

性腺专题

· 综述 ·

代谢手术对肥胖女性生殖内分泌系统疾病影响的研究进展

蔡美丽 张曼娜 曲伸

同济大学附属第十人民医院内分泌代谢科, 上海 200072

通信作者: 曲伸, Email: qushencn@hotmail.com

【摘要】 全球肥胖患病率逐年激增, 肥胖已成为全球性的公共卫生挑战。肥胖所带来的危害巨大, 除了显著增加各种代谢紊乱性疾病的风险外, 对生殖内分泌系统亦有多种负面影响。代谢手术是目前公认的治疗肥胖最有效、最长期的减重方法, 在肥胖相关代谢异常疾病方面已显示出其独特的优势与疗效, 但代谢手术对肥胖女性生殖内分泌系统疾病影响的研究关注较少且存在异质性。本综述将系统回顾代谢手术对肥胖女性生殖内分泌系统疾病影响的研究进展, 旨在深入理解代谢手术在女性生殖健康中的作用及相关机制, 为临床医生诊疗提供重要的循证医学证据。

【关键词】 代谢手术; 肥胖; 生殖内分泌系统疾病; 多囊卵巢综合征

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81601269, 82170861, 81970677); 上海市申康医院发展中心临床研究计划 (SHDC2020CR1017B)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20230830-08071

Research progress on the impact of metabolic surgery on reproductive endocrine system diseases in obese women Cai Meili, Zhang Manna, Qu Shen. Department of Endocrinology & Metabolism, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Qu Shen, Email: qushencn@hotmail.com

【Abstract】 The global prevalence of obesity is steadily increasing year by year, and obesity has now emerged as a global public health challenge. Obesity carries significant hazards, not only significantly increasing the risk of various metabolic disorders but also exerting multiple adverse effects on the reproductive endocrine system. Bariatric surgery is presently recognized as the most effective and durable method for treating obesity, demonstrating its unique advantages and therapeutic efficacy in addressing obesity-related metabolic disorders. However, research into the impact of metabolic surgery on reproductive endocrine system disorders in obese women has been relatively scarce and characterized by heterogeneity. This comprehensive review aims to systematically examine the progress in research regarding the effects of bariatric surgery on reproductive endocrine system disorders in obese women. Its primary objective is to gain a deeper understanding of the role of bariatric surgery in female reproductive health and the associated mechanisms, ultimately providing crucial evidence-based guidance for clinical practitioners.

【Keywords】 Bariatric surgery; Obesity; Reproductive endocrine system diseases; Polycystic ovary syndrome

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81601269, 82170861, 81970677); The Clinical Research Plan of SHDC (SHDC2020CR1017B)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20230830-08071

肥胖患病率逐年激增, 已成为全球性的公共卫生挑战。肥胖除了增加各种慢性代谢性疾病的风险外, 还与女性生殖内分泌系统疾病有着密切关系, 包括高催乳素血症 (hyperprolactinemia, HPL)、月经紊乱/闭经、多囊卵巢综合征 (polycystic ovary

syndrome, PCOS)、不孕症及不良妊娠结局等, 严重危害女性及其子代健康。代谢手术是目前公认的治疗重度肥胖最有效、最长期的减重方法, 且全球接受代谢手术治疗的肥胖患者中女性总体比例占 70% 以上。因而, 全面了解代谢手术对肥胖女性生

