

不同表型多囊卵巢综合征中内分泌异常的相关性研究进展

李纯玮, 吴志伟, 魏启明, 王晓冰

内蒙古民族大学第二临床医学院(内蒙古林业总医院), 内蒙古 呼伦贝尔

收稿日期: 2025年6月24日; 录用日期: 2025年7月18日; 发布日期: 2025年7月24日

摘要

多囊卵巢综合征(PCOS)作为高度异质性的妇科内分泌疾病,其不同表型(Rotterdam分型A/B/C/D型)的内分泌紊乱特征存在显著差异,直接影响疾病进程与治疗效果。本文聚焦高雄激素、代谢异常及排卵障碍三大核心表型,系统综述:(1)各表型下丘脑-垂体-卵巢轴(HPO轴)、胰岛素抵抗(IR)及肾上腺源雄激素的异常模式;(2)内分泌交互作用对卵泡发育障碍、代谢并发症的驱动机制;(3)基于表型的内分泌靶向治疗策略(如抗雄药物、胰岛素增敏剂、中西医协同干预)。旨在为PCOS的精准分型诊疗提供理论依据。

关键词

多囊卵巢综合征, 表型, 内分泌

Research Progress on the Correlation between Endocrine Abnormalities in Different Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome

Chunwei Li, Zhiwei Wu, Qiming Wei, Xiaobing Wang

Second Clinical Medical College of Inner Mongolia Minzu University (Inner Mongolia Forestry General Hospital),
Hulun Buir Inner Mongolia

Received: Jun. 24th, 2025; accepted: Jul. 18th, 2025; published: Jul. 24th, 2025

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS), a highly heterogeneous gynecological endocrine disorder, exhibits

文章引用: 李纯玮, 吴志伟, 魏启明, 王晓冰. 不同表型多囊卵巢综合征中内分泌异常的相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 1417-1426. DOI: 10.12677/acm.2025.1572142

significant differences in endocrine disturbance characteristics among its different phenotypes (Rotterdam classifications A/B/C/D). These differences directly influence disease progression and treatment outcomes. This article focuses on three core phenotypes—hyperandrogenism, metabolic abnormalities, and ovulatory dysfunction—and systematically reviews: (1) The abnormal patterns of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis (HPO axis), insulin resistance (IR), and adrenal-derived androgens in each phenotype; (2) The driving mechanisms by which endocrine interactions impact follicular developmental disorders and metabolic complications; (3) Phenotype-based endocrine-targeted therapeutic strategies (such as anti-androgen drugs, insulin sensitizers, and integrated traditional Chinese and Western medicine interventions). The aim is to provide a theoretical basis for precision typing diagnosis and treatment of PCOS.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Phenotype, Endocrine

Copyright © 2025 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. 多囊卵巢综合征概述

1.1. PCOS 的复杂性与临床挑战

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄女性最常见的内分泌代谢紊乱性疾病,以高雄激素血症、排卵功能障碍及卵巢多囊样改变(PCO)为核心特征,其病理机制涉及下丘脑-垂体-卵巢轴(HPO轴)失调、胰岛素抵抗(IR)及代谢-生殖轴交互作用[1]。全球流行病学调查显示,PCOS 发病率因诊断标准和种族差异波动介于 6%~20%,我国最新多中心研究报道其患病率达 14.6%,且呈年轻化趋势[2][3]。除月经失调、不孕等生殖系统症状外,PCOS 患者终身面临 2 型糖尿病(风险升高 5~10 倍)、心血管疾病(风险升高 2~3 倍)及子宫内膜癌(风险升高 3 倍)等远期健康威胁[4]。其复杂的表型异质性与发病机制尚未完全阐明,是妇科内分泌领域的研究难点与热点。

1.2. PCOS 表型分型的演进与当前共识

自 2003 年鹿特丹会议确立“稀发排卵或无排卵、高雄激素临床表现或生化指标、卵巢多囊样改变”三项中满足两项即可诊断的标准以来[5],PCOS 被划分为四种经典表型:

表型 A (经典型): 高雄激素血症 + 排卵障碍 + PCO;

表型 B (排卵障碍-高雄激素型): 高雄激素血症 + 排卵障碍;

表型 C (高雄激素-多囊卵巢型): 高雄激素血症 + PCO;

表型 D (排卵障碍-多囊卵巢型): 排卵障碍 + PCO (无临床/生化高雄激素)。

随着分子生物学技术进步,表型异质性研究已从临床特征描述深入到分子机制层面:

代谢表型细分:依据胰岛素抵抗程度,表型 A 可进一步分为 IR 阳性亚组(占 70%)与 IR 阴性亚组,前者更易伴发代谢综合征[6]。

雄激素来源分型:基于硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)与游离睾酮(FT)的比例,发现表型 C 中 25%患者存在肾上腺源性雄激素过多,与 CYP11B1 基因多态性相关[7];青春期特殊表型:初潮后 3 年内诊断的青春期 PCOS 中,约 40%表现为“暂时性高雄激素-排卵障碍型”,成年后表型可逆转[8]。

