

早发性卵巢功能不全的激素补充治疗 专家共识

中华医学会妇产科学分会绝经学组

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 是一直被临床广泛使用的专业术语,指女性 40 岁之前出现闭经,伴有 FSH 水平升高 (FSH>40 U/L)、雌激素水平降低等内分泌异常及绝经症状;意指卵巢功能的过早、完全衰竭。随着病因研究的深入和临床病例的积累,人们逐渐意识到卵巢功能衰竭是一组临床表现多样、病因复杂且进行性发展 (包括隐匿期、生化异常期和临床异常期“三阶段”) 的疾病。POF 概念存在局限性,无法体现疾病的进展性和多样性,仅代表卵巢功能衰竭的终末阶段。因此,2008 年,美国生殖医学学会 (ASRM) 提出了“原发性卵巢功能不全 (primary ovarian insufficiency)” 的概念^[1]。2016 年,欧洲人类生殖与胚胎学会 (ESHRE) 发表了最新的“POI 处理指南”^[2],将 POI 全称更改为“早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI)”。2016 年,国际绝经协会 (IMS) 最新发表的“中年女性健康管理及绝经激素治疗的推荐”中提及 POI 的诊治^[3]。后两个指南中将“原发性 (primary)” 换称为“早发性 (premature)”,且 ESHRE 指南将 FSH 的诊断阈值 (40 U/L) 降为 25 U/L,旨在早期发现卵巢功能不全的女性,以达到早期诊断、早期治疗的目的。

为了使国内各级医师更好地管理和诊治 POI 患者,更新知识,并与国际接轨,中华医学会妇产科学分会绝经学组组织国内相关领域的专家在参考国外相关指南及最新文献后,结合我国的具体情况,形成了“早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识”,以改变医师及患者对 POI、POF 的认识,让早期阶段的卵巢功能衰竭 (即 POI) 患者得到充分的重视和必要的干预。

一、相关名词和解释

1. 早发性卵巢功能不全 (premature ovarian

insufficiency, POI): 指女性在 40 岁之前卵巢活动衰退的临床综合征,以月经紊乱 (如停经或稀发月经) 伴有高促性腺激素和低雌激素为特征。停经或月经稀发 4 个月,间隔 >4 周连续两次 FSH>25 U/L (ESHRE 的诊断阈值^[2]) 或 FSH>40 U/L (IMS 的诊断阈值^[3])。本共识采取的是 ESHRE 的诊断阈值,将疾病的诊断标准“关口前移”。

2. 卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF): 同“提前绝经 (premature menopause)”,指 40 岁之前达到卵巢功能衰竭。闭经时间 $\geq 4 \sim 6$ 个月,两次间隔 4 周以上 FSH>40 U/L,伴有雌激素降低及绝经症状。近年来,学界普遍认为 POF 不能体现疾病的发展过程,故目前更倾向于采用 POI。

3. 卵巢储备功能下降 (diminished ovarian reserve, DOR): 辅助生殖领域中的常用名词,尚无确切定义,常指双侧卵巢的窦卵泡数 <6 个,抗苗勒管激素 (AMH) 水平低于 0.5 ~ 1.1 ng/ml (1 ng/ml = 7.14 pmol/L)。

4. 绝经 (menopause): 指妇女一生中的最后 1 次月经,是个回顾性概念,一般需要在最后 1 次月经的 12 个月之后方能确认。绝经的真正含义并非指月经的有无,而是指卵巢功能的衰竭。

5. 激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT): 对卵巢功能衰竭或不全女性在有适应证且无禁忌证的前提下,个体化给予低剂量的雌激素和 (或) 孕激素药物治疗。对于正常年龄绝经的女性,近年来更多采用绝经激素治疗 (menopause hormone therapy, MHT) 这一名词。对于 POI 患者的治疗,本共识建议仍采用 HRT 一词。

二、POI 的诊断

(一) 临床表现

POI 患者常以月经周期改变为先兆,主要表现为停经或月经稀发,也可出现潮热、盗汗、性交不适、阴道干涩、睡眠不佳、情绪改变、注意力不能集中、尿频、性欲低下、乏力等雌激素缺乏症状,其临

