

多囊卵巢综合征与雄激素水平相关性的探讨

刘佩琪

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年12月23日; 录用日期: 2024年1月17日; 发布日期: 2024年1月23日

摘要

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是妇科常见的生殖功能障碍与内分泌异常并存的疾病。而多囊卵巢的发生常与雄激素水平过高有关, 但雄激素作用机制尚不明确, 本文通过总结雄激素对女性生殖内分泌系统的生理病理作用来阐述其对多囊卵巢综合征的影响以及通过降低雄激素水平来缓解多囊卵巢综合征的症状。

关键词

多囊卵巢综合征, 雄激素水平, 高雄激素

Discussion on the Correlation between Polycystic Ovary Syndrome and Androgen Level

Peiqi Liu

Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Dec. 23rd, 2023; accepted: Jan. 17th, 2024; published: Jan. 23rd, 2024

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common gynecological disease that coexists with reproductive dysfunction and endocrine abnormalities. The occurrence of polycystic ovary syndrome is often related to high levels of androgens, but the mechanism of androgen action is not yet clear. This article summarizes the physiological and pathological effects of androgens on the female reproductive endocrine system to elucidate their impact on polycystic ovary syndrome and to alleviate its symptoms by reducing androgen levels.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Androgen Levels, Hyperandrogenemia

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是代谢, 心理及免疫有关的生殖功能缺陷性疾病之一, 其发病率在 5%~20%之间, 目前已成为影响育龄妇女健康的问题之一[1], 其基本特征是长时间的不排卵, 伴有雄激素浓度过高的临床或生化表现, 以及女性卵巢多囊样改变。而高雄激素血症则包括了自青春期至育龄期的全过程, 以面部和背部青春痘、头发茂密、油性皮肤为主要特征, 而在皮肤的褶皱处又常有黑色棘皮的产生, 是 PCOS 内分泌的最典型特征[2]。据报道[3] [4], PCOS 在我国发病率为 5%~10%, 其中痤疮、多毛等高雄激素血症临床表现超过 30%。

1.1. 临床诊断标准

2003 年, 欧洲和北美生殖医学协会又制定了新的 PCOS 诊断标准, 称为鹿特丹共识, 该标准是目前全球诊断和研究 PCOS 最常用参考依据。鹿特丹共识认为高雄激素血症, 排卵功能障碍(通常表现为月经失调)和超声检查多囊卵巢形态(PCOM, 每个卵巢有 ≥ 12 个 2~9 mm 的卵泡) 3 项症状中有任何两项就可诊断为 PCOS [5]其他内分泌病因如甲状腺疾病、非典型先天性肾上腺增生、高泌乳素血症等应在临床判断的指导下进一步评估[6]。

1.2. 诊断分型

PCOS 的诊断类型对疾病诊断与远期控制重要, 虽然所诊断的 PCOS 一般可区分为四种类型, 但总体上可区分为高雄激素血症表型和非高雄激素血症者型二个类别[7]。所以雄激素水平在多囊卵巢综合征疾病中具有非常重要的作用。

2. 雄激素合成和调节

2.1. 女性雄激素起源与分类

女性雄激素主要来自于卵巢与肾上腺, 是由卵巢内膜细胞的促黄体生成素(LH)和肾上腺网状带细胞的促肾上腺皮质激素作用而产生。外周组织仍能产生一小部分雄激素[8]。女性体内雄激素一般分为五类, 即脱氢表雄酮硫酸盐(DHEAS), 脱氢表雄酮硫酸盐(DHEA), 雄烯二酮硫酸盐(A4), 睾酮硫酸盐(T)及二氢睾酮硫酸盐(DHT)。DHEAS 只由肾上腺网状带生成。DHEA 由肾上腺网状带(50%)、卵巢(20%)和循环中的 DHEAS 转换(30%)分泌。A4 的合成与肾上腺, 卵巢一样。T 作为雄激素生物活性形式之一, 在肾上腺束状带与卵巢一样分泌。DHT 主要由外周组织如肝脏、脂肪组织和毛皮脂腺单位中的 5 α -还原酶(5 α RD)经 T 转化而来。少量 DHT 亦为肾上腺束状带综合而成。其血清浓度以降序为序, 生物活性反之。DHEAS、DHEA 和 A4 是雄激素的主要前体, 睾酮和 DHT 则是通过直接与雄激素受体(AR)结合而引起生物效应的强效雄激素[9]。肝是雄激素代谢部位, 百分之八十的睾酮从肝被分解, 多以总胆红素醛酸化学物理及磺

