

而最常见的染色体核型异常是 45,X 和 47,XXY, 其次为性染色体嵌合体和特异性结构异常。卵巢早衰也可能是卵泡闭锁加速的后果。脆性 X 综合征的家族中, 卵巢早衰很常见, 脆性 X 综合征是引起低能畸形的重要原因, 因此卵巢早衰家族成员进行脆性 X 综合征筛查十分重要。眼裂狭小、上睑下垂、内毗赘皮反向综合征伴有眼睑异常和卵巢早衰, 是一种常染色体显性遗传病, 由 3 号染色体的转录因子基因 (FOXL2) 突变引起。另外, 卵巢早衰也可能是为一种自身免疫性疾病, 或可能为感染引起卵巢卵泡破坏, 或物理学因素如放疗或化疗损伤的后果。

任何年龄阶段均可发生卵巢早衰, 主要取决于卵巢内残留卵泡数量。观察围绝经期不同阶段的卵巢组织学变化, 有助于阐明与患者年龄无关的卵巢早衰发生机制, 因为卵泡闭锁加速可引起原发性闭经和缺乏性发育。如青春期或青春后期后发生卵泡丢失, 则呈现成年女性表型和继发性闭经。卵巢早衰发生时间与卵泡丢失开始的时间是一致的。

有报道染色体核型正常的卵巢早衰有希望自然恢复正常功能, 几率为 10% ~ 20%。因此不能认为卵巢早衰为永久性不孕。另外, 对于卵巢早衰患者, 进行卵巢组织全厚性活检是不必要的。对卵巢早衰患者进行自身免疫性疾病检测, 筛查临床难以识别的自身免疫性卵巢功能衰竭和卵巢—垂体功能检查则是必要的。对于其他伴有性腺功能减退的患者应予以激素治疗。由于卵巢早衰患者可自然恢复排卵, 因此未妊娠者最好选用口服避孕药治疗。特发性卵巢早衰应用药理剂量的肾上腺皮质激素治疗, 并不能保证改善患者对促性腺激素治疗反应性。

7 放疗不良反应

放射治疗对卵巢功能的影响取决于年龄和 X 线剂量。卵巢放疗后 2 周, 性激素水平开始下降, 而促性腺激素水平开始升高。接受大剂量放疗的年轻女性将出现大量卵母细胞丢失, 而卵巢功能在闭经后很多年后又可能恢复。另一方面, 放疗引起的卵巢损害, 也可直到出现卵巢早衰才显现出来。放疗后妊娠, 胎儿先天性畸形发生率并不高于正常女性。放射区域如不包括骨盆则不致引起卵巢早衰。故进行放疗之前, 可先应用腹腔镜将卵巢移位于盆腔以外, 以避免照射和保留生育力。微波炉的波长组织穿透力很低, 家用微波炉不会损伤性腺。

烷化剂的性腺毒性非常大, 卵巢衰竭的剂量与开始治疗的年龄成反相关。其他化疗药物对卵巢功能也有一定损害, 但研究甚少。联合化疗对卵巢的损害与烷化剂相似。约 2/3 绝经前乳腺癌女性, 因应用环磷酰胺、甲氨喋呤和氟尿嘧啶治疗引起卵巢早衰, 虽然月经和妊娠可以恢复, 但难以预测哪些患者能恢复排卵功能。

通过抑制 FSH 分泌使卵泡处于休眠状态, 减少对放疗或化疗的反应性, 而防止卵巢功能衰竭。对猴放疗试验表明, GnRHa 抑制促性腺激素分泌并不能防止卵巢卵泡的丢失。但应用 GnRHa 预防性处理, 可以防止环磷酰胺对卵巢的损害。由于化疗和 GnRHa 的治疗经验有限, 因此不便于推广应用。

垂体前叶病变性闭经

颜磊, 田永杰

(山东大学附属山东省立医院, 山东济南 250021)

垂体前叶即腺垂体, 以垂体门脉系统与下丘脑构成下丘脑—腺垂体系统, 直接接受下丘脑神经内分泌激素的调控, 可以分泌 FSH、LH、PRL、TSH、ACTH 和 GH 六种激素, 即性腺六项。垂体前叶病变是引起闭经的重要组成部分。由于腺垂体器质性病变或功能失调引起其分泌激素异常, 尤其是促性腺激素分泌异常, 进而影响下游卵巢功能, 引起闭经。

