

早发性卵巢功能不全的健康管理

张莎莎

延安大学附属医院生殖中心, 陕西 延安
Email: 549733156@qq.com

收稿日期: 2021年8月26日; 录用日期: 2021年9月15日; 发布日期: 2021年9月28日

摘要

早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)的患者会对生活质量、心理健康、性生活、心血管方面、骨健康、生育力方面产生不利影响。生育障碍是POI患者最不利的一个因素。对POI患者的治疗及健康管理就尤为重要。本文就近年来POI的相关研究, 做一个系统的概述。

关键词

早发性卵巢功能不全, 健康管理

Health Management of Premature Ovarian Insufficiency

Shasha Zhang

Reproductive Center, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi
Email: 549733156@qq.com

Received: Aug. 26th, 2021; accepted: Sep. 15th, 2021; published: Sep. 28th, 2021

Abstract

Patients with premature ovarian insufficiency (POI) will adversely affect the quality of life, mental health, sexual life, cardiovascular, bone health, and fertility. Fertility disorder is one of the most unfavorable factors in patients with POI. The treatment and health management of POI patients are particularly important. This article gives a systematic overview of the relevant research on POI in recent years.

Keywords

Premature Ovarian Insufficiency, Health Management



1. 引言

早发性卵巢功能不全根据第九版妇产科学诊断标准为：年龄 < 40 岁；月经稀发或停经至少 4 个月及以上；至少两次血清基础 FSH > 25IU/L (间隔 > 4 周) [1]。POI 不仅影响生育功能，还影响心理问题、骨骼健康、心血管问题、性生理功能、泌尿生殖方面和神经功能等问题。解决育龄期 POI 女性的生育问题，解决其他影响身体的问题也同样重要。对诊断为 POI 的年轻女性，对患者和她的家庭产生潜在的改变生活的身体和情感上的影响。因此，POI 治疗及长期的健康管理同样重要，本文就 POI 患者出现的一系列健康问题的治疗及长期管理进行阐述。

2. 心理健康

在一项围绝经期妇女的绝经期症状的调查显示，抑郁发生率为 50% [2]。一项对共有 174 名自发性 46、XXPOI 的女性和 100 名患有特纳综合征的女性参与了研究发现，抑郁症的发作与月经异常的发作相关，表明卵巢功能的改变，但通常早于 POI 的诊断[3]。自发性 46，XXPOI (sPOI) 高于特纳综合征年轻女性的发生率，表明成年后期的卵巢功能障碍可能增加卵巢功能不全的年轻女性心理影响[3]。生理激素替代疗法，特别是雌二醇成分，可以缓解抑郁症的症状[4]。对于诊断为 POI 的女性是一种极具毁灭性的生活经历，患者经常表达愤怒、抑郁、焦虑、失落和悲伤。

心理治疗和抗抑郁药是治疗抑郁症的治疗方案。同时需要足够的时间进行教育、咨询和同情心交流，还需要对个性化的需求评估和共同决策的治疗计划进行个性化护理。

3. 骨骼健康

POI 与骨密度降低和晚年骨折风险增加有关[5]。这和雌激素缺乏的程度及持续时间有关。POI 相关雌激素缺乏对骨骼的影响是其最明显的不利因素之一。一项关于 50 名 POI 女性骨密度研究，发现腰椎和股骨骨密度下降，尤其腰椎骨密度下降的影响最大[6]。低骨量的潜在机制包括：骨量峰值积累不足；与雌激素缺乏相关的骨吸收增加；存在合并症，增加骨质疏松症的风险[7]。骨量保存的最生理、最有效和最安全的替代疗法为标准剂量的激素替代治疗[8]。对于改善 POI 女性骨骼健康的非药物方法，采用健康的生活方式也同样重要，均衡的饮食和充分摄入钙和维生素 D 很重要，而每周结合有氧和负重运动是保持健康方法。

对于激素治疗有禁忌症的 POI 妇女，如患有乳腺癌妇女，需要专家转诊，以考虑替代骨吸收抑制剂疗法、双膦酸盐或去诺单抗[9]。

4. 心血管健康

POI 女性患 2 型糖尿病(T2DM)、心血管疾病风险增加与雌激素减少相关[8]。一项研究表明女性绝经前雌激素缺乏会引起早期内皮功能障碍和动脉粥样硬化[10]。一项关于自发性性和手术性 POI 的研究表明，绝经年龄与冠状动脉疾病、心衰、主动脉狭窄、二尖瓣反流、房颤、缺血性中风、外周动脉疾病和静脉血栓栓塞之间具有相关性[11]。各种原因引起的女性原发性卵巢功能不全导致心血管发病率及死亡率增加。心血管疾病是 POI 患者预期寿命缩短的主要原因，POI 女性心血管疾病发展的几个危险因素：内皮功能

