

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.034

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.034

中枢性性早熟女童卵巢储备功能的检测指标

司彩云 综述 陶月红 审校

(扬州大学临床医学院, 江苏 扬州 225001)

[摘要] 近年来随着居住环境及饮食习惯的改变, 性早熟的发病率有上升趋势, 且女孩的发病率明显高于男孩。GnRH类似物(gonadotropin releasing hormone analogue, GnRHa)是治疗中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)的主要措施。目前大部分研究集中在GnRHa对成年终身高的影响, 但对CPP女童卵巢储备功能的研究较少。卵巢储备功能的测定有助于早期预测CPP患儿的生殖功能, 消除患儿及家长的顾虑, 提高治疗的依从性。

[关键词] 性早熟; 中枢性; 卵巢储备功能

Evaluation of ovarian reserve function in girls with central precocious puberty

SI Caiyun, TAO Yuehong

(Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu 225001, China)

Abstract In recent years, with the change of living environment and dietary habits, the incidence of precocious puberty is rising, and the incidence of girls is obviously higher than that of boys. Gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) is currently the main treatment measure of central precocious puberty (CPP). Most studies focus on GnRHa's impact on final height. However, there is less research about its effect on CPP girls' ovarian reserve function. The outcome of ovarian reserve function can help predict the reproductive function of CPP children early, which will eliminate the anxieties of the children and parents, and improve the compliance of the treatment.

Keywords precocious puberty; central; ovarian reserve function

近年来随着居住环境、饮食及生活习惯等的改变, 性早熟发病率呈上升趋势。平均发病率为1/5 000~1/10 000, 女孩多见, 其中真性性早熟女孩发病率约为男孩的10倍^[1]。性早熟是指女孩在8岁前、男孩在9岁前出现第二性征。根据下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamus-pituitary-gonad axis, HPGA)是否启动, 将性早熟分外周性性早熟(peripheral

precocious puberty, PPP)、中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)和不完全性性早熟^[2]。CPP的诊断金标准是促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)激发试验^[3]。GnRH类似物(gonadotropin releasing hormone analogue, GnRHa)是治疗CPP的主要药物, 可控制性发育, 延缓骨骼成熟, 最终改善成年期身高。国内外对GnRHa改善

收稿日期 (Date of reception): 2018-08-06

通信作者 (Corresponding author): 陶月红, Email: ektyh520@163.com

成年终身高的研究^[4-5]较多且较为成熟, 但对其治疗后CPP女童卵巢储备功能的研究较少。卵巢储备功能, 又称卵巢储备, 是指卵巢中的原始卵泡生长发育成优势卵泡(可受精卵母细胞)的潜能, 包括卵泡的数量和质量两个方面, 可反映女性生育能力^[6-7]。目前用于反映卵巢储备的指标主要有年龄、血清性激素水平及卵巢、子宫超声检查等。

1 年龄

有研究^[8-9]显示: 对于生育年龄的女性, 随着年龄的增长, 卵泡数量及卵子质量会下降, 表现为卵巢储备功能下降。值得注意的是, 生理学年龄与卵巢实际年龄(生物学年龄)有时并不一致。人们常用卵泡计数、卵巢体积及卵巢分泌的激素水平等来评判其生物学年龄。有报道^[8]认为将生理学年龄与生物学年龄结合起来评估卵巢储备更合理。但对青春发育期前女孩卵巢储备功能发育的情况的研究目前尚未见报道, 有待临床进一步收集数据。

2 血清性激素

抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)、促卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、促卵泡刺激素/促黄体生成素(follicle-stimulating hormone/luteotropic hormone, FSH/LH)、雌二醇(estradiol, E2)、抑制素B(inhibin B, INHB)等。

