

2019年9月 第7卷 第2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

致谢:

感谢拜耳医药保健有限公司  
对更年期 (中文版) 的出版  
提供支持

更年期 (中文版) 编辑部地址

北京市西城区阜外大街2号

万通大厦B座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存系统内。

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

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

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

# CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

## 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 Guidozzi 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9月 第7卷 第2期

#### 综述

激素治疗与乳腺癌: 风险沟通与“完美风暴”

Hormone therapy and breast cancer: risk communication and the 'perfect storm'

CLIMACTERIC 2019; 22: 13-16.....蔡莉 邓卫平 译 舒宽勇 审校..... 1

成年哺乳动物卵巢中生殖系干细胞的存在及其潜能

The existence and potential of germline stem cells in the adult mammalian ovary

CLIMACTERIC 2019; 22: 22-26.....吴梦 译 王世宣 审校..... 6

如何指导患者管理和治疗外阴阴道萎缩?

What should guide our patient management of vulvovaginal atrophy?

CLIMACTERIC 2019; 22: 38-43.....卿清 李岱林 周红林 译.....12

人类更年期的演变

The evolution of the human menopause

CLIMACTERIC 2019; 22: 111-116.....刘木 译 穆玉兰 审校.....18

超越雌激素: 组织选择性雌激素复合物和选择性雌激素受体调节剂的进展

Beyond estrogen: advances in tissue selective estrogen complexes and selective estrogen receptor modulators

CLIMACTERIC 2019; 22: 140-147.....林元 译.....25

#### 论著

雌二醇定量透皮喷雾剂在临床实践中的应用

The use of estradiol metered-dose transdermal spray in clinical practice

CLIMACTERIC 2018; 21: 549-553.....石盼盼 王晓林 贺永艳 吕淑兰 译.....34

#### 摘要

阴道内应用普拉睾酮治疗中至重度性交困难: 一篇综述

CLIMACTERIC 2019; 22: 65-72.....曹媛 译.....40

中年女性的代谢综合征: 有哪些风险?

CLIMACTERIC 2019; 22:127-132.....李美娟 译 史惠蓉 审校.....40

我们是否有新的预防策略来优化女性心血管健康?

CLIMACTERIC 2019; 22: 133-139.....贺笑 译 符书馨 审校.....41

微粒化黄体酮对体重、体重指数和糖代谢影响的系统性评价

CLIMACTERIC 2019; 22: 148-161.....刘睿欣 郭雪桃 译.....41

绝经后女性盆腔器官脱垂的流行病学调查研究: 基于全国范围内的横断面研究

CLIMACTERIC 2019; 22: 79-84.....罗敏 李志毅 译.....42

绝经前及绝经后女性中卵巢切除术前及术后的血雄激素水平

CLIMACTERIC 2019; 22: 169-174.....徐克惠 译.....42

马来西亚绝经后乳腺癌患者的辅助内分泌治疗副作用

CLIMACTERIC 2019; 22: 175-181.....李佩玲 译.....43

动脉粥样硬化和心血管疾病在绝经后乳腺癌生存者中的发病情况——病例对照研究

CLIMACTERIC 2019; 22: 202-207.....李东红 译.....43

## 综述

# 激素治疗与乳腺癌：风险沟通与“完美风暴”

## Hormone therapy and breast cancer: risk communication and the ‘perfect storm’

R. L. Reid

Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Queen's University, Kingston, ON, Canada

蔡莉 邓卫平 译 舒宽勇 审校

### 摘要

女性在预估自己患乳腺癌的风险时，会考虑很多因素。在评估风险时女性的大多数决定会受多种因素影响，这些影响因素使公众和许多医疗保健者确信，乳腺癌是更年期女性最关注的问题，并且绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 通常被认为难辞其咎。其一，纵观历史，有充分证据显示大型制药公司和医生并没有将患者的利益放在首位。其二，关于MHT安全性的报道相互矛盾，媒体急于通过骇人听闻的故事来吸引读者，这些激发了人们心理上对科学、医生和MHT的质疑。其三，公众对数字和统计的浅薄认识造成了这样一种情形，即认为像中彩票一样，尽管概率极低但总有人能买中，人们通过对相对风险而非绝对风险的描述夸大了医疗干预的危险性。其四，公众认为运用乳腺X线检查术进行多次诊断有助于提高乳腺癌的生存率，这就形成了一个“流行悖论”（筛查次数越多——一生的希望越大），尤其是在幸存者和倡导人群中。最终的结局是，人们因为对乳腺癌的担忧而忽视了对心血管疾病的关注，但后者却是造成老年人死亡和残疾的主要病因。临床医生在处理更年期女性时所面临的挑战是用基于证据的常识性建议弥补人们对风险认知方面的差距。

### ARTICLE HISTORY

Received 18 September 2018  
Accepted 18 September 2018  
Published online 14 December 2018

### 关键词

激素补充治疗；  
乳腺癌；  
风险沟通

### 背景

在当今社会，甚至在医学界，人们普遍质疑绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 的重大风险之一是促进乳腺癌的发展。这种由诸多独立因素引起的恐惧限制了MHT的应用，许多女性本可以受益于此，同时，这也歪曲了公众对于这个年龄段女性患乳腺癌与心血管疾病的风险和影响的看法。

“完美风暴”一词产生于2000年的电影娱乐业，用来表示致使北大西洋渔船安德里亚·盖尔号于1991年沉没的一系列恶劣天气事件。但似乎现在的“完美风暴”也能表示人们对MHT和乳腺癌之间联系的错误认知以及与之相伴的恐惧情绪。

### 对企业、大制药厂与合成产品的担忧

20世纪60年代，当时的大型企业重视追求利润而

忽视了对消费者的关注和对环境的保护，这时一项旨在提醒人们其缺点的运动正在兴起，拉尔夫·纳德 (Ralph Nader) 就是这项运动的领头者。他认为，在很大程度上，包括汽车在内的许多行业都能不受约束地运营，他推动了政府对企业加强监管。1962年，蕾切尔·卡森 (Rachel Carson) 在她的著作《寂静的春天》中写到滥用杀虫剂对环境的危害，引起了人们的注意。这也使人们意识到人造化学物质可能会对我们的水和食物造成污染。就像在纽约尼亚加拉瀑布附近发生的拉夫运河事件那样，这种将化工生产的副产品随意倾倒的行为使全世界都不禁思考工业对环境的潜在污染。多年来，随着技术的不断发展，化学品可以用十亿分之一来衡量，我们的食品供应中已经有大量关于新发现的污染物的报道。

“反应停”事件等医疗悲剧使人们意识到这类据称在孕期服用安全的处方药所造成的不良后果。近年来，媒体每天都在报道当前市售药物的不良反应，并且邀请用药

的患者通过“1-800-BAD DRUG”渠道与律师联系，这种信息在电视、报纸、路边广告牌上都能看到。

因此，公众对利益至上的公司所生产的产品和药物会产生质疑这一点，也并不令人意外了。

## 媒体大肆宣传

媒体界有一种说法，“越血腥越吸引眼球”，这意味着坏消息一经发布，往往就能占领头条。媒体领域的竞争极为激烈，各家为吸引观众争得头破血流，编辑常因其有创造夺人眼球的头条新闻的能力而被选中。人们只需要快速浏览报纸就可以看到有关各种不良事件的头条新闻。暴露与不良事件之间的“关联”通常被称为“因果关系”，但没有任何证据可以证明这一说法。在向大众公布新研究发现的方式上，研究人员也有责任。在研究初期，人们大力宣传他们有趣的研究探索成果，这不仅有助于获得资金支持，还能发展个人的学术生涯。遗憾的是，新闻记者往往对研究方法的复杂性和局限性没有足够的了解，他们无法理解这只是初步的研究，而且有可能无法进行更进一步的研究。

2002年，当“妇女健康研究”（Women's Health Initiative, WHI）发布首批研究成果时<sup>[1]</sup>，媒体上到处都是关于MHT的警告<sup>[2]</sup>。但在WHI科研成果出版十年后，对数据的再分析结果表明，MHT的获益竟大于其为大多数更年期女性带来的风险<sup>[3,4]</sup>。遗憾的是，随后发布的关于MHT对女性获益的研究结果几乎没有得到媒体的关注。WHI的一位主要研究人员将这种不平衡的报道归因于其撰写团队发布信息的方式，这种方式注重宣传、制造恐慌、哗众取宠，而非科学<sup>[5]</sup>。

乳腺癌是一种能够影响半数人口的毁灭性疾病，因此常成为媒体报道的焦点。2008年，一项关于乳腺癌媒体报道的综合分析表明，这些新闻报道更有可能将重点放在医药产品（如激素等）上，而几乎忽略了与生活方式相关的同样重要的风险因素及预防措施<sup>[6]</sup>。生殖事件（初产年龄、是否母乳喂养、初潮年龄和绝经年龄等）在影响个人患乳腺癌的风险方面有重要作用。这些因素是当女性出现更年期症状时不可改变的。据估计，有三分之一的女性可以通过在更年期时改变生活方式来逃脱乳腺癌的魔爪，遗憾的是，这种方法并没有得到很好的传播<sup>[7]</sup>。

## 数盲：数学文盲

既然中彩票的可能性如此之小，那为什么每天仍有数百万美元投入其中呢？也许是当我们听到那句标语“总得

有人赢-可能是你”时，心中升起了某种渴望，这使我们不禁畅想自己赢得彩票之后该如何使用奖金。彩票网站需要说明中奖几率。2014年，美国超级百万彩票的奖金为6.4亿美元。该网站称：“如果您每周购买58张彩票，您将在6.8万年后中奖”。2012年，强力球彩票的奖金为5.87亿美元，该网站称：“你有1/175,223,510的中奖几率”。有多少人能意识到他们可能这辈子也中不了彩票呢？

在医学和非专业文献中，以百分比表示的相对风险通常被用于为研究结果提供更大的意义<sup>[8]</sup>。除非能够确定可归因的风险，否则这些百分比将失去意义<sup>[9]</sup>。想象这么一个实验，在全是彩票狂热者的房间里，你告诉他们只需要支付少量费用就可以知道如何将中奖率翻倍的方法，这样你会赚很多钱。而你所要做的就是告诉他们，如果他们通常只买一张彩票，那么只要再买第二张彩票即可。

当WHI报道称使用雌激素和孕激素的MHT的女性患乳腺癌的可能性将上升26%时，几乎没有读者知道该相对风险来源于这样一组数据，即10,000名使用安慰剂的女性中患乳腺癌的人数为30人，而在使用激素的10,000名女性中，患乳腺癌的人数为38人<sup>[1]</sup>。绝对差异是在这两组不同的女性人群中，每年患乳腺癌的人数会相差8人。这相当于每年0.08%的可归因风险，或者说风险的增加低于一个百分点的十分之一（实际上，74%初次使用激素的女性并不会因此增加患乳腺癌的风险，然而没有媒体对此进行报道）。如果以这种方式向媒体和公众传达调查结果，我们就不会看到2002年WHI报告之后出现的大范围的恐慌。

Gigerenzer等在一篇关于如何帮助医生、患者、记者和政治家更好地了解健康统计数据的文章中阐述了一个名为“集体统计文盲”的社会问题<sup>[10]</sup>。他建议，与其要求人们去上统计学课程，不如让他们了解筛查测试和治疗的获益和风险，这些测试和治疗以绝对值表示，并根据每个人的情况进行个性化。

## 乳腺钼靶筛查、过度诊断和生存率

在过去的30年中，乳腺癌死亡率下降了40%。部分原因可归结为由于开展筛查项目而早期发现疾病，此外人们意识的加强和辅助治疗的改进也发挥了重要作用<sup>[14]</sup>。然而，全因死亡率几乎没有改善，导致一些人要求终止乳腺钼靶筛查<sup>[11]</sup>。

筛查的目的是早期发现疾病，尽早治疗，从而减少晚期疾病。自从广泛应用筛查技术以来，乳腺导管原位癌的病例增加了300%，而浸润性乳腺癌的病例仅下降了8%。在以人群为基础的乳腺钼靶筛查项目中，缺乏从晚期诊断

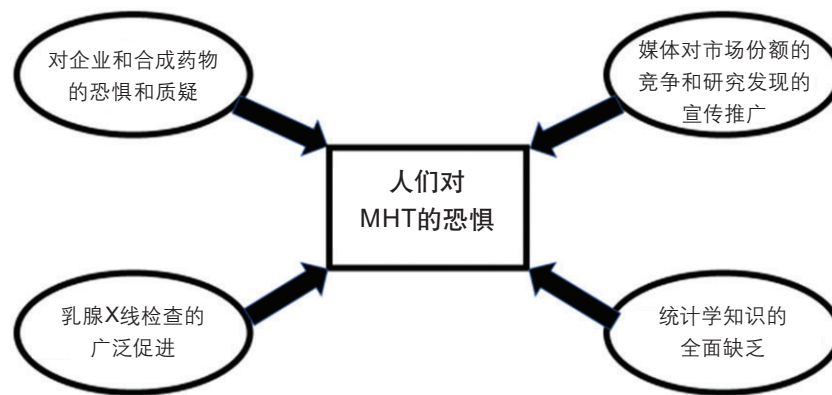


图1. 多种因素导致人们对绝经激素治疗 (MHT) 的恐惧。

到早期疾病 (阶段转移) 的转变, 这使得一些作者认为, 乳腺癌死亡率的提高并不是乳腺钼靶筛查的结果<sup>[12]</sup>。

已确定乳腺钼靶筛查的重要危害。据英国一个独立的专家小组估计, 如果对10,000名50岁的女性进行长达20年的筛查, 那么就可以避免49人死于乳腺癌, 前提是以过度诊断的129例乳腺癌患者为代价<sup>[13]</sup>。在10年的时间里, 每隔1~2年接受筛查的女性中, 有30%~50%的人预计会得到假阳性结果, 7%~20%的人会得到活检建议的假阳性结果<sup>[14]</sup>。尽管接受筛查的女性不太可能出现区域性或晚期疾病, 但有证据表明, 这些女性经历手术、化疗和放疗的可能性更大<sup>[14]</sup>。对医生的调查发现, 大多数医生不了解、也不会向女性解释筛查的利与弊<sup>[15,16]</sup>, 然而, 已有研究表明对这些信息的详细解释会影响女性对乳腺钼靶筛查获益的看法<sup>[17]</sup>。

在不需要的情况下进行治疗, 除了造成不必要的压力外, 还会带来非常现实的不良健康后果的风险。直接后果与疾病治疗的并发症有关, 后续的影响包括接受左侧胸部照射的女性的冠状动脉疾病发生率和心脏死亡率增加, 以及被照射的一侧肺癌、肺炎和纤维化比率的增加<sup>[18-20]</sup>。

由于治疗水平的提高, 以及被过度诊断和接受不必要治疗的女性仍然认为自己是幸存者, 因此幸存者人数持续上升。幸存者总是将她们的幸免归功于筛查和早期发现, 然而, 通常情况并非如此<sup>[21]</sup>。这种信念形成了2007年拉夫和格雷 (Raffle and Gray) 所说的“流行悖论”: “筛查次数越多——一生的希望越大”<sup>[22]</sup>。

乳腺癌意识和支持机构在鼓励女性及其家庭应对诊断的焦虑和治疗的挑战方面发挥着重要作用。然而, 这些机构大多积极推广乳腺钼靶筛查 (通常有名人代言<sup>[23]</sup>), 很少提及其可能造成的危害。粉红丝带的标志现在出现在面包、炸鸡、化妆品和珠宝等一切包装上。筹集到的资

金中只有一小部分用于乳腺癌研究。在2006年出版的《粉红丝带公司: 乳腺癌与慈善政治<sup>[24]</sup>》一书中, 作者警告道, 乳腺癌运动的商业化实际上利用了人类的慷慨、希望和信任。

乳腺癌活动的大力宣传和商业化所带来的影响, 导致人们随着女性年龄的增长, 对乳腺癌风险的认知与心血管疾病相比存在偏差<sup>[25,26]</sup>, 也误导了人们对乳腺钼靶筛查获益的看法<sup>[21]</sup>。2010年, 美国死于心脏病的女性人数是乳腺癌的7.5倍多<sup>[9]</sup>, 然而同年, Susan G. Komen的治疗基金会为乳腺癌募款4.3亿美元, 而美国心脏病协会“珍爱女人心”仅募得3000万美元。

## 结论

几十年来一系列的影响使得人们普遍担心MHT对乳腺癌的作用, 并对乳腺癌与女性健康的关系产生了错误的认知 (图1)。2002年WHI报告似乎证实了这些担忧, 随之而来的警告导致新一代刚刚毕业的医护人员几乎或完全没有为更年期女性开具激素治疗处方的经历。在过去的十年中, 更年期女性遭受了她们本不需要承受的血管舒缩症状的痛苦, 在这些女性通过其他方式寻求缓解的同时, 价值数百万美元且未经证实的激素补充、替代药物的市场正在兴起。关于激素补充和替代药物的几项系统评价都得出了相同的结论: “尽管个别试验表明某些疗法确实有用, 但数据不足以证明这些激素补充和替代疗法在治疗更年期症状方面的有效性<sup>[27]</sup>”。

2002年WHI报告发表后, 加拿大对选择性5-羟色胺受体抑制剂 (selective serotonin receptor inhibitor, SSRI) 和MHT处方量的研究发现, 两者之间存在相互关系, 随着激素补充治疗处方的下降, SSRI处方上升了25%<sup>[28]</sup>。作者的结论是, 5-羟色胺类的抗抑郁药处方的增

加表明,增加的抗抑郁药处方针对的是此前使用激素补充治疗就能控制的症状(包括心理症状、生理症状)。最近的一项研究表明,SSRI对控制血管舒缩症状的作用微乎其微<sup>[29]</sup>,此外,其它众所周知的激素补充治疗的额外效用,SSRI完全没有,有关泌尿生殖系统萎缩<sup>[30]</sup>和骨质疏松症<sup>[31,32]</sup>几率增加的报道证明了这一点。尽管激素治疗仍存在争议,但如果女性在更年期早期就开始接受MHT,似乎能为心血管带来长期获益<sup>[33]</sup>,而在2002年左右开始进入更年期的女性失去了从中获益的机会。

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

**Source of funding** Nil.

## 参考文献

- Writing Group for the WHI investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33
- Brown S. Shock, terror and controversy: how the media reacted to the Women's Health Initiative. *Climacteric* 2012;15:275-80
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77
- Langer RD, Manson JE, Allison M. Have we come full circle - or moved forward? The Women's Health Initiative 10 years on. *Climacteric* 2012;15:206-12
- Langer RD. The evidence for HRT: what can we believe? *Climacteric* 2017;20:91-86
- Atkin CK, Smith SW, McFeters C, et al. A comprehensive analysis of breast cancer news coverage in leading media outlets focusing on environmental risks and prevention. *J Health Comm* 2008;13:3-19
- Sprague BL, Trentham-Dietz A, Egan KM, et al. Proportion of invasive breast cancer attributable to risk factors modifiable after menopause. *Am J Epidemiol* 2008;168:404-11
- Dewdney AK. *200% of Nothing: From "Percentage Pumping" to "Irrational Ratios": An Eye-Opening Tour Through the Twists and Turns of Math Abuse and Innumeracy*. New York: John Wiley & Sons Inc; 1993
- Bluming AZ, Tavis C. What are the real risks for breast cancer? *Climacteric* 2012;15:133-8
- Gigerenzer G, Gaissmaier W, Kurz-Milcke E, et al. Helping doctors and patients make sense of health statistics. *Psychol Sci Publ Interest* 2007;8:53-96
- Gotzsche PC. Time to stop mammography screening? *CMAJ* 2011;183:1957
- Autier P, Boniol M, Middleton R, et al. Advanced breast cancer incidence following population-based mammographic screening. *Ann Oncol* 2011;22:1726-35.
- Independent UK Panel. The benefits and harms of breast screening: an independent review. *Lancet* 2012;380:1778
- Amir E, Bedard PL, Ocana A, et al. Benefits and harms of detecting clinically occult breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1542-47
- Wegwarth O, Schwartz LM, Woloshin S, et al. Do physicians understand cancer screening statistics? A national survey of primary care physicians in the United States. *Ann Intern Med* 2012;156:340-9
- O'Donoghue C, Esserman L. Recognizing the benefits and harms of breast cancer screening: an opportunity to target improvement. *Br J Cancer* 2013;108:2200-1
- Carles M, Martinez-Alonso M, Pons A, et al. The effect of information about the benefits and harms of mammography on women's decision-making: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017;18:426
- Darby SC, Ewertz M, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-98
- Henson KE, McGale P, Taylor C, et al. Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer* 2013;108:179-82
- Omarini C, Thanopoulou E, Johnston SRD. Pneumonitis and pulmonary fibrosis associated with breast cancer treatments. *Breast Cancer Res Treat* 2014;146:245-58
- Welch HG, Frankel BA. Likelihood that a woman with screen-detected breast cancer has had her "life saved" by that screening. *Arch Intern Med* 2011;171:2043-6
- Raffle AE, Gray JAM. *Screening: Evidence and Practice*. Oxford: Oxford University Press; 2007:1-288
- Larson RJ, Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. Celebrity endorsements of cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:693-5
- King S. *Pink Ribbons, Inc.: Breast Cancer and the Politics of Philanthropy*. Minneapolis (MN): University of Minnesota Press; 2006
- Hart PL. Women's perception of coronary heart disease: an integrative review. *J Cardiovasc Nursing* 2005;20:170-6
- Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:1672-80
- Nedrow A, Miller J, Walker M, et al. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 2006;166:1453-65
- McIntyre RS, Konarski JZ, Grigoriadis S, et al. Hormone replacement therapy and antidepressant prescription patterns: a reciprocal relationship. *CMAJ* 2005;172:57-9
- Sarri G, Pedder H, Dias S, et al. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BJOG* 2017;124:1514-23
- Panay N, Fenton A. Vulvovaginal atrophy: a tale of neglect. *Climacteric* 2014;17:1-2
- Gallagher JC, Levine JP. Preventing osteoporosis in symptomatic postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:109-18
- Islam S, Liu Q, Chines A, et al. Trend in incidence of osteoporosis-related fractures among 40- to 69-year-old women: analysis of a large insurance claims database, 2000-2005. *Menopause* 2009;16:77-83
- Langer RD, Simon JA, Pines A, et al. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong. *Climacteric* 2017;20:402-13



## 文后点评

由于绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 可能增加乳腺癌发生的风险, 使人们对MHT产生了质疑和恐惧, 从而限制了MHT在绝经期女性中的应用。本文从以下几个方面分析了人们对MHT恐惧的原因。

- 一、有充分的文件资料揭示了很多大型制药公司和医生并没有将患者的利益放在第一位。因此人们对企业、大型制药厂与合成产品存有担忧。
- 二、媒体关于MHT安全性的报道夸大其词、制造恐慌、哗众取宠、而非科学。这些负面消息激发了人们心理上对科学、医生和MHT的质疑。
- 三、公众在数学和统计知识方面的缺乏, 致使人们不了解真实数据后面的科学真相, 容易受到媒体误导, 媒体通过相对风险而非绝对风险的描述夸大了医疗干预的危险性。
- 四、乳腺钼靶筛查的普及使人们深信自己作为乳腺癌幸存者归功于筛查和早期发现, 却不了解乳腺钼靶筛查存在弊端, 自己可能被过度诊断和接受不必要的治疗。

由于上述原因使人们对MHT产生恐惧, 对乳腺癌与女性健康的关系产生了错误的认知。在过去的十年中, 绝经期女性遭受了她们本不需要承受的血管舒缩症状的痛苦, 而不得已去寻求其他替代药物, 但这些药物在改善绝经期症状方面的有效性缺乏依据。

尽管人们对MHT仍存有争议, 但如果女性在绝经期早期就开始接受MHT, 似乎能为女性带来很多近期及远期获益。临床医生在管理绝经期女性时, 应与患者充分沟通治疗风险和获益, 从而实施个体化MHT。

(江西省妇幼保健院 舒宽勇)

## 综述

# 成年哺乳动物卵巢中生殖系干细胞的存在及其潜能

## The existence and potential of germline stem cells in the adult mammalian ovary

E. E. Telfer<sup>a</sup> and R. A. Anderson<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Institute of Cell Biology, School of Biological Sciences, University of Edinburgh, Edinburgh, UK; <sup>b</sup>MRC Centre for Reproductive Health, Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

