旦大学妇产科医院林金芳教授、山东大学陈子江教授、广东中山大学杨东梓教授以及四川大学附属第二医院李尚为教授等共同编写。编者们在临床实践中积累了丰富的经验，在生殖内分泌的基础研究领域，也做了大量、长期的工作，并得到了国际同行的认可。本书从PCOS的历史、流行病学特点、病理生理学特点、临床表现、影像学 and 实验室检查特点及不同的治疗方法等方面，比较全面地介绍了PCOS的诊断、治疗、预防。本书还包括PCOS在国际上的最新进展及作者丰富的临床实践经验。

本书主要面向的读者包括妇产科医师、内分泌科医师及儿科医师，也适于其他全科、皮科等专业的医师、研究生和从事妇科内分泌基础研究的人员，具有良好的专业性和可读性。

魏丽惠

2009年12月



# 前言

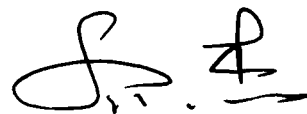
多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄妇女最常见的内分泌紊乱性疾病之一, 是引起无排卵性不孕的主要原因。该综合征最早的报道可追溯到 1845 年, Chereau 描述了这种卵巢的形态学改变; 1935 年 Stein 和 Leventhal 总结了 7 例病人具有肥胖、多毛、不孕和卵巢囊性增大性改变的共同特征, 由此将此病定名为 Stein - Leventhal 综合征。20 世纪 80 年代以后的研究发现, PCOS 异常的激素环境, 被认为可能会使这些患者对与胰岛素抵抗、高胰岛素血症有关的几种疾病易感, 如 2 型糖尿病 (非胰岛素依赖型)、高脂血症、心血管疾病、代谢综合征、妊娠期糖尿病和妊娠期高血压以及一些恶性病变, 如子宫内膜癌、乳腺癌和卵巢癌。因此, 当前 PCOS 的概念已经超出了妇科内分泌的范畴, 它集合了一组多样的、多系统的慢性内分泌紊乱。

我自大学毕业进入妇产科工作以来, 一直致力于多囊卵巢综合征的临床和基础研究工作, 曾多次获得国家自然科学基金等的资助, 2008 年获得“十一五”国家科技支撑计划的资助对此病的发病情况与诊疗进行研究。

近十余年来, 我国广大妇产科医生对 PCOS 的发病机制、病因学、治疗方法等方面都做了大量工作, 使得我们对 PCOS 有了更深入的了解。

在此, 我要对参加本书编写的各位教授所做的辛勤劳动和提供的丰富资料表示衷心的感谢。由于该领域发展迅猛, 尽管我们查找了大量相关文献及书籍, 但书中仍不可避免地存在不妥或错误, 希望广大读者批评指正。

北京大学第三医院生殖医学中心



2009 年 10 月

# 目录

第一章 PCOS 研究的历史与概述 .....	1
第二章 PCOS 流行病学特点 .....	10
第一节 PCOS 临床相关流行病学研究 .....	10
第二节 PCOS 遗传学相关的流行病学研究 .....	13
第三章 PCOS 的病因学研究 .....	20
第一节 PCOS 的遗传学相关性 .....	20
第二节 PCOS 的环境因素 .....	34
第三节 PCOS 卵巢的局部分子生物学改变 .....	36
第四章 PCOS 卵巢和子宫内膜的病理学改变 .....	47
第一节 PCOS 卵巢的病理学改变 .....	47
第二节 PCOS 子宫内膜的病理学改变 .....	50
第五章 PCOS 的病理生理学特点 .....	57
第六章 PCOS——高度临床异质性疾病 .....	64
第一节 月经紊乱 .....	64
第二节 高雄激素血症 .....	69
第七章 PCOS 的实验室检查特点 .....	75
第八章 PCOS 的影像学表现 .....	78
第九章 PCOS 的诊断及鉴别诊断 .....	88
第一节 PCOS 的诊断 .....	88
第二节 PCOS 的鉴别诊断 .....	96
第十章 PCOS 改变生活方式的治疗方法 .....	103
第十一章 PCOS 降低雄激素的治疗方法 .....	110
第一节 口服避孕药 .....	110
第二节 其他常用的降雄激素的药物 .....	117
第十二章 PCOS 胰岛素增敏剂的治疗 .....	119
第十三章 PCOS 促排卵治疗 .....	125
第一节 氯米芬 .....	125
第二节 促性腺激素 .....	130
第三节 促性腺激素释放激素类似物 .....	134
第四节 促排卵治疗的辅助治疗 .....	135
第五节 促排卵治疗的常见并发症及处理 .....	137
第十四章 来曲唑在 PCOS 促排卵治疗中的应用 .....	142
第十五章 PCOS 手术治疗 .....	146
第十六章 PCOS 辅助生育治疗 .....	152
第一节 体外授精-胚胎移植 .....	152
第二节 未成熟卵体外成熟技术 .....	164
第十七章 青春期 PCOS 的治疗及预防 .....	170

