

多囊卵巢综合征中雄激素增高机制的研究进展

张馨艺¹, 姚冬梅^{2*}

¹湖北医药学院湖北省妇幼保健院研究生培养基地, 湖北 武汉

²湖北省妇幼保健院盆底康复科, 湖北 武汉

收稿日期: 2026年3月9日; 录用日期: 2026年4月3日; 发布日期: 2026年4月13日

摘要

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)是生殖期女性比较常见的一种内分泌代谢紊乱疾病, 以高雄激素血症(Hyperandrogenism, HA)和胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)为典型。PCOS涉及多种病理生理改变, 其中雄激素过多作为重要病变环节对排卵障碍和IR均有重要影响, 是诊断标准之一。卵巢、肾上腺和外周组织等均为雄激素代谢异常的一环, HA引发的月经异常、多毛痤疮、排卵障碍等症状, 严重损害了患者的生殖健康与生活质量。然而, 该病病因至今未明且发病机制复杂, 可能与遗传、肠道菌群、炎症等有关。本文结合国内外研究最新进展, 就PCOS患者中高雄激素血症的发生机制进行综述。

关键词

多囊卵巢综合征, 雄激素, 内分泌代谢, 发病机制, 综述

Research Progress on the Mechanism of Androgen Hyperplasia in Polycystic Ovary Syndrome

Xinyi Zhang¹, Dongmei Yao^{2*}

¹Postgraduate Training Base of Hubei University of Medicine and Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Wuhan Hubei

²Pelvic Floor Rehabilitation Department, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Wuhan Hubei

Received: March 9, 2026; accepted: April 3, 2026; published: April 13, 2026

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine metabolic disorder in reproductive-age

*通讯作者。

文章引用: 张馨艺, 姚冬梅. 多囊卵巢综合征中雄激素增高机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 2467-2476.
DOI: 10.12677/acm.2026.1641497

women, characterized by hyperandrogenism (HA) and insulin resistance (IR). PCOS involves multiple pathophysiological changes, among which excessive androgen levels serve as a critical pathological mechanism influencing both ovulatory dysfunction and IR, constituting one of the diagnostic criteria. The ovaries, adrenal glands, and peripheral tissues are all implicated in the abnormal androgen metabolism. HA-induced symptoms such as menstrual irregularities, hirsutism, acne, and ovulatory disorders severely impair patients' reproductive health and quality of life. However, the etiology of this condition remains unclear, and its pathogenesis is complex, potentially involving genetic factors, gut microbiota, and inflammation. This article reviews the mechanisms of hyperandrogenism in PCOS patients based on the latest domestic and international research findings.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Androgen, Endocrine Metabolism, Pathogenesis, Review

Copyright © 2026 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. 引言

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)是育龄期女性中最常见的具有异质性的生殖系统代谢性紊乱疾病,以卵巢排卵障碍、高雄激素血症(Hyperandrogenemia, HA)和多囊卵巢形态(Polycystic Ovarian Morphology, PCOM)为主要临床特征[1],可致月经稀发、不孕、肥胖和多毛痤疮等症状。根据鹿特丹标准,以上三个特征中符合两个即可诊断为PCOS。据研究,全球约有6%~20%的育龄妇女患病,60%~80%的PCOS患者会产生HA[2],而国内调查显示育龄期女性PCOS疾病发生率为8.6%[3]。报道显示,HA进一步可引发心血管疾病、子宫内膜癌以及抑郁情绪。PCOS的HA发生机制目前研究无法明确,这涉及内分泌、遗传等多重因素的共同作用。因此,该病目前以对症治疗为原则,暂无有效的根治方案。青春期PCOS的早期规范诊治至关重要,一定程度上可以降低患者成年后罹患严重代谢性疾病的风险。对雄激素升高机制的了解具有重要意义,本文就PCOS的高雄激素血症发病机制的最新研究进展作如下综述,以期为PCOS的治疗和诊断提供参考。

2. 雄激素的生理来源

健康女性体内的雄激素主要来源于卵巢和肾上腺,其种类繁多,包括睾酮(T)、游离睾酮(FT)、双氢睾酮(DHT)、雄烯二酮(AND)、脱氢表雄酮(DHEA)和脱氢表雄酮硫酸盐(DHEAS),而它们之中只有T和DHT能直接结合在靶器官的雄激素受体(Androgen Receptor, AR)上并产生与之相匹配的生物学效应。

雄激素是一种类固醇激素,其产生依赖于CYP11A1基因,此基因所表达产物为细胞色素P450胆固醇侧链裂解酶(P450_{scc}),可介导胆固醇转化为孕烯醇酮[4]。在卵巢卵泡膜细胞(Thecal Cell, TC)及肾上腺网状带细胞中,有一生成雄激素主要限速酶为细胞色素P450 17 α -羟化酶(CYP17A1),而生成的雄激素也可正反馈调节CYP17A1的形成。CYP17A1通过其羟化酶活性将孕烯醇酮转化为17-羟基孕烯醇酮,进而通过裂解酶活性生成DHEA,后DHEA经3 β -羟基类固醇脱氢酶(3 β -HSD)转变为AND。同时,3 β -HSD亦可催化孕烯醇酮生成孕酮,后者经CYP17A1作用转化为AND,形成两条合成路径。最后,在卵巢中17-羟基类固醇脱氢酶(17-HSD)作为关键酶催化AND生成T[5],T可在5- α 还原酶作用下激活为最有效的雄激素DHT。据先前的研究,患PCOS的妇女机体中5- α 还原酶活性增强[6]。

