

体重过低对女性生殖能力的影响及治疗

车德惠(综述), 肖志波(审校)

基金项目: 黑龙江省科学基金项目(编号:JC2017019)

作者单位: 150081 黑龙江, 哈尔滨医科大学附属第二医院整形美容外科
作者简介: 车德惠(1995-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 脂肪移植。E-mail: docchedehui@163.com
通讯作者: 肖志波(1972-), 男, 医学博士, 博士后, 教授, 主任医师, 研究方向: 脂肪移植、皮肤创面愈合与瘢痕、面部年轻化等研究。
E-mail: xiaozhibodoctor@126.com

【摘要】 严格限制食物摄入量、剧烈运动、神经性厌食症以及使用减肥药物等不健康的体重控制行为, 是引起年轻人体重过低的常见原因。然而体重不足影响机体瘦素水平, 进而通过下丘脑-垂体-性腺轴干扰性激素的合成, 使女性生殖能力下降, 最终导致不孕。解决体重过低问题, 常需要多学科协作治疗, 包括营养支持、心理咨询以及药物治疗等。

【关键词】 体重过低; 生殖; 不孕; 瘦素; 下丘脑-垂体-性腺轴
【中图分类号】 R 723 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2021)04-0419-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.04.21

Effect of underweight on female fertility and its treatment CHE De-hui, XIAO Zhi-bo. Department of Plastic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang 150081, China

【Abstract】 Unhealthy weight control behaviors, such as strict restrictions of food intake, strenuous exercise, anorexia nervosa and use of diet pills are common causes of underweight in young people. However, underweight affects the level of leptin in the body, which interferes with the synthesis of sex hormones through the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, thus reducing female reproductive ability and eventually leading to infertility. To solve the problem of underweight, multidisciplinary treatment is often needed, including nutritional support, psychological counseling and drug therapy.

【Key words】 Underweight; Reproduction; Infertility; Leptin; Hypothalamic-pituitary-gonadal axis

现今的形体审美以瘦为美, 减肥成为人们最常讨论的话题之一。许多正常体重和体重不足的年轻人认为自己超重或肥胖, 使用不当的减肥方法进行不必要的减肥活动迎合当下的审美标准。然而女性体重过低即体重指数(Body Mass Index, BMI) < 18.5 kg/m², 其不孕的风险是正常体重女性的 1.5 倍^[1]。生活中非理性生育认知^[2]使人们认为女性一定要生育孩子才能幸福, 这种对生育的认知的偏差, 导致不孕症患者面对不孕问题时, 常产生病耻感(自责、羞愧等负面情绪), 严重影响患者的生活质量。

1 体重过低影响女性生殖能力的发生机制

下丘脑能够分泌促性腺激素释放激素(gonadotrophin-releasing hormone, GnRH), 通过垂体门脉系统进入垂体前叶, 刺激分泌促性腺激素, 包括卵泡刺

激素(follicular stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH), 进一步刺激性腺合成性激素。瘦素是肥胖基因(*Ob* 基因)编码的 167 种氨基酸产物, 主要由白色脂肪组织分泌, 可作用于下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG)轴的任何水平, 在生殖系统中起核心作用^[3,4]。瘦素浓度与全身脂肪量有关, 它通过减少食物摄入量和增加能量消耗使动物体质量维持在较低水平。KISS-1 神经元是 GnRH 的上游神经元, 分泌脉冲式 Kisspeptin 肽, 并与一同表达的强啡肽和神经多肽 B 组成相互联系的神经共同体, 直接调节 GnRH 的脉冲式分泌^[5]。瘦素可以作用于 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)神经元, 将抑制性神经递质传递到 KISS-1 神经元, 加强下丘脑中 Kisspeptin 的表达, 诱导下丘脑分泌 GnRH,

引起性激素合成增加。瘦素也可通过激活炎性细胞,促进中性粒细胞趋化,分泌细胞因子,进一步发挥促炎效应,调节机体免疫反应^[6-8]。此外,瘦素基因的表达受多种激素、生长因子和细胞因子的调节。雌激素可诱导瘦素的产生,而雄激素则抑制瘦素的产生,促炎细胞因子也可调节 LEP 基因的表达^[4]。总之,在低能量状态下,除了 HPG 轴功能失调导致无排卵和雌激素缺乏外,其他神经内分泌轴也会因能量负平衡而受到影响,出现下丘脑闭经(hypothalamic amenorrhea, HA),最终影响性功能成熟,降低生育能力。

