

- 免疫疗法:绝处逢生的利剑[J]. 自然杂志,2016,38(3):228-231.
- [8] KOWOLIK C M, TOPP M S, GONZALEZ S, et al. CD28 costimulation provided through a CD19-specific chimeric antigen receptor enhances in vivo persistence and antitumor efficacy of adoptively transferred T cells[J]. Cancer Res, 2006, 66(22):10995-11004.
- [9] CARPENITO C, MILONE M C, HASSAN R A, et al. Control of large, established tumor xenografts with genetically retargeted human T cells containing CD28 and CD137 domains[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(9):3360-3365.
- [10] SAVOLDO B, RAMOS C A, LIU E, et al. CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients[J]. J Clin Invest, 2011, 121(5):1822-1826.
- [11] TILL B G, JENSEN M C, WANG J J, et al. CD20-specific adoptive immunotherapy for lymphoma using a chimeric antigen receptor with both CD28 and 4-1BB domains: pilot clinical trial results[J]. Blood, 2012, 119(17):3940-3950.
- [12] CHMIELEWSKI M, KOPECKY C, HOMBACH A A, et al. IL-12 release by engineered T cells expressing chimeric antigen receptors can effectively muster an antigen-independent macrophage response on tumor cells that have shut down tumor antigen expression[J]. Cancer Res, 2011, 71(17):5697-5706.
- [13] ZHAO Z, CONDOMINES M, VAN DER STEGEN S J, et al. Structural design of engineered costimulation determines tumor rejection kinetics and persistence of CAR T cells[J]. Cancer Cell, 2015, 28(4):415-428.
- [14] CHMIELEWSKI M, HOMBACH A A, ABKEN H. Of CARs and TRUCKs; chimeric antigen receptor(CAR) T cells engineered with an inducible cytokine to modulate the tumor stroma[J]. Immunol Rev, 2014, 257(1):83-90.
- [15] ADVANI A S. New immune strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukemia; antibodies and chimeric antigen receptors[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013, 2013(1):131-137.
- [16] ONEA A S, JAZIREHI A R. CD19 chimeric antigen receptor(CD19 CAR)-redirected adoptive T-cell immunotherapy for the treatment of relapsed or refractory B-cell non-hodgkin's Lymphomas[J]. Am J Cancer Res, 2016, 6(2):403-424.
- [17] KOCHENDERFER J N, WILSON W H, JANIK J E, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19[J]. Blood, 2010, 116(20):4099-4102.
- [18] KOCHENDERFER J N, DUDLEY M E, CARPENTER R O, et al. Donor-derived CD19-targeted T cells cause regression of malignancy persisting after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Blood, 2013, 122(25):4129-4139.
- [19] KOCHENDERFER J N, DUDLEY M E, KASSIM S H, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(6):540-549.
- [20] TURTLE C J, HANAFI L A, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4⁺:CD8⁺ composition in adult B cell ALL patients[J]. J Clin Invest, 2016, 126(6):2123-2138.
- [21] PEGRAM H J, PARK J H, BRENTJENS R J. CD28z CARs and armored CARs[J]. Cancer J, 2014, 20(2):127-133.
- [22] GRUPP S A, KALOS M, BARRETT D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia[J]. N Engl J Med, 2013, 368(16):1509-1518.

(收稿日期:2017-11-09 修回日期:2017-12-18)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.09.030

脑内神经元-星形胶质细胞能量代谢偶联研究进展*

罗程,夏贞焰综述,赵永华[△]审校
(澳门科技大学中医药学院,澳门 999078)

[摘要] 脑是身体的重要器官,需要非常高的能量来完成神经功能。目前认为星形胶质细胞可以产生大量的乳酸和谷氨酸,通过在神经元和星形胶质细胞之间穿梭以调节能量代谢,使得神经元-星形细胞代谢偶联在生理和病理状态中发挥着重要作用。在本文中分别总结了神经元和星形细胞能量代谢,以及神经元-星形胶质细胞代谢偶联机制,并讨论如何操纵这些功能为改善脑损伤后神经元活动提供了一种新策略。

