

多囊卵巢综合征与子宫内膜病变关系研究进展

杨坤,王子豪,马晓欣*

基金项目:辽宁省高等学校创新团队支持计划(项目编号:辽教函[2018]479号);盛京自由研究者基金(项目编号:201601)

作者单位:110000 辽宁 沈阳,中国医科大学附属盛京医院妇产科

作者简介:杨坤,中国医科大学硕士研究生在读,主要研究方向为妇产科相关疾病

* 通信作者,E-mail: maxiaoxin666@aliyun.com

【关键词】内分泌;内脂素;慢性炎症;多囊卵巢综合征;子宫内膜病变

【中图分类号】R 711.75 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)02-033-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.02.10

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)在临床上以雄激素过高、不孕、卵巢多囊改变为特征,常表现为月经失调、不同程度多毛、痤疮等,多见于育龄期女性,其远期并发症常包括代谢综合征、子宫内膜癌、心脑血管疾病等^[1-2]。子宫内膜病变是常见的妇科疾病之一,常有长期不规则阴道流血,经量增多,经期延长,妇女绝经后阴道流血或排液等异常临床表现,包括子宫内膜增殖、不典型增生、子宫内膜癌等。正常女性子宫内膜具有独特的周期性增殖、分泌和再生的复杂周期。PCOS 患者内分泌和代谢紊乱,使得子宫内膜失去其独特的周期性而出现病变。本文将从 PCOS 发生子宫内膜病变的影响因素及相关治疗两方面进行综述。

1 多囊卵巢综合征导致子宫内膜病变的影响因素

1.1 内分泌代谢改变与子宫内膜病变

PCOS 是一种与内分泌、生殖功能、心理健康密切相关的症候群,因其内分泌出现异常,可以使子宫内膜发生不同程度的增生及异常改变,比如子宫内膜息肉和息肉样增生,且此类患者患子宫内膜癌的概率较高^[3-4]。

1.1.1 高雄激素 女性雄激素主要来源于肾上腺,卵巢分泌雄激素的部位主要是卵泡内膜层、卵巢间质细胞和门细胞,PCOS 最主要的特点之一便是多囊,故当患者有多囊表现、小卵泡增多时,其卵泡膜细胞分泌雄激素很可能有所增加。50%~90% PCOS 患者显著特点之一便是高雄激素血症,主要包括睾酮、游离睾酮、脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)和硫酸脱氢表雄酮升高^[5]。PCOS 患者高雄激素血症的主要表现为多毛、痤疮、不孕及脱发,同时雄激素与子宫内膜的增生、癌变及不孕密切相关,故研究高雄激素对子宫的影响一直是研究的热点。且有研究发现 PCOS 患者经妇科超声检查

发现卵巢有明显增大趋势^[6]。有学者通过对出生前雌性大鼠高雄激素化,观察该大鼠成年后子宫变化发现:产前高雄激素化改变了子宫的形态和子宫内激素受体的表达,子宫表现出增生性形态及雄激素受体的高表达,增加了子宫总厚度和宫腔上皮的厚度,腺体的分布也增强或改变,同时高雄激素化还会引起子宫组织细胞周期的紊乱,调节细胞的死亡和生存途径,导致子宫增生的发生^[7]。这些发现均表明,高雄激素化可能对子宫产生有害影响。此外,也有实验研究,对雌性大鼠注射 DHEA 来模拟大鼠 PCOS 高雄激素环境,对比未注射 DHEA 雌性大鼠,发现注射 DHEA 大鼠的子宫更大,子宫重量发生明显变化,子宫直径和上皮细胞高度明显增加^[8];同时注射 DHEA 大鼠与未注射大鼠相比,胶原纤维的组织水平较高,而胶原纤维水平与肿瘤的侵袭性和转移有关^[9]。有人曾以乳腺癌为例进行实验研究,发现乳腺从正常向癌前病变向侵袭性癌转变的过程中逐渐变硬,纤维性胶原数量显著增加^[8,10]。可见 PCOS 患者发生子宫内膜恶性病变很可能与胶原纤维密切相关。但在另一项实验中,早期雄激素暴露会影响子宫细胞的增殖机制,子宫肌层的增殖指数却下降^[11];也有研究通过对比子宫内膜正常的 PCOS 患者与子宫内膜发生病变的 PCOS 患者体内高雄激素发生率,结果差异无统计学意义,进而认为 PCOS 患者子宫内膜病变与体内高雄激素血症无明显关联^[12]。PCOS 患者发生子宫内膜增生和子宫内膜癌是否与高雄激素有关,大多数试验和临床研究表示肯定,但也有少数研究得出否定结果,而其中的发病机制仍在实验和不断完善之中。

