

从骨代谢异常对PCOS伴骨质疏松症的机制进行探讨

贾夕彤¹, 曲秀芬^{2*}, 赵雨蒙¹, 韩雯妃¹, 李芮芮¹

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院妇科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年1月28日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘要

多囊卵巢综合征与骨质疏松症既是女性内分泌疾病, 且两者之间又存在错综复杂的联系。多囊卵巢综合征的特征是雄激素水平升高、胰岛素抵抗和体重增加, 历来被认为可以预防骨骼脆性疾病。然而, 新兴研究表明, 在多囊卵巢综合征中普遍存在的慢性炎症会对骨骼健康产生不利影响。研究表明, 多囊卵巢综合征患者的骨密度损失各不相同, 其中胰岛素失衡、雄激素及生长激素异常、氧化应激、慢性炎症等关键因素, 在PCOS和骨质疏松症之间的复杂相互作用中起着关键作用, 影响骨代谢机制, 从而导致骨质疏松症。这种错综复杂的骨代谢影响机制, 强调了更深入地了解它们相互关系的必要性。因此, 本综述阐明了PCOS与骨质疏松症之间的多方面激素水平、炎症及氧化应激反应的联系, 强调了它们对PCOS患者骨骼健康管理的影响。

关键词

多囊卵巢综合征, 骨质疏松, 骨代谢

To Explore the Mechanism of PCOS with Osteoporosis from the Perspective of Abnormal Bone Metabolism

Xitong Jia¹, Xiufen Qu^{2*}, Yumeng Zhao¹, Wenfei Han¹, Ruirui Li¹

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jan. 28th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 贾夕彤, 曲秀芬, 赵雨蒙, 韩雯妃, 李芮芮. 从骨代谢异常对 PCOS 伴骨质疏松症的机制进行探讨[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 882-887. DOI: 10.12677/jcpm.2025.41124

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) and osteoporosis are both endocrine diseases of women, and there is a complex relationship between them. PCOS is characterized by elevated androgen levels, insulin resistance and weight gain and has historically been thought to protect against the brittle bone disease. However, emerging research suggests that chronic inflammation, which is prevalent in PCOS, can adversely affect bone health. Studies have shown that the bone mineral density loss in patients with PCOS varies, and key factors such as insulin imbalance, androgen and growth hormone abnormalities, oxidative stress, and chronic inflammation play a key role in the complex interaction between PCOS and osteoporosis, affecting the bone metabolism mechanism, leading to osteoporosis. This intricate mechanism of influence on bone metabolism underscores the need for a deeper understanding of their interrelationships. Therefore, this review elucidated the association of multiple hormone levels, inflammation, and oxidative stress responses between PCOS and osteoporosis, highlighting their impact on bone health management in patients with PCOS.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Osteoporosis, Abnormal Bone Metabolism

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. 引言

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是妇科常见内分泌疾病,目前,PCOS 发生率为10%~13% [1]。其以高雄激素血症、排卵障碍和卵巢多囊样改变为主要特征[2]。PCOS 的发病机制尚不明确,然而,该病伴随骨质疏松症等并发症的终生风险显著升高,骨代谢异常和维生素 D 缺乏症等症较常见。骨质疏松症是常见的内分泌及骨骼系统疾病[3]。由于 PCOS 患者的胰岛素,雄激素水平及慢性炎症可能对骨代谢产生异常影响,须进一步探讨 PCOS 可能伴随骨质疏松症的发病机制,这对于 PCOS 患者的生活质量提高等方面都具有重要意义。

2. 多囊卵巢综合征的中西医认识

2.1. 现代医学对该病的认识

多囊卵巢综合征是一种以卵巢多囊性改变、胰岛素、雄激素水平、慢性炎症及氧化应激反应异常为特征的内分泌紊乱性疾病,发病率为 13.18% [4]。PCOS 具有较强的临床特异性,主要表现为月经稀发、不孕、排卵障碍、内分泌及代谢指标异常,甚至可能诱发子宫内膜癌、心脑血管及骨骼退化等疾病的发生。目前认为该病多与胰岛素失衡、雄激素及生长激素异常、氧化应激、炎症及遗传等因素相关。有研究表明[5],PCOS 患者卵巢中酶细胞色素-450c17- α 功能亢进,导致卵巢雄激素水平过量,抑制卵泡成熟,优势卵泡数量减少以及无排卵的表现。研究发现[6],PCOS 患者以 C-反应蛋白、肿瘤坏死因子、白介素、干扰素等炎症因子升高为主要表现,其多与 PCOS 引起的肥胖、胰岛素抵抗等密切相关。炎症因子还会对卵巢功能产生影响,刺激卵巢产生高雄激素血症,造成排卵障碍、不孕等。另有研究发现,该病患者在长期随访中,发现患者多有骨量丢失及骨质疏松等异常表现。

