

[2] Segal KR, Dunaif A. Resting metabolic rate and postprandial thermogenesis in polycystic ovarian syndrome [J]. *Int J Obes*, 1990, 14: 559-567.

[3] van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, et al. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle pattern [J]. *Fertil Steril*, 2000, 74: 49-58.

[4] Mastorakos G, Lambrinoudaki I, Creatsas G. Polycystic ovary syndrome in adolescents: current and future treatment options [J]. *Paediatr Drugs*, 2006, 8: 311-318.

(2007 - 05 - 20收稿)

文章编号: 1005 - 2216(2007)09 - 0669 - 03

多囊卵巢综合征的高雄激素血症及其治疗

徐蓓, 朱桂金

中图分类号: R71 文献标志码: A

据统计, 65% ~ 85%的高雄激素血症患者为多囊卵巢综合征(PCOS)患者^[1]。高雄激素血症在PCOS的发病过程中起到了重要作用。一方面, 卵巢内高雄激素浓度抑制卵泡成熟, 不能发育成优势卵泡, 从而导致多个闭锁卵泡, 使卵巢呈多囊性改变(PCO); 另一方面, 由于雄激素增多造成的下丘脑-垂体-促性腺激素轴功能紊乱, 以及增高的胰岛素的直接刺激, 促使PCOS患者黄体生成激素(LH)增高, 增高的LH又促进卵巢和肾上腺分泌雄激素, 从而形成了一个雄激素过多, 持续无排卵的恶性循环。

1 PCOS高雄激素血症的评价

高雄激素血症在PCOS的诊断中一直占据重要地位。在欧洲, PCOS诊断标准为卵巢形态学改变合并月经紊乱(月经稀发、闭经等)和(或)高雄激素的体征(多毛、痤疮等)。在北美, 1990年美国国立卫生研究院(NIH)举办的PCOS会议提出其诊断标准为高雄激素的生化证据合并卵巢功能紊乱, 高雄激素在PCOS的诊断中必不可缺。而日本妇产科学家注意到与欧美人相比, 日本女性PCOS患者多毛、肥胖等高雄激素临床症状出现率低。因此, 在日本, 临床症状有月经异常, 内分泌检查LH分泌增高, 卵巢超声检查有多囊改变者即可诊断为PCOS, 高雄激素血症并不作

为诊断PCOS的标准之一。2003年在鹿特丹由美国生殖医学学会和欧洲人类生殖与胚胎学会(ASRM/ESHRE)主办的1次PCOS协调会上, 专家们达成共识的PCOS诊断标准如下: (1)排卵稀发或不排卵。(2)有高雄激素血症的临床和生化特征。(3)检查有多囊性卵巢。如果妇女有以上3项中的2项即可诊断为PCOS^[2]。根据该诊断标准, 本中心的资料提示, 多囊卵巢(PCO)和月经稀发为PCOS的主要特征。其内分泌异常以LH/卵泡刺激素(FSH) 2为主, 占59%, 而高雄激素血症仅占PCOS的21.2%, 明显低于欧美水平(50% ~ 70%), 可能与种族差异有关^[3]。

2 PCOS高雄激素血症的诊断

2.1 病史和临床表现 与分泌雄激素肿瘤和肾上腺皮质增生症相比, PCOS患者其雄激素症状的进展往往比较慢。其临床表现为多毛、肥胖(BMI > 25)、痤疮、油性皮肤、黑棘皮症, 出现男子第二性征等。多毛为评价高雄激素血症的最主要临床表现, 但由于多毛的测定往往比较主观, 而且存在显著的种族差异(亚洲妇女少见, 发生率 < 1%), 给其临床诊断带来一定困难。目前, 多毛的诊断主要采用Ferriman-Gallwey评分标准。

PCOS的高雄激素血症对排卵功能的影响则因人而异, 可表现为月经周期延长, 排卵稀发, 或月经周期缩短, 功能失调性子宫出血, 黄体功能不足。部分患者可出现代谢紊乱, 表现为胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症。因此, 糖耐量异常、妊娠期糖尿病(GDM)、非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)和心血管疾病(CVD)的发病风险增加^[1]。

2.2 生化测定 相当一部分患者并未明显表现出雄激素异常, 其可能原因在于: (1)雄激素种类繁多。(2)正常人群变异比较大, 目前其正常值范围尚未达到统一的标准。(3)未考虑年龄和体重的影响。(4)各地区测定方法及其准确度各异。(5)雄激素易受性激素的抑制等。

