

2019年12月 第7卷 第3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 唐良菘

黄 薇 曹 媛 常 青

符书馨 惠 英 舒宽勇

谢梅青 雷小敏 蔡金凤

穆玉兰

更年期 (中文版) 编辑部地址

北京市西城区阜外大街2号

万通大厦B座2008室, 100037

联系电话:

86(0)10-6801 5996

邮 箱:

Maggie.meng@contentednet.com

CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

更年期 (中文版)

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

© 2019 by International Menopause Society.

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

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

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

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

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

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

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

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 Guidozi South Africa

Chris Haines Australia

Victor Henderson USA

Rakibul Islam Australia

Elaine Jolly Canada

Jessica Kasza Australia

Sheryl Kingsberg USA

Beverly Lawton New Zealand

Marc L'Hermite Belgium

Roger Lobo USA

Mary Ann Lumsden UK

Jo Marsden UK

Tomi Mikkola Finland

Alfred Mueck Germany

Rossella Nappi Italy

Santiago Palacios Spain

Nick Panay UK

Faustino Perez-Lopez Spain

Amos Pines Israel

JoAnn Pinkerton USA

Giuseppe Rosano Italy

Serge Rozenberg Belgium

Hermann Schneider Germany

Duru Shah India

Marla Shapiro Canada

Lee Shulman USA

Frank Stanczyk USA

John Stevenson UK

John Studd UK

Cynthia Stuenkel USA

David Sturdee UK

Delfin Tan Philippines

Lian Ulrich Denmark

Wulf Utian USA

Paulina Villaseca Chile

Amanda Vincent Australia

Salvatore Vitale Italy

目录 2019年12月 第7卷 第3期

综述

- 雌激素是导致乳腺癌还是预防乳腺癌? 来自肿瘤生物学数据、生长动力学模型和妇女健康倡议研究的分析
Cause or prevention of breast cancer with estrogens: analysis from tumor biologic data, growth kinetic model and Women's Health Initiative study
CLIMACTERIC 2019; 22: 3-12.....雷小敏 译校..... 1
- 优化围绝经期的生活质量: 来自东方的经验
Optimizing quality of life in perimenopause: lessons from the East
CLIMACTERIC 2019; 22: 34-37.....王茜 冉圣元 译 郁琦 审校.....12
- 神经激肽B通路在治疗绝经期潮热中的作用
The neurokinin B pathway in the treatment of menopausal hot flushes
CLIMACTERIC 2019; 22: 51-54.....杨欣 译校.....16
- 膀胱过度活动症的管理
Managing overactive bladder
CLIMACTERIC 2019; 22: 250-256.....杨欣 译校.....20

论著

- 停用绝经激素治疗后的脑血管反应性
Cerebrovascular reactivity after cessation of menopausal hormone treatment
CLIMACTERIC 2019; 22: 182-189.....陈佳仑 侯颜君 翟子涵 译 徐春琳 审校.....27

短评

- 激素补充治疗和慢性病的预防
Hormone replacement therapy and prevention of chronic conditions
CLIMACTERIC 2019; 22: 303-306.....刘旭丽 译 王琳 审校.....35

摘要

- 盆底手术后性功能的维护
CLIMACTERIC 2019; 22: 236-241.....罗敏 译.....40
- 绝经后女性反复发作尿路感染的病因和管理
CLIMACTERIC 2019; 22: 242-249.....阴春霞 译.....40
- 保持盆底健康
CLIMACTERIC 2019; 22: 257-262.....李雪茹 译 史惠蓉 审校.....40
- 女性原发性压力性尿失禁的现行治疗方法
CLIMACTERIC 2019; 22: 263-269.....秦弦 译 唐良茜 审校.....41
- 中年女性的盆底功能障碍
CLIMACTERIC 2019; 22: 270-276.....惠英 译.....41
- 我们能从阴道网片的故事中学到什么?
CLIMACTERIC 2019; 22: 277-282.....贺笑 符书馨 译.....41
- 亚洲和其他地区的妇女权利——是事实还是幻觉?
CLIMACTERIC 2019; 22: 283-288.....闫昭 王玉荣 译 徐春琳 审校.....42
- 21世纪子宫内膜异位症诊断方法探究
CLIMACTERIC 2019; 22: 296-302.....曹媛 译.....42
- 二氧化碳点阵激光微剥脱治疗与无创钪:YAG激光热治疗绝经期泌尿生殖系统综合征的原理与设计: 一项非劣效性单盲随机对照试验
CLIMACTERIC 2019; 22: 307-311.....燕宁 译 谢梅青 审校.....43
- 米氮平用于治疗绝经后女性的血管舒缩症状: 两项随机对照试验
CLIMACTERIC 2019; 22: 312-322.....王梦瑶 译 张雪玉 审校.....43

综述

雌激素是导致乳腺癌还是预防乳腺癌？ 来自肿瘤生物学数据、生长动力学模型和妇女健康倡议研究的分析 Cause or prevention of breast cancer with estrogens: analysis from tumor biologic data, growth kinetic model and Women's Health Initiative study

R. J. Santen and W. Yue

Division of Endocrinology and Metabolism, University of Virginia Health Science System, Charlottesville, VA, USA

雷小敏 译校

摘要

现有的医学文献表明，雌激素可能会导致乳腺癌，但矛盾的是，其在特定情况下也可以预防乳腺癌。为了恰当解读这一复杂数据，需要了解不断出现的肿瘤生物学新概念。包括动物模型和流行病学研究在内的大量数据表明，雌激素会促进乳腺癌的发生。此外，临床前实验表明，涉及其中的作用机制同时包括雌激素受体 (estrogen receptor, ER) α 依赖效应和非依赖性效应。我们最近开发了两个模型来描述隐匿性乳腺肿瘤的生长动力学，其中一个基于尸检研究和肿瘤倍增时间，而另外一个则基于计算机。为了验证这些模型，需要将预测的乳腺癌发病率与基于人群研究中的实际发病率进行比较。利用这些模型，我们可以确定隐匿性肿瘤生长30倍后达到临床检测阈值平均需要16年的时间。这些模型提示，在妇女健康倡议研究 (Women's Health Initiative, WHI) 中，雌激素联合孕激素的绝经激素治疗使得预先存在的隐匿性肿瘤的倍增时间从200天加速至150天，从而增加了肿瘤检出率。根据雌激素诱导的细胞凋亡数据，该模型能够准确预测WHI雌激素单药治疗组中该药物对已诊断乳腺癌的预防作用。值得注意的是，临床前研究表明，与雌二醇的抗凋亡作用相比，WHI中使用的结合雌激素具有独特的促凋亡作用，这一发现为结合雌激素降低乳腺癌发病率提供了一个解释。

ARTICLE HISTORY

Received 29 September 2017
Accepted 30 September 2017
Published online 1 November
2018

关键词

肿瘤动力学；
检测阈值；
有效倍增时间；
新发肿瘤；
隐匿性肿瘤

引言

在过去的30多年中，人们对雌激素和孕激素引发和促进乳腺癌，以及预防乳腺癌作用的认识有了极大提高。本项综述将涵盖这一过程中相互关联的6个方面：(1) 雌激素在乳腺癌发生中的作用；(2) 相关机制；(3) 早期隐匿性乳腺肿瘤的生长动力学；(4) 在妇女健康倡议研究 (Women's Health Initiative, WHI) 中，雌激素联合孕激素的绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 对增加隐匿性肿瘤生长速度的影响；(5) WHI中单用雌激素预防乳腺癌的作用；(6) 与雌二醇的抗凋亡作用相比，结合雌激素 (conjugated equine estrogen, CEE) 对乳腺癌具有独特的促凋亡作用。这些数据表明，研发一种能够诊

断因为过小而无法被乳腺钼靶或磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检测到的隐匿期乳腺癌的方法，是未来的一个重要需求。综上所述，这些概念为雌激素对乳腺癌明显相互矛盾的影响 (引发和预防) 提供了一个解释。我们的分析为解读涉及MHT的临床观察结果提供了一个生物学框架。

雌激素在乳腺癌诱导中的作用

动物模型和流行病学研究提供的证据均表明，雌激素与乳腺癌的发生相关。ACI模型是雌二醇能够导致啮齿类动物发生乳腺癌的一个例子^[1] (图1)。在女性中，一系列流行病学观察研究为乳腺癌与雌二醇之间的相关性提供

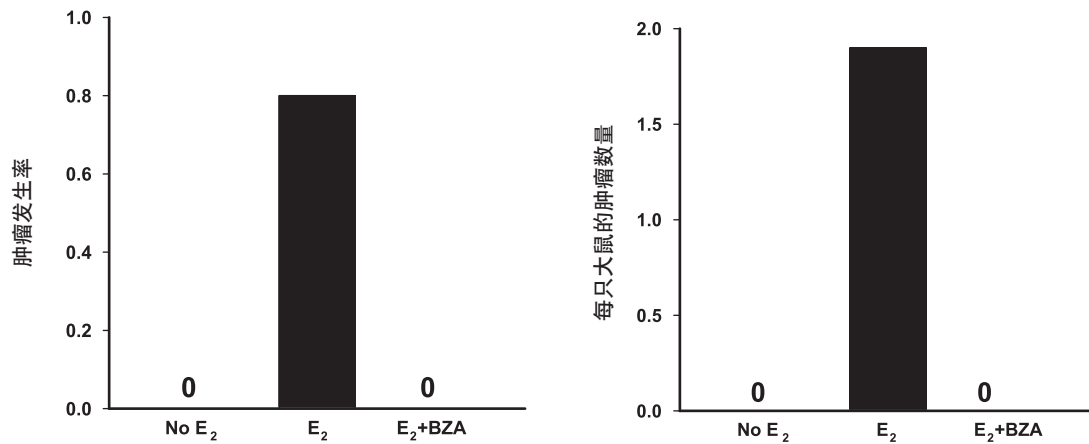


图1. 雌二醇在ACI大鼠中诱导乳腺癌的作用; 关于方法的详细信息见Yue等发表的文章^[2]。左图: 单纯使用雌激素 (E₂) 组动物的肿瘤发生率为80% (0.8发病率), 而接受空白对照 (No E₂) 或抗雌激素药物巴多昔芬 (BZA) 组动物均未发生肿瘤。改编自Yue等的的数据^[2]。

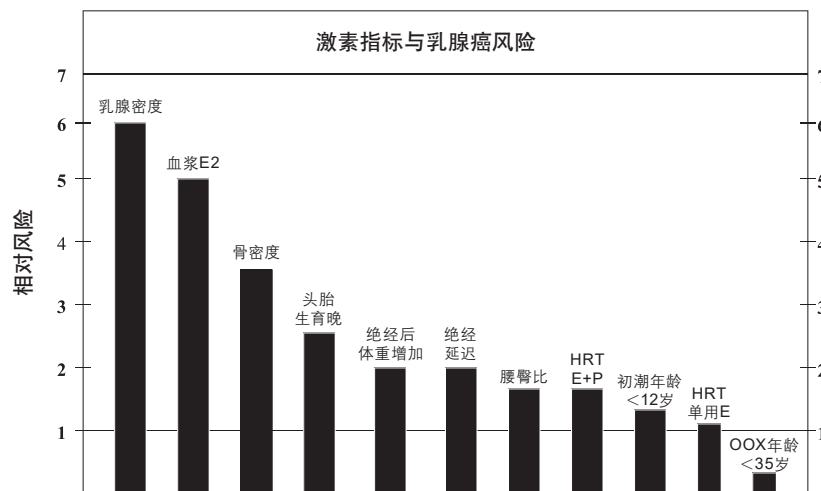


图2. 来自流行病学研究的数据, 存在乳腺癌发生相关特定流行病学因素时的乳腺癌相对风险; 柱状图的详细说明见Santen等发表的文章^[3]。E₂, 雌二醇; HRT, 激素补充治疗; E+P, 雌激素+孕激素; OOX, 卵巢切除术。改编自Santen的文章^[4]。

了强有力的证据 (图2)。其中最有说服力的观察结果是, 在35岁之前进行双侧卵巢切除术, 可以使发生乳腺癌的终生风险降低75%~80%^[5-7]。虽然卵巢切除术能够显著降低雌激素水平, 并且卵巢切除术后抑制素和孕酮水平的降低也可能发挥一定作用, 但这些可能并不是最重要的影响因素。这一结论是基于绝经后女性血浆雌二醇水平与乳腺癌风险的直接相关性, 从而确立了雌激素作为发病因素的主要作用。具体而言, 一系列研究报告显示^[8-10], 绝经后女性患乳腺癌的风险随着雌二醇水平五分位数的增加而升高, 最高五分位数女性的相对风险也最高, 约为最低五分位数女性的5倍。

与雌二醇对乳腺癌影响相关的其他因素包括初潮年龄提前和绝经年龄延迟、腰/臀比例 (与通过芳香化酶生成的雌激素水平相关) 和骨密度 (体现了长期雌激素暴露的综合结果)^[3]。乳腺密度也是乳腺癌的一个危险因素, 因为已有研究推测, 乳腺密度与雌激素生成相关, 尽管这一点尚未得到确切证实^[11]。此外, 正如护士健康研究和基于多项研究荟萃分析所示^[13,14], 如果激素使用持续时间达到15~20年, 那么雌二醇联合孕激素方案也会与单独使用雌激素一样, 导致发生乳腺癌的风险增加^[12]。至于短期使用 (即5年) 雌激素降低乳腺癌风险的相互矛盾影响, 将在后面的章节中讨论^[15]。

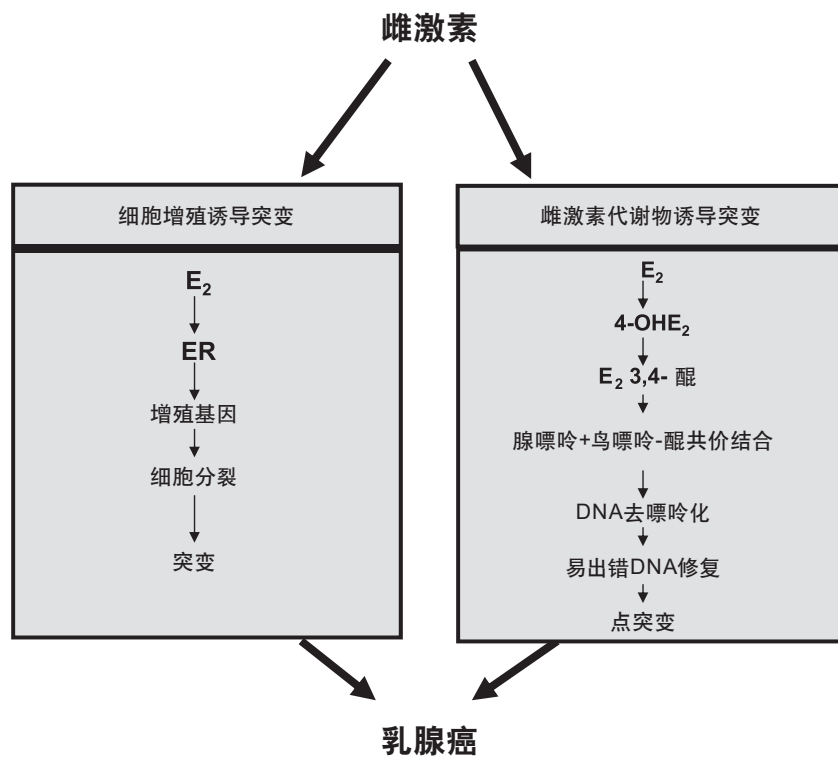


图3. 图中显示了雌激素对乳腺癌的ER α 的依赖性(左框)和雌激素遗传毒性代谢物介导的ER α 非依赖效应(右框)。经出版商同意, 转载于Yue等的文章^[19]。

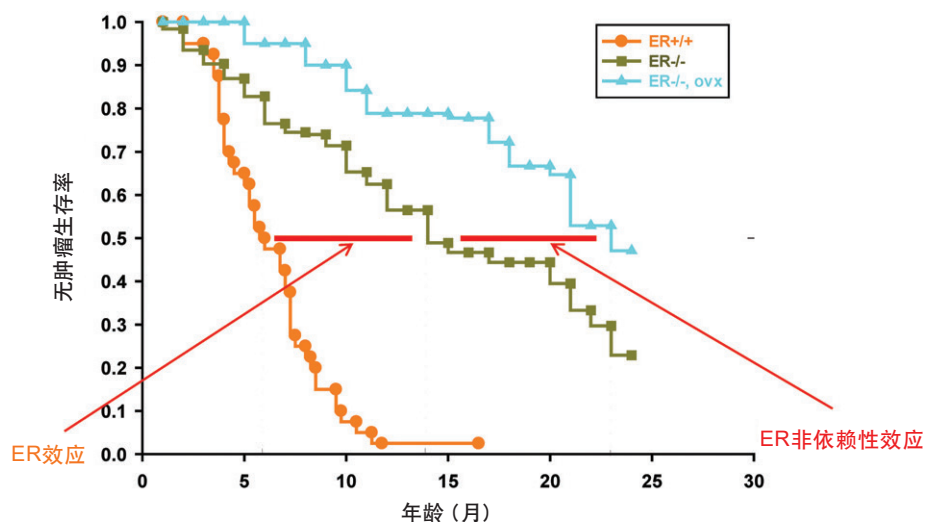


图4. 在含有雌激素受体(ER)和Wnt-1的野生型动物中, 100%的动物发生肿瘤(图中左线); 在ER敲除和Wnt-1的动物中, 只有80%的动物发生肿瘤, 且肿瘤发生时间延迟(中线); 在卵巢切除+ER敲除和Wnt-1的动物中, 只有50%的动物发生肿瘤, 且发病时间进一步推迟(右线)。横杠表示哪些效应与ER相关, 哪些为ER非依赖性效应。经出版商同意, 转载于Yue等的文章^[19]。

雌二醇诱导乳腺癌的机制

一个得到普遍认同的概念是, 细胞分裂数量越多, DNA复制出错的几率就越大。如果发生足够数量的复制

性错误且未被修复, 就可能发生乳腺癌^[16,17]。数据显示, 乳腺癌平均包含10多个“驱动”突变和100多个“旁观者”突变^[18]。由于雌二醇会引起乳腺细胞增殖(一种普遍接受

的解释是, 这将导致复制错误引起的突变数量增加), 因此被认为是乳腺癌发生的一种机制。这一机制的起效需要雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α) 的存在, 从而使雌二醇能够刺激细胞分裂的速度 (图3, 左框)。

一种新兴理论认为, 某些雌二醇代谢物具有直接的遗传毒性^[20-25] (图3, 右框)。具体而言, 这些代谢物涉及儿茶酚代谢物、2-、4-和16-羟基雌二醇。优势证据表明, 4-OH-雌二醇是重要的遗传毒性代谢物^[20,24,25]。该化合物可以进

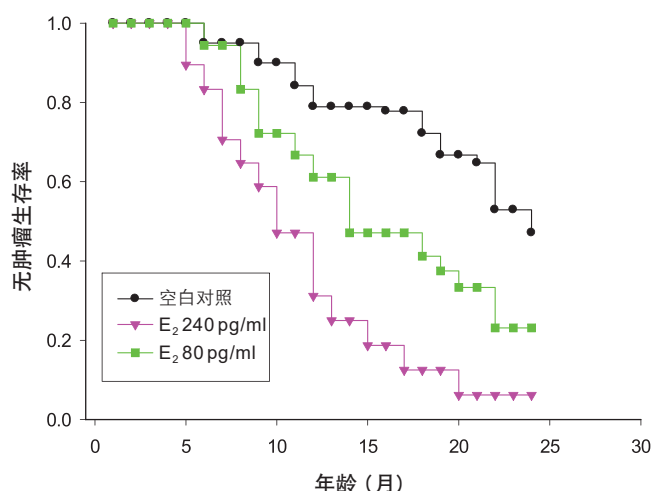


图5. 在卵巢切除、敲除雌激素受体 α (ER α) 并含有Wnt-1的动物中, 应用80和240 pg/ml雌二醇的硅橡胶植入物, 与应用空白对照的动物进行比较。图中显示了雌二醇的ER α 非依赖性作用。经出版商同意, 转载于Yue等的文章^[19]。

一步代谢为雌二醇-3,4-醌, 与DNA结构上的腺嘌呤和鸟嘌呤共价结合。由于雌二醇-鸟嘌呤快速裂解, 而雌二醇-腺嘌呤裂解速度较慢, 因此会导致DNA去嘌呤化, 进而在接受容易出错的DNA修复后发生点突变。评估这些代谢产物的流行病学数据为乳腺癌的发病提供了因果关系方面的证据^[21]。值得注意的是, 由于BRCA1突变会增加遗传毒性雌激素代谢物的生成和直接检出的DNA损伤, 因此遗传毒性代谢物也被认为会促进乳腺癌的发生^[26]。尽管已有大量证据支持遗传毒性雌激素假说, 但在这一理论得到普遍接受之前, 仍有大量工作需要完成。其中尤其重要的是, 需要确认遗传毒性机制的发生是否独立于ER α 的存在^[2]。

我们的团队认为, 通过获取试验数据来支持存在雌激素受体介导和受体非依赖性乳腺癌遗传毒性机制非常重要。我们通过研究乳腺癌动物模型的方法, 将敲除ER α 与ER α 完整的动物进行比较, 来评估ER α 依赖性和ER α 非依赖性机制的作用^[19,27]。为了促进这些动物模型发生乳腺癌, Wnt-1基因被“敲入”^[28]。

含有ER α 的Wnt-1动物组100%发生乳腺癌, 事件发生的中位 (即50%) 时间为第5个月 (图4)。在敲除ER α 的动物中, 仅有80%发生肿瘤, 并且事件发生的中位时间延长至13个月。这说明在该模型中, ER α 与乳腺癌的发生部分相关。在ER α 敲除动物中, 当通过卵巢切除术使雌激素水平耗竭时, 只有50%的动物发生肿瘤, 并且事件发生的中位时间为24个月。这体现了癌症发生中的ER α 非依赖性、雌二醇介导组成部分。这些肿瘤的发病曲线彼此之间具有高度统计学显著性差异^[19]。

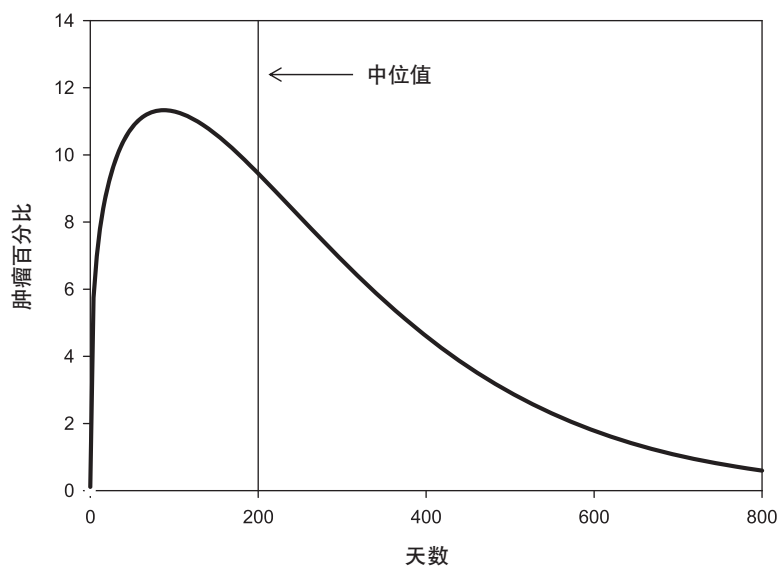


图6. 采用连续乳腺钼靶测定50~69岁女性中的肿瘤有效倍增时间的分布曲线。改编自Bailey等的的数据^[32]。

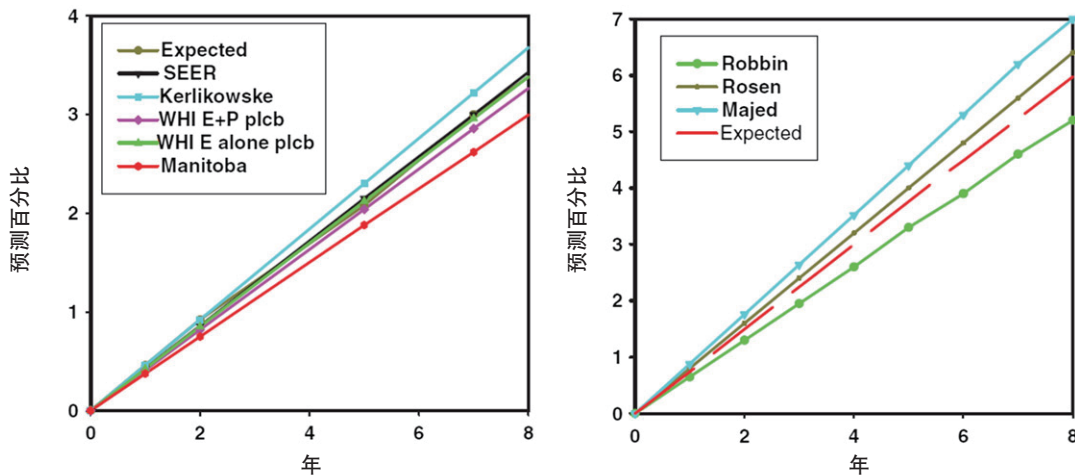


图7. 使用肿瘤动力学的生长模型预测总体人群中乳腺癌的发病率(左图)和原发乳腺癌患者随访中的对侧乳腺癌的发病率(右图)。经出版商许可, 转载自Santen等的文章^[31]。