吴梦译 王世宣 审校

### 摘要

长期以来,人们普遍认为卵巢内的卵泡是在人类出生前形成的,或者啮齿类动物出生后不久形成的,此后不再形成卵泡。与睾丸中存在的精原细胞形成鲜明对比的是,在胎儿期,所有的卵原细胞都进入减数分裂,卵巢中没有剩余的生殖干细胞。最近几年对此重新引发争论,对于一些物种(包括人类),从出生后的卵巢中分离出表达生殖系和干细胞标记物的细胞。我们将这些细胞描述为假定的卵巢干细胞。分离这些细胞是有挑战性的,这增加了关于它们存在的争论,DDX4 作为用于分离干细胞的主要标记物的有效性也不得不受到质疑。而不同的研究小组已经使用不同的技术和术语来描述这些细胞,其分离后最初特征的证据越来越多。然而,关于其发育潜能的数据仍然非常有限,诱导多能干细胞产生功能性卵母细胞的证据和卵泡培养技术的进展为此类研究提供了基础。

### ARTICLE HISTORY

Received 23 October 2018  
Accepted 27 October 2018  
Published online 6 December 2018

### 关键词

卵原干细胞;  
卵巢再生;  
卵母细胞;  
新发卵子

## 引言

哺乳动物的卵巢是一个充满活力的器官,在执行配子产生和性激素合成两大功能的同时,卵巢结构和功能都会发生变化。在人类卵巢中,卵母细胞在胎儿期形成,被颗粒细胞包裹形成始基卵泡。原始卵泡由卵母细胞组成,停滞在减数分裂前期I的双线期,周围有少量扁平的体细胞(颗粒细胞)。多年来,人们一直认为卵母细胞只能在有限的时间内形成,成体卵巢没有生殖细胞更新的能力,因此由原始卵泡组成的始基卵泡池在女性的整个生殖寿命期中持续存在<sup>[1]</sup>(图1)。

对于因衰老或其他损害导致的卵巢功能不全和卵巢衰竭,在很大程度上是基于这样一种理念,即整个卵母细胞池在出生时就已经存在,卵巢在生理衰老或受其他条件的干扰不断消耗卵泡池,直到卵泡池不足以维持正常的月经从而导致绝经<sup>[2]</sup>。成年哺乳动物卵巢中是否存在出生后生殖细胞更新是近一个世纪以来争论的话题,自20世纪50年代以来的共识认为,哺乳动物原始卵泡的数量在出生

后是固定的<sup>[3]</sup>。但近年来,人们已经在原始灵长类动物的卵巢中发现了持续更新的生殖细胞<sup>[4]</sup>。在成人卵巢中是否存在类似的细胞,直到最近才得到验证。

一项关于在成年小鼠卵巢中发现生殖细胞更新的研究<sup>[5]</sup>发表后,重新开启了生殖细胞是否更新的争论,并有几项研究报道在一些哺乳动物卵巢中存在具有生殖细胞发育潜能的细胞。在成年哺乳动物的卵巢中,特别是人类卵巢中,产生卵母细胞的生殖系细胞的分离和鉴定一直难以实现,直到2009年,科学家成功地从成年小鼠卵巢中分离出了假定的生殖系干细胞<sup>[6]</sup>,接着从人类卵巢中分离出生殖系干细胞<sup>[7]</sup>。然而,关于假定的生殖干细胞是否存在以及存在的意义和细胞来源等问题,仍然存在分歧。反对者认为,对于鉴定雌性生殖干细胞的实验技术、数据分析及相关解释的研究是有缺陷的,此外,通过体外细胞扩增的方法来解释哺乳动物卵巢中存在有丝分裂活性的生殖细胞也是值得商榷的。一些问题已经通过进一步研究得到了解决,但不可否认的是,分离培养这类细胞是非常困

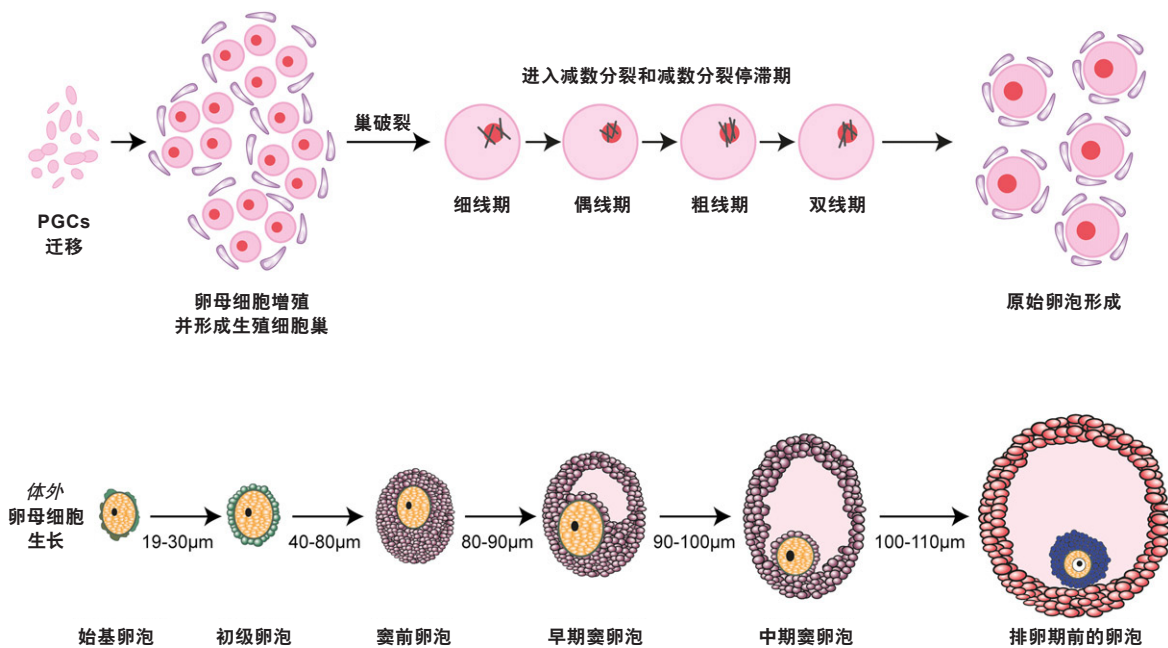


图1. 卵母细胞成熟关键阶段示意图。上图：增生性原始生殖细胞 (proliferative primordial germ cells, PGCs) 在胎儿期形成巢，然后进入减数分裂。巢破裂导致原始卵泡的形成。下图：生长激活后，卵泡进行到规定的阶段，卵母细胞最终重新进入减数分裂并从卵泡中释放。给出的大小是卵母细胞，而不是卵泡，显示了在这个过程中它是如何快速生长的。引自 Anderson 和 Telfer<sup>[1]</sup>并获得许可。

难的，以至于一些研究团队不能鉴定出来。本综述将对支持成年哺乳动物卵巢特别是人类卵巢中存在假定的生殖系干细胞及其发育潜力的现有相关证据研究进行阐述。

## 细胞的分离和鉴定

虽然卵巢生殖干细胞的研究是一个有争议的领域，但现有大量的实验证据表明，在包括人类在内的几种哺乳动物的成体卵巢中，存在着与生殖系细胞分子特征一致的干细胞群。这些干细胞群的生理意义仍需进一步阐明，但鉴于目前已在大多数器官系统中鉴定出成体干细胞，推测卵巢中可能含有其他类型的干细胞<sup>[8]</sup>。

鉴定这些细胞的核心标准是这类细胞具有有丝分裂的能力，同时表达与生殖系相关的蛋白，如DDX4、KIT、DPPA3、IFITM3和PRDM1，并具有多能性，表达包括POU5F1、LIN28和NANOG等干细胞多能性指标。目前已有几项研究证实了在成年啮齿动物<sup>[6,7,9-11]</sup>如母牛<sup>[12]</sup>、绵羊<sup>[13]</sup>、灵长类动物<sup>[14]</sup>和人类<sup>[7,12,13,15-18]</sup>卵巢中分离到表达生殖系标记物的有丝分裂细胞，这类细胞被称为雌性生殖系干细胞 (female germline stem cells, FGSC)、卵原干细胞 (oogonial stem cells, OSCs)、卵细胞前体细胞或者小胚胎样干细胞。在这篇综述中，这些细胞将被称

为假定的OSCs，以表示这类细胞表征及干细胞潜能尚未被完全证实。

不同研究团队分离的细胞群可能并不代表同一类细胞群体。最新的证据表明，在成体卵巢内可能存在不同的假定的干细胞群，有些具有生殖系特征，有些具有体细胞特征。假定的OSCs的分离是基于RNA解旋酶死亡框多肽4 (DEAD box polypeptide 4, DDX4) 的表达，通过荧光活化细胞分选 (fluorescence-activated cell sorting, FACS) 或者磁珠活化细胞分选可以发现卵巢内DDX4阳性细胞的表达仅存在于生殖细胞。然后对分离的阳性细胞进行分析，以确定是否表达其他生殖系和干细胞标记物。利用DDX4作为分离生殖干细胞的标记物引起了一系列争论<sup>[19-21]</sup>。许多研究者认为DDX4仅是细胞内蛋白，没有膜表面表达的蛋白表位<sup>[22]</sup>。DDX4在卵母细胞的细胞质中表达，而非卵母细胞的表面。但它也被发现定位于一系列组织和细胞中的细胞核、细胞质或细胞膜，因此DDX4的表达根据细胞所处的环境可能具有动态变化<sup>[23]</sup>。这与 DDX4 不能在细胞表面表达的论断相反。最近来自我们实验室发表的数据表明，使用DDX4的市售抗体可以从成人卵巢中成功分离出表达DDX4的细胞群，且DDX4可以在新分离的细胞表面检测到 (图2)<sup>[15]</sup>。

一些研究团队无法分离到这些细胞或检测不到

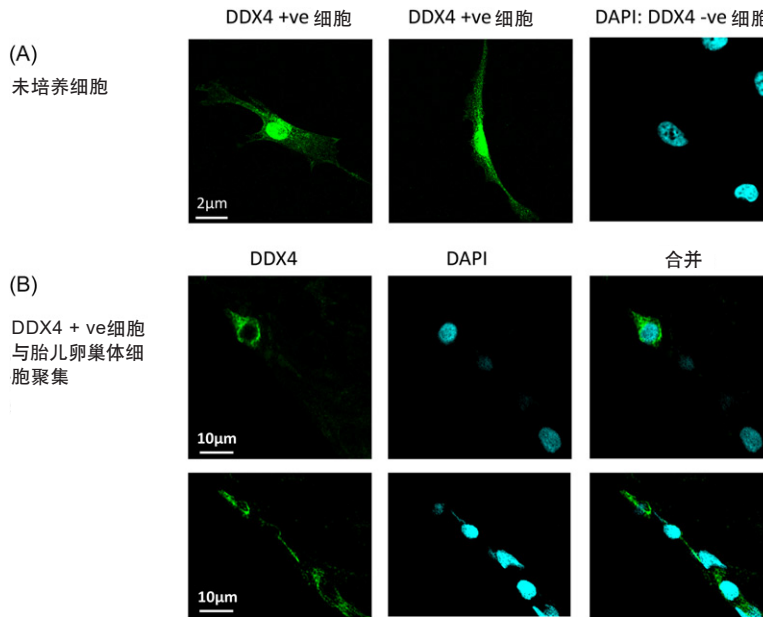


图2. A) 在新鲜分选的假定的人卵原干细胞 (“未培养细胞”) 中表达的死亡框多肽 4 (DDX4) 的免疫细胞化学, 用 4',6-二脒基-2-苯基吲哚 (4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI) 染色 DDX4 阴性细胞中的 DNA (中间图, 和合并图像 (右图))。 (B) 假定的卵原干细胞在人胎儿卵巢体细胞聚集培养后, 使用DAPI 染色DDX4。如Clarkson 等所述的方法<sup>[15]</sup>。

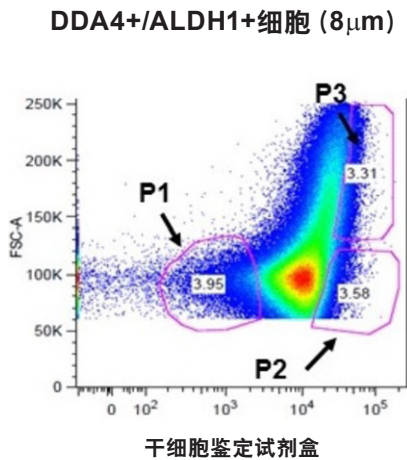


图3. 流式细胞术图显示根据细胞大小、是否存在死亡框多肽4 (DDX4) 和乙醛脱氢酶1 (ALDH1) 的强度选择分选的卵巢细胞亚群。如Clarkson 等所述的方法<sup>[15]</sup>。种群1和2 (P1, P2) 大小相似, 但ALDH1的表达强度和表达模式不同。种群2和3 (P2, P3) 具有相似的ALDH1和DDX4 强度, 但种群3的细胞明显更强。FSC, 前向散射。

DDX4的表达, 这可能表明与细胞分离和分选相关的技术问题有关, 尤其是从人类卵巢中分离单个细胞, 人类卵巢质地比大多数研究人员比较熟悉的啮齿动物卵巢要硬得多, 提高了分选难度。此外, 细胞对分离方法比较敏感, 不适当的分离方法可能会导致细胞死亡。近期, Clarkson

等<sup>[15]</sup>报道了一种比Tilly团队<sup>[7]</sup>最初所报道的更温和的改良解离方法, 可以在FACS之前获得高细胞存活率。这种改进的方法使用了广泛认可的干细胞标记物乙醛脱氢酶1 (aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1)<sup>[24]</sup>, 并结合抗体 DDX4的C羧基端去分离人的卵巢细胞, 通过结合这两种标记物, 可以识别出DDX4阳性细胞, 且分选出的细胞具有不同程度的干细胞能力, 结合ALDH1标记物有助于分离和鉴定假定的OSCs的潜在亚群 (图3)<sup>[15]</sup>。

### 假定的OSCs分化为卵母细胞的潜能

假定的OSCs具有原始生殖细胞特异性和干细胞标记物的表达特征<sup>[7,15,25]</sup>。分离的假定的OSCs表达生殖系标记物 (DDX4, KIT, DPPA3, IFITM3, PRDM1) 和多能性标记物 (POU5F1, LIN28, NANOG), 而不表达卵母细胞/卵泡标记物 (CYP19A1, HDAC6, ZP3)。实验表明体外扩增的绿色荧光蛋白标记的小鼠假定的OSCs移植到卵巢中会产生受精卵, 且受精卵能产生可存活的胚胎和后代<sup>[6]</sup>。同时具有类似特征的细胞已从成人卵巢中分离出来<sup>[7,15,18]</sup>。培养的假定的OSCs保持生殖系细胞特征, 同时细胞分裂活跃, 在体外经过长期<sup>[7,18,26]</sup>或短期<sup>[15,18]</sup>培养后能够形成卵母细胞样结构。荧光标记的假定的人OSCs移植到成年人卵巢皮质组织后, 将卵巢皮质组织异种移植到免疫缺陷小鼠体内, 7天后的形态学和卵母细胞特异性标记物的表达

评估显示,其能够形成表达绿色荧光蛋白的卵母样细胞,包被在宿主体细胞内<sup>[26]</sup>。在这些条件下,卵母细胞/卵泡样结构的形成被认为是一种体外转化,并不能真正代表分离细胞的分化潜能。然而,最近的研究表明,新鲜分选的未经体外培养的人卵巢干细胞表达生殖系细胞和干细胞标记物<sup>[15,18]</sup>。此外,卵母细胞/卵泡样结构可以在新鲜分离的假定的人OSCs中形成,当与人类胎儿卵巢体细胞结合时,培养7天后能够形成聚集体<sup>[15]</sup>。因此,分离细胞的发育潜能不能作为体外人工产物而被忽视。

最近的研究工作已经根据假定的人OSCs的基因表达谱确定了其细胞亚群<sup>[15]</sup>,这在发育潜能方面可能有重大意义,因为它们表现出与正常人类生殖细胞发育阶段的一些相似性<sup>[27]</sup>。使用DDX4和ALDH1分选出的生殖干细胞,根据其是否表达无精子症样(Deleted azoospermia-like, DAZL) RNA结合蛋白,将其分为两类不同(P1,P2)的细胞亚群。DAZL是生殖细胞分化的重要调节因子,也是进行减数分裂的必需因子<sup>[28,29]</sup>。DAZL存在于P2亚群中,但不存在于P1亚群。人类研究表明,原始生殖细胞在减数分裂形成卵母细胞时,DAZL的表达显著上调<sup>[27]</sup>。因此,在P2群体中收集的表达DAZL的阳性细胞可能代表一个分化程度更高的细胞群,如果给予合适的条件,这类细胞群更趋向于形成功能性配子<sup>[15]</sup>。对假定的OSCs亚群的分析主要是因为目前的研究结果缺乏一致性,所以研究人员试图用FACS检出标准化的单个细胞群体<sup>[22,30]</sup>。

从人类卵巢中分离和鉴定具有生殖潜能的干细胞是一项重大的研究进展,具有显著的实际应用价值,尤其是在辅助生殖和生育能力保存及恢复方面。为了取得进一步突破,必须对不同研究小组已鉴定的分离细胞群的特征进行研究,并就这类细胞究竟是干细胞还是单能祖细胞达成共识。要从体外培养的OSCs形成具有功能的卵泡,需要体细胞、旁分泌和细胞通讯的支持来完成。在体外培养这些卵母细胞样细胞需要适当的培养系,包括从早期支持卵母细胞发育的系统。如果有功能的卵母细胞可以从假定的OSCs中获得并在体外生长发育,这将为保留和恢复生育力带来新的曙光。

## 假定的OSCs分化形成卵母细胞及体外生长发育

已有研究报道,小鼠诱导的多能干细胞能够在体外分化形成卵子,并产生后代<sup>[31-34]</sup>,这些研究明确表明体细胞在支持早期阶段生殖细胞发育过程中的关键作用。目前在体外用人源性诱导多能干细胞重现这一过程仍有很多问题,只能实现卵原细胞阶段(Saitou研究组科学论文)。

然而,分离的假定的人OSCs在体外或者体内移植后能够形成卵母细胞/卵泡结构<sup>[7,15]</sup>,表明OSCs是具有干细胞特性的生殖细胞。为了进一步研究OSCs的分化过程,需要确定早期卵母细胞发育所需因子和减数分裂相关因子,以及成体卵巢分离细胞群的详细序列。除了对OSCs的鉴定研究,目前研究者还将挑战使假定的OSCs诱导分化形成有功能的卵母细胞,这可能需开发特定的培养系统。已有研究报道未成熟人类卵母细胞可以体外生长和发育<sup>[35,36]</sup>,尽管培养体系还需要进一步优化,该体系将为干细胞研究带来革命性的突破。

近30年来,一直有大量课题组研究体外培养未成熟卵母细胞的体系。在小鼠中,从原始卵泡到成熟卵泡,随后进行体外受精和产仔都能够在体外完成<sup>[37,38]</sup>。这种两步培养系统的早期研究只获得的一个存活的子代且成年后出现许多机体功能异常<sup>[37]</sup>。后期经过技术的改进和培养条件的改良,从体外培养的卵母细胞中,通过体外促成熟和体外受精,获得若干胚胎再移植到小鼠子宫中,在体内发育后形成子代<sup>[38]</sup>。这项研究提供了一种证据概念,即完整的卵母细胞发育可以在体外实现,并推动其他物种特别是人类卵母细胞培养体系的发展。这种多步培养体系可能支持人类未成熟卵母细胞在体外生长和发育,从原始卵泡到成熟的卵母细胞,再到成熟卵母细胞的中期II<sup>[36]</sup>,这为假定的OSCs形成的卵母细胞样细胞的潜能提供了一个强有力的广泛的体外实验。

## 总结

目前有大量的实验证据表明,在包括成年女性在内的一系列哺乳动物的卵巢内,存在着与生殖系祖细胞/干细胞分子特征一致的一类细胞。研究者使用了不同的分离和鉴定方法,也用不同的术语来描述这些细胞,这导致了结论的混淆。一些实验室正在进行相关研究,以进一步确定人卵巢内的细胞类型。这些细胞与成体卵巢的功能和生育能力之间的潜在生理关系尚不清楚,但它们的存在引发了一系列问题:为什么它们对出生后卵泡的形成无作用?无论其在事实上是否正确,如果是,这些细胞潜能如何以及何时被应用。尽管对这些细胞的生物学意义仍存在争议,但必须承认的是,卵巢生殖干细胞的鉴定和分离是生殖领域的重大进展,未来有可能给不孕不育、甚至卵巢功能丧失的患者带来生育希望。

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

**Source of funding** The authors' work in this field has been

supported by Medical Research Council [grant G0901839], [grant G1100357], [grant MR/L00299X/1].

## 参考文献

- Anderson RA, Telfer EE. Being a good egg in the 21st century. *Br Med Bull* 2018;127:83–9
- Allen E. Ovogenesis during sexual maturity. *Am J Anat* 1923;31:439–81
- Zuckerman S. The number of oocytes in the mouse ovary. *Recent Prog Horm Res* 1951;6:63–108
- Telfer EE. Germline stem cells in the postnatal mammalian ovary: a phenomenon of prosimian primates and mice? *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:24
- Johnson J, Canning J, Kaneko T, et al. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004;428:145–50
- Zou K, Yuan Z, Yang Z, et al. Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat Cell Biol* 2009;11:631–6
- White YA, Woods DC, Takai Y, et al. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med* 2012;18:413–21
- Hummitzsch K, Anderson RA, Wilhelm D, et al. Stem cells, progenitor cells, and lineage decisions in the ovary. *Endocr Rev* 2015;36:65–91
- Pacchiarotti J, Maki C, Ramos T, et al. Differentiation potential of germ line stem cells derived from the postnatal mouse ovary. *Differentiation* 2010;79:159–70
- Zhang Y, Yang Z, Yang Y, et al. Production of transgenic mice by random recombination of targeted genes in female germline stem cells. *J Mol Cell Biol* 2011;3:132–41
- Zou K, Hou L, Sun K, et al. Improved efficiency of female germline stem cell purification using fragilis-based magnetic bead sorting. *Stem Cells Dev* 2011;20:2197–204
- Dunlop CE, Bayne RA, McLaughlin M, et al. Isolation, purification, and culture of oogonial stem cells from adult human and bovine ovarian cortex. *Lancet* 2014;383:s45
- Parte S, Bhartiya D, Telang J, et al. Detection, characterization, and spontaneous differentiation in vitro of very small embryonic-like putative stem cells in adult mammalian ovary. *Stem Cells Dev* 2011;20:1451–64
- Wolff E, Libfraind LL, Weitzel RP, et al. Oogonial stem cells generate mature oocytes in an autologous Rhesus macaque transplantation model. *Reprod Sci* 2014;21:119A
- Clarkson YL, McLaughlin M, Waterfall M, et al. Initial characterisation of adult human ovarian cell populations isolated by DDX4 expression and aldehyde dehydrogenase activity. *Sci Rep* 2018;8:6953
- Virant-Klun I, Skutella T. Stem cells in aged mammalian ovaries. *Aging (Albany NY)* 2010;2:3–6
- Stimpfel M, Skutella T, Cvjetanin B, et al. Isolation, characterization and differentiation of cells expressing pluripotent/multipotent markers from adult human ovaries. *Cell Tissue Res* 2013;354:593–607
- Silvestris E, Cafforio P, D'Oronzo S, et al. In vitro differentiation of human oocyte-like cells from oogonial stem cells: single-cell isolation and molecular characterization. *Hum Reprod* 2018;33:464–73
- Oatley J, Hunt PA. Of mice and (wo)men: purified oogonial stem cells from mouse and human ovaries. *Biol Reprod* 2012;86:196
- Lei L, Spradling AC. Female mice lack adult germ-line stem cells but sustain oogenesis using stable primordial follicles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:8585–90
- Zhang H, Zheng W, Shen Y, et al. Experimental evidence showing that no mitotically active female germline progenitors exist in postnatal mouse ovaries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:12580–5
- Zarate-Garcia L, Lane SIR, Merriman JA, et al. FACS-sorted putative oogonial stem cells from the ovary are neither DDX4-positive nor germ cells. *Sci Rep* 2016;6:27991
- Nott TJ, Petsalaki E, Farber P, et al. Phase transition of a disordered nuage protein generates environmentally responsive membraneless organelles. *Mol Cell* 2015;57:936–47
- Ma I, Allan AL. The role of human aldehyde dehydrogenase in normal and cancer stem cells. *Stem Cell Rev* 2011;7:292–306
- Xie W, Wang H, Wu J. Similar morphological and molecular signatures shared by female and male germline stem cells. *Sci Rep* 2014;4:5580
- Ding X, Liu G, Xu B, et al. Human GV oocytes generated by mitotically active germ cells obtained from follicular aspirates. *Sci Rep* 2016;6:28218
- Anderson RA, Fulton N, Cowan G, et al. Conserved and divergent patterns of gene expression in female and male germ cells during development of the human fetal gonad. *BMC Dev Biol* 2007;7:136–45
- Lin Y, Gill ME, Koubova J, et al. Germ cell-intrinsic and -extrinsic factors govern meiotic initiation in mouse embryos. *Science* 2008;322:1685–7
- Rosario R, Smith RW, Adams IR, et al. RNA immunoprecipitation identifies novel targets of DAZL in human foetal ovary. *Mol Hum Reprod* 2017;23:177–86
- Hernandez SF, Vahidi NA, Park S, et al. Characterization of extracellular DDX4- or Ddx4-positive ovarian cells. *Nat Med* 2015;21:1114–16
- Hayashi K, Ohta H, Kurimoto K, et al. Reconstitution of the mouse germ cell specification pathway in culture by pluripotent stem cells. *Cell* 2011;146:519–32
- Hayashi K, Ogushi S, Kurimoto K, et al. Offspring from oocytes derived from in vitro primordial germ cell-like cells in mice. *Science* 2012;338:971–5
- Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, et al. Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature* 2016;539:299–303
- Zhou Q, Wang M, Yuan Y, et al. Complete meiosis from embryonic stem cell-derived germ cells in vitro. *Cell Stem Cell* 2016;18:330–40
- Telfer EE, McLaughlin M, Ding C, et al. A two step serum free culture system supports development of human oocytes from primordial follicles in the presence of activin. *Hum Reprod* 2008;23:1151–8
- McLaughlin M, Albertini DF, Wallace WHB, et al. Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multi-step culture system. *Mol Hum Reprod* 2018;24:135–42
- Eppig JJ, O'Brien MJ. Development in vitro of mouse oocytes from primordial follicles. *Biol Reprod* 1996;54:197–207
- O'Brien MJ, Pendola JK, Eppig JJ. A revised protocol for in vitro development of mouse oocytes from primordial follicles dramatically improves their developmental competence. *Biol Reprod* 2003;68:1682–6

