

多囊卵巢综合征诊断标准的探讨和面临的困境

郝 琦 金利娜

〔作者简介〕 郝琦,1989年毕业于中国协和医科大学,获医学博士学位。现任北京协和医院妇产科副主任,教授,主任医师,博士生导师。中华医学会妇产科学分会绝经学组组长,中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组委员,国际绝经学会的官方杂志《Climacteric》编委,《国际妇产科学杂志》常务编委,《中华妇产科杂志》、《中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志》、《实用妇产科杂志》、《生殖医学杂志》和《中国妇产科临床杂志》编委。多年来从事妇科内分泌工作,进行绝经、不孕不育、月经相关疾病和性发育异常等的临床和科研研究,1999年曾赴日本研修体外受精技术1年。承担包括国家自然科学基金和“十五”、“十一五”科技攻关课题在内的多项相关科研课题,发表论文近百篇。

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是妇科内分泌临床常见的疾病,在全球有着庞大的患者群。由于PCOS病因尚不明确,临床表现又具有高度异质性,因此目前存在多种诊断标准。PCOS不仅影响女性生殖内分泌功能,具体表现为月经失调、不育等,而且易并发严重的远期并发症,如2型糖尿病、高脂血症、心血管疾病、子宫内膜癌等,因此准确诊断PCOS至关重要,正确诊断才能保证治疗行为恰当,以避免对患者漏诊、疏于治疗或导致过度诊断治疗。基于PCOS的临床特点,当诊断患者为PCOS时常常提示该患者不孕、功能性子宫出血、子宫内膜癌、肥胖、2型糖尿病、血脂障碍、高血压及心血管疾病的风险增加,而且由于PCOS有家族遗传倾向,其家族成员常常被认定发病风险也增加。为了减少代谢性疾病等的发病风险,PCOS患者常常需要长期治疗,例如应用胰岛素增敏剂治疗等。因此对患者做出PCOS的诊断时应慎重,要有确凿、有力的诊断依据,不恰当的诊断常常给患者造成不必要的负担和伤害^[1]。一个审慎的PCOS诊断标准对于指导临床诊治、科学研究都有着重要的作用^[1]。

一、不同PCOS诊断标准简介

1844年Chereau和Rokitansky首次对多囊卵巢进行了描述,1935年Stein和Leventhal报道卵巢的多囊改变与闭经有关。1990年后至今出现了几种不同的、有一定认可性的诊断标准。

多囊卵巢综合征(PCOS)的统一诊断标准始见于1990年美国国家健康委员会(National Institutes of Health, NIH)专家会议制订的NIH标准^[1];2003年欧

洲人类生殖和胚胎学会与美国生殖医学学会(ESHRE/ASRM)的专家在荷兰鹿特丹召开的专家会议上对PCOS进行了重新定义,把卵巢的形态学改变“多囊性卵巢”作为新的诊断标准之一,形成了Rotterdam标准;2006年雄激素过多协会(androgen excess society, AES)制定了新的PCOS诊断指南;在亚洲,日本自1993年以来实行了一种不同于欧美的诊断标准;而中国大陆地区的专家也于2006年在鹿特丹标准的基础上,推出了《中国PCOS诊断和治疗专家共识》。这些诊断标准实际上是一种本领域专家达成的共同意见和看法,大多没有详细而明确的循证医学证据的支持,因此争议在所难免。

1. 1990年NIH诊断标准^[1]:①高雄激素血症和(或)雄激素过多的症状;②持续无排卵。诊断时需除外其他引起高雄激素血症的疾病。这一诊断标准没有选择项,且未将卵巢的多囊性改变作为诊断标准之一,通常将符合这个标准的PCOS称为经典型PCOS。

