

cell immunity by perinatal exposure to glucocorticoids [J]. *Cell*, 2020, 180(5):847-861, e15.

[14] Eleanor JW, Serena B, Silvia F, et al. Placental inflammation leads to abnormal embryonic heart development [J]. *Circulation*, 2023, 147: 956-972.

[15] Cao N, Lan C, Chen CY, et al. Prenatal lipopolysaccharides exposure induces transgenerational inheritance of hypertension [J]. *Circulation*, 2022, 146: 1082-1095.

(收稿日期:2023-11-13)

文章编号:1003-6946(2024)01-0017-03

多囊卵巢综合征对胎儿及出生后子代生长发育的影响

杨宸, 俎若雯, 郑威, 管一春

(郑州大学第三附属医院生殖医学科, 河南 郑州 450052)

中图分类号:R714.7

文献标志码:B

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种遗传和环境因素相互作用, 以高雄激素血症、胰岛素抵抗及高胰岛素血症为主要病理生理特征, 育龄期女性高发的生殖内分泌代谢性疾病, 其患病率约为 10% ~ 13%^[1]。PCOS 贯穿女性青春期至绝经后期的整个过程, 导致患者不孕、代谢异常及心理障碍。近年, 国内外多项研究发现, PCOS 患者固有的高雄激素血症和糖脂代谢紊乱, 及其并发的全身性炎症和氧化应激状态, 可能通过影响卵子及胚胎质量、子宫内膜蜕膜化、早期胎盘发育及血管生成等, 对胚胎着床、胎儿及出生后子代各系统的生长发育产生不良影响^[2], 具体机制仍待进一步研究。

1 多囊卵巢综合征对卵子及胚胎质量的影响

多篇前瞻性和回顾性队列研究发现, PCOS 患者采用体外受精/卵胞浆内单精子显微注射方式助孕, 虽然获卵较多, 但其卵子成熟度、受精率、优质胚胎率和囊胚形成率均低于非 PCOS 患者。PCOS 小鼠的卵母细胞脂质含量高, 卵周间隙碎片增加, 卵母细胞线粒体脱氧核糖核酸拷贝数和三磷酸腺苷含量减少, 卵泡闭锁增加^[3]。有研究发现 PCOS 患者血清和卵泡液中氧化应激与抗氧化应激水平失衡, 可能造成卵子的氧化应激损伤。此外, PCOS 患者卵泡液中总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、同型半胱氨酸和花生四烯酸水平升高, 均可影响其卵子质量及后续胚胎发

育^[4-5]。目前针对 PCOS 患者的卵子和胚胎质量的相关研究仍较少, 具体机制尚未完全阐明, 仍需进一步研究揭示。

2 多囊卵巢综合征对胎儿生长发育的影响

PCOS 患者妊娠期的内分泌代谢异常, 影响胎盘发育, 导致胎盘慢性炎症、胎盘血管血栓形成、胎盘绒毛发育不成熟、胎盘不规则等形态学改变, 引发子痫前期、妊娠期糖尿病 (GDM)、胎儿生长受限 (FGR)、胎盘早剥、早产等不良妊娠结局。研究发现, PCOS 患者血清高胰岛素血症可抑制肝脏胰岛素生长因子结合蛋白, 使游离的胰岛素样生长因子 1 分泌增多, 进一步加剧胰岛素抵抗。此外, 宫内高雄激素环境会影响其对胰岛素样生长因子的利用, 降低胎盘运输营养的功能, 导致 FGR, 甚至引起其女性子代卵巢发生多囊样改变或功能低下^[6]。

研究通过全基因组关联分析, 发现某些基因表达异常与 PCOS 发病密切相关, 如促黄体生成素/绒毛膜促性腺激素受体基因、卵泡刺激素受体基因、胰岛素受体基因等, 可通过影响母体雄激素的生成、改变胎儿对宫内高雄激素水平的反应、增加胎盘发育异常及妊娠并发症的发生风险等方式, 使胎儿具有 PCOS 遗传易感性。动物研究发现, 将啮齿类动物或恒河猴暴露于子宫的高雄激素环境中, PCOS 母体促黄体生成素/绒毛膜促性腺激素受体基因的去甲基化可能会导致该基因过度表达, 通过胎盘导致胎儿雄激素及脂肪生成过多。

