DOI:10.12174/j.issn.2096-9600.2022.12.37

多囊卵巢综合征伴自身免疫性甲状腺疾病的发病机制及中医药治疗的研究进展*

陈秀榕[1],李康梅[1],刘倩菁[1],黎明星[1],黄榆淋[1],白　琳[1],吴媛媛[2],何国珍[1△]
1 广西中医药大学基础医学院,广西 南宁 530001; 2 广西中医药附属瑞康医院

[摘　要] 从内分泌因素、遗传及环境因素两个方面探讨多囊卵巢综合征伴自身免疫性甲状腺疾病的发病机制,认为体质量指数增加、胰岛素抵抗、脂代谢异常和自身免疫改变是其共同的发病机制。中医药治疗该病多从禀赋不足、肝郁气滞及痰湿瘀阻几个方面着手,探讨两者之间的关系。

[关键词] 多囊卵巢综合征;自身免疫性甲状腺疾病;中医药治疗;研究进展
[中图分类号] R588.6 [文献标识码] A [文章编号] 2096-9600(2022)12-0159-04

Research Progress of the Pathogenesis of PCOS with Autoimmune Thyroid Disease and TCM Therapy

CHEN Xiurong[1], *LI Kangmei*[1], *LIU Qianjing*[1], *LI Mingxing*[1], *HUANG Yulin*[1], *BAI Lin*[1], *WU Yuanyuan*[2], *HE Guozhen*[1△]
1 College of Basic Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;
2 Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine

Abstract The pathogenesis of PCOS with autoimmune thyroid disease is discussed from endocrine factors, genetic and environmental factors, it is believed that the increase of body mass index (BMI), insulin resistance (IR), abnormal lipid metabolism and the changes of autoimmune function are the common pathogenesis of the two diseases. TCM therapy for the disease focuses on the insufficiency of natural endowment, liver depression and *Qi* stagnation, phlegm damp stagnating and obstructing, and explores the relationship between two kinds of diseases.

Keywords PCOS; autoimmune thyroid disease; TCM therapy; research progress

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)最早见于1935年Stein和leventhal在美国发表的论文,文章报道了7例双侧卵巢多囊性增大病例和卵巢的病理学改变。这些病例的临床症状包括:闭经或月经稀发。与慢性无排卵相关的不孕、男性型多毛、肥胖等。因此双卵巢多囊性增大合并上述临床表现者,被称为Stein-leventhal综合征,是一种常见的妇科内分泌疾病,育龄期妇女的患病率约为10%[1]。研究发现,PCOS患者伴有明显的甲状腺激素分泌异常[2],PCOS患者亚临床甲状腺功能减退及自身免疫性甲状腺炎发病率显著高于正常人群[3]。

Ⅰ 内分泌因素

1.1 胰岛素抵抗 PCOS的主要症状是胰岛素抵抗(insulin resistance and metabolism syndrome,IR),可加重患者月经/排卵紊乱、高雄激素血症,增加心血管系统及代谢等远期并发症的发生率。目前,医学界普遍认为PCOS-IR的发病原因是胰岛素信号通路的异常[4]。生殖方面,PCOS合并IR的患者妊娠率、排卵率均下降,促排卵治疗的效果欠佳,妊娠期并发症,早产、流产等不良妊娠的发生率升高[5]。通路中的多个环节参与了IR的发病,但其发生机制尚未明确[6-7]。

1.2 脂代谢紊乱 PCOS的发生与脂代谢紊乱密切相关。KOSEOGLU等[8]报道,约50%～70%的PCOS患者存在IR,胰岛素过多会使脂质在脂肪组织内积聚,加重肥胖的程度。石文婧等[9]研究发现,肥胖PCOS患者血脂异常程度比普通患者更严重。肥胖PCOS患者血浆总胆固醇和甘油三酯水平明显高于非肥胖PCOS患者和正常人群[10]。

1.3 高雄激素血症 高雄激素血症的发病率在我国PCOS患者中高达20%～60%[11]。高雄激素血症是PCOS的诊断标准之一,亦是PCOS最重要的特征之一,适量的雄激素促进卵泡的募集与成熟,过量的雄激素则抑制卵泡的生长发育[12-13]。杨艳婷等[14]探讨不同体质量指数的PCOS伴高雄激素血

