

文章编号: 1005 - 2216 (2007) 09 - 0657 - 03

多囊卵巢综合征诊断的金标准:鹿特丹标准?

李美芝,李 蓉

中图分类号: R71 文献标志码: A

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种育龄妇女最常见的内分泌疾病,影响着 6% ~ 7%的育龄女性,以慢性无排卵和高雄激素血症为主要特征,临床表现多样。典型临床表现包括不同程度的月经异常 (月经稀发、量少、闭经、功能失调性子宫出血)、不孕、多毛、痤疮、肥胖、脱发、卵巢多囊性改变等,并常伴有随年龄增长而呈现日益明显的胰岛素抵抗和高胰岛素血症和高脂血症^[1-2]。

有关 PCOS最早的报道可追溯到 1845年,Chereau首先描述这种卵巢的形态学改变,1904年 Frindley称之为囊性退化卵巢,1935年 Stein-Leventhal将其归纳为肥胖、多毛、不孕和卵巢囊性增大的一种综合征,由于病因不清楚,当时就称为 Stein-Leventhal综合征。20世纪 50年代,人们注意到这类患者尿黄体生成激素 (LH)升高,以及 Stein-Leventhal综合征具有许多非典型征象,并且发现雄激素增高是其主要的特征,因而自 60年代开始逐渐改称为多囊卵巢综合征。20世纪 70年代,下丘脑-垂体-卵巢轴模型确立之后,明确了其 LH、卵泡刺激素 (FSH)水平与促性腺激素释放激素 (GnRH)分泌之间的关系。糖尿病与雄激素的关系,虽早在 1921年就已见报道,但直到 1980年才被认识到可能与该综合征相关,现在已经知道胰岛素抵抗和高胰岛素血症是 PCOS的又一重要特征。

20世纪 80年代以后的研究还发现,PCOS异常的激素环境被认为可能使这些患者对与胰岛素抵抗、高雄激素血症有关的几种疾病易感,这些疾病有 2型糖尿病、高血压、高血脂、心血管疾病、代谢综合征、睡眠窒息、非酒精性脂肪肝、妊娠期糖尿病和妊娠期高血压疾病,以及一些恶性病变,如子宫内膜癌、乳腺癌和卵巢癌,这使 PCOS越来越受到各国研究者的关注。20世纪 80年代初期,随着超声在临床工作中的广泛应用,人们可以通过这种无创的方法了解卵巢多囊样改变,这也为 PCOS的诊断提供了新的辅助检查方法。所以,在 20世纪 90年代以前,虽然没有学者制定统一的 PCOS诊断标准,但多数学者依据此病的临床表现 (包括月经改变、多毛、痤疮、肥胖等)、血激素变化 (如睾酮、雄烯二酮、LH/FSH比值升高等)及超声检查 (双侧卵巢多囊样改变)对本病进行诊断。

PCOS的每一项临床表现,如月经不规律、多毛、高雄激

素血症、多囊卵巢 (PCO)等,都不是其所特有的,同时也不会表现于全部 PCOS患者中,这些症状在 PCOS人群中都有各自不同的发生率,即 PCOS是一种临床表现具有异质性的疾病,也正是由于 PCOS的这一临床特点,使 PCOS的诊断标准很难统一。文献报道,PCOS在人群中的患病率不仅因仅因采用诊断标准不同而有差异,即使应用统一的诊断标准,由于高雄激素血症或高雄激素症的人种表现不同差异较大,也使 PCOS患病率存在一定的差异^[2-5]。超声 PCO一直是 PCOS诊断标准之一,但研究发现,PCO在不同年龄段发生率不同,在 189名 20 ~ 45岁健康志愿者中,总的 PCO发生率为 14.2%。按年龄分组后,35岁组,PCO发生率为 21.6% (19/88), >35岁组发生率为 7.9% (8/101)^[6]。虽然与正常卵巢组对比,PCO组卵泡期血睾酮水平和 LH/FSH比值均显著增高,但不可否认,仍有许多 PCO妇女的内分泌功能是正常的。而且 PCO妇女中月经不规律者仅占 20% ~ 44%,PCOS患者也并非都有典型的超声 PCO表现,有些 PCOS患者可有正常的卵巢形态,同样高雄激素血症妇女也可有正常月经^[6-9]。有学者研究,当以超声 PCO作为依据时,PCOS患者中 43%有高雄激素血症,36%有 LH升高;但当以高雄激素、慢性无排卵为依据时,84%有 PCO,而 LH/FSH > 2仅占 28%^[10]。因而,相比之下,不明原因的月经不规律和高雄激素表现可能是更准确的 PCO诊断指标,而无需超声 PCO和 LH/FSH比值增高^[10]。在绝大多数研究中,月经不规律和多毛的发生率在 PCO妇女显著高于正常卵巢妇女。

