

多囊卵巢综合征妊娠患者早孕流产的病因学研究进展

● 吴湏婷¹ 康银阁² 倪娇芳² 王鹭霞^{1▲}

关键词 多囊卵巢综合征 妊娠 早孕 流产 病因学

多囊卵巢综合征(PCOS)是生育年龄妇女常见的一种复杂的内分泌异常所致的病理状态,主要内分泌特征为雄激素过多,雌酮过多,黄体生成激素/卵泡刺激素比值增大,胰岛素过多。临床特征为月经紊乱、多毛、肥胖、不孕及流产等,发病率育龄妇女为5~10%,占无排卵型不孕原因的50~70%^[1],而且妊娠后,早期流产率高达30~50%^[2]。Rai等^[3]对2199例习惯性流产妇女作回顾性调查发现,PCOS患者约占40.7%。现针对PCOS妊娠患者早期流产的病因研究进展进行以下阐述。

1 西医关于PCOS妊娠患者早孕流产的原因

PCOS妊娠患者早孕流产的原因,除常见流产因素如:解剖异常、染色体异常、感染、免疫等外,很多学者认为,代谢紊乱可能是PCOS妊娠患者早孕流产的关键因素,即高黄体生成素(LH)、高雄激素

(T)及高胰岛素(INS)等,影响了胚胎种植和子宫内环境造成PCOS患者早期流产。但PCOS早期流产是否与高LH血症,高雄激素等内分泌水平有关目前还存在很多争议。另外也有研究表明PCOS妊娠患者早期流产与PCOS患者的纤溶系统,子宫内膜容受性以及子宫内膜上雌孕激素受体数量减少,卵子和胚胎质量有关。

1.1 高黄体生成素(LH) 高LH血症与PCOS妊娠患者流产的关系尚不明确。一般情况下,LH在正常妊娠妇女早孕时开始下降,不影响子宫内膜生长,不影响受孕后的生理过程。有文献报道PCOS患者高浓度的LH可能导致卵细胞第二次减数分裂过早完成,进而影响了卵泡细胞和胚胎质量导致早期流产^[4]。然而,有大样本的前瞻性研究表明,PCOS患者的基础LH值与其后妊娠结局无关^[5,6]。还有研究表明即使长方案调节抑制了内源性LH分泌,PCOS不孕患者的早期自然流产率仍比非P-

COS不孕患者高,推测可能仍有其它因素影响胚胎的继续发育潜能^[7]。

1.2 高雄激素(T) 目前PCOS高流产率与高雄激素血症是否有关系尚有争议。有研究认为雄激素偏高引起流产的机制可能为子宫内膜上存在LH受体和雄激素受体,雄激素作为雌激素的拮抗剂,增高的雄激素可与子宫内膜上自身的受体结合,还和雌激素受体结合,影响子宫内膜增生及黄体期子宫内膜的分泌,从而影响胚胎着床而流产^[8]。但也有大样本回顾性研究表明,PCOS妊娠患者早期流产与孕前高雄激素水平无关,用雄激素水平预测其妊娠结局没有价值^[6]。罗璐等^[9]也研究证明,PCOS患者的高LH血症及高雄激素状态等内分泌紊乱可能并非PCOS患者高流产率的关键因素。

1.3 高胰岛素血症/胰岛素抵抗 胰岛素抵抗/高胰岛素血症是目前公认的PCOS的基本病理特征,高胰岛素血症可通过增加的雄激素影响PCOS患者的受孕及胚胎着床。

高浓度的胰岛素,通过胰岛素受体,直接作用于卵巢的泡膜细胞,使卵巢泡膜细胞的细胞色素

▲通讯作者 王鹭霞,女,主任医师,硕士研究生导师。主要从事中医妇科的临床研究。

●作者单位 1.福建中医药大学附属厦门市中医院(361009);2.福建中医药大学2009级硕士研究生(350108)

17 α -酶活性增加,加速细胞内孕酮转化为17 α -羟孕酮,并促进17 α -羟孕酮转化为雄烯二酮和睾酮,还可能促进肾上腺源性的雄激素分泌增加^[8]。高胰岛素血症引起功能性雄激素分泌过高,使PCOS患者受孕及胚胎着床受到影响。

