

围绝经期排卵障碍性异常子宫出血的管理

马 莉,陶敏芳

上海市第六人民医院妇产科,上海 200233

【摘要】 围绝经期排卵障碍性异常子宫出血(AUB-O)是围绝经期最常见的妇科疾病和就诊因素。本质上是因为卵巢功能下降导致的性激素水平波动性变化引起的症状与体征。由于围绝经期同时还是其他妇科疾病和恶性肿瘤的好发年龄,规范诊治与管理有助于围绝经期 AUB-O 的准确治疗和其他疾病的早期发现、早期治疗。由于围绝经期卵巢功能衰竭的不可逆性,长期管理不仅可以减少因排卵障碍导致的子宫内膜病变,还可以预防低雌激素导致的其他健康问题。

【关键词】 围绝经期;异常子宫出血;排卵障碍;长期管理

【中图分类号】 R711.52

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)03-0018-04

Management of abnormal uterine bleeding due to ovulatory dysfunction during perimenopause

MA Li,TAO Min-fang Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

【Corresponding author】 TAO Min-fang

【Abstract】 Abnormal uterine bleeding with ovulatory dysfunction (AUB-O) during perimenopause is the most common gynecological disease and cause of medical consultation during perimenopause. Essentially, these are symptoms and signs caused by fluctuating sex hormone levels due to decreased ovarian function. Since perimenopause is also a high-risk age for other gynecological diseases and malignant tumors, standardized diagnosis, treatment and management will help to accurately treat perimenopausal AUB-O and early detection and treatment of other diseases. Due to the irreversible nature of ovarian failure during perimenopause, long-term management can not only reduce endometrial lesions due to ovulation disorders, but also prevent other health problems caused by low estrogen.

【Key words】 Perimenopause; Abnormal uterine bleeding; Ovulation disorder; Long-term management

异常子宫出血(abnormal uterine bleeding,AUB)是妇科临床常见的症状和疾病,是指与正常月经的周期频率、规律性、经期长度、经期出血量中任何一项不符合、源自子宫腔的异常出血^[1],可由多种疾病导致。AUB是一个反复发生的过程,主要临床症状包括月经周期长短不一、经期长度不一、经量多少不一等。长期反复存在的AUB可导致女性出现贫血、感染、生育异常,甚至子宫内膜病变、子宫内膜癌等,严重影响女性生活质量,也是医疗费用增加的常见因素。

2018年中华医学会儿科学分会绝经学组以国际妇产科联盟(The International Federation of Gynecology and Obstetrics,FIGO)的AUB病因分类诊断^[2]为依据,参考2014版《异常子宫出血的诊断与治疗指南》^[3],制定了《围绝经期异常子宫出血诊断

和治疗专家共识》^[4]。同年,中华医学会儿科学分会妇科内分泌学组发布《排卵障碍性异常子宫出血诊治指南》^[5]指导临床工作。2022年中华医学会儿科学分会妇科内分泌学组针对AUB的定义、诊治流程、病因治疗等发布《异常子宫出血诊断与治疗指南(2022 更新版)》^[1],对国内AUB的规范化诊治起到了良好的指导作用。

围绝经期是女性生命中一个重要的生理时期,随着卵巢功能的减退,体内雌激素水平下降,各种健康问题逐步出现,其中AOB是最早出现的症状,也是最常见的症状。由于围绝经期AOB首要原因是卵巢功能减退,属于生理性改变,往往不被临床重视。同时这个年龄段还是其他疾病的好发时期,如宫颈疾病、子宫内膜疾病、子宫内膜恶性肿瘤等。临床如果不能针对围绝经期NUB作出准确的病因学诊断,仅仅认为是卵巢功能下降导致的排卵障碍性出血往往会导致延误治疗。考虑排卵障碍性异常子宫出血(AUB-O)是女性围绝经期的标志性事件,本文将结合近年来国内外的文献包括相关指南与共识,围绕围绝经期AUB-O进行阐述,以提高临床对围绝经期AUB-O的规范化管理。

1 围绝经期AUB-O的特点及流行病学

按照生殖衰老分期系统女性进入40岁后10个月内相邻两次月经出现变异超过7天即提示进入围绝经期。围绝经期包括了绝经过渡期和绝经后12

【基金项目】上海市科学技术委员会基金资助项目(编号:20Y11907800)