症(hyperandrogenism,HA)患者,发现随着体质指数的升高,PCOS伴HA患者黑棘皮发生率均显著升高;超重/肥胖患者性激素异常、HA、IR及脂代谢紊乱更加严重。

1.4 高泌乳素血症 PCOS患者的RI加重与高泌乳素血症相关。刘颖华等[15]发现,肝脏性激素结合球蛋白的分泌会受到催乳素的刺激,然而高水平的催乳素会间接影响睾酮水平的升高。胰岛β细胞功能衰竭与RI的过程均是缓慢发生,现阶段胰岛β细胞对RI仍旧进行代偿性分泌,故高泌乳素血症合并PCOS患者的胰岛β细胞功能不降反增,显示与单纯PCOS患者相比,高泌乳素血症合并PCOS患者的胰岛β细胞功能受损情况更为严重。因而PCOS的发病与高泌乳素血症有一定的关联。

2 遗传及环境因素

PCOS是以染色体显性遗传,伴减少分裂异常的方式传递的,由于胚胎期卵巢可产生雄激素,部分女童未进入青春期就已存在雄激素过量,成年期和第二性征的提前与PCOS的发病也存在正相关。研究表明,先天遗传因素与PCOS的发生具有密切相关性,同卵双胞胎的PCOS发病率较非同卵双胞胎高,也能够证明这个观点[16]。

精神情绪也是致病的重要诱因,人的情绪由下丘脑调控。在人类情绪发生巨大起伏时,会使得内分泌系统紊乱,使下丘脑无法正常运作。SHI等[17]研究表明,绝大多数健康女性的情绪问题和心理健康问题等评分均高于PCOS患者,这些不正常的心理因素会导致女性暴饮暴食、酗酒,从而加重肥胖,导致内分泌系统功能紊乱,PCOS进一步恶化。

3 PCOS与甲状腺疾病

PCOS与甲状腺疾病都属于自身免疫性疾病,两者的发病机制存在着相互影响的关系。在临床检查中发现,PCOS患者往往会出现甲状腺功能异常,与之相应甲状腺疾病的发病率在PCOS患者中也有所增多[18]。

3.1 体质指数增加 PCOS患者常易出现肥胖和中心性肥胖,其中高体质指数人群占PCOS总数的54%～68%[19]。研究发现绝经后甲状腺功能正常的女性中,甲状腺素水平与肥胖指标关系密切,且血清促甲状腺激素水平与体质指数呈正相关[20]。反之,肥胖者体内高水平瘦素可能通过增强自身免疫而作用于甲状腺,使促甲状腺激素分泌增加,进而表现为甲减[21]。此外,儿童期体质量增加和超体质量均能促使其成年后出现甲减,该现象女性多见[22]。

3.2 RI和脂代谢异常 RI是指因各种原因导致体内葡萄糖吸收和利用率下降,机体代偿性分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症以维持血糖水平相对正常。目前,多数PCOS患者均表现出一定程度RI,甲状腺功能减退可能间接影响PCOS患者体内RI状态。IERAMUER等[23]研究发现,促甲状腺激素≥2 mμ/L的PCOS患者的RI程度增加,与年龄和体质指数无关。生理状态下,甲状腺激素促使脂肪降解,动员脂肪组织内存储的甘油三酯[24]。甲状腺功能减退时,体内甲状腺激素减少,对脂肪降解作用减弱,可造成甘油三酯和胆固醇水平增高。研究发现,PCOS伴甲状腺功能异常患者的血脂水平和RI与甲状腺功能正常的PCOS患者相比,差异明显。

3.3 自身免疫 PCOS被认为是与自身免疫机制有关的一类疾病。PCOS患者的自身免疫调节是否可作用于除甲状腺以外的其他器官仍存在争议。研究显示,在腹腔镜下卵巢打孔术后能刺激PCOS患者产生自身免疫抗体,表明PCOS存在免疫状态的改变[25-26]。姚华君[27]发现,PCOS患者伴有明显的甲状腺激素分泌异常,PCOS患者亚临床甲状腺功能减退、自身免疫性甲状腺炎发病率显著高于正常人[28]。研究表明,原发性甲减患者中卵巢体积较正常人大、多囊改变的患者比例也较正常人高;PCOS患者出现甲减的比例也较正常人群高[29-30]。NOVAIS等[31]调查显示,PCOS患者自身免疫性甲状腺炎与亚临床甲状腺功能减退症的发病率均明显高于正常人。PETRIKOVA等[32]研究表明,PCOS患者非器官特异性自身抗体的患病率较低。