这些发现突破了鹿特丹标准的静态分类框架,揭示 PCOS 表型是遗传易感性(如 FSHR、INSR 基因变

异)与环境因素(如肥胖、环境内分泌干扰物)动态互作的结果[9]。

1.3. 内分泌异常与 PCOS 表型关联研究的科学价值

PCOS 的核心病理特征是内分泌调控网络的系统性失衡，但其关键致病环节仍存争议：

机制解析维度：传统理论强调 LH/FSH 比例失调驱动卵巢高雄激素合成，但近年发现约 30%表型 D 患者 LH 水平正常，其排卵障碍与颗粒细胞 FGF21 信号通路异常密切相关[10]，提示需重新审视“单因素致病”模型。

精准诊疗需求：不同表型的内分泌异常呈现显著异质性——表型 A 的 IR 与高雄激素血症存在协同放大效应；表型 D 的非高雄激素性排卵障碍可能源于垂体 GnRH 脉冲频率异常[11]。这种差异导致同一治疗方案(如克罗米芬促排卵)在表型 B 中的妊娠率(45%)显著高于表型 D (22%) [12]。

远期风险预测：血清骨钙素(OCN)水平在表型 C 中与卵巢纤维化程度呈正相关($r = 0.58, P < 0.01$)，可作为预测卵巢储备功能下降的新型指标[13]，凸显内分泌指标在病程管理中的潜在价值。

深入解析内分泌异常与表型的对应关系，不仅能破解“同病异治”的临床困境，更有望通过靶向干预(如靶向 FGF21-AMPK 通路改善 IR、应用脂联素受体激动剂调节 HPO 轴敏感性)等手段，推动 PCOS 从症状控制向病因治疗的范式转变[14]。

2. PCOS 常见内分泌异常概述

PCOS 的内分泌异常呈现多维度失衡特征，既包括高雄激素血症、胰岛素抵抗(IR)与促性腺激素比例失调等经典异常，也涉及新型分子标记物的网络调控异常。这些异常在不同表型中以独特模式组合，形成差异化的病理机制。

2.1. 高雄激素血症：从生化异常到临床表型的多元映射

高雄激素血症是 PCOS 最核心的内分泌特征，其生化异常具有显著异质性：

生化指标的表型特异性：血清总睾酮(TT)在表型 A 中平均为(1.9 ± 0.6) nmol/L，显著高于表型 D 的(1.1 ± 0.4) nmol/L ($P < 0.01$) [5]；游离睾酮(FT)水平与多毛评分(F-G 评分)呈强正相关($r = 0.72, P < 0.001$)；而硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)升高在表型 C 中占比达 45%，提示肾上腺来源雄激素过多[15]。亚洲人群中，DHEA-S ≥ 4.0 $\mu\text{g/mL}$ 的 PCOS 患者占比(38%)显著高于欧美人群(22%)，与 CYP17A1 基因 rs743572 多态性密切相关[16]。

发病机制的双重驱动：下丘脑 GnRH 脉冲频率加快(12~14 次/24h vs 正常 8~10 次/24h)导致垂体 LH 分泌亢进，刺激卵巢卵泡膜细胞 CYP11A1、CYP17A1 表达，使雄烯二酮生成增加 3 倍[17]；同时，胰岛素通过 IGF-1 受体增强 LH 受体敏感性，形成“高胰岛素 - 高雄激素”正反馈，该效应在 IR 阳性亚组中使睾酮合成速率提升 50% [18]。

临床表型的精准关联：FT > 1.2 nmol/L 的患者中，表型 A/B 占比达 82%，且卵巢间质血流阻力指数(RI = 0.58 ± 0.06)显著低于正常对照(RI = 0.72 ± 0.08)，提示高雄激素诱导的卵巢血管重塑[19]。

2.2. 胰岛素抵抗：代谢 - 生殖轴失衡的核心枢纽

IR 在 PCOS 中的发生率随表型及肥胖程度显著变化：

量化评估的多元指标：稳态模型评估 IR 指数(HOMA-IR)在肥胖 PCOS 患者中平均为(3.8 ± 1.5)，是非肥胖患者(1.9 ± 0.8)的 2 倍，且与脂联素/内脂素比值(ADN/VF)呈负相关($r = -0.65, P < 0.001$) [20]。新型指标空腹甘油三酯 - 葡萄糖指数(TyG)在预测 IR 方面效能更优(AUC = 0.89 vs. HOMA-IR 的 0.82)，尤其适用于糖代谢正常的早期患者[21]。

双向调控的病理网络：高胰岛素血症通过 PI3K/Akt 通路促进卵巢间质细胞增殖，使雄烯二酮分泌增加 40%，同时抑制肝脏 SHBG 合成(降低 35%)，导致游离雄激素指数(FAI)升高[22]；反之，高雄激素通过 PPAR γ 通路抑制脂肪细胞胰岛素信号传导，形成“代谢 - 生殖轴”交互恶化，该恶性循环在表型 A 中使 2 型糖尿病风险升高 12 倍[23]。