第一节	青春期女性的内分泌特点	170
第二节	青春期 PCOS 的临床表现与诊断	175
第三节	青春期 PCOS 的治疗策略	179
<b>第十八章</b>	<b>PCOS 妊娠期并发症问题</b>	<b>188</b>
第一节	PCOS 早期妊娠的丢失及防治	188
第二节	PCOS 与妊娠期糖尿病	192
第三节	PCOS 与妊娠期高血压疾病	194
第四节	PCOS 的其他妊娠期并发症	196
<b>第十九章</b>	<b>PCOS 远期并发症及其防治</b>	<b>198</b>
第一节	糖代谢异常相关的疾病	198
第二节	脂代谢异常相关的疾病	200
第三节	代谢综合征	207
第四节	子宫内膜癌	211
<b>第二十章</b>	<b>中医中药治疗 PCOS</b>	<b>219</b>
<b>参考文献</b>		<b>226</b>

# 第一章 PCOS 研究的历史与概述

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄妇女最常见的内分泌紊乱性疾病之一, 是引起无排卵性不孕的主要原因。

该综合征最早报道可追溯到 1845 年, Chereau 描述了这种卵巢的形态学改变; 1904 年, Frindley 称之为囊性退化卵巢。1935 年 Stein 和 Leventhal 总结了 7 例患者, 这些患者具有以下共同特征: 肥胖、多毛、不孕和卵巢囊性增大性改变, 由此将此病总结为一种综合征, 由于病因不清楚, 当时就称为 Stein-Leventhal 综合征。20 世纪 50 年代, 人们注意到这类患者除尿 LH 升高外, 还具有许多非典型征象, 并且发现雄激素增高是其主要的特征, 因而从 20 世纪 60 年代开始逐渐将其改称为多囊卵巢综合征。20 世纪 70 年代, 下丘脑-垂体-卵巢轴模型确立之后, 人们知道了其 LH、FSH 水平与 GnRH 分泌之间的关系。糖尿病与雄激素的关系, 虽早在 1921 年就已见报道, 但直到 1980 年才被认识到可能与该综合征相关。现在已经知道胰岛素抵抗/高胰岛素血症是 PCOS 的又一重要特征。

20 世纪 80 年代以后的研究发现, PCOS 异常的激素环境, 被认为可能使这些患者对与胰岛素抵抗、高胰岛素血症有关的几种疾病易感, 这些疾病包括 2 型糖尿病 (diabetes mellitus, DM) (非胰岛素依赖型)、高血脂、心血管疾病、代谢综合征、睡眠呼吸暂停综合征、非酒精性脂肪肝、妊娠期糖尿病和妊娠期高血压疾病, 以及一些恶性病变, 如子宫内膜癌、乳腺癌和卵巢癌。

因此当前 PCOS 的概念, 已经超出了妇科内分泌的范畴, 它集合了一组多样的、多系统的慢性内分泌紊乱, 但很少有 PCOS 患者表现所有这些症状和体征, 多数只突出表现其中的一两种或几种。这也是一直没有统一的 PCOS 诊断标准的主要原因。近年来对 PCOS 的治疗观念, 已不仅限于促排卵和妊娠。正如前所述, PCOS 的结局超出了生殖健康的范畴, PCOS 与糖尿病、高血压、心血管疾病、子宫内膜癌等之间的关系, 使保健的重要性日益突出, 使用胰岛素增敏剂, 如二甲双胍等, 不仅改善机体胰岛素抵

抗, 而且可明显改善排卵和受孕。

20 世纪 80 年代初期, 随着 B 超在临床工作中的广泛应用, 人们可以通过这种无创的方法, 了解卵巢多囊样改变的情况, 这也为 PCOS 的诊断提供了新的辅助检查方法, 所以在 20 世纪 90 年代以前, 虽然没有学者制定统一的 PCOS 诊断标准, 但多数学者依据此病的临床表现, 如月经改变、多毛、痤疮、肥胖、血激素变化 (如睾酮、雄烯二酮、LH/FSH 比值升高等) 及 B 超检查双侧卵巢多囊样改变等对本病进行了诊断。

经过多年对 PCOS 的研究, 2003 年 5 月在鹿特丹由欧洲人类生殖和胚胎学会 (European Society for Human Reproduction and Embryology, ESHRE) 和美国生殖医学会 (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) 共同制定了 PCOS 鹿特丹标准。尽管这一标准还有不完善之处, 但仍不失为目前诊断 PCOS 的金标准, 但也不等于我们不需要进一步完善它。我们仍然急需了解我国的具体情况, 如各地区 PCOS 患病率、临床及代谢特征, 找出更适合我国具体情况的相关诊断标准。