[关键词] 神经元;星形胶质细胞;能量代谢;偶联

[中图法分类号] R339.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)09-1244-04

脑内神经组织作为人体生理机能的主要调节器官,能够对不同刺激进行反射活动,完成神经兴奋的启动和终止。虽然脑

组织只占了人体体质量的 2% 左右,但是其能量消耗却达到了机体的 20%。葡萄糖、酮体、乳酸均可以作为脑能量的物质来

* 基金项目:澳门特别行政区科学技术发展基金项目(106/2014/A3)。 作者简介:罗程(1987-),医师,博士,主要从事脑神经血管再生方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: yzhzhao@must.edu.mo。

源,尤其是在强烈的神经活动时;此外,对于糖尿病患者和母乳喂养的新生儿而言,葡萄糖的代谢分解不足以满足能量需求的情况下,酮体和乳酸则被代谢产生更多的能量,满足大脑的活动需求。目前关于大脑的能量代谢研究,已经从既往的以神经元为单中心,向神经元-星形胶质细胞双向代谢偶联方面进行转变,更多地关注到神经元和星形胶质细胞间的能量代谢合作。两者间的物质传递和相互影响,对共同维持脑内各种生理病理情况下的能量代谢状态具有重要意义。因此,本文综述了近年来神经元-星形胶质细胞能量代谢偶联的相关研究进展。

1 脑内葡萄糖代谢

大脑作为机体的主要耗能器官,所需的能量消耗占整个机体的 20%,其中葡萄糖是主要的能量供应来源。葡萄糖的代谢途径分为 3 种:(1)糖酵解途径,产生丙酮酸和还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 及腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP);(2)磷酸戊糖途径,产生 NADPH 和 3-磷酸甘油醛;(3)糖原合成途径,将葡萄糖合成糖原进行储存。1 分子葡萄糖经过糖酵解或磷酸戊糖途径最终形成 2 分子丙酮酸,生成的丙酮酸继续进入下一步的能量代谢过程,如三羧酸循环有氧代谢,或者无氧酵解还原成乳酸。在不同的细胞内或者不同的生理病理状态下,葡萄糖可以参与不同的代谢途径,每种代谢途径都发挥着其自身的作用和意义。葡萄糖有氧/无氧分解代谢途径主要是为组织和器官提供相应的能量需求;磷酸戊糖途径可以产生 NADPH,将 H^+ 传递给谷胱甘肽形成还原性谷胱甘肽,在组织和器官中抵抗氧自由基的损伤;糖原合成途径可以将多余的葡萄糖进行糖原转化储存,在葡萄糖供应不足时,进行分解代谢,保证组织和器官足够的能量供应。在脑组织中,不同的区域,葡萄糖的代谢方式也是截然不同的。研究发现,成年灵长类动物的脑组织中葡萄糖的有氧代谢仅仅发生在额叶前背外侧部的皮质区,上额的内侧回等,而小脑区几乎没有葡萄糖的有氧代谢^[1]。通过对脑皮质视觉区的刺激,进行正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)检测显示,脑组织的血流供应增加,葡萄糖的摄取量也增加,但氧气的消耗并没有相应的增加,说明在脑神经组织兴奋时,摄取的葡萄糖并非全部进行有氧代谢,未进行有氧代谢的葡萄糖可能参与了无氧糖酵解或者糖原的转化^[2]。因此,可以发现脑神经组织内同时存在多种不同的能量代谢途径。

