

2020年2月 第7卷 第4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 唐良菖

黄 薇 曹 媛 常 青

符书馨 惠 英 舒宽勇

谢梅青 雷小敏 蔡金凤

穆玉兰

致谢:

感谢拜耳医药保健有限公司
对更年期 (中文版) 的出版
提供支持

更年期 (中文版) 编辑部地址

北京市西城区阜外大街2号
万通金融中心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; 或将此出版物储于任何检索库存系统内。

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

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

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

CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

Editorial Board

EDITOR-IN-CHIEF

Rod Baber Australia

ASSOCIATE EDITORS

Robin Bell Australia

Peter Chedraui Ecuador

Tim Hillard UK

Jim Pickar USA

Tevfik Yoldemir Turkey

Qi Yu China

EDITORIAL BOARD

Farook Al-Azzawi UK

Peter Alexandersen Denmark

Henry Burger Australia

Camil Castelo-Branco Spain

Aila Collins Sweden

Susan Davis Australia

Tobie de Villiers South Africa

Anna Fenton New Zealand

Marco Gambacciani Italy

Ulysse Gaspard Belgium

Andrea Genazzani Italy

Steve Goldstein USA

Anne Gompel France

Franco Guidozzi South Africa

Chris Haines Australia

Victor Henderson USA

Rakibul Islam Australia

Elaine Jolly Canada

Jessica Kasza Australia

Sheryl Kingsberg USA

Beverly Lawton New Zealand

Marc L'Hermite Belgium

Roger Lobo USA

Mary Ann Lumsden UK

Jo Marsden UK

Tomi Mikkola Finland

Alfred Mueck Germany

Rossella Nappi Italy

Santiago Palacios Spain

Nick Panay UK

Faustino Perez-Lopez Spain

Amos Pines Israel

JoAnn Pinkerton USA

Giuseppe Rosano Italy

Serge Rozenberg Belgium

Hermann Schneider Germany

Duru Shah India

Marla Shapiro Canada

Lee Shulman USA

Frank Stanczyk USA

John Stevenson UK

John Studd UK

Cynthia Stuenkel USA

David Sturdee UK

Delfin Tan Philippines

Lian Ulrich Denmark

Wulf Utian USA

Paulina Villaseca Chile

Amanda Vincent Australia

Salvatore Vitale Italy

目录 2020年2月 第7卷 第4期

综述

中国更年期知识的大众教育

Population education of menopausal knowledge in China

CLIMACTERIC 2019; 22: 323..... 郁琦 译校..... 1

绝经前女性子宫肌瘤的管理

Fibroid management in premenopausal women

CLIMACTERIC 2019; 22: 27-33..... 李泽敏 沈杨 译 任慕兰 审校..... 3

绝经后分泌雄激素的卵巢肿瘤:2例富有挑战性的鉴别诊断案例

Postmenopausal androgen-secreting ovarian tumors: challenging differential diagnosis in two cases

CLIMACTERIC 2019; 22: 324-328..... 朱燕 苏莹 周红林 译校..... 11

降低患癌风险的输卵管卵巢切除术后应用激素补充治疗的安全性:文献和指南的系统综述

Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing salpingoophorectomy: systematic review of literature and guidelines

CLIMACTERIC 2019; 22: 352-360..... 吕梦潇 译 穆玉兰 审校..... 17

论著

原发性卵巢功能不全及早绝经的全球患病率:一项荟萃分析

The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis

CLIMACTERIC 2019; 22: 403-411..... 唐夏楠 译 王世宣 审校..... 26

共识

全球共识立场声明:睾酮疗法在女性中的应用

Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women

CLIMACTERIC 2019; 22: 429-434..... 吴玉铃 潘春梅 林元 译校..... 36

摘要

黑升麻(异丙醇升麻提取物)±圣约翰草治疗乳腺癌患者的获益-风险特征

CLIMACTERIC 2019; 22: 339-347..... 王雪 译 唐良菡 审校..... 42

奥培米芬对绝经后女性骨的影响

CLIMACTERIC 2019; 22: 442-447..... 高敏 张学红 译..... 42

对因癌症治疗导致早发性卵巢功能不全高风险患者进行卵巢组织冻存:最佳方案

CLIMACTERIC 2019; 22: 383-389..... 李扬璐 阮祥燕 译..... 43

与维生素D水平正常的65岁以下绝经后年轻女性肌肉力量相关的因素

CLIMACTERIC 2019; 22: 390-394..... 贺笑 译 符书馨 审校..... 43

TX-004HR对绝经后女性外阴和阴道萎缩症状有临床改善作用

CLIMACTERIC 2019; 22: 412-418..... 薛婉君 郭雪桃 译..... 44

口服雌激素与睾酮凝胶治疗对改善绝经后女性性功能的有效性

CLIMACTERIC 2019; 22: 460-465..... 罗敏 译..... 44

5-羟色胺再摄取抑制剂对绝经后女性阴道上皮的影响

CLIMACTERIC 2019; 22: 507-510..... 阴春霞 译..... 45

绝经年限(并非年龄)与骨质疏松风险增加相关

CLIMACTERIC 2019; 22: 523-526..... 徐克惠 译..... 45

综述

中国更年期知识的大众教育

Population education of menopausal knowledge in China

Qi Yu

ASSOCIATE EDITOR

郁琦 译校

在女性衰老的过程中, 绝经起到了重要的推动作用。绝经相关问题严重影响中老年女性的健康: 一方面, 绝经相关症状可能会严重影响女性的生活质量; 另一方面, 卵巢功能的下降和性激素的缺乏则会导致骨质疏松症和心脑血管疾病等退行性疾病的发病率增加。已有大量证据表明, 对于进入绝经状态的中年女性采用包括生活方式调整、健康咨询和在适宜人群中进行适当的绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 在内的全方位绝经期管理, 可以缓解绝经相关症状, 有效减少上述老年人慢性疾病的发病率, 从而得以充分利用有限的医疗资源来改善中老年女性的生活质量, 提高全民健康水平。

在中国, 女性自然绝经的平均年龄为 49.2 ± 3.3 年。数据显示, 中国女性绝经人数目前已超过2亿, 近78.4%的女性在绝经过渡期出现绝经相关症状。然而, 可能是由于传统观念的影响和束缚, 无论是普通大众还是医务工作者, 对绝经的认识仍很有限, 认为绝经是“自然老化”, 并且对其潜在严重后果所知甚少。此外, 由于传统的恐激素心理, MHT在国内适宜人群中仅有1%~2%左右的使用率。与之相比, 在妇女健康研究 (Women's Health Initiative, WHI) 的结果发表后, 虽然欧美国国家适宜女性中的MHT使用率从既往的30%开始下降, 但仍然远远高于中国。因此, 中国的大多数绝经后女性并未能从绝经期管理的相关措施中获益。

中华医学会妇产科学分会绝经学组成立于2001年, 从那时起, 绝经学组就开始致力于普及更年期和MHT的相关知识, 多年来在全国范围内对广大妇产科医生进行继续教育, 召开多层次学术会议, 每年的巡讲近百次, 并通过报纸、杂志、电视、网络多种媒介加强患者、公众的宣传和教育。此外, 通过发起并推动绝经管理门诊项目 (Menopause Activation Project, MAP) 实施, 在全国建立了200余家绝经门诊, 并通过在中国人群中进行MHT受益及风险研究, 形成一系列针对中国女性特征的绝经管理

规范和指南。自2003年第一版《激素补充治疗临床应用指南》以来, 相继于2006年、2009年、2012年和2018年对指南进行更新, 发布了MHT相关药物使用的指导意见, 并制定了《早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识》和《围绝经期异常子宫出血诊断和治疗专家共识》。这些指南和共识的制定有助于中国绝经相关疾病的治疗规范化, 为MHT的推广提供理论基础和具体可行的指导意见。

目前, 随着这些绝经管理相关知识的推广传播以及各大项目的推进落实, 使得我国绝经女性和医生对绝经和MHT的认识有了很大的提高。一项2013年开展的对42个城市100家MAP医院的194名临床医生的调查结果显示: 超过90%的医生熟悉MHT指南和路线图, 约70%的医生遵循指南和建议。此外, 大多数受访医生指出, 大部分患者对MHT有良好的依从性, 且92%的患者首选MHT治疗绝经相关症状。处方MHT的决定受到医生对MHT的认识和态度, 以及患者的个体临床情况的影响。一项来自北京协和医院的院内调查显示, 由于长期有妇科内分泌的专家推行开展院内的继续教育项目, 持续推动绝经相关疾病的防治, 医务人员对MHT的适应证和并发症有较好的认识, MHT使用率达30%, 妇产科医生及其家属MHT使用率更高。

中国女性绝经人数正逐年上升, 预计到2030年50岁以上的女性人数将逾2.8亿, 超过世界上绝大多数国家的人口总数。因此, 绝经相关工作任重而道远。我们希望, 通过不懈努力, 在不远的将来, 绝经管理的概念会深入人心, 绝经期女性的生命质量将得到改善, 老龄化人口的疾病负担也会大大减轻, 最终实现健康老龄化的奋斗目标。

Potential conflict of interest The author reports no conflict of interest.

Source of funding Nil.

文后点评




随着社会老龄化进程的加快,中国女性绝经人数目前已超过2亿,其上升幅度超过总人口的上升幅度,预计到2030年50岁以上的女性人数将逾2.8亿,绝经带来的相关问题将严重影响中老年女性的健康和生活质量。在中国,过去由于传统观念的影响和束缚,无论是普通大众还是医务工作者,对绝经的认识还很有限,对其带来的危害不够重视,致使中国广大的绝经后女性不能受益于现代绝经期管理的相关措施,特别是绝经激素治疗(MHT)。尽管MHT是改善绝经相关症状最有效的疗法,但其在中国的接受程度很低,90年代只有1%的使用者。同时,中国绝经管理组织的成立也相对滞后,但在中华医学会妇产科学会绝经学组于2001年成立后,一直致力于普及更年期和MHT相关知识,多年来在全国范围内对广大妇产科医生进行继续教育,并通过报纸、杂志、电视、网络多种媒介加强患者、公众的宣传和普及教育,同时发起并推动绝经管理门诊(MAP)项目实施,在全国建立了200余家绝经门诊,并完善对中国人群MHT受益及风险研究,形成中国特色的绝经管理规范 and 指南。通过这些举措,使得现今我国绝经女性和医生对绝经和MHT的认识有了很大的提高,中国绝经领域的研究和管理也将逐步完善并与世界接轨。2019年5月在菲律宾马尼拉召开的“第七届亚太绝经联盟年会”上,中国当选为亚太绝经联盟主席国,此后将承担并推动整个亚太地区绝经管理发展的重任,并将于2021年在中国杭州召开“第八届亚太绝经联盟年会”,展现中国的绝经管理经验,把中国的绝经管理成就推向世界!

(北京协和医院妇产科 郁琦)

综述

绝经前女性子宫肌瘤的管理

Fibroid management in premenopausal women

J. Donnez^a , G. E. Courtoy^b  and M.-M. Dolmans^{b,c} 

^aSociété de Recherches pour l'Infertilité, Professor Emeritus, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; ^bPôle de Gynécologie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; ^cGynecology Department, Cliniques Universitaires St-Luc, Brussels, Belgium

李泽敏 沈杨 译 任慕兰 审校

摘要

子宫肌瘤是绝经前女性的最常见肿瘤,可导致出血、疼痛和生活质量下降。当出现症状时,手术是其主要治疗手段,通常为根治性手术(子宫切除术)。目前已有保留子宫的手术选择(宫腔镜和腹腔镜下子宫肌瘤切除术)和其他非手术治疗方案,但基于药物的治疗与较低的成本和并发症发生率相关。鉴于肌瘤生长需要孕酮,促性腺激素激动剂已被用于控制子宫肌瘤的出血症状和减小肌瘤体积,但由于会导致不良事件,目前仅将其用于临时补救性治疗。

醋酸乌利司他(Ulipristal acetate, UPA)作为一种选择性孕酮受体调节剂,适用于子宫肌瘤的治疗。UPA具有良好的安全性,能够快速控制出血,在大多数病例中(80%)可使子宫肌瘤体积持续减小。实际上,UPA治疗可以通过抑制细胞增殖、刺激细胞死亡,以及促进纤维化再吸收的共同作用使子宫肌瘤缩小。在症状复发的病例中,间歇性重复3个月的UPA(每日一次)疗程可以实现治疗效果最大化,某些情况下甚至可能使肌瘤完全消失。根据欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC)的建议,尽管UPA的治疗剂量具有良好的耐受性,但在筛查时仍应排除存在肝功能异常或肝脏疾病的患者。根据PRAC的建议,在监测肝酶和胆红素的情况下,根据肌瘤位置、患者意愿和临床反应,我们提出一种新的绝经前女性症状性子宫肌瘤管理方案,以期尽可能降低可能发生的肝脏毒性风险。

ARTICLE HISTORY

Received 9 October 2018
Accepted 9 November 2018
Published online 13 December 2018

关键词

子宫肌瘤; 肌瘤;
药物治疗;
子宫肌瘤切除术;
手术; 选择性孕酮受体调节剂;
醋酸乌利司他

引言

子宫肌瘤(也称为平滑肌瘤或肌瘤)是最常见的子宫良性肿瘤^[1],是由子宫平滑肌组成的单克隆肿瘤^[2-4],含有大量的细胞外基质(胶原蛋白、纤维蛋白和蛋白多糖)。女性的肌瘤发病率为50%~60%,在30%的病例中引起异常子宫出血(月经过多,继发性贫血)、骨盆压迫症状、不孕和产科并发症^[1,5,6]。

危险因素

种族

种族是一个重要的危险因素。一项早期研究发现,非洲裔美国女性至35岁时的子宫肌瘤发病率为60%,至50岁

时增至80%以上;而白人女性至35岁时发病率为40%,至50岁时多达70%^[7]。因此,非洲裔美国女性更易罹患子宫肌瘤,也可能在较年轻时期发病。

年龄

年龄是子宫肌瘤的主要流行病学危险因素,在绝经前女性中,40~50岁年龄段的相对风险是20~30岁的10倍^[8]。既往研究中记录到的肌瘤平均生长速度为每6个月9%,但当考虑年龄时,不同种族间的肌瘤生长速度存在差异^[9]。

早发月经初潮及胎次

月经初潮年龄提前会增加肌瘤发生的风险,同时也被认为是其他激素相关性疾病(例如子宫内膜癌和乳腺癌)

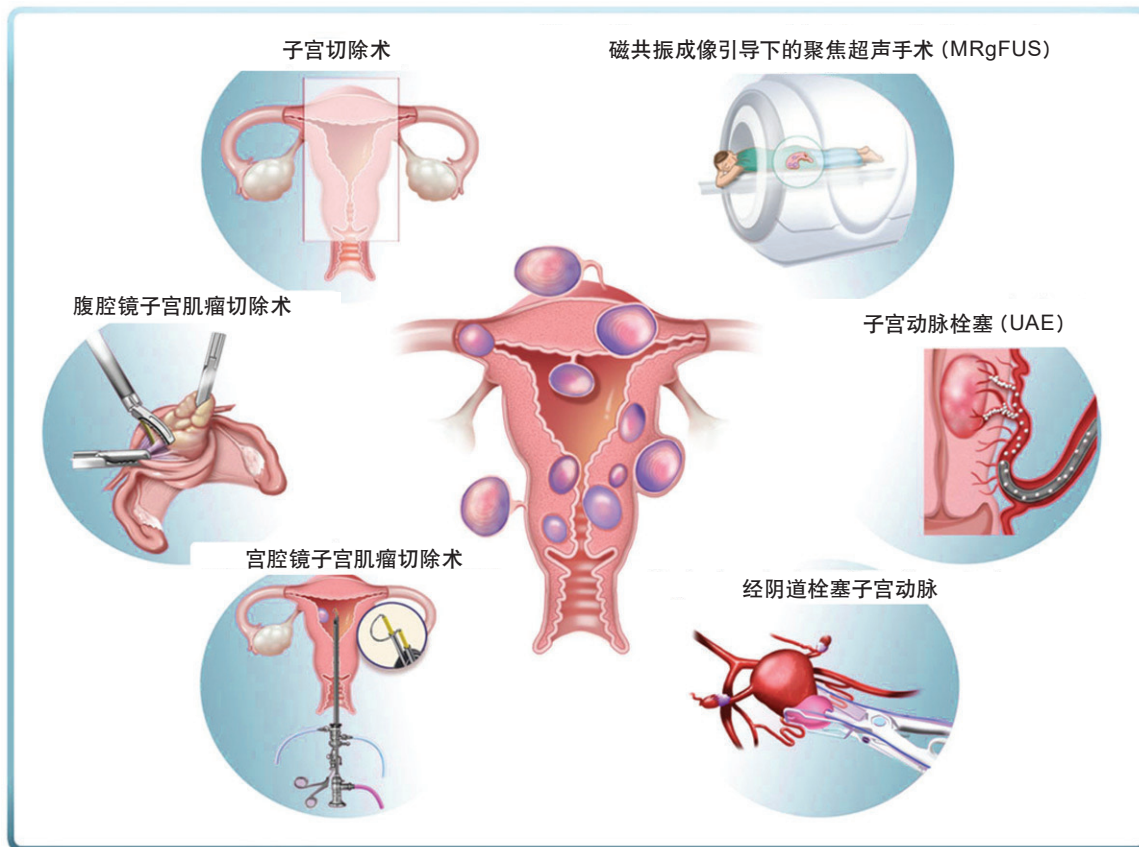


图1. 现行的子宫肌瘤手术和非手术治疗策略。图左：子宫切除术、腹腔镜子宫肌瘤切除术和宫腔镜子宫肌瘤切除术是目前应用最广泛的治疗肌瘤手术方法。图右：手术治疗的替代方案，包括子宫动脉栓塞（UAE）、高频磁共振成像引导下的聚焦超声手术（MRgFUS）和经阴道栓塞子宫动脉。改编自Donnez和Dolmans的研究。

的危险因素^[2,10]。目前已经发现妊娠对子宫肌瘤有保护作用，但其机制尚不清楚。有学者提出，在产后子宫重塑过程中，小的肌瘤病变可能存在细胞选择性凋亡的倾向^[11,12]。

遗传因素

一些特定的遗传学改变也与肌瘤生长有关^[13-15]。2013年，Mehine等^[16]对38例子宫肌瘤标本及其相应子宫肌层进行全基因组测序和基因表达谱分析，发现子宫肌瘤组织中多见染色体碎裂（chromothripsis），提示遗传因素可能在肌瘤的发生和进展中起到一定作用。

其他因素

既往曾有研究报告，酒精和咖啡因的摄入会增加子宫肌瘤的风险，而肥胖和高血压等因素也可能与肌瘤的发生相关。富含红肉的食物会增加发生肌瘤的风险，但吸烟却会降低其风险（具体原因不明）^[2,14]。

现行管理策略

正如Stewart^[6]，以及Donnez和Dolmans^[1]所强调的那样，目前关于子宫肌瘤的管理存在不确定性，因为仅有少数随机试验评估了肌瘤的不同治疗方法。为了比较不同治疗选择和评估长期转归（包括生活质量、出血和巨大肿块等症状的复发、生育能力，甚至并发症），前瞻性的研究数据至关重要。

目前的管理策略主要是手术干预，但具体治疗方式的选择应基于患者年龄，以及保留生育能力和避免“根治性”手术（例如子宫切除术）的愿望。其他手术和非手术治疗方法包括：宫腔镜子宫肌瘤切除术、开腹手术或腹腔镜子宫肌瘤切除术、子宫动脉栓塞以及在放射学或超声影像指导下进行的其他干预（图1）^[1,5,6,17-19]。

宫腔镜子宫肌瘤切除术

根据国际妇产科联盟（International Federation of

表1 子宫肌瘤不同治疗方法的比较

| 治疗 | 优点 | 缺点 |
|-------------------------|---------------------------------|--|
| 口服避孕药 孕激素 LNG-IUS | 口服给药 口服给药 持续作用; 同时起到避孕作用 | 不减小肌瘤; 不规则子宫出血 不减小肌瘤; 不规则子宫出血 不减小肌瘤; 器具自动脱落; 禁用于黏膜下肌瘤 |
| GnRHa | 缓释 (1个月); 减小子宫肌瘤体积; 适用于子宫肌瘤 | 需注射治疗; 停药后肌瘤再次生长; 由于会导致不良事件 (更年期症状、骨密度降低) 而仅能短期治疗 (最长6个月) |
| UPA | 口服给药; 快速控制出血; 持续缩小肌瘤体积; 适用于子宫肌瘤 | 孕酮受体调节剂相关的子宫内膜改变 |

LNG-IUS, 左炔诺孕酮宫内释放系统; GnRHa, 促性腺激素释放激素激动剂; UPA, 醋酸乌利司他。改编自Donnez等的研究^[28]。

Gynecology and Obstetrics, FIGO) 子宫肌瘤分型标准, 采用切片技术完整剔除肌瘤, 是治疗1型肌瘤最常用的方法。手术医师可通过切割环的反复和逐步操作, 将肌瘤切成小碎片而去除。当可以观察到肌层束状纤维时, 即可视为完成手术。如果1型肌瘤特别大 (直径>3 cm), 肌瘤电切术会增加手术并发症 (穿孔、出血和液体灌注) 和周围子宫肌层的损伤风险。对于较大的FIGO 2型肌瘤, 通常采用两步手术。在第一步宫腔镜手术中切除突出宫腔的部分肌瘤。在此之后, 残留的包膜内肌瘤成分会迅速突出到宫腔, 肌层厚度相应增加, 从而可以在第二步宫腔镜手术中完整、安全地切除肌瘤^[1]。

腹腔镜子宫肌瘤切除术

许多妇科医师认为腹腔镜子宫肌瘤切除术难度较大, 但其确实具有治疗优势: 术后严重并发症较少、恢复更快, 且腹腔镜子宫肌瘤切除术与开腹子宫肌瘤切除术在生殖结局方面没有显著差异。推荐应用在标本袋中粉碎肌瘤的技术, 从而尽可能降低肌瘤组织意外播散的风险。腹腔镜子宫肌瘤切除术的禁忌证通常包括>10~12 cm的肌壁间肌瘤, 或需要多个切口的不同部位多发子宫肌瘤 (≥4个)。主肌瘤的大小和位置是选择腹腔镜合适入路的主要标准^[1,20-22]。

腹腔镜全子宫切除术

长期以来, 子宫切除术一直被认为是治疗症状性肌壁间和黏膜下子宫肌瘤的标准手术方式, 特别是无生育需求或已处于绝经前 (40~50岁) 的女性。美国每年施行60多万例子宫切除术^[23], 子宫肌瘤是其主要指征。近几十年来, 腹腔镜子宫切除术已成为替代开腹手术的最佳手术方式^[24-26]。

为什么我们需要新的选择?

