

2019年5月 第7卷 第1期

ISSN 1369-7137 (print)

International Menopause Society

Climacteric

The Journal of Adult Women's Health and Medicine

Editor-in-Chief:
Rodney J. Baber

更年期 (中文版)

主编：郁琦



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

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

Rodney J. Baber

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 琳 王惠兰 方超英

史惠蓉 吕淑兰 任慕兰

朱 瑾 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 罗 敏

金敏娟 周红林 徐克惠

徐春琳 郭雪桃 唐良茜

黄 薇 曹 媛 常 青

符书馨 惠 英 舒宽勇

谢梅青 雷小敏 蔡金凤

穆玉兰

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2008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.

© 2019 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系统内。

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

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

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

CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

Editorial Board

EDITOR-IN-CHIEF

Rod Baber Australia

ASSOCIATE EDITORS

Robin Bell Australia

Peter Chedraui Ecuador

Tim Hillard UK

Jim Pickar USA

Tevfik Yoldemir Turkey

Qi Yu China

EDITORIAL BOARD

Farook Al-Azzawi UK

Peter Alexandersen Denmark

Henry Burger Australia

Camil Castelo-Branco Spain

Aila Collins Sweden

Susan Davis Australia

Tobie de Villiers South Africa

Anna Fenton New Zealand

Marco Gambacciani Italy

Ulysse Gaspard Belgium

Andrea Genazzani Italy

Steve Goldstein USA

Anne Gompel France

Franco Guidozi South Africa

Chris Haines Australia

Victor Henderson USA

Rakibul Islam Australia

Elaine Jolly Canada

Jessica Kasza Australia

Sheryl Kingsberg USA

Beverly Lawton New Zealand

Marc L'Hermite Belgium

Roger Lobo USA

Mary Ann Lumsden UK

Jo Marsden UK

Tomi Mikkola Finland

Alfred Mueck Germany

Rossella Nappi Italy

Santiago Palacios Spain

Nick Panay UK

Faustino Perez-Lopez Spain

Amos Pines Israel

JoAnn Pinkerton USA

Giuseppe Rosano Italy

Serge Rozenberg Belgium

Hermann Schneider Germany

Duru Shah India

Marla Shapiro Canada

Lee Shulman USA

Frank Stanczyk USA

John Stevenson UK

John Studd UK

Cynthia Stuenkel USA

David Sturdee UK

Delfin Tan Philippines

Lian Ulrich Denmark

Wulf Utian USA

Paulina Villaseca Chile

Amanda Vincent Australia

Salvatore Vitale Italy

目录 2019年5月 第7卷 第1期

社论

绝经前和绝经后子宫内膜异位症女性生活质量的前瞻性研究

Quality of life for women with endometriosis: premenopausal and postmenopausal perspectives

CLIMACTERIC 2018; 21: 411-412.....刘新莲译 丁岩 审校..... 1

通过改善生殖健康减少中年女性心血管疾病的发生

Reducing mid-life cardiovascular disease by improving reproductive health

CLIMACTERIC 2018; 21: 519-520.....潘春梅 陈欧译 林元 审校..... 4

综述

绝经激素治疗与乳腺癌: 随机临床试验能为我们提供什么证据?

Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the evidence from randomized trials?

CLIMACTERIC 2018; 21: 521-528.....崔健维译 陈蓉 审校..... 6

BRCA1/2基因突变女性携带者的妇科-内分泌相关研究

Gynecological-endocrinological aspects in women carriers of BRCA1/2 gene mutations

CLIMACTERIC 2018; 21: 529-535.....崔娇译 张雪玉 审校.....14

围绝经期与绝经后期的甲状腺疾病

Thyroid disease in the perimenopause and postmenopause period

CLIMACTERIC 2018; 21: 542-548.....伏玉洁译 张学红 审校.....22

论著

中年女性远期死亡率的危险因素: 一项长达27年的随访队列研究

Risk factors of long-term mortality in middle-aged women: a 27-year follow-up cohort

CLIMACTERIC 2018; 21: 554-558.....王艳 钱秋萍译 任慕兰 审校.....30

抗苗勒管激素能否预测降低癌症风险的输卵管卵巢切除术后更年期症状的变化? 一项前瞻性观察性研究

Does anti-Müllerian hormone predict change in menopausal symptoms following risk-reducing salpingo-oophorectomy?

A prospective observational study

CLIMACTERIC 2018; 21: 574-580.....罗敏译.....35

摘要

特纳综合征患者相关的内分泌及心血管疾病

CLIMACTERIC 2018; 21: 536-541.....吴庆华译 史惠蓉 审校..... 42

绝经后妇女的非酒精性脂肪性肝病与骨密度的关系

CLIMACTERIC 2018; 21: 498-501.....曹媛译..... 42

更年期视觉模拟量表: 测量绝经过渡期症状严重程度和治疗反应的新工具

CLIMACTERIC 2018; 21: 502-508.....贺笑译 符书馨 审校..... 43

绝经后女性血浆微小RNA-21表达与骨转换指标的相关性研究

CLIMACTERIC 2018; 21: 581-585.....郭雪桃 闫雅茹译..... 43

蜂王浆不能防止骨质流失, 但能提高去卵巢大鼠的骨强度

CLIMACTERIC 2018; 21: 601-606.....雷小敏译..... 44

不同绝经激素补充方案对中国女性机体组分的影响

CLIMACTERIC 2018; 21: 607-612.....秦弦译 唐良茜 审校..... 44

社论

绝经前和绝经后子宫内膜异位症女性生活质量的前瞻性研究 Quality of life for women with endometriosis: premenopausal and postmenopausal perspectives

Tevfik Yoldemir 

ASSOCIATE EDITOR

刘新莲 译 丁岩 审校

子宫内膜异位症 (Endometriosis, EMS) 影响着6%~10%的育龄期女性, 其中25%为40岁以上女性, 多达5%为绝经后女性^[1-3]。育龄女性最典型的子宫内膜异位相关症状是: 月经相关的盆腔疼痛和性交困难, 老年女性的主要症状是非月经期盆腔疼痛和性交困难。EMS的症状严重影响女性的生活质量, 导致日常生活和社会行为异常, 从而改变女性的一般健康状态和社会关系。疼痛严重损害女性的身心健康和社会幸福感, 尤其是不孕女性可以因此产生心理压力、自卑和焦虑症。

通常采用9种调查问卷评估EMS患者的生活质量, 由此看来, 准确评估EMS对患者生活质量的影响程度还是比较困难的^[4,5]。常用的评估工具包括健康状况调查问卷简表36 (Short Form 36, SF-36) 量表, 这是一份用于调查一般生活质量的问卷, 其中包括8个领域的36个项目; 健康状况调查问卷第二版 (SF-36v2) 与第一版相似, 但问题和回答方式有所改变; 简表12 (Short Form 12, SF-12) 是SF-36的简写版本; 世界卫生组织生活质量问卷量表精简版 (World Health Organization Quality of Life Assessment-bref, WHOQOL-bref) 包括26个项目, 同样也是用于一般健康生活调查问卷, 杜克健康协会、欧洲5维度健康生活量表 (EuroQOL-5 dimension instrument, EQ-5D) 和世界EMS研究基金会全球女性健康研究 (World Endometriosis Research Foundation's Global Study of Women's Health instrument, WERF-GSWH) 也常用问卷调查的方式来评估女性的一般健康状况和与健康相关的幸福感。EMS健康状况问卷 (Endometriosis Health Profile, EHP-30) 包括30个问题, 包括疼痛、有效治疗/无效治疗、情感健康、社会支持和自我评估五个分量表。相对于其他问卷而言, EHP-5问卷更适合临床实践和研究。

确切地说, 生活质量通常与症状学相关, 而不是特定的疾病诊断^[4], 对于EMS而言, 症状严重程度与疾病分期

常缺乏相关性, 可能是因为症状与复杂的神经-感觉机制以及子宫内膜植入深度有关, 而与疾病的发病程度无关^[5]。

EMS女性与慢性疼痛患者相比, 合并疼痛综合征的发生率更高, 更易出现抑郁、焦虑和长期疲劳感。外周敏化和中枢敏化也常见于EMS患者^[5]。

EMS患者的生活质量不仅受到年龄的正面影响, 还受到症状发生数量的负面影响。年轻EMS患者的生活质量往往比40岁以上女性患者的生活质量更差。这可能是由于年长女性有较好的自我调节机制, 而年轻女性有比较严重的EMS相关症状, 年长女性的这种自我调节机制是一个多因素的结果: 随着年龄的增长和激素水平的变化, 疾病症状逐渐减轻^[4,6]。

有报道, 老年女性罹患抑郁症的比例比年轻女性要高。EMS对职业女性和规律锻炼的女性生活质量影响的可能性明显较低。

EMS的药物治疗对于改善生活质量非常有意义, 不同的选择几乎没有区别。6个月以上的促性腺激素释放激素类似物治疗, 能够明显改善与健康有关的生活质量, 尤其可以有效地控制疼痛。反向添加激素疗法可以更好地提高患者的自我情绪调整^[5]。

皮下注射醋酸甲羟孕酮可改善治疗期间的健康相关生活质量, 并且在18个月的随访期间持续获益。口服孕激素6个月似乎是最短的疗程, 而且各种药物治疗效果没有差异, 包括双烯孕酮 (地诺孕素)、环丙孕酮醋酸酯和醋酸甲羟孕酮, 均可改善健康相关生活质量、精神状况和性功能。同样, 6个月的复方口服避孕药治疗可改善疼痛以及停药后可能持续12个月的心理-情绪状况和性功能。术后置入左炔诺孕酮宫内释放系统12个月, 可以较好地改善女性的身心健康状态以及EMS相关的中至重度疼痛症状^[5]。

近2/3的EMS老年女性患者采用如下应对策略, 如体育锻炼、休息、瑜伽、个性化饮食、按摩、针灸、热水浴或加热垫等治疗疼痛。适应性或创造性地应对机体的不适

症状以提高生活质量；相反，采取与世隔绝和自我调整等这些消极的做法，会降低生活质量^[6]。

手术切除EMS病灶可改善性交困难，但却不能很快地改善性生活质量。可能因为疼痛的反复发作，致使性生活失去愉悦感，从而产生性生活负面影响^[7]。重要的是，长期生活质量的改善取决于EMS的完全手术切除，从而降低症状复发和再次手术的风险。

手术或药物诱导绝经可以缓解EMS相关症状，但同时会引发更年期血管舒缩症状、阴道干燥、睡眠和情绪紊乱及性交痛。尤其是在突然出现低雌激素状态的女性中，这些症状尤其普遍和严重。更年期生活质量问卷是临床中经常使用的评估绝经期健康相关生活质量的工具。更年期生活质量问卷在几种问卷基础上做了改进后用于评估绝经症状对生活质量的影響，包括Kupperman评分和总体幸福感量表。更年期生活质量问卷是一种特殊的自我管理测量工具，涵盖29个更年期症状和血管舒缩症状、心理、身体和性四个领域的主诉不适。

鲜有研究调查有EMS病史的绝经后女性使用激素治疗的情况。这类人群有两点需要特别关注。第一，外源性雌激素可能会重新激活EMS病灶的生长和引起症状复发。第二，雌激素可能促进残余子宫内膜异位灶恶变^[8]。对于有EMS病史的女性是否使用激素治疗需考虑以下这些危险因素：术后残留病灶和肥胖患者，激素治疗可能导致外周组织芳香化酶活性增加而出现高的全身雌激素水平。绝经后女性必须积极咨询当前这种疾病复发和恶变风险数据的局限性^[8]。尽管雌-孕激素联合替代了单纯雌激素制剂，减少了EMS复发的风险，但是雌孕激素联合治疗仍然存在一些风险，此时可以考虑替勃龙或组织选择性雌激素复合物等替代疗法^[8]。

显然，想要找到最有效的EMS药物治疗及改良手术方法，以改善远期结局，提高生活质量，是一项任重道远的工作。遗憾的是，到目前为止，评估EMS患者健康相关生活质量依然令人不太满意。通常来说，患者的人口统计学、疾病严重程度和数据呈现的研究设计存在异质性。缺乏足够样本量计算，而对可能的混杂因素和具有最高预测值的决定因素的校正少有描述^[5]。

围绝经期和绝经后EMS是一种严重的情况，比实际

想象中更为普遍，可能会带来更严重的远期后果。毫无疑问，这种情况会对患者的生活质量产生负面影响，同样，我们也期待一些更好的衡量和管理女性患者生活质量的问卷。

具有临床重要意义的是，一个全面的管理方法应包括对身体健康、心理健康和社会环境的建议，以及对治疗、缓解症状和改善生活质量的深思熟虑的循证依据。

Conflict of interest No potential conflict of interest was reported by the author.

Source of funding Nil.

ORCID

Tevfik Yoldemir  <http://orcid.org/0000-0001-6925-4154>

参考文献

1. Haas D, Chvatal R, Reichert B, et al. Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:667-70
2. Cea Soriano L, López-García E, Schulze-Rath R, García Rodríguez LA. Incidence, treatment and recurrence of endometriosis in a UK-based population analysis using data from The Health Improvement Network and the Hospital Episode Statistics database. *Eur J Contracept Reproduct Health Care* 2017;22:334-43
3. Soliman AM, Coyne KS, Zaiser E, Castelli-Haley J, Fuldeore MJ. The burden of endometriosis symptoms on health-related quality of life in women in the United States: a cross-sectional study. *J Psychosomat Obstet Gynecol* 2017;38:238-48
4. Marinho MCP, Magalhaes TF, Fernandes LFC, Augusto KL, Brillhante AVM, Bezerra LRPS. Quality of life in women with endometriosis: an integrative Review. *J Womens Health (Larchmt)* 2018; 27:399-408
5. Jia SZ, Leng JH, Shi JH, Sun PR, Lang JH. Health-related quality of life in women with endometriosis: a systematic review. *J Ovarian Res* 2012;5:29
6. Lövkvist L, Boström P, Edlund M, Olovsson M. Age-related differences in quality of life in Swedish women with endometriosis. *J Womens Health (Larchmt)* 2016;25:646-53
7. Fritzer N, Hudelist G. Love is a pain? Quality of sex life after surgical resection of endometriosis: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;209:72-6
8. Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2017;23:481-500

文后点评

子宫内膜异位症 (Endometriosis, EMS) 是一种严重影响女性健康和生活质量的多发病、常见病、慢性病。EMS是育龄女性的常见病,围绝经期女性的发病率为25%,绝经后女性的发病率为5%,EMS的典型三联征-痛经、性交痛和排便困难缠绵不愈,致使患者长期处于抑郁、焦虑和疲劳等负面情绪状态,大大降低了患者的生活质量,目前采用9种调查问卷评估EMS患者的生活质量,但是准确评估EMS对患者生活质量的影响程度还是比较困难的。国际国内EMS研究机构常采用Kupperman评分表和健康状况问卷 (EHP-30) 量表,客观综合地评估围绝经期和绝经期女性EMS患者的生活质量。

治疗EMS,可以选择手术与药物治疗,但是各种治疗方法都有利弊,如,手术切除EMS病灶,改善性交困难,但却不能很快地改善性生活质量;药物都是以抑制卵巢功能来达到抑制病灶的发展,缓解疼痛,促使病灶萎缩。如避孕药,孕激素和抗孕激素, GnRH激动剂和拮抗剂和左炔诺孕酮宫内缓释系统 (LNG-IUS),治疗中也会产生副作用,如低雌激素水平导致的类更年期症状,虽然可以通过反向添加激素疗法改善症状,还是会影响患者的生活质量。所以对EMS的治疗要兼顾改善生活质量可能会更有意义。因此在药物治疗的同时应该通过均衡饮食、合理补充钙、钾、镁等矿物质结合适当的体育锻炼、中医中药理疗和一些有益于身心健康的社交活动,有效改善EMS患者的生活质量,利于患者的身心调节。

对于有EMS病史的绝经后女性是否使用激素替代疗法需要谨慎,因为使用外源性雌激素可能会重新激活EMS病灶的生长并引起症状复发,或是雌激素可能促进残余子宫内膜异位灶恶变。

绝经期前和绝经后EMS患者的生活质量都是不容忽视的问题,处理不当会产生严重的后果,我们在对此类患者治疗时应该考虑如何更好地兼顾治疗与管理患者生活,包括对身体健康、心理健康和社会环境的建议,给予不同方式的心理健康辅导,鼓励并指导围绝经期EMS患者定期随访,增加医师与患者,患者于患者之间的交流,消除患者的不良情绪。同时也呼吁建立更加科学、完善的评价体系。

(新疆医科大学第一附属医院妇产科 丁岩)

社论

通过改善生殖健康减少中年女性心血管疾病的发生

Reducing mid-life cardiovascular disease by improving reproductive health

Peter Chedraui

ASSOCIATE EDITOR

潘春梅 陈欧 译 林元 审校

全世界有800多万女性死于心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD), 其中包括心脏病和卒中^[1]。衰老和卵巢雌激素分泌不可逆的减少是导致CVD的两个相关因素。众所周知, 随着女性年龄的增长, 身体成分会发生变化, 特别表现在体脂率的增加, 脂肪分布也由女性型转变为男性型。这一改变是仅由年龄增长或绝经导致的, 还是两者共同作用下引起的还有待确定。在发达国家和发展中国家, 肥胖已经日渐成为一个严重的社会问题。来自世界卫生组织的数据显示, 目前有超过19亿成年人超重, 其中三分之一属于肥胖。有趣的是, 在发展中国家, 肥胖率增加是饮食和生活习惯改变的直接后果, 即生活在极度贫穷地区的人们碳水化合物消费量的增加, 及效仿发达国家生活方式的趋势。

身体成分的增加与罹患CVD (主要是心脏病和卒中) 以及其他疾病 (如糖尿病、肌肉骨骼疾病和某些癌症) 的高风险直接相关^[1]。最近的研究表明, 患有妊娠期高血压的女性, 特别是早发型子痫前期, 远期发生CVD的风险较高, 死亡风险也高出两倍。因此, 妊娠可被视为女性未来心血管健康的“压力测试”^[2]。值得注意的是, 大多数研究都集中在妊娠后短期内识别CVD危险因素, 而对于5~20年后这些危险因素或明显的CVD的流行情况仍知之甚少。

在一项前瞻性观察性研究中, Bokslag等^[3]对早发型 (<34周妊娠) 子痫前期和血压控制正常 (≥37周妊娠) 的女性进行妊娠后9~16年心血管风险的评估。心血管风险评估包括记录血压和人体测量, 以及血液和尿液检测。研究发现, 有早发型子痫前期病史的女性, 其在40~50岁期间的血压、体重、血脂水平、糖化血红蛋白水平以及蛋白尿水平都高于对照组。虽然这些女性由于年龄相对较轻, 目前处于大多数预防计划的范围之外, 但她们确实存在可改变的CVD危险因素, 可以进行干预。

继子痫前期及最终出现的CVD, 代谢综合征 (metabolic syndrome, METS) 的发生, 提示METS本身参与了子痫前期与未来女性CVD的病理生理机制。因此, 高血压

或METS的出现可能预示着实施预防性干预的机会, 可以降低未来中年时期发生心肌梗死或卒中的风险。子痫前期的病理生理机制包括广泛的内皮功能障碍和高血压, 以及代谢异常, 如胰岛素抵抗、血脂异常、肥胖和慢性炎症状态^[4]。这些身体机能的紊乱恰好是METS的表现。这些事实似乎表明了子痫前期正是METS在妊娠期的表现^[5]。此外, 现有报告指出, 孕前体重指数高以及妊娠期体重增加过多的女性, 更易出现子痫前期和相关的母体胎儿不良结局, 且在产妇和新生儿的生命后期易引起更高的肥胖、胰岛素抵抗、高血压、糖尿病、血脂异常和心血管事件。因此, 妊娠期及妊娠前是妊娠体重增长管理和生活方式改变的关键时刻, 这将对产妇的中年健康和新生儿的未来健康产生积极影响。

在正常妊娠过程中, 母体会发生解剖学、生理学和代谢功能的适应性改变。在代谢变化方面, 胰岛素抵抗、脂质和氨基酸的增加, 主要目的是为成长中的胎儿提供足够的营养^[6]。子痫前期似乎夸大了这些生理性变化或适应性改变。妊娠合并子痫前期表现为胰岛素抵抗增加和血脂异常^[6]。一项始于发现妊娠合并子痫前期后15周的研究发现^[7], 与对照组相比, 有妊娠合并先兆子痫病史的女性, 代谢综合征发生率较高, 这表明在妊娠期间引发的代谢紊乱似乎在分娩后持续存在, 标志着METS发生及其组成成份与女性未来心血管风险密切相关。好在METS的组成成份是可以改变的。从这个意义上来说, 已经提出了METS管理的新策略^[8], 目前的生活方式改变策略, 包括增加体力活动、饮食疗法、减少酒精摄入量 and 戒烟, 已经被成功应用, 而且是具有成本效益的^[9,10]。在从子痫前期到CVD的一系列过程中, METS作为易感性介质或指标似乎发挥着非常重要的作用。一些研究提出, 妊娠前METS的存在可能使女性易患子痫前期。

如前所述, 患子痫前期的女性患者发生METS的风险较高, 这表明该综合征可能参与了子痫前期后CVD的发病机制。因此, 对这些可改变的心血管危险因素进行干

预,将会影响未来的CVD发生。有必要优先为有子痫前期病史的女性建立CVD可调控危险因素的筛查,以避免将来发展为CVD。此外,研究不仅应关注寻找特定妊娠女性中子痫前期发生的预测模型,还应关注哪些女性在妊娠后和/或中年期间会发展为METS。

作为关注女性健康的卫生保健工作者,我们应该支持在发达国家和发展中国家中促进生活方式改变的举措,特别关注育龄期女性(孕前、孕期和产后)、绝经过渡期及其绝经后女性的限制体重增加的管理,以期对女性未来的心血管风险产生重要影响。

Conflict of interest The author reports no conflicts of interest.

Source of funding Nil.

参考文献

- World Health Organization. Obesity and overweight. 2018. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed October 11, 2018.
- Williams D. Pregnancy: a stress test for life. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:465-71
- Bokslag A, Teunissen PW, Franssen C, et al. Effect of early-onset preeclampsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:523.e1-e7
- Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre PY. Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiol Belg* 2014;65:137-49
- Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy?. *Atherosclerosis* 2004;175:189-202
- Ghio A, Bertolotto A, Resi V, Volpe L, Di Cianni G. Triglyceride metabolism in pregnancy. *Adv Clin Chem* 2011;55:133-53
- Vallejo Vaz AJ, Guisado ML, Garcia-Junco PS, Andreu EP, Morillo SG, Ortiz JV. Differences in the prevalence of metabolic syndrome and levels of C-reactive protein after puerperium in women with hypertensive disorders during pregnancy. *Hypertens Res* 2010;33:1012-7
- Stanley TL, Zanni MV, Johnsen S, et al. TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E146-50
- Blümel JE, Chedraui P, Aedo S, et al. Obesity and its relation to depressive symptoms and sedentary lifestyle in middle-aged women. *Maturitas* 2015;80:100-5
- Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al. Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012;15:419-29

文后点评

本文针对妊娠合并子痫前期与远期心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的发病之间的联系展开研究。研究发现,患有妊娠期高血压的女性,特别是早发型子痫前期,远期发生CVD的风险较高,死亡风险也高出两倍;子痫前期患者发生代谢综合征的风险较高,可能作为某种发病机制,参与了妊娠合并子痫前期和产后远期出现CVD的病理生理过程,预示着这些女性未来有较高的心血管风险。作者提出干预措施,优先为有先兆子痫病史的女性建立CVD可调控危险因素的筛查,即对代谢综合征进行积极的防控,以避免或降低中年后发生CVD的风险;对于有子痫前期或代谢综合征病史的人群,应在育龄期以及围绝经期积极进行生理指标监测、体重管理及提倡健康的生活方式,包括增加体力活动、饮食疗法、减少酒精摄入量 and 戒烟。充分认识妊娠期及妊娠前是体重增长管理和生活方式改变的关键时刻,以对母儿的未来健康产生积极影响。

(福建省妇幼保健院妇产科 林元)

综述

绝经激素治疗与乳腺癌：随机临床试验能为我们提供什么证据？

Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the evidence from randomized trials?

