

多囊卵巢综合征研究进展

肖林溪 刘洋* 汤其群*

(复旦大学基础医学院, 代谢分子医学教育部重点实验室, 上海 200032)

摘要 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种常见的妇科内分泌疾病, 可导致女性不孕。患者表现为月经稀发或停经、高雄激素血症(hyperandrogenemia, HA)、卵巢多囊样改变(polycystic ovarian morphology, PCOM), 并常伴有胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 心血管疾病和子宫内膜癌的风险, 严重影响生命质量。PCOS病因复杂, 涉及遗传、内分泌和代谢等多种因素, 至今尚未被阐明, 因此该病目前并没有有效的治愈方案, 以对症治疗为主。该综述总结了PCOS的诊断标准、发病机制和治疗方案, 旨在深入了解该疾病并为临床诊治提供新思路。

关键词 多囊卵巢综合征; 诊断标准; 发病机制; 治疗

Research Advances in Polycystic Ovary Syndrome

XIAO Linxi, LIU Yang*, TANG Qiqun*

(Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine, Ministry of Education,
School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract PCOS (polycystic ovary syndrome) is a common gynecological endocrine disorder that can lead to female infertility. It encompasses diverse clinical symptoms such as irregular or absent menstrual periods, hyperandrogenemia, and PCOM (polycystic ovarian morphology), frequently accompanied by insulin resistance, as well as increased risks of cardiovascular disease and endometrial cancer, which severely affects the quality of life. The etiology of PCOS is complex and remains unclear, involving genetic, endocrine, and metabolic factors. As a result, there is currently no effective cure for the condition, and treatment is mainly tailored to management of specific symptoms. This review summarizes the diagnostic criteria, pathogenesis, and treatment strategies for PCOS, with the aim of gaining a deeper understanding of the disease and providing new insights for clinical diagnosis and management.

Keywords polycystic ovary syndrome; diagnostic criteria; pathogenesis; therapy

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)即 Stein-Leventhal综合征, 于1935年被STEIN和LEVENTHAL首次报道, 是一种引起育龄期女性生殖障碍的妇科内分泌疾病, 2023年新版PCOS国际指南报道, PCOS的患病率为10%至13%^[1]。PCOS多起病于青春期, 以雄激素过高、月经失调或闭经和卵巢多囊样改变(polycystic ovarian morphology, PCOM)为主要特征, 同时, 常伴有胰岛素抵抗(insulin

resistance, IR)、肥胖和II型糖尿病等代谢性疾病, 后期还可引发心血管疾病、高血压、子宫内膜癌以及抑郁焦虑的心理特征, 严重影响患者的生命质量^[2-3]。2019年全球疾病负担研究(Global Burden of Disease Study, GBD)数据库中204个国家的数据显示, 全球有6 600万人患有PCOS, 其中, 10至19岁年龄组PCOS发病率最高。ZHANG等^[4]研究发现PCOS的发病率和患病率随年龄和地区差异而有所不同, 但总体而言,

收稿日期: 2024-09-06

接受日期: 2025-01-02

国家重点研发计划(批准号: 2018YFA0800400)资助的课题

*通信作者。Tel: 13818929529, E-mail: yangliu@fudan.edu.cn; Tel: 13817505840, E-mail: qqtang@shmu.edu.cn

Received: September 6, 2024

Accepted: January 2, 2025

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (Grant No.2018YFA0800400)

*Corresponding authors. Tel: +86-13818929529, E-mail: yangliu@fudan.edu.cn; Tel: +86-13817505840, E-mail: qqtang@shmu.edu.cn

PCOS的全球、区域和国家负担呈增加趋势。同时,人类发展指数(human development index, HDI)处于中等水平的国家的年龄标准化发病率(aged-standardized incidence rate, ASIR)和年龄标准化患病率(age-standardized prevalence rate, ASPR)的增长趋势最强。

但是, PCOS病因复杂, 涉及遗传、内分泌和代谢等多种因素, 至今尚未被阐明, 因此该病目前并没有有效的治愈方案, 以对症治疗为主。本综述总结了PCOS的诊断标准、发病机制和治疗方案, 旨在深入了解该疾病并为临床诊治提供新思路。

1 PCOS的诊断标准

PCOS的临床表型具有高度的异质性和复杂性, 不同种族、地域的临床表现不同^[2], 同时, 由于PCOS的发病机制具有复杂性且尚不明确, 因此, 截止目前世界上尚无统一的PCOS诊断标准, 这给该病的深入研究带来了一定的困难。

目前, 国际上主要有三种诊断标准。第一种是1990年4月美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)制定的NIH标准: (1) 高雄激素血症(hyperandrogenemia, HA)和(或)高雄激素的临床表现; (2) 无排卵或稀发排卵; (3) 排除其他引起雄激素过多的病因, 例如甲状腺疾病、高催乳素血症和先天性肾上腺皮质增生症^[5]。NIH标准主要聚焦于卵巢源性的雄激素分泌过多及其对排卵功能的影响, 而由于超声检查中PCOM存在较大争议, 并未被列入该诊断标准。NIH标准提出后, 在临床实践中存在较多问题, 比如, 无HA的临床表型但出现排卵功能障碍是否该诊断为PCOS。

