

# 多囊性卵巢症新觀念

陳建良<sup>1,2</sup> 何志聰<sup>2</sup> 石光中<sup>2</sup> 郭台生<sup>1</sup>

<sup>1</sup>國軍左營總醫院 內科部

<sup>2</sup>三軍總醫院 內分泌暨新陳代謝科

## 摘 要

多囊性卵巢症 ( polycystic ovary syndrome ) 常表現多毛症 ( hirsutism )、痤瘡、不排卵 ( anovulation )、月經不規則或無月經 ( amenorrhea )、不孕或反覆流產。內分泌檢查可發現雄性素 ( androgens ) 與黃體促素 ( luteining hormone ) 濃度增加。此外，同時也常合併其他代謝問題，例如胰島素阻抗、肥胖、第2型糖尿病、高血壓、血脂異常和心血管疾病等。其致病機轉可能經由神經內分泌與新陳代謝異常交互影響所引起，其中因高胰島素血症 ( hyperinsulinemia ) 而導致雄性素過多 ( hyperandrogenemia )，可能是此症最重要的病態生理。診斷多囊性卵巢症必須先排除其他造成雄性素過多與排卵異常的疾病，如泌乳激素過高 ( hyperprolactinemia )、非典型之先天性腎上腺增生 ( nonclassic congenital adrenal hyperplasia )、庫欣氏症候群、分泌雄性素的卵巢瘤或腎上腺瘤以及肢端肥大症 ( acromegaly )。治療主要是針對異常的臨床表徵及其合併症。改變生活形態與減重是改善胰島素阻抗最重要的方法；荷爾蒙補充治療可避免子宮內膜增生，改善多毛症、痤瘡與月經異常；誘導排卵藥物可以改善無排卵不孕與月經異常；而胰島素增敏劑 ( insulin sensitizer ) 除了改善無排卵不孕與月經異常外，也可以降低胰島素與雄性素的濃度。

關鍵詞：多囊性卵巢症 ( Polycystic ovary syndrome )

多毛症 ( Hirsutism )

高胰島素血症 ( Hyperinsulinemia )

雄性素過多 ( Hyperandrogenemia )

## 前言

多囊性卵巢症最早是在 1935 年由 Stein 與 Leventhal 所提出，此症包括無月經、多毛症、肥胖、以及卵巢變大合併呈現多發性的囊腫，當時稱為 Stein-Leventhal 症候群<sup>1</sup>。臨床上多囊性

卵巢症常會呈現不等程度的多毛症、痤瘡、不排卵、月經不規則或無月經、不孕或反覆流產等。內分泌檢查可發現雄性素與黃體促素的濃度增加。除了外觀上及生殖系統方面的功能受到影響外，同時也常合併有新陳代謝的問題，包括胰島素阻抗、肥胖、第2型糖尿病、高血壓、血脂異

常和心血管疾病等<sup>2,3</sup>。由於此症患者臨床表現變化多端，表徵也常是異質性，而且缺乏國際間廣為接受的診斷標準，各地區對於多囊性卵巢症流行病學研究的結果差異甚大。估計在美國育齡女性的盛行率大約是5~10%，是育齡女性最常見的內分泌疾病<sup>4</sup>。卵巢上的卵泡因過多的雄性素刺激而無法成熟排卵，因此胞囊下累積了許多退化性濾泡。這些退化性濾泡大小約2~8 mm，通常散佈於卵巢核心基質的周圍，數目經常大於10顆以上。組織學上可發現濾泡周圍卵囊膜細胞 (theca cells) 增生和黃體化的現象，卵巢胞囊變厚且基質增生，以致兩側卵巢腫大。研究調查顯示23% 正常排卵的婦女在超音波下可以發現多囊性卵巢<sup>5</sup>，而多囊性卵巢症的患者也未必一定存在退化性濾泡，因此超音波的發現並不是診斷多囊性卵巢症的必要條件。多囊性卵巢症的致病機轉仍不清楚，不只是由單一因素所引起的疾病，可能經由多種神經內分泌和新陳代謝異常相互影響所引起的臨床表徵。由於社會的變遷，環境與生活型態的改變，以致多囊性卵巢症的患者日益增加，一些關於診斷和治療的觀念也在修正中，因此藉由此篇文章探討一些相關議題。

