

ways for the activation of mammalian primordial follicles [J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1491.

- [2] Dai Y, Bo Y, Wang P, et al. Asynchronous embryonic germ cell development leads to a heterogeneity of postnatal ovarian follicle activation and may influence the timing of puberty onset in mice [J]. *BMC Biology* 2022, 20(1): 109.
- [3] Jiang ZZ. LKB1 acts as a critical gatekeeper of ovarian primordial follicle pool [J]. *Oncotarget* 2016, 7(5): 5738–5753.
- [4] Hu MW, Meng TG, Jiang ZZ, et al. Protein phosphatase 6 protects prophase I arrested oocytes by safeguarding genomic integrity [J]. *PLoS Genet* 2016, 12(12): e1006513.
- [5] Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review [J]. *Human Reproduction Update* 2012, 18(1): 73–91.
- [6] Briley SM, Jasti S, McCracken JM, et al. Reproductive age-associated fibrosis in the stroma of the mammalian ovary [J]. *Reproduction*, 2016, 152(3): 245–260.
- [7] Wang S, Zheng Y, Li J, et al. Single-cell transcriptomic atlas of primate ovarian aging [J]. *Cell* 2020, 180(3): 585–600.
- [8] Han L, Tian H, Guo X, et al. Regulation of ovarian function by growth hormone: potential intervention of ovarian aging [J]. *Frontiers in Endocrinology* 2023, 13: 1072313.
- [9] Cozzolino M, Cecchino GN, Troiano G, et al. Growth hormone cotreatment for poor responders undergoing in vitro fertilization cycles: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Fertil Steril* 2020, 114(1): 97–109.
- [10] Patton BK, Madadi S, Pangas SA. Control of ovarian follicle development by TGF β family signaling [J]. *Curr Opin Endocr Metab Res*, 2021, 18: 102–110.
- [11] Sharma Y, Galvao AM. Maternal obesity and ovarian failure: is leptin the culprit [J]. *Anim Reprod* 2022, 19(4): e20230007.
- [12] Bellver J. In vitro fertilization in underweight women: focus on obstetric outcome [J]. *Fertil Steril* 2020, 113(2): 323–324.
- [13] Lin J, Nie X, Xiong Y, et al. Fisetin regulates gut microbiota to decrease CCR9 (+) /CXCR3 (+) /CD4 (+) T-lymphocyte count and IL-12 secretion to alleviate premature ovarian failure in mice [J]. *Am J Transl Res* 2020, 12(1): 203–247.
- [14] Qi X, Yun C, Sun L, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome [J]. *Nat Med*, 2019, 25(8): 1225–1233.
- [15] Zhang H, Yan K, Sui L, et al. Constant light exposure causes oocyte meiotic defects and quality deterioration in mice [J]. *Environ Pollut*, 2020, 267(1): 115467.
- [16] Li XL, Zhu HJ, Zhang Q, et al. Continuous light exposure influences luteinization and luteal function of ovary in ICR mice [J]. *J Pineal Res* 2023, 74(2): e12846.
- [17] Song W, Li A, Sha QQ, et al. Maternal exposure to 4-vinylcyclohexene diepoxide during pregnancy induces subfertility and birth defects of offspring in mice [J]. *Sci Total Environ* 2023, 859(2): 160431.

(收稿日期: 2023-07-21)

文章编号: 1003-6946(2023)11-0804-04

国际妇产科联盟 2022 年排卵障碍分类系统解读

白瑜 杨业洲

(四川大学华西第二医院生殖医学科 出生缺陷与妇儿相关疾病教育部重点实验室 四川 成都 610041)

