

多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识

多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识专家组；中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组

【摘要】 对于多囊卵巢综合征(PCOS) 相关不孕治疗及生育保护, 目前国内外尚无公认的统一诊断标准, 且治疗方案的选择也不尽相同。为使国内各级妇产科医师更好地诊治和管理 PCOS相关不孕患者, 更新知识, 并与国际接轨, 国内该领域的专家在参考国内外共识及文献、结合我国临床实践及具体情况, 编写了“多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识”, 以提高临床医生对 PCOS相关不孕治疗及生育保护的认识, 达到规范诊断和治疗的目的。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 诊治; 不孕治疗及生育保护; 专家共识

【中图分类号】 R711. 75

【文献标识码】 A

Consensus on infertility management and fertility preservation related to polycystic ovary syndrome
Expert Group of Consensus on Infertility Management & Fertility Preservation Related to Polycystic Ovary Syndrome; Reproductive Endocrinology & Fertility Preservation Section of Chinese Society on Fertility Preservation under Chinese Preventive Medicine Association

【Abstract】 There is currently no generally-accepted criteria for infertility treatment and fertility protection related to polycystic ovary syndrome (PCOS), and the treatment protocols for these conditions are diversified. For enabling domestic obstetricians and gynecologists at all levels to better diagnose and manage infertile patients with PCOS, update their knowledge and integrate with international standards, Chinese experts in this field develop this expert consensus, based on the relevant Chinese and international guidelines and literatures, in order to improve clinicians' understanding of PCOS-related infertility treatment and fertility protection, and achieve the purpose of standardizing diagnosis and treatment.

【Keywords】 Polycystic ovary syndrome; Diagnosis & management; Infertility treatment and fertility protection; Experts consensus

(JReprod Med 2020, 29(07):843-851)

多囊卵巢综合征的概念、定义

多囊卵巢综合征(PCOS) 是以雄激素增多症、无排卵和多囊性卵巢形态为基本特征的综合征, 但个体之间存在很大的程度差异, 病因不清楚, 容易合并月经紊乱、不孕、胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR) 和代谢紊乱性疾病, 其心理特征和生活质量也容易受到影响^[1-2]。

目前应用最广泛的仍是 2003 年鹿特丹 PCOS 诊断标准^[3], 具备下列 3 项中 2 项即应考虑诊断: (1) 稀发排卵或不排卵; (2) 临床或生化高雄激素表现; (3) 超声显示多囊卵巢形态(PCOM): 卵巢体积 > 10ml, 一侧卵巢可见 ≥ 12 个直径 2~9 mm 的卵泡; 同时需要除外其他雄激素过多的疾病, 如先天

性肾上腺皮质增生症、柯兴综合征、卵巢或肾上腺肿瘤, 及其他无排卵和卵巢多囊性改变的情况。

最新的建议是 2018 年由澳大利亚学者牵头、美国生殖学会(ASRM) 与欧洲人类生殖与胚胎发育学会(ESHRE) 提出的共识性意见^[4], 仍然认可成人采用 2003 年鹿特丹 PCOS 诊断标准, 推荐 PCOS 的诊断呈渐进式, 围绕临床表现: 如有月经不规律 + 高雄临床表现, 诊断即可成立, 不需做超声检查或查性激素; 月经不规律、无高雄临床表现的, 再化验血是否有高雄激素血症; 单有月经不规律或高雄临床表现者, 需行超声检查, 有 PCOM, 才诊断 PCOS。

【通讯作者】 田秦杰, 中国医学科学院北京协和医院, Email: qinjietn@sohu.com

2012年中华医学会妇产科学分会内分泌学组制定了中国 PCOS诊断标准^[5], 该标准强调月经稀发、闭经或不规则子宫出血是诊断必需条件, 再有下列 2项中的 1项符合, 即可诊断为“疑似的”PCOS: ①临床和/或生化高雄激素表现; ②超声为 PCOM。对“疑似的”PCOS, 需排除其他可能引起高雄激素、排卵异常或 PCOM 的疾病才是“确定的”PCOS, 目的在于避免过度诊断和治疗。目前国内仍推荐此诊断标准。

PCOS对生育的不良影响

一、不排卵或稀发排卵

1. 排卵障碍性异常子宫出血(AUB-O): PCOS的月经常表现为周期不规律、月经稀发、量少或闭经, 也可有经量过多及不可预测的经间期出血, 可影响正常性生活。少数情况下, PCOS患者有规律月经周期, 但因卵泡发育及成熟障碍而导致黄体功能异常。

2. 不孕: PCOS是不孕症中无排卵的最常见原因。

3. 子宫内膜增生、不典型增生及子宫内膜癌: PCOS患者由于长期无排卵或稀发排卵, 子宫内膜受单一雌激素刺激而无孕激素拮抗, 子宫内膜长期处于增生状态, 甚至诱发癌变风险, PCOS患者子宫内膜癌风险增加 2~6倍^[4]。子宫内膜异常也影响胚胎着床。

二、自然流产风险增加

PCOS患者存在性激素紊乱、代谢失调、肥胖等病理变化, 其中高黄体生成素、高雄激素、高胰岛素/IR、肥胖、泌乳素轻度升高, 导致黄体功能不全和绒毛间隙血栓形成倾向等, 被认为是 PCOS自然流产率增高的高危因素。这些因素或独立或共同作用致使患者自然流产的发生。

