

卵巢早衰 诊治及预测

LUANCHAO ZAOSHUAI ZHENZHI JI YUCE

© 吴妍 / 编著



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>

卵巢早衰 诊治及预测

LUANCHAO ZAOSHUAI ZHENZHI JI YUCE

◎ 吴妍 / 编著



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>

中国·武汉

内 容 简 介

卵巢早衰的诊治和预测是近年来生殖内分泌领域研究的热点和主要问题之一。本书较系统地对这一问题进行研究,主要包括女性生殖衰老的特点及STRAW+10分期、卵巢早衰病因分类和发生机理、临床表现和临床检验、治疗方案、卵巢早衰和自然绝经年龄预测模型的构建。

本书可供从事生殖内分泌的相关研究人员和临床工作人员参考,也可作为医学类大专院校相关专业本科生和研究生的参考教材。

图书在版编目(CIP)数据

卵巢早衰诊治及预测/吴妍编著. —武汉:华中科技大学出版社, 2017.9
ISBN 978-7-5680-2971-1

I. ①卵… II. ①吴… III. ①卵巢功能早衰-诊疗 ②卵巢功能早衰-预测 IV. ①R711.75

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 127411 号

卵巢早衰诊治及预测

Luanchao Zaoshuai Zhenzhi ji Yuce

吴 妍 编著

策划编辑:罗 伟

责任编辑:秦 翌

封面设计:原色设计

责任校对:刘 竣

责任监印:周治超

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

电话:(027)81321913

武汉市东湖新技术开发区华工科技园

邮编:430223

录 排:华中科技大学惠友文印中心

印 刷:武汉市金港彩印有限公司

开 本:880mm×1230mm 1/32

印 张:4.625

字 数:72千字

版 次:2017年9月第1版第1次印刷

定 价:29.00元



华中出版

本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换
全国免费服务热线:400-6679-118 竭诚为您服务
版权所有 侵权必究

序言

卵巢早衰是一种常见的生殖内分泌疾病。由其引发的生育力丧失、骨质疏松、生殖器萎缩、心血管和代谢系统疾病等近远期并发症深深地困扰着每位患者和家庭。近年来,研究显示卵巢早衰患者死亡率已增至普通人群的两倍,这引起了更多学者的关注。由于病因繁杂,我们必须审慎地探寻病因,才能制订出合理的诊治对策。目前,虽已有激素替代疗法、自身卵巢移植、赠卵试管婴儿技术、基因技术和心理支持等多种治疗方案,但整体疗效并不乐观。因此,若能在早期精准预测每位女性发生卵巢早衰的概率,并依此尽早规划生育和早防早治,从而延缓疾病发展,必是一件令人欢欣鼓舞之事。

本书结合作者所主持的武汉市临床医学科研项目

(WX15D15)的研究成果,从病因分类和发病机理着手,分别从临床表现、诊断和治疗三个方面详细解析卵巢早衰,并对预测模型进行深入研究,旨在让读者全面系统地了解卵巢早衰的特征及危害,为该病的临床诊治工作提供参考。本书共分为六章。第1章主要介绍女性生殖衰老的特点及 STRAW +10 分期,向读者展示一个生殖衰老的概况。第2章全面地阐述卵巢早衰的五种病因分类和相关发生机理,并系统总结与疾病发生关系密切的危险因素,为后续的诊治和预测打下基础。第3章翔实地描述和总结卵巢早衰的临床表现和各种有效的临床检查,形成一套完善的诊断标准,为临床诊断提供支持。第4章荟萃国内外前沿研究,归纳治疗卵巢早衰的多种方案,为进一步临床研究提供指导。第5章深入研究卵巢早衰预测模型的构建,以期做到疾病的早防早治。第6章完整地阐述自然绝经年龄在基因方面的影响因素和预测模型的构建,进一步丰富卵巢早衰知识体系。

