

不排卵與多囊性卵巢

Anovulation and the Polycystic Ovary

前言

不排卵是一個非常常見的問題，並且可以有不同的臨床表現，包括：無月經、不正常月經，以及多毛症等問題。長期慢性不排卵所衍生的問題不外是**不孕**，以及增加**子宮內膜癌**甚至**乳癌**的機會。另外，新的研究更探討慢性不排卵與血中胰島素增加(hyperinsulinemia)的關係，進而探討血中高胰島素(hyper-insulinemia)及高男性素(hyperandrogenism) 對心血管疾病及糖尿病的影響。

不排卵的病理成因 Pathogenesis of Anovulation

- 一、**中樞性的問題**：**下視丘功能不良**是常見的原因，例如：壓力、憂慮、厭食症、以及體重的快速減少，都可以影響下視丘正常的**性腺激素釋放素的釋出**。另一常見的中樞性問題就是**泌乳素過高**(hyperprolactinemia)，其臨床表現可以從輕度的黃體不足、不排卵、甚至到完全的無月經情形。而 Polycystic ovaries 的病人則有較高頻率及幅度的性腺激素釋放素釋出，而造成不排卵的臨床表現。
- 二、**不正常的迴饋機轉**：E2 的值無法低到可以使 FSH 上升，使得最初的卵泡無法生長，常見情況如：**懷孕**、**甲狀腺**或**肝功能異常**使得 E2 無法被代謝、或有性腺外(腎上腺)的地方可合成 estrogen；或 E2 無法上升到足夠產生正迴饋的作用，使 LH surge 的反應無法發生，例如剛來初經或接近更年期的婦女。
- 三、**不適當局部卵巢的環境**：卵巢局部 *androgen* 的濃度會影響排卵
- 四、**體重過重**：體內脂肪可以將男性素轉化成動情素(peripheral aromatization)；降低體內 sex hormone-binding globulin (SHBG)，使得 free E2 及 free testosterone 上升；另外上升的 insulin 會使得卵巢 stroma 合成更多的 androgen。最終都會造成無法正常排卵。

多囊性卵巢 polycystic ovarian syndrome

前言

在西元 1935 年，Stein 及 Leventhal 發表一篇論文，描述有七位婦女(其中四位屬於肥胖體型)合併有**無月經**、**多毛症**、及**腫脹的多囊性卵巢**等症狀，

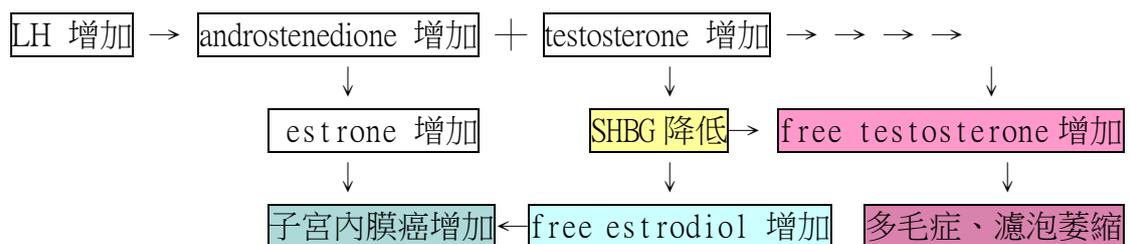
並且發表經由雙側卵巢的 wedge resection，七位婦女皆可恢復正常月經且有二位順利懷孕。因而，兩位學者以卵巢的卵鞘太厚，影響卵巢的正常排卵來解釋多囊性卵巢的現象。事實上，應該避免單用超音波多囊性卵巢的表現來診斷多囊性卵巢症候群，應該同時合併有血中胰島素抗性(insulin resistance)增加(或高胰島素血症 hyperinsulinemia)以及高男性素(hyperandrogenism)等問題才能診斷為多囊性卵巢症候群。超音波的多囊性卵巢只是一個長期無法正常排卵的一個表現，既然有許多原因可以造成慢性不排卵，很多情況也都可以形成多囊性卵巢的表徵。8 至 25%的正常婦女可以在超音波出現多囊性卵巢的表徵，甚至 14%服用口服避孕藥的婦女也有此一表現。

