



中华医学会

继续医学教育教材

生殖医学临床指南与专家解读

Clinical Guidelines and Expert Interpretation of Reproductive Medicine

主 编 乔 杰



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

【卫生公益项目 201002013】



中华医学会 继续医学教育教材

生殖医学临床指南与专家解读

Clinical Guidelines and Expert Interpretation of Reproductive Medicine

主 编 乔 杰

副 主 编 周灿权 陈子江 黄荷凤 姜 辉

编委名单 (以姓氏汉语拼音为序)

陈子江	崔琳琳	邓春华	范立青	冯淑英	冯 云
高 勇	谷翊群	何方方	洪 锴	黄国宁	黄荷凤
黄仲英	姜 辉	李 刚	李 梅	李 蓉	李尚为
李 雁	马彩虹	乔 杰	商学军	史轶超	孙海翔
孙莹璞	孙正怡	唐文豪	王树玉	王 洋	魏代敏
徐艳文	严 杰	杨冬梓	杨慧霞	叶 虹	郁 琦
袁 媛	周灿权	朱文兵	朱依敏		

统筹策划 左 力 彭黎明



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

生殖医学临床指南与专家解读/乔杰主编 —— 北京:人民军医出版社,2014.6

中华医学会继续医学教育教材

ISBN 978-7-5091-7495-1

I. ①生… II. ①乔… III. ①生殖医学-继续教育-教材 IV. ①R339.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第096516号

策划编辑:焦健姿
任海霞

文字编辑:刘新瑞

责任审读:王三荣

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市100036信箱188分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8152

网址:www.pmp.com.cn

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:京兰装订有限公司

开本:850mm×1168mm 1/16

印张:12.25 字数:370千字

版、印次:2014年6月第1版第1次印刷

印数:0001-1100

定价(含光盘):80.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内容提要

本书由中华医学会生殖医学分会主任委员——乔杰教授主编,汇集该领域多位知名专家编撰而成。全书包括六篇内容,涉及女性生殖内分泌疾病、男性生殖内分泌疾病、辅助生殖技术临床问题、实验室问题、生殖内分泌实验室技术和其他指南及新进展。本书对目前世界各大洲生殖医学会制定的临床指南和共识进行荟萃,特别邀请了我国此领域知名专家进行具有高度先进性、科学性和逻辑性的解读,具有国际先进水平和良好的临床实用性,是生殖医学专科医师了解国际进展的必备工具书,适于生殖专科的从业医师参考阅读。

前 言

生殖是物种繁衍的永恒主题,但目前有诸多因素,如生育年龄后延、环境污染、饮食结构改变等却导致人类生育力的下降,近半个世纪不孕夫妇的人数急剧上升。自1978年7月25日世界上第1例试管婴儿 Louise Brown 诞生以来,揭开了人类生殖研究的序幕,成为20世纪世界医学史上最伟大的事件之一,2010年试管婴儿之父爱德华兹获得诺贝尔生理学或医学奖。我国大陆首例试管婴儿于1988年在北京医科大学第三医院诞生,虽然我国生殖医学起步较晚,但发展迅猛,目前国内各项不孕症诊治技术水平与国际先进水平接近。

作为生殖医学的专科医师,承载着为患者家庭和社会带来和谐幸福的重任。生殖医师迫切需要丰富专业知识、学习先进经验,使自身的诊断、治疗和技术水平与国际接轨。

本书由中华医学会组织国内知名专家编写而成。编者们多年来致力于生殖内分泌疾病的研究和临床诊治,均有多次参加国际学术交流的经历,对目前世界各大洲生殖医学会所制定的临床指南和共识第一时间进行学习,专家们在广泛听取国际学者讲解、认真品读、结合自身丰富临床经验后,对相关指南和共识进行荟萃和解读,使本书具有国际先进水平和良好的临床实用性,是生殖医学专科医师了解国际进展的必备工具书。衷心希望通过本书的编写和出版,使我国生殖内分泌专科诊治更上一层楼,真正做到与国际水平接轨,使更多从业人员和相关领域或交叉学科的工作人员了解生殖医学的国际诊治理念和技术规范。

编 者

2014年2月

目 录

第一篇 女性生殖内分泌疾病	1
第1章 多囊卵巢综合征	1
第2章 闭经	5
第3章 功能失调性子宫出血	8
第4章 子宫内膜异位症与不孕	14
第5章 复发性流产	26
第6章 女性不孕	29
第7章 常见的女性青春期生殖内分泌疾病	38
第8章 女性生育调节	47
第二篇 男性生殖内分泌疾病	53
第9章 男性功能障碍性疾病	53
第10章 男性不育	61
第11章 男科实验室检查	75
第12章 男性雄激素缺乏	81
第13章 男性生育调节	88
第三篇 辅助生殖技术临床问题	92
第14章 常用超促排卵药物的临床应用	92
第15章 常用黄体支持方法	97
第16章 辅助生殖技术并发症	101
第四篇 辅助生殖技术实验室问题	107
第17章 人工授精	107
第18章 精液冷冻及精子库的管理	111
第19章 卵胞浆内单精子注射	115
第20章 胚胎植入前遗传学诊断	118
第21章 囊胚培养	123
第22章 卵母细胞冷冻及卵巢组织冷冻	126
第23章 辅助孵化	131
第24章 未成熟卵母细胞体外成熟	134
第25章 辅助生殖技术实验室质量控制	138
第五篇 生殖内分泌实验室技术	142
第26章 性激素测定	142

第 27 章 产前诊断技术	146
第六篇 其他指南及新进展	158
第 28 章 亚太黄体生成素共识	158
第 29 章 特殊类型孕激素在早产预防中的应用	162
第 30 章 IMS 指南的解读	164
参考文献	168
测试题	183

