

参 考 文 献

[1] Iwabuchi J, Wako S, Tanaka T, et al. Analysis of the p450 aromatase gene expression in the Xenopus brain and gonad [J]. Steroid Biochem Mol Biol, 2007, 107 (3-5): 149-155.

[2] Carreau S, Bourguiba S, Lambard S, et al. Reproductive system: aromatase and estrogens [J]. Mol Cell Endocrinol, 2002, 193 (1-2): 137-143.

[3] Vincent H, Helene B, Herve M, et al. Differential Regulation of Two 3' End Variants of P450 Aromatase Transcripts and of a New Truncated Aromatase Protein in Rabbit Preovulatory Granulosa Cells [J]. Endocrinology, 2003, 144 (11): 4790-4798.

[4] Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, et al. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study [J]. Fertil Steril, 2004, 81 (2): 290-296.

[5] Harlow CR, Bradshaw AC, Rae MT, et al. Oestrogen formation and connective tissue growth factor expression in rat granulosa cells [J]. Endocrinology, 2007, 192 (1): 41-52.

[6] Klinghoffer RA, Muetting-Nelsen PF, Faerman A, et al. The two PDGF receptors maintain conserved signaling in vivo despite divergent embryological functions [J]. Mol Cell, 2001, 7 (2): 343-354.

[7] Srianni R, Chimento A, Malirindi R, et al. Insulin-like growth factor-1, regulating aromatase expression through steroidogenic factor-1, supports estrogen-dependent tumor Leydig cell proliferation [J]. Cancer Res, 2007, 67 (17): 8368-8377.

[8] Ghersevich S, Poutanen M, Tapanainen J, et al. Hormonal regulation of rat 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in cultured rat granulosa cells: effects of recombinant follicle-stimulating hormone, estrogens, androgens, and epidermal growth factor [J]. Endocrinology, 1994, 135 (5): 1963-1971.

[9] Lorenzo PL, Liu IK, Illera JC, et al. Influence of epidermal growth factor on mammalian oocyte maturation via tyrosine-kinase pathway [J]. J Physiol Biochem, 2001, 57 (1): 15-22.

[10] Lambard S, Galeraud-Denis I, Bouraima H, et al. Expression of aromatase

in human ejaculated spermatozoa: a putative marker of motility [J]. Mol Hum Reprod, 2003, 9 (3): 117-124.

[11] Arlt W. Dehydroepiandrosterone replacement therapy [J]. Semin Reprod Med, 2004, 22 (4): 379-388.

[12] Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation [J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 192 (2): 381-386.

[13] Stocco C, Kwintkiewicz J, Cai Z. Identification of regulatory elements in the Cyp19 proximal promoter in rat luteal cells [J]. Mol Endocrinol, 2007, 39 (4): 211-221.

[14] Kafali H, Iriadam M, Ozardl I, et al. Letrozole-induced polycystic ovaries in the rat: a new model for cystic ovarian disease [J]. Arch Med Res, 2004, 35 (2): 103-108.

[15] Deshpande RR, Chang MY, Chapman JC, et al. Alteration of cytokine production in follicular cystic ovaries induced in mice by neonatal estradiol injection [J]. Am J Reprod Immunol, 2000, 44 (2): 80-88.

[16] Auvray P, Nativelle C, Bureau R, et al. Study of substrate specificity of human aromatase by site directed mutagenesis [J]. Eur J Biochem, 2002, 269 (5): 1393-1405.

[17] Franks S, Mason H, White D, et al. Etiology of anovulation in polycystic ovary syndrome [J]. Steroids, 1998, 63 (5-6): 306-307.

[18] la Marca A, Morgante G, Palumbo M, et al. Insulin-lowering treatment reduces aromatase activity in response to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2002, 78 (6): 1234-1239.

[19] Barroso G, Menocal G, Felix H, et al. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate as adjuvants to recombinant follicle-stimulating hormone in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective, randomized, blinded clinical trial [J]. Fertil Steril, 2006, 86 (5): 1428-1431.

[20] Hughes C, Elgasm M, Layfield R, et al. Genomic and post-genomic approaches to polycystic ovary syndrome-progress so far: Mini Review [J]. Hum Reprod, 2006, 21 (11): 2766-2775.

