

文章编号:1003-6946(2024)02-0112-04

2023 多囊卵巢综合征国际循证指南的解读与思考

刘冬, 黄薇

(四川大学华西第二医院妇产科 出生缺陷与相关妇儿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

2018 年多囊卵巢综合征(PCOS)的国际循证指南^[1]推出,该指南是基于循证证据对 PCOS 的诊断、心理、生活方式、生育和非生育五大方面进行了阐释,对解决临床问题具有重要指导价值。2023 年该指南再次更新^[2],专家们针对 PCOS 临床问题,强调了改变临床实践的重大变更与新建议。总的来说,2023 年指南的总体循证证据与建议得到了进一步加强及增加。在诊断方面,将排卵障碍、临床或生化雄激素增多以及超声下多囊样卵巢(PCOM)作为诊断基础上,提出外周血抗苗勒管激素(AMH)水平作为成人超声诊断 PCOM 的补充。在疾病管理方面,加强对 PCOS 患者心血管疾病、睡眠呼吸暂停和子宫内膜癌的重视和预防,不能忽视 PCOS 患者抑郁和焦虑的患病率及其严重程度增加,将其确定为 PCOS 的核心特征,并客观阐述肌醇、抗肥胖药物和减肥手术改善代谢的有效性和证据的局限性。基于 PCOS 的妊娠风险,建议将 PCOS 定义为妊娠期高风险疾病,建议做好孕前评估,保证孕期母胎安全。

1 多囊卵巢综合征的诊断

依据鹿特丹诊断标准 PCOS 发生率为 10%~13%,满足以下 3 条中 2 条即可诊断:①临床和(或)生化雄激素增多;②排卵障碍;③超声显示 PCOM,伴有 AMH 水平升高,排除甲状腺疾病、高催乳素血症和非典型先天性肾上腺增生,以及低促性腺激素性腺功能减退症、库欣病或可疑产生雄激素肿瘤等^[3]。

1.1 雄激素过多 雄激素过多(高雄)是 PCOS 的一个重要临床特征,发生率为 60%~100%。全面的病史询问和体格检查以确定临床高雄症状和体征,包括多毛、痤疮和成人女性型脱发,其中多毛的存在应是成人生化高雄和 PCOS 的预测指标,指南以改良的 Ferriman Gallwey(mF-G)评分 4~6 分作为多毛的界值。指南建议采用总睾酮和游离睾酮来评估生化高雄,若睾酮或游离睾酮水平正常,可以检测雄烯二酮和硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)。由于现有的免疫检测(如放射、酶联等)用于评估总睾酮或游离睾酮的敏感性和准确性有限,指南建议实验室使用经过验证的、

高度精确的串联质谱测定总睾酮、雄烯二酮和 DHEAS^[4]。目前,对于 PCOS 的高雄诊断以临床高雄为主,包括多毛、痤疮和脂溢性脱发,在中国 PCOS 人群,达到 mF-G 评分 >4 分比例并不低,需要医生在查体时注意对 mF-G 评分的 9 个部位进行检查和评分。此外,痤疮在中国 PCOS 人群也不少见。

1.2 PCOM 的诊断 根据 2018 和 2023 年指南,当患者存在临床(或生化)高雄和排卵障碍时,并不需要超声检查协助确诊 PCOS,当仅有上述临床症状之一时,超声可协助诊断 PCOS,但不建议用于青春期女性。超声确诊 PCOM 的指标包括每卵巢卵泡数(FNPO)、每横截面卵泡数(FNPS)和卵巢体积(OV),其中 FNPO 作为超声诊断标准的敏感度为 70%~94%,特异度为 70%~100%^[5]。

AMH 系转化生长因子 TGF- β 家族成员,来自卵巢窦前卵泡和小窦状卵泡,影响血清 AMH 变化的因素有:①年龄:妇女 20~25 岁血清 AMH 达到峰值;②体质质量指数(BMI):BMI 较高者的血清 AMH 较低;③激素避孕和卵巢手术:目前认为使用复方口服避孕药(COC)可能降低血清 AMH;④月经周期:血清 AMH 可能在月经周期中变化。研究表明,PCOS 患者血清 AMH 增高 2~3 倍,且与窦卵泡计数有很强的相关性^[6],随机效应模型表明 AMH 诊断成人 PCOM 的总敏感度为 0.80(0.72~0.86),总特异度为 0.84(0.79~0.88)。

新指南在 2018 年指南基础上,结合临床证据增加 AMH 作为辅助超声的诊断,这点非常重要,尤其是注重 B 超下是否有 PCOM 的临床医生,将超声和 AMH 检测联合起来,加上患者月经紊乱、多毛、痤疮等高雄症状,诊断 PCOS 便不再困难。