致病機轉

體內男性素濃度對濾泡的影響

(a critical role for the concentration of androgens in the ovarian follicle)

在早期的濾泡期，LH 刺激濾泡的膜細胞(theca cells)將膽固醇(cholesterol)或黃體素(progesterone)轉化成雄性素(androgens)，以便供應顆粒細胞(granulose cells)做為合成動情素(estrogens)的原料。過多的 LH 會刺激濾泡的膜細胞(theca cells)合成過多的雄性素(androgens)。當雄性素(androgens)在正常低濃度的情形時，會促進 FSH 所誘發的芳香環轉化酶 (FSH-induced aromatase) 的活性，使得動情素(estrogens)合成正常；反之，當體內雄性素(androgens)濃度太高，則顆粒細胞會將男性素經由 5α -reductase 轉化成 5α -androgens，而 5α -androgens 會抑制 FSH 所誘發的芳香環轉化酶 (FSH-induced aromatase)，結果動情素合成反而減少，導致濾泡也因而萎縮。



除此之外，卵巢並不會合成更多的動情素(estrogen)，但是由於經由周邊組織將 androstenedione 轉化成 estrone 的增加，以及 testosterone 上升造成的 sex hormone-binding globulin(SHBG)降低引起的 free estradiol 增加。使得體內的 free estradiol 及 estrone 上升並且共同迴饋抑制使 FSH 降低。

由於 FSH 在 PCOS 的病人只是被部分抑制，卵巢內的濾泡仍可繼續被刺激生長，只是無法達到完成成熟並排卵的地步。濾泡一般可存活數月之久，所以卵巢最終將因而形成十數顆的濾泡。

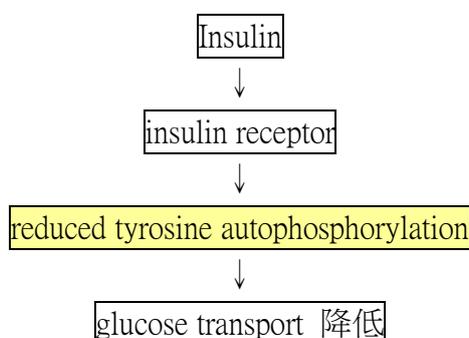
另外，濾泡內 sex hormone 的合成也與體內第一型類胰島素生長因子

(insulin-like growth factor-I, IGF-I)及第一型類胰島素生長因子結合蛋白(IGF-binding protein-I, IGFBP-I)有關，IGF-I 可以加強 theca cell 合成 androgen，而 IGFBP-I 則可抑制 IGF-I 的活性。肥胖會改變體內新陳代謝的狀態，使胰島素的抗性增加(insulin resistance)並且造成高胰島素血症(hyperinsulinemia)，並且導致 IGFBP-I 合成降低，IGF-I 上升使 androgen 合成增加並演變成 PCOS 的情形。

胰島素抗性(insulin resistance)、高胰島素血症(hyperinsulinemia)及高男性素症(hyperandrogenism)之間的關係

第一次注意到糖尿病與高男性素之間的關係，是由 1921 年 Archard 及 Thiers 發現一位禿頭的糖尿病婦女所開始。高男性素(hyperandrogenism)與胰島素抗性(insulin resistance) 也常在皮膚出現黑色棘皮 (acanthosis nigricans)的表現。黑色棘皮 (acanthosis nigricans)是一種灰褐色、棘皮狀的皮膚表現，多表現在頸部、腋下、腹骨溝的皮膚上，是胰島素抗性(insulin resistance)的一個臨床表徵。

