

排卵障碍性异常子宫出血诊治指南

中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组

异常子宫出血 (abnormal uterine bleeding, AUB) 是妇科临床常见的症状, 指不符合正常月经周期“四要素”(即月经的频率、规律性、经期长度和出血量) 的正常参数范围、并源自子宫腔的出血^[1-3]。本指南参照国际妇产科联盟 (FIGO) 和国内的指南^[2], 将 AUB 限定于生育期非妊娠妇女, 因此排除了妊娠和产褥相关的出血, 也不包含青春期前和绝经后出血。FIGO 建议弃用术语“功能失调性子宫出血”, 推荐使用“急性 AUB”替代“大出血”的概念, 并将 AUB 的常见病因分为两大类 9 个亚型, 为方便记忆, 按英语首字母缩写为“PALM-COEIN”, 即: P 表示子宫内膜息肉 (polyp) 所致 AUB、A 表示子宫腺肌病 (adenomyosis) 所致 AUB、L 表示子宫肌瘤 (leiomyoma) 所致 AUB、M 表示子宫内膜恶变和不典型增生 (malignancy and hyperplasia) 所致 AUB、C 表示全身凝血相关疾病 (coagulopathy) 所致 AUB (简称: AUB-C)、O 表示排卵障碍性 (ovulatory dysfunction) AUB (简称: AUB-O)、E 表示子宫内膜局部异常 (endometrial) 所致 AUB (简称: AUB-E)、I 表示医源性 (iatrogenic) AUB (简称: AUB-I)、N 表示未分类 (not yet classified) 的 AUB (简称: AUB-N)。其中 AUB-O 最为常见, 约占 AUB 的 50%^[4]。

排卵障碍包括无排卵、稀发排卵和黄体功能不足^[3]。无排卵主要由下丘脑-垂体-卵巢轴 (HPO 轴) 功能异常引起, 常见于青春期、绝经过渡期, 生育期也可因多囊卵巢综合征 (PCOS)、肥胖、高催乳素血症、甲状腺和肾上腺疾病等引起; 无排卵可以是持续的, 也可以是间断或暂时的。无排卵时卵巢无黄体形成和孕激素分泌, 引起子宫内膜增殖过度和不规则剥脱而导致 AUB, 常表现为不规律的月经, 频率、规律性、经期长度和出血量均可异常。稀发排卵如不超过 60 d, 可以随访观察, 但更长时间的稀发排卵的处理与无排卵相似。黄体功能不足可表

现为经间期出血 (inter-menstrual bleeding, IMB)。大多数 AUB-O 能通过药物取得良好的治疗效果。

概念关键点

- 生育期非妊娠妇女 AUB 的病因分类: PALM-COEIN
- AUB-O 是最常见的 AUB 原因, 主要由无排卵、稀发排卵和黄体功能不足导致
- 大多数 AUB-O 能通过药物取得良好的治疗效果

本指南采用牛津循证医学中心临床证据级别和推荐意见级别, 见表 1。

表 1 牛津循证医学中心临床证据级别和推荐意见级别

推荐意见级别	证据级别	描述
A	1a	同质性 RCT 的系统综述
	1b	单一的 RCT (可信区间较窄)
	1c	“全或无”的研究 (未治疗前所有患者均死亡或部分死亡, 治疗后部分死亡或全部存活)
B	2a	同质性队列研究的系统综述
	2b	单一的队列研究 (包括低质量 RCT, 如随访率 < 80%)
	2c	结局研究
C	3a	同质性病例对照研究的系统综述
	3b	单独的病例对照研究
C	4	病例系列研究 (包括低质量的队列研究、病例对照研究)
D	5	专家意见 (缺乏严格评价或完全基于生理学、基础研究)

注: * 同质性表示包含在同一系统综述中的各项研究, 其结果的方向和程度一致; A 级表示同 1 级研究一致; B 级表示同 2 或 3 级研究一致, 或者来自于 1 级研究的推导; C 级表示同 4 级研究一致, 或者来自于 2 或 3 级研究的推导; D 级表示同 5 级研究一致, 或者任何水平的研究的结果, 但这些研究有一定程度的不一致或者无法得出肯定的结论; RCT 表示随机对照研究

AUB-O 的诊断

AUB-O 诊治的核心是明确诊断。需结合病史、

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.12.001

通信作者: 陈子江, 250021 济南, 山东大学附属生殖医院, Email: chenzijiang@vip.163.com; 田秦杰, 100730 中国医学科学院北京协和医院妇产科, Email: qinjietn@sohu.com