### 文后点评

经典理论认为哺乳动物出生时卵巢已形成了终生所需的原始卵泡池, 出生后没有卵母细胞的再生。然而, 近10年, 有研究对经典理论提出了质疑, 认为哺乳动物包括人的卵巢中可能存在生殖干细胞及卵子的再生。卵巢生殖干细胞由原始生殖细胞转化而来, 具有能够定向分化为卵母细胞的能力, 可望补充不断消耗的始基卵泡池, 是生殖生物学的革命性发现。

目前大部分研究证据主要来自于动物, 仅有一篇文献报道在育龄期女性卵巢中存在生殖干细胞, 绝经后女性卵巢中是否存在生殖干细胞及其在生理条件下的功能都是未知的。澄清衰老卵巢中是否存在卵巢生殖干细胞以及它们对卵巢功能维持的意义将革新我们对卵巢衰老过程的认识。

卵泡的耗竭是卵巢衰老发生的关键, 生殖细胞的更新可使卵巢功能得以恢复。目前卵巢衰老主要通过激素替代治疗, 然而激素替代治疗并不能从根本上解决卵巢衰老带来的生育等问题, 卵巢生殖干细胞的发现为卵巢衰老提供了新的治疗途径, 干细胞向卵母细胞的分化研究也为这类患者的生育带来了新的曙光。此外, 生殖干细胞的发现将重新定义卵巢衰老, 干细胞的衰老和衰老微环境可能才是卵巢衰老的导火索, 研究干细胞衰老及衰老微环境有助于加深对卵巢衰老的认识, 通过调控衰老微环境和维持干细胞功能, 诱导卵巢生殖干细胞向卵母细胞分化, 实现延缓卵巢衰老的目的, 这将是我們进一步需要研究的方向, 因此卵巢生殖干细胞的研究具有重大的临床意义。

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 吴梦 王世宣)

## 综述

# 如何指导患者管理和治疗外阴阴道萎缩?

## What should guide our patient management of vulvovaginal atrophy?

M. Shapiro

Department of Family and Community Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

卿清 李岱株 周红林 译

### 摘要

绝经后女性经常会出现包括外阴阴道萎缩在内的更年期泌尿生殖系统综合征,降低其生活质量。本项综述旨在评估基于目前最新管理指南框架内的各种治疗选择。建议治疗措施的选择应同时兼顾到症状和潜在的病理生理改变,并鼓励患者参与讨论。处方药和非处方药均可选用,包括非激素治疗方案。虽然局部治疗的长期安全性数据有限,但由于发生不良事件的风险较低,其仍是更年期泌尿生殖系统综合征的首选治疗。尽管雌激素治疗并不会增加乳腺癌新发或复发风险,但对于存在乳腺癌病史的患者而言,仍需谨慎考虑其治疗方案。治疗方案中还应考虑到正在进行的癌症治疗。鉴于存在多种疗效相当的治疗方案,治疗决策可能取决于医师经验和患者的偏好。实现最佳管理需要进行有效的医患沟通,并共同做出治疗决策。

### ARTICLE HISTORY

Received 18 September 2018  
Accepted 18 September 2018  
Published online 16 November 2018

### 关键词

更年期泌尿生殖系统综合征;  
外阴阴道萎缩;  
更年期相关雌激素减少

### 引言

据估计,多达2/3的美国女性在其一生中会经历外阴阴道萎缩(vulvovaginal atrophy, VVA),这与绝经后雌激素减少导致的阴道组织变化有关<sup>[1]</sup>。鉴于VVA仅指阴道和外阴的改变,并不包括相关的症状,也不包括因雌激素缺乏而出现的泌尿道症状,因此采纳了更年期泌尿生殖系统综合征(genitourinary syndrome of menopause, GSM)这一术语。GSM包括与大阴唇、小阴唇、阴蒂、前庭、阴道口、阴道、尿道和膀胱变化有关的症状和体征,这些变化均与绝经后雌激素和其他性激素水平降低有关<sup>[2]</sup>。

目前的治疗方法旨在减轻症状和逆转萎缩的解剖学变化。2016年,国际绝经协会(International Menopause Society, IMS)发布了相应管理建议,用于指导绝经过渡期和绝经后女性的激素治疗<sup>[3]</sup>。这些建议鼓励医务人员积极向患者宣教VVA相关症状及其治疗的重要性<sup>[3]</sup>。此外,治疗应在出现不可逆转的组织萎缩之前尽早开始,并应持续进行以维持治疗获益<sup>[3]</sup>。IMS还建议,如果VVA是唯一的症状,应首选雌激素局部治疗,并根据患者的偏好进行相应指导。当局部使用恰当的低剂量雌激素时,不需要添

加孕激素<sup>[3]</sup>;如果雌激素无效或患者不愿意使用,可以采用阴道润滑剂缓解干燥症状<sup>[3]</sup>。

2010年,北美绝经协会(North American Menopause Society, NAMS)的立场声明中建议,应针对局部症状应用雌激素局部治疗。采用局部治疗时,会因全身吸收较少而降低风险<sup>[4,5]</sup>。当症状局限于阴道组织时,优选雌激素局部应用。鉴于安全有效且全身吸收极少,2017年的NAMS立场声明中推荐使用低剂量阴道雌激素治疗存在GSM症状的VVA<sup>[6]</sup>。对于这类患者伴有的性交痛(性交困难),该立场文件中建议的非雌激素替代治疗选择包括奥培米芬和阴道内应用脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)<sup>[6]</sup>。

### 患者体验

患者调查对于记录存在GSM和VVA女性中的症状患病率,以及识别她们所体验到的常见症状具有重要意义。在女性对更年期阴道变化治疗选择实际观点(The REal Women's VIEWS of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs, REVIVE)调查中,共纳入3046例存在



GSM症状的美国绝经后女性,发现常见症状包括阴道干涩(55%)、性交困难(44%)和阴道刺激症状(37%),并且GSM症状会影响到性愉悦(63%)、性唤起(55%)和性亲密能力(54%),并且还会影响到与性伴侣的关系(45%)<sup>[7]</sup>。而在纳入北美绝经后女性的明确阴道萎缩对性生活和性关系的影响(Clarifying Vaginal Atrophy's Impact on Sex and Relationships, CLOSER)调查中,受试者报告阴道不适会导致其逃避性接触(58%)、丧失性欲(64%)、出现性交痛(64%)和停止性行为(30%)<sup>[8]</sup>。

## 医患沟通

积极的疾病教育需要与患者进行开放性讨论,因此有必要了解在诊所中讨论GSM会面临的障碍。患者可能不了解该疾病,或对讨论该主题感到不自在。然而,医务人员可以从低雌激素水平引发的泌尿生殖系统改变及其治疗选择开始进行常规讨论,而无需假定患者对GSM症状或治疗已有了解<sup>[5]</sup>。此外,建议使用简单、直接的语言,并确保私密性,目的是让患者理解且感觉舒适自在<sup>[5]</sup>。采用规范化陈述,例如“很多女性在绝经后阴道会发生变化,所以我会询问所有患者阴道和性健康方面的问题”<sup>[9]</sup>这样的开场白,以及医务人员自己没有显得尴尬,均可能会帮助患者感到更舒服而乐于参加讨论。患者也可能会觉得将性健康问题写出来比以对话形式展开更舒服,因此可以将性健康问题纳入患者的病史表格中<sup>[10]</sup>。

病史采集也有助于识别症状性GSM。除了女性经常不报告GSM症状之外,GSM症状表现也很多变,可能出现症状与体检结果无相关性的情况<sup>[5,11]</sup>。因此,无论是否存在症状,都应常规对所有围绝经期和绝经后女性仔细进行GSM评估<sup>[5,11]</sup>。对于存在GSM相关症状的患者,应评估症状出现时间与绝经之间的关系,以及这些症状对性行为和总体生活质量的影响<sup>[5,11]</sup>。

2014年,阴道衰老日常影响(Day-to-Day Impact of Vaginal Aging, DIVA)问卷调查已开始引入临床,用于帮助评估绝经后女性阴道症状的影响,以及雌激素水平降低相关症状(例如阴道干涩、不适、瘙痒、刺激和疼痛)如何影响女性的整体功能和健康<sup>[12,13]</sup>。DIVA问卷包括四个多项目量表,分别用于评估女性日常生活活动、情感健康、性功能和体形<sup>[12,13]</sup>。

## GSM 治疗

如前所述,GSM的治疗可以针对症状或VVA相关的解剖学变化。根据症状和性行为之间的相关性,相应的

治疗选择会有所不同。对于症状与性活动无关的女性,建议使用非激素、长效阴道保湿剂或低剂量阴道雌激素治疗(estrogen therapy, ET)<sup>[5]</sup>。而对于存在与性活动相关症状的女性,建议根据症状严重程度,采用非激素和激素两种治疗方案进行逐步治疗<sup>[5]</sup>。非激素治疗选择包括阴道润滑剂、长效阴道保湿剂以及规律的性活动;而激素治疗方案则包括低剂量阴道ET或用于性交困难的DHEA(仅在美国获准应用)<sup>[5]</sup>。对于因存在中度至重度GSM而引起性交困难的女性,如果希望选择非阴道途径治疗,可以给予经皮和口服的更年期激素治疗,或使用选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs),例如奥培米芬(仅在美国获准应用)<sup>[5]</sup>。

## 可选非处方药

已有多种非激素、非处方药物治疗方案可供用于阴道萎缩(vaginal atrophy, VA),包括增加性交活动、戒烟、盆底物理治疗和使用润滑剂或保湿剂<sup>[5,7]</sup>。数据表明,保湿剂和润滑剂至少在缓解VVA症状方面暂时有效,而且在性交前使用确实可以起到润滑作用<sup>[14,15]</sup>。因此,对于不愿意或无法使用更年期激素治疗VA的女性而言,它们可能是一种可行的替代方案,尽管这两种制剂都不能阻止潜在的进行性变化,也不能恢复正常的阴道解剖结构<sup>[14,15]</sup>。润滑剂在性交前或需要减少摩擦时使用,而保湿剂可以每1~3天使用一次,以期获得更持久的效果<sup>[5,7]</sup>。这两种方法均不具有长期疗效,并且使用不方便,仅有少数女性对这些方法表示满意<sup>[5,7,9]</sup>。此外,即使这些选择方案可以恢复正常的性功能,但不能解决泌尿道的问题<sup>[5,7,9]</sup>。

润滑剂还可能存在其他局限性。润滑剂可以由水、硅酮、天然油或石油基等组成<sup>[16]</sup>。前三种成分混成的乳液具有良好的安全性,但来自于天然油或石油基制剂的产品会导致染色<sup>[16]</sup>。石油基质润滑剂可能会对阴道有刺激作用,而水基质润滑剂会挥发干燥而没有持久作用<sup>[16]</sup>。基于天然油和硅酮的润滑剂均不会刺激阴道,但天然油润滑剂不能用于对花生过敏的女性<sup>[16]</sup>。硅酮润滑剂作用持久,并且有防水效果<sup>[16]</sup>。

## 可选处方药

针对GSM相关症状和VA解剖变化,目前已有多种基于雌激素的处方药物治疗方案可供选择。由于雌激素能够降低阴道pH,使阴道上皮变厚,同时增加阴道上皮皮下毛细血管生长,因此可以有效治疗症状性GSM<sup>[5,6]</sup>。既往研究曾报告,低剂量雌激素局部应用和全身应用对绝经后VA所致的阴道上皮损伤均有修复作用<sup>[5,6]</sup>。

## 全身用药

全身ET主要用于治疗中度至重度血管舒缩症状(例如潮热和盗汗),以及用于治疗泌尿生殖系统症状中的一部分表现<sup>[5]</sup>。然而,全身ET可能并不足以治疗症状性GSM,因为大约15%接受全身ET的女性仍持续存在GSM症状<sup>[5]</sup>。SERMs是另外一种治疗选择,可以通过与雌激素受体(ER $\alpha$ 和ER $\beta$ )结合,发挥雌激素信号通路激动剂或拮抗剂的作用<sup>[17]</sup>。SERMs的激动或拮抗活性,取决于所作用组织或特定化合物的特性<sup>[18]</sup>。其中一种SERMs,奥培米芬可以通过同时与ER $\alpha$ 和ER $\beta$ (两者在外阴和阴道组织中的表达水平平均较高)结合而对阴道组织产生激动作用<sup>[17,18]</sup>。在子宫内膜中,奥培米芬也具有雌激素激动作用<sup>[19]</sup>。奥培米芬目前是唯一被美国食品与药品监督管理局批准用于治疗性交困难的SERM<sup>[20]</sup>。

两项独立的研究报告称,在使用奥培米芬治疗12周后,困扰最严重性交痛症状的平均缓解效果大约是安慰剂的1.3倍<sup>[21,22]</sup>。然而,关于困扰最严重阴道干燥症状的平均变化,两项研究报告的结果并不一致:一项研究报告使用奥培米芬与安慰剂相比症状改善效果为1.3倍,但另一项研究则报告症状获益轻微降低,为安慰剂组的1.2倍<sup>[21,22]</sup>。雌激素激动剂/拮抗剂会增加血管舒缩症状的风险。奥培米芬临床研究中最常见的不良反应( $\geq 1\%$ )包括潮热、阴道分泌物增多、肌肉痉挛、多汗和生殖器分泌物增多<sup>[24]</sup>。奥培米芬组因任何治疗后出现的不良事件而停药的患者比例为7.6%,安慰剂组则为3.8%。大部分治疗后出现的不良事件被归类为轻度或中度<sup>[24]</sup>,其中因潮热导致停用奥培米芬的比例 $< 1\%$ <sup>[24]</sup>。

## 局部治疗

**雌激素治疗** 低剂量ET的用药包括阴道软膏(通过阴道内雌激素环)或阴道用雌激素片。尽管目前可用于局部治疗的处方产品疗效相当,但雌激素的种类、给药方式和剂量仍存在差异<sup>[25]</sup>。因此,产品的选择可以基于医师经验和患者偏好。治疗开始后,症状缓解可能需要数周时间,并且只要患者感觉仍存在相应的不适症状,就可以持续用药<sup>[25]</sup>。

雌激素乳膏有增加全身吸收的风险,并且可能会有渗漏,但其剂量灵活,且所需费用较低<sup>[26,27]</sup>。雌激素乳膏和雌激素片需每周两次给药,这可能会降低患者依从性,并且对影响阴道口的症状没有缓解作用<sup>[26,27]</sup>。与雌激素乳膏相比,雌激素片可能降低全身吸收的风险并减少渗漏,并且还能更好地调控给药剂量<sup>[28]</sup>。对于另外一种可选的雌激素环给药方式而言,可能难以放入,并且可能在患有盆腔器官脱垂的女性中脱落,如果在性生活前不取出,性伴

侣可能会感觉到。然而,雌激素环依从性较好,并且能够将因为过度治疗对子宫内膜产生过度刺激的风险降至最低<sup>[27,29,30]</sup>。一项在线调查研究(n=73)显示,与既往使用雌激素环和雌激素乳膏相比,接受局部ET的患者更喜欢使用阴道药片。使用雌激素片被认为有效、方便、整洁<sup>[31]</sup>。

应在综合考虑治疗目的与潜在风险后,再决定这些治疗方案的使用时限。尽管这些方案在GSM潜在变化的治疗方面有优势,但治疗费用也是需要考虑的问题<sup>[26,27]</sup>。

现有的雌激素局部治疗制剂均能缓解VVA症状,而且疗效相似<sup>[5,32,33]</sup>。阴道ET对于改善GSM的泌尿道症状也存在有益作用。一项纳入14项比较阴道ET与安慰剂(或无治疗)研究的荟萃分析表明,所有阴道ET剂型均一致显示存在总体益处,例如改善排尿困难、尿急、尿频、夜尿症和尿失禁<sup>[34]</sup>。此外,阴道ET还能够降低尿路感染频率<sup>[34]</sup>。如果治疗目标是GSM相关症状<sup>[5,32,33]</sup>,则应首选低剂量阴道ET,而不是全身ET。应用阴道ET后,一般在3~12周左右症状开始得到改善,并且低剂量ET可以长期应用<sup>[5]</sup>。

值得注意的是,目前尚无应用ET超过1年以上的安全性数据<sup>[5]</sup>。局部应用雌激素可以被雌激素化后的薄层阴道上皮细胞更快吸收,因此有必要对此进行研究<sup>[5,32,33]</sup>。局部应用ET之所以能够降低不良事件(例如血栓形成)风险,可能是由于避免了肝酶的首过效应<sup>[5,32,33]</sup>。如果最低有效剂量治疗后症状没有得到改善,应尽快评估是否存在导致GSM症状的其他原因,并考虑采用其他相应的治疗措施<sup>[5]</sup>。尽管局部应用ET不需要常规监测子宫内膜,但对于任何绝经后出血均应进行评估<sup>[5]</sup>。

在阴道ET基础上增加其他治疗方案(例如盆底康复治疗)也可能存在益处<sup>[35]</sup>。在一项纳入存在泌尿生殖系统症状绝经后女性的前瞻性随机对照试验中,比较了单独阴道应用雌三醇,以及阴道应用雌三醇联合盆底物理治疗的益处<sup>[35]</sup>。尽管两组患者的泌尿生殖道萎缩都有显著改善,但同时接受盆底物理治疗的患者在多项疾病指标方面的改善程度更高,包括压力性尿失禁、阴道镜检查结果、平均最大尿道压、平均尿道闭合压,以及近端尿道腹压传导率<sup>[35]</sup>。

**非雌激素治疗** 普拉睾酮含有DHEA,每晚通过阴道给药,可用于治疗VVA导致的更年期相关中度至重度性交困难<sup>[36]</sup>。与其他阴道使用的片剂一样,这种治疗方法也有其相应的优缺点<sup>[28]</sup>。DHEA可以通过雌激素样和雄激素样双重作用,诱导阴道上皮粘膜化,上皮增厚,并增加阴道壁胶原纤维、阴道重量和阴道神经敏感性<sup>[37-39]</sup>。DHEA还能够增加阴道壁各层的雌激素受体水平,以及固有层和肌层中的ER $\alpha$ 受体水平<sup>[40]</sup>。一项研究表明,与安慰剂相比,

每天应用DHEA可以使性交困难发生率降低50% (0.50% DHEA), 并且可以使女性性功能障碍评分最高降低50% (0.25%~1% DHEA)<sup>[41-43]</sup>。普拉睾酮的禁忌证中包括未确诊的异常生殖道出血, 因此对于绝经后女性而言, 如果存在任何持续性或反复发生的生殖道出血, 必须在确定出血原因后方可考虑是否能使用普拉睾酮<sup>[36]</sup>。此外, 存在乳腺癌病史的患者也应慎重考虑<sup>[36]</sup>。

另一种治疗方法是阴道二氧化碳激光。一项体外组织学研究显示, 二氧化碳激光可以使阴道产生新的胶原蛋白和弹力纤维, 并重塑萎缩阴道的结缔组织<sup>[44]</sup>。这种治疗操作简单、耗时短 (<2分钟), 且无需使用镇痛剂。在目前的相关研究中, 采用的3个疗程 (每个疗程30~40天) 的治疗方案, 但没有设置空白操作对照组<sup>[45,46]</sup>。现有数据提示, 当存在雌激素治疗的绝对禁忌证时, 阴道二氧化碳激光治疗是一个很好的选择。这一操作不仅解决了其他治疗依从性较差的问题, 而且具有良好的安全性, 在短期研究中没有不良事件的报告。然而, 接受这一治疗后的女性并没有出现阴道pH值或生理状态变化, 排尿困难或阴道松弛症状也没有得到改善。此外, 目前尚不清楚患者症状得到改善所需接受的治疗次数, 并且其治疗费用很高 (几乎没有医疗保险覆盖)。未来仍需要通过进行更大样本量、更长时间、具备安慰剂组的随机对照研究, 来确定所需要的疗程数量, 并评估这一治疗方法是否优于其他治疗选择。

## GSM和乳腺癌

乳腺癌患者由于需要长期给予抗雌激素治疗 (包括他莫昔芬和芳香化酶抑制剂), 因此GSM患病率很高, 且经常症状严重。所有女性 (包括乳腺癌生存患者) 中的GSM一线治疗包括阴道保湿剂、阴道润滑剂和盆底物理治疗<sup>[5]</sup>。然而, 这些治疗经常没有效果, 尤其是在症状严重或乳腺癌生存患者中。尽管阴道局部应用雌激素被认为是治疗健康女性GSM的金标准, 但在有乳腺癌病史女性中的使用仍然存在争议, 尚无足够数据证实其在该人群中应用的安全性。

然而, 现有的有限数据提示局部ET相对安全, 尽管仍需要具备安慰剂对照组的随机试验数据来加以确认<sup>[47]</sup>。来自芬兰一项大型观察性研究, 以及女性健康倡议的大样本随访研究数据均表明, 阴道ET并未增加新发乳腺癌风险<sup>[48,49]</sup>。一项巢式病例对照研究显示, 局部ET也不会增加既往存在乳腺癌病史女性的乳腺癌复发风险<sup>[50]</sup>。

对于阴道局部使用雌激素的女性而言, 开始治疗时雌二醇水平可能会有短暂的升高, 但其水平通常保持在绝经后的范围内 (<20 pg/ml)<sup>[51]</sup>。出于这一原因的考虑,

阴道局部使用雌激素时再联合仅阻断雌激素受体的药物 (即他莫昔芬) 更让人放心, 而不是联合那些会降低雌激素水平的药物 (即芳香化酶抑制剂), 因为后者的全身吸收可能会抵消治疗效果<sup>[47]</sup>。

因此, 对于存在乳腺癌病史的患者而言, 大多数临床医生在考虑采用阴道局部雌激素治疗时应选择全身吸收水平最低的产品。目前, 这些产品包括已获得美国食品与药品监督管理局批准的4 μg软凝胶胶囊和10 μg雌二醇片, 二者可以实现的典型血清雌激素水平分别是3.6 pg/ml和4.6 pg/ml, 每年全身最高吸收剂量分别为0.456 mg和1.14 mg<sup>[52]</sup>。另一种选择是雌二醇阴道环, 使用后可以实现的典型血清雌激素水平为8.0 pg/ml, 每年全身最高吸收剂量为2.74 mg<sup>[53]</sup>。

对于非激素治疗无效的有乳腺癌病史的女性, NAMS和美国妇产科学会均支持阴道局部使用雌激素和DHEA<sup>[6,53,54]</sup>。然而, 在应用这些治疗方案之前, 必须首先进行风险-获益讨论, 并需要咨询她们的肿瘤医师。最近, NAMS/国际女性性健康研究协会发表了关于存在乳腺癌风险或有乳腺癌病史女性GSM的管理共识建议<sup>[47]</sup>。这项共识中对现有数据进行了全面综述分析, 并且为临床医师提供了管理这些患者的建议。

## 总结

GSM包括一系列会对女性生活质量造成负面影响的阴道和泌尿道症状和体征。对于围绝经期和绝经后女性而言, 临床医师应常规与其讨论GSM相关症状和治疗方法。详细的询问病史/体格检查对于排除其他外阴阴道疾病, 并确定GSM症状和体征的范围和严重程度至关重要。非处方药物治疗选择 (例如阴道润滑剂和保湿剂) 可以缓解轻度的GSM症状。如果润滑剂和保湿剂无效, 并且无禁忌症时, 则应首选处方药物 (例如阴道ET、DHEA或奥培米芬) 治疗各种GSM症状, 因为它们对于造成GSM症状的潜在病理生理改变也具有一定作用。所有3种剂型均安全有效。医生和患者之间共同讨论治疗决策, 这对于每位女性选择最佳治疗方案是至关重要的。

**Conflict of interest** Speaking Bureaus: AMAG, MITHRA, NovoNordisk, TherapeuticsMD, Pfizer, Merck.

**Source of funding** Editorial support supplied by Bonnie Kuehl and Brittany Carsons, Scientific Insights Consulting Group Inc.

