

涉及到生殖内分泌、糖脂代谢的综合征,至今尚无确切和公认的诊断标准,也无公认和成熟的治疗方案^[5]。目前,针对 PCOS的内分泌特点,认为降低雄激素水平和改善胰岛素抵抗至关重要,且一些常用的雄激素拮抗剂多有对芳香化酶的抑制作用。所以,在使用 A Is促排卵时,可作为联合用药或先驱用药。

4 芳香化酶抑制剂的副反应

潮热、恶心、毛发稀疏、关节痛、肌肉痛、关节炎等是芳香化酶抑制剂的常见副反应。与绝经后乳腺癌患者长期使用芳香化酶抑制剂相比,PCOS患者短期使用 A Is是比较安全的。

曾有报道,来曲唑可能与新生儿先天性心脏畸形有关^[5]。但是,也有学者认为,来曲唑半衰期 48h左右,明显短于 CC,当胚胎种植时,来曲唑已完全从体内排出,即胎儿发育的关键时期不是药物作用期。Tulandi等^[6]分析了 911例母亲使用来曲唑出生的新生儿,对照组为母亲使用 CC出生的新生儿,结果畸形和染色体异常的发生率差异无显著性意义,而先天性心脏异常发生率来曲唑组显著低于 CC组。

综上所述,A Is为一有效的诱发排卵和超排卵的药物,给药方便,半衰期短,单卵泡排卵,对子宫内膜无影响,并能减少多胎妊娠及 OHSS的危险^[7]。尽管如此,我们仍建议在选用来曲唑对 PCOS患者进行促排卵治疗时,应采用随机、双盲、对照研究,并对新生儿进行长期随访。

参 考 文 献

[1] Mohamed FM, Robert F, Casper A. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate[J]. *Fertil Steril*, 2001, 75 (2) : 305-309.

[2] Ulku B, Mustafa B, Sibel K, et al Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial[J]. *Fertil Steril*, 2006, 86 (5) : 1451-1454.

[3] Gerardo B, Gerardo M, Hector F, 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.

[4] Christopher S, William A, Davis G, et al A prospective randomized trial comparing anastrozole and clomiphene citrate in an ovulation induction protocol using gonadotropins[J]. *Fertil Steril*, 2006, 86 (6) : 1676-1681.

[5] Tulandi T, Alan H. Limiting access to letrozole-is it justified? [J]. *Fertil Steril*, 2006, 86 (5) : 1447-1450.

[6] Tulandi T, Martin J, A Fadhli R, et al Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate [J]. *Fertil Steril*, 2006, 86 (6) : 1761-1765.

[7] 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: 381-386.

(2007 - 05 - 20收稿)

文章编号: 1005 - 2216(2007)09 - 0686 - 03

多囊卵巢综合征与代谢综合征的关系

乔 杰

中图分类号: R71 文献标志码: A

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS)的概念最早是由 Reaven在 1993年提出的,当时称为 X综合征^[1]。其主要临床表型为胰岛素抵抗 (insulin resistance, R),高胰岛素血症,糖耐量异常 (impaired glucose tolerance, IGT),高血压与致粥样脂质代谢异常。由于代谢综合征是高血压、血糖异常、血脂紊乱和肥胖症等多种疾病在人体内集结的一种状态,可直接导致严重心血管疾病的发生,并造成死亡,对人类健康危害巨大。因此,该综合征的诊断、治疗和预防受到医学界的广泛重视。

1 MS的诊断标准

1999年世界卫生组织 (WHO)制订了最初的 MS诊断标准^[2]:糖调节受损或糖尿病和 (或)胰岛素抵抗,同时有以下 2项以上改变: (1)血压增高 18.7/12.0kPa。(2)血浆三酰甘油 [甘油三酯 (TG)]增高 1.7mmol/L和 (或)高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)降低。(3)中心性肥胖,体重指数 (BMI) >30,腰臀比 (WHR)男性 >0.9,女性 >0.85。(4)微量白蛋白尿,尿蛋白排泄率 (UAER) 20μg/min或白蛋白/肌酐比值 30。2001年美国胆固醇教育计划成人治疗指南 (NECP-ATPIII)也提出了 MS的诊断标准^[3]。即以下 5项中具备 3项即可以诊断: (1)中心性肥胖,男性腰围 >102cm,女性 >88cm。(2)TG 1.65mmol/L。(3)HDL-C低,男性 <1.04mmol/L,女性 <1.30mmol/L。(4)血压 130/85mmHg (17.3/11.3kPa)。(5)空腹血糖 6.1mmol/L。2005年 4月,由国际糖尿病联盟 (IDF)主办的第一届国际糖尿病前期暨代谢综合征大会在德国首都柏林颁布了新的代谢综合征定义,这是国际学术界第一个代谢综合征的全球统一定义。该定义是在 NECP-ATPIII和 WHO有关代谢综合征定义的基础上,综合来自世界六大洲糖尿病学、心血管病学、血脂学、公共卫生、流行病学、遗传学、营养和代谢学专家的意见,共同完成。