殖内分泌系统疾病的影响与临床转归,深入探索肥胖女性生殖内分泌系统疾病的发病机制,对临床医生选择最佳治疗方案具有重要的指导意义。

1 代谢手术与 HPL

HPL 为常见的生殖内分泌系统疾病,可能导致女性患者性腺功能减退、月经紊乱、不孕和溢乳。血清催乳素及其受体表达水平异常已被证实与多种代谢性疾病密切相关,如代谢综合征、2 型糖尿病及非酒精性脂肪肝等。目前关于代谢手术对女性 HPL 影响的研究非常有限,且存在异质性。既往研究发现,超重及肥胖患者血清催乳素水平显著高于年龄匹配且体重指数(body mass index, BMI)正常的女性,且血清 24 h 催乳素自发分泌水平在代谢手术后明显下降,与胰岛素抵抗指数的降低相关^[1]。另一项小样本研究发现,育龄期肥胖女性行代谢手术治疗后,血清催乳素水平降低,且伴 24 h 催乳素分泌节律正常化^[2]。然而,2021 年一篇荟萃分析结果显示,血清催乳素水平在接受代谢手术的女性患者中没有显著变化^[3]。各项研究结果的异质性可能与血清标本采集标准不一致有关,如采集时间、生理性因素、是否空腹或服用激素类药物等,未来仍需更多高质量的研究来证实代谢手术对 HPL 的影响及相关机制。

2 代谢手术与 PCOS

2.1 临床证据 PCOS 是育龄期女性最常见的生殖内分泌系统疾病,发病率高达 10%~13%。患者常表现为高雄激素血症、月经周期紊乱、多囊卵巢及不孕。肥胖和 PCOS 互为因果,超过 50% 的重度肥胖女性患有 PCOS,且表现出更严重的代谢紊乱。一项荟萃分析发现,在代谢手术治疗后肥胖型 PCOS 女性症状改善率(PCOS 相关体征及临床症状改善)高达 96%^[4]。2022 年发表的一项前瞻性对照研究比较了 90 例肥胖型 PCOS 患者分别在二甲双胍联合口服避孕药和腹腔镜袖状胃切除术(laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG)干预 1 年后的 PCOS 完全缓解率(连续 6 个月月经规律或自然受孕),发现药物组完全缓解率仅为 15%,而 LSG 组完全缓解率高达 78%^[5]。此外,该研究还发现 70% PCOS 患者在术后 1 周内出现月经来潮,这与笔者团队研究结果一致^[6]。此外,Benito 等^[7]的研究显示,代谢手术可增加肥胖 PCOS 患者的妊娠率和活

产率,分别为 95.2% 和 81.0%。笔者团队前期研究发现,LSG 手术对肥胖的 PCOS 患者体脂含量改变显著,其中以内脏脂肪含量下降百分比最显著^[8]。值得注意的是,代谢手术后 8~10 年的随访期间似乎增加了患者自杀、自残及酒精使用障碍的发生风险^[9]。以上研究提示,代谢手术可显著改善肥胖型 PCOS 患者的临床症状及代谢紊乱,但早期改善作用可能独立于体重下降,其潜在机制仍需要未来更多的研究予以探索。

2.2 基础研究证据 目前,关于代谢手术治疗肥胖型 PCOS 的临床证据逐渐增加,但关于其改善 PCOS 临床症状的具体机制研究仍有限。Herrick 等^[10]发现代谢手术能显著减轻高脂饲料诱导的雌性肥胖小鼠下丘脑炎症和小胶质细胞增生,并改善脂肪因子瘦素的敏感性。Kisspeptin 是促性腺激素释放激素脉冲形成的关键上游调节因子。PCOS 大鼠下丘脑 Kisspeptin 水平表达上调,是黄体生成素脉冲分泌增加的主要原因。Wen 等^[11]在 PCOS 大鼠模型中发现,行袖状胃切除术后 PCOS 相关临床表型显著改善,下丘脑弓状核 Kisspeptin 受体表达下调,提示代谢手术可能通过下调下丘脑 Kisspeptin 表达改善 PCOS 病情。Lin 等^[12]在 PCOS 大鼠中探讨了袖状胃切除术对 PCOS 大鼠肠道菌群的影响,结果发现术后 PCOS 相关生殖代谢紊乱的改善与肠道微生物群及短链脂肪酸含量的调节有关。此外,代谢手术对 PCOS 的治疗效果可能归因于术后下丘脑-垂体-卵巢轴、胰岛素抵抗、胃肠激素和肠道微生物菌群组成等因素的变化^[13-14],但具体的分子机制仍有待更多基础研究来证实。