## 参考文献

1. Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S, Kingsberg SA. The

- women's EMPOWER survey: women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate. *J Sex Med* 2017;14:425–33
2. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Climacteric* 2014;17:557–63
  3. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
  4. The North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257–71
  5. The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20:888–902
  6. The North American Menopause Society. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017;24:728–53
  7. Kingsberg S, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med* 2013;10:1790–9
  8. Simon JA, Nappi RE, Kingsberg SA, Maamari R, Brown V. Clarifying Vaginal Atrophy's Impact on Sex and Relationships (CLOSER) survey: emotional and physical impact of vaginal discomfort on North American postmenopausal women and their partners. *Menopause* 2014;21:137–42
  9. Wysocki S, Kingsberg S, Krychman M. Management of vaginal atrophy: implications from the REVIVE survey. *Clin Med Insights Reprod Health* 2014;8:23–30
  10. Bachmann GA. The importance of obtaining a sexual history. *Am Fam Physician* 2000;62:59–60
  11. Goldstein I, Dicks B, Kim NN, Hartzell R. Multidisciplinary overview of vaginal atrophy and associated genitourinary symptoms in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2010;19:425–32
  12. Huang AJ, Gregorich SE, Kuppermann M, et al. The day-to-day impact of vaginal aging questionnaire: a multidimensional measure of the impact of vaginal symptoms on functioning and well-being in postmenopausal women. *Menopause* 2014;22:144–54
  13. Bachmann G. Another option for menopausal vasomotor symptoms without negative impact on weight and sexual function. *Menopause* 2014;21:1036–7
  14. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016;19:151–61
  15. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group, et al. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509–22
  16. Hutcherson HY, Kingsberg SA, Krychman ML, et al. A positive approach to female sexual health: a summary report. *Female Patient* 2009;(Suppl April):1–6
  17. Kangas L, Unkila M. Tissue selectivity of ospemifene: pharmacologic profile and clinical implications. *Steroids* 2013;78:1273–80
  18. Wend K, Wend P, Krum SA. Tissue-specific effects of loss of estrogen during menopause and aging. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:1–14
  19. *Osphena® prescribing information*. Florham Park (NJ): Shionogi Inc; 2013
  20. Kim HK, Kang SY, Chung YJ, et al. The recent review of the genitourinary syndrome of menopause. *J Menopausal Med* 2015;21:65–71
  21. Bachmann GA, Komi, JO; Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause* 2010;17:480–6
  22. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Vaginal dryness. *Maturitas* 2014;78:91–8
  23. Jane FM, Davis SR. A practitioner's toolkit for managing the menopause. *Climacteric* 2014;17:564–79
  24. *Osphena package insert*. Florham Park (NJ): Shionogi Inc; 2015
  25. The North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14:357–69
  26. MacBride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010;85:87–94
  27. Suckling JA, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:1–91
  28. Bachmann G, Lobo RA, Gut R, Nachtigall L, Notelovitz M. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:67–76
  29. Weisberg E, Ayton R, Darling G, et al. Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climacteric* 2005;8:83–93
  30. Buckler H, Al Azzawi F. The effect of a novel vaginal ring delivering oestradiol acetate on climacteric symptoms in postmenopausal women. *BJOG* 2003;110:753–9
  31. Minkin MJ, Maamari R, Reiter S. Improved compliance and patient satisfaction with estradiol vaginal tablets in postmenopausal women previously treated with another local oestrogen therapy. *Int J Womens Health* 2013;5:133–9
  32. Lethaby A, Ayeleke R, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 8:CD001500
  33. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010;17:194–203
  34. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause. *Obstet Gynecol* 2014;124:1147–56
  35. Capobianco G, Donolo E, Borghero G, Dessole F, Cherchi PL, Dessole S. Effects of intravaginal estradiol and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:397–403
  36. INTRAROSA® Prescribing Information, AMAG Pharmaceuticals, February 2018
  37. Labrie F, Martel C, Pelletier G. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? *Menopause* 2016;24:452–61
  38. Berger L, El-Alfy M, Martel C, Labrie F. Effects of dehydroepiandrosterone, Premarin and Acolbifene on histomorphology and sex steroid receptors in the rat vagina. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;96:201–15
  39. Pelletier G, Ouellet J, Martel C, Labrie F. Androgenic action of dehydroepiandrosterone (DHEA) on nerve density in the ovariectomized rat vagina. *J Sex Med* 2013;10:1908–14
  40. Berger L, El-Alfy M, Labrie F. Effects of intravaginal dehydroepiandrosterone on vaginal histomorphology, sex steroid receptor expression and cell proliferation in the rat. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;109:67–80
  41. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone) a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009;16:907–22
  42. Archer D, Labrie F, Bouchard C, et al. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone.

- Menopause* 2015;22:950–63
43. Labrie F, Archer D, Koltun W, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2016;23:243–56
  44. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Athanasiou S, et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO<sub>2</sub> laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause* 2015;22:845–9
  45. Sokol ER, Karram MM. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO<sub>2</sub> laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2016;23:1102–7
  46. Pagano T, De Rosa P, Vallone R, et al. Fractional microablative CO<sub>2</sub> laser for vulvovaginal atrophy in women treated with chemotherapy and/or hormonal therapy for breast cancer: a retrospective study. *Menopause* 2016;23:1108–13
  47. Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause* 2018;25:596–608
  48. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol* 2006;108:1354–60
  49. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2018;25:11–20
  50. Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:603–9
  51. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric* 2015;18:121–34
  52. Pruthi S, Simon JA, Early AP. Current overview of the management of urogenital atrophy in women with breast cancer. *Breast J* 2011;17:403–8
  53. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice; Farrell, R. ACOG Committee Opinion No. 659: the use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen dependent breast cancer. *Obstet Gynecol* 2016;127:e93–e96
  54. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3975–4011

### 文后点评

由于雌激素降低，绝经后女性常出现包括外阴阴道萎缩在内的更年期泌尿生殖系统综合征（Genitourinary syndrome of menopause, GSM），影响女性性生活和整体健康。GSM的治疗包括处方药和非处方药。非处方药物选择，如阴道润滑剂和保湿剂，可以缓解轻度的GSM症状。处方药物治疗包括雌激素和非雌激素类药物，给药途径有全身用药和阴道局部用药。当非处方制剂无效且无禁忌证时，处方药选择更适合用于治疗GSM的症状，同时处方药还针对了造成GSM症状的潜在病理生理改变。因为不良事件风险降低，因此绝经期GSM的基本治疗首选局部治疗（如阴道用雌激素、DHEA或奥培米芬）。临床医师与围绝经期和绝经后妇女讨论GSM症状和治疗方法对选择最佳治疗措施有重要意义。

（昆明医科大学第二附属医院 周红林）

## 综述

# 人类更年期的演变

## The evolution of the human menopause

M. A. Lumsden<sup>a</sup> and J. Sassarini<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Reproductive and Maternal Medicine, University of Glasgow, Glasgow, UK; <sup>b</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Princess Royal Maternity Hospital, Glasgow, UK

刘木译 穆玉兰 审校

### 摘要

大多数雌性动物会在停止繁殖后很快死亡，它们的生命意义就在于延续其种群。然而，对于人类而言，女性停止生育后的生存时间可能超过其整个生命周期的三分之一，这一特性只在少数物种中存在，其中之一就是虎鲸。既往已经对虎鲸进行了广泛研究，因为它们总是以稳定的家庭单位或者群体生活，并且每个个体都有独特的标记，从而使其得以被识别。雌性虎鲸在更年期后可以存活很长时间，其中一个可能的原因是与年轻的雌性或雄性虎鲸相比，可以观察到雌性年长者有更多的机会带领其群体谋生，因此在食物短缺时更具有生存优势。

全世界大多数国家的女性寿命正在增加，这主要归因于感染率和产妇死亡率的下降。现如今，女性在中老年阶段更加活跃。无论她们希望过什么样的生活，都需要尽可能地保持健康并过渡至老龄化阶段。心血管疾病、骨质疏松症、癌症、痴呆，这些都是影响数百万女性的慢性病。肥胖会增加所有这些疾病的发病率，因此预防肥胖已经成为我们社会中的一项重大挑战。激素疗法可能对某些女性有益，但对于大多数人而言，通过生活方式干预来保持健康仍是预防疾病的主要手段。作为医生，我们应该抓住每个机会鼓励患者建立正确的生活方式，从而帮助所有女性度过一个富有成效、健康的晚年生活。

### ARTICLE HISTORY

Received 29 October 2018  
Accepted 3 November 2018  
Published online 4 February 2019

### 关键词

演变；  
更年期；  
慢性疾病；  
衰老；  
健康

## 引言

为什么某些雌性物种在其自然寿命结束前会停止繁殖，这依旧是个谜题，尤其是在自然界中只有极少数物种才会发生这种情况<sup>[1]</sup>。在人类以及某些鲸鱼或昆虫中，生殖衰老的速度比体细胞老化快得多，因此雌性表现出了较长的生殖后寿命 (post-reproductive lifespan, PRLS)。女性现在面临着在生育后度过30%~40%寿命的可能性，而关于为什么会出现这种情况，已有许多假说。更年期可能会受到一些女性的欢迎，但往往令人畏惧，特别是在崇尚青春的西方，许多女性会在化妆品、面霜和外科手术上花很多钱。最近的一项研究表明，与那些高产次的女性相比，子女较少的女性在中年时被认为更具有吸引力<sup>[2]</sup>。

根据达尔文对所有物种的假设，如果女性存在的主要目的是为了繁衍后代 (适者生存)，那么在死亡之前经历许

多年的更年期这一现象应该被淘汰 (除非这一现象具有明显优势)<sup>[3]</sup>。在大多数表现出较长PRLS的物种中，停止繁殖和死亡之间的时间间隔非常短，并且这样的记录仅存在于圈养的一些大象或非人类灵长类动物中<sup>[4]</sup>。此外，在整个雌性群体中，这种现象仅发生在很小比例的个体中。在体细胞衰老的特定节点之后继续保持生殖功能，对于种群而言并无益处。至于人工饲养种群中存在的PRLS，可能是加速繁殖育种计划，以及所有类型自然天敌被去除之后所造成的结果。

自然界中存在的少数例外情况包括一些昆虫和两种类型的鲸鱼。为什么两种衰老过程会出现不同步？直到最近，经过很长时间的纵向研究 (特别是在虎鲸中进行的研究) 之后，所得出的数据才开始慢慢为这一问题提供答案<sup>[5]</sup>。生活在高死亡率和无法获得现代医学地区的人类女

性仍然表现出了PRLS (即使并不如那些生活在受保护程度更高环境中的女性长)。此外,有证据表明,在这些鲸鱼和其他物种(例如群居蚜虫)中,雌性动物繁殖后可以增加其亲属的存活率和/或繁殖成功率。

## 什么是人类的更年期?

更年期的发生是因为卵巢内的卵泡消耗殆尽。人类拥有卵泡数量最多( $3 \times 10^5 \sim 7 \times 10^6$ 个卵泡)的时期是约5个月时的胎儿期,此后其数量将会持续减少直至38岁左右,而后减少速率又会加快<sup>[6]</sup>。当卵泡数量不足以使颗粒细胞产生足够的雌激素时,自然绝经就会到来。排卵对卵泡消耗的影响很小,因此卵泡闭锁所导致的卵泡耗竭才是导致绝经的原因。

女性的生育能力在卵泡完全耗尽之前已经有所降低,并且大多数女性倾向于在绝经前10年左右完成最后一次生育。绝经年龄会受到包括遗传因素在内的诸多因素影响。更年期的表现在个体、细胞和分子水平方面均存在差异。与初潮年龄会受到人口学因素的影响不同,绝经年龄在不同种族之间的差异很小,并且近年来似乎并没有发生显著改变。不同女性群体的绝经年龄相似,很可能是因为拥有共同的祖先。

## 什么因素可能导致更年期?

关于为什么会发生更年期,有3个主要理论<sup>[7]</sup>。

### 配偶选择

如果雄性动物希望获得最高的生育成功率,那么他很可能会选择一位年轻雌性(生育成功的可能性会更高)。对于许多物种而言,晚期生育会增加雌性的死亡率,因此年龄较大的雌性动物会将自己的精力更好地应用于其它方面(而不是生育)<sup>[8]</sup>。生殖冲突还意味着,母亲与女儿同期生育时所承受的代价完全无法相提并论(例如虎鲸),这可能是生殖和躯体衰老不同步的原因之一<sup>[9]</sup>。在人类中,晚育往往伴随着并发症的增加,而孕产妇的死亡则会影响到子代的生存。然而,对于黑猩猩来说情况却并非如此,因为雄性黑猩猩更倾向于和年龄较大的雌性进行交配,而非那些较年轻的雌性<sup>[7]</sup>。此外,黑猩猩更喜欢有生育经历的配偶(经产配偶)。然而,雌性黑猩猩本身确实也对生育有影响,因为它们会选择最佳的配偶使生育结果最佳,并且会掩盖自己的生育能力以控制自身繁殖。

与生殖冲突相比,雌性动物在晚年提供的帮助对整个种群更有利,这可能会增加群体(在繁殖方面)的亲缘关

系,只有在提高亲属健康的前提下,雌性动物才会放弃晚育。在人类中,子代与子代之间几乎没有生殖重叠。在工业化前的芬兰人口中,生殖冲突会使生存率降低66%,尽管这种情况在几代人之间都无血缘关系的女性身上并不那么明显<sup>[10]</sup>。

### 寿命的人为现象

寿命的延长会使更年期的问题凸显出来。躯体和生殖寿命的差异最初曾被认为是一种人为现象,因为在原始社会中,人们认为寿命和生殖寿命相似。然而,情况并非总是如此,一些原始部落人群,例如Kung(昆人部落)的狩猎采集部族,即使远离现代生活和医疗,也同样拥有很长的寿命<sup>[11]</sup>。寿命是由分子水平决定,因此对于包括端粒长度在内的影响因素而言,很可能是一个非常值得关注的研究领域。

### 祖母假说

这一假说提出,物种的成功增加是由于年长雌性在后代发育过程中起重要作用<sup>[12,13]</sup>,例如在断奶后提供食物。例如,雌性鲸鱼会帮助后代生存至成年期,而雄性的死亡率则要高得多。有证据表明,作为种群中了解生态知识的“智者”,生育后的雌性鲸鱼经常可以将鲸鱼种群带到可以觅食的地方,这对整个种群的生存至关重要<sup>[14]</sup>。

对于人类而言,祖母使其孙辈受益。生育后的女性通常是群体中较老的成员,并且不再有生育的负担,基于这两个明显的特征,她们可以为子孙提供帮助。她们可以帮助寻找食物、发现捕食者、解决问题以及引导和避免社会冲突。在鲸鱼中,年龄较大的雌性在食物稀缺时会将鲸群引导至食物源<sup>[14]</sup>。生育后的哈扎部落(Hazda)女性会搜寻块茎作为食物,而其孙辈在断奶后的体重增加则依赖于这种食物搜集行为。在现代社会中,年长女性也常给年轻人提建议,而年轻者则可以从年长者的生活阅历中获益。

原则上,(就进化论而言)生育后帮助所带来的健康获益可以选择绝经期,但这种帮助的程度不足以成为确定绝经期时间的唯一解释,而同一社会群体内的生殖冲突很可能对此也有重要影响。

### 虎鲸

虎鲸的生殖寿命约为15年至30~40年(有时会更短),而其寿命可能长达60~70岁。研究人员之所以能观察到这些结果,是因为每只虎鲸都可以被目测识别出来,从而得以很好地了解它们的年龄和谱系。生殖相关性意味着年轻鲸鱼比年老鲸鱼更难繁育。一项为期43年的观察

表1 代谢综合征的症状

- 
- 存在≥3种以下症状时可诊断为代谢综合征
  - 欧洲男性腰围≥94 cm (37英寸), 南亚男性腰围≥90 cm (35.5英寸)
  - 欧洲和南亚女性腰围≥80 cm (31.5英寸)
  - 血液中甘油三酯水平升高, 并且高密度脂蛋白水平降低
  - 血压升高并持续≥140/90 mm Hg
  - 胰岛素抵抗
  - 发生静脉血栓栓塞的风险增加
  - 炎症加重
- 

性研究显示, 与较年轻一代所孕育的幼鲸相比, 较老一代所产幼鲸的死亡概率更高<sup>[9]</sup>。在虎鲸中, 雄性和雌性都不会从母系群体中分离出去(即雌性和雄性后代都不会离群)。当上述生殖相关性达到顶峰时, 会发生生殖衰老。雄性的寿命比雌性短, 因此相关性降低。由于繁殖期的雌性动物将在社会群体中争夺相同的食物来源和饲料, 因此种群内部的食物分享至关重要。这一点尤为重要, 因为年轻雌鲸需要更多的食物来度过哺乳期。因此, 育后雌鲸会将食物来源相关知识传给后代。雌鲸将年长雌鲸视为种群中的“生态信息库”, 她们将帮助并指导幼崽在一系列复杂的社会环境下成长<sup>[10]</sup>。

## 原始人类

一些人类研究证实了当祖母的好处。例如, 在前现代芬兰和加拿大女性中, 拥有孙辈的女性寿命会更长<sup>[10]</sup>。早期的人类研究表明, 最初的寿命并没有超过生育年龄, 但在欧洲和发达国家, 这一现象在过去的50~100年间显然已经发生了改变。

行为、生活史和社会变化与遗传改变同样重要。尤其重要的是, 基因突变会随着年龄的增长而增加, 而此时的妊娠风险也会随之增加。怀孕对于拥有大脑的灵长类动物而言要求非常高, 这会导致女性在孕期和哺乳期减慢生命节奏。

## 更年期对今天的中年女性意味着什么?

关于这一问题, 既往讨论的许多理论与现代人类种群的演变也存在相关性。在亚洲许多地方, 一个数代人的家庭会生活在同一屋檐下, 而这种状态特别有利于照顾儿童。这种习俗在西方社会中并不流行, 而经常是鼓励年轻人尽快独立并“离巢”。这种现象有内在问题, 因为生活费用和必要收入的不断提高, 可能会超过充分照顾孩子们所需要的成本。现如今, 许多祖父母在孙辈的生活中发挥了重要的作用: 当房子的租金用完时, 那些“幼鸟”会重新归

巢! 这种现象的另一个优点是方便照顾老人, 而如今老年人群的数量正在呈指数增长。对于那些上有生病父母, 下有“嗷嗷待哺”孩子的“三明治中年人”而言, 这就会变得非常困难。

那么关于如何实现晚年的健康生活, 我们可以互相学习些什么? 在西方社会中, 生活方式和“健康”正在成为一种时尚, 这可能会避免目前大多数老年人使用多药疗法。那么对于这些老年人而言, 无论她们希望过什么样的生活, 我们应该如何去帮助她们获得长寿呢? 对于任何个体而言, 获得满足并能实现自己的愿望都具有非常重要的意义。应始终建议女性考虑自己的生活方式, 并掌控自己的健康状况。国家内、国际间的疾病负担都存在很大差异。在许多国家中, 特定疾病和风险因素的流行率正在不断升高, 例如高体质指数 (body mass index, BMI)、不良饮食、高空腹血糖水平、吸烟和饮酒, 需要进一步提高关注度。来自大型全国性数据库的数据可以为研究、临床护理和国家政策提供相关重要信息, 并发挥导向性作用。

## 中老年女性中的慢性病

在过去的50年里, 世界上大多数国家的女性寿命都有所增加。来自世界银行的数据表明, 英国女性的平均寿命从1960年的74岁增至2016年的83岁, 而低收入国家女性在同期则从41岁增至65岁; 部分原因可能是大多数国家的孕产妇死亡率下降(例如阿富汗妇女寿命显著增加, 从33岁增至65岁<sup>[15]</sup>)。

目前, 全世界范围内已有相当比例的女性处于绝经后期, 并且这一数字仍在持续增加中。在许多社区中, 绝经后的生存时间已超出总寿命的1/3, 这甚至超过了动物园里养尊处优的动物。然而, 这意味着, 为了尽可能长时间的保持独立生活能力, 老年人的身体健康就会变得愈发重要, 而衰老的方式还会受到文化和种族的影响<sup>[16]</sup>。

在世界许多地方, 导致死亡和慢性病的因素在过去50年中发生了很大变化。死于非传染性疾病的成年人比



例呈指数增长,而心血管疾病已在这份疾病名单中位于榜首<sup>[17,18]</sup>,造成这种情况的罪魁祸首之一就是肥胖。

### 肥胖和体重增加

在一些国家,肥胖是繁荣和财富的象征,但在大多数国家,肥胖只是过度饮食的标志。在西方,大多数中年男性和女性的体重会以每年约0.5~0.7 kg的速度增加。尽管出现这种情况的确切原因尚不清楚,但很可能是因为这些人在保持同样饮食习惯的同时活动量减少了。中年女性的皮下脂肪和内脏脂肪均增加,但随着雌激素水平降低和/或雄激素水平的相对升高,更年期女性的内脏脂肪增加程度更加明显。这意味着脂肪分布在更年期时发生变化,并且导致胰岛素抵抗水平和代谢风险发生改变<sup>[19]</sup>。这一变化称之为代谢综合征,其中包括许多众所周知的心血管危险因素(表1)<sup>[20,21]</sup>。

在白人女性中,代谢综合征很常见,会影响到约20%~40%的绝经后女性,且其发病率在绝经前期和绝经期会有所升高。然而,代谢综合征的发病率存在种族差异,其中南亚女性的发病率会更高。更年期体重增加对两个种族人群胰岛素抵抗的影响不同,对代谢健康也会产生显著影响。改变生活方式因素(例如饮食和运动)对两个种族女性的影响程度同样存在差异<sup>[22]</sup>。每位临床医师均有必要与患者讨论她们的代谢和心血管风险问题,并确保这些风险因素处于可控范围<sup>[23]</sup>。

### 体质指数和肥胖

女性应通过恰当平衡体力活动、热量摄入和日常行为管理来保持或减轻体重,从而使BMI水平维持/达到18.5~24.9 kg/m<sup>2</sup>之间,并且腰围≤35英寸。不同种族群体的具体建议可能会有所差异,例如,与欧洲女性相比,南亚女性在较低BMI时健康风险增加<sup>[24]</sup>。

### 绝经激素治疗对心血管疾病的影响

尽管绝经激素治疗(menopausal hormone therapy, MHT)具有的许多特征提示其在支持通过生活方式<sup>[25]</sup>及其他药物干预措施降低中年人群疾病负担方面具有一定作用<sup>[26]</sup>,但并不建议单独使用这种疗法来进行疾病预防。

直到20世纪90年代末期,雌激素仍被认为可以预防冠状动脉心脏病(coronary heart disease, CHD)<sup>[27]</sup>。许多队列研究表明,应用MHT可以使CHD的发病率降低约40%~50%。然而,一项随机对照试验(randomized, controlled trial, RCT),即妇女健康干预(Women's Health Initiative, WHI)研究表明,MHT序贯疗法(雌激

素联合孕激素)会使冠状动脉事件发生率出现早期、快速升高,而接受单独雌激素治疗的患者则未受影响<sup>[28]</sup>。WHI研究中受试者的平均年龄为63岁,比英国和西欧女性的平均绝经年龄大12岁;因此,这些研究中的女性可能已经患有亚临床动脉粥样硬化,而MHT对较年轻女性的影响可能会有所不同。随后发表的一些其他研究也支持这一“机会窗”理念<sup>[29-32]</sup>。

