

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.13.021

卵巢早衰的病因及治疗进展*

唐华均 综述,李成志[△] 审校(重庆医科大学生物医学工程学院/省部共建国家重点实验室培育基地-重庆市超声医学工程重点实验室/
重庆市生物医学工程学重点实验室/重庆市微创医学协同创新中心,重庆 400016)

[摘要] 卵巢早衰(POF)是指年龄小于 40 岁的妇女出现闭经。近年来,POF 的发病率有逐年增加的趋势,其临床特征以潮热盗汗、不孕为主,可严重危害患病女性的身心健康。经过广泛查阅国内外相关文献资料,现本文从遗传学因素、医源性因素、自身免疫因素等病因机制方面及激素替代治疗、青春期诱导、生育问题与避孕等治疗措施方面对 POF 的现状进行了归纳总结。

[关键词] 卵巢早衰;病因;治疗

[中图法分类号] R711.75 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)13-1777-04

卵巢早衰(premature ovarian failure,POF)又称早发性卵巢功能不全,是指女性在 40 岁以前出现卵巢活动衰退的临床综合征,以月经紊乱(如停经或月经稀发)并伴有血清高促性腺激素和低雌激素为特征。临床表现主要为停经或月经稀发,也可出现潮热、盗汗、阴道干涩等雌激素缺乏症状,还会发生骨质疏松、血脂异常及心血管疾病^[1]。2016 年国内妇产科专家共识建议^[2]:女性年龄小于 40 岁,停经或月经稀发 4 个月,并有连续两次间隔 4 周以上的促卵泡刺激素大于 25 U/L,可诊断为 POF。POF 占原发性闭经患者的 10%~28%,占继发性闭经患者的 4%~18%^[3],且病因复杂,治疗棘手。因此,对该病的研究已逐渐成为热点。本文就其病因及治疗的进展进行综述。

1 POF 的病因

1.1 遗传学因素

1.1.1 染色体异常 POF 患者的染色体异常主要以 X 染色体异常为主^[4],两条正常结构的 X 染色体对维持卵巢卵泡的储备功能非常重要。其中 X 染色体短臂上的 13.1~11 区段(Xp13.1~Xp11)和长臂上的 13.3~27 区段(Xq13.3~Xq27)是影响卵巢功能的关键区段^[5]。X 染色体异常分为染色体数目异常和结构异常,数目异常指 X 染色体的缺失、X 单体、X 三倍体等,结构异常指 X 染色体发生等臂、易位、倒位等。Turner 综合征(Turner Syndrome,TS)是目前临床上最常见的 X 染色体异常类型,其主要的特征是先天性淋巴水肿、身材矮小、性腺发育不全。SYBERT 等^[6]曾发现 TS 患者发生 POF 的原因为减数分裂时 X 染色体配对异常或单倍体形式不能激活 X 染色体功能,导致卵巢发育及卵泡生长障碍。年龄小于 30 岁的 POF 患者(需要排除医源性因素),建议均进行染色体

核型分析。另外,还有少数 POF 患者存在 Y 染色体,凡存在 Y 染色体的患者建议进行性腺切除,因为含有睾丸成分的性腺很容易发生恶变。

1.1.2 X 染色体连锁基因突变 脆性 X 染色体-1(fragile X chromosome-1, FMR-1)基因前突变是 POF 患者常见的 X 染色体连锁基因突变。FMR-1 基因位于 X 染色体长臂上 27.3 处,其 5'非编码区含有 CGG 重复序列,正常人的 CGG 重复序列数可波动于 8~54^[7],当 CGG 重复序列达到 55~199 时被称为 FMR-1 基因前突变,其发生 POF 的风险将明显增加^[8]。如能早期识别及筛查出前突变基因对于预测家族成员发生 POF 的危险将有重大意义。ELIZUR 等^[9]最近研究了 FMR-1 mRNA 积累在颗粒细胞中的作用,他们提出 FMR-1 mRNA 介导的颗粒细胞毒性可能是其卵巢衰竭的主要原因。

1.1.3 常染色体基因突变 许多常染色体的基因突变都与 POF 相关,目前已经证实的常染色体突变基因主要有^[10]:卵泡生成的相关基因(如 NR5A1、FLG、GLA、FOXL2 基因);卵泡发育的相关基因(如 GDP9、inhibinA 基因);激素合成的相关基因(如 LHR、FSHR、ER 基因)等。但 WOAD 等^[11]认为卵泡刺激素受体基因变异与 POF 相关性不大。除非具有明显的特异性基突变导致的综合征,目前并不推荐 POF 患者进行常染色体基因突变的筛查。