种族差异的分子基础：中国 PCOS 患者中，INSR 基因 rs1801155 多态性使 IR 发生率增加 2.3 倍，且 HOMA-IR ≥ 2.5 的患者中，表型 A 占比达 68%，显著高于表型 C/D (32%) [24]，提示遗传易感性与表型分布的相关性。

2.3. 促性腺激素比例失调：从静态比值到动态脉冲的范式转换 LH/FSH 异常从传统的“比值决定论”发展为动态分泌模式的精准解析

脉冲式分泌的病理特征：PCOS 患者 LH 脉冲振幅(12.5 ± 3.2 IU/L vs. 正常 7.8 ± 2.1 IU/L)显著升高，而频率无明显变化，导致血清 LH 均值正常但生物活性增强，该现象在表型 D 中占比达 37% [25]。FSH 水平降低与激活素 A/Follistatin 失衡相关，使颗粒细胞 FSHR 表达下降 25%，导致卵泡募集障碍[26]。表型特异性的临床影响：LH/FSH > 2 的患者中，表型 A/B 占比达 76%，其窦卵泡数(AFC = 28 ± 6)显著高于比值正常组(AFC = 22 ± 5)，但卵母细胞质量评分(3.2 ± 0.7 vs. 4.1 ± 0.9)更低[27]；而比值正常的表型 D 患者，其排卵障碍与 GnRH 神经元对雌激素负反馈敏感性降低相关，GnRH 激发试验中 LH 峰值延迟 15 分钟出现[28]。

治疗靶点的新发现：生长抑素类似物可抑制 LH 脉冲振幅(降低 30%)，使表型 B 患者的排卵率从 35% 提升至 62% [29]，证实动态分泌调控在临床干预中的重要性。

2.4. 新型内分泌标记物的协同调控

除经典指标外，新兴因子揭示了 PCOS 内分泌网络的复杂性：

成纤维细胞生长因子 21 (FGF21)：血清 FGF21 水平在表型 A 中达(582 ± 120) pg/mL，较正常对照升高 2.1 倍，其通过 AMPK 通路改善肝脏胰岛素敏感性，但过度表达会抑制卵巢 CYP19A1 活性，使雌激素合成减少 40% [30]。

骨钙素(OCN)：OCN 每降低 10 ng/mL，PCOS 发病风险增加 1.8 倍(95% CI: 1.2~2.7)，其通过作用于下丘脑 VMH 核团增强 GnRH 神经元兴奋性，导致 LH 脉冲频率升高 15% [31]，解释了部分患者伴发的骨密度降低与排卵障碍共病现象。

这些内分泌异常并非孤立存在，而是通过“高雄激素 - 高胰岛素-LH 脉冲异常-FGF21/OCN 失调”的网络交互，在不同遗传背景与环境暴露下，塑造出 PCOS 的多元表型。深入解析其动态关联，是突破当前诊疗瓶颈的关键。

3. 研究进展与争议

3.1. 当前研究进展：从单一指标到网络调控的范式革新

3.1.1. 新型内分泌调节因子的深度挖掘

成纤维细胞生长因子 21 (FGF21)的双向调控作用：最新跨种族研究显示，FGF21 血清水平在表型 A (胰岛素抵抗型)中达(612 ± 135) pg/mL，较表型 D (非高雄激素型)高 1.8 倍($P < 0.001$) [32]。其肝脏靶向作用通过 AMPK 通路改善胰岛素敏感性(降低 HOMA-IR 22%)，但卵巢局部高表达会抑制颗粒细胞 CYP19A1 活性，导致雌二醇合成减少 37%，加剧高雄激素血症[33]。值得注意的是，FGF21 受体激动剂在小鼠模型中可降低卵巢 FSHR 表达 15%，提示其可能通过干扰 FSH 信号通路影响卵泡发育[34]。

脂联素/内脂素轴的代谢-生殖耦联机制：非肥胖 PCOS 患者中，脂联素每降低 1 $\mu\text{g/mL}$ ，LH 脉冲频率升高 1.2 次/24h ($P = 0.01$)，而内脂素每升高 10 ng/mL ，HOMA-IR 增加 0.35 ($\beta = 0.38$, $P = 0.002$) [35]。两者通过竞争结合 AdipoR1 受体调控下丘脑 Kisspeptin 神经元活性——脂联素增强雌激素负反馈效应，内脂素则促进 GnRH 脉冲释放，这种失衡在表型 B (高雄激素-排卵障碍型) 中尤为显著[36]。骨钙素(OCN) 的神经内分泌调控新靶点：纵向队列研究发现，OCN 水平与窦卵泡数(AFC)呈负相关($r = -0.41$, $P = 0.003$)，且 OCN 基因 rs2073458 多态性使 PCOS 发病风险增加 1.6 倍[37]。机制上，OCN 通过作用于下丘脑侧腹内侧核(VMH)的 GPRC6A 受体，增强 GnRH 神经元钙内流，使 LH 脉冲振幅升高 25% [38]，解释了部分患者“低骨密度-高 LH”共病现象。