目前认为, 血清游离睾酮(T)或其指数测定是评价高雄激素血症最灵敏的方法。但直接测定血清游离T水平并不可靠, 推荐的方法有平衡透析法, 通过测定性激素结合球蛋白(SHBG)和总T水平间接计算法或硫酸盐沉淀法^[2]。其他雄激素如雄烯二酮(A)、脱氢表雄酮(DHEA)和硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)的测定对于这部分患者而言则价值有限。

由于口服避孕药可影响血清总T和17羟孕酮的水平, 因此, 应在停药后3个月测定^[4]。

2.3 PCOS高雄激素血症的鉴别诊断

2.3.1 库欣综合征 系肾上腺皮质功能亢进导致的皮质醇及其中间产物雄激素的过量分泌。典型表现有满月脸、水牛背、向心性肥胖。其血浆皮质醇正常的昼夜节律消失, 尿游离皮质醇增高, 如果超过正常值范围上限2倍, 应考虑库欣综合征。小剂量地塞米松抑制试验是筛选本病的简单方法。

2.3.2 先天性肾上腺皮质增生(CAH) 为常染色体隐性

作者单位: 华中科技大学同济医学院附属同济医院生殖中心, 湖北 武汉 430030

E-mail: bei_bei81@126.com



遗传病。多为肾上腺合成皮质醇的必需酶—21羟化酶缺乏,造成酶前代谢产物 17 羟孕酮、17 羟孕烯醇酮及其代谢产物孕三醇堆积,雄激素分泌增多,引起多毛、痤疮、月经稀发或闭经。其血清 T 和 A 水平升高,血清皮质醇水平多正常,17 羟孕酮明显升高 ($>6.06\text{nmol/L}$),促肾上腺皮质激素 (ACTH) 兴奋试验异常。

2.3.3 卵泡膜细胞增生症 卵泡膜细胞增生症是组织病理学的诊断,在卵巢间质中可见弥漫性的黄素化卵泡膜细胞小岛。许多患者表现为雄激素高,而 LH 和 FSH 水平低,往往出现严重的雄性化特征。

2.3.4 卵巢男性化肿瘤 表现为明显的男性化、闭经和不孕。血清 T 和 A 明显升高 ($T > 6.94\mu\text{mol/L}$, $A > 20.82\text{nmol/L}$),且大多数肿瘤分泌雄激素不受 ACTH 及促性腺激素 (Gn) 的调节。盆腔超声及 CT 或 MR 检查可协助诊断。

2.3.5 肾上腺肿瘤 肾上腺皮质的良性和恶性肿瘤均可导致雄激素增多, DHEA-S 水平常超过 $20.8\mu\text{mol/L}$ 且不受垂体 ACTH 的控制,也不受外源性糖皮质激素的抑制。CT 或 MR 检查对肾上腺肿瘤很敏感,可定位并显示出肾上腺病变。

3 PCOS 高雄激素血症的治疗

对于多毛患者,推荐抗雄激素治疗及机械性脱毛,单独使用激素治疗可使毛发生长减慢,色素沉着减轻,但并没有逆转作用。高雄激素血症一经诊断则应立即治疗,以免症状加重。

3.1 改变生活方式 改变生活方式可有效地改善胰岛素抵抗,恢复正常的促性腺激素和雄激素代谢 (包括 P450 和 17 羟化酶活性)。此外,减肥还可以减轻痤疮、黑棘皮症的发生,使月经周期规律。许多临床研究发现,改变生活方式可通过降低游离雄激素和胰岛素水平,恢复正常的排卵功能,改善脂质代谢。

3.2 激素治疗

3.2.1 口服避孕药 口服避孕药的作用机制:减少 LH 分泌,抑制卵巢雄激素产生,增加肝脏生成 SHBG,从而减少血清雄激素水平。口服避孕药中的孕激素成分对子宫内膜具有保护效应,经证实,避孕药可明显减少子宫内膜癌的风险。研究表明,口服避孕药能有效地减轻多毛和痤疮等高雄激素的体征,使月经周期规律。

达英-35 是临床治疗 PCOS 高雄激素血症的首选药物,其主要成分醋酸环孕酮能竞争性结合雄激素受体而发挥抗雄激素作用,并具有类孕激素样作用,起到抑制 LH 和雄激素的产生,增加肝脏对雄激素的清除作用。研究显示,在诱发排卵前对雄激素水平增高的患者给予达英-35 治疗,可明显改善患者对促排卵的反应性。另有报道显示,结合氯米芬或 FSH 治疗,达英-35 可获得比安体舒通和地塞米松更高的排卵率和妊娠率。