1.3 青春期 PCOS 的诊疗 由于青春期女性本身存在月经不规律,本指南沿用 2018 年版月经不规律定义,即①月经初潮后 1 年为青春期过渡期,月经不规律是正常的;②月经初潮后 1~3 年内,周期 <21 天或 >45 天为月经不规律;③月经初潮后 3 年至围绝经期,周期 <21 天或 >35 天,或 <8 个周期每年为月经

基金项目:四川省科技厅重点研发项目(编号:2021YFS0028)

通讯作者:黄薇, E-mail:wei Huang64@163.com

不规律;④初潮 1 年后月经周期超过 90 天。原发闭经定义为 15 岁或乳房发育后 3 年仍未来月经。因此,对于月经不规律的青少年,诊断 PCOS 时应慎重,具有 PCOS 特征但不符合诊断标准的青少年,建议用“高风险”来定义,并采取对症治疗,在月经初潮后 8 年重新评估。本指南指出为避免过度诊断,不推荐在青少年使用超声检查和血清 AMH 检测来诊断 PCOS。

2 生活方式管理和心理关注应贯穿于多囊卵巢综合征的整体治疗中

PCOS 不仅仅是内分泌紊乱,其实还是代谢障碍性疾病,因此,纠正内分泌代谢紊乱、调节月经和抗雄治疗是 PCOS 长期管理的基石。2018 和 2023 指南推荐 COC 用于治疗成人 PCOS、高风险或明确诊断为青少年 PCOS 的多毛症和月经紊乱。同时,要把生活方式、体质量管理及心理评估纳入综合管理之中。

2.1 COC 是 PCOS 患者调节月经的首选 指南明确提出 COC 是治疗月经不规则的首选。COC 不仅改善 PCOS 的内分泌紊乱,同时调节月经周期、改善多毛、痤疮等高雄症状。COC 由炔雌醇(EE)和高效孕激素组成,不同组合具有不同药理和临床特性,因此,不同 COC 治疗 PCOS 的疗效和副反应可能有所不同,指南推荐天然雌激素制剂和最低有效雌激素剂量(如 20 ~ 30 μg EE)的 COC,选择时需要考虑平衡功效、代谢风险、副反应、成本和可获得性。由于在静脉血栓栓塞(VTE)风险较高,含有 35 μg EE 和醋酸环丙孕酮的复方避孕药仅作为治疗中重度多毛症或痤疮的二线治疗,而非首选。

有关 COC 的安全性问题,在处方前应参考一般人群指南,COC 的绝对禁忌证包括先兆偏头痛史、深静脉血栓形成或肺栓塞、已知的血栓性突变、心血管疾病的多种危险因素、缺血性心脏病、中风、复杂瓣膜性心脏病、乳腺癌、神经病变、严重肝硬化和恶性肝肿瘤,此外产后 6 周内存在 VTE 及其他危险因素如不活动、分娩时输血、BMI > 30 kg/m^2 、产后出血、剖宫产术后、子痫前期等均需要考虑^[7]。在排除以上禁忌证和危险因素后,应用 COC 是安全的。

2.2 抗雄药物治疗 COC 治疗是女性多毛症的一线治疗方法。当 COC 治疗和(或)美容治疗至少 6 个月效果不佳时,对于有 COC 禁忌证或耐受性差的妇女,应考虑使用抗雄激素治疗。指南建议选择和应用抗雄激素药物时应注意:①每天服用 25 ~ 100 mg 螺内酯的不良反较低;②不建议服用剂量 ≥ 10 mg 的醋酸环丙孕酮,这会包括增加包括脑膜瘤在内的风险;③非尼酯肝毒性风险高;④氟他胺和比卡鲁胺增加严重肝毒性风险。服用抗雄药物治疗的育龄妇女应采取避孕

措施,因此多数情况下抗雄激素药物和 COC 联合应用。

为快速缓解 PCOS 患者的面部多毛症,建议采用机械激光和光疗进行有效的脱毛治疗,同时改善由此引起的抑郁、焦虑等心理问题,提高其生活质量。

2.3 生活方式管理 本指南再次强调生活方式管理是 PCOS 管理的核心,健康生活方式以体质量管理为中心,健康生活方式包括健康饮食和体育活动。优化患者总体健康状况和生活质量、形体和体质量管理,后者包括保持体质量、防止体质量增加和(或)适度减重。