查体、辅助检查,排除导致 AUB 的其他可能病因,得出 AUB-O 的初步诊断,并予以积极治疗;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。

一、诊断

1. 病史:对 AUB 患者,最重要的是询问出血史,至少记录近 3 次的子宫出血情况;不同年龄段考虑不同的常见病因;应注意询问性生活情况和避孕措施以除外妊娠或产褥相关的出血;询问既往检查的发现,包括是否有“PALM”的证据(B 超、MRI 或病理检查),特殊的手术史如剖宫产史、子宫动脉栓塞史等(AUB-N);注意询问体质量、情绪、日常生活的变化,询问异常出血的诱因(AUB-O),有无急性 AUB 及 AUB-C 的病史;AUB 与服药或治疗的关系(AUB-I);IMB 是否有规律、有无诱因、是否合并其他不适;询问既往药物治疗历史及其效果。

2. 查体:初诊时需查体,尤其是对于急性 AUB 及治疗效果不满意的 AUB 患者。全身查体需注意一般情况包括生命体征,及时发现相关线索,如肥胖、消瘦、多毛、泌乳、皮肤瘀斑或色素沉着、有无盆腔包块、腹部压痛及反跳痛等。有过性生活者均建议使用阴道窥具并行盆腔检查,有助于确定出血来源,排除子宫颈、阴道病变;无性生活者必要时经肛门直肠检查盆腔,可发现盆腔包括子宫的异常。

3. 辅助检查:推荐 2 项基本检查:血常规检查,评估出血严重程度并除外 AUB-C;B 超检查,排除或发现“PALM”、AUB-I、AUB-N 的线索^[2]。

诊断 AUB-O 最常用的手段是基础体温测定(BBT)以及估计下次月经前 5~9 d(相当于黄体中期)的血清孕酮水平测定。

有条件时应尽量选择早卵泡期检测 FSH、LH、催乳素、雌二醇、睾酮和促甲状腺素(TSH),有助于分析无排卵的病因;但在获得检测结果前不必等待,应及时给予患者必要的治疗,尤其是对急性 AUB 患者。

诊刮或宫腔镜检查:对年龄≥45 岁、长期不规则子宫出血、有子宫内膜癌高危因素(如高血压、肥胖、糖尿病等)、B 超检查提示子宫内膜过度增厚并且回声不均匀、药物治疗效果不满意者应行诊刮并行病理检查,以除外子宫内膜病变;有条件者推荐宫腔镜直视下活检^[2]。

二、鉴别诊断

明确诊断 AUB-O,关键需排除下列情况。

1. 妊娠相关疾病:怀疑或不能排除妊娠、流产、

滋养细胞疾病时,建议检查血或尿 hCG。

2. PALM-CEIN:酌情选择盆腔 B 超、MRI、凝血功能检查,必要时行宫腔镜、腹腔镜检查,进行子宫内膜活检及病理检查;怀疑子宫动静脉瘘时需行子宫动脉造影,以明确诊断。AUB-E 使用抗纤溶药物或孕激素内膜萎缩法治疗有效。

3. 甲状腺、肾上腺、肝肾功能异常等全身疾病:结合病史、酌情选择相关的内分泌功能测定与肝肾功能检测。

诊断关键点

- AUB-O 诊治的核心是明确诊断,需结合病史、查体、辅助检查,排除导致 AUB 的其他病因
- 推荐血常规及 B 超 2 项基本的辅助检查,其他酌情选择
- 鉴别诊断:妊娠相关疾病、PALM-CEIN 和其他导致 AUB 的病因

AUB-O 的治疗

AUB-O 的治疗原则是,急性出血期维持一般状况和生命体征,积极支持疗法(输液、输血),尽快止血并纠正贫血;血止后调整周期,预防子宫内膜增生和 AUB 复发。有生育要求者行诱导排卵治疗,完成生育后应长期随访,并进行相关的科普教育。由于 AUB-O 涉及从初潮到绝经的各年龄段,不同年龄段的常见病因不同,临床表现多样,患者需求也不同,涉及发育、生殖和避孕等,治疗措施需全面考量。

止血的方法包括孕激素内膜脱落法、大剂量短效复方口服避孕药(combined oral contraceptives, COC)、高效合成孕激素内膜萎缩法和诊刮^[2]。目前,国内因无静脉或肌内注射的雌激素制剂,且口服制剂起效慢,不建议在急性 AUB 止血期常规使用大剂量雌激素内膜修复法。辅助止血的药物有氨甲环酸和中药等。方法的选择应综合考量患者的年龄、出血量、出血速度、贫血严重程度、是否耐受、是否有生育要求等。