近十余年来我国广大妇产科医生对 PCOS 的发病机制、病因学、治疗方法等方面都做了大量工作, 使得我们对 PCOS 有了更深入的了解。回顾历史, 近十余年北京大学第三医院 PCOS 研究组对此展开了深入的研究, 取得了一些成果。

## 一、PCOS 实验室基础研究

### (一) 体外培养 PCOS 患者卵巢卵泡膜、颗粒细胞

1998 年王霭明等对 8 例 PCOS 患者的卵巢卵泡内膜细胞与 18 例正常妇女卵巢卵泡内膜细胞进行单层培养, 采用放射免疫法测定两者在基础状态、人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 和胰岛素 (INS) 刺激作用下培养液中  $17\alpha$ -羟孕酮 (OH-P)、雄烯二酮 (A)、孕酮 (P) 水平。结果发现, 在基础状态、hCG 与 INS 刺激作用下, PCOS 患者的卵泡内膜细胞分泌 A、OH-P 和 P 的量与正常妇女相比, 除在基础状态下 P 无明显增加外, 其余均显著增加, 增加量分别为

几倍到十几倍。此外, hCG 与 INS 协同刺激作用较单一刺激增加激素的分泌。PCOS 患者 3 种激素 (OH-P、A、P) 分泌的持续时间比正常妇女长。本研究中 PCOS 患者的卵泡内膜细胞不仅激素分泌明显增加, 第 6~8 天时还维持一定的量, 说明 PCOS 患者卵泡内膜细胞本身合成激素的酶活性增高。本研究中 PCOS 患者的卵泡内膜细胞与正常妇女相比, 不仅在 hCG 刺激作用下雄激素分泌增加, 对 INS 也高度敏感, 单一 INS 就可刺激 A、OH-P 和 P 分泌增加。提示, INS 对卵巢甾体激素合成的调节起着不可忽视的作用。无排卵的 PCOS 患者多伴有高 INS 血症及 INS 抵抗, 而 PCOS 伴高 INS 血症患者几乎都有高雄激素血症。本研究中 3 例已确认有 INS 抵抗和高 INS 血症患者的卵泡内膜细胞对 INS 也高度敏感。外周组织对 INS 的糖代谢作用不敏感, 而卵巢对 INS 刺激作用仍敏感, 这可能是因为 INS 对外周组织与卵巢的作用是通过不同的信号转导系统介导的。总之, PCOS 患者的卵泡内膜细胞存在雄激素的合成异常, INS 在其中可能起关键作用。

在另一项研究中, 为比较 PCOS 患者与正常人卵巢的颗粒细胞甾体激素产生的异同, 对 18 例月经周期正常妇女卵泡期的 33 个卵泡和 8 例 PCOS 患者的 100 个卵泡的颗粒细胞行体外培养, 利用放射免疫法测定培养液中的甾体激素水平, 比较两组颗粒细胞在 FSH、LH 和 INS 刺激作用下雌二醇 ( $E_2$ ) 和孕酮 (P) 的产生。发现 PCOS 患者的颗粒细胞在基础状态下、FSH 和 INS 刺激作用下  $E_2$  的产生量明显高于对照组, 在 FSH、LH 和 INS 刺激作用下 PCOS 组产生的 P 量明显高于对照组; INS 能明显增强 FSH 和 LH 对颗粒细胞的刺激作用; 外周胰岛素拮抗的 PCOS 患者的颗粒细胞对 INS 刺激仍然敏感。推论 PCOS 患者的颗粒细胞甾体激素合成酶在体内时可能已被活化, 高 INS 和高 LH 血症可能起关键作用。PCOS 患者的颗粒细胞在体内时因受到高 LH 血症的影响, 使其甾体合成酶活性增强, 同时高 INS 血症可增强 LH 对颗粒细胞的刺激作用。

同年在研究基础上, 对 23 例 PCOS 患者, 应用二甲双胍治疗 8~12 周, 15 例月经来潮 (其中 3 例妊娠), 23 例血胰岛素、17OH-P、A、T 水平均下降, 血性激素结合球蛋白 (SHBG) 均上升。

