

排卵障碍相关性异常子宫出血的病因分类

王玉珠¹, 白文佩¹, 孙宇¹, 任正洪²

1. 北京大学第九临床医学院 首都医科大学附属北京世纪坛医院妇产科, 北京 100038;

2. 北京大学医学部公共卫生学院, 北京 100191

摘要: **目的** 分析导致排卵障碍相关性异常子宫出血(AUB-O)的疾病分类。**方法** 采用横断面研究方法,观察2016年11月至2017年5月因异常子宫出血就诊于北京世纪坛医院的患者,按PALM-COEIN分类系统明确诊断的异常子宫出血患者共1 053例,其中AUB-O患者601例。分析该601例患者疾病分类情况。**结果** 601例AUB-O患者中,按临床常见病因分为八类,分别为多囊卵巢综合征212例,占35.3%;围绝经期133例,占22.1%;早发性卵巢功能不全76例,占12.6%(其中卵巢早衰15例,占2.5%);黄体功能不全68例,占11.3%;甲状腺功能减退37例,占6.2%;下丘脑功能紊乱32例,占5.3%;高泌乳素血症14例,占2.3%;其他29例,占4.8%。**结论** AUB-O大部分都有明确的病因,各病因分类在15~39岁,以多囊卵巢综合征最多见,之后依次为早发性卵巢功能不全和卵巢早衰、黄体功能不全、甲状腺功能减退、下丘脑功能紊乱、高泌乳素血症;在40~55岁以围绝经期常见。**关键词:** 排卵障碍;异常子宫出血;病因分类系统;PALM-COEIN分类系统;多囊卵巢综合征
中图分类号: R 711 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)11-1530-05

Etiological classification of abnormal uterine bleeding associated with ovulation disorders

WANG Yu-zhu*, BAI Wen-pei, SUN Yu, REN Zheng-hong

*Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University Ninth School of Clinical Medicine, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China

Corresponding author: BAI Wen-pei, E-mail: wangyuzhu1121@163.com

Abstract: Objective To study the etiological classification of abnormal uterine bleeding (AUB) related to ovulation disorder (AUB-O). **Methods** A cross-sectional study was conducted to observe 1 053 patients with abnormal uterine bleeding diagnosed by FIGO classification system (PALM-COEIN) in Beijing Shijitan Hospital from November 2016 to May 2017. A total of 601 patients with AUB-O were enrolled, in whom the classification of disease related to AUB-O was analyzed. **Results** In 601 patients with AUB-O, there were eight categories of common clinical causes, including 212 cases of polycystic ovary syndrome (35.3%), 133 cases of perimenopause (22.1%), 76 cases of premature ovarian insufficiency [12.6%, including 15 cases of premature ovarian failure (2.5%)], 68 cases of luteal insufficiency (11.3%), 37 cases of hypothyroidism (6.2%), 32 cases of hypothalamic dysfunction (5.3%), 14 cases of hyperprolactinemia (2.3%), 29 cases of other causes (4.8%). **Conclusions** Most of AUB-O have definite causes. Polycystic ovary syndrome is the most common cause, followed by perimenopause, early ovarian dysfunction, premature ovarian failure, luteal insufficiency, hypothyroidism, hypothalamic dysfunction and hyperprolactinemia.

Key words: Ovulation disorder; Abnormal uterine bleeding; Etiological classification; PALM-COEIN classification system; Polycystic ovary syndrome

异常子宫出血(abnormal uterine bleeding, AUB)是妇科临床的常见症状,就诊率占绝经前女性的70%^[1-2],指月经周期的频率、规律性、经期长度和出血量四项指标中任一方面出现异常,并源于子宫腔的出血。国际妇产科联盟(FIGO)于2011年建立了非

妊娠育龄女性AUB病因的PALM-COEIN分类系统^[3-4]。为了与国际接轨,中华医学会妇产科分会妇科内分泌学组于2014年发布中国AUB诊断与治疗指南^[5],并向国内各级医院推广。北京世纪坛医院月经病综合管理团队近期总结门诊中异常子宫出血

