·综 述·

高龄女性生育力变化及诊治进展

邢长英
（上海交通大学附属第六人民医院生殖中心，上海 200233）

摘要：高龄女性临床妊娠率较低，易出现妊娠并发症，并增加子代缺陷的发生概率，其卵细胞衰退可能与氧化应激、线粒体功能减退、端粒变短和端粒酶活性下降有关。药物治疗及宫腔镜手术可一定程度改善卵巢和子宫内环境，辅助生殖技术也有助于增加高龄女性妊娠机会。本文从高龄女性生殖内分泌功能改变以及卵泡质量下降的原因出发，综述临床改善高龄女性生育力的方法。

关键词：高龄女性；卵巢；辅助生殖技术
中图分类号：R711.6；R977.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）03-0167-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.03.005

Fertility function change of elder woman and its diagnosis and treatment

XING Chang-ying
（*Department of Reproductive Center, Shanghai Jiaotong University Affiliated the Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China*）

Abstract: Elder woman has the lower fertility, the increased pregnancy complications and offspring defects due to the oocyte decline, which may be associated with oxidative stress, mitochondrial dysfunction, telomere shortening, and telomerase activity decline. Usually, the drug treatment and hysteroscopic surgery can certainly improve the ovarian and uterine environment. However, the assisted reproductive technology can help to increase the pregnancy chance in elder woman. Based on the cause analysis of reproductive endocrine changes and egg quality decline in elder woman, this review summarizes the approaches to improve reproductive function in elder woman.

Key words: elder woman; ovary; assisted reproductive technology

女性 23 岁以后生殖器官及高级神经中枢可完全发育成熟，生殖功能进入最旺盛阶段，30 岁之后，生殖功能开始减退，因此女性最佳生育年龄为 23 ～ 30 岁。随着年龄增加，临床妊娠率下降，自然流产风险增加，生育力也开始降低。35 岁以上女性生育力显著下降，临床妊娠率下降，自然流产、妊娠并发症及子代出生缺陷的发生概率均明显增加。临床高龄女性通常为 35 岁以上的女性，其生育力下降的主要原因是卵巢衰退和子宫内膜容受性下降，其中卵巢衰退包括卵子数量减少及卵子质量下降。

女性卵细胞的减少始于胎儿期，其后持续减少至围绝经期。胎儿发育 20 周时，卵母细胞达到峰值，约有（600 ～ 700）万个，此后卵母细胞数目逐渐减少，出生时只剩下约（100 ～ 200）万个卵母细胞，青春期卵母细胞约（30 ～ 40）万个，至育龄期，每经历一次月经周期约减少 1 000 个卵母细胞，35 岁以上女性卵母细胞的损耗会加速，37 岁时女性卵母细胞约为 2.5 万个，围绝经期时，剩余卵母细胞已不足 750 ～ 1 000 个[1]。卵细胞衰退可能与氧化应激、线粒体功能减退、端粒变短和端粒酶活性下降有关。药物治疗及宫腔镜手术可一定程度改善卵巢和子宫内环境，辅助生殖技术也有助于增加高龄女性妊娠机会。本文从高龄女性生殖内分泌功能改变以及卵泡质量下降的原因出发，综述临床改善高龄女性生

收稿日期：2017-05-15；**修回日期：**2017-09-27
作者简介：邢长英，副主任医师，研究方向：不孕不育的临床诊治。

育力的方法研究。

1 高龄女性生育力下降原因分析

1.1 生殖内分泌功能改变

高龄女性卵巢衰退初期月经可维持正常周期，但生育力已经开始下降[2]。随着年龄增长，卵泡数量和质量开始下降，月经周期规律但缩短 2 ～ 3 d。由此可见，高龄女性虽然保持正常的月经周期，但生育力开始逐渐下降，如出现月经周期明显缩短或不规律，提示，女性卵泡数量可能出现大幅度减少，当出现更年期症状时，则提示，卵泡池内卵细胞耗竭。

