

卵巢早衰

(综述)

附属妇产科医院妇科 杜成杰 石一复 审核

卵巢早衰 (Premature Ovarian Failure, POF), 其特点是妇女在青春发育后至40岁前出现持续闭经, 雌激素水平低下, 促性腺激素 (Gn) 水平升高, 与绝经后妇女相同, 文献上又称为早期绝经。自1920年报道首例POF患者后, 文献上屡有记载。

POF在临床上很常见, 在人群中发生率约为1~3%, 在继发闭经妇女中约为4~20%。本病诊断困难, 治疗颇棘手。近年来对POF进行了大量研究, 虽然其发病机理仍不清楚, 但治疗上随着“赠送卵子”技术的诞生, 为解决POF患者的生育问题开辟了新的途径。

1 分类^[1~4]

根据卵巢组织学检查可将POF分为两类: ①卵泡耗竭型。卵巢皮质充满纤维组织或卵巢间质, 卵泡极为罕见或完全缺如。②卵泡数目正常型。卵巢皮质内始基卵泡数目正常, 但均未发育, 对Gn敏感性低, 又称为卵巢不反应或不敏感综合征。

2 病因

2.1 卵泡耗竭型 卵泡耗竭过早的可能原因有2种。

2.1.1 卵巢内先天性卵泡数目不足^[1~5]: 患者在胚胎早期生殖细胞迁移过程中受某种影响, 如染色体异常 (45 XO/46 XX, 47 XXX, 45 XO/46 XX/47 XXX, 46 XX 结构异常) 或其它原因, 使移行至原始生殖嵴的生殖细胞数目减少, 卵子贮备差。

2.1.2 胚胎期至出生后, 卵泡闭锁过速而提早耗竭^[1~8]: 其原因可能由于①垂体过度活动, Gn异常分泌, 使每个周期卵泡成熟过多, 导致大量卵泡闭锁而提早耗竭。Courrier实验, 给猴用Gn, 结果使青春期的卵巢早期耗竭支持这一病因假说。②物理化学因素: 如化疗、放疗、环境毒物、手术等。③病毒感染: 在青春感染流行性腮腺炎, 约有5%患者累及卵巢而引起POF。④遗传因素: 约10%POF患者家族中有相同疾病患者, 这可能是常染色体显性遗传。⑤免疫功能异常: 约9~40%POF患者伴有其它自身免疫病, 如阿狄森氏病、甲状旁腺功能减退、红斑狼疮、重症肌无力、类风湿等。部分POF患者的循环血中或卵巢组织中可测出抗卵巢组织、抗颗粒细胞或抗卵泡内膜细胞的抗体; 一些研究发现自身免疫性POF患者抑制性T细胞消失, T细胞免疫系统对某些自身抗原识别出现异常; 免疫过氧化酶染色发现抗原集中在颗粒细胞和卵母细胞; 有时卵巢活检发现白膜下浆细胞及淋巴细胞浸润。⑥其他: 缺乏卵母细胞成熟抑制物, 卵母细胞减数分裂不能中止而过早退化耗竭; 粘多糖或半乳糖等先天性代谢异常时, 因体内有害物质蓄积, 直接损害卵母细胞使之过早耗竭。

2.2 卵泡数目正常型 其病因不明, 有以下学说^[1~8]。

2.2.1 卵巢或卵泡缺乏LH或FSH受体, 受体蛋白缺陷或受体后异常 (receptor or postreceptor defect), 因此对Gn不反应。

2.2.2 免疫功能异常,血内有抗Gn或抗Gn受体抗体、或抑制Gn活性的物质,阻断了Gn的作用。

2.2.3 LH或FSH分子结构或生物活性异常。但实验显示这类POF患者的Gn有生物效应,加之POF患者对外源性Gn刺激无反应,说明不是Gn活性问题。

2.2.4 类固醇合成酶—— 17α 羟化酶缺乏,不能合成雌激素,使卵泡发育受阻。

3 临床表现^[2~4,8,10]

