

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

台灣婦女多囊性卵巢肥胖與心血管疾病之研究(第3年) 研究成果報告(完整版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 98-2629-B-038-001-MY3
執行期間：100年08月01日至101年07月31日
執行單位：臺北醫學大學婦產科

計畫主持人：徐明義
共同主持人：許淳森、曾啟瑞、劉燦宏、陳亦仁

公開資訊：本計畫可公開查詢

中華民國 101 年 10 月 31 日

中文摘要：多囊性卵巢症候群 (Polycystic Ovarian Syndrome, PCOS) 是生育年齡婦女最常見的內分泌疾病，發生率約 10%，可是卻也是最沒有被了解的疾病。患者可能由於不排卵導致月經不規則、無月經、及不孕，或是雄性素過高而導致的多毛症、長青春痘、及禿落髮。PCOS 對健康最大的威脅卻是代謝上的障礙，患者長期有糖尿病及心血管疾病的風險，早期診斷早期預防對女性健康至關重要。

2007 年我們的臨床研究報告就顯示，在相近的血清雄性素條件下，台灣 PCOS 女性呈現多毛症的只有 30%，這與國外報告的 65-80% 多毛症的結果有顯著差距。2008 年我們發表的研究也證實肥胖也是 PCOS 最重要的問題，肥胖是 PCOS 最應該注意及而且可能可以控制的因子，肥胖與 PCOS 交互影響，緊接著就是糖尿病與代謝性疾，我們認為胰島素抗性與肥胖在 PCOS 的相關研究將是了解與預防 PCOS 走向代謝性疾病的關鍵，這也開啟了我們在台灣研究 PCOS 的方向。近年來我們發表 PCOS 相關論文共 15 篇，SCI 論文 13 篇，受邀國際專題演講有 5 場；其中計畫執行期間由 2009 年 8 月至 2012 年 7 月，PCOS 論文發表或被接受的有 13 篇，SCI 論文 11 篇，受邀國際 PCOS 專題演講有 3 場，以下是相關研究報告。

台灣約半數 PCOS 患者有肥胖的問題，我們發現肥胖本身對於 PCOS 的診斷也有明顯的影響，2009 年我們的研究顯示肥胖會增加 2.2 倍排卵障礙及 2.6 倍雄性素過高的危險，因此我們發現肥胖本身就是 PCOS 的促成因子，減重將提供肥胖 PCOS 患者一個很好的治療機會。關於胰島素抗性問題，2011 年我們發表論文將 233 位 PCOS 患者，依不同的表現型分成體重與年齡相當的四組，在加上 40 位正常的對照組，我們發現雖然雄性素及排卵障礙是 PCOS 患者表現型的存在差異，但是各組在胰島素抗性方面並無顯著差異，但是我們發現肥胖導致胰島素阻抗是其中最主要的危險因子，其 OR=14.0，而高雄性素血症 OR=2.1，寡月經或無排卵症 OR=1.8，以及多囊性卵巢型態 OR=1.4。因此我們認為雄性素或者排卵障礙並不是造成 PCOS 胰島素抗性異常的主因。2012 年利用 ROC 曲線的分析，我們再度發表論文證明肥胖是 PCOS 葡萄糖耐受性異常及代謝症候群的主要原因。經過這一系列的研究，我們證明肥胖在 PCOS 相關症狀的重要角色，而事實上台灣婦女的 PCOS 通常 BMI 較西方婦女為低，因此這會是多西方婦女在 PCOS 相關問題的重大差異。

高泌乳素血症和 PCOS 皆是造成育齡婦女閉經的因素，2011 年在我們的研究中發現有高泌乳素血症和控制組的患者相比，高泌乳素血症的患者有明顯較高的高雄性素、泌乳

素、較長的月經週期及較高比例的多毛症；但若高泌乳素血症患者與 PCOS 患者之數據相比，則雄性素、LH、LH 與 FSH 比及平均卵巢體積皆低於 PCOS 之患者。

當雄性素增加時，常會有一些外觀上的表現，如：油性肌膚、面皰、多毛症、雄性素性肥胖及雄性素性禿頭症等，2010 年我們回顧 627 位來萬芳醫院就診的婦女，探討台灣婦女雄性素與臨床青春痘或者多毛症表現的關聯性，一般相信高雄性素應該與青春痘或者多毛症的臨床表現相關，然而我們的分析卻發現肥胖的婦女顯然有較高的雄性素，但是其青春痘的表現卻不如纖瘦的女性。

抗穆氏管荷爾蒙 (Anti-Müllerian hormone, AMH) 被認為是可以用來預測卵巢卵泡儲備量及品質的指數，且 AMH 也與 PCOS 有著高度相關性，2011 年我們發表針對 AMH 與 PCOS 的相關研究。我們分析了 164 位對照組與 126 位 PCOS 症狀的病人，評估實驗組及對照組中 AMH 與不同症狀的 PCOS 的表現。我們發現 AMH 表現在 PCOS 的病人中明顯高於對照組。在進一步將 126 位實驗組的 AMH 分成低 (<4)、中 (4-11)、高 (>11)，三個階段後去比較，雖著 AMH 增加，在 PCOS 的表現比率也隨之增加，其比率為 21%、37%、80%。然而，我們也發現會與 PCOS 呈現正比的指數，如 BMI、HOMA-IR 等與 AMH 的關係並非呈現正相關性。

另外，在 PCOS 對心臟疾病的影響 2010 年我們發表心電圖的與 PCOS 的研究發現，PCOS 的患者 QRS 區間有延長的現象，而延長的 QRS 區間與增加心臟性死亡有關；若 PCOS 合併有雄性素增加的患者，則其 QT 區間相對於沒有雄性素增加之患者較來得短。為了進一步分析台灣女性雄性素與高血壓的相關問題，2012 年萬芳團隊分析台灣年輕高血壓婦女血液中雄性素與各種發炎指數的相關性研究，萬芳團隊發現雄性素在女性可以經由調節 VEGF 與 MMP-9 而影響血壓的變化。而在探討 PCOS 婦女心血管疾病的影響，2012 年萬芳醫院團隊研究台灣多囊性卵巢症候患者與對照組的 Carotid Intima-Media Thickness，經由協同神經內科的共同分析，我們認為台灣多囊性卵巢症候患並沒有明顯增加 Carotid Intima-Media Thickness 的情形。

另外探討不同年齡層在 PCOS 的臨床表現，在相同的診斷條件下，雖然 PCOS 可以發生由初經後到停經前的任何育齡婦女，但不同年齡層在臨床上的表現是有差異的，2012 年我們的研究發現年輕的 PCOS 患者有較明顯的高雄性素臨床及生化表現，但是在血糖代謝及心血管疾病方面並沒有顯著增加，而年紀較大的 PCOS 患者，雖然雄性素表現沒有年輕 PCOS 患者明顯，但肥胖與代謝異常卻明顯增加，這將提供了解 PCOS 婦女年長後代謝疾病的風險。

這三年來，由於國科會研究經費的支持，我們得以對台灣 PCOS 婦女的相關問題做一系列的研究，也在這個婦女最常見的內分泌疾病做一個徹底的探討。

中文關鍵詞： 多囊性卵巢症候群、高泌乳素血症、雄性素、肥胖、心電圖

英文摘要：

英文關鍵詞：

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫 成果報告
 期中進度報告

台灣婦女多囊性卵巢肥胖與心血管疾病之研究

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 98-2629-B-038-001-MY3

執行期間：98年08月01日至101年07月31日

執行機構及系所：台北市立萬芳醫院委託財團法人私立台北醫學大學辦理

計畫主持人：徐明義

共同主持人：曾啟瑞 陳亦仁 劉燦宏 許淳森

計畫參與人員：陳可倪

成果報告類型（依經費核定清單規定繳交）： 精簡報告 完整報告

本計畫除繳交成果報告外，另須繳交以下出國心得報告：

- 赴國外出差或研習心得報告
- 赴大陸地區出差或研習心得報告
- 出席國際學術會議心得報告
- 國際合作研究計畫國外研究報告

處理方式：除列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年 二年後可公開查詢

中華民國 101 年 09 月 01 日

目錄

中文摘要.....	II
Abstract.....	IV
一、前言.....	1
二、研究目的.....	1
三、文獻探討.....	10
四、研究方法.....	15
五、結果與討論（含結論與建議）.....	16
成果報告.....	16
發表論文清單（依發表年份排序）.....	20
六、致謝.....	21
國科會補助專題研究計畫成果報告自評表.....	22

中文摘要

多囊性卵巢症候群 (Polycystic Ovarian Syndrome, PCOS) 是生育年齡婦女最常見的內分泌疾病，發生率約 10%，可是卻也是最沒有被了解的疾病。患者可能由於不排卵導致月經不規則、無月經、及不孕，或是雄性素過高而導致的多毛症、長青春痘、及禿落髮。PCOS 對健康最大的威脅卻是代謝上的障礙，患者長期有糖尿病及心血管疾病的風險，早期診斷早期預防對女性健康至關重要。

2007 年我們的臨床研究報告就顯示，在相近的血清雄性素條件下，台灣 PCOS 女性呈現多毛症的只有 30%，這與國外報告的 65-80% 多毛症的結果有顯著差距。2008 年我們發表的研究也證實肥胖也是 PCOS 最重要的問題，肥胖是 PCOS 最應該注意及而且可能可以控制的因子，肥胖與 PCOS 交互影響，緊接著就是糖尿病與代謝性疾病，我們認為胰島素抗性與肥胖在 PCOS 的相關研究將是了解與預防 PCOS 走向代謝性疾病的關鍵，這也開啟了我們在台灣研究 PCOS 的方向。

近年來我們發表 PCOS 相關論文共 15 篇，SCI 論文 13 篇，受邀國際專題演講有 5 場；其中計畫執行期間由 2009 年 8 月至 2012 年 7 月，PCOS 論文發表或被接受的有 13 篇，SCI 論文 11 篇，受邀國際 PCOS 專題演講有 3 場，以下是相關研究報告。