2 星形胶质细胞-神经元细胞能量代谢偶联

2.1 神经元能量代谢 神经元是构成神经系统结构和功能的基本单位,其动作电位的产生和突触间的信息传递,都伴随着能量的产生和消耗,其可以通过胞膜表面蛋白葡萄糖转运体-3 (glucose transporter-3, GLUT3),摄取葡萄糖进行能量代谢。但神经元中 *pfkfb3* 基因调控的 2,6-二磷酸果糖激酶由于不断地被蛋白酶水解,导致其在神经元中几乎没有表达。2,6-二磷酸果糖激酶主要是介导 2,6-二磷酸果糖的生成,后者能够激活磷酸果糖激酶-1 (phosphofructokinase-1, PFK) 的活性,促进糖酵解的发生。因此,当神经元摄取葡萄糖进行能量代谢时,由于缺乏 2,6-二磷酸果糖激酶,所以其糖酵解的能力是相对有限的。此外,在葡萄糖代谢的过程中,会产生一种代谢副产物——乙二醛(methylglyoxal, MG),它属于一种糖化终产物(advanced glycation end-products, AGEs),即蛋白质或脂类物质被糖化后的产物,可以抑制血管扩张,增加血管通透性,促进动脉硬化,增强氧化应激,参与多种疾病的发生、发展,如糖尿病、阿尔兹海默氏病、动脉粥样硬化等^[3]。虽然 MG 可以导致一系列的退行性疾病的发生,但在细胞内乙二醛酶解系统可以将 MG 进行水解代谢,消除其对组织或器官的毒副作用。在

神经元细胞中,乙二醛酶解系统的活性却相对较低,因此低水平的糖酵解率对于神经元细胞而言,将大幅度的减少 MG 的产生,从而减少细胞的代谢压力,减少 AGEs 所引起的一系列脑神经疾病^[4]。对于神经元而言,如此低的糖酵解率难以满足其能量需求,但当神经元受到刺激时,谷氨酸 (glutamate, Glu) 的释放就会增多, *Glu* 作为一种兴奋性神经递质,可以被神经突触后膜的 *Glu* 受体 (glutamate receptor, *GluR*) 结合,引起神经效应器反应。此外, *Glu* 还能被星形胶质细胞膜上的代谢型 *GluR* (metabotropic glutamate receptor, *mGluR*) 和兴奋性氨基酸转运蛋白 (excitatory amino acid transporter, *EAAT*) 所摄取。当 *Glu* 与星形胶质细胞膜上的 *mGluR* 结合后,可以促进星形胶质细胞内短暂的 Ca^{2+} 浓度升高,激活磷脂酶 *A2* (phospholipase *A2*, *PLA2*),水解细胞膜的磷脂成分,生成花生四烯酸 (arachidonic acid, *AA*)。 *AA* 可以分泌到细胞外,导致血管收缩,同时又可以分解为环氧-二十碳三烯酸 (epoxyeicosatrienoic acids, *EETs*) 和前列腺素 *E2* (prostaglandin *E2*, *PGE2*), *EETs* 和 *PGE2* 分泌到细胞外,作用于血管平滑肌细胞,舒张血管,提高脑血流,增加葡萄糖的供应^[5]。在氧气充足的情况下,神经兴奋可以促使血管收缩,但是当脑神经组织处于低氧代谢时,神经兴奋又能促使血管扩张。研究发现这与组织代谢产生的乳酸和腺苷酸有着密切的关系,当乳酸和腺苷酸代谢增多时,乳酸可以抑制 *PGE2* 被前列腺素转运体 (prostaglandin transporter, *PGT*) 摄取,从而维持 *PGE2* 的舒血管作用,此外,腺苷酸能阻断 *AA* 分解产生的羟基二十碳四烯酸 (hydroxyeicosatetraenoic acid, *20-HETE*) 的缩血管作用,两者共同维持了脑血管在低氧条件下的舒张状态^[6]。在低氧状态下,舒张的脑血管可以为神经元带来更多的血液供应,提供能量原料。神经元除了能增加 *GLUT3* 对葡萄糖的摄取外,其胞膜表面还存在一种单羧酸转运体 2 (monocarboxylate transporters 2, *MCT2*), *MCT2* 能够将细胞外的乳酸转运至神经元细胞内,并通过乳酸脱氢酶 1 (lactate dehydrogenase 1, *LDH1*) 将乳酸转换成丙酮酸,进行三羧酸循环有氧代谢,产生能量,维持神经活动。研究发现,神经元能够有效地利用乳酸作为能量原料进行代谢,而且在葡萄糖和乳酸同时存在的情况下,神经元更倾向于乳酸的利用^[7-8]。因此,虽然神经元表现出低水平的葡萄糖代谢率,但是其能有效地利用乳酸进行有氧代谢,产生能量,维持脑神经的活动。