一、无排卵或稀发排卵 AUB-O 的常用治疗方法

对于急性 AUB,除积极性激素治疗外,需同时配合止血药、抗贫血等辅助治疗手段,改善患者的一般情况,维持稳定的生命体征。

下述各种治疗方法的先后顺序与治疗效果的优劣无关,需根据患者的具体临床表现及需求选择

最合适该患者的治疗方法。

(一) 出血期止血

1. 孕激素:也称“内膜脱落法”、“药物性刮宫”。适用于一般情况较好,血红蛋白 ≥ 90 g/L者。对于急性 AUB 建议肌内注射黄体酮 20 mg/d $\times 3$ d;对于出血淋漓不净、不愿意肌内注射的患者选用口服孕激素制剂,如地屈孕酮(其他名称:达芙通)10~20 mg/d^[5]、微粒化黄体酮胶囊(其他名称:安琪坦、益玛欣、琪宁)200~300 mg/d、甲羟孕酮(其他名称:安宫黄体酮)6~10 mg/d,连用 7~10 d。停药后 1~3 d 发生撤退性出血,约 1 周内止血。

2. 短效 COC:止血效果好、止血速度快、价格低、使用方便,但禁用于有避孕药禁忌证的患者。常用的短效 COC 包括炔雌醇环丙孕酮片(其他名称:达英-35)、屈螺酮炔雌醇片(其他名称:优思明)、屈螺酮炔雌醇片 II(其他名称:优思悦;止血时后 4 片白色安慰剂不需服用)、去氧孕烯炔雌醇片(其他名称:妈富隆、欣妈富隆)、复方左炔诺孕酮(左炔诺孕酮炔雌醇)等。方法为 1 片/次,急性 AUB 多使用 2~3 次/d,淋漓出血者多使用 1~2 次/d,大多数出血可在 1~3 d 完全停止;继续维持原剂量治疗 3 d 以上仍无出血可开始减量,每 3~7 天减少 1 片,仍无出血,可继续减量到 1 片/d,维持至血红蛋白含量正常、希望月经来潮,停药即可。

3. 高效合成孕激素:也称为“内膜萎缩法”。适用于血红蛋白含量较低者。使用大剂量高效合成孕激素,如炔诺酮(其他名称:妇康片)5~10 mg/d、甲羟孕酮 10~30 mg/d^[6-8],连续用药 10~21 d,止血、贫血纠正后停药。也可在出血完全停止后,维持原剂量治疗 3 d 后仍无出血即开始减量,减量以不超过原剂量的 1/3 为原则,每 3 天减量 1 次,直至每天最低剂量而不再出血为维持量,维持至血红蛋白含量正常、希望月经来潮,停药即可。

4. 手术治疗:对于有诊刮指征(见上文)或有药物治疗禁忌的患者,建议将诊刮(或宫腔镜检查直视下活检)、子宫内膜病理检查作为首次止血的治疗选择,同时可发现或排除子宫内膜病变;对于近期已行子宫内膜病理检查、除外了恶变或癌前病变者不必反复刮宫。对于难治的、无生育要求的患者,可考虑子宫全切除术,不推荐子宫内膜切除术。

(二) 调整周期

1. 孕激素定期撤退法:推荐使用对 HPO 轴无抑制或抑制较轻的天然孕激素或地屈孕酮^[9]。月经周期第 11~15 天起,使用口服孕激素,如地屈孕酮

10~20 mg/d 或微粒化黄体酮胶囊 200~300 mg/d,共 10~14 d,酌情应用 3~6 个周期。

2. 短效 COC:适用于经量多^[10]、痤疮^[11]、多毛^[12]、痛经^[13]、经前期综合征^[14]、有避孕要求^[15]的患者,可达到“一举多得”的作用,服用方法与避孕方法相同。

3. 左炔诺孕酮宫内缓释系统(levonorgestrel intrauterine system, LNG-IUS):机制为宫腔内局部定期释放低剂量孕激素(LNG 20 μ g/d),既有非常好的避孕作用^[16],又可长期保护子宫内膜、显著减少出血量^[15],同时由于外周血中的药物浓度很低,对全身的副作用较小^[17-20]。