1 垂体肿瘤

下丘脑—垂体轴功能异常应首先考虑垂体瘤的问题。垂体恶性肿瘤极其罕见, 但良性肿瘤也会引起相应病变。垂体肿瘤往往亢进性分泌一些激素。各种腺细胞肿瘤可使促性腺激素分泌减少或比例失调, 引起闭经。催乳素腺瘤, 分泌 ACTH、GH、TSH 的肿瘤, 甚至无功能垂体腺瘤和促性腺激素腺瘤等均可导致闭经。其中催乳素腺瘤多见于青春前期和青春期的儿童, 可致原发性闭经。由于肿瘤压迫垂体柄阻断下丘脑 GnRH 的分泌, 因此多数垂体肿瘤患者促性腺激素降低 (引起闭经)。另外腺瘤细胞分泌功能亢进, 对下丘脑负反馈, 可使促性腺激素分泌减少。

1.1 垂体催乳素腺瘤 1/3 的继发性闭经女性存在垂体腺瘤。闭经—溢乳综合征女性, 50% 存在蝶鞍异常。血液催乳素浓度极度升高的女性, 多出现闭经、溢乳或不溢乳。高催乳素血症引起闭经是催乳素抑制 GnRH 脉冲性分泌的结果。高催乳素血症女性, 腺垂体对 GnRH 反应性正常或增强 (与促性腺激素累积性增加相关), 这表明闭经是 GnRH 分泌减少的结果。催乳素持续升高可引起黄体功能不全、不规则排卵和完全性无排卵, 最后导致闭经。因此无论切除催乳素腺瘤或抑制高催乳素血症治疗, 均可促进卵巢和月经功能恢复。

鉴于高催乳素血症由多种因素引起, 并存在多种临床类型, 因此临床诊治过程中, 对于月经失调、闭经—溢乳和不孕的女性, 应仔细询问病史、系统查体和内分泌功能检测, 特别是检测血清催乳素、蝶鞍摄片、CT 或 MRI 排除垂体肿瘤, 鉴别不同原因和类型的高催乳血症, 以便对因和对症治疗。垂体 MRI 是检查垂体微腺瘤最敏感的手段, 分辨率可达 1.0 mm, 基本上可以查出所有微腺瘤 (< 1 cm)。对 PRL ≥ 100 ng/ml 者应行 MRI。

1.2 促性腺激素腺瘤 为非功能性垂体腺瘤, 可分泌 FSH 和 LH, 其抑制素、激活素和卵泡抑素的表达可作为肿瘤标记物。微腺瘤无临床症状, 巨大腺瘤可引起视力、视野损害, 头痛, 垂体功能减退。实验室检查 FSH 升高而 LH 和雌激素降低。治疗以手术切除为主, 术后辅助放疗和药物治疗 (多巴胺激动剂和 GnRH 拮抗剂)。

1.3 生长激素腺瘤 可为单一生长激素腺瘤或生长激素—

泌乳素混合腺瘤,可引起巨人症、肢端肥大症、月经失调、多毛症、性功能减退等,生长激素—泌乳素混合腺瘤多引起高催乳素血症、闭经等。实验室检查生长激素浓度升高,分泌节律异常。手术治疗为主。不能手术或手术失败者可用生长抑素类似物奥曲肽和放射性治疗。

1.4 ACTH 腺瘤 垂体 ACTH 腺瘤引起高皮质醇血症,多见于 30~40 岁女性,临床表现为向心性肥胖、闭经、性欲减退、无排卵、不孕、高血压、多毛、痤疮、满月脸、水牛背等。诊断应除外异位 ACTH 分泌综合征以及其他病因的库欣综合征。一般认为海绵窦和外周静脉 ACTH 比值 ≥ 2 可诊断 ACTH 腺瘤。CT 或 MRI 可确定肿瘤位置。

1.5 其他 β -内啡肽腺瘤、TSH 腺瘤等均罕见,亦可引起闭经、溢乳等表现。

2 原发性垂体功能减退症

由垂体本身受损,激素分泌不足导致一系列靶腺激素不足的表现称为原发性垂体功能减退。包括垂体肿瘤压迫、垂体缺血坏死、颅内动脉瘤、海绵窦血栓、垂体卒中、感染因素、免疫因素破坏等。与单一垂体前叶激素缺乏不同的是出现多种激素缺乏的表现。

2.1 空泡蝶鞍综合征 非肿瘤性的蝶鞍异常,多为空泡蝶鞍综合征,是先天性鞍隔缺陷使蛛网膜下腔脱垂入垂体窝内,将挤压垂体并与下丘脑分离的现象,可引起蝶鞍扩大,空泡样变性。空泡蝶鞍综合征也可继发于手术、放疗或垂体肿瘤梗塞后。85% 患者为女性,特别是中年肥胖女性。本病多无特异性临床表现,可呈现一种或多种垂体前叶激素功能缺陷,以 ACTH、FSH、LH 降低,PRL/GH 升高较常见。临床表现为闭经、溢乳、不孕和代谢紊乱。空泡蝶鞍和高催乳素血症也可并存催乳素腺瘤,表明这些患者空泡蝶鞍综合征是肿瘤梗塞的结果。空泡蝶鞍综合征是良性病变,一般不会进展为垂体功能衰竭,其主要危险是误诊为垂体肿瘤而贻误治疗。症状、体征、激素测定、影像学检查可明确诊断。