所謂的胰島素抗性(insulin resistance)指的是在定量的 insulin 作用下，相對應有的 glucose 的反應降低。至於會引起胰島素抗性(insulin resistance)的可能機轉包括：周圍組織對胰島素產生抗性(*peripheral target tissue resistance*)、胰島素在肝臟的代謝降低(*decreased hepatic clearance*)、或是胰臟合成胰島素的敏感性增加(*increased pancreatic sensitivity*)。目前用來檢測高胰島素血症(hyperinsulinemia)較準確的方法就是 *euglycemic clamp technique*。合併高胰島素血症(hyperinsulinemia)及高男性素症(hyperandrogenism)的情形可以是先天的(congenital)。” Type A syndrome” 是由 insulin receptor gene 發生突變所產生；” Type B syndrome” 則是因對 insulin receptor 產生 autoantibody 所引起。所以目前可以解釋 peripheral target tissue insulin resistance 的機轉就有三種：*insulin receptor 的數目減少*、*insulin binding 的作用減少*、及 *receptor 結合後的作用失敗(post receptor failures)*。目前研究認為多囊性卵巢的週邊組織胰島素抗性是來自於 post receptor kinase phosphorylation 的異常。

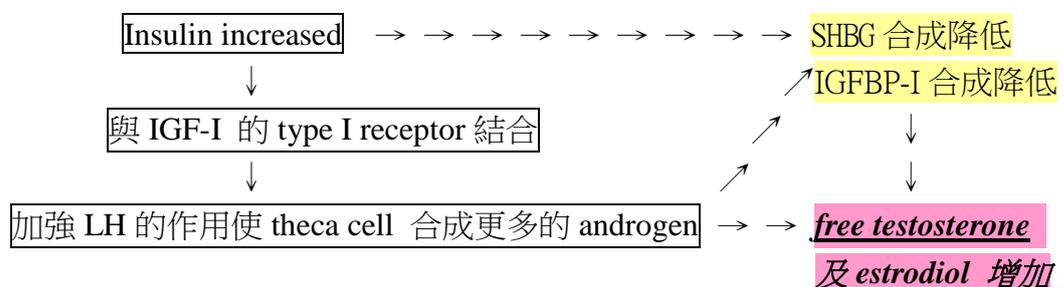


高胰島素血症(hyperinsulinemia)及高男性素症(hyperandrogenism)不是只發

生在 central obesity 的病人，瘦子也可發生。所以，有些人會將 hyperandrogenic 的 PCOS 病人區分為胖子型及瘦子型。

高胰島素血症(hyperinsulinemia)究竟是如何造成高男性素症(hyperandrogenism)的?

IGF-I 本身可以加強 theca cell 對 LH 的作用，合成更多的 androgen。當 insulin 濃度太高，insulin 就會與 IGF-I 的 type I receptor 結合，促進 theca cell 合成更多的 androgen。另外，由於過高的 insulin 也會抑制肝臟合成 sex hormone binding globulin(SHBG)以及 insulin-like growth factor binding protein-I (IGFBP-I)的合成，在所有的作用下終於造成最後的高男性素症(hyperandrogenism)。



所以，是否用來治療糖尿病的藥物也可用來治療高男性素症 (hyperandrogenism) ?

Metformin 可以增加 insulin 的敏感性，並且另有一主要的作用—可以抑制肝臟葡萄糖的再合成(gluconeogenesis)。所以，每天使用 metformin 500 mg 三次，可降低體內 insulin 的量、LH 的值、free testosterone 的濃度。更有一部分的病人可因而順利自然排卵並懷孕。也有人認為 metformin 的作用主要是來自其降低體重的影響。不論是胖的或是瘦的，只要是合併有高胰島素血症(hyperinsulinemia)，metformine 都可以有作用。只是，並非每一位病人都可以對 metformin 有良好的反應，必須經過慎重的評估選擇。

長期的慢性不排卵究竟會帶來什麼影響?

