

青春期多囊卵巢综合征诊治共识

全国卫生产业企业管理协会妇幼健康产业分会 生殖内分泌学组

【摘要】 对于青春期女性的多囊卵巢综合征(PCOS),目前国内外尚无公认的统一诊断标准,且治疗方案的选择也不尽相同。为使国内各级妇产科医师更好地诊治和管理青春期 PCOS 患者,更新知识,并与国际接轨,国内该领域的专家在参考国外相关共识及指南后,结合我国的具体情况,编写了“青春期多囊卵巢综合征诊治共识”,以改变临床医生对 PCOS 的传统认识,达到规范诊断和治疗青春期 PCOS 患者的目的。

【关键词】 青春期女性; 多囊卵巢综合征; 诊断及治疗; 专家共识

Consensus on diagnosis and treatment of PCOS in adolescents

Reproductive Endocrinology Group, Chinese Maternal & Child Health Industry Association, National Association of Health Industry & Enterprise Management

【Abstract】 There is no generally-accepted criteria for the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) in adolescents yet, and the treatment protocols for this condition are diversified. For better management of adolescent PCOS, Chinese expert panel in this field formulate this expert consensus, based on the relevant national/international guidelines and the specific aspects of the affected Chinese adolescent girls.

【Key words】 Adolescent; Polycystic ovary syndrome; Diagnosis and treatment; Experts consensus

(J Reprod Med 2016;25(9):767-770)

多囊卵巢综合征(PCOS)是常见的妇科内分泌疾病,临床表现为月经稀发、痤疮、多毛、肥胖、不孕等。此外,PCOS 患者发生 2 型糖尿病、代谢综合征、血脂异常、高血压及子宫内膜癌等疾病的风险增加,严重危害了广大女性的身心健康和生活质量^[1]。PCOS 确切发病机制尚不清楚,可能与遗传、环境、心理因素等密切相关。目前认为,对 PCOS 的诊断应从青春期开始。关于青春期 PCOS 发病率的研究甚少,根据 2003 年鹿特丹诊断标准,国外青春期 PCOS 发病率为 8.3%~9.13%^[2-3],国内约为 5.74%^[4]。

由于 PCOS 的临床表现呈现高度的异质性,使其诊断标准难以统一,目前国际上常用的诊断标准包括美国国立卫生研究院(National Institutes of Health,NIH)标准、欧洲人类生殖及胚胎学会(European Society of Human Reproduction & Embryology,ESHRE)和美国生殖医学会(American Society for Reproductive Medicine,ASRM)制定的鹿特丹(Rotterdam)标准、高雄激素学会(Androgen Ex-

cess Society,AES)的标准、中国 PCOS 诊疗专家共识及美国临床内分泌医师协会(American Association of Clinical Endocrinologists,AACE)的诊治指南。而对于青春期女性的 PCOS,目前国内外尚无公认的统一诊断标准,且治疗方案的选择也不尽相同。

为使国内各级妇产科医师更好地诊治和管理青春期 PCOS 患者,更新知识,并与国际接轨,国内该领域的专家在参考国外相关共识及指南后,结合我国的具体情况,编写了“青春期 PCOS 的诊治共识”,以改变临床医生对 PCOS 的传统认识,达到规范诊断和治疗青春期 PCOS 患者的目的,使早期阶段的患者得到充分重视和必要干预,延缓或阻止 PCOS 远期并发症的发生,同时又避免过度诊断和治疗,这对于提高患者一生的生活质量、减少相关慢性疾病的发生具有重大意义。

青春期 PCOS 的诊断

目前国际上尚无公认的青春期的 PCOS 的诊断标

准。

一、青春期 PCOS 主要临床特征

1. 月经改变: 青春期 PCOS 的月经模式主要表现为月经稀发、月经不规律和继发性闭经。约 85% 女孩在初潮第 1 年的月经都是无排卵的, 但绝大部分在初潮后 2 年出现规律排卵, 持续无排卵少女可能是发生青春期 PCOS 的高危人群。初潮 2 年后仍出现月经稀发或闭经者应高度警惕 PCOS 的发生。青春月经稀发同时伴有高雄激素临床和生化表现可能是 PCOS 的特点之一。

2. 高雄: 患有 PCOS 的青少年常有多毛症和(或)开始于初潮前或在初潮前后发生的痤疮。国内研究显示, 初潮后 2~3 年的青春期 PCOS 患者 Ferriman-Gallwey 评分(F-G 评分)、睾酮(T)、游离睾酮(FT)和游离雄激素指数(free androgen index, FAI)都明显有别于同龄青春期对照组患者。青春期 PCOS 高雄激素诊断主要依赖多毛和血雄激素的测定^[5]。对于青春期少女, 痤疮非常普遍, 并且可能只是一过性现象, 而青春期脂溢性皮炎的研究较少, 因此不推荐用痤疮和脂溢性皮炎作为青春期 PCOS 高雄激素的诊断。多毛与高雄激素血症的关系较密切, 但目前中国大陆缺乏对青春期女性的体毛评价的研究。

