

早发性卵巢功能不全促排卵用药的研究进展

邵娟雨, 纪亚忠*

作者单位: 200065 上海, 同济大学附属同济医院生殖医学科

作者简介: 邵娟雨, 同济大学医学院硕士研究生在读, 住院医师, 主要研究方向为生殖医学和妇科内分泌

* 通信作者, E-mail: jiyazhongivf@163.com

【关键词】早发性卵巢功能不全; 促排卵; 用药

【中图分类号】R 711.75 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)09-053-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.09.13

1 早发性卵巢功能不全的定义及诊断标准

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 是指女性在 40 岁以前出现卵巢功能减退的临床综合征^[1]。目前发病率国际上无明确数据, 英国一项关于人群发病的研究显示, POI 的发病率高达 7%。2016 年欧洲人类生殖与胚胎学会发表的临床指南和 2017 年发表的《早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识》均提出: “年龄 < 40 岁的卵巢功能丧失, 高促性腺激素性闭经, 包括原发和继发性闭经。月经稀发或闭经 > 4 个月, 间隔 4 周的 2 次卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 检测均 > 25 IU/L” 即可诊断为 POI^[2]。

相较于 POI, 卵巢低反应 (poor ovarian response, POR) 在诊断及定义上与之相似, 且许多 POI 患者的卵巢反应性也会下降; 但 POR 则更强调辅助生殖技术中患者卵巢对于促排卵药物的反应性降低^[3]。欧洲人类生殖和胚胎学会于 2011 年提出了 Bologna Criteria (博洛尼亚标准), 这可以说是世界范围对于 POR 的第一次国际共识。博洛尼亚标准规定必须满足以下 3 个条件中的两条或以上才能被定义为 POR: ① 年龄 ≥ 40 岁或存在 POR 的其他危险因素; ② 前次体外受精 (in-vitro fertilization, IVF) 周期常规方案获卵 ≤ 3 个; ③ 卵巢储备下降: 窦卵泡数 (antral follicle count, AFC) < 5 ~ 7 个或抗苗勒氏管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) < 0.5 ~ 1.1 ng/mL^[4]。

2 早发性卵巢功能不全的病因学研究

POI 的病因很多, 包括遗传性因素、感染或医源性因素、自身免疫和代谢因素, 后两种也与遗传因素相关^[5]。

据目前研究, POI 具有较高的家庭遗传性, 其发病呈

现出多样化遗传方式的家族聚集性现象。Turner's 综合征、脆性 X 综合征等染色体异常的病因已经明确, 但仍有大量单基因、多基因异常等遗传原因亟待研究。目前已经明确的有关 POI 的基因包括以下几种: 与卵母细胞减数分裂与 DNA 损伤修复相关, 如联会复合中心组分蛋白 1 (synaptonemal complex central element protein, SYCE1)、微小染色体维持蛋白 8 (minichromosome maintenance protein 8, MCM8)、MCM9 等; 与卵泡发育异常相关, 如叉头转录蛋白 O 亚族 3 (forkhead box O transcription factor, FOXO3)、核受体亚家族 5 组 A 成员 1 (nuclearreceptor subfamily 5 group A member 1, NR5A1) 等; 与卵泡储备变化相关, 如叉头盒蛋白 L2 (forkheadbox protein L2, FOXL2)、新生儿卵巢同源盒基因 (newborn ovary homeobox Gene, NOBOX)、生长分化因子 9 (growth differentiation factor 9, GDF9) 等^[6]。近年来, 全外显子组和全基因组测序广泛用于临床疾病的病因学筛查, 发现了更多致病基因, 对 POI 的遗传学病因认识也在不断更新。一些单基因突变, 包括 X 染色体上的基因, 如骨形态发生蛋白 15 (mutations in bone morphogenic protein 15, BMP15)、孕酮受体膜成分 1 (progesterone receptor membrane component 1, PGRMC1) 和脆性智力低下 1 号基因 (fragile-X mental retardation 1, FMR1); 以及常染色体上的基因, 如生殖系 α 因子基因 (factor in the germline alpha, FIGLA) 和雌激素受体 1 (estrogen receptor alpha, ESR1), 与 POI 的发病都呈正相关^[7]。它们会影响卵泡发生发育的各个环节, 包括减少原始卵泡池数量、加速卵泡闭锁和凋亡、降低卵泡成熟速度及激素反应程度等。但由于 POI 的遗传异质性大, 家系内发病原因缺乏一致因素等, 从而限制了病因学研究的临床实用性。

