

DOI:10.16781/j.0258-879x.2019.06.0659

• 综述 •

卵巢功能下降的评估标准及其诊治进展

张丽娜, 孙克, 纪亚忠*

同济大学附属同济医院生殖医学科, 上海 200065

[摘要] 输卵管因素及卵巢功能下降是女性不孕症的主要原因。卵巢功能下降主要包括卵巢早衰、卵巢储备功能降低、早发性卵巢功能不全、卵巢低反应等, 主要特征是卵子数量减少和(或)质量低下, 表现为排卵障碍、不孕和生殖内分泌紊乱。本文就卵巢功能下降的不同评估标准及治疗进展进行总结, 为其诊断及治疗提供参考。

[关键词] 卵巢功能下降; 卵巢早衰; 卵巢储备功能降低; 早发性卵巢功能不全; 卵巢低反应

[中图分类号] R 711.59 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)06-0659-05

Criteria, diagnosis and treatment of decreased ovarian function: recent progress

ZHANG Li-na, SUN Ke, JI Ya-zhong*

Department of Reproductive Medicine, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China

[Abstract] Fallopian tube factors and decreased ovarian function are the main causes of female infertility. Decreased ovarian function includes premature ovarian failure, diminished ovarian reserve, premature ovarian insufficiency and poor ovarian response. The main feature of ovarian function decline is the decrease in the number and/or the low quality of ova, manifested as ovulation disorders, infertility and reproductive endocrine disorders. This article summarizes the progress in different evaluation criteria and treatment of decreased ovarian function, hoping to provide reference for future diagnosis and treatment.

[Key words] decreased ovarian function; premature ovarian failure; diminished ovarian reserve; premature ovarian insufficiency; poor ovarian response

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(6): 659-663]

卵巢功能下降主要包括卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF)、卵巢储备功能降低 (diminished ovarian reserve, DOR)、早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 和卵巢低反应 (poor ovarian response, POR) 等。POF 是指女性 40 岁以前出现原发性或继发性闭经, 促性腺激素水平升高和雌激素水平降低, 并伴有不同程度的围绝经期表现。DOR 是指卵巢内存留的可募集卵泡数目减少和卵母细胞质量下降, 导致生育能力降低或过早绝经。2008 年美国生殖医学学会提出 POI, 并称其为原发性卵巢功能不全^[1], 而后欧洲人类生殖与胚胎学会将原发性卵巢功能不全更改为 POI^[2]。2016 年中华医学会妇产科

学分会结合中国国情将 POI 定义为女性 40 岁之前出现的卵巢活动衰退临床综合征, 以月经紊乱 (如停经或稀发月经) 伴高促性腺激素和低雌激素为特征, 其临床诊断标准为: (1) 停经或月经稀发至少 4 个月; (2) 连续 2 次检查 (间隔 > 4 周) 卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) > 25 U/L^[3]。近年来, 学术界普遍认为 POI 更能体现疾病的发展过程, 故更倾向于采用 POI。POR 是指促排卵后获得的卵子数量较少, 卵泡反应低于正常水平^[4]。根据博洛尼亚标准^[5], POR 需至少满足以下任意 2 个特征: (1) 年龄 ≥ 40 岁或伴其他卵巢反应不良的风险因素; (2) 前次体外受精 (in vitro fertilization, IVF) 周期卵巢反应低下,

[收稿日期] 2018-11-12 **[接受日期]** 2018-12-22

[基金项目] 上海市科学技术委员会基金(18411964300). Supported by Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (18411964300).