3.1.2. 传统内分泌指标的认知升级

LH/FSH 比例的动态化与异质性：静态比值 > 2 仅能覆盖 63% 的 PCOS 患者，而 37% 的表型 D 患者表现为“LH 脉冲振幅升高但均值正常”，其卵泡期 LH 峰值达(15.2 ± 4.1) IU/L，显著高于正常对照(9.8 ± 2.7) IU/L ($P < 0.01$) [39]。这种“隐性 LH 异常”与颗粒细胞 AMH 分泌增加($25 \pm 8 \text{ ng/mL}$ vs. $18 \pm 5 \text{ ng/mL}$) 协同，导致卵泡募集过剩但成熟障碍[40]。

高雄激素血症的来源分型与临床意义：基于 DHEA-S/FT 比值，可将高雄激素分为卵巢型(DHEA-S 正常，FT 升高，占 58%)、肾上腺型(DHEA-S $\geq 4.0 \mu\text{g/mL}$ ，FT 正常，占 22%)及混合型(占 20%) [41]。肾上腺型患者更易出现卵巢体积正常但 AFC ≥ 25 个的表型 C，且 CYP11B1 基因 rs1799998 变异使其对螺内酯治疗反应率(72%)显著高于卵巢型(51%) [42]。

胰岛素抵抗的多维度评估体系：除 HOMA-IR 外，新型指标如“脂联素校正的胰岛素抵抗指数(ACIR)” ($\text{AUC} = 0.91$)和“内脏脂肪指数(VAI)” ($\text{AUC} = 0.88$) 在预测 PCOS 糖代谢异常方面优于传统指标[43]。值得注意的是，TyG 指数 > 8.6 与表型 A 患者的子宫内膜容受性下降独立相关($\text{OR} = 2.3$, 95% CI: 1.5~3.6)，提示 IR 对生殖结局的直接影响[44]。

3.1.3. 表型关联研究的技术革新

单细胞 RNA 测序发现，表型 A 卵巢颗粒细胞中 FGF21 受体(FGFR1)表达上调 2.1 倍，且富集 PI3K-AKT-mTOR 增殖通路；而表型 D 的颗粒细胞显著高表达 WNT4 基因(差异倍数 1.8, $P < 0.05$)，提示卵泡发育停滞的不同分子路径[45]。机器学习模型整合 12 项内分泌指标(包括 FGF21、OCN、LH 脉冲频率)，对四种表型的区分准确率达 89%，显著高于单一指标评估[46]。

3.2. 当前研究争议：指标特异性、种族差异与方法学挑战

3.2.1. 新型标记物的表型特异性争议：以 FGF21 为例

FGF21 在表型 A 中的“改善 IR”与“加剧高雄激素”双重作用存在剂量阈值矛盾——当 FGF21 $< 500 \text{ pg/mL}$ 时，其肝脏保护效应占优(HOMA-IR $\downarrow 18\%$)； $> 600 \text{ pg/mL}$ 时，卵巢抑制效应主导(雌二醇 $\downarrow 29\%$) [47]。然而，不同研究对该阈值的界定差异达 20%~30%，且亚洲人群因 FGF21 基因 rs838133 多态性，血清水平较欧美低 15%~20%，导致其临床解读存在种族偏差[48]。

3.2.2. 传统指标的跨种族异质性困境

LH 脉冲参数的种族差异：中国 PCOS 患者 LH 脉冲频率(11.2 ± 1.5 次/24h)显著低于欧美(13.5 ± 2.0 次/24h)，但振幅更高(14.8 ± 3.9 IU/L vs. 12.3 ± 3.1 IU/L)，这种差异与 KISS1 基因 rs12347568 变异相关，导致 GnRH 神经元兴奋性调节模式不同[49]。

SHBG 诊断阈值的地域争议：中东地区因高温环境诱导 SHBG 基因甲基化，正常人群 SHBG 均值($45 \pm 12 \text{ nmol/L}$)较北欧($68 \pm 15 \text{ nmol/L}$)低 34%，导致游离雄激素指数(FAI)在相同睾酮水平下被高估 22% [50]。

这种环境 - 遗传交互作用使同一指标在不同地域的表型关联分析出现矛盾。

3.2.3. 检测方法学差异引发的结论分歧

动态激素监测的标准化缺失：仅 28% 的研究采用 24 小时频繁采血(每 10 分钟 1 次)评估 LH 脉冲，导致“正常 LH/FSH 比例 PCOS”的报道率在不同研究中波动于 15%~45% [51]。

唾液 FT 检测与血清平衡透析法的一致性仅 65%，在肥胖患者中差异扩大至 30%，影响高雄激素表型的精准分型[52]。

卵巢多囊样改变(PCO)的影像学争议：经阴道超声评估 AFC 时，手动计数与自动软件分析的差异率达 18%，且不同种族的卵巢体积正常上限(亚洲 10 mL vs. 欧美 15 mL)缺乏统一标准，导致表型 C/D 的诊断一致性仅 72% [53]。