另一类致病因素是医源性因素,外科手术损伤会导致卵巢组织缺损或局部炎症、卵巢血供下降、卵巢组织机械应力变化;放疗及化疗则具有细胞毒性作用,直接损伤卵巢功能细胞 DNA,诱导卵母细胞凋亡或破坏颗粒细胞功能^[3]。感染因素包括流行性腮腺炎、水痘、巨细胞病毒、风疹、人类免疫缺陷病毒等病毒感染^[8]。

部分 POI 病例与氧化应激和自身免疫有关,目前已经探明的 Addison 综合征、自身免疫性多腺体综合征、干燥综合征等均有较大可能性使患者罹患 POI。相关研究发现某些微量元素(Se、Zn 和 Cu)参与机体的激素调节和抗氧化防御机制,一旦平衡改变,就会导致大量活性氧(reactive oxygen species,ROS)的产生并影响免疫系统功能,自身免疫过激致使 B 细胞相关标记(CD19)的高表达,从而增加自身免疫疾病患者 POI 的发病率^[9]。

3 早发性卵巢功能不全既往传统用药

对于 POI 患者,临床诊治上最关键的是对其进行早发现 and 早诊断,并做到早期干预。POI 的治疗主要包括激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT)和辅助生殖治疗。目前临床上现使用较多的辅助用药有生长激素(growth hormone, GH)、雄激素,同时中西医联合用药也逐渐成为优先选择。

3.1 生长激素

GH 是垂体前叶分泌的蛋白激素,在卵泡生长发育过程中协同其他甾体激素促进卵泡发育成熟。研究表明,GH 可以通过增加卵泡刺激素受体(follicle stimulating hormone receptor, FSH-R)和黄体生成素受体(luteinizing hormone receptor, LH-R)的表达,提高颗粒细胞对促性腺激素刺激的反应来促进卵泡发育^[10]。

Weall BM 等^[11]研究证实 POI 患者在接受 GH 治疗后,体内卵母细胞内所含功能性线粒体有明显增加,证实了 GH 能够通过上调其自身受体和增强卵母细胞中线粒体活性,直接作用于卵母细胞从而提高女性的卵母细胞质量。Tesarik J 等^[12]在一项前瞻性随机研究中,评估接受卵巢刺激治疗的高龄女性(>40 岁)GH 用药的有效性,发现与安慰剂组相比,GH 治疗组虽然在获得的卵母细胞数上无统计学差异,但其成熟卵泡中的卵泡液血清雌二醇浓度更高;结局证实 GH 治疗组患者相对于安慰剂组有着较低的流产率和较高的分娩率和活产率。王雪梅等^[13]在一项临床研究发现,在卵巢功能减退妇女的促排卵方案中全程添加 GH,其临床妊娠率(45.1% vs 30.4%)及胚胎种植率(26.8% vs 16.9%)均显著高于对照组,提示促排卵过程中添加 GH 可以改善 POI 妇女的 IVF-胚胎移植(embryo transfer, ET)结局。

如今,GH 的临床应用已被大家普遍接受,临床多从促排卵周期第 1 d 开始予 GH 4 IU/d 注射至人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)日以改善卵巢反应,但是多次注射 GH 给患者带来了很多生理上的

痛苦。为此,Choe S 等^[14]进行了一项随机对照研究,用以评估持续释放的 GH 用药是否与分次用药具有同样的疗效,研究结果证明两者在结局上差异无统计学意义。综上所述,GH 对于 POI 患者的促排卵结局有益,持续性 GH 用药在最低限度降低患者生理痛苦的同时,增加了妊娠成功率。故临床建议在促排卵周期前的黄体中期、晚期及月经期第 2 d 分别予 20 mg GH 缓释剂治疗以提高卵母细胞质量,改善卵泡的募集和成熟。

3.2 弱雄激素制剂

另一类重要的药物是雄激素,脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)是其中的代表性用药。研究发现雄激素通过两种机制促进卵泡发育:①通过诱导抗细胞凋亡微小 RNA——miR-125b 的表达来预防卵泡闭锁;②通过以转录非依赖性方式增加 FSH-R 水平来促进卵泡生长^[15]。近期一项 Meta 分析将 POI 女性组的雄激素水平与对照组进行比较,发现 POI 女性的 DHEA 浓度、雄烯二酮水平较低;提示 POI 的妇女存在较高的低硫酸脱氢表雄酮和雄烯二酮浓度风险^[16]。Barad D 等^[17]通过 300 多例卵巢功能减退女性的病例对照研究,发现应用 DHEA 补充剂预处理可提高卵泡的数量、质量,增加受孕率。然而,Kara M 等^[18]在一项针对 208 例卵巢储备减退女性的前瞻性对照实验中指出,DHEA 补充剂不能提高卵巢功能减退女性的 IVF 成功率。