障碍、自主神经功能障碍、血脂异常、胰岛素作用障碍和代谢综合征[12]。

研究发现口服雌激素/孕激素治疗 6 个月可以恢复 POI 女性血管内皮功能[13]。建议 POI 女开始进行激素替代治疗降低心血管疾病的风险。

5. 性生理功能及泌尿系统症状

患有 POI 的女性除了更年期症状外，长期低刺激素血症可能会引起泌尿生殖系统改变，包括阴道失去润滑和弹性、阴道干涩和性交困难，以及排尿困难、尿频、轻度尿失禁和尿路感染等症状[14]。一项关于激素治疗 POI 女性与性腺功能正常的女性相比，研究发现激素治疗 POI 患者成功地重建了上皮细胞、阴道 pH 值和菌群，但不足以改善润滑和疼痛的症状。在接受手术绝经的妇女和绝经前绝经或自然绝经的妇女中，低活动性性欲障碍(HSDD)的患病率。绝经妇女患 HSDD 的风险增加。HSDD 与性关系和伴侣关系满意度下降和消极情绪状态有关[15]。

雌激素对泌尿生殖系统的健康和功能很重要。局部雌激素治疗和全身激素替代治疗(HRT)可以改善 POI 女性泌尿生殖系统症状[16]。同时也可以作为阴道润滑剂、保湿剂缓解阴道不适和性交困难。

6. 神经功能

多项研究表明过早绝经可能与神经功能障碍和痴呆的风险增加有关。由于 POI 而处于长期雌激素减退状态的女性患认知障碍、中风和帕金森病的风险增加。一项研究发现手术绝经年龄与认知能力下降和阿尔茨海默病之间有相关性。手术绝经的患者，如果没有行 HRT 治疗，帕金森病风险增加[12]。研究表明，绝经前双侧卵巢切除术与发生痴呆的风险较高相关，提示过早雌激素缺乏对痴呆有影响。年龄依赖效应表明，年轻的大脑更容易受到雌激素缺乏的影响[17]。

在 5 年的围绝经期窗口内使用激素治疗，至少 10 年激素治疗就可以降低认知能力下降[18]。在自然绝经的平均年龄之前，激素替代治疗对于 POI 不可少，以此降低认知功能的风险，采取健康的生活方式的干预措施也同样重要。

7. 生育能力

生育功能障碍对 POI 女性生理、心理上造成严重影响。POI 正成为女性不孕症治疗的重要临床问题。POI 女性自发性受孕的机会估计为 4%~10% [12]。在改善患者自身配子的生殖能力方面，研究进展甚微。研究表明，与非遗传原因导致的 POI 相比，患有 POI 和异常核型的女性可能从自己的卵子受孕的机会更低[19]。随着癌症生存率的持续提高，由于化疗和放射治疗、手术或其他医源性干预措施而导致的患有医源性 POI 的年轻女性的比例正在增加[20]。如何保存年轻患癌女性的生育力是临床医生需要重视的问题。如果计划进行可能影响卵巢储备的医源性治疗时，建议就诊生殖中心咨询生育力保存。青春期女孩及使用性腺毒性治疗女性，卵巢组织冻存是唯一的生育力保护方法[21]。

一项关于接受雌激素替代治疗的 POI 女性中，妊娠率为 4.8%。在 POI 女性中尝试诱导排卵，总妊娠率为 6.3% [2]。

卵母细胞捐赠是唯一被证实和推荐的治疗 POI 女性的方法，卵母细胞捐赠周期后的妊娠率约为 40% [6]。一项报告了 36 例 POI 患者捐赠后卵母细胞的妊娠的并发症：3 例早产，5 例妊娠过张，2 例妊娠糖尿病和 1 例宫内生长迟缓。在一次 2 个胚胎移植后，有两次双胎妊娠[22]。但我国伦理及法律方面问题，卵子捐赠目前还无法实现。

激素替代治疗是 POI 首选的治疗方法。冷冻保存胚胎和成熟卵母细胞的临床方法，怀孕率和活产率达到了 25% [12]。

8. 结论

对于诊断明确的 POI 女性, 需要进行长期的健康管理。激素替代治疗对于 POI 患者非常重要, 激素替代治疗可以缓解血管舒缩和泌尿生殖系统症状, 预防心血管疾病和骨质疏松症, 从而提高患者的生活质量通常是安全的和有益的。

POI 女性长期随访和健康管理必不可少。对于 POI 女性出现生育障碍及其他更年期症状及时发现, 早治疗, 早干预。提高患者的生活质量, 进行教育、咨询和同情心交流外, 还有重要的机会对个性化的需求评估和共同决策的治疗计划进行个性化护理。管理和研究 POI 更新风险的女性, 最好是从儿童甚至出生预防开始, 如优化生活方式、饮食和锻炼, 以及关于长期激素替代这种内分泌缺乏障碍的建议, 至少在自然绝经年龄前, 如果尽早实施, 将产生最大的影响。