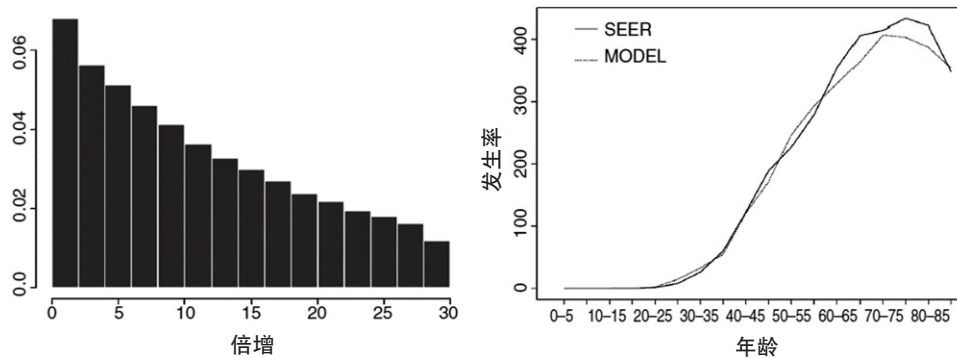


图8. 左图: 美国隐性肿瘤人群中的肿瘤倍增估计比例。大多数隐性肿瘤的倍增数在1~15之间, 倍增数在16~30的肿瘤较少。右图: 基于SEER数据的乳腺癌发病率与美国人口中观察到的发病率之间的相关性。这些数据来自我们基于计算机的模型^[32,35,36]。经出版商许可, 转载自Santen等^[31]的文章。

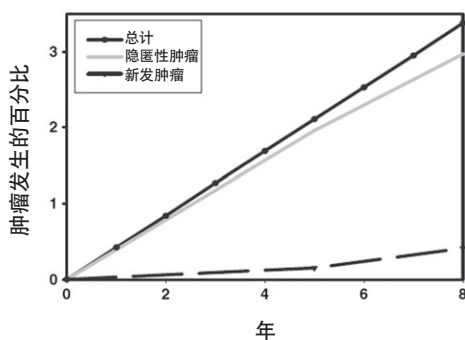


图9. 基于肿瘤动力学的生长模型, 女性健康倡议研究(WHI)中纳入的女性中, 出现新发肿瘤或在随机化纳入WHI时为隐性肿瘤, 并在随机化后的8年随访期内经雌激素+孕激素治疗刺激肿瘤生长的女性比例^[32,35,36]。经出版商许可, 转载自Santen等^[31]的文章。

科赫法则中提出, 必须通过重新添加致病因素来证明它会导致疾病。当去势并敲除 $ER\alpha$ 的动物通过外源性增加雌激素达到黄体中期水平时(即240 pg/ml), 100%的动物发生肿瘤, 中位时间为10个月(图5)。在达到卵泡中期雌二醇水平时(即80 pg/ml), 80%的动物发生肿瘤, 中位时间为15个月^[19]。这些结果直接证实了雌激素在无 $ER\alpha$ 时的作用。

在敲除 $ER\alpha$ 动物中进行的这些研究并没有证明雌二醇是通过遗传毒性机制影响肿瘤的发生, 但有力地表明了这种可能性。作为进一步的证据, 我们既往进行的研究已经表明, 雌激素在这一模型中被转化为儿茶酚雌激素^[29,30]。对这些研究的一个批评是, 在这些局部敲除 $ER\alpha$ 的动物体内实际上有约5%的 $ER\alpha$ 得以保留。为了回答这个有效性问题, 我们使用 ER 下调剂氟维司群完全阻断接受雌二醇

卵巢切除动物的受体介导作用后，发现了相同的结果（数据未显示）^[19]。总体而言，这些数据表明雌激素可能是同时通过ER α 依赖和ER α 非依赖机制导致乳腺癌。体外研究显示BRCA1突变会增强遗传毒性代谢物形成，进一步

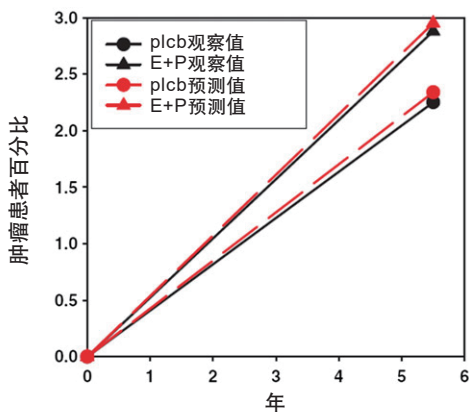


图10. WHI研究中结合雌激素与醋酸甲羟孕酮 (E+P) 与安慰剂 (plcb) 组患者的乳腺癌发病率预测。我们基于乳腺肿瘤生物学特性建模并预测发病率。安慰剂组的预计肿瘤倍增时间为200天，激素治疗组为150天。观察数据来自WHI研究。经出版商许可，转载自Santen等^[31]的文章。

提供了不存在ER α 时雌激素作用的相关证据^[26]。

乳腺癌的诱发需要一系列突变，特别是“驱动”突变，这些突变会刺激乳腺组织的不可控生长。数据显示，乳腺组织由良性转化为恶性平均需要11个驱动基因突变。流行病学数据表明，这一过程需要很长时间。具体而言，初潮年龄提前或卵巢切除对乳腺癌终生风险的影响，均支持突变积累是一个长期和持续的过程这一概念。因此，对临床数据的解读中必须考虑到这一过程的性质和持续时间。

隐匿性乳腺癌

由于雌激素在乳腺癌的发生中起到一定作用，因此，新发肿瘤达到临床可检测的大小需要多少时间是一个关键的问题。我们在两个肿瘤生长动力学模型中对此进行了研究。其中一个模型基于与肿瘤生物学相关的3项可评估因素：(1) 有效肿瘤倍增时间；(2) 触诊、乳腺钼靶或MRI检测所需的肿瘤倍增数量及其相应的大小（即检测阈值）；(3) 40~80岁女性尸检中发现的隐匿性乳腺肿瘤患病率^[31]。第二种模型则为使用人群发病率数据的基于计算机模型^[31]。

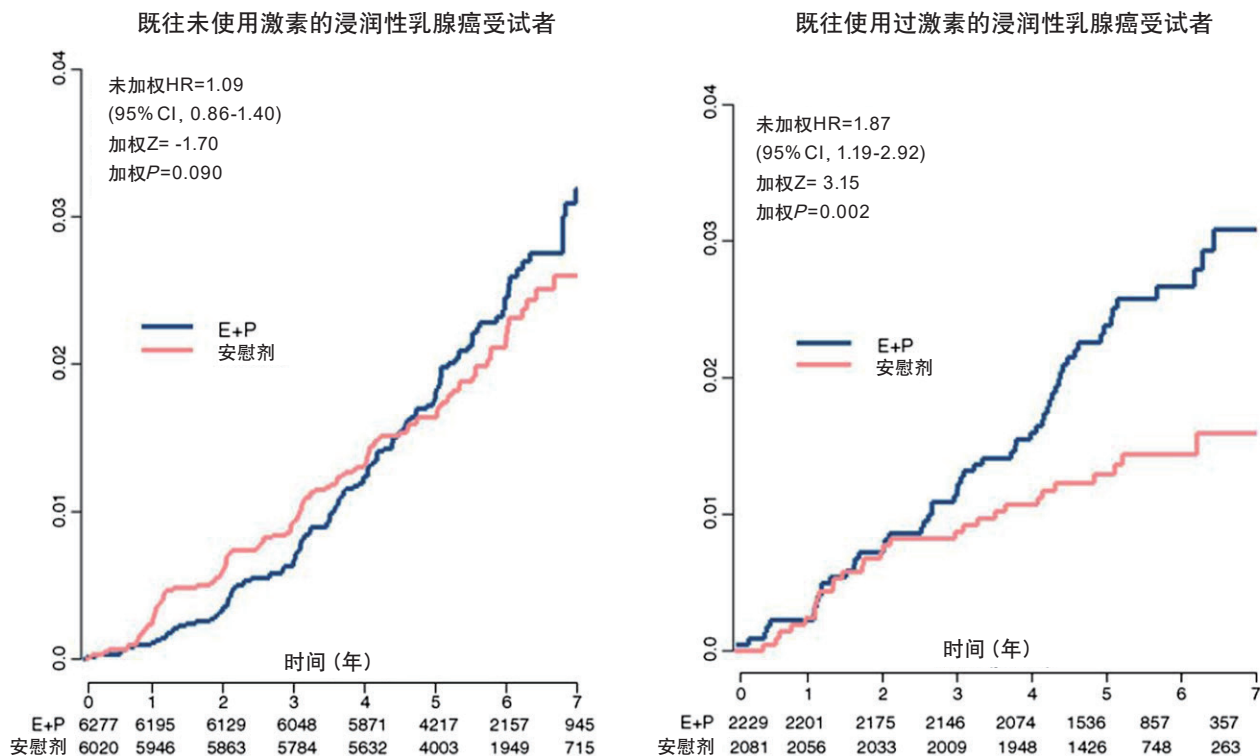


图11. 妇女健康倡议 (WHI) 研究中接受雌激素+黄体酮 (E+P) 治疗女性的乳腺癌发病率，分为既往未使用激素（激素初始治疗）和既往使用过激素疗法两组，且在随机化之前接受6个月“洗脱期”。经出版商许可，转载自Anderson等^[40]的文章。

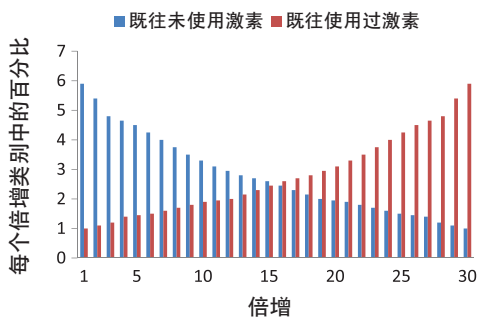


图12. 既往有无使用激素治疗且在随机化之前接受“洗脱期”女性在随机化时的倍增数分布。经出版商许可, 转载自Santen等^[31]的文章。

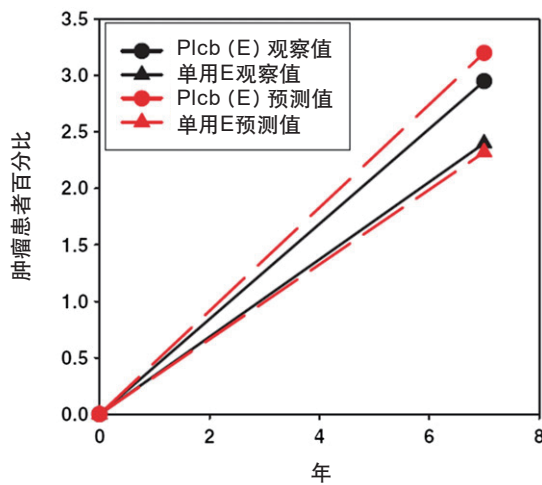


图13. WHI研究中, 结合雌激素联合醋酸甲羟孕酮 (E+P) 组与安慰剂 (plcb) 组患者使用基于乳腺肿瘤生物学模型预测的肿瘤发病率与实际观察到的肿瘤发病率之间的相关性。经出版商许可, 转载自Santen等^[31]的文章。

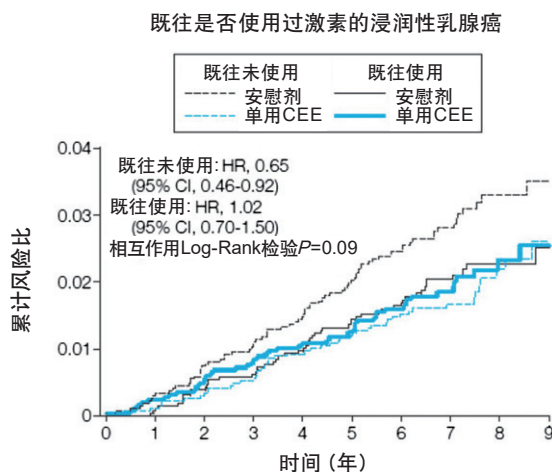


图14. WHI中, 既往使用或未使用过激素治疗 (即激素初始治疗组) 女性中接受结合雌激素 (CEE) 单独治疗时的肿瘤发病率差异。经出版商许可, 转载自Stefanick等^[33]的文章。

最重要的因素是“肿瘤倍增时间”。之所以称为“有效”倍增时间, 是因为单个肿瘤细胞在其生命的早期和晚期同时经历生长和凋亡, 而“有效倍增时间”综合考虑了这两种因素及其他因素。既往通过对连续乳腺钼靶进行回顾性分析, 已经确定了女性的有效倍增时间^[32]。一旦通过乳腺钼靶检查诊断出肿瘤, 研究人员即回顾先前连续获得的乳腺钼靶X片, 并仔细测量以确定倍增时间^[32]。在绝经前女性中, 中位倍增时间接近180天, 而50岁以上女性中则为195天 (图6)。单个癌细胞必须倍增30次才能达到检测阈值^[31]。乳腺钼靶筛查的检测阈值随年龄变化而变化 (因为乳腺密度随之发生改变), 但绝经后女性中的平均值接近1.2 cm。在Santen等进行的一项综述中^[31], 对8项评估40~80岁女性 (生前未诊断乳腺癌) 尸检中乳腺癌患病率的研究进行了回顾。这些研究之间的患病率结果差异很大, 主要是由于评估的截面和象限数量不同所致。然而, 平均而言, 尸检结果表明这些女性中共有约7%存在乳腺癌, 其中原位癌和浸润性癌分别为6%和1%。

我们利用这些参数进行了迭代建模, 旨在确定这些参数的何种组合预测女性发生乳腺癌的作用最佳。我们发现, 当应用以下参数的组合时, 可以提供最可靠的发病预测作用: 倍增时间为200天、尸检患病率为7%, 以及检测阈值为1.18 cm^[33]。这是通过比较SEER、Manitoba和WHI雌激素或雌激素/孕激素安慰剂组, 以及Kerlikowske及其同事发表的大型乳腺钼靶筛查研究中的客观评估预测值 (图7) 来确定的^[31-34]。如图7 (左图) 所示, 预测发病率处于这些研究的基于人群发病率范围之内^[31]。我们将预测结果与观察到的对侧乳腺癌 (左图) 发病率进行比较, 进一步验证了模型的可靠性。基于计算机的模型 (图8) 用于预测每个倍增时间间隔内的隐匿性肿瘤百分比 (左图), 其显示的预测值与基于人群的发病率相匹配 (右图), 从而也得到验证^[31,35,36]。针对模型的这些广泛验证为我们提供了信心, 因此我们可以使用这些模型来分析和解读来自WHI研究, 以及抗雌激素预防乳腺癌相关试验的临床数据。

乳腺癌和绝经激素治疗

大量观察性和随机对照试验表明, 雌激素/孕激素 (E+P) 联合治疗绝经症状会增加乳腺癌的发病率^[12,37-39]。我们使用上述模型在WHI中验证了MHT是否会导致新生乳腺癌或刺激已经存在的隐匿性癌使其生长加速 (图9)。基于从癌症发生到诊断平均需要16年的时间, 该模型表明, WHI中发生的肿瘤有94%是在研究开始时就已经预先存在的隐匿性肿瘤, 仅有6%是诱发的新发肿瘤^[31]。因此,

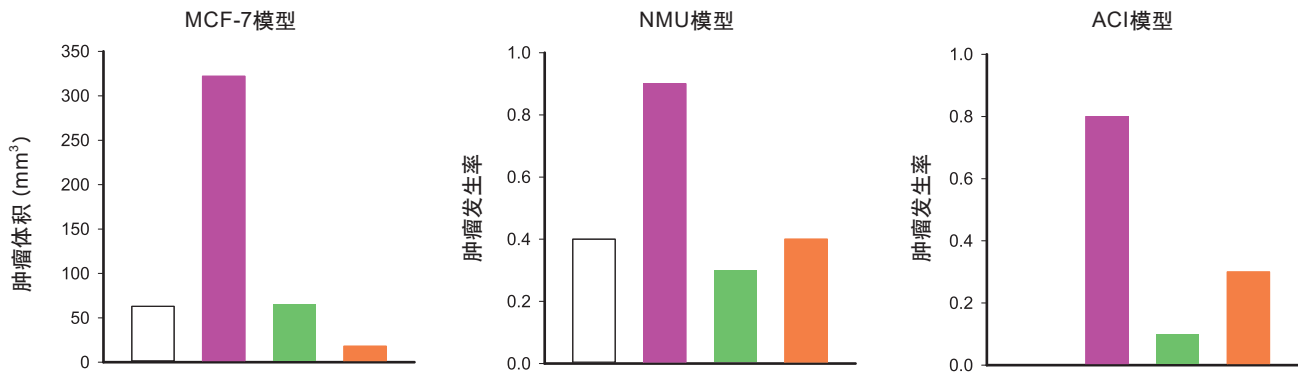


图15. 结合雌激素 (CEE) 和雌二醇对3种不同乳腺癌动物模型中肿瘤生长影响的差异。MCF-7代表将人MCF-7细胞移植到裸鼠体内形成异种移植瘤；NMU代表亚硝基甲基脲诱导的大鼠肿瘤；ACI代表用CEE或雌二醇治疗的动物。白色，空白对照；粉色，雌二醇；绿色，CEE 3mg；橙色，CEE 10 mg。经出版商许可，改编自Yue等^[2]的文章。

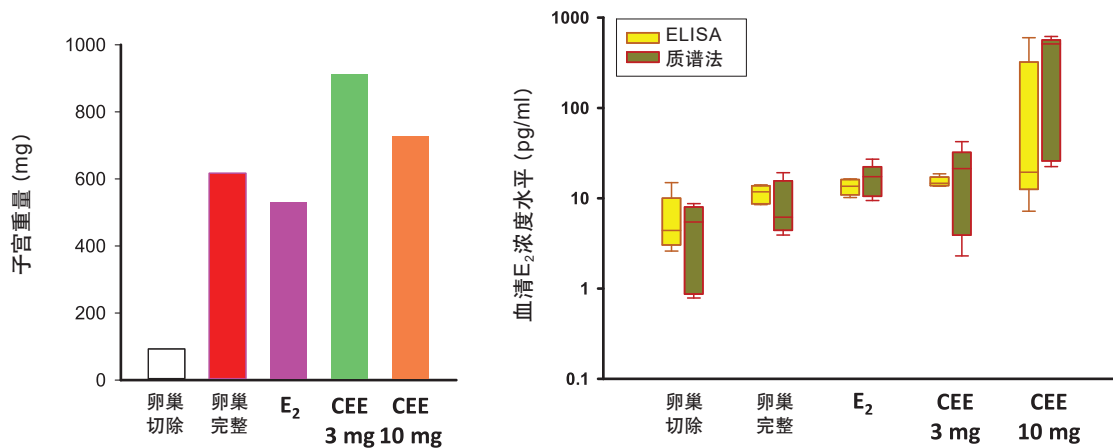


图16. 左图：接受雌二醇或结合雌激素 (CEE) 治疗动物的子宫重量 (作为雌激素的生物测定方法)。右图：各组的雌二醇水平，分别用ELISA法和质谱法测定。经出版商许可，改编自Yue等^[2]的文章。

我们总结认为，WHI中显示的MHT影响主要是来自于对隐匿性肿瘤的影响。

为了评估WHI中E+P的影响，我们对倍增时间、隐匿性肿瘤发生率和检测阈值进行了迭代分析。通过这些研究，我们总结出，E+P联合治疗主要是激发已经预先存在的隐匿性肿瘤，并且由于进行激素治疗，使得倍增时间从平均200天降至150天 (图10)。具体而言，E+P组的乳腺癌预测发病率与实际观察到的参数密切相关，包括150天的倍增时间、7%的隐匿性肿瘤患病率，以及1.18 cm的检测阈值。

既往研究中均未充分强调纳入WHI的受试者实际上包含两个完全不同的组：(1) 从未接受过MHT，可以视为“激素初始治疗”的女性；以及(2) 既往接受过激素治疗，并且在应用指定的安慰剂或激素治疗之前接受了6个月洗脱期的女性。值得注意的是，激素初始治疗组的乳腺癌

发生率并没有升高，而“洗脱组”则有所升高 (图11)^[40]。基于计算机的模型对此提供了一个解释：由于MHT可能会增加隐匿性肿瘤中出现的倍增数，因此当再次暴露于激素时，“洗脱组”女性的肿瘤会比激素初始治疗组更早到达检测阈值 (图12)。

对于WHI中单独应用CEE时“预防”作用的解读，是基于我们之前对乳腺癌细胞长期雌激素剥夺和细胞凋亡的研究^[41-44]。当缺乏雌激素时，乳腺癌细胞会上调或下调大量基因，以及甲基化或去甲基化的数量^[45]，从而使得细胞更容易出现雌激素诱导的凋亡。WHI中纳入的女性平均年龄为63岁，而平均绝经年龄为51岁。因此，这些女性长期存在雌激素剥夺。我们的模型几乎可以精确预测CEE通过诱导细胞凋亡来降低肿瘤发生率的作用。在隐匿性乳腺癌细胞中诱导凋亡可以使其体积缩小，从而延迟了得以被检

测出的时间(图13)^[31]。

WHI中长期雌激素剥夺影响的证据,来自于对其所使用的两种治疗方案的谨慎评估。只有“激素初始治疗”组的乳腺癌减少[相对风险(relative risk, RR)=0.65; 95%可信区间(confidence interval, CI): 0.46~0.92],而那些在MHT后经历洗脱期的女性则并非如此(RR=1.02; 95% CI: 0.70~1.50)(图14)^[33]。这项分析表明,在更年期女性中单独使用CEE并不会降低发生乳腺癌的风险。实际上,在评估更年期开始后不久使用雌激素的研究中,通常并未报告乳腺癌风险降低^[46]。然而,正如下文中将要讨论的那样,大多数研究并没有单独分析CEE和雌二醇的作用,而这两种雌激素的性质可能存在差异^[37]。

在WHI的两个研究组中,使用的雌激素均为CEE。一般认为,CEE和雌二醇作用相似,总体上均属于雌激素类化合物。出于这一原因的考虑,目前并没有研究通过对CEE和雌二醇进行直接比较来确定这两种药物对乳腺癌的影响是否相似。为了在临床前研究中解决这个问题,我们在3种不同的乳腺癌动物模型中比较了CEE和雌二醇:MCF-7异种移植模型、NMU致癌诱导模型和ACI-雌激素诱导模型^[2]。如图15所示,雌二醇会刺激肿瘤生长,而CEE则并非如此(尽管两者对子宫和血液雌激素水平的影响均相似)(图16)。两者对比鲜明的是,CEE会刺激细胞凋亡,而雌二醇则能够阻断程序性细胞死亡^[2]。这些发现如果在女性中得以重复,将可以表明就乳腺癌的角度而言,CEE比雌二醇更安全。这些观察结果为在绝经后女性中进行直接比较CEE和雌二醇的研究提供了令人信服的理由。

根据上文中讨论的机制,我们推测雌激素对细胞凋亡的影响与另外的ER致癌机制(包括ER α 依赖性和ER α 非依赖性)共存。前者是短期作用,而后者则是长期作用,涉及患者的整个生命周期。实际上,目前已经具备了长期单独使用雌激素影响的明显证据,例如来自护士健康研究(该研究中纳入的女性是在绝经或双侧卵巢切除术后不久开始使用雌激素)的结果。在这些女性中,经过15~20年的雌激素治疗后,乳腺癌的发病率升高(尤其是那些较瘦的女性)^[13]。一项大型荟萃分析也显示,在单独使用雌激素时,发生乳腺癌的风险随着使用时间的延长而增加^[14]。

未来的主要需求

长期以来,人们一直认为,乳腺癌越早治疗,治愈的可能性越大。这是通过使用乳腺钼靶或MRI“早期”诊断乳腺癌的基本依据。然而,肿瘤必须达到大约1.0 cm大小才能通过这些方法诊断,而这意味着28~30次的肿瘤倍增。从这个角度来看,我们检测的所有乳腺癌均已存在很

长时间(平均约为16年)。因此,迫切需要研发能够早期诊断的方法。当细胞数量大幅减少时,不太可能通过研发影像学技术来检测癌症。未来的方法可能是检测突变肿瘤、循环、游离DNA片段;与外泌体相关的肿瘤;或含有肿瘤特有的微小RNA片段或蛋白质的外泌体。

小结

本文简要介绍了乳腺癌发生、雌激素作用,以及隐匿性肿瘤生长动力学的相关数据。这些概念可以用于解释单独雌激素和雌激素联合孕激素对绝经后女性的一些看似互相矛盾的影响。雌二醇可以在很长的一段时间内,通过细胞复制过程中的错误和遗传毒性效应诱导突变。这些影响可能会持续多年,从青春期一直持续到成年后期。在诱导足够数量的驱动突变后,就会发生隐匿性乳腺肿瘤。在可检测出隐匿性肿瘤之前,需要经过30次有效的肿瘤倍增。绝经激素治疗对隐匿性肿瘤生长的影响,或许可以解释WHI研究的结果。雌激素联合孕激素治疗会增加隐匿性肿瘤的生长速度。WHI中使用的CEE会诱导细胞凋亡,延缓乳腺癌的诊断。这种延迟通常被解读为“预防”乳腺癌。从这些分析中可以看出,需要研发更好的诊断隐匿性乳腺癌方法,在仅有10~15次肿瘤倍增的情况下即可诊断,而不是像现在的影像学技术那样需要超过28次倍增才可诊断。

Conflict of interest The authors report no conflict of interest.