4. 促排卵:希望尽快妊娠的患者可予促排卵,包括口服氯米芬、来曲唑、中药等。如能排卵,即使暂时不能妊娠,排卵后产生的孕激素可以调整月经。

5. 雌孕激素序贯治疗:在少数青春期或生育期患者,如孕激素治疗后不出现撤退性出血,考虑是内源性雌激素水平不足;或绝经过渡期有雌激素缺乏症状的患者,可使用雌孕激素序贯治疗,也可使用复合制剂,如戊酸雌二醇片雌二醇环丙孕酮片(其他名称:克龄蒙)、雌二醇片雌二醇地屈孕酮片(其他名称:芬吗通)。

(三) 其他治疗

其他治疗对于维持一般状况和生命体征非常重要,配合性激素治疗可达到更好的止血效果,可酌情同时进行。

1. 一般止血药:如抗纤溶药物氨甲环酸(其他名称:妥塞敏),每次 1 g,2~3 次/d,每月 5~7 d^[21-22]。

2. 丙酸睾酮:具有对抗雌激素的作用,可减少盆腔充血和增加子宫张力,减少子宫出血速度,并有协助止血、改善贫血的作用,每个周期肌内注射 75~300 mg,酌情平分为多天多次使用。

3. 出血严重时需输血、补充血红蛋白及凝血因子,如浓缩红细胞、纤维蛋白原、血小板、新鲜冻干血浆或新鲜全血。

4. 对于中、重度贫血患者在上述治疗的同时,酌情选择口服或静脉铁剂、促红细胞生成素、叶酸治疗。

5. 对于出血时间长、贫血严重、抵抗力差并有感染征象者,应及时应用抗生素。

二、不同年龄段无排卵或稀发排卵 AUB-O 患者的治疗方法选择

(一) 青春期

青春期 AUB-O 的主要原因是 HPO 轴的精细调节尚未成熟,导致无排卵或稀发排卵,孕激素缺乏^[23]。

1. 出血期止血:推荐孕激素内膜脱落法^[24]、短

效 COC^[25]治疗。不推荐高效合成孕激素内膜萎缩法^[26],因不良反应较多。不推荐常规使用诊刮或宫腔镜检查,因子宫内膜病变的风险不高;仅在药物治疗效果不佳、怀疑或不能除外子宫器质性病变时使用。

2. 调整周期:推荐天然孕激素或地屈孕酮定期撤退法^[24]及使用短效 COC^[27],可连续使用 3~6 个月作为 1 个疗程,停药并观察效果,如 AUB 复发,可积极重新开始治疗。不推荐常规使用雌孕激素序贯疗法,仅在少见的情况,如孕激素治疗后不出现撤退性出血、考虑是内源性雌激素水平不足时使用^[26]。

(二)生育期

生育期 AUB-O 的常见原因是 PCOS、高催乳素血症、肥胖、甲状腺功能异常等。

1. 出血期止血:推荐短效 COC 治疗、孕激素内膜脱落法、高效合成孕激素内膜萎缩法^[8,28]。酌情将诊刮或宫腔镜检查、子宫内膜病理检查作为出血量多、需尽快止血的重要方法,此方法止血或减少出血量的速度快,并可明确是否有子宫内膜病变,但不建议反复使用。

2. 调整周期:(1)有生育要求者:希望尽快妊娠者可予促排卵,包括口服氯米芬、来曲唑、中药等。推荐选择不影响妊娠的天然孕激素或地屈孕酮定期撤退法。证据显示,地屈孕酮 10~20 mg/d 不抑制排卵^[9]。

(2)无生育要求者:①短期内无生育要求者,推荐短效 COC,既可以避孕、又可调整月经周期,并有多项非避孕益处,如治疗痤疮^[11]、多毛^[12]、减少月经量^[10]、缓解痛经^[13]等。②长期(超过 1 年)无生育要求者,推荐选择 LNG-IUS;也可长期使用短效 COC,可减少子宫内膜癌、卵巢恶性肿瘤等多种恶性肿瘤的发生率^[28-29],并可避免反复发作的 AUB-O。生育期使用短效 COC 推荐长期连续使用,不建议间歇使用。

(三)绝经过渡期

绝经过渡期 AUB-O 的主要原因是卵巢功能减退直至卵巢功能衰竭,导致稀发排卵或无排卵。绝经过渡期的持续时间平均为 4~5 年^[30],绝经过渡期 AUB-O 易反复发生^[31],且子宫内膜增生、子宫内膜癌的风险增加^[32],需要长期管理。同时,随着年龄增加,出现高血压、糖尿病、高血脂等的风险增加^[32-34],选择用药时需考虑对全身影响较小的、更安全的治疗方案及药物。

