

## · 专家共识 ·

# 早发性卵巢功能不全的临床诊疗专家共识(2023 版)

中华医学会妇产科学分会绝经学组

通信作者:吴洁,南京医科大学第一附属医院妇产科,南京 210036, Email: wujiemd@126.com; 郁琦,中国医学科学院北京协和医院妇产科,北京 100730, Email: yuqi2008001@sina.com

**【摘要】** 早发性卵巢功能不全(POI)指女性在 40 岁之前出现的卵巢功能减退,发病率为 1%~4%。不同于正常女性的自然绝经,POI 不仅影响患者的生育力、心理健康及生命质量,而且对骨骼、心血管、泌尿生殖系统和认知等神经系统健康造成严重影响。POI 的病因包括遗传、免疫、感染、环境及医源性因素等,但确切的发病机制尚不明确,迄今为止尚无确切有效的恢复卵巢功能的方法。因此,早期筛查、诊断和处理 POI,有利于改善患者的生育结局、提高生命质量、减少长期健康问题及远期并发症。由中华医学会妇产科学分会绝经学组组织中国绝经专业领域的专家对国内外最新循证医学证据进行深入分析,结合我国的具体情况,制定了《早发性卵巢功能不全的临床诊疗专家共识(2023 版)》,旨在为各级医师的临床实践提供指导。

早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)是指女性在 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)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH) $>25$  U/L、雌激素水平波动性下降<sup>[1]</sup>。POI 的发病率为 1%~4%<sup>[2]</sup>,全球性 POI 发病率的分析显示为 3.7%<sup>[3]</sup>。根据是否曾有自发月经,分为原发性 POI 和继发性 POI。

## 一、POI 的相关概念

女性卵巢功能减退是一渐进发展过程,与 POI 相关的另两个疾病状态为卵巢储备功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)和卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)<sup>[4]</sup>。

1. DOR:指由于卵母细胞的数量减少和(或)质量下降,导致卵巢功能减退所引起的生育力下降,无 40 岁以下的年龄限制。常伴有抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平降低、FSH 水平升高及卵巢的窦卵泡数(antral follicle count, AFC)

减少。

2. POF:指女性 40 岁以前出现闭经、促性腺激素水平升高(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,是 POI 的终末阶段。

## 二、POI 的病因

POI 的常见病因包括遗传因素、免疫因素、感染因素、医源性因素及环境因素等。然而,半数以上的 POI 患者病因尚不明确,为特发性 POI。

### (一)遗传因素

POI 在遗传学上具有高度异质性,有阳性家族史者约占 10%(5.0%~37.5%),已经证实有较多基因参与 POI 的发病<sup>[5]</sup>,主要包括:

1. X 染色体异常和基因缺陷:如 Turner 综合征、脆性 X 综合征、X 染色体嵌合型、X 染色体长臂或短臂缺失、X 染色体-常染色体易位等。目前报道的 X 染色体相关 POI 候选基因有:FMR1/FRAXA 基因(FMR 即 fragile X mental retardation)、XIST 基因(即 X-inactivation-specific transcript)、DIA 基因

DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20230316-00122

收稿日期 2023-03-16 本文编辑 沈平虎

引用本文:中华医学会妇产科学分会绝经学组.早发性卵巢功能不全的临床诊疗专家共识(2023 版)[J].

中华妇产科杂志, 2023, 58(10): 721-728. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20230316-00122.



(即 Diaphanous)、ZFX 基因(即 zinc finger protein of X chromosome)、FMR2/FRA3E 基因、AT2R 基因[即血管紧张素 II 型受体(angiotensin type II receptor, AT2 receptor)]、FSHPRH1 基因(即 FSH primary response rat homologue 1)、DFFRX 基因(drosophila fat facets related X-linked gene)、SOX 基因(即 SRY-related HMG-box)、BMP15 基因(即 bone morphogenetic protein 15)、PGRMC1 基因(即 progesterone receptor membrane component 1)、AR 基因[即雄激素受体(androgen receptor)]等。

2. 常染色体异常和基因缺陷:(1)生殖有关的酶基因突变:半乳糖血症及 17 $\alpha$ -羟化酶相关基因的突变等。(2)卵巢功能相关的基因突变:FSHR 基因[即 FSH 受体(FSH receptor)]、GDF9 基因[即生长分化因子 9(growth differentiation factor 9)]、FIGLA 基因(即 folliculogenesis specific bHLH transcription factor)、NOBOX 基因(即 newborn ovary homeobox gene)、NR5A1 基因(即 nuclear receptor subfamily 5, group A, member 1)、GPR3 基因(即 G protein-coupled receptor 3)等。其中 FSHR 基因与激素合成相关;GDF9 属于卵泡发育相关的转化因子,调节颗粒细胞的生长分化,参与卵泡发育;FIGLA、NOBOX 和 NR5A1 属于卵泡发育特异性转录因子;GPR3 基因主要在卵母细胞中表达,在卵泡中维持减数分裂停滞。(3)DNA 损伤修复及同源重组相关的基因突变:MSH4 基因(即 MutS homolog 4)、MSH5 基因(即 MutS homolog 5)、MCM8 和 MCM9 基因(即 minichromosome maintenance complex component 8 and 9)、HFM1 基因(即 ATP-dependent DNA helicase homolog)、STAG3 基因(即 stromal antigen 3)、SYCE1 基因(即 synaptonemal complex central element protein 1)、BRCA 基因(即 breast cancer susceptibility gene)等。MSH4 和 MSH5 基因均属于 DNA 错配修复基因家族,参与减数分裂进程中联会复合体的组装及染色体重组。MCM8 和 MCM9 基因是高度保守的微型染色体维持蛋白家族成员,是与双链 DNA 断裂的同源重组和修复密切相关的基因。HFM1 是 ATP 依赖的 DNA 解旋酶,HFM1 基因缺失的雌性小鼠卵泡数量显著减少。STAG3 基因是编码减数分裂特异性黏合蛋白的基因之一,在姊妹染色单体正确连接中起关键作用。SYCE1 基因是编码联会复合体蛋白的重要组成部分,SYCE1 基因缺失的小鼠不孕,性腺较小,卵巢内缺乏明显的卵泡。(4)常染色体重排:新近在散发性