Source of funding Nil.

参考文献

- Shull JD, Spady TJ, Snyder MC, et al. Ovary-intact but not ovariectomized female ACI rats treated with 17 β -estradiol rapidly develop mammary carcinoma. *Carcinogenesis* 1997;18:1595-601
- Yue W, Wang J, Atkins KA, et al. Effect of a tissue selective estrogen complex on breast cancer: role of unique properties of conjugated equine estrogen. *Int J Cancer* 2018;143:1259-68
- Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT, et al. Breast Cancer Prevention Collaborative Group. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: Considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:169-87
- Santen RJ. Endocrine-responsive cancer. In Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2008: 1763-83
- Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:605-13
- Feinleib M. Breast cancer and artificial menopause: A cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1968;41:315-29
- Nichols HB, Visvanathan K, Newcomb PA, et al. Bilateral oophorec-

- tomy in relation to risk of postmenopausal breast cancer: Confounding by nonmalignant indications for surgery? *Am J Epidemiol* 2011;173:1111–20
8. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, *et al.* Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer* 2011;105:709–22
 9. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous Sex Hormones and Breast Cancer in Postmenopausal Women: reanalysis of Nine Prospective Studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:606–16
 10. Tworoger SS, Rosner BA, Willett WC, Hankinson SE. The combined influence of multiple sex and growth hormones on risk of postmenopausal breast cancer: A nested case control study. *Breast Cancer Res* 2011;13:R99
 11. Boyd NF, Melnichouk O, Martin LJ, *et al.* Mammographic density, response to hormones, and breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2011;29:2985–92
 12. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33
 13. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, *et al.* Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027–32
 14. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350:1047–59
 15. Santen RJ, Allred DC. The estrogen paradox. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:496–7
 16. Preston-Martin S, Pike MC, Ross RK, Henderson BE. Epidemiologic evidence for the increased cell proliferation model of carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1993;101:137–8
 17. Preston-Martin S, Pike MC, Ross RK, Jones PA, Henderson BE. Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res* 1990;50:7415–21
 18. Wood LD, Parsons DW, Jones S, *et al.* The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 2007;318:1108–13
 19. Yue W, Wang JP, Li Y, *et al.* Effects of estrogen on breast cancer development: role of estrogen receptor independent mechanisms. *Int J Cancer* 2010;127:1748–57
 20. Cavalieri E, Chakravarti D, Guttenplan J, *et al.* Catechol estrogen quinones as initiators of breast and other human cancers: implications for biomarkers of susceptibility and cancer prevention. *Biochim Biophys Acta* 2006;1766:63–78
 21. Gaikwad NW, Yang L, Pruthi S, *et al.* Urine biomarkers of risk in the molecular etiology of breast cancer. *Breast Cancer* 2009;3:1–8
 22. Gaikwad NW, Yang L, Muti P, *et al.* The molecular etiology of breast cancer: evidence from biomarkers of risk. *Int J Cancer* 2008;122:1949–57
 23. Rogan EG, Badawi AF, Devanesan PD, *et al.* Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: Potential biomarkers of susceptibility to cancer. *Carcinogenesis* 2003;24:697–702
 24. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:270–82
 25. Yager JD, Santen RJ. Mechanisms relating estrogen to breast cancer. *Translation Endocrinol Metab* 2012;3:75–93
 26. Savage KI, Matchett KB, Barros EM, *et al.* BRCA1 deficiency exacerbates estrogen-induced DNA damage and genomic instability. *Cancer Res* 2014;74:2773–84
 27. Korach KS. Estrogen receptor knock-out mice: Molecular and endocrine phenotypes. *J Soc Gynecol Investig* 2000;7:S16–S17
 28. Bocchinfuso WP, Hively WP, Couse JF, Varmus HE, Korach KS. A mouse mammary tumor virus-Wnt-1 transgene induces mammary gland hyperplasia and tumorigenesis in mice lacking estrogen receptor- α . *Cancer Res* 1999;59:1869–76
 29. Devanesan P, Santen RJ, Bocchinfuso WP, *et al.* Catechol estrogen metabolites and conjugates in mammary tumors and hyperplastic tissue from estrogen receptor- α knock-out (ERKO)/Wnt-1 mice: Implications for initiation of mammary tumors. *Carcinogenesis* 2001;22:1573–6
 30. Yue W, Santen RJ, Wang JP, *et al.* Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2003;86:477–86
 31. Santen RJ, Yue W, Heitjan DF. Modeling of the growth kinetics of occult breast tumors: role in interpretation of studies of prevention and menopausal hormone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1038–48
 32. Bailey SL, Sigal BM, Plevritis SK. A simulation model investigating the impact of tumor volume doubling time and mammographic tumor detectability on screening outcomes in women aged 40–49 years. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1263–71
 33. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, *et al.* Investigators WHI. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647–57
 34. Kerlikowske K, Miglioretti DL, Buist DS, Walker R, Carney PA. National Cancer Institute-Sponsored Breast Cancer Surveillance Consortium. Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1335–9
 35. Santen RJ, Song Y, Yue W, Wang JP, Heitjan DF. Effects of menopausal hormonal therapy on occult breast tumors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;137:150–6
 36. Santen RJ, Yue W, Heitjan DF. Occult breast tumor reservoir: biological properties and clinical significance. *Horm Cancer* 2013;4:195–207
 37. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, *et al.* Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: An endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:S1–S66
 38. Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, Anderson GL. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2013;121:172–6
 39. Lytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009;113:65–73
 40. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, *et al.* Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103–15
 41. Barrett-Connor E, Cox DA, Song J, *et al.* Raloxifene and risk for stroke based on the Framingham stroke risk score. *Am J Med* 2009;122:754–61
 42. Song RX, Zhang Z, Mor G, Santen RJ. Down-regulation of Bcl-2 enhances estrogen apoptotic action in long-term estradiol-depleted ER(+) breast cancer cells. *Apoptosis* 2005;10:667–78
 43. Song RX, Santen RJ. Apoptotic action of estrogen. *Apoptosis* 2003;8:55–60
 44. Song RX, Mor G, Naftolin F, *et al.* Effect of long-term estrogen deprivation on apoptotic responses of breast cancer cells to 17 β -estradiol. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1714–23
 45. Pathiraja TN, Nayak SR, Xi Y, *et al.* Epigenetic reprogramming of HOXC10 in endocrine-resistant breast cancer. *Sci Transl Med* 2014;6:229ra41
 46. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, *et al.* Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Am J Epidemiol* 2008;167:1407–15

文后点评

本文简要介绍了乳腺癌发生、雌激素作用及隐匿性肿瘤生长动力学等方面的研究进展。该研究团队使用其开发的两个模型来描述隐匿性乳腺肿瘤的生长动力学，一个基于尸检研究和肿瘤倍增时间，另一个基于计算机。利用这些模型可以确定：隐匿性肿瘤需要30次的有效肿瘤倍增生长后才能达到临床影像学技术能诊断出来的1 cm大小的检测阈值，平均需要16年的时间。这些模型提示，在WHI研究中雌激素加孕激素的绝经激素治疗加速了隐匿性肿瘤的倍增时间（从200天缩短至150天），从而提高了肿瘤检出率。该模型表明，WHI中发生的肿瘤有94%是在研究开始时就已经预先存在的隐匿性肿瘤，仅有6%是诱发的新发肿瘤。因此，在WHI试验中，MHT显示出的作用主要是由于对隐匿性肿瘤的影响。通过对乳腺癌细胞长期缺乏雌激素与细胞凋亡相关性的研究，对于WHI中单独使用CEE的“预防”作用也做出了解释。当缺乏雌激素时，乳腺癌细胞上调或下调大量的基因，以及甲基化或去甲基化的基因，使细胞容易受到雌激素诱导的凋亡。WHI中纳入的女性平均年龄63岁，平均绝经年龄51岁。因此，这些女性长期缺乏雌激素。模型也准确预测了CEE通过诱导细胞凋亡来降低肿瘤敏感性的作用。隐匿性乳腺癌细胞凋亡的诱导使其体积缩小，延迟了检测的发现。

本文的研究团队对雌二醇诱导乳腺癌的机制进行了研究，建立了一种动物乳腺癌模型，将敲除ER α 与ER α 完整的动物进行比较，以评估ER α 依赖性和非依赖性机制的作用。综合多项研究数据结果表明，雌激素可能是同时通过ER α 依赖和ER α 非依赖的机制导致乳腺癌。体外对BRCA1突变增强遗传毒性代谢物形成的研究，增加了雌激素在不存在ER α 时作用的证据。

(三峡大学附属仁和医院生殖中心 雷小敏)

综述

优化围绝经期的生活质量：来自东方的经验

Optimizing quality of life in perimenopause: lessons from the East

X. Wang^{a*}, S. Ran^{b*} and Q. Yu^a

^aDepartment of Obstetrics and Gynecology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China; ^bDepartment of Obstetrics and Gynecology, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Chaoyang District, Beijing, China

王茜 冉圣元 译 郁琦 审校

摘要

随着全球范围内人类预期寿命的延长，女性预计将有1/3以上的生命处于绝经期状态。在中国，很多女性在这段时间会出现绝经期症状，影响她们的幸福感和生活质量。然而，大多数中国女性只是忍受绝经期症状。自从1999年中华医学会妇产科学分会绝经学组成立以来，已经发布了多个版本的《中国绝经管理与绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 指南》；充分加强国际合作；大力提倡绝经相关学术活动；并且公众对绝经期和MHT的认知也在逐步提高。医务工作者、绝经女性和一般人群已经认识到，MHT是治疗绝经期症状最有效的方法，可以改善生活质量。除了MHT，绝经期症状的非激素管理（中医药、生活方式的改变、社会/心理干预和饮食管理等）也是一个重要的考虑因素，特别当MHT存在禁忌证时。本项综述旨在通过汇总相关文献和研究，帮助提高医务人员对此类人群的认识，防止有效治疗方法使用不足、使用不当或接受无效治疗，从而改善公共卫生管理和女性的生活质量。仍需要进行更多的工作来加强中国女性围绝经期管理知识的宣传。

ARTICLE HISTORY

Received 10 July 2018
Accepted 14 July 2018
Published online 1 November 2018

关键词

绝经；
生活质量；
绝经激素治疗；
非激素管理；
中医药

引言

生活质量是一个多维度概念，是指特定健康状态对日常生活影响的患者自我评价。它是健康状态、良好的心理状态和社会适应能力的结合^[1]。绝经期是40岁以上女性衰老过程中的一个自然阶段，定义为末次月经后的12个月，标志着月经周期的最终停止，这可能会对生活质量产生负面影响^[2]。世界人口平均预期寿命普遍延长，中国女性平均预期寿命超过80岁。然而，绝经的总体中位年龄仍然是50岁。绝经后，女性将有1/3的生命处于绝经期状态。

方法

本项综述中使用了許多通用和特定问卷，从不同维度评估绝经期女性的生活质量。这些问卷包括简化版SF-36健康调查量表、世界卫生组织生活质量简表、欧洲生活质量与绝经期评定量表，以及绝经期特定生活质量问卷。采

用这些问卷，在中国进行了几项针对围绝经期和绝经过渡期女性生活质量的研究。

结果

一项研究以北京地区围绝经期女性为研究对象，采用以社区为基础、面对面访谈的方法，应用绝经期特定生活质量问卷评估了月经状况对围绝经期女性生活质量的影响。研究发现，这些女性的精神生活质量、躯体生活质量、心血管系统生活质量和性生活质量均会随着绝经的进展而受损（图1），这意味着女性在此期间的生活质量会因绝经期症状严重受损^[3]。

我们的调查还显示，绝经期症状在中国女性的绝经过渡期和绝经后均很常见。北京地区绝经相关症状的患病率约为60%~70%，并且绝经期分期和婚姻状况可能与绝经症状相关。在所有绝经期症状中，最常见的5种包括肌肉和关节疼痛、疲劳、失眠、潮热或出汗，以及易怒^[4]。

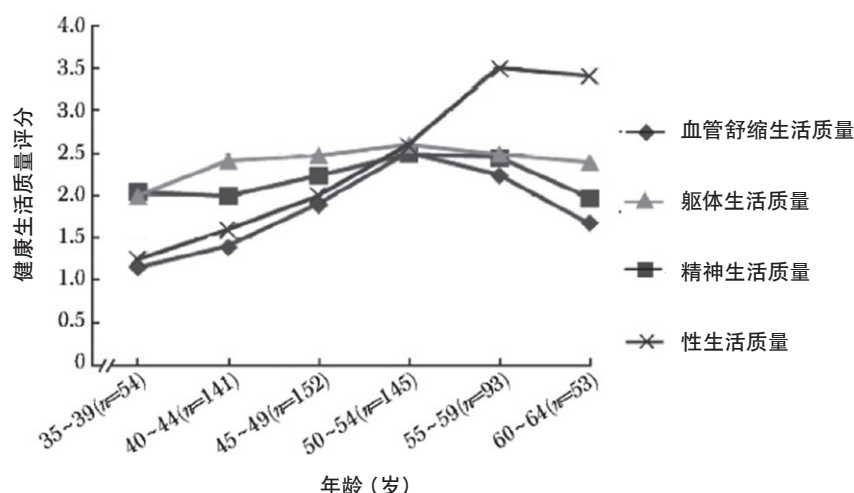


图1. 北京市某社区女性随绝经期状态进展而变化的精神生活质量 (QoL)、躯体QoL、心血管系统QoL和性生活QoL。注: 数据来源于文献^[3]。

欧洲生活质量五维度问卷 (The Euro Quality of Life five-dimensions questionnaire, EQ-5D) 也被用于调查中国其他地区。研究发现, 生活质量随着年龄增长和绝经期状况而下降。EQ-5D指数和EQ-5D视觉模拟评分的恶化与绝经期相关^[5]。

女性应该如何解决这个问题?当然, 什么都不做并不是一种选择。激素治疗和非激素管理是两种最常见的方法。

绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 被认为是治疗绝经期症状的有效方法^[6]。激素治疗在中国很晚才开始使用。1990年, 人们对绝经期本身的了解还很贫乏^[7]。虽然MHT是治疗绝经期症状最有效的方法, 但在此期间, 只有1%的绝经期人群接受MHT^[8]。

1998年, 关于MHT的知识有一个缓慢的进步。超过50%的人开始了解绝经期, 城乡居民对绝经期的认识无明显差异 ($P>0.05$)。然而, 尽管近8%的居民对MHT有所了解, 但城乡居民之间却存在显著性差异 ($P<0.05$)。从1990年到1998年, MHT使用者比例从1%增加到4%, 城市人群和农村人群之间同样存在显著性差异 ($P<0.05$)^[9]。绝经期女性的健康状况不太好, 对MHT的了解还很差。研究表明, 应加强对这一特定群体的保健和教育。

2008年, 进行了另一项针对绝经过渡期女性和早绝经女性的调查。她们对MHT的知识了解进一步增加, 相应知识的来源主要来自妇产科医生^[10]。

《中国绝经期管理指南》第一版于2006年出版, 并于2009年进行了更新。最新版本的指南于2012年发布, 并且我们在2013年制定了自己的标准化诊疗流程。中华医学会儿科学分会绝经学组鼓励在全国建立绝经诊所。目前, 总

共大约有150个此类诊所。另外, 绝经诊所的医生由中华医学会妇产科学分会绝经学组组织, 进行针对中国绝经指南和国际绝经协会绝经期指南的系统教育^[11]。

2013年在医务人员中进行的MHT知识调查显示, 他们了解激素治疗在预防骨质疏松和缓解绝经期症状方面的益处。然而, 他们也担心子宫内膜癌、乳腺癌和静脉血栓形成的潜在风险^[12]。这项研究还表明, 与一般人群相比, 中国妇产科医生对MHT的了解程度更高。妇产科医生处方的MHT给药途径主要为口服和经皮给药。然而, 在妇产科医生中, MHT的使用率仍然相对较低。MHT的风险似乎被过分强调了。因此, 需要推动中国妇产科医生的教育, 从而提高MHT在一般人群中的正确使用^[12]。

我们在本院 [即北京协和医院 (Peking Union Medical Hospital, PUMCH)] 也进行了一项调查, 评估PUMCH员工对绝经期, 以及使用MHT来缓解绝经期症状的了解。大约1/3的PUMCH女性员工在绝经后使用MHT。在妇科内分泌科, 绝经后使用MHT的比例约为70%, 与全院内部员工的比例存在显著差异。为了进一步提高认识, 我们每年大约举行3次学术会议, 进行绝经期和MHT相关知识教育。

在我们的PUMCH员工研究中, 我们还发现大量人员使用中医药 (traditional Chinese medicine, TCM) 来缓解绝经期症状。因此, 我们对MHT和TCM (使用坤泰胶囊及升麻提取物) 的作用进行了比较, 发现所有这些药物治疗对提高生活质量均有积极作用^[13]。

在非激素管理方面, 我们首先对TCM进行了评估。TCM理论认为, 情感控制器官是心脏, 而不是大脑。在西方世界, 人们经常使用“甜心”这个词。然而, 甜心并不是

说心脏是甜的或软的,实际上是指大脑的一种功能。与之相似,TCM将心脏作为情感的中心。我们还考虑了TCM对绝经期症状的一些描述,例如“百合病”、“崩漏”、“郁证”、“心悸”和“失眠”(均有阴阳的正负概念)。所有这些都与绝经期有关的概念均包含在TCM理论之中^[14]。

我们使用各种不同的草药来治疗绝经期症状。中成药和颜坤泰胶囊已被广泛用于治疗绝经期症状。在一项为期3个月的双中心、随机、双盲、双模拟、平行对照研究中,共纳入147例女性,其中123例女性完成了试验。入选的绝经期女性随机指定接受和颜坤泰胶囊或戊酸雌二醇治疗。通过评估修订版Kupperman指数、血清雌二醇和阴道上皮细胞指数作为主要疗效观察指标,并记录了不良事件信息(例如阴道出血和乳腺痛)。经过治疗后,和颜坤泰胶囊组和戊酸雌二醇组中潮热减少的患者比例分别为92.3%和96.5%(无显著性差异, $P>0.05$),表明这两种药物均可以有效缓解潮热^[15]。

香芍颗粒是另外一种中成药,2002年获得中国国家食品药品监督管理局批准上市,并且在2007年进一步被批准用于治疗“绝经期阴虚肝旺证”。许多基础科学研究对这种药物进行了评估。柴胡皂苷是香芍颗粒中柴胡的活性成分,具有抗炎和抗惊厥作用,可延长睡眠时间,并且已被证明对焦虑和抑郁也具有良好的治疗效果(可能是通过影响中枢神经系统的血清素活动)^[16]。

我们进行了一项随机、多中心、双盲、平行对照临床试验来评估香芍颗粒的疗效。结果显示,治疗组与安慰剂组患者在抑郁和焦虑症状方面均有所改善,但治疗组抑郁评分改善较安慰剂组更显著($P<0.05$)。

社会/心理干预在中国女性中备受欢迎,包括健康教育和保健等健康促进策略、改善认知的策略、生活方式的改变,以及积极寻求定期就医。越来越多的中国女性寻求退休后从事社交活动,这与过去相比有很大的不同。这个年龄段有很多流行的活动,例如广场舞、麻将牌和太极等。这些社交活动增加了交流,在缓解绝经期症状和改善生活质量方面可以起到积极的作用。一项关注绝经期间体力活动的研究表明,增加体力活动可以通过影响身体自我价值和绝经期症状,间接的提高绝经期相关生活质量^[17]。在设计体力活动干预措施时,研究人员和医务人员应纳入有助于增强女性身体自我认知和优化症状管理的策略,从而最大限度改善其生活质量。

讨论

通过应用包含本文中所述项目的绝经期指南,预计将

有助于医疗保健人员对民众进行教育,防止有效治疗方法使用不足、使用不当或接受无效治疗,进而改善公共卫生管理及女性的生活质量。仍需要进行更多的工作来加强中国女性中围绝经期和绝经后管理知识的宣传。

因此,社会/心理干预、MHT和非激素管理可以共同用于提高女性的生活质量,而临床医生则有责任和义务推动改善女性健康和生活方式。

尽管如此,中国女性中的激素使用者比例仍然很低,改善这一状况仍任重道远。在基于潜在疗效决策使用何种治疗方案时,需要仔细权衡所涉及的成本、时间和精力、各自相关的不良反应、是否有长期研究支持,以及潜在的药物相互作用。

Acknowledgements

The authors thank all medical workers devoted to improving quality of life for menopausal women in China. Qi Yu did the topic selection, designed the study, and edited the manuscript. Xi Wang did the topic research, analyzed the data, and wrote the manuscript. Shengyuan Ran did the topic research.

Conflict of interest The authors report no conflicts of interest.

Source of funding This work received no financial support.