床症状的严重程度各不相同,年轻患者症状较轻。手术导致的医源性 POI 患者通常症状较重、持续时间更长;但有些 POI 患者没有任何症状。临床医师对月经稀发或闭经的患者应当问诊雌激素缺乏的相关症状。除此以外,已有证据表明,与绝经者相同,POI 患者也会发生骨质疏松、血脂异常、血压波动及心血管疾病。

(二)诊断标准

POI 以月经紊乱、高促性腺激素和低雌激素为特点。本共识建议:女性年龄 <40 岁,出现停经或月经稀发 4 个月,并有连续两次间隔 4 周以上的 FSH >25 U/L,诊断为 POI。

AMH 水平可间接反映卵巢内的卵泡数量,是卵巢储备更直接的指标;但若月经规律,即使低 AMH 水平也不能诊断为 POI。超声、腹腔镜检查和卵巢活检等在 POI 诊断中的价值尚未肯定^[2]。

(三)POI 的病因分析

POI 的病因分析对临床治疗及随访有重要意义。某些性染色体缺陷及常染色体基因缺陷、自身免疫功能紊乱、感染或医源性因素等均可导致 POI 发生。然而,接近 50% 的 POI 病因不明确。

1. 染色体和基因缺陷:(1)性染色体异常:研究表明,10%~12% 的 POI 患者存在染色体的异常,其中 94% 为 X 染色体异常(X 染色体结构异常或 X 染色体非整倍体)。1 条性染色体全部缺失(45,X)或部分缺失,为特纳综合征;少数患者为多 X 染色体,往往表现为 POI 伴有智力低下;少数 POI 患者存在 Y 染色体,性腺肿瘤的发生风险会增加,应切除性腺,详见性发育异常相关疾病的指南。(2)脆性 X 智力低下基因(fragile-x mental-retardation 1, FMR1)前突变(premutation):FMR1 基因的三核苷酸重复序列 CGG 在正常人群中为 8~50 拷贝数的前突变,当 CGG 达到 200~1 000 拷贝数的全突变时可导致智力障碍,称为脆性 X 综合征。携带前突变为 55~200 拷贝数的女性一般不会有智力异常,但 POI 的发病风险增加 13%~26%。(3)常染色体基因突变:青春期前诊断的一系列疾病,如半乳糖血症,与 POI 发生的高风险性相关。一系列常染色体基因突变可能与 POI 的发病有关^[4-5],包括卵泡生成的相关基因(如 NR5A1、NOBOX、FIGLA、FOXL2 基因)、卵泡发育的相关基因(如 BMP15、GDF9、inhibin A 基因)、激素合成的相关基因(如 FSH、FSHR、LH、LHR 基因)等。然而,目前并不推荐 POI 患者行常染色体基因突变的筛查,除非有证据支持的特异性

突变,如睑裂狭小-内眦赘皮-上睑下垂综合征(BPES)。

2. 自身免疫性卵巢损伤:自身免疫性卵巢损伤导致的 POI 最具临床相关性的是自身免疫性 Addison 病。(1)自身免疫性肾上腺疾病:自身免疫性肾上腺疾病起源的 POI 占自身免疫性 POI 的 60%~80%。21-羟化酶自身抗体(21OH-Ab)和肾上腺皮质抗体(ACA)对于自身免疫性 POI 的诊断具有高度敏感性。21OH-Ab 或 ACA 筛查阳性的患者应建议行肾上腺功能检查以排除 Addison 病。(2)自身免疫性甲状腺疾病:与 POI 相关的自身免疫性甲状腺疾病占有 POI 的 14%~27%。目前,甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)是自身免疫性甲状腺疾病最敏感的检测指标。对于 TPO-Ab 筛查阳性的患者应该建议其每年筛查促甲状腺素(thyroid-stimulating hormone, TSH)。(3)1 型糖尿病:目前还缺乏足够的证据常规对 POI 患者进行糖尿病筛查。对于结局不良的 1 型糖尿病患者,往往在儿童或青少年时期已确诊,远在 POI 发生之前,因此不建议常规筛查糖尿病。