2 不同类型体重过低对女性生殖能力的影响

2.1 神经厌食性体重过低对女性生殖能力的影响
神经性厌食症(anorexia nervosa, AN)是一种复杂的心身性饮食紊乱,主要影响青少年和年轻女性,在我国患病率逐年增高。根据《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(DSM-5)的诊断标准^[9],AN主要表现为:(1)因限制能量摄取而导致显著低体重;(2)即使处于低体重状态,仍然恐惧体重增加;(3)存在对自己体重、体型的体验障碍或不良认知。尽管在最新的诊断标准中无闭经表现,但很多患有AN的女性患者都表现出月经紊乱(少经或闭经)。最近的一项回顾性研究^[10]显示,既往患有AN在体重恢复后仍伴有闭经症状的患者,与其他原因闭经者相比,注射 GnRH 后,雌二醇和 LH 的浓度更高,排卵率达到 84.0%,临床妊娠率为 73.7%。此外,性功能障碍也可能在 AN 患者的生殖功能障碍中发挥作用。Kimmel 等^[11]认为这种功能障碍是多因素的,与性欲下降和焦虑增加有关。值得注意的是,这些症状随着体重的恢复而减轻。

2.2 食物摄入不足性体重过低对女性生殖能力的影响
如上所述,充足的营养对维持正常的生殖功能是必不可少的。饥饿、营养不良会导致体重减轻和机体脂肪组织减少,进而影响促性腺激素的释放以及对卵巢的刺激。在发达国家,饮食摄入不足主要是通过严格限制摄入量以及现代生活方式的高能量需求导致。然而在发展中国家,食物摄入不足主要是因为粮食缺乏。世界上 10% 的人口受到不孕不育的影响,在一些发展中国家或不发达国家,不孕不育率超过 20%^[12]。在这种能量匮乏的情况下,瘦素会调节神经内分泌反应,其中性腺系统可能会被下调,以通过减少生殖来保存能量。

2.3 剧烈运动性体重降低对女性生殖能力的影响
“女运动员三联征”^[13]是经常在女性运动员身上体现出的医学现象,表现为:(1)伴或不伴有进食障碍

的低能量利用;(2)月经紊乱;(3)骨密度低。运动与排卵之间呈 U 型关系,久坐和剧烈运动的女性排卵性不孕发生的风险更高。目前的研究^[14]表明,剧烈运动是通过引起能量不足来干扰排卵,而高强度运动本身是否会影响排卵还没有定论。由于这种情况可能不完全可逆,因此预防、早期诊断和干预至关重要^[15]。研究^[16]表明,对这类患者给予重组人瘦素可增加 LH 和雌二醇含量,使女性 LH 的水平恢复至正常。

2.4 药物性体重降低对女性生殖能力的影响
虽然服用减肥药和泻药与出现饮食失调存在明显相关性,但是确切机制还不确定。其中可能的因果关系是服用药物后扰乱了机体正常的消化功能、药物副作用及自身情绪不稳定导致。Levinson 等^[17]对 1 058 例女性患者进行研究,结果显示服用过减肥药或泻药的女性比未服用过药物女性在 1~3 年后被诊断为进食障碍的几率更高。有研究^[18]显示,摄入减肥药对多囊卵巢综合征的发病有一定影响,12% 的女性出现闭经的原因是绝食和使用减肥药。

3 体重过低影响女性生殖能力的治疗方法

解决体重过低女性不孕问题,在进行药物治疗前需要先调整饮食方式,进行心理干预,然后再根据原始体重以及体重恢复情况考虑是否需要药物治疗。

3.1 营养支持治疗
机体能量负平衡状态可通过增加摄入和减少输出改善。推荐的增重率取决于患者年龄、减肥持续时间以及是否出现并发症^[19]。通常会选择逐渐增加患者能量的摄入量,以免出现“再喂养综合征”,这是一种具有潜在致命风险的并发症,原因是从长时间禁食和严重营养不良的患者,重新摄取食物后导致电解质平衡紊乱,从而引发低钾、低磷、低镁血症。与此同时,需要限制过度运动以促进体重的恢复。体重过轻的患者常伴有微量营养素的缺乏,即使无临床表现,也可能由于能量再摄入导致机体需求增加而恶化,为此推荐预防性使用电解质和微量营养素,尤其是针对严重营养不良的患者^[20]。除了提倡健康的饮食模式外,增加叶酸摄入量在提高怀孕机会的同时也可以减轻患者的心理负担^[21]。

3.2 心理治疗
认知行为治疗是针对体重过轻女性经常使用的心理治疗方法,它有助于帮助患者摆脱与饮食习惯、体型或体重相关的认知和行为障碍^[22]。近年来,动机干预疗法也引起了人们极大的兴趣,通过引出患者这样做的原因以及干预她们对体型或体重变化的矛盾心理来激励增重^[23]。瑜伽是一种压力管理和放松的方法,通过冥想、呼吸和获得深度平

