

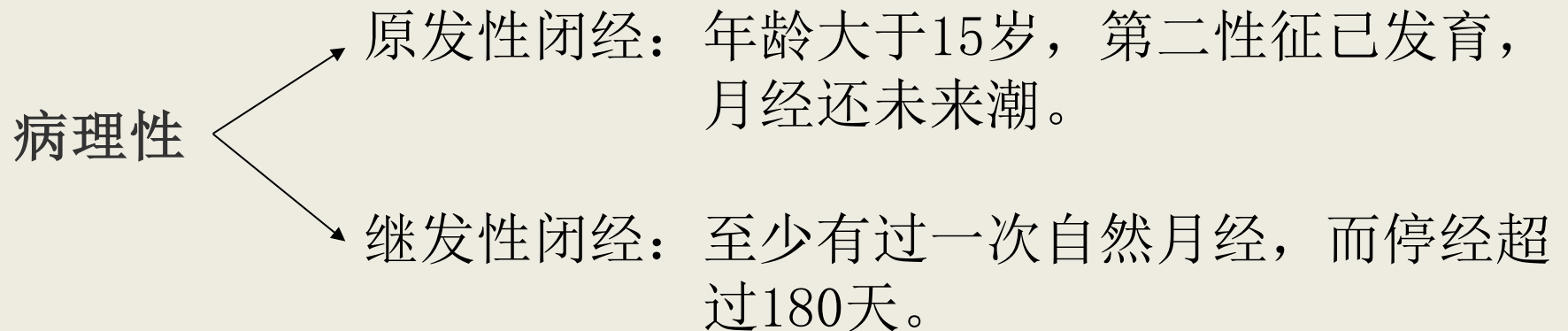
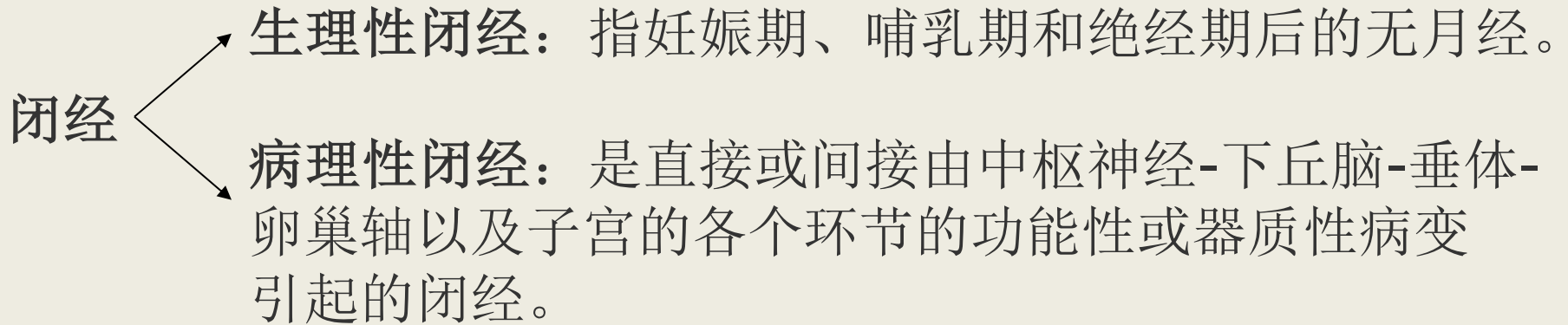
继发性闭经的诊断和中医治疗

