

2014年11月 第2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

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

副主编 (以姓氏笔画为序):

狄 文 张绍芬 张淑兰
陈 蓉 徐 苓

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 李东红 李佩玲
吴 洁 张治芬 张学红
张雪玉 林 元 金敏娟
周红林 徐克惠 郭雪桃
唐良茜 黄 薇 符书馨
惠 英 舒宽勇 谢梅青
雷小敏 穆玉兰

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

北京市西城区阜外大街2号
万通大厦B座2007室, 100037

联系电话:

86(0)10-6801 5996

邮 箱:

Maggie.meng@contentednet.com

CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

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.

© 2014 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。

目录 2014年11月 第2卷 第1期

HRT与血栓卒中专题

短 评

经皮激素治疗和卒中及静脉血栓形成风险

Transdermal hormone therapy and the risk of stroke and venous thrombosis

CLIMACTERIC 2010;13:429-432 ----- 吴荧宸 译 谢梅青 审校 ----- 1

论 著

绝经后女性血栓基因突变、血栓家族史和血栓形成的风险：激素补充治疗的并发症

Prothrombotic mutations, family history and the risk of thrombosis in postmenopausal women: implications for hormone replacement therapy

CLIMACTERIC 2011;14:25-30 ----- 陶敏芳 朱张颖 译 郁琦 审校 ----- 5

综 述

激素治疗与脑卒中风险：妇女健康研究的10年视角

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

CLIMACTERIC 2012;15:229-234 ----- 李霞 译 史惠蓉 审校 ----- 11

雌孕激素对更年期妇女静脉血栓栓塞症的影响

Estrogen and progestogen effect on venous thromboembolism in menopausal women

CLIMACTERIC 2012;15:235-240 ----- 黄成林 译 张淑兰 审校 ----- 17

社 论

激素补充治疗新视角：聚焦经皮雌二醇与微粒化黄体酮

What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone

CLIMACTERIC 2012;15(Suppl 1):3-10 ----- 邓卫平 译 舒宽勇 审校 ----- 23

“机会窗”——我们应该采用它吗？

The 'window of opportunity' – should we be taking it?

CLIMACTERIC 2014;17:211-212 ----- 谷牧青 杜鹃 阮祥燕 译 ----- 31

观 点

临床实践指南的转折点已经到来

Clinical practice guidelines come to a turning point

CLIMACTERIC 2014;17:223-224 ----- 马颖 译 ----- 33

摘要

激素治疗的风险和获益：传统医学观念如今已经被颠覆了吗？

CLIMACTERIC 2014;17:215-222 ----- 程艳梅 译 史惠蓉 审校 ----- 35

乳腺癌患者绝经期症状的发生情况及其对患者依从性的影响

CLIMACTERIC 2014;17:252-259 ----- 王惠兰 译 ----- 35

心率对行冠状动脉造影患者的预后作用：年龄和性别的差异

CLIMACTERIC 2014;17:260-267 ----- 杨嘉琦 郭雪桃 译 ----- 36

代谢综合征或其构成因素在自然绝经和手术绝经女性中是否不同？

CLIMACTERIC 2014;17:348-355 ----- 薛雪 吕淑兰 译 ----- 36

交感神经阻滞疗法对罹患高血压绝经妇女的绝经症状的影响

CLIMACTERIC 2014;17:356-362 ----- 阴春霞 译 ----- 37

植物雌激素对人乳腺癌细胞通过线粒体/Caspase通路诱导凋亡的研究

CLIMACTERIC 2014;17:385-392 ----- 马芳 徐克惠 译 ----- 37

国际绝经学会一项关于印度城市地区气象、海拔、气温与血管舒缩症状关系的研究

CLIMACTERIC 2014;17:417-424 ----- 周红林 译 ----- 38

一项中年女性群体使用激素治疗的多中心研究

CLIMACTERIC 2014;17:433-441 ----- 王世宣 译 ----- 38

刚果绝经前后妇女代谢综合征的患病率及预测因子

CLIMACTERIC 2014;17:442-448 ----- 雷小敏 译 ----- 39

更年期时饱腹感系数与食物摄入量 and 人体测量学改变的关系：一项MONET研究

CLIMACTERIC 2014;17:449-455 ----- 王宇 王彦洁 杨欣 译 ----- 39

绝经生活质量问卷在2型糖尿病妇女中的有效性

CLIMACTERIC 2014;17:456-465 ----- 傅 译 黄薇 审校 ----- 40

0.25 mg 屈螺酮/0.5 mg 17β-雌二醇对绝经后女性子宫内安全性和出血模式的一年随机研究

CLIMACTERIC 2013;16:490-498 ----- 林元 译 ----- 40

绝经期妇女的心理症状而非血管舒缩症状与气质和性格特征相关

CLIMACTERIC 2014;17:500-509 ----- 唐良菡 冷若冰 译 ----- 41

经皮激素治疗和卒中及静脉血栓形成风险

Transdermal hormone therapy and the risk of stroke and venous thrombosis

L. Speroff

吴荧宸 译 谢梅青 审校

Professor Emeritus of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, USA

关键词: 经皮; 激素治疗; 绝经后; 卒中; 静脉血栓

摘要

最近的病例对照及队列研究提示经皮给药方式的绝经后雌激素治疗并不引起心血管并发症风险升高,特别是卒中和静脉血栓。这些研究促进了在临床上推广经皮雌激素治疗为“更安全”的治疗方式。但是对于绝经后的经皮激素治疗有理由需要谨慎,特别是关于卒中方面。之前有关绝经后雌激素治疗及卒中风险的报道并没有得出一致的结果,很难校正所有的混杂因素,包括治疗的依从性。人群研究的年龄也可能是个关键因素。特别是在女性健康研究中,排除了既往有心血管疾病或年龄大于60岁的女性后,口服雌激素的卒中风险并不增高。这看起来卒中的确存在一个剂量反应关系,类似于雌孕激素避孕药的观察,而且由于许多接受经皮雌激素的女性表现出相比于口服治疗更低水平的血雌激素浓度,那么在研究经皮治疗标准剂量时,这就有可能成为其中的问题。对于有卒中危险因素的女性,临床医生应该给予小剂量雌激素,经皮用药适用于有静脉血栓形成高风险的女性和老龄绝经后女性,特别是具有卒中危险因素的女性。

在一项最近的研究中,蒙特利尔麦吉尔大学的Renoux及其同事开展了一项巢式病例对照研究,搜集了英国综合实践研究数据库(General Practice Research Database, GPRD)中一队女性的数据^[1]。根据登记的处方,将目前口服和经皮激素治疗在用的15 710例及未用的59 958例对照相比较。目前使用经皮雌激素(加或不加孕激素),校正后的卒中发生率比值(rate ratio, RR)并未增加[RR: 0.95; 95% 可信区间(confidence interval, CI): 0.75~1.20],相比之下,口服雌激素(加或不加孕激素),卒中RR值显著增长(RR: 1.28; 95% CI: 1.15~1.42)。这意味着每年每10 000名女性中增加8例卒中的归因危险。该研究显示剂量反应关系,可观察到大于50 μg的经皮雌激素剂量会显著增加风险。

Renoux及其同事开展的这项病例对照研究是首次比较经皮和口服激素治疗的大型研究,并就此推断出,口服(雌激素)治疗增加卒中风险,而50 μg或更小剂量的经皮(雌激素)治疗则不会增加卒中风险。这是观察性研究所能达到最强有力的报道。运用著名的UK GPRD,大量病例样本(15 710例)和对照(59 958例)可供使用分析。电子化数据库的使用可排除研究中研究员选择偏倚和女性回忆偏倚。结果支持日益进展的公众观点,即标准剂量的经皮治疗可免受口服治疗相关的心血管风险。

概述

考虑到肝脏首过效应可能是口服雌激素促进血栓形成的重要因素,许多临床医生认为,对于静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)风险,经皮雌激素用药会更安全。一项法国的病例对照研究结果认为,与经皮雌激素比较,口服雌激素使VTE增加4倍^[2]。此外,这项研究还报道了口服雌激素增加了与肥胖相关的VTE风险,而经皮雌激素则不会^[3]。这项法国研究同样也报道了(尽管限于小样本)对比口服雌激素,经皮治疗不会进一步增加与Leiden因子或凝血酶原突变相关的VTE风险^[4]。

法国前瞻性队列研究E3N也得出了相类似的结果,目前口服雌激素治疗的患者VTE增加的风险为1.7(95%CI: 1.1~2.8)(风险比更符合通常文献中报道的2倍),经皮雌激素则不增加VTE风险^[5]。法国的该项研究结论也得到UK GPRD的大型病例对照研究(23 505例VTE)的支持(相同的研究人员和方法在有关卒中方面有研究报道)^[6]。经皮雌激素单用或联合孕激素并不增加VTE发生,相比之下,单用口服雌激素及口服雌孕激素会使VTE风险增加1.5倍。

经皮雌激素因为避免了肝脏首过效应,能减少对凝血蛋白的影响,因此对于VTE的安全性更高,这是具有一定意义的。支持这一观点的理由是:相比于口服治疗,经皮治疗对活化蛋白C抵抗几乎没有影响^[7,8]。因此,观察性研究支持对VTE高危妇女选择经皮雌激素用药途径。

但是,有些原因阻止了经皮治疗为“更安全方式”的快速推广。虽然最近关于卒中的报道来自于一项强有力的研究,但它还不是临床试验。研究中的女性病例大多数有吸烟、高血压、高血脂、心房颤动、糖尿病、心血管疾病、一过性脑缺血发作史,这些都是卒中的危险因素。虽然,RR值是校正了这些因素后得出了最终的结论,但是,临床医生必须始终谨慎对待需要数学运算才能得到统计上有意义的结果。

过去30年关于使用雌激素与卒中的观察性数据并不一致。例如,一项丹麦的前瞻性队列研究记录缺血性卒中发生增加,但仅发生在高血压女性中,而且在一项瑞典大型队列研究中发现卒中和激素补充治疗之间并无关联^[9,10]。护士健康研究报道了关于口服激素治疗与卒中研究的更新数据,关注于治疗的起始时间和雌激素剂量^[11]。在调整了年龄、体重指数、胆固醇水平、糖尿病、高血压、吸烟和早期冠心病家族史后,缺血性卒中的相对危险度增加(出血性卒中无显著增加)。近绝经开始用激素补充治疗和绝经后10年或10年以上使用相比较,并无显著差异。护士健康研究报道随着口服雌激素的剂量增加,卒中风险增加,与最

近的研究显示经皮治疗存在剂量效应关系结果相似。剂量效应关系是合乎逻辑的,并多次在口服雌孕激素避孕药的研究中被证实。

一项随机、双盲、安慰剂对照的二级预防试验(WEST试验),予近期缺血性脑卒中(90天内)或一过性脑缺血发作(25%女性)的绝经后女性每天1 mg雌二醇治疗^[12]。平均随访2.8年后(范围:16~50个月),比较治疗组和安慰剂组任何评估结果,包括非致死性卒中、致死性卒中、冠心病猝死、非致死性心肌梗死或者一过性脑缺血发作,总体差异均无统计学意义。WEST试验回顾性分析了脑血管事件的时间进程,根据雌激素组21例和安慰剂组9例的卒中情况,发现仅在6个月时卒中风险显著增高。WEST研究的主要局限性在于,由于与无拮抗雌激素治疗的相关问题,导致治疗依从性降低。最近关于经皮雌激素治疗和卒中研究的报道存在的重要局限性在于数据采集方法不能解释患者治疗的依从性。

女性健康研究(Women's Health Initiative, WHI)报道雌孕激素治疗组缺血性卒中发生率增加,但是致死性卒中则无增加^[13,14]。在WHI中单用雌激素组的非致死性卒中的增加幅度也类似^[15,16]。在来自WHI最近关于卒中研究的报道中,排除既往有心血管疾病或年龄大于60岁的女性后,绝经10年内女性的卒中风险无显著增加^[17]。经皮治疗与卒中的病例对照研究包含了50~79岁的女性,平均年龄为70.3岁,表明此研究的人群是由相当一部分老龄绝经后妇女组成。该报道没有依据年龄进行分析,希望我们将来会看到这一分析结果。

已证实接受口服和经皮激素治疗的个体雌二醇水平存在相当大的差异^[18,19]。制药公司营销报告中提供的平均水平,提示血浓度的维持是平稳的;但是却没有显示宽泛的区间范围。比较接受口服或经皮治疗的女性循环血中雌激素水平的研究结果显示,治疗的雌激素水平预期有良好的骨反应,但同时也表现出较大的标准差,提示个体间有明显的变异(口服激素治疗者平均雌激素水平为 125 ± 71 pg/ml;经皮激素治疗者平均雌激素水平为 61 ± 79 pg/ml)^[20]。此外,不同女性个体对雌激素代谢存在差异,给药途径、个体肝功能、皮肤吸收、身体成分、体型大小、潜在的药物相互作用,以及结合蛋白的存在,所有的这些都会影响到血清雌二醇水平^[19]。

比较口服与经皮雌激素两种不同给药途径的临床差异的唯一办法是要确定两种方式达到了相同的血药浓度,并且临床差异是由肝脏首过效应造成的。这是很难达到的,因为口服雌激素首过效应增加了性激素结合球蛋白(SHBG)水平,以至很大程度影响了总血清雌二醇水平。

一项18名女性的研究中发现口服雌激素会增加SHBG水平,由67%到71%,而经皮雌激素不会改变SHBG水平^[21]。雌激素导致的SHBG改变可能是有临床意义的,因为未结合于SHBG的雌激素决定了在既定治疗方案中的雌激素作用效果。唯一评估游离雌二醇水平的研究,在抵消掉增高SHBG的影响后显示,在12周时,口服组的游离雌激素水平(3.17 pmol/l)与经皮组的(3.09 pmol/l)相似。然而,因为这些结果仅来源于18例女性,并未建立可靠的口服和经皮剂量对游离雌二醇水平的影响^[22]。

因此,很难对口服和经皮激素的临床差异作出结论,因为研究必须校正个体剂量差异来保证研究患者有相似的循环雌激素水平。法国那项关于静脉血栓的研究中,口服激素者几乎全部选择平均1.5 mg/d剂量的雌二醇,经皮用药者大多数使用50 μg/d或更小剂量的雌二醇。为了合理地比较口服和经皮途径的差异,必须保证研究的两组有相似的血药浓度,才能解释个体代谢和药物清除的差异。

重要信息

在我看来,什么是临床的重要信息?对于所有患者来说,均可选择绝经后(雌激素)经皮治疗,但是,对于静脉血栓高危风险女性,应选择经皮途径使用雌激素。在有卒中危险因素的女性中,使用低剂量雌激素,且大力解决危险因素(例如高血压的有效治疗)是谨慎稳妥的。经皮途径会更安全吗?这是一个不能明确回答的重要问题,但是,因为卒中风险局限于缺血性事件,且经皮途径可能有较低的血栓风险,在年老的绝经后女性及有卒中危险因素的人群中提倡这种途径用药似乎是明智的。此外,对血管事件后的患者,由于启动雌激素治疗可能会导致血管事件再次发生,因此,也不应给予雌激素治疗。无论如何,这一建议特别适用于已有血管疾病的女性。

Conflict of interest The author reports no conflicts of interest. The author alone is responsible for the content of this paper.

Source of funding Nil.

参考文献

- Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362:428–32
- Canonico M, Oger E, Conard J, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of oestrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1259–65
- Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495–500
- Canonico M, Fourier 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: population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; March 4. Epub ahead of print
- Lowe GD, Upton MN, Rumley A, McConnachie A, O'Reilly DS, Watt GC. Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI, and C-reactive protein – a cross sectional population survey. *Thromb Haemost* 2001; 86:550–56
- Post MS, Christella M, Thomassen LG, et al. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1116–21
- Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. Increased risk of stroke in hypertensive women using hormone therapy. Analyses based on the Danish Nurse Study. *Arch Neurol* 2003; 60:1379–84
- Li C, Engström G, Hedblad B, Berglund G, Janzon L. Risk of stroke and hormone replacement therapy. A prospective cohort study. *Maturitas* 2006; 54:11–18
- 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
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RL. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345:1243–9
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, 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
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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
- 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; 291:1707–12
- 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
- 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
- Gavaler JS. Thoughts on individualizing hormone replacement therapy based on the postmenopausal health disparities study data. *J Women's Health* 2003; 12:757–68
- Kraemer GR, Kraemer RR, Ogden BW, Kilpatrick RE, Gimpel TL, Castacane VD. Variability of serum estrogens among postmenopausal women treated with the same transdermal estrogen therapy and the effect on androgens and sex hormone binding globulin. *Fertil Steril* 2003; 79:534–42
- Bukowska H, Stanosz S, Zochowska E, et al. Does the type of hormone replacement therapy affect lipoprotein(a), homocysteine, and C-reactive protein levels in postmenopausal women? *Metabolism* 2005; 54:72–8
- Ropponen A, Aittomaki K, Vihma V, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Effects

of oral and transdermal estradiol administration on levels of sex hormone-binding globulin in postmenopausal women with and without a history of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3431-4

22. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietilä T, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001; 85:619-25

文后点评

经过国内外数十年的临床研究和利弊讨论,目前对绝经期女性激素治疗已基本达成共识,雌激素补充治疗已成为解决更年期女性生理和心理问题并预防远期老年病的重要医疗措施。口服雌激素上市较早,是目前最常用的途径。除此之外,还有许多非肠道途径,而如何更加安全有效地应用雌激素补充治疗,成为现阶段的研究热点。

经皮雌激素具有不同于口服雌激素的特点,其不受肝脏首过效应支配,减少了对凝血蛋白的影响。其研究和临床应用亦日渐受关注。不仅是本文中所关注的卒中和静脉血栓形成,近年来的众多研究均提示经皮雌二醇在生物利用度、脂代谢、肝胆功能方面均较口服雌激素显示出优越性,同时,经皮治疗还有使用方便,患者依从性好,所需剂量较口服剂量少,吸收的雌激素更接近于自然状态下雌激素的分泌方式等特点。如本文所述,多项大型病例对照及队列研究也提示经皮激素治疗并不与心血管并发症相关联,特别是卒中和静脉血栓形成,更加证实了经皮途径的优越性。临床上对于年老的绝经后女性及有卒中危险因素的人群,应用标准剂量的经皮激素可能会是更为安全的方式。

然而,经皮途径治疗会更安全吗?如文中所述,这是一个不能明确回答的重要问题。经皮雌激素应用前景广阔,但是目前有关经皮雌激素研究仍较少,多为观察性研究,众多研究显示的优势尚不足以确定其长期应用会改善服用者的心血管疾病临床结局。临床医生应始终保持一定的谨慎。如文中所述,很难对口服和经皮激素传递方式的临床差异作出结论,因为在试验设计中,研究者必须校正个体剂量差异来保证研究患者有相似的循环雌激素水平,才能解释个体代谢和药物清除的差异。这也将是我们未来的研究努力方向,值得期待。

(中山大学孙逸仙纪念医院 谢梅青)

CLIMACTERIC 2011;14:25–30

绝经后女性血栓基因突变、血栓家族史和血栓形成的风险：激素补充治疗的并发症

Prothrombotic mutations, family history and the risk of thrombosis in postmenopausal women: implications for hormone replacement therapy

N. Botto^{*†}, S. Maffei^{*†}, S. Manfredi^{*}, M. G. Colombo^{*}, A. M. Mazzone^{*} and M. G. Andreassi^{*†}

陶敏芳 朱张颖 译 郁琦 审校

^{*}Genetics Research Unit, Fondazione Gabriele Monasterio CNR-Regione Toscana, Massa and Pisa; [†]CNR-Institute of Clinical Physiology, Pisa, Italy

关键词：激素补充治疗；家族史；血栓基因突变；凝血因子V Leiden；凝血酶原基因G20210A变异；亚甲基四氢叶酸还原酶C677T变异

摘要

目的：激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT) 是缓解更年期血管舒缩症状的金标准。血栓基因的变异能够增加HRT使用者血栓形成的风险。本研究的目的是探究对血栓阳性家族史更年期女性在使用HRT之前是否能够识别其血栓形成遗传易感性。

方法：从2005年1月至2009年5月，我们连续纳入了145名无症状的更年期女性 (平均年龄 51.2 ± 5.4 岁)，所有女性既往均没有发生过静脉和/或动脉血栓，在使用HRT之前转至我们遗传学研究室。对每一位研究对象进行详细询问血栓家族史情况后发现有48名 (33.1%) 女性有血栓阳性家族史，定义为在男性60岁和女性65岁之前的一级亲属中有静脉血栓和/或脑卒中或心脏病发作。同时也将121名患有静脉和/或动脉血栓的女性 (平均年龄 54.0 ± 9.1 岁) 纳入。对凝血因子V LEIDEN、凝血酶原G20210A基因和亚甲基四氢叶酸还原酶677T基因多态性进行基因筛查。

结果：有血栓阳性家族史的无症状女性 (16.7% vs. 2.1%, $P=0.001$) 和患有血栓的患者 (12.4% vs. 2.1%, $P=0.005$) 的凝血因子V Leiden或凝血酶原G20210A基因的突变率显著高于无血栓家族史的无症状女性。多变量回归分析显示血栓基因的突变和血栓阳性家族史对血栓形成有协同作用[比值比 (odds ratio, OR) 3.7, 95%可信区间 (confidence interval, CI) : 1.9~7.2]。

