

影响多囊卵巢综合征患者妊娠结局的相关高危因素研究进展^①

石慧娟¹, 刘冬艳¹, 韦涛¹, 吴海燕¹, 韦晓静¹, 李科莲^{2②}

(1. 广西河池市第一人民医院产科, 广西 宜州 546300 E-mail: 379393465@qq.com;

2. 广西中医药大学第一附属医院产科, 广西 南宁 530023)

摘要: 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是引起育龄期女性生殖系统功能障碍的内分泌及代谢紊乱性疾病之一,而胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)、高雄激素血症是PCOS发病过程中的重要因素。临床研究发现IR、高雄激素血症常常导致PCOS患者易并发妊娠期糖尿病、高血压、血栓性疾病等妊娠期并发症,这些并发症均严重影响着妊娠结局。现对PCOS患者妊娠过程中可能导致妊娠不良后果的因素作一综述。

关键词: 多囊卵巢综合征;妊娠;胰岛素抵抗;肥胖;雄性激素

中图分类号: R711 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2018)04-0384-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.04.024

Research progress on high risk factors related to pregnancy outcome of patients with polycystic ovary syndrome

Shi Huijuan¹, Liu Dongyan¹, Wei Tao¹, Wu Haiyan¹, Wei Xiaojing¹, Li Kelian²

(1. Department of Obstetrics, The First People's Hospital of Hechi City, Yizhou 546300, Guangxi, China E-mail: 379393465@qq.com; 2. Department of Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

Abstract: Polycystic ovary syndrome(PCOS) is one of the endocrine and metabolic disorders that cause reproductive dysfunction in women of childbearing age, and insulin resistance(IR) and hyperandrogenemia are important factors in the pathogenesis of PCOS. Clinical studies have found that IR and hyperandrogenemia often lead to gestational diabetes mellitus, hypertension, thrombotic disease and other pregnancy complications in patients with PCOS. These complications seriously affect the outcome of pregnancy. This paper reviews the factors that may lead to the adverse consequences of pregnancy in patients with PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome; pregnancy; insulin resistance; obesity; androgen

多囊卵巢综合征(PCOS)是一类育龄期女性以胰岛素抵抗、高雄激素血症及持续性无排卵为主要特征的内分泌及代谢紊乱性疾病,临床表现常为月经异常、不孕、高雄激素征、卵巢多囊样表现等。PCOS患者的胰岛素抵抗(IR)、高雄激素血症等内分泌紊乱因素,易导致患者妊娠后发生不同程度的并发症,如妊娠期糖尿病、妊娠期高血压等疾病,最终出现流产、早产、胎儿发育受限以及先兆子痫等不良的妊娠结局^[1-3]。本文就PCOS患者妊娠过程中可能导致妊娠不良后果的因素作一综述。

1 PCOS 的发生机制

PCOS是一类育龄期女性以胰岛素抵抗、高雄激素血症及持续性无排卵为主要特征的内分泌及代谢紊乱性疾病。按照2003年欧洲人类生殖与胚胎学会(ESHRE)和美国生殖医学学会(ASRM)推荐的PCOS鹿特丹诊断标准^[4],国外一项流行病学调查显示PCOS的发病率高达18%^[5]。我国的一项大数据流行病学调查结果显示,19~45岁的妇女发病率为6.5%,相对要低于国外发病率,但这可能与样本量的抽选有关^[6]。目前关于PCOS的发病机制尚不明确,学者认为主要与下丘脑-垂体-性腺轴功能失调有关,

① 基金项目:广西壮族自治区卫生与计划生育委员会项目基金资助(Z2016022)

② 通信作者, E-mail: 3339123483@qq.com

PCOS患者促性腺激素的分泌发生改变,下丘脑促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)对卵巢分泌激素的敏感性减弱,导致黄体生成素(luteinizing hormone, LH)脉冲幅度和频率增加,同时导致血清卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)减少。增多的LH刺激卵泡膜细胞分泌更多的雄烯二酮和雄激素,FSH合成和分泌相对不足导致卵泡发育不全,导致颗粒细胞芳香化酶的活性降低,使得雄烯二酮芳香化为雌激素的作用减弱,结果使卵巢雄激素增加,LH/FSH比值升高,最终导致PCOS的发生^[7]。胰岛素抵抗也是PCOS发病过程中的重要因素,研究表明,胰岛素能提高LH生物学效能,同时又能增加LH脉冲幅度,二者共同作用使得LH促进卵泡膜细胞合成更多的雄激素,卵巢雄激素的增加为PCOS发生的关键因素之一^[7-8]。除此之外,PCOS还与女性生活环境、遗传及心理状态等因素相关^[9]。

