

多囊卵巢综合征的中西医发病机制与治疗研究进展

黄少丽

(来宾市兴宾区人民医院妇科, 广西 来宾 546100)

【摘要】多囊卵巢综合征(PCOS)是青春期、育龄期妇女最常见的内分泌紊乱综合征,该病以月经不规则、多毛、痤疮、肥胖、不孕等为典型特征,已成为育龄期女性排卵障碍、不孕不育的主要原因。近年来随着各项研究的深入,临床研究者认识到PCOS并非单一疾病,而是多病因、表现不均一的临床综合征,明确PCOS的发病机制对于治疗方案的选择尤为重要。现就PCOS的发病机制及治疗进展进行综述,为临床诊治PCOS提供参考依据。

【关键词】多囊卵巢综合征;发病机制;中医;西医;治疗效果

【中图分类号】R711.75

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.11.0130.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.11.043

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是以月经不规则、高雄激素为典型特征的内分泌疾病,B超下可观察到卵巢呈多囊样病理性变化。近年来,中西医对PCOS的认知均有一定突破,西医从遗传、肥胖、胰岛素抵抗、精神心理等多方面对疾病的发生、发展进行了阐述,中医则是从疾病的病因病机出发,遵循辨证施治^[1]。随着对疾病机制的认识推进,临床也衍生出多种治疗手段,均在改善患者症状、恢复卵巢功能等方面有突出效果。现就PCOS的中西医发病机制与治疗研究进展进行综述,报道如下。

1 西医对PCOS发病机制的认识

现代医学认为,PCOS是多因素、多基因共同作用引发的疾病,该病具有遗传性与家族聚集性特点。在发病及病情进展中,肥胖、胰岛素抵抗、生活、精神心理因素、炎症反应、高雄激素等均发挥促进作用。

1.1 遗传因素 PCOS是遗传性疾病,目前已识别出多种与疾病发生有关联的基因变异和标志物。董家英等^[2]研究指出,PCOS的发生与抗苗勒管激素G146T基因型TT及等位基因T有关,另外抗苗勒管激素G146T及其II型受体基因多态性也影响女性卵巢储备能力及激素的变化,是导致患者不孕的原因之一。梁雪飞等^[3]分析壮族与汉族基因多态性与PCOS的相关性,结果显示,PCOS患者rs13429458位点G等位基因、rs13405728位点T等位基因,rs12478601位点C等位基因频率较健康妇女更高,提示PCOS的发生与rs13429458、rs13405728、rs12478601基因多态性有关,是壮族、汉族患者的3个易感基因位点。

1.2 肥胖和胰岛素抵抗因素 肥胖是PCOS发生与发展的关键因素,随肥胖加重,PCOS发病风险也会轻度增加。周振环等^[4]选择非PCOS人群及PCOS患者作为研究对象,结果显示,PCOS患者体质量、BMI、腰围、臀围均高于非PCOS人群,且肥胖、多毛月数、生殖激素水平有明显差异。杨淑娴等^[5]将160例PCOS患者纳入研究,以胰岛素抵抗指数 >2.69 为分界,胰岛素抵抗组空腹血糖、空腹胰岛素水平高于非胰岛素抵抗组,Pearson相关系数法分析显示,空腹血糖($r=0.544$)、空腹胰岛素($r=0.987$)与胰岛素抵抗呈正相关,提示胰岛素抵抗与PCOS的发生、发展密切相关。另外,肥胖与胰岛素抵抗之间存在关联,BMI的升高会引发代谢综合征,加重胰岛素抵抗,也会加重月经紊乱程度,进而导致PCOS发生。董梦姣等^[6]采用单因素与多因素Logistic回归分析进行研究,结果显示,BMI升高是PCOS患者发生胰岛素抵抗的危险因素[OR值(95%CI值)=1.29(1.18~1.42), $P<0.05$],BMI预测胰岛素抵抗的受试者工作特征(ROC)曲线下面积为0.76,最佳临界值 26.25 kg/m^2 。