2.1 AMH

AMH主要由窦卵泡和窦前卵泡表达, 主要功能是抑制卵泡的募集并能降低卵泡对FSH的敏感性, 减缓原始卵泡发育成优势卵泡的速度, 降低卵巢储备衰退的速度^[10]。AMH仅由颗粒细胞产生, 不受月经周期、外源性激素及下丘脑-垂体-卵巢(hypothalamic-hypophyseal-ovarian, HPO)轴的影响^[11], 而与窦卵泡数量及年龄密切相关^[12-13]。AMH是目前评估卵巢储备较好的指标^[12-13], 特异性及敏感性均较高。

2.2 INH-B

INH-B也由窦前卵泡和窦卵泡分泌, INH-B的血清浓度能反映卵泡的数量和质量, 且INH-B预测卵巢储备的特异性和灵敏性均较高(约81%)^[14], 故认为INH-B可用于反应卵巢储备。INH-B对HPO轴有负反馈调节作用, 使垂体分泌FSH受抑制。INH-B下降比FSH升高出现早, 其比FSH能更早反

映卵巢储备。但其易受GnRH, FSH及月经周期等影响, 故不宜单独评估卵巢储备^[15]。

2.3 E2

E2主要由卵巢颗粒细胞产生, 其水平主要受卵泡生长情况的影响, 因此可用来反应卵巢储备。E2易受FSH, INH-B, 外源性激素等的影响^[7], 因此单独评价卵巢储备价值不高。但其联合基础FSH可提高评估的准确性: 在卵巢功能开始下降时, 分泌的INH-B会下降, 可使FSH在一定范围内升高, 升高的FSH使E2分泌增多, 高水平的E2负反馈抑制了FSH分泌, 因此表现为E2增多, FSH在正常范围内; 当卵巢衰竭时, 卵巢对FSH的升高无反应, 表现为FSH高水平, 而E2持续低水平^[8]。

2.4 FSH

E2和INH-B对垂体分泌的FSH具有负反馈调节作用。当卵巢功能正常时, 分泌的E2, INH-B在正常范围内, FSH分泌正常; 当卵巢功能减弱时, E2, INH-B分泌降低, 负反馈调节作用减弱, FSH释放增多, 使卵泡快速生长, 导致E2进一步升高、卵泡期缩短。因此, 基础FSH水平可反映卵巢储备, FSH水平升高意味着卵巢储备功能下降。然而FSH易受多种因素的影响, 且其升高出现较晚, 也不宜单独用来评估卵巢储备能力^[16-17]。

2.5 FSH/LH

当卵巢功能下降时, 分泌抑制素减少, 减弱甚至消除了对FSH的抑制作用, FSH会显著上升, 但LH上升不明显, 使FSH/LH上升; 另外, 卵巢分泌E2的水平也会减少, 使E2对垂体的负反馈调节作用减弱, 结果使FSH/LH进一步上升^[8,18]。因此卵巢储备降低时FSH/LH的升高要早于FSH的升高。FSH/LH比FSH能更早反应卵巢储备, 故认为该比值是评估卵巢储备的良好指标^[18]。

5个血清激素水平间相互联系、相互制约, 共同调节着卵巢储备功能, 其关系见表1。

表1 卵巢功能与血清性激素水平的关系

Table 1 Relationship between ovarian function and serum sex hormone levels

卵巢功能	AMH	INH-B	E2	FSH	FSH/LH
正常	正常	正常	正常	正常	正常
下降	↓↓	↓↓	↓	↑↑	↑↑↑
衰竭	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↑↑↑	↑↑↑↑