1.2 医源性因素 随着现代社会的发展及人类健康意识的提高,目前医源性 POF 引起越来越多人的重视。医源性因素主要是指化疗、放疗及手术对卵巢的损伤。目前大多数的化疗方案对卵巢组织都有毒性作用,其中以不依赖细胞增殖的细胞毒性药物(如环磷酰胺)对卵巢功能影响最明显。KALICH 等^[12]认为环磷酰胺可通过促进静止期卵泡活化增殖及加速

* 基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2011CB707900)。 作者简介:唐华均(1990—),在读硕士,主要从事超声对卵巢功能的影响研究。 [△] 通信作者,E-mail:Lichengzhi@cqmu.edu.cn。

生长期卵泡凋亡来耗尽卵巢卵泡储备而最终导致 POF。卵巢对放射线十分敏感,其对卵巢的损害程度与患者的年龄、放射治疗的范围及方案有关。目前关于子宫切除术及输卵管绝育术对卵巢功能影响的证据不足,但卵巢子宫内异位囊肿手术可能与 POF 的发生风险相关。

1.3 自身免疫因素 目前越来越多学者认为特发性 POF 与自身免疫有关。某些自身免疫性疾病可以引起卵巢组织的直接损伤或产生抗卵巢组织的自身抗体,从而导致 POF。POF 同时伴有自身免疫性疾病者占 10%~30%^[13],最常见的是甲状腺疾病(甲状腺功能减退为多)和肾上腺疾病。需要对 POF 患者进行免疫相关的检查,尤其是对 21-羟化酶抗体、甲状腺过氧化物酶抗体或其他肾上腺皮质抗体的检测。

1.4 先天性酶缺乏 17 α -羟化酶和 17,20-碳链裂解酶等甾体类激素合成的关键酶缺乏的患者的外生殖器形态通常是正常的,典型病例的临床表现为高孕酮血症、第二性征不能发育及高促性腺激素性闭经等,病检结果可发现卵泡发育停滞在初级或次级卵母细胞阶段,卵巢上无窦状卵泡存在。缺乏 1-磷酸半乳糖尿苷酰转移酶可以引起高半乳糖血症,而 POF 患者经常伴有高半乳糖血症,因此推测缺乏 1-磷酸半乳糖尿苷酰转移酶可能与 POF 的发生具有一定相关性。

1.5 感染与环境因素 流行性腮腺炎、风疹等消耗性或慢性疾病,严重的脓毒血症、结核病及淋菌性盆腔炎均可导致卵子消耗快而出现卵子的提早衰竭。虽然也有文献报道各种感染性因素与 POF 的相关性,但是仅见病例报告,所以不建议 POF 患者进行感染因素的常规筛查。不同时期环境中的各种不良暴露也会影响卵巢功能,甚至发生 POF^[14]。尽管没有明确证据表明吸烟与 POF 存在因果关系,但是吸烟对卵巢有毒性,还可引起早绝经^[15]。

1.6 特发性因素 随着科学的进步及研究的不断深入,POF 的多个病因已被阐明,但目前仍有 50%~90% 的 POF 患者病因不明确,这部分患者被称为特发性 POF^[16]。

2 POF 的治疗

2.1 激素补充治疗(hormone replacement therapy, HRT) POF 患者很早就失去了雌激素对全身的保护作用,相对于绝经后的患者,低雌激素的相关症状更重,发生心血管疾病和骨质疏松的风险更高。HRT 不仅可以缓解低雌激素相关的症状,还能保护心血管、骨骼及神经系统,预防老年痴呆。因此除非有明显的禁忌症(如激素依赖性恶性肿瘤),均建议 POF 的女性使用 HRT 治疗,时间至少持续到平均绝经年龄(50 岁左右)^[17]。常用的 HRT 药物主要有:17 β -雌二醇、戊酸雌二醇;雌二醇凝胶、雌三醇乳膏;微粒化黄体酮胶囊;炔诺酮、左炔诺孕酮;睾酮、脱氢表雄酮。主要的给药途径为口服,或经皮、经阴道给药。大量

研究证实,经皮给药途径不仅可以免除经口途径的肝脏的首过效应,还可减轻血栓等风险^[18-19]。具体的 HRT 方案如下。

2.1.1 单纯雌激素治疗 适用于子宫已切除的患者。推荐剂量是:17 β -雌二醇 2 mg/d、结合雌激素 1.25 mg/d 或经皮 17 β -雌二醇 75~100 μ g/d,或 10 μ g/d 炔雌醇连续应用^[2]。药物具体剂量及使用时间需要根据患者的自身情况进行个体化调整。