## 致病機轉

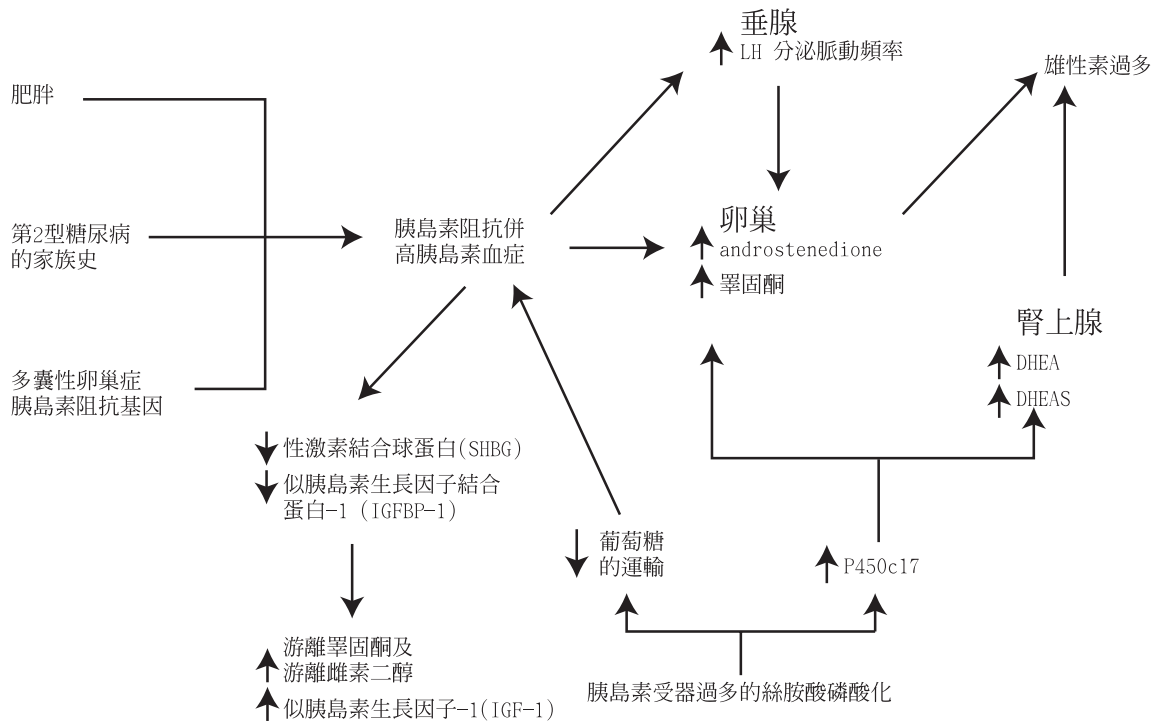
雖說多囊性卵巢症是育齡女性最常見的內分泌疾病，但目前尚未完全了解整個病態生理架構。許多因素會造成多囊性卵巢症，但都無法以單一因素完全解釋此症之異常表現。它是一個「惡性循環」的結果，最終造成雄性素過多 (hyperandrogenemia) 及不排卵 (anovulation) 等結果<sup>6</sup>，以下就幾個可能的假說提出說明。

**胰島素抵抗：**胰島素與細胞營養物的攝入、利用與儲存有關，促使物質或離子進入細胞，改變 (活化或不活化) 某些酵素或基因轉錄 (transcription) 的速度，促進細胞內利用葡萄糖、胺基酸與脂肪酸。胰島素抵抗是指週邊組織如肌肉、脂肪組織和肝臟細胞對胰島素的反應減弱，使血中的葡萄糖無法有效進入這些細胞利用。為避免血中的葡萄糖濃度偏高，胰島  $\beta$  細胞必須代償性分泌更多的胰島素，以維持血中葡萄糖濃度正常，此時血中胰島素濃度偏高，稱之為高胰

島素血症。經過一段時間後，胰島  $\beta$  細胞無法再分泌足夠的胰島素以維持血中葡萄糖濃度正常，便出現葡萄糖失耐 (impaired glucose tolerance) 或第2型糖尿病。目前尚無診斷胰島素抵抗的標準，雖然 hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique 是檢測胰島素抵抗最準確的方法，但這種檢查複雜且花費昂貴，在臨床上無法廣為運用。其他常用的檢測方法有 HOMA、QUICKI、空腹胰島素濃度 ( $I_0$ ) 以及空腹葡萄糖與胰島素濃度的比值 (G/I ratio)，其中  $I_0$  及 G/I ratio 是比較簡單且較容易測量的方法<sup>7</sup>。若空腹胰島素濃度過高或空腹葡萄糖與胰島素濃度的比值  $<4.5$ ，則可視為具有胰島素抵抗。

高胰島素血症會刺激卵巢製造雄性素，減少性激素結合球蛋白 (sex hormone-binding globulin, SHBG)，使得具有生物活性的游離睪固酮濃度增加，造成雄性素過多的各種症狀<sup>8</sup>。另一方面，高胰島素血症也會抑制肝臟製造似胰島素生長因子結合蛋白-1 (insulin-like growth factor-binding protein-1, IGFBP-1)，相對地提高了似胰島素生長因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 的濃度。當胰島素或 IGF-1 與卵巢上卵囊膜細胞的 IGF-1 受器結合之後，會增強黃體促素對卵囊膜細胞之刺激作用，進而增加睪固酮與 androstenedione 等雄性素的製造<sup>3,8,9</sup>。近來的研究顯示，將多囊性卵巢症患者的雄性素濃度降低之後，並未能改善胰島素抵抗<sup>10</sup>。但減重之後，可改善胰島素抵抗，並減少卵巢製造雄性素和恢復排卵功能，因此推論胰島素抵抗可能是此症最主要的病因<sup>3,11</sup>。多囊性卵巢症患者不管是否肥胖，常存有胰島素抵抗現象，只是較瘦的患者，通常只出現餐後代償性高胰島素血症；而肥胖的患者有較嚴重的胰島素抵抗，會加重多囊性卵巢症之表現。因此胰島素抵抗合併高胰島素血症才是重要的關鍵，肥胖並不是多囊性卵巢症之獨立因子<sup>12</sup>。雄性素過多與胰島素抵抗呈現正相關，一般認為雄性素過多是導因於高胰島素血症，胰島素抵抗扮演一個病態生理中樞。但胰島素抵抗不一定會造成多囊性卵巢症，研究顯示停經前的第2型糖尿病婦女僅27% 合併多囊性卵巢症<sup>13</sup>。