月经周期正常的高龄女性，卵泡期基础雌激素水平改变不明显，但窦卵泡分泌的抑制素 B 和黄体期孕酮水平下降，而且由于抑制素 B 抑制垂体分泌卵泡刺激素（FSH）的作用逐渐减弱，FSH 水平逐渐升高，而 FSH 可促进卵泡发育并刺激卵泡分泌雌激素，因此，卵巢功能衰退早期，基础雌激素水平保持正常或轻度升高。但随着年龄增加，卵细胞减少，卵巢分泌的雌激素、孕激素和抑制素水平均开始下降并以雌激素水平下降为主，从而导致雌激素对垂体促性腺激素的负反馈减弱，FSH、黄体生成素（LH）水平均升高，且 FSH 升高较 LH 的升高出现得早[3]。黄体期 FSH 过早升高可使卵泡提前募集，从而缩短卵泡期，同时月经周期也相应缩短。至卵巢功能衰退晚期，卵巢功能进一步下降且卵细胞耗竭，高水平 FSH 可下调 FSH 受体表达，从而导致卵巢对促性腺激素反应性下降，无法刺激卵巢产生足够的雌激素，造成女性基础 FSH 水平升高、雌二醇水平明显下降。

正常女性体内雄激素对生殖内分泌功能也具有调节作用。动物试验发现，睾酮可促进卵泡募集，刺激早期卵泡的发育，提高卵泡生长的数量。但随着年龄增长，女性血清总睾酮水平、游离睾酮水平及脱氢表雄酮含量逐渐降低，也可导致卵巢功能不全、卵巢储备力下降[4]。

1.2 卵泡质量下降

老化卵子的特征主要是形成的胚胎发育潜能降低，胚胎染色体非整倍体发生率增加。26 ～ 30 岁女性的胚胎染色体非整倍体发生率最低，而高龄女性卵母细胞减数分裂时染色体分离障碍，染色体非整倍体发生率呈指数上升。高龄女性各年龄段卵母细胞非整倍体发生率分别如下：35 岁为 53%，41 ～ 42 岁女性 74%，42 岁以上则高达 93%[1]。氧化应激在卵母细胞衰老过程中具有重要作用。研究表明，高龄女性的抗氧化能力下降，无法及时清除活性氧自由基，细胞 DNA 和 RNA 结构受到破坏，从而导致卵母细胞减数分裂过程中染色体分离障碍，形成非整倍体胚胎[5]。线粒体功能减退是影响卵母细胞老化的另一个重要的影响因素。线粒体是细胞的动力工厂，通过有氧呼吸产生 ATP，为细胞的生命活动提供能量；此外还影响细胞内钙离子浓度，调节细胞氧化还原反应，控制细胞凋亡与老化。研究发现，线粒体功能与卵泡质量密切相关[6]。高龄女性的卵细胞线粒体功能逐渐下降，从而影响 ATP 形成，导致活性氧堆积、线粒体 DNA 突变增多以及细胞内钙离子浓度增高[7]。此外，高龄女性卵细胞线粒体内质网数量明显下降，线粒体复合物的大小和囊泡数量增加，皮质颗粒和微绒毛减少，纺锤体、染色体形成异常，最终导致非整倍体的发生风险提高[8-9]。此外，端粒长度和端粒酶活性均能反映卵母细胞的质量。端粒位于染色体 DNA 末端，具有稳定染色体的作用。端粒酶是合成端粒的关键酶，它可以修复因细胞分裂而缩短的端粒长度，从而稳定端粒长度。高龄女性的卵母细胞中，端粒变短和端粒酶活性下降可直接影响卵母细胞质量，从而降低卵泡质量[10]。

1.3 其他

随着年龄增加，子宫肌瘤、子宫内膜息肉、子宫内膜异位症、子宫腺肌症以及盆腔感染的发病风险增加，子宫内膜血供、雌、孕激素受体减少及人工流产等宫腔操作均增加子宫内膜尤其是子宫内膜基底层损伤，内膜损伤可引起内膜生长障碍、宫腔粘连，并降低子宫内膜容受性。此外，高龄女性肥胖、糖尿病和心血管疾病等内科疾病发病率增高，也可

导致高龄女性妊娠率降低、流产率升高、妊娠期并发症增多以及围产期母婴死亡率增加。

2　卵巢储备功能的评估

高龄女性可通过检测卵巢储备功能以评估生育力。年龄是衡量卵巢储备功能的重要指标，而窦卵泡计数（AFC）是一种评估卵巢储备功能相对简单和直接的方法。女性可在月经周期的第 2 ～ 5 天通过阴道超声对双侧卵巢进行 AFC，AFC 为 10 ～ 30 个提示卵巢储备功能正常；如果＜ 5 ～ 10 个，提示卵巢储备功能低下 [11]。此外，抗苗勒管激素（AMH）由窦前卵泡、小窦卵泡的颗粒细胞分泌，其作用可能是抑制早期卵泡发育，阻止非优势卵泡的招募。血清 AMH 水平与窦卵泡数目紧密相关，可准确地反映卵巢功能的早期变化，因此是评估卵巢储备功能最敏感的指标，为卵巢储备功能的敏感标志物，而且 AMH 水平不受月经周期的影响，可以在月经周期任何时间点采血进行检测。女性 25 岁时 AMH 达峰值，随着年龄增长，血清 AMH 水平逐渐降低，至绝经前及绝经期无法测出。因此，AMH 可以及时准确地评估高龄女性的卵巢功能。