2.2 星形胶质细胞能量代谢 星形胶质细胞是胶质细胞中体积最大的一类,形状呈星形,数量远远超过神经元,支持并分隔神经元。研究发现,星形胶质细胞利用其足突贴附在邻近的血管壁上,当细胞受到刺激时,胞内 Ca^{2+} 浓度升高,可以促使血管舒张,利于能量原料的摄取。星形胶质细胞通过胞膜表面蛋白葡萄糖转运体-1 (glucose transporter-1, *GLUT1*),摄取来自于血液中的葡萄糖,其高表达 *pfkfb3* 基因调控的 2,6-二磷酸果糖激酶,能有效地促进葡萄糖代谢,满足其能量需求。但是相对于神经元细胞而言,星形胶质细胞的葡萄糖代谢更倾向于将丙酮酸还原成乳酸,而非通过三羧酸循环有氧代谢产生能量。这是因为星形胶质细胞内以丙酮酸激酶 *M2* (pyruvate kinase *M*, *PKM2*) 表达为主,丙酮酸脱氢酶激酶 4 (pyruvate dehydrogenase kinase 4, *PDH4*) 维持丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase, *PDH*) 高度磷酸化,导致 *PDH* 的活性降低,丙酮酸就不能有效地进行三羧酸循环有氧代谢,而是进行无氧糖酵解产生乳酸^[9-10]。在星形胶质细胞内,虽然有大量乳酸的产生,但是乳酸并不会在细胞内蓄积,因为其胞膜表面单羧酸转运体 1/4 (monocarboxylate transporters 1/4, *MCT1/4*) 可以将糖酵解产生的乳酸转运至细胞外,维持胞内稳定的乳酸浓

度^[11]。此外,星形胶质细胞还能将摄取的葡萄糖转换成糖原,作为能量原料进行储存,在能量供应不足时,再进行糖原分解供能,而神经元几乎不能将葡萄糖合成糖原。研究发现,异常的糖原积累可以引起神经元细胞凋亡,诱发一系列神经系统疾病^[12]。因此,星形胶质细胞不仅具有高葡萄糖代谢率,还能储存糖原,产生能量和乳酸,在脑神经组织代谢中扮演着重要的角色。

2.3 神经元-星形胶质细胞代谢偶联 神经元和星形胶质细胞作为两大类脑实质细胞,分别发挥着神经兴奋传递和保护修复功能。神经元被星形胶质细胞所包围,对于低葡萄糖代谢率的神经元而言,高葡萄糖代谢的星形胶质细胞无疑是最好的能量原料供给源。乳酸通过星形胶质细胞表面蛋白 MCT1/4,转运至细胞外,被神经元表面蛋白 MCT2 摄取并转运至胞内,转换成丙酮酸,进行三羧酸循环有氧代谢产生能量。除此以外,星形胶质细胞膜表面还有谷氨酸/天冬氨酸转运体(glutamate-aspartate transporter, GLAST)/谷氨酸转运体 1 (glutamate transporter, GLT-1) 等 EETs 和血管活性肠肽受体蛋白(vasoactive intestinal polypeptide receptor, VIPR/VPAC) 的表达。神经元兴奋时,可以分泌大量的 Glu,被星形胶质细胞表面 GLAST/GLT-1 摄取。研究发现,星形胶质细胞对葡萄糖摄取和糖原分解增加依靠着 Glu 的转运,Glu 通过 GLAST/GLT-1 转运入细胞内,同时伴随着 K^+ 泵出和 Na^+ 泵入,进入细胞的 Na^+ 通过消耗能量激活 Na^+/K^+ -ATP 酶转运出细胞,从而促进了 GLUT1 对葡萄糖的摄取利用产生能量和乳酸,不断地供给神经元,进行代谢产能^[13-15]。此外,神经元还能分泌血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP),其和星形胶质细胞表面 VPAC 结合,促进星形胶质细胞的糖原分解,产生能量和乳酸,维持神经元的乳酸供应^[16]。以上说明,神经元通过对星形胶质细胞能量供应的调节,能有效地提高能量原料的摄取、传递和利用。神经元和星形胶质细胞虽然具有不同的代谢机制,但是二者相互调控和影响,共同维持了脑神经能量供给的稳定。