胰島素受器位於細胞膜上，是一種穿膜



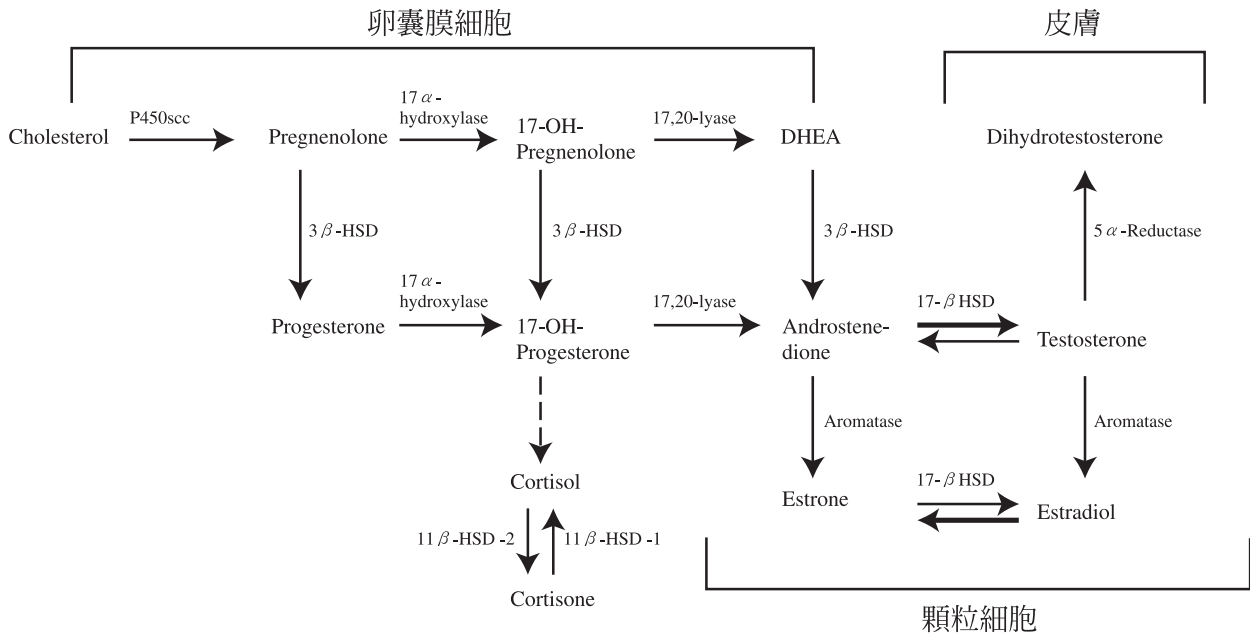
圖一：胰島素抵抗導致雄性素過多之機轉。DHEAS: dehydroepiandrosterone sulfate, IGFBP-1: insulin-like growth factor-binding protein-1, IGF-1: insulin-like growth factor-1, LH: luteinizing hormone, SHBG: sex hormone-binding globulin

(transmembrane) 的酪胺酸激酶 (tyrosine kinase)，當細胞膜外分子結構部份 (extracellular domain) 與胰島素結合後會引發細胞膜內分子結構部份發生磷酸化 (phosphorylation)。後續再吸引胰島素受器基質 (insulin receptor substrate, IRS) 靠近，接著啟動下游複雜的訊息傳遞因子，以調控脂肪、葡萄糖、蛋白質代謝及細胞生長等多重作用。然而不管是胰島素受器或 IRS，若進行絲胺酸磷酸化 (serine phosphorylation) 則會減弱訊息傳遞<sup>14</sup>。

胰島素抵抗與胰島素受器過多的絲胺酸磷酸化有關，在多囊性卵巢症的患者，胰島素受器過多的絲胺酸磷酸化，會增加腎上腺及卵巢製造雄性素的細胞色素P450c17 (cytochrome P450c17) 酶的活性，而使腎上腺及卵巢製造更多的雄性素<sup>15</sup>。這也許可以解釋患者表現出胰島素抵抗及雄性素過多現象，其中交錯複雜的關係如圖一所示<sup>6,9</sup>。多囊性卵巢症患者約有百分之 30~75% 伴有肥胖症<sup>9</sup>。肥胖本身會降低性激素結合球蛋白的濃度，這會造成血清游離睪丸酮及雌激素的濃度增加，所以常導致體內生殖內分泌系統障礙。

此外，其週邊的脂肪組織也會促進雄性素轉化成雌激素，也增加了雌激素慢性刺激的機會。

神經內分泌的缺陷：黃體促素會刺激卵巢膜細胞製造雄性素，無論是基礎黃體促素濃度過高，或經性釋素 (gonadotropin releasing hormone, GnRH) 刺激後增加黃體促素的分泌，皆會導致產生過多的雄性素。性釋素分泌脈動的頻率決定垂腺 (pituitary) 黃體促素和濾泡促素 (follicle stimulating hormone, FSH) 的分泌型態，當性釋素分泌頻率較快，傾向於增加黃體促素的分泌；相對的，性釋素分泌頻率較慢，則傾向於增加濾泡促素的分泌<sup>16,17</sup>。在正常排卵的循環中，濾泡階段時性釋素分泌的頻率會增加，主要目的是為了刺激黃體促素大幅分泌來引發排卵。當排卵後，黃體素會減緩性釋素分泌的頻率，垂腺也轉為增加濾泡促素分泌以促進濾泡的成熟。在卵巢顆粒細胞 (granulosa cell) 中，濾泡促素可以影響細胞內芳香環轉化酶 (aromatase) 的活性，此酶會將雄性素轉化成雌激素 (如圖二所示)，因此可以調控雌激素之分泌量<sup>9</sup>。多囊性卵巢症患者其黃體促素的濃度是