2005 年孙春玲等又对 PCOS 患者卵巢颗粒细胞的凋亡进行了一些研究, 研究探讨了程序化细胞死亡

蛋白 5 (programmed cell death 5, PDCD5) 与 PCOS 的发病关系。PDCD5 是一种新的凋亡调控蛋白, 广泛表达在人体各种组织 (包括卵巢组织细胞), 生物学功能包括促进多种肿瘤细胞 (HeLa TF-1、HL60、MCG-803、MCF-7) 的凋亡, 而且在凋亡细胞中表达明显上调。PDCD5 单克隆抗体导入 HeLa 细胞可以抑制由足叶乙苷诱导的细胞凋亡, 说明 PDCD5 在细胞凋亡的过程中发挥着重要作用。孙春玲等选择了体外授精-胚胎移植 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF) 中 PCOS 患者及对照组各 30 例, 收集其颗粒细胞, 用流式细胞技术、直接免疫荧光以及免疫组化技术检测 PDCD5 蛋白在颗粒细胞中的表达水平及定位。结果发现, 与对照组相比, PCOS 患者颗粒细胞亚二倍体细胞数明显增加, 颗粒细胞中 PDCD5 的表达明显上调 ( $P < 0.05$ ), PDCD5 阳性细胞主要表达在胞浆, 部分表达在胞核, 这些说明 PCOS 患者黄素化颗粒细胞凋亡较对照组增加, 提示细胞凋亡可能在 PCOS 的发病中起一定作用, 凋亡调控蛋白 PDCD5 可能参与了正常人及 PCOS 患者卵巢颗粒细胞的凋亡。

2006 年孙春玲等还发表了关于凋亡调控蛋白 bcl-2、bax、p53 和 PDCD5 在多囊卵巢综合征和对照组各级卵泡颗粒细胞中表达的研究, 研究选择了因 PCOS 行卵巢楔形切除的卵巢病理组织 32 例, 同时选择年龄相匹配并于卵泡期手术的非多囊卵巢综合征患者的卵巢组织 15 例为对照组, 采用免疫组化法检测凋亡调控蛋白 bcl-2、bax、p53 和 PDCD5 在各级卵泡颗粒细胞中表达情况, 结果显示 bcl-2、bax、p53 和 PDCD5 蛋白在 PCOS 的始基卵泡、窦前卵泡颗粒细胞的表达与正常对照组相比无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。窦状卵泡颗粒细胞 bcl-2 蛋白表达下调, bax 和 PDCD5 的表达明显上调, 与对照组比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。p53 蛋白在 PCOS 各期卵泡颗粒细胞的表达无显著性差异, 与正常对照组比较差异无显著性, 提示 PCOS 始基卵泡和窦前卵泡期颗粒细胞的凋亡与对照组比较差异无显著性, 窦状卵泡期颗粒细胞的凋亡明显增加, bcl-2、bax 和 PDCD5 这些细胞质表达的凋亡调控蛋白参与了卵巢颗粒细胞的凋亡过程, 细胞核表达的凋亡调控蛋白 p53 在 PCOS 颗粒细胞的凋亡过程中与对照组比较无明显差异。

## (二) PCOS 子宫内膜的研究

### 1. PCOS 患者子宫内膜病理改变及雌、孕激素

## 受体测定

1998年李留霞等对39例PCOS患者进行了子宫内膜病理检查,并应用免疫组织化学方法测定子宫内膜ER及PR,结果得出子宫内膜增生症发生率为51.8%(20/39),与许燕雪等观察结果相似。PCOS患者子宫内膜增殖期ER(雌激素受体)、PR(孕激素受体)较正常妇女增多( $P<0.05$ ),内膜增生症患者间质PR减少( $P<0.05$ )且分布不均匀。

## 2. 细胞凋亡调控蛋白 bcl-2 和 bax 在 PCOS 患者子宫内膜中的表达

1999年陈咏健等为探讨PCOS患者细胞凋亡调控蛋白 bcl-2 和 bax 在子宫内膜中的表达及在子宫内膜病变中的意义,采用免疫组织化学 SP 方法进行测定。研究发现,PCOS患者子宫内膜 bcl-2 较正常对照者增殖期和分泌期高( $P<0.05$ 和 $P<0.01$ ),但 bax 表达相似( $P>0.05$ )。研究结果认为PCOS患者子宫内膜 bcl-2 蛋白表达增高从而与 bax 形成更多的异源二聚体,抑制PCOS子宫内膜凋亡,对子宫内膜的异常增生起一定作用,并推测 bcl-2 的高表达可能与长期雌激素的刺激有关。

同期赖东梅等的研究发现 bcl-2 在高度增生的子宫内膜及子宫内膜癌中均有表达,且在异常增生的组织中表达更强。

## 3. PCOS 患者子宫内膜细胞色素 P450 的表达

细胞色素 P450 芳香化酶 (aromatase cytochrome P450, P450 arom) 能催化 C19 雄激素转化为雌激素,是雌激素合成过程中的一个关键酶。研究发现 P450arom 在子宫内膜的异常生长中起一定作用。2000年陈咏健等应用免疫组织化学及 Western blotting 方法和原位杂交方法对PCOS患者子宫内膜 P450arom 的表达进行研究,探讨其在PCOS子宫内膜病变中的作用。分别用原位杂交和免疫组织化学及 Western blotting 方法检测31例PCOS患者和30例对照者(15例增殖期、15例分泌期)的子宫内膜的 P450arom 及蛋白的表达。结果发现PCOS患者子宫内膜 P450arom mRNA 呈强阳性表达,而对照组为弱表达或阴性表达;PCOS患者子宫内膜 P450arom 蛋白呈弱阳性到强阳性表达,对照组为阴性到阳性表达,两者比较差异有显著性;PCOS患者增殖期与PCOS患者单纯增生比较,P450arom 蛋白表达差异无显著性。结果表明PCOS患者子宫内膜 P450arom 的异常升高可能促进雄激素在子宫内膜局部转化为雌激