2 肥胖对PCOS患者妊娠结局的影响

肥胖是PCOS的重要临床特征之一,PCOS患者中约50%为肥胖患者,肥胖患者更容易产生胰岛素抵抗,并且对临床常用促排卵药物的反应性也较差。大部分PCOS患者存在超重或肥胖的困扰,尽管肥胖本身并不是导致疾病发生的原因,但过多的脂肪与患者的生殖和代谢异常有着密切关系^[10],且肥胖的PCOS患者妊娠期更易合并较多并发症。

文献报道^[11-12]PCOS患者孕前的超重、肥胖及妊娠过程中体重增加过快是易发生妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)的重要因素,从而诱发妊娠后期不良并发症的发生。澳大利亚学者Joham等^[13]通过一项大样本的纵向研究数据进行横截面分析发现,PCOS患者妊娠期间GDM和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发病率分别为11.2%和5.1%,而非PCOS患者妊娠期间GDM和T2DM的发病率(分别为3.8%和0.3%),差异具有统计学意义($P=0.001$),即使调整了患者年龄、体重指数、高血压、吸烟、人口学因素后,PCOS患者妊娠期间GDM和2型糖尿病的发病率仍显著高于非PCOS患者。国内夏和霞等^[14]采用前瞻性队列研究方法表明PCOS患者促排卵妊娠的妊娠期高血压/子痫前(pregnancy-induced hypertension/preeclampsia, PIH/PE)发生率为18.5%。其中肥胖型PCOS患者的PIH/PE的发生率高达28.9%,远远高于正常人群;而非肥胖型PCOS患者的PIH/PE发生率仅为11.1%,可见,肥胖不仅与PCOS的发病密切相关,对PCOS人群妊娠期预后的影响更为严重。王慧春等^[15]通过临床病例收集比较发现,肥胖会增加PCOS孕妇

的代谢紊乱功能异常,高体重指数的PCOS孕妇较低体重指数的PCOS孕妇发生妊娠期糖尿病、产后出血和巨大儿的风险增高。同时有研究^[16]表明肥胖作为影响妊娠晚期凝血和纤溶系统的重要因素之一,可加重PCOS患者妊娠晚期凝血和低纤溶的状态,更易合并血栓,从而导致流产等不良妊娠结局的发生。因此建议PCOS患者在孕前应重视综合治疗,加强体重指数的调控,通过低热量饮食和耗能锻炼是提高PCOS患者的生育成功率和减少妊娠并发症的重要途径。

3 胰岛素抵抗(IR)对PCOS患者妊娠结局的影响

IR是指胰岛素的靶组织对内源性或外源性胰岛素的敏感性和反应性降低,导致胰岛 β 细胞分泌胰岛素增加的一种状态,是PCOS常见的病理特征,由IR引起的高胰岛素血症是PCOS的重要发病环节之一。沈文娟等^[17]研究发现PCOS患者中,50%~70%的患者存在IR,约10%的PCOS患者存在GDM,IR是PCOS发病的核心机制。性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)可作为预测胰岛素抵抗的关键指标。高胰岛素血症不仅导致无排卵,还引起各种代谢紊乱,如血糖、血脂代谢紊乱和高血压。

GDM可增加妊娠不良结局的发生,包括妊娠期高血压、子痫前期、胎儿宫内发育迟缓、巨大儿及新生儿低血糖、流产等,严重影响着母儿的健康^[18],而IR是诱发PCOS患者发生GDM的主要因素之一。国内学者朱芬芳等^[19]的一项多文献Meta分析结果显示,IR是孕妇发生复发性流产的危险因素之一。国外学者^[20]发现伴有IR的孕妇中约51%会患妊娠期糖尿病,并发现IR与巨大儿、妊娠期高血压、新生儿低血糖等妊娠不良结局显著相关。针对胰岛素抵抗这一特征,有研究^[21]表明服用二甲双胍对于改善PCOS妊娠结局有很大的作用,服用二甲双胍可降低PCOS患者的高雄激素水平,改善卵巢功能,提高促排卵治疗的效果,二甲双胍通过减少肝糖合成、糖原异生和糖原分解,增强外周组织摄取糖,减少脂肪组织的脂解作用,促进肌肉组织摄取和利用葡萄糖达到降糖效果,且不会出现低血糖。卢蓉^[22]通过比较接受和未接受二甲双胍治疗的PCOS孕妇的妊娠结局,得出接受治疗的孕妇妊娠期糖尿病、子痫前期、羊水过多和巨大儿发生率明显少于未接受治疗的孕妇的结论。由此可见,调控PCOS患者妊娠期的IR水平对于妊娠结局影响极大。

