

多囊卵巢综合征合并非酒精性脂肪肝的研究进展

冯丽雪 张秀芹* 叶君辉 牟敬占

青岛市即墨区中医医院, 山东青岛 266200

摘要: 多囊卵巢综合征是育龄期女性常见的内分泌紊乱性疾病, 临床表现具有高度异质性。非酒精性脂肪肝是一种代谢应激性肝脏损伤疾病, 在全球范围内较为常见。越来越多的研究证据表明, 多囊卵巢综合征与非酒精性脂肪肝的发病因素均与肥胖、胰岛素抵抗相关, 两种疾病容易共存。本文综述近年来多囊卵巢综合征合并非酒精性脂肪肝的发病机制、治疗策略的研究进展, 旨在为多囊卵巢综合征合并非酒精性脂肪肝的诊疗提供参考。

关键词: 多囊卵巢综合征; 非酒精性脂肪肝; 研究进展

多囊卵巢综合征是一种复杂的内分泌紊乱性疾病, 主要发生在育龄期女性, 发病率约为 6%~15%, 患者主要生殖功能障碍为月经稀发或无排卵性不孕, 多毛、肥胖、痤疮等症较为常见, 同时患者常伴有胰岛素抵抗、肥胖、脂代谢紊乱等代谢异常^[1,2]。多囊卵巢综合征发病机制复杂, 遗传、代谢、环境及心理等多个方面因素均与该病的发生有关^[3]。非酒精性脂肪肝是一种以肝细胞内脂质蓄积为主要特征的临床病理综合征, 其发病率较高, 影响了全球约 25% 的人口, 该病发病与代谢、基因、环境和肠道微生物等多种因素密切相关^[4,5]。越来越多的研究表明, 多囊卵巢综合征患者患非酒精性脂肪肝的风险显著增加, 一项研究发现, 多囊卵巢综合征患者的非酒精性脂肪肝患病率为 43%, 远高于普通人群^[6]。多囊卵巢综合征合并非酒精性脂肪肝会加重患者的代谢紊乱, 增加心血管疾病、2 型糖尿病等并发症的发生风险, 还会对患者的生育功能和心理健康产生负面影响, 严重影响患者的生活质量和远期健康。本文深入探讨多囊卵巢综合征合并非酒精性脂肪肝的发病机制与治疗策略, 为疾病的临床治疗提供有力证据支持, 改善患者的预后和生活质量。

1 多囊卵巢综合征合并非酒精性脂肪肝的发病机制

多囊卵巢综合征的特征是高雄激素血症、排卵功能障碍和多囊卵巢形态, 与肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常密切相关, 会增加代谢异常相关疾病的发生风险^[7]。体质指数、腰围、胰岛素抵抗、游离雄激素指数和甘油三酯的值以及高雄激素血症的存在都与多囊卵巢综合征患者酒精性脂肪肝的风险显著升高相关^[8]。

1.1 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗在多囊卵巢综合征的发病中发挥重要作用, 胰岛素抵抗使得胰岛素的生物学效应降低, 为了维持正常的血糖水平, 机体代偿性地分泌过多胰岛素, 形成高胰岛素血症, 导致外周组织对葡萄糖的摄取和利用减少, 肝脏葡萄糖输出增加, 从而使血糖水平升高^[9]。胰岛素抵抗会影响胰岛素对肝脏脂质代谢的调节作用, 高胰岛素血症会抑制肝脏中胰岛素信号通路的正常传导, 进一步加重糖代谢紊乱, 使脂肪组织中的激素敏感性脂肪酶活性增加, 脂肪分解加速, 游离脂肪酸释放增多并被肝脏摄取, 进而在肝脏内堆积, 引发肝细胞脂肪变性^[10]。

多囊卵巢综合征患者的非酒精性脂肪肝发生率显著高于普通人群, 且与胰岛素抵抗程度相关。胰岛素抵抗使得 PI3K-Akt 通路在肝脏和卵巢中的作用异常, 导致肝脏新生脂肪生成的增加, 引发非酒精性脂肪肝。多项研究表明, 胰岛素抵抗可增加外周脂肪分解、甘油三酯合成和肝脏对游离脂肪酸的摄取, 最终导致非酒精性脂肪肝。胰岛素抵抗在多囊卵巢综合征合并非酒精性脂肪肝中起着核心作用, 通过影响糖代谢、脂肪代谢和内分泌功能, 促进了两种疾病的发生发展。

1.2 肥胖

研究表明, 约 50% 的多囊卵巢综合征患者超重或肥胖, 且多为中心性肥胖, 肥胖人群中非酒精性脂肪肝的患病率显著高于正常体重人群^[11,12]。肥胖引起的脂肪代谢紊乱会加重胰岛素抵抗, 使得胰岛素与受体的结合能力下降, 从而降低了胰岛素的敏感性。一项针对肥胖人群的研究发现, 体质量