1. 出血期止血:推荐使用孕激素内膜脱落法^[5]、高效合成孕激素内膜萎缩法^[35],相对较安全。不推荐大剂量(2~3片/d)短效 COC 止血,因可能增加绝经过渡期患者的血栓发生风险。推荐将诊刮或宫腔镜检查、子宫内膜病理检查作为怀疑有子宫内膜病变患者首次止血的治疗选择;对于近期已行子宫内膜病理检查、除外了恶性情况者不必反复刮宫。

2. 调整周期:

(1)LNG-IUS:可长期、有效保护子宫内膜,显著减少月经出血量^[36],并有安全可靠的避孕效果,全身的副作用较少。1次放置可维持 5 年,可达到长期管理的效果,可作为绝经过渡期患者的长期、安全、简便的选择,尤其适用于经量过多的患者^[37-38]。对于绝经过渡期较常合并的子宫内膜息肉、子宫肌瘤、子宫腺肌病、子宫内膜增生等有额外的治疗益处^[39]。

(2)孕激素定期撤退法:推荐使用天然孕激素或地屈孕酮,不增加心血管疾病^[40]和乳腺癌^[41]的风险或风险较低。方法同青春期、生育期,但需长期管理,定期撤退出血,直至使用孕激素不能撤退出血、自然绝经为止。

(3)伴有明确雌激素缺乏症状者,无性激素治疗禁忌证,可启动激素补充治疗(hormone replacement therapy, HRT),推荐天然雌激素与孕激素或地屈孕酮序贯治疗,有规律的撤退性出血^[42],可同时缓解围绝经期症状^[43]。

(4)短效 COC:慎用,适用于经量多、有避孕需求、无使用禁忌证的患者。1片/d, 21~24 d, 规范使用。

AUB-O 常用的激素治疗方法选择见表 2。

表 2 AUB-O 常用的激素治疗方法选择

激素	青春期		生育期		绝经过渡期	
	出血期 止血	调整 周期	出血期 止血	调整 周期	出血期 止血	调整 周期
天然孕激素 或地屈 孕酮	可选择	可选择	可选择	可选择	可选择	可选择
短效 COC	可选择	可选择	可选择	可选择		慎用
高效合成 孕激素			可选择		可选择	
LNG-IUS				可选择		可选择

注:AUB-O 表示排卵障碍性异常子宫出血;COC 表示复方口服避孕药;LNG-IUS 表示左炔诺孕酮宫内缓释系统

治疗关键点

1. AUB-O 的治疗原则是:急性出血期维持一般状况和生命体征,积极支持疗法,尽快止血并纠正贫血;血止后调整周期,预防子宫内膜增生和 AUB 复发

2. 出血期止血:

(1) 青春期推荐孕激素内膜脱落法或短效 COC 止血法(1b 级证据, A 级推荐)

(2) 生育期各种常用的止血方法均可使用(1b 级证据, A 级推荐)

(3) 绝经过渡期应警惕子宫内膜病变,对怀疑有子宫内膜病变者,推荐将诊刮或宫腔镜检查、子宫内膜病理检查作为首次止血的治疗选择,但对病理结果未见异常者不必反复刮宫(1a 级证据, A 级推荐);止血治疗推荐使用孕激素内膜脱落法、高效合成孕激素内膜萎缩法(1b 级证据, A 级推荐)

3. 调整周期:

(1) 天然孕激素或地屈孕酮适用于各年龄段的 AUB-O 患者(1b 级证据, A 级推荐)

(2) 短效 COC 适用于除有禁忌证以外的各期 AUB-O 的周期调整,尤其是合并经量多、痛经、痤疮、PCOS、有避孕要求的患者(1b 级证据, A 级推荐)

(3) LNG-IUS 可长期、有效保护子宫内膜、显著减少月经出血量,并有安全可靠的避孕效果,对全身的副作用少,1 次放置可维持 5 年,可达到长期管理的效果。可作为长期无生育要求患者的长效、安全、简便的选择,尤其适用于经量过多者(1b 级证据, A 级推荐)

4. 适当的辅助治疗,对维持一般状况和生命体征非常重要,与性激素治疗配合可达到更好的止血效果(1b 级证据, A 级推荐)

三、黄体功能不足导致的 AUB-O

大多数患者无症状;有时表现为 IMB,为有规律的、在可预期的月经之间发生的出血。IMB 病因的鉴别详见 2014 年《异常子宫出血诊断与治疗指南》^[2]。建议先对患者进行 1~2 个周期的观察,测定 BBT,对照完整的 BBT 记录后,IMB 可分为 4 种情况^[44-49]:(1) 卵泡期出血:BBT 高温相结束后开始出血并如月经量,约 7 d 后持续少量出血;(2) 黄体期出血:BBT 高温未降即少量出血,持续数天后随