1.1.2 胰岛素 PCOS 患者胰岛素的异常包括高胰岛素血症和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)。以往的临床资料提示胰岛素可以通过激活相关酶级联反应,介

导细胞对雌激素的快速反应,进而促进子宫内膜上皮细胞增殖,故胰岛素通路是子宫内膜上皮增生的关键^[13]。IR 是指胰岛素功能低于正常,组织对胰岛素的敏感性降低。50% 的 PCOS 患者有 IR^[14],过量的胰岛素作用于垂体胰岛素受体,可促进促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 释放,同时促进卵巢和肾上腺分泌雄激素,最终可使 PCOS 患者发生高雄激素血症和无排卵的现象。曾有研究发现高胰岛素水平通过影响杂合子配对的 box 6 (PAX 6) 的表达导致子宫内膜病变^[15]。PAX 6 的作用是指导具有内分泌作用的胰腺祖细胞分化,其表达水平与胰岛素代谢密切相关,高胰岛素水平可诱导子宫内膜上皮细胞 PAX 6 表达, PAX 6 表达增强会促进子宫内膜上皮细胞的增殖;同时在 IR 刺激下 PAX 6 蛋白表达显著升高进而通过负调控 p27 信号通路促进子宫内膜上皮细胞增殖,因此 PAX 6 在 IR 的子宫内膜上皮细胞中的过度表达可能导致子宫内膜上皮细胞的不可控增殖。胰岛素与子宫内膜病变的相关性也出现在另一临床研究中,该研究通过比较 PCOS 患者和非 PCOS 患者的子宫内膜病理变化、IR 指数发现,PCOS 患者出现高胰岛素血症后,会发生子宫内膜病变现象,而且胰岛素水平增高后,会促进子宫内膜异常增生,甚至会发生癌变^[12]。林碧娟等^[12]也通过研究发现子宫内病变的 PCOS 患者比无子宫内病变的 PCOS 患者 IR 发生率明显升高。方清敏等^[16]通过比较不同程度的子宫内膜病变患者体内胰岛素水平和 IR 指数发现,病变程度越重,这两个指标就越高。这些研究均表明 PCOS 患者在高胰岛素血症和 IR 作用下加速了内膜病变的发生或直接诱发了子宫内膜病变。虽发病机制目前尚无定论,但高胰岛素水平和 IR 是发生子宫内膜病变的重要原因。

1.1.3 雌激素 女性在排卵前雌激素主要来源于卵泡膜细胞,而在排卵后黄体细胞分泌大量雌激素及孕激素。雌激素可以促进子宫肌细胞增生和肥大,同时可以使子宫内膜腺体和间质增生和修复。女性体内雌激素水平与卵泡数量和大小密切相关,故雌激素间接反映卵母细胞的能力。PCOS 患者内分泌失调,长期无排卵,血清孕激素低下,子宫内膜长期受到无孕激素拮抗的雌激素作用而出现过度增生。同时,无排卵导致体内雌激素水平降低,使子宫内膜修复能力减退,影响子宫内膜腺体和间质的增生,导致胚胎着床预后差,增加女性不孕风险。有研究者通过戊酸雌二醇 (estradiol valerate, EV) 诱导大鼠 PCOS 观察大鼠子宫组织的情况,结果显示子宫腔上皮高度、子宫壁厚度和子宫内膜间质嗜酸性粒细胞的频率显著增加,即子宫管腔和腺上皮有丝分裂细胞的频率增加^[17]。这可能是由于雌激素导致细胞周期所有阶段的持续时间缩短,驱动细胞从 G0 期进入 G1 期,紧接着通过 G1 期和 S 期的细胞数量增加以及分裂细胞数量增加,腺上皮区域的增殖速度明显加快,从而得出 EV 诱导 PCOS 可改变子宫内膜组织的增殖率这一结论。卞志峰等^[18]也通过对比 PCOS 患者与非 PCOS 患者体内

