

## · 综 述 ·

## 影响多囊卵巢综合征骨密度改变的因素分析

高梦颖 综述, 黄惠娟 审校

[摘要] 临床上多囊卵巢综合征患者常伴有不同程度骨密度下降, 针对多囊卵巢综合征的病理特点, 从肥胖、胰岛素抵抗、炎症因子、高雄激素血症与激素类避孕药物使用 4 个方面分析骨代谢改变的机制。为改善多囊卵巢综合征患者的相关症状及提高生活质量, 对中西医干预骨密度下降的相关措施进行总结。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 骨密度; 防治措施

[中图分类号] R711.75 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2016.04.021

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是以卵巢多囊性改变、排卵异常、高雄激素及胰岛素抵抗为特征的内分泌紊乱症候群<sup>[1]</sup>。骨密度可反映骨质疏松的严重程度, 是预测骨折危险性的重要依据。临床发现: 年轻的 PCOS 患者都伴有不同程度的骨密度下降, 这与青年人体骨量积累规律相悖。目前对于 PCOS 诊治未有统一定义, 多是应用激素类避孕药以调整性激素水平, 而性激素水平的高低可通过成骨细胞、破骨细胞的相对活动使骨代谢发生改变。

## 1 PCOS 的定义及诊断标准

**1.1 PCOS 的定义** PCOS 是育龄妇女常见的一种生殖功能障碍与糖代谢异常并存的内分泌紊乱综合征, 临床常表现为月经异常、高雄激素征、卵巢多囊样表现, 胰岛素抵抗、血脂异常等代谢紊乱症状<sup>[2]</sup>。在我国, PCOS 的患病率大约为 5.61% ~ 8.25%<sup>[3-4]</sup>, 是引起年轻女性不孕的主要因素。

**1.2 PCOS 的诊断标准**<sup>[5]</sup> 符合以下 3 条中的 2 条, 并排除其他疾病导致的类似临床表现, 即可诊断 PCOS: ①雄激素过多的临床和(或)病理表现, 如多毛, 痤疮, 雄激素性脱发; ②稀发排卵或无排卵; ③卵巢多囊样改变, 即单侧卵巢体积增大超过 10 mL(排除囊肿及优势卵泡)或单侧卵巢内有超过 12 个的直径 2~9 mm 卵泡。

## 2 PCOS 骨代谢改变的因素分析

PCOS 病理机制复杂, 其病因至今未能明确。通过进行骨密度的检测, 临床发现 PCOS 患者的骨密度多波动于  $\leq -1$  标准差(SD)或  $\geq 1$ SD, 提示骨量减少甚至骨质疏松。骨骼是一个雌激素依赖组织, 同时还受到物理应力、内分泌激素水平、炎症因子等多因素的调控, 因此 PCOS 患者骨代谢改变的机制值得探讨。

**2.1 肥胖** 特别是腹型肥胖, 是 PCOS 的主要特征之一, 人体脂肪组织分为皮下脂肪及内脏脂肪。杨威等<sup>[6]</sup>试验表明, 与骨密度、体质指数、皮下脂肪呈正相关, 而与内脏脂肪呈负相关。因 PCOS 特有的腹型肥胖引起内脏脂肪增多, 故使 PCOS 患者骨密度下降。

**2.2 胰岛素抵抗(IR)** IR 是 PCOS 的一大病理特点。有动物实验证明<sup>[7-8]</sup>, 由于 IR 的作用, 大鼠体内影响骨代谢的胰岛素信号传导蛋白类胰岛素一号增长因子(IGF-1)在骨骼肌和骨组织中的表达程度明显下降。此外, IR 还可导致血清 1,25 二羟基维生素 D3 [1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]水平降低, 无法对成骨细胞分化和矿化起促进作用, 抑制成骨细胞分泌骨钙素, 是骨密度下降的重要病理生理基础<sup>[9-10]</sup>。因此, IR 是 PCOS 患者骨密度下降的重要内分泌因素。

**2.3 高雄激素血症与激素类避孕药** 高雄激素血症是 PCOS 的另一病理特点。Park 等<sup>[11]</sup>的动物实验表明, 局部雄激素的高水平代谢会影响脱氢表雄酮(DHEA)管理机制, 该机制能增强骨的生物活性, 改善骨密度。此外根据两细胞两促性腺激素学说<sup>[11]</sup>, 雌二醇是由睾酮在芳香化酶作用下转化而来; 高浓度的雄激素不但使生物转化的底物增多, 还可在 PCOS 患者子宫内膜芳香化酶 P450 的表达过程中, 刺激 P450 mRNA 对子宫内膜细胞的表达增强, 促进雌二醇的大量合成。雌

基金项目: 福建省科技计划项目(2014Y5008)

作者单位: 350025 福建福州, 南京军区福州总医院妇产科

通讯作者: 黄惠娟, E-mail: hhj352@163.com

引用格式: 高梦颖, 黄惠娟. 影响多囊卵巢综合征骨密度改变的因素分析[J]. 东南国防医药, 2016, 18(4): 405-407.

