

卵巢早衰的中西医研究进展^{* *}

★ 高慧 (河北承德医学院附属医院 承德 067000)

★ 李巧芬 (天津中医药大学 天津 300193)

关键词:卵巢早衰;综述

中图分类号:R 711.75 文献标识码:A

卵巢早衰(POF)系一种多病因所致的卵巢功能衰竭,是指月经初潮年龄正常或青春期延迟,第二性征发育正常的女性在 40 岁以前出现持续闭经和性器官萎缩,并伴有 FSH 和 LH 升高,而雌激素降低的综合征。一般人群中发病率为 1%~3%,在闭经者中约占 2%~10%^[1]。本病可导致患者不孕不育及低雌激素水平所带来的一系列心理和健康问题,且该人群死亡率为一般人群的两倍。但其相关病因多而复杂,诊断和治疗均较困难,因此,加强其病因和治疗手段的研究,可为提高患者生育能力和生活质量提供有力依据。

1 病因

迄今为止,POF 病因及发病机制尚不清楚,可能由于先天性卵子数量减少,正常卵泡闭锁过程加速或出生后卵子被不同机制破坏致使卵泡过早耗竭。多数学者认为主要原因有以下几个方面:

1.1 自身免疫功能异常

Chattopadhyay 等认为约 18%~92% 的 POF 患者可存在自身免疫现象^[2]。但是有关卵巢的自身免疫机制还不清楚,有人认为遗传和环境因素参与诱导了免疫反应过程,提出可能是主要组织相容性抗原和细胞因子影响所致。

1.1.1 细胞免疫 有学者研究发现 POF 患者的免疫调节、免疫应答均处于衰老状态,存在着 CD_4^+/CD_8^+ 的比值下降, CD_{16} 细胞数增高及总补体溶血活性(cH9)的增高^[3]。Chernshov 等研究指出,产生自身抗体的 B 细胞($CD_5^+CD_{19}^+$)增加,抑制及细胞毒性 T 细胞($CD_8^+CD_{57}^+$)降低,认为在发生 POF 的初期自身免疫是主要改变,卵巢的自身免疫缺陷是导致 POF 的主要原因^[4]。亦有学者认为 POF 是一种 T 淋巴细胞调控改变导致的细胞免疫异常反应^[5]。

1.1.2 体液免疫 Chattopadhyay 等报道,POF 患者抗卵巢抗体(AOA)阳性范围为 18%~70%,卵巢抗原成分有颗粒细胞、黄体细胞、甾体激素产生细胞、卵细胞和内皮细胞, AOA 作用于这些卵巢特异性靶细胞可引起它们的损伤,使卵泡过度闭锁,而发生 POF 及不孕^[2]。Holland 发现卵巢早衰病人抗核抗体(ANA)阳性率为 24%,明显高于对照组

5%^[3]。Entzian 等报道细胞因子 IL-2、TNF- α 在 POF 患者中较低,IFN- γ 较高,并与前两者密切相关;且三种因子均与 AOA 呈高度正相关,提示细胞因子在 POF 发生中也起着一定作用^[6]。Ishizuka 等结果显示 POF 患者 ANA 的发生率高于相应低促性腺激素性闭经者的发生率($P < 0.01$)。此外, ANA 阳性的 POF 者中约 77% 在 30 岁以前发展为早衰,ANA 阳性且染色体核型正常的患者较早发生 POF 的密切联系提示一些自身免疫机制参与了 POF 的病理过程。并且认为 POF 中 ANA 阳性群体是一个病因和临床均有独特表现的群体,POF 的自身免疫不是 X 染色体异常的结果,而自身免疫是染色体核型正常 POF 者的起因^[7]。

