

多囊卵巢综合征患者卵巢衰老的研究进展

施柳静 姚颖莎 朱小明

【摘要】 多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期妇女最常见的一种生殖内分泌代谢疾病,会对女性生殖、代谢及心理方面产生不利影响。PCOS患者存在卵巢衰老。卵巢衰老主要是指卵巢功能受遗传、环境、社会心理、生活方式等多种因素的影响逐渐衰退直至衰竭,最终表现为绝育乃至绝经的过程。本文就PCOS患者卵巢衰老的研究进展作一综述,内容包括卵巢衰老概述、PCOS患者卵巢衰老的病理生理改变、临床表现、可能的发生机制等。

【关键词】 多囊卵巢综合征;卵巢衰老;绝经

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期妇女最常见的内分泌和代谢紊乱疾病之一,常表现为月经稀发、闭经、多毛、肥胖及卵巢多囊样改变等。卵巢衰老主要是指卵巢功能受遗传、环境、社会心理、生活方式等多种因素的影响逐渐衰退直至衰竭,最终表现为绝育乃至绝经的过程^[1]。研究表明,PCOS是育龄期女性无排卵性不孕最常见的病因,提示较早出现卵巢功能障碍^[2]。也有研究表明,PCOS患者绝经年龄较正常女性晚,生育期较长,提示卵巢功能衰退延迟^[3]。关于PCOS患者的卵巢衰老,目前观点尚不统一。因此,本文就PCOS患者卵巢衰老的研究进展作一综述。

1 卵巢衰老概述

在既定范围内与年龄相符的功能性卵巢储备下降称为生理性卵巢衰老。与年龄不符的卵巢功能减退,为病理性卵巢衰老。病理性卵巢衰老的情况有早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)、卵巢早衰、卵巢储备功能减退。卵巢衰老主要临床表现包括以下几点。(1)生殖功能减退:女性生育力在35岁之后开始出现明显下降。主要表现为妊娠率降低,流产率升高,生育间隔时间延长。同时伴随着生育质量的下降,表现为子代非整倍体异常发生率上升。(2)

激素内分泌改变:卵巢衰老过程中,雌二醇水平会出现先升高,到绝经过渡期晚期开始下降,绝经后6~10年降至最低水平。雄激素也会随着年龄的增长而下降,但是下降程度不如雌激素明显。血清抗缪勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH)水平在24.5岁达到峰值,之后随着年龄的增长逐渐下降,在绝经前5年血液中AMH几乎无法测出^[4]。而基础促卵泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH)则随着年龄的增长逐渐升高,可用来判断卵巢功能是否衰退。(3)月经异常:正常女性从生育早期不规律月经周期到生育峰期规律月经周期最后到围绝经期的月经不规则直至绝经,提示卵巢生殖功能从出现到成熟最后到衰败^[5]。(4)绝经期并发症:绝经后由于卵巢功能的完全衰竭,不足以维护女性的第二性征,生殖器官如卵巢、子宫及阴道等部位逐渐萎缩,导致容易发生感染,如老年性阴道炎。同时绝经后雌激素水平的明显下降会引起其他多系统的功能紊乱,如血管舒缩症状、泌尿生殖系统、心血管系统、骨骼系统甚至神经系统相关症状,严重时影响女性生活质量。

2 PCOS患者的卵巢衰老

2.1 PCOS患者生殖功能改变 PCOS作为育龄期女性最常见的无排卵性不孕的原因之一,大部分PCOS患者需要通过辅助生殖技术来助孕。为了探究PCOS对女性生育力、妊娠和新生儿结局的影响,Rees等^[6]选择9 068例15~44岁PCOS患者,分为实验组和对照组,比较两组流产、子痫前期、妊娠期糖尿病、早产率及分娩方式和新生儿结局差异并计算PCOS诊断前后的标