【通讯作者简介】陶敏芳,女,博士,主任医师。中国妇幼保健协会生育力保存分会常委,全生命周期健康管理专委会常委,中国妇幼健康研究会妇女保健能力建设专业委员会常委,上海母婴安全专家委员会副主任委员,上海医师协会生殖医学分会副会长,上海医学会妇产科分会绝经学组组长,上海优生优育科学协会副会长,上海妇幼保健协会更年期保健专委会主任委员,国家更年期保健特色专科带头人。主要研究方向:生殖内分泌、更年期保健。

个月的时间。^[6]。中国女性开始进入围绝经期的平均年龄为 46 岁,绝经的平均年龄在 48~52 岁,约 90% 的女性在 45~55 岁绝经^[7]。

当 AUB 发生在这个时期则称为围绝经期异常子宫出血。研究表明,围绝经期 81.8% 的女性可出现 AUB^[8];妇科就诊的围绝经期患者中,AUB 问题占 70% 以上^[9]。虽然 FIGO 病因分类系统(PALM-COEIN)^[10]是基于育龄女性定义的 AUB 及再分类,但由于该系统的病因分类易于操作,符合临床管理必须遵循标准化分类体系的要求,因此临床上也参照该系统命名及进行病因分类和诊断^[11]管理围绝经期 AUB。据此,围绝经期 AUB 也分为结构性(息肉、子宫腺肌病、平滑肌瘤、恶性肿瘤和增生)和非结构异常(凝血功能障碍、排卵功能障碍、子宫内膜、医源性,未分类)的 AUB。

围绝经期 AUB-O 是非结构性 AUB 中最常见的因素,由于孕酮不足或缺失导致子宫内膜过早和不规则脱落而出现包括经量、经期、周期频率异常,甚至出现大出血和重度贫血。围绝经期 AUB-O 妇女最常见的子宫内膜组织病理学表现为增殖期子宫内膜(37.7%),其次是分泌性子宫内膜(31.2%);增生性子宫内膜更常伴有月经过多和月经频发,而分泌性子宫内膜更常伴有月经过多^[12]。

大多数研究显示,围绝经期妇女增殖期子宫内膜的发生率高于绝经后妇女。子宫内膜增生过长在 AUB 亚组妇女(围绝经期和绝经后)中的发病率相似,而子宫内膜癌在围绝经期妇女中比绝经后妇女的发病率非常低^[13]。虽然围绝经期 AUB-O 本质是卵巢功能下降导致的子宫内膜变化,是一种生理变化,但值得注意的是围绝经期也是许多疾病的好发时期,尤其是子宫内膜病变的风险显著增加,如子宫内膜息肉、内膜增生、恶性改变等,都会出现异常子宫出血^[11],需要结合必要的辅助检查,明确围绝经期 AUB 的病因。

2 围绝经期 AUB-O 的诊断

围绝经期 AUB-O 的诊治核心是明确诊断。需结合病史、查体、辅助检查,排除导致 AUB 的其他可能原因,得出 AUB-O 的初步诊断,并予以积极的治疗。如治疗效果不佳,需重新考虑诊断是否确切,进行进一步的检查。

2.1 全面的病史询问

2.1.1 出血模式的评估 通过询问病史,评估近期月经与正常月经参数的差别以判断是否为异常子宫出血,包括周期数、出血天数及出血量等,并至少记录近 3 次的子宫出血情况。

2.1.2 绝经状态的判断 按照生殖衰老分期系统

评估是否进入绝经过渡期,即 40 岁后出现月经周期长短不一(即月经紊乱),10 次月经周期中有 2 次或以上发生邻近月经周期改变 ≥ 7 d 即可判断为进入围绝经期。

2.1.3 其他因素 评估凝血功能障碍、生殖器感染风险、药物治疗(如抗凝和激素治疗)和其他导致排卵功能障碍因素(如多囊卵巢综合征、高泌乳素血症和甲状腺功能障碍等),以及性生活与避孕措施情况等。

2.2 体格检查 应包括全身查体和妇科检查。全身查体包括身高、体质量、甲状腺查体、腹部查体等。皮肤方面的表现,如瘀点和瘀斑,可能代表出血疾病的迹象。必须强调行妇科检查,以评估子宫的大小和外形、附件有无包块,并排除子宫颈或阴道因素等导致的出血。

2.3 实验室检查 包括尿妊娠试验、全血计数、甲状腺激素或出血疾病的基本筛查试验,以及性激素测定以协助判断卵巢功能状况。女性进入围绝经期后首先出现的是排卵功能障碍,因此在测定基础激素的同时,可重点监测月经第 21 天(相当于黄体中期)的孕激素水平。当月经紊乱很难确定测定孕激素的时间,可以通过预估下一次出血时间,提前一周测定孕激素水平,并结合实际出血时间判断是否存在排卵障碍,建议至少连续 2 次测定。