3　改善高龄女性生育力

3.1　药物治疗

脱氢表雄酮是合成类固醇激素的底物，具有雄激素活性，在外周组织中可转化为更具活性的雄激素和雌激素。还可诱导颗粒细胞生成 FSH 受体、提高颗粒细胞对 FSH 的敏感性，促使卵泡募集，促进始基卵泡、窦前卵泡和小窦卵泡的发育，从而改善卵巢的储备功能；此外，脱氢表雄酮可加速减数分裂时染色体的分离，减少胚胎非整倍体发生。荟萃分析提示，卵巢储备功能降低或卵巢反应不良的患者接受脱氢表雄酮预处理后，可提高临床妊娠率和活产率 [12]。脱氢表雄酮一般用法为一日 3 次，每次 25 mg，至少服用 3 个月，仍需更大规模的临床随机对照研究来验证其疗效。

生长激素是垂体前叶分泌的调节生长发育的多肽类激素，可调节类固醇激素合成、改善卵巢反应性和子宫内膜容受性。卵巢卵母细胞、卵泡内均可见生长激素受体，生长激素通过上调胰岛素样生长因子 -1 募集更多卵泡，促进卵泡生长发育。荟萃分析结果提示，生长激素能增加卵巢储备功能减退患者临床妊娠率和活产率，改善妊娠结局 [13]。

抗氧化剂包括维生素 E、辅酶 Q_{10} 等也可改善高龄女性生育力。辅酶 Q_{10} 是常用的抗氧化药物。辅酶 Q_{10} 可清除自由基、抑制氧化应激反应，还可抑制细胞凋亡，促进卵母细胞线粒体产生 ATP，为卵母细胞提供能量，从而提高卵泡质量和数量。研究发现，高龄女性接受辅助生殖技术前联合辅酶 Q_{10} 预处理后，女性胚胎非整倍体发生率低于未联合组，但差异无统计学意义，辅酶 Q_{10} 能否改善高龄女性妊娠结局还有待进一步研究 [14]。此外，维生素 E 是脂溶性维生素，能够阻断自由基链式反应，与辅酶 Q_{10} 具有协同抗氧化作用，可预防和延缓衰老。

高龄女性常出现卵泡提早募集，早卵泡期甚至黄体晚期即出现优势卵泡，影响正常受孕。研究发现，临床上给予高龄女性月经前 1 周口服避孕药，或黄体期补充雌激素治疗（常用戊酸雌二醇 4 mg/d），至月经来潮后停药，可抑制黄体期 FSH 水平，从而抑制黄体期卵泡提前发育，使卵泡同步发育，最终导致临床妊娠率提高 [15]。

中医认为，卵巢功能衰退的病因病机以肾虚为主，故采用补肾健脾、益气活血及疏肝养血、宁心安神等中药辨证论治，以调节卵巢内分泌功能并改善卵巢功能。针灸疗法是中医学的瑰宝，对于卵巢功能衰退者，可从任脉、肾经取穴以补肾填精，从脾经、胃经取穴以养血活血，通过调节下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴，改善生殖内分泌功能和卵巢的血流状况，从而改善卵巢储备功能。近年来，许多医者依据传统的中医药理论应用中医药改善卵巢储备功能，并将中医药治疗介入现代辅助生殖技术取得一定的疗效，且大大缩短疗程。吴育宁提出，在以体外受精 - 胚胎移植的降调节期应以调补精血为主，不宜鼓动卵巢功能，可用养血填精方（当归、川芎、白芍、熟地、

阿胶珠、何首乌和枸杞子等），避免使用过多“温、动”中药（如鹿茸、仙灵脾和肉桂等）以及较强的活血药（桃仁、三棱等），月经期以通为顺，可用调经方（当归、川芎、熟地、白芍、益母草、香附和蒲黄等）[16]。张建伟等[17]研究发现，二至天癸颗粒（女贞子、旱莲草、枸杞子和菟丝子等）能显著改善患者气阴两虚证候，在不减少卵母细胞数目的情况下，增加优质卵泡和优质胚胎数目，改善控制性超排卵周期的胚胎质量。