雄激素是卵泡早期生长所必需的。然而, 过量的雄激素会抑制卵巢排卵, 导致卵巢多囊样变化。HA的特点是血液循环中 T、FT、AND 水平和游离雄激素指数(FAI)升高, 以血中 T 单独作为诊断指标漏诊率较高。近年研究建议将 AND 和 FAI 的数值联合拟作诊断“金标准”并拟定 T 的最佳诊断临界值为 1.43 nmol/L [7]。

3. HA 与下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴调节紊乱

下丘脑 - 垂体 - 卵巢(Hypothalamic-Pituitary-Ovarian, HPO)轴是下丘脑是通过促性腺激素释放激素(Gonadotrophin-Releasing Hormone, GnRH)的脉冲式分泌, 经垂体合成和释放黄体生成素(Luteinizing Hormone, LH)和卵泡刺激素(Follicle-Stimulating Hormone, FSH), 最终作用至卵巢。女性生殖内分泌由 HPO 轴精密调控, 该轴任一环节的失衡紊乱均可破坏机体性激素的稳态, 从而导致 PCOS。

下丘脑弓状核 KNDy 神经元表达的神经多肽 Kisspeptin 是调控 GnRH 脉冲式分泌的关键[8], 是女性生育方面起着重要作用的蛋白质。在 PCOS 患者中, KNDy 神经元对性激素刺激敏感性下降, 导致 Kisspeptin 分泌增多进一步促进 GnRH 神经元脉冲频率增加[9]。高频率的 GnRH 脉冲可诱导 LH mRNA 的表达和垂体释放 LH 的频率增加, 但不影响 FSH mRNA 的表达[10], 故 PCOS 患者体内的 LH 浓度比正常人高得多。高浓度的 LH 可直接作用于卵巢的卵泡膜细胞, 通过 cAMP-PKA 和 PI3K-Akt 通路介导 CYP11A1、CYP17A1 和 3β -HSD 等的合成, 从而大幅度增加血中的雄激素含量[11]。同时, LH 可对细胞中 CYP19A1 基因的表达下调, 其编码的细胞色素 P450 芳香化酶(P450arom)是雌激素合成的限速酶, 故可抑制雄激素向雌激素的转化[12]。总之, 高水平的 LH 可使雄激素合成增加、转化减少, 而雄激素过量会降低孕激素对 GnRH 分泌的抑制作用, 导致 LH 持续高分泌, 继而引起血中雄激素处于高水平, 产生 HA, 形成恶性循环[13]。

有研究表明 MAPK/ERK 通路也可参与类固醇类激素的合成, YU 等[14]证实褪黑素通过 ERK 通路激活 CYP19A1, 促进雌激素合成。但 PCOS 患者的卵泡内褪黑素水平不足, 减少了雄激素向雌激素的转化。

另外, PCOS 患者卵巢周期及卵泡发育的紊乱可能受到卵巢窦前卵泡和小窦卵泡分泌的抗苗勒管激素(AMH)的影响。据研究, PCOS 患者血清和卵泡液中的 AMH 水平是正常女性的 2~3 倍[15]。机体雄激素过多导致高水平 GnRH 和 LH, 会促进窦前卵泡和小窦卵泡的生成, 卵泡发育障碍, AMH 分泌增加, 进而降低芳香化酶的活性, 抑制雄激素向雌激素的转化, 导致 PCOS 的雄激素过多[16]。同时, 过高的 AMH 也会提高 GnRH 神经元的兴奋性, 刺激腺垂体分泌 LH [11]。

4. HA 与肾上腺内分泌功能紊乱

尽管卵巢是雄激素产生的主要部位, 但肾上腺也是雄激素分泌的重要场合, 约 20%至 36%的 PCOS 高雄激素血症患者, 其过量的雄激素来源于肾上腺[17]。肾上腺由肾上腺皮质和肾上腺髓质组成, 皮质的网状带合成雄激素, 球状带合成盐皮质激素, 束状带合成糖皮质激素。有研究长期使用地塞米松抑制垂体的 ACTH 分泌, 进而抑制肾上腺皮质的功能和激素合成, 结果显示相较睾酮和雄烯二酮, DHEA 水平存在明显抑制现象, 这表明肾上腺也是雄激素的合成场所之一[18], 同时研究发现肾上腺来源的雄激素占主导地位[19]。

越来越多的证据表明, 肾上腺来源的 11-氧合雄激素也是 PCOS 发生发展的关键参与者。关于机制讨论, 胆固醇通过膜细胞 P450scc 和 CYP17A1 合成 DHEA, 后 DHEA 通过 3β -HSD 2 型的活性将大部分 DHEA 转化为 AND [20]。由于 11- β 羟化酶基因在皮质网状带中的特异性表达, AND 在肾上腺中可经 11- β 羟化酶转化为 11 β -羟雄烯二酮(11OHA4), 这是肾上腺皮质中含量最丰富的 11-氧合雄激素。在肾脏中 11OHA4 经 11 β -羟基类固醇脱氢酶(HSD11B1)催化生成肾上腺甾酮(11KA4)。最后在外周组织中, 11-酮

基睾酮(11KT)大部分是由 11KA4 经 17 β -羟基类固醇脱氢酶 5 型(HSD17B5)转化而来[2]。11KT 在 5- α 还原酶的刺激下被代谢为 11-酮二氢睾酮(11-Ketodihydrotestosterone, 11KDHT), 11KT 和 11KDHT 具有与 T 和 DHT 相似的生物活性, 对雄激素受体具有高亲和力[21]。尽管传统上 T 是临床诊断中最常见指标, 但实际上 11KT 循环浓度比 T 高 3 倍, 表明 11KT 是 PCOS 相关 HA 的重要贡献者。