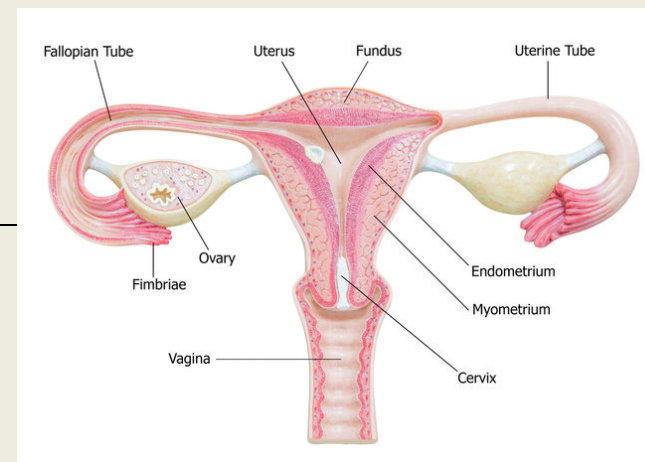
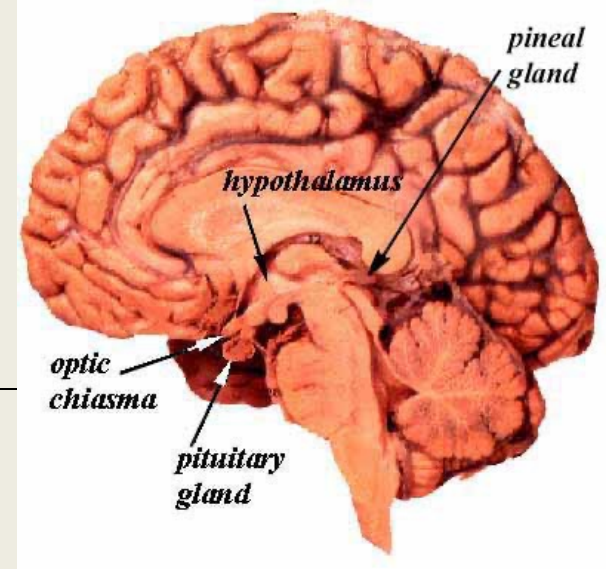
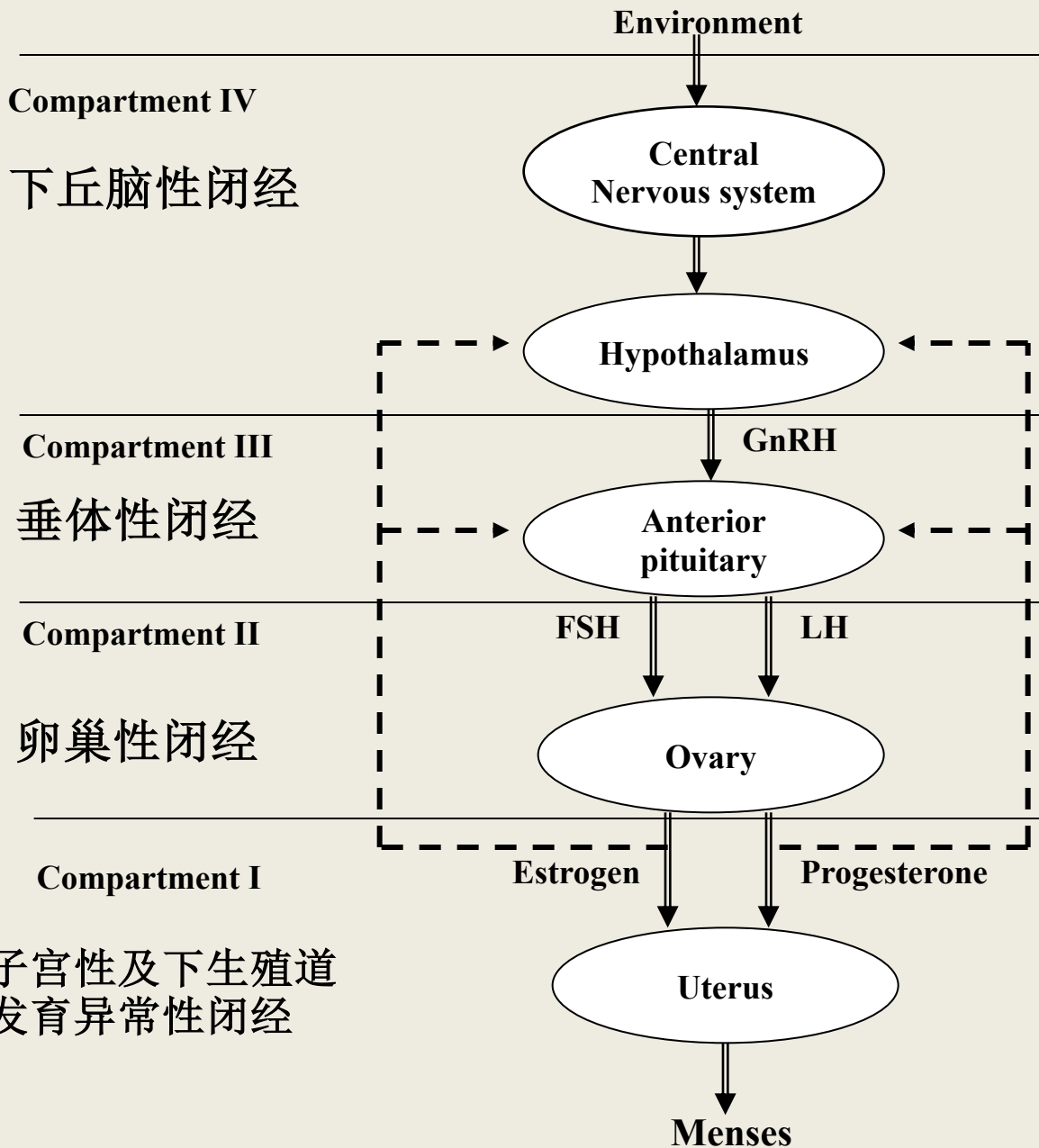
沈晓雄 妇科医学博士