酸盐的方式经由尿排除体外[10]。

2.2. 雄激素在妇女生理功能中的作用

睾酮经芳香酶可转化成雌二醇。睾酮与雌二醇协调一致，维护女性生殖内分泌系统平衡。在外周器官，雄激素帮助改善肌肉质量，骨骼生长及钙的沉积。阴毛和腋毛的出现是青春期的标志，同时也依赖于肾上腺分泌的雄激素，这是众所周知的[11]。但雄激素过多可使卵泡发育不良，从而影响排卵和引起月经失调。另外雄激素对保持女性性欲也有很大作用[12]。在月经初潮的女性中，循环中的雄激素部分来自肾上腺皮质[13]。30岁女性的总血浆睾酮水平约比同龄男性低10~15倍[14][15]。绝经后，当卵巢类固醇生成停止时总睾酮水平下降约25%。所以维持雄激素合成与分泌的平衡是非常重要的[12]。

3. 多囊卵巢综合征的发病机制与雄激素水平密切相关

3.1. PCOS 的发生受到高雄激素对神经内分泌的影响

PCOS患者中，普遍表现出了黄体生成素(LH)分泌量和分泌频率的增加，而LH脉冲频率的异常升高则反映了促性腺激素释放激素(GnRH)对神经元所产生的过于旺盛，这也就表明了神经内分泌系统在PCOS的发生中扮演着非常关键的意义[16]。在这一过程中，性激素水平与神经递质之间存在着复杂的相互作用，其中包括调节基因转录后修饰以及调控靶蛋白生物活性等方面。在青春期，GnRH神经元在下丘脑-垂体-卵巢/肾上腺/脂肪细胞轴上开始形成并释放GnRH，随后在于垂体的上叶同时形成了卵泡刺激素(FSH)和LH，从而使得生殖腺内开始出现性类固醇和多肽等激素，于是GnRH的出现也就被视为维持生殖功能的关键因素。GnRH神经元的 β 型雌激素受体显示，而AR、 α 型和妊娠素受体则没有被显示[17]。由于在这些神经纤维之间存在着一种特殊的连接方式——突触小泡结构，使得它们与其它神经联系起来更加紧密。因为GnRH神经元无法直接受到来自雄激素的负反馈，所以需要借助其他的神经信号传导机制。KNDy神经元位在GnRH神经元的上方[18]，在其上表达着AR，暗示着雄激素可以利用对KNDy神经元的间接调控，来影响GnRH的分泌[16]。在多种动物中发现了一些关于雄激素调控下高胰岛素血症的证据。目前没有确定雄激素引起神经内分泌轴改变的具体机理，但是，研究雄激素影响的神经靶细胞可能给PCOS的方法与技术的研究带来关键资料[19]。

