

综述与讲座

文章编号: 1005 - 2216(2007)01 - 0070 - 03

多囊卵巢综合征内分泌与子宫内膜病变的研究进展

刘 苑 综述,冯玉昆 审校

中图分类号: R71 文献标志码: A

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是常见的与女性生殖和代谢有关的内分泌障碍性疾病, 是引起无排卵性不孕的主要原因。目前的研究发现, 即使对 PCOS 患者进行促排卵治疗, 妊娠率仍然相当低。因此, 不孕的因素除了慢性不排卵, 还与子宫内膜局部环境的改变有关。

各种内分泌激素通过与其相应受体结合将信号转入细胞而发挥相应作用, 而子宫作为靶器官之一其内膜的生长受到各种因素的影响。与正常子宫内膜相比, PCOS 患者由于慢性持续无排卵, 卵巢分泌的激素失去正常周期性变化, 受持续雌激素影响子宫内膜长时间停留在增生期可导致内膜增生过长、分泌反应不良甚至不典型增生等, 患者不但表现出月经周期延长、闭经, 还表现出月经中期点滴出血等。目前对 PCOS 内膜的这些影响因素的研究主要集中在与性腺轴有关的促性腺激素 [黄体生成激素 (luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素 follicle stimulating hormone, FSH) 和甾体类激素 [雄激素 (androgen A)、雌激素 (estrogen, E)、孕激素 (progesterone, P)] 及与脂代谢有关的内分泌激素如胰岛素 (insulin, INS) 和瘦素 (leptin) 等, 现就有关研究进展作一综述。

1 甾体类激素

正常子宫内膜随卵泡的发育在雌孕激素作用下发生周期性改变形成月经来潮。而 PCOS 时由于卵巢发育中的卵泡闭锁, 不能形成优势卵泡, 很多小卵泡不能发育成熟和排卵却可以持续分泌雌激素, 过多的雌激素主要是雌酮 (E_1), 是雄烯二酮在颗粒细胞中转化的结果, 而雌二醇 (E_2) 处于卵泡期水平。由于雌激素的正常分泌模式中, 低剂量雌激素长期刺激下丘脑和垂体, 导致垂体正反馈作用形成高 LH 血症, 为 PCOS 的特征性激素变化^[1]。

对于大部分 PCOS 患者而言, 不排卵或排卵稀少直接导致的低孕酮水平是闭经的主要原因。另外, 部分 PCOS 患者可发生未破裂卵泡黄素化综合征 (luteinized unruptured follicle syndrome, LUF) 甚至未成熟卵泡黄素化综合征 (multiple immature luteinized follicle syndrome, MLFS), 这类患者基础体温可呈双向型, 虽然没有排卵, 却有相对水平的孕酮分泌, 子宫内膜可呈分泌期样改变, 易造成排卵的假象。因此, 少数患者子宫内膜可表现为以增生为主伴部分内膜呈分泌反应的混合型内膜, 不一定是排卵所致。

大部分 PCOS 患者都有高雄激素血症的临床和 (或) 生化体征, 但是需要排除先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征和分泌雄激素的肿瘤等临床症状相似的疾病。PCOS 患者体内过多的雄激素主要是睾酮 (testosterone, T)、雄烯二酮 (androstenedione) 和硫酸脱氢表雄酮 (DHEA-S)。雄激素的增加, 是导致患者多毛、痤疮、肥胖的主要原因。但目前的研究发现, 通过测定 PCOS 患者循环雄激素水平来判断患者高雄激素血症有所局限, 因为正常人群雄激素的变异范围大, 无非常典型的对照人群建立标准范围, 还有部分原因是单独的总 T 测定不是雄激素过多的敏感指标, 而且有些患者可能只有单独的硫酸脱氢表雄酮的升高。另外, 与其他临床表现相比高雄激素能够很快的被激素治疗所抑制, 当停止激素治疗时它仍可能处于被抑制状态^[2]。尽管存在种种局限, 高雄激素血症的临床证据仍是 PCOS 患者的重要表现。另有研究表明, 青春期 PCOS 患者可出现无肥胖或胰岛素抵抗表现的雄激素增高, 导致代谢综合征的发病率增加^[3]。

2 甾体激素受体

子宫内膜雌激素受体 (ER) 及孕激素受体 (PR) 主要位于腺体及间质细胞的细胞核内, 也可见于腺体细胞的胞浆中, ER、PR 在增生期的表达逐渐升高, 到增生中晚期达高峰, 分泌早期即明显减少, 此现象提示 ER、PR 可能受雌激素正调节, 受孕激素负调节。其周期变化和正常人相似, 都是随着月经周期逐渐增多至增生晚期达高峰, 随着黄体的

作者单位: 昆明医学院第一附属医院妇产科, 云南 昆明 650031

E-mail: liuyy945@qq.com.cn

发育而逐渐减少。与正常对照相比,研究组间质细胞核内 ER 较正常对照组增加,并且 ER 的基因和蛋白的表达在 PCOS 组、子宫内膜增生的 PCOS 组和单纯子宫内膜增生组呈逐渐增高的趋势。被认为是甾体类激素影响了细胞周期相关基因的转录,从而导致子宫内膜的增生^[4]。有研究认为子宫内膜上还存在甾体激素受体共活化物,发生 PCOS 时此类物质增多,可能导致子宫内膜对雌激素敏感,与 PCOS 患者低妊娠率和子宫内膜增生甚至癌变有关^[5-6]。