2.1.2 雌孕激素序贯治疗 适用于有完整子宫,且希望每月有月经样出血的患者。雌孕激素序贯治疗是指在使用雌激素(血清雌二醇平均 100 pg/mL)的基础上,每后半周期加用孕激素 10~14 d 以对抗雌激素,保护子宫内膜。按照雌激素的应用时间不同又可分为雌孕激素周期序贯和雌孕激素连续序贯,前者每周需停用雌激素 2~7 d,后者则是连续应用雌激素。目前临床上比较常用的雌孕激素周期序贯方案是采用戊酸雌二醇-戊酸雌二醇环丙孕酮片复合包装,21 片/盒,按顺序每日 1 片,用完 1 盒后停药 7 d 再开始服用下一盒;雌孕激素连续序贯方案是采用雌二醇-雌二醇地屈孕酮片复合包装,28 片/盒,按顺序每日 1 片,用完一盒后直接开始服用下一盒,中间不停药。

2.1.3 雄激素治疗 绝经前的妇女,每天体内约含有 300 μ g 生理性的睾酮,其中 50% 由肾上腺产生,50% 来自于卵巢。所以 POF 患者在缺乏雌孕激素同时还会缺乏睾酮。一项 Meta 分析也发现 POF 患者的总睾酮水平明显下降^[20]。雄激素在卵泡形成和抑制卵泡闭锁中发挥作用,可见维持正常水平的雄激素对于重建 POF 患者的卵巢功能具有重要作用。目前为止,仅有 ZUCKERMAN-LEVIN 等^[21]对雌激素和雄激素短期联合替代治疗 TS 患者的进行了试点研究,发现雄激素替代治疗可以改善患者的精神认知和生活质量,但是推广进入临床应用前,尚需要更全面系统的研究。雄激素的补充在 POF 患者中的运用近年来一直备受争议,至今不能完全确定其有益作用。

2.2 青春期诱导 青春期为骨量积累的重要时期,如果过早地缺乏雌激素可严重影响骨量累积,大剂量的雌激素可以加速骨骼的成熟。所以当患者无第二性征发育时,建议从 12~14 岁开始进行雌激素补充,起始剂量一般为成人的 1/4~1/8 来模拟正常的青春期发育过程^[22]。根据身高及骨龄变化,在 2~4 年内再逐渐增加雌激素的使用剂量,直至 15 岁或 16 岁再开始雌孕激素序贯疗法来诱导产生月经^[23]。在治疗期间应该密切监测骨龄和身高变化,根据患者的自身情况调整雌激素用量。

2.3 生育问题与避孕 虽然有文献资料显示约 50% POF 患者仍可出现间歇性排卵,甚至 5%~10% 的患者在确诊多年后仍有可能自然受孕^[24]。但 POF 患者因为各种原因,卵巢功能已严重受损,甚至卵泡已经

耗竭,所以残存的卵泡什么时候能够发育并且排卵,目前无法预测。希望妊娠的患者目前仍主要通过借卵、冷冻组织移植等辅助生殖技术来达到生育目的。赠卵体外受精-胚胎移植(IVF-ET)、冷冻组织(卵母细胞、卵巢组织、胚胎)移植等是目前解决 POF 患者生育问题的主要辅助生殖技术。对于双侧卵巢虽有少量残存卵泡但对外源性的促性腺激素缺乏反应或甚至卵泡已经耗尽的患者,可通过获得赠卵实现生育目标,其妊娠的成功率与健康女性 IVF-ET 者近似。但此类患者必须拥有正常形态结构子宫,且其子宫内膜对雌激素、孕激素有良好的反应性。对于年轻的恶性肿瘤患者,可考虑在进行治疗前通过冷冻组织(卵母细胞、卵巢组织或胚胎)以保留生育能力。卵巢组织冷冻移植指使用卵巢组织冻存法将成熟的卵母细胞或未成熟的卵母细胞、始基细胞冻存后,解冻、移植入受试者体内。有文献报道,卵巢组织移植术后卵巢活动的恢复大概需要 3.5~6.5 个月,原位移植卵巢组织的寿命可持续 5~7 年^[25-26]。目前认为冷冻胚胎如解冻后仍能保持完整,其移植的成功率将和新鲜胚胎相似,并且孕妇妊娠率可达 59%,婴儿安全出生率为 26%^[27]。需要注意的是,因为 POF 患者可有间歇性排卵可能,极少数患者甚至会意外自然妊娠。所以对于无生育要求者仍需采取避孕措施。

