

卵巢功能早衰治疗的研究进展

任小青(综述), 谭毅(审校)

作者单位: 543001 梧州,广西医科大学第七附属医院妇产科

作者简介: 任小青(1963-),女,大学本科,医学学士,副主任医师,研究方向:不孕不育。E-mail:abc2363723@163.com

[摘要] 卵巢早衰病因复杂,近年来发病率呈上升趋势,是严重影响妇女健康和生育的疾病之一,其治疗难度较大,除传统的激素替代方法,又提出了诱发排卵、辅助生殖、保存卵巢功能、卵巢异体移植、免疫治疗等方法。

[关键词] 卵巢早衰; 激素替代; 助孕

[中图分类号] R 711.75 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)08-0808-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.08.44

Advance of therapy in premature ovarian failure REN Xiao-qin, TAN Yi. Department of Obstetrics and Gynecology, the Seventh Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Wuzhou 543001, China

[Abstract] The etiopathogenesis of premature ovarian failure (POF) is complicated, this illness can not be cured easily. Incidence of POF is ascending year by year. POF is one of the diseases which compromise women's health and breeding competence severely. Hormone replacement therapy is traditional strategy to POF patients. For the past few years, some new methods have been used to heal POF patients, such as induced ovulation, assisted pregnancy technology, conserving ovarian function, ovarian allograft, immunotherapy and so on.

[Key words] Premature ovarian failure; Hormone replacement therapy; Assisted pregnancy

卵巢功能早衰 (premeure ovarian failure, POF), 简称卵巢早衰,是指卵巢在预期绝经的年龄之前发生卵巢功能的终止,通常是指女性 40 岁之前闭经,伴有高促性腺激素和低雌激素水平。卵巢早衰是一种有多种病因的综合症,目前研究已经确定的发病因素有遗传性、自身免疫性、病毒性感染、医源性因素、环境及心理因素等。80% 的患者发病原因尚不明确,绝大多数患者都得不到相应的病因诊断。对不同原因的 POF,都应使用激素替代治疗(HRT)替代卵巢的内分泌功能,对有生育要求的 POF,则应该合并使用其他治疗方法。本文就近年来国内外的治疗进展作一综述。

1 激素替代治疗(HRT)

激素替代治疗(HRT)是目前针对 POF 患者广泛使用的治疗方法,应用时间一般从确诊开始至自然闭经年龄(50 岁左右)^[1]。存在原发性闭经的 POF 患者,应尽早诱导青春期发生,以促进生殖器官的生长,第二性征的发育和月经来潮。对于继发性闭经患者,激素替代治疗不仅能缓解患者因雌激素减少引起的血管舒缩不稳定症状,并可防止性器官萎缩、骨质疏松及因血脂代谢紊乱引起的心血管疾

病。

1.1 雌激素替代治疗 应用雌激素治疗可以通过负反馈减少卵泡刺激素(FSH)的分泌,降低高促性腺激素对卵巢受体的降调节作用,减少卵巢抗原的合成;外源性雌激素协同体内的 FSH 诱导卵泡颗粒细胞自身促性腺激素的敏感性。一项前瞻性研究^[2]对 35 例 POF 不孕症患者于激素补充治疗 3~6 个周期后监测用药前后临床症状、子宫卵巢超声、血清生殖激素水平及促排卵后卵泡发育、受孕情况,结果显示 9 例临床症状改善,FSH 与 LH(黄体生成素)水平明显下降($P < 0.05$),血清 E₂(雌二醇)水平明显上升($P < 0.05$);停药后 1 例自然受孕,1 例行人工受精(IUI)受孕,9 例予促性腺激素释放激素激动剂/人类绝经期促性腺激素/人绒毛膜促性腺激素(GnRH-a/HMG/HCG)后有排卵,2 例行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)受孕,认为激素替代在治疗 POF 的过程中,可以改善其临床症状,血清 LH、FSH 明显下降,E₂ 水平显著升高,有利于不孕症的治疗。事实上,约 50% 的 POF 患者出现间歇性排卵现象,其中 5%~10% 的患者在确诊多年后自然受孕^[3]。因此对有生育要求的患者不宜放弃治疗。对无生育