H. N. Hodis^a and P. M. Sarrel^{b,c}

^aAtherosclerosis Research Unit, Departments of Medicine and Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA; ^bDepartment of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; ^cDepartment of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

崔健维 译 陈蓉 审校

摘要

绝经激素治疗与乳腺癌的关系复杂，然而由于相关临床信息的过度解读、不当解释及数据的过度泛化使这一问题变得更加复杂。这篇简短的综述从引起激素治疗与乳腺癌关系偏见的妇女健康干预 (Women's Health Initiative, WHI) 研究来探讨这个问题。在WHI研究中，无拮抗的结合雌激素 (conjugated equine estrogen, CEE) 降低了乳腺癌的风险和死亡率，尽管CEE联合醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate, MPA) 使乳腺癌的风险比 (hazard ratio, HR) 升高，但结果不具有统计学意义。事实上，其风险比的升高不是由于随机接受CEE+MPA治疗的女性乳腺癌发病率升高所致，而是由于随机接受安慰剂治疗的既往有激素治疗史的女性亚组中乳腺癌发病率降低，且异常的低所致。WHI研究中既往从未接受过激素治疗的受试者的乳腺癌发病率，经过长达11年的随访，CEE+MPA治疗的乳腺癌发病率相对于安慰剂并无明显差别。目前的科学证据表明，激素治疗可能引起也可能不引起乳腺癌，但总体的数据既未确认也未否定这种可能性。而且，激素治疗与乳腺癌之间即使存在关系，这个关系也是十分微小的，不会比临床常用其他药物的风险更高。

ARTICLE HISTORY

Received 3 August 2018
Accepted 14 August 2018
Published online 8 October 2018

关键词

激素治疗；
雌激素；
乳腺癌；
妇女健康干预研究

引言

女性绝经激素治疗与乳腺癌风险的关系是一个复杂且相互矛盾的问题，其部分原因是由于临床数据以及研究者对临床研究结果本身的解读令人困惑。这种情况是由观察性研究以及随机试验产生的，其中乳腺癌风险与激素治疗的相关性从风险降低到中性效应，再到推测的风险增加。妇女健康干预 (Women's Health Initiative, WHI) 研究是证据来源的一部分，不同队列结果本质上互相矛盾。在WHI CEE队列研究中，每日服用结合雌激素 (conjugated equine estrogen, CEE) 相对于安慰剂能显著降低乳腺癌风险，但鲜有人重视这个结果。另一方面，WHI CEE+MPA队列研究中每日连续应用CEE联合醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate, MPA) 的CEE+MPA方案的结果则被当作激素治疗引起乳腺癌的

证据被过度重视。由于CEE单药治疗和CEE+MPA联合治疗的乳腺癌风险可能存在潜在差异，经过仔细分析WHI CEE+MPA队列研究，得出了不同的结论，该方案对乳腺癌风险无影响。虽然不同雌、孕激素的剂型、类型、剂量，起始治疗时机，治疗持续时间和不同受试者的个体差异都可能在激素治疗对乳腺组织的影响中起一定作用，但包括WHI在内的近五十年来研究，都无法为两者的关系提供确定证据。从2002年最初报告的WHI CEE+MPA队列研究中^[1]，CEE+MPA治疗被认为会引起乳腺癌。然而，研究人员近十年来反复检查和分析WHI CEE+MPA队列研究的初步数据和后续数据后，得出不同的结论^[2,3]。考虑到多项临床试验的问题，包括偏离先验符合方案定义的统计分析、混杂因素、乳腺癌检测偏移、缺乏生物学合理性以及从未使用激素治疗者与使用过激素治疗者的差

异, WHI CEE+MPA队列研究既未证实也未能完全排除CEE+MPA治疗与乳腺癌风险的关系。然而, 研究数据明确显示, CEE+MPA治疗对乳腺癌风险无影响, 尤其是对于那些开始接受绝经激素治疗前从未使用过激素治疗的典型人群更是如此。

雌激素单药治疗

WHI研究

WHI CEE队列研究数据表明, 随机治疗7.2年(中位值)后, 与接受安慰剂治疗相比, 接受CEE治疗的女性罹患乳腺癌的风险降低了21% [风险比 (hazard ratio, HR), 0.79; 95%置信区间 (confidence interval, CI), 0.61~1.02], 其结果不具有统计学意义, 换算成绝对数, CEE治疗使浸润性乳腺癌的病例数在每年每万名女性中减少了7例^[4]。在遵循医嘱持续服用研究药物、依从性在80%以上的人群中, CEE治疗相对安慰剂使乳腺癌风险降低了32%, 结果具有统计学意义 (HR, 0.67; 95% CI: 0.47~0.97)^[5]。此外, 若不考虑依从性状况, 在随机治疗7.1年(平均值)后, CEE治疗使患导管癌的风险降低了29%, 结果具有统计学意义 (HR, 0.71; 95% CI: 0.52~0.99)^[5]。平均随访时间延长至10.7年(其中包括7.1年的平均干预时间), 仍然不考虑依从性状况, CEE治疗相对于安慰剂使女性患乳腺癌的风险降低了23% (HR, 0.77; 95% CI: 0.62~0.95), 结果具有统计学意义^[6]。在中位随访13.2年时(包括中位干预时间的7.2年), 随机接受CEE治疗的女性患乳腺癌风险比随机接受安慰剂的女性降低了20% (HR, 0.80; 95% CI: 0.58~1.11), 但结果不具有统计学意义^[4]。对WHI研究CEE队列累计随访18年后, CEE治疗使乳腺癌死亡率较安慰剂降低了45%, 结果具有统计学显著性 (HR, 0.55; 95% CI: 0.33~0.92), 但是WHI CEE队列研究最有意义的结果却没得到绝大部分研究人员的重视^[7]。

雌激素-孕激素治疗

WHI研究

WHI CEE+MPA队列研究的受试者平均年龄为63.3岁, 平均绝经12年, 而且平均体重指数 (body mass index, BMI) 高达28.5 kg/m² (超重), 其中34.1%的受试者BMI超过了30 kg/m², 已经达到了肥胖的标准^[1]。因此, WHI CEE+MPA队列研究面临的一个重要问题是, 将绝经超过10年、超重至肥胖女性中获得的数据, 过度泛化推广到接近绝经期开始激素治疗的典型女性人群中, 而后者才

是激素治疗的主要受众。WHI HT研究 (WHI激素治疗研究) 并不是为了评估接近绝经期开始激素治疗的常规临床应用, 其统计学效力不足以进行相应的评估, WHI队列中只有10%的女性在接受随机激素治疗时年龄介于50~54岁之间^[2]。

尽管如此, WHI CEE+MPA队列研究中, 在随机治疗中位时间5.6年后, 每日连续CEE+MPA联合治疗相对于安慰剂使女性每年每万人罹患乳腺癌的数量增加了8名^[4], 其绝对风险为增加但是罕见, 与其他医疗常用药物 (如降脂药^[8]和降压药^[9]) 相仿或更低。乳腺癌的总体HR在随机分组后大约2.5~3年开始升高, 然后在中位治疗5.6年间HR保持在1.24的水平^[10]。然而, 更重要的是, 关于总体HR需了解哪些因素最终组成了这个总的统计结果, 是什么混杂因素影响了潜在的数据, 尤其是本身无统计学意义和/或对结果有效性提出质疑的每一个数据。

正确解读WHI CEE+MPA队列研究结果

运用先验统一的统计学方法

尽管最初发表时认为CEE+MPA治疗方案引起的乳腺癌患病风险增加有统计学显著性意义, 但需注意到, 该结论是由于2002年的报告依据未经调整数据导致的HR错误表达引起, 原文是“(乳腺癌患病率增加的) 统计学差异几乎达到了名义变量的统计学显著性”^[1] (第327页)。首先, 在该研究结果的名义变量显著性方面 (名义上95% CI: 1.00~1.59) 由于CI包含了1, 所以差异并不具有真正的统计学显著性; 其次, 该研究使用的名义变量的统计方法是一个先验的, 为WHI CEE+MPA研究主要终点冠状动脉心脏病所设计的统计方法^[2,7,11]。“名义变量的95% CI描述一个临床试验的特定终点指标的预计风险比 (HR) 变化情况”, 未对协变量进行调整, 或者多重调整, 以用于WHI CEE+MPA研究中乳腺癌风险经时间变化的结果^[1] (第325页)。“尽管名义置信区间是传统的统计学方法, 但其不适用解释与时间和结果相关的多重分析结果”^[1] (第325页)。因此, 乳腺癌发病率作为本研究预先确定的次要终点 (符合方案规定), 应该使用先验的多重调整的统计模型进行分析^[2,7,11,12]。“调整后的95% CI应用成组序贯方法以纠正多重分析对时间的影响”^[1] (第325页)。当对预设为次要终点的乳腺癌发病率使用先验的多重调整的统计学模型进行计算后, 很显然HR 1.24变成了无统计学显著性 (多重调整的95% CI: 0.83~1.53)^[1,10]。尽管在2002年发表的WHI CEE+MPA研究报告确定了多重调整的统计学分析方法的适当使用^[1] (第327页), 但为乳腺癌这个临床终点设计的先验统计方法实际上却没有被应用, 而且大多数

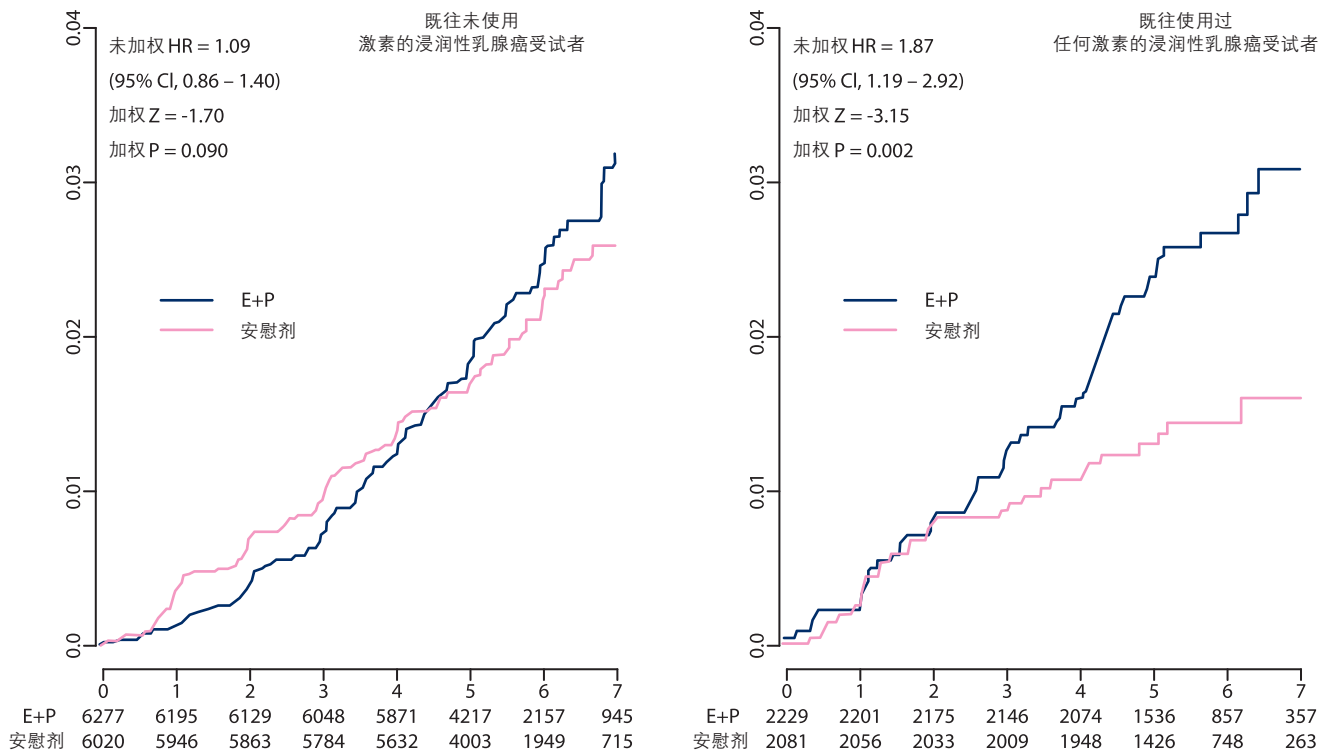


图1. WHI研究中, 结合雌激素联合醋酸甲羟孕酮 (E+P) 治疗组和安慰剂组的乳腺癌发病率情况。根据是否使用过激素治疗进行分层后, 有激素使用史、被随机分配至安慰剂组的这个亚群, 乳腺癌发病率和其他亚组的数据出现明显的偏离, 其他亚组的乳腺癌发病率都表现出了类似的趋势, 以上结果至今无合理解释。然而其中比较明确的是, 由于这部分有激素使用史、被随机分配至安慰剂组的女性的乳腺癌发病率异常低, 导致接受CEE+MPA治疗的女性乳腺癌患病风险出现显著升高的假象。CI, 置信区间; HR, 风险比。

WHI CEE+MPA研究报告侧重于未调整的名义变量分析方法。尽管最初的2002年WHI CEE+MPA研究报告^[1]使用了不正规的统计分析方法, 并且影响了几乎每一个后续涉及CEE+MPA治疗方式和乳腺癌相关性的研究报告, 但只要使用多重调整的统计分析模型重新分析, 最初和后续的研究报告的数据都说明了CEE联合MPA治疗方案相对于安慰剂, 对乳腺癌风险的影响无统计学显著性差异^[1,10]。

基线时校正混杂因素

即使应用非预先设定的名义变量统计方法进行分析, 也应在基线时对治疗组间导致乳腺癌风险因素分布不均的混杂因素进行校正 (例如对年龄、种族/民族、BMI、体力活动、吸烟、饮酒量、产次、口服避孕药使用情况、乳腺癌家族史、骨折家族史、乳腺钼靶检查以及血管舒缩症状进行校正), 结果显示名义变量的统计结果变得明显无统计学显著性 (HR, 1.20; 95% CI: 0.94~1.53)^[13]。在WHI CEE+MPA研究中, 通过随机分组足以去除对主要临床终点冠状动脉心脏病产生的偏倚, 但随着对混杂因素的校正, 治疗组间

乳腺癌风险因素显然仍存在剩余的混杂因素。

激素治疗暴露史

除了没有按照设计方案使用统计学模型, WHI CEE+MPA随机试验中两个特殊的亚组在进行亚组分析后, 也出现了意想不到的结果。这两个亚组分别是参加临床试验前无激素治疗史的女性 (又称为激素治疗未暴露组) 和随机分组前接受过激素治疗的女性。尽管该亚组分析的结果已经发表过不止3次, 其中包括2002年WHI CEE+MPA研究的最初报告, 但在WHI CEE+MPA研究中, 很少关注亚组分析结果如何影响明显乳腺癌风险的总体HR的解读^[1,13,14]。对混杂因素进行校正后, 平均随机化治疗5.6年后, 无激素治疗史和有激素治疗史亚组的乳腺癌的风险比 (HR) 出现统计学差异 ($P=0.027$)^[13]。在无激素治疗史的亚组中 (占总受试者的75%), 经过平均5.6年的随机治疗后, 与安慰剂组相比, 接受CEE+MPA治疗并不影响乳腺癌的发病率 (HR, 1.02; 95% CI: 0.77~1.36)^[13]。另一方面, 对于入组前使用过激素治疗的人群 (占总受试

者的25%)，经过平均5.6年的随机治疗后，CEE+MPA治疗相对于安慰剂，乳腺癌患病风险增加(HR, 1.96; 95% CI: 1.17~3.27)^[13]。对试验前无激素治疗史的女性平均随访11年后(包括5.6年的平均干预时间)，CEE+MPA治疗相对于安慰剂对乳腺癌发病率并无影响(HR, 1.16; 95% CI: 0.98~1.37)^[14]。CEE+MPA治疗相对于安慰剂的乳腺癌患病风险明显增加(HR 1.85; 95% CI: 1.25~2.80)^[14]仅限于试验前接受过激素治疗、且被随机分配至CEE+MPA治疗组的女性中。平均随访11年后，对于试验前是否接受过激素治疗的女性，其乳腺癌患病风险有显著差异($P=0.03$)。尽管2002年初次报道^[1](第328页)了WHI CEE+MPA研究在平均治疗5.2年后，有激素治疗史和无激素治疗史的女性亚组的结果，但在这篇文章手稿中并未进一步强调亚组分析及总体乳腺癌患病风险明显升高的意义，而媒体也未给予足够的重视。因此，女性及大部分医疗工作者对这些结果及其影响意义仍知之甚少。

随机分配至安慰剂组的女性乳腺癌发病率异常低的意义

如图1所示，在4条乳腺癌发病率的趋势线中，只有那些有激素治疗史随机分配至安慰剂组的女性风险趋势和其他3条不同，但这会让人产生错觉，认为是CEE+MPA的治疗方案导致了乳腺癌发病率升高。而另一方面，安慰剂组中无激素治疗史的女性，和CEE+MPA组中无论是否有激素治疗史的女性，他们的乳腺癌风险趋势线都是完全一致的^[13]，而只有试验前使用过激素治疗又被分配至安慰剂组的女性，其乳腺癌风险趋势线表现出了明显的差异，进一步造成了激素治疗组乳腺癌风险相对升高，并

表1 WHI观察性研究和以安慰剂为对照的CEE+MPA治疗研究中乳腺癌发病率的比较

亚组	CEE+MPA临床研究 安慰剂组 (年化事件百分比)	观察性研究 无激素治疗史 (年化事件百分比)
无激素治疗史者	0.36	0.35
有激素治疗史者	0.25	0.38

表2 WHI的饮食调整(DM)研究中低脂饮食人群和普通饮食人群，以及以安慰剂作对照的CEE+MPA随机对照研究的乳腺癌发病率比较

亚组	CEE+MPA临床研究	DM研究	
	CEE+MPA组(年化事件百分比)	低脂饮食组 (年化事件百分比)	常规饮食组 (年化事件百分比)
CEE+MPA总人群	0.43		
DM总人群		0.42	0.45
无激素治疗史者	0.40		
有激素治疗史者	0.46		

让人误以为CEE+MPA方案才是乳腺癌的罪魁祸首。有激素治疗史的安慰剂组受试者的乳腺癌发病率异常低的原因至今不明，但是用WHI的观察数据从外部进行验证，证明了这部分数据不具有代表性，是异常数据。遗憾的是，安慰剂组乳腺癌发病率异常低的数据在报告和解读WHI CEE+MPA研究时被严重忽略了。在WHI的观察性研究中，既往无激素治疗史也没有接受激素治疗的女性，其年化乳腺癌发病率(0.35%)和本随机对照研究中无激素治疗史的安慰剂亚组女性相同(0.36%) (表1)^[15]。在观察性研究中，有激素治疗史但未继续应用激素治疗的女性的年化乳腺癌发病率是0.38%，也和本随机对照研究中类似的亚组人群接近^[15]。因此，这些外部数据证实了本研究中有激素治疗史但接受了安慰剂治疗的女性，其年化乳腺癌发病率数据(0.25%)是低于实际情况的^[2,13]。由于其异常低的发病率，在统计学上激素治疗组 and 这个安慰剂亚组的数值出现了统计学差异，并且在合并是否有激素治疗史的两部分人群数据进行分析后，接受激素治疗人群的乳腺癌患病风险升高了^[13]。除了观察性试验的数据，WHI饮食调节(dietary modification, DM)研究的数据也从外部证实了上述结论^[16]。

与WHI激素治疗研究中将乳腺癌预先定义为一个次要终点指标不同，乳腺癌在WHI DM研究中是作为主要终点来观测和计算的^[7,11,16]。WHI DM研究表明低脂饮食可以降低乳腺癌风险，而WHI CEE+MPA研究表明CEE+MPA治疗会增加乳腺癌风险。如果上述结论都是正确的，那么低脂饮食人群的乳腺癌发病率应该是低的，CEE+MPA治疗人群的乳腺癌发病率应该是高的，然而两项研究中乳腺癌的发病率数据几乎是相等的，低脂饮食人群的乳腺癌发病率是0.42%，CEE+MPA治疗人群的发病率是0.43% (表2)。除此以外，无激素治疗史但随机接受了CEE+MPA治疗女性的乳腺癌发病率(0.40%)甚至比WHI DM研究中低脂饮食女性的发病率更低一些(0.42%) (表2)。而有激素治疗史接受CEE+MPA治疗女性的年化乳腺癌发病率(0.46%)和WHI的DM试验中随机分配至正常饮食组的女性乳腺癌发病率接近(0.45%) (表2)。

WHI的DM研究和WHI的观察性研究的乳腺癌发病率数据,均从外部证实了WHI的CEE+MPA研究中乳腺癌患病风险显著升高这一关键结论,实际上并非由于CEE+MPA治疗增加了乳腺癌发病率,而是由于有激素治疗史随机至安慰剂这一亚组人群的乳腺癌发病率异常低(0.25%)所致^[2,13],而在WHI CEE+MPA研究中,有激素治疗史随机至安慰剂亚组的乳腺癌发病率异常低(0.25%)这一情况,使这个亚组的数据和其他数据产生了统计学差异,并导致了WHI的CEE+MPA研究中这一亚组女性与无激素治疗史的女性一起分析时总体乳腺癌患病风险升高^[2,13]。

暴露状态与检出偏倚

上文已经证实,WHI CEE+MPA研究中乳腺癌患病风险升高不是由于随机接受CEE+MPA治疗女性实际的乳腺癌发病率升高所致,值得注意的是,由于无法排除检出偏倚,CEE+MPA治疗组乳腺癌诊断数据的可靠性也受到了质疑^[12,17],而检出偏倚、研究设计和统计学模型的使用不当共同导致了乳腺癌数据的过度解读。检出偏倚是观察性研究中常见的一个混杂因素,当受试者本人和医生都知晓受试者在接受激素治疗时,他们对于乳腺癌的关注度就会明显升高。WHI CEE+MPA随机对照研究在启动一段时间后,受试者便逐渐知晓了自己实际服用的药物,而该研究从特征上更像一个观察性研究。由于激素治疗组有阴道出血的症状,本研究中至少44.4%服用CEE+MPA积极治疗的女性知晓了他们的治疗方案,而这个数字在安慰剂组中只有6.8%(与此对应的是,在WHI CEE研究中,单纯雌激素治疗组只有6%、安慰剂组也只有6%的女性知晓自己的随机治疗方案)^[1,17]。除此以外,乳腺钼靶筛查的结果发现,由于接受CEE+MPA治疗的女性对于乳腺癌的关注度更高,他们进行乳腺癌筛查的频率也较安慰剂组更高,从而导致更多隐匿存在的乳腺癌病灶在激素治疗组被发现。重要的是,由于研究者在随机治疗过程中会给受试者发送关于乳腺癌风险警示的信件,WHI CEE+MPA研究的受试者们对潜在的乳腺癌风险有很高的知晓率。

在所有后续研究,包括最突出的WHI CEE+MPA研究中,了解自己正在接受积极的激素治疗的受试者,反复收到激素治疗可能增加乳腺癌的风险警示,会导致乳腺癌的发病率数据更容易受到检出偏倚的影响。考虑到知晓实际治疗方案的影响,其产生的检出偏倚可以合理解释CEE+MPA组乳腺癌升高的原因:对于50岁以上的女性^[18],接受激素治疗的女性乳腺癌风险比为1.20~1.26,而其每年每万名女性罹患乳腺癌例数仅较安慰剂组升高了7~9例。

对于如此庞大的人群,原先未被发现、隐匿存在的乳腺癌因检出偏倚新增的确诊人数是可以满足上述情况的^[17]。换一种说法,在统计学的零假设中,检出偏倚导致的结果偏差,可以解释CEE+MPA治疗组和安慰剂组的乳腺癌患病率的微小绝对差异,若没有检出偏倚,CEE+MPA治疗组每年每千名女性罹患乳腺癌数量上额外增加<1很可能是发现不了的。

乳腺癌细胞倍增时间

如前文所提及的,在WHI的CEE+MPA研究中,乳腺癌的风险比大约在干预开始2.5~3年后增加。然而基于恶性乳腺细胞数量倍增时间来看,从乳腺癌细胞到可被临床发现的肿块至少需要10年^[19]。因此,WHI CEE+MPA治疗组新发乳腺癌风险在平均治疗5.6年后显著升高,从生物原理上似乎是不合理的^[17,19]。另一方面,由于该结果缺乏生物学可信度,对于在随机治疗2.5~3年后乳腺癌风险开始升高更可能合理的解释可以从图1中发现,此时有激素治疗史的CEE+MPA治疗亚组和安慰剂治疗亚组的乳腺癌风险趋势线在此时出现了明显的分离,如前所说,这是由于有激素治疗史的安慰剂亚组乳腺癌患病率在此时出现了突发的且无法解释的异常降低所致,而有激素治疗史CEE+MPA治疗亚组的趋势线和无激素治疗史的另外两个亚组的趋势线都有相似的斜率和形状^[13]。