第一篇 女性生殖内分泌疾病

第1章 多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄妇女最常见的内分泌及代谢紊乱性疾病之一,也是引起育龄女性继发性闭经和无排卵性不孕的主要原因。该疾病命名至今仅80年的研究历史,尽管对于疾病所涵盖的范围、临床症状、诊断和治疗一直存在着广泛的争论,但在国际同行的共同努力下,在总结多年临床实践经验的基础上,达成了诊断、不孕治疗和对其长期合并症诊治的共识。下文将对以上共识予以解读。

一、多囊卵巢综合征诊断

1. 2003年PCOS国际诊断标准 2003年,欧洲人类生殖和胚胎与美国生殖医学学会(ESHRE/ASRM)的专家在荷兰鹿特丹召开专家会议,对PCOS的诊断标准进行重新修改,此标准已成为第一个PCOS国际诊断标准。具体诊断标准如下。

(1) 稀发排卵或无排卵:初潮两年不能建立规律月经;闭经(停经时间超过3个以往月经周期或月经周期 ≥ 6 个月);月经稀发 ≥ 35 天及每年 ≥ 3 个月不排卵者即为符合此条。

(2) 高雄激素的临床表现和(或)高雄激素血症:临床表现主要有痤疮、多毛、高雄激素性秃顶,出现喉结、阴蒂增大、声调低沉等。生化表现主要指PCOS患者中总睾酮、游离雄激素指数或游离睾酮高于实验室参考正常值。推荐用平衡透析法检测游离睾酮,或者用总睾酮及性激素结合球蛋白计算游离雄激素指数。游离雄激素指数(FAI) = 总睾酮 / SHBG $\times 100$,各种雄激素在正常人群中正常值变异很大,标准范围还未很好建立,因此目前还没有一个统一认可的雄激素标准值。我国育龄人群的多毛m-FG值评分 < 5 ,如果上唇、大腿及下腹三个部位 ≥ 2 分亦可诊断多毛。

(3) 超声表现为多囊卵巢:一侧或双侧卵巢直径2~9mm的卵泡 ≥ 12 个,和(或)卵巢体积 $\geq 10\text{cm}^3$ 。B超诊断的注意事项:对未婚无性生活的妇女可采用肛门超声检查,可达到与阴道超声检查同样满意的效果,进行B超检查的时间建议月经规律者应在早卵泡期或无优势卵泡状态下超声检查;经期延长或闭经的妇女可在任何时间或是用黄体酮诱导月经来潮的3~5d。卵巢体积计算:卵巢体积(cm^3) = $0.5 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{厚}$;卵泡数目测量应包括横面与纵面扫描;对卵巢进行评价时需要患者未服用口服避孕药,因为药物可以改变卵巢的形态。只要有一侧卵巢符合多囊样改变就可以进行诊断。

上述3条中符合2条,并排除其他疾病如先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、分泌雄激素的肿瘤。根据这一诊断标准诊断,PCOS可以再进行以下亚型分型。

1型:经典PCOS,超声卵巢多囊样改变及高雄激素的临床表现和(或)高雄激素血症。

2型:超声卵巢多囊样改变及稀发排卵或无排卵。

3型:NIH标准PCOS,高雄激素的临床表现和(或)高雄激素血症及稀发排卵或无排卵。

4型:同时具备超声卵巢多囊样改变、高雄激素的临床表现和(或)高雄激素血症及稀发排卵或无排

卵,此型也被称为经典 PCOS。

2. 2006 雄激素过多协会标准 (Androgen Excess Society) 符合下列三条标准:雄激素过多症(临床上的体征或生化检查);排卵障碍(稀发排卵或无排卵及/或多囊卵巢);排除其他雄激素过多的相关疾病。认为 PCOS 主要是雄激素过多的一种疾病。另外,建议了青春期 PCOS 的诊断和治疗原则:青春期 PCOS 是需要治疗的,但目前青春期 PCOS 尚无成熟的诊断方法;初潮后 2~3 年未建立规律周期不能诊断 PCOS,而可以针对患者的需求进行相应的治疗;多数青春期 PCOS 可用孕激素调整月经周期;高雄激素症状者可以使用达英-35 降雄激素;肥胖者可以使用二甲双胍等。

3. 2011 年中国 PCOS 的最新诊断标准 中华人民共和国卫生部 2011 年 7 月 1 日发布,2011 年 12 月 1 日实施。

(1) 疑似 PCOS:月经稀发或闭经或不规则子宫出血是诊断必须条件;另外,再符合下列 2 项中的一项:高雄激素的临床表现或高雄激素血症和(或)超声表现为 PCO。

(2) 确诊 PCOS:具备上述疑似 PCOS 诊断条件后还必须逐一排除其他可能引起高雄激素的疾病和引起排卵异常的疾病才能确定诊断。

(3) 排除疾病:迟发型先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、低促性腺激素低性腺激素性闭经、卵巢或肾上腺分泌雄激素肿瘤、甲状腺功能异常、高催乳素血症。

二、多囊卵巢综合征不孕症治疗指南

1. 调整生活方式 肥胖影响生育力——无排卵、妊娠丢失和妊娠晚期并发症;肥胖的 PCOS 在不孕症治疗中疗效较差;不孕症治疗前减重,有利于提高促排卵治疗有效性,但对降低妊娠并发症作用尚不清楚;尚无肥胖 PCOS 的治疗指南;调整饮食和适当锻炼对 PCOS 治疗作用机制尚不清楚;生活方式调整主要指控制体重和增加体育锻炼,有利于改善促排卵治疗结局,体重减轻 5%~10% 有一定的临床意义。

