

· 临床指南 ·

闭经诊断与治疗指南(2023 版)

中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组

通信作者:陈子江, 山东大学附属生殖医院, 济南 250012, Email: chenzijiang@vip.163.com; 田秦杰, 中国医学科学院北京协和医院妇产科, 北京 100730, Email: qinjietn@sohu.com

【摘要】 闭经是临床常见的症状, 包括生理性与病理性闭经, 本指南根据近年来国内外闭经的研究进展, 针对病理性闭经的定义、分类、发病机制、诊断、鉴别诊断与治疗进行了更新和补充, 以便与国际标准接轨, 并协助医生和患者更好地认识闭经, 强调对闭经病因进行精准诊断, 根据患者年龄、存在的问题和需求提供恰当的治疗方案, 达到维持女性生殖健康及全身健康, 促进第二性征发育, 恢复月经, 帮助有生育意愿的女性实现生育目标, 并预防疾病发展与诊治过程中可能出现的并发症。

闭经包括生理性与病理性; 生理性闭经有妊娠期、哺乳期、绝经后等情况; 病理性分为原发性闭经(primary amenorrhea)与继发性闭经(secondary amenorrhea)^[1], 病理性闭经属于异常子宫出血的一种。本指南针对病理性闭经而制定, 需除外生理性闭经。

一、闭经的定义

原发性闭经: 有正常生长和第二性征(乳房、性毛)发育, 15 岁无月经来潮; 或乳房发育 2~5 年后仍未有月经初潮。

继发性闭经: 曾有月经、以后月经停止, 包括原来月经频率正常者停经 3 个月或原来月经稀发者停经 6 个月^[2-3]。

出现下列情况时, 建议及时就诊, 寻找病因, 以避免延误治疗时机。

1. 13 岁仍无乳房发育^[2-4]。
2. 嗅觉异常。
3. 乳房发育正常, 无月经来潮, 但有周期性腹痛, 需除外生殖道畸形。
4. 自幼发育差、身高异常[身高超过或低于同龄 2 个标准差(standard deviation, SD)以上]、外生殖器性别模糊, 需除外性发育异常。

5. 体重明显异常(体重超过或低于同龄 2SD 以上)。

二、闭经的分类、病因与特征

(一) 分类

按生殖轴病变和功能失调的部位分类为中枢-下丘脑性闭经、垂体性闭经、卵巢性闭经、子宫性闭经以及下生殖道性闭经。世界卫生组织(WHO)将闭经归纳为 3 型, I 型: 内源性雌激素(雌二醇)产生不足, 卵泡刺激素(FSH)水平正常或低下, 催乳素(PRL)水平正常, 无明显下丘脑-垂体区域病变证据; II 型: 内源性雌激素产生且高于早卵泡期水平(183 pmol/L, 即 50 pg/ml), FSH 及 PRL 水平正常; III 型: 内源性雌二醇水平低、FSH 水平升高, 提示卵巢功能衰竭^[2]。临床上可按检测到的促性腺激素(gonadotropin, Gn)水平, 包括 FSH 与黄体生成素(LH), 进行分类: 分为低 Gn 性、高 Gn 性、正常 Gn 性闭经和高 PRL 性闭经。

(二) 中枢-下丘脑性闭经

指中枢神经系统包括下丘脑各种功能性、器质性病变及作用于该部位的外源性物质引起的闭经。其特点是下丘脑合成和分泌促性腺激素释放激素(GnRH)缺陷、水平下降或脉冲分泌异常导致垂体

DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20231018-00158

收稿日期 2023-10-18 本文编辑 沈平虎

引用本文: 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 闭经诊断与治疗指南(2023 版)[J]. 中华妇产科杂志, 2024, 59(1): 5-13. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20231018-00158.

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



Gn, 即 FSH、LH 的分泌功能异常, 主要表现为低 Gn 性闭经, 少数为正常 Gn 性闭经。

1. 功能性: 功能性下丘脑性闭经 (functional hypothalamic amenorrhea, FHA) 包括应激性闭经、消瘦性闭经及运动性闭经^[5]。(1) 应激: 压力源激活下丘脑-垂体-肾上腺轴和自主神经系统, 增加下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)、促肾上腺皮质激素 (ACTH) 和肾上腺皮质醇的分泌。FHA 与环境应激源、某些人格特质和心理障碍相关。(2) 消瘦: 热量摄入或吸收不足导致低能量状态会抑制下丘脑-垂体-卵巢 (HPO) 轴, 将能量从生殖系统转移到更重要的功能系统。饮食障碍特别是神经性厌食、特定疾病如乳糜泻等致吸收不良等, 导致体脂过低, 内脏脂肪瘦素分泌量下降, 对下丘脑神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 的抑制减弱, 最终由于 NPY 升高导致下丘脑 GnRH 神经元功能的抑制和闭经, 引起 FHA。(3) 运动: 过度运动引起热量消耗过多、超过了摄入的能量, 基础代谢率急剧增加 (重病或受伤) 等, 均增加 FHA 的发生风险。

2. 特发性或基因缺陷性: 特发性 (或称为先天性) 低 Gn 性性腺功能减退症 (idiopathic/congenital hypogonadotropic hypogonadism, IHH/CHH) 具有显著的临床、遗传异质性, 有散发和家族聚集病例报道^[6]。患者可仅表现为先天性 GnRH 缺乏、第二性征不发育、原发性闭经, 也可合并其他发育异常, 如唇裂或腭裂、牙齿发育不全、先天性听力障碍、肾发育不全、骨骼异常。其中 50% 的患者伴嗅觉缺陷 (缺失或减退), 称为 Kallmann 综合征; 约 50% 的患者已鉴定出超过 25 种不同的致病基因, IHH/CHH 不仅仅是单基因疾病, 约 20% 的患者为寡基因^[6] (少数几个基因) 突变协同产生更严重的 CHH 表型。