3 卵巢超声检查

卵巢超声检查主要包括：卵巢体积(ovarian volume, OV)、窦卵泡计数(Antral follicle count, AFC)及基质血流灌注等。

3.1 OV

OV能反映卵泡数目的多少和卵巢储备池的情况, 可用来评估卵巢储备, 但随着卵巢位置改变及不同时期卵巢形态的变化, 使得计算出的OV与实际OV之间有一定的误差。另外受操作者技术水平、测量标准及计算方法等的影响使得计算结果之间也存在差异。因此, 传统二维超声测量卵巢体积不太可靠。近年有文献[19]认为经阴道三维超声检查测量OV的方法更准确。当然三维超声检查也有不足, 如受肠气遮挡不能完全成像, 后期处理描记体积时不能分辨卵巢的界限, 且其处理需要一定的时间、经验、技巧等。最关键的是该检查需经阴道, 故对CPP女童不适用。直肠彩超比腹部彩超及经阴道彩超图像显示更清晰, 同时无需充盈膀胱, 也不受体型、肠管胀气等各种因素的影响, 对子宫、卵巢的显示更准确^[20], 但它有一定的不适感, 难以取得年龄小的CPP女童及家属的同意, 故临床不能常规开展。

3.2 AFC

窦卵泡是成熟卵泡的前体, 超声显示为直径2~10 mm的卵泡, 其中直径2~6 mm为小窦卵泡, >6 mm为大窦卵泡。有研究^[21]发现小窦卵泡数越多则卵巢体积越大, 卵巢储备越好。AFC是目前评估卵巢储备相对较好的指标, 与AMH具有一致性^[22]。

3.3 卵巢基质血流灌注

3.3.1 卵巢二维超声对卵巢储备诊断的价值^[23]

二维超声血流参数主要包括: 卵巢间质内动脉收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)、阻力指数(resistance index, RI)、搏动指数(pulsatility index, PI)、收缩期/舒张期流速比值(S/D)。PSV高, 卵巢血流灌注充足, 则卵泡生长越好卵巢储备功能也越好。RI, PI, S/D越低, 流向卵巢的血流量就越多, 卵巢储备越好。二维超声测量的是单个切面的卵巢血供, 有测量角度依赖性 & 容易出现操作者误差等, 因此有一定的局限性。

3.3.2 卵巢三维超声对卵巢储备诊断的价值^[24]

三维超声血流参数主要包括: 卵巢血流指数(flow index, FI)、血管化指数(vascularity index, VI)、血管化血流指数(vascularity flow index, VFI)。三维超声易于探测微小血管及低速血流信号, 无角度依赖。但成像时易受病人体形、卵巢位置深浅及周围组织运动等的干扰, 影响血流信号探测。CPP女童年龄较小, 难以配合检查, 使得血流信号探测的准确性更差。

有研究^[25]指出上述卵巢血流参数的单一指标预测卵巢储备功能的准确性均不如AFC, 故临床很少有人将该方法用于评价CPP女童的卵巢功能评价。

4 外源性卵巢刺激试验

目前主要有3种: 克罗米芬刺激试验(clomiphene citrate challenge test, CCCT)、外源性FSH卵巢储备试验(Exogenous FSH ovarian reserve test, EFORT)及GnRHa刺激试验(GnRHa stimulation test, GAST)。

4.1 CCCT

CCCT的生理基础是抑制素。克罗米芬(clomiphene, CC)可拮抗雌激素受体, 阻断E2对HPO轴的负反馈, 使FSH分泌不受抑制, 此时抑制素是唯一能抑制FSH分泌的因素^[7]。当卵巢功能下降, 抑制素分泌减少, CC促FSH分泌的作用不能被抑制, 出现FSH明显升高, 表现为卵巢储备减低^[8]。有研究^[26]认为CCCT可作为独立预测卵巢反应性的最佳指标。由于其需要在月经周期内进行, 故对CPP女童实用性较小。

4.2 EFORT

EFORT可直接反映卵巢对FSH的敏感性, 能较为准确的预测卵巢功能^[27], 但与CCCT相比其检测的准确性仍不够高, 也需在月经周期内进行, 故对CPP女童来说价值不大。

4.3 GAST

GnRHa的效能比天然GnRH强50~300倍, 它通过与GnRH受体结合, 使垂体迅速、大量释放LH, FSH, 即点火(flare-up)作用。GAST正是利用其这一特点。GAST比单凭年龄大小、基础FSH水平预测卵巢储备价值更大。然而GAST预测卵巢低