胰岛素抵抗可能是PCOS妊娠患者早期流产的原因之一。耿英桥^[10]选择能除外明显原因的习惯性流产患者,测定其体内胰岛素水平,存在胰岛素抵抗的给予相应的治疗,观察其妊娠后的流产率。结果存在胰岛素抵抗的患者,经过胰岛素增敏剂二甲双胍治疗后流产率有明显下降,差异有统计学意义($P < 0.01$),证明多囊卵巢综合征(PCOS)患者与普通人群中的习惯性流产患者均存在胰岛素抵抗者,治疗胰岛素抵抗可能有助于减少自然流产率,提高妊娠成功率。

1.4 纤溶系统结论 周冬梅等^[11]研究发现,多囊卵巢综合征的病人特别是有胰岛素抵抗的患者存在低纤溶活性状态,且与胰岛素抵抗程度显著相关,胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征患者的血浆组织纤溶酶原激活物抑制因子-1(PAI-1)水平增高和无明显变化的血浆组织型纤溶酶原激活物(t-PA)表达,显示存在低纤溶活性状态。这种纤溶活性的改变可能是胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征患者早期发生动脉粥样硬化和流产的发病机理。

1.5 子宫内膜容受性 传统医学认为子宫内膜是卵巢分泌激素的靶器官,但近来也认为子宫内膜有自分泌和旁分泌的作用,白血病抑制因子(LIF)是与内膜容受性维持密切相关的生化标志之一,同源框基因(HOX)HOXA10是一种多效

性的转录因子,参与胚胎种植的多个环节,它的维持表达是胚胎着床和继续妊娠的所必需的。有研究表明,LIF和HOXA10可能是子宫内膜容受性的潜在标志物,并且二者在PCOS组各期的子宫内膜中呈低水平表达,可能预示PCOS患者的子宫内膜容受性异常,影响胚胎的着床和生长发育^[12]。

1.6 子宫内膜上雌孕激素受体数量减少 正常妊娠过程中,受精卵的着床及妊娠的维持依赖于发育完好的子宫内膜。子宫内膜容受性的形成受雌、孕激素的调控,而雌孕激素的生理效应有赖于雌、孕激素受体的介导。因此,雌、孕激素及其受体是形成良好子宫内膜容受性的重要因素,其中任一因素表达失常均可能导致着床失败^[13]。施晓波等^[14]研究PCOS患者早期流产与其子宫内膜上雌孕激素受体的关系发现,PCOS患者的雌、孕激素受体缺乏周期性改变,子宫内膜与激素之间的特定关系出现失调,使激素不能对子宫内膜发挥应有的效应,导致子宫内膜发育异常,最终使得胚胎着床障碍或流产。

1.7 卵子和胚胎质量 目前PCOS患者的高流产率是否与其卵子和胚胎质量异常有关尚无定论。有研究者观察到PCOS患者卵子受精率下降,提示因PCOS卵子和胚胎质量欠佳而流产;但也有研究将PCOS患者作为供卵者,其流产率与对照组无统计学差异^[15]。有资料也表明,PCOS患者与输卵管性不孕者经体外受精——胚胎移植后临床妊娠率(41.67%/48.93%)和流产率(20.00%/13.40%)差异无显著性^[16]。国内还有最新资料显示,卵子和胚胎质量不是引起PCOS患者流产的主

要因素^[9]。

2 中医关于PCOS妊娠患者早孕流产的认识

2.1 中医病因病机

2.1.1 肾虚 大多数医家认为肾虚为多囊卵巢综合症的基本病机。例如,肖承棕^[17]认为PCOS患者肾阳虚,命门火衰,冲任失于温煦,不能摄精成孕;肾阴虚,阴精不足,冲任失于滋养,则不能孕养胚胎;肾气虚,则不能调节肾—天癸—冲任—子宫轴的功能,因而出现一系列月经不调病症,最终导致不孕。他还认为在肾虚基础上还分别兼有血瘀、痰湿、肝郁和瘀瘀互结等的不同。倪红颜等^[18]认为痰湿、瘀血是多囊卵巢综合症的病理产物,他们认为瘀血是非肥胖PCOS患者的病理产物,痰湿是肥胖PCOS患者的病理产物。同时痰湿和瘀血也是致病因素,加重肾虚。