临床对多囊卵巢综合征的病因和发病机制尚不清楚。相关指南表明[7], 该病的治疗主要有生活方式干预、药物治疗、手术及辅助生殖技术; 其中药物治疗包括调整月经周期、改善胰岛素抵抗及促排卵治疗。目前, 对该病的认识及治疗较为全面, 但该病的发病机制、治疗方案及并发症的探索仍需进一步研究。

2.2. 祖国医学对该病的认识

“多囊卵巢综合征”病名来源于超声下卵巢呈现多囊样改变的显著特征, 依据其临床症状可归属于“闭经”、“不孕”等病范畴[8]中医认为, 该病与肝、脾、肾三脏功能失调关系密切, 此病成因是由“肾-天癸-冲任-胞宫轴”功能失调为主要病因。其以肾虚为本, 实邪为标[9]。

《傅青主女科》记载: “经本于肾、经水出诸肾。”肾气充盈, 则冲任盛, 天癸至, 月经按时来潮。肾气不足导致气血推动无力, 冲任失衡, 血海不充, 排卵困难。脾胃位中央而灌四旁, 气血生化之源, 水湿之主运; 脾气虚弱导致运化失调、水湿停聚于内、痰邪内生, 导致肥胖和不育。故水湿痰聚于子宫, 则闭经、不孕等; 或堆积于脂膜, 则身肥多毛。肝藏血, 主疏泄。肝调三焦气机, 气机不畅会则排卵障碍, 甚至不孕。若肝气郁结, 引起气滞, 脉络不通, 血内停成瘀, 血海满溢失衡, 则月经周期失调; 冲任瘀阻, 则经停; 瘀滞子宫则不孕; 气滞日久, 久而郁而化火, 痤疮渐生。因此, PCOS 与肾、肝、脾关系密切, 与气、血、痰、瘀相互为用。其中, 病以肾为本, 肾为先天。肾主骨, 肾藏精, 精化气。肾中之精, 主人体生长发育及生殖。肾气肾阳不足, 则不能摄精成孕。然肾气虚, 则筋骨不坚, 筋软骨痿。

中医对 PCOS 的治疗, 基于中医传统理论, 遵循“经后期滋阴养血, 经间期调气活血, 经前期补肾助阳, 行经期活血调经”的法则治疗该病[10]。中医内治则有调周序贯治疗及辨证论治两种; 中医外治则包括针灸治疗、埋线疗法、艾灸、耳穴压豆、穴位注射、贴敷等方式。其中针灸、埋线疗法可具有刺激调节改善下丘脑、垂体、卵巢功能, 以达到改善其卵巢功能, 并且纠正该病激素紊乱状况。

3. PCOS 中骨代谢异常机制

3.1. 胰岛素信号

胰岛素(insulin, Ins)在维持骨骼稳态方面有重要意义[11]。Ins 通过生理状态下, 促进骨钙素和胶原的合成, 并进一步促进成骨细胞分化, 使其与相应受体结合促进骨形成。而机体中 Ins 分子水平高, 则产生对骨保护素 OPG 的表达抑制。此外, Ins 亦可参与调节破骨细胞代谢机制, 通过对成骨样细胞中 RANKL 表达的增加而发挥作用[12]。Ins 不仅可影响成细胞, 同时进一步促进成熟和分化破骨细胞, 并对胰岛素样生长因子水平含量影响, 引发骨丢失。Ins 还可调节质子泵的表达水平, 改变骨吸收腔隙的 pH 水平, 影响破骨细胞的吸收活性。据报道[13], 约 50% 的该病患者存在胰岛素受体丝氨酸位点的异常磷酸化, 使机体处于胰岛素抵抗状态, 维生素 D 代谢失衡, 骨密度降低等改变。然而, 在当前对多囊卵巢综合征关于骨代谢异常的研究中, 关于胰岛素如何作用成骨细胞和影响破骨细胞以及骨代谢的机制的基础性实验鲜有报道。

