

脱氢表雄酮对早发性卵巢功能不全不孕症女性卵巢储备功能的影响

赵小卫 韩伟 孟雪梅 冉约曼

【摘要】目的 观察脱氢表雄酮(DHEA)对早发性卵巢功能不全(POI)不孕症女性卵巢储备功能的影响,并进行药物安全性评估。**方法** 将84例POI患者分为治疗组与对照组(各42例),自月经周期(或撤药性出血)第3天起,对照组服用复合包装雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片,1片/次,1次/d;治疗组在对照组基础上服用DHEA,75mg/次,1次/d,连续治疗3个序贯周期。比较两组患者治疗前后的卵巢储备功能指标:抗苗勒管激素(AMH)、基础促卵泡生成素(bFSH)、基础雌二醇(bE_2)水平、窦卵泡计数(AFC),以及卵巢总体积(TOV)的差异。安全性方面比较两组患者治疗前后谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)和血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)水平改变情况。**结果** 与治疗前比较,治疗后两组患者AMH、 bE_2 水平均显著升高(均 $P<0.01$),bFSH水平均显著降低(均 $P<0.01$)。治疗后组间比较,治疗组bFSH水平显著低于对照组($P<0.01$),而AFC显著升高($P<0.05$)。治疗后两组患者ALT、AST及BUN、Scr水平无统计学差异($P>0.05$)。**结论** DHEA能够改善POI不孕症患者卵巢储备功能,且对肝、肾功能无明显影响。

【关键词】 脱氢表雄酮 早发性卵巢功能不全 卵巢储备 抗苗勒管激素

Effect of dehydroepiandrosterone on ovarian reserve function in patients with premature ovarian insufficiency ZHAO Xiaowei, HAN Wei, MENG Xuemei, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, Dazu District People's Hospital, Chongqing 402360, China

【Abstract】Objective To assess the clinical efficacy and safety of dehydroepiandrosterone (DHEA) in treatment of patients with premature ovarian insufficiency (POI). **Methods** Eighty and four POI patients were randomly divided into treatment group and control group, with 42 cases in each. From the third days of the menstrual cycle, all patients were administered with complex packing estradiol tablets/estradiol and dydrogesterone tablets, while patients in DHEA group received additional DHEA 75mg q.d, and both groups were treated for three menstrual cycles. The indexes of ovarian reserve function, including anti Mullerian hormone (AMH), basic follicle stimulating hormone (bFSH), antral follicle counting (AFC), basic estradiol (bE_2), and total ovarian volume (TOV) were compared before and after treatment and between the two groups. The liver function (ALT, AST) and kidney function (BUN, Scr) were determined and compared between the two groups. **Results** The levels of bFSH were significantly decreased after treatment in both groups ($P<0.01$), while the bE_2 and AMH levels were increased significantly after treatment ($P<0.01$). After treatment, the level of bFSH in DHEA group was significantly lower than that in control group ($P<0.01$), while AFC was higher ($P<0.05$). There was no significant difference in ALT, AST, BUN and Scr between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** DHEA can improve the ovarian reserve function of POI patients, and has no obvious impairment of liver and kidney function after three menstrual cycles.

【Key words】 Dehydroepiandrosterone Premature ovarian insufficiency Ovarian reserve Anti Mullerian hormone

早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)是引起女性不孕症的病因之一,发生于40岁以前,主要表现为卵巢储备功能减退,以月经紊乱(如停经或稀发月经)伴有高促性腺激素和低雌激素为特征^[1],其

发病率约为1%^[2]。改善POI不孕症患者的卵巢储备功能是生殖医学领域的焦点之一,激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT)是育龄期POI患者的推荐治疗方案^[3],可显著改善患者卵巢功能^[4]。卵巢储备功能是指卵巢皮质区卵泡生长、发育,并形成可受精的卵母细胞的能力,此能力取决于卵巢内库存卵泡的数量和质量^[5]。血清抗苗勒管激素(anti Mullerian hormone, AMH)、基础促卵泡生成素(basic follicle stimulating hormone,

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.21.2019-54

作者单位: 402360 重庆市大足区人民医院妇产科

通信作者: 韩伟, E-mail: xiayidac@163.com

bFSH)、窦卵泡数(antral follicle counting,AFC)、基础雌二醇(basic estradiol,bE₂)、卵巢总体积(total ovarian volume,TOV)是预测卵巢储备功能的标志性指标^[6]。脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone,DHEA)作为雌雄激素合成的前体,是卵巢合成甾体激素的必要底物,可提高卵泡内甾体激素浓度^[7],改善卵巢对促性腺激素的反应性,在卵泡生长发育、成熟等过程中均具有重要作用,但DHEA对卵巢储备功能的影响至今仍未能完全阐明。本研究旨在观察DHEA对POI不孕症患者卵巢储备功能指标的影响,并评价药物使用安全性。