POI 患者中有常染色体罗伯逊易位和相互易位的报道,但尚未发现常染色体的特定区域与 POI 发病相关的确切证据。

## (二)免疫因素

自身免疫功能紊乱可引起卵巢功能损伤而导致 POI。4%~30% 的 POI 患者合并自身免疫性疾病,以桥本甲状腺炎最常见,其次为 Addison 病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、重症肌无力等。POI 常被认为是全身多腺体综合征的一部分<sup>[6]</sup>。

自身免疫性肾上腺疾病起源的 POI 占自身免疫性 POI 的 60%~80%,且与自身免疫性淋巴细胞性卵巢炎密切相关。自身免疫性甲状腺疾病约占免疫性 POI 的 14%~27%。此外,类固醇合成酶抗体、促性腺激素及其受体的抗体、透明带和卵母细胞的抗体均可能与 POI 的发生有关。然而,目前尚无有效的血清标志物可以作为自身免疫性 POI 的诊断靶标<sup>[7]</sup>。部分 POI 患者可检测到抗卵巢抗体(antiovarian antibody, AOA),但其临床诊断价值仍有争议。

另外,POI 可表现出不同程度的 T 淋巴细胞活性增高,但其是 POI 的病因还是结果目前尚无定论<sup>[8]</sup>。因此,免疫性 POI 的诊断相对难度较大,且尚无统一的诊断标准。

## (三)感染因素

已明确的感染因素导致的 POI 较少,如:腮腺炎并发的卵巢炎占 POI 的 2%~8%。其他与 POI 相关的感染有结核菌、志贺菌、水痘病毒、巨细胞病毒及单纯疱疹病毒等,但关联程度尚未得到证实<sup>[9]</sup>。

## (四)医源性因素

因女性患有疾病所采取的化疗、放疗及手术治疗均可导致医源性 POI 的发生。化疗所致卵巢损伤的程度取决于化疗药物的类型、累积药物剂量、前期卵巢储备和治疗时的年龄,其中烷化剂风险最高。放疗引起的 POI 由患者的年龄、放射剂量及区域所决定。部分盆腔手术(如子宫切除术、卵巢肿瘤切除术、卵巢子宫内异位囊肿剔除术及子宫动脉栓塞术)可能会损伤卵巢功能,一些影响卵巢血运或引起炎症的医源性因素均可能引起卵巢功能损害和永久性的卵巢衰竭<sup>[10-11]</sup>。

## (五)环境因素及不良生活方式

环境中存在的某些化学、物理及生物因素会对女性的卵巢功能产生有害影响而损伤卵巢功能。多种内分泌干扰物(endocrine-disrupting chemicals, EDC),如:有机磷类、有机氯类和拟除虫





菊酯类等农业杀虫剂,双酚 A(BPA)、邻苯二甲酸酯、对羟基苯甲酸酯、多氯联苯及全氟烷基类化合物等有机化合物,均会对卵巢功能产生不利影响<sup>[12]</sup>。此外,女性吸烟等不良生活方式及反复染发也可能是绝经年龄提前的危险因素<sup>[13]</sup>。

### 三、POI 的临床表现

#### (一) 症状

1. 月经改变:原发性 POI 表现为原发性闭经。继发性 POI 随着卵巢功能的衰退,可先后出现月经周期缩短或不规律、经量减少、月经稀发、闭经等。从卵巢储备功能下降至功能衰竭,可有数年时间,临床异质性较高。少数患者可出现无征兆的月经突然终止。

2. 生育力降低或不孕:在卵巢储备功能下降的初期,由于偶发排卵,仍有 5%~10% 的自然妊娠机会,但流产和胎儿染色体异常的风险明显增加。即使应用辅助生殖技术(ART)进行生育治疗,但获卵数较少,周期取消率较高,临床妊娠率低。目前,尚无确切有效的改善 POI 患者生殖结局的方法,赠卵仍是 POI 患者解决生育问题的有效途径。

