

·临床研究·

## 单合子双胞胎间部分卵巢组织原位移植及冷冻保存

梁晓燕\*, 方丛, 李满超, 廖彩韵, 黄睿, 孙德娟, 李俐琳, 张进, Sherman Jay Silber  
(中山大学附属第六医院生殖医学研究中心, 广东 广州 510655)

**摘要:**【目的】总结1例单合子双胞胎间卵巢组织原位移植手术的体会。【方法】卵巢组织受者:单合子双胎之一(姐姐)诊断“卵巢早衰”,卵巢组织供者:双胎之二(妹妹)卵巢储备正常,育有一子。2012年2月8日于中山大学附属第六医院生殖医学研究中心分别进行供者卵巢部分组织获取术及卵巢早衰的受者卵巢组织原位移植术。【结果】供者术后月经规则,受者在移植术后108d恢复月经,术后受者血清卵泡生成素(FSH)和黄体生成素(LH)水平逐渐下降。【结论】异体卵巢组织原位移植可以帮助卵巢早衰患者恢复内分泌功能,并可能恢复其生殖功能。

**关键词:**卵巢组织;异体;原位移植;冷冻保存

**中图分类号:**R71 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2013)05-0718-04

### Ovarian Transplantation between Monozygotic Twins Discordant for Premature Ovarian Failure

LIANG Xiao-yang\*, FANG Cong, LI Man-chao, LIAO Cai-yun, HUANG Rui, SUN De-juan, LI Li-lin, ZHANG Jin, Sherman Jay Silber

(Reproductive Medicine Research Center, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China)

**Abstract:**【Objective】 To summarize the experience of ovarian transplantation between monozygotic twins. 【Methods】The recipient and the donor were monozygotic twins. The recipient was a patient with premature ovarian failure, the donor had normal ovarian function and she had one son. The ovarian transplantation was performed in February 8th, 2012, including donor ovarian tissue harvesting operation and recipient organ transplantation. 【Results】 The recipient's cycle resumed at 108 days, the FSH, LH levels in serum declined, and E2 raised after operation. The donor's cycle was retentively regular. 【Conclusion】 Ovarian function of patient with premature ovarian failure can be restored after transplantation of ovarian tissue, and pregnancy may be achieved in the future.

**Key words:** ovarian tissue; allograft; transplantation between monozygotic twins; cryopreservation

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(5): 718-721]

卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)是指女性40岁前出现的卵巢功能衰竭,育龄期女性因此丧失其生殖及内分泌功能,导致不孕和过早出现围绝经期症状,需要供卵试管婴儿助孕和激素替代治疗。卵巢早衰按病因可分为医源性和非医源性,医源性卵巢早衰人群主要是经放化疗的肿瘤患者。文献报道<sup>[1]</sup>卵巢移植可以恢复卵巢早衰患者的生殖能力及内分泌功能,根据卵巢组织来源可分为自体移植和异体移植;根据移植部位是否在卵巢原来解剖位置,可分为原位移植和异

位移植,目前多进行卵巢原位移植。肿瘤患者可以在放化疗前进行卵巢组织冷冻保存,肿瘤综合治疗后行卵巢组织自体原位移植手术;非医源性的卵巢早衰患者,可以将配型符合的异体卵巢组织进行原位移植手术,术后仅需要少量抗排斥药物。单合子双胎(同卵双生)间基因配型完全相符,移植术后不需要抗排斥药物,最适合进行异体卵巢组织原位移植。本中心收治了1例单合子双胎之一姐姐诊断“卵巢早衰”,妹妹育有一男孩,卵巢功能无异常,妹妹愿意捐赠卵巢组织给姐姐。我中心

收稿日期:2013-03-25

基金项目:广东省自然科学基金(S2011010004621)

作者简介:\*通信作者:梁晓燕,教授,主任医师,博士生导师;E-mail:lxzy@263.net

成功完成了国内首例单合子双胞胎间卵巢组织移植手术,卵巢早衰患者目前已经恢复月经。现将病例报告如下。

## 1 材料与方 法

### 1.1 供受者资料

患者(卵巢组织受者),单合子双胞胎之一,姐姐,30岁,因“婚后未避孕8年未孕”就诊。13岁月经初潮,周期30d,经期7d,2004年开始月经稀发,5~7/30+d~3月,外院多次查卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)>100 IU/L,诊断“卵巢早衰”,2007年开始口服补佳乐+孕酮治疗。2011年1月于本中心就诊,检测抗苗勒氏管激素(anti mullerian hormone, AMH):0 ng/mL,阴道超声提示双侧卵巢体积小,未见卵泡。2009年发现患有甲亢,口服丙基硫氧嘧啶治疗2年,2012年1月查甲状腺功能正常。 $\beta$ 地中海贫血基因检查:41/42位点突变杂合子。入院诊断:①卵巢早衰,②原发不孕,③乙型轻型地中海贫血。患者要求进行妹妹卵巢移植手术。