3 神经元-星形胶质细胞能量代谢偶联在神经退化性疾病及脑卒中的作用

脑神经系统能量代谢偶联机制目前已经被广泛关注,尤其是神经元-星形胶质细胞间的能量原料-乳酸的传递。有研究发现,阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)的发生和糖酵解、乳酸的传递有着密切的关系,而且乳酸作为能量原料能够促进神经元细胞的存活,延缓记忆力的丧失^[17]。还有研究认为乳酸可能是一种神经递质,对大脑记忆功能起着重要的作用,特别是长期记忆,但是机制目前尚不明确^[18-19]。脑卒中作为一种高发病,研究认为在缺血性卒中后由于星形胶质细胞活性降低,使乳酸不能穿梭于神经元和星形胶质细胞之间,难以被神经元利用生成 ATP,同时因葡萄糖代谢而产生的过多谷氨酸堆积在神经突触间隙中,很难被星形胶质细胞重吸收,造成兴奋性氨基酸递质增高,从而导致神经元和星形胶质细胞受到损害,此外,当星形胶质细胞功能下降时,难以舒张血管,调节缺血区血流量,从而可加重影响神经元的活动。因此,调控疾病发生后的脑能量代谢紊乱,恢复神经元-星形胶质细胞能量代谢偶联,越来越成为研究者关注的焦点。

4 展 望

综上所述,目前研究证实了神经元-星形胶质细胞能量代谢偶联在脑神经活动中占有重要的地位,两者间乳酸的传递、Glu 的释放和摄取、VIP 和 VPAC 的结合等及相互间的协作,对脑能量调控都是非常重要的。特别是星形胶质细胞,在偶联机制中占有比神经元细胞更重要的地位,其产生的乳酸及乳酸

在两者间的传递,可能成为后续研究脑退行性疾病和脑卒中的突破点,值得研究人员去关注和探究。此外,其他血管相关的作用因子如 VIP,具有扩张血管、促进胰岛素、胰高血糖素和 IL-6 的分泌,提高 GLAST 和 GLT-1 的表达。在脑缺血发生时,不仅可以调节能量原料的供应,释放抗炎因子调节免疫反应,还能抑制兴奋性神经毒性作用^[20-23]。因此,在脑神经系统疾病的研究中,通过以能量代谢为中心,对相关活性因子的释放、传递和摄取的深入探索,将有助于进一步明确病理变化机制,为寻找到治疗这些疾病的创新药物奠定了重要的研究基础。

