

2013年9月 第1卷 第1期
ISSN 1369-7137



INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY

CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

Editors-in-Chief:
Anna Fenton
Nick Panay

更年期 (中文版)

主编：郁琦

informa
healthcare

This journal is covered in
Index Medicus, MEDLINE and
Current Contents

CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

更年期 (中文版)

编辑委员会

Editorial Board of
Chinese Edition

名誉顾问:

郎景和 林守清 刘建力
A Fenton N Panay

主 编:

郁 琦

编委 (以姓氏笔画为序):

丁 岩	马 颖	王世宣
王惠兰	史惠蓉	吕淑兰
任慕兰	阮祥燕	阴春霞
杨 欣	吴 洁	狄 文
张治芬	张绍芬	张雪玉
张淑兰	陈 蓉	林 元
周红林	徐克惠	徐 苓
郭雪桃	唐良茜	黄 薇
符书馨	惠 英	谢梅青
雷晓敏		

致谢:

感谢拜耳医药保健有限公司对
更年期 (中文版) 的出版提供
支持

更年期 (中文版) 编辑部地址

北京市朝阳区建国门外大街
甲12号新华保险大厦1546室,
100022

联系电话:

86(0)10-8523 3222

邮 箱:

Maggie.meng@contentednet.com

更 年 期 (中文 版)

This Excerpts Edition is compiled and published by Content Ed Net LLC and consists of a collection of articles selected by the Editorial Board Members of this Excerpts Edition and edited by Content Ed Net LLC, with permission from the International Menopause Society. The articles reproduced in the Chinese edition were originally published in the Climacteric Journal by Informa UK Limited in the English Language. The copyright in the journal is vested in the International Menopause Society. Content Ed Net LLC has received permission from the International Menopause Society to publish this Excerpts Edition and distribute it to medical professionals within China.

© 2013 by International Menopause Society.

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of Content Ed Net LLC in respect of the translation and the International Menopause Society in respect of the underlying rights, or as expressly permitted by law.

Content Ed Net LLC is solely responsible for the translations published in this Excerpts Edition. The International Menopause Society played no role in the reproduction of this publication and is not responsible for any errors, omissions, or other possible defects in the reproduction of the reprint.

All reasonable precautions were taken by the International Menopause Society and the original editors to verify drug names and doses, the results of experimental work and clinical findings published in *Climacteric*. The ultimate responsibility for the use and dosage of drugs mentioned in *Climacteric* and reproduced in this Excerpts Edition, and in interpretation of published material, lies with the medical practitioner. The International Menopause Society cannot accept any liability whatsoever in respect of any claim for damages or otherwise arising therefrom. Please inform Content Ed Net LLC of any errors.

The opinions expressed in *Climacteric* articles reproduced in this Excerpts Edition are those of the original authors and do not necessarily reflect those of the International Menopause Society.

Although all advertising material published in this publication is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement by the International Menopause Society or Content Ed Net LLC of the quality or value of such product or of the claim made of it by its manufacturer.

版权所有。经国际绝经学会 (International Menopause Society) 授权, 同意在中国创建更年期中文版。中文版的选文和翻译审校工作由专设的编辑委员会负责, Content Ed Net 有限责任公司负责刊物的编辑和发行。中文版的文章源自 Informa UK Limited 的 *Climacteric* 英文版杂志, 版权归国际绝经学会所有。

未经国际绝经学会同意, 严禁以任何语言、形式或途径复制本刊物的内容, 包括利用电子、机械、影印等方式对此刊物文字或插图作全部或部分之抄袭、复制或传播; 或将此出版物储存于任何检索库存系统内。

Content Ed Net 有限责任公司对本刊翻译文字负责, 对于本刊翻译文字中出现的错误、遗漏和其他缺陷, 国际绝经学会不承担任何责任。

除非明确声明, 本刊发表的观点仅代表作者本人, 而不代表本刊观点。因产品责任、疏忽或使用文章内介绍的方法、产品及观点等对个人或财产所造成的伤害或损失, 国际绝经学会或 Content Ed Net 有限责任公司均不承担任何责任。

所有刊登在本刊的广告均应符合伦理 (医学) 标准, 国际绝经学会或 Content Ed Net 有限责任公司并不保证相关产品的质量、价值或厂家的主张。

CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

更年期 (中文版)

Preface

Climacteric, is a journal that truly represents the international menopause community. In 2012 we published manuscripts from 39 countries. The journal provides a peer-reviewed portal for expert commentary from leading researchers in the field, outstanding original manuscripts and the highly regarded Position Statements of the International Menopause Society.

As Editors, we have been conscious for some time, of the need to increase accessibility to *Climacteric*. Chinese and, potentially, Spanish editions would allow non-English speaking readers access to the best research in women's health.

We are therefore delighted to see the birth of the first Chinese edition of *Climacteric*. A local editorial board will select papers already accepted for publication in *Climacteric* and provide a translated version. It will be published quarterly and distributed free to doctors in China. China is a country with enormous potential and we hope this development encourages further research and the publication of high quality manuscripts that reflect the unique culture and traditions of the country.

This is an exciting initiative and we look forward to working with the Chinese editorial board and receiving feedback on ways that we can further enhance the relationship.

A Fenton, N Panay
Co-Editors-in-Chief
Climacteric

CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

更年期 (中文版)

Preface to first Chinese Edition of *Climacteric*

I am delighted with this first edition of selected articles from the official journal of the IMS, *Climacteric*, translated into Chinese. This is the end of a long road of negotiations and I would like to thank everyone that worked so hard to make this possible. Numerous obstacles threatened to derail this project. Kai Risse deserves a special word of thanks for his personal efforts to secure an unrestricted grant from Bayer HealthCare Pharmaceuticals, without which this publication would not have been possible. Thanks also to Per Sonnerfeldt of Informa, the publishers of *Climacteric*, who negotiated the transaction with the Chinese publishers, ContentEdnet.

The IMS is dedicated to the promotion of education and research on all aspects of adult women's health. *Climacteric* is central and essential to attain this goal. The IMS is aware and sympathetic to language barriers that restrict the flow of information. It is the policy of IMS to translate all major publications in as many languages as possible. We trust that this publication will lead to the promotion of health of the vast and growing number of adult Chinese women.

I would also like to thank the local Chinese editorial board under the leadership of Professor Qi Yu for donating their valuable time to this exciting venture. I am sure that you will enjoy working with the superb editors of *Climacteric*, Nick Panay and Anna Fenton.

May this be the first of many fruitful collaborations between the IMS and our colleagues in China.

Dr Tobie de Villiers
President
International Menopause Society

CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

更年期 (中文版)

写在前面

这是第一本关于妇科内分泌学方面引入的国际期刊的中文版杂志。类似的中文版杂志有英国医学杂志(BMJ), 已经多年, 日臻成熟; 还有微创妇科杂志(J Micro-Invasive Gynecology, JMIG), 创刊两年余, 正在打开局面。

绝经, 或者更年, 是个生命过程必然发生的事件, 其间发生的相关问题也几乎不可“通融”, 只不过或轻或重, 或者遭遇者如何对待, 医者如何管理(或处理)的问题。

重要的是, 人的寿命的延长。二十世纪初, 妇女的平均寿命只有47岁, 而到本世纪初, 几达80岁, 延长了30年! 所谓更年——或者以绝经为重要标志, 可有人生三分之一的时光! 如何保护他们的生命和健康, 如何与他们一起认知自己、爱护自己、设计自己、发挥自己, 是我们的重要任务。

“Climacteric”是著名的医学杂志, 是国际绝经学会(International Menopause Society, IMS)的权威杂志, 创刊于1998年, 业已成为绝经学领域的舆论阵地、交流平台和学术引导。

以郁琦教授领衔的中华医学会妇产科学会绝经学组将《更年期》杂志引入中国, 乃为幸事、善事, 可喜、可贺之事。虽然不少医生可以直接读到原刊, 或者从网上浏览信息, 但仍有相当的医生没有这个条件, 因此中文版可以使更多读者较快地得到国际上关于绝经的学术信息, 进行学习与交流。

我借此机会表达, 非常推崇有个“绝经学”这样一个概念、一种观念、一个亚学科。它研究妇女重要、特殊阶段的身体、生理、心理、情感精神的变化与表现, 以雌激素缺乏为中心的内分泌、代谢性疾病和功能障碍, 以及以雌激素补充疗法为主的医疗保健措施, 构成了绝经相关问题的诊断处理的经纬网面。涉及妇科学、内分泌学、代谢学、诊断学、药理学、肿瘤学、神经及精神学等多学科交叉与合作, 使得“绝经学”成为既古老又现代的新兴、边缘科学, 必将能为受到热切关注、极具发展前景的领域。

也许, 就是在这种情势下, 我们引入《更年期》杂志中文版, 无论是“雪中送炭”抑或“锦上添花”, 都颇为有益处和有意义。其实, 中国学者在绝经学领域积累了很多经验, 取得了丰硕成果, 如针对WHI报告, 提出了HRT利大于弊的基本意见, 推广HRT的应用; 分别于2010年、2012年推出了“绝经期管理与雌激素补充治疗应用指南”; 还出版了《绝经学》(郁琦主编)、《人工绝经的激素补充治疗进展》(狄文主编)等以及一些译著。所以《更年期》杂志是这一学科发展的难得推动力。

诚然, 如同翻译或阅读国外文献、书著一样, 还应注意结合国情, 具体问题具体分析, 注意规范化与个体化。“他山之石, 可以攻玉”, 总是开卷有益。我还期望, 《更年期》中文版不仅翻译原刊的论著、综述和报导, 逐渐加入我国学者的评论、报导和其他等中国元素, 成为《更年期》的中国版, 但愿不是得陇望蜀, 而是与时俱进。

让我们努力吧!

郎景和

二〇一三年 秋

目录 2013年9月 第1卷 第1期

推荐

国际绝经学会对绝经后激素治疗及中年女性健康预防策略的2013版最新建议

Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health

Climacteric 2013;16:316-337----- 陈蓉 译 郁琦 审校----- 1

共识声明

关于绝经期激素治疗的全球共识声明

Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

Climacteric 2013;16:203-204 ----- 任慕兰 沈杨 译, 郁琦 陈蓉 审校----- 21

论著

不同种类孕激素对乳腺癌细胞生长的影响

Effects of different progestogens on human breast tumor cell growth

Climacteric 2011;14:345-351 ----- 杜鹃 译, 阮祥燕 审校----- 23

WHI研究结果公布前后德国妇科医生对使用HRT的态度变化

Attitude of German gynecologists towards prescribing HRT before and after the WHI study

Climacteric 2012;15:326-331 ----- 吴宜勇 姬盟霞 译----- 29

摘要

过早绝经：社会心理方面的全面认识

CLIMACTERIC 2011;14:565-572 ----- 阴春霞 译 ----- 34

乳腺癌与绝经：诊断、绝经治疗和健康行为的认知

CLIMACTERIC 2012;15:59-67 ----- 王世宣 译 ----- 34

绝经症状严重程度量表 (MSSI-38)：症状发作频率及强度评估

CLIMACTERIC 2012;15:143-152 ----- 焦智慧 译, 史惠蓉 审校 ----- 35

绝经前期、围绝经期以及绝经后期妇女的骨量丢失：一项历经9年余前瞻性观察研究结果

CLIMACTERIC 2012;15:433-440 ----- 吴荧宸 谢梅青 译 ----- 35

绝经前出现并持续超越5年的更年期症状：一个多国研究的详细分析

CLIMACTERIC 2012;15:542-551 ----- 丁岩 译 ----- 36

绝经妇女雌孕激素治疗后卵巢癌风险的一项全国性研究

CLIMACTERIC 2013;16:48-53 ----- 雷小敏 译 ----- 36

绝经后女性骨质疏松处理疗效评估的10年骨折风险：一项初步研究

CLIMACTERIC 2013;16:117-126 ----- 马颖 译 ----- 37

绝经症状的严重程度与心血管疾病及骨质疏松症的危险因素

CLIMACTERIC 2013;16:226-234 ----- 吴洁 译 ----- 37

激素治疗对绝经妇女生活质量的影响

CLIMACTERIC 2012;15:213-216 ----- 郭雪桃 成赞 译 ----- 38

通过激素治疗预防冠心病的时机假说：过去、现在与未来

CLIMACTERIC 2012;15:217-228 ----- 张治芬 译 ----- 38

激素补充治疗与脑卒中风险：妇女健康启动研究的10年视角

CLIMACTERIC 2012;15:229-234 ----- 林元 译 ----- 39

绝经后女性使用雌孕激素的静脉血栓风险

CLIMACTERIC 2012;15:235-240 ----- 杨欣 译 ----- 39

WHI后10年激素治疗与乳腺癌风险

CLIMACTERIC 2012;15:241-249 ----- 杨雪玉 译 ----- 40

激素疗法与痴呆：继WHI研究发布10年后

CLIMACTERIC 2012;15:256-262 ----- 曹远奎 译, 张绍芬 审校 ----- 40

国际绝经学会对绝经后激素治疗及中年女性健康预防策略的2013版最新建议

Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health

T. J. de Villiers^{*}, A. Pines^{*}, N. Panay[†], M. Gambacciani[‡], D. F. Archer^{**}, R. J. Baber^{††}, S. R. Davis^{‡‡}, A. A. Gompel^{***}, V. W. Henderson^{†††}, R. Langer^{‡‡‡}, R. A. Lobo^{****}, G. Plu-Bureau^{††††} and D. W. Sturdee^{‡‡‡‡}, on behalf of the International Menopause Society

陈蓉 译 郁琦 审校

MediClinic Panorama and Department of Obstetrics and Gynecology, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; ^{*} Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel; [†] Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, and Chelsea and Westminster Hospital, London, UK; [‡] Department of Obstetrics and Gynecology, Pisa University Hospital, Pisa, Italy; ^{**} Jones Institute, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, USA; ^{††} Sydney Medical School, The University of Sydney, NSW, Australia; ^{‡‡} Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia; ^{***} UF de Gynécologie, Université Paris Descartes, AP-HP, Hôtel-Dieu, Paris, France; ^{†††} Departments of Health Research & Policy (Epidemiology) and of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University, Stanford, CA, USA; ^{‡‡‡} Associate Dean for Clinical and Translational Research and Professor of Family Medicine-Las Vegas, University of Nevada School of Medicine, Las Vegas, NV, USA; ^{****} Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University, New York, NY, USA; ^{††††} Unité de Gynécologie Médicale, Hôtel Dieu, Paris, France; ^{‡‡‡‡} Heart of England NHS Foundation Trust, Solihull Hospital, Birmingham, UK

前言

在女性健康研究 (WHI) 的首批结果发表十年之后, 关于绝经后激素治疗 (MHT) 的证据越来越多, 人们对其的认识也变得更为理性。由于认识到MHT启动年龄的重要性及在60岁以下女性中良好的安全性, 对MHT的认知已从最负面处回归。2012年11月, 国际绝经学会 (IMS) 举办了一个研讨会, 美国生殖医学会、亚太绝经联盟、内分泌学会、欧洲男女更年期学会、国际骨质疏松基金会、北美绝经学会及其它相关医学组织均有代表参与, 其目的是达成一个关于MHT应用的全球性共识, 并更新2011年的IMS建议。本次会议达成的全球共识声明近期已同步发表在*Climacteric*和*Maturitas*杂志上。除了IMS外, 该共识声明也得到了以上各学会的支持。

2013版IMS建议的结构和原则均与2011版相似, 只是增加了必要的临床数据。在本建议中, MHT这个术语涵盖了雌激素、孕激素及联合治疗法。IMS意识到医疗优先关注

点、疾病发病率的地域差异性, 不同国家公众、医疗界和卫生部门对绝经后管理的不同态度, 可使用的产品和所批准的产品等差异, 所有这些可能都会对MHT有影响。因此, 这些建议及其后的关键信息仅予以简单的概述, 本建议作为激素治疗各个方面问题的公共平台, 将利于根据地方需要进行改编和修订。

在适当之处, 我们将对来自2013全球共识 (GC) 声明和亚太绝经联盟 (APMFC) 的要点进行重点介绍。

指导原则

MHT是维持围绝经期和绝经后妇女健康的全部策略 (包括关于饮食、运动、戒烟和适当饮酒等生活方式建议) 的一部分。

MHT必须个体化, 需根据症状和预防的需要、个人史和家族史、相关检查结果、女性本人的偏好和期望等进行个体化治疗。

绝经过渡期女性与老年女性使用MHT的风险和获益不同。

MHT包含多种激素产品和不同的给药途径,它们的潜在风险和获益各异。因此,“品类效应”这个术语令人混乱且不恰当。但关于不同产品的风险和获益差异的证据仍有限。

对于女性而言,若在45岁之前,尤其是在40岁之前自然绝经或医源性绝经,发生心血管疾病和骨质疏松症的风险会更高,发生情感性精神障碍和老年痴呆症的风险也会增加。MHT可以减轻症状,保持骨密度,建议这些人至少使用MHT至平均绝经年龄。

建议卵巢早衰的女性使用全身MHT,直至平均自然绝经年龄。(GC)

向患者提供建议的时候应该用清晰、易懂的术语来表示获益和风险,例如,使用绝对数而不是(或作为补充)较基线变化的百分比表示相对风险。这样的表达可以使患病女性及其医生在充分知情后做出关于MHT的决定。

应根据个人生活质量、健康优先关注点以及个人风险因素(例如年龄、绝经时间及静脉血栓栓塞、卒中、缺血性心脏疾病和乳腺癌等风险)等情况综合考虑,进行个体化MHT。(GC)

有关风险和获益的书面资料以及决策辅助手段等可能有帮助。

不应向没有明确适应证(如明显的症状或雌激素缺乏的生理效应)的绝经期女性推荐MHT。

应用MHT的女性每年至少应复诊一次,复诊内容包括体检、了解最新的病史和家族史、相关的实验室和影像学检查,讨论生活方式和预防及减轻慢性病的策略。目前无证据表明需增加乳腺钼靶摄影和宫颈涂片检查。

没有理由强行限制MHT的应用期限。WHI试验和其他研究的数据显示,60岁前开始MHT的健康女性,至少在使用的5年内是安全的。根据女性的个人风险谱,在5年后继续使用可能是适当的。

是否继续治疗应由妇女及其家庭医生在充分知情后作出审慎的决定,根据患者特殊的治疗目的及对继续治疗的风险与获益的客观评估而定。

对大多数妇女而言,采用较曾经广泛应用剂量更低剂量的MHT,就可以有效减轻症状和维持生存质量。但是仍缺乏针对骨折或癌症风险及心血管并发症的低剂量MHT治

疗的长期数据。

MHT的剂量和治疗期限应该与治疗目标(如症状缓解)相一致,并应个体化。(GC)

一般而言,有子宫的女性采用全身雌激素治疗时,应加用孕激素以预防子宫内膜增生和癌变。

对于子宫切除的女性,可单纯全身给予雌激素治疗;有子宫者需要加用微粒化黄体酮或合成孕激素以保护子宫内膜。(GC)

然而,微粒化黄体酮和某些孕激素除了对子宫内膜的保护作用外,还具有其他优点,比如,大量文献表明屈螺酮具有降压作用。

当与全身雌激素联合应用时,不同孕激素的潜在代谢不良影响、认知影响或相关的乳腺癌风险不同。

为缓解泌尿生殖道萎缩,采用的经阴道低剂量雌二醇和雌三醇可以被全身吸收,但达不到刺激内膜的水平,所以无需同时给予孕激素。

经阴道或通过宫内系统直接将孕激素给药到子宫内腔,确实为子宫内膜提供了保护,并且与其他给药途径相比,引起的全身孕激素效应较少。

有雄激素缺乏的临床症状和体征(主要是性欲和性唤起减退)的女性,应给予雄激素补充治疗。雄激素补充治疗对双侧卵巢切除术、垂体机能不全或肾上腺机能不全的女性常常具有显著的良好效果,尤其是在提高生活质量和性生活方面。

MHT的益处

概述

MHT仍然是治疗血管舒缩症状和泌尿生殖道萎缩最有效的疗法。

MHT是治疗中重度绝经症状的最有效方法,在60岁以前或绝经后10年以内获益最多。(GC)

其他绝经相关主诉如关节肌肉痛、抑郁、睡眠障碍和阴道萎缩等,可以在MHT期间得到改善。个体化应用MHT(包括必要时使用雄激素)可以同时促进性生活和总体生活质量。

绝经后骨质疏松症

MHT能有效预防绝经引起的骨转换加速和骨丢失。MHT可以降低包括脊柱和髌部在内的所有骨质疏松症相关骨折的发生率,甚至对并非骨折高危的女性也有预防作用。对于具有骨折危险因素且60岁以下或绝经10年以内的绝经后女性,MHT可以考虑作为预防和治疗骨质疏松症相关骨折的一线方法。

60岁以前或绝经10年以内的骨折高危女性为预防骨折,MHT是一种有效治疗方法。(GC)

目前,考虑到MHT长期应用风险如乳腺癌可能超过潜在的获益,所以不推荐60岁以后单纯为预防骨折而开始使用MHT。因此,60岁以后以预防骨折为唯一目的而决定是否继续MHT时,应该考虑MHT的特定剂量和用药途径可能存在的长期获益和风险,并与其他非激素疗法进行比较。

MHT对骨密度的保护效应在治疗停止后会有不同程度的下降,尽管在停药后仍有对骨折的部分保护作用。如果评估患者在停止MHT之后仍然存在骨折的风险,则应该服用其他的保护骨骼药物。

MHT防止骨折发生的证据局限于口服标准剂量的结合雌激素(Conjugated Equine Estrogen, CEE)加醋酸甲羟孕酮(MPA)。目前已有关于低于口服标准剂量CEE和17 β -雌二醇及经皮17 β -雌二醇的预防骨密度降低的证据。

替勃龙是一种代谢产物对雌、孕、雄激素受体都有亲和性的合成制剂,已证明其对预防椎骨和非椎骨骨折均有效。

无论妇女是否已伴有椎体骨折,选择性雌激素受体调节剂(SERMs)雷洛昔芬(raloxifene)和苯卓昔芬(bazedoxifene),均可降低绝经后女性椎体骨折风险。此外,巴多昔芬对有髌部骨折风险的患者也具有预防作用。巴多昔芬与CEE联合使用已被证明可以缓解血管舒缩症状,降低骨转换率及防止骨质疏松症。

雷洛昔芬的另一用药指征是降低患有骨质疏松症的绝经后女性的浸润性乳腺癌风险,但其与MHT类似,也会增加静脉血栓栓塞(VTE)风险。

心血管疾病

心血管疾病是绝经后女性致病致死的主要原因。主要的一级预防措施有戒烟、减肥、降压、规律的有氧运动及糖尿病和血脂的控制。MHT可以通过改善血管功能、胆固醇水平和血糖代谢改善心血管风险。

有证据表明,如果在绝经前后开始雌激素治疗,会对心脏有保护作用(通常被称为“机会窗”概念)。

MHT也可以降低患糖尿病的风险,作用机理是改善胰岛素抵抗女性的胰岛素作用,对心血管疾病的其他危险因素,如血脂和代谢综合征,有积极的影响。

WHI研究显示,在较年轻女性(50~59岁)或绝经<10年的女性中,MHT倾向于对冠状动脉疾病有利。在单用雌激素试验中,综合冠状动脉得分明显降低;随访10年,心肌梗死和冠脉事件显著减少,死亡率降低。在雌-孕激素试验中,虽然没有达到统计学意义,但其结果也提示风险降低的趋势。

对包括WHI在内的随机对照研究的Meta分析表明,60岁以下女性冠状动脉疾病(CAD)和死亡率显著降低。WHI中单纯接受CEE的较年轻女性的10年随访结果,进一步确证了早期的发现,即该组冠心病和死亡率降低。