1.2 遗传因素

POF 患者中约 10% 有家族史,细胞遗传学研究证实,某些 POF 妇女存在核型异常,如 45,XO/46,XX/45,XO/47,XXX/47,XXX/46,XX/45,XO;并已证明在 X 染色体上有一个维持卵巢正常功能的特殊位点 Q26,如该位点缺失,则有可能导致 POF 的发生。X 染色体长臂位于 Xq26-q28 区,称为 POF1 基因,被认为是 POF 的主要基因。Mallolas 研究发现 X-脆性染色体上 FMR1 基因第 1 外显子内的前突变携带者在 40 岁以前绝经发生率是正常对照组的 4 倍^[8]。Hawkins 等通过国际联合研究脆性 X 基因携带者发生早绝经的机率,结果 760 例中约 16% 脆性 X 前变异携带者在 40 岁前绝经,但无 1 例全突变携带者发生 POF。常染色体基因也可能参与卵巢的分化和性腺衰竭,FSH 基因突变、FSH 及 LH 受体基因突变和 3 号染色体长臂上眼裂狭小基因、运动失调毛细血管扩张基因(ATM 基因)是已经认可的导致人卵巢衰竭的基因病。长久以来,一直认为卵巢对促性腺激素抵抗可能是 POF 的一种表型,激素抵抗是以激素受体基因突变为特征。Doherty 等最近发现一种 FSH 受体上抑制信号传导的基因突变(1255G→A),位点在 FSH 受体跨膜区 10 号外显子上,从功能试验可知,该突变很少影响配体结合力和亲和力,而几乎完全破坏了 cAMP 第二信使功能,但是 FSH 受体突变所致的 POF 仍很少见^[9]。

* 河北省承德市科技局计划内科研课题(200411027)

1.3 促性腺激素及其受体传导缺陷

一些研究表明,促性腺激素 FSH、LH 及其受体 (FSHR、LHR) 的传导缺陷可引起 POF, 目前对 FSHR 基因的研究较多。人 FSHR 基因定位于人染色体 2p16-21 区域。鼠 FSHR 有 10 个外显子, 由于鼠与人 FSHR 基因彼此高度同源, 推测人 FSHR 基因可能有相似的结构。Tong 等采用 FSHR 互补 DNA (cDNA) 和一些小片段的 DNA 探针对 21 例 46, XXPOF 妇女以 Southernblot、PCR 结合变性梯度凝胶电泳 (DGGE) FSHR 基因突变的研究, 发现在含 PstI 和 HindIII 酶切位点 DNA 的 Southernblot 中, POF 患者与对照组表现出多态性。FSHR 基因第 30 外显子 PCR-DGGE 检测也证实了在病人和对照组中存在 DNA 序列多态性^[10]。LH 的分子结构异常也与女性生育力密切相关。应用限制性片段长度多态性 (RELP) 研究发现, 人类 LH-B 亚基可发生 2 种变异: (1) LH-B 亚基中 Trp8 被 Arg8 替换, 或 Ile5 被 Thr5 替换; (2) Ser 被 Gly102 替换。第 1 种突变在正常和月经失调妇女中的发生率分别为 10% 和 11.9%, 该突变与月经失调无明显相关性。第 2 种突变在正常和月经功能失调妇女中的发生率分别为 0 和 4% ($P < 0.005$), 提示第 2 种 LH-B 亚基突变与月经失调和生育力相关。

1.4 物理化学因素

包括: 化学药物、放射线照射和可能的感染因素。某些理化因素损伤卵巢可能会导致 POF。烷化剂环磷酰胺导致卵巢功能衰竭已被证实, 但目前尚不能肯定化学药物引起的卵巢功能衰竭是否与剂量有关, 仅知其与年龄相关。一些学者认为 65% ~ 70% 由化学物质引起的 POF 可恢复。放射线照射可破坏卵巢, 导致暂时的或永久的闭经, 其发生和可逆性与照射剂量、患者年龄、敏感性明显相关; 对卵巢的照射剂量超过 8 Gy (800rad) 将会导致永久性闭经。此外, 长期服用抗类风湿药物如雷公藤也可能引起 POF。卵巢虽有明显抵抗感染的能力, 但有 5% 幼年腮腺炎患者可致卵巢炎而最终成为 POF。某些盆腔感染如严重的结核性、淋菌性或化脓性盆腔炎可引起 POF。

1.5 酶学缺陷

目前已证实半乳糖血症与 POF 发生有关: 究其原因, 主要由于半乳糖在体内堆积对卵母细胞的直接损害, 其代谢产物对卵巢实质的损害以及含有半乳糖的促性腺激素分子生物活性的改变而导致卵母细胞的过早耗竭; 另有报道, 粘多糖病亦与 POF 发生有关, 可能是由于毒性物质在卵巢内聚集使卵泡结构破坏, 卵泡缺失。另有学者报道, 17- α 羟化酶缺陷也可引起 POF。

