

# 多囊卵巢综合征的诊断和治疗国内外指南解读

谷伟军

中国人民解放军总医院内分泌科, 北京100039

**[摘要]** 多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是育龄女性中最常见的内分泌紊乱性疾病, 是月经失调、不孕不育等的直接原因之一, 其发病原因至今尚不能肯定。因PCOS的病因尚不明确及临床的异质性, 其诊断标准与治疗方案仍是临床工作的重点与难点。本文通过对中国2011“多囊卵巢综合征诊断标准”、1990年美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)、2003年Rotterdam、2006美国雄激素过多学会(Androgen Excess Society, AES)PCOS诊断标准以及2013年美国内分泌学会(The Endocrine Society, TES)PCOS的诊疗指南的回顾复习, 了解各诊疗标准及推荐治疗的异同、优缺点及适用人群, 进一步加强PCOS规范化诊疗的水平。

**[关键词]** 多囊卵巢综合征; 诊疗标准; 指南; 治疗

**[中图分类号]** R588.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-2809(2016)03-0005-05

## The Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome Guide Interpretation at Home and Abroad

GU Wei-jun

The Department of Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

**[Abstract]** Polycystic ovary syndrome (polycystic ovarian syndrome, PCOS) in women of childbearing age is the most common endocrine disorder, and is one of the direct causes of menstrual disorders, infertility and so on, its etiology is still not certain. Because of the cause of PCOS is unclear and clinical heterogeneity, its diagnostic criteria and treatment is still the emphasis and difficulty in clinical work. Based on China's "polycystic ovary syndrome diagnostic criteria"(2011), the United States National Institutes of Health (NIH), Rotterdam (1990), the American Society of Androgen Excess (AES, 2003) PCOS diagnostic criteria 2006, and the Endocrine Society (TES,2013) guidelines review of PCOS, this manuscript tried to understand the diagnosis and treatment of the similarities and differences, advantages and disadvantages and applicable standards and recommended treatment crowd, to further strengthen PCOS diagnostic level.

**[Key words]** Polycystic Ovary Syndrome; Diagnosis and Treatment Standards; Guide; Treatment

**多**囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种常见的妇科内分泌疾病, 累及5%~10%的育龄妇女(中国尚无确切患病率报道), 占无排卵性不孕症患者的30%~60%。目前, 我国尚缺少全国性、大样本、多中心的研究结果。1935年由stein-leventhal提出一组表现为肥胖、闭经、不孕、多毛和双侧卵巢呈多囊性增大的综合征, 称之为stein-leventhal综合征, 60年代改称为PCOS。虽迄今已近80年, 但因PCOS病因尚不明确及临床异质性, 其诊断标准与治疗方案仍是临床工作的重点与难点。目前为止, 国际上先后提出了3个诊断共识即美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)提出的NIH

标准、欧洲生殖和胚胎医学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)与美国生殖医学会(American Society for Reproductive Medicine, ASRM)提出的鹿特丹标准和美国雄激素过多学会(AES)提出的AES标准。2013年美国内分泌学会(The Endocrine Society, TES)颁布了PCOS的诊疗指南, 以进一步扩大共识, 规范操作。该指南以循证医学为基础, 用GRADE系统明确了证据质量和推荐强度, 从诊断标准、合并的其他临床问题及治疗策略三个方面提出建议。2011年, 在中国卫生部的支持下, 中华医学会妇科内分泌学组基于中国人群, 并广泛征求全国范围内各省市临床工作者的意见, 通过大样本资料的研究, 制定了中国“多囊卵巢综合征诊断标准”。本文拟对国内外有关PCOS的诊疗指南及专家共识综述如下。

**作者简介:** 谷伟军, 女, 副主任医师、副教授、硕士生导师, 科室副主任。长期从事垂体、性腺、肾上腺、糖尿病等疾病的基础与临床。电话: 010-55499302, E-mail: guweijun301@163.com

**收稿日期:** 2015-10-15 **接受日期:** 2015-12-15

### 1 诊断标准

PCOS集合了一组多样的、多系统的慢性内分

泌紊乱,如月经不规律、多毛、肥胖、高脂血症、高雄激素化的各种表现,囊状卵泡、胰岛素抵抗和不孕等,多数患者只突出表现其中几种,临床异质性是目前没有统一诊断标准的主要原因。目前国际上关于PCOS的诊断标准主要有以下三种:

**1.1 NIH1990标准** 1990年美国卫生组织/美国儿童健康和人类发展组织(NIH/NICHHD)制定了第一个受到广泛认可的PCOS诊断标准<sup>[1]</sup>:①高雄激素的临床表现和/或高雄激素血症;②慢性无排卵;③除外具有这些症状的其他相关疾病,如高泌乳素血症和甲状腺疾病、先天性肾上腺皮质增生。

需注意的是,在该诊断标准中,卵巢多囊样的改变(polycystic ovary, PCO)并未被作为诊断的标准,且该标准并未对标准的每一项做出明确解释。因此,各国科学家也有许多争议,直至2003年“PCOS鹿特丹诊断标准”前许多国家仍沿用自己的一些PCOS诊断标准。

**1.2 ESHRE/ASRM(Rotterdam)2003标准** 2003年由欧洲人类生殖和胚胎学会(the European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)与美国生殖医学学会(American Society for Reproductive Medicine, ASRM)发起的鹿特丹PCOS专题会议对美国NIH诊断标准进行了修订,并制定了“PCOS鹿特丹诊断标准”<sup>[2]</sup>:①有高雄激素的临床表现和/或生化改变;②稀发排卵或无排卵;③PCO:超声提示卵巢体积 $\geq 10\text{mL}$ (卵巢体积 $=0.5 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{厚}$ ),和/或同一个切面上直径 $2 \sim 9\text{mm}$ 的卵泡数 $\geq 12$ 个。

在该诊断标准中患者只需满足卵巢功能异常、高雄激素和PCO三条中的两条即可确立诊断。当然PCOS诊断仍是一项排除性诊断,任何可导致PCOS表型的其他疾病均应排除。

鹿特丹标准在NIH标准表型上增加PCO这一指标,是对原有标准的扩充,从而使得诊断为PCOS的群体大大增加。但有学者认为,该标准过于宽泛,在临床应用过程中可能使部分无生育障碍或内分泌异常的女性被诊断为PCOS而接受了不恰当的

治疗。但至目前为止,该标准依然是国际应用最广泛的诊断标准。

**1.3 AES2006标准** 由于卵巢多囊表现也见于正常女性,卵泡的大小和多囊的判断由于B超检查人员的不同,可能存在偏倚。而且新的Rotterdam Criteria诊断,有相当一部风患者并没有典型的PCOS的代谢异常。鉴于此,AES的诊断又重新突出了高雄激素血症在诊断PCOS中的地位。AES标准<sup>[3]</sup>:①多毛和/或高雄激素血症;②稀发排卵或无排卵和/或PCO;③排除其他相关疾病。

该标准强调临床或生化的高雄激素特征是必须的,稀发排卵或不排卵和PCO两者有一即可诊断PCOS。该标准可以说是对NIH标准诊断人群的相对放宽,而对Rotterdam诊断标准人群的进一步限制。

**1.4 2013AES指南** 该指南<sup>[4]</sup>沿用2003年鹿特丹诊断标准,并对各标准作了详细定义及描述。即符合以下3条中的2条,并排除其他疾病导致的类似临床表现,即可诊断PCOS:①雄激素过多的临床和/或生化表现;②稀发排卵或无排卵;③卵巢多囊样改变。

如果患者存在高雄激素的临床表现,且合并女性男性化,那么血清雄激素测定可以不作为诊断必需。如存在多毛、痤疮、雄激素性脱发雄激素过多的临床表现,血清总睾酮、生物活性睾酮或游离睾酮升高即可认为高雄激素血症;排卵异常可表现为月经稀发( $>35\text{d}$ )或频发( $<21\text{d}$ ),偶尔月经周期正常,仍无排卵;卵巢多囊样改变,即单侧卵巢体积增大超过 $10\text{mL}$ (排除囊肿及优势卵泡)和/或单侧卵巢内有超过12个的直径 $2 \sim 9\text{mm}$ 卵泡。

此外,该指南对于非育龄女性,如青春期、围绝经期及绝经后女性,PCOS诊断提出侧重点与育龄期有所不同。对于青春期女性,建议诊断应基于临床和/或生化高雄激素表现及持续性稀发月经,并除外其他原因导致的高雄激素表现。初潮期月经稀发比较常见,月经初潮第1年85%月经周期为无排卵,第三年为59%,到第6年降为25%。有近2/3的青春期PCOS患者会有月经的问题,1/3会表现为