参考文献

- [1] 谢幸, 孔北华. 妇产科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 359.
- [2] Ishizuka, B. (2021) Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **12**, Article ID: 626924. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.626924>
- [3] Schmidt, P.J., Luff, J.A., Haq, N.A., et al. (2011) Depression in Women with Spontaneous 46, XX Primary Ovarian Insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, E278-E287. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0613>
- [4] Soares, C.N., Almeida, O.P., Joffe, H. and Cohen, L.S. (2001) Efficacy of Estradiol for the Treatment of Depressive Disorders in Perimenopausal Women: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Archives of General Psychiatry*, **58**, 529-534. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.6.529>
- [5] Lambrinoudaki, I., Paschou, S.A., Lumsden, M.A., Faubion, S., Makrakis, E., Kalantaridou, S. and Panay, N. (2021) Premature Ovarian Insufficiency: A Toolkit for the Primary Care Physician. *Maturitas*, **147**, 53-63. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.11.004>
- [6] Leite-Silva, P., Bedone, A., Pinto-Neto, A.M., Costa, J.V. and Costa-Paiva, L. (2009) Factors Associated with Bone Density in Young Women with Karyotypically Normal Spontaneous Premature Ovarian Failure. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **280**, 177-181. <https://doi.org/10.1007/s00404-008-0881-3>
- [7] Shah, S., Nguyen, H.H. and Vincent, A.J. (2018) Care of the Adult Woman with Turner Syndrome. *Climacteric*, **21**, 428-436. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1476969>
- [8] Gazarra, L.B.C., Bonacordi, C.L., Yela, D.A. and Benetti-Pinto, C.L. (2020) Bone Mass in Women with Premature Ovarian Insufficiency: A Comparative Study between Hormone Therapy and Combined Oral Contraceptives. *Meno-pause*, **27**, 1110-1116. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001592>
- [9] Webber, L., Davies, M. anderson, R., et al. (2016) European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: Management of Women with Premature Ovarian Insufficiency. *Human Reproduction*, **31**, 926-937. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
- [10] Clarkson, T.B. (2007) Estrogen Effects on Arteries Vary with Stage of Reproductive Life and Extent of Subclinical Atherosclerosis Progression. *Menopause*, **14**, 373-384. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31803c764d>
- [11] Honigberg, M.C., Zekavat, S.M., Aragam, K., et al. (2019) Association of Premature Natural and Surgical Menopause with Incident Cardiovascular Disease. *JAMA*, **322**, 2411. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19191>
- [12] Podfigurna-Stopa, A., Czyzyk, A., Grymowicz, M., Smolarczyk, R., Katulski, K., Czajkowski, K. and Meczekalski, B. (2016) Premature Ovarian Insufficiency: The Context of Long-Term Effects. *Journal of Endocrinological Investigation*, **39**, 983-990. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0467-z>
- [13] Kalantaridou, S.N., Naka, K.K., Bechlioulis, A., Makrigiannakis, A., Michalis, L. and Chrousos, G.P. (2006) Premature Ovarian Failure, Endothelial Dysfunction and Estrogen-Progestogen Replacement. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **17**, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.02.003>
- [14] Faubion, S.S., Sood, R. and Kapoor, E. (2017) Genitourinary Syndrome of Menopause: Management Strategies for the Clinician. *Mayo Clinic Proceedings*, **92**, 1842-1849. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.08.019>
- [15] Dennerstein, L., Koochaki, P., Barton, I. and Graziottin, A. (2006) Hypoactive Sexual Desire Disorder in Menopausal Women: A Survey of Western European Women. *The Journal of Sexual Medicine*, **3**, 212-222. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00215.x>

-
- [16] The North American Menopause Society (NAMS) (2020) The 2020 Genitourinary Syndrome of Menopause Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause*, **27**, 976-992. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>
- [17] Phung, T.K., Waltoft, B.L., Laursen, T.M., Settnes, A., Kessing, L.V., Mortensen, P.B. and Waldemar, G. (2010) Hysterectomy, Oophorectomy and Risk of Dementia: A Nationwide Historical Cohort Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **30**, 43-50. <https://doi.org/10.1159/000314681>
- [18] Panay, N. anderson, R.A., Nappi, R.E., Vincent, A.J., Vujovic, S., Webber, L. and Wolfman, W. (2020) Premature Ovarian Insufficiency: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric*, **23**, 426-446. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1804547>
- [19] Jiao, X., Zhang, H., Ke, H., Zhang, J., Cheng, L., Liu, Y., *et al.* (2017) Premature Ovarian Insufficiency: Phenotypic Characterization within Different Etiologies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **102**, 2281-2290. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3960>
- [20] Panay, N. and Fenton, A. (2016) Iatrogenic Menopause Following Gynecological Malignancy: Time for Action! *Climacteric*, **19**, 1-2. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1127640>
- [21] 程姣姣, 阮祥燕, 杜娟, 金凤羽, 李扬璐, 谷牧青. 卵巢组织冻存移植安全性的研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(4): 505-510.
- [22] Ameratunga, D., Weston, G., Osiankis, T., Catt, J. and Vollenhoven, B. (2009) *In Vitro* Fertilization (IVF) with Donor Eggs in Post-Menopausal Women: Are There Differences in Pregnancy Outcomes in Women with Premature Ovarian Failure (POF) Compared with Women with Physiological Age-Related Menopause? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **26**, 511-514. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9351-5>