圖二：卵巢製造雄性素之路徑。P450scc: mitochondrial cholesterol side-chain cleavage enzyme; 3 β HSD: 3 β-hydroxysteroid dehydrogenase; 11 β HSD1: 11 β hydroxysteroid dehydrogenase type 1 17 β HSD: 17 β-hydroxysteroid dehydrogenase; DHEA: dehydroepiandrosterone

增加的，刺激卵巢製造更多的雄性素，而由於顆粒層細胞將雄性素轉化成雌激素的比例相對較小，結果雄性素與雌激素比值過高。因此濾泡不能正常地成熟，造成不排卵及無月經等現象，繼而導致黃體機能不全。而由於慢性黃體素的缺乏，增強下視丘及垂腺的活性，或者是下視丘對黃體素和雌激素不敏感，無法產生抑制作用，皆會增加性釋素與黃體促素分泌脈動的頻率<sup>18</sup>，但濾泡促素濃度正常或稍低，這造成黃體促素與濾泡促素比值異常。雖然很多假說認為卵巢激素與垂腺之間的回饋抑制失衡，擾亂正常的生理回饋控制，但這些都不能單一完全解釋導致黃體促素脈波大幅增加的現象，真正的機轉還須進一步驗證。

卵巢的缺陷：有學者發現<sup>19,20</sup>，長期培養多囊性卵巢症的卵囊膜細胞，可以持續地增加雄性素的製造。除了在高濃度黃體促素條件下刺激雄性素製造外，在類固醇生成的路徑中，尚存在合成酶之異常調控的現象，據此推測卵巢內生性酶的缺陷，導致類固醇的合成增加而產生過量的雄性素。女性之雄性素來源包括由卵巢製造的睪固酮與 androstenedione，以及源自腎上腺的 dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS)。若多囊

性卵巢症的患者雄性素主要來源是卵巢，路徑如圖二所示<sup>6,9</sup>。類固醇合成和代謝失調，與細胞色素 P450c17 的活性有關，在卵巢及腎上腺的類固醇生成過程中影響到 17-hydroxylation 及 17,20-lyase 這兩個步驟，增加其活性會製造更多的雄性素。17 β-hydroxysteroid dehydrogenase (17 β HSD) 是將 androstenedione 轉化為睪固酮的最後步驟，多囊性卵巢症患者此酶的活性並沒有明顯的改變，而 P450c17 和 3 β-hydroxysteroid dehydrogenase (3 β HSD) 酶的活性，卻比正常人高出 5~10 倍，因而推測患者產生過多的雄性素，是導因於睪固酮先驅物的增加<sup>20</sup>。

增加週邊類固醇的代謝：皮質醇 (cortisol) 若經由肝臟 5 α-還原酶 (5 α-reductase) 及 5 β-還原酶的作用，會不可逆性代謝成 5 α-dihydrocortisol 而喪失活性；而若在肝臟及脂肪組織經由 11 β hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β HSD2) 的作用，會可逆性代謝成皮質酮 (cortisone) (如圖二所示)。因此不管是增加 5 α-還原酶的活性，加速皮質醇代謝成不活化產物，還是降低 11 β HSD1 的活性以減少皮質醇的再生成，皆會增加週邊組織對皮質醇的代謝。Stewart 等學者研究發現<sup>21</sup>，多囊性卵巢症患者的

尿液中，皮質醇代謝的中間產物是增加，証實患者之 5  $\alpha$ -還原酶活性較強，增加肝臟對皮質醇的代謝。另一方面，在皮膚組織的 5  $\alpha$ -還原酶，可以使睪固酮轉變成活性更強的 5  $\alpha$ -dihydrotestosterone，因而加強多毛症的表現。而 Rodin 等學者研究也發現<sup>22</sup>，多囊性卵巢症患者其 11  $\beta$  HSD1 的活性是降低的，此酶主要存在於肝臟及脂肪組織，可將皮質酮轉化成有活性的皮質醇（如圖二所示）。據此推論增加週邊組織對皮質醇的代謝，而為維持血中足夠的皮質醇濃度，經由負回饋機制刺激 ACTH 代償性地增加分泌，進而刺激腎上腺分泌過多的雄性素。但肥胖症本身就會引起皮質醇代謝的異常，而超過半數多囊性卵巢症患者是過重的，這現象似乎不能完全以 5  $\alpha$ -還原酶或 11  $\beta$  HSD1 活性的異常來解釋。

研究顯示多囊性卵巢症的婦女<sup>23</sup>，其女兒將近一半受到影響：其中一半罹患多囊性卵巢症，另一半雖月經規律但仍有雄性素過高，這顯示多囊性卵巢症具高度遺傳性。胰島素抵抗與雄性素