青春期发病者可有原发闭经或初潮延迟,第二性征发育差,类宦官体型等。成年后发病可在规则行经若干时间后,由月经稀少渐至闭经或突然闭经,不育或也曾有妊娠分娩者;20~70%患者有潮热、出汗等绝经症状。盆腔检查正常或有内生殖器萎缩。但卵巢不敏感综合征患者不论原发或继发闭经,其第二性征发育均正常,这可能是卵巢产生的雄烯二酮在外周组织转变为雌激素的结果。

4 诊断问题^[2~5,11,12]

诊断除根据低雌激素症状、闭经等临床表现外,主要依靠Gn测定及卵巢活检。此外,在诊断中应注意有无合并其它严重疾病,尤其是多腺体衰竭综合征。对于临床上怀疑POF的患者,可行下列各项检查以明确类型和病因。

4.1 内分泌检查 闭经患者孕激素试验阴性、雌激素试验阳性,应测定血清LH、FSH及PRL。凡PRL正常,FSH >40 mIU/ml(WHO试剂)者应考虑患POF。LH浓度可正常或 >50 mIU/ml。Tuland等指出行经妇女偶尔于周期中期Gn浓度可高达绝经的范围,故至少3次测定Gn呈高水平方可作出POF的诊断,并强调POF患者存在FSH水平不呈比例地高于LH水平为特点的持续高Gn血症。Boyers等进而指出一个月

内每周测定FSH、LH和雌二醇,若Gn持续在高水平,雌二醇持续低落与绝经后妇女一样,且FSH/LH >1.0 ,提示卵泡可能衰竭;若雌二醇周期性增加至 >50 pg/ml,而Gn相应周期性下降,且FSH/LH周期性 <1.0 ,提示卵巢有未受损的卵泡存留,可免除卵巢活检。

4.2 详细询问病毒感染、理化因素接触史、免疫疾病史及家族史。行染色体核型分析。酌情行甲状腺、甲状旁腺及肾上腺皮质功能测定。有条件时测各种自身抗体滴度。

4.3 卵巢活检 可在腹腔镜下或剖腹进行。卵巢外观呈萎缩或索条状,可能提示无卵泡存在,而小卵巢或正常卵巢提示存在卵泡。卵巢活检组织除供组织学检查外,还可用以测定抗卵巢抗体和纤维细胞培养核型分析,后者可发现血培养核型分析未能发现的嵌合体。值得指出的是,腹腔镜下卵巢活检因间质不易取材,加之活检获取的组织太少,不能代表卵巢全貌而限制了它的使用。

4.4 其他 如血FSH生物测定,抗卵巢抗体、卵巢组织LH及FSH受体测定等。

5 治疗

5.1 卵泡耗竭型^[2,4,13]

理论上这类患者以后不再行经,也无排卵,与老年绝经相同。治疗则应给予雌、孕激素替代,直至50岁左右。替代方案宜采用天然雌激素及安宫黄体酮。国外多采用联结雌激素 $0.625\sim1.25$ mg/日 $\times 20\sim24$ 天,最后10天加安宫黄体酮 10 mg/日;国内多采用乙底酚 0.25 mg/日 $\times 20$ 天及黄体酮 20 mg/日肌注 $\times 3$ 天,亦有主张用炔雌醇 20μ g/日代替乙底酚者。近年使用的尼尔雌醇,雌激素作用强,选择性作用于阴道,对子宫内膜影响小, 5 mg每月1次,对改善低雌激素引起的症状,效果甚佳。长期使用雌激素而未加用孕激素者,应警惕子宫内膜癌和乳腺癌的发生。