1. 高雄激素: 高雄激素导致卵泡发育障碍、卵子质量下降、黄体功能不全、子宫内膜容受性异常等。

2. 高胰岛素/IR: 引起流产的作用机制可能与胰岛素引起血浆纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)升高、高同型半胱氨酸相关, 而高 PAI-1被认为与复发性流产(Recurrentspontaneousabortion, RSA)密切相关; 高胰岛素环境对卵母细胞和胚胎有着直接的损害。

3. 肥胖: 引起流产的可能机制为肥胖加重 IR, 影响卵母细胞和胚胎质量, 从而导致正常受精率、临

床妊娠率和活产率均显著降低, 流产率显著升高。

4. 黄体功能不全(Lutealphasedeficiency, LPD): PCOS患者因内分泌状态不平衡影响下丘脑-垂体-卵巢轴的功能, 排卵后黄体不能正常发育而产生黄体缺陷, 导致妊娠后 LPD, 继而引发流产。

5. 血栓形成倾向: 研究发现患 RSA 的 PCOS 患者的易栓症发生率高达 70.7%^[6], 可增加妊娠的丢失, 尤其是早孕期妊娠丢失。

三、肥胖对生育的影响

通常用体质量指数(BMI)作为衡量体内脂肪含量以及判断超重和肥胖的标准。我国将 $24\text{kg}/\text{m}^2 \leq \text{BMI} < 28\text{kg}/\text{m}^2$ 定义为超重, $\text{BMI} \geq 28\text{kg}/\text{m}^2$ 定义为肥胖^[7]。肥胖可产生 IR 和高胰岛素血症, 高雄激素血症和生殖内分泌的紊乱也较明显, 且存在严重的脂代谢紊乱。

(一) 孕前: 肥胖对孕前的影响主要表现在以下几方面:

1. 高胰岛素血症/IR: 肥胖型 PCOS 患者存在 IR、高胰岛素血症, 通过影响下丘脑-垂体-卵巢轴的功能, 干扰促性腺激素(LH、FSH)的分泌, 并刺激卵巢和肾上腺产生雄激素, 使肝脏合成分泌性激素结合球蛋白(SHBG)减少、血游离睾酮水平升高, 影响卵泡发育及成熟障碍, 导致无排卵性不孕^[8]。

2. 高雄激素: PCOS 的高雄激素环境导致卵泡液中胰岛素样生长因子(IGF)-II水平降低, 不能放大 FSH 诱导的雌二醇生成及颗粒细胞的增殖作用, 进而影响优势卵泡形成, 且会导致生长中的窦卵泡发育停滞而影响排卵。高雄激素刺激卵巢白膜胶原纤维增生, 使白膜异常增厚, 卵泡不易破裂, 形成黄素化卵泡未破裂综合征(LUFS), 增加不孕的几率^[9]。

3. 瘦素抵抗和高瘦素血症: 肥胖型 PCOS 患者存在瘦素抵抗和高瘦素血症, 瘦素可直接作用于垂体, 抑制 LH 及 FSH 的分泌, 从而影响卵泡内激素合成导致卵泡募集障碍、卵子质量下降; 瘦素不但使卵泡发育至一定程度停滞, 抑制卵泡进一步发育、排卵, 导致生育能力降低; 而且还可以促进脂肪合成、抑制脂肪分解, 加重 IR^[10]。

(二) 孕期

包括孕前肥胖以及妊娠期间孕妇体重增加过度所引起的肥胖。我国的推荐值为孕期增重 $> 15\text{kg}$ 或孕期 BMI 增幅 $\geq 6\text{kg}/\text{m}^2$ 为孕期肥胖^[11]。

PCOS 患者肥胖会引起流产率增加、活产率下降、妊娠合并症明显增加和不良的分娩结局。但引

起自然流产的原因及机制尚不明确^[11]。

PCOS肥胖患者存在妊娠合并症的高危因素,如妊娠期糖代谢异常和妊娠期高血压疾病(如子痫前期和妊娠期高血压)发生率明显增加。肥胖型PCOS患者脂肪堆积,导致内分泌代谢紊乱,且妊娠中晚期妇女体内抗胰岛素样物质增加,如胎盘泌乳素、雌激素、孕激素、胎盘胰岛素酶以及皮质醇等都具有拮抗胰岛素的作用。可使胰岛素敏感性下降、糖耐量降低,加重IR,最终导致胰岛β细胞失代偿,增加妊娠期糖尿病的发病风险^[12]。超重或肥胖PCOS患者的胆固醇水平较高,沉积在血管壁而造成血管内皮损伤,从而导致动脉粥样硬化引起血压升高,发生妊娠期高血压疾病。由于妊娠期高血压疾病还会导致胎盘早剥、子宫收缩乏力、胎儿生长受限、胎儿窘迫的发病率上升,为发生早产的重要因素。

此外,妊娠期血栓性疾病公认的发病机制为血液高凝、血流淤滞及血管壁的损伤,PCOS肥胖可致血液粘稠度增高,肥胖孕妇在妊娠期和产后发生血栓性疾病的风险增加约1.4~5.3倍,值得重视^[13]。