素,在子宫内膜病变中起一定作用。

## (三) 血中瘦素水平与 PCOS

瘦素是近年来发现的由脂肪细胞分泌的一种多肽激素,其功能主要是与下丘脑瘦素受体(OB-R)结合,调节食欲和能量代谢来控制体重,目前许多研究提示瘦素可能参与生殖系统调控。

2002年乔杰等研究了63例PCOS患者,其中非肥胖39例、肥胖24例,探讨血浆瘦素的改变与相关因素的关系,研究结果显示肥胖组瘦素值明显高于非肥胖组,经多元回归分析发现,空腹INS值与瘦素呈显著正相关,并且比BMI(体质指数, body mass index)对瘦素有更明显的影响,提示瘦素与PCOS胰岛素抵抗及高胰岛素血症关系密切,两者可能相互作用,尚需进一步研究。

## 二、PCOS 病因学研究

### (一) PCOS 患者父母亲遗传表型的探讨

PCOS的高度家族聚集性,提示遗传因素在发病中起重要作用。研究PCOS遗传危险因素可为减少其发病以及预防其并发症提供科学依据。家系分析表明PCOS呈常染色体显性遗传方式,但PCOS临床表现的多样性限制了家系患者的认定,同时由于缺乏男性表型,使基因连锁分析不能发挥有效作用。高雄激素血症和胰岛素抵抗或高胰岛素血症是PCOS的两个主要特征。大量研究证实,胰岛素抵抗或高胰岛素血症是原发性高血压发生发展的始动和主导因素,而高雄激素血症可加重PCOS患者已经存在的胰岛素抵抗;反之亦然,两者呈恶性循环。因此,PCOS患者年轻时就有明显的高血压倾向,妊娠高血压发生率也显著高于对照组。目前家系分析和实验研究均表明,PCOS患者的高雄激素血症和高胰岛素血症存在独立作用因素,可能由不同的单基因异常决定。

2000年毛文伟等对139名PCOS患者的父母和137名月经规律的育龄期女性的父母进行了研究,用问卷表数据总结出:母亲月经不规律、父亲早秃、父亲高血压致女儿PCOS的3个独立危险因素。母亲月经不规律和父亲早秃是PCOS的遗传表型,已有不少相关报道,并已经用于家系连锁分析及对患者家庭成员的认定。父亲高血压是这次研究新提出的遗传表型,将应用 $\chi^2$ 检验差异显著的因素选入多因素 Logistic 回归模型。分析显示,PCOS患者中母亲月经不规律、父亲早秃、父亲高血压,均明显高于对照

组, 差异有极显著性 ( $P < 0.01$ ); PCOS 患者母亲高血压发生率高于对照组, 但差异无显著性 ( $P = 0.06$ )。将母亲月经不规律、父亲早秃和父亲高血压选入 Logistic 回归模型分析, 其相对风险度均大于 1 ( $P < 0.005$ ), 且各自的偏回归系数在变量不断进入模型的过程中变化不大。父亲年龄作为可能的重要混杂因素输入模型后, 其偏回归系数非常小 ( $P > 0.05$ )。最大似然值差值显示, 3 种表型致病作用的大小为: 母亲月经不规律  $>$  父亲早秃  $>$  父亲高血压。结论是除母亲月经不规律和父亲早秃外, 父亲高血压可能也是致女儿 PCOS 的独立遗传表型。

同期对 PCOS 患者父母的遗传表型的另一项研究, 采用家系疾病调查表, 从 PCOS 患者的父母和正常妇女的父母中收集一些 PCOS 遗传表型的发生情况, 并对其进行分类树分析, 结果发现 PCOS 组母亲月经不规律、母亲多毛、父亲早秃和父亲高血压的发生率明显高于对照组; PCOS 组母亲高血压的发生率略高于对照组, 但差异无显著性; 父母糖尿病和冠心病在两组之间均无显著性差异。进一步的分类树分析发现, 上述分布差异显著的父母表型以及父亲糖尿病是女儿 PCOS 的独立遗传表型, 各表型致病作用的大小是: 母亲月经不规律  $>$  父亲早秃  $>$  父亲高血压  $>$  父亲糖尿病  $>$  母亲多毛。因此, 推论在人群中可能存在一组临床主要表现为女性多囊卵巢、女性多毛、男性早秃、男性高血压和男性糖尿病的症候群, 其发病可能具有相同的遗传基础, 可能由一个主基因所决定。