1 对象和方法

1.1 对象 本次临床研究为回顾性病例对照研究,选择2017年1月至2018年4月在本院就诊的POI患者84例。

1.2 诊断标准 诊断标准参照2016年欧洲人类生殖与胚胎学会(European Society of Human Reproduction and Embryology,ESHRE)的POI诊疗指南^[1]及POI的临床诊疗中国专家共识^[2],具体为:(1)年龄<40岁;(2)月经稀发或停经4个月及以上;(3)至少2次血清促卵泡生成素(follicle stimulating hormone,FSH)>25U/L(间隔>4周)。

1.3 纳入标准及排除标准 纳入标准:(1)符合POI诊断标准;(2)至少2次血清25U/L≤FSH<40U/L(间隔>4周)。排除标准:(1)合并有心、肝、肾等其他重要脏器的器质性疾病;(2)合并精神疾患,不能配合治疗;(3)治疗前3个月经周期内或治疗同时使用其他激素类药物;(4)存在激素使用高风险或禁忌证,不适宜激素治疗者。

1.4 治疗方法和分组 将服用复合包装雌二醇/雌二醇地屈孕酮片(商品名:芬吗通;规格:2mg/10mg×28片;荷兰Abbott Biologicals B.V.公司)的42例患者作为对照组,将同时服用复合包装雌二醇/雌二醇地屈孕酮片(商品名、规格及生产厂家同对照组)和DHEA片(规格:75mg×60片;美国ESMOND公司)的42例患者作为治疗组。治疗方案为月经周期(或撤药性出血)第3天起,

对照组患者服用复合包装雌二醇/雌二醇地屈孕酮片,1片/次,1次/d;治疗组则同时服用DHEA片,75mg/次,1次/d,两组均连续治疗3个序贯周期。两组患者年龄、体重指数、月经类型(月经稀发、闭经)比较无统计学差异(均 $P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	年龄 (岁)	体重指数 (kg/m ²)	月经类型[n(%)]	
			月经过少	闭经
治疗组	29.88±6.39	21.25±1.68	20(47.6)	22(52.4)
对照组	30.24±5.92	20.78±1.61	24(57.1)	18(42.9)
<i>t</i> 值/ χ^2 值	0.312	1.524	0.382	-
<i>P</i> 值	0.378	0.068	0.537	-

1.5 观察指标与检测方法

1.5.1 有效性指标 两组患者治疗前及治疗3个周期后,于月经来潮(或撤药性出血)第3天抽取静脉血,以ELISA法检测AMH、bFSH、bE₂水平,并行妇科彩超检测AFC、TOV。比较两组患者治疗前后上述指标值。

1.5.2 安全性指标 两组患者治疗前后均空腹抽取静脉血,送检至我院检验科,以全自动生化检测仪检测。比较两组患者治疗前后谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)和血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)水平改变情况。

1.6 统计学处理 应用SPSS 21.0统计软件。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。计量资料方差齐者组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布或方差不齐者,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后卵巢储备功能指标比较 见表2。

由表2可见,两组患者治疗前AMH、AFC、TOV比较均无统计学差异(均 $P>0.05$)。治疗后两组患者AMH水平均高于治疗前,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$);

表2 两组患者治疗前后卵巢储备功能指标比较

组别	AMH(ng/ml)		AFC(个)		TOV(cm ³)		bFSH(U/L)		bE ₂ (pmol/L)	
	治疗前	治疗3个周期后	治疗前	治疗3个周期后	治疗前	治疗3个周期后	治疗前	治疗3个周期后	治疗前	治疗3个周期后
治疗组	0.55±0.38	1.11±0.49 ^{△△}	3.45±1.77	4.69±2.38 ^{△△}	5.75±3.87	6.16±3.35	33.60±4.37	15.58±4.39 ^{△△**}	32.55±4.51	43.60±4.60 ^{△△}
对照组	0.62±0.39	0.97±0.51 ^{△△}	3.79±2.20	3.98±2.07	5.55±3.64	6.44±2.91	36.32±13.73	26.95±18.26 ^{△△}	32.14±18.27	45.29±15.75 ^{△△}

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与治疗前比较,^{△△} $P<0.01$

治疗后治疗组 AMH 水平高于对照组,但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后治疗组 AFC 显著高于治疗前 ($P<0.01$),对照组 AFC 略高于治疗前,但差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后治疗组 AFC 高于对照组 ($P<0.05$)。两组患者治疗前后 TOV 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗前两组患者 bFSH、bE₂ 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组患者 bFSH 水平均低于治疗前,差异有统计学意义 (均 $P<0.01$),bE₂ 水平均高于治疗前 (均 $P<0.01$)。治疗后治疗组 bFSH 水平显著低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.01$);bE₂ 水平两组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.2 两组患者治疗肝、肾功能比较 见表 3。