3. 器质性病变及炎症: 器质性下丘脑性闭经包括下丘脑肿瘤、炎症、创伤等原因, 最常见的下丘脑肿瘤为颅咽管瘤, 其他如 Rathke 囊肿、Langerhans 细胞组织细胞增多症及皮样囊肿可通过占位效应引起低 Gn 性性腺功能减退症。

4. 药物或外源性内分泌干扰性化学物质: 长期使用抑制中枢或下丘脑的药物, 如抗精神病药物、抗抑郁药物、口服避孕药、GnRH 激动剂或拮抗剂等, 可导致闭经。此外, 外源性内分泌干扰性化学物质, 如双酚 A 和一些多氯联苯, 可能影响 GnRH 神经元活性和神经肽 kisspeptin 系统, 也可导致闭经。

(三) 垂体性闭经

是指由垂体病变致使 Gn 分泌减少而引起的闭经。

1. 垂体肿瘤: 位于蝶鞍内腺垂体的各种腺细胞均可发生肿瘤, 最常见的是分泌 PRL 的腺瘤, 其中又以垂体 PRL 微腺瘤最常见, 闭经程度与 PRL 对下丘脑 GnRH 分泌和垂体 Gn 分泌的抑制程度有关; 其他肿瘤包括 PRL 大腺瘤、嗜酸性干细胞瘤、Gn 腺瘤、促甲状腺素 (TSH) 腺瘤等。垂体肿瘤常伴随相应的垂体激素分泌过多。此外, 还有无功能垂体腺瘤 (NFPA), 常引起占位效应和其他垂体激素功能减退的症状。

2. 垂体柄压迫: 如空蝶鞍使垂体柄受压, 导致下丘脑分泌的 GnRH 和多巴胺经垂体门脉循环向垂体的转运受阻, 从而导致闭经, 可伴 PRL 水平升高和溢乳。

3. 基因缺陷: 包括单一 Gn 分泌功能低下引起的先天性低 Gn 性性腺功能减退症、垂体生长激素缺乏症、联合垂体激素缺乏症等。单一 Gn 分泌功能低下的疾病可能是 LH 或者 FSH α 、 β 亚单位或其受体异常所致。

4. 垂体炎症和 Sheehan 综合征: 围产期淋巴细胞性垂体炎致使垂体功能减退, 可出现闭经。Sheehan 综合征是由于产后出血和休克导致的腺垂体急性梗死, 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、消瘦、产后无泌乳、脱发及低 Gn 性闭经。

(四) 卵巢性闭经

卵巢性闭经是由于卵巢本身原因引起的闭经; 属于高 Gn 性闭经^[1], 包括先天性性腺发育不全、卵巢抵抗综合征 (resistant ovarian syndrome, ROS) 及后天各种原因引起的卵巢功能减退。

1. 先天性性腺发育不全: 常见于各种性染色体、性腺和性激素异常性发育异常^[7]。

(1) 先天性卵巢发育不全: 又称为 Turner 综合征, 由于 X 染色体缺失一条或有结构异常所致, 也可以此为核心组成多种嵌合体。发生率为新生婴儿的 10.7/100 000 或女婴的 22.2/100 000, 是一种最常见的性发育异常。

临床特点为身矮、生殖器及第二性征不发育、条索状性腺和一组躯体的发育异常, 如面部多痣、内眦赘皮、颈短、肘外翻等。多数患者血 FSH > 40 U/L, 雌激素水平低下, 原发性闭经, 女性外阴、发育幼稚, 有阴道, 子宫小, 雌孕激素人工周期可月经来潮; 少部分患者可有乳房发育和月经初潮, 但



容易出现早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI)。

(2) XO/XY 性腺发育不全: 染色体核型为 45, X/46, XY, 以往称为混合型性腺发育不全, 性腺可以是发育不全的睾丸或卵巢与条索状性腺混合存在, 也可以是双侧发育不全的睾丸、卵巢或条索状性腺。临床特征有 Turner 综合征的表现^[8], 部分患者可有阴蒂增大。此类患者的性腺容易发生肿瘤。

(3) 单纯性性腺发育不全: 患者有正常的女性内外生殖器, 双侧性腺呈条索状, 染色体核型为 46, XX 或 46, XY。患者出生后均按女性生活, 原发性闭经, 青春期后阴毛、腋毛无或稀少, 乳房不发育。内外生殖器发育幼稚, 有输卵管、子宫及阴道。人工周期可月经来潮。血 FSH > 40 U/L, 性激素水平低下。染色体核型为 46, XY 者, 其性腺容易发生肿瘤。

2. POI 与卵巢早衰: POI, 指女性在 40 岁之前出现的卵巢功能减退, 主要表现为月经异常 (闭经、月经稀发)、FSH > 25 U/L、雌激素水平波动性下降^[9-10]。根据是否曾有自发月经, 分为原发性 POI 和继发性 POI^[10]。前者表现为原发性闭经; 后者随着卵巢功能逐渐衰退, 出现月经周期缩短、经量减少、周期不规律、月经稀发、闭经等。少数妇女可出现无明显诱因的月经突然终止。

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 则指女性 40 岁以前出现闭经、Gn 水平升高 (FSH > 40 U/L) 和雌激素水平降低, 并伴有不同程度的低雌激素症状, 常被认为是 POI 的终末阶段^[8, 10-12], POI、POF 的发生与遗传因素、自身免疫功能紊乱、感染因素、化疗、放疗及手术治疗导致的医源性损伤及环境因素等有关^[12-13]。然而, 1/2 以上的 POI 患者病因尚不明确, 为特发性 POI^[13]。从卵巢储备功能下降至功能衰竭, 可有数年的过渡时期, 临床异质性很高, 个体差异较大。