卵巢组织供者,单合子双胞胎之二,妹妹,30岁,平素月经规则,2005年足月顺产1子,现健在,产后半年放置宫内节育器避孕至今。患者因单合子双胞胎姐姐患“原发不孕,卵巢早衰”,要求将部分卵巢组织捐赠给患病的姐姐。经医院及生殖伦理委员会讨论批准后入院。入院前1月体检发现甲亢,口服“丙基硫氧嘧啶50mg每日2次”治疗。2011年8月染色体STR测序示“供者与卵巢早衰患者间为同卵双生关系”。2011年11月我院生殖中心性激素三项:FSH 5.85 IU/L,黄体生成素(luteinizing hormone, LH) 2.54 IU/L,雌二醇(estradiol, E2) 85 pg/mL,阴道超声示卵巢储备正常。入院诊断为甲状腺功能亢进(治愈)。愿意捐赠卵巢组织给其姐姐。

### 1.2 移植方法与过程

入院后完善术前检查,排除手术禁忌,于2012年2月8日在静呼复合全麻下分别进行卵巢组织获取及移植手术。

供者左侧卵巢组织获取术:取下腹耻骨联合上3cm,横切口4cm。依次进腹,暴露左侧卵巢,切除皮质3cm×2cm,使用4-0可吸收线连续缝合创面,逐层关腹。手术显微镜下,将切取的供者

卵巢皮质剪切成厚1mm、大小2cm×1cm的卵巢皮质片2片,置于冰培养基备移植用。剩余卵巢组织切行玻璃化冷冻保存。取少量卵巢皮质送病理检查。

受者卵巢组织移植术:取下腹耻骨联合上3cm,横切口4cm。依次进腹,先暴露右侧卵巢,切除皮质,持续使用肝素钠生理盐水冲洗创面,将处理好的供体卵巢皮质片覆盖受体卵巢表面,手术显微镜下,使用9-0尼龙线间断缝合。左侧相同处理,检查无出血,生理盐水冲洗腹腔,逐层关腹(图1)。受体切除的卵巢皮质送病理检查。

## 2 结 果

术后供者卵巢病理诊断:卵巢囊状滤泡,受者卵巢病理诊断:卵巢皮质内见个别原始卵泡。供者在术后月经规则,受者在移植术后108d恢复月经,定期监测激素(E2、FSH、LH、AMH),超声波监测可见优势卵泡发育(图2,表1)。

## 3 讨 论

目前卵巢早衰患者妊娠唯一的办法是供卵试管婴儿治疗,非妊娠期接受激素替代治疗。在供卵试管婴儿治疗过程中,供卵者要必须接受超排卵药物的注射,可能面临超排卵并发症的风险。而且,从这一方法获得的婴儿并非源于自然的受孕途径,所以也不能排除试管婴儿技术潜在的安全风险。相比之下,卵巢组织原位移植所需的时间短,创伤小,患者术后恢复快,受者在术后不仅能获得自然受孕的机会,还能自然地维持内分泌功能,从而避免绝经后雌激素降低所带来的骨质疏松、情绪变化、心血管疾病等并发症。另一方面,如果供者的卵巢储备正常,切除一切卵巢并不会显著地使她们的绝经年龄提前,因此对于供者也是安全的<sup>[1-2]</sup>。

Silber等<sup>[3]</sup>于2005年完成了世界上首例同卵双胞胎卵巢组织原位移植。此后,又有8对双胞胎接受了这一手术,本中心完成的是世界上的第10例此类手术,也是中国首例单合子双胞胎卵巢移植手术。已经进行手术的9对双胞胎当中,受者的月经在术后63~100d得到恢复,FSH在90~150d下降至正常水平<sup>[4]</sup>。本文中的受者在术后108d月