由于孕前肥胖或孕期超重的孕妇盆腔脂肪堆积、腹壁脂肪增厚,导致腹壁肌、肛提肌收缩力量减弱,分娩时宫缩乏力,容易出现产程延长、胎头下降延缓及阻滞,胎儿娩出困难、胎儿宫内窘迫,阴道助产的失败率增加^[14]。

(三) 对子代的影响

PCOS肥胖患者对子代的影响是多方面的。近期而言,肥胖孕妇的妊娠合并症易造成胎儿宫内缺氧,引发新生儿窒息、死胎、死产等,可直接影响新生儿生命健康。此外,肥胖孕妇的剖宫产率较体重正常孕妇相对升高,与阴道分娩相比,剖宫产的新生儿窒息风险有所增加。孕期肥胖也是发生巨大儿的重要因素,且随着巨大儿的发生率增加,新生儿的低血糖发生率也相应上升。孕前PCOS的超重和肥胖可引发新生儿先天出生缺陷风险明显增加,包括胎儿神经管畸形、脊柱裂、脑积水、心血管畸形、唇腭裂、肛门闭锁、脑积水、少肢畸形风险等。

远期来看,妊娠前超重和肥胖孕妇的子代,发生肥胖和代谢综合征的风险显著增加。此外,子代成年期心血管疾病、冠心病及2型糖尿病风险均增加;可能造成子代远期发生行为、认知及情感障碍的风险增加。情感问题、社交问题、心理障碍、注意力不集中或多动症、自闭症或发育迟缓的风险较妊娠前BMI正常孕妇的子代显著上升。

四、IR对生育的影响

IR指各种原因导致的胰岛素不能有效地促进周围组织摄取葡萄糖及抑制肝脏葡萄糖输出。人群中发生IR的概率约在10%~25%,而在PCOS患者,IR发生率高达50%~80%,使患者糖耐量降低、2型糖尿病及心血管疾病的风险增高^[15-16]。

IR对生育的影响最主要体现在对卵泡发育的影响,其次对胚胎着床也存在不利影响,降低女性的生育力。高胰岛素血症可抑制肝脏合成SHBG,刺激卵巢及肾上腺分泌雄激素,使血循环中游离雄激素增多,导致卵泡的发育和成熟障碍,形成小卵泡及发育中的卵泡闭锁,而无排卵或稀发排卵;另一方面增高的雄激素可在外周组织转变为雌酮,降低的SHBG也可使游离雌二醇水平相对增高,加之卵巢中的小卵泡分泌一定量的雌激素,形成高雌激素血症。高雌激素对下丘脑和垂体产生异常负反馈调节,导致LH持续增高但不能形成月经中期的LH峰,促使卵泡闭锁、无排卵。由于缺乏排卵后的孕激素拮抗,子宫内膜长期受雌激素影响,可表现为不同程度的增生性改变,包括不伴有不典型增生的子宫内膜增生和不典型子宫内膜增生,发生子宫内膜癌的危险增加,这种内膜异常也降低PCOS患者的生育力的生育力。

IR对生育的另一个重要影响就是促排卵效果降低。对于PCOS患者,采用克罗米芬促排卵是一线的治疗方案,但是合并IR的患者采用克罗米芬促排卵的有效性和成功率明显降低,容易出现克罗米芬抵抗。

IR不仅影响卵泡发育,还对早孕期胎盘滋养层细胞有直接的毒性作用。高胰岛素血症可增加滋养层细胞的DNA损伤,降低增殖活性,促进凋亡,因此IR对早期胚胎的发育也存在不利影响,导致流产风险增加。

五、不良心理对生育的影响

PCOS患者大多存在精神心理方面的问题,其中以抑郁、焦虑为主。PCOS患者中度/重度抑郁症状增加[OR=4.18, 95%CI(2.68, 6.52)],但机制尚未完全阐明^[17]。痤疮、多毛症、不孕症和BMI增加与PCOS患者的不良情绪和痛苦增加可能有关。其他潜在因素包括PCOS的慢性病程、复杂性和令人沮丧的治疗效果。

多毛严重影响PCOS患者的美观,常常感觉自卑,影响到患者性欲和生活质量,严重者甚至减少社

交活动,继而导致心理疾病发生。除多毛外,痤疮会有损女性容貌,加重其精神压力,痤疮的严重程度与焦虑、抑郁及压力评分均呈正相关,同时痤疮带来的面部皮损会加重焦虑及抑郁情况,形成恶性循环。

PCOS不孕是影响女性心理健康的重要因素。在重视种族繁衍的文化里,不孕容易导致家庭和婚姻关系的紧张,引起婚姻关系的不稳定,从而导致离婚率增加。长期的抑郁焦虑状态同样会加重神经内分泌功能紊乱,降低受孕的几率。虽然大多数PCOS引起的不孕,通过促排卵治疗妊娠结果很好,但不良心理可能会降低促排卵和辅助生殖技术治疗后的妊娠成功率。

PCOS具有慢性疾病的特点,慢性疾病长期的不良心理情绪可加重患者的内分泌应激异常,病理生理及病理心理因素相互作用,加重患者的精神症状和躯体症状。焦虑和抑郁共病的患者与非共病患者相比病情更重、复发和自杀风险增加,PCOS患者下丘脑-垂体-肾上腺轴可能处于高敏状态,对精神压力引起的皮质醇分泌更敏感。而血循环皮质醇增高和IR密切相关,IR又是2型糖尿病发生的重要原因。

