

不对称性多囊卵巢的初步研究

尧良清, 邝健全, 杨冬梓

(中山大学附属第二医院妇产科, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】探讨不对称性多囊卵巢(PCO)的临床特点及雄激素受体(AR)和胰岛素受体(IR)在其发病机制中的作用。【方法】分析了38例不对称性PCO的症状、体征、生化参数及影像学特点,并应用免疫组化法检测该类型疾病双侧卵巢间质细胞上AR和 β -IR的表达。【结果】在不对称性PCO中,多囊卵巢综合征(PCOS)组患者的月经异常、肥胖和LH/FSH升高者分别为92%、62%和77%,显著高于非PCOS组的28% ($P < 0.01$)、20% ($P < 0.05$)和12% ($P < 0.01$)。在不对称性PCO卵巢间质细胞上,PCO组AR和 β -IR的表达为(64 ± 12) PU和(115 ± 35) PU,明显低于非PCO组AR的表达(161 ± 3) PU ($P < 0.01$),明显高于非PCO组 β -IR的表达(7 ± 5) PU ($P < 0.01$)。【结论】不对称性PCO的临床特点具有多样性,当其出现月经异常、肥胖或LH/FSH升高时,提示可能已发展至PCOS;卵巢局部间质细胞AR负反馈调节机制障碍和IR降调节机制失常可能与PCO的发生有关。

关键词:多囊卵巢综合征, 不对称性; 受体, 雄激素; 受体, 胰岛素

中图分类号: R371.31

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2003)03-0303-03

Preliminary Study in Women with Asymmetric Polycystic Ovaries

YAO Liang-qing, KUANG Jiang-quan, YANG Dong-zi

(Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: 【Objective】 To study the clinical features and the role of androgen receptor (AR) and insulin receptor (IR) in auto-para endocrine control of asymmetric polycystic ovaries (PCO). 【Methods】 38 patients with asymmetric PCO were divided into 2 groups: polycystic ovaries syndrome (PCOS) group ($n = 13$) and non-PCOS group ($n = 25$). The symptoms, signs, biochemical parameters and sonographic findings were compared between the two groups. The expressions of AR and β -IR of stroma cells in PCO group and non-PCO group were detected by immunohistochemistry. 【Results】 The incidences of abnormal menstruation, obesity and elevated LH/FSH were 92%, 62% and 77% respectively in PCOS group with asymmetric PCO, which were significantly higher than that in non-PCOS group with asymmetric PCO. The corresponding incidences were 28% ($P < 0.01$), 20% ($P < 0.05$) and 12% ($P < 0.01$) respectively. The expression of AR of stroma cells in PCO and non-PCO group were (64 ± 12) PU and (161 ± 3) PU ($P < 0.01$); the expression of β -IR of stroma cell in PCO and non-PCO were (115 ± 35) PU and (7 ± 5) PU ($P < 0.01$). 【Conclusion】 The clinical features of asymmetric PCO are heterogeneous. The presentation of abnormal menstruation, obesity or elevated LH/FSH imply the onset of PCOS. The impairment of negative-feedback of AR and down-regulation of β -IR inside ovary may play a role in the pathogenesis of PCO.

Key words: polycystic ovary syndrome, asymmetric; receptors, androgen; receptors, insulin

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2003, 24(3):303~305]

收稿日期: 2002-11-12

基金项目: 中山大学附属第二医院科研基金资助项目(2002)

作者简介: 尧良清(1969-), 男, 江西临川人, 博士生, 主治医师.

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是育龄女性最常见的内分泌性疾病, 病因相当复杂, 临床表现呈现高度的异质性, 如有的有典型 PCOS 症状的患者可无卵巢多囊性 (polycystic ovary, PCO) 改变^[1], 而有 14.2% 无症状的健康妇女却有 PCO 征^[2], 其原因仍不清楚。在实际工作中, 我们注意到一种特殊类型的 PCO—不对称性 PCO, 即同一患者一侧卵巢为 PCO 而对侧卵巢正常, 国内外尚鲜见文献报道。我们将在本文分析该类型 PCO 的临床特点, 探讨卵巢局部雄激素受体 (androgen receptor, AR) 和胰岛素受体 (insulin receptor, IR) 在其发病机制中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 1998 年 1 月至 2002 年 10 月在我院因妇科疾病行开腹或腹腔镜手术且术后病理证实一侧卵巢为 PCO 而对侧卵巢正常的不对称性 PCO 患者 38 例, 平均年龄 (29 ± 5) 岁, 手术均在卵泡期 (月经周期的第 4 ~ 12 天)。