闭经或频发的功能失调性出血。因此,将持续性月经稀发或闭经(尤其初潮后持续2年以上的)作为青春期PCOS诊断的早期依据还是有道理的。因为无排卵及卵巢多囊样改变在发育成熟阶段可以正常存在,而且经阴道的妇科超声在青少年人群中会引发诸多伦理问题,所以不建议将其作为青春期PCOS诊断依据。青春期痤疮可为暂时性,故不能单独作为高雄激素临床表现的诊断依据,青春期多毛相对成人来说出现缓慢,亦不严重,但相比痤疮来说能更为有力地提示高雄激素血症。雄激素性脱发因研究有限暂不能作为青春期高雄激素血症的临床依据。在鹿特丹标准中,卵巢形态学改变是基于经阴道超声诊断,经腹超声并不能准确反映卵巢形态改变,但前者在青春期女性的实施中存在伦理问题,加上无排卵及卵巢多囊样改变可为性成熟过程中的自然阶段,因此,指南建议不要将卵巢多囊样改变作为诊断青春期PCOS的依据。此外,目前缺乏青春期高雄激素诊断切点,有研究报道肥胖的青春期女性,合并高雄激素的比例显著高于正常体重青春期女性,青春期高雄激素血症可能与日后不育有关。

对于围绝经期及绝经后女性来说,该指南建议其自育龄期开始的持续性稀发月经及高雄激素表现可以作为诊断依据。PCOS患者进入围绝经期后,卵巢体积和卵泡数目减少的速度较正常女性缓慢。有报道称雄激素水平下降可以缩短PCOS患者的月经间隔,从而改善月经稀发,多数临床症状反而得到缓解。因此,对于围绝经期女性来说,卵巢多囊样改变更加支持该诊断。

**1.5 中国PCOS标准** 随着研究的深入,学者们发现亚洲人种与欧美人种在血清雄激素水平、临床高雄激素表现、代谢情况等存在明显的种族差异。2008年卫生部正式立项“多囊卵巢综合征诊断标准”以建立适合中国人群的诊断标准,2011年发布基于相关文献以及针对中国人群的循证医学研究的《PCOS诊断和治疗专家共识》(以下简称《国内专

家共识》)<sup>[5-7]</sup>。该标准对PCOS的危险因素、临床表现进行了定义,并规范了辅助检查和实验室检查,是由卫生部发布的规范性文件,适用于中国各级医疗行业,具有权威性。本标准具有实用性和重要的临床指导意义。与国外标准不同,中国多囊卵巢综合征诊断标准首次提出“疑似PCOS”这一概念。该标准提出,月经稀发、闭经或不规则子宫出血是诊断的必须条件。另外,再符合下列2项中的1项,即可诊断为疑似PCOS:①高雄激素的临床表现或高雄激素血症;②超声表现为PCO。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。PCOS诊断时,依据患者有无肥胖及中心型肥胖、有无糖耐量受损、糖尿病、代谢综合征等,可将PCOS分为经典的PCOS患者(月经异常和高雄激素,有或无PCO),代谢障碍表现较重;无高雄激素PCOS(只有月经异常和PCO),代谢障碍表现较轻。此外,对于青春期PCOS诊断提出至今尚未见到国际权威性的青春期PCOS诊断标准的发布,因为青春期女孩的下丘脑-垂体-卵巢轴还处在发育中,是一个动态的变化过程。对有家族史、异常生长史以及肥胖体征的青春期女孩,可以作为一个重要的综合线索来鉴别潜在的PCOS患者。

无论国内还是国外PCOS诊断标准,均将卵巢功能障碍作为诊断条件之一。国外NIH关注的是卵巢源性雄激素过量及其对排卵的影响;鹿特丹标准在NIH标准上增加一项PCO诊断标准;AES标准则将高雄激素作为诊断的必要条件;中国标准首次提出“疑似PCOS”,月经稀发、闭经或不规则子宫出血是诊断的必须条件及提出PCOS分型。国内外标准均提出PCOS是一种排除性诊断,需排除可引起排卵障碍或高雄激素的其他已知疾病后方可诊断。

