

卵巢早衰相关发病因素的病例对照研究

王 睿¹,沙仁高娃²

(1.青海红十字医院妇科,青海 西宁 810000;

2.青海大学附属医院妇科,青海 西宁 810000)

摘要:目的 探讨卵巢早衰的相关发病因素。方法 以 2020 年 5 月-2021 年 5 月青海红十字医院妇科确诊的 123 例卵巢早衰患者为研究对象,设为卵巢早衰组,另选取 120 例同期体检健康女性设为健康对照组,调查并统计其一般资料,分析卵巢早衰的发病因素。结果 单因素分析显示,卵巢早衰组与健康对照组卵巢早衰家族史、绝经前 1 年月经规律性、人工流产数、吸烟、过度减重、生活不规律、精神刺激、情绪抑郁、放化疗、腹部手术因素比较,差异有统计学意义($P<0.05$);经多因素 Logistic 分析可知,负性精神刺激($OR=7.134,95\%CI:5.427-9.458$)、过度减重($OR=3.036,95\%CI:2.218-6.185$)、生活不规律($OR=1.822,95\%CI:1.042-3.528$)、情绪抑郁($OR=1.777,95\%CI:1.183-5.279$)、卵巢早衰家族史($OR=1.854,95\%CI:3.276-7.831$)、人工流产数 ≥ 4 次($OR=1.856,95\%CI:1.103-3.749$)、吸烟($OR=1.073,95\%CI:0.876-3.635$)、绝经前 1 年月经不规律($OR=5.235,95\%CI:1.024-3.572$)、放化疗($OR=3.488,95\%CI:2.161-6.737$)、腹部手术($OR=2.577,95\%CI:1.367-5.739$)均是引起卵巢早衰的危险因素。结论 卵巢早衰的发生与精神刺激、情绪抑郁、过度减重、生活不规律、卵巢早衰家族史、人工流产次数、月经不规律、放化疗、腹部手术因素有关,应提高对该病的认识,积极预防卵巢早衰的发生。

关键词:卵巢早衰;血清卵泡刺激素;黄体生成素;流产

中图分类号:R711.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.03.022

文章编号:1006-1959(2022)03-0095-04

A Case-control Study on Related Factors of Premature Ovarian Failure

WANG Rui¹,SHA Rengaowa²

(1.Department of Gynecology,Qinghai Red Cross Hospital,Xining 810000,Qinghai,China;

2.Department of Gynecology,Affiliated Hospital of Qinghai University,Xining 810000,Qinghai,China)

Abstract: Objective To explore the related pathogenic factors of premature ovarian failure. **Methods** A total of 123 patients with premature ovarian failure diagnosed in the department of gynecology of Qinghai Red Cross Hospital from May 2020 to May 2021 were selected as the premature ovarian failure group, and 120 healthy women in the same period were selected as the healthy control group. The general data were investigated and counted, and the pathogenic factors of premature ovarian failure were analyzed. **Results** Univariate analysis showed that there were statistically significant differences in the family history of premature ovarian failure, menstrual regularity one year before menopause, the number of abortions, smoking, excessive weight loss, irregular life, mental stimulation, emotional depression, radiotherapy and chemotherapy, and abdominal surgery between the premature ovarian failure group and the healthy control group ($P<0.05$). Multivariate Logistic analysis showed that negative mental stimulation ($OR=7.134,95\%CI:5.427-9.458$), excessive weight loss ($OR=3.036,95\%CI:2.218-6.185$), irregular life ($OR=1.822,95\%CI:1.042-3.528$), emotional depression ($OR=1.777,95\%CI:1.183-5.279$), family history of premature ovarian failure ($OR=1.854,95\%CI:3.276-7.831$), number of abortions ≥ 4 ($OR=1.856,95\%CI:1.103-3.749$), smoking ($OR=1.073,95\%CI:0.876-3.635$), irregular menstruation 1 year before menopause ($OR=5.235,95\%CI:1.024-3.572$), chemoradiotherapy ($OR=3.488,95\%CI:2.161-6.737$) and abdominal surgery ($OR=2.577,95\%CI:1.367-5.739$) were risk factors for premature ovarian failure. **Conclusion** The occurrence of premature ovarian failure is related to mental stimulation, emotional depression, excessive weight loss, irregular life, family history of premature ovarian failure, number of abortions, irregular menstruation, radiotherapy and chemotherapy, abdominal surgery. It is necessary to improve the understanding of the disease and actively prevent the occurrence of premature ovarian failure.