定义：

闭经是指在生育期女性连续三个月以上停止月经来潮。





GnRH: Gonadotrophin-releasing hormone

FSH: Follicle-stimulating hormone
LH: Luteinizing hormone

按生殖轴病变和功能失调的部位分为下丘脑性闭经、垂体性闭经、卵巢性闭经、子宫性闭经以及下生殖道发育异常性闭经。

按临床分类分为2度：

I 度闭经：孕激素试验后有月经来潮，提示不缺孕激素，缺雌激素；

II 度闭经：雌孕激素周期后才能来月经，提示子宫正常，缺乏雌孕激素。

一、下丘脑性闭经：

下丘脑性闭经是由中枢神经系统包括下丘脑各种功能和器质性疾病引起的闭经。此类闭经的特点是下丘脑合成和分泌促性腺激素释放激素(GnRH)缺陷或下降导致垂体促性腺激素(Gn)，即FSH和黄体生成素(LH)特别是LH的分泌功能低下，故属低Gn性闭经。

(一)功能性闭经

1. **应激性闭经**：精神刺激、环境改变等可引起内源性阿片类物质、多巴胺和促肾上腺皮质激素(ACTH)释放激素水平应激性升高，从而抑制下丘脑GnRH的分泌。

2. **运动性闭经**：运动员在持续剧烈运动后可出现闭经，与患者的心理、应激反应程度及体脂下降有关。若体质量减轻10%—15%，或体脂丢失30%时将出现闭经。

3. **神经性厌食所致闭经**：因过度节食，导致体质量急剧下降，临床表现为厌食、极度消瘦、皮肤干燥、低体温、低血压、疲倦等。

4. **营养相关性闭经**：慢性消耗性疾病、肠道疾病、营养不良等导致体质量过度降低及消瘦，均可引起闭经。

(二)基因缺陷或器质性闭经 (略)

(三)**药物性闭经**：长期使用抑制中枢或下丘脑的药物，如抗精神病药物、抗抑郁药物、避孕药等可抑制GnRH的分泌而致闭经，但一般停药后均可恢复月经。

二、垂体性闭经

垂体性闭经是由于垂体病变致使Gn分泌降低而引起的闭经。

(一) 垂体肿瘤：位于蝶鞍内的腺垂体中各种腺细胞均可发生肿瘤，最常见的是分泌PRL的腺瘤，闭经程度与PRL对下丘脑GnRH分泌的抑制程度有关。

(二) Sheehan综合征：席汉氏综合征是由于产后出血和休克导致的腺垂体急性梗死和坏死，可引起腺垂体功能低下。从而出现低血压、畏寒、嗜睡、食欲减退、贫血、消瘦、产后无泌乳、脱发及低Gn性闭经。