反应的准确率及临床应用价值并不比AFC, AMH强, 且其价格昂贵、操作复杂, 限制了其临床应用^[17]。但对经GnRHa治疗的CPP女童而言, 该方法就非常实用, 因为GnRHa既作为治疗用药, 同时又可以当作激发药物, 不会额外增加患者的负担。

5 卵巢活检

卵巢组织活检是评估卵巢储备的金标准^[8]。由于卵巢中的卵泡是随机不均匀分布的, 需多部位、多点留取组织样本进行活检以提高判读的准确性, 为有创检查, 操作具有手术风险, 不能被CPP患儿家长接受, 因此其不可能成为评判CPP卵巢储备功能的常规检查方法。

6 联合检测

上述任何一项指标均具有自身的优缺点, 因此使用单一指标检测卵巢储备功能具有较大的局限性, 需多项指标联合检测以提高评估的准确性与可靠性。对于未经治疗的CPP女童, 可联合AMH, INH-B, FSH/LH、卵巢超声检查OV, AFC进行卵巢储备功能的评估; 对于已经使用GnRHa治疗的CPP女童, 则可在上述指标的基础上加做GAST。

7 结语

GnRHa治疗改善CPP女童身高的研究已相当成熟, 但其治疗后对卵巢储备影响的研究甚少。目前用于反应卵巢储备功能的指标较多, 但单一指标检测卵巢储备具有一定的局限性, 因此需要联合检测并结合临床情况以提高评估的准确性及可靠性。CPP女童在治疗前可联合AMH, INH-B, FSH/LH, 卵巢超声检查OV, AFC评估卵巢储备功能; 治疗过程中及治疗结束后则应定期随访上述指标以了解GnRHa治疗对卵巢储备功能的影响, 消除家长顾虑, 增加治疗的依从性。

参考文献

1. 任慕兰, 郑意楠. 女性性早熟的诊疗策略[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(8): 572-575.
REN Mulan, ZHENG Yi'nan. Diagnosis and treatment of precocious

- puberty in women[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2017, 33(8): 572-575.
2. 中华医学会儿科学会内分泌遗传代谢学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 412-417.
Department of Endocrinology and metabolism, Paediatrics Society of Chinese Medical Association, Chinese Journal of Pediatrics Editorial board. Consensus on diagnosis and treatment of central precocious puberty(2015)[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2015, 53(6): 412-417.
3. Demirebilek H, Alikasifoglu A, Gonc NE, et al. Assessment of gonadotrophin suppression in girls treated with GnRH analogue for central precocious puberty; validity of single luteinizing hormone measurement after leuprolide acetate injection[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 76(1): 126-130.
4. 马梦瑾, 李志浩. 促性腺激素释放激素类似物对改善特发性中枢性性早熟患者身高的价值[J]. 数理医药学杂志, 2017, 30(5): 661-662.
MA Mengjin, LI Zhihao. Value of gonadotropin releasing hormone analogues in improving the height of patients with idiopathic central precocious puberty[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2017, 30(5): 661-662.
5. Ying Y, Tang J, Chen W, et al. GnRH agonist treatment for idiopathic central precocious puberty can improve final adult height in Chinese girls[J]. Oncotarget, 2017, 8(65): 109061-109067.
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2012, 98(6): 1407-1415.
7. 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(3): 260-264.
SU Xianzhi, SHI Yun. Research progress on the evaluation of ovarian reserve[J]. Journal of International Reproductive Health/Family Planning, 2017, 36(3): 260-264.
8. 汪华, 汪龙霞. 卵巢储备功能检测指标的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(3): 270-272.
WANG Hua, WANG Longxia. Advances in measures of ovarian reserve[J]. Academic Journal of PLA Postgraduate Medical School, 2017, 38(3): 270-272.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589[J]. Fertil Steril, 2014, 101(3): 633-634.
10. Pankhurst MW. A putative role for anti-Müllerian hormone (AMH) in optimising ovarian reserve expenditure[J]. J Endocrinol, 2017, 233(1): R1-R13.
11. Nam HK, Kim HR, Rhie YJ, et al. Serum anti-Müllerian hormone