3.2. 雄激素影响

雄激素是一种重要的性腺激素[14]。机体中 GnRH 持续、快速及节律性地释放, 同时促进分泌促黄体生成素, 进一步使 17α -OHase 活性增加, 达到使卵巢刺激并促进雄激素的合成。研究证实, 雄激素可以在成骨细胞、骨细胞和破骨细胞中表达, 但作用并不一致。雄激素中 T 主要作用于骨骼肌和骨骼。相关实验证实, 雄激素机体中可作用于人体骨骼产生促进作用, 不仅可以分化、矿化成骨细胞, 亦可提高胞外有机质蛋白生成, 例如骨钙素、胶原蛋白等[15]。相关报道, 受高雄激素的影响, 雄激素对多囊卵巢综合征患者的骨密度的影响存在复杂的调控网络, 多囊卵巢综合征患者的骨密度较非该病患者呈显著降低

的趋势[16]。在一项基础研究中,从大鼠出生 21 d 后开始进行 DHT 干预,密切观察记录 90 天后,发现大鼠出现 PCOS 临床症状,主要表现在生殖系统方面的紊乱;同步观察发现,大鼠股骨的破骨细胞显著活跃[17]。因此,通过基础实验,可证实雄激素可产生对骨骼系统的影响同时也为 PCOS 在骨代谢及骨质疏松症方面提供了新的研究方向。

3.3. 生长激素影响

PCOS 患者多巴胺能活性降低,导致生长激素(GH)水平降低[18]。GH 的生物调控作用在外周主要通过 IGF-1 发挥,反之,IGF-1 负反馈调节 GH 的合成。PCOS 患者高胰岛素水平可增加 IGF-1 的释放,并提升生长抑素含量,最终降低 GH 水平[19] [20]。GH 与 IGF-1 两者在人体中均可对骨骼产生影响,并同时作用于成骨和破骨细胞,同步参与调节成骨和破骨代谢;因此 GH 与 IGF-1 两者皆可直接参与调控骨重建的生理过程。目前已知体内存在多种 IGF 结合蛋白,通过不同信号通路,作用并影响骨代谢。因此,PCOS 状态下,生长激素水平的改变,对骨重建的影响及机制需进一步深入研究。

3.4. 慢性炎症影响

研究表明,慢性炎症状态与 PCOS 密切相关,炎症标志物或其基因标志物在 PCOS 患者中显著升高[19]。而在肥胖型及高胰岛素水平的 PCOS 患者中,慢性炎症现象更加剧烈。而在年龄和体重指数影响因素方面,PCOS 患者体内 CRP、IL-18、TNF- α 等炎症细胞水平明显升高,而炎症因子在骨骼重建方面,可以诱导巨噬细胞-破骨细胞活化,并抑制成骨细胞分化,导致依赖于破骨细胞及成骨细胞的骨吸收与骨形成之间的动态平衡被破坏,从而发生骨丢失[20]。有研究表明,在体外阻断巨噬细胞 NLRP3 炎症小体的激活,能够减轻炎症性巨噬细胞扩增的破骨细胞形成和骨吸收活性[21]。因此,针对慢性炎症的调控可能在 PCOS 的防治中起着十分重要的作用。

3.5. 氧化应激影响

氧化应激是机体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态[22]。研究表明,氧化应激是引起卵泡异常闭锁、减数分裂异常、受精率下降和胚胎发育延迟的主要因素,是导致卵母细胞老化和生殖疾病发生的原因之一,其机制与直接损伤染色体和线粒体 DNA,进而降低生育能力有关[23]。通过调节氧化抗氧化失衡而改善骨质疏松患者骨代谢,骨代谢过程不仅直接受到成骨和破骨细胞的调控,还受到体内微环境中氧化应激反应的影响。而体内过多 ROS 生成会引起氧化应激反应发生,从而导致信号改变、膜损伤、细胞色素的释放、线粒体蛋白和 DNA 的氧化损伤,影响细胞增殖、分化和凋亡的一个重要因素。ROS 的直接作用会诱发氧化应激,参与骨代谢的调节,在 OP 的发生发展中起重要作用[24]。ROS 在骨重塑过程中发挥双向特性,通过干预 OB 生成或 OC 分化,降低骨形成或加速骨吸收,高度参与骨稳态的调控。HIF-1 α 与 GIOP 也有重要关联,HIF-1 α 在 GC、缺氧环境中的 OB 和骨细胞中高表达,并参与骨代谢过程,HIF-1 α 的积累促进了前破骨细胞间融合,导致 OC 成熟和激活,增加骨吸收,是诱发 GIOP 的重要原因之一,综上,笔者认为氧化应激对 OP 的作用分为 ROS 的直接作用和 HIF-1 α 在缺氧微环境下的间接作用,靶向氧化应激治疗将可延缓骨质疏松进度。