1.3 生活和精神心理因素 夏宛廷等^[7]将302例PCOS与300例健康女性进行对照,结果显示,睡眠时间与PCOS的患病呈正相关[OR值(95%CI值)=2.512(1.380~4.575), $P<0.05$],揭示了昼夜节律紊乱与PCOS之间存在的潜在病因学联系。宋佳怡等^[8]随机对天津市18所大学在校女学生开展调查,问卷调查显示,压力大[OR值(95%CI值)=0.26(0.11~0.64), $P<0.05$]、喜食油腻[OR值(95%CI值)=0.34(0.12~0.95), $P<0.05$]是PCOS发生的影响因素,进一步证实不良生活习惯是导致PCOS发生的重要原因。孟宪芹等^[9]将北京市大兴区妇幼

保健院门诊收治的 1 781 例女性纳入研究,处于焦虑状态的女性 PCOS 发生率较正常女性更高,且多因素 Logistic 回归分析显示,焦虑状态女性 PCOS 发生率是非焦虑状态女性的 2.884 倍,提示负性情绪是影响 PCOS 发生的危险因素。

1.4 炎症因素 机体炎症反应同样影响女性生殖功能,白细胞介素-6、C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 等都在其中发挥重要作用,炎症因子可通过影响雄激素代谢以促进雄激素水平升高,同时扰乱下丘脑-垂体-肾上腺轴功能,使得卵泡生长发育受到影响。谢美群等^[10]的调查结果指出,1 031 例 PCOS 患者中有 362 例存在慢性炎症,占比 35.11%,显著高于正常人群的 6.33%,多因素 Logistic 回归分析显示,慢性炎症是 PCOS 发生的独立影响因素 [OR 值 (95%CI 值)=1.593 (1.391~2.964), $P<0.05$]。

1.5 高雄激素分泌和肠道菌群谱改变因素 正常女性的卵巢和肾上腺是分泌雄激素的主要器官,PCOS 患者体内过量雄激素主要来自于卵巢分泌的睾酮;同时肾上腺会在高胰岛素的刺激下提高对促肾上腺皮质激素的敏感性,产生过量脱氢表雄酮、硫酸脱氢表雄酮,这会进一步导致睾酮分泌增加,雄激素水平提高。过高的雄激素会持续性刺激下丘脑,致使女性性激素分泌紊乱、排卵异常。近年来已有报道提示,神经-内分泌变化在 PCOS 的发生发展中发挥重要作用,ESPARZA 等^[11]将使用来曲唑诱导的 PCOS 雌性小鼠与去卵巢小鼠进行对照,研究结果显示,PCOS 雌性小鼠黄体生成素水平是去卵巢小鼠的 4 倍,黄体生成素脉冲分泌频率则增加了 2 倍,由 Kiss1、Tac2、Pdyn 编码的吻素、神经激肽 B、强啡肽基因表达水平升高,其中吻素、神经激肽 B 升高能够增强促性腺激素释放激素脉冲输出,增强垂体对其敏感性,从而提高促黄体生成素的分泌频率,提高卵泡膜细胞雄激素合成效率。

内分泌代谢性疾病、炎症的发生与发展中均存在肠道菌群紊乱,而部分肠道共生菌群则可通过不同通路影响雄激素代谢酶,进而参与雄激素代谢,而高雄激素分泌是 PCOS 的典型表现,因此肠道菌群改变与疾病存在病因学联系。程丽琴等^[12]选择 40 例 PCOS 患者设为观察组,40 例健康女性设为对照组,采用聚合酶链式反应-变性梯度凝胶电泳法观察两组受试者肠道菌群分布,观察组患者拟杆菌属、布劳特菌属、粪便杆菌属相对丰度较对照组更低,而霍氏真杆菌相对丰度更高。