3. 雌激素水平降低的表现:原发性 POI 表现为女性第二性征不发育或发育差,骨龄小于实际年龄,骨骺闭合延迟,身高持续增长。继发性 POI 可有潮热出汗、生殖道干涩及灼热感、性欲减退、骨质疏松、情绪改变、心血管症状和代谢紊乱等。

4. 其他伴随症状:如 Turner 综合征常伴发心血管系统发育缺陷、性征发育异常等。此外,POI 可伴发肾上腺和甲状腺功能低减、复发性流产等。

#### (二) 体征

原发性 POI 存在生殖器官和第二性征发育不良,体态和身高发育异常,如:Turner 综合征表现为第二性征不发育、身材矮小、肘外翻、蹠颈、发际线偏低等;妇科检查时为外阴阴道呈低雌激素表现,黏膜菲薄,弹性差,皱襞减少,阴毛稀少,子宫较小。继发性 POI 患者的一般体格、体重、第二性征正常,也可有乳腺萎缩、阴毛腋毛脱落、外阴阴道萎缩等表现,妇科检查时子宫大小无明显变化。

#### (三) 辅助检查

1. 基础生殖激素检查:FSH>25 U/L(在月经周期的第 2~4 天,或闭经时检测,2 次检测间隔 4 周以上);血清 AMH≤7.85 pmol/L(即 1.1 ng/ml),青春前期或青春前期女性 AMH 水平低于同龄女性 2 个标准差,可提示 POI 的风险增加。

2. 盆腔 B 超检查:子宫正常或偏小;双侧卵巢

较小或显示不清,双侧卵巢内直径 2~10 mm 的窦卵泡数量之和<5 个或不可见。

3. 染色体和(或)基因检测:非医源性 POI 患者均建议行染色体检测。有条件时可应用全基因组关联分析(GWAS)或二代测序(NGS)技术,识别与 POI 相关的基因突变<sup>[14]</sup>。

4. 免疫学检查:部分 POI 患者伴发自身免疫性疾病,因此在诊断时应同时进行有关的自身免疫性疾病的筛查,如 21-羟化酶抗体、肾上腺相关抗体及甲状腺相关抗体等。目前,尚无充分证据显示卵巢相关抗体与 POI 发病的关联性,不必常规检查。

5. 卵巢活检:对于鉴别 POI 与卵巢抵抗综合征(resistant ovarian syndrome, ROS)时卵巢活检有一定的意义,但因创伤性,目前临床应用受到限制。

### 四、POI 的诊断与鉴别诊断

#### (一) 诊断标准

1. 年龄<40 岁;
2. 月经稀发或停经 4 个月以上;
3. 血清基础 FSH>25 U/L(至少 2 次,间隔>4 周)。

#### (二) 病因学诊断

结合病史、家族史、既往史、染色体及其他相关检查的结果进行遗传性、免疫性、感染性、医源性、特发性等 POI 的病因学诊断。

#### (三) 鉴别诊断

1. 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS):以稀发排卵或无排卵及高雄激素为特征,临床表现为月经异常、多毛、不孕及肥胖等。实验室检查血 FSH 水平正常或偏低、睾酮和硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)水平轻度增高、伴有不同程度的胰岛素抵抗。盆腔超声检查显示 1 侧或双侧卵巢的多囊样改变。LH/FSH 比值≥2 常见于非肥胖型 PCOS 患者。PCOS 患者 AMH 水平常明显增高(但正常值尚无统一标准)。

2. 体质性青春期发育延迟(constitutional delay of growth and puberty, CDGP):为一种暂时性、单纯性青春期发育延迟,主要表现为青春前期身材矮小、无第二性征发育,检查骨龄、身高、年龄和促性腺激素水平一致,且均落后于同年龄女性。可能为遗传或环境因素使下丘脑-垂体-性腺轴暂未启动。

3. MRKH 综合征(Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome):表现为原发性闭经,盆腔检查为始基子宫或无子宫无阴道。系副中肾管发育障碍引起的先天性畸形,可能与基因突变或半乳糖代谢异常相关。患者的染色体核型正常,FSH 等生殖激



素水平正常,外生殖器、输卵管、卵巢及女性第二性征发育均正常。

4. 雄激素不敏感综合征 (androgen insensitivity syndrome): 患者的染色体核型为 46, XY, 但 X 染色体上的 AR 基因缺陷。性腺为睾丸, 位于腹腔内、腹股沟或大阴唇内。睾酮水平在正常男性范围, 但靶细胞受体受损, 睾酮转化为雌激素, 故表型为女性。阴道仅发育呈一浅凹或为盲端, 子宫体和子宫颈未发育。阴毛、腋毛稀少或缺失。

5. ROS: 主要表现为原发性闭经, 第二性征存在。内源性促性腺激素水平升高, 特别是 FSH 水平升高。AMH 水平接近同龄女性的平均水平。盆腔超声检查显示卵巢大小及卵泡数在正常范围, 但卵巢对外源性促性腺激素呈低反应或无反应。

6. 下丘脑性闭经: 下丘脑合成和分泌促性腺激素释放激素 (GnRH) 功能缺陷或下降, 导致垂体促性腺激素即 FSH 和 LH 的分泌功能低下。常见于精神应激、体重下降、过度运动及长期应用甾体类避孕药等。