中图分类号: R711.75

文献标志码: B

卵泡正常发育并排出卵子,是维持正常月经,实现生育的必备条件。下丘脑-垂体-卵巢轴的控制与反馈正常与否,是决定卵泡发育及排出是否正常的核心,该轴线疾病、影响该轴线功能的相关生理状态或疾病、药物或手术干预等将引起卵泡发育缓慢、停滞、异期或排出受阻,将导致异常子宫出血(cabnormal uterine bleeding, AUB)、闭经和不孕。在排除妊娠、哺乳、药物避孕或手术导致双侧卵巢功能丧失等状态下的卵泡发育异常或排出障碍,称之为排卵障碍。2022 年 10 月,国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)在人类生殖《Human Reproduction》、生育与不育《Fertility and Sterility》和国际妇产科杂志《International Journal of Gynecology & Obstetrics》发表了基于德尔菲共识方法(Delphi consensus process)形成的排卵障碍分类系统^[1]。

1 背景

1973 年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布的人性腺刺激药物科学报道中首次将排卵障碍分为 3 类:第 I 类为雌激素缺乏或不足导致的闭经,包括低促性腺激素性卵巢功能衰竭、部分性或完全性垂体功能低下和下丘脑-垂体功能障碍;第 II 类为促性腺激素在正常范围内,雌激素活性正常,但出现月经紊乱甚至闭经,或自发性规律性月经但无排卵;第 III 类为原发性卵巢功能衰竭,表现为促性腺激素水平病理性升高以及低雌激素活性状态^[2]。1976 年,根据催乳素的测定和蝶鞍区域影像学检查的进步,WHO 将排卵障碍分成 7 类:在 1973 年 I、II、III 类的基础上,将先天性或获得性生殖道异常归为第 IV 类,第 V 类为发现下丘脑-垂体区域占位性病变的高催乳素血症,未发现下丘脑-垂体区域占位性病变的高催乳素血症是第 VI 类,第 VII 类为无功能的下丘脑-垂体区域肿瘤。1993 年,WHO 出版的《世界卫生组织不孕夫妇标准化调查和诊断手册》中根据促性腺激素和雌激素(雌二醇)水平将排卵障碍人群分成 3 类:第

I 类为低促性腺激素和低雌激素性排卵障碍; 第 II 类为促性腺激素功能障碍和正常雌激素水平排卵障碍; 第 III 类为高促性腺激素和低雌激素性排卵障碍^[3]。WHO 的 3 次排卵障碍分类基于激素测定和影像学技术进步而修订, 自 1993 年以后迄今已 30 年, 下丘脑-垂体-卵巢轴功能调节机制研究不断深化, 新发现了许多相关功能表达及调节激素或因子, 其检测方法、敏感度、精确度不断更新, 卵泡数量的超声检测、发育监测、破裂排出检测已经被广泛应用, X 线断层扫描计算机成像(CT)和磁共振成像(MRI)技术更加精准清晰。这些技术的进步使排卵障碍病因诊断逐渐完善。黄素化卵泡不破裂、卵巢颗粒细胞和卵泡膜细胞上促性腺激素受体基因变异、肾上腺等卵巢外甾体激素产生异常(如先天性肾上腺皮质增生产生持续性的高雄激素和孕激素)、卵子成熟障碍等状态的育龄期女性, 促性腺激素水平也是正常的, 属于 WHO 第 II 类排卵障碍。多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是导致排卵障碍的最常见疾病, 按照 WHO 分类, 只能归为第 II 类, 但其临床表现和激素测定结果的异质性又难以简单用下丘脑-垂体功能障碍解释^[4]。因此有必要重新修订排卵障碍的分类。

2011 年和 2018 年, FIGO 两次发布育龄期非孕妇女 AUB 的 PALM-COEIN 分类系统, 其中的 O 即排卵障碍导致的 AUB, 为完善这个系统, FIGO 组织了对排卵障碍分类系统的修订。