[作者简介] 张丽娜, 硕士, 住院医师. E-mail: 2373285675@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-66111732, E-mail: jiyazhongivf@163.com

即应用常规促排卵方案获得卵母细胞数 ≤ 3 个;
(3) 卵巢储备功能下降,即窦卵泡数 $< 5\sim 7$ 个或
抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH) $< 0.5\sim 1.1$ ng/mL。

1 卵巢功能下降的原因

年龄是影响 DOR、POI、POR 最显著的因素,与年龄相关的异常血管化、氧化应激、自由基失衡、毒性和遗传学改变都可能促使卵母细胞质量下降,从而导致异常受精和胚胎质量低下。其中,原始卵泡消耗与化学治疗的药物剂量和体内药物累积量有关,化学治疗药物的毒性风险随着年龄的增长而增加。放射治疗对卵巢功能的负面影响取决于患者年龄、辐射剂量和辐射场强^[6]。DOR、POI、POR 的病因还包括遗传性疾病、酶缺陷、腮腺炎、自身免疫性疾病、代谢性疾病、吸烟及医源性损伤(如卵巢手术、子宫动脉结扎术、腹腔镜下输卵管切除术)等^[7]。

2 卵巢功能的评估标准

目前卵巢功能的评估指标主要有基础 FSH、雌二醇、窦卵泡数、AMH 和抑制素 B 等。临床上常用卵巢储备测试(ovarian reserve test, ORT)评估卵巢功能,包括枸橼酸氯米芬刺激试验、促性腺激素释放激素激动剂刺激试验等。

2.1 基础 FSH 及雌二醇 基础 FSH 是临床常用的卵巢功能评估指标之一,反映了抑制素 B 和雌二醇的负反馈强度。卵巢储备功能常用 FSH 与黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的比值评价。联合基础 FSH、FSH/LH 比值和年龄对体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)结局的预测优先于单独年龄指标^[8]。虽然基础 FSH 水平具有显著的内部循环变异性,但是与基础雌二醇相比,其评价卵巢功能的灵敏度和特异度更优。Grisendi 等^[9]研究认为,在任何年龄段较高水平的 FSH 都可能是卵巢功能下降的信号。基础 FSH 可在一定程度上预测卵巢功能,但单独使用仍有争议。早期升高的雌二醇是由于 FSH 升高驱使卵泡提前发育,但考虑基础雌二醇的内部循环可靠性较差,容易受到卵巢囊肿、雌激素类药物(戊酸雌二醇)等因素的影响,因此单独使用雌二醇评估卵巢功能的准确度较低,联合雌二醇和

FSH 可以减少二者单独评价时可能出现的假阴性结果。

2.2 窦卵泡数 窦卵泡是指在卵泡早期(2~4 d)二维超声成像上直径为 2~10 mm 的卵泡。窦卵泡为抑制素的主要来源,窦卵泡减少首先导致抑制素下降,然后才表现出 FSH 水平的升高,因此对于基础 FSH 水平正常的患者,窦卵泡数是一个预测卵巢反应性及 IVF-ET 结局的良好指标。Podfigurna 等^[10]对卵巢储备功能和 IVF-ET 结局的研究认为窦卵泡数少与卵巢低反应有关。Bentzen 等^[11]等研究发现,随着年龄增长总体窦卵泡数减少,其中仅大卵泡数目增加,小中卵泡数均减少,故推测窦卵泡的大小可能与卵巢功能有关。虽然窦卵泡数具有良好的周期性、直观性和可操作性,但其因为在测量时包括了同样大小的闭锁卵泡而高估了 FSH 敏感性卵泡的实际数量和获卵数。窦卵泡数与卵母细胞质量有关,但其实际数量仍需校准,因此不建议将窦卵泡数作为评价卵巢功能的唯一指标。

