

The Research Status of Premature Ovarian Failure Etiology and Data Treatment

Rongrong An¹ Jinying He^{2*}

1.Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010020, China

2.Center of People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010110, China

【Abstract】 In recent years, the incidence rate of premature ovarian failure (POF) has gradually increased and the affected population is younger. Its etiology is complex, involving genetics, immunity, infection, medical treatment, environment, personal behavior and psychology, which seriously affects women's physical and mental health. At present, hormone replacement therapy is commonly used in clinical practice of Western medicine. Although it works quickly and can improve patients' symptoms, it can not really restore ovarian function; Traditional Chinese medicine treatment mainly focuses on tonifying the kidney and essence, and concurrently tonifying the blood, soothing the liver, strengthening the spleen, calming the heart, etc. Mongolian medicine is based on the treatment principles of dispelling palace cold, calming Heyi, regulating menstruation and improving the circulation of Qi and blood. Although traditional Chinese medicine and Mongolian medicine have many treatment methods, the formula is complex, and it is difficult to distinguish the curative effect. In recent years, stem cell therapy has been shown to restore ovarian function in animal experiments, which provides a new direction for the treatment of POF.

【Keywords】 premature ovarian failure; etiology of traditional Chinese and western medicine; treatment progress

卵巢早衰病因与治疗研究现状

安荣荣¹ 何金英^{2*}

1.内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

2.内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

【摘要】 卵巢早衰 (Premature ovarian failure, POF) 近年来发病率逐渐上升且患病群体呈年轻化。其病因复杂, 涉及遗传、免疫、感染、医疗、环境、个人行为及心理等方面, 严重影响女性身心健康。目前西医临床常用治疗方法为激素替代疗法, 虽见效快, 能改善患者症状, 但不能真正恢复卵巢功能; 中医治疗主要以补肾为主, 辅以补气血、疏肝健脾等; 而蒙医则以祛宫寒、镇赫依、调经、改善气血运行为治疗原则。中医与蒙医虽治疗方法较多, 但配方复杂, 很难辨别其疗效。近年来, 干细胞治疗技术在动物实验中体现出可以恢复卵巢功能, 这为 POF 的治疗提供了新的方向。

【关键词】 卵巢早衰; 中西医病因; 治疗进展

DOI: 10.12345/yzlcyxzz.v5i5.11824

1 引言

卵巢早衰 (Premature ovarian failure, POF) 是指女性在 40 岁之前由于各种病因发生卵巢功能衰竭, 出现闭经、促卵泡激素 (FSH) 水平升高、雌激素 (E2) 降低等相关症状。POF 整体发病率为 1%-2%^[1], 已成为当今女性不孕的主要病因。但该病致病因素多, 发病机理复杂, 且目前无十分满意的治疗方法。论文通过全面文献阅读, 现将近些年卵巢早衰的病因及各种治疗方法做如下综述。

2 卵巢早衰的致病因素

2.1 西医病因

2.1.1 遗传因素

POF 的发生最主要的原因之一为染色体的异常,

占原发性闭经的 POF 患者 50%、继发性闭经的 POF 患者 13%^[2-4]。X 染色体的结构和数目畸变是主要致病因素。Turner 综合征是其中最常见由 X 染色体单倍剂量不足导致的临床综合征, 发病率约为 1/2500。Turner 综合征最常见的核型是 45, XO。大约一半的患者是嵌合体^[5]。此外, X 染色体与常染色体发生的倒位、异位等也会导致 POF。常染色体异常导致 POF 约占 2%, 其中大部分与常染色体重排相关^[6]。

X 染色体长臂上存在着诸如 POF-1、POF-2 等很多与 POF 密切相关的基因。POF-1 又称 FMR1, 脆性 X 综合征是家族性智力发育迟缓的最常见的原因, 是由 FMR1 基因的三联体重重复突变导致的。正常 FMR1 基因的非翻译区 CGG 正常重复序列的数目为小于 40, 位于 55-200 为前突变, >200 则为完全突变。14%-20% 的家族性 POF 女性中存在 FMR1 基因