5.2 卵泡数目正常型 [2~5, 13~18] 肯定有卵泡,并要求生育者可试行以下治疗。

5.2.1 雌激素治疗:有文献报道这类患者在雌激素替代治疗中止后恢复排卵并妊娠。其机理不明,可能是:①抑制内源性 Gn 后的反跳作用,激发卵泡发育成熟、排卵。②雌激素加强了卵泡对 FSH 的反应,增加或激活了卵泡的 FSH 及 LH 受体。鉴于卵巢活检并不能代表卵巢全貌,对卵巢活检无卵泡者,宜间断授予替代治疗,在停药间歇严密观察卵巢功能,偶有恢复排卵妊娠者。

5.2.2 口服避孕药治疗:Check 等报道口服避孕药(含乙炔雌二醇 35 μ g,炔诺酮 1mg)一个周期后,使一例患者妊娠。其机理可能是服避孕药后抑制 Gn,使之降至正常,粒层—卵泡膜细胞上的 FSH 和 LH 受体得以恢复并对内源性 Gn 起反应。作者建议 POF 患者在使用人绝经期促性腺激素治疗前,先试用一个周期口服避孕药治疗,可能产生反跳性自发排卵而妊娠。

5.2.3 克罗米芬治疗:患者在雌激素治疗撤药性出血后第 5 天服克罗米芬 50~100 mg/日(无效可增至 150mg/日) $\times$ 5 天。鉴于克罗米芬有拮抗雌激素作用,当宫颈粘液变稠,不利于精子穿透时,需加小剂量乙炔酚(0.125~0.25mg/日)。

5.2.4 人绝经期促性腺激素-人绒毛膜促性腺激素(hMG-hCG)联合治疗:患者在雌激素治疗撤药性出血后 5~6 天,每天肌注 hMG 1 针,连续 7 天,无反应或反应弱可改为每日 2 针或 3 针,同时用监测排卵的方法监测,若宫颈评分 $\geq$ 8 分, B 超发现卵泡 $\geq$ 18mm,雌二醇与 LH 明显上升,即停 hMG,改用 hCG 5 000~10 000 IU,每日肌注 1 次连续 3 天,可诱发排卵。

5.2.5 促黄体激素释放激素(LHRH)+乙炔酚联合治疗:LHRH 是一种人工合成的促性腺激素释放激素,具有明显的促 LH 作用与微弱的促 FSH 作用。LHRH 治疗的理想

方式是脉冲式给药,每 60~90min 1 次,每次 5~25 μ g,静脉或皮下注射。患者在雌激素治疗撤药性出血第 1 天即开始使用 LHRH,并在第 5 天加用乙炔酚 0.125~0.25mg/日 $\times$ 20 天,当排卵监测提示卵泡发育成熟时即停用 LHRH,改用 hCG 5000IU 诱发排卵。

5.2.6 其他:有人采用皮质激素、孕酮或去血浆法(plasmapheresis)作治疗,但均为个例报道。

随着试管婴儿研究的进展,Lutjen^[19]首先以赠送卵子、试管授精和胚胎移植使一例 POF 者妊娠。此后,Asch 等^[20]以赠送卵子、配子输卵管内移植使 6 例 POF 患者妊娠。“赠送卵子”这种技术为解决 POF 患者生育问题开辟了新的途径。具体方法是:①用雌、孕激素使患者的子宫内膜呈分泌期改变,时间须与供卵者同步。②供卵者应行促超排卵治疗,并取出成熟卵子。③受精可在体外或体内(即将患者丈夫精液人工授予供卵者)。亦可行手术将精液及卵子直接注入输卵管内(配子输卵管内移植)。④体外受精者于孕卵分裂后适当时机行胚胎移植;体内受精者于受精后 5 天用特殊器械冲洗宫腔收获未着床的胚胎,再移植于患者宫腔内。⑤移植后应给患者补充雌、孕激素至妊娠 19 周。

Ledger^[21]指出 POF 患者若要生育应以赠送卵子、试管授精-胚胎移植或配子输卵管内移植为首选,不能推荐抑制 Gn 的方法,因 Gn 抑制并不能使 POF 逆转。