3. ROS: 指卵巢大小正常, 有较多的原始卵泡, 而无生长卵泡, 对内源性或外源性 Gn 刺激无反应^[1, 10], 又称为卵巢不敏感综合征^[10]。ROS 的病因尚不明确, 可能与 Gn 的受体突变有关^[1]。主要临床表现为原发性闭经, Gn 水平升高^[1], 特别是 FSH 水平升高 (20~40 U/L), 抗苗勒管激素 (AMH) 接近同龄女性的平均水平^[11]; 盆腔超声检查示卵巢大小及卵泡数目在正常范围。

(五) 子宫性闭经

子宫性闭经分为先天性与获得性两种, Gn 及

雌二醇水平正常。

1. 先天性: (1) Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) 综合征: 是指胎儿期由于双侧副中肾管形成的子宫段未融合而导致先天性无子宫, 或双侧副中肾管融合后不久即停止发育, 致子宫发育不良, 表现为子宫极小、无子宫内膜。该类患者卵巢发育、生殖激素水平正常、第二性征发育正常, 常合并泌尿系统先天性畸形及先天性无阴道。

(2) 雄激素不敏感综合征: 染色体核型为 46, XY。由于雄激素受体异常, 引起雄激素的正常效应全部或部分丧失而导致多种临床表现, 按女性生活的患者可从完全的女性表型 (称为完全型) 到女性表型有男性化表现 (称为部分型)。患者自幼按女性生活, 在婴幼儿期个别患者可因大阴唇或腹股沟包块而就诊, 完全型患者成年后表现为原发性闭经, 女性体态, 青春期乳房发育但乳头发育差, 阴毛、腋毛无或稀少, 女性外阴, 大阴唇、小阴唇发育较差, 阴道呈盲端, 无子宫颈和子宫。部分型患者有不同程度的男性化, 包括增大的阴蒂和阴唇的部分融合。性激素在正常男性水平, 尤其是睾酮水平显著高于女性水平^[7]。

2. 获得性: 因子宫内膜炎症、手术或放射性创伤引起子宫内膜基底层损伤及宫腔粘连引起的闭经。(1) 子宫内膜基底层破坏: 如子宫内膜结核引起子宫内膜组织坏死, 致宫腔粘连、变形、瘢痕化; 子宫内膜严重的机械性损伤或放疗, 可破坏子宫内膜基底层细胞, 而致闭经。若子宫内膜基底层完全破坏, 将导致永久性闭经。可表现为原发性或继发性闭经。(2) 宫腔粘连: 又称子宫内膜损伤粘连综合征 (Asherman 综合征), 是继发性子宫性闭经的主要原因。该综合征由子宫内膜获得性损伤引起, 常发生在反复宫腔操作如人工流产、刮宫手术, 或于产后出血、子宫内膜感染时扩刮宫引起。宫腔粘连或子宫颈粘连, 子宫内膜细胞的正常增殖和脱落受阻, 可因子宫内膜无反应或子宫内膜损伤双重原因引起闭经。

(六) 下生殖道性闭经

Gn 及雌二醇水平正常。

1. 子宫颈发育异常: 先天性子宫颈闭锁临床上罕见, 包括子宫颈未发育、子宫颈完全闭锁、子宫颈外口闭塞等。若患者子宫内膜有功能时, 月经来潮后可因宫腔积血而出现周期性下腹痛, 经血还可经输卵管逆流入腹腔, 引起盆腔子宫内膜异位症。对于子宫颈外口闭塞患者, 当有宫腔积血时, 妇科检



查可触及积血的子宫颈结构,影像学检查可见宫腔及子宫颈管内积血。

2. 阴道发育异常:包括先天性无阴道、阴道横膈、阴道闭锁等。阴道横膈是由胚胎发育期阴道腔化障碍或不全,或已腔化的阴道局部过度增生,突入阴道腔形成;阴道闭锁是由于泌尿生殖窦未能形成阴道下端。阴道发育异常患者因经血排出困难会出现原发性闭经、周期性下腹痛等症状。

3. 无孔处女膜:无孔处女膜(处女膜闭锁)分为先天性无孔或出生后因炎症等原因形成处女膜孔粘连、封闭。主要表现为月经初潮后因经血不能外流而积聚于阴道,多次月经后逐渐形成阴道血肿,以后逐渐发展为宫腔积血;出现周期性下坠胀、腹痛,进行性加重。当血肿压迫尿道和直肠,可引起排尿及排便困难,肛门坠痛、尿频尿急等。当经血流入腹腔可出现剧烈腹痛。妇科检查时可以发现处女膜封闭、无开口,有时可触及阴道血肿。

(七)其他原因

1. 多囊卵巢综合征:多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是以慢性无排卵、闭经或月经稀发、高雄激素血症或高雄激素症状(多毛、痤疮等)、卵巢多囊样改变为临床特征的综合症候群^[14],目前认为是遗传与环境因素相互作用的疾病,雄激素升高与胰岛素抵抗可能是其主要的发病机制,详见“多囊卵巢综合征中国诊疗指南”^[14]。PCOS 是继发性闭经最常见的原因(2%~13%)^[15],但月经稀发更为常见。

2. 卵巢分泌性激素的肿瘤:分泌性激素的卵巢肿瘤主要见于卵巢性索间质肿瘤,包括卵巢支持-间质细胞瘤、颗粒细胞瘤、卵泡膜细胞瘤,偶见于一些上皮性卵巢肿瘤。临床特征为男性化症状重、进展速度快,常表现多毛、嗓音嘶哑、痤疮、喉结增大、阴蒂肥大等;也可提前或同步出现月经稀发、闭经、乳房萎缩等表现。性激素测定、影像学检查有助于明确诊断,确诊需手术切除、组织病理学诊断。