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2023.45.5.2022-2584

作者单位:310006 杭州,浙江大学医学院附属妇产科医院

通信作者:朱小明, E-mail:ntzhuxm@zju.edu.cn

准化生育率。结果显示 PCOS 与较低的生育率、不良妊娠和新生儿结局有一定的关系,特别是在年轻患者中,这个现象更为明显;而早期诊断的 PCOS 患者有着更高的标准化生育率,提示 PCOS 患者可能较早出现卵巢功能障碍,而早期诊断 PCOS 可以提高该人群的生育力。而在另一项研究中发现,在所选取的 PCOS 和非 PCOS 人群中,PCOS 组实现首次分娩时间为 13.5 年,显著长于非 PCOS 组的 12.9 年($P < 0.05$)。而自然妊娠或辅助生殖技术助孕条件下,PCOS 患者累计分娩率可以达到与单纯输卵管性不孕患者的同等水平(80.2% 比 78.2%)。对 PCOS 患者进行生育力的影响因素分析显示,25 岁后诊断为 PCOS 的患者生育力低于 25 岁前诊断的女性,这表明 PCOS 早期诊断有助于改善患者的生育力^[7]。PCOS 患者妊娠率低,早期流产率高,这提示卵母细胞和胚胎质量可能较差。Li 等^[8]收集了 328 例早期流产女性(年龄均 < 35 岁)胚胎或胎儿(其中 PCOS 组 119 例,非 PCOS 组 209 例)绒毛进行基因检测,结果显示 PCOS 是胚胎或胎儿染色体异常的独立危险因素。但也有研究指出 PCOS 患者发生胚胎染色体异常的风险没有增加。除染色体异常外的其他因素可能是导致 PCOS 高反应患者妊娠率显著降低的原因^[9]。关于 PCOS 与胚胎染色体异常之间的关系目前尚无准确定论。而对于老年 PCOS 患者生殖功能的研究,在比较 500 例 PCOS 患者和 500 例输卵管性不孕患者第一次体外受精治疗后获卵数和活产率时发现,输卵管因素不孕妇女在 22~41 岁辅助生殖技术下获卵数和活产率随着年龄的增加而显著下降,但 PCOS 患者获卵数和活产率却保持在一个稳定水平,这表明老年 PCOS 患者与输卵管性不孕患者在辅助生殖技术应用下可能有着更持久的生育力^[10]。此外,也有研究表明,老年 PCOS 患者对体外受精及胞质内精子注射有着更高的反应性,2 年内有更高的累积活产率^[11]。

2.2 PCOS 患者激素内分泌水平与卵巢储备变化 多数研究结果显示,PCOS 患者有着更好的基础卵巢储备功能。早在 2009 年, Hudecova 等^[12]在研究 PCOS 患者长期生殖结局和卵巢储备功能情况时就发现,PCOS 患者较正常女性卵巢体积和窦卵泡计数更多,FSH 水平更低。此外,有研究发现 PCOS 患者相对于正常对照者有着更高水平的 AMH,更低水平的 FSH。而 POI 组患者则有着更高水平的 FSH,更低水平的 AMH。PCOS 和 POI 是完全不同的内分泌状态^[13]。但在一项关于 PCOS 患者卵巢储备标志物水平随年龄增长下降速度变化的研究中,发现 PCOS 患者卵巢衰老的特点

是 AMH 水平下降更快,卵巢体积下降更慢,提示该人群虽然有着更高的基础卵巢储备水平,但是卵巢衰老的速度可能更快^[14]。而对 20~25 岁 PCOS 患者进行长达 20 年的随访则发现,随访 10 年后,雄激素水平开始显著下降,并随着年龄的增长可以进一步下降,随访 20 年后卵巢体积开始出现明显缩小,但是随访过程中胰岛素水平及黄体生成素(luteinizing hormone, LH)/FSH 比值没有明显变化^[15]。关于绝经后 PCOS 患者的内分泌激素变化,有研究显示绝经后 PCOS 患者(72~91 岁)的雄激素水平进一步下降,但是仍存在高雄激素状态,但特别的是她们的 FSH 在绝经后没有显著变化,仍处于较低水平^[16]。

综上所述,PCOS 患者有着更高的卵巢储备是大多数学者所认可的。但是关于这类人群卵巢储备随年龄增长过程中的变化规律,似乎并没有定论。因为 PCOS 患者由于高胰岛素刺激卵巢间质增生肥大,卵巢体积增大,下降速度慢并不能代表卵巢储备下降速度慢。而在绝经后 PCOS 患者中 FSH 水平低,可能提示其与正常人群之间存在 FSH 水平剩余差异,FSH 作为 PCOS 患者更年期的指标是不确定的,当使用正常女性的数据作为比较时,很难去解释,PCOS 患者卵巢储备与卵巢衰老评估之间存在挑战。