PCOS的女性患有更多的心理性性功能障碍,患病率从13.3%到62.5%不等^[18-19],性觉醒、润滑、满意度和性高潮均受损。多毛、肥胖、月经不调和不孕等症状可能会导致PCOS女性身份丧失和缺乏吸引力的感觉,影响性行为,导致PCOS患者性生活满意度降低,性自我价值降低。

PCOS相关不孕的治疗

一、改善生活方式

生活方式改善与生活方式干预已成为PCOS治疗的普遍共识,被国内外列为PCOS的一线治疗^[20-21]。

1. 肥胖型PCOS:以减重为目标的饮食、运动生活方式干预应该先于和/或伴随药物治疗;强调从认知行为上改变PCOS患者的思维模式是长期体重管理的关键。超重和肥胖的PCOS患者体重减轻5%~10%将有利于生殖、代谢指标的改善和心理健康^[22]。“饮食+运动+认知行为”生活方式干预可使PCOS女性体重降低、IR及高雄激素血症得到改善,从而恢复排卵功能。

在坚持减重期间,定期使用孕激素按时来月经,保护内膜,不仅可以为下步妊娠做好准备,也有助于

增强患者康复的信心。常规剂量(10~20 mg/d)地屈孕酮不会抑制排卵,简单方便。

2. 非肥胖型PCOS:其生活方式干预的目标是防止体重增加,以增肌为主要目标的高蛋白饮食和肌力锻炼使患者骨骼肌含量增加后,患者IR可改善、并伴随排卵功能的恢复。

建议由经过适当培训的医生、护士、营养师、运动教练组成的多学科团队为PCOS患者提供有效的生活干预措施,适当增加增肌训练、力量训练。对于肥胖型的患者可以考虑简单易行的运动方案。如:早晚2次,每次30min,形式不限,要求心率次数达到(140-年龄)/min^[23]。

二、促排卵治疗

(一) 口服药物:适应证与禁忌证

在代谢紊乱改善后仍未恢复排卵的患者,可给予药物促排卵治疗。治疗前需排除配偶不育因素,用药前需排除妊娠。

1. 来曲唑(letrozole, LE):LE是第三代高选择性芳香化酶抑制剂,可抑制芳香化酶的活性,阻断雄激素向雌激素转化,从而解除雌激素对下丘脑-垂体的负反馈,使内源性促性腺激素增加,刺激卵泡生长发育。

LE目前已作为一线促排卵药物用于无排卵或稀发排卵的PCOS患者。相较于克罗米芬(clomiphene citrate, CC),LE半衰期短,仅45h,停药后雌激素水平可迅速恢复,对子宫内膜无明显抑制,因此更常用于CC抵抗或治疗失败的PCOS患者。近年来的研究发现,LE促排卵的妊娠率和活产率均高于CC,多胎妊娠率和出生缺陷发生率无明显差异。该药物FDA妊娠安全性分级为D级,孕妇禁用,使用前必须排除妊娠。

具体方案为:从自然月经或撤退性出血的第2~5天开始用药,2.5 mg/d,共5d;若无排卵则下一周期递增2.5 mg/d,直至用量达7.5 mg/d。使用LE促排卵后仍需密切监测卵泡发育情况,监测方法与CC治疗相同。针对LE促排卵治疗的疗程,目前国内外学者尚无推荐。

来曲唑常见的不良反应有潮红、恶心、疲劳等,主要由于服药之后体内雌激素水平降低导致。严重肝肾功能损伤的患者需慎用此药。

2. 克罗米芬(CC):通过与雌激素受体结合,解除雌激素对下丘脑-垂体的反馈作用,使垂体促性腺激素分泌增加,促使卵泡生长发育。大约60%~

85%的患者在用药后有排卵^[24]，妊娠率约 25%，活产率约 18%^[25]。CC价格便宜，使用广泛。

具体方案为：从自然月经或撤退性出血的第 2~5天开始用药，50 mg/d，共 5d；若无排卵则下一周期递增 50mg/d，直至用量达 150mg/d；若 50mg/d 的剂量对卵巢刺激过大导致多个卵泡发育，可减量至 25mg/d^[24]。

CC常见的不良反应包括：轻度卵巢过度刺激综合征(OHSS)、多胎妊娠、潮热、视觉干扰、腹部不适、乳房疼痛等。如患者有原因不明的不规则阴道出血、影像学检查提示子宫或卵巢占位但性质不明确者、肝功能损害、精神抑郁、血栓性静脉炎等，禁用此药。

PCOS患者使用 CC后需采用基础体温、LH 试纸或 B超监测排卵，妊娠多发生于促排卵治疗的最初 3~6个月。在监测卵泡发育过程中，如发现 3枚及以上优势卵泡（卵泡直径≥14 mm），建议取消该周期治疗。由于 CC的拮抗雌激素作用可抑制子宫内膜增生及宫颈黏液分泌，可能对妊娠产生不利影响。如 CC成功诱导排卵 3~4个周期仍未妊娠，建议进一步检查；CC促排卵治疗建议不超过 6个月，如治疗 6月仍无效，应更换其它药物或及时转诊。