(三) 空蝶鞍综合征：由于蝶鞍隔先天性发育不全，或肿瘤及手术破坏蝶鞍隔，压迫腺垂体，使下丘脑分泌的GnRH和多巴胺经垂体门脉循环向垂体的转运受阻，从而导致闭经，可伴PRL水平升高和溢乳。

(四) 先天性垂体病变；(略)

三、卵巢性闭经

卵巢性闭经是由于卵巢本身原因引起的闭经。卵巢性闭经时Gn水平升高，分为先天性性腺发育不全、酶缺陷、卵巢抵抗综合征及后天各种原因引起的卵巢功能减退。

(一) 卵巢早衰，包括早发性卵巢功能不全。

(二) 酶缺陷，包括17 α -羟化酶或芳香酶缺乏；

(三) 卵巢抵抗综合征 患者卵巢对Gn不敏感；

(四) 先天性性腺发育不全；

四、子宫性及下生殖道发育异常性闭经

(一) 子宫性闭经:

子宫性闭经分为先天性和继发性两种。

先天性子宫性闭经: 包括苗勒管发育异常。

继发性子宫性闭经: 包括感染、创伤导致宫腔粘连（阿什曼综合症）引起的闭经。

(二) 下生殖道发育异常性闭经:

下生殖道发育异常性闭经, 包括宫颈闭锁、阴道横膈、阴道闭锁及处女膜闭锁等。

五、其他

(一) 甲状腺疾病

常见的甲状腺疾病为桥本病及毒性弥漫性甲状腺肿(Graves病)。常因自身免疫抗体引起甲状腺功能减退或亢进，并抑制GnRH的分泌从而引起闭经；也可因抗体的交叉免疫破坏卵巢组织而引起闭经。

(二) 柯兴氏病（库欣氏综合症）

肾上腺分泌过量的糖皮质激素，由于肾上腺过度活动而分泌的促肾上腺皮质激素增加。

(三) 雄激素水平升高的疾病：

雄激素水平升高的疾病包括多囊卵巢综合征(PCOS)、先天性肾上腺皮质增生症(CAH)、分泌雄激素的肿瘤及卵泡膜细胞增殖症等。

多囊卵巢综合征（PCOS）：

PCOS是一种内分泌疾病，基本特征是排卵障碍，及高雄激素症，促性腺激素分泌不适当。常伴有卵巢多囊样改变和胰岛素抵抗，PCOS病因尚未完全明确。目前认为，是一种遗传与环境因素相互作用的疾病。

PCOS是世界各地育龄女性最常见的内分泌疾病。在育龄妇女中PCOS的发病率为5%~15%，不孕症中约1/3无排卵，其中90%为PCOS。大约85%的排卵障碍与多囊症有关。

PCOS于1935年由Irving Stein和Michael Leventhal首次描述，他们报道了7例患者表现为闭经、不育症和多囊卵巢肿大。

之后的几十年内PCOS的定义一直相当混乱，直到1990年，PCOS的第一个国际诊断标准由国家卫生研究所(NIH)确立，在马里兰制定的诊断共识，2003年欧洲人类生殖及胚胎学会(ESHRE)和美国生殖医学学会(ASRM)在阿姆斯特丹制定的诊断标准，以及2006年雄激素过多学会(AES)制定的诊断标准。

多囊卵巢综合征诊断标准

NIH Consensus 1990	Rotterdam Consensus 2003	AEPCOS definition 2006
符合2项	3项符合2项	雄性激素过多 及另一项标准
临床和/或生化性 高雄激素血症	临床和/或生化性 高雄激素血症	临床和/或生化性 高雄激素血症
稀发/闭经， 无排卵	稀发/闭经， 无排卵	稀发/闭经， 无排卵
	超声显示多囊卵巢	超声显示多囊卵巢