7. 垂体性闭经: 腺垂体器质性病变或功能失调, 影响促性腺激素分泌, 进而影响卵巢排卵而引起闭经, FSH 和 LH 水平低。常见于 Sheehan 综合征、垂体肿瘤、空蝶鞍综合征等。

8. 子宫性闭经: 感染、创伤导致宫腔粘连, 进而引起月经异常或闭经。FSH 等生殖激素水平正常。常见于 Asherman 综合征等。

## 五、POI 的管理

由于 POI 的发病机制尚不明确, 迄今为止尚无确切有效的方法恢复卵巢功能。目前的主要措施是对症处理, 治疗原则为: 调整月经, 缓解症状, 提高生命质量, 解决生育难题, 减少长期健康问题及远期并发症。

### (一) 一般管理

包括遗传咨询、心理疏导及生活方式调整。

1. 遗传咨询与指导: 根据家族史和遗传学检测结果评估遗传风险, 为制定 POI 患者的生育计划、保存生育力、预测绝经提供指导。具体包括对有 POI 家族史或早绝经家族史的女性, 可借助高通量基因检测技术筛查致病基因; 对家系中携带遗传变异的年轻女性建议尽早生育, 或在政策和相关措施允许的情况下进行生育力保存。

2. 缓解心理压力: POI 患者会出现严重的焦虑及抑郁, 生活满意度较低, 应告知 POI 患者尤其是年轻患者, 仍有排卵、自然妊娠的机会。对焦虑、抑

郁等精神症状严重者进行心理咨询指导和治疗及必要的社会功能康复训练。

3. 调整生活方式: 规律作息, 管理情绪, 保持开朗、乐观、积极的态度; 适当锻炼, 避免熬夜、久坐, 控制体重; 避免接触生殖毒性物质, 如吸烟等; 健康合理饮食、粗细搭配, 适当补充钙剂及维生素 D 等。

### (二) 激素补充治疗

激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT) 不仅可以缓解低雌激素症状, 而且对心血管疾病和骨质疏松可起到预防作用。若无禁忌证, POI 患者均应给予 HRT<sup>[15]</sup>。目前, 关于 HRT 最佳方案的研究有限, 在给药途径、给药剂量、雌激素和孕激素制剂类型方面, 临床实践中存在较大差异<sup>[16]</sup>。

1. 原发性 POI: 当 POI 发生在青春期前时, 患者无内源性雌激素, 从青春期开始至成年期间必须进行持续治疗, 直至平均自然绝经年龄, 以诱导患者性发育, 维持第二性征, 还能维持患者骨量, 提高患者生存质量, 降低远期并发症的发生率和死亡率。

(1) 时机: 早期诊断的 POI 患者, 推荐在 11~12 岁时开始低剂量的雌激素治疗; 对诊断较晚者, 可权衡生长潜能和性发育的情况后, 采取个体化治疗。

(2) 持续性: 鼓励持续治疗至女性平均自然绝经年龄, 即 50 岁左右。之后参考绝经激素治疗 (MHT) 方案继续进行治疗。

(3) 剂型: 雌激素剂型主要为经皮和口服雌激素。其中经皮雌激素因不经过肝脏代谢, 是较好的激素补充药物。目前应用较多的口服雌激素为戊酸雌二醇或 17 $\beta$ -雌二醇。尽量避免应用口服避孕药诱导青春期发育。

(4) 剂量及疗程: 开始为小剂量 (成人生理剂量的 1/8~1/4), 然后每 6 个月增加 1 次剂量, 2~3 年后逐步达到成人生理剂量。若开始治疗时年龄已经偏大、更接近于成年, 增至成人生理剂量的过程可适当缩短。为维持 POI 患者正常的乳腺和子宫发育, 推荐开始雌激素治疗 2 年后或有突破性出血发生时, 考虑加用孕激素, 即推荐雌孕激素序贯治疗, 模拟自然周期。

(5) 随访: 治疗过程中需注意监测生长发育和乳腺、外阴、子宫的情况, 注意监测血压、肝功能、血脂及凝血功能等。在 HRT 期间, 不建议常规监测 FSH 及 LH 水平。

2. 继发性 POI: 因较早缺乏雌激素的保护作用, 故建议 POI 患者长期用药; 且因年轻、并发症





少,用药风险较低。应遵循以下原则:

(1)时机:在无禁忌证、评估慎用情况的基础上,尽早开始HRT。

(2)持续性:鼓励持续治疗至平均自然绝经年龄,即50岁左右。之后可参考绝经后的MHT方案进行管理。

(3)治疗前评估:①排除禁忌证:已知或怀疑妊娠,原因不明的阴道流血,已知或可疑患乳腺癌,已知或可疑患性激素依赖性恶性肿瘤,最近6个月内患活动性静脉或动脉血栓栓塞性疾病,严重肝肾功能不全等。②评估慎用情况:恶性肿瘤,心脑血管疾病,血栓形成倾向,子宫肌瘤,子宫内膜异位症,系统性红斑狼疮,胆道疾病,哮喘等。