研究和开发手术治疗的替代方案至关重要^[21,22]。此

外, 减少子宫切除术和其他手术操作的例数, 还将会降低医疗费用和并发症发生率。

现行的药物治疗方法

口服避孕药、孕激素和左炔诺孕酮宫内释放系统可用于“超适应证”治疗, 如用于存在妇科出血性疾病的女性, 但由于子宫肌瘤对孕酮敏感^[27], 因此这些治疗方案并不适用于子宫肌瘤的治疗 (表1)。此外, 肌瘤导致的宫腔形态异常是左炔诺孕酮宫内释放系统的禁忌^[28]。促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa) 因存在副作用 (例如潮热和阴道干涩) 且可能降低骨密度, 每次连续使用不宜超过3~6个月。醋酸乌利司他 (ulipristal acetate, UPA) 等新药在控制出血方面比GnRHa更快速, 重要的是UPA还持续有效, 而GnRHa治疗结束后可观察到肌瘤快速再生^[29] (图2)。

选择性孕酮受体调节剂治疗子宫肌瘤: 目前所知信息

选择性孕酮受体调节剂 (selective progesterone receptor modulators, SPRMs) 是人工合成化合物, 可以通过与孕酮受体结合, 对靶组织产生激动或拮抗作用^[30-32], 其作用取决于组织类型^[33-35]。其混合活性取决于相关基因组通路中调节转录辅因子的募集, 以及与其他信号通路之间的非基因组相互作用。尽管最近提出了大量假说^[36], 但SPRMs如何减轻月经出血仍尚未明确^[28,37] (图2)。

目前已对4种SPRMs家族药物进行了临床 (Ⅲ期) 试验: 米非司酮、阿索立尼 (asoprisnil)、UPA和醋酸特拉司酮^[38]。所有研究显示, 这些药物使缩小子宫肌瘤和减少子宫出血呈剂量依赖性。

在研究最新孕激素拮抗剂的大型临床试验中, UPA在疗效和安全性方面确实显示出良好的应用前景。有关UPA与安慰剂及醋酸亮丙瑞林 (一种GnRHa) 比较的两项随机试验也显示^[29,39], 经过3个月的药物研究期后, 未接受手术的女性使用UPA后出现了持续的肌瘤抑制效果 (长

GnRH_a和SPRMs的作用机制

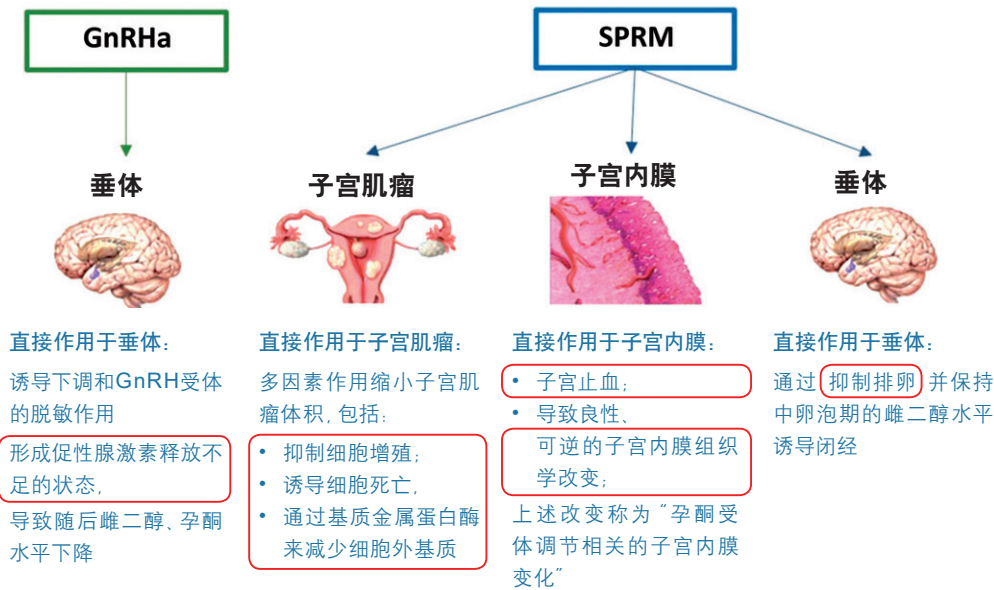


图2. GnRH_a和SPRMs的作用机制比较。SPRMs通过基因转录调控机制对子宫肌瘤、子宫内膜和垂体产生直接影响。ECM, 细胞外基质; GnRH, 促性腺激素释放激素; GnRH_a, 促性腺激素释放激素激动剂; MMP, 基质金属蛋白酶; SPRM, 选择性孕酮受体调节剂。

达6个月)。尤其重要的是, SPRMs对子宫内膜的诱导效应(现在被称为孕酮受体调节相关子宫内膜变化, 近70%的患者在治疗结束时存在这种变化)已被证明是良性的和可逆的, 因其在治疗结束后2个月会消失。

SPRMs的长期间歇给药

已有大量试验评估了在重复间歇疗法(4个疗程)中使用已获批准的5 mg UPA的安全性和有效性^[34,40]。经过个体化疗程的治疗后(研究中的1、2、3和4个疗程)确定为闭经的受试者比例分别为75.8%、84.1%、86.4%和87.5%。在初始筛查和第1、2和4次疗程结束后使用月经失血图(pictorial blood assessment chart, PBAC)评分^[41]以评估非治疗期的月经出血情况。这些受试者筛查时的PBAC中位水平为224.0分, 随着每个疗程的进行而显著下降, 最终在第4疗程后达到77.5分^[34,42]。子宫肌瘤体积达到具有临床意义缩小($\geq 25\%$)的女性患者比例从第1疗程的62.3%升至第4疗程的78.1%, 子宫肌瘤体积缩小 $\geq 50\%$ 的女性患者比例也同样有所升高, 表明重复疗程极大提高了治疗效果。受试者中3个大肌瘤的体积缩小小情况也同样证

UPA长期间歇疗法

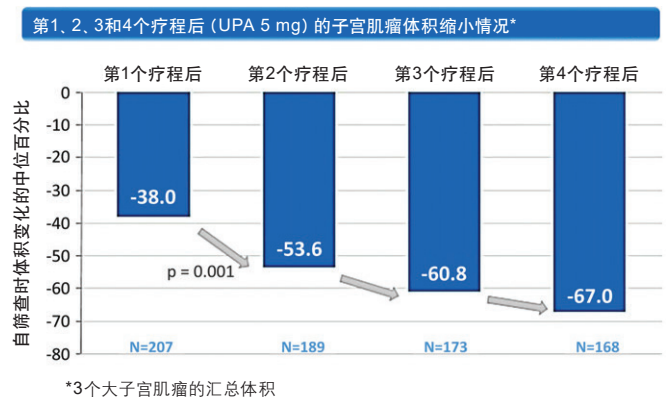


图3. 每日服用5 mg醋酸乌利司他(UPA)治疗3个月后肌瘤体积缩小的效果。两个疗程之间的无治疗间隔为两个自然月经周期^[34,40]。

实这一点: 每增加一个额外的疗程时都可以显著缩小其体积(图3)。

根据现有的最长4个疗程治疗后的子宫内膜安全性相关数据, 这一疗法并未增加更严重子宫内膜病变(如不典型增生或子宫内膜癌)的发生率。Courtroy等^[43,44]最近的研究

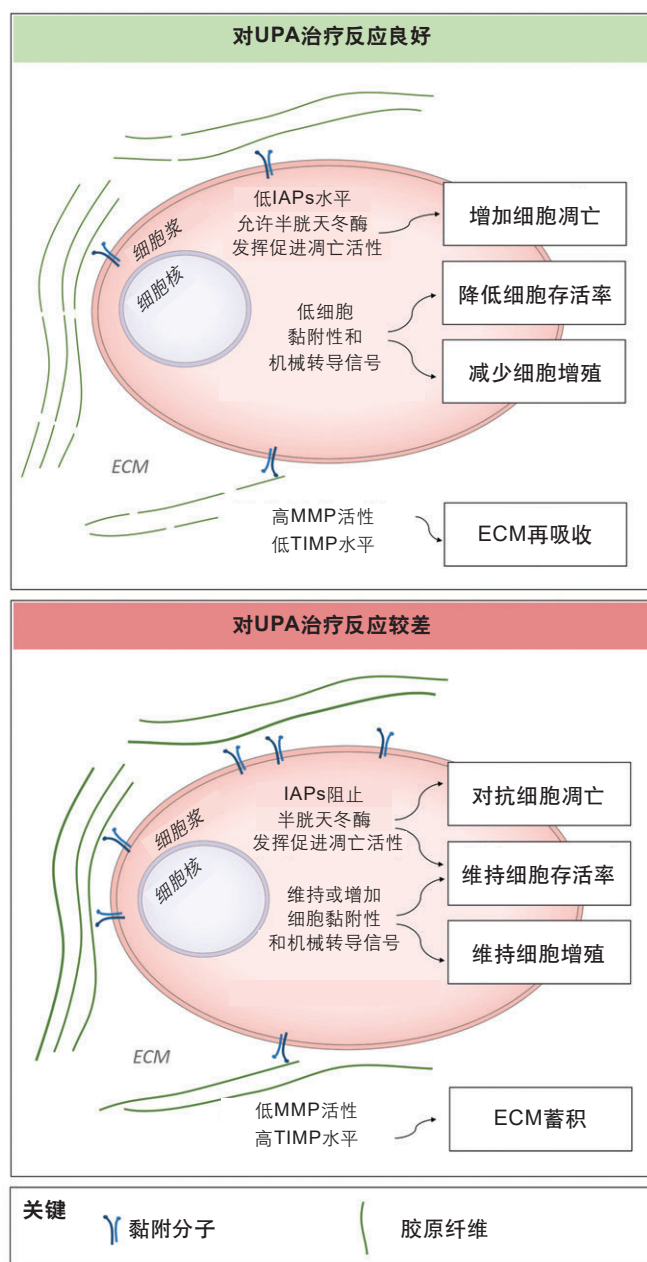


图4. 子宫肌瘤对UPA的分子水平治疗反应。不同的表达模式反映了肌瘤对UPA的治疗反应(或无反应)。反应良好可以降低IAPs水平、减少细胞黏附并增加MMP活性,从而导导致细胞凋亡、降低细胞存活率、减少广泛增殖并增加ECM的再吸收。在反应差的病例中,高IAP水平会阻止凋亡活性,确保细胞存活。维持或增加细胞黏附会介导细胞存活并诱导细胞增殖。低MMP水平无法吸收富含胶原的ECM(因其会不断蓄积)。改编自Donnez等^[28]和Courtoy等^[44,45]的研究。ECM: 细胞外基质; IAP: 细胞凋亡抑制剂; MMP: 基质金属蛋白酶; TIMP: MMP组织抑制剂; UPA: 醋酸乌利司他。

表明,UPA在基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,

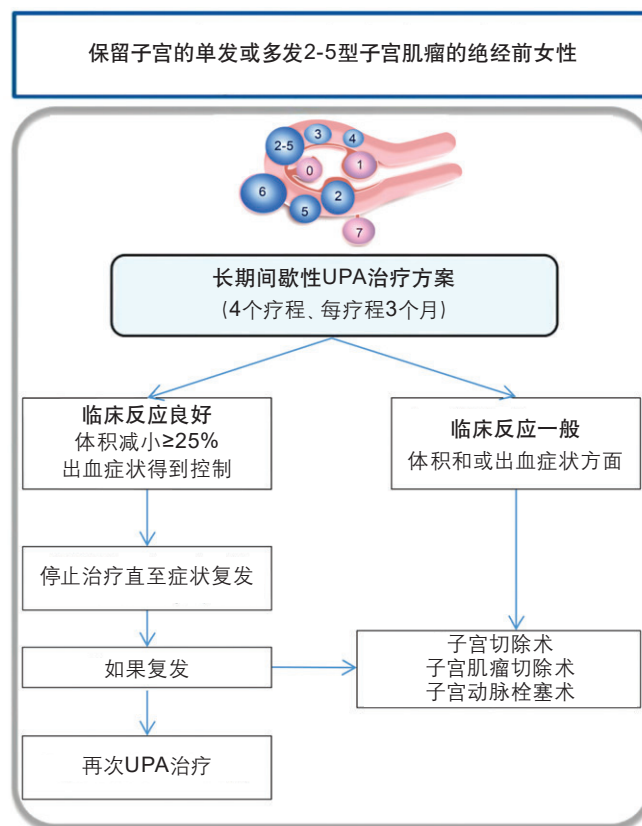


图5. 对想保留子宫的单个或多个(2-5型)子宫肌瘤的绝经前女性的治疗管理。这种情况建议使用长期(2~4个疗程,每疗程3个月)间歇性UPA治疗方案。改编自Donnez和Dolmans^[1]。

MMP)-2诱导的细胞外基质减少方面具有重要作用,为其持续获益效应提供了解释。实际上,这些研究强烈表明,UPA治疗涉及多因素作用机制:持续抑制细胞增殖;有限的细胞死亡时间;以及在胶原纤维重构的同时刺激MMP活性和降低内源性MMPs抑制剂(MMPs组织抑制剂)表达水平^[43-45](图4)。

无生育需求但想保留子宫的绝经前女性的子宫肌瘤处治新策略

在确定子宫肌瘤治疗方案时,需慎重考虑以下关键因素:患者年龄、症状(疼痛、出血和不孕问题)的严重程度、是否想保留子宫、基于FIGO肌瘤分型标准的肌瘤部位以及肌瘤的大小。以下列出了基于FIGO肌瘤分型标准的相应治疗方案。

0型或1型肌瘤

如果确定为0型或1型肌瘤(<3 cm),则应进行宫腔镜

检查。如果诊断为1型肌瘤但>3 cm, 或者患者出现贫血症状, 或许应在宫腔镜操作之前先处方药物治疗 (SPRMs或GnRHa)。

2型或2-5型肌瘤 (单发或多发) 压迫宫腔

在大多数情况下, 患有症状性肌瘤的绝经前女性子宫增大, 多伴有多发性肌瘤或2-5型大肌瘤 (图5)。在接受5 mg UPA 4个疗程 (每疗程3个月) 治疗的受试者中, 有临床意义的肌瘤体积缩小的患者百分比从第1个疗程后的62.3%升至第4个疗程后的78.1%, 表明重复疗程获益更大。肌瘤体积缩小>50%的受试者百分比也从第1个疗程后的37.2%升至第4个疗程后的63.8%。此外, 非治疗期间的PBAC评分中位数也随着每一后续疗程的进展而下降^[1]。

在症状复发的病例中, 可重复进行UPA治疗。实际上, Fauser等^[46]的研究已经确认, 延长和重复3个月的UPA治疗应用于症状性肌瘤时具有良好的安全性。重复UPA治疗疗程并未导致任何子宫内膜组织学、子宫内膜厚度及实验室安全性指标的改变。

肝脏毒性和UPA

欧洲药品管理局在2018年2月宣布了针对UPA的临时限制性措施, 原因是UPA导致了5例药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI), 其中4例最终采取肝移植治疗, 这可能均与每天服用5 mg UPA (Esmya[®]) 有关。药物风险评估委员会 (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) 随后制定了临时推荐, 建议医师不让新患者接受UPA或对原有患者开始新的UPA疗程。2018年5月, 在UPA是一种潜在诱发DILI药物这一信息既未被明确, 也未被完全排除的情况下, PRAC发布相关指南以尽可能降低肝损伤风险, 允许患者恢复UPA治疗^[28,47]。UPA不属于任何与DILI风险增加相关的治疗类药物。在III期临床试验中, 详细的评估显示, 仅在极少数患者治疗前、治疗期间和/或治疗后的几项肝功能测试中出现了孤立的暂时性增加。但不幸的是, 某些暴露于治疗性剂量UPA的个体可能会继续发展为具有潜在严重临床意义的特殊DILI, 但目前尚无能够在开始药物治疗之前识别出易感患者的生物标志物。考虑到在765,000例患者中仅发生了5例急性肝衰竭, 并且在临床试验中也没有报告肝损伤的迹象^[47], 因此可以推测, 这实际上是一种非常罕见的特殊DILI事件。毫无疑问, 在筛查时排除肝功能异常或紊乱的患者 (正如临床试验期间那样), 并在治疗过程中监测肝酶, 可以将风险降至最低水平^[28,46,47]。尽管如此, UPA治疗子宫肌瘤的获益仍很明确。目前尚无其他医疗手段可替代手术治疗中

重度子宫肌瘤相关症状。

结论

症状性子宫肌瘤需要手术和/或药物治疗。恰当的治疗通常涉及手术干预, 例如子宫切除术或子宫肌瘤切除术。子宫切除术是最有效的治疗, 但对于许多患者来说难以接受。治疗方式的选择应考虑肌瘤的大小、数量和部位, 以及妇科医师的个人经验和相关设备的可及性。另一方面, 现实中仍存在药物治疗的需求。特别是在以保留子宫为目标时, 更迫切需要能够替代手术干预的治疗方案, 因此研发新的治疗方法至关重要。

SPRMs相关研究现已提供了越来越多的证据, 显示孕酮在涉及子宫肌瘤病理生理过程的各种通路中起到至关重要的作用。已有大型临床试验对UPA (SPRM化合物家族成员之一) 进行了研究, 并且对其在长期间歇性疗程中的作用也进行了全面评估, 其新的未来应用前景令人鼓舞。


Acknowledgement

The authors thank Mira Hryniuk, BA, for reviewing the English language of the manuscript.

Conflict of interest J. Donnez has been a member of the Scientific Advisory Board of PregLem S.A. since 2007. He receives grants and fees from lectures and coverage of travel expenses to investigator meetings of PEARL studies from the Gideon Richter Group. G. E. Courtoy and M.-M. Dolmans have no conflict of interest in relation to the article to disclose.

Source of funding No funding was received for this study.

ORCID

J. Donnez  <https://orcid.org/0000-0003-2528-206X>
G. E. Courtoy  <http://orcid.org/0000-0001-9311-2105>
M.-M. Dolmans  <https://orcid.org/0000-0002-6331-3026c>

参考文献

1. Donnez J, Dolmans M-M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update* 2016;22:665–86
2. Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol* 2012;358:223–31
3. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med* 2013;369:1344–55
4. Islam MS, Protic O, Giannubilo SR, et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:921–34
5. Lumsden MA, Hamoodi I, Gupta J, Hickey M. Fibroids: diagnosis and management. *BMJ* 2015;351:h4887
6. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *N Engl J Med* 2015;372:1646–55
7. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100–7

8. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG* 2017;124:1501–12
9. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:19887–92
10. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health* 2014;6:95–114
11. Baird DD, Dunson DB. Why is parity protective for uterine fibroids? *Epidemiology* 2003;14:247–50
12. Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids. *Semin Reprod Med* 2010;28:204–17
13. Makinen N, Mehine M, Tolvanen J, et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science* 2011;334:252–5
14. Islam MS, Protic O, Stortoni P, et al. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Fertil Steril* 2013;100:178–93
15. Styer AK, Rueda BR. The epidemiology and genetics of uterine leiomyoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;34:3–12
16. Mehine M, Kaasinen E, Makinen N, et al. Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing. *N Engl J Med* 2013;369:43–53
17. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002;17:1424–30
18. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2008;90:S125–S30
19. Zupi E, Centini G, Sabbioni L, et al. Nonsurgical alternatives for uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;34:122–31
20. Dubuisson JB, Fauconnier A, Babaki FK, Chapron C. Laparoscopic myomectomy: a current view. *Hum Reprod Update* 2000;6:588–94
21. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertil Steril* 2014;102:640–8
22. Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014;101:1565–73 e1561-1518
23. Flynn M, Jamison M, Datta S, Myers E. Health care resource use for uterine fibroid tumors in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:955–64
24. Donnez J, Squifflet J, Donnez O. Have the safety concerns about laparoscopic hysterectomy been fully addressed? *Br J Obstet Gynecol* 2009;116:1272–3
25. Donnez O, Jadoul P, Squifflet J, Donnez J. A series of 3190 laparoscopic hysterectomies for benign disease from 1990 to 2006: evaluation of complications compared with vaginal and abdominal procedures. *Br J Obstet Gynecol* 2009;116:492–500
26. Donnez O, Donnez J. A series of 400 laparoscopic hysterectomies for benign disease: a single centre, single surgeon prospective study of complications confirming previous retrospective study. *Br J Obstet Gynecol* 2010;117:752–5
27. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of uterine fibroids: from menarche to menopause. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59:2–24
28. Donnez J, Courtoy GE, Donnez O, Dolmans MM. Ulipristal acetate for the management of large uterine fibroids associated with heavy bleeding: a review. *Reprod Biomed Online* 2018;37:216–23
29. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012;366:421–32
30. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update* 2005;11:293–307
31. Bestel E, Donnez J. The potential of selective progesterone receptor modulators for the treatment of uterine fibroids. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2014;9:79–92
32. Chabbert-Buffet N, Esber N, Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertil Steril* 2014;102:630–9
33. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril* 2011;96:1175–89
34. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015;103:519–27.e513
35. Moravek MB, Yin P, Ono M, et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum Reprod Update* 2015;21:1–12
36. Whitaker LH, Murray AA, Matthews R, et al. Selective progesterone receptor modulator (SPRM) ulipristal acetate (UPA) and its effects on the human endometrium. *Hum Reprod* 2017;32:531–43
37. Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:556–69
38. Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:318–24
39. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012;366:409–20
40. Donnez J, Donnez O, Matule D, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016;105:165–73.e164
41. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *BJOG* 1990;97:734–9
42. Donnez O, Donnez J, Dolmans MM, et al. Low Pain score after total laparoscopic hysterectomy and same-day discharge within less than 5 hours: results of a prospective observational study. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:1293–9
43. Courtoy GE, Donnez J, Marbaix E, Dolmans MM. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertil Steril* 2015;104:426–34.e421
44. Courtoy GE, Henriot P, Marbaix E, et al. Matrix metalloproteinase activity correlates with uterine myoma volume reduction after ulipristal acetate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1566–73
45. Courtoy GE, Donnez J, Ambroise J, et al. Gene expression changes in uterine myomas in response to ulipristal acetate treatment. *Reprod Biomed Online* 2018;37:224–33
46. Fauser BC, Donnez J, Bouchard P, et al. Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids. *PLoS One* 2017;12:e0173523
47. Donnez J. Liver injury and ulipristal acetate: an overstated tragedy? *Fertil Steril* 2018;110:593–5

文后点评









子宫肌瘤是女性最常见的生殖系统良性肿瘤，其发病率高，尤其在围绝经期女性中，发病率明显增加。子宫肌瘤的症状，包括异常子宫出血以及其他症状会给女性的生理健康和心理健康都带来明显的不良影响。子宫肌瘤的存在，也给女性其他疾病的治疗和一些医疗保健措施带来限制，例如子宫肌瘤就是绝经激素治疗（MHT）的慎用情况，MHT中必须加强监测和随访。一直以来，手术都是症状性子宫肌瘤的主要治疗方式，但手术带来的风险和心理创伤，手术并发症和后遗症都使得医者和患者期盼子宫肌瘤非手术治疗时代的到来。在诸多子宫肌瘤治疗药物中，选择性孕激素受体调节剂（SPRM）类药物醋酸乌利司他（UPA）以独特的多通路治疗机制获得良好和持久的临床疗效，值得关注。本文所推荐4个疗程（每疗程3个月）的UPA治疗方案，其结果令人兴奋。当然，性激素以及性激素受体调节剂治疗子宫肌瘤亦存在代谢影响和药物毒性等问题，不可忽略。希望有更多的妇产科医师开展或参与更大样本的有子宫肌瘤药物治疗的临床试验研究或真实世界研究，为子宫肌瘤患者带来更多福音。

（东南大学附属中大医院妇产科 任慕兰）

综述

绝经后分泌雄激素的卵巢肿瘤：2例富有挑战性的鉴别诊断案例

Postmenopausal androgen-secreting ovarian tumors: challenging differential diagnosis in two cases

E. Arteaga^a , A. Martinez^a , J. Jaramilo^a , P. Villaseca^a , M. Cuello^b , P. Valenzuela^b , R. Gejman^c 
and J. E. Blumel^d 

^aDepartment of Endocrinology, Division of Medicine, and CETREN, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ^bDepartment of Gynecology, Division of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile;

^cDepartment of Pathology, Division of Imaging, Laboratories and Pathology, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ^dDepartment of Internal Medicine (South), Faculty of Medicine, Universidad de Chile, Santiago, Chile

朱燕 苏莹 周红林 译校

摘要

绝经后高雄激素血症是一种非常罕见的起源于卵巢或肾上腺的肿瘤或非肿瘤性疾病。我们在本文中报告了2例此类患者，一例表现为绝经后生殖器异常出血和轻微的面部毛发增多，另一例则表现为缓慢进展的多毛症和男性化。两例患者均伴有明显的性欲提高。

实验室检测显示睾酮水平升高 (>100 ng/ml)。Nugent测试后硫酸脱氢表雄酮和皮质醇水平正常 (凌晨0点给予1 mg地塞米松，次日上午9点测定硫酸脱氢表雄酮和皮质醇)，因此病因为肾上腺来源的可能性极低。另一方面，抑制素B的水平较高可能为卵巢来源。经阴道超声检查没有发现卵巢肿瘤，但腹部和盆腔计算机断层扫描成像或磁共振成像显示存在卵巢肿瘤且肾上腺正常。