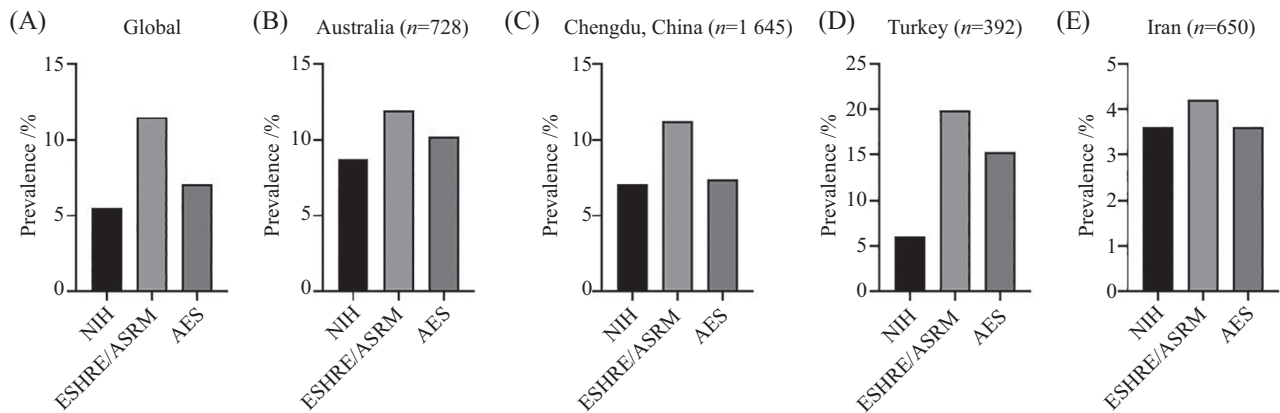
在此基础上, 2003年5月, 欧洲人类生殖与胚胎学会和美国生殖医学学会(European Society of Human Reproduction and Embryology and American Society of Reproductive Medicine, ESHRE/ASRM)在鹿特丹召开会议, 并由此确立了第二种国际主流的PCOS诊断标准。会议指出, PCOS是一种卵巢功能障碍综合征, 其主要特征是HA和PCOM, 并与代谢性疾病——II型糖尿病的风险增加有关^[6]。基于HA和PCOM是PCOS的主要特征, 会议制定了诊断PCOS的鹿特丹标准: (1) 稀发排卵/无排卵; (2) HA和(或)高雄激素的临床表现; (3) PCOM(一侧或双侧卵巢中直径2~9 mm的卵泡数 ≥ 12 个和(或)卵巢体积 $\geq 10 \text{ cm}^3$), 表现出以上三个特征中的两个, 并排除其他引起雄激

素过多的病因, 即可诊断为PCOS^[5]。

鹿特丹标准是对NIH标准的扩充, 在原有诊断标准上增加了超声检查中出现PCOM。根据鹿特丹标准, PCOS患者按照HA、排卵障碍和PCOM这三个特征进行分型, 可分为四种表型: 第一种, 患者超声检查中出现PCOM并伴有排卵障碍, 同时出现HA; 第二种, 患者临床出现排卵障碍并伴有HA, 但超声检查中无PCOM; 第三种, 患者超声检查中出现PCOM并伴有HA, 但无排卵障碍; 第四种, 患者超声检查中出现PCOM并伴有排卵障碍, 但无HA^[2]。这四种表型包含了PCOS的所有临床类型。这四种表型中, 与健康人群相比, 非HA的PCOS患者的内分泌和代谢功能障碍程度最轻, 代谢综合征的患病率最低^[7]。但是, 鹿特丹标准也有其局限之处, 将PCOM纳入诊断标准后, 在临床应用过程中可能使部分无生育障碍或内分泌异常的女性被诊断为PCOS从而接受了不恰当的治疗。

由于排卵正常的PCOS患者相较于健康人群的代谢性疾病患病率更高^[8], 因此, 有观点认为PCOS是一种雄激素过多疾病, 在此基础上, 2006年雄激素过多和多囊卵巢综合征协会(Androgen Excess and PCOS Society, AES)制定了AES标准: HA为诊断的必要条件, 排除其他引起雄激素过量分泌的疾病的情况下, 出现稀发排卵或无排卵与PCOM这两个特征中的一个, 即可诊断为PCOS, 如不存在HA, 不管是否存在排卵功能障碍、月经失调或PCOM, 都不足以诊断为PCOS, 这是第三种国际主流的PCOS诊断标准^[9]。

目前, 鹿特丹标准虽然尚未得到全球认可, 但却是使用最广泛的PCOS诊断标准之一, PCOS国际指南建立在鹿特丹标准上, 2023年新版PCOS国际指南在2018年国际指南的基础上进行了更新。新版PCOS国际指南指出, PCOS诊断过程中, 排除其他病因后, 可以使用抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)代替卵巢超声检查, 如果同时存在月经不规律和HA, 则无需进行超声检查或AMH诊断^[1]。在青少年的PCOS诊断中, HA和排卵功能障碍需同时存在, 而超声检查和AMH因特异性较差则不建议使用, 对临床HA的诊断建议首选标准化视觉量表(如mFG评分), 生化HA诊断建议采用液相色谱质谱联用来测量总睾酮水平^[1]。此外, 对于月经周期不规律的定义也针对青少年和成人进行了细化, 在青少年中, 青春期初潮后第一年, PCOM和排卵功能障碍可视为自然过渡阶段, 故2023年新版PCOS国际指南



A: PCOS的全球患病率^[13]; B: 澳大利亚的PCOS患病率^[14]; C: 中国成都的PCOS患病率^[14]; D: 土耳其的PCOS患病率^[14]; E: 伊朗的PCOS患病率^[11]。纵坐标表示患病率(%)。横坐标表示PCOS的不同诊断标准。NIH: 1990年提出的NIH标准, ESHRE/ASRM: 2003年提出的鹿特丹标准, AES: 2006年提出的AES标准。 n 为纳入调查的样本量。

A: the global prevalence of PCOS^[13]; B: the prevalence of PCOS in Australia^[14]; C: the prevalence of PCOS in Chengdu, China^[14]; D: the prevalence of PCOS in Turkey^[14]; E: the prevalence of PCOS in Iran^[11]. The ordinate indicates the prevalence (%), and the abscissa indicates different diagnostic criteria of PCOS. NIH: the NIH criterion proposed in 1990; ESHRE/ASRM: the Rotterdam criterion put forward in 2003; AES: the AES criterion proposed in 2006. n represents the sample size included in the investigation.