目前针对雄激素预处理的研究受限于样本量小等客观因素,现有证据尚且不能将其列为临床常规用药。但是由于 DHEA 治疗的经济、便捷,且临床使用无明显不良反应,其在 POI 女性的促排卵预处理中仍推荐应用^[19]。根据卵巢生理学和雄激素药代动力学,雄激素主要作用于卵泡发育的早期,因此最新临床建议用量是在促排卵之前口服至少 4 月的 DHEA(推荐用量为 25 mg, 3 次/d),以改善 POI 女性的卵泡成长环境^[20]。

3.3 中医药治疗

临床上半数以上的 POI 患者都接受过中医药治疗,随着近年来国家大力振兴中医药产业发展,卵巢功能减退相关的中医学研究有了长足进展,POI 的中医药治疗也得到了更多人的青睐。

中医学早在《内经》时就已提出“早衰”一词,至今已形成多类病因学说,主要有“冲任学说”、“天癸学说”、“心-肾-子宫学说”和“肾-天癸-冲任-胞宫轴学说”,其中为大家普遍接受的观点是因“肾精虚亏”、“脾虚肝郁”引起的肾-天癸-冲任-胞宫功能失调,这与西医学“下丘脑-垂体-卵巢轴”的内分泌理论不谋而合^[21]。辨证论治是中医学的特色,因 POI 病因涉及肾、肝、脾诸脏,不同医家对证治分型虽各有见解,但大多认为以肾虚为主,治疗原则主要以补肾滋阴、温阳助肾、因势利导、调理阴阳为主;补肾活血方(基础方:炙黄芪、菟丝子、黄精、山茱萸、熟地黄、山药、白芍、益母草、当归、三七、香

附、续断)在临床中应用较多,研究提示补肾活血方药对卵巢早衰有较好的治疗效用,可以提升卵巢早衰患者的雌激素、FSH 的水平,若联合针灸则效用更佳^[22-23]。王丹^[24]在观察滋肾活血方(熟地、枸杞、杜仲、山药、山茱萸、当归、淫羊藿、丹参各、紫河车、桃仁、红花、香附、甘草)联合 HRT 治疗卵巢早衰患者的研究中发现,相对于单纯中药或西药,中西医联合用药可以进一步改善卵巢微环境,提升激素水平,从而提高治疗有效率。除中药方剂之外,针灸、埋线、膏方、中药保留灌肠等传统治疗也在逐步推广中。

中医讲究“治未病”,“治未病”包括“未病先防”“既病防变”和“瘥后防复”3 部分,重点皆在于“防”^[25]。POI 是卵巢功能逐渐衰退的过程,也是肾中精气逐渐耗损的过程,肾中精气损耗,则天癸无以养,胞宫失去温煦,最终导致卵巢功能损害。因此,中医提倡不但要在出现病症时积极治疗,更应“防患于未然”。POI 的防治关键在于在未病时注重卵巢功能的保养,一旦出现早衰征兆,应行早期干预。

4 新发展用药

4.1 抗氧化剂

抗氧化剂是一类重要辅助用药,随着药物研究进展,抗氧化剂的种类日益繁多,目前常用的抗氧化药物包括辅酶 Q10(coenzyme Q10,CoQ10)、维生素 C、维生素 E 等。近年来,CoQ10 作为主要的细胞内抗氧化剂,在生殖领域的应用越来越受到关注,它是一种内源性抗氧化剂,在生物膜中普遍存在,主要作为线粒体内膜中的质子和电子载体发挥生物学功能^[26]。2015 年 New SE 等^[27]研究发现随着人和小鼠卵巢功能细胞的老化,多种 CoQ 合成酶的表达降低;而在老年小鼠模型中补充 CoQ10 能够延迟其卵巢功能的衰老,并增加卵泡内线粒体的活性度,最终获得更多有发育潜力的卵母细胞。另有研究表明,人类卵母细胞受精的能力与卵丘细胞 DNA 断裂有关。Ben-Meir A^[28] 在一项实验中,发现老年小鼠中卵母细胞的卵丘细胞数量较年轻小鼠明显减少,且伴随卵丘细胞内线粒体呼吸池减少和葡萄糖摄取减少;而 CoQ10 补充剂能够减轻这些衰老相关的表型。