参考文献

1. Poomalar GK, Arounassalame B. The quality of life during and after menopause among rural women. *J Clin Diagn Res* 2013;7:135-9
2. Jenabi E, Shobeiri F, Hazavehei SM, et al. Assessment of questionnaire measuring quality of life in menopausal women: a systematic review. *Oman Med J* 2015;30:151-6
3. Chen Y, Lin S, Wei Y, et al. The influence of menstrual status on QoL in community women in Beijing. *Med J Peking Union Medical College Hospital* 2016;7:1-6
4. Li Y, Yu Q, Ma LQ, et al. Analysis of climacteric symptoms of menopausal symptoms in Beijing city. *Shengzhi Yixue Zazhi (J Reprod Med)* 2008;17:329-34
5. Kuo L, Liu H, Xun T, et al. Relationship between menopause and health-related quality of life in middle-aged Chinese women: a cross-sectional study. *BMC Women's Health* 2014;14:7
6. Velentzis LS, Salagame U, Canfell K. Menopausal hormone therapy: a systematic review of cost-effectiveness evaluations. *BMC Health Serv Res* 2017;17:326
7. Xu L, Ge Q. An epidemiological investigation of perimenopause. *J Reprod Med* 1993;2:23-7
8. Fang SH, Fang TM, Yan SX, et al. Investigation of awareness of hormone replacement therapy in medical care personnel in Shanghai. *J Reprod Med* 2011;20:1-4
9. Deng X, Zhang S. Epidemiological investigation of menopausal women's health status in Beijing. *Beijing Med J* 2002;22:235-8
10. Chen R, Yu Q, Xu K, et al. Survey on characteristics of menopause of Chinese women with the age of 40-60 years at gynecological clinic from 14 hospitals. *Chin J Obstet Gynecol* 2013;48:723-7
11. Menopause Society of Obstetrics and Gynecology in Chinese

- Medical Association. Standardized diagnosis and treatment process of menopausal hormone treatment. *Chin J Obstet Gynecol* 2013;48:155-9
12. Wang Y, Yang X, Li X, et al. Knowledge and personal use of menopausal hormone therapy among Chinese obstetrician-gynecologists: results of a survey. *Menopause* 2014;21:1190-6
 13. Wei X, Sun A, Zheng TI, et al. Analysis of the effects on menopausal symptoms, quality of life, and cardiovascular risk factors of five different therapy in women at early stage of menopause. *Natl Med J China* 2016;96:2327-31
 14. Yu Q. Traditional Chinese medicine: perspectives on and treatment of menopausal symptoms. *Climacteric* 2018;21:93-5
 15. Chen R, Lin SQ, Yang X, et al. A randomized, multi-center, double blind and parallel controlled clinical trial for Kuntai capsules in the treatment of clinical syndromes. *Chin J New Drugs* 2005; 14:1472-6
 16. Wang XR. The effects of Jingqianping Granules on serum neurotransmitter levels in patients with premenstrual syndrome with liver Qi invasion. *J Liaoning University Tradit Chin Med* 2012;14: 45-7
 17. Elavsky S. Physical activity, menopause, and quality of life: the role of affect and self-worth across time. *Menopause* 2009;16:265-71

文后点评

生活质量是一个多维度的概念，是特定健康状况对日常生活影响的患者自我评价。它是健康状态、良好的心理状态和社会适应能力的结合。

绝经期是40岁以上女性衰老过程中的一个自然阶段，定义为女性末次月经后的12个月，标志着月经周期的最终停止，这可能会对生活质量产生负面影响。

世界人口平均预期寿命普遍延长，中国妇女平均预期寿命超过80岁。然而，绝经期的总体平均年龄仍然是50岁。绝经后，女性将有1/3的生命处于绝经期状态。在此阶段，女性人群的生活质量逐渐下降，大多数人的健康期望寿命将终止于绝经10~15年之后，也就是在60~65岁左右。而造成在60岁以后的亚健康状态的疾病主要是代谢性疾病，如骨质疏松、高血压、糖尿病、心脑血管疾病和认知障碍。而这些均与长期的雌激素缺乏密切相关。因此，在适当运动、戒烟戒酒和饮食调控等健康生活方式的基础上，在医生指导下，对适宜人群开展绝经激素治疗应该是合理而有效的方法。

因此社会/心理干预（中国所特有的各种社会活动方式如：广场舞、麻将牌和太极）、绝经激素治疗和中医中药等非激素管理可以协同用于提高女性的生活质量。医生有责任和义务推动并改善女性健康和生活质量。

(北京协和医院妇产科 郁琦)

综述

神经激肽B通路在治疗绝经期潮热中的作用

The neurokinin B pathway in the treatment of menopausal hot flashes

R. A. Anderson^a, K. Skorupskaitė^a and J. Sassarini^b

^aMRC Centre for Reproductive Health, University of Edinburgh, Edinburgh, UK; ^bDepartment of Obstetrics and Gynaecology, University of Glasgow, Glasgow, UK

杨欣 译校

摘要

潮热仍是困扰绝经期女性的一个重要问题，不仅影响其日间活动和睡眠，并且会持续存在多年。补充雌激素是一种治疗潮热的有效方法，但其实现最佳效果所需时间较长，并且有相当比例的女性存在禁忌证（尤其乳腺癌患者）。因此，目前迫切需要有效的非激素治疗方法。近年来，人们对新型神经肽和速激肽在下丘脑功能中作用的了解取得了极大进展，尤其在通过控制促性腺激素释放激素（gonadotropin releasing hormone, GnRH）的分泌调节生殖轴的方面，而这也与血管舒缩功能的控制有关。通常与kisspeptin共同表达于下丘脑神经元中的神经激肽B，似乎是同时控制这两个系统的一个关键因子。目前已经研发了几种神经激肽B拮抗剂，其用于治疗绝经期潮热的有效性数据正在不断积累中。尽管数据仍很有限，但这些药物看起来具有极快的起效速度：在最初给药的1或2天，即会对日间潮热和夜间睡眠障碍产生显著效果。如果这些新型药物的安全性和长期功效能够被证实，将成为潮热治疗的重要进展。

ARTICLE HISTORY

Received 10 October 2018
Accepted 18 October 2018
Published online 17 December 2019

关键词

神经激肽B；
潮热；
血管舒缩症状；
速激肽

引言

绝经期潮热的治疗仍然存在问题。潮热是中年女性最常见的绝经期症状，不仅会使女性衰弱，而且与其相关的睡眠障碍还会干扰工作和其他日间活动。最近的证据表明，潮热可能会持续数年^[1]。补充雌激素仍然是潮热治疗的基础，尽管改变生活方式也存在一定益处。虽然补充雌激素是一种非常有效的治疗方法^[2]，但其可能需要数周才能达到最大效果，因此往往无法完全发挥作用；此外，除了某些存在特定禁忌证的女性，其他女性也会担心潜在的风险，特别是乳腺癌风险的增加。这些情况下其他药物治疗可以起到一定作用，但其功效往往也并不全面^[3]。因此，目前仍然迫切需要安全有效的新疗法。越来越多的数据表明，神经激肽B通路受体拮抗剂有望在这方面提供新的机会。对于存在雌激素禁忌证的女性（特别是存在激素敏感性乳腺癌的女性）而言，非激素治疗方法尤其有价值。此外，对于因患有前列腺癌而接受内分泌抑制治疗的男性而言，潮热往往是一个常见的困扰症状，非激素治疗可能

也同样具有重要价值。

神经激肽B神经内分泌功能的发现

神经激肽B是一种下丘脑神经肽，其在神经内分泌调节中的作用源于对促性腺激素释放激素（gonadotropin releasing hormone, GnRH）分泌控制的新认识。随后又发现，kisspeptin通路在调节GnRH分泌中具有重要作用。最初发现GnRH分泌调控中需要Kisspeptin信号转导通路，是源自对家族性青春期延迟临床病例的研究^[4,5]。这些研究发现，此类患病个体存在Kiss1受体（以前称为GPR54）的失活突变。后续的临床研究和动物模型研究进一步证实，含有kisspeptin的下丘脑神经元是GnRH脉冲分泌的关键调节因子，也是性激素反馈的位点^[6,7]。在人类中，输注kisspeptin可以增加黄体生成素（luteinizing hormone, LH）的脉冲分泌（表明GnRH的脉冲分泌增加）^[8]。Kisspeptin刺激LH的效力在女性月经周期中会发生变化：在卵泡晚期和排卵前阶段最有效^[9]，并且kisspeptin被认为是月经中

期LH突增的关键驱动因素^[10]。同样是在识别和研究家族性青春期延迟的病例后，GnRH分泌中神经激肽信号传导的特定作用于2009年被首次发现。这些研究发现，在家族性青春期延迟的患者中，编码神经激肽B及其受体NK3R的基因存在失活突变^[11]。在随后短短几年的时间里，已经发现了两种新的通路，两者均通过下丘脑信号传导，对人类生殖功能至关重要。目前已知，下丘脑中的一些神经元同时含有kisspeptin和神经激肽B，并且实际上还有一些神经元含有阿片类强啡肽^[12]。由于神经元含有上述几种神经递质的可变组合，这些通路可以具有完全不同的组成结构，在人类的漏斗核（功能上近似于啮齿类动物的弓状核）中这种现象尤为突出。为了体现这些神经元含有上述3种神经递质，它们被称为KNDy神经元^[13]。

KNDy神经元将生殖调控与潮热关联起来

1979年，在一项基于频繁采血的研究中，提出了GnRH分泌与潮热之间的关系。该研究表明，一些女性中的潮热与LH脉冲有一致性，并据此推断，潮热也与GnRH脉冲相一致^[14]。血管舒缩系统与GnRH分泌之间的这种同步关系已在最近的研究中得到证实^[15]。在此之前，已有研究显示，绝经后女性的下丘脑神经元中出现肥大和增加的速激肽基因表达，并且P物质（通过NK1R受体起作用）和神经激肽B的mRNAs的表达增加^[16]。随后的研究证实，kisspeptin神经元是绝经后下丘脑肥大的神经元中的一部分^[17]，因此这些由Rance和Young^[16]在1991年发现的神经元包括了现在定义为KNDy神经元的一部分。基于这些研究，逐渐形成了KNDy神经元在潮热发生机制中具有重要作用的假说^[18]，如图1所

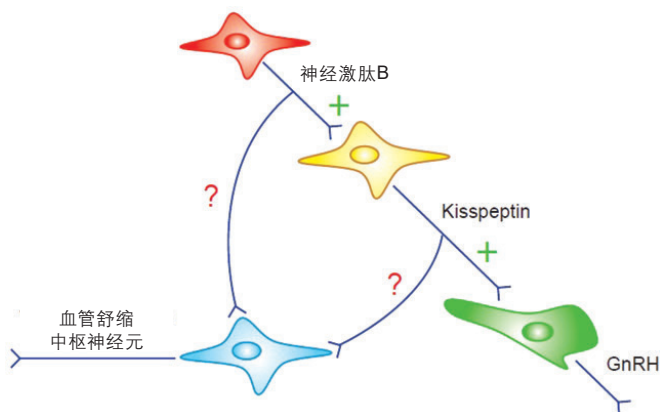


图1. 表示“血管舒缩中枢神经元”的激活，显示了Kisspeptin和神经激肽B刺激促性腺激素释放激素（GnRH）分泌、驱动黄体生成素脉冲的已知通路，以及它们直接或间接刺激血管舒缩中枢活化、导致潮热的潜在通路。

示。速激肽则在另一个背景下，即类癌潮红方面与血管舒缩症状产生关联。20世纪80年代的一些研究显示，包括P物质和神经激肽在内的循环速激肽与类癌患者的潮红有关^[19,20]。在一项实验性研究中，向正常男性输注P物质导致了潮热^[21]。另外一项实验性研究的结果进一步验证了神经激肽B和潮热之间的直接联系：该研究将神经激肽B输注到绝经前女性中，导致大多数受试者迅速发作了潮热样症状^[22]。一项遗传学研究提供了进一步的支持，表明TACR3基因（编码NK3R受体）的变异或许可以解释为何绝经后女性潮热症状的体验有所区别^[23]。该研究共纳入近18,000例女性，在TACR3基因位点中鉴定出14种单核苷酸多态性，其不同种族间的效应量相近。

神经激肽B拮抗剂作为一种新型治疗方式的研发进程

由于神经激肽的信号传导可能涉及精神分裂症的发生，几家大型制药公司相继研发多种神经激肽拮抗剂，但临床试验随后表明，这些药物在治疗精神分裂症方面无效。然而，这些药物被发现会引起男性血清睾酮的抑制，尽管这一结果与目前的认知相一致，但当时被认为是一种脱靶副作用。鉴于目前我们对神经激肽信号传导在GnRH分泌中的作用已有了进一步理解，显然，这种作用正是我们预期的效果。尽管如此，由于这些药物对其最初的适应证并未显示出疗效，所以停止了研发；直到最近人们对其在生殖障碍和潮热中可能的应用再次产生了兴趣。由阿斯利康研发的NK3R受体特异性拮抗剂（曾被命名为AZ4901）是此类药物之一。当应用于绝经前女性时，这种口服的活性药物能够抑制LH分泌和LH脉冲频率^[24]。一项在多囊卵巢综合征女性中进行的安慰剂对照试验显示，这种药物对LH具有相似的抑制作用，并且对睾酮分泌也有一定抑制效果^[25]。在一项随机、安慰剂对照的交叉设计试验中，经过4周的治疗后，该药（现称为MLE4901）可显著抑制绝经后女性潮热^[26]（图2）。然而，在该研究中，患者的肝功能检查结果有轻微升高，随后在多囊卵巢综合征女性中进行的试验中也确认了这一结果，因而停止了这种药物的研发。在一项对绝经后女性应用7天MLE4901的短期研究中，受试者的白天和夜间潮热频率均显著降低，潮热发作的严重程度也有所降低^[27]。这种药物起效非常迅速，在给药第二天，潮热频率即显著降低（图2）。该研究中还评估了LH脉冲频率，值得关注的是，报告潮热的女性中LH脉冲频率适度降低，但未报告潮热的女性中并未观察到这一现象。这不由令人推测，这种现象在何种程度上反映了潮热的个体差异，以及为何部分女性未受到影响。这些数据为拮抗神经激肽B通路能够快速有效的治疗绝经

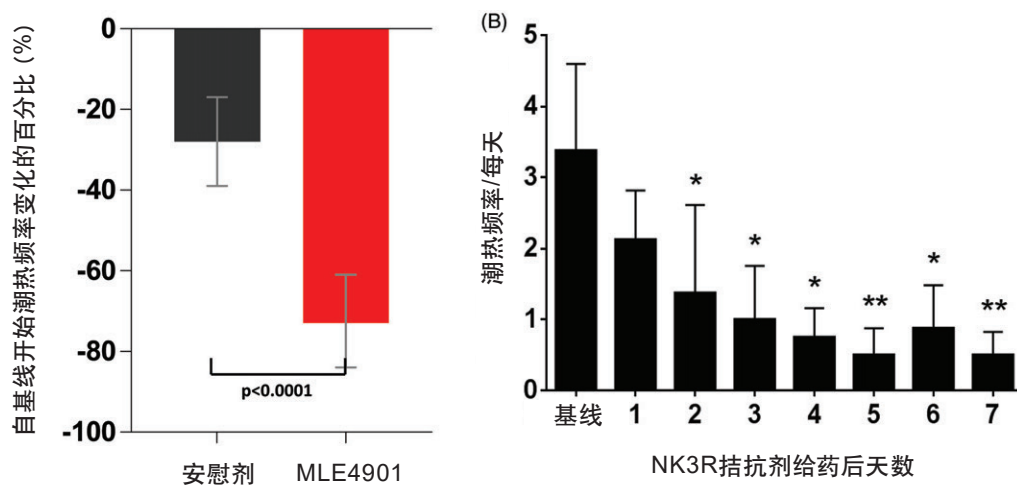


图2. (A) 治疗4周后, NK3R拮抗剂MLE4901和安慰剂对潮热频率的影响。(B) 从开始使用MLE4901起7天内的潮热频率 (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 基线)。分别来自Prague等^[29]和Skorupskaite等^[27]进行的研究。

期潮热提供了良好的证据。此外, 还有其他药物也正在研发中, 例如, 由Ogeda研发的Fesolinetant (ESN364) 似乎也能够快速有效地抑制潮热, 在撰写本文时, 尚没有完整的出版物报告这些数据。MLE4901是一种NK3受体的特异性拮抗剂, 因此并不会拮抗P物质信号传导在潮热中的作用。但一种由KaNDy Therapeutics公司研发的药物——称为NT-814, 则是NK1和NK3受体双重拮抗剂; 因此, 这是否会影响该药物的疗效, 或者是否实际上影响了它潜在的副作用, 值得我们关注。该药物的初步数据显示其也具有相当快速和有效的疗效 (KaNDy Therapeutics, 个人通信)。在这一点上, 我们还应谨记, 这些药物最初是为了在更高级大脑中枢中拮抗神经激肽信号传导而研发, 尽管它们对精神分裂症没有疗效, 但仍有可能对大脑功能产生更微妙的影响。在这方面, 我们在MLE4901给药期间使用功能性磁共振成像的初步研究中获得了一些最新的数据, 有助于我们理解潮热与脑内其他通路之间的联系^[28]。在这项研究中, 使用MLE4901 (40 mg, 每天两次, 持续7天) 治疗绝经后女性, 在治疗前和给药7天结束时对她们进行功能性磁共振成像检查。受试女性在治疗期间报告的潮热较少, 并且这与大脑岛叶 (突显网络的关键组成部分) 连通性降低有关。右脑岛连通性与主观潮热频率之间存在非常显著的线性相关性, 但脑岛连通性与客观潮热之间并不存在这种相关性。MLE4901治疗降低了突显网络、中央执行网络、默认模式网络, 以及作为奖惩中心的尾状核之间的连通性。虽然这些数据是非常初步的, 但它们仍可能表明神经激肽B通路参与了潮热的感知 (且可能感知到潮热是多么“令人不快”), 以及潮热频率的直接调节。因此,

在潮热的治疗中, 阻断神经激肽B通路可能会在多个位点产生有益影响。

结论

目前已经明确, 神经激肽B通路对生殖功能至关重要, 并参与调控男性和女性GnRH分泌的生理调节。尽管这一通路也是潮热的关键调节因子, 但这种通过相同神经元的活化或平行通路调节GnRH分泌的途径有多大效果, 目前仍不清楚。神经激肽B拮抗剂现已显示出了显著的功效, 无论是在起效速度, 还是在减少潮热频率 (日间和夜间均如此) 的有效程度方面均如此, 因此为这种绝经期常见的、使人衰弱症状的新型非激素治疗提供了实质性的希望。尽管这种疗法在绝经后女性中可能具有普遍意义, 但对于既往患有乳腺癌的女性, 以及患有前列腺癌的男性而言, 这种治疗可能尤其有价值。

Conflict of interest The authors report no conflict of interest.

Source of funding Nil.

参考文献

1. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015;175:531-9
2. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002978
3. Sassarini J, Lumsden MA. Hot flashes: are there effective alternatives to estrogen? *Menopause Int* 2010;16:81-8

4. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003;349:1614–27
5. de Roux N, Genin E, Carel JC, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:10972–6
6. Oakley AE, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin signaling in the brain. *Endocr Rev* 2009;30:713–43
7. Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update* 2014;20:485–500
8. George JT, Veldhuis JD, Roseweir AK, et al. Kisspeptin-10 is a potent stimulator of LH and increases pulse frequency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1228–36
9. Dhillon WS, Chaudhri OB, Thompson EL, et al. Kisspeptin-54 stimulates gonadotropin release most potently during the preovulatory phase of the menstrual cycle in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3958–66
10. Skorupskaite K, George JT, Veldhuis JD, et al. Interactions between neurokinin b and kisspeptin in mediating estrogen feedback in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4628–36
11. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, et al. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet* 2009;41:354–8
12. Hrabovszky E, Ciofi P, Vida B, et al. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *Eur J Neurosci* 2010;31:1984–98
13. Lehman MN, Coolen LM, Goodman RL. Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology* 2010;151:3479–89
14. Casper RF, Yen SS, Wilkes MM. Menopausal flushes: a neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science* 1979;205:823–5
15. Oakley AE, Steiner RA, Chavkin C, et al. κ Agonists as a novel therapy for menopausal hot flashes. *Menopause* 2015;22:1328–34
16. Rance NE, Young WS. Hypertrophy and increased gene expression of neurons containing neurokinin-B and substance-P messenger ribonucleic acids in the hypothalamus of postmenopausal women. *Endocrinology* 1991;128:2239–47
17. Rometo AM, Krajewski SJ, Voytko ML, et al. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2744–50
18. Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, et al. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol* 2013;34:211–27
19. Norheim I, Theodorsson-Norheim E, Brodin E, et al. Tachykinins in carcinoid tumors: their use as a tumor marker and possible role in the carcinoid flush. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:605–12
20. Conlon JM, Deacon CF, Richter G, et al. Circulating tachykinins (substance P, neurokinin A, neuropeptide K) and the carcinoid flush. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:97–105
21. Schaffalitzky De Muckadell OB, Aggestrup S, Stentoft P. Flushing and plasma substance P concentration during infusion of synthetic substance P in normal man. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:498–502
22. Jayasena CN, Comninou AN, Stefanopoulou E, et al. Neurokinin B administration induces hot flushes in women. *Sci Rep* 2015;5:8466
23. Crandall CJ, Manson JE, Hohensee C, et al. Association of genetic variation in the tachykinin receptor 3 locus with hot flashes and night sweats in the Women's Health Initiative Study. *Menopause* 2017;24:252–61
24. Skorupskaite K, George JT, Veldhuis JD, et al. Neurokinin B regulates gonadotropin secretion, ovarian follicle growth, and the timing of ovulation in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:95–104
25. George JT, Kakkar R, Marshall J, et al. Neurokinin B receptor antagonism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4313–21
26. Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism rapidly improves vasomotor symptoms with sustained duration of action. *Menopause* 2018;25:862–9
27. Skorupskaite K, George JT, Veldhuis JD, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism reveals roles for neurokinin B in the regulation of gonadotropin secretion and hot flashes in postmenopausal women. *Neuroendocrinology* 2018;106:148–57
28. Sassarini J, Skorupskaite K, McLean J, et al. NK3R antagonist reduces flush frequency and alters connectivity in the salience network. Proceedings of the International Menopause Society World Congress on Menopause, Vancouver, 2018; Abstract 7840
29. Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flashes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:1809–20

文后点评

补充雌激素是一种治疗潮热的有效方法。但是，雌激素补充治疗需要一定时间才能达到最大效果，且有相当比例的女性有补充雌激素的治疗禁忌证，尤其乳腺癌患者。因此，迫切需要有有效的非激素治疗方法。神经肽和速激肽通过控制促性腺激素释放激素 (gonadotropin releasing hormone, GnRH) 的分泌，在调节生殖轴的同时，也与血管舒缩功能的控制有关。与 kisspeptin 共同表达于下丘脑神经元中的神经激肽B，似乎是同时控制这两个系统的一个关键因子。目前已经研发了一些用来治疗绝经期潮热的神经激肽B的拮抗剂，这些药物具有快速起效的特点：在最初给药的1~2天就能对日间潮热和夜间睡眠障碍都产生显著效果。如果这些药物的安全性和长期功效能够被证实，它们将成为潮热治疗的重要进展。

(北京大学人民医院妇产科 杨欣)

综述



膀胱过度活动症的管理 Managing overactive bladder

D. Robinson and L. Cardozo

Department of Urogynaecology, King's College Hospital, London, UK

杨欣 译校

摘要

膀胱过度活动症 (overactive bladder, OAB) 是一种常见且令女性感到困扰的疾病, 其发病率随着年龄的增加而升高, 并且对生活质量存在显著影响。尽管OAB是一种症状诊断, 但许多患者在开始恰当的治疗前仍需要进行基础检查。

本文将回顾主诉OAB女性的初始临床评估和管理, 包括保守措施和药物治疗, 并且还将重点关注雌激素的作用。此外, 本文还将讨论难治性OAB的管理, 包括应用更加有创的治疗策略, 例如神经调节、肉毒杆菌毒素和重建手术。

ARTICLE HISTORY

Received 12 November 2018
Accepted 17 November 2018
Published online 24 April 2019

关键词

膀胱过度活动症;
抗毒蕈碱药物;
雌激素;
 β 3受体激动剂;
肉毒杆菌毒素;
神经调节

引言

膀胱过度活动症 (overactive bladder, OAB) 是指在没有急性尿路感染或其他明显病理学改变的情况下, 一种以尿急症状为特征的症候群, 常伴有尿频和夜尿症状, 可伴有或不伴有急迫性尿失禁^[1]。

在北美进行的流行病学研究报告, 女性中的OAB患病率为16.9%, 并且随着年龄的增加而升高, 65岁以上女性中的OAB患病率达到30.9%^[2]。来自欧洲的研究则显示^[3], 40岁以上女性的总体患病率为16.6%。尿频是OAB患者中最常见的症状 (85%), 而报告尿急和急迫性尿失禁的比例也分别达到54%和36%。

病理生理学

OAB症状是由于排尿周期中膀胱充盈阶段逼尿肌的不自主收缩所致。这些不自主收缩被称为逼尿肌过度活动^[1], 是由于乙酰胆碱诱导的膀胱毒蕈碱受体激活所致^[4]。然而, OAB并非等同于逼尿肌过度活动, 因为前者是基于症状的诊断, 而后者则是一种尿动力学诊断。据估计, 64%的OAB患者存在经尿动力学检查证实的逼尿肌过度活动, 而83%的逼尿肌过度活动患者存在OAB的症状^[5]。

毒蕈碱受体

分子克隆研究已经发现了大鼠和人类中5种不同的毒蕈碱乙酰胆碱受体基因, 并且表明存在与这些基因产物相对应的5种受体亚型 (M1-M5)^[6]。一般认为, M3受体负责正常排尿收缩, 但在某些疾病状态下 (例如神经源性膀胱功能障碍), M2受体可能在调节逼尿肌收缩方面变得更为重要^[7]。

膀胱过度活动症: 临床表现

OAB通常伴有一系列下尿路症状, 其中最常见的是尿急、日间尿频、夜尿症和急迫性尿失禁, 但也有女性可能会主诉存在压力性尿失禁、夜间遗尿和性交失禁。

然而, 这些并不是OAB患者的特异性症状, 因此有必要通过进行骨盆检查来评估泌尿生殖道萎缩和脱垂情况。此外, 通过进行基础神经系统检查, 有时也会发现潜在的神经系统损伤 (例如多发性硬化)。

膀胱过度活动症: 检查评估

尽管OAB是一种症状性诊断, 但所有患者仍需要进行一些基本评估以确定诊断, 并排除任何潜在的导致下尿

表1 用于治疗膀胱过度活动症的抗毒蕈碱药物

抗毒蕈碱药物	证据水平	推荐等级
达非那新	1	A
弗斯特罗定	1	A
奥昔布宁	1	A
丙呱唯林	1	A
索利那新	1	A
托特罗定	1	A
曲司氯胺	1	A

路功能障碍的其他原因。

所有尿失禁患者均应留取中段尿以供进行显微镜检查、尿培养和药物敏感试验，从而除外下尿路感染。为了排除排尿功能障碍，所有患者还均应通过超声或导尿检测残余尿量。另外，所有患者也均应完成排尿日志，用于评估液体摄入量和排尿模式。除了记录排尿和尿失禁的次数，还可以计算24小时平均尿量，以及日间和夜间尿量。

目前普遍认为，尿急是OAB的“驱动症状”，在日间尿频、夜尿症和急迫性尿失禁形成中起到重要作用。当前已经制定了多种经过验证的尿急评分系统（患者尿急紧迫程度感知评分^[8]、尿急感知评分^[9]、Indevus尿急严重程度量表^[10]），尝试用于评估尿急严重程度，并且这些量表可以与频率容量图结合应用于临床实践。