4 中医药治疗

4.1 中医药对PCOS的治疗 中医认为"肾者主蛰,封藏之本,精之处也""肾为先天之本,元气之根,藏精气,主生殖"。郭美运等[33]认为,肾火不足,则小腹寒冷、子宫胞冷,难以怀孕;肾精不足,气化不利,凝滞成瘀。肾阴不足,精血亏损,冲任血海不能按时满溢,造成月经延期、月经量少、不孕或闭经等。林倍倍[34]研究发现,补肾疏肝法治疗PCOS具有较好的临床疗效和安全性。

傅山[35]在治疗妇人病时,善从肝论治,认为肝与月事定期关系密切。PCOS有一个特点即是月经延期甚至闭经、崩漏,临床上我们发现这类患者常伴有情志方面的问题。丁玲玲[36]在达英-35联合克罗米芬治疗PCOS患者的基础上服用疏肝解郁化瘀汤,治疗后患者卵巢体积、血清游离脂肪

酸、C反应蛋白下降，妊娠率和β-内啡肽显著升高。

中医认为[37]脾为后天之本，气血生化之源。脾虚失运则蕴而化湿，痰湿阻滞，气血运化不畅，月经失于调和。痰湿塞积则胞脉闭塞，不能摄精成孕。故有学者认为，痰湿体质为PCOS的多发体质[38]。扈可绎等[39]以补肾燥湿化痰的九转促孕汤治疗PCOS患者，可显著提升妊娠率。葛彦等[40]发现卵泡液miRNA-2861在PCOS患者中特异性高表达，在痰湿证患者中特异性低表达，可能参与了痰湿证PCOS患者的发病机制并影响卵母细胞和胚胎发育的过程。

4.2　中医药对自身免疫性甲状腺疾病的治疗　祖国医学认为“痰”是PCOS和自身免疫性甲状腺疾病发病的重要病理因素[38]。自身免疫性甲状腺疾病属中医学“瘿病”范畴。研究表明，化痰软坚类中药对其具有一定的疗效[41-42]。

4.3　中医药对两者的治疗　PCOS的患者中肥胖者占多数[43]。潘爱珍等[44]研究发现，苍附导痰汤能增强肥胖型PCOS模型大鼠内膜与卵巢中oatp4a1的表达，降低促黄体生成激素，升高促卵泡生成激素。

5　结语

综上所述，PCOS不单是一种疾病，是包含了一系列的内分泌和免疫共同紊乱导致的症候群，PCOS人群中自身免疫性甲状腺疾病的发病率增高，并且自身免疫性甲状腺疾病人群中PCOS发生的几率也超出普通人群[45-46]。“痰”是PCOS和自身免疫性甲状腺疾病共同的重要病理因素，痰性黏滞顽固，易阻滞气机，为病多端。痰浊壅盛，流溢肌肤，致PCOS形体肥胖；痰瘀气血互结为癥积，则卵巢呈多囊样改变，从而发为月经后期或闭经；痰瘀滞于颈前则发瘿病。化湿祛痰软坚中药有助于恢复PCOS自主排卵并改善自身免疫性甲状腺免疫异常，对控制两种疾病的协同进展有一定的作用。

参考文献

[1] BOZDAG G,MUMUSOGLU S,ZENGIN D,et al.The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome:A systematic review and meta-analysis[J].Hum Reprod,2016,31(12):137-139.

[2] 姚华君.多囊卵巢综合征患者甲状腺激素研究[J].中国现代医生2012,50(36):99-100.

[3] 耿婧,朱铁虹.多囊卵巢综合征患者血清甲状腺特异抗体检测及临床意义[J].山东医药,2014,58(10):73-75.

[4] 陆超亦,钱云.多囊卵巢综合征胰岛素抵抗机制与药物治疗[J].医学综述,2020,26(22):4504-4509.

[5] VANKRIEKEN L, ENG E.Insulin and the polycystic ovary syndrome[J].Diabetes Res Clin Pract,2017,130:163-170.