4. 骨代谢失衡与骨质疏松症的相关性

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是绝经期女性内分泌代谢疾病,目前呈现年轻化趋势。其特点是骨稳态失衡,引发骨微结构破坏,骨密度降低,脆性骨折风险上升趋势明显[25]。随着疾病的进展,患者可出现局部疼痛、肢体短缩、脊柱侧弯等一系列症状,而其最大致病特点是引起全身性骨折,其中以脊柱压缩性骨折最常见。目前,OP 以原发性和继发性两型为主。原发性 OP 发病与年龄、基因、环境等众多因素

相关,继发性 OP 是受已明确的不同疾病或药物影响而致,而现代医学认为骨代谢失衡与免疫相关途径的调控是造成 OP 发病的关键因素[25]。

骨组织的发育是骨重塑和骨重建同步持续的过程,以达到骨骼生长和结构完整的长期稳定状态。该过程是骨骼细胞自我更新过程,其中破骨细胞不断吸收旧骨,成骨细胞不断形成新骨的过程,也称为骨转换。骨转换过程产生的代谢物或酶类,则被称为骨转换生化标志物。该标志物会释放到骨微环境并进入血液循环。主要有骨形成和骨吸收指标两种,其中骨形成标志物反映成骨细胞活性以及骨形成状态,后者反映破骨细胞活性及骨吸收水平。而在骨骼重塑和重建过程中,骨吸收与骨形成呈时空偶联过程,受内分泌激素、机械应力和药物等因素的精密调控;而骨转换失衡是骨骼疾病的关键病理机制[26]。

骨形成和骨吸收之间的转换紊乱或异常会导致骨代谢失衡,而各种免疫细胞、细胞因子及趋化因子之间构成的复杂调控网络影响着骨代谢,在骨重建过程中发挥着重要作用。笔者发现,激素紊乱、细胞自噬、铁死亡、氧化应激、肠道菌群生态失调亦是导致骨代谢失衡的重要机制。

5. 总结与展望

本综述讨论了多囊卵巢综合征与骨质疏松症之间的潜在联系,强调了多囊卵巢综合征的激素失衡和代谢问题如何影响骨骼健康。然而,因果关系的直接证据是有限的,多囊卵巢综合征以激素失衡、胰岛素抵抗和慢性炎症等为特征,与骨骼健康的改变相关;在骨骼代谢过程中,影响成骨细胞与破骨细胞转换的失衡可证明这一点。此外,多囊卵巢综合征中的胰岛素抵抗、炎症介质和高雄激素血症存在影响骨质流失的发病机制。本综述强调了多囊卵巢综合征患者骨质疏松风险形成过程中这些多方面的相互作用的重要性。这也强调了进一步研究的重要性,特别是在衰老及其对多囊卵巢综合征女性健康风险的潜在放大的背景下,以增强我们对这些复杂关系的理解,并为更好地临床管理策略提供信息。

参考文献

- [1] Stener-Victorin, E., Teede, H., Norman, R.J., Legro, R., Goodarzi, M.O., Dokras, A., et al. (2024) Polycystic Ovary Syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, **10**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00511-3>
- [2] Zhao, H., Zhang, J., Cheng, X., Nie, X. and He, B. (2023) Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome across Various Tissues: An Updated Review of Pathogenesis, Evaluation, and Treatment. *Journal of Ovarian Research*, **16**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01091-0>
- [3] 寇文超, 师建平, 党赢, 等. 由骨免疫学探讨中医药防治绝经后骨质疏松症研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(8): 1215-1218.
- [4] Di Lorenzo, M., Cacciapuoti, N., Lonardo, M.S., Nasti, G., Gautiero, C., Belfiore, A., et al. (2023) Pathophysiology and Nutritional Approaches in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Comprehensive Review. *Current Nutrition Reports*, **12**, 527-544. <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00479-8>
- [5] 乔杰, 齐新宇, 徐雅兰, 等. 关注影响女性健康的重要生殖内分泌疾病多囊卵巢综合征[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(1): 1-9.
- [6] 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 No. 583. <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>
- [7] Islam, H., Masud, J., Islam, Y.N. and Haque, F.K.M. (2022) An Update on Polycystic Ovary Syndrome: A Review of the Current State of Knowledge in Diagnosis, Genetic Etiology, and Emerging Treatment Options. *Women's Health*, **18**. <https://doi.org/10.1177/17455057221117966>
- [8] 王可馨, 韩亚光, 韩亚鹏, 等. 针刺治疗多囊卵巢综合征代谢紊乱的机制研究进展[J]. 针灸临床杂志, 2024, 40(8): 99-104.
- [9] 张可欣, 康志媛. 基于“阳化气, 阴成形”论治肥胖型多囊卵巢综合征[J]. 中医学报, 2024: 1-9.
- [10] 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.