3. 超声下卵巢的形态特征: 正常青春期的多卵泡卵巢与多囊卵巢(PCO)区别在于: 前者卵泡数量 6~10 个, 直径 4~10 mm, 卵巢基质回声正常, 总体积较小; 青春期 PCOS 患者超声下可见卵巢多个卵泡, 间质回声增强及体积增大($>10\text{ cm}^3$)。经阴道(有性生活史者)或经直肠超声检测卵巢对于青春期 PCOS 具有很好的诊断价值。

二、青春期 PCOS 的诊断标准

综合 ESHRE-ASRM 共识、AES 发布的 PCOS 诊疗指南、2006 年 Sultan C & Paris F 青春期 PCOS 的诊断标准和国内现有的研究数据^[6-9], 专家组推荐:

对于青春期 PCOS 的诊断必须同时符合 2003 年鹿特丹诊断标准中的全部 3 个指标, 包括高雄表现、初潮后月经稀发持续至少 2 年或闭经、并应包括超声下卵巢体积的增大($>10\text{ cm}^3$); 同时应排除其他导致雄激素水平升高的病因(包括先天性肾上腺皮质增生、Cushing 综合征、分泌雄激素的肿瘤等)、其他引起排卵障碍的疾病(如高催乳素血症、卵巢早衰或下丘脑-垂体闭经, 以及甲状腺功能异常)。

对于青春期和育龄期女性 PCOS 的诊断标准是不同的。应注意高风险人群(例如肥胖、多毛症、月经不调), 但是医生也应防止青春期的过度诊断; 即使暂时不符合青春期 PCOS 诊断, 但对相关的临床表现如肥胖(参照 WHO 提出的亚太地区标准, 体重指数 $\text{BMI} \geq 25\text{ kg/m}^2$)、多毛症和月经不调也应予以治疗。

值得提出的是, 针对青春期的起病特点, 初潮 2~3 年后青春期月经不规律的青少年如有以下高危因素, 应进行 PCOS 的相关筛查: ①家族史: PCOS、男性秃顶、糖尿病、高血压、肥胖; ②青春期前肥胖; ③胎儿时生长受限、出生后快速生长或过高出生体质量; ④肾上腺皮质机能早现或阴毛提早出现; ⑤月经初潮提早; ⑥超重或肥胖, 尤其是腹型肥胖; ⑦持续无排卵; ⑧高雄激素血症; ⑨代谢综合征(MS); ⑩不同疾病情况下的高胰岛素血症, 包括胰岛素受体的基因缺陷、先天性脂质营养失调的基因缺陷、因患糖原累积性疾病而接受高剂量口服葡萄糖治疗和患 1 型糖尿病者。筛查内容包括: ①是否有血睾酮水平升高及雄激素过多临床表现(中重度多毛; 持续存在的痤疮); ②是否有排卵障碍(初潮后 2 年及以上, 月经周期持续短于 21 d 或超过 45 d; ③15 岁或乳房发育后 2~3 年是否仍无月经来潮^[10]。

青春期 PCOS 的治疗

主要根据患者的主诉、需求及代谢变化采取规范化和个体化的对症治疗, 并积极预防远期风险。治疗时需考虑其年龄、生理特征以及青春期少女的社会心理因素, 但不常规促排卵治疗。

一、调整生活方式

此为一线治疗方法, 尤其对于超重($\text{BMI} 23 \sim 24.9\text{ kg/m}^2$)和肥胖($\text{BMI} \geq 25\text{ kg/m}^2$)的青春期 PCOS 患者。调整生活方式, 包括饮食控制、运动、行为训练和减重。雄激素过多导致腹部脂肪沉积, 从而加剧胰岛素抵抗, 过多的胰岛素分泌进一步增加卵巢雄激素分泌, 形成了 PCOS 病理生理的恶性循环。因此, 改善腹型肥胖和减少多余体重可能会控制这种恶性循环, 改善 PCOS 的代谢并发症, 同时也能减少雄激素的过多分泌。