(4)剂型:雌激素剂型主要为经皮、口服及经阴道。其中经皮雌激素的血栓风险较低,而口服雌激素对糖脂代谢更有益,口服药物主要为戊酸雌二醇或17 $\beta$ -雌二醇。乙炔雌二醇是合成雌激素,常见于复方口服避孕药中,血栓形成风险高于天然雌激素,因此一般仅适用于有避孕需求患者的短期使用。阴道用雌激素主要作为全身用药时的辅助用药,以改善局部症状。孕激素选择则优先推荐天然或接近天然的制剂,如微粒化黄体酮或地屈孕酮。

(5)剂量及疗程:使用标准或稍大剂量,不强调小剂量,根据患者需求适当调整。

①单纯雌激素治疗:适用于已切除子宫的POI患者。推荐剂量是:17 $\beta$ -雌二醇2 mg/d、戊酸雌二醇2 mg/d、雌二醇凝胶1.5 mg/d或半水合雌二醇皮贴50  $\mu$ g/d,连续应用。

②雌孕激素序贯治疗:适用于有完整子宫、仍希望有月经样出血的POI患者。在使用雌激素的基础上,每周加用孕激素10~14 d。按雌激素的应用时间又分为周期序贯和连续序贯,前者每周停用雌激素2~7 d,后者连续应用雌激素。雌激素的推荐:17 $\beta$ -雌二醇2 mg/d、戊酸雌二醇2 mg/d、雌二醇凝胶1.5 mg/d或半水合雌二醇皮贴50  $\mu$ g/d(应根据患者的具体情况个体化调整)。孕激素多采用:地屈孕酮10 mg/d或微粒化黄体酮胶丸100~300 mg/d。也可采用复方制剂,如雌二醇片-雌二醇地屈孕酮片(每盒28片,前14片每片含1 mg或2 mg 17 $\beta$ -雌二醇,后14片每片含1 mg或2 mg 17 $\beta$ -雌二醇+10 mg地屈孕酮)。由于序贯治疗方案相对复杂,复方制剂的依从性明显好于单药的配伍,鼓励采用复方制剂,POI患者更建议应用2 mg的雌激素剂量。

③雌孕激素连续联合用药:由于POI患者通常较年轻,且需要的雌激素量高于绝经后女性,易发生突破性出血,一般不采用雌孕激素连续联合方案进行HRT。

④阴道局部雌激素的应用:仅在改善泌尿生殖道萎缩症状时,以及对肿瘤手术、盆腔放疗、化疗及其他一些局部治疗后引起的症状性阴道萎缩和阴道狭窄者,或医源性原因导致的POI、有全身使用HRT禁忌者,可考虑阴道局部用药。若全身用药后阴道局部仍有症状,也可以在全身用药时辅助阴道局部用药。用药方法:阴道用药,每日1次,连续使用。2周症状缓解后,改为每周用药2~3次。阴道局部应用雌激素通常不需要加用孕激素。但尚无资料提示药物长期(>1年)局部应用的全身安全性。长期单独应用者应监测子宫内膜的情况(可参考《中国绝经管理与绝经激素治疗指南2023版》<sup>[17]</sup>相关内容)。

(6)随访:治疗期间需每年定期随访,以了解患者用药的依从性、满意度、不良反应,必要时调整用药方案、药物种类、剂量、剂型。

### (三)非激素治疗

对于存在HRT禁忌证、暂时不愿意或者暂时不宜接受HRT的POI患者,可选择非激素制剂来缓解低雌激素症状。但非激素治疗对POI患者骨健康及心血管代谢健康的益处相关研究数据较少,尚无一致结论。

1. 植物类药物:包括黑升麻异丙醇萃取物、升麻乙醇萃取物,作用机制尚未完全明确<sup>[18]</sup>。

2. 植物雌激素:指植物中存在的非甾体雌激素类物质,其雌激素作用较弱,长期持续服用可能会降低心血管疾病风险、改善血脂水平、改进认知能力<sup>[19-20]</sup>。但目前仍不推荐常规使用,仅作为保健品使用。

3. 中医药:中成药包括坤泰胶囊等,其他包括针灸、耳穴贴压、按摩、理疗等<sup>[21]</sup>。

4. 其他:多种维生素等<sup>[22]</sup>、辅酶Q10<sup>[23]</sup>、脱氢表雄酮(DHEA)<sup>[24]</sup>、褪黑素<sup>[25]</sup>、运动治疗如太极、瑜伽等对卵巢功能有一定的保护作用<sup>[26]</sup>。

### (四)长期健康管理

1. 骨健康:常见的与POI相关的可改变的低骨量危险因素包括:发病年龄<20岁、吸烟、缺乏锻炼、体重指数(BMI)低、血清钙和维生素D水平低、未定期HRT或POI诊断延迟1年进而推迟雌激素补充治疗等。POI骨健康的评估包括临床危险因



素的评估,生化检查血清维生素 D 和钙水平,以及双能 X 线吸收法骨密度检测(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)<sup>[9]</sup>。