结论：血栓阳性家族史是高危妇女开始HRT之前选择基因筛查的一个敏感指标。

前言

心血管疾病是男性和女性发病率和死亡率的首要原

因。众所周知，绝经期后女性发生心血管疾病的风险急剧增加^[1,2]。这种增加的风险主要归因于女性体内雌激素水

Correspondence: Dr N. Botto, Genetics Research Unit, Fondazione G. Monasterio CNR-Regione Toscana, CNR-Institute of Clinical Physiology, G. Pasquinucci Hospital, Via Aurelia Sud-Montepepe, 54100 Massa, Italy

平的降低,说明雌激素对于心血管系统具有保护作用^[3-5]。然而,随机研究[心脏和雌激素/孕激素替代研究(Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, HERS)和妇女健康倡议(Women's Health Initiative, WHI)的最初发现引起了关于激素补充治疗(hormone replacement therapy, HRT)对心血管风险产生不利影响的关注^[6,7]。而重新分析WHI数据显示,对于刚绝经或围绝经期的女性开始HRT可能对心血管系统有益^[8,9]。实际上,根据欧洲心脏病专家和妇科专家最近的共识声明,激素治疗不适用于已经没有更年期症状的年轻的绝经后女性^[10]。共识表明年龄在50~59岁或绝经时间少于10年的女性开始HRT,可以得到总死亡率和冠状动脉疾病降低等额外获益^[11]。然而无论如何,在较年轻的围绝经期女性中评估HRT对心血管系统的益处与风险是困难的,因为证据的水平级别都较低^[10-11]。

近期,研究显示风险/效益可能依赖于女性的基因易感性,特别是体内存在有遗传性血栓形成风险因素[如凝血因子V Leiden和凝血酶原G20210A (PT G20210A)基因的突变]的女性^[12]。事实上,一些研究报告对有凝血因子V Leiden突变的更年期女性使用HRT,静脉血栓形成的风险增加13~16倍^[13-16]。而且,给予体内有凝血因子V Leiden或凝血酶原G20210A基因突变的女性HRT,心肌梗死或脑卒中的发生风险也显著增加^[17-19]。另外已有报告称MTHFR基因C677T多态性也是深静脉血栓形成的一个危险因素^[14,20]。有趣的是,与体内有677CC基因型的女性相比,体内有MTHFR 677T基因变异的女性使用HRT后血浆同型半胱氨酸水平并没有显示下降,提示HRT对心血管系统的影响存在药理学基因方面的差异^[21]。目前,更年期女性应用HRT之前还没有对有血栓基因突变风险的女性进行基因筛查指征。早期对有血栓阳性家族史的预测值可能在识别女性血栓形成高风险的方面是有用的,但是这种方法的有效性尚未得到证实。

该研究的目的是评估在无症状的更年期女性应用HRT之前,血栓阳性家族史用于识别体内有血栓基因突变女性的敏感性。

方法

研究人群

从2005年1月—2009年5月,我们连续纳入了145名无症状的更年期女性(平均年龄 51.2 ± 5.4 岁),她们既往均没有发生过静脉和/或动脉血栓,在开始HRT之前由妇产科医生连续转至我们遗传学研究室。此外,我们纳入了121名入住临床科室患有静脉和/或动脉血栓的女性(平

均年龄 54.0 ± 9.1 岁)。深静脉血栓的客观诊断基于以下检查中的至少一个阳性结果:静脉造影术、加压超声显像、彩色多普勒超声或体积描记法。肺栓塞的诊断依赖于肺通气灌注扫描、肺动脉造影、计算机断层扫描或核磁共振成像。心肌梗死是由有资格的心脏病科医生根据典型的心电图变化、增高的心脏标志物和临床病史所诊断。缺血性脑卒中是由神经科医生的临床病史和头颅计算机断层扫描或核磁共振成像的放射学资料共同诊断。其中分别有20名女性(16名患深静脉血栓,4名患肺栓塞)和101名女性(85名患急性冠脉综合征,16名患缺血性脑卒中)被诊断为静脉血栓栓塞和动脉血栓形成。发生血栓时,没有一例患者一直服用口服避孕药或使用HRT。采集每一例患者详细的血栓家族史和血标本。血栓阳性家族史被定义为在男性60岁和女性65岁之前的一级亲属中患有静脉血栓栓塞和/或脑卒中或心脏病发作。我们还询问了患者获得性血栓形成的风险因素,例如高血压、血脂异常、糖尿病和吸烟。以下定义被采用:高血压即BP $\geq 140/90$ mmHg(多次测量证实)或降压药物治疗;血脂异常即低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 130 mg/dl,高密度脂蛋白胆固醇 < 35 mg/dl,甘油三酯 ≥ 200 mg/dl或服用降脂的药物。糖尿病的诊断基于世界卫生组织的诊断标准:空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或抗糖尿病药物治疗。在分析时,把每天至少抽三支烟的人群归类为吸烟者,戒烟至少6个月的归为既往吸烟者,从不吸烟的归为不吸烟者。每一个危险因素都被相应地编码为有或无。所有研究对象均签署知情同意书。

基因型

如前所述,使用多重等位基因特异PCR(Nuclear Laser Medicine, srl)对所有受试对象体内的遗传性血栓基因进行筛查,包括凝血因子V Leiden基因中G1691A突变,凝血酶原基因3'-非翻译区的G20210A突变以及MTHFR基因多态性中C677T突变^[12,22]。

统计学分析

所有统计学分析均采用统计软件包SAS 5.0.1版本(SAS Institute, Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA, USA)。所有数据用均数 \pm 标准差的形式表示。使用Student's *t*检验评估两组连续变量均数间的差异。使用 χ^2 分析检验两组非连续变量和基因型分布的差异。使用非条件logistic回归分析计算比值比(odds ratios, ORs)和95%可信区间(confidence intervals, CIs)。P ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

结果

无血栓形成队列

既往数据分析145名无血栓形成的女性中有48名(33.1%)的一级亲属中患有静脉和/或动脉血栓即有血栓阳性家族史。传统的血栓形成危险因素在有血栓阳性家族史的女性组和无血栓阳性家族史的女性组之间未观察到有统计学差异(表1)。在有血栓阳性家族史的无血栓形成女性组中血栓基因(凝血因子V Leiden和PT G20210A)的突变率显著高于无血栓家族史的无血栓形成女性组(凝血因子V Leiden突变: 10.4% vs. 1.0%; $\chi^2=7.1, P=0.008$; PT G20210A基因突变: 6.2% vs. 1.0%; $\chi^2=3.3, P=0.07$)。在有血栓家族史的女性组中至少携带一个血栓基因突变(凝血因子V Leiden或PT G20210A)的发生率显著高于无血栓家族史的女性组(16.7% vs. 2.1%; $\chi^2=10.7, P=0.001$)。而在这两组中未观察到MTHFR 677TT基因型有统计学差异(29.2% vs. 25.8%; $P=0.7$) (表1)。

有血栓形成病史的女性队列

正如预期一样,与无血栓形成的女性组相比,既往发生过血栓事件的女性组高血压($P<0.0001$)、血脂异常($P<0.0001$)、糖尿病($P=0.0001$)和血栓家族史($P<0.0001$)的

发生率显著增高(表2)。

与未患血栓的女性组相比,既往发生过血栓事件的女性凝血因子V Leiden或PT G20210A基因突变的频率尽管没有统计学意义,但也是增高的(12.4% vs. 6.9%; $P=0.1$)。对于其他的凝血缺陷,包括蛋白C、蛋白S和抗凝血酶III未观察到有显著改变。

有阳性血栓家族史的患者血栓基因突变的发生率亦高于无血栓家族史的患者组(15.7% vs. 7.8%, $P=0.2$)。

而且我们还观察到在有血栓家族史的患者组中凝血因子V Leiden或PT G20210A基因突变的频率显著高于无血栓家族史未患无血栓形成的女性组(12.4% vs. 2.1%; $\chi^2=7.9, P=0.005$)。反之,在患有血栓的患者组和有血栓家族史无血栓形成的女性组中,血栓基因的突变比例的差异无统计学意义(12.4% vs. 16.7%; $\chi^2=0.5, P=0.5$) (图1)。存在一个血栓基因突变的患者发生血栓事件的总OR值为2.0(95%CI: 0.9~4.4, $P=0.09$)。多元回归分析显示体内有至少一个血栓基因突变和有血栓家族史对于促进血栓发生的风险有协同作用(OR=3.7, 95%CI: 1.9~7.2) (表3)。

讨论

我们的数据显示对无症状的更年期女性在开始HRT之

表1 无血栓形成女性的临床和人口统计学资料。数据用均数±标准差或n (%) 的形式表示

	有阳性血栓家族史 (n=48)	无血栓家族史 (n=97)	P值
年龄(年)	52.0±4.9	50.7±5.6	0.2
吸烟习惯			0.7
不吸烟者	31 (64.6)	65 (67.0)	
既往吸烟者	7 (14.6)	10 (10.3)	
吸烟者	10 (20.8)	22 (22.7)	
高血压	5 (10.4)	18 (18.6)	0.2
血脂异常	11 (22.9)	24 (24.7)	0.8
糖尿病	0 (0)	2 (2.1)	0.3
体重指数 (kg/m ²)	24.7±4.3	26.0±5.3	0.2
同型半胱氨酸 (μmol/L)	11.1±7.2	11.0±6.0	0.9
677TT MTHFR基因型	14 (29.2)	25 (25.8)	0.7
凝血因子V Leiden突变	5 (10.4)	1 (1.0)	0.008
凝血酶原G20210A突变	3 (6.2)	1 (1.0)	0.07

表2 根据是否发生血栓事件分组的研究人群的人口统计学和基因特征。数据用均数±标准差或n (%) 的形式表示

	无血栓形成女性 (n=145)	患有血栓的患者 (n=121)	P值
年龄(年)	51.2±5.4	54.0±9.1	0.002
吸烟习惯			0.5
不吸烟者	96 (66.2)	80 (66.1)	
既往吸烟者	17 (11.7)	19 (15.7)	
吸烟者	32 (22.1)	22 (18.2)	
高血压	23 (15.9)	51 (42.1)	<0.0001
血脂异常	35 (24.1)	68 (56.2)	<0.0001
糖尿病	2 (1.4)	16 (13.2)	0.0001
血栓家族史	48 (33.1)	73 (60.3)	<0.0001
体重指数 (kg/m ²)	25.6±5.0	26.1±5.5	0.5
677TT MTHFR基因型	39 (26.9)	26 (21.5)	0.3
凝血因子V Leiden突变	6 (4.1)	6 (5.0)	0.7
凝血酶原G20210A基因突变	4 (2.8)	9 (7.4)	0.08

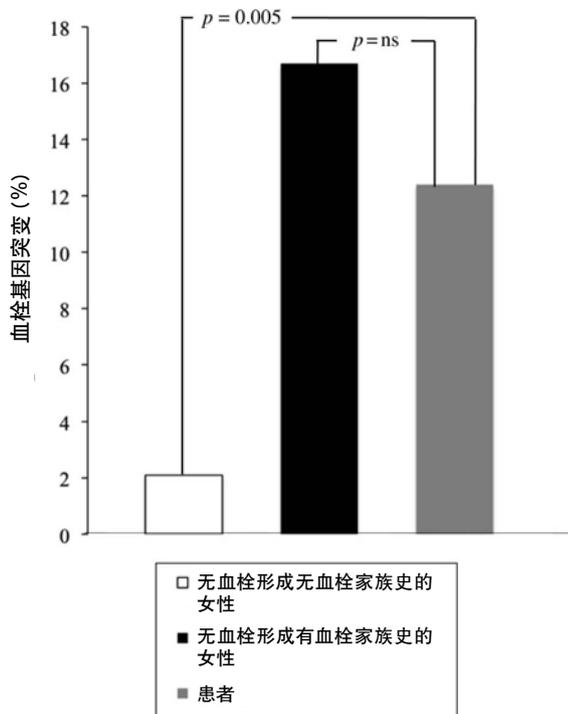


图1 根据血栓家族史和个人血栓形成病史，血栓基因突变的百分比

表3 研究人群中根据多元logistic回归分析发生血栓事件的危险因素

危险因素	OR (95%CI)	P值
年龄(年)	1.0 (0.9~1.1)	0.7
吸烟习惯	1.0 (0.6~1.6)	0.9
高血压	3.8 (1.5~9.7)	0.005
血脂异常	4.4 (1.9~10.0)	0.0003
糖尿病	6.5 (0.8~54.8)	0.08
体重指数	0.9 (0.9~1.0)	0.4
血栓家族史	3.1 (1.9~5.1)	0.0001
血栓基因突变	4.2 (0.9~19.3)	0.05
血栓家族史+血栓基因突变	3.7 (1.9~7.2)	0.0001

前，早期血栓阳性家族史在识别体内有血栓基因突变方面具有较高的敏感性。在过去的十年，HRT潜在的心血管保护作用带着争议的结果已被广泛研究^[2,3]。观察性研究结果显示应用HRT之后，心血管事件的发生率显著降低，但是大样本的临床试验证明在绝经后期的女性中给予HRT可能增加心血管疾病的风险^[3,7,24-29]。而在这些结果中一个很明显的

不同就是开始HRT的时间^[8-11,30]。在刚绝经时或绝经之前就开始HRT可能对心血管有保护作用，因为血管内皮对雌激素的反应缓冲了雌激素对凝血系统的不利影响。然而，如果在绝经后期即血管内皮损伤之后才给予HRT，那么就观察不到雌激素对血管壁的有力影响了，可能是因为雌激素对促凝和促进斑块不稳定的优势导致了心血管疾病风险的增加^[31,32]。实际上，最近一项由欧洲心脏病学专家和妇科专家提出的声明^[10]中第6点指出：“在年老的绝经后妇女中，HRT对心血管系统影响的风险超过益处。而在年龄较轻的围绝经期有更年期症状的女性中，HRT对心血管系统影响的益处大于风险。”在这些受试对象中，可能也包括了其他的伴随因素，比如心血管危险因素的存在或个人的易感性。最近有研究显示，在与基因有关的易发生血栓并发症的女性中，血栓形成风险的增加掩盖了HRT的益处^[12]。特别是在使用HRT的更年期女性中，体内有凝血因子V Leiden和/或凝血酶原基因突变的存在可能增加了血栓形成的风险^[12,14-19]。雌激素与血栓栓塞风险 (Estrogen and Thromboembolism Risk, ESTHER) 研究证实了在绝经后期的女性中发生静脉血栓栓塞的风险与存在凝血因子V Leiden或PT G20210A基因突变之间的联系^[13]。而且，在绝经后期患有高血压的女性中，HRT的使用与心肌梗死风险之间的相关性在体内有凝血酶原G20210A基因突变的情况下较高^[18]。因此在绝经后期患有高血压的女性中，HRT的安全性受到质疑，对存在血栓形成风险因素的高危人群进行基因筛查可能可以为与HRT有关的心血管疾病风险/获益提供一个较好的评估^[12]。在过去的十年，识别个体易感性的基因筛查已成为一种常规实践^[20]。然而，在无临床症状的个体中，基因筛查所造成的心理和社会问题引起了相当大的争议^[20]。在开始HRT之前的女性中进行基因筛查的有效性还没有被很好的定义。因此，无选择性的血栓基因筛查被视为没有成本效益。我们的研究结果强烈支持这样一个观点，即在有静脉和动脉血栓个人史和/或家族史的女性中进行有选择性的基因筛查被强烈推荐，目的是增加成本效益和避免否定HRT为众多女性带来的益处。在文献中，血栓家族史对于选择应行血栓基因筛查患者的价值尚未达成一致。一些报告也阐述了血栓家族史对于识别血栓栓塞患者有较低的敏感性和阳性预测值，说明在口服避孕药增加血栓并发症的风险中，选择性基因筛查可能会漏掉相当多的患者^[33,34]。然而，最近的一项meta分析显示，在下面四种不同的患者中，基于有静脉血栓栓塞个人史或家族史的患者进行选择性基因筛查与不进行基因筛查相比更加有成本效益：之前服用过口服避孕药的女性；之前使用HRT的女性；妊娠期女性；之前做过重大整形外科手术的女性^[35]。

尽管目前研究结果的OR>3有足够的说服力,但这项研究的一个毫无疑问的局限是样本量小,可能会使相互分析的结果不稳定。

总之,应该把激素治疗与每一例患者进行讨论,应该把患者的症状与危险因素的发生情况与相关性考虑在内。每一名女性都应该被告知HRT的风险与益处。基因筛查为妇科医生提高个体化HRT的安全性和有效性提供了一个有

用的工具,因此在高危人群中为了最大程度地减少药物的不良反应,在有血栓阳性家族史的女性中进行基因筛查可能是适当的。

Conflict of interests The authors declare no conflict of interest.

Source of funding Nil.

参考文献

- Kannel WB, Wilson PW. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med* 1995; 155: 57–61
- Rosano GM, Vitale C, Fini M. Hormone replacement therapy and cardio-protection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? *Ann NY Acad Sci* 2006; 1092: 341–8
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–75
- Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and non contraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102–9
- Shlipak MG, Angeja BG, Go AS, Frederick PD, Canto JG, Grady D. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 104: 2300–4
- 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
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523–34
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 15: 35–44
- 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
- Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007; 28: 2028–40
- Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: s1–66
- Andreassi MG, Botto N, Maffei S. Factor V Leiden, prothrombin G20210A substitution and hormone therapy: indications for molecular screening. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 514–21
- Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonica MB, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495–500
- Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 116: 851–4
- Lowe G, Woodward M, Vessey M, Rumley A, Gough P, Daly E. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45–64 years. Relationships to hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 2000; 83: 530–5
- Kottke-Marchant K. Genetic polymorphisms associated with venous and arterial thrombosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 295–304
- Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Tracy T, Sieve-Smith L, Lang JE. Effect of exogenous estrogen on atherothrombotic vascular disease risk related to the presence or absence of the factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C). *Am J Cardiol* 1999; 84: 549–54
- Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Tracy T, Sieve-Smith L, Lang JE. The effect of exogenous estrogen on atherothrombotic vascular disease risk relates to the presence or absence of the 20210 G/A prothrombin gene mutation: a cross-sectional study of 230 hyperlipidemic women. *Circulation* 2000; 102: 11278–9.
- Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN, et al. Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations, and the risk of incident nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. *JAMA* 2001; 285: 906–13
- Federici C, Gianetti J, Andreassi MG. Genomic medicine and thrombotic risk: who, when, how and why? *Int J Cardiol* 2006; 106: s3–9
- Brown CA, McKinney KQ, Young KB, Norton HJ. The C677T methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism influences the homocysteine-lowering effect of hormone replacement therapy. *Mol Genet Metab* 1999; 67: 43–8
- Botto N, Spadoni I, Giusti S, Ait-Ali L, Sicari R, Andreassi MG. Prothrombotic mutations as risk factors for cryptogenic ischemic cerebrovascular events in young subjects with patent foramen ovale. *Stroke* 2007; 38: 2070–3
- Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, Lobo RA. Coronary heart disease and menopause management: the swinging pendulum of HRT. *Atherosclerosis* 2009; 207: 336–40
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016–37
- 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
- MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD002978.
- Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1741–53
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. 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
- Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone Thrombosis and hormone replacement therapy Botto et al. therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49–57
- Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, et al. Women's Health Initiative Investigators. 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
- 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
- Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591–602
- Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. Value of family

- history in identifying women at risk of venous thromboembolism during oral contraception: observational study. *CBMJ* 2001; 322:1024-5
34. Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1105-9
35. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol* 2005; 131:80-90

文后点评

血栓性疾病随着年龄的增加其发病率及病死率也不断增加。血栓形成的病因较多，绝大多数病例是由复合因素引起，对一般人群在控制危险因素的基础上，控制高血压、高血脂、糖尿病和戒烟等，使用有效的抗栓药物或者有效防止血栓形成。

围绝经期女性由于体内雌激素水平的下降，心血管疾病的发生开始呈上升的趋势，血栓性疾病的发病随着绝经年限的延长而增加。激素补充治疗(HRT)在改善绝经相关症状及预防骨质疏松的价值方面已经得到广泛认可，但对心血管的作用还缺乏更有力的证据。其中心脏和雌/孕激素替代的随机研究(HERS)与妇女健康倡议(WHI)两项研究都对HRT对心血管系统的不利影响产生了关注。随后的多项研究都证实了激素补充治疗对心血管系统的不利影响与HRT开始的时间有关，对年龄较轻即开始使用HRT的绝经期女性，HRT对于心血管系统有保护作用，而对于年龄较老初始补充HRT则增加心脑血管的风险，即治疗时间窗概念。

血栓性疾病可由先天性及获得性原因所致，近期有报告表明利益/风险比可能依赖于女性体内的基因易感性，特别是体内有遗传性血栓危险因素存在的女性中，如凝血因子V Leiden和凝血酶原G20210A基因突变。也有很多研究报告对凝血因子V Leiden突变的更年期女性进行HRT，发生静脉血栓的风险增加了13~16倍。基于上述研究的结果，提示在应用HRT之前如能对有基因突变危险因素的女性进行基因筛查可能有利于降低因HRT导致的血栓风险，尤其是对血栓阳性家族史者。