激素可以抑制破骨细胞的增多,抑制骨吸收而减少骨丢失<sup>[12-15]</sup>;为促使破骨细胞凋亡,雌激素不仅阻断了诱导破骨细胞分化的核因子  $\kappa$ B 受体活化因子/核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(RANK/RANKL 通路),还降低骨髓间充质干细胞中 FasL 基因的表达。此外还有实验表明,雌激素可增加骨保护素(OPG)的生成。从以上看,高水平雄激素能促进骨量积累,但也给患者带来多毛、痤疮等不雅的皮肤表现。根据最新发布的 PCOS 诊疗指南<sup>[5]</sup>,针对高雄激素的首选药物是雌孕激素复合制剂;孕激素可减少雄激素的生成,并与其受体形成竞争性结合,抑制其活性,最大限度发挥外周阻断作用;孕激素还能抑制下丘脑激素的释放,显著抑制睾酮的双氢睾酮转化作用。雌激素可增加球蛋白和性激素结合的含量,降低游离睾酮的生物活性,提升睾酮代谢清除率,可有效缓解高雄激素引起的相关症状。但有临床观察发现<sup>[16]</sup>,因 PCOS 病理特点,患者需在较长的时期内连续服用激素避孕药,而这种治疗方案的不良反应是骨骼代谢会受到一定的影响。IGF-1 是各种女性激素对骨代谢调节的重要介导因子。王美莲、薛歆等人的实验指出,一定浓度的雌激素对成骨细胞的类胰岛素 1 号增长因子 mRNA(IGF-1 mRNA)表达起明显抑制作用;而一定浓度的孕激素虽然不影响 IGF-1 mRNA 的表达,却通过作用于转录后的环节,抑制 IGF-1 蛋白的合成,或促进成骨细胞分泌大量的类胰岛素生长因子结合蛋白(IGFBP)与 IGF-1 结合,使游离 IGF-1 浓度明显下降<sup>[17-18]</sup>。以达英 35 为例,临床药物实验数据<sup>[16,18]</sup>显示:服用了达英 35 的患者,虽然能够有效治疗卵巢多囊性改变、高雄激素血症,但却有可能引起骨量减少,甚至骨质疏松。由于 PCOS 的高雄激素为肾上腺来源或肾上腺和卵巢混合来源,糖皮质激素在临床中也常被使用。研究发现<sup>[19-20]</sup>:糖皮质激素可通过 OPG 及 RANK-RANKL 等因素引起成骨细胞凋亡和破骨活动的增强,从而导致骨质疏松。人体的骨组织始终处在动态平衡的更新过程中,骨代谢平衡一旦被打破,就会导致骨质流失,向骨质疏松发展<sup>[21]</sup>。

**2.4 炎症因子** PCOS 患者体内存在慢性炎症反应<sup>[22-24]</sup>:腹型肥胖,使得腹部堆积大量脂肪组织,引起脂肪细胞肥大,出现不同程度的分泌异常,导致一系列促炎性因子水平如超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)等上调并占主导地位,进而促发炎症反应。炎症的活动是骨密度下降的重要原因;TNF- $\alpha$  和 IL-6 等炎症因子可通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路、引起核因子  $\kappa$ B 受体活化因子/核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体/骨保护素(RANKL/RANK/OPG)系统平

衡失调等途径影响骨代谢,抑制成骨细胞活性,促进破骨细胞活动,造成骨密度下降。此外在炎症刺激下,骨钙素的活性降低,导致一系列骨代谢标志物活性的改变,抑制骨形成,促进骨破坏,造成骨量减少<sup>[25-26]</sup>。

### 3 干预措施

据《骨质疏松防治中国白皮书》显示<sup>[27]</sup>:我国至少有 6944 万人患有骨质疏松症,且女性占半数以上。骨密度下降,即可诊断骨量减少。作为骨质疏松的前期阶段,如不加干预,我国骨质疏松人数将以惊人的速度增长,其后果对患者日常生活、对社会医疗都是一种沉重的负担,因此防治骨量减少是具有社会价值的。

**3.1 西药对骨量减少的干预** 根据文献<sup>[28]</sup>整理,临床上常用以下几类药物对骨量减少进行干预:①补钙和维生素 D:可增加肌肉强度、提高平衡性,但个体吸收度各不相同;②二膦酸盐:可增加骨矿物密度、增强骨质,但易引起服药者胃肠道功能紊乱;③选择性雌激素受体调节药:可增强骨质,同时还可减少乳腺癌和子宫内膜癌的发病率,但目前对其作用机制知之甚少,不良反应仍需继续观察;④甲状旁腺激素:具有双向调节功能—既有成骨作用,又有破骨作用,其最常见的不良反应是高钙血症,因此需时时监测血钙水平。