2 诊断

在详细询问患者的免疫疾病史、家族史、理化因素接触史和病毒感染史后主要依据其低雌激素症状、闭经等临床表现及 Gn 测定和卵巢活检, 有条件的单位亦可作抗体检测。若 FSH > 40 U/L 或 LH > 301 U/L, $E_2 < 25$ pg/mL, 结合临床可作出诊断。有学者观察年轻、月经正常、FSH 处于基线水平的不孕症妇女卵泡生长缓慢, 卵泡直径小, 揭示这些不孕妇女尽管有规律的排卵和正常月经, 有时 FSH 水平可以升高,

是其卵巢老化的早期表现。但由于临床中, 首次 Gn 测定常发生在发病以后, POF 患者首次 Gn 升高发生于何时尚难确定。

多数学者认为在诊断中卵巢活检是必要的^[11]。卵巢活检可在腹腔镜下或剖腹进行: 卵巢外观呈萎缩或条索状, 可能提示无卵泡存在, 而小卵巢或正常卵巢组织提示存在卵泡。卵巢活检组织除供组织学检查外, 亦可用于纤维组织培养染色体核型分析。但卵巢活检的组织学结果不能代表全部卵巢状态, 未发现卵泡并不能说明患者卵巢中不存在卵泡, 只是说明卵母细胞数量较少, 这就使其应用受到了一定限制。曾有学者报道, 盆腔超声检查可在某种程度上替代卵巢活检。有学者将阴道彩超多普勒血流显像技术 (TVCDI) 应用于 POF 诊断, 发现 POF 的卵巢结构在二维声像图上的改变具有特异性, 且血流动力学指标改变与对照组间差异极其显著, 这为 POF 的诊断提供了一种无创、安全、方便的途径^[12]。Conway 利用盆腔超声检查 135 例自发性 POF 妇女的卵巢功能, 证实 60% 的患者有卵泡活性, 这些人的骨矿物质密度高于超声未发现卵泡活性者。并认为盆腔超声检查取代了卵巢活检及孕激素撤退试验, 超声提示卵巢无卵泡活性可能是 POF 妇女未来卵巢功能的阴性预测性指标^[11]。

3 治疗

Lami 等认为卵巢早衰不是永久性的, 妇女可自发或经不同的促排卵治疗后妊娠^[13]。约 50% 的 POF 患者卵巢内存在一定程度的发育中卵泡, 5% ~ 10% 的可恢复排卵并自然妊娠, 80% 的妊娠可正常分娩, 无任何治疗会提高此妊娠率^[14]。

目前常用的治疗方法有: 激素替代疗法 (HRT), 促排卵治疗, 赠卵体外受精与胚胎移植技术 (IVF-ET), 免疫抑制治疗等。未婚少女及无生育要求的患者可行 HRT 治疗, 而有生育要求的患者治疗则较困难。IVF-ET 具有一定的可行性, 为 POF 妇女的生育开辟了新的途径。庄广伦曾报道 30 例 POF54 周期接受赠卵体外受精, 临床妊娠率达 54.2%^[15]。随着卵巢早衰基因研究的深入, 对各调节因子的基因水平及作用的研究, 有希望通过对基因治疗将正常基因导入卵巢的靶细胞中、改变调节因子的不协调状态, 从根本上解决卵巢早衰问题。这将成为生殖内分泌治疗的又一发展方向^[16]。

总之, 目前对卵巢早衰的确切病因尚缺乏肯定的认识, 其西医治疗也主要是对症治疗, 治疗效果并不确切, 且存在一定的副作用。

4 中医学对 POF 的认识

中医学认为本病属“血枯”、“血隔”、“闭经”等范畴, 证属肾水枯竭致阴虚火旺, 冲任脉衰闭^[17]。朱玲等认为 POF 的病机特点是肾虚血亏血瘀, 虚实夹杂而以肾虚为主导, 血虚为基础。虚为本, 实为标, 虚多实少。而六淫时毒, 浸淫胞脉, 扰乱冲任; 或情志郁结, 气血暗耗, 冲任失调, 亦可促进本病的发生^[18]。

