

·综述·

多囊卵巢综合征病因学研究进展

赵甲维, 李晓宁, 黄炎清, 汪亚南, 杜耀武[△]

【摘要】 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种发病多因性、临床表现多样性的综合征,以高雄激素血症、持续性无排卵和卵巢多囊样改变等为主要表现的生殖内分泌紊乱性疾病。PCOS病因众多,病机复杂。普遍认为PCOS是多个微效基因与环境因素相互作用而引起的一种多基因遗传病。此外,某些药物(如抗癫痫药)对PCOS发病的影响也越来越显著,并且出生前的宫内环境与出生后的外界环境也对PCOS的形成产生一定的作用。另外,精神心理因素引起下丘脑-垂体-卵巢轴紊乱也可导致PCOS的发生。现就PCOS病因学进行综述。

【关键词】 多囊卵巢综合征;基因;危险因素

The Etiology of Polycystic Ovary Syndrome ZHAO Jia-wei, LI Xiao-ning, HUANG Yan-qing, WANG Ya-nan, DU Yao-wu. Huaihe Clinical School (ZHAO Jia-wei, LI Xiao-ning, HUANG Yan-qing, WANG Ya-nan), School of Basic Medicine (DU Yao-wu), Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China
Corresponding author: DU Yao-wu, E-mail: dyw711@henu.edu.cn

【Abstract】 Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a syndrome characterized by multiple causes, complicated pathogenesis and clinical manifestations. It is a reproductive endocrine disorder characterized by hyperandrogenism, persistent anovulation and ovarian polycystic changes. It is generally believed that PCOS is a polygenic genetic disease caused by the interaction of multiple microgenes and environmental factors. In addition, some drugs, such as antiepileptics, have more effects on the pathogenesis of PCOS. The intrauterine environment before birth and the external environment after birth also play a role in the pathogenesis of PCOS. Moreover, the disorder of hypothalamic-pituitary-ovarian axis caused by mental and psychological factors may also lead to the pathogenesis of PCOS. The research progress of the etiolog of PCOS is briefly discussed in this review.

【Keywords】 Polycystic ovary syndrome; Genes; Risk factors

(J Int Reprod Health/Fam Plan, 2018, 37: 414-416)

多囊卵巢综合征(PCOS)于1935年被首次报道,是一种具有发病多因性、临床表现多样性的综合征,以高雄激素血症、持续性无排卵和卵巢多囊样改变等为主要表现的生殖内分泌紊乱性疾病。总体发病率约为5%~10%,在我国汉族19~45岁育龄妇女中的发病率为5.61%^[1]。近年来对PCOS的研究十分广泛,但其病因与发病机制仍不十分明确,本文就近年来其病因学研究的进展进行综述。

1 遗传因素

PCOS的发病原因与发病机制比较复杂,也不甚清楚。目前研究认为,其可能是由于某些遗传因素与环境因素相互作用所致。研究显示,PCOS患者多具有家族性,即PCOS患者的一级家属患病率明显高于正常人,但不遵循孟德尔遗传规律,其遗传规律较为复杂^[2]。

近期的调查显示PCOS的易感性主要与以下几类基因有关:①与胰岛素受体(INSR)相关的基因:rs3786681、rs17253937和rs2252673。Du等^[3]对中国人进行病例-对照研究,主要集中于胰岛素基因的3个单核苷酸rs3786681、rs17253937和rs2252673多态性的研究,通过Logistic回归分析发现rs3786681和rs17253937都位于19p13.3,且都与PCOS的发病有密切的联系。②与黄体生成激素/人绒毛膜促性腺激素受体相关基因2p16.3、2p21和9q33.3^[4]。③肥胖相关基因FTO rs9939609、rs8050136 A/C、rs1588413 C/T与MC4R rs17782313。Yuan等^[5]对中国733例PCOS患者和892例非PCOS患者进行研究,校正年龄和体质指数(BMI)后发现肥胖基因FTO rs9939609和MC4R rs17782313与PCOS相关。Liu等^[6]研究表明,rs8050136和rs1588413与PCOS易感性有关,且具有危险等位基因的妇女排卵次数较少。④代谢相关的基因PON1-108c/t、PON1 192q/r和L55m。Liao等^[7]通过病例-对照研究的Meta分析发现,PON1-108c/t多态性可能与PCOS的发病风险增加有关,另外,PON1 192q/r和L55m多态性仅在等位基因和隐性遗传模型