Key words: Premature ovarian failure;Serum follicle stimulation;Luteinizing hormone;Abortion

卵巢早衰(premature ovarian failure,POF)是指女性 40 岁之前出现的卵巢功能衰竭现象。近年来,该病发病率呈逐年上升趋势,且日益年轻化,对女性身心健康造成了严重影响^[1,2]。目前,卵巢早衰的病因尚不明确,如何发现该病的潜在危险因素,以此延缓卵巢功能的衰退速度,是预防卵巢早衰的重要研究方向,受到国内外生殖内分泌领域的广泛关注^[3]。现阶段,国内关于卵巢早衰危险因素的文献报道较少,参考价值较为有限。基于此,本研究以 2020 年 5 月-2021 年 5 月于我院妇科确诊的 123 例卵巢早衰患者作为研究对象,探究卵巢早衰的发病因素,为该病的相关研究提供参考,以此加强防治工作的可

操作性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 5 月-2021 年 5 月青海红十字医院妇科确诊的 123 例卵巢早衰患者为研究对象,设为卵巢早衰组。纳入标准:①符合卵巢早衰的诊断标准^[4](年龄 <40 岁,闭经时间 ≥ 6 个月,2 次血清卵泡刺激素水平均 >40 IU/L);②病历资料完整。另选取 120 例同期体检的健康女性设为健康对照组,纳入标准:①年龄 <40 岁;②各项检测结果正常。排除标准:①配合度低者;②沟通障碍者;③卵巢发育异常者。本研究经医院伦理委员会批准,所有参与者均知情且自愿参加。

1.2 方法 通过自制问卷收集研究对象的各项基本信息,包括一般资料(年龄、居住地、职业、婚姻状

作者简介:王睿(1976.11-),女,青海乐都人,本科,副主任医师,主要从事高原地区卵巢早衰方面的研究

况)、卵巢早衰家族史、生活方式(吸烟史、过度减重、生活不规律)、月经情况(月经初潮年龄、绝经前1年月经规律情况)、生育情况(首次妊娠年龄、妊娠次数、人工流产次数)、情绪状态(负性精神刺激、抑郁状态)、医源性资料(放化疗、腹部手术)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,比较行 t 检验,计数资料以[n(%)]表示,比较行 χ^2 检验,采用单因素分析与多因素 Logistic 回归分析卵巢早衰发病的危险因

素, $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组年龄、居住地、职业、婚姻状况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 卵巢早衰的单因素分析 经单因素分析可知,两组在卵巢早衰家族史、绝经前1年月经规律性、人工流产数、吸烟、过度减重、生活不规律、精神刺激、情绪抑郁、放化疗、腹部手术因素比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 两组一般资料比较[n(%)]

项目	健康对照组(n=120)	卵巢早衰组(n=123)	χ^2	P
年龄(岁)	<30	33(27.50)	0.338	0.561
	≥ 30	87(72.50)		
居住地	城镇	63(52.50)	0.190	0.663
	农村	57(47.50)		
职业	脑力劳动为主	83(69.17)	0.071	0.790
	体力劳动为主	37(30.83)		
婚姻	未婚	21(17.50)	0.534	0.911
	已婚	57(47.50)		
	离异	35(29.17)		
	丧偶	7(5.83)		

表2 卵巢早衰的单因素分析[n(%)]