3.2 手术

虽然辅助生殖技术不能改善高龄女性的卵泡和胚胎质量。但是高龄女性通过辅助生殖技术可以增加子代活产率[18]。对于有生育要求的高龄女性，如未避孕未孕6个月，需要进行不孕症检查，通过辅助生殖技术增加妊娠的机会。40岁以上女性因生育力已近衰竭，应积极接受检查和助孕治疗，如接受1～2个周期的控制性促排卵治疗后仍未受孕，建议直接行体外受精胚胎移植术[19]。此外，高龄女性子宫内膜容受性下降，借助宫腔镜检查可以直接而准确地评估宫腔内环境情况。对反复流产、怀疑宫腔内占位病变、宫腔粘连、子宫畸形或反复移植失败者，建议行宫腔镜检查，术中可同时行黏膜下子宫肌瘤摘除术、子宫内膜息肉摘除术、宫腔粘连分解术以及部分子宫畸形的矫正，术后临床妊娠率和活产率可明显提高[20]。

4 结语

高龄女性由于卵巢功能衰退，生殖内分泌功能发生改变且子宫容受性下降等各种原因均可导致生育力下降，药物和手术治疗可一定程度改善卵巢子宫局部环境，辅助生殖技术有助于增加高龄女性妊娠机会。目前针对高龄女性生育力改善的新型药物和新技术有待进一步开发，从而让更多有生育需求的高龄女性获益。

参考文献：

[1] Meczekalski B, Czyzyk A, Kunicki M, *et al.* Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment[J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39(11): 1259-1265.

[2] Lundsberg LS, Pal L, Gariepy AM, *et al.* Knowledge, attitudes, and practices regarding conception and fertility: a population-based survey among reproductive-aged United States women[J]. Fertil Steril, 2014, 101(3): 767-774.

[3] Reece AS, Thomas MR, Norman A, *et al.* Dramatic acceleration of reproductive aging, contraction of biochemical fecundity and healthspan-lifespan implications of opioid-induced endocrinopathy-FSH/LH ratio and other interrelationships[J]. Reprod Toxicol, 2016, 66(1): 20-30.

[4] Prizant H, Gleicher N, Sen A. Androgen actions in the ovary: balance is key[J]. J Endocrinol, 2014, 222(3): R141-R151.

[5] Stoop D, Silber S, Cobo A. Fertility preservation for age-related fertility decline - authors' reply[J]. Lancet, 2015, 385(9967): 507-508.

[6] Benkhalifa M, Ferreira YJ, Chahine H, *et al*. Mitochondria: participation to infertility as source of energy and cause of senescence[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 55(1): 60-64.

[7] Babayev E, Wang T, Szigeti-Buck K, *et al.* Reproductive aging is associated with changes in oocyte mitochondrial dynamics, function, and mtDNA quantity[J]. Maturitas, 2016, 93(1): 121-130.

[8] Hammoud I, Vialard F, Bergere M, *et al*. Follicular fluid protein content (FSH, LH, PG_4, E_2 and AMH) and polar body aneuploidy[J]. J Assist Reprod Genet, 2012, 29(10): 1123-1134.

[9] Bianchi S, Macchiarelli G, Micara G, *et al.* Ultrastructural markers of quality are impaired in human metaphase Ⅱ aged oocytes: a comparison between reproductive and *in vitro* aging[J]. J Assist Reprod Genet, 2015, 32(9): 1343-1358.

[10] Kalmbach KH, Antunes DM, Kohlrausch F, *et al.* Telomeres and female reproductive aging[J]. Semin Reprod Med, 2015, 33(6): 389-395.

[11] Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health[J]. Fertil Steril, 2015, 103(5): 136-143.

[12] Qin JC, Fan L, Qin AP. The effect of Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on women with diminished ovarian reserve (DOR) in IVF cycle: Evidence from a meta-analysis[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2017, 46(1): 1-7.