2. 2003年Rotterdam(鹿特丹)诊断标准^[2]:①稀发排卵或无排卵;②高雄激素的临床和(或)高雄激素生物化学征象;③多囊卵巢(polycystic ovary, PCO):一侧或双侧卵巢中直径2~9mm的卵泡≥12个,和(或)卵巢体积>10ml。以上3项中具备2项,并排除其他导致雄激素过多的疾病如先天性肾上腺皮质增生(congenital adrenal hyperplasia, CAH)、库欣综合征、分泌雄激素的肿瘤、大剂量外源性雄激素作用、严重的胰岛素抵抗综合征、甲状腺功能异常、并排除低促性腺激素性无排卵和卵巢早衰等。这是目前全球范围内接受和认可程度最为广泛的PCOS诊断

标准。

3. 2006 年 AES 标准:①多毛和(或)高雄激素血症;②稀发排卵或无排卵和(或)多囊卵巢。尚需排除其他雄激素过多及排卵功能障碍的相关疾病,如 21 羟化酶缺乏、非经典的肾上腺皮质增生、分泌雄激素肿瘤、应用或滥用雄激素样/蛋白同化作用的药物、库欣综合征及严重的胰岛素抵抗综合征、高泌乳素血症及甲状腺功能失调等。

4. 日本妇产科学会的 PCOS 诊断标准:①月经异常(无月经、稀发月经、无排卵周期症等);②黄体生成素(luteinizing hormone, LH)增高,卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)值正常, LH/FSH 值上升;③超声波见卵巢内有多囊性改变。这是日本妇产科学会根据对全国的调查,提出的符合日本人特点的诊断标准。该标准没有把临床症状中的男性化、肥胖列入其中,因其在 PCOS 患者中的出现率较低,也没有把雄激素升高列入,因为雄激素升高者日本人也远不如欧美人高。而且,这是在所有诊断标准中唯一将 LH 升高也列在标准中的。

5. 中国 PCOS 诊断和治疗专家共识:基本与前述的鹿特丹标准相同,但对于其中的高雄激素症状的判断没有采用国外白种人的评分表,而是做出了适合中国妇女特点的描述。如多毛为上唇、下颌、乳晕周围、下腹正中中线等部位出现粗硬毛发;痤疮的判断则采取位于额、双颊、鼻及下颌等部位的复发性痤疮。

二、几种诊断标准的区别和争议

多囊卵巢综合征的病因尚不明确,因此诊断只能依据临床表现、体征和辅助检查。但这些因素具有高度异质性、复杂性,因此 PCOS 一直被认为是一种综合征,即病因不明且涉及多个系统症状的一种疾病,在这一点上,学者们几乎没有异议,因此 PCOS 的诊断标准也涉及多个系统,但是由于不同专业的医生对于涉及多个系统的各种症状、体征和辅助检查结果的重要性有不同认识,以及不同人种在各个系统中的表现严重程度有很大不同,PCOS 的诊断标准至今仍然存在很大争议。

1. PCOS 诊断的几个关键点:诊断一个疾病的主要目的是为了治疗,而治疗的目的是为了患者的健康。多囊卵巢综合征所造成的后果对患者健康影响最主要的是:①代谢综合征:包括糖和脂的代谢异常,从而导致易于罹患糖尿病和各种心血管疾病;②高雄激素:影响患者的美观和体脂分布,也是导致排卵障碍和代谢异常的直接原因;③排卵障碍:导致月经不

调、不育和子宫内膜病变。那么是否能够将这些健康影响因素直接用于诊断呢?答案显然是否定的。主要原因是最为影响患者健康的胰岛素抵抗、肥胖虽然在 PCOS 患者中较为普遍,但也有相当多的其他疾病会导致这些问题,而且胰岛素抵抗的判断极为复杂,不易掌握。雄激素测定也变化较大,且与体征的符合率不高。因而需要在体征和辅助检查中寻找可用于诊断的指标,常用的有:①高雄激素症状,能较好反映雄激素活性,但是有较大的种族差异;②LH/FSH 比值,虽然也较普遍,但存在不同体重和测定所用试剂盒的差异;③卵巢的多囊改变,即 PCO。目前的各种诊断标准均出于对上述指标的综合。