因素	健康对照组(n=120)	卵巢早衰组(n=123)	χ^2	P
遗传 卵巢早衰家族史	有	2(1.67)	6.351	0.012
	无	118(98.33)		
月经 月经初潮年龄(岁)	<14	78(65.00)	2.315	0.128
	≥ 14	42(35.00)		
绝经前1年月经状况	月经不规律	39(32.50)	5.439	0.020
	月经规律	81(67.50)		
生育 首次妊娠年龄(岁)	<30	82(68.33)	0.296	0.586
	≥ 30	38(31.67)		
妊娠次数(次)	<3	94(78.33)	1.845	0.174
	≥ 3	26(21.67)		
人工流产次数(次)	<4	96(80.00)	4.335	0.037
	≥ 4	24(20.00)		
生活方式 吸烟史	有	46(38.33)	7.008	0.008
	无	74(61.67)		
过度减重	有	50(41.67)	17.409	0.000
	无	70(58.33)		
生活不规律	有	65(54.17)	5.110	0.024
	无	55(45.83)		
情绪状态 负性精神刺激	有	22(18.33)	71.446	0.000
	无	98(81.67)		
抑郁	常感	35(29.17)	4.542	0.033
	无常感	85(70.83)		
医源性 放化疗	有	5(4.17)	6.014	0.014
	无	115(95.83)		
腹部手术	有	8(6.67)	4.742	0.029
	无	112(93.33)		

2.3 卵巢早衰的多因素 Logistic 分析 通过多因素 Logistic 分析可知,卵巢早衰家族史、人工流产数 ≥ 4 次、吸烟、绝经前 1 年月经不规律、过度减重、生活不

规律、精神刺激、情绪抑郁、放化疗、腹部手术均是引起卵巢早衰的危险因素,见表 3、表 4。

表 3 变量赋值表

自变量	赋值
卵巢早衰家族史、吸烟、过度减重、负性精神刺激、放化疗、腹部手术、生活不规律	有=1,无=0
人工流产次数、	≥ 4 次=1,<4次=0
绝经前 1 年月经状况	不规律=1,规律=0
情绪抑郁	常感=1,无常感=0

表 4 卵巢早衰的多因素 Logistic 分析

因素	β	SE	Wald	P	OR(95% CI)
卵巢早衰家族史	1.658	0.253	12.438	0.001	5.235(3.276~7.831)
人工流产次数 ≥ 4 次	1.873	0.905	6.723	0.014	1.856(1.103~3.749)
吸烟	0.653	0.486	5.459	0.032	1.073(0.876~3.635)
绝经前 1 年月经不规律	1.679	1.032	4.942	0.025	1.854(1.024~3.572)
过度减重	2.547	0.218	7.246	0.001	3.036(2.218~6.185)
负性精神刺激	1.832	0.326	7.472	0.001	7.134(5.427~9.458)
情绪抑郁	0.145	1.231	5.793	0.018	1.777(1.183~5.279)
放化疗	3.037	0.879	6.175	0.002	3.488(2.161~6.737)
腹部手术	2.015	0.950	4.822	0.026	2.577(1.367~5.739)
生活不规律	1.752	0.412	5.436	0.001	1.822(1.042~3.528)

3 讨论

卵巢早衰是多病因引起的临床综合征,常伴有闭经、不孕不育、潮热多汗、阴道干涩等围绝经期症状。目前,该病发病机制尚不十分明确,多认为与遗传、免疫等因素有关,但随着卵巢早衰发病率的逐渐提升,该病诱发因素的涉及面也更为广泛^[5],包括心理情绪、生活方式、月经情况、医源性因素等,其影响机制各不相同,现已引起临床的广泛关注。

研究证实^[6],不良情绪是引起女性卵巢早衰的独立危险因素,而本研究中卵巢早衰组中存在重大负性精神刺激及情绪抑郁的患者比例大于健康对照组($P<0.05$),且多因素 Logistic 分析显示,精神刺激与情绪抑郁是引起卵巢早衰的危险因素($OR_1=7.134,95\%CI_1:5.427\sim 9.458;OR_2=1.777,95\%CI_2:1.183\sim 5.279$)。分析原因为,强烈的心理应激及情绪低落可刺激女性下丘脑-垂体-卵巢生殖轴,引起负性条件反射,导致生殖内分泌系统异常,进而引起不孕、闭经、性功能低下等多种妇科问题,最终发展为卵巢早衰,与既往研究一致^[7]。

过度减肥可造成身体脂肪的急剧下降,导致体内雌激素合成不足,进而引起月经紊乱甚至闭经等情况,导致卵巢早衰^[8];而生活不规律则可影响到女性内分泌,进而影响卵巢功能。本研究中卵巢早衰组的过度减重率与生活不规律发生率均大于健康对