2例患者均接受腹腔镜卵巢切除术，术后病理组织学证实第一例为类固醇细胞瘤，第二例为间质细胞瘤。

ARTICLE HISTORY

Received 7 August 2018
Revised 29 October 2018
Accepted 2 November 2018
Published online 21
December 2018

关键词

绝经;
高雄激素血症;
卵巢肿瘤;
男性化;
间质细胞瘤;
卵巢类固醇细胞瘤

引言

绝经后出现的高雄激素血症是一种起源于卵巢或肾上腺，非常罕见的肿瘤或非肿瘤性疾病^[1]。如果出现伴有男性化的快速进展高雄激素血症，则提示可能为恶性起源^[1]。因此，进行检查时应首选断层成像，并结合具有鉴别意义的生化测定。在其他病例中，可以在影像学检查之前先进行恰当的实验室检查，以判断雄激素过多的来源。一般来说，肾上腺源性高雄激素血症常伴有多种激素增多，包括皮质醇和硫酸脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS)，因此相对更容易诊断^[2]。然而，卵巢起源的高雄激素血症较难明确诊断，鉴别诊断也更为复杂^[1]，有时只有在排除了肾上腺来源后才会考虑卵巢来源。

在本文中，我们报告了2例绝经后分泌雄激素的卵巢

肿瘤 (androgen secreting ovarian tumors, ASOT) 患者。这两例患者均有绝经后高雄激素血症，但临床表现差异较大，提示该类患者可有多种临床表现。本文还对绝经后女性高雄激素血症的鉴别诊断进行了简要综述。

病例报告

病例1

1例未接受过绝经激素治疗的65岁女性患者，因子宫异常出血就诊。该病例主诉其存在缓慢进展的面部轻度多毛症和性欲增强，无相关既往史。体格检查提示该患者总体身体状况良好，体质指数23.1，血压124/72 mmHg，以及面部毛发轻度增多。其余体格检查结果均正常。妇科检查见宫颈有血性分泌物，子宫大小正常，无阴道

表1 病例1的实验室检查结果

| 实验室检查 | 单位 | 基础值 | 术后值 | 正常值 |
|-------------------------------------|--------|------|------|------------|
| 睾酮 | ng/ml | 128 | 6.4 | 2.9–40.8 |
| SHBG | nmol/l | 38.9 | 39.2 | 17.3–125 |
| FAI | | 11.4 | 0.56 | <4.5 |
| 雌二醇 | ng/ml | 124 | ND | <5 |
| FSH | mIU/ml | 13.8 | 36.7 | 25.8–134.8 |
| LH | mIU/ml | 6.9 | 20.2 | 7.7–58.5 |
| DHEAS | μg/ml | 0.81 | ND | 0.35–4.3 |
| 雄烯二酮 | ng/ml | 2.17 | ND | 0.4–2.7 |
| 上午9点的皮质醇 (Nugent测试) ^a | μg/dl | 0.8 | ND | <1.8 |

DHEAS, 硫酸脱氢表雄酮; FAI, 游离雄激素指数; FSH, 卵泡刺激素; LH, 黄体生成素; ND, 未测定; SHBG, 性激素结合球蛋白。

^a凌晨0点口服1 mg地塞米松后, 次日上午9点检测皮质醇水平。

表2 病例2的实验室检查结果

| 实验室检查 | 单位 | 基础值 | 术后值 | 正常值 |
|-------------------------------------|--------|-------|------|------------|
| 睾酮 | ng/ml | 1500 | 7.9 | 2.9–40.8 |
| SHBG | nmol/l | 42.9 | 58 | 17.3–125 |
| FAI | | 121.2 | 0.46 | <4.5 |
| 雌二醇 | ng/ml | 42.7 | <5 | <5 |
| FSH | mIU/ml | 9.3 | 29.7 | 25.8–134.8 |
| LH | mIU/ml | 7.5 | 19.9 | 7.7–58.5 |
| DHEAS | μg/ml | 3.16 | 1.08 | 0.35–4.3 |
| 上午9点的皮质醇 (Nugent测试) ^a | μg /dl | 0.9 | ND | <1.8 |
| 抑制素B | pg/ml | 9.4 | ND | <4 |

DHEAS, 硫酸脱氢表雄酮; FAI, 游离雄激素指数; FSH, 卵泡刺激素; LH, 黄体生成素; ND, 未测定; SHBG, 性激素结合球蛋白。

^a凌晨0点口服1 mg地塞米松后, 次日上午9点检测皮质醇水平。

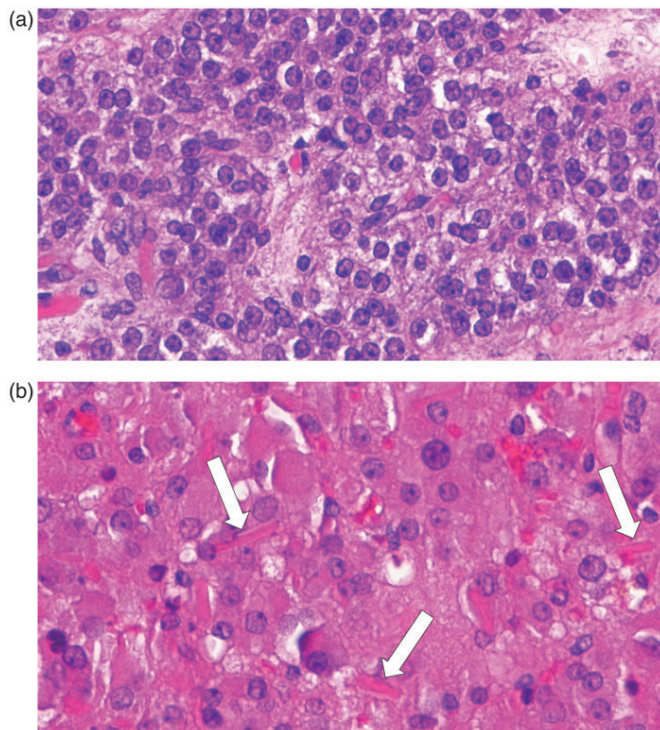


图1. (a) 病例1的卵巢组织学表现: 肿瘤由弥漫成片状或巢状分布的, 胞浆内富含脂质的泡沫状类固醇细胞组成, 无明显异型性, 极少数呈孤立的有丝分裂像 (未显示) [苏木精和伊红染色 (hematoxylin and eosin, HE), 400×]。

(b) 病例2的卵巢组织学表现: 弥漫呈片, 胞浆内含嗜酸性颗粒, 伴有大量Reinke结晶的细胞 (白色箭头)。未发现细胞有丝分裂活性或明显异型性 (HE, 400×)。

肿大, 也未触及任何附件肿块。实验室检查显示, 该患者为绝经期睾酮和雌二醇水平升高, 促性腺激素水平较低, 并且DHEAS、雄烯二酮、Nugent测试均正常 (表1)。稳态模型评估结果正常。经阴道黑白超声检查提示子宫内膜均匀增厚21 mm, 双侧卵巢大小不对称 (右: 19 mm×13 mm×14 mm, 左: 27 mm×16 mm×10 mm), 但

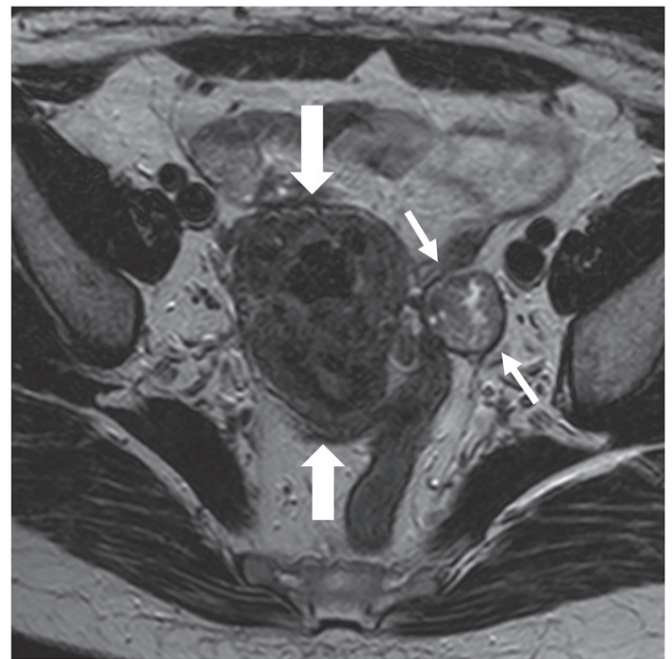


图2. 病例2的盆腔磁共振成像检查显示存在子宫平滑肌瘤 (粗箭头) 和左侧卵巢实性肿瘤, 呈中等、相对均匀的T2信号 (细箭头)。

未发现肿瘤。子宫内膜取样病理检查显示子宫内膜单纯性增生 (无不典型增生)。盆腔和腹腔磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查显示左侧卵巢有一个24 mm的肿块, 右侧卵巢和肾上腺正常。该患者接受了腹腔镜双侧卵巢切除术, 术后病理报告提示左侧卵巢见15 mm卵圆形肿瘤, 黄-橙色, 组织学表现为类固醇细胞瘤 (ICD-O 8670/0, WHO 2013) [图1 (a)]。

手术后, 患者激素水平恢复至绝经后范围 (表1), 并开始主诉出现中等程度的更年期症状, 因此有必要给予绝经激素治疗。患者还表述性欲出现减退, 多毛症状也逐渐消失。

表3 绝经后高雄激素血症的主要原因^[1]

| |
|-------------------------------------|
| 功能性高雄激素血症 |
| 多囊卵巢综合征 |
| 先天性肾上腺增生 |
| 卵巢滤泡膜细胞增生症 |
| 库欣综合征 |
| 肢端肥大症 |
| 药物暴露 (睾酮、硫酸脱氢表雄酮、达那唑、苯妥英钠、米诺地尔、环孢素) |
| 肿瘤相关高雄激素血症 |
| 分泌雄激素的肾上腺腺瘤和癌 |
| 分泌雄激素的卵巢肿瘤 |
| 转移性神经内分泌肿瘤 |

病例2

1例患有甲状腺功能减退和糖尿病前期的50岁女性，因近2年出现令人困扰的多毛症和痤疮，并且在9个月前停止口服避孕药后该症状逐渐加重而就诊。患者处于闭经状态，无更年期症状，但性欲过度增强。体检显示该患者肥胖，体质指数30.5，血压122/86 mmHg，存在多毛症（Ferriman-Gallway评分9分）和I级女性型脱发（根据Ludwig女性型脱发分级量表）。此外，该病例颈部和腋下存在严重的黑棘皮病。其余检查未发现异常。妇科检查显示阴蒂和子宫增大，未触及附件肿块。2年前实验室检查提示睾酮水平极高（626.7 ng/dl），符合肿瘤起源表现，但当时没有做进一步的检查。患者激素水平特征见表2，其睾酮水平极高，雌二醇水平轻度升高，促性腺激素处于低水平（就患者年龄段而言）。该例患者抑制素B水平也升高，而DHEAS和Nugent检测结果均正常，因此不大可能为肾上腺来源。盆腔黑白超声检查显示存在子宫平滑肌瘤和大小正常的卵巢；盆腹腔CT显示肾上腺和右侧卵巢正常，子宫底有一处30 mm的平滑肌瘤，左卵巢有一处14 mm的囊性病变，未发现肿瘤。为了明确诊断，我们进行了盆腔MRI扫描，左侧卵巢见直径30 mm左右的实性肿块（图2）。随后，根据患者的意愿，仅进行了腹腔镜左侧输卵管卵巢切除术和子宫内膜取样。病检显示左侧卵巢大小为33 mm×26 mm×24 mm，存在一个22 mm的卵圆形、橙-棕色、部分囊状的间质细胞瘤（ICD-O 8650/0，WHO 2013）（图1b）；子宫内膜病理检查显示为鳞状组织碎片。术后3周时，患者血浆睾酮水平恢复正常（表2），高雄激素血症和过度性欲均逐渐好转，仅出现轻度更年期症状和情绪不稳定，无需治疗。

讨论

在本文中，中我们报告了2例发生于绝经后年龄，由ASOT引起的高雄激素血症（睾酮>100 ng/dl）病例，显示这类病例的临床表现存在异质性。这2个病例均表现为缓

慢进展的多毛症及明显性欲提高，其中1例还伴有男性化，这些症状均应归因于睾酮水平升高。绝经后高雄激素血症的可能原因见表3^[1]，分析该两例病例，疾病进展缓慢以及缺乏类库欣综合征表现，提示存在肾上腺恶性病变（如肾上腺癌）的可能性极低。此外，在成年以后才开始出现症状，也可以排除先天性肾上腺增生或多囊卵巢综合征的诊断，因为这两种疾病在更小的年龄就出现症状。此外，患者没有报告使用过雄激素类药物，也没有肢端肥大症的临床因素，因此雄激素升高的原因指向卵巢来源或极少见的仅分泌睾酮的肾上腺腺瘤。

虽然两例患者的症状存在某些相似之处，但就诊的主要原因有很大区别：第一例是绝经后子宫异常出血，第二例是令人困扰的多毛症和男性化。

我们对这两例患者进行的初始评估包括测定多种类固醇水平，从而用于引导我们判断病因。例如，我们通过测定血浆睾酮和性激素结合球蛋白水平来计算游离雄激素指数[睾酮 (nmol/dl)×100/性激素结合球蛋白 (nmol/dl)]；通过测定DHEAS水平以确定高雄激素血症的来源；通过测定促性腺激素（FSH和LH）和雌激素水平以判断性腺轴的病变部位。此外，为了排除肾上腺癌中常见的自主性糖皮质激素分泌，两例患者均进行了Nugent检测：凌晨0点口服1 mg地塞米松后，于次日上午9点测血浆皮质醇水平，同时上午9点测定基础血浆促肾上腺皮质激素。

分泌雄激素的卵巢肿瘤以分泌睾酮为主，但分泌雄激素的肾上腺肿瘤（主要是癌）与此不同，其常引起皮质醇、DHEAS升高至700 μg/dl以上（表4）^[2]，并伴有雄烯二酮的升高^[3]，而我们的病例中这些激素均正常。然而，既往也有仅分泌睾酮的肾上腺腺瘤的病例报道，这可能会使鉴别诊断复杂化^[4]。也就是说，肾上腺癌和卵巢疾病[例如卵巢滤泡膜细胞增生症 (ovarian hyperthecosis, OHT) 或ASOT]同样会导致严重的睾酮升高。

两例患者睾酮升高的程度存在很大差异。病例1睾酮水平中等程度升高，并且伴雌二醇水平相对升高，这应该是由睾酮在外周血转化为雌二醇（因为已经排除了卵巢

表4 鉴别绝经后高雄激素血症起源于肾上腺或卵巢的一些策略

| 检查项目 | 提示卵巢起源 | 提示肾上腺起源 |
|------------------------|-----------|-------------------|
| 血浆DHEAS | 正常 | 高 |
| 上午9时血浆ACTH | 正常 | 低(如果伴有肾上腺皮质醇分泌过多) |
| 血浆抑制素A和B | 高 | 正常 |
| GnRH类似物抑制测试 | 睾酮抑制>50% | 睾酮抑制<50% |
| 肾上腺和卵巢静脉置管(肾上腺和卵巢可疑图像) | 分泌偏向受损的卵巢 | 分泌偏向受损的肾上腺 |
| 影像检查 | MRI | 肾上腺MRI或CT扫描 |

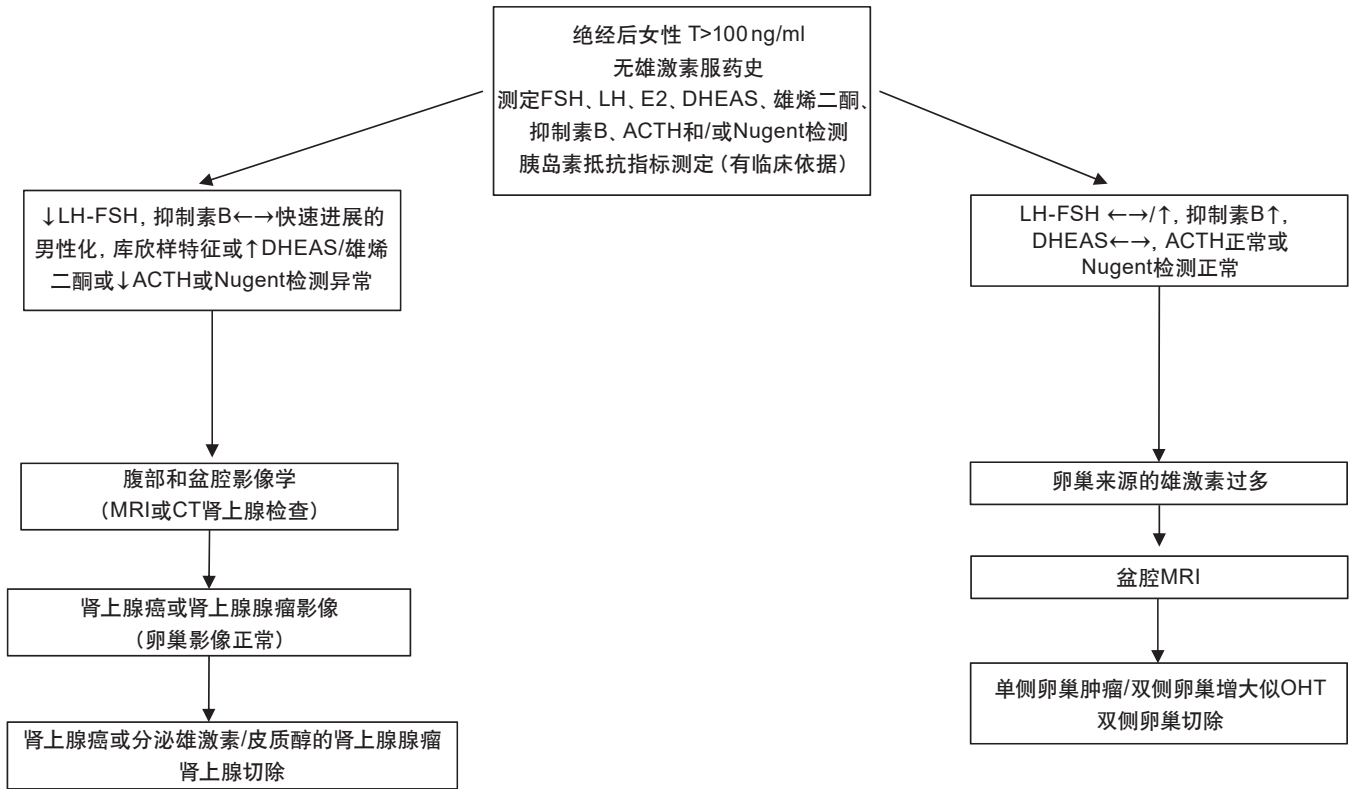


图3. 绝经后发生高雄激素血症和高睾酮水平的诊断方法。ACTH, 促肾上腺皮质激素; CT, 计算机断层扫描; DHEAS, 脱氢表雄酮硫酸盐; FSH, 卵泡刺激素; LH, 黄体生成素; MRI, 磁共振成像; OHT, 卵巢卵泡膜细胞增生症; T, 睾酮。

颗粒细胞瘤所致的雌二醇升高)。在这方面, 既往已有研究显示, 芳香化酶活性会随着年龄的增长而升高^[5]。该例患者较高的雌激素水平是导致子宫内膜增生和子宫异常出血的原因。对于病例2雌二醇水平仅轻度升高的现象, 由于其睾酮(作为雌二醇前体)水平极高, 并且由于肥胖而预期会导致芳香化酶活性升高, 因此我们无法做出合理解释。

两例患者均表现为单纯睾酮升高, DHEAS正常, 并且Nugent检测显示皮质醇得到了充分抑制, 引导我们进行了卵巢影像学检查研究。

作为此类患者的建议首选影像学检查, 盆腔超声检查并非总是能够揭示病因^[6], 正如我们在这两例患者中的经验, 盆腔超声检查仅显示卵巢不对称, 而未能显示卵巢肿瘤。这种超声阴性结果并不能排除卵巢肿瘤的存在(因为

肿瘤可能较小)^[7]。必须强调的是, 与我们所使用的盆腔黑白超声检查相比, 彩色多普勒超声检查更准确^[8]。盆腔MRI是发现卵巢肿瘤的最佳方法, 能够显示很小的卵巢肿瘤^[9,10], 尤其是脂质含量较高的间质细胞瘤(因为T2加权磁共振成像的信号强度能呈现出间质成分)^[11]。需要指出的是, 在病例2中, 盆腔CT未能显示卵巢肿瘤。

之所以建议在进行影像学检查之前先进行激素水平测定, 是为了避免误诊肾上腺意外瘤病例^[12]。唯一的例外是那些快速发生男性化的病例, 这些病例应该尽早进行腹腔和盆腔MRI检查。

当难以鉴别高雄激素血症是源于肾上腺抑或卵巢时(例如肾上腺和卵巢同时存在肿物时), 建议使用表4中总结的鉴别方法。最简单的方法是测量DHEAS(本文中2例病例DHEAS都正常), 也可测定促肾上腺皮质激素(如

果存在自主的肾上腺皮质醇分泌,则预计促肾上腺皮质激素水平将会得到抑制)。测量血浆抑制素A和B的水平也将有所帮助:如果是卵巢疾病引起的,那么抑制素A和B的水平应该很高;如果是肾上腺疾病引起的,则抑制素A和B的水平应该正常^[13]。病例2中抑制素B的升高提示病因源自卵巢。另一种方法是促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone analog, GnRHa)抑制试验:如果病因来源于卵巢,则抑制雄激素分泌水平>50%;而如果来源于肾上腺,则抑制雄激素分泌水平<50%,因为肾上腺的雄激素分泌对黄体生成素无反应^[14]。最后一种方法是卵巢和肾上腺静脉插管取样^[15],但这种方法在技术上具有挑战性,可能存在假阳性结果,需要经验非常丰富的放射科医生来操作(并非所有医疗机构均具备)。

在我们的病例中,通过生化检测和正常的肾上腺影像学排除了肾上腺疾病的可能性,所以无需进行GnRHa抑制试验或静脉插管。因此,我们的鉴别诊断主要在于鉴别来源于卵巢高雄激素血症的不同疾病,主要是ASOT和OHT。虽然ASOT组的睾酮和雌二醇水平高于OHT组,促性腺激素水平低于OHT组,但两组激素水平有很大重叠^[16]。在病例2中,糖尿病前期的出现可能与OHT有关,因为OHT病理生理学认为,胰岛素抵抗和绝经后黄体生成素水平升高是导致OHT病理基础。盆腔MRI能够准确鉴别这两种疾病^[16],在ASOT中显示存在卵巢结节(正如文中2例患者显示的那样),而在OHT中则显示由于间质增生所致的双侧卵巢实性增大。

根据目前的临床实践情况,建议进行双侧输卵管卵巢切除术治疗这些病例^[17],这两例患者均接受了这一手术。

考虑到这类病例并不常见,临床医师应该遵循严格的流程来指导进行相关检查,正如我们所使用的流程那样(如图3所示),其中应强调临床检查和激素测定必须先于影像学检查,从而避免偶发肾上腺瘤的误诊。

综上所述,我们报告了2例罕见的发生于绝经后女性,存在不同临床表现的ASOT所致高雄激素血症病例。为避免误诊或决策失误,我们强调了严格遵循诊疗流程的重要性。此外,本文还提供了针对此类病例的修订后鉴别诊断方案。

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

Source of funding Nil.