图1 PCOS的患病率

Fig.1 The prevalence of PCOS

不将PCOM作为青春期PCOS的诊断标准^[1]。

我国参考的PCOS诊断标准主要为鹿特丹标准,同时,针对我国临床实际,原卫生部颁布了《多囊卵巢综合征诊断》(WS 330-2011),具体如下。月经稀发、闭经或子宫不规则出血是诊断的必须条件;同时符合下列2项中的1项:(1)高雄激素的临床表现或HA;(2)超声表现为PCOM,并排除其他可能引起雄激素分泌过多和排卵异常的疾病,即可诊断为PCOS^[3]。在过去十年中,我国20至44岁女性PCOS发病率由5.6%攀升至8.6%^[10]。

使用不同的PCOS诊断标准作为参考,得到的流行病学数据不同(图1)。比如,在2022年一项对伊朗650名女高中生的横断面研究中,分别使用鹿特丹标准、NIH标准、AES标准诊断PCOS,PCOS的患病率分别为4.2%、3.6%和3.6%^[11]。从1990年到2023年11月,对20项研究中的14 010名青少年进行荟萃分析,根据2003年提出的鹿特丹标准,全球患病率为9.8%(95% CI 7.2~12.3),根据2023年PCOS国际指南,全球患病率为6.3%(95% CI 3.9~8.8),西太平洋地区的患病率为2.9%(95% CI 2.0~3.9),东南亚地区的患病率为11.4%(95% CI 7.1~15.7)^[12]。

2 PCOS的发病机制

2.1 生殖内分泌因素

在我国的PCOS诊断标准中,月经稀发、闭经

或子宫不规则出血是诊断的必须条件,女性的月经周期主要受下丘脑-垂体-卵巢轴(hypothalamic pituitary ovarian axis, HPOA)的神经内分泌调节。Kisspeptin是一种由Kiss-1基因表达的蛋白质,在调节促性腺激素分泌、青春期的起始、性激素的反馈调节和成人生育能力方面起着主要作用^[15]。Kisspeptin作用于下丘脑促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)神经元的上游,直接刺激GnRH神经元,诱导其脉冲式释放GnRH^[15]。GnRH脉冲式释放可以促进腺垂体分泌卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH),二者分别有促进卵泡发育和促进排卵的功能^[16]。进入青春期后,周期性分泌变化的FSH和LH作用于卵巢,以调控卵泡的生长、募集、选择、排卵和黄体形成及退化^[16]。

但是,PCOS患者的GnRH脉冲释放频率较健康人群高,因此会使LH分泌过多,由于卵泡内膜细胞上有LH受体,过多的LH会刺激卵泡膜细胞分泌过量雄激素,同时,FSH分泌正常或偏低^[2],导致多个卵泡成熟受阻,发育停滞于直径2~9 mm,卵巢发生多囊样改变,造成PCOS患者的生殖功能障碍。同时,由于卵泡不能成熟排卵,导致卵泡不能转变成黄体,来源于黄体的孕激素分泌减少,而孕激素有抑制子宫内膜增殖的作用^[16],因此PCOS患者有罹患子宫内膜癌的风险。

除了GnRH导致的下丘脑-垂体-卵巢轴的神经内分泌调节紊乱是造成PCOM的原因外,AMH也会造成PCOM。AMH对始基卵泡的激活有负调控作用,PCOS患者卵泡发育初期AMH表达下调,始基卵泡到初级卵泡(窦前卵泡发育的第一阶段)的进程加快,导致卵泡发育紊乱^[17]。同时,早期的窦状卵泡可以产生AMH,血清中的AMH与早期的窦状卵泡的数量成正比^[3]。由于PCOS患者卵泡发育受阻,因此,PCOS患者血清中的AMH高出正常值。过高的AMH会提高GnRH神经元的兴奋性^[2],刺激腺垂体分泌LH,从而进一步提高血清中雄激素的水平,影响卵泡的成熟。体内雄激素水平过高,会引起HA。研究表明,PCOS患者体内过量的雄激素主要来源于卵巢,外周组织如脂肪也会产生少量的雄激素^[18]。此外,肾上腺皮质也合成雄激素,促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)分泌过多会导致肾上腺皮质产生过量的雄激素,20%~36%的PCOS患者过量的雄激素来源于肾上腺皮质^[18-19]。

2.2 代谢异常

PCOS患者常伴有代谢性疾病,包括IR、高血脂、及心血管疾病等^[20]。PCOS小鼠由于脾脏中的髓系细胞生成增加,促进了心肌中巨噬细胞的积累,从而造成了心血管炎症,加剧了缺血性心脏损伤^[20]。此外,与未患PCOS的女性相比,II型糖尿病在PCOS患者中发病率更高、发病年龄更早,每年患有PCOS的1 000人中约有4人同时患有II型糖尿病^[21]。IR是II型糖尿病的常见症状,与肥胖、血脂异常等密切相关,但IR和身体质量指数(body mass index, BMI)并不完全相关,已发现患有PCOS的偏瘦女性也表现出IR,患有IR的PCOS女性中大约有80%为超重,而20%则偏瘦^[22]。IR通过影响性激素的代谢和卵巢功能,进一步加剧PCOS。高胰岛素血症和IR会减少肝合成性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG),SHBG可与性激素结合从而降低其血清水平^[16,23]。同时,血清中较高的胰岛素水平会刺激GnRH的释放,从而促进LH分泌,刺激卵泡膜细胞分泌雄激素,使得总睾酮和游离睾酮的循环浓度增加,阻碍卵泡的生长发育^[23]。

IR造成的高血糖的内环境会使活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生速度超过抗氧化剂清除它们的速度,大量的ROS会导致氧化应激^[24]。在PCOS患者中,单核细胞在高血糖的环境下ROS的生成会

增加,由此产生的氧化应激可能导致炎症,从而诱发IR和雄激素过多症,增加患有心血管病的几率^[25]。PCOS女性的卵泡液和血清中的氧化应激标志物升高,会导致卵泡生长和成熟异常,影响胚胎质量,降低囊胚形成率^[26]。同时,ROS也是DNA氧化损伤的来源,DNA氧化损伤会导致癌症^[27]。一项研究表明,氧化应激导致的DNA损伤与PCOS患者的卵巢癌有关^[28]。