2 修订过程

FIGO 的月经紊乱及对相关健康影响(menstrual disorders and related health impacts, MDRHI)、生殖医学、内分泌学和不孕症等委员会主席指定 8 人和国际 PCOS 联盟领导 1 人共 9 人组成排卵障碍指导委员会(Ovulatory Disorders Steering Committee, ODSC), 在 2020 年 6~12 月开会确定参与排卵障碍分类修订的相关组织, 包括国家妇产科学会、生殖内分泌亚专业学组、妇产科及生殖内分泌和不孕症杂志、对 PCOS 或 AUB 和不孕症感兴趣的相关团队、专业领域内公认的排卵障碍问题专家。ODSC 主席草拟出排卵障碍分类相关问题后, 向六大洲的 88 名成员发送电子邮件征求意见, 选择兰德公司开发的德尔菲法达成每个问题的共识, 对该问题认可程度分为 9 度, 1~3 为“不同意”, 4~6 为“中性态度”, 4 倾向于不同意, 6 倾向于同意, 7~9 为“同意”。每个问题的平均得分 ≥ 7 分(6.5~6.9 分计为 7 分)且 ≤ 3 分(3.1~3.4 分计为 3 分)比例低于 15%, 视为该问题达成共识。对“中性”得分的问题进行下一轮征求意见, 经过 3 轮电子邮件

意见征求后, 对收集并总结的问题采用线上会议方式进行讨论, 对讨论结果进行第 4 轮投票, 第 4 轮达成的共识在非专人群中再次征求意见, 收集意见后由 ODSC 进行分析总结而形成排卵障碍分类。

3 排卵障碍分类及解读

3.1 确定排卵障碍 出现青春期延迟、月经量减少或增多、月经周期不规律、原发或继发不孕、多毛、痤疮、PCOS 等, 应考虑存在排卵障碍。

女性年满 14 岁未出现第二性征或出现第二性征的年满 16 岁但未发生月经初潮判为原发性闭经, 应进行相关检查寻找原因, 出现周期性腹痛者可能存在月经流出通道的梗阻, 一旦确诊应予以手术治疗。

18~45 岁女性月经周期的 $P_5 \sim P_{95}$ 为 24~38 天, 月经周期短于 24 天为“月经频发”, 超过 38 天为“月经稀发”, 26~41 岁女性不同月经周期时间长度超过 7 天或 18~25 岁及 42~45 岁女性不同月经周期差异超过 9 天为月经不规律, 出现这些表现即可判断为排卵障碍。因月经初潮后 6 年方可建立个体化规律的月经周期, 因此月经初潮后 6 年内的月经稀发和不规律很常见, 但可能对其身体、心理和社会交往发展产生不利影响, 应采取正确的干预措施。而 45 岁以上的绝经过渡期女性, 月经周期异常也很常见, 应该予以重视和管理。

排卵障碍是导致女性不孕的常见原因之一, 月经周期异常者存在排卵障碍, 而月经周期规律者中, 仍有 3.7%~26.7% 的月经周期无排卵。因此对不孕妇女应该进行除月经史询问以外的排卵检测。

传统的基础体温测定结果解释较为困难, 应谨慎使用, 尿黄体生成素(LH)测定和黄体期孕酮测定可较好地提供排卵的支持证据。卵泡不破裂(luteinized unruptured follicle, LUF)则需要连续的 LH 测定和超声监测来确定。24~38 天的规律性月经是提示排卵的有用指标, 远较单个周期的内分泌测定或超声监测更能有效反应排卵的整体体验。

3.2 确定排卵障碍发生部位 血促性腺激素和雌激素测定后, 高促性腺激素为卵巢性排卵障碍, 低促性腺激素性则包括垂体和下丘脑性排卵障碍, 需在垂体兴奋实验后加以区分, 有反应性为下丘脑性, 无反应性为垂体性。正常促性腺激素者则根据 PCOS 国际指南划归为 PCOS 排卵障碍^[5]。据此, 排卵障碍分为 4 类: 第 I 类下丘脑性(hypothalamic, Hy), 第 II 类为垂体性(pituitary, P), 第 III 类为卵巢性(ovary, O), PCOS 单独为第 IV 类, 即 HyPO-P。