**3.2 中医药对骨量减少的干预** 在传统医学中,虽无“骨质疏松”一词,但结合症状及历代文献,可将其并入“骨痿”、“骨痹”、“痿痹”等病中。根据对病因病机的分析,经过动物实验及临床疗效观察,中医家们普遍采用“补肾健脾活血法”治疗骨质疏松症。

**3.2.1 中药内服** 刘慧<sup>[29]</sup>以二仙汤治疗骨质疏松之肝肾不足症,发现二仙汤对其有明显改善作用。李光江<sup>[30]</sup>自拟补肾壮骨汤,总有效率 95.56%,证明补肾壮骨汤治疗有效性高于西药治疗。张允等<sup>[31]</sup>选用六味地黄丸,经过治疗随访,证明六味地黄丸可有效提高骨密度,减轻患者骨痛,改善其生活质量。黄志荣等<sup>[32]</sup>选择了 128 例骨质疏松患者口服仙灵骨葆进行治疗,证实仙灵骨葆能有效缓解并改善骨质疏松引起的疼痛症状。卢建华等<sup>[33]</sup>研究发现右归丸能改善去卵巢大鼠腰椎骨形态计量学指标,减少骨量流失。吕海波等<sup>[34]</sup>实验发现左归丸能调节骨代谢紊乱,抑制骨丢失,促进骨形成,增加骨矿含量,有效防治骨质疏松症。

**3.2.2 中医外治** 郑洁等<sup>[35]</sup>通过刺激相关穴位,从整体调节大鼠内分泌功能,降低骨转换率。何成奇

等<sup>[36]</sup>报道,骨痛宁擦剂可有良好的止痛效果。樊继波等<sup>[37]</sup>使用离子透入中药的治疗方法可使骨质疏松症患者腰背疼痛症状得以缓解。贾文等<sup>[38]</sup>研究表明,穴位注射在镇痛效果及改善骨密度上有良好疗效。