[6] OSIBOGUN O,OGUNMOROTI O,MICHOS E D.Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk:Opportunities for cardiovascular disease prevention[J].Trends Cardiovasc Med,2020,30(7):399-404.

[7] WANG J,WU D,GUO H,et al.Hyperandrogenemia and insulin resistance:The chief culprit of polycystic ovary syndrome[J].Life Sci,2019,236:116940.

[8] KOSEOGLU S B,KOSEOGLU S,DEVEER R,et al.Im-paired olfactory function in partients wish polycystic ovary syndrome[J].Kaohsiung J Med Sci,2016,32(6):313-316.

[9] 石文婧,赵琪,赵雪,等.肥胖多囊卵巢综合征患者血脂异常的相关危险因素分析[J].生殖医学杂志,2020,29(1):56-61.

[10] 郭淑萍.肥胖与非肥胖多囊卵巢综合征患者内分泌激素比较分析[J].哈尔滨医药,2018,38(6):540-541.

[11] KHOUDARY S.Gaps,limitations and new insights on endogenous estrogen and follicle stimulating hormone as related to risk of cardiovascular disease in women traversing the menopause:a narrative review[J].Maturitas,2017,104(10):44-53.

[12] SEN A,PRIZANT H,LIGHT A,et al.Androgens regulate ovarian follicular development by increasing follicle stimulating hormone receptor andmicroRNA-125b expression[J].Proc Natl Acad Sci USA,2014,111(8):3008-3013.

[13] CHEN M J,CHOU C H,CHEN S U,et al.The effect of androgens on ovarian follicle maturation:dihydrotestosterone suppress FSH stimulated granulosa cell proliferation by upregulating PPARγ-dependent PTEN expression[J].Sci Rep,2015,5(1):18319.

[14] 杨艳婷,侯丽辉,孙淼.不同体质量指数对多囊卵巢综合征伴高雄激素血症患者临床体征及内分泌代谢指标影响[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(1):154-157.

[15] 刘颖华,侯丽辉,徐芳,等.不同性激素结合球蛋白水平对多囊卵巢综合征患者的影响[J].实用医学杂志,2016,32(12):1969-1971.

[16] 史继娥,王丽梅,张立新,等.青春期多囊卵巢综合征发病机制及治疗进展研究[J].甘肃科技,2016,32(7):77-78.

[17] SHI X,ZHANG L,FU S,et al.Co-involvement of psychological and neurological abnormalities in infertility with polycystic ovarian syndrome[J].Arch Gynecol Obstet,2011,284(3):773-778.

[18] ANAFOROGLU I,TOPBAS M,ALUGUN E.Relative associations of polycystic ovarian syndrome versus metabolic syndrome with thyrpid function,volume,nodularity and autoimmunity[J].J Endocrinol Invest,2011,34(9):e259-e264.

[19] SINGLA R,GUPTA Y,KHEMANI M,et al.T hyroiddisordersang polycystic ovary syndrome:an emerging relationship[J].Indian J Endocrinol Metab,2015,19(1):