3. 肾上腺疾病:(1)先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)是一组由于肾上腺皮质类固醇合成过程中各种酶缺乏所致的、以皮质类固醇合成障碍为主要特征的常染色体隐性遗传性疾病,全球发病率为 1/18 000~1/14 000^[16],其中,最常见的是 21-羟化酶缺乏症(21-OHD),占 90%~95%^[17];21-OHD 可分为经典型(包括失盐型和单纯男性化型)和非经典型

(NCAH),有不同程度的高雄激素血症,并可产生女性异性性早熟、闭经、喉结增大、声音变粗以及包括阴蒂增大等不同程度的外阴畸形等临床表现。除 21-OHD 以外,尚有少见的 11 β -羟化酶、17 α -羟化酶等多种酶的缺乏引起的 CAH。17 α -羟化酶缺乏(17-OHD)引起肾上腺皮质合成皮质醇、睾酮和雌二醇明显减少。染色体核型 46,XX 和 46,XY 的患者均按女性生活,多数表现为原发性闭经,第二性征不发育,外生殖器为女性幼稚型,FSH、ACTH 和孕酮水平增高。46,XX 患者有子宫,人工周期可月经来潮;46,XY 患者性腺为发育不全的睾丸,无子宫及输卵管,阴道呈盲端,需手术切除发育不全的睾丸。

(2)原发性肾上腺皮质功能减退症,又称 Addison 病(Addison disease, AD),是由于肾上腺的各种病变使肾上腺皮质产生糖皮质激素、盐皮质激素和(或)性激素不足,表现为慢性疲劳、呕吐、体重减轻、厌食、电解质紊乱、月经紊乱甚至闭经等,周身皮肤色素沉着是 AD 的常见症状和体征。

(3)库欣综合征(Cushing syndrome),又称皮质醇增多症,是肾上腺皮质分泌过量的皮质醇所致^[18]。库欣病(Cushing disease, CD)是内源性库欣综合征最常见的原因,由垂体分泌 ACTH 过多引起^[19]。而长期大量应用酒精饮料或长期应用外源性肾上腺糖皮质激素所引起的类似库欣综合征的临床表现,称为外源性、药源性或类库欣综合征^[18]。典型的临床特点包括:面部潮红、满月脸、面部痤疮,向心性肥胖,血液高凝状态导致血栓形成、心脏、骨骼及生长激素缺乏等相关病变,还可出现垂体轴功能障碍,如中枢性甲状腺功能减退;性腺功能障碍,表现为不孕、女性多毛、月经紊乱、闭经等^[20]。

4. 甲状腺疾病:(1)甲状腺功能亢进症:简称“甲亢”,是甲状腺自主持续性合成和分泌甲状腺激素增多而引起的甲状腺毒症^[21]。80% 以上的甲亢是毒性弥漫性甲状腺肿(又称 Graves 病; Graves disease, GD)引起的, GD 是甲状腺自身免疫病,具有遗传异质性;其他原因包括炎症性、药物性和垂体 TSH 瘤性甲亢等。临床甲亢和 GD 多见于女性^[21]。患者常出现心悸、震颤、焦虑,食欲正常或增加的情况下体重仍减轻、排便次数增加和呼吸急促等。多数患者还常常同时有突眼、眼睑水肿、视力减退等症状,女性患者可出现月经减少或闭经。

(2)甲状腺功能减退症:简称“甲减”,是由于甲



甲状腺激素合成和分泌减少或组织作用减弱导致的全身代谢减低综合征^[22]。主要分为临床甲减和亚临床甲减;以原发性甲减多见^[22],其次为中枢性甲减,其他较为少见。甲减发病隐匿,不少患者缺乏特异症状和体征;症状以代谢率减低和交感神经兴奋性下降为主^[22]。甲减女性患者可能存在月经稀发或闭经,或是月经过多^[23]。

5. 药物性或治疗性闭经:是由精神、神经、性激素和其他可影响 HPO 轴的神经内分泌功能或子宫的药物引起的闭经^[24]。药物可直接或间接通过神经递质和受体干扰正常的 HPO 轴的神经内分泌功能,引起 Gn 分泌减少, PRL 水平升高等,引起闭经^[24]。常见的药物种类包括:抗精神病药物,抗焦虑、镇静助眠、抗癫痫和抗惊厥类药物,性激素(如口服避孕药或采用孕激素的节育器、埋植剂),组胺和组胺 H₁、H₂ 受体拮抗剂,化疗药物,选择性孕激素受体调节剂(如米非司酮),减肥药,降压药,免疫抑制剂等。而棉酚或放疗可能直接影响子宫内膜导致可逆或不可逆的闭经。

药物性的闭经通常是可逆的,停药 3~6 个月后经多能自然恢复^[7],但对于生殖功能有毒性的化疗药物会影响卵巢功能,甚至出现卵巢功能衰竭和闭经。

三、闭经的诊断与鉴别诊断

(一) 诊断

1. 病史询问:包括初潮与月经史,闭经时间,婚育史(包括避孕情况),服药史,有无化疗、放疗、手术史,家族史,以及发病的可能诱因和伴随症状,如环境变化、精神心理创伤、情感应激、运动性职业或过强运动、体重变化,有无头痛、视力变化、溢乳、多毛、痤疮、周期性腹痛等,有无潮热、多汗。原发性闭经应了解出生后阴蒂大小、青春期生长和发育进程。嗅觉有无缺失或敏感度下降。了解既往检查及治疗情况。

2. 全身体检:包括智力、身高、体重、乳房及性毛发育分级,有无体格发育畸形,甲状腺有无肿大,有无溢乳,皮肤色泽及毛发分布。

3. 妇科检查:内、外生殖器发育情况及有无畸形;有无阴毛及分布特点、阴蒂是否增大、阴唇是否有融合、是否有阴道口,有性生活史者检查有无阴道、子宫颈,盆腔检查是否有子宫及其大小、盆腔是否有异常包块等。