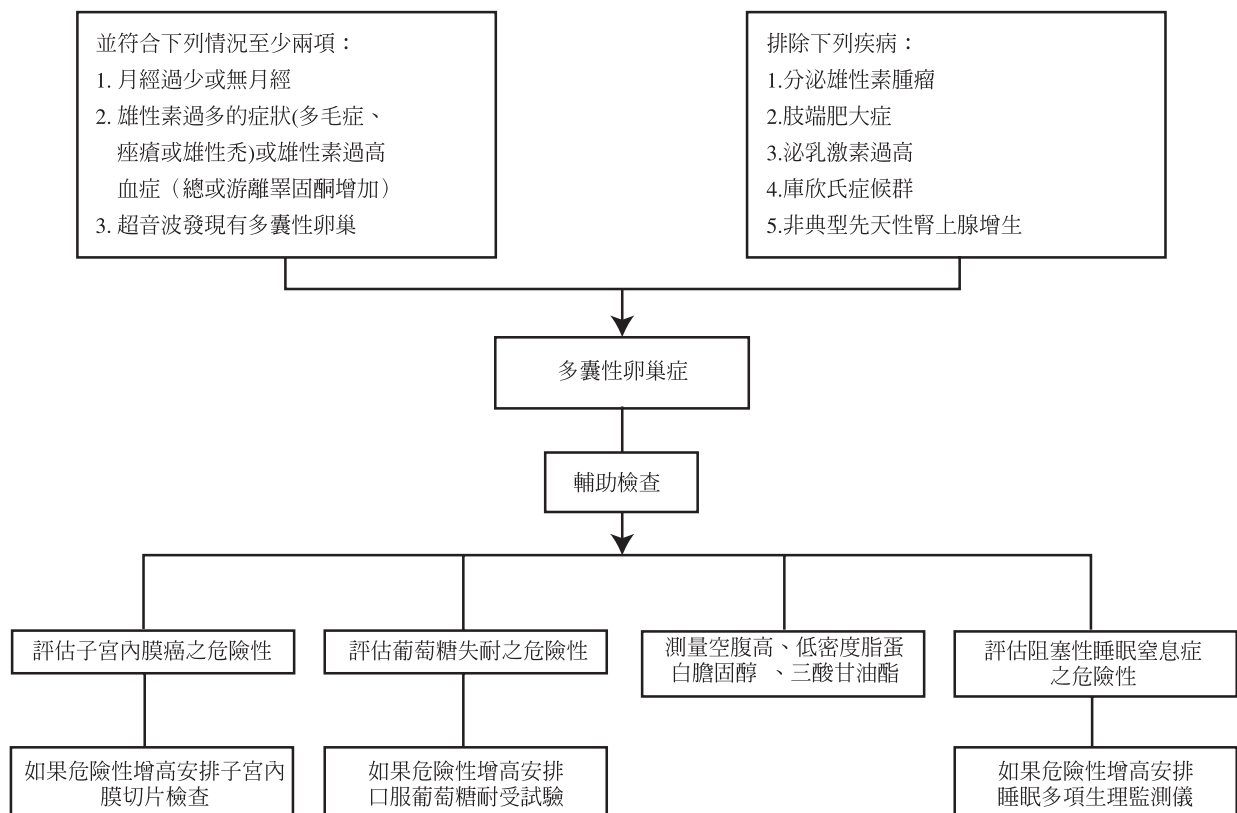
過多，可能是肇因於單個或多個基因的變異。除了基因控制外，複雜環境因素與之相互影響，造成臨床症狀與檢驗數據的異質性。更完整的理論基礎尚需要更多的實驗證據支持，也才能提出有效的防治之道。

### 診斷

2003 年國際會議專家之共識<sup>24</sup>，多囊性卵巢症的診斷標準為：必須先排除造成雄性素過高與排卵異常之其他疾病，如分泌雄性素的卵巢瘤或腎上腺瘤、肢端肥大症、泌乳激素過高、庫欣氏症候群與非典型之先天性腎上腺增生。並符合下列情況至少兩項 (1) 排卵過少或不排卵（通常臨床表現為月經過少或無月經）(2) 雄性素過高的臨床症狀或實驗室檢查結果 (3) 超音波發現有多囊性卵巢。其診斷標準、可能的併發症及相關檢查流程如圖三所示<sup>9</sup>。

### 治療

多囊性卵巢症的致病機轉仍不甚清楚，目前



圖三：多囊性卵巢症之診斷標準、可能的併發症及相關檢查流程

並沒有明確的治療方法。治療主要針對臨床異常表現與其合併症，治療方式、作用機轉以及適應症整理如表一所示。

## 雄性素過高合併青春痘及多毛症

(1) 口服避孕藥：混合型口服避孕藥的成份為合成之雌激素與黃體素，雌激素可抑制垂腺分泌黃體促素，進而抑制卵巢之雄性素製造。雌激素亦可增加肝臟製造性激素結合球蛋白，而減少游離型的雄性素。黃體素可促使規則月經出血，減少子宮內膜的增生，也會直接抑制 5- $\alpha$  還原酶的活性，並且與雄性素競爭其受器的結合位置，因而抑制雄性素的活性<sup>25</sup>。口服避孕藥可改善多毛症、青春痘，但多毛症可能要等用藥 6~8 月後才能看到較明顯改善。口服避孕藥有各種不同的成份與劑量，最好選擇含雄性素活性較弱的黃體素(如 norgestimate, desogestrel, gestodene 等)之避孕藥，避免使用含雄性素活性較強的黃體素(如 norgestrel, levonorgestrel 等)之避孕藥。但口服避孕藥會加重胰島素抵抗、葡萄糖失耐、血管反應性(vascular reactivity)及易凝血等不良作用。加上近年來胰島素增敏劑的使用，可以改善許多臨床症狀及胰島素敏感度，口服避孕藥是否仍屬第一線用藥，受到爭議<sup>9</sup>。