3. 感染因素:有文献报道各种感染因素与 POI 的相关性,如流行性腮腺炎、HIV、带状疱疹病毒、巨细胞病毒、结核、疟疾、水痘及志贺菌属,但是仅见病例报告。因此,不建议感染因素的常规筛查^[2]。

4. 医源性因素:主要是放疗、化疗和手术对卵巢的损伤,因此当某项医疗措施可能导致 POI 发生的时候,需要与患者讨论并取得知情同意。放疗与 POI 发生的风险取决于放疗的区域、剂量及患者年龄。具有生殖毒性的化疗多数是有药物及剂量依赖性的,并且与患者年龄相关。然而,烷化剂对儿童或成人都具有生殖毒性。目前子宫切除术对卵巢功能影响的证据有限,没有研究表明输卵管绝育术与 POI 的相关性。卵巢子宫内膜异位囊肿手术可能影响绝经年龄,并与 POI 的发生风险相关。

5. 特发性 POI 及其他:尽管 POI 的多个病因已被阐明,仍有接近 50% 的 POI 因找不到确切病因而被诊断为特发性 POI^[6]。此外,吸烟、饮酒及营养因素可能影响绝经年龄,但尚未确定为 POI 的确切病因。尽管没有证据表明吸烟与 POI 存在因果关系,但是吸烟对卵巢有毒性,且与早绝经相关,因此,建议有 POI 倾向的女性戒烟。

三、POI 的长期管理及转归

(一)骨健康

雌激素对骨健康有保护作用已是共识,所以,

雌激素缺乏可因骨丢失而引起骨量减少、骨质疏松。雌激素缺乏引起的快速骨丢失在雌激素缺乏后早期(绝经 10 年内)每年为 2%~3%。

POI 患者由于雌激素缺乏的程度不同,对骨的影响存在差异。大多数 POI 患者可以多年无症状,直到骨折发生时才被关注。POI 患者有骨量减少及骨质疏松的风险,大量临床研究证明了这种风险的存在^[7]。大量证据表明,适当进行 HRT,同时进行生活方式调整,有助于改善 POI 患者的骨丢失状况,而对于那些已有骨质疏松的 POI 患者,则应同时采用抗骨质疏松治疗^[3]。

(二)心血管问题

20 世纪 50 年代末,人们已经认识到绝经前切除卵巢会增加女性心血管疾病的发生率,故此推测,POI 患者因卵巢功能的提前衰竭和内源性雌激素产生不足,也将增加心血管疾病和死亡的风险。

有队列研究显示,40 岁之前自然发生 POI 的女性有早期发生冠心病的风险^[8]。特纳综合征是特殊类型的 POI,发生冠心病和(或)脑血管疾病的风险可能是普通人群的 2 倍,死于心血管疾病的概率比健康妇女高 4 倍。相对于同年龄的个体,POI 患者的心血管疾病风险较高;更早且持续的雌激素缺乏会增加心血管疾病的风险。但目前尚缺乏有效筛查 POI 或特纳综合征女性心血管疾病风险的工具。要求对诊断为 POI 的女性进行心血管疾病风险的评估,每年至少检测血压、体质量、血脂、空腹血糖和糖化血红蛋白,对其他风险因素进行有针对性的评估。除此之外,所有初诊的特纳综合征患者均应通过心脏科医师进行先天性心脏疾病的专业评估。

绝经相关的多项研究表明,绝经早期的健康女性使用 HRT 的风险可能更小,获益更大。POI 患者的 HRT 对血脂、血压、胰岛素抵抗、血管内皮功能均可发挥有利的作用。尽管缺乏纵向研究数据,仍强烈建议 POI 患者早期行 HRT 以控制未来心血管疾病的风险。同时应告知 POI 患者增加心血管疾病危险性的相关因素,建议其改变生活方式,如戒烟、行定期负重运动、保持适宜的体质量。