一项基于临床结局的荟萃分析,即2015年的RCT数据Cochrane综述表明,绝经后10年内开始进行MHT可以降低绝经后期女性发生CHD的风险[相对风险(relative risk, RR)=0.52; 95%可信区间(confidence interval, CI): 0.29~0.96]<sup>[33]</sup>。这项综述还发现,MHT会降低全因死亡风险(RR=0.70; 95% CI: 0.52~0.95),未增加卒中风险,但却会增加发生静脉血栓栓塞的风险(RR=1.74; 95% CI: 1.11~2.73)。既往一项在绝经10年内开始使用MHT和/或年龄小于60岁女性中进行的荟萃分析也显示出了相似的结果<sup>[34]</sup>。这些研究结果中包括来自WHI试验数据的亚组分析(根据年龄和绝经后时间分层后评估MHT的影响),表明对于50~59岁女性,以及末次月经在10年以内的女性而言,MHT对于降低全因死亡和心肌梗死风险均存在更有利的效果<sup>[34,35]</sup>。

一项开放式RCT,即丹麦骨质疏松症预防研究(Danish Osteoporosis Prevention Study, DOPS)<sup>[36]</sup>的结果表明,MHT可以降低相同年龄组女性发生心血管疾病的风险。在WHI研究中,对于年龄<60岁,以及绝经后10年内的女性而言,单独使用结合雌激素(conjugated equine estrogen, CEE)时在CHD、心肌梗死、接受冠状动脉旁路移植术或经皮冠状动脉介入治疗方面均显示风险比降低,并且即使在意向治疗分析中也同样如此<sup>[35]</sup>。WHI进行的CEE/醋酸甲羟孕酮试验中的不同年龄组分析发现,在50~59岁年龄组中,接受CEE/甲羟孕酮乙酸酯治疗女性发生CHD的风险比(1.34; 95% CI: 0.82~2.19)并没有出现统计学意义上的明显升高。

雌激素具备的许多有益作用都可能与这一研究结果相关。通过改变给药途径或许可以使雌激素的影响发生变化<sup>[37]</sup>。这可能维持了“女性”的脂肪分布模式,从而降低发生心血管疾病的风险,并且雌激素还可以改善某些心血管疾病的危险因素,包括对脂质谱、胰岛素抵抗和血管反应性的影响。尽管雌激素可能还有助于预防斑块形成,但是一旦斑块形成再开始MHT则影响并不明显,并且反而可能对老年女性产生不利影响。此外,还有数据表明,停止MHT可能会增加发生心血管事件的风险<sup>[38]</sup>,使得情况变得更加复杂。然而,单独应用MHT永远不会成为解决

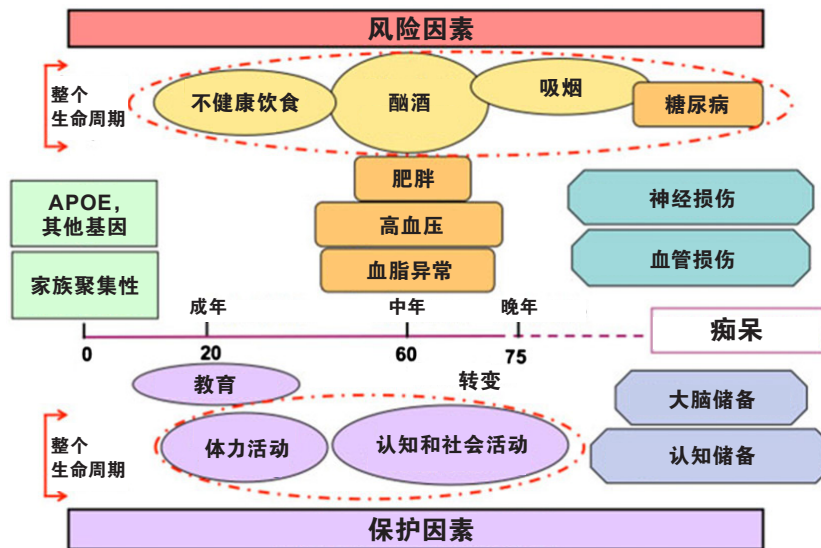


图1. 痴呆的风险因素及其预防<sup>[43,44]</sup>。APOE, 载脂蛋白E。

方案, 而是必须结合良好的生活方式和锻炼<sup>[39,40]</sup>。

### 骨骼健康

限制老年人活动的因素之一是髌部骨折, 其发生率在绝经后会呈指数增长。20%的老年人会在髌部骨折后的1年内死亡, 80%的人活动能力下降, 并严重影响生活质量<sup>[41]</sup>。

### MHT对骨折发生率的影响

既往研究一致显示, MHT可以通过预防骨丢失, 以及可能帮助维持肌肉力量的方式, 对减少髌部骨折产生有益效果。必须权衡这些益处与长期使用MHT的潜在不利影响, 因为已知乳腺癌的发病率与MHT持续时间相关。此外, 停止治疗后, 任何获益都随之消失, 尽管这一论断的支持数据尚不完善<sup>[26]</sup>。

### 痴呆

发生痴呆是老年人群最大的不幸之一, 会使得老年人无法独立生活, 许多人需要因此进入养老院, 并且其发病率会随着寿命的增加而升高。许多因素都会影响痴呆的发生风险<sup>[42]</sup>, 其中不仅包括遗传因素, 也包括前文中描述的许多心血管疾病危险因素(图1)。我们可以在一定程度上预测痴呆风险, 并制定一些预防策略<sup>[45]</sup>。药物干预很大程度上仅限于应用在那些高风险人群, 而生活方式因素则可以根据不同情况做出改变。MHT对痴呆的影响仍尚未明确, 尽管已有研究显示在绝经年龄开始进行MHT可能具有预防作用<sup>[26]</sup>。

然而, 雌激素是否就是永葆青春的长生不老药, 能够预防衰老呢? 目前为止还没有证据可以确切证实这一点, 尽管许多女性服用雌激素时感觉会很好, 并因此往往看起来更年轻。服用雌激素可能会对皮肤质量产生有益作用, 并且对骨骼健康也存在一定益处, 但除此之外, 雌激素对衰老的影响仍存疑, 因此不应为了防止衰老而进行MHT。目前, 所有监管机构授予的许可都是为了缓解症状, 而不是用于疾病预防, 但是在目前的大环境下, 很多女性有可能在步入老年的过程中因为这两个原因而继续接受MHT。

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

**Source of funding** Nil.

### 参考文献

1. Williams GC. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence. *Evolution* 1957;11:398-411
2. Marcinkowska UM, Little AC, Galbarczyk A, et al. Costs of reproduction are reflected in women's faces: post-menopausal women with fewer children are perceived as more attractive, healthier and younger than women with more children. *Am J Phys Anthropol* 2018;165:589-93
3. Austad SN. Menopause: an evolutionary perspective. *Exp Gerontol* 1994;29:255-63
4. Lahdenperä M, Mar KU, Lummaa V. Reproductive cessation and post-reproductive lifespan in Asian elephants and pre-industrial humans. *Front Zool* 2014;11:
5. Croft DP, Brent LJ, Franks DW, Cant MA. The evolution of prolonged life after reproduction. *Trends Ecol Evol (Amst)* 2015;30:407-16

6. Faddy MJ, Gosden RG. A model confirming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum Reprod* 1996; 11:1484–6
7. Takahashi M, Singh RS, Stone J. A theory for the origin of human menopause. *Front Genet* 2016;7:222
8. Nove A, Matthews Z, Neal S, Camacho AV. Maternal mortality in adolescents compared with women of other ages: evidence from 144 countries. *Lancet Glob Health* 2014;2:e155–64
9. Croft DP, Johnstone RA, Ellis S, et al. Reproductive conflict and the evolution of menopause in killer whales. *Curr Biol* 2017;27: 298–304
10. Schubert C. Benefits of menopause: good fishing. *Biol Reprod* 2015;92:135
11. Gurven M, Kaplan H, Supa AZ. Mortality experience of Tsimane Amerindians of Bolivia: regional variation and temporal trends. *Am J Hum Biol* 2007;19:376–98
12. Aimé C, André JB, Raymond M. Grandmothering and cognitive resources are required for the emergence of menopause and extensive post-reproductive lifespan. *PLoS Comput Biol* 2017;13: e1005631
13. Hawkes K. Human longevity: the grandmother effect. *Nature* 2004; 428:128–9
14. Brent LNJ, Franks DW, Foster EA, et al. Ecological knowledge, leadership, and the evolution of menopause in killer whales. *Curr Biol* 2015;25:74650
15. World Bank. <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.FE.IN?locations=GB> (viewed on 30 September 2018)
16. Karasawa M, Curhan KB, Markus HR. Cultural perspectives on aging and well-being: a comparison of Japan and the United States. *Int J Aging Hum Dev* 2011;73:73–98
17. The US Burden of Disease Collaborators. Global Burden of Disease. *Lancet* 2016;388:1053
18. The State of US Health 1990–2016. Burden of Disease, Injuries and Risk Factors among US States. *JAMA* 2018;319:1444–72
19. Kavanagh K, Espeland MA, Sutton-Tyrrell K, et al. Liver fat and SHBG affect insulin resistance in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Obesity* 2013;21: 1031–8
20. Matthews KA, El Khoudary SR, Brooks MM, et al. Lipid changes around the final menstrual period predict carotid subclinical disease in postmenopausal women. *Stroke* 2017;48:70–6
21. Peppas M, Koliaki C, Hadjidakis DI, et al. Regional fat distribution and cardiometabolic risk in healthy postmenopausal women. *Eur J Intern Med* 2013;24:824–31
22. Iliodromiti S, Ghouri N, Celis-Morales CA, et al. Should physical activity recommendations for South Asian adults be ethnicity-specific? Evidence from a cross-sectional study of South Asian and White European men and women. *PLoS One* 2016;11:e0160024
23. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014;17:540–56
24. Kidy FF, Dhalwani N, Harrington DM, et al. Associations between anthropometric measurements and cardiometabolic risk factors in white European and South Asian adults in the United Kingdom. *Mayo Clin Proc* 2017;92:925–33.
25. Sassarini J, Lumsden MA. Oestrogen replacement in postmenopausal women. *Age Ageing* 2015;44:551–8
26. Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, Mack WJ, Hodis HN. Back to the future; Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of the menopause. *Atherosclerosis* 2016;254:296–304
27. Grodstein F, Mansori JE, Colditz FA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133: 933–41
28. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33
29. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. 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
30. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363–6
31. Savolainen-Peltonen H, Tuomikoski P, Korhonen P, et al. Cardiac death risk in relation to the age at initiation or the progestin component of hormone therapies. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101: 2794–801
32. Carrasquilla GD, Berglund A, Gigante B, et al. Does menopausal hormone therapy reduce myocardial infarction risk if initiated early after menopause? A population-based case-control study. *Menopause* 2015;22:598–606
33. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD002229
34. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009;12:1016–22
35. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77
36. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ* 2012;345:e6409
37. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519
38. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4588–94
39. Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2016;19: 313–15
40. NICE guidance: ng23. Diagnosis and management of menopause. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/>
41. Mundi S, Pindiprolu B, Simunovic N, Bhandari M. Similar mortality rates in hip fracture patients over the past 31 years. *Acta Orthop* 2014;85:54–9
42. Lehert P, Villaseca P, Hogervorst E, Maki PM, Henderson VW. Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric* 2015;18:678–89
43. Sindi S, Mangialasche F, Kivipelto M. Advances in the prevention of Alzheimer's Disease. *F1000Prime Rep* 2015;7:50
44. Advances in the prevention of Alzheimer's Disease – Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/Risk-factors-for-dementia-and-Alzheimer-s-disease-across-the-lifespan-Figure-modified\\_fig1\\_276353067](https://www.researchgate.net/Risk-factors-for-dementia-and-Alzheimer-s-disease-across-the-lifespan-Figure-modified_fig1_276353067) [accessed 30 Sep, 2018](uploaded by Shireen Sindi)
45. Sindi S, Calov E, Fokkens J, et al. The CAIDE Dementia Risk Score App: The development of an evidence-based mobile application to predict the risk of dementia. *Alzheimers Dement (Amst)* 2015;1: 328–33

### 文后点评

这是一篇很有意思的文章!

更年期的存在是因为生殖后寿命 (post-reproductive lifespan, PRLS) 的延长, 这种现象只存在于人类和极少数物种中。人类PRLS的延长是因为医疗水平的提高、感染率及孕产妇死亡率的下降, 但生殖细胞的寿命并没有增加, 此种类型的“生殖冲突 (reproductive conflict)”使得更年期问题更加凸显, 并引起人们的广泛兴趣和重视。“祖母假设 (grandmother hypothesis)”似乎是进化过程中的产物, 也是达尔文进化论与更年期演变相互碰撞的结果, 进化的意义在于提高身体结构和功能的使用效率, 使其作用得到最大程度的发挥, 女性早早结束生育能力, 将其余生贡献给现有的子孙使她获得了最大的收益。但随之而来的就是绝经后所带来的慢性病, 而且随着寿命的延长越来越明显。

多项研究已经明确“机会窗 (window of opportunity)”给予绝经激素治疗可带来多项益处, 但必须明确绝经激素治疗是缓解绝经相关症状的有效医疗措施, 并非疾病预防! 良好的生活方式和积极锻炼对于预防和消除疾病一直以来是推崇和提倡的, 完全符合2018版中国绝经管理与绝经激素治疗指南的宗旨。

以上仅是寡人之陋见, 愿与诸多热衷围绝经期事业的您继续共同探讨!

(山东省立医院 穆玉兰)

## 综述

# 超越雌激素：组织选择性雌激素复合物和选择性雌激素受体调节剂的进展 Beyond estrogen: advances in tissue selective estrogen complexes and selective estrogen receptor modulators

J. V. Pinkerton and E. A. Conner

Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Midlife Health, University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA

林元 译

### 摘要

选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulators, SERMs) 是一种合成的非甾体类药物, 在不同靶组织中对雌激素具有可变的激动或拮抗效应。他莫昔芬在乳腺中是一种用于治疗 and 预防乳腺癌的抗雌激素药物, 但在子宫内则具有雌激素激动剂活性。雷洛昔芬可预防和治理骨质疏松症、预防乳腺癌, 可与阴道雌激素安全结合, 但不能与全身雌激素结合。组织选择性雌激素复合物 (tissue selective estrogen complex, TSEC) 是将结合雌激素 (conjugated equine estrogens, CEE) 与SERM巴多昔芬 (bazedoxifene, BZA) 相结合。在5种选择性雌激素的绝经和治理反应研究中, 长达2年的研究数据显示, CEE/BZA 0.45 mg/BZA 20 mg可改善血管舒缩症状、外阴阴道萎缩并预防骨质流失。该药物对乳腺增生和乳腺密度的改变不明显, 乳腺癌发生率与安慰剂相似。研究还发现, 该药具有对抗雌激素诱导的子宫内膜增生和子宫内膜癌的保护性作用, 闭经发生率与安慰剂相似。奥培米芬已被批准用于治理性交痛, 并且对骨和乳房具有潜在益处, 而拉索昔芬则正在被研发用于治理女性抗雌激素受体阳性乳腺癌。雌四醇是一种仅会在妊娠期间由人类胎儿肝脏合成的雌激素, 最初曾被认为是一种弱雌激素, 但其看似具有弱雌激素/抗雌激素双重作用。

### ARTICLE HISTORY

Received 18 December 2018  
Accepted 25 December 2018  
Published online 5 February 2019

### 关键词

选择性雌激素受体调节剂;  
组织选择性雌激素复合物;  
巴多昔芬;  
结合雌激素;  
巴多昔芬/结合雌激素;  
他莫昔芬; 雷洛昔芬;  
雌四醇

## 选择性雌激素受体调节剂面临的挑战

选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulators, SERMs) 是一种会根据不同靶组织, 表现出雌激素激动剂或拮抗剂作用的分子, 并且几乎仅通过雌激素受体 (estrogen receptor, ER)  $\alpha$ 或 $\beta$ 发挥作用<sup>[1]</sup>。SERMs的应用前景在于, 它们既能表达ER激动剂活性, 又能表达ER拮抗剂活性<sup>[2]</sup>。女性个体化用药的最佳选择应根据治理目标和SERM特性确定, 而SERM特性则取决于所作用的靶基因和靶组织。目前的临床研究重点是SERMs对乳腺、骨、心脏、子宫<sup>[3]</sup>、大脑和凝血系统的影响, 但其对认知功能的长期影响仍知之甚少。对于绝经后女性而言, 发生绝经期进行性泌尿生殖系统综合征的概率接近50%<sup>[4]</sup>, 因此, SERMs对外阴、阴道以及膀胱的作用, 在女性绝经后显得愈发重要<sup>[5]</sup>。

## 药效动力学

SERMs是一种合成的非甾体类药物, 由于它们可以作用于特定组织中的ER, 所以被视为ER拮抗剂/激动剂。SERMs的组织特异性差异, 被认为是其结合ERs并影响转录, 从而导致受体构象改变所致。SERMs对不同组织的作用差异取决于参与调控靶基因转录的不同共激活因子或共抑制因子, 以及针对靶组织的激动剂或拮抗剂活性程度差异。不同形状的配体与ER $\alpha$ 或ER $\beta$ 结合, 传递出不同的信号, 最终表达不同的组织活性<sup>[1,6]</sup>。

评估SERMs对绝经后女性关键靶组织影响的临床试验也存在差异, 包括乳腺、骨、子宫内膜、心血管系统 (心脏和卒中) 和静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE)、泌尿生殖道和大脑 (更年期症状和认知)。本项综述主要关注SERMs和已上市或处于研发后期阶

段的组织选择性雌激素复合物 (tissue selective estrogen complex, TSEC) 的临床效果。现已批准使用的SERMs包括: 用于治疗乳腺癌的托瑞米芬; 用于预防和治疗乳腺癌的他莫昔芬; 用于预防和治疗骨质疏松症的雷洛昔芬 (在美国还被批准用于预防乳腺癌); 在除美国以外的其他国家用于预防和治疗骨质疏松症的巴多昔芬; 以及用于治疗绝经后泌尿生殖系统综合征引起的性交痛的奥培米芬。拉索昔芬最初是为了预防和治疗骨质疏松症和阴道萎缩而研发, 目前正在开展用于治疗存在*ESR1*突变女性中ER阳性乳腺癌的临床研究。巴多昔芬 (bazedoxifene, BZA) 是首个将结合雌激素 (conjugated equine estrogens, CEE) 与SERM进行结合的TSEC, 在子宫内具有很强的雌激素拮抗作用, 能够在无需对有子宫女性加用孕激素的情况下发挥雌激素的益处。雌四醇 (estetrol, E4) 是一种胎儿类固醇, 看起来具有较弱的雌激素和抗雌激素作用, 正在研发将其用于避孕和更年期治疗。

不同SERMs的组织选择性作用, 以及首个TSEC对靶组织和非靶组织的不同影响, 使得临床医生能够在满足绝经后女性个体化治疗需求的同时, 尽可能减少不良反应或不良事件。

## 托瑞米芬

托瑞米芬是一种三苯乙烯SERM, 与他莫昔芬不同, 托瑞米芬在侧链上添加了一个氯离子, 已被批准用于绝经后女性, 并作为晚期ER阳性乳腺癌的辅助治疗。临床对比试验表明, 托瑞米芬的疗效与他莫昔芬相似<sup>[7,8]</sup>。目前, 该药物应用于绝经前女性的数据仍很有限。托瑞米芬对骨和脂质谱存在雌激素激动剂的作用, 并且诱发子宫内膜癌的风险略低于他莫昔芬 (39% vs. 44.3%)<sup>[7]</sup>。托瑞米芬的作用机制与CYP2D6无关, 因此, 对于部分女性而言, 托瑞米芬是比他莫昔芬更好的选择<sup>[9]</sup>。

## 他莫昔芬

### 乳腺

他莫昔芬 (一种三苯乙烯化合物) 是一种能够在乳腺内竞争性抑制17 $\beta$ -雌二醇与其受体复合物之间正常相互作用形成的拮抗剂, 从而可以在乳腺癌细胞内产生抗增殖作用。如果转录停止, 那么细胞就无法生长, 甚至凋亡。然而, 他莫昔芬受体复合物在肺、肝、骨和子宫内是激动剂。一项针对他莫昔芬预防乳腺癌的大型前瞻性试验进行的荟萃分析显示, 用药人群总体乳腺癌发病率降低38%, 其中ER阳性乳腺癌发病率降低48%<sup>[10]</sup>。在美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组 (National Surgical Adjuvant Breast and

Bowel Project, NSABP) 乳腺癌临床试验中, Vogel等<sup>[11]</sup>针对乳腺癌高危女性进行的一项更新随访显示, 使用他莫昔芬5~8年可以显著降低侵袭性乳腺癌的发病率, 并且在治疗7~12年时仍继续维持这一作用。在使用他莫昔芬作为ER阳性肿瘤辅助治疗2~5年后, 可降低浸润性乳腺癌和导管原位癌患者发生对侧乳腺癌的风险 (随访时间最长达15年)。推荐使用他莫昔芬10年, 因为与用药5年相比, 用药10年降低乳腺癌复发的作用更强: 一项纳入7000例女性的大型试验显示, 预防用药10年与5年相比可以使复发率降低3.7%, 绝对死亡率降低2.8%<sup>[12]</sup>。他莫昔芬是乳腺癌风险增加的绝经前女性的首选药物<sup>[13]</sup>。

### 骨

尽管他莫昔芬尚未被批准用于预防骨丢失, 但他莫昔芬及其代谢产物可以通过抑制破骨细胞形成<sup>[14]</sup>, 在绝经后女性腰椎和髋关节骨质内作为骨的部分激动剂预防骨丢失<sup>[15,16]</sup>, 但对绝经前女性并没有预防作用<sup>[17,18]</sup>。然而, 尚无临床试验明确显示该药物具有预防骨折的作用<sup>[19]</sup>。

### 副作用

既往临床试验显示, 约16%的受试者报告因为受到潮热的困扰而不得不寻求治疗<sup>[20]</sup>。他莫昔芬对阴道的作用混杂, 有一些雌激素的作用, 但也存在性交困难、白带或阴道干涩的不良报告<sup>[5]</sup>。在50岁以上的女性中, 使用他莫昔芬会增加发生子宫内膜息肉、内膜增生和子宫内膜癌 (混合型中胚层肉瘤的报告罕见)、静脉血栓栓塞事件、肺栓塞和卒中的风险<sup>[21-23]</sup>。他莫昔芬和雷洛昔芬研究 (Study of Tamoxifen and Raloxifene, STAR) 显示, 使用他莫昔芬的绝经后女性发生子宫内膜癌的风险升高, 相对风险 (relative risk, RR) 为2.54, 并且年龄超过50岁的女性RR更高 (5.4), 尤其是在那些用药时间较长或既往超声检查显示存在子宫内膜增厚的女性中<sup>[21]</sup>。

## 雷洛昔芬

雷洛昔芬表现出对骨的部分ER介导的激动剂作用, 可以预防骨丢失并减少椎体骨折, 预防乳腺癌, 但对子宫内膜 (增生、息肉和子宫内膜癌) 无明显影响。雷洛昔芬已被批准用于绝经后女性骨质疏松症的治疗和预防, 并且在美国还被批准用于预防乳腺癌。

### 乳腺

基于STAR研究的结果<sup>[24]</sup>, 雷洛昔芬在美国已被批准用于降低患骨质疏松症的绝经后女性的浸润性乳腺癌风

险,也用于乳腺癌高风险女性。已有几项研究显示雷洛昔芬的保护性作用<sup>[25-27]</sup>,可以使乳腺癌病例减少约50%。来自STAR研究的初步报告(中位随访时间为47个月)显示,雷洛昔芬可以与他莫昔芬同样有效地降低乳腺癌发病率。Vogel等<sup>[11]</sup>报告的STAR研究结果更新显示,经过60个月的治疗和21个月进一步随访后发现,尽管他莫昔芬和雷洛昔芬都可以预防原发性乳腺癌,与他莫昔芬相比,雷洛昔芬预防原发性浸润性乳腺癌的有效率仅为76%,预防非浸润性乳腺癌的有效率为78%。他莫昔芬和雷洛昔芬在预防小叶原位癌和不典型增生方面同样有效。