【作者简介】 安荣荣 (1998-), 女, 中国内蒙古自治区乌兰察布人, 硕士在读, 现就读于内蒙古医科大学, 从事妇科内分泌及不孕方面的研究。

的前突变。此外,被证实与POF发生相关的基因有STAG3基因、促性腺激素受体基因、FOXL2、NR5A1、NOBOX及FIGLA等^[7-11]。

2.1.2 免疫及感染因素

据报道,免疫因素约占POF病因的20%^[12]。卵巢的抗原成分进入血液激发免疫系统产生攻击自身的抗体,如抗卵巢抗体(antiovarian antibodies, AOAb)及抗透明带抗体(anti-zonapellucida antibodies, AzpAb)等都会损伤卵巢细胞引发POF。所以POF患者往往合并有其他自身免疫系统疾病,如自身免疫性甲状腺疾病、Addison病与POF的关系最为密切。细菌、病毒、特异性感染侵入卵巢,使卵巢组织变性,导致卵泡数量减少、卵泡闭锁凋亡加速,发展为POF。

2.1.3 医源性因素

手术、放疗和化疗都可能影响卵巢功能,直接或间接诱发卵巢早衰。

各种卵巢及卵巢周围组织的手术都有造成卵巢功能的损伤,包括卵巢组织损伤及炎症、卵巢血运受阻等,影响卵巢功能,导致进一步发展为POF。

伴随着恶性肿瘤的发生率越来越高,放化疗作为恶性肿瘤的主要治疗措施,其导致的POF发生率也逐渐增高。化疗药物主要通过破坏肿瘤细胞DNA、抑制纺锤丝形成及影响蛋白质的合成来发挥作用,这些作用同时会造成生殖细胞的损伤及凋亡。而不同化疗药物、药物不同剂量及每个患者自身情况不同使卵巢功能的损害程度不同。Meirow^[14]等研究表明,使用烷化剂治疗的42%女性出现卵巢功能衰竭。研究发现,20岁以下的女性使用烷化剂化疗比对照组更容易出现提前绝经。据估计,使用环磷酰胺、甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶治疗的妇女中有60-80%会发展成POF^[15]。放射治疗导致颗粒细胞和卵母细胞发生损伤,影响卵巢功能。放射治疗的损伤取决于放射照射剂量、患者年龄及对放射敏感性。

2.1.4 环境与个人行为因素

研究发现,日常生活中的很多毒性物质如内分泌干扰物、重金属、溶剂、橡胶制品、杀虫剂、染发剂、农药、塑料、工业化学品等都可以影响女性生殖功能,导致POF的发生^[16]。

现代许多女性长期存在焦虑、失眠、抑郁等负面情绪都与女性机体的状态有十分密切的关系。大量研究也显示,心理刺激导致的应激反应能够对卵巢的各项功能造成损害,导致卵巢组织变性、坏死,从而引发POF的发生^[17-19]。

POF也可以由不良的生活习惯和嗜好引起。长期吸烟会引起颗粒细胞分泌AMH减少;长期过度饮酒不仅直接损伤性腺,还能加速大脑损伤间接影响卵巢功能;不适当地增加和减少体重,会造成女性体内

各种激素的紊乱,特别是性激素紊乱,可以导致POF的发生^[20]。

2.2 中医病因研究

中医古籍中并无“卵巢”“卵巢早衰”等名词,从症状及治疗可将POF归属于“月经量少”“血枯”“闭经”“经水早段”“不孕”等病。

POF的中医病因包括先天不足、肾虚、六淫侵体、劳累多产等,《黄帝内经》中记载到父精母血,和合成形,相随产生的先天之精就封藏于肾中,肾精以其繁衍生殖功能又被称为“生殖之精”。肾精为肾气的物质基础。肾气主阳,肾精主阴,前者促进卵泡的发育、成形及排出,后者为卵泡和月经的物质基础。任冲二脉均起于胞中,对生殖功能有着重大影响。任脉可调节阴经气血、蓄阴血、主胞胎。冲脉能容纳、调节五脏六腑、十二经脉的气血,调控女性的经血及胎孕。唯有肾中肾气充盛,任冲二脉通盛,精血入胞,才能受孕成胎。反之,肾气虚衰,则冲任虚损,天癸耗竭,绝经无子。