ORCID

E. Arteaga  <http://orcid.org/0000-0002-8090-539X>

A. Martinez  <http://orcid.org/0000-0002-8484-8126>
 J. Jaramilo  <http://orcid.org/0000-0003-3371-482X>
 P. Villaseca  <http://orcid.org/0000-0002-2437-5881>
 M. Cuello  <http://orcid.org/0000-0003-2812-0015>
 P. Valenzuela  <http://orcid.org/0000-0003-0214-0632>
 R. Gejman  <http://orcid.org/0000-0002-8090-539X>
 J. E. Blumel  <http://orcid.org/0000-0002-2867-1549>

参考文献

- Mamoojee Y, Ganguri M, Taylor N, et al. Clinical case seminar: postmenopausal androgen excess-challenges in diagnostic work-up and management of ovarian thecosis. *Clin Endocrinol* 2018;88: 13–20
- Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, et al. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1973;289:968–73
- Elhassan YS, Idkowiak J, Smith K, et al. Causes, patterns, and severity of androgen excess in 1205 consecutively recruited women. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1214–23
- Werk EE, Jr, Sholiton LE, Kalejs L. Testosterone-secreting adrenal adenoma under gonadotropin control. *N Engl J Med* 1973;289: 767–70
- Hensell DL, Grodin JM, Brenner PF, et al. Plasma precursor of estrogen II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;63:476–9
- Outwater EH, Marchetto B, Wagner BJ. Virilizing tumors of the ovary: imaging features. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:365–71
- Demidov VN, Lipatenkova J, Vikhareva O, et al. Imaging of gynecological disease 2: clinical and ultrasound characteristics of Sertoli cell tumors, Seroly-Leydig cell tumors and Leydig cell tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:85–91
- Guerriero S, Alcazar JR, Ajossa S, et al. Transvaginal color doppler imaging in the detection of ovarian cancer in a large study population. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:781–6
- Cheng V, Doshi KB, Falcone T, et al. Hyperandrogenism in a postmenopausal woman: diagnostic and therapeutic challenges. *Endocr Practice* 2011;17:e21–5
- Faria AM, Perez RV, Marcondes JA, et al. A premenopausal woman with virilization secondary to an ovarian Leydig cell tumor. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:240–5
- Tanaka YO, Tsunoda H, Kitagawa Y, et al. Functioning ovarian tumors: direct and indirect findings at MR imaging. *Radiographics* 2004;24:147–66
- Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4106–13
- Shearer JL, Salmons N, Murphy DJ, et al. Postmenopausal hyperandrogenism: the under-recognized value of inhibins. *Ann Clin Biochem* 2017;54:174–7
- Marcondes JA, Curi DD, Matsuzaki CN, et al. Ovarian hyperthecosis in the context of an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2584–8
- Kuno Y, Baba T, Kuroda T, et al. Rare case of occult testosterone-producing ovarian tumor that was diagnosed by selective venous hormone sampling. *Reprod Med Biol* 2018;00:1–5
- Yance VR, Marcondes JA, Rocha MP, et al. Discriminating between virilizing ovary tumors and ovary hyperthecosis in postmenopausal women: clinical data, hormonal profiles and image studies. *Eur J Endocrinol* 2017;177:93–102
- Pugeat M, Raverot G, Plotton I, et al. Androgen-secreting adrenal and ovarian neoplasms. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, eds. *Androgen Excess Disorders in Women: Polycystic Ovary Syndrome and other Disorders*. Totowa (NJ): Humana Press; 2006. 75–84

文后点评

绝经后高雄激素血症是一组非常罕见的起源于卵巢或肾上腺的、肿瘤或非肿瘤性的疾病。本文报道了两例罕见的绝经后分泌雄激素(睾酮 >100 ng/dl)的卵巢肿瘤(androgen secreting ovarian tumors, ASOT)患者。这类病例临床表现存在异质性,文中2个病例都表现为缓慢进展的多毛症及明显性欲提高,其中一例还伴有男性化,另一例有绝经后生殖器出血。这些症状是由于睾酮水平升高所引起。绝经后高雄激素血症可能起源于卵巢或肾上腺,卵巢分泌雄激素的肿瘤以分泌睾酮为主,但肾上腺分泌雄激素的肿瘤常导致皮质醇、硫酸脱氢表雄酮及雄烯二酮的升高,但也有仅分泌睾酮的肾上腺腺瘤的病例报道,这可能会使鉴别诊断复杂化。影像学检查建议首选盆腔超声检查,但对于很小的卵巢肿瘤,盆腔MRI比超声更敏感。文章对这类疾病的诊断和鉴别诊断进行了讨论,也收入了修订后对这类疾病的鉴别诊断方案。根据目前的实践,建议这类疾病患者进行双侧输卵管卵巢切除术治疗。

(昆明医科大学第二附属医院妇产科 周红林)

综述

降低患癌风险的输卵管卵巢切除术后应用激素补充治疗的安全性： 文献和指南的系统综述

Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing salpingo-oophorectomy: systematic review of literature and guidelines

R. F. M. Vermeulen^a , C. M. Korse^b , G. G. Kenter^a , M. M. A. Brood-van Zanten^{a,c} and M. van Beurden^a 

^aDepartment of Gynecology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Netherlands; ^bDepartment of Laboratory Medicine, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Netherlands; ^cAmsterdam UMC, Amsterdam, the Netherlands

吕梦潇 译 穆玉兰 审校

摘要

背景：对于卵巢癌风险较高的女性，接受输卵管卵巢切除术 (risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO) 可以使风险降低80%~96%。RRSO使绝经前女性直接绝经。激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT) 可用于减轻RRSO术后的绝经相关症状。然而，目前尚不清楚，这些女性使用HRT在乳腺癌风险方面是否安全。

方法：我们针对BRCA1和BRCA2基因突变携带者在RRSO术后使用HRT进行了一项文献检索，并研究了相关全国性指南。我们分析了指南之间的异同，并描述了这些指南的依据。

结果：共确定了7篇BRCA1和BRCA2基因突变携带者在RRSO术后接受HRT的相关文章。所有这些纳入的研究中没有任何证据表明，RRSO术后短期使用HRT会增加罹患乳腺癌的风险，或在没有乳腺癌病史的BRCA1/2基因突变携带者中削弱RRSO的保护作用。共确定了11项全国性指南，并进行了描述。

结论：RRSO术后短期使用HRT看起来是安全的。本篇文献更倾向于单独使用雌激素。理想的剂量和持续使用时间尚不清楚，有待进一步研究。

ARTICLE HISTORY

Received 28 August 2018
Revised 1 February 2019
Accepted 9 February 2019
Published online 25 March 2019

关键词

激素补充治疗；
卵巢癌；癌症筛查；
BRCA；绝经；
降低患癌风险的
输卵管卵巢切除术；
乳腺癌；指南

引言

在全部卵巢上皮癌 (epithelial ovarian cancers, OC) 病例中，约10%可归因于遗传易感性^[1]。BRCA1和BRCA2基因突变携带者，以及存在遗传性乳腺癌和OC家族史的女性均为已知的高危人群。既往研究显示，在OC高风险女性中进行妇科筛查无法有效地早期检出癌症，也没有改善其生存率^[2]。因此，许多高危女性选择接受降低患癌风险的输卵管卵巢切除术 (risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO)，可以使OC风险降低80%~96%^[3-5]，且手术并发症发生率较低^[6]。然而，在绝经前女性中进行RRSO会导致丧失生育能力，立即进入绝经期，并伴有内分泌系统症状和性功能障碍^[7]。RRSO还会导致骨质疏松、代谢综合征和心血管疾病^[8-11]。

在自然绝经的绝经后女性中，激素补充治疗

(hormone replacement therapy, HRT) 在减少内分泌症状和泌尿生殖道萎缩方面非常有效^[12,13]。在接受RRSO的绝经前女性中，使用HRT能够尽可能减少内分泌和性功能症状^[14]。然而，已有研究显示，HRT会增加既往诊断为乳腺癌^[15]女性罹患乳腺癌的风险。目前尚不清楚，接受RRSO女性在接受HRT后是否会增加发生乳腺癌的风险。因此，HRT的疗效评估需要考虑到发生乳腺癌的风险，从而为考虑接受RRSO的高危女性提供明确的建议。

因此，本项研究旨在对现有文献进行综述，并选择具有代表性的接受RRSO绝经前高危女性应用HRT相关的安全性指南 (来自西欧国家、美国和澳大利亚) 进行比较。

方法

针对OC和乳腺癌高风险的绝经前女性进行RRSO术

后使用HRT在乳腺癌风险方面安全性的随机对照试验、非对照试验、对照队列研究和回顾性研究,评估其是否符合纳入标准。搜索在RRSO术后HRT使用管理的相关全国性指南。排除了在无乳腺癌风险的女性,以及因良性疾病而接受输卵管卵巢切除术女性中进行的相关研究。

观察指标

主要观察指标为RRSO术后进行HRT在乳腺癌风险方面的安全性。

检索方法

由一位临床医学图书馆员使用Cochrane Library、EMBASE、PsycINFO和MEDLINE数据库,对RRSO术后进行HRT在乳腺癌风险方面的安全性,RRSO术后使用HRT的相关指南进行了电子检索,旨在确定2018年4月1日前发表的同行评议文章。检索中使用了以下(MESH)术语及其组合:疾病的遗传易感性、BRCA1、BRCA2、预防性、预防、降低患癌风险、输卵管-卵巢切除术、输卵管切除术、卵巢切除术、卵巢肿瘤、输卵管肿瘤、乳腺肿瘤和HRT。对检索结果的标题和摘要进行相关性筛选,获取可能相关的文章全文,评估其是否符合纳入标准。由两位作者(R.F.M.V., M.v.B.)独立评估文章是否合格,并通过讨论解决其分歧。通过人工检索纳入文章的参考文献列表以确定其他相关研究。

为了比较西欧、北美和澳大利亚的全国性指南,我们选择了以下国家:美国、加拿大、英国、澳大利亚、挪威、瑞典、芬兰、丹麦、法国、德国、奥地利、意大利、西班牙、葡萄牙和荷兰。在MEDLINE和谷歌上对指南进行了电子检索。使用以下术语,在不同的语言中查找全国性指南:激素补充治疗、指南、BRCA、手术绝经、乳腺癌风险、卵巢切除术、降低患癌风险手术、卵巢癌、绝经相关症状和卵巢癌高危女性。这项互联网检索发现了来自美国、英国、澳大利亚、挪威、法国和荷兰的指南。对于那些在MEDLINE和谷歌上找不到指南的国家,我们联系了当地的妇科医师寻求他们的相关指南,且由他们将其翻译成英文。通过这种方式,我们找到了来自丹麦、德国、加拿大和葡萄牙的指南。

结果

我们确定了7项高危女性RRSO术后应用HRT安全性的相关研究:Rebbeck等^[16]2005年发表的一项有对照组的前瞻性队列研究;Eisen等^[17]2008年发表的一项匹配的病例对照研究;Armstrong等^[18]2004年发表的一项基于其他

原始报告的Markov决策分析模型;Gabriel等^[19]2009年发表的一项回顾性研究;Domchek等^[20]2011年以摘要形式发表了上述Rebbeck等所进行研究的扩展期和随访结果;Kotsopoulos等^[21]2016年发表的一项病例对照研究(上述Eisen等所进行研究的随访);Kotsopoulos等^[22]2018年发表的一项前瞻性、纵向队列研究。这些研究的样本量范围从73例到1299例女性,平均随访时间范围从3.5年到7.6年。表1总结了BRCA1/2基因突变携带者应用HRT安全性的相关证据。这些研究中使用了不同的制剂,并且没有讨论给药途径,大多数结果也未明确HRT的类型。

这些研究均未得出任何证据表明,RRSO术后短期使用(从2.8年到4.3年)HRT会增加发生乳腺癌的风险,或在没有乳腺癌个人史的BRCA1/2基因突变携带者中会削弱RRSO的保护作用。Kotsopoulos等^[22]最近的前瞻性研究表明,在BRCA1基因突变携带者中单独使用雌激素是安全的,但含黄体酮的HRT可能产生的不良影响值得进一步研究。

我们分析了美国、加拿大、英国、澳大利亚、挪威、芬兰、丹麦、德国、法国、葡萄牙和荷兰针对RRSO术后使用HRT的11项指南。这些指南发表于2009年至2016年(表2)。所有指南均建议存在乳腺癌病史的女性应禁用HRT。对于个体病例而言,应与主治医师讨论HRT的使用。除葡萄牙外,所有国家的指南均认为无乳腺癌病史的绝经前女性短期使用HRT是安全的。大多数指南将短期使用描述为50岁(自然绝经的平均年龄)之前的时期。荷兰的指南中指出,建议所有45岁以下女性接受HRT,而45~50岁女性则应与医师共同做出决定^[23]。只有荷兰和法国的指南中描述了应该使用的HRT类型^[23,24]。在荷兰的指南中,对是否接受过乳房切除术的女性进行了区别。替勃龙是保留乳房时的一线疗法,因为在这种情况下,其乳房X线检查结果比来自联合治疗的结果更容易解读。如果已经进行了乳房切除术,则建议使用联合疗法(雌激素/孕激素)。法国的指南中包含不同的补充方式,包括子宫切除时仅使用雌激素,而保留子宫时则使用雌激素/黄体酮联合疗法。葡萄牙指南建议不要在任何BRCA1/2基因突变携带者中使用HRT,但又指出在某些特定病例中或许也可以考虑使用^[25]。

讨论

当前文章最重要的发现是,所有已发表的研究均没有证据表明,短期使用HRT对于没有乳腺癌个人史的BRCA1和BRCA2基因突变携带者而言是不安全的。此

表1 报告RRSO术后激素补充治疗安全性的研究

| 研究 | 设计 | 病例数, BRCA状态, 绝经状态, BC病史 | HRT使用 (持续时间 and 类型) | 工具 | 预防性乳房切除术和随访 | 估计BC风险和结论 |
|------------------------------------|-----------------------------------|--|--|--|--|---|
| Armstrong等, 2004 ^[6] | 基于原始报告的决策模型 | 不适用 | 结果 (对数) 基于流行病学数据 | Markov 决策分析模型 | <ul style="list-style-type: none"> 对于同时接受预防性乳房切除术和RRSO的BRCA基因突变携带者而言, 使用HRT可以使预期寿命增加0.39~0.79岁 | 使用来自其他原始报告的数据使用HRT的决策应主要基于生活质量, 而不是预期寿命 |
| Rebeck等, 2005 ^[6] | 前瞻性 对照队列研究 | <ul style="list-style-type: none"> 155例接受RRSO, 对照组307例未接受RRSO 100%为BRCA1/2基因突变携带者 130例 (90%) 在50岁之前接受RRSO 均无BC病史 | <ul style="list-style-type: none"> 93例 (60%) 使用HRT HRT的持续时间未知, 仅在50岁前使用HRT 54例 (58%) 单独使用雌激素 34例 (37%) 使用黄体酮联合或不联合雌激素 5例 (5%) HRT类型未知 | <ul style="list-style-type: none"> 调查问卷和 医疗记录 | <ul style="list-style-type: none"> 均未接受预防性乳房切除术 平均2.6年 (范围: 0.1~19.1年) | <ul style="list-style-type: none"> BC风险降低: RRSO术后使用任何类型HRT的HR=0.37 (95% CI: 0.14~0.96); 单独使用雌激素的HR=0.44 (95% CI: 0.12~1.61); 使用联合治疗的HR=0.43 (95% CI: 0.07~2.68); 短期使用HRT并未削弱RRSO降低BC风险的保护性作用 |
| Eisen等, 2008 ^[7] | 配对病例 对照研究 | <ul style="list-style-type: none"> 共有136例患者接受RRSO 100%为BRCA1/2基因突变携带者 RRSO时, 均为绝经前女性 74例有BC病史 | <ul style="list-style-type: none"> 115例 (49%) 使用HRT 68例无BC病史女性使用HRT, 平均持续时间为3.7年 (没有给出范围) 40例单独使用雌激素 28例采用联合治疗 47例存在BC病史女性使用HRT, 平均持续时间为4.0年 (没有给出范围) 28例单独使用雌激素 19例采用联合治疗 | <ul style="list-style-type: none"> 调查问卷 | <ul style="list-style-type: none"> 均未接受预防性乳房切除术 从诊断为BC到完成调查问卷平均间隔5.6年 (没有给出范围) | <ul style="list-style-type: none"> BC风险的校正后OR: RRSO术后使用任何类型HRT的OR=0.58 (95% CI: 0.35~0.96, $P=0.03$) 单独使用雌激素的OR=0.51 (95% CI: 0.27~0.98, $P=0.04$) 联合治疗的OR=0.66 (95% CI: 0.34~1.27, $P=0.21$) 使用HRT未增加BC风险, 且可以降低BRCA1基因突变携带者的BC风险 |
| Gabriel等, 2009 ^[9] | 回顾性研究 | <ul style="list-style-type: none"> 73例BRCA基因突变携带者接受RRSO 没有给出绝经前状态 60%的HRT使用者在接受RRSO时≤40岁 均无BC病史 | <ul style="list-style-type: none"> 33例 (45%) RRSO术后使用HRT 开始HRT时的中位年龄为40岁 (33~52岁, SD 4.76岁) 停用HRT的中位年龄为44岁 (39~59, SD 5.82岁) 中位持续时间为2.79年 (SD 3.22年) 33例使用HRT 17例单独使用雌激素 14例使用联合治疗 2例HRT类型未知 | <ul style="list-style-type: none"> 调查问卷和 医疗记录 | <ul style="list-style-type: none"> 50%的HRT使用者接受过预防性乳房切除术 随访中位时间为285天 (范围: 26~2009天, SD 529天) | <ul style="list-style-type: none"> 没有给出BC估计风险相关数据 使用HRT并未增加BC病例 |
| Domchek等, 2011 ^[20] | 前瞻性对照 队列研究 (针对Rebeck等, 2005研究的随访) | <ul style="list-style-type: none"> 1299例经证实的BRCA基因突变携带者, 绝经前和绝经后 321例接受RRSO 均无BC病史 | <ul style="list-style-type: none"> 144例 (45%) 在RRSO术后使用HRT, HRT类型未知。 | <ul style="list-style-type: none"> 调查问卷和 医疗记录 | <ul style="list-style-type: none"> 均未接受预防性乳房切除术 5.4年 (范围: 0.6~27.4年) | <ul style="list-style-type: none"> 与绝经前女性相比, RRSO术后使用HRT的HR为0.52, RRSO术后使用HRT未增加BC的风险 |
| Kotsopoulos等, 2016 ^[21] | 配对病例对照研究 (Eisen et al., 2008) | <ul style="list-style-type: none"> 共有114例患者接受RRSO 100%为BRCA1基因突变携带者 RRSO时, 均为绝经前期 58例存在BC病史 | <ul style="list-style-type: none"> 171例使用HRT 91例无BC病史者使用HRT 平均持续时间为4.3年 (没有给出范围) 42例单独使用雌激素 41例联合治疗 | <ul style="list-style-type: none"> 调查问卷和 医疗记录 | <ul style="list-style-type: none"> 均未接受预防性乳房切除术 未给出中位随访时间 | <ul style="list-style-type: none"> BC风险的校正后OR: 女性初次使用HRT时的OR=0.80 (95% CI: 0.55~1.16, $P=0.24$); 单独使用雌激素的OR=1.00 (95% CI: 0.62~1.62, $P=0.11$) 联合治疗时的OR=0.65 (95% CI: 0.41~1.01, $P=0.05$) |

转下页

表1 续

| 研究 | 设计 | 病例数, BRCA状态, 绝经状态, BC病史 | HRT使用 (持续时间 and 类型) | 工具 | 预防性乳房切除和随访 | 估计BC风险和结论 |
|------------------------------------|-----------|--|---|---|---|--|
| Kotsopoulos等, 2018 ^[23] | 前瞻性纵向队列研究 | <ul style="list-style-type: none"> 872例接受RRSO 100%为BRCA1基因突变携带者 RRSO时绝经状态未知, 但411例接受RRSO时年龄 < 45岁 这些女性在RRSO之前均未发生BC | <p>3例单独使用黄体酮</p> <p>5例未知</p> <ul style="list-style-type: none"> 80例有BC病史女性使用HRT 平均持续时间为4.4年 (没有给出范围) <p>46例单独使用雌激素</p> <p>28例采用联合治疗</p> <p>2例单独使用黄体酮</p> <p>4例使用未知类型的HRT</p> <ul style="list-style-type: none"> 377例 (43%) RRSO术后使用HRT 平均持续时间为3.9年 (范围0.5~19年) <p>259例 (69%) 单独使用雌激素</p> <p>66例 (18%) 采用联合治疗</p> <p>40例 (11%) 单独使用黄体酮</p> <p>80例 (21%) 使用其他配方</p> <ul style="list-style-type: none"> 10年BC风险与未使用者相比没有显著性差异 | <p>随访问卷</p> <p>每2年一次, 如果发生BC则回顾</p> <p>医疗记录</p> | <ul style="list-style-type: none"> 均未在RRSO术前施行预防性乳房切除术 平均随访7.6年 (范围: 0.4~22.1年) | <p>0.38~1.11, $P=0.23$)</p> <p>单独使用黄体酮时的OR=0.24 (95% CI: 0.02~2.42, $P=0.71$)</p> <p>结果表明, 对于无癌症个人史、接受RRSO的BRCA1突变携带者而言, 短期使用HRT并非禁忌</p> <p>BC风险的HR: 曾使用任何类型HRT vs. 未使用, HR=0.97 (95% CI: 0.61~1.52, $P=0.89$)</p> <p>使用含雌激素的HRT, HR=0.92 (95% CI: 0.83~1.01, $P=0.07$)</p> <p>使用含黄体酮的HRT, HR=1.08 (95% CI: 0.92~1.27)</p> <p>RRSO术后使用雌激素不会增加存在BRCA1基因突变女性的BC风险, 考虑到RRSO术后HRT的安全性, 因此应该消除BRCA1基因突变携带者的疑虑</p> |

BC, 乳腺癌; CI, 可信区间; HR, 风险比; HRT, 激素补充治疗; OR, 比值比; RRSO, 降低患癌风险的输卵管卵巢切除术; SD, 标准差。