静的感觉来帮助放松,对接受生育治疗的女性可能是有益的^[24]。

3.3 药物治疗 患者经过前期调整改善不满意时,可考虑在营养治疗基础上合并小剂量药物治疗。月经的恢复通常是通过体重的恢复来实现的,但对于所需达到的确切体重数仍存在争议,部分学者认为需达到理想体重的 90%,另一部分认为需达到月经停止时的理想体重^[25]。对于功能性 HA 患者,内分泌学会临床实践指南^[26]建议使用 GnRH 作为一线药物,但是它没有解决体重过轻患者的根本问题。而且有文献^[27]报道,长期使用其激动剂可引起低雌激素症状。根据体重过轻患者发生不孕的作用机制,瘦素类似物应该是更合适的治疗方法。Chou 等^[28]使用美托列汀(一种人重组 N-甲硫酰-瘦素)治疗 HA,36 周后发现雌二醇、孕酮、游离三碘甲状腺原氨酸和骨钙素水平升高,皮质醇水平降低。此外,有学者建议将重组人瘦素与雌激素联合使用,可使患有饮食障碍女性的性激素水平升高,提高生育能力^[29]。Attia 等^[30]对比 AN 患者应用抗精神病药物(奥氮平)和安慰剂后的体重变化,奥氮平组较安慰剂组体重明显增加。药物治疗后若仍无法实现临床妊娠,可以选用辅助生殖技术,如自体外受精-胚胎移植技术^[31]。

4 结语

适当地控制饮食和运动,无论是对我们形体的保持还是为了健康都有巨大的益处,但在追求美的同时切勿形成不良的饮食习惯或采取不恰当的行为。此外,青年要树立对体重或体型正确的认知,若出现认知及行为异常,应及时向专业人士求助,得到个性化的饮食方面指导、体重控制方法以及心理疏导。任何药物都是有副作用的,因此,在使用前必须仔细权衡其风险和收益。

参考文献

- [1] Cong J, Li P, Zheng L, et al. Prevalence and risk factors of infertility at a rural site of Northern China[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0155563.
- [2] Fardiazar Z, Amanati L, Azami S. Irrational parenthood cognitions and health-related quality of life among infertile women[J]. Int J Gen Med, 2012, 5: 591–596.
- [3] Boutari C, Mantzoros CS. Adiponectin and leptin in the diagnosis and therapy of NAFLD[J]. Metabolism, 2020, 103: 154028.
- [4] Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review[J]. Fertil Steril, 2002, 77(3): 433–444.
- [5] Goodman RL, Lehman MN, Smith JT, et al. Kisspeptin neurons in the arcuate nucleus of the ewe express both dynorphin A and neuro-

- kinin B[J]. Endocrinology, 2007, 148(12): 5752–5760.
- [6] 周迎. 瘦素及糖皮质激素对代谢及生育的影响[D]. 北京:北京协和医学院中国医学科学院,2018.
- [7] Sánchez-Margalet V, Martín-Romero C, Santos-Alvarez J, et al. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action[J]. Clin Exp Immunol, 2003, 133(1): 11–19.
- [8] 陈明,尹晓晨,段雨劼,等. 儿童青少年脂肪细胞因子等指标与超重和肥胖关系研究[J]. 实用预防医学,2020,27(10):1163–1167.
- [9] 张道龙,刘春宇,张小梅,等译. 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 5 版. 北京:北京大学出版社,2015:301–318.
- [10] Germain N, Fauconner A, Klein JP, et al. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in persistent amenorrheic weight-recovered anorexia nervosa patients[J]. Fertil Steril, 2017, 107(2): 502–509.
- [11] Kimmel MC, Ferguson EH, Zerwas S, et al. Obstetric and gynecologic problems associated with eating disorders[J]. Int J Eat Disord, 2016, 49(3): 260–275.
- [12] Larsen U. Primary and secondary infertility in sub-Saharan Africa[J]. Int J Epidemiol, 2000, 29(2): 285–291.
- [13] De Souza MJ, Nattiv A, Joy E, et al. 2014 1st international conference held in San Francisco, California, May 2012 and 2nd international conference held in Indianapolis, Indiana, May 2013[J]. Br J Sports Med, 2014,48(4):289–309.
- [14] Hakimi O, Cameron LC. Effect of exercise on ovulation: a systematic review[J]. Sports Med, 2017, 47(8): 1555–1567.
- [15] Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No. 702: female athlete triad[J]. Obstet Gynecol, 2017, 129(6): e160–e167.
- [16] Welt CK, Chan JL, Bullen J, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea[J]. N Engl J Med, 2004, 351(10): 987–997.
- [17] Levinson JA, Sarda V, Sonnevile K, et al. Diet pill and laxative use for weight control and subsequent incident eating disorder in US young women: 2001-2016[J]. Am J Public Health, 2020, 110(1): 109–111.
- [18] 徐莉. 多囊卵巢综合征患者相关危险因素的调查与研究[D]. 辽宁:锦州医科大学,2017.
- [19] Hay P, Chinn D, Forbes D, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2014, 48(11):977–1008.
- [20] 肠外营养临床药学共识(第二版)[J]. 今日药学,2017,27(5): 289–303.
- [21] Panth N, Gavarkovs A, Tamez M, et al. The influence of diet on fertility and the implications for public health nutrition in the United States[J]. Front Public Health, 2018, 6: 211.
- [22] Carter FA, Jordan J, McIntosh VV, et al. The long-term efficacy of three psychotherapies for anorexia nervosa: a randomized, controlled trial[J]. Int J Eat Disord, 2011,44(7):647–654.
- [23] Hay PJ, Claudino AM, Touyz S, et al. Individual psychological