3. 二甲双胍：二甲双胍被认为可使 PCOS女性恢复排卵、提高妊娠率，还可以降低血清雄激素水平和 VEGF生成、减少 OHSS的发生，因此 2018年的国际循证指南^[4]认为该药是 PCOS 一线治疗用药之一，也可以与 CC配合使用。此外，二甲双胍有改善代谢，协同促排卵药物改善妊娠结局的获益。目前相关的 RCT 研究中大多是在激动剂方案中进行，药物剂量从 500mgbid到 850mg tid不等、使用时间通常到 HCG日。加用二甲双胍后，OHSS风险、临床妊娠率、活产率和周期取消率可能有所改善，而促性腺激素用量、获卵数、流产率、多胎率无明显差异。

4. 中医药促排卵：PCOS排卵障碍的中医病机主要是肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴失常。有肾虚、肝经郁热、脾虚痰湿等证候。中医药在调经促排卵方面，强调“辨证论治”，即根据中医证候来确定治法方药。这是中医药的个体化治疗特色。

I. 肾虚证

主要证候：月经后期、量少，色淡质稀，甚则闭经。或漏下不止，或经期延长，形体瘦弱，头晕耳鸣，腰膝酸软，带下量少，大便时有溏薄。舌质淡，苔薄

或少苔，脉沉细或细数。

治法：补肾调经助孕。

方药：右归丸、滋肾育胎丸。

II. 肝经郁热

主要证候：月经稀发、量少，甚则闭经，或月经紊乱，淋漓不断；面部痤疮，毛发浓密，胸胁乳房胀痛，带下量多色黄，小便黄，大便秘结。舌红，苔黄腻，脉弦或弦数。

治法：疏肝清热，调经助孕。

方药：加味逍遥丸（丹栀逍遥丸）。

III. 脾虚痰湿

主要证候：月经后期、量少，甚则闭经。形体肥胖，多毛，头晕胸闷，四肢倦怠，疲乏无力，带下量多。舌体胖大，色淡，苔厚腻，脉沉滑。

治法：健脾化痰，调经助孕。

方药：补中益气颗粒、苍附导痰丸（见《万氏妇人科》：苍术、香附、胆星、枳壳、制半夏、陈皮、茯苓、甘草、生姜）。

一般来说，高龄或病程较长、反复促排卵失败、卵巢低反应者，多表现为肾虚；高雄激素血症、痤疮较多，形体消瘦者，多表现为肝经郁热；IR 或 / 和糖耐量异常、形体肥胖者，多表现为脾虚痰湿。

在临床上，以上各种证候可单独出现，也会相兼而见，如肾虚肝郁、脾肾两虚、脾虚肝郁等。用药可兼顾主要证候和次要证候，并根据月经周期进行周期性治疗。如肾虚肝郁证，在月经后用右归丸加逍遥丸，排卵后用滋肾育胎丸。脾肾两虚证，在月经后用苍附导痰丸，排卵后用滋肾育胎丸。脾虚肝郁证，月经后用苍附导痰丸加逍遥丸，排卵后用补中益气颗粒。

若促排卵后出现 LUFs，往往多见于肝郁、肾虚肝郁和脾虚肝郁证，宜在卵泡期配合针灸治疗，在周期第 7~16天，针刺取穴关元、中极、子宫、三阴交，每日 1次或隔日一次，每次留针 30 min，平补平泻；或耳穴压豆：肾、肾上腺、内分泌、卵巢、神门。

(二) 促性腺激素(Gn)

适应证：① LE、CC抵抗；②既往 LE、CC促排卵方案下内膜发育不良（扳机日内膜厚度≤6mm）；③LE、CC连续促排 3个周期未孕且无其他不孕因素者^[26]。

禁忌证：①有卵巢肿瘤者；②甲亢或肾上腺功能异常；③垂体肿瘤^[26]。

Gn是 PCOS不孕患者的二线治疗方法之一，

包括 FSH、LH 及 HMG。目前 Gn 的制剂多样,如 HMG、尿源性 FSH、基因重组 FSH 和基因重组 LH。应用外源性 Gn 促排卵,应在有条件进行卵泡监测及处理并发症的医疗中心进行,避免多胎妊娠和 OHSS 发生。PCOS 患者应用 Gn 易发生卵巢高反应,多推荐采用小剂量递增方案,虽然诱发排卵的时间较长,但 OHSS 发生率和多胎妊娠率显著降低。

小剂量递增方案常规方法:月经 3~5d 起始,Gn 起始剂量为 37.5~75U/d。B 超监测卵泡发育情况,如卵泡增长明显,以每天 1~2 mm 的速度增加,则维持原量;若卵泡生长缓慢则每 3d 递增 37.5U 或每 5d 增加 75U,直到 B 超下见到不多于 3 个优势卵泡出现,最大剂量 225 U/d,至优势卵泡形成后注射 HCG10000U;如卵泡多,有 OHSS 倾向,则注射 HCG5000U 或促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)0.2mg,予以扳机,排卵后加用孕酮进行黄体支持^[26]。