雌激素对骨健康有保护作用已是定论。在雌激素缺乏的前 10 年之内,可引起每年 2%~5% 的快速骨丢失。POI 患者由于雌激素缺乏的程度不同,对骨健康的影响存在差异。大多数 POI 患者可以多年无症状,直到骨折发生时才被关注。POI 患者骨质疏松的发生率在 8%~27%,有证据支持使用 HRT 可以提高骨密度,应用 3 年以上已被证明可以降低随后的骨折风险。而对于已有骨质疏松的 POI 患者,则应同时采用抗骨质疏松的治疗<sup>[15]</sup>。通过宣教督促患者改变与 POI 相关的可改变的低骨量危险因素,如戒烟、增强锻炼、维持适宜体重指数、补充钙剂及维生素 D 等。

2. 心血管代谢健康:POI 的低雌激素水平与多种心血管危险因素相关,包括血管内皮功能障碍、血脂异常、胰岛素抵抗及代谢综合征。与自然绝经女性相比,POI 患者患心血管疾病(如冠心病或中风)的风险更高,早期死亡的风险增加<sup>[27]</sup>。临床应重视心血管疾病风险的评估,应定期监测血压、体重、血脂、空腹血糖和糖化血红蛋白等,对心血管疾病的风险因素进行有针对性的指导。

特别重要且值得重视的是最新进展表明,心血管疾病的另一个重要危险因素是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)。过早绝经和 POI 均与 T2DM 风险增加直接相关,且这类女性患心血管疾病的风险更大。因此,建议 POI 患者早筛查、早发现血糖异常,尽早开始生活方式的调整及药物治疗<sup>[28]</sup>。对于 POI 患者一旦诊断后应用 HRT,可获得雌激素对心血管的保护作用,且风险更低。

3. 神经系统健康:POI 已被证明与神经功能障碍、痴呆、帕金森病和认知功能降低的风险增加有关<sup>[29-30]</sup>。目前,直接针对 POI 对神经功能影响的研究有限,但有数据显示,在绝经年龄前接受双侧卵巢切除手术的女性认知障碍或痴呆的风险增加<sup>[31]</sup>;另外,Turner 综合征患者与同年龄、同身高、同等智商和同等社会经济地位的正常女性相比,在情绪识别、视觉空间、注意力、工作记忆力及执行力上均表现较差<sup>[32]</sup>。

通过干预手段改善 POI 患者神经功能的研究结论不一致,有限的证据表明,雌激素治疗是适当且必要的,雌激素可以预防 POI 患者的认知功能减退或认知功能低下,尤其是 Turner 综合征患者,应

尽早给予足量雌激素治疗。

4. 泌尿生殖系统健康:持续的低雌激素可导致女性的外阴阴道萎缩,但是关于 POI 患者泌尿生殖综合征(genitourinary syndrome)的发生率并无报道<sup>[33]</sup>。年轻 POI 患者在恶性肿瘤治疗后泌尿生殖系统症状相对较严重,尤其是在乳腺癌手术后内分泌治疗的患者。现有的证据证实,全身和局部 HRT 对缓解泌尿生殖综合征症状有效。

北美绝经学会(North American Menopause Society, NAMS)的指南<sup>[34]</sup>提出,当使用低剂量的阴道用雌激素、DHEA 及奥培米芬(ospemifene)时,不需要同时使用孕激素,但无 1 年以上的临床试验研究子宫内膜的安全性。目前没有足够的证据来证实乳腺癌女性阴道用雌激素、DHEA 及奥培米芬的安全性,因此,应充分评估患者的需求,且重视乳腺肿瘤专科医师的建议<sup>[34]</sup>。对于有 HRT 禁忌证者,阴道保湿霜或润滑剂可以用于治疗阴道不适和性交痛等症状。

#### (五)生育治疗

POI 患者并非完全的卵巢“衰竭”,还存在间歇性和无法准确预测的卵巢活动,约 25% 诊断为 POI 的患者可能自发排卵,5%~10% 的 POI 患者可能自然受孕。目前已有许多提高妊娠率的研究,但各种方法,无论是通过自然受孕还是 ART,仍无有效的治疗定论。

1. 生育指导与 ART 治疗:目前尚无最佳的用药方案。增加促性腺激素剂量、促性腺激素释放激素拮抗剂方案、促性腺激素释放激素激动剂短方案、微刺激及自然周期方案虽一定程度上可改善 ART 治疗的结局,但对 POI 患者均未能证实确切有效。多种预处理方案及辅助抗氧化制剂的疗效仍有待进一步证实<sup>[35]</sup>。

赠卵体外受精-胚胎移植(IVF-ET)是目前大多数 POI 患者实现生育的唯一可行的治疗方法。治疗前应根据病因进行系统评估,有化疗史、纵隔放疗史或 Turner 综合征患者,需行心血管系统和超声心动图检查;自身免疫性 POI 应检测甲状腺功能、肾上腺抗体;有肿瘤史的患者应接受肿瘤专科评估,排除复发的可能<sup>[36]</sup>。随着技术的不断成熟,甚至可使绝经后女性也可以获得妊娠,但是该技术因为涉及第三方对生育的参与,所以需要合法的卵子赠予程序和规范,严格筛查供者,限制赠卵次数,控制受者的年龄,防止该技术带来的一些潜在的伦理矛盾和冲突。