3 代谢手术与女性不孕症

肥胖对育龄期女性不孕症的发生、辅助生殖疗效均有负面影响,可能归因于脂肪细胞因子异常分泌、高胰岛素血症、下丘脑-垂体-卵巢轴及性激素分泌紊乱、生殖器周围慢性低度炎症及子宫内膜蜕膜化异常等改变。肥胖女性不孕症的发病风险是非肥胖女性的 3 倍,备孕时间也延长了 2 倍。一项前瞻性对照研究纳入 432 名育龄期女性,结果显示, BMI 正常女性(BMI<25 kg/m²)和肥胖女性(BMI>30 kg/m²)的备孕时间分别为 5.3 个月和 8.2 个月^[15]。代谢手术能显著改善肥胖女性性功能,提高生育能力,缩短备孕时间,增加自然受孕率。小样

本研究发现,术前有生育需求的肥胖型 PCOS 女性代谢性手术后的妊娠率高达 95.2%~100.0%^[16]。荟萃分析显示,肥胖与女性体外受精相关活产率呈显著负相关^[17]。目前,关于代谢手术对辅助生殖技术协助女性患者体外受精相关受孕率影响的研究非常有限。一项荟萃分析共纳入 4 项临床研究,结果发现代谢手术可提高肥胖女性辅助生殖技术治疗后的累计活产率^[18],而另一项多中心临床研究显示,行代谢手术的肥胖女性术后首次体外受精的累计活产率与 BMI 匹配的常规治疗非手术肥胖患者相当,且胚胎移植活产率显著高于重度肥胖患者^[19]。

4 代谢手术对妊娠的影响

4.1 代谢手术与孕产妇妊娠并发症 孕前 BMI ≥ 30 kg/m² 的孕产妇发生妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM)、妊娠高血压和先兆子痫等并发症的风险显著增加。研究发现,孕前行代谢手术能显著降低肥胖女性 GDM 的发生风险^[20],但与 BMI 正常孕妇相比,发生 GDM 的风险仍较高。因此相关指南建议术后患者仍需接受 GDM 筛查,但患者常因倾倒综合征对口服葡萄糖耐量试验难以耐受。一项针对亚洲女性的前瞻性研究发现,与 BMI 匹配的非手术组肥胖女性相比,接受代谢手术的肥胖女性妊娠高血压和先兆子痫的发生率显著降低^[21]。目前关于代谢手术对剖宫产手术风险的研究存在显著异质性,可能与当地相关指南建议及妇产科医生主观管理差异有关。此外,一项荟萃分析显示,与常规治疗的非手术肥胖患者相比,代谢手术后肥胖女性的产时并发症 (胎盘早剥、难产和羊水栓塞等) 的发生风险一般无显著差异^[22]。研究发现,行代谢手术的肥胖女性发生胃肠道手术并发症的风险增加,如内疝、肠梗阻、恶心呕吐及胆石症等^[23]。因此,若孕前行代谢手术的孕产妇出现腹痛,临床医生需高度怀疑胃肠道手术相关并发症。

4.2 代谢手术与新生儿不良妊娠结局 肥胖与新生儿不良妊娠结局显著相关。目前,关于代谢手术对新生儿不良妊娠结局的影响仍存在异质性。多项荟萃分析结果显示,与常规治疗肥胖患者相比,代谢手术似乎增加了新生儿早产、小于胎龄儿、先天性异常疾病、宫内发育迟缓、新生儿加护病房和围产期死亡等不良围产期妊娠风险,此外,新生儿