但是也存在有相反观点,周夫群等^[19]认为肾虚并不是PCOS的首要原因。他们将240例患者随机分成四组,每组60例,常规指导饮食及体育锻炼,并给予空白给药、补肾、补肾化痰和化痰四种不同的治法。结果补肾化痰组与化痰组各项指标也无显著性差异($P > 0.05$);而化痰组治疗后雄激素水平、胰岛素抵抗、排卵率及半年妊娠率均优于补肾组,两组有显著性差异($P < 0.01$)。结果显示,在中医治疗PCOS过程中,是否联合应用补肾治疗对结果无明显影响。因此,他们认为补肾法对PCOS的治疗无确切价值,在中医治疗PCOS中不必常规应用补肾治疗。

2.1.2 肾虚血瘀 尤昭玲^[20]体会到肾虚血瘀是本病的根本病机,肾—天癸—冲任—胞宫功能失调是其发病的主要环节。肾藏精,为

元阴元阳之所,主生殖,“肾为月经之本”,“经水出诸肾”。肾精不足,元阴亏虚,冲任气血乏源,无以下注胞宫,故表现为经水后期或闭经;肾阳虚弱,气化不利,又可致水湿内停,或脾阳失于温煦,痰湿内生,或胞宫胞脉气血无以温运而致瘀阻经脉,气血不能下注胞宫,故表现为一系列虚实夹杂的综合症状。因此,无论是肾阴虚还是肾阳虚,都将发生因虚致瘀的病理改变,致冲任气血瘀滞,阻碍卵子排出。

2.1.3 肾虚肝郁 夏晓静^[21]认为肝肾通属下焦,肝藏血,肾藏精,精血互生,肝肾同源,有肝郁肾虚之说。另外肝郁不疏脾,脾失健运,痰湿中阻,肝郁气滞,致冲任二脉不能通盛,则经孕诸疾由此变生。肝气郁结,郁而化火则见面部痤疮、头发浓密等。汤昆华^[22]认为肾虚肝郁为主要病机,脾虚湿盛及阴虚火旺为两个重要病理改变。肝郁可引发其它脏器如脾、肾、心等病变,肝木乘脾伐肾,脾肾两虚,水湿内聚为主要的病理变化;肝郁化火,肝肾阴虚或心肝火旺为又一变证,前者较为多见。有时在同一PCOS患者可见到阴虚火旺及阳虚湿盛同时出现或在周期的不同时期有所偏重。同时出现的患者,上可见口干、乳胀、舌红苔黄,下可见下身怕冷、腰酸、经期腹痛腹泻等上热下寒之证。随着月经周期不同时期的改变,阳虚水湿内盛的患者在经前期也会出现心肝火旺之症,如经前乳胀、口干便秘等,故辨证时应因人因时而异,不可单守一法。

2.1.4 肝经郁火 陶莉莉,张玉珍等^[23]认为肝经郁火是PCOS的主要病机,肝经郁火型PCOS患者的临床和生化指标均以高雄激素

血症、高黄体生成素血症为主要特征。PCOS患者表现为面部痤疮、多毛、形体偏瘦、舌质偏红,伴随烦躁易怒、胸胁胀痛等,中医辨证此类临床特点为肝经郁火型。他们认为肝经郁火型多囊卵巢综合征患者,因肝气郁结,肝失疏泄,影响冲任的通盛,同时气郁化火,灼伤肾阴,也使肾中阴阳失衡,致使难以受孕。

2.1.5 痰湿体质,胃盛脾弱 王必勤等^[24]认为肥胖型PCOS患者的体质类型是痰湿体质,胃盛脾弱是其基本病机。肥胖型PCOS患者胃纳如常或食欲旺盛,而大便偏干或溏薄泄泻,脾运弱,胃纳强,常辨证为胃盛脾弱证。胃的受纳腐熟功能强盛,使水谷精微大量进入体内,而脾的运化功能相对不足,则水谷精微不能得到运化,加之升降清降浊的功能失常,不能归正以化精,使浊邪内存,湿浊内蕴,郁而化痰。痰湿阻滞,冲任不通,经血不得下行,故闭经、月经稀发,月经过少;或痰湿与脂相结,内阻经络,冲任不通,则经闭不行,痰湿阻于胸脘,则胸脘满闷,呕恶痰多;痰郁久化热,阳明胃热故出现面部痤疮。