要求的年轻妇女采用结合雌激素 0.3~0.625 mg/d (或戊酸雌二醇 1~2mg/d),周期性服用(如用药3周、停药1周),或雌孕激素序贯疗法(连用21d,14~21d加用安宫黄体酮 8~10 mg/d,间歇7d),剂量可根据症状的严重程度和子宫内膜反应进行调整。对由于女性性腺功能减退所致的青春期发育迟缓,每次0.15mg低剂量开始诱导乳房发育。每隔6~12个月剂量可逐渐增加,以达到适当的骨龄生长所需量,最终使骨骺闭合。

1.2 睾酮替代治疗 女性的雄激素主要来自肾上腺皮质,卵巢卵泡内膜细胞也分泌少量的雄激素。如果女性出现POF现象,卵巢间质还能分泌雄激素,一般情况下,不必补充雄激素。当测定血循环中有效雄激素下降时,可于月经第15天开始服用甲基睾丸素 5 mg/d,连服14d,在性成熟前可促进外生殖器的发育,促进阴、腋毛的生长,促使骨基质增加,加速骨的生长;性成熟前后促进骨骺闭合,身高增长停止;维持女性性欲。睾酮替代对预防骨质疏松,提高性欲,增强体质,有很明显的作用^[4]。

2 诱导排卵

2.1 对有生育要求者用HRT可诱导排卵促使妊娠 Gücer等^[5]报道5例POF患者妊娠,其中3例为使用HRT之后,1例为使用大剂量促性腺激素后受孕,还有1例通过供卵、胚胎移植后受孕。有生育要求的年轻妇女,采用较大剂量雌激素以维持子宫发育及在短时间内使FSH抑制到正常水平,并定期停药以期待排卵的恢复。方法:采用结合雌激素0.625~1.25 mg(或戊酸雌二醇 2~4 mg/d)连续22d,周期的第20~23天起加服安宫黄体酮 8~10 mg/d,共7~10d的周期疗法。根据卵巢功能衰退的病程长短,决定疗程,连续进行雌孕激素序贯疗法3个月,半年或1年后间歇停药1次,一般于服药的2~3个周期后FSH下降到5~10 IU/L。停药后内源性促性腺素的回升可能促进卵泡的发育及排卵。因此停药时期卵泡及排卵的监测及指导适时性生活十分重要。排卵及受孕失败者重复上述的治疗。林芸等^[6]对31例POF患者采用规范的HRT治疗,5例治疗期间自然妊娠。因此对有生育要求的患者不宜放弃治疗。

2.2 促性腺素(HMG/HCG)或克罗米芬(CC)诱发排卵 对卵巢早衰一般不宜采用促性腺素或克罗米芬诱发排卵。据报道采用大剂量的促性腺素对POF疗效也不肯定,但雌激素治疗后再采用促性腺素诱发排卵,有成功的报道^[7],因此对不孕症患者采用

雌激素治疗无效可试用之。叶莹心等^[8]报道23例POF的患者,随机分为A I组(13例)、A II组(10例),分别采用雌激素治疗、妈富隆治疗,2~3个疗程后观察FSH变化情况,对FSH值降至10U/L以下者采用CC/HMG/HCG方案促排卵,结果分别有2例、1例妊娠。

2.3 GnRH-a疗法 外源性促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)抑制内源性促性腺激素(FSH)降至绝经前水平,促使卵泡生长同步化,提高卵巢内残存卵泡对外源性促性腺激素的敏感性及LH峰的过早出现^[9]。研究发现停药后快速升高FSH刺激卵泡发育而排卵。王玉真等^[10]报道,对19例POF患者行HRT36个周期,停药后,1例自然妊娠,1例自发排卵,1例用GnRH-a/HMG/HCG治疗有排卵,证实GnRH-a治疗后肌注HMG诱导排卵是有效的。因此POF诱导排卵的基础主要是以雌激素或GnRH-a抑制FSH水平。

3 辅助生殖技术

1984年Lutjen等^[11]首次报道采用卵子捐赠为性激素替代的卵巢早衰妇女使用转移IVF-ET技术,获得正常新生儿,期望生育的POF妇女,可利用赠卵体外受精-胚胎移植技术(IVF-ET)受孕。Li等^[12]曾报道30例POF 54周期接受赠卵体外受精,临床妊娠率达54.2%。张丽珠^[13]亦报道3例POF接受供卵体外受精妊娠成功。随着20多年辅助生育技术不断进展,POF患者赠卵IVF-ET的妊娠率较高,与非POF因素赠卵IVF-ET的妊娠率无异^[14]。POF患者自然妊娠率及用促排卵药后的妊娠率均很低,对于需要生育患者不可盲目期待,建议有条件的患者尽早行赠卵胚胎移植助孕,到目前为止赠卵胚胎移植均是POF患者获得妊娠的最有效的治疗。