研究发现在 PCOS 患者中, 肾上腺皮质网状带 CYP17A1 表达活性增加, 导致肾上腺细胞对 ACTH 敏感性增加。另有研究表示, PCOS 患者 HSD11B1 表达减弱, 使皮质醇活化率下降, 削弱对下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal, HPA)轴的负反馈, 导致 ACTH 代偿性升高, 促使雄激素合成增加[22]。

根据以往报道, 在 PCOS 患者卵巢中 17 α -羟孕酮(17-OHP)在 5 α -还原酶的作用下转化为 17 α -二氢孕酮, 随后经视黄醇脱氢酶及 3 β -羟基类固醇脱氢酶 1 型/3 型的催化, 无需经过 T 和 AND, 最终生成高活性的 DHT, 这一过程被称为特殊的“后门途径”(backdoor pathway)[23]。因此, PCOS 中 5 α -还原酶的活性增强可进一步加重 HA 的发生。由于 11-氧合雄激素主要由肾上腺而不是卵巢分泌, 因此它们不受 HPO 轴的控制, 而是由 ACTH 控制。无论男女, 传统雄激素水平会随年龄增长而下降, 而 11-氧合雄激素水平在围绝经期也没有下降。这可能在一定程度上解释了为什么 PCOS 患者即使在绝经后仍有较高的心血管风险[24]。同时, 具有肾上腺功能早现(PA)病史的青春期女生会比正常人表现出 PCOS 的症状的概率更高, 症状也更重[25]。因此, 青春期出现雄激素过多及体毛早发育征象时, 应尽早就诊并进行干预, 以阻断病情进展。

5. HA 与胰岛素抵抗

PCOS 患者常伴有胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR), 胰岛素可通过多种途径促进机体雄激素合成。既可通过抑制肝脏 SHBG 生成以提高游离雄激素水平, 又可直接激活卵泡膜细胞的雄激素合成酶。同时, 还可以协同作用于肾上腺。

5.1. 胰岛素与性激素结合球蛋白

由于睾酮的生物学效应是由其 1%~2% 的 FT 决定的, 而结合 FT 的性激素结合球蛋白(Sex Hormone-Binding Globulin, SHBG)在肝细胞中合成和分泌。因此, 任何对 SHBG 的影响均会进一步影响血中游离 T 浓度。

据研究, 胰岛素可降低 SHBG 的合成, 从而使具有活性的 FT 增多[26]。之前的一项孟德尔随机研究证实了空腹胰岛素增加与 SHBG 水平降低和 FT 水平升高之间存在因果关系。IR 导致血清胰岛素水平升高, 进而引起 HPO 轴功能失衡, 刺激 LH 过度分泌, 进而促进卵巢 TC 及肾上腺分泌雄激素, 并抑制肝脏中 SHBG 的合成, 致 FT 水平升高, 最终形成 HA [27]。同样, 高浓度的雄激素也会对 SHBG 合成起抑制作用。

另外, 高胰岛素血症除了抑制 SHBG 外, 还会对胰岛素样生长因子结合蛋白(Insulin-like Growth Factor Binding Protein, IGFBP)的合成产生抑制作用, 从而增加 IGF-1 水平, 进一步刺激卵巢雄激素合成[28]。除了胰岛素和雄激素的影响外, 肥胖和肝脏状况同样也关系着 SHBG 生成[29]。

5.2. 胰岛素与卵巢雄激素

人卵泡膜细胞上具有胰岛素受体, 表明胰岛素可直接刺激 TC 的雄激素的合成[30]。近年研究表明, 胰岛素可直接通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(P13K)信号通路, 与 cAMP/PKA 信号通路相互作用刺激 CYP17A1 的活性, 同时通过上调 LH 受体的表达间接增强卵巢雄激素生成[31]。

研究表明, PCOS 患者 TC 中胰岛素受体底物 IRS-1/IRS-2 表达上调, 增强胰岛素敏感性, 进而激活 PI3K 通路并上调 CYP17A1 活性, 最终导致雄激素过量合成与分泌[32]。研究表明, 高胰岛素血症对胰岛素样生长因子结合蛋白(Insulin-like Growth Factor Binding Protein, IGFBP)的合成产生抑制作用, 从而增加 IGF-1 水平, 促进 LH 的合成和释放, 进一步刺激卵巢雄激素合成[28]。同时, 胰岛素与人绒毛膜促性腺激素(Human Chorionic Gonadotropin, HCG)有协同作用, 增加 CYP17A1 和 P450_{scc} 激活水平, 导致 HA [33]。

另外, 在 PCOS 患者中高水平的雄激素可抑制肝激酶 B1 (Liver kinase B1, LKB1)的合成, 导致 LKB1 表达减少。而 LKB1 作为维持机体稳态的多功能酶, 可促进 CYP19A1 的转录, 以致雄激素转化增多。因此, HA 导致的 LKB1 减少可进一步加剧卵巢局部及循环中的高雄激素状态, 形成恶性循环。而 IGF-1 的增多可强化 LKB1 触发的 CYP17A1 的下调和 CYP19A1 的上调[34]。