3.2.2 抗雄激素制剂 主要包括安体舒通、氟他米特、酮康唑、非那司提。安体舒通作为一种醛固酮受体拮抗剂,常

用于高血压的治疗。其抗雄激素的作用主要在于竞争性结合雄激素受体和抑制雄激素的合成。研究显示,安体舒通可减轻近 40% 的多毛发生,单独使用其有效率可达 50%,并可使患者恢复正常排卵。其给药采取递增方案,起始剂量为 25mg/d ,后在 3 周内逐步递增至 $100\sim 200\text{mg/d}$ 。最常见的并发症为月经异常。因此,应与口服避孕药联合治疗。其它副作用为高血压、多尿和高血钾,服药过程中应注意检测血钾。

氟他米特是雄激素受体抑制剂,通过抑制 17,20 侧链酶活性,减少雄激素合成,促使雄激素失活。临床研究发现,氟他米特可减少 PCOS 患者游离雄激素和总雄激素,治疗多毛可达到与螺内酯类似的效果,并可使月经周期规律。但并不能改善脂质代谢,降低胰岛素抵抗。

酮康唑通过抑制糖皮质激素生成,降低血清雄激素、硫酸脱氢表雄酮、雄烯二酮和 LH 水平。研究显示,与氯米芬联合治疗,可促进单卵泡发育,提高妊娠率。但也有一些研究显示,联合酮康唑和氯米芬诱发排卵,对于氯米芬抵抗的患者并无明显益处。此外,动物研究显示其具有肝脏毒性、胚胎毒性和致畸作用^[5]。

非那司提作为一种 5 还原酶抑制剂,最初用来治疗良性前列腺增生,通过抑制雄激素转化为双氢睾酮,从而减轻 PCOS 患者雄性化症状。

需要注意的是,抗雄激素制剂有潜在的致畸作用,因此不主张用于有妊娠要求的 PCOS 患者。由于其理论上可增加男性胎儿女性化的风险,妊娠期妇女禁用^[6]。

3.2.3 双胍类 二甲双胍为一种双胍类降糖药,新近也用于 PCOS 的治疗。它通过抑制肝糖原合成,增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用,抑制糖异生和糖原分解,从而改善糖代谢降低体重 (对血糖正常者无降糖作用),长期使用可降低胰岛素抵抗,对于 PCOS 患者可直接抑制卵泡膜细胞和肾上腺的雄激素分泌,并促进 SHBG 的合成,从而间接降低 LH 和雄激素水平,还有助于降低 17 羟孕酮水平。其最常见的副作用是胃肠道症状。因此,推荐首先给予小剂量治疗 (500mg/d),后逐步增量至每次 500mg ,1 日 3 次或每次 850mg ,1 日 2 次。对二甲双胍临床研究的综合评价提示,其治疗 PCOS 的优势主要集中在以下几个方面: (1) 纠正 PCOS 的代谢和内分泌紊乱。 (2) 恢复正常排卵功能,减少卵巢过激和多胎妊娠的风险。 (3) 减少 GDM、NADD 和 CVD 的发病风险^[1]。需要指出的是,虽然目前的研究较为支持二甲双胍在 PCOS 中的应用,但是关于该类药物在 PCOS 的应用过程中有患者的选择问题,风险性和并发症等方面仍缺乏综合性的研究结果。

3.2.4 长效 GnRH 类似物 对于传统治疗无效的高雄激素血症患者可采用长效 GnRH 激动剂以抑制下丘脑-垂体-卵巢轴功能。副作用包括潮热、阴道干燥、骨质疏松等。与口服避孕药结合治疗,不仅可减少这些低雌激素状态引起的并发症,还可以刺激 SHBG 分泌,降低游离雄激素水平。

3.2.5 糖皮质激素 尽管肾上腺来源的 DHEA 和 DHEA-S

其雄激素活性弱,但可代谢为雌激素或活性强的雄激素。糖皮质激素可通过抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴活性,减少 DHEA 的产生。研究显示,对于氯米芬抵抗的 PCOS 患者,辅以地塞米松治疗可诱发排卵,其给药方式为 0.25mg/d,夜间用药。

3.3 监测 每隔 3~6个月检测雄激素水平。如果 3个月内总的雄激素水平没能得以抑制,则需考虑隐匿性赘生物的存在。如果总 SHBG 或游离雄激素水平不能完全恢复正常,那么则需增加口服避孕药中的雌激素含量。一旦雄激素和 SHBG 完全恢复正常,则无需对雄激素水平进行长期持续的检测。