表2 关于RRSO术后使用HRT的国际指南

| 国家和指南 | 简要推荐 | 指南中的建议/结论 | 使用文献 |
|--|---|--|----------------------------|
| 美国 ^[64] NCCN肿瘤学临床实践指南 (NCCN指南 [®]) | <ul style="list-style-type: none"> 不反对在BRCA基因突变携带者中使用HRT 没有进一步说明使用类型和持续时间 不反对在有BC家族史的女性中使用HRT 没有进一步说明使用类型和持续时间 | <p>在接受RRSO的女性中进行短期(未进一步说明)HRT(未进一步说明HRT类型)并不会削弱手术相关的降低BC风险作用。然而,考虑到非随机研究固有的局限性,基因突变携带者在考虑RRSO术后使用HRT时应保持谨慎</p> <p>该指南未明确提及BRCA1和BRCA2基因突变携带者以及RRSO术后HRT在HRT用于有BC家族史的女性的安全性方面,并未发现使用激素会增加BC的总体风险,但却可以降低总死亡率。这并不令人惊讶,因为遗传因素的影响是如此之大,以至于它通常掩盖了生活方式或使用激素带来的任何微小的潜在(风险)增量</p> <p>医务人员可以通过恰当的咨询和监测,为BC风险增加的女性处方HRT来治疗更年期症状。(I-A级,有很好的证据推荐采取临床预防措施)</p> <p>对于因痛苦症状(血管舒缩症状或外阴阴道萎缩)而寻求治疗的诊断为BC的女性,医务人员应尽早与其明确讨论系统性HRT与风险相关的不确定性(I-B级,有良好的证据建议采取临床预防措施)</p> | 16,17,45,46 48,49 |
| 加拿大 ^[47] 加拿大妇产科医师协会 https://sogc.org/wp-content/uploads/2014/09/gui311CPG1505Erev.pdf | <ul style="list-style-type: none"> 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT 没有进一步说明HRT的类型 50岁之前短期持续使用 没有进一步说明HRT的类型 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT 没有进一步说明HRT的类型 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT HRT可持续到自然绝经年龄 没有进一步说明HRT的类型 持续时间不超过5年 没有进一步说明HRT的类型 不反对在BRCA基因突变携带者中使用HRT 没有进一步说明持续时间和类型 不反对在无BC病史的BRCA基因突变携带者中使用HRT HRT可持续至自然绝经年龄 没有进一步说明HRT的类型 | <p>如果在绝经前进行RRSO,那么没有BC病史的BRCA1和BRCA2基因突变携带者应给予HRT治疗(未进一步说明HRT类型),持续时间应至少达到自然绝经年龄(约50岁),从而尽可能减少心血管和骨骼并发症</p> <p>HRT(未进一步说明HRT类型)可以有效治疗RRSO术后的更年期症状。根据现有证据,未受影响的BRCA1/2基因突变携带者在50岁之前进行RRSO后应用短期HRT治疗,其BC风险似乎没有增加。进一步的前瞻性研究或许能阐明这个问题</p> <p>如果没有乳腺癌病史,可以在RRSO术后系统性使用HRT直至自然绝经年龄(未作进一步说明)</p> <p>在RRSO术后使用不超过5年的HRT(未进一步说明类型)似乎不会增加BC的风险</p> <p>应告知BRCA1/2基因突变女性携带者预防性输卵管卵巢切除术的可能性,以及激素补充治疗(未作进一步说明)的利弊</p> <p>对于存在BC风险的女性,可以在50岁之前处方激素补充治疗(HRT的类型没有进一步说明)</p> | 18,51 16,53 没有列出参考文献 |
| 英国 ^[60] 英国皇家妇产科学院 https://www.rcog.org.uk/guidelines | <ul style="list-style-type: none"> 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT 没有进一步说明HRT的类型 50岁之前短期持续使用 没有进一步说明HRT的类型 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT 没有进一步说明HRT的类型 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT HRT可持续到自然绝经年龄 没有进一步说明HRT的类型 持续时间不超过5年 没有进一步说明HRT的类型 不反对在BRCA基因突变携带者中使用HRT 没有进一步说明持续时间和类型 不反对在无BC病史的BRCA基因突变携带者中使用HRT HRT可持续至自然绝经年龄 没有进一步说明HRT的类型 | <p>如果在绝经前进行RRSO,那么没有BC病史的BRCA1和BRCA2基因突变携带者应给予HRT治疗(未进一步说明HRT类型),持续时间应至少达到自然绝经年龄(约50岁),从而尽可能减少心血管和骨骼并发症</p> <p>HRT(未进一步说明HRT类型)可以有效治疗RRSO术后的更年期症状。根据现有证据,未受影响的BRCA1/2基因突变携带者在50岁之前进行RRSO后应用短期HRT治疗,其BC风险似乎没有增加。进一步的前瞻性研究或许能阐明这个问题</p> <p>如果没有乳腺癌病史,可以在RRSO术后系统性使用HRT直至自然绝经年龄(未作进一步说明)</p> <p>在RRSO术后使用不超过5年的HRT(未进一步说明类型)似乎不会增加BC的风险</p> <p>应告知BRCA1/2基因突变女性携带者预防性输卵管卵巢切除术的可能性,以及激素补充治疗(未作进一步说明)的利弊</p> <p>对于存在BC风险的女性,可以在50岁之前处方激素补充治疗(HRT的类型没有进一步说明)</p> | 16,57 没有列出参考文献 |
| 澳大利亚 ^[62] 的Cancer Australia网站 https://guidelines.cancer australia.gov.au | <ul style="list-style-type: none"> 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT 没有进一步说明HRT的类型 50岁之前短期持续使用 没有进一步说明HRT的类型 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT 没有进一步说明HRT的类型 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT HRT可持续到自然绝经年龄 没有进一步说明HRT的类型 持续时间不超过5年 没有进一步说明HRT的类型 不反对在BRCA基因突变携带者中使用HRT 没有进一步说明持续时间和类型 不反对在无BC病史的BRCA基因突变携带者中使用HRT HRT可持续至自然绝经年龄 没有进一步说明HRT的类型 | <p>如果在绝经前进行RRSO,那么没有BC病史的BRCA1和BRCA2基因突变携带者应给予HRT治疗(未进一步说明HRT类型),持续时间应至少达到自然绝经年龄(约50岁),从而尽可能减少心血管和骨骼并发症</p> <p>HRT(未进一步说明HRT类型)可以有效治疗RRSO术后的更年期症状。根据现有证据,未受影响的BRCA1/2基因突变携带者在50岁之前进行RRSO后应用短期HRT治疗,其BC风险似乎没有增加。进一步的前瞻性研究或许能阐明这个问题</p> <p>如果没有乳腺癌病史,可以在RRSO术后系统性使用HRT直至自然绝经年龄(未作进一步说明)</p> <p>在RRSO术后使用不超过5年的HRT(未进一步说明类型)似乎不会增加BC的风险</p> <p>应告知BRCA1/2基因突变女性携带者预防性输卵管卵巢切除术的可能性,以及激素补充治疗(未作进一步说明)的利弊</p> <p>对于存在BC风险的女性,可以在50岁之前处方激素补充治疗(HRT的类型没有进一步说明)</p> | 16,57 没有列出参考文献 |
| 挪威 ^[64] 的Den Norske Legeforening http://legeforeningen.no | <ul style="list-style-type: none"> 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT 没有进一步说明HRT的类型 50岁之前短期持续使用 没有进一步说明HRT的类型 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT 没有进一步说明HRT的类型 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT HRT可持续到自然绝经年龄 没有进一步说明HRT的类型 持续时间不超过5年 没有进一步说明HRT的类型 不反对在BRCA基因突变携带者中使用HRT 没有进一步说明持续时间和类型 不反对在无BC病史的BRCA基因突变携带者中使用HRT HRT可持续至自然绝经年龄 没有进一步说明HRT的类型 | <p>如果在绝经前进行RRSO,那么没有BC病史的BRCA1和BRCA2基因突变携带者应给予HRT治疗(未进一步说明HRT类型),持续时间应至少达到自然绝经年龄(约50岁),从而尽可能减少心血管和骨骼并发症</p> <p>HRT(未进一步说明HRT类型)可以有效治疗RRSO术后的更年期症状。根据现有证据,未受影响的BRCA1/2基因突变携带者在50岁之前进行RRSO后应用短期HRT治疗,其BC风险似乎没有增加。进一步的前瞻性研究或许能阐明这个问题</p> <p>如果没有乳腺癌病史,可以在RRSO术后系统性使用HRT直至自然绝经年龄(未作进一步说明)</p> <p>在RRSO术后使用不超过5年的HRT(未进一步说明类型)似乎不会增加BC的风险</p> <p>应告知BRCA1/2基因突变女性携带者预防性输卵管卵巢切除术的可能性,以及激素补充治疗(未作进一步说明)的利弊</p> <p>对于存在BC风险的女性,可以在50岁之前处方激素补充治疗(HRT的类型没有进一步说明)</p> | 16,57 没有列出参考文献 |
| 芬兰 ^[65] 芬兰癌症协会 https://www.cancersociety.fi/ | <ul style="list-style-type: none"> 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT 没有进一步说明HRT的类型 50岁之前短期持续使用 没有进一步说明HRT的类型 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT 没有进一步说明HRT的类型 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT HRT可持续到自然绝经年龄 没有进一步说明HRT的类型 持续时间不超过5年 没有进一步说明HRT的类型 不反对在BRCA基因突变携带者中使用HRT 没有进一步说明持续时间和类型 不反对在无BC病史的BRCA基因突变携带者中使用HRT HRT可持续至自然绝经年龄 没有进一步说明HRT的类型 | <p>如果在绝经前进行RRSO,那么没有BC病史的BRCA1和BRCA2基因突变携带者应给予HRT治疗(未进一步说明HRT类型),持续时间应至少达到自然绝经年龄(约50岁),从而尽可能减少心血管和骨骼并发症</p> <p>HRT(未进一步说明HRT类型)可以有效治疗RRSO术后的更年期症状。根据现有证据,未受影响的BRCA1/2基因突变携带者在50岁之前进行RRSO后应用短期HRT治疗,其BC风险似乎没有增加。进一步的前瞻性研究或许能阐明这个问题</p> <p>如果没有乳腺癌病史,可以在RRSO术后系统性使用HRT直至自然绝经年龄(未作进一步说明)</p> <p>在RRSO术后使用不超过5年的HRT(未进一步说明类型)似乎不会增加BC的风险</p> <p>应告知BRCA1/2基因突变女性携带者预防性输卵管卵巢切除术的可能性,以及激素补充治疗(未作进一步说明)的利弊</p> <p>对于存在BC风险的女性,可以在50岁之前处方激素补充治疗(HRT的类型没有进一步说明)</p> | 16,57 没有列出参考文献 |
| 丹麦 ^[66] 丹麦乳腺癌协作组 http://www.dbcg.dk/ | <ul style="list-style-type: none"> 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT 没有进一步说明HRT的类型 50岁之前短期持续使用 没有进一步说明HRT的类型 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT 没有进一步说明HRT的类型 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT HRT可持续到自然绝经年龄 没有进一步说明HRT的类型 持续时间不超过5年 没有进一步说明HRT的类型 不反对在BRCA基因突变携带者中使用HRT 没有进一步说明持续时间和类型 不反对在无BC病史的BRCA基因突变携带者中使用HRT HRT可持续至自然绝经年龄 没有进一步说明HRT的类型 | <p>如果在绝经前进行RRSO,那么没有BC病史的BRCA1和BRCA2基因突变携带者应给予HRT治疗(未进一步说明HRT类型),持续时间应至少达到自然绝经年龄(约50岁),从而尽可能减少心血管和骨骼并发症</p> <p>HRT(未进一步说明HRT类型)可以有效治疗RRSO术后的更年期症状。根据现有证据,未受影响的BRCA1/2基因突变携带者在50岁之前进行RRSO后应用短期HRT治疗,其BC风险似乎没有增加。进一步的前瞻性研究或许能阐明这个问题</p> <p>如果没有乳腺癌病史,可以在RRSO术后系统性使用HRT直至自然绝经年龄(未作进一步说明)</p> <p>在RRSO术后使用不超过5年的HRT(未进一步说明类型)似乎不会增加BC的风险</p> <p>应告知BRCA1/2基因突变女性携带者预防性输卵管卵巢切除术的可能性,以及激素补充治疗(未作进一步说明)的利弊</p> <p>对于存在BC风险的女性,可以在50岁之前处方激素补充治疗(HRT的类型没有进一步说明)</p> | 16,57 没有列出参考文献 |
| 德国 ^[68] 的Netzwerk der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland http://www.awmf.org [乳腺癌诊断、治疗和随访的跨学科S3-指南] | <ul style="list-style-type: none"> 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT 没有进一步说明HRT的类型 50岁之前短期持续使用 没有进一步说明HRT的类型 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT 没有进一步说明HRT的类型 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT HRT可持续到自然绝经年龄 没有进一步说明HRT的类型 持续时间不超过5年 没有进一步说明HRT的类型 不反对在BRCA基因突变携带者中使用HRT 没有进一步说明持续时间和类型 不反对在无BC病史的BRCA基因突变携带者中使用HRT HRT可持续至自然绝经年龄 没有进一步说明HRT的类型 | <p>如果在绝经前进行RRSO,那么没有BC病史的BRCA1和BRCA2基因突变携带者应给予HRT治疗(未进一步说明HRT类型),持续时间应至少达到自然绝经年龄(约50岁),从而尽可能减少心血管和骨骼并发症</p> <p>HRT(未进一步说明HRT类型)可以有效治疗RRSO术后的更年期症状。根据现有证据,未受影响的BRCA1/2基因突变携带者在50岁之前进行RRSO后应用短期HRT治疗,其BC风险似乎没有增加。进一步的前瞻性研究或许能阐明这个问题</p> <p>如果没有乳腺癌病史,可以在RRSO术后系统性使用HRT直至自然绝经年龄(未作进一步说明)</p> <p>在RRSO术后使用不超过5年的HRT(未进一步说明类型)似乎不会增加BC的风险</p> <p>应告知BRCA1/2基因突变女性携带者预防性输卵管卵巢切除术的可能性,以及激素补充治疗(未作进一步说明)的利弊</p> <p>对于存在BC风险的女性,可以在50岁之前处方激素补充治疗(HRT的类型没有进一步说明)</p> | 16,57 没有列出参考文献 |

转下页

表2 续

| 国家和指南 | 简要推荐 | 指南中的建议/结论 | 使用文献 |
|---|--|---|-------------|
| 法国 ^[24] 法国立癌症研究所 (INCa) www.e-cancer.fr [预防性癌症手术应对卵巢癌遗传易感性] | <ul style="list-style-type: none"> • 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT • 没有进一步说明持续时间和类型 • 子宫切除时仅使用雌激素,保留子宫时使用雌激素/黄体酮联合疗法 • BRCA1/2突变携带者禁用HRT | <p>使用HRT至少在短时间内(未进一步说明)不会抵消降低BC风险的益处</p> <p>对于存在BC病史的较年轻女性而言,是否使用HRT(通常此类人群是禁忌)的选择较为困难。卵巢抑制治疗(LHRH类似物)数月来评估绝经的可预测结果和直接后果,这可能是一种明智的方法,通常对于这些非常复杂的情况,决策过程需要个体化处理</p> | 16,18,52,59 |
| 葡萄牙 ^[25] 葡萄牙妇科学会 www.spaginecologia.pt [关于更年期的全国性指南] | <ul style="list-style-type: none"> • BRCA1/2突变携带者禁用HRT | <p>没有证据表明需要担心绝经后应用激素治疗对这些女性的影响。PROSE研究指出,对于已接受手术去势的女性而言,至少5年的雌激素治疗并不会产生负面影响</p> <p>在2015年NICE指南的综述中,激素治疗对于BRCA基因突变女性而言是禁忌。临床证据非常有限</p> <p>推荐(证据水平为III, D级):使用雌激素或雌激素和孕激素在BRCA1/2基因突变携带者的绝经前女性中为禁忌,尽管在特定病例中或许可以考虑使用</p> <p>建议45岁以下无BC病史的女性在RRSO术后使用HRT。如果保留乳房,替勃龙是首选治疗,因其不会改变乳房组织的密度。在接受降低患癌风险的乳房切除术后,雌激素/孕激素联合治疗是首选。子宫切除术后,单独使用雌激素治疗是首选。对于在RRSO时年龄超过50岁的有BC病史的女性,不建议使用HRT。对于RRSO术后年龄在45~50岁之间的女性,应与其医师讨论是否使用HRT。医师和患者应根据绝经后症状(益处)和潜在的BC风险(危害)共同决策。持续使用时间也应由是医师和患者共同决策。正常情况下,HRT将持续到45~50岁</p> | 16,26 |
| 荷兰 ^[23] www.oncoline.nl | <ul style="list-style-type: none"> • 不反对在无BC病史的BRCA突变携带者中使用HRT • 治疗持续时间应与主治医师进行讨论 • 子宫切除时仅使用雌激素,保留子宫时使用雌激素/黄体酮联合疗法 | <p>建议45岁以下无BC病史的女性在RRSO术后使用HRT。如果保留乳房,替勃龙是首选治疗,因其不会改变乳房组织的密度。在接受降低患癌风险的乳房切除术后,雌激素/孕激素联合治疗是首选。子宫切除术后,单独使用雌激素治疗是首选。对于在RRSO时年龄超过50岁的有BC病史的女性,不建议使用HRT。对于RRSO术后年龄在45~50岁之间的女性,应与其医师讨论是否使用HRT。医师和患者应根据绝经后症状(益处)和潜在的BC风险(危害)共同决策。持续使用时间也应由是医师和患者共同决策。正常情况下,HRT将持续到45~50岁</p> | 16-18 |

BC, 乳腺癌; HRT, 激素补充治疗; LHRH, 促黄体激素释放激素; NICE, 英国国家卫生与临床优化研究所; RRSO, 降低患癌风险的输卵管卵巢切除术。

外,我们还发现了11篇已发表的国际指南,它们的建议都是基于这些文献。只有葡萄牙指南建议禁止对接受RRSO的高危绝经前女性短期使用HRT(但又指出在某些特定病例中或许也可以考虑使用)。葡萄牙指南中的推荐内容是基于英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)指南^[26]。NICE指南对广泛的主题制定循证推荐。NICE的作用是改善使用英国国民医疗保健服务人群的健康预后。NICE关于绝经期的指南主要是为健康的绝经后女性撰写。只有一段是专门针对高乳腺癌风险女性(例如BRCA基因突变携带者)。NICE指南指出,对于乳腺癌患者或乳腺癌高风险的女性而言,应获取所有可用治疗方案信息,并转诊至具有绝经相关专业知识的医疗保健专业人员^[26]。目前尚不清楚葡萄牙指南为何从NICE指南中得出结论,不建议在RRSO术后短期使用HRT。

由于缺乏随机临床试验,美国指南建议对基因突变携带者进行RRSO术后应用HRT时应保持谨慎。加拿大指南并没有明确指出BRCA1和BRCA2基因突变携带者是否可以选择不接受RRSO。然而,在经过恰当的咨询并进行监测的情况下,医务人员可以为乳腺癌风险增加的女性处方HRT来治疗绝经相关症状。英国、挪威、法国、德国、芬兰和荷兰的指南均建议,短期HRT可用于这一女性人群,而澳大利亚的指南表明,短期使用HRT似乎并不会增加这一人群的乳腺癌风险,但仍需要进一步的前瞻性研究加以验证。丹麦的指南指出,应该权衡HRT的利弊。荷兰的指南建议,如果保留子宫,则应使用雌激素与孕激素联合疗法(序贯或连续),否则将会增加发生子宫内膜癌的风险。值得关注的是,这些指南包含的信息量存在极大差异。到目前为止,荷兰指南涉及范围最广,其次是法国指南。仅有这两项指南建议女性应该使用何种类型的HRT。

选择使用HRT的女性应该知道,目前已有多种HRT剂型和使用途径:口服、经皮雌二醇联合口服黄体酮或局部孕激素(宫内节育器)及其他制剂(例如替勃龙)。仅荷兰指南推荐在某些病例中使用替勃龙。作为一种类固醇的替勃龙具有雌激素、孕激素和雄激素活性,与炔诺酮的作用最相似^[27]。由于具有雄激素成分,替勃龙可能在性欲方面有更多获益^[28-30]。然而,几乎没有证据表明,替勃龙不会增加乳腺组织的密度,并因此不会改变对乳房X线检查的判断能力^[31-33]。

孕激素似乎是增加乳腺癌风险的原因^[34-36]。在NICE指南中,并未明确哪一种孕激素增加乳腺癌风险的程度最低^[26]。美国临床内分泌医师协会、美国内分泌学会和国际绝经学会均推荐使用微粒化黄体酮,将其视为在有

必要使用黄体酮时的一种更安全的选择^[37,38]。最新的前瞻性研究(所有上述指南均非基于该项研究)显示,与联合使用雌激素和孕激素女性相比,单独使用雌激素女性10年内发生乳腺癌的精算风险显著更低(12% vs. 22%, $P=0.04$)。这种效应在较年轻时(<45岁)接受RRSO治疗的女性中更为明显(9% vs. 24%, $P=0.009$)。69%的HRT使用者仅单纯应用雌激素,但尚不清楚这些女性中有多少人实施了子宫切除术^[22]。

保留子宫的女性仅使用雌激素进行HRT会增加患子宫内膜癌的风险^[39]。这将引发以下问题:是否在RRSO时进行预防性子宫切除术以避免使用黄体酮。进行预防性子宫切除术的另一个原因是既往已有研究发现,子宫浆液性癌与BRCA基因突变之间也存在相关性^[40]。然而,其他研究结果并不支持存在这一相关性^[41,42]。这些全国性指南中没有推荐BRCA基因突变携带者接受预防性子宫切除,并非意味着没有风险。如果同时进行子宫切除术,患者和医师必须考虑到额外的风险,包括尿路损伤、肠损伤、出血、盆腔疼痛、术后感染和性功能障碍^[43]。

既往很少有研究关注由于RRSO而出现术后急性绝经期的BRCA1/2基因突变携带者使用HRT的持续时间。如果使用HRT是为了尽可能减少绝经后症状和预防急性绝经带来的长期影响,那么从逻辑上讲,女性在接受了降低患癌风险的乳房切除术后,必须继续使用HRT直至45~50岁。或许,大多数女性都会权衡HRT的益处和急性绝经提前的影响,但目前仍缺少相关数据。不鼓励在自然绝经年龄后长期使用HRT,因为在类似情况下,与健康女性相比会增加发生乳腺癌的相对风险。在设计更好(前瞻性)的研究,以及病例对照和回顾性研究中,结果没有差异:所有研究均显示RRSO术后短期使用HRT没有不良影响。因此,研究设计因素并不会改变本文的结论。理想情况下,人们会希望在随机临床试验中验证基因突变携带者使用HRT时发生乳腺癌的风险,但这在伦理学方面存在困难。与此同时,对于这部分女性人群而言,需要利用有关RRSO术后使用HRT安全性和有效性的最佳可用信息进行详细咨询。

我们认为,RRSO术后短期使用HRT似乎是安全的。与联合治疗相比,现有文献更支持单独使用雌激素治疗。然而,所有保留子宫的女性均需要使用黄体酮/孕激素来预防子宫内膜增厚。通过施行子宫切除术以避免使用黄体酮并非没有风险。此外,没有乳腺癌个人史的绝经前高危女性接受RRSO的安全性证据很少。HRT的理想剂量和使用时间尚不清楚,有待今后的研究加以确认。是否使用HRT应该由女性及其医师在充分考虑安全性和有效性

之后,共同作出决策。

Acknowledgements

The authors would like to thank the following gynecologists for looking up and translating their national guidelines: Päivi Tommola (Finland), Nina Bohm-Starke (Sweden), Mette Meinert (Denmark), Rainer Kürzl (Germany), Elmar Joura (Austria), Pedro Vieira Baptista (Portugal), and Luc van Lonkhuijzen and Helene Soubliere (Canada), and the clinical librarian who performed the systematic search, Elda de Cuba.

Potential conflict of interest The authors report no conflicts of interest.