2.3 PCOS 患者月经周期变化及绝经期并发症 根据鹿特丹标准,排卵功能障碍导致的月经周期不规律是 PCOS 患者的关键症状。成年女性的月经周期正常范围在 21~35 d,平均 28 d。由于月经周期不规律和无排卵性月经周期也可以是青春期过渡的正常表现,所以很难区分青春期女性的月经周期紊乱是正常青春期过渡还是 PCOS 的早期表现^[17]。因此,对于青春期 PCOS 患者月经周期特点缺乏相关研究数据。而育龄期女性作为 PCOS 的高发人群,对其月经周期变化特点有较多的研究。一项探讨 PCOS 患者的表型随年龄增长变化特点的研究发现,PCOS 患者在随访过程中出现规律月经周期的人数增多,提示随着年龄的增长,女性月经紊乱情况得到一定改善^[18]。对于 PCOS 患者绝经年龄的研究,早在 2000 年, Wild 等^[19]就对 786 例 PCOS 患者进行长达 31 年的随访来探讨 PCOS 对女性的长期影响。研究发现 PCOS 患者绝经年龄和正常女性相比,无统计学差异。但有研究结果显示,PCOS 患者的绝经年龄比正常女性晚 2 年^[20]。此外,也有研究表明,PCOS 患者比正常女性绝经时间晚 4 年左右^[21]。而女性绝经后有着更高的代谢综合征发生率,也就是女性绝经后中心型肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常、高血

压、心血管疾病和 2 型糖尿病的发生风险明显加大。绝经年龄的推迟应该是代谢综合征发生率的降低。但是关于 PCOS 患者代谢综合征的研究发现,对于育龄期 PCOS 患者,其代谢综合征的发生高于同年龄段正常女性,而随着绝经期的过渡,这个风险可以降低到与非 PCOS 患者相似,PCOS 患者长期的健康状况可能比想象中要好,这可能与这类人群绝经后仍处于较高的雄激素水平有关^[21]。

老年 PCOS 患者月经周期趋于规律及绝经年龄的推迟,似乎都在暗示着老年 PCOS 患者卵巢功能较年轻 PCOS 患者好转。然而 Elting 等^[23]研究结果显示,月经不规律的老年 PCOS 组有着更多的卵泡,在外源性 FSH 卵巢储备试验后有着更高水平的抑制素 B 增量。卵巢衰老导致的卵泡队列减小是老年 PCOS 患者月经周期规律的主要原因。所以对于 PCOS 患者来说,在衰老过程中,从不规律月经周期转变为规律月经周期也可能是卵巢衰老的早期表现,需要及时重视和评估。而 PCOS 患者育龄期就可以出现代谢综合征则提示绝经并发症的出现时间可能早于绝经前,这为需要提前对 PCOS 患者进行代谢干预提供了依据。

2.4 PCOS 与 POI PCOS 患者和 POI 患者有着相似的症状,如月经稀发、闭经和不孕。有研究者对随机抽样人群进行 PCOS 和非 PCOS 分组后进行长达 10 年的随访,发现非 PCOS 和 PCOS 患者中,发生 POI 的绝对风险都较低,但是 PCOS 组 POI 发生率较高(3.73%比 0.44%, $P < 0.05$)。此外,为了探究妊娠和代谢综合征对 PCOS 发生 POI 风险的影响,该研究还分析了有过妊娠史的、合并代谢综合征和进行过二甲双胍治疗的 PCOS 患者发生 POI 风险的差异,结果显示与未妊娠过的 PCOS 患者相比,有妊娠史的 PCOS 患者发生 POI 的风险降低,合并代谢综合征的 PCOS 患者发生 POI 的风险没有明显变化,而接受过二甲双胍治疗的 PCOS 患者发生 POI 的风险显著降低。PCOS 可能是 POI 发生的高危因素,而妊娠和二甲双胍治疗可能会降低 PCOS 患者发生 POI 的风险^[24]。