参考文献

- [1] BAUERNFEIND A L, BARKS S K, DUKA T, et al. Aerobic glycolysis in the primate brain: reconsidering the implications for growth and maintenance[J]. *Brain Struct Funct*, 2014, 219(4): 1149-1167.
- [2] FIGLEY C R, STROMAN P W. The role(s) of astrocytes and astrocyte activity in neurometabolism, neurovascular coupling, and the production of functional neuroimaging signals[J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(4): 577-588.
- [3] VISTOLI G, DE MADDIS D, CIPAK A, et al. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation[J]. *Free Radic Res*, 2013, 47(Suppl 1): S3-27.
- [4] BÉLANGER M, ALLAMAN I, MAGISTRETTI P J. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation[J]. *Cell Metab*, 2011, 14(6): 724-738.
- [5] MULLIGAN S J, MACVICAR B A. Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions[J]. *Nature*, 2004, 431(75): 195-199.
- [6] GORDON G R, CHOI H B, RUNGTA R L, et al. Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles[J]. *Nature*, 2008, 456(7223): 745-749.
- [7] BOUZIER-SORE A K, VOISIN P, BOUCHAUD V, et al. Competition between glucose and lactate as oxidative energy substrates in both neurons and astrocytes: a comparative NMR study[J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 24(6): 1687-1694.
- [8] BOUMEZBEUR F, PETERSEN K F, CLINE G W, et al. The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamic ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(42): 13983-13991.
- [9] HALIM N D, MCFATE T, MOHYELDIN A, et al. Phosphorylation status of pyruvate dehydrogenase distinguishes metabolic phenotypes of cultured rat brain astrocytes and neurons[J]. *Glia*, 2010, 58(10): 1168-1176.
- [10] ZHANG Y, CHEN K, SLOAN S A, et al. An RNA-sequencing transcriptome and epigenetic database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(36): 11929-11947.
- [11] NAGASE M, TAKAHASHI Y, WATABE A M, et al. On-site energy supply at synapses through monocarboxylate transporters maintains excitatory synaptic transmission[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(7): 2605-2617.
- [12] VILCHEZ D, ROS S, CIFUENTES D, et al. Mechanism

- suppressing glycogen synthesis in neurons and its demise in progressive myoclonus epilepsy [J]. *Nat Neurosci*, 2007,10(11):1407-1413.
- [13] MAGISTRETTI P J, CHATTON J Y. Relationship between L-glutamate-regulated intracellular Na⁺ dynamics and ATP hydrolysis in astrocytes[J]. *J Neural Transm*, 2005,112(1):77-85.
- [14] PELLERIN L, BOUZIER-SORE A K, AUBERT A, et al. Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update[J]. *Glia*, 2007,55(12):1251-1262.
- [15] MAGISTRETTI P J. Role of glutamate in neuron-glia metabolic coupling[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009,90(3):875-880.
- [16] DENG G X, JIN L. The effects of vasoactive intestinal peptide in neurodegenerative disorders[J]. *Neurol Res*, 2017,39(1):65-72.
- [17] NEWINGTON J T, HARRIS R A, CUMMING R C. Re-evaluating metabolism in alzheimer's disease from the perspective of the Astrocyte-Neuron lactate shuttle model [J]. *J Neurodegener Dis*, 2013,2013:234572.
- [18] SUZUKI A, STERN S A, BOZDAGI O, et al. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation[J]. *Cell*, 2011,144(5):810-823.
- [19] NEWMAN L A, KOROL D L, GOLD P E. Lactate produced by glycogenolysis in astrocytes regulates memory processing[J]. *PLoS One*, 2011,6(12):e28427.
- [20] DICKSON L, FINLAYSON K. VPAC and PAC receptors: From ligands to function[J]. *Pharmacol Ther*, 2009,121(3):294-316.
- [21] WINZELL M S, AHRÉN B. Role of VIP and PACAP in islet function[J]. *Peptides*, 2007,28(9):1805-1813.
- [22] WASCHEK J A. VIP and PACAP: neuropeptide modulators of CNS inflammation, injury, and repair [J]. *Br J Pharmacol*, 2013,169(3):512-523.
- [23] NISHIMOTO M, MIYAKAWA H, WADA K, et al. Activation of the VIP/VPAC2 system induces reactive astrocytosis associated with increased expression of glutamate transporters[J]. *Brain Res*, 2011,1383(1383):43-53.