近期发表的丹麦的骨质疏松症预防研究(DOPS)是一项开放的随机对照研究,对较年轻女性从绝经就开始给予标准剂量的雌二醇和醋酸炔诺酮治疗10年并随访16年,结果发现心肌梗死和充血性心脏衰竭的死亡率和住院率均显著降低。

两项随机对照研究进一步评估了MHT的作用,采用的是中间终点指标—颈动脉内膜中层厚度和冠状动脉钙化。克罗诺斯早期雌激素预防研究(KEEPs)在近期完成,其结果表明CEE 0.45 mg、经皮雌二醇0.05 mg与安慰剂相比无差异。年轻健康女性几乎都未患CAD,这个结果也可能是由于4年的时间不足以检测出各组间的差异。早期与晚期雌二醇干预试验(ELITE),对绝经<6年和绝经>10年的两组女性,口服1 mg雌二醇和安慰剂的疗效进行了研究,数据将在2014年进行分析。

鉴于以上信息,对于60岁以下、刚刚绝经且无心血管疾病迹象的女性,启动单纯的雌激素治疗可以降低冠心病的发病率和死亡率。虽然雌-孕激素联合应用的证据不如前者有力,但它很可能对这些较年轻的女性也具有心脏保护作用。60岁后是否继续MHT,应通过整体的风险-获益分析来决定,不过60岁以上女性应用MHT的长期随机对照研究资料较少。

随机对照研究与观察性研究提供的强有力的证据表明:标准剂量的雌激素单独应用可以降低60岁以下、绝经10年以内女性的冠状动脉疾病和各种原因引起的死亡。(GC)

在同样人群中雌-孕激素治疗的结果呈相似的趋势,但精确度稍低。(GC)

MHT不增加60岁以下或绝经10年以内的健康女性的冠脉事件。(GC)

对老年女性或绝经超过10年的女性启动MHT可能增加冠脉事件风险，尤其是在应用的前2年内。一些数据表明，60岁以上的女性开始使用MHT时，如果同时使用他汀类药物可以降低冠脉事件风险。因此，对于60岁以上以CAD一级预防为唯一目的的女性，不推荐启动MHT。但60岁以前启动MHT会对患者产生怎样的影响目前尚不清楚。

其他获益

全身MHT和局部雌激素应用可以改善泌尿生殖道雌激素缺乏的状况，保持阴道健康，局部应用作用更显著。

对于具有阴道干涩或性交不适症状的女性，局部低剂量雌激素治疗是首选。(GC)

证据表明，低剂量阴道雌激素除了可以缓解阴道症状外，还可以减轻急迫性尿失禁，并可以减少尿路感染的发生频率。MHT对结缔组织、皮肤、关节和椎间盘也有益处。研究显示雌、孕激素联合应用和替勃龙治疗均能降低结肠癌风险。在绝经前后或较年轻的绝经后女性中启动MHT，可降低阿尔茨海默病的风险。

MHT的潜在严重不良影响

关于MHT风险的研究主要集中在乳腺癌、子宫内膜癌、静脉栓塞事件（肺栓塞或深静脉栓塞）、卒中和冠脉事件。

乳腺癌

不同国家的乳腺癌发病率不尽相同，因此现有的数据并不是每个国家都适用。

乳腺癌与绝经后MHT的相关程度还存在很大争议。乳腺癌风险增加可能与MHT的相关性很小（每年少于0.1%，或者说使用1年每1000人中发生率小于1人），这个数据小于一般生活方式，如体育活动少、肥胖和饮酒，所带来的风险。

来自WHI的随机对照数据表明，初次使用MHT的患者在应用的最初5~7年内不会增加风险。WHI研究还表明，使用CEE治疗7.1年会降低子宫切除女性的乳腺癌发病和死亡的风险。WHI的受试者绝大多数超重或肥胖，这可能会影响其乳腺癌的基础风险。所以这个结果无法可靠地外推至较年轻和不太肥胖的女性。

一些观察性研究表明，长期单独应用雌激素会略微增加瘦弱、较年轻女性的乳腺癌相对风险，但低于联合治疗

相关的风险。例如，一项大规模的观察性研究，英国百万女性研究（MWS），引起了人们对长期MHT乳腺癌安全性的关注。不过近期一项评论应用因果分析，（如偏倚和生物合理性）评价MWS结果，该评论强调了MWS在设计方面的几点缺陷可能会影响分析结果。

一项大规模欧洲观察研究表明，微粒化黄体酮或地屈孕酮与口服或经皮雌二醇联合应用可能比人工合成的孕激素乳腺癌风险更低。芬兰的一项注册研究指出，使用地屈孕酮至少在5年内无风险增加，而使用合成孕激素风险有小幅增加。

此外，口服和经皮雌激素之间似乎不存在风险差别。然而，目前还没有充足有力的临床研究可以提供数据用于评估雌激素、微粒化黄体酮、孕激素和雄激素的不同剂型、剂量和给药途径对乳腺癌发病率影响的差异性。

基线乳腺X线密度是乳腺癌的一个独立危险因素。

一些MHT制剂可以增加乳腺X线密度，主要是在乳腺X线密度基线偏高的女性中。

目前还不清楚MHT引起的乳腺X线密度增加是否与乳腺癌风险增加相关。

雌、孕激素联合治疗引起的乳腺影像密度增加会影响对乳房X线片的诊断。

通过选择基线风险较低的妇女（例如无基线或治疗引起的乳房密度增加）及提供有关生活方式预防措施培训（减轻体重、饮酒量、增加运动），可部分降低因MHT引起的乳腺癌增加风险。

不过，一个警告称，MHT不会增加超重或肥胖女性乳腺癌的风险，但确实会增加非肥胖女性的乳腺癌风险。

替勃龙对乳腺X线密度无不良影响。替勃龙可能比雌、孕激素联合治疗的乳腺癌风险低，但却会增加乳腺癌幸存者的复发率。

50岁以上女性乳腺癌风险与MHT相关性较复杂。(GC)

乳腺癌风险增加主要与雌激素治疗中加入的孕激素及持续使用的时间有关。(GC)

MHT诱导的乳腺癌风险较小，停止治疗后风险进一步降低。(GC)

缺乏乳腺癌幸存者应用MHT的安全性数据（雌激素疗法或雌、孕激素联合疗法）。(GC)

子宫内膜癌

无拮抗的雌激素应用可引起剂量相关的内膜刺激。

有子宫的女性应补充孕激素,以对抗雌激素的内膜刺激作用。与正常人群相比,连续联合应用雌、孕激素,子宫内膜增生和癌变的发病率较低。直接宫内给药系统具有一定优势。低剂量或极低剂量雌孕激素的配方,导致的内膜刺激和出血较少。长周期方案以及长时间以月为单位的序贯方案,不能提供最佳的子宫内膜保护。

与未使用任何激素治疗的女性相比,除他莫昔芬外的其他SERMs不刺激子宫内膜,也不增加子宫内膜点滴出血及大量出血。

血栓栓塞和脑血管事件

随年龄增长,MHT相关的严重静脉血栓栓塞事件风险会增加(尽管60岁前风险性很小),并与肥胖、吸烟及血栓形成呈正相关。

经皮雌激素可以避免口服MHT的风险,作用机理是避免了肝脏首过效应。因此,对于高风险女性应考虑经皮给药治疗。

孕激素类型和持续应用时间也可能影响血栓栓塞事件的风险。口服MPA可能增加风险,连续联合给药方案与序贯给药方案相比风险更大。在年轻女性中,VTE的绝对风险小。在WHI研究的50~59岁组中,额外风险是雌孕激素治疗每10 000妇女年额外增加11例,单纯雌激素治疗增加4例;二者均远远低于正常妊娠过程中的VTE风险。

随机对照研究未发现替勃龙增加VTE风险,但确实会增加60~70岁女性的卒中风险。

卒中风险与年龄有关,在60岁之前属罕见事件。MHT增加卒中的风险,在60岁以后风险变得显著。较年轻女性的风险具有临界意义,相对风险增加30%,换算成绝对风险只是很小的数字。在WHI研究中,风险大约是每10 000妇女年增加1~2例。

来自大型观察性研究——护士健康研究的结果表明,卒中增加甚至在年轻女性也存在,但在口服低剂量时未发现这种风险(CEE 0.3 mg)。

来自英国的一项大规模观察性研究结果表明,经皮雌激素的剂量 $\leq 50 \mu\text{g}$ 不会增加缺血性卒中的风险,而大剂量雌二醇经皮给药和口服雌激素会增加风险。因此,低剂量经皮制剂不增加卒中的风险,但是,当事件发生率很低时很难判断绝对安全性。低剂量和极低剂量雌、孕激素联合应用的安全性数据是令人鼓舞的,其具有较少的副作用,但仍有待大规模的前瞻性试验的数据来证实。

口服MHT增加静脉血栓栓塞事件和缺血性卒中风险,但对于60岁以下的女性,绝对风险罕见。(GC)

观察性研究指出低剂量经皮治疗的风险更低。(GC)

MHT相关的静脉血栓栓塞在亚洲女性中发病率很低。(APMFC)

替代疗法

其他辅助备选药物减轻严重绝经症状的有效性和安全性尚未得到证实,还需进一步研究。

短期研究显示,选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)和加巴喷丁可以有效减轻血管舒缩症状,但其长期应用的安全性仍需进一步研究。

一种口服SERM(Ospemifene)近日获得FDA监管部门批准用于治疗中度至重度的性交痛。

“专门的生物等效性激素制剂”的剂量或有效性尚未得到研究的充分评价,其纯度和风险仍然未知。

不推荐使用专门的、复合生物等效性激素进行治疗。(GC)

通过唾液测定体内激素水平的方法尚未证明具有临床实用性。

研究

在MHT低剂量用药的风险与获益、组方与给药途径、中年时应用MHT对老年期认知功能的影响等方面,都急需进一步的深入研究。

结论

MHT不是一个简单的给予标准女性的标准疗法,其风险和获益在个体中变化很大。近十年的研究发现,如果在合适的时间选择合适的组方,可以在将风险降至最低的同时将获益最大化。

MHT的安全性很大程度上取决于年龄。年龄在60岁以下的健康女性不必过度担心MHT在治疗适应证情况下的安全性问题。新的数据和根据妇女年龄对既往研究重新分析表明,对绝大多数女性而言,若MHT适应证明确,则有潜在获益;在绝经的最初几年内启动和应用MHT风险很少。

WHI和其他研究强烈表明是MHT中的孕激素,而不是

雌激素，与乳腺癌风险的任何增加更相关。因此应在保证安全的前提下，审慎地把孕激素的剂量降至最低。未来的研究将明确以下问题：

- 某种孕激素是否比其他孕激素的风险更低，
- 风险是否随使用周期长度的不同而异，
- 风险是否可以通过SERMs降低，因为SERMs不会对乳腺产生副作用，但同时抑制内膜的增生。

许多证据表明，非口服途径的雌激素不增加或仅轻度增加VTE风险，若评价可应用MHT，对具有血栓栓塞危险因素的女性推荐非口服途径的雌激素。

来自于实验室、动物实验、观察性研究和随机对照试验的越来越多的证据表明，如果围绝经期有血管舒缩症状的中年妇女应用MHT，很可能存在一个长期心血管保护获益的治疗窗，可能同时也对神经有保护作用。

只要女性能够获得症状的改善，并且了解治疗可能带

来的风险及其自身情况，就可以选择MHT。她们也可以每隔几年尝试中断MHT，但一些妇女中绝经症状可能会持续许多年，应给予最低有效剂量。

不管是从资金层面还是从实际可能性层面来讲，将来都不太可能再进行类似于WHI那样的大型、长期、随机对照试验。因此，任一领域的医生必须在平衡现有资料的情况下，决定应用或不用MHT。在可见的未来，资料将来源于较小规模的随机试验（例如DOPS）或采用替代终点进行长期发病率研究的试验（例如KEEPS和ELITE）。高质量长期大型队列研究（例如护士健康研究）的资料或对高质量文献资料的系统综述也非常有用。

由于2002年WHI首次向媒体公布的结果过于保守，导致近十年来很多女性承受了不必要的严重绝经症状，也错过了本可以降低心血管疾病、骨折和痴呆风险的治疗机会。这些IMS的循证医学建议旨在鼓励给予所有中年妇女更好的呵护。

关键信息

绝经期的锻炼

- 规律锻炼可以降低心血管疾病死亡率和总死亡率。
- 在进行身体锻炼的人群中，可以观察到更好的代谢情况、平衡能力、肌肉力量、认知功能和生活质量。心脏事件、卒中、骨折、乳腺癌和结肠癌的发生率显著降低。
- 锻炼的获益远大于可能的不良后果：运动越多越好，但过度锻炼也会导致损伤。
- 最佳的锻炼方式是每周至少150分钟中等强度的锻炼。每周两次额外的抗阻训练会有更多的获益。当然，推荐有氧运动的强度时应考虑到年龄较大者有呼吸的舒适度。

健康的生活方式

- 肥胖（体重指数 $>30\text{ kg/m}^2$ ）影响世界各地20%以上的人口，并且在经济不发达地区和儿童中已成为日益严重的问题。肥胖可能与胰岛素抵抗有关，它不仅会增加女性心血管疾病和糖尿病的风险，而且会增加乳腺癌、结肠癌和子宫内膜癌的风险，并与抑郁症和性功能障碍的发病率高相关。
- 只要减肥5%~10%就足以改善与胰岛素抵抗综合征相关的许多异常。
- 健康饮食的基本组成包括：每天每顿饭都有水果和蔬菜、全麦纤维，每周两次鱼，低脂摄入（但推荐使用橄榄油）。应限制盐的摄入，男性每天饮酒量应不超过30 g，

女性不超过20 g。

- 应禁止吸烟。
- 生活方式改变包括社交和生理/心理活跃。
- 生活方式转变需要一系列公共健康措施，从学校开始延伸到工作单位，包括食品和广告业，还有医疗保险和卫生监督机构。一种新的医患关系模式正在建立，在这种模式下，医生更像一个建议者，而患者需要为自己的健康承担更多的责任。

妇科泌尿学

- 诸如阴道干燥、疼痛、性交困难、尿频、夜尿和尿急是绝经女性最常见的症状。随着年龄增长，尿失禁的患病率增加。总体上，25%的女性称有尿失禁，其中7%认为症状严重；50%报怨有压力性失禁，11%有急迫性失禁和36%有混合性尿失禁。
- 然而，随着年龄增长，泌尿生殖系统疾病的症状和体征变化范围较大。
- 润滑作用的丧失和激素的变化可能会导致性功能障碍。对这种情况进行治疗不仅会改善女性的生活质量，也会提高其伴侣的生活质量。
- 泌尿生殖系统症状对雌激素的反应较好。由于停止治疗后症状会复发，往往需要长期治疗。局部使用低效价/低剂量雌激素不会发生全身性风险。

- 全身MHT似乎不能预防尿失禁,并且在泌尿生殖道萎缩和复发性下尿道感染中不宜使用低剂量局部雌激素。
- 在改变生活方式和膀胱再锻炼之后,抗毒蕈碱药物和局部雌激素联合应用成为患有膀胱过度活跃症状的绝经后女性的一线治疗。
- 所有压力性尿失禁的女性,在发病初期通过盆底肌肉训练都能改善。度洛西汀联合保守治疗可能有效,但是许多女性最终需要接受手术治疗,耻骨后的或经闭孔的尿道吊带悬吊术等是最常见的手术方式。
- 目前认为全身雌激素治疗对单纯的压力性尿失禁没有作用。

骨质疏松症

总则

疾病

- 骨质疏松症是一种骨强度降低的全身性骨病,可以因自身跌倒而引起骨折。骨强度可以通过骨密度和骨微结构完整性的综合判断来确定。
- 绝经后骨质疏松症的原因可能是未能达到骨峰值或绝经后骨丢失加速引起。
- 虽然骨骼健康具有遗传倾向性,但可以通过饮食、负重锻炼等生活方式和避免骨毒性药物来改变。
- 髌部骨折会给医疗系统带来很大的经济负担,而其他的骨质疏松症相关性骨折,特别是椎体骨折,发病率相当高并且长期存在。

诊断与评估

- 骨质疏松症的诊断依据是双能X线骨密度测定仪(DXA)测骨密度值,以T值表示,或存在脆性骨折。
- 骨密度检测不是一种经济有效的群体筛查工具,但是在经过选择的人群中应用很好,选择是基于年龄、骨折家族史、闭经史和糖皮质激素等基础。
- 某个个体10年内的骨折发生率可以用一个模型来预测,该模型整合了骨折的多种危险因素,如世界卫生组织开发的FRAX模型,在www.sheffield.ac.uk/FRAX/可以找到。
- 在作出治疗决定之前,应该先对骨折发病率和骨质疏松症的继发性原因作出适当评估。

治疗

- 骨质疏松症防治的目标是预防骨折。治疗的选择应该基于效果、风险和成本的平衡。

- 治疗的干涉阈值应基于10年内的骨折可能性而制定,并应符合国情。
- 但是对以下情况应予治疗,包括:所有的脆性骨折或T值 ≤ -2.5 (骨质疏松症),或T值 < -1.0 但 > -2.5 (骨量减少)合并其他风险因素,因为大部分骨折发生在骨量减少者中。
- 通过系列的DXA检查监测治疗效果时必须小心解读,并且考虑检测的地点、时间间隔、特定药物的预期、特定仪器和操作者的最低显著变化值。
- 目前不推荐在常规临床实践中通过骨转换生化标记物对治疗效果进行监测。
- 对骨折风险增高的女性治疗以预防骨质疏松症引起的骨折,其效价比最高。相关的骨折风险阈值依每个个体的健康护理系统而不同。

绝经期激素治疗

- MHT减少所有骨质疏松症相关的骨折发病率,包括椎体和髌部骨折。
- MHT可以作为60岁以下女性预防和治疗骨质疏松症有关骨折的一线疗法。
- 不推荐60岁以后单纯以预防骨折为目的而启动MHT。
- MHT对骨密度的保护作用在治疗停止后以不可预知的速度下降。
- 研究显示低剂量口服(CEE和17 β -雌二醇)和经皮(17 β -雌二醇)具有预防骨密度降低的保护作用。

其他疗法

替勃龙

- 已证明标准剂量替勃龙(2.5 mg/d)对绝经后骨质疏松症有效。
- 低剂量替勃龙(1.25 mg/d)对降低脊体和非脊体骨折有效。

钙和维生素D

- 绝经后女性需要的钙元素每日膳食补充参考值(DRI)为1000~1500 mg。
- 钙补充应限于补齐每日膳食摄入量与DRI之间的缺口及具有骨折高危风险的患者。考虑到效果和健康经济学,不建议常规饮食补充钙。
- 超过每日摄入参考值的过度钙摄入可能增加心血管风险。
- 绝经后,维生素D的DRI是800~1000 IU。
- 由于维生素D的转化需要阳光,所以每个个体需要的维

生素D补充量有差异。血25-羟维生素D的检查有助于明确不同个体的需要量。

- 研究显示补充维生素D可以独立地降低老年患者骨折和跌倒的风险。

双膦酸盐

- 双膦酸盐有效抑制骨重吸收, 并且降低骨转换率, 已被证明可有效预防椎体和髌部骨折。
- 对于骨密度显示治疗反应良好且无骨折的患者, 在应用双膦酸盐治疗3~5年后, 应该考虑停用一段时间。
- 双膦酸盐对某些癌症有益处, 可以预防乳腺癌的骨转移。
- 双膦酸盐引起的下颌骨坏死, 在预防骨折的推荐剂量下是很罕见的并发症。
- 有报道称在双膦酸盐治疗超过3~5年的患者中存在不典型股骨干骨折和骨转换过度抑制的情况。

选择性雌激素受体调节剂

- SERMs, 如雷洛昔芬和巴多昔芬, 对伴有或不伴有椎体骨折的绝经后女性, 具有降低椎体骨折的作用。
- 巴多昔芬对存在髌部骨折风险的患者具有预防作用。
- 巴多昔芬和CEE已被证明可以降低骨转换率, 防止骨丢失, 同时可以缓解血管舒缩症状。

甲状旁腺激素

- 甲状旁腺激素 (PTH) 通过促进骨形成显著减少椎体和非椎体骨折的风险。目前没有证据表明PTH与骨再吸收抑制剂联用比单独使用某一药物具有更多的额外获益。应用双膦酸盐会降低后续PTH的治疗效果。
- PTH每天皮下注射, 最长可使用18个月。但因昂贵而应用受限。

雷奈酸锶

- 无论患者是否有骨折及年龄多大, 每日口服雷奈酸锶, 均可显著降低骨质疏松症和骨量减少患者的椎体和非椎体骨折风险。雷奈酸锶的作用机理包括促进骨形成及抑制骨吸收。

狄诺塞麦 (Denosumab)

- 一种抗核因子- κ B配体 (RANKL) 受体激动剂的人单克隆抗体, 60 mg皮下注射6个月, 可显著降低椎体、非椎体和髌部骨折的风险。与其他生物治疗一样, 狄诺塞麦可能会发生免疫方面的副反应。

皮肤、软骨和其他结缔组织

皮肤、颈动脉和椎间盘

- 雌激素保护全身的结缔组织代谢。
- 绝经后皮肤的真皮层中结缔组织减少, 在某些病例中, 可能因雌激素治疗而逆转。
- 在中动脉层也曾观察到相同的结缔组织变化。
- 椎间盘在绝经后变薄, 这可以通过雌激素治疗而预防。

关节与绝经

- 女性易出现多关节骨关节炎, 特别是绝经后女性骨关节炎显著增多, 表明女性性激素对维持软骨的稳态很重要。
- 及时开始雌激素/SERM治疗可以有效地预防与绝经相关的骨丢失与软骨丢失, 涉及直接与间接的机制。

心血管系统

绝经妇女动脉硬化的性别特征

- 心血管病的临床过程有性别差异。
- 在女性中, 绝经被视为冠心病的危险因素, 因为卵巢衰竭可以对心血管功能、血压和各种代谢参数 (糖耐量、脂质情况) 产生潜在的影响。
- 相对于男性而言, 女性中的动脉性高血压、高甘油三酯水平和糖尿病是更为重要的心血管疾病危险因素。
- 预防策略的重点应该是降血压、控制体重和胰岛素抵抗。
- 女性经常发生冠状动脉未阻塞的心绞痛, 但是当发展成为心肌梗死时, 女性的预后较男性差。
- 因此, 尽管女性心绞痛阳性预测值较低, 也应及时评估各项症状。

MHT和冠状动脉疾病

- 雌激素对各种CAD代谢危险因素均为有益影响。
- MHT减少新发2型糖尿病的风险。
- 大部分临床前数据和观察研究都表示, MHT具有降低CAD风险的潜在益处。
- 既往提示MHT具有保护作用的观察性研究的对象是较年轻女性。
- 启动MHT的年龄, 接近绝经, 是确定MHT是否减少或增加CAD风险的一个关键因素。
- 对已患CAD女性的随机对照试验表明, MHT对这些女性的冠脉没有益处。

- 某些激素配方和孕激素类型可能是确定在较年轻女性中潜在CAD益处的重要因素，这被单独应用雌激素证实，但没有进行对比试验。
- 总体而言，有力数据表明，在绝经开始时的较年轻女性中单独使用雌激素对冠状动脉有益，雌、孕激素联合应用可能也有益。

MHT与卒中

- 尽管CAD和卒中都是动脉性血管疾病，绝经后激素治疗对这两种常见病的影响不尽相同。
- 高血压和体重指数显著增加缺血性卒中的风险。
- 在相对健康的绝经女性中，口服雌激素和雌-孕激素治疗增加近1/3的缺血性卒中风险。
- 低剂量替勃龙 (1.25 mg) 增加60岁以上妇女的卒中风险。
- 60岁以下妇女MHT的额外风险较低，因为该年龄组的卒中发病率较低。
- 护士健康研究中，口服低剂量MHT (CEE 0.3 mg) 不增加卒中风险。
- 经皮给药低剂量雌二醇 (低于50 μg) 不增加卒中风险。
- 基础科学研究表明，雌激素对实验性梗塞形成具有神经保护作用。
- 一项对有缺血性卒中或短暂性脑缺血发作病史的绝经后妇女进行的设计良好的临床试验显示，雌激素不用于卒中的二级预防。
- 使用孕激素与无拮抗性雌激素的数据不一致。