5.3. 胰岛素与肾上腺

经研究, 胰岛素可直接上调类固醇生成因子的表达来刺激肾上腺中类固醇生成酶的合成, 例如 CYP11A1、11- β 羟化酶、CYP17A1 等, 促进雄激素的合成[35]。同时, 胰岛素还增加了肾上腺皮质对促肾上腺皮质激素的敏感性, 进一步提高雄激素水平。研究表明胰岛素可增强肾上腺对促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH)的敏感性。

PCOS 患者中, 高胰岛素可以干扰 HPA 轴, 也可干扰促性腺激素释放激素(GnRH)的脉冲式分泌, 使肾上腺生成过多的 DHEA 和 DHEAS, 共同促进肾上腺源雄激素的合成。而肾上腺分泌的 DHEAS 可能通过抑制腺苷酸活化蛋白激酶和上调乙酰 CoA 羧化酶-1 对胰岛素分泌产生直接刺激作用, 促进高胰岛素血症的产生。因此, PCOS 的胰岛素抵抗和雄激素过多相互影响相互促进, 使机体中雄激素大幅度增加, 症状加重。

6. HA 与肥胖

脂肪组织(Adipose Tissue, AT)也是雄激素产生的重要来源, 可分为白色和棕色脂肪两类, 由内脏脂肪组织(Visceral Adipose Tissue, VAT)和皮下脂肪组织(Subcutaneous Adipose Tissue, SAT)组成[36]。

与体重指数正常的人群相比, 超重及肥胖的 PCOS 患者更容易表现出血清 FT 的显著升高[37]。在 PCOS 患者的 SAT 中, 醛酮还原酶 1C13 活性增加, 而合成雌激素的 P450_{arom} 和合成 DHT 的 5- α 还原酶表达下调, 表明 T 的生物合成增加和转化减少[2]。根据前文可知, 3 β -HSD 是合成雄激素路径中不可或缺的酶, 而 PCOS 患者皮下脂肪中的 3 β -HSD 水平较正常人群明显增高[38], 因此肥胖可加重 HA。

AT 亦可通过分泌瘦素和脂联素参与雄激素水平的调节。瘦素由肥胖基因编码, 其在部分 PCOS 患者中高表达, 通过抑制芳香化酶活性阻碍雄激素转化, 导致血雄激素升高[39]。高分子量水平的脂联素可增强胰岛素敏感性, 导致血中 FT 指数及空腹胰岛素下降, 据研究 PCOS 患者中脂联素水平普遍低于健康女性[40]。因此, PCOS 患者体内降低的脂联素水平减弱了这种对雄激素合成的抑制作用, 促进了 HA 的发生和发展。

另外, IR 的高胰岛素可过度刺激脂肪合成、抑制脂肪分解, 导致肥胖。肥胖可导致游离脂肪酸(Free Fatty Acids, FFA)等载脂蛋白指标水平异常上升, 同时高水平的 FFA 可削弱细胞对胰岛素的敏感性, 胰岛素信号传导和葡萄糖转运受阻, 加重 IR, 故肥胖与 IR 互相作用[41]。肾上腺 11-氧合雄激素浓度在肥胖人群中相较于正常人群更多。同时, 高雄激素可诱导脂肪组织的积累, 加重皮下脂肪组织的 IR [42]。

因此, 肥胖可通过许多途径影响雄激素水平, 并与 IR 共同刺激卵巢和肾上腺的雄激素合成。

7. HA 与肠道菌群失调

有研究指出, 肠道菌群变化后可导致血清雄激素水平改变, 多呈负相关。据研究 PCOS 患者在补充维生素 D 和益生菌 12 周后, 血清中的血清总 T 下降、SHBG 增多[43]。根据生物模型研究, 乳酸菌可通过调节部分肠道菌群, 减轻卵巢病变和 PCOS 症状, 使 LH、FSH 和 T 水平趋向正常[44]。根据研究, 将 PCOS 小鼠的肠道菌群转移至健康小鼠体内可诱导产生 PCOS 样代谢功能障碍的症状[45]。因此, HA 的形成与肠道微生物失调相关。

依近年研究, 肠道菌群失调引发 HA 的机制可能包括以下几种。

① 通过下调肠上皮细胞内的紧密连接蛋白 Occludin 和闭锁连接蛋白-1 (Zonula Occludens-1, ZO-1) 蛋白的表达量, 破坏肠道黏膜屏障, 使肠黏膜通透性增加[46]。而脂多糖作为革兰阴性菌细胞壁中的一种独特成分进入循环, 后与脂肪细胞、免疫细胞等表面的 Toll 样受体-4 结合, 激活细胞内 NF-KB 信号通路, 上调 CYP17A1 基因表达, 进而导致 HA [47]。

② 雄激素水平受肠道菌群相关的酶的影响。有相关研究发现, 青春双歧杆菌 L2-32、嗜淋巴丙酸杆菌等菌群中含有一种酶, 具有 C17,20-裂解酶和 20 α 、 β -羟基类固醇脱氢酶活性, 可将糖皮质激素转化为 11OH-AED, 11OH-AED 有一定概率可转化为高活性的雄激素[48]。此外, Wang 等[49]研究发现肠道菌群携带的 desF 基因编码 17 α -羟基类固醇脱氢酶, 可催化雄烯二酮转化为表睾酮, 同时后者被证实为雄激素受体的强效激动剂, 可促进雄激素依赖性前列腺癌细胞增殖。与此同时, 泌尿系统细菌携带的 desG 基因则编码 17 β -羟基类固醇脱氢酶, 能将机体来源的皮质醇和泼尼松直接转化为具有生物活性的睾酮衍生物。