3.2. 高雄激素在卵泡发育过程中发挥着至关重要的作用

卵泡，作为卵巢的基本单元，由卵母细胞和周围的颗粒细胞所构成[20]，承担着重要的生理功能。目前认为雌激素能促进卵子成熟并维持其发育过程。近年来，人们开始关注雄激素在辅助生殖技术(ART)中治疗卵巢和卵泡方面的作用。一项具有前瞻性的临床研究表明，正常女性的睾酮水平与其获卵数之间存在着显著的正相关关系[21]。过量的雄激素会扰乱雄激素、抗苗勒管激素和卵泡刺激素之间微妙的平衡状态[22]。女性卵巢内的微小颗粒细胞也是一个很重要的细胞，它拥有合成孕烯醇酮和孕激素的能力，同时它也可以把雄激素代谢为雌激素[23]。在生殖周期不同阶段，雄激素对颗粒分泌起着关键作用，它与促性腺激素释放激素结合后产生促黄体生成素刺激子宫内膜生长，从而启动排卵过程。特别是在雌激素缺乏的情况下，过多的雄性激素可以促进卵巢颗粒细胞(GCs)中FSH的活性，提高小卵泡中AMH的表达水平，从而导致卵泡发育障碍和卵巢形态功能的变化[22]。在临床上，通过使用促黄体生成素类药物来降低雌二醇水平，可以有效地抑制排卵或诱导早期妊娠。然而，对于高雄激素暴露如何刺激PCOS颗粒细胞代谢紊乱的机制，至今仍是一个令人困惑的谜团。

3.3. 高雄激素对子宫内膜的影响

PCOS病人机体在高雄激素过多的情况下，再与高黄体生成素联合控制卵泡发育，进而产生了长期

不排卵的卵泡发展不足,引起子宫内膜发生了不同程度的增生[24]。过量的雄激素在脂肪组织中通过芳香化酶的作用将雄激素转化为雌激素,进而进一步影响子宫内膜异常增生[25]。近年的临床数据已经证实,子宫内膜病变和子宫内膜正常者的高雄激素症发生率的差异并没有显著差异。但是,子宫内膜病变的高雄激素过高问题,仍然值得进一步研究[26]。

此外,改变雄激素浓度的作用也大多是由雄激素受体(androgen receptor, AR)介导的,且有研究认为AR会放大雄激素对子宫内膜的作用[27]。进而推测,AR既是在安特灵状态下直接作用于子宫内膜生长的重要靶向物质,同时也可以成为解决PCOS中雄激素血症问题的重要药物靶点,从而降低了其对影响子宫内膜容受度的作用。所以,通过研究AR对影响子宫内膜生长的作用机制,可能对改善PCOS患者的子宫内膜容受度具有重要作用[28]。

3.4. 降低雄激素对PCOS治疗的启发

雄激素受体拮抗剂已被证明可用于治疗PCOS表型。通过下丘脑、垂体和卵巢类固醇生成的作用,口服避孕药的使用具有减少高雄激素血症的总体作用[29]。这些作用使口服避孕药成为治疗与PCOS相关的月经不调、多毛症、痤疮和雄激素性脱发的有效药物干预[30]。据中药效果分析,有科学研究结果证实,姜黄素能够明显降低PCOS型妇女的脱氢表雄酮(DHEA)含量,甚至可能提高雌二醇水平[31]。姜黄素可抑制或损害雄激素水平过多的相关受体,明显降低了女性卵巢中雄激素受体的结合蛋白表达,同时降低了环氧合酶-2蛋白[32]。中西医结合疗法可将中医辨证论治与西医的精准靶点优势互补,显著提高治疗效果,现多见中药联合来曲唑达英-35等治疗雄激素过多导致的多囊卵巢综合征[33]。

4. 结语

综上所述,高雄激素水平对妇女生殖系统有着重大影响,高雄激素水平过高可引起妇女生殖内分泌病变的出现,而多囊卵巢综合症的出现又与高雄激素水平有关,且因病因学方面的有关机理复杂,有待进一步明确,因此通过此文,作者希望能够探讨高雄激素水平影响多囊卵巢综合症的具体机理,并从高雄激素水平生理病理方面对妇女生殖内分泌系统方面进行了总结,并从病因学方面总结了过量高雄激素水平对多囊卵巢综合症产生的重大影响。针对雄激素水平失衡可以通过降雄激素治疗,从而达到缓解PCOS症状的目的。PCOS病因病机复杂,病程缠绵,有关作用机制还需进一步研究。