IDF有关代谢综合征的定义以中心性肥胖为核心,合并血压、血糖、TG升高和 (或)HDL-C降低。其中有关中心性肥胖采纳腰围作为诊断指标。腰围切点如下。欧裔人:男性 94cm,女性 80cm;中国人:男性 90cm,女性 80cm;其他人种:采用种族特异性的腰围切点。另加下列 4

作者单位:北京大学第三医院妇产科,北京 100083

E-mail: jie_qiao@263.net

项中的任意 2 项: (1) TG 升高 ($> 1.7\text{mmol/L}$ 或 $> 150\text{mg/dL}$), 或已经接受针对此脂质异常的特殊治疗。(2) HDL-C 降低 (男 $< 1.03\text{mmol/L}$ 或 40mg/dL , 女 $< 1.29\text{mmol/L}$ 或 50mg/dL), 或已经接受针对此脂质异常的特殊治疗。(3) 血压增高, 收缩压 130mmHg 或舒张压 85mmHg , 或已经被确诊为高血压接受治疗者。(4) 空腹血糖 (FPG) 增高: FPG 5.6mmol/L (100mg/dL), 或已经被确诊为糖尿病。如果空腹血糖 5.6mmol/L (100mg/dL), 强烈推荐进行口服葡萄糖耐量试验, 但口服葡萄糖耐量试验并非为诊断代谢综合征所必须。

2 多囊卵巢综合征 (PCOS) 与 MS 的关系

从以上 MS 定义的改变可以看出对 MS 这个疾病有一个逐步认识的过程, 尽管对诊断标准仍存在争论, 胰岛素抵抗作为高血压、葡萄糖耐量减低、肥胖、血脂代谢异常和冠心病的致病因子, 是 MS 发病的中心环节这样一个概念已被广泛认可^[4]。

PCOS 的基本临床表现是胰岛素抵抗和血浆雄激素水平增高, 月经稀发或闭经, 不排卵, 多毛, 肥胖, 高脂血症, 高血压, IGT 或显性糖尿病, 与 MS 非常相似, 可以说是胰岛素抵抗和代谢综合征的一个天然模型^[5]。PCOS 患者 MS 的发病率明显增加, 可能是 PCOS 遗传易感性与胰岛素抵抗、血脂代谢失调和高血压相互作用的结果, 还可以解释为 PCO 家族中聚集了心血管疾病的危险因素^[6]。PCOS 的致病原因未明, 其中胰岛素分泌和作用异常学说有较多的临床和实验证据支持。非肥胖 PCOS 患者的胰岛素敏感性显著低于非肥胖的正常人, 肥胖的 PCOS 患者又显著低于非肥胖的 PCOS 患者 (降低 2 倍) 和肥胖的正常人。因此, 胰岛素抵抗是 PCOS 的一种固有特性, 肥胖只是加重了胰岛素抵抗。同时 PCOS 患者的 B 细胞功能亦受损, 第 1 相胰岛素分泌不足。

至今尚未发现 PCOS 患者的胰岛素受体基因有突变, 但是已发现受体信号转导系统有异常, 包括 RS-1、RS-2 和串联重复序列 (VNTR) 多态性改变。流行病学报道 PCOS 患者中 MS 的发生率大约为 43% ~ 47%, 是普通人群发生率的 2 倍^[7]。Covielb 等^[8]报道青春期 PCOS 患者 MS 的发生率为 37%, 对照组 MS 的发生率为 5%。在这个研究中非肥胖 PCOS 患者中没有 MS 的发生, BMI 超重的患者中 MS 的发生率为 11%, 肥胖患者中 MS 的发生率为 63%。PCOS 患者中 MS 的发生率是对照组的 4.5 倍。结果提示雄激素增高是青春期 PCOS 女性患 MS 的一个危险因素, 其独立于肥胖和胰岛素抵抗。PCOS 患者中 MS 单个组分的发生率较整个 MS 的发生率高, 只有高血压的发生率目前尚不明确, 有待于进一步研究。PCOS 患者中 2 型糖尿病的发生率明显增加, 而且随着年龄的增加在 35 ~ 40 岁 PCOS 患者中的发生率达 21%^[9]。而且南亚地区 PCOS 患者更易患胰岛素抵抗和 2 型糖尿病^[10]。