由表 3 可见,两组患者治疗前后 ALT、AST 与 BUN、SCr 比较,差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

3 讨论

POI 由卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 演变而来,POF 指女性 40 岁以前出现闭经以及围绝经期症状,伴有 FSH 水平升高 ($\text{FSH}>40\text{U/L}$)、雌激素水平降低等内分泌异常。ESHRE 的诊断标准为停经或月经稀发 4 个月,间隔 >4 周连续两次 $\text{FSH}>25\text{U/L}$;国际绝经协会 (International Menopause Society, IMS) 的诊断阈值 $\text{FSH}>40\text{U/L}$ 。我国中华医学会妇产科学分会绝经学组专家共识沿用的是 ESHRE 的诊断阈值,将疾病的诊断标准“关口前移”。但 POF 概念存在局限性,仅能代表卵巢功能衰竭的终末阶段,无法体现疾病的进展性和多样性,2008 年美国生殖医学会 (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) 提出了“原发性卵巢功能不全”的概念,2016 年 ESHRE 将 POF 更改为 POI,并发布了相关诊疗指南。

POI 病因有遗传因素、感染、手术损伤等,还有部分患者原因不明,遗传因素主要有某些性染色体缺陷及常染色体基因缺陷、Turner 综合征、先天性性腺发育不良等,而自身免疫功能紊乱、感染或医源性因素等也可导致 POI 发生,还有 50% 的患者 POI 病因不明确^[8]。

育龄期女性卵巢储备功能的评估对生育能力的保存具有重要意义。POI 患者 40 岁以前出现卵巢功能衰退,主要表现为卵巢储备功能不同程度地减退,促性腺

激素水平增高。POI 严重损害女性生殖健康,是辅助生殖技术尚未攻克的难题之一,研究发现,患者血清 AMH 水平每年下降 5.6%,AFC 每年下降 4.4%,TOV 每年缩小 1.1%^[9-10]。POI 的发病机制尚不明确,目前尚无有效的方法恢复卵巢功能。

HRT 是针对 POI 的一线疗法,但 HRT 各种药物长期口服或局部应用的全身安全性,以及修复卵巢储备功能的效果尚无更多证据。POI 的非激素治疗如中药治疗、针灸治疗等临床证据非常有限^[11-13],尚不能作为 HRT 的替代方案,仅作为辅助治疗或暂时性的替代治疗。

DHEA 是肾上腺源性雄激素的主要来源,是合成卵巢甾体激素的重要前体。DHEA 可促进卵巢泡膜细胞、颗粒细胞合成雌激素,有利于提高卵巢对下丘脑-垂体生殖轴促性腺激素刺激的反应性,促进优势卵泡发育成熟,改善卵母细胞质量。DHEA 在体外受精-胚胎移植等辅助生殖技术中应用广泛,主要用于改善卵巢功能低下或卵巢储备减退的不孕症患者卵母细胞质量及数量。

研究显示,补充 DHEA 可显著减低卵巢动脉搏动指数 (pulsatility index, PI)、阻力指数 (resistance index, RI) 和动脉血流收缩期峰值的流速/舒张期低值的流速 (systolic/diastolic, S/D) 值,并提高收缩期最大血流速度 (peak systolic velocity, PSV) 值,通过降低血管阻力,改善卵巢血供,发挥促生育作用^[14-15]。本研究在 HRT 的基础上联合 DHEA 治疗,结果发现,治疗后两组患者 bFSH 水平显著降低,AMH、bE₂ 水平显著升高,而且治疗后治疗组 bFSH 水平显著低于对照组,而 AFC 显著高于对照组。

综上所述,本研究发现 DHEA 能够改善 POI 不孕症患者的卵巢储备功能,其机制与提高 AMH、AFC、bE₂,降低 bFSH 水平有关,同时未发现 DHEA 引起相关肝肾功能损伤,但本研究为单中心研究,纳入样本量相对较小,研究人群较为单一,因此存在一定的局限性。

因此,后期需要大规模多中心临床研究以及体内外实验研究进一步探索 DHEA 改善卵巢功能的具体分子机制,为早发性卵巢功能不全不孕症的临床治疗提供实验依据。

表 3 两组患者治疗肝、肾功能比较

组别	ALT(U/L)		AST(U/L)		BUN(mmol/L)		SCr($\mu\text{mol/L}$)	
	治疗前	治疗 3 个周期后	治疗前	治疗 3 个周期后	治疗前	治疗 3 个周期后	治疗前	治疗 3 个周期后
治疗组	24.14 $\pm$ 8.56	27.64 $\pm$ 12.21	28.81 $\pm$ 7.14	24.45 $\pm$ 13.63	5.26 $\pm$ 1.95	5.55 $\pm$ 1.90	76.79 $\pm$ 19.62	70.20 $\pm$ 22.97
对照组	19.98 $\pm$ 8.45	28.76 $\pm$ 13.35	20.10 $\pm$ 7.33	24.36 $\pm$ 12.91	5.22 $\pm$ 1.87	5.84 $\pm$ 2.01	76.61 $\pm$ 21.00	72.37 $\pm$ 24.50