4 保存卵巢功能

卵巢周围组织的任何手术均可能损伤卵巢的血液供应,或在其区域引起炎症,导致POF的发生。研究认为术后残留正常卵巢组织过少或术中损伤较大血管均可能破坏卵巢的皮质结构或血液供应,造成卵巢功能的不可逆性损伤,导致POF的发生。所以对中、青年妇女做子宫切除术时一定要注意保持卵巢血运,卵巢手术时要轻柔,尽量保留卵巢组织。对子宫良性病变的患者可进行保留宫角改良性筋膜内全子宫切除术,对卵巢功能影响小,延缓卵巢功能衰竭的发生^[15]。卵巢对化疗药物相当敏感,在治疗肿瘤的同时卵巢可能发生不可逆损伤,甚至导致卵巢早衰,丧失生殖和内分泌功能,对有些患者行卵巢

组织冷冻保存,在适当的时间移回体内或行体外培养,可在一定程度上恢复其生殖、内分泌功能,改善生活质量^[16]。Donnez 等^[17]首次报道 1 例冻融卵巢组织自体原位移植后,自然妊娠并正常分娩 1 健康女婴。Meirow 等^[18]报道 1 例非何杰金淋巴瘤患者,化疗前冻存卵巢组织,解冻移植后通过辅助生育技术,成功妊娠并获得活胎分娩。Rosendahl 等^[19]报道 1 例 28 岁霍奇金淋巴瘤患者在化疗前将卵巢皮质冷冻保存,当完成化疗病情稳定后行卵巢皮质自体异位移植,移植的卵巢皮质中有卵泡生长,内分泌功能恢复,通过辅助生育技术获得生化妊娠。卵巢自体移植可能造成肿瘤复发和播散,异种移植受到伦理和动物源性传染病的限制,从冻融卵巢组织体外培养中获取的卵泡产生的胚胎不会引起癌症的复发和播散。因此卵巢组织的冷冻给那些由于各种原因导致性腺功能受损的患者保存生育力和恢复内分泌功能带来了希望。

5 卵巢异体移植

由于卵巢组织的来源十分有限,组织相容性白细胞抗原(HLA)配型困难、免疫排斥反应的原因,人的同种异体移植卵巢组织尚存在许多难以解决的问题,限制了卵巢组织异体移植的应用。随着 HLA 基因分型技术的发展及新型高效、低毒免疫抑制剂的应用,卵巢异体移植仍有良好的应用前景。国内有研究胎儿卵巢组织移植的文献^[20,21]。因为胎儿卵巢的免疫原性弱,用胎儿卵巢供体进行移植,有望提高卵巢移植的成功率。自体移植的卵巢组织有引起肿瘤复发和转移的危险。因此可以将冻融的癌症患者的卵巢组织异种移植进宿主动物体内,使卵泡生长成熟然后收集卵母细胞以保存患者的生育力。Schubert 等^[22]分别将新鲜和冻融的卵巢组织移植到重症联合免疫缺陷小鼠皮下,均观察到卵泡发育,并检测到雌激素分泌。提示异种移植的卵巢组织可恢复内分泌功能。

6 免疫抑制治疗

30% POF 患者属于免疫性疾病,免疫治疗能够恢复卵巢功能。有报道^[23]临床应用免疫抑制剂如糖皮质激素治疗恢复月经和妊娠,但长期应用副反应大,疗效不确切,故目前不提倡广泛应用免疫抑制剂治疗。对伴自身免疫性异常的 POF 妇女,在刺激周期合并使用糖皮质激素类似物抑制免疫反应的效应支,可能促进疗效。对 15 例检出自身免疫性异常的 POF 患者,用糖皮质激素抑制免疫,HMG/HCG 诱导排卵,对少数患者合用 GnRH-a,8 例获 14 次妊

娠。其中 2 次为自发性妊娠,12 次为刺激周期的妊娠。所有非自发性妊娠均发生在治疗的前 3 个周期内^[24]。施晓波等^[25]应用糖皮质激素治疗自身免疫性卵巢早衰小鼠模型,能显著改善自身免疫性卵巢早衰小鼠的病情。李玉华等^[26]应用糖皮质激素治疗 5 例 POF 患者,HMG/HCG 诱导排卵,其中 2 例妊娠。党小红^[27]应用激素替代加糖皮质激素治疗 POF 患者,结果总有效率为 91.67%,其疗效优于单用雌、孕激素治疗组($P < 0.05$)。提示糖皮质激素治疗 POF 有一定效果。对合并有其他自身免疫性疾病,包括自身免疫性甲状腺炎、甲状旁腺功能减低、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、I 型糖尿病等的 POF 患者,要注意原发病的治疗。