平均出生体重、巨大儿和大于胎龄儿的发生率显著降低,其中以 Roux-en-Y 胃旁路术组最显著^[9,24],这可能与限容性或限制吸收性代谢手术使孕产妇胃容积减少,导致多种微量元素、矿物质、电解质等缺乏,影响胎儿生长发育有关。因此,美国妇产科医师协会提出,代谢手术后迅速的体重减轻和营养不良可能增加不良妊娠结局的风险,建议术后妊娠时间至少推迟 12~18 个月,同时密切监测维生素及微量元素等水平^[25]。另外,Heftetz 等^[26]发现,代谢手术组妊娠母鼠分娩小于胎龄儿幼鼠的风险显著高于假手术组,而妊娠期抑制胰高血糖素样肽-1 受体可逆转代谢手术对子代出生体重的影响。另有研究提示,代谢手术影响肥胖女性体内胎儿发育可能与母体免疫系统改变及胎盘发育有关^[27],具体机制仍需进一步研究和探讨。

5 总结与研究展望

本综述系统回顾了代谢手术对女性生殖内分泌系统疾病影响的研究进展。基于现有研究证据,代谢手术对于肥胖女性生殖健康有着不同程度的临床获益,但其具体机制有待更多的研究证据论证及阐明。同时,由于代谢手术相关并发症的问题使其在临床推广上受到一定限制,因此,临床医生在指导肥胖女性减重时,需要综合评判代谢手术所带来的利弊,同时密切关注代谢手术带来的不同程度的并发症,在随访过程中予以密切监测、积极规避,以提高代谢手术治疗肥胖女性患者生殖内分泌系统疾病的效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mingrone G, Manco M, Iaconelli A, et al. Prolactin and insulin ultradian secretion and adipose tissue lipoprotein lipase expression in severely obese women after bariatric surgery[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16(8): 1831-1837. DOI: 10. 1038/oby. 2008. 297.
- [2] Camastra S, Manco M, Frascerra S, et al. Daylong pituitary hormones in morbid obesity: effects of bariatric surgery[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2009, 33(1): 166-172. DOI: 10. 1038/ijo. 2008. 226.
- [3] Emami MR, Safabakhsh M, Khorshidi M, et al. Effect of bariatric surgery on endogenous sex hormones and sex hormone-binding globulin levels: a systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2021, 17(9): 1621-1636. DOI: 10. 1016/j.