## 2 治疗标准

无论国外指南还是国内专家共识均提倡PCOS患者无论是否有生育要求,首先均应进行生活方式调整,戒烟、戒酒、减轻体重至正常范围等基础治



疗,从而减轻月经紊乱、多毛、痤疮等症状,改善胰岛素抵抗。PCOS患者的治疗从近期而言,促使有生育要求患者排卵以达到正常妊娠;无生育要求患者达到月经周期、治疗多毛和痤疮、控制体重,从而阻止PCOS长期发展的不良后果,如糖尿病、高血压、高血脂和心血管疾病、子宫内膜癌等。

**2.1 高雄激素治疗** 以复方醋酸环丙孕酮(达英-35)为首选的避孕药(HCs),可通过抑制下丘脑-垂体LH分泌,而抑制卵泡膜细胞高水平雄激素生成。中国PCOS专家共识及AES指南均推荐短效口服避孕药(达英-35首选)可用于高雄激素血症的治疗,HCs的疗程尚无明确标准,对于HCs不能改善的多毛症,AES建议可选择螺内酯治疗。

**2.2 调整月经周期** 国内专家共识建议短效避孕药可纠正高雄激素血症,改善雄激素水平升高的临床表现;可有效避孕。周期性撤退性出血可改善子宫内膜状态,预防子宫内膜癌的发生。PCOS患者常常存在糖、脂代谢紊乱,建议用药期间应监测血糖、血脂变化。另外,对于青春期女孩应用口服避孕药前应进行充分的知情同意;服药前需排除口服避孕药的禁忌证,尽量采用天然孕激素或低雄激素活性的孕激素制剂,每1~2个月进行撤药性出血或序贯调整周期。对于无明显雄激素水平升高的临床和实验室表现,且无明显胰岛素抵抗的无排卵患者可定期孕激素治疗,常用的孕激素有安宫黄体酮(medroxyprogesterone, MPA)、微粉化孕酮(micronized progesterone, 其他名称:琪宁)、地屈孕酮(其他名称:达芙通)、黄体酮等。

与以往指南及国内推荐相同, AES指南推荐首选HCs治疗月经紊乱及多毛痤疮的PCOS患者。但须除外相关禁忌证,例如超过160/100mmHg(1mmHg=0.133kPa)的高血压,病程超过20年的糖尿病,有神经病变、视网膜病变或肾脏病变,抽烟超过每天15支等。HCs的疗程尚无明确标准。但该指南指出,已有证据表明HCs可以改善胰岛素敏感性,不增加2型糖尿病的发病风险,也不增加体重。在脂代谢方面,雌激素含量多的

HCs可以提高高密度脂蛋白胆固醇水平,同时降低低密度脂蛋白胆固醇。若患者不能服用HCs或对其不耐受,可以考虑将二甲双胍作为调整月经周期的二线用药。与国内共识不同,对于青少年PCOS的治疗,该指南建议首选HCs;对于尚未月经初潮,但对有临床或生化高雄激素血症,且第二性征发育明显(如乳腺发育达到或超出Tanner四级水平)的女孩来说,推荐使用HCs。

**2.3 改善胰岛素抵抗** 目前国内建议PCOS患者使用二甲双胍仅限于糖耐量异常的患者,如果月经不恢复,仍须加用孕激素调经。二甲双胍为B类药,药品说明上并未将妊娠后妇女列为适应人群。糖耐量异常的PCOS患者妊娠期是否继续使用二甲双胍需要产科医师在权衡利弊以后决定,并提供精细的监测。2010年ESHRE/ASRM提出二甲双胍只能在PCOS合并葡萄糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)时使用。2013 AES指南仍将二甲双胍定位为辅助用药,对于合并IGT或代谢综合征且单纯生活方式调整无效的PCOS患者,建议加用二甲双胍。对于肥胖、代谢风险增加的PCOS患者一线首选治疗仍是饮食运动等生活方式的改变。