③ 机体存在的脑-肠轴通过食欲刺激素不仅可以抑制 GnRH 的脉冲式分泌, 还可以抑制芳香化酶, 阻碍雄激素向雌激素转化, 从而导致 HA [50], 肠道菌群就是脑-肠轴的参与者之一。

此外, 肠道菌群是 PCOS 患者 IR 发展的影响因素, 通过拟杆菌-胆汁酸-肠道法尼醇 X 受体 (Farnesoid X Receptor, FXR) 信号通路可使 PCOS 患者发生葡萄糖代谢紊乱[51], 加重 IR, IR 亦会加重肠道微生物多样性的下降。

目前, 肠道杆菌引起高雄激素血症的机制仍不明确, 有待进一步研究。

8. HA 与慢性炎症

PCOS 卵巢病变表现为慢性炎症增生性改变, 特征为卵巢增大、白膜增厚硬化、皮质纤维化及间质显著增生, 这些改变可干扰排卵并加剧全身炎症[52]。2001 年, KELLY 等[53]首次提出慢性低度炎症参与 PCOS 发病机制的观点。临床研究证实, PCOS 患者外周血白细胞计数、C 反应蛋白及促炎细胞因子水平均高于非 PCOS 人群[54], 提示炎症反应在 PCOS 病程中发挥重要作用。

在 PCOS 患者中, 单核细胞在高血糖的环境下发生线粒体氧化应激, 使活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)的生成增加, 促进肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 等炎症因子的释放, 诱导局部炎症反应, 抑制胰岛素信号通路导致 IR, 后促使 HA 发生, 增加患有心血管病的几率[55]。线粒体氧化应激还可通过扰乱脂质代谢使血中总胆固醇增多, 导致雄激素合成增加[56]。据研究, 炎症因子 TNF- α 既能上调 CYP17A1 以增强 LH 介导的雄激素合成, 又能下调 CYP19A1 以阻断雄激素向雌激素的转化, 导致雄激素异常蓄积, 从而干扰卵泡发育和排卵[57]。

同时, AT 可诱导线粒体功能障碍, 触发 ROS 和炎症因子的释放, 加剧 IR [58]。总之, 慢性炎症和 HA 之间存在相互促进作用。然而, 炎症是否直接导致 HA 尚无定论, 有待后续研究验证。

9. HA 与遗传因素

PCOS 的家族聚集性表明其具有遗传性, 据统计约 24% 的青春期 PCOS 患者存在一级亲属阳性家族

史,这一比例显著高于健康同龄人群[59]。PCOS 遗传学研究表明,子宫内不良环境如母体高雄激素血症,可通过损害胎盘功能,成为雌性子代患 PCOS 的重要因素,增加疾病发生风险[60]。

针对 PCOS 孕妇脐带血雄激素水平的研究结果尚存分歧。部分研究显示,PCOS 产妇脐带血 DHEAS 浓度高于健康孕妇;而另一些研究则发现,其 AND 含量低于正常产妇。这些矛盾可能归因于样本特征、检测方法或研究设计的差异,需进一步验证[61] [62]。

PCOS 遗传易感基因研究显示,与高雄激素血症相关的基因包括 LH、LHR、FSHR、CYP11A、CYP19、CYP17、CYP21、SHBG、AR 及 11 β -HSD 等[1];根据最新报道,GWAS 技术新发现 AMH、连接蛋白家族成员 1A (DENND1A)等热点基因[63]。DNA 甲基化通过调控基因表达和维护基因组稳定性,在细胞过程中发挥关键作用。在多囊卵巢综合征女性中,与 IR、HA 及卵泡发育相关的基因呈现显著低甲基化,这会增强基因的表达,如 CDKN1A、HDC、IGFBPL1 (编码胰岛素样生长因子结合蛋白 1)和 IRS4 (编码胰岛素受体底物 4)等[64],进而导致卵泡液中的雄激素水平升高。研究证实,胚胎发育初期高雄激素暴露可引发 DNA 甲基化改变,促进 PCOS 发生。

然而针对遗传方面的研究并不完善,不能完全解释 PCOS 的异质性,因此我们只能知道遗传因素与高雄激素血症形成具有一定相关性。

10. 总结与展望

目前的研究对于 PCOS 的临床表现、诊断标准和治疗方法已经趋向成熟。然而,该疾病的发生机制仍不清晰,高雄激素血症是 PCOS 发病的重要病理表现之一,其形成原因复杂。HPO 轴异常、肾上腺内分泌紊乱、IR、肥胖、肠道菌群和遗传等均会对雄激素的形成产生重要影响,同时雄激素过多会反过来加重以上情况,造成疾病恶性循环。

深入探究多囊卵巢综合征的高雄激素血症发病机制,对于阐明高雄激素状态在 PCOS 病程演进中的病理生理作用具有重要意义。目前单一组学难以明确解释 HA 的多因素调控机制。11-氧合雄激素作为 PCOS 患者雄激素过多的重要贡献者,未来可针对 11-氧合雄激素合成酶(如 CYP11B1、HSD11B2)开展相关基因组、转录组等的研究,通过抑制酶的合成来阻止雄激素的产生,这可作为药物干预的潜在新靶点。这一研究能为治疗靶点的筛选提供更为明确的定位,进而推动作用于雄激素生成与代谢环节的药物研发。同时,这也为预防和管理 PCOS 相关并发症、提升患者整体健康水平与生活质量提供指导。目前对于雄激素在 PCOS 发生发展过程中的认知理解仍有限。因此,有必要持续深化研究,进一步明确该病理状态背后的确切分子机制,为精准干预策略的制定奠定基础。