3.3 确定导致各部位引起排卵障碍的病因 通过病史询问、体格检查、相关检验和影像学检查, 确定除下

丘脑、垂体、卵巢等部位导致排卵障碍的病因,包括:遗传性(genetic,G)、自身免疫性(autoimmune,A)、医源性(iatrogenic,I)、肿瘤(neoplasm,N)、功能性(functional,F)、感染及炎症(infectious/inflammatory,I)、创伤和血管性(trauma and vascular,T)、生理性(physiological,P)、特发性(idiopathic,I)和内分泌性(endocrine,E)等 10 个方面,即 GAIN-FIT-PIE 的病因学分类。病史询问可寻找出医源性(手术、放化疗、甾体激素及其受体调节剂、非甾体类抗炎药、促性腺激素释放激素类似物、雷公藤等部分中药、神经介质受体相关药物等)、功能性(压力、长时间高强度运动、消瘦或肥胖等导致下丘脑性排卵障碍,LH 峰缺如导致垂体性排卵障碍,卵泡黄素化不破裂和异期卵泡发育及黄体形成产生卵巢性排卵障碍)、生理性(妊娠、哺乳、绝经等)、创伤(头部外伤、产后出血导致的垂体梗死——希恩综合征、脑血管意外等),全基因或全外显子测序或有目标靶基因的针对性检测可确定遗传性病因,下丘脑或垂体区域肿瘤常需增强 CT 或 MRI 检查确定,卵巢肿瘤多经过 B 超检查发现,自身免疫性疾病应经过专业医生检查诊治,结核、结节病或其他细菌及病毒感染需要相关专业或特异性检查来确立诊断,甲状腺、肾上腺、胰腺等功能异常构成内分泌性病因,未发现明确原因的早发性卵巢功能不全为特发性。PCOS 则根据国际指南完成诊断和管理^[5]。FIGO 2022 年排卵障碍分类见图 1。

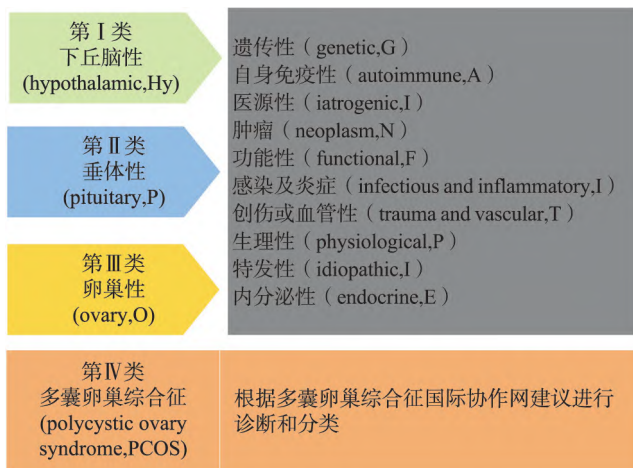


图 1 FIGO 2022 年排卵障碍分类

3.4 确定排卵障碍的具体分类诊断 即部位加病因分类诊断。如 Kallman's 综合征诊断为 1-G, 垂体肿瘤诊断为 2-N, 卵巢恶性肿瘤行根治性或细胞减灭术后辅助放化疗则诊断为 3-N-I, 甲状腺功能减退或 Cushing 综合征导致排卵障碍标记为 1-E 或 2-E, 包括职业运动在内的长时间高强度运动导致的月经紊乱或闭经诊断为 1-F。多部位多病因导致排卵障碍则合并诊

断加以标记,如明确诊断为 PCOS 的举重或相扑运动员的诊断标记为 1-F+4。服用免疫调节药物的系统性红斑狼疮心理压力大的患者出现排卵障碍则诊断标记为 3-A-I+1-F。