凝血功能

VTE安全性

- VTE是口服MHT和SERM时的主要不良事件之一。
- 风险随雌激素剂量、年龄和体重指数而增加，尤其是在治疗的第一年风险较大。
- 研究数据一致表明，17β-雌二醇经皮治疗不增加VTE风险，但大剂量除外。
- 口服MHT患者中，一些孕激素，如MPA、非-孕甾烷衍生物和连续联合疗法，VTE风险较大。
- VTE对年轻妇女的绝对风险小。
- 亚洲女性的VTE发病率较低。
- 在MHT之前不需要进行群体性的血栓形成倾向筛查。
- 基于个人史和家族史，可以进行选择性筛查。
- 使用含雌激素产品的女性应严格禁止吸烟。

动脉疾病安全性

- 口服MHT可引起促炎反应 (肝脏生物标志物) 和抗炎反应 (血管的生物标志物)。炎症反应向任何一方的改变，会对动脉疾病带来好或不好的影响，这取决于个体血管壁的炎症状况，可能与年龄和绝经时间有潜在的联系。
- 非口服给药17β-雌二醇可以避免雌激素的肝源性促炎作用。
- 不同孕激素调节肝和血管炎症效应的证据有限。

大脑

总论

- 在发育期和成年期，人脑是雌激素和其他甾体激素的靶器官。雌激素通过直接影响神经元与胶质细胞，间接影响氧化应激、炎症和脑血管及免疫系统，从而影响神经功能与神经系统疾病。
- 伴随绝经，卵巢停止分泌雌、孕激素，对中枢神经系统及相关的神经和心理疾病产生影响。在脑内，有些神经元仍可能分泌少量雌激素。
- 许多女性在循环甾体激素水平变化时会有认知和情感方面的症状。然而更困难的是，如何说明MHT对认知和情感的影响。

认知和认知老化

- 对于中年女性，观察性研究的证据提示，自然绝经对记忆或其他认知功能没有持续的影响。在围绝经期，有些女性会经历一些暂时的问题，但并不严重。
- 来自于中年女性短期临床试验的有限证据显示，MHT在自然绝经后对认知没有显著影响，但尚需进一步研究确定。
- 对于没有认知损害的老年女性，有足够确实的证据表明，在绝经晚期开始MHT对认知能力没有明显影响。
- 对于手术后绝经女性，小规模临床试验的有限证据提示，在卵巢切除后开始的雌激素治疗对短期认知有益。
- 仍不清楚在绝经过渡期和绝经后早期开始MHT对认知的长期影响。迫切需要在该领域深入研究。
- 对于健康绝经后女性，临床试验证据表明，每日服用异黄酮补充剂 (等同于传统亚洲饮食的消耗量) 对认知没有整体性影响。

阿尔茨海默病

- 对于因阿尔茨海默病而痴呆的女性，有限的临床试验证据证实MHT并不能改善痴呆症状或延缓疾病进程。
- 有限的临床试验证据提示，绝经后晚期启动MHT增加

所有原因所致的痴呆风险。对于65 ~ 79岁的女性，因使用激素而导致的额外痴呆风险为1.2/每年每千人（单用雌激素），2.3/每年每千人（雌激素加孕激素）。在这个年龄组中，基线认知功能较差的女性，其MHT风险可能更高。

- 观察性证据显示，在绝经前后较年轻女性中启动MHT，发生阿尔茨海默病风险低。一些观察性研究的结果支持治疗时间窗这一观点，中年女性使用MHT对降低老年痴呆症风险有益，而老年女性使用MHT则有害。
- 绝经过渡期或绝经后早期开始使用MHT对认知的长期影响尚不清楚。
- 该领域仍需进一步研究。

抑郁症

- 绝经前和绝经后抑郁症患病率相似。然而，绝经过渡期和绝经后早期抑郁症风险可能增加。
- 有限的临床研究证据提示，绝经后晚期雌激素治疗对抑郁没有影响。
- 多个临床试验证据表明，绝经过渡期采用短期雌激素治疗可显著改善抑郁症。
- 为了进一步评估雌激素（不管是单药治疗还是联合治疗）对绝经过渡期抑郁症的潜在益处，有待开展更大规模的研究。

其他神经系统疾病

- MHT对帕金森病的发病率和症状的潜在影响仍未知。
- 一项小规模临床试验显示，联合使用MHT可能增加绝经后癫痫女性的癫痫发作频率。
- 绝经前孕激素治疗对癫痫发作频率没有明显影响。但能否推广至绝经后癫痫女性尚不清楚。
- 绝经后头痛患病率比绝经前低。有限的观察性数据表明，正在应用的MHT与头痛频率增加呈正相关。
- 多发性硬化可能受激素水平影响。目前还不清楚MHT是否会影响多发硬化的症状或疾病进程。

肿瘤

MHT和乳腺癌

- 不同国家的乳腺癌发病率不同。
- MHT相关的乳腺癌风险增加很小。
- WHI研究结果证实，初次使用MHT不增加风险，切除子宫女性应用无拮抗的CEE后乳腺癌诊断风险和死亡率降低。
- 较瘦的年轻女性应用无拮抗雌激素后患乳腺癌的相对

风险略有增加。

- 微粒化黄体酮或地屈孕酮与雌二醇合用比人工合成孕激素的乳腺癌风险小。
- 还需要更多的数据评估不同类型、剂量和给药途径的雌激素、黄体酮、孕激素和雄激素对乳腺癌发病率的影响。
- 基线乳腺X线密度与乳腺癌风险密切相关，但这和MHT相关的乳腺癌无关。
- 联合应用MHT引起的乳腺X线密度增加可能妨碍乳房X线照片的解读。

子宫内膜安全性, 出血, MHT和子宫内膜

- 非拮抗性雌激素治疗与子宫内膜增生和癌变的风险增高有关，并呈时间和剂量依赖关系。
- 停止治疗后，这种风险增加仍然持续多年。
- 孕激素可以防止雌激素的内膜增殖作用。
- 内膜保护需要足够剂量和时间的孕激素。
- 长时间序贯联合MHT方案，可能会增加内膜增生和癌变的风险，特别是长周期治疗方案。
- 连续联合用药的方案比非治疗人群子宫内膜癌风险还低。
- 在WHI和百万妇女研究中，采用连续联合治疗的女性在子宫内膜癌风险方面并没有差别。
- 新的低剂量组方对子宫内膜刺激更少，出血更少。
- 孕激素宫内给药是合理的给药方式，并且能提供有效的内膜抑制，但是绝经女性的院外放置可能是一个问题。
- 关于替勃龙对子宫内膜影响的随机对照试验数据显示，它与连续联合治疗具有相似的影响。
- 他莫昔芬对子宫内膜具有雌激素效应，而雷洛昔芬和其他新型SERMs则没有明显影响。
- 通常不推荐将MHT用于内膜癌的后续治疗，尽管有少数的数据支持这一做法。
- 肥胖可增加子宫内膜发生病变的风险。

MHT和除乳腺癌之外的其他癌症

卵巢癌

- 绝经前应用复方口服避孕药可降低卵巢癌发病风险。
- WHI研究是唯一一项关于MHT和卵巢癌风险的随机对照研究。在接受联合MHT的女性中，风险没有显著性的增加。
- 几项病例对照和人群研究显示，风险都有显著的增加，但是治疗时间和治疗类型的效果在各研究中差别很大。在一项大规模研究中，停药后增加的风险在两

年内回到正常水平,表明其只具有促进作用而不是诱导作用。

- 总之,长期单一的雌激素治疗可能与较小的卵巢癌归因危险度相关,其值为0.7/1000人/用药5年,而在雌激素加孕激素治疗的患者中其风险增高的可能性更小甚至没有。

肺癌

- 肺癌的发病率在女性中持续增加,主要是由于吸烟,并且肺癌是女性癌症死亡原因中的最重要的因素。
- 大量观察性研究已经报道,激素避孕药和绝经后MHT对肺癌风险有保护作用。
- WHI关于单纯使用雌激素的随机对照试验发现,MHT与安慰剂相比,非小细胞肺癌的风险没有增加。
- WHI关于雌激素与孕激素联合治疗的随机对照试验中,非小细胞肺癌的风险呈增加趋势,但没有达到显著性。
- 仅在60~69岁的女性中,其风险增加具有统计学意义,其绝对归因危险度为1.8/1000/用药5年。
- MHT使用者的肺癌死亡风险较高,吸烟者的风险增加幅度最大。
- 在50~59岁的女性中,没有观察到肺癌风险的增加。

结直肠癌

- 绝大多数观察性研究显示,口服MHT可以降低结直肠癌风险。
- 三项荟萃分析的结果显示,MHT停止4年后仍然对直结肠癌风险降低具有有益的作用。典型的影响是既往使用者的相对风险为0.80(95%置信区间:0.74~0.86)而正在使用者的相对风险是0.66(95%置信区间:0.59~0.74)。
- LIFT研究表明,替勃龙可降低60~79岁女性的结肠癌风险。
- WHI关于单纯雌激素治疗的随机对照研究证实,单独雌激素治疗对结直肠癌风险没有影响。
- WHI关于雌激素和孕激素的随机对照研究显示,结直肠癌风险有所降低(相对危险度为0.56;95%置信区间:0.38~0.81)。这种效果主要体现在局部病灶上,在MHT使用者中如果发现有转移时,往往已经有更多的淋巴结受到侵袭以及病情已经处于较晚期。
- 仅为预防结直肠癌,不应用MHT。
- 目前还没有非口服MHT对结直肠癌风险有影响的数据。

宫颈癌

- 长期队列研究表明,使用MHT不增加宫颈癌的风险。
- WHI的随机对照研究中显示,使用MHT不增加宫颈癌的风险。

上消化道癌

- 胃癌和食道癌多见于男性。其原因还不清楚,并且没有发现它具有激素作用机制。
- 一项巢式病例对照研究显示,在MHT使用者中,胃癌的发病率降低(相对风险0.48;95%置信区间:0.29~0.79)但对食道癌没有影响。
- 已知口服MHT会对胆囊功能产生影响,观察性研究显示MHT使用者中胆囊切除的比例增加。
- 关于MHT应用与胆囊癌增加,仅有一项小规模病例对照研究的报告,发现MHT的使用增加胆囊癌风险,并随应用时间延长风险增加(RR 3.2;95% CI为1.1~9.3)。

绝经期对性生活和生活质量的态度

临床评价/诊断

- 健康水平是生活质量的主要决定因素,尤其是老年患者,但是性生活在所有年龄中也都是一个重要的因素。
- 生理、心理和社会相关因素间复杂的相互作用决定了女性的性健康。这可能会对整个性反应周期产生负面影响,导致绝经期和绝经后的性欲、性唤醒、性高潮和性满意度等方面的显著改变。
- 年龄和性激素下降均对性功能产生不利影响,阴道干涩/性交痛显著增加,性欲和性反应显著减少。
- 配偶的一般健康状况、性健康及两人之间的关系可能显著影响绝经女性的性症状。
- 性欲降低是女性中常见的性生活问题,比例随年龄增长而增加。然而,在与性相关的个人烦恼中,存在与年龄相关的改变,在手术绝经女性中更明显。这些女性性欲降低的风险增加。
- 妇女不愿意自己首先谈及性兴趣、性行为 and 性活动问题,但是通常希望被医生问及。
- 有效的工具(自检量表/生活事件日志/自助式的咨询)可能有助于性症状的诊断和建立、改善性关系;总体上性激素的检查没有帮助。
- 准确的性生活史采集和集中的临床评价有助于医生对引起显著抑郁的性症状进行管理。
- 应诊断阴道萎缩,并予以恰当治疗。
- 根据病史或当前需要,可选择个性化激素和非激素治疗

和/或性心理疗法。

绝经后的雄激素治疗

- 更年期前，雄激素水平随年龄增长而下降，因此大多数妇女到更年期时，循环睾酮水平和前雄激素、雄烯二酮和脱氢表雄酮（DHEA）仅是她们20岁时的一半。
- 需要进一步认识雄激素随年龄下降对女性的影响。
- 睾酮的主要适应证是用于治疗性欲、性兴奋和性高潮障碍。
- 几项大规模安慰剂对照的随机对照研究一致显示，对于手术绝经后雌激素治疗、自然绝经后雌-孕激素治疗、绝经后无激素治疗和绝经前较晚生育年龄的女性，连续应用睾酮，有利于改善她们的性欲、性兴奋、性快感和性高潮、性生活满意度。
- 雄激素治疗前需要确定的因素包括性交痛、抑郁症、药物副作用、关系问题和其他需要明确和治疗的健康问题。
- 雄激素的副作用呈剂量相关性，选择适当的剂型和剂量可避免这些副作用。
- 没有一项大规模安慰剂对照的随机对照试验证明适当剂量的经皮睾酮有不良代谢影响或影响子宫内膜作用。
- 现有数据未提示经皮睾酮增加患乳腺癌风险，没有一项大规模研究公开支持这一结果。
- 口服DHEA不能改善绝经后女性的性功能、性快感或代谢健康。
- 口服DHEA可能会改善肾上腺机能不全女性的健康相关的生活质量和抑郁症。
- 阴道DHEA给药改善绝经后女性性功能的作用还需进一步研究证实。
- 初步数据认为睾酮的预防骨骼和肌肉丢失、保护认知能力和心血管作用还需要进一步研究证实。

绝经症状的非激素治疗方法

非药物和生活方式干预

- 关于血管舒缩症状的非药物和生活方式干预的高质量数据有限。
- 冥想、休息、呼吸控制和认知行为治疗可有效治疗潮热，但仍需有力的随机对照试验来证实。
- 几乎无证据表明饮食调整和锻炼能改善潮热，但是它们能改善情绪和生活质量。
- 规律运动、减肥和避免潮热的诱发因素（比如咖啡因、直接的热刺激）可以将潮热及其影响降到最低。

- 关于针灸改善血管舒缩症状的随机临床试验，其结果并不明确。

血管舒缩症状的补充疗法

- 对于补充治疗或非处方药治疗是否能够减轻潮热和盗汗的严重程度，还没有高质量的研究数据支持。
- 黑升麻和大豆制品对潮热的治疗作用并不优于安慰剂。

所谓“生物类激素”或“天然激素”

- 这类产品的标签和广告上所宣传的“比现行已注册的MHT更好”的观点并没有科学依据。
- 雌二醇、雌酮、雌三醇，不管是制成药品还是生物等效性产品，通常都是由甘薯合成的，并且与卵巢雌激素具有等效性。
- 其他所谓“天然”而不是合成的人类激素中，可能混入未经检测的生物等效性成分，其中包括孕激素、雄酮、脱氢表雄酮、甲状腺素、生长激素和褪黑素。
- 这些激素通常以片剂（口含片）或经皮膏霜剂给药，由医生处方后由化学家进行混合制剂，但其联合用药和剂量未经高质量的临床试验验证。
- 关于类似产品长期安全性和有效性的数据还很不充足。
- 子宫内膜癌与含有雌激素的生物等效性激素相关。如果完全应用生物等效性混合物，则孕激素不能抑制雌激素的内膜增生作用。
- 有些人宣称可以用唾液中的激素检测分析激素确定天然激素化合物。但并没有证据表明唾液激素检测可以达到这一目的。
- 生物等效性激素通过互联网和其他媒体进行直接宣传，在公众中有着巨大的市场，但是其宣传的优点如没有副作用、很安全、有助于减肥和抗衰老等并没有得到证明。
- 许多国家的生物等效性激素并没有受到当地药政监管部门的审查，并且制造商可以逃避针对质量控制、安全性和有效性方面的检测。
- 功效未经证实的产品和相关的唾液检测经常会因商业利益而得到推广，并且比已注册的药用激素治疗更为昂贵。
- 所有主流的女性健康科研机构、临床医院和管理机构都反对应用这类激素。
- 所有开药者都有面临医疗索赔的风险。

血管舒缩症状的药物

- 血管舒缩症状的机制目前还不十分清楚。
- 很少有非激素药物的头对头研究。
- 目前,只有加巴喷丁的治疗效果与雌激素相似。加巴喷丁(300 mg, 每天3次)与低剂量雌激素(0.5 mg CEE或25 μg雌二醇药贴)在治疗血管舒缩症状时等效。
- 在治疗血管舒缩症状方面,没有其他药物直接与雌激素进行比较。
- 随机对照试验显示,文拉法辛、去甲文拉法辛、氟西汀、帕罗西汀和西酞普兰都能减少血管舒缩症状。一项最近的头对头研究发现在乳腺癌患者中文拉法辛(每天37.5 mg增加至75 mg, 对比给药)和加巴喷丁(300 mg每天1次逐渐增加到300 mg每天3次)相比,两者有相等的疗效而文拉法辛具有更好的耐受性。两者均减少潮热的频率和严重度(66%),但是加巴喷丁的副作用较大。
- 在乳腺癌患者中,SNRI制剂文拉法辛与可乐定在减少血管舒缩症状方面是等效的。但是可乐定的耐受性更好。已经证实这些药物的疗效可持续12周。
- 大体上,这些非激素类药物可减少大约50%~60%的潮热。这种程度的减少对于许多想要避免使用激素的女性似乎是可接受的。
- 对于轻度到中度的潮热,从可乐定开始治疗是合理的。对于中度到严重的潮热,或当可乐定疗效不好或没有可乐定可用时,应考虑文拉法辛或加巴喷丁。这些药物可能通过不同的机制发挥作用,因此,如果一种药物治疗失败或者耐受性较差时,可以尝试其他药物。如果这些药物均无效,可考虑帕罗西汀,但服用他莫昔芬的患者应避免使用此药物。服用他莫昔芬的患者可以使用西酞普兰。
- 使用非激素治疗的乳腺癌患者应主要考量与他莫昔芬的联合使用情况。CY2D6抑制剂能影响他莫昔芬代谢,而且可能降低他莫昔芬抑制新发乳腺癌或乳腺癌再发的疗效。与细胞色素P450系统相互影响的药物包括帕罗西汀、氟西汀和安非他酮,因此这些药物不应与他莫昔芬联用以治疗抑郁或血管舒缩症状。抗抑郁药与他莫昔芬、文拉法辛、去甲文拉法辛、西酞普兰和依地普仑同时使用相对安全。
- SNRI与SSRI的突然停用可能导致激素撤退作用,因此,这类药物应在2周时间内逐渐减药停止使用。

绝经后阴道萎缩

- 在绝经后4~5年阴道萎缩出现明显临床症状。绝经后女性中25%~50%有客观的变化和主诉。

- 绝经后女性对于阴道萎缩缺乏了解,这通常是她们的避讳话题。
- 有必要的是,健康护理人员与停经后的女性就其泌尿生殖健康问题进行常规的开放性、细致性讨论,以便及早发现阴道萎缩症状并给予适当的处理。
- 应在不可挽回的萎缩性改变发生之前及早开始治疗。
- 应连续治疗,维持疗效。
- 所有局部雌激素制剂都有效,通常根据患者意愿确定治疗方式。
- 现有的局部雌激素制剂的吸收程度取决于剂量和配方。
- 尽管缺乏长期(1年以上)数据,合理使用低剂量局部雌激素时,不建议加用孕激素。
- 如果雌激素无效或不能使用,阴道润滑剂和保湿剂可以缓解干燥引起的症状。
- 在患有妇科激素相关性肿瘤的女性中,关于阴道用雌激素的数据较少,因此她们应用时需非常慎重。
- 对于服用他莫昔芬或芳香化酶抑制剂的女性患者,使用局部雌激素制剂前,应先与患者及其肿瘤治疗团队进行谨慎的商议和讨论。
- 对于此类患者,可选择雌三醇和睾酮制剂,但仍需要更多的研究加以证实。

新的激素疗法和治疗方案

新批准的药物

- 当最大限度地减少副作用和风险后,低剂量和超低剂量口服、经皮制剂可以维持症状缓解,对骨质疏松症有益处。
- 一些治疗骨质疏松症相关适应证的新型SERMs已获得监管机构的批准。
- 奥培米芬(Ospemifene)是一种口服SERMs,由FDA批准用于治疗中度至重度的性交痛。
- 针对阴道萎缩管理的IMS建议突出了雌激素和非激素阴道制剂的获益/风险比。
- 超低剂量10 μg雌二醇阴道片剂已获得监管部门的批准,目前在全球有售。
- 一种新型单克隆抗体注射剂靶向RANK配体(狄诺塞麦),对骨质疏松症和骨折风险较高的绝经后女性的骨折具有预防作用。

后期产品

- 正在进行有关阴道DHEA可能应用于治疗阴道萎缩和性欲低下的临床研究。
- 正在进行有关SSRI和SNRIs用于治疗血管舒缩症状的研究。

- 一种用于治疗绝经症状和骨质疏松症的SERM/雌激素(CEE/巴多昔芬)联合制剂,目前已完成III期临床试验,正在寻求监管部门的批准。
- 需要批准一个剂量适当的雄激素制剂用于治疗女性性欲/性兴奋/性高潮障碍,以后医生不需要处方复合睾酮或将用于男性的制剂改变剂量后再应用。

给药途径

- 非口服雌激素和孕激素可避免肝脏首过效应,从而减少对肝脏蛋白质的刺激,对代谢的影响中性。
- 经皮雌二醇比口服雌二醇发生VTE和卒中的风险更低。
- 孕激素阴道给药,由于子宫的首过效应使局部浓度足够高,并具有良好的子宫内膜保护作用,但其全身孕激素浓度却非常低。
- 雌二醇非口服给药和直接宫内孕激素给药或孕激素阴道环给药的结合可能会提高患者的依从性。但这仍然需要长期、高质量的研究来证明。

方法论和流行病学对MHT看法的影响

- 从任何科学研究得出结论时都应考虑到一系列不同级别的科学证据。总之(从最高水平或标准的证据到最低水平的证据)证据的标准是:高质量RCTs、RCTs、队列研究、病例对照研究、病例分析和病例报告的重复研究,最后是专家意见。然而,对RCTs和观察性研究的结果阐释必须要谨慎,特别有关MHT。
- 观察性研究(例如护士健康研究)主要用于建立假说而不是用于证明原因和效果。MHT观察性研究的固有偏倚通常包括:选择偏倚-在更健康的女性中开展MHT;回忆偏倚-不太健康的女性可能无法准确地回忆起使用激素前的情况;预防偏倚-在采用MHT女性中进行高强度的检测和治疗;依从偏倚-依从性更好的患者(甚至对安慰剂)结果会更好;生存偏倚-可因疾病终止MHT;发病率偏倚-如果在进入队列研究前去世,HRT的早期副反应将无法观察到。
- RCTs(如WHI)主要用于验证假说,以证明或否定原因或效果。以下情况会被下调证据的等级:比如依从性差和退出率大、失盲及非普遍性(应用组女性缺乏足够的代表性)。有人认为WHI证据应该被降低一个级别,降至与执行良好的观察性队列研究同级,降级的主要原因是失盲。
- 世界卫生组织理事会国际医学科学组织(CIOMS)定义了药物不良反应的频率,这也包括MHT或雌激素治疗的影响:

很常见	>1/10(>10%)
常见(经常)	>1/100和<1/100 (>1%和<10%)
少见(不经常)	>1/1000和<1/100 (>0.1%和<1%)
罕见	>1/10000和<1/1000 (>0.01%和<0.1%)
极罕见	<1/10 000(<0.01%)

- 当然,这些频率不一定与统计学意义一致。在大型RCT和观察性研究中,由于其样本量较大,因此罕见的发现就可能具有统计学意义,但是在临床患者中不一定有意义。无法提供临床背景是对研究结果理解和阐释时的一个问题。
- IMS将来的指南将包括证据水平和推荐级别。

媒体对MHT概念的影响

- 大众传媒对公众对MHT的观点有着巨大影响。媒体驱动的概念也影响临床决策,尤其是对于那些不太了解媒体所报道的第一手资料的患者。每一个新的新闻都被认为是最重要的也是最有价值的,常与其他科学证据不符。比如,WHI关于雌激素加孕激素的最初结果受到了广泛的媒体报道-仅在美国就有400多个新闻报道和2500多个电视广播报道,而后续的WHI结果没有获得更多的篇幅,使得大众得到一个印象,即手术所致绝经女性采用的单纯雌激素治疗具有与最初报告相似的风险。
- 媒体通常更关注负面结果(即乳腺癌)而排斥了许多正面的结果,如较年轻女性的骨折或心血管疾病降低。媒体报道有时包含肤浅的、不严肃的评价。
- 不过,如果给予准确的信息,大多数记者写的文章都是准确的、经过良好平衡的。重要的是,医务专业人员在向媒体呈现事实的时候,应该以一种专业、透明、公正的方式使报道准确。
- 媒体在告知使用MHT的女性应该关心什么问题方面做了有益的工作,但是在告知女性最新的发现是否适用于她们方面则做得不好。重要的是,医护专业人员向女性提供此信息使MHT的益处和风险个性化。
- 通常人们对大型机构,尤其是对制药行业主导的研究缺乏信任,尽管这些研究符合监管部门的要求,无论是在北美(美国食品和药物管理局;加拿大卫生部)还是在世界其它国家(例如:欧洲药品局)。

行动要点

- 我们应该如何将全球共识声明和2013更新版建议的影响最大化? 见以下6条行动要点建议:
- 卫生部门和监管部门: 鉴于MHT的研究数据对较年轻女性更有利, 应立即对这个问题进行讨论, 以鼓励MHT政策向较为宽松的立场上改变。例如删除对<60岁女性的“黑框”警告。
- 处方者: 扩大对绝经的临床教育和培训, 特别是在初级保健方面, 以增强对绝经管理、促进健康的信心。
- 媒体: 通过媒体的积极参与提高人们对绝经问题的认识, 并突出有关MHT的新数据。
- 医药行业: 与制药行业进行有效沟通, 以扭转企业对MHT产品的负面商业决策, 并鼓励企业研究和开发新的治疗方案。
- 绝经女性: 提高女性获知绝经、绝经症状治疗、健康促进和疾病预防等方面的信息, 从而赋予女性优化生活质量、提高未来健康的权力。
- MHT: 阐述各种MHT方案疗效和风险差异性的研究规划-术语“品类效应”已经过时, 因为它误导人们对MHT的关注。

Conflict of interest The authors report no associations or financial relationships with any pharmaceutical company, other than consultative agreements, honoraria for lecturing at scientific meetings, and research support. Details of all disclosures have been updated and are on file in the IMS Secretariat.