作者单位 475000 开封,河南大学淮河临床学院(赵甲维,李晓宁,黄炎清,汪亚南),基础医学院(杜耀武)

通信作者 杜耀武, E-mail: dyw711@henu.edu.cn

[△]审校者

中与杂合子和显性模型中显著相关。⑤脂联素基因多态性 rs17300539和rs1501299。张文娟^[8]通过选取209例PCOS患者(PCOS组),以及年龄、民族、BMI均与PCOS患者相匹配的207例不孕症患者作为对照组,进行脂联素基因(*ADIPOQ*)3个多态性位点的病例-对照研究,结果发现2组rs12495941及rs2241766差异无统计学意义,而rs1501299位点的基因型频率分布及等位基因频率分布有差异,可能是PCOS的易感基因位点。Sun等^[9]证实rs17300539与中国汉族人群PCOS的发病风险密切相关,而rs12495941与PCOS的发生无关。⑥瘦素受体(*LEPR*)基因:PCOS患者腹壁脂肪组织中*LEPR*基因胞外区第4外显子突变频率高于对照组,第4外显子K109R多态性可能与PCOS有遗传倾向的瘦素抵抗有关^[10]。

此外,研究发现越来越多的候选基因与PCOS相关。由于PCOS表型的多态性,目前学者多使用全基因组关联分析(genome-wide association analysis, GWAS)来研究相关基因位点的突变。Chen等^[4]第1次使用GWAS研究发现2p16.3、2p21和9q33.3与PCOS有关。Shi等^[11]进一步对1510例PCOS患者和2016例对照人群进行第2次GWAS研究发现另外8个与PCOS相关的基因区域,分别位于9q22.32(C9orf3)、11q22.1(YAP1)、12q13.2(RAB5B和SUOX间)、12q14.3(HMGA2)、16q12.1(TOX3)、19p13.3(INSR)、20q13.2(SUMO1P1)和2p16.3(FSHR)。这些相关基因与胰岛素信号通路、性激素功能、2型糖尿病、钙信号通路和细胞内吞等有关,为PCOS的遗传学研究提供新靶点,但这些相关基因仍需进一步证实。Lee等^[12]对PCOS患者和非PCOS患者进行研究,发现8q24.2、4q35.2、16p13.3、4p12、3q26.33、9q21.32、11p13和1p22基因位点与PCOS多态性有关,其中8q24.2联系最强。

2 环境因素

环境因素包括外环境(如环境内分泌干扰物)和内环境(如宫内雄激素暴露水平与不同生理周期的雄激素代谢水平等)均影响女性体内激素水平,与PCOS发病具有一定相关性^[13-14]。

近年研究表明,环境内分泌干扰物与PCOS的发生有关^[15-16]。有研究曾指出,双酚A等能与雌激素受体结合的环境污染物都是引发PCOS的高危因素。它们结合产生的雌激素或抗雌激素将干扰内分泌系统正常运作,导致紊乱。

另外,Ibáñez等^[17]研究指出,不同生理周期的雄激素代谢水平也与PCOS有关。以高雄激素血症为主

要临床表现的PCOS患者妊娠期间内分泌环境的变化可能是胎儿远期发生PCOS的基础病因之一^[18]。PCOS病变可能起始于胚胎期,Sánchez-Ferrer等^[19]通过对126例PCOS患者和159例对照者进行的病例-对照研究,发现产前雄激素代谢标志——肛门到生殖器的距离(AGD)与性别生殖参数之间的关系,提示女性胎儿宫内高雄激素刺激可能是成年后发生PCOS的危险因素。而Barrett等^[20]利用妊娠队列(婴儿发育与环境研究)的数据,检验了一种新的假设,即PCOS妇女所生婴儿的AGD较长。

Barker等^[21]提出假设,婴儿时期暴露在高雄激素水平的环境中,会导致成年后某些基因的突变,进而增加了PCOS发生的可能。另有研究发现,低出生体重儿在其早期生长赶超阶段,就会导致早期胰岛素抵抗状态发生,可能进而导致其性早熟及青少年时期的高雄激素症状,最终导致成年女性发生PCOS^[22]。