2. 综合征诊断标准制定的依据:一般来说,综合征诊断标准的制定可以根据:①历史上医疗实践和(或)医疗文献中应用的标准;②专家知识及共识;③对出版数据分析得出。NIH 及 Rotterdam 的诊断标准的制定更多来源于前两者,而 AES 标准是基于对出版数据的分析。

3. NIH 诊断标准的制定依据:1990 年 NIH 专家会议中 64%、60%、59%、52% 和 48% 专家分别将高雄激素血症、排除其他相关疾病、排除先天性肾上腺皮质增生、月经失调及临床高雄激素症状认为是 PCOS 的主要特征,根据大家的讨论结果制定了 PCOS 诊断标准“临床或生化检查结果有高雄激素表现,持续无排卵,并除外其他引起高雄激素血症的疾病”,因 PCO 备受争论,在 NIH 诊断标准中并不包括卵巢的多囊表现,但临床观察中发现大部分 PCOS 患者超声检查有卵巢多囊性改变,因此,关于 NIH 诊断标准一直存在争议^[1]。

4. 2003 年鹿特丹标准的制定依据:2003 年在荷兰鹿特丹召开的欧洲生殖与胚胎学年会(the european society of human reproduction and embryology, ES-HRE)期间,专家们制定了新的 PCOS 诊断标准,PCOS 被认为卵巢功能失调伴随雄激素过多症和 PCO 的综合征,把卵巢的形态学改变“多囊性卵巢”作为其诊断标准之一,但是鹿特丹标准并没有取代 NIH 标准,只是扩展了 NIH 标准,因为 NIH 标准诊断的 PCOS 患者均符合鹿特丹标准。鹿特丹标准对各个诊断条件进行了详细解释,PCOS 的无排卵是 WHO II 型无排卵,需要血清 FSH 及 E₂ 测定,以排除低促性腺激素性无排卵和卵巢早衰。PCO 并非 PCOS 患者所特有,服用避孕药的妇女、青春期的女孩及促排卵妇女的卵巢都可以表现为 PCO,建议尽量对患者行阴道超

声检查,尤其是肥胖患者。建议的检查时间为月经周期规律者在早卵泡期即月经周期第 3~5 天,月经稀发或闭经者在孕激素撤退出血第 3~5 天或周期的任何时间。卵巢体积测定根据公式:体积 = $0.5 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{厚}$ 。卵泡的分布和卵巢间质回声增强不参与诊断,如果有优势卵泡(卵泡直径 $> 10\text{mm}$)或有卵巢黄体时建议下一个周期复查盆腔超声检查^[2]。雄激素过多的临床表现包括多毛症、痤疮及高雄激素性脱发,现阶段尚缺乏大样本人群多毛诊断的标准值,对于多毛的诊断存在主观性,而且东亚妇女及青春女孩多毛发生率常常不高,痤疮及高雄激素性脱发作为高雄激素临床表现尚缺乏大量临床研究证实,且需排除其他雄激素过多的疾病如先天性肾上腺皮质增生(CAH)、库欣综合征、分泌雄激素的肿瘤、大剂量外源性雄激素作用、严重的胰岛素抵抗综合征、甲状腺功能异常。

5. 对鹿特丹标准的争议:证据显示根据 NIH 及鹿特丹标准均诊断成立的 PCOS 妇女[稀发排卵和多毛和(或)高雄激素血症合并或无多囊卵巢]2 型糖尿病发病风险增加。对于鹿特丹标准争议最大的就是增加的两种 PCOS 亚型:①PCO 合并雄激素过多,而没有排卵功能失常;②PCO 合并排卵功能失常,而没有高雄激素血症和高雄激素的临床表现。对这两种亚型临床上的研究并不是很多,而对有效数据的回顾性分析发现他们生育、代谢异常的发生率很低或只是轻度异常。但也有一些新的证据显示高雄激素血症合并 PCO 但是有正常排卵的患者的胰岛素作用异常,虽然异常程度较 NIH 标准的 PCOS 患者要轻,但是这类患者代谢异常包括 2 型糖尿病的患病风险较健康女性要高^[3]。Norman 等^[1]对 6 个 PCO、月经不规律但是没有多毛或高雄激素血症的妇女及 54 位 PCO、月经不规律合并高雄激素血症的妇女进行比较发现,两组患者在年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、腰臀比、总胆固醇、血糖或糖耐量检查无明显差异,然而患者发生代谢并发症包括糖尿病(diabetes mellitus, DM)的长期风险尚不清楚。要注意的是很多有排卵障碍而非 PCOS 的患者卵巢常常有 PCO 的表现,包括 21 羟化酶缺乏的肾上腺皮质增生、食欲过盛及进食障碍疾病、高催乳素血症、功能性下丘脑性闭经,而且很多青春女性也可能短暂的表现 PCO。