2.3 AMH AMH 是转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)超家族中的一员,是一种二聚糖蛋白,由窦前卵泡和小窦卵泡的颗粒细胞分泌。当卵泡发育为窦前卵泡或小窦卵泡时 AMH 达到高峰,但窦卵泡的直径 > 8 mm 时 AMH 表达量骤减,至 FSH 依赖阶段时则不再表达。AMH 抑制始基卵泡募集,降低生长卵泡对 FSH 的反应性,从而使 FSH 阈值升高卵泡不容易被选择。AMH 对人类辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)妊娠率和活产率预测并不十分准确,应与获卵数、周期取消率和胚胎质量等联合应用以全面评估。多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)可影响 AMH 的水平,有研究对 AMH 与 PCOS 患病率的相关性进行分析,发现 PCOS 患者的 AMH 水平显著高于正常对照患者,该研究还发现 PCOS 患病率随着 AMH 水平升高呈增高趋势,低(< 4 ng/mL)、中(4~11 ng/mL)、高(> 11 ng/mL) AMH 组 PCOS 患病率分别为 21%、37%、80%^[12]。此外,AMH 水平还受其他多种因素如种族、口服避孕药、卵巢手术、吸烟和低维生素 D 等的影响。

2.4 卵巢体积与卵巢血流量(ovarian blood flow, OBF) 基础状态卵巢体积,是指于月经周期第 2~3 天经阴道超声检查测量的卵巢体积,其计算

公式为 $D_1 \times D_2 \times D_3 \times \pi / 6$ ($\pi = 3.14$), 其中 D_1 、 D_2 、 D_3 为测量卵巢 3 个方位的最大直径, 该指标对评估卵巢储备功能有一定的价值, 与卵子数量有关, 但与其质量无关, 因此卵巢体积不应单独作为卵巢储备功能的评估指标。OBF 是指用超声检查测定的卵巢血流, 包括卵巢血流的搏动指数和阻力指数, 目前应用较少。

3 卵巢功能下降的预防与治疗

3.1 预防

3.1.1 保持良好的生活习惯 健康饮食, 科学运动, 保证睡眠时间, 远离有毒、有害环境, 不挑食、不偏食。

3.1.2 避免医源性卵巢损伤 临床研究发现腹腔镜卵巢囊肿切除术可导致卵巢储备功能下降^[13]。另一项研究分析了子宫内膜肿瘤手术对卵巢储备功能的影响, 结果显示术后 AMH 水平显著降低^[14]。近期发表的一篇关于腹腔镜卵巢钻孔术后 AMH 水平变化的 meta 分析结果显示, 腹腔镜卵巢钻孔术显著降低了正常女性或 PCOS 患者的 AMH 水平^[15]。由此可见, 医源性损伤也可导致卵巢功能下降, 临床医师应严格避免不必要的妇科手术操作, 以防止医源性卵巢损伤。

3.1.3 精神心理干预 卵巢功能下降的原因众多, 精神心理因素的影响日趋凸显。近年来女性结婚及生育年龄呈增长趋势, 需行 IVF-ET 治疗的患者越来越多。在治疗周期中 POR、对治疗的恐惧、经济负担等均易使患者出现焦虑、抑郁情绪, 甚至导致高周期取消率和低妊娠率, 影响临床结局。对焦虑和抑郁的女性积极进行心理干预, 可提高其不孕不育诊治成功率^[16]。因此, 及时发现患者心理困扰、适时进行心理疏导十分必要。

3.2 治疗

3.2.1 药物治疗 (1) 脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA): 是由肾上腺皮质和卵巢卵泡膜细胞分泌的类固醇激素, 在外周组织通过转化为雄激素、雌激素和睾酮等发挥生理作用。随着年龄增长 DHEA 在体内呈下降趋势。DHEA 转化为雄激素后, 可与雄激素受体结合调节颗粒细胞的 FSH 活性, 诱导其 FSH 受体的生成从而促进卵泡募集。根据 2015 年 Cochrane 数据系统回顾分析显示, DHEA 预处理可以提高 POR 患者的活产率和

持续妊娠率, 提高卵巢反应性, 还可改善 DOR、POI、POR 患者的卵巢储备功能, 改善 IVF-ET 结局^[17]。一篇纳入 21 项研究的系统评价表明, 经 DHEA 处理后临床妊娠率、活产率均提高, 流产率降低^[18]。但目前尚缺乏大样本数据证明 DHEA 治疗对 POR 活产率的影响。