3 PCOS 患者卵巢衰老的可能发生机制

3.1 肥胖 肥胖会造成全身性和组织特异性慢性炎症和氧化应激,表现为不受调节的持续合成和分泌趋化因子和细胞因子。当细胞因子和脂肪因子被释放到循环中时,它们会在包括卵巢在内的其他组织中引发炎症反应^[25]。一系列动物实验结果表明,肥胖可以使促炎症细胞因子水平升高以及卵巢巨噬细胞浸润

增加^[26],促炎症细胞因子的表达和信号增加^[27-28],卵巢纤维化发生率增加。同时,肥胖也被发现可以改变卵泡的生长发育过程,促进更多的卵泡向窦卵泡时期发育,原始卵泡池被消耗,闭锁卵泡数目增加^[23-26]。Gonzalez 等^[29]进行临床试验发现,在单纯肥胖女性和肥胖合并 PCOS 患者中均出现脂质诱导的血浆脂(lipopoly-saccharide, LPS)和 TNF- α 水平升高,以及单核细胞来源的 Toll 样受体-4 和细胞因子信号转导抑制因子-3 基因表达增加的现象。但是患有 PCOS 的肥胖女性的血浆 LPS 和 Toll 样受体-4 蛋白含量反应更高。这提示 PCOS 加重了肥胖相关性的卵巢炎症和氧化应激。

3.2 胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是机体为了维持血糖的稳定而代偿性胰岛素分泌增多来促进葡萄糖吸收和利用的一种代谢状态,本质上是对胰岛素的敏感性降低,所以通常伴随着高胰岛素血症。许多研究一致表明了胰岛素抵抗与 PCOS 之间的关系,可能的机制有以下几点。(1)胰岛素抵抗影响卵巢类固醇激素的产生,进而影响卵泡生长;(2)胰岛素可以增强卵巢和肾上腺雄激素的分泌,雄激素水平升高阻碍卵泡的发育并使得卵泡在成熟前闭锁,造成持续无排卵状态^[30];(3)体内胰岛素水平升高可能会造成糖代谢通路的缺陷,影响卵泡中葡萄糖转运蛋白的表达,进而影响卵泡质量^[31]。

3.3 高雄激素血症 雄激素对卵泡发育有双重影响,低剂量的雄激素可以促进卵泡的启动募集使得更多卵泡从储备池进入生长发育池,并作用于窦前卵泡和小窦卵泡上的雄激素受体促进卵泡膜间质细胞和颗粒细胞增生,减少卵泡的凋亡和闭锁。如果雄激素水平过高则会起相反的作用,过高的雄激素会抑制卵泡的选择性生长,诱导卵泡发生凋亡和闭锁,最终导致排卵功能障碍。高雄激素血症作为 PCOS 的一个重要临床特征,与 PCOS 病情严重程度成正相关^[32]。对于高雄激素血症对 PCOS 患者生殖功能的影响,有研究发现,高雄激素表型的 PCOS 患者相对于正常雄激素水平的 PCOS 患者有着更低的辅助生殖技术下累积活产率^[33]。此外,高雄激素表型 PCOS 患者妊娠并发症如妊娠期糖尿病、早产发生率增加^[34]。PCOS 患者雄激素水平随着年龄增长有所下降,但绝经后 PCOS 患者相对于正常同年龄段女性仍存在高雄激素水平状态^[35]。而绝经后高雄激素水平则被认为是糖尿病、冠心病、代谢综合征及肥胖发生的危险因素^[36]。

3.4 遗传因素 在 Saxena 等^[37]的研究中,比较了对照组正常女性和 PCOS 患者遗传风险评分显示,在 PCOS

患者中,与绝经年龄较晚相关的基因变异发生率高,而与绝经年龄较早相关的基因变异发生率低。这表明与绝经年龄晚有关的基因与PCOS的发生存在一定的关系,PCOS患者的生殖寿命可能更长。

4 小结与展望

关于PCOS患者卵巢衰老速度是加快还是延缓,目前尚无定论。但是可以知道的是PCOS患者相对正常女性有着更高的卵巢储备标志物水平,这可能与PCOS患者窦卵泡数量较多有关。在年轻PCOS患者中,高水平的卵巢储备标志物并没有转化为高水平的自然妊娠率和活产率,也就是说年轻PCOS患者卵巢储备是增加的,但是自然妊娠下生殖功能是下降的,卵巢储备与生殖功能存在分离现象。但是,PCOS患者通过辅助生殖技术助孕可以达到正常女性水平,说明不同于卵巢早衰女性的不可逆性卵巢功能障碍,她们的卵巢功能障碍是可逆的,可以治疗,而且越早诊断,治疗效果越好。此外,随着年龄的增长,老年PCOS患者较正常女性有着更持久的生育力,但具体持久的时间及生育质量还有待进一步的研究。所以当女性确定患有PCOS时,需要尽早寻求医疗帮助,进行长期随访管理,减少或缓解卵巢衰老过程中发生的并发症。