但减轻体重不宜过快, 应循序渐进, 以不影响青春期正常生长发育为原则。

二、调整月经周期

月经稀发在青春期 PCOS 患者中最常见,需要长期治疗以调整月经周期并预防子宫内膜病变。

1. 周期性使用孕激素:青春期 PCOS 患者体内常由于不排卵或排卵不好导致孕激素缺乏或不足,子宫内膜受单一雌激素作用而发生子宫内膜过度增生,应周期性使用孕激素对抗雌激素作用。该治疗方案的优点在于对代谢影响小、不抑制或轻度抑制下丘脑-垂体,但不能降低血雄激素水平、无治疗多毛及痤疮的作用。此方法适用于无高雄激素血症、多毛、痤疮症状及无胰岛素抵抗者。用药时间一般为每周期 10~14 d。具体药物有地屈孕酮(10~20 mg/d, 10~14 d/月)、微粒化黄体酮(100~200 mg/d, 10~14 d/月)、醋酸甲羟孕酮(10 mg/d, 10~14 d/月)、肌注黄体酮(20 mg/d, 3~5 d/月)。推荐首选口服制剂。

2. 短效口服避孕药(combined oral contraceptives, COC):适用于有多毛、痤疮、月经量过多或经期延长及有高雄激素血症的 PCOS 患者。常用药物为达英-35,从月经第 3~5 天开始服用,每日一片,连续应用 21 d 为一周期。3~6 个周期后可停药观察,症状复发后可再用药。青春期 PCOS 患者常常存在肥胖、糖脂代谢紊乱,应用 COC 之前需对糖脂代谢进行评估。有重度肥胖和糖耐量受损的患者长期服用 COC 可加重糖耐量受损程度,应联合二甲双胍治疗。同时注意 COC 的禁忌证。

3. 雌/孕激素序贯治疗:适用于雌激素水平偏低的患者。少数 PCOS 患者雄激素水平较高、胰岛素抵抗严重,使子宫内膜对单一孕激素无撤药出血反应。该类患者常需要采取雌/孕激素序贯治疗。可口服雌二醇 2 mg/d, 21~28 d/月,后 10~14 d 加用孕激素。

三、高雄激素血症及多毛、痤疮的治疗

抗雄激素治疗一般需要 3~6 月,治疗多毛症至少在 6 个月以上有效。

1. 短效口服避孕药:低剂量 COC 可通过多种途径降低雄激素水平、减轻多毛症。首先, COC 通过负反馈调节,抑制内源性促性腺激素分泌;其次, COC 还可直接抑制卵巢内雄激素生成;第三, COC 增加血浆性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)水平,因而降低血中游离雄激素水平;最后, COC 可抑制双氢睾酮与雄激素受体结合从而降低雄激素活性。建议 COC 作为青春期 PCOS 患者高雄激素血症及多毛症、痤疮的首选治

疗^[7,11-12]。对于有高雄激素临床和生化表现的初潮前女孩,若青春期发育已进入晚期(如乳房发育 $\geq$ Tanner IV 级),亦可选用 COC 治疗。具体药物用法请参照相关内容。

2. 螺内酯:为一种最常用的雄激素受体拮抗剂,主要抑制 5α -还原酶而抑制双氢睾酮的合成,在皮肤毛囊竞争结合雄激素受体而阻断雄激素的外周作用。适用于 COC 治疗无效、有 COC 禁忌或不能耐受 COC 的患者。每日剂量 50~200 mg,推荐剂量为 100 mg/d,至少使用 6 月见效。螺内酯是一种安全的抗雄激素药物,但在大剂量使用时,会发生乳房胀痛、月经紊乱、头痛或多尿症等,也可导致高钾血症,需定期复查血钾。

3. 氟他胺和非那雄胺:氟他胺和非那雄胺系非类固醇类抗雄激素类药物,为 5α -还原酶竞争性抑制剂。非那雄胺 5 mg/d 能安全有效治疗多毛症,但目前尚未被广泛使用。氟他胺因具有肝脏毒性,用药有效性和安全性仍存在质疑^[11]。

4. 地塞米松:主要用于治疗高雄激素来源于肾上腺的 PCOS 患者。根据高雄水平,每日口服 0.375~0.75 mg(半片~1 片),建议定期复查雄激素,及时减量与停药。

5. 物理治疗:青春期女性多毛症状主要造成患者巨大的心理负担,加之毛发本身生长周期的特性及药物治疗周期较长的特点(一般需要 6 个月以上),患者往往更愿意采用物理治疗方法快速解决问题。主要方法有刮除、蜡除、拔除及脱毛剂,均可有效改善外观,且并不会加重多毛症状。此外,激光及电凝除毛^[11]也能有效治疗多毛症。

四、高胰岛素血症的治疗

二甲双胍是目前应用最为广泛的胰岛素增敏剂,对于肥胖的青春期 PCOS 及糖耐量减退患者可明显改善糖耐量,同时降低较高的雄激素水平^[13]。常规用法为 500 mg, 2~3 次/d,治疗时每 3~6 个月复诊 1 次。主要不良反应有腹胀、恶心、呕吐及腹泻等胃肠道症状,该类症状为剂量依赖性,可通过逐渐增加剂量或餐中服用而减轻。