(2) 生长激素: 是通过上调胰岛素样生长因子 1 调节 FSH 对颗粒细胞的敏感性。2014 年有研究发现, 生长激素用于短方案促排卵可降低 POR 的发生率和周期取消率^[19]。一篇纳入 11 项随机对照试验 663 例患者的 meta 分析显示, 使用生长激素后获卵率、卵子成熟率、临床妊娠率和活产率均有显著改善^[20]。考虑目前相关研究较少, 故需开展大规模多中心双盲随机对照试验明确生长激素的有效性和安全性及其相关机制。

(3) 阿司匹林: 目前对 IVF-ET 中使用阿司匹林尚存在一定争议。多项研究表明, 阿司匹林可改善卵巢血流、利于卵泡形成, 从而提高卵母细胞质量和临床妊娠率^[21-22]。但有研究结果显示, 阿司匹林并不能改善每次胚胎移植的临床妊娠率, 不推荐常规使用阿司匹林, 其最佳使用时机也有待考察^[23]。

(4) 褪黑素: 是一种松果体激素, 其作为一种自由基清除剂可调节生殖生理行为。褪黑素已被用于改善 PCOS 和 DOR 患者 IVF-ET 结局。有研究显示在接受褪黑素治疗的妇女中, 成熟卵子数和优质胚胎数均有所提高, 但与未使用褪黑素治疗的妇女相比其他 ART 疗效未见显著差异^[24]。

3.2.2 中医治疗 中医认为, 血气两虚会引起气血瘀滞而导致“宫寒”, 也可通过改变 OBF 影响卵巢功能。中药调理可改善 POR, 提高女性生育能力, 其常用治疗方法包括“补肾”“疏肝理气”“活血化瘀”等。“补肾”有补血、活血功效, 能够改善卵巢、子宫的血液循环以保证充足的血供, 从而改善卵巢功能。补肾填精、养血疏肝能明显改善患者的围绝经期症状, 降低血清 FSH、LH 水平, 提高雌二醇水平^[25]。另有研究发现针灸疗法对卵巢功能也有一定的疗效^[26]。

3.2.3 促排卵治疗 促排卵治疗是通过口服药物如克罗米芬、促性腺激素, 增加体内 FSH 浓度, 从而提高卵子质量和数量。体内促性腺激素由腺垂体嗜碱性细胞分泌, 是卵巢合成性激素和卵泡形成及募集必需的激素, 其分泌受下丘脑-垂体-卵巢轴调

控。促性腺激素释放激素 (gonadotropin releasing hormone, GnRH) 是下丘脑分泌的激素,可调节促性腺激素的合成和分泌。将 GnRH 不同位置的氨基酸进行替换或删除,得到化学结构与 GnRH 相似的化合物称为促性腺激素释放激素类似物,包括 GnRH 激动剂 (GnRH agonist, GnRH-a) 和 GnRH 拮抗剂 (GnRH antagonist, GnRH-ant)^[27]。GnRH-a 与垂体 GnRH 受体亲和力极强,可在短时间内促进继而抑制促性腺激素的分泌,包括抑制内源性 LH 峰。GnRH-ant 与垂体 GnRH 受体竞争性结合,使促性腺激素分泌减少,抑制内源性 LH 峰。GnRH-a 和 GnRH-ant 可避免内源性 LH 峰,防止卵泡过早萎缩或排出,有效提高卵子质量和子宫内膜容受性,因而更适合于 POI、POR 的促排卵治疗。

3.2.4 干细胞 基础及临床研究发现干细胞可用于治疗卵巢功能下降,并有效恢复患者的卵巢内分泌及生殖功能^[28-29]。但其安全性及医学伦理等问题有待进一步探讨。