温鸿雁将本病分为 4 型: 肾阳亏虚型, 药用熟地、山药、山茱萸、枸杞子、鹿角胶、菟丝子、杜仲、当归、肉桂、制附子等; 肝肾阴虚型, 药用熟地、熟大黄、炒白芍、炙甘草、紫河车、

紫草、当归、玄参、知母、黄柏、淫羊藿、丹皮等；气虚血瘀型，药用黄芪、党参、鹿角片、仙茅、鸡内金、桃仁、红花、川芎、当归、补骨脂、三棱、莪术、肉桂等；肝郁气滞型，药用柴胡、当归、白芍、枳壳、香附、郁金、茯苓、荔枝核、川牛膝、路路通、薄荷、甘草等^[19]。陈秀芳将本病分为三型：肝肾阴虚型：治以滋补肝肾，养血活血，用熟地、淮山药各 20 g，炒白芍、全当归、山茱萸各 15 g，紫河车、龟板各 10 g，淫羊藿、丹参各 12 g，枸杞子 30 g，炒大黄 6 g；气虚血瘀型：用益气活血通经之法，组方：生黄芪、党参各 30 g，白术、补骨脂、全当归、川牛膝各 15 g，鹿角片、仙茅、鸡内金、赤芍各 10 g，桃仁、川芎各 12 g；痰湿阻滞型：治以益肾健脾，化痰豁痰，选用茯苓 30 g，桂枝、陈皮、半夏、车前子各 10 g，白术、党参、菟丝子、枸杞子、丹参、牛膝各 15 g，甘草 6 g^[20]。许昕等用补肾养血调经法治疗有卵泡性卵巢早衰患者，药用鹿角、女贞子、熟地黄、全当归、柏子仁、泽兰、香附、桃仁等。服药后，所有病例临床症状获得改善，总有效率为 91.67%，其中 1 例妊娠成功^[21]。王璇用仙乐雄胶囊治疗卵巢早衰患者 47 例，总有效率 93.6%^[22]。另外，亦有用针灸、中西药结合等方法治疗本病，也取得了较好疗效。

5 实验研究

安胜军等提出补肾中药能明显提高雌激素水平，与西药相比无任何毒副作用、说明补肾中药是通过整体调节，提高体内的雌激素水平，其疗效优于雌激素替代治疗的效果^[23]。钟雪梅以雌性幼年大鼠为研究对象，结果表明：补肾益精、养血益气药可显著增加大鼠子宫及卵巢重量，提高血清 E₂、P 含量，使阴道上皮出现大量的角化细胞，增加大鼠卵巢的卵泡数、黄体数及卵泡直径。其作用机理可能是通过补肾调节下丘脑-垂体-性腺轴的功能，促进卵泡发育及排卵^[24]。陆华等通过临床观察发现服用填补肾精的中药后，随着卵泡的发育成熟及生殖内分泌功能的提高，卵巢的血供亦相应改善，说明卵巢的血供与卵巢发育、生殖内分泌存在相互协调和互为影响的关系。补肾益精药具有促卵泡发育成熟的作用，并能明显改善卵巢和子宫的血供^[25]。另外有报道，用补肾中药可调整卵巢早衰，对高促性腺激素能起到抑制作用，对卵巢、肾上腺有减轻萎缩的作用^[22]。陆建民等通过实验已证实：补肾益气的中药提高了机体内分泌腺体的功能，改善了下丘脑-垂体-卵巢轴的功能，增加了体内性激素，调节了内环境^[26]。

由上可知，中药在治疗卵巢早衰方面具有西医所不可比拟的优势。中药有多系统、多环节的整体调节作用，它本身不是激素但具有明显的调节能力，特别是能提高卵巢对促性腺激素的反应性，进而恢复和改善卵巢功能^[27]。

参考文献

- [1] Christin MS, Bouchard P. Genes and ovarian insufficiency[J]. Ann Endocrinol Paris, 1999, 60(2): 118 ~ 122
- [2] Coulam CB. Premature ovarian Failure: Evidence of Autoimmune Mechanism[J]. Fertil Steril, 1981, 36(2): 238
- [3] Holland C. 47 XXX adolescents with POF and autoimmune disease[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2000, 13(2): 93 ~ 95