5 参考文献

- [1] 王世宣. 卵巢衰老的影响因素、临床评价及管理策略共识[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(11):823-827.
- [2] Roos N, Kieler H, Sahlin L, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study[J]. *BMJ*, 2011, 343:d6309. DOI:10.1136/bmj.d6309.
- [3] Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, et al. Changes in anti-Mullerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(9):2036-2042. DOI:10.1093/humrep/deh373.
- [4] Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, et al. A validated model of serum anti-mullerian hormone from conception to menopause[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e22024. DOI:10.1371/journal.pone.0022024.
- [5] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging[J]. *Climacteric*, 2012, 15(2):105-114. DOI:10.3109/13697137.2011.650656.
- [6] Rees DA, Jenkins-Jones S, Morgan CL. Contemporary reproductive outcomes for patients with polycystic ovary syndrome: a retrospective observational study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(4):1664-1672. DOI:10.1210/jc.2015-2682.
- [7] Persson S, Elenis E, Turkmen S, et al. Fecundity among women with polycystic ovary syndrome (PCOS)-a population-based study[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(10):2052-2060. DOI:10.1093/humrep/dez159.
- [8] Li Y, Wang L, Xu J, et al. Higher chromosomal aberration rate in miscarried conceptus from polycystic ovary syndrome women undergoing assisted reproductive treatment[J]. *Fertil Steril*, 2019, 111(5):936-943.e2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.01.026.
- [9] Weghofer A, Munne S, Chen S, et al. Lack of association between polycystic ovary syndrome and embryonic aneuploidy [J]. *Fertil Steril*, 2007, 88(4):900-905. DOI:10.1016/j.fertnstert.2006.12.018.
- [10] Mellembakken JR, Berga SL, Kilen J, et al. Sustained fertility from 22 to 41 years of age in women with polycystic ovarian syndrome[J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(9):2499-2504. DOI:10.1093/humrep/der214.
- [11] Mai Z, Liu M, Pan P, et al. Comparison of cumulative live birth rate between aged PCOS women and controls in IVF/ICSI cycles[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12(7243):33. DOI:10.3389/fendo.2021.724333.
- [12] Hudecova M, Holte J, Olovsson M, et al. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome: reproductive outcome and ovarian reserve[J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(5):1176-1183. DOI:10.1093/humrep/den482.
- [13] Evliyaoglu O, Imohl M, Weiskirchen R, et al. Age-specific reference values improve the diagnostic performance of AMH in polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(8):1291-1301. DOI:10.1515/ccim-2019-1059.
- [14] Ahmad AK, Kao CN, Quinn M, et al. Differential rate in decline in ovarian reserve markers in women with polycystic ovary syndrome compared with control subjects: results of a longitudinal study[J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(3):526-531. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.11.012.
- [15] Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119(2 Pt 1):263-269. DOI:10.1097/AOG.0b013e31823f7135.
- [16] Forslund M, Schmidt J, Brannstrom M, et al. Reproductive hormones and anthropometry: a follow-up of PCOS and controls from perimenopause to older than 80 years[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(2):421-430. DOI:10.1210/clinem/dgaa840.
- [17] Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: etiology, treatment, and genetics[J]. *Metabolism*, 2019, 92:108-120. DOI:10.1016/j.metabol.2018.11.002.
- [18] Jacewicz-Swiecka M, Wolczynski S, Kowalska I. The effect of ageing on clinical, hormonal and sonographic features associated with PCOS- A long-term follow-up study[J]. *J Clin*