PCOS临床表现：

1. 发生于育龄妇女, 22~31岁约占85%。
2. 月经稀发月经过少、继发性闭经约占60%，无排卵月经、月经过多、、过频或异常子宫出血者约占20%。
3. 多毛约占70%，以上唇、下颌为显著，乳周、下腹中线可有数根长毛。
4. 肥胖，约占30%，或只有体重增加，而肥胖不明显。
5. 不孕，约占75%，以原发性不孕较多见。
6. 皮肤变化：痤疮，脂溢和脱发，黑色棘皮病，即在颈部、腋下、胯下，或有皱褶的皮肤处，呈现过度色素化现象（黑棘皮症）。

PCOS的实验室检查:

1. 激素测定:

LH/FSH: 促黄体生成素/促卵泡生成激素 ≥ 3 ,

PRL: 约30%的病人催乳素也增高。

AMH: 抗苗勒氏管激素 $> 6 \text{ ng/ml}$ 。

Testosterone: 雄激素水平:

有两种测量睾丸激素水平的方法:

Total Testosterone 总睾酮: $6-70 \text{ ng/dl}$

Free Testosterone 游离睾酮: $0.5-4 \text{ pg/ml}$

SHBG 性激素结合球蛋白: $12-137 \text{ nmol/L}$

DHEA-S 脱氢表雄酮: $35-430 \text{ ug/dL}$

血液中的大部分睾酮附着于两种蛋白质:白蛋白和性激素结合球蛋白(SHBG)。总睾酮是指包括游离睾酮在内的所有睾酮的总量。游离睾酮指的是体内未受束缚的、实际活跃的睾酮数量。

2. B超检查:

见双侧卵巢均大于正常子宫的1/4以上，内有多个囊性卵泡，直径2-7mm的卵泡12个或更多，或卵巢体积大于10cm³。

B超检查卵巢

正常卵巢



PCOS



一项荟萃分析显示，患有多囊卵巢综合征的肥胖女性在进行减肥手术后，睾酮水平显著降低，53%的患者多毛症得到缓解，96%的患者出现月经不规律。然而，目前还没有强有力的证据表明减肥手术可以提高多囊卵巢综合征患者的妊娠率。

A meta-analysis showed that obese women suffering from PCOS with bariatric surgery presented a significant decrease in testosterone levels associated with a resolution of hirsutism in 53% and of menstrual irregularities in 96% of the subjects . However, there is currently no strong evidence suggesting that bariatric surgery improves the pregnancy rate in women with PCOS.

(Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. Collée J, Mawet M, Tebache L, et al. Gynecol Endocrinol. 2021 Oct;37(10):869-874.

由于胰岛素抵抗在多囊卵巢综合征中的关键作用，使用二甲双胍（一种胰岛素增敏剂）多年来被认为是多囊卵巢综合征的一线治疗方法。几项研究表明，二甲双胍（单独使用或与克罗米芬联合使用）可增加多囊卵巢综合征患者的排卵周期。然而，综合分析也表明，它不会增加活产率。因此，目前的指南不推荐使用二甲双胍诱导排卵，并将该药物的使用限制在PCOS和2型糖尿病的胰岛素抵抗患者。

Due to the key role of insulin resistance in PCOS, off-label use of metformin (an insulin sensitizer) has been considered as a first-line treatment for PCOS for many years. Several studies have suggested that metformin (alone or in association with Clomiphene) increased ovulatory cycles in women with PCOS. However, pooled analyses also showed that it does not increase the live birth rate. Therefore, the current guidelines do not recommend the use of metformin for ovulation induction and limit the use of this drug to insulin resistance in PCOS and type 2 diabetes.