(三)神经功能相关问题

目前,直接针对 POI 及其对神经功能影响的研究有限。有研究报道,特纳综合征患者与同年龄、同身高、同等智商和同等社会经济地位的正常女性相比,在情绪识别、视觉空间、注意力、工作记忆力及执行力上均表现较差。与对照组相比,FMR1 基

因前突变的女性携带者,并不增加智力发育障碍问题。X 染色体三倍体(47,XXX)和多倍体通常与学习障碍相关,如语言和运动(肌张力低下)发育迟缓、注意力、执行力及社会情绪行为问题。

关于通过干预手段改善 POI 患者神经功能的研究结果不一致,有限的证据表明,雌激素治疗是适当且必要的,雌激素可以预防自发性 POI 患者的认知功能减退或认知功能低下,但是对特纳综合征患者,尽管给予足量雌激素治疗,其空间感知能力、视觉运动整合能力的改善相对困难,影响识别、视觉记忆、注意力及执行力。一些回顾性观察研究表明,手术绝经的女性如不行 HRT,其认知功能会急剧下降,患痴呆和帕金森病的风险增加^[9]。2 项随机对照研究及 1 项短期小型随机对照试验结果显示,化疗和手术导致的绝经使非文字记忆功能下降,可通过高剂量经皮雌激素或雄激素治疗逆转。

IMS 2016 年的“推荐”中建议,MHT 不被用来提高绝经女性的认知功能,但对于手术导致的绝经女性,在卵巢切除后开始雌激素治疗对短期认知功能有改善作用^[3]。此外,在绝经后有抑郁症的年龄较轻女性应用 MHT 对抑郁症是否有改善作用,研究结果不一致;在绝经过渡期,短期雌激素治疗显著改善或缓解抑郁症和抑郁障碍的可能性增加^[3]。在自然绝经年龄(即 50 岁左右)之前,没有证据表明 HRT 会对大脑功能产生副作用,HRT 应该成为生活方式改变的一部分。

(四)泌尿生殖系统问题

持续的低雌激素可引起外阴阴道萎缩,但是关于自发性 POI 患者的泌尿生殖综合征的发生率没有报道。研究基本证实,全身和局部 HRT 对缓解泌尿生殖综合征有效。美国国立卫生研究院(NIH)、欧洲绝经与雄激素协会(EMAS)和 IMS 的相关指南均推荐雌激素可用于治疗阴道干涩。对于有 HRT 禁忌证者,阴道保湿霜或润滑剂可以用来治疗阴道不适和性交痛等症状。

(五)POI 患者的寿命和生命质量

多数研究结果显示,未经治疗的 POI 患者寿命缩短,其死因主要源于心血管疾病和肥胖等因素;HRT 可能降低其风险,但目前仍缺乏关于 HRT 对 POI 患者死亡率影响的长期前瞻性研究。因此,对 POI 患者除了 HRT 外,应该对 POI 患者如何减少心血管疾病的发生给予建议,如不吸烟、规律运动、保持适宜的体质量。

研究表明,与 POI 相关的问题,如是否患有恶

性肿瘤、是否有恶性肿瘤的高危因素、血管舒缩症状、不孕等都可能影响患者的生命质量。雌激素治疗可改善 POI 患者的生命质量已基本得到认可,但联合雄激素治疗是否可进一步改善总体幸福感尚存在争议^[10]。

关于 POI 与性健康的研究较少,目前的资料主要来源于正常年龄绝经的女性。与自然绝经不同的是,POI 对性的影响既有生理的变化,又有继发于诊断之后的心理负担、不孕等因素,手术导致的医源性 POI 对性的影响还与其他因素相关,如阴道缩短、原发疾病的影响等。