1. 不孕
2. 月經異常，包括無月經到功能異常的不正常子宮出血
3. 男性化，包括多毛症(hirsutism)、禿頭及青春痘的產生
4. 增加子宮內膜癌(X3 倍)甚至乳癌(X3-4 倍)的機會
5. 增加心血管疾病的危險
6. 增加糖尿病的發生機率

治療的原則與目的

治療的方式是依病人的需要不同而給予不同的治療。

1. 如果有不孕的問題，則可以給予誘導排卵(medical induction of ovulation)
2. 如果只有月經異常而無多毛症的問題，則可以每月給予 10 天的黃體素，可以有效預防子宮內膜增生或子宮內膜癌的發生。若同時有避孕的需要，低劑量的口服避孕藥也是很好的選擇。
3. 服用低劑量口服避孕藥較週期性使用黃體素更能帶來另一好處，就是**血脂肪 lipid profile 的情形也可因而改善**。在被 androgenized 的多囊性卵巢症候群的婦女，其 lipid profile 會表現出較高的血膽固醇(cholesterol)、較高的三酸甘油酯(triglycerides)、較高的 LDL-cholesterol 比值及較低的 HDL-cholesterol 等的血脂肪表現，並因而增加心血管疾病的機會。服用低劑量口服避孕藥因為可以抑制男性素的合成，也因而改善了血液中的血脂肪表現。
4. 對這些婦女治療的最佳方法應該是**體重的控制(weight loss)**。體重控制的目標最好是在 BMI<27，如此可以達到正常排卵、正常月經並且減少胰島素抗性的問題。
5. 至於目前常用來治療多囊性卵巢的藥物 metformin 仍舊需要更多的研究來探討作用機轉。Metformin 對於本身就有內科疾病的病人，如：敗血症、腎功能不全或心臟衰竭，有時會造成 lactic acidosis(乳酸中毒)，必須小心使用。
6. 總而言之，治療的目的如下：
 - 甲、減少體內男性素的量
 - 乙、預防子宮內膜產生病變
 - 丙、提供正確的生活方式以維持正常的體重
 - 丁、降低體內的高胰島素血症，以預防心血管疾病及糖尿病的發生
 - 戊、誘發排卵以治療不孕問題

那些多囊性卵巢的病人應接受高胰島素血症的檢查及追蹤?

1. 家族史有糖尿病者
2. 有 **central obesity** 者。目前認為腰圍值比腰臀比值更容易操作且更準確。一般認為如果腰圍大於 100 公分，則發生新陳代謝異常的機會增加，應接受是否有高胰島素血症的檢測。
3. 合併高男性素症者

目前認為在正常的葡萄糖耐受性反應下，正常的 fasting insulin 應該是在 10 – 20 U/ml 之間。另外也可測量 fasting glucose 與 insulin 的比值，如果比值小於 4.5 則也診斷有胰島素抗性(insulin resistance)。

在臨床上，則建議所有慢性不排卵且合併有**高男性素表現**的病人都應該接受

胰島素抗性(insulin resistance)及葡萄糖耐受性(glucosetolerance)的檢查：

- 可先檢查 fasting 的 glucose/insulin 比值
- 做 75 公克的葡萄糖試驗，依兩小時後的血糖值區分如下：

normal	<140 mg/dL
impaired	140 – 199 mg/dL
NIDDM	>200 mg/Dl

至於病人應該多久追蹤一次，建議如果一直有肥胖的表現，應該至少一年追蹤一次。

結論

在以前我們已經可以有效地治療多囊性卵巢症候群病人的一些特殊問題，例如：不孕、異常月經、以及多毛症等問題。而今日，更經由預防保健醫學的進步，雖然仍暫時無法改變本身慢性不排卵的情況，卻可以降低其對整體健康所帶來的傷害，也是我們應該努力的目標。