4. 辅助检查:有性生活史的闭经者,必须首先检查血或尿人绒毛膜促性腺激素(hCG),以排除妊娠。

(1) 超声检查:盆腔内有无占位性病变,有无子宫、子宫大小、子宫内膜厚度,卵巢大小、卵泡数目及有无卵巢肿瘤。

(2) 激素测定:可以直接测定或停用雌孕激素药物 1 个月后测定 FSH、LH、PRL、雌二醇、孕酮、睾酮、TSH 等,协助诊断。

① PRL 及 TSH 的测定:血 PRL>30 ng/ml (即 636 mU/L) 诊断为高 PRL 血症;PRL、TSH 同时升高,提示甲减引起的闭经。

② FSH、LH 的测定:FSH>40 U/L、雌二醇≤183 pmol/L (即 50 pg/ml),相隔 1 个月、2 次以上测定,提示卵巢功能衰竭;FSH>15 U/L,提示卵巢功能减退;LH<5 U/L 或正常范围,伴雌二醇水平低下,提示中枢-下丘脑性或垂体性闭经。

③ 其他激素的测定:肥胖或临床上存在多毛、痤疮等高雄激素体征时尚需测定胰岛素、硫酸脱氢表雄酮、17-羟孕酮、皮质醇、ACTH,以确定是否存在胰岛素抵抗或 CAH 等疾病。

(3) 功能试验:

① 孕激素试验:具体用药方法见表 1。孕激素停药有出血者,说明体内有一定的内源性雌激素作用;停药后 2 周内无撤退性出血者,则可能存在下列情况:内源性雌激素水平低落;子宫-下生殖道病变所致闭经;妊娠。

表 1 孕激素试验用药方法

药物	剂量及用法	用药时间(d)
黄体酮针剂	20 mg/次, 1 次/d, 肌内注射	3
醋酸甲羟孕酮	10 mg/次, 1 次/d, 口服	7~10
地屈孕酮	20 mg/次, 1 次/d, 口服	7~10
微粒化黄体酮	100 mg/次, 2~3 次/d, 口服	7~10

② 雌、孕激素试验:即服用足量的雌激素,如戊酸雌二醇或 17β-雌二醇 2 mg/d 或结合型雌激素 1.25 mg/d 共 21 d 后,再加用孕激素。或直接服用雌孕激素复方制剂,如 17β-雌二醇片/17β-雌二醇地屈孕酮片(2/10 剂型)或戊酸雌二醇片/戊酸雌二醇醋酸环丙孕酮片;停药后 2 周内无撤退性出血者可排除子宫性或下生殖道性闭经;停药无撤退性出血者可疑子宫性-下生殖道性闭经。

(4) 染色体检查:高 Gn 性闭经、身矮、颈蹼、睾酮水平显著升高,怀疑性发育异常者应进行染色体检查。

(5) 其他辅助检查:

① 必要时宫腔镜检查:排除宫腔粘连等。



②其他影像学检查:头痛、溢乳或高 PRL 血症患者应行头颅或蝶鞍部位 MRI 或 CT 检查,以确定是否存在颅内肿瘤及空蝶鞍综合征等;有明显男性化体征的患者还应行卵巢和肾上腺超声或 MRI 检查以排除肿瘤。

③骨龄检查:对评估病因、选择治疗方案有指导作用。

(二)鉴别诊断流程

在评估原发性闭经的病因时,也要考虑到所有继发性闭经的病因也可导致原发性闭经。

原发性闭经诊断流程见图 1,继发性闭经诊断流程见图 2^[1]。

四、闭经的治疗

首选是病因治疗,对于目前尚无病因治疗方法者采用对症治疗。治疗目的是维持女性生殖健康及全身健康,促进第二性征发育,恢复月经,帮助有生育意愿的女性实现生育目标,并预防疾病发展与诊治过程中可能出现的并发症,如子宫内膜病变及骨质疏松等。

(一)病因治疗

闭经治疗前应首先需要明确病因,部分患者在去除病因后月经可恢复。健康的生活方式,包括饮食、运动、作息、情绪等,有助于疾病的治疗。同时,由于引起闭经的疾病种类繁多,每种疾病的特有症状不尽相同,患者除了闭经症状外,还可能会伴有溢乳、痤疮、多毛、脱发、嗅觉丧失、肥胖、营养不良、潮热、出汗等多种症状,应根据病因及症状综合治疗。

1. FHA:FHA 患者若及早针对病因治疗,尚有完全恢复月经的可能。

神经精神应激及节制饮食的患者应进行心理疏导治疗^[25];体重下降过多、进食障碍的低体重患者需要保证每天摄入足够的热量来弥补每日能量消耗,减少运动导致的能量消耗,优化饮食中的营养素组分(注意补充维生素 D 和钙);运动性闭经者应适当减少运动量及训练强度。在以上心理疏导及生活方式干预的同时,给予雌孕激素补充治疗,部分患者的下丘脑功能可逐步恢复,从而恢复排卵和月经。

2. 高 PRL 血症:高 PRL 血症所致闭经的治疗取决于高 PRL 血症的病因及患者的治疗目标。治疗应努力去除病因,明确治疗指征,药物治疗首选多巴胺受体激动剂(溴隐亭)治疗,必要时手术治疗或放疗。应根据患者年龄、病情、生育状况,做出适当选择。详见“女性高催乳素血症诊治共识”^[26]。

3. POI 与 POF:POI、POF 病因复杂,治疗除针对原发病因之外,主要方法是补充雌孕激素的对症治疗^[9]。建议采用长期雌激素治疗,以降低骨质疏松、心血管疾病和泌尿生殖器官萎缩的风险^[10];有完整子宫的患者需要加用孕激素,推荐使用天然雌孕激素^[10]。医源性或已知存在遗传因素的 POI 患者建议采取预防性措施保护生育力,包括青春期前的女童^[27]。推荐在性腺损伤或卵巢功能衰竭前尽可能行卵巢组织冻存,详见“早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识”^[10]。