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

ORCID

R. F. M. Vermeulen  <http://orcid.org/0000-0003-1587-0167>
C. M. Korse  <http://orcid.org/0000-0001-6140-6109>
G. G. Kenter  <http://orcid.org/0000-0002-7284-3918>
M. van Beurden  <http://orcid.org/0000-0003-2809-3475>

参考文献

1. ACOG Practice Bulletin No. 103. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2009;113:957-66
2. Reade CJ, Riva JJ, Busse JW, et al. Risks and benefits of screening asymptomatic women for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncol* 2013;130:674-81
3. van Driel CM, de Bock GH, Arts HJ, et al. Stopping ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers: effects on risk management decisions & outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Maturitas* 2015;80:318-22
4. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609-15
5. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-22
6. Kenkhuis MJ, de Bock GH, Elferink PO, et al. Short-term surgical outcome and safety of risk reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers. *Maturitas* 2010;66:310-14
7. Shifren JL, Nahum R, Mazer NA. Incidence of sexual dysfunction in surgically menopausal women. *Menopause* 1998;3:189-90
8. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:821-8
9. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology* 2005;16:556-62
10. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007;14:567-71
11. Fakkert IE, Abma EM, Westrik IG, et al. Bone mineral density and fractures after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at increased risk for breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:400-8
12. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD002978
13. Shifren JL, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause. *Obstet Gynecol* 2010;115:839-55

14. Vermeulen RFM, Beurden MV, Kieffer JM, *et al.* Hormone replacement therapy after risk-reducing salpingo-oophorectomy minimises endocrine and sexual problems: a prospective study. *Eur J Cancer* 2017;84:159–67
15. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, *et al.* Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:475–82
16. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, *et al.* Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *JCO* 2005;23:7804–10
17. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, *et al.* Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1361–7
18. Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, *et al.* Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. *JCO* 2004;22:1045–54
19. Gabriel CA, Tigges-Cardwell J, Stopfer J, *et al.* Use of total abdominal hysterectomy and hormone replacement therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Familial Cancer* 2009;8:23–28
20. Domchek SMFT, Neuhausen SL, PROSE Consortium, *et al.* Is hormone replacement therapy (HRT) following risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA1 (B1)- and BRCA2 (B2)-mutation carriers associated with an increased risk of breast cancer? [abstract]. *JCO* 2011;29:Abstract 1501
21. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, *et al.* Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2016;155:365–73
22. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, *et al.* Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. *JAMA Oncol* 2018;4:1059–65
23. OncoLine. Guideline hereditary and familial ovarian cancer in 2015. 2015. www.oncoline.nl
24. Institut National du Cancer. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique Cancer de L'Ovaire. 2009:12–3. www.e-cancer.fr
25. Ginecologia SPD. Consenso Nacional sobre MENOPAUSA. 2016
26. Sarri G, Davies M, Lumsden MA. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. *BMJ* 2015;351:h5746
27. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, *et al.* Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocrine Rev* 2013;34:171–208
28. Ziaei S, Moghasemi M, Faghihzadeh S. Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric* 2010;13:147–56
29. Wu MH, Pan HA, Wang ST, *et al.* Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. *Climacteric* 2001;4:314–19
30. Nijland EA, Nathorst-Boos J, Palacios S, *et al.* Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric* 2009;12:114–21
31. Lundstrom E, Hirschberg AL, Soderqvist G. Digitized assessment of mammographic breast density—effects of continuous combined hormone therapy, tibolone and black cohosh compared to placebo. *Maturitas* 2011;70:361–4
32. Valdivia I, Campodonico I, Tapia A, *et al.* Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2004;81:617–23
33. Colacurci N, Fornaro F, De Francis P, *et al.* Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas* 2001;40:159–64
34. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, *et al.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243–53
35. Beral V. Million Women Study C. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27
36. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12
37. Cobin RH, Goodman NF, Committee ARES. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause-2017 Update. *Endocr Pract* 2017;23:869–80
38. Baber RJ, Panay N, Fenton A, *et al.* 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
39. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, *et al.* Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD004143
40. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, *et al.* Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations. *JAMA Oncol* 2016;2:1434–40
41. Beiner ME, Finch A, Rosen B, *et al.* The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A Prospective Study. *Gynecol Oncol* 2007;104:7–10
42. Levine DA, Lin O, Barakat RR, *et al.* Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2001;80:395–98
43. Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, *et al.* Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD003677
44. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian Cancer. https://www.genomeweb.com/sites/default/files/nccn_2017.pdf
45. Garber JE, Hartman AR. Prophylactic oophorectomy and hormone replacement therapy: protection at what price? *JCO* 2004;22:978–80
46. Chlebowski RT, Prentice RL. Menopausal hormone therapy in BRCA1 mutation carriers: uncertainty and caution. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1341–3
47. Reid R, Abramson BL, Blake J, *et al.* Managing menopause. *J Obstet Gynaecol Canada* 2014;36:830–3
48. Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR, *et al.* The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med* 1997;127:973–80
49. 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
50. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of women with a Genetic Predisposition to Gynaecological Cancers. (Scientific Impact Paper No. 48). 2015. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/sip48/>
51. Mutch D, Denny L, Quinn M. Hereditary gynecologic cancers. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124:189–92
52. National Breast And Ovarian Cancer Centre. Recommendations for the management of women at high risk of ovarian cancer. 2011. <https://canceraustralia.gov.au/publications-and-resources/clinical->

- practice-guidelines/recommendations-management-women-high-risk-ovarian-cancer
53. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, *et al.* The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *JCO* 2006;24:3576–82
 54. Den Norske Legeforening. The Norwegian Guidelines of Gynecologic Oncology: Ovarian-, tubal-, and peritoneal cancer. 2016. <http://legeforeningen.no>
 55. Cancer Society of Finland. National guideline for diagnostics and treatment of breast cancer. <https://www.cancersociety.fi/>
 56. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Danish Breast Cancer Group recommendations. Chapter 19: Arvelig cancer mammae – ovarii. 2016. <http://www.dbcg.dk/>
 57. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, *et al.* Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *JCO* 2005;23:7491–6
 58. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie. 2012:46–50. <https://www.senologie.org/fileadmin/downloads/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf>
 59. Robson M, Hensley M, Barakat R, *et al.* Quality of life in women at risk for ovarian cancer who have undergone risk-reducing oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2003;89:281–7

文后点评

本文主要讨论具有卵巢癌高风险而尚未绝经的女性在输卵管卵巢切除手术后 (RRSO) 如果进行激素补充治疗 (HRT) 是否会导致乳腺癌的风险增加?

这是一个敏感和具有重大意义的研究, 作者进行了大量的文献检索并查阅了11个国家的相关指南, 最终的结论是手术后短期 (2.8~4.3年) 应用似乎是安全的, 单用雌激素风险更低。

此类患者的另一个值得关注问题是, 在RRSO手术后如果存在适应证应用HRT, 如果单用雌激素乳腺癌风险降低了, 但子宫内膜癌的风险也值得考虑。既往研究显示BRCA1基因突变的女性易发激素依赖性肿瘤, 如乳腺癌、子宫内膜癌, 所以在需要HRT治疗时必须遵循治疗原则, 即雌激素应用同时添加孕激素以预防子宫内膜病变, 在添加孕激素时选择天然孕激素或微粒化黄体酮可以减少乳腺癌的风险, 这与多个国家绝经激素治疗指南的论点一致。

尽管本文研究资料充实, 指南颇多, 但都缺乏HRT实施时理想的药物剂量和安全合理的使用时间, 还需要进一步研究。不仅如此, 因HRT治疗所使用的雌激素和孕激素制剂、方案和给药方式有很大不同, 其分别与乳腺癌风险的相关性, 尚有很多未知。




(山东省立医院妇产科 穆玉兰)

论著

 Check for updates

原发性卵巢功能不全及早绝经的全球患病率：一项荟萃分析

The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis

S. Golezar^a , F. Ramezani Tehrani^b , S. Khazaei^c , A. Ebadi^d and Z. Keshavarz^e

^aStudent Research Committee, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; ^bReproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; ^cDepartment of Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran; ^dBehavioral Sciences Research Center, Life Style Institute, Nursing Faculty of Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran; ^eMidwifery and Reproductive Health Research Center and Department of Midwifery and Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

唐夏楠 译 王世宣 审校

摘要

目的： 本项研究旨在评估原发性卵巢功能不全 (primary ovarian insufficiency, POI) 及早绝经的全球患病率。

方法： 在多个数据库中进行全面文献检索，确定1980至2017年间发表的相关英文文献。使用Newcastle-Ottawa 量表来评估这些研究的方法学，使用Cochran的Q检验评估这些研究结果之间的异质性，并通过I²统计量对其进行量化分析。使用随机效应荟萃分析模型对所有研究的患病率估计值进行汇总，置信度为95%。

结果： 初步检索确定了8937篇可能相关的文献，其中31项研究符合纳入标准并被纳入本项荟萃分析。计算结果显示，POI及早绝经的汇总患病率分别为3.7% (95%可信区间：3.1%~4.3%) 和12.2% (95%可信区间：10.5%~14%)。中和低程度的人类发展指数国家的POI患病率更高。患病率趋势并没有随着时间的推移而发生变化。

结论： POI及早绝经在女性中的患病率很高。本项研究的结果有助于医疗政策制定者提高认识，在这些女性中优先、有计划的合理分配卫生资源，实施相应预防和治疗性干预措施。

ARTICLE HISTORY

Received 10 November 2018
Revised 13 January 2019
Accepted 22 January 2019
Published online 4 March 2019

关键词

患病率；
原发性卵巢功能不全；
早绝经；
荟萃分析

引言

自然绝经是指在没有任何心理或病理因素影响的情况下，女性永久性停止月经来潮连续12个月^[1,2]。既往研究中报告的女性平均自然绝经年龄为51.4岁^[3]。

女性绝经年龄受到遗传、激素、环境及生活方式等多种因素的影响^[4,5]。然而，如果女性停经过早（即发生在40岁之前），并伴有血清卵泡刺激素升高至绝经水平，则可以视为原发性卵巢功能不全 (primary ovarian insufficiency, POI) ^[6-8]，也被称为过早绝经或卵巢早衰。此外，对于发生于40至45岁之间的绝经，可以视为早绝经^[4,9]。

尽管POI通常被认为是一种特发性疾病，但也可能是由自身免疫性疾病、代谢综合征、遗传因素或炎症性疾病

所致^[10]。POI和早绝经出现可能是自发性的，也可能是医疗干预（包括化疗或双侧卵巢切除手术）的结果^[9,10]。

POI和早绝经可能会导致社会心理问题和生理问题。既往研究报告显示，对于出现自发性POI或早绝经的女性而言，发生骨质疏松和骨折、总体心血管疾病、卒中、2型糖尿病和全因死亡的风险均升高^[4,9,11]。

根据既往研究报告的结果，POI在40岁以下女性中的患病率为1%，而早绝经在40~45岁女性中的患病率为5%^[10-12]。（美国）全国妇女健康研究 (Study of Women's Health Across the Nation, SWAN) 中报告女性POI的患病率为1.1%；在不同种族方面，白人、非洲裔美国人、西班牙裔、华裔和日裔女性中的POI患病率分别为1%、1.4%、

1.4%、0.5%和0.1%^[6]。一项纳入51,450例绝经后女性的汇总研究（来自9项队列研究）显示，报告存在POI及早绝经女性比例分别为2%及7.6%^[4]。

迄今为止，仍缺少全球范围内关于POI及早绝经患病率的研究数据。因此，我们针对不同国家在不同时期内的POI及早绝经患病率研究，进行了一项系统综述。本项综述提出了以下问题：POI及早绝经的全球患病率是多少？

材料与方法

我们通过进行本项荟萃分析来估算POI及早绝经的全球患病率。使用系统综述和荟萃分析优先报告的条目（Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA）指导强化系统综述和荟萃分析的结果报告质量^[13]。

检索策略

我们在几个主要电子数据库（包括PubMed、Scopus、Cochrane、ScienceDirect和Google Scholar等）中全面检索了1980~2018年间发表的相关文献。

检索中使用的MeSH关键词包括：卵巢早衰（‘Premature Ovarian Failure’）、原发性卵巢功能不全（‘Primary Ovarian Insufficiency’）、‘POI’、‘POF’、过早绝经（‘Premature Menopause’）、早期绝经（‘Early Menopause’）、绝经年龄（‘age at menopause’）、绝经（‘menopause’）及患病率（‘prevalence’）。单独和联合（应用逻辑连接词 AND & OR）使用上述关键词分别进行检索。我们还通过追踪相关论文中的参考文献来发现更多的研究。由两位独立的研究者进行检索。检索文章的研究类型仅限于以英语发表的队列研究及横向研究。

纳入标准及研究选择

研究纳入标准采用世界卫生组织（World Health Organization, WHO）在绝经分类中定义的绝经年龄标准。根据绝经受试者的月经状况分为以下四类：女性40岁之前绝经为POI，40~45岁绝经为早绝经，55岁之后绝经为晚绝经，45~55岁绝经为正常绝经^[14]。

排除标准包括：未根据WHO标准对绝经情况进行描述；未报告患病率；无明确数据；样本重复；以及极低质量的研究。我们采用适用于横断面及队列研究的修订Newcastle-Ottawa量表对研究质量方法学进行评估^[15]。

数据提取

由两位作者（SK和SG）从全文中提取以下信息：作

者；日期；标题；研究设计；研究人群特征，例如体质指数（body mass index, BMI）和纳入研究时年龄；自然绝经人群；特定年龄组的绝经患病率；平均绝经年龄及中位绝经年龄；数据的均值及其标准差（standard deviation, SD）。

为防止数据提取错误，对于荟萃分析中使用的最终数据与原始研究的相应数据，所有作者均进行了一次对照检查。

质量评估

为了对每篇文献进行评分，我们使用了针对队列及横向研究的经过验证质量评估列表。使用Newcastle-Ottawa量表的选择、可比性和结果标准来评估纳入荟萃分析的所有研究^[15]。

由两位研究者（SK和SG）各自独立评估入选研究的质量；他们对作者身份、所属单位和期刊名称均设盲。如果两位研究者的评估结果出现分歧，则对其进行讨论直至达成共识。研究质量评分为<20%、20%~40%、40%~70%和≥70%分别被视为“极低”、“低”、“中等”和“高”质量研究。

统计学分析

首先，我们在假设患病率为二项式分布的前提下，通过二项式分布方差计算每项研究的方差。然后，对于每项研究，均分配一个与其逆方差成正比的权重值。

我们使用Cochran Q检验评估各项研究之间的结果异质性（ $P < 0.10$ ），并使用 I^2 统计量对结果进行量化分析。如果 I^2 统计量>50%，则提示各项研究结果之间存在显著异质性。根据人类发展指数（Human Development Index, HDI）类别（将不同国家分为以下4类：低速、中速、高速和超高速^[16]）、研究类型和研究质量进行亚组分析。

为了获取所纳入研究中特定年龄组的绝经患病率的估计加权平均值，我们应用了一个随机效应荟萃分析模型（置信度为95%）。

所有荟萃分析和荟萃回归分析均使用Stata软件12.0版（Stata Corp, TX, USA）。

结果

图1显示了本项系统综述的文献检索结果，以及基于PRISMA的筛选过程。

通过初步检索，我们共获取8937篇可能相关的文献，删重后剩余3481篇，然后通过进一步筛选标题和摘要又排除了3222篇文献。从不同来源获取剩余228篇文献的全文进行评估后，最终共31项符合纳入标准的研究被纳入

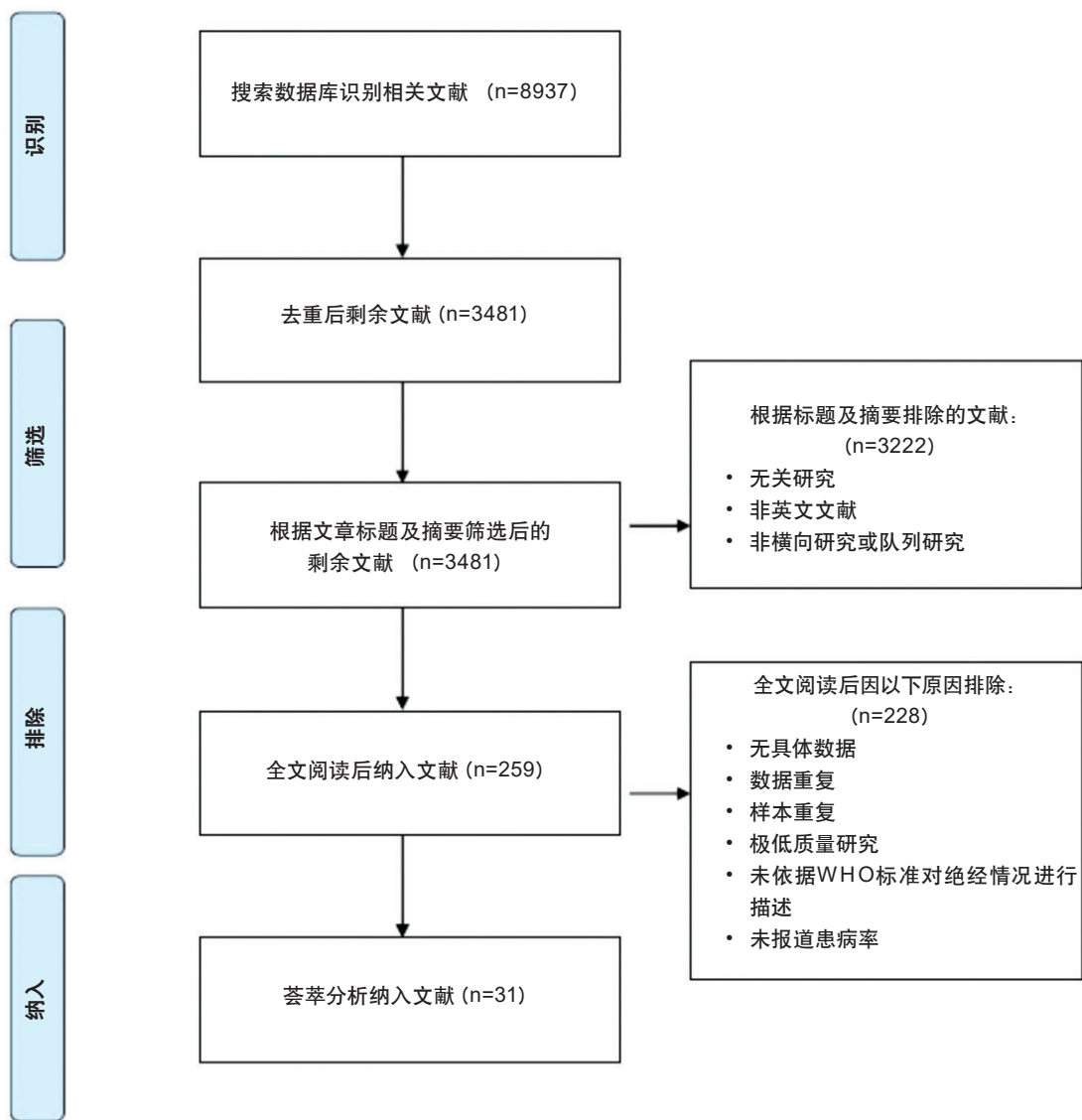


图1. 系统综述及荟萃分析文献检索流程图。WHO, 世界卫生组织。

本项荟萃分析。

研究特征

表1中详细描述了入选研究的特征。这些研究发表于1986~2017年间, 纳入的样本量范围为130~25,499例受试者。在全部31项入选研究中, 14项为横向研究, 17项为队列研究; 质量评分为高、中和低的研究分别为26项、4项和1项。各项研究纳入患者的平均年龄(范围)、BMI的均值 \pm SD、绝经年龄均值 \pm SD, 以及中位绝经年龄见表1。

异质性评估和荟萃分析

Cochran Q检验及 I^2 统计量分析结果显示, 入选研究

在“POI”、“早”、“正常”和“晚”绝经的患病率方面存在显著的异质性, 因此, 我们使用随机效应模型进行了分析。结果显示, “POI”、“早”、“正常”和“晚”绝经的汇总患病率分别为3.7% [95%可信区间 (confidence interval, CI): 3.1%~4.3%]、12.2% (95% CI: 10.5%~14%)、78.1% (95% CI: 75.9%~80.3%) 和 7.2% (95% CI: 4.5%~10%) (图2)。

亚组分析

为了降低异质性, 我们根据HDI分类、研究类型和研究质量进行了亚组分析。如表2所示, HDI中速和低速发展的国家的POI患病率较高(分别为4.9%和4.3%)。HDI

表1 评估原发性卵巢功能不全和早期绝经全球患病率的系统综述和荟萃分析中纳入研究的一般特征

| 参考文献编号 | 第一作者 (发表年份) | 研究国别; 种族/民族 | 研究设计 | N (自然绝经) | 入选研究年龄, 均值(范围) | BMI, 均值±SD | 绝经年龄, 均值±SD | 中位绝经年龄 | 研究质量评分 |
|--------|---------------------------|---|--|----------|--------------------------|------------|-------------|--------|--------|
| 17 | Sullivan等 (2017) | 美国: 77%白人, 12%黑人, 11%其他 | 基于人群队列研究 (妇女健康倡议临床试验队列) | 25,499 | 62.66 (50-79) | 28.5 | - | - | 高 |
| 18 | Shamsa及AlHashimi (2017) | 伊拉克 | 多中心纵向研究 | 302 | 超过40 | - | 48.8±6.7 | 49.5 | 高 |
| 19 | Muka等 (2017) | 荷兰人 | 队列研究 (基于人群鹿特丹研究) | 3639 | 66.9±9.6 | 27.0±4.4 | 50.0±4.4 | - | 高 |
| 20 | Pirinci等 (2016) | 土耳其 | 纵向研究 | 688 | 55.6±9.3 (40-90) | - | 47.4±3.7 | 48 | 高 |
| 21 | Rahman等 (2015) | 瑞典 | 基于人群队列 (瑞典乳腺X线摄影队列) | 22,416 | (49-83) | - | 51±3.7 | - | 高 |
| 22 | Ryan等 (2014) | 法国 | 基于人群队列研究 | 3842 | 74.1 | - | - | - | 高 |
| 23 | Bansal等 (2014) | 印度 | 纵向研究 (农村健康培训中心, 由15个村庄组成) | 100 | (40-60) | - | 45.9±3.5 | 46 | 中等 |
| 24 | Li等 (2013) | 美国; 非洲裔美国妇女 | 基于人群队列研究 (黑人女性健康研究) | 11,212 | 53.32 | 28.62 | - | 50 | 高 |
| 25 | Brand等 (2013) | EPIC国家 (意大利, 西班牙, 英国, 荷兰, 法国, 德国, 瑞典和丹麦) | EPIC范围内的前瞻性病例-队列研究 (欧洲癌症和营养前瞻性研究) | 3250 | 59.2±5.8 | 26.3±4.6 | 48.6±4.9 | - | 高 |
| 26 | Anolue等 (2012) | 尼日利亚; 100%伊博人 | 纵向研究 (13个农村地区) | 349 | 58±7.9 | - | 47±4.2 | 47 | 中等 |
| 27 | Delavar及Hajihadi (2011) | 伊朗 | 纵向研究 | 740 | 51.7±5.4 (45-63) | 29.2±5.0 | 47.7±4.9 | 48 | 高 |
| 28 | OlaOlorun及Lawoyin (2009) | 尼日利亚妇女, 可能100%西非人 | 基于社区纵向研究 | 489 | 52.6±4.8 (40-60) | - | 48.5±4.6 | 49 | 高 |
| 29 | Løkkegaard等 (2006) | 丹麦 | 队列研究 (丹麦护士队列研究) | 7102 | 超过44 | - | 49.2 | 50 | 高 |
| 30 | Amagai等 (2006) | 日本 | 基于人群队列研究 (自治医科大学队列研究) | 3797 | 61±6.7 (36-89) | 23.24 | 48.3±4.8 | - | 高 |
| 31 | Hong等 (2007) | 韩国 | 基于人群队列研究 (江华队列研究) | 2658 | 66.0±8.2 (<55) | - | 46.9±4.9 | 48 | 高 |
| 32 | Ossewaarde等 (2005) | 荷兰 | 基于人群队列研究 (乳腺筛查队列) | 10,078 | 57.4±4.3 (48-68) | 26±4 | 49.0±4.5 | 50 | 高 |
| 33 | Choi等 (2005) | 韩国 | 队列研究 (韩国老年人群药物流行病学队列) | 5731 | >65 (69.8±5.5) | - | 49.6±4.6 | - | 高 |
| 34 | Rödström等 (2005) | 瑞典 | 队列研究 | 565 | 72.6 (70, 74, 78), 24年随访 | - | 49.95±3.99 | - | 高 |
| 35 | Jacobsen等 (2004) | 挪威 | 队列研究 | 19,731 | 61.8 (34-74) | - | 48.4±4.1 | 49 | 高 |
| 36 | PMIS课题组 (2003) | 意大利 | 多中心纵向研究 | 15,253 | 57 (55-71) | - | - | - | 高 |
| 37 | Sievert及Hautaniemi (2003) | 墨西哥 | 基于社区纵向研究 | 451 | 50.1±6.3 (28-70) | 29±4.9 | 46.7±4.7 | 49.6 | 中等 |
| 6 | Luborsky等 (2003) | 美国: 51.6%高加索人, 24.87%黑人, 15.58%西班牙裔, 3.51%中国人, 4.16%日本人 | 基于人群队列研究 [美国全国妇女研究 (Study of Women Across the Nation, SWAN)] 的横向分析 | 1994 | (40-55) | - | - | - | 高 |
| 38 | Adamopoulos等 (2002) | 希腊妇女 | 医院记录纵向研究 | 1815 | (24-70) | - | 47.9±2.5 | 50.2 | 高 |
| 39 | Yahya及Rehan (2002) | 巴基斯坦 | 纵向研究 (20个农村地区) | 130 | 59.8±7.4 (36-80) | - | 49±3.6 | 50 | 低 |
| 40 | Luoto等 (2002) | 美国 | 队列研究 (社区动脉粥样硬化风险 (Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC) 研究) 的横向分析 | 1688 | 57.8 (45-64) | - | - | - | 高 |
| 41 | Jacobsen等 (1999) | 加利福尼亚; 100%白人 (西班牙裔) | 队列研究 (复临信徒健康研究) | 6182 | (25-100) | - | 49.2±4.5 | - | 高 |
| 42 | Nagata等 (1998) | 日本 | 纵向研究 | 1445 | 51.5±2.1 (45-55) | 22.2±2.7 | - | - | 高 |