本文通过探究对有血栓阳性家族史者的血栓基因突变的敏感性来评估无症状更年期女性是否接受HRT，以降低HRT引起的血栓风险。本文章研究设计严谨，统计学分析很详细，向我们客观的证明了在有血栓阳性家族史和个人血栓史的人群中凝血因子V Leiden和/或凝血酶原G20210A基因突变率是很高的，与无血栓家族史和个人血栓史的人群相比有统计学意义。在有血栓形成的患者中凝血因子V Leiden和/或凝血酶原G20210A基因突变的发生率显著高于无血栓家族史和个人血栓史的女性。系列统计分析结果都论证了一个结论，即对无症状的更年期女性在应用HRT之前，血栓阳性家族史在鉴别血栓基因突变方面有较高的敏感性。因此，在高危人群中为了最大程度减少HRT药物作用对血栓形成的不利影响，在应用HRT之前，应该在有血栓阳性家族史的女性中进行基因筛查，以降低HRT带来的血栓并发症风险，为提高HRT的安全性和有效性提供了一个有用的工具。本研究的一个局限就是研究对象的数量很少，可能会使相互分析的结果不稳定，不可靠，希望在未来的研究中能够加大样本量。

(上海市第六人民医院 陶敏芳)

激素治疗与脑卒中风险: 妇女健康研究的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*

李霞 译 史惠蓉 审校

Departments of Health Research & Policy (Epidemiology) and of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University, Stanford, California, USA; *Department of Obstetrics & Gynecology, Columbia University, New York, New York, USA

关键词: 雌激素; 激素治疗; 孕激素; 雷洛昔芬; 综述; 脑卒中; 他莫昔芬; 替勃龙; 妇女健康研究

摘要

妇女健康研究 (the Women's Health Initiative, WHI) 激素治疗临床试验中对于脑卒中的主要发现显示, 无论单独使用雌激素还是雌孕激素联合使用均会增加女性脑卒中的发病风险。该结果并不让人感到意外, 因为过去十年的研究都倾向于支持这个结论。来自临床试验和观察研究的大量证据表明, 使用标准剂量激素疗法的绝经后妇女脑卒中风险增加约1/3; 但增加的风险可能仅局限于缺血性脑卒中。这种风险与启用激素补充治疗时年龄的大小及绝经时间长短无关, 且雌孕激素联合和单独使用雌激素治疗的风险几乎是一样的。有限的证据表明使用较低剂量的经皮雌二醇 ($\leq 50 \mu\text{g/d}$) 对脑卒中风险可能不会产生影响。60岁以下使用标准剂量激素治疗的妇女脑卒中绝对风险很低, 每年10 000人中仅有2例新增脑卒中患者; 年龄越大其绝对风险会相应升高。其他激素类活性化合物, 如雷洛昔芬、他莫昔芬和替勃龙也会影响脑卒中的发病风险。

引言

脑卒中被定义为由血管疾病影响脑部而引起的持续性神经功能缺失。在发达国家, 脑卒中经年龄调整的发生率为94/100 000人年, 而在其他国家为117/100 000人年^[1]。虽然最近几十年来一些高收入国家的脑卒中发病率稳步下降^[1], 但脑卒中仍是导致成人终身残疾的主要原因及女性死亡的第三大病因^[2]。在很多发展中国家, 脑卒中的致残率和致死率高于缺血性心脏病^[3]。脑卒中的风险因素包括高血压、吸烟、腰臀比增加、不健康饮食、缺乏规律的体育锻炼、糖尿病、高酒精摄入量、心理社会应激或抑郁、心房颤动及其他类型的的心脏疾病和载脂蛋白B与载脂蛋白A1的比率升高^[4]。

脑卒中的发病率随年龄增长而逐渐升高^[5]。一般认为,

至少在老年晚期之前, 女性脑卒中发病率低于男性^[6]。然而, 弗明汉研究结果显示, 由于预期寿命的延长, 45岁女性脑卒中终生发病风险 (约1/5) 高于男性 (约1/6)。

早期自然绝经与缺血性脑卒中风险增加相关^[7], 早期手术绝经可能也是如此^[8]。第一次脑卒中发病的平均年龄女性比男性晚4年 (75岁 vs. 71岁)^[6]。因此很早就有人猜想脑卒中发病率在性别上的差异可能是受雌激素调节, 育龄女性卵巢周期性分泌雌激素的作用降低了发病风险。雌激素作用可影响神经元和神经胶质、血管内皮和平滑肌、血液成分、细胞质和蛋白质及炎症通路等。这些复杂的作用可潜在影响脑卒中的发病风险和结局。但这种影响有多大尚不得而知。

Correspondence: Professor V. W. Henderson, Stanford University, 259 Campus Drive (mc 5405) Stanford, CA 94305-5405, USA

妇女健康研究之前

脑卒中是一种高度异质性疾病,依据临床表现主要分为两种:缺血性和出血性。缺血性脑卒中主要亚型有动脉粥样硬化性(常与颈动脉或其他大的颅外脑动脉血管硬化有关)、心源性(常与心房颤动或心脏瓣膜性疾病有关)、腔隙性脑梗死(常与脑内小的穿动脉阻塞有关)^[9]。出血性脑卒中的主要亚型包括脑内小动脉破裂导致的脑出血和动脉瘤或畸形血管破裂导致的蛛网膜下腔出血^[9]。也有学者提出其他分型^[10]。鉴于脑卒中病因的异质性,缺血性脑卒中与缺血性心脏病的危险因素不同,影响脑卒中的危险因素不同也就不足为奇了^[11]。

在妇女健康研究(the Women's Health Initiative, WHI)之前,激素治疗与脑卒中风险之间的相关性已被广泛研究。在2002年, Paganini-Hill回顾了29项观察性研究,发现没有明

显证据表明使用激素对降低绝经后妇女脑卒中风险有益^[12]。这个结论与其他研究中关于激素补充治疗降低绝经后妇女冠心病风险有益的结论相冲突^[13]。在WHI之前,已在两项大型临床试验研究了脑卒中的结局,这两项研究均关注于已确诊血管疾病的妇女。心脏和雌、孕激素补充治疗研究将已确诊罹患冠状动脉疾病的绝经后妇女视为研究对象^[14]。将这些妇女随机分配到每日一次雌、孕激素联合治疗组和安慰剂组,平均随访4.1年。未发现对脑卒中风险(该试验的一个次要结果)有明显影响(表1^[15])。雌激素预防妇女脑卒中的试验中,入选的女性均为绝经后,且在受试前90天内出现过轻微缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作^[16]。平均随访2.8年之后,发现雌激素组和安慰剂组脑卒中的发病情况基本相同(表1)。对于不同治疗组的非致命性脑卒中的患者来说,在其神经系统及其功能上并没有明显的差别^[16]。

表1 有关激素治疗或雷洛昔芬用于绝经后妇女的大型随机、安慰剂对照试验中的脑卒中风险*

试验, 年份	临床人群 (子宫切除状态)	分析人数	干预措施	脑卒中类型	事件数量		风险比 (95%可信区间)
					治疗组	安慰剂组	
激素治疗							
HERS, 2014 ^[14]	冠心病 (子宫)	2 763	CE+MAP	任何类型的脑卒中	82	67	1.2 (0.9~1.7)
				缺血性脑卒中	69	59	1.2 (0.8~1.7)
				致命性脑卒中	16	10	1.6 (0.7~3.6)
WEST, 2001 ^[16]	新近脑卒中或短暂性脑缺血发作 (子宫或无子宫)	644	雌二醇 [†]	任何类型的脑卒中	63	56	1.1 (0.8~1.6)
				缺血性脑卒中	56	51	1.1 (0.8~1.5) ‡
				致命性脑卒中	12	4	2.9 (0.9~9.0)
WHI, 2003 ^[20]	健康 (子宫)	16 608	CE+MAP	任何类型的脑卒中	151	107	1.3 (1.0~1.7)
				缺血性脑卒中	125	81	1.4 (1.1~1.9)
				致命性脑卒中	12	11	1.0 (0.5~2.6) ‡
WHI, 2006 ^[21]	健康 (无子宫)	10 739	CE	任何类型的脑卒中	168	127	1.4 (1.1~1.7)
				缺血性脑卒中	142	95	1.6 (1.2~2.0)
				致命性脑卒中	17	15	1.2 (0.6~2.3) ‡
雷洛昔芬							
MORE, 2002 ^[33]	骨质疏松	5 133	雷洛昔芬**	任何类型的脑卒中	22	32	0.7 (0.4~1.2)
				致命性脑卒中	3	6	0.5 (0.1~2.0)
RUTH, 2006 ^[34]	冠心病或有冠心病风险	10 101	雷洛昔芬**	任何类型的脑卒中	249	224	1.1 (0.9~1.3)
				缺血性脑卒中	198	171	1.2 (0.9~1.4)
				致命性脑卒中	59	39	1.5 (1.0~2.2)

CE: 结合雌激素, 0.625 mg/d; HERS: 心脏和雌、孕激素补充治疗研究^[14]; MORE: 雷洛昔芬多重成果预后评估临床试验^[33]; MPA: 醋酸甲羟孕酮, 2.5 mg/d; RUTH: 雷洛昔芬在心脏中应用的临床试验^[34]; WEST: 雌激素预防妇女脑卒中的临床试验^[16]; WHI: 妇女健康研究, 保留子宫的女性 (CE+MPA)^[20]或子宫切除的女性 (CE)^[21]

*: 至少有25个事件的试验。表格改编自参考文献15; †, 口服雌二醇剂量为1 mg/d。保留子宫的女性每年服用醋酸甲羟孕酮, 5 mg/d, 共12天; ‡, 从已发表的数据估计的未调整的相对风险和可信区间; **, 雷洛昔芬60 mg/d的结果; 子宫切除状态未显示。

妇女健康研究在脑卒中方面的研究结果

在心脏和雌、孕激素补充治疗和雌激素预防妇女卒中中这两项研究结果发表之后,WHI激素治疗试验的结果也随之而出。WHI包括一项大型观察队列研究和两项依据子宫是否切除分层的平行临床试验^[17]。临床试验采用部分分析因设计,有三个随机干扰因子:低脂饮食、激素治疗(依据子宫是否切除选择单独使用雌激素还是雌激素与孕激素联合使用)以及富含钙和维生素D的膳食补充^[17],这些试验的受试者为社区居住的绝经后女性,基线年龄为50~79岁(平均年龄63岁)。WHI激素治疗试验的主要研究成果发表于2002年和2004年,未考虑到析因设计^[18,19]。在这些试验中,卒中是一个次要结果^[18,19]。更多关于卒中中的详细分析结果是在之后发表的^[20,21]。

WHI雌孕激素联合治疗试验中,对受试者的研究平均为5.6年^[20],对单独雌激素试验中的受试者平均随访7.1年^[21]。在两项试验中,80%的卒中为缺血性,两项试验中使用激素治疗的女性卒中中的风险较安慰剂组增加(表1)。WHI的研究、心脏和雌、孕激素补充治疗研究以及雌激素预防妇女卒中研究均提示激素治疗增加了卒中风险。在WHI研究中,激素补充治疗组卒中风险约增加1/3,每年使用激素补充治疗的女性卒中发病率为9/10 000人年^[22],略高于另两项研究。尽管研究不足以评估出血性卒中的结局,但卒中风险增加主要表现为缺血性。运用格拉斯哥评分表评估卒中女性严重程度时,没有发现激素治疗组与安慰剂组存在差别^[20,21]。

妇女健康研究之后

自WHI关于卒中的研究首次报道之后^[18,19],有一些有关参与WHI试验的女性的新报道发表。其他研究有助于阐明WHI关于激素治疗与卒中风险的推论。目前,已有证据表明其他一些激素类活性化合物也与卒中风险增加相关。

WHI激素试验的一亚组参与者(研究开始时共1403名年龄65~79岁的女性)进行了磁共振脑成像^[23]。试验结束后继续使用磁共振脑部成像技术平均随访3年(雌孕激素联合)或1.4年(单独使用雌激素)。主要结局基于在对缺血性损伤的体积进行自动化分析测量,由缺血性疾病和腔隙性脑梗死导致的白质变化所定义。激素治疗组和安慰剂组受试者并未发现显著差异。这个结果出乎意料,因为在WHI研究中显示激素治疗会增加卒中风险,尽管白质缺血变化本身并不代表直接的梗塞形成,也不代表与卒中症状有直接联系^[20,21]。

正如所料,在试验终止之后,WHI研究发现的激素治

疗可能增加卒中风险这一倾向性下降。在干预和干预后阶段,单纯雌激素组与安慰剂组相比组间差异显著,但雌孕激素联合组与安慰剂组相比组间差异不明显。干预后卒中风险在激素治疗组和安慰剂组间无明显差异。经过3年干预治疗后雌孕激素联合组相对风险为1.2 [95%可信区间(confidence interval, CI): 0.8~1.6]^[24]。而单纯雌激素治疗组4年干预治疗后相对风险为0.9 (95% CI: 0.6~1.2)^[25]。

WHI激素治疗试验结果与其他临床试验结果普遍一致。28项随机对照试验(包括3项男性参与的研究)的荟萃分析结果显示,激素治疗使卒中中的发病率增加29% (95% CI: 1.1~1.5)^[26]。主要表现为缺血性卒中。基于卒中事件的数量,该荟萃分析的主要贡献者是列于表1中的4项雌激素试验。这项荟萃分析结果并没有证实卒中发生率受激素种类(雌激素与孕雌激素联合或单独使用雌激素)或者雌激素类型(结合雌激素或雌二醇)的影响^[26]。使用激素治疗的女性患卒中的风险增加^[26]。

有趣的是,WHI观察研究未能证实激素治疗与卒中之间明确的关联^[24,25]。然而,最近其他观察试验结果支持WHI临床试验的结论^[27,28]。

在护士健康研究中,研究者比较了目前使用激素治疗的女性与从未使用过激素的女性^[27]。这项分析包括1976年基线年龄在30~55岁之间的121 700名女性,随访至2004年。对于雌孕激素联合治疗组来说,任何类型卒中风险[相对风险(relative risk, RR): 1.3, 95% CI: 1.0~1.6]和缺血性卒中风险(RR: 1.5, 95% CI: 1.2~2.0)均有增加。对单纯雌激素组来说,两者的相对风险相似(任何类型卒中中的RR: 1.4, 95% CI: 1.2~1.6;缺血性卒中中的RR: 1.4, 95% CI: 1.2~1.7)。英国基于人群的综合医疗研究数据库显示,在1987至2006年间,年龄在50~79岁女性中有15 710卒中病例^[28]。口服雌激素女性的卒中相对风险是1.3 (95% CI: 1.2~1.4);不管是否使用孕激素,风险相似。

目前激素剂量对卒中风险的影响尚不清楚,但有证据表明口服低剂量雌激素会使卒中风险更低。护士健康研究显示,与高剂量结合雌激素不同,低剂量(0.3 mg/d)结合雌激素与卒中风险无相关性(RR: 0.9, 95% CI: 0.6~1.4)^[27]。但是综合医疗研究数据库显示,低剂量(≤ 0.625 mg; 0.625 mg/d视为标准剂量)的结合雌激素与高剂量的一样可以增加卒中风险(RR: 1.3, 95% CI: 1.1~1.4)^[28]。使用经皮雌激素对卒中风险的影响将在下面讨论。

依据年龄或绝经时间进行激素治疗

关键窗口学说也被称为时间学说或机会窗口学说,指因

女性的年龄或接近绝经时间的不同,外源性雌激素的治疗效果也会不同。预测临近绝经期的较年轻女性开始使用激素治疗时,一些临床作用可能是有益的。对于动脉粥样硬化性血管疾病来说,一个强大的基本生物原理支持这一关键窗口学说^[29,30],且临床文献证明这一学说适用于冠心病^[22]。然而与预期相反,脑卒中的风险似乎并不随着应用激素治疗时女性的年龄和绝经时间的不同而变化。

WHI激素治疗试验中,在按年龄段(10年为一年龄段,50~59岁为最年轻)和绝经后时间(10年为一段时间,绝经10年内为最早)进行分析的女性中,事后分析考虑了其脑卒中的相对风险^[22]。对于随机接受激素治疗的女性,较年轻女性和接近绝经期女性的脑卒中相对风险与其他女性相似^[22]。WHI研究并未设计检测年龄相关性的差异,但研究结果与护士健康研究相似^[27]。在这里,对激素治疗开始于50~59岁或60岁之后的妇女之间,以及激素治疗开始于绝经4年之内或10年或绝经后更长时间的妇女之间进行了对比分析。但是没有证据表明风险因年龄或绝经时间的不同而改变。

冠心病与脑卒中的这种区别提示,血栓形成机制在相对年轻的绝经后妇女中诱发脑卒中所起的作用大于在冠心病中所起的作用^[31]。口服雌激素经消化吸收从消化系统进入肝脏系统后,在肝脏不同底物的诱导下发生变化。这些变化的净效应可能就是血栓前状态。事实上,经皮雌激素引起静脉血栓形成的风险低于口服雌激素^[32]。综合医疗研究数据库的研究表明,虽然高剂量的经皮雌激素(>50 μg/d)与口服雌激素一样会使静脉血栓形成风险升高,但较低剂量的经皮雌激素(≤50 μg/d雌二醇)对静脉血栓形成风险的影响意义不大(RR: 0.8, 95%CI: 0.6~1.1)^[28]。

与雌激素受体相互作用的其他化合物

能够与雌激素受体作用的其他药物对脑卒中风险产生潜在影响。雷洛昔芬是一种非甾体选择性雌激素受体调节剂,治疗和预防绝经后女性的骨质疏松症,并且能降低骨质疏松症女性患浸润性乳腺癌的风险。一些有关绝经后女性骨质疏松症^[33]和冠心病^[34]的大型临床试验表明,雷洛昔芬未显著增加脑卒中的风险,但对于罹患冠心病且具有脑卒中高风险的女性来说,致命性脑卒中更常见^[34,35](表1)。他莫昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂,用于治疗乳腺癌及降低高危女性乳腺癌的患病率。临床试验的荟萃分析显示,他莫昔芬增加乳腺癌女性患者任何类型的脑卒中风险(RR: 1.4, 95% CI: 1.1~1.7)及缺血性脑卒中风险(RR: 1.8, 95%CI: 1.4~2.4),尽管绝对风险较小^[36]。替勃龙是一种具有多种激素作用的类固醇,是组织选择性雌激素活性

调节剂。被许多国家用来缓解血管舒缩症状以及预防骨质疏松症。在一项包括4538名患有骨质疏松的绝经后老年妇女的研究中,对其中位随访34个月后发现,替勃龙组与安慰剂组相比,脑卒中风险增加(RR: 2.2, 95%CI: 1.1~4.2)^[37]。而综合医疗研究数据库的数据显示了相反的结果,使用替勃龙不会增加脑卒中风险(任何类型脑卒中RR: 1.1, 95%CI: 0.2~1.4)^[38]。

结论

自WHI首次发表激素治疗与脑卒中风险之间的关系之后,我们对此有了更多的了解^[18,19]。基于当前的认识,关键点在表2里显示。临床试验和观察研究的大量证据表明使用标准剂量激素疗法的绝经后妇女脑卒中的相对风险增加1/3,还没有证据表明雌激素类型、孕激素应用、使用激素治疗时的年龄及时间的不同对脑卒中风险有影响。低剂量经皮雌激素(≤50 μg/d)可能不会增加脑卒中的风险,但证据有限^[28]。也有调查研究显示低剂量口服结合雌激素(0.3 mg/d)不会使脑卒中风险升高,但该类证据也极其有限^[27]。

由于脑卒中的发病率随着年龄的增长而升高,在临近绝经期的女性中与标准剂量激素治疗相关的脑卒中绝对风险较低,这一组女性更可能考虑激素治疗以缓解血管舒缩症状。在WHI研究中的50~59岁的女性受试群体中,接受激素治疗的女性脑卒中的发生率为2/10 000人年。或者说,平均1000名60岁以下的女性在应用激素治疗5年内,仅有1例新增脑卒中患者。护士健康研究得出的脑卒中风险结论与WHI研究结果大致相同(年龄在55~59岁,脑卒中发生率为

表2 关键点: 激素治疗与脑卒中

- 标准剂量的激素治疗会使健康绝经后妇女的脑卒中发生率增加约三分之一*
- 脑卒中风险与激素开始治疗时的年龄或绝经时间无关
- 雌、孕激素联合和单独使用雌激素治疗发生脑卒中的风险相似
- 有限的证据表明,使用较低剂量的经皮雌二醇(≤50 μg/d)或低剂量的口服结合雌激素(0.3 mg/d)对脑卒中风险可能不会产生影响
- 对于60岁以下的女性,口服标准剂量的激素治疗,脑卒中的绝对风险约为每年10 000人中仅有2例新增病例,相当于1000名使用激素治疗5年的女性中仅增加1例脑卒中。年龄越大其绝对风险也就会相应地升高