膀胱过度活动症：生活质量评估

健康相关生活质量（health-related quality of life, HRQoL）的评估可通过调查问卷的形式进行，这些调查问卷不仅可以用于患者病情的量化分析和治疗效果评估，而且可以作为生活受影响的严重程度和所采用应对策略的衡量指标。

通用问卷（例如36项健康调查简表^[11]）是QoL的总体评估指标，因此适用于广泛的人群和临床疾病；而疾病特异性调查问卷（例如 King's 健康问卷^[12]），则是专门针对下尿路症状设计。

膀胱过度活动症：尿动力学评估

尽管大多数女性主诉的OAB症状均可以经过简单的检查之后进行管理，但存在难治性或复杂症状的女性则可能会从尿动力学检查中受益。尿动力学检查包括尿流率测定、充盈膀胱测压和压力/流速测定。对于存在难治性症状的患者而言，还可能从进一步的膀胱尿道造影及动态尿动力学检查中获益。

膀胱过度活动症：膀胱尿道镜检查

尽管膀胱镜检查对诊断OAB没有帮助，但其可用于排

除引起OAB相关症状的其他原因。对所有主诉存在“红旗征”症状（例如血尿、膀胱疼痛综合征、疑似膀胱肿瘤、膀胱结石、复发性尿路感染，以及反复的尿失禁）的女性，均应考虑进行膀胱镜检查。

保守治疗

所有患有OAB的女性均可从一些简单措施的相关建议中获益，通过使用这些措施帮助她们来缓解症状。例如，对于很多饮水过多的患者，可以告知她们将液体摄入量减少至每天1~1.5 L^[13]，并避免摄入茶、咖啡和酒精（如果这些因素加剧其病情）。此外，还有越来越多的证据表明，减肥也可以改善尿失禁症状^[14]。

膀胱再训练

膀胱再训练最早是由Jeffcoate和Francis提出^[15]，住院和门诊治疗均有效。一项荟萃分析总结指出，膀胱再训练比安慰剂和药物治疗更有效，但没有充分的证据支持电刺激的有效性，并且也很少有研究评价盆底训练和生物反馈治疗应用于急迫性尿失禁女性中的效果^[16]。尽管如此，英国国立临床规范研究所（National Institute of Clinical Excellence, NICE）^[17]和国际尿失禁咨询委员会^[18]均推荐应将膀胱再训练视为所有OAB女性的一线治疗方案。

在OAB管理中应用抗毒蕈碱治疗，可能是膀胱再训练的有益补充。一项纳入23项试验（涉及3685例患者）的Cochrane综述显示^[19]，与膀胱再训练相比，接受抗毒蕈碱治疗患者中症状改善更常见[相对风险（relative risk, RR）=0.74；95%可信区间（confidence interval, CI）：0.61~0.91]，并且两者联合治疗的改善作用也优于单纯膀胱再训练（RR=0.57；95% CI：0.38~0.88）。与之相似，与单独应用抗毒蕈碱治疗相比，抗毒蕈碱治疗联合膀胱再训练也显示出了改善程度更高的趋势（RR=0.80；95% CI：0.62~1.04），尽管并不具有统计学显著性差异^[19]。因此，现有证据表明，膀胱再训练和药物治疗看起来具有协同作用，可以联合使用。

药物管理

虽然起始采用保守治疗具有合理性，但药物治疗仍然是OAB女性管理中一个不可或缺的组成部分，目前已有许多不同的抗毒蕈碱药物，以及新型β3受体激动剂米拉贝隆可供使用。

抗毒蕈碱药物

传统上，耐受性、依从性和持久性限制了许多抗毒蕈

碱药物的使用,但随着新型膀胱选择性药物的出现,得以实现每日一次给药及不同给药途径,从而增加了坚持药物治疗的可能性。

目前已有许多获得许可的抗毒蕈碱药物可以使用,并且在最近的国际尿失禁咨询委员会评估中(表1)^[20],这些药物均被列为1级证据^[21]和A级推荐^[22]。

在一项纳入83项研究的系统综述和荟萃分析中(涉及30,699例患者),通过对6种不同药物(弗斯特罗定、奥昔布宁、丙哌唯林、索利那新、托特罗定和曲司氯胺)进行评估,肯定了抗毒蕈碱药物在OAB治疗中的有效性。总体而言,与安慰剂相比,这些活性药物治疗可以实现显著更高的控尿率:不同研究中各种药物的汇总RR值为1.3~3.5 ($P<0.01$)。此外,抗毒蕈碱药物治疗在减少每天尿失禁发作次数、每天排尿次数和每天尿急发作次数方面也均更有效(具有统计学显著性意义)^[23]。

抗胆碱能药物负荷

虽然抗毒蕈碱药物治疗仍然是OAB患者治疗中不可或缺的一部分,但越来越多的证据表明,这些药物可能会作用于中枢神经系统,并可能导致认知功能的长期下降和痴呆^[24]。

一项纳入46项研究(包括60,944例受试者)的系统综述表明,随着抗胆碱能药物负荷的增加,认知能力显著下降,并且死亡率显示出上升趋势(尽管并无统计学显著性意义)^[25]。一项为期2年的纵向研究(纳入13,004例服用抗胆碱能药物的65岁以上受试者)也支持这些结果。总体而言,使用具有抗胆碱能作用的药物会使简易智力状况检查量表评分降低0.33分($P=0.03$),并且增加2年死亡风险(比值比=1.68; 95% CI: 1.30~2.16; $P<0.001$)^[26]。

因此,现有证据表明,抗胆碱能药物应谨慎应用于老年人群。来自北美的一项大型前瞻性队列研究为此提供了进一步的证据。这项研究评估了抗胆碱能药物总体标准化日剂量与痴呆发作及阿尔茨海默病之间的关系。总体而言,使用抗胆碱能药物与痴呆和阿尔茨海默病10年风险之间存在剂量-效应关系(趋势检验 $P<0.001$),使用抗胆碱能药物最高剂量与风险最大相关(校正风险比=1.54; 95% CI: 1.21~1.96)^[27]。

虽然使用抗胆碱能药物在老年人群中并不是禁忌证,但在使用这类药物治疗OAB之前,必须关注患者的合并症,特别是多重用药的风险。许多药物都具有抗胆碱能作用,因此在开始治疗前意识到这一点非常重要,从而得以降低总体抗胆碱能药物负荷;临床上可以用抗胆碱能负荷量表对此进行评估^[28]。

β 肾上腺素能受体与膀胱过度活动症

肾上腺素能受体是一个由7个跨膜受体组成的家族成员,有 α 和 β 两个主要类型,每个类型又包含许多亚型。 β_1 、 β_2 和 β_3 肾上腺素能受体已被确认在人类尿路上皮和逼尿肌中存在表达,并且 β_3 肾上腺素能受体在膀胱中高度表达^[29,30]。

已有研究显示, β_3 肾上腺素能受体激动剂在排尿周期的储存期可以引起逼尿肌的剂量依赖性舒张,并在体外研究中显示出抑制神经源性逼尿肌过度活动的作用^[31,32]。

米拉贝隆

米拉贝隆是首个市售可用于治疗OAB的选择性 β_3 受体激动剂。一项在1978例OAB患者中进行的大型多中心、随机、双盲、平行组、安慰剂和托特罗定对照III期临床试验中,报告了米拉贝隆的疗效和耐受性^[33]。总体而言,在主要复合终点(尿失禁发作次数和排尿频率)方面,米拉贝隆50 mg和100 mg剂量均显著优于安慰剂组,但托特罗定并没有显著优于安慰剂组,并且米拉格隆组患者的QoL也获得显著改善。米拉贝隆组和安慰剂组的口干(2.8%和2.6%)和便秘(1.6%和1.4%)的发生率没有差异。

在另外一项旨在评估米拉贝隆长期安全性的为期12个月的随机、双盲III期研究中,纳入2444例患者接受米拉贝隆50 mg和100 mg治疗,并将托特罗定缓释片(4 mg)作为活性对照药物^[34]。三组患者的口干发生率分别为2.8%、2.3%和8.6%,而收缩压的平均变化分别为0.2 mmHg、0.4 mmHg和-0.5 mmHg。

联合治疗:米拉贝隆与索利那新

在BESIDE研究中,评估了索利那新和米拉贝隆联合治疗对索利那新单药治疗疗效欠佳患者的疗效和安全性^[35]。这是一项前瞻性、随机、双盲研究,共纳入2174例患者,随机指定接受联合治疗(索利那新5 mg和米拉贝隆50 mg)或索利那新单药治疗(5 mg或10 mg)。总体而言,联合治疗对于排尿次数($P<0.001$)和尿失禁次数($P=0.001$)的改善均显著优于索利那新5 mg,并且与索利那新10 mg相比也具有非劣效性。

雌激素在膀胱过度活动症发病机制中的作用

虽然雌激素治疗对下尿路功能的影响仍有争议,但已有证据表明,雌激素缺乏可能会增加OAB的发病风险^[36]。

来自动物实验的数据表明,雌激素可能会抑制膀胱平滑肌中Rho-激酶功能,进而影响平滑肌收缩,但对其表达

无影响。因此，绝经后雌激素缺乏可能会导致发生OAB症状^[37]。已有体外研究显示，卵巢切除大鼠的排尿量显著减少，24小时的排尿频率增加，并且伴有基础和牵张诱导的乙酰胆碱释放增加。与之相反，神经纤维释放的乙酰胆碱却有所减少。这或许可以解释为什么在绝经后逼尿肌收缩力下降，而OAB症状的发生率却相应增加。值得注意的是，雌激素补充治疗可以逆转这些变化^[38]。

最近还有研究探索了电压门控性大电导钾离子(voltage-gated big potassium, BK)通道在OAB发病机制中的作用^[39]。这些大电导Ca²⁺激活的K⁺ BK通道被认为是逼尿肌平滑肌的调节器^[40]，而17 β -雌二醇能够通过直接激活BK通道降低逼尿肌兴奋性^[41]。17 β -雌二醇还被证明可以调节逼尿肌平滑肌中Ca²⁺激活的K⁺ BK通道，并以剂量依赖性模式减少逼尿肌收缩^[42]。因此，这些研究均支持雌激素缺乏在OAB发病机制中起一定作用，而且最近的研究还表明，雌激素缺乏会导致尿路上皮厚度改变和紧密连接蛋白闭锁小带蛋白-2(Zona Occludens-2, ZO-2)减少，而ZO-2可能增加OAB的发病风险。这些变化可以通过补充雌二醇来逆转^[43]。

雌激素治疗膀胱过度活动症

多年以来，雌激素一直被用于治疗尿急和急迫性尿失禁，尽管其疗效并没有得到对照试验证实。一项对34例绝经后女性使用口服雌三醇的双盲安慰剂对照交叉研究显示，患者的主观症状有所改善^[44]，但另外一项同样在主观尿急的绝经后女性中使用雌三醇的多中心、双盲研究则未能证实这些结果^[45]。

阴道使用17 β -雌二醇片(诺坤复)治疗可能有助于控制OAB症状，特别是改善尿急症状^[46]。一项双盲、随机、安慰剂对照试验也显示，尿频、尿急、急迫性尿失禁和压力性尿失禁等下尿路症状均有显著改善^[47]。然而，这些症状的一些主观改善可能只是由于局部雌激素效应逆转了泌尿生殖道萎缩，而不是直接影响下尿路功能。

一项纳入10项随机、安慰剂对照试验的综述显示，雌激素在改善急迫性尿失禁、尿频和夜尿症状方面均优于安慰剂，并且阴道使用雌激素对尿急症状的改善也优于安慰剂^[48]。

联合治疗：阴道使用雌激素联合抗毒蕈碱药物

目前已有新的证据表明，阴道使用雌激素与抗毒蕈碱药物在绝经后女性OAB的治疗中具有协同作用。

在一项为期12周的前瞻性随机试验中，共纳入80例存在OAB症状的绝经后女性，比较每日2次2 mg托特罗定联

合2 mg阴道结合雌激素乳膏与每日2 mg托特罗定单药治疗的作用^[49]，结果显示，与单药治疗相比，联合治疗对日间平均排尿频率和排尿量的改善均更显著。此外，联合治疗组的HRQoL改善也更加显著，同样支持上述客观观察结果。虽然联合治疗组的夜尿、尿急和急迫性尿失禁症状也显示出了改善的趋势，但两组间没有显著性差异。

这些结果也得到了另外一项为期12周的前瞻性随机试验支持，后者纳入59例存在OAB的绝经后女性，比较口服5 mg奥昔布宁和使用释放雌二醇阴道环的效果^[50]。结果显示，使用雌二醇环和奥昔布宁女性平均每天分别减少4.5次和3.0次排尿，两组的HRQoL均显著改善。

来自两项小样本研究的结果也同样支持上述发现。这两项研究表明，在OAB患者中，索利那辛^[51]和弗斯特罗定^[52]与阴道雌激素联合治疗具有协同作用。

然而，在一项为期12周的纳入229例绝经后女性的前瞻性研究中，并没有得出相似的结论。这项研究中纳入的患者均经尿动力学检查诊断为逼尿肌过度活动，接受每日一次口服缓释托特罗定4 mg联合或不联合阴道雌激素治疗^[53]。结果显示，总体而言，两个治疗组之间主观疗效没有显著性差异。

这些结果表明，虽然阴道雌激素可能对基于症状诊断的OAB有作用，但对尿动力学诊断的逼尿肌过度活动作用并不理想。

难治性膀胱过度活动症的处理

肉毒杆菌毒素

对于那些能够并且愿意自行导尿的患者而言，膀胱内肉毒杆菌毒素A目前已被推荐作为治疗难治性OAB的一线疗法^[17]。在一项纳入了557例OAB患者的大型多中心临床Ⅲ期试验中，对使用100 μ g肉毒杆菌毒素A(保妥适[®])的疗效和安全性进行了评估^[54]。总体而言，与安慰剂组相比，肉毒杆菌毒素A组患者的日常尿失禁发生率显著降低，22.9%的患者实现了完全控尿，并且HRQoL也有相应的显著改善。总的来说，最常见的不良反应是尿路感染，自行导尿时发生率为5.4%。长期研究表明，注射后效果一般可以维持9~12个月，之后重复注射仍然有效。

经皮胫神经刺激

胫神经是含有L4-S3神经纤维的混合神经，与支配膀胱和盆底神经起源于相同的脊髓节段。因此，外周神经调节可能在泌尿系统症状的治疗中起到一定作用。

经皮胫神经刺激(percutaneous tibial nerve stimulation, PTNS)是通过在内踝上方胫骨后面的小腿临时插针

来实现的。治疗在门诊进行,前12周每周进行一次,然后通常每月进行一次维持治疗,每次持续30分钟。

PTNS已被证明是一种安全有效的治疗方法,与药物治疗相当^[55]。最近的一项系统综述和荟萃分析显示^[56],PTNS的汇总主观成功率为61.4% (95% CI: 57.5%~71.8%),客观成功率为60.6% (95% CI: 49.2%~74.7%)。PTNS在用于治疗OAB等慢性病时的一个显著缺点是需要反复刺激,因为每隔6~12周症状会再次恶化^[57]。文献中的长期数据仍很有限,很少有研究关注超过12个月的持续治疗效果。最近的一项研究表明,PTNS治疗对于OAB症状控制是一种安全、持久、有价值的长期治疗选择^[58]。

骶神经调节

骶神经刺激 (sacral nerve stimulation, SNS) 是通过使用手术方式植入的导线和脉冲发生器来刺激S3骶神经根。刺激传入神经纤维可以通过介导脊髓内体-内脏相互作用的脊髓回路,调节排尿充盈和排空期的反射通路。SNS被认为可以激活或“重置”躯体传入信号,而这些躯体传入信号在调节脊髓的感觉处理和排尿反射通路方面起到关键作用^[59]。

SNS治疗中包括一个临时测试 (经皮神经评估),允许患者和医生在试验期内评估SNS的作用。如果改善程度达到50%,再为患者提供第二阶段的治疗,包括在患者臀部软组织中应用永久性植入式脉冲发生器。

已有40多项研究显示了SNS的有效性。其中大多数研究将临床症状改善超过50%视为治疗成功。虽然实际接受植入受试者报告的成功率在60%~100%之间,但最近一项系统综述中的意向治疗分析显示,经皮神经评估的一期植入成功率在21%~48%之间,二期植入成功率在75%~80%之间^[60]。

长期随访显示,成功率从1个月时的87%逐渐降至5年时的62%^[61]。

重建手术

尽管包括Clam式膀胱成形术 (clam cystoplasty)、原位替代肠膀胱成形术 (substitution cystoplasty) 和回肠膀胱尿流改道术 (ileal conduit) 在内的重建手术对于真正难治性OAB病例仍然能够起到一些作用,但随着神经调节和肉毒杆菌毒素的引入,它们的使用已经显著减少。

结论

OAB是一种常见且令人痛苦的疾病,对HRQoL有显著影响。虽然尿动力学检查对于存在难治性或罕见症状

的女性有所帮助,但是OAB的临床诊断通常仍是基于排除性诊断。大多数存在OAB的女性最初可以从保守治疗措施中获益,但仍有许多女性最终需要接受药物治疗。对于存在难治性症状的OAB患者,换用另一类治疗方法可能有效,并且现在已有相当多的证据支持对症状持续的患者使用联合治疗。现有的证据似乎也表明,虽然全身使用雌激素治疗对于OAB没有作用,但阴道使用雌激素是有效的,并且与抗毒蕈碱药物具有协同作用。如果难治性OAB患者经药物治疗未能改善,或许还可以从膀胱内肉毒杆菌毒素或神经调节治疗中获益。

Potential conflict of interest Linda Cardozo: Atlantic Therapeutics, Boston, Dekka, Fotona. Dudley Robinson: Astellas, Allergan, Ixaltis, Ferring, Boston.

Source of funding Nil.

参考文献

- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynaecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J* 2010;21:5-26
- Stewart WF, Corey R, Herzog AR, et al. Prevalence of overactive bladder in women: results from the NOBLE program. *Int Urogynecol J* 2001;12:S66
- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001;87:760-6
- Anderson KE. The overactive bladder: pharmacologic basis of drug treatment. *Urology* 1997;50:74-89
- Hashim H, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? *J Urol* 2006;175:191-5
- Caulfield MP, Birdsall NJ. International union of pharmacology XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998;50:279
- Braverman AS, Ruggieri MR. The M₂ receptor contributes to contraction of the denervated rat urinary bladder. *Am J Physiol* 1998;275:1654
- Cartwright R, Panayi D, Cardozo L, Khullar V. Reliability and normal ranges for the patient's perception of intensity of urgency scale in asymptomatic women. *BJU Int* 2010;105:832-6
- Cardozo L, Coyne KS, Versi E. Validation of the urgency perception scale. *BJU Int* 2005;95:591-6
- Nixon A, Colman S, Sabounjian L, et al. A validated patient reported measure of urinary urgency severity in overactive bladder for use in clinical trials. *J Urol* 2005;174:604-7
- Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short Form 36 (SF-36) health survey questionnaire. Normative data for adults of working age. *Br Med J* 1993;306:1437-40
- Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1374-9
- Switbank L, Hashim H, Abrams P. The effect of fluid intake on urinary symptoms in women. *J Urol* 2005;174:187-9
- Subak LL, Wing R, West DS, et al. PRIDE investigators. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med* 2009;360:481-90

15. Jeffcoate TNA, Francis WJA. Urgency incontinence in the female. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:604–18
16. Berghmans LC, Hendricks HJ, de Bie RA, et al. Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: a systematic review of randomised clinical trials. *Br J Urol Int* 2000;85:254–63
17. NICE Guideline 40. The Management of Urinary Incontinence in Women. Department of Health. www.nice.org.uk. 2013
18. Dumoulin C, Adewuyi T, Booth J, et al. Adult conservative management. In Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A. ed. *Incontinence*, 6th ed. IUCD ICS; 2017: 1443–1628
19. Prasad Rai B, Cody JD, Alhasso AA, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12: CD003193
20. Andersson KE, Cardozo L, Cruz F, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A. ed. *Incontinence*. 6th ed. IUCD ICS; 2017: 805–958
21. Hadorn DC, Baker D, Hodges JS, Hicks N. Rating the quality of evidence for clinical practice guidelines. *J Clin Epidemiol* 1996;49: 749–54
22. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323:334–6
23. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008;54:543–62
24. Araklitis G, Thiagamoorthy G, Hunter J, et al. Anticholinergic prescription: are healthcare professionals the real burden? *Int Urogynaecol J* 2017;28:1249–56
25. Fox C, Smith T, Maidment I, et al. Effect of medications with anticholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age Ageing* 2014;43: 604–15
26. Fox C, Richardson K, Maidment ID, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1477–83
27. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015;175:401–7
28. www.ageingbraincare.org/uploads/products/ACB_Scale_-_legal_size.pdf
29. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004;84:935–86
30. Otsuka A, Shinbo H, Matsumoto R, Kurita Y, Ozono S. Expression and functional role of beta-adrenoceptors in the human urinary bladder urothelium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008; 377:473–81
31. Sacco E, Bientinesi R, Tienforti D, et al. Discovery history and clinical development of mirabegron for the treatment of overactive bladder and urinary incontinence. *Expert Opin Drug Discov* 2014;9:433–48
32. Hicks A, McCafferty GP, Riedel E, et al. GW427353 (solabegron), a novel, selective beta3-adrenergic receptor agonist, evokes bladder relaxation and increases micturition reflex threshold in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323:202–9
33. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta 3 adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase III trial. *Eur Urol* 2013;63:283–95
34. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, et al. Randomised double-blind, active-controlled phase III study to assess 12 month safety and efficacy of mirabegron, a beta 3 adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013;63:296–305
35. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, et al. BESIDE investigators. Efficacy and safety of mirabegron add-on therapy to solifenacin in incontinent overactive bladder patients with an inadequate response to initial 4-week solifenacin monotherapy: a randomised double blind multicentre phase 3B study (BESIDE). *Eur Urol* 2016; 70:136–45
36. Cheng CL, Li JR, Lin CH, de Groat WC. Positive association of female overactive bladder symptoms and oestrogen deprivation: A nationwide population based cohort survey in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4107
37. Hong SK, Yang JH, Kim TB, Kim SW, Paick JS. Effects of ovariectomy and oestrogen replacement on the function and depression of Rho-kinase in rat bladder smooth muscle. *BJU Int* 2006;98:1114–17
38. Yoshida J, Aikawa K, Yoshimura Y, et al. The effects of ovariectomy and oestrogen replacement on acetylcholine release from nerve fibres and passive stretch induced acetylcholine release in female rats. *NeuroUrol Urodyn* 2007;26:1050–5
39. Petkov GV. Central role of the BK channel in urinary bladder smooth muscle physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014;307:R571–584
40. Xin W, Li N, Fernandes VS, et al. BK Channel regulation by phosphodiesterase type 1: a novel signaling pathway controlling human detrusor smooth muscle function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310:F994–9
41. Provence A, Hristov KL, Parajuli SP, Petkov GV. Regulation of guinea pig detrusor smooth muscle excitability by 17β oestradiol: the role of the large conductance voltage and Ca²⁺ activated K⁺ channels. *PLoS One* 2015;10:e0141950
42. Hristov KL, Parajuli SP, Provence A, Rovner ES, Petkov GV. Nongenomic modulation of the larger conductance voltage and Ca²⁺ activated K⁺ channels by oestrogen: a novel regulatory mechanism in human detrusor smooth muscle. *Physiol Rep* 2017;5: e13351
43. Chen HY, Chen CJ, Chen WC, Wang SJ, Chen YH. A promising protein responsible for overactive bladder in ovariectomised mice. *Taiwan J Obstet Gynaecol* 2017;56:196–203
44. Samsioe G, Jansson I, Mellstrom D, Svanberg A. Urinary incontinence in 75 year old women. Effects of oestriol. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1985;93:57
45. Cardozo LD, Rekers H, Tapp A, et al. Oestriol in the treatment of postmenopausal urgency: a multicentre study. *Maturitas* 1993;18: 47–53
46. Bennes C, Wise BG, Cutner A, Cardozo LD. Does low dose vaginal oestradiol improve frequency and urgency in postmenopausal women. *Int Urogynaecol J* 1992;3:281
47. Eriksen PS, Rasmussen H. Low dose 17β-oestradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1992;44:137–44
48. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. Estrogen treatment for symptoms of an overactive bladder, results of a meta analysis. *Int J Urogynaecol* 2001;12:V
49. Tseng LH, Wang AC, Chang YL, et al. Randomized comparison of tolterodine with vaginal estrogen cream versus tolterodine alone for the treatment of postmenopausal women with overactive bladder syndrome. *NeuroUrol Urodyn* 2009;28:47–51
50. Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR, Felix JC, Mishell DR. Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause* 2011;18:962–6
51. Jiang F, Zhu L, Xu T, et al. Efficacy and safety of solifenacin succinate tablets versus solifenacin succinate tablets with local estrogen for the treatment of overactive bladder in postmenopausal women – a multicenter, randomized, open label, controlled comparison study. *Menopause* 2016;23:451–7
52. Chughtai B, Forde JC, Buck J, et al. The concomitant use of fesoterodine and topical vaginal oestrogen in the management of