脂肪在机体代谢过程中发挥着重要的作用,研究表明,产热脂肪受损也与PCOS的发展有关。YUAN等^[29]发现脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)诱导的PCOS大鼠的棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)活性显著降低,将BAT移植到PCOS大鼠体内后,大鼠内源BAT活性增高,从而提高循环脂联素水平,使大鼠生育能力改善。

2.3 遗传因素

遗传因素是PCOS发病的重要风险因素,PCOS患者具有家族聚集性^[30]。对PCOS患者表型进行聚类分析,发现PCOS有2种不同的亚型:一种是生殖亚型,其特征是LH和SHBG水平较高,BMI和胰岛素水平相对较低;另一种是代谢亚型,其特征是BMI、葡萄糖和胰岛素水平较高^[31]。研究发现,多个基因变异与PCOS的发生有关,如与性激素代谢、卵泡发育和排卵相关的基因^[32-33]。GnRHR(编码GnRH受体)、FSH β (编码FSH β 亚基)、FSHR(编码FSH受体)、LHR(编码LH受体)、LHB(编码LH β 亚基)等基因影响促性腺激素的合成^[34]。CYP11A1(编码将胆固醇转化为孕烯醇酮的酶)、HSD3B2(编码将孕烯醇酮转化为孕酮的酶)、CYP17A1(编码将孕酮转化为17 α -羟孕酮,后续转化为雄烯二酮的酶)、HSD17B(编码将雄烯二酮转化为睾酮的酶)、CYP19A1(编码细胞色素P450芳香化酶,将雄激素转化为雌激素)等基因影响类固醇激素的合成及功能^[34-35]。AR(编码雄激素受体)、SHBG(编码雄激素结合球蛋白)、AMH(编码AMH)、ERBB2(编码表皮生长因子受体家族的受体酪氨酸激酶,该酶参与PI3K/Akt信号通路)等基因影响类固醇激素受体及信号通路^[34]。INSR(编码胰岛素受体)、IRS(编码胰岛素受体底物)、CAPN10等基因影响胰岛素的功能及能量代谢,其中,INSR的变异与瘦弱PCOS患者有关^[5],CAPN10编码钙离子依赖的半胱氨酸蛋白酶,与胰岛素的分泌有关,该基因变异与II型糖尿病有关^[36]。FTO、PPAR- γ 是肥胖的相

关基因, 其中, *FTO*编码去甲基化酶, 酶活性依赖于2-氧基戊二酸, 而2-氧基戊二酸与能量代谢有关^[37]。*PPAR-γ*编码的蛋白质是一种转录因子, 能够与DNA结合并激活脂肪组织合成和能量代谢, 同时也作为胰岛素增敏剂的受体^[38]。以上基因的突变或单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)都与PCOS有关。

除了基因突变外, PCOS也与表观遗传修饰有关。孕期睾酮暴露会影响相关基因的表达, 特别是与卵巢类固醇生成、胰岛素作用和GnRH脉冲释放相关的基因^[39]。DNA甲基化参与调节基因的表达、维持基因组的稳定性^[40], 与IR的形成、雄激素代谢的调节和卵泡生长发育相关的基因低甲基化会增强基因的表达, 如*ROBO-1*、*CDKN1A*、*HDC*、*IGFBPL1*(编码胰岛素样生长因子结合蛋白1)和*IRS4*(编码胰岛素受体底物4)启动子区域观察到显著的低甲基化。其中, *ROBO-1*参与Slit/Robo信号通路, 该信号通路诱导黄体细胞的凋亡^[41]。*CDKN1A*编码细胞周期依赖性激酶抑制剂, *CDKN1A*基因的启动子区域低甲基化会抑制颗粒细胞的增殖, *HDC*编码组氨酸脱羧酶, 该酶与炎症相关^[41-42]。组蛋白修饰, 如甲基化和乙酰化, 会影响染色质的结构和功能, 从而调节基因转录^[40], 在小鼠PCOS模型中, 抑制去乙酰化的*HDAC1*基因下调会导致颗粒细胞凋亡^[42]。此外, 非编码RNA(noncoding RNA, ncRNA)如微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)、环状RNA(circular RNA, circRNA)在PCOS中也发挥着重要的作用, miRNA参与调节卵泡成熟、胰岛素信号通路、糖脂代谢和类固醇激素产生, PCOS患者体内lncRNA的异常表达与颗粒细胞增殖、凋亡、类固醇生成和IR相关, 同时, PCOS患者的颗粒细胞和卵泡液中circRNA表达模式存在差异^[42]。