## 骨

对于患骨质疏松症的绝经后女性而言,雷洛昔芬可以预防骨丢失并减少椎体骨折,但尚未发现可以预防髌部骨折或非椎体骨折。在一项随机临床试验(randomized clinical trial, RCT),即雷洛昔芬多重预后评价(Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation, MORE)研究中,纳入7705例患骨质疏松症的绝经后女性,接受雷洛昔芬60 mg/d和120 mg/d连续治疗3年<sup>[25,28,29]</sup>。结果显示,接受雷洛昔芬60 mg/d治疗女性的腰椎和股骨颈骨密度在3年后分别改善2.6%和2.1% ( $P<0.001$ ),并且能够使新发临床椎体骨折的发生率显著降低68%(绝对风险降低值为1.3/1000)。3年时,腰椎或髌部 $t$ 值为-2.5个标准差或更低的高危女性发生椎体骨折的风险降低了55%;而对于 $t$ 值较低,且既往有椎体骨折病史的女性而言,发生椎体骨折的风险也降低了30%<sup>[30]</sup>。

## 子宫内膜

MORE研究显示,使用雷洛昔芬会增加子宫内膜息肉的发病率,但这一现象并没有转化为增加子宫内膜增生或恶性肿瘤的风险<sup>[25]</sup>。

## 雷洛昔芬与经阴道或全身雌激素联用

评估雷洛昔芬与雌激素经阴道给药(小剂量雌二醇环或结合雌激素软膏)联用的RCTs(观察期最长为6个月)表明,经阴道超声及子宫内膜活检均未发现子宫内膜增殖效应<sup>[31,32]</sup>。然而,一项评估雷洛昔芬联用口服雌二醇的研究发现其增加子宫内膜增生的发病率<sup>[33]</sup>。一项纳入6项相关研究的综述显示,雷洛昔芬与全身性结合雌激素联合治疗对于改善患者生活质量、减轻阴道干涩和提高治疗满意度均存在益处;但在某些受试者中会发生子宫内膜增厚,最快在治疗开始后3个月即有患者出现子宫内膜增殖效应,并且其中2例诊断为子宫内膜增生症(均在接受

治疗24周后发现)<sup>[34]</sup>。

## 副作用

常见报告的副作用包括潮热、下肢痉挛、伴有外周性水肿的VTE、关节痛和流感综合征。在一篇纳入5项雷洛昔芬相关RCTs的荟萃分析中,汇总分析结果显示,该药物最显著的不良事件是潮热(发生率为25%,安慰剂的发生率为18%),尽管这一事件并不是导致患者停药的主要原因。

## 他莫昔芬和雷洛昔芬疗效对比

### 乳腺

一篇基于7项试验的荟萃分析<sup>[36]</sup>显示,他莫昔芬和雷洛昔芬与安慰剂相比均能降低浸润性乳腺癌的发病率(5年内每1000例女性中为7~9例)。Vogel等<sup>[11]</sup>报告的STAR研究更新结果显示,他莫昔芬在降低乳腺癌发病率方面的效果更好(降至每1000例女性中5例);然而,这两种药物均未降低乳腺癌特异性或全因死亡率。这两种SERMs均可降低骨折的发生率。与雷洛昔芬相比,接受他莫昔芬治疗女性中的VTE病例更多(每1000例女性中4例),并且还会增加子宫内膜癌和白内障的风险。Vogel等<sup>[11]</sup>总结了STAR研究中观察到的这两种药物的长期治疗效果,认为他莫昔芬在预防浸润性和非浸润性乳腺癌方面效果更好,但雷洛昔芬的子宫内膜毒性较低。

### 妇科相关问题

Runowicz等<sup>[37]</sup>通过对NSABP STAR研究及其随访(共81个月)数据进行分析,报告了妇科相关问题的评估结果。接受雷洛昔芬治疗女性的子宫癌(RR=0.55)、子宫内膜增生(RR=0.19)、平滑肌瘤(RR=0.55)、卵巢囊肿(RR=0.60)和子宫内膜息肉(RR=0.30)发生率均更低,并且需要手术治疗者更少。接受他莫昔芬治疗女性的潮热( $P<0.0001$ )、阴道分泌物增多( $P<0.0001$ )和阴道出血( $P<0.0001$ )的发生率均更高。两种药物均无法改善性交痛。

### 奥培米芬

奥培米芬是一种口服SERM,具有对骨的雌激素激动剂作用,因此最初在临床前研究中主要评估其治疗骨质疏松症的作用<sup>[38]</sup>。随后发现,奥培米芬作为ER激动剂对阴道组织也有作用,使其成为目前唯一被批准用于治疗绝经后阴道萎缩引起的中度至重度性交困难的SERM。

### 对阴道的作用

奥培米芬可以改善阴道脱落细胞成熟指数、增加增殖指数,并增加ER在阴道粘膜的表达。II期和III期临床试验表明,在应用于存在外阴阴道萎缩(vulvovaginal atrophy, VVA)的绝经后女性时,奥培米芬60 mg与安慰剂相比能够显著改善阴道脱落细胞成熟指数和阴道pH值,并减少性交困难。在为期52周的整个临床试验期间,均维持阳性结果<sup>[40-42]</sup>。在另外一项为期12周的RCT中,研究人员使用女性性功能指数对患者进行疗效评估时发现,所有6个性反应领域项目(觉醒、欲望、高潮、润滑、满足和疼痛)均得到改善<sup>[43]</sup>。

与安慰剂相比,接受奥培米芬治疗女性的子宫内膜息肉、子宫内膜增生和子宫内膜癌发生率均无显著差异,仅有1例(0.3%)患者在接受治疗12个月时报告发生单纯性子宫内膜增生(无不典型增生)<sup>[44]</sup>。一项基于RCTs的荟萃分析指出<sup>[45]</sup>,临床试验显示奥培米芬对阴道组织存在正面作用,并且在最长用药1年期间的子宫内膜安全性特征可以接受。

### 副作用

一项基于RCTs的荟萃分析显示<sup>[46]</sup>,接受奥培米芬治疗的女性在12周时的潮热[比值比(odds ratio, OR)=2.36, 95%可信区间(confidence interval, CI): 1.26~4.42;  $P=0.007$ ]和尿路感染(OR=1.97, 95% CI: 1.23~3.14;  $P=0.005$ )发生率略高于安慰剂组,但在用药52周时,两组间无显著性差异。两组间在头痛、深静脉血栓形成、冠状动脉性心脏病、血管事件<sup>[47]</sup>或停止治疗方面也无显著性差异。接受奥培米芬治疗女性的子宫内膜厚度在12周和52周时出现无临床意义的增加,但在阴道出血、子宫内膜癌、乳腺触痛或乳腺癌和子宫内膜癌的发生率方面均无显著性差异<sup>[48]</sup>。

潮热是奥培米芬临床试验中最常见的副作用,发生率为8.5%(安慰剂组为3.3%)<sup>[49]</sup>。某些女性的潮热发生率更高,例如参与研究时间较长的女性、入选研究前6个月使用过激素治疗的女性,以及在试验基线时每月潮热频率较高的女性<sup>[49]</sup>。奥培米芬组的乳腺相关不良事件发生率与安慰剂组相似(分别为2.5%和2.2%),乳腺癌发生率也没有升高。虽然现有试验中并未观察到VTE风险升高<sup>[48]</sup>,但由于合成SERMs存在增加VTE风险的类效应,对于静脉血栓形成风险增高的患者而言,仍应避免使用奥培米芬。

### 临床前试验中对骨和乳腺的作用

在临床前和临床试验中,奥培米芬显示出的生化标志物特征与雷洛昔芬相似(无论表达还是抑制)。因此可能对

绝经后女性具有与雷洛昔芬类似的抗骨质疏松作用<sup>[50]</sup>。然而,关于奥培米芬对骨密度(bone mineral density, BMD)和骨折的影响,仍需更多的临床试验数据加以确认。

临床前试验(体外和体内)显示,奥培米芬有望成为一种抗乳腺癌药物。在切除卵巢大鼠的乳腺中<sup>[51]</sup>,与雷洛昔芬和他莫昔芬相似,奥培米芬同样没有显著的雌激素活性。使用正常新鲜分离人类乳腺组织进行的体外研究也观察到了相似的结果<sup>[52]</sup>。然而,仍需要进一步的临床试验数据加以确认。

### 拉索昔芬

拉索昔芬是一种第三代非甾体SERM,尽管最初研发是用于治疗骨质疏松症<sup>[53]</sup>和VVA<sup>[54]</sup>,但随后发现还可以降低所有类型和ER阳性乳腺癌的发生率。在一项RCT研究中,即拉索昔芬对绝经后女性的疗效及降低风险作用(Postmenopausal and Risk-Reduction with Lasofoxifene, PEARL)试验中,共纳入8556例停经5年以上的绝经后女性,评估使用2种剂量的拉索昔芬和安慰剂的作用。与安慰剂相比,拉索昔芬用药剂量为0.5 mg/d时可以使椎体和非椎体骨折发生率分别降低42% ( $P<0.001$ )和24% ( $P=0.002$ ),并且还能够降低发生冠状动脉性心脏病(32%)和卒中(36%)的风险<sup>[53]</sup>。拉索昔芬(0.5 mg/d)之所以在试验期间能够降低心脏病发病率,是由于减少了冠状动脉血运重建操作、因不稳定型心绞痛住院治疗 and 新的缺血性心脏病<sup>[55]</sup>。

### 副作用

PEARL研究显示,拉索昔芬对子宫存在显著影响,包括导致阴道出血增加、内膜增厚、内膜息肉和子宫肌瘤,但子宫内膜增生或内膜癌的发生率并未增加<sup>[56]</sup>。使用拉索昔芬后观察到VTE风险显著增加(使用0.5 mg/d和0.25 mg/d剂量时的风险比分别为2.06和2.67)<sup>[57]</sup>。低剂量拉索昔芬组中的患者死亡例数高于安慰剂组(65例 vs. 90例,  $P=0.05$ ),但高剂量组并非如此<sup>[53]</sup>。出于副作用和风险方面的顾虑,该药物已经撤回了监管审批申请<sup>[58]</sup>。

### 耐药乳腺癌

PEARL研究表明,高剂量(0.5 mg/d)拉索昔芬能够显著降低ER阳性乳腺癌和所有类型乳腺癌的发生率(分别降低83%和79%),但0.25 mg/d剂量则并非如此<sup>[59]</sup>。目前正在评估拉索昔芬应用于ER阳性耐药乳腺癌的疗效,并且已被批准进行II期临床试验,重点研究其对存在ESR1突变的ER阳性/人表皮生长因子阴性乳腺癌的疗效



(由Sermonix制药公司支持)<sup>[60]</sup>。

## 巴多昔芬

BZA是一种新型SERM,与其他现有可用的SERM相比,可以优先阻断雌激素对子宫内膜和子宫的作用。BZA是一种子宫内膜雌激素拮抗剂,能够竞争性结合ERs,从而导致子宫内膜和乳腺内的ER $\alpha$ 降解<sup>[61-63]</sup>。

BZA已在许多国家被批准用于治疗骨质疏松症(美国和加拿大尚未批准)。安慰剂对照试验显示,BZA在长达7年的试验期间能够增加BMD,与安慰剂组相比可以减少新发椎体骨折,超声检查显示子宫内膜厚度没有变化,并且对乳腺也没有产生不良影响。

一篇基于4项RCTs的荟萃分析显示,BZA可以降低发生椎体骨折的风险(RR=0.69,95% CI: 0.52~0.93; P=0.01),并且在用药3年和7年时均显示脊柱BMD增加。这项荟萃分析还显示,BZA并没有增加发生严重不良事件的风险,包括心肌梗死、卒中、VTE或乳腺癌<sup>[65]</sup>。

## 组织选择性雌激素复合物(结合雌激素/巴多昔芬):一个新选择

### 结合雌激素/巴多昔芬

BZA对子宫内膜具有高度的抗增殖作用(即使与CEE联合使用也同样如此),因此能够在无需孕激素的情况下保护子宫内膜<sup>[66]</sup>。同样,在动物模型中,BZA作为一种雌激素拮抗剂与CEE联合使用时,仍然能够减少雌激素对乳腺和乳腺癌的刺激作用<sup>[67]</sup>。

在选择性雌激素对更年期女性治疗疗效(Selective Estrogen Menopause and Response to Therapy, SMART)系列试验中,共包括5项在有子宫的绝经后女性中进行的随机、安慰剂对照、多中心临床试验。该试验显示选择性雌激素具有良好的疗效和安全性,能够降低潮热发作频率和严重程度、预防骨丢失并降低骨转换标志物水平、改善阴道脱落细胞成熟指数和润滑度,以及改善睡眠和更年期特异性生活质量评分。在长达2年的研究期间,与安慰剂组相比,试验组女性的子宫内膜增生、子宫内膜息肉或子宫内膜癌发生率均未增加,并且阴道出血、乳腺密度,以及乳腺疼痛和压痛的发生率也均与安慰剂组相似<sup>[68-70]</sup>。

### 血管舒缩症状

在两项纳入存在中度至重度血管舒缩症状女性受试者的试验中,与安慰剂组相比,接受CEE/BZA治疗的患者

12周时潮热频率和严重程度均出现具有临床意义的显著降低( $P<0.05$ )<sup>[71]</sup>。与基线时相比,使用已获得批准的标准剂量(CEE 0.45 mg/BZA 20 mg)女性在治疗4周时每天潮热次数减少5~6次,在12周时的每天潮热次数减少7~8次(潮热频率降低74%,安慰剂组为51%)。尤其重要的是,与安慰剂组相比,接受CEE/BZA治疗患者的潮热严重程度显著降低,从而得以改善生活质量<sup>[72]</sup>。在SMART-2试验中,根据美国医学结局研究组睡眠量表的评估结果,与安慰剂相比,BZA 20 mg/CEE 0.45 mg和0.625 mg均能够显著改善入睡时间、睡眠障碍、睡眠充足和整体睡眠问题( $P$ 值均 $<0.001$ )<sup>[73]</sup>。

### 对子宫内膜的影响

在试验的第1年和第2年,与安慰剂相比,CEE 0.45 mg/BZA 20 mg对子宫内膜增生的影响极小( $<1\%$ )<sup>[74]</sup>;2年后的子宫内膜厚度与基线时相比无显著增加( $<1$  mm,与安慰剂组相似),闭经率也与安慰剂组相似<sup>[75]</sup>。

在SMART-5试验中,与接受CEE 0.45 mg/MPA 1.5 mg联合常规治疗的女性相比,接受CEE 0.45 mg/BZA 20 mg治疗女性的阴道出血和点滴出血发生率均显著降低。接受CEE 0.45 mg/BZA 20 mg治疗女性的累计闭经率超过87%,而安慰剂组和CEE 0.45 mg/MPA 1.5 mg常规治疗组则分别为83%和54%<sup>[70]</sup>。

在与BZA 20 mg联合使用时,CEE 0.45 mg或0.625 mg剂量均未增加子宫内膜癌风险,但仍需要长期研究来进一步提供子宫内膜安全性数据。

### 乳腺

在SMART-5试验中,CEE 0.45 mg/BZA 20 mg可以使乳腺疼痛和压痛发生率降低5%~8%(与安慰剂相似),但CEE 0.45 mg/MPA 1.5 mg常规治疗则会使乳腺压痛发生率增加20%~24%<sup>[76,77]</sup>。在1年治疗期结束时,CEE 0.45 mg/BZA 20 mg治疗对乳腺密度和乳腺压痛发生率的影响也同样相似,而CEE 0.45 mg/MPA 1.5 mg常规治疗则与安慰剂相比显著增加乳腺密度和乳腺压痛发生率<sup>[76,77]</sup>。在长达2年的试验中,与安慰剂相比,CEE 0.45 mg和CEE 0.625 mg联合BZA 20 mg配方均对浸润性乳腺癌的发生率无显著影响<sup>[76,77]</sup>。仍需要更长期的研究来评估用药2年以上时对乳腺癌风险的影响。

### 预防骨丢失

在应用于261例骨质疏松症高风险的绝经后女性时,CEE 0.45 mg/BZA 20 mg可以维持或预防腰椎和髋部骨丢失

失<sup>[78]</sup>，并且与安慰剂相比能够降低血清骨转换标志物水平 ( $P < 0.01$ )。治疗12个月时，CEE 0.45 mg/BZA 20 mg联合治疗组患者的腰椎BMD与基线时相比轻微增加1.05% (但具有显著性意义)，而安慰剂组患者则降低1.81%；治疗24个月时，联合治疗组患者腰椎BMD增加1.6%，而安慰剂组则降低1.8%<sup>[70,71]</sup>。目前尚未在患有骨质疏松症的女性中进行评估CEE/BZA预防骨折作用的相关试验。

### 对阴道的作用

在SMART-3试验中，纳入了基线时存在VVA症状的40~65岁绝经后女性<sup>[79]</sup>。结果显示，与安慰剂相比，12周的CEE 0.45 mg和0.625 mg/BZA 20 mg治疗可以增加阴道脱落细胞成熟指数，并降低9~12周治疗期间的性交痛发生率 ( $P < 0.05$ )。与安慰剂相比，高剂量的CEE 0.625 mg/BZA 20 mg还能够降低阴道pH值，并改善最令人困扰症状的严重程度评分。针对SMART-3试验中伴有VVA绝经后女性进行的事后分析表明，当性交痛减少时，可以最大程度的改善性功能。与安慰剂相比，CEE 0.45 mg/BZA 20 mg应用于伴有VVA绝经后女性时可以显著改善阴道脱落细胞成熟指数和阴道干燥、增加阴道润滑程度，并改善性功能。

### 静脉血栓栓塞

既往曾有研究报告，单独使用BZA 20 mg进行治疗时，发生VTE的风险会升高两倍<sup>[64]</sup>。到目前为止，尚未发现BZA联合CEE 0.45 mg对VTE风险存在累加效应，但仍需要在更大样本量的女性群体中进行更长时间的研究，从而全面评估这一风险<sup>[71]</sup>。在2年随访期间，CEE/BZA治疗组与安慰剂组的VTE发生率无差异。CEE/BZA对凝血功能的影响与激素替代疗法相似，因此应避免在VTE风险增加的女性中使用。

### 不良事件

在40~65岁之间总体健康状况良好的绝经后女性中进行的试验显示 (最长用药2年)，接受CEE/BZA治疗女性的心血管事件、脑血管事件、癌症 (乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌) 和死亡发生率均与安慰剂组相似<sup>[68]</sup>。

### 雌四醇

E4仅会在妊娠期间由人类胎儿肝脏合成，对ER $\alpha$ 和ER $\beta$ 存在较弱的激动剂活性<sup>[80,81]</sup>。迄今为止的临床研究表明，其激动剂效应用于缓解更年期症状，包括骨、阴道、动脉和子宫 (子宫内膜和子宫肌层) 方面的症状均有效。

然而，由于E4在作用于子宫时为激动剂，因此需要联合使用孕激素来保护子宫。E4在乳腺中存在较弱的雌激素活性，但在与雌二醇合用时是雌二醇的拮抗剂。与其他合成SERMs不同，E4看起来具有高度组织选择性，不仅对凝血的影响极其轻微，并且对乳腺影响呈剂量相关性。目前正在评估E4用于绝经激素治疗和口服避孕的疗效。

E4对ER $\alpha$ 存在亲和力，但低于雌二醇。早期体外研究表明，当存在雌二醇时，E4具有抗乳腺肿瘤组织增殖的作用，并且在刺激其他雌激素反应性组织的同时，抑制雌二醇对血管系统内皮细胞的愈合作用。这种选择性特征使得E4具有SERM的特性<sup>[80-82]</sup>。E4不能通过肝脏代谢，并且在小鼠模型中进行的早期临床研究表明E4具有抗血栓形成或最小凝血效应特性，与口服雌激素和SERMs会增加VTE风险截然不同<sup>[82]</sup>。最近一项在切除卵巢小鼠中进行的临床前研究表明，E4在凝血和止血方面显示出了颇具前景的结果。E4不会对血小板、凝血酶原时间或血浆纤维蛋白原造成影响，但能够缩短部分凝血酶原时间，并增加凝血因子II和IX水平<sup>[81]</sup>。

E4可以通过作用于细胞核上的ER $\alpha$ 来刺激子宫上皮细胞增殖，但不会引起内皮细胞反应。一项在小鼠中进行的临床前研究显示了E4-ER $\alpha$ 介导雌激素效应对阴道的影响，包括增加上皮细胞高度和阴道分泌物<sup>[83]</sup>。鉴于这些数据及其对凝血影响极小，表明E4作为一种绝经激素治疗药物极具潜力。

临床前研究表明，E4看起来对乳腺具有弱雌激素/抗雌激素双重效应，高浓度应用时 (高于用于更年期治疗的剂量) 对激素依赖性乳腺癌有刺激作用。E4作为一种具有抗肿瘤活性的雌激素拮抗剂，可通过作用于ER $\alpha$ ，降低雌二醇对乳腺的极强增殖效应。E4的弱雌激素/抗雌激素双重效应，可能是由于激活不同信号通路而引起的不同效果。在将E4用于绝经激素治疗之前，仍需要进行更多的研究来确定其安全、恰当的用药剂量<sup>[82]</sup>。

目前正在验证E4作为口服避孕药的作用。已有II期临床试验正在评估E4联合孕激素的效果，并与乙炔雌二醇和雌二醇进行比较。在小鼠中，E4对凝血几乎没有影响，对性激素结合球蛋白和血管紧张素原的影响也与之相似。E4有望在不增加血栓事件或高血压风险的情况下起到避孕作用<sup>[81]</sup>。

### 总结: 临床注意事项

绝经后女性的治疗决策应根据个体健康风险、治疗需求和偏好来制定。然而，对于有子宫的绝经后女性而言，除了传统的雌激素治疗 (联合或不联合孕激素治疗)，

还有一些可以靶向作用于特定组织的新型治疗方法可供选择。这些治疗药物包括各种SERMs和新一代TSEC,以及正在研发的E4和其他选择性雌激素。需要综合考虑靶向和非靶向组织治疗的总体效应,从而评估不同治疗方法的风险-获益特征和总体耐受性。

托瑞米芬主要用于ER阳性乳腺癌的辅助治疗,而他莫昔芬则可以同时用于这类患者的预防和辅助治疗。他莫昔芬对骨有正面效应(对阴道组织可能也有同样作用),但其会增加子宫内膜效应(包括子宫内膜癌)和VTEs的风险。

雷洛昔芬可用于预防和/或治疗骨质疏松症,也可用于乳腺癌高风险绝经后女性的乳腺癌预防性化疗。雷洛昔芬略微增加潮热、VTE和子宫内膜息肉的发生率,但不会增加子宫内膜增生或癌症的风险。雷洛昔芬联合低剂量阴道雌激素治疗阴道萎缩看似具有良好的安全性,但与全身性雌二醇联合使用会增加子宫内膜增生的风险。

奥培米芬是一种口服SERM,已被批准用于缓解绝经后性交痛,以及改善绝经后阴道萎缩和干涩症状。奥培米芬会增加潮热的发生率(主要发生于停止全身激素治疗的女性中),一般会在4周左右消除。与其他口服合成SERMs一样,也需要关注该药物导致VTE风险增加的情况。

TSEC(例如CEE 0.45 mg/BZA 20 mg)可以有效缓解潮热、夜间盗汗和睡眠中断,并且能够改善生活质量、预防骨丢失和缓解VVA,而不会刺激子宫内膜或乳腺组织。点滴出血和闭经的发生率与安慰剂组相似。与雌激素-孕激素联合治疗通常会增加乳腺密度不同,在长达2年的试验中,TSEC对乳腺的影响(例如乳腺增生、乳腺压痛及乳腺癌的发生率)与安慰剂相似。CEE/BZA治疗不会引起明显的乳腺压痛或阴道出血,因此在耐受性方面具有显著益处。仍需要更大样本量、更长时间的研究来验证这类药物对乳腺癌风险的长期影响。