- overactive bladder and sexual dysfunction in post menopausal women. *Post Reprod Health* 2016;22:34–40
53. Serati M, Salvatore S, Uccella S, Cardozo L, Bolis P. Is there a synergistic effect of topical oestrogens when administered with antimuscarinics in the treatment of symptomatic detrusor overactivity? *Eur Urol* 2009;55:713–19
 54. Nitti V, Dmochowski R, Herschorn S, et al., EMBARK Study Group. Onabotulinumtoxin A for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase III randomised placebo controlled trial. *J Urol* 2013;189:2186–93
 55. Peters KM, Macdiarmid SA, Wooldridge LS, et al. Randomised trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J Urol* 2009;182:1055–61
 56. Burton C, Sajja A, Latthe PM. Effectiveness of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *NeuroUrol Urodyn* 2012;31:1206–16
 57. van der Pal F, van Balken MR, Heesakkers JP, Debruyne FM, Bemelmans BL. Percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of refractory overactive bladder syndrome: is maintenance treatment necessary? *BJU Int* 2006;97:547–50
 58. Peters KM, Carrico DJ, Macdiarmid SA, et al. Sustained therapeutic effects of percutaneous tibial nerve stimulation: 24-month results of the STEP study. *NeuroUrol Urodyn* 2013;32:24–9
 59. Oerlemans DJ, van Kerrebroeck PE. Sacral nerve stimulation for neuromodulation of the lower urinary tract. *NeuroUrol Urodyn* 2008;27:28–33
 60. Monga AK, Tracey MR, Subbaroyan. A systematic review of clinical studies of electrical stimulation for treatment of lower urinary tract dysfunction. *Int Urogynecol J* 2012;23:993–1005
 61. Groen J, Blok BF, Bosch JL. Sacral neuromodulation as treatment for refractory idiopathic urge urinary incontinence: 5-year results of a longitudinal study in 60 women. *J Urol* 2011;186:954–9

文后点评


膀胱过度活动症 (overactive bladder, OAB) 是一种以尿急症状为特征的症候群, 常伴有尿频和夜尿症状, 可伴有或不伴有急迫性尿失禁, 而无尿路感染或其他明显的病理学改变。OAB症状的产生是因为排尿周期中膀胱充盈阶段逼尿肌的非自主收缩引起的。这些非自主收缩被称为逼尿肌过度活动, 是由乙酰胆碱诱导的膀胱毒蕈碱受体激活所致, 并受到膀胱胆碱能受体的调节。OAB的临床诊断仍以排除性诊断为主。大多数女性最初可通过保守治疗和膀胱训练措施获益, 但药物治疗如抗胆碱能药物可作为主要治疗手段。现有证据支持米拉贝隆与索利那新联合治疗用于难治性OAB。阴道用雌激素对于OAB有效, 并与抗胆碱能药物有协同作用。如果难治性OAB患者经药物治疗无效, 可从膀胱内肉毒杆菌毒素或神经调节中获益。

(北京大学人民医院妇产科 杨欣)

论著

停用绝经激素治疗后的脑血管反应性

Cerebrovascular reactivity after cessation of menopausal hormone treatment

J. N. Barnes^{a,b} , R. E. Harvey^{b,c}, N. A. Eisenmann^a, K. B. Miller^a, M. C. Johnson^b, S. M. Kruse^b,
B. D. Lahr^d, M. J. Joyner^b and V. M. Miller^{e,f}

^aDepartment of Kinesiology, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA; ^bDepartment of Anesthesiology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ^cCollege of Medicine and Science, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ^dDepartment of Health Science Research, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ^eDepartment of Physiology and Biomedical Engineering, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ^fDepartment of Surgery, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

陈佳仑 侯颜君 翟子涵 译 徐春琳 审校

摘要

目的: 与未使用绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 的绝经后女性相比, 当前使用MHT的绝经后女性的脑血管反应性更高; 然而, 停止使用MHT对脑血管反应性的影响尚不清楚。鉴于MHT对血管功能具有结构性和激活作用, 我们进行研究评估了脑血管疾病风险较低女性在停用MHT后的脑血管反应性。

方法: 针对Kronos早期雌激素预防研究 (Kronos Early Estrogen Prevention Study, KEEPS) 中一部分停用研究药物[口服结合雌激素、经皮使用17 β 雌二醇或安慰剂]3年后的女性, 评估脑血管反应性。

结果: 各组间的年龄、体质指数和血压特征相似。静息时, 各组之间的大脑中动脉血流速度 (middle cerebral artery velocity, MCAv)、脑血管传导指数、平均动脉压和脑动脉搏动指数均无差异。各组之间基于斜率的脑血管反应性简略测量结果没有显著差异。然而, 利用重复测量模型进行的评估显示, 与安慰剂组相比, 联合MHT组患者的MCAv反应存在显著的上移趋势 ($P=0.029$)。

结论: 在停止激素治疗3年后进行的评估显示, MHT对脑血管反应性存在边缘性持续影响。

ARTICLE HISTORY

Received 15 August 2018
Revised 9 October 2018
Accepted 9 October 2018
Published online 20
December 2018

关键词

脑血流动力学;
绝经; 雌激素;
血压; 性激素

引言

脑血管对二氧化碳 (carbon dioxide, CO₂) 分压的变化高度敏感: 高碳酸血症时血管扩张, 而低碳酸血症时血管收缩。脑血管对高碳酸血症的反应, 经常被用来评估脑血管的反应性, 并且能够提示脑血管是否健康^[1]。横断面研究表明, 女性的脑血管反应性会在50多岁后出现年龄相关性降低; 然而, 绝经后女性使用绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 可以延缓这种年龄相关性脑血管反应性降低^[2]。在既往评估女性脑血流调节对MHT反应的研究中, 通常仅进行短期干预, 或同一研究的多种MHT制剂。长期使用MHT会影响血管结构, 体现了基因翻译、基因转录和蛋白表达中的核导向变化, 以及通过快速膜相关受体或酶系统对脑血管内皮细

胞或血管平滑肌细胞的激活作用^[3,4]。因此, 在停止长期使用MHT后, 这些效应仍可能会持续存在, 并影响脑血流的调节。目前尚不清楚在激素治疗多年后, MHT是否会改变脑血流调节。因此, 本项研究旨在针对参与Kronos早期雌激素预防研究 (Kronos Early Estrogen Prevention Study, KEEPS) 的一组特征明确的女性, 研究两种不同MHT方案停药3年后的脑血管反应性和脑动脉搏动指数 (pulsatility index, PI)。

材料和方法

受试者

根据KEEPS研究的纳入标准, 要求入选女性在随机分入相应治疗组之前处于绝经 (基于血清中17 β 雌二醇和

表1 受试者特征

	PLA (n = 23)	tE2 (n = 20)	oCEE (n = 15)	P值 ^a
年龄	60 ± 3	60 ± 3	60 ± 3	0.930
身高 (cm)	165 ± 4	166 ± 4	161 ± 6	0.008
体重 (kg)	77 ± 10	73 ± 15	72 ± 12	0.410
BMI(kg/m ²)	28 ± 4	27 ± 5	28 ± 4	0.440
腰围 (cm)	91 ± 10	87 ± 12	90 ± 11	0.373
收缩压 (mmHg)	125 ± 13	125 ± 11	124 ± 16	0.976
舒张压 (mmHg)	77 ± 9	77 ± 7	77 ± 8	0.995
平均血压 (mmHg)	93 ± 10	93 ± 8	93 ± 11	0.994
空腹血糖 (mg/dl)	93 ± 9	95 ± 8	96 ± 6	0.685
总胆固醇 (mg/dl)	210 ± 26	201 ± 30	208 ± 24	0.515
HDL胆固醇 (mg/dl)	64 ± 19	65 ± 13	67 ± 19	0.901
LDL胆固醇 (mg/dl)	126 ± 25	116 ± 31	117 ± 19	0.401
甘油三酯 (mg/dl)	98 ± 32	96 ± 39	119 ± 69	0.293
hs-CRP (mg/dl)	0.16 ± 0.16	0.17 ± 0.15	0.31 ± 0.25	0.087 ^b

均值 ± 标准差。BMI, 体质指数; BP, 血压; HDL, 高密度脂蛋白; hs-CRP, 高灵敏度C反应蛋白; LDL, 低密度脂蛋白; oCEE, 口服结合雌激素; PLA, 安慰剂; tE2, 经皮17β-雌二醇。

^aP值为单因素方差分析值。除oCEE组的身高低于安慰剂组和tE2组外, 各组受试者其他的特征均相当。(总体检验P=0.008; oCEE vs. PLA, P=0.014; oCEE vs. tE2, P=0.003)。

^bhs-CRP值在统计检验前进行对数转换, 以满足正态性假设。

卵泡刺激素测定结果)后6个月至3年的状态, 并且既往未发生过心血管事件。这些受试者的完整纳入标准和临床数据可见于其他文献中的报告^[5,6]。我们邀请在梅奥诊所参加KEEPS研究的绝经后女性(n=74), 在她们退出KEEPS研究3年后, 参加本项随访研究。纳入标准包括在补充方法之中。

共有60例女性符合纳入标准参与本研究, 口服结合雌激素 (oral conjugated equine estrogen, oCEE) 组15例, 经皮17β-雌二醇 (transdermal 17β-estradiol, tE2) 组22例, 安慰剂 (placebo, PLA) 组23例。由于tE2组有2例女性的经颅多普勒信号不可靠, 因此将其数据排除后, 最终共纳入58例数据完整的女性。所有研究流程均已获得梅奥诊所伦理委员会批准, 且研究进程中遵循赫尔辛基宣言。所有受试者均已提供书面知情同意书。

筛查

如既往研究所述^[5], 入选受试者在禁食12小时后采集血液样本, 并由梅奥诊所的临床实验室分析血糖、胆固醇、甘油三酯和高敏C反应蛋白。由一位医师在研究前一日确认患者应用的处方药和非处方药信息。

实验方案

受试者在禁食4小时后到达临床研究室。他们被要求在研究前的24小时内禁酒、咖啡因和巧克力。静息10分钟后, 测量3次仰卧位臂袖血压 (测量均值见表1)。在整个研究过程中使用标准3导联心电图和脉搏血氧定量法持续监测心率和血氧饱和度 (Cardiocap/5; Datex-Ohmeda, Louisville, Co, USA)。采用无创的手指光电容积脉

搏波描记法 (Nexfin; Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) 连续记录平均动脉血压 (mean arterial blood pressure, MAP)。在出现阶梯式高碳酸血症期间, 使用鼻导管测量连续呼吸的呼气末二氧化碳 (end-tidal CO₂, ETCO₂)。

脑血流速度

通过将探头 (来自经颅多普勒的2-MHz多普勒探头; Neurovision System, Multigon, Yonkers, NY, USA) 放置在颞弓正上方的颞骨上额突和耳朵前部, 对右侧大脑中动脉 (middle cerebral artery, MCA) 基底部分进行超声检查, 评估MCA的血流速度和脑PI。一旦确定了最佳信号, 即使用头带装置固定探头, 从而得以在整个实验过程中保持正确的位置和角度。

高碳酸血症期间的呼吸问题

采用稳态、开颅技术评估脑血流速度对高碳酸血症的反应^[7]。受试者仰卧在病床上, 戴口鼻面罩。面罩附有单向汉斯-鲁道夫瓣膜以防止再呼吸。呼吸室内空气3分钟后, 分别加入浓度为2%、4%和6%的CO₂, 逐步升高CO₂浓度, 同时氧含量维持在21%左右, 并使用氮气进行平衡^[1]。每个水平的CO₂升高持续3分钟, 然后恢复3分钟 (呼吸室内空气)。根据MCA血流速度 (MCA blood velocity, MCAv) 与ETCO₂之间的相关性斜率计算脑血管的反应性。不同试验之间计算出的脑血流反应性变异系数为15% ± 4%^[8]。为了尽可能减少血压对MCAv测量的影响, 我们还计算了脑血管传导指数 (cerebrovascular conductance index, CVCi)。为了更好地了解高碳酸血症的交感兴奋作用, 我

们还通过MAP与ETCO₂之间的相关性斜率来计算MAP反应性。由于在将连续MCAv、CVCi和MAP测量结果转换成斜率时会丢失一些定量信息,因此我们在重复测量模型中利用原始测量值进行反应性分析。

数据分析和统计学

以250 Hz的频率采集数据,存储于实验室的一台计算机上,并使用信号处理软件(WinDaq; DATAQ Instruments, Akron, OH, USA)进行离线分析。在高碳酸血症试验过程中,持续监测关注的所有变量。在每个高碳酸血症水平上,计算各自最后60秒的室内空气呼吸及恢复的最后1分钟内的平均每次心跳搏动和呼吸的测量值(MCAv、MAP和ETCO₂)。CVCi的计算公式为MCAv/MAP。脑PI(每个心动周期内血管血流速度的变异指标)的计算方法为呼吸实验各阶段的(收缩压MCAv-舒张期MCAv)/平均MCAv。ETCO₂与MCAv、ETCO₂与CVCi,以及ETCO₂与MAP之间的相关性线性斜率计算如前所述。

使用SAS统计学软件9.4版(SAS Institute, Cary, NC, USA)进行数据分析。使用单因素方差分析(analysis of variance, ANOVA)比较既往接受不同治疗方案(PLA vs. oCEE vs. tE2)受试者的人口统计学和临床特征。高灵敏度C反应蛋白数值为偏态分布,因此在分析之前进行了对数转换以满足正态假设。在我们的主要观察指标变量方面,使用配对t检验比较在每个高碳酸血症水

平的反应测量值与其相对应的基线测量值。组间反应性差异也同样按阶段分别进行评估,并使用ANOVA分析基线差异,以及使用协方差分析比较基线校正后反应性差异。

在我们的初步分析中,将MCAv、CVCi和MAP的重复测量结果简化为反映脑血管反应性的单一指标,每个指标均假设在高碳酸血症期间的原始测量值与ETCO₂之间存在线性相关性,并使用单因素ANOVA进行比较。补充方法中提供了进一步的详细统计学分析信息。

结果

58例受试者的临床特征见表1(根据此前KEEPS试验的随机治疗分配方案分组)。在进行当前研究时,三组受试者的人口统计学特征相似,胆固醇和血压水平相当。尽管此前随机分配至oCEE组的女性平均身高较低,但是各组之间在体重、BMI或腰围方面均无显著性差异。

基线时(室内空气条件下),三组间的MCAv、CVCi、MAP和脑PI均无差异(补充表S1),但结合激素治疗组因素的敏感度分析显示,与安慰剂组相比,联合MHT组的MCAv、CVCi和脑PI显示出了基线水平更高的趋势(补充表S2)。与基线水平相比,所有各组受试者MCAv、CVCi和MAP对高碳酸血症的反应性均升高,在初始阶段(2%或4%高碳酸血症)即达到显著增高,并且持续至最后阶段(6%高碳酸血症)。在两个激素治疗组中,脑PI从基线至4%和6%高碳酸血症阶段之间降低;在安慰剂组中,脑PI

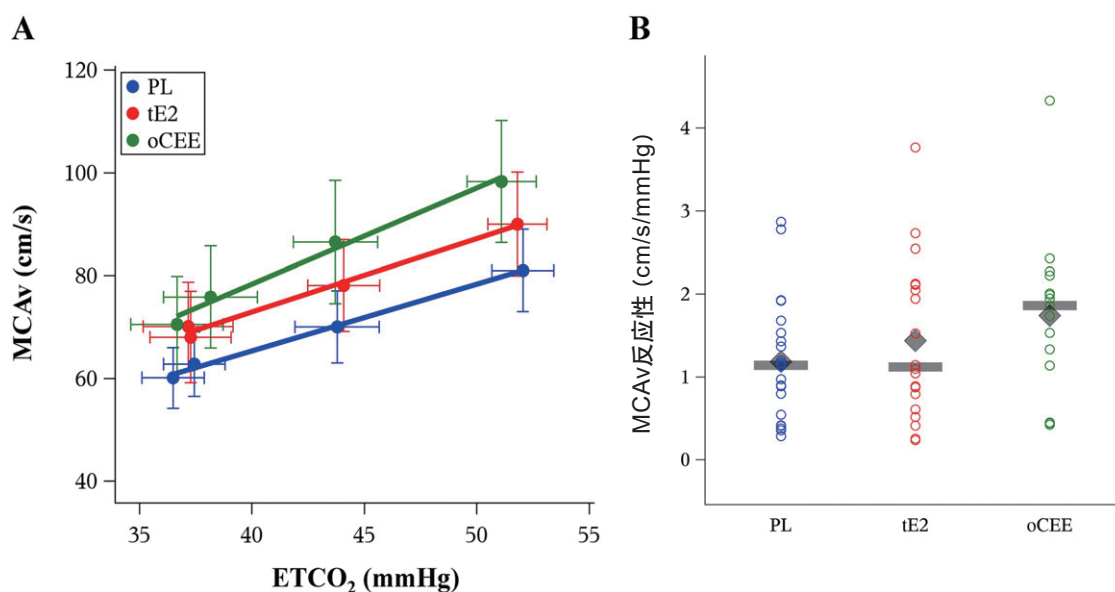


图1. 根据既往随机分配的MHT方案(A)分层的58例绝经后女性中呼气末二氧化碳(ETCO₂)与大脑中动脉血流速度(MCAv)之间的相关性(均值和误差棒显示的95%可信区间)。各组间MCAv反应性无差异($P=0.165$) (B)。实心菱形表示平均值,条形表示中位值(B)。oCEE,口服结合雌激素;PL,安慰剂;tE2,经皮17 β -雌二醇。

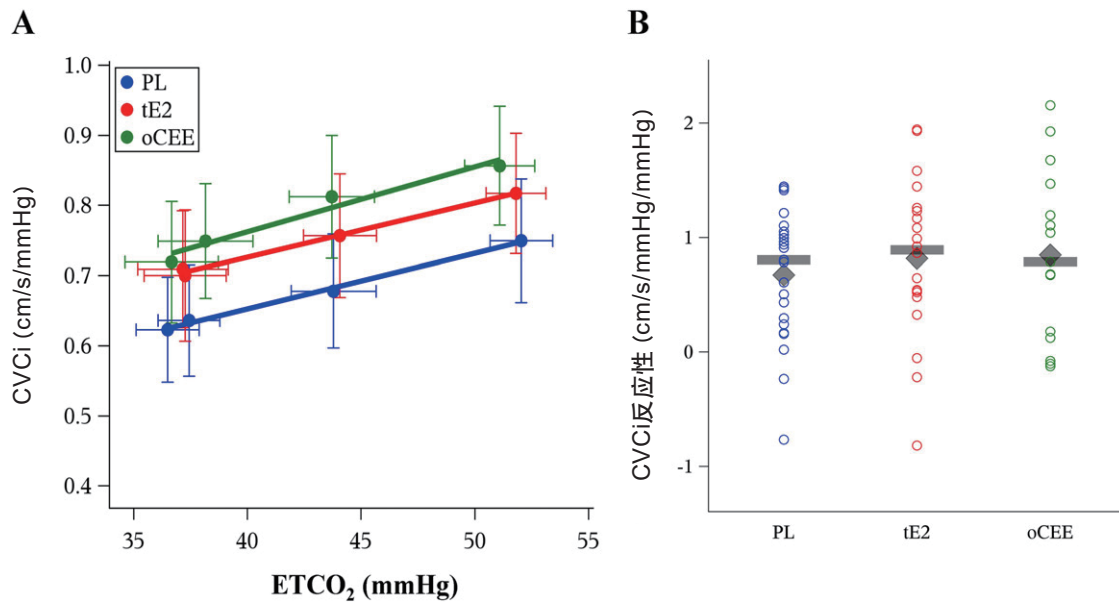


图2. 根据既往随机分配的MHT方案 (A) 分层的58例绝经后女性中呼气末二氧化碳 (ETCO₂) 与脑血管传导指数 (CVCi) 之间的相关性 (均值和误差棒显示的95%可信区间)。各组间CVCi反应性无差异 ($P=0.675$) (B)。实心菱形表示平均值, 条形表示中位值 (B)。oCEE, 口服结合雌激素; PL, 安慰剂; tE2, 经皮17 β -雌二醇。

表2 基于既往不同治疗组的脑血管反应性指标

	统计分析汇总			P 值 ^a	重复测量分析	
	PLA	MHT			P 值 ^a (斜率)	P 值 (转换)
		tE2	oCEE			
MCAv反应性, cm/s/mmHg						
主要: PLA vs. tE2 vs. oCEE	1.18 ± 0.71	1.44 ± 0.95	1.74 ± 0.98	0.165	0.094 ^b	0.064 ^b
次要: PLA vs. MHT		1.57 ± 0.96		0.107	0.070	0.029
CVCi反应性, cm/s/mmHg/mmHg						
主要: PLA vs. tE2 vs. oCEE	0.68 ± 0.57	0.82 ± 0.70	0.85 ± 0.75	0.675	0.853	0.192
次要: PLA vs. MHT		0.83 ± 0.71		0.378	0.574	0.075
MAP反应性, mmHg/mmHg						
主要: PLA vs. tE2 vs. oCEE	0.77 ± 0.83	0.77 ± 0.64	1.09 ± 0.70	0.342	0.051 ^b	0.742
次要: PLA vs. MHT		0.91 ± 0.67		0.493	0.063	0.946

均值±标准差。CVCi, 脑血管传导指数; MAP, 平均动脉血压; MCAv, 大脑中动脉速度; MHT, 绝经激素治疗; oCEE, 口服结合雌激素; PLA, 安慰剂; tE2, 经皮17 β -雌二醇。

^a P 值来自斜率差异的方差分析。

^boCEE与PLA的单项对比具有显著性意义 ($P<0.05$)。同时使用了汇总统计 (主要分析) 和重复测量 (敏感度分析) 方法检验不同治疗方案的斜率 (反应性) 差异。使用汇总统计方法在斜率上没有显著差异, 而利用重复测量的全部信息的建模方法则显示, 不同治疗方案的MCAv和MAP反应性存在差异的趋势。此外, 重复测量模型还提供了对治疗效果的总体转变效应的检验, 显示其对MCAv存在边缘性至显著性总体影响 (全部三组比较, $P=0.064$; 两组比较, $P=0.029$), 以及在PLA与MHT对比中CVCi整体转变的趋势 ($P=0.075$)。

从基线至6%高碳酸血症阶段之间也降低。根据这些变量的变化幅度, 通过校正基线值分别分析各阶段的数据, 显示各组之间没有差异。

各组之间MCAv或CVCi反应性的单次汇总测量值没有差异 (图1和图2; 表2), 针对两种MHT联合方案的敏感度分析也显示两者没有差异 (表2)。尽管非平行线的模式表明不同治疗可能存在差异, 但各组之间的MAP反应性没有差异 (图3; 表2)。

在重复测量分析中, 无论使用单独还是汇总MHT方

案进行分析时, 各治疗组和MCAv之间均存在相互作用的趋势 (表2)。此外还有边缘性证据表明, 治疗组MCAv反应性发生了整体变化 ($P=0.064$), 其中联合MHT组整体MCAv水平更高 ($P=0.029$)。CVCi反应性的比较显示, 无治疗相互作用与平行线模式一致 (图2A)。然而, 联合MHT组总体存在CVCi更高的趋势 (表2)。

重复测量分析也显示MAP反应性与治疗之间存在相互作用的趋势, 表明与安慰剂组相比, 随着ETCO₂的增加, MHT组 (尤其是oCEE组) MAP的反应性逐渐增大