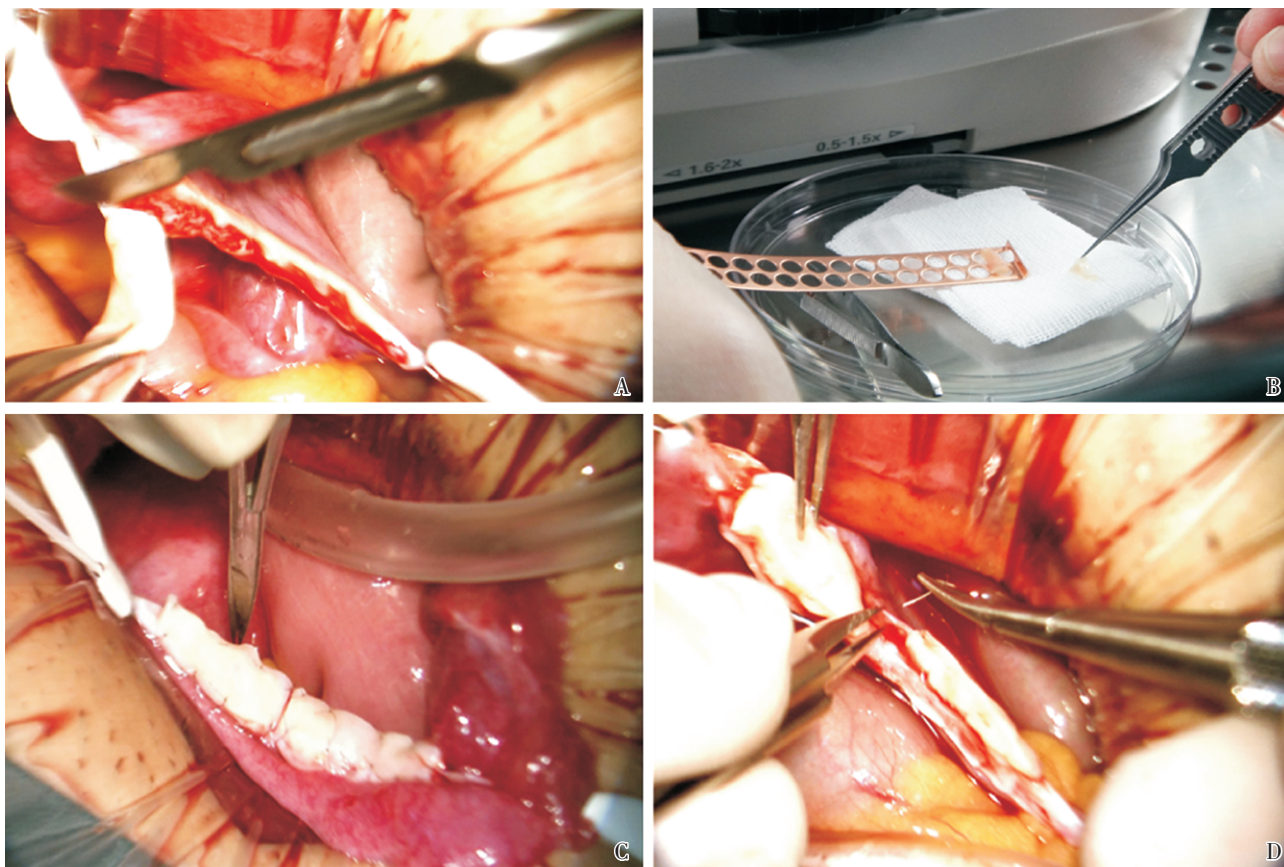


图 1 卵巢组织移植过程

Fig.1 The process of ovarian tissue transplantation

A: acquisition of left ovary tissue of the donor; B: cryopreservation of ovarian tissue from the ovarian cortex; C: Suturing donor ovarian tissue to medulla of recipient's ovary; D: operation under the microscope, the use of 9-0 nylon suture.