克罗米酚克 (Clomiphene citrate CC) 仍是PCOS伴不孕患者的一线促排卵药物。CC是一种抗雌激素疗法，可阻断下丘脑中的雌激素受体，并通过负反馈机制刺激卵泡发育。使用CC必须进行监测(通过超声波和内分泌血样)，以了解排卵的日期，并防止多胎妊娠(风险率为11%)。作为监测，超声评估在第11至14天进行，并测量卵泡生长。

Clomiphene citrate. Clomiphene citrate (CC) remains the firstline ovulation induction drug in women with PCOS suffering from infertility. CC is an anti-estrogen therapy that blocks estrogen receptors in the hypothalamus and, with the negative feedback mechanism, leads to a stimulation of the follicular development. Administration of CC has to be monitored (by ultrasound and endocrine blood sample) to appreciate the day of the ovulation and to prevent multiple pregnancies (rate of 11% risk) . As monitoring, ultrasound evaluation is done on days 11 to 14, and measures of the follicular growth and endometrial thickness are also performed

来曲唑 (Letrozole) 是芳香化酶抑制剂家族的成员。芳香化酶抑制剂可降低E2水平。这大大降低了多卵泡发育的风险。这是来曲唑在CC中的主要优势之一。另一个优势是来曲唑不影响子宫内膜雌激素受体，因此不会对子宫内膜厚度和宫颈粘液产生有害影响。有人建议使用来曲唑可以提高排卵率，但没有证据表明使用来曲唑可以提高妊娠率。然而，仍然建议使用来曲唑作为没有其他不孕因素的CC耐药或失败妇女的二线治疗。

Letrozole is a member of the aromatase inhibitors family. Aromatase inhibitors result in lower E2 levels. This strongly reduces the risk of multiple follicle development. This is one of the main advantages of letrozole among CC. The other advantage is that letrozole does not affect endometrial estrogen receptors, and therefore does not exert any deleterious effect on endometrial thickness and cervical mucus. Mejjia and al suggest a higher ovulation rate with letrozole but there is no evidence of a higher pregnancy rate with this therapy. However, recommendations remain that letrozole is a second line of treatment for women who have CC resistance or failure without another infertility factor.

当二线治疗方案失败时，应提出更复杂的治疗方案，主要是体外受精(IVF)和最近的体外成熟(IVM)。体外受精方案使用促性腺激素与促性腺激素释放激素激动剂和拮抗剂的联合作用。这种技术的并发症是多胎妊娠和OHSS。排卵后，卵巢内出现多个黄体化囊肿，导致卵巢变大，血管通透性提高。多囊卵巢综合征的妇女容易发展OHSS，因为有大量的窦卵泡。IVM是一种短时间的促性腺激素刺激，无需触发注射。与传统的体外受精相比，卵子是从更小的卵泡中提取的。卵母细胞减数分裂和成熟中期II发生在体外。对于多囊卵巢综合征的女性来说，这项技术尤其具有吸引力。

When the second-line treatment options have failed, more complex therapies should be proposed, mainly in vitro fertilization (IVF) and, more recently, in vitro maturation (IVM). IVF protocols use the combined action of gonadotropins with gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist. Complications of this technique are multiple pregnancies and OHSS. After ovulation, multiple luteinized cysts are present within the ovaries leading to larger ovaries with higher vascular permeability resulting in a third space because of the shift of the fluids. Estrogens, progesterone and local cytokines are released as a vascular endothelial growth factor which encourages vascular hyperpermeability. The creation of a third space can lead to hypovolemia, renal insufficiency, and death. Women with PCOS are predisposed to develop OHSS because of the high number of antral follicles. The IVF-associated high risk of OHSS and multiple pregnancies in women with PCOS may be avoided with the in vitro maturation (IVM) procedure. IVM involves a short duration of gonadotrophin stimulation without a trigger injection. Oocytes are retrieved from smaller follicles than what is done in conventional IVF. Oocyte meiosis and maturation to metaphase II occurs in vitro. Particularly appealing for PCOS women, this technique is also an opportunity to minimize exposure to high E2 doses in women with breast cancer or with thrombophilia.