台灣約半數 PCOS 患者有肥胖的問題，我們發現肥胖本身對於 PCOS 的診斷也有明顯的影響，2009 年我們的研究顯示肥胖會增加 2.2 倍排卵障礙及 2.6 倍雄性素過高的危險，因此我們發現肥胖本身就是 PCOS 的促成因子，減重將提供肥胖 PCOS 患者一個很好的治療機會。關於胰島素抗性問題，2011 年我們發表論文將 233 位 PCOS 患者，依不同的表現型分成體重與年齡相當的四組，在加上 40 位正常的對照組，我們發現雖然雄性素及排卵障礙是 PCOS 患者表現型的存在差異，但是各組在胰島素抗性方面並無顯著差異，但是我們發現肥胖導致胰島素阻抗是其中最主要的危險因子，其 OR=14.0，而高雄性素血症 OR=2.1，寡月經或無排卵症 OR=1.8，以及多囊性卵巢型態 OR=1.4。因此我們認為雄性素或者排卵障礙並不是造成 PCOS 胰島素抗性異常的主因。2012 年利用 ROC 曲線的分析，我們再度發表論文證明肥胖是 PCOS 葡萄糖耐受性異常及代謝症候群的主要原因。經過這一系列的研究，我們證明肥胖在 PCOS 相關症狀的重要角色，而事實上台灣婦女的 PCOS 通常 BMI 較西方婦女為低，因此這會是多西方婦女在 PCOS 相關問題的重大差異。

高泌乳素血症和 PCOS 皆是造成育齡婦女閉經的因素，2011 年在我們的研究中發現有高泌乳素血症和控制組的患者相比，高泌乳素血症的患者有明顯較高的高雄性素、泌乳素、較長的月經週期及較高比例的多毛症；但若高泌乳素血症患者與 PCOS 患者之數據相比，則雄性素、LH、LH 與 FSH 比及平均卵巢體積皆低於 PCOS 之患者。

當雄性素增加時，常會有一些外觀上的表現，如：油性肌膚、面皰、多毛症、雄性素性肥胖及雄性素性禿頭症等，2010 年我們回顧 627 位來萬芳醫院就診的婦女，探討台灣婦女雄性素與臨床青春痘或者多毛症表現的

關聯性，一般相信高雄性素應該與青春痘或者多毛症的臨床表現相關，然而我們的分析卻發現肥胖的婦女顯然有較高的雄性素，但是其青春痘的表現卻不如纖瘦的女性。

抗穆氏管荷爾蒙 (Antimüllerian hormone, AMH) 被認為是可以用來預測卵巢卵泡儲備量及品質的指數，且 AMH 也與 PCOS 有著高度相關性，2011 年我們發表針對 AMH 與 PCOS 的相關研究。我們分析了 164 位對照組與 126 位 PCOS 症狀的病人，評估實驗組及對照組中 AMH 與不同症狀的 PCOS 的表現。我們發現 AMH 表現在 PCOS 的病人中明顯高於對照組。在進一步將 126 位實驗組的 AMH 分成低 (<4)、中 (4-11)、高 (>11)，三個階段後去比較，隨著 AMH 增加，在 PCOS 的表現比率也隨之增加，其比率為 21%、37%、80%。然而，我們也發現會與 PCOS 呈現正比的指數，如 BMI、HOMA-IR 等與 AMH 的關係並非呈現正相關性。

另外，在 PCOS 對心臟疾病的影響 2010 年我們發表心電圖的與 PCOS 的研究發現，PCOS 的患者 QRS 區間有延長的現象，而延長的 QRS 區間與增加心臟性死亡有關；若 PCOS 合併有雄性素增加的患者，則其 QT 區間相對於沒有雄性素增加之患者較來得短。為了進一步分析台灣女性雄性素與高血壓的相關問題，2012 年萬芳團隊分析台灣年輕高血壓婦女血液中雄性素與各種發炎指數的相關性研究，萬芳團隊發現雄性素在女性可以經由調節 VEGF 與 MMP-9 而影響血壓的變化。而在探討 PCOS 婦女心血管疾病的影響，2012 年萬芳醫院團隊研究台灣多囊性卵巢症候患者與對照組的 Carotid Intima-Media Thickness，經由協同神經內科的共同分析，我們認為台灣多囊性卵巢症候患並沒有明顯增加 Carotid Intima-Media Thickness 的情形。

另外探討不同年齡層在 PCOS 的臨床表現，在相同的診斷條件下，雖然 PCOS 可以發生由初經後到停經前的任何育齡婦女，但不同年齡層在臨床上的表現是有差異的，2012 年我們的研究發現年輕的 PCOS 患者有較明顯的高雄性素臨床及生化表現，但是在血糖代謝及心血管疾病方面並沒有顯著增加，而年紀較大的 PCOS 患者，雖然雄性素表現沒有年輕 PCOS 患者明顯，但肥胖與代謝異常卻明顯增加，這將提供了解 PCOS 婦女年長後代謝疾病的風險。

這三年來，由於國科會研究經費的支持，我們得以對台灣 PCOS 婦女的相關問題做一系列的研究，也在這個婦女最常見的內分泌疾病做一個徹底的探討。

關鍵字：多囊性卵巢症候群、高泌乳素血症、雄性素、肥胖、心電圖

Abstract

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in reproductive women. It is estimated that 5 to 10% of women of reproductive age have PCOS. One of the major diagnostic criteria of PCOS was chronic anovulation, which lead to irregular menstruation, amenorrhea, and infertility; the other diagnostic criteria were hyperandrogenism, which lead to hirsutism, acne and alopecia.

PCOS and hyperprolactinemia are both common causes amenorrhoea in reproductive women. In our study, we found out that the hyperprolactinaemia women also had significantly higher total testosterone, prolactin, average menstrual intervals, Ferriman-Gallway Score and percentage of hirsutism relative to the normal control group. Compared with the PCOS group that women with hyperprolactinaemia had lower total testosterone, LH, LH-to-FSH ratio and average ovarian volume than the women with PCOS.

Obesity is a major factor that could be controlled during the treatment of PCOS. Weight reduction is one of our methods in PCOS treatment. The progressive results for obese PCOS women would be facing the risks of diabetes and metabolic syndrome. In our data the insulin sensitivity index (ISI) and the percentage of insulin resistance (IR) were not significantly different among discrete phenotypes of PCOS groups and normal controls. Obesity (OR¼14.0, 95% CI, 7.5–26.5) results in a higher risk for developing insulin resistance than hyperandrogenemia (OR¼2.1, 1.3–3.6), oligomenorrhea (OR¼1.8, 1.0–3.3) and polycystic ovary morphology (PCOM) (OR¼1.4, 0.8–2.7). The ISI did not differ significantly among the various phenotypes of PCOS. In comparison with hyperandrogenemia, chronic anovulation, and PCOM, obesity was the dominant risk factor in determining insulin resistance in women with PCOS. In the future, we would like to evaluate the benefit of weight reduction program to the prognosis of obese women with PCOS.

Antimüllerian hormone (AMH) is considerate to indicate the quantity of ovarian follicle pool. Also AMH has high relation with PCOS, but do high AMH levels increase the risk of PCOS, insulin resistance, and/or metabolic abnormalities? Are the serum levels of AMH associated with various PCOS phenotypes? Are the clinical and/or biochemical presentations between high and low AMH levels in women with and without PCOS different? In our report which was published in Fertility and Sterility conducted to answer these question. AMH was divided into three levels: high AMH ($> 11\text{ng/mL}$), moderate AMH ($4\text{--}11\text{ng/mL}$) and low AMH ($< 4\text{ng/mL}$). As the AMH level increase, the prevalence of PCOS increased significantly from 21% in the low-AMH group to 37% in the moderate-AMH group and 80% in the high-AMH group. But glucose intolerance, insulin resistance, lipid profile, and risk of metabolic syndrome (except for total cholesterol level and HDL content) were not significantly different among the low-, moderate-, and high-AMH subgroups.

In women with PCOS, AMH levels may reflect specific ovarian anomalies but are not indicative of metabolic anomalies. Elevated serum AMH levels are associated with an increased risk of PCOS; however, an increase in AMH levels was not correlated with an increased risk of insulin resistance and metabolic syndrome.

The QRS duration was prolonged in the PCOS group, and a prolonged QRS duration was shown to be associated with increased cardiac mortality. PCOS with androgen excess had the shorter QT interval as compared to those without androgen excess.

Age had significant positive correlation with fasting glucose, cholesterol, triglycerides and low-density lipoprotein. In the study we classified PCOS by age into two groups, one are younger than 30 years old, and another group are age between 30 to 40 years old. We found out that younger group had higher total testosterone levels than another group; and elder group had higher fasting insulin and glucose levels, triglycerides, body mass index and waist measurements and higher incidence of obesity than younger group.

Keyword: Polycystic Ovary syndrome, Hyperprolactinaemia, Testosterone, Androgen, Obesity, EKG

一、前言

PCOS 是很常見的婦女疾病，也是近年來相當熱門的研究項目，國外的資料顯示其發生率約 5-10%，如果以 2003 年的診斷條件，PCOS 在育齡婦女的盛行率可以超過 10%。台灣並沒有本土的資料，我們相信國人的發生率也不低於此，對於這個威脅將近一成婦女健康的疾病，國人一直缺乏本土的資料，面對這個問題，實在值得國內醫療研究人員投入更多的心力。

二、研究目的

多囊性卵巢症候群 Polycystic ovary syndrome (PCOS) 與肥胖

多囊性卵巢症候群是女性常見的內分泌障礙，也是婦女排卵異常最常見的原因。早在 1935 年兩位美國的婦科醫師 Stein 及 Leventhal 首度發表了 7 個無月經、多毛、而有多囊性卵巢腫大的病人，因此這個症狀早期稱為 Stein-Leventhal Syndrome。PCOS 問題已發表超過 70 年，但對這個症狀的診斷與瞭解一直有許多爭議，PCOS 事實上是一個涵蓋婦產科及內科的廣泛疾病，而 PCOS 與糖尿病及肥胖間的關係更是影響婦女的健康之重大威脅。

(一) PCOS 的診斷

1990 年美國 National Institutes of Health – National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) 舉行一個關於討論會，希望對 PCOS 的診斷取得共識，會中學者認為 PCOS 診斷應該著重在雄性素過高及卵巢功能異常的實驗室的結果，並不需要將多囊性卵巢變化的置於診斷條件之中，而以不明原因雄性素過高合併慢性不排卵 (Unexplained Hyperandrogenic Chronic Anovulation) 來看這個疾病 [1]，這個診斷是以內分泌及代謝的異常的角度來看待 PCOS，然而美國 NIH 這個診斷條件並沒有被全世界的學者完全接受，在歐洲國家的婦科學者依然認為卵巢型態的異常是一個重要的診斷條件，2003 年歐洲與美國的專家在荷蘭 Rotterdam 開了一個會，取得一個 PCOS 共同的意見 [2]。