# 【参考文献】

- [1] Thornton EC, Von Wald T, Hansen K. Polycystic ovarian syndrome: a primer[J]. S D Med, 2015, 68(6): 257-261.
- [2] 多囊卵巢综合征诊断. 中华人民共和国卫生行业标准[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(1): 74-75.
- [3] Li R, Yu G, Yang D, et al. Prevalence and predictors of metabolic abnormalities in Chinese women with PCOS: a cross-sectional study[J]. BMC Endocr Disord, 2014, 14: 76.
- [4] Jiao J, Fang Y, Wang T, et al. Epidemiologic investigation of polycystic ovarian syndrome (PCOS) in Han ethnic women of reproductive age in Liaoning Province China[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2014, 41(3): 304-309.
- [5] 杨昱, 刘超. 2013 年美国内分泌学会多囊卵巢综合征诊疗指南解读[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(2): 89-92.
- [6] 杨威, 张涛, 古安武. 骨质疏松症患者内脏脂肪面积与骨密度相关性研究[J]. 江西中医药, 2014(5): 41-43.
- [7] Sittadjody S, Ilangoan R, Thangasamy T, et al. Age-related changes in serum levels of insulin-like growth factor-II and its binding proteins correlate with calcaneal bone mineral density among post-menopausal South-Indian women[J]. Clin Chim Acta, 2012, 414: 281-288.
- [8] Li B, Wang Y, Liu Y, et al. Altered gene expression involved in insulin signaling pathway in type II diabetic osteoporosis rats model[J]. Endocrine, 2013, 43(1): 136-146.
- [9] 吕燕, 黄昶荃. 胰岛素抵抗在 2 型糖尿病时血清维生素 D3 和骨密度变化中的意义[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, (4): 372-374.
- [10] 易显富, 张泽月, 程蕊, 等.  $1\alpha, 25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$  对体外培养的成骨细胞分化及矿化成熟影响[J]. 浙江临床医学, 2014, (2): 169-172.
- [11] Park JH, Aizawa K, Iemitsu M, et al. DHEA administration activates local bioactive androgen metabolism in cancellous site of tibia of ovariectomized rats[J]. Calcif Tissue Int, 2011, 89(2): 105-110.
- [12] Zhao PL, Zhang QF, Yan LY, et al. Functional investigation on aromatase in endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome cases[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(20): 8975-8979.
- [13] 邵秉一, 于洋, 帅逸, 等. 体外雌激素通过调控骨髓间充质干细胞 FasL 表达介导破骨细胞凋亡[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(10): 1020-1023.
- [14] Robinson LJ, Yaroslavskiy BB, Griswold RD, et al. Estrogen inhibits RANKL-stimulated osteoclastic differentiation of human monocytes through estrogen and RANKL-regulated interaction of estrogen receptor- $\alpha$  with BCAR1 and Traf6[J]. Exp Cell Res, 2009, 315: 1287-1301.
- [15] 郑小花, 黄惠娟. 左归丸联合橄榄油对大鼠去势后骨组织和骨密度的影响[J]. 东南国防医药, 2014, 16(1): 10-13, 42.
- [16] Moran LJ, Thomson RL, Buckley JD, et al. Steroidal contraceptive use is associated with lower bone mineral density in polycystic ovary syndrome[J]. Endocrine, 2015, 50(3): 811-815.
- [17] 王美莲, 王淑玉, 张克勤, 等. 雌激素对大鼠成骨细胞胰岛素样生长因子-1 mRNA 及其蛋白表达的影响[J]. 江苏医药, 2002, 28(1): 35-37.
- [18] 薛敬, 董进. 雌激素对成骨细胞增殖及 TGF- $\beta$ 1、IGF-1 mRNA 表达的影响[J]. 中国医药指南, 2013(14): 88-90.
- [19] Gai L, Jia Y, Zhang M, et al. Effect of two kinds of different combined oral contraceptives use on bone mineral density in adolescent women[J]. Contraception, 2012, 86(4): 332-336.
- [20] Teitelbaum SL, Seton MP, Saag KG. Should bisphosphonates be used for long-term treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(2): 325-328.
- [21] Beck GR Jr, Ha SW, Camalier CE, et al. Bioactive silica-based nanoparticles stimulate bone-forming osteoblasts, suppress bone-resorbing osteoclasts, and enhance bone mineral density in vivo[J]. Nanomedicine, 2012, 8(6): 793-803.
- [22] Shorakae S, Teede H, de Courten B, et al. The Emerging Role of Chronic Low-Grade Inflammation in the Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome[J]. Semin Reprod Med, 2015, 33(4): 257-269.
- [23] Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, et al. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Obes Rev, 2013, 14(2): 95-109.
- [24] 张琳, 李小英. 炎症因子与多囊卵巢综合征的关系[J]. 国际妇产科学杂志, 2014(6): 643-645.
- [25] Heiland GR, Zwerina K, Baum W, et al. Neutralisation of Dkk-1 protects from systemic bone loss during inflammation and reduces sclerostin expression[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(12): 2152-2159.
- [26] 路平, 阎小萍. 强直性脊柱炎合并骨质疏松症患者临床特点、骨密度及骨代谢相关指标的研究[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2012, 5(1): 12-19.
- [27] 中国健康促进基金会骨质疏松防治中国白皮书编委会. 骨质疏松症中国白皮书[J]. 中华健康管理学杂志, 2009, 3(3): 148-154.
- [28] 郑小花, 黄惠娟. 妇科恶性肿瘤人工绝经术后骨质疏松症的防治[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(11): 1195-1199.
- [29] 刘慧. 用二仙汤治疗原发性骨质疏松症的临床效果观察[J]. 当代医药论丛, 2014, 12(7): 44-45.
- [30] 李光江. 补肾壮骨汤治疗骨质疏松脊柱骨折临床效果观察[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(4): 77-78.
- [31] 张允, 曾喻, 廖敏, 等. 六味地黄丸加味治疗肝肾阴虚证绝经后骨质疏松症临床研究[J]. 中国基层医药, 2015, 22(12): 1797-1801.
- [32] 黄志荣, 盛滢. 仙灵葆胶胶囊治疗骨质疏松症 128 例临床总结[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(11): 11-15.
- [33] 卢建华, 王维佳, 陈明涛. 补肾方对去卵巢大鼠腰椎骨形态计量学的影响[J]. 中医正骨, 2011, 23(5): 24-26.
- [34] 吕海波, 任艳玲, 王莹. 左归丸防治去卵巢大鼠骨质疏松症的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(11): 11-16.
- [35] 郑洁, 郭海英, 潘思京, 等. 针灸治疗绝经后骨质疏松症研究进展[J]. 河南中医, 2015, 35(3): 637-639.
- [36] 何成奇, 丁明甫, 蓝群, 等. 骨痛宁擦剂对骨质疏松症患者腰椎骨密度的影响[J]. 中国临床康复, 2005, 9(7): 96-97.
- [37] 樊继波, 覃勇, 李莎, 等. 离子导入骨碎补总黄酮对骨质疏松症患者腰椎骨密度影响临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013(12): 1256-1258.
- [38] 贾文, 尹莹, 董雪, 等. 穴位注射骨肽注射液治疗原发性骨质疏松症临床观察[J]. 山西中医, 2014, 30(9): 32-34.

(收稿日期: 2016-03-30; 修回日期: 2016-06-03)

(本文编辑: 黄攸生)