2.4 基因及干细胞治疗 基因治疗是指将外源性的基因片段引入靶细胞或靶组织内,通过纠正或补偿缺陷表达的基因,抑制异常表达的基因来达到治疗的目的。GHADAMI 等^[28]把携带 FSH 受体基因的腺病毒载体注射入 FSH 受体基因突变的 POF 小鼠双侧卵巢内,治疗后小鼠动情周期恢复正常,FSH 水平下降 1/2,雌二醇提高 2 倍,窦状卵泡数目也明显增加。干细胞是一类具有自我复制及多向分化潜能的早期未分化细胞。目前的干细胞大多数来源于骨髓、外周血、脐带等。LIU 等^[29]在体外成功诱导人类多功能干细胞分化成卵巢上皮样细胞并将其注入环磷酸胺导致的 POF 小鼠卵巢内,发现其可以改善小鼠的卵巢功能。

2.5 低强度脉冲超声治疗 低强度脉冲超声(low intensity pulsed ultrasound,LIPUS)是以脉冲为发射方式,作用于细胞时可产生细胞内的微流,细胞内质的旋转等来提高细胞的新陈代谢,从而促进细胞的生长。LIPUS 目前已被应用于多个研究领域,如骨折愈合、关节软组织、神经纤维损伤后修复等,疗效确切,安全性高。研究发现:LIPUS 可以增强雌激素受体 β 蛋白的表达而促进围绝经期 SD 大鼠卵泡的发育,改善围绝经期 SD 大鼠的卵巢功能^[30]。

3 总结与展望

综上所述,POF 病因复杂,虽然多个病因已被阐明,特发性 POF 仍占大多数,并且目前临床上还没有确切有效方法来减缓卵巢功能衰退的速度或使卵巢

功能完全恢复。低强度脉冲超声治疗作为 POF 的新兴治疗手段,虽目前尚且处于实验研究阶段,但随着研究的不断深入,一定会有可喜的成果。

参考文献

- [1] PODFIGURNA-STOPA A, CZYZYK A, GRYMOWICZ M, et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects[J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(9): 983-990.
- [2] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(12): 881-886.
- [3] 周莉,高婧,陈晨. 卵巢早衰的基因学研究进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(3): 1-3.
- [4] JIAO X, QIN C R, LI J, et al. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure[J]. *Human Reproduction*, 2012, 27(7): 2201-2207.
- [5] EKREM M B, ERTUG K. Genetics of premature ovarian failure[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2015, 27(3): 167-174.
- [6] SYBERT V P, MCCAULEY E. Turner's syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(12): 1227-1238.
- [7] BARASOAIN M, BARRENETXEA G, HUERTA I, et al. Study of the genetic etiology of primary ovarian insufficiency: FMR1 gene[J]. *Genes (Basel)*, 2016, 7(12): E123.
- [8] ESLAMI A, FARAHMAND K, TOTONCHI M, et al. MFMR1 premutation; not only important in premature ovarian failure but also in diminished ovarian reserve [J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2017, 20(2): 120-125.
- [9] ELIZUR S E, LEBOVITZ O, DERECH-HAIM S, et al. Elevated levels of FMR1 mRNA in granulosa cells are associated with low ovarian reserve in FMR1 premutation carriers[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105121.
- [10] POURESMAEILI F, FAZELI Z. Premature ovarian failure: a critical condition in the reproductive potential with various genetic causes[J]. *Int J Fertil Steril*, 2014, 8(1): 1-12.
- [11] WOAD K J, PRENDERGAST D, WINSHIP I M, et al. FSH receptor gene variants are rarely associated with premature ovarian failure [J]. *Reprod Biomed Online*, 2013, 26(4): 396-399.
- [12] KALICH P L, RONESS H, CARMELY A, et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and "burnout"; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(185): 185ra62.
- [13] AYESHA, JHA V, GOSWAMI D. Premature Ovarian failure: an association with autoimmune diseases[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(10): QC10-QC12.
- [14] BRANGER R, HOFFMANN P, CHRISTIN-MAITRE S, et al. Occupational exposures to chemicals as a possible etiology in premature ovarian failure: a critical analysis of the literature[J]. *Reprod Toxicol*, 2012, 33(3): 269-279.