其他相关的随机临床研究和观察性研究数据

样本量较小、激素治疗长达10年、总随访时间长达16年的随机临床研究中,单用雌二醇也得到了乳腺癌风险下降的结果,与WHI CEE研究中单用CEE治疗的结果相似^[20,21];同样地,这一随机临床研究亦表明,雌-孕激素联合治疗对乳腺癌风险无显著影响,这一结果与WHI CEE+MPA研究的结果相近^[20,22,23]。

大多数观察性研究表明,单独使用雌激素不增加乳腺癌风险;尽管雌-孕激素联合治疗的观察性研究数据结论不统一,但绝大多数研究仍支持两者无显著相关性。单纯雌激素或雌-孕激素联合长期治疗的观察性研究对其乳腺癌风险无统一的结论,一些研究表明治疗5~10年后乳腺癌风险会升高,但另一些研究则表明长期使用无相关风险。大部分激素治疗观察性研究中乳腺癌风险的数值都在原假设附近,其风险比(比值比和相对风险度,或其他衡量暴露和结局的数值)很少超过1.5,几乎所有公开发表的数据均小于2.0^[24,25]。

在观察性研究中,如果相对风险(队列研究)在2~3之间或小于这个数值,和比值比(病例-对照研究)在3~4

之间或低于这个数值,由于偏倚和残余混杂因素的可能性高,均考虑其风险差异不可信;在考虑激素治疗和乳腺癌风险的关系时,其检出偏倚随着时间的推移和激素治疗人群更加谨慎而频繁的筛查乳腺癌而增加,导致其风险假性升高^[24-26]。根据学术界的共识,由于在观察性研究中难以解释是检出偏倚还是其他偏移的结果所致,流行病学指南从不考虑风险比在2或者以下的数据为有效差异。因此风险比较小时的临床价值和公众健康的指导作用十分有限,结果是像乳腺癌这样少见的疾病时尤其适用(激素治疗者的乳腺癌每年每1000人额外诊断病例数<1)。同时考虑到,由于健康人群隐匿的未诊断乳腺癌比例很高,这部分人群由于检出偏倚,可以很大程度影响雌-孕激素联合治疗组的乳腺癌患病率,因此相关研究计算出的风险比如果为2~3或更低时,其结果将无法排除由检出偏倚或其他偏倚导致组间差异的可能(通过尸检发现,16%其他死因的女性患未诊断的小而隐匿的乳腺癌)^[27]。

为了更好地解释WHI CEE研究中乳腺癌死亡率降低的现象,我们需要借助芬兰全国比较性研究(Finnish Nationwide Comparative Study)的数据,这项研究具有相关性并代表了研究文献的整体性。在累计暴露达330万人年,489,105名女性使用了激素治疗,所有接受激素治疗女性的乳腺癌死亡率下降有统计学显著性意义:使用激素0~5年(0.56; 95% CI: 0.52~0.60)、5~10年(0.46; 95% CI: 0.41~0.51)、治疗>10年(0.62, 95% CI: 0.56~0.68)。除此以外,50~59岁年龄段的乳腺癌风险(0.33; 95% CI: 0.29~0.37)较60~69岁年龄段的乳腺癌风险(0.64; 95% CI: 0.59~0.70)和70~79岁年龄段的乳腺癌风险(0.78; 95% CI: 0.69~0.87)降低更显著。与激素联合治疗数据相比,雌激素单药治疗组在任何年龄段死亡率都更低:使用0~5年(雌激素单药治疗vs. 激素联合治疗: 0.49; 95% CI: 0.44~0.54 vs. 0.55; 95% CI: 0.51~0.60); 5~10年(0.46; 95% CI: 0.39~0.53 vs. 0.50; 95% CI: 0.44~0.56); 以及治疗超过10年(0.54; 95% CI: 0.48~0.62 vs. 0.68; 95% CI: 0.60~0.76)^[28]。

结论

通过仔细回顾WHI CEE+MPA研究2002年最初发表的结果^[1],以及后续的2006年^[14]和2010年^[15]的研究报告,我们发现其报道的乳腺癌风险中隐瞒了一个对临床决策至关重要的事实,即在WHI CEE+MPA研究中,升高的乳腺癌风险并非来自随机分配至CEE+MPA治疗组的女性乳腺癌患病率升高,而是由于有激素治疗史被随机分配至安慰剂组的女性乳腺癌发病率降低所致^[2]。尽管这一发病率

异常低的原因至今无人知晓,但是这显而易见、且极不合理的结果却没有引起研究者应有的重视,也无研究团队探讨其对解读WHI CEE+MPA研究的乳腺癌风险可能带来的影响。随着目前越来越多的可用数据被充分地解读和回顾,我们认为WHI CEE+MPA研究的乳腺结局数据明显被错误解读了,并且其结论过于以偏概全,其计算的风险比(HR)并不能真正反映CEE+MPA联合治疗组和安慰剂组的乳腺癌实际发病率。通过WHI观察性研究和DM研究的数据外部验证后,我们认为CEE+MPA研究亚组分析的结果反而更能代表实际的乳腺癌发病情况。换句话说,WHI CEE+MPA研究结果实际上否认了CEE+MPA联合治疗会增加乳腺癌风险的可能。

就如WHI CEE+MPA研究所示,随机分组和大样本的临床试验并不能保证事先规定好的临床设计和临床标准能准确实施,同时也不一定能防范和结果相关的混杂因素、检出偏倚以及生物学上的不合理性出现,而上述因素均会影响治疗结局的正确解读。当研究者没有预计到偏倚的可能影响,或者解读结果时未考虑到其他可能性,上述的因素单独或同时出现都会导致结果的不当解读。而WHI CEE+MPA研究的研究者回避了许多明显对结果有影响的因素,而在分析结果时只对其进行了单一地解读。与其说是科学研究,这样的解读方法更多见于叙述类文章,而其可能会给女性和女性健康带来有害的影响^[29-31]。

在WHI CEE+MPA研究中,运用先验统一的多重调整的统计学模型对乳腺癌数据进行分析,得出的结果与非正规边界显著性未调整的名义变量统计结果无统计学显著性,对基线混杂因素进行校正后也是如此。更重要的是,我们无法区别在CEE+MPA治疗组中,额外增加的极少量乳腺癌病例是由于检出偏倚,还是由于CEE+MPA治疗所致。即便是很小的检出偏倚也可以产生多达每年每千名女性新增乳腺癌例数<1例的误差,该误差足以解释我们在CEE+MPA治疗组中看到的乳腺癌额外新增病例数。随机分组平均治疗5.6年后乳腺癌新发病例数就开始升高,在生物学上是不合理的,与其归咎于激素的治疗作用,更可能是有激素治疗史随机至安慰剂组异常低的发病率数据产生的统计学假象,毕竟既往无激素治疗史随机至安慰剂组的女性和有或无激素治疗史的CEE+MPA治疗组女性的数据是相似的,侧面证实了有激素治疗史随机至安慰剂亚组数据的异常。此外,在50岁以上女性中,乳腺癌新发进展超过5.6年的生物学不可信性使得来自大量未确诊的预先存在的隐匿性乳腺癌的肿瘤生长检测偏倚更有可能解释在CEE+MPA治疗组中诊断出的罕见数量的额外乳腺癌。除此以外,这也使检出偏倚的解释更加可信。年龄

在50岁以上且携带有未确诊的隐匿性乳腺癌的女性不在少数, 检出偏倚带来的差异足以产生CEE+MPA治疗组中出现的、较对照组额外增加的乳腺癌患病例数。

经过50年的研究, 包括WHI CEE+MPA在内的临床研究, 至今无法提供决定性的证据来证明激素治疗会导致乳腺癌的产生。事实上, 包括上述研究在内的大多数研究数据都提示, 雌-孕激素联合治疗对乳腺癌无影响。除此以外, 包括WHI CEE研究在内的随机对照研究发现, 雌激素单药治疗很可能预防乳腺癌发生, 并能降低相关死亡率。WHI CEE+MPA研究提示, 无激素治疗史的女性在开始接受CEE+MPA治疗后, 乳腺癌风险没有增加, 而这部分人群恰巧就是为了绝经期启动激素治疗的常见人群。还需要了解的是, 整个WHI CEE+MPA研究组较对照组每年每万名女性的乳腺癌新诊断例数多了8名, 其中无激素治疗史CEE+MPA亚组贡献了其中的4名, 但从数据上看, 这个乳腺癌增加例数还是很少的, 与其他危险因素引起的乳腺癌风险相仿或更低, 如肥胖、体力活动少、每日饮酒量小于两杯、职业空姐和使用其他常用药物等^[8,9,24,25]。

由于WHI CEE+MPA研究结果的不当解读和泛化, 女性和医务工作者都不愿意使用单独雌激素或者雌-孕激素联合治疗方案来应对绝经期症状^[29-31], 这已经对女性及其健康产生相当大的损害。遗憾的是, 受到绝经症状严重困扰的女性中也是如此。在WHI CEE+MPA研究被不当解读的大背景下, 负面新闻也紧随其后, 那些适合接受雌激素单药治疗的女性也常常被忽略。在芬兰的研究中, 超过40%的女性接受雌激素单药治疗; 而在美国, 由于子宫切除率很高, 适合雌激素单药治疗人数已接近雌-孕激素联合治疗的人数。将雌激素单药治疗的数据从雌-孕激素联合治疗的数据中分离, 并单独进行研究和讨论, 将有助于发现和证实, 雌激素单药治疗实际上能降低乳腺癌风险和乳腺癌死亡率, 而这个结论已得到了包括WHI CEE研究在内的数据支持。

对于女性和医务工作者担忧激素治疗可能带来的乳腺癌风险, 目前的研究结果应该能消除他们的疑虑。根据目前所掌握的科学证据, 我们认为激素治疗导致乳腺癌并无定论, 而总体数据既未确认也没否定这种可能, 而女性也应该被告知上述证据。尽管如此, 有一点非常明确: 即使有风险, 激素治疗导致的潜在乳腺癌风险也是十分微小的(特别是对于使用激素治疗的典型人群, 近绝经期、无激素治疗史的女性), 不比本文提到过的其他因素更大。因此, 可放心应用激素治疗, 在近绝经期启动激素治疗的潜在风险很小, 50年的研究仍无法提供激素治疗和乳腺癌之间因果关系的决定性证据, 同时, 考虑到降低

使用人群后续的发病率和死亡率, 绝大多数证据都支持激素治疗的获益大于风险。

Conflict of interest No potential conflict of interest was reported by the authors.

Source of funding This work was supported in part by the National Institute on Aging, National Institutes of Health [RDI-AG059690].

参考文献

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33
2. Langer RD. The evidence base for HRT: what can we believe? *Climacteric* 2017;20:91-6
3. Utian WH. A decade post WHI, menopausal hormone therapy comes full circle - need for independent commission. *Climacteric* 2012;15:320-5
4. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-68
5. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647-57
6. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. for the WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305-14
7. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2017;318:927-38
8. Hodis HN, Mack WJ. The timing hypothesis and hormone replacement therapy: a paradigm shift in the primary prevention of coronary heart disease in women. Part 2: comparative risks. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1011-8
9. Li CI, Daling JR, Tang MC, et al. Use of antihypertensive medications and breast cancer risk among women aged 55 to 74 years. *JAMA Intern Med* 2013;173:1629-37
10. 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
11. Curb JD, McTiernan A, Heckbert SR, et al. Outcomes ascertainment and adjudication methods in the Women's Health Initiative. *Ann Epidemiol* 2003;13:S122-58
12. Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, Lobo RA. HRT and breast cancer risk: a realistic perspective. *Climacteric* 2011;14:633-6
13. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103-15
14. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684-92
15. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Estrogen plus pro-

- gestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008;167:1207–16
16. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA* 2006;295:629–42
 17. Shapiro S. Risks of estrogen plus progestin therapy: a sensitivity analysis of findings in the Women's Health Initiative randomized controlled trials. *Climacteric* 2003;6:302–10
 18. Skegg DCG. Potential for bias in case-control studies of oral contraceptives and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1988;127:205–12
 19. Santen RJ, Yue W, Heitjan DF. Modeling of the growth kinetics of occult breast tumors: role in interpretation of studies of prevention and menopausal hormone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1038–48
 20. 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
 21. Cherry N, McNamee R, Heagerty A, Kitchener H, Hannaford P. Long-term safety of unopposed estrogen used by women surviving myocardial infarction: 14-year follow-up of the ESPRIT randomized controlled trial. *BJOG* 2014;121:700–5
 22. 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
 23. Hulley S, Furberg C, Barrett-Conner E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58–66
 24. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2017;24:728–53
 25. The North American Menopause Society 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. Scientific Background Report for the 2017 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. July 2017. www.menopause.org/docs/default-source/professional/scientific-background-report.pdf. Accessed June 3, 2018.
 26. Grimes DA, Schulz KF. False alarms and pseudo-epidemics: the limitations of observational epidemiology. *Obstet Gynecol* 2012;120:920–7
 27. Santen RJ, Yue W, Heitjan DF. Occult breast tumor reservoir: biological properties and clinical significance. *Horm Canc* 2013;4:195–207
 28. Mikkola TS, Savolainen-Peltonen H, Tuomikoski P, et al. Reduced risk of breast cancer mortality in women using postmenopausal hormone therapy: a Finnish nationwide comparative study. *Menopause* 2016;23:1199–203
 29. 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
 30. Karim R, Dell RM, Greene DF, et al. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011;18:1172–7
 31. Venetkoski M, Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, et al. Increased cardiac and stroke death risk in the first year after discontinuation of postmenopausal hormone therapy. *Menopause* 2017;25:375–9

文后点评

自从2002年妇女健康干预研究 (WHI) 的结合雌激素 (CEE) 联合醋酸甲羟孕酮 (MPA) 随机对照研究队列的结果首次在 *JAMA* 杂志报道以来, 绝经激素治疗与乳腺癌的关系一直是关注的热点, 并直接引起了激素治疗应用的大幅下降。

这篇综述着眼于WHI的激素治疗随机对照研究结果, 对单用CEE和CEE+MPA对乳腺癌的影响进行了仔细分析。单纯雌激素治疗的结论比较明确, 无拮抗的CEE降低了乳腺癌的风险和死亡率, 但CEE+MPA则有争议。按照最初的报道, CEE+MPA使乳腺癌的风险比升高, 但经过亚组分析后提示, 其风险比的升高不是由于CEE+MPA治疗组的乳腺癌发病率升高, 而是由于安慰剂对照组中曾有激素治疗史的女性乳腺癌发病率异常低所致。该亚组乳腺癌发病率异常低的原因并不清楚, 但通过同研究的其他3个亚组数据及外部数据的对比, 都可以很明确这个数据是异常的低。另外作者还从统计方法、检出偏倚以及乳腺癌新发病例所需时间等方面进行了讨论。

总之, 目前证据尚不能明确激素治疗与乳腺癌的关系, 既未确认也未否定。但可以肯定的是, 激素治疗与乳腺癌之间即使存在关系, 这个关系也是十分微小的, 不会高于临床中其他常用药物及其它不良生活方式等的风险。考虑到激素治疗对女性健康的益处, 在适宜对象中恰当应用激素治疗, 总体上是利大于弊的。

(北京协和医院妇产科 陈蓉)

综述



BRCA1/2基因突变女性携带者的妇科-内分泌相关研究 Gynecological–endocrinological aspects in women carriers of BRCA1/2 gene mutations

A. Doren^a, A. Vecchiola^b, B. Aguirre^c and P. Villaseca^d

^aObstetrics and Gynecology Department, Faculty of Medicine, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile; ^bEndocrinology Department, Faculty of Medicine, Millennium Institute of Immunology and Immunotherapy, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ^cBreast Imaging, Radiology Service, Clínica Las Condes, Santiago, Chile; ^dEndocrinology Department, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

崔娇 译 张雪玉 审校

摘要

携带编码肿瘤抑制蛋白BRCA1和BRCA2基因突变的女性罹患乳腺癌和卵巢癌的风险很高。BRCA致病性基因突变引起的遗传相关乳腺癌和卵巢癌常发病较早，BRCA1基因突变携带者被诊断乳腺癌的平均年龄为43岁；而50岁时卵巢癌发病率高达10%~21%。因此应当在育龄期制定预防策略。

美国国家癌症网络中心 (National comprehensive cancer network, NCCN) 指南建议高风险患癌个体接受BRCA1/2基因检测 (BRCA1/2全测序)，并对其家族成员进行特定基因突变检测。

BRCA1/2基因突变携带者需要遵循严格、特殊的监测策略以实现早期诊断。NCCN建议从25岁开始进行乳腺影像学监测；从30~35岁开始进行卵巢相关监测。同时，应采取手术或药物治疗等策略来降低相应肿瘤的发生风险。绝经前女性进行预防性双侧输卵管卵巢切除术时需要雌激素替代治疗。

本文回顾性研究BRCA基因突变携带者的患癌风险、基因检测标准、监测和降低患癌风险策略以及激素替代治疗的安全性。

ARTICLE HISTORY

Received 3 July 2018
Accepted 14 August 2018
Published online 8 October 2018

关键词

BRCA基因突变；
基因测试；
降低患癌风险策略；
激素治疗；
遗传性乳腺癌；
遗传性卵巢癌；
雌激素治疗

引言

乳腺癌或卵巢癌患者通常具有家族史，约<10%的乳腺癌^[1]和约10%~15%的卵巢上皮癌^[2]与遗传突变有关。遗传性早发乳腺癌和卵巢癌相关的最常见种系突变是编码肿瘤抑制蛋白BRCA1和BRCA2的基因突变^[3]。据报道，美国每年有5%的乳腺癌是由BRCA1/2突变引起^[4]，约84%的遗传性乳腺癌和90%的遗传性卵巢癌是由BRCA1和BRCA2基因突变引起的^[5]。

在制定BRCA1/2突变患者的预防策略时，特别需要注意的是，在成年早期阶段BRCA1/2突变有致癌风险。BRCA1突变携带者诊断乳腺癌的平均年龄为43岁，BRCA2突变携带者的平均诊断年龄为47岁，而普通人群为61岁^[6]。另外，在普通人群中，卵巢癌的发病年龄为

63岁，但在BRCA1突变携带者中，40岁时的发病风险为2%~3%，50岁时的发病风险达到10%~21%^[7,8]；在BRCA2突变携带者中，发病风险相对延迟，50岁时为2%~3%^[9]。故应在全球范围内对女性的育龄期制定预防策略。

此外，著名的女演员安吉丽娜·朱莉30多岁时被诊断为BRCA1突变携带者，并在媒体上讨论了降低患癌风险的医学选择。至此之后的过去几年里，世界各地的女性越来越关注BRCA1/2突变携带者的患癌风险^[10]。

在降低患癌风险的策略中，提高生存率最有效的方法是在完成生育后进行双侧乳房切除术加双侧卵巢输卵管切除术。然而，后者提示年轻时手术对生活质量和性功能、骨质流失和心血管疾病风险增加的影响^[11,12]。

在本文中，我们回顾性研究了BRCA基因突变携带者

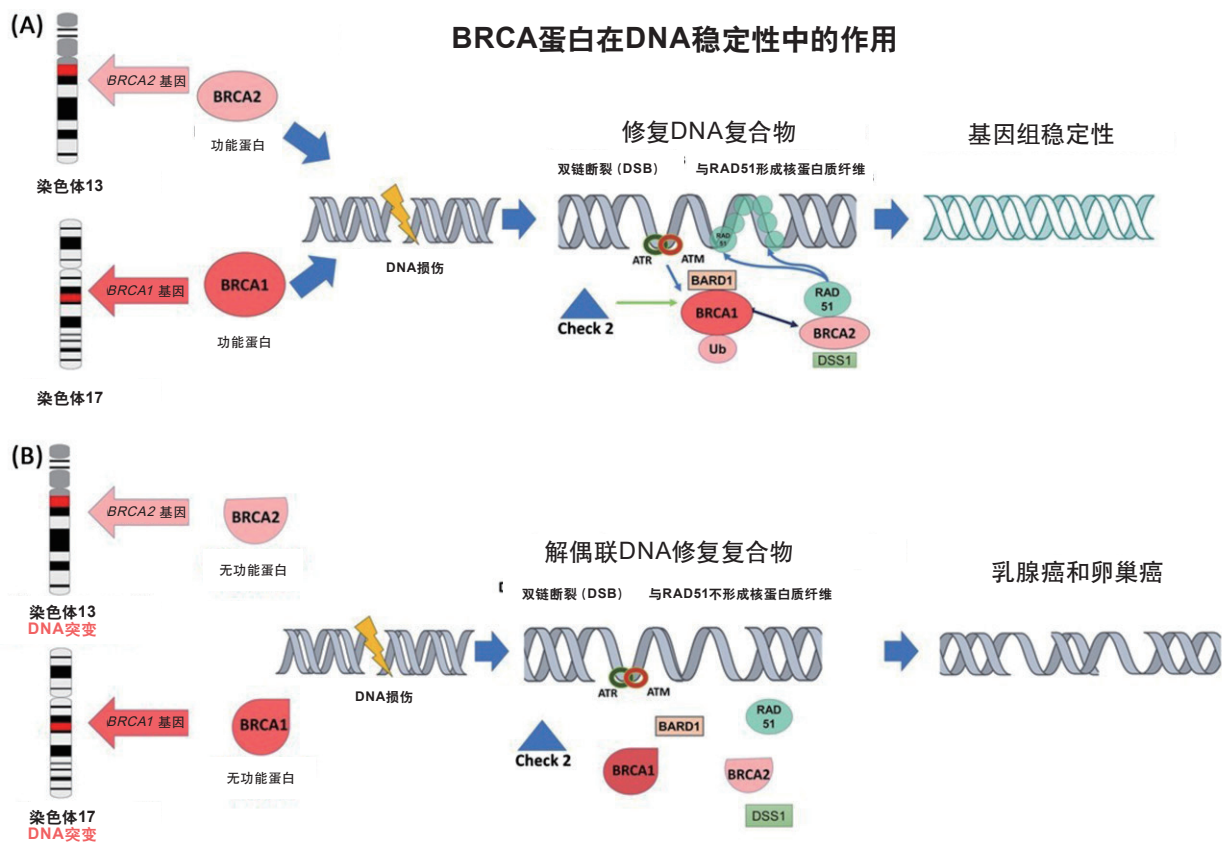


图1. BRCA蛋白在DNA稳定性中的作用。正常情况下,当DNA突变或变异发生时, BRCA1和BRCA2蛋白都能通过触发同源重组,在BRCA2和重组酶RAD51以及其他酶和稳定蛋白之间形成复合物,从而阻止复制叉或DNA双链的断裂。这个复合物识别出DNA损伤并开始修复损伤(A)。另一方面,当BRCA1和/或BRCA2基因发生突变时,所产生的功能失调的BRCA1和BRCA2蛋白不能形成复合物,因此DNA中的损伤不会被修复,并且会永久存在(B)。

罹患癌症的风险、基因检测的标准、必须或提供影响女性的监测和降低患癌风险的策略,以及必要时处方激素治疗的安全性。

BRCA基因和BRCA蛋白

*BRCA1*和*BRCA2*是参与多种基本细胞生理过程的肿瘤抑制基因,保持其染色体的稳定性,可保护基因组不受损伤^[13,14]。

由于DNA复制或暴露于电离辐射及其他基因毒性化合物期间的双链DNA损伤, BRCA蛋白失活或截短的种系突变导致基因组不稳定及肿瘤的发生^[15]。突变的BRCA1或BRCA2蛋白引起的肿瘤在同源重组介导的DNA修复中存在缺陷^[15,16]。

当DNA发生突变或变异时, BRCA1和BRCA2蛋白可以通过触发同源重组来阻止DNA双链断裂的损伤,并阻止复制叉(即DNA复制发生的位置)的损伤。BRCA1和

*BRCA2*基因都可以介导同源重组: BRCA1蛋白通过调节参与同源重组的信号转导途径参与; BRCA2蛋白通过与重组酶RAD51(即参与同源重组和DNA修复的酶)形成复合物直接参与^[15,16]。

*BRCA1*基因中已经发现了1600多个突变,其中大多数突变促进了移码从而产生了非功能性蛋白。BRCA2基因已经发现1800多个突变,包括插入、缺失和错义突变,这些突变导致截短蛋白或无功能蛋白^[17,18]。由于缺乏有效的DNA修复机制, DNA损伤发生在不同的部位。因此, BRCA1和BRCA2基因的突变易导致乳腺癌和卵巢癌等肿瘤的发生。