从临床上观察, PCOS 患者常常有月经不规律的母亲和/或姐妹, 也常常有早秃的父亲和/或兄弟, 遗传特点十分明显。但 PCOS 临床表现不均一, 即使在同一家系中也是如此, 提示其发病可能还有特殊的遗传机制。我们充分利用 139 个 PCOS 家系所提供的遗传信息进行家系分析, 采用遗传流行病学中的简单分离分析和综合分离分析方法, 对 PCOS 患者一级亲属中女性月经不规律和男性早秃的发生情况进行分离比分析。结果发现月经不规律在患者母亲和姐妹中的发生率分别为 37.4% 和 33.1%; 男性早秃在患者父亲和兄弟中的发生率分别为 19.4% 和 6.5%; 简单分离分析显示 PCOS 在子代的分离比为 0.3023, 综合分离分析显示其符合共显性完全外显散发遗传模型, 纯合致病基因频率为 0.046。本研究结果表明 PCOS 呈单基因共显性完全外显遗传。这一结果与以往研究结果相似, 都是显性遗传, 但明确了其遗传基因为共显

性。在遗传学上, 共显性表示染色体同一基因座位上的每个等位基因都能在个体表现其相应性状; 而隐性基因, 当其与显性基因共存时隐性性状就被显性性状掩盖, 因而隐性基因只有纯合时才能在个体表现明显症状。众所周知, 人类染色体同一座位上的等位基因可能远不止 2 种, 因而如果 PCOS 的致病基因座位存在多个共显性的等位基因, 就能解释其临床表现的多样性, 但需要分子生物学方面的证据。

## (二) 肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF $\alpha$ ) 基因多态性与 PCOS 发病关系的研究

TNF $\alpha$  是作用较广泛的细胞因子, 参与卵泡发育的调节, 与胰岛素抵抗和肥胖相关。由于早先研究提示 6 号染色体短臂可能存在 PCOS 易感基因, 因此推测 TNF $\alpha$  基因 -308 碱基多态性可能与 PCOS 发生有关, 但此研究结果发现 TNF $\alpha$  基因 -308 位碱基多态性与 PCOS 无明显相关性, 但 TNF2 基因型与肥胖 PCOS 患者糖耐量异常一定程度的改善相关。

## (三) 胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 基因多态性研究

PCOS 存在的胰岛素抵抗一直是人们关注的焦点, 它不但影响到排卵与生育, 而且还与糖尿病、冠心病和高血压等严重疾病密切相关, 所以研究其病因具有重要意义。2000 年郑志群等通过检测 PCOS 患者的胰岛素敏感指数等指标, 观察是否存在胰岛素抵抗, 对 PCOS 患者胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 基因多态性进行分析, 探讨 IRS-1 基因与 PCOS 的关系, 判断其可否作为 PCOS 胰岛素抵抗的致病基因。采用 PCR 技术检测正常人与 PCOS 患者 IRS-1 的等位基因与基因频率, 发现正常人与 PCOS 组的基因型及等位基因分布差异无显著性。根据不同的基因型 (GG、GA 或 AA) 将 PCOS 患者分为 3 组, 比较各组的体重指数、腰臀围比例、黄体生成素、游离睾酮、雄烯二酮、胰岛素敏感指数的水平。发现 PCOS 的不同基因型各生化指标差异无显著性, 但确实存在胰岛素抵抗, 胰岛素敏感指数可较好地反映其程度。结论是 PCOS 的发病与胰岛素受体底物-1 基因变异无明显关系。

## (四) 雄激素受体基因 (AR)

雄激素通过雄激素受体起作用, 雄激素受体是由定位在 Xq11-12 位点上的 AR 基因所编码的, 一个在外显子 1 内的 CAG 重复 (从 11 到 38 重复, 平均 20 重复) VNTR 多态性包含在 AR 受体中。这种重复的变异甚至存在于正常的多态性序列中 (11~

38CAGs), 有报道这与各种低的或高的雄激素活性相关的疾病有关。高雅琴等研究了汉族人中的 PCOS 患者 64 例和正常对照 58 例, 发现雄激素受体基因第一外显子区 CAG 微卫星多态性与 PCOS 的发病无直接关系。因此, 尚无有力的证据说明 AR 在 PCOS 的发病机制中起作用。

### (五) PCOS 患者基因表达的差异性研究

随着基因芯片这一高通量且快速筛查疾病差异性表达的研究方法日臻成熟, 2004 年胡振兴等首先应用人类全基因组基因芯片 U133A 对 PCOS 患者和正常对照者进行了 PCOS 相关基因的差异性表达研究, 研究材料选择的是进行 IVF-ET 治疗的患者取卵后剩余的颗粒细胞, 研究结果共筛查出与 PCOS 明显相关的差异性表达基因 46 个, 其中 25 个基因表达增加(上调), 21 个表达减少(下调)。这些差异表达基因具有多种生物学功能, 如脂代谢调节、细胞间的信号传导和免疫炎症反应, 反映了 PCOS 患者临床症状的多样性。这一研究为进一步深化 PCOS 病因学研究提供了研究的方向。

