

## ESHRE 指南：卵巢早衰女性的管理

所谓卵巢早衰（premature ovarian insufficiency, POI）是指40岁之前丧失卵巢活性，表现为月经紊乱（闭经或月经稀发）伴有促性腺素升高和雌激素降低。发病率约为1%。该指南制定小组（GDG）指出定义为：（i）月经稀发或闭经至少4个月，（ii）两次随机（间隔>4周）FSH > 25 IU/L。

### POI诊断检查摘要

检查	阳性	阴性
<b>遗传/染色体检查</b>		
核型分析（特纳综合征诊断）	咨询内分泌、心脏病和遗传学家	上皮细胞染色体核型的第二次分析（高度临床怀疑的情况下）
检查有无Y染色材料	与患者讨论去势问题	
脆性X综合征	咨询遗传学家	
常染色体遗传学检查		
<b>抗体检查</b>		
肾上腺皮质抗体或21羟化酶抗体	咨询内分泌专家	临床症状和体征持续存在则重复监测
甲状腺自身抗体	每年检测TSH	

### POI对其他系统的影响

1. 建议 POI 妇女戒烟、定期体育锻炼、维持健康体重以减少心血管风险。
2. 妊娠：POI 妇女自然怀孕的几率很低，但如果无妊娠意愿应避孕。应告知 POI 妇女无提高卵巢活性和自然受孕的可靠手段，赠卵是 POI 女性获得妊娠的主要方法。POI 偶发排卵而获得的自然妊娠和多数化疗药物并不增加其产科和新生儿风险。赠卵具有较高风险，应在合适的产科机构操作。患者及其配偶应跟产科团队告知其妊娠来源。应根据所述卵母细胞捐赠者的年龄决定产前非整倍体的筛选。
3. 妊娠前及妊娠期评估：拟接受赠卵的应于孕前全面检查包括甲状腺、肾上腺功能以及核型。以前暴露于蒽环类、高剂量环磷酰胺或纵隔照射的孕妇孕前应该查超声心动图，如有必要应转诊至心血管科。Turner 综合征女性应该由具有成人先天性心脏疾病专科知识的心脏病专家评估，并进行一般医学检查（包括血压、肾功、甲状腺功能）及内分泌检查。有些患者可能因具有致命性危险而不适于妊娠。放疗后子宫妊娠产科合并症多，应在适当的产科机构产检。Turner 综合征产科及非产科并发症均较高，应在具有心血管科室的产科机构产检。心脏病专家应参与照顾那些接受蒽环类药物化疗和/或心脏照射孕妇。
4. 骨质保护：POI 与骨密度（BMD）减少有关，继而可能引起骨折。保持健康的生活方式包括负重锻炼，避免吸烟和维持正常体重；推荐富含钙和维生素 D 的均衡饮食；替代性应用雌激素；口服避孕药对骨质效果欠佳；其他药物治疗，包括双膦酸盐，应根据骨质疏松专家的意见予以应用。患者有妊娠意愿时尤其要慎重。所有 POI 妇女确诊时均应监测 BMD，如果骨密度正常且已经开始足量系统的雌激素替代治疗，重复 DEXA 扫描是没有意义的。如果已诊断骨质疏松症并开始雌激素替代或其他疗法，骨密度测量 5 年之内应重复。如果 BMD 下降应及时审查雌激素替代治疗或其他潜在因素。
5. 心血管系统危害：POI 妇女心血管疾病的风险增加，可通过良好的生活行为习惯降低其风险。所有诊断出患有特纳综合征所有妇女均应由具备先天性心脏疾病的专业知识的心脏病专家评估。尽管缺乏纵向的结果数据，强烈建议早期开始激素替代治疗（HRT）预防心血管疾病。如果有危险因素至少每年需对血压，体重和吸烟状况进行监测。Turner 综合征，在诊断时应评估心血管健康因素，并每年监测（至少包括血压，吸烟状态，体重，血脂，空腹血糖，糖化血红蛋白）。

6. 生活质量：POI 对患者心理健康及生活质量产生明显的负面影响。应予以心理方面及生活习惯的干预，并对性生活及性功能定期评估和咨询。适量的雌激素替代被认为是性功能正常化的起点。性交困难者可局部应用雌激素。长期应用睾酮的影响尚不明确，患 POI 的女性宜接受药物使用性的合理意见及建议，以便其在充分知情的情况下做出更为合理的选择。局部应用雌激素对生殖泌尿神经系统症状有效。润滑剂用于治疗未使用 HRT 女性的阴道不适，性交痛有效。
7. 神经功能：对于年龄小于 50 岁行子宫切除或卵巢切除时应与患者讨论对认知可能的影响，尤其是预防性切除时。可以考虑雌激素替代来降低 POI 妇女认知损伤可能的风险直到平均自然绝经年龄。妇女 POI 应建议改善生活方式（如锻炼，戒烟，保持健康的体重），以减少认知功能障碍可能出现的风险。

## 治疗

1. HRT 的指征：用于治疗低雌激素症状，可以预防心血管疾病和骨质流失。
2. HRT 的风险：在自然绝经前应用 HRT 未发现有增加乳腺癌风险。应雌孕激素联合以保护内膜。
3. HRT 药物选择：优选 17-β 雌二醇素，周期性口服孕酮对子宫内膜发的保护是确切的，开具处方时应考虑每个患者对给药途径和方法的偏好，并结合其有无避孕要求。雄激素治疗经验有限。
4. HRT 监测：一旦开始治疗需每年复查。
5. POI 患者合并其他疾病应用 HRT：Turner 综合征者应在整个生育年龄应用 HRT；乳腺癌为 HRT 相对禁忌，对于 BRCA1/2 突变携带者，无乳腺癌病史且已行预防性双附件切除者可选择 HRT；因内异症切除卵巢者建议联合雌孕激素用药；偏头痛非 HRT 禁忌，如使用期间症状加重应考虑调整剂量和途径，经皮给药副作用小；高血压并非 HRT 禁忌，优选经皮给药；VTE 患者应首先咨询血液科医生，如可 HRT 优选经皮给药；肥胖者优选经皮给药；子宫肌瘤并非 HRT 禁忌。
6. 在应用 HRT 时应建议患者生活行为改变也可以降低风险，此外安全数据仍然有限。

## 青少年雌激素替代疗法

年龄	特定年龄的建议	准备/剂量/注释
12-13 岁	如果没有自发的生成和 FSH 升高，从低剂量雌激素开始	17β-雌二醇（E2） 6.25ug/d E2 透皮贴剂 口服 E2：5 μg/kg/d 或 0.25 mg/d
12.5-15 岁	每 6-12 月逐渐增加 E2 剂量，通过 2-3 年达到成人剂量	经皮E2：12.5, 25, 37.5, 50, 75, 100 μg/d （成人剂量：100-200 μg/d） 口服 E2：5, 7.5, 10, 15 μg/kg/d（成人剂量：2-4 mg/d）
14-16 岁	应用雌激素 2 年后或突破性出血后开始周期性使用孕酮	于每月的 12-14 天口服微粒化孕酮 100-200 mg/d 或地屈孕酮 5-10 mg/d

文献引自：Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod. 2016;31(5):926-37.

（史精华）