四、POI 的治疗

(一) 生活方式的调整

有许多可改变的高危因素可能增加年轻 POI 患者的骨折和心血管疾病发生风险,包括吸烟、缺乏锻炼、缺乏维生素 D 和钙、饮酒、低体质量。对于没有骨折风险的 POI 患者,这些因素也会导致其骨密度降低。因此,平衡膳食、维生素 D 和钙的充分摄入、负重锻炼、维持适宜的体质量、戒烟是重要的干预措施^[2]。

(二) HRT

POI 患者行 HRT 的目的不仅是为了缓解低雌激素相关的症状,还需考虑对心血管疾病和骨骼的有益作用。目前的证据提示,POI 患者行 HRT 可能对心血管疾病和骨质疏松起到一级预防的作用。POI 患者行 HRT 获益更多,风险更小。只要没有禁忌证,POI 患者应给予 HRT。由于诊断 POI 之后仍有 5% 的妊娠率^[11],在 POI 早期有避孕需求者可以考虑短期应用复方口服避孕药(COC),但不宜长期应用。HRT 与 COC 相比,对骨骼及代谢更有利。

1. HRT 的总体原则:诊断和治疗原则以及禁忌证和慎用情况参考《绝经期管理与激素补充治疗临床应用指南(2012 版)》^[12],其提供了评估和治疗的框架。针对 POI,还应遵循以下原则:

(1) 由于 POI 对健康的危害远高于自然绝经,且 POI 的类绝经症状相对较轻,因此,一旦明确有雌激素缺乏的问题,在无禁忌证并兼顾慎用情况的基础上,即可开始 HRT,POI 本身即可视为适应证。在自然绝经年龄(50 岁左右)前行 HRT 不增加乳腺癌的风险。

(2) POI 患者的 HRT 应按照相应原则持续进行,并应持续治疗至自然绝经的平均年龄,之后可参考绝经后 HRT 方案继续进行。

(3) 与正常年龄绝经的女性相比,POI 患者行

HRT 需要更大剂量的雌激素。推荐的雌激素剂量是:17 β -雌二醇 2 mg/d、结合雌激素 1.25 mg/d 或经皮雌二醇 75~100 μ g/d。有子宫的女性雌激素治疗时应添加孕激素以保护子宫内膜。在 50 岁前,有子宫的女性推荐雌孕激素序贯疗法,以产生周期性的月经样出血。

(4) 治疗期间需每年常规随诊,以了解患者用药的依从性、满意度、副反应以及可能需要改变方案、剂量的需求。POI 患者需要 HRT 的时间更长,建议选用天然或接近天然的雌激素及孕激素,以减少对乳腺、代谢及心血管等方面的不利影响。

2. 常用的 HRT 药物:(1) 雌激素:① 口服途径:17 β -雌二醇、戊酸雌二醇、结合雌激素等天然雌激素。② 经皮途径:半水合雌二醇贴、雌二醇凝胶。③ 经阴道途径:雌三醇乳膏、结合雌激素软膏、普罗雌烯阴道胶囊或乳膏、氯喹那多-普罗雌烯阴道片。(2) 孕激素:天然孕激素包括微粒化黄体酮胶丸和胶囊。合成孕激素包括孕酮衍生物、17 α -羟孕酮衍生物和 19-去甲睾酮衍生物,其中最接近天然孕激素的是地屈孕酮。初步研究提示,HRT 时应用天然孕激素或地屈孕酮与其他合成孕激素相比,可能具有较低的乳腺癌发生风险。

3. HRT 的具体方案:

(1) 单纯雌激素治疗:适用于已切除子宫的 POI 患者。推荐剂量是:17 β -雌二醇 2 mg/d、结合雌激素 1.25 mg/d 或经皮雌二醇 75~100 μ g/d,连续应用。具体剂量还需要根据患者的具体情况进行个体化调整。