（下转第194页）

积极关注其抑郁焦虑情绪，及早发现问题，并进行干预和疏导，减轻其自身与照顾的双重负担，以促进其身心健康，预防相关疾病，提高照顾效率，改善生活质量。

由于本研究没有对不同慢性病、不同照顾者、不同家庭进行具体分层研究，存在一定的局限性，同时所有量表分值在研究中采用均数值可能导致误差的产生，需进一步研究加以探讨。

4 结论

对老年慢性病患者的照顾者进行心理干预是必要的，能有效减轻照顾者的抑郁焦虑情绪，提高其生活质量。

参考文献：

[1] 张兴文, 祝益民, 刘智玲, 等. 老年慢性病人群健康服务的困境与应对[J]. 中国全科医学杂志, 2016, 19(36): 4434-4437.

[2] 时桂琴 .社区老年慢性病患者照顾者负荷及影响因素的研究[J]. 中国实用护理杂志, 2013, 29(12): 60-64.

[3] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 35-43.

[4] 王山, 樊文洁, 俞婉琦, 等. SF-36 量表应用于城市化居民生命质量评价的信度和效度分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(3): 344-347.

[5] 刘竟芳, 陈哲, 杨非柯, 等. 我国老年人慢性病现状及应对策略[J]. 中外医疗, 2014, 17(23): 194-195.

[6] 袁乐欣, 周英, 林婷婷. 广州市越秀区居家失能老人主要照顾者照顾负担现况及影响因素分析[J]. 广东医学, 2017, 38(10): 1578-1582.

[7] 张芳, 吴月峰, 马兰, 等. 持续植物状态及最小意识状态患者照顾者负性情绪的影响因素[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(9): 1104-1107.

[8] 陈颖颖, 张超南, 覃芹丹, 等. 失能老年人的年龄及自理能力对家庭照顾者负担的影响[J]. 护士进修杂志, 2017, 32(9): 775-778.

[9] 庄绪荣, 张丽萍. 失能老人养老状况分析[J]. 人口学刊, 2016, 38(3): 47-57.

[10] 张军, 姚瑶瑶, 韩今华, 等. 老年脑卒中患者配偶照顾者焦虑抑郁现状及影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(9): 5216-5217.

[11] 龙彩雪, 黄世敏, 高允锁, 等. 脊髓损伤患者主要照顾者照顾负荷及其影响因素分析[J]. 中国实用护理杂志, 2016, 32(35): 2735-2739.

[12] 刘霞, 陈利群, 江长缨, 等. 社区失智老年人居家照顾者照顾体验的调查研究[J]. 中国实用护理杂志, 2017, 33(15): 1019-1022.

[13] 王苑蓉, 陈茜, 张雪梅, 等. 老年人照顾者的照顾需求及相关因素分析[J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11(4): 272-274.

[14] 解倩. 晚期癌症患者照顾者生活质量的影响因素及心理干预[D]. 山西: 山西医科大学, 2016.

[15] 谢春芳, 杨嘉文, 朱杏培, 等. 心理干预对晚期肿瘤患者照顾者生活质量的影响[J]. 中国当代医药, 2017, 24(23): 145-147.

（责任编辑：王 佳）

（上接第 170 页）

[13] Li XL, Wang L, Lv F, *et al.* The influence of different growth hormone addition protocols to poor ovarian responders on clinical outcomes in controlled ovary stimulation cycles: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(12): e6443.

[14] Gat I, Blanco Mejia S, Balakier H, *et al.* The use of coenzyme Q_{10} and DHEA during IUI and IVF cycles in patients with decreased ovarian reserve[J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(7): 534-537.

[15] 熊怡南. 黄体期血清雌孕激素变化对 IVF-ET 妊娠结局的影响[D]. 武汉. 华中科技大学, 2010.

[16] 吴育宁. 中医药辅助试管婴儿的治疗经验[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27 (3): 270-271.

[17] 张建伟, 连方, 孙振高, 等. 中药二至天癸颗粒对控制性超排卵周期卵泡液 IL-1B，IL-6 以及对胚胎质量的影响[J]. 生殖与避孕, 2010, 27 (11): 715-716.

[18] Wennberg AL, Opdahl S, Bergh C, *et al.* Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology[J]. Fertil Steril, 2016, 106(5): 1142-1149.

[19] Venturella R, Lico D, Sarica A, *et al*. OvAge: a new methodology to quantify ovarian reserve combining clinical, biochemical and 3D-ultrasonographic parameters[J]. J Ovarian Res, 2015, 8(1): 21-29.

[20] Ozgur K, Bulut H, Berkkanoglu M, *et al*. Concurrent oocyte retrieval and hysteroscopy: a novel approach in assisted reproduction freeze-all cycles[J]. Reprod Biomed Online, 2016, 33(2): 206-213.

（责任编辑：雷 玲）