2. 氯米芬(克罗米芬,CC)促排卵治疗是不孕症治疗的首选方法 利用抗雌激素的促排卵作用,排卵率 80% 以上,妊娠率 30%~60%。50~150mg/d,月经第 5 天开始,共 5d,治疗剂量选择主要根据体重/BMI、女性年龄和不孕原因,卵泡或孕酮监测不增加治疗妊娠率。主要不良反应包括黄体功能不足、对宫颈黏液的抗雌激素影响、LUFs 及卵泡质量欠佳,有约 20% 患者表现为氯米芬抵抗(CC resistance)。

3. 胰岛素增敏剂 常用方法为每次 500mg,口服,3/d,连续服用 3 个月,适应证主要为糖耐量受损的 PCOS。二甲双胍被 FDA 认为在孕期应用是安全的(B 类),但罗格列酮和匹格列酮仍属于 C 类药。到目前为止,我国药典认为 ISDs 均为孕期禁用药物。目前此药被认为应该是与改善个人生活方式联合应用,而不是作为取代增加运动和改变饮食的方法。2008 年中华医学会推荐 PCOS 每两年测定 OGTT 监测 IGT 和 2 型 DM(非胰岛素依赖型糖尿病)发病,如存在肥胖或血糖异常加用二甲双胍。

4. 促性腺激素——用于 CC 抵抗患者 Brown 于 1991 年报道卵泡发育 FSH 阈值理论,即缓慢地、小幅度增加 FSH 用量,已达到单个或至多 3 个卵泡发育的目的,治疗关键是寻找患者的最低有效剂量。用法为 HMG 或纯 FSH 75U/d,月经第 3 天开始,卵巢无反应,每隔 7~14d 增加半支(37.5U),直到 B 超下见优势卵泡,最大剂量 225U/d。

5. 手术治疗 1962 年,CC 出现前,手术治疗一直是 PCOS 治疗的唯一方法。其作用机制尚不清楚,常见手术方式包括卵巢楔切术(极少应用)、腹腔镜卵巢打孔术(气腹腹腔镜和经阴道注水腹腔镜),其优势在于单卵泡排卵、无 OHSS 或高序列妊娠风险。主要适应证是用于 CC 抵抗的无排卵性 PCOS 和无条件进行超声监测的患者。无生育要求者不建议进行手术治疗。术后并发症包括术后粘连、卵巢功能减退、治疗费用、住院。

6. 辅助生殖技术 对于难治性 PCOS 患者,体外受精和胚胎移植(IVF-ET)是一种有效的治疗方法,也是 PCOS 生育治疗的三线治疗方法。由于 PCOS 的高雄激素血症和胰岛素抵抗,造成其生殖、内分泌系统的多种功能紊乱,PCOS 患者在进行 IVF 治疗时易发生 Gn(促性腺激素)的高反应,导致卵泡数过多、血 E₂ 过高,OHSS(卵巢过度刺激综合征)的发生率高,过高的 LH 水平使卵细胞质量下降,受精率降低。另

外,未成熟卵体外成熟技术(IVM),无需超促排卵,避免 OHSS 风险。这些使 PCOS 患者成为 IVF 治疗中的相对难点问题,因此,单胚胎移植在 IVF 治疗中有优势。

7. 来曲唑——芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs) 主要作用机制是抑制芳香化酶(*CYP19* 基因的产物、细胞色素 P450 复合物的一部分,与前述酮康唑抑制部分不同),进而抑制雌激素合成的限速过程。其半衰期短、卵巢高反应和 OHSS 发生率低,可以单独应用,也可与 FSH 联合应用,不良反应包括胃肠道反应、疲劳、潮热、头痛和背痛。主要用于氯米芬抵抗的患者,文献报道排卵率达 80%,多于月经周期开始后或黄体酮撤退性出血后,月经第 3~7 天(共 5d)应用,2.5~5.0mg/d,之后的监测过程同氯米芬。

综上所述,PCOS 患者妊娠前需要对身体状况进行综合评估,若伴不孕需对夫妇双方进行综合评估,治疗前应该进行充分的孕前咨询,医师对调整生活方式的重要性进行充分告知。CC 是诱发排卵的一线治疗,外源性 Gn 或 LOS 是 CC 无效的二线治疗,二者各有利弊,应用外源性 Gn 应在有条件进行卵泡监测时使用,避免高序列妊娠和 OHSS 发生,LOS 有效率低于 50%,而 OI 对生育问题疗效更好,累积单胎妊娠率 72%。IVF 是 PCOS 不孕症的三线治疗方法,限制移植胚胎数量可以有效控制多胎的发生。二甲双胍主要用于控制糖耐量受损问题,来曲唑目前临床治疗安全性较好,单胎妊娠的 PCOS 患者妊娠期母婴风险仍较高。

三、多囊卵巢综合征的妇女健康共识

阿姆斯特丹第三届 ESHRE/ASRM PCOS 协作组会议对循证医学证据的层次进行如下分级。A 级要求至少一项随机对照试验(RCT)作为一个整体良好的质量,并解决了与具体建议一致性问题;B 级要求提供良好对照的临床研究,但建议的主题没有随机对照试验;C 级要求获得的证据来自专家委员会报告的意见和(或)尊重临床经验,表明没有直接适用的质量好的临床研究。讨论了良好的实践点(GPP)。

1. 青春期 青少年多囊卵巢综合征的诊断标准不同于育龄期妇女(B 级);重视高危人群(如肥胖、多毛、月经紊乱),但医师应该谨慎 PCOS 过度诊断问题(B 级);应重视青春期 PCOS 的个体化表现和治疗(如肥胖、多毛、月经不调)(B 级)。