(2) 抗雄性素藥物：cyproterone acetate 會與

睪固酮及 5  $\alpha$ -dihydrotestosterone 競爭雄性素受器，可用來治療青春痘與多毛症<sup>25</sup>。Spironolactone 通常用於抗皮質酮作用，每日使用 100~200 mg 劑量，具有中等程度抗雄性素的作用<sup>9</sup>。一般副作用少，高劑量時偶爾會有陰道出血現象，亦可能引起血鉀過高。若在懷孕早期使用，可能會造成男嬰生殖器的女性化。與混合型口服避孕藥合併使用，則具有加乘效果。其他抗雄性素藥物還有 flutamide，雖然治療多毛症的效果很好，但因其對肝毒性太大，使用受到限制<sup>26</sup>。

(3) 糖皮素：有部分的多囊性卵巢症患者，因增加腎上腺雄性素的分泌，而導致排卵功能異常。除非有腎上腺雄性素過多之證據，否則不建議長期使用<sup>13</sup>。

(4) 長效性釋素促效劑(long-acting GnRH agonists)：每月肌肉注射 Lupron Depot 3.75 mg 可以改善多毛症，也會抑制下視丘-垂腺-卵巢軸功能。但需用藥 2~3 月後效果才能完全顯現，也可以與混合型口服避孕藥或抗雄性素藥物併用<sup>25</sup>。

## 誘導排卵

(1) clomiphene citrate：同時具有弱雌激素與中度抗雄性素的作用，經由佔據下視丘雌激素受器而阻斷了負回饋機制，改變下視丘性釋素分泌的頻率，恢復正常垂腺黃體促素和濾泡促素的

表一：多囊性卵巢症的治療方式

種類	作用機轉	藥物方式	適應症
減重	1.減少熱量攝取 2.增加熱量消耗	飲食控制 規律運動	肥胖症 胰島素抵抗
荷爾蒙	1.抑制雄性素的活性 2.降低黃體促素濃度 3.提升 SHBG 4.減少卵巢製造雄性素	黃體素+ 雌激素	多毛症 痤瘡 月經異常 子宮內膜增生
誘導排卵藥物	1.弱的雌激素與中度抗雄性素 2.刺激濾泡發育 3.改善胰島素抵抗	clomiphene citrate rFSH metformin	月經異常 無排卵不孕
胰島素增敏劑	1.減少肝臟製造葡萄糖 2.促進週邊組織攝入葡萄糖	metformin thiazolidinediones	胰島素抵抗 多毛症及痤瘡 月經異常及不孕
抗雄性素	1.5 $\alpha$ -還原酶 抑制劑 2.抑制雄性素和受器結合	cyproterone spironolactone	多毛症 痤瘡

分泌。無排卵與無月經的患者，排除懷孕的可能性後，可於任何時間點開始治療；而接受口服避孕藥治療的病患，可於月經後第3~7天，連續5天每天服用 clomiphene citrate 50mg。若治療失敗，可再調整劑量至每天 100~200 mg。治療前一個月開始紀錄基礎體溫，若有升高的現象，應立即停止服藥，並確認是否懷孕。

(2) 垂腺性促素：若 clomiphene citrate 治療失敗，可嘗試基因合成之濾泡促素 ( recombinant FSH, rFSH )，可於月經後第3天開始給予皮下注射 150 IU rFSH，每天增加 75 IU 之 rFSH，連續施打 3~7 天。直到血中雌二醇 ( estradiol ) 的濃度開始上升，繼續注射維持劑量直到濾泡破裂，再肌肉注射 human chorionic gonadotrophin 10,000 IU。主要的併發症有 3 個：增加多胞懷孕的機會，卵巢過度刺激症候群和增加自發性的流產<sup>27</sup>。

## 月經過少或無月經

慢性不排卵時，卵巢無法形成黃體來製造黃體素，子宮內膜在雌激素的作用下持續生長，未能分化至分泌期以致無法定期剝落。待子宮內膜增厚至相當程度後會不規則剝落，臨床上可能出現無月經、月經不規則或不正常的出血。子宮內膜長期受雌激素的單向刺激，而無黃體素的制衡，發生子宮內膜增生甚至子宮內膜癌的機率也就升高<sup>28</sup>。多囊性卵巢症患者罹患子宮內膜癌的機率比正常婦女高，甚至可發生於年輕婦女，因此若患者一年以上無月經，任何年齡都應該考慮作子宮內膜切片檢查。有研究顯示<sup>25</sup>，多囊性卵巢症的婦女使用 medroxy-progesterone，可以抑制黃體促素的分泌以及降低雄性素的濃度，但不會促進排卵。循環性或混合型的口服避孕藥，在黃體素的作用下，會使子宮內膜規則剝落造成月經，可以抑制子宮內膜不當增生。若患者不打算懷孕，可做為治療多囊性卵巢症的優先選擇。

## 胰島素阻抗與代謝症候群

代謝症候群是合併表現腹部肥胖、高血壓、胰島素阻抗或葡萄糖失耐和致粥瘤性的高血脂症。行政院衛生署健康局於 2004 年召集相關學會與專家代表，參考當時國外的診斷標準與國內研究

資料，制定本國代謝症候群的診斷標準，並於 2006 年再修訂新的判定標準。以下 1 至 5 項中必須包含 3 項或 3 項以上，即可診斷代謝症候群：(1) 腹部肥胖：腰圍男性  $\geq 90$  公分，女性  $\geq 80$  公分；(2) 血壓偏高：收縮壓  $\geq 130$  mmHg 或舒張壓  $\geq 85$  mmHg；(3) 空腹血糖偏高：空腹血糖值  $\geq 100$  mg/dL；(4) 三酸甘油酯偏高：TG  $\geq 150$  mg/dL；(5) 高密度脂蛋白膽固醇偏低：HDL 男性  $< 40$  mg/dL，女性  $< 50$  mg/dL。