本书内容新颖,体系完整,各章节循序渐进,由浅入深。通过本书既可以系统学习卵巢早衰发病机理和

诊治方法,又可以对卵巢早衰预测技术进行探索。本书可供从事生殖内分泌的相关研究人员和临床工作人员参考,也可作为医学类大专院校相关专业本科生和研究生的参考教材。

在本书的撰写过程中,作者参考了有关的文献和资料,在此一并向原作者表示感谢。另外,本书的出版还得到武汉市卫计委和武钢二医院的大力支持,也万分感激妇产科科研团队里每位成员的辛苦付出。由于作者水平有限,书中难免存在疏漏之处,敬请广大读者不吝批评和指正。

目录

第1章 绪论

- 1.1 卵巢衰老概况 / 1
- 1.2 卵巢衰老分期 / 3
 - 1.2.1 STRAW+10 分期系统的标准 / 5
 - 1.2.2 STRAW+10 分期系统的应用范围 / 7
 - 1.2.3 STRAW+10 分期系统的结论和优先研究点 / 10

第2章 卵巢早衰的病因分类和发生机理

- 2.1 定义 / 12
- 2.2 病因分类 / 13
- 2.3 危险因素 / 15
 - 2.3.1 A 型行为、心理因素 / 15
 - 2.3.2 环境因素 / 16
 - 2.3.3 感染因素 / 17
 - 2.3.4 月经和婚育史 / 17
 - 2.3.5 生活习惯和饮食 / 18



- 2.3.6 遗传史、既往手术史 / 18
- 2.3.7 文化程度 / 19
- 2.4 发病机理 / 19
 - 2.4.1 遗传因素 / 20
 - 2.4.2 免疫因素 / 24
 - 2.4.3 医源性因素 / 28
 - 2.4.4 环境和感染因素 / 31
 - 2.4.5 心理因素 / 32
 - 2.4.6 特发性 POF / 33

第3章 卵巢早衰的临床表现和诊断标准

- 3.1 临床表现 / 35
 - 3.1.1 症状 / 35
 - 3.1.2 体征 / 37
- 3.2 临床检查 / 39
 - 3.2.1 实验室检查 / 39
 - 3.2.2 超声检查 / 43
 - 3.2.3 其他检查 / 44
- 3.3 临床诊断 / 47
 - 3.3.1 病史 / 47
 - 3.3.2 体格检查 / 48
 - 3.3.3 实验室检查 / 49

第4章 卵巢早衰的治疗

- 4.1 激素替代疗法 / 50
- 4.2 促排卵治疗 / 51



- 4.2.1 激素治疗 / 52
- 4.2.2 促性腺激素释放激素激动剂疗法 / 52
- 4.2.3 促性腺激素治疗 / 53
- 4.3 脱氢表雄酮补充疗法 / 53
- 4.4 免疫治疗 / 55
 - 4.4.1 糖皮质激素 / 55
 - 4.4.2 雄激素 / 56
 - 4.4.3 调节性 T 淋巴细胞 / 56
 - 4.4.4 其他 / 57
- 4.5 其他治疗 / 58
 - 4.5.1 手术治疗 / 58
 - 4.5.2 伴发的自身免疫病的治疗 / 58
 - 4.5.3 赠卵治疗 / 59
 - 4.5.4 卵泡体外培养 / 59
 - 4.5.5 卵巢冷冻移植 / 60
 - 4.5.6 基因治疗 / 60
 - 4.5.7 中医治疗 / 61
 - 4.5.8 心理治疗 / 62
 - 4.5.9 干细胞移植 / 62
- 4.6 化疗性卵巢功能损害的保护策略 / 64
 - 4.6.1 化疗药物对卵巢功能损伤的影响因素 / 64
 - 4.6.2 化疗性卵巢功能损伤的防治 / 66

第 5 章 卵巢早衰的预测

- 5.1 基于 Logistic 回归的预测模型 / 73
 - 5.1.1 原理 / 73
 - 5.1.2 建模 / 78

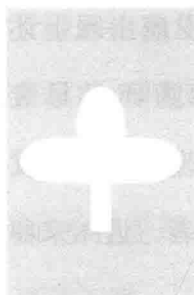


- 5.1.3 实例 / 81
- 5.1.4 讨论 / 82
- 5.2 基于人工神经网络的预测模型 / 83
 - 5.2.1 结构与原理 / 83
 - 5.2.2 特点 / 88
 - 5.2.3 实例建模 / 89
- 5.3 Logistic 回归模型与人工神经网络模型的比较 / 98