病因构成比,发现排卵障碍相关性 AUB(AUB-O)患病率高达 57.7%^[6]。而 AUB-O 病因分类多样,目前国内尚无可对 AUB-O 亚组细化分类的进一步深入探讨的报道,本研究通过观察性研究方法对女性 AUB-O 的常见疾病及其出血模式进行分析,以探讨妇科门诊的 FIGO AUB-O 亚组分类构成情况,为临床上 AUB-O 子分类的判定提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2016 年 11 月至 2017 年 5 月因 AUB 就诊于北京世纪坛医院妇科门诊患者共 1 053 例为调查对象。纳入标准:(1) 年龄 15 ~ 55 岁;(2) 按照 FIGO PALM-COIEN 分类系统明确诊断 AUB-O 的患者;(3) 签署知情同意书,愿意参加本研究。排除标准:(1) PALM-COIEN 分类中除 AUB-O 以外的其他因素导致的阴道流血;(2) 妊娠及产褥相关原因导致的阴道流血;(3) 阴道炎导致的阴道流血;(4) 宫颈疾病导致的阴道流血;(5) 初潮前阴道流血;(6) 绝经后阴道流血;(7) 近 6 个月内服用过性激素一类的药品。本调查已经北京世纪坛医院伦理委员会批准。

1.2 资料收集

本研究采用问卷调查方法,遵循知情同意及自愿参与的原则于患者初次就诊时通过问卷调查的方法评估病情,采集患者基本信息如年龄、身高、体重、既往月经史,初潮年龄,既往疾病史、手术史并完善相关影像学检查,及实验室检查包括血常规、性激素、阴道超声、肝功能、肾功能,必要时宫腔镜检查等,同时进行 AUB 相关知识讲座,对 AUB 相关概念进行培训,发放统一的月经记录纸,并要求其连续记录 3 个月的月经日记,包括异常月经情况(周期、经期、经量改变),并于 3 个月后复诊时根据病史、体格检查及辅助检查结果,确定引起此次 AUB 的主要病因。将明确诊断为 AUB-O 的 601 例患者进一步细化确定临床疾病分类,单独建立数据库。

1.3 诊断分类

1.3.1 异常月经的描述与诊断

根据 FIGO 关于正常和异常子宫出血相关术语、病因新分类系统,规范月经指标至少包括月经周期的频率和规律性、经期长度、经期出血量 4 个要素,本研究中 AUB 的定义根据我国暂定术语标准见表 1。

1.3.2 各类疾病^[7]及诊断标准

多囊卵巢综合征:参照 2003 年鹿特丹标准^[8]。早发性卵巢功能不全和卵巢早衰^[9]:年龄 < 40 岁,高卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH),低雌激素,间隔 > 4 周连续 2 次 FSH > 25 U/L 诊断为早发性卵巢功能不全,FSH >

表 1 正常子宫出血(月经)与 AUB 术语的范围

月经的临床评价指标	术语	范围
周期频率	月经频发	< 21 d
	月经稀发	> 35 d
周期规律性(近 1 年的周期之间的变化)	规律月经	< 7 d
	不规律月经	≥ 7 d
	闭经	≥ 6 个月无月经
经期长度	经期延长	> 7 d
	经期过短	< 3 d
经期出血量	月经过多	> 80 ml
	月经过少	< 5 ml

40 U/L 诊断为卵巢早衰。甲状腺功能减退^[10]:促甲状腺激素(TSH)正常值范围为 0.3 ~ 4.5 mIU/L(免疫放射法),高于参考上限者,伴或不伴 T₃、T₄ 降低。高泌乳素血症^[11]:两次规范抽血检测取低值,血清泌乳素值 > 30 ng/ml。围绝经期^[12]:年龄 ≥ 40 岁,FSH 升高大于 10 U/L,雌激素正常或偏低,孕激素测定提示无排卵。以下诊断标准参考《妇产科学》第八版^[13]。下丘脑性功能紊乱:月经紊乱或闭经,低促性腺激素或正常、低雌激素,孕激素试验阴性,垂体兴奋试验正常,排除器质性病变。黄体功能不全:经期延长,黄体期孕酮 < 15 μg/L。其他:尚不能确定归为上述哪一种情况者列入其他。