Diamanti-Kandarakis等^[11]以月经不规律和高雄激素临床表现为观察指标,研究了群体中 PCOS妇女的临床和代谢特征。来自希腊 Lesbos岛的 192名 17 ~ 45岁育龄妇女,根据临床 Feuiman-Gallwey评分 6分和月经稀发特征分为 4组:月经规律、无多毛 108例;月经规律、有多毛 56例;月经稀发、无多毛 10例;月经稀发、多毛 18例。根据月经稀发和游离睾酮值 正常妇女的 95%,定义为 PCOS,则患病率为 6.77% (13/192)。月经稀发和多毛组的游离睾酮显著高于月经规律无多毛和多毛组,而月经规律多毛组和月经稀发无多毛组的游离睾酮又显著高于月经规律无多毛组。进一步说明月经不规律和高雄激素表现可能是更准确的 PCOS诊断标准,但不论采用何种诊断标准,在正常妇女和 PCOS妇女之间,都存在过渡型,或者中间类型妇女,又可称为亚临床 PCOS表现的妇女,只不过有些标准的采用,

作者单位:北京大学第三医院妇产科,北京 100083

E-mail: roseli001@sina.com

使这种中间类型妇女的存在更加明显。

由于 PCOS的病因不清、临床表现具有高度异质性特征,使本病的诊断标准一直难以统一,1990年美国卫生组织/美国儿童健康和人类发展组织(NIH/NCHD)制定了第一个受到广泛认可的 PCOS诊断标准。即包括:(1)高雄激素血症和(或)高雄激素的临床表现。(2)稀发排卵。PCOS诊断还应排除这些症状的其他相关疾病。但对这一诊断标准各国科学家有许多争议,各国 PCOS研究仍沿用自己的一些诊断标准,使各国 PCOS研究资料难以进行比较和 meta分析,直到 2003年 PCOS国际协作组成立,并制定了“PCOS鹿特丹诊断标准”。PCOS国际协作组是由欧洲人类生殖和胚胎学会(ESHRE)和美国生殖医学会(ASRM)在鹿特丹成立的,经过讨论确定了 PCOS诊断标准为以下 3项中存在 2项,即:(1)稀发排卵或无排卵。(2)高雄激素血症或高雄激素的临床表现(如多毛、痤疮等)。(3)超声检查在月经周期或黄体酮撤退后出血的 3~5d进行,显示双侧卵巢均有 12个且直径 2~9mm的小卵泡,即卵巢多囊样改变,和(或)卵巢体积增大(每侧 >10mL,卵巢体积 = 0.5 ×长 cm ×宽 cm ×厚 cm)。此外,诊断时还需除外高雄激素血症的其它原因(如高泌乳素血症和甲状腺疾病、先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、雄激素分泌性肿瘤、21-羟化酶缺乏性非典型肾上腺皮质增生、外源性雄激素应用等)^[12]。在这一诊断标准中,高雄激素血症这一项标准可采用高雄激素症来替代,这是经过大量临床实践得出来的,这也意味着在没有实验室检查的条件下,也可对 PCOS进行诊断,这无疑对发展中国家更为适用。

近 20年 PCOS发病机制及治疗的研究均显示,胰岛素抵抗发生于 50%以上的 PCOS患者中,同时改变生活方式或应用胰岛素增敏剂对于治疗 PCOS也有较好的疗效,但由于胰岛素抵抗也见于 10%~25%的正常人群,另外目前尚无国际统一的胰岛素抵抗的诊断标准,且不同年龄人群中胰岛素敏感性相差较大,所以暂未将此列入 PCOS诊断标准中。PCOS患者血清 LH绝对值或 LH/FSH比值均明显高于正常人群,LH水平升高可以影响卵子质量,使 PCOS患者的卵子受精率下降、胚胎着床后流产率增高,但由于 LH测定结果易受排卵、体重指数(BMI)及检测系统等因素的影响,也未被列入此项诊断标准中。虽然此 2项未被列入 PCOS诊断标准中,但不等于在 PCOS患者中,没有这种改变。