代謝性症候群的核心異常是胰島素阻抗。當胰島素阻抗發生後會導致下列情況<sup>29</sup>：(1) 血管內皮細胞功能異常，血管的擴張能力消失，減少血管彈性；(2) 增加血漿纖維蛋白溶酶活化抑制劑-1 ( plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1 ) 及纖維蛋白原 ( fibronogen )，而減少纖維素溶解 ( fibrinolysis ) 的功能，增加前血栓狀態與促進血液凝固；(3) 增加血管通透性，導致蛋白尿；(4) 升高 C-反應蛋白 ( C-reactive protein, CRP )、阻抗素 ( resistin )、腫瘤壞死因子- $\alpha$  ( tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  )、細胞間白素-6 ( interleukin-6, IL-6 )、血管收縮素原 ( angiotensinogen ) 及瘦素 ( leptin ) 等細胞素濃度，直接或間接造成體內慢性發炎反應。這些因子容易導致動脈粥狀硬化與心血管疾病。

多囊性卵巢症與代謝症候群有著共同的病態生理，若未能積極介入治療，將來進展成葡萄糖失耐或第 2 型糖尿病的機會持續增加，慢性發炎的結果也會增加罹患心血管疾病的機會。此外，也較容易罹患阻塞性睡眠窒息症 ( obstructive sleep apnea ) 和憂鬱症等。胰島素增敏劑的使用<sup>30,31,32</sup>，能夠改善胰島素敏感度而降低血中胰島素濃度，因此可以改善雄性素過多現象。

Metformin 為 biguanide 類藥物，是最早研發的胰島素增敏劑之一。Metformin 主要作用的地方在肝臟，其機制是降低肝臟葡萄糖新生 ( hepatic gluconeogenesis )，減少肝臟葡萄糖的製造 ( hepatic glucose production )。也會促進週邊組織對葡萄糖的吸收，以改善胰島素敏感度，進而降低血糖及血中胰島素濃度。此外，metformin 或會抑制食慾，減少熱量的攝取，輕微減重。學者研究分析發現<sup>30</sup>，多囊性卵巢症患者使用 met-

formin 可降低胰島素濃度，減低雄性素濃度 21%，減少低密度脂蛋白膽固醇，而增加高密度脂蛋白膽固醇。50% 的患者會改善月經週期的規律性，合併使用 metformin 和 clomiphene，其誘發排卵的效果比單獨使用 clomiphene 為佳。

Thiazolidinediones (TZD) 目前市面上有 rosiglitazone (avandia) 和 pioglitazone (actos) 兩種。透過活化許多組織中的過氧化體增殖劑活化受器  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR- $\gamma$ )，會改善週邊組織對胰島素的敏感度，並減少肝臟製造葡萄糖，也可以改善血脂異常。多囊性卵巢症患者服用 TZD 類藥物可以改善胰島素敏感度、改善胰島  $\beta$  細胞的功能、降低 PAI-1 濃度、增加性激素結合球蛋白的合成以及改善雄性素過多<sup>31,32</sup>。和 metformin 不同的是，TZD 可導致增重、脂肪量增加及體液滯留等。孕婦服用的安全性仍未確定，目前仍不建議使用在孕婦上。

體抑素類似物 (somatostatin analogs)，是具潛力的胰島素增敏劑新藥。體抑素是由下視丘所分泌的荷爾蒙，一個含有 14 個胺基酸的胜肽，會抑制生長激素、胰島素、昇糖激素和胃泌素等荷爾蒙的分泌，也會減緩黃體促素對性釋素的刺激反應<sup>32</sup>。但體抑素在體內的半衰期只有三分鐘，因此無法應用在臨床上。Octreotide 是第一個研發出來的體抑素類似物，半衰期較長可達 80-110 分鐘，需每天注射 3 次。研究顯示<sup>33</sup>，經 7 天投予 octreotide 後發現，可以改善性釋素的分泌型態，可以降低黃體促素、IGF-1 及雄性素的濃度，也可以增加排卵機會。Octreotide-LAR 是長效的體抑素類似物<sup>32</sup>，半衰期更長，可以每四星期肌肉注射一次。注射 octreotide-LAR 治療後會增加 IGFBP-1 的濃度，而降低生長激素、黃體促素、IGF-1 及雄性素的濃度。臨床上發現，可以改善胰島素敏感度、多毛症以及不排卵。

美國糖尿病學會認定多囊性卵巢症是第 2 型糖尿病的危險因子，患者應該常規篩檢血糖。長期回溯性的研究顯示<sup>34</sup>，多囊性卵巢症患者經 20~30 年後，出現第 2 型糖尿病與冠狀動脈疾病的機率較高，因第 2 型糖尿病或心血管疾病所引起的死亡率也較高。許多的臨床研究證明<sup>13,29,31,32</sup>，透過飲食控制和規律運動等生活模式

的改變，經過適當減重約 5~10% 後，可以改善胰島素抵抗合併高胰島素血症的現象，亦有減少雄性素、改善多毛症、恢復正常月經和增加受孕率等好處。此外，對於代謝症候群組成項目如高血壓、高血糖和血脂異常也有益處，可以減少心血管疾病<sup>32</sup>。肥胖或併有活動量不足及不正常生活型態的患者，減重的好處更是明顯。