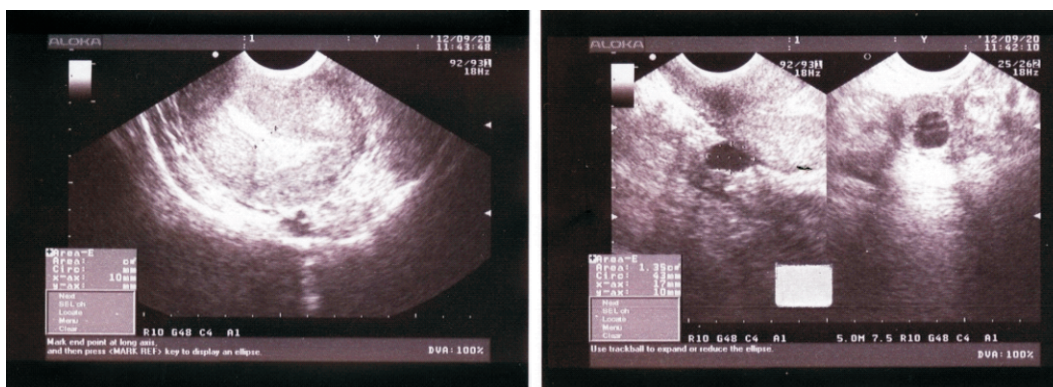


图 2 超声波监测可见优势卵泡发育

Fig.2 Ultrasonic monitoring shows development of dominant follicle

经恢复,但 FSH 还未降至正常水平,目前患者的月经周期恢复,但卵巢内分泌功能还不完善。供者与受者都存在甲状腺功能亢进,甲状腺功能异常可能会影响到下丘脑垂体性腺轴,但受者已经

应用药物治疗,并且在术前甲状腺功能正常,术后复查甲状腺功能也是正常,二者在基因配型上不存着排斥,目前的性激素仍未恢复正常水平,原因不清楚。

表1 受者卵巢移植前后FSH、LH、E2、AMH水平及窦卵泡数

Table 1 FSH, LH, E2, AMH level and the number of antral follicles in recipient before and after operation

$t_{\text{post-operation}}/d$	FSH/(IU/L)	LH/(IU/L)	E2/(pg/mL)	AMH/(ng/mL)	antral follicles
0	132.45	63.12	6.5	0	unseen
26	127.94	78.22	15	0.203	unseen
54	124.27	83.27	16.51	0.203	unseen
86					
88	69.09	38.65	46.72	0.229	unseen
109					
111	105.98	53.36	21.44		
151	73.54	41.81	66.79	0.209	ROV:10×7
153					
159	91.42	43.36	27.3		ROV:11×6
169	61.47	39.92	93.5	0.209	ROV:13×11
176	55.07	49.59	94.7		ROV:13×9
186					
217					
218	18.56	13.27	255.1	0.216	ROV:9×6, LOV:11×11×2AF
228					ROV17×10, LOV:13×13
241					
251	34.4	25.01	214.3		ROV:13×8×2AF, LOV:7×7
256			296.3		LOV:20×12

ROV: right ovarian; LOV: Left ovarian; In day 86, 109, 153, 186, 217, 241, menstruation was reported.

卵巢异体移植手术需要配型符合,但目前还没有公认的配型标准。为最大程度避免抗排斥反应,现按照骨髓移植的配型标准。单合子双胞胎是天然的、最合适的异体移植模型,基本不存在移植后的排斥,术后不需抗排斥药物。单合子双胞胎患者在进行一次移植手术后,患者的卵巢功能可以维持至少2~3年,如果供者的卵巢储备好,卵巢组织上存在的卵细胞多,一次移植后卵巢功能甚至可以维持6~7年<sup>[4]</sup>。在首次移植的卵巢组织功能耗竭后,只需将冷冻保存的卵巢组织解冻复苏,就可以再次移植,使受者再次获得卵巢功能。通过新鲜及解冻卵巢组织移植,每位受者的卵巢功能可望维持达10年<sup>[5]</sup>。在国外9例的单合子双胞胎卵巢移植的患者当中,一共产生了14次妊娠,分娩了11个健康的婴儿<sup>[3]</sup>。本文中的患者仍在继续监测性激素,如果仍不能恢复卵巢正常功能,可以考虑将冷冻保存的卵巢组织再次移植,最终恢复其自然的生殖及内分泌功能。

#### 参考文献:

- [1] Silber SJ. Ovary cryopreservation and transplantation for fertility preservation [J]. *Mol Hum Reprod*, 2012, 18 (2): 59-67.
- [2] Silber SJ, Grudzinskas G, Gosden RG. Successful pregnancy after microsurgical transplantation of an intact ovary [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(24): 2617-2618.
- [3] Silber SJ, Derosa M, Pineda J, et al. A series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation [J]. *Hum Reprod*, 2008, 23 (7): 1531-1537.
- [4] Silber SJ, Kagawa N, Kuwayama M, et al. Duration of fertility after fresh and frozen ovary transplantation [J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(6): 2191-2196.
- [5] Silber SJ. Fresh ovarian tissue and whole ovary transplantation [J]. *Semin Reprod Med*, 2009, 27(6): 479-485.

(编辑 张恩健)