参考文献

- [1] Eiras, M.C., Pinheiro, D.P., Romcy, K.A.M., Ferriani, R.A., Reis, R.M.D. and Furtado, C.L.M. (2022) Polycystic Ovary Syndrome: The Epigenetics behind the Disease. *Reproductive Sciences*, **29**, 680-694. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00516-3>
- [2] Wang, K., Li, Y. and Chen, Y. (2023) Androgen Excess: A Hallmark of Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1273542. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1273542>
- [3] Ding, R., Zhou, H., Yan, X., Liu, Y., Guo, Y., Tan, H., et al. (2022) Development and Validation of a Prediction Model for Depression in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: A Study Protocol. *Frontiers in Psychiatry*, **13**, Article 984653. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.984653>
- [4] Liu, R., Pan, Y., Wang, N., Tang, D., Urlacher, V.B. and Li, S. (2023) Comparative Biochemical Characterization of Mammalian-Derived CYP11A1s with Cholesterol Side-Chain Cleavage Activities. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **229**, Article 106268. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2023.106268>
- [5] 殷淑君, 康志媛. 多囊卵巢综合征伴高雄激素血症中西医机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(6): 172-177.
- [6] O'Reilly, M.W., Kempegowda, P., Jenkinson, C., Taylor, A.E., Quanson, J.L., Storbeck, K., et al. (2017) 11-Oxygenated

- C19 Steroids Are the Predominant Androgens in Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **102**, 840-848. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3285>
- [7] 吴静, 梁若箴, 陈瑶. 不同雄激素指标在多囊卵巢综合征高雄激素血症诊断中的意义[J]. 浙江医学, 2021, 43(5): 537-539.
- [8] Plain, Z., Voliotis, M., McArdle, C.A. and Tsaneva-Atanasova, K. (2022) Modelling KNDy Neurons and Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Generation. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, **27**, Article 100407. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2022.100407>
- [9] Akad, M., Socolov, R., Furnică, C., Covali, R., Stan, C.D., Crauciuc, E., et al. (2022) Kisspeptin Variations in Patients with Polycystic Ovary Syndrome—A Prospective Case Control Study. *Medicina*, **58**, Article 776. <https://doi.org/10.3390/medicina58060776>
- [10] Joham, A.E., Norman, R.J., Stener-Victorin, E., Legro, R.S., Franks, S., Moran, L.J., et al. (2022) Polycystic Ovary Syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **10**, 668-680. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00163-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00163-2)
- [11] Arroyo, A., Kim, B. and Yeh, J. (2020) Luteinizing Hormone Action in Human Oocyte Maturation and Quality: Signaling Pathways, Regulation, and Clinical Impact. *Reproductive Sciences*, **27**, 1223-1252. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00137-x>
- [12] 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>
- [13] Garg, A., Patel, B., Abbara, A. and Dhillon, W.S. (2022) Treatments Targeting Neuroendocrine Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Clinical Endocrinology*, **97**, 156-164. <https://doi.org/10.1111/cen.14704>
- [14] Yu, K., Wang, R.X., Li, M.H., et al. (2019) Melatonin Reduces Androgen Production and Upregulates Heme Oxygenase-1 Expression in Granulosa Cells from PCOS Patients with Hypoestrogenia and Hyperandrogenia. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article 8218650. <https://doi.org/10.1155/2019/8218650>
- [15] di Clemente, N., Racine, C., Pierre, A. and Taieb, J. (2021) Anti-Müllerian Hormone in Female Reproduction. *Endocrine Reviews*, **42**, 753-782. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab012>
- [16] Chang, H., Klausen, C. and Leung, P.C.K. (2013) Antimüllerian Hormone Inhibits Follicle-Stimulating Hormone-Induced Adenylyl Cyclase Activation, Aromatase Expression, and Estradiol Production in Human Granulosa-Lutein Cells. *Fertility and Sterility*, **100**, 585-592.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.019>
- [17] Nisenblatt, V. and Norman, R.J. (2009) Androgens and Polycystic Ovary Syndrome. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, **16**, 224-231. <https://doi.org/10.1097/med.0b013e32832afd4d>
- [18] Turcu, A.F., Rege, J., Auchus, R.J. and Rainey, W.E. (2020) 11-Oxygenated Androgens in Health and Disease. *Nature Reviews Endocrinology*, **16**, 284-296. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0336-x>
- [19] Chen, F., Chen, M., Zhang, W., Yin, H., Chen, G., Huang, Q., et al. (2021) Comparison of the Efficacy of Different Androgens Measured by LC-MS/MS in Representing Hyperandrogenemia and an Evaluation of Adrenal-Origin Androgens with a Dexamethasone Suppression Test in Patients with PCOS. *Journal of Ovarian Research*, **14**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00781-5>
- [20] Miller, W.L. and Auchus, R.J. (2011) The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. *Endocrine Reviews*, **32**, 81-151. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013>
- [21] Cussen, L., McDonnell, T., Bennett, G., Thompson, C.J., Sherlock, M. and O'Reilly, M.W. (2022) Approach to Androgen Excess in Women: Clinical and Biochemical Insights. *Clinical Endocrinology*, **97**, 174-186. <https://doi.org/10.1111/cen.14710>
- [22] 潘雷, 徐键. 多囊卵巢综合征患者雄激素代谢异常的研究进展[J]. 中外医学研究, 2021, 19(12): 192-196.
- [23] Marti, N., Galván, J.A., Pandey, A.V., Trippel, M., Tapia, C., Müller, M., et al. (2017) Genes and Proteins of the Alternative Steroid Backdoor Pathway for Dihydrotestosterone Synthesis Are Expressed in the Human Ovary and Seem Enhanced in the Polycystic Ovary Syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **441**, 116-123. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.07.029>
- [24] Moulana, M. (2023) Androgen-Induced Cardiovascular Risk in Polycystic Ovary Syndrome: The Role of T Lymphocytes. *Life*, **13**, Article 1010. <https://doi.org/10.3390/life13041010>
- [25] Tennilä, J., Jääskeläinen, J., Utriainen, P., Voutilainen, R., Häkkinen, M., Auriola, S., et al. (2021) PCOS Features and Steroid Profiles among Young Adult Women with a History of Premature Adrenarche. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, e3335-e3345. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab385>
- [26] 李雪松, 邢川, 何冰. 多囊卵巢综合征高雄激素血症的治疗与研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(4): 272-275.
- [27] 韩亚鹏, 孙姮, 赵珊珊, 等. 多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗与肥胖诱发的下丘脑炎症通路相关性研究进展[J]. 辽