虽然 PCO 是 PCOS 常见的特征,而卵巢有多囊表现的妇女又常常表现为雄激素过多和胰岛素抵抗,但

应用 2003 年鹿特丹标准诊断多囊卵巢综合征仍有待进一步研究证实。

6. 2006 年 AES 标准的制定依据:AE-PCOS 协会对 medline 上获得的已出版文献有效的数据分析,在 NIH 诊断标准基础上进行了一些修改,并参考 2003 年鹿特丹标准的意见制定了新的诊断标准。PCOS 首先被认为是雄激素过多的病症或雄激素过多症,PCOS 的诊断中不能缺少高雄激素血症或高雄激素临床表现的证据,稀发排卵合并 B 超提示 PCO 的妇女如果没有高雄激素血症的证据是不能诊断 PCOS 的, AES 诊断标准包括 9 种临床亚型。并认为高雄激素的最可靠指标是血游离睾酮和多毛,虽然很多 PCOS 妇女存在痤疮和雄激素性脱发,但是研究发现他们与代谢异常发生风险无关,而不作为高雄激素血症的临床表现。当诊断 PCOS 时也应该考虑卵巢的形态,因为大多数 PCOS 妇女卵巢表现为 PCO^[5]。月经周期规律无高雄激素血症临床表现的妇女一般都有正常排卵,但是月经周期规律却表现出多毛的妇女经仔细检查却有高达 40% 的稀发排卵,以此对这些女性需要客观检查方法以检查有无排卵^[6]。

根据 Rotterdam 标准和 AES 标准诊断的 PCOS 发病率是 NIH 诊断标准诊断的 PCOS 发病率 2 倍,因此我们需要注意的是及时发现人群中尚未得到诊断的 PCOS 患者,以使她们得到治疗^[6]。

肥胖、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、LH 升高或 LH/FSH 比例升高虽然在相当一部分患者中存在,但由于判断困难,标准无法统一并不能作为 PCOS 的诊断标准。

7. 我国 PCOS 诊断标准制定依据:国内由于目前尚缺乏自己的 PCOS 流行病学调查资料,确定诊断标准很难。国内妇科内分泌专家达成基本共识,在现阶段推荐使用 2003 年欧洲人类生殖和胚胎学会与美国生殖医学学会的专家会议推荐的鹿特丹标准,由于人种的差异,根据国人特点逐一对每条诊断标准进行了细化,以指导实际工作。待中国国内的流行病学调查和相关研究有了初步结果之后,再斟酌是否对此诊断标准进行修正。由于鹿特丹标准本身存在缺陷,这更加促进我们要加强相关研究。

PCOS 诊断的不规范必将影响治疗的规范化,制定一个明确的、证据确凿的 PCOS 定义对于临床工作、调查研究均有重要意义。目前的诊断标准多由专家根据以往的经验达成共识而形成,不同的 PCOS 诊

(转第 2 页)

性扩张型心肌病合并心力衰竭患者的左心功能,治疗3个月后左心室射血分数显著改善(30.8% vs 34.8%, $P=0.027$)。纳入906例稳定性心绞痛患者的TRIUMPH研究显示,在常规治疗基础上联合曲美他嗪缓释片(35mg, 2次/天),8周后进行西雅图心绞痛调查问卷评价患者的生活质量。调查结果表明,患者活动受限程度、心绞痛稳定性、心绞痛发作、治疗满意度、疾病认识程度5项指标得到了显著而全面改善。