1.4 统计学方法

数据录入 Excel 表,使用 Stata 统计软件进行编码和分析。计数数据以百分比表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 一般情况

共入组 601 例女性,年龄(33.5 ± 9.7)岁;体质指数 23.1 ± 3.9;初潮年龄(13.2 ± 1.5)岁;有性生活史 406 例,占 67.6%,有妊娠史 337 例,占 56.1%,有分娩史 263 例,占 43.8%。

2.2 不同病因构成比

601 例 AUB-O 中,多囊卵巢综合征共有 212 例,占 35.3%;围绝经期 133 例,占 22.1%,分别占据病因首位和第二位;早发性卵巢功能不全 76 例(其中卵巢早衰 15 例,占 2.5%),占 12.6%,居第三位;黄体功能不全 68 例,占 11.3%,居第四位;甲状腺功能减退 37 例,占 6.2%,居第五位;下丘脑功能紊乱 32 例,占 5.3%,居第六位;高泌乳素血症 14 例,占 2.3%,居第七位;其他 29 例,占 4.8%。见表 2。

2.3 出血模式

本研究中各类疾病导致的 AUB-O 的出血模式见表 3。601 例 AUB-O 中,多囊卵巢综合征表现为周期延长、经量少,分别占 42.9% 和 32.1%。围绝经期 AUB-O 的主要出现模式:周期延长和经量的增多或经期延长,周期延长占 45.1%,经量增多占 39.1%,经期延长者占 28.6%;早发性卵巢

功能不全以闭经和经量减少多见,约 23% 的患者月经规律性无改变。黄体功能不全以经期延长为突出表现,占 57.9%,经量时多时少。甲状腺功能减退患者出血模式改变以经期延长为主,占 40.5%,周期延长占 35.1%;下丘脑功能紊乱的患者最主要的出血模式是月经无规律性,占 53.1%,有约 1/3 患者表现为闭经。高泌乳素血症患者出血模式与多囊卵巢综合征相似,以周期延长和经量少为主要表现,分别占 42.9% 和 35.7%,有 21.4% 的患者闭经。

2.4 不同病因年龄段分布 不同病因年龄段分布情况见表 4。多囊卵巢综合征的患病情况主要集中在育龄期,占 91.5%,青春期占 4.7%,绝经过渡期占 3.8%。围绝经期 AUB-O 患病情况分布在 40~55 岁年龄段,黄体功能不全患病情况在育龄期占 75.0%,绝经过渡期占 23.5%,青春期 1.5%,早发性卵巢功

能不全和卵巢早衰患病情况在育龄期占 86.8%,绝经过渡期占 10.5%,青春期 2.6%。围绝经期 AUB-O 因年龄特点,均发生于 ≥ 40 岁女性,青春期显著以多囊卵巢综合征和下丘脑功能紊乱多见,育龄期疾病分布种类最多,病因最复杂,以多囊卵巢综合征多发。

表 2 引起 AUB-O 的病因分类及构成比

病因	例数	构成比 (%)
多囊卵巢综合征	212	35.3
围绝经期	133	22.1
早发性卵巢功能不全和卵巢早衰	76	12.6
黄体功能不全	68	11.3
甲状腺功能减退	37	6.2
下丘脑功能紊乱	32	5.3
高泌乳素血症	14	2.3
其他	29	4.8
总计	601	100.0

表 3 不同 AUB-O 病因分类的出血模式构成比 [例(%)]