2 中医对 PCOS 发病机制的认识

PCOS 在中医并无病名,基于其病理表现,中医将该病归于“癥瘕”“不孕症”“闭经”等范畴。中医古籍即对此证有所记载,认为其与肾虚、肝郁、脾虚、痰湿、血瘀

等多种病因有关,以肾虚为本,痰浊为标,《素问·奇病论》云:“胞络者,系于肾。”《妇科玉尺》有言:“气郁肝伤,故月来衰少。”《竹林寺女科》记载:“痰气盛者体必肥,肥则下体过胖,子宫缩入,难以受精。”《普济本事方·妇人诸疾》中记载:“盖阴气乘阳,则胞寒气冷,血不运行……故令乍少而在月后。”人体的“先天之本”为肾,肾主藏精,肾精不足则气血化生能力下降,从而导致女子出现月经不调甚至不孕等症状。人体的“后天之本”为脾,脾主运化、主统血,为气血化生的源头,脾虚运化水湿能力下降,则易形成痰邪之实,久之可郁而化热,导致胞宫功能失调,出现月经失调、不孕等症状。现代医家总结经验,认为 PCOS 以肾虚为本,肾-天葵-冲任-胞宫轴功能紊乱,则致月经失调、不孕。另有见解认为,肾虚血瘀为疾病根本病机,肾精不足,元阴亏虚,气血乏源,无以下注胞宫,故表现为闭经;肾阳虚弱,气化不利,水湿内停,则肝郁气滞,痰湿血瘀壅塞胞脉,表现为一系列虚实夹杂症状^[13]。

3 PCOS 的西医治疗

西医治疗 PCOS 有药物保守治疗与非药物治疗两种手段,一般情况下患者可以使用促性腺激素、非甾体化合物、芳香化酶抑制剂等药物治疗,超声引导下卵泡穿刺术、腹腔镜下卵巢打孔术也是临床常用术式。而高龄、反复促排卵治疗失败、有输卵管问题的患者,则需要进行宫腔内人工受精、体外受精-胚胎移植等辅助生殖技术治疗。

3.1 药物治疗 抗雌激素药物治疗是 PCOS 临床一线治疗方法,来曲唑是常用芳香化酶抑制剂,其可能通过两种途径促卵泡发育,一是通过抑制芳香化酶活性,减少雌激素生成,降低雌激素水平,从而减轻促性腺激素对下丘脑的负反馈作用,实现促卵泡发育作用。二是来曲唑与内源性底物竞争抑制雌激素合成限速酶的活性位点,抑制雄激素底物转变为雌激素,提高卵巢局部雄激素水平,刺激内分泌和旁分泌因子发挥作用,改善卵泡生长环境。非甾体化合物在临床也有广泛应用,其是人工合成的选择性雌激素受体调节剂,可促进促卵泡生成素和黄体生成素分泌,刺激卵泡生长。目前有报道证实两种药物联用疗效更优,MEJIA 等^[14]分别将 PCOS 患者分为实验组(来曲唑联合克罗米芬治疗)、对照组(来曲唑治疗),结果显示,实验组患者排卵率较对照组更高,两组患者均无多胎妊娠及严重不良事件发生。

促性腺激素可以结合促卵泡刺激素受体促进雌二醇分泌,加速卵泡生长,但促性腺激素稳定性差,且不耐热,长期使用效果较差,其更多是联合芳香化酶抑制剂治疗。促性腺激素可以增加卵巢对芳香化酶抑制剂的敏感性,同时

也能降低药物用量,避免卵巢受到过度刺激。郝培培等^[15]研究证实,采用来曲唑联合人绝经期促性腺激素治疗的患者临床妊娠率高于单独用药者,且生殖激素水平改善效果更优,不良反应发生率更低。