综上, PCOS 患者因生殖内分泌及糖脂代谢功能紊乱, 基因表达异常等对胎儿生长发育及胎盘发育均产生不利影响。

3 多囊卵巢综合征对出生后子代生长发育的影响

3.1 PCOS 对出生后子代代谢功能的影响 PCOS 患者妊娠期罹患各种妊娠期并发症的风险显著增加, 如 GDM、子痫前期等, 均可影响其子代出生后的代谢功能。研究发现, PCOS 患者子代出生后空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数、胰岛 β 细胞功能指数均高于非 PCOS 女性子代, 提示 PCOS 子代出生后更容易罹患胰岛素抵抗甚至糖尿病。PCOS 患者的女性子代在青春期和成年期更易出现 PCOS 相关临床症状, 如月经紊乱、肥胖、多毛、痤疮、黑棘皮征等, 超声提示卵巢体积增大。PCOS 患者的男性子代在青春期和成年期发生肥胖、2 型糖尿病、心血管疾病 (CVD) 和遗传性脱发等疾病的风险也显著增高。由于胎儿发育早期对类固醇激素 (特别是雄激素) 敏感性增加, PCOS 患者子代在胎儿期暴露于宫内高雄激素水平可导致胎儿发育过程中代谢健康受损, 但相关的机制仍待进一步研究。

基金项目:国家重点研发计划“生育健康及妇女儿童健康保障”重点专项 (编号:2021YFC2700602); 河南省中青年卫生健康科技创新领军人才培养项目 (编号:YXKC2021020); 国家卫生健康委自然科学基金河南省医学科技攻关计划省部共建项目 (编号:SBGJ202102180)

通讯作者:管一春, E-mail: lisamayuan@163.com

PCOS 患者子代肥胖风险增加。最近芬兰的一项队列研究^[7]发现母亲罹患 PCOS 与出生后子代较高的肥胖发生率相关,其子代中 9 岁以下肥胖的风险比增加至 1.58, 10 ~ 16 岁风险比为 1.37, 17 ~ 22 岁 PCOS 患者子代罹患糖尿病风险增加,尤其是 1 型糖尿病。此外,PCOS 子代的跨代传递效应被逐渐揭示,研究发现,PCOS 小鼠的肥胖、高雄激素血症等代谢异常表型可传递至其子三代。

临床研究发现,PCOS 患者妊娠期口服二甲双胍可减少其胎盘滋养层细胞的炎性细胞因子分泌,增加胎儿血中性激素结合球蛋白(SHBG)的浓度,这可能会改善 PCOS 患者妊娠期代谢异常,减少 PCOS 患者 GDM、FGR、早产和流产的发生率,但并不降低大于胎龄儿和巨大儿的发生风险,甚至会增加子代出生后超重或肥胖、高血压及糖尿病的发病。同样,动物研究发现,PCOS 孕鼠接受二甲双胍治疗后,其子代体质量增长更快,空腹血糖更高。综上,二甲双胍是否会改善 PCOS 患者的母儿结局仍存在争议,但对于无法通过饮食控制血糖和胰岛素异常分泌的 PCOS 患者,适时应用二甲双胍仍是值得考虑和深入研究的。

3.2 PCOS 对出生后子代神经精神系统的影响 国内外最新研究发现,PCOS 可增加子代神经精神疾病的发生风险,包括注意缺陷多动障碍(ADHD)、孤独症谱系障碍(ASD)和抽动障碍(TD)或慢性抽动障碍(CTD)等。

PCOS 患者子代 ADHD 和 ASD 患病率较高^[9],且多见于男性子代,这可能与 PCOS 母体内高雄激素环境相关。正常女性妊娠期胎盘中的芳香化酶会将睾酮转化为雌酮和雌二醇,然而 PCOS 患者的胎盘功能异常,抑制芳香化酶活性,甚至分泌更多的雄激素使得胎儿暴露于高雄激素环境中,这种不良环境和相关炎症细胞因子可能通过影响胎儿大脑神经的树突形态、神经密度、突触功能等,增加其 ASD、ADHD、TD 或 CTD 的患病风险。同样,研究发现大鼠出生后第一周给予注射丙酸睾酮干预会使新生雄性大鼠出现 ADHD 样行为。然而,也有部分研究认为,母亲 PCOS 与女性子代患 ADHD、ASD 关联性更强,孕前过高的体质量指数(BMI)是子代发生 ASD 的独立危险因素。肥胖是 PCOS 患者的主要临床表现之一,并与其糖脂代谢紊乱密切相关,高胰岛素血症可能增加细胞色素 P450 酶活性并导致高雄激素血症,高雄激素血症又会导致 PCOS 患者肥胖,而肥胖反过来又会加剧 PCOS 患者的激素和代谢紊乱,包括血 SHBG 减少,总睾酮和游离睾酮水平增加,这也会进一步影响胎盘功能从而导致其子代患神经精神相关疾病的风险更高。考虑到 BMI 对子代神经精神相关疾病发生风险的影响,

