

关于闭经诊断和管理的临床研究进展

王英梅¹, 芦 莉^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省妇幼保健院妇产科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月28日

摘 要

月经是女性重要的、正常的生理现象, 规律月经的出现是生殖功能成熟的重要标志。根据患者的月经史情况, 闭经可分为原发性闭经与继发性闭经。原发性闭经定义为没有月经初潮, 根据中华医学会妇产科学会内分泌学组2011年发表的《闭经诊断与治疗指南(试行)》中定义, 原发性闭经是指年龄 > 14岁, 第二性征未发育; 或者年龄 > 16岁, 第二性征已发育, 而月经还未来潮。而和欧美国家的诊断标准相比, 我国定义中的年龄界值均晚1岁。继发性闭经是指月经周期已建立后又中断6个月以上者; 或月经停闭超过3个周期者; 闭经对女性的生理及心理都带来很大的影响, 临床医师应该对闭经做出规范的诊断和管理流程, 让闭经患者得到早期诊断和及时适当的治疗方法。

关键词

闭经, 病因, 诊断, 管理

Advances in Clinical Research on the Diagnosis and Management of Amenorrhea

Yingmei Wang¹, Li Lu^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Obstetrics and Gynecology, Qinghai Provincial Maternal and Child Health Hospital, Xining Qinghai

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 28th, 2023

Abstract

Menstruation is an important and normal physiological phenomenon in women, and the occur-

*通讯作者。

文章引用: 王英梅, 芦莉. 关于闭经诊断和管理的临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 20025-20030.
DOI: 10.12677/acm.2023.13122820

rence of regular menstruation is an important indicator of mature reproductive function. According to the patient's menstrual history, amenorrhea can be divided into primary amenorrhea and secondary amenorrhea. Primary amenorrhea is defined as the absence of menarche. According to the "Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Amenorrhea (Trial)" published by the Endocrinology Group of the Obstetrics and Gynecology Society of the Chinese Medical Association in 2011, primary amenorrhea refers to the age of more than 14 years old with undeveloped secondary sexual characteristics; or if the age is greater than 16 years old, the secondary sexual characteristics have already developed, and the menstrual cycle is still coming. Compared with the diagnostic standards of European and American countries, the age threshold defined in China is 1 year and 2 years later. Secondary amenorrhea refers to those whose menstrual cycle has been established and has been interrupted for more than 6 months; or if the menstrual cycle has stopped for more than 3 cycles; amenorrhea has a significant impact on women's physiology and psychology. Clinicians should establish standardized diagnostic and management processes for amenorrhea, so that patients with amenorrhea can receive early diagnosis and timely and appropriate treatment methods.

Keywords

Amenorrhea, Etiology, Diagnosis, Administration

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

闭经的病因复杂, 根据生殖轴病变部位可分为下生殖道及子宫性、卵巢性、垂体性、下丘脑性及其他内分泌疾病所致闭经。尽管闭经不威胁生命, 但其常伴骨质疏松、不育、生长迟缓和心理障碍等问题, 甚至有增加患恶性肿瘤的风险。当闭经患者就诊时, 临床医师首先应给患者提供一个安全的环境, 让患者感到舒适的讨论生殖健康问题, 建立保密、融洽的关系, 并且分配必要的时间来谈论可能需要长期治疗的疾病, 而后再做出以下评估。

2. 收集并完善患者信息

2.1. 病史

详细的病史应包括月经史(如果有的话)、怀孕和哺乳史、饮食和运动习惯、心理社会应激源、体重变化、骨折、药物服用、慢性病、乳房和阴毛发育的时间。有无溢乳、头痛或视野缺损等症状, 血管舒缩症状如潮热或盗汗。有无生产时大出血、子宫手术史等, 还有详细的家族史包括亲属月经初潮年龄和任何慢性病史。详细的病史对疾病的诊断尤为重要, 比如溢乳、头痛或视野缺损可能提示下丘脑或垂体疾病[1], 血管舒缩症状如潮热或盗汗可能提示原发性卵巢功能不全[2]。