*、高质量的证据基于良好的随机试验的一致结果^[39]。对于其他关键点的证据质量较低。

2/10 000人年; 年龄在50~54岁, 发生率为1~2/10 000人年; 50岁以下, 发生率为1/10 000人年^[27]。这些风险虽小但我们却不能忽视, 当为了缓解血管舒缩症状, 讨论是否启用激素治疗及需维持治疗多长时间的时候, 患者及其医生都需要全面考虑到这一点。

参考文献

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009; 8:355–369.
2. Lethbridge-Çejku M, Vickerie J. Summary Health Statistics for U.S. Adults: National Health Interview Survey, 2003. *Vital and Health Statistics.* 2005; 10(225).
3. Kim AS, Johnston SC. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart disease. *Circulation.* 2011; 124:314–323.
4. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010; 376:112–123.
5. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol.* 2003; 2:43–53.
6. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke.* 2009; 40:1032–1037.
7. Lisabeth LD, Beiser AS, Brown DL, Murabito JM, Kelly-Hayes M, Wolf PA. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham heart study. *Stroke.* 2009; 40:1044–1049.
8. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD Jr. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause.* 2011 Oct 6. Epub ahead of print.
9. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology.* 1978; 23:754–762.
10. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27:493–501.
11. Ruiz VC, Soler EP. Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart disease: similarities and differences. *Curr Cardiol Rev.* 2010; 6:138–149.
12. Paganini-Hill A. Hormone replacement therapy and stroke: risk, protection or no effect? *Maturitas.* 2002; 38:243–261.
13. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1992; 117:1016–1037.
14. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation.* 2001; 103:638–642.
15. Henderson VW. Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Climacteric.* 2007; 10 (suppl 2):92–96.
16. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel SM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001; 345:1243–1249.
17. Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials.* 1998; 19:61–109.
18. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288:321–333.
19. 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; 291:1701–1712.
20. 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; 289:2673–2684.
21. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation.* 2006; 113:2425–2434.
22. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007; 297:1465–1477.
23. Coker LH, Hogan PE, Bryan NR, et al. Postmenopausal hormone therapy and subclinical cerebrovascular disease: the WHIMS-MRI Study. *Neurology.* 2009; 72:125–134.
24. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA.* 2008; 299:1036–1045.
25. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011; 305:1305–1314.
26. Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ.* 2005; 330:342.
27. 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; 168:861–866.
28. 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.
29. Umetani M, Domoto H, Gormley AK, et al. 27-Hydroxycholesterol is an endogenous SERM that inhibits the cardiovascular effects of estrogen. *Nat Med.* 2007; 13:1185–1192.
30. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause.* 2007; 14:373–384.
31. 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; 18:237–240.
32. Laliberté F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause.* 2011; 18:1052–1059.
33. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA.* 2002; 287:847–857.
34. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006; 355:125–137.
35. Barrett-Connor E, Cox DA, Song J, Mitlak B, Mosca L, Grady D. Raloxifene and risk for stroke based on the Framingham stroke risk score. *Am J Med.* 2009; 122:754–761.
36. Bushnell CD, Goldstein LB. Risk of ischemic stroke with tamoxifen treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Neurology.* 2004; 63:1230–1233.
37. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2008; 359:697–708.
38. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Hormone therapy use and the risk of stroke. *Maturitas.* 2008; 61:305–309.
39. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95 (suppl 1):s1–s66.

文后点评

大量的临床研究结果已明确表明, 绝经妇女使用绝经激素治疗 (MHT) 以后, 可有效改善绝经相关症状、提高生活质量、预防一些与绝经相关的疾病, 尤其在绝经早期开始激素治疗受益最大。当然, 如同其他任何药物治疗一样, MHT 也不可否认的存在一些负面影响, 血栓性疾病如脑卒中就是其中最为重要的不良反应之一。

“激素治疗与脑卒中风险: 妇女健康研究的10年视角”一文总结了妇女健康研究 (WHI) 前后10年中激素治疗与脑卒中风险之间的关系变化。

1. 在开始WHI研究之前, 心脏和雌、孕激素补充治疗及雌激素预防妇女脑卒中的试验结果显示: 没有证据表明使用MHT可以降低绝经后妇女的脑卒中风险。

2. WHI在脑卒中方面的研究结果发现, 无论单独使用雌激素或雌、孕激素联合使用均会增加脑卒中的发病率, 且主要表现为缺血性脑卒中。

3. 在WHI结束之后, 对28项随机对照试验的荟萃分析、护士健康研究 (NHS) 及英国综合医疗研究数据库 (GPRD) 的结果与WHI的结果一致, 即脑卒中风险与启用MHT时的年龄大小以及绝经时间长短无关, 且雌、孕激素联合应用和单独雌激素治疗的风险是相近的。

4. 有限的证据表明使用较低剂量的经皮雌二醇 ($\leq 50 \mu\text{g/d}$) 或低剂量的口服结合雌激素 (0.3 mg/d) 可能不增加脑卒中风险。60岁以下使用标准剂量MHT的妇女脑卒中绝对风险很低, 年龄越大其绝对风险则会相应升高。

5. 其他激素类活性化合物如雷洛昔芬、他莫昔芬、替勃龙对脑卒中发病风险可能也会产生影响。

由于对MHT的认知度不够和WHI导致的恐惧心理影响, 非常有必要提高人们对血栓性疾病如脑卒中的关注。应根据脑卒中危险因素的不同, 采取不同强度的血栓预防措施。在使用雌激素、孕激素治疗前需掌握用药指征, 对于高危人群, 应进行体格检查、血液学检查、磁共振脑部成像及多普勒血管超声等, 权衡利弊决定是否使用MHT。

(郑州大学第一附属医院 史惠蓉)

雌孕激素对更年期妇女静脉血栓栓塞症的影响

Estrogen and progestogen effect on venous thromboembolism in menopausal women

D. F. Archer and E. Oger*

黄成林 译 张淑兰 审校

Department of Obstetrics and Gynecology, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, USA; * Pharmacoepidemiology Team, Clinical Investigation Center CIC 0203, National Institute of Health and Medical Research (INSERM), Rennes University Hospital, Rennes, France and Hormones and Cardiovascular Disease (Team 08), Center for Research in Epidemiology and Population Health (UMR-S 1018), National Institute of Health and Medical Research (INSERM), Villejuif, France

关键词: 静脉血栓栓塞症; 雌激素; 孕激素; 经皮的; 绝经后妇女

摘要

在1996年之前,人们并不认为绝经后妇女使用雌激素会增加静脉血栓形成的风险。随后的研究,尤其是前瞻性、随机、双盲的临床试验——妇女健康研究,明确表明结合型雌激素联合或不联合醋酸甲羟孕酮的使用均会使绝经后妇女静脉血栓栓塞症的发病率及风险增加。肥胖及年龄也会使绝经后妇女静脉血栓形成的风险增加。口服激素疗法主要用于更年期症状的治疗。在美国经皮雌激素应用并不广泛,但在欧洲已得到广泛使用。最近的观察性研究表明,使用经皮雌激素不增加静脉血栓形成的风险。非孕烷衍生物与静脉血栓形成的风险增加相关,这表明对于使用雌激素加孕激素疗法的绝经后妇女,孕激素有可能增加其静脉血栓形成的风险。

引言

静脉血栓形成 (venous thrombosis, VT) 的发病率估计为每年每1000女性中有1~2例,并随着年龄增长及肥胖程度增高而升高^[1-3]。静脉血栓形成包括深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)。妇女健康研究 (Women's Health Initiative, WHI) 中将深静脉血栓和肺栓塞两者结合称为静脉血栓栓塞症,但是,为了方便起见,本文将使用VT作为深静脉血栓和肺栓塞二者的代称。

众所周知,使用含雌激素成分的复方口服避孕药的年轻女性,其VT发病率增加。最初,人们并不认为绝经后

妇女使用激素补充疗法 (hormone replacement therapy, HRT) 中的雌激素和孕激素与VT的发病率升高有关,认为原因可能是由于雌激素的“生物效应较弱”。在20世纪90年代中期,这一概念被推翻,证据是使用雌激素治疗的绝经后妇女,其VT发病率升高^[4]。心脏和雌、孕激素补充治疗研究 (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, HERS) 进一步证实了VT发病率的升高,这是一项针对患有冠心病的老年妇女的随机、安慰剂对照试验^[5]。

近期研究显示复方口服避孕药的孕激素成分会促进VT的发生^[6-10]。有研究在使用HRT的绝经后妇女中得出了相似的结论,暗示了VT的发病率与孕激素的关系^[11,12]。

现在认为绝经后妇女使用外源性雌激素是一个明确的VT危险因素。选择性雌激素激动剂/拮抗剂他莫昔芬和雷洛昔芬, 以前被称为选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulators, SERMs), 与非使用者相比, 这两种药物亦使VT的发病率升高2~3倍^[2,12,13]。

WHI是一项大型的、前瞻性、随机、双盲的临床试验, 单独使用结合型马雌激素[CEE, Premarin, Wyeth (现在是Pfizer), New York, USA]及雌激素加孕激素治疗[CEE+甲羟孕酮乙酸酯 (MPA)] (Prempro, Pfizer, New York, USA) 做为激素补充疗法。这些研究的结果阐明了HRT在绝经后妇女VT发生的病因学中的作用。继WHI发表之后, 在经皮雌激素的使用作为一种降低VT发生风险的潜在手段方面引起了人们更多的关注。也提出了孕激素促进VT发生的潜在可能性。基于WHI研究, 使用HRT的绝经后妇女VT的发病情况在以下部分进行了综述。

静脉血栓形成与联合或不联合孕激素的雌激素

根据WHI前瞻性、随机临床试验的结果, 在使用CEE和CEE/MPA的第一年, VT的发生率较高^[1,2,14,15]。在继续使用CEE或CEE/MPA的妇女中, HRT的持续使用与VT的发生率增高有关^[1,15]。停止使用HRT的妇女, 其增加的VT发生风险快速降低, 并且与从未使用过HRT的妇女相比, 风险并不升高^[16]。WHI研究使用CEE或CEE/MPA作为HRT, 尽管针对其他雌激素成分的数据有限, 口服雌激素和孕激素可能使绝经后妇女的VT发生率升高。经皮雌激素对VT发生率的影响将在下面进行更详细的阐述。

WHI研究中使用CEE/MPA使VT的发生率显著增高, 且具有统计学意义, 其风险比 (hazard ratio, HR) 为2.06[95%可信区间 (confidence interval, CI) : 1.57~2.70]^[2]。

表1 绝经后妇女静脉血栓形成、深静脉血栓和肺栓塞的发生率。数据改编自妇女健康研究应用结合型马雌激素和醋酸甲羟孕酮的临床试验 (Cushman *et al.* JAMA 2004;292:1573 – 80^[2])

	每1000名妇女年化发生率		
	雌激素+孕激素组 (n=8506)	安慰剂组 (n=8102)	调整后HR (95% CI)
静脉血栓形成	3.5	1.7	2.06 (1.57~2.70)
深静脉血栓	2.6	1.3	1.95 (1.43~2.67)
肺栓塞	1.8	0.8	2.13 (1.45~3.11)
治疗操作相关	0.6	0.5	1.09 (0.63~1.91)

接受雌激素加孕激素治疗的妇女深静脉血栓形成的年化发生率为2.6/ (1000人), 而安慰剂组为1.3/ (1000人), HR为1.95 (95%CI: 1.43~2.67)。雌激素+孕激素组深静脉血栓形成和肺栓塞的结果相似, 发生率均有统计学意义的增加 (表1)^[2]。进一步针对妇女与治疗操作相关的深静脉血栓及肺栓塞发生情况的评估并未发现风险升高的任何证据 (表1)。

WHI研究中CEE组与雌激素治疗相关的VT发生的HR为1.32 (95%CI: 0.99~1.75), 无统计学意义^[1]。与雌激素治疗相关的深静脉血栓发生的HR为1.47 (95%CI: 1.06~2.06), 而肺栓塞发生的HR仍未达到统计学意义 (表2)^[1]。无证据证实本研究与治疗操作相关的VT发生率升高。

静脉血栓形成与年龄

年龄与VT发生显著相关。WHI试验中发现, 与研究中的安慰剂组比较, 无论是单独使用CEE或联合使用CEE/MPA, 随着年龄的增高, VT发生率及其HR均升高^[1,2]。联合使用CEE/MPA的研究中, 安慰剂组经年龄调整后的VT发生的HR在50~59岁组、60~69岁组和70~79岁组分别为1.0 (参考值)、2.31 (95%CI: 1.23~7.72) 和3.37 (95%CI: 1.72~6.60)^[2]。在单独使用CEE的研究中, 安慰剂组的HR在50~59岁组、60~69岁组和70~79岁组分别为1.0 (参考值)、2.16 (95%CI: 1.20~3.89) 和2.78 (95%CI: 1.48~5.22)。与安慰剂组相比, CEE/MPA在各个年龄段

表2 根据年龄及使用结合型马雌激素进行分组的静脉血栓形成、深静脉血栓和肺栓塞的风险比。数据改编自绝经后妇女使用结合型马雌激素的妇女健康研究 (Curb *et al.* Arch Intern Med 2006;166:772 – 80^[1])

年龄	HR (95%CI)		
	深静脉血栓	肺栓塞	静脉血栓形成
结合型马雌激素组			
50~59岁	1.64 (0.74~3.60)	1.54 (0.63~3.77)	1.37 (0.70~2.68)
60~69岁	3.02 (1.51~6.06)	2.80 (1.28~6.16)	2.82 (1.59~5.01)
70~79岁	4.54 (2.22~9.31)	2.36 (0.96~5.80)	3.77 (2.07~6.89)
安慰剂组			
50~59岁	1.00	1.00	1.00
60~69岁	2.17 (1.06~4.45)	1.63 (0.70~3.78)	2.16 (1.20~3.89)
70~79岁	2.94 (1.37~6.30)	2.67 (1.12~6.39)	2.78 (1.48~5.22)

表3 使用结合型马雌激素和醋酸甲羟孕酮的妇女不同年龄组静脉血栓形成的发生率。数据改编自妇女健康研究应用结合型马雌激素和醋酸甲羟孕酮的临床试验 (Cushman *et al.* JAMA 2004; 292:1573 – 80^[2])

基线年龄	安慰剂组	雌激素+孕激素组
50~59岁		
年化发生率/1000人-年	0.8	1.9
HR (95%CI) *	1.00	2.27 (1.19~4.33)
60~69岁		
年化发生率/1000人-年	1.9	3.5
HR (95%CI) *	2.31 (1.23~4.35)	4.28 (2.38~7.72)
70~79岁		
年化发生率/1000人-年	2.7	6.2
HR (95%CI) *	3.37 (1.72~6.60)	7.46 (4.32~14.38)

*，经既往静脉血栓形成、饮食调整试验中的随机分组、年龄、分配至雌激素+孕激素或安慰剂组以及年龄和治疗分配相互作用项的调整。

表4 使用结合型马雌激素和醋酸甲羟孕酮的绝经后妇女不同体重指数 (kg/m²) 组静脉血栓形成的发生率。数据改编自妇女健康研究使用结合型马雌激素和醋酸甲羟孕酮的临床试验 (Cushman *et al.* JAMA 2004; 292:1573 – 80^[2])

体重指数	安慰剂组	雌激素+孕激素组
<25 kg/m ²		
年化发生率/1000人-年	0.9	1.6
HR (95%CI) *	1	1.78 (0.91~3.51)
25~30kg/m ²		
年化发生率/1000人-年	1.5	3.5
HR (95%CI) *	1.63 (0.83~3.20)	3.80 (2.08~6.94)
>30 kg/m ²		
年化发生率/1000人-年	2.5	5.1
HR (95%CI) *	2.87 (1.52~4.50)	5.61 (3.12~10.11)

*，经既往静脉血栓形成、饮食调整试验中的随机分组、体重指数、分配至雌激素+孕激素或安慰剂组以及体重指数和随机分组相互作用项的调整。

均增加了VT的发生风险 (50~59岁组、60~69岁组和70~79岁组的HR分别为2.27, 95%CI为1.19~4.33、4.28, 95%CI为2.38~7.22以及7.46, 95%CI为4.32~14.38 (表3)^[2]。与安慰剂组相比, CEE组VT发生率有相似的升高, 50~59岁组、60~69岁组和70~79岁组的HR分别为1.37 (95%CI: 0.70~2.68)、2.82 (95%CI: 1.59~5.01) 和3.77 (95%CI: 2.07~6.89) (见表3)^[1]。

静脉血栓形成与肥胖

肥胖是VT发生的独立危险因素。在CEE/MPA的研究中, 随访5.7年的妇女基线时肥胖的发生率为33%^[2]。CEE研究^[1]报道基线时约有80%的妇女超重, 其体重指数 (body mass index, BMI) >25 kg/m²; 50%为肥胖, BMI>30 kg/m²。应用CEE/MPA研究中安慰剂组的VT发生情况, HR在BMI<25、25~30和>30 kg/m²的妇女中分别为1.0 (参考值)、1.63 (95%CI: 0.83~3.20) 和2.87 (95% CI: 1.52~5.40) (表4)。CEE研究^[1]发现有相似的趋势, HR在BMI<25、25~30和>30 kg/m²的妇女中分别为1.0 (参考值)、1.89 (95%CI: 0.84~4.19) 和3.39 (95%CI: 1.60~7.17)。在研究中, 无论是使用CEE/MPA或者CEE都使BMI>25 kg/m²妇女的VT风险双倍升高, 但是对于BMI<25 kg/m²的妇女, 在CEE/MPA和CEE研究中^[1,2], 任何一种治疗发生VT的HR的增加较安慰剂组无统计学意义。这些数据表明肥胖的绝经后妇女使用

HRT增加VT的发生率。

静脉血栓形成与遗传标志物

应用巢式病例对照研究中的标准化限制性片段长度多态性^[2], WHI研究了凝血因子V Leiden、凝血酶原20210、凝血酶原G19911A、亚甲基四氢叶酸、凝血因子XIII Val34Leu、纤溶酶原激活物抑制物-1基因45/5G多态性和因子V HR2^[2]。CEE/MPA组中, 凝血因子V Leiden 突变的杂合子女性发生VT的风险增加, 为2.6 (95%CI: 1.3~5.2); 而纯合子女性发生VT的风险同样增加, 为7.5 (95%CI: 0.6~87.8)^[2]。与安慰剂组相比, CEE组VT发生风险增高, 但与凝血因子V Leiden的相关性较弱 (P=0.06), 同时发现纤溶酶原激活物抑制物-1有相似的结果 (P=0.08)^[1]。总体上, VT发生率较低, 且限于凝血因子V Leiden突变的白种人。

激素中止后的静脉血栓形成

CEE/MPA停药后随访2.4年, VT发生的风险增加消失 (HR: 0.95, 95%CI: 0.63~1.44)^[17]。在WHI后续的CEE组观察中发现, VT的风险进一步下降 (HR: 0.63, 95%CI: 0.41~0.98)^[16]。

静脉血栓形成中孕激素的作用

在美国进行的针对HRT大型、前瞻性、随机临床试验

发现, CEE联合或不联合MPA, 均可使VT的发生率升高^[5,14,15]。同时考虑了这些研究中孕激素有助于增加VT发生率的可能性。在美国作为HRT使用的孕激素主要是MPA, 而在欧洲处方为雌激素和其他孕激素及孕酮本身^[18]。当与雌激素联合使用时, 孕酮本身并不增加VT的发生率^[18]。现已证明MPA与绝经后妇女VT发生风险升高有关^[18]。非孕烷衍生物, 以醋酸诺美孕酮或promegesterone为代表, 当作为绝经后HRT使用时, 与VT风险升高有关^[11,19]。这些数据来源于一项多中心、病例对照研究和一项前瞻性队列研究, 需要由前瞻性、随机的临床试验进行确认。

经皮雌激素与静脉血栓形成风险

只有6项观察性研究评估了与经皮雌激素补充治疗 (estrogen replacement therapy, ERT) 相关的静脉血栓形成风险, 风险的点估计值从0.6到2.1^[20-25]。但值得注意的是, 这些结果分别基于2例^[23]、3例^[25]、5例^[20]及7例^[21]使用经皮雌激素的病例。另一项研究对主要采用经皮雌激素的绝经后妇女进行了观察, 只有6例使用了HRT, 并且没有显示出不同雌激素给药途径的结果^[22]。雌激素和血栓栓塞风险研究 (The ESTrogen and THromboEmbolism Risk, ESTHER) 是一项在法国进行的多中心、病例对照研究, 报告数据基于30例使用经皮雌激素的病例。通过与口服雌激素对比发现, 经皮雌激素与静脉血栓栓塞症没有显著关联 (比值比: 0.9; 95%CI为0.5~1.6)。对这些病例对照研究进行荟萃分析后显示, 与经皮ERT使用相关而首次发生静脉血栓的合并危险评估值为1.2 (95% CI为0.9~1.7)^[26]。在这项荟萃分析之后, 已发表的一些其他研究报告称经皮ERT的使用者其静脉血栓的风险并没有升高^[19,27]。第一份报告是基于英国综合实践研究数据库, 发现经皮ERT的使用者其调整后VT发生率比为1.01 (95%CI: 0.89~1.16)。第二份报告是一项大型法国队列研究^[19]。这项研究表明, 经皮雌激素使用者发生特发性VT的风险并没有增加 (HR: 1.1, 95%CI: 0.8~1.8); 此外, 该报告指出与使用其他孕激素的妇女相比, 联合使用经皮雌激素和非孕烷衍生物的妇女发生特发性VT的风险增加^[19]。总之, 这些研究结果表明, 在静脉血栓栓塞方面, 经皮ERT可能较口服雌激素更为安全, 但没有得出确定及有效的结论。

