不同年龄段女性生殖内分泌相关疾病诊治专题

·综 述·

早发性卵巢功能不全的临床治疗

马　莉
（上海交通大学附属第六人民医院妇产科，上海 200233）

摘要：早发性卵巢功能不全（POI）是指育龄期女性出现的以月经紊乱、伴体内高促性腺激素和低雌激素水平为特征的一种疾病。激素补充治疗是 POI 的主要治疗方法，可缓解患者低雌激素水平引起的临床症状，提高生活质量；免疫治疗有助于恢复某些免疫性疾病导致的 POI 患者的卵巢功能和生育能力；中医治疗 POI 具有很大的发展潜力；新兴的辅助生殖技术、卵巢冷冻移植技术为有生育要求的 POI 患者提供了新的治疗途径。本文综述 POI 的临床治疗新进展。

关键词：早发性卵巢功能不全(POI)；辅助生殖技术；治疗
中图分类号：R588.6；R977.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2018)03-0153-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.03.002

Clinical treatment for premature ovarian insufficiency

MA Li
(*Department of Obstertrics and Gynecology, Shanghai Jiaotong University Affiliated the Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China*)

Abstract: Premature ovarian insufficiency (POI) is characterized with menstrual disorder, such as hyperprolanemia and hypoestrogenism in reproductive-aged women. The hormone replacement therapy is main treatment for relieving clinical symptoms caused by low estrogen level, which can improve the quality of life. Usually, the immunotherapy can restore the ovary function and fertility of the POI patients caused by some immune diseases. Chinese medicine is also proved to be a potent effective management. Recently, the new therapies, such as assisted reproductive technology, oocyte and ovarian tissue cryopreservation and transplantation, provide some options for POI patients, who want fertility. This review describes the progress of clinical treatment for POI.

Key words: premature ovarian insufficiency (POI); assisted reproductive technology; treatment

早发性卵巢功能不全（POI）是指女性在 40 岁之前出现以月经紊乱，伴体内高促性腺激素和低雌激素水平为特征的卵巢功能衰退，是一种临床综合征。停经或月经稀发 4 个月，间隔大于 4 周，连续两次卵泡刺激素（FSH）水平高于 25 U/L 或 FSH 水平一次高于 40 U/L 即可诊断为 POI[1-2]。既往 40 岁之前的卵巢功能衰竭，被称为卵巢早衰。近年来，普遍认为卵巢早衰并不能体现疾病的发展过程，而只是卵巢功能衰竭的终末阶段。2006 年美国生殖医学学会（ASRM）提出“原发性卵巢功能不全”的概念[3]。2016 年欧洲人类生殖与胚胎学会（ESHRE）发表的《早发性卵巢功能不全治疗指南》[1] 和国际绝经协会（IMS）发表的《中年女性健康管理及绝经激素治疗的推荐》将“原发性”改为“早发性”[2]。POI 的病因复杂，由遗传因素、自身免疫性疾病、医源性因素、心理因素、环境因素以及感染因素等引起。但是，大多数 POI 为特发性，原因不明。近年来 POI 的发病率有逐年上升趋势，临床治疗效果并不理想，目前为止，尚没有明确有效的治疗措施，需综合考虑

收稿日期：2017-06-01；**修回日期：**2017-12-04
作者简介：马 莉，副主任医师，研究方向：妇科内分泌治疗以及妇科肿瘤的内分泌辅助治疗。

患者具体情况如年龄、病因、有无生育要求、卵巢内有无发育的卵泡以及经济状况等因素。本文综述目前针对 POI 的临床治疗新进展。

1 激素补充治疗

POI 患者接受激素补充治疗的目的不仅为了缓解雌激素水平低导致的临床症状，还考虑到对心血管疾病和骨骼的益处，以提高患者生活质量，因此无禁忌证者建议接受激素补充治疗。