雄激素受体 (androgen receptor, AR) 在子宫内膜腺体和间质中均有表达,受雌激素和雄激素正调节,受孕激素和表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 负调节, PCOS 患者本身具有高雄激素血症,因此 PCOS 患者的子宫内膜上 AR 的表达也是增多的^[7]。进一步的研究表明, AR 可放大雄激素对子宫内膜的影响,导致子宫内膜容受性下降造成不孕和高流产率^[8]。

3 胰岛素家族及其受体

PCOS 患者体内存在胰岛素抵抗 (IR) 已成为共识, IR 及高胰岛素血症是 PCOS 患者糖代谢异常的基本特征,发生率约为 64.4%^[9],肥胖及不肥胖 PCOS 患者与其年龄及体重匹配的对照组比较均有 IR 及高胰岛素血症,但肥胖因素明显加剧 IR。而体重正常的 PCOS 患者体内也有不同程度的胰岛素抵抗,被认为是由于体脂重新分布,腰臀部皮下脂肪含量增多导致的脂代谢障碍^[10]。胰岛素与雄激素关系密切,高胰岛素血症可抑制肝脏性激素结合球蛋白 (SHBG) 的合成,使体内游离雄激素增高; PCOS 患者使用胰岛素增敏剂二甲双胍治疗的同时睾酮水平显著下降^[11]。

胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factors, IGFs) 具有类似胰岛素的代谢作用和促有丝分裂作用,特别是 IGF-1 比胰岛素和 IGF-2 具有更强的促有丝分裂作用。IGF-1 的生物活性受胰岛素样生长因子结合蛋白 (IGFBP, 包括 IGFBP-1~6) 的调节。胰岛素样生长因子结合蛋白具有增殖和抗增殖的作用,胰岛素可通过调节胰岛素样生长因子结合蛋白来控制有丝分裂的进程。高胰岛素血症可以使胰岛素样生长因子结合蛋白减少,抑制孕激素对子宫内膜的保护作用^[12]。PCOS 患者发生 IR 时,血清 IGF-1 的含量升高,而内膜局部 IGF-1 的含量下降。在对 MF 的研究中发现, IGF 参与胚胎的植入过程,并可以用来预测妊娠结局。以上都说明, IGF 在内膜的减少可直接导致不孕^[13]。

研究发现子宫内膜上的胰岛素及其受体表达均主要位于腺体,增生中晚期组子宫内膜胰岛素及其受体表达均高于增生早期组,说明随着子宫内膜的发育,胰岛素的局部作用在加强。对于 PCOS 患者子宫内膜的胰岛素及其受体表达的研究显示, PCOS 患者增生中晚期胰岛素局部浓度与正常中晚期对照组无明显差异,但其受体表达显著低于对照组。这说明 PCOS 患者的子宫内膜局部存在 IR,由于受体的相对减少,胰岛素不能发挥正常的生物效应,必然影响到子宫内膜的正常生长发育^[14]。

4 瘦素及其受体

瘦素是肥胖基因编码的蛋白质,与肥胖程度成正比,是反映人体脂肪组织含量的指标,它与受体结合在体内发挥功能。目前发现瘦素除了参与脂类代谢外,还可以通过影响中枢神经或直接作用于生殖器官等其它途径参与人类生殖内分泌代谢信号的传导。

PCOS 发病后由于 IR 的持续存在导致高胰岛素血症和肥胖发展,而肥胖发生后脂肪组织又产生较多的瘦素,一方面通过下丘脑和垂体间接促进胰岛素和 IGF-1 的产生释放,另一方面又在外周组织拮抗胰岛素的作用,参与 IR 的进一步发展^[15]。瘦素与胰岛素关系密切,许多研究表明,瘦素与胰岛素之间具有双向调节作用,在对 PCOS 患者血清瘦素的研究中发现, PCOS 患者空腹胰岛素和体重指数 (BMI) 与血浆瘦素呈显著正相关,且胰岛素对瘦素的影响更显著,是 PCOS 患者体内 IR 发生的重要机制之一^[16]。

瘦素受体是一组较大的跨膜糖蛋白,缺乏内在的酪氨酸激酶活性,其中瘦素长受体 (OB-RB) 是惟一有完整的胞内区并具有胞内酪氨酸残基的瘦素长受体形式,具有信号传导功能。Kitawaki 等^[17]应用 RT-PCR 定量分析表明,瘦素受体 mRNA 在正常妇女的子宫内膜腺上皮及腔上皮表达呈周期性改变,表现为从增殖早期开始逐渐升高,在分泌早期达峰值,然后逐渐下降,月经期达基线水平。