生物学证据支持口服雌激素使用者其静脉血栓栓塞的风险增加, 以及雌激素给药途径之间的差异^[28-36]。口服ERT对凝血有明确的影响, 导致血栓作用。众所周知, 激活蛋白C (Activated protein C, APC) 抵抗是VT的一个危险因素^[37,38]。凝血因子V Leiden突变缺乏中检测到APC抵抗也是静脉血栓栓塞症的一个独立危险因素^[39]。口服ERT会增

加APC抵抗^[29,32,33,40]。口服ERT会使绝经后妇女体内的凝血酶活化标记物 (凝血酶原片段1+2) 的血浆水平升高^[30,32,34,35], 并降低其血浆中抗凝血酶活性^[28]和总蛋白S水平^[31]。这些对凝血有害的作用并不适用于经皮ERT的使用者^[28,32-34,36]。针对比较经皮及口服ERT对凝血标记物影响试验进行的一项系统性回顾得出, 这些作用在经皮使用者中较低^[41]。这些数据强调了在HRT处方中雌激素给药途径的潜在重要性。

激素治疗的前景

以上数据表明, 绝经后妇女口服或经皮途径单独或联合使用雌二醇和孕酮, 不会增加VT发生的危险^[19,26,27]。但这并不意味着雌二醇和孕酮的其他组合及给药途径不应加以探讨。有两项关于绝经后妇女使用雌激素和孕酮的研究已接近尾声, 其研究结果值得期待。

Kronos早期雌激素预防研究 (Kronos Early Estrogen Prevention Study, KEEPS) 是一项多中心、为期5年的临床试验, 这项研究将评估与安慰剂相比, 0.45 mg的每日口服CEE及每周贴经皮雌二醇50 μg的有效性。该治疗方案将与口服微粒化孕酮相结合, 每日200 mg, 每月12天。这项研究的主要终点是年龄在42~58岁的妇女, 其末次月经后的36个月内颈动脉内膜中层厚度的改变以及冠状动脉钙化的发生^[42]。

雌二醇早期与晚期干预 (Early versus Late Intervention with Estradiol, ELITE) 研究被设计用来检测口服17β-雌二醇或安慰剂的绝经后妇女颈动脉内膜中层厚度的改变^[43]。ELITE将给予拥有完整子宫的女性每月10天的4%黄体酮阴道凝胶。

这两项研究计划招募数量有限的参与者, KEEPS研究为720名, ELITE研究为643名, 这将使得准确评估诸如VT的临床结局变得困难。这些研究具有突破性, 他们正在研究的是“天然”雌二醇和孕酮, 而不是人工合成的孕激素或结合型马雌激素。

结论

在WHI研究中, VT风险整体升高, 包括深静脉血栓和肺栓塞, 随口服雌激素和孕激素治疗干预不同而变化。WHI研究中, 年龄和BMI在增加VT发生率方面起到了重要的作用。在CEE/MPA研究中, VT发生率为3.4/1000人-年, 安慰剂组为1.6/1000人-年, 每1000名妇女每年增加1.8例; 而在CEE组与安慰剂组对比中, 分别是2.8/1000人-年与2.1/1000人-年, 每1000名妇女每年增加0.7例^[2,14,15]。CEE/MPA使VT的HR增加, 包括深静脉血栓形成和肺栓塞, 而单独使用CEE显著增加了深静脉血栓形成的发生率, 但不会导致VT或肺栓塞有统计学意义的显著增高^[2,14]。两项大型研究,

其中一项为队列研究,并未发现绝经后妇女使用经皮雌激素增加VT的发生率^[19,27]。这些研究和其他研究已经得出结论,使用经皮雌激素可能较口服雌激素在VT方面更为安全,且对凝血指标的影响更小。在HRT中使用孕酮可能抵消了孕激素相关的VT发生率增加。

参考文献

- Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006; 166:772 – 80
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573 – 80
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:14 – 8
- Barlow DH. HRT and the risk of deep vein thrombosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;59(Suppl 1):S29 – 33
- Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132:689 – 96
- Dinger J, Assmann A, Mohner S, Minh TD. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010;36:123 – 9
- Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75:344 – 54
- Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011; 342:d2151
- Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011; 342:d2139
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339:b2921
- 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
- Haynes B, Dowsett M. Clinical pharmacology of selective estrogen receptor modulators. *Drugs Aging* 1999; 14:323 – 36
- Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281:2189 – 97
- 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
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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
- LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305:1305 – 14
- Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299:1036 – 45
- Canonica M, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. *Maternitas* 2011;70:354 – 60
- 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
- Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348:977 – 80
- Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997; 314:796 – 800
- Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Perez-Gutthann S. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population-based study in southern Europe. *Am J Epidemiol* 1998;147:387 – 90
- Hoibraaten E, Abdelnoor M, Sandset PM. Hormone replacement therapy with estradiol and risk of venous thromboembolism – a population-based case-control study. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1218 – 21
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362:428 – 32
- Douketis JD, Julian JA, Kearon C, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. *J Thromb Haemost* 2005; 3:943 – 8
- Canonica M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336:1227 – 31
- 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
- Conard J, Samama M, Basdevant A, Guy-Grand B, de Lignieres B. Differential AT III-response to oral and parenteral administration of 17 beta-estradiol. *Thromb Haemost* 1983; 49:252
- Hoibraaten E, Mowinckel MC, de Ronde H, Bertina RM, Sandset PM. Hormone replacement therapy and acquired resistance to activated protein C: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Haematol* 2001; 115:415 – 20
- Hoibraaten E, Os I, Seljefl of I, Andersen TO, Hofstad A, Sandset PM. The effects of hormone replacement therapy on hemostatic variables in women with angiographically verified coronary artery disease: results from the Estrogen in Women with Atherosclerosis Study. *Thrombosis Res* 2000; 98:19 – 27
- Marque V, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Oger E, Scarabin PY. The effects of transdermal and oral estrogen/progesterone regimens on free and total protein S in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001; 86:713 – 14
- Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1671 – 6
- Post MS, Christella M, Thomassen LG, et al. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebocontrolled study in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1116 – 21
- Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3071 – 8

Conflict of interest Professor Archer is a consultant to Pfizer, Agile Therapeutics, and Bayer. Professor Oger reports no conflicts.

Source of funding Nil.

35. Teede HJ, McGrath BP, Smolich JJ, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1404 – 9
36. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001; 85:619 – 25
37. Rodeghiero F, Tosetto A. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation are independent risk factors for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1999; 130: 643 – 50
38. Dahlback B. Resistance to activated protein C caused by the factor VR506Q mutation is a common risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 483 – 8
39. de Visser MC, Rosendaal FR, Bertina RM. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood* 1999; 93: 1271 – 6
40. Eilertsen AL, Liestol S, Mowinckel MC, Hemker HC, Sandset PM. Differential impact of conventional and low-dose oral hormone therapy (HT), tibolone and raloxifene on functionality of the activated protein C system. *Thromb Haemost* 2007; 97: 938 – 43
41. Hemelaar M, van der Mooren MJ, Rad M, Kluft C, Kenemans P. Effects of non-oral postmenopausal hormone therapy on markers of cardiovascular risk: a systematic review. *Fertil Steril* 2008; 90: 642 – 72
42. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2005; 8: 3 – 12
43. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00114517> accessed 19 January 2012

文后点评

雌孕激素治疗是缓解女性绝经相关症状、提高生活质量、预防绝经后骨质疏松的一线治疗方案，但是MHT增加绝经后妇女静脉血栓栓塞症（VT）的发生率及风险，使其应用受到限制。那么MHT增加静脉血栓栓塞与哪些因素有关呢？该篇文章对此内容进行了综述。

1. WHI研究中口服雌激素（结合雌激素）+孕激素（醋酸甲羟孕酮）治疗组增加了VT风险，而停药后这种风险逐渐降低，单独口服结合雌激素治疗组并不显著增加VT风险。这是否意味着所有的口服雌孕激素治疗均增加VT风险而单纯雌激素口服不增加VT风险呢？

2. MHT相关的VT与年龄相关，年龄越大，风险越大，因此我们应该把握“窗口期”

3. 肥胖增加MHT相关的VT，对于肥胖妇女应该同时调整生活方式，积极减重

4. MHT相关的VT与某些遗传标志物如凝血纤溶因子等有关

5. 一些研究认为MHT中的孕激素选择与MHT相关的VT相关，非孕烷衍生物、醋酸甲羟孕酮增加风险，而天然黄体酮不增加风险

6. 给药途径：口服雌激素有明确的凝血效应，可导致血栓前状态，而经皮雌激素不经过肝脏首过效应，不增加凝血效应，不增加VT

通过本文的综述，MHT增加绝经后女性VT的发生与多种因素相关，采取经皮途径雌激素与天然孕激素方案为更合理的选择。

（中国医科大学附属盛京医院 张淑兰）

激素补充治疗新视角: 聚焦经皮雌二醇与微粒化黄体酮

What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone

J. A. Simon

邓卫平 译 舒宽勇 审校

Department of Obstetrics and Gynecology, George Washington University, Washington, DC, USA

关键词: 不良事件; 指南; 激素补充治疗; 血栓栓塞性疾病; 微粒化黄体酮; 经皮雌二醇; 静脉血栓栓塞

摘要

由于对女性健康研究 (Women's Health Initiative, WHI) 数据的年龄分层再分析后, WHI发表的初始结果遭受质疑。研究的焦点也由使用激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT) 与发生冠心病 (coronary heart disease, CHD) 风险之间的相关性转向HRT与血栓栓塞性疾病, 特别是HRT与较年轻的绝经后妇女发生静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 和年老的妇女发生缺血性脑卒中的风险。在WHI的结果首次发表后, 导致近年来口服HRT的使用量急剧下降, 而经皮HRT的使用量增加。来自于北美绝经协会、美国内分泌学会、国际绝经协会的指南, 以及欧洲男女更年期协会的临床指南都积极声明, 经皮雌二醇和微粒化黄体酮可用于有VTE个人史或家族史的更年期妇女。与口服雌激素不同, 经皮雌二醇 (剂量 $\leq 50 \mu\text{g}$) 不仅不会增加VTE和脑卒中的风险, 而且患胆囊疾病的风险也会显著降低。与某些孕激素不同, 黄体酮也不会增加妇女患VTE和乳腺癌的风险。基于当前指南中的数据表明, 应用经皮雌二醇与微粒化黄体酮, 可降低甚至不会引起口服HRT相关的VTE、脑卒中、胆囊炎和乳腺癌的风险。

引言

自从2002年女性健康研究 (Women's Health Initiative, WHI) 的一项随机、双盲、安慰剂对照研究的初始结果发表后, 有关激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT) 用来缓解更年期症状的作用受到了质疑^[1]。这项当时在美国进行的最大规模的HRT研究致使公众对于口服结合雌激素 (conjugated equine estrogens, CEE 0.625 mg/d) 加醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate, MPA 2.5 mg/d) 会增加冠心病 (coronary heart disease, CHD) 和乳腺癌发生风险的关注度越来越高。然而, 最近大量的针对WHI两组研究数据 (联合HRT组和无

拮抗CEE组) 重新分析后^[2-8], 对最初的一些结论提出了质疑^[1, 9], 同时使HRT会增加血栓栓塞性疾病的风险成为关注的焦点, 尤其是引起较年轻的绝经后妇女发生静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 的风险^[2, 3]。

WHI研究数据的年龄分层

目前已经对WHI研究的结果进行了年龄分层 (图1)。在WHI联合HRT组 (n=16 608), 其中有8506名妇女接受了CEE加MPA治疗, 结果显示: 与50~59岁年龄段的妇女 (n=2839) 相比, 70~79岁的妇女 (n=1814) 发生CHD、浸润性乳腺癌、脑卒中和VTE不良事件的绝对风险都增加 (图1a)^[2, 4-6]; 年龄在60~69岁的妇女 (n=3853) 较50多岁的妇女

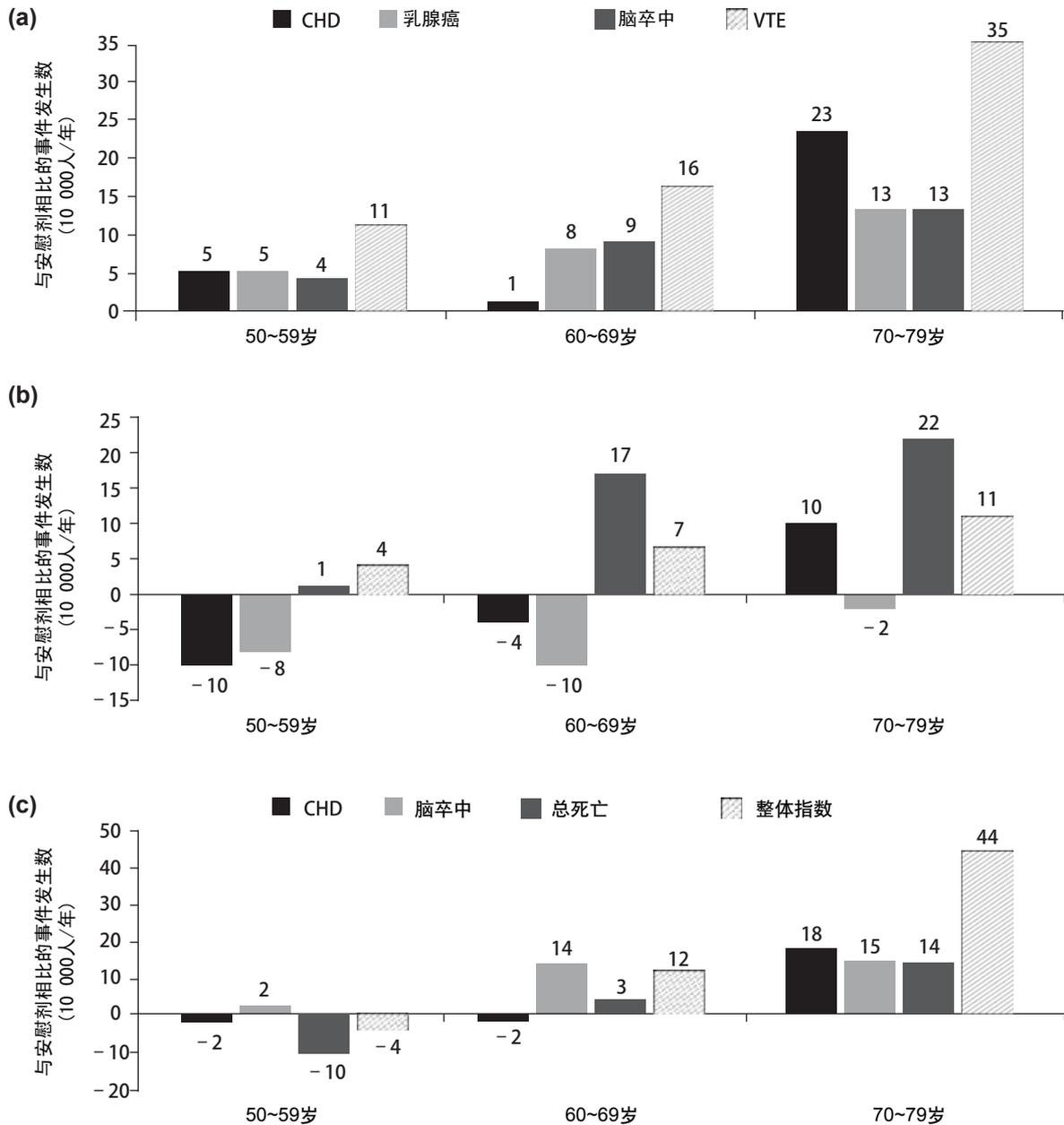


图1 女性健康研究中妇女接受HRT后按年龄分层事件的绝对风险。(a) 口服结合雌激素 (CEE)+醋酸甲羟孕酮 (MPA)^[2,4-6]; (b) 无拮抗CEE^[3,7-9]; (c) 所有纳入妇女^[10]。CHD: 冠心病; VTE: 静脉血栓栓塞。

除CHD的风险不增加外, 其他不良事件发生的风险也都增加。在所有年龄组的妇女中, 发生VTE的绝对风险最高, 并且这种风险随着年龄的增长而增加^[2]。

在WHI无拮抗CEE组 (n=10 739), 妇女接受无拮抗口服结合雌激素。结果显示: 年龄在50~59岁的较年轻妇女 (n=1637) 发生所有不良事件的绝对风险都较低, 其

中发生绝对风险最高的是VTE, 随着年龄的增长而增加 (图1b)^[3,7-9]。然而, 年龄在60~69岁 (n=2387) 和70~79岁 (n=1286) 的妇女, 脑卒中 (主要是缺血性或血栓性卒中) 发生的绝对风险却高于VTE^[7]。

当结合WHI的两组人群 (n=13 816, 接受联合HRT或无拮抗CEE) 的研究数据来分析HRT与CHD和脑卒中发

生的风险,发现较年轻的妇女($n=4478$)发生CHD和脑卒中的绝对风险均明显较低(图1c)^[10]。在60~69岁的妇女($n=6240$)中,脑卒中(主要是缺血性脑卒中)发生的绝对风险最高,而在较年老的妇女($n=3100$)中,发生绝对风险最高的是CHD。整体指数用来表示HRT对疾病结局的整体影响,而疾病结局定义为第一次发生CHD、脑卒中、肺栓塞、乳腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌(仅联合HRT组)、髋部骨折或其他原因的死亡。在WHI两组研究中,随着年龄的增长,相关事件的绝对风险均增加。其中在无拮抗CEE组中,较年老的妇女发生整体指数事件的绝对风险要明显高于较年轻的妇女($P=0.01$)。

HRT应用模式的改变

WHI初始结果发表后,致使美国及世界各地HRT的应用模式发生显著变化,2002年7月,当WHI的结果首次发表后,口服HRT的处方量急剧减少,并且一直持续到最近几年^[11,12]。然而,在美国及世界各地范围内,局部和经皮HRT的使用量却急剧增加^[12]。

当前数据对临床指南的影响

临床指南一般不建议经皮雌二醇替代口服雌激素。2010年北美绝经协会(NAMS)立场声明指出:“对于雌激素治疗(estrogen therapy, ET),目前并没有明确任何一种给药途径要优于其他途径。非口服给药途径包括经皮、经阴道、宫内缓释系统,与口服途径相比,都有各自的优缺点,但是其长期的受益风险比尚未得到证实。关于肝脏首过效应相关的作用、既定给药途径达到的血液激素浓度、主要成分生物活性方面都存在差异。经皮给药不使甘油三酯、C反应蛋白或性激素结合球蛋白显著升高,对血压几乎没有影响”^[13]。然而,多个指南突出了经皮雌二醇较口服雌二醇的优势^[13-16],并且欧洲男女更年期协会(European Menopause and Andropause Society, EMAS)立场声明中还建议有VTE风险的妇女可选用经皮雌二醇^[16]。

指南还指出并非所有的孕激素发生潜在不良事件的风险相同^[14-16]。事实上,国际绝经协会(International Menopause Society, IMS)建议指出:“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。然而,天然孕酮和某些孕激素除了对子宫内膜的保护作用外,还具有其他益处。另外,当孕激素长期与雌激素联合应用时,不同孕激素的潜在代谢不良影响或相关的乳腺癌风险不同”^[15]。此外,EMAS特别推荐微粒化黄体酮用于有VTE个人史或家族史的妇女^[16]。

静脉血栓栓塞

NAMS立场声明指出在WHI研究中接受口服CEE加MPA的妇女发生VTE的绝对风险增加^[13]。指南还进一步指出,有限的观察性数据表明经皮雌激素发生VTE的风险比口服雌激素低,但尚缺乏这方面比较性的随机对照试验(randomized, controlled trial, RCT)数据^[13]。然而,我们应该考虑到由于需要花费高昂的成本,类似于WHI那样的大型、长期的随机对照试验几乎不太可能进行,因此,这种类型的研究需要政府机构来承担。