2.2. 体格检查

临床医生应评估患者身高、体重和体重指数的变化趋势。观察第二性征发育情况、有无发育畸形, 有无甲状腺的肿大, 有无乳房溢乳, 毛发浓密程度及分布状况, 皮肤色泽, 有无特殊皮肤色素沉着及斑, 正常的乳房发育提示循环雌激素的存在。萎缩的阴道黏膜提示低雌激素, 缩短的阴道可能提示流出道梗

阻或苗勒氏管发育不全。

2.3. 实验室检查

有性生活史的女性出现闭经, 首先应该排除妊娠。

卵泡刺激素、黄体生成素、催乳素测定可以确定闭经的很多内分泌原因, 比如: FSH > 40 U/L (相隔 1 个月, 两次以上测定), 提示卵巢功能衰竭; FSH > 20 U/L, 提示卵巢功能减退; LH < 5 U/L 或者正常范围提示病变环节在下丘脑或者垂体。如果有多毛、痤疮等高雄激素血症的表现, 则可能获得血清游离睾酮和总睾酮以及硫酸脱氢表雄酮水平升高[3]。上午 8 点收集的 17-羟孕酮水平评估晚发型先天性肾上腺皮质增生症[4]。低抗苗勒管激素与卵巢储备功能相关[5], 可能预示原发性卵巢功能不全或绝经。在宾州卵巢衰退研究中[6]发现, 45~48 岁女性若 AMH 值 < 1.43 pmol/L (0.2 ng/ml) 时平均 6 年后绝经, 35~39 岁则为 10 年。

2.4. 影像学检查

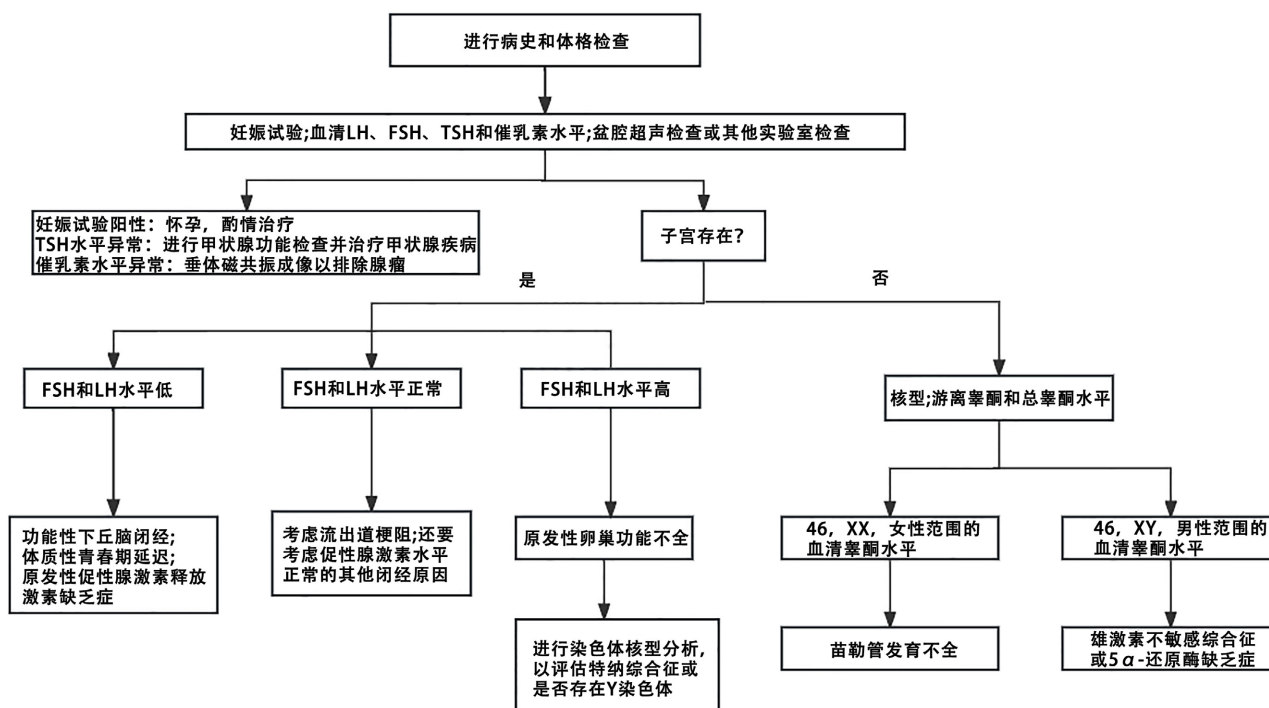
妇科超声或者磁共振成像(MRI)可以发现异常的生殖解剖, 比如子宫是否缺如、子宫大小, 内膜厚度, 卵巢大小及卵泡数目, 有无盆腔占位性病变如子宫及卵巢肿瘤等, 泌乳、头痛或者抽血发现泌乳素升高患者可以行颅脑 MRI 或者 CT 发现有无颅内肿瘤等。