25-29.
[20] LAMBRINOUDAKI I,ARMENIERIZOS D. Indices of adiposity and thyroid hormones in euthyroid postmenopausal women[J]. Eur J Endocrinol,2015,173(2):237-245.
[21] DUNTAS L H,BIONDI B. The inter connections between obesity,thyroid function and autoimmunity:the multifold role of leption [J]. Thyroid,2013,23(6):646-653.
[22] ONG K K,KUH D,PIERCE M,et al. Childhood weight gainanf thyroid auto immunity atage 60-64 years: the 1946 British birth cohort study[J]. JCI in Endocrinol Metab,2013,98(4):1435-1442.
[23] MUELLER I M,SCHFI C,DITTRICH R,et al. Thyroid-stimulating hormone isassociated with insulin resistance in dependently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome[J]. HumReprod,2009,24(11):2924-2930.
[24] 张海渤,李明倩,佟丽莉. 甲状腺激素替代治疗对甲状腺功能减退症患者血管内皮舒张功能的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2012,26(3):304-306.
[25] 裴友娟,王蔼明,赵勇,等. 多囊卵巢综合征合并亚临床甲状腺功能减低患者胰岛素水平及血脂变化的研究[J]. 生殖医学杂志,2013,22(4):285-290.
[26] SAM I DEHAGHANI A,KARIMAGHAEI N,et al. Antinuclear anti bodies in patients with polycystic ovary syndrome before and after laparoscopic elect rocauterization[J]. Iran J Med Sci,2013,38(2):187-190.
[27] 姚华君. 多囊卵巢综合征患者甲状腺激素研究[J]. 中国现代医生,2012,50(36):99-100.
[28] SINHA U,SINHARAY K,SAH S,et al. Thyroid disordersin polycystic ovariansyndrome subjects:atertiary hospital based cross sectional study from Eastern India[J]. Indian J Endocrional Metab,2013,17(2):304-309.
[29] BENETTI P,PICCOLO V R,GARMES H M,et al. Subclinical hypothyroidismin young women with polycystic ovary syndrome:an analystic of clinical,hormonal, and metabolic parameters[J]. FertilSteril,2013,99(2):588-592.
[30] JANSSEN O E,MEHLMAUE R N,HAHN S,et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Endocrinol,2004,150(3):363-369.
[31] NOVAIS J S,BENETTI-PINTO C L,GARMES H M. Polycystic ovary syndrome and chronic autoimmune thyroiditis[J]. Gynecol Endocrinol,2015,31(1):48-51.
[32] PETRIKOVA J,LAZUROVA I,DRAVECKA I,et al. The prevalence of non organ specific and thyroid autoimmunity in patients with polycystic ovary syndrome[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub,2015,159(2):302-306.
[33] 郭美运,刘红,吴志杰. 多囊卵巢综合征中医辨治思路探讨[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版),2018,5(26):38-39.
[34] 林倍倍. 补肾疏肝法治疗多囊卵巢综合征Meta分析[J]. 光明中医,2020,35(10):1439-1445.
[35] 傅山. 傅青主女科[M]. 北京:中国医药科技出版社,2016:16.
[36] 丁玲玲. 疏肝解郁逐瘀汤加减治疗肝郁气滞型多囊卵巢综合征不孕症的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(8):879-882.
[37] 吴林玲. 痰湿体质与肥胖型多囊卵巢综合征相关性探讨[J]. 天津中医药,2011,28(1):46-47.
[38] 王婷婷,赵艳. 解析多囊卵巢综合征和痰湿体质关系[J]. 中国卫生产业,2014,14(7):25-30.
[39] 扈可绎,张亚军,刘瑞祥. 九转促孕汤治疗肾虚痰湿型多囊卵巢综合征不孕症临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2019,17(16):50-53.
[40] 葛彦,王克华,王晓丹. 痰湿型多囊卵巢综合征患者卵泡液中miRNA-2861表达水平研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(5):74-78.
[41] 薛玲,石岩. 中医瘿病病因病机理论框架结构研究[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(10):2088-2089.
[42] 吴林玲. 痰湿体质与肥胖型多囊卵巢综合征相关性探讨[J]. 天津中医药,2011,28(1):46-47.
[43] 谢志燕,徐传花,常惠. 中医药治疗肥胖型多囊卵巢综合征[J]. 吉林中医药,2015,35(3):235-237.
[44] 潘爱珍,陈克芳,侯祥平,等. 苍附导痰汤对肥胖型多囊卵巢综合征模型大鼠子宫内膜及卵巢中oatp4a1表达与性激素水平的影响[J]. 中国药房,2015,26(25):3473-3476.
[45] 黄学阳,刘大晟,林鸿国,等. 从病因病机探析瘿病的中医防治[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(4):460-462.
[46] 沈金鳌. 杂病源流犀烛[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:878-880.

收稿日期:2022-06-20

***基金项目**:国家自然科学基金(81960794);2018年引进博士科研启动基金(2018BS007);2019年度广西中青年教师基础能力提升项目(2019KY0320);广西中医药大学2019年校级重点硕士研究生科研创新项目(XJZD006);广西中医药大学2020年校级一般硕士研究生科研创新项目(YCSY2020016)。

作者简介:陈秀榕(1994—),女,硕士学位,医师。研究方向:不孕不育症的中西医防治。

△**通讯作者**:何国珍(1968—),女,博士学位,教授。研究方向:组织胚胎学。