- [15] TAWFIK H, KLINE J, JACOBSON J, et al. Life course exposure to smoke and early menopause and menopausal transition[J]. *Menopause*, 2015, 22(10):1076-1083.
- [16] CORDTS E B, CHRISTOFOLINI D M, DOS SANTOS A A, et al. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 283(3): 635-643.
- [17] SULLIVAN S D, SARREL P M, NELSON L M. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(7):1588-1599.
- [18] COMMITTEE ON ADOLESCENT HEALTH CARE. Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(1):193-197.
- [19] TORRES-SANTIAGO L, MERICQ V, TABOADA M, et al. Metabolic effects of oral versus transdermal 17 β -estradiol (E2): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome. [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(7): 2716-24.
- [20] JANSE F, TANAHATOE S J, EIJKEMANS M J, et al. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18(4):405-419.
- [21] ZUCKERMAN-LEVIN N, FROLOVA-BISHARA T, MILITIANU D, et al. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(12):4820-4827.
- [22] GAWLIK A, HANKUS M, SUCH K, et al. Hypogonadism and sex steroid replacement therapy in girls with Turner syndrome[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2016, 29(6):542-550.
- [23] ESHRE GUIDELINE GROUP ON POI, WEBBER L, DAVIES M, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(5):926-937.
- [24] FENTON A J. Premature ovarian insufficiency: pathogenesis and management [J]. *J Midlife Health*, 2015, 6(4): 147-153.
- [25] DONNEZ J, DOLMANS M M, PELLICER A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation [J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(6):1503-1513.
- [26] SILBER S J. Ovary cryopreservation and transplantation for fertility preservation [J]. *Mol Hum Reprod*, 2012, 18(2):59-67.
- [27] MARRS R P, GREENE J, STONE B A. Potential factors affecting embryo survival and clinical outcome with cryopreserved pronuclear human embryos [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190(6):1766-1771.
- [28] GHADAMI M, ELDEMERDASH E, SALAMA S A, et al. Toward gene therapy of premature ovarian failure: intraovarian injection of adenovirus expressing human FSH receptor restores folliculogenesis in FSHR(-/-) FORKO mice [J]. *Mol Hum Reprod*, 2010, 16(4):241-250.
- [29] LIU T, QIN W, HUANG Y, et al. Induction of estrogen-sensitive epithelial cells derived from human induced pluripotent stem cells to repair ovarian function in a chemotherapy-induced mouse model of premature ovarian failure [J]. *DNA Cell Biol*, 2013, 32(12):685-698.
- [30] 翟蓓, 方廖琼, 李成志, 等. 低强度脉冲超声波对围绝经期大鼠卵巢功能的影响 [J]. *中国超声医学杂志*, 2012, 28(3):207-210.

(收稿日期:2017-12-17 修回日期:2018-02-04)

(上接第 1776 页)

- [4] 肖汉, 聂秀红, 陈功, 等. 湖北省 15 岁及以上居民慢性呼吸系统疾病患病现状调查 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(22): 3102-3104.
- [5] 2008 中国卫生服务调查研究—第四次家庭健康询问调查分析报告 [R]. 北京: 国家卫生计生委统计信息中心, 2010:4-5.
- [6] 焦红. 湖北省第四次卫生服务调查报告 [M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2010:47-61.
- [7] 柏高原, 王耀刚, 杨文秀, 等. 卫生资源配置公平性的政策选择 [J]. *中国卫生资源*, 2014, 17(6):477-481.
- [8] 赵超, 陈瑶, 代涛, 等. 北京市社区卫生服务机构门诊患者就诊意向及影响因素分析 [J]. *医学与社会*, 2014, 27(4): 4-6.
- [9] 丁贤彬, 冯连贵, 王豫林, 等. 重庆市部分农村居民高血压与糖尿病患病率及影响因素分析 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(36):5112-5115.
- [10] 李力, 徐珊珊, 纪建梅, 等. 山东省基层医疗机构老年人健康管理现状研究 [J]. *中国卫生事业管理*, 2013, 30(4): 313-315.
- [11] 王峥, 杨汉策, 高博, 等. 成都市 2 周患病居民首诊行为及满意度分析 [J]. *中国公共卫生*, 2014, 30(11):1473-1476.
- [12] 陈饶, 杜旭东, 杨展, 等. 成都市门诊就诊患者就医选择及影响因素分析 [J]. *现代预防医学*, 2016, 43(22):4217-4220.
- [13] 王宝云, 杨崧, 王世宇. 我国就医模式的影响因素分析 [J]. *中药与临床*, 2017, 8(2):64-68.
- [14] 陈思洁, 李宁秀. 成都市居民首诊机构选择及影响因素分析 [J]. *中国卫生事业管理*, 2013, 30(6):477-479.
- [15] 余昌泽, 王馨, 黄燕惠, 等. 中山市社区居民两周患病就诊取向及影响因素调查 [J]. *中国全科医学*, 2013, 16(28): 3385-3387.
- [16] 姚强, 陈凯, 籍文雪, 等. 新医改下我国农村居民就诊流向变化趋势与成因分析 [J]. *中国医院管理*, 2013, 33(11): 13-15.

(收稿日期:2017-10-11 修回日期:2017-12-22)