2.4 环境与生活方式

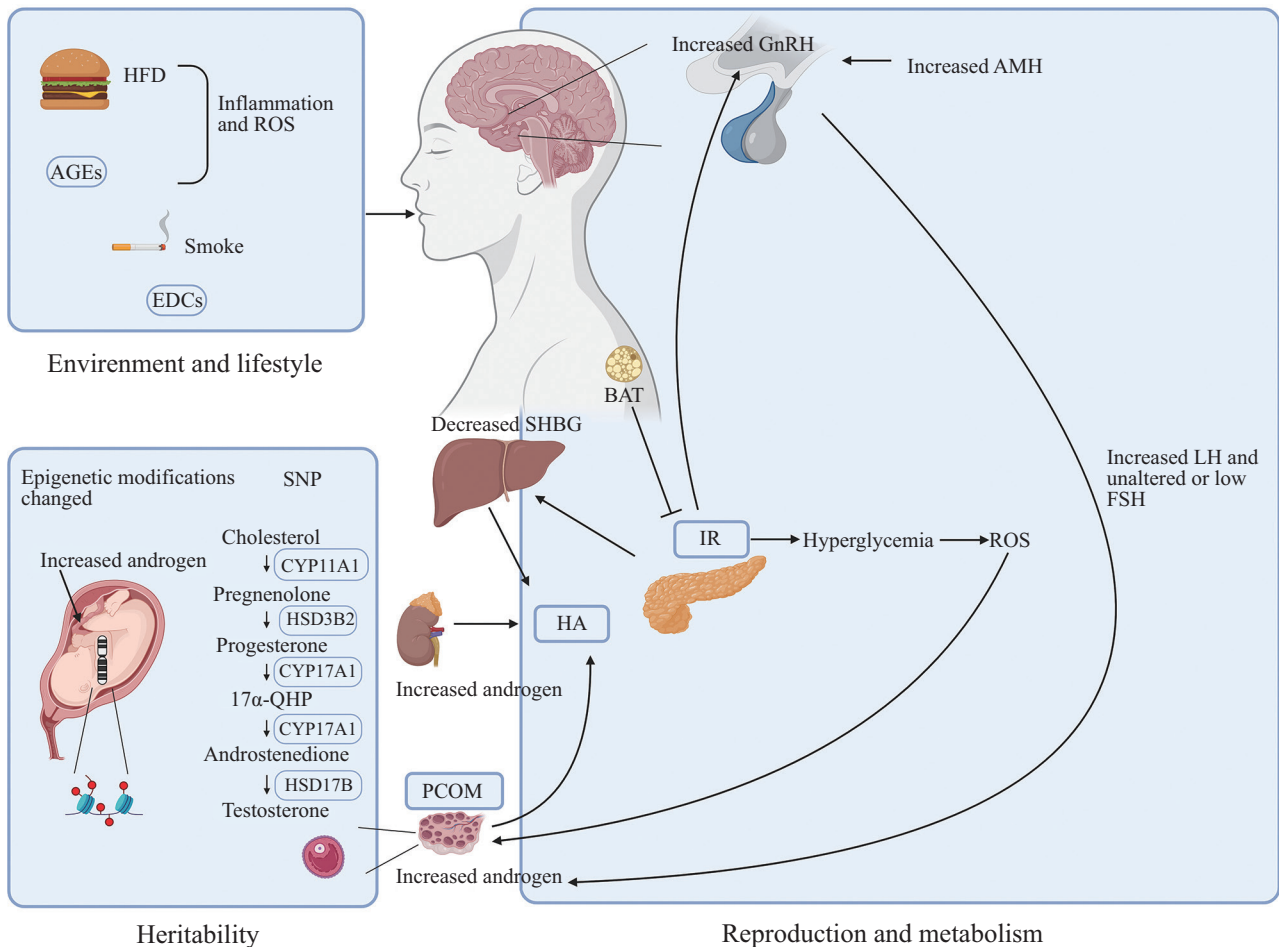
不健康的饮食习惯可能会导致PCOS。虽然肥胖会加重PCOS, 但在小鼠中, 即使没有肥胖表型, 高脂饮食(high-fat diet, HFD)也可能导致代谢和生殖功能障碍^[43]。HFD导致的肥胖会导致生殖功能障碍, 具体表现为生育力下降和卵巢功能受损(原始卵泡储备耗尽, 炎症标志物增多), 停止HFD后, HFD对小鼠的生殖功能的有害影响不可逆转^[43]。目前饮食中脂肪摄入量和人类生殖功能障碍之间的关系的相关

研究较少, 但是, 饮食中的脂肪含量可能与生殖功能的变化有关, 比如, HFD会影响月经周期长度、生殖激素水平以及辅助生殖技术中的胚胎质量^[43]。

研究表明, HFD会损害小鼠肠道屏障, 具体表现为, 肠道菌群组成改变、线粒体功能障碍、紧密连接蛋白表达减少以及肠上皮细胞加速凋亡^[44]。在女性体内, 肠道菌群和生殖道菌群密切相关, 二者具有五个相同的优势菌群, 健康状态下, 阴道微生物的优势菌群——乳酸杆菌来源于肠道菌群, 因此, 肠道菌群和生殖道菌群其中任何一个被破坏都可能导致生育问题^[45]。HFD损害肠道屏障后, 会使内毒素进入循环系统导致全身炎症, 这种低度炎症与IR、脂肪堆积和其他与肥胖相关的病理生理变化密切相关^[46]。因此, 长久的HFD可能会加重PCOS。QI等^[47]研究发现, 喂食HFD的肥胖小鼠卵巢组织中炎症标志物的表达水平显著增加, 卵巢表观遗传标志5mC和H3K36me3下调, 卵泡发育受损。HFD引起的小鼠肠道菌群变化通过卵巢巨噬细胞浸润和炎症细胞因子分泌促进原始卵泡活化^[48], 从而降低原始卵泡储备量, 造成生殖功能障碍。

晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)也与PCOS表型有关^[49], AGEs是蛋白质、脂质或核酸的游离氨基与碳水化合物的羰基结合形成的产物, AGEs也可以从外源食物中获得, 摄入的食物在煎炸、烘烤或烧烤等高温烹饪和加工条件下, 其AGEs含量会更高^[50]。AGEs随血液循环沉积在不同组织时会引起细胞氧化应激和炎症, 造成细胞和组织的损伤^[50]。晚期糖基化终产物受体(advanced glycation end products receptor, RAGE)是一种促炎受体, AGEs通过与RAGE结合能够激活NF-κB信号通路, 促进炎症因子的释放, 从而加剧细胞损伤和炎症^[51], 研究表明, PCOS患者血液中的AGEs水平和卵巢组织中RAGE的表达水平均升高^[52], 因此, AGEs可能通过损伤卵巢组织引起卵巢功能障碍, 从而导致PCOS。

不良的生活方式也可能导致PCOS。ZHANG等^[53]研究发现, 吸烟和烟雾暴露与PCOS女性的排卵减少或无排卵有关, 烟雾暴露与排卵功能障碍存在剂量依赖性效应。环境中的有害物质可能也会导致PCOS。乙烯菌核利(vinclozolin, VZ)、双酚A(bisphenol A, BPA)和邻苯二甲酸酯(phthalates, PAEs)等环境内分泌干扰物(endocrine disruptor