(2) 雌孕激素序贯治疗:适用于有完整子宫、仍希望有月经样出血的 POI 患者。这种用药方式是模拟生理周期,在使用雌激素的基础上,每周加用孕激素 10~14 d。按雌激素的应用时间又分为周期序贯和连续序贯,前者每周停用雌激素 2~7 d,后者连续应用雌激素。雌激素推荐:17 β -雌二醇 2 mg/d、结合雌激素 1.25 mg/d 或经皮雌二醇 75~100 μ g/d(应根据患者的具体情况个体化调整)。孕激素多采用:地屈孕酮 10 mg/d、微粒化黄体酮胶丸 100~300 mg/d 或醋酸甲羟孕酮 4~6 mg/d。

也可采用复方制剂,连续序贯方案可采用雌二醇-雌二醇地屈孕酮(2/10)片(每盒 28 片,前 14 片每片含 2 mg 17 β -雌二醇,后 14 片每片含 2 mg 17 β -雌二醇+10 mg 地屈孕酮),按序每日 1 片,用完 1 盒后直接开始下一盒,中间不停药。周期序贯方案可采用戊酸雌二醇-戊酸雌二醇环丙孕酮片复合包装

(每盒 21 片,前 11 片每片含 2 mg 戊酸雌二醇,后 10 片每片含 2 mg 戊酸雌二醇+1 mg 醋酸环丙孕酮),按序每日 1 片,用完 1 盒后停药 7 d 再开始服用下一盒。由于序贯治疗方案相对复杂,复方制剂的依从性明显好于单药的配伍,更鼓励采用复方制剂。

(3)雌孕激素连续联合用药:由于 POI 患者通常较年轻,且需要的雌激素量高于绝经后女性,易发生突破性出血,一般不采用雌孕激素连续联合方案进行 HRT。

(4)阴道局部雌激素的应用:仅为改善泌尿生殖道萎缩症状时,以及对肿瘤手术、盆腔放疗、化疗及其他一些局部治疗后引起的症状性阴道萎缩和阴道狭窄者,推荐阴道局部用药。若全身用药后阴道局部仍有症状,也可以在全身用药时辅助阴道局部用药。用药方法:阴道用药,每日 1 次,连续使用 2 周症状缓解后,改为每周用药 2~3 次。阴道局部应用雌激素通常不需要加用孕激素。但尚无资料提示上述各种药物长期(>1 年)局部应用的全身安全性。长期单独应用者应监测子宫内膜的情况。

(三)POI 患者的青春期诱导

当 POI 发生在青春期之前时(如特纳综合征),患者将自始至终没有内源性雌激素的产生,从童年、青春期直至成年期,持续治疗是必须的。如能早期发现,原发性闭经进行雌激素补充治疗以诱导青春期是重要的。因大剂量雌激素可加速骨骼成熟,当骨龄片显示身高尚有增长空间时,应结合患者的意愿,从小剂量开始进行雌激素补充。同时,应与儿科医师合作,必要时给予生长激素治疗,以改善患者的终身高^[12-13]。当患者无第二性征发育时,建议从 12~13 岁开始补充雌激素^[2,14]。

一般认为,起始剂量可为成人剂量的 1/4~1/8,模拟正常青春期发育过程,可单用雌激素,同时可联合使用生长激素,促进身高增长,如 17 β -雌二醇,经皮给药 6.25 μ g/d,或者口服微粉化雌二醇 0.25 mg/d;根据骨龄和身高的变化,在 2 至 4 年内逐渐增加雌激素用量,直至 15 或 16 岁开始雌孕激素序贯治疗以诱导月经。结合雌激素制剂和口服避孕药因其部分成分不在人体内天然存在,不适合儿童使用。治疗期间应监测骨龄和身高的变化,对于骨骺一直未愈合的患者,在达到理想身高后,应增加雌激素剂量,防止身高过高。

(四)POI 患者的生育问题

POI 患者并非一定不能生育,尤其是在 POI 诊断后的早期,约 5% 的 POI 患者可能自然妊娠,但大

多数希望妊娠的患者需寻求辅助生殖治疗。随着生殖内分泌学科的发展,促排卵技术广泛应用,许多临床医师尝试采用各种促排卵方案诱发 POI 患者排卵,但尚无确切的证据表明其效果^[15]。在 HRT 的基础上进行赠卵体外受精-胚胎移植(IVF-ET)是 POI 的适应证,妊娠成功率与常规 IVF-ET 者近似。