BBT 下降出血增多如月经量,然后血止;(3) 围排卵期出血,为排卵前后雌激素水平波动所致;(4) 无规律的 IMB。前两者常与黄体功能不足有关。

在排除器质性病因后,如出血不多、患者可以耐受、无治疗需求,可以观察、随访,不用药。如有治疗需求,对于无生育要求者可采用短效 COC 治疗,可很好地控制周期^[25],治疗多种 IMB^[50],尤其适用于有避孕需求的患者^[2]。推荐使用短效 COC 3 个周期,病情反复者可酌情延长至 6 个周期;效果不佳者需排除其他原因导致的 IMB。对于有生育要求者,通常可以酌情采用氯米芬或来曲唑促排卵,改善卵泡发育和黄体功能,减少 IMB。

1. 卵泡期出血:也称月经期延长。主要因卵泡发育不佳、子宫内膜修复不良所致。可在少量出血期间,使用小剂量雌二醇 1~2 mg/d 连续 3~5 d 帮助修复子宫内膜,血止后停药;或氯米芬、来曲唑促排卵,促进卵泡发育。

2. 黄体期出血:因黄体功能不足不能维持子宫内膜稳定而提前少量出血。可在黄体期补充口服孕激素(剂量及方法与上文调整周期相同),或卵泡期使用氯米芬或来曲唑促排卵,通过促进卵泡发育而改善黄体功能。

概念关键点

- 黄体功能不足常导致 IMB,按出血时间可分为卵泡期出血、黄体期出血等

- 短效 COC 可很好地控制周期,适用于无生育要求的多种 IMB(2b 级证据, B 级推荐);有生育要求者可以采用促排卵治疗,改善卵泡发育和黄体功能;或于月经周期后半期加用孕激素,减少 IMB;效果不佳者需排除其他原因导致的 IMB

参与本指南制定及讨论的专家:陈子江(山东大学附属生殖医院)、田秦杰(中国医学科学院北京协和医院)、张以文(中国医学科学院北京协和医院)、乔杰(北京大学第三医院)、黄荷凤(上海交通大学医学院附属国际妇儿和平保健院)、郁琦(中国医学科学院北京协和医院)、杨欣(北京大学人民医院)、梁晓燕(中山大学附属第六医院)、刘嘉茵(江苏省人民医院)、杨冬梓(中山大学孙逸仙纪念医院)、徐丛剑(复旦大学附属妇产科医院)、林金芳(复旦大学附属妇产科医院)、朱桂金(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、华克勤(复旦大学附属妇产科医院)、黄薇(四川大学华西第二医院)、阮祥燕(首都医科大学附属北京妇产医院)、姚元庆(解放军总医院)、吴瑞芳(北京大学深圳医院)、吴洁(江苏省人民医院)、石玉华(山东大学附属生殖医院)、郝桂敏(河北医科大学第二医院)、孙赞(上海交通大学医学院附属仁济医院)、金丽(上海交通大学医学院附属国际妇儿和平保健院)、邵小光(大连市妇幼保健院)、李红(苏

州市立医院)、张波(广西壮族自治区妇幼保健院)、陈士岭(南方医科大学南方医院)、张学红(兰州大学第一医院)、周从蓉(贵州医科大学附属医院)、玛依努尔(新疆维吾尔自治区人民医院)、徐仙(宁夏医科大学总医院)、李力(陆军军医大学大坪医院)