分类	月经规律性		周期		经期		经量		闭经	合计
	规律	不规律	延长	缩短	延长	缩短	增多	减少		
多囊卵巢综合征	23(10.8)	182(85.8)	91(42.9)	11(5.2)	53(25.0)	0	27(12.7)	68(32.1)	7(3.3)	212
围绝经期	24(18.0)	109(82.0)	60(45.1)	7(5.3)	38(28.6)	2(1.5)	52(39.1)	22(16.5)	1(0.8)	133
黄体功能不全	59(86.8)	9(13.2)	8(11.8)	6(8.8)	22(32.4)	0	18(26.5)	19(27.9)	0	68
早发性卵巢功能不全	14(23.0)	39(63.9)	13(21.3)	2(3.3)	12(19.7)	0	11(18.0)	22(36.1)	8(13.1)	61
卵巢早衰	0	0	0	0	0	0	0	0	15(100.0)	15
甲状腺功能减退	19(51.4)	17(45.9)	13(35.1)	3(8.1)	15(40.5)	0	8(21.6)	11(29.7)	1(2.7)	37
高泌乳素血症	10(71.4)	1(7.1)	6(42.9)	0	2(14.3)	0	2(14.3)	5(35.7)	3(21.4)	14
下丘脑功能紊乱	3(9.4)	17(53.1)	5(15.6)	2(6.3)	7(21.9)	0	7(21.9)	9(28.1)	12(37.5)	32
其他	25(86.2)	4(13.8)	5(17.2)	2(6.9)	9(31.0)	0	2(6.9)	19(65.5)	0	29

表 4 患者不同年龄段病因种类 [例(%)]

疾病分类	青春期 (15~18岁)	育龄期 (19~39岁)	绝经过渡期 (40~55岁)	合计
多囊卵巢综合征	10(4.7)	194(91.5)	8(3.8)	212
围绝经期	0	0	133(100.0)	133
早发性卵巢功能不全 和卵巢早衰	2(2.6)	66(86.8)	8(10.5)	76
黄体功能不全	1(1.5)	51(75.0)	16(23.5)	68
甲状腺功能减退	0	27(73.0)	10(27.0)	37
高泌乳素血症	0	10(71.4)	4(28.6)	14
下丘脑功能紊乱	9(28.1)	23(71.9)	0	32
其他	0	25(86.2)	4(13.8)	29
合计	22(3.7)	396(65.9)	183(30.4)	601

3 讨论

AUB 是妇科常见的就诊主诉,排卵障碍是导致 AUB 最常见的病因^[14-15],FIGO 规范了 AUB 的统一命名,并提出 PALM-COIN 的分类方法,国内积极采用该分类方法对 AUB 进行诊断。前期研究显示 AUB-O 发病居首位^[6]。但 AUB-O 病因纷繁复杂,目前未见对 AUB-O 亚组分类的相关报道,本研究首次以 FIGO 制定的 PALM-COIN 分类进行 AUB 病因构成的基础上,对 AUB-O 进一步深入临床研究,提供了

AUB-O 病因构成的数据。

本研究通过观察性研究方法对 AUB-O 的常见病因分类分析,发现 AUB-O 好发育龄期,卵巢相关因素是导致 AUB-O 的主要病因。其中多囊卵巢综合征患病率排第一位,占 35.3%。多囊卵巢综合征的患病率为 2.27%~10%^[16-17],各研究报道不一致,考虑与研究对象设计、种族、样本量、地区差异、诊断标准等有关。月经稀发和无排卵是多囊卵巢综合征的主要临床表现,月经不规律、出血不可预知,伴高雄激素血症和卵巢多囊样改变^[8]。本研究中多囊卵巢综合征的出血模式最主要表现为月经周期改变,周期延长者占 42.9%,主要原因为内分泌代谢紊乱,垂体对下丘脑分泌的 GnRH 敏感性增加,促性腺激素比例失调,LH/FSH 升高,高水平的 LH 又促进卵泡膜细胞增生,使雄激素分泌增加,过多的雄激素抑制卵泡成熟,使发育中的卵泡闭锁,不能形成优势卵泡及排卵,造成月经周期延长甚至闭经,研究中闭经患者占 3.3%;但大量小卵泡的发育分泌雌激素,刺激子宫内膜而无孕激素拮抗,使子宫内膜增生不同步、基底层生长发育差,会间歇性的发生突破性出血,部分人群