转下页

表1 续

| 参考文献编号 | 第一作者 (发表年份) | 研究国别; 种族/民族 | 研究设计 | N (自然绝经) | 入选研究年龄, 均值 (范围) | BMI, 均值±SD | 绝经年龄, 均值±SD | 中位绝经年龄 | 研究质量评分 |
|--------|-----------------------|------------------------------|--------------------------|----------|-----------------|------------|-------------|--------|--------|
| 43 | Cooper及Sandler (1998) | 美国, 84.8%白人, 15.2%非白人 | 基于人群队列研究 (美国国家健康与营养调查) | 2562 | (50-86) | - | 48.8±5.08 | 48 | 高 |
| 44 | Kato等 (1998) | 美国 (纽约, 佛罗里达) | 基于人群队列研究 (纽约大学女性健康研究) | 2035 | 42.8 (34-61) | - | - | 51.3 | 高 |
| 45 | Stanford等 (1987) | 美国, 94.66%白人, 2.2%黑人, 2.8%其他 | 基于社区研究的横断面分析 (乳腺癌检测示范项目) | 1423 | (26-62) | - | - | 51.1 | 高 |
| 12 | Coullam等 (1986) | 明尼苏达州 | 出生队列研究 | 568 | (18-22) | - | - | - | 中等 |

BMI, 体质指数; PMIS, 意大利绝经前研究; SD, 标准差。

超高速发展国家的早绝经患病率最低 (10.3%; 95% CI: 8.5%~12.1%), 而HDI低速发展国家的正常绝经患病率最低 (68.8%; 95% CI: 63.9%~73.6%)。

在不同研究类型方面, 横向研究中的POI (4.4% vs. 3.3%) 和早绝经 (16.7% vs. 9.8%) 患病率较高, 而队列研究中报告的正常绝经 (77.3% vs. 69.2%) 及晚绝经 (8.4% vs. 4.7%) 患病率较高。最后, 高质量研究中报告的晚绝经患病率较高 (7.7%; 95% CI: 4.7%~10.6%), 而中等质量研究中报告的POI (6.3%; 95% CI: 3.8%~8.8%) 及早绝经 (23.8%; 95% CI: 19.3%~28.3%) 患病率较高。

趋势分析

为了显示基于入选研究进行日期的“POI”、“早”、“正常”和“晚”绝经患病率的变化趋势, 我们进行了荟萃回归分析。如图3所示, “POI”、“早”和“正常”绝经的患病率降低趋势均无统计学显著性意义 ($P>0.05$)。同样, “晚”绝经的患病率升高趋势也无统计学显著性意义 ($\beta=0.002, P=0.18$)。

讨论

本项研究是基于1987~2018年间发表的自发性POI及早绝经患病率相关横向研究及队列研究的首个大规模系统综述和荟萃分析。荟萃分析中纳入了31项研究, 不同研究报告的POI和早绝经患病率存在差异; 生活水平、生活方式及种族差异可能导致了上述不一致性。

在本项研究中, POI及早绝经的汇总患病率分别为3.7%及12.2%。既往曾有研究报告POI和早绝经的患病率分别为1%和5%^[10-12]。既往研究报告的患病率之所以低于本研究结果, 可能是由于这些研究中报告的POI和早绝经患病率来自于总体人群 (包括绝经前及绝经后女性), 而本项研究中仅限于绝经后女性。

一项纳入9项基于人群队列研究的荟萃分析中报告, 绝经期女性中POI及早绝经的患病率分别为2%及7.6%^[4]。与本项研究相比, 该研究不仅在样本量方面规模较小 (51,450 vs. 157,731)、纳入的研究较少 (9 vs. 31), 并且评估的国家数量也较少 (仅包括英国、斯堪的纳维亚半岛国家, 澳大利亚和日本)。

在当前研究中, 我们还根据不同的国家HDI水平、研究类型和研究质量分别计算了自然绝经年龄 (age at natural menopause, ANM) 的患病率。既往其他研究均未报告生活水平因素 (例如收入和教育水平) 的影响。因此, 我们使用2018年最新版HDI对纳入研究的不同国家进行排名。HDI中包含了教育水平、预期寿命及人均收入^[16]。在本荟萃分析中, 23项研究是在HDI超高速发展国家中进行, 这些

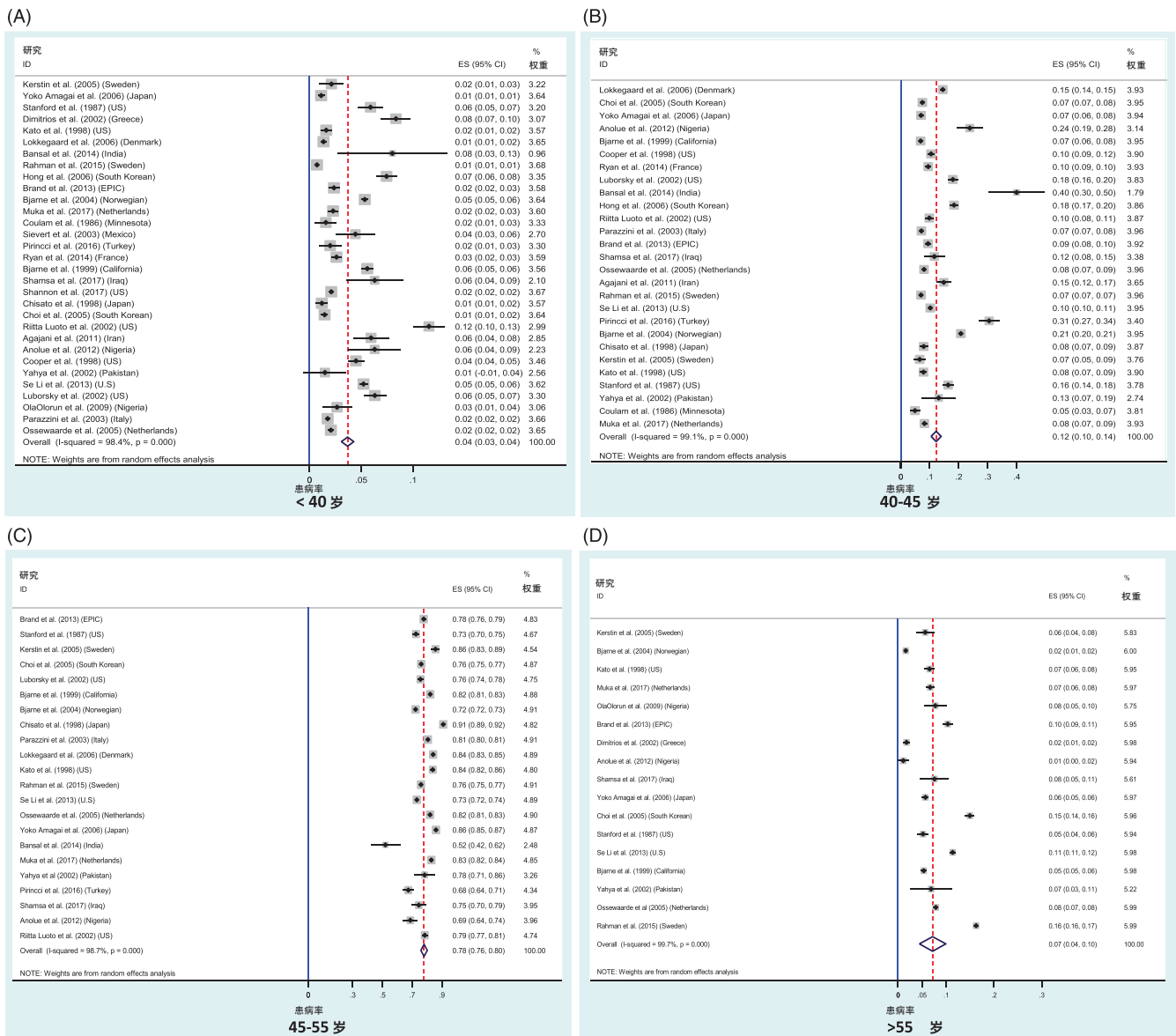


图2. 森林图显示不同年龄绝经的患病率: (A) 卵巢早衰 (n=31项研究), (B) 早绝经 (n=28研究), (C) 正常绝经 (n=22研究) 和 (D) 晚绝经 (n=17项研究)。CI, 置信区间; ES, 效应量。

表2 基于HDI分类, 研究类型和研究质量的亚组分析

| HDI分类 | 小于40岁 | | | 40-45岁 | | | 45-55岁 | | | 大于55岁 | | |
|--------|-------|------------|--------|--------|--------------|--------|--------|--------------|--------|-------|-------------|--------|
| | 患病率 | 95% CI | P值 | 患病率 | 95% CI | P值 | 患病率 | 95% CI | P值 | 患病率 | 95% CI | P值 |
| 超高速发展 | 3.6 | (2.9, 4.2) | <0.001 | 10.3 | (8.5, 12.1) | <0.001 | 80 | (77.6, 82.4) | <0.001 | 7 | (4.5, 10.8) | <0.001 |
| 高速发展 | 4.1 | (1.5, 6.6) | 0.019 | 22.6 | (7.3, 38) | 0.004 | 67.5 | (63.9, 71.1) | <0.001 | - | - | - |
| 中等速度发展 | 4.9 | (0.8, 8.9) | 0.002 | 20.8 | (7.6, 33.9) | 0.002 | 68.9 | (56, 81.8) | <0.001 | 7.4 | (4.9, 9.8) | <0.001 |
| 低速发展 | 4.3 | (0.8, 7.9) | 0.017 | 23.8 | (19.3, 28.3) | <0.001 | 68.8 | (63.9, 73.6) | <0.001 | 4.3 | (0, 10) | 0.19 |
| 研究类型 | | | | | | | | | | | | |
| 横向向研究 | 4.4 | (3.2, 5.7) | <0.001 | 16.7 | (12.9, 20.4) | <0.001 | 74.2 | (69.2, 79.2) | <0.001 | 4.7 | (2.5, 6.8) | <0.001 |
| 队列研究 | 3.3 | (2.5, 4.1) | <0.001 | 9.8 | (7.6, 12.1) | <0.001 | 80 | (77.3, 82.7) | <0.001 | 8.4 | (4.8, 12.1) | <0.001 |
| 研究质量 | | | | | | | | | | | | |
| 高质量研究 | 3.7 | (3.1, 4.3) | <0.001 | 11.8 | (10, 13.6) | <0.001 | 78.4 | (76.2, 80.7) | <0.001 | 7.7 | (4.7, 10.6) | <0.001 |
| 中等质量研究 | 6.3 | (3.8, 8.8) | <0.001 | 23.8 | (19.3, 28.3) | <0.001 | 68.8 | (63.9, 73.6) | <0.001 | 1.1 | (0, 2.2) | 0.049 |
| 低质量研究 | 1.5 | (0, 3.6) | 0.16 | 3.1 | (7.3, 18.9) | <0.001 | 78.5 | (71.4, 85.5) | <0.001 | 6.9 | (2.5, 11.3) | <0.001 |
| 总计 | 3.7 | (3.1, 4.3) | <0.001 | 12.2 | (10.5, 14) | <0.001 | 78.1 | (75.9, 80.3) | <0.001 | 7.2 | (4.5, 10) | <0.001 |

CI, 可信区间; HDI, 人类发展指数。

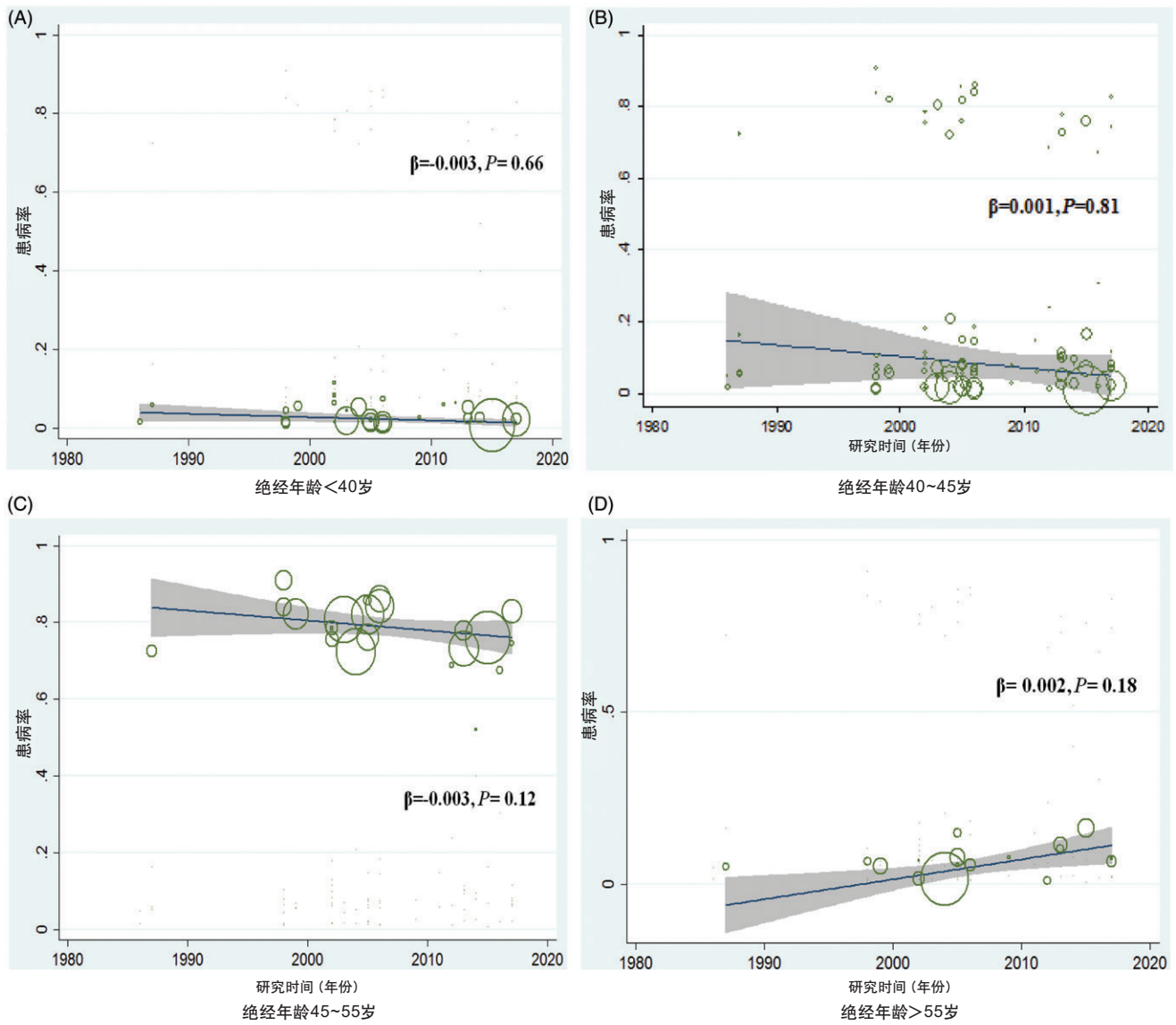


图3. 显示 (A) 卵巢早衰, (B) 早绝经, (C) 正常绝经和 (D) 晚绝经患病率随研究时间变化的Meta回归图。

国家中的POI和早绝经患病率 (分别为3.6%及10.3%) 较低, HDI中速发展国家中的POI患病率最高 (4.9%), 而早绝经患病率则在HDI低速发展国家中最高 (23.8%)。

一些社会经济学因素与ANM相关, 例如受教育水平、社会阶层、职业及收入水平。此外还有研究显示, 与发展中国家女性相比, 发达国家女性的自然绝经年龄会推迟若干年^[46-49]。与之相似, 一项荟萃分析结果显示, 低教育水平与更早的ANM存在相关性。此外, 该研究还发现职业与ANM之间也存在类似相关性。虽然该文章作者认为这种关联的潜在机制尚不清楚, 但他们指出, 吸烟、体力活动、BMI和饮食等生活方式因素均可能是干预因素^[48]。除了社会经济学

因素, 绝经时间还可能受到生育和遗传因素 (例如种族、民族、母亲ANM、初潮年龄及产次) 的影响^[4,47,49,50]。

当前研究显示, 在不同的研究类型方面, 队列研究中报告的POI及早绝经患病率低于横向研究中, 这可能是由于队列研究的样本量更大所致 (队列研究130,864例 vs. 横向研究26,867例)。

在研究质量方面, 高质量研究中报告的POI及早绝经患病率分别为3.7%及11.8%, 中等质量研究中分别为6.3%及23.8%, 而低质量研究中则分别为1.5%和3.1%。在本项荟萃分析中, 除了5项研究为中低质量外, 其余均为高质量研究。

本项研究的趋势分析结果提示绝经年龄逐年升高, 尽管并无统计学意义。不同国家和社区中报告的女性绝经年龄不断升高, 除了与预期寿命延长之外, 这一现象还与饮食和总体健康情况的改善相关^[51]。

ANM与女性的身心健康密切相关, 可以反映女性的卵巢功能及衰老状态^[47,48]。既往已有研究显示, 早或晚绝经的女性更容易出现不良健康结局。早期ANM还与一些危及健康的疾病相关, 包括骨质疏松、心血管疾病、卒中、2型糖尿病和全因死亡的风险增加(由于绝经后女性体内性激素水平降低, 例如雌激素和孕激素)^[4,11,46-48]。

既往还有研究显示, 女性ANM提前1年会使总死亡率升高约2%^[32,52]。另外, 对于在45岁前经历自然绝经的女性而言, 发生过早的认知功能减退和情绪障碍的风险也会增加^[49]。POI会对女性的心理健康及生活质量产生负面影响, 因此有必要为经历早绝经的女性提供有关生理、心理和生殖健康的综合护理以及预防策略来维持其长期健康^[53]。

本项研究存在一些局限性。首先, ANM主要来源于受试者自我报告或横向研究, 因此可能导致回忆偏倚。需要指出的是, 基线数据均来自队列研究(除两项研究外^[12,34])。一些研究认为女性自诉的绝经年龄未必准确, 但也有其他学者总结认为, 毕竟绝经在女性一生中具有重要意义, 因此女性能够准确回忆绝经时间^[46]。与较晚绝经的女性相比, 年轻的绝经女性(年龄>40岁)能够更好的记住其ANM。此外, 也有研究认为一些特殊事件(例如40岁之前绝经或55岁之后绝经)相比正常事件(例如50~54岁绝经)更容易被记起^[54]。

其次, 荟萃分析中仅纳入了以英文发表的研究, 可能导致来源偏倚。

最后, 我们无法获得足够的评估不同研究中调节因素(例如教育、职业、产次、吸烟、初潮年龄等)与绝经之间的相关性。

结论

女性中的POI及早绝经患病率均较高。除了社会、经济 and 生活方式相关因素之外, 遗传和种族因素也可能会导致早绝经和POI的发生。考虑到POI及早绝经对女性身心健康的影响, 本项荟萃分析的结果有助于医疗政策制定者提高认识, 在这些女性中优先、有计划的合理分配卫生资源, 实施相应预防和治疗性干预措施, 从而改善女性的生活方式及生活水平。

本项研究的结果还有助于医务人员认识到通过提供综合护理和治疗干预, 改善POI和早绝经女性生活质量, 以及减少其长期后遗症的重要意义。

Acknowledgements


The present study is part of a doctoral dissertation in the field of Reproductive Health approved by Shahid Beheshti University of Medical Sciences. The authors hereby thank the university officials.

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

Source of funding Nil.

ORCID

S. Golezar  <http://orcid.org/0000-0001-6062-8164>

F. Ramezani Tehrani  <http://orcid.org/0000-0002-4609-065X>

S. Khazaei  <http://orcid.org/0000-0001-5918-2310>

参考文献

1. Keshavarz Z, Golezar S, Hajifoghaha M. The effect of phytoestrogens on menopause symptoms: a systematic review. *J Isfahan Med Sch* 2018;36:446–59 Persian
2. Zhu D, Chung H-F, Pandeya N, et al. Body mass index and age at natural menopause: an international pooled analysis of 11 prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2018;33:699–710
3. Casper RF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. [UpToDate website]. Oct 20, 2017. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-menopause>
4. Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, et al. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Hum Reprod* 2017;32:679–86
5. Harlow BL, Signorello LB. Factors associated with early menopause. *Maturitas* 2000;35:3–9
6. Luborsky JL, Meyer P, Sowers M, et al. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod* 2003;18:199–206
7. Jin M, Yu Y, Huang H. An update on primary ovarian insufficiency. *Sci China Life Sci* 2012;55:677–86
8. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:499–509
9. Gong D, Sun J, Zhou Y, et al. Early age at natural menopause and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Cardiol* 2016;203:115–19
10. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, et al. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric* 2015;18:483–91
11. Tao X, Zuo A, Wang J, et al. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric* 2016;19:27–36
12. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604–6
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535
14. World Health Organization. Research on the menopause in the 1990s: report of a WHO scientific group. 1996. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41841?sequence=1>
15. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010;25:603–5
16. UNDP Programme. Human Development Report 2018: Work for Human Development. New York: UNDP; 2018. http://hdr.undp.org/sites/default/files/2018_human_development_statistical_update.pdf

17. Sullivan SD, Lehman A, Nathan NK, *et al.* Age of Menopause and Fracture Risk in Post-Menopausal Women Randomized to Calcium + Vitamin D, Hormone Therapy, or the combination: Results from the Women's Health Initiative Clinical Trials. *Menopause* 2017;24:371–8
18. Shamsa DS, Al Hashimi BA. Onset of natural menopause and factors affecting its development: a study from primary health care centres in Al-Risafa in Baghdad. *Iraqi New Med J* 2017;3:17–26
19. Muka T, Asllanaj E, Avazverdi N, *et al.* Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia* 2017;60:1951–60
20. Pirincci E, Oguzoncul AF, Tasdemir R. Age at the onset of menopause and its influencing factors in Turkish women in a rural area. *J Women Aging* 2016;28:238–46
21. Rahman I, Åkesson A, Wolk A. Relationship between age at natural menopause and risk of heart failure. *Menopause* 2015;22:12–6
22. Ryan J, Scali J, Carriere I, *et al.* Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. *BJOG* 2014;121:1729–39
23. Bansal P, Chaudhary A, Soni R, *et al.* Epidemiological determinants of age at natural menopause in rural women of Punjab. *J Res Med Den Sci* 2014;2:24–8
24. Li S, Rosenberg L, Wise LA, Boggs DA, *et al.* Age at natural menopause in relation to all-cause and cause-specific mortality in a follow-up study of US black women. *Maturitas* 2013;75:246–52
25. Brand JS, Van Der Schouw YT, Onland-Moret NC, *et al.* Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care* 2013;36:1012–19
26. Anolue FC, Dike E, Adogu P, *et al.* Women's experience of menopause in rural communities in Orlu, Eastern Nigeria. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;118:31–3
27. Delavar MA, Hajjahmadi M. Age at menopause and measuring symptoms at midlife in a community in Babol, Iran. *Menopause* 2011;18:1213–18
28. OlaOlorun F, Lawoyin T. Age at menopause and factors associated with attainment of menopause in an urban community in Ibadan, Nigeria. *Climacteric* 2009;12:352–63
29. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, *et al.* The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas* 2006;53:226–33
30. Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, *et al.* Age at menopause and mortality in Japan: The Jichi Medical School cohort study. *J Epidemiol* 2006;16:161–6
31. Hong JS, Yi S-W, Kang HC, *et al.* Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. *Maturitas* 2007;56:411–19
32. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, *et al.* Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology* 2005;16:556–62
33. Choi SH, Lee S-M, Kim Y, *et al.* Natural menopause and risk of stroke in elderly women. *J Korean Med Sci* 2005;20:1053–8
34. Rödström K, Bengtsson C, Lissner L, *et al.* Reproducibility of self-reported menopause age at the 24-year follow-up of a population study of women in Göteborg, Sweden. *Menopause* 2005;12:275–80
35. Jacobsen BK, Heuch I, Kvåle G. Age at natural menopause and stroke mortality: cohort study with 3561 stroke deaths during 37-year follow-up. *Stroke* 2004;35:1548–51
36. Progetto Menopausa Italia Study Group. Premature ovarian failure: frequency and risk factors among women attending a network of menopause clinics in Italy. *BJOG* 2003;110:59–63
37. Sievert LL, Hautaniemi SI. Age at menopause in Puebla, Mexico. *Hum Biol* 2003;75:205–26
38. Adamopoulos DA, Karamertzanis M, Thomopoulos A, *et al.* Age at menopause and prevalence of its different types in contemporary Greek women. *Menopause* 2002;9:443–8
39. Yahya S, Rehan N. Age, pattern and symptoms of menopause among rural women of Lahore. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2002;14:9–12
40. Luoto R, Sharrett AR, Eigenbrodt M, Arnett D. Pulse pressure and age at menopause. *BMC Womens Health* 2002;2:6
41. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 1999;52:303–7
42. Nagata C, Takatsuka N, Inaba S, Kawakami N, Shimizu H. Association of diet and other lifestyle with onset of menopause in Japanese women. *Maturitas* 1998;29:105–13
43. Cooper GS, Sandler DP. Age at natural menopause and mortality. *Ann Epidemiol* 1998;8:229–35
44. Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, *et al.* Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1271–6
45. Stanford JL, Hartge P, Brinton LA, *et al.* Factors influencing the age at natural menopause. *J Chronic Dis* 1987;40:995–1002
46. Taneri PE, Kieffe-de Jong JC, Bramer WM, *et al.* Association of alcohol consumption with the onset of natural menopause: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2016;22:516–28
47. Sun L, Tan L, Yang F, *et al.* Meta-analysis suggests that smoking is associated with an increased risk of early natural menopause. *Menopause* 2012;19:126–32
48. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, *et al.* Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol* 2014;43:1542–62
49. Gold EB. The timing of the age at which natural menopause occurs. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38:425–40
50. Thomas F, Renaud F, Benefice E, *et al.* International variability of ages at menarche and menopause: patterns and main determinants. *Hum Biol* 2001;73:271–90
51. Rajaeefard A, Mohammad-Beigi A, Mohammad-Salehi N. Estimation of natural age of menopause in Iranian women: a meta-analysis study. *Koomesh* 2011;13:1–7 Persian.
52. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, *et al.* Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol* 2005;162:1089–97
53. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, *et al.* The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2011;95:1890–7
54. Den Tonkelaar I. Validity and reproducibility of self-reported age at menopause in women participating in the DOM-project. *Maturitas* 1997;27:117–23