4. PCOS:PCOS 的病因有遗传因素、宫内环境

因素及出生后的环境因素导致的胰岛素抵抗,而出生后的生活方式,如久坐不动、高热量饮食导致体脂过多及骨骼肌减少可加重胰岛素抵抗-高胰岛素血症。治疗以生活方式改善与干预(如减重、运动)为基础,根据患者存在的问题,包括内分泌紊乱(异常子宫出血、高雄激素症状、子宫内膜病变风险)、生育障碍(不孕、性生活减少、黄体功能不足、流产增加)、代谢异常(肥胖、胰岛素抵抗、脂肪肝、高血压、糖尿病、代谢综合征、心血管风险因素增加)、心理问题(焦虑、抑郁)等采取积极的对症治疗,并进行长期管理,其管理与治疗方案详见“多囊卵巢综合征

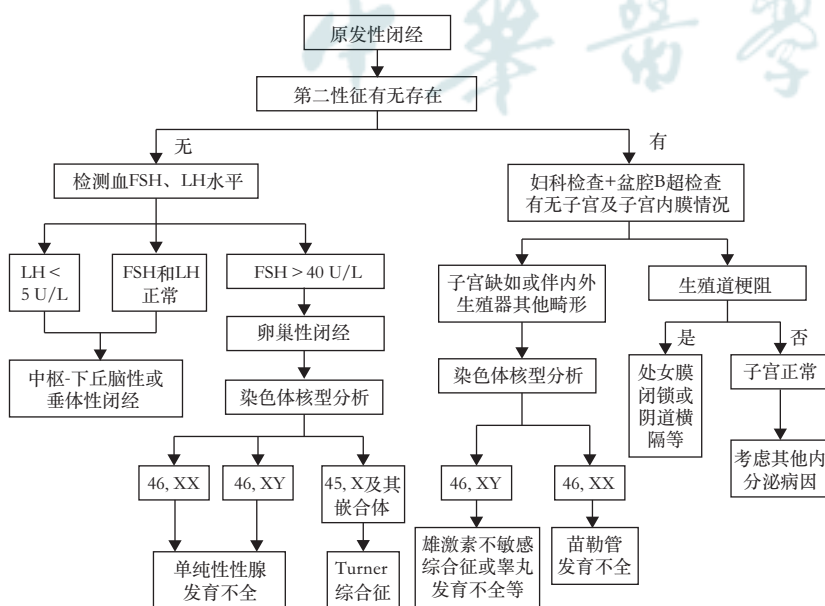


图1 原发性闭经诊断流程

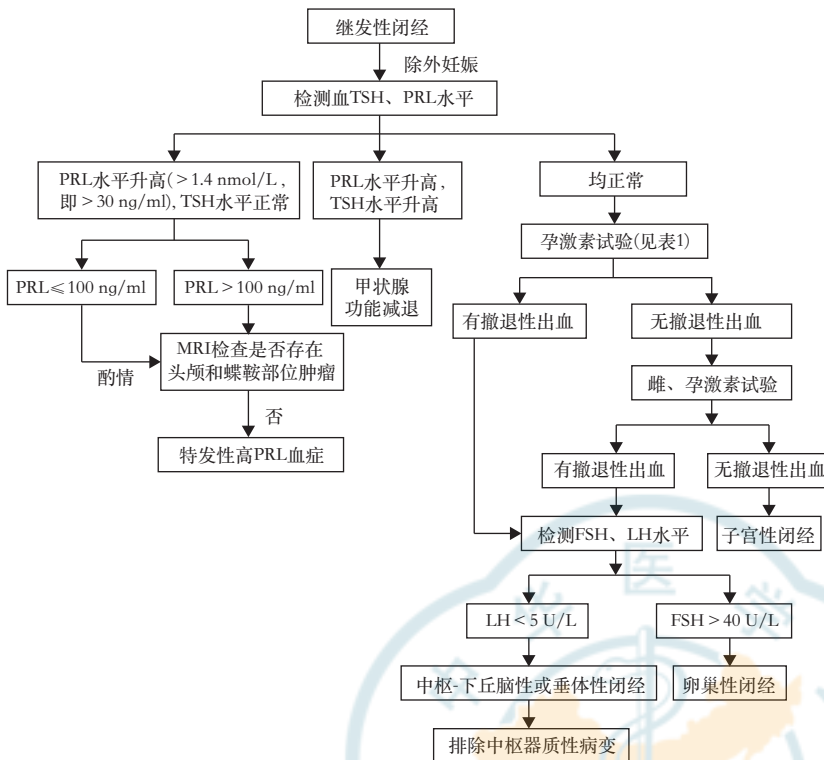


图2 继发性闭经诊断流程

中国诊疗指南”^[14]。

5. 宫腔粘连:建议治疗原发病因,有生育要求者需要在宫腔镜下松解粘连,随后给予一定疗程的雌激素以刺激子宫内膜组织再生,后半周期需联合孕激素治疗。

(二)雌孕激素补充治疗

1. 青春期:

(1)对于青春期幼稚的性腺功能低下的原发性闭经患者,应采用雌激素治疗。在身高尚未达到预期身高时,从骨龄 13 岁后开始小剂量雌激素治疗^[28],建议使用天然雌激素,如 17 β -雌二醇或戊酸雌二醇 0.5 mg,隔日或每日 1 次。骨骺愈合后,应增加剂量,如 17 β -雌二醇或戊酸雌二醇 1~2 mg/d,以促进第二性征进一步发育;可检测血雌二醇水平、子宫内膜厚度,调整雌激素剂量,3~6 个月复查 1 次。对已有性征发育、子宫内膜增厚(≥ 6 mm)或孕激素试验(+)的青春期原发性闭经患者,应定期应用孕激素,促进周期性药物撤退性月经;建议使用天然或接近天然的孕激素,如微粒化黄体酮 200~300 mg/d 或地屈孕酮 10~20 mg/d,每周 10~14 d,有利于生殖轴功能的发育成熟,防止子宫内膜出现异常增生病变。