PCO 病理诊断标准^[3]: ①肉眼观察卵巢不同程度增大; ②切面见卵巢白膜增厚、纤维状, 皮质出现成群或串珠样微小囊肿, 直径 1 ~ 2 cm, 偶见黄体与白体; ③髓质水肿, 间质纤维化明显。

PCOS 诊断标准^[4]: ①临床症状加生化参数, 或临床症状加 B 超 PCO 征; ②生化参数包括 LH 升高和 (或) 任一项雄激素升高, 或胰岛素升高; ③必须除外其他原因的雄激素血症, 如迟发型先天性肾上腺皮质增生、高泌乳素血症、库欣综合征、分泌雄激素的卵巢以及肾上腺肿瘤等。

1.2 临床资料

临床资料收集: 一般情况; 病史包括: 主诉、婚育史、月经史; 体征包括: 多毛 (下腹或胸部或面部出现体毛)、肥胖 (body mass index, BMI ≥ 25); 生化参数包括血清睾酮 (testosterone, T)、黄体生成激素 (luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH)、泌乳素 (prolactin, PRL); 腹部 B 超。

血清激素水平测定: 近 3 个月未使用激素类药物, 卵泡早期抽血, 采用化学发光法检测。主要正常参考值: 睾酮 < 2.62 nmol/L; LH/FSH < 2。

腹部 B 超由妇科超声室专科医生完成。PCO 超声诊断标准^[5]: 卵巢通常增大; 一侧卵巢切面内可见 10 个以上清晰可辨的小卵泡, 直径 2 ~ 8 mm; 卵

巢间质回声增强。

1.3 卵巢间质细胞 AR 和 β -IR 表达的检测

实验步骤: 将石蜡标本 5 μ m 切片, 二甲苯脱蜡, 乙醇梯度水化; 检测 AR 时将标本高压锅煮沸 2 min, 检测 β -IR 时将标本微波炉高档煮沸后, 再用中档保持 10 min, 修复组织抗原; 体积分数为 3% H₂O₂ 孵育阻断内源性过氧化物酶活性; 根据 Elivision™ 二步法免疫组化染色试剂盒 (购自福州迈新生物技术开发公司) 操作步骤逐步加入第一抗体、试剂 A 和试剂 B, PBS 冲洗; DAB 显色后, 苏木素复染, 中性树胶封片。

结果判断: 全自动图像分析系统 (德国 KONTRON 公司)。分析卵巢间质细胞 AR 和 β -IR 的表达, 当细胞出现黄色颗粒时, 计算其平均灰度 (pixel unit, PU); 未出现黄色颗粒时, AR 和 β -IR 的表达记录为 0。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 10.0 统计软件, 计数资料采用列联表分析, 计量资料采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 不对称性 PCO 的临床资料分析

在 38 例患者中, 出现原发或继发不孕者 19 例 (50%); 月经异常者 (月经稀发、月经量少、闭经) 19 例 (50%); 肥胖者 14 例 (37%); 多毛者 7 例 (18%); 血清睾酮升高者 9 例 (24%, 其中 PCOS 组 5 例, 非 PCOS 组 4 例); LH/FSH 升高者 13 例 (34%); 术前腹部 B 超单侧或双侧 PCO 征者 12 例 (32%)。

38 例不对称性 PCO 患者中符合 PCOS 诊断标准者 13 例, 将其分为 PCOS 组和非 PCOS 组, 分析二组患者的临床特征。月经异常、肥胖和 LH/FSH 升高者在不对称性 PCO 患者 PCOS 组中分别为 12 例 (92%)、8 例 (62%) 和 10 例 (77%), 而在非 PCOS 组分别为 7 例 (28%)、6 例 (24%) 和 3 例 (12%), 显示 PCOS 组月经异常、肥胖和 LH/FSH 升高者明显多于非 PCOS 组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。睾酮平均水平 PCOS 组为 (36.7 ± 29.7) nmol/L, 非 PCOS 组为 (2.7 ± 0.4) nmol/L, 两者差异无显著性 ($F = 8.81, P > 0.05$)。

2.2 不对称性 PCO 卵巢间质细胞 AR 和 β -IR 的表达

将 38 例不对称性 PCO 患者的双侧卵巢, 分为 PCO 组和非 PCO 组。在不对称性 PCO 卵巢间质细

胞上, PCO 组 AR 和 β -IR 的表达量为 (64 ± 12) PU 和 (115 ± 35) PU, 明显低于非 PCO 组 AR 的表达量 (161 ± 3) PU ($P < 0.01$), 明显高于非 PCO 组 β -IR 的表达量 (7 ± 5) PU ($P < 0.01$)。