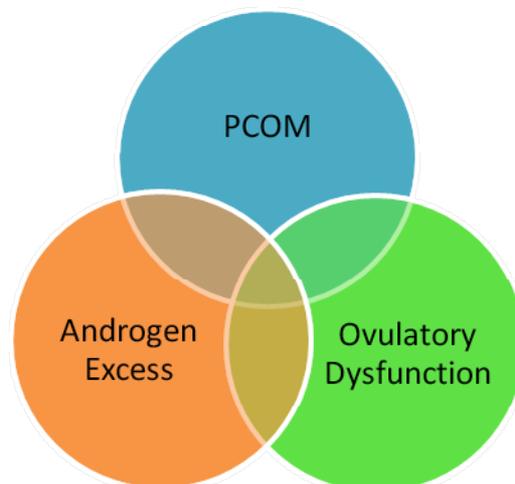
2003 年 Rotterdam 定義

PCOS 是一個症候群，不能以單一的診斷來看待整個疾病，而將北美洲與歐洲對 PCOS 的診斷定義作了一致性的定義，在排除其他疾病後，PCOS 為下列 3 個條件下的 2 個以上：

1. 排卵的障礙 (寡經症或無月經)
2. 臨床上雄性素過高 (多毛症，青春痘，雄性禿) 或血液學檢查有雄性素過高
3. 多囊性卵巢型態

事實上，2003 年 Rotterdam 的定義是擴充而非取代 1990 年 NIH 的定義，新的定義除了包含原有的 NIH 兩個診斷條件外，又加入多囊性卵巢型態成為診斷條件，且將兩個必要條件擴充為三個條件任何兩個滿足即可，因此增加多囊性卵巢型態合併排卵的障礙及多囊性卵巢型態合

併雄性素過高兩種新的表現型。根據我們對台灣婦女的研究，依照 1990 年 NIH 的條件所診斷的患者其臨床症狀與生化檢驗的異常狀況較 2003 年 Rotterdam 的條件所診斷的病患嚴重，因此新的診斷條件是將代謝異常較輕微的患者納入，整體而言，約 61% 為依 2003 年 Rotterdam 的條件所診斷的多囊性卵巢徵候群患者符合 1990 年 NIH 的診斷條件 [3]。



PCOS 的診斷包含三個主要條件，然而這三個條件的臨床表現及重要性可能有所差異，我們的研究認為雄性素增高的問題可能是臨床上最重要的特質，然而多囊性卵巢的型態可能是 PCOS 患者最普遍的特徵。

(二) PCOS 的盛行率

PCOS 的流行率依其診斷而異，以美國 NIH 的 PCOS 診斷標準，生育年齡婦女發生率約 6-10% [4]，其中 35%-40% 的 PCOS 婦女有肥胖的問題。多囊性卵巢型態是三個診斷條件中最常見的問題，在一般婦女發生多囊性卵巢型態比率高達 20-33%，多囊性卵巢型態的婦女有較高機會月經異常 [5]，我們對台灣婦女的研究也發現多囊性卵巢型態是三個診斷條件中最常見的因素，但是雄性素過高卻是造成臨床症狀最明顯的因素 [3]，如果以美國 NIH 的 PCOS 診斷標準估計 PCOS 盛行率有 8%，則依 2003 Rotterdam 的條件所診斷的多囊性卵巢徵候群盛行率會超過 13%。PCOS 的流行率與症狀表現除了與診斷條件有關外也可能與種族的遺傳有關，例如墨西哥後裔、南亞後裔的女性胰島素抗性就比白種女性機會高，因此不同種族對其胰島素抗性診斷條件可能需要適度修正 [6]，台灣 PCOS 這方面的資料正式我們亟待建立的首要目標。

(三) PCOS 與遺傳

PCOS 有明顯遺傳傾向，Cooper HE 等在 1968 就發表對 PCOS 家族研究認為 PCOS 是顯性遺傳的看法 [7]，Legro 的研究顯示 307 診斷出 PCOS 的姐妹除有明顯空腹胰島素增高所顯示的胰島素抗性的現象外，也明顯較為肥胖，接近 40% 有雄性素過高的情形，而雄性素過高約有半數會有月經異常的機會 [8]。PCOS 的一等親會明顯增加胰島素抗性，PCOS 患者的母親有 46%，父親有 58% 有糖尿病或葡萄糖耐受性異常的現象 [9]，以超音波診斷也發現 93% PCOS 病人的女兒有 PCO 的卵巢形態，卵巢較大且小濾泡較多 [10]，以美國 NICHD 的標準

診斷的 PCOS 女性其母親部份可達 35%，而姐妹部份有 40% 有 PCOS，這比一般女性多 5-6 倍。雖然尚未發現 PCOS 的遺傳基因，但目前的研究發現 PCOS 有明顯的家族傾向，可能的基因位置是在調節卵巢製造荷爾蒙或者是影響體重及脂肪組織的基因。部分 PCOS 患者的成因可能為本身的遺傳再加上後天生活習慣（如飲食不良、缺乏運動）造成體重增加而表現出 PCOS 的臨床症狀。肥胖在 PCOS 的疾病發生、症狀表現及預後都扮演非常重要的角色。在過去二十多年雖然有 70 個以上的基因被懷疑，但由於 PCOS 臨床表現的差異，遺傳基因的位置一直無法確定 [11]，目前大多數的研究認為 PCOS 是顯性遺傳型態再加上環境因素的影響。

(四) PCOS 相關的症狀

PCOS 症狀的表現也呈現相當多元化，以 PCOS 的命名是以卵巢形態上的變化來看待這個疾病，但 PCOS 的表現除了傳統上所瞭解婦女多囊性卵巢的型態與月經異常外，近年來更重視其內分泌及代謝方面的問題。PCOS 的相關症狀牽連到生殖內分泌系統、胰島素、體重間緊密的互動關係使得此一問題相形複雜，與這個症狀相關的異常包括幾個現象：

1. 臨床的異常

- (1) 月經的異常：這是由於內分泌的關係造成卵巢功能的異常，常常有不能正常排卵的現象，造成不規則出血，經期過長，造成寡月經（Oligomenorrhea），甚至於無月經（Amenorrhea）的現象。
- (2) 不孕：由於 PCOS 的婦女常有不正常排卵的情形，不易懷孕就成為育齡婦女的困擾，這些婦女在不孕治療的過程中因為特殊的內分泌問題也需要特別的考量，PCOS 婦女在懷孕後也有流產率增加的趨勢。
- (3) 毛髮過多：而這些毛髮所長的位置多在對雄性素較敏感的臉部、腹部、或手及腿部，也稱多毛症（Hirsutism）；而在雄性素更高的情形下可能造成頭髮較細而稀疏即為雄性禿（Androgen-Dependent Alopecia）。
- (4) PCOS 婦女常有較油性的皮膚，在臉部或胸部及背部會長出青春痘（Acne）。
- (5) 肥胖：PCOS 婦女有半數以上有肥胖的問題，這類型的肥胖伴有雄性素的增加使得肥胖的型態如蘋果般的偏向男性化的上半身腹部的肥胖，而非梨子般的女性下半身肥胖。
- (6) 其他皮膚問題：在頸部、鼠蹊部、腋下、及皮膚皺摺處有深的色素沉澱及厚的皮膚皺褶、這是一種胰島素異常的徵兆，常見於肥胖的 PCOS 婦女，稱為黑色棘皮症（Acanthosis Nigricans）。
- (7) 憂鬱及焦慮：由於 PCOS 這些症狀，常讓病患對其外貌或其不孕的問題缺乏自信，因此有較高憂鬱及焦慮的症狀。PCOS 患者的生活品質也會受到影響，對症狀的處理可以減低病患憂鬱及焦慮。

2. 檢驗上的異常

- (1) 卵巢型態的異常：卵巢腫大，超音波檢查卵巢呈多囊性卵巢形態，許多 2-10mm 的小型濾泡包圍在卵巢的表面，如同項鍊一般，稱 Necklace Sign。

- (2) 雄性素過高：這類的病患有常有高雄性素血症（Hyperandrogenemia）。
- (3) 胰島素過高，胰島素抗性（Insulin Resistance, IR）增加。
- (4) LH/FSH 比值升高：LH/FSH 比值大於一，泌乳激素（Prolactin）略為增加。

3. 臨床症狀的發生率

Balen 在 1995 年對 1741 個 PCOS 的病人的研究中，其中有 38% 肥胖（BMI > 25）、47% 寡經症、19% 無經症、66.2% 多毛症、27% 青春痘、40% LH 增高、29% 雄性素增高；而肥胖明顯會增加多毛症，經期不規則及增加雄性素的機會 [12]。Franks 在 1989 年 300 個 PCOS 病人的研究報告顯示 35% 過胖、52% 寡經症、28% 無經症、64% 多毛症、27% 青春痘、51% LH 增高、50% 雄性素增高、7% 泌乳激素增高 [13]。我們最近發表台灣 PCOS 病患資料發現依據 2003 年 Rotterdam 定義，台灣 170 名 PCOS 病患有 91% 多囊性卵巢型態、79% 有排卵障礙、59% 雄性素過高，臨床上約 30% 多毛症、41% 青春痘、9% 雄性禿；其中 39% PCOS 病患肥胖，與西方人種相比，台灣 PCOS 婦女臨床上表現較少的多毛症與較多青春痘 [3]。

(五) PCOS 與超音波及型態的診斷

PCOS 的卵巢型態變化過去一直是這個症狀所關注的焦點，這些年來對 PCOS 在內分泌上的變化，逐漸認為只要雄性素過高，都可能造成濾泡發育而使得許多小及 Atretic Follicles 而造成卵巢型態變化，這可能是慢性不排卵後的一個卵巢型態變化，不能用以解釋所有相關症狀的發生。PCOS 的卵巢型態在非卵巢來源的雄性素過多或產生雄性素腫瘤的病患也可見到 [14]。

我們的資料顯示台灣 PCOS 的病人約 94% (230/251) 有 PCO 的卵巢型態變化，正常的婦女也有 PCO 的卵巢型態的機會約在 8%-25% [15, 16]，使用口服避孕藥的婦女也有 14% 被發現 PCO 的卵巢型態 [17]，這些 PCO 的卵巢型態的正常的婦女可能會偶而發現雄性素增加 [18]。

在不排卵的人約 75% 有 PCO 的卵巢型態變化，我們的資料顯示在台灣 236 個不排卵婦女有 85% (200/236) 有 PCO，在月經不規則的 389 個病人中，65% 卵巢有 PCO 型態 [19]，對於寡月經或無月經的人約有 66% 在超音波上有 PCO 的卵巢型態變化，36% 有雄性素增高，47% 有 LH 增高 [16]，在多毛症或雄性禿的 350 個病人中，66% 卵巢有 PCO 型態。