## 青春期多囊卵巢综合征及其代谢特征

南京医科大学第一附属医院临床生殖医学中心 (210029) 李 梅综述 刘嘉茵 崔毓桂审校

**摘 要** 多囊卵巢综合征是育龄妇女中常见的内分泌和代谢紊乱性疾病,以持续性无排卵和高雄激素血症为基本特征。近年许多研究发现,多囊卵巢综合征越来越多地发生于青春期女性中,除对青少年的生活质量产生不利影响,还包括一系列不断增加的并发症,如不孕症、高胰岛素血症以及相关的 2 型糖尿病、血脂代谢障碍及心血管疾病等。早期识别青春期多囊卵巢综合征,有利于及时纠正,阻断其内分泌紊乱,防止近期及远期并发症的发生。

**关键词** 多囊卵巢综合征 青春期 代谢综合征

多囊卵巢综合征 (PCOS) 是一种起病多因性、临床表现高度多态性的内分泌紊乱疾病。其在育龄妇女中的发病率约为 5%~10%,青少年中 PCOS 的发病率目前尚无明确数据。近年来,许多学者发现 PCOS 的发病可追溯到青春期,育龄期 PCOS 可能是青春期 PCOS 的延续。但是由于青春期发育过程中生理性不规则排卵、高雄激素血症及多囊卵巢的形态学特点与 PCOS 的临床特征十分相似,常使青春期 PCOS 不易及时发现,造成诊断和治疗的延误。本

文就青春期 PCOS 的临床及内分泌代谢特点进行综述,着重强调如何早期识别青少年中的 PCOS。

### 青春期 PCOS 的临床特征

过去一直认为,PCOS 是一个发生于育龄期的内分泌紊乱性疾病,但是近年研究表明 PCOS 最初表现为出生时的小于胎龄儿,到儿童时期,低出生体重 (LBW) 儿出现快速生长,导致肥胖的发生及阴毛初现提前 (PP); 不排卵及高雄激素血症是其青少年时期的主要特点,同时代谢紊乱及心血管疾病的发病率增加。

## 一、LBW

近年许多学者提出 LBW 与 PCOS 相关。胎儿的生长调控肾上腺皮质机能初现, LBW 带来的随后的快速生长导致了肾上腺皮质机能初现提前, 从而造成循环中的硫酸脱氢表雄酮 (DHEAS) 增高, 升高的雄激素可能启动了 PCOS 中下丘脑-垂体-卵巢轴功能的改变<sup>[1]</sup>。研究结果显示, LBW 儿与正常出生体质量儿相比, 前者胰岛素敏感性降低, 2 型糖尿病和心血管疾病的发病率增高<sup>[2]</sup>。LBW 儿成年后的排卵率也明显降低<sup>[3]</sup>。由此可见, 出生时低体质量可能最早提示 PCOS 的发生。虽然还不能把其作为青少年 PCOS 的一个诊断标准, 但是出生时的低体质量可能是发生 PCOS 的最早危险因子。

## 二、PP

PP 是指在 8 岁之前耻骨联合区出现毛发生长, 是青少年发生 PCOS 的早期征象之一。Ibanez 等将 33 例非肥胖的有 PP 及 LBW (2.7 kg) 的青春前期女孩 (平均年龄 8 岁) 与 24 例对照组成员相比较, 发现前者孕酮、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、甘油三酯及总脂肪和腹部的脂肪量均增高, 而高密度脂蛋白 (HDL)、性激素结合球蛋白、瘦素及胰岛素敏感性均降低。以上这些异常的变化均与 PCOS 初期的特点相吻合。最近又有研究发现<sup>[4]</sup>二甲双胍能够阻断 PP 的女孩发展为 PCOS, 进一步说明了 PP 女性中存在的胰岛素抵抗 (IR)。

## 三、月经稀发

青春期阶段下丘脑-垂体系统对雌激素正反馈调节尚存在缺陷, 正常青春少女也易出现月经不规则, 但是 Homburg 等<sup>[5]</sup>认为月经初潮后 1 年发生的月经稀发并非是短暂的生理过程, 而恰是 PCOS 早期的表现, 尤其是体质量超重并且伴有多毛和痤疮的女孩。在 15 岁时出现月经稀发的少女, 大多数到 18 岁时仍然月经稀少<sup>[6]</sup>。此外, 对月经稀发伴肥胖的女孩黄体生成激素 (LH) 分泌模式的研究结果表明, 月经稀发女孩 LH 脉冲频率与青春期 PCOS 的 LH 分泌极其相似, 而与正常青春少女的 LH 分泌截然不同<sup>[7]</sup>。因此, 有学者提出将月经初潮后两年出现持续月经过少作为青春期 PCOS 的诊断标准之一<sup>[8]</sup>。

## 四、多毛、痤疮或男性秃顶

多毛、痤疮或男性秃顶为高雄激素血症的表现, 发生在 66% 的 PCOS 患者中<sup>[9]</sup>, 提示青春期 PCOS 患者潜在的代谢异常。通常在青春期或青春期后出现面部毛发的增多, 最初毛发淡而细, 在持续雄激素的作用下, 毛发逐渐变得多、黑、硬。随着