Source of funding The IMS Workshop in November 2012 was supported by unrestricted grants from Abbott GmbH, Bayer Pharma AG, Besins Healthcare, Novo Nordisk, Pfizer

Inc., Shionogi Inc. and Teva.

2011 Updated IMS Recommendations Authors: D. W. Sturdee and A. Pines on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Writing Group: D. F. Archer, R. J. Baber, D. Barlow, M. H. Birkhäuser, M. Brincat, L. Cardozo, T. J. de Villiers, M. Gambacciani, A. A. Gompel, V. W. Henderson, C. Klufft, R. A. Lobo, A. H. MacLennan, J. Marsden, R. E. Nappi, N. Panay, J. H. Pickar, D. Robinson, J. Simon, R. L. Sitruk-Ware and J. C. Stevenson.

推荐读物

概述

- Evenson KR, Wilcox S, Pettinger M, et al. Vigorous leisure activity through women's adult life: the Women's Health Initiative observational cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 156 : 945–53
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progesterone in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288 : 321–33
- Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. *JAMA* 2003; 290 : 1739–48
- Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362 : 419–27
- Asikainen TM, Kukkonen-Harjula K, Miilunpalo S. Exercise for health for early postmenopausal women. A systematic review of randomised controlled trials. *Sports Med* 2004; 34 : 753–78
- Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study. An ongoing trial of the effects of early initiation of HRT on coronary artery disease. *Climacteric* 2005; 8 : 3–12
- Center for Media and Public Affairs, commissioned by the Hormone Foundation. Analysis of media coverage of hormone therapy for menopause management: 2002 through 2007. <http://www.hormone.org/Menopause/upload/media-analysis-081309.pdf>
- Dubnov-Raz G, Pines A, Berry EM. Diet and lifestyle in managing postmenopausal obesity. *Climacteric* 2007; 10(Suppl 2) : 38–41

- Haskell WI, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116 : 1081–93
- Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al. Main morbidities recorded in the Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007; doi:10.1136/bmj.39266.425069.AD <http://www.bmj.com/cgi/content/full/bmj.39266.425069.AD>. Abridged print version *BMJ* 2007;335:239–44
- Assessment and Management of Cardiovascular Risks in Women; a Short Guide for Menopause Physicians. Worthing, UK: Cambridge Medical Publications, 2008. Available for free download on the IMS website (www.imsociety.org)
- Kenfifeld SA, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA* 2008; 299 : 2037–44
- Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. *Ann Epidemiol* 2008; 18 : 827–35
- Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337 : a1190. doi:10.1136/bmj.a1190
- Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. Proceedings of the 8th IMS workshop. *Climacteric* 2009; 12(Suppl 1)
- Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner B, et al. Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2010; 170 : 1758–64

- Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer* 2010 ; 46 : 2593–604
- Baer HJ, Glynn RJ, Hu FB, et al. Risk factors for mortality in the Nurses' Health Study: a competing risks analysis. *Am J Epidemiol* 2011 ; 173 : 319–29
- Burger HG, MacLennan AH, Huang KE, Castelo-Branco C. Evidence-based assessment of the impact of the WHI on women's health. *Climacteric* 2012 ; 15 : 281–7
- Langer RD, Manson JE, Allison MA. Have we come full circle—or moved forward? The Women's Health Initiative 10 years on. *Climacteric* 2012 ; 15:206–12
- Pines A, Sturdee DW, MacLennan AH. Quality of life and the role of menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2012 ; 15 : 213–16
- Purbrick B, Stranks K, Sum C, MacLennan AH. Future long-term trials of postmenopausal hormone replacement therapy—what is possible and what is the optimal protocol and regimen? *Climacteric* 2012 ; 15 : 288–93
- de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013 ; 16 : 203–4
- Panay N, Fenton A. A global consensus statement on menopause hormone therapy—aims, aspirations and action points. *Climacteric* 2013 ; 16 : 201–2

激素与乳腺癌

- Million Women Study Collaborators. Breast cancer and HRT in the Million Women Study. *Lancet* 2003 ; 362 : 419–27
- Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 1027–32
- Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006 ; 295 : 1647–57
- Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *Int J Cancer* 2008 ; 26 : 1260–8
- Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5138–3
- Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol–progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009 ; 113 : 65–73
- Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010 ; 304 : 1684–92
- Gompel A, Plu-Bureau G. Is the decrease in breast cancer incidence related to a decrease in postmenopausal hormone therapy? *Ann NY Acad Sci* 2010 ; 1205 : 268–76
- Kerlikowske K, Cook AJ, Buist DS, et al. Breast cancer risk by breast density, menopause, and postmenopausal hormone therapy use. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3830–7
- Bakken K, Fournier A, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011 ; 128 : 144–56
- Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 476–86
- Crandall CJ, Aragaki AK, Cauley JA, et al. Breast tenderness and breast cancer risk in the estrogen plus progestin and estrogen-alone Women's Health Initiative clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2012 ; 132 : 275–85
- Gompel A, Santen RJ. Hormone therapy and breast cancer risk 10 years after the WHI. *Climacteric* 2012 ; 15 : 241–9
- Nichols HB, Trentham-Dietz A, Newcomb PA, et al. Postoophorectomy estrogen use and breast cancer risk. *Obstet Gynecol* 2012 ; 120 : 27–36
- Ritte R, Lukanova A, Berrino F, et al. Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2012 ; 14 : R76
- Shapiro S, Farmer RD, Stevenson JC, Burger H, Mueck AO. Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies. 4: The Million Women Study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012 ; 38 : 102–9

卵巢癌、肺癌和其他癌症

- Grodstein F, Newcomb P, Stampfer M. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and metaanalysis. *Am J Med* 1999 ; 106 : 574–82
- Ritenbaugh C, Stanford J, Wu L, et al. Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 ; 17 : 2609–18
- Marsden J, Sturdee D. Cancer issues. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009 ; 23 : 87–107
- Morch L, Lokkegaard E, Andreassen A, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009 ; 302 : 298–305
- Chlebowski R, Anderson G, Manson J, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010 ; 102 : 1413–21
- Delellis Henderson K, Duan L, Sullivan-Halley J, et al. Menopausal hormone therapy use and risk of invasive colon cancer: the California Teachers Study. *Am J Epidemiol* 2010 ; 171 : 415–25
- Freedman ND, Lacey JV Jr, Hollenbeck AR, et al. The association of menstrual and reproductive factors with upper gastrointestinal tract cancers in the NIH-AARP cohort. *Cancer* 2010 ; 116 : 1572–81
- Barnes EL, Long MD. Colorectal cancer in women: hormone replacement therapy and chemoprevention. *Climacteric* 2012 ; 15 : 250–5

女性心血管疾病的性别特征

- Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006 ; 27 : 994–1005
- Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Climacteric* 2007 ; 10 : 508–26
- Executive Writing Committee, Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 Update: A guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011 ; 123 : 1243–62

绝经后激素和冠状动脉疾病

- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998 ; 280 : 605–13
- Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 357–65
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006 ; 15 : 35–44
- Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, et al. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2006 ; 163 : 589–99
- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006 ; 21 : 363–6
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007 ; 297 : 1465–77
- Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger women. *Ann Intern Med* 2009 ; 122 : 1016–22
- Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, Lobo RA. Coronary heart disease and menopause management: the swinging pendulum of HRT. *Atherosclerosis* 2009 ; 207 : 336–40
- Toh S, Hernández-Días S, Logan R, Rossouw JE, Hernán MA. Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: does the increased risk ever disappear? A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010 ; 152 : 211–17
- Hodis HN, Collins P, Mack WJ, Schierbeck LL. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and

future in perspective. *Climacteric* 2012 ; 15 : 217–28

凝血

- Renoux C, Dell’Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 979–86
- Speroff L. Transdermal hormone therapy and the risk of stroke and venous thrombosis. *Climacteric* 2010 ; 13 : 429–32
- Olie V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011 ; 18 : 488–93
- Archer DF, Oger E. Estrogen and progestogen effect on venous thromboembolism in menopausal women. *Climacteric* 2012 ; 15 : 235–40

卒中

- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1243–9
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003 ; 289 : 2673–84
- Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005 ; 330 : 342
- Arana A, Varas C, Gonzalez-Perez A, et al. Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. *Menopause* 2006 ; 13 : 1–7
- Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women’s Health Initiative. *Circulation* 2006 ; 113 : 2425–34
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 861–6
- Renoux C, Dell’aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010 ; 340 : c2519
- Lobo RA, Clarkson TB. Different mechanisms for benefit and risk of coronary heart disease and stroke in early postmenopausal women: a hypothetical explanation. *Menopause* 2011 ; 18 : 237–40
- Henderson VW, Lobo RA. Hormone therapy and the risk of stroke: perspectives 10 years after the Women’s Health Initiative trials. *Climacteric* 2012 ; 15 : 229–34

其他神经性紊乱

- Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006 ; 47 : 1447–51
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S. Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavioral correlates. *Obstet Gynecol* 2008 ; 111 : 127–36
- MacGregor EA. Estrogen replacement and migraine. *Maturitas* 2009 ; 63 : 51–5
- Simon KC, Chen H, Gao X, Schwarzschild MA, Ascherio A. Reproductive factors, exogenous estrogen use, and risk of Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2009 ; 24 : 1359–65
- El-Etr M, Ghomari A, Sitruk-Ware R, Schumacher M. Hormonal influences in multiple sclerosis: new therapeutic benefits for steroids. *Maturitas* 2011 ; 68 : 47–51

认知和认知老化

- Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 1802–10
- Maki PM, Gast MJ, Vieweg A, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007 ; 69 : 1322–30
- Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone replacement

therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 1 : CD003122

- Greendale GA, Huang M-H, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 2009 ; 72 : 1850–7
- Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 4152–61
- Henderson VW. Action of estrogens in the aging brain: dementia and cognitive aging. *Biochim Biophys Acta* 2010 ; 1800 : 1077–83
- Henderson VW. Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Womens Health (Lond Engl)* 2011 ; 7 : 81–93
- Maki PM, Henderson VW. Hormone therapy, dementia, and cognition: the Women’s Health Initiative 10 years on. *Climacteric* 2012 ; 15 : 256–62

阿尔茨海默病和其他痴呆性疾病

- Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000 ; 283 : 1007–15
- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women’s Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004 ; 291 : 2947–58
- Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer’s disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 103–5
- Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FA. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009 ; 1 : CD003799
- Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: The critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011 ; 69 : 163–9
- Henderson VW. Action of estrogens in the aging brain: dementia and cognitive aging. *Biochim Biophys Acta* 2010 ; 1800 : 1077–83
- Wharton W, Baker LD, Gleason CE, et al. Short-term hormone therapy with transdermal estradiol improves cognition for postmenopausal women with Alzheimer’s disease: results of a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2011 ; 26 : 495–505
- Shao H, Breitner JCS, Whitmer RA, et al. Hormone therapy and AD dementia: new findings from the Cache County study. *Neurology* 2012 ; 79 : 1846–52

抑郁

- Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 : 2238–44
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006 ; 63 : 375–82
- Ryan J, Burger HG, Szoek C, et al. A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009 ; 6 : 509–17
- Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry* 2010 ; 67 : 598–607
- Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, et al. Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. *Menopause* 2010 ; 17 : 815–22
- Soares CN, Frey BN. Is there a role for estrogen in treating depression during menopause? *J Psychiatry Neurosci* 2010 ; 35 : E6–7
- Studd J, Nappi RE. Reproductive depression. *Gynecol Endocrinol* 2012 ; 28(Suppl 1) : 42–5
- Yalamanchili V, Gallagher JC. Treatment with hormone therapy and calcitriol did not affect depression in older postmenopausal women: no interaction with estrogen and vitamin D receptor genotype polymorphisms. *Menopause* 2012 ; 19 : 697–703

骨质疏松症

一般原则

- Genazzani AR, Gambacciani M, Schneider HP, Christiansen C ; International Menopause Society Expert Workshop. Postmenopausal osteoporosis: therapeutic options. *Climacteric* 2005 ; 8 : 99–109
- Lewiecki EM. Current and emerging pharmacologic therapies for the management of postmenopausal osteoporosis. *J Womens Health (Larchmt)* 2009 ; 18 : 1615–26
- Lyrithis GP, Georgoulas T, Zafeiris CP. Bone anabolic versus bone anticatabolic treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann NY Acad Sci* 2010 ; 1205 : 277–83
- Management of osteoporosis in postmenopausal women : 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010 ; 17 : 25–54
- Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N, et al. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 : 1002–9
- Gallagher JC, Levine JP. Preventing osteoporosis in symptomatic postmenopausal women. *Menopause* 2011 ; 18 : 109–18

MHT

- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003 ; 290 : 1729–38
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291 : 1701–12
- Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. Two to three years of hormone replacement therapy in healthy women have long-term prevention effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004 ; 34 : 728–31
- Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, et al. Bone response to treatment with lower dosages of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005 ; 4 : 372–9
- Stevenson JC ; International Consensus Group on HRT and Regulatory Issues. HRT, osteoporosis and regulatory authorities Quis custodiet ipsos custodes? *Hum Reprod* 2006 ; 21 : 1668–71
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. for the LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 697–708
- Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, et al. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009 ; 92 : 1045–52
- de Villiers TJ, Stevenson JC. The WHI: the effect of hormone replacement therapy on fracture prevention. *Climacteric* 2012 ; 15 : 263–6

钙和维生素D

- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 669–83
- Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 1415–23
- Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Bone* 2008 ; 42 : 246–9
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J* 2009 ; 339 : b3692
- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: metaanalysis. *BMJ* 2010 ; 341 : c3691
- The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010 ; 340 : b5463

SERMs

- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 3609–17
- Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res* 2008 ; 23 : 112–20
- Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008 ; 23 : 1923–34
- Goldstein SR, Duvernoy CS, Calaf J, et al. Raloxifene use in clinical practice: efficacy and safety. *Menopause* 2009 ; 16 : 413–21

狄诺塞麦

- Cummings SR, Martin S, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 756–65

皮肤、关节和软骨

- Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 3194–204
- Holinka CF, Christiansen C, Tian XW, Ausmanas MK. Ethnic differences in levels of bone and cartilage biomarkers and hormonal responsiveness in nine groups of postmenopausal Asian women: the Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Climacteric* 2008 ; 11 : 44–54
- Calleja-Agius J, Brincat MP. Effects of hormone replacement therapy on connective tissue: why is this important? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009 ; 23 : 121
- Calleja-Agius J, Muscat-Baron Y, Brincat MP. Estrogens and the intervertebral disc. *Menopause Int* 2009 ; 15 : 127–30
- Pullerits R, d'Elia HF, Tarkowski A, Carlsten H. The decrease of soluble RAGE levels in rheumatoid arthritis patients following hormone replacement therapy is associated with increased bone mineral density and diminished bone/cartilage turnover: a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2009 ; 48 : 785–90
- Sniekers YH, Weinans H, van Osch GJ, van Leeuwen JP. Oestrogen is important for maintenance of cartilage and subchondral bone in a murine model of knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2010 ; 12 : R182

新型激素产品

- Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, Olivier S, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause* 2009 ; 16 : 1116–24
- de Villiers TJ. Bazedoxifene: a novel selective estrogen receptor modulator for postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2010 ; 13 : 210–18
- Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA ; the Ospemifene Study Group. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 2013 Jan 28. Epub ahead of print

绝经后阴道萎缩

- Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local estrogen therapy for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Issue 4 CD 001500
- Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010 ; 17 : 194–203
- Sturdee DW, Panay N, on behalf of the IMS Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010 ; 13 : 509–22
- Ulrich LS, Naessen T, Elia D, Goldstein JA, Eugster-Hausmann M. VAG-1748 trial investigators. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 µg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 2010 ; 13 : 228–37
- Labrie F, Archer DF, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone

(prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. *Climacteric* 2011 ; 14 : 282–8

Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA)—results from an international survey. *Climacteric* 2012 ; 15 : 36–44

所谓“生物等效性”或“天然”激素

Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause* 2004 ; 11 : 356–67

MacLennan AH, Sturdee DW. The 'bioidentical/bioequivalent' hormone scam. *Climacteric* 2006 ; 9 : 1–3

Fugh-Berman A, Bythrow J. Bioidentical hormones for menopausal hormone therapy: variation on a theme. *J Gen Intern Med* 2007 ; 22 : 1030–4

Sites CK. Bioidentical hormones for menopausal therapy. *Womens Health (London Engl)* 2008 ; 4 : 163–71

非激素疗法

Nedrow A, Miller J, Walker M, et al. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 1453–65

Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006 ; 295 : 2057–71

Sassarini J, Lumsden MA. Hot flashes: are there effective alternatives to estrogen? *Menopause Int* 2010 ; 16 : 81–8

子宫内膜安全性和子宫内膜出血

Wiederpass E. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91 : 1131–7

Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. The effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003 ; 290 : 1739–48

Lethaby A, Suckling J, Barlow DH, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; 3 : CD000402

Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005 ; 365 : 1543–51

Langer RD, Landgren B-M, Rymer J, Helmond FA : OPAL investigators. Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/medroxyprogesterone acetate on the endometrium and vaginal bleeding: results of the OPAL study. *Am J Obstet Gynecol* 2006 ; 195 : 1320–7

Sturdee DW, Archer DF, Rakov V, Lang E, on behalf of the CHOICE Investigators. Ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate: improved bleeding profile in postmenopausal women. *Climacteric* 2008 ; 11 : 63–73

Bednarek PH, Jeness JT. Safety, efficacy and patient acceptability of the contraceptive and non-contraceptive uses of the LNG-IUS. *Int J Women Hlth* 2009 ; 1 : 45–58

Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; 4 : CD007245

雄激素

Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 1429–30

Braunstein G, Shifren J, Simon J, Lucas J, Rodenberg C, Watts NB. Testosterone patches for the treatment of low sexual desire in surgically menopausal women. *Proceedings of the 14th Annual Meeting of the North American Menopause Society*, 2003

Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis S. Transdermal testosterone improves mood, well being and sexual function in premenopausal women. *Menopause* 2003 ; 10 : 390–8

Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005 ; 105 : 944–52

Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 3847–53

Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 5226–33

Warnock JK, Swanson SG, Borel RW, et al. for ESTRATEST Clinical Study Group. Combined esterified estrogens and methyltestosterone versus esterified estrogens alone in the treatment of loss of sexual interest in surgically menopausal women. *Menopause* 2005 ; 12 : 374–84

Burger HG, Papalia M. A clinical update on female androgen insufficiency—testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. *Sexual Health* 2006 ; 3 : 73–78

Shifren J, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 study. *Menopause* 2006 ; 13 : 770–9

Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen therapy. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2005–17

Davis SR, Papalia MA, Norman RJ, et al. Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treatment of decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a placebocontrolled randomized, dose-ranging study. *Ann Intern Med* 2008 ; 148 : 569–77

Hirschberg AL, Rodenberg C, Pack S, et al., for the APHRODITE Study Team. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2005–17

Perrone AM, Cerpolini S, Maria Salfi NC, et al. Effect of long-term testosterone administration on the endometrium of female-to-male (FtM) transsexuals. *J Sex Med* 2009 ; 6 : 3193–200

Panay N, Al-Azzawi F, Bouchard C, et al. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric* 2010 ; 13 : 121–31

Panjari N, Davis SR. DHEA for postmenopausal women: a review of the evidence. *Maturitas* 2010 ; 66 : 172–9

Davis SR. Cardiovascular and cancer safety of testosterone in women. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011 ; 18 : 198–203

Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. DHEA replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : 1642–53

Nachtigall L, Casson P, Lucas J, et al. Safety and tolerability of testosterone patch therapy up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal estrogen. *Gynecol Endocrinol* 2011 ; 27 : 39–48

Panjari M, Davis SR. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: a review of the evidence. *Maturitas* 2011 ; 70 : 22–5

妇科泌尿学

Cardozo LD, Bachmann G, McClish D, et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: Second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998 ; 92 : 722–7

Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: Third report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001 ; 12 : 15–20

Hendrix SL, Cochrane BR, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005 ; 293 : 935–48

Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. Incontinence. Paris: *Health Publications Ltd*, 2009 : 633–99

Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CMA. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No: CD001405

绝经期对性生活的态度

Genazzani AR, Gambacciani M, Simoncini T. Menopause and aging, quality of life and sexuality. IMS Statement following 6th IMS Workshop, Pisa, December 2006. *Climacteric* 2007 ; 10 : 88–96

Hayes RD, Dennerstein L, Bennett CM, et al. Risk factors for female sexual dysfunction in the general population: exploring factors associated with low sexual function and sexual distress. *J Sex Med* 2008 ; 5 : 1681–93

Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual function. *J*

Sex Med 2009 ; 6 : 603–16

Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric* 2012 ; 5 : 267–74

方法论和流行病学对HRT认识的影响

Knobe J. Intentional action and side effects in ordinary language. *Analysis* 2003; 63 : 190–3