傳統對這個症狀的是利用超音波或腹腔鏡對多囊性卵巢的型態研究可發現比起正常卵巢，PCOS 的卵巢腫大，卵巢表皮 (Tunica) 增厚，表面積倍增，體積可達正常人的 2 倍以上。目前對於 PCO 的卵巢診斷認為超過 7 ml 的卵巢就可以診斷為 PCO。PCO 卵巢的基質約增加 1/3，表面有許多不大不小的水泡。用腹部超音波對 PCO 的定義為每個平面可以發現至少 10 個 2-8 mm 的水泡圍繞在卵巢周圍或散佈在增厚的卵巢基質中，事實上每個卵巢可能有 20-100 個小的濾泡。新的 3D 超音波或 Doppler 超音波甚至於 Magnetic Resonance Imaging (MRI) 都可提供對 PCO 多囊性卵巢的型態研究，對於有荷爾蒙異常卻在超音波下正常的病人利用 MRI 有增加鑑

別的功能，因為這些型態被認為反應卵巢本身或整體內分泌系統異常的現象，因此相關研究中的疾病分類的診斷依據是瞭解研究結論的基礎。

(六) PCOS 與多囊性卵巢的型態與荷爾蒙的關係

雖有對於卵巢濾泡的位置分為邊緣分佈型 PCO 或平均散佈型的 PCO，前者 LH/FSH 較高，在兩者荷爾蒙的值是否有明顯差別依然不明確。若以寡月經的病人為基礎將卵巢濾泡數量、卵巢體積、基質密度與 Testosterone、Free T、Insulin、Insulin Resistance 相互比較，發現 Testosterone 是與超音波檢查相關性最高的變數，而 Insulin 及 Insulin Resistance 與卵巢體積、基質密度相關 [20]。PCOS 病人的卵巢基質的 Vascularization Flow Index (VFI)，Flow Index (FI) 及 Vascularization Index (VI)，都比正常人高，這種結果用 3D Dopple 超音波比 2D 影像的診斷更好。利用 Doppler 分析子宮動脈的 Pulsatility Index (PI) 也較高 [21]，而子宮動脈的 PI 與 Androstenedione 正相關而與 HDL 負相關 [21]。雖然超音波的診斷是 PCOS 很好工具，有報告發現卵巢基質的體積與 Testosterone 關係更接近 [22]，雖然 PCOS 的病人子宮動脈的 PI 明顯較高，但其值與 Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEA-s) 相關而不是與 Insulin 及 C-Peptide 相關 [23]。

(七) PCOS 與不排卵

在正常的月經週期內分泌變化受到 Hypothalamus-Pituitary Axis 的控制，而卵巢本身的回饋系統也在其中扮演很重要的角色。在長期不排卵的情況下，生殖荷爾蒙的分泌並沒有如正常月經般的起伏，不排卵使得黃體素降低而減少了 Hypothalamic Opioid 的抑制作用，GnRH 的分泌頻率會增加 [24]，這種狀況下主要會增加 LH pulse 的振幅 [25]，造成長期不排卵的病人 LH 增加而 FSH 降低的現象。

卵巢濾泡要能持續生長，其內部的荷爾蒙要能正確的反應，其中由雄性素為主轉換成雌激素為主是一個關鍵步驟 [26]。近年來對 PCO 病人與正常週期婦女濾泡中的顆粒細胞研究發現 PCO 病人的顆粒細胞依然對 FSH 的刺激非常敏感，細胞是處在停滯發展的階段，而不是萎縮或 Apoptotic 階段 [27]，因此這些病人卵巢中的分泌細胞功能是處在暫停的顆粒細胞及高活性的鞘細胞的條件下，而型態上有發育不全的顆粒細胞及過度發育的鞘細胞。取出 PCO 病人的小濾泡顆粒細胞在體外培養發現只分泌非常少量的雌激素，但在加上 FSH 或 IGF-I 後會急速增加雌激素的分泌，兩者共同作用反應更強，這種情形可以解釋在 PCO 病人使用 FSH 刺激排卵後可能很快增高雌激素造成卵巢過度刺激 (OHSS) 的症狀。

SHBG 主要是由肝臟所製造，在不排卵的 PCO 病人其 SHBG 會降低約 50%，這可能由於 Testosterone 增加所造成。不排卵的 PCO 病人雖然雌激素的分泌沒有增加但 SHBG 降低的效果會增加游離的雌激素。長期下來造成子宮內膜增生而增加子宮內膜癌的機會。

PCOS 的病人由於 FSH 依然分泌，因此濾泡還可以生長，但不會完全成熟而排卵 [28]，濾泡維持在不大不小的狀態 (2-10mm)，病理學上可發現濾泡被過度發育的鞘細胞所包圍，常

有黃體化。這些小濾泡構成一個系統維持在不同的內分泌條件下，若有濾泡萎縮，會有類似的濾泡代之而起。在此情況下，多囊性卵巢的型態會持續維持，有許多濾泡維持在早期的發展狀況而後萎縮成為致密的基質組織無法排卵，而其功能性的基質組織也會分泌 Androstenedione 及 Testosterone，這些增加雄性素的情形造成 SHBG 的抑制而使由游離的 Testosterone 兩倍的增加，Testosterone 本身就有抑制 Hypothalamic-Pituitary Axis 的作用〔29〕，這種多囊性卵巢的型態會阻礙正常濾泡的發展而造成卵泡的 Premature Atresia，這是一個惡性循環，隨著卵巢雄性素增加，可能會抑制 Aromatase Activity 及雌激素產生，這是局部雄性素阻障以避免持續性不排卵的機制〔30〕，目前認為卵巢內雄性素作用是防礙正常週期最主要的原因，進行 PCO 的 Wedge Resection 能使週期規則主要也是將產生雄性素的組織移除，其成功率與切除比率有關，事實上單側的卵巢切除也會使得不排卵的病人恢復排卵〔31〕，因此要注意的是多囊性卵巢的型態只是一個 Sign 而不是一個疾病。

(八) 女性的雄性素

PCOS 患者的特性就是雄性素過高，在女性體內的雄性素有 Androstenedione、Dehydroepiandrosterone (DHEA)、Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEA-s)、睪丸酮 (Testosterone) 和 5 α -Hydrotestosterone (DHT)。在這些雄性素中只有睪丸酮與 DHT 對目標細胞有雄性素的作用。卵巢產生的雄性素源於由 Theca Cells 演變的基質細胞，其分泌主要為 Dehydroepiandrosterone (DHA) 及 Androstenedione，只有少量的睪丸酮。Androstenedione 的來源是由腎上腺的 Zona Reticularis 與卵巢各以每天 1 mg 分泌的，約 5% 的 Androstenedione 在週邊組織中轉變成睪丸酮。DHEA 則主要由腎上腺及少部份由卵巢所分泌，而其中少量在週邊組織中轉變成睪丸酮。DHEA-s 則完全由腎上腺所分泌。整體而言正常婦女每天睪丸酮的產量約為 0.2-0.3 mg/day，其中約 50% 來自於 Androstenedione 在週邊組織轉換成睪丸酮，25% 來自於卵巢，25% 來自於腎上腺。因此整體而言有三分之二的睪丸酮直接或間接由卵巢分泌而來。

在毛囊及其他目標組織，睪丸酮會經由 5 α -Reductase 轉換成有更強生物活性的 DHT。DHT 的產生主要依據體內的睪丸酮、Androstenedione、DHEA 及目標器官之 5 α -Reductase 的活性。DHT 對毛囊組織過度刺激是臨床上造成青春痘或者多毛症的主因。對大多數雄性素過高的婦女而言，卵巢是其過多睪丸酮的主要來源，其他部份由 Androstenedione 在週邊組織中轉變而來。婦女的雄性素增高會減少結合蛋白的產生，因此會造成游離睪丸酮的增加，而使得雄性素生物活性作用加強，這也是部份婦女有多毛症而卻有正常睪丸酮的一個原因。我們的研究顯示，台灣婦女在相似的血清雄性素條件下，多毛症的情況與西方婦女不同，這因為人種差異造成的臨床表現值得研究。

(九) PCOS 與胰島素抗性 (Insulin Resistance)

PCOS 近年來的發展越來越重視胰島素代謝異常方面造成的相關問題，胰島素抗性及高胰島素血症 (Hyperinsulinemia) 會刺激卵巢和腎上腺產生雄性素，也與 PCOS 長期的後遺症息息

相關。卵巢有 Insulin Growth Factor -I (IGF-I) 的接受體，胰島素接受體及 IGF 接受體在結構上相似（都經 Tyrosine Autophosphorylation），在胰島素接受體功能上有問題或數量上不夠時，胰島素會與 IGF-I 接受體結合〔32〕，因此胰島素本身就有直接的刺激卵巢的作用，胰島素可以刺激卵巢的接受體，直接對卵巢組織產生作用。

胰島素抗性及高胰島素血症目前被認為是大多數 PCOS 的主要內分泌障礙，臨床上發現治療胰島素抗性的藥物可以改善 PCOS 相關症狀，因此胰島素抗性被視為 PCOS 的核心問題。肥胖是 PCOS 常見的症狀，而胰島素抗性也是肥胖最常見的問題，有研究報告胰島素在月經規則的 PCOS 病人中未必明顯升高，但在不排卵的病人中卻有明顯升高的現象，因此懷疑胰島素抗性是造成不排卵的一個主要原因〔33〕。胰島素抗性的問題一直被認為有種族上的差異，建立台灣 PCOS 婦女這方面的資料應該是研究 PCOS 最迫切的問題。

PCOS 與乙型糖尿病兩者間與胰島素抗性有密切的關係，約 50%-70% 的 PCOS 併有胰島素抗性而 80%-100% 的乙型糖尿病有胰島素抗性，PCOS 的病人比一般人多 5-10 倍的機會得到乙型糖尿病〔34〕。在對 122 名 PCOS 患者的研究發現有 45% 有葡萄糖耐受性異常的現象 10% 有糖尿病，而 PCOS 患者由葡萄糖耐受性異常轉變到糖尿病速度較快〔35〕，有事實上 PCOS 與乙型糖尿病的關係在不同種族之間有很大的區別；相同的乙型糖尿病病人得到 PCOS 的機會也增加很多，因此乙型糖尿病與 PCOS 是否是類似的基因缺陷在卵巢（PCOS）或者胰臟（糖尿病）不同位置，或者葡萄糖耐受性異常是的表現仍需要更進一步的研究〔34〕。