3.2 非药物治疗 得益于微创理念的推行与相关技术的发展,超声引导下卵泡穿刺术、腹腔镜下卵巢打孔术成为 PCOS 可以选择的手术治疗手段。超声引导下卵泡穿刺术通过穿刺抽吸卵泡细胞,破坏颗粒细胞功能,从而抑制雄激素合成,使机体雌激素水平恢复正常,降低对下丘脑-垂体的不良刺激。腹腔镜下卵巢打孔术可以破坏部分卵巢组织,降低卵巢源性雄激素水平,减少对垂体分泌黄体生成素的正反馈作用,使卵泡发育恢复正常,同时手术还破除了增厚卵泡,也有助于患者排卵。柴国这等^[16]对比两种手术治疗 PCOS 的疗效,其将行腹腔镜下卵巢打孔术治疗的患者归入甲组,行 B 超引导下经阴道卵泡穿刺术治疗的患者归入乙组,结果中两组患者性激素水平均较术前降低,而甲组性激素水平明显低于乙组,且妊娠率、排卵率更高,这可能是因为腹腔镜能够细致地观察卵巢情况,避免损伤卵巢组织,且其能彻底清除微小病灶,更有利于术中及时处理,造成的创伤小,患者恢复速度更快。需要注意的是,无论何种手术其效果都不持久,对于雄激素的影响只是暂时性的,疾病存在复发可能,因此手术治疗仅为二线治疗手段,仍需要考虑配合药物方法治疗才能提高疗效。

辅助生殖技术包括宫腔内人工受精、体外受精-胚胎移植、未成熟卵体外成熟培养等,由于 PCOS 患者代谢功能特点,在采取辅助生殖技术治疗前需要充分评估患者身体状况、输卵管及卵巢功能状态,筛查代谢并发症。随后指导患者控制体质量,养成良好生活习惯,改善代谢异常。基于患者个体情况选择合适的促排卵方案,并做好卵巢过度刺激综合征等并发症的防治。辅助生殖技术治疗 PCOS 不孕患者效果良好,但采用该技术治疗者早产率、流产率、并发症发生率也有一定幅度升高。吴耀球等^[17]的研究报道指出,83 例 PCOS 患者中,共有 26 例发生宫颈机能不全,发生率达 31.33%,高于健康女性组宫颈机能不全发生率 6.79%,PCOS 疾病状态 [$OR(95\%CI)=3.91(1.533\sim9.973)$, $P<0.05$] 及子宫平均径线小于 4 cm [$OR(95\%CI)=4.323(1.699\sim11.002)$, $P<0.05$] 是辅助生殖技术治疗后发生宫颈机能不全的高危因素。

4 PCOS 的中医治疗

中医治疗 PCOS 是基于整体观念和辨证论治理论指导,在确定患者证型的情况下遣方用药,调和机体气血,恢复正常月经,使卵子正常发育并排出。目前已有中药序

贯疗法、针刺法等治疗方法,在临床取得良好疗效。

4.1 中药治疗 中药治疗 PCOS 讲求针对病因病机入手,如肾虚血瘀证患者,治疗以活血化瘀、滋补肝肾、益气健脾、濡养冲任为主,可予以归芍地黄汤、益肾活血消癥汤等方药促进卵泡发育。痰湿内阻证患者治疗原则是化痰祛湿、苦降辛开、消痞散结,可采用半夏泻心汤、苍附导痰汤缓解疾病症状,调节代谢指标,改善生殖健康。肾虚肝郁证患者可补肾调肝、行气活血,使肝气条达、冲任通盛,则更易受孕,常用方药有多囊饮、当归芍药散等。单珂等^[18]选择痰湿内阻证肥胖型 PCOS 患者作为研究对象,观察苍附导痰汤的治疗效果,研究中将患者分为观察组和对照组,予以观察组患者苍附导痰汤治疗,予以对照组患者二甲双胍治疗,结果显示,观察组患者临床治疗总有效率为 88.33%,较对照组的 70.00% 更高。近年来中西医结合治疗已经成为 PCOS 的研究热点,中西药联用在诱导排卵、提高子宫内膜容受性和卵子质量、改善卵巢功能恢复方面都有显著效果。朱美文等^[19]就加味芎归二陈汤联合西药的疗效进行探究,研究将 100 例痰湿型 PCOS 患者随机分为两组,对照组患者采用二甲双胍治疗,观察组患者在西药治疗的基础上联合加味芎归二陈汤治疗,方中选用法半夏、泽泻、陈皮、枳实、淫羊藿、大黄、川贝母、胆南星、茯苓,其中法半夏可燥湿化痰;泽泻可利水化湿;陈皮可理气燥湿;枳实可消积化痰;淫羊藿可补肾除湿;大黄可活血化瘀;川贝母可化痰止咳;胆南星可清热燥湿;茯苓可健脾利湿;全方合用共奏化痰除湿、补肾利水之效,观察组患者治疗后头晕头痛、经行延后、带下量多、喉间多痰症状消失时间均短于对照组。