参 考 文 献

- [1] Fraser IS, Critchley HO, Broder M, et al. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding[J]. *Semin Reprod Med*, 2011, 29(5):383-390. DOI: 10.1055/s-0031-1287662.
- [2] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2014.11.001.
- [3] 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. e1-e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.079.
- [4] 陈璐, 王燕, 冯同富, 等. 门诊宫腔镜对 10565 例异常子宫出血患者 PALM-COEIN 病因分类的应用[J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(9):641-645. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2016.09.001.
- [5] 葛艳. 地屈孕酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血的临床效果[J]. *实用妇科内分泌杂志:电子版*, 2017, 4(27):96, 99.
- [6] James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, et al. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 158(2):124-134. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.04.025.
- [7] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(4): 891-896. DOI: 10.1097 / 01.AOG.0000428646.67925.9a.
- [8] Munro MG, Mainor N, Basu R, et al. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 108(4):924-929. DOI: 10.1097/01.AOG.0000238343.62063.22.
- [9] Yu S, Long H, Chang HY, et al. New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(2): 229-237. DOI: 10.1093/humrep/dex367.
- [10] Jain S, Vaid NB, Narang Y, et al. A randomised controlled trial comparing the efficacy and side-effects of Intravaginal Ring (Nuvaring®) with combined oral hormonal preparation in dysfunctional uterine bleeding[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(3):QC21-24. DOI: 10.7860/JCDR/2016/16545.7516.
- [11] Maloney JM, Dietze P Jr, Watson D, et al. A randomized controlled trial of a low-dose combined oral contraceptive containing 3 mg drospirenone plus 20 microg ethinylestradiol in the treatment of acne vulgaris: lesion counts, investigator ratings and subject self-assessment[J]. *J Drugs Dermatol*, 2009, 8(9):837-844.
- [12] Oner G, Muderris II. A prospective randomized trial comparing low-dose ethinyl estradiol and drospirenone 24/4 combined oral contraceptive vs. ethinyl estradiol and drospirenone 21/7 combined oral contraceptive in the treatment of hirsutism[J]. *Contraception*, 2011, 84(5):508-511. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.03.002.
- [13] Momoeda M, Hayakawa M, Shimazaki Y, et al. Does the presence of coexisting diseases modulate the effectiveness of a low-dose estrogen / progestin, ethinylestradiol / drospirenone combination tablet in dysmenorrhea? Reanalysis of two randomized studies in Japanese women[J]. *Int J Womens Health*, 2014, 6:989-998. DOI: 10.2147/IJWH.S70935.
- [14] Shehata NA. Calcium versus oral contraceptive pills containing drospirenone for the treatment of mild to moderate premenstrual syndrome: a double blind randomized placebo controlled trial[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 198:100-104. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.015.
- [15] Dinger J, Minh TD, Buttman N, et al. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large US cohort comparing progestogen and regimen[J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 117(1):33-40.
- [16] Yoo HJ, Lee MA, Ko YB, et al. The efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in perimenopausal women with menorrhagia or dysmenorrhea[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(1):161-166. DOI: 10.1007/s00404-011-1937-3.
- [17] Bahamondes MV, Monteiro IS, Espejo AX, et al. Prospective study of the forearm bone mineral density of long-term users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(5): 1158-1164. DOI: 10.1093 / humrep / deq043.
- [18] Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(24):2257-2266. DOI: 10.1056 / NEJMoa1111840.
- [19] Kayikcioglu F, Gunes M, Ozdegirmenci O, et al. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on glucose and lipid metabolism: a 1-year follow-up study[J]. *Contraception*, 2006, 73(5):528-531. DOI: 10.1016/j.contraception.2005.12.005.
- [20] Grigoryan OR, Grodnitskaya EE, Andreeva EN, et al. Contraception in perimenopausal women with diabetes mellitus[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2006, 22(4): 198-206. DOI: 10.1080/09513590600624317.
- [21] Thorne JG, James PD, Reid RL. Heavy menstrual bleeding: is tranexamic acid a safe adjunct to combined hormonal contraception? [J]. *Contraception*, 2018, 98(1): 1-3. DOI: 10.1016/j.contraception.2018.02.008.
- [22] Lukes AS, Moore KA, Muse KN, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(4):865-875. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318f20177.
- [23] Wilkinson JP, Kadir RA. Management of abnormal uterine bleeding in adolescents[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2010, 23(6 Suppl):S22-S30. DOI: 10.1016/j.jpjag.2010.08.007.
- [24] 沈立勇, 张宇. 地屈孕酮在排卵障碍性异常子宫出血中的应用[J]. *河北医学*, 2017, 23(6): 959-961. DOI: 10.3969 / j. issn.1006-6233.2017.06.023.
- [25] Davis A, Godwin A, Lippman J, et al. Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding[J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 96(6):913-920.
- [26] 胡燕军, 朱依敏, 黄荷凤. 功能失调性子宫出血诊治规范[J]. *国际生殖健康计划生育杂志*, 2011, 30(4):319-321. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1889.2011.04.015.
- [27] 郑琪雯, 施英. 去氧孕烯炔雌醇片和炔诺酮片治疗无排卵性功能失调性子宫出血的效果比较[J]. *中国妇幼保健*, 2017,