(十) 胰島素抗性與雄性素過高

雄性素過高是 PCOS 的診斷要件，而胰島素過高與雄性素過高在許多 PCOS 的病人同時存在，周邊組織胰島素抗性增加的意義指的是在目標器官中一定的胰島素下血糖的反應降低，在胰島素抗性增加的情形下，要達到降低血糖的目的，自然會造成胰島素過高。胰島素過高與雄性素過高同時存在的最明顯例子就是黑色棘皮症（Acanthosis nigricans）。黑色棘皮症的症狀是病人在頸部、腋下、腹股溝及乳房下的皮膚有灰褐色、棘皮狀的皮膚表現。黑色棘皮症的發生主要決定於胰島素抗性的程度〔36〕。

胰島素過高與雄性素過高兩者因果關係很難區別，但有許多研究可以提供線索；IGF-I 與 FSH 協同作用會刺激顆粒細胞（Granulosa Cell）的分化，而 Thecal Cells 經由 LH/HCG 作用產生雄性素〔37〕，在卵巢基質細胞體外培養時，胰島素可刺激卵巢基質細胞產生雄性素〔38, 39〕，與一般人相較，PCOS 有明顯胰島素抗性而其胰島素過高的程度與雄性素成正比〔40, 41〕，對一個 16 歲有嚴重胰島素接受體抗體患者投以高劑量胰島素會導致雄性素的增加，而在治療其胰島素接受體抗體及高胰島素狀態後，雄性素恢復正常〔42〕，由這些結果來看，胰島素過高應該是引發雄性素過高的原因，在胰島素有抗性的病患，胰島素能經由 IGF-1 與胰島素的接受體對卵巢產生作用，刺激雄性素的產生〔43〕。基於這些現象，胰島素過高會導致雄性素過高，胰島素過高可能才是兩者同時發生主角。

(十一) 肥胖與雄性素

肥胖是 PCOS 常見的問題之一，我們的資料顯示在台灣有 39% PCOS 病患其 BMI 大於 25 [3]，雖然肥胖與胰島素抗性及荷爾蒙異常間的關係有許多研究，肥胖對 PCOS 的相關症狀及其預後有相當不良的影響是非常明顯的，減重可以改善胰島素抗性，也可以改善排卵障礙，對於 PCOS 的病患而言有時候減少 5% 的體重就可以顯著改善雄性素過高及月經異常的症狀 [43, 44]。萬芳醫院今年發表的研究顯示，台灣多囊性卵巢的病人中，肥胖者會增加 2.2 倍的排卵異常及 2.6 倍雄性素過高的機會，也就是說，肥胖會明顯增加 PCOS 相關症狀的嚴重程度 [45]。肥胖會增加雄性素的代謝，由於性荷爾蒙多是脂溶性，因此雌激素與雄性素都很容易儲存於脂肪組織之中，肥胖的婦女就有相對較為豐富的荷爾蒙儲存 [46]。肥胖本身就是高雄性素血症的危險因素，不論一般正常的婦女或者 PCOS 的婦女，雄性素都與 BMI 成正比 [47, 48]，這代表脂肪組織可以合成雄性素，這可能是皮下脂肪組織能夠活化一種催化雄性素合成的重要酵素 17 β -HSD5 (17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 5)，造成雄性素產生的增加 [49]。

(十二) 肥胖與荷爾蒙結合蛋白 (Sex Hormone-Binding Globulin, SHBG)

荷爾蒙結合蛋白 (Sex Hormone-Binding Globulin, SHBG) 主要是由肝臟所製造，睪丸酮、黃體素、生長激素、胰島素有抑制肝臟製造 SHBG 效果，而雌激素及甲狀腺素有促進肝臟製造 SHBG 產生的效果，體重也與 SHBG 有副相關，明顯的體重增加會降低 SHBG。SHBG 的量會影響類固醇荷爾蒙的活性，體內的睪丸酮有 80% 到 85% 會緊緊的與 SHBG 結合，其他與多與白蛋白呈微弱的結合，約有 1% 的睪丸酮是游離的，只有游離的及白蛋白結合的睪丸酮有生物活性。因此 SHBG 的增加或減少會影響荷爾蒙的活性。對於 PCOS 的患者，有高雄性素、高胰島素、及肥胖都會減少 SHBG 的產生，胰島素抗性也與 SHBG 相關 [50]。肥胖會增加胰島素抗性，胰島素抗性增加後造成胰島素的增高，胰島素增高使得卵巢增加雄性素的合成，而胰島素及 IGF-I 又抑制肝細胞產生 SHBG 的作用，SHBG 的降低會增加雄性素及雌激素的生物活性。此外肥胖會降低性 SHBG 使得結合的雄性素減少而游離雄性素較高，因此會加重 PCOS 雄性素過高的臨床症狀 [51]。

(十三) 肥胖與肥胖類型

肥胖分為兩種類型，一種為內臟型肥胖 (Visceral Obesity)，又叫中心型肥胖 (Central Obesity)、男性型肥胖 (Android Obesity)、蘋果型肥胖；另一種為外周型肥胖 (Peripheral Obesity)，也叫女性型肥胖 (Gynoid Obesity)、梨型肥胖。兩者脂肪分佈有所不同，若腰臀比 (Waist to Hip Ratio) 大於 0.85 就可視為男性型的脂肪分佈。肥胖的 PCOS 婦女常呈現男性型的肥胖，腰臀比的增加會提高心臟血管疾病風險也會造成葡萄糖耐受度變差而增加糖尿病的機會 [50, 52]，這種男性型肥胖會增加胰島素抗性，進一步減低的 SHBG，使得游離雄性素更高 [27]。我們研究顯示台灣 PCOS 婦女約 31% (65/209) 其腰圍大於 80 公分，另一方面雄性素活性增高也會增加腹部的脂肪及手腳的肌肉，改變腹部皮下脂肪及臟器脂肪的分布，使婦女呈現男性型的肥胖，而這種脂肪分佈又會增加胰島素抗性，使得肥胖婦女在高胰島素及高雄性素之中惡性循環 [53, 54]。

(十四) 肥胖對 PCOS 的影響

由前面的分析，我們可以了解肥胖對於 PCOS 在各方面都有不利的影響，肥胖增加雄性素的產生，肥胖增加胰島素的抗性，肥胖減少 SHBG 的產生，肥胖加重游離睪丸酮的活性，也就改變體脂肪的分布，這一切的變化，都會使 PCOS 的相關症狀惡化。因此，減重是肥胖 PCOS 患者第一重要的治療方式〔53〕。

表：肥胖對女性生育能力的影響

1. 提早初經
2. 月經不規則
3. 排卵異常
4. 增加流產率
5. 人工生殖時會減低受孕機會
6. 增加懷孕及產後的後遺症
7. 增加雄性素
8. 使 PCOS 惡化，增加代謝性疾病的機會

Pasquali et al, 2003

(十五) Leptin 與 PCOS

脂肪組織經由分泌 Adiponectin、Resistin 及 Leptin 已被視為主要的內分泌器官。Adiponectin 是脂肪組織分泌最多的蛋白質，其濃度可能達 Leptin 或 Insulin 千倍以上，但是在肥胖及 Insulin Resistance 時濃度會降低，而 Adiponectin 在減重後會增加。Adiponectin 似乎對於 Glucose 與 Lipid 的代謝有好處。沒有 Adiponectin 的老鼠會有明顯的胰島素抗性，若給予高脂肪的食物會很容易發生動脈粥狀硬化的問題。Leptin 可以將體內的脂肪儲存回饋給中樞神經，因此可以調節食慾、近食及代謝能力，肥胖者經常表現高的 Leptin 展現 Leptin Resistance 的問題，這也被認為是造成肥胖的主要原因。Leptin 主要是由脂肪細胞在神經控制下所產生的內分泌，會經由血液循環通過腦部經由下視丘的接受體來抑制食慾及增加熱能產生以調節全身的能量儲存，而肥胖與胰島素抗性會刺激脂肪細胞產生 Leptin〔55〕，因此 Leptin 被認為是調節體重的重要因素。在下視丘缺乏 Leptin 的訊息或功能被認為是造成肥胖的原因，在動物實驗中，Leptin 的功能異常的老鼠會造成極度肥胖、不孕症、及糖尿病〔56〕，而不孕並不能經由限制飲食減少體重改善，而需要使用 Leptin 治療〔57〕。Leptin 缺乏的老鼠其症狀表現與 PCOS 的症狀表現很類似，而胰島素也有直接調節 Leptin 基因表達的功能，而雄性素，尤其是睪丸酮及 DHEA-s 有抑制 Leptin 的功能〔58〕。在週邊組織中 Leptin 扮演脂肪代謝的角色，而 Leptin 有與胰島素拮抗的作用並且作用在胰臟的 β 細胞減少胰島素的產生〔59〕。胰島素及雄性素在女性可能扮演著調節 Leptin 的重要角色〔60〕。PCOS 的病人經 Metformin 治療後會降低胰島素及 Leptin 的值〔61〕。Leptin 在男人一般低於女性〔62〕，Leptin 除了與 BMI，脂肪量強列正相關

外也與脂肪分布有些關係，腹部的皮下脂肪就比腹部脂肪相關性強很多。整體而言，正常女性與 PCOS 女性的 Leptin 值並無明顯差異，但是瘦的 PCOS 其 Leptin 低於與同體重的正常女性，雖然肥胖的 PCOS 的 Leptin 最高，但並沒有足夠反應其 Insulin 增加的刺激效果〔62〕，Leptin 與 PCOS 的關係值得深入研究。

(十六) PCOS 與心臟血管問題

PCOS 有增加在心血管疾病的風險，主要是脂質異常、有升高的 TG、LDL、Total Cholesterol、Apo-B、ET-1 (Endothelin-1)、CRP (C-Reactive Protein)，減低的 HDL〔63〕。其中 Plasminogen Activator-Inhibitor Type 1 (PAI-1)、Activity (act) 的增加是 PCOS 的心血管疾病的風險早期指標。Hyperhomocysteinemia 與早期粥狀動脈硬化有關，PCOS 病人也發現也 Homocysteine levels 明顯升高〔64〕。高胰島素會造成 Triglycerides 的增加及 HDL 的減少，也可能會增加 PAI-1，也是造成高血壓及 Coronary Heart Disease 的原因〔65〕。我們都了解 PCOS 的病患者增加心臟血管疾病的風險，然而肥胖與胰島素抗性增加也會增加心臟血管疾病的風險，因此釐清 PCOS 婦女與一般肥胖婦女在代謝性疾病上的風險是對 PCOS 婦女預後很重要的訊息。在最近的研究中發現與體重相當的女性相比，PCOS 患者會有胰島素增高及 Adiponectin 降低的情形，另外也會增加 IMT (Carotid Intima-Media Thickness) 及減低 FMD (Brachial Flow-Mediated Dilatation) 的現象，這都顯示 PCOS 增加心血管疾病的風險〔66〕。