4 排卵障碍分类系统尚需进一步完善

4.1 进一步扩大共识参与专业人群 该共识在新冠感染期间进行,疫情的影响固然影响了线下的讨论,但 ODSC 确定并最终共识参与人员数量远少于 AUB 分类系统制定时的 238 人,受到邀请参与的 88 人中,响应第一轮共识仅 46 人,响应率仅 52.3%;地区分布偏差很大,欧洲占比高达 54%,北美占 17%,人口最多的亚洲仅 4 人,分别来自中国香港、日本、巴基斯坦和伊拉克。排卵障碍针对的是以 AUB 和不孕症患者为主的人群,人口基数在一定程度上反应了临床医生的接诊人数、诊治经验、感受到的患者要求与体验,因此应该吸收这些区域的临床医生和妇女保健工作者参与排卵障碍共识的意见征求与讨论。

4.2 共识方法不尽合理 兰德公司开发的德尔菲流程的目的是为了最大限度地减少人际问题对结果的影响,对某一问题的回应应有 3 分法、4 分法、5 分法和 7 分法。FIGO 在 2007~2011 年间制定 AUB 分类系统时采用的是 3 分法和 4 分法^[6],而本次采用 9 分法,参与人员对每个问题的判断虽有更大跨度,但主观性更大,最后结果实际上使用的 3 分法,即不同意、弃权(中立)、同意。

4.3 尚需扩大和细化排卵障碍的定义范围 本次达成共识的排卵障碍包括持续发性、频发性和偶发性 3 种情况,且以月经初潮延迟、月经稀发或不规则、原发性或继发性不孕、多毛症或与 PCOS 相关的其他特征作为排卵障碍的诊断切入点,在具体的病因分类中,将妊娠、哺乳和绝经等生理性排卵障碍纳入。就排卵的中文字面和维持正常月经、实现生育的实际意义来讲,有必要将空卵、卵子成熟障碍^[4,7]等纳入排卵障碍。绝经早期是罕有卵泡发育和排出的,哺乳和停止哺乳后的一段时间,也少有卵泡发育及排出,因此应将哺乳期或绝经早期出血患者进行卵泡发育和排出检测,且应明确哺乳停止后进行排卵监测的具体时间。双侧卵巢因遗传、自身免疫、感染、手术、放化疗可能部分或完全丧失功能后,卵巢功能部分丧失者可出现排卵障碍,而完全丧失者是不存在卵泡发育和排出的,因此不应将其纳入排卵障碍范围。

参 考 文 献

[1] Munro MG, Balen AH, Cho SY, et al. The FIGO ovulatory disorders classification system [J]. Human Reproduction, 2022, 37(10): 2446-2464.

- [2] WHO-Scientific-Group. Agents stimulating gonadal function in the human [J]. *World Organ: Tech Report Ser*, 1973, 514: 1-30.
- [3] Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, et al. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple [M]. London: Cambridge University Press, 1993: 83.
- [4] ESHRE Capri Workshop Group. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women [J]. *Human Reproduction Update* 2012, 18(5): 586-599.
- [5] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril* 2018, 110(3): 364-379.
- [6] Munro MG, Broder M, Critchley HO, et al. An international response to questions about terminologies, investigation, and management of abnormal uterine bleeding: use of an electronic audience response system [J]. *Semin Reprod Med* 2011, 29(5): 436-445.
- [7] Jiao SY, Yang YH, Chen SR. Molecular genetics of infertility: Loss-of-function mutations in humans and corresponding knockout/mutated mice [J]. *Human Reproduction Update* 2021, 27(1): 154-189.

(收稿日期: 2023-07-25)

文章编号: 1003-6946(2023)11-0807-04

下丘脑性排卵障碍的诊治策略

沈朗全 松

(南方医科大学南方医院妇产科生殖医学中心 广东 广州 510515)

中图分类号: R711.6

文献标志码: B

下丘脑-垂体-性腺轴调控系统、内分泌器官(胰岛、肾上腺、甲状腺)功能及卵巢自分泌和旁分泌等任何一个环节出现异常,均可导致排卵障碍(ovulation disorder),其主要表现为月经紊乱(如月经频发、稀发、闭经或异常子宫出血)及不孕^[1]。2022年FIGO排卵障碍新的分类系统为HyPO-P系统,分别对应I型:下丘脑;II型:垂体;III型:卵巢;IV型:PCOS。而针对排卵障碍的病因,HyPO-P系统进行二级分类,分别为GAIN(遗传、自身免疫、医源性、肿瘤)-FIT(功能性、感染或炎症、创伤和血管)-PIE(生理性、特发性、内分泌),并最终形成了以HyPO-P及GAIN-FIT-PIE的缩写组成的FIGO分类系统^[2],用以规范排卵障碍的分类及临床应用。