参考文献

- [1] Teede, H.J., Misso, M.L., Costello, M.F., et al. (2018) Recommendations from the International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction*, **33**, 1602-1618.
- [2] 张跃辉, 薛竹, 杨丽珍, 等. 韩延华诊治肝郁型多囊卵巢综合征经验总结[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(10): 18-20.
- [3] 袁莹莹, 赵君利. 多囊卵巢综合征流行病学特点[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(3): 261-264.
- [4] Wang, J., Wu, D., Guo, H. and Li, M.X. (2019) Hyperandrogenemia and Insulin Resistance: The Chief Culprit of Polycystic Ovary Syndrome. *Life Sciences*, **236**, Article ID: 116940. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116940>
- [5] Kanj, R.V., Conard, L.A.E., Corathers, S.D. and Trotman, G.E. (2019) Hormonal Contraceptive Choices in a Clinic-Based Series of Transgender Adolescents and Young Adults. *International Journal of Transgenderism*, **20**, 413-420. <https://doi.org/10.1080/15532739.2019.1631929>
- [6] Teede, H.J., Misso, M.L., Costello, M.F., et al. (2018) Norman RJ on Behalf of the International PCOS Network. Recommendations from the International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction*, **34**, 388. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey363>
- [7] 赵君利. 多囊卵巢综合征病因及诊断的研究进展[J]. 世界临床药物, 2020, 41(8): 587-593.
- [8] Rosenfield, R.L. and Ehrmann, D.A. (2016) The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine Reviews*, **37**, 467-520. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>