图1显示了BRCA1和BRCA2维持基因组完整性的机制。通常,当DNA突变或变异发生时, BRCA1和BRCA2蛋白都能通过触发同源重组,在BRCA2和重组酶RAD51以及其他酶和稳定蛋白之间形成复合物,从而阻止复制叉或DNA双链的断裂。这个复合物识别DNA损伤并开始修复

损伤(图1A)。另一方面,当*BRCA1*和/或*BRCA2*基因发生突变时,所产生的功能失调的*BRCA1*和*BRCA2*蛋白不会形成复合物,因此DNA的损伤不会被修复,并且会永久存在(图1B)^[19]。

*BRCA1/2*基因突变携带者罹患癌症的风险

一般人群中的突变率为1/800~11/400。在特定的种族群体中,如德系犹太人和冰岛人,患病率分别高达1/167和1/40^[20]。如果*BRCA1*或*BRCA2*的拷贝在种系上发生突变,突变将以常染色体显性方式遗传^[7]。

这些突变最常见的靶点是乳腺和卵巢,育龄期女性性激素刺激产生重要的生长信号影响着乳腺和卵巢。约84%的遗传性乳腺癌和90%的遗传性卵巢癌是由*BRCA1*和*BRCA2*基因突变引起的^[5,21]。另外,70岁后的乳腺癌累积发病风险在*BRCA1*基因突变携带者中为57%~65%,在*BRCA2*基因突变携带者中为45%~49%^[21,22]。*BRCA1*和*BRCA2*基因突变携带者的卵巢癌累积发病风险分别为39%~49%和11%~18%^[23]。

*BRCA1*基因相关乳腺癌通常为三阴性(雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体-2均为阴性)。值得注意的是,在三阴性乳腺癌患者中,*BRCA*基因突变的风险高达20%^[24]。而*BRCA2*基因相关乳腺癌与散发的亚型相似^[15]。与*BRCA1/2*基因突变相关的卵巢癌往往具有较高的分级,且具有浆膜或子宫内膜样组织学特征^[25]。

*BRCA1*基因突变携带者乳腺癌的发病年龄早于*BRCA2*基因突变携带者,平均诊断年龄分别为43岁和47岁^[6]。在这两种*BRCA*基因突变中,卵巢癌的发病年龄很少在40岁之前^[7,8]。

*BRCA1*和*BRCA2*基因突变也与胰腺癌、胃癌、喉癌、输卵管癌、黑色素瘤和前列腺癌有关。值得注意的是,男性乳腺癌患者的*BRCA2*基因突变率为14%,*BRCA1*基因突变率较低^[26]; *BRCA2*和*BRCA1*基因突变在男性中的乳腺癌终生风险分别为6.8%和1.2%^[27]。

基因检测标准

美国国家癌症网络中心(National comprehensive cancer network, NCCN)建议对具有以下一个或多个标准的患者进行*BRCA1*和*BRCA2*基因检测^[28]:

- 已知*BRCA1*或*BRCA2*基因突变家族的个体
- 乳腺癌个人史:
 - 诊断年龄≤45岁

- 诊断年龄≤50岁,具有以下一种或多种情况:
 - 合并另一种原发性乳腺癌
 - ≥1个血亲在任何年龄患乳腺癌
 - ≥1个亲属患胰腺癌或前列腺癌
 - 未知或有限的家族史
- 在60岁或60岁以下诊断为三阴性乳腺癌
- 在任何年龄并有以下情况之一:
 - ≥1个血亲患乳腺癌年龄为50岁或50岁以下
 - 在任何年龄≥2个血亲患乳腺癌
 - ≥1个血亲患卵巢癌
 - 在任何年龄≥2个血亲患胰腺癌或前列腺癌
 - 与乳腺癌关系密切的男性血亲
 - 具有高度突变风险的族裔(德系犹太人)
- 卵巢癌个人史
- 男性乳腺癌个人史
- 转移性胰腺癌的个人史
- 任何年龄的胰腺癌或前列腺癌个人史(Gleason评分≥7),并且:
 - ≥1个血亲在任何年龄患卵巢癌或≤50岁的乳腺癌或,
 - 任何年龄有2个亲属患乳腺癌、胰腺癌或前列腺癌
- 胰腺癌的个人史和犹太人的犹太血统
- 肿瘤谱检测*BRCA1/2*致病性突变
- 仅家族史(受影响的家庭成员未能测试):
 - 符合上述任一标准的一级或二级血亲
 - 患乳腺癌和/或卵巢癌的三级血亲,以及2个或更多与乳腺癌和/或卵巢癌的近亲。

美国医学遗传学与基因组学学院和国家遗传顾问协会等其他机构,也提出了类似的*BRCA*突变基因检测的标准^[29]。

基因检测应该从癌症患者开始,对他们进行*BRCA1*和*BRCA2*基因的全序列测定。一旦发现了一个特定的突变,就应该检测家族成员这种特定的基因突变^[28]。

乳腺和卵巢监测

由于*BRCA*基因突变携带者有早发乳腺癌或卵巢癌的高风险,一旦确诊必须对其进行严格的监测,以实现早期诊断。

NCCN建议对*BRCA*基因突变携带者进行以下乳腺监测^[28]:

- 从18岁开始: 培养自我检查乳房的意识;
- 从25岁开始: 每6~12个月进行一次乳房临床检查;
- 年龄25~29岁: 每年行乳腺磁共振,如没有乳腺磁共振

可行乳房X光检查；

- 年龄30~75岁，每年行乳腺磁共振和乳房X光检查；
- 从75岁开始，个性化管理。
- 如果有小于30岁即诊断为乳腺癌的家族史，开始筛查的年龄需个体化。

对于卵巢监测，NCCN建议从30岁至35岁开始进行临床检查、经阴道超声和血清CA-125等筛查^[28]。如在亲属中有年轻的卵巢癌患者，则从比其年龄早5~10岁开始监测^[25]。由于筛查策略对卵巢癌死亡率的影响无敏感性或特异性，应根据临床医生的判断每6个月或12个月进行一次筛查^[25]。

据报道，美国只有16%的医生推荐对BRCA基因突变患者进行NCCN筛查^[30]。

在选择预防性手术或定期监测时，需要了解每种方法的特性。

乳腺监测在BRCA1/2基因突变携带者中的有效性

影像学筛查的有效性在高危女性尤其是BRCA1/2基因突变携带者中具有局限性，这与一般人群不同，在制定这类妇女的筛查方法时应考虑到影像学筛查的局限性^[31]。筛查敏感性受年轻女性乳房致密程度及不同组织学亚型乳腺癌的影响：在BRCA1基因突变携带者中，通常为导管型癌、典型三阴性癌、生长速度更快；在BRCA2基因突变携带者中，浸润性小叶癌的发病率更高，这种组织学类型更难使用乳腺钼靶筛查进行诊断。尤其是在BRCA1/2基因突变携带者中，间期癌（在一轮筛查和另一轮筛查之间可触及的癌症）的发病率比正常风险人群更高，发病率约为40%~60%^[31]。

因此，引入乳腺磁共振作为乳腺钼靶筛查或结合临床/超声检查的额外检查方法。而且在过去的15年里，不同的前瞻性临床试验的结果表明，对于高危人群乳腺磁共振检查的敏感性更高，大约是乳腺钼靶检查敏感性的两倍^[32-34]。

在高危患者中，乳腺磁共振筛查的优势在于：早期诊断体积较小的肿瘤、淋巴结受累程度较低、间期癌的发病率较低、无转移时间较长以及在某些研究中较长的生存期。然而，这种检查的假阳性率最高，不必要的活检次数也更多；因此，在进行任何筛查方法之前，应告知受检者假阳性的风险^[35,36]。

另外，对于BRCA基因突变的女性乳腺癌患者，在接受治疗后应继续每年进行乳腺影像学检查，以筛查剩余的乳腺组织^[28]。

BRCA1/2基因突变携带者降低癌症风险的策略

降低乳腺癌和卵巢癌的患病风险策略包括手术和/或预防性化疗。

在乳腺癌的病例中，BRCA基因突变携带者进行降低风险的预防性乳腺切除术 (risk-reducing mastectomy, RRM) 可降低90%~95%的患病风险^[3,25]，但并未确定施行手术的推荐年龄。一项比较筛查监测和预防性手术的生存率研究分析显示，在25岁时进行RRM，70岁时的生存率略有增加；BRCA2和BRCA1的基因突变携带者存活率分别增加8%和13%；如果在40岁时进行RRM，BRCA2和BRCA1的基因突变携带者存活率分别增加7%和11%^[37]。

在北美，64%~78%的BRCA基因突变携带者选择筛查而不是RRM^[38]；单独行磁共振和乳房X光检查，70岁时的生存率增加了4%~6%^[37]，略低于预防性乳房切除术。

在另一项6年的随访研究中，降低风险的预防性输卵管卵巢切除术 (risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO) 提高了BRCA基因突变携带者的总生存率，同时降低了85%~90%的卵巢癌患病风险、50%的乳腺癌患病风险^[39,40]。因此，NCCN推荐，对于已完成生育的BRCA1和BRCA2基因突变携带者，可在35~40岁时行RRSO。对于进行手术的年龄选择，应充分考虑两种BRCA基因突变的发病特点：BRCA2基因突变中，50岁时卵巢癌患病风险为2%~3%，但在BRCA1基因突变中，40岁时卵巢癌患病风险是2%~3%，50岁时卵巢癌风险是10%~21%^[9]。最小患病亲属的年龄可指导RRSO的推荐时机。为降低乳腺癌患病风险，应在50岁之前进行RRSO^[39]。

依据卵巢癌起源于输卵管粘膜的理论，双侧输卵管切除术可能也是一种降低卵巢癌患病风险的手术，从而可以推迟卵巢切除术^[41]。然而，NCCN并未将其作为一种降低癌症风险的治疗策略，因为该类手术的有效性仍在研究中。

对于行RRSO的患者，应与其共同协商是否同时行子宫切除术，以避免在有激素治疗指征的情况下使用孕激素，并避免患者选择他莫昔芬进行化学预防时所引起子宫内膜问题（后面讨论）^[42]。

一项先前引用的生存分析研究表明，40岁同时行RRM和RRSO预防性手术优于任一单项干预，该研究中BRCA1和BRCA2基因突变携带者70岁时的生存率分别增加了24%和11%。另一种策略是25岁时行RRM并在40岁时行RRSO，与此相比患者更易接受同时行RRM和RRSO，而两种方法对生存率无显著影响^[37]。

绝经前女性的卵巢切除术与骨质疏松症、心血管疾病和神经系统疾病的风险以及总死亡率的增加等方面均在

选择RRSO时起到了决定性作用^[12]。此外,选择RRSO的绝经前BRCA基因突变携带者的血管舒缩症状和性功能受损也有专门报道^[43]。然而,一项针对这类患者生活质量的回顾性研究显示,这些女性对该手术的满意度很高^[43]。实际上,另一项研究表明,74%的BRCA基因突变检测阳性的女性选择了RRSO,17%的女性年龄在40岁以下^[30]。

对于拒绝接受预防性手术的BRCA基因突变携带者,可采用药物性预防策略。

一项长达5.7年的小样本随访研究显示:BRCA1/2基因突变携带者使用他莫昔芬预防乳腺癌,BRCA2基因突变携带者的乳腺癌患病风险降低了62%(n=8),但BRCA1基因突变携带者的患病风险没有降低(n=11)^[44]。另一项研究显示:对使用他莫昔芬的乳腺癌患者随访5~10年,对侧乳腺癌的发病率降低,BRCA1和BRCA2基因突变携带者的患病风险均降低了50%(n=285例、715例对照者),这项研究表明他莫昔芬对雌激素受体阴性乳腺癌也有一定的预防作用^[45]。目前还没有发表BRCA1/2基因突变携带者使用雷洛昔芬或芳香化酶抑制剂作为药物性预防的相关研究。

一项包含18项研究针对BRCA基因突变携带者(1503名卵巢癌及6315名健康者)的荟萃分析表明:口服避孕药可降低50%的卵巢癌患病风险,与使用年限成正比,且不增加乳腺癌的发病率,因此推荐口服避孕药(oral contraceptives, OC)用于BRCA基因突变携带者以降低卵巢癌的风险^[46]。另一项对乳腺癌和卵巢癌高危女性(包括BRCA1/2基因突变携带者)的荟萃分析发现了相似的结果^[47]。在这两项研究中,使用更新剂型的OC的基因突变携带者的乳腺癌发病率增加无统计学意义^[46,47]。这与之前的研究结果相矛盾,即在30岁之前或5年以上使用OC的BRCA1基因突变携带者中,早期乳腺癌发病率增加,BRCA2基因突变携带者乳腺癌发病率无显著影响^[48],但是应注意的是,这些口服避孕药是1975年之前的配方,其雌激素剂量更高。然而,之后的病例对照分析中发现在≥5年使用OC的基因突变携带者中,BRCA2基因突变携带者(而非BRCA1基因突变携带者)的乳腺癌风险增加^[49]。

当患者拒绝手术降低患癌风险策略时,可以选择药物性预防或联合其他推荐的筛选方法以降低患病风险。

处方激素治疗

对于接受RRSO治疗的绝经前患者,可能会有血管舒缩相关症状及性功能障碍。对遗传性卵巢癌高风险患者进行RRSO后,绝经激素治疗在减少潮热和改善性功能方面是有效的^[50]。手术终点的预防和观察项目(The

Prevention and Observation of Surgical Endpoints, PROSE)是一项正在进行的跨国、多中心研究BRCA基因突变携带者的结局项目;2005年,该研究组报道称60%的接受RRSO的BRCA基因突变女性患者术后使用了激素治疗^[51]。对这些患者进行绝经激素治疗,可能会抵消乳腺癌患病风险降低的效果,甚至在乳腺切除患者中亦是如此,因为RRM后残余乳腺组织仍然有发展为乳腺癌的可能;另外,有子宫的女性需要补充雌-孕激素联合用药,这可能意味着更高的乳腺癌患病风险。

目前在无乳腺癌个人史且有完整乳腺的BRCA基因突变携带者中使用激素治疗安全性的相关研究很少。PROSE研究中对使用激素治疗的女性随访3.6年后,乳腺癌风险降低的获益无明显改变^[51]。2008年,一项对472名自然绝经及手术绝经的BRCA1基因突变携带者进行4年随访的病例对照研究表明,使用激素治疗者的乳腺癌发病风险较未使用激素治疗者显著降低(OR 0.58, 95% CI: 0.35~0.96, P=0.03);更重要的是,联合使用激素治疗并不增加任何一种患癌风险^[52]。

综上所述,在这两项研究中,与雌激素/孕激素联合治疗相比较,单用雌激素不增加乳腺癌的风险^[51,52]。

近来,一项针对872名BRCA1基因突变携带者的队列研究表明,40%的患者在RRSO后应用了激素治疗。在长达7.6年的随访中,与无激素治疗者相比,应用不同方案的激素治疗者的乳腺癌发病率没有增加。然而,这项研究表明,单用雌激素方案与雌-孕激素联合方案相比较乳腺癌风险有显著差异,两种方案的乳腺癌分别为12%和22%,联合用药方案乳腺癌风险更高^[53]。

由于目前激素治疗对BRCA基因突变的高癌症风险患者的影响证据有限,当有激素治疗指征时,应告知其雌激素或雌/孕激素治疗的获益和风险,并与本人及其主治医师进行讨论。选择最安全的激素治疗方案,且用药疗程应当个体化。

另外,既往有乳腺癌病史的BRCA基因突变携带者,如有雌激素治疗的绝对禁忌证,应考虑对血管舒缩相关症状的非激素治疗。

结论

由于BRCA1和BRCA2基因突变,家族性早发乳腺癌及卵巢癌的风险很高。BRCA1或BRCA2种系基因突变为常染色体显性方式遗传。根据NCCN标准,当有筛查指征时,应对受累人群进行BRCA1和BRCA2基因的全序列测定,并对索引病例中发现的基因突变者的家庭成员进行特定基因突变检测。当发现某种基因突变时,应对其进行特

殊监测以实现早期诊断和治疗乳腺癌及卵巢癌。

与正常风险人群相比,高风险女性的间期癌发生率更高,由于高风险女性筛查的特殊局限性,乳腺钼靶筛查、临床乳腺检查或超声检查等筛查乳腺癌时有效性较低。乳腺磁共振筛查的敏感性高,可用于早期诊断。NCCN指南推荐了起始监测的年龄、筛查方法的类型及频率。在对卵巢癌的监测中,目前尚无经过证实的特异性或敏感性诊断方法,此外,早期诊断并未证实有更好的生存率。因此,可以选择手术或药物降低患癌风险的治疗策略。

对于BRCA1/2基因突变携带者,他莫昔芬用于乳腺癌预防、OC用于卵巢癌预防等的药物性预防策略尚缺乏足够的证据。此外,由于他莫昔芬增加了卵巢癌风险、激素避孕药增加了乳腺癌风险,使得这些患者更易患癌症。

关于手术降低患癌风险的策略,双侧乳房切除术者在70岁时生存率略有增加,略低于乳腺影像学监测。另外,RRSO能提高总生存率,降低卵巢癌和乳腺癌的风险。NCCN推荐,对于已完成生育的BRCA1基因突变携带者,可在35~40岁时行RRSO降低卵巢癌风险^[28],50岁之前行RRSO降低乳腺癌风险^[39]。

然而,育龄期女性或绝经前女性行预防性双侧输卵管-卵巢切除术将导致过早绝经,这将对其生活质量和一般健康状况造成影响。对于出现绝经相关症状的女性,绝经激素治疗成为一种需求,同时我们也需要关注心脏、骨骼和大脑等器官的健康状况。少数研究分析了高癌症风险女性使用激素治疗的安全性,这些有限的证据表明对于有症状的女性应用激素治疗、与患者及其主治肿瘤学医师讨论激素治疗的风险和获益是有必要的。

参考文献

- John EM, Miron A, Gong G. Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. *JAMA* 2007;298:2869-76
- Zhang S, Royer R, Li S. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:353-7
- Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science* 2014;343:1466-70
- Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004;4:665-76
- Bougie O, Weberpals JI. Clinical considerations of BRCA1- and BRCA2-Mutation carriers: a review. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:374012
- Van der Kolk DM, De Bock GH, Leetge BK. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA 1 and BRCA 2 families: high cancer incidences at older age. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:643-51
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317:2402-16
- Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:812-22
- Ramus SJ, Antoniou AC, Kuchenbaecker KB, et al. Ovarian cancer susceptibility alleles and risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Hum Mutat* 2012;33:690-702
- Desai S, Jena AB. Do celebrity endorsements matter? Observational study of BRCA gene testing and mastectomy rates after Angelina Jolie's New York Times editorial. *BMJ* 2016;14:355 i6357.
- Davis S, Lambrinouaki I, Lumsden MA, et al. Menopause. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15004
- Parker W, Jacoby V, Shoupe D, Rocca W. Effect of bilateral oophorectomy on women's long-term health. *Womens Health (Lond)* 2009;5:565-76
- Lord CJ, Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer* 2016;16:110-20
- Nielsen FC, van Overeem Hansen T, Sørensen CS. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. *Nat Rev Cancer* 2016;16:599-612
- Roy R, Chun J, Powell S. BRCA 1 and BRCA 2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 2012;12:68-78
- O'Donovan PJ, Livingston DM. BRCA 1 and 2: breast/ovarian cancer susceptibility gene products and participants in DNA double-strand break repair. *Carcinogenesis* 2010;31:961-7
- The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61-70
- Huang K-L, Mashl RJ, Wu Y, et al. Pathogenic germline variants in 10,389 adult cancers. *Cell* 2018;173:355-70
- Prakash R, Zhang Y, Feng W, Jasin M. Homologous recombination and human health: the roles of BRCA1, BRCA2, and associated proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7:a016600
- Thorlacius S, Struwing JP, Hartge P, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet* 1998;352:1337-9
- King MC, Marks JH, Madell JB. New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer, risks due to inherited mutation in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643-6
- Chen SN, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329-33
- Girolimetti G, Perrone AM, Santini D, et al. BRCA-associated ovarian cancer: from molecular genetics to risk management. *Biomed Res Int* 2014;2014:787143
- Gonzalez-Angulo A, Timms K, Liu S, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:1082-9
- ACOG Practice Bulletin Number 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2009;113(4):957-66.
- Struwing JP, Coriaty ZM, Ron E, et al. Founder BRCA1/2 mutations among male patients with breast cancer in Israel. *Am J Hum Genet* 1999;65:1800-2
- Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1811-4
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.2.2016. www.nccn.com
- Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med*. 2015;17:70-87
- Garcia C, Wendt J, Lyon L, et al. Risk management options elected by women after testing positive for a BRCA mutation. *Gynecol*

- Oncol* 2014;132:428–33
31. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, *et al.* Effectiveness of breast cancer surveillance in *BRCA1/2* gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001;19:924–30
 32. Kriege M, Brekelmans C, Boetes C, *et al.* Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427–37
 33. Kuhl C, Weigel S, Schrading S, *et al.* Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: The EVA trial. *JCO* 2010;28:1450–7
 34. Warner E, Messersmith H, Causer P, *et al.* Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk of breast cancer. *Ann Intern Med* 2008;148:671
 35. Chiarelli A, Prummel M, Muradali D, *et al.* Effectiveness of screening with annual magnetic resonance imaging and mammography: results of the initial screen from the Ontario high risk breast screening program. *J Clin Oncol* 2014;32:2224–30
 36. Rijnsburger AJ, Obdeijn I-M, Kaas R, *et al.* *BRCA1* associated breast cancers present differently from *BRCA2* associated and familial cases: Long term follow up of the Dutch MRISC screening study. *J Clin Oncol* 2010;28:5265–73
 37. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for *BRCA1/2* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2010;28:222–31
 38. Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, *et al.* International variation in rates of uptake of preventive options in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Int J Cancer* 2008;122:2017–22
 39. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, *et al.* Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304:967–75
 40. Finch A, Lubinski J, Moller P, *et al.* Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *J Clin Oncol* 2014;32:1547–53
 41. Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G, *et al.* Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for *BRCA* mutation carriers. *Obstet Gynecol* 2013;121:14–24
 42. Stan D, Shuster L, Wick M, *et al.* Challenging and complex decisions in the management of the *BRCA* mutation carrier. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22:825–34
 43. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, *et al.* The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a *BRCA* mutation. *Gynecol Oncol* 2011;121:163–8
 44. King MC, Wieand S, Hale K, *et al.* Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2* national surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001;286:2251–6
 45. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, *et al.* Tamoxifen and contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* carriers: an update. *Int J Cancer* 2006;118:2281–4
 46. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, *et al.* Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in *BRCA1/2* carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2275
 47. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, *et al.* Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:4188–98
 48. Narod SA, Dubé MP, Klijn J, *et al.* Oral contraceptives and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773–9
 49. Haile R, Thomas D, McGuire V, *et al.* *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1863–70
 50. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, *et al.* The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol* 2006;24:3576–82
 51. Rebbeck T, Friebel T, Wagner T, *et al.* Effect of short term hormone therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: The PROSE study group. *J Clin Oncol* 2005;23:7804–10
 52. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, *et al.* Hormone therapy and the risk of breast cancer in *BRCA1* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1361–7.
 53. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, *et al.* Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among *BRCA1* mutation carriers. *JAMA Oncol* 2018;4:1059–65.