HPO轴失调导致的卵巢雄激素分泌过多是PCOS患者HA的主要成因,当然,少部分患者的过多雄激素也来源于肾上腺。同时,PCOS患者常伴有IR,过量的胰岛素会抑制肝合成SHBG,促进GnRH的释放,从而加剧HA,过量的雄激素会影响卵泡微环境,从而影响卵泡发育,造成PCOM。此外,IR造成的高血糖环境下ROS增多,影响卵泡发育,相反,产热脂肪细胞的激活可以有效改善IR。同时,出生前宫内睾酮暴露会影响胎儿PCOS相关基因的表达遗传修饰,烟雾暴露、BPA等环境因素及出生后不健康的HFD生活方式也会使携带相关易感基因的个体发展为PCOS。

Excessive ovarian androgen secretion caused by the imbalance of HPO axis is the main cause of HA in PCOS patients. Of course, excessive androgen in a small number of patients comes from the adrenal gland. At the same time, PCOS patients are often accompanied by IR, and excessive insulin will reduce the synthesis of SHBG in the liver and promote the release of GnRH, thereby worsening HA. Excessive androgen will affect the follicular micro-environment, thereby affecting the follicular development, resulting in PCOM. In addition, ROS is increased in the hyperglycemia environment caused by IR, which affects follicle development. On the contrary, the activation of thermogenic adipocytes can effectively improve IR. At the same time, prenatal intrauterine testosterone exposure can affect the epigenetic modification of fetal PCOS related genes. Environmental factors such as smoke exposure, BPA and unhealthy HFD lifestyle after birth can also make individuals carrying related susceptibility genes develop PCOS.

图2 PCOS的发病机制(图片通过<https://BioRender.com>制作)

Fig.2 The pathogenesis of PCOS (figure created in <https://BioRender.com>)

chemicals, EDCs)可能引发一些表观遗传变化,引起代谢性疾病^[54],从而导致PCOS。

综上所述,PCOS的发病机制复杂,HA和IR在PCOS的发展中相互作用,同时受到HPO轴功能障碍的影响。同时,PCOS是一种家族聚集性疾病,与遗传因素有关,某些环境因素导致具有易感基因的个体发展为PCOS。这些环境因素可能包括出生前的宫内环境、卵泡微环境和出生后的生活方式。图中展示了引起PCOS的主要因素(图2)。

3 PCOS的治疗

PCOS目前没有有效的治愈方案,以对症治疗为主。对于没有生育要求的患者,主要治疗方案是调整生活方式、采用达英-35等药物调节月经周期、抗雄激素治疗以及服用二甲双胍改善IR^[55]。二甲双胍是一种胰岛素增敏剂,可以通过抑制肝脏合成葡萄糖、促进外周组织吸收葡萄糖和减少肠道葡萄糖吸收来增强组织器官对胰岛素的敏感性^[56]。对于有生育要求的患者,在生活方式调整、抗雄激素治疗

和改善IR的基础治疗后,采取促排卵治疗^[55]。一线促排卵治疗为服用氯米芬;对氯米芬抵抗的患者可采用二线促排卵治疗,包括:促性腺激素和腹腔镜下卵巢打孔术;三线管理可通过体外受精-胚胎移植技术来达成患者生育要求^[55],PCOS患者完成生育后仍需要长期管理。

随着整合遗传学和表观遗传学的发展,遗传信息为PCOS的相关药物研发带来了创新,同时,腺病毒载体、RNA干扰和基因组编辑等基因治疗工具有助于个性化治疗策略的制定,具有广阔的前景^[42]。但是,基因治疗作为一种新兴治疗策略,涉及的生物伦理和生物安全性问题还需要深入研究和评估。

近年来,肠道菌群紊乱与PCOS发病的相关性日益受到关注。研究发现,PCOS患者粪便肠道菌群中普通拟杆菌(*Bacteroides vulgatus*, *B. vulgatus*)的丰度显著升高,*B. vulgatus*可通过胆盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)水解牛磺熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)和甘氨脱氧胆酸(glycodeoxycholic acid, GDCA),抑制肠道免疫细胞ILC3分泌IL-22,而IL-22有改善PCOS表型的作用,因此*B. vulgatus*丰度的升高会促进PCOS的发生^[57]。当然,*B. vulgatus*的BSH不是影响PCOS发病的唯一因素。该团队进一步发现肠道菌*B. vulgatus*的菌源代谢产物胍基丁胺可以通过激活肠上皮FXR信号通路,抑制胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分泌进而调控PCOS发生^[58]。这些研究揭示了全新的“肠道-生殖”轴作用机制,提出了肠道菌源产物可能作为PCOS治疗的新型靶点。

由于PCOS发病机制复杂,具有复杂的临床异质性,因此目前尚缺乏特效药。近年来,青蒿素衍生物在代谢性疾病治疗上展现出较大前景。我们课题组前期研究发现,青蒿素类衍生物能够激活白色脂肪的米色化,促进机体能量消耗,降低肥胖小鼠的体重并改善糖脂代谢稳态^[59]。除了改善代谢状态外,我们发现青蒿素类衍生物还能够通过调控生殖内分泌轴进而抑制PCOS的发生发展。我们研究发现,青蒿素衍生物可以发挥类似分子胶水的作用,靶向线粒体蛋白酶LONP1,促进LONP1与其底物雄激素合成限速酶CYP11A1结合,加速CYP11A1的降解,从而抑制卵巢雄激素的合成。在细胞水平上,我们观察到青蒿素类衍生物显著下调卵巢膜细胞中类固醇激素合成水平,进而抑制雄激素的合成。在动物水