2.3 蒙医病因研究

蒙医学认为人体由五元、五行、三根、七素、五脏六腑、五官、白脉系统等组成的有机整体,它们之间相互协调、相互作用以及人体与自然界的相互制约才能保持人体正常的生理活动。五元包括:水、火、土、气、空;五行包括:金、木、水、火、土;三根包括:赫依、希拉、巴达干;七素包括:食物精华、血、肉、脂肪、骨、骨髓、精液。其中三根的具体作用为:赫依可组织器官的功能活动,希拉有热能,巴达干可生成、调节人体津液。三根有20种特性:涩、轻、凉、细、坚、动;腻、锐、热、轻、臭、湿、泻;腻、寒、重、锐、软、粘、固。蒙医认为人体三根保持相对平衡是受孕坐胎的基础。POF在蒙医中主要分属“不孕症”范畴,主要是由于三根功能低下,尤其赫依紊乱所致,其次有先天缺陷及后天不良生活习惯如熬夜、酗酒、吸烟、生殖器官结核等都可能影响卵巢功能。

3 卵巢早衰的治疗方法

3.1 西医治疗方法

3.1.1 心理及生活方式的干预

随着现代社会女性压力增大,焦虑、失眠、体重过轻或过重等不良生活习惯导致的卵巢早衰也逐渐增多。因此,临床工作中应首先对患者进行宣教,引导其改变不良生活方式,给予心理疏导、饮食指导及适当锻炼,对于失眠者可适当给予医疗手段进行治疗。

3.1.2 激素替代治疗

目前临床治疗POF主要是激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT),HRT主要

是通过添加外源性的雌孕激素,维持和促进生殖器官功能。临床观察研究表明,HRT的治疗能明显改善患者症状、调节性激素水平,提高POF患者的生活质量,但是对于有生育要求的患者来说,HRT并不能恢复生育功能,而且长期使用HRT治疗肝肾功能损害、增加患者血管栓塞性疾病、女性生殖系统肿瘤、乳腺肿瘤等疾病的发生风险。

3.1.3 辅助生殖技术治疗

目前成功率最高且最佳地解决生育问题的助孕方法是赠卵体外受精-胚胎移植。但此方法存在几个关键问题。第一是缺乏自愿捐赠者;其次赠卵目前依然存在伦理与法律的争议;第三如何将子宫环境与机体内分泌同步是胚胎移植成功的关键^[21]。

3.1.4 生育力保存

此种治疗方法主要针对POF高风险人群、或因某些疾病及接受损伤卵巢功能治疗的女性。目前保存卵巢功能的成功率最高的方式为胚胎冷冻,其余还有冷冻卵子以及卵巢组织等^[20]。随着科学技术的发展,卵巢移植将可能成为恢复POF患者卵巢功能的最佳途径^[21]。最新研究发现,干细胞治疗技术可恢复患者卵巢功能,为POF的治疗提供了新的治疗选择。但该技术目前尚局限于动物实验,因其存在伦理问题,尚未应用于临床^[22]。

3.2 中医治疗方法

中医各医家对POF的治疗存在多样化,但补肾是治疗POF的关键。补肾主要包括滋肾填精、温肾壮阳、补益肾气三种。而女子经孕胎产虽以肾为主,但肝藏血,主疏泄、脾为气血生化之源,能调节全身气机和脏腑气血。肝肾同为冲任之本,故很多医家在治疗POF上以补肝肾、调冲任为主导。女子以气为本,以血为用,所以在文献中多见调理气血治经闭不孕。欧洲《人类生殖与胚胎学会指南》以及《早发性卵巢功能不全的临床诊治中国专家共识》中均提到了针灸治疗POF^[23]。

3.3 蒙医治疗方法

蒙医对于POF的治疗以祛宫寒、镇赫依、调经、改善气血运行除病根为总原则,根据妇女年龄、病因、症状确定治法,选择用药。如巴查干^[24]用蒙药去除子宫热或寒气、消肿、调元、调节月经、调节气血运行来治疗。也有其其格等用蒙药结合热敷法治疗。蒙药中常用的治疗POF的方剂如吉祥安坤丸(乌力吉-18)、暖宫七味丸(苏格木勒-7)^[25]等均有调经活血、补气安神、驱寒止痛等功效,因此许多医家都以其为基础药物治疗POF。

4 结语

综上所述,POF已成为一种严重危害女性身心健康的疾病。其病因主要与遗传及免疫相关,小部分

与医疗、个人生活习惯等相关。治疗方面,目前临床上最经典的治疗方法是激素替代疗法,但只能改善患者症状,不能真正恢复卵巢功能。干细胞治疗可弥补这一缺陷,但由于免疫及伦理法律等问题尚无法应用于临床。