2.5. 其他辅助检查

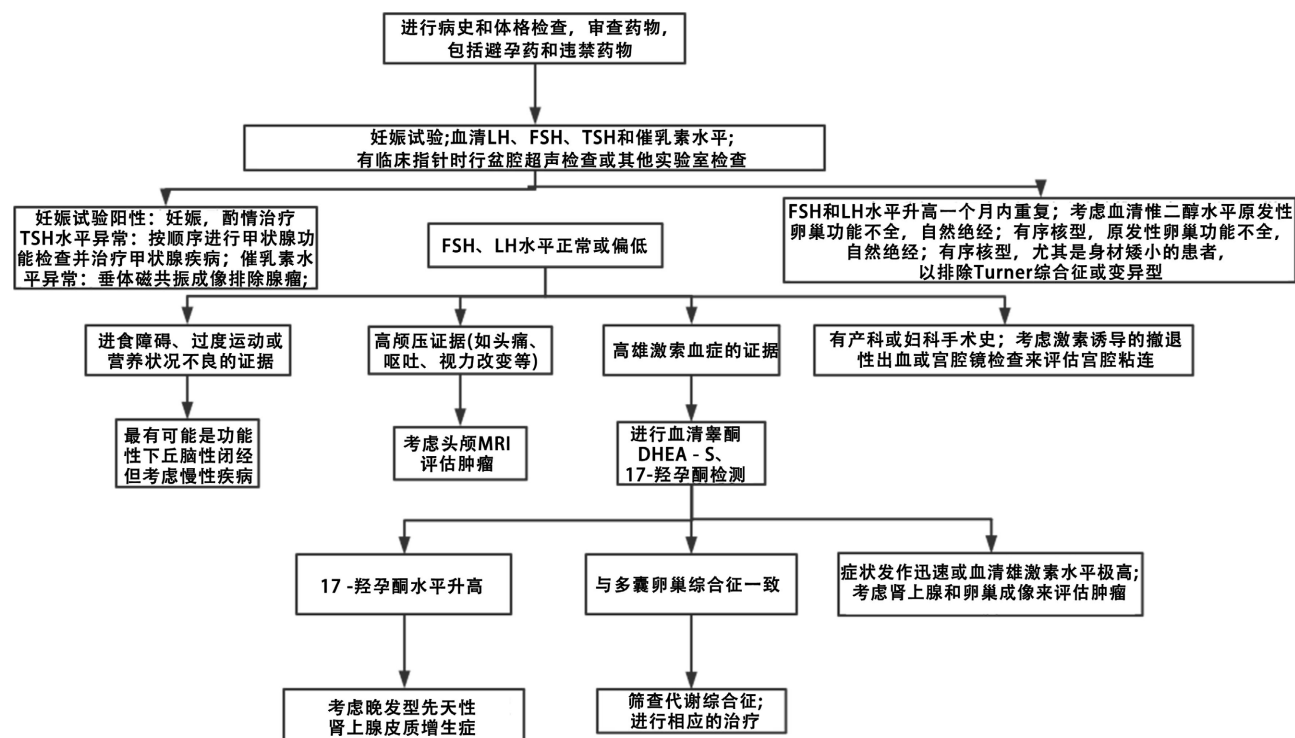
性发育异常、身材矮小、外貌异常、高 Gn 性闭经等患者应进行染色体检查。

3. 诊断流程

1) 原发性闭经的诊断流程:



2) 继发性闭经的诊断流程:



4. 鉴别诊断和治疗

4.1. 流出道梗阻

常见的流出道梗阻性闭经有苗勒氏管发育不全、宫腔粘连、宫腔狭窄、雄激素不敏感综合征等, 苗勒氏管发育不全综合征是由苗勒管发育停滞于不同时期或发育不同步所致, 可表现为先天性无子宫、始基子宫、无阴道或各种类型的子宫畸形。大约每 5000 名女性中就有 1 名发生苗勒氏管发育不全, 苗勒氏管发育不全占女性原发性闭经原因的 15% [7] [8], 其特征是生殖解剖结构发育异常, 并与泌尿系统及骨骼畸形有关[9]。针对苗勒氏管发育不全综合征的治疗因其子宫严重缺陷甚至无子宫, 故仅能行阴道成形术满足患者生理需求。宫腔粘连可发生在子宫内膜炎症或者使用宫腔侵入性操作后, 宫颈狭窄可发生在宫颈手术、放疗或阴道分娩后。宫腔粘连及宫腔狭窄可行手术治疗。雄激素不敏感综合征是染色体为 46, XY, 而因外周组织靶细胞睾酮受体缺陷导致对睾酮抵抗的一种疾病[10], 故表现为女性第二性征, 但性腺为睾丸、子宫及输卵管缺如。这种疾病可通过基因分析得到证实, 此类疾病患者无法通过治疗恢复月经, 不能生育。并且其发育不全或位置异常的睾丸易发生恶变, 需行性腺切除术, 总之其治疗是多学科综合治疗, 涉及遗传咨询、功能性外阴成形术、性腺切除、心理治疗等, 针对不同的患者需要进行个性化、系统化、灵活性的治疗。