平,青蒿素衍生物可以剂量依赖性地降低PCOS大鼠的雄激素水平,改善其动情周期及PCOM,并提高PCOS大鼠的生育能力。小型临床研究表明,口服双氢青蒿素能够显著降低PCOS患者的血清雄激素水平,减少卵巢窦状卵泡数量,降低AMH水平,并改善患者的月经周期^[60]。我们的研究发现,青蒿素类衍生物在代谢轴及生殖内分泌轴中均发挥重要作用,二者的改善可能是青蒿素类衍生物治疗PCOS的重要基础,因此,青蒿素类衍生物在治疗PCOS上具有较大前景。

4 讨论

PCOS作为一种复杂的内分泌及代谢异常疾病,其发病机制涉及遗传、生殖内分泌和代谢等多个方面,但是,PCOS的发病机制目前尚未明确,比如,PCOS患者常伴有慢性低度炎症,B细胞的数量会增多^[61-62],这些免疫因素如何与PCOS的病理机制相互作用,未来研究应进一步深入探讨多种因素相关的PCOS发病机制。

在PCOS的治疗上,需要综合考虑患者的具体情况,制定个性化诊疗方案,以调整内分泌状态和改善生育功能为目标。在PCOS症状改善后,对患者的内分泌状态和生育功能进行长期管理。对于青蒿素类衍生物对PCOS的治疗方面,我们将进一步评估不同青蒿素类衍生物的药效差异,优化药物剂量和治疗时间,开展大规模临床试验评估青蒿素类衍生物治疗PCOS的效果。我们后续也将更加关注青蒿素类衍生物对PCOS患者整体代谢的作用,以及对PCOS患者生育能力的影响,争取开发更加有效、安全的治疗方法,以提高患者的生活质量并满足患者的生育需求。

参考文献 (References)

- [1] TEEDE H J, TAY C T, LAVEN J J E, et al. Recommendations From the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(10): 2447-69.
- [2] JOHAM A E, NORMAN R J, STENER-VICTORIN E, et al. Polycystic ovary syndrome [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(9): 668-80.
- [3] 谢幸. 妇产科学, 第9版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [4] ZHANG J, ZHU Y, WANG J, et al. Global burden and epidemiological prediction of polycystic ovary syndrome from 1990 to 2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *PLoS One*, 2024, 19(7): e0306991.

- [5] SIDDIQUI S, MATEEN S, AHMAD R, et al. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS) [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2022, 39(11): 2439-73.
- [6] ROTTERDAM E A S P C W G. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1): 41-7.
- [7] YILMAZ M, ISAOGLU U, DELIBAS I B, et al. Anthropometric, clinical and laboratory comparison of four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2011, 37(8): 1020-6.
- [8] CARMINA E, CHU M C, LONGO R A, et al. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 2545-9.
- [9] AZZIZ R, CARMINA E, DEWAILLY D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(11): 4237-45.
- [10] YANG R, LI Q, ZHOU Z, et al. Changes in the prevalence of polycystic ovary syndrome in China over the past decade [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 25: 100494.
- [11] POURHOSEINI S A, BABAZADEH R, MAZLOM S R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in iranian adolescent girls based on adults and adolescents' diagnostic criteria in mashhad city [J]. *J Reprod Infertil*, 2022, 23(4): 288-95.
- [12] NEVEN A C H, FORSLUND M, RANASHINHA S, et al. Prevalence and accurate diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents across world regions: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2024, 191(4): S15-S27.
- [13] SALARI N, NANKALI A, GHANBARI A, et al. Global prevalence of polycystic ovary syndrome in women worldwide: a comprehensive systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2024, 310(3): 1303-14.
- [14] LIZNEVA D, SUTURINA L, WALKER W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(1): 6-15.
- [15] KATULSKI K, PODFIGURNA A, CZYZYK A, et al. Kisspeptin and LH pulsatile temporal coupling in PCOS patients [J]. *Endocrine*, 2018, 61(1): 149-57.
- [16] 王庭槐. 生理学, 第9版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [17] STUBBS S A, HARDY K, DA SILVA-BUTTKUS P, et al. Anti-mullerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(10): 5536-43.
- [18] NISENBLAT V, NORMAN R J. Androgens and polycystic ovary syndrome [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2009, 16(3): 224-31.
- [19] DA SILVA B B, LOPES-COSTA P V, ROSAL M A, et al. Morphological and morphometric analysis of the adrenal cortex of androgenized female rats [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2007, 64(1): 44-8.
- [20] GAO L, ZHAO Y, WU H, et al. Polycystic ovary syndrome fuels cardiovascular inflammation and aggravates ischemic cardiac injury [J]. *Circulation*, 2023, 148(24): 1958-73.
- [21] KAKOLY N S, EARNEST A, TEEDE H J, et al. The impact of obesity on the incidence of type 2 diabetes among women with polycystic ovary syndrome [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(4): 560-7.
- [22] TOOSY S, SODI R, PAPPACHAN J M. Lean polycystic ovary syndrome (PCOS): an evidence-based practical approach [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2018, 17(2): 277-85.
- [23] BAILLARGEON J P, CARPENTIER A. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity [J]. *Fertil Steril*, 2007, 88(4): 886-93.
- [24] PAL S, RAO G N, PAL A. High glucose-induced ROS accumulation is a critical regulator of ERK1/2-Akt-tuberin-mTOR signaling in RGC-5 cells [J]. *Life Sci*, 2020, 256: 117914.
- [25] GONZALEZ F, ROTE N S, MINIMUM J, et al. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(1): 336-40.
- [26] LIU Y, YU Z, ZHAO S, et al. Oxidative stress markers in the follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome correlate with a decrease in embryo quality [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2021, 38(2): 471-7.
- [27] HEMNANI T, PARIHAR M S. Reactive oxygen species and oxidative DNA damage [J]. *Indian J Physiol Pharmacol*, 1998, 42(4): 440-52.
- [28] DINGER Y, AKCAY T, ERDEM T, et al. DNA damage, DNA susceptibility to oxidation and glutathione level in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2005, 65(8): 721-8.
- [29] YUAN X, HU T, ZHAO H, et al. Brown adipose tissue transplantation ameliorates polycystic ovary syndrome [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(10): 2708-13.
- [30] VINK J M, SADRZADEH S, LAMBALK C B, et al. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(6): 2100-4.
- [31] DAPAS M, LIN F T J, NADKARNI G N, et al. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: an unsupervised, phenotypic clustering analysis [J]. *PLoS Med*, 2020, 17(6): e1003132.
- [32] SHI Y, ZHAO H, SHI Y, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(9): 1020-5.
- [33] CHEN Z J, ZHAO H, HE L, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3 [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(1): 55-9.
- [34] SHAABAN Z, KHORADMEHR A, JAFARZADEH SHIRAZI M R, et al. Pathophysiological mechanisms of gonadotropins- and steroid hormones-related genes in etiology of polycystic ovary syndrome [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22(1): 3-16.
- [35] DELIGEOGLOU E, KOUSKOUTI C, CHRISTOPOULOS P. The role of genes in the polycystic ovary syndrome: predisposition and mechanisms [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2009, 25(9): 603-9.
- [36] SREENAN S K, ZHOU Y P, OTANI K, et al. Calpains play a role in insulin secretion and action [J]. *Diabetes*, 2001, 50(9): 2013-20.
- [37] WILLER C J, SPELIOTES E K, LOOS R J, et al. Six new loci

- associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 25-34.
- [38] RANGWALA S M, LAZAR M A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and metabolism [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, 25(6): 331-6.
- [39] ABBOTT D H, BARNETT D K, BRUNS C M, et al. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome [J]? *Hum Reprod Update*, 2005, 11(4): 357-74.
- [40] MILLER J L, GRANT P A. The role of DNA methylation and histone modifications in transcriptional regulation in humans [J]. *Subcell Biochem*, 2013, 61: 289-317.
- [41] MIMOUNI N E H, PAIVA I, BARBOTIN A L, et al. Polycystic ovary syndrome is transmitted via a transgenerational epigenetic process [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(3): 513-30, e8.
- [42] CHEN Y, WANG G, CHEN J, et al. Genetic and epigenetic landscape for drug development in polycystic ovary syndrome [J]. *Endocr Rev*, 2024, 45(4): 437-59.
- [43] HOHOS N M, SKAZNIK-WIKIEL M E. High-fat diet and female fertility [J]. *Endocrinology*, 2017, 158(8): 2407-19.
- [44] ZENG N, WU F, LU J, et al. High-fat diet impairs gut barrier through intestinal microbiota-derived reactive oxygen species [J]. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(5): 879-91.
- [45] AMABEBE E, ANUMBA D O C. Female gut and genital tract microbiota-induced crosstalk and differential effects of short-chain fatty acids on immune sequelae [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2184.
- [46] MALESZA I J, MALESZA M, WALKOWIAK J, et al. High-fat, western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota: a narrative review [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3164.
- [47] QI J, XIA C, ZHANG Y, et al. Impact of high-fat diet on ovarian epigenetics: insights from altered intestinal butyric acid levels [J]. *Heliyon*, 2024, 10(12): e33170.
- [48] FAN Z, ZHANG X, SHANG Y, et al. Intestinal flora changes induced by a high-fat diet promote activation of primordial follicles through macrophage infiltration and inflammatory factor secretion in mouse ovaries [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4797.
- [49] DIAMANTI-KANDARAKIS E, CHRISTAKOU C, MARINAKIS E. Phenotypes and environmental factors: their influence in PCOS [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(3): 270-82.
- [50] MOUANNES M, NAVA H, DAGHER C, et al. Contribution of advanced glycation end products to PCOS key elements: a narrative review [J]. *Nutrients*, 2022, 14(17): 3578.
- [51] ZHOU M, ZHANG Y, SHI L, et al. Activation and modulation of the AGEs-RAGE axis: implications for inflammatory pathologies and therapeutic interventions: a review [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 206: 107282.
- [52] DIAMANTI-KANDARAKIS E, KATSIKIS I, PIPERI C, et al. Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Clin Endocrinol*, 2008, 69(4): 634-41.
- [53] ZHANG B, ZHOU W, SHI Y, et al. Lifestyle and environmental contributions to ovulatory dysfunction in women of polycystic ovary syndrome [J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20(1): 19.
- [54] ROBLES-MATOS N, ARTIS T, SIMMONS R A, et al. Environmental exposure to endocrine disrupting chemicals influences genomic imprinting, growth, and metabolism [J]. *Genes*, 2021, 12(8): 1153.
- [55] 郁琦. 多囊卵巢综合征诊治标准专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志(YU Q. Expert consensus on the diagnosis and treatment standards of polycystic ovary syndrome [J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*), 2007(6): 474.
- [56] DUMITRESCU R, MEHEDINTU C, BRICEAG I, et al. Metformin-clinical pharmacology in PCOs [J]. *J Med Life*, 2015, 8(2): 187-92.
- [57] QI X, YUN C, SUN L, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome [J]. *Nat Med*, 2019, 25(8): 1225-33.
- [58] YUN C, YAN S, LIAO B, et al. The microbial metabolite agmatine acts as an FXR agonist to promote polycystic ovary syndrome in female mice [J]. *Nat Metab*, 2024, 6(5): 947-62.
- [59] LU P, ZHANG F C, QIAN S W, et al. Artemisinin derivatives prevent obesity by inducing browning of WAT and enhancing BAT function [J]. *Cell Res*, 2016, 26(10): 1169-72.
- [60] LIU Y, JIANG J J, DU S Y, et al. Artemisinins ameliorate polycystic ovarian syndrome by mediating LONP1-CYP11A1 interaction [J]. *Science*, 2024, 384(6701): eadk5382.
- [61] RUDNICKA E, SUCHTA K, GRYMOWICZ M, et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3789.
- [62] ASCANI A, TORSTENSSON S, RISAL S, et al. The role of B cells in immune cell activation in polycystic ovary syndrome [J]. *eLife*, 2023, 12: e86454.