噻唑烷二酮类为 PCOS 患者中应用的另一种胰岛素增敏剂,包括曲格列酮、罗格列酮及吡格列酮^[14],但在青春期 PCOS 的应用较少,有待于进一步研究。

五、社会心理因素的调整

青春期女性具有特殊的社会心理特点,多毛症、

痤疮及肥胖对青春期 PCOS 患者的心理健康产生负面影响,一些患者会出现焦虑和抑郁,应关注青春期 PCOS 的心理健康,必要时给予积极治疗及专科处理^[7]。

参与《青春期多囊卵巢综合征诊治共识》制定的专家:吴洁(南京医科大学第一附属医院)、田秦杰(北京协和医院)、史惠蓉(郑州大学第一附属医院)、吕淑兰(西安交通大学第一附属医院)、阮祥燕(首都医科大学附属北京妇产医院)、张炜(复旦大学附属妇产科医院)、邓姗(北京协和医院)、王琼(中山大学附属第一医院)、徐克惠(四川大学华西二院)、周坚红(浙江大学医学院附属妇产科医院)、李丽玮(秦皇岛市妇幼保健院)、姚吉龙(深圳市妇幼保健院)、陈亚琼(武警后勤学院附属医院)。

【参 考 文 献】

- [1] Vrbíková J, Zamrazilová H, Sedláčková B, et al. Metabolic syndrome in adolescents with polycystic ovary syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2011, 27: 820-822.
- [2] Christensen SB, Black MH, Smith N, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents[J]. Fertil Steril, 2013, 100: 470-477.
- [3] Esmaeilzadeh S, Delavar MA, Amiri M, et al. Polycystic ovary syndrome in Iranian adolescents[J]. Int J Adolesc Med Health, 2014, 26: 559-565.
- [4] 艾梅, 鲁燕, 王艾丽, 等. 某高校女生月经及青春期多囊卵巢综合征调查[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28: 3327-3330.
- [5] Veilleux-Lemieux M, Walls CE, DiVasta AD. Androgen levels do not predict PCOS phenotypes in adolescents and young adults [J]. J Pediatr Adol Gynecol, 2012, 25(2): e27.
- [6] Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group[J]. Fertil Steril, 2012, 97: 28-38. e25.
- [7] Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98: 4565-4592.
- [8] Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls[J]. Fertil Steril, 2006, 86(Suppl 1): S6.
- [9] Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence[J]. Horm Res Paediatr, 2015, 83: 376-389.
- [10] Javed A, Chelvakumar G, Bonny AE. Polycystic ovary syndrome in adolescents: a review of past year evidence[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2016 Jul 15. [Epub ahead of print]
- [11] Rosenfield RL, Ehrmann DA, Littlejohn EE. Adolescent polycystic ovary syndrome due to functional ovarian hyperandrogenism persists into adulthood [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100: 1537-1543.
- [12] Kamangar F, Okhovat JP, Schmidt T, et al. Polycystic ovary syndrome: special diagnostic and therapeutic considerations for children[J]. Pediatr Dermatol, 2015, 32: 571-578.
- [13] El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, et al. Polycystic ovarian syndrome: an updated overview[J]. Front Physiol, 2016, 7: 124. doi: 10.3389/fphys.2016.00124. eCollection 2016.
- [14] Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2016, 106: 6-15.

[编辑:罗宏志]

本刊对于一稿两投等问题处理的声明

为了维护本刊的声誉和读者的利益,对发生同一篇文稿在本刊和另一中文刊物同时刊登的一稿两投的问题,以及同一单位同时投来相同内容的两篇文稿或一篇多投的情况,本刊特此再次声明如下:凡发生上述情况,经查明,该作者从此撰写的一切文稿,将不得在本刊刊登。同时本刊重申,由于投稿到本刊的文稿数量较多,文稿在接受审阅及处理所需时间较长。因此,凡来稿在接到本刊回执后未接到退稿通知者,则表明该文稿仍在审阅中,作者如欲投他刊,应事先与本刊编辑部联系。同时,如一篇文稿以全文形式在其他刊物发表,则不可再将该文稿寄本刊。请各单位有关部门在向本刊推荐文稿时,除对文稿进行学术内容的审批外,还应于推荐信上注明该文稿有无一稿两投、是否涉及保密及作者署名有无争议等内容。另外,需说明,以不同文字发表于不同国家、不同刊物的同一篇文稿,不属于一稿两投。

本刊编辑部