POI 患者多为年轻女性，一般多采用雌孕激素序贯治疗 [4]。ESHRE[1] 和 IMS[2] 指南均推荐 POI 患者接受雌激素的治疗剂量应高于绝经后的老年患者使用雌激素替代治疗的剂量，同时，由于 POI 患者需要接受较长时间的激素治疗，建议选用天然或接近天然的雌激素及孕激素，以减少对乳腺、心血管以及代谢等方面的不利影响。目前，常用雌激素制剂有 17β- 雌二醇（片剂，2 mg/d；经皮给药制剂，75 ～ 100 μg/d）、结合雌激素片 (1.25 mg/d) 或炔雌醇片 (10 μg/d)，应保持平均血清雌二醇水平达到 100 pg/ml，在每次月经周期后第 12 天开始联合使用孕激素。常用孕激素制剂有：地屈孕酮片 (10 mg/d)、微粒化黄体酮胶囊 (100 ～ 300 mg/d) 或醋酸甲羟孕酮片 (4 ～ 6 mg/d)。常用的复方制剂有：雌二醇片 / 雌二醇地屈孕酮片复合包装（每盒 28 片，前 14 片每片含 2 mg 17β- 雌二醇，后 14 片每片含 2 mg 17β- 雌二醇和 10 mg 地屈孕酮），连续序贯治疗，按序一日 1 片，用完 1 盒后直接开始下一盒，中间不停药；戊酸雌二醇片 / 戊酸雌二醇环丙孕酮片复合包装（每盒 21 片，前 11 片每片含 2 mg 戊酸雌二醇，后 10 片每片含 2 mg 戊酸雌二醇和 1 mg 醋酸环丙孕酮），周期序贯治疗，按序一日 1 片，用完 1 盒后停药 7 d 再开始服用下一盒。临床上患者对复方制剂的依从性优于单药配伍序贯治疗。

针对青春期前发病的 POI（如 Turner 综合征），进行雌激素补充治疗对于诱导青春期至关重要。无第二性征发育的患者建议模拟正常青春期发育过程进行给药，从 12 ～ 13 岁开始补充雌激素，可单用雌激素，也可联合使用生长激素，促进身高增长，起始剂量为成人剂量的 1/8 ～ 1/4，如 17β- 雌二醇（经皮给药制剂，6.25 μg/d），或者口服微粉化雌二醇 (0.25 mg/d)，此外，根据骨龄和身高的变化，在 2 ～ 4 年内逐渐增加雌激素用量，直至 15 或 16 岁开始雌孕激素序贯治疗以诱导月经 [5]。

雄激素治疗方面，睾酮可治疗性欲减退的患者，但目前尚没有足够的证据支持其有效性与长期安全性，不推荐临床常规使用 [6]。硫酸脱氢表雄酮 (DHEA) 用于 POI 治疗中的作用近年来受到广泛关注。Ott 等 [7] 研究发现，POI 患者中血浆 DHEA 浓度与甲状腺过氧化物酶抗体水平呈负相关，甲状腺过氧化物酶抗体阳性的 POI 患者接受 DHEA (30 mg/d) 治疗 3 个月，甲状腺过氧化物酶抗体水平明显下降。一项随机双盲研究显示，POI 患者接受 DHEA 治疗 16 周， POI 患者的卵巢体积增加，卵巢的窦卵泡数显著提高 [8]。提示，DHEA 有望成为治疗 POI 的新手段。

2 免疫治疗

POI 与甲状腺疾病、肾上腺疾病、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病密切相关，最常见的是甲状腺疾病导致的 POI。对合并自身免疫性疾病的 POI 患者应注意原发病的治疗，控制自身免疫状态可能出现卵巢功能的自然恢复 [9]。

糖皮质激素对 POI 患者有一定治疗效果。常用药物为泼尼松 (5 mg/d) 或地塞米松 (0.75 mg/d)。POI 患者，尤其是合并自身免疫性甲状腺炎且 POI 病程不足 2 年的患者，应用泼尼松治疗 2 周，部分患者血 FSH 水平恢复正常，雌二醇水平增加，超声提示卵泡生长 [10]。Addison 病是一种原发性肾上腺功能不足的一种自身免疫性疾病，合并 Addison 病的 POI 患者在接受外源性糖皮质激素治疗时，能通过补充肾上腺皮质功能间接发挥对 POI 的治疗作用 [11]。此外，有报道显示，1 例同时患有 Addison 病和溃疡性结肠炎的 POI 患者，接受免疫抑制剂硫唑嘌呤治疗后，患者卵巢功能和生育能力恢复正常 [12]。