指数与肝脏脂肪含量呈显著正相关, 体质量指数每增加 1 个单位, 肝脏脂肪含量增加约 0.3%。肥胖会导致肝脏内脂质合成增加, 脂肪酸氧化减少, 进一步加重肝脏脂肪沉积。脂肪组织释放促炎因子, 加剧肝脏和卵巢的局部炎症, 进一步抑制胰岛素信号通路, 可通过影响肝脏和内分泌系统进一步促进多囊卵巢综合征和非酒精性脂肪肝的发生。

脂肪细胞过度肥大导致局部缺氧, 激活缺氧诱导因子-1 α , 引发炎症反应和纤维化, 进一步加剧胰岛素抵抗和代谢紊乱。研究发现, 超重和肥胖多囊卵巢综合征妇女比非肥胖的多囊卵巢综合征妇女更易患非酒精性脂肪肝^[13]。

1.3 高雄激素血症

多囊卵巢综合征会刺激卵巢和肾上腺分泌雄激素, 抑制肝脏合成性激素结合球蛋白 (SHBG), 增加游离雄激素水平, 加重高雄激素血症。雄激素水平升高是多囊卵巢综合征的重要特征之一, 雄激素可以抑制胰岛素信号通路, 降低胰岛素的敏感性, 使机体对胰岛素的反应减弱, 从而导致胰岛素抵抗加重。雄激素通过结合肝细胞雄激素受体, 上调脂合成 SREBP-1c、ACC、FASN 等关键基因, 促进肝脏新生脂肪生成和甘油三酯堆积。同时, 雄激素可以调节肝脏内脂肪酸的合成、转运和氧化等过程, 在雄激素水平异常升高的情况下, 会导致脂肪酸摄取过多, 超过肝脏的代谢能力, 从而在肝脏内堆积, 引发肝细胞脂肪变性。

研究发现, 与 892 名非肥胖健康对照者相比, 在研究的 275 名非肥胖多囊卵巢综合征患者中, 以游离睾酮和游离雄激素指数 (FAI) 升高为标志的高雄激素血症被认为是非酒精性脂肪肝的重要个体危险因素^[14]。雄激素与高瘦素血症协同, 加剧中枢瘦素抵抗, 导致食欲亢进和能量代谢失衡, 进一步促进肥胖和肝脏脂肪堆积, 同时雄激素通过增加肝脏线粒体 ROS 生成, 诱发氧化应激, 损伤肝细胞线粒体功能, 导致脂质过氧化和细胞凋亡, 促进非酒精性脂肪肝的发生与发展。

2 多囊卵巢综合征合并非酒精性脂肪肝的治疗

2.1 减轻体重

合理的饮食结构和饮食习惯能够有效改善患者的代谢紊乱状况, 减轻胰岛素抵抗, 降低肝脏脂肪沉积。患者可根据自身的个体状况计算出每日所需的热量, 并合理分配到三餐中, 膳食纤维具有促进肠道蠕动、增加饱腹感、降低胆固

醇和血糖水平等作用, 患者可多食用富含膳食纤维的食物, 能够提供持久的饱腹感, 减少其他高热量食物的摄入, 以达到减轻体重的目的。研究表明, 随着体重减轻, 非酒精性脂肪肝活动评分、肝脏组织学和/或影像学有所改善^[15], 减肥可改善患者的体质量指数与生殖内分泌环境, 恢复规律的月经周期^[16]。通过控制热量摄入、增加膳食纤维摄入、减少饱和脂肪酸的摄入能够有效改善患者的代谢紊乱状况。

肥胖是多囊卵巢综合征的主要表现之一, 而运动锻炼有助于减轻体重, 改善代谢功能, 缓解患者临床症状。研究表明, 适度运动可以改善多囊卵巢综合征患者的胰岛素抵抗和激素水平, 从而间接减少非酒精性脂肪肝的风险, 运动锻炼还能够通过减少炎症和氧化应激来改善多囊卵巢综合征患者的病理状况^[17]。

2.2 药物治疗

多囊卵巢综合征合并非酒精性脂肪肝共享胰岛素抵抗、肥胖和高胰岛素血症等代谢特征, 在临床治疗中可根据患者的代谢特征, 选择药物进行治疗。二甲双胍可改善胰岛素抵抗, 降低血糖和肝脏脂肪积累。研究证实, 二甲双胍可以有效改善多囊卵巢综合征患者的胰岛素抵抗和高雄激素血症, 同时对非酒精性脂肪肝患者也有显著的肝脏保护作用^[18]。新型降糖药 GLP-1 受体激动剂在改善胰岛素抵抗和体重方面表现出色, 同时对非酒精性脂肪肝患者也有潜在的益处。研究表明, GLP-1 受体激动剂可以降低肝脏脂肪含量, 改善胰岛素敏感性^[19]。中药在多囊卵巢综合征合并糖脂代谢异常患者中具有较高的应用价值, 研究发现, 中药或中西药联合干预肥胖型多囊卵巢综合征糖脂代谢异常, 具有多途径、多靶点调控作用, 无严重不良反应, 优于单纯西药治疗^[20]。