therapy in the outpatient treatment of adults with anorexia nervosa [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(7): CD003909.

[24] Collins GG, Rossi BV. The impact of lifestyle modifications, diet, and vitamin supplementation on natural fertility[J]. *Fertil Res Pract*, 2015, 1: 11.

[25] Kimmel MC, Ferguson EH, Zerwas S, et al. Obstetric and gynecologic problems associated with eating disorders[J]. *Int J Eat Disord*, 2016, 49(3): 260–275.

[26] Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(5): 1413–1439.

[27] 张梅,冯良. 益肾活血汤对子宫内膜异位症合并不孕症患者腹腔镜术后氧化应激因子及激素水平的影响[J]. *中国临床新医学*, 2017, 10(12): 1185–1188.

[28] Chou SH, Chamberland JP, Liu X, et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(16): 6585–6590.

[29] Brown LM, Clegg DJ. Estrogen and leptin regulation of endocrinological features of anorexia nervosa[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(1): 237.

[30] Attia E, Steinglass JE, Walsh BT, et al. Olanzapine versus placebo in adult outpatients with anorexia nervosa: a randomized clinical trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2019, 176(6): 449–456.

[31] 陈其桂. 精子顶体完整性对 IVF-ET 结局影响的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2020, 13(9): 945–949.

[收稿日期 2020-09-12][本文编辑 韦颖 韦所苏]

本文引用格式
车德惠,肖志波. 体重过低对女性生殖能力的影响及治疗[J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(4): 419–422.

新进展综述

二甲双胍多效能药理作用的研究进展

杨周生(综述), 陈晓宇(审校)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院药学部
作者简介: 杨周生(1981-),男,医学硕士,副主任药师,研究方向:临床药学及抗感染药物的管理与应用。E-mail: yangzs117@163.com
通讯作者: 陈晓宇(1978-),男,医学博士,主任药师,硕士研究生导师,研究方向:临床药学及药事管理。E-mail: 1534746296@qq.com

[摘要] 二甲双胍为治疗 2 型糖尿病(T2DM)应用最广泛的降糖药物,对治疗糖尿病有良好的疗效,且具有较高的安全性及卫生经济学效益,其对心血管疾病及并发症、慢性肾功能不全、多囊卵巢综合征、肿瘤等也发挥了作用,功效和机制正逐渐被阐明。该文就二甲双胍的多效能药理作用作一综述,以期为该药在临床的新应用提供依据。

[关键词] 二甲双胍; 心血管疾病; 慢性肾病; 多囊卵巢综合征; 肿瘤
[中图分类号] R 969.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)04-0422-05
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.04.22

Research progress in multipotent pharmacological action of metformin YANG Zhou-sheng, CHEN Xiao-yu.
Department of Pharmacy, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Metformin is one of the most widely used oral glucose-lowering drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus(T2DM). It has a good curative effect on diabetes, and has relatively high safety and health economic benefits. In addition to the hypoglycemic effect, metformin also plays a role in cardiovascular disease and complications, chronic renal insufficiency, polycystic ovary syndrome and tumor, and the effects and mechanisms of metformin of these diseases are gradually being elucidated. In this paper, the research progress in multipotent pharmacological action of metformin is reviewed to provide evidence for the new clinical applications of the drug.

[Key words] Metformin; Cardiovascular disease; Chronic kidney disease; Polycystic ovary syndrome(PCOS); Tumor

全球患有糖尿病的患者超过 4.5 亿人,是心血管疾病和慢性肾病的高发病率及病死率的主要原因。自 1957 年以来,二甲双胍一直被国内外主要糖尿病指南推荐为高血糖管理的一线药物,用于治疗