美国内分泌学会科学声明比NAMS更进一步明确指出经皮雌二醇不会增加VTE的风险(C级证据)^[14]。该声明引用的数据来自于于一项病例对照研究,结果显示:与未使用者相比,使用经皮雌二醇和口服雌二醇的妇女,患VTE的调整后相对危险度(relative risks, RR)分别为0.9[95%可信区间(confidence interval, CI) 0.4~2.1]和4.2(95%CI: 1.5~11.6)^[17]。在该声明中还提到这些临床数据与实验得出的数据相一致,实验数据表明口服HRT通过肝脏首过效应使凝血增加,而经皮雌激素可以避免肝脏首过效应。因此,临床^[18-24]和实验^[25-28]证据都表明经皮雌二醇不会增加VTE发生的风险(参阅增刊^[29]中Mueck所著关于口服和经皮HRT与VTE关系的综述)。IMS建议也认为经皮雌激素避免了肝脏代谢的首过效应,而减少了口服HRT相关的VTE风险^[15]。IMS还进一步指出,非口服17 β -雌二醇(但不是非口服炔雌醇)对有VTE风险增加的妇女更有利。同样,针对有VTE个人史或家族史的更年期妇女的一个立场声明,EMAS建议经皮雌激素比口服雌激素在发生VTE风险方面更安全^[16]。尽管口服HRT禁忌用于有VTE个人史和凝血基因突变家族史的妇女,EMAS建议对这些妇女应用经皮雌二醇比口服HRT更安全,但仅限于HRT是需要的并且经过仔细评估个体的获益与风险后才可以考虑使用。

临床指南不但指出经皮雌二醇在VTE风险方面的潜在获益要优于口服雌二醇,而且还指出,作为联合治疗的一部分,孕激素的类型可以影响VTE发生的风险^[14-16]。美国内分泌学会声明包括支持微粒化黄体酮不增加VTE风险的数据,以及采用非孕烷类孕激素增加VTE发生的风险^[14]。然而,声明指出,MPA和VTE风险相关性的数据存在矛盾。EMAS明确指出,对于有VTE个人史或家族史并且有完整子宫的妇女,经皮雌二醇联合微粒化黄体酮或地屈孕酮是更优化的HRT^[16]。

脑卒中

依据IMS建议^[15]，“在相对健康的绝经后妇女中,口服雌激素和雌-孕激素治疗增加近1/3缺血性脑卒中风险

HRT与静脉血栓栓塞：指南

经皮雌二醇

2010北美绝经协会

“有限的观察性研究数据表明：与口服雌激素相比，经皮雌激素发生VTE的风险更低，但是，尚缺乏可比性的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 的证据”^[13]

2010美国内分泌学会

“基于观察性的研究数据，但不是RCT数据，表明经皮雌二醇不会增加VTE的风险” (C级证据)^[14]

2011国际绝经协会

“经皮雌二醇比口服雌二醇发生静脉血栓栓塞的风险更低”。“经皮雌激素避免了肝脏代谢的首过效应，从而减少了口服HRT相关的VTE风险”^[15]

“非口服17 β -雌二醇 (但不是非口服炔雌醇) 由于避免了肝脏代谢的首过效应，对有VTE风险增加的妇女更有利”^[15]

2011欧洲男女更年期协会

“尽管没有关于经皮雌二醇的随机对照试验，但大量的研究数据 (流行病学和生物学数据) 表明经皮雌激素比口服雌激素在VTE风险方面更安全”^[16]

“有VTE个人史和VTE家族史 (凝血基因突变) 是口服HT的绝对禁忌证，当HT是需要的并且经过仔细评估个体的获益与风险后才可考虑使用经皮雌激素”^[16]

孕激素

2010美国内分泌学会

“……现有的文献表明：孕激素的类型会影响VTE风险”^[14]

2011国际绝经协会

“血栓栓塞事件的风险也会受到孕激素类型的影响”^[15]

2011欧洲男女更年期协会

对于有VTE个人史或家族史的绝经妇女的管理：“微粒化黄体酮或地屈孕酮是未切除子宫的妇女首选的孕激素”^[16]

险^[4,7,31-33]……来自另一项大规模的观察性研究结果表明，经皮雌激素的剂量 $\leq 50 \mu\text{g}$ 不会增加脑卒中的风险^[34]” (参阅增刊^[29]中Mueck所著的相关内容综述)。实际上，IMS还指出，最近的观察性研究表明，经皮雌二醇不会增加心血管并发症的风险，尤其是发生脑卒中和VTE的风险^[15]。

乳腺癌

指南指出，乳腺癌风险的不同依赖于联合HRT中孕

激素的类型，新近的研究数据表明，使用微粒化黄体酮至少在5年内不会增加患乳腺癌的风险^[13-15] (参阅增刊^[30]中Gompel所著有关孕激素与乳腺癌风险的综述)。

胆囊疾病

观察性研究显示，口服HRT会影响胆囊的功能，接受HRT的妇女胆囊切除率增加^[15]。一项来自英国超过100万绝经后妇女的前瞻性队列研究 (又称百万妇女研究) 分析，

孕激素和乳腺癌：指南

2010北美绝经协会

“目前尚不清楚孕激素是否具有致乳腺癌的类效应，或是否所用特异的制剂影响乳腺癌发生风险。来自一项大规模的观察性研究的早期数据表明，雌激素/孕激素联合治疗 (combined estrogen and progestogen therapy, EPT) 与微粒化黄体酮至少在5年内不会增加患乳腺癌的风险……”^[13]

2010美国内分泌协会

“新近的研究数据表明，孕酮 (也许是地屈孕酮) 联合雌激素至少在5年内不会增加患乳腺癌的风险 (C级证据)”^[14]

2011国际绝经协会

“……大量的欧洲观察性研究表明，单用雌激素治疗和雌激素/孕激素联合治疗发生乳腺癌风险的不同与孕激素的类型相关，但天然孕酮衍生物不会增加乳腺癌的风险”^[15]

结果证实与从未接受HRT的妇女相比，341 354名接受HRT的妇女因胆囊疾病住院的比例增加 (RR: 1.64, 95%CI: 1.58~1.69)^[35]。这项研究还表明，应用经皮雌二醇发生胆囊疾病的风险要明显低于口服雌激素 (RR: 1.17, 95%CI: 1.10~1.24 vs. RR: 1.74, 95%CI: 1.68~1.80, $P < 0.001$)。此外，应用经皮雌二醇发生胆囊切除术的风险也要低于口服雌激素 (分别为RR: 1.18, 95%CI: 1.10~1.27 vs. RR: 1.80, 95%CI: 1.74~1.87)。这项研究的结果有着重要的公共卫生意义，与口服雌激素相比，预计每125名妇女接受经皮雌二醇治疗5年，可减少1例胆囊疾病的发生，每140名妇女接受经皮雌二醇治疗5年，可避免1例胆囊切除术。美国内分泌学会科学声明采纳了这些研究数据，并指出“观察性研究表明低剂量的经皮雌激素发生胆囊疾病的风险较口服雌激素低” (C级证据)^[14]。

代谢作用

在美国，肥胖是一个重要的公共卫生问题，有三分之二的美国人体重超重或者肥胖^[36]。而且肥胖还是VTE、糖尿病和CHD的危险因素^[13-16]。

美国内分泌学会指出“一项交叉性研究数据表明口服雌激素比经皮雌激素更容易发胖，并且临床的研究数据证实了这一结论”^[14]。此外，对于管理有VTE个人史或家族史的更年期妇女的建议，EMAS推荐经皮雌二醇可作为超重或肥胖妇女的最佳选择^[16]。

研究数据表明，口服HRT可降低新发糖尿病的发病

率^[13-15]。同时还有研究数据表明经皮雌二醇加微粒化黄体酮可显著降低新发糖尿病的风险^[37]。此外，NAMS立场声明指出：“经皮雌二醇治疗可能要优于口服途径。在糖尿病患者血清中甘油三酯水平和血栓形成因子常常升高，而应用经皮雌激素后却不再进一步升高。再者，仅在使用口服HRT的非高血压和高血压妇女中报导过对血压不良改变的影响，而经皮雌二醇对血压几乎没有影响”^[13]。

结论

由于对WHI研究数据的年龄分层再分析后^[2-8]，关于WHI发表的初始结论引起了质疑^[1,9]，研究的焦点也由使用HRT与发生CHD风险之间的相关性转向关注HRT与血栓栓塞性疾病，包括HRT与VTE和缺血性脑卒中的风险。在WHI研究的初始结果发表后，口服HRT的使用量急剧下降^[11]，同时近年来经皮HRT的使用量却逐渐增加^[12]，这想必必与公众对经皮HRT益处的关注相关。当前大部分的临床指南中都提到使用经皮雌二醇和微粒化黄体酮的益处^[13-16]。

美国内分泌学会立场声明基于图2所示的HRT数据，图中显示了50~59岁年龄段或绝经10年以内的妇女接受无拮抗雌激素和联合HRT后相关的获益与风险^[14]。使用无拮抗和联合HRT的获益在于可以减少骨折、糖尿病和CHD发生的风险，而无拮抗和联合HRT共有的风险包括增加VTE、脑卒中和胆囊炎发生的风险，除此之外，联合HRT还会增加乳腺癌发生的风险。基于当前指南中纳入的研究数据表明，如果所有纳入研究的妇女都接受经皮雌二醇与微粒化

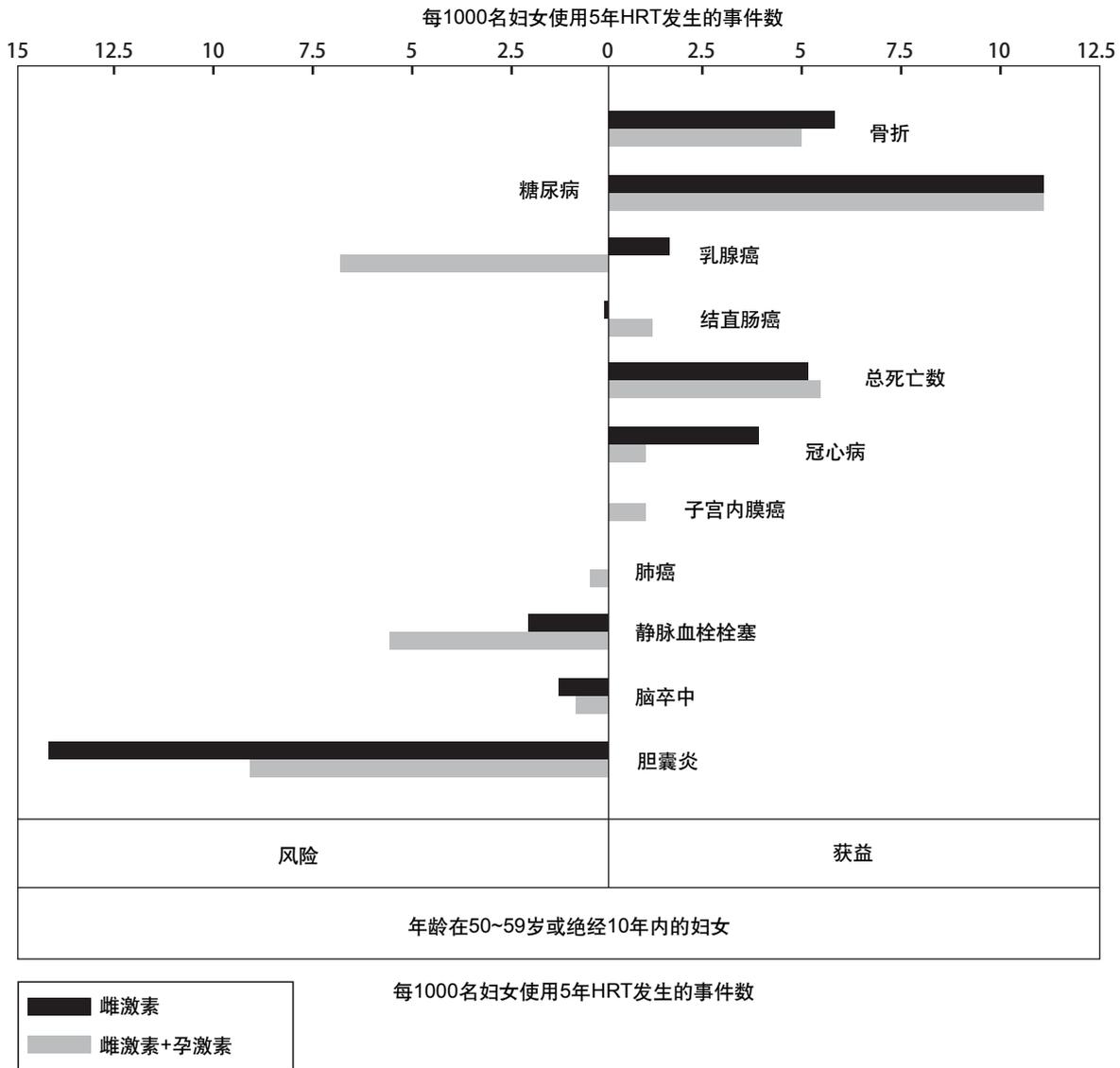


图2 美国内分泌学会绝经后激素补充治疗科学声明: 年龄在50~59岁或绝经10年内的妇女HRT使用5年相关的获益和风险。

黄体酮, 那么诸如VTE、脑卒中、胆囊炎以及乳腺癌 (至少在与微粒化黄体酮联合使用时) 发生的风险都会降低甚至不会发生这些不良事件的风险。

ACKNOWLEDGEMENTS

Assistance with writing this manuscript was provided by Clare Ryles, medical writer, and funded by Besins Healthcare. As this article was going to press, the North American Menopause Society (NAMS) released a new version of their position statement^[38]. This statement is

consistent with and extends the information summarized in this manuscript.

Conflict of interest Dr J. A. Simon has served as a consultant or on the advisory boards of: Abbott Laboratories, Agile Therapeutics, Inc., Amgen Inc., Ascend Therapeutics, Azur Pharma, Inc., Biosante, Boehringer Ingelheim, Depomed, Inc., Fabre-Kramer, Laboratoire HRA Pharma, Meditrina Pharmaceuticals, Merck, Merrion Pharmaceuticals, NDA Partners LLC, Novo Nordisk, Novogyne, Pfizer Inc., Shionogi Inc., Slate

Pharmaceuticals Inc., Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Trovis Pharmaceuticals, LLC, Warner Chilcott, and Watson Pharmaceutical Inc. He has received grant/research support from BioSante, Boehringer Ingelheim, EndoCeutics Inc., Novo Nordisk, Novogyne, and Teva Pharmaceutical Industries Ltd. He has also served on the speakers' bureaus of: Amgen Inc., Ascend Therapeutics,

Bayer, Boehringer Ingelheim, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Novogyne, Teva Pharmaceutical Industries Ltd, and Warner Chilcott.

Source of funding The content of this article was based on a presentation given at a symposium, sponsored by Besins Healthcare, at the 2011 World Congress on Menopause of the International Menopause Society.

参考文献

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*, 2004; 292:1573-80
- Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med*, 2006, 166:772-80
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, 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
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*, 2003, 289:3243-53
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2003, 349:523-34
- 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
- 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
- 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
- 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
- Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291:47-53
- Information derived by Bayer HealthCare from data provided by Wolters Kluwer Health, Source(R) Retail data; 2001-2008
- North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17:242-55
- Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(7 Suppl 1):s1-66
- Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14:302-20
- Tremollieres F, Brincaat M, Erel CT, et al. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011; 69:195-8
- Canonico 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
- Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol* 2010; 17:457-63
- Canonico 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 population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8:979-86
- Canonico M, Bouaziz E, Carcaillon L, Verstuyft C, Guiochon-Mantel A, Becquemont L, Scarabin PY. Synergism between oral estrogen therapy and cytochrome P450 3A5*1 allele on the risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3082-7
- Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336:1227-31
- Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112:3495-500
- Canonico M, Oger E, Conard J, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1259-65
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; EStrogen and THrombo-Embolic Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362:428-32
- Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olié V, Scarabin PY. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause* 2010; 17:1122-7
- Post MS, Christella M, Thomassen LG, et al. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1116-21
- Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1671-6
- Mueck AO. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric* 2012; 15 Suppl 1:11-7
- Gompel A. Micronized progesterone and its impact on the endometrium and breast vs. progestogens. *Climacteric* 2012; 15 Suppl 1:18-25
- 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
- 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, Gutierrez L, Bjerrum L, Garcia RL. Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. *Menopause* 2006; 13:730-6
- Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hor-

- hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340:e2519
35. Liu B, Beral V, Balkwill A, Green J, Sweetland S, Reeves G. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337:a386
36. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA* 2010;303:2355–41
37. de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale (E3N) cohort[J]. *Diabetologia* 2009; 52:2092-100
38. The 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

女性健康研究 (Women's Health Initiative, WHI) 发表的关于激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT) 会增加冠心病 (coronary heart disease, CHD) 和乳腺癌风险的初始结果在医生和公众中引起了轩然大波。然而, 近10年来, 大量针对WHI的研究数据重新分析后发现, 对于年龄<60岁或绝经10年内的女性应用HRT, 不仅不会增加CHD发生的风险, 反而可以减少CHD的发病率和总死亡率, 但研究结果同时还表明应用口服HRT存在较低的静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE)、脑卒中、胆囊炎和乳腺癌发生的风险。

不同于口服雌激素, 经皮雌二醇避免了肝脏代谢的首过效应及对凝血酶生成的影响, 从而不会引起口服雌激素相关的VTE发生的风险。此外, 当经皮雌二醇的剂量 $\leq 50 \mu\text{g}$ 时也不会增加缺血性脑卒中的风险, 并且应用低剂量的经皮雌二醇还可以显著降低患胆囊疾病的风险。

乳腺癌风险的不同依赖于HRT中孕激素的类型, 不同于某些孕激素, 应用微粒化黄体酮至少在5年内不会增加患乳腺癌的风险。再者, 与非孕烷类孕激素不同, 应用微粒化黄体酮患VTE的风险也不会增加。

基于当前指南中的数据表明, 应用经皮雌二醇联合微粒化黄体酮是更优化的HRT, 可降低甚至不会引起口服HRT相关的VTE、脑卒中、胆囊炎和乳腺癌发生的风险。

(江西省妇幼保健院 舒宽勇)

“机会窗”——我们应该采用它吗？

The ‘window of opportunity’ – should we be taking it?

Nick Panay and Anna Fenton

谷牧青 杜鹃 阮祥燕 译

EDITORS-IN-CHIEF

是否存在绝经机会窗？如果存在，为什么我们不将其应用于每一位妇女呢？我们从妇女健康启动项目（Women’s Health Initiative, WHI）中学到了什么？在处方激素补充治疗（hormone replacement therapy, HRT）时要充分考虑患者开始用药的年龄、剂量、药物类型及给药途径。当考虑到以上种种因素后，无限定使用HRT的益处真的会大于风险吗？如果是这样，我们又为何不提倡所有围绝经期女性都进行无限定的基础治疗？我们认为迫切需要讨论、研究以及解决这些问题，本文将对此做一概述。

处方情况发生了哪些变化？为什么？

在WHI研究结果公布后，因媒体引发的恐慌、严格的调控建议及初级保健人员的混淆，无论是出于缓解症状还是初级预防的目的，全身HRT的处方量下降了75%。即使到了2014年中期的现在，该情况仍无明显的好转迹象。原因是什么？很多评论和述评有如下主要观点：

- 调节者仍提倡HRT应遵守最小有效剂量及最短用药时间原则；
- 尽管绝经学会给出了明确的指南^[1]，但绝经相关教育仍十分不足；
- 媒体仍在混淆安全性与风险性的相关信息；
- 制药公司与绝经学家之间存在认知的利益冲突；
- 在受益/风险比值方面，将HRT的所有方案均视为相同。

为何绝经需要初级预防？

我们认为，目前仍待解决甚至应被叫停的，是“绝经为自然变化，衰老是正常过程”这一理念。关键问题不在于绝经相关症状是否应该被治疗，而是伴随衰老发生的身体的衰退与生活质量的下降是否应该提前预防？

老年人群加重了他们个人、事业及社会的负担。我们花费在治疗疾病上的时间远远多于对其的预防。除非我们尽快付诸于行动，否则“银色海啸”将向我们袭来，我们的医疗卫生系统将面对持续升高的肥胖、糖尿病、代谢综合征、

心血管疾病、骨质疏松性骨折、痴呆等疾病发病率而不堪重负。这还不包括因大多数政府对于吸烟、饮酒引发疾病的处理不力而造成的巨大负担。

为何社会成员尤其是绝经女性都认为进入老年阶段后健康状况理应下降？目前，许多女性都在针对她们出现症状寻求帮助，不愿忍受绝经相关问题。许多女性改善了潮热、出汗等症状，但残酷的是，出现了活力、性欲、认知功能及肌肉骨骼功能的减退甚至障碍，而这些症候极大程度地影响了她们在个人、社会及专业水平上的正常表现能力。

很多国家的医疗系统忽视了这些女性。他们没有预防性地为女性提供支持与建议，如更年期是一个特殊的时期，应妥善对待饮食、运动、吸烟、饮酒、HRT及其他治疗方案等，而是告知她们绝经是正常的、HRT是“危险的”，没有任何办法来处理她们的窘境。

HRT用于初级预防的论据有哪些？

在WHI研究设计之后，Clarkson及其同事^[2]进行了很好的动物研究，得出了强有力的证据，称心血管受益存在时间的机会窗。他们以及许多观察性试验的发现均被WHI年龄分层数据分析所证实，尤其在单用雌激素HRT方面，50~59岁年龄组女性表现出冠状动脉心脏病风险呈下降趋势且死亡率显著下降。近期DOPS的数据报告称^[3]，将平均年龄50岁的女性随机分组至HRT治疗组与非HRT治疗组，在16年内（10年随机研究，6年观察研究）综合测量心肌梗死、死亡率及心衰的初级结局，发现降低了50%，且卒中、静脉血栓栓塞和乳腺癌发生率不增加。

KEEPS与ELITE的相关文献为机会窗提供了更多的证据。众多研究，如WHI、DOPS和随机对照试验的大样本meta分析等^[4,5]，均证实机会窗死亡率下降。据观察性研究及meta分析^[6]，早期治疗可带来长期认知功能上的受益。在较年轻女性中处方HRT也表现出相应的成本效益^[4]。相反，对于早绝经女性与卵巢切除女性，若延迟HRT使用会导致低雌激素水平引起心血管疾病、骨质疏松和认知障碍，从而

增加死亡率^[7,8]。绝经学会参照受益/风险比提倡早期HRT治疗。如今,人们甚至对WHI研究中有关乳腺癌的不利发现也产生争议,质疑其数据是否有能力支持结论^[9,10]。

反对HRT用于初级预防的论据有哪些?