2.4 超声及其他影像学检查 经阴道超声(transvaginal ultrasonography, TVUS)是评估 AUB 的最佳初始影像学检查。对围绝经期和绝经后 AUB 女性 TVUS 在子宫内膜恶性肿瘤的检测灵敏度高,是一种可靠、无创的检测方法^[14],此外还可以评估结构异常导致的 AUB,包括子宫内膜息肉、肌瘤和子宫腺肌症,是推荐的一线成像方式^[2,3,5]。TVUS 对子宫内膜病理的敏感性和特异性分别仅为 56% 和 73%。磁共振成像已被证明比阴道超声更灵敏。但须与 MRI 的等待时间和成本进行权衡。不推荐使用 MRI 作为 AUB 评估的一线成像方式^[4]。

2.5 组织病理学检查 组织病理学检查是确定子宫内膜性质的诊断金标准^[15]。对于年龄 ≥ 45 岁、长期不规律子宫出血、有子宫内膜癌的多种危险因素(如多囊卵巢综合征、肥胖、糖尿病、高血压),建议行子宫内膜的病理学检查^[16]。

3 围绝经期 AUB-O 的治疗

围绝经期 AUB-O 的治疗原则:出血期止血并纠正贫血,调整周期,保护子宫内膜,并避免再次的异常出血和重度出血^[4]。药物治疗为主要手段,如药物治疗失败,或不能耐受药物治疗,或怀疑子宫内有器质性疾病时应选择手术治疗。

3.1 出血期止血 孕激素是围绝经期 AUB-O 主要采用的止血药物,通过“内膜脱落”到达止血的目的,适用于血红蛋白 $>80\text{ g/L}$ 且生命体征稳定的患者。合成孕激素止血作用优于天然孕激素,但大剂量口服孕激素由于其副作用,只有 22% 的患者能继续治疗^[17]。地屈孕酮和左炔诺孕酮宫内节育系统(levonorgestrel intrauterine system, LNG-IUS)在异常子宫出血的止血方面具有比较好的临床效果^[18]。LNG-IUS 在围绝经期 AUB-O 的作用是抑制子宫内膜生长,减少出血量,预防不排卵导致的子宫内膜增生及 AUB-O 合并的子宫内膜增生。特别适合病程长、病情反复发作、肥胖的围绝经期患者,对于围绝经期合并子宫腺肌症、子宫肌瘤、子宫内膜息肉、子宫内膜增生等有额外的治疗收益^[19]。

急性重症 AUB-O 的治疗中,多数患者仍以药物治疗为首选,可选择口服高效合成孕激素、各种剂量和种类的复方短效口服避孕药,但需考虑口服避孕药中的高效雌激素对围绝经期女性的血栓风险。对出血量大、时间久、孕激素治疗效果不好的患者可以采取诊断性刮宫或宫腔镜检查及手术,通过去除内膜达到止血的目的,同时还可以明确内膜生理、病理改变,为长期管理提供依据。

3.2 调整月经周期 由于从绝经过渡期到绝经大概有 4~5 年的时间,长期的无孕激素保护的异常子宫出血会增加子宫内膜病变的风险。因此围绝经期 AUB-O 在止血后应采用孕激素后半周期或全周期治疗,以调整出血周期,控制 AUB、逆转子宫内膜及防止发展为子宫内膜癌^[20]。考虑围绝经期应用孕激素周期的同时应兼顾对乳腺的安全性,地屈孕酮有一定的优势,每天 10~20 mg,140 mg/周期足以转化无排卵的子宫内膜,对乳腺安全优于合成孕激素^[21]。

3.3 非激素药物治疗 国外指南中使用非激素药物(如非甾体抗炎药或氨甲环酸)与使用激素药物同样被认为是对需要进行症状治疗患者的一线治疗^[22,23]。但应掌握指征,注意静脉血栓的风险。

4 围绝经期 AUB-O 的综合诊治与长期管理

围绝经期 AUB-O 长期管理的目标是使围绝经期 AUB 不再发生并逐步过渡至绝经状态。

4.1 针对 AUB-O 诊断和治疗的管理 由于围绝经期 AUB 相关表述尚未形成共识,建议在诊断围绝经期妇女 AUB 前,应对围绝经期进行表述。例如单病因者,诊断:①围绝经期;②异常子宫出血:排卵障碍。多病因,诊断:①围绝经期;②异常子宫出血:排卵障碍,子宫肌瘤。