(2)对社会性别为女性的青春期 46,XY 性发育异常患者,在性腺切除后,应遵循长期补充性激素

的治疗原则,有子宫的患者必须关注子宫的发育和孕激素的应用。

2. 育龄期:

(1)对于育龄期性腺功能低下的原发性闭经患者,应长期维持性激素补充治疗:17 β -雌二醇或戊酸雌二醇 1~2 mg/d 以促进和维持全身健康和性征发育,定期周期性加用孕激素(同前)。

(2)对于体内有一定内源性雌激素水平的闭经患者,可采用孕激素周期性疗法:可于月经周期后半期(或撤药性出血后第 14~20 天)加用孕激素(同前)。

(三)针对疾病病理生理紊乱的内分泌治疗

根据闭经的病因及其病理生理机制,采用针对性内分泌药物治疗,以纠正体内紊乱的激素水平,从而达到恢复月经的目的。如 CAH 患者

应采用糖皮质激素口服长期治疗,如氢化可的松、泼尼松或地塞米松^[17];甲亢或甲减的患者、糖尿病患者建议在内分泌科医师指导下采用药物对症治疗。

(四)手术治疗

对于引起闭经的各种器质性病因,建议采用相应的手术治疗。对于下丘脑肿瘤(如颅咽管肿瘤)^[29]、垂体肿瘤(不包括分泌 PRL 的肿瘤)及卵巢肿瘤应手术切除肿瘤;含 Y 染色体的高 Gn 性闭经患者或按女性生活的雄激素不敏感综合征患者,其性腺具有恶变潜能,诊断明确后应行性腺切除术^[7];因生殖道畸形(如处女膜闭锁、阴道横膈或阴道闭锁等)经血引流障碍而引起的闭经,应手术矫正使经血引流畅通。对于 PRL 瘤,手术多用于药物治疗无效或巨腺瘤产生压迫症状者。

五、闭经的生育相关问题

(一)诱发排卵

对于有生育要求的闭经患者,促进生育治疗之前应先对男女双方进行检查,确认并尽量纠正可能引起妊娠失败的危险因素,如肥胖、高 PRL 血症、甲状腺功能异常、胰岛素抵抗等。多数闭经患者在采用针对疾病病理生理紊乱的药物治疗后可恢复自发排卵。若在内分泌紊乱改善并基本纠正后仍未排卵者,可根据闭经的分型,采用下列诱发排卵的方案。

1. WHO I 型闭经患者:对于低 Gn 的中枢性闭

经患者,在采用雌孕激素治疗促进生殖器发育后,可采用以下药物促进卵泡发育和排卵

(1) GnRH 脉冲治疗:排除垂体性闭经的患者应首选脉冲式 GnRH 泵治疗,诱发更接近生理状态的排卵周期^[30],可减少卵巢过度刺激综合征(OHSS)及多胎妊娠的风险^[31]。

(2) 人绝经期促性腺激素(hMG)或 FSH 联合 hCG 促进卵泡发育及诱发排卵,多胎妊娠和 OHSS 的风险增加。采用此方案必须由经验丰富的医师,在有 B 超和血雌二醇水平监测的条件下用药。

2. WHO II 型闭经患者:体内有一定水平的内源性雌激素,可采用口服药物,如芳香酶抑制剂来曲唑或枸橼酸氯米芬^[32-33]诱发排卵。促排卵失败后,可考虑二线 Gn 促排卵^[33]。

3. WHO III 型闭经患者:对于 FSH 水平升高的闭经患者,由于其卵巢功能减退或衰竭,建议采用降 FSH 的调经药物及促进剩余卵泡复苏的治疗方案,在自然周期监测卵泡生长及指导易孕期受孕或采用 hMG 微刺激方案,不建议采用大剂量 Gn 促排卵方案。需告知患者,促排卵成功率低且妊娠率低。

(二) 辅助生殖治疗

若诱发排卵后未成功妊娠,或合并输卵管不孕因素或男方不育因素的患者可采用辅助生殖技术治疗。对于无性腺功能的性发育异常患者,有子宫者建议实施赠卵体外受精-胚胎移植(IVF-ET),无子宫者建议收养^[34]。

(三) 闭经生育相关问题的遗传咨询

对于闭经患者,首先应明确诊断,评估其生育风险,并按照家系分析和遗传学检查结果及疾病的一般遗传规律评估其子代的遗传风险,告知现阶段可能的医学干预措施及其利弊,包括植入前遗传学检测(PGT)、配子捐赠、产前诊断、生育力保存等。对于携带临床意义不明确的基因变异的患者,遗传咨询应持慎重态度,充分告知这些变异不能作为 PGT 或产前诊断的直接依据。

常见的咨询病种包括:Kallmann 综合征、Turner 综合征及其嵌合型、POI 或 POF、CAH、雄激素不敏感综合征等。遗传咨询需由有资质的单位和医师进行。

本指南编写专家:林金芳(复旦大学附属妇产科医院)、华克勤(复旦大学附属妇产科医院)、苏椿淋(复旦大学附属妇产科医院)、郁琦(北京协和医院)、杨冬梓(中山大学孙逸仙纪念医院)、刘嘉茵(江苏省人民医院)、吴洁(江苏省人民医院)、梁晓燕(中山大学附属第六医院)、吴瑞芳(北京大学深圳医院)、朱依敏(浙江大学医学