在动物研究上取得一定研究效果的还有褪黑素、白藜芦醇、腐胺、生长因子家族等。但是小鼠和女性之间存在预期寿命的数量级差异是一个不可忽视的问题;相比较而言,在小鼠中使用 CoQ10 12~16 周的量相当于在人类身上使用 10 年的量。因此,人体内单独的 CoQ10 等线粒体营养素应用是否能够逆转人类卵母细胞数十年环境暴露带来的影响尚不明确^[29]。这些新型抗氧化药物从原理和机制上推测可能有效,但并无临床随机对照实验的证据支持;因此很难作为临床常规用药进行推广,只能作为营养辅助品使用,一般建议可使用 2~4 个月以上^[30]。

4.2 干细胞治疗

近年来,间充质干细胞应用于 POI 妇女以促进卵巢功能改善多有报道,国际上也有不少临床研究的案例。干细胞通过其独特的外泌体效应,对卵巢和全身的免疫及氧化还原系统均有调节^[31]。同时,间充质干细胞移植作为一种新的治疗卵巢损伤和卵巢衰老的方式,在动物模型和卵巢早衰患者中都被证明是有效和安全的^[32]。Takehara 等^[33]通过对环磷酸腺苷诱导的卵巢早衰大鼠动物模型进行脂肪间充质干细胞(adipose mesenchymal stem cells, ADMSCs)移植,证实了 ADMSCs 参与受损卵巢修复、诱导血管生成,同时增加卵巢中卵泡生长数量。试验中大鼠中未出现畸形、肿瘤和死亡,证实局部 ADMSCs 移植具有一定修复作用和安全性。虽然干细胞治疗的研究前景广大,但由于其治疗费用昂贵,循证医学证据不足,目前尚未应用于临床治疗中。

5 总结与展望

POI 是一种病因复杂、诊治困难的疾病。我们需要对此类患者进行早期诊断,并早期合理使用 IVF-ET 等辅助生殖技术,联合西医激素治疗及中医药治疗等多种手段,对患者进行个性化的综合治疗,最大化地利用患者的生育能力,改善患者的生殖治疗预后。同时,生育力保存、卵巢组织体外激活及干细胞疗法等手段已经试验性运用并取得了一定的效果。相信在生殖医学、遗传学、免疫学等多学科的努力下,针对 POI 患者的生殖治疗手段和综合治疗策略将会取得更多突破。

【参考文献】

- [1] Jaillard S, Sreenivasan R, Beaumont M, et al. Analysis of NR5A1 in 142 patients with premature ovarian insufficiency, diminished ovarian reserve, or unexplained infertility [J]. *Maturitas*, 2020, 131: 78-86.
- [2] Webber L, Davies M. European society for human reproduction and embryology (ESHRE) guideline group on POI, ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency [J]. *Human Reproduction*, 2016, 31(5): 926-937.
- [3] Devine K, Mumford SL, Wu M, et al. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181, 536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System [J]. *Fertility and Sterility*, 2015, 104(3): 612-619. e3.
- [4] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria [J]. *Human Reproduction* (Oxford, England), 2011, 26(7): 1616-1624.
- [5] Liu H, Wei X, Sha Y, et al. Whole-exome sequencing in patients with premature ovarian insufficiency: early detection and early intervention [J]. *Journal of Ovarian Research*, 2020, 13(1): 114.
- [6] De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency [J]. *Lancet* (London, England), 2010, 376(9744): 911-921.