雌激素水平发现,PCOS 患者体内雌激素水平显著高于对照组。增高的雌激素会通过雌激素受体激活 PI 3 K/Akt 和 Ras-Raf-MEK-ERK 信号通路,从而增强人 MOF (human MOF, hMOF) 的表达,促进子宫内膜癌细胞的增殖。研究还发现:hMOF 高表达与晚期癌、淋巴结转移、生存时间短有关,而且在子宫内膜癌中的表达率明显高于不典型增生组和正常子宫内膜组^[19]。但也有研究持否定意见,林碧娟等^[12]对 PCOS 患者有内膜病变和无内膜病变以及未患 PCOS 人群做了回顾性研究,发现与未患 PCOS 人群相比,PCOS 患者血清雌二醇水平无差异,PCOS 患者子宫内膜处于不同雌激素水平下病理变化无差异。

1.2 内脂素与子宫内膜病变

内脂素是一种由脂肪细胞、巨噬细胞和炎症内皮组织分泌的新型脂肪因子^[20],它与脂、糖等各种代谢性疾病密切相关,也与多种炎症状态和癌症有关^[21]。研究表明,内脂素与烟酰胺磷脂酰转移酶相同,后者调节烟酰胺腺嘌呤二核苷酸在细胞内的合成,从而调节细胞代谢和肿瘤形成^[22]。PCOS 患者的典型特征之一便是肥胖,肥胖与 PCOS 之间存在双向关系,两者以一种循环方式相互加剧,据报道,PCOS 妇女的肥胖患病率为 30% ~ 75%^[23]。有研究者通过比较 PCOS 肥胖患者和 PCOS 非肥胖患者可能导致子宫内膜病变高危因素发现,肥胖组 PCOS 患者高雄激素水平、空腹胰岛素水平、IR 均高于非肥胖组 PCOS 患者,月经更不规律^[23]。内脂素是否为 PCOS 子宫内膜发生病变的危险因素之一,有研究证实,在 PCOS 患者中,血清内脂素的水平高于非 PCOS 组,且内脂素在 PCOS 病变子宫内膜表达高于正常内膜组织,同时研究还发现,PCOS 子宫内膜组织中 Akt 和 ERK 1/2 磷酸化表达明显高于非 PCOS 组,内脂素的高表达与 p-Akt 和 p-ERK 1/2 的表达呈正相关,最后研究得出血清内高水平内脂素以及它激活的 Akt 和 ERK 1/2 信号通路可能与子宫内膜恶性转化有关这一结论^[21]。也有研究通过比较 PCOS 患者和非 PCOS 人群发现,PCOS 组体内内脂素水平高于对照组,尤其是 PCOS 中肥胖患者体内内脂素水平更高;同时比较了两组人群中子宫内膜内脂素阳性表达率,结果发现 PCOS 组高于对照组,而且 PCOS 组子宫内膜增生及癌变占 33.9%,对照组无子宫内膜增生及癌变,PCOS 组患者中肥胖和高胰岛素血症内脂素表达更高^[24]。这些实验结果都表明子宫内膜内脂素高表达很可能是 PCOS 患者又一重要特点,也是致使子宫内膜发生病变的原因之一。但 Dikmen E 等^[25]的研究发现:内脂素水平在正常体重 PCOS 患者和未患 PCOS 人群中无差异,只有 PCOS 肥胖超重患者高于正常人群和体重正常的 PCOS 患者。

1.3 慢性炎症与子宫内膜病变

近些年来,有研究表明慢性炎症是 PCOS 的主要病理表现之一,但无红肿热痛等特征性炎症表现,主要表现为体内炎症反应物如 C 反应蛋白、白细胞、淋巴细胞等增加,以及血脂代谢异常;在这项研究中研究者发现 PCOS 超重组患者[体质指数 (body mass index, BMI) ≥

23 kg/m²] 主要是血脂代谢异常和白细胞水平升高, PCOS 体重正常组患者 (BMI < 23 kg/m²) 主要为外周血中淋巴细胞升高^[26]。随着研究的深入,有学者发现子宫内膜增生炎症变化的发展被认为可能是一个促进病理进展的因素,也是子宫内膜增生恶性肿瘤的一个因素,这是因为研究中发现炎性细胞因子白介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 在子宫内膜增生中有所表达^[27]。炎症可导致细胞分裂过度,突变增加,凋亡减少,从而向肿瘤转变^[28]。白细胞升高会分泌大量炎症因子,Okamura Y 等^[28]在研究炎症与子宫内膜增生关系时发现,炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 会促进子宫内膜复杂性和不典型增生,可能导致子宫内膜发生癌变。同时也有研究表明子宫内膜癌患者体内炎症标记物的平均水平比正常人高,C 反应蛋白、TNF- α 、IL-6 水平升高明显与患子宫内膜癌风险增加有关^[29]。从以上的研究可以看出炎症在 PCOS 导致子宫内膜病变的过程中扮演着不可忽略的角色,可以作为我们日后对此疾病治疗的一个入手点。