国际 PCOS协作组在发布“PCOS鹿特丹诊断标准”的同时,客观地指出由于这一标准刚刚制订,尚缺乏循证医学的有力证据,需要经过更多大样本多中心的临床流行病学和循证医学研究证实其准确性^[12]。另外,在“PCOS鹿特丹诊断标准”中,月经稀发和(或)无排卵已有很清楚的定义,超声检查卵巢多囊样改变也进行了明确的定义,但何谓高雄激素血症及高雄激素临床表现则未给出明确定义,应该测定血清的哪些指标来诊断高雄激素血症?如睾酮、雄烯二酮、性激素结合球蛋白(SHBG)等,另外是否应该常规测定 17羟孕酮、雌二醇、FSH、LH、促甲状腺激素(TSH)和泌

乳素水平等,以除外其它引起高雄激素血症的原因?对于高雄激素相关的临床表现也难以界定,如多毛、痤疮、肥胖等。亚洲人由于其种族特点不同于欧美白色人种,所以 2000年 WHO西太平洋地区官员、国际肥胖研究协会(IASO)和国际肥胖工作组(DTF)共同制定了“对亚太地区肥胖及防治的重新定义”,将亚太地区人员超重与肥胖的切点下调为 23和 25^[13]。另有文献报道,由于新的 PCOS诊断标准的确定使以往诊断为原发性多毛的发生率有所下降。2006年中华医学会妇产科学分会内分泌学组在重庆召开“多囊卵巢综合征的诊断和治疗”研讨会,指出目前推荐的使用于我国人群的高雄激素性痤疮特点为复发性痤疮,常位于额、双颊、鼻及下颌等部位;多毛特点为上唇、下颌、乳晕周围、下腹正中线等部位出现粗硬毛发;高雄激素的生物化学指标包括总睾酮、游离睾酮指数[游离高雄激素指数(FAI)=总睾酮/SHBG浓度×100]或游离睾酮高于实验室正常参考值等,这些规定的细化主要为方便临床应用。所以有学者指出 3选 2同时排除其它疾病的一个诊断标准,是否使得 PCOS的诊断变得过于容易、宽泛,需要排除的引起高雄激素血症或高雄激素症的其他疾病如何除外?由于这些情况的诊断直接关系到患者的诊治,是否应该细化诊断标准以及对其表型进行分组诊治,国内外尚有争议。

综上所述,经过多年的研究 PCOS已经建立了国际统一的诊断标准,尽管这一标准还有不完善之处,但仍不失为目前诊断 PCOS的金标准。同时也不等于我们不需要进一步完善它,我们仍然急需了解我国的具体情况,如各地区 PCOS患病率、临床及代谢特征,找出更适合我国具体情况的相关判断标准。对于亚洲特别是中国汉族妇女来说,我国有近 5亿育龄女性,按国外报道的 5%~10%的 PCOS患病率,则有接近 5千万 PCOS妇女,正确诊断这些妇女进而给予适当的治疗和预防,对于提高女性健康水平是非常重要的。我们只有根据我国人群大样本流行病学调查结果,制定适合我国人群特点的 PCOS诊断标准,才能更好地进行 PCOS病因、发病机制、治疗方法、改善预后等方面的研究。近些年来,有学者提出胰岛素抵抗诱导心血管疾病,可能是一种慢性炎症疾病,提示 PCOS可能与慢性炎症存在一定的关系。测定血清炎症抗炎症因子水平,研究其相关性,对进一步了解 PCOS发病机制十分有益。当然,今后可能还会有一些血清标记物来协助诊断及治疗 PCOS,这些是非常令人期待的。

参 考 文 献

- [1] Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89: 2745-2749.
- [2] Adams J, Polson DW, Franks S Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsute [J]. Br Med J, 1986, 293: 355-359.
- [3] Polson DW, Adams J, Wadsworth J, et al Polycystic ovaries a common finding in normal women [J]. Lancet, 1988, 16: 870-872.

[4] Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, et al How common are polycystic ovaries in normal women and what is the significance for the infertility of the population? [J]. Clin Endocrinol, 1972, 37: 127-134.

[5] Farguan CM, Bindsall M, Manning P, et al The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women[J]. Aust N Z J Obstet Gynecol, 1994, 34: 67-72

[6] Michelmone KF, Balen AH, Dungen DB, et al Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women[J]. Clin Endocrinol, 1999, 51: 779-786

[7] Koivunen R, Lantikainen T, Tomas C, et al The prevalence of polycystic ovaries in healthy women [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1999, 78: 137-141.

[8] Fox R. Transvaginal ultrasound appearances of the ovary in normal women and hirsute women with oligomenorrhea[J]. Aust N Z J Obstet Gynecol, 1999, 39: 63-68.

[9] Camina E, Lobo RA. Do hyperandrogenic women with normal ovaries have polycystic ovary syndrome? [J]. Fertil Steril, 1997, 71: 319-322.