6 结 语

POF 是一种病因复杂,治疗极困难,给患者造成巨大痛苦的疾患。虽然赠送卵子技术给渴望生育的 POF 者带来希望,但这种先进技术,费用昂贵并非多数患者所能承受。关键问题是如何在完全绝经前作出 POF 的诊断。今后应研究 POF 是否存在亚临床阶段,

如Cameron等^[22]在以不孕、月经规则和FSH水平升高三联征及对超排卵刺激反应不良为特征的隐性卵巢衰竭 (Occult Ovarian Failure, OOF) 者血内, 检出自身抗体后指出, OOF可能是处于卵巢衰竭的代偿期。若能明确POF亚临床阶段的特征, 或明确OOF代表POF的早期, 就能在POF发展到不可逆转以前给予治疗, 以延缓POF发展, 甚至使之逆转, 则必将使POF的预后发生根本性改变。

参 考 文 献

1. Alper MM and Garner PR. *Obstet Gynecol* 1985; 66(1): 27
2. 三宅崇雄, 等. *産科と婦人科* 1987; 54(3): 335
3. Tulandi T and Kirch RAH. *Obstet Gynecol Surv* 1981; 26(9): 521
4. 张以文. *实用妇产科杂志* 1989; 5(3): 115
5. Alper MM, et al. *Obstet Gynecol* 1986; 67(3): 59s
6. Temine Morhange A. *Gynecol Prat* 1967; 18(5): 439
7. Coulam CB, et al. *Obstet Gynecol* 1986; 67(4): 604
8. Miyake T, et al. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158(1): 186

9. Damewood MD, et al. *Obstet Gynecol* 1986; 68(6): 850
10. Rebar RW, et al. *Fertil Steril* 1982; 37(1): 35
11. Boyers SP, et al. *Fertil Steril* 1988; 50(3): 408
12. Check JH, et al. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(3): 598
13. Zourlas PA and Mantzavinos T. *Fertil Steril* 1980; 34(2): 112
14. Shangold MM, et al. *Fertil Steril* 1977; 28(11): 1179
15. Koninckx FHR and Brosens IA. *Fertil Steril* 1977; 28(9): 926
16. Check JH, et al. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(1): 114
17. 陆湘云. *实用妇科与产科杂志* 1989; 5(3): 126
18. Duignan NM, et al. *Br J Obstet Gynecol* 1978; 85(11): 862
19. Lutjen P, et al. *Nature* 1984; 307(5947): 174
20. Asch RH, et al. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1(1): 105
21. Ledger WL, et al. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96(2): 196
22. Cameron IT, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(6): 1190

(1990年2月19日收稿)

(紧接第170页)一致密块状影, 呈半圆形, 边缘光滑, 内侧与心影无明显分界, 无钙化。X线电视透视: 转动体位见块影有搏动, 考虑为传导所致。拟诊: 左前纵隔肿瘤, 心包囊肿。

手术所见: 肿块位于心包内, 呈囊状, 约6×7×8cm, 位于左心房心耳部, 与左心房相通, 颈部直径约5.0cm, 瘤壁厚约0.5~1.0mm, 瘤体下方可见心耳突, 内侧壁可见小梁样组织。右心室表面有一圆形凹痕。手术切除瘤样扩张部分。病理报告为心房组织, 部分心肌肥大, 部分心房壁纤维

化。术后患者恢复良好, 随访半年, 未复发。

2 讨 论

本例患者术前①X线胸片示肿块内侧与心影无明显分界, ②二维超声心动图示: 囊内液体随心脏跳动同步流动, 有血流回声, 两点均提示本病诊断。但因本病罕见, 对以上征象未引起充分重视而致误诊。本病手术治疗预后良好。

(1989年6月30日收稿, 同年9月18日修回)