4 高雄性激素血症对PCOS患者妊娠结局的影响

高雄性激素血症和IR是PCOS发病过程中的重要因素,30%~70%的IR患者存在高胰岛素血症,并通过刺激卵巢表达胰岛素受体、胰岛素样生长因子受体及黄体生成素受体来促进卵巢分泌雄激素。高胰岛素

血症也能通过减少肝脏合成性激素结合球蛋白,从而增加循环中游离睾酮的含量,进而加重高雄激素血症。

高雄激素血症可通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统产生血压增高的效应,可增强血管升压物质,如花生四烯酸、去甲肾上腺素的敏感性,使血管收缩^[23]。Wood等^[24]发现,高雄激素血症的PCOS患者存在卵母细胞减数分裂和胚胎早期发育相关基因表达的缺陷,这可能影响卵母细胞的发育以及胚胎质量。陶俊等^[25]通过对32例PCOS孕妇孕期的血清雄激素进行观察,结果表明高雄性激素更易导致妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy, HDP)发生。孙丽等^[26]通过比较118名PCOS孕妇妊娠期间的雄性激素水平,得出高雄性激素的孕妇更易发生胚胎丢失的不良妊娠后果的结论。因此,PCOS患者孕前控制血清雄性激素是很有必要的。

5 铁代谢异常对PCOS患者妊娠结局的影响

PCOS与IR和糖耐量异常有关,而铁过量也可能导致IR和糖尿病。PCOS患者血清铁蛋白水平升高,提示铁负荷过多,而导致PCOS的潜在铁超负荷的因素包括月经失调、胰岛素抵抗以及铁吸收减少等因素^[27]。研究发现^[28]孕妇CRP的水平(铁代谢与炎症反应的相关性)升高可导致妊娠期不良并发症的发生率升高,而铁代谢与炎症反应密切相关,血清铁水平与CRP水平呈负相关关系。张利平等^[29]通过病例对照研究发现,PCOS患者妊娠期间的血清铁蛋白水平均显著高于健康对照组,且血清铁蛋白水平随着孕龄增加而不断升高,这一现象与PCOS患者妊娠不良结局有着密切关系。这一现象可能与肾素-血管紧张素-醛固酮系统作用上调,导致妊娠期高血压等因素有关^[30]。但目前关于铁代谢对PCOS患者妊娠结局影响的研究仍较少,仍需大样本的临床数据来验证。

综上所述,PCOS是育龄期妇女最为常见的内分泌紊乱性疾病之一,其病因学、病理生理学、临床表现具有复杂的异质性。PCOS患者的IR、高雄激素血症等内分泌紊乱对妊娠结局有着不良影响,如会引起妊娠期高血压、糖尿病、子痫、流产、产后大出血甚至危及母子生命等。随着研究的深入,我们有理由相信,未来将会有更好的手段去干预这些内分泌紊乱症状,从而提高患者受孕率及有效减少妊娠期不良结局的发生。

参考文献:

[1] Naver KV, Grinsted J, Larsen SO, et al. Increased risk of preterm delivery and pre-eclampsia in women with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenaemia[J]. *Bjog An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2014, 121(5):575-581.

[2] Wang Y, Zhao X, Zhao H, et al. Risks for gestational diabetes mellitus and pregnancy-induced hypertension are increased in polycystic ovary syndrome[J]. *Biomed Research International*, 2013, 2013:182582.

[3] Aktun H L, Yorgunlar B, Acet M, et al. The effects of polycystic ovary syndrome on gestational diabetes mellitus[J]. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 2016, 32(2):139-142.

[4] 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.

[5] March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(2):544-551.

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

[7] Ehrmann D A. Polycystic ovary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(12):1223-1236.

[8] Bates GW Jr, Propst AM. Polycystic ovarian syndrome management options[J]. *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America*, 2012, 39(4):495-506.

[9] Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Seminars in reproductive medicine*, 2008, 26(1):72-84.

[10] Esmailzadeh S, Andarieh MG, Ghadimi R, et al. Body mass index and gonadotropin hormones (LH & FSH) associate with clinical symptoms among women with polycystic ovary syndrome[J]. *Glob J Health Sci*, 2015, 7(2):101-106.

[11] Morisset AS, St-Yves A, Veillette J, et al. Prevention of gestational diabetes mellitus: a review of studies on weight management[J]. *Diabetes/metabolism Research & Reviews*, 2010, 26(1):17-25.

[12] Liu Z, Ao D, Yang H, et al. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus among Chinese women[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(7):1255-1260.

[13] Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, et al. Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014, 99(3):E447-452.

[14] 夏和霞, 孙晓莉, 张瑞秀, 等. 肥胖型多囊卵巢综合征并发妊娠期高血压/子痫前期风险因素的研究[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2017, 37(6):437-441.