2.2 席汉综合征 产后出血和休克引起的急性垂体梗塞和坏死称为席汉综合征。患者垂体功能减退症状多出现于产褥早期(产后出血后 3~5 周),主要表现为体力衰竭、无乳汁分泌、阴毛和腋毛的脱落。最先出现的激素缺陷是生长激素和促性腺激素,而后是促肾上腺激素,最后是促甲状腺激素。糖尿病并不常见。不同促激素缺陷可引起相应的不同临床表现。产后出血、休克和感染病史,垂体前叶激素缺陷的症状和体征,有助于诊断。对于产后出血者应注意预防此病,必要时输血。

2.3 淋巴细胞性垂体炎 是一种罕见的类似于垂体瘤的垂体淋巴细胞浸润性病变,多发生于妊娠期或产后前 6 个月内。垂体炎的最初阶段,闭经、高催乳素血症常见,而后进展为垂体功能减退。影像学检查显示垂体增大。对于这种致命性疾病,经蝶手术既是诊断又是治疗方法。免疫抑制治疗也是一种方法。人工周期可恢复月经,防止生殖器官萎缩。

2.4 垂体卒中 功能性或非功能性垂体肿瘤发生缺血坏死或出血时,瘤体突然增大,压迫周围组织而引起的临床综合征称为垂体卒中。急性卒中有脑出血表现,慢性者逐渐表现

为垂体功能减退。浸润性疾病和肉芽肿病变也引起垂体梗死。肾上腺皮质激素是重要的治疗方法。

3 单一垂体激素缺乏症

垂体前叶分泌的激素中某一种激素缺乏,常常为特发性,病因不详。可以引起闭经如单纯生长激素缺乏(侏儒症)、单纯促性腺激素缺乏等。

3.1 单一生长激素缺乏症 由于垂体生长激素缺乏所致。患者出生时发育正常,但之后发育迟缓,身材矮小但匀称,体型及面貌似儿童,智力正常,青春期后生殖器和第二性征不发育,原发性闭经,骨龄落后。可能为 GH 基因突变或 GnRH 受体基因突变所致。治疗可补充生长激素,少量补充甲状腺激素,青春期进行人工周期,生育期可促排卵。

3.2 单一促性腺激素缺乏症 患者垂体其他功能正常,仅促性腺激素分泌功能低下,可能由于 LH、FSH 分子合成障碍或功能异常,或由于垂体自身 GnRH 受体基因突变,导致下丘脑分泌激素在垂体信号转导障碍,致使垂体前叶分泌的促性腺激素降低而导致闭经。GnRH 受体为一种 G 蛋白偶联的受体,突变可引起性腺功能减退,无卵泡、无第二性征发育和性幼稚,可有原发性闭经。血浆 FSH 和 LH 水平极低、雌激素低,GnRH 兴奋试验出现不同反应。可给予 GnRH 脉冲治疗或促性腺激素补充治疗。

下丘脑性闭经

傅艺冰,尹福波

(山东大学附属山东省立医院,山东济南 250021)

下丘脑性闭经属于中枢性闭经,以低促性腺激素性性功能低落为特征,患者无 GnRH 脉冲性释放,促性腺激素 FSH 和 LH 均 < 5 mIU/mL,性腺功能低落,需排除常见的垂体性低促性腺激素性闭经方可确诊。临床上常见的下丘脑性闭经主要由精神应激、体质量下降、神经性厌食、过度运动、遗传因素、药物等(避孕药、氯丙嗪、利血平等)引起下丘脑分泌 GnRH 功能失调引起,先天性疾病或脑发育畸形及肿瘤(颅咽管瘤)也可引起下丘脑 GnRH 分泌缺陷。

1 能量失衡

因为减肥、神经性厌食症、善饥癖、竞技性体育运动或其他形式的训练(如芭蕾舞、现代舞等)引起的继发性闭经都与饮食限制、运动量过大、最终导致体脂含量下降有关。体脂百分比达到 17% 才会有月经初潮,维持在 22% 才能保证正常的月经周期。患者的许多症状,如心动过缓、血压过低、皮肤干燥、新陈代谢率降低等,均可解释为相对性甲状腺功能减退,其实是机体对营养不良的代偿,这间接导致了闭经的发生。

2 心理社会因素

在持续的负性心理社会应激下(如升学压力、学习负担、竞争激烈、过度追求个人形象等),患者由于缺乏适当的应对技巧(如应对无能或丧失,伴随焦虑抑郁等),都会导致下丘