指南推荐单独运动或多组分饮食结合运动和行为策略,以改善中心性肥胖和血脂等代谢问题。但是,目前尚无证据支持任何一种饮食组合对人体测量、代谢、激素、生殖或心理结果的影响优于其他组合,事实上,任何符合健康饮食人群指南的饮食组合都会对 PCOS 患者健康有益。同样,任何符合人体健康的体育活动对于 PCOS 患者都是有益的。应避免久坐,进行体育活动,有氧运动的最佳持续时间至少为 10 分钟,每天最好达到 30 分钟。为防止体质量增加和保持健康,成年人(18 ~ 64 岁)应该每周至少进行 150 ~ 300 分钟的中等强度或 75 ~ 150 分钟的高强度有氧活动,或将两者的等效组合在 1 周内分散进行,并在每周非连续的 2 天进行肌肉增强活动(如阻力和柔韧性)。为适度的体质量减轻和防止体质量反弹,成年人应该以每周至少 250 分钟的中等强度活动或 150 分钟的剧烈强度活动或两者的等效组合为目标,加上肌肉增强活动,理想情况下每周进行 2 天非连续的活动。青少年每天至少进行 60 分钟中等至高强度的体育活动,包括每周至少 3 次增强肌肉和骨骼的活动^[8]。

2.4 关注心理特征 PCOS 患者由于体质量增加、多毛、身体形象等负面形象,具有更多的心理障碍问题,据报道患 PCOS 的成人和青少年中重度抑郁症状和抑郁的发生率高^[9]。因此,医生在接诊 PCOS 患者时,不仅关注内分泌代谢问题,还应关注其心理问题,建议使用相关评估量表进行抑郁筛查。如果检测到中度或重度抑郁或焦虑症状,应及时转诊或提供治疗。

总之,临床医生在治疗 PCOS 时,首先是建议患者调整生活方式,保持健康饮食和运动习惯。针对目前无生育需求伴有月经紊乱和(或)高雄患者,建议服用 COC,推荐含 20 ~ 30 μg 乙炔雌二醇的 COC,如屈螺酮炔雌醇片(优思明、优思悦)、去氧孕烯炔雌醇片(欣妈富隆)等,必要时加用抗雄激素药物;同时通过医患沟通、交流,提供心理关注^[10]。

3 改善多囊卵巢综合征代谢紊乱和预防并发症

据报道有 50% ~ 70% 的 PCOS 患者体质量超重,

75% 的非肥胖和 95% 的体质量超重者存在胰岛素抵抗,由此导致的空腹血糖受损、糖耐量受损和 2 型糖尿病、心血管疾病风险增高、阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA)、绝经前子宫内膜增生和子宫内膜癌的风险增加^[11]。因此,指南建议对所有 PCOS 患者,不论年龄和 BMI 如何,均应进行血脂检查,测量频率应根据其是否存在高脂血症和其他危险因素或心血管风险因素而定。应评估所有诊断 PCOS 成人和青少年的血糖状况,以降低 2 型糖尿病的风险,推荐 75 g 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 作为评估 PCOS 患者血糖状况,如果不能进行 OGTT,可以考虑空腹血糖和糖化血红蛋白 (HbA1c) 检测;建议应用 OSA 筛查问卷 (Berlin 问卷) 帮助识别 PCOS 是否有 OSA;对于高 BMI、患有 2 型糖尿病、出现异常子宫出血且 B 超检查提示内膜增厚者,通过宫腔镜或者诊刮及早发现子宫内膜增生或者内膜癌。

3.1 二甲双胍 二甲双胍作为胰岛素增敏剂用于治疗有胰岛素抵抗的 PCOS 患者,能够有效降低 BMI、腰臀比、睾酮、空腹胰岛素和空腹血糖、胰岛素抵抗指数、总胆固醇、低密度脂蛋白和甘油三酯,对于 BMI ≥ 25 kg/m² 的成人 PCOS 患者,可单独使用二甲双胍改善中心性肥胖和胰岛素抵抗、糖脂代谢指标。因此,指南认为二甲双胍和生活方式一样,有益于 PCOS 患者,尤其是 BMI 增高者。二甲双胍可以联合 COC 一起治疗月经不规律和多毛症,对于有 COC 禁忌证或不被接受或不能耐受者,可单独使用二甲双胍治疗月经周期不规律。二甲双胍的胃肠道副作用通过降低起始剂量 (从低剂量 500 mg 开始,1~2 周增加 500 mg)、缓释制剂或与食物一起服用 (餐中服用) 得以缓解。指南建议成人每日最大剂量为 2.5 g,青少年每日最大剂量为 2 g。前瞻性随机对照研究发现,对于体质量超重、胰岛素抵抗的 PCOS 患者,除生活方式,二甲双胍 (1500 mg/d) 联合罗格列酮 (4 mg/d) 疗效好于单用二甲双胍^[12]。