2. 多毛/痤疮/早秃 多毛,要考虑种族差异,是高雄激素的一个良好指标(B 级);痤疮和脱发没有必然的关系,不是高雄激素的良好标志物(B 级);多毛应进行生化评估(B 级);多毛需要长期(>6 个月)药物治疗,才能达到有效(B 级);许多用于治疗多毛症的药物并没有经过美国食品和药物管理局(FDA)的适应证批准(GPP)。没有有效的治疗脱发的方法(B 级);抗雄激素药物没有有效的避孕作用(B 级);氟他胺由于剂量依赖性肝毒性,使用价值有限(B 级);避孕药中治疗量的屈螺酮没有抗雄激素作用(B 级)。

3. 月经紊乱 闭经和月经稀发的妇女都可能出现偶尔排卵的现象(B 级);PCOS 妇女的月经周期多数会呈变规律的倾向(B 级);月经不调与代谢风险增加相关(B 级);月经不规律越严重,PCOS 表型越重(B 级)。

4. 避孕 对于大多数 PCOS 患者 OCP 利大于弊(B 级);PCOS 妇女比正常妇女更容易有 OCP 的使用禁忌(C 级);在其他风险因素相同的情况下,没有任何证据说明 PCOS 妇女应用 OCP 风险高于正常妇女(C 级);没有证据表明各种孕激素联合 20~30mg/d 的雌激素的效益和风险之间的差异(B 级);OCP 对今后的生育不会出现负面影响(C 级);没有确切的证据,OCP 的类型与多毛症控制的有效性相关(C 级)。

5. 生活质量 PCOS 妇女心理障碍的患病率增加(B 级),PCOS 的妇女因为证据表明患病率和相关的合并症的增加,故心理问题较多(C 级)。目前发病机制还不清楚,疾病本身或它的表现增加心理问题发病率(如肥胖、多毛、月经不调、不孕不育)(C 级),问题咨询和告知是适当的辅导和干预(C 级)。

6. 妊娠 渴望妊娠(怀孕)的 PCOS 妇女可能会增加不良妊娠结局的风险,这可能加剧肥胖和(或)胰岛素抵抗(B 级);受孕前应进行健康评估,给予关于戒烟、生活方式、饮食、适当补充维生素(如叶酸)的建议(GPP);PCOS 妇女自然妊娠流产率与肥胖相关。促排卵后的流产率与不孕相关(A 级);PCOS 妇女妊娠期间密切观察 GDM 的发展,妊娠高血压及相关的并发症的风险增加(B 级);妊娠相关的风险更多见于经典型(NIH),而不是非高雄激素妇女中(B 级);PCOS 妇女所生的婴儿可能出现发病率和死亡率增加(B 级);妊娠前或妊娠期间使用二甲双胍尚无证据说明可以改进活产率或减少妊娠并发症(A 级)。

7. 表型的种族差异 民族的起源和文化与 PCOS 患者的不同表现有关(B 级);不同种族,人体代谢的高危因素不同(B 级)。

8. 肥胖 肥胖患病率的增加,对 PCOS 的表型亦有重要影响(B 级);一些研究表明,较高的 BMI 是月经不规则、高雄激素血症、多毛的高风险因素,但还需要更多的研究来确认(B 级);体重和内脏脂肪增加与胰岛素抵抗相关,但其对月经不规则、多毛症的影响仍不清楚(B 级);减肥的生活方式管理有利于改善代谢性疾病/综合征的相关指标(A 级)。

9. 胰岛素抵抗与代谢综合征(METS) PCOS 相关的代谢紊乱是糖尿病前期、糖尿病和代谢的主要预测因子(B 级);METS 患者是 PCOS 女性的一个重要的临床问题(B 级);并不是所有的 PCOS 表型均有类似的代谢风险。高雄激素血症联合月经稀发是重要的高危因素(B 级);公众健康的长期研究应根据代谢风险分层,设计将更为优化。这一目标将通过使用一个特定名称实现促进这种高代谢风险 PCOS 的研究(GPP)。

10. 2 型糖尿病(T2D) PCOS 是一个发展为 IGT 和 T2D 的主要危险因素(A 级);肥胖(通过胰岛素抵抗放大)是 PCOS 发展为 IGT 和 T2D 的加剧因素(A 级);人口中肥胖的患病率增加表明,PCOS 的糖尿病将进一步增加(B 级);IGT 和 T2D 筛选应进行口服葡萄糖耐量试验(75g,0 - 和 2 - 小时值),同时测定胰岛素是必要的(C 级);在下列情况下应进行筛选,高雄激素与排卵、黑棘皮病、肥胖($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$,或在亚洲人群中 BMI 为 25 kg/m^2)、有 T2D 或 GDM 家族病史的妇女(C 级);饮食习惯和生活方式,是改善受孕力和预防糖尿病的第一选择(B 级);二甲双胍可用于 IGT 和 T2D(A 级);避免使用其他胰岛素增敏药,如噻唑烷二酮类(GPP)。

11. 心血管疾病标志物 任何年龄的 PCOS 患者都具有高心血管疾病的危险因素的特点,高风险因素出现在无肥胖和肥胖人群(B 级);血脂异常、IGT 和 T2D(动脉粥样硬化和心血管疾病的经典风险指标)在 PCOS 妇女中高发,即使体重与正常对照组妇女匹配(B 级);三酰甘油、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇、非高密度脂蛋白水平(反映改变载脂蛋白 B/载脂蛋白 A 的代谢)异常在 PCOS 妇女普遍存在,且高雄激素妇女更严重(B 级);非高密度脂蛋白胆固醇和腰围似乎是最好的心血管疾病高风险临床指标(C 级);使用 NIH 的标准(包括高雄激素)与鹿特丹标准相比,所有标记更多反映妇女风险(B 级);抑郁和焦虑,心血管疾病的主要危险因素,也常见于 PCOS(B 级);推荐在任何年龄的心血管疾病风险评估包括心理压力、血压、血糖、血脂[胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇、非高密度脂蛋白胆固醇]、腰围、身体活动、营养、吸烟(C 级);随着年龄的增长和相关环境因素的影响,对心血管疾病的风险进行定期评估(GPP)。