照组($P<0.05$),且多因素 Logistic 分析表明,过度减重与生活不规律是导致卵巢早衰的重要危险因素($OR_1=3.036,95\%CI_1:2.218\sim 6.185;OR_2=1.822,95\%CI_2:1.042\sim 3.528$)。此外,本研究结果显示,吸烟也是引起卵巢早衰的危险因素($OR=1.073,95\%CI:0.876\sim 3.635$)。分析认为,烟草在燃烧过程中可释放大量尼古丁与多环芳香族烃类物质,通过有毒环境引起相关细胞的进行性死亡,由此造成成熟卵母细胞数目的减少,且大大抑制了体内雌激素的生成,导致月经紊乱、闭经等情况,进而形成卵巢衰竭^[9]。

通常情况下,卵巢功能的衰竭时间主要取决于卵巢内的卵泡数目与卵泡闭锁速度,若卵泡消耗速度过快,其卵巢将过早转入衰竭状态^[10,11]。而研究表明^[12,13],以上情况多与 X 连锁隐性遗传(XR)有关。现阶段,X 染色体异常已经成为公认的卵巢早衰主要病因,且随着分子生物学的逐步进展,位于常染色体上的卵巢早衰候选基因也逐渐被发现。本研究结果显示,卵巢早衰组中卵巢早衰家族史患者比例大于健康对照组($P<0.05$),且多因素 Logistic 分析表明,卵巢早衰家族史是卵巢早衰的危险因素($OR=1.854,95\%CI:3.276\sim 7.831$),与上述研究一致。

本研究结果中,卵巢早衰组绝经前 1 年的月经不规律发生率大于健康对照组($P<0.05$),且多因素 Logistic 分析表明,绝经前 1 年月经不规律是引起卵

巢早衰的危险因素 ($OR=5.235, 95\% CI: 1.024 \sim 3.572$)。这与既往研究^[14]较为一致,提示卵巢早衰女性至少在绝经1年前,其卵巢功能就已开始逐渐下降,由此引起卵泡数量与质量的减退,造成卵泡耗竭加速,导致卵巢功能的衰竭。

本研究结果显示,卵巢早衰组人工流产次数 ≥ 4 次的患者比例大于健康对照组 ($P < 0.05$),且多因素 Logistic 分析表明,人工流产次数 ≥ 4 次是引起卵巢早衰的危险因素 ($OR=1.856, 95\% CI: 1.103 \sim 3.749$)。可见,人工流产次数过多对女性卵巢功能具有严重影响,分析认为,女性在妊娠时,其体内雌激素及孕激素水平可出现明显升高,如果人为中断妊娠状态,可引起激素水平的急剧下降,进而造成下丘脑-垂体-卵巢轴调节紊乱,诱发月经不调、闭经等问题,导致卵巢早衰的发生^[15-17]。

近年来,已有多项研究证实^[18-20],放、化疗可严重损害女性卵巢,其放射线可引起卵泡丧失及间质的纤维化及玻璃样变,同时造成血管硬化等情况,导致卵巢功能受损,引起卵巢早衰的发生;而化疗则可引起卵巢包膜增厚、间质纤维化等变化,长期持续性化疗可进一步导致卵巢功能的损害,最终形成卵巢早衰。本研究结果中,卵巢早衰组中放化疗患者多于健康对照组 ($P < 0.05$),且多因素 Logistic 分析显示,放化疗是引起卵巢早衰的危险因素 ($OR=3.488, 95\% CI: 2.161 \sim 6.737$)。同时,卵巢早衰组中腹部手术患者多于健康对照组 ($P < 0.05$),且多因素 Logistic 分析显示,腹部手术也是引起卵巢早衰的危险因素 ($OR=2.577, 95\% CI: 1.367 \sim 5.739$)。分析认为,卵巢周围组织手术可导致卵巢血供受损,进而引起卵巢早衰,其中术后残留组织过少及血管损伤较大是导致术后卵巢早衰的总要原因^[21]。