为避免 OHSS 的发生,如果出现 ≥ 3 个 17 mm 以上的卵泡形成时应停用 Gn,禁用 HCG 诱发排卵,可取消该周期或改行其他助孕方式^[27]。

伴雄激素和 LH 水平升高时,应用促性腺激素治疗的 PCOS 妇女多表现为卵巢高反应(一般指大于 3 个卵泡发育),OHSS 及多胎妊娠发生率也较高。应用 GnRH-a 在促排卵前进行垂体降调节可增加治疗成功率,减少 OHSS 和多胎妊娠发生率和流产率^[26]。

(三)腹腔镜卵巢打孔术(Laparoscopic ovarian drilling, LOD):适应证与禁忌证

作为二线治疗,主要适于 LE 治疗无效、CC 抵抗、顽固性 LH 分泌过多、因其他疾病需进行腹腔镜检查盆腔、随诊条件差不能进行促性腺激素治疗/监测者。建议选择 BMI ≤ 34 kg/m²、LH > 10U/L、游离睾酮升高的患者做为 LOD 治疗对象。

禁忌证:有腹腔镜手术禁忌者、疑有卵巢储备功能下降者、盆腔粘连严重者不宜行 LOD。

三、辅助生育技术的选择

当应用一线、二线治疗失败或存在其他辅助生殖技术指征时(如输卵管因素或男性因素等),应积极考虑助孕措施。

1. 宫腔内人工授精(Intrauterine insemination, IUI): IUI 包括夫精人工授精(Artificial insemination with husband's sperm, AIH)和供精人工受精

(Artificial insemination by donor, AID),必须在腹腔镜或子宫输卵管造影证实至少一侧输卵管通畅的情况下使用。IUI 对于不明原因不孕或轻度少弱精子症患者的治疗作用已被广泛接受,但 IUI 对于排卵功能障碍性不孕患者的治疗效果尚不明确。目前缺乏在 PCOS 患者中比较单独排卵诱导和排卵诱导联合 IUI 后临床结局的 RCT,因此 PCOS 患者在药物诱导排卵时是否要联合使用 IUI 应根据 IUI 指征,主要包括男性因素、宫颈因素、不明原因不孕、性功能障碍等。

2. 体外受精-胚胎移植(IVF-ET):参照《2018 年国际循证指南:PCOS 的评估和管理》^[4]和 2016 年 WHO 指南小组对于 PCOS 患者无排卵性不孕症管理的推荐意见^[28],我们推荐如下流程图(图 1),在推荐不同的治疗方法时需要考虑到可获得性、费用和治疗风险。

PCOS 女性与非 PCOS 女性进行 IVF 助孕的临床妊娠率和活产率相似^[29-31],但存在 OHSS、卵泡发育与子宫内膜成熟不同步、多胎妊娠、流产率增高、妊娠并发症增高等风险。可以通过改变促排卵和扳机方案、全胚冷冻和单胚胎移植来控制 OHSS 和多胎妊娠风险。

对于 PCOS 患者需权衡各种促排卵方案的有效性和安全性、进行个体化的控制性超促排卵治疗。研究显示拮抗剂方案比激动剂长方案的总促性腺激素用量更少、用药时间更短、OHSS 风险更低,推荐 PCOS 患者采用 GnRH 拮抗剂方案进行控制性超促排卵。其他方案的选择及具体用药(如长方案、温和刺激方案)方法请参考《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[21]。不同类型促性腺激素的效果和安全性的差异很小,因此没有证据推荐特定的促性腺激素类药物,临床应用时应综合考虑到可获得性、使用方便性和费用等方面。此外,目前没有证据表明外源性 LH 补充影响 PCOS 患者的 IVF/ICSI 结局,因此不推荐 PCOS 患者在控制性促排过程中常规添加 rLH。

关于 PCOS 患者的扳机,应采用最低剂量 HCG 来避免 OHSS 风险,必要时应考虑进行选择性地全胚冷冻。对于采用拮抗剂方案并且为了预防 OHSS 而全胚冻的 PCOS 女性,可以考虑采用 GnRH-a 扳机;但由于 GnRH-a 扳机后造成的黄体功能缺陷可降低新鲜移植周期的持续妊娠率和活产率、增加流产率,因此不推荐用于新鲜胚胎移植的扳机。