7 中医治疗

中医认为卵巢早衰与肾关系密切,肾-天癸-冲任又与生殖相关,中医是以补肾中药为主要方剂治疗 POF 患者。杨丽等^[28]治疗 57 例 POF 患者予养血补肾方(自拟)。连续服用 3 个月为 1 个疗程,总有效率 84.21%。蔡立荣等^[29]以补肾活血的中药对小鼠卵巢早衰做过防治研究,显示补肾活血中药复方主要通过抑制特异性免疫损伤,使卵巢内残存的少数滤泡能得以复苏,可恢复部分卵巢功能。邢红梅等^[30]自拟补肾健脾配合艾灸治疗卵巢早衰患者 33 例,口服自拟补肾健脾汤剂,1 剂/d,水煎分 2 次口服;同时艾灸足三里、三阴交各 3 壮,隔日 1 次,10 次后停 7d 再艾灸,结果与治疗前及与 HRT 治疗对照组比较,血雌二醇(E_2)升高($P < 0.05$),FSH、LH 降低($P < 0.01$),子宫内膜厚度厚于治疗前和对照组($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)。临床和实验证明针灸能激活脑内多巴胺系统,调节脑-垂体-卵巢自身功能,使生殖内分泌恢复正常生理的动态平衡^[31]。杨晓虹等^[32]取穴 A 组:关元、归来、子宫、中极、三阴交、足三里、血海、太冲、太溪;B 组:隔俞、肝俞、脾俞、肾俞、关元俞、次髎俞;两组穴位交替使用治疗 30 例 POF 患者,并测定血清 E_2 、FSH、LH 水平指标,总有效率达 90%。

8 心理治疗

卵巢功能衰退是一时进时退、迂回渐进性过程,POF 的两个重要的后果,是丧失生育力和低雌激素水平的出现。POF 的妇女诊断过程往往表现为愤怒、抑郁、焦虑和悲痛,临床医生往往忽视了卵巢早衰的诊断可能对患者心理及情绪产生的有害影响。一旦被诊断为 POF,在情感上是个很大的打击,临床医生应该给予更耐心的指导,提供关于疾病方面详

尽的信息;进行感情疏导,心理方面的治疗;消除患者的顾虑和不必要的精神负担,让患者了解疾病,增强自信心;进行适当的体育锻炼,进食高钙、低蛋白饮食,减少盐和咖啡的摄入,补充维生素和微量元素;必要时可使用小剂量的抗抑郁的药物:氟西汀 20 mg,1~2次/d和(或)抗焦虑药:阿普唑仑 0.25 mg,2~3次/d,合并雌激素进行治疗,可能会收到事半功倍的效果。

综上所述,POF治疗上,虽然中西医治疗取得一定的成效,但缺乏大样本研究,各种治疗方法旨在提高生育力,缓解低雌激素水平所致的并发症。随着配子和胚胎冷冻技术逐渐成熟,为有发病风险的女性提供了生育力保存;将来如果从干细胞或原始细胞衍生分化成卵泡细胞获得成功,那么POF患者将有机会用自己的卵子行IVF。相信随着对引起卵巢早衰的基因等方面的深入研究,征服卵巢早衰将指日可待。