参考文献

- [1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The evaluation and treatment of androgen excess[J]. Fertil Steril, 2006, 86(5 Suppl): S241-S247.
- [2] The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2004, 81(1): 19-25.
- [3] 徐蓓,朱桂金.月经稀发不孕患者 256例临床分析[J].中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(11): 837-838.
- [4] Michael T, Sheehan MD. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management[J]. Clin Med Res, 2004, 2(1): 13-27.
- [5] Diamanti-Kandarakis E, Papailiou J, Palimeri S. Hyperandrogenemia: pathophysiology and its role in ovulatory dysfunction in PCOS[J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2006, 3(Suppl 1): 198-204.
- [6] Krysiak R, Okopien B, Gdula-Dymek A, et al Update on the management of polycystic ovary syndrome[J]. Pharmacol Rep, 2006, 58(5): 614-625.

(2007-04-20收稿)

文章编号: 1005-2216(2007)09-0671-02

多囊卵巢综合征患者子宫内膜异常增生的诊治

彭红梅,姚元庆

中图分类号: R71 文献标志码: A

多囊卵巢综合征(PCOS)是最常见的一类生殖内分泌异常,生育期女性发病率约为 4%~12%。主要临床表现

包括:月经不规律、闭经、高雄激素血症、稀发排卵或不排卵、不孕,其中 75%病例有胰岛素抵抗、高胰岛素血症,50%病例黄体生成激素(LH)升高^[1]。临床上 PCOS 患者需要妇科医生解决的主要问题是月经不调、不孕,远期的主要不良后果是子宫内膜增生、子宫内膜癌等。PCOS 患者不排卵、稀发排卵往往持续存在。因此,在整个生育期、围绝经期、绝经后均须密切关注子宫内膜的变化,防治子宫内膜增生。

1 子宫内膜周期性变化及 PCOS 患者子宫内膜变化特点

人类子宫内膜是激素依赖组织,其细胞组分、组织生长、修复均受循环血中激素水平的调节。在卵泡期,随着雌二醇(E₂)水平升高,子宫内膜细胞增殖、组织生长,内膜厚度由月经后大约 2mm,逐渐至排卵前的 10~12mm。基因表达谱研究显示,卵泡期子宫内膜主要表现为 DNA 复制、细胞增殖、组织修复。排卵后,在孕酮作用下,子宫内膜发生一系列变化,包括细胞增殖、DNA 合成和细胞有丝分裂等活性均受抑制,细胞分化;同时,在泌乳素、胰岛素样生长因子、胰岛素样生长因子结合蛋白、松弛素等的作用下细胞骨架发生变化,间质细胞蜕膜化,为着床作准备^[2]。在 PCOS 患者,子宫内膜雄激素受体(AR)、雌激素受体(ER)、ER 的表达较正常女性明显升高,提示 PCOS 患者子宫内膜对皮质醇激素敏感性高^[3]。由于 PCOS 患者不排卵,血中雌激素增高,长期作用于子宫内膜,使其持续生长,易发生子宫内膜增生和子宫内膜癌。研究显示,在未接受治疗的 PCOS 患者,子宫内膜增生的发生率高达 35%,子宫内膜癌的发生率则达 8%^[4]。子宫内膜癌的高危因素除了肥胖和 2 型糖尿病外,PCOS 是另一个重要的危险因素,而所有这些因素似乎均与高胰岛素血症有关。

2 子宫内膜增生的病理特点

子宫内膜增生(endometrial hyperplasia)在临床上以月经周期紊乱为特点。大体病理表现为子宫内膜增厚 3~12mm 不等,少数可到 20mm,大部分表面光滑,有的高低不平,伴有息肉形成,常有出血、水肿。在组织学上内膜腺体与间质混合增生变化,表现为结构与细胞学上异性性各不相同的形态学变化,是介于正常增殖期子宫内膜与分化良好的子宫内膜癌之间的一组病变。分为单纯性增生、复杂性增生、不典型增生等类型^[5]。

3 PCOS 患者子宫内膜增生的诊断

PCOS 患者初潮年龄正常,但往往自初潮开始月经稀发,有反复阴道不规则流血史,也有部分病人开始时月经正常,逐渐出现月经间期延长、闭经。PCOS 患者常因月经不正常、不孕就诊,采集详细病史和月经史至关重要。阴道超声检查对宫腔占位病变、子宫内膜厚度等有独特的优势,可以为 PCOS 患者子宫内膜异常的诊断提供线索。PCOS 患者子宫内膜增生的确诊必须依靠子宫内膜的病理检查。这

作者单位:解放军总医院妇产科,北京 100853

通讯作者:姚元庆, E-mail: yqyao@hotmail.com