E4具有弱雌激素/抗雌激素双重效应,由于对凝血功能的影响极小,目前正在研发将其作为口服避孕药和更年期治疗药物。

**Conflict of interest** The authors report no conflict of interest.

**Source of funding** Nil.

## 参考文献

- Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice. *Curr Clin Pharmacol* 2013;8:135-55
- Taylor HS. Designing the ideal selective estrogen receptor modulator—an achievable goal? *Menopause* 2009;16:609-15
- Pinkerton JV, Goldstein SR. Endometrial safety: a key hurdle for selective estrogen receptor modulators in development. *Menopause* 2010;17:642-53
- Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20:888-902
- Pinkerton JV, Stanczyk FZ. Clinical effects of selective estrogen receptor modulators on vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 2014;21:309-19
- Pinkerton JV, Thomas S. Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:142-54
- Harvey HA, Kimura M, Hajba A. Toremifene: an evaluation of its safety profile. *Breast* 2006;15:142-57
- Gershanovich M, Garin A, Baltina D, et al. A phase III comparison of two toremifene doses to tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Eastern European Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45:251-62
- Vogel CL, Johnston MA, Capers C, et al. Toremifene for breast cancer: a review of 20 years of data. *Clin Breast Cancer* 2014;14:1-9
- Cuzick J, Sestak I, Bonanni B. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013;381:1827-34
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res* 2010;3:696-706
- Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet* 2013;381:805-16
- Chlebowski RT, Pan K. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1684
- Michael H, Harkonen PL, Kangas L, et al. Differential effects of selective oestrogen receptor modulators (SERMs) tamoxifen, ospemifene and raloxifene on human osteoclasts in vitro. *Br J Pharmacol* 2007;151:384-95
- Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:852-6
- Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, et al. The effect of the antiestrogen tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. *Am J Med* 1995;99:636-41
- Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *JCO* 1996;14:78-84
- Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, et al. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *JCO* 2006;24:675-80
- Tseng OL, Spinelli JJ, Gotay CC, et al. Aromatase inhibitors are associated with a higher fracture risk than tamoxifen: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2018;10:71-90
- Bouchard C. Selective estrogen receptor modulators and their effects on hot flashes: a Dilemma. *Menopause* 2011;18:477-9
- Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:527-37
- Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, et al. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *Br J Surg* 2018;105:1098-106

23. Matsuo K, Ross MS, Bush SH, *et al.* Tumor characteristics and survival outcomes of women with tamoxifen-related uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2017;144:329–35
24. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, *et al.* Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727–41
25. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, *et al.* The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189–97
26. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, *et al.* Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751–61
27. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, *et al.* Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125–37
28. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, *et al.* Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641–7
29. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, *et al.* Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637–45
30. Kanis JA, Johnell O, Black DM, *et al.* Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003;33:293–300
31. Parsons A, Merritt D, Rosen A, *et al.* Effect of raloxifene on the response to conjugated estrogen vaginal cream or nonhormonal moisturizers in postmenopausal vaginal atrophy. *Obstet Gynecol* 2003;101:346–52
32. Pinkerton JV, Shifren JL, La VJ, *et al.* Influence of raloxifene on the efficacy of an estradiol-releasing ring for treating vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2003;10:45–52
33. Stovall DW, Utian W, Gass M, *et al.* The effects of combined raloxifene and oral estrogen on vasomotor symptoms and endometrial safety. *Menopause* 2007;14:510–17
34. Neven P, Quail D, Marin F, *et al.* Comparing raloxifene with continuous combined estrogen-progestin therapy in postmenopausal women: Review of Euralox 1. *Maturitas* 2005;52:87–101
35. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, *et al.* Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:524–8
36. Nelson HD, Haney EM, Chou R, *et al.* Screening for osteoporosis: systematic review to update the 2002 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010
37. Runowicz CD, Costantino JP, Wickerham DL, *et al.* Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:535.e1
38. Rutanen EM, Heikkinen J, Halonen K, *et al.* Effects of ospemifene, a novel SERM, on hormones, genital tract, climacteric symptoms, and quality of life in postmenopausal women: A double-blind, randomized trial. *Menopause* 2003;10:433–9
39. Alvisi S, Baldassarre M, Martelli V, *et al.* Effects of ospemifene on vaginal epithelium of post-menopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2017;33:946–50
40. Bachmann GA, Komi JO. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause* 2010;17:480–6
41. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA. Ospemifene. a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 2013;20:623–30
42. Portman D, Palacios S, Nappi RE, *et al.* Ospemifene. a nonoestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas* 2014;78:91–8
43. Constantine G, Graham S, Portman DJ, *et al.* Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric* 2015;18:226–32
44. Constantine GD1, Goldstein SR, Archer DF. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause* 2015;22:36–43
45. Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: a meta-analysis of randomized trials. Part I: Evaluation of efficacy. *Maturitas* 2019;121:86–92
46. Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, *et al.* Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part II: Evaluation of tolerability and safety. *Maturitas* 2019;121:93–100
47. Archer DF, Altomare C, Jiang W, *et al.* Ospemifene's effects on lipids and coagulation factors: a post hoc analysis of phase 2 and 3 clinical trial data. *Menopause* 2017;24:1167–74
48. Simon JA, Altomare C, Cort S, *et al.* Overall safety of ospemifene in postmenopausal women from placebo-controlled phase 2 and 3 trials. *J Womens Health* 2018;27:14–23
49. Constantine G, Archer DF, Pollycove R, *et al.* Ospemifene's effect on vasomotor symptoms: a post hoc analysis of phase 2 and 3 clinical data. *Menopause* 2016;23:957–64
50. Constantine GD, Kagan R, Miller PD. Effects of ospemifene on bone parameters including clinical biomarkers in postmenopausal women. *Menopause* 2016;23:638–44
51. Kangas L, Härkönen P, Väänänen K, *et al.* Effects of ospemifene on breast tissue morphology and proliferation: a comparative study versus other selective estrogen receptor modulators in ovariectomized rats. *Horm Metab Res* 2014;46:328–32
52. Eigeliene N, Kangas L, Hellmer C, *et al.* Effects of ospemifene, a novel selective estrogen-receptor modulator, on human breast tissue ex vivo. *Menopause* 2016;23:719–30
53. Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, *et al.* Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2010;362:686–96
54. Bachmann G, Gass M, Kagan R, *et al.* Lasofoxifene (LASO), a next generation selective estrogen response modulator (SERM), improves dyspareunia in postmenopausal women with vaginal atrophy (VA). *Menopause* 2005;12:238
55. Ensrud K, LaCroix A, Thompson JR, *et al.* Lasofoxifene and cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis: Five-year results from the postmenopausal evaluation and risk reduction with lasofoxifene (PEARL) trial. *Circulation* 2010;122:1716–24
56. Goldstein SR, Neven P, Cummings S, *et al.* Postmenopausal evaluation and risk reduction with lasofoxifene (PEARL) trial: 5-year gynecological outcomes. *Menopause* 2011;18:17–22
57. Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, *et al.* Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *Obstet Gynecol Survey* 2010;65:447–8
58. Schmidt C. Third-generation SERMs may face uphill battle. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1690–2
59. LaCroix AZ, Powles T, Osborne CK, *et al.* Breast cancer incidence in the randomized PEARL trial of lasofoxifene in postmenopausal

- osteoporotic women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1706–15
60. “Sermonix Announces FDA Acceptance of IND Application; Will Begin Phase 2 Trial of Lasofoxifene for Targeted Treatment of Women With ESR1 Mutations in Metastatic Breast Cancer.” MarketWatch. December 10, 2018. Accessed December 13, 2018. <https://www.marketwatch.com/press-release/sermonix-announces-fda-acceptance-of-ind-application-will-begin-phase-2-trial-of-lasofoxifene-for-targeted-treatment-of-women-with-esr1-mutations-in-metastatic-breast-cancer-accessed2018-12-10>
  61. Han SJ, Begum K, Foulds CE, et al. The dual estrogen receptor  $\alpha$  inhibitory effects of the tissue-selective estrogen complex for endometrial and breast safety. *Mol Pharmacol* 2016;89:14–26
  62. Ethun KF, Wood CE, Cline JM, et al. Endometrial profile of bazedoxifene acetate alone and in combination with conjugated equine estrogens in a primate model. *Menopause* 2013;20:777–84
  63. Wardell S, Nelson ER, Chao CA, et al. Bazedoxifene exhibits antiestrogenic activity in animal models of tamoxifen-resistant breast cancer: implications for treatment of advanced disease. *Clin Cancer Res* 2013;19:2420–31
  64. Palacios S, Silverman SL, de Villiers TJ, et al. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture. *Menopause* 2015;22:806–13
  65. Peng L, Luo Q, Lu H. Efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017;96:e8659
  66. Komm BS, Mirkin S. Evolution of the tissue selective estrogen complex (TSEC). *J Cell Physiol* 2013;228:1423–7
  67. Song Y, Santen RJ, Wang JP, et al. Effects of the conjugated equine estrogen/bazedoxifene tissue-selective estrogen complex (TSEC) on mammary gland and breast cancer in mice. *Endocrinology* 2012;153:5706–15
  68. Mirkin S, Komm BS. Tissue-selective estrogen complexes for postmenopausal women. *Maturitas* 2013;76:213–20
  69. Pinkerton JV, Komm BS, Mirkin S. Tissue selective estrogen complex combinations with bazedoxifene/conjugated estrogens as a model. *Climacteric* 2013;16:618–28
  70. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al. SMART-5 Investigators. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E189–98
  71. Lobo RA, Pinkerton JV, Gass ML, et al. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic bone parameters and overall safety profile. *Fertil Steril* 2009;92:1025–38
  72. Abraham L, Pinkerton JV, Messig M, et al. Menopause-specific quality of life across varying menopausal populations with conjugated estrogens/bazedoxifene. *Maturitas* 2014;78:212–18
  73. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, et al. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause* 2009;16:1116–24
  74. Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, et al. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex (TSEC) containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril* 2009;92:1018–24
  75. Archer DF, Lewis V, Carr BR, et al. Bazedoxifene/conjugated estrogens (BZA/CEE): incidence of uterine bleeding in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009;92:1039–44
  76. Harvey JA, Pinkerton JV, Barakat EC, et al. Breast density changes in a randomized controlled trial evaluating bazedoxifene/conjugated estrogens. *Menopause* 2013;20:138–45
  77. Pinkerton JV, Harvey JA, Pan K, et al. Breast effects of bazedoxifene-conjugated estrogens: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;121:959–68
  78. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, et al. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009;92:1045–52
  79. Kagan R, Williams RS, Pan K, et al. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:281–9
  80. Coelingh Bennink HJ, Holinka CF, Diczfalusy E. Estetrol review: profile and potential clinical applications. *Climacteric* 2008;11:47–58
  81. Valéra MC, Noirrit-Esclassan E, Dupuis M, et al. Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis. *Mol Cell Endocrinol* 2018;477:132–9
  82. Gérard C, Mestdagt M, Tskitishvili E, et al. Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. *Oncotarget* 2015;6:17621–36
  83. Benoit T, Valera MC, Fontaine C, et al. Estetrol, a fetal selective estrogen receptor modulator, acts on the vagina of mice through nuclear estrogen receptor  $\alpha$  activation. *Am J Pathol* 2017;187:2499–507

## 文后点评




本文着重介绍了组织选择性雌激素复合物 (TSEC) 和雌激素选择性受体调节剂 (SERMs) 的发展现状, 详尽分析了 SERMs (他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、奥培米芬和拉索昔芬)、TSEC (CEE/BZA) 及E4的各自优势及常见副作用。TSEC 由结合雌激素 (CEE) 和选择性雌激素受体调节剂巴多昔芬 (BZA) 构成, CEE 0.45 mg/BZA 20 mg可改善血管舒缩症状、外阴阴道萎缩并预防骨丢失。该药物对乳腺增生和乳腺密度改变不明显, 药物干预组的乳腺癌发病率与安慰剂组相似。TSEC 可降低雌激素诱导的子宫内膜增生和子宫内膜癌发病率, 并且闭经发生率与安慰剂相似。他莫昔芬是一种用于治疗 and 预防乳腺癌的抗雌激素药物, 但在子宫内具有雌激素激动剂活性。奥培米芬常用于治疗性交痛, 但其对骨和乳腺也均具有潜在益处。正在研发拉索昔芬用于治疗女性抗雌激素受体阳性乳腺癌。雌四醇是一种仅由孕期人类胎儿肝脏合成的雌激素, 最初被认为是一种弱雌激素, 但后来发现具有弱雌激素/抗雌激素双重效应。本文揭示了这些药物的临床应用前景及临床研究的空白之处, 为相关药物的临床用药指导及临床研究方向选择提供了颇有价值的参考标准。

(福建省妇幼保健院 林元)

## 论著

# 雌二醇定量透皮喷雾剂在临床实践中的应用

## The use of estradiol metered-dose transdermal spray in clinical practice

T. Fait<sup>a</sup> , A. Fialova<sup>b</sup>  and Z. Pastor<sup>a</sup> 

<sup>a</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, 2nd Faculty of Medicine and Faculty Hospital Motol, Charles University Prague, Czech Republic;

<sup>b</sup>National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

石盼盼 王晓林 贺永艳 吕淑兰 译

### 摘要

**目的:** 本项研究旨在评估使用新型雌二醇定量透皮喷雾剂 (estradiol metered-dose transdermal spray, EMDTS) 治疗严重更年期综合征的临床疗效。

**方法:** 本项研究为多中心、开放标签试验, 共进行了为期24周的干预。纳入有症状的更年期女性, 接受EMDTS 1.53 mg治疗。采用更年期评定量表 (Menopause Rating Scale, MRS) 评估更年期综合征的严重程度, 采用Friedman非参数检验和Bonferroni校正后的事后检验进行统计学评估。

**结果:** 共在20个中心招募了132例女性, 其中123例 (93.2%) 完成研究。患者平均年龄为53.8岁 (37~65岁)。6.8%的女性退出研究。在研究开始时, 以及12周和24周后对患者进行评估。在治疗12周和24周后, MRS值均存在有统计学意义的降低 ( $P < 0.001$ )。在第1次和第3次访视之间, 平均MRS值改善了66.2%。初始状态为中度更年期综合征患者表现的改善最显著 (70.9%)。

**结论:** 本项研究结果证实, EMDTS的应用为更年期综合征提供了一种新的治疗选择。

### ARTICLE HISTORY

Received 18 January 2018

Revised 18 June 2018

Accepted 2 July 2018

Published online 8 October 2018

### 关键词

绝经;

更年期综合征;

阴道干涩;

雌二醇定量透皮

喷雾剂

## 引言

人们普遍认为, 绝经激素治疗 (menopause hormone therapy, MHT) 是应对严重更年期综合征最有效的方法。在更年期开始的早期阶段 (50~59岁或末次月经在10年内), MHT是一种安全的治疗更年期血管舒缩症状的方法, 并且还能够降低发生骨质疏松和心血管疾病的风险<sup>[1]</sup>。MHT可以通过调整用药剂量、使用时机和方式进行个体化治疗。

本项多中心、开放标签研究旨在评估使用雌二醇定量透皮喷雾剂 (estradiol metered-dose transdermal spray, EMDTS) 治疗严重更年期综合征的临床疗效。

绝经状态、症状和治疗效果可能会因为种族/民族的不同而存在差异<sup>[2]</sup>, 这是我们针对这种新型MHT给药系统进行研究的主要原因。此外, 本项研究的随访时间是其他已发表研究的两倍, 是迄今为止对该药物时间最长的监测。

## 透皮喷雾剂

Lenzetto<sup>®</sup> 1.53 mg (Gedeon Richter Plt.) 是一种EMDTS透皮给药系统。

该喷雾剂含有1.7%的雌二醇, 8.5%的水杨酸和乙醇。每次喷出的容积为90  $\mu$ l, 每支可喷56次, 给药区域为手臂或大腿内侧皮肤。每天使用1次, 每次1~3喷 (喷雾剂), 无需重复使用。如果临床应答不充分, 则在1个月后增加给药剂量。

该药物可通过角质层的上层吸收, 从而进入体循环。这种给药方式允许以精确的剂量平衡释放<sup>[3,4]</sup>。

## 研究设计

我们使用更年期评定量表 (Menopause Rating Scale, MRS) (表1) 评估更年期症状的严重程度<sup>[5]</sup>, 在患者治疗开始前, 以及治疗12周和24周后均进行MRS评定。

研究中招募年龄为30~65岁且存在严重更年期综合征

表1 更年期评定量表 (MRS)

症状	强度
心理状态	极重度4
抑郁	重度3
焦虑	中度2
易激惹	轻度1
疲惫	无0
躯体感觉	
潮热和出汗	
心脏不适	
睡眠障碍	
关节和肌肉不适	
泌尿生殖道症状	
性功能障碍	
膀胱功能障碍	
阴道干涩	

评定结果为各项强度评分总和：33~44，重度更年期综合征；23~32，中度更年期综合征；11~22，轻度更年期综合征；0~10，极轻度更年期综合征。

症状的女性。根据促卵泡激素水平 $>20$  IU/L确定具备完整卵巢的女性进入绝经后状态。

研究开始时，EMDTS的每日推荐剂量为上臂用药1次。如果疗效不满意，可以在1个月后增加剂量。

对于仍存在子宫的女性，同时应用孕激素-左炔诺孕酮宫内释放系统或每日口服10 mg地屈孕酮。

排除了在过去6周内使用过MHT或激素避孕的女性，以及存在MHT激素替代治疗禁忌证的女性。此外还排除了有吸毒、酗酒和吸烟史的女性。

采用Friedman非参数检验（重复测量方差分析的非参数模拟），以及使用Bonferroni校正的Wilcoxon符号秩检验来进行统计评估。我们使用克隆巴赫 $\alpha$ 系数（Cronbach's alpha）来评估调查问卷的一致性，这是一种用来评估一组量表或测试项目的可靠性或内部一致性的检验方法。在大多数社会科学研究中，克隆巴赫 $\alpha$ 系数 $\geq 0.70$ 被认为可以接受。统计学显著性水平设定为5%。使用SPSS软件23.0版（SPSS Inc., Chicago, IL, USA）和R软件（2014, 3.1.2版；R Core Team）处理数据。

样本量评估采用Wilcoxon符号秩检验[误差概率 $\alpha$ 为0.05，统计效力（ $1-\beta$ ）为0.8]和母体分布最小渐近相对效率（asymptotic relative efficiency, ARE）。为了使效应量 $d_z=0.3$ ，我们计算所需的样本量为 $n=120$ 。

本项研究得到了捷克女性与男性更年期协会一个教育基金的资助。该教育基金的赞助者之一是EMDTS的生产商；然而，资金使用不受限制，并且资助方对研究设计、数据分析或报告均无影响。布拉格总医院当地伦理委员会批准了本研究。

## 结果

共在20个中心招募了132例女性，其中123例（93.2%）

表2 研究组基线特征

特征	女性数量
全部	132 (100%)
12周之前退出	6 (4.54%)
12周之后退出	3 (2.27%)
研究结束时的女性人数	123 (93.19%)
年龄 (岁), 均值 (四分位距)	53.8 (37~65)
绝经后年数, 均值 (四分位距)	6.3 (0.3~25)
子宫切除术后保留卵巢的女性	110 (83.33%)
子宫切除后保留卵巢的女性	30 (22.7%)
既往使用过绝经激素治疗的女性	44 (33.33%)
口服雌激素	13 (29.54%)
皮下雌激素	14 (31.81%)
经皮雌激素 (凝胶、贴片)	15 (34.09%)
替勃龙	2 (4.54%)
吸烟者	0 (0%)

完成了研究（表2）。10个中心位于大城市，10个中心位于农村地区。这些女性招募自常规诊所，共对200例女性进行了筛查（图1）。

入选女性的平均年龄为53.8岁（37~65岁）。83.3%的患者在子宫切除术后开始接受治疗（其中22.7%的患者未切除卵巢）；在剩余16.7%的患者中，使用左炔诺孕酮宫内释放系统（ $n=16$ ）者多于使用口服孕激素者（ $n=6$ ）。

入选女性的平均体质指数为 $26.38 \pm 0.91$ ，在研究期间没有出现显著变化。

9例女性（6.8%）提前退出研究；其中5例无效，1例为面部肿胀和下肢疼痛，3例没有给出原因。不幸的是，某些中心并没有考虑在疗效欠佳的情况下增加剂量。

问卷包括11个问题，每个问题的评分范围为0~4分。我们所使用问卷的克隆巴赫 $\alpha$ 系数为0.864~0.896，这表明每例患者的3次门诊访视均具有较高的内部一致性。

为了评估激素治疗的效果，我们使用了Friedman检验。两组间比较时 $\chi^2(2)=219.2$ ， $P<0.001$ ，视为存在统计学显著性差异。事后分析采用基于Bonferroni校正的Wilcoxon符号秩检验，显著性水平设为 $\alpha=0.017$ 。治疗前、治疗12周后第2次随访，以及治疗24周后第3次随访时的中位评分（四分位距）分别为16（11~20）、9（4~12）和4（2~8）。所有3次随访结果之间均存在显著性差异（ $P<0.001$ ）。

所有11个MRS评分项目在各次随访之间的评估结果均存在差异。MRS评分降低程度具有统计学显著性差异（ $P<0.001$ ）。在接下来的事后分析中，我们使用了基于Bonferroni校正的Wilcoxon符号秩检验。在所有各组中，第1次和第2次、第2次和第3次，以及第1次和第3次随访之间的降低程度均有显著性差异（ $P<0.001$ ）；唯一的例外是第2次和第3次随访之间对膀胱功能障碍的疗效差异，尽管有所降低（3次访视分别平均为0.46、0.28和0.22），但降低并无统计学显著性意义（ $P=0.035$ ， $\alpha=0.017$ ）。

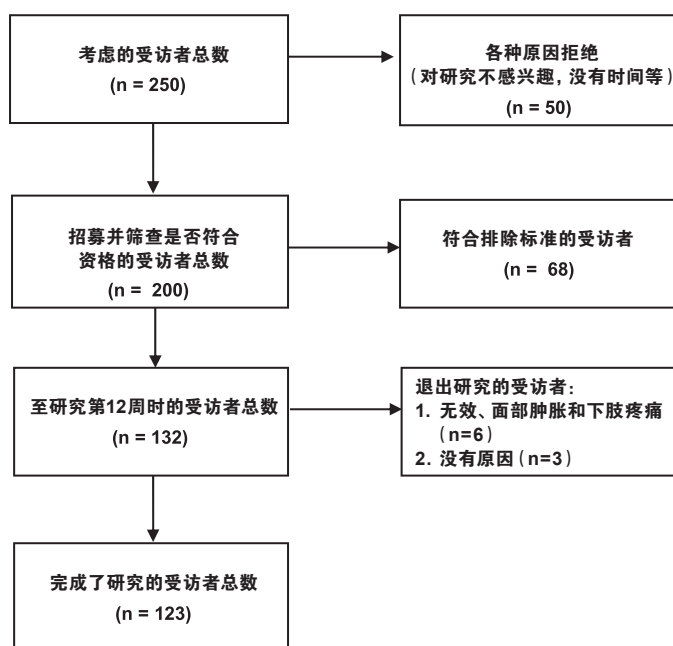


图1. 研究流程图

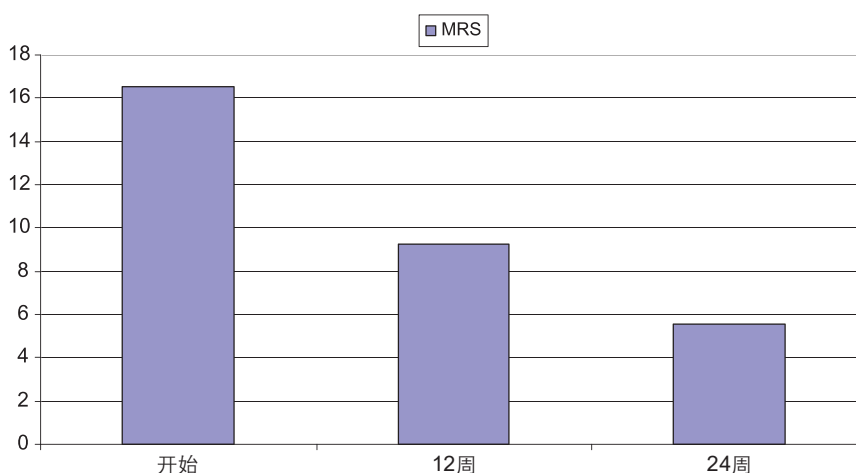
图2. 受访者不同随访时间的更年期评定量表 (MRS) 评分 ( $P < 0.001$ )

表3 MRS单项评分的改善

MRS	开始	第12周	第24周	整体改善率 (%)	Friedman检验 (P值)
心理状态	6.268	3.683	2.358	62.39	<0.001
抑郁	1.350	0.854	0.561	58.43	<0.001
焦虑	1.423	0.878	0.577	59.43	<0.001
易激惹	1.789	1.024	0.610	65.91	<0.001
疲惫	1.707	0.927	0.610	64.29	<0.001
躯体感觉	7.41	3.976	2.236	69.55	<0.001
潮热和出汗	2.870	1.480	0.707	75.35	<0.001
心脏症状	1.098	0.569	0.325	70.37	<0.001
睡眠障碍	2.285	1.309	0.789	65.48	<0.001
关节和肌肉不适	1.089	0.618	0.415	61.94	<0.001
泌尿生殖道症状	2.911	1.569	0.992	65.92	<0.001
性功能障碍	1.154	0.553	0.309	73.24	<0.001
膀胱功能障碍	0.455	0.276	0.220	51.79	<0.001
阴道干涩	1.301	0.740	0.463	64.38	<0.001
MRS总和	16.520	9.228	5.585	66.19	<0.001