- Med, 2021, 10(10):2101. DOI:10.3390/jcm10102101.
- [19] Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, et al. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study[J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2000, 3(2):101–105. DOI:10.1080/1464727002000198781.
- [20] Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Hedayati M, et al. Is polycystic ovary syndrome an exception for reproductive aging? [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(7):1775–1781. DOI:10.1093/hum-rep/deq088.
- [21] Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Schmidt J, et al. Higher menopausal age but no differences in parity in women with polycystic ovary syndrome compared with controls[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(3):320–326. DOI:10.1111/aogs.13489.
- [22] Meun C, Franco OH, Dhana K, et al. High Androgens in postmenopausal women and the risk for atherosclerosis and cardiovascular disease: the rotterdam study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(4):1622–1630. DOI:10.1210/jc.2017-02421.
- [23] Elting M. Aging women with polycystic ovary syndrome who achieve regular menstrual cycles have a smaller follicle cohort than those who continue to have irregular cycles[J]. *Fertility and Sterility*, 2003, 79(5):1154–1160. DOI:10.1016/s0015-0282(03)00152-3.
- [24] Jacewicz-Swiecka M, Kowalska I. Polycystic ovary syndrome and the risk of cardiometabolic complications in longitudinal studies[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, 34(8):e3054. DOI: 10.1002/dmrr.3054.
- [25] Snider AP, Wood JR. Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality[J]. *Reproduction*, 2019, 158(3): r79–r90. DOI:10.1530/rep-18-0583.
- [26] Skaznik-Wikiel ME, Swindle DC, Allshouse AA, et al. High-fat diet causes subfertility and compromised ovarian function independent of obesity in mice[J]. *Biol Reprod*, 2016, 94(5): 108. DOI:10.1095/biolreprod.115.137414.
- [27] Nteeba J, Ganesan S, Keating AF. Progressive obesity alters ovarian folliculogenesis with impacts on pro-inflammatory and steroidogenic signaling in female mice[J]. *Biol Reprod*, 2014, 91(4):86. DOI:10.1095/biolreprod.114.121343.
- [28] de Araujo JFP, Podratz PL, Sena GC, et al. The obesogen tributyltin induces abnormal ovarian adipogenesis in adult female rats[J]. *Toxicol Lett*, 2018, 295:99–114. DOI:10.1016/j.toxlet.2018.06.1068.
- [29] Gonzalez F, Considine RV, Abdelhadi OA, et al. Saturated fat ingestion promotes lipopolysaccharide-mediated inflammation and insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(3):934–946. DOI:10.1210/jc.2018-01143.
- [30] Jeanes YM, Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges[J]. *Nutr Res Rev*, 2017, 30(1):97–105. DOI:10.1017/S0954422416000287.
- [31] Kim E, Seok HH, Lee SY, et al. Correlation between expression of glucose transporters in granulosa cells and oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Endocrinol Metab(Seoul)*, 2014, 29(1):40. DOI:10.3803/EnM.2014.29.1.40.
- [32] Astapova O, Minor BMN, Hammes SR. Physiological and pathological androgen actions in the ovary[J]. *Endocrinology*, 2019, 160(5):1166–1174. DOI:10.1210/en.2019-00101.
- [33] De Vos M, Pareyn S, Drakopoulos P, et al. Cumulative live birth rates after IVF in patients with polycystic ovaries: phenotype matters[J]. *Reprod Biomed Online*, 2018, 37(2):163–171. DOI:10.1016/j.rbmo.2018.05.003.
- [34] de Wilde MA, Lamain-de Ruyter M, Veltman-Verhulst SM, et al. Increased rates of complications in singleton pregnancies of women previously diagnosed with polycystic ovary syndrome predominantly in the hyperandrogenic phenotype [J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(2):333–340. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.06.015.
- [35] Pinola P, Piltonen TT, Puurunen J, et al. Androgen profile through life in women with polycystic ovary syndrome: a nordic multicenter collaboration study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(9):3400–3407. DOI:10.1210/jc.2015-2123.
- [36] Rothman MS, Wierman ME. How should postmenopausal androgen excess be evaluated?[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75(2):160–164. DOI:10.1111/j.1365-2265.2011.04040.x.
- [37] Saxena R, Bjornes AC, Georgopoulos NA, et al. Gene variants associated with age at menopause are also associated with polycystic ovary syndrome, gonadotrophins and ovarian volume[J]. *Human Reproduction*, 2015, 30(7):1697–1703. DOI: 10.1093/humrep/dev110.

(收稿日期:2022-09-17)

(本文编辑:李媚)