可表现为经量的改变及经期的延长, 研究中有 32.1% 的患者经量减少, 25.0% 经期延长。多囊卵巢综合征按年龄段分布主要集中在 19~39 岁的育龄期, 其次为青春期和围绝经期, 在女性各个年龄时期均有发病, 需长期管理。

围绝经期常伴随潮热、出汗、月经异常等, 在所有妇科咨询中, 围绝经期的 AUB 患者占 70% 以上, 其中排卵障碍型最常见^[12], 但尚无发病率统计报告。本资料中 40~55 岁年龄段患者共 183 例, 占 AUB-O 的 30.4%, 居第二位。其中 133 例属于围绝经期 AUB-O, 占 72.7%。该类患者出血模式主要为月经周期改变, 周期延长占 45.1%, 其次为经量增多占 39.1%。其发生可能为下丘脑-垂体-卵巢轴(HPO 轴)功能紊乱, 特别是激素水平的波动^[18]。阴道出血影响患者生活质量, 造成缺铁性贫血、子宫内膜癌风险^[19]等, 资料中合并贫血患者占 21/133 (15.8%), 其中重度贫血 4 例, 无子宫内膜癌病例, 可能与病例样本量少有关。

卵巢的排卵功能减退按严重程度分为黄体功能不全、稀发排卵、无排卵^[13]。卵巢早衰是卵巢功能不全的终末阶段。本研究发现, 卵巢早衰的患病率占 2.5%, 与既往报道的 1%~3% 基本相符^[20]。随着监测手段的进步, 其患病率从 2004 年的 19% 到 2011 年的 26%, 呈逐渐增长趋势^[21]。本研究中, 将早发性卵巢功能不全和卵巢早衰及黄体功能不全归入卵巢功能不全一类, 患病率占 23.9%。另外有研究表明, 约有 10%~20% 的早发性卵巢功能不全患者有自发排卵甚至妊娠可能^[22], 故应做好避孕防护等。黄体功能不全在 AUB-O 占 11.3%, 育龄期多见; 一般为排卵后黄体功能不良, 经期延长, 影响妊娠率、流产率等, 在生殖及产科受到关注。早发性卵巢功能不全的出血模式主要为经量减少占 36.1%, 周期延长占 19.1%, 在 15 例卵巢早衰患者中, 均表现为闭经。育龄期卵巢功能不全发病率远远高于青春期和围绝经期, 差异有统计学意义。与以往认为排卵障碍在青春期多见不同^[23], 可能是随着时代信息化发展, 人们从网络获取医学知识, 片面认为青春期子宫出血会随着年龄的增长好转, 因此没有就医, 从而使调查中的青春期发病率偏低。

其他内分泌异常亦可影响月经模式。高泌乳素血症的患者中 90% 有月经紊乱, 以继发性闭经多见^[24]。Abdel 等^[25] 研究发现, 月经异常的女性中 16.2% 伴有高泌乳素血症, 12.4% 伴甲状腺功能减退。甲状腺功能减退造成的月经失调多为月经稀发^[26], 自身免疫性甲状腺炎、甲状腺功能亢进以月经

过少占多数, 其次是月经频发或稀发、月经过多; 自身免疫系统相关疾病经纠正后, 卵巢自然恢复排卵^[27]。本研究中因甲状腺功能减退及高泌乳素血症导致 AUB-O 分别为 6.2%、2.3%, 居第五和第七位, 较 Abdel 报道较低; 出血模式主要为月经稀发、经量减少或闭经。年龄主要分布在育龄期和围绝经期。

本研究中, 下丘脑功能紊乱所致的排卵障碍居第六位(32/601, 占 5.3%), 育龄期发病明显高于其他两期, 认为此期女性生理、心理逐渐成熟、处于人生重要阶段(如面临社会职责、婚姻、妊娠等), 大脑皮层释放信号更容易影响下丘脑功能, 而随着年龄增长, 阅历增加, 饮食生活规律, 大于 40 岁女性少发。出血模式表现月经不规律占 53.1%, 闭经占 37.5%。