MRS: 更年期评定量表。



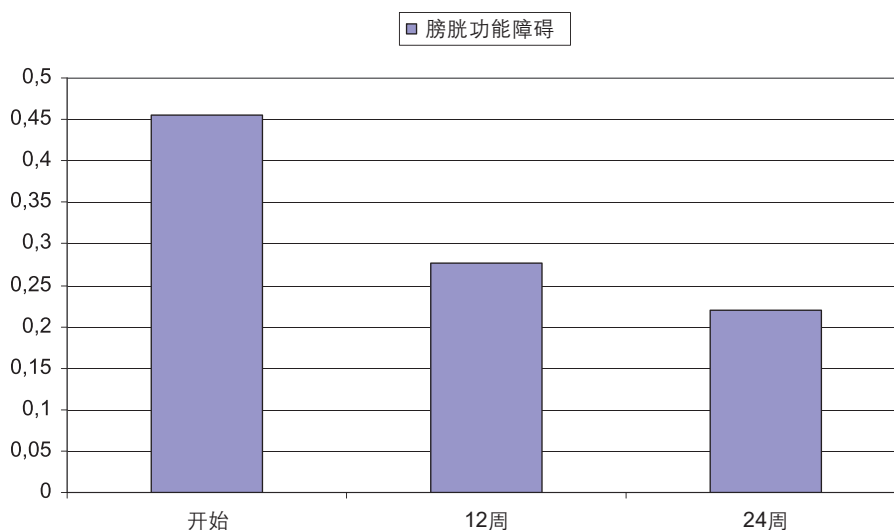


图3. 受试者膀胱功能障碍主观感觉变化 ( $P<0.001$ )

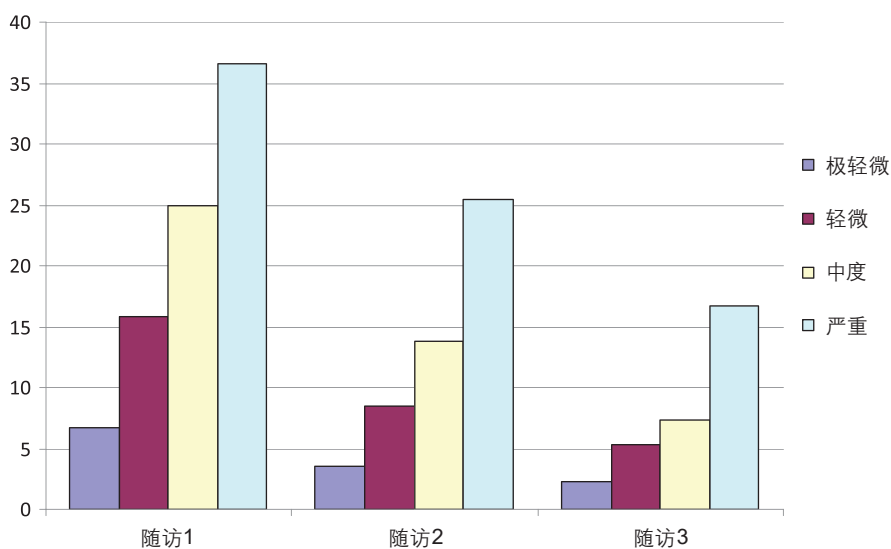


图4. 不同起始严重度的更年期综合征症状的改善率

第1次至第3次随访之间的平均改善率为66.2% (图2、表3)；改善最显著的MRS项目包括“潮热出汗”、“性功能障碍”和“心脏不适” (分别为75.4%、73.2%和70.4%)，而改善程度最低的项目则包括“膀胱功能障碍” (图3)、“抑郁”和“焦虑” (分别为51.8%、58.4%和59.4%)。

起始状态为中度更年期综合征患者的改善程度最显著 (70.9%) (图4)。

## 讨论

这是EMDTS注册上市以来的首次临床试验。鉴于本项研究的随访时间是其他已发表研究的两倍，因此是针对该药物监测时间最长的一项试验。

本项研究的不足之处是缺乏对照组。但我们从其他多项研究中了解到，安慰剂对严重更年期综合征的有效率范围在15%~25%之间。

女性健康倡议研究已经表明，雌激素替代单药治疗比雌-孕激素联合疗法具有更好的安全性<sup>[6]</sup>。

MHT口服给药唯一显著的风险是血栓栓塞性疾病，与单独使用雌激素相比，雌激素联合合成孕激素的风险更大<sup>[6]</sup>，但雌激素经皮给药并不会增加血栓栓塞性疾病的风险<sup>[7-10]</sup>。

应用透皮 (贴片、喷雾)、经皮 (凝胶) 和皮下 (可生物降解植入物) 给药的优点是可以避免“首过效应”，并且与口服用药相比，血药浓度更稳定<sup>[11]</sup>。

透皮MHT对绝经后血管舒缩症状<sup>[8]</sup>和泌尿生殖系统萎缩<sup>[12]</sup>的治疗效果与口服MHT相同,并且对骨密度也存在相似的获益效应<sup>[13]</sup>。

使用贴片的一个潜在缺点是局部刺激(高达30%的受试者报告)<sup>[14]</sup>,而某些凝胶剂型则因使用不同而无法给与准确的剂量<sup>[15]</sup>。

Morton等<sup>[16]</sup>将72例女性随机分为3组(每组24例),分别使用1喷、2喷、3喷经皮喷雾给药。每天喷一次,持续2周,从第1天到第21天每天取样进行分析。结果显示,血清雌二醇、雌酮和硫酸雌酮水平随剂量增加而升高。一喷给药后雌二醇最高浓度为36 pg/ml,雌酮最高浓度为50 pg/ml;两喷给药后分别为57 pg/ml和60 pg/ml;三喷给药后分别为54 pg/ml和71 pg/ml。血清雌二醇在用药后18~20小时达到最高浓度,第7~8天时血药浓度达到稳定。喷雾2分钟内干燥。

Buster等进行的随机、前瞻性、安慰剂对照研究显示了EMDTS 1.53 mg的疗效。该研究共纳入454例患有严重更年期综合症的绝经后女性,接受1~3喷雌二醇经皮给药或安慰剂治疗。在治疗4周和12周后,3种剂量均可显著降低潮热频率( $P < 0.01$ )。2喷和3喷剂量还能够降低潮热的强度,而使用1喷的女性直到第5周时才出现潮热强度的显著改善。在治疗第12周时,74%~85%接受该制剂治疗的女性报告潮热频率至少降低了50%,而安慰剂组中仅有46%的受试者报告潮热频率降低。雌二醇每日剂量为1喷0.021 mg、2喷0.029 mg、3喷0.040 mg。治疗组中有1.3%的病例出现以局部反应为主的不良反应,而安慰剂组中则为1.8%<sup>[17,18]</sup>。

我们的数据与上述研究的数据完全相似。

## 结论

EMDTS 1.53 mg系统不仅具有经皮给药的安全性,而且还提供了精确给药的可能性。

本项研究证实,EMDTS的应用为更年期综合症的治疗提供了一种新的治疗选择。

本项研究还显示,研究人员并没有充分利用这种喷雾剂的剂量灵活性。良好的耐受性也是临床实践中一个非常重要的因素。

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

**Source of funding** The study was supported by an educational grant

from the Czech Menopause and Andropause Society.

## ORCID

T. Fait  <http://orcid.org/0000-0002-2812-9274>  
A. Fialova  <http://orcid.org/0000-0002-1122-2528>  
Z. Pastor  <http://orcid.org/0000-0002-1425-5982>

## 参考文献

- Fait T, Vrablik M. Coronary heart disease and hormone replacement therapy – from primary and secondary prevention to the window of opportunity. *Neuro Endocrinol Lett* 2012;33:17–21
- Avis NE, Stellato R, Crawford S. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med* 2001;52:345–56
- Buster JE. Low-dose oestradiol spray: A novel treatment for vasomotor instability in postmenopausal women. *Women's Health* 2009;5:23–8
- Ibarra de Palacios P, Schmidt G, Sergejew T, et al. Comparative study to evaluate skin irritation and adhesion of Estradot and Climara in healthy postmenopausal women. *Climacteric* 2002;5:383–9
- Heineman AL, Patthof P, Schneider PG. International vision of the menopause rating scale. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:28
- WHI Steering C. Effect of CEE in postmenopausal women. *JAMA* 2004;29:1701–12
- Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Hormone replacement therapy use and the risk of stroke. *Maturitas* 2008;61:305–9
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;36:428–32
- Straczek C, Oger E, Jonage Y, de Canonic MB. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of oestrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495–500
- Vrablik M, Fait T, Kovar J, et al. Oral but not transdermal oestrogen replacement therapy changes the composition of plasma lipoproteins. *Metabolism* 2008;57:1088–92
- Stanczyk FZ, Shoupe D, Nunez V, et al. A randomized comparison of nonoral oestradiol delivery in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1540–6
- Place VA, Powers M, Darley PE, et al. A double-blind comparative study of Oestraderm and Premarin in the amelioration of postmenopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:1092–9
- Hillard TC, Whitcroft SJ, Marsh MS, et al. Long-term effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 1994;4:341–8
- Ibrahim SA. Spray-on transdermal drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv* 2015;12:195–205
- Derzko C, Sergerie M, Siliman G, et al. Comparative efficacy and safety of estradiol transdermal preparations for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women: An indirect comparison meta-analysis. *Menopause* 2016;23:294–303
- Morton TL, Gattermeir DJ, Petersen CA, et al. Steady-state pharmacokinetics following application of a novel transdermal estradiol spray in healthy postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1037–46
- Acher D. Menopausal hot flashes are treated effectively by a transdermal, low dose oestradiol spray. *Nature Review Endocrinology* 2009;5:18–19
- Buster JE, Koltun WD, Pascual ML, et al. Low-dose estradiol spray to treat vasomotor symptoms: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:1343–51

## 文后点评

绝经激素治疗 (MHT) 的应用已有近80年的历史, 尽管其有效性毋庸置疑, 但安全性一直是人们关注的重点。各种不同的制剂类型、给药途径和用药模式, 是人们致力于进一步提高疗效、减少副作用的研究热点。

当前研究作者认为, 绝经状态、症状和治疗效果可能因不同的种族而存在差异, 这是他们针对这种新型MHT释放系统进行研究的主要原因, 旨在评估新型雌二醇定量经皮喷雾剂 (EMDTS) 治疗严重更年期综合征的临床疗效。

该研究为多中心、开放标签试验, 共对研究者进行24周的干预。共纳入132例女性 (来自10个城市中心和10个农村中心), 其中123例 (93.2%) 完成了研究。患者平均年龄为53.8岁 (37~65岁), 6.8%的女性退出研究。在研究开始时以及12周和24周后, 分别对患者进行了评估, 结果显示治疗12周和24周后MRS值均显著降低 ( $P < 0.001$ ), 而疗效最显著的是中度更年期综合征患者 (70.9%)。

目前MHT用药途径以口服为主, 另外, 经皮雌激素主要有皮贴制剂、雌二醇凝胶及雌三醇乳膏。该产品最大的优势是可以避免肝脏的首过效应, 从而减少发生血栓的风险。

EMDTS实现了经皮给药的安全性和精确给药的可能性, 为更年期综合征患者提供了一种新的治疗选择。

(西安交通大学第一附属医院 吕淑兰)

综述 (摘要)

## 阴道内应用普拉睾酮治疗中至重度性交困难：一篇综述

Treatment of moderate to severe dyspareunia with intravaginal prasterone therapy: a review

*D. J. Portman, S. R. Goldstein and R. Kagan*

曹媛 译

更年期女性性激素[如雌二醇、脱氢表雄酮 (DHEA)、孕酮]的减少会影响女性的一般健康状况,并产生一些令人不安的生理变化,影响正常的性功能和泌尿生殖器官功能。尽管有非处方药物和处方药物可以使用,但只有不到10%的女性得到了治疗,依然存在大量的治疗需求没有被满足。肾上腺分泌的DHEA及其硫酸盐是人体内最丰富的类固醇激素。这里我们回顾了与内源性DHEA等效的人工合成物——阴道内应用普拉睾酮的发展。普拉睾酮是由美国FDA批准的用于治疗由于绝经引起外阴阴道萎缩而导致的中至重度性交困难的药物。普拉睾酮已被证明可以减轻性交困难相关性疼痛,并改善阴道pH值以及表浅和旁基底层细胞计数,同时保持血清激素水平在正常绝经后女性的范围内。与其他更年期处方药物疗法不同,普拉睾酮没有用药的特殊黑框警告,因此允许临床医生和患者围绕治疗此种常见的、使人受折磨的疾病的新方法进行有意义、令人欣慰的讨论。

*CLIMACTERIC 2019;22:65-72*

综述 (摘要)

## 中年女性的代谢综合征：有哪些风险？

Metabolic syndrome during female midlife: what are the risks?

*P. Chedraui and F. R. Pérez-López*

李美娟 译 史惠蓉 审校

代谢综合征 (metabolic syndrome, METS) 是由存在以下三个或三个以上因素来诊断的一组疾病: 腹型肥胖、高密度脂蛋白胆固醇降低、血清甘油三酯升高、空腹血糖和/或血压水平升高。腹型肥胖是该综合征最常见的组成部分,易导致胰岛素抵抗、促炎反应和血栓前状态,增加糖尿病、高血压和其他慢性病的发生风险。绝经过渡期女性体重增加,导致METS的患病率增加。患病率的增加还与激素水平(围绝经期 vs. 绝经后期)、生活方式的改变和内分泌调节有关。细胞因子异常分泌会导致内皮细胞功能障碍,从而增加心血管风险以及相关疾病的发病率和死亡率。这篇文章将综述中年女性患METS所带来的各种风险。

*CLIMACTERIC 2019;22:127-132*

综述 (摘要)

## 我们是否有新的预防策略来优化女性心血管健康?

Do we have new preventive strategies for optimizing cardiovascular health in women?

*C. A. Stuenkel*

贺笑 译 符书馨 审校

过去几十年中,人们在减少心血管发病率和死亡率方面取得了长足的进展,尽管年轻女性心血管死亡率与年轻男性相比表现出令人不安的停滞趋势。虽然绝经过渡期从传统意义上被认为是评估心血管风险的最佳时期,建议女性在此阶段采取积极的预防策略,但实际上“窗口期”通常是被用于绝经激素治疗的开始时间,该理念须更广泛地向年轻女性开放,包括那些在妊娠期间经历过不良事件、因乳腺癌接受治疗和过早绝经的女性。许多专家医疗小组的努力合作为早期发现和改善年轻女性20岁开始的心血管风险提供了信心和理论支持。使用国家和人口特定的风险计算器量化心血管风险,有助于感知风险,并提出预防性建议。遵守既定的生活方式指南(戒烟、健康饮食习惯、加强体育锻炼和控制体重),以及处理常见的危险因素(高血压、糖耐量异常和血脂异常),为预防女性心血管疾病提供了良好的基础。

*CLIMACTERIC 2019;22:133-139*

综述 (摘要)

## 微粒化黄体酮对体重、体重指数和糖代谢影响的系统性评价

Impact of micronized progesterone on body weight, body mass index, and glucose metabolism: a systematic review

*A. Coquoz, C. Gruetter and P. Stute*

刘睿欣 郭雪桃 译

女性的体重随着年龄的增长而增加。通常习惯性认为绝经激素治疗(menopausal hormone therapy, MHT)会增加体重。近年来,关于MHT生物同质化[包括微粒化黄体酮(micronized progesterone, MP)]的争议不断增加。其中一个问题是,含有MP的MHT方案是否对体重和糖代谢有影响。本文就含有MP的MHT对体重、体重指数(body mass index, BMI)和糖代谢的影响的文献进行系统性评价,结论如下:雌激素与MP联合方案(1)对正常体重绝经后女性的体重无改变或减轻;(2)对正常和超重绝经后女性的BMI无改变;(3)对(非)糖尿病绝经后女性的空腹血糖水平无改变或有所改善;(4)对(非)糖尿病绝经后女性的空腹血清胰岛素水平无改变或改善;(5)对糖尿病绝经后女性的血清糖化血红蛋白无影响,而这种有益效果可能主要源于MHT中的雌激素成分。

*CLIMACTERIC 2019;22:148-161*

论著 (摘要)

## 绝经后女性盆腔器官脱垂的流行病学调查研究: 基于全国范围内的横断面研究

An epidemiologic study of pelvic organ prolapse in postmenopausal women: a population-based sample in China

Z. Li, T. Xu, Z. Li, J. Gong, Q. Liu, Y. Wang, J. Wang, Z. Xia and L. Zhu

罗敏 李志毅 译

**目的:** 评估中国绝经后女性中症状性盆腔器官脱垂 (pelvic organ prolapse, POP) 的患病率和相关危险因素。

**方法:** 2014年2月至2016年3月期间, 共有20,008例中国绝经后女性入组本横断面研究。采用问卷调查和体格检查评估症状性 POP (定义为导致症状的任何Ⅱ期或Ⅱ期以上 POP) 的患病率。采用多因素logistic回归分析评估症状性POP的相关危险因素。

**结果:** 在入组研究的所有自然绝经女性 (平均年龄:  $61.98 \pm 10.62$ 岁) 中, 20,008名女性中有2962名 (14.80%, 95% CI: 14.3%~15.3%) 患有症状性POP。多因素logistic回归分析中, 与40~49岁年龄段的女性相比, 50~59岁 [调整后比值比 (adjusted odds ratio, AOR) 1.322, 95% CI: 1.123~1.560]、60~69岁 (AOR 1.603, 95% CI: 1.352~1.907) 以及70岁以上 (AOR 1.824, 95% CI: 1.158~2.197) 女性更容易出现症状性POP。分娩两次 (AOR 1.145, 95% CI: 1.105~1.292) 或三次或更多次 (AOR 1.384, 95% CI: 1.214~1.578) 与症状性POP显著相关。与正常体重女性相比, 超重女性 (AOR 1.365, 95% CI: 1.247~1.494) 和肥胖女性 (AOR 1.548, 95% CI: 1.344~1.780) 更容易发生POP。此外, 居住在城区、吸烟、饮酒、咳嗽、便秘、脑力劳动、躯体疾病、妇科疾病等也与症状性POP密切相关。

**结论:** 在中国, 绝经后女性症状性POP的患病率近15%。症状性POP的患病率随着年龄、体质指数和分娩次数的增加显著增加。

*CLIMACTERIC* 2019;22:79-84

论著 (摘要)

## 绝经前及绝经后女性中卵巢切除术前及术后的血雄激素水平

Circulating androgen levels before and after oophorectomy in premenopausal and postmenopausal women

F. Z. Stanczyk, S. Chaikittisilpa, I. Sriprasert, A. Rafatnia, M. Nadadur and D. R. Mishell Jr

徐克惠 译

**目的:** 本研究旨在确定卵巢切除术对绝经前后女性的基线血清雄激素和雌激素水平的影响。

**方法:** 14名绝经前和10名绝经后女性因子宫良性病变行全子宫切除术及双侧卵巢切除术。用高度特异性免疫测定法测定术前和术后2周的血清硫酸脱氢表雄酮 (DHEAS)、雄烯二酮 (A)、睾酮、双氢睾酮 (DHT)、 $3\alpha$ -雄烷二醇葡萄糖醛酸 ( $3\alpha$ -diol G)、雌酮 ( $E_1$ )、雌二醇 ( $E_2$ )、性激素结合球蛋白 (SHBG), 计算游离睾酮和游离雌二醇, 并确定术前和术后以及绝经前后女性所测定指标的差异。

**结果:** 绝经前女性术后总睾酮和游离睾酮, DHT、总 $E_2$ 和游离 $E_2$ 水平较术前明显降低, DHEAS、A、 $3\alpha$ -diol G、SHBG水平术后有所降低, 但较术前无统计学意义。绝经后女性术后总睾酮和游离睾酮, 总 $E_2$ 和游离 $E_2$ 水平较术前明显降低, 其他指标变化较小。在绝经前和绝经后女性中, 仅观察到 $E_1$ 、总 $E_2$ 和游离 $E_2$ 较基线的平均变化存在显著差异。

**结论:** 绝经后女性卵巢切除术后血清睾酮明显降低, 论证了绝经后的卵巢继续产生睾酮。

*CLIMACTERIC* 2019;22:169-174

论著 (摘要)

## 马来西亚绝经后乳腺癌患者的辅助内分泌治疗副作用

Adjuvant endocrine therapy side-effects among postmenopausal breast cancer patients in Malaysia

S. B. Choo, A. Saifulbahri, S. N. Zullkifli, M. L. Fadzil, A. Md. Redzuan, N. Abdullah, R. S. Ahmad Bustamam, H. Z. Ahmad and N. Mohamed Shah

李佩玲 译

**目的:** 本研究旨在确定接受辅助内分泌治疗的绝经后乳腺癌患者中更年期症状的患病率和严重程度及其相关危险因素。

**方法:** 在马来西亚的三家医院招募接受内分泌治疗的绝经后乳腺癌患者。使用更年期评定量表确定更年期症状及其严重程度。从医疗记录中收集社会人口统计学数据和临床数据。

**结果:** 共有192例患者参加了这项研究。通常报道的症状是肌肉骨骼痛 (59.9%)，身心疲惫 (59.4%) 和潮热 (41.1%)。多因素分析表明，绝经后到开始内分泌治疗的年数增加，与报道的更年期症状和肌肉骨骼痛显著相关。与具有高等教育水平的患者相比，具有小学或中学教育水平的患者报道的绝经期泌尿生殖系统症状显著减少。与使用他莫昔芬的患者相比，使用芳香酶抑制剂的患者发生肌肉骨骼痛的可能性是前者的两倍 (比值比, 2.18; 95%可信区间, 1.06~4.50;  $P<0.05$ )。

**结论:** 更年期症状和肌肉骨骼痛是接受辅助内分泌治疗的绝经后乳腺癌患者常见的问题，应密切监测以便成功治疗。

*CLIMACTERIC 2019;22:175-181*

论著 (摘要)

## 动脉粥样硬化和心血管疾病在绝经后乳腺癌生存者中的发病情况——病例对照研究

Atherosclerotic disease and cardiovascular risk factors in postmenopausal breast cancer survivors:  
a case-control study

M. Terra Branco, D. de Araujo Brito Buttros, E. Carvalho-Pessoa, M. Lima Sobreira, C. Yukie Nakano Schincariol,

J. Nahas-Neto and E. Aguiar Petri Nahas

李东红 译

**目的:** 乳腺癌多种治疗方法的综合应用以及由此引起的女性寿命延长意味着生存者的心血管风险增高。本研究旨在通过与无乳腺癌的绝经后女性相比，绝经后乳腺癌生存者 (breast cancer survivors, BCS) 的动脉粥样硬化发生情况以及相关的心血管疾病风险因素。

**方法:** 选择96例有乳腺癌的绝经后女性为病例组，192例无乳腺癌的绝经后女性为对照组；年龄介于45~75岁之间。病例组所有对象均有乳腺癌的组织病理诊断。绝经时间 $\geq 12$ 个月，年龄 $\geq 45$ 岁，无转移灶或心血管疾病。对照组绝经时间 $\geq 12$ 个月，年龄 $\geq 45$ 岁，无乳腺癌或心血管疾病。测定总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、甘油三酯、葡萄糖和胰岛素。通过颈动脉内膜厚度增加 (厚度 $> 1.0$  mm) 和/或通过颈动脉多普勒超声评价存在粥样斑块来确定动脉粥样硬化性疾病。

**结果:** 与对照组相比，绝经后BCS组的糖尿病及代谢综合征的发生率较高 (19.8% vs. 6.8%和54.2% vs. 37.0%,  $P$ 值均 $<0.05$ )，两组间粥样硬化的亚临床表现无差异 (26% vs. 18.7%,  $P=0.062$ )。然而，粥样斑块形成在绝经后BCS组更多见 (19.8% vs. 9.4%,  $P=0.013$ )。在风险因素分析中，通过调整年龄、绝经时间及体质指数，发现绝经后BCS组的动脉粥样斑块发生风险是对照组的2.4倍 (比值比: 2.42; 95%可信区间: 1.18~4.93,  $P=0.033$ )。

**结论:** 与无乳腺癌的绝经后女性相比，同年龄的绝经后BCS发生动脉粥样硬化的风险增加，这可能与该组患者的糖尿病和代谢综合征发生率较高有关。

*CLIMACTERIC 2019;22:202-207*