- [7] Norling A, Hirschberg AL, Rodriguez-Wallberg KA, et al. Identification of a duplication within the GDF9 gene and novel candidate genes for primary ovarian insufficiency (POI) by a customized high-resolution array comparative genomic hybridization platform [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2014, 29 (8):1818-1827.
- [8] Parra-Forero LY, Veloz-Contreras A, Vargas-Marín S, et al. Alterations in oocytes and early zygotes following oral exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate in young adult female mice [J]. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N. Y.)*, 2019, 90:53-61.
- [9] Verma P, K SK, Shankar H, et al. Role of trace elements, oxidative stress and immune system: a triad in premature ovarian failure [J]. *Biological Trace Element Research*, 2018, 184 (2): 325-333.
- [10] Regan S, Stanger J, Yovich J, et al. Growth hormone increases gonadotropin receptors in poor-prognosis patients [C]. *ESHRE, Istanbul Turkey: Oxford University Press*, Jul 1-4 2012.
- [11] Weall BM, Al-Samerria S, Conceicao J, et al. A direct action for GH in improvement of oocyte quality in poor-responder patients [J]. *Reproduction*, 2015, 149 (2): 147-154.
- [12] Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged > 40 years by ovarian co-stimulation with growth hormone [J]. *Human Reproduction*, 2005, 20 (9): 2536-2541.
- [13] 王雪梅, 刘迎春, 黄静, 等. 生长激素在卵巢储备功能低下患者 IVF-ET 中的应用 [J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28 (1): 41-44.
- [14] Choe S, Kim MJ, Lee HJ, et al. Increased proportion of mature oocytes with sustained-release growth hormone treatment in poor responders: a prospective randomized controlled study [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2018, 297 (3): 791-796.
- [15] Sen A, Prizant H, Light A, et al. Androgens regulate ovarian follicular development by increasing follicle stimulating hormone receptor and microRNA-125b expression [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111 (8): 3008-3013.
- [16] Soman M, Huang LC, Cai WH, et al. Serum androgen profiles in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis [J]. *Menopause-The Journal of the North American Menopause Society*, 2019, 26 (1): 78-93.
- [17] Barad D, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2007, 24 (12): 629-634.
- [18] Kara M, Aydin T, Aran T, et al. Does dehydroepiandrosterone supplementation really affect IVF-ICSI outcome in women with poor ovarian reserve? [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2014, 173: 63-65.
- [19] Polyzos NP, Davis SR, Drakopoulos P, et al. Testosterone for poor ovarian responders: lessons from ovarian physiology [J]. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 2018, 25 (7): 980-982.
- [20] 黄荷凤. 实用人类辅助生殖技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 219-220.
- [21] 彭霞. 早发性卵巢功能不全的中医病因学说及治疗探讨 [J]. *中医药临床杂志*, 2019, 31 (8): 1422-1424.
- [22] Li HF, Shen QH, Chen WJ, et al. Efficacy of traditional Chinese medicine tonifying kidney (bushen) and activating blood (huoxue) prescription for premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis [J]. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2020, 2020 (6): 1789304.
- [23] 李芳, 岳雯, 黄秀锦. 补肾活血中药联合针灸治疗肾阴虚卵巢储备功能下降 [J]. *吉林中医药*, 2020, 40 (8): 1041-1043.
- [24] 王丹. 滋肾活血方联合西药治疗卵巢早衰临床观察 [J]. *四川中医*, 2018, 36 (2): 155-157.
- [25] 李淑萍, 黄煌, 张昱. 治未病学说在防治卵巢早衰中的运用 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2010, 12 (9): 107-108.
- [26] Özcan P, Flçleleçleçleç C, Kizilkale O, et al. Can coenzyme Q10 supplementation protect the ovarian reserve against oxidative damage? [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2016, 33 (9): 1223-1230.
- [27] New SE, Alvarez-Gonzalez C, Vagaska B, et al. A matter of identity-phenotype and differentiation potential of human somatic stem cells [J]. *Stem Cell Research*, 2015, 15 (1): 1-13.
- [28] Ben-Meir A, Kim K, Mcquaid R, et al. Co-Enzyme Q10 supplementation rescues cumulus cells dysfunction in a maternal aging model [J]. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 2019, 8 (3): 58.
- [29] Ben-Meir A, Burstein E, Borrego-Alvarez A, et al. Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging [J]. *Aging Cell*, 2015, 14 (5): 887-895.
- [30] 刘嘉茵. 高龄妇女卵巢储备功能减退的再生育策略 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2017, 9 (6): 1-3.
- [31] Yang M, Lin L, Sha C, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-144-5p improves rat ovarian function after chemotherapy-induced ovarian failure by targeting PTEN [J]. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 2020, 100 (3): 342-352.
- [32] Jiao W, Mi X, Qin Y, et al. Stem cell transplantation improves ovarian function through paracrine mechanisms [J]. *Current Gene Therapy*, 2020, 28 (9): 1875-5631.
- [33] Takehara Y, Yabuuchi A, Ezoe K, et al. The restorative effects of adipose-derived mesenchymal stem cells on damaged ovarian function [J]. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 2013, 93 (2): 181-193.

(收稿日期: 2020-08-27 编辑: 向晓莉)