仍存在许多HRT相关问题有待解决。尽管个体化用药最好地遵循了循证医学的原则,但常有女性出现身体与心理方面副作用而限制了治疗的继续。问题仍是有关HRT可能发生的令人懊恼的主要不良事件,尤其在老年组女性中。还有一项争议为,HRT在老年人群中是可以获得心血管、认知功能方面的受益而必须使用,还是存在乳腺癌、静脉血栓栓塞和卒中的风险。KEEPS、ELITE与DOPS仍需继续导向性的研究。虽然这些研究目前所得数据结果令人欣喜,但如先前我们述评中讨论的那样,还需在全球的绝经过渡期女性中开展随机试验。这样足够大的样本量与足够长的持续时间才能充分研究最优HRT方案中主要不良事件的受益/风

险平衡,从而给出有力证据^[11]。

展望

所有步入绝经期的女性都应有机会对其生活方式及可能的预防措施(如HRT)做出真正明智的选择。绝经女性担心积极应对绝经会“打开水闸”,导致巨大开支,而这一点担心并未被重视。我们相信对老龄人群的短期“投资”将获得长远回报。不单是女性将继续享受高质量的生活,且对于医疗系统来说,她们将不再是沉重的负担,而是可以继续为社会做出贡献。

尽管已有数据证实HRT可用于疾病的长期预防,但目前绝经学会的指南中HRT的主要指征仍为缓解症状。我们认为卫生机构如果不为绝经相关问题的预防投入资金,便是在关爱绝经女性方面的失职。这包括投入资金支持HRT研究,来明确是否将HRT作为绝经女性初级预防的主要方案。为了绝经女性与整个社会,是时候开展“机会窗”的决定性研究了。

参考文献

- de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16 : 316 – 37
- Williams JK, Anthony MS, Honoré EK, et al. Regression of atherosclerosis in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15 : 827 – 36
- Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ* 2012; 345: e6409
- Hodis HN, Mack WJ. A ‘ window of opportunity ’ : the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age- and time-dependent. *Brain Res* 2011; 1379: 244 – 52
- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E., Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with HRT in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791 – 804
- 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
- Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity. *Brain Res* 2011; 1379: 188 – 98
- Sarrel PM, Njike VY, Vinante V, Katz DL. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women aged 50 to 59 years. *Am J Public Health* 2013; 103: 1583 – 8
- Shapiro S, De Villiers TJ, Pines A, et al. Risks and benefits of hormone therapy: has medical dogma now been overturned? *Climacteric* 2014; 17 : 215 – 22
- Shapiro S, de Villiers TJ, Pines A, et al. Re: Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women’s Health Initiative observational study. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 : djt372
- Panay N, Fenton A. Has the time for the definitive, randomized, placebo-controlled HRT trial arrived? *Climacteric* 2011; 14 : 195 – 6

文后点评

绝经激素治疗 (HT) 是绝经相关症状的最有效治疗方法,众所周知,它也有许多其他的益处,然而,HT在中国人群中的使用率仍然非常低。Deng及其同事在2002年发表了一项针对北京围绝经期女性的流行病学调查,结果发现,只有7.9%的女性知道HT可有效防治更年期综合征,有保护作用;仅有4.4%的绝经期女性曾使用过HT,或一直在使用HT。而且,农村地区HT的使用率低于城市。2008年发表的一项广东省研究显示,分别只有0.8%和1.3%的绝经期女性曾使用过HT,或当前正在使用HT。

2003年在香港华人女性中开展的一项有关更年期症状和HT治疗认识的研究发现,23.5%的女性认识到HT可缓解更年期症状,仅有3.4%的女性知道HT可对抗骨质疏松,有保护作用。2006年在亚洲国家进行的另一项有关HT知识与使用的研究显示,几乎所有的受访者报告称遭受到绝经症状的困扰,但只有极少数的女性了解治疗方法。近期,杨欣等人开展了一项调查,他们的研究结果显示,相对于普通的中国绝经后女性,中国的妇产科医师对HT了解较多。同时,妇产科医师中HT的使用率也高得多。然而,与西方国家的妇产科医师相比,中国妇产科医师中HT的使用率仍然相对较低,这可能是由于中国的妇产科医师更担心HT副作用的危险,特别是乳腺癌的危险。因此,强烈建议对中国的妇产科医师进行HT方面的教育,以扩大HT在围绝经期女性中的合理使用。但是,普通人群同样需要更多的教育。如果在“机会窗”的早期开始使用HT,HT有潜在的重要获益,可以对抗心血管疾病,如卒中和心肌梗死,对抗骨质疏松相关的骨折,以及对抗痴呆,故应该与监管机构、媒体、医疗系统、卫生部门就这些知识进行充分讨论,并向他们提供正确的信息。

(首都医科大学附属北京妇产医院 阮祥燕)

临床实践指南的转折点已经到来

Clinical practice guidelines come to a turning point

A. Pines

马颖 译

Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

关键词: 临床实践指南; 绝经

国际绝经协会 (International Menopause Society) 在过去十年中所推出的一个最重要的产品就是《共识声明》, 它历经数次更新, 最后一版是发表于2012年。其他一些协会也已发表了他们对于绝经相关主题的意见。事实上, 如果在PubMed中对相关声明、指南、专家意见和建议进行检索, 所得到的文献数量将会相当可观。其中一些文件在全球获得了高度关注与接受, 而另外一些则主要在当地使用。

在过去, 声明和指南表达的是一个由某一医学领域中的学术带头人所组成的专家组的经验、知识、态度和临床实践。但最近, 在对新的成人治疗组 (ATP) 第四版高脂血症防治指南^[1]的讨论过程中, 针对制定此类文件的专家组成员应该具备的必要的要求所引发的争议得到了广泛的关注。指南的制定者被谴责未能充分控制利益冲突和个人偏见, 所发布的指南质量参差不齐, 甚至发布的指南相互矛盾, 使得临床医生感到非常困惑。由于这些潜在的问题, 美国国会在几年前要求美国医学研究所 (IOM) 建立客观、科学有效、一致的实践指南编制方法的标准。来自IOM的冗长文件设定了严格, 甚至或许过于严格的规则, 目前有望被寻求认可的撰写小组所采纳^[2]。其基本“口号”是“信任”, 即, 必须能够使公众感到临床指南是值得信赖的。对NIH而言, 另一个创新点是, NIH-ATP委员会已经完成的前期工作首次实际上是由其合作组织所完成, 在本例中为美国心脏协会 (AHA) 和美国心脏病学会 (ACC), 指南是由它们发布的。

IOM文件基于两个主要原则: 首先, 规定一个制定小组成员的理想个人特征。明确了如何处理行业之间以及其他潜在在利益冲突的最佳方法。理想情况下, 制定小组应由从未以任何方式牵涉制药行业或经济利益的人组成, 但是, 由于在现实中这几乎是不可能的, 因此, 强制性规定需要提交详细的信息。在上面提到的ACC/AHA指南^[1]中, 这个过程遵循以

下步骤: 专家小组主席要求各小组成员在审议之前向整个小组披露其所存在的任何利益冲突的信息; 存在利益冲突的小组成员被要求回避所有可能存在利益冲突的指南方面的表决。此外, 主席和副主席不应存在任何利益冲突。就数据采集而言, 应设定一套严格的收集、评价和总结证据的流程; 独立合约方在专家小组的协助下开展系统审查, 并向专家小组提供方法上的指导。此外, 还要求只有高质量、系统的、基于证据的“循证医学”才可以作为一个讨论指南的平台。这意味着, 在考虑临床证据时, 良好的观察性、大型和长期研究可能无法计算在内, 或者在考虑中仅可占到非常小的权重。

最终, 指南应该是一个能够提供最有利的利益-危害平衡的最佳策略。实际上, 在某些医药领域, 似乎还没有客观方法能够完全评估一个群体或个体患者水平的实际效果, 因此, 一个不存在利益冲突的指南制定小组是提供避免偏倚的最佳保障。概括地说, IOM文件中提出了8个关键点:

- (1) 建立一个透明的过程;
- (2) 处理利益冲突;
- (3) 确定制定小组参与者 (应包括方法学专家、临床医生、利益相关者和受影响人群的代表);
- (4) 系统综述必须符合IOM的方法学标准;
- (5) 考虑证据的质量和推荐的强度, 对证据的水平和建议的强度进行评级, 并解释所提出的任何建议的原因;
- (6) 斟酌合适的措辞;
- (7) 此过程中必不可少的外部评审应涉及所有的利益相关者;
- (8) 当新证据表明需要修改时监测文献并更新指南。

这与绝经领域中发布的指南有什么关系? 我将以最近一份北美绝经协会关于激素疗法的立场声明来举个例子, 因为我估计, 既然这是一个在美国和其他地方具有重大影响的美国家协会, 它应该会更加严格地遵守规则。在其2012年出版的声明^[3]中, 指出“邀请了一个由妇女卫生领域的临床专家和研究人员组成的咨询小组以审阅2010年的NAMS立场声明、

评价新的证据,并就建议达成共识。该小组的建议作为一个官方的NAMS立场声明经过了NAMS受托委员会的审批。”他们还提出,小组更侧重于参考随机、对照临床试验,但也指出对“来自观察性研究的结果及其已知的局限性”也进行了考虑。委员会成员的财务披露和利益冲突作为脚注给出。

在一篇近期的JAMA文章中,作者从癌症筛查指南的角度探讨了IOM标准,指出“虽然IOM委员会提出了一套全面的标准,但却强加了一个不切实际的可信度定义”^[4]。作者认为,“指南,尤其是那些试图设定限制的指南,总会不可避免的引起争议。临床医师、患者和决策者应该坚决主张关于证据及其向建议转化的建设性对话。”我想指出以下几点。首先,我们必须记住,如果没有足够的随机对照试验来支持一条具体的建议,缺乏证据并不代表其不存在。其次,在绝经领域,其中一个主要的治疗目标是提高生活质量,这是一个非常主观的参数,可能并不存在非常好的工具来评价绝经后激素疗法的利益风险平衡。再次,绝经领域的专家总是说我们必须同时考虑来自公认的大型观察性研究的数据,如护士健康研究(Nurses' Health Study)或妇女健康倡议(Women's Health Initiative, WHI)观察性研究。关于绝经后激素疗法的随机对照试验数量非常少,主要的研究WHI临床试验,旨在对绝经晚期慢性疾病的预防,因此,无法提供关于围绝经期和绝经早期的良好资料。

眼下,国际绝经协会及所有区域性和地方性绝经协会是时候应该就如何(如果真的要)在任何未来的项目中执行这些严格的IOM指南进行严肃的内部讨论。由于遵守IOM规则意味着许多人将需要投入大量的时间,同时也意味着大量的资金投入,我的猜测是,大多数组织将继续走

以前的道路,这虽然不是非常理想,但还是可以反映绝经后激素疗法的最新发展水平。我们不应该对不能达到这一金标准感到遗憾,因为根据一项对已发布的临床实践指南开展的调查,尚没有任何一个指南能够做到完全符合IOM规定^[5]。事实上,在随机选定的130个指南中,满足50%以上IOM标准的指南不足半数,而有三分之二以上的委员会主席存在利益冲突。这无疑是一个很尴尬的情况,我们知道准备和制定值得信赖的绝经后激素疗法临床指南的理想方式,但我们却无法实现这一目标,这一方面是由于缺乏足够的“循证”的证据,另一方面是由于受到程序上、财政上和实践上障碍的阻碍。尽管如此,或许应该指定一个国际工作组来讨论这一重要问题,并就如何在未来的绝经相关主题的指南制定过程中采用理想的方法提出建议。

重要信息

- 美国医学研究所(IOM)为打算编制临床实践指南的组织开发了一个详细且严格的指南。
- IMO的主要任务是为编制能够被公众认为最值得信赖的指南创建理想的模式。
- 虽然IOM指南试图克服撰写小组可能会面对的任何潜在偏倚或利益冲突,但在现实中,其标准设置得太高,因此,编制出完全执行其规则的文件似乎是不可能的。

Conflict of interest The author reports no conflict of interest. The author alone is responsible for the content and writing of this paper.

Source of funding Nil.

参考文献:

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013 Nov 12. Epub ahead of print.
2. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. The National Academies Press, 2011
3. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257-71.
4. Ransohoff DF, Pignone M, Sox HC. How to decide whether a clinical practice guideline is trustworthy. *JAMA* 2013;309:139-40.
5. Kung J, Miller RR, Mackowiak PA. Failure of clinical practice guidelines to meet Institute of Medicine standards: two more decades of little, if any, progress. *Arch Intern Med* 2012;172:1628-33.

文后点评

临床实践指南是指针对特定的临床问题,系统制定出帮助临床医生和患者做出恰当处理的指导性意见,对于提高医务人员医疗水平、规范医疗行为、保障患者权益等方面起着重要作用。但是在过去指南表达的往往是一个由某一医学领域中的学术带头人所组成的专家小组的经验、知识、态度和临床实践。指南的制定者被谴责未能充分控制利益冲突和个人偏见。基于此,2011年美国医学研究所(IOM)对临床指南给出了新的定义:即通过系统综述生成的证据以及对各种备选干预方式进行利弊评价之后提出的最优指导意见。并制定出客观、科学、一致的实践指南制定方法的标准。此标准强调了指南制定的2个基本原则:一个是理想的指南制定者应该由从未以任何方式牵涉制药行业或经济利益的人组成,另一个是要有一套严格的收集、评价和总结证据的流程。同时指南制定有8个关键点。这虽然是一个完美的指南制定标准,但是由于遵守IOM规则意味着需要投入大量的人力、财力及精力,因此目前尚没有任何一个指南能够做到完全符合IOM规定。在绝经领域,制定完美的符合IOM标准的MHT指南及共识同样不现实,因此猜测大多数组织将继续走以前的道路,并按照IOM标准采取逐步完善的过程并最终制定出能够被广大医务工作者及患者所接受的可信度高的MHT指南。

(中国医科大学附属盛京医院 马颖)

述评 (摘要)

激素治疗的风险和获益: 传统医学观念如今已经被颠覆了吗?

Risks and benefits of hormone therapy: has medical dogma now been overturned?

S. Shapiro, T. J. de Villiers, A. Pines, D. W. Sturdee, R. J. Baber, N. Panay, J. C. Stevenson, A. O. Mueck and H. G. Burger

程艳梅 译 史惠蓉 审校

背景: 在关于更年期激素治疗获益和风险方面, 女性健康研究 (Women's Health Initiative, WHI) 的调查者在一篇综述中提出“WHI的调查结果不支持应用激素治疗预防慢性疾病”。其文前的编者按称, “WHI颠覆了医学上关于更年期激素治疗的传统观念”。

目的: 旨在评价该综述中关于WHI的结论是否正确。

方法: 应用流行病学中关于因果关系的判定标准重新评估这些数据。

结果: WHI的调查者在评价激素治疗所有获益和风险研究中应用的“总体指标”没有依据且存在偏倚。WHI中曾经报道的联合应用雌孕激素导致冠心病患病风险增加的结论还不能确定。WHI的调查结果不能确定联合应用雌孕激素是否增加乳腺癌的患病风险, 但已提示单用雌激素治疗不增加甚至降低乳腺癌的患病风险。WHI的结果还表明, 激素治疗增加卒中和肺栓塞的患病风险, 联合应用雌孕激素的受试者中, 结直肠癌和子宫内膜癌的患病风险下降。联合应用雌孕激素和单用雌激素的受试者的髌部骨折发生风险也下降。如果将所有风险比的提高和降低都归因于激素治疗, 那么激素治疗对增加和减少各种疾病患病率的影响已显得不那么重要。

结论: 由于WHI的调查者对其结果的过度解释和误读, 使更年期女性和医务工作者认为激素治疗的风险大于获益, 已经损害了更年期女性的健康和幸福。

CLIMACTERIC 2014;17:215-222

论著 (摘要)

乳腺癌患者绝经期症状的发生情况及其对患者依从性的影响

Prevalence of menopausal symptoms and their influence on adherence in women with breast cancer

I. Kyvernitakis, V. Ziller, O. Hars, M. Bauer, M. Kalder and P. Hadji

王惠兰 译

目的: 用于乳腺癌辅助治疗的芳香化酶抑制剂可能影响患者的生活质量以及对治疗的依从性。

方法: 这里我们主要报道了COMPAS研究中180例患者2年的研究结果。根据更年期评定量表, 这是首次针对接受芳香化酶抑制剂进行内分泌治疗的乳腺癌妇女绝经期症状而报道的随机、对照研究。分析患者绝经期症状的发生风险, 及其对患者依从性的影响。

结果: 治疗组与对照组间基线特征无显著性差异。其中, 大多数妇女均出现了不同程度的绝经期症状。总体而言, 12个月至24个月访视期间, 患者潮热、睡眠障碍、膀胱症状、阴道干涩, 以及关节和肌肉不适等症状明显增多。依从性患者12个月至24个月访视期间, 除了阴道干涩外, 其余症状均有所改善, 而非依从性患者, 潮热、烦躁、阴道干涩以及关节、肌肉不适等症状均呈现恶化趋势。依从性患者和非依从性患者相比, 在12个月分析中, 两者仅在焦虑症状上存在显著性差异 ($P=0.028$), 而24个月分析中, 心脏不适症状多见, 但无显著差异 ($P=0.089$)。

结论: 本研究结果表明, 绝大多数用芳香化酶抑制剂治疗的妇女会出现程度不等的绝经期症状。依从性患者的平均症状评分值随着治疗时间延长而改善。另外, 焦虑症状的产生与患者较好的依从性相关联, 心脏不适可能是导致患者治疗中止的原因。

CLIMACTERIC 2014;17:252-259

论著 (摘要)

心率对行冠状动脉造影患者的预后作用: 年龄和性别的差异

Prognostic role of heart rate in patients referred for coronary angiography: age and sex differences

C. Vassalle, S. Maffei, S. Bianchi, P. Landi and C. Carpegiani

杨嘉琦 郭雪桃 译

目的: 在大规模行冠状动脉造影的患者人群中评估静息心率 (resting heart rate, RHR) 对心脏病死亡率和总死亡率的预测价值, 进行后续随访, 根据性别和年龄分成四个亚组 (50百分位数对应于67岁)。

方法: 从研究所电子数据库获取收入我科的患者资料, 共纳入3559例患者[男性2603例, 年龄 (均值±标准差) 66±11岁]。该数据库记录了患者的人口学特征、临床资料、仪器检查、随访数据等内容。

结果: 平均随访35±25个月, 共296例 (8%) 患者死亡, 173例 (5%) 死于心脏病。在所有年龄段的女性患者中, RHR (≥76 bpm, 第75百分位) 对心脏病死亡没有出现预测作用。经多变量调整后, RHR只对年龄≥67岁的女性总死亡率有预测作用[风险比 (hazard ratio, HR): 1.7, 95%可信区间 (confidence interval, CI): 1~2.8, $P\leq 0.05$]。在多变量分析中, 对于年龄<67岁的男性患者, RHR仍然是总死亡率的一个独立预测因素 (HR: 2.5, 95%CI为1.5~4.2, $P<0.001$), 对于年龄超过67岁的男性患者, RHR为心脏病死亡率 (HR: 1.8, 95%CI为1.2~2.7, $P<0.01$) 和总死亡率 (HR: 1.6, 95%CI为1.2~2.3, $P<0.01$) 的一个独立预测因素。

结论: 本研究表明, RHR的预后重要性因患者的性别和年龄不同可能不同, 提示女性和男性患者在心血管疾病病理生理方面存在显著差异。

CLIMACTERIC 2014;17:260-267

论著 (摘要)

代谢综合征或其构成因素在自然绝经和手术绝经女性中是否不同?

Does metabolic syndrome or its components differ in naturally and surgically menopausal women?