12. 心血管疾病结局 终身代谢紊乱的 PCOS 妇女心血管疾病的风险增加,导致随着年龄的增长,尤其是绝经后心血管事件发生风险增加(B 级);所有心血管疾病风险的替代指标(调整年龄和 BMI)在 PCOS 患者中较高,但仍不清楚这些标记与 PCOS 患者的心血管事件的关联(B 级);PCOS 患者的血管内皮功能障碍与腹部肥胖和胰岛素抵抗相关(B 级);PCOS 妇女与对照组相比,冠状动脉钙化与颈动脉内膜中层壁厚增加(B 级);在非糖尿病卵巢完整的绝经后妇女中,动脉粥样硬化心血管疾病与 PCOS 的特点相关,如雄激素过多和月经不调史(B 级)。PCOS 心血管疾病导致的死亡率增加尚不确定。

13. 癌症风险 有中等量的数据支持 PCOS 妇女子宫内膜癌的风险增加 2.7 倍(95% 可信区间[CI],1.0 ~ 7.3)。大多数子宫内膜癌的分化和预后良好(B 级);有限的证据不支持这样的结论,PCOS 妇女卵巢癌的风险增加(B 级);有限的证据不支持这样的结论,PCOS 妇女乳腺癌的风险增加(B 级);最佳方式是监测妇女子宫内膜癌或易致子宫内膜的变化,使用超声和(或)子宫内膜活检的时间尚未达成一致意见。应基于临床因素,包括闭经时间、子宫异常出血、子宫内膜的厚度和外观及患者的年龄评估子宫内膜癌的存在风险(GPP)。

14. 更年期 年龄可能改善 PCOS 的多种表现,包括正常化卵巢大小及形态、T 水平和绝经前稀发排卵的情况(B 级)。

(乔杰 李蓉)

第2章 闭 经

闭经是一组疾病的共同症状,在成年女性中的发生率为3%~5%,按其发生时间可分为原发性闭经和继发性闭经。原发性闭经是指14岁仍无第二性征发育;或已有第二性征发育,但16岁仍无月经来潮。继发性闭经是指既往曾建立正常月经,但已停经6个月,或超过3个原有月经周期。

中华医学会妇产科分会妇科内分泌学组发布的《闭经诊断与治疗指南(试行)》中对其病因分类、诊断步骤及治疗方案选择做出了明确阐述。下文将从临床应用角度对该指南内容进行详细解读。

一、生殖器官发育异常

确认第二性征及生殖器官的发育是闭经患者诊断的第一步,通过一般体格检查、妇科检查及影像学检查即可完成。其中影像学检查主要是指盆腔超声,部分患者需进一步通过子宫输卵管造影确诊。生殖器官发育异常主要见于原发性闭经,表现为苗勒管发育异常和性腺发育异常。泰国一项对295例原发性闭经患者病因分析发现,二者所占比例分别为39.7%和35.3%,而美国大样本研究认为后者比例相对更高(48.5%)。不过这些研究均提示对于原发性闭经患者首要排查的病因就是生殖道和性腺发育异常。

1. 苗勒管发育异常 苗勒管是女性生殖管道(子宫、输卵管和阴道上段)的原始生殖基。在胚胎第6周时,出现于中肾管外前方。第10周时,双侧苗勒管中段和下段向内向下延伸,在中线与对侧融合,形成子宫、宫颈。第12周,苗勒管下段间的中隔吸收形成单腔,上段发育为输卵管。而阴道的形成是自胚胎第9周开始,由苗勒管最尾端与尿生殖窦相连,同时分裂增殖形成阴道板。第11周,阴道板自下而上腔道化,至第20周阴道腔形成。第28周后,阴道板下极贯穿成孔道与阴道前庭相通。如苗勒管在上述发育过程中受到内外因素的影响,停滞在不同阶段则形成相应的生殖管道发育异常。

根据美国生育协会(American Fertility Society, AFS)标准(1988),苗勒管发育异常分为I~Ⅶ级,分别为节段性萎缩或发育不全、单角子宫、双子宫、双角子宫、纵隔子宫、弓状子宫和DES相关异常。其中I级——节段性萎缩或发育不全,与原发性闭经关系密切。节段性萎缩或发育不全包括先天性无子宫、始基子宫、幼稚子宫以及Meyer-Rokitansky-Kuster-Hauser综合征。影像学检查是诊断的主要方法,包括盆腔超声和子宫输卵管造影,其中后者指示意义更明确。此外,还应同时进行泌尿系统超声检查,数据显示约30%的苗勒管发育异常患者合并有泌尿道发育异常,如马蹄肾、肾发育不全、肾盆腔异位、集合管异常等。

该类患者表现为原发性闭经,属于绝对性不孕,但第二性征发育正常,血清性激素水平也在正常女性范围。经阴道整形术等相关治疗可保证性生活。对于仍存在有功能的子宫内膜,即有宫腔积血、子宫内膜异位症相关症状,或是症状性腹股沟疝的患者,可考虑切除发育不全的苗勒管结构。

2. 性腺发育不全 性腺发育不全中50%以上是由染色体异常所致,主要为45,XO及其嵌合型。Tanmahasamut等的研究表明,在88例性腺发育不全的患者中,染色体异常者占59%(52/88)。而Reindollar等对129例美国女性的研究发现这一比例高达61.2%。对中国原发性闭经女性的研究表明,染色体异常比例为47.06%(160/340)。