院附属妇产科医院)、阮祥燕(首都医科大学附属北京妇产医院)、徐澈(首都医科大学附属北京妇产医院)、石玉华(广东省人民医院)、邵小光(大连市妇产医院 大连市妇幼保健院)、李红(苏州市立医院)、张学红(兰州大学第一医院)、徐素欣(河北医科大学第二医院)、陈士岭(南方医科大学南方医院)、章汉旺(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、师娟子(陕西省妇幼保健院)、周从容(贵州医科大学附属医院)、姚元庆(解放军总医院)、玛依努尔(新疆维吾尔自治区人民医院)、李力(陆军军医大学大坪医院)、张波(广西壮族自治区妇幼保健院)、徐仙(宁夏医科大学附属医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组. 闭经诊断与治疗指南(试行)[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(9):712-716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2011.09.018.
- [2] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea[J]. Fertil Steril, 2008, 90(5 Suppl): S219-S225. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.038.
- [3] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018.
- [4] Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings[J]. Pediatrics, 2008, 121 Suppl 3: S172-191. DOI: 10.1542/peds.2007-1813D.
- [5] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2014.
- [6] Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11(9):547-564. DOI: 10.1038/nrendo.2015.112.
- [7] 田秦杰, 葛秦生. 实用女性生殖内分泌学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2018.
- [8] Lee PA, Nordenström A, Houk CP, et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care[J]. Horm Res Paediatr, 2016, 85(3): 158-180. DOI: 10.1159/000442975.
- [9] European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Hum Reprod, 2016, 31(5):926-937. DOI: 10.1093/humrep/dew027.
- [10] 陈子江, 田秦杰, 乔杰, 等. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(9):577-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2017.09.001.
- [11] 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.
- [12] De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency[J]. Lancet, 2010, 376(9744): 911-921. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60355-8.
- [13] Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure[J]. Menopause Int, 2009, 15(2): 72-75. DOI: 10.1258/mi.2009.009020.
- [14] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊



- 卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.01.002.
- [15] Phylactou M, Clarke SA, Patel B, et al. Clinical and biochemical discriminants between functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) and polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 95(2): 239-252. DOI: 10.1111/cen.14402.
- [16] Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(11): 4043-4088. DOI: 10.1210/je.2018-01865.
- [17] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢病学组. 先天性肾上腺皮质增生症 21-羟化酶缺陷诊治共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 569-576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.08.003.
- [18] 中华医学会内分泌学分会. 库欣综合征专家共识(2011 年)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(2): 96-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.02.002.
- [19] Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(12): 847-875. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7.
- [20] 孙博文, 冯铭, 张家亮, 等. 库欣病临床诊断研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2020, 20(3): 162-165. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.03.006.
- [21] 中华医学会内分泌学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中华医学会核医学分会, 等. 中国甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2022, 42(5): 401-450. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20220624-00404-1.
- [22] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(2): 167-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.02.018.
- [23] Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1999, 50(5): 655-659. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1999.00719.x.
- [24] 李继俊. 妇产科内分泌治疗学[M]. 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2010.
- [25] Golden NH, Jacobson MS, Schebendach J, et al. Resumption of menses in anorexia nervosa[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 1997, 151(1): 16-21. DOI: 10.1001/archpedi.1997.02170380020003.
- [26] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组. 女性高催乳素血症诊治共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(3): 161-168. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.03.001.
- [27] Ruan X, Cheng J, Du J, et al. Analysis of Fertility Preservation by Ovarian Tissue Cryopreservation in Pediatric Children in China[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 930786. DOI: 10.3389/fendo.2022.930786.
- [28] 杨冬梓, 石一复. 小儿与青春期妇科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 67-77.
- [29] Thomsett MJ, Conte FA, Kaplan SL, et al. Endocrine and neurologic outcome in childhood craniopharyngioma: Review of effect of treatment in 42 patients[J]. J Pediatr, 1980, 97(5): 728-735. DOI: 10.1016/s0022-3476(80)80254-x.
- [30] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 促性腺激素释放素 (GnRH) 脉冲治疗专家共识(草案)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(8): 628-633. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.08.002.
- [31] Martin KA, Hall JE, Adams JM, et al. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1993, 77(1): 125-129. DOI: 10.1210/jcem.77.1.8325934.
- [32] Franik S, Le QK, Kremer JA, et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 9(9): CD010287. DOI: 10.1002/14651858.CD010287.pub4.
- [33] Costello MF, Misso ML, Balen A, et al. A brief update on the evidence supporting the treatment of infertility in polycystic ovary syndrome[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2019, 59(6): 867-873. DOI: 10.1111/ajo.13051.
- [34] 邓姗, 田秦杰. 性发育异常的诊治要点及现状[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(3): 23-30. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2020.03.07.

· 启事 ·

《中华妇产科杂志》编辑部人员变动及通信地址变更的启事

为了工作需要以及未来发展,在中华医学会及中华医学杂志社的部署下,中华妇产科杂志编辑部于 2020 年 5 月进行了编辑人员的调动,新进编辑张楠(分管产科专业)。另,于 2019 年 5 月更换了办公地点,邮寄地址(包括邮政编码)以及办公电话、电子邮箱因此有相应变更。具体启事如下:

邮寄地址:

北京市西城区宣武门东河沿街 69 号正弘大厦 315 室(邮政编码:100052)

编辑部电子信箱:cjog@cmaph.org

办公电话:

编辑部副主任:沈平虎,010-51322425,电子信箱:shenpinghu@cmaph.org,shenpinghu@cma.org.cn

编辑:

姚红萍,010-51322426,电子信箱:yao hongping@cmaph.org,yao hp@cma.org.cn

张楠,010-51322421,电子信箱:zhangnan@cmaph.org

编辑干事:胡静,010-51322427/51322407,电子信箱:hujing@cmaph.org