参考文献

- [1] Laven JS.Primary ovarian insufficiency[J].Semin Reprod Med,2016,(4):230-234
- [2] 赵玮.脂肪干细胞来源的外泌体对大鼠卵巢早衰的作用及机制研究[D].上海:中国人民解放军海军军医大学,2020.
- [3] Jiao X,Qin C,Li J, et al.Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure[J].Hum Reprod,2012(7):2201-2207.
- [4] 赵志艺.卵巢早衰的遗传学病因分析和PTEN抑制剂对卵巢的作用及其安全性研究[D].济南:山东大学,2013.
- [5] Ye M,Yeh J, Kosteria I, et al.Progress in Fertility Preservation Strategies in Turner Syndrome[J].Front Med (Lausanne),2020,7:3.
- [6] 陈子江,田秦杰,乔杰,等.早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J].中华妇产科杂志,2017(9):577-581.
- [7] Qin Y,Jiao X,Simpson JL,et al.Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities[J].Hum Reprod Update,2015(6):787-808.
- [8] Chapman C,Cree L,Shelling AN.The genetics of premature ovarian failure: current perspectives[J].Int J Womens Health,2015,7:799-810.
- [9] Harris SE,Chand AL,Winship IM,et al.Identification of novel mutations in FOXL2 associated with premature ovarian failure[J].Mol Hum Reprod,2002(8):729-733.
- [10] Qin Y,Choi Y,Zhao H,et al.NOBOX homeobox mutation causes premature ovarian failure[J]. Am J Hum Genet,2007(3):576-581.
- [11] Lourenco D,Brauner R,Lin L,et al.Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency[J].N Engl J Med,2009(12):1200-1210.
- [12] Ceccarelli F,Orefice V,Perrone G,et al.Premature ovarian failure in patients affected by systemic lupus erythematosus:A cross-sectional study[J].Clin Exp Rheumatol,2020(3):450-454.
- [13] MEIROW D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients [J]. Mol Cell Endocrinol, 2000(1-2): 123-131.

- [14] 张玉林.人羊膜上皮细胞修复大鼠卵巢功能不全的实验研究[D].重庆:重庆医科大学,2020.
- [15] Sobinoff A P, Mahony M, Nixon B, et al. Understanding the Vllain: DMBA-inducedpreantral ovotoxicity involves selective follicular destruction and primordial follicle activation PI3K/Akt and TOR signaling[J].Toxicol Sci, 2011(2): 563-575.
- [16] Van Der Jeugd A, Ahmed T, Burnouf S, et al. Hippocampal tauopathy in tau transgenic mice coincides with impaired hippocampus-dependent learning and memory, and attenuated late-phase long-term depression of synaptic transmission[J]. Neurobiol Learn Mem, 2011, (3):296-304.
- [17] 许小凤,范春,包广勤.卵巢早衰与卵巢储备功能下降的相关发病因素探讨[J].中国循证医学杂志,2011(4):400-403.
- [18] 周丽敏,秦秀娟,张炜冉.生活方式及心理因素在诱发卵巢早衰中的影响[J].河北医药,2012(4): 631.
- [19] 卢洁,施艳秋.诱发卵巢早衰的相关因素[J].临床医药实践杂志,2008(10):817-818.
- [20] 卜志勤,孙莹璞.卵巢组织冷冻与移植及应用研究进展[J].中国计划生育和妇产科,2020(10):16-18.
- [21] 王琳,徐键.人类卵巢组织异种移植的影响因素及研究进展[J].中华生殖与避孕杂志,2017(9):767-772.
- [22] Zhang J, Yin H, Jiang H, et al. The protective effects of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on cisplatin-damaged granulosa cells[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2020(4):527-533.
- [23] European Society for Human Reproduction and Embryology(ESHRE)Guideline Group on POI, WEBBER L, DAVIES M, et al. ESHRE Guideline:management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Hum Reprod, 2016(5):926-937.
- [24] 包通力嘎,王蔼明.蒙医治疗“不孕症”的研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2016(49):20-21.
- [25] 金亮.蒙药苏格木勒-7 传统应用及不孕不育的研究情况[J].中国民族医药杂志,2017(03):60-62.