2.2 中医证型分布 谢毅强等^[25]对PCOS患者中医证候分布的研究显示,肾虚型证候的出现频率高于其他证候,其次是肝郁型证候,最少为痰阻型证候。PCOS出现的证候主要为肾虚型证候和肝郁型证候两大类(71%)。他们认为肾虚型证候与不孕、腰膝酸软、畏寒肢冷、咽干口渴、齿松发脱症状关系密切;肝郁型证候与毛发浓密、不孕、乳房作胀、月经色深有血块、咽干口渴症状关系密切;痰阻型证候与不孕、胸脘痞闷、肢体困重、体型肥胖、食少口腻症状关系

密切。

3 总结

综上所述,PCOS是育龄妇女常见的内分泌紊乱疾病,高流产率成了PCOS妊娠患者的重要难题。研究PCOS妊娠患者早期流产的相关因素多数集中于高黄体生成素(LH)、高雄激素(T)及高胰岛素(INS)等,另外PCOS患者的纤溶系统,子宫内膜容受性以及子宫内膜上雌孕激素受体数量减少,卵子和胚胎质量等方面也有所研究。但一些因素已得到证实,然而有些因素却相互矛盾,PCOS患者的高流产率有待更多大样本的深入研究和解释。另外,目前的研究主要是针对以上的某单一因素进行研究,并没有对以上因素进行全面的大样本的综合研究。

中医对PCOS的病因研究多认为肾虚为其基本病机,同时还分别兼有血瘀、痰湿、肝郁和痰瘀互结等的不同,如肾虚血瘀、肾虚肝郁、肝经郁火、痰湿体质,胃盛脾弱等。在所有的证型中肾虚型证候的出现频率高于其他证候,其次是肝郁型证候,最少为痰阻型证候。

以上综述是从中医和西医两方面对PCOS患者早期流产的问题进行了简要的概述,这有利于我们临床针对病因来制定有效的治疗措施,但是某些病因和发病机制仍不明确,导致其防治方面也没有特殊有效的方法。PCOS患者的早期流产问题,还有待进一步的研究。

参考文献

- [1] 邹琴燕. 多囊卵巢综合症患者自然流产的相关因素分析[J]. 国外医学计划生育分册, 2004, 23(4): 219-221.
- [2] Jakubowicz DJ, Luomo MJ, Jakubowicz S, et al. Effects of metformin on early - pregnancy loss