2 多囊卵巢综合征合并子宫内膜病变的处理

PCOS 患者近年来趋于年轻化,虽然医学界很早就知道 PCOS 与子宫内膜肿瘤样病变之间存在相关性,但 PCOS 如何导致子宫内膜发生病变的机制尚不清楚,而且缺少大样本的研究和统计学分析。但是,较早诊断 PCOS 并给予适当干预措施,在治疗之初予以全面刮宫来评估患者内膜病理情况,对预防子宫内膜病变的发生有很重要的临床意义,可对病变的早期发现及早期治疗奠定基础,对患者的预后改善做出保证,虽刮宫有 30% 左右漏诊可能。针对 PCOS 患者子宫内膜病变的预防,有研究表明:二甲双胍 (MET) 和索拉非尼 (SOR) 可明显减少 PCOS 患者子宫内膜和子宫肌层面积,同时可上调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 的表达,协同调节自噬,促进细胞凋亡,减轻 PCOS 患者子宫内膜增生风险^[30]。对于 PCOS 合并子宫内膜病变的治疗,有文献提出对有生育要求的 PCOS 合并子宫内膜病变的患者,可按照子宫内膜癌的临床治疗指南来治疗——高剂量的孕酮,对无生育要求但需要保留子宫患者,给予宫内放置左炔诺孕酮节育器治疗^[31]。其实宫内放置避孕装置的治疗也存在争议,有研究表明:应用宫内放置节育器治疗后,患者月经出血量明显减少,血红蛋白水平明显升高,12 个月后,各组子宫内膜厚度均显著降低,多数患者表现为子宫内膜病理改变,单纯、不规则子宫内膜增生完全消失,复杂子宫内膜增生数量减少^[32];虽有临床研究也证实应用左炔诺孕酮节育器治疗 PCOS 合并子宫内膜增生可以明显降低患者的子宫内膜厚度,同时有助于改善患者体内血脂代谢,但不足之处是左炔诺孕酮节育器会导致患者有患高雄激素血症的风险^[33]。苏椿淋等^[34]通过研究达英-35 联合二甲双胍治疗 PCOS 合并子宫内膜不典型增生或早期子宫内膜样腺癌患者的转化疗效及安全性发现:达英-35 与二甲双胍的联合治疗可使 PCOS 患者的子

宫内膜不典型增生及早期子宫内膜样腺癌得到完全转化。同时,近年来随着宫腔镜检查 and 手术的普及应用,有学者比较了宫腔镜联合药物治疗和单纯性使用药物治疗 PCOS 合并子宫内膜病变的差异,最终得出的结论是:两种治疗方式均可使子宫内膜病变成功转化,但增加宫腔镜治疗会缩短转化时间,达到“无瘤”状态,增加子宫内膜对药物治疗的敏感性,使患者的生育能力提高^[35]。而在另一项研究中,35 岁以下的 PCOS 合并子宫内膜癌和子宫内膜不典型增生患者,醋酸甲羟孕酮治疗无效而多行子宫切除^[36]。因此,尽早诊断 PCOS 并给予适当干预措施,在治疗的过程中做好子宫内膜全面诊刮操作,对预防子宫内膜病变的发生有很重要的临床意义。