45,XO及其嵌合型又称为Turner综合征(性腺发育不全),患者身材矮小,乳房不发育,外生殖器呈幼女型。常见嵌合型包括45,XO/46,XX、45,XO/47,XXX、45,XO/46,XX/47,XXX等。异常核型所占比重越大,临床症状越明显。对于该类患者,通过染色体核型分析即可明确诊断。治疗原则包括促进最终身高增长、维持第二性征、防治骨质丢失、改善生活质量等。大部分Turner综合征患者均为绝对性不孕,仅45,XO/46,XX嵌合型正常细胞所占比例较大的,促性腺激素水平可基本正常,子宫及卵巢发育较

小,但可能有自主排卵,无卵子发育者也可通过供卵-体外受精而受孕。

少部分性腺发育不全者染色体核型可正常,表现为单纯性腺发育不全和雄激素不敏感综合征。前者染色体核型可为46,XX或46,XY。XX及XY型性腺发育不全患者均无第二性征发育,内外生殖器均为女性型且发育幼稚。血清促性腺激素水平升高,雌激素水平低下,用人工周期可维持月经。XY型患者由于性腺肿瘤发生率高,应予以切除。雄激素不敏感综合征核型亦为46,XY,但不难鉴别。该类患者有睾丸发育,而无子宫。血清睾酮水平在男性范围,人工周期无月经来潮。在治疗选择时需考虑到患者的社会性别。

二、促性腺激素与闭经分类诊断

闭经诊断第二步即为血清促性腺激素的检查。WHO按生殖内分泌激素水平将闭经分为三型。I型:无内源性雌激素产生,FSH水平正常或低下,PRL正常水平,无下丘脑-垂体器质性病变的证据。II型:有内源性雌激素产生,FSH及PRL水平正常。III型:FSH升高,提示卵巢功能衰竭。简言之,即低促性腺激素性闭经、正常促性腺激素性闭经和高促性腺激素性闭经。

1. 低促性腺激素性闭经 低促性腺激素性闭经表现为血清促性腺激素水平低下($LH \leq 3U/L$)。其原因可能由于上一级下丘脑的异常,也可能是垂体本身病变所致。下丘脑性闭经是由于促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)分泌不足,进而引起的促性腺激素(gonadotropin, Gn)水平低下,属于继发性低促性腺激素性闭经。而垂体性闭经则是由于垂体本身病变,如单一性促性腺激素缺乏症、空蝶鞍综合征和希恩综合征,导致Gn分泌功能受损。

功能性下丘脑性闭经(functional hypogonadotropic amenorrhea, FHA)在低促性腺激素性闭经中占较大比重,其发生由内因和外因共同作用所致。所谓内因是指患者的易感性,遗传因素在其中发挥重要作用。Caronia等对55例下丘脑性闭经患者的遗传信息分析,发现6个杂合突变分别位于*FGFR1*、*PROKR2*、*GNRHR*和*KALI*基因,而422例周期正常的对照女性中并未发现任一上述突变。这些基因主要作用于下丘脑GnRH神经元的发生和发育过程。突变较多者可能在青春期月经初潮左右即有异常表现,而突变较少者可能就在育龄期表现出较高的易感性。导致FHA的外因主要包括精神压力、体重的异常改变以及运动过度。Williams等的动物研究发现,单独给予猴子低热量饮食、过度运动或是精神刺激(频繁更换相邻的笼子),并不能诱导出FHA,而联合给予三种刺激则可导致70%的猴子发生月经周期的紊乱,可见三者在对下丘脑-垂体-卵巢轴的影响过程发挥协同作用。生活方式与女性生殖健康的密切关系提示了认知行为治疗在FHA治疗中的重要意义。

此外,代谢率和体内瘦素持续低水平也可能与FHA相关,其影响独立于体重指数(body mass index, BMI)。研究认为BMI即使在正常范围,其瘦素水平和代谢率仍相对较低。Welt等给8例闭经患者补充瘦素后,有5例有卵泡发育,其中3例恢复排卵周期。需注意的是FHA是一种持续的病理生理状态,它并不会随着月经周期的恢复而立即好转。对青少年的研究发现,闭经少女在月经恢复初期,其能量消耗依然小于周期规律、体重相仿的对照人群。因此,在治疗过程中应注意不应仅以月经恢复作为终点。

低促性腺激素性闭经患者可因促性腺激素减低程度及病变出现时间的不同而表现为原发性或继发性闭经。原发性闭经者,其生殖器官发育也可能受一定影响。对于该类患者的治疗可根据患者是否有生育要求而选择人工周期(无生育要求),或补充外源性Gn促进卵泡发育(有生育要求)。

2. 正常促性腺激素性闭经 最常见的病因为多囊卵巢综合征(详见第1章)。

3. 高促性腺激素性闭经 高促性腺激素性闭经主要见于卵巢性闭经,是由于卵巢雌激素分泌较少,反馈性促进垂体促性腺激素的释放。在探讨高促性腺激素性闭经这一概念前,应先明确什么是卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI)。目前对于卵巢功能不全尚无明确的诊断标准。广义的POI是一个渐进发展的过程,大体分为三个阶段:①月经和促性腺激素水平正常,受孕能力低下;②月经周期异常、不孕,但血清促性腺激素水平正常;③月经稀发甚至闭经、不孕,血清促性腺激素水平升高。狭义的POI特指第三阶段,由于此阶段症状明显,因此临床中更常用。当血清FSH值超过40 U/L时(年龄<40岁)

即定义为卵巢早衰。因此,对于高促性腺激素性闭经的患者在充分评估其生育能力后,有受孕潜能者应调整周期后尽快妊娠。而对于卵巢功能严重低下,难以用自身卵子受孕者,则应通过人工周期维持第二性征和子宫发育,以期通过供卵-体外受精获得妊娠。对于所有高促性腺激素性闭经患者在考虑生殖健康外还应着重关注雌激素减低对于骨骼和心血管系统的不良影响,接受长期激素替代治疗。