3　中医治疗

中医认为 POI 发生以肾虚为主，肾气的盛衰主宰着天癸的至与竭、冲任二脉的盛与衰，以及月经的行与止。肾虚冲任虚衰，血海空虚，无血而下是本病的主要发病机制。中医采用辨证论治，将 POI 分为肾阳虚型、肝肾阴虚型、肾虚肝郁型、气虚血瘀型和脾虚痰阻型 5 种证型，从多环节调节人体内分泌，提高卵巢对促性腺激素的反应性以及卵巢中性激素受体的含量，从而改善生殖、促进卵泡与子宫发育，以恢复和改善卵巢功能 [13-14]。中药经验方如滋肾活血方以及中成药如左归丸、滋肾育胎丸和坤泰胶囊等能很好地改善低雌激素水平引起的临床症状，同时还可增加抗苗勒管激素（AMH）水平、降低 FSH 水平，增加双侧卵巢血供，降低卵巢血流阻力，增加子宫内膜厚度，从而改善卵巢功能 [15-18]。此外，中医针灸在 POI 患者的治疗中也具有独特的作用。针灸能激活 POI 患者脑内多巴胺系统，调节下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴系统，恢复生殖内分泌功能，升高雌激素水平并降低 FSH 和 LH 水平 [19-20]。

4　辅助生殖技术

1983 年，Trounson 等 [21] 首先报道 1 例 POI 患者接受卵子赠送并妊娠成功的病例。此后，卵子赠送成为 POI 患者获得妊娠的首选方案，尤其适用于子宫内膜对激素治疗反应良好以及双侧卵巢无卵泡或虽有卵泡但对外源性促性腺激素无反应的患者。我国于 1996 年报道了中国大陆首例 POI 患者接受卵子赠送治疗后成功妊娠的病例 [22]。在我国，卵子的获得相对困难，费用高，有关胚胎和卵子赠送的法律和伦理问题尚在讨论阶段。目前，对 POI 患者进行有效的残存卵泡功能复苏仍是研究的主要方向，但大多为病例报道，或仅有少量的Ⅱ、Ⅲ类临床证据，缺少Ⅰ类临床证据。研究显示，POI 患者接受外源性雌激素和（或）促性腺激素释放激素激动剂（GnRH-a）治疗后并肌注人绝经期促性腺激素（HMG）诱导排卵有效，外源性雌激素和（或）GnRH-a 抑制内源性 FSH，促进卵泡生长同步化，提高卵巢内残存卵泡对外源性促性腺激素的敏感性并可抑制 LH 峰的过早出现 [23]。

5　卵巢冷冻移植技术

放疗、化疗和手术对卵巢的损伤，并造成 POI。放疗与 POI 发生的风险取决于放疗的区域、剂量及患者年龄。患者在接受放疗、化疗前可考虑冷冻卵母细胞、卵巢组织或胚胎以保存其生育能力。卵巢冷冻移植，即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，再解冻、移植入受试者体内。卵巢冷冻移植可保护 POI 患者卵巢，甚至恢复其受孕功能。Donnez 等 [24] 报道，需要接受放疗、化疗的患者在治疗前将卵巢组织冷冻，治疗后成功地将卵巢组织移植到正常的位置可恢复其卵巢功能。Suzuki 等 [25] 报道，24 例 POI 患者接受卵巢移植后，9 例出现卵泡生长，4 例体外受精（IVF）后 3 例成功妊娠，其中 2 例已顺利分娩。但卵巢冷冻移植还有诸多技术难点，即如何使冻融对卵细胞的损伤减至最小，如何在体外令未成熟的卵细胞、始基细胞发育成熟，并最终能够受精与妊娠。此外，癌症患者的卵巢可能会植入带癌基因的卵细胞，即使可以异体移植，仍存在安全问题。同时，卵子冷冻、溶解的技术问题及移植组织的缺血 - 再灌注损伤问题尚未完全解决。

临床针对 POI 患者进行心理治疗可及时改善或减轻患者的情绪症状，必要时接受低剂量抗焦虑、抗抑郁药物联合雌激素治疗，可能会获得事半功倍的效果 [26]。此外，改进生活方式、加强身体锻炼、平衡膳食、补充维生素 D 和钙的摄入、保持心态平衡以及戒烟等是延缓 POI 发生的重要手段。

6　结语

卵巢功能衰退是一个逐渐发展的过程，大部分患者在 POI 发病前可表现为月经失调，因此在月经稀发、经量少等症状出现时，应争取早期预防、早期诊断与早期治疗。遗传因素以及免疫因素仍是 POI 的主要病因，心理与环境等相关因素也应引起重视。治疗上，虽然中西医治疗可取得一定成效，但尚缺

乏大样本研究。随着相关学科的发展，保护卵巢生殖功能技术有望给有基因突变及需接受放化疗的患者带来福音。

参考文献：

[1] Webber L, Davies M, Anderson R, *et al*. European society for human reproduction and embryology (ESHRE) guideline group on POI, ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Hum Reprod, 2016, 31(5): 926-937.