4.2. 卵巢疾病

常见的卵巢性闭经原因有先天性性腺发育不全① Turner 综合征: 是由一条 X 染色体缺失或变异所致, 染色体核型主要为 45, XO。此外可见多种嵌合型, 45, XO/46, XX 或 45, XO/47, XXX, 也有 45, XO/46, XY 的嵌合型。Turner 女性除性征幼稚外, 常伴面部多痣、身材矮小、蹼颈、盾胸、后发际低、腭高耳低、肘外翻等临床特征[11]。② 46, XX 或 46, XY 单纯性腺发育不全: 可能与基因缺陷有关, 患者为女性表型, 性征幼稚。③ 酶缺陷型: 由于 17- α 羟化酶或芳香酶缺乏, 雌激素合成受到阻碍, 临

床表现为性发育障碍、缺乏第二性征、原发性闭经。④ 卵巢抵抗综合征：可能系卵巢促性腺激素(Gn)受体缺乏或 Gn 受体变异，卵巢形态饱满，内有多数始基卵泡和少数初级卵泡。患者表现为内源性促性腺激素水平升高，雌激素水平降低，第二性征发育欠佳或不发育，生长发育正常[12]。⑤ 卵巢早衰：指女性 40 岁之前出现闭经，伴促卵泡生成素(FSH)水平升高($\text{FSH} > 40 \text{ U/L}$)、雌激素水平降低等内分泌异常及绝经症状[13]。对卵巢疾病所导致的闭经，其治疗常用激素替代治疗。