下丘脑性排卵障碍属于I型排卵障碍,其主要病因分为以下几类:遗传因素、医源性因素、肿瘤因素、功能性、感染及炎症性因素、特发性因素等。本文针对下丘脑性排卵障碍的常见病因导致卵泡生长、发育、成熟及排出障碍等进行简要分析总结,为I型排卵障碍的临床诊疗提供参考及思路。

通讯作者: 全松, E-mail: quansong@smu.edu.cn

1 下丘脑性排卵障碍的病因

1.1 遗传因素 遗传因素所致的下丘脑性排卵障碍主要表现为先天性低促性腺激素性腺功能减退症(congenital hypogonadotropic hypogonadism, CHH)和Kallmann综合征。CHH是低促性腺激素性腺功能减退症(hypogonadotropic hypogonadism, HH)的一种,其特征为下丘脑促性腺激素释放激素(gonadotrophin releasing hormone, GnRH)神经元功能发育不良,引起GnRH合成、分泌功能低下及垂体分泌促性腺激素减少,影响卵泡生长、发育及功能,导致排卵障碍。研究表明CHH系单个或多基因突变而致病^[3],业已发现30多个CHH相关致病基因,如ANOS1(KALI)、DAX1(NROB1)、RNF216、FGFR1、FGF8、PROK2、PROKR2、CHD7、WDR11、NSMF(NELF)、SOX10等^[4,5],这些基因参与调控GnRH神经元发育及多种生物学功能,若这些基因发生突变,将引起下丘脑功能紊乱,导致生殖内分泌功能异常、排卵障碍及不孕。

在遗传因素所致下丘脑性排卵障碍中常见的是Kallmann综合征,其特征是HH合并嗅觉异常^[6]。研究证实,下丘脑GnRH神经元大多起源于嗅基板,Kallmann综合征患者表现为先天性下丘脑GnRH神经核团、嗅叶和嗅神经发育不全,导致GnRH合成、分泌减少,不能作用垂体产生卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH),而发生排卵障碍、原发性闭经及嗅觉丧失^[7]。Kallmann综合征遗传方式有常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和X连锁遗传,且研究发现在同一患者中可同时存在2个或2个以上Kallmann综合征相关基因的突变^[7],提示可能存在寡基因遗传方式。

1.2 医源性因素 下丘脑性排卵障碍可由医源性因素所致,如长期应用甾体类避孕药及某些药物,如酚噻嗪衍生物(奋乃静、氯丙嗪)、利血平等可引起排卵障碍,发生继发性闭经,其机制是药物抑制下丘脑分泌GnRH或通过抑制下丘脑多巴胺,使得垂体分泌催乳素增多发生高催乳素血症,引起FSH、LH分泌异常及排卵障碍。医源性下丘脑性排卵障碍一般是可逆的,停药3~6个月后下丘脑GnRH神经元多能恢复功能,同时恢复自然排卵。

1.3 肿瘤因素 下丘脑肿瘤包括胶质瘤、错构瘤、颅咽管瘤(craniopharyngioma)等,其中颅咽管瘤最为常见,并可压迫下丘脑和垂体柄引起闭经、生殖器萎缩、肥胖、颅内压增高视力障碍等症状,也称肥胖生殖无能营养不良症^[1]。此外,下丘脑肿瘤的手术、放疗或化疗等可对下丘脑组织结构及功能造成损伤,影响垂体内分泌功能,导致卵泡发育、排卵障碍。

1.4 功能性因素 下丘脑功能障碍常引起功能性下