M. Farahmand, F. Ramezani Tehrani, M. Simbar, Y. Mehrabi, D. Khalili and F. Azizi

薛雪 吕淑兰 译

目的: 本研究旨在比较自然绝经和手术绝经妇女的代谢综合征及其构成因素。

方法: 本研究为纵向研究, 分为病例组与对照组, 共入组446例德黑兰血脂和血糖研究的女性, 所有参与者均在10年内自然绝经或手术治疗后绝经。两组均采用问卷调查的形式收集数据, 包括基线和3年后的人口统计学信息、生殖及代谢特点。同时评估体格检查及生化特性。

结果: 随访过程中, 自然绝经及手术绝经女性代谢综合征的发生率分别为28.7%及32.5%。手术绝经女性的平均空腹血糖及餐后2小时血糖水平明显高于自然绝经组, 而调整绝经前状态后, 自然绝经女性的平均收缩压明显高于手术绝经组。

结论: 虽然自然绝经女性及手术绝经女性的代谢综合征患病率之间并不存在明显差异, 但代谢综合征构成因素在手术绝经女性中更为普遍。

CLIMACTERIC 2014;17:348-355

论著 (摘要)

交感神经阻滞疗法对罹患高血压绝经妇女的绝经症状的影响

Effects of sympatholytic therapy on postmenopausal symptoms in hypertensive postmenopausal women

S. M. Kujala, M. Pöyhönen-Alho and R. J. Kaaja

阴春霞 译

目的: 观察两种交感神经阻滞降压药物, 即 β 受体阻滞剂阿替洛尔和咪唑啉受体1激动剂莫索尼定对绝经后症状的短期效应, 并且对降压药、绝经后症状、胰岛素敏感性改变之间的关系也进行了研究。

试验设计: 本研究是一项双盲、前瞻性、多中心随机对照研究, 112名不同国家的高血压、超重、没有进行激素补充治疗的绝经后妇女被纳入该项研究。

方法: 受试者被随机分为两组: 莫索尼定组 (0.6 mg/d) 和阿替洛尔组 (50 mg/d), 共8周。主要观察指标为血压、胰岛素敏感性 (通过Matsuda敏感指数观察) 以及绝经后症状 (潮热、心悸、失眠、烦躁、抑郁以及一般不适症状) (通过问卷方式观察)。

结果: 阿替洛尔和莫索尼定分别使舒张压显著降低9.5 mmHg和6.2 mmHg。两个治疗组潮热和心悸的严重程度显著降低。阿替洛尔组43%的患者潮热缓解, 莫索尼定组27%的患者潮热缓解, 两组间无显著差异。阿替洛尔组与莫索尼定组患者心悸症状的缓解率分别为41%和25%, 两组间无显著差异。在阿替洛尔组, 失眠和一般不适症状显著缓解, 缓解率分别是33%和27%。阿替洛尔组血压有反应者中可看到烦躁症状的改变。胰岛素敏感性的提高与绝经症状缓解之间无相关性。

结论: 在本研究中, 两种交感神经阻滞的降压药物阿替洛尔和莫索尼定, 均能显著缓解绝经后的潮热和心悸症状, 阿替洛尔对改善失眠和一般不适症状有额外益处。

CLIMACTERIC 2014;17:356-362

论著 (摘要)

植物雌激素对人乳腺癌细胞通过线粒体/ Caspase通路诱导凋亡的研究

Phytoestrogens induce apoptosis through a mitochondria/ caspase pathway in human breast cancer cell

F.-P. Chen and M.-H. Chien

马芳 徐克惠 译

目的: 探讨植物雌激素对人乳腺癌细胞系MCF-7细胞生长的影响及机理。

方法: 将MCF-7细胞 (人雌激素受体和孕激素受体均为阳性的乳腺癌细胞) 在无血清培养基中培养24小时, 然后用金雀异黄素、白藜芦醇和槲皮素 (10^{-10} ~ 10^{-4} mol/L) 处理。进一步培育24、48、72和92小时后, 收集并提取细胞用于细胞存活率分析[3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay]。根据上述结果, 采用Western blot分析法评价增殖和凋亡途径中的蛋白质。

结果: 金雀异黄素、白藜芦醇和槲皮素显著抑制细胞增殖且呈剂量和时间依赖性。用金雀异黄素 (10^{-9} ~ 10^{-7} mol/L) 和白藜芦醇和槲皮素 (10^{-9} ~ 10^{-5} mol/L) 处理后细胞的caspase-3活性显著升高。同时, 经金雀异黄素、白藜芦醇和槲皮素处理后, PI3K和AKT蛋白表达显著减少, 而Fas配体, Fas相关死亡结构域蛋白, 细胞色素C, tBid, caspase-9和caspase-3表达均显著增加。17 β -雌二醇诱导呈现完全相反的结果。17 β -雌二醇诱导雌激素受体 (ER) α 表达显著增加, 而金雀异黄素、白藜芦醇和槲皮素诱导雌激素受体 (ER) β 表达增高。

结论: 这些数据表明, 金雀异黄素、白藜芦醇和槲皮素对乳腺癌细胞具有抗增殖的作用。其诱导细胞凋亡的机理可能与内源性和外源性的凋亡通路激活有关, 这可能与雌激素受体 α 和雌激素受体 β 对植物雌激素的差异性亲和力有关。然而, 植物雌激素对正常乳腺细胞是否有相似的作用仍有待研究。

CLIMACTERIC 2014;17:385-392

论著 (摘要)

国际绝经学会一项关于印度城市地区气象、海拔、气温与血管舒缩症状关系的研究

An International Menopause Society study of Climate, Altitude, Temperature (IMS-CAT) and vasomotor symptoms in urban Indian regions

E. Stefanopoulou, D. Shah, R. Shah, P. Gupta, D. W. Sturdee and M. S. Hunter; Writing Research Group of the Council of Affiliated Menopause Societies for the International Menopause Society Study (IMS-CAT)

周红林 译

目的: 在8个印度城市中心, 研究气候(季节、气温、湿度)、生活方式、健康状况、情绪以及信念等与中年妇女潮热盗汗症状的关系。

方法: 本研究纳入了717名生活在印度不同城市中心的45~55岁围绝经期或绝经后妇女。资料采集于夏季和冬季。受访者完成各项问卷调查表, 内容包社会人口信息、潮热(发病率、频率、严重程度)、健康状况和生活方式(体重指数、饮食、锻炼以及饮酒状况等)、情绪(妇女健康问卷)以及归因信念(更年期表现调查问卷)等。

结果: 血管舒缩症状发病率较低, 34%的受访者有潮热和/或盗汗症状, 季节变化所导致的气温改变与潮热症状的发病率、频率及其严重程度无关。潮热症状患病率主要受过度焦虑、进食辛辣食物、年长者以及过度锻炼等因素影响, 而且, 潮热症状在身体一般健康状况较差、对绝经有负面看法的妇女中更为严重。

结论: 本研究表明在印度妇女中, 季节气温变化不影响潮热症状的发病, 健康状况、情绪、信念以及生活方式在一定程度上可以影响绝经症状的发生。

CLIMACTERIC 2014;17:417-424

述评 (摘要)

一项中年女性群体使用激素治疗的多中心研究

A multicentric study regarding the use of hormone therapy during female mid-age (REDLINC VI)

J. E. Blümel, P. Chedraui, G. Barón, Z. Benítez, D. Flores, M. T. Espinoza, G. Gomez, E. González, L. Hernández, S. Lima, M. Martino, A. Montaña, A. Monterrosa, D. Mostajo, E. Ojeda, W. Onatra, C. Robles, J. Saavedra, H. Sánchez, K. Tserotas, M. S. Vallejo, and C. Vallejo, for the Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (Redlinc)

王世宣 译

背景: 绝经后激素治疗可使女性受益; 然而, 风险、花费和用药恐惧等诸多不利因素限制了其应用。

目的: 调查目前中年女性激素治疗的药物使用率, 并研究从未治疗者、既往治疗者和正在治疗者的特征, 同时, 对不使用激素治疗的原因进行分析。

方法: 此横断面研究分布于11个拉美国家的15个城市, 共计纳入6731例健康女性, 年龄跨度为45至59岁。每个参与者都按要求填写更年期评定量表 (Menopause Rating Scale, MRS) 和一个关于社会人口学方面的问卷, 问卷内容包括绝经和激素治疗等状况。

结果: 目前激素治疗的使用率为12.5%。其中, 口服给药占43.7%, 也是最常用方式; 经皮给药17.7%, 位居其次。影响目前激素治疗使用的主要因素有: 对激素治疗的正向认知[比值比(odds ratio, OR): 11.53, 95%可信区间(confidence interval, CI): 9.41~14.13], 绝经后状态(OR: 3.47, 95% CI: 2.75 ~ 4.36)和较好的社会经济基础。共有48.8%的受调查者表示过去用过激素治疗, 但在症状改善或未被关注后而停用; 亦有人担心发生癌症和其他继发症状, 但这一比例不足10%。在从未使用激素治疗的女性中, 主要原因是无医疗处方, 占28%; 其次是因为没有任何症状, 占27.8%。在因缺少处方未行激素治疗的人群中, 30.6%目前有严重的绝经期症状(MRS评分>16分); 19.5%的女性选择应用“自然疗法”, 此类女性中35.1%的人正经历严重的绝经症状, 而使用激素治疗者这一比例仅占到22.5%。

结论: 十年前激素治疗的使用率较现在高。对激素治疗的正向认知有助于提高使用率。在未使用激素治疗的人群中, 缺少医疗处方是主要原因; 而这一人群中的很多人目前正经受严重的绝经症状。

CLIMACTERIC 2014;17:433-441

论著 (摘要)

刚果绝经前后妇女代谢综合症的患病率及预测因子

Prevalence and predictors of metabolic syndrome among Congolese pre- and postmenopausal women

M. J. Muchanga Sifa, F. B. Lepira, A. L. Longo, E. K. Sumail, J. R. Makulo, E. P. Mbelambela, R. Tozin, N. R. Ngatu and N. Sukanuma

雷小敏 译

目的: 本研究的目的是确定刚果绝经前后妇女代谢综合症的患病率及预测因子。

方法: 共有200名妇女(绝经前100例和绝经后100例), 通过面谈以及进行临床和生物学检查来探寻脂质和非脂质心血管疾病的危险因素。使用国家胆固醇教育计划成人治疗第三版(NCEP-ATPIII)的标准来定义代谢综合征。采用多因素回归分析来评价代谢综合征的预测因子。

结果: 两组在年龄、血浆胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平间有显著差异。代谢综合症的发病率在绝经后及绝经前的妇女中分别为20%和10% ($P=0.07$)。与患有代谢综合症的绝经前妇女相比, 绝经后妇女高血压、血糖和甘油三酯升高更为常见。更年期[调整的比值比(aOR): 2.49; 95%可信区间(CI): 1.05~5.95]、超重(aOR: 6.35; 95% CI: 1.66~24.23)和肥胖(aOR: 14.29; 95% CI: 3.84~53.06)可以作为代谢综合征的主要独立预测因子。

结论: 这项研究表明, 代谢综合征在刚果绝经后妇女中很常见; 更年期体重增加成为其主要的预测因子。这表明, 对绝经后妇女应考虑予以激素补充疗法和生活方式改变的综合治疗方法。

CLIMACTERIC 2014;17:442-448

论著 (摘要)

更年期时饱腹感系数与食物摄入量和人体测量学改变的关系: 一项MONET研究

Satiety quotient linked to food intake and changes in anthropometry during menopause: a MONET Study

J. McNeil, D. Prud'homme, I. Strychar, R. Rabasa-Lhoret, M. Brochu, J-M. Lavoie and É. Doucet

王宇 王彦洁 杨欣 译

目的: 绝经过渡期饱腹感系数(SQ)是否变化, 及SQ的变化是否与人体测量/身体成分变量的改变有关仍有待研究。本研究的目的是评估在绝经过渡期SQ的改变以及SQ与能量摄入和人体测量/身体成分变量改变的关系。

方法: 试验初始时纳入了102位绝经前女性(年龄在 49.9 ± 1.9 岁, 体重指数 23.3 ± 2.2 kg/m²), 试验为持续5年的纵向观察研究。每年评估受试者的身体成分(DXA)、食欲(视觉模拟评分)、能量和主要营养素的摄入(随意的午餐和7天的食物日记)。在吃完早餐后60和180分钟计算SQ(mm/100 kcal)。

结果: 总体上, SQ在3到4年内升高($P=0.01\sim 0.0001$), 不同的绝经状态各组间相比无显著的统计学差异。更低的饱腹感, 预期的食物摄入和平均SQ值预示着总体午餐能量和主要营养素的摄入增加($P=0.04\sim 0.01$)。但进食日记的评估发现, 只有预期食物摄入量可预测能量摄入, 只有饱腹感SQ值可预测碳水化合物摄入($P=0.01$)。ΔSQs与腰围呈负相关($P=0.03\sim 0.02$), 而ΔSQs分别与1到5年间的Δ脂肪量呈正相关($P=0.04$), 与4到5年间的Δ脂肪量呈负相关($P=0.02$)。

结论: 这些结果表明在整个绝经过渡期SQ的变化与能量和主要营养素的摄入相关, 身体成分和腰围的改变一致。

CLIMACTERIC 2014;17:449-455

论著 (摘要)

绝经生活质量问卷在2型糖尿病妇女中的有效性

The validity of the Menopause-specific Quality of Life questionnaire in women with type 2 diabetes

S. S. Hasan, K. Abmadi, R. Santigo and S. I. Abmed

傅 译 黄薇 审校

目的: 本研究旨在评估绝经生活质量问卷 (MENQOL) 在马来西亚女性糖尿病人群中的有效性和可靠性, 次要目标是分析MENQOL各项评分与抑郁和糖尿病的相关性。

方法: 共纳入337例绝经后妇女 (糖尿病患者241例, 对照组96例)。建构效度采用主成分分析法 (principal components analysis, PCA) 评估, 将问卷相应项目与简明健康量表SF-12心理健康总评 (SF-12 MCS) 得分和流行病学研究中心抑郁量表10 (CES-D 10) 进行比较。使用Cronbach's α 进行一致性评估。

结果: MENQOL问卷的内部一致性为0.90, 其中生理 (PHS)、心理 (PS)、性功能 (VSS) 和血管舒缩症状部分分别为0.86、0.79、0.79和0.70, PCA显示出4因素模型。糖尿病和非糖尿病受试者几乎在相同的年龄经历了初潮 (13.25 vs. 13.10岁, $P=0.680$), 并几乎在相同的年龄出现绝经 (49.35 vs. 48.87岁, $P=0.426$)。我们发现可以用SF-12 PCS (25%) 和SF-12 MCS (20%) 亚量表来解释MENQOL问卷中PHS和PS部分评分的显著差异。通过与SF-12 MCS和PCS亚量表的高度一致, 表明MENQOL问卷的有效性。同样, MENQOL问卷的PS部分也可以预测抑郁症状的可能性 (1.42, 95%CI: 1.01~2.02)。

结论: 本研究证实了MENQOL问卷对于衡量绝经后糖尿病妇女生活质量的有效性和内部一致性, 提示该问卷可用于筛查人群的绝经症状。

CLIMACTERIC 2014;17:456-465.

论著 (摘要)

0.25 mg屈螺酮/0.5 mg 17 β -雌二醇对绝经后女性子宫内膜安全性和出血模式的一年随机研究

One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17 β -estradiol in postmenopausal women

A. R. Genazzani, T. Schmelter, M. Schaeffers, C. Gerlinger and K. Gude

林元 译

目的: 通过与0.5 mg醋酸炔诺酮 (NETA) /1.0 mg雌二醇的联合用药相比较, 探讨绝经后妇女中0.25 mg屈螺酮/0.5 mg 17 β -雌二醇 (DRSP/E2) 长期用药子宫内膜的安全性及出血模式。

方法: 662名绝经后妇女, 年龄范围在40~65岁, 有激素补充治疗的适应证, 且随机参与这项为期一年、双盲、活性药物对照研究。治疗13个周期过程中或之后的任一时间子宫内膜活检诊断为“增生或恶化”的妇女所占比例为主要疗效指标。

结果: DRSP/E2组和NETA/E2组妇女的子宫内膜活检结果均未出现“增生或恶化”。在1~3个月, DRSP/E2组的闭经发生率高于NETA/E2组 (69.0% vs. 56%), 而在10~12个月, 二组的闭经率相当, 均将近80%。两组绝经症状的改善情况 (探索性疗效变量) 无明显差别, 然而DRSP/E2组较NETA/E2组有更少的妇女出现治疗相关的不良事件 (18.4% vs. 25.6%) 或因不良事件导致停药 (8.4% vs. 15.1%)。DRSP/E2组未出现用药导致的血栓栓塞及心血管事件, 然而在NETA/E2组发现有2例。

结论: 这项为期一年、双盲、随机试验表明, 0.25 mg DRSP/0.5 mg 雌二醇低剂量配伍联合治疗符合子宫内膜安全性的标准, 且表现出良好的风险/获益比。

CLIMACTERIC 2013;16:490-498

论著 (摘要)

绝经期妇女的心理症状而非血管舒缩症状与气质和性格特征相关

Psychological but not vasomotor symptoms are associated with temperament and character traits

N. Kokras, L. Papadopoulos, I. M. Zervas, A. Spyropoulou, K. Stamatelopoulos, D. Rizos, M. Creatsa, A. Augoulea, G. N. Papadimitriou and I. Lambrinouadaki

唐良茜 冷若冰 译

目的: 近期研究显示, 绝经后妇女的某些气质性格特点可能会加重其围绝经期的症状。在本研究中, 我们观察了Cloninger's人格模型与绝经期症状的关系。

方法: 本研究从一所教学医院的绝经诊所招募了170名围绝经期或绝经后的妇女, 这些妇女均完成了Cloninger's性格气质量表(TCI-140), 该量表包括四项气质维度(回避伤害、追求新奇、依赖奖励和持久性)和三项性格维度(应变能力、合作能力和自我超越能力)。本研究还采用Greene更年期量表评估了受访妇女的绝经后躯体、血管舒缩和心理症状。

结果: 与希腊的普通正常人群相比, 绝经后妇女在追求新奇和依赖奖励方面得分较低, 在持久性、应变能力、合作能力和自我超越能力方面得分较高。过度的回避伤害(回避潜在的惩罚、害羞以及对不确定的恐惧)与焦虑和抑郁症状有显著相关性, 而较差的应变能力(有毅力去适应改变的能力)只与抑郁症状相关。通过多因素回归分析, 我们发现, 过度的回避伤害和较差的应变能力与抑郁症状独立相关。TCI-140得分与躯体和血管舒缩症状无显著相关性。

结论: 我们的研究显示, 围绝经期或绝经后妇女Cloninger's模型中的大多数性格气质特点与普通人群相比有显著差异。在这些特点中, 过度回避伤害和较差的应变能力与围绝经期妇女的抑郁症状有显著相关性, 但与躯体和血管舒缩症状无关。

CLIMACTERIC 2014;17:500-509



www.bayer.com.cn



体贴入微 魅力继续

康美华® 简短处方资料

【药品名称】

通用名称：雌二醇贴片

商品名称：康美华®, Climara®

【成份】

本品主要成份为雌二醇，其化学名为雌甾-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17β-二醇半水合物

【适应症】

激素补充治疗 (HRT) 用于治疗因自然绝经或卵巢切除后引起的雌激素缺乏的体征和症状。

【用法用量】

更年期症状的控制：

治疗应从最低剂量的雌二醇贴片开始，每周贴一贴。如果认为必要，可以使用较高剂量的贴片。一旦确定治疗，应该使用消除症状所需要的最低有效剂量贴片。详细用法用量请参照说明书

【不良反应】

不良反应主要见于乳房触痛，子宫出血方式变化(包括突破性出血和点滴出血)、体重变化、头痛、头晕、腹痛、腹胀、恶心、水肿等，详见说明书

【禁忌】

有下列任何情况存在时，不应开始激素补充治疗 (HRT)。如果在 HRT 使用期间出现下列任何情况，应立即停止治疗

- 怀孕和哺乳期
- 未确诊的异常阴道出血
- 已知或怀疑乳腺癌
- 已知或怀疑受性激素影响的癌前病变或恶性肿瘤
- 现有或曾有肝脏肿瘤(良性或恶性)
- 急性的动脉血栓栓塞性疾病(如心肌梗死、卒中)
- 活动性深静脉血栓形成、血栓栓塞性疾病或有记载这些情况的病史
- 已知对雌二醇贴片的任何成份过敏

【注意事项】

出现下列情况时应立即停止治疗

- 怀孕
- 出现血栓性疾病症状或疑似症状
- 出现偏头痛或频繁而异常重度的头痛，或有其它可能是血管阻塞先兆的症状；
- 妊娠期间或过去使用性甾体激素时首次发生的胆汁淤积性黄疸或胆汁淤积性瘙痒出现复发

如果下述情况中的任何一种出现或者恶化，在 HRT 开始或继续进行之前应先进行个体的获益/风险分析，包括静脉血栓栓塞、动脉血栓栓塞、胆囊疾病、高血压、痴呆、卵巢癌等

其他注意事项请详见说明书

【药物分类】

处方药

【持证商】

公司名称：Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc.

公司地址：Wayne, NJ07470, U.S.A.

【生产企业】

企业名称：3M Drug Delivery Systems

地址：Northridge, CA 91324, 美国

电话：001 651 733 9797

传真：001 651 733 0456

免费医学咨询热线：800-810-1828 (请使用座机拨打)

【说明书版本】

核准日期：2009-07-03

修改日期：2012-06-06

关于本产品完整的处方信息请参阅产品说明书

详细资料备索

康美华®
雌二醇贴片

L:CN.WH.07.2014.0332