3 小结

PCOS 作为妇科内分泌最常见的疾病之一,是一种复杂的多病因疾病,发病原因至今尚未阐明,发病机制仍在不断研究和完善中。可能的发病机制有下丘脑-垂体-卵巢轴紊乱,产生过量雄激素和高雌酮血症,LH/卵泡刺激素 (FSH) 比值增大;组织对胰岛素敏感性下降导致 IR 和代偿性高胰岛素血症;也有可能肾上腺细胞功能亢进,分泌过多的雄激素。PCOS 患者体内内分泌代谢变化,都会对子宫内膜有一定的影响。根据现有的研究数据,我们发现内分泌的变化很大可能最终都归于雄激素的变化,而雄激素对子宫内膜的影响依据不同的实验结果而不同,高雄激素很有可能是 PCOS 患者伴子宫内膜病变的高危因素之一。50% 以上的 PCOS 患者伴有肥胖 (BMI \geq 25 kg/m²),且多为腹型肥胖 (腰围/臀围 \geq 0.8)^[37]。内脂素作为脂肪细胞因子之一,与 PCOS 密切相关,也是导致子宫内膜癌变的可能危险因素之一,但作用的具体机制仍留有空白。目前已有多项研究表明,慢性炎症因子尤其是 IL-6 在 PCOS 患者体内分泌存在异常,炎症因子的存在,很有可能会刺激子宫内膜发生病变。综上所述,PCOS 引起子宫内膜病变的主要危险因素有体内内分泌代谢紊乱,高雄激素和高胰岛素血症,内脂素水平升高,慢性炎症对子宫内膜的影响。虽然临床上对 PCOS 合并子宫内膜病变的治疗仍有局限性,但了解相关影响因素,探索其对子宫内膜病变的作用机制,对临床上预防 PCOS 患者发生子宫内膜病变具有一定的指导意义并提供临床治疗意见。

【参考文献】

- [1] Macut D, Bacevic M, Bozic-Antic I, et al. Predictors of subclinical cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome: interrelationship of dyslipidemia and arterial blood pressure [J]. International Journal of Endocrinology, 2015, 2015: 812610.
- [2] 李喜鹤, 侯丽辉, 吴效科. 多囊卵巢综合征远期并发症的研究进展 [A] // 2006' 哈尔滨多囊卵巢综合征国际论坛论文集 [C]. 2006: 347-349.
- [3] 段沁芳. 多囊卵巢综合征患者临床内分泌代谢改变对子宫膜病变的影响 [J]. 世界复合医学, 2019, 5(1): 70-72.
- [4] 张勇, 张红霞, 任春娥, 等. 多囊卵巢综合征患者临床代谢指标对子宫内膜病变的影响 [J]. 潍坊医学院学报, 2019, 41(3):