宁中医药大学学报, 2024, 26(2): 119-124.

- [28] Brogan, R.S., Mix, S., Puttabyatappa, M., VandeVoort, C.A. and Chaffin, C.L. (2010) Expression of the Insulin-Like Growth Factor and Insulin Systems in the Luteinizing Macaque Ovarian Follicle. *Fertility and Sterility*, **93**, 1421-1429. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.096>
- [29] Dunn, J.F., Nisula, B.C. and Rodbard, D. (1981) Transport of Steroid Hormones: Binding of 21 Endogenous Steroids to Both Testosterone-Binding Globulin and Corticosteroid-Binding Globulin in Human Plasma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **53**, 58-68. <https://doi.org/10.1210/jcem-53-1-58>
- [30] Unluhizarci, K., Karaca, Z. and Kelestimur, F. (2021) Role of Insulin and Insulin Resistance in Androgen Excess Disorders. *World Journal of Diabetes*, **12**, 616-629. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i5.616>
- [31] Ni, M., Lei, H., Ye, T. and Wang, Y. (2025) Adipose-Androgen Crosstalk in Polycystic Ovary Syndrome: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article 1731179. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1731179>
- [32] Yen, H.W., Jakimiuk, A.J., Munir, L., et al. (2004) Selective Alterations in Insulin Receptor Substrates-1, -2 and -4 in Theca but Not Granulosa Cells from Polycystic Ovaries. *Molecular Human Reproduction*, **10**, 473-479. <https://doi.org/10.1093/molehr/gah066>
- [33] Li, H., Chen, Y., Yan, L. and Qiao, J. (2013) Increased Expression of P450scc and CYP17 in Development of Endogenous Hyperandrogenism in a Rat Model of PCOS. *Endocrine*, **43**, 184-190. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9739-3>
- [34] 张静, 张姬越, 岳永起, 等. LKB1 基因对卵巢颗粒细胞类固醇激素生成相关基因的调控作用[J]. *中国农业科学*, 2022, 55(10): 2057-2066.
- [35] Li, M., Xue, K., Ling, J., Diao, F., Cui, Y. and Liu, J. (2010) The Orphan Nuclear Receptor NR4A1 Regulates Transcription of Key Steroidogenic Enzymes in Ovarian Theca Cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **319**, 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.01.014>
- [36] Wagner, I.V., Savchuk, I., Sahlin, L., Kulle, A., Klötting, N., Dietrich, A., et al. (2022) De Novo and Depot-Specific Androgen Production in Human Adipose Tissue: A Source of Hyperandrogenism in Women with Obesity. *Obesity Facts*, **15**, 281-291. <https://doi.org/10.1159/000521571>
- [37] Lazúrová, I., Lazúrová, Z., Figurová, J., Ujházi, S., Dravecká, I., Mašlanková, J., et al. (2019) Relationship between Steroid Hormones and Metabolic Profile in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Physiological Research*, **68**, 457-465. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934062>
- [38] Wang, L., Li, S., Zhao, A., Tao, T., Mao, X., Zhang, P., et al. (2012) The Expression of Sex Steroid Synthesis and Inactivation Enzymes in Subcutaneous Adipose Tissue of PCOS Patients. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **132**, 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.02.003>
- [39] Chow, L.S., Mashek, D.G., Wang, Q., Shepherd, S.O., Goodpaster, B.H. and Dubé, J.J. (2017) Effect of Acute Physiological Free Fatty Acid Elevation in the Context of Hyperinsulinemia on Fiber Type-Specific IMCL Accumulation. *Journal of Applied Physiology*, **123**, 71-78. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00209.2017>
- [40] Shorakae, S., Abell, S.K., Hiam, D.S., Lambert, E.A., Eikelis, N., Jona, E., et al. (2018) High-Molecular-Weight Adiponectin Is Inversely Associated with Sympathetic Activity in Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*, **109**, 532-539. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.020>
- [41] Hagberg, C.E. and Spalding, K.L. (2024) White Adipocyte Dysfunction and Obesity-Associated Pathologies in Humans. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **25**, 270-289. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00680-1>
- [42] Cadagan, D., Khan, R. and Amer, S. (2016) Thecal Cell Sensitivity to Luteinizing Hormone and Insulin in Polycystic Ovarian Syndrome. *Reproductive Biology*, **16**, 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2015.12.006>
- [43] Ostadmohammadi, V., Jamilian, M., Bahmani, F. and Asemi, Z. (2019) Vitamin D and Probiotic Co-Supplementation Affects Mental Health, Hormonal, Inflammatory and Oxidative Stress Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Ovarian Research*, **12**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0480-x>
- [44] He, Y., Wang, Q., Li, X., Wang, G., Zhao, J., Zhang, H., et al. (2020) Lactic Acid Bacteria Alleviate Polycystic Ovarian Syndrome by Regulating Sex Hormone Related Gut Microbiota. *Food & Function*, **11**, 5192-5204. <https://doi.org/10.1039/c9fo02554e>
- [45] Zhang, M., Hu, R., Huang, Y., Zhou, F., Li, F., Liu, Z., et al. (2022) Present and Future: Crosstalks between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Metabolites Relating to Gut Microbiota. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 93310. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.933110>
- [46] Cifarelli, V., Peche, V.S. and Abumrad, N.A. (2022) Vascular and Lymphatic Regulation of Gastrointestinal Function and Disease Risk. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1867**, Article 159207. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2022.159207>
- [47] Rosenfield, R.L. and Ehrmann, D.A. (2016) The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis

- of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine Reviews*, **37**, 467-520. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>
- [48] Doden, H.L., Pollet, R.M., Mythen, S.M., Wawrzak, Z., Devendran, S., Cann, I., *et al.* (2019) Structural and Biochemical Characterization of 20 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase from Bifidobacterium Adolescentis Strain L2-32. *Journal of Biological Chemistry*, **294**, 12040-12053. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra119.009390>
- [49] Wang, T., Ahmad, S., Cruz-Lebrón, A., Ernst, S.E., Olivos Caicedo, K.Y., Jeong, Y., *et al.* (2025) An Expanded Metabolic Pathway for Androgen Production by Commensal Bacteria. *Nature Microbiology*, **10**, 1084-1098. <https://doi.org/10.1038/s41564-025-01979-9>
- [50] 林倍倍, 黄宏丽, 夏艳秋, 等. 基于肠道菌群探讨中医药干预多囊卵巢综合征[J]. 中医学报, 2021, 36(1): 89-93.
- [51] Yang, Y.L., Zhou, W.W., Wu, S., *et al.* (2021) Intestinal Flora Is a Key Factor in Insulin Resistance and Contributes to the Development of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology*, **162**, bqab118. <https://doi.org/10.1210/endo/bqab118>
- [52] 葛亚杰, 徐文, 关诗敏, 等. 多囊卵巢综合征病因及其发病机制的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(1): 288-294.
- [53] Kelly, C.C.J., Lyall, H., Petrie, J.R., Gould, G.W., Connell, J.M.C. and Sattar, N. (2001) Low Grade Chronic Inflammation in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **86**, 2453-2455. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7580>
- [54] Aboeldalyl, S., James, C., Seyam, E., Ibrahim, E.M., Shawki, H.E. and Amer, S. (2021) The Role of Chronic Inflammation in Polycystic Ovarian Syndrome—A Systematic Review and Meta-ANalysis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 2734. <https://doi.org/10.3390/ijms22052734>
- [55] 李婧, 潘紫萌, 孙畅, 等. 氧化应激在多囊卵巢综合征中的作用机制及中医药治疗研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(1): 96-102.
- [56] 赵琦, 陈萍, 杨丽萍, 等. PCOS 中胰岛素抵抗、高雄激素血症与线粒体氧化应激的关系探讨[J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(11): 126-131.
- [57] Sadeghi, H.M., Adeli, I., Calina, D., Docea, A.O., Mousavi, T., Daniali, M., *et al.* (2022) Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 583. <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>
- [58] Li, B., Leung, J.C.K., Chan, L.Y.Y., Yiu, W.H. and Tang, S.C.W. (2020) A Global Perspective on the Crosstalk between Saturated Fatty Acids and Toll-Like Receptor 4 in the Etiology of Inflammation and Insulin Resistance. *Progress in Lipid Research*, **77**, Article 101020. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2019.101020>
- [59] Dapas, M. and Dunaif, A. (2022) Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights into PCOS Causal Mechanisms and Classification. *Endocrine Reviews*, **43**, 927-965. <https://doi.org/10.1210/endo/bnac001>
- [60] Filippou, P. and Homburg, R. (2017) Is Foetal Hyperexposure to Androgens a Cause of PCOS? *Human Reproduction Update*, **23**, 421-432. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx013>
- [61] Sun, M., Sun, B., Qiao, S., Feng, X., Li, Y., Zhang, S., *et al.* (2020) Elevated Maternal Androgen Is Associated with Dysfunctional Placenta and Lipid Disorder in Newborns of Mothers with Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*, **113**, 1275-1285.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.005>
- [62] Duan, C., Pei, T., Li, Y., Cao, Q., Chen, H. and Fu, J. (2020) Androgen Levels in the Fetal Cord Blood of Children Born to Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **18**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00634-8>
- [63] Bruni, V., Capozzi, A. and Lello, S. (2022) The Role of Genetics, Epigenetics and Lifestyle in Polycystic Ovary Syndrome Development: The State of the Art. *Reproductive Sciences*, **29**, 668-679. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00515-4>
- [64] 高慧慧, 钱贝冉, 倪艳, 等. 多囊卵巢综合征发病机制研究进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2024, 55(4): 1049-1054.