参考文献

- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure[J]. *Horm Res*, 2007,68(4):196-202.
- 马丽,王林平,郑艳梅. 性激素替代疗法在治疗卵巢早衰中的应用[J]. *潍坊医学院学报*,2004,26(2):111-113.
- Kalu E, Panay N. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2008,24(5):273-279.
- Davis SR, Burger HG. The role of androgen therapy [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*,2003,17(1):165-175.
- Gücer F, Urdl W, Pieber D, et al. Pregnancies in patients with premature ovarian failure[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*,1997,24(3):130-132.
- 林芸,彭幼玲,闻安民,等. 卵巢早衰42例临床观察[J]. *实用医学杂志*,2009,25(10):1650-1652.
- Check JH, Summers D, Nazari A, et al. Successful pregnancy following in vitro fertilization-embryo transfer despite imminent ovarian failure[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2000,27(2):97-99.
- 叶莹心,王秀霞,赵冬妮,等. 高促性腺激素性不孕症49例治疗探讨[J]. *中国实用妇科与产科杂志*,2005,21(8):493-494.
- Ishizuka B, Kudo Y, Amemiya A, et al. Ovulation induction in a woman with premature ovarian failure resulting from a partial deletion of the X chromosome long arm, 46, X, del(X)(q22) [J]. *Fertil Steril*,1997, 68(5):931-934.
- 王玉真,陈新娜,李美芝. 卵巢早衰治疗策略探讨[J]. *中国实用妇科与产科杂志*,2002,18(12):734-736.
- Lutjen P, Trounson A, Leeton J, et al. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure[J]. *Nature*,1984,307(5947):174-175.
- Li J, Zhuang GL, Zhang XW, et al. Premature ovarian failure and oocyte donation-a report of 30 cases [J] *Reprod Med*,1997,6(Suppl 1):39-43.
- 张丽珠,陈贵安,刘平,等. 赠卵和代孕中供卵者胚胎和受卵者子宫内膜同步化的激素治疗[J]. *中华妇产科杂志*,1996,31(8):486-489.
- 陈新娜,陈贵安,张丽珠,等. 赠卵体外受精-胚胎移植在卵巢早衰和非早衰受者中的应用[J]. *生殖医学杂志*,2004,13(2):71-74.
- 尹小燕,王永健,刘晓林,等. 保留宫角改良式筋膜内全子宫切除术60例分析[J]. *重庆医学*,2004,33(7):1102-1103.
- 孙文枫,苏迎春,孙莹璞. 人卵巢组织冷冻保存及应用研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*,2009,28(3):151-154.
- Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue [J]. *Lancet*, 2004,364(9443):1405-1410.
- Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy [J]. *N Engl J Med*,2005,353(3):318-321.
- Rosendahl M, Loft A, Byskov AG, et al. Biochemical pregnancy after fertilization of an oocyte aspirated from a heterotopic autotransplant of cryopreserved ovarian tissue; case report [J]. *Hum Reprod*, 2006,21(8):2006-2009.
- 李吾川,周文隆,蒋长林. 胎儿卵巢薄片异体移植治疗卵巢早衰[J]. *南京铁道医学院学报*,1999,18(1):55-56.
- 王一峰,欧汝强,陈巧儿,等. 胚胎卵巢移植的免疫学研究[J]. *中国免疫学杂志*,2001,17(10):550-552,556.
- Schubert B, Canis M, Darcha C, et al. Follicular growth and estradiol follow-up after subcutaneous xenografting of fresh and cryopreserved human ovarian tissue [J]. *Fertil Steril*, 2008,89(6):1787-1794.
- 朱秀兰,陈健美. 大剂量、短疗程糖皮质激素治疗卵巢早衰疗效观察[J]. *生殖医学杂志*,1996,5(2):92.
- 陈玲,张雪芬. 卵巢早衰的遗传学和免疫学病因及治疗[J]. *国外医学计划生育分册*,2003,22(2):103-106.
- 施晓波,李娜,廖灿,等. 糖皮质激素或雄激素治疗自身免疫性卵巢早衰小鼠[J]. *中南大学学报(医学版)*,2009,34(7):576-581.
- 李玉华,许玉芳,朱国平,等. 卵巢早衰60例临床特征及自身免疫变化分析[J]. *中国热带医学*,2008,8(7):1101-1102,1109.
- 党小红. 雌激素加糖皮质激素治疗卵巢早衰的疗效[J]. *山东医药*, 2004,44(9):30.
- 杨丽,郭娜,许莉,等. 养血补肾方治疗卵巢早衰57例[J]. *河北中医*,2009,31(3):347-348.
- 蔡立荣,李大金,孙晓溪,等. 补肾活血方对小鼠实验性卵巢早衰防治作用的研究[J]. *中国中西医结合杂志*,2001,21(2):126-129.
- 邢红梅,王蕊,杨华. 自拟补肾健脾方配合艾灸治疗卵巢早衰的临床研究[J]. *疑难病杂志*,2008,7(2):101-102.
- 刘炳权. 针灸治疗继发性闭经86例[J]. *针灸临床杂志*,2003,19(2):16.
- 杨晓虹,赖晓梅,黄祖波. 针灸治疗卵巢早衰60例临床观察[J]. *四川中医*,2008,26(5):106-107.

[收稿日期 2011-03-07][本文编辑 宋卓孙 吕文娟]