Schwartz LM, Woloshin S. The media matter: a call for straightforward medical reporting. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 : 226–8

Kolata G. Health risk to older women is seen in hormone therapy. *The New York Times*, April 4, 2007

Specter M. Denialism: How Irrational Thinking Hinders Scientific Progress, Harms the Planet, and Threatens Our Lives. London: Duckworth Overlook Press, 2009

Bluming AZ, Tavris C. Hormone replacement therapy: real concerns and false alarms. *Cancer J* 2009 ; 15 : 93–104

Brown S. Shock, terror and controversy: how the media reacted to the Women's Health Initiative. *Climacteric* 2012 ; 15 : 275–80

进一步的读物

Special issue of *Climacteric* : The Women's Health Initiative—A decade of progress. *June* 2012 ; 15 : 205–94

其他学会近期提出的建议

Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH ; EMAS board members. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2008 ; 61 : 227–32

Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Executive summary: Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95(Suppl 1) : s1–66

North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257–71

文后点评

从WHI的首次结果发表至今已满10年,目前对MHT的认识已经与10年前最负面的印象有了很大不同。时隔两年,国际绝经学会(IMS)再次推出了关于绝经后激素治疗(MHT)及中年女性健康预防策略的指导建议。从指南的更新周期看,这是最快的一次,侧面反映了绝经相关领域的进展很快。

与以往不同的是,这次的修订不仅是IMS的专家参与,还吸引了其他学术团体包括美国生殖医学学会、亚太绝经联盟、内分泌学会、欧洲男女更年期学会、国际骨质疏松基金会、北美绝经学会及其它相关医学组织参与,可以说本版建议是全球最具影响力的相关学术团体共同的意见。

从形式看,这版建议与2011版相似,仍然以指导原则和利弊分析为主,再加上具体的关键信息。

从内容看,这版建议也与2011版总体原则一致,但更突出了以下几个方面:

名词上的改进,以前在IMS的建议中采用的是激素治疗(HT)或激素替代治疗(HRT),现在统一采用的是绝经相关激素治疗(MHT)。应该说,相比之下,MHT是最能反映客观情况也不易引起歧义的一种表述方式。

获益部分,除了强调对绝经相关症状的总体改善,更强调了对骨骼的保护。以往的建议中虽然也提及骨骼保护,但着墨远不如此次丰富。MHT对骨骼的保护是从上世纪八十年代就已明确并被大家广为接受,但是后来的很长时间大家对MHT的关注点往往着重于心血管和乳腺,对骨骼的关注反而不够。但在临床实践中因为骨质疏松症的严重后果对妇女的影响巨大,骨质疏松症实际上是广大妇女最为关注的老年退行性改变。本次建议就MHT与绝经后骨质疏松症做了非常全面的阐述,对其定位也是非常明确:对于具有骨折危险因素且60岁以下或绝经10年以内的绝经后女性,MHT可以考虑作为预防和治疗骨质疏松症相关骨折的一线方法。

进一步突出了“机会窗”(window of opportunity)的概念。“机会窗”主要是针对MHT与心血管方面而言,该概念是近10年本领域的最重大进展之一。本建议强调对不同年龄段的女性,MHT对心血管的影响不同,并且就是否合并应用孕激素(有无子宫)分别分析,结论为:对于60岁以下、刚刚绝经且无心血管疾病迹象的女性,启动单纯的雌激素治疗可以降低冠心病的发病率和死亡率。虽然雌-孕激素联合应用的证据不如前者有力,但它很可能对这些较年轻的女性也具有心脏保护作用。60岁后是否继续MHT,应通过整体的风险-获益分析来决定,不过60岁以上女性应用MHT的长期随机对照研究资料较少。

针对乳腺癌风险这个备受关注、引起风风雨雨的话题,做了多方面阐述。首先强调MHT相关的乳腺癌风险很低,低于生活方式引起的风险;MHT相关的乳腺癌风险可能还与患者本身的胖瘦有关;MHT应用时间是其中的一个非常重要因素,至少在MHT的最初5~7年内安全。然后说明MHT相关的乳腺癌风险可能与孕激素更相关,采用微粒化黄体酮或地屈孕酮可能风险更低,关于这一点,该建议也客观说明了目前证据尚不够充分。

针对不同用药方案分别说明获益与风险:单用雌激素与雌、孕激素联合在心血管疾病风险、乳腺癌风险方面均不同,单用雌激素更安全。雌孕激素联合时具体的用药方案,采用连续联合方案或序贯方案也有影响。既往我们对这两者的关注更多地着重于是否会有预期性的撤退出血,在本版建议中更说明了两者在子宫内黏膜及血栓风险方面有不同的影响。从保护子宫内膜的角度,连续联合方案优于序贯方案;但对血栓的角度,连续联合方案不如序贯方案。

涵盖的内容更广泛:从促进身体健康的角度,对生活方式包括锻炼做了详细说明。从药物治疗角度,毋庸置疑MHT是重点,但本建议不仅关注MHT,对选择性雌激素受体调节剂(SERMs)和其他的一些替代方案也做了说明。

(北京协和医院 陈蓉 郁琦)

CLIMACTERIC 2013;16:203–204

关于绝经期激素治疗的全球共识声明

Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

T. J. de Villiers, M. L. S. Gass*, C. J. Haines†, J. E. Hall‡, R. A. Lobo**, D. D. Pierroz†† and M. Rees‡‡

任慕兰 沈杨 译 郁琦 陈蓉 审校

MediClinic Panorama and Department of Obstetrics and Gynecology, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; * Department of Surgery, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA; † Department of Obstetrics and Gynecology, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Shatin, New Territories, Hong Kong SAR; ‡ Department of Medicine, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ** Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University, New York, NY, USA; †† University of Geneva, Switzerland; ‡‡ Reader Emeritus, University of Oxford, UK

以下共识声明得到了美国生殖医学学会、亚太绝经联盟、内分泌学学会、欧洲男女更年期学会、国际绝经学会、国际骨质疏松基金会和北美绝经学会的支持。

关于绝经期激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 的使用, 在过去的10年里经历了很多困惑。新的研究证据对之前已被认可的临床指南提出了质疑, 尤其是在安全性和疾病预防方面。这导致很多女性被无端地拒绝使用MHT。全球主要的区域性绝经学会都发布了详细的修订版指南并定期予以更新。困惑最初是从已发表的不同指南间的显著差异逐步升级的。这种差异现在已经大大减少。有鉴于此, 国际绝经学会于2012年11月主动安排主要的区域绝经学会的代表进行一次圆桌讨论, 就MHT的核心推荐达成共识, 目的是制定一个仅包含共识点的要点式短文。大家公认, 鉴于全球的疾病差异和法令限制, 这些核心推荐并不能代替由各个国家和地区学会制定的更加详细和完整的参考推荐。本声明用于强调关于MHT的国际共识, 旨在让女性和医疗从业者恰当地应用MHT。

• 对于任何年龄的绝经相关血管舒缩症状, MHT是最有效的治疗方法, 但对于年龄<60岁或绝经10年内的女性, 收

益大于风险的可能性更大。

- 对于年龄<60岁或绝经10年内有骨折风险的女性, MHT可以恰当、有效地预防骨质疏松相关性骨折。
- 随机对照临床试验、观察性研究的数据和荟萃分析提供的证据证明: 对于年龄<60岁和绝经10年内的女性, 标准剂量的单纯雌激素MHT可降低冠心病的发病率和全因死亡率。在此人群中进行雌激素联合孕激素MHT的数据显示了相似的死亡率趋势, 但大多数的随机对照临床研究并未显示冠心病的发病率显著增加或降低。
- 症状仅限于阴道干涩或性交不适的女性首选局部低剂量的雌激素治疗。
- 子宫切除的女性可单用雌激素进行全身治疗, 而有子宫的女性需加用孕激素。
- MHT个体化方案的选择, 需从女性生活质量、健康优先级和个体危险因素 (如年龄、绝经开始时间, 以及静脉血栓栓塞、卒中、缺血性心脏病和乳腺癌的风险) 等方面进行考虑。

This Statement is being simultaneously published in the journals *Climacteric* and *Maturitas*, on behalf of the International Menopause Society and The European Menopause and Andropause Society, respectively.

Correspondence: T. J. de Villiers, MediClinic Panorama, Parow 7500, South Africa

- 口服MHT会增加静脉血栓栓塞和缺血性卒中的发生风险,但年龄<60岁的女性发生上述两种情况的绝对风险非常低。观察性研究指出经皮治疗的风险较低。
- 50岁以上的女性,其与MHT相关的乳腺癌风险是个复杂的问题。乳腺癌的发生风险增加主要与在雌激素治疗中加用孕激素相关,也和应用的持续时间有关。源于MHT的乳腺癌发生风险很低,并且在停止用药后乳腺癌的发生风险会下降。
- MHT的剂量和持续时间应该与治疗目标和安全性相一致,并应个体化。
- 对于卵巢早衰的女性,推荐全身应用MHT,至少应持续至自然绝经的平均年龄。
- 不推荐自行配置的生物学同质性激素复方制品疗法。
- 当前的安全性数据不支持对乳腺癌幸存者使用MHT。

随着新证据的出现,上述这些核心推荐将在未来进行审定。

Authors/members of the Consensus Panel

The International Menopause Society: Tobie J. de Villiers, *President* (MediClinic Panorama and Department of Obstetrics and Gynecology, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa); David F. Archer, *Treasurer* (Jones Institute, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, USA); Rodney J. Baber, *General Secretary* (Sydney Medical School, The University of Sydney, NSW, Australia); Mary Ann Lumsden, *Board member* (Reproductive & Maternal

Medicine, School of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, UK); Amos Pines, *Director of Education and Development* (Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel); The Asia Pacific Menopause Federation: Christopher J. Haines, *Honorary Secretary* (Department of Obstetrics and Gynecology, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Shatin, New Territories, Hong Kong SAR); The American Society for Reproductive Medicine: Rogerio A. Lobo, *Past President* (Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University, New York, NY, USA); The International Osteoporosis Foundation: Dominique D. Pierroz, *Science Manager* (University of Geneva, Switzerland); The European Menopause and Andropause Society: Margaret Rees, *President* (Reader Emeritus, University of Oxford, UK); Florence Tremollières, *Board member* (Centre de Menopause, Hopital Paule de Viguiet, Toulouse, France); The Endocrine Society: Janet E. Hall, *Past President* (Department of Medicine, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA); The North American Menopause Society: Margery L. S. Gass, *Executive Director* (Department of Surgery, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA).

Source of funding The meeting of the Consensus Panel was supported by the participating societies only.

不同种类孕激素对乳腺癌细胞生长的影响

Effects of different progestogens on human breast tumor cell growth

F.-P. Chen*, M.-H. Chien*, H.-Y. Chen[†], Y.-T. Ng[‡]

杜鹃 译 阮祥燕 审校

Departments of *Obstetrics and Gynecology, [†]General Surgery and [‡]Anesthesiology, Keelung Chang Gung Memorial Hospital, Keelung and Chang Gung University Taiwan, Republic of China

关键词: 孕激素; 17 β -雌二醇; 激素治疗; 细胞凋亡; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3; 增殖细胞核抗原

摘要

目的: 检测目前被用于激素治疗的各种孕激素对于乳腺癌细胞生长的影响。

方法: 将人乳腺癌细胞 (MCF-7 cells) 置于10 nmol/l的孕激素中培养, 其中含孕酮 (P4)、醋酸甲羟孕酮 (MPA)、醋酸炔诺酮 (NETA) 和醋酸环丙孕酮 (CPA), 含或不含17 β -雌二醇 (E₂, 1 nmol/l和10 nmol/l), 以及单独雌二醇。评估细胞增殖、凋亡、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3 (Caspase-3) 表达以及增殖细胞核抗原 (PCNA) 表达情况。

结果: 细胞凋亡比率: 在单用孕激素、1 nmol/l雌二醇加孕激素 (P4除外)、10 nmol/l雌二醇加NETA三种培养法中, 癌细胞增殖显著增强。单用雌二醇培养, 癌细胞半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3表达显著减少, 加用孕激素后结果完全相反。单用MPA或加用1 nmol/l雌二醇、NETA加用10 nmol/l雌二醇培养, 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3表达亦显著增加。单用孕激素 (P4除外), PCNA表达显著减少。

结论: 结果表明不同种类孕激素对于乳腺癌细胞生长具有不同的作用, 特别是其与雌二醇合用时。雌二醇也许会在一定程度上抑制由孕激素诱导的细胞凋亡, 但低浓度的雌二醇对其影响不大。因此, 孕激素的选择以及雌二醇和/或孕激素的剂量也许会影响乳腺癌的发病风险。

前言

现普遍认为乳腺癌的发病与女性性激素相关。近期, 女性健康研究 (the Women's Health Initiative, WHI) 和百万女性研究 (the Million Women Study, MWS) 两项研究提高了对更年期与绝经后期女性的乳腺癌发病风险与孕激素相关性的关注^[1,2]。WHI用时5.2年提早结束了研究, 期间, 治疗组给予结合马雌激素 (combined conjugated equine estrogen, CEE) 0.625 mg/d和醋酸甲羟孕酮 (MPA)

2.5 mg/d, 对照组给予同等剂量安慰剂, 结果表明治疗组的乳腺癌发病风险高于对照组。但WHI结果还显示单用雌激素CEE (0.625 mg/d) 口服组的乳腺癌发病率比安慰剂组低23%^[3]。

MWS的研究结果显示, 目前使用联合激素治疗 (HT) 的患者乳腺癌风险会提高2倍, 而在单用雌激素治疗的患者此风险是1.3倍^[2]。这些结果为孕激素在体内的具体作用增添了更多的疑问。

Correspondence: Dr F.-P. Chen, Department of Obstetrics & Gynecology, Keelung Chang Gung Memorial Hospital, 222 Mai-Chin Road, Keelung, Taiwan, Republic of China

一项针对孕晚期甾体类激素水平对之后乳腺癌发病风险影响的前瞻性研究表明,孕激素水平升高可降低乳腺癌发病率^[4]。早产引起的低水平孕激素和/或降低的孕激素雌激素比值会增加乳腺癌风险^[5]。此外,在潜在保护性激素中唯独孕激素在孕期最后一周显著增加^[6,7]。因此,孕激素可能对最后一孕周加速腺体分化以及在整个孕期的保护中起主要作用。

还有一项前瞻性研究对5963名绝经前妇女的黄体期血样进行定时采集、检验^[8],发现孕酮水平最高的前1/3女性乳腺癌发病风险明显低于孕酮水平最低的后1/3女性,由此断言正常或显著的孕酮产生是绝经前期女性乳腺癌发病的保护性因素。早前多项病例对照研究也都得出了类似结论^[9-13]。

相对于上述研究,HT时在雌激素中加入合成孕激素却会增加乳腺癌患病风险,这一现象使人们开始关注孕激素添加对乳腺癌患病风险的影响,尤其对是否各类孕激素对乳腺细胞作用一致这一问题存在很大争议。本次实验主要研究用于HT的各类孕激素(包括P4、MPA、NETA和CPA)对乳腺癌细胞系(MCF-7)生长的影响。分别研究单用雌二醇、单用各类孕激素及雌二醇和孕激素联合使用等方法对细胞死亡、增殖和半胱氨酸天冬氨酸蛋白3(Caspase-3)与增殖细胞核抗原(PCNA)表达情况。

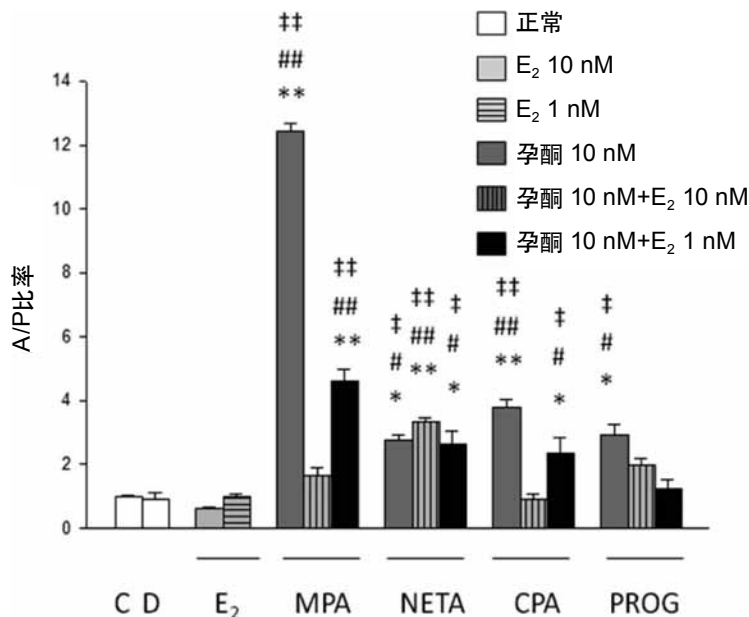


图1 MCF-7细胞系分别经1 nmol/l或10 nmol/l雌二醇、单用10 nmol/l各类孕激素、雌孕激素联合处理后的细胞凋亡增殖比(A/P比率)平均值。C为对照组;D为二甲亚砜对照组;MPA为醋酸甲羟孕酮;NETA为醋酸炔诺酮;CPA为醋酸环丙孕酮;PROG为孕酮。** $P < 0.001$, * $P < 0.05$ (相较对照组); ## $P < 0.001$, # $P < 0.05$ (相较10 nmol/l雌二醇); †† $P < 0.001$, † $P < 0.05$ (相较1 nmol/l雌二醇)

方法

伦理学

本研究由长庚纪念医院伦理委员会(Chang Gung Memorial Hospital Ethical Committee)批准,在基隆长庚纪念医院的临床检测研究项目(Clinical Monitoring Research Program, CMRP)的支持下完成。

细胞培养

所用MCF-7细胞从美国标准培养收集所(American Type Culture Collection, ATCC)获得。先将细胞于无血清环境中培养12小时,之后进行处理,用含或不含P4 (10^{-8} mol/l, Sigma, St Louis, MO, USA)、CPA (10^{-8} mol/l, Sigma),以及NETA (10^{-8} mol/l, EPS, Strasbourg, France)或MPA (10^{-8} mol/l, United States Pharmacopeia, MD, USA)含或不含E₂ (10^{-8} mol/l及 10^{-9} mol/l, Sigma),以及单用E₂ (10^{-8} mol/l及 10^{-9} mol/l)。再经12小时保温,细胞培养完成,取出用于检测分析。

孕激素的生物活性

上述各种孕激素的不同药理性质主要取决于它们由哪种来源分子衍生而来,所以其不同种类间的生物学活性存在相当大的差异^[14,15]。除了这四种孕激素共有的促孕作用,P4与CPA还具有独特的抗雄激素活性,且CPA还有微弱的糖皮质激素活性。MPA与NETA有抗雌激素和雄激素活性,MPA也独特地具有糖皮质激素活性,而NETA还可发挥雌激素活性。

细胞死亡的测定

细胞死亡(凋亡)采用末端脱氧核苷酰胺转移酶介导性dUTP切口末端标记(TUNEL)来确定。用于MCF-7细胞生长的6 mm孔径版PBS清洗两次且于4%多聚甲醛缓冲液中固定30分钟。之后,在0.1%的枸橼酸钠溶液中将细胞置于0.1%聚乙二醇辛基苯基醚(Triton X-100)培养8分钟,经磷酸盐缓冲盐水洗涤,再将细胞于37°C凋亡检测试剂盒(Roche Applied Science, IN, USA)中用末端脱氧核苷酸转移酶孵育90分钟、异氰酸荧光素-dUTP孵育30分钟。样本加一滴PBS后用荧光紫外线显微镜在450 ~ 500 nm波长下激发、515 ~ 565 nm波长(绿色)下检测。

细胞增殖的测定

细胞增殖使用市售试剂盒(Cell Proliferation

ELISA, BrdU Colorimetric kit, Roche Applied Science, IN, USA)。将96孔培养板中生长的细胞于100 μl实验用葡萄糖培养基中培养。在所选处理周期开始前90分钟,将10μl 5-溴-2-脱氧尿苷 (BrdU) 标记溶液加入各培养孔并于37°C环境中培养。BrdU标记溶液移除后,将200 μl FixDenat溶液加入各培养孔,在室温下培养15分钟后洗脱,然后各加入100 μl anti-BrdU-POD工作溶液,室温下培养60分钟。第二次抗体结合物移除后将细胞用洗涤溶液冲洗三遍。最后加入基质溶液 (100 μl) 室温下培养20分钟,在全自动定量绘图酶标仪492 nm参考波长下于370 nm测量染色。

蛋白提取与蛋白印迹分析 (Western blot analysis)

将孵育好的MCF-7细胞刮下,用PBS液清洗一遍,然后将细胞悬液离心,以溶菌液 (50 mmol/l 氨丁三醇, pH值7.5, 0.5 mol/l 氯化钠, 1.0 mmol/l 乙二胺四乙酸, pH值7.5, 10%甘油)、1 mmol/l Eagle基本培养基、1% Igepal-630和蛋白酶抑制剂混合片将细胞颗粒处理30分钟, 12 000×g离心10分钟。将上浮物移除后置于新埃彭道夫管,用于蛋白印迹分析。来自MCF-7细胞系的蛋白质用12%梯度电泳分离开后转移到硝酸纤维素膜。将非特异性结合蛋白在室温下置于成块缓冲区1小时 (5%牛奶, 20 mmol/l三羟甲基氨基

甲烷盐酸盐, pH值7.6, 150 mmol/l氯化钠, 0.1%吐温20)。此时, caspase-3 (Chemicon, Temecula, CA, USA) 和PCNA (Chemicon, Temecula, CA, USA) 抗体已在膜上显迹, 将其置于4°C成块缓冲区培育一晚。免疫印迹的密度分析运用的是Bio Rad分子成像versadoc MP 4000系统 (Bio Rad, CA, USA)。本试验共进行三次。

统计学分析

细胞增殖、死亡及其他参数都以控制量和 (或) 单用E₂ 的值为对比进行测量, 且重复两次。运用Student's t检验计算配对资料的显著性差异, P<0.05则差异有统计学意义。

结果

关于单用雌二醇与各种孕激素 (包括P4, MPA, NETA和CPA) 以及联合使用雌二醇与孕激素对于细胞凋亡的效应, MCF-7细胞系增殖 (A/P比率) 情况见图1。孕激素可使A/P比率明显上升, 表示与对照组相比其凋亡应答增强 (P<0.001与<0.05)。与此相反, 单用雌二醇对比率没有明显影响。各孕激素对A/P比率的影响中10 nmol/l MPA的效应最强。当孕激素与1 nmol/l雌二醇合用, 除P4外, 其他A/P率均显著升高。NETA与10 nmol/l雌二醇合用亦可升高A/P率, 但其他种类孕激素无此效应。

细胞凋亡的发生需要一组特殊肼酶类的协同激活, 已知的如半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3在凋亡执行中起着中枢性作用。为进一步确定由不同激素治疗诱导MCF-7癌细胞的变化是否与细胞凋亡指数的变化有关, 我们定量研究半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3的活性, 作为凋亡标记来体现凋亡的不可逆性诱导。如图2所示, 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3蛋白水平在细胞单用雌二醇处理后明显下降, 若有孕激素存在则结果完全相反。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3蛋白含量在单用MPA处理后增加近三倍, 若加入1 nmol/l雌二醇则幅度稍有下降, 但仍呈显著性增多。NETA与10 nmol/l雌二醇联合使用亦能使半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3的表达增强。

失控的细胞增殖可能是肿瘤形成的首要环节, 许多癌细胞周期相关性基因的表达均发生变化。PCNA是一种36-kDa非组蛋白核蛋白, 在细胞周期的DNA合成期作为δ聚合酶的辅助因子, 测定PCNA对于了解细胞增殖力有着重要实际意义。为进一步研究各激素治疗对MCF-7细胞系增殖的影响, 我们对细胞进行PCNA表达的含量