**2.4 促排卵治疗** 国内外共识体重控制是PCOS促排卵的优先步骤,减轻体重是PCOS伴肥胖患者的第一位的治疗,理想的体重减轻至少要达到5%。肥胖除了伴发其他的风险,如冠心病和糖尿病,还影响卵母细胞质量和妊娠结局,体重控制后可以很好地改善卵巢反应和排卵<sup>[8,9]</sup>。减重的方法包括行为咨询、生活方式调整(节食和锻炼)、药物治疗和手术治疗。克罗米芬(Clomiphene citrate, CC)仍然是PCOS促排卵的第一线药物,单独使用二甲双胍并不比CC治疗PCOS更有效,CC+二甲双胍并不改善促排卵效果;二甲双胍可降低PCOS患者促排卵治疗中卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的发生和减轻症状,二甲双胍可作为预防PCOS患者在接受体外受孕治疗中OHSS发生的辅助用药。而对于噻唑烷二酮类药物也并无证据表明其作用优于二甲双胍。AES指 (下转第31页)

418.

- [13] 陈瑞敏. 儿童外周性早熟鉴别诊断及处理[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28 (10): 734-739.
- [14] Bertelloni S, Mul D. Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs: long-term outcome in men[J]. Asian J Androl, 2008, 10(4): 525-534.
- [15] Magiakoa MA, Manousaki D, Papadaki M, et al. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(1): 109-117.
- [16] Willemsen, RH. Elleri D, Williams RM, et al. Pros and cons of GnRHa treatment for early puberty in girls[J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10: 352-363.
- [17] Reiter EO, Mauras N, McCormick K, et al. Bicalutamide plus anastrozole for the treatment of gonadotropin-independent precocious puberty in boys with testotoxicosis: a phase II, open-label pilot study(BATT)[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2010, 23(10): 999-1009.
- [18] 郑郁, 母义明. 性早熟的治疗进展[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(6): 368-371.

(上接第8页)南认为噻唑烷二酮属于妊娠C级药物, 鉴于其益处不明显, 缺乏大型随机对照研究, 且存在安全性问题(肝毒性、心血管事件及膀胱癌), 指南不建议使用。近来有些研究<sup>[10]</sup>发现芳香化酶抑制剂(来曲唑)在治疗无排卵PCOS患者中, 活胎率优于克罗米芬, 而安全性和药物耐受性两者相同。这些研究结果提示, 芳香化酶抑制剂有可能以后会成为指南推荐的一线治疗药物。

**2.5 其他药物治疗** 随着对PCOS研究的深入, 有研究显示PCOS也是一种慢性炎症状态且多合并有血脂异常。有研究<sup>[11]</sup>发现他汀类治疗不仅可以降低血脂, 还具有部分抗氧化应激作用, 降低雄激素水平, 但目前缺乏足够相关证据, 指南不建议使用他汀类药物来治疗高雄激素血症及无排卵的PCOS患者, 但对于符合使用他汀类药物指征的PCOS妇女来说, 仍建议使用。其他降糖药物如胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)类似物及二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂对于PCOS是否有益目前尚缺乏足够相关证据, 指南未推荐应用。

## 参考文献

- [1] Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome, towards a rational approach[M]. Dunaif A, Givens JR, Haseltine F. Polycystic Ovary Syndrome. Boston Blackwell Scientific, 1992: 377-384.

- [2] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome(PCOS)[J]. Hum Reprod, 2004, 19(1): 41-47.
- [3] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report[J]. Fertil Steril, 2009, 91(2): 456-488.
- [4] 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(12): 4565-4592.
- [5] 多囊卵巢综合征诊断-中华人民共和国卫生行业标准[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(1): 74-75.
- [6] 郁琦. 多囊卵巢综合征诊治标准专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(6): 474.
- [7] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组. 多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2008, 43(7): 553-555.
- [8] Pasquali R, Gambineri A, Cavazza C, et al. Heterogeneity in the responsiveness to long-term lifestyle intervention and predictability in obese women with polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(1): 53-60.
- [9] Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1992, 36(1): 105-111.
- [10] NIH/NICHD Reproductive Medicine Network. effect of letrozole versus clomiphene on live birth in women with anovulatory infertility due to polycystic ovary syndrome(PCOs): a randomized double-blind multicenter trial[J]. Fertil Steril, 2013, 100(3 suppl): S51.
- [11] Sokalska A, Piotrowski PC, Rzepczynska JJ, et al. Statins inhibit growth of human theca-interstitial cells in PCOs and non-PCOs tissues independently of cholesterol availability[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(12): 5390-5394.