- in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(2): 524 - 529.
- [3] Rai R, Rush BM, Worth F, et al. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage - a reappraisal. *Hum Reprod*, 2002, 15(3): 612 - 615.
- [4] 刘文燕. 早期自然流产病因探讨[J]. 泰山医学院学报, 2007, 28(11): 918 - 920.
- [5] Rai R, Backos M, Rushworth F, et al. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage? [J]. *Hum Reprod*, 2008, 23: 797 - 802.
- [6] Luciano G, Nardo LG. High serum luteinizing hormone and testosterone concentrations do not predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage[J]. *Fertil Steril*, 2007, 77: 348 - 352.
- [7] 王庆玲. 体外受精治疗多囊卵巢综合征与仅多囊卵巢不孕患者的临床特征和治疗结局分析[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(5): 962 - 965.
- [8] 张杰. 多囊卵巢综合征患者血清黄体生成素、雄激素及胰岛素水平及其临床意义[J]. 海南医学, 2008, 19(4): 140 - 184.
- [9] 罗璐, 王琼, 周灿权, 等. 达英-35治疗PCOS患者体外受精-胚胎移植后早起妊娠流产因素分析[J]. 现代妇产科进展, 2009, 18(11): 823 - 827.
- [10] 耿英桥. 胰岛素抵抗与习惯性流产的相关性研究[J]. 河北医药, 2009, 31(11): 1318 - 1319.
- [11] 周冬梅, 余进进, 胡瑜, 等. 多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗与纤溶系统的相关性. 中国妇幼保健, 2007, 22: 2624 - 2626.
- [12] 管一春. 白血病抑制因子同源框基因在多囊卵巢综合征的子宫内膜表达及在睾酮胰岛素作用的内膜细胞中的表达变化[D]. 河南郑州: 郑州大学, 2007.
- [13] Garcia E, Bouchard P, de Brux J, et al. Use of immunocytochemistry of progesterone and estrogen receptors for endometrial dating [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67(1): 80 - 87.
- [14] 施晓波, 张晶, 符书馨. 多囊卵巢综合征患者早期流产与子宫内膜雌孕激素受体的关系[J]. 中南大学学报(医学版), 2008, 33(6): 518 - 522.
- [15] 江红梅. 多囊卵巢综合征对子宫内膜的影响[J]. 现代妇产科进展, 2009, 18(5): 383 - 386.
- [16] 常秀峰, 张建平, 张敏, 等. 体外受精-胚胎移植在多囊卵巢综合征不孕患者中的应用[C]. “PCOS国际论坛”组委会. 第二届多囊卵巢综合征国际论坛资料汇编, 哈尔滨: “PCOS国际论坛”组委会, 2008: 197 - 199.
- [17] 肖承棕. 对多囊卵巢综合征所致不孕的认识与治疗[J]. 江苏中医药, 2006, 27(3): 8 - 9.
- [18] 倪红颜. 多囊卵巢综合症的病机初探[J]. 黑龙江中医药, 2007, 1: 3 - 4.
- [19] 周夫群, 杨松涛, 康建颖, 等. 补肾法治疗多囊卵巢综合征的疗效研究[J]. 山东中医杂志, 2009, 28(6): 377 - 378.
- [20] 尤昭玲. 补肾化痰法治疗多囊卵巢综合征心得[J]. 江苏中医药, 2006, 27(3): 11.
- [21] 夏晓静. 补肾活血调肝治疗多囊卵巢综合征无排卵性不孕证临床研究[J]. 中国性科学, 2007, 16(10): 23 - 30.
- [22] 陆眉亚. 汤昆华辨治多囊卵巢综合征经验摘要[J]. 福建中医药, 2003, 34(6): 18 - 19.
- [23] 陶莉莉, 张玉珍, 桑霞, 等. 加减龙胆泻肝汤对肝经郁火型多囊卵巢综合征患者高雄激素血症的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(9): 838 - 841.
- [24] 王必勤, 林敏. 清胃健脾法治疗肥胖型多囊卵巢综合征48例[J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(1): 41 - 42.
- [25] 谢毅强, 黄元华, 徐雯, 等. 多囊卵巢综合征患者中医证候分布的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(2): 172 - 173.

中医保健

品茶

相传饮茶是在一个极其偶然的的机会里发明的。公元前二千多年的一天, 国王携众狩猎, 一阵奔跑驰骋后, 国王嗓子发干, 口渴难忍。随从急忙在一株茶树旁架锅设灶, 烧水煮汤。岂料一阵风过, 树上茶树叶子竟飘落到滚沸的汤中。眼看汤水逐渐变成褐色, 随从慌得六神无主。他舀了一碗变色的水品尝, 觉得它甘冽清香, 没有一点怪味。他决定将错就错, 把它奉献给国王。国王渴不可耐, 一饮而尽, 连声称奇。随从忙向国王请罪, 国王不仅没有怪罪他, 反命他携茶回宫。品茶的习俗便从此流传下来。

在我国历史上, 还有一个爱茶成癖的皇帝, 这便是清代的乾隆, 他晚年退位后, 一老臣惋惜地说: “国不可一日无君”, 乾隆接过话茬幽默地说: “君不可一日无茶”, 足见他对茶的喜爱。

茶叶如此受青睐, 不仅在于它清香可口, 还因为它具有广泛的治疗作用。中医书籍《罗氏会约医镜》概括道: 茶叶能“除垢、涤秽、降热、消食、去痰止渴、清利头目、醒昏睡、解烧烫热毒、利大小便、止赤白痢、敷汤火伤、消脂瘠体”。品茶也含有很深的学问, 宜详加研究。有诗言道: 姜茶能治痢, 糖茶能和胃; 菊花茶明目, 烫茶伤五内; 饭后茶消食, 酒后茶解醉; 午茶长精神, 晚茶难入睡;

饭后茶漱口, 洁齿除垢秽; 空腹饮茶心里慌, 隔夜剩茶伤脾胃; 过量饮茶人黄瘦, 淡茶温饮保年岁。