文后点评

BRCA1/2 (编码肿瘤抑制蛋白) 基因突变携带者的女性, 罹患家族性早发乳腺癌及卵巢癌的风险较高。*BRCA1*或*BRCA2* 种系基因突变为常染色体显性遗传, 是能够被监测的, 还能对其罹患癌症的风险进行评估, 制定出相应的降低风险策略。根据NCCN建议的筛查标准, 对*BRCA1/2*基因突变携带者的乳腺癌及卵巢癌应进行基因全序列测定, 对受累人群包括有乳腺癌或卵巢癌家族史的一级或二级血亲进行*BRCA1*和*BRCA2*基因的全序列测定, 并对家庭成员进行特定基因突变检测, 以期实现早期诊断和治疗乳腺癌和卵巢癌。

NCCN还推荐了起始监测的年龄, 25岁开始进行乳腺影像学监测, 从30~35岁开始进行卵巢相关检查, 75岁以上应个体化管理。卵巢癌的监测目前没有特异性或敏感性的诊断方法, 主要为阴道超声和CA125的测定, 早期诊断并未达到更好的生存率。因此, 可以选择手术或药物降低患癌风险的治疗策略。

对于*BRCA1/2*基因突变携带者, 他莫昔芬可用于乳腺癌的预防, 口服避孕药用于卵巢癌的预防及其他药物的预防策略尚缺乏足够的证据。此外, 由于他莫昔芬增加卵巢癌风险, 激素避孕药增加乳腺癌风险, 使得这些患者更易罹患癌症。关于手术是否降低患癌风险? RRM (双侧乳房切除术) 在70岁时生存率略有提高, 略低于乳腺影像学监测。RRSO (双侧卵巢和输卵管切除术) 能提高总生存率, 降低卵巢癌和乳腺癌风险。对于已完成生育的*BRCA1*基因突变携带者, 可在35~40岁时行RRSO, 降低卵巢癌风险, 50岁之前行RRSO降低乳腺癌风险。

然而, 育龄期女性或绝经前女性行预防性RRSO将导致过早绝经, 出现绝经相关症状, 对生活和健康造成负面影响, 激素治疗则成为一种必要, 有研究认为激素治疗对这些女性是安全的, 而另一些研究则认为有一定风险, 因此, 对于这些女性是否用激素治疗, 需与患者及肿瘤相关专家讨论利弊后再进行应用。

(宁夏医科大学总医院妇科 张雪玉)

综述

围绝经期与绝经后期的甲状腺疾病

Thyroid disease in the perimenopause and postmenopause period

M. M. Uygur^{a,c}, T. Yoldemir^b  and D. G. Yavuz^c

^aSirnak State Hospital, Internal Medicine Clinic, Sirnak, Turkey; ^bDepartment of Obstetrics and Gynecology, Marmara University Hospital, Istanbul, Turkey; ^cDepartment of Internal Medicine, Division of Metabolic Diseases and Endocrinology, Marmara University Hospital, Istanbul, Turkey

伏玉洁 译 张学红 审校

摘要

考虑到围绝经期和绝经后女性在促甲状腺素和甲状腺激素的分泌和代谢方面确实存在生理变化,因此应谨慎评估这些女性的甲状腺功能检查结果。此外,绝经后及老年女性的甲状腺疾病发病率增加。尽管有充分的证据表明甲状腺功能对认知功能、心血管风险、骨转换及寿命有影响,但对绝经后女性的筛查仍没有达成共识。针对这组人群的甲状腺功能紊乱的诊断极具挑战性,因为这些症状多相似,可归因于围绝经期症状。由于高剂量的左甲状腺素会导致心脏并发症和增加骨转换,对这组人群的治疗比年轻人群给予更多的关注。此外,放射性碘治疗是老年甲状腺功能亢进的首选方法。结节性甲状腺肿与甲状腺癌在这一群体中的发病风险增加。虽然诊断方法与年轻患者相同,但手术风险高,疾病预后差。患有任何形式甲状腺疾病的女性都应按照目前的指南进行治疗。不论伴随的甲状腺疾病如何,绝经期激素治疗均应该个体化。

ARTICLE HISTORY

Received 21 February 2018
Revised 1 August 2018
Accepted 14 August 2018
Published online 8 October 2018

关键词

甲状腺功能减退;
甲状腺功能亢进;
甲状腺癌;
绝经期

引言

绝经后定义为因卵巢功能衰竭所致的月经停止 ≥ 12 个月。甲状腺疾病的患病率随年龄增长而增加,尤其是绝经后女性的患病率更高。在这个群体中,由于游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3) 水平下降和反三碘甲状腺原氨酸 (reverse triiodothyronine, rT3) 水平升高导致的体重增加等症状使得诊断具有挑战性。出汗、失眠和心悸等均可能归因于卵巢和甲状腺功能障碍。由于衰老、其他合并症以及在这些年龄组中使用多种药物导致的甲状腺功能的解读使其制定诊疗决策更加困难。

在育龄期女性中,性腺轴与甲状腺功能有一定的关系。甲状腺激素通过增加性激素结合球蛋白、睾酮和雄烯二酮的合成,减少雌二醇和雄激素的清除,增加雄激素向雌酮的转化并间接影响生殖功能。其直接作用是由卵母细胞上甲状腺激素受体介导的,甲状腺激素与卵泡刺激素协同作用于颗粒细胞上的卵泡刺激素受体,影响孕酮的产生^[1]。

雌激素在甲状腺疾病的发病机制中可能起一定作用^[2]。

雌激素通过诱导蛋白的唾液酸化,减少甲状腺素结合球蛋白 (thyroxine-binding globulin, TBG) 的清除,从而增加血清TBG浓度,并通过增加蛋白的生物合成促使血清中促甲状腺素 (thyrotropin, TSH) 浓度升高,增加TSH的反馈作用。由于甲状腺功能减退 (以下简称“甲减”) 女性接受激素替代治疗的适应不足,这些女性的甲状腺素 (thyroxine, T4) 剂量需要增加,并且治疗12周后应检测TSH水平^[3]。

通过对不同年龄段人群的甲状腺功能研究表明,随着年龄的增长,游离三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3) 水平下降,而反三碘甲状腺原氨酸 (rT3) 水平升高。虽然游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4) 的日生成量减少,但由于1型5'-脱碘酶活性降低使其代谢减慢,所以血清FT4浓度保持稳定^[4]。人群中最常见的甲状腺病理类型是继发于桥本甲状腺炎 (又称:慢性淋巴细胞性甲状腺炎) 的甲状腺激素缺乏,随着年龄的增大,TSH的上限有增加的趋势^[5-7]。相反,在缺碘人群中,TSH与年龄呈负相关,其中最常见的甲状腺病理是结节性

病变,并随着年龄的增长增加了甲状腺的功能自主性^[8]。

TSH值高于3.0 mIU/L的发生率随年龄增长而增加,老年人(年龄>80岁)中TSH值介于2.5~4.5 mIU/L的患病率为23.9%,而TSH值>4.5 mIU/L的患病率为12%^[9]。老年人的TSH轻度升高可能不能反映亚临床甲状腺功能障碍,而是衰老的正常表现,因此正常参考范围或许会随着年龄的增加而扩大^[10]。

非甲状腺疾病引起的血清TSH水平异常在老年人中更为常见。重症患者的血清TSH可能受到抑制,尤其是在接受多巴胺输注^[11]或药理学剂量的糖皮质激素^[12]治疗的患者中。此外,在任何非甲状腺疾病的恢复期,血清TSH水平可能超过正常参考值范围上限^[13]。在非甲状腺疾病严重的患者中,由于T4向T3的外周转换减少及甲状腺激素的失活增加,导致其血清T3水平较低^[14,15]。

甲减合并肾上腺皮质功能不全应先给予糖皮质激素进行治疗,因为未治疗的肾上腺皮质功能不全可能导致TSH升高,故在糖皮质激素的治疗后TSH可能恢复正常^[16,17]。

绝经后女性补充黄体酮可降低TSH水平^[18]。TSH在绝经后女性中较高^[19],绝经后期内源性黄体酮的缺乏可能是促发因素之一。

绝经期非激素治疗可能干扰甲状腺功能。无论是原发性甲减,还是甲状腺功能正常的抑郁症患者,氟西汀和舍曲林均与甲状腺功能或甲状腺自身免疫的临床显著变化无关。然而,有结果显示,甲状腺功能正常的患者接受氟西汀治疗比甲减患者使用相同的选择性5-羟色胺再摄取抑制剂更容易发生5-羟色胺能系统的微小变化^[20]。通过血清TSH水平检测的基线甲状腺功能,可以预测患者对选择性5-羟色胺再摄取抑制剂等抗抑郁药物治疗的反应。最理想的甲状腺功能,不仅仅是在正常范围的实验室数值,更有必要增加对抗抑郁药物有良好反应这一条^[21]。

甲状腺疾病也存在于同时服用加巴喷丁或可乐定及左甲状腺素片的年龄>60岁的老年女性中^[22]。

甲状腺功能障碍筛查

美国医师学会建议,年龄大于50岁、具有可能由甲状腺疾病引起一个或多个症状的女性,应首先通过血清TSH检测筛查,如果TSH水平无法检测或大于10 mIU/L,则随后进行FT4检测^[23]。美国家庭医生学会建议,对60岁以上的无症状患者进行常规甲状腺功能检查^[24]。美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)建议从35岁开始对所有成年人进行筛查,并且每隔5年再筛查^[25]。美国临床内分泌医师协会(American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)建议,对年龄较大的患者(年龄

未明确)进行常规TSH检测^[20]。此外,美国预防服务特别工作组没有建议对儿童或成人进行甲状腺疾病的常规筛查^[26,27]。美国医学研究所发表了一项声明,指出在医保人群中进行的甲状腺疾病筛查是不计成本的^[28]。

甲减

甲减的特点是血清TSH升高,这可能是亚临床的,也可能是临床明显的甲减。在亚临床甲减患者中,血清TSH水平轻度升高,FT4正常。在明显的甲减患者中,TSH水平明显升高伴FT4降低。第三次全国健康和营养调查报告示:50~69岁的女性符合亚临床和临床甲减标准的人数比同年龄段范围的男性明显更多^[5]。亚临床甲减的患病率为4.3%,明显甲减的患病率为0.3%。科罗拉多州甲状腺疾病患病率调查报告显示,在未服用甲状腺激素治疗的亚临床甲减和临床明显甲减的人群中,患病率分别为8.5%和0.4%^[29]。弗雷明翰的研究显示,在60岁以上的人群中,有5.9%的女性和2.3%的男性的TSH值超过10 mIU/L,其中T4水平低于正常者达39%^[30]。英国的Whickham调查显示,9.3%的女性和1.2%的男性血清TSH值超过10 mIU/L^[31,32]。抗体阳性和TSH升高的女性患甲减的风险是每年4%,而只有一个参数异常的女性患甲减的风险为每年2%~3%^[31,32]。抗甲状腺过氧化物酶抗体(antithyroperoxidase antibodies, TPOAb)的存在预示临床明显甲减的进展^[25]。高达60%的疑似病例将在未来5年甲状腺功能恢复正常,而5%~25%的病例(可能在TPOAb阳性人群中比例更高)将在5年内直接进展为甲减^[33]。

病因学

在全世界范围内,地方性碘缺乏是甲减最常见的原因^[34]。在碘充足的地区,最常见的甲减原因是慢性自身免疫性甲状腺炎(桥本甲状腺炎)。对于非甲状腺相关的头颈部恶性肿瘤(包括淋巴瘤),经放射性碘或外科手术治疗以及外照射后可能会导致甲减。此外,酪氨酸激酶抑制剂是引起医源性甲减的一个相对较新的药源性途径,其中最常见的是舒尼替尼^[35,36],它通过减少腺体血管和诱导3型脱碘酶活性而导致甲减。中枢性甲减是由于垂体、下丘脑肿瘤、炎症、浸润性疾病、出血性坏死(Sheehan综合征)、垂体或下丘脑疾病的外科和放射治疗导致的生物活性TSH产生不足所致^[37,38]。中枢性甲减患者血清TSH水平可能轻度升高,但不同于亚临床原发性甲减,其血清FT4水平普遍偏低。消耗性甲减是一种罕见的疾病,可能发生在血管瘤和3型碘腺苷脱碘酶高表达的其他肿瘤中,因为其加速了T4和T3的降解^[39,40]。

临床表现

对老年人和绝经后女性甲减的诊断需要引起高度重视,因为包括体弱、疲劳、便秘、皮肤干燥、畏寒等症状和体征可能与更年期症状、老年患者常见的其他疾病、药物的副作用甚至是衰老本身有关。在这一人群中亚临床甲减通常是无症状的。

治疗

虽然建议对TSH水平升高大于10 mIU/L的原发性甲减患者进行左甲状腺素治疗,但对亚临床甲减中年女性的治疗尚无定论。

目前的证据表明, TSH<10 mIU/L的患者心血管风险增加在年轻成人人群(<70岁)中已得到充分证实,但在老年人群(>75岁)中并未得到证实^[41]。另外,最近有报告表明,轻度亚临床甲减可能与长寿有关,可能有益于老年人群(年龄>70~85岁)^[42-44]。

AACE/ATA相关指南建议,对于TSH水平在正常上限和10 mIU/L之间并伴有甲减的症状、TPOAb阳性、动脉粥样硬化性心血管疾病、心力衰竭或相关危险因素的症状的患者,应考虑给予治疗^[25]。

欧洲甲状腺协会指南建议,对于年龄<65~70岁的亚临床甲减患者,出现症状或TSH≥10 mIU/L时应开始左甲状腺素治疗。对于年龄>70岁且TSH≥10 mIU/L的人群,当存在甲减症状或心血管危险因素时,可考虑治疗。在年龄>70岁但TSH<10 mIU/L的患者中,只需观察^[44]。

根据目前的数据,使70~80岁以上的患者的血清TSH目标水平提高到4~6 mIU/L是可以理解的^[29]。避免过度使用左甲状腺素至关重要,因为老年患者特别容易发生心房颤动,且绝经后女性的骨量丢失在加速。

对年龄大于50~60岁、无冠状动脉性心脏病证据的临床明显的甲减患者,初始治疗可考虑左甲状腺素50 μg/d。对于亚临床甲减患者,左甲状腺素的初始剂量一般较低,根据TSH升高的程度,剂量在25~75 μg/d^[25]。在雌激素和雄激素开始使用或停止后,应重新评估稳态下的血清TSH,因为这类药物可能通过增加TBG而改变左甲状腺素的需求,从而减少FT4^[26]。

甲状腺功能亢进

甲状腺功能亢进(以下简称“甲亢”)是由于各组织中甲状腺激素水平过高而引起的甲状腺毒症。临床明显的甲亢指血清中FT4和FT3水平升高,低于正常值或通常检测不到的血清TSH。而亚临床甲亢(subclinical hyperthyroidism, SH)的FT4和FT3水平正常, TSH水平很低。

甲亢在女性中比男性(5:1)更常见。甲亢的总体患病率约为1.3%,在老年女性中增加到4%~5%^[2]。Graves病(又称毒性弥漫性甲状腺肿; Graves' disease, GD)多见于年轻女性,而毒性结节性甲状腺肿在老年女性中更为常见。

在一项以成年女性为研究对象的为期10年的前瞻性队列研究中发现:GD的总体发病率为4.6/1000^[45]。虽然GD是甲亢的最常见病因^[46],但毒性多结节性甲状腺肿(toxic multinodular goiter, TMNG)在老年患者中更为常见。碘导致的甲亢多发生在碘造影剂或富碘药物(如胺碘酮)使用所致的碘负荷后。

在老年人群中SH较临床明显的甲亢更为常见。成年人群中SH的患病率取决于年龄、性别和碘摄入量。在美国无已知甲状腺疾病受试者的代表性样本中,0.7%的TSH水平受抑制(<0.1 mIU/L),1.8%的TSH水平很低(<0.4 mIU/L)^[2]。来自欧洲的研究报告了相似的发生率,女性和老年受试者的发生率更高^[47,48]。

SH的自然史是多变的^[48],以每年0.5%~7%的速度进展为临床明显的甲亢,而每年有5%~12%的患者TSH会恢复正常。TSH被抑制(<0.01 mIU/L)比TSH低但在可检测到的范围(0.01~0.4 mIU/L)的SH患者进展为明显甲亢的可能性更大^[49-51]。GD引起的SH较TMNG引起的SH可能有更大的疾病自限性^[48]。因此,在临床系列研究中, TMNG是引起SH的最常见原因,尤其是在老年人中^[48,50,51]。

临床表现

老年人甲亢的表现可能是淡漠的,而不是多动、震颤或其他交感神经过度兴奋的症状^[52]。然而有2/3的患者具有与年轻患者相同的症状^[53]。在一项以甲亢患者为研究对象的横断面研究中显示,老年患者出现几种典型症状(怕热、震颤、神经质)的风险降低,但体重减轻、呼吸短促的发生率高于年轻患者^[53,54]。老年患者心房颤动、中至重度眼病的发病率增加^[55]。在甲亢老年患者中,由于伴有心脏传导系统疾病,心动过速很少发生。

治疗

血清TSH是诊断和评估甲亢严重程度的初步检测。甲状腺显像和放射性碘摄取试验用于确定甲亢的病因。

明显的甲亢和SH的治疗方法相同。这些方法包括放射性碘消融治疗,抗甲状腺药物和甲状腺切除术^[55]。放射性碘消融因其有效、安全、经济通常用于老年人^[56]。

除非对甲硫咪唑(Methimazole, MMI)过敏,否则首选MMI治疗,因为丙硫氧嘧啶的黑框警告有数种肝损伤和急性肝衰竭^[57]。TMNG或毒性腺瘤的MMI长期治疗可

用于一些预期寿命有限的老年或其他疾病患者或不能耐受手术或放射性碘消融治疗的患者中^[57]。因手术风险及术后并发症,外科手术在老年人中应用较少^[57]。手术仅限于伴有阻塞症状的或已知或疑似恶性肿瘤的巨型甲状腺肿患者^[58]。

SH的治疗

虽然明显甲亢的治疗一直被推荐,但对SH的治疗尚不明确。几项研究显示,SH与明显甲亢对机体有相同的有害作用。

在心血管疾病的调查中显示,SH增加了心血管死亡率^[59]。最近的两项荟萃分析均得出结论^[60,61],SH增加了心血管死亡的风险。TSH<0.1 mU/L比TSH水平在0.1~0.4 mU/L受试者的心血管发病风险更大。最近的数据表明,SH受试者是心衰发生的独立危险因素^[60,62],尤其在老年低TSH水平的受试者^[62]。

心律失常是SH引起的另一个问题,心房颤动在青年受试者中的绝对发生率较低。65岁以下女性比65岁及以上女性的心房颤动发生率更低^[63]。

另一项基于群体的研究表明,在50岁以上的人群中,SH增加卒中发生风险,其风险比为3.39^[64]。最近一项针对SH卒中风险的荟萃分析发现,事件数量不足以得出明确结论^[65]。

关于骨质疏松和骨折,最近的一项研究报告指出,SH增加了所有严重骨质疏松性骨折的风险。风险随SH的持续时间而增加,因此,中位随访7.5年后,低TSH水平受试者中有13.5%至少经历过一次严重骨质疏松性骨折,而TSH水平正常者只有6.9%发生过严重骨质疏松性骨折^[66]。

在调查情绪和认知的研究中,几乎相同数量的研究报告了SH与认知功能下降和痴呆发生之间的显著相关性,并与无相关性进行比较^[61-63]。因此,目前无法就该问题得出结论。SH与抑郁之间似乎无相关性^[69-73]。

ATA推荐对所有65岁以上,TSH持续<0.1 mIU/L的老年人,有心脏危险因素、心脏病或骨质疏松的患者,未使用雌激素或双膦酸盐的绝经后女性以及有甲亢症状的患者使用SH治疗^[54]。对年龄小于65岁、无危险因素的无症状患者应考虑治疗。对于年龄大于65岁,TSH持续低于正常下限但仍>0.1 mU/L,伴心脏病、骨质疏松、甲亢症状应考虑使用SH治疗^[54]。对于年龄小于65岁、不伴心脏病或骨质疏松的无症状患者需进行观察,寻找导致TSH降低的病因,或给予治疗^[54]。

欧洲甲状腺协会最近发布了SH的治疗指南^[73],与ATA的推荐建议基本一致。

甲状腺结节与甲状腺癌

甲状腺结节是甲状腺内的一种分离性病变,在放射学上不同于周围的甲状腺实质。与明显的放射学异常不相符的可触及病变不符合甲状腺结节的严格定义。影像学检出的不可触及的甲状腺结节被称为偶发性结节^[74]。甲状腺结节随着年龄的增长而变得更加常见,特别是在女性中。流行病学研究表明,在全球碘含量充足的地区,可触及的甲状腺结节在女性中的患病率约为5%,在男性中为1%^[75,76]。相比之下,在随机选择的个体中,高分辨率超声可以检测出19%~68%的甲状腺结节,在女性和老年患者中的发病率更高^[77,79]。大的多结节性甲状腺肿是成人最常见的类型。甲状腺癌发生于7%~15%的甲状腺结节患者,应排除。

发现任何径线>1 cm的甲状腺结节,应检测血清TSH水平。如果血清TSH低于正常,则应进行甲状腺放射性核素扫描^[79]。由于高功能结节很少伴有恶性肿瘤,因此不需要进行细胞学检查。高血清TSH水平,即使在正常参考范围的上部,也与甲状腺结节的恶性风险增加和甲状腺癌的更晚期相关^[80,81]。甲状腺超声已被广泛用于评估甲状腺结节的恶性风险分层,以决定是否需要进行细针穿刺活检。老年人单发甲状腺结节的处理方法与年轻患者相同^[56]。检测甲状腺癌特异性最高(中位>90%)的特征是:微小钙化、结节边缘不规则和形状较高,但任何单一特征对诊断的敏感性均较低^[82-89]。

对甲状腺结节最大径≥1 cm、声像图为高、中度可疑者,或结节最大径>1.5 cm、声像图为低度可疑者建议行诊断性细针穿刺活检。对于最大径≥2 cm的结节,其声像图的可疑性很低(如海绵状),不进行细针穿刺活检的观察也是一个合理的选择^[74]。

报告甲状腺细胞病理学的贝塞斯达(Bethesda)系统被用来解释细针穿刺活检结果^[90]。如果结节在细胞学上是良性的,则不需要进一步的立即诊断研究或治疗。对于最初非诊断性细胞学检查结果的结节,应在超声引导下重复进行细针穿刺活检。如果细胞学检查结果是诊断原发性甲状腺恶性肿瘤,手术是常规推荐治疗。如果结节细胞学性质不确定,分子检测可以用来进一步鉴别良性和恶性甲状腺结节^[74]。

从45岁开始甲状腺癌患者的死亡率增加,因此年龄被列入美国癌症联合委员会甲状腺癌TNM分期系统^[91]。老年人甲状腺癌的治疗方法 with 年轻患者的治疗方法基本相同。对于大于1 cm的甲状腺癌,通常的手术方法是甲状腺次全切除术或甲状腺全切除术。对于小于1 cm的肿瘤单纯甲状腺叶切除术是可行的^[74]。尽管年龄较大的患者可能会

因为患有癌症而表现出较高的手术风险,但年龄本身并不是甲状腺切除术的禁忌证^[92]。

根据ATA指南,依据手术病理报告将患者分层为低危、中危和高危^[74]。术后血清甲状腺球蛋白可用于评估疾病持续时间、甲状腺剩余组织并预测潜在的未来疾病复发风险^[74]。对于ATA低危分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)患者,常规不建议在甲状腺切除术后进行放射性碘残留组织消融;但是,对于ATA中危DTC患者,应在甲状腺全切除术后考虑放射性碘残留组织消融;对于ATA高危DTC患者,常规推荐在甲状腺全切除术后进行放射性碘残留组织消融^[74]。

T4抑制疗法用于DTC的治疗。有效抑制TSH作用可显著降低DTC的复发率,但这应与潜在的并发症进行权衡,尤其是老年人^[74]。

甲状腺自身免疫与卵巢早衰

卵巢早衰是指无月经(原发性闭经)或40岁前卵泡过早消失(继发性闭经),并伴有促性腺激素升高和雌激素水平低下的一种原发性卵巢缺如,其临床特征为月经初潮缺如(原发性闭经)或卵泡过早消失(继发性闭经)。自身免疫性疾病约占卵巢早衰的5%。14%~27%的女性患有甲状腺自身免疫性疾病,诊断时已伴有卵巢早衰。因此,建议对这些患者检测TSH水平和甲状腺过氧化物酶抗体^[1]。

结论

甲状腺功能障碍特别常见于50岁以上的女性。在无症状个体中筛查甲状腺功能障碍是有争议的^[23-28]。甲减(如体弱、疲劳、便秘、皮肤干燥、畏寒)和甲亢(如怕热、震颤、神经质、体重减轻、呼吸短促、心房颤动和中至重度眼病)的临床表现值得进一步研究。不应将此类症状与绝经后症状混为一谈。患有任何形式甲状腺疾病的女性,无论是良性还是恶性,都应按照目前的指南进行治疗。无论伴随的甲状腺疾病如何,绝经期激素治疗的决策都应该个体化。

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

Source of funding Nil.

ORCID

T. Yoldemir  <http://orcid.org/0000-0001-6925-4154>

参考文献

1. del Ghianda S, Tonacchera M, Vitti P. Thyroid and menopause.