### (六) PCOS 蛋白指纹谱的研究

2005 年赵淑云等应用蛋白质芯片技术筛选了 PCOS 患者血清蛋白质表达谱, 寻找血清中的标志性蛋白, 采用的实验方法是表面增强激光解离飞行时间质谱技术, 运用 WCX2 (weak cation exchange) 蛋白质芯片检测了 31 例 PCOS 患者和 30 例正常对照血清蛋白质谱, 初步筛选蛋白质峰, 建立并测试 PCOS 患者的蛋白质指纹图谱模型。结果显示在芯片上捕获到 225 种蛋白质, 用质谱仪筛选出 PCOS 患者与正常对照组相比的 23 种差异蛋白, 从中再次筛选出 4 种蛋白质组成 PCOS 的蛋白质谱最优化模型, PCOS 患者中质荷比 ( $m/z$ ) 分别为 6628、6430、6834 的 3 种蛋白质表达上调,  $m/z$  为 3954 的蛋白质表达下调, 其敏感性和特异性分别为 83.3% 和 86.7%, 阳性预测值为 87.2%, 这一研究有助于 PCOS 病因学的发展及诊断标记物的发现。

## 三、PCOS 患者促排卵后子宫内膜容受性的研究

PCOS 的患者应用不同方案促排卵治疗可以得到 70%~80% 的排卵率, 但是着床率只有 30%~40%, 体外授精胚胎移植的妊娠率总是停留在 30% 左右。因此了解促排卵治疗后 PCOS 患者子宫内膜的容受性

对预测妊娠结果有重要意义。

整合素是一大类广泛存在于人体内各种组织细胞中的跨膜糖蛋白受体家族, 由  $\alpha$ 、 $\beta$  两个亚单位以非共价键的形式构成异源二聚体。整合素受体功能具有黏附和信号传递作用, 可用来检测着床窗口期子宫内膜对胚胎的容受性。2000 年王颖等为探讨促排卵药物在着床窗口期(即在排卵后 6~10 天)对子宫内膜胚胎容受性的影响, 采用免疫组织化学技术, 在着床窗口期取子宫内膜测定整合素  $\alpha v$ 、 $\beta 3$  的表达, 研究结果显示正常妇女子宫内膜整合素  $\alpha v$ 、 $\beta 3$  的表达在着床窗口期呈强阳性, 而应用氯米芬 (CC) 或尿促性素 (hMG) 则抑制  $\alpha v$ 、 $\beta 3$  表达, 使其表达呈弱阳性, 对胚胎的容受性下降, 这可能是促排卵药物治疗后排卵率高而妊娠率低的原因之一。

同年对 PCOS 患者应用 CC、hMG 促排卵后, 观察黄体期  $E_2$ 、P 水平及子宫内膜 ER、PR 及其基因表达。研究发现 PCOS 患者应用促排卵药物后, 黄体中期子宫内膜 ER、PR 表达比正常妇女增强, ER mRNA、PR mRNA 也比正常妇女增强, 而血清 P 的水平较正常妇女低, 这可能是因为应用 CC、hMG 促排卵药后, 产生超生理水平的  $E_2$ , 致使 PCOS 患者颗粒细胞分泌 P 的功能受损, P/ $E_2$  水平下降, 使子宫内膜 ER、PR 及其基因表达抑制不利, 影响胚胎着床。

2003 年王玉珍等研究了瘦素 (leptin) 和瘦素长受体 (Ob-RL) mRNA 及蛋白在 PCOS 患者着床期子宫内膜的表达及意义。研究方法采用了免疫组织化学技术及原位杂交技术, 分别对 15 例正常妇女(对照组)、14 例无排卵 PCOS 患者 (PCOS 组) 促排卵治疗后着床期子宫内膜的 leptin、Ob-RL mRNA 及蛋白进行测定, 结果显示对照组中子宫内膜 10 例呈分泌期中期改变, 5 例呈分泌期早期改变; PCOS 组中子宫内膜 3 例呈分泌期中期改变, 6 例呈分泌期早期改变, 1 例呈增殖期改变, 4 例呈增殖期并分泌期早期改变, 子宫内膜发育不良发生率 79% (11/14), 与对照组比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ ); Ob-RL mRNA 和蛋白在 PCOS 患者子宫内膜腺体呈阴性到强阳性表达, 但多呈弱阳性和阳性表达, 对照组则呈弱阳性到强阳性表达, 两组比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ ); leptin mRNA 和蛋白在 PCOS 患者子宫内膜的表达与对照组相似, 两组比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ ), 因此, 促排卵周期中 Ob-RL 在 PCOS 患者着