4.3. 下丘脑与垂体病因

功能性下丘脑性闭经是一种除外下丘脑、垂体器质性病变，由于循环中促性腺激素和雌激素水平均低而导致的一种好发于年轻女性的慢性无排卵性疾病，导致其原因有很多，如体重减轻、过度运动、精神压力，营养缺乏等均可引起，功能性下丘脑性闭经带来很多危害，因无排卵常导致女性不孕，并且因雌激素是确保骨代谢的关键因素，因此骨密度值下降，骨质疏松，骨折及心血管方面的风险也随之增加。对于功能性下丘脑性闭经的治疗应纠正根本原因，通过补充营养，增加体重，减轻压力来恢复排卵功能。对低雌激素者，常用性激素替代治疗，如戊酸雌二醇 $1\sim 2 \text{ mg/d}$ ，连续服用 21 d，后 10 d 加地屈孕酮 10 mg/d ，停药 7 d 后再开始下一个周期。适当的性激素替代治疗有助于恢复下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴(HPO)功能[14]。

高催乳素血症：血清催乳素升高可能通过抑制促性腺激素诱发闭经。常见原因包括药物使用(例如抗精神病药物)、妊娠和垂体腺瘤，大多数血清催乳素升高的患者需要对垂体进行 MRI 检查，有症状的催乳素瘤可用多巴胺激动剂或切除术治疗。

其他垂体病因包括先天性垂体病变及 Sheehan 综合征等，先天性垂体病变是导致单一促性腺激素分泌功能低下的疾病。Sheehan (席恩)综合征是由于产后出血和休克导致的腺垂体急性梗死和坏死，可引起腺垂体功能低下，从而出现低血压、畏寒、嗜睡、食欲减退、贫血、消瘦、产后无泌乳、脱发及低促性腺激素性闭经。这些病因都最终导致垂体分泌促性腺激素不足，为促进女性第二性征发育，恢复正常月经周期，目前主要采取激素替代治疗。

4.4. 其他内分泌病因

多囊卵巢综合征(PCOS)：PCOS 是一种多因素内分泌疾病，其特征是排卵功能障碍/月经不规律、高雄激素血症和(或)临床表现以及卵巢多囊样改变。鹿特丹共识标准要求上述两个特征进行诊断，美国雄激素过多协会要求高雄激素血症和另一个特征[15]，青春期的诊断准确性具有挑战性，因为无排卵和卵巢多囊样改变是生理性的，因此，高雄激素血症和月经不规律是诊断的关键，早期治疗的益处可能超过延迟诊断确定性的风险。PCOS 病因不明，其病理生理涉及神经内分泌系统及糖脂代谢障碍，肥胖、胰岛素抵抗及代偿性高胰岛素血症、血脂代谢异常等导致的代谢综合征[16]。应建议所有 PCOS 患者养成良好的饮食习惯和定期锻炼。复方避孕药是月经异常、多毛症、痤疮的一线治疗，可预防由无拮抗雌激素分泌引起的子宫内膜癌[17]。二甲双胍可调节代谢紊乱，从而有效改善 PCOS 患者糖代谢及胰岛素抵抗状态[18]。对于多囊卵巢综合征的不孕症患者，来曲唑是一线治疗选择，因为它比克罗米芬具有更高的排卵率、妊娠率和活产率[19]。