(十七) PCOS 的結論

基於動物實驗及人類的臨床證據，Abbott 對 PCOS 的發生有如下的假設：PCOS 的臨床或生化檢驗問題起源於基因異常造成卵巢過度分泌雄性素，這種情形可能在青春期之前就發生，Hypothalamic-Pituitary unit 被設定在傾向較多 LH 分泌的條件下促成高雄性素。高胰島素及胰島素抗性的產生受到基因與環境的影響，高雄性素更加強了腹部脂肪的分佈產胰島素抗性，而胰島素抗性的嚴重程度更影響整個症狀的臨床表現〔67〕。PCOS 主要發生原因，乃是先天遺傳因素加上後天環境與生活習慣相互影響而成，要減低 PCOS 對婦女健康的衝擊，一方面要了解 PCOS 在遺傳上的作用點，提供治療方法，另一方面要改善環境及飲食對 PCOS 的負面影響。

PCOS 估計有 10% 的婦女受 PCOS 影響，其基因上的變異仍然不清處，肥胖會加重其胰島素抗性的問題。約 40% 的 PCOS 婦女有葡萄糖耐受性的問題，許多婦女會表現心血管疾病的風險：如 Dyslipidemia 及增加發炎指數。最近利用改善胰島素抗性來治療其內分泌及代謝方面障礙有不錯的效果〔68〕。

三、文獻探討

1. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists: number 41, December 2002. Obstet Gynecol. 2002 Dec;100 (6) :1389-402.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS workshop group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 19,41-47

3. Hsu MI, Liou TH, Chou SY, Chang CY, Hsu CS. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome in Taiwanese Chinese women: comparison between Rotterdam 2003 and NIH 1990. *Fertil Steril*. 2007 Sep;88 (3) :727-9. Epub 2007 Aug 13.
4. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul;85 (7) :2434-8.
5. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* . 1999 Dec;51 (6) :779-86.
6. Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, Gimpel T, Castracane VD. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Nov;187 (5) :1362-9.
7. Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD. Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1968 Feb 1;100 (3) :371-87.
8. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 May;87 (5) :2128-33.
9. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88 (5) :2031-6.
10. Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Iughetti L, Flamigni C, Venturoli S. Polycystic ovaries in childhood: a common finding in daughters of PCOS patients. A pilot study. *Hum Reprod*. 2002 Mar;17 (3) :771-6.
11. Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Feb;3 (2) :103-11.
12. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod*. 1995 Aug;10 (8) :2107-11.
13. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* . 1989 Jul;31 (1) :87-120.
14. Amirikia H, Savoy-Moore RT, Sundareson AS, Moghissi KS. The effects of long-term androgen treatment on the ovary. *Fertil Steril*. 1986 Feb;45 (2) :202-8.
15. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet*. 1988 Apr 16;1 (8590) :870-2.
16. van Santbrink EJ, Hop WC, Fauser BC. Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1997 Mar;67 (3) :452-8.
17. Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Aug;37 (2) :127-34.

18. Carmina E, Wong L, Chang L, Paulson RJ, Sauer MV, Stanczyk FZ, Lobo RA. Endocrine abnormalities in ovulatory women with polycystic ovaries on ultrasound. *Hum Reprod.* 1997 May;12 (5) :905-9.
19. Gadir AA, Alnaser HM, Mowafi RS, Shaw RW. The response of patients with polycystic ovarian disease to human menopausal gonadotropin therapy after ovarian electrocautery or a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Fertil Steril.* 1992 Feb;57 (2) :309-13.
20. Pache TD, de Jong FH, Hop WC, Fauser BC. Association between ovarian changes assessed by transvaginal sonography and clinical and endocrine signs of the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1993 Mar;59 (3) :544-9.
21. Battaglia C, Artini PG, Genazzani AD, Sgherzi MR, Salvatori M, Giulini S, Volpe A. Color Doppler analysis in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 May;7 (5) :342-6.
22. Kyei-Mensah A, Zaidi J, Pittrof R, Shaker A, Campbell S, Tan SL. Transvaginal three-dimensional ultrasound: accuracy of follicular volume measurements. *Fertil Steril.* 1996 Feb;65 (2) :371-6.
23. Ajossa S, Guerriero S, Paoletti AM, Orrù M, Melis GB. Hyperinsulinemia and uterine perfusion in patients with polycystic ovary syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Sep;20 (3) :276-80.
24. Berga SL, Yen SS. Opioidergic regulation of LH pulsatility in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* . 1989 Feb;30 (2) :177-84.
25. Imse V, Holzapfel G, Hinney B, Kuhn W, Wuttke W. Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 May;74 (5) :1053-61.
26. McNatty KP, Smith DM, Makris A, DeGrazia C, Tulchinsky D, Osathanondh R, Schiff I, Ryan KJ. The intraovarian sites of androgen and estrogen formation in women with normal and hyperandrogenic ovaries as judged by in vitro experiments. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980 Apr;50 (4) :755-63.
27. Mason HD, Willis DS, Beard RW, Winston RM, Margara R, Franks S. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: relationship to menstrual cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Nov;79 (5) :1355-60.
28. Fauser BC. Observations in favor of normal early follicle development and disturbed dominant follicle selection in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 1994 Jun;8 (2) :75-82.
29. Serafini P, Silva PD, Paulson RJ, Elkind-Hirsch K, Hernandez M, Lobo RA. Acute modulation of the hypothalamic-pituitary axis by intravenous testosterone in normal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Dec;155 (6) :1288-92.
30. Agarwal SK, Judd HL, Magoffin DA. A mechanism for the suppression of estrogen production in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Oct;81 (10) :3686-91.
31. Kaaijk EM, Beek JF, Hamerlynck JV, van der Veen F. Unilateral oophorectomy in polycystic ovary syndrome: a treatment option in highly selected cases? *Hum Reprod.* 1997 Nov;12 (11) :2370-2.

32. Fradkin JE, Eastman RC, Lesniak MA, Roth J. Specificity spillover at the hormone receptor--exploring its role in human disease. *N Engl J Med.* 1989 Mar 9;320 (10) :640-5.
33. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A, Johnston DG, Franks S. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* . 1993 Sep;39 (3) :351-5.
34. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2002 Jun;77 (6) :1095-105.
35. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 1999 Jan;22 (1) :141-6.
36. Dunaif A, Green G, Phelps RG, Lebwohl M, Futterweit W, Lewy L. Acanthosis Nigricans, insulin action, and hyperandrogenism: clinical, histological, and biochemical findings. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Sep;73 (3) :590-5.
37. Bergh C, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjö T. Steroid production in cultured thecal cells obtained from human ovarian follicles. *Hum Reprod.* 1993 Apr;8 (4) :519-24.
38. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol.* 1984 Sep;64 (3 Suppl) :73S-80S.
39. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 May;62 (5) :904-10.
40. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980 Jan;50 (1) :113-6.
41. dos Reis RM, Foss MC, de Moura MD, Ferriani RA, Silva de Sá MF. Insulin secretion in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome and its relationship with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol.* 1995 Mar;9 (1) :45-50.
42. DeClue TJ, Shah SC, Marchese M, Malone JJ. Insulin resistance and hyperinsulinemia induce hyperandrogenism in a young type B insulin-resistant female. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Jun;72 (6) :1308-11.
43. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev.* 1991 Feb;12 (1) :3-13.
44. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* . 2006 Aug;65 (2) :137-45.
45. Liou TH, Yang JH, Hsieh CH, Lee CY, Hsu CS, Hsu MI, "Clinical and biochemical presentations of polycystic ovary syndrome among obese and non-obese women". *Fertil Steril.* 2008 In press.
46. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, Böckmann A, Benz R, Mayer H, Teller W. Body fat distribution and steroid hormone concentrations in obese adolescent girls before and after weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Dec;80 (12) :3469-75.

47. Azziz R. Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity. *Fertil Steril.* 1989 Nov;52 (5) :703-25.
48. Taponen S, Ahonkallio S, Martikainen H, Koivunen R, Ruokonen A, Sovio U, Hartikainen AL, Pouta A, Laitinen J, King V, Franks S, McCarthy MI, Järvelin MR. Prevalence of polycystic ovaries in women with self-reported symptoms of oligomenorrhoea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Hum Reprod.* 2004 May;19 (5) :1083-8. Epub 2004 Mar 25.
49. Quinkler M, Sinha B, Tomlinson JW, Bujalska IJ, Stewart PM, Arlt W. Androgen generation in adipose tissue in women with simple obesity—a site-specific role for 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 5. *J Endocrinol.* 2004 Nov;183 (2) :331-42.
50. Peiris AN, Sothmann MS, Aiman EJ, Kissebah AH. The relationship of insulin to sex hormone-binding globulin: role of adiposity. *Fertil Steril.* 1989 Jul;52 (1) :69-72.
51. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, Polson DW, Reed MJ, Franks S. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf) .* 1990 Feb;32 (2) :213-20.
52. Pasquali R, Casimirri F, Balestra V, Flaminia R, Melchionda N, Fabbri R, Barbara L. The relative contribution of androgens and insulin in determining abdominal body fat distribution in premenopausal women. *J Endocrinol Invest.* 1991 Nov;14 (10) :839-46.
53. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf) .* 2006 Aug;65 (2) :137-45.
54. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007 Sep;18 (7) :266-72. Epub 2007 Aug 10.
55. Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, Numata Y, Tsuji T, Hayase M, Ebihara K, Masuzaki H, Hosoda K, Yoshimasa Y, Nakao K. Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion. *Diabetes.* 1999 Sep;48 (9) :1787-93.
56. Qiu J, Ogus S, Mounzih K, Ewart-Toland A, Chehab FF. Leptin-deficient mice backcrossed to the BALB/cJ genetic background have reduced adiposity, enhanced fertility, normal body temperature, and severe diabetes. *Endocrinology.* 2001 Aug;142 (8) :3421-5.
57. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet.* 1996 Mar;12 (3) :318-20.
58. Jockenhövel F, Blum WF, Vogel E, Englard P, Müller-Wieland D, Reinwein D, Rascher W, Krone W. Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Aug;82 (8) :2510-3.
59. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes.* 2004 Feb;53 Suppl 1:S152-8.