Apridonidze 等^[11]对 161 例 3 年前诊断为 PCOS 的患者

进行回顾性分析, 将 106 例符合新标准的 PCOS 患者分为两组: PCOS 患者中符合 MS 者 46 例; PCOS 患者中不符合 MS 者 60 例。PCOS 患者中 MS 的发生率为 43%, 几乎是年龄配对的普通人群 MS 发生率的 2 倍。其中黑棘皮症在合并 MS 的 PCOS 患者中较常见; 同时, 与没有 MS 的 PCOS 患者比较, 合并有 MS 的 PCOS 患者血清游离睾酮水平明显升高, 性激素结合球蛋白明显降低。这些特点反映了合并 MS 的 PCOS 患者可能存在严重的胰岛素抵抗。

Ehmann 等^[12]对 PCOS 患者进行 MS 的预测, 发现 PCOS 与 MS 有着相同的组分, 尤其在高胰岛素血症和 BMI 高的患者中更为明显。提示胰岛素抵抗可能是 PCOS 与 MS 共同的发病因素。

上述结果显示了年轻的 PCOS 妇女已存在 MS, 增加了其心血管疾病的危险性。因此, 对于年轻的肥胖和超重的 PCOS 患者应该进行 MS 筛查, 如果没有发现 MS, 也应该每 2 ~ 3 年进行 1 次筛查, 以便及时治疗, 预防心血管疾病的发生。

3 PCOS 合并 MS 的预防和治疗

早期干预将有利于预防糖尿病和心血管疾病的发生。糖尿病的预防研究结果发现, 在控制体重下降的同时强化生活方式干预者, 新发糖尿病发病概率可降低 50% 左右。早期干预手段包括饮食控制和生活方式的调整以及药物治疗。

3.1 控制体重 首先是运动减肥, 并养成良好的生活方式, 减少脂肪, 尤其是内脏脂肪。饮食控制: 饮食中脂肪 $< 30\%$, 饱和脂肪酸 $< 10\%$ 。运动: 每次 30min, 每周 > 5 次, 中度运动量。改变生活方式使体重下降是糖尿病合并 PCOS 患者最安全和廉价的有效治疗手段。体重下降可以改善肥胖 PCOS 患者的所有症状, 如痤疮、多毛和月经不调, 这可能是胰岛素水平下降和 IR 改善的结果。另外, 运动可增加对葡萄糖的利用和肌肉对胰岛素的敏感性。

3.2 直接针对危险因素的处理 如降压、降脂、降血糖; 改善凝血状态的药物如活血化瘀中药和阿司匹林等。

3.3 药物治疗^[13] 对于 PCOS 合并糖尿病的患者, 缓解高胰岛素血症和 IR 可以改善 PCOS 的特征性症状, 降低高雄激素水平, 恢复规律月经。二甲双胍和噻唑烷二酮类 (TZDs) 这两种胰岛素增敏剂给 PCOS 的治疗带来了突破。这些药物除了可控制血糖外, 还能改善与 PCOS 相关的生殖系统症状。如二甲双胍在降低胰岛素水平的同时, 能改善脂代谢紊乱, 增加 HDL-C, 降低 LDL-C, 使 PCOS 患者睾酮水平下降, 月经周期恢复, 痤疮减少。

TZDs 是通过过氧化物酶增殖体激活受体的水平来改善胰岛素作用的。研究显示, 罗格列酮和匹格列酮也可较好地改善 PCOS 的月经紊乱和高睾酮血症。由于 PCOS 患者多是育龄期要求生育的妇女, 因此针对 PCOS 的治疗一定要注意患者是否妊娠。二甲双胍可帮助患者增加排卵率, 提高妊娠率。对不考虑妊娠的妇女建议应用避孕药。在动物实验中, TZDs 可抑制细胞分化, 具有致畸胎作用, 妊娠期慎用。