3.2.5 辅助生育治疗 (1) 配子及卵巢组织冷冻: 冷冻保存卵子、胚胎或卵巢组织可为卵巢功能低下的患者创造生育条件^[30]。冷冻卵子可用于单亲患者,但冷冻卵子复苏后的受精及胚胎移植成功率尚不理想,其子代的安全性也有待进一步观察。英国和丹麦通过在互联网调查女性对冷冻卵子的认知和态度,发现有 83% 的女性了解卵子冷冻,89% 的女性认为可以接受相关技术^[31]。

(2) 赠卵: 实施赠卵及体外受精是卵巢功能完全丧失患者实现孕育的唯一希望。但限于国家相关政策法规对赠卵技术的要求,现阶段少有机能常规开展赠卵助孕技术。

4 小结

关于 DOR、POI、POR 的评估标准尚存在争议,其防治亦缺乏有效手段,要彻底解决这一难题任重道远,期待未来有更佳的评估指标和治疗方案为这些患者带来福音。

[参考文献]

[1] WELT C K. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2008, 68: 499-509.
[2] European Society for Human Reproduction and

Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, WEBBER L, DAVIES M, ANDERSON R, BARTLETT J, BRAAT D, et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Hum Reprod, 2016, 31: 926-937.

- [3] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016,51:881-886.
[4] 武学清,孔蕊,田莉,龚斐,胡琳莉,孙莹璞,等. 卵巢低反应专家共识[J]. 生殖与避孕,2015,35:71-79.
[5] YUN B H, KIM G, PARK S H, NOE E B, SEO S K, CHO S, et al. *In vitro* fertilization outcome in women with diminished ovarian reserve[J]. Obstet Gynecol Sci, 2017, 60: 46-52.
[6] EVRANOS B, FAKI S, POLAT S B, BESTEPE N, ERSOY R, CAKIR B. Effects of radioactive iodine therapy on ovarian reserve: a prospective pilot study[J/OL]. Thyroid, 2018 Sep 29. doi: 10.1089/thy.2018.0129.
[7] 张阳阳,徐阳. 控制性超促排卵后卵巢低反应的诊断及治疗[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2015,34:519-523.
[8] 苏先芝,史云. 卵巢储备功能评估的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2017,36:260-264.
[9] GRISENDI V, SPADA E, ARGENTO C, PLEBANI M, MILANI S, SERACCHIOLI R, et al. Age-specific reference values for serum FSH and estradiol levels throughout the reproductive period[J]. Gynecol Endocrinol, 2014, 30: 451-455.
[10] PODFIGURNA A, LUKASZUK K, CZYZYK A, KUNICKI M, MACIEJEWSKA-JESKE M, JAKIEL G, et al. Testing ovarian reserve in pre-menopausal women: why, whom and how?[J]. Maturitas, 2018, 109: 112-117.
[11] BENTZEN J G, FORMAN J L, JOHANNSEN T H, PINBORG A, LARSEN E C, ANDERSEN A N. Ovarian antral follicle subclasses and anti-Müllerian hormone during normal reproductive aging[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98: 1602-1611.
[12] LIN Y H, CHIU W C, WU C H, TZENG C R, HSU C S, HSU M I. Antimüllerian hormone and polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2011, 96: 230-235.
[13] XIAO J, ZHOU J, LIANG H, LIU F, XU C, LIANG L. Impact of hemostatic methods on ovarian reserve and fertility in laparoscopic ovarian cystectomy[J]. Exp Ther Med, 2019, 17: 2689-2693.
[14] OZAKI R, KUMAKIRI J, TINELLI A, GRIMBIZIS G F, KITADE M, TAKEDA S. Evaluation of factors predicting diminished ovarian reserve before and after laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas: a prospective cohort study[J/OL]. J Ovarian Res, 2016, 9: 37. doi: 10.1186/s13048-016-0241-z.
[15] AMER S A, SHAMY T T E, JAMES C, YOSEF A H, MOHAMED A A. The impact of laparoscopic ovarian