3 小结与展望

多囊卵巢综合征患者非酒精性脂肪肝发生风险较高, 两种疾病发病与胰岛素抵抗、肥胖、雄激素异常等具有相关性, 胰岛素抵抗作为核心因素, 通过影响糖脂代谢和内分泌功能, 促进了两种疾病的发生发展。减轻体重并采取药物控制患者代谢异常是临床常用治疗手段, 通过改善胰岛素抵抗、肥胖和高胰岛素血症发挥治疗效果。除了生活方式干预、药物治疗和中医治疗外, 未来可深入探究基于肠道菌群调节的治疗策略, 改善肠道菌群结构和功能, 调节代谢和免疫功能。

参考文献:

- [1] 赵越,阮祥燕,王月姣,等. 女性雄激素质谱多指标检测在多囊卵巢综合征诊断中的应用[J]. 首都医科大学学报,2024,45(4):602-608.
- [2] 谢朝玲,邢彦彦,李敬巍,等. 多囊卵巢综合征合并代谢综合征患者的月经特点及肠道菌群特征分析[J]. 中华生殖与避孕杂志,2024,44(8):808-815.
- [3] 李春玲,金艳荣,赵娟,等. 多囊卵巢综合征不孕症患者病耻感、生育压力调查及影响因素分析[J]. 中国计划生育学杂志,2023,31(10):2302-2306.
- [4] 周冷潇,张卿,高鹰,等. 成人血脂异常与非酒精性脂肪性肝病发病风险的前瞻性队列研究[J]. 中华全科医师杂志,2024,23(8):831-838.
- [5] 高洋,张静,卢宣霖. 非酒精性脂肪性肝病患者血清 IL-1RA、CTRP13 和 CK-18 水平变化及其临床意义探讨[J]. 实用肝脏病杂志,2024,27(2):185-188.
- [6] Ramiro M ,Marta S ,Jesus R , et al.Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression[J]. Journal of Clinical Medicine,2023,12(3):856-856.
- [7] 王颖,侯丽辉,匡洪影. 多囊卵巢综合征患者脾虚证与内分泌代谢异常相关性研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(8):114-117.
- [8] 曹欢易,关海霞,傅晓莹. 内分泌疾病与非酒精性脂肪性肝病[J]. 中国实用内科杂志,2024,44(1):11-16.
- [9] 陈阳,邢利威,赵锐,等. 敦土利水分期针灸治疗脾肾两虚型多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的临床疗效及与血清炎症因子的相关性研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2025,27(1):227-234.
- [10] 毕红兵,叶玉珊,孙晓顺,等. 老年 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血清 vWF、sST2 水平与胰岛素抵抗及肝功能的相关性分析[J]. 四川医学,2024,45(9):993-997.
- [11] 王晓孟,屈凤祥,赵敏,等. Ghrelin 及其基因多态性与肥胖型多囊卵巢综合征的相关性[J]. 精准医学杂志,2019,34(6):561-564.
- [12] 王英,骆培良,白华,等. 血尿酸及性激素水平与肥胖合并非酒精性脂肪肝儿童的相关性[J]. 安徽医药,2024,28(11):2205-2212.
- [13] E V ,A D V ,K S , et al. Increased prevalence of polycystic ovary syndrome in premenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease.[J].European journal of endocrinology,2015,173(6):739-47.
- [14] J K ,D K ,Y J Y , et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism as a risk factor for non-obese non-alcoholic fatty liver disease.[J].Alimentary pharmacology & therapeutics,2017,45(11):1403-1412.
- [15] Ida L ,Julie P S ,Aleksander K , et al. Biomarkers reflecting pericellular fibrosis improve together with liver histology after bariatric surgery in early non-alcoholic fatty liver disease.[J]. Clinical biochemistry,2022,113
- [16] 黎捷灵,杨叔禹,杨光,等. 基础代谢减肥法结合补肾化痰法治疗超重和肥胖型多囊卵巢综合征临床观察[J]. 光明中医,2022,37(10):1806-1809.
- [17] 王荣,周婕,申泉,等. 体育运动对多囊卵巢综合征患者生活质量的影响[J]. 护理学杂志,2022,37(7):34-37.
- [18] 刘东平,谢海燕,姜小维. 二甲双胍的药理作用和临床应用进展[J]. 湖北医药学院学报,2022,41(1):95-99.
- [19] 胡萍萍,许雷来,蒋学禄. 二甲双胍联合 GLP-1 受体激动剂对多囊卵巢综合征患者代谢特征影响的 Meta 分析[J]. 温州医科大学学报,2019,49(6):447-451.
- [20] 高征,李梦元,李博,等. 中药复方干预肥胖型多囊卵巢综合征糖脂代谢异常的 Meta 分析[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2024,43(5):368-377,394.

基金项目: 青岛市中医药科技项目 (2023-zyym16)