PCOS的综合治疗

- 治疗PCOS是一个长期的过程，PCOS的治疗目标主要以控制体重、改善激素水平、预防及治疗不孕和代谢并发症为主。
- 控制饮食：低糖饮食可以显著提高胰岛素的敏感。
- 坚持锻炼：运动可以使脂肪含量减少。建议每周应保证5天进行不少于30 min的中等强度的运动，如散步、慢跑等。
- 适量补充维生素D。
- 对于症状严重者，辅助西药降低血糖和雄激素，预防糖尿病心血管疾病和子宫内膜癌极为重要。

高泌乳素血症（Hyperprolactinemia HPRL）

催乳素（PRL）是由脑下垂体产生的一种激素。正常PRL脉冲性释放及其昼夜节律对乳腺发育、泌乳和卵巢功能起重要调节作用。HPRL可为生理性和病理性因素所引起。

一、生理性高催乳素血症

- （一）夜间和睡眠（2~6am）；
- （二）卵泡晚期和黄体期；
- （三）妊娠期：较非孕期升高 ≥ 10 倍；
- （四）哺乳期：受按摩、乳头吸吮引起急性、短期或持续性分泌增多；
- （五）产褥期：3~4周；
- （六）低血糖；
- （七）运动和紧张应激刺激；
- （八）在性高潮时明显升高。

临床表现:

1. 月经失调:

原发性闭经4%，继发性闭经89%，月经稀少、过少7%。子宫异常出血、黄体功能不健23~77%。

2. 溢乳:

典型HPRL表现为闭经-溢乳综合征，在非肿瘤型中为21%，肿瘤型中70%，单纯溢乳63~83%。溢乳为显性或挤压乳房时出现、为水样、为浆液、或为乳汁。乳房多正常，或伴小叶增生或巨乳。

3. 不孕:

70%原发性或继发性不孕。多由无排卵，黄体不健或黄素化不破裂卵泡综合征（LUFS）所引起。

4. 若有脑垂体肿瘤，可出现头痛，视力和视野变化。

催乳素（PRL）

在非哺乳期正常值为： $5.18-26.53\text{ng/ml}$ 。

大约上午9-10点是其分泌的低谷，应在此时静坐15分钟后空腹抽血。

$\text{PRL} \geq 25\text{ng/ml}$ 为高催乳素血症，但须需排除怀孕、药物及甲状腺机能减退的影响。

$\text{PRL} > 50\text{ng/ml}$ 者，约20%有垂体泌乳素瘤；

$\text{PRL} > 100\text{ng/ml}$ 者，约50%有泌乳素瘤，可行垂体CT或磁共振检查。

闭经常见的原因：

- ✓ 怀孕期间
 - ✓ 哺乳期间
 - ✓ 更年期
 - ✓ 卵巢早衰
 - ✓ 停避孕药后
 - ✓ 使用长效孕激素
-
- ✓ 垂体肿瘤
 - ✓ 多囊卵巢综合症
 - ✓ 过度肥胖
 - ✓ 突然减重
 - ✓ 长期剧烈运动
 - ✓ 精神紧张压力
 - ✓ 内分泌疾病
 - ✓ 某些慢性疾病
 - ✓ 化疗后
 - ✓ 卵巢肿瘤