(收稿日期:2017-10-18 修回日期:2017-12-02)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.09.031

多囊卵巢综合征病因及治疗进展

左莉综述,傅亚均[△]审校

(重庆两江新区第一人民医院妇产科 401121)

[摘要] 多囊卵巢综合征是常见的妇科内分泌疾病,是一个多因素、复杂的内分泌失调性疾病。临床上表现为雄激素分泌过多、卵巢多囊性改变、排卵功能障碍。其临床表现呈多样性,且发病机制尚不明确,治疗方案也多样化,已成为当今生殖医学领域研究的热点、难点。本文就目前多囊卵巢综合征的诊治进展进行综述。

[关键词] 多囊卵巢综合征;病因;治疗;进展

[中图分类号] R711.75

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)09-1247-04

多囊卵巢综合征(PCOS)是常见的妇科内分泌疾病,是一个多因素、复杂的内分泌失调性疾病。也是当今生殖医学领域研究的热点、难点。临床上表现为雄激素分泌过多、卵巢多囊性改变、排卵功能障碍。研究证明 PCOS 是可以对妇女一生产生持续影响的遗传性疾病^[1]。临床上表现为闭经或者稀发月经,体型肥胖、多毛,面部痤疮,甚至不孕,同时伴有卵巢的多囊改变等。并且有很大的个体差异。据统计 PCOS 在育龄期女性中发病率为 5%~10%^[2]。瘦弱不孕患者中 80% 患有 PCOS^[3]。我国不孕症的患病率为 7%~10%,其中排卵障碍导致的不孕占 25%~35%^[4],而 PCOS 占无排卵性不孕症的 50%~70%,采用辅助生育技术助孕妇女中有 50% 患有 PCOS^[5]。近几年的研究证明 PCOS 除影响生殖功能外,还体现在代谢功能的异常,表现为胰岛素抵抗和高胰岛素血症,可增加子宫内膜癌、血脂异常、心血管疾病和 II 型糖尿病的风险。报道指出还可并发雄激素性脱发、睡眠呼吸暂停、抑郁、妊娠期高血压、先兆子痫、非酒精性脂肪性肝病等^[6]。严重影响妇女一生的健康。其明确的发病机制尚不明确,治疗方案也多样化,现将 PCOS 目前的病因研究及治疗进展综述如下。

1 PCOS 的病因

PCOS 疾病在 1844 年就已经被人们所了解,CHEREAU

和 ROKITANSKY 两位学者就已经发现卵巢在形态学方面的变化,1904 年,FRINDLEY 将其称作是囊性退化卵巢,1935 年,STEIN 和 LEVENTHAL 两位专家对双侧卵巢增大、多囊改变、多毛、肥胖、闭经的患者进行了一系列的研究,在当时将其称为 STEIN-LEVENTHAL 综合征。1950 年前后,MCARTHUR 等^[7]发现 PCOS 患者的黄体生成素(LH)呈上升趋势,而且这些患者雄激素增高是其最明显的特征,到 1960 年后,将这种表现称作是 PCOS。目前为止,仍不能准确地说明引发 PCOS 的具体因素,现阶段的研究发现,病因主要集中在以下几方面。

1.1 遗传因素 PCOS 发病表现为家族聚集性,被认为属于多基因疾病。因此,遗传因素是其病因学上一个主要因素。研究显示,PCOS 呈现出常染色体显性遗传或 X 染色体连锁显性遗传,患者家族内部出现这种疾病的可能性要大大超过一般的家族。有学者分析了与 PCOS 发病有关的候选基因,与其相关的基因提出了 37 个^[8]。高雄激素血症和(或)高胰岛素血症是 PCOS 家族成员同样患病的遗传学特征。与高雄激素血症相关的基因有:(1)17-羟化酶和 17,20-裂解酶基因;(2)芳香化酶基因;(3)胆固醇侧链裂解酶基因;(4)促卵泡激素基因;(5)促黄体生成基因。与高胰岛素血症有关的基因:(1)胰岛素基因;