[10] Sokmon CG The epidemiology of polycystic ovary syndrome: prevalence and associated disease risk[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 1999, 28: 247-264.

[11] Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormone and metabolic profile [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84: 4006-4011.

[12] 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]. Hum Reprod, 2004, 19: 41-47.

[13] International Obesity Task Force Asia Pacific perspective: redefining obesity and its treatment[C]. Western Pacific Region, Sydney, Australia, 2000: 156-159.

(2007 - 05 - 20收稿)

短篇报道

¹²⁵碘粒子结合冷极射频治疗复发外阴癌 1例

李红,张淑芝

患者 68岁,于 2005年 3月 10日因外阴鳞状上皮癌 期行外阴癌根治术,术中行腹股沟淋巴结清扫术。术后病理:外阴鳞状上皮癌,腹股沟淋巴结无转移。术后 6个月发现外阴有肿物约拇指大小,疼痛,予口服止痛药物、抗炎药物及外阴部位中药治疗无效,肿物逐渐增大,于 2006年 6月 24日住院治疗。查体:血压 130/80mmHg(1mmHg=0.133kPa),右侧腹股沟可及 2cm ×2cm大小淋巴结,固定,表面无破溃。心肺无异常,腹部无包块,外阴阴阜处可见一 8cm ×8cm大小包块,菜花样,质硬,表面有破溃,无脓苔,不活动,有触痛。阴道通畅,未及肿物,子宫及双附件未见异常。CT诊断:阴阜软组织肿物,符合外阴癌术后复发。入院后完善各项检查,于 6月 27日行放射性粒子植入术。术中经 CT检查明确病灶的大小和深度,局部消毒,铺无菌巾,用 0.5%利多卡因麻醉,于肿物周边及基底部分别植入放射性 ¹²⁵碘粒子 30粒,其中 1粒植入右侧腹股沟肿大的淋巴结处,术中经过顺利,术毕局部敷无菌纱布固定。术后外阴阴唇略肿胀,每日外阴冲洗消毒,肿物无出血,无脓苔。术后第 4天出院,1个月复诊发现阴阜肿物 12cm ×10cm大小,质硬,表面有坏死组织及脓苔,边缘整齐,皮肤颜色正常。右侧腹股沟淋巴结缩小,行 CT检查发现肿瘤基底部缩小。即于硬膜外麻醉下行外阴肿物冷极射频治疗,术后行抗炎预防感染治疗后出院。术后 1个月随访,外阴肿物脱落,局部形成空洞,无出血,无脓苔,右侧腹股沟淋巴结缩小。术后 2个月随访,空洞底部长

出新鲜肉芽组织,右侧腹股沟淋巴结消失,术后 5个月皮肤部分愈合。患者存活至今。

讨论:已有临床报道证实,组织间的放射插植治疗可使晚期或复发患者获得较好的局部控制,局部控制率可达 60%左右^[1]。放射性粒子治疗肿瘤具有目前一些其它治疗方法无法取代的优势,是放射治疗中最好的适型照射方法^[2]。放射治疗与传统治疗方法相比具有以下优点:(1)治疗区定位精确,与肿瘤形状吻合。(2)粒子种植范围之外,放射剂量迅速减少。(3)可给靶区更高的剂量,且不增加正常组织损伤。(4)减少手术创伤,缩短手术时间,不增加手术并发症或延长住院时间。(5)计算机制定治疗计划,剂量分布更加均匀、合理。(6)与手术、化疗配合,有互补作用。冷极射频治疗肿瘤,是将频率为 460kHz的冷循环射频针刺至肿瘤组织内,通过射频能量使肿瘤组织产生高温,达到凝固坏死的目的。其优点是:无创、无痛、非介入的治疗模式,适合治疗不同深度的肿瘤组织;高热干扰放射线致死细胞的修复,可减少放疗剂量,不影响放疗效应;有效地杀灭对放射线抗拒的 S期细胞,与组织间放疗配合,有效地解决肿瘤抗拒问题。冷循环使周围组织不受损伤,达到更好的疗效。放射性粒子植入与冷极射频两种治疗方法相互补充,实现了综合治疗。

参 考 文 献

[1] Montana GS Carcinoma of the vulva: combined modality treatment [J]. Curr Treat Options Oncol, 2004, 5 (2): 85-95

[2] 关铮. 微创妇科学 [M]. 北京:人民军医出版社, 2004: 196-201.

(2007 - 04 - 20收稿 2007 - 06 - 01修回)

作者单位:辽阳市第二人民医院妇产科,辽宁 辽阳 111000

E-mail: lnlyh@eyou.com