有研究在调整母亲 BMI 后,发现 PCOS 仍会增加子代 ASD 的发生风险,但鉴于 PCOS 患者肥胖和高雄激素血症之间的双向影响关系,因此对调整后的结果也应谨慎解释,也可能是 PCOS 和肥胖共有的遗传因素与子代患 ASD 的风险相关。

此外,部分 PCOS 患者因月经紊乱、不孕症、多毛等临床表现,辅助生殖助孕治疗,不良围产期结局发生高风险和配偶关系不良等身体、心理、社会因素,患焦虑症、抑郁症、睡眠障碍和成人 ADHD 的风险增加,同样会增加其子代患 ADHD、ASD、TD 或 CTD 的风险增加。啮齿类动物模型中,母体 PCOS 与子代焦虑样行为增多及社交障碍相关,杏仁核中肾上腺素能 α 受体和下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素上调,而应用氟他胺(雄激素受体阻断剂)和他莫昔芬(选择性雌激素受体调节剂)可以逆转子代这种不良行为,推测 PCOS 子代大脑杏仁核和海马体中与情绪调节和应激反应有关的雄激素受体、5-羟色胺受体以及 γ -氨基丁酸受体表达异常可能与焦虑样行为有关。

目前关于 PCOS 与子代 TD 或 CTD 关联的研究仍较少,PCOS 可能会增加子代 TD 或 CTD 的发病风险,但相关机制尚不明确。

3.3 PCOS 对出生后子代心血管系统的影响 PCOS 患者整个孕期和哺乳期都保持着较高的血清睾酮水平,并伴随肥胖、胰岛素抵抗、代谢异常、交感神经过度激活、不良生活方式、高脂高糖饮食等,使得其罹患 CVD 的风险较正常女性更高,并可能对子代的心血管系统产生负面影响。通常认为,母体高雄激素血症和排卵障碍是子代异常出生体质量的关键因素,也是子代远期患 CVD 和代谢性疾病的危险因素^[10]。值得一提的是,许多研究认为 PCOS 患者妊娠期接受二甲双胍治疗可以降低 GDM 和 FGR 的发生率,可能间接降低了子代 CVD 的风险。

PCOS 子代最早可能从儿童期就有更高的糖耐量受损和胰岛素抵抗的风险,而胰岛素抵抗常导致血管内皮功能障碍,有研究认为,PCOS 子代在儿童期就已经出现了细微的心血管功能或结构异常,如主动脉血压更高、左心室内径和颈动脉内中膜厚度更大,血清甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平增高,这可能导致 PCOS 子代远期发生高血压病、冠状动脉粥样硬化甚至心肌梗塞等 CVD 的风险进一步提高。此外,部分 PCOS 女性因不孕需辅助生殖技术(ART)助孕治疗,有研究认为 ART 子代血管内皮功能更差、血管僵硬度高,可能增加左心室结构重塑和功能障碍的风险,进而损害其心血管健康^[11]。然而,不管是基于美国国立卫生研究院 1990 年制定的 PCOS 诊断标准,还是目前广泛使用的 PCOS 诊断标准(2003 年鹿特丹标

准), 诊断为 PCOS 的患者子代仍较年轻, 目前的研究尚不能预测 PCOS 子代远期发生 CVD 的风险, 关于 PCOS 对出生后子代心血管系统影响的研究仍然缺乏。

4 小 结

近年来, PCOS 作为育龄期女性常见的生殖内分泌代谢性疾病, 围绕该疾病的相关研究不断深入, 其生殖内分泌及糖脂代谢异常对子代健康的影响也逐渐引起人们的重视。目前研究发现, PCOS 对卵子、胚胎质量、胎盘发育、胎儿生长发育均产生不同程度的影响, 并增加其子代出生后罹患代谢性疾病、神经精神疾病和 CVD 的风险, 但相关机制尚不明确, 仍待进一步探索研究, 以期找寻相应的治疗措施有效减少 PCOS 对子代的不利影响, 保障 PCOS 母婴健康。