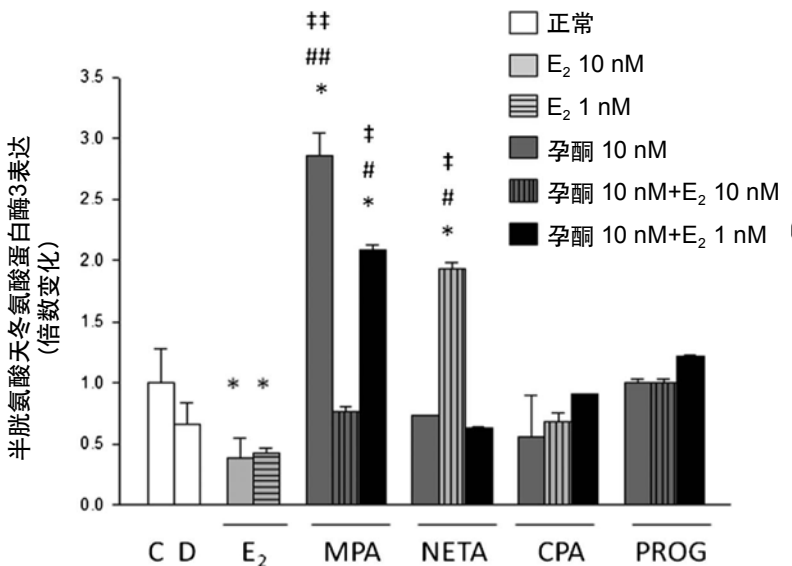


图2 MCF-7细胞系分别经1 nmol/l或10 nmol/l雌二醇、单用10 nmol/l各类孕激素、雌孕激素联用处理后的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3 (Caspase-3) 表达水平。C为对照组; D为二甲亚砜对照组; MPA为醋酸甲羟孕酮; NETA为醋酸炔诺酮; CPA为醋酸环丙孕酮; PROG为孕酮。** P<0.001, *P<0.05 (相较对照组); ## P<0.001, # P<0.05 (相较10 nmol/l雌二醇); †† P<0.001, †P<0.05 (相较1 nmol/l雌二醇)

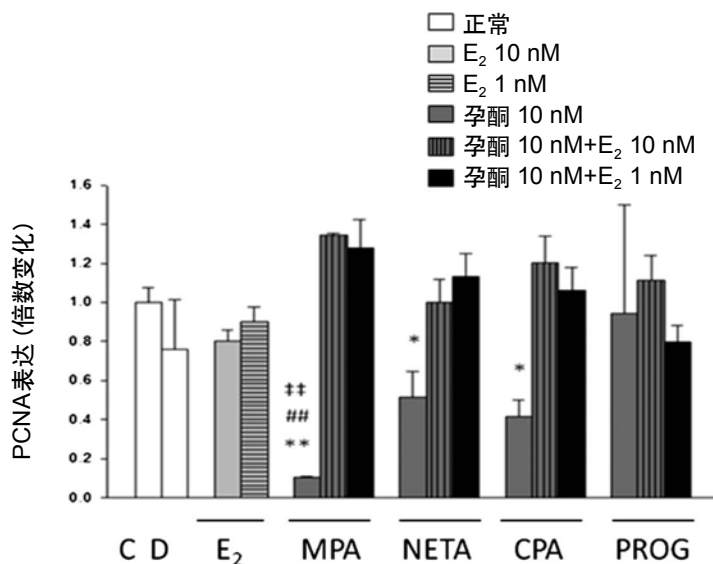


图3 MCF-7细胞系分别经1 nmol/l或10 nmol/l雌二醇、单用10 nmol/l各类孕激素、雌孕激素联用处理后的增殖细胞核抗原(PCNA)表达水平。C为对照组; D为二甲亚砜对照组; MPA为醋酸甲羟孕酮; NETA为醋酸炔诺酮; CPA为醋酸环丙孕酮; PROG为孕酮。* $P < 0.001$, * $P < 0.05$ (相对对照组); ## $P < 0.001$, # $P < 0.05$ (相对10 nmol/l雌二醇); †† $P < 0.001$, † $P < 0.05$ (相对1 nmol/l雌二醇)

测定。如图3所示,与对照组相比,单用雌二醇组的PCNA表达并未发生明显变化,与此相反,单用除P4之外的各类孕激素均可使PCNA的表达显著下降。单用MPA对抑制MCF-7细胞增殖的作用最强,达到对照组的10倍。

讨论

本研究旨在探索单用各类孕激素或与不同剂量雌二醇联用时对肿瘤细胞生长的影响。研究发现在MCF-7细胞的培养中,分别单用孕激素与雌二醇对A/P比率、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3和PCNA表达产生的作用完全相反。若向各类孕激素中加入雌二醇且改变雌二醇浓度,产生的效应会更加复杂与多样。结果显示不同孕激素分别与雌二醇联合使用可对乳腺细胞生长产生不同影响。研究还证实了在HT中使用低剂量雌二醇联合孕激素可降低乳腺癌发病风险这一共识。

在本研究中,单用四种孕激素(P4、MPA、NETA和CPA)可显著提高MCF-7细胞的A/P比率,单用除P4外的孕激素可显著降低PCNA的表达,这些发现证明了孕激素对乳腺细胞的促凋亡与抗增殖作用。研究还表明孕激素可致细胞死亡,且可抑制乳腺癌的病情进展,这与许多研究^[16-18]的结果和报告^[19-22]的观点相一致。然而,也存在一些不一致的结果。有报告称孕激素可通过刺激增殖速度^[23-27]与提供存活因子^[26,27]而促进乳腺癌细胞增多,从而抑制凋亡。

这些结果差异可能是由于浓度的不同和(或)特殊种类孕激素的应用。Moore等^[27]发现100 nmol/l孕酮和10 nmol/l普美孕酮(R5020)可抑制T47D和MCF-7细胞的死亡。在体外研究中^[23-26]也用到了R5020。Nardulli和Katzenellenbogen描述说,对于体外培养的乳腺癌细胞,生理浓度(10~20 nmol/l)的孕酮便足以激活孕酮受体^[28]。孕酮的促孕能力通常由与全子宫内膜转化相关的剂量鉴定来比较。通过分析雌激素引发绝经的妇女的生化指标与子宫内膜形态学特征,King和Whitehead指出,若设NETA为相对值1,MPA和孕酮分别少于它的10倍与500倍^[29]。虽然孕酮对子宫内膜与乳腺的作用并不同,但应考虑到即便是在相同浓度下,本研究中各孕激素的作用差异也与它们的能力有关。因此,还应考虑不同种孕激素浓度是否会产生不同的作用。因为本研究是为了评估普遍用于HT的各类孕激素,所以研究中使用的孕激素浓度都尽量与生理浓度一致,如MPA的血液浓度是 4×10^{-9} mol/l至 4×10^{-8} mol/l^[30],在NETA约为 4×10^{-8} mol/l^[31]。

本研究中,虽然所有孕激素都能显著升高MCF7细胞的A/P比率,但MPA的效果最强。此外我们还发现作为细胞凋亡级联终点的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3仅在MPA的作用下升高。前面提到,尽管NETA比MPA有更强的促孕能力,但也许因为NETA的雌激素活性和MPA的糖皮质激素活性,NETA在凋亡中的作用小于MPA。不同种类或浓度的孕激素也许可以对乳腺细胞产生不同的效果。实际上,乳癌治疗中常在他莫昔芬治疗失败后选用孕激素^[16]。

现如今,抗雌激素类药物已被用于乳癌治疗且正被提议用于预防^[32],其目的在于抵抗雌激素对乳腺细胞的增生作用。目前研究发现,虽然单用雌二醇处理的MCF-7细胞并未发生明显变化,但却可以显著降低半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3的表达,这提示单用雌二醇会阻碍乳腺癌细胞的凋亡。Gompel等^[18]的研究结果同本研究相似,即单用雌二醇不能抑制细胞死亡,反而会使抗凋亡蛋白增加,如bcl-2和bclx(L)。Somai等^[33]也发现了雌二醇对半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3的抑制作用。还有报告称雌激素可促进乳腺癌细胞死亡^[34,35],这也许与特殊的细胞类型有关,如非雌激素依赖性MCF-7; 5C。

当前研究发现,两种浓度的雌二醇对于乳癌细胞的抗凋亡作用相似,但孕激素与其联合可抵抗此作用。许多报告都有类似发现^[36-39],即孕激素与雌二醇联合使用与单用雌二醇相比,相较细胞增殖率更明显地提高细胞死亡率。然而,也有报告称与雌二醇联用,一些孕激素促进细胞增殖,

其他可促进其凋亡^[40,41]，这也许因为实验中所用孕激素剂量低于正常生理量^[40,41]。

另一方面，我们发现雌二醇浓度不同（1 nmol/l与10 nmol/l）、孕激素种类不同均会影响两者联合使用的效果。当各类孕激素（除NETA外）与10 nmol/l雌二醇联用，既不促进细胞增殖也不促进其死亡。相反地，与对照组或单用雌二醇组相比，孕激素（除P4外）与1 nmol/l雌二醇联用可促进细胞死亡。本试验证实单用雌二醇的抗凋亡效应可在与孕激素联合后抵消，尤其对于低浓度雌二醇。Mueck等^[42]的类似研究结果表明P4、MPA和NETA与临床相关剂量的雌二醇联用，仅有较低的降低乳癌风险能力。但是，在研究雌孕激素联合使用效果时，他们对比的是不同浓度孕激素而非雌二醇间的作用。

研究中，与对照组与单用雌二醇组相比，1 nmol/l雌二醇联合MPA、10 nmol/l雌二醇联合NETA可使半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3的表达显著增强。因为这四种孕激素的主要生物活性作用的区别在于MPA、NETA的雄激素作用和P4、CPA的抗雄激素作用，所以应做进一步评价来确定雄激素受体是否在雌二醇联用孕激素诱导的乳癌细胞凋亡中起到重要作用。

此次体外实验结果不同于近期的临床HT研究^[1-3]，其结果为雌孕激素联合治疗相对于单用雌激素会增加乳癌风

险。体外实验的局限在于细胞模型的结果很大程度上取决于培养环境。本研究采用无血清培养液以阐明激素及其他来自血清的生长因子的作用，所以结果可完全集中在雌激素和（或）孕激素的作用上。结果证实雌激素对乳癌细胞的作用可通过加入孕激素而逆转。但是，有报告称周围的乳腺间质细胞产生多种生长因子来调节乳癌细胞的增殖，而不仅是雌激素与孕激素。因此，研究结果存在差异可能是由于HT及体内的多种生长因子共同作用，对乳癌细胞产生了不同的影响。进一步研究应确定HT治疗期间是否由其他的作用或调控机制影响了乳癌细胞的生长。此外，因为研究使用的是MCF-7癌细胞，所以还应确定在正常乳腺细胞中是否存在相似的作用。

综上，本研究结果表明单用雌激素可能会对乳腺癌细胞产生刺激性作用，而单用孕激素则可引发抑制性应答。这些作用可被雌孕激素联合及雌二醇的浓度所改变。因为并非各类孕激素的作用都相当，所以雌激素治疗中加入何种孕激素以及雌二醇和（或）孕激素的剂量在HT中尤为重要。

Conflict of interest The authors report no conflict of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this paper.

Source of funding Nil.

参考文献

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33
2. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-27
3. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12
4. Peck JD, Hulka BS, Poole C, Savitz DA, Baird D, Richardson BE. Steroid hormone levels during pregnancy and incidence of maternal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:361-8
5. Campagnoli C, Abbà C, Ambroggio S, Peris C. Pregnancy, progesterone and progestins in relation to breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:441-50
6. Pasqualini JR. The fetus, pregnancy and breast cancer. In Pasqualini JR, ed, *Breast Cancer: Prognosis, Treatment, and Prevention*. New York: Marcel Dekker Inc., 2002:19-71
7. Speroff L, Glass RH, Kase MG. *The Endocrinology of Pregnancy in Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:275-335
8. Micheli A, Muti P, Secreto G, et al. Endogenous sex hormones and subsequent breast cancer in pre-menopausal women. *Int J Cancer* 2004;112:312-18
9. Bernstein L, Yuan JM, Ross RK, et al. Serum hormone levels in premenopausal Chinese women in Shanghai and white women in Los Angeles: results from two breast cancer case-control studies. *Cancer Causes Control* 1990;1:51-8
10. Drafta D, Schindler AE, Milcu SM, et al. Plasma hormones in pre-and postmenopausal breast cancer. *J Steroid Biochem* 1980;13: 793-802
11. Malarkey WB, Schroeder LL, Stevens VC, James AG, Lanese RR. Twenty-four-hour preoperative endocrine profiles in women with benign and malignant breast disease. *Cancer Res* 1977; 37:4655-9
12. Meyer F, Brown JB, Morrison AS, MacMahon B. Endogenous sex hormones, prolactin, and breast cancer in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1986;77:613-16
13. Secreto G, Toniolo P, Berrino F, et al. Increased androgenic activity and breast cancer risk in premenopausal women. *Cancer Res* 1984;44:5902-5
14. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003;46(Suppl 1):s7-16
15. Stanczyk FZ. All progestins are not created equal. *Steroid* 2003; 68:879-90
16. Clarke CL, Sutherland RL. Progesterone regulation of cellular proliferation. *Endocr Rev* 1990;11:266-301
17. Formby B, Wiley TS. Bcl-2, surviving and variant cd44 v7-v10 are down regulated and P53 is up regulated in breast cancer cells by progesterone: inhibition of cell growth and induction of apoptosis. *Mol Cell Biochem* 1999;202:53-61
18. Gompel A, Somai S, Chaouat M, et al. Hormone regulation of apoptosis in breast cells and tissue. *Steroid* 2000;65:593-8
19. Horwitz KB, Friedenberg GR. Growth inhibition and increase of insulin receptors in antiestrogen-resistant T47D human breast cancer cells by progestins: implication for endocrine therapies. *Cancer Res* 1985; 45:167-73
20. Poulin R, Dufour JM, Labrie F. Progesterone inhibition of estrogen-dependent proliferation in ZR-75-1 human breast cancer cells: antagonism by insulin. *Breast Cancer Res Treat* 1989;13:265-76
21. Musgrove EA, Lee CSL, Sutherland RL. Progestins both stimulate and inhibit breast cancer cell cycle progression while increasing expression of transforming growth factor α , epidermal growth factor receptor, c-fos and c-myc genes. *Mol Cell Biol* 1991;11: 5032-43
22. Groshong SD, Owen GI, Grimison B, et al. Biphasic regulation of breast cancer cell growth by progesterone: role of the cyclin-dependent kinase

- inhibitors, p21 and p27Kip1. *Mol Endocrinol* 1997;11:1593–607
23. Hissom JR, Moore MR. Progestin effects on growth in the human breast cancer cell line T47D – possible therapeutic implications. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;145:706–11
 24. Hissom JR, Bowden RT, Moore MR. Effects of progestins, estrogens and antihormones on growth and lactate dehydrogenase in the human breast cancer cell line T47D. *Endocrinology* 1989;125:418–23
 25. Moore MR, Zhou J, Blankenship KA, Strobl JS, Edwards DP, Gentry RN. A sequence in the 5' flanking region confers progestin responsiveness on the human c-myc gene. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;62:243–52
 26. Moore MR, Conover JL, Franks KM. Progestin effects on long-term growth, death, and bclL in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;277:650–4
 27. Moore MR, Spence JB, Kiningham KK, Dillon JL. Progestin inhibition of cell death in human breast cancer cell lines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;98:218–27
 28. Nardulli AM, Katzenellenbogen BS. Progesterone receptor regulation in T47D human breast cancer cells: analysis by density labeling of progesterone receptor synthesis and degradation and their modulation by progestin. *Endocrinology* 1988;122:1532–40
 29. King RJ, Whitehead MI. Assessment of the potency of orally administered progestins in women. *Fertil Steril* 1986;46:1062–6
 30. Svensson LO, Johnson SH, Olsson SE. Plasma concentrations of medroxyprogesterone acetate, estradiol and estrone following oral administration of Klimaxil, Trisequence/Provera, and Divina. A randomized, single-blind, triple cross-over bioavailability study in menopausal women. *Maturitas* 1994;18: 229–38
 31. Stanczyk FZ, Brenner PF, Mishell DR, Ortiz A, Gentschein EKE, Goebelsmann U. A radioimmunoassay for norethindrone (NET): measurement of serum net concentrations following ingestion of NET-containing oral contraceptive steroid. *Contraception* 1978; 18:615–33
 32. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371–88
 33. Somari S, Chaouat M, Jacob D, et al. Antiestrogens are pro-apoptotic in normal human breast epithelial cells. *Int J Cancer* 2003;105:607–12
 34. Song RX, Santen RJ. Apoptotic action of estrogen. *Apoptosis* 2003;8:55–60
 35. Lewis JS, Meeke K, Osipo C, et al. Intrinsic mechanism of estradiol-induced apoptosis in breast cancer cells resistant to estrogen deprivation. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1746–59
 36. Cappelletti V, Miodini P, Fioravanti L, DiFronzo G. Effect of progestin treatment on estradiol- and growth factor-stimulated breast cancer cell lines. *Anticancer Res* 1995;15:2552–6
 37. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. The effect of progesterone and synthetic progestins on serum- and estradiol-stimulated proliferation of human breast cancer cells. *Hormone Metab Res* 2003;35:76–80
 38. Seeger H, Rakov V, Mueck AO. Dose-dependent changes of the ratio of apoptosis to proliferation by norethisterone and medroxyprogesterone acetate in human breast epithelial cells. *Hormone Metab Res* 2005;37:468–73
 39. Krämer EA, Seeger H, Krämer B, Wallwiener D, Mueck AO. The effects of progesterone, medroxyprogesterone acetate, and norethisterone on growth factor- and estradiol-treated human cancerous and noncancerous breast cells. *Menopause* 2005;12: 468–74
 40. Schoonen WGEJ, Joosten JWH, Kloosterboer B, Wallwiener HJ. Effects of two classes of progestogens, pregnane and 19-nortestosterone derivatives, on cell growth of human breast tumor cells. 1. MCF-7 cell lines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;55:423–37
 41. Franke HR, Vermes I. Differential effects of progestogens on breast cancer cell lines. *Maturitas* 2003;46(Suppl 1):S55–8
 42. Mueck AO, Seeger H, Wallwiener D. Comparison of the proliferative effects of estradiol and conjugated equine estrogens on human breast cancer cells and impact of continuous combined progestogen addition. *Climacteric* 2003;6:221–7
 43. Woodward TL, Xie JW, Haslam SZ. The role of mammary stroma in modulating the proliferative response to ovarian hormone in the normal mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998;3:117–31
 44. Noel A, Foidart JM. The role of stroma in breast carcinoma growth in vivo. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998;3:215–25

文后点评

陈博士及其团队发表了题为《不同孕激素对人体乳腺癌细胞生长的作用》的论文。他们将MCF-7细胞株用含10 nmol/L孕激素混合物(包括孕酮, P4)、醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate, MPA)、醋酸诺孕酮(norethisterone acetate, NETA)或酸环丙孕酮(cyproterone acetate, CPA)加或不加17 β -雌二醇(E2, 1 nmol/L和10 nmol/L), 或仅含E2的溶液孵育。观察细胞增殖、凋亡、半胱氨酰天冬氨酸蛋白酶-3和增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达。他们的研究显示, 仅含孕激素、1 nmol/L E2加上孕激素(不包括P4)和10 nmol/L E2加上NETA培养液的细胞凋亡/增殖比显著增加。仅含E2的培养液中半胱氨酰天冬氨酸蛋白酶-3显著下调; 当加入孕激素时可完全逆转这一效应。单纯MPA或MPA加上1 nmol/L E2和10 nmol/L E2加上NETA显著上调半胱氨酰天冬氨酸蛋白酶-3。仅含孕激素时(不包括P4)显著下调PCNA表达。作者的结论是, 不同的孕激素对乳腺癌细胞的生长有不同的作用, 尤其是在有E2同时存在时。E2可部分抑制孕激素诱导的细胞凋亡, 但是E2浓度更低时对细胞凋亡的抑制作用减弱。因此, 孕激素以及E2和/或孕激素剂量的选择可能影响乳腺癌的风险。最近, 针对女性健康倡议的分析纳入了观察马结合雌激素(conjugated equine estrogen, CEE)联合MPA的随机试验的11年和随后观察性随访的乳腺癌发病率数据。该分析的结论是, CEE/MPA应用与乳腺癌发病率增加相关。相比之下, 女性健康倡议研究中仅用雌激素(口服CEE, 0.625 mg/d)人群的结果显示乳腺癌发病率显著降低。如何解释临床观察结果和陈博士实验室数据的不一致? 很长一段时间以来, 主流的观点是雌激素加上孕激素可降低乳腺癌风险。这一观点在部分上依据的是体外研究的数据, 一些体外研究显示雌激素加上孕激素可减少乳腺癌细胞增殖。尽管这一观点被广为接受, 但是体外模型存在某些局限性: 包括培养条件的选择可在不经意间影响研究的结果, 培养细胞适应在体外条件下生长; 而导致其生长的变化在体内可能不会存在。因此, 尽管离体试验仅观察较短的时间且所用药物浓度较高, 可以模拟特定的在体条件。但是, 对不同物质(例如不同孕激素)作用的比较应当在同一个模型中完成, 因为细胞培养条件对研究结果有明显影响。不过, 虽然体外实验显然无法取代临床研究, 但是体外实验对于观察作用机制和不同物质的潜在差异非常有帮助(当在同一模型下观察时), 随后其研究结果应当在临床试验中加以验证。确实, 我们的(你们的)文章确实存在一些不同之处, 但重要的是, 我们的研究显示孕酮的作用更为中性, 不同的合成孕激素之间存在差异。研究结果在很大程度上取决于实验条件。

(首都医科大学附属北京妇产医院 阮祥燕)

CLIMACTERIC 2012;15:326–331

WHI研究结果公布前后德国妇科医生对使用HRT的态度变化

Attitude of German gynecologists towards prescribing HRT before and after the WHI study

K. J. Buhling, F. S. G. von Studnitz, A. Jantke*, C. Eulenburg[†] and A. O. Mueck[‡]

吴宜勇 姬盟霞 译

Department of Gynecological Endocrinology, Clinic of Gynecology, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; * Clinic for Gynecology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin; [†] Institute for Medical Biometry and Epidemiology, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; [‡] Universitäts-Frauenklinik, Department of Endocrinology and Menopause, Tübingen, Germany

关键词: 激素替代治疗; 妇科医生; 调查; 妇女健康促进计划

摘要

目的: 2002年, 妇女健康研究 (Women's Health Initiative, WHI) 随机对照试验的发表导致了对激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT) 利弊问题的争议。本研究旨在评价德国妇科医生近年来使用HRT态度的变化。

方法: 2010年11月, 向9589名在私人诊所执业的德国妇科医生发送了调查问卷。

结果: 共有2548名医生回复了问卷 (应答率26.6%)。其中, 82.2%的医生表示, 他们会根据症状的严重程度建议是否使用初步激素或替代药物治疗, 9.1%的医生会首先推荐HRT (男性中占14.3%, 女性中占6.1%, $P < 0.001$)。26.2%的医生表示在开激素药物处方时会考虑患者年龄, 这些患者平均年龄 63 ± 5.3 岁。回答的问卷中79.8%的人认为, WHI的研究结果公布后, 越来越多的人对使用HRT的态度更加谨慎。43.9%的医生认为, 受媒体的负面影响, 患者对HRT的了解片面, 44.5%的医生认为患者较了解或是十分了解 (10.1%) HRT, 只有1%的医生认为患者能全面了解HRT。97.4%的医生将血管舒缩症状作为使用HRT的首要指征。在2003到2008年间, 持这一观点的人数下降到92.6% ($P < 0.001$), 在2010年初, 又基本恢复到原来的水平 (96.7%, $P < 0.05$)。

结论: 总体来说, 德国妇科医生对HRT持积极态度, 同时认为权衡获益风险比很重要。使用HRT的主要障碍是患者受到不客观的媒体信息的影响, 产生各种顾虑。

引言

2002年7月, 女性健康研究 (Women's Health Initiative, WHI) 发布的针对激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT) [有时也称为激素治疗

(hormone therapy, HT)]利弊的随机对照研究结果在医生和公众中引起了轩然大波^[1]。在初步结果发表的两年后, 另一项仅用雌激素的试验也发表了其研究结果——较早开始使用雌激素治疗 (estrogen treatment, ET), 会带来一些心

Both K. J. Buhling and F. S. G. von Studnitz contributed equally to this publication.