对于年轻恶性肿瘤患者,可考虑在进行放疗、化疗前冷冻卵母细胞、卵巢组织或胚胎以保存其生育能力。有 POI 家族史的女性在目前还没有可靠的检查能预测卵巢功能的状况下,也可考虑冷冻卵母细胞或胚胎以解决今后的生育问题。应告知 POI 患者自然受孕的概率较小,但 POI 患者无生育要求时仍需避孕。

(五)其他治疗

部分 POI 患者由于各种肿瘤而进行的治疗,可导致卵巢功能衰竭,对于不愿意接受 HRT 或存在 HRT 禁忌证的女性,可选择其他非激素制剂来治疗绝经相关症状。

1. 植物类药物:主要包括黑升麻异丙醇萃取物、升麻乙醇萃取物。国内外研究表明,此类药物对于绝经相关症状的缓解安全有效。常用方法为每日 2 次,每次 1 片。

2. 中医药:目前,临床应用较多的中成药,在缓解绝经相关症状方面有一定的效果^[16]。其他的中医治疗还包括按摩理疗、药膳、针灸及耳穴贴压等,也可能起到辅助治疗的作用。

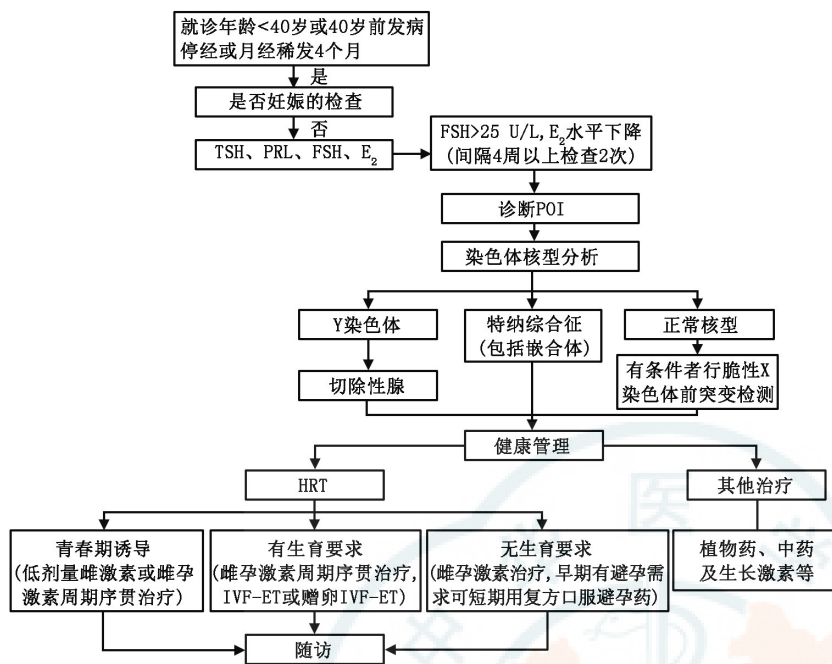
3. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂、可乐定、加巴喷丁等辅助和替代药物:现有的资料表明,这些治疗对缓解绝经相关症状有一定的效果,但其效果和副作用与 HRT 不同,现阶段尚不能作为 HRT 的替代方案。因此,对于长期使用上述治疗的安全性和疗效有待进一步研究。

4. 治疗骨质疏松的药物:包括双膦酸盐类阿伦膦酸钠、依替膦酸二钠(其他名称:羟乙二膦酸钠)和利塞膦酸钠,以及选择性 ER 调节剂。雷洛昔芬和甲状旁腺激素肽均能减少患有骨质疏松妇女椎体骨折的风险。

POI 的简要诊治流程见图 1。

执笔专家:吴洁(南京医科大学第一附属医院)、陈蓉(中国医学科学院北京协和医院)