闭经治疗原则：

虚者补而通之，实者泻而通之。

1. 肝肾不足型：

症状：初潮较迟，闭经或由经少渐至闭经，体质虚弱，毛发稀疏，性欲偏低，腰酸腿软，头晕耳鸣。舌红，脉细弱。

治则：补肾养肝通经。

方药：归肾丸加减 《景岳全书》

熟地黄、当归、淮山药、山茱萸、杜仲、茯苓、枸杞子、菟丝子；

加：川芎、丹参、香附、川牛膝。

加减：血虚者，加熟地、黄精、黄芪；阴虚者，加女贞子、生地、枸杞子、丹参；阳虚者，加制附子、仙茅、仙灵脾、巴戟天、。

方名	相同中药	不同中药	不同中药	不同中药	相同功效	不同功效	主治
右归饮	熟地、 山药、 枸杞、 山茱萸	炮附子、 肉桂、 杜仲。	炙甘草		温补 肾阳		腰膝痠冷， 神疲乏力。
右归丸			菟丝子、 鹿角胶、	当归		填精 益髓	命门火衰、 脐腹冷痛、 阳事不举， 咳喘泄泻。
左归丸				龟板胶、 牛膝。	滋补 肾阴		真阴不足， 精神不振， 遗精滑泻。
左归饮			炙甘草、 茯苓。				肾阴亏虚， 盗汗咽干，

2. 气滞血瘀型：

症状：闭经，抑郁烦怒，胸胁胀满，少腹胀痛或拒按。舌紫，脉弦。

治则：活血化瘀，理气调经。

方药：膈下逐瘀汤加减《医林改错》或桃红四物汤

桃仁、红花、赤芍、当归、川芎、香附、枳壳、延胡索、五灵脂、牡丹皮、乌药、甘草。

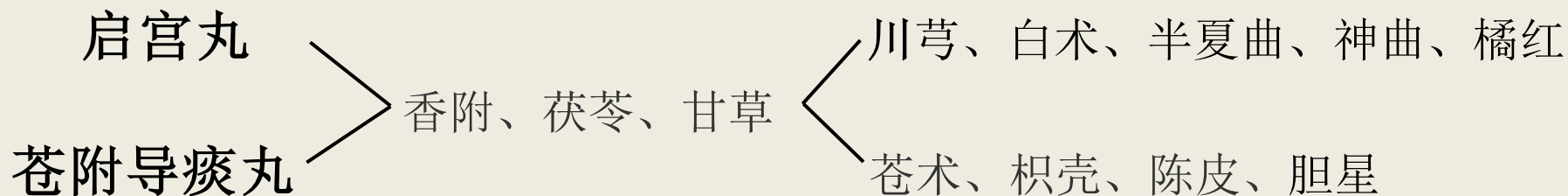
加减：小腹冷痛者，加小茴香、桂枝；闭经日久者，三棱、卷柏；情志抑郁者，加柏子仁、柴胡、白芍、丹参；催乳素高者，生麦芽、川牛膝、益智仁、柴胡。

3. 痰湿阻滞型：

症状： 月经停闭数月，带下量多，色白质稠，形体肥胖，或面浮肢肿，神疲肢倦，头晕目眩，心悸气短，胸脘满闷，舌淡胖，苔白腻，脉滑。

治则： 豁痰除湿，活血通经。

方药： 启宫丸《医方集解》或 苍附导痰丸《叶氏女科》



加减： 湿重困倦，加苍术、薏苡仁，射干；体胖型满者，加生山楂、泽泻、海藻、泽兰；血糖高者，加葛根，桑叶，苍术，苦瓜干，肉桂；痤疮者，加桑白皮、金银花、批把叶；多毛者，加龙胆草、山栀子；闭经日久，加三棱，瞿麦。卵巢增大者，加王不留行籽、皂角刺。

针灸治疗闭经

月经产生的主要过程及其环节，即“肾气-天癸-冲任-胞宫”的作用机制。“任”又与“妊”相通，有妊养的意思，故任脉主胞胎，有孕育胎儿的作用。

若肝、脾、肾三脏有病就可通过冲任二脉功能紊乱，反映于胞宫，治疗主要以补肾、扶脾、疏肝、调理冲任为主。

闭经常用的穴位分别是关元、三阴交、中极、气海、肾俞、中脘。

其它常用的穴位有水道、商曲、滑肉门、外陵、子宫、归来、血海、天枢、合谷、太冲、肾俞、脾俞、膈俞、肝俞、十七椎下、公孙、次髎、关元俞、气海俞、大赫等。

PCOS常一般选穴为天枢、外陵、大巨、水道、关元、水分、支沟、足三里。