- Climacteric* 2014;17:225-34.
- Santin AP, Furlanetto TW. Role of estrogen in thyroid function and growth regulation. *J Thyroid Res* 2011;2011:1.
 - Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1743-9
 - Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995;16:686-715
 - Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99
 - Bjoro T, Holmen J, Kruger O, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 2000;143:639-47
 - Papaleontiou M, Haymart MR. Approach to and treatment of thyroid disorders in the elderly. *Med Clin North Am* 2012;96:297-310
 - Volzke H, Alte D, Kohlmann T. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2005;15:279-85
 - Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4575-82
 - Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid* 2011;21:5-11
 - Kaptein EM, Spencer CA, Kamiel MB, Nicoloff JT. Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:387-93
 - Sowers JR, Carlson HE, Brautbar N, Hershman JM. Effect of dexamethasone on prolactin and TSH responses to TRH and metoclopramide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44:237-41
 - Wong ET, Bradley SG, Schultz AL. Elevations of thyroid-stimulating hormone during acute nonthyroidal illness. *Arch Intern Med* 1981;141:873-5
 - Kaplan MM, Larsen PR, Crantz FR, et al. Prevalence of abnormal thyroid function test results in patients with acute medical illnesses. *Am J Med* 1982;72:9-16
 - Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, et al. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3202-11
 - Stryker TD, Molitch ME. Reversible hyperthyrotropinemia, hyperthyroxinemia, and hyperprolactinemia due to adrenal insufficiency. *Am J Med* 1985;79:271-6
 - Abdullatif HD, Ashraf AP. Reversible subclinical hypothyroidism in the presence of adrenal insufficiency. *Endocr Pract* 2006;12:572
 - Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E614-23
 - González-Rodríguez LA, Felici-Giovanini ME, Haddock L. Thyroid dysfunction in an adult female population: a population-based study of Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS)—Puerto Rico site. *P R Health Sci J* 2013;32:57-62
 - De Carvalho GA, Bahls SC, Boeving A, Graf H. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function. *Thyroid* 2009;19:691-7
 - Gitlin M, Altshuler LL, Frye MA, et al. Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychiatry Neurosci* 2004;29:383-6
 - Clonidine and Hypothyroidism - from FDA reports. July 30, 2018. Available from: <https://www.ehealthme.com/ds/clonidine/>

- hypothyroidism/
23. Helfand M, Redfern C.C. Screening for thyroid disease: an update. *Ann Intern Med* 1998;129:144–58
 24. American Academy of Family Physicians: Summary of policy recommendations for periodic health examinations, Leawood, KS, 2002, American Academy of Family Physicians
 25. Garber JR, Cobin RH, Gharib H. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocr Pract* 2012;18:988–1028
 26. Ruggie JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;162:35–45
 27. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in non-pregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:128–41
 28. Stone MB, Wallace RB, *Institute of Medicine (U.S.) Committee on Medicare Coverage of Routine Thyroid Screening: Medicare coverage of routine screening for thyroid dysfunction*, Washington, DC: National Academies Press 2003
 29. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000;160:526–34
 30. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985;145:1386–8
 31. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, *et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55–68
 32. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:839–47
 33. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012;379:1142–54
 34. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Phn* 2007;10:1606–11
 35. Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM, de Krijger RR, *et al.* Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3087–94
 36. Desai J, Yassa L, Marqusee E, *et al.* Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006;145:660–4
 37. Utiger RD. Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin. *J Clin Invest* 1965;44:1277–86
 38. Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub BD. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1985;312:1085–90
 39. Huang SA, Fish SA, Dorfman DM, *et al.* A 21-year-old woman with consumptive hypothyroidism due to a vascular tumor expressing type 3 iodothyronine deiodinase. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4457–61
 40. Mouat F, Evans HM, Cutfield WS, Hofman PL, Jefferies C. Massive hepatic hemangioendothelioma and consumptive hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:701–3
 41. Razvi S, Weaver J, Butler T, Pearce S. (Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med* 2012;172:811–7
 42. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, *et al.* Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004;292:2591–9
 43. Rozing MP, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, *et al.* Familial longevity is associated with decreased thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4979–84
 44. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, *et al.* 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 215–28
 45. Holm IA, Manson JE, Michels KB, *et al.* Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005;165:1606
 46. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008;358:2594
 47. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillen-Grima F, Galofre JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:923–31
 48. Schouten BJ, Brownlie BE, Frampton CM, Turner JG. Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population—predictors of outcome. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2011;74:257–61
 49. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1–8
 50. Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/l: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:685–8
 51. Das G, Ojewuyi TA, Baglioni P, Geen J, Premawardhana LD, Okosieme OE. Serum thyrotrophin at baseline predicts the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77:146–51
 52. Thomas FB, Mazzaferrri EL, Skillman TG. Apathetic thyrotoxicosis: A distinctive clinical and laboratory entity. *Ann Intern Med* 1970;72:679
 53. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, *et al.* Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:50
 54. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2715
 55. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, *et al.* Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011;17:456–520
 56. Shakaib U, Rehman MD, Dennis W, *et al.* Thyroid disorders in elderly patients: hyperthyroidism. *South Med J* 2005;98:543–9
 57. Faggiano A, Del Prete M, Marciello F, *et al.* Thyroid diseases in elderly. *Minerva Endocrinol* 2011;36:211–31
 58. Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Thyroid disease in older people. *Maturitas* 2011;70:5–9
 59. Asvold BO, Bjoro T, Platou C, Vatten LJ. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT study in Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:911–7
 60. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, *et al.* Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med* 2012;172:799–809
 61. Yang LB, Jiang DQ, Qi WB, *et al.* Subclinical hyperthyroidism and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:75–84
 62. Gencer B, Collet TH, Virgini V, *et al.* Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012;126:1040–9
 63. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, *et al.* The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012;345:e7895
 64. Schultz M, Kistorp C, Raymond I, *et al.* Cardiovascular events in thyroid disease: a population based, prospective study. *Horm Metab Res* 2011;43:653–9
 65. Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, *et al.* Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014;29:791–800
 66. Abrahamsen B, Jørgensen HL, Laulund AS, *et al.* Low serum thyro-

- tropin level and duration of suppression as a predictor of major osteoporotic fractures—the OPENTHYRO register cohort. *J Bone Miner Res* 2014;29:2040–50
67. Gan EH, Pearce SH. Clinical review: the thyroid in mind: cognitive function and low thyrotropin in older people. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3438–49
 68. Wijisman LW, de Craen AJ, Trompet S, et al. Subclinical thyroid dysfunction and cognitive decline in old age. *PLoS One* 2013;8: e59199
 69. Formiga F, Ferrer A, Padros G, et al. Thyroid status and functional and cognitive status at baseline and survival after 3 years of follow-up: the OCTABAIX study. *Eur J Endocrinol* 2014;170:69–75
 70. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006;145:573–81
 71. Almeida OP, Alfonso H, Flicker L, et al. Thyroid hormones and depression: the Health in Men study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19:763–70
 72. de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol* 2011;165:545–54
 73. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, et al. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015;4: 149–63
 74. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1–133
 75. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968;69:537–40
 76. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1977;7:481–93
 77. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226–31
 78. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 2009;39: 699–706
 79. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36: 707–35 vi
 80. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4295–301
 81. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:809–14
 82. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011;260:892–9
 83. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247:762–70
 84. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ, Kim EK. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? *Radiology* 2010;255:260–9
 85. Salmaslıoğlu A, Erbil Y, Dural C, et al. Predictive value of sonographic features in preoperative evaluation of malignant thyroid nodules in a multinodular goiter. *World J Surg* 2008;32:1948–54
 86. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941–6
 87. Gul K, Ersoy R, Dirikoc A, et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison of ultrasonographic, cytological, and histopathological findings. *Endocrine* 2009;36:464–72
 88. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, et al. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:689–93
 89. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411–7
 90. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007;111:508–16
 91. Greene FL, Page DL, Fleming ID, *American Joint Committee on Cancer: cancer staging manual*, 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002:77–87
 92. Gervasi R, Orlando G, Lerose MA, et al. Thyroid surgery in geriatric patients: a literature review. *BMC Surg* 2012;12:S16–S518

文后点评

对围绝经期及绝经后女性的甲状腺疾病筛查仍没有达成共识，基于这一群体中甲状腺功能紊乱引起的症状多与围绝经期症状相似，不应将此类症状与绝经期及绝经后期症状混为一谈。由于衰老、其他伴随疾病以及多种药物的使用使得甲状腺功能的解释和诊疗决策变得愈加困难。患有任何形式甲状腺疾病的女性，无论是良性还是恶性，应按照目前的指南进行治疗，对疾病诊治的个体化提出了要求。本文主要从甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、甲状腺结节和甲状腺癌这几个方面综述了围绝经期及绝经后期甲状腺疾病筛查的特殊性。

对年龄大于50岁，具有可能由甲状腺疾病引起一个或多个症状的女性，应进行血清TSH初检。如果TSH水平无法检测或大于10 mIU/L，应再检测FT₄。对60岁以上的无症状患者进行常规甲状腺功能检查。

对年龄大于50~60岁、无冠心病的甲减患者，推荐左甲状腺素50 μg/d治疗。对于亚临床甲减的患者，左甲状腺素的初始剂量一般较低，根据TSH升高的程度，剂量在25~75 μg/d。轻度亚临床甲减可能与寿命有关，可能有益于老年人（年龄>70~85岁），亚临床甲减在这一人群中通常无症状。

甲亢在女性中比男性（5:1）更常见。甲亢的总体患病率约为1.3%，在老年女性中增加到4%~5%。毒性结节性甲状腺肿在老年女性中更为常见。在老年人群中亚临床甲亢较甲亢更为常见。亚临床甲亢是心衰的独立危险因素。对所有65岁以上，TSH持续<0.1 mIU/L的老年人，有心脏危险因素、心脏病或骨质疏松的患者，未使用雌激素或双膦酸盐的绝经后女性以及有甲亢症状的患者应进行治疗。对年龄小于65岁、无危险因素的无症状患者应考虑治疗。放射性碘治疗是老年甲状腺功能亢进的首选方法。

结节性甲状腺肿和甲状腺癌在这一群体中的发病风险增加。甲状腺结节中约7%~15%是甲状腺癌。甲状腺超声已被广泛用于评估甲状腺结节的恶性风险，以决定是否需要细针穿刺活检。老年人单发甲状腺结节的处理方法与年轻患者相同。年龄较大的患者可能会因为患有癌症而表现出较高的手术风险，但年龄本身并不是甲状腺切除术的禁忌证。

对这一特殊群体的甲状腺功能紊乱的诊断与治疗极具挑战性，应结合指南及个体化治疗原则，熟知此年龄段患者的生理病理变化，综合分析。

（兰州大学第一人民医院妇产科 张学红）

论著



中年女性远期死亡率的危险因素：一项长达27年的随访队列研究

Risk factors of long-term mortality in middle-aged women: a 27-year follow-up cohort

J. E. Blümel^a, S. Aedo^b, E. Arteaga^c and M. S. Vallejo^d

^aDepartamento de Medicina Interna Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile; ^bEscuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae, Santiago de Chile, Chile; ^cDepartamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile; ^dClínica Quilín, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile

王艳 钱秋萍 译 任慕兰 审校

摘要

目的：研究旨在探讨不同危险因素对中年女性远期死亡率的影响。

方法：招募1990年至1993年接受预防保健照护的女性，记录病史和体格检查情况，同时采血测定血糖和血脂，数据报告截至2017年12月。

结果：我们研究了1197名年龄在40到60岁之间的女性，观察到183例死亡病例[生存率84.0%；95%可信区间 (confidence interval, CI) : 81.7%~86.1%，Kaplan-Meier生存分析]。死亡的主要原因是癌症 (39.9%；95% CI: 32.7%~47.1%)、心血管疾病 (22.9%；95% CI: 16.8%~29.1%)、感染性疾病 (13.7%；95% CI: 8.6%~18.7%)、其他原因 (7.1%；95% CI: 3.4%~10.9%) 以及未明确原因 (6.6%；95% CI: 2.9%~10.2%)。最终的Cox回归模型显示以下事件的死亡率风险比：糖尿病2.51 (95% CI: 1.40~4.51)、骨折史2.47 (95% CI: 1.15~5.30)、心脏病史2.06 (95% CI: 1.15~3.72)、高血压1.51 (95% CI: 1.08~2.11)、年龄1.07 (95% CI: 1.04~1.10)、体重指数1.06 (95% CI: 1.02~1.09) 和性交0.94 (95% CI: 0.89~0.98)。血脂异常作为危险因素未达到无统计学意义。

结论：除脂质外，糖尿病、骨折史、心血管危险因素是中年女性远期死亡率增加的标志。医生在临床工作中应特别注意这些危险因素。

ARTICLE HISTORY

Received 14 May 2018
Revised 20 July 2018
Accepted 4 August 2018
Published online 4 September 2018

关键词

中年女性；
死亡率；
危险因素；
糖尿病；骨折

引言

人口老龄化的形势使得妇产科医生不得不将他们的医疗关注重点从孕妇保健转向老年女性保健^[1,2]。事实上，多年来一些产科/妇科住院医师的培训项目一直将初级保健列入课程中^[3]。关注女性健康的医生在实施预防医学措施以降低慢性病风险方面处于重要地位。

几十年来，很少有研究对基线健康状况良好的中年女性进行跟踪调查。大多数研究中纳入的是患有慢性病或有危险因素的女性，并且研究包括了生活方式干预和/或药物管理。1990年，我们开展了一项队列研究，并将其纳入一项中年职业女性的健康检查计划中，目的是在不进行研

究干预措施的前提下评估风险因素并研究其对慢性病和死亡率的影响^[4,5]。我们打算为女性就诊的医生提供有关健康风险的具体信息，使医生能够针对具体目标实施预防措施。本文介绍了针对中年女性经27年随访后评估出的影响远期死亡率的危险因素。

方法和对象

这项研究是在南都卫勤局 (Barros Luco Hospital, Santiago de Chile, Chile) 进行的。在1990年10月至1993年3月期间每年体检接受预防保健照护的女性被邀请参与这项研究。

体检及问卷填写均由具有10年工作经验的卫生专业人员完成。通过预先编码和测试的问卷收集以下数据: 年龄、职业活动、绝经后的健康状态(定义为闭经大于12个月或促卵泡激素值大于30 mIU/ml)、体重、身高、糖尿病的诊断(两次空腹血糖 ≥ 126 mg/dl, 或葡萄糖耐量试验和/或使用降糖药物时血糖大于200 mg/dl)^[6]、存在慢性高血压(收缩压/舒张压 $\geq 140/90$ mm Hg, 和/或使用降压药控制血压)、吸烟总量(平均每天吸烟的数量乘以吸烟时间)、饮酒、散步(小时/天)、性生活(每月性交易的频率)、个人骨折史、心肌缺血性疾病、心脏瓣膜疾病和/或心律失常、手术绝育、潮热频率(每天潮热次数)、癌症家族史(包括父母双方)和猝死的家族史。

空腹12小时后取血样。采用酶比色法测定(Sigma, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)总胆固醇和甘油三酯。用镁/硫酸葡聚糖(Sigma, Sigma Chemical Co.)沉淀上清液中的胆固醇,得到高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)亚组分。总胆固醇、HDL-C和甘油三酯的正常范围测定的批次内变异系数分别为1.6%、3.9%和3.9%,批次间变异系数为4.2%、4.6%和3.9%。采用Friedewald公式计算低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的浓度。采用比色法(Hexokinase, Sigma Chemical Co.)测定血糖,批次内变异系数为0.7%,批次间变异系数为1.2%。

2017年,通过身份证号,回顾国家死亡登记表,记录每位参与调查的女性的生存情况(生或死)、日期和死因。每位女性的生存期根据这些信息确定。

统计学分析

使用Windows下的Stata程序Stata/SE 15.0进行统计学分析。结果以均值 \pm 标准差或百分比及相应的95%可信区间(confidence interval, CI)表示。采用Kolmogorov-Smirnov检验其正态性分布,采用Levene检验方差齐性^[7]。

在整个随访中,采用Kaplan-Meier生存分析描述死亡事件的存活比例。死亡原因用百分比及相应的可信区间来描述^[8]。将观察到的变量按照死亡的性质和分布进行比较。

使用多变量分数多项式(multivariable fractional polynomial, MFP)方法可以调整Cox回归模型中给定的解释性定量变量(计数和连续预测因子)的函数形式;此外,它还可以确定该定量变量对最终选定的Cox模型是否重要。因此,当人们希望在回归模型中保持协变量的定量性质,但怀疑某些或所有关系可能是非线性时,MFP是有

用的^[9]。

MFP方法在Cox回归模型中使用逐步向后的方法进行以下预测因素的选择:年龄、体重指数(body mass index, BMI)、绝经状态、糖尿病、慢性高血压、总吸烟量、饮酒、散步、性生活、总胆固醇、HDL-C、LDL-C、甘油三酯、骨折个人史、心脏疾病、手术绝育、潮热、癌症家族史和猝死。对整个队列的随访建立最终的Cox回归模型,预测因子(最终选择模型的变量)的风险比(hazard ratio, HR)具有统计学意义($P < 0.05$)。在最终模型中,确定了对数似然、Akaike信息准则、Bayesian信息准则和HR。此外,最终模型对以下要求进行了适当的遵从性评估:比例风险、功能形式、规范、校准和识别^[7-9]。

通过对数图、Therneau和Grambsch检验以及队列时间交互作用检验,对最终模型变量的比例风险一致性进行了评估^[10]。检验了最终模型定量变量的正确函数形式,以确定残差。通过Linktest研究了最终模型的适当规格(stata program, stata/SE 15.0 for windows)^[8]。

模型的校准方面是指预测结果与观测结果之间的一致性。最后用图形的方法对模型进行评估,其中包括观测值与预测值的概率和预测,以及Cox-Snell残差的累积风险^[9]。同时,在最终模型中包括对于偏差残差与线性预测的图形评估。此外,在最终模型中对每个变量进行Cox回归预测的生存率进行比较,并采用Kaplan-Meier生存模型进行观察^[11]。

对预后模型的鉴别反映了其区分患者预后的能力。我们计算了Harrell's C鉴别指数^[12-14]。

伦理问题

这项研究得到了当地伦理委员会(Southern Metropolitan Health Service, Santiago de Chile, Chile)的批准,并完全遵从赫尔辛基宣言准则。所有患者均提供书面知情同意书。

结果

共邀请1229名女性,最终1197名(97.4%)同意参与研究,平均年龄为 48.5 ± 5.4 岁,年龄波动于40~60岁之间。除总吸烟量和每月性交频率外,定量变量呈对称分布,以均值和标准差表示。所有定量变量的Kolmogorov-Smirnov检验结果均为 $P < 0.01$ 。

参与者的职业有自由职业者($n = 249$, 20.8%; 95% CI: 18.5%~23.1%)、技术工种($n = 544$, 45.5%; 95% CI: 42.6%~48.3%)、行政官员($n = 134$, 11.2%;

表1 整个队列及观察27.2年后 (1990年和1993年) 的生命状态 (死亡或存活) 的临床特征

变量	总数 (n=1197)	存活 (n=1014)	死亡 (n=183)	P值 ^a
年龄 (岁)	48.5 ± 5.4	48.0 ± 5.2	51.2 ± 5.9	<0.001 ^b
BMI (kg/m ²)	25.9 ± 4.0	25.7 ± 3.8	27.2 ± 4.7	<0.001 ^b
绝经后状态	278 (23.2%)	206 (20.3%)	72 (39.3%)	<0.001 ^c
糖尿病	30 (2.5%)	18 (1.7%)	13 (7.1%)	<0.001 ^d
慢性高血压	203 (17.0%)	150 (14.8%)	53 (29.0%)	<0.001 ^c
总吸烟量 ^g	22,541 ± 55,698	21,670 ± 54,680	27,068 ± 60,671	0.217 ^f
曾经饮酒	190 (15.9%)	162 (16.0%)	28 (15.3%)	0.818 ^c
步行 (小时/每天)	1.0 ± 0.8	1.0 ± 0.8	1.0 ± 0.7	0.464 ^b
性生活 (每月次数)	2 (5)	2 (5)	0 (3)	<0.001 ^e
总胆固醇 (mg/dl)	221.1 ± 44.3	220.5 ± 43.7	224.0 ± 47.3	0.162 ^f
HDL胆固醇 (mg/dl)	52.5 ± 13.0	52.4 ± 12.9	53.0 ± 13.6	0.284 ^f
LDL胆固醇 (mg/dl)	142.6 ± 40.0	142.5 ± 39.7	143.2 ± 41.7	0.827 ^f
甘油三酯 (mg/dl)	130.1 ± 65.2	128.3 ± 64.3	140.0 ± 69.5	0.013 ^f
骨折个人史	18 (1.5%)	11 (1.1%)	7 (3.8%)	0.012 ^d
心脏个人史	40 (3.3%)	28 (2.8%)	12 (6.6%)	0.009 ^c
手术绝育	220 (18.4%)	182 (18.0%)	38 (20.8%)	0.365 ^c
潮热 (次数/天)	0.9 ± 2.2	0.9 ± 2.1	1.4 ± 2.9	0.021 ^b
癌症家族史	454 (37.9%)	390 (38.5%)	64 (35.0%)	0.371 ^c
猝死家族史	8 (0.7%)	7 (0.7%)	1 (0.6%)	1 ^d

注: 数据以平均值±标准差、频率n (%) 或中位数 (四分位距) 表示。BMI: 体质指数; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白。

^a: P值; ^b: Student's *t*检验, 单侧假设方差不齐 (方差比检验 $P<0.05$); ^c: Pearson卡方检验; ^d: Fisher精确检验; ^e: Mann-Whitney检验; ^f: Student's *t*检验, 单侧假设方差齐性 (方差比检验 $P\geq 0.05$)。

^g: 以每天吸烟的数量计算总吸烟量[例如: 5支/天*365天 (1年)=1825支]。

95% CI: 9.4%~13.0%)、教师 (n=177, 14.8%; 95% CI: 12.8%~16.8%)、专业人士 (n=93, 7.8%; 95% CI: 6.3%~9.3%)。

最长的随访观察时间为27.2年。Kaplan-Meier生存分析显示生存率为84.0% (95% CI: 81.7%~86.1%)。观察到183例死亡的原因包括癌症 (n=73, 39.9%; 95% CI: 32.7%~47.1%)、心血管疾病 (n=42, 22.9%; 95% CI: 16.8%~29.1%)、感染性疾病 (n=25, 13.7%; 95% CI: 8.6%~18.7%)、各种不同成因 (n=13, 7.1%; 95% CI: 3.4%~10.9%)、不明原因 (n=12, 6.6%; 95% CI: 2.9%~10.2%)、胃肠道疾病 (n=9, 4.9%; 95% CI: 1.8%~8.1%)、外伤或中毒 (n=9, 4.9%; 95% CI: 1.8%~8.1%)。

各研究变量根据生命状态 (存活或死亡) 的比较如表1所示, 并给出了整个队列的虚拟变量。死亡女性在年龄、BMI、甘油三酯、潮热频率等方面均显著较高 ($P<0.05$)。存活女性组的月平均性交次数明显高于已死亡女性组 ($P<0.05$)。在存活的女性组中, 糖尿病、慢性高血压、绝经后状态、骨折个人史和心脏疾病的发生率明显较低。

采用MFP方法对Cox回归模型进行逐步向后选择。最终的Cox回归模型显示值为: log似然值为-1.228, Akaike信息准则为2.469, Bayesian信息准则为2.505。在最终模型中选择的虚拟变量为糖尿病、骨折个人史或心脏病。为最终模型选择的定量变量需要1级的幂变换。在最终模型中选取了以下转化变量: 年龄-48.5, BMI-45.4, 性

交-3.2。

最终Cox模型显示了以下死亡率的HR: 糖尿病2.51 (95% CI: 1.40~4.51; $P=0.002$)、骨折个人史2.47 (95% CI: 1.15~5.30; $P=0.020$)、心脏病史2.06 (95% CI: 1.15~3.72; $P=0.016$)、慢性高血压1.51 (95% CI: 1.08~2.11; $P=0.015$)、年龄1.07 (95% CI: 1.04~1.10; $P=0.001$)、BMI 1.06 (95% CI: 1.02~1.09; $P=0.001$)、性交0.94 (95% CI: 0.89~0.98; $P=0.011$)。

使用Kaplan-Meier估计的 $\ln[-\ln(\text{生存})]$ 与 $\ln(\text{时间})$ 的对数-对数图显示了最终模型中考虑的虚拟变量的平行对数曲线。最终模型中的Therneau和Grambsch检验以及队列时间交互作用的检验均无意义。

根据缺残差, 定量变量的函数形式是比较合适的。链接检测显示了最终模型的正确形式。对Cox-Snell残差累积风险模型 (如偏差残差与线性预测) 的图形评估显示了足够的拟合度。27.2年来, 预测生存率 (Cox模型) 与观察生存率 (Kaplan-Meier生存分析模型) 比较吻合。Harrell's C的一致性系数为68.73, 表明该模型具有较好的鉴别能力。