持续性雄激素分泌, 在耻骨联合区、腹部和胸部都出现大量的毛发。在青少年中多毛最主要的原因因为 PCOS, 但是如果是在几个月内出现快速的毛发生长则应该考虑到产生雄激素的肿瘤。其他一些高雄激素的症状包括炎症/囊肿性痤疮、痤疮皮脂溢出、男性秃顶或头发稀少。以上这些高雄激素血症的症状和体征不一定在青春期都表现出来, 没有这些症状不能排除 PCOS。

## 五、肥胖

肥胖也是 PCOS 常见的临床表现, 青少年 PCOS 患者中肥胖的发生率为 54%<sup>[10]</sup>, 常表现为男性肥胖 (腰臀比 > 0.85)。青春期 PCOS 的肥胖增加了糖耐量受损 (IGT) 的危险, 研究发现, IGT 在超重或肥胖的青少年 PCOS 中超过 30%<sup>[11]</sup>。此外, 肥胖的女孩血睾酮水平明显升高<sup>[12]</sup>。肥胖 PCOS 与非肥胖 PCOS 患者相比, 前者血管平滑肌的功能明显降低, 说明肥胖和 IR 造成了血管功能紊乱等并发症的发生<sup>[13]</sup>。最近 Littlejohn 等<sup>[14]</sup>发现, 青春期前难治性的肥胖和严重的 IR 综合征相关, 预示着青春期 PCOS 的发生。

## 六、超声下卵巢形态的改变

2003 年的鹿特丹会议确立 PCOS 的超声诊断标准为每个卵巢内有 12 个直径在 2-9 mm 的卵泡, 伴或不伴卵巢增大 ( $< 10 \text{ cm}^3$ )。但是在青春期女性中多囊卵巢的形态不能作为诊断 PCOS 的唯一标准, 多囊卵巢要与正常青少年的多卵泡卵巢 (MFO) 相鉴别, MFO 的卵泡数量为 6-10 个, 直径 4-10 mm, 卵巢基质回声正常, 总体积较小。随着日后排卵的发生, 小卵泡会日渐减少, 而青春期 PCOS 患者超声下可见卵巢多个卵泡, 间质回声增强及体积增大 ( $< 10 \text{ mL}$ )。除卵巢体积和卵泡数目外, Fulghesu 等<sup>[15]</sup>发现利用最大切面卵巢间质与卵巢总面积之比  $> 0.34$  作为 PCOS 的诊断指标, 敏感性和特异性均可达到 100%, 可区别 PCOS、多滤泡卵巢及正常人卵巢。最后要注意的是青春期 PCOS 患者多为未婚少女, 不适合进行阴道超声检查, 经直肠超声可作为一种很好地替代方法, 直肠超声可以提高多囊卵巢的检出率。

## 内分泌及代谢异常

### 一、IR、高胰岛素血症及 IGT

尽管高胰岛素血症不是 PCOS 的诊断标准, 但是其在 PCOS 的发生中起重要的作用。IR 引起的高胰岛素血症通过直接刺激卵巢上的胰岛素受体或通过胰岛素样生长因子-1 受体相互作用促进雄激素的产生, 高胰岛素血症及高雄激素血症是 PCOS 发病中两个关键因素。通过高胰岛素-正常血糖钳夹

试验比较青春期 PCOS 的肥胖患者与身体组成及内脏脂肪相匹配的对照组,发现青少年 PCOS 患者胰岛素的敏感性降低 50%,在胰岛素分泌的最初阶段代偿性地升高 1.5 倍,说明青春期 PCOS 的 IR 及高胰岛素血症为 PCOS 患者内在的代谢特点。虽然正常青春期少女也会出现生理性的 IR,但是糖耐量试验基本正常,而青春期 PCOS 患者不仅有 IR,多数还存在糖耐量异常<sup>[6]</sup>。因此,在青春期 PCOS 患者中应进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),及时发现糖耐量异常和 IR,从而早期干预青春期 PCOS 患者 2 型糖尿病和心血管疾病的发生。

## 二、代谢综合征 (MS)

除了 IR、高胰岛素血症及 IGT 外,青春期 PCOS 患者 MS 的发病风险增加。MS 又称 IR 综合征或 X 综合征,包括了一组致动脉粥样硬化的症候群:高胰岛素血症、IR、糖耐量减退、2 型糖尿病、中心性肥胖、高脂血症、高血压、高尿酸血症、高凝状态、脂肪肝和冠心病等。研究发现,成人 PCOS 妇女 MS 的发病率为 33%~47%,而在体质指数 (BMI) 大于第 95 个百分位数的青少年 PCOS 者中,MS 的发病率增加到 63%<sup>[7]</sup>。这些数据表明,青少年 PCOS 患者 MS 的发病率较高。目前认为 IR 和高胰岛素血症是发生 MS 最主要的病因。