参与制定本共识的专家(以姓氏笔画为序):丁岩(新疆医科大学第一附属医院)、马颖(中国医科大学附属盛京医院)、王世宣(华中科



注: POI: 早发性卵巢功能不全; TSH: 促甲状腺素; PRL: 泌乳素; E₂: 雌二醇; HRT: 激素补充治疗; IVF-ET: 体外受精-胚胎移植

图 1 POI 的简要诊治流程图

技大学同济医学院附属同济医院)、史惠蓉(郑州大学第一附属医院)、吕淑兰(西安交通大学医学院第一附属医院)、朱瑾(复旦大学附属妇产科医院)、任慕兰(东南大学附属中大医院)、阮祥燕(首都医科大学附属北京妇产医院)、阴春霞(长春市妇产医院)、杨欣(北京大学人民医院)、李佩玲(哈尔滨医科大学附属第二医院)、吴洁(南京医科大学第一附属医院)、张学红(兰州大学第一医院)、张治芬(杭州市第一人民医院)、张雪玉(宁夏医科大学总医院)、张淑兰(中国医科大学附属盛京医院)、陈蓉(中国医学科学院北京协和医院)、林元(福建省妇幼保健院)、郁琦(中国医学科学院北京协和医院)、金敏娟(浙江省湖州市妇幼保健院)、周红林(昆明医科大学第二附属医院)、徐克惠(四川大学华西第二医院)、郭雪桃(山西医科大学第一医院)、唐良茜(重庆医科大学附属第一医院)、符书馨(中南大学湘雅二医院)、惠英(北京医院)、舒宽勇(江西省妇幼保健院)、谢梅青(中山大学孙逸仙纪念医院)、雷小敏(三峡大学仁和医院)、穆玉兰(山东省立医院)

参 考 文 献

[1] Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2008, 68(4):499-509. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03073.x.

[2] Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency [J]. Hum Reprod, 2016,31(5):926-937. DOI: 10.1093/humrep/dew027.

[3] Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy [J]. Climacteric, 2016,19(2):109-150. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.

[4] Qin Y, Jiao X, Simpson JL, et al. Genetics of primary ovarian

insufficiency: new developments and opportunities[J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(6):787-808. DOI: 10.1093/humupd/dmv036.

[5] Pu D, Xing Y, Gao Y, et al. Gene variation and premature ovarian failure: a meta-analysis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014,182:226-237. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.036.

[6] Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure[J]. Menopause Int, 2009, 15(2): 72-75. DOI: 10.1258/mi.2009.009-020.

[7] Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(9):E1517-1526. DOI: 10.1210/jc.2011-0346.

[8] Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis [J]. Menopause, 2006,13(2):265-279. DOI: 10.1097/01.gme.0000218683.97338.ea.

[9] Bove R, Secor E, Chibnik LB, et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women[J]. Neurology, 2014,82(3):222-229. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000033.

[10] Guerrieri GM, Martinez PE, Klug SP, et al. Effects of physiologic testosterone therapy on quality of life, self-esteem, and mood in women with primary ovarian insufficiency[J]. Menopause, 2014,21(9):952-961. DOI: 10.1097/GME.0000000000000195.

[11] Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011,96(12): 3864-3872. DOI: 10.1210/jc.2011-1038.

[12] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经期管理与激素补充治疗临床应用指南(2012 版)[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(10):795-799. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2013.10.018.

[13] Ross JL, Quigley CA, Cao D, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome[J]. N Engl J Med, 2011, 364(13):1230-1242. DOI: 10.1056/NEJMoa1005669.

[14] Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012,97(6):E994-1003. DOI: 10.1210/jc.2012-1245.

[15] Baker V. Life plans and family-building options for women with primary ovarian insufficiency[J]. Semin Reprod Med, 2011,29(4):362-372. DOI: 10.1055/s-0031-1280921.

[16] 薛薇, 孙爱军, 郑婷婷, 等. 绝经早期妇女不同药物治疗的疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2016,96(29):2327-2331. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.29.009.

(收稿日期: 2016-08-05)
(本文编辑: 沈平虎)