讨论

该队列人群的主要死亡原因是癌症, 几乎是心血管疾病的两倍。这一结果显然与智利的死亡率数字 (心血管疾病在所有女性死亡原因中占29.9%, 癌症占25.0%^[15]) 无明显关联。然而, 如果分析智利圣地亚哥的死亡原因和年龄

后就可以理解这些数字了。2015年,70岁以下女性中的癌症死亡率为41.6%,心血管疾病死亡率为22.8%;而在70岁以上的女性中,这一比例正好相反,癌症死亡率为19.8%,心血管疾病死亡率为34.8%。因此,随着我们的研究对象年龄的增长,心血管疾病死亡率应该有所上升并超过癌症死亡率,从而与官方的全球统计数据相似。

糖尿病是主要的死亡风险预测因素。这一事实很容易理解,因为糖尿病不仅影响葡萄糖代谢,而且还常伴有可增加死亡率的疾病。例如:糖尿病人群患癌症的风险较高,这可能与各种激素和代谢紊乱有关;甚至有人认为高血糖本身可以增强WNT/ β -catenin信号,从而促进癌细胞增殖、迁移、侵袭和免疫逃逸^[16,17]。除了癌症之外,糖尿病还与一些并发症的高患病率有关,如BMI增加、高血压和缺血性心脏病,这些疾病在一个长达4年的随访研究中显示会增加死亡风险(HR 1.42)^[18]。另一方面,糖尿病对女性尤其不利;与此相关的致命的冠状动脉性心脏病的相对风险,女性比男性高50%^[19]。

其他心血管危险因素,如高血压、肥胖、高龄和心脏病史,也是本研究中死亡风险显著增高的预测因素。高血压是一个重要的死亡风险因素,尤其是在女性中^[20]。在本队列中高血压作为死亡原因的HR(HR 1.51)与一项针对50~59岁高血压女性的荟萃分析结果(HR 1.33~1.85)相似^[21]。肥胖是死亡的另一个独立风险因素。然而,这种风险随着年龄的增长而降低。一项系统回顾研究指出:肥胖女性的死亡风险比范围为35岁以下的1.60至75岁以上的1.11,表明在死亡风险方面肥胖在年轻人中可能扮演着更重要的角色^[22]。在本研究中,吸烟并未作为死亡风险的预测因素,这是因为在我们的女性研究群体中,烟草使用量非常少。血脂水平不能作为本研究队列中的死亡预测因素可能是因为主要死亡原因是癌症;其次,它的效果会因为其他与血脂变化相关的预测因素(如糖尿病、高血压和心脏病史)的增强而减弱。此前,我们观察到LDL-C对急性冠状动脉综合征患者的冠状动脉风险没有影响^[23]。

本研究结果还表明,在中年女性中,骨折病史是另一个对远期死亡率有重要影响的危险因素(HR 2.47)。据我们所知,我们还没有在其他研究中发现40~60岁的女性有类似结果。但在一项针对55~81岁女性死亡风险的评估研究中(平均随访3.8年),观察到年龄调整后骨折的相对死亡风险为2.15^[24]。另一项研究也反映了骨折与死亡风险之间的关系,该研究表明骨质疏松症的治疗与死亡率降低11%有关^[25]。骨折与较高死亡率的关系可以用细胞衰老的模式来解释。骨质疏松症与一系列慢性病、糖尿病、癌症、动脉粥样硬化和痴呆有关,这些疾病在中老年时发病率最

高^[26]。细胞衰老是由反复的细胞分裂和其他细胞应激因子(活性氧)触发的,这些应激因子激活肿瘤抑制通路,从而引发衰老。这些细胞激发一种分泌促炎细胞因子和蛋白酶的机制,这些细胞因子和蛋白酶具有系统性损害^[27]。这种认为老龄化是一种全球状况的模式,可能是理解骨折与最高死亡率风险之间关系的解释之一。

本研究发现,性生活是死亡率的一个轻微保护因素(HR 0.94)。这并不奇怪,因为性行为是健康的反映。一项评估40~59岁拉美健康女性的研究发现,对女性健康状况的负面观点会增加其性生活失败的风险^[28]。在中年女性中,性功能障碍是性生活不活跃的主要原因^[29]。感知功能健康是死亡率的独立预测因子^[30]。

我们可以得出结论,在中年女性中,糖尿病、骨折史和心血管危险因素是远期死亡风险的标志。性生活是女性健康状况的反映,也是死亡风险降低的一个预测因素。负责中年女性的保健医生应特别重视这些危险因素的治疗,这样可以增加预期寿命。

Conflict of interest No potential conflict of interest was reported by the authors.

Source of funding Nil.

参考文献

1. Raglan G, Lawrence H, 3rd, Schulkin J. Obstetrician/gynecologist care considerations: practice changes in disease management with an aging patient population. *Womens Health (Lond)* 2014;10:155-60
2. The FIGO Committee for the Study of Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. October 2012. <https://www.figo.org/sites/default/files/uploads/wg-publications/ethics/English%20Ethical%20Issues%20in%20Obstetrics%20and%20Gynecology.pdf> [last accessed 26 March 2018]
3. Parsey KS, Bastian LA, Couchman GM, Slack KD, Simel DL. The development of a primary care curriculum for obstetrics/gynecology residents. *J Am Med Womens Assoc* 1998;53:137-9
4. Castelo-Branco C, Blümel JE, Roncagliolo ME, et al. Age, menopause and hormone replacement therapy influences on cardiovascular risk factors in a cohort of middle-aged Chilean women. *Maturitas* 2003;45:205-12
5. Blumel JE, Roncagliolo ME, Brandt A, Tacla X, Gramegna G. Prevalence of cardiovascular risk factors in women. Changes associated with age, menopause, and estrogen therapy. *Rev Soc Argentina Nutrición* 1994;5:7-12
6. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7
7. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics. Seventh Edition*. Boston: Cengage Learning; 2010. p. 859
8. Cleves M, Gutierrez R, Gould W, Mrachenko Y, *An introduction to survival analysis using Stata*. Third Edition. Texas: Stata Press, 2010. p. 412

9. Royston P, Sauerbrei W, *Multivariable Model-Building: A Pragmatic Approach to Regression Analysis Based on Fractional Polynomials for Modeling Continuous Variables*. Chichester: John Wiley & Sons, 2008. p. 322
10. Grambsch P, Therneau T. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994;81:515–26
11. Royston P. Tools for checking calibration of a Cox model in external validation: prediction of population-averaged survival curves based on risk group. *Stata Journal* 2015;15:275–91
12. Harrell FE, Jr, Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the yield of medical tests. *Jama* 1982;247:2543–6
13. Harrell FE, Jr., *Regression Modeling Strategies with Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer-Verlag, 2001. p. 568
14. Hosmer DW, Lemeshow S, *Applied Logistic Regression*. Second Edition. New York: John Wiley & Sons, 2000. p. 375
15. Ministerio de Salud. Chile. DIES. Defunciones y Mortalidad por causas. <http://www.deis.cl/defunciones-y-mortalidad-por-causas/> [last accessed 28 March 2018]
16. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Osame K, Noda M. Latest insights into the risk of cancer in diabetes. *J Diabetes Investig* 2013;4:225–32
17. García-Jiménez C, García-Martínez JM, Chocarro-Calvo A, De la Vieja A. A new link between diabetes and cancer: enhanced WNT/ β -catenin signaling by high glucose. *J Mol Endocrinol* 2013;52:R51–66
18. Zekry D, Frangos E, Graf C, et al. Diabetes, comorbidities and increased long-term mortality in older patients admitted for geriatric inpatient care. *Diabetes Metab* 2012;38:149–55
19. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73–8
20. Wei YC, George NI, Chang CW, Hicks KA. Assessing sex differences in the risk of cardiovascular disease and mortality per increment in systolic blood pressure: A systematic review and meta-analysis of follow-up studies in the United States. *PLoS One* 2017;12:e0170218
21. Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, Ueshima H. Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group (EPOCH-JAPAN). Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension* 2008;51:1483–91
22. Wang Z. Age-dependent decline of association between obesity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract* 2015;9:1–11
23. Blümel JE, Prieto JC, Leal T, Cruz MN, Gallardo L. Cardiovascular risk factors in middle-age women with acute coronary syndromes. *Rev Med Chil* 2001;129:995–1002
24. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556–61
25. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1174–81
26. Tchkonja T, Zhu Y, van Deursen J, Campisi J, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2013;123:966–72
27. Khosla S, Farr JN, Kirkland JL. Inhibiting cellular senescence: A new therapeutic paradigm for age-related osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1282–90
28. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, et al. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause* 2009;16:1139–48
29. Blümel JE, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, et al. Impairment of sexual activity in middle-aged women in Chile. *Menopause* 2004;11:78–81
30. Johansson P, Broström A, Dahlström U, Alehagen U. Global perceived health and ten-year cardiovascular mortality in elderly primary care patients with possible heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1040–7

文后点评

在影响现代人类健康的各类风险因素中,生活方式和遗传因素所带来的代谢障碍性疾病越来越被关注,包括了脂代谢异常所致的心脑血管疾病,糖代谢异常导致的一系列器官损伤,骨代谢异常导致的各类骨折。中年是女性生命的关键时期,因为女性的标志性器官卵巢的功能开始减退,并由此引发一系列生殖衰老带来的内分泌功能减退,同时中年人体质也随着生理衰老开始退变,这两种衰老的并行出现常使得中年女性的健康状况危机四伏。本文研究的结论:在中年女性中糖尿病、骨折史和心血管危险因素是远期死亡风险的标志,也恰当地诠释了这一现象。当然本文的结论也给了我们信心:在中年女性预防保健照护中,如能特别重视这些危险因素的预防和治疗可以增加预期寿命。积极改善中年女性各类代谢异常的措施包括了健康生活指导和医疗保健,绝经激素治疗被公认为这之中的最有效的健康策略之一。








(东南大学附属中大医院妇产科 任慕兰)

论著



抗苗勒管激素能否预测降低癌症风险的输卵管卵巢切除术术后更年期症状的变化? 一项前瞻性观察性研究

Does anti-Müllerian hormone predict change in menopausal symptoms following risk-reducing salpingo-oophorectomy? A prospective observational study

R. F. M. Vermeulen^a , M. van Beurden^a , K. N. Gaarenstroom^b, T. Teunis^c , J. M. Kieffer^d ,
N. K. Aaronson^d , G. G. Kenter^a  and C. M. Korse^e 

^aDepartment of Gynecology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Netherlands; ^bDepartment of Gynecology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands; ^cPlastic, Reconstructive and Hand Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands; ^dDivision of Psychosocial Research and Epidemiology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Netherlands; ^eDepartment of Laboratory Medicine, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Netherlands

罗敏 译

摘要

目的: 本研究旨在探讨血清抗苗勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 是否能预测降低癌症风险的输卵管卵巢切除术 (risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO) 术后的症状负荷, 以便个体化咨询。

方法: 在RRSO术前1天 (T0)、术后6周 (T1)、术后7个月 (T2) 评估患者报告的更年期症状、性功能和心理困扰 (抑郁和焦虑)。在RRSO前对AMH进行评估。多变量回归分析用于研究AMH与RRSO术后症状负荷的短期和长期变化之间的关系。

结果: 纳入91例绝经前卵巢癌高危人群。术前AMH与RRSO术后症状变化无显著相关性。作为次要终点, 我们发现RRSO术前规律月经与潮热 ($sr=0.40$, $P=0.001$; 总 $R^2=0.171$) 和抑郁 ($sr=0.29$, $P=0.012$; 总 $R^2=0.132$) 的长期增加特别相关。较早接受化疗与性功能的长期改善相关 ($sr=0.24$, $P=0.041$; 总 $R^2=0.348$)。

结论: 在该队列中, AMH不是RRSO术后症状变化的显著预测因素。RRSO术前的规律月经和更早接受化疗与RRSO术后6周和/或7个月结局的变化显著相关, 但相关性相对较弱。

ARTICLE HISTORY

Received 15 May 2018
Revised 31 July 2018
Accepted 7 August 2018
Published online 8 October 2018

关键词

降低癌症风险的
输卵管卵巢切除术;
抗苗勒管激素;
绝经期; *BRCA1/2*;
更年期症状; 卵巢癌

概述

卵巢癌中约有10%可以归因于遗传易感性^[1]。卵巢癌筛查在发现早期卵巢癌和改善预后方面效果不明显^[2]。因此, 建议患者接受降低癌症风险的输卵管卵巢切除术 (risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO) 以降低卵巢癌风险^[3]。RRSO术后卵巢癌的风险将降低80%~96%^[4-6]。*BRCA1*携带者完成生育后接受RRSO的推荐年龄为35~40岁, *BRCA2*携带者完成生育后接受RRSO的推荐年龄为40~45岁。建议有遗传性乳腺癌和卵巢癌家族史的女性在完成生育后接受RRSO, 但无具体年龄限定^[4,6]。

绝经前女性接受RRSO治疗的主要副作用为术后立即绝经, 以及非癌症相关发病率的增加, 包括一系列的内分泌症状、性功能症状、情绪障碍, 以及心血管疾病和骨质疏松症的风险增加^[7-9]。但是, 患者之间的症状患病率和严重程度差异很大, 且尚不明确一些女性出现比其他人更严重症状的原因。了解哪些因素影响RRSO术后症状的严重程度对于提供适当的术前患者咨询非常重要。

据我们所知, 迄今为止没有针对RRSO术后绝经症状严重程度预测因子的研究。有一些是针对健康绝经后女性研究其更年期症状严重程度的预测指标。一项横断面

研究提出,更年期症状的严重程度受生活条件和相关事件的显著影响,但与激素变化无关^[10]。尽管如此,作者仍然建议在后续研究中进一步研究激素对更年期症状的确切影响。同一组研究人员在另一项研究中发现,自我认定的对潮热和盗汗控制力越强,血管舒缩症状就越轻^[11]。一项对中至重度潮热和盗汗女性进行的前瞻性研究发现,患者的消极态度是她们对盗汗、睡眠障碍等症状客观和主观评价一致性的最强有力的预测因素^[12]。这些研究都只是关注患者生活方式或心理因素,没有一项研究包括症状严重程度潜在的生物学预测因素。

以往研究证实,窦卵泡中颗粒细胞释放的抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平在血清中是可以测量的。AMH浓度与卵巢中正在发育的卵泡数量密切相关^[13]。因为AMH在月经周期中相对稳定,所以测定血清AMH在评估卵巢储备和预测自然绝经年龄方面具有一定的临床应用价值^[14-16]。年轻女性癌症患者在接受化疗或抗激素治疗后血清AMH水平下降^[17],表明化疗后AMH水平也能预测残余卵巢功能^[18]。因此,AMH被认为是卵巢衰老过程的一个标志物^[19]。相对于“衰老卵巢”、“年轻卵巢”的AMH水平更高,提示卵巢储备功能随年龄增长而下降^[20]。在此背景下,我们提出假设:RRSO术前的AMH水平越高,RRSO术后绝经症状越严重。

在本研究中,我们分析了术前较高的AMH水平是否与下列情况相关:①RRSO术后绝经症状的严重程度,特别是突如其来的潮热和盗汗;②性功能;③心理困扰/情绪障碍(抑郁和焦虑)。除了AMH水平以外,我们还研究了RRSO术后症状与一系列社会人口学变量和临床变量之间的可能相关性。如果能成功识别症状严重程度的相关预测因子,将有助于治疗前的症状咨询。

方法

研究机构和研究对象

这项前瞻性、观察性多中心研究是在荷兰癌症研究所和荷兰莱顿大学医学中心进行的。两家中心的机构审查委员会都批准了这项研究。研究对象来自2006年11月至2012年4月间两家中心收治的患者。由于存在BRCA1/2基因突变或者有遗传性乳腺癌卵巢癌的家族史、估计发病风险高于10%而接受RRSO的患者符合纳入条件^[21]。当这些女性决定接受RRSO时,她们会被妇科医生邀请到门诊。

纳入标准为RRSO术时处于绝经前并能理解荷兰语。如果女性在RRSO术时已患癌症则被排除。绝经前状态是指在过去12个月内有一次或多次月经,或使用激素避孕

药。如果女性因子宫切除而无月经周期,我们将以年龄作为绝经状态的一个替代指标;年龄小于51岁被认为是绝经前,大于等于51岁被认为是绝经后。在荷兰,大部分女性在51岁后绝经^[22]。

当女性决定接受RRSO时,其妇科医生邀请她们参与这项研究。在进行RRSO术前24小时内采集患者血样。这些受试者需要在三个时间点完成问卷:RRSO术前1天(T0)、术后6周(T1)、术后7个月(T2)。所有受试者均提供书面知情同意书。

测量

通过自我报告的形式获得受访者的年龄、受教育程度、就业状况、性伴侣状况、产次、体重指数、合并症、基因突变状况、月经规律、乳腺癌病史、既往乳腺癌治疗史、目前绝经状况。询问患者在过去3个月中是否规律月经来潮,如果患者的回答是否定的,需要进一步询问其月经不规律的原因。使用二代酶联免疫吸附法(Beckmann Coulter, Brea, CA USA)测定RRSO术前24小时内血清AMH水平。绝经前女性的AMH预期值范围从不可测(<0.10 μg/L)到10.6 μg/L (2.5%~97.5%)。

癌症治疗的功能评估-内分泌症状量表(Functional Assessment of Cancer Therapy - Endocrine Symptoms, FACT-ES)用于评估女性在自然绝经、手术绝经或药物所致的绝经后女性常见的内分泌症状。FACT-ES通常用于评估这部分人群^[23,24],并且一项验证研究提示FACT-ES具有可接受的有效性与可信度,并且对有临床意义的变化敏感^[25]。FACT-ES包括18个条目,涵盖一系列更年期症状。对过去4周内发生的每种症状按5分法评分,范围从“完全没有”到“非常多”。所有条目的得分相加得到总分(范围:0~72分),数值越低表示更年期症状越多^[25]。

我们还用潮热评分量表(Hot Flush Rating Scale, HFRS)具体评估过去一周内潮热和盗汗带来的影响。HFRS问题评分是取三个介于1~10数字得分的平均值,用于评估潮热和盗汗带来的困扰、痛苦及对日常生活的干扰程度。评分越高提示有问题的症状越严重^[24-26]。

我们使用性功能问卷(Sexual Functioning Questionnaire, SFQ)评价性功能。SFQ问卷包括7个领域:性欲(6个条目)、性唤起-感觉(4个条目)、性唤起-润滑(2个条目)、性高潮(3个条目)、愉悦(6个条目)、疼痛(3个条目)、性伴侣关系(2个条目)。分数越高提示性功能越好^[27]。

最后,我们使用医院焦虑与抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)来评估情绪障

碍。HADS有两套7项条目的量表：一个是焦虑量表，另一个是抑郁量表。总分介于8到10分提示存在亚临床焦虑或抑郁。分数越高，焦虑或抑郁越具有临床意义^[28]。

统计学分析

FACT-ES、HFRS、SFQ、HADS焦虑和HADS抑郁量表的评分均根据已知评分算法计算。如果在一个多项目量表中缺失≤50%的项目得分，按其余项目的平均值来计算该量表的得分。我们还研究了三个时间点问卷缺失的特点，以及问卷有或无缺失的受访者间是否存在特征差异。

由于AMH呈非正态分布，且大量AMH水平低于检测下限，我们将该指标分为三组：①AMH≤0.10 μg/L；②0.10 μg/L<AMH≤1.0 μg/L；③>1.0 μg/L。

连续性数据以均值和标准差 (standard deviations, SDs) 表示；离散数据以例数和百分比表示。我们使用尔森 (Pearson) 相关性检验两个连续变量之间的相关性，用Student's *t* 检验分析二分法数据和连续数据，单因素方差分析检验分类数据和连续数据。

我们使用二元和多元线性回归分析研究以下情况可能的预测指标：①常见的更年期症状，尤其是潮热和盗

汗；②性功能；③情绪障碍。预测指标包括术前AMH水平、年龄、受教育程度、就业状况、是否有性伴侣、产次、体重指数、合并症、基因突变状况、月经规律、乳腺癌病史、可能的乳腺癌治疗。计算从基线到RRSO术后6周 (T0-T1；短期) 和从基线到RRSO术后7个月 (T0-T2；长期) 的评分变化。通过对模型的检验和计算方差膨胀因子，分析可能的多重共线性。在方差膨胀因子>10的情况下，我们会考虑变量的重要性，去除可能对模型并不重要的变量。采用 $P<0.10$ 的二元分析来选择潜在的多元预测指标。由于血清AMH水平是主要的研究变量，所以无论其在二元分析中是否有显著性，我们都将其纳入多元模型中。

在多元分析中，以 $P<0.05$ 界定显著性差异。校正 R^2 值是模型中所含变量对因变量中能解释的变异占比，总 R^2 值是回归模型中自变量所能解释的总变异。半偏相关系数 (*sr*) 是由单个自变量对因变量所能解释的变异。

使用Stata12软件 (StataCorp. LLC) 进行所有统计学分析。假设AMH水平至少占可变性的11%，整体模型至少占可变性的21%，当效度系数定为80%、信度系数定为0.05时，58名受试者的样本足以进行含5个预测因子的回归分析。

结果

人口学

自2006年11月至2012年4月间进行受试者招募，共有124名绝经前女性接受邀请。124名女性中，有3名最终取消了RRSO手术，6名入组前进入到绝经过渡期，1名被诊断为卵巢癌，4名预计有随访困难，2名没有提供知情同意，17名无故退出研究。

最终纳入研究的91名女性的基础特征见表1。这些患者的平均年龄43 (±5) 岁，87%有性伴侣 (已婚或同居)，71%受过高等教育，85%有工作；85%被检测出BRCA1/2阳性，28%有乳腺癌病史。半数患者术前评估时自述月经规律 (3~6周的规律月经周期)；另一半患者由于各种原因 (如子宫切除、化疗、激素避孕或不明原因) 月经不规律或无月经。AMH≤0.10 μg/L女性者36名 (40%)，0.10 μg/L<AMH≤1.0 μg/L女性者32名 (35%)，AMH>1.0 μg/L女性者23名 (25%)。

除了SFQ问卷外，91名中有86名在基线时、82名在术后6周、79名女性在术后7个月时完成了患者报告的结局评估。基线时84名、术后6周时81名、术后7个月时58名女性完成了SFQ问卷。我们发现，在完成所有评估的女性和未完成其中一项或两项后续评估的女性 (数据未显示) 之间，其在基线社会人口统计学和临床特征方面，或在基线

表1 91例绝经前女性的人口学特征^a

变量	数值
年龄 (岁), 平均值 (SD)	43.0 (4.8)
性伴侣情况	
已婚/同居	79 (87%)
单身/离婚	12 (13%)
教育	
小学至高中	26 (29%)
高等职业教育/大学	65 (71%)
就业状况	
全职或兼职	77 (85%)
家庭主妇	8 (9%)
其他	6 (7%)
儿童	80 (88%)
BMI (kg/m ²), 平均值 (SD)	24.2 (3.4)
合并症 (%)	31 (34%)
基因突变	
阴性	8 (9%)
未知	6 (7%)
BRCA1	49 (54%)
BRCA2	28 (31%)
口服避孕药	9 (10%)
月经规律	46 (51%)
乳腺癌病史	25 (28%)
放疗	14 (15%)
化疗	15 (17%)
激素治疗	3 (3%)
他莫昔芬	4 (4%)
AMH水平, 中位数 (IQR)	0.34 (≤0.10 to 1.01)
≤0.10 mg/L	36 (40%)
0.10~1.00 mg/L	32 (35%)
≥1.00 mg/L	23 (25%)

除非另有说明，否则数据以n (%) 表示。SD, 标准差；BMI, 体重指数；AMH, 抗苗勒管激素；IQR, 四分位距。

^a. 年龄小于51岁行子宫切除术的4名女性确定为绝经前女性。

表2 术后6周 (T1) 和术后7个月 (T2) 主诉症状与AMH水平的二元分析结果

变量	FACT-ES变化			HFRS变化			SFQ变化			HADS抑郁变化			HADS焦虑变化					
	6周		7个月	6周		7个月	6周		7个月	6周		7个月	6周		7个月			
	r	P值	r	P值	r	P值	r	P值	r	P值	r	P值	r	P值	r			
AMH水平																		
≤0.10 μg/l (n = 36)	-3 ± 11	0.804	-3 ± 9	0.161	1 ± 2	0.643	1 ± 2	0.798	-11 ± 30	0.202	-9 ± 37	0.579	2 ± 4	0.301	1 ± 3	0.161	0 ± 3	0.052*
0.10-1.00 μg/l (n = 32)	-4 ± 10		-5 ± 9		1 ± 1		1 ± 1		-25 ± 38		-19 ± 34		0 ± 2		0 ± 1		-1 ± 5	
≥ 1.00 μg/l (n = 23)	-5 ± 11		-8 ± 9		1 ± 2		1 ± 1		-29 ± 33		-17 ± 29		0 ± 5		2 ± 4		-1 ± 4	