4.2 针灸治疗 针灸是传统中医疗法,其治疗 PCOS 的机制是从多方面进行的。针灸对下丘脑-垂体-性腺轴有刺激作用,可以改善低性激素状态;同时能调节中枢 β -内啡肽的产生,而其与下丘脑-垂体-性腺轴的功能调节密切相关,调节 β -内啡肽分泌节律,可以调节下丘脑促性腺激素释放激素水平。其次,针灸还作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴,能促进促肾上腺皮质激素释放,提高雌激素的水平,间接影响垂体激素分泌。另外,针灸对内分泌代谢系统亦有一定影响,其可改善胰岛素抵抗,降低胰岛素水平,从而实现降低促性腺激素和雄激素水平、提高卵泡刺激素水平的作用。张云锋等^[20]将针灸与补肾化痰活血方联用,其选择子宫、中极、足三里、三阴交等穴,其中子宫穴为补血活血要穴;中极穴有养血补气、充实胞脉之效;足三里穴有活血益气、通络止痛之效;三阴交穴则能调血益肾,结果显示,采用该方法治疗的患者黄体生成素、总睾酮水平较常规治疗者更低,且雌二醇水平、子宫内膜厚度更大。

4.3 耳穴贴压 中医经络理论提出,耳穴与人体各器官组织具有密切联系,《灵枢·口问》有云:“耳者宗脉之所聚也。”阳根平等^[21]将中医五步护理与耳穴贴压联合应用,选取肾、脾、子宫、卵巢、内分泌等耳穴,其中肾、脾耳穴可以补肾益气,补脾生血;子宫穴可调节止痛,保证经脉的正常运行;卵巢穴与内分泌穴可调节垂体前叶,改善卵巢功能,有效缓解 PCOS 患者的临床症状。万幸等^[22]选择肾穴、下丘脑穴、垂体穴、卵巢穴、神门穴、枕穴、内分泌穴、交感穴,治疗后患者中医证候评分显著降低,治疗有效率可达 94.29%。耳穴贴压治疗利用医用胶带将药籽精确贴在耳部相应穴位,配合手法按压,使患者感到酸麻胀痛,从而发挥治疗效果。常用的药籽有白芥子、王不留行籽、中成药丸等,王不留行籽因材质硬、药效佳使用更多。通过药籽长时间持续刺激相应穴位,可以调节脏腑冲任、气血运行,同时有效调节患者的卵巢功能。

5 小结与展望

PCOS 是涉及多系统、多因素的复杂病理改变,遗传、易感基因的提出为从分子及基因方面认识疾病提供可能,具体的发病原因与肥胖、心理、生活、炎症、雄激素水平、肠道菌群谱改变等因素密切相关,疾病的发生发展并非单一因素作用而起,因此临床指导需要针对病因研究并科学治疗。目前中西医方法均可用于 PCOS 的治疗,其可改善患者激素水平,提高妊娠率,纠正低排卵率的问题。但单一治疗方法均在一定局限性,中西医结合治疗成为近年研究新方向,可作为 PCOS 的可靠治疗手段。