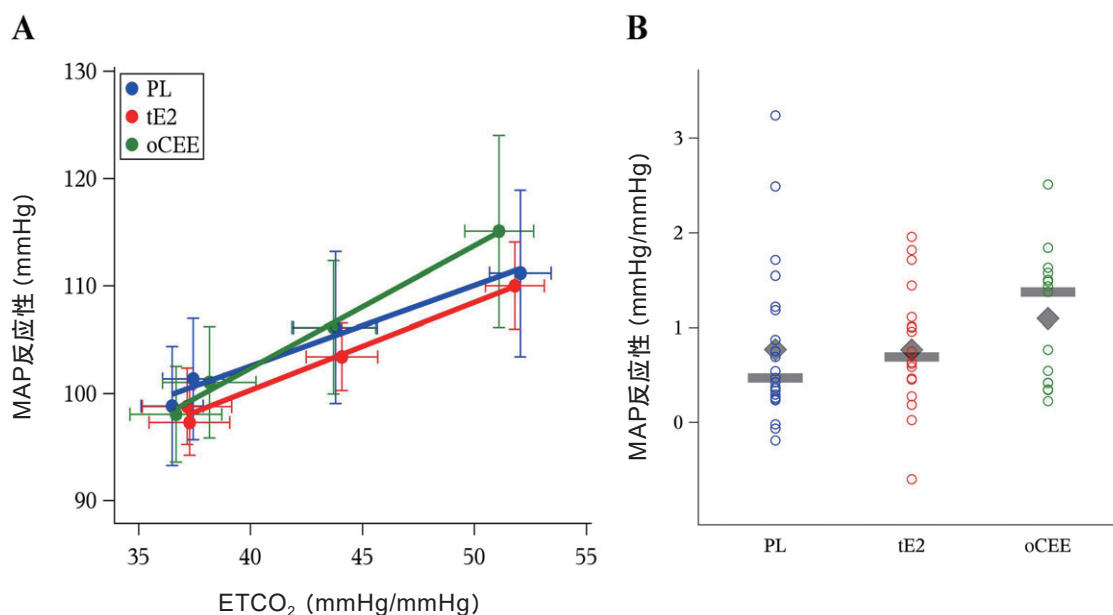


图3. 根据既往随机分配的MHT方案 (A) 分层的58例绝经后女性中呼气末二氧化碳 (ETCO₂) 与平均动脉压 (MAP) 之间的相关性 (均值和误差棒显示的95%可信区间)。在使用重复测量模型进行分析时, 各组间MAP反应性显示出存在一定差异的趋势 (但无统计学意义, $P=0.051$)。实心菱形表示平均值, 条形表示中位数 (B)。oCEE, 口服结合雌激素; PL, 安慰剂; tE2, 经皮17 β -雌二醇。

(表2)。此外, 随着CO₂水平的升高, 脑PI对高碳酸血症的反应性呈二次曲线下降, 显示出与治疗之间存在相互作用的趋势, 提示oCEE组脑PI的进行性降低 (补充图S1)。

讨论

如果在绝经早期开始应用oCEE或tE2进行绝经治疗, 那么在停止治疗后数年内, 该治疗似乎仍对基于高碳酸血症的脑血管反应性存在轻微影响。在脑血管反应性的汇总指标方面, 既往治疗组的影响并不显著; 然而, 在重复测量分析中, 联合MHT组的MCAv总体上在统计学意义上更高, 并且MHT组中存在CVCi和总体MAP反应性增加的趋势。当对所有三组进行比较时, 也存在类似的趋势, 尽管并没有检测到统计学显著性差异。总之, 这些分析结果表明, 在治疗停止3年后, MHT对高碳酸血症的脑血管反应仍具有轻微的影响。尤其重要的是, 这是首项评估停止MHT治疗数年后MHT对脑血管变量潜在影响的研究。

根据2002年公布的女性健康倡议研究结果, 不推荐将MHT用于预防心血管疾病^[9]。然而, 该研究的一个主要争议是, 其纳入的受试者中包括那些绝经10年以上, 许多女性已经患有动脉粥样硬化^[10,11]。另外, 不考虑年龄和MHT方案的情况下将结果适用于所有女性并不恰当^[12]。从那时起, 进一步的分析和研究表明, 如果在绝经早期

(即动脉粥样硬化发生之前) 低剂量短期使用, 使用MHT并不会增加发生心血管疾病的绝对风险^[11,13]。此外, 在绝经过渡期早期开始应用MHT的临床试验表明, 一些女性的心血管和神经系统临床结局均得到改善^[14-16]。

KEEPS是一项随机对照试验, 旨在评估在绝经3年内就开始应用MHT对动脉粥样硬化进展的影响。当前研究中的女性均在梅奥诊所参加了KEEPS研究, 我们邀请其中部分女性参与后续随访研究。我们尤其关注的是, 对于此前参加过KEEPS研究的女性而言, 既往使用MHT是否对其脑循环存在显著影响。既往研究表明, 绝经后女性的脑血管反应性低于生理年龄相似的绝经前女性^[17]。此外, 与从未应用MHT的女性相比, 应用MHT的绝经后女性与较年轻的绝经前女性具有相似的脑血管反应性^[2]。然而, 使用两种MHT方案对绝经后女性的短期干预研究表明其在脑血管反应性方面并没有差异^[18]。迄今为止, 关于使用MHT长期结局的信息仍很有限, 并且MHT的任何潜在影响均为引发效应 (即无治疗的情况下逆转)。因此, 我们的研究提供了有关两种不同的MHT方案停用后影响的新信息, 表明在停用这些治疗3年后, 仅会存在边缘性的持续治疗效应。

雌激素通过增加内皮型一氧化氮合酶、环加氧酶和前列环素合酶的表达和活性, 来增加内皮衍生的一氧化氮

和前列环素的产生,从而引起血管扩张^[19-22]。这些源于雌激素的变化会导致脑血管张力降低和脑血流量增加^[20-23]。例如,在围绝经期大鼠中使用雌激素时,可以减少其血管收缩并增加MCA的扩张;然而,雌激素治疗在年龄较大的生殖衰老大鼠中却有相反的效果^[20]。因此,如果是在绝经后期应用雌激素,可能会对大鼠的脑血管系统产生负面影响,与“时机假说”相一致^[24]。因此,尤其重要的是,KEEPS试验中的受试者是在绝经早期(6个月~3年)即开始应用MHT。

除了对高碳酸血症的血管舒张反应外,我们还研究了脑PI。较高的脑PI反映了脑循环中较高的搏动血流速度,并且可能与脑内小血管疾病相关^[25,26]。既往研究表明,使用6个月的MHT会降低脑PI,并且在停用MHT 3个月内,这种效果可以逆转^[27,28]。因此,在使用MHT期间可能发生的任何脑PI有益性降低,似乎均无法长期持续,并且甚至可能转变为更高的PI。这些结果与本项研究的结果相一致,即在主要或次要分析中均显示各组之间的脑PI基线水平(室内空气条件下)没有差异。我们报告了一个值得关注的趋势:在高碳酸血症期间,oCEE组的脑PI逐渐降低,但考虑到6%的高碳酸血症期间心率较快这一因素,对这些结果的解读应保持谨慎。

我们在本项研究中报告的数据可能与偏头痛有关。偏头痛在年轻女性中很常见,而绝经过渡期可能增加偏头痛的发生率^[29]。因此,既往有研究提出将激素治疗用于绝经后女性偏头痛的管理^[30]。然而,也有研究报告称,绝经后女性在接受MHT后偏头痛症状反而恶化^[31]。这一争论可能与研究人群(即有或无偏头痛史的女性)有关,也可能与MHT对脑循环的短期和长期作用效果有关。雌激素对脑血管的长期作用可能需要数周或数月^[32,33]。与之相反,单次剂量应用鼻内雌激素可能会在数小时内增加脑血流量,表明非基因组机制可能是导致这种脑血流动力学短暂变化的原因^[34,35]。由于我们没有观察到接受激素治疗女性脑血流动力学的持续差异,因此,当前研究表明MHT的作用可能不会持续改变偏头痛的发生率或严重程度。然而,仍需要更多的研究来确定MHT对存在偏头痛史女性脑血流动力学的影响。

我们的实验方法有几个方法学方面的考虑。首先,经颅多普勒用于测量脑血管反应性,因此我们可以使用血流速度来估计MCA的血流量。使用多普勒测量MCAv是一种确定高碳酸血症期间每次脉搏变化的理想方法。MCAv变化与应用其他技术测量的高碳酸血症相关脑血流量变化相一致^[36-38]。当超声下受声波作用的血管的直径或横截面积恒定时,血流速度是一种可靠的血流指标。因此,使

用磁共振成像或血管造影评估高碳酸血症时,MCA的横截面积变化很小^[37,39-41],尽管最近的研究表明MCA的血管扩张可能发生在ETCO₂大幅增加时^[42]。此外,动脉血CO₂的改变(在高碳酸血症期间)会引起MCA下游微血管的改变,因此可使用MCA流速作为脑血流量的指标^[37,40]。既往一项研究显示,年轻人和老年人MCA直径变化的幅度存在差异,因此有必要指出的是,本项研究中纳入的女性年龄相似^[43]。

在我们的分析中,使用基于斜率反应性测量的汇总统计学方法和适合每个结果的重复测量模型,进一步评估了脑血管反应性的潜在差异,并检验结果的可靠性。由于这两种分析方法在联合MHT组中得出的结果略有不同,因此对两种方法均进行了详细的说明(附表1和2)。出现这种统计学结果差异的一个解释是本项研究的样本量较小,因为重复测量模型的检验与比较单因素统计量的检验相比,对高碳酸血症的反应性更加敏感。将每位受试者的4个连续测量值缩减为单一斜率估计值,将不可避免的导致定量信息的损耗(可能非常重要)。重复测量统计分析充分利用了现有的数据,并且被认为具有更高的统计学效力。重复测量方法的另一个优点是不仅能够检验MHT组之间是否存在反应性差异,而且还可以检验既往使用MHT导致的脑血管测量值(在高碳酸血症之前和期间)总体变化。

因为在MHT治疗的48个月之前或之后,未收集到受试者的脑血管测量值,所以本研究为横断面研究。虽然这一信息作为随机对照的一部分将有助于阐明当前使用MHT的影响,但所提供的信息仍然允许我们探讨这些低剂量MHT剂型在治疗窗口之外的3年是否持续存在任何影响。

脑血流量及其调节是未来卒中风险的重要标志,脑血管反应性降低与卒中和死亡率增加^[44,45],以及认知功能减退^[46-48]均相关。绝经前后女性脑血管反应性的变化可能会导致绝经后女性卒中风险增加^[49]。虽然MHT可以提高绝经后女性的脑血管反应性,使之达到与绝经前女性相似的水平^[2],但本项研究结果表明,在参与KEEPS试验的部分女性中,与PLA相比,两种不同的MHT制剂在停用3年后,对高碳酸血症对脑血管的反应性仅具有边缘性的持续影响。因此,如果在绝经后不久即开始接受MHT,则既往使用MHT的作用并不会影响停止治疗多年后的脑血管变量。尤其重要的是,这些发现可能与认知功能特别相关,因为许多导致认知功能下降的危险因素(例如高血压、糖尿病、血脂异常和运动障碍)在绝经后阶段都会增加,并且已知会影响多个血管床的微循环。因此,需要进

行相应研究来探索可能导致对MHT产生年龄依赖性反应的机制,并通过纳入新的干预措施来改善和维持绝经后女性的脑血流调节。

Acknowledgements

The authors would like to thank the volunteers who participated in the study. In addition, the authors thank Lynne T. Shuster, Kim Jensen, Shelly K. Roberts, Sarah Wolhart, and Christopher P. Johnson for their technical assistance.

Conflict of interest None.

Source of funding NIH [grant AG044170]; [grant HL118154]; [grant HL83497].

ORCID

J. N. Barnes  <http://orcid.org/0000-0001-6317-4153>

参考文献

- Xie A, Skatrud JB, Morgan B, et al. Influence of cerebrovascular function on the hypercapnic ventilatory response in healthy humans. *J Physiol* 2006;577:319–29
- Kastrup A, Dichgans J, Niemeier M, et al. Changes of cerebrovascular CO₂ reactivity during normal aging. *Stroke* 1998;29:1311–14
- Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol Rev* 2008;60:210–41
- Prossnitz ER, Barton M. The G-protein-coupled estrogen receptor GPER in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:715–26
- Raz L, Jayachandran M, Tosakulwong N, et al. Thrombogenic microvesicles and white matter hyperintensities in postmenopausal women [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Neurology* 2013;80:911–18
- Miller VM, Lahr BD, Bailey KR, et al. Longitudinal effects of menopausal hormone treatments on platelet characteristics and cell-derived microvesicles. *Platelets* 2016;27:32–42
- Berkenbosch A, Bovill JG, Dahan A, et al. The ventilatory CO₂ sensitivities from Read's rebreathing method and the steady-state method are not equal in man. *J Physiol (Lond)* 1989;411:367–77
- Barnes JN, Schmidt JE, Nicholson WT, et al. Cyclooxygenase inhibition abolishes age-related differences in cerebral vasodilator responses to hypercapnia [Research Support, N.I.H., Extramural]. *J Appl Physiol (1985)* 2012;112:1884–90
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33
- Naftolin F, Taylor HS, Karas R, et al. The Women's Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2004;81:1498–501
- Clark JH. A critique of Women's Health Initiative Studies (2002–2006). *Nucl Recept Signal* 2006;4:e023
- Langer RD, Simon JA, Pines A, et al. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong. *Climacteric* 2017;20:402–13
- Raz L. Estrogen and cerebrovascular regulation in menopause. *Mol Cell Endocrinol* 2014;389:22–30
- Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:249–60
- Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409
- Scott E, Zhang QG, Wang R, et al. Estrogen neuroprotection and the critical period hypothesis. *Front Neuroendocrinol* 2012;33:85–104
- Matteis M, Troisi E, Monaldo BC, et al. Age and sex differences in cerebral hemodynamics: a transcranial Doppler study [Comparative Study]. *Stroke* 1998;29:963–7
- Bain CA, Walters MR, Lees KR, et al. The effect of HRT on cerebral haemodynamics and cerebral vasomotor reactivity in postmenopausal women. *Hum Reprod* 2004;19:2411–4
- Orshal JM, Khalil RA. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R233–49
- Deer RR, Stallone JN. Effects of estrogen on cerebrovascular function: age-dependent shifts from beneficial to detrimental in small cerebral arteries of the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;310:H1285–94
- Stirone C, Boroujerdi A, Duckles SP, et al. Estrogen receptor activation of phosphoinositide-3 kinase, akt, and nitric oxide signaling in cerebral blood vessels: rapid and long-term effects. *Mol Pharmacol* 2005;67:105–13
- Geary GG, Krause DN, Duckles SP. Estrogen reduces mouse cerebral artery tone through endothelial NOS- and cyclooxygenase-dependent mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H511–19
- Deer RR, Stallone JN. Effects of age and sex on cerebrovascular function in the rat middle cerebral artery. *Biol Sex Differ* 2014;5:12
- Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, menopause, estrogen, and cognitive aging: the timing hypothesis. *Neurodegenerative Dis* 2010;7:163–6
- Zarrinkoob L, Ambarki K, Wahlin A, et al. Aging alters the dampening of pulsatile blood flow in cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36:1519–27
- Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik study [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, N.I.H., Intramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Brain* 2011;134:3398–407
- Sendag F, Terek MC, Karadadas N, et al. Effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on internal carotid artery pulsatility indices in postmenopausal women. A prospective, randomized, comparative study. *J Reprod Med* 2001;46:962–8
- Penotti M, Nencioni T, Gabrielli L, et al. Blood flow variations in internal carotid and middle cerebral arteries induced by postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1226–32
- Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache* 2003;43:470–8
- Shuster LT, Faubion SS, Sood R, et al. Hormonal manipulation strategies in the management of menstrual migraine and other hormonally related headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011;11:131–8
- Aegidius KL, Zwart JA, Hagen K, et al. Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study. *Eur J Neurol* 2007;14:73–8
- Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, et al. Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 1991;338:839–42
- Cacciatore B, Paakkari I, Toivonen J, et al. Randomized comparison of oral and transdermal hormone replacement on carotid and uterine artery resistance to blood flow. *Obstet Gynecol* 1998;92:

- 563–8
34. Acar M, Cevrioglu AS, Haktanir A, et al. Effect of Aerodiol administration on cerebral blood flow volume in postmenopausal women. *Maturitas* 2005;52:127–33
 35. Ciccone MM, Scicchitano P, Gesualdo M, et al. Systemic vascular hemodynamic changes due to 17-beta-estradiol intranasal administration. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2013;18:354–8
 36. Bishop CC, Powell S, Rutt D, et al. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke* 1986;17:913–15
 37. Poulin MJ, Robbins PA. Indexes of flow and cross-sectional area of the middle cerebral artery using doppler ultrasound during hypoxia and hypercapnia in humans. *Stroke* 1996;27:2244–50
 38. Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, et al. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke* 2000;31:1672–8
 39. Giller CA, Bowman G, Dyer H, et al. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery* 1993;32:737–41
 40. Bradac GB, Simon RS, Heidsieck CH. Angiographically verified transient alteration of the intracranial arteries and veins in dependence of different CO₂ tensions. *Neuroradiology* 1976;10:257–62
 41. Huber P, Handa J. Effect of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries. Angiographic determination in man. *Invest Radiol* 1967;2:17–32
 42. Coverdale NS, Gati JS, Opalevych O, et al. Cerebral blood flow velocity underestimates cerebral blood flow during modest hypercapnia and hypocapnia. *J Appl Physiol* (1985) 2014;117:1090–6
 43. Coverdale NS, Badrov MB, Shoemaker JK. Impact of age on cerebrovascular dilation versus reactivity to hypercapnia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;37:344–55
 44. Silvestrini M, Pasqualetti P, Baruffaldi R, et al. Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Stroke* 2006;37:1010–15
 45. Portegies ML, de Bruijn RF, Hofman A, et al. Cerebral vasomotor reactivity and risk of mortality: the Rotterdam Study. *Stroke* 2014;45:42–7
 46. Bangen KJ, Nation DA, Clark LR, et al. Interactive effects of vascular risk burden and advanced age on cerebral blood flow. *Front Aging Neurosci* 2014;6:159
 47. Catchlove SJ, Parrish TB, Chen Y, et al. Regional Cerebrovascular Reactivity and Cognitive Performance in Healthy Aging. *J Exp Neurosci* 2018;12:117906951878515
 48. Peng SL, Chen X, Li Y, et al. Age-related changes in cerebrovascular reactivity and their relationship to cognition: A four-year longitudinal study. *Neuroimage* 2018;174:257–62
 49. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:1545–88

文后点评

随着社会发展和科学的进步,世界范围内的人类预期寿命在不断延长,如果以50岁为平均绝经年龄计算,女性将有1/3的生命历程是在绝经后度过。而绝经的本质就是由于卵巢功能衰退,体内性激素(尤其是雌激素)水平陡然降低所致。雌激素水平的陡然降低,会产生相关血管收缩不稳定所致的神经精神症状和泌尿生殖道萎缩相关问题,并且与绝经相关的绝经后骨质疏松、心血管疾病、老年性痴呆等疾病的发生风险明显增加。这些症状和绝经相关疾病严重影响绝经后女性的生活质量和身心健康。本文主要关注停用绝经激素治疗(MHT)后的脑血管反应性。女性在50岁以后,其脑血管反应性会出现与年龄相关的下降;脑血管反应性降低与卒中和死亡率的增加以及认知功能减退有关,而脑血流量及其调节是未来发生卒中风险的重要标志。绝经前后女性脑血管反应性的变化可能导致绝经后女性脑卒中风险的增加,而绝经后女性使用MHT后,可提高绝经后女性的脑血管反应性,使之与绝经前女性相似,这其中一个重要的原因是雌激素可通过增加内皮型一氧化氮合酶,环加氧酶和前列环素合酶的表达和活性来增加内皮衍生的一氧化氮和前列环素的产生,从而引起血管扩张。这些雌激素所致的变化导致脑血管张力降低和脑血流量增加。在停用MHT后,雌激素对脑血管的有利作用是否会持续存在?本文研究结果表明,与安慰剂组相比,参与KEEPS试验的部分女性,在两种不同的MHT制剂停用3年后,对高碳酸血症对脑血管的反应性仅具有边缘性的持续影响。因此,如果在绝经后不久即开始接受MHT,则既往使用MHT的作用并不会影响停止治疗多年后的脑血管变量。因此需要进行新的研究,并纳入新的干预措施,以改善和维持绝经后女性的脑血流调节。

(河北医科大学第二医院妇科 徐春琳)

短 评

激素补充治疗和慢性病的预防

Hormone replacement therapy and prevention of chronic conditions

M. Gambacciani^a, A. Cagnacci^b and S. Lello^c 

^aDepartment of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Pisa, Pisa, Italy; ^bDepartment of Obstetrics and Gynecology, Università degli Studi di Udine, Udine, Italy; ^cDepartment of Obstetrics and Gynecology, Policlinico Gemelli, Rome, Italy

刘旭丽 译 王琳 审校

摘要

如今,大多数绝经后女性治疗不足。不同研究间相互矛盾的结果分析表明,激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT) 可以预防有症状的绝经后早期女性的骨质疏松症和心血管疾病。事实上,更年期症状与高血压和心血管疾病等慢性病风险增加有关。不同科学协会指出,对接受治疗的女性来说,最终影响健康和生活质量的主要决定因素有:研究对象的选择、HRT开始时间以及HRT类型和剂量的选择。在考虑到每位女性特征和风险的情况下,对60岁以前或绝经期10年内有症状的女性开始HRT可预防慢性病。大量来自临床前、临床、流行病学和随机研究的科学证据表明,通常合理的应用HRT是有效的并且风险较低。以通俗易懂和容易被人接受的方式与患者沟通后,合理的选择HRT,其效果往往是利大于弊。孕激素的选择可能在心血管疾病的获益方面存在差异。

ARTICLE HISTORY

Accepted 17 November 2018
Published online 11 January 2019

关键词

绝经期;
激素补充治疗;
骨质疏松症;
心血管疾病;
高血压

引言

在更年期期间,多达80%的女性有主观症状,并且多数情况下,这些令人不快的症状足以影响她们的生活质量^[1,2]。此外,雌激素的减少对女性的身体健康有长期影响,因为它与心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 和骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 的风险增加密切相关^[3-6]。鉴于此,绝经后随之而来的衰老在西方国家成为一个主要的公共卫生问题,因为它与死亡和残疾的主要起因有关。激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT) 除降低相关症状外,还发挥骨保护作用,可防止围绝经期和绝经后低雌激素相关的骨矿物质密度降低,并降低长期治疗受试者的骨折风险^[7,8]。流行病学和观察性研究表明,HRT有心脏保护作用,大大降低绝经后女性的CVD发病率和死亡率^[9-16]。相反,随机化妇女健康倡议研究 (Women's Health Initiative, WHI) ^[17]的结果并没有证实这些结果,而是表明老年绝经后女性患冠状动脉性心脏病的风险增加。虽然这是针对50~79岁女性在老年、肥胖和高血压患者中进行的一项HRT的大型长期随机对照试验,但其研究结果受到重视。这些结果对于医学界和公众都很震

惊,因此HRT的使用率下降,使得许多HRT方案不能在临床实践中充分利用。美国预防服务工作组 (US Preventive Services Task Force, USPSTF) 最新报告^[18]的绝经激素治疗看法是,不推荐绝经后使用激素以预防慢性病。由于这种声明过于简单化,导致女性对HRT的使用有混淆和误解。这类报告所带来的看法是,通常HRT是没有用的,并且具有潜在的危险性。虽然作者声明他们的陈述不适用于症状管理的HRT,但这一点并未突出显示,甚至被标题中的有力陈述和文本中的断言所忽视。医学界和公众可以认为,USPSTF不推荐使用HRT来预防慢性病作为基本反对HRT的建议,包括治疗绝经期症状。该报告可能会加剧对HRT使用的误解和恐慌,使WHI^[17]的负面影响持久化,并导致更少的女性接受适当治疗,进而无法改善危害其生活质量的状况。科学协会的建议明确指出,开始HRT适用于有症状而无禁忌症的女性,且她们处于绝经后的早期阶段 (即年龄小于60岁或绝经期开始10年内)^[19-22]。国际知名专家组写了一篇评论,强调了为什么USPSTF声明不被接受^[23]。HRT的使用减少和/或其过早中止甚至可能导致慢性病如CVD和OP的患病率增加^[2-36]。至于在OP方面,人

们普遍认为HRT可有效控制绝经后女性的骨转换率和预防骨丢失。HRT已证明可显著降低髌部、椎骨和其他OP相关的骨折。虽然没有骨折数据,但较低剂量的HRT可以降低骨转换率并防止骨密度降低。HRT适用于过早绝经女性的OP和骨折预防,适用于60岁以前或绝经后10年内有风险的正常绝经后女性。此外,HRT是唯一被证明能有效减少正常绝经后女性骨折的治疗方法,这些女性没有骨折的风险。这是非常关键的,因为绝大多数骨折出现在骨质减少或甚至正常的女性身上,而这些女性不适合使用昂贵的骨特异性药物治疗。

为了解HRT对女性健康和生活质量的最终影响,须考虑以下三个要点:治疗时机、患者选择以及所用HRT的类型和剂量(表1)。

激素补充治疗: 治疗时机

临床前、流行病学和临床数据以及可靠的荟萃分析记录了早绝经的有症状女性使用HRT有利的获益-风险特征^[37-41]。在过去十年中,数据明确表明HRT开始的时间相对于绝经后的年龄和时间至关重要,在围绝经期和绝经后早期女性中表现出获益效果,并且对老年患者无效或甚至是有副作用的。