- soard. 2021. 05. 003.
- [4] Yue W, Huang X, Zhang W, et al. Metabolic surgery on patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 848947. DOI: 10. 3389/fendo. 2022. 848947.
 - [5] Hu L, Ma L, Xia X, et al. Efficacy of bariatric surgery in the treatment of women with obesity and polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (8): e3217-e3229. DOI: 10. 1210/clinem/dgac294.
 - [6] Cai M, Zhang Y, Gao J, et al. Predictive factors of menstrual recovery after laparoscopic sleeve gastrectomy in polycystic ovary syndrome women with obesity [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16: 1755-1766. DOI: 10. 2147/DMSO. S411573.
 - [7] Benito E, Gómez-Martin JM, Vega-Piñero B, et al. Fertility and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome following bariatric surgery [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (9): dgaa439. DOI: 10. 1210/clinem/dgaa439.
 - [8] Cai M, Gao J, Du L, et al. The changes in body composition in obese patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic sleeve gastrectomy: a 12-Month follow-up [J]. *Obes Surg*, 2021, 31 (9): 4055-4063. DOI: 10. 1007/s11695-021-05496-6.
 - [9] Liao J, Yin Y, Zhong J, et al. Bariatric surgery and health outcomes: an umbrella analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1016613. DOI: 10. 3389/fendo. 2022. 1016613.
 - [10] Herrick MK, Favela KM, Simerly RB, et al. Attenuation of diet-induced hypothalamic inflammation following bariatric surgery in female mice [J]. *Mol Med*, 2018, 24 (1): 56. DOI: 10. 1186/s10020-018-0057-y.
 - [11] Wen L, Lin W, Li Q, et al. Effect of sleeve gastrectomy on Kisspeptin expression in the hypothalamus of rats with polycystic ovary syndrome [J]. *Obes (Silver Spring)*, 2020, 28 (6): 1117-1128. DOI: 10. 1002/oby. 22795.
 - [12] Lin W, Wen L, Wen J, et al. Effects of sleeve gastrectomy on fecal gut microbiota and short-chain fatty acid content in a rat model of polycystic ovary syndrome [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 747888. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 747888.
 - [13] Martinou E, Stefanova I, Iosif E, et al. Neurohormonal changes in the gut-brain axis and underlying neuroendocrine mechanisms following bariatric surgery [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (6): 3339. DOI: 10. 3390/ijms23063339.
 - [14] Moffett RC, Naughton V. Emerging role of GIP and related gut hormones in fertility and PCOS [J]. *Peptides*, 2020, 125: 170233. DOI: 10. 1016/j. peptides. 2019. 170233.
 - [15] Burger T, Li J, Zhao Q, et al. Association of obesity with longer time to pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2022, 139 (4): 554-560. DOI: 10. 1097/AOG. 0000000000004703.
 - [16] Jamal M, Gunay Y, Capper A, et al. Roux-En-Y gastric bypass ameliorates polycystic ovary syndrome and dramatically improves conception rates: a 9-year analysis [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2012, 8 (4): 440-444. DOI: 10. 1016/j. soard. 2011. 09. 022.
 - [17] Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25 (4): 439-451. DOI: 10. 1093/humupd/dmz011.
 - [18] Alibhai K, Churchill I, Vause T, et al. The impact of bariatric surgery on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review protocol [J]. *Syst Rev*, 2022, 11 (1): 1. DOI: 10. 1186/s13643-021-01870-8.
 - [19] Grzegorzczak-Martin V, Fréour T, De Bantel Finet A, et al. IVF outcomes in patients with a history of bariatric surgery: a multicenter retrospective cohort study [J]. *Hum Reprod*, 2020, 35 (12): 2755-2762. DOI: 10. 1093/humrep/deaa208.
 - [20] Benhalima K, Minschart C, Ceulemans D, et al. Screening and management of gestational diabetes mellitus after bariatric surgery [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (10): 1479. DOI: 10. 3390/nu10101479.
 - [21] Malik S, Teh JL, Lomanto D, et al. Maternal and fetal outcomes of Asian pregnancies after bariatric surgery [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2020, 16 (4): 529-535. DOI: 10. 1016/j. soard. 2020. 01. 017.
 - [22] Sheiner E, Levy A, Silverberg D, et al. Pregnancy after bariatric surgery is not associated with adverse perinatal outcome [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190 (5): 1335-1340. DOI: 10. 1016/j. ajog. 2003. 11. 004.
 - [23] Devlieger R, Jans G, Matthys C. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (23): 2266. DOI: 10. 1056/NEJMc1503863.
 - [24] Akhter Z, Rankin J, Ceulemans D, et al. Pregnancy after bariatric surgery and adverse perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS Med*, 2019, 16 (8): e1002866. DOI: 10. 1371/journal. pmed. 1002866.
 - [25] Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient— 2013 update: cosponsored by American association of clinical endocrinologists, the obesity society, and American society for metabolic and bariatric surgery [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21 Suppl 1 (01): S1-27. DOI: 10. 1002/oby. 20461.
 - [26] Hefetz L, Ben-Haroush Schyr R, Bergel M, et al. Maternal antagonism of Glp1 reverses the adverse outcomes of sleeve gastrectomy on mouse offspring [J]. *JCI Insight*, 2022, 7 (7): e156424. DOI: 10. 1172/jci. insight. 156424.
 - [27] Spann RA, Lawson WJ, Bidwell GL 3rd, et al. Rodent vertical sleeve gastrectomy alters maternal immune health and fetoplacental development [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132 (2): 295-312. DOI: 10. 1042/CS20171416.

(收稿日期: 2023-08-30)