围绝经期女性随着年龄的增加,出现高血压、糖尿病、高血脂等的风险增加,选择用药时需要考虑对全身的影响小、更安全的治疗方案及药物。部

分妇女可能受益于复方短效口服避孕药,以促进月经规律、避孕和无血管舒缩症状^[24]。但不建议使用过高剂量的 COCs,以避免静脉血栓栓塞的风险。

4.2 针对子宫内膜的管理 研究发现与绝经后患者相比,绝经前 AUB 患者的正常子宫内膜厚度没有标准的阈值,超声在子宫内膜癌风险分层中具有一定的局限性,因此推荐 45 岁以上的 AUB 患者行子宫内膜组织取样^[25]。TVUS 是排除结构异常子宫出血的一线成像方式。足量足疗程的孕激素是保障围绝经期 AUB-O 内膜安全和绝经激素治疗的基础。手术治疗需掌握指征,包括子宫内膜消融术和子宫切除术^[24,25]。

诊断性刮宫(dilation and curettage, D&C)获得的子宫内膜组织学以前被视为 AUB 管理中的“金标准”。然而多项研究表明,子宫内膜取样的新技术包括抽吸(Pillete)、插管或刷状装置等,不仅消除了经典的 D&C 的缺点(出血、疼痛、感染),而且在取样充分性和敏感性方面性能与 D&C 基本一致^[26]。Pillete 的样本充足率大于 85%,诊断子宫内膜癌的敏感性达到 81%^[26~28]。当怀疑是宫内病变时,宫腔镜下 D&C 比盲采样敏感性更高^[29]。

4.3 针对绝经症状的管理 围绝经期妇女受体内激素水平的波动性变化的影响往往合并绝经相关症状。国内一项研究显示围绝经期异常子宫出血的患者绝经相关症状发生率 76.5%^[30]。64% 的 40~65 岁女性存在性功能障碍的风险^[31]。因此应在管理异常子宫出血的同时予以关注,必要时给与绝经激素治疗。AUB 是否会加重绝经症状上缺少相关的研究,值得关注。

4.4 其他饮食、运动以及体重的管理 围绝经期妇女与其他年龄组的妇女相比,肥胖的发生率增加。有研究表明,围绝经期 AUB 患者中肥胖女性的比例明显高于其他年龄组,BMI $\geq 25\text{ kg/m}^2$ 是围绝经 AUB 的一个危险因素^[32]。肥胖妇女脂肪组织中过量的雄激素通过芳香化转化为雌酮,导致子宫内膜增生^[33]。因此,对围绝经期妇女尤其是伴有异常子宫出血的患者进行饮食指导和体重管理至关重要的^[23]。

综上所述,围绝经期作为女性全生命周期的一个特殊的阶段,与生育期女性相比具有不同的特点,因此,对于围绝经期 AUB-O 的处理除了针对出血的原因治疗外,还需要考虑多方位措施,包括生活方式、心理健康、体重指数、绝经相关症状、心血管风险(包括血栓栓塞风险)、社会经济地位和患者偏好等因素,进行个体化的综合诊治与长期管理。