(下转第394页)

- [4] 何宋兵. PBL 教学在培养外科实习生临床思维中的作用[J]. 中国医药科学, 2012, 2(11): 128, 130.
- [5] 聂玉胜, 李鹏, 申英末, 等. 电视腹腔镜系统与新医学模式教育相结合在医学生疝外科实习教学中的应用[J]. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版), 2015, 9(4): 363-364.
- [6] Marlow N, Altree M, Babidge W, et al. Laparoscopic skills acquisition: a study of simulation and traditional training[J]. ANZ J Surg, 2014, 84(12): 976-980.
- [7] Singh P, Aggarwal R, Tahir M, et al. A randomized controlled study to evaluate the role of video-based coaching in training laparoscopic skills[J]. Ann Surg, 2015, 261(5): 862-869.
- [8] Nguyen T, Braga LH, Hoogenes J, et al. Commercial video laparoscopic trainers versus less expensive, simple laparoscopic trainers: a systematic review and meta-analysis[J]. J Urol, 2013, 190(3): 894-899.
- [9] Chiu CJ, Lobo Prabhu K, Tan-Tam CC, et al. Using three-dimensional laparoscopy as a novel training tool for novice trainees compared with two-dimensional laparoscopy[J]. Am J Surg, 2015, 209(5): 824-827.
- [10] 陈永军, 蔡小勇, 黄俊. 普通外科的腹腔镜技术临床教学探讨[J]. 微创医学, 2014, 9(4): 477-478, 481.

收稿日期: 2017-12-01; 修回日期: 2017-12-27

(上接第 386 页)

- [15] 王慧春, 刁艳霞, 刘慧文, 等. 体重指数对多囊卵巢综合征患者妊娠结局的影响[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(7): 150-152.
- [16] 邹莲英, 曾月红, 李凤珍. 肥胖因素对多囊卵巢综合征患者及健康女性妊娠晚期凝血及纤溶系统的比较[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(8): 942-944.
- [17] 沈文娟, 张跃辉, 匡洪影, 等. 多囊卵巢综合征治疗的研究现状[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(1): 67-70.
- [18] Magon N, Seshiah V. Gestational diabetes mellitus: insulin management[J]. Journal of Obstetrics & Gynecology of India, 2014, 64(2): 82-90.
- [19] 朱芬芳, 赵荷兰, 郑彤彤. 孕产妇复发性流产与胰岛素抵抗相关性 Meta 分析[J]. 中国妇幼保健研究, 2015, 26(3): 438-439.
- [20] Powe CE, Allard C, Battista MC, et al. Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus [J]. Diabetes Care, 2016, 39(6): 1052-1055.
- [21] Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review[J]. Metabolism Clinical & Experimental, 2013, 62(11): 1522-1534.
- [22] 卢蓉. 二甲双胍治疗多囊卵巢综合征孕妇妊娠结局的研究[J]. 浙江临床医学, 2017, 19(6): 1070-1071.
- [23] Kienitz T, Quinkler M. Testosterone and Blood Pressure Regulation [J]. Kidney & Blood Pressure Research, 2008, 31(2): 71-79.
- [24] Wood JR, Dumesic DA, Abbott DH, et al. Molecular abnormalities in oocytes from women with polycystic ovary syndrome revealed by microarray analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(2): 705-713.
- [25] 陶俊, 顾金萍, 范建霞. 多囊卵巢综合征患者妊娠中期血清性激素结合球蛋白、雄激素和胰岛素水平对妊娠的影响[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(3): 153-157.
- [26] 孙丽, 赵洪刚, 焦妍, 等. 高雄激素血症和代谢综合征对多囊卵巢综合征患者早期妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(17): 4078-4081.
- [27] Escobar-Morreale HF. Iron metabolism and the polycystic ovary syndrome[J]. Trends in Endocrinology & Metabolism Tem, 2012, 23(10): 509-515.
- [28] Hwang HS, Kwon JY, Kim MA, et al. Maternal serum highly sensitive C-reactive protein in normal pregnancy and pre-eclampsia [J]. International Journal of Gynecology & Obstetrics the Official Organ of the International Federation of Gynaecology & Obstetrics, 2007, 98(2): 105-109.
- [29] 张利平, 黄娟娟, 王娟, 等. 铁代谢对多囊卵巢综合征患者妊娠结局的影响[J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2017, 13(1): 65-70.
- [30] Cascella T, Palomba S, Tauchmanová L, et al. Serum Aldosterone Concentration and Cardiovascular Risk in Women with Polycystic Ovarian Syndrome [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006, 91(11): 4395-4400.

收稿日期: 2018-06-20; 修回日期: 2018-08-07