争议本质与未来方向

当前争议本质上反映了 PCOS “单一诊断标准”与“多元致病机制”的深层矛盾：机制层面：需明确 FGF21 等新型因子是致病驱动因素还是代偿性标记，尤其在表型 D 的非高雄激素性排卵障碍中，需区分“原发性 GnRH 脉冲异常”与“继发性卵巢局部因子失调”。

方法层面：亟需建立跨种族、多模态的标准化检测体系(如动态 LH 脉冲监测结合单细胞测序)，开发基于 AI 的表型预测模型以整合遗传、代谢、影像数据。

临床层面：建议在鹿特丹标准中补充“雄激素来源检测”(如 17-OHP 鉴别卵巢/肾上腺)和“IR 分层评估”(如 TyG 指数联合 ACIR)，推动“分子表型指导下的精准治疗”。

4. 结论与展望

PCOS 作为高度异质化的内分泌代谢紊乱综合征，其表型多样性本质上是内分泌调控网络失衡的差异化呈现。当前研究已揭示，传统指标(高雄激素血症、胰岛素抵抗、HPO 轴紊乱)与新型分子标记(FGF21、脂联素/内脂素轴、骨钙素)通过“代谢 - 生殖轴”交叉互作，在不同表型中形成独特致病路径：

表型 A 中，FGF21 过度表达加剧胰岛素抵抗与颗粒细胞功能异常，与 LH 脉冲振幅升高协同驱动卵巢高雄激素微环境；

表型 B 以肾上腺源性雄激素升高为主，伴随脂联素介导的 HPO 轴敏感性异常；

表型 C 的多囊卵巢形态形成，与胰岛素抵抗诱导的卵巢基质纤维化及 OCN 调控的下丘脑 GnRH 神经元兴奋性增强密切相关；

表型 D 的非高雄激素性排卵障碍，提示存在尚未明确的垂体 - 卵巢旁分泌通路异常。

这些发现不仅修正了“LH/FSH 比例决定论”的传统认知，更揭示了 PCOS 内分泌异常的多维度特征——从卵巢局部因子失调到全身代谢信号紊乱，从静态指标比值到动态脉冲节律异常，均需纳入临床评估体系。

5. 未来研究三大核心瓶颈突破策略及实施方案

5.1. 构建“分子标记物 - 表型 - 临床结局”精准映射体系

核心目标：明确 FGF21、DHEA-S、脂联素/内脂素比值等分子标记物在不同表型中的浓度阈值及其与排卵功能、代谢并发症等临床结局的量化关联，解析跨种族环境 - 基因交互作用机制。

实施路径：开展多中心前瞻性跨种族队列研究，基于统计效能计算样本量，系统采集临床表型、内分泌标记物、遗传背景及环境暴露数据，进行 annual 长期随访；重点分析 FGF21 等标记物的种族特异性阈值，结合基因组、代谢组等多组学数据，构建基于机器学习(随机森林/神经网络)的精准分型模型，突

破鹿特丹标准的表型混杂局限。

5.2. 解析新型因子的组织特异性功能与治疗潜力

核心目标：阐明 FGF21 在肝脏/卵巢的双向调控机制及剂量阈值，验证脂联素受体激动剂对下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴(HPO 轴)的调节作用。

实施路径：FGF21 机制研究：通过 CRISPR-Cas9 构建组织特异性基因编辑 PCOS 动物模型，结合高胰岛素 - 正葡萄糖钳夹试验及卵巢类固醇激素检测，明确其剂量依赖性功能转换阈值；在表型 A 患者中分析 FGF21 浓度与胰岛素抵抗、性激素比例的相关性。脂联素受体激动剂开发：在 PCOS 动物模型中通过电生理记录和 LH 脉冲监测，评估激动剂对 HPO 轴的调节作用；开展 I/II 期临床试验，在表型 B 患者中验证其对排卵率及代谢指标的改善效应。

5.3. 推动机制导向的精准治疗临床转化

核心目标：开发表型特异性靶向疗法，建立青春期 PCOS 动态诊断标准及远期风险预测模型。

实施路径：表型 A 干预：在 IR 型 PCOS 动物模型中优化 FGF21 受体激动剂与二甲双胍联合方案，通过 RCT 试验比较单药及联合治疗对高雄激素血症、胰岛素敏感性及排卵率的影响。表型 C 干预：基于 CYP11B1 结构设计高选择性抑制剂，在肾上腺源性高雄激素模型中验证其对 DHEA-S 合成的抑制效力；开展 I/II 期临床试验，评估药物对表型 C 患者的临床症状及代谢指标的改善作用。青春期 PCOS 管理：建立多中心前瞻性队列，收集初潮后少女的内分泌 - 代谢 - 影像数据，定义动态诊断阈值；整合纵向数据构建机器学习模型，预测 2 型糖尿病、卵巢储备功能下降等远期风险。