Correspondence: Dr K. J. Buhling, Clinic for Gynecology, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany

血管益处^[2]。非专业媒体发布的五花八门的研究结果和激烈的讨论,导致公众对HRT心怀疑虑,甚至一些妇科医生也无所适从。此外,2010年,德国“S3指南”发布,限制HRT用于潮热的治疗;并将HRT作为骨质疏松症的二线选择^[3]。

WHI的研究结果发表距今的9年中,HRT在德国的使用情况及妇科医生对HRT的态度发生了怎样的变化是人们关心的问题。

方法

调查

调查问卷为自填式、匿名回答,调查对象为在德国私人诊所工作的所有妇科医生(共有9589名)。由于德国的医院只负责产科和手术相关医疗工作,私人诊所的妇科医生是唯一提供保健服务的人员。2010年11月初,调查问卷通过邮箱发出,要求医生在年底通过传真或邮箱作出回复。

调查问卷包括15个问题和2个开放式问题。首先我们询问了个人信息,包括年龄、性别、作为妇科医生的工作经验等。其次,我们询问了HRT相关信息的质量问题,医患对信息不确定性的评估问题。随后,我们询问了医生在WHI发布结果前、发布后即刻及8年后处方习惯,包括HRT的用药类型和年龄限制。同时我们还询问了使用激素治疗更年期症状的指征。

统计学方法

数据录入与数据分析均采用统计学软件SPSS 17.0。结果用n(%)和均值±标准差表示。对于分类变量(如性别、信息质量和不确定性等),采用 χ^2 检验以评价变量间的关系。采用student's *t*检验以确定组间连续变量(如年龄、治疗年龄限制)间的差异。比较时间范围之间指征的差异采用McNemar's *s*检验。 $P<0.05$ 认为有统计学意义, $P<0.001$ 认为有统计学显著性意义。

结果

研究人群

截止2011年1月,通过传真或邮箱共收到2548份可用于评估的问卷(应答率:26.6%);回收的问卷中,女性妇科医生的应答率为27.9%(1612/5769),男性妇科医生的应答率为24.4%(933/3820)。参与者的平均年龄为52.1±8.0岁。妇科医生的平均年龄男性比女性大6岁(56.3±7.8岁 vs. 50±7岁; $P<0.001$)。据此,男性要比女性同行多6年的相关经验(执业年限:21.8±8.1年 vs. 15.7±7.7年; $P<0.001$)。

为了更客观,我们将受访者按年龄分为6组;252名(9.9%)妇科医生完成了3年的妇科内分泌和生殖医学的专

科培训(无性别差异)。我们将这些人称为“内分泌医生”以区别于普通的妇科医生。住院医生的平均工作经验为22.0±8.8年。

信息质量和安全水平

在调查德国妇科医生对WHI研究和一些出版物所传递信息的质量时,36.9%的人表示他们准确无误的遵循了其中的建议(男性44.1%,女性32.8%, $P<0.001$),45.4%的人表示基本遵循,16.9%的人常规遵循,0.5%很少遵循,0.1%完全不遵循。在内分泌医生中,参与者认为自己了解的较多,82.4%是在了解程度最高的2个组中(与普通妇科医生相比, $P<0.001$)。

此外,我们还调查了使用者对HRT风险获益比的无把握性。多数回复者表示他们只有一点不确信(41.9%)或是任何时候都感觉有把握(33.8%),只有21.5%的人认为不太确信。共有69人(2.7%)表示他们认为风险获益比很不可靠。除了这一组(男性4.5%,女性1.7%, $P<0.001$),其他结果在性别之间无显著差异。在信息把握度的研究结果上,妇科内分泌医生和普通妇科医生间无显著差异,在无把握程度和工作经验上也无一致性。

对激素治疗的态度问题

在所有的回复者中,14.3%的男医生和6.1%的女医生($P<0.001$,共占9.1%)会在有绝经期症状的患者首次就诊时推荐HRT(表1)。多数医生(2098/2548,82.2%)表示他们对初步治疗的推荐取决于症状的严重程度(78.5%的男医生和84.5%的女医生持该观点, $P<0.001$)。然而,18.2%的医生(男性16.1%,女性19.6%, $P=0.029$)建议将替代治疗性药物作为首个疗程的选择。26.2%的人认为开具激素处方时应注意年龄限制(男性17.6%,女性31.2%, $P<0.001$)。这些人认为的年龄限制为63±5.3岁(无性别差异)。

WHI结果公布后的变化

答卷中,79.8%的人同意WHI公布其研究结果后,对HRT持慎重态度的患者持续上升;14.7%的人认为这一现象在WHI公布其结果前就存在。在这种情况下,值得一提的是,在患者接收媒体信息这一问题上,43.9%的医生认为患者了解很片面,44.5%认为了解程度一般,10.1%认为了解程度很好,只有1%的人认为患者能全面理解HRT。

1775名报告者(72%)报告,在2002年WHI终止其研究后,他们开具HRT的处方量下降(无性别差异)。与年龄在40岁以下的妇科医生相比,年龄在51~55岁的妇科医生处方量下降得更多(53% vs 77%; $P<0.001$)。较专业的妇

表1 对HRT的态度。问题：“当一名主诉为绝经期症状的妇女首次就诊时，你有什么建议？”（可多选）。数据以给出每一回答的医生人数计算（%）

	取决于症状特点及严重程度	直接推荐HRT	直接推荐替代治疗药物
总计	2098 (82.3%)	231 (9.1%)	465 (18.2%)
男性	732 (78.5%)	133 (14.3%)	150 (16.1%)
女性	1362 (84.5%)	98 (6.1%)	315 (19.6%)
P值(性别)	< 0.001	<0.001	0.029
内分泌医生	208 (82.5%)	37 (14.7%)	42 (16.7%)
妇科医生	1880 (82.3%)	193 (8.5%)	418 (18.3%)
P值(专业程度)	0.940	0.001	0.521
40岁以下	137 (77.4%)	12 (6.8%)	50 (28.2%)
41~45岁	307 (82.5%)	22 (5.9%)	81 (21.8%)
46~50岁	480 (83.8%)	24 (4.2%)	120 (20.9%)
51~55岁	448 (83.1%)	55 (10.1%)	83 (15.4%)
56~60岁	386 (85.0%)	55 (12.1%)	62 (13.7%)
61岁以上	327 (78.6%)	61 (14.7%)	63 (15.1%)
P值(年龄)	0.068*	<0.001*	<0.001*

*年龄组间比较使用 χ^2 检验

科医生比普通妇科医生的HRT处方量下降较少 (64.7% vs 72.8%, $P=0.007$)。HRT处方量下降最明显的是那些认为风险获益比很不可靠的医生 (86.4%; $P=0.008$)。随着对风险获益比的把握度增高, 处方量下降的趋势也在减缓, 那些把握性大的医生中, 处方量下降为62.8% ($P<0.001$)。

受访者使用激素的剂型近年来也发生了变化。75%的人更倾向于使用经皮给药的激素, 其他人则没有这一倾向。只有17位受访者 (0.7%) 表示, 与以前相比, 他们更喜欢开口服激素药物 (无性别差异, 见表2)

将缓解血管舒缩症状作为使用HRT首要指征的受访者占97.4%。这一比例在2003~2008年间下降到92.6% ($P<0.001$), 在2010年初又升至与原来相近的水平 (96.7%, $P<0.001$)。这一变化在其他指征上更明显, 如骨质疏松症和心血管疾病的预防。用药的指征见表3。

讨论

27%的应答率在调查问卷中属中等水平, 但在这一领域已发表的论文中, 样本量 (总回复问卷数为2548份) 是最大的之一。而且我们的受访者是平均执业经验在 22 ± 8.8 年的医学专家 (完成了住院医师培训), 针对性强, 是我们研究的优势。因为在私人诊所工作的医生是接触HRT的主要人群 (医院只处理外科和产科), 我们选择他们参与HRT的讨论十分合适。

一些研究发现, 在WHI试验结果公布后, 妇科医生的处方习惯有所改变^[4-11]。一些观察性研究发现在患者中也出现了如上相似的变化^[8,12-19]。

在WHI结果公布后, 一项为期7个月以英国、法国、西班牙和德国女性为调查对象的研究发现, HRT曾在德国的使用率最高为40%, 但是, 目前HRT在这些国家的使用率已降至16%^[17]。绝对降低幅度大小不等, 德国西部为5.6%^[12], 整个德国降低了6.8%^[15], 最近一项柏林基于人群的队列研究显示降低了12.9%^[16]。国际调查显示, 一项加拿大研究发现处方量 (ET) 下降了32%^[11], 2004年美国的两项研究显示处方量分别下降了45.9% (HRT) 和27.8% (ET)^[10]。其他来自于巴西^[5]、黎巴嫩^[4]、以色列^[6]、智利^[8]和新西兰^[13]的研究没有指出使用量下降的具体数字, 仅提到了在2002年后, 多数医生的处方习惯发生了变化。只有西班牙的

一项研究指出, 61.1%的妇科医生的处方习惯在2005年以前未发生改变^[9]。

我们的研究发现, 72%的受访者承认在WHI公布研究结果后, 他们开具的HRT处方量在下降, 这与先前的研究结果一致。另外, 与其他国家相比, 下降最快的时期发生在2002年之前。许多医生表示, HRT处方量的下降并不只是由于他们的个人选择发生变化, 而是与患者对HRT心存疑虑有关。尽管只有9.1%的受访者会在有绝经期症状患者首诊时, 就开具HRT处方, 但并不能排除大家对HRT仍持积极态度。这一比例反映了医生在为患者决定最优化治疗时要兼顾安全性和准确性。医生认为, 近80%的患者似乎对HRT的态度更为谨慎。应该注意媒体的引导。多数医生发现他们的患者受到媒体的错误引导 (44%) 或是仅接受了部分正确的信息 (44.6%), 这表明媒体报道在很大程度上影响患者的认识。如果媒体能客观公正的报道信息, 那可能会是另外一种情形。许多妇科医生认为, 在调查问卷开放式问题中, HRT的独特性只有通过通过对妇女进行独立的、持续的客观教育才能完成 (数据未显示)。

另外一个变化是医生更倾向于使用经皮途径的HRT; 75%的受访者倾向于使用经皮途径。这是HRT使用的一个重要趋势, 可能与近年来一些观察性研究的结果有关, 这些研究显示, 与口服药物相比, 经皮途径使用HRT, 发生静脉栓塞^[20-22]的风险降低、可能发生卒中^[23]和心肌梗死^[24]的风险也降低。尽管经皮给药有其独特的优势, 因可避免肝脏的首过效应以及可以给予低生理剂量的药物, 这些都使经皮途径被认为更为安全^[25], 但缺乏相关的临床终点研

表2 剂型的变化。问题：“依据你的处方习惯，你开具HRT处方药物的剂型是否有变化？”数据以给出每一回答的医生人数计算 (%)

	更多经皮给药	更多口服药物	没有变化
总计	1872 (75.0%)	17 (0.7%)	606 (24.3%)
男性	662 (72.3%)	6 (0.7%)	247 (27.0%)
女性	1208 (76.6%)	11 (0.7%)	357 (22.7%)
P 值 (性别)	0.017	0.902	0.015
40岁以下	145 (83.8%)	3 (1.7%)	25 (14.5%)
41~45岁	297 (81.1%)	3 (0.8%)	66 (18.0%)
46~50岁	436 (77.9%)	1 (0.2%)	123 (22.0%)
51~55岁	142 (26.8%)	5 (0.9%)	142 (26.8%)
56~60岁	135 (30.6%)	3 (0.7%)	135 (30.6%)
60岁以上	110 (26.9%)	2 (0.5%)	110 (26.9%)
P 值 (年龄)	<0.001*	0.331*	<0.001*

*年龄组间比较使用 χ^2 检验

究。至今，仍然缺乏安慰剂对照研究，但设计良好的病例对照研究和队列研究支持使用经皮HRT可降低心血管风险的观点^[26-28]。

此外，我们想评估妇科医生在开具HRT处方药时对不同指征的把握，而不是依据笼统的症状建议患者使用HRT。如表3所示，WHI发布其研究结果后，多数适应证的HRT处方量都在下降，但引人注目的是，近年来，与WHI发布其研究结果前、后相比，各种适应证的处方量都在上升。HRT的“基本”适应证，即缓解血管舒缩症状，其处方量并没有大的变化；但“达到身心健康”、“抗衰老”、“认知功

能障碍”和“预防心血管疾病”等适应证的HRT处方量下降很快，但在2008年后又成为适合使用HRT的适应证。这可能是因为WHI发表的一篇文章显示，在较年轻的一组患者中，绝经早期使用HRT可降低心血管风险^[1]。2007年，巴西的一项研究显示^[5]，WHI研究公布前，因预防骨质疏松使用HRT的比例为90.2%，在公布后下降至74.9%。西班牙的一项研究得出了相似的结果（前后分别为90%和79%）^[9]。在我们的研究中，骨质疏松作为适应证而使用HRT的处方量下降令人吃惊，HRT仍是预防此病的二线选择。在这一适应证上，使用量仅增加了1.5%，这难以解释。对这一现象一种可能的解释是，医生对此依然持怀疑态度。尽管WHI^[1]和国际绝经学会的指南都承认HRT对预防骨质疏松有益^[29]。

尽管针对德国妇科医生的大型研究所得到的应答率可能受到选择偏倚的影响，我们认为它仍可代表德国妇科医生的想法。应答率从性别和年龄来讲，具有代表性。我们的研究结果显示，德国妇科医生对HRT持积极态度，包括可做出正确的风险利益评估，在评估风险和监督患者上较为公正。HRT使用的主要障碍是患者的种种顾虑，而后者又与媒体不客观的宣传有关。媒体为患者提供更为客观的信息，使患者得到正确的医疗教育，解除不必要的顾虑能与医生很好沟通是很重要的。

Conflict of interest The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this paper.

Source of funding Nil.

表3 开具HRT处方的适应证。问题：“什么情况下你会开HRT处方？”只有三个时期都回答的问卷才认为是有效答卷，纳入计算P值和每一时间的减少量。其他列显示的是总的肯定回答

指征	时期 [n (%)]			减少量 (%)		
	2002年之前	2003~2008年	2010年	2002年之前 vs 2003~2008年	2003~2008年 vs 2010年	2002年之前 vs 2010年
缓解血管舒缩症状	2070 (97.4)	2150 (92.6)	2399 (96.7)	-5.1**	+3.9**	-1.0*
预防骨质疏松	1737 (81.8)	1134 (49.0)	1259 (51.0)	-32.7**	+1.5*	-30.9**
保持身心健康	1053 (49.6)	607 (26.2)	734 (30.0)	-23.8**	+3.7**	-19.8**
认知功能障碍	895 (42.1)	547 (23.6)	673 (27.1)	-18.6**	+3.8**	-14.6**
患者要求	1217 (57.4)	957 (41.3)	1119 (45.4)	-16.5**	+3.9**	-12.1**
不规则出血	1459 (68.7)	1411 (60.8)	1561 (63.0)	-8.2**	+2.7**	-5.6**
预防心血管疾病	780 (36.7)	269 (11.6)	347 (14.0)	-24.8**	+2.6**	-21.8**
性欲下降	1132 (53.3)	834 (35.9)	968 (39.1)	-17.5**	+3.6**	-13.7**
抗衰老	584 (27.5)	286 (12.3)	359 (14.5)	-15.1**	+2.7**	-12.1**
性交困难	1541 (72.7)	1477 (63.6)	1692 (68.2)	-9.8**	+4.4**	-5.1**
失禁	1363 (64.2)	1259 (54.2)	1438 (58.0)	-10.3**	+3.8**	-6.4**

*, $P < 0.05$; **, $P < 0.001$

参考文献

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12
- Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT). Downloaded on http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-062_S3_Hormontherapie_in_der_Perio-und_Postmenopause_HT_lang_09-2009_12-2011.pdf
- Nassar AH, Abd Essamad HM, Awwad JT, et al. Gynecologists' attitude towards hormone therapy in the post 'Women's Health Initiative' study era. *Maturitas* 2005;52:18–25
- Lazar Jr F, Costa-Paiva L, Morias SS, et al. The attitude of gynecologists in Sao Paulo, Brazil 3 years after the Women's Health Initiative study. *Maturitas* 2007;56:129–41
- Weissman-Brenner A, Brenner B, Sulkes J, Kaplan B. Women gynecologists' attitude toward their own health. *Med Sci Monit* 2010;16:PH35–9
- Birkhäuser MH, Reinecke I. Current trends in hormone replacement therapy: perceptions and usage. *Climacteric* 2008;11: 192–200
- Blumel JE, Castelo-Branco C, Chedraui PA, et al. Patients' and clinicians' attitudes after the Women's Health Initiative study. *Menopause* 2004;11:57–61
- Neyro JL, Cancelo MJ, Quereda F, et al. Relevance of the results of the Women's Health Initiative on the prescription of hormone therapy in Spain. *Climacteric* 2005;8:36–48
- Buist DSM, Newton KM, Miglioretti DL, et al. Hormone therapy prescribing patterns in the United States. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1042–50
- Austin PC, Mamdani MM, Tu K, Jaakkimainen L. Prescriptions for estrogen replacement therapy in Ontario before and after publication of the Women's Health Initiative study. *JAMA* 2003; 289:3241–2
- Clanget C, Hinke V, Lange S, et al. Patterns of hormone replacement therapy in a population-based cohort of postmenopausal German women. Changes after HERS II and WHI. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:529–33
- Lawton B, Rose S, McLeod D, Dowell A. Changes in the use of hormone replacement therapy after the report from the Women's Health Initiative: cross sectional survey of users. *BMJ* 2003; 327:845–6
- Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberger EP, Kerlikowske K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Ann Intern Med* 2004;140: 184–8
- Du Y, Doren M, Melchert HU, et al. Differences in menopausal hormone therapy use among women in Germany between 1998 and 2003. *BMC Women's Health* 2007;7:19
- Du Y, Scheidt-Nave C, Schaffrath Rosario A, et al. Changes of menopausal hormone therapy use pattern since 2000: results of the Berlin Spandau Longitudinal Health Study. *Climacteric* 2009; 12:329–40
- Strothmann A, Schneider HPG. Hormone therapy: the European women's perspective. *Climacteric* 2003;5:337–46
- Hoffmann M, Hammar M, Kjellgren KI, et al. Changes in women's attitudes towards and use of hormone replacement therapy after HERS and WHI. *Maturitas* 2005;52:11–17
- Heier M, Moebus S, Meisinger C, et al. Menopausal hormone therapy in Germany: results of three national surveys from 1997 to 2003. *Maturitas* 2009;62:9–15
- Canonica M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER Study. *Circulation* 2007;115: 840–5
- Canonica M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism. Results from the E3N Cohort Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340–5
- Renoux C, Dell-Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a populationbased study. *J Thromb Haemost* 2010;8:979–86
- Renoux C, Dell'aniello S, Garbe D, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:e2519
- Lokkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008;29:2660–8
- Modena MG, Sismondi P, Mueck AO, et al. The TREAT Collaborative Group. New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required. Transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. *Maturitas* 2005;52:1–10
- Canonica M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin P-Y. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227–3
- L'Hermitte M, Simoncini T, Fuller S, Genazzani AR. Could transdermal estradiol progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. *Maturitas* 2008;60:185–201
- Speroff L. Transdermal hormone therapy and the risk of stroke and venous thrombosis. *Climacteric* 2010;13:429–32
- Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the periand postmenopause. *Climacteric* 2008;11:108–23

文后点评

自1942年第一个用于绝经妇女激素补充的药物——由孕马尿中提取的结合雌激素上市至今，激素补充治疗（Hormone replacement therapy, HRT）已有70年的发展历程，人们对其受益和风险的认知经历了曲折的过程后，达到如今学术界的认识状态。2002年女性健康倡议（Women's Health Initiative, WHI）试验的结果公布，雌孕激素联合治疗亚组因乳腺癌的风险增加26%而提前终止。其带来的负面影响，使世界范围内HRT的使用率急剧下降40%~80%。其中对发达国家和地区产生影响更加明显，中国台湾HRT的使用率从33%降至10%，而在中国大陆由于HRT的使用率本来就极低，影响更多的表现在医生对HRT的态度变化上。2002年至今的11年间人们对HRT的态度经历了震惊、恐惧、排斥、争论，直至公布荟萃分析的结果，对HRT的认识进入更加科学和理性的状态。本文Buhling等以问卷的形式调查了德国妇科医生在WHI试验结果公布前后使用HRT的变化，结果是在WHI试验结果公布后，德国妇科医生使用HRT处方量下降，使用方法更倾向于经皮途径，使用HRT权衡利益风险比的重要性更加突出。并总结了使用HRT的主要障碍是患者受到非客观的媒体信息，增加了对副作用的顾虑。

该论文调查样本量大，受访者为有执业经验的妇科医生，资料来源及数据统计方法可靠。德国妇科医生的观点是严格掌握HRT使用的适应证和禁忌症，需普及关于使用HRT的利弊知识，避免媒体的非客观报道。此观点与中国妇科医生的观点一致。

(北京医院 吴宜勇)

论著 (摘要)

过早绝经: 社会心理方面的全面认识

Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects

A. A. Deeks, M. Gibson-Helm, H. Teede, A. Vincent

阴春霞 译

目的: 在卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF)、手术源性绝经 (surgically induced menopause, SIPM)、化学诱发绝经 (chemically induced menopause, CIPM) 和对照组之间, 比较其过早绝经 (premature menopause, PM) 经历、信息来源、治疗状况、抑郁状况、焦虑状况、身体形象、性功能和自信心的差别。

试验设计: 通过对77名澳大利亚妇女 (POF组n = 25; SIPM组n = 17; CIPM组n = 12; 对照组n = 23) 采用验证和设计调查问卷方式进行横断面、观察性初步研究。

结果: 所有妇女的平均年龄为34.8岁 (标准差 ± 5.7岁), 诊断过早绝经的时间是3.8年 (标准差 ± 4.4年, $P = 0.19$)。最符合预期的信息来源69%来自临床妇科医生, 67%来自互联网。过早绝经的妇女比对照组更担忧骨质疏松症的发生 ($P < 0.0001$)。与对照组比较, SIPM组 ($P = 0.006$) 和POF组妇女 ($P = 0.01$) 抑郁症的发生率更高。SIPM妇女 ($P = 0.006$) 比POF妇女 ($P = 0.04$) 更加焦虑, SIPM妇女 ($P = 0.002$) 和CIPM妇女 ($P = 0.02$) 较对照组更加焦虑。与SIPM妇女相比, POF妇女有较高的健康评价 ($P = 0.03$)、体质评价 ($P = 0.01$) 和体能 ($P = 0.01$)。对照组比SIPM妇女 ($P = 0.001$; $P = 0.02$) 和CIPM妇女 ($P = 0.04$; $P = 0.04$) 有较高的健康评价及体质评价, 比SIPM妇女 ($P < 0.0001$) 有较高的体能。与对照组相比, CIPM组的性功能障碍 ($P < 0.0001$) 和性交痛 ($P = 0.001$) 发生率较高。对照组比POF组妇女 ($P = 0.008$) 有较好的性反应性。SIPM妇女 ($P = 0.008$) 和POF妇女 ($P = 0.04$) 报告对疾病管理的信心降低。