- drilling on AMH and ovarian reserve: a meta-analysis[J]. *Reproduction*, 2017, 154: R13-R21.
- [16] 陶晶. 探讨试管婴儿技术(IVF-ET)患者心理情况及护理效果[J]. *中国继续医学教育*, 2015, 7: 134.
- [17] NAGELS H E, RISHWORTH J R, SIRISTATIDIS C S, KROON B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(11): CD009749. doi: 10.1002/14651858.CD009749.pub2.
- [18] ZHANG M, NIU W, WANG Y, XU J, BAO X, WANG L, et al. Dehydroepiandrosterone treatment in women with poor ovarian response undergoing IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2016, 33: 981-991.
- [19] 王莹, 皮洁. 生长激素在卵巢储备功能降低的患者中的临床应用[J]. *中国生育健康杂志*, 2014, 25: 273-274.
- [20] LI X L, WANG L, LV F, HUANG X M, WANG L P, PAN Y, 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/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96: e6443. doi: 10.1097/MD.0000000000006443.
- [21] ZHAO Y, DU B, JIANG X, MA M, SHI L, ZHANG Q, et al. Effects of combining low-dose aspirin with a Chinese patent medicine on follicular blood flow and pregnancy outcome[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10: 2372-2376.
- [22] WANG L, HUANG X, LI X, LV F, HE X, PAN Y, et al. Efficacy evaluation of low-dose aspirin in IVF/ICSI patients evidence from 13 RCTs: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96: e7720. doi: 10.1097/MD.0000000000007720.
- [23] GIZZO S, CAPUZZO D, ZICCHINA C, DI GANGI S, CORONELLA M L, ANDRISANI A, et al. Could empirical low-dose-aspirin administration during IVF cycle affect both the oocytes and embryos quality via COX 1-2 activity inhibition?[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2014, 31: 261-268.
- [24] JAHROMI B N, SADEGHI S, ALIPOUR S, PARSANEZHAD M E, ALAMDARLOO S M. Effect of melatonin on the outcome of assisted reproductive technique cycles in women with diminished ovarian reserve: a double-blinded randomized clinical trial[J]. *Iran J Med Sci*, 2017, 42: 73-78.
- [25] 崔合香. 中医分期用药治疗卵巢早衰的临床疗效观察[J]. *中国中医药科技*, 2019, 26: 129-130.
- [26] 侯绍亮, 赵萍, 石艳丽. 针刺配合西药治疗卵巢早衰性不孕症疗效观察[J]. *上海针灸杂志*, 2019, 38: 82-85.
- [27] 陈子江. 生殖内分泌学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 402-407.
- [28] BAO R, XU P, WANG Y, WANG J, XIAO L, LI G, et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cells transplantation rescues premature ovarian insufficiency induced by chemotherapy[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34: 320-326.
- [29] HERRAIZ S, BUIGUES A, DÍAZ-GARCÍA C, ROMEU M, MARTÍNEZ S, GÓMEZ-SEGUÍ I, et al. Fertility rescue and ovarian follicle growth promotion by bone marrow stem cell infusion[J]. *Fertil Steril*, 2018, 109: 908-918.e2.
- [30] NIKIFOROV D, RUSSO V, NARDINOCCHI D, BERNABÒ N, MATTIOLI M, BARBONI B. Innovative multi-protectoral approach increases survival rate after vitrification of ovarian tissue and isolated follicles with improved results in comparison with conventional method[J/OL]. *J Ovarian Res*, 2018, 11: 65. doi: 10.1186/s13048-018-0437-5.
- [31] LALLEMANT C, VASSARD D, NYBOE ANDERSEN A, SCHMIDT L, MACKLON N. Medical and social egg freezing: internet-based survey of knowledge and attitudes among women in Denmark and the UK[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2016, 95: 1402-1410.

[本文编辑] 魏学丽, 杨亚红