## 手術治療

早期以卵巢楔狀切除 (wedge resection) 來治療多囊性卵巢症，對月經異常及不孕的確有效，但可能造成嚴重骨盆腔沾黏，目前已經很少採用這種手術。腹腔鏡卵巢燒灼術 (laparoscopic ovarian diathermy)，可以減少骨盆腔的沾黏，也可以增加排卵率<sup>35</sup>。但手術治療後，經常無法改善其所併發的代謝異常，而且目前胰島素增敏劑和排卵藥物使用的效果不錯，所以目前手術治療的角色退居後線，為對藥物無反應者再考慮採用<sup>35</sup>，且以腹腔鏡卵巢燒灼術較為合適。

## 結論

多囊性卵巢症是育齡女性最常見的內分泌疾病之一。許多年輕患者常因月經異常、不孕症等問題就醫，臨床醫師除了詳細詢問病史與身體檢查外，應再評估激素狀態以排除其他內分泌疾病。多囊性卵巢症也常會併發代謝症候群，增加罹患心血管疾病的危險性。因此除了解決月經異常、不孕症等主訴問題外，還要評估患者同時併發有那些合併症並加以治療。多囊性卵巢症的核心異常是胰島素抵抗，因此治療首要就是改變生活形態，包括飲食控制、增加活動量與減重。近來發現胰島素增敏劑會改善胰島素敏感度，進而降低血中胰島素的濃度，可以治療許多此症的相關疾病，也可恢復部份生殖系統方面的功能。這一類的藥品未來能不能成為治療主流，還需要大規模前瞻性的研究證實。針對相對應的基因與相關環境因子之影響進行研究，找出雄性素過多與胰島素抵抗致病源頭與防範之道，則是未來的展望。

## 參考文獻

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral



- polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
2. Pasquali R, Patton L, Pagotto U, Gambineri A. Metabolic alterations and cardiovascular risk factors in the polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol* 2005; 57: 79-85.
  3. Patel SM, Nestler JE. Fertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 137-55.
  4. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-82.
  5. Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 127-34.
  6. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60 : 1-17.
  7. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-10.
  8. Dawber RP. Hirsuties. *J Gend Specif Med* 2002; 5: 34-42.
  9. David A. Ehrmann. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-36.
  10. Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Hennes MM. Insulin sensitivity and antiandrogenic therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1995; 44: 525-31.
  11. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 105-11
  12. Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1050-2.
  13. Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1050-2.
  14. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806.
  15. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
  16. Haisenleder DJ, Dalkin AC, Ortolano GA, Marshall JC, Shupnik MA. A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology* 1991; 128: 509-17.
  17. Marshall JC, Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 295-324.
  18. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloï JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 582-90.
  19. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1158-65.
  20. Nelson VL, Qin Kn KN, Rosenfield RL, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5925-33
  21. Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, Edwards CR. 5 alpha-reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1990; 335: 431-3.
  22. Rodin A, Thakkar H, Taylor N, Clayton R. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *N Engl J Med* 1994; 330: 460-5.
  23. Urbanek M, Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Dunaif A, Spielman RS. Searching for the polycystic ovary syndrome genes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1311-3.
  24. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-7.
  25. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 995-1007.
  26. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 587-94.
  27. Hamilton-Fairley D, Franks S. Common problems in induction of ovulation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1990; 4: 609-25.
  28. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 1810-2.
  29. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365: 1415-28.
  30. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1894-901.
  31. Patel SM, Nestler JE. Fertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 137-55.
  32. Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 763-75.
  33. Ciotta L, De Leo V, Galvani F, La Marca A, Cianci A. Endocrine and metabolic effects of octreotide, a somatostatin analogue, in lean PCOS patients with either hyperinsulinaemia or lean normoinsulinaemia. *Hum Reprod* 1999; 14: 2951-8.
  34. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibova J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 785-9.
  35. Pirwany I, Tulandi T. Laparoscopic treatment of polycystic ovaries: is it time to relinquish the procedure? *Fertil Steril* 2003; 80: 241-51.

# New Conception of Polycystic Ovary Syndrome

Chien-Liang Chen<sup>1,2</sup>, Chih-Tsueng He<sup>2</sup>, Guang-Chueng Chin<sup>2</sup>, and Tai-sheng Kuo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Internal Medicine, Zuoying Armed Forces General Hospital, Kaohsiung, Taiwan*

<sup>2</sup>*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan*

The clinical features of polycystic ovary syndrome (PCOS) include hirsutism, acne, amenorrhea, anovulatory infertility and recurrent miscarriages. The endocrine features include elevated androgens and luteinizing hormone levels. The metabolic aspects of this syndrome include hyperinsulinemia, obesity, lipid abnormalities and an increased risk for type 2 diabetes mellitus. In PCOS, hyperinsulinemic insulin resistance plays a pathogenic role, that augments androgen production. Diagnostic criteria for PCOS are hyperandrogenism and ovulatory dysfunction with the exclusion of specific disorders, such as hyperprolactinemia, nonclassic congenital adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, androgen-secreting neoplasm and acromegaly. Therapeutic considerations focus on the management of menstrual irregularities and hyperandrogenemia. Insulin sensitizer treatment has been associated with a reduction in serum androgen and insulin concentration, and with an improvement of ovulation and fertility. Lifestyle modification with weight reduction has proven beneficial and pharmacological therapy with insulin-sensitizing agents has potential benefit in the treatment of the comorbidities in women with PCOS. ( J Intern Med Taiwan 2007; 18: 78-87 )