国内学者对 PCOS 患者着床期子宫内膜瘦素及瘦素长受体蛋白和 mRNA 的研究发现,瘦素长受体蛋白和 mRNA 在 PCOS 患者子宫内膜着床期的表达较正常对照组减弱,且这些患者的子宫内膜大都发育不良,而在 2 例经药物治疗后妊娠的 PCOS 患者内膜瘦素长受体的表达呈强阳性,提示瘦素及 OB-RB 可能在胚胎着床期起重要作用^[18]。在对胚胎着床的研究中发现: (1) 瘦素有促进血管生成的作用。(2) 瘦素可刺激滋养细胞合成基质金属蛋白酶 (MMPs),促进对细胞外基质的溶解,促进滋养细胞对内膜的浸润,以上都可推测瘦素及其受体可能影响到胚胎着床的过程^[19]。

在对子宫内膜癌的研究中发现,在子宫内膜由单纯增生至非典型增生,最后发展为子宫内膜癌的过程中,瘦素及其受体呈递减趋势,此研究证明子宫内膜癌的发展与子宫内膜增生有关,且瘦素及其受体可能影响其演变过程。而 PCOS 患者体内高黄体生成素与高胰岛素血症和高雄激素血症能协同影响卵泡的发育,导致长期不排卵和卵泡发育不良,从而导致子宫内膜过度增生,甚至发展成子宫内膜癌。对长期闭经并有高胰岛素血症的 PCOS 患者的子宫内膜活检应引起重视,对早期检出子宫内膜不典型增生和子宫内膜癌有重要意义。

综上所述,甾体类激素、胰岛素及瘦素都能影响 PCOS 子宫内膜的生长发育,它们局部的浓度及受体数量的改变在对子宫内膜的增生及演变过程有重要意义,可作为监测 PCOS 患者病情变化的指标,也为深入探讨 PCOS 患者低妊娠率相关因素提供新思路。

参 考 文 献

[1] Laven JS, Inani B, Eijkemans MJ, et al New approaches to PCOS and other forms of anovulation [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2002, 57 (11): 755-767.

[2] The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Human Reprod*, 2004, 19(1): 41-47.

[3] Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (2): 492-497.

[4] Villavicencio A, Bacallao K, Avellaira C, et al Androgen and estrogen receptors and co-regulators levels in endometria from patients with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 2 [Epub ahead of print].

[5] Quezada S, Avellaira C, Johnson MC, et al Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2006, 85 (4): 1017-1026.

[6] Gregory CW, Wilson EM, Apparao KB, et al Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(6): 2960-2966.

[7] Apparao KB, Lovely LP, Yaoting G, et al Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome [J]. *Biol Reprod*, 2002, 66 (2): 297-304.

[8] Lovely LP, Appa RKB, Gui Y. Characterization of androgen receptors in a well-differentiated endometrial adenocarcinoma cell line (Ishikawa) [J]. *Steroid Biochem Mol Biol*, 2000, 74 (4): 235-241.

[9] Deugarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment [J]. *Fertil Steril*, 2005, 83 (5): 1454-1460.

[10] Ducluzeau PH, Cousin P, Malvoisin E, et al Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone-binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (8): 3626-3631.

[11] Seli E, Duleba AJ. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17 (9): 2230-2236.

[12] Kacalska O, Krzyczkowska-Sendrakowska M, Milewicz T. Molecular action of insulin-sensitizing agents [J]. *Endokrynol Pol*, 2005, 56(3): 308-313.

[13] Druckmann R, Rohr UD. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002 [J]. *Maturitas*, 2002, 41 (Suppl 1): S65-S83.

[14] 李小永, 郑桂英, 张世红. 多囊卵巢综合征患者胰岛素、胰岛素样生长因子及其受体的表达 [J]. *生殖与避孕*, 2004, 24 (5): 274-279.

[15] Goumenou AG, Matalliotakis M, Koumantakis GE, et al The role of leptin in fertility [J]. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2003, 106 (2): 118-124.

[16] 乔杰, 陈咏健, 朱馥丽, 等. 多囊卵巢综合征血浆瘦素的改变及相关影响因素的研究 [J]. *中国妇产科临床*, 2002, 3 (3): 156-158.

[17] Kitawaki J, Koshiba H, Ishihara H, et al Expression of leptin receptor in human endometrium and fluctuation during the menstrual cycle [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 (5): 1946-1950.

[18] 王玉真, 乔杰, 刘丽丽, 等. 瘦素及瘦素长受体在多囊卵巢综合征患者子宫内膜的表达 [J]. *中华妇产科杂志*, 2003, 38 (1): 7-10.

[19] Bischof P, Meisser A, Campana A. Mechanisms of trophoblast invasion [J]. *Reprod Fertil Suppl*, 2000, 55: 65-71.

(2006 - 07 - 20收稿 2006 - 10 - 10修回)

读 者 - 作 者 - 编 者

本刊开辟“专家答疑 栏目

本刊将开辟“专家答疑 栏目。这是一个读者与专家互动的栏目。如果您在临床工作和研究中有疑难或困惑的问题，可随时与我们联系。我们将有针对性地及有关问题提炼出来，邀请专家进行详细解答。我们愿意通过这一栏目，为广大医务工作者提供更多、更周到的服务。