2. 生育力保存:针对因某些疾病或治疗可能损伤卵巢功能的POI高风险人群,采取生育力保存非常重要<sup>[37]</sup>。部分Turner综合征患者的卵巢虽然可见少量卵泡,但其自然妊娠和药物辅助妊娠发生不良母儿结局的风险较高,如:Turner综合征患者妊娠后更容易发生主动脉夹层或破裂,不一定适宜生育,故应在保存生育力前评估妊娠时的心血管疾病风险;同时,卵母细胞质量差、染色体异常、获取卵巢组织后可能进一步加速卵巢功能衰退等情况需充分告知、评估。常见的生育力保存方法有:胚胎冷冻、成熟卵母细胞冷冻及未成熟卵母细胞冷冻等。

#### (六)其他治疗

干细胞疗法、卵巢内注射富血小板血浆和原始卵泡激活等方法都需要进一步研究,并确认其有效性和安全性。

#### 六、结语

POI是目前生殖内分泌领域关注的热点与难点,病因复杂、治疗难度大,给患者尤其是有生育需求的患者带来巨大痛苦,并严重影响其生命质量。随着对POI发病机制、易感因素的深入研究以及临床治疗循证证据的积累,临床应重视POI的早诊断早治疗、全生命周期与长期管理,包括健康的生活方式、HRT及生育治疗等。尤其是HRT的应用值得重视,此可以最大程度地降低POI患者的心血管代谢疾病及骨质疏松的发生风险。

**执笔专家:**吴洁(南京医科大学第一附属医院)、郁琦(中国医学科学院北京协和医院)、任慕兰(东南大学附属中大医院)、陈蓉(中国医学科学院北京协和医院)、张淑兰(中国医科大学附属盛京医院)

**共识审核专家**(按姓氏汉语拼音排序):曹媛(郑州大学第一附属医院)、陈蓉(中国医学科学院北京协和医院)、丁岩(新疆医科大学第一附属医院)、符书馨(中南大学湘雅二医院)、郭雪桃(山西医科大学第一医院)、惠英(北京医院)、金敏娟(浙江省湖州市妇幼保健院)、雷小敏(三峡大学附属仁和医院)、李佩玲(哈尔滨医科大学附属第二医院)、林元(福建省妇幼保健院)、吕淑兰(西安交通大学第一附属医院)、罗敏(中国医学科学院北京协和医院)、马颖(中国医科大学附属盛京医院)、穆玉兰(山东省立医院)、任慕兰(东南大学附属中大医院)、阮祥燕(首都医科大学附属北京妇产医院)、史惠蓉(郑州大学第一附属医院)、舒宽勇(江西省妇幼保健院)、唐良茜(重庆医科大学附属第一医院)、吴洁(南京医科大学第一附属医院)、王世宣(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、王惠兰(河北医科大学第二医院)、谢梅青(中山大学孙逸仙纪念医院)、徐春琳(河北医科大学第二医院)、徐克惠(四川大学华西第二医院)、徐苓(中国医学科学院北京协和医院)、杨欣(北京大学人民医院)、阴春霞(长春市妇产医院)、郁琦(中国医学科学院北京协和医院)、张淑兰(中国医科大学附属盛京医院)、张学红(兰州大学第一医院)、张雪玉(宁夏医科大学总医院)、张治芬(杭州市妇产科医院)、张绍芬(复

旦大学附属妇产科医院)、周红林(昆明医科大学第二附属医院)、朱瑾(复旦大学附属妇产科医院)

**学术秘书:**王慧源(南京医科大学第一附属医院)

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突。参与本共识制定的所有成员申明无与本共识主题相关的任何商业、专业及其他方面的利益

#### 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure[J]. Obstet Gynecol, 1986, 67(4): 604-606.
- [3] Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, et al. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis[J]. Climacteric, 2019, 22(4): 403-411. DOI: 10.1080/13697137.2019.1574738.
- [4] Pastore LM, Christianson MS, Stelling J, et al. Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR[J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35(1): 17-23. DOI: 10.1007/s10815-017-1058-4.
- [5] Yang Q, Mumusoglu S, Qin Y, et al. A kaleidoscopic view of ovarian genes associated with premature ovarian insufficiency and senescence[J]. FASEB J, 2021, 35(8): e21753. DOI: 10.1096/fj.202100756R.
- [6] Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, et al. Autoimmune primary ovarian insufficiency[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(4-5):427-430. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.003.
- [7] Pires ES, Parikh FR. The status of anti-ovarian antibody immunoassays: Valid or invalid, in or out?[J]. Am J Reprod Immunol, 2023, 89(2):e13617. DOI: 10.1111/aji.13617.
- [8] Xiong J, Tan R, Wang W, et al. Evaluation of CD4+CD25+ FOXP3+regulatory T cells and FOXP3 mRNA in premature ovarian insufficiency[J]. Climacteric, 2020, 23(3): 267-272. DOI: 10.1080/13697137.2019.1703938.
- [9] Rahman R, Panay N. Diagnosis and management of premature ovarian insufficiency[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2021, 35(6):101600. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101600.
- [10] Wang Y, Zou Y, Wang W, et al. Knowledge of iatrogenic premature ovarian insufficiency among Chinese obstetricians and gynaecologists: a national questionnaire survey[J]. J Ovarian Res, 2020, 13(1):134. DOI: 10.1186/s13048-020-00739-z.
- [11] El Shamy T, Amer S, Mohamed AA, et al. The impact of uterine artery embolization on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2020, 99(1): 16-23. DOI: 10.1111/aogs.13698.
- [12] Ding T, Yan W, Zhou T, et al. Endocrine disrupting chemicals impact on ovarian aging: Evidence from epidemiological and experimental evidence[J]. Environ Pollut, 2022, 305:119269. DOI: 10.1016/j.envpol.2022.119269.
- [13] Parente RC, Faerstein E, Celeste RK, et al. The relationship between smoking and age at the menopause: a systematic