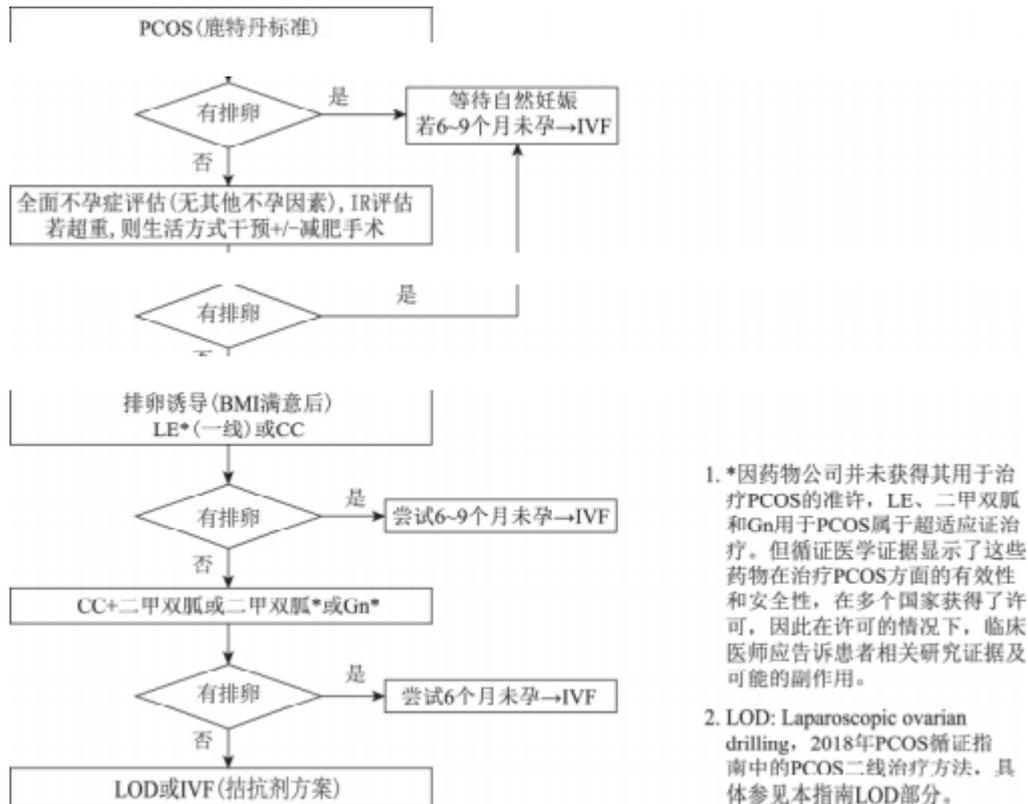


图 1 PCOS患者无排卵性不孕症管理流程图

未成熟卵体外培养技术 (in vitro maturation, IVM) 的定义和效果均存在一定争议。IVM 在 PCOS患者辅助生育治疗中适用于对促排卵药物不敏感和既往应用常规低剂量促性腺激素发生中重度 OHSS 的患者^[21]。然而 IVM 新鲜移植周期存在临床妊娠率低、流产率高、胚胎停育发生高等问题。

四、流产的预防和治疗

孕前评估和预治疗：PCOS患者备孕前需要进行健康和疾病评估，特别是对于有自然流产史的 PCOS患者，应当将 IR和肥胖作为自然流产的重要风险因素进行筛查。存在肥胖、IR或糖耐量异常的患者，需要进行孕前的预治疗，将导致流产的风险因素控制到正常或接近正常后再怀孕，可以降低流产的风险。同时，定期应用孕激素进行周期调整，推荐月经后半期使用地屈孕酮 10~20 mg/d×10~14d，不影响基础体温和排卵，可以通过基础体温检测患者排卵的恢复情况，同时建议在孕前检查易栓症的相关指标。

1. 黄体支持：PCOS患者自然妊娠或促排卵治疗后妊娠者，容易有 LPD，推荐给予黄体支持，建议黄体支持的时间从排卵后 1~3d 内开始，直到排卵后 35d 左右，出现胚芽胎心搏动后可逐渐停用孕激

素。目前用于黄体支持的药物首选口服孕激素，如地屈孕酮，20~40mg/d；黄体酮胶囊 200~300mg/d。也可以选择阴道用黄体酮凝胶或注射用黄体酮针剂。

2. 自然流产的治疗：患者出现阴道出血、下腹痛等流产先兆时，需要结合 B超、HCG值排除异位妊娠，区别是先兆流产或难免流产。确诊先兆流产后，建议通过孕激素进行保胎治疗，首选孕激素口服制剂，如地屈孕酮、黄体酮胶囊，地屈孕酮首次剂量 40mg，之后每天 3次，一次 10mg。用药过程定期检测 HCG 和 B超，无症状后 2周可以停药。RSA患者用药至上次流产孕期后的 2周，或用药至 12~20周。PCOS流产患者建议检测高同型半胱氨酸，其发生率可能增高，可对症处理。

五、心理治疗

包括科普宣教、心理疏导、行为疗法及家属情感支持，严重者需要专科药物治疗。对所有患者和家属进行疾病的科普宣教，消除对疾病的恐惧、担忧和误解。加强心理疏导，对可能在 PCOS治疗过程中产生的问题和相应的对策进行详细的介绍，增加患者的配合度。帮助 PCOS患者建立饮食、运动等健康的生活方式。在心理医师的指导下进行 PCOS及

家属们的团体心理辅导,放下“心理包袱”,获得家属的情感支持。对焦虑、抑郁症状严重的患者,转诊至精神科专科医师在确诊心境障碍后,给予抗精神病药物治疗。

参加共识制定专家:田秦杰(中国医学科学院北京协和医院),吴洁(南京医科大学第一附属医院江苏省人民医院),徐丛剑、林金芳、孙晓溪、张炜、李昕(复旦大学附属妇产科医院),许良智(四川大学华西第二医院),舒宽勇(江西省妇幼保健院),罗颂平(广州中医药大学第一附属医院),连方(山东中医药大学),吕淑兰(西安交通大学第一附属医院),徐肖文(温州医科大学附属第二医院)。