由于病因治疗是闭经治疗的首要原则,因此明确病因是闭经诊断和鉴别诊断的最终目的。多样化的病因意味着诊断的复杂,不过在进一步的临床治疗中又殊途同归,根据有无生殖器官发育异常,有无促性腺激素水平的异常即可进行相应治疗方案的选择。本文从上述两个角度出发,对闭经指南进行了深入浅出的解读。不过需注意的是文中虽把生殖器官发育情况和促性腺激素水平作为闭经诊断的第一和第二步,但均应在详细的病史采集的基础上进行。

(陈子江 崔琳琳)

第3章 功能失调性子宫出血

功能失调性子宫出血(dysfunctional uterine bleeding)简称功血,是妇科常见病,通常指非全身及生殖系统的各种器质性疾病所引起的异常子宫出血,常表现为经量过多及经期延长、月经周期失去正常规律或出血淋漓不止。功血是现代妇科学中术语最混淆的领域之一。功血的定义各国均有差异,异常子宫出血、功血及月经过多,这3个术语常呈现混用状态。目前国际上尚没有具指导意义的功血诊疗指南。对功血进行更精确的诊断和评估,并规范其治疗手段是非常有必要的。

《功能失调性子宫出血临床诊疗指南(草案)》

中华医学会妇产科学分会内分泌组 中华医学会妇产科学分会绝经学组

一、功血的定义及分类

功血是由于生殖内分泌轴功能紊乱造成的异常子宫出血。分为无排卵性功血和有排卵性功血两大类。

1. 无排卵性功血 青春期及绝经过渡期常见。因下丘脑-垂体-卵巢轴发育不完善或卵巢功能下降导致无周期性排卵,临床表现为出血失去规律性(周期性),间隔时长时短,出血量不能预计,一般出血时间长,不易自止。出血频繁或出血多者可引起严重贫血甚至休克。

2. 有排卵性功血 多发生于育龄妇女。有周期性排卵,因此临床上仍有可辨认的月经周期。有排卵性功血常有如下表现。

(1) 月经过多:指月经周期规则、经期正常,但经量 $>80\text{ml}$ 。常因子宫内膜纤溶酶活性过高或前列腺素等血管舒缩因子分泌失调所致。

(2) 月经间期出血:又可分为以下2种。①黄体功能异常:分黄体萎缩不全及黄体功能不全两类。前者由于黄体萎缩过程延长引起子宫内膜不规则脱落,临床表现为经期延长,常在点滴出血后才有正式月经来潮,以后又常淋漓数日;后者因黄体期孕酮分泌不足,黄体期缩短,临床表现为周期缩短,经量可稍增多。黄体功能异常者常合并不孕或者流产。②围排卵期出血:原因不明,可能与排卵前后激素水平波动有关。出血期 $\leq 7\text{d}$,出血停止数天后又出血,量少,多数持续 $1\sim 3\text{d}$,时有时无。

二、功血的诊断

(一) 诊断依据

功血的诊断须根据病史、身体检查和相应的辅助检查综合得出。

(二) 功血的诊断流程

1. 确定异常子宫出血的模式。
2. 除外器质性疾病。
3. 鉴别有无排卵及无排卵的病因。

三、功血的治疗

(一) 无排卵性功血的治疗

1. 止血

(1) 性激素:无排卵性功血的治疗首选应用性激素。

①孕激素:孕激素治疗也称“子宫内膜脱落法”或“药物刮宫”,停药后短期内即有撤退性出血,适用于血红蛋白 $>80\text{g/L}$ 、生命体征稳定的患者。

②雌激素:雌激素治疗也称“子宫内膜修复法”,适用于出血时间长、量多致血红蛋白 $<80\text{g/L}$ 的青春期患者。

③复方短效口服避孕药:适用于长期而严重的无排卵出血。

④高效合成孕激素:高效合成孕激素可使子宫内膜萎缩,从而达到内膜萎缩和止血目的,此法不适用于青春患者。

(2)刮宫术:对于绝经过渡期及病程长的育龄期妇女应首先考虑使用刮宫术,对未婚、无性生活史的青少年,除非要除外内膜病变,否则不轻易选择刮宫术,仅适于大量出血且药物治疗无效需立即止血,或需要行子宫内膜组织病理学检查者。对于B超检查提示宫腔内异常者可在宫腔镜下刮宫,以提高诊断的准确率。

(3)辅助治疗:①一般止血药包括氨甲环酸、酚磺乙胺、维生素K等;②非甾体类抗炎药物;③纠正贫血;④抗炎治疗。

2.调节月经周期—采用上述方法达到止血目的后,因病因并未去除,停药后多数患者可复发,需采取措施控制周期,防止功血再次发生。

(1)孕激素:可于撤退性出血第15天起使用10~14d。酌情应用3~6个周期。

(2)口服避孕药:尤其适用于有避孕需求的患者。一般在止血用药撤退性出血后,周期性使用口服避孕药3个周期,病情反复者可酌情延长至6个周期。

(3)雌、孕激素序贯疗法:如孕激素治疗后不出现撤退性出血,考虑是否为内源性雌激素水平不足,可用雌、孕激素序贯疗法。绝经过渡期患者伴有绝经症状且单纯孕激素定期撤退不能缓解者,按《绝经过渡期和绝经后激素治疗临床应用指南修订草案(2006版)》处理。