3 精神和心理因素

下丘脑是调控人体内分泌和情感的中枢神经,所以人们心理情绪发生巨大起伏时,会影响内分泌系统的正常运作。Shi等^[23]荟萃分析结果显示,PCOS患者的心理健康问题和情绪问题(抑郁、紧张及忧虑)等评分均低于健康女性,而这些社会心理因素可能通过影响其生活行为(如暴饮暴食、酗酒等)导致肥胖加重,扰乱内分泌系统功能,从而使PCOS临床症状恶化。一方面,长期焦虑、抑郁、悲伤、自尊心受挫和压抑等负面情绪导致肾上腺皮质激素分泌增加,使机体处于急性或慢性应激状态,一旦肾上腺皮质激素分泌急剧或持续增加,可导致机体血糖水平剧增,出现高胰岛素血症或胰岛素抵抗,成为PCOS的发病基础;另一方面,长期精神紧张、压抑等,可直接抑制下丘脑-垂体-卵巢轴(HPO轴),导致HPO轴节律及卵巢功能紊乱。妊娠期不良情绪及妊娠期疾病等也可对PCOS的发病产生影响^[24]。朱英等^[25]调查发现因PCOS不孕的患者比非PCOS不孕的患者情绪起伏较大,主要表现为长时间抑郁或者焦躁。

4 药物因素

某些药物(如丙戊酸等)可导致PCOS的发生。研究表明,服用抗癫痫药物(AEDs)的时间越久,癫痫患者患PCOS的可能性越大^[26]。癫痫妇女是易罹患PCOS的特殊亚群。在这个亚群中,PCOS发生率约为

26%。有研究发现癫痫放电或AEDs通过影响HPO轴系统调节与干扰CYP酶(细胞色素氧化酶P450)系统影响激素的合成代谢,激素代谢紊乱最终导致各类生殖内分泌疾病,引起体内激素水平改变,因而癫痫患者易患生殖内分泌疾病,其中肝酶抑制剂(丙戊酸与AEDs托吡酯)对内分泌代谢影响较大,但研究发现肝酶诱导剂(苯妥英钠、苯巴比妥与卡马西平)可通过CYP酶系促进激素的代谢及肝脏性激素结合球蛋白(SHBG)的合成,引起游离雄激素减少,导致睾酮及雌激素生物活性减低,继而引起月经紊乱(月经过少或过多),黄体生成激素(LH)与卵泡刺激素(FSH)增多并使促性腺激素释放激素(GnRH)反应性增高(可能与正反馈调节相关)^[27]。

5 结语

综上所述,虽然PCOS的病因已有较多研究,但具体病因病机仍然不详。目前对PCOS的研究主要集中在遗传因素、胰岛素抵抗产生原因和环境因素等方面,胚胎期外环境及内环境中各种因素对远期PCOS发病的影响及基因多态性在PCOS患者发病过程中的调控均可能是未来研究的主要方向。通过对PCOS病因及发病机制的研究,近年PCOS的治疗也取得了一定的进展,如孕前使用短效口服避孕药控制孕前及孕期患者雄激素水平,提高排卵率,远期也可能降低女性胎儿发生PCOS的概率;孕前及孕期使用二甲双胍可改善胰岛素抵抗状态,也可能降低女性胎儿发生PCOS的概率,同时社会也越来越重视女性儿童期及青春期的精神心理状态。相信随着科技的发展与医学的进步,我们将会对PCOS有进一步的了解。

参 考 文 献

[1] Li R, Zhang Q, Yang D et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study [J]. Hum Reprod 2013, 28(9): 2562-2569.

[2] Norman RJ, Dewailly D, Legro RS et al. Polycystic ovary syndrome [J]. Lancet 2007, 370(9588): 685-697.

[3] Du J, Wang J, Sun X et al. Family-based analysis of INSR polymorphisms in Chinese PCOS [J]. Reprod Biomed Online, 2014, 29(2): 239-244.

[4] Chen ZJ, 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): 55-59.