- [4] Chernyshov VP, Radysh TV, Gura IV, et al. Immune disorders in women with premature ovarian failure in initial period[J]. Am J Reprod Immunol, 2001, 46(3): 220 ~ 225
- [5] Melner MH, Feltus FA. Autoimmune premature ovarian failure-endocrine aspects of a T cell disease[J]. Endocrinology, 1999, 140(8): 3401 ~ 3403
- [6] Entzian P, Bitter SS, Burdon D, et al. Differences in the anti inflammatory effects of theophylline and pentoxifylline; important for the development of asthma therapy[J]. Allergy, 1998, 53(8): 749 ~ 754
- [7] Ishizuka B, Kudo Y, Amemiya A, et al. Anti-nuclear antibodies in patients with premature ovarian failure[J]. Hum Reprod, 1999, 14(1): 70 ~ 75
- [8] Mallolas J, Duran M, Sanchez A, et al. Implications of the FMR1 gene in menopause: study of 147 Spanish women[J]. Menopause, 2001, 8(9): 106 ~ 110
- [9] Doherty E, Pakarinen P, Fitinen A, et al. A Novel mutation in the FSH receptor inhibiting signal transduction and causing primary ovarian failure[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(3): 1151 ~ 1155
- [10] Tong Y, Liao WX, Roy AC, et al. Absence of mutations in the coding regions of follicle-stimulating hormone receptor gene in Singapore Chinese women with premature ovarian failure and polycystic ovary syndrome[J]. Horm Metab Res, 2001, 33(4): 221 ~ 226
- [11] Conway GS. Premature ovarian failure[J]. Br Med Bull, 2000, 56(3): 643 ~ 649
- [12] Anasti JN. Premature ovarian failure: an update[J]. Fertil Steril, 1998, 70(1): 1 ~ 15
- [13] Laml T, Huber JC, Albrecht AE, et al. Unexpected pregnancy during hormone replacement therapy in a woman with elevated follicle-stimulating hormone levels and amenorrhea[J]. Gynecol Endocrinol, 1999, 13(2): 89 ~ 92
- [14] Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, et al. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79: 1470 ~ 1475
- [15] Li J, Zhang GL, Zhang XW, et al. Premature ovarian failure and oocyte donation-a report of 30 cases[J]. J Reprod Med, 1997, 6(1): 39 ~ 42
- [16] 庄广伦. 卵巢功能局部调节的研究现状及展望[J]. 中国妇产科杂志, 1997, 32(10): 579 ~ 581
- [17] 王永炎, 王耀庭. 今日中医妇科[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 158
- [18] 朱玲, 罗颂平. 卵巢早衰的病因病机及其证治[J]. 中医药学刊, 2003, 21(1): 143 ~ 144
- [19] 温鸿雁, 范智斌. 卵巢早衰的中西医研究近况[J]. 中医药研究, 2001, 17(6): 49 ~ 51
- [20] 陈秀芳. 辨证论治治疗卵巢早衰 22 例[J]. 四川中医, 2000, 18(1): 35 ~ 36
- [21] 许昕, 腾秀香, 佟庆. 补肾养血调经法治疗有卵泡型卵巢早衰[J]. 北京中医, 2001, (4): 21 ~ 22
- [22] 王璇. 仙乐雄胶囊治疗卵巢早衰闭经 47 例临床观察[J]. 基层中药杂志, 1999, 13(4): 55
- [23] 安胜军, 李姚, 李恩. 补肾方药对绝经后妇女卵巢功能和骨密度的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(2): 55 ~ 59
- [24] 钟雪梅, 周灵, 杨家林. 补经合剂促卵泡发育和排卵的实验研究[J]. 江苏中医, 1998, 19(3): 45 ~ 46
- [25] 陆华, 刘敏如, 李春梅. 养精汤促卵泡发育的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(4): 217 ~ 220
- [26] 陆建民. 骨质疏松症[M]. 北京: 化学工业出版社, 1992. 607
- [27] 姚石安. 卵巢早衰中医证治需注意哪些方面[J]. 中医杂志, 1998, 39(5): 313

(收稿日期: 2007-03-09)