- review[J]. *Maturitas*, 2008, 61(4):287-298. DOI: 10.1016/j.maturitas.2008.09.021.
- [14] Cloke B, Rymer J. Premature ovarian insufficiency-the need for a genomic map[J]. *Climacteric*, 2021, 24(5): 444-452. DOI: 10.1080/13697137.2021.1945025.
- [15] "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society[J]. *Menopause*, 2022, 29(7): 767-794. DOI: 10.1097/GME.0000000000002028.
- [16] Craciunas L, Zdoukopoulos N, Vinayagam S, et al. Hormone therapy for uterine and endometrial development in women with premature ovarian insufficiency[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 10(10): CD008209. DOI: 10.1002/14651858. CD008209. pub2.
- [17] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南 2023 版[J]. *中华妇产科杂志*, 2023, 58(1): 4-21. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20221118-00706.
- [18] Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2012(9): CD007244. DOI: 10.1002/14651858. CD007244.pub2.
- [19] Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review[J]. *Climacteric*, 2015, 18(2): 260-269. DOI: 10.3109/13697137.2014.966241.
- [20] Thaug Zaw JJ, Howe P, Wong R. Does phytoestrogen supplementation improve cognition in humans? A systematic review[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1403(1): 150-163. DOI: 10.1111/nyas.13459.
- [21] Li Y, Yan MY, Chen QC, et al. Current Research on Complementary and Alternative Medicine in the Treatment of Premature Ovarian Failure: An Update Review[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:2574438. DOI: 10.1155/2022/2574438.
- [22] Safiyeh FD, Mojgan M, Parviz S, et al. The effect of selenium and vitamin E supplementation on anti-Mullerian hormone and antral follicle count in infertile women with occult premature ovarian insufficiency: A randomized controlled clinical trial[J]. *Complement Ther Med*, 2021, 56:102533. DOI: 10.1016/j.ctim.2020.102533.
- [23] Ma L, Li X, Li C, et al. Association of Coenzyme Q10 with Premature Ovarian Insufficiency[J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(5):1548-1554. DOI: 10.1007/s43032-022-01136-1.
- [24] Ozcil MD. Dehydroepiandrosterone supplementation improves ovarian reserve and pregnancy rates in poor responders[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(17): 9104-9111. DOI: 10.26355/eurev\_202009\_22856.
- [25] Qi MK, Sun TC, Yang LY, et al. Therapeutic Effect of Melatonin in Premature Ovarian Insufficiency: Hippo Pathway Is Involved[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3425877. DOI: 10.1155/2022/3425877.
- [26] Fu Y, Ding DN, Shen Y, et al. Complementary and Alternative Medicine for Premature Ovarian Insufficiency: A Review of Utilization and Mechanisms[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 9053930. DOI: 10.1155/2022/9053930.
- [27] Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, et al. Menopause: a cardiometabolic transition[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(6): 442-456. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00076-6.
- [28] Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM, et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 180(1):41-50. DOI: 10.1530/EJE-18-0602.
- [29] Ryan J, Scali J, Carrière I, et al. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life[J]. *BJOG*, 2014, 121(13):1729-1739. DOI: 10.1111/1471-0528.12828.
- [30] Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper[J]. *Climacteric*, 2020, 23(5): 426-446. DOI: 10.1080/13697137.2020.1804547.
- [31] Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause[J]. *Neurology*, 2007, 69(11): 1074-1083. DOI: 10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6.
- [32] Hutaff-Lee C, Bennett E, Howell S, et al. Clinical developmental, neuropsychological, and social-emotional features of Turner syndrome[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2019, 181(1): 126-134. DOI: 10.1002/ajmg.c.31687.
- [33] Nappi RE, Cucinella L, Martini E, et al. Sexuality in premature ovarian insufficiency[J]. *Climacteric*, 2019, 22(3):289-295. DOI: 10.1080/13697137.2019.1575356.
- [34] The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society[J]. *Menopause*, 2020, 27(9): 976-992. DOI: 10.1097/GME.0000000000001609.
- [35] Blumenfeld Z. What Is the Best Regimen for Ovarian Stimulation of Poor Responders in ART/IVF? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 192. DOI: 10.3389/fendo.2020.00192.
- [36] Melnick AP, Rosenwaks Z. Oocyte donation: insights gleaned and future challenges[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(6):988-993. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.09.021.
- [37] McGlacken-Byrne SM, Conway GS. Premature ovarian insufficiency[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2022, 81:98-110. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2021.09.011.