3.2 肌醇 具有改善 PCOS 患者代谢指标的潜力,但肌醇在改善中心性肥胖和多毛症方面并不优于二甲双胍,且临床获益如改善排卵、多毛或体质量有限^[13]。由于缺乏高质量的证据,目前还不能向患有 PCOS 的成人和青少年推荐肌醇的特定类型、剂量或组合。

3.3 抗肥胖药物 体质量超重是青少年和成人 PCOS 患者面临的重要问题之一,虽然健康生活方式干预在预防和管理超重的体质量方面发挥着关键作用,但有时需要借助抗肥胖药物来实现和维持体质量减轻,这些药物提供的潜在健康益处方面作用也逐渐获得认可。指南建议对于体质量增加的成人 PCOS 患者,可使用抗肥胖药物如利拉鲁肽、西马鲁肽、胰高血糖素

样肽-1 受体激动剂和奥利司他。由于缺乏妊娠安全性数据,建议服用减肥药期间做好避孕,也不建议用于青少年^[14]。

3.4 减肥/代谢手术 减肥/代谢手术已被证明可以提供大幅度且持久的体质量减轻,并伴随健康、幸福和寿命的改善。研究表明:减肥/代谢手术有帮助 PCOS 患者减轻体质量,预防和治疗高血压、糖尿病,纠正多毛和月经紊乱,恢复排卵和妊娠,减少妊娠合并症的作用^[15]。指南建议 PCOS 参照其他代谢疾病如糖尿病,可以在 BMI 阈值不太高情况下作为减肥/代谢手术的指征。术后应注意患者迅速恢复生育能力的可能,因此需要采取有效的避孕措施;如果有生育需求,应避孕至体质量稳定,通常是术后 1 年,从而避免胎儿生长受限、早产、小胎龄儿、妊娠并发症和婴儿长期住院治疗等风险。

4 做好多囊卵巢综合征育龄妇女的孕前评估和孕期管理

4.1 做好孕前评估,降低孕期并发症 患 PCOS 孕妇的孕期风险包括:①妊娠期体质量增加;②流产;③妊娠期糖尿病;④妊娠期高血压疾病和子痫前期;⑤胎儿生长受限。由于 PCOS 孕妇本身基础 BMI 较高,且孕期体质量增加过多、妊娠期高血糖和相关并发症的风险增高,因此应进行生活方式干预,在计划妊娠或寻求生育治疗时评估体质量和代谢指标,并测量血压和 OGTT,若未在孕前阶段进行 OGTT 检查,应在第 1 次产前检查时进行 OGTT,并在孕 24~28 周再次进行 OGTT 检查^[16]。

指南建议对 PCOS 患者进行生殖健康教育,包括健康的生活方式、戒烟、戒酒、锻炼和心理健康,对生殖结局的重要作用,尤其是体质量增加对生育能力和生育治疗后妊娠结局有不利影响。因此,对于存在孕前体质量超重或肥胖、合并胰岛素抵抗等代谢障碍的 PCOS 患者,通过减轻体质量和纠正代谢紊乱,以增加妊娠机率和改善妊娠结局。

4.2 PCOS 不孕症的评估与治疗 PCOS 患者通常可以自然或在辅助治疗下成功实现妊娠。促排卵治疗前应排除妊娠,孕前维生素补充应与排卵诱导治疗同步应用。荟萃分析显示:来曲唑在患者的排卵率、妊娠率和活产率方面均优于枸橼酸氯米芬,且系统评价表明来曲唑没有增加胎儿畸形率^[17]。因此,本指南建议来曲唑作为无其他不孕因素的 PCOS 无排卵妇女促排卵的一线药物。二甲双胍可单独用于无排卵性不孕且无其他不孕因素的 PCOS 患者,以提高妊娠率和活产率,二甲双胍联合枸橼酸氯米芬较单一枸橼酸氯米芬获得更好的活产率、妊娠率以及每个周期的排

卵率^[18]。

促性腺激素和腹腔镜卵巢打孔手术可作为无排卵性不孕的 PCOS 患者的二线药物治疗,用于一线口服促排卵失败者、枸橼酸氯米芬耐药且无其他不孕因素的 PCOS 患者。需要注意的是,应用促性腺激素需要医生专业的监测,建议使用低剂量促性腺激素方案,以优化单卵泡发育,并尽量减少多胎妊娠。