对于不伴糖尿病的 PCOS 患者,在不孕、月经减少、多毛不需治疗时,是否需要针对 R 应用二甲双胍或 TZDs,应考虑其潜在的副反应,权衡利弊。预防病情从 IGT 进展到显性糖尿病最有效的方法是通过运动、饮食控制和调整生活方式,药物治疗效果有限且有一些副反应。研究发现,将二甲双胍用于 PCOS 合并 MS 但无糖尿病的患者,发现二甲双胍可减轻 R 和高血压、高血脂,对 PCOS 也有作用,如可恢复规律月经和增加排卵,减少体毛,降低体重。对低体重的 PCOS 者也可减轻 R 和高睾酮血症,而对 BM 则无明显影响。因此,对不伴多毛而有月经不调、不孕的 PCOS 患者,除改变生活方式外,可考虑加用二甲双胍。匹格列酮可降低高睾酮血症,对合并肥胖和 R 的 PCOS 患者,对较肥胖而胰岛素敏感性正常的 PCOS 患者,该药能增加排卵率。罗格列酮也有同样的作用。对于有计划外妊娠危险又有月经紊乱或多毛主诉的患者,联合应用雌、孕激素避孕药是最安全的治疗,且能减轻高睾酮血症而不影响胰岛素敏感性。可加用抗雄激素药物如螺内酯进一步治疗多毛。

综上所述,针对 PCOS 患者 MS 的药物治疗的作用目前尚未明确,而生活方式调整是非常重要的手段。

参 考 文 献

[1] Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition [J]. Ann Rev Med, 1993, 44: 121-131.
 [2] Balkau B, Charles MA. Comments on the provisional report from the WHO consultation: European group for the study of insulin resistance [J]. Diabetic Med, 1999, 16: 442-443.
 [3] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (adult treatment Panel III). Final report [J]. Circulation, 2002, 106: 3143-3421.
 [4] Apridonidze T, Essah PA, Iuomo MJ, et al Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary

syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90: 1929-1935
 [5] Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, et al Screening women with polycystic ovarian syndrome for metabolic syndrome [J]. Obstet Gynecol, 2005, 106: 131-137.
 [6] Fabia E, Canibus P, Gatti C, et al Body composition, fat distribution and metabolic characteristics in lean and obese women with polycystic ovary syndrome [J]. J Endocrinol Invest, 2004, 27: 424-429.
 [7] Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, et al Screening women with polycystic ovarian syndrome for metabolic syndrome [J]. Obstet Gynecol, 2005, 106: 131-137.
 [8] 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]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91: 393-395.
 [9] Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, et al Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study [J]. Clin Endocrinol, 2000, 52: 595-600.
 [10] Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, et al Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84: 165-169.
 [11] Apridonidze T, Essah PA, Iuomo MJ, et al Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90: 1929-1935.
 [12] Ehmman DA, Liljenquist DR, Kasza K, et al Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91: 48-53.
 [13] 姚军, 钱荣立. 多囊卵巢综合征与代谢综合征 [J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13 (2): 151-153.

(2007 - 05 - 20 收稿)

读者 · 作者 · 编者

2008 年继续医学教育函授考试方法

根据《国家级继续医学教育项目申报、认可办法》和《继续医学教育学分授予与管理办法》的规定,现将 2008 年本刊“继续医学教育专栏”答题及学分授予方法说明如下。

(1)本专栏每期将邀请学术造诣较深的专家教授撰稿,学习内容除本专业的新理论、新概念、新知识、新进展外,还将侧重考虑基层医务人员的工作实践,注意刊出与临床工作相结合的讲座性文章。(2)学员必须仔细阅读每期本专栏刊出的文章,并结合学习本刊其它相关文章,在答题卡上填写答案。在收到当期杂志后 1 个月内将答题卡寄回(誊写和复印无效)。(3)参加学习的学员请按时寄回答题卡,经专家评卷后全年(12 期)可获得 A 类学分 5 分,本刊将于 2008 年 12 月寄发由中华医学会继续教育部印制的全年学分证书。(4)学员在 2008 年 11 月 30 日前需邮寄学习的手续费(请从邮局寄款),全年人民币 100 元(支付邮寄费、阅卷人劳务费、学分证书工本费等),以保证学分证书准时无误地邮寄给您。(5)学员答题卡和手续费请寄至:沈阳市和平区南京南街 9 号 5 层,邮编 110001,中国实用妇科与产科杂志编辑部田崇立收(电话 024 - 23866489)。(6)请学员工整填写答题卡上的逐项内容,并在汇款单上详细填写汇款人的通讯地址及科别(也可在留言栏中说明汇款情况),以便随时联系,保证将学分证书准确无误地寄给您。

特别提示:《国家级继续医学教育项目申报、认可办法》和《继续医学教育学分授予与管理办法》是由卫生部、人事部、全国继续医学教育委员会联合签发,如欲阅读全文,请登录中华医学会网站“继续教育”栏目(网址:www.cma.org.cn)。

本刊编辑部