【参考文献】

[1] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 异常子宫出血诊断

- 与治疗指南(2022 更新版)[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(7): 481-490.
- [2] Munro MG, Critchley HO, Fraser IS, et al. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years[J]. Fertil Steril, 2011, 95(7): 2204-2208.
 - [3] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 异常子宫出血诊断与治疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(11): 801-806.
 - [4] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 围绝经期异常子宫出血诊断和治疗专家共识[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(4): 313-319.
 - [5] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 排卵障碍性异常子宫出血诊治指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(12): 801-807.
 - [6] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging[J]. Menopause, 2012, 19(4): 387-395.
 - [7] Wang M, Kartsonaki C, Guo Y, et al. Factors related to age at natural menopause in China: results from the China Kadoorie Biobank[J]. Menopause, 2021, 28(10): 1130-1142.
 - [8] Lohith HM, Anjali R. Evaluation and histopathological correlation of abnormal uterine bleeding in menopausal transition in a tertiary care-centre at Cheluvamba hospital, Mysore[J]. Int J Clin Obstet Gynaecol, 2019, 3: 9-14.
 - [9] Goldstein SR, Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause[J]. Climacteric, 2017, 20(5): 414-420.
 - [10] Munro MG, Critchley HOD, Fraser S. FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 143(3): 393-408.
 - [11] Dreisler E, Frandsen CS, Ulrich L. Perimenopausal abnormal uterine bleeding[J]. Maturitas, 2024, 184: 107944.
 - [12] Chapagain S, Dungal G. Clinical and Histopathological Presentation of Abnormal Uterine Bleeding in Perimenopausal Women in Tertiary Center of Nepal[J]. J Nepal Health Res Counc, 2020, 18(2): 248-252.
 - [13] Karimi M, Alizadeh A, Mahmoodi M. Clinicopathological Pattern of Endometrial Specimens in Women with Abnormal Uterine Bleeding and Ultrasonography Correlation[J]. Arch Iran Med, 2024, 27(4): 216-222.
 - [14] Komola NS, Mirza TT, Dhar S, et al. Endometrial Thickness as a Predictor of Endometrial Malignancy among the Women Presenting with Abnormal Uterine Bleeding[J]. Mymensingh Med J, 2024, 33(3): 677-684.
 - [15] Chapagain S, Dungal G. Clinical and Histopathological Presentation of Abnormal Uterine Bleeding in Perimenopausal Women in Tertiary Center of Nepal[J]. J Nepal Health Res Counc, 2020, 18(2): 248-252.
 - [16] Louie MY, Vegunta S. Abnormal Uterine Bleeding in Perimenopausal Women[J]. J Womens Health (Larchmt), 2022, 31(8): 1084-1086.
 - [17] Hampton NRE, Rees MCP, Lowe DG, et al. Guillebaud Levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) with conjugated oral equine estrogen: a successful regimen for HRT in perimenopausal women[J]. Hum Reprod, 2005, 20(9): 2653-2660.
 - [18] Sun YJ, Qian M, Hu D. Clinical efficacy of levonorgestrel intrauterine system (Mirena) combined with hysteroscopy in the treatment of perimenopausal AUB patients[J]. Pak J Pharm Sci, 2021, 34(5): 2079-2083.
 - [19] Oderkerk J, van de Kar MMA, van der Zanden CHM, et al. The combined use of endometrial ablation or resection and levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with heavy menstrual bleeding: a systematic review[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2021, 100(10): 1779-1787.
 - [20] 全国卫生产业企业管理协会妇幼健康产业分会生殖内分泌学组妇产科相关专家组. 中国子宫内腺增生诊疗共识[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(10): 957-960.
 - [21] Wang L, Guan HY, Xia HX, et al. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in abnormal uterine bleeding - ovulation dysfunction patients[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(15): 3259-3266.
 - [22] Goldstein SR, Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause[J]. Climacteric, 2017, 20(5): 414-420.
 - [23] Dreisler E, Frandsen CS, Ulrich L. Perimenopausal abnormal uterine bleeding[J]. Maturitas, 2024, 184: 107944.
 - [24] Simoncini T, Arab H, Pedachenko N, et al. Unmet needs in abnormal uterine bleeding due to ovulatory dysfunction[J]. Gynecol Endocrinol, 2024, 40(1): 2362244.
 - [25] Lebduka E, Beshear D, Spataro BM. Abnormal Uterine Bleeding[J]. Med Clin North Am, 2023, 107(2): 235-246.
 - [26] Narice BF, Delaney B, Dickson JM. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis[J]. BMC Fam Pract, 2018, 19: 135.
 - [27] Papakonstantinou E, Adonakis G. Management of pre-, peri-, and post-menopausal abnormal uterine bleeding: When to perform endometrial sampling? [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2022, 158(2): 252-259.
 - [28] Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis[J]. Cancer, 2000, 89(8): 1765-1772.
 - [29] Vitale SG, Buzzaccarini G, Riemma G, et al. Endometrial biopsy: Indications, techniques and recommendations. An evidence-based guideline for clinical practice[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2023, 52(6): 102588.
 - [30] 陈蓉, 郁琦, 徐克惠, 等. 中国 14 家医院妇科门诊 40~60 岁患者绝经相关特征的调查[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(10): 723-727.
 - [31] Trento SR, Madeiro A, Rufino AC. Sexual Function and Associated Factors in Postmenopausal Women[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2021, 43: 522-529.
 - [32] Tian Y, Bai B, Wang L, et al. Contributing factors related to abnormal uterine bleeding in perimenopausal women: a case-control study[J]. J Health Popul Nutr, 2024, 43(1): 52-61.
 - [33] van Weelden WJ, Fasmer KE, Tangen IL, et al. Impact of body mass index and fat distribution on sex steroid levels in endometrial carcinoma: a retrospective study[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 547-555.

(收稿日期: 2025-02-10; 修回日期: 2025-02-18)

(本文编辑: 彭羽)