3 讨论

3.1 不对称性 PCO 的临床特征

在 38 例不对称性 PCO 中, 66% 的患者无典型 PCOS 的临床表现, 仅仅是因为其他原因需手术时探查发现, 有报道健康育龄妇女出现 PCO 征^[2]; 34% 的患者具有典型的 PCOS 表现, 如出现月经改变(主要表现为月经稀发、量少)、不孕等临床症状, 有一项或以上生化参数的改变, 或腹部 B 超 PCO 征。部分患者呈现典型 PCOS 表现, 原因仍有待深入研究。根据本文资料, 当临床出现月经改变或肥胖或 LH/FSH 升高时, 患者可能逐步过渡、发展到典型的 PCOS 阶段, 及时明确诊断, 尽早治疗, 有助于提高女性生殖健康水平。

在不对称性 PCO 中, PCOS 和非 PCOS 伴不孕患者无明显差异, 提示它们对生殖功能的损害相似。已知女性血液循环中存在 4 种主要的雄激素即睾酮、雄烯二酮 (androstenedione, A2)、脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) 和硫酸脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS), 我们检测睾酮水平, 仅有少部分不对称性 PCO 患者中睾酮升高, 至于其他雄激素亚型水平如何有待继续研究。本文资料不能提示胰岛素抵抗在不对称性 PCO 患者中的特征, 但是在该类疾病 PCOS 中肥胖者明显增多, 提示肥胖是 PCOS 的重要表现。只有少数不对称性 PCO 患者 B 超出现 PCO 征, 这反映了超声 PCO 征的局限性。

3.2 不对称性 PCO 的卵巢局部调节机制

PCOS 的发生与受体信号传导缺陷有关, AR 和 IR 信号异常在其中起着重要的作用^[6]。已知人类卵巢间质细胞主要合成、分泌睾酮, 卵泡内膜细胞主要合成、分泌雄烯二酮, 二者是女性卵巢源性雄激素的标志。雄激素和 AR 结合后形成激素-受体复合物, 传递雄激素信号, 调控基因表达并产生相应的生物效应。研究表明^[7]: 雄激素可在转录及转录后水平上正向调节部分组织或细胞的自身受体浓度, 放大生物信号, 通过受体后机制具有负反馈调节的作用。本文资料显示: 卵巢间质细胞 AR 的表达量在不对称性 PCO 患者中 PCO 侧明显低于正常卵巢侧, 在受体水平使雄激素信号传导阻滞, 使负

反馈机制失常, 这种卵巢自分泌/旁分泌机制异常可能是 PCOS 发生的原因之一。

IR 自磷酸化降低是 PCOS 发病的重要原因之一, IR 由 2 个 α 亚基和 2 个 β 亚基组成的跨膜糖蛋白受体, 与胰岛素结合后使其自身磷酸化, 通过胰岛素受体底物 -1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 和胰岛素受体底物 -2 (IRS-2) 等途径, 传递胰岛素信号发挥生物效应^[8, 9], 升高的胰岛素水平可导致 IR 的降调节。 α -IR 在不同组织中存在一些微小差别, 本研究选择检测 β -IR 代表 IR 的表达, 结果显示: 在不对称性 PCO 患者中, PCO 侧卵巢间质细胞 IR 的表达量较正常侧卵巢升高, 提示 PCO 局部 IR 降调节机制遭到破坏。胰岛素可通过高表达的 IR 传递生物信号, 直接刺激卵巢组织产生雄激素^[10], 这可能是 PCOS 发病的另一卵巢局部因素。

参考文献:

- [1] 姚书忠, 庄广伦, 梁贵尚. CO₂ 激光腹腔镜治疗难治性多囊卵巢综合征[J]. 中山医科大学学报, 1997, 18(1): 68.
- [2] Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, et al. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1999, 78(1): 137.
- [3] 林 崧. 妇产科病理学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1986. 409 ~ 411.
- [4] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 2196 ~ 2198.
- [5] 吕永泉, 娜迪热, 姚兰辉, 等. 多囊卵巢综合征的声像观察[J]. 中国超声医学杂志, 1997, 13(12): 47.
- [6] 尧良清, 邱健全. 多囊卵巢综合征与受体信号传导缺陷[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(10): 633.
- [7] De Pergola G, Xu X F, Yang S M, et al. Up-regulation of androgen receptor binding in male rat fat pad adipose precursor cells exposed to testosterone: study in a whole cell assay system[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1990, 37(4): 553.
- [8] Dunaif A, Wu X, Lee A, et al. Defects in insulin receptor signaling *in vivo* in the polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001, 281(2): E392.
- [9] White F M, Kahn R C. The insulin signaling system[J]. J Biol Chem, 1994, 269(1): 1.
- [10] Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance[J]. Clin Sci (Lond), 2002, 102(2): 151.

(编辑 张恩健)