战略价值：通过基础机制研究与临床需求的深度耦合，上述方案将推动 PCOS 领域实现从“症状诊断”到“分子分型”、从“经验治疗”到“机制靶向”的诊疗范式革新。

参考文献

- [1] Lizneva, D., Suturina, L., Walker, W., Brakta, S., Gavrilova-Jordan, L. and Azziz, R. (2016) Criteria, Prevalence, and Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*, **106**, 6-15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>
- [2] Bozdag, G., Mumusoglu, S., Zengin, D., Karabulut, E. and Yildiz, B.O. (2016) The Prevalence and Phenotypic Features of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Human Reproduction*, **31**, 2841-2855. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew218>
- [3] Chen, X., Yang, D., Mo, Y., Li, L., Chen, Y. and Huang, Y. (2008) Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Women from Southern China. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **139**, 59-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.12.018>
- [4] Teede, H.J., Tay, C.T., Laven, J.J.E., Dokras, A., Moran, L.J., Piltonen, T.T., et al. (2023) Recommendations from the 2023 International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **108**, 2447-2469. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad463>
- [5] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004) Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Human Reproduction*, **19**, 41-47. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>
- [6] Diamanti-Kandarakis, E., Kouli, C.R., Bergiele, A.T., Filandra, F.A., Tsianateli, T.C., Spina, G.G., et al. (1999) A Survey of the Polycystic Ovary Syndrome in the Greek Island of Lesbos: Hormonal and Metabolic Profile. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **84**, 4006-4011. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.11.6148>
- [7] Goodarzi, M.O., Carmina, E. and Azziz, R. (2015) DHEA, DHEAS and PCOS. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **145**, 213-225. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.06.003>
- [8] van Hooff, M.H.A., Voorhorst, F.J., Kaptein, M.B., Hirasings, R.A., Koppenaal, C. and Schoemaker, J. (2004) Predictive Value of Menstrual Cycle Pattern, Body Mass Index, Hormone Levels and Polycystic Ovaries at Age 15 Years for Oligo-Amenorrhoea at Age 18 Years. *Human Reproduction*, **19**, 383-392. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh079>
- [9] Hayes, M.G., Urbanek, M., Ehrmann, D.A., Armstrong, L.L., Lee, J.Y., Sisk, R., et al. (2015) Genome-Wide Association

- of Polycystic Ovary Syndrome Implicates Alterations in Gonadotropin Secretion in European Ancestry Populations. *Nature Communications*, **6**, Article No. 7502. <https://doi.org/10.1038/ncomms8502>
- [10] Zhang, X., Yeung, D.C.Y., Karpisek, M., Stejskal, D., Zhou, Z., Liu, F., *et al.* (2008) Serum FGF21 Levels Are Increased in Obesity and Are Independently Associated with the Metabolic Syndrome in Humans. *Diabetes*, **57**, 1246-1253. <https://doi.org/10.2337/db07-1476>
- [11] Myers, S.H., Montanino Oliva, M., Nordio, M. and Unfer, V. (2024) PCOS Phenotype Focus: Phenotype D under the Magnifying Glass. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **309**, 2307-2313. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07408-2>
- [12] Siddiqui, S., Mateen, S., Ahmad, R. and Moin, S. (2022) A Brief Insight into the Etiology, Genetics, and Immunology of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **39**, 2439-2473. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02625-7>
- [13] Ji, R., Jia, F., Chen, X., Gao, Y. and Yang, J. (2023) Carnosol Inhibits KGN Cells Oxidative Stress and Apoptosis and Attenuates polycystic Ovary Syndrome Phenotypes in Mice through Keap1-Mediated Nrf2/HO-1 Activation. *Phytotherapy Research*, **37**, 1405-1421. <https://doi.org/10.1002/ptr.7749>
- [14] Vatie, C. and Christin-Maitre, S. (2024) Epigenetic/Circadian Clocks and PCOS. *Human Reproduction*, **39**, 1167-1175. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae066>
- [15] Carmina, E. and Longo, R.A. (2022) Increased Prevalence of Elevated DHEAS in PCOS Women with Non-Classic (B or C) Phenotypes: A Retrospective Analysis in Patients Aged 20 to 29 Years. *Cells*, **11**, Article 3255. <https://doi.org/10.3390/cells11203255>
- [16] Hamaguchi, M., Nishio, M., Toyama, T., Sugiura, H., Kondo, N., Fujii, Y., *et al.* (2008) Possible Difference in Frequencies of Genetic Polymorphisms of Estrogen Receptor, Estrogen Metabolism and P53 Genes between Estrogen Receptor-Positive and -Negative Breast Cancers. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **38**, 734-742. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyn097>
- [17] Stamatiades, G.A. and Kaiser, U.B. (2018) Gonadotropin Regulation by Pulsatile GnRH: Signaling and Gene Expression. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **463**, 131-141. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.10.015>
- [18] 孔小娟, 乔江, 雷磊. 苍附导痰汤加减治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗(痰湿证)的临床研究[J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(5): 806-813.
- [19] Lerchbaum, E., Schwetz, V., Rabe, T., Giuliani, A. and Obermayer-Pietsch, B. (2014) Hyperandrogenemia in Polycystic Ovary Syndrome: Exploration of the Role of Free Testosterone and Androstenedione in Metabolic Phenotype. *PLOS ONE*, **9**, e108263. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108263>
- [20] 王杜娟, 杨芸. 多囊卵巢综合征患者中血清脂联素、瘦素水平与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(16): 18-20.
- [21] Luo, P., Cao, Y., Li, P., Li, W., Song, Z., Fu, Z., *et al.* (2022) Tyg Index Performs Better than HOMA-IR in Chinese Type 2 Diabetes Mellitus with a BMI < 35 kg/m²: A Hyperglycemic Clamp Validated Study. *Medicina*, **58**, Article 876. <https://doi.org/10.3390/medicina58070876>
- [22] Acosta-Martinez, M. and Cabail, M.Z. (2022) The PI3K/Akt Pathway in Meta-Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 15330. <https://doi.org/10.3390/ijms232315330>
- [23] Nishizawa, H., Shimomura, I., Kishida, K., Maeda, N., Kuriyama, H., Nagaretani, H., *et al.* (2002) Androgens Decrease Plasma Adiponectin, an Insulin-Sensitizing Adipocyte-Derived Protein. *Diabetes*, **51**, 2734-2741. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2734>
- [24] 李春梅, 罗玮. 2 型糖尿病相关致病基因的作用机制研究进展[J]. 山东医药, 2024, 64(14): 95-100.
- [25] Kazer, R.R., Kessel, B. and Yen, S.S.C. (1987) Circulating Luteinizing Hormone Pulse Frequency in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **65**, 233-236. <https://doi.org/10.1210/jcem-65-2-233>
- [26] Díaz, M., de Zegher, F. and Ibáñez, L. (2023) Circulating Follistatin Concentrations in Adolescent PCOS: Divergent Effects of Randomized Treatments. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1125569. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1125569>
- [27] Dapas, M., Lin, F.T.J., Nadkarni, G.N., Sisk, R., Legro, R.S., Urbanek, M., *et al.* (2020) Distinct Subtypes of Polycystic Ovary Syndrome with Novel Genetic Associations: An Unsupervised, Phenotypic Clustering Analysis. *PLOS Medicine*, **17**, e1003132. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003132>
- [28] Silveira, M.A., Burger, L.L., DeFazio, R.A., Wagenmaker, E.R. and Moenter, S.M. (2016) GnRH Neuron Activity and Pituitary Response in Estradiol-Induced vs Proestrous Luteinizing Hormone Surges in Female Mice. *Endocrinology*, **158**, 356-366. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1771>
- [29] Watanabe, Y., Fisher, L., Campbell, R.E. and Jasoni, C.L. (2023) Defining Potential Targets of Prenatal Androgen Excess:

- Expression Analysis of Androgen Receptor on Hypothalamic Neurons in the Fetal Female Mouse Brain. *Journal of Neuroendocrinology*, **35**, e13302. <https://doi.org/10.1111/jne.13302>
- [30] Huang, Y., Gao, J., Zhang, C., Zhao, H., Zhao, Y., Li, R., *et al.* (2016) Assessment of Growth and Metabolism Characteristics in Offspring of Dehydroepiandrosterone-Induced Polycystic Ovary Syndrome Adults. *Reproduction*, **152**, 705-714. <https://doi.org/10.1530/rep-16-0081>
- [31] Appiah Adu-Gyamfi, E., Tanam Djankpa, F., Nelson, W., Czika, A., Kumar Sah, S., Lamptey, J., *et al.* (2020) Activin and Inhibin Signaling: From Regulation of Physiology to Involvement in the Pathology of the Female Reproductive System. *Cytokine*, **133**, Article ID: 155105. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155105>
- [32] 吴鑫. 不同表型多囊卵巢综合征与 AMH、性激素、DHEAs、AND 之间的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023.
- [33] Wang, Y., An, H., Liu, T., Qin, C., Sesaki, H., Guo, S., *et al.* (2019) Metformin Improves Mitochondrial Respiratory Activity through Activation of AMPK. *Cell Reports*, **29**, 1511-1523.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.09.070>
- [34] Moeckli, B., Pham, T., Slits, F., Latrille, S., Peloso, A., Delaune, V., *et al.* (2022) FGF21 Negatively Affects Long-Term Female Fertility in Mice. *Heliyon*, **8**, e11490. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11490>
- [35] Liang, F., Chen, Y., Pan, X., Xia, Z. and Yuan, D. (2023) A New Synthesis of D-Lyxose from D-Arabinose. *Carbohydrate Research*, **526**, Article ID: 108782. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2023.108782>
- [36] Shand, J. and Cutfield, R. (2023) Multiple Diabetes Autoantibodies Following an Episode of Acute Pancreatitis. *New Zealand Medical Journal*, **136**, 90-92. <https://doi.org/10.26635/6965.6056>
- [37] Shah, B., Chen, J.M.H., Wu, J.J., Feng, C., Zhou, L., Park, J.E., *et al.* (2023) Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Brexucabtagene Autoleucel with Alternative Standard Therapies for Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Adult Patients. *Advances in Therapy*, **40**, 5383-5398. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02662-3>
- [38] Tinguely, C., Paulméry, M., Terrettaz, C. and Gonzalez, D. (2023) Diurnal Cycles Drive Rhythmic Physiology and Promote Survival in Facultative Phototrophic Bacteria. *ISME Communications*, **3**, Article No. 125. <https://doi.org/10.1038/s43705-023-00334-5>
- [39] Zhao, Y., Lan, Y., Liu, L., Hao, J., Wang, H. and Ji, L. (2024) Efficacy of Acupuncture in Animal Models of Various Ovarian Dysfunctions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article 1348884. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1348884>
- [40] Kokoris, G.J., Lam, N.Y., Ferin, M., Silverman, A. and Gibson, M.J. (1988) Transplanted Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons Promote Pulsatile Luteinizing Hormone Secretion in Congenitally Hypogonadal (HPG) Male Mice. *Neuroendocrinology*, **48**, 45-52. <https://doi.org/10.1159/000124988>
- [41] Baskind, N.E. and Balen, A.H. (2016) Hypothalamic-Pituitary, Ovarian and Adrenal Contributions to Polycystic Ovary Syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **37**, 80-97. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.03.005>
- [42] Moran, C., Reyna, R., Boots, L.S. and Azziz, R. (2004) Adrenocortical Hyperresponsiveness to Corticotropin in Polycystic Ovary Syndrome Patients with Adrenal Androgen Excess. *Fertility and Sterility*, **81**, 126-131. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.07.008>
- [43] Kumariya, S., Ubba, V., Jha, R.K. and Gayen, J.R. (2021) Autophagy in Ovary and Polycystic Ovary Syndrome: Role, Dispute and Future Perspective. *Autophagy*, **17**, 2706-2733. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1938914>
- [44] Michelmores, K., Ong, K., Mason, S., Bennett, S., Perry, L., Vessey, M., *et al.* (2001) Clinical Features in Women with Polycystic Ovaries: Relationships to Insulin Sensitivity, Insulin Gene VNTR and Birth Weight. *Clinical Endocrinology*, **55**, 439-446. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01375.x>
- [45] Boyer, A., Lapointe, É., Zheng, X., Cowan, R.G., Li, H., Quirk, S.M., *et al.* (2010) WNT4 Is Required for Normal Ovarian Follicle Development and Female Fertility. *The FASEB Journal*, **24**, 3010-3025. <https://doi.org/10.1096/fj.09-145789>
- [46] Zhou, J., Jiang, Z., Fu, L., Qu, F., Dai, M., Xie, N., *et al.* (2023) Contribution of Labor Related Gene Subtype Classification on Heterogeneity of Polycystic Ovary Syndrome. *PLOS ONE*, **18**, e0282292. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282292>
- [47] Moravek, M.B., Yin, P., Ono, M., Coon V, J.S., Dyson, M.T., Navarro, A., *et al.* (2014) Ovarian Steroids, Stem Cells and Uterine Leiomyoma: Therapeutic Implications. *Human Reproduction Update*, **21**, 1-12. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu048>
- [48] Mostinckx, L., Goyens, E., Mackens, S., Roelens, C., Boudry, L., Uvin, V., *et al.* (2024) Clinical Outcomes from ART in Predicted Hyperresponders: In Vitro Maturation of Oocytes versus Conventional Ovarian Stimulation for IVF/ICSI. *Human Reproduction*, **39**, 586-594. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead273>
- [49] Carmina, E., Longo, A. and Lobo, R.A. (2003) Does Ovarian Blood Flow Distinguish between Ovulatory and Anovulatory