[5] Yuan H, Zhu G, Wang F et al. Interaction between common variants of FTO and MC4R is associated with risk of PCOS [J]. Reprod Biol Endocrinol 2015, 13: 55.

[6] Liu AL, Liao HQ, Zhou J et al. The role of FTO variants in the susceptibility of polycystic ovary syndrome and in vitro fertilization

outcomes in Chinese women [J]. Gynecol Endocrinol 2018, 34(8): 719-723.

[7] Liao D, Yu H, Han L et al. Association of PON1 gene polymorphisms with polycystic ovarian syndrome risk: a meta-analysis of case-control studies [J]. J Endocrinol Invest 2018. [Epub ahead of print]

[8] 张文娟. 基于家系和病例-对照的脂联素基因与多囊卵巢综合征的相关性研究[D]. 济南: 山东大学, 2014.

[9] Sun X, Wu X, Duan Y et al. Family-Based Association Study of rs17300539 and rs12495941 Polymorphism in Adiponectin Gene and Polycystic Ovary Syndrome in a Chinese Population [J]. Med Sci Monit 2017, 23: 78-84.

[10] 吕立群, 李薇. 多囊卵巢综合征患者瘦素受体基因突变的研究 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(1): 99-102.

[11] 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): 1020-1025.

[12] Lee H, Oh JY, Sung YA et al. Genome-wide association study identified new susceptibility loci for polycystic ovary syndrome [J]. Hum Reprod 2015, 30(3): 723-731.

[13] 蒋霞, 冯亚玲, 许建娟, 等. 孕期个体化营养指导对多囊卵巢综合征患者的影响和意义[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2014, 10(1): 55-58.

[14] Barr S, Hart K, Reeves S et al. Habitual dietary intake, eating pattern and physical activity of women with polycystic ovary syndrome [J]. Eur J Clin Nutr 2011, 65(10): 1126-1132.

[15] 黄卫娟, 刘嘉茵, 李丽娜. 环境因素与多囊卵巢综合征发病的相关性分析[J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(5): 302-304.

[16] Goodarzi MO. Looking for polycystic ovary syndrome genes: rational and best strategy [J]. Semin Reprod Med 2008, 26(1): 5-13.

[17] Ibáñez L, Potau N, Francois I et al. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth [J]. J Clin Endocrinol Metab 1998, 83(10): 3558-3562.

[18] Puttabyatappa M, Cardoso RC, Padmanabhan V. Effect of maternal PCOS and PCOS-like phenotype on the offspring's health [J]. Mol Cell Endocrinol 2016, 435: 29-39.

[19] Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Hernández-Peñalver AI et al. Presence of polycystic ovary syndrome is associated with longer anogenital distance in adult Mediterranean women [J]. Hum Reprod 2017, 32(11): 2315-2323.

[20] Barrett ES, Hoeger KM, Sathyanarayana S et al. Anogenital distance in newborn daughters of women with polycystic ovary syndrome indicates fetal testosterone exposure [J]. J Dev Orig Health Dis 2018, 9(3): 307-314.

[21] Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease [J]. BMJ, 1990, 301(6761): 1111.

[22] Baldelli R, Dieguez C, Casanueva FF. The role of leptin in reproduction: experimental and clinical aspects [J]. Ann Med 2002, 34(1): 5-18.

[23] Shi X, Zhang L, Fu S et al. Co-involvement of psychological and neurological abnormalities in infertility with polycystic ovarian syndrome [J]. Arch Gynecol Obstet 2011, 284(3): 773-778.

[24] 詹晶. 甲状腺功能异常与多囊卵巢综合征 [J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版) 2011, 7(4): 309-312.

[25] 朱英, 高月平. 多囊卵巢综合征当代名中医治疗浅述[J]. 河北中医 2015, 37(6): 945-947.

[26] 韦荣华. 多囊卵巢综合征药物治疗研究进展[J]. 中外医学研究, 2015, 13(36): 157-159.

[27] 额日登娜希, 刘献增. 癫痫及抗癫痫药物对育龄期女性患者生殖内分泌的影响[J]. 癫痫杂志, 2018, 4(1): 44-48.

(收稿日期 2018-04-08)

[本文编辑 秦娟]