## 三、血脂障碍及心血管功能紊乱

血脂障碍是 PCOS 代谢紊乱中一个主要的方面。在 PCOS 患者中低密度脂蛋白 (LDL) 极低密度脂蛋白升高, HDL 降低,胆固醇升高<sup>[8]</sup>。PCOS 患者的高胰岛素血症和异常脂质血症长期损害人体动脉系统,使动脉血管的硬度和血管内皮的功能异常,最终导致发生心血管疾病的危险性增加<sup>[9]</sup>。研究显示,PCOS 妇女冠状动脉硬化的发病率是对照组的 3 倍<sup>[20]</sup>,心脏局部缺血性疾病和心肌梗塞的发病率是对照组的 7.4 倍<sup>[8]</sup>。所以,对于 PCOS 患者,青春期进行一些干预措施可能会改善其脂质代谢情况,降低或避免心血管疾病的发生。

PCOS 是一种常见的妇科内分泌疾病,以雄激素过多、慢性不排卵及 IR 为主要的临床特征。目前研究发现 PCOS 多发生于青春期,因此,正确地认识青春期 PCOS 的临床及内分泌代谢特征,有助于对该疾病做出早期诊断和治疗,从而有效地防止一系列并发症的发生。LBW 儿引起快速生长及 PP 初步提示青春期 PCOS; 月经初潮 2 年后出现月经稀发加上临床高雄激素的症状和体征应该进一步考虑发生 PCOS 的可能,尤其是伴有肥胖的女孩,最终的确

诊还包括家族史的调查、恰当的实验室检查及排除其他一些与 PCOS 临床表现相关的疾病。

## 参 考 文 献

- [1] Chang RJ, Coffler MS. Polycystic Ovary Syndrome: Early detection in the adolescent [J]. Clin Obstet Gynecol, 2007, 50 (1): 178-187.
- [2] Arends NJ, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA) [J]. Clin Endocrinol, 2005, 62 (1): 44-50.
- [3] Ibanez L, Potau N, Ferrer A, et al. Reduced ovulation rate in adolescent girls Born small for gestational age [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87 (7): 3391-3393.
- [4] Ibanez L, Ong K, Valls C. Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth, and augments adult height: a randomized study in low-birth-weight girls with early-normal onset of puberty [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91 (8): 2888-2891.
- [5] Homburg R, Lambalk CB. Polycystic ovary syndrome in adolescence: a therapeutic conundrum [J]. Hum Reprod, 2004, 19 (5): 1039-1042.
- [6] van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, et al. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years [J]. Hum Reprod, 2004, 19 (2): 383-392.
- [7] Yoo RY, Dewan A, Basu R, et al. Common alterations of increased LH pulse frequency in obese oligomenorrhoeic girls without hyperandrogenism and age- and weight-matched girls with adolescent PCOS [J]. Fertil Steril, 2006, 85 (4): 1049-1056.
- [8] Trimeche S, Thuan Dit Dieudonne JF, Jeandel C, et al. Polycystic ovary syndrome in pubertal period: clinical, biological, metabolic and genetic polymorphism [J]. Gynecol Obstet Fertil, 2004, 32 (1): 3-17.
- [9] Warren-Ulanch J, Arslanian S. Treatment of PCOS in adolescence [J]. Best Prac Res Clin Endocrinol Metab, 2006, 20 (2): 311-330.
- [10] Trent M, Austin SB, Rich M, et al. Overweight status of adolescent girls with polycystic ovary syndrome: body mass index as mediator of quality of life [J]. Ambul Pediatr, 2005, 5 (2): 107-111.
- [11] Hoeger KM. Obesity and Lifestyle Management in Polycystic Ovary Syndrome [J]. Clin Obstet Gynecol, 2007, 50 (1): 277-294.
- [12] Reinehr T, de Sousa G, Roth CL, et al. Androgens before and after weight loss in obese children [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90 (10): 5588-5595.
- [13] Dokras A, Jagasia DH, Maifeld M. Obesity and insulin resistance but not hyperandrogenism mediates vascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2006, 86 (6): 1702-1709.
- [14] Littlejohn EE, Weiss RE, Eeplewski D. Intractable early childhood obesity as the initial sign of insulin resistant hyperinsulinism and precursor of polycystic ovary syndrome [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2007, 20 (1): 41-51.
- [15] Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C, et al. A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the ovarian stroma/total area ratio [J]. Fertil Steril, 2001, 76 (2): 326-331.
- [16] Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, et al. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87 (3): 1017-1023.
- [17] Essah PA, Wickham EP, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome [J]. Clin Obstet Gynecol, 2007, 50 (1): 205-225.
- [18] Yilmaz M, Biri A, Bukan N, et al. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome [J]. Gynecol Endocrinol, 2005, 20 (5): 258-263.
- [19] Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90 (10): 5711-5716.
- [20] Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, et al. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88 (6): 2562-2568.