60. Carmina E, Ferin M, Gonzalez F, Lobo RA. Evidence that insulin and androgens may participate in the regulation of serum leptin levels in women. *Fertil Steril*. 1999 Nov;72 (5) :926-31
61. Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Tomás C, Ruokonen A, Martikainen HK. Decreased serum leptin concentrations during metformin therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jul;83 (7) :2566-8.
62. Remsberg KE, Talbott EO, Zborowski JV, Evans RW, McHugh-Pemu K. Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002 Sep;78 (3) :479-86.
63. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, Lekakis J, Panidis D. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2006 Oct;36 (10) :691-7.
64. Loverro G, Lorusso F, Mei L, Depalo R, Cormio G, Selvaggi L. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;53 (3) :157-62.
65. Reaven GM, Chen YD. Insulin resistance, its consequences, and coronary heart disease. Must we choose one culprit? *Circulation*. 1996 May 15;93 (10) :1780-3.
66. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, Lombardi G, Rini GB, Lobo RA. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med*. 2006 Apr;119 (4) :356.e1-6.
67. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. *J Endocrinol*. 2002 Jul;174 (1) :1-5.
68. Legro RS. Polycystic ovary syndrome. Long term sequelae and management. *Minerva Ginecol*. 2002 Apr;54 (2) :97-114.

四、研究方法

本計畫首要目的是為了解國人 PCOS 的臨床表現，首先可以經由一般性的檢查取得部份資料外，PCOS 的診斷，主要檢驗超音波、月經史、臨床理學檢查及基本血液學檢查，執行這些檢查最好是熟悉 PCOS 的婦產科醫師。這些研究資料，可以建立成 PCOS 病患相關檢驗結果的資料庫，其中最可惜的是由於經費的限制，我們無法為這些 PCOS 婦女提供完整的血液學檢查。事實上，在我們提報台灣 PCOS 婦女研究報告發表時，最需要加强的部分就是血液學檢查不夠完整，其中雄性素 (Free Testosterone、DHEA-s、SHBG) 與胰島素抗性 (Insulin、Glucose、OGTT) 的檢驗最為重要，這些檢驗項目是 PCOS 患者的基本資料。利用研究經費第一步先將國人 PCOS 的血液學基本檢查建立起來，然後利用彼此的相關性分析，可以得到國人 PCOS 的相關資料與臨床特性。就目前的了解，PCOS 許多臨床特性是有種族差異的，例如我們先前發表的研究報告就顯示 PCOS 婦女臨床表現的種族特異性最明顯的是多毛症，DeUgarte 在 2005 年報告 271 個歐美的 PCOS 患者有 77% 多毛症，而在相同診斷條件下，我們發表在 *Fertility and Sterility* 的資料說明台灣 PCOS 婦女只有 35% 多毛症，而台灣 PCOS 婦女有 41% 有青春痘

的問題，這個比率又高於西方婦女 27%的報告，因此台灣 PCOS 婦女青春痘的問題比多毛症更常見，這是台灣婦女雄性素過高在臨床上表現的特異性。類似的研究也估計東西方 PCOS 婦女在胰島素抗性 (Insulin Resistance) 方面也可能有差異，然而目前台灣 PCOS 婦女的相關資料並不完整。至於肥胖，台灣 PCOS 婦女約 39% BMI > 25，西方 PCOS 婦女約四成 BMI > 30，肥胖依然是東西方 PCOS 女性常見的問題，肥胖會使 PCOS 的相關症狀惡化，減重通常是肥胖 PCOS 患者第一線也是最重要的治療。估計台灣 PCOS 女性約占育齡女性 10%，建立這些資料再加以比較對婦女健康照顧很重要。我們利用三年的時間，循序建立國人 PCOS 的資料，了解台灣 PCOS 婦女的特性，並分析國人 PCOS 疾病與代謝問題，以備日後臨床治療計畫及基因遺傳研究，短期與長期的研究。這三年來，我們不但在研究上發表多篇 SCI 論文，除了婦產專科外，我們也整合了新陳代謝科、心臟內科、神經內科、消化內科，在萬芳醫院成立 PCOS 的研究與治療團隊，我們不但在病患簽署同意書的條件下建立了詳細的資料，也提供 PCOS 在各個次專科的完整治療，這種研究與治療整合的模式，應該是臨床服務的理想模式。我們能夠提供 PCOS 完整的治療，基於病患得到完整照顧的權益，這是一個比研究更重要的特性。

五、結果與討論 (含結論與建議)

成果報告

1. 台灣多囊性卵巢的臨床表現

2007 年萬芳醫院團隊在美國生殖醫學會官方期刊 *Fertility and Sterility* 發表台灣 170 名 PCOS 患者資料，這不但是台灣 PCOS 婦女也是東方 PCOS 女性臨床表現與特性首度在國際期刊發表，我們發現，與西方 PCOS 患者相比，雖然有相近的血清雄性素值，台灣 PCOS 婦女較少有多毛症的症狀，但卻有較多的青春痘。與 1990 年 NIH 的診斷條件相較，2003 年的診斷條件約擴充 60% 症狀較輕微的 PCOS 患者。我們的研究證實台灣婦女多囊性卵巢症候群的臨床症狀與我們由文獻得知的西方婦女臨床表現有所不同，PCOS 相關問題有種族差異，這篇論文說明東北亞婦女在 PCOS 的臨床表現有異於西方婦女，種族上的差異是研究台灣 PCOS 必須注意的問題 (*Fertil Steril.* 2007 Sep;88(3):727-9.)。

2. 美國生殖醫學會口頭報告

2008 年 11 月第 64 屆美國生殖醫學會於舊金山舉行，計畫主持人徐明義醫師於年會口頭報告 "A comparative study of cutaneous manifestations of hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in obese and non-obese Taiwanese women" Oral presentation; 64th Annual Meeting of American Society for Reproduction Medicine (ASRM), San Francisco, Nov. 2008

3. 亞洲多囊性卵巢研討會專題演講

2009年一月，第一屆亞洲多囊性卵巢研討會專題在香港大學舉行，計畫主持人徐明義醫師受邀專題演講，題目為” Perspectives on PCOS from East Asia” , First International Asia Pacific meeting on Polycystic Ovary Syndrome; Hong Kong; Jan. 2009.

4. 台灣多囊性卵巢婦女 LH/FSH 比值與排卵障礙之研究

2009年4月，萬芳醫院團隊研究 LH, FSH 與 PCOS 的關係，以” Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome” 再次刊登於 *Fertility and Sterility*。這篇文章研究的主要對象以是台灣 251 名 PCOS 患者的研究，我們利用 ROC 曲線的分析，發現 LH/FSH 的比值是 PCOS 很好的指標，然而不同於以前的觀念，LH/FSH >1 而非 LH/FSH >2 或 LH/FSH >3，將是判斷 PCOS 及排卵障礙的最佳的閾值。雖然 LH 與 FSH 的比值在西方婦女並不具診斷價值，但 LH/FSH 的比值在台灣婦女深具臨床意義，尤其在不排卵的診斷方面，LH/FSH 的比值的診斷性優於其他標記。我們也證實肥胖在 PCOS 或非 PCOS 女性都會明顯增加雄性素，但只有肥胖的 PCOS 婦女會造成 LH 的下降，肥胖與 LH 的關係將是了解 PCOS 的有利工具 (*Fertil Steril.* 2009 Apr;91(4):1168-74)。

5. 台灣生殖醫學會臨床優秀論文獎

2009年，計畫主持人徐明義醫師以” Obesity and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome.” 論文獲得 98 年台灣生殖醫學會臨床優秀論文獎 (Prize Paper)

6. 第三屆亞太區 Congress on Controversies in Obstetrics 專題演講

2009年11月，3rd Asia Pacific Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) 在中國北京舉行，計畫主持人徐明義醫師受邀專題演講，題目為” Do we need a different set of criteria for defining PCOS in this region? Views from East Asia”。

7. 韓國生殖醫學會年會專題演講

2009年11月，韓國生殖醫學會年會在韓國首爾舉行，計畫主持人徐明義醫師受邀大會專題演講 (Plenary Session Special lecture)，題目為” PCOS: current updates, on perspectives from East Asia” , Invited Speaker, 57th Congress of the Korean Society for Reproductive Medicine, 2009; Nov. Seoul, Korea.

8. 肥胖與多囊性卵巢論文發表

2009年12月，萬芳團隊在美國生殖醫學會官方期刊發表” Clinical and biochemical presentations of polycystic ovary syndrome among obese and nonobese women.”；這篇文章主要在探討肥胖對 PCOS 診斷的影響，我們都知道肥胖是 PCOS 患者常見的困擾，約半數 PCOS 患者有肥胖的問題，我們發現肥胖本身對於 PCOS 的診斷也有明顯的影響，肥胖會增加 2.2 倍排卵障礙及 2.6 倍雄性素過高的危險，因此我們發現肥胖本身就是 PCOS 的促成因子，減重將提供肥胖 PCOS 患者一個很好的治療機會 (*Fertil Steril.* 2009 Dec;92(6):1960-5)。

9. 台灣非肥胖之多囊性卵巢症候群相關基因多型性之探討

2010年7月，台北醫學大學教務長黃士懿教授、元培科技大學王銘富校長與徐明義醫師共同指導台北醫學大學保健營養系吳昭嫻完成”台灣非肥胖之多囊性卵巢症候群患者性荷爾蒙及脂肪酸代謝與其相關基因多型性之探討”。

10. 台灣多囊性卵巢症候群雄性素過高之臨床表現

2010年9月，萬芳團隊在 Arch Gynecology Obstetrics 發表了” A comparative study of cutaneous manifestations of hyperandrogenism in obese and non-obese Taiwanese women.”；這篇文章，我們回顧 627 位來萬芳醫院就診的婦女，探討台灣婦女雄性素與臨床青春痘或者多毛症表現的關聯性，一般相信高雄性素應該與青春痘或者多毛症的臨床表現相關，然而我們的分析卻發現肥胖的婦女顯然有較高的雄性素，但是其青春痘的表現卻不如纖瘦的女性，因此我們假設肥胖婦女可能經由皮下脂肪將雄性素轉換為雌激素而減少青春痘的發生，這篇研究成果在 64 屆美國生殖醫學會年會口頭報告 (Arch Gynecol Obstet. 2010 Sep;282(3):327-33) 。

11. 台灣多囊性卵巢症候群心電圖之變化

2011年1月，萬芳團隊在 Gynecological Endocrinology 發表了” Cardiac conductive disturbance in patients with polycystic ovary syndrome.”；這篇文章分析 12 位 PCOS 婦女與 24 位對照組的心電圖特徵，我們發現 PCOS 婦女的心電圖會呈現 QRS 區間較寬的情形，因此這可能可以提供 PCOS 婦女在心血管疾病方面的線索 (Gynecol Endocrinol. 2010 Dec;26(12):883-8) 。