(4)左炔诺孕酮宫内缓释系统。

3.手术治疗 对于药物治疗效果不佳或不宜用药、无生育要求的患者,尤其是不易随访的年龄较大者及内膜病理为癌前病变或癌变者,应考虑手术治疗。

(1)子宫内膜去除术。

(2)子宫全切除术。

(二)有排卵性功血的治疗

1.月经过多的治疗

(1)药物治疗:①止血药;②宫腔放置左炔诺孕酮宫内缓释系统;③高效合成孕激素。

(2)手术治疗:子宫内膜去除术、子宫全切除术或子宫动脉栓塞术。

2.月经间期出血的治疗 建议先对患者进行1~2个周期的观察,测定BBT,明确出血类型,排除器质性病变,再进行干预。

(1)围排卵期出血:止血等对症治疗。

(2)经前期出血:出血前补充孕激素或hCG,卵泡期应用枸橼酸氯米芬促排卵以改善卵泡发育及黄体功能。

(3)月经期延长:周期第5~7天,给予小剂量雌激素帮助修复子宫内膜,或枸橼酸氯米芬促卵泡正常发育,或在前个周期的黄体期应用孕激素促进子宫内膜脱落。

(4)口服避孕药:可适用于上述各种月经间期出血,口服避孕药可很好地控制周期,尤其适用于有避孕需求的患者。

指南解读

功血是妇科常见病,文献报道功血的发病率约占妇科门诊患者的10%。功血按发病机制可分为无排卵性和排卵性两类:约80%病例属无排卵性功血,多发生于青春期及绝经过渡期;排卵性功血约占20%,多发于育龄期。

一、功血的诊断及鉴别诊断

功血的诊断是病因性诊断,主要依据病史、体格检查及辅助检查排除全身性或生殖系统器质性因素做出功血诊断。需要排除妊娠相关出血(流产、异位妊娠等)、非生殖道(泌尿道、直肠、肛门)及生殖道其他部位(宫颈、阴道)的出血、生殖器官肿瘤、感染、血液系统及肝肾重要脏器疾病、甲状腺疾病、生殖系统发育畸形、外源性激素及医源性原因所致的异常子宫出血等。另外,还要明确有无排卵障碍以及排卵障碍类型。

(一)无排卵性功血

1. 询问病史 了解目前出血情况、子宫出血的类型、发病时间、病程经过、流血前有无停经史及以往治疗经过。注意患者的年龄、月经史、婚育史及避孕措施,全身有无相关疾病如肝病、血液病、糖尿病及甲状腺、肾上腺或垂体疾病等,有无精神紧张、情绪打击等影响正常月经的因素,近期有无服用干扰排卵的药物或抗凝药物等。还应了解已做过的检查和治疗情况。仔细询问月经情况,了解出血类型是鉴别功血与其他异常子宫出血的最主要依据。

2. 体格检查 包括全身检查、妇科检查,以排除全身性疾病及生殖器官器质性病变。妇科检查首先要明确出血来自子宫腔,以排除宫颈疾病或阴道疾病引起的出血。

3. 辅助检查

(1) 子宫内膜取样

① 诊断性刮宫:简称诊刮,目的是止血和明确子宫内膜病理诊断。年龄 >40 岁或异常子宫出血病程超过半年,或超声检查发现子宫内膜厚度 $>12\text{mm}$,药物治疗无效或存在子宫内膜癌高危因素的异常子宫出血患者,应行诊刮以明确子宫内膜病变。可在经前期或月经来潮6h内诊刮,以明确卵巢排卵和黄体功能。不规则阴道流血或大量出血时可随时诊刮。诊刮时必须进行全面搔刮整个宫腔,尤其是两侧宫角。诊刮时应注意宫腔大小、形态,宫壁是否平滑,刮出物的性质和量。疑有子宫内膜癌时,应进行分段诊刮。青春期或无性生活史患者若严重出血经药物治疗失败或疑有器质性病变,应经患者或其家属知情同意后考虑诊刮。

② 子宫内膜活组织检查:可以为临床医师提供重要诊断依据。应根据实际情况,结合几种检测方法和器械进行活检。目前国外推荐使用Karman套管或小刮匙等进行内膜取样,其优点是创伤小,能获得足够组织标本用于组织学诊断。

(2) 超声检查:经阴道超声检查,可检查出部分黏膜下肌瘤、子宫内膜息肉等生殖系统器质性病变,并可根据内膜超声相特征判断体内雌、孕激素水平。

(3) 宫腔镜检查:是鉴别子宫出血原因的有效手段。在宫腔镜直视下选择病变区进行活检,可提高宫腔病变如子宫内膜息肉、子宫黏膜下肌瘤、子宫内膜癌的早期诊断率。

(4) 基础体温测定:基础体温呈单相型,提示无排卵。

(5) 激素测定:雌激素、孕激素测定无周期性波动,特别是孕激素始终停留在增殖期的水平。测定血睾酮、催乳素水平以排除其他内分泌疾病。

(6) 妊娠试验:尿或血hCG测定,排除妊娠及妊娠相关疾病。

(7) 宫颈细胞学检查:排除宫颈病变。

(8) 宫颈黏液结晶检查:经前出现羊齿植物叶状结晶提示无排卵。

(9) 阴道脱落细胞涂片检查:无排卵患者涂片一般表现为中、高度雌激素影响,无周期性变化。

(10) 感染病原体监测:对年轻性活跃者,应检测淋病双球菌、解脲支原体、人型支原体和沙眼衣原体。

(11) 血常规检查和凝血功能测定:查血红细胞计数及血细胞比容、血小板计数、出血凝血时间、凝血酶原时间,以了解贫血情况和有无凝血功能异常。

(12) 其他检查:常规检测甲状腺、肾上腺及肝功能,以排除由这些疾病所引起的异常子宫出血。

4. 鉴别诊断 在诊断功血前,必须排除生殖器官病变或全身性疾病所导致的生殖器官出血。鉴别诊断需依据详细的月经及出血史、全身体检及盆腔检查、常规全血象检查、凝血功能检查、血hCG、LH、