- 228-231.
- [5] 王静,张冰洁,杨佳苗,等.多囊卵巢综合征患者雄激素过多与异常糖耐量的关系[J].中华糖尿病杂志,2019,11(7):466-471.
 - [6] 张旋,杨钦涵.超声诊断多囊卵巢综合征子宫内膜厚度及卵巢血液改变的价值分析[J].实用妇科内分泌电子杂志,2019,6(24):119-120.
 - [7] Silvana Rocio Ferreira, Goyeneche A A, María Florencia Heber, et al. Prenatally androgenized female rats develop uterine hyperplasia when adult [J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2019, 499:110610.
 - [8] bracho G S, Altamirano G A, Kass L, et al. Hyperandrogenism induces histo-architectural changes in the rat uterus [J]. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif)*, 2019, 26(5):657-668.
 - [9] Northey J J, Przybyla L, Weaver V M. Tissue force programs cell fate and tumor aggression [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(11):1224-1237.
 - [10] Levental K R, Yu H, Kass L, et al. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling [J]. *Cell*, 2009, 139(5):891-906.
 - [11] Guerra M T, Sanabria M, Grossman G, et al. Excess androgen during perinatal life alters steroid receptor expression, apoptosis, and cell proliferation in the uteri of the offspring [J]. *Reprod Toxicol*, 2013, 40(5):1-7.
 - [12] 林碧娟,康亚波,崔玲,等.多囊卵巢综合征患者临床内分泌代谢改变对子宫内膜病变的影响效果观察[J].黑龙江医学,2019,43(2):129-130.
 - [13] Xie Bingying, Lv Qiaoying, Ning Chengcheng, et al. TET1-GPER-PI3K/AKT pathway is involved in insulin-driven endometrial cancer cell proliferation [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 482(4):857-862.
 - [14] 朱亚莉,黄燕清,易丹妮,等.不同表型多囊卵巢综合征患者内脂素与内分泌代谢特征的相关性[J].广东医学,2018,39(z1):56-59,62.
 - [15] Zheng X R, Pan X, Zhang J, et al. Hyperinsulinemia-induced PAX6 expression promotes endometrial epithelial cell proliferation via negatively modulating p27 signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97(1):802-808.
 - [16] 方清敏,陶涛,杨琳.子宫内膜病变相关因素的分析[J].中国实用医药,2017,12(14):72-73.
 - [17] Mirabolghasemi G, Kamyab Z. Changes of the uterine tissue in rats with polycystic ovary syndrome induced by estradiol valerate [J]. *Int J Fertil Steril*, 2017, 11(1):47-55.
 - [18] 卜志峰.多囊卵巢综合征患者血清中固醇调节元件结合蛋白-1表达水平及其与患者血脂水平的关系研究[J].中国性科学,2019,28(11):100-104.
 - [19] Qi Y, Tan M, Zheng M, et al. Estrogen/estrogen receptor promotes the proliferation of endometrial carcinoma cells by enhancing hMOF expression [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(3):241-253.
 - [20] Romacho T, Villalobos L A, Cercas E, et al. Visfatin as a novel mediator released by inflamed human endothelial cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e78283.
 - [21] Tian W, Zhang H, Zhang Y, et al. High level of visfatin and the activation of Akt and ERK1/2 signaling pathways are associated with endometrium malignant transformation in polycystic ovary syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(2):156-161.
 - [22] Luk T, Malam Z, Marshall J C. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity [J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2008, 83(4):804-816.
 - [23] Sachdeva G, Gainer S, Suri V, et al. Obese and non-obese polycystic ovarian syndrome: comparison of clinical, metabolic, hormonal parameters, and their differential response to clomiphene [J]. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 2019, 23(2):257-262.
 - [24] 张妍,张慧英,宋学茹.多囊卵巢综合征患者内脂素表达与子宫内膜病变相关性研究[J].中国计划生育学杂志,2019,27(1):25-28.
 - [25] Dikmen E, Tarkun I, Canturk Z, et al. Plasma visfatin level in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2011, 27(7):475-479.
 - [26] 郭瑜.多囊卵巢综合征患者外周血白细胞计数和血脂代谢变化的临床意义[J].辽宁医学院学报,2016,37(4):30-32.
 - [27] Kubyskhin A V, Aliev L L, Fomochkina Li, et al. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia [J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(10):785-794.
 - [28] Okamura Y, Saito F, Takaishi K, et al. Polycystic ovary syndrome: early diagnosis and intervention are necessary for fertility preservation in young women with endometrial cancer under 35 years of age [J]. *Reprod Med Biol*, 2017, 16(1):67-71.
 - [29] Friedenreich C M, Langley A R, Speidel T P, et al. Case-control study of inflammatory markers and the risk of endometrial cancer [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2013, 22(4):374-379.
 - [30] Wang Q Q, Guo X C, Li L, et al. Treatment with metformin and sorafenib alleviates endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome by promoting apoptosis via synergistically regulating autophagy [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2):1339-1348.
 - [31] Gilbert E W, Tay C T, Hiam D S, et al. Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 89(6):683-699.
 - [32] Lin M, Xu X, Wang Y, et al. Evaluation of a levonorgestrel-releasing intrauterine system for treating endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2014, 78(1):41-44.
 - [33] 唐莉菲,肖勇,吴佳佳.左炔诺孕酮宫内释放系统治疗子宫内膜增生伴多囊卵巢综合征的疗效和安全性评价[J].中国妇幼保健,2017,32(20):5127-5129.
 - [34] 苏椿淋,李昕,陆慧娟,等.达英-35联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征合并子宫内膜不典型增生及早期子宫内膜样腺癌[J].中华生殖与避孕杂志,2017,37(12):975-979.
 - [35] 苏椿淋,李昕,黄茹飞,等.宫腔镜在治疗多囊卵巢综合征合并子宫内膜不典型增生或早期子宫内膜样腺癌后对其生育功能保留的作用及评估[J].中华生殖与避孕杂志,2018,38(7):536-541.
 - [36] Okamura Y, Saito F, Takaishi K, et al. Polycystic ovary syndrome: early diagnosis and intervention are necessary for fertility preservation in young women with endometrial cancer under 35 years of age [J]. *Reprod Med Biol*, 2017, 16(1):67-71.
 - [37] 李东,赵越,刘一昀,等.多囊卵巢综合征的体脂分布特征[J].中华生殖与避孕杂志,2019,39(10):849-852.