综上所述, 本研究应用 PALM-COEIN 新分类系统诊治异常子宫出血, 首次更深入的细化 AUB-O 病因分类, 对疾病分类构成比及出血模式进行分析。研究结果显示, AUB-O 患病率排在前两位的是 PCOS、围绝经期, 均表现为月经周期延长, 经量改变, 前者在女性绝经前期均可发病, 高发于育龄期, 常伴经量减少, 后者发生于 40 岁以后女性, 随着年龄增长, 卵巢功能衰减, 月经周期逐渐延长, 常伴随经量增多、不规则子宫出血、贫血等; 早发性卵巢功能不全和卵巢早衰及黄体功能不全居第三、第四位, 同在育龄期高发, 代表卵巢功能减低从轻到重的状态, 临床表现为月经经期延长、经量减少或闭经, 影响女性生殖; 甲状腺功能减退和高泌乳素血症分别排在第五和第七位, 好发在育龄期和围绝经期, 前者周期及经期延长, 后者以周期延长和经量少为主要出血模式, 类似于多囊卵巢综合征患者月经表现; 下丘脑功能紊乱排第六位, 青春期和育龄期多见, 月经规律性易随外界应激发生改变。

参考文献

- [1] Matthews ML. Abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2015, 42(1): 103-115.
- [2] Madhra M, Fraser IS, Munro MG, et al. Abnormal uterine bleeding: advantages of formal classification to patients, clinicians and researchers[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2014, 93(7): 619-625.
- [3] 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.
- [4] Munro MG, Critchley HO, Broder MS, et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011, 113(1): 3-13.
- [5] 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.
- [6] Sun Y, Wang YZ, Mao LL, et al. Prevalence of abnormal uterine bleeding according to new international federation of gynecology and obstetrics classification in Chinese women of reproductive age: a cross-sectional study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(31): e11457.
- [7] 王艳, 刘晓燕, 任慕兰. 育龄期无排卵的病因分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2014, 6(3): 3-6, 15.
- [8] 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(1): 41-47.
- [9] European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, et al. ESHRE Guideline; management of women with premature ovarian insufficiency [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(5): 926-937.
- [10] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(2): 167-180.
- [11] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组. 女性高催乳素血症诊治共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(3): 161-168.
- [12] 阮祥燕, 杨欣. 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.
- [13] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学学习指导及习题集 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [14] Hauk L, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG releases guidelines on management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction [J]. *Am Fam Physician*, 2014, 89(12): 987-988.
- [15] 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.
- [16] Ding T, Baio G, Hardiman PJ, et al. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in the UK (2004-2014): a retrospective cohort study [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(7): e012461.
- [17] Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome (AE-PCOS) society [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(5): 2038-2049.
- [18] Gordon JL, Girdler SS, Meltzer-Brody SE, et al. Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model [J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(3): 227-236.
- [19] Goldstein SR, Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause [J]. *Climacteric*, 2017, 20(5): 414-420.
- [20] Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure [J]. *Obstet Gynecol*, 1986, 67(4): 604-606.
- [21] Devine K, Mumford SL, Wu ME, et al. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the society for assisted reproductive technology clinic outcomes reporting system [J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(3): 612-619.
- [22] Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(12): 3864-3872.
- [23] Apter D. Serum steroids and pituitary hormones in female puberty: a partly longitudinal study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1980, 12(2): 107-120.
- [24] 田秦杰. 原发性闭经的病因 [J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(5): 321-323.
- [25] Abdel Hamid AM, Borg TF, Madkour WA. Prevalence of hyperprolactinemia and thyroid disorders among patients with abnormal uterine bleeding [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131(3): 273-276.
- [26] Kakuno Y, Amino N, Kanoh M, et al. Menstrual disturbances in various thyroid diseases [J]. *Endocr J*, 2010, 57(12): 1017-1022.
- [27] Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure [J]. *Menopause Rev*, 2016, 15(4): 210-214.

收稿日期: 2019-01-31 编辑: 王娜娜