床期子宫内膜腺体表达减弱,这可能与PCOS患者妊娠率低有关。

2007年李蓉等也采用免疫组化方法对PCOS患者促排卵治疗后着床期子宫内膜进行了研究,研究针对着床相关的一系列细胞因子,包括整合素 $\alpha v$ 、MMP9、TIMP1、VEGF和LIF,这些因子作用于着床的黏附、侵入和胎盘血管形成等不同阶段,研究结果显示PCOS组着床期子宫内膜中整合素 $\alpha v$ 、MMP9、TIMP1、VEGF和LIF表达均弱于对照组,说明PCOS患者促排卵治疗后着床期子宫内膜有多种结构和功能异常,这可能是造成PCOS患者促排卵治疗后高排卵率、低妊娠率和高流产率的原因之一。

2007年王丽娜等为研究影响PCOS患者子宫内膜容受性的基因表达,对9例PCOS患者及7例正常对照者行阴道超声监测结合血激素测定确定排卵时间。于种植窗口期对PCOS患者及正常对照者进行子宫内膜活检,提取cDNA,其中6例PCOS患者应用含有21 571个基因序列的寡核苷酸芯片进行扫描,计算机处理后得到PCOS种植窗口期表达基因,经过聚类分析得到子宫内膜与正常对照组相比的差异表达基因。另外3例PCOS患者选择基质金属蛋白酶26(matrix metalloproteinase 26, MMP-26)基因进行实时荧光定量PCR试验,以ACTB为内参照基因。结果发现与正常对照者种植窗口期子宫内膜相比,PCOS患者种植窗口期子宫内膜MMP-26的相对表达率(Ratio值)为0.31、0.11和0.05,较正常对照组明显下降。结论:PCOS患者子宫内膜种植窗口期MMP-26表达下调,提示PCOS患者存在子宫内膜容受能力的下降。

#### 四、多囊卵巢综合征促排卵治疗结局的预测

2000年王颖等为探讨影响PCOS患者促排卵治疗结局的相关因素,建立了分类树分析(CART),测定103例PCOS患者和31例正常妇女血清 $E_2$ 、T、A、FSH、LH、PRL水平,进行口服葡萄糖耐量试验及胰岛素释放试验,用CC/hMG、CC/hMG/hCG及GnRHa/hMG/hCG行促排卵治疗,阴道B超检测排卵,结果是OGTT后120min的胰岛素水平与治疗结局关系最密切,是PCOS促排卵失败的重要原因,但它的水平不是越低越好,而是在48.7~68.9mIU/L时可取得最大排卵率。因此,当OGTT后120min胰岛素水平较高(当120min胰岛素 $\leq$ 68.9mIU/L时,

排卵率为86.9%,而 $\geq$ 68.9mIU/L时,排卵率为61.9%, $P<0.05$ )时,也许可以通过降低胰岛素水平,或用促使胰岛素敏感性增强的药物治疗之后,再用促排卵治疗,可能会提高PCOS的排卵率。

### 五、多囊卵巢综合征治疗的进展

#### (一) 促排卵治疗

随着对PCOS研究的深入,高分辨超声广泛应用于卵巢形态的检查以及助孕技术的进步,研究者们能对人类不同发育阶段的卵泡微环境的自分泌、旁分泌调控物质进行研究,促排卵方案也随着有所改善,排卵率有所提高,而卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)及多胎率有所下降。

##### 1. 氯米芬(clomiphene citrate, CC)

自20世纪60年代以来,氯米芬一直是PCOS患者促排卵治疗的首选方案。其用法简单,口服不需B超监测排卵是其优点。

##### 2. 来曲唑

是非甾体类芳香化酶抑制剂,主要用于乳腺癌的药物治疗。近年来有报道其应用于促排卵治疗对子宫内膜无负面影响,有良好的排卵率和妊娠率。

##### 3. 尿促性素(hMG)和提纯的卵泡刺激素(纯FSH)

hMG是从尿中提取,含有FSH和LH,其应用已超过30年。近年来基因重组FSH(recFSH)的诞生,使PCOS患者促排卵治疗更加合理。由于PCOS患者内源性LH水平较高,因此单纯用FSH促进卵泡发育似乎更符合生理情况。纯FSH目前已广泛用于PCOS患者的促排卵治疗。

##### 4. 二甲双胍

可增加胰岛素敏感性,单独应用可使部分PCOS患者月经来潮、排卵和妊娠,如与其他促排卵药合并应用可增加排卵率,并可改善全身情况,降低胰岛素水平和雄激素水平。

##### 5. 生长激素在多囊卵巢综合征中的促排卵作用

生长激素(growth hormone, GH)为促代谢激素,调节糖、蛋白质、脂肪的代谢。而胰岛素样生长因子(IGF)在GH作用下,主要在肝合成和分泌,对垂体GH分泌起负反馈调节作用。卵巢是GH的靶器官之一。

2001年王颖等对130例PCOS患者和107例正