参考文献

- [1] 李玲,程玲,李林珏,等.程玲运用中药治疗多囊卵巢综合征伴高雄激素血症诊疗思路[J].陕西中医,2023,44(2):237-240,244.
- [2] 董家英,杨爱玉.抗苗勒管激素 G146T 基因多态性与多囊卵巢综合征不孕症患者促排卵疗效的关系探讨[J].中国性科学,2022,31(4):117-121.
- [3] 梁雪飞,孙燕.壮族与汉族 rs13405728、rs12478601、rs13429458 基因多态性与多囊卵巢综合征的相关性分析[J].中国性科学,2021,30(3):40-43.
- [4] 周振环,徐耀红,金辉,等.多囊卵巢综合征与相关因素关系的研究[J].中国实验诊断学,2022,26(2):270-274.
- [5] 杨淑娟,陈颖,姜鉴芳.多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗与性激素和脂类以及超敏-C 反应蛋白的相关性研究[J].感染、炎症、修复,2020,21(4):220-223.
- [6] 董梦蛟,张彬彬,李程,等.多囊卵巢综合征患者肥胖指标对胰岛素抵抗的预测价值[J].疑难病杂志,2021,20(8):811-815.
- [7] 夏宛廷,黄晨曦,黄金珠,等.多囊卵巢综合征患者与饮食、运动、睡眠及情绪因素的相关性分析[J].中华中医药杂志,2020,35(12):6337-6340.
- [8] 宋佳怡,陈玲,张静,等.女大学生多囊卵巢综合征认知度及患病相关因素调查[J].中国生育健康杂志,2022,33(6):550-554.
- [9] 孟宪芹,李金玉,赵丽萍,等.北京市大兴区多囊卵巢综合征患病情况调查及相关危险因素分析[J].中国妇幼保健,2021,36(24):5764-5767.
- [10] 谢美群,李青青.多囊卵巢综合征相关影响因素分析及预防措施[J].中国预防医学杂志,2018,19(12):917-920.
- [11] ESPARZA L A, SCHAFFER D, HO B S, et al. Hyperactive LH pulses and elevated kisspeptin and NKB gene expression in the arcuate nucleus of a PCOS mouse model[J]. Endocrinology, 2020, 161(4): 1-15.
- [12] 程丽琴,吴巧珠,谢海珊,等.多囊卵巢综合征患者肠道菌群分布特点及其与 IR、内分泌代谢失调的相关性研究[J].海南医学,2022,33(16):2097-2101.
- [13] 钟志艳,宋巧璠,黄冬梅,等.黄光英教授中西医结合治疗多囊卵巢综合征经验[J].世界中西医结合杂志,2022,17(2):264-267.
- [14] MEJIA R B, SUNMMERS K M, KRESOWIK J D, et al. A Randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2019, 111(3): 571-578.
- [15] 郝培培,费小阳.来曲唑联合人绝经期促性腺激素治疗多囊卵巢综合征效果[J].中国计划生育学杂志,2019,27(8):1091-1094.
- [16] 柴国这,赵静,徐丽卓.B 超引导下经阴道卵泡穿刺术与腹腔镜下卵巢打孔术治疗多囊卵巢综合征的疗效对比[J].北京医学,2021,43(7):676-678.
- [17] 吴耀球,蔡美虹,梁晓燕,等.辅助生殖技术助孕晚期流产患者中多囊卵巢综合征与宫颈机能不全的关系研究[J].实用妇产科杂志,2018,34(6):446-450.
- [18] 单珂,高慧.苍附导痰汤治疗痰湿内阻证肥胖型多囊卵巢综合征的临床效果[J].中国医药导报,2022,19(29):130-133,143.
- [19] 朱美文,岳德永,曹作增,等.加味芎归二陈汤联合西药治疗痰湿型多囊卵巢综合征疗效及对患者糖脂代谢和血清性激素水平的影响[J].陕西中医,2022,43(4):442-445.
- [20] 张云锋,王小洁,张彦敏.补肾化痰活血方联合针灸对多囊卵巢综合征患者促排卵功能及性激素水平的影响[J].天津中医药,2022,39(10):1301-1305.
- [21] 阳根平,刘霞,钟海英.中医五步护理联合耳穴贴压对多囊卵巢综合征患者激素水平及生活质量的影响[J].临床护理杂志,2022,21(2):33-35.
- [22] 万幸,江玲,杨雅琪,等.加味苍附导痰汤联合耳穴治疗多囊卵巢综合征痰瘀证临床研究[J].陕西中医,2022,43(12):1797-1800.