- [11] Chen, T., Yu, Y., Jia, F., Luan, P. and Liu, X. (2022) The Relationship between Polycystic Ovary Syndrome and Insulin Resistance from 1983 to 2022: A Bibliometric Analysis. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article ID: 960965. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.960965>
- [12] 杜尘, 田禾, 曹阳, 等. 从内分泌激素探讨多囊卵巢综合征诱发骨代谢异常的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(3): 328-333.
- [13] 任露露, 任文超, 张晓轩, 等. 多囊卵巢综合征患者卵巢颗粒细胞胰岛素抵抗的相关信号通路[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2024, 43(1): 32-37.
- [14] Wang, K., Li, Y. and Chen, Y. (2023) Androgen Excess: A Hallmark of Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1273542. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1273542>
- [15] Kalyanaraman, H., Casteel, D.E., China, S.P., Zhuang, S., Boss, G.R. and Pilz, R.B. (2024) A Plasma Membrane-Associated Form of the Androgen Receptor Enhances Nuclear Androgen Signaling in Osteoblasts and Prostate Cancer Cells. *Science Signaling*, **17**, eadi7861. <https://doi.org/10.1126/scisignal.adi7861>
- [16] 陆聪聪, 钱进, 张桢, 等. 选择性雄激素受体调节剂治疗骨质疏松症的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(8): 1197-1203.
- [17] Böker, K.O., Komrakova, M., Fahrenndorff, L., Spelsberg, B.R., Hoffmann, D.B., Schilling, A.F., *et al.* (2023) Treatment of Osteoporosis Using a Selective Androgen Receptor Modulator Ostarine in an Orchiectomized Rat Model. *Endocrine*, **81**, 579-591. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03422-7>
- [18] 黄伟媚, 杨静雅, 周翠娟. 生长激素治疗对多囊卵巢综合征患者性激素及血清胰岛素样生长因子-1、抗缪勒管激素水平的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(12): 92-94.
- [19] Huang, X., Luo, X., Huang, S., Chen, X. and Qiu, L. (2024) Inhibition of Foxo1 Alleviates Polycystic Ovarian Syndrome by Reducing Inflammation and the Immune Response. *Functional & Integrative Genomics*, **24**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1007/s10142-024-01284-4>
- [20] Sudhakaran, G., Priya, P.S., Jagan, K., Haridevamuthu, B., Meenatchi, R. and Arockiaraj, J. (2023) Osteoporosis in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Involved Mechanisms. *Life Sciences*, **335**, Article ID: 122280. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122280>
- [21] 石伊, 王琰琰. β 羟基丁酸对小鼠多囊卵巢综合征模型慢性炎症的影响[J]. 锦州医科大学学报, 2023, 44(6): 12-17+23.
- [22] 赵娟, 独文晨, 王如芯, 等. 滋阴补阳方序贯疗法对多囊卵巢综合征不孕症患者氧化应激指标及妊娠结局的影响——附 50 例临床资料[J]. 江苏中医药, 2024, 56(5): 38-41.
- [23] Azim, S.S., Haque, Z., Khan, S., *et al.* (2024) Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome: A Case-Control Study. *Journal of the Pakistan Medical Association*, **74**, S2-S7. <https://doi.org/10.47391/jpma-duhs-s02>
- [24] Iantomasi, T., Romagnoli, C., Palmini, G., Donati, S., Falsetti, I., Miglietta, F., *et al.* (2023) Oxidative Stress and Inflammation in Osteoporosis: Molecular Mechanisms Involved and the Relationship with MicroRNAs. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 3772. <https://doi.org/10.3390/ijms24043772>
- [25] 徐翱, 王智民, 冯秀芝, 等. 泛凋亡与骨质疏松症的发生机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(8): 1186-1192.
- [26] 章晓云, 曾浩, 黎征鹏, 等. 骨质疏松症的发病机制及中医药治疗研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024: 1-17.