近期部分研究提示,曲美他嗪改善冠心病患者心肌缺血症状的同时还可改善预后。METRO研究连续纳入353例心肌梗死存活患者,采用多因素Logistic回归分析方法,评价心肌梗死前使用的抗心绞痛药物与6个月时全因死亡风险关系。结果表明,硝酸酯、钙拮抗剂、尼可地尔及曲美他嗪组的全因死亡危险比(HR)分别为0.52、0.76、0.62、0.36。其中仅曲美他嗪组死亡风险降低有统计学意义($P=0.022$)。研究者认为,曲美他嗪的生存获益得益于其改善代谢作用,而其他药物均作用于血流动力学途径。此前Napoli及Kady等的研究也得到了类似的结果,提示长期使用曲美他嗪可以改善稳定性冠心病患者的预后。

三、联合用药的优选

临床实践中单一药物控制心绞痛多不理想,联合两种或两种以上药物往往是常用的治疗策略。在我国进行的曲美他嗪缓释片Ⅲ期临床研究不仅证明了曲美他嗪缓释片在抗心绞痛联合用药中的疗效,同时表明曲美他嗪缓释片疗效优于长效硝酸酯类药物,提示曲美他嗪缓释片在抗心绞痛联合用药中可作为优

先选择之一。该研究入选全国38家医疗中心244例稳定性心绞痛患者,在接受阿替洛尔的基础上,随机给予单硝酸异山梨酯(20mg, 2次/天)或万爽力缓释片(35mg, 2次/天),治疗8周。结果表明,在非劣效性检验中,曲美他嗪降低每周心绞痛发作次数不低于单硝酸异山梨酯。在随后进行的优效性检验中,证明曲美他嗪明显优于单硝酸异山梨酯($P=0.019$)。

四、卓越的安全性

传统的抗心绞痛药物多作用于血流动力学途径,大多具有类似的不良反应(如低血压、乏力、心动过速或过缓等),而曲美他嗪作用于心肌细胞代谢途径,无负性肌力、负性传导作用,也无血管活性作用,而且在与传统血流动力学药物联合使用时患者具有良好的耐受性,这也是代谢治疗药物的优点之一。

五、展望

曲美他嗪缓释片提升了药物谷浓度,有效填补了清晨心绞痛的治疗空窗期,并且进一步强化了曲美他嗪的抗心肌缺血疗效。与此同时,曲美他嗪不断积累的临床证据已经形成了从抗心绞痛到抗心肌缺血再到改善左心室功能的“证据链”,初步证据显示曲美他嗪可以提高部分冠心病患者的生存率,这也是欧美及我国等多个指南推荐曲美他嗪的原因。相信随着人们对心肌代谢研究的进一步深入,在不久的将来,新型的代谢类治疗药物能够提供给我们更多的选择。

(转载自2010年12月16日《医师报》)

(接第5页)

断标准基于制定标准的人对疾病的关注角度不同,有的关注生育问题也有的关注其对患者长期健康的影响,只有有确实依据的诊断标准才是有说服力的,诊断标准的制定最终要有利于对PCOS所引起代谢、生殖功能异常的解决,哪一个诊断标准能够代表真正的PCOS还需要进一步证实。

参考文献

- 1 Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach[M]. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992:377-384
- 2 The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Human Reproduction, 2004, 19(1):41-47

- 3 Ricardo Azziz. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006, 91(3):781-785
- 4 Norman RJ, Hague WM, Masters SC, et al. Subjects with polycystic ovaries without hyperandrogenaemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 1995, 10:2258-2261
- 5 Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(11):4237-4245
- 6 March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria[J]. Hum Reprod, 2010, 25(2):544-551

(收稿:2011-02-17)

(修回:2011-05-23)