审稿专家:石玉华(山东大学附属生殖医院),徐仙(宁夏医科大学总医院生殖医学中心),赵军招(温州医科大学附属第二医院),李艳(太原市妇幼保健院),谭世桥(四川大学华西第二医院),林元(福建省妇幼保健院),邓姗(北京协和医院),王晓晔、王丽娜(北京大学第三医院),浦丹华(江苏省妇幼保健院),穆玉兰(山东省立医院),吴雪清(深圳大学总医院),芦荟(青海省妇幼保健院),刘明星(广州医科大学附属第三医院妇产科研究所),陈继明(南京医科大学附属常州第二人民医院),张江霖(湖南省妇幼保健院),吴晓虹(西安市妇幼保健院),余亚莉(陕西省西北妇女儿童医院),韩丽萍(郑州大学第一附属医院),谢晓英(赣南医学院第一附属医院),彭丹红(东南大学附属中大医院),高红菊(南通市妇幼保健院),朱爱珍(山西省运城市中心医院),肖仲清、汪利群(江西省妇幼保健院),金敏娟(湖州市妇幼保健院),邵军晖(江西省新余市妇幼保健院),王红(北京家恩德运医院),刘艳杰(郑州大学第一附属医院),伍琼芳(江西省妇幼保健院),汤惠茹(北京大学深圳医院),熊秀梅(福建省妇幼保健院),朱维培(苏州大学附属第二医院(核工业总医院)),邢燕(江苏省妇幼保健院),王丽君(天津南开区天孕医院),谭容容(江苏省妇幼保健院),易翔(香港大学深圳医院),卢静(河北省邯郸市中心医院),谢华(吉林市中心医院)。

【参 考 文 献】

- [1] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The androgen excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91: 456-488.
- [2] Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98:4565-4592.
- [3] 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]. *Hum Reprod*, 2004, 19:41-47.
- [4] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110:364-379.
- [5] 多囊卵巢综合征诊断中华人民共和国卫生行业标准[J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47:74-75.
- [6] Morgan ES, Wilson E, Watkins T, et al. Maternal obesity and venous thromboembolism[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2012, 21: 253-263.
- [7] 中国肥胖问题工作组中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J]. *营养学报*, 2004, 26:1-4.
- [8] Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171:1-29.
- [9] 贺媛, 彭左旗, 韩程成, 等. 低碳水化合物饮食对改善肥胖型多囊卵巢综合征患者不孕的临床研究[J]. *中国计划生育学杂志*, 2015, 23:235-238.
- [10] Spritzer PM, Poy M, Wiltgen D, et al. Leptin concentrations in hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism: influence on LH and relationship with hormonal, metabolic, and anthropometric measurements[J]. *Hum Reprod*, 2001, 16:1340-1346.
- [11] 王永, 张呈玲, 刘翠英. 肥胖与妊娠期及远期母儿并发症[J]. *中国计划生育学杂志*, 2018, 26:1135-1136.
- [12] Leary C, Leese HJ, Sturme R. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30:122-132.
- [13] Morgan ES, Wilson E, Watkins T, et al. Maternal obesity and venous thromboembolism[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2012, 21: 253-263.
- [14] Wolfe KB, Rossi RA, Warshak CR. The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205:128e121-127.
- [15] Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome(PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84:1897-1899.
- [16] Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes[J]. *Recent Prog Horm Res*, 2001, 56:295-308.
- [17] 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, 32:1075-1091.
- [18] VerasAB, Bruno RV, deAvila MA, et al. Sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome: clinical and hormonal correlations[J]. *Compr Psychiatry*, 2011, 52: 486-489.
- [19] Eftekhari T, Sohrabvand F, Zabandan N, et al. Sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome and its affected domains[J]. *Iran J Reprod Med*, 2014, 12:539-546.
- [20] Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome[DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011,(3) :CD007506.
- [21] 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, 53:2-6.
- [22] Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. C-reactive protein before and after weight loss in overweight women with and without polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:2944-2951.
- [23] 李央, 李昕, 林金芳. 乙炔雌二醇/醋酸环丙孕酮联合生活方式调整对肥胖型多囊卵巢综合征生殖内分泌和糖脂代谢的影响[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2007, 23:481-483.
- [24] Vause TDR, Cheung AP; SOGC Reproductive Endocrinology & Infertility Committee. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. SOGC Clinical Practice Guideline No. 242, May 2010. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:495-502[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2011, 33:12.
- [25] Roque M, Tostes AC, Valle M, et al. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31: 917-921.
- [26] 李蓉, 乔杰. 生殖内分泌疾病诊断与治疗[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2013:115-135.
- [27] 陈子江, 刘嘉茵. 多囊卵巢综合征 - 基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009:203-206.
- [28] Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance[J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22:687-708.
- [29] Kuivasaari-Pirinen P, Hippelainen M, Hakkarainen H, et al. Cumulative baby take-home rate among women with PCOS treated by IVF[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2010, 26:582-589.
- [30] Kalra SK, Ratcliffe SJ, Dokras A. Is the fertile window extended in women with polycystic ovary syndrome? Utilizing the Society for Assisted Reproductive Technology registry to assess the impact of reproductive aging on live-birth rate[J]. *Fertil Steril*, 2013, 100:208-213.
- [31] Kumar P, Nawani N, Malhotra N, et al. Assisted reproduction in polycystic ovarian disease: A multicentric trial in India[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2013, 6:49-53.

[编辑: 罗宏志]