参 考 文 献

- [1] Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2023, 189 (2): G43-G64.
- [2] Abruzzese GA, Silva AF, Velazquez ME, et al. Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome: effects in pregnancy and offspring development [J]. *WIREs Mech Dis*, 2022, 14 (5): e1558.
- [3] Chappell NR, Gibbons WE, Blesson CS. Pathology of hyperandrogenemia in the oocyte of polycystic ovary syndrome [J]. *Steroids*, 2022, 180: 108989.
- [4] Yu L, Liu M, Wang Z, et al. Correlation between steroid levels in follicular fluid and hormone synthesis related substances in its exosomes and embryo quality in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19 (1): 74.
- [5] 张琳, 张岭, 吴丽梅, 等. 多囊卵巢综合征患者氧化应激水平对卵子和胚胎质量的影响 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2023, 43 (7): 690-696.
- [6] Huang G, Aroner SA, Bay CP, et al. Sex-dependent associations of maternal androgen levels with offspring BMI and weight trajectory from birth to early childhood [J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44 (4): 851-863.
- [7] Chen X, Koivuaho E, Piltonen TT, et al. Association of maternal polycystic ovary syndrome or anovulatory infertility with obesity and diabetes in offspring: a population-based cohort study [J]. *Hum Reprod*, 2021, 36 (8): 2345-2357.
- [8] Risal S, Li C, Luo Q, et al. Transgenerational transmission of reproductive and metabolic dysfunction in the male progeny of polycystic ovary syndrome [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4 (5): 101035.
- [9] Maleki A, Bashirian S, Soltanian AR, et al. Association between polycystic ovary syndrome and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a Meta-analysis [J]. *Clin Exp Pediatr*, 2022, 65 (2): 85-89.
- [10] Shawky NM. Cardiovascular disease risk in offspring of polycystic ovary syndrome [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 977819.
- [11] 高淑哲, 高姗姗. 辅助生殖技术子代心血管健康及影响因素 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2023, 43 (9): 957-963.

(收稿日期: 2023-11-13)

文章编号: 1003-6946(2024)01-0019-03

早产孕妇的阴道代谢组学研究及展望

陈锐, 徐键

(浙江大学医学院附属第四医院妇产科, 浙江 金华 322000)

中图分类号: R714.21

文献标志码: B

早产是指妊娠不足 37 周分娩者, 是目前导致新生儿死亡的主要原因, 同时会显著增加患儿成年后发生慢性疾病的风险^[1], 如高血压、1 型或 2 型糖尿病和慢性肾脏疾病等。早产按病因可分为自发性早产和治疗性早产, 其中自发性早产约占 70%~80%, 包括胎膜完整早产和未足月胎膜早破早产 (PPROM), 胎膜完整的自发性早产是最常见的早产类型。目前关于早产的确切病因尚未明确, 其中 50% 可能与环境、心理、遗传、内分泌等多种因素有关, 其余仍可能为特异性, 与免疫炎症激活以及母体微生物等因素存在一定关联^[2]。因此, 如何高效准确地对早产进行早期预测并进行积极干预是目前的一大研究难题。

作为女性特有的微生态体系, 在正常情况下阴道微生态中各种因素相互制约、相互调节, 特别是妊娠期, 随着孕周改变, 阴道微生态也会随之发生变化。在阴道微生态研究体系中, 阴道代谢组学是继阴道菌群后的新兴热点研究之一, 利用相关代谢组学检测技术对子宫颈阴道分泌物进行分析, 从而获得某种状态下的代谢物谱特征, 而子宫颈阴道分泌物采集方便且无创的特点使其逐渐成为代谢组学研究领域中重要的体液样本之一。本文就目前关于早产的阴道代谢组学研究进行归纳阐述。

1 阴道代谢组学检测常用技术

代谢组学主要检测的是机体受到外源性刺激或发生内源性病理生理变化后产生的代谢改变^[3]。质谱法 (MS) 是目前代谢组学研究应用最为广泛的方法之一, 具有灵敏度高、可重复性及功能多样性等优点, 它主要通过测定离子的质量电荷比 (m/z) 来分析分子及其碎片的质量以确定其身份, 可直接引入质谱仪, 也可以先采用分离方法: 液相色谱法 (LC-MS) 或气相色谱法 (GC-MS)。按待测物是否特定可分为非靶向代谢组学和靶向代谢组学, 其中非靶向代谢组学分析可从多途径对样品中代谢物进行广泛而详细的鉴定, 但也存在一定不足, 例如目前暂未明确所有代谢物类别; 而靶向代谢组学分析则可用于测定目标代谢物的精确浓度, 从而便于分析验证。同时, 利用成像质谱技术, 如解吸电喷雾质谱 (DESI)、纳米结构成像质谱

通讯作者: 徐键, E-mail: xuj@zju.edu.cn