- 32(21):5369-5371. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.21.66.
- [28] Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, et al. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(4):516-521. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4942.
- [29] Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(6): 580. e1-e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.02.002.
- [30] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2014:997.
- [31] Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122(1):176-185. DOI: 10.1097/01.AOG.0000431815.52679.bb.
- [32] Yuk JS. The incidence rates of endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a four-year population-based study[J]. *Peer J*, 2016, 4:e2374. DOI: 10.7717/peerj.2374.
- [33] Wang J, Zhang L, Wang F, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: results from a national survey[J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(11):1355-1361. DOI: 10.1093/ajh/hpu053.
- [34] Wakabayashi I. Influence of age and gender on lipid accumulation product and its relation to diabetes mellitus in Japanese[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 431: 221-226. DOI: 10.1016/j.cca.2014.02.002.
- [35] 梁艳萍,金慧英,张瑞红. 炔诺酮、米非司酮治疗绝经过渡期功能性子宫出血的对比性研究[J]. *山西临床医药*, 2001, 10(12):897-898. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8631.2001.12.007.
- [36] Kiseli M, Kayikcioglu F, Evliyaoglu O, et al. Comparison of therapeutic efficacies of norethisterone, tranexamic acid and levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized controlled study[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2016, 81(5): 447-453. DOI: 10.1159/000443393.
- [37] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Heavy Menstrual Bleeding[M]. London: RCOG, 2007.
- [38] Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 120(1): 197-206. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318262e320.
- [39] 黄禾, 田秦杰. 左炔诺孕酮宫内缓释系统在妇科疾病的临床应用[J]. *生殖医学杂志*, 2016, 25(6): 580-584. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2016.06.020.
- [40] Godsland IF, Manassiev NA, Felton CV, et al. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, 60(5): 541-549.
- [41] Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F, et al. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study 2008 [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 107(1):103-111. DOI: 10.1007/s10549-007-9523-x.
- [42] De Franciscis P, Cobellis L, Fornaro F, et al. Low-dose hormone therapy in the perimenopause[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007, 98(2): 138-142. DOI: 10.1016/j.ijgo.2007.04.008.
- [43] Cieraad D, Conradt C, Jesinger D, et al. Clinical study comparing the effects of sequential hormone replacement therapy with oestradiol/dydrogesterone and conjugated equine oestrogen/norgestrel on lipids and symptoms[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2006, 274(2):74-80. DOI: 10.1007/s00404-006-0132-4.
- [44] Bromberg YM, Bercovici B. Occult intermenstrual bleeding about the time of ovulation[J]. *Fertil Steril*, 1956, 7(1):71-79.
- [45] Dasharathy SS, Mumford SL, Pollack AZ, et al. Menstrual bleeding patterns among regularly menstruating women[J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 175(6):536-545. DOI: 10.1093/aje/kwr356.
- [46] Ceci O, Scioscia M, Vicino M, et al. Recurrent intermenstrual bleeding secondary to cesarean section scars?[J]. *Fertil Steril*, 2007, 88(3):757-758. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.07.003.
- [47] 王树鹤, 王丽梅, 刘艳红. 围排卵期子宫出血患者宫腔镜检查 236 例分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2008, 9(6):461.
- [48] 张以文, 周京, 王友芳. 有排卵型经间子宫出血 40 例分析[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 1996, 12(5):281-282.
- [49] 张以文. 黄体功能异常的诊治[M]//王德智. 中国妇产科专家经验文集. 沈阳:沈阳出版社, 1994: 447-450.
- [50] Endrikat JS, Milchev NP, Kapamadzija A, et al. Bleeding pattern, tolerance and patient satisfaction with a drospirenone-containing oral contraceptive evaluated in 3488 women in Europe, the Middle East and Canada[J]. *Contraception*, 2009, 79(6): 428-432. DOI: 10.1016/j.contraception.2008.12.007.

(收稿日期:2018-08-23)

(本文编辑:沈平虎)

·读者·作者·编者·

《中华妇产科杂志》官方网站新增加“指南与规范”版块

《中华妇产科杂志》官方网站(<http://www.zhfcckz.org.cn>)在论文下载专区中新增加“指南与规范”版块,本版块汇集了近年来在《中华妇产科杂志》刊登的指南、规范类指导性文章,如女性压力性尿失禁诊断和治疗指南(试行),妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(第1版),滴虫阴道炎诊疗指

南(草案),细菌性阴道病诊疗指南(草案),人工流产后计划生育服务指南,妇产科抗生素使用指南等,这些指南与规范均由中华医学会妇产科学分会各专科学组或协作组经过长时间的探讨与修订后最终发表,实用性很强,相信会给您的临床工作带来指导和帮助。敬请关注!