皮尔森相关系数用r表示。连续变量表示为平均值(±标准差)。AMH, 抗苗勒管激素; FACT-ES, 癌症治疗的功能评估-内分泌症状量表; HFRS, 潮热评分量表; SFQ, 性功能问卷; HADS, 医院焦虑和抑郁量表。
*P<0.10。

和随访期间患者报告的月经情况、性功能、抑郁和焦虑症状方面没有显著差异。

表2 (扩充版参见在线补充材料表S1) 显示从基线到随访过程中症状变化的潜在预测因素的二元分析结果。当 $P \leq 0.10$ 时, 那些与症状结局存在显著相关性的变量被选择纳入随后进行的多元分析 (表3; 扩充版参见在线补充材料表S2)。

RRSO术后6周和7个月时症状结果的多元预测分析

多元分析结果提示 (表3), AMH水平与任何症状结局均无显著相关性。术后6周SFQ模型的多重共线性检验提示, 乳腺癌与合并症高度相关 [膨胀因子 (Inflation Factor, IF) = 10.01]。因为所有研究对象都有患乳腺癌的风险, 所以虽然存在多重共线性关系, 我们仍然决定将乳腺癌纳入最终模型, 我们对这个模型的结局更感兴趣。有性伴侣 ($sr = -0.22, P = 0.046$) 和RRSO术前有规律月经 ($sr = -0.27, P = 0.015$) 与术后短期内更年期症状增加 (FACT-ES) 相关 (总 $R^2 = 0.143$)。排除FACT-ES问卷中有关性功能的题目 (项目7、8和9), 单身女性和有性伴侣的女性之间在基线或6周随访时的分数均没有差异。没有任何因素与术后短期FACT-ES、HFRS、SFQ、HADS评分的变化幅度显著相关。

在术后7个月SFQ变化模型中, 他莫西芬是唯一被患者提到曾使用的激素。因此, 我们没有把使用他莫西芬作为模型中的潜在预测因子。术前月经规律与术后晚期潮热存在独立相关性 (HFRS: $sr = 0.40, P = 0.001$; 总 $R^2 = 0.171$), 术前月经规律与术后晚期抑郁存在独立相关性 (HADS抑郁: $sr = 0.29, P = 0.012$; 总 $R^2 = 0.132$)。乳腺癌患者RRSO术前接受化疗与术后晚期性功能改善 (SFQ) 独立相关 ($sr = 0.24, P = 0.041$; 总 $R^2 = 0.348$)。这一结果是通过比较有化疗史和无化疗史的女性SFQ基线分数之间的差异发现的。在基线水平上, 曾接受化疗的女性性功能 (平均分=90, SD=35) 明显弱于没有接受化疗的女性 (平均分=113, SD=25, $P = 0.005$), 研究提示既往有化疗史的女性在性功能方面有更大的改善空间。没有任何因素与FACT-ES和HADS焦虑的远期变化幅度独立相关。

讨论

这是首次针对AMH用于预测RRSO术后绝经后症状变化的前瞻性研究。由于以往的研究提出AMH可作为卵巢衰老过程的标记物^[18,19,29], 在此基础上, 我们假设AMH或许可以预测绝经相关症状的变化, 即RRSO术前AMH水平越高、术后绝经症状越明显, 事实证明结果并非如

表3 术后6周和术后7个月时AMH水平的多元分析

6周变化	半偏相关			7个月变化	半偏相关			总R ²
	回归系数	标准误	P值		回归系数	标准误	P值	
FACT-ES								0.148
AMH ≤0.10 μg/l	参考			参考				
AMH 0.10~1.00 μg/l	1 (-4~7)	3	0.622	AMH ≤0.10 μg/l				
AMH ≥1.00 μg/l	0.4 (-6~7)	3	0.885	AMH 0.10~1.00 μg/l	-1 (-5~4)	2	0.786	-0.03
HFRS				AMH ≥1.00 μg/l	-3 (-8~2)	3	0.275	-0.12
AMH ≤0.10 μg/l	参考							0.171
AMH 0.10~1.00 μg/l	-0.5 (-1.3~0.4)	0.4	0.299	参考				
AMH ≥1.00 μg/l	-0.3 (-1.2~0.7)	0.5	0.591	AMH ≤0.10 μg/l	-0.5 (-1.4~0.3)	0.4	0.207	-0.15
SFQ				AMH 0.10~1.00 μg/l	-0.9 (-1.9~0.0)	0.5	0.057	-0.22
AMH ≤0.10 μg/l	参考			AMH ≥1.00 μg/l				0.348
AMH 0.10~1.00 μg/l	-11 (-32~10)	10	0.278					
AMH ≥1.00 μg/l	-16 (-42~10)	13	0.229	参考				
HADS Depression				AMH ≤0.10 μg/l				
AMH ≤0.10 μg/l	参考			AMH 0.10~1.00 μg/l	-9 (-29~12)	10	0.406	-0.10
AMH 0.10~1.00 μg/l	-1.4 (-3~0.3)	1	0.107	AMH ≥1.00 μg/l	-7 (-32~18)	12	0.585	-0.06
AMH ≥1.00 μg/l	-1.1 (-3~0.8)	1	0.251					0.132
HADS Anxiety				参考				
AMH ≤0.10 μg/l	参考			AMH ≤0.10 μg/l	-1.3 (-3~0.2)	1	0.094	-0.19
AMH 0.10~1.00 μg/l	-0.8 (-3~1)	1	0.459	AMH 0.10~1.00 μg/l	0.3 (-1.4~2.0)	1	0.730	0.04
AMH ≥1.00 μg/l	-0.4 (-3~2)	1	0.755	AMH ≥1.00 μg/l				0.080
				参考				
				AMH ≤0.10 μg/l	-1.5 (-3~0.1)	1	0.060	-0.22
				AMH 0.10~1.00 μg/l	0.4 (-1.3~2.2)	1	0.618	0.06
				AMH ≥1.00 μg/l				

CI, 可信区间; AMH, 抗苗勒管激素; FACT-ES, 癌症治疗的功能评估-内分泌症状量表; HFRS, 潮热评分量表; SFQ, 性功能问卷; HADS, 医院焦虑和抑郁量表。

此。一项系统性综述分析显示, AMH是预测自然绝经年龄最有前景的生化标记物^[30]。但是, 由于AMH有宽广的测量区间^[30], 其预测价值会随着年龄的增加而减弱, 越接近绝经期预测越不可靠^[31], 所以AMH不能很好地预测极端年龄范围(即非常年轻或非常年老)的绝经过渡期。我们的研究对象处于育龄晚期、平均年龄43.0岁, 所以AMH水平可能不那么可信。以上分析可以解释本研究结果中自我报告的规律月经是更好的绝经预测因子的原因, 同时也是本研究中AMH水平与患者主诉症状之间没有相关性的原因。

本文中, 术前月经规律的女性在RRSO术后6周主诉的内分泌症状更多, 在RRSO术后7个月出现潮热和抑郁症状更多。月经不规律的女性可能已经处于绝经过渡期。以往有一种假设: 卵巢切除术后突然而至的绝经会使RRSO术前仍有规律月经的患者出现更严重的主诉^[32]。这一点从我们的研究结果中得到了证实。我们发现, 与月经不规律的女性相比, 月经规律的女性在接受RRSO术后内分泌和抑郁症状有明显增加。

有性伴侣与RRSO术后6周绝经症状增加轻度相关。一种解释是FACT-ES中的某些条目更多关注于性功能, 所以这个问卷结果与已婚/同居女性的相关性大于单身女性。在排除性相关题目的情况下分析FACT-ES问卷, 有或无性伴侣女性之间绝经症状没有显著差异。我们还意外发现, 早期化疗的患者在RRSO术后性功能获得了额外改善。众所周知, 化疗和RRSO对卵巢功能都有不利影响。也许在既往的乳腺癌治疗过程中卵巢功能已经受到破坏, 所以RRSO对这部分患者卵巢功能的影响可能就不那么显著了。基线SFQ评分的差异分析结果支持上述推测。

本研究的局限性之一是随访时间相对较短, 患者报告结果可能在术后更加长久的时间内持续发生变化。一些患者结果的随访丢失是本研究的另一个局限, 多重比较可能导致研究结果变化。此外, 研究中可能存在对很少一部分子宫切除或使用激素避孕的患者绝经状态的错误判断。激素避孕可以使AMH水平下降30%^[33]。这些局限性只存在于小部分女性中, 不会改变研究结果。本研究的优势包括: 前瞻性的研究设计、使用标准验证问卷进行症状评估、以及针对特殊群体相对大的样本量。

综上所述, 本研究结果提示, 血清AMH水平不能预测卵巢癌风险增加女性RRSO术后的内分泌症状、性功能以及情绪障碍等方面的变化。RRSO术前月经规律与术后严重绝经症状之间存在某种程度的相关性。我们建议对个体化咨询领域做深入研究, 不仅关注预测因素本身的价值, 更是为医患沟通提供有效的工具(如辅助决策的依


据)。通过这些努力,更多女性可以了解RRSO术后可能的变化,可以减少患者主观症状,并让女性能在术前有机会考虑缓解症状的治疗策略(例如激素替代治疗)。


Conflict of interest The authors report no conflicts of interest.


Source of funding This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.


ORCID


R. F. M. Vermeulen  <http://orcid.org/0000-0003-1587-0167>


M. van Beurden  <http://orcid.org/0000-0003-2809-3475>

T. Teunis  <http://orcid.org/0000-0001-5660-0695>

J. M. Kieffer  <http://orcid.org/0000-0003-2042-9245>

N. K. Aaronson  <http://orcid.org/0000-0003-2574-4850>

G. G. Kenter  <http://orcid.org/0000-0002-7284-3918>

C. M. Korse  <http://orcid.org/0000-0001-6140-6109>

参考文献

- Boyd J. Molecular genetics of hereditary ovarian cancer. *Oncology (Williston Park, NY)* 1998;12:399–406 discussion 409–10, 413. PubMed PMID: 9534190; eng
- Olivier RI, Lubsen-Brandsma MA, Verhoef S, et al. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2006;100:20–6.
- van Driel CM, de Bock GH, Arts HJ, et al. Stopping ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers: effects on risk management decisions & outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Maturitas* 2015;80:318–22.
- Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616–22.
- Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609–15.
- Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *JCO* 2005;23:7491–6.
- Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology* 2005;16:556–62.
- Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *The Lancet Oncology* 2006;7:821–8.
- Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstetrics and gynecology* 2009;113:1027–37.
- Pimenta F, Leal I, Maroco J, et al. Menopausal symptoms: do life events predict severity of symptoms in peri- and post-menopause? *Maturitas* 2012;72:324–31.
- Pimenta F, Leal I, Maroco J, et al. Perceived control, lifestyle, health, socio-demographic factors and menopause: impact on hot flashes and night sweats. *Maturitas* 2011;69:338–42.
- Stefanopoulou E, Hunter MS. Symptom perception in healthy menopausal women: Can we predict concordance between subjective and physiological measures of vasomotor symptoms? *Am J Hum Biol* 2014;26:389–94.
- Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, et al. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Human Reproduction* 2003;18:323–7.
- Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, et al. Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Human Reproduction* 2007;22:1837–40.
- La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, et al. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Human Reproduction* 2006;21:3103–7.
- Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, et al. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:4057–63.
- Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, et al. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Mullerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Human Reproduction* 2003;18:2368–74.
- Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, et al. Pretreatment anti-Mullerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *European Journal of Cancer* 2013;49:3404–11.
- Kevenaar ME, Meerasahib MF, Kramer P, et al. Serum anti-mullerian hormone levels reflect the size of the primordial follicle pool in mice. *Endocrinology* 2006;147:3228–34.
- Sowers M, McConnell D, Gast K, et al. Anti-Mullerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertility and Sterility* 2010;94:1482–6.
- Sutcliffe S, Pharoah PD, Easton DF, et al. Ovarian and breast cancer risks to women in families with two or more cases of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2000;87:110–7.
- Heineman MJ. *Obstertrie & Gynaecologie de voortplanting van de mens*. *Reed Business* 2012;7:943–4.
- Vermeulen RFM, Beurden MV, Kieffer JM, et al. Hormone replacement therapy after risk-reducing salpingo-oophorectomy minimises endocrine and sexual problems: A prospective study. *European Journal of Cancer* 2017; 84:159–67.
- Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *JCO* 2006;24:3576–82.
- Fallowfield LJ, Leaity SK, Howell A, et al. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. *Breast Cancer Res Treat* 1999;55:187–99.
- Hunter MS, Liao KL. A psychological analysis of menopausal hot flashes. *The British Journal of Clinical Psychology/the British Psychological Society* 1995;34:589–99.
- Quirk FH, Heiman JR, Rosen RC, et al. Development of a sexual function questionnaire for clinical trials of female sexual dysfunction. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine* 2002;11:277–89.
- Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP, et al. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med* 1997;27:363–70.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Anti-mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012;97:1673–80.
- Depmann M, Broer SL, van der Schouw YT, et al. Can we predict age at natural menopause using ovarian reserve tests or mother's age at menopause? A systematic literature review. *Menopause*

- 2016;23:224–32.
31. Depmann M, Eijkemans MJ, Broer SL, *et al.* Does anti-Mullerian hormone predict menopause in the general population? Results of a prospective ongoing cohort study. *Hum Reprod* 2016;31: 1579–87.
32. Benshushan A, Rojansky N, Chaviv M, *et al.* Climacteric symptoms in women undergoing risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society* 2009;12:404–9.
33. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, *et al.* Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reproductive Biomedicine Online* 2012; 25:612–9.

文后点评

从肿瘤治疗角度来说,以往抗苗勒管激素 (AMH) 常用于保留生育功能妇科肿瘤患者的卵巢功能评估、卵巢性索间质肿瘤疗效及复发监测等。本文对接受降低癌症风险的输卵管卵巢切除术 (RRSO) 患者进行研究,探索AMH对于手术绝经后更年期症状的预测价值;试图找出能够提供辅助决策的更年期症状预测因子。与作者的预期结果不同的是,数据分析结果中并未发现AMH与术后绝经症状严重程度的显著相关性。术前月经规律与术后症状显著相关,提示术前咨询时,将月经规律等作为辅助决策的依据,使患者在术前有机会考虑缓解症状的治疗策略(例如激素补充治疗)。作为前瞻性对照研究,本文存在随访时间相对较短(术后7个月)的局限性。

(北京协和医院妇产科学系 罗敏)

综述 (摘要)

特纳综合征患者相关的内分泌及心血管疾病

Endocrinopathies and cardiopathies in patients with Turner syndrome

Z. A. Allybocus, C. Wang, Hr. Shi and Qh. Wu

吴庆华 译 史惠蓉 审校

卵巢功能不足、身材矮小及不育是特纳综合征 (Turner syndrome, TS) 的常见特征。TS患者相关的内分泌疾病和心血管疾病相对少见,但可能引起严重的并发症,是TS患者的主要死亡原因。包括骨质疏松在内的内分泌异常发生率高达60%,甲状腺功能低下的发生率为3.2%左右,而糖代谢受损的发生率因年龄而异。单用或联合应用雌激素及生长激素可以促进TS患者的身高和骨量。自身免疫性甲状腺功能低下更易于发生在10岁至20岁且X等臂染色体表型的TS患者中。与X染色体短臂上的基因单倍剂量不足(译者注:指一个等位基因突变后,另一个等位基因能正常表达,但只有正常水平50%的蛋白质,不足以维持细胞的正常生理功能)和自身免疫相关的β细胞静止相关的2型糖尿病在所有不同年龄段的TS患者中均有更高的发生率。TS患者中,心血管疾病的发生率约为23%,其中主动脉缩窄和二尖瓣主动脉瓣缩窄是最常见的心血管畸形。多学科诊疗及长期健康管理对于TS患者非常必要。为避免心血管疾患风险,TS患者终身需要严密的心血管系统超声监测,特别是在妊娠期。该文旨在对TS患者相关的内分泌疾病和心血管疾病进行全面的综述。

CLIMACTERIC 2018; 21: 536–541

论著 (摘要)

绝经后妇女的非酒精性脂肪性肝病与骨密度的关系

Association between nonalcoholic fatty liver disease and bone mineral density in postmenopausal women

Dong-Yun Lee, Joo Kyung Park, Kyu Yeon Hur and Sung Hee Um

曹媛 译

目的:越来越多的证据表明非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 与骨密度 (mineral density, BMD) 降低有关。本研究探讨了绝经后韩国女性中NAFLD与BMD之间的关系。

方法:采用回顾性横断面的研究方法,对3739例绝经后女性进行分析,年龄在50~59岁之间,均于2009~2014年间到健康促进中心进行常规体检。将停经≥12个月,且血清中卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 水平升高 (>20 IU/L) 作为绝经的诊断标准,排除既往所患疾病或者用药可能影响骨代谢的女性;通过超声诊断是否患有NAFLD,应用双能X线骨密度仪测量BMD;比较有和NAFLD女性间的BMD差异,并在调整相关因素后分析NAFLD与BMD之间的关系。

结果:在3739名绝经后女性中,605名 (16.2%) 女性患有NAFLD。NAFLD女性腰椎 ($P=0.017$) 和股骨颈 ($P<0.0001$) 的BMD均值显著低于无NAFLD女性。在调整了可能与BMD相关的潜在临床混杂因素后,NAFLD与腰椎、股骨颈两个部位的BMD仍呈显著的负相关。

结论:在绝经后女性中,NAFLD与BMD呈负相关,未来仍需纵向性研究进行验证。

CLIMACTERIC 2018; 21: 498–501

论著 (摘要)

更年期视觉模拟量表：测量绝经过渡期症状严重程度和治疗反应的新工具

The Menopause Visual Analogue Scale: a new tool for measuring the severity and response to treatment of symptoms throughout the menopausal transition

M. Dama, J. L. Mahoney, R. J. Van Lieshout, B. N. Frey and M. Steiner

贺笑译 符书馨 审校

目的: 本研究旨在评估更年期视觉模拟量表 (Menopause Visual Analogue Scale, MVAS) 测量绝经过渡期症状的可靠性和有效性。

方法: 2008年至2016年, 在一家女性心理健康诊所, 两组由绝经过渡期女性构成的独立样本完成了MVAS和格林更年期量表 (Greene Climacteric Scale, GCS)。第一个样本的数据是使用2008年至2012年期间患者的回顾性图表分析获得的 ($N_1=75$), 第二个样本的数据来自2013年至2016年进行的前瞻性研究 ($N_2=86$)。使用Cronbach's A和Pearson的相关系数评估内部一致性, 并用Bland-Altman图评估量表之间的一致性程度。

结果: MVAS的生理和心理区域的内部一致性分别为0.80~0.81和0.92~0.94。两个样本中, 生理构成 ($r_{生理}=0.74\sim0.76, P<0.01$) 和心理构成 ($r_{心理}=0.70\sim0.72, P<0.01$) 的MVAS和GCS之间的Pearson相关性都很高。第二个样本中治疗后MVAS的生理和心理评分的变化与GCS的生理和心理评分的变化相关 ($r_{生理}=0.69, P<0.01; r_{心理}=0.49, P<0.01$)。Bland-Altman图表明, MVAS的大部分与GCS之间的一致性处于低至中等水平。

结论: 这些研究结果表明, MVAS有潜力评估绝经过渡期间症状的严重程度和变化, 但需要探讨分析中已确定的局限性以及应用到其他人群中的局限性。

CLIMACTERIC 2018; 21: 502-508

论著 (摘要)

绝经后女性血浆微小RNA-21表达与骨转换指标的相关性研究

Correlation of plasma microRNA-21 expression and bone turnover markers in postmenopausal women

T. Perksanusak, K. Panyakhamlerd, N. Hirankarn, A. Suwan, A. Vasuratna and N. Taechakraichana

郭雪桃 闫雅茹 译

目的: 本研究针对泰国的健康绝经后女性评估其血浆微小RNA-21表达与骨转换标记物[胶原C端交联物 (C-telopeptide, CTx) 和1型前胶原氨基端延长肽 (N-terminal propeptide of type 1 procollagen, P1NP)]之间的相关性, 并比较正常骨密度组与低骨密度组 (骨量低下和骨质疏松) 之间微小RNA-21的表达。

方法: 本研究纳入195名既往无骨折史、也从未使用过抗骨质疏松药物的绝经后女性。收集所有研究对象的基线特征, 采集夜间禁食至少8小时、上午8:00至9:00的血液标本, 分析其骨转换标记物和血浆微小RNA-21-5p。

结果: 微小RNA-21-5p与任何一种骨转换标记物 (CTx, $r=0.094, P=0.19$; P1NP, $r=0.05, P=0.485$) 均无显著相关性, 但年龄 ≥ 70 岁组 ($r=0.46, P=0.05$) 和患有骨质疏松症组 ($r=0.51, P=0.06$) 则显示微小RNA-21-5p和P1NP之间存在显著相关性。微小RNA-21-5p与骨密度呈轻微负相关。与正常骨密度组相比, 低骨密度组的微小RNA-21-5p表达显著增高 ($P<0.01$)。

结论: 在本研究中, 并没有发现血浆微小RNA-21-5p表达与骨转换标记物之间有显著相关性。然而, 在低骨密度组中似乎有更高的微小RNA-21-5p表达。

CLIMACTERIC 2018; 21: 581-585

论著 (摘要)

蜂王浆不能防止骨质流失, 但能提高去卵巢大鼠的骨强度

Royal jelly does not prevent bone loss but improves bone strength in ovariectomized rats

S. Shimizu, H. Matsushita, A. Minami, H. Kanazawa, T. Suzuki, K. Watanabe and A. Wakatsuki

雷小敏 译

目的: 蜂王浆已被用于医学和营养学, 既往研究表明它可能具有雌激素活性。本研究探讨了蜂王浆对去卵巢大鼠的骨代谢的影响。

方法: 将12周龄大鼠随机分为4组, 即基线组、对照组、去卵巢组、去卵巢+蜂王浆组。基线组中的大鼠立即被处死, 而去卵巢组和去卵巢组+蜂王浆组中的大鼠均接受双侧卵巢切除术, 对照组中的大鼠接受了假手术治疗。在去卵巢+蜂王浆组大鼠中每日给予蜂王浆治疗12周。在12周结束时, 分析骨量、骨组织形态学和骨力学。

结果: 去卵巢组大鼠的股骨骨密度 (bone mineral density, BMD) 明显低于对照组, 蜂王浆治疗不能改善BMD的下降。然而, 对于通过三点弯曲试验评估的股骨硬度而言, 去卵巢+蜂王浆组显著高于去卵巢组。

结论: 本研究结果表明, 蜂王浆不能防止骨丢失, 但可提高去卵巢大鼠的骨强度。

CLIMACTERIC 2018; 21: 601–606

论著 (摘要)

不同绝经激素补充方案对中国女性机体组分的影响

Effects of different menopausal hormone replacement regimens on body composition in Chinese women

Y. Deng, W. Xue, Y. Wang, S. Zhu, X. Ma and A. Sun

秦弦 译 唐良菡 审校

目的: 本研究探究了不同绝经激素治疗方案对中国的健康绝经后女性的机体组分的影响。

材料和方法: 123名中国的健康绝经后女性被随机分配到A组[0.625 mg结合雌激素 (conjugated equine estrogens, CEE) +100 mg微粒化黄体酮 (micronized progesterone, MP)]、B组 (0.3 mg CEE+100 mg MP) 和C组 (0.625 mg CEE+10 mg 地屈孕酮) 中。采用双能X线吸收测量法评估机体组分。

结果: 102名女性完成了这项为期1年的研究。A组的净体重 (去脂体重) 有小幅增加, 但有统计学差异 (619 ± 1019 g, $P=0.002$), 而身体不同部位的脂肪量则有所减少。在B组和C组中脂肪分布有明显从女性化到男性化分布的变化 (男性/女性脂肪百分比分别增加 0.06 ± 0.08 , $P=0.000$ 和 0.03 ± 0.08 , $P=0.018$), 而A组的变化没有显著性差异 (0.02 ± 0.06 , $P=0.103$)。

结论: 在健康的绝经后女性中, 与B组0.3 mg CEE+100 mg MP和C组0.625 mg CEE+10 mg地屈孕酮的治疗方案相比, 采用0.625 mg CEE联合100 mg MP的绝经激素治疗方案对女性的脂肪分布更有利。

CLIMACTERIC 2018; 21: 607–612