PCOS 不孕患者在一线或二线促排卵治疗失败后,建议进行体外受精,研究表明辅助生殖技术不会增加 PCOS 患者的流产、早产、胎儿生长受限和剖宫产的风险。但是,进行辅助生殖技术治疗的 PCOS 妇女卵巢过度刺激综合征(OHSS)风险增加,指南建议 PCOS 患者使用促性腺激素释放激素(GnRH)拮抗剂方案,采用 GnRH 激动剂扳机,并进行全胚冷冻,从而显著降低 OHSS 的风险;对于采用 GnRH 激动剂长方案者,辅助二甲双胍治疗可降低发生 OHSS 和流产的风险;对于既往有严重 OHSS 史或不可接受的严重 OHSS 高风险患者,可提供不成熟卵体外成熟作为一种选择^[19]。此外,指南建议选择选择性单胚胎移植以减少多胎妊娠。

综上所述,2023 PCOS 国际循证指南在 2018 年基础上,增加血清 AMH 以补充和完善 B 超对 PCOM 的评估。在 PCOS 的管理中,再次强调健康的生活方式和心理关注是 PCOS 管理的重要组成部分,并增加纠正代谢紊乱的药物和手术治疗方式,有效预防心血管疾病和糖尿病。指南强调 PCOS 患者的孕前评估,降低其孕期风险。在 PCOS 不孕治疗上,更加明确促排药物选择顺序。这对加深对 PCOS 的认识,采取有效的治疗措施,联合相关科室进行综合管理,改善 PCOS 患者的内分泌代谢紊乱和妊娠结局,降低并发症发生风险是非常有益的。

参 考 文 献

- [1] Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. International PCOS Network. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2023, 189(2): G43-G64.
- [2] 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]. *Hum Reprod*, 2018, 33(9): 1602 - 1618.
- [3] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1): 19 - 25.
- [4] Amiri M, Ramezani Tehrani F, Nahidi F, et al. Association between biochemical hyperandrogenism parameters and Ferriman-Gallwey score in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and Meta-regression analysis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(3): 217 - 230.
- [5] Pea J, Bryan J, Wan C, et al. Ultrasonographic criteria in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: a systematic review and diagnostic Meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2024, 30(1): 109 - 130.
- [6] Fraissinet A, Robin G, Pigny P, et al. Use of the serum anti-Müllerian hormone assay as a surrogate for polycystic ovarian morphology: impact on diagnosis and phenotypic classification of polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(8): 1716 - 1722.
- [7] World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use [M]. The fifth edition. Geneva, Switzerland: Word Health Organization, 2015: 111 - 134.
- [8] Breyley-Smith A, Mousa A, Teede HJ, et al. The effect of exercise on cardiometabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(3): 1386.
- [9] Cooney LG, Lee I, Sammel MD, et al. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(5): 1075 - 1091.
- [10] Tan J, Wang QY, Feng GM, et al. Increased risk of psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome in southwest China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(3): 262 - 266.
- [11] 王秋毅, 黄薇. 多囊卵巢综合症的代谢障碍问题 [J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(8): 564 - 566.
- [12] Li Y, Tan J, Wang Q, et al. Comparing the individual effects of metformin and rosiglitazone and their combination in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial [J]. *Fertil Steril*, 2020, 113(1): 197 - 204.
- [13] Diamanti-Kandarakis E, Laganà AS, Nestler JE, et al. Inositols in polycystic ovary syndrome: an overview on the advances [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(6): 435 - 447.
- [14] Wang FF, Wu Y, Zhu YH, et al. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network Meta-analysis [J]. *Obes Rev*, 2018, 19(10): 1424 - 1445.
- [15] Hu L, Ma L, Xia X, et al. Efficacy of bariatric surgery in the treatment of women with obesity and polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(8): e3217 - e3229.
- [16] 中国医疗保健国际交流促进会围产与营养代谢分会. 多囊卵巢综合症患者孕前、孕期和产后管理中国专家共识(2023 版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(11): 1106 - 1113.
- [17] Wang R, Li W, Bordewijk EM, et al. Reproductive medicine network, international ovulation induction IPDMA collaboration. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data Meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(6): 717 - 732.
- [18] Cao Q, Hu Y, Fu J, et al. Gestational metformin administration in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and Meta-analysis of randomized control studies [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(12): 4148 - 4157.
- [19] Zheng X, Guo W, Zeng L, et al. In vitro maturation without gonadotropins versus in vitro fertilization with hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome: a non-inferiority randomized controlled trial [J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(2): 242 - 253.

(收稿日期: 2023-10-30; 修回日期: 2023-12-30)