甲状腺和肾上腺疾病，常见的甲状腺疾病为桥本病及毒性弥漫性甲状腺肿(Graves)，常因自身免疫抗体引起甲状腺功能减退或亢进，并抑制促性腺激素释放激素(GnRH)的分泌从而导致闭经，对于甲状腺引起的闭经首先应控制原发病。先天性肾上腺皮质增生症(CAH)是高雄激素性闭经的常见原因，CAH 属于常染色体隐性遗传病，它的原因是由于 21-羟化酶缺乏，导致皮质醇的合成减少，促肾上腺皮质激素(ACTH)反应性增加，刺激肾上腺皮质增生和肾上腺合成雄激素增加，故常见 CAH 女性患者出生时外生殖器男性化畸形。CAH 的治疗是用糖皮质激素抑制下丘脑及垂体分泌过量的促肾上腺皮质激素释放激素

(CRH)及促肾上腺激素, 抑制肾上腺产生过量的雄激素[20]。

参考文献

- [1] Molitch, M.E. (2017) Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*, **317**, 516-524. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19699>
- [2] Nelson, L.M. (2009) Primary Ovarian Insufficiency. *The New England Journal of Medicine*, **360**, 606-614. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0808697>
- [3] Wang, J., Wu, D., Guo, H. and Li, M. (2019) Hyperandrogenemia and Insulin Resistance: The Chief Culprit of Polycystic Ovary Syndrome. *Life Sciences*, **236**, Article ID: 116940. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116940>
- [4] 罗小平, 祝婕. 先天性肾上腺皮质增生症的诊断及治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(8): 510-512.
- [5] 王园园, 李婉玉, 郑喜. 抗苗勒管激素的妇科临床应用研究进展[J]. 延边大学医学学报, 2021, 44(4): 311-314. <https://doi.org/10.16068/j.1000-1824.2021.04.024>
- [6] Steiner, A.Z. (2020) AMH as a Predictor of the Final Menstrual Period. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, e1908-e1909. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa025>
- [7] Fontana, L., Gentilin, B., Fedele, L., Gervasini, C. and Miozzo, M. (2017) Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) Syndrome. *Clinical Genetics*, **91**, 233-246. <https://doi.org/10.1111/cge.12883>
- [8] Reindollar, R.H., Rogers Byrd, J. and McDonough, P.G. (1981) Delayed Sexual Development: A Study of 252 Patients. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **140**, 371-380. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(81\)90029-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(81)90029-6)
- [9] Committee on Adolescent Health Care (2018) ACOG Committee Opinion No. 728: Müllerian Agenesis: Diagnosis, Management, and Treatment. *Obstetrics & Gynecology*, **131**, e35-e42. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002458>
- [10] Mendoza, N. and Motos, M.A. (2013) Androgen Insensitivity Syndrome. *Gynecological Endocrinology*, **29**, 1-5. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.705378>
- [11] 秦爽, 罗颂平, 鞠蕊. 特纳综合征中国专家共识(2022 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, **38**(4): 424-433.
- [12] 王瑛欣, 贾珠, 张宁. 卵巢抵抗综合征 1 例报道及文献分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(9): 109-112.
- [13] Torrealday, S., Kodaman, P. and Pal, L. (2017) Premature Ovarian Insufficiency—An Update on Recent Advances in Understanding and Management. *F1000Research*, **6**, Article No. 2069. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11948.1>
- [14] 白文佩. 下丘脑性闭经的诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(12): 887-888.
- [15] 宋颖, 李蓉. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南解读[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(10): 737-741.
- [16] 王秋毅, 黄薇. 重视多囊卵巢综合征代谢紊乱问题[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(8): 564-566.
- [17] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology (2018) ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, **131**, e157-e171. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002656>
- [18] 刘倩岚, 吴群. 二甲双胍对多囊卵巢综合征患者的临床疗效观察[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(5): 1-3.
- [19] Hu, S., Yu, Q., Wang, Y.Y., et al. (2018) Letrozole versus Clomiphene Citrate in Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **297**, 1081-1088. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4688-6>
- [20] 张明衬, 张改秀. 青少年先天性肾上腺皮质增生症的研究进展[J]. 中国全科医学, 2017, 20(18): 2289-2293.