- [9] Burger, H.G. (2002) Androgen Production in Women. *Fertility and Sterility*, **77**, 3-5. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)02985-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)02985-0)
- [10] Labrie, F. and Labrie, C. (2013) DHEA and Intracrinology at Menopause, a Positive Choice for Evolution of the Human Species. *Climacteric*, **16**, 205-213. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.733983>
- [11] Carson, J.A. and Manolagas, S.C. (2015) Effects of Sex Steroids on Bones and Muscles: Similarities, Parallels, and Putative Interactions in Health and Disease. *Bone*, **80**, 67-78. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.04.015>
- [12] Randall, V.A. (2008) Androgens and Hair Growth. *Dermatologic Therapy*, **21**, 314-328. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2008.00214.x>
- [13] Miller, W.L., Flück, C.E., Breault, D.T. and B Feldman, J. (2021) 14—The Adrenal Cortex and Its Disorders. In: Sperling, M.A., Ed., *Sperling Pediatric Endocrinology (5th Edition)*, Elsevier, Philadelphia, 425-490. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-62520-3.00014-2>
- [14] Fanelli, F., Baronio, F., Ortolano, R., et al. (2018) Normative Basal Values of Hormones and Proteins of Gonadal and adrenal Functions from Birth to Adulthood. *Sexual Development*, **12**, 50-94. <https://doi.org/10.1159/000486840>
- [15] Kulle, A.E., Riepe, F.G., Melchior, D., et al. (2010) A Novel Ultrapressure Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry Method for the Simultaneous Determination of Androstenedione, Testosterone, and Dihydrotestosterone in Pediatric Blood Samples: Age- and Sex-Specific Reference Data. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 2399-2409. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1670>
- [16] 王莹莹, 郑洲, 等. 高浓度雄激素诱导 KNDy α 神经内分泌紊乱在多囊卵巢综合征发病机制中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2022, 49(5): 497-501.
- [17] Witchel, S.F. and Plant, T.M. (2020) Interwined Reproductive Endocrinology: Puberty and Polycystic Ovary Syndrome. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, **14**, 127-136. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.07.004>
- [18] Herde, M.K., Iremonger, K.J., Constantin, S., et al. (2013) GnRH Neurons Elaborate a Long-Range Projection with Shared Axonal and Dendritic Functions. *Journal of Neuroscience*, **33**, 12689-12697. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0579-13.2013>
- [19] 钱紫薇, 姚琦, 周阁, 等. 多囊卵巢综合征神经内分泌病因机制的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2021, 40(1): 79-83.
- [20] Li, R. and Albertini, D.F. (2013) The Road to Maturation: Somatic Cell Interaction and Self-Organization of the Mammalian Oocyte. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **14**, 141-152. <https://doi.org/10.1038/nrm3531>
- [21] Barbering, R.L., Sluss, P.M., Powers, R.D., et al. (2005) Association of Body Mass Index, Age, and Cigarette Smoking with Serum Testosterone Levels in Cycling Women Undergoing *In Vitro* Fertilization. *Fertility and Sterility*, **83**, 302-308. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.956>
- [22] Dewailly, D., Robin, G., Peigne, M., et al. (2016) Interactions between Androgens, FSH, Anti-Mullerian Hormone and Estradiol during Folliculogenesis in the Human Normal and Polycystic Ovary. *Human Reproduction Update*, **22**, 709-724. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw027>
- [23] Peng, H., He, X. and Zhao, M. (2012) Clinical Observation on Combined Acupuncture-True and Medicine in Treating Post-Stroke Depression. *Journal of Acupuncture and Tuina Science*, **10**, 18-21. <https://doi.org/10.1007/s11726-012-0562-4>
- [24] Plaza-Parrochia, F., Bacallao, K., Poblete, C., et al. (2014) The Role of Androst-5-Ene- 3β , 17 β -Diol (Androstenediol) in Cell Proliferation in Endometrium of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Steroids*, **89**, 11-19. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.07.008>
- [25] Babayev, S.N., Park, C.W., Keller, P.W., et al. (2017) Androgens Upregulate Endometrial Epithelial Progesterone Receptor Expression: Potential Implications for Endometriosis. *Reproductive Sciences*, **24**, 1454-1461. <https://doi.org/10.1177/1933719117691145>
- [26] 刘雪, 付译漫, 韩凤娟. 多囊卵巢综合征与子宫内膜病变相关性探讨[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(10): 1-3.
- [27] Paris, V.R. and Bertoldo, M.J. (2019) The Mechanism of Androgen Actions in PCOS Etiology. *Medical Sciences*, **7**, Article 89. <https://doi.org/10.3390/medsci7090089>
- [28] 卢凤娟, 丛晶, 吴效科, 等. 多囊卵巢综合征子宫内膜容受性障碍机制研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(6): 862-866.
- [29] Zimmerman, Y., Eijkemans, M.J.C., Coelingh Bennink, H.J.T., Blankenstein, M.A. and Fauser, B.C.J.M. (2014) The Effect of Combined Oral Contraception on Testosterone Levels in Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction Update*, **20**, 76-105. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt038>
- [30] Conway, G., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H.F., Franks, S., Gambineri, A., Kelestimur,

- F., Macut, D., Pasquali, R., *et al.* (2014) The Polycystic Ovary Syndrome: Aposition Statement from the European Society of Endocrinology. *European Journal of Endocrinology*, **171**, 1-29. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0253>
- [31] Heshmati, J., Moini, A., Sepidarkish, M., *et al.* (2021) Effects of Curcumin Supplementation on Blood Glucose, Insulin Resistance and Androgens in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytomedicine*, **80**, Article ID: 153395. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153395>
- [32] Choi, H.Y., Lim, J.E. and Hong, J.H. (2010) Curcumin Interrupts the Interaction between the Androgen Receptor and Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in LNCaP Prostatecancer Cells. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, **13**, 343-349. <https://doi.org/10.1038/pcan.2010.26>
- [33] 沈文娟, 金宝, 李浦媛, 等. 中医药治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(4): 694-697.