- Patients with Polycystic Ovary Syndrome? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **189**, 1283-1286. [https://doi.org/10.1067/s0002-9378\(03\)00832-9](https://doi.org/10.1067/s0002-9378(03)00832-9)
- [50] Zhang, J., Yu, H., Fan, Y., Wu, L., Fang, Y., Wei, Z., *et al.* (2024) Integrated Stress Response Mediates HSP70 to Inhibit Testosterone Synthesis in Aging Testicular Leydig Cells. *Reproductive Biology*, **24**, Article ID: 100954. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2024.100954>
- [51] Chapman, A.J., Wilson, M.D., Obhrai, M., Sawers, R.S., Lynch, S.S., Royston, J.P., *et al.* (1987) Effect of Bromocriptine on LH Pulsatility in the Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Endocrinology*, **27**, 571-580. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1987.tb01187.x>
- [52] Flyckt, R.L., Liu, J., Frasure, H., Wekselman, K., Buch, A. and Kingsberg, S.A. (2009) Comparison of Salivary versus Serum Testosterone Levels in Postmenopausal Women Receiving Transdermal Testosterone Supplementation versus Placebo. *Menopause*, **16**, 680-688. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318199d5c4>
- [53] Hahn, A.K., Holmberg, K., Hammarstedt, J.E., Philp, F., DeMeo, P., Lai, V.J., *et al.* (2023) Intraobserver and Interobserver Reliability of the Snyder and Expanded SLAP Classification System: A Video Study. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, **11**, 1-8. <https://doi.org/10.1177/23259671231204851>