对WHI数据的最新分析表明,在年龄较小的女性中,在绝经期开始的10年内,如果接受HRT,死亡率会显著降低^[42]。以10岁为一个年龄组进行分析,接受HRT治疗的年轻女性(年龄50~59岁)干预期间全因死亡率降低了近40%(风险比0.61,95%置信区间0.43~0.87)。这些作用在60~69岁或70~79岁的老年女性中未观察到。值得注意的是,在累计18年的随访期间,这种获益仍持续存在(风险比0.87,95%置信区间0.76~1.00)^[42]。HRT对死亡率的长期保护作用在HRT停药后持续数年,这与骨保护的情况相似,在停药后HRT对骨密度和微结构的获益仍持续存在^[43]。这些关于死亡率和HRT骨保护效应的分析进一步支持了治疗时机假说。此外,这些数据表明,如果我们检查相似的年轻绝经后女性,观察性研究和随机临床研究的结果没有差异。而事实上,在绝经过渡期开始HRT的女性比所有观察性研究中的女性以及日常实践中的女性都更年轻。

激素补充治疗: 患者选择

由于绝经实际年龄和绝经后的时间都很重要,因此对患者的选择有更高的要求。事实上,HRT的主要适应证是更年期症状的治疗,这些症状通常出现在年轻的围绝经期女性中,毫无疑问,年龄在60岁之前和绝经后10年内。

其中具有血管舒缩症状(vasomotor symptoms, VMS)、睡眠障碍、萎缩性改变和生活质量受损症状的女性是HRT的合适候选者。然而,由于这些女性对HRT有关女性健康的潜在副反应的误解而未得到充分的治疗。依据VMS将围绝经期和绝经后早期女性的生活质量短期下降的风险因素分开,同时也确定了一组女性可能具有中长期的风险因素^[44]。事实上,已明确VMS与包括CVD、OP和认知功能减退在内的一系列慢性病相关,可作为雌激素剥夺易感性的临床标志物^[44]。这就是为什么不同科学协会^[19-22]的声明都重申需要治疗有症状的女性,并明确区分HRT在年轻有症状的女性与老年的、无症状女性中的使用。通过治疗年轻、健康但有症状的绝经后女性,我们的目标人群可以从量身定制的HRT中获益更多,有明确的证据显示净长期获益。USPSTF文件的结论完全忽略了这一点,仅基于对整体WHI结果的错误解释^[17],因此,我们失去了一个很好的机会去分析年轻绝经后有症状女性早期接受HRT与其在老年无症状人群中治疗后的区别。在与负责人Framingham与Levy博士发表的采访中也重申了这种误解,这位杰出的研究人员将WHI结果称为不可触摸的图标^[45]。

激素补充治疗: 药物类型和剂量

适合所有年龄段女性的理想药物是不存在的。不同的单药和联合用药具有特殊的特性,因此适用于不同年龄段的女性。HRT包括不同剂量和给药途径的多种化合物,在给接受治疗的女性带来获益的同时也带来不同的风险。因此,HRT没有通用和固定的“类效应”,主要是潜在的副作用和不良事件。假设类效应是不合适的,可能会引起临床医生和女性的误解。在HRT定制的过程中,应依据每位患者的年龄、治疗目的、临床特征选择有效的、适当的剂量、类型和方案。在剂量和类型的选择过程中,正确的选择孕激素至关重要。WHI明确指出,在长期治疗中选择不同的孕激素可能会出现不同的副反应。有研究表明单纯使用雌激素治疗似乎比联合使用雌激素和孕激素更有益。孕激素可能有不良反应,WHI中使用的醋酸甲羟孕酮出现一些盐皮质激素、糖皮质激素和残留的雄激素作用^[46]。相反,其他孕激素如屈螺酮(drospirenone, DRSP)有抗盐皮质激素的作用,可能对控制血压和降低整体CVD风险有额外

表1 激素补充治疗对女性健康和生活质量最终影响的主要因素

1. 治疗时机
2. 患者选择
3. 药物类型和剂量

获益。绝经后女性的高血压患病率高于绝经前女性^[47-51]。高血压是CVD的可改变的危险因素^[52,53]。绝经期VMS与清醒和睡眠时收缩压增加有关^[54]。因此,对于仅仅要求缓解VMS症状的女性,具有降血压特性的HRT可能会非常有用^[55-57]。有些研究证实HRT具有抗高血压作用^[58],如一项小型前瞻性研究^[59]表明,DRSP与17 β -雌二醇联合可以减少绝经后早期女性的新发高血压,而与使用其他HRT联合治疗的女性组相比,使用DRSP/雌二醇的女性开始HRT后抗高血压治疗的起始率显著降低^[60]。这些结果表明HRT中选择正确的孕激素对心血管疾病的预防很重要。

结果

HRT是改善VMS和其他绝经期症状的正确治疗方法。对于在60岁之前或在绝经期开始后10年内有症状的女性进行HRT,则可以发挥预防慢性病的作用。其重点是要考虑到对于哪一类女性受益(即具有显着VMS的早绝经女性或过早绝经的患者),并且需要权衡利弊关系。大量的临床前、临床、流行病学研究以及随机临床试验的研究明确表明,以通俗易懂和容易被接受的方式与患者沟通后,合理的选择HRT治疗,其获益往往是利大于弊。孕激素的选择在CVD获益方面存在差异。如今,绝经后女性基本上治疗不足,因此对于妇科内分泌医生而言应该给每一位女性患者推荐一种个体化便捷的HRT方案,同时消除患者心理恐惧并鼓励其正确使用。

Conflict of interest M. Gambacciani is a Speaker and Advisory Board member for Bayer, Fotona, Gedeon Richter, MSD, and Teva. A. Cagnacci is a Speaker and Advisory Board member for MSD, Bayer Italia, Gedeon-Richter, and Teva Italia. S. Lello reported no potential conflict of interest.

Source of funding Nil.

ORCID

S. Lello  <http://orcid.org/0000-0002-1616-9105>

参考文献

- Oldenhave A, Jaszmann LT, Haspels AA, Everaerd WT. Impact of climacteric on well being. A survey based on 5213 women 39–60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:772–80
- Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric* 2007;10:197–214
- Oldenhave A, Jaszmann LJ, Everaerd WT, Haspels AA. Hysterectomized women with ovarian conservation report more severe climacteric complaints than do normal climacteric women of similar age. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:765–71
- Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest* 1981;67:328–35
- Nilas L, Christiansen C. The pathophysiology of peri- and postmenopausal bone loss. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:580–7
- Gambacciani M, Spinetti A, De Simone L, et al. The relative contribution of menopause and aging to postmenopausal vertebral osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1148–52
- Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995;122:9–16
- Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285:2891–7
- Bush TL, Barrett-Connor E. Noncontraceptive estrogen use and cardiovascular disease. *Epidemiol Rev* 1985;7:80–104
- Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: 10-years from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991;325:756–62
- Ross RK, Paganini-Hill A, Mack TM. Menopausal oestrogen therapy and protection from death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1981;18:858–62
- Rosenberg L, Armstrong B, Phil D, Jick H. Myocardial infarction and estrogen therapy in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1976;294:1256–9
- Henderson BE, Ross RK, Paganini-Hill A, Mack TM. Estrogen use and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1181–6
- Rosano GMC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993;342:133–6
- Sarrel PM, Lindsay D, Rosano GMC, Poole-Wilson PA. Angina and normal coronary arteries in women: gynecologic findings. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:467–72
- Sullivan JM, Vander Zwaag R, Hughes JP, et al. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990;150:2557–62
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33
- US Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017;318:2224–33
- Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *Clin Endocrinol Metab* 2010;95:s1–s66
- Baber RJ, Panay N, Fenton A; the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
- The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 24:728–53
- Gambacciani M, Biglia N, Cagnacci A, et al. Italian Menopause Society (SIM). Menopause and hormone replacement therapy: the 2017 recommendations of the Italian Menopause Society. *Minerva Ginecol* 2018;70:27–34
- Langer RD, Simon JA, Pines A, et al. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong. *Climacteric* 2017;20:402–13
- 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
- Venetkoski M, Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, et al. Increased cardiac and stroke death risk in the first year after

- discontinuation of postmenopausal hormone therapy. *Menopause* 2018;25:375–9
26. Gambacciani M. HRT misuse and the osteoporosis epidemic. *Climacteric* 2012;15:10–11
 27. Karim R, Dell RM, Greene DF, et al. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011;18:1172–7
 28. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985;313:1044–9
 29. Petitti DB, Perlman JA, Sidney S. Noncontraceptive estrogens and mortality: long-term follow-up of women in the Walnut Creek Study. *Obstet Gynecol* 1987;70:289–93
 30. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987;75:1102–9
 31. Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Postmenopausal oestrogen treatment and stroke: a prospective study. *BMJ* 1988;297:519–22
 32. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991;265:1861–7
 33. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016–37
 34. Falkeborn M, Persson I, Adami HO, et al. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestin replacement. *BJOG* 1992;99:821
 35. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273:199–208
 36. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933–41
 37. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804
 38. 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
 39. 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
 40. Hodis HN, Mack WJ. The timing hypothesis and hormone replacement therapy: a paradigm shift in the primary prevention of coronary heart disease in women. 1. Comparison of therapeutic efficacy. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1005–10
 41. Hodis HN, Mack WJ. The timing hypothesis and hormone replacement therapy: a paradigm shift in the primary prevention of coronary heart disease in women. 2. Comparative risks. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1011–18
 42. Manson JAE, Aragaki AK, Rossouw JE, WHI Investigators, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2017;318:927–38
 43. Papadakis G, Hans D, Gonzalez-Rodriguez E, et al. The benefit of menopausal hormone therapy on bone density and microarchitecture persists after its withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:5004–11
 44. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, et al. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric* 2017;20:306–12
 45. Voelker R. Framingham at 70: What We've Learned About Women and Heart Disease. *JAMA* 2018;319:2259–60
 46. Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzscheier KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception* 1996;54:243–51
 47. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989;3:427–33
 48. Burt VL, Whelton P, Rocella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995;25:305–13
 49. Amigoni S, Morelli P, Parazzini F, Chatenoud L. Determinants of elevated blood pressure in women around menopause: results from a cross-sectional study in Italy. *Maturitas* 2000;34:25–32
 50. Mercurio G, Zoncu S, Saiu F, et al. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis. *Maturitas* 2004;47:131–8
 51. Barton M, Meyer MR, Haas E. Hormone replacement therapy and atherosclerosis in postmenopausal women: does aging limit therapeutic benefits? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1669–72
 52. Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technol Assess* 2003;7:1–94
 53. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013; 3347:f5680
 54. Gerber LM, Sievert LL, Warren K, Pickering TG, Schwartz JE. Hot flashes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure. *Menopause* 2007;14:308–15
 55. Preston RA, White WB, Pitt B, et al. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2005;18:797–804
 56. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005;112:1979–84
 57. Preston RA, Alonso A, Panzitta D, Zhang P, Karara AH. Additive effect of drospirenone/17-beta-estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving enalapril. *Am J Hypertens* 2002;15:816–22
 58. Cannoletta M, Cagnacci A. Modification of Blood Pressure in Postmenopausal Women: role of Hormone Replacement Therapy. *Int J Women's Health* 2014;6:745–57
 59. Gambacciani M, Rosano G, Cappagli B, et al. Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study. *Climacteric* 2011;14:18–24
 60. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric* 2016;19:349–56

文后点评

在绝经期期间,超过80%的女性有主观症状,这些症状严重影响着她们的生活质量。雌激素的减少将长期影响女性的身体健康,因为它与心血管疾病(CVD)和骨质疏松症(OP)的风险增加密切相关。流行病学和观察性研究表明,HRT有心脏保护作用,大大降低绝经后女性CVD的发病率和死亡率。HRT是改善血管舒缩症状、睡眠障碍、萎缩性改变和生活质量受损症状的正确治疗方法。同时激素补充治疗(HRT)除了降低绝经期症状外,还有骨保护作用,可防止围绝经期和绝经后低雌激素相关的骨矿物质密度降低,并降低长期治疗受试者的骨折风险。

开始HRT时要考虑到治疗时机、患者选择以及所用HRT的类型和剂量。在定制HRT的过程中,应依据患者的年龄、治疗目的、临床特征选择有效的、适当的剂量、类型及方案。在剂量和类型的选择过程中,正确的选择孕激素至关重要。妇科内分泌医生应该给每一位女性患者推荐一种个体化便捷的HRT方案,同时消除患者的心理恐惧并鼓励其正确使用。

(新疆维吾尔自治区人民医院妇产科 王琳)

综述 (摘要)

盆底手术后性功能的维护

Maintaining sexual function after pelvic floor surgery

S. Jha

罗敏 译

已有文献详细报道盆腔器官脱垂和尿失禁的女性患者中常合并性功能障碍,但是治疗尤其手术治疗对性功能影响的相关文献仍非常有限且令人困惑。此外,患者的年龄被证实是性功能减退的独立危险因素:性功能的各个方面(比如性欲、性唤起、性满意度和性高潮)都与年龄直接相关。手术治疗在纠正盆腔器官脱垂或尿失禁的同时,可能进一步加重性功能障碍。因此在任何盆底手术前,都应该评估性功能情况,并且明确患者在术后性生活方面的需求。在这篇文章中,我们将回顾目前的证据,总结盆底功能障碍对性功能的影响,以及对这些问题的手术治疗的效果;同时探讨手术患者性功能的保护方法及其意义。

CLIMACTERIC 2019; 22: 236–241

综述 (摘要)

绝经后女性反复发作尿路感染的病因和管理

The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women

C. Jung and L. Brubaker

阴春霞 译

尿路感染是最常见的感染性疾病之一,超过50%的女性在一生中曾患此病,而且几乎有一半患者在6~12个月内出现复发。正常情况下,雌激素水平降低会导致尿路生殖器上皮的改变,随后改变了泌尿生殖系统的微生物群,因此绝经女性易患反复发作的尿路感染。最近研究发现在健康和亚健康人群的膀胱中,尿道微生物群的成分不同,其在尿路感染的病理生理学中发挥着一定的作用,并可能成为预防和治疗尿路感染的一个治疗选项。反复尿路感染的绝经后女性,急性发作的诊断应结合症状评估和尿液检测。尿路感染的抗生素选择应考虑疗效、相互作用和副作用。有些女性可准确地识别出自己的尿路感染症状,然后开始使用以前处方过的抗生素,这些自我治疗的女性可能是高复发的人群。预防是女性尿路感染管理的一个重要部分。针对膀胱健康与疾病的尿道微生物群研究是一个新兴的研究领域,通过新的循证预防和治疗策略,在改善绝经后女性反复发作的尿路感染的治疗上,具有重要的应用前景。

CLIMACTERIC 2019; 22: 242–249

综述 (摘要)

保持盆底健康

Keeping the pelvic floor healthy

C. Dumoulin, L. Pazzoto Cacciari and J. Mercier

李雪茹 译 史惠蓉 审校

女性的盆底肌形成一个横跨整个盆腔的横膈膜。盆底肌是由尾骨肌和肛提肌(由五部分肌肉组成)构成的。盆底肌与筋膜一起,共同支撑着尿道、阴道和直肠等盆腔器官,并维持尿道、阴道和肛门的收缩功能。绝经期盆底肌肉结构的改变会影响其性能和正常功能,导致尿失禁、下泌尿系统功能的紊乱、盆腔器官脱垂和更年期泌尿生殖系统综合征。本文旨在详细阐述盆腔底部的肌肉构成及其功能,并概述女性盆底肌在绝经期间、绝经后及衰老过程中的直接和间接变化,尤其关注在基于循证医学的文献中,如何采用保守治疗方法使绝经期和绝经后女性保持盆底肌肉健康。

CLIMACTERIC 2019; 22: 257–262

综述 (摘要)

女性原发性压力性尿失禁的现行治疗方法

Current treatments for female primary stress urinary incontinence

A.-M. Itkonen Freitas, P. Rahkola-Soisalo, T. S. Mikkola and M. Mentula

秦弦 译 唐良菡 审校

全世界有数百万女性患有压力性尿失禁。压力性尿失禁的一线治疗方案是盆底肌肉训练,尿道中段悬吊带术则是盆底肌肉训练治疗无效时的金标准治疗方法。近年来,尿道中段悬吊带术的并发症,尤其是慢性疼痛和性交困难引起了人们的广泛关注。目前采用的膀胱尿道悬吊带术和筋膜悬吊带术是压力性尿失禁的传统治疗方法,将来在选择压力性尿失禁的治疗材料时,应倾向于选择侵蚀性小的填充材料。新型填充材料有望成为压力性尿失禁治疗中可供选择的一线材料,但尚需进行更深入的长期观察。选择治疗方案前,应告知患者该术式的风险及其他替代治疗方案。评价治疗方案是否有效,还应同时考虑材料的侵蚀性和潜在风险,以期给女性带来最佳的个体化治疗选择。

CLIMACTERIC 2019; 22: 263–269

综述 (摘要)

中年女性的盆底功能障碍

Pelvic floor dysfunction in midlife women

S. L. Johnston

惠英 译

女性盆底功能障碍包括尿失禁和盆腔器官脱垂。在中年女性中,泌尿生殖器萎缩通常与这些疾病有关,实际上可以被视为整体疾病的一部分。盆底组织有着共同的激素反应性,对中年女性雌激素的减少有共同的反应。本文综述了绝经和衰老对盆底功能的预期影响,并讨论了雌激素缺乏如何导致盆底结构受损和/或盆底功能障碍。本文还提出了初步评估中年女性骨盆功能的框架,强调了评估尿失禁、器官脱垂和泌尿生殖器萎缩对生活质量影响的重要性。

CLIMACTERIC 2019; 22: 270–276

综述 (摘要)

我们能从阴道网片的故事中学到什么?

What can we learn from the vaginal mesh story

D. Karmakar and L. Hayward

贺笑 符书馨 译

阴道网片在脱垂手术中的应用引起了巨大的争议和前所未有的媒体关注,已成为当今妇科泌尿学最具感染力和影响力的话题。自从美国食品药品监督管理局许可510(k)网状产品的生产,这些产品迅速被全球的外科医生使用。深入了解组织和植入物的生物学特性、手术技巧、患者选择、沟通技巧、知情同意以及高质量的学术研究是非常重要的,这些都是我们可以从网片故事中学到的重要经验教训。这些经验教训需要应用到妇科泌尿学及其他领域的所有新治疗方法中去。

CLIMACTERIC 2019; 22: 277–282

综述 (摘要)

亚洲和其他地区的妇女权利——是事实还是幻觉?

Women's rights in Asia and elsewhere – a fact or an illusion?

D. Shah

闫昭 王玉荣 译 徐春琳 审校

世界上三分之一以上的人口居住在亚洲。中国和印度的人口密度最大, 本文重点关注中印两个国家。在十七世纪, 妇女总被视为下等人并且从属于男子。妇女必须听取其父亲、丈夫和儿子的意见, 而且她们不能继承家庭的产业或财富。自十八世纪开始, 一直持续到十九世纪, 妇女权利一直是欧洲人民要求人权的政治辩论的中心, 从而引发了女权运动。女权运动始于二十世纪, 以妇女的生育权利为中心。二十世纪, 联合国签署了各种宣言, 向世界妇女提供两性公平和平等, 但不幸的是, 其中许多宣言没有在亚洲付诸实施。二十一世纪, 女权运动更注重女性有权决定她们的生活方式。我们仍然必须克服不平等的经济机会及政治赋权、性别暴力和贩卖人口等挑战, 才能在亚洲实现性别平等。

CLIMACTERIC 2019; 22: 283–288

综述 (摘要)

21世纪子宫内膜异位症诊断方法探究

Diagnosis of endometriosis in the 21st century

L. Kiesel and M. Sourouni

曹媛 译

子宫内膜异位症是一种妇科常见的疾病, 但由于其症状多样分布广泛, 缺乏特异性, 疾病的诊断可能会延迟8-12年。腹腔镜检查目前是子宫内膜异位症诊断的金标准。如有侵入性较低的检查方法, 则可以缩短子宫内膜异位症的诊断时间。本文旨在系统地总结各类文献中可行的低侵入性子宫内膜异位症诊断方法。通过MEDLINE/PubMed、Cochrane和Google Scholar等电子数据库检索筛选相关研究, 53篇文献被纳入此篇综述分析。影像学检查、基因检查、生物学标志物或微小核糖核酸(miRNAs)等低侵入性检查可能是建立一种低侵入性子宫内膜异位症诊断方法的关键。这些研究结果基本证明, 不同的检查方法对子宫内膜异位症诊断所起的作用不同, 其诊断效果也取决于子宫内膜异位症的类型。例如, 经阴道超声检查对子宫腺肌瘤的诊断敏感性为93%, 特异性为96%, 而浅表/腹膜子宫内膜异位症则无法通过影像学检查检测到。尽管包括影像学检查、基因检测、生物标志物或微小核糖核酸在内的几项非侵入性检查方法都展现出用于子宫内膜异位症诊断的潜力, 但是将其作为临床常规推荐方法仍需要进一步的研究。合理组合这些低侵入性检查方法可能是形成可靠的子宫内膜异位症低侵入性诊断的解决方案。

CLIMACTERIC 2019; 22: 296–302

论著 (摘要)

二氧化碳点阵激光微剥脱治疗与无创铒:YAG激光热治疗绝经期泌尿生殖系统综合症的原理与设计: 一项非劣效性单盲随机对照试验

Rationale and design for fractional microablative CO₂ laser versus photothermal non-ablative erbium: YAG laser for the management of genitourinary syndrome of menopause: a non-inferiority, single-blind randomized controlled trial

R. Flint, L. Cardozo, T. Grigoriadis, A. Rantell, E. Pitsouni and S. Athanasiou

燕宁译 谢梅青 审校

高达50%的正常绝经后女性和高达70%的绝经后乳腺癌患者普遍遭受绝经期泌尿生殖系统综合症 (Genitourinary syndrome of menopause, GSM) 的困扰。GSM是一种慢性疾病,对性健康和生活质量有重要影响。主要治疗是局部使用润肤剂或润滑剂以缓解症状。二线治疗是外用阴道雌激素以恢复阴道上皮细胞的生理功能。但是,有一些人群不适合或不能接受阴道用雌激素。奥培米芬和阴道激光治疗是近几年治疗GSM的新兴手段。目前,用于治疗GSM的激光主要有两种类型:二氧化碳点阵激光微剥脱治疗和无创铒:YAG激光热治疗。

我们提出了一项多中心、前瞻性、非劣效性、单盲、随机对照试验的研究方案,用于比较二氧化碳点阵激光微剥脱治疗与无创铒:YAG激光热治疗GSM的疗效研究。

我们将招募88名绝经后女性,随机分为两组。入选患者都有GSM症状,阴道健康指数得分<15。每例患者将接受每月一次的阴道激光治疗,共3次,并分别在1个月、6个月和12个月时接受随访。我们的主要结果将关注GSM症状的所有变化(干涩、性交困难、瘙痒、灼烧、排尿困难、尿频、尿急)、尿失禁(如果存在)和总体性满意度。将采用主观和客观两种方法对参与者进行评估。

这项试验的结果将有可能允许临床医生和GSM患者在选择特定激光类型时作出知情决策权,试验结果为越来越多的证据提供支持,即阴道激光在GSM中作为一种替代治疗是安全的。我们希望这项试验将为两种激光的安全使用提供可靠的长期数据。

CLIMACTERIC 2019; 22: 307-311

论著 (摘要)

米氮平用于治疗绝经后女性的血管舒缩症状: 两项随机对照试验

Esmirtazapine treatment of postmenopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials

M. Birkhaeuser, J. Bitzer, S. Braat and Y. Ramos

王梦瑶译 张雪玉 审校

目的: 本研究为期12周,是一项随机、双盲、安慰剂对照的多平行组III期临床研究(P012研究, NCT00560833研究, P013, NCT00535288),旨在评估米氮平用于缓解绝经后女性中至重度血管舒缩症状的有效性和安全性。

方法: 将研究对象随机分为安慰剂组和米氮平组(2.25 mg、4.5 mg、9.0 mg、18.0 mg),主要复合疗效终点是观察患者(第4周和第12周)每日出现中至重度血管舒缩症状的频率及其严重程度,并用电子日志记录相关数据及不良事件。

结果: 在P012研究和P013研究中,分别有942名和946名参与者被随机分组。与安慰剂相比,应用米氮平的患者在使用4周及12周后(≥4.5 mg)平均每日出现中至重度血管舒缩症状的频次显著降低1.4~2.2次,而应用4周时(所有剂量组: ≥4.5 mg)和应用12周时(仅较大剂量组: P012研究组中9.0 mg; P013研究组中18.0 mg)在降低血管舒缩症状的严重程度上具有同样疗效(显著降低0.06~0.08),且较低剂量时安全性更高,嗜睡和疲劳是较常出现的不良事件。

结论: 米氮平可降低与绝经相关的中至重度血管舒缩症状出现的频率和严重程度,并在研究人群中具有良好的耐受性。

CLIMACTERIC 2019; 22: 312-322