[2] Baber RJ, Panay N, Fenton A, *et al*. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy[J]. Climacteric, 2016, 19(2): 109-150.

[3] Practice committee of the American society for reproductive medicine. Current evaluation of amenorrhea[J]. Fertil Steril, 2006, 86(5 Suppl 1): S148-S155.

[4] Sarrel PM, Sullivan SD, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with surgical primary ovarian insufficiency[J]. Fertil Steril, 2016, 106(7): 1580-1587.

[5] Oktay K, Bedoschi G, Berkowitz K, *et al*. Fertility preservation in women with turner syndrome: a comprehensive review and practical guidelines[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2016, 29(5): 409-416.

[6] Wierman ME, Arlt W, Basson R, *et al*. Androgen therapy in women: a reappraisal: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(10): 3489-3510.

[7] Ott J, Pecnik P, Promberger R, *et al*. Dehydroepiandrosterone in women with premature ovarian failure and Hashimoto's thyroiditis[J]. Climacteric, 2014, 17(1): 92-96.

[8] Yeung TW, Li RH, Lee VC, *et al*. A randomized double-blinded placebo-controlled trial on the effect of dehydroepiandrosterone for 16 weeks on ovarian response markers in women with primary ovarian insufficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(1): 380-388.

[9] Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure[J]. Prz Menopauzalny, 2016, 15(4): 210 -214.

[10] Petr kov J, Lazrov I. Ovarian failure and polycystic ovary syndrome[J]. Autoimmun Rev, 2012, 11(6/7): A471-A478.

[11] Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency[J]. Lancet, 2014, 383(9935): 2152-2167.

[12] Ferra FG, angemi S, Vita G, *et al*. Pregnancy after azathioprine therapy for ulcerative colitis in a woman with autoimmune premature ovarian failure and addison s disease: HLA haplotype characterization[J]. Fertil Steril, 2011, 95(7): 2430-2435.

[13] 高璐璐, 谢亚莉. 谢亚莉教授治疗卵巢早衰之经验[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(4): 100-101.

[14] Lin J, Li XL, Song H, *et al*. A general description for Chinese medicine in treating premature ovarian failure[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(2): 91-97.

[15] 沈卉, 洪艳丽, 施艳秋, 等. 滋肾活血方治疗卵巢早衰 40 例临床观察[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(4): 177-178.

[16] 阳松威, 孙晓峰, 贺又舜, 等. 左归丸对化疗致卵巢早衰小鼠卵巢功能的影响[J]. 中成药, 2016, 38(4): 717-722.

[17] 史云, 杨胜华, 陶莉莉, 等. 滋肾育胎丸治疗脾肾虚弱型卵巢储备功能减退临床观察[J]. 山东中医药大学学报, 2013, 40(4): 292-294.

[18] 张凯, 苏禹, 郭华娟. 坤泰胶囊治疗卵巢早衰的临床观察[J]. 中国优生优育, 2013, 19(4): 298-299.

[19] 王黎明, 张永臣, 贾红玲. 近10年来针灸治疗卵巢早衰机制研究进展[J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(4): 361-364.

[20] Chen Y, Fang Y, Yang J, *et al*. Effect of acupuncture on premature ovarian failure: a pilot study[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 718675.

[21] Trounson A, Leeton J, Besanko M, *et al*. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised *in vitro*[J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1983, 286(6368): 835-838.

[22] 李洁, 庄广伦, 周灿权, 等. 卵巢早衰与卵子赠送 22 例分析[J]. 生殖医学杂志, 1996, 5 (1): 3-6.

[23] Tannus S, Turki R, Cohen Y, *et al*. Reproductive outcomes after a single dose of gonadotropin-releasing hormone agonist compared with human chorionic gonadotropin for the induction of final oocyte maturation in hyper-responder women aged 35～40 years[J]. Fertil Steril, 2017, S0015-0282(17): 30343-30347.

[24] Donnez J, Dolmans MM, 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.

[25] Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, *et al*. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency[J]. Hum Reprod, 2015, 30(3): 608-615.

[26] Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update[J]. Int J Womens Health, 2014, 20(6): 235-243.

（责任编辑：雷 玲）