综上所述,卵巢早衰家族史、人工流产数过多、月经不规律、精神刺激、情绪抑郁、过度减重、生活不规律、放化疗、腹部手术等均是引发卵巢早衰的危险因素,其中以精神刺激、过度减重及生活不规律最为常见,临床可针对以上因素加强该病的防治措施。

参考文献:

- [1]王飞清,李艳菊,王宁,等.氧化应激-炎症因子对氟中毒卵巢早衰的影响[J].现代预防医学,2017,44(12):2296-2299.
- [2]谢德文,黎锡波,韦励,等.卵巢早衰患者卵泡成熟与自身免疫机制、卵巢血流参数关系[J].中国计划生育学杂志,2020,28(8):1194-1196,1200.
- [3]彭燕,韩莉.152例哈萨克族妇女卵巢早衰相关因素探讨[J].

东南大学学报(医学版),2016,35(3):394-398.

- [4]徐苓,宋亦军.卵巢早衰的临床表现和诊断标准[J].实用妇产科杂志,2003(4):195-196.
- [5]王清,陈小莹,李欣然,等.间充质干细胞过表达 miR-21 对卵巢颗粒细胞凋亡的影响 [J]. 解放军医学杂志,2018,43(10): 816-821.
- [6]马艺梅,卢燕.不良情绪应激导致卵巢早衰的中医病机探讨 [J].山西中医,2019,35(6):3.
- [7]张媛媛,黑江荣,袁秀红,等.卵巢早衰与焦虑抑郁的相关性研究 [J].国际精神病学杂志,2017,44(5):870-872,876.
- [8]何欣,王彤,戚永超,等.生活方式对女性生殖功能的影响 [J].中国优生与遗传杂志,2017,25(11):126-128.
- [9]陈慧,程冉,许良智.卵巢早衰与体力活动相关研究 [J].现代预防医学,2017,44(16):2972-2975,2980.
- [10]Gu Y,Xu Y.Successful Spontaneous Pregnancy and Live Birth in a Woman With Premature Ovarian Insufficiency and 10 Years of Amenorrhea: A Case Report [J].Frontiers in Medicine, 2020,7(11):18.
- [11]王剑,刘青.抗苗勒氏管激素——评价更年期的良好预测指标 [J].中国妇幼保健,2019,34(6):1432-1434.
- [12]陈小平,邓咏诗,李丽美.肾虚肝郁型卵巢功能减退患者的发病因素分析 [J].云南中医中药杂志,2016,37(9):34-37.
- [13]Qin Y,Simpson JL,Chen ZJ.Genetics of Premature Ovarian Failure: New Developments in Etiology [M].Basel,Karger,2017: 17-39.
- [14]蒋利华.卵巢早衰影响因素的调查分析[D].重庆:重庆医科大学,2005.
- [15]陈剑,仇姝.110例卵巢功能早衰患者的危险因素分析 [J].天津医药,2019,47(6):636-639.
- [16]Herraiz S,Pellicer N,Romeu M,et al.Treatment potential of bone marrow-derived stem cells in women with diminished ovarian reserves and premature ovarian failure [J].Curr Opin Obstet Gynecol,2019,31(3):156-162.
- [17]黎凤鸣.特发性卵巢早衰发病因素的 Logistic 回归分析 [J].现代诊断与治疗,2016,27(2):209-210.
- [18]王璐璐,方洪生,倪梦杉,等.热休克预处理间充质干细胞移植治疗化疗性卵巢早衰的效果 [J].广东医学,2018,39(13): 1951-1954,1960.
- [19]汪庆如,陈小莹,李欣然,等.过表达 miR-21 的骨髓间充质干细胞对化疗性卵巢早衰的修复作用 [J].解放军医学杂志, 2019,44(3):203-209.
- [20]Chen H,Liu C,Zhu S,et al.The Therapeutic Effect of Stem Cells on Chemotherapy-Induced Premature Ovarian Failure [J]. Curr Mol Med,2021,21(5):376-384.
- [21]鞠宏妹.中青年女性患者子宫切除术后卵巢早衰的影响因素分析 [J].中国妇幼保健,2021,36(8):1812-1814.

收稿日期:2021-06-10;修回日期:2021-07-25

编辑/肖婷婷