第 6 章 绝经年龄的预测

- 6.1 影响因素 / 102
 - 6.1.1 全基因组关联研究(GWAS) / 103
 - 6.1.2 候选基因关联分析 / 106
- 6.2 预测模型 / 113
 - 6.2.1 构建回归模型 / 113
 - 6.2.2 绘制拟合线 / 117
 - 6.2.3 预测绝经年龄分布和实际绝经年龄分布的比较 / 120
 - 6.2.4 构建基于 AMH 和年龄预测绝经年龄的早期预警系统 / 123

参考文献 / 126



第 1 章

绪论

1.1 卵巢衰老概况

卵巢衰老(ovarian aging)是正常女性的一个生理性过程,以年龄依赖性的卵巢内卵泡数量和质量的不断下降为特征,最终以绝经为表现。卵巢的主要功能是生殖与内分泌,卵巢自月经周期建立后开始分泌雌、孕激素,并具备生育功能,20~30岁卵巢功能达到高峰,具有最佳生育能力。随着年龄的增长,生育能力下降,激素分泌紊乱,当月经出现异常时,女性进入围绝经期。此阶段由于卵巢功能的衰退,雌激素明显波动及下降,导致妇女身心失调,引起生殖泌尿系统、心血管系统、骨骼系统、神经系统的不良改变及心理不适应,并引发一系列退行性病变。主要表现为月经



失调、潮热、出汗、关节疼痛、失眠等。若 40 岁前出现上述症状并伴有相应内分泌激素的改变,则称为卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF), 为病理性改变。在继发性闭经的女性中,有 5%~10% 为卵巢早衰患者。近年来卵巢早衰发病率增高,趋向年轻化。

绝经即提示女性卵巢功能的全面衰退,由此可引发严重的围绝经期症状与多种老年性疾病,如心血管疾病、骨质疏松、老年性痴呆、肿瘤、肥胖等。流行病学调查发现,绝经后妇女因体内雌激素水平下降,其冠心病的发病率较绝经前增加 4 倍以上,在发达国家已成为妇女的第一死因。同时,约 35% 的绝经妇女患有骨质疏松,骨质疏松性骨折发生的风险随着年龄增长而升高。此外,绝经期妇女老年性痴呆的患病率明显高于男性,为男性的 1.5~3 倍,且是进展型老年性痴呆的高发人群。由此可见,卵巢衰老严重影响了女性的健康、生活质量和家庭幸福。

随着社会经济的发展,越来越多的职业女性选择推迟生育时间;随着计划生育政策的改变,越来越多的女性选择生育二胎,其中高龄者占比巨大;随着生存压力的增大,越来越多的年轻女性不再拥有适龄的卵巢。由此以来,这些



女性的生殖能力受到卵巢衰老程度的严重限制。女性 35 岁以后,卵泡数目与卵巢功能显著下降,开始出现卵巢衰老的迹象,即进入生殖的高风险期,胎儿流产、早产率明显增加,女性受孕率、活婴出生率、孕产妇安全及子代健康系数显著下降。

鉴于此,在详细地了解卵巢早衰病因分类、发生机理、临床诊断、诊断标准和治疗的基础之上,探索有效的预测模型尤为重要。尽管有学者提出 5%~10% 卵巢早衰患者经过积极治疗后,在短期内有望恢复卵巢功能,甚至重获生育能力,但若能在卵巢功能健全之时,准确预测卵巢早衰的发生时间,并采取相应治疗策略和生育安排,则可让更多患者获益。

1.2 卵巢衰老分期

2001 年生殖衰老分期专题研讨会 (Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW) 提出了卵巢衰老的命名和一个分期系统,包括每个期别的月经和定性的激

素标准。STRAW 分期系统被广泛视为描述生殖衰老到整个绝经期的金标准,正如 Marshall-Tanner 分期刻画了青春成熟过程的特征。经过 10 年的研究,通过对最终月经前后下丘脑-垂体-卵巢轴功能重要变化方面知识的扩展,构成了一个后续专题研讨会的主题——“STRAW+10:构建中的生殖衰老分期(STRAW+10)”。