12. 台灣多囊性卵巢症候群與高泌乳血症相關分析

2011年1月，萬芳團隊在 Gynecological Endocrinology 發表了” Polycystic ovary syndrome or hyperprolactinaemia: a study of mild hyperprolactinaemia.”；本篇論文主要探討泌乳素過高婦女的臨床表現，先前的報告認為泌乳素過高是 PCOS 患者常見的問題，然而高泌乳素血症是診斷 PCOS 之前需要排除的問題，因此我們探討 266 位 PCOS，107 位高泌乳血症及 107 位對照組共同比較，我們發現雖然高泌乳血症有 56% 排卵障礙，51% 雄性素過高，64% 可以符合 PCOS 診斷，但是經由 FSH 與 LH 的差異，我們認為 PCOS 與高泌乳血症是不同病理原因的疾病 (Gynecol Endocrinol. 2011 Jan;27(1):55-62) 。

13. 台灣多囊性卵巢症候群胰島素抗性研究

2011年5月，萬芳團隊在 Gynecological Endocrinology 發表了” Obesity and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome.”；我們將 233 位 PCOS 患者，依不同的表現型分成體重與年齡相當的四組，在加上 40 位正常的對照組，我們發現雖然雄性素及排卵障礙是 PCOS 患者表現型的存在差異，但是各組在胰島素抗性方面並無顯著差異，因此我們認為雄性素或者排卵障礙並不是造成 PCOS 胰島素抗性異常的主因。本篇論文獲得 98 年台灣生殖醫學會優秀大會會議論文 (Gynecol Endocrinol. 2011; 27(5)300-6) 。

14. 肥胖是 PCOS 患者葡萄糖耐受性異常及代謝症候群的主要原因

為了探討肥胖對 PCOS 患者葡萄糖耐受性異常及代謝症候群頂想，2012 年我們以前瞻性的研究分析 220 位台灣 PCOS 婦女與 70 名對照組，利用 ROC 曲線的分析，比起 PCOS 的相關診斷條件，我們發現肥胖是 PCOS 患者葡萄糖耐受性異常及代謝症候群的主要原因(Acta Obstet Gynecol Scand. 2012 in press)。

15. AMH 與台灣多囊性卵巢症候群相關分析

2011 年 7 月，萬芳團隊在美國生殖醫學會官方期刊 *Fertility and Sterility* 發表” Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome”；這篇文章探討 Anti-Müllerian hormone (AMH) 與 PCOS 的關係，我們都知道 AMH 是卵巢儲備的最佳指標，而我們也發現 AMH 是 PCOS 有效的指標，我們將受試者依 AMH 的值分為高、中、低三組，我們發現高的 AMH 會伴隨有高比率的 PCOS 患者，反之亦然，而 AMH 用來分析 PCOS 有很好的敏感度及特異性，更有趣的是，AMH 值的高低與血糖代謝或者心血管疾病的風險無關。這篇論文我們獲得民國 100 年台灣生殖醫學會最高榮譽”李鎡堯教授論文獎”(*Fertil Steril.* 2011 Jul;96(1):230-5)。

16. 台灣多囊性卵巢症候群不同年齡之臨床表現

2011 年 12 月，萬芳團隊在歐洲生殖醫學會官方期刊 *Human Reproduction* 發表” Clinical and biochemical presentation of polycystic ovary syndrome in women between the ages of 20 and 40.” 這篇文章主要探討不同年齡層在 PCOS 的臨床表現，在相同的診斷條件下，雖然 PCOS 可以發生由初經後到停經前的任何育齡婦女，但不同年齡層在臨床上的表現是有差異的，我們的研究發現年輕的 PCOS 患者有較明顯的高雄性素臨床及生化表現，但是在血糖代謝及心血管疾病方面並沒有顯著增加，而年紀較大的 PCOS 患者，雖然雄性素表現沒有年輕 PCOS 患者明顯，但肥胖與代謝異常卻明顯增加(*Hum Reprod.* 2011 Dec;26(12):3443-9)。

17. 台灣內視鏡及微創醫學會 PCOS 綜合研討會專題演講

2012 年 8 月台灣內視鏡暨微創醫學舉辦 Polycystic Ovary Syndrome 綜合研討會，徐明義醫師受邀針對台灣 PCOS 特性受邀發表” PCOS characteristics in Taiwanese women” 專題演講，該專題主要討論台灣 PCOS 婦女在臨床上的表現與世界各國人種上的差異。

18. 國際高雄性激素與多囊性卵巢年會專題演講

2012 年 9 月世界高雄性激素學會第十屆年會” 10th Androgen Excess & PCOS Society Annual Meeting, Beijing China” 在北京舉行，徐明義醫師受邀發表” 隨年齡增長多囊性卵巢綜合症患者表型改變” Changes in the PCOS phenotype with age” 專題演講，該專題主要探討 PCOS 各項診斷條件在不同年齡婦女表現上的差異。

19. 台灣婦女雄性素與 Carotid Intima-Media Thickness 的相關分析

雄性素與心血管病息息相關，萬芳醫院團隊研究台灣多囊性卵巢症候患者與對照組的 Carotid Intima-Media Thickness，在 *Gynecological Endocrinology* 發表了” The relationship between Carotid Intima-Media Thickness and Endogenous Androgens in young women with Polycystic Ovary Syndrome in Taiwan” ，經由協同神經內科的共同分析，萬芳團隊發現台

灣多囊性卵巢症候患並沒有明顯增加 Carotid Intima-Media Thickness 的情形 (Gynecol Endocrinol. 2012 in press)。

20. 台灣婦女高血壓與雄性素及發炎指數相關性分析

為了進一步分析台灣女性雄性素與高血壓的相關問題，萬芳團隊分析台灣年輕高血壓婦女血液中雄性素與各種發炎指數的相關性研究，在 Gynecological Endocrinology 發表了” Effects of androgen on vascular and inflammatory biomarkers in a female hypertensive population” ，與心臟內科的共同研究，萬芳團隊發現雄性素在女性可以經由調節 VEGF 與 MMP-9 而影響血壓的變化 (Gynecol Endocrinol. 2012 in press)。

發表論文清單 (依發表年份排序)

俾計畫補助發表之論文：

1. Liang SJ, Liou TH, Lin HW, Hsu CS, Tzeng CR, **Hsu MI***. Obesity is the predominant predictor of impaired glucose tolerance and metabolic disturbance in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Apr 12. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22497305.
2. Liang SJ, Hsu CS, Tzeng CR, Chen CH, **Hsu MI***. Clinical and biochemical presentation of polycystic ovary syndrome in women between the ages of 20 and 40. *Hum Reprod*. 2011 Dec;26(12):3443-9..
3. Lin YH, Chiu WC, Wu CH, Tzeng CR, Hsu CS, **Hsu MI***; Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome; *Fertil Steril*. 2011 Jul;96(1):230-5
4. Chun-Sen H, Chien-Hua W, Wan-Chun C, Ching-Tzu L, Chun-Jen C, **Hsu MI***. Obesity and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27(5):300-6
5. Su HW, Chen CM, Chou SY, Liang SJ, Hsu CS, **Hsu MI***. Polycystic ovary syndrome or hyperprolactinaemia: a study of mild hyperprolactinaemia. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Jan;27(1):55-62.
6. SJ Liang, SY Chou, GC Wang, CR Tzeng, CS Hsu, **Hsu MI*** Polycystic ovary syndrome (PCOS) in Taiwan. *J Exp Clin Med* 2010;2(5):218–223
7. Yang JH, Weng SL, Lee CY, Chou SY, Hsu CS, **Hsu MI*** A comparative study of cutaneous manifestations of hyperandrogenism in obese and non-obese Taiwanese women. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Sep;282(3):327-33.

跨科團隊合作發表之論文：

1. Huang JH, Chiu WC, **Hsu MI**, Chen YJ. Effects of androgen on vascular and inflammatory biomarkers in a female hypertensive population *Gynecol Endocrinol*. 2012 in press.
2. Teng HW, Chien YW, **Hsu MI**, Chen CI The relationship between Carotid Intima-Media Thickness and Endogenous Androgens in young women with Polycystic Ovary Syndrome in Taiwan *Gynecol Endocrinol*. 2012 in press
3. Huang JH, Tsai JC, **Hsu MI**, Chen YJ. Cardiac conductive disturbance in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2010 Dec;26(12):883-8. Epub 2010 May 26.

六、致謝

本研究得以進行，特別感謝行政院國家科學委員會補助計畫經費（NSC 98-2629-B-038-001-MY3）。

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值(簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性)、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標 (請說明，以 100 字為限)

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：(以 100 字為限)

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值(簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性)(以 500 字為限)

本計畫的執行過程，除了在學術上有超過 10 篇的論文發表外，更重要的是建立一個台灣多囊性卵巢相關疾病的研究與治療團隊，這其中參與的次專科醫師超過 10 名，每位醫師都能清楚了解 PCOS 的相互影響，可以在自己的專長方面提供研究與服務的支援，對於病患也得到最完善的照顧，對於研究上也能得到全面性的探討，相信這種專業的醫療團隊，能整合服務與研究的功能，最佳的研究當然也提供病患最好的醫療服務，相信這可以提供未來醫療發展的模式。

國科會補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2012/10/31

國科會補助計畫	計畫名稱: 台灣婦女多囊性卵巢肥胖與心血管疾病之研究
	計畫主持人: 徐明義
	計畫編號: 98-2629-B-038-001-MY3 學門領域: 婦產科
無研發成果推廣資料	

98 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：徐明義		計畫編號：98-2629-B-038-001-MY3				計畫名稱：台灣婦女多囊性卵巢肥胖與心血管疾病之研究	
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%		
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力 （本國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		
國外	論文著作	期刊論文	7	7	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%	章/本	
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力 （外國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		

<p>其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	<p>我們發表 PCOS 相關論文共 15 篇，SCI 論文 13 篇，受邀國際專題演講有 5 場；其中計畫執行期間由 2009 年 8 月至 2012 年 7 月，PCOS 論文發表或被接受的有 13 篇（國科會經費補助 8 篇），SCI 論文 11 篇（國科會經費補助 7 篇；跨科別團隊合作 1 篇已發表，2 篇 in press），受邀國際 PCOS 專題演講有 3 場。</p>
----------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與（閱聽）人數	0	

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：（以 100 字為限）

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

本計畫的執行過程，除了在學術上有超過 10 篇的論文發表外，更重要的是建立一個台灣多囊性卵巢相關疾病的研究與治療團隊，這其中參與的次專科醫師超過 10 名，每位醫師都能清楚了解 PCOS 的相互影響，可以在自己的專長方面提供研究與服務的支援，對於病患也得到最完善的照顧，對於研究上也能得到全面性的探討，相信這種專業的醫療團隊，能整合服務與研究的功能，最佳的研究當然也提供病患最好的醫療服務，相信這可以提供未來醫療發展的模式。