4 参考文献

- [1] European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Hum Reprod, 2016, 31(5):926–937. DOI: 10.1093/humrep/dew027.
- [2] 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(12):881–886. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.12.001.
- [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(12):881–886. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.12.001.
- [4] 刘梅云, 李烨, 郝婉姣. 芬吗通治疗卵巢储备功能下降及卵巢早衰的临床研究[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(3):225–229.
- [5] 马瑞红, 夏天. 脱氢表雄酮在卵巢储备功能下降所致不孕症中的应用[J]. 天津医药, 2013, 41(6):611–614. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2015.03.012.
- [6] 孙海翔, 丁利军. 卵巢衰老的临床干预新进展[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(3):199–203. DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2018.03.001.
- [7] 许晓璐, 刘芸. 脱氢表雄酮在卵巢储备功能减退患者中的应用研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(4):382–386. DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2017.04.019.
- [8] 陈士岭, 周星宇. 早发性卵巢功能不全的临床诊治进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56(4):1–7. DOI:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2017.1293.
- [9] 王春庆, 田秦杰. 卵巢早衰相关基因的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2013, 22(6):463–467. DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2013.06.019.
- [10] Lunding SA, Aksglaede L, Anderson RA, et al. AMH as predictor of premature ovarian insufficiency: longitudinal study of 120 Turner syndrome patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(7):E1030. DOI: 10.1210/jc.2015-1621.
- [11] 郭倩, 谈勇. 谈勇教授治疗卵巢功能不全性不孕症经验[J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33(1):71–73. DOI:10.13463/j.cczyy.2017.01.025.
- [12] 徐璐, 郭晓, 吴信祥, 等. 杨丹红治疗早发性卵巢功能不全的临床经验浅析[J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(9):772–774. DOI:10.16466/j.issn1005-5509.2017.09.017.
- [13] Lin J, Li X L, SONG H, et al. A general description for Chinese medicine in treating premature ovarian failure[J]. ChinJ Integr Med, 2017, 23(2):91–97. DOI: 10.1007/s11655-016-2642-7.
- [14] 吴惠梅, 袁华, 李柳铭, 等. 在 IVF-ET 中卵巢功能低下患者经脱氢表雄酮治疗的临床分析[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(7):633–637. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2016.07.011.
- [15] Prough R, Clark BJ, Klinge CM. Novel mechanisms for DHEA action[J]. J Mol Endocrinol, 2016, 56(3):R139–R155. DOI: 10.1530/JME-16-0013.

(收稿日期: 2019-01-04)

(本文编辑: 沈昱平)

(上接第 2311 页)

- nary interventions[J]. IntervCardiolClin, 2015, 4(3):383–395. DOI: 10.1016/j.iccl.2015.02.010.
- [8] Kan J, Gao X, Sandeep KG, et al. Comparison of two and three dimensional quantitative coronary angiography to intravascular ultrasound in the assessment of left main coronary artery bifurcation lesions[J]. Chin Med J, 2014, 127(6):1012–1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20133100.
- [9] Witzembichler B, Maehara A, Weisz G, et al. Relationship between intravascularultrasound guidance and clinical outcomes after drug-eluting stents: the assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents(ADAPT-DES) study[J]. Circulation, 2014, 129(4):463–470. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003942.
- [10] Hong SJ, Kim BK, Shin DH, et al. Effect of intravascular ultrasound-guided vs angiography-guided everolimus-eluting stent implantation: The IVUS-XPL randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 314(20):2155–2163. DOI: 10.1001/jama.2015.15454.
- [11] Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayasem, et al. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRU ISE) study[J]. Circulation, 2000, 102(5):523–530. DOI: 10.1016/s1062-1458(00)00179-3.
- [12] 刘燕昊, 董平栓, 靳钰. 血管内超声在无保护左主干病变介入诊疗中的临床应用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(5):534–536. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.04.041.
- [13] Maehara A, Matsumura M, Ali ZA, et al. IVUS-Guided versus OCT-Guided coronary stent implantation: A critical appraisal[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2017, 10(12):1487–1503. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.09.008.
- [14] Jang JS, Song YJ, Kang W, et al. Intravascular ultrasound-guided implantation of drug-eluting stents to improve outcome[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(13):233–243. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.09.013.

(收稿日期: 2019-06-18)

(本文编辑: 沈昱平)