STRAW+10 专题研讨会于 2011 年 9 月 20 至 21 日在美国华盛顿特区举行。会议回顾了近年来的科学进展并更新了 STRAW 标准,并完成了下列工作:①重新评估生育晚期和绝经过渡期早期的起点,给出了新的以人群为基础的关于促卵泡激素(FSH)、窦状卵泡数(AFC)、抗苗勒管激素(AMH)及抑制素 B(INH-B)的资料。②重新评估绝经后期分期标准,给出新的以人群为基础的关于最终月经(final menstrual period, FMP)后 FSH 和雌二醇(E_2)变化的资料。③重新评估当妇女体重、生活方式和健康状态变化时分期标准的适用性。④确定在科学知识 with 优先研究点方面仍存在的问题。



1.2.1 STRAW+10 分期系统的标准

STRAW+10 保留了 2001 年专题研讨会采用的理想分期系统的标准,主要包括以下几个方面:①主要依据客观资料;②采用的检验普遍可用、可信、非创伤性和费用不高;③允许对妇女进行前瞻性分期;④分期明确,可将妇女归入一个唯一的期别。另外,改进的分期系统还应包括:①保留相同的已被广泛接受的命名;②考虑目前仍缺乏生物学标志物国际标准化检测方法及其费用和(或)创伤,故保留月经周期标准作为最重要的标准,尤其是在那些资源不足的国家;③因检测方法尚未标准化,故考虑将生物学标志物仅作为支持性标准,而支持性标准仅在需要时采用,不作为诊断所必需的项目;④采用的标准独立于年龄、症状和病理(已确定在不同种族没有普遍一致的绝经综合征,在评价分期时,两个主要症状共同仅作为额外的描述性信息,用于支持其他标准)。

修改后的 STRAW+10 分期系统如图 1-1 所示。
STRAW+10 推荐采用 Re STAGE 协作组区分绝经过渡



STRAW+10 分期系统									
分期	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c
术语	生育期			绝经过渡期			绝经后期		
	早期	峰期		晚期	早期	晚期	早期		
				围绝经期					
持续时间	可变			可变			2 年(1+1)		
主要标准									
月经周期	可变到 规律	规律	规律	经期/周期长 度变化轻微	周期长度 可变性增 加***	停经间隔≥60 天			
支持标准									
内分泌									
FSH				可变*	↑可变	↑≥25 IU/L**	↑可变		稳定
AMH			低	低	低	低	低		极低
抑制素 B			低	低	低	低	低		极低
窦状卵泡数			低	低	低	低	极低		极低
描述性特征									
症状					血管舒缩症状 可能	血管舒缩症状 很可能	血管舒缩症状 很可能		泌尿生殖萎 缩症状增加

注: *在周期第 2~5 天取血; **依据现用的国际标准大约的预期水平; ***相邻周期长度变异≥7 天, 首次出现后的 10 个周期内重复发生; ↑=升高。

图 1-1 STRAW+10 生殖衰老分期系统



期早期和晚期的更准确和简化的月经周期标准,同意 ReSTAGE 协作组在绝经过渡期晚期(−1 期)可以采用 FSH 定量标准。因为目前该方法标准化提高,并有了以人群为基础的数据。另外,STRAW+10 建议修改生育期晚期(−3 期)和绝经后期早期(+1 期)的标准,提供了关于绝经过渡期晚期(−1 期)和绝经后期早期(+1 期)持续时间的依据资料。尽管其他生物学标志,尤其是 AMH 和 AFC 很有希望,但是,缺乏标准化的方法,也缺乏来自非不孕人群的资料,使得它们在整合入 STRAW 分期系统,以及用作生殖衰老分期的临床工具等方面明显受限。然而,修改后的 STRAW+10 分期系统在生育期晚期还是包括了这些生物学标志物的定性标准,因为这些参数的相对变化对生育潜能有重要意义。

1.2.2 STRAW+10 分期系统的应用范围

现有证据支持大部分妇女可以应用 STRAW+10 的建议。流行病学和临床研究已经报告的生殖衰老进程,虽然受人口学因素、生活方式和体重指数(BMI)的影响,但都遵