- levels in precocious puberty girls according to stage of GnRH agonist treatment[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(3): 475-479.
12. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, et al. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22024.
 13. Iwase A, Nakamura T, Osuka S, et al. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve: What have we learned, and what should we know?[J]. *Reprod Med Biology*, 2016, 15(3): 127-136.
 14. 董平娥. 卵巢储备功能测定方法的研究进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2013, 21(3): 124-127.
DONG Ping'e. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*[J]. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*, 2013, 21(3): 124-127.
 15. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, et al. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(3): 855-864.
 16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(3): e9-e17.
 17. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: A user's guide[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217(2): 129-140.
 18. Lee JE, Yoon SH, Kim HO, et al. Correlation between the serum luteinizing hormone to follicle stimulating hormone ratio and the anti-Müllerian hormone levels in normo-ovulatory women[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(3): 296-300.
 19. Lamazou F, Arbo E, Salama S, et al. Reliability of automated volumetric measurement of multiple growing follicles in controlled ovarian hyperstimulation[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(6): 2172-2176.
 20. 梁义娇, 冯庆艺, 叶富. 经直肠三维超声在妇科疾病诊断中的应用[J]. *中国医学创新*, 2014, 11(1): 43-44.
LIANG Yijiao, FENG Qingyi, YE Fu. Application of three dimensional transrectal ultrasound in the diagnosis of gynecological diseases[J]. *Medical Innovation of China*, 2014, 11(1): 43-44.
 21. 韩晓霞, 左瑞菊, 马肖. 窦卵泡计数、抗苗勒管激素与性激素检测评价卵巢储备的研究[J]. *中国医药导报*, 2017, 18(14): 117-120.
HAN Xiaoxia, ZUO Ruiju, MA Xiao. Research of ovarian reserve by counting the number of antral follicle count, anti Mullerian hormone and sex hormone[J]. *China Medical Herald*, 2017, 18(14): 117-120.
 22. Loy SL, Cheung YB, Fortier MV, et al. Age-related nomograms for antral follicle count and anti-Müllerian hormone for subfertile Chinese women in Singapore[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189830.
 23. 张萍, 应涛. 腔内超声在评价卵巢储备功能中的应用[J]. *上海医学*, 2017, 40(12): 775-778.
ZHANG Ping, YING Tao. Application of intracavitary ultrasound in evaluating ovarian reserve function[J]. *Shanghai Medical Journal*, 2017, 40(12): 775-778.
 24. Sharma C, Surya M, Soni A, et al. Sonographic prediction of scar dehiscence in women with previous cesarean section[J]. *Obstetrics Gynaecol India*, 2015, 65(2): 97-103.
 25. Lliodiomoti S, Nelson SM. Biomarkers of ovarian reserve[J]. *Biomark Med*, 2013, 7: 147-158.
 26. Ghaseminejad A, Rezaei Z, Nikkhah E, et al. Clomiphene citrate challenge test and prediction of outcome in IVF[J]. *J Family Reprod Health*, 2008, 2(1): 37-40.
 27. 陈士岭. 卵巢储备功能的评价[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2009, 28(5): 281-286.
CHEN Shiling. Evaluation on ovarian reserve[J]. *Journal of International Reproductive Health/Family Planning*, 2009, 28(5): 281-286.

本文引用: 司彩云, 陶月红. 中枢性早熟女童卵巢储备功能的检测指标[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(11): 2508-2512. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.034

Cite this article as: Caiyun, TAO Yuehong. Evaluation of ovarian reserve function in girls with central precocious puberty[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(11): 2508-2512. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.034