结论: 不同群组的过早绝经妇女, 抑郁、焦虑、身体形象、性功能障碍和自信心均受到损害。了解这些差异对基于过早绝经妇女的需求制定个性化管理计划非常重要。

CLIMACTERIC 2011;14:565-572

论著 (摘要)

乳腺癌与绝经: 诊断、绝经治疗和健康行为的认知

Breast cancer and menopause: perceptions of diagnosis, menopausal therapies and health behaviors

P. Sayakhot, A. Vincent and H. Teede

王世宣 译

目的: 本研究旨在调查年轻女性乳腺癌患者的绝经诊断和治疗的认知和经历, 并了解其健康行为。

方法: 从门诊和社区招募乳腺癌妇女进行问卷调查。114名年龄在40 ~ 51岁之间、乳腺癌无转移的妇女完成了本项问卷调查研究。并进行了描述性统计。

结果: 大多数妇女满意她们被告知乳腺癌 (69%) 和绝经 (59%) 的诊断。虽然有80%的妇女被告知乳腺癌的诊断, 但只有54%的妇女在诊断时被告知绝经的信息。关于绝经长期并发症的信息满意的妇女 (26%) 最少。患者认为运动 (68%) 和改善生活方式 (61%) 是最有效的缓解更年期症状的行为方式。大多数妇女报告说, 她们不了解“生物同质性”激素 (79%) 和草药疗法 (78%) 的风险/获益, 而58%的妇女认为激素补充治疗与乳腺癌的风险增加相关。大部分妇女报告更年期最常见的问题或者担忧是体重增加 (68%) 和骨质疏松症 (67%)。然而, 只有56%的妇女进行过健康行为相关的测试, 包括血糖或骨密度检测。

结论: 虽然年轻妇女充分接触到关于乳腺癌诊断的信息, 但是关于罹患乳腺癌后绝经的相关信息需要进一步加强了解。这些妇女需要进一步教育和帮助, 以优化健康检查和预防行为, 并确保其了解有关绝经的治疗方案并能做出决策。

CLIMACTERIC 2012;15:59-67

论著 (摘要)

绝经症状严重程度量表 (MSSI-38) : 症状发作频率及强度评估

Menopause Symptoms' Severity Inventory (MSSI-38): assessing the frequency and intensity of symptoms

F. Pimenta, I. Leal, J. Maroco, C. Ramos

焦智慧 译 史惠蓉 审校

目的: 大多数绝经量表仅评估绝经症状出现的频率或程度, 本研究拟通过新的绝经症状严重程度评估量表对绝经症状出现的频率和强度进行量化, 进而评估绝经症状的严重程度, 分析不同绝经时期之间的绝经症状严重程度的差异。

方法: 采用PASW v.19统计软件和AMOS v.18统计软件, 应用多因素方差分析及配对样本、独立样本对照分析等方法, 分别对992例绝经前期、围绝经期、绝经后期的葡萄牙女性进行包括47项内容的问卷调查研究。

结果: 将收敛性、效度、可靠性、敏感性、独立样本间的稳定性等因素综合考虑, 最终对该调查问卷中的38项内容进行归纳总结为12个因素进行分析 (该结构可显示较好的心理测量质量)。秩和检验显示绝经症状出现的频率及强度间的差异具有统计学意义。该样本中围绝经期及绝经后期女性绝经症状的严重程度评分较低 (0.4~1.4/0~4)。与围绝经期女性相比, 尽管绝经后女性绝经症状严重程度评分更高, 但二者之间的差异主要表现在躯体症状上, 如疼痛、血管舒缩症状、麻木、皮肤及面部毛发改变、泌尿系症状及性方面等。

结论: 根据绝经症状严重程度量表 (包括12个分析因素、38项内容) 的评估结果, 强调绝经症状严重程度的评估应包括绝经症状出现的频率及强度。绝经后期与围绝经期女性相比, 绝经症状的严重程度并未加重, 只是前者的躯体症状增多。

CLIMACTERIC APR 2012, Vol. 15, No. 2: 143-152.

论著 (摘要)

绝经前期、围绝经期以及绝经后期妇女的骨量丢失: 一项历经9年余前瞻性观察研究结果

Bone loss in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women: results of
a prospective observational study over 9 years

V. Seifert-Klauss, S. Fillenber, H. Schneider, P. Lippa, D. Mueller and M. Kiechle

吴茨 谢梅青 译

引言: 很少有纵向数据关注报道女性在中年时期的骨量丢失率, 更少有研究仔细评估了她们的生育状态并进行后续的随访。

方法: 在9年多的时间内, 前瞻性收集了50名年龄小于60岁妇女 (平均年龄 48.3 ± 5.4 岁) 的完整数据。这些数据通过标准化的访谈, 对内分泌学参数和骨量标志物的测量, 以及用定量计算机扫描 (QCT) 对骨密度 (BMD) 进行的反复测量获得。根据这些妇女超过9年时间内的生育特征情况, 将其分为3组。

结果: 妇女在历经绝经过渡期期间有明显的骨密度丢失, 在围绝经期间, 加速发生的骨密度丢失与增长的促性腺激素水平 (卵泡雌激素, 黄体生成素) 相关 (多元回归结果, $r = -0.369$ 和 $r = -0.527$)。虽然在绝经后期能测量到更高的骨量标志物 (骨钙素, 骨特异性碱性磷酸酶, I 型胶原羧基交联肽原) 水平, 但是这些骨量标志物出现最大增长是在绝经过渡期。然而, 没有发现某个标志物的增长对围绝经期的骨量丢失有预测性。迅速增长的骨量丢失其主要危险因素包括较低的初始体重 (< 57 Kg), 体重指数 < 20 Kg/m², 以及脆性骨折的家族史。

结论: 尽管绝经过渡期妇女的雌激素水平会间断升高且常在正常范围, 她们仍然会历经松质骨量的快速丢失。本研究是至今唯一一项前瞻性地记录妇女在经历可能持续长达10年的围绝经期间松质骨量变化的研究。

CLIMACTERIC 2012;15:433-440

论著 (摘要)

绝经期前出现并持续超越5年的更年期症状： 一个多国研究的详细分析

Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: a detailed analysis of a multinational study

J. E. Blümel, P. Chedraui, G. Baron, E. Belzares, A. Bencosme, A. Calle, L. Danckers, M. T. Espinoza, D. Flores, G. Gomez, J. A. Hernandez-Bueno, H. Izaguirre, P. Leon-Leon, S. Lima, E. Mezones-Holguin, A. Monterrosa, D. Mostajo, D. Navarro, E. Ojeda, W. Onatra, M. Royer, E. Soto, K. Tserotas, and M. S. Vallejo, for the Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC)

丁岩 译

目的：一些拉丁美洲国家采用一种标准化的绝经期评估工具来详细描述绝经期症状的研究。研究的目的是评估绝经期症状的流行情况和严重性，以及这些症状对拉丁美洲中年女性的生活质量的影响。

方法：应用横断面研究，选择来自12个拉丁美洲国家，年龄40~59岁的健康的女性8373例，填写绝经期量表（MRS）及包含个人社会人口统计的问卷资料。绝经期状态（绝经前期、围绝经期和绝经后期）根据生殖年龄各个阶段的标准定义。

结果：在所有被研究的妇女中，至少有过一次更年期症状（主诉）者占90.9%。其中肌肉和关节不适、身心疲惫、抑郁非常普遍且严重（评分为3和4），发生率高于血管舒缩症状（分别15.6%、13.8%、13.7%和9.6%）。围绝经期妇女（40~44岁），77.0%至少有一次这样的主诉，12.9%MRS评分定义为严重（>16）。后者的发生率在围绝经期增至26.4%，在绝经早期增至31.6%，在绝经晚期增至29.9%。根据MRS测量，潮热使得整体生活质量降低的风险增加，包括绝经前期妇女（比值为12.67；95%的置信区间为9.53~16.83）和围绝经期/绝经后妇女（比值为9.37；95%的置信区间为7.85~11.19）。

结论：在这个大规模的拉丁美洲中年女性的系列调查中，肌肉/关节不适和心理症状是最普遍和评分最严重的绝经期症状。这种症状在围绝经早期出现，显著地影响妇女的生活质量并持续超过5年。

CLIMACTERIC 2012;15:542-551

论著 (摘要)

绝经妇女雌孕激素治疗后卵巢癌风险的一项全国性研究

Ovarian cancer risk in postmenopausal women using estradiol – progestin therapy – a nationwide study

V. Koskela-Niska, H. Lyytinen, A. Riska, E. Pukkala and O. Ylikorkala

雷小敏 译

目的：虽然以前的数据涉及到绝经后妇女激素治疗后卵巢癌的风险增加，但鲜为人知的是这种风险是否受孕激素的种类、激素治疗的给药方式以及给药途径的影响。我们在这项全国性研究中，比较了不同的雌孕激素搭配的治疗与卵巢上皮癌的风险。

方法：通过报销登记册，确定在1994年~2006年期间所有50岁以上并使用EPT 6个月以上的芬兰妇女共224015名，其中发生卵巢癌者602例。这项研究是把EPT使用后卵巢癌的发病率与同年龄群组预期卵巢癌的发病率作比较（标准化发病率，SIR）。

结果：使用EPT < 5年的妇女其卵巢癌的风险没有升高，但使用时间≥5年者卵巢癌的风险升高为1.21（1.06~1.37）。使用孕激素以醋酸甲羟孕酮和醋酸炔诺酮组合的ERT≥5年，两者患卵巢癌的风险相似，为1.26（0.94~1.64）和1.42（1.11~1.77）。序贯用药与连续联合用药之间、以及口服与皮贴的用药途径上的风险都没有显著差异。EPT使用≥5年的风险升高也仅见于浆液性卵巢癌，风险为1.56（1.33~1.80）；混合癌风险为1.54（1.22~1.91）；而粘液性癌的风险则较低，为0.47（0.22~0.86）。

结论：使用ERT 5年以上卵巢非粘液性癌的风险升高，其升高与孕激素类型、EPT用药方式或EPT给药途径无关。

CLIMACTERIC 2013;16:48-53

论著 (摘要)

绝经后女性骨质疏松处理疗效评估的10年骨折风险: 一项初步研究

Ten-year fracture risk in the assessment of osteoporosis management efficacy in postmenopausal women:
a pilot study

W. Pluskiewicz, B. Drozdowska, P. Adamczyk

马颖 译

背景: 本回顾性纵向研究报告旨在确定接受过骨折处理的绝经后女性10年骨折风险的变化。

方法: 将191例平均年龄为 68.76 ± 6.72 岁的绝经后女性分成若干组, 未接受过治疗组41例, 接受过钙及维生素D治疗组46例, 接受过双膦酸盐、钙及维生素D联合治疗组104例。同时统计多次骨密度测定值及临床相关数据(基线时和随访时)。应用FRAX™及Garvannomograms法评估10年骨折风险。平均随访期为 2.01 ± 1.87 年。

结果: 总体而言, 此项研究中女性的平均骨折概率在观察期间呈增长趋势。接受双膦酸盐治疗的患者的骨折概率增加最少。随着T值的增加, 任何部位骨折或髌部骨折的概率均有所下降。减少跌倒情况的发生并不会显著降低髌部骨折及任何部位骨折的概率。

结论: 无论是否采取“预防性治疗”措施, 10年骨折风险性均增加; 只有骨质状况改善的女性, 骨折风险才会下降。

CLIMACTERIC 2013;16:117-126

论著 (摘要)

绝经症状的严重程度与心血管疾病及骨质疏松症的危险因素

Severity of menopausal symptoms and cardiovascular and osteoporosis risk factors

J. A. Martínez Pérez, S. Palacios, F. Chavida and M. Pérez

吴洁 译

目的: 评估绝经症状的严重程度是否与增加的心血管疾病及骨质疏松症危险因素有关, 同时探讨有较严重绝经症状的妇女是否更容易发生骨质疏松症。

方法: 这是一项分层随机抽样的描述性研究, 在西班牙国内随机募集了年龄为45~65岁共10514名女性参加问卷调查。内容包括: 个人一般情况、病史及生活方式。应用Kupperman评分评价绝经症状, 采用双能X线吸收测定仪测定其骨密度。

结果: 10514名女性中出现骨质疏松症及心血管疾病危险因素的发生率分别为67.6% (7107/10514) 及74.8% (7864/10514)。绝经症状较严重的妇女发生心血管疾病及骨质疏松症的危险因素的比例也较高 (P 值均小于0.001); 且较多女性发生了骨质疏松症 ($P < 0.001$)。采用logistic回归分析发现, 导致女性发生严重绝经症状有以下因素: 动脉性高血压 (OR: 2.14, 95%CI: 1.49 ~ 2.79; $P < 0.001$), 血脂异常 (OR: 1.94, 95%CI: 1.48 ~ 2.4; $P < 0.001$); 肥胖 (OR: 2.23, 95%CI: 1.55 ~ 2.91; $P < 0.001$), 家族史 (OR: 1.38, 95%CI: 1.17 ~ 1.59; $P < 0.01$), 用药情况 (OR: 1.12, 95%CI: 0.52 ~ 1.72; $P < 0.01$) 及骨质疏松症 (OR: 3.71, 95%CI: 2.9 ~ 4.52; $P < 0.001$)。

结论: 绝经症状较严重的妇女与绝经症状轻微或无绝经症状者相比, 发生心血管疾病及骨质疏松症的风险较高, 且更容易患骨质疏松症。

CLIMACTERIC 2013;16:226-234

综述 (摘要)

激素治疗对绝经妇女生活质量的影响

Quality of life and the role of menopausal hormone therapy

A.Pines, D.W.Sturdee and A.H.MacLennan

郭雪桃 成赞 译

妇女健康倡议 (WHI) 研究报告的发表在全世界引起轩然大波,以至于在接下来的10余年里激素补充疗法 (HRT) 的使用量缩减过半,也使得很多绝经妇女的生活质量明显下降。生活质量的评估受很多因素的影响且目前存在很多评估量表,多数量表是用于评估一般健康状况的,只有少数是包括绝经相关症状的。关于HRT应用的一些研究证据表明: HRT不仅可以改善绝经妇女血管舒缩症状,也可以改善除血管舒缩症状以外的生活质量。只有我们更好地规范化应用HRT,使其风险最小,才能使更多的绝经妇女的生活质量得到提高。

CLIMACTERIC 2012 ;15 :213-216

综述 (摘要)

通过激素治疗预防冠心病的时机假说: 过去、现在与未来

The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective

H. N. Hodis , P. Collins , W. J. Mack and L. Lind Schierbeck

张治芬 译

在过去的10年中,对妇女健康而言,有两大与冠心病一级预防有关的事件值得一提。其一是激素补充治疗 (HRT),从最初认为可能有害的推测到资料一致证明在妇女接近绝经时开始使用HRT可以显著降低冠心病的发病率和总死亡率,前后转了一个大圈子。其二是降脂和阿司匹林治疗用于女性冠心病的一级预防,两种疗法都无法显示能显著降低女性冠心病的发病率,特别重要的是缺乏证据表明这两种治疗方法中的任何一种可以降低女性的总死亡率。累积的数据支持HRT应用的最佳时机——机会窗 (window-of-opportunity),即在妇女60岁以前和/或绝经后10年内,治疗持续6年或6年以上,可最大程度地降低冠心病的发病率和总死亡率,同时HRT的风险也会最小化。对于那些在接近绝经时开始用HRT 达5~30年的女性,生命质量调整寿命年会有大幅度增加,这证明HRT在改善生命质量调整寿命方面有很好的成本效益比。虽然与降脂和阿司匹林疗法相比,HRT更能有效而显著地降低绝经后妇女冠心病发病率,特别是总死亡率;但和女性健康领域常用的其他药物的风险程度和风险类型类似,HRT的应用也有相关的风险。本文所提供的资料突现了研究HRT对妇女心脏保护假说的重要性,也代表了提出这一假说的学者的观点。

CLIMACTERIC 2012;15:217-228

综述 (摘要)

激素补充治疗与脑卒中风险: 妇女健康启动研究的10年视角

Hormone therapy and the risk of stroke: perspectives 10 years after the Women's Health Initiative trials

V. W. Henderson and R. A. Lobo

林元 译

在妇女健康启动研究 (the Women's Health Initiative, WHI) 中, 关于“激素补充治疗与脑卒中风险研究”的主要结论是: 单雌激素治疗或雌孕激素联合治疗均可导致脑卒中的发生风险增加。该结果并不令人意外, 且过去10年的大量研究亦倾向于支持这些结果。临床试验与观察性研究一致表明: 标准剂量的激素补充治疗会导致绝经后妇女发生脑卒中的风险增加三分之一; 增加的风险可能仅限于缺血性脑卒中。在未校正激素初始使用年龄、使用时间或接近绝经期的持续时间等因素下, 雌孕激素联合治疗与单雌激素治疗的脑卒中发生风险是相似的。有限的证据表明: 低剂量经皮雌激素 ($\leq 50 \mu\text{g}/\text{d}$) 并不改变罹患脑卒中的风险。对于年龄小于60岁的妇女, 使用标准剂量的激素补充治疗发生脑卒中的绝对危险度是很小的, 约每10 000妇女一年增加2例。对于年龄较大的妇女, 发生脑卒中的绝对危险度明显增加。使用其他激素活性化合物, 如雷洛昔芬、他莫昔芬、替勃龙, 亦会影响脑卒中的发生风险。

CLIMACTERIC 2012;15:229-234

综述 (摘要)

绝经后女性使用雌孕激素的静脉血栓风险

Estrogen and progestogen effect on venous thromboembolism in menopausal women

D. F. Archer and E. Oger

杨欣 译

1996年以前的观点认为绝经后雌激素不增加静脉血栓的风险。后续的研究, 尤其是妇女健康研究 (WHI) 的前瞻、随机、双盲临床试验, 明确显示绝经后女性使用结合雌激素 (无论是否添加醋酸甲羟孕酮) 增加静脉血栓的发生率和风险。肥胖和衰老同样会增加绝经后女性静脉血栓的风险。口服激素治疗原则上用于绝经综合征。经皮的雌激素在美国使用不普遍, 但在欧洲广泛应用。近期的观察研究显示经皮雌激素不增加静脉血栓的风险。孕烷衍生物与静脉血栓相关, 提示在绝经后女性雌孕激素联合治疗时孕激素可能是使静脉血栓风险增高的原因。

CLIMACTERIC 2012;15:235-240

综述 (摘要)

WHI后10年激素治疗与乳腺癌风险

Hormone therapy and breast cancer risk 10 years after the WHI

A. Gompel and R. J. Santen

杨雪玉 译

在第一个“妇女健康倡议 (WHI)” 报告出版的10年后，我们发现激素补充治疗 (HRT) 在世界范围内有了显著的增加。针对是否选择治疗更年期症状或者完全放弃治疗，其重要转变的原因之一是对罹患乳腺癌的恐惧。一些科学或世俗的媒体出版物只是强调了HRT对乳腺癌的风险，而没有关注超过非HRT使用者的风险或归因危险度。自WHI研究的原始报道发表以来，关于乳腺癌与激素治疗相关性的危险因素的新的信息陆续被报道。因此，我们相信回顾当前数据并检测超过非HRT使用者的风险而不是相对或是绝对危险性才是重要的。来自现有数据的超过非HRT使用者的风险的平衡观点建议，在大量绝经后妇女中HRT对于生活质量的好处优于危险性。除此之外，缓解绝经期症状其他替代方法并不是和治疗更年期症状的激素替代一样有效。

CLIMACTERIC 2012;15:241-249

综述 (摘要)

激素疗法与痴呆、认知：继WHI研究发布10年后

Hormone therapy, dementia, and cognition:the Women ' s Health Initiative 10 years on

P. M. Maki and V. W. Henderson

曹远奎 译 张绍芬 审校

WHI记忆研究 (WHIMS) 关于痴呆的最重要的发现表明：在65岁以上的妇女中应用结合雌激素 (CEE) 加醋酸甲羟孕酮 (MPA) 增加痴呆的风险，但对轻度认知功能损害没有风险。考虑到连续观察证据表明使用含有雌激素的激素疗法降低阿尔茨海默病的风险，上述结果有些意外。在绝经时间点附近的较年轻妇女中使用激素疗法是否降低痴呆的风险，是否WHIMS的发现能推广至较年轻的妇女中，这些都还存在争议。考虑到一级预防的挑战，产生了上述问题。因此激素疗法对认知功能特别是语言记忆的影响的研究非常有意义，无论是对于它本身还是对痴呆风险而言。WHI的认知衰老研究 (WHISCA) 显示：CEE/MPA使语言记忆变坏，而单独应用CEE对认知功能无影响。这些结果在一些随机临床研究中也得到证实。CEE/MPA对于语言记忆的负面作用并不具有年龄依赖性。其他具有激素活性的复合物对于痴呆和认知的影响仍有待于进一步研究。

CLIMACTERIC 2012;15:256-262



雌二醇屈螺酮片



2003年后

含新型孕激素屈螺酮 的激素治疗产品



安今益® 简要处方资料

【药品名称】

通用名：雌二醇屈螺酮片

商品名：安今益®，Angelique®

【成份】

本品为复方制剂，其组分为1mg雌二醇和2mg屈螺酮

【用法用量】

每日1片，每个包装含28天的治疗。治疗应连续进行，即一盒药服完后立即开始服用下一盒，中间不要间隔

详见说明书

【适应症】

用于绝经超过1年的女性所出现的雌激素缺乏症状的激素替代疗法

【禁忌症】

- 不明原因生殖道异常出血
- 已知或可疑乳腺癌
- 已知或可疑性激素依赖性癌前病变或恶性肿瘤
- 目前或既往有肝脏肿瘤（良性或恶性）
- 严重肝脏疾患
- 未治疗的子宫内膜增生
- 急性肝病、或曾有肝病且目前肝功能尚未恢复正常

- 卟啉病
- 严重肾功能不全或急性肾衰，肾上腺功能不全
- 急性动脉血栓栓塞（如心肌梗死和中风）
- 活动性深静脉血栓，血栓栓塞性疾病，或有发生这些疾病的病史记录
- 严重的高甘油三酯血症
- 妊娠或哺乳期
- 已知对药物中的活性成分或任何辅料过敏

【主要注意事项】

在使用HRT时，如发现禁忌症或下列情况，应立即终止治疗：

- 1、偏头痛或首次出现的频繁的异常严重的头痛，或者有其他可能是脑血管闭塞的前驱症状时；
- 2、于妊娠期或既往使用性激素时首发的胆汁淤积性黄疸或胆汁淤积性瘙痒再次发作；
- 3、发生血栓性疾病，或可疑血栓形成

【常见不良反应】

常见不良反应为乳房疼痛，最初几个月出血和点滴出血

【作用类别】

处方药

【说明书版本】

2009年9月29日

更多信息详见安今益®说明书

拜耳医药保健有限公司

北京市朝阳区东三环北路27号
拜耳中心
邮政编码：100020
电话：010-59218282
传真：010-85505173

进口药品注册证号：H20090841
本广告仅供医学药学专业人士阅读

拜耳公司上海联络处

上海市浦东新区花园石桥路33号
花旗集团大厦39层
邮编：200120
电话：021-61468282
传真：021-61468181

国药准字 J20100055

请按医生处方购买和使用，不良反应、禁忌注意事项详见说明书

拜耳公司广州联络处

广州市中山二路18号广东电信大厦41层
邮编：510081
电话：86-20-87158282
传真：86-20-87158181

粤药广审（文）第2012020084号



Bayer HealthCare
拜耳医药保健