文后点评

本文是S. Golezar 课题组就全球女性POI及早绝经患病率问题进行的系统综述和荟萃分析。S. Golezar等在几大数据库中全面检索了相关文献,经过认真地筛选和排除,最终纳入目标文献31篇,其中14篇为横向研究,17篇为队列研究,纳入研究地区及样本量空前。该团队进一步根据研究质量对纳入的研究进行评级,根据HDI指数将纳入研究所在国家分为低速、中速、高速、超高速发展国家,值得一提的是,该研究首次间接将收入、教育水平在内的社会经济因素(2018年最新版HDI评价指标包括教育水平、人均寿命及人均收入)对POI及早绝经患病率的具体影响纳入讨论,并将同一质量(或同一发展速度)的数个研究归为一亚类,进而进行亚组分析,得出的结论更具有说服力。该荟萃分析得到了以下主要结论:POI及早绝经全球患病率均较高,分别为3.7%及12.2%;POI及早绝经患病率受社会经济因素影响显著,二者(分别为3.6%及10.3%)在超高速发展国家中患病率较低,而在中速发展国家中,POI的患病率最高(4.9%),而早绝经在低速发展国家中患病率最高(23.8%);该研究还报道POI及早绝经患病率受研究类型、研究质量影响,其中在队列研究和高质量研究中二者患病率较低;女性绝经年龄随时代发展呈现升高趋势(尚无统计学意义),可能与人均寿命延长、当代人饮食习惯及总体健康情况的改善相关。尽管如作者自己所述,该荟萃分析存在回忆偏倚、来源偏倚等方面不足,但瑕不掩瑜,本文可对临床工作者存在以下几点启发,对疾病患病率的分析应尽可能纳入多国家人种民族的数据,并需要考虑社会环境对患病率的影响;为了尽可能地缩小纳入研究之间的异质性,适当引入亚组分析可使研究结果更具说服力;有关部门应对女性POI及早绝经高患病率引起重视,制定相关卫生政策预防POI、早绝经的发生并保障围绝经期女性健康。

(华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科 唐夏楠 王世宣)

共识

OPEN ACCESS  Check for updates

全球共识立场声明：睾酮疗法在女性中的应用

Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women

Susan R. Davis, MBBS, PhD^{1,A}, Rodney Baber, B.Pharm, MBBS, FRANZCOG^{2,A,B}, Nicholas Panay, BSc, FRCOG, MFSRH^{3,A}, Johannes Bitzer, MD^{4,C}, Sonia Cerdas Perez, MD^{5,D}, Rakibul M. Islam, MPH, PhD^{1,A}, Andrew M. Kaunitz, MD^{6,E}, Sheryl A. Kingsberg, PhD^{7,F}, Irene Lambrinoudaki, MD, PhD^{8,G}, James Liu, MD^{9,E}, Sharon J. Parish, MD^{10,H}, JoAnn Pinkerton, MD^{11,F}, Janice Rymer, MBBS^{12,I}, James A. Simon, MD^{13,H}, Linda Vignozzi, MD^{14,C} and Margaret E. Wierman, MD^{15,J}

Author institutional affiliations: ¹Women's Health Research Program, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia; ²University of Sydney, Sydney, Australia; ³Queen Charlotte's & Chelsea and Westminster Hospitals and Imperial College, London, UK; ⁴University Hospital Basel, Switzerland; ⁵Endocrinology Department, Hospital Cima and University of Costa Rica, San José, Costa Rica; ⁶Department of Obstetrics and Gynecology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, USA; ⁷Behavioral Medicine, University Hospitals Cleveland Medical Center and Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA; ⁸Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece; ⁹Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Cleveland and Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, USA; ¹⁰Weill Cornell Medical College, New York, USA; ¹¹Department of Obstetrics and Gynecology, the University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA; ¹²King's College London, and Guy's and St. Thomas' Foundation Hospital Trust, London, UK; ¹³George Washington University, Washington, DC, and IntimMedicine Specialists, Washington, DC, USA; ¹⁴Department of Biomedical, Experimental and Clinical Sciences "Mario Serio", University of Florence, and Careggi Hospital, Florence, Italy; ¹⁵Department of Medicine, Integrative Physiology and Obstetrics and Gynecology, University of Colorado, Anschutz Medical Campus, Colorado, USA

Author society affiliations: ^AThe International Menopause Society, London, UK; ^BRoyal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists; ^CThe International Society for Sexual Medicine; ^DThe Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia; ^EThe American College of Obstetricians and Gynecologists, USA; ^FThe North American Menopause Society, Cleveland, OH, USA; ^GThe European Menopause and Andropause Society; ^HThe International Society for the Study of Women's Sexual Health, USA; ^IThe Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London, UK; ^JThe Endocrine Society, Bethesda, MD, USA

吴玉铃 潘春梅 林元 译校

当前立场声明已经获得国际绝经学会、美国内分泌学会、欧洲女性与男性更年期学会、国际性医学学会、国际女性健康研究学会、北美绝经学会、拉丁美洲绝经协会联合会、英国皇家妇产科学院、国际内分泌学会、澳大利亚内分泌学会、澳大利亚和新西兰皇家妇产科学院的认可。

引言

尽管目前尚无睾酮用于女性治疗的明确适应证，但临床医生使用睾酮来缓解女性的各种不适症状已有数十年之久（相关益处和风险并不确定）。在大多数国家，对女性使用睾酮治疗属于超适应证用药，因此若需要对女性使用睾酮，则可以使用获批用于男性的经过剂量调整的睾酮制剂，或激素复合疗法。鉴于存在以上这些问题，迫切需要一个基于安慰剂/对比药物随机对照试验（randomized controlled trials, RCTs）现有证据的睾酮用于女性治疗的全球共识立场声明。

这一立场声明是由参与的组织协商一致制定，旨在向医务人员提供睾酮治疗应用于女性的已知益处和潜在风险相关信息，以下项目明确的指导：哪些女性可能从睾酮治疗中受益；识别现有证据不支持处方睾酮治疗的症状、体征或疾病；探索睾酮在女性治疗应用中的未知领域；以及识别当前临床实践中任何可能造成潜在危害的睾酮处方实践模式。

方法

由来自主要相关学术组织的代表（其国际成员中包括

CONTACT Professor Susan R. Davis  susan.davis@monash.edu  Women's Health Research Program, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia

This article was originally published with errors, which have now been corrected in the online version. Please see Correction (<http://doi.org/10.1080/13697137.2019.1637555>)

© 2019 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, and is not altered, transformed, or built upon in any way.

This Statement is being simultaneously published in the journals *Climacteric*, *Maturitas*, *Journal of Sexual Medicine*, and *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* on behalf of the International Menopause Society, The European Menopause and Andropause Society, The International Society for Sexual Medicine, and The Endocrine Society, respectively.

负责评估和管理女性性激素治疗的临床医生) 组成了一个工作组。工作组就需要解决的问题达成了一致意见后, 对睾酮治疗应用于女性的益处和风险进行了一项系统综述和荟萃分析^[1]。2019年5月17日, 工作组在德国柏林举行会议并起草了这份共识立场声明。

基于纳入上述荟萃分析^[1]的设盲安慰剂/对比药物 RCTs (纳入标准包括需要接受至少12周治疗) 结果, 工作组给出了睾酮治疗的益处和风险的相关推荐。报告的结果附有临床证据水平分级和推荐级别^[2]。临床实践推荐为获得工作组认同的专家意见。经过建设性的讨论后, 本文中报告的所有专家意见建议均已达成一致共识。

推荐

I. 睾酮、女性性功能障碍和内源性雄激素水平的测定

(1) 关于女性循环睾酮测定的推荐

- 睾酮可以通过雄激素受体 (androgen receptor, AR) /非基因组雄激素作用产生直接效应, 或通过还原为效价更强的雄激素二氢睾酮 (dihydrotestosterone, DHT) 和/或芳构化成为雌二醇及其代谢物而起作用。
- 睾酮浓度在育龄期降低^[3,4] (证据水平 II B级)。
- 65岁以上女性体内的睾酮浓度看起来保持稳定, 但这是否有益仍尚未明确^[3,5] (证据水平 II B级)。
- 使用液相/气相色谱法和串联质谱法 (liquid/gas chromatography and tandem mass spectrometry assays, LC/GC-MS/MS) 测定总睾酮, 准确度高, 可重复性好^[6] (推荐级别 B级)。
- 使用直接检测法测量女性总睾酮和游离睾酮浓度均高度不可靠^[6,7] (推荐级别 A级)。
- 参考实验室“协调”其生物学标准, 与疾病控制中心保持一致^[8] (专家意见)。
- 如果 LC/GC-MS/MS 不可用, 使用直接检测法评估睾酮水平也可以接受, 可用于排除较高的基线睾酮水平, 以及排除治疗期间的超生理浓度睾酮水平 (专家意见)。
- 由于缺少“游离”睾酮为具有生物活性睾酮片段的证据^[9], 目前评估睾酮生理和临床效应的研究主要着重于测量总睾酮水平作为主要生物标志物, 而非“游离”睾酮 (专家意见)。

(2) 女性性功能障碍 (female sexual dysfunction, FSD) 术语推荐

- 性欲减退/性功能障碍 (Hypoactive sexual desire

disorder/dysfunction, HSDD) 和女性性唤起障碍 (female sexual arousal disorder, FSAD) 是两种截然不同的情况, 在考虑雄激素对其临床表现和治疗应答的影响时, 应各自单独分类 (推荐级别 B级)。

- 虽然 HSDD 和 FSAD 临床表现存在重叠, 但各自具有不同的病因、危险因素、临床特征, 以及对心理和生物学干预的不同应答^[10] (推荐级别 B级)。
- 应保留传统的说明符, 即“终生性”与“获得性”, “普遍性”与“境遇性”, 用于对 HSDD 和其他类型女性性功能紊乱/性功能障碍的治疗进一步分类和分层^[10]。
- 临床实践中诊断 HSDD 时, 应根据现有诊断标准的指导进行全面临床评估^[11] (如 ISSWSH^[12,13] 或国际疾病分类第十一次修订本^[14]) (专家意见)。

(3) 关于内源性雄激素浓度与女性性功能之间关系的建议

- 由于一些研究中显示雄激素检测的敏感性和特异性存在问题, 并且数据不充分, 女性内源性雄激素水平与性功能之间的关系仍尚未明确 (证据不足)。
- 由于雄激素会在组织内转化, 并且可能在多种组织内进行胞内代谢, 因此其生理作用较为复杂 (证据不足)。
- 尚无可用于鉴别有或无性功能障碍女性的循环雄激素浓度检测临界值的血液水平标准^[15] (推荐级别 C级)。

II. 关于绝经后女性使用近似绝经前女性生理睾酮浓度的剂量进行全身睾酮治疗的推荐, 基于安慰剂/活性药物对照 RCT 荟萃分析的结果^[1,16]

尚无充分的数据支持制定任何关于绝经前女性使用睾酮治疗性功能障碍或任何其他结局的推荐 (证据不足)。

(4) 关于睾酮用于治疗自然绝经或手术绝经的绝经后女性 HSDD (联用和不联用雌激素治疗) 的建议

- 使用与女性生理浓度相近的睾酮剂量对绝经前女性进行治疗, 可改善性功能, 与安慰剂/活性对照药物相比可以平均每月增加1次令人满意的性生活, 还可使性欲、性兴奋、性高潮功能、性快感和性反应增加, 并减少包括性困扰等一系列性问题 (证据水平 I 级, 推荐级别 A级)。
- 由于大多数报告性功能研究招募的是经评估存在 HSDD 或全身性 FSD 的女性, 因此上述推荐不能推广应用于其他亚型的 FSD 或没有性功能障碍的女性

(专家意见)。

- (c) 4a的推荐不适用于可导致超过血睾酮生理浓度的注射剂、颗粒剂或配方,以及复合制剂(专家意见)。

(5) 关于睾酮对绝经后女性健康、情绪和认知能力影响的建议

- (a) 没有足够的证据支持使用睾酮可以增强绝经后女性的认知能力,或延缓认知能力下降(证据不足)。
 (b) 现有数据显示,睾酮治疗对整体健康没有影响(证据水平I级,推荐级别A级)。
 (c) 睾酮或许能改善绝经前女性的健康状况,但尚无明确数据支持(证据水平I级,推荐级别B级)。
 (d) 现有数据未显示睾酮对抑郁情绪存在影响(证据水平I级,推荐级别B级)。

(6) 关于睾酮对肌肉骨骼影响的建议

- (a) 评估睾酮对肌肉骨骼的影响的研究极少。
 (b) 在现有的报告肌肉骨骼结局的研究中,纳入的受试者数量较少,所有受试者均同时接受雌激素治疗,并且尚无在骨质疏松症女性中进行的研究。
 (c) 现有数据表明,为期12个月的睾酮治疗不会对脊柱、全髋关节或股骨颈的骨密度产生影响(证据水平I级,推荐级别A级)。
 (d) 使用生理剂量睾酮对瘦体重、全身脂肪或肌肉力量均无显著影响(证据水平I级,推荐级别A级)。
 (e) 需要进行临床试验来评估睾酮治疗对肌肉骨骼组织的影响(专家意见)。

(7) 关于睾酮治疗可能产生的雄激素副作用的建议

- (a) 对于绝经后女性而言,接受全身睾酮治疗(剂量近似绝经前女性的睾酮生理浓度)会轻度增加某些女性痤疮和体表/面部毛发生长,但不会导致脱发、阴蒂肥大或声音改变(证据水平I级,推荐级别A级)。

(8) 睾酮治疗和心血管健康的相关建议

- (a) 服睾酮治疗会导致不良脂质特征,对HDL胆固醇和LDL胆固醇均存在负面效应,因此不推荐使用(证据水平I级,推荐级别A级)。
 (b) 非口服睾酮治疗(经皮和注射应用)的相关研究显示,在短期内使用接近绝经前女性生理浓度剂量的睾酮,对血脂特征没有显著的不良影响(证据水平I级,推荐级别A级)。
 (c) 睾酮治疗不会引起血压、血糖或HbA1c水平升高

(证据水平I级,推荐级别A级)。

- (d) 睾酮治疗会导致深静脉血栓形成(venous thrombosis, VTE)风险出现无显著性意义的增加趋势;然而,不能排除联合雌激素治疗可能导致VTE风险的可能性(证据水平I级,推荐级别A级)。
 (e) 因数据有限,无法评估睾酮治疗对心肌梗死或死亡的影响(数据不足)。
 (f) 睾酮治疗RCTs中排除了心脏代谢疾病风险较高的女性;大多数纳入了同时联合雌激素治疗的女性,并且疗程均相对较短。因此,有关绝经后女性使用生理剂量睾酮对心血管健康影响的推荐,并不适用于心血管疾病高危人群或长期治疗。

(9) 睾酮治疗和乳腺健康的相关建议

- (a) 睾酮治疗不会导致乳腺X线检查时的乳腺密度增加(证据水平I级,推荐级别A级)。
 (b) 现有数据表明,短期经皮睾酮治疗不会影响乳腺癌风险(证据水平I级,推荐级别A级)。
 (c) 来自RCTs的数据不足以评估长期乳腺癌风险(证据不足)。
 (d) 无数据支持使用睾酮治疗预防乳腺癌(证据不足)。
 (e) HSDD相关RCTs中排除了既往诊断为乳腺癌的女性。建议激素敏感型乳腺癌患者应慎用睾酮(专家意见)。

(10) 睾酮治疗和严重不良事件的相关建议

- (a) 绝经后女性使用近似绝经前女性生理浓度剂量的睾酮治疗,不会导致严重不良事件(证据水平I级,推荐级别A级)。
 (b) 由于睾酮治疗的RCTs中排除了心脏代谢疾病高风险女性,而且大多数纳入了同时接受雌激素治疗的女性,推荐10(a)不应推广到更“危险”的人群(专家意见)。
 (c) 尚无使用生理剂量的睾酮治疗超过24个月的安全性评估数据(证据水平I级,推荐级别A级)。

III. 绝经后女性的临床治疗

(11) 开始睾酮治疗前的FSD全面评估相关建议

- (a) FSD(包括HSDD、FSAD和性高潮障碍/功能障碍)存在包括各种生物-心理-社会因素的多种病因,例如神经内分泌失调、身体不健康或存在疾病、人际沟通困难,心理困扰,以及性压抑的文化或宗教价值观(推荐级别C级)。
 (b) 治疗方法应遵循这种生物-心理-社会模式,包括药

物治疗(激素疗法和其他药物)、心理治疗或两者结合的多模式治疗^[17](推荐级别B级)。

(12) 现有睾酮疗法应用于绝经后女性的相关推荐

- (a) 经过正式生物-心理-社会评估后诊断为HSDD的绝经后女性,为使用睾酮治疗的唯一循证指征(证据水平I级,推荐级别A级)。
- (b) 在提供和批准专门用于女性,配方接近绝经前生理睾酮浓度的睾酮治疗方法方面,需求尚未得到满足(专家意见)。
- (c) 若无已获批准的恰当女性睾酮制剂可供使用,为了维持激素浓度在女性的生理范围,可以超说明书使用经批准的男性睾酮制剂(专家意见)。
- (d) 由于缺乏疗效和安全性的证据,不推荐使用合成“生物等效”睾酮治疗HSDD,除非已获授权的等效制剂不可用(专家意见)。在缺少已获批准制剂的情况下,若需要使用合成制剂,则合成制剂的生产过程应满足活性药物成分(Active Pharmaceutical Ingredients, API)的纯度和药品生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice, GMP),以满足行业质量和安全标准。药物剂量应限制在实现绝经前生理性睾酮浓度范围内。
- (e) 不推荐使用任何可导致超生理浓度的睾酮制剂,包括颗粒剂和注射剂(专家意见)。
- (f) 如果对HSDD进行睾酮治疗试验,应在开始治疗前测量基线总睾酮浓度,并在治疗后3~6周维持相同的睾酮浓度(证据水平IIA级,推荐级别C级)。
- (g) 应监测患者对治疗的临床应答,并每6个月复查血清总睾酮浓度以评估雄激素是否过量(专家意见)。
- (h) 如果治疗6个月后未显示益处,则应停止治疗(证据水平IB级,推荐级别C级)。

(13) 关于其他雄激素制剂的推荐

- (a) 全身应用DHEA对肾上腺功能正常的绝经后女性的性欲和性功能没有显著的改善作用,因此不应推荐HSDD女性使用^[18](证据水平IA级,推荐级别A级)。
- (b) 如果没有外阴阴道萎缩,经阴道应用DEHA的作用尚未进行验证,不推荐用于治疗HSDD(专家意见)。

(14) 关于未来生理剂量睾酮试验的设计推荐(全体专家意见)

- (a) 为了全面明确睾酮治疗对女性的益处和风险,需要进行统计学效力充分的双盲RCTs,这些RCTs应该没

有选择偏倚,且基于标准化观察指标的报告一致。

- (b) 对于睾酮治疗FSD的研究:
 - (i) FSD治疗的主要目标是缓解性功能障碍相关困扰。
 - (ii) 目前,尚无能够涵盖女性性功能所有领域的调查问卷,因此应联合使用来自不同问卷的领域。
 - (iii) 满意的性行为不应再作为FSD女性临床试验的主要疗效评价指标。
 - (iv) 需要建立一系列明确定义的核心观察指标。
 - (v) 需要一种具备下列特征的工具来评估性功能:普遍适用性;非疾病特异性;对于诊断为FSD女性和性功能正常女性具有较高的区分效度;验证和评估FSD本身之外,还可以作为筛选和诊断FSD的工具,并显示干预产生的有临床意义应答;应涵盖不同的领域,每个领域包括若干项目;多种语言之间可互译;能通过最严格的评估并获得监管机构的批准。
- (c) 需要进行具备充分统计学效力的RCTs来研究睾酮对正常骨量、低骨量、骨质减少/骨质疏松,以及骨骼肌减少女性肌肉骨骼健康的影响,观察指标应包括椎体和全髋关节及股骨的骨密度、骨小梁评分、血清生物标志物、骨折风险、身体成分和肌力。
- (d) 需要进行具备充分统计学效力的RCTs来研究睾酮对认知能力的影响。
- (e) 必须进行相关研究来确定睾酮治疗对女性心脏代谢和乳腺安全性的长期影响。

概要及关键信息

国际专家组总结指出,女性睾酮疗法的唯一循证适应证是用于HSDD治疗,现有数据支持将其应用于绝经后女性时具有中等治疗效果。尚无充分数据支持将睾酮用于治疗任何其他症状或临床疾病,或用于疾病预防。

基于现有数据的荟萃分析显示,在使用生理剂量睾酮治疗期间未发生严重不良事件,尽管这些研究纳入的人群中均排除了存在较高心脏代谢风险的女性。长期睾酮治疗的安全性尚未明确。

HSDD的诊断中进行全面的临床评估尤为重要,并且在开始睾酮治疗之前,必须确定并处理导致FSD的其他因素^[10,11]。血清总睾酮水平不应用于诊断HSDD。治疗应只使用可以实现接近绝经前生理睾酮浓度的睾酮制剂。鉴于目前尚无获得各国监管机构批准的女性睾酮制剂,因此可以在女性生理剂量范围内谨慎使用男性制剂,但必须定期监测血清睾酮浓度。专家组不推荐使用复合睾酮。

专家组强调,目前迫切需要对女性睾酮疗法进行更多

的研究, 并研发和许可专供女性使用的睾酮制剂。

Acknowledgements

We thank Ms Lee Tomkins, Executive Director, International Menopause Society for her assistance in the planning and co-ordination of the consensus meeting.

Author contributions

Systematic review and meta-analysis of the literature, R.M. Islam and S.R. Davis; additional literature search, all co-authors; synthesis of information and draft statements, all co-authors; first manuscript draft, S.R. Davis, R. Baber, N. Panay; manuscript review, all co-authors.

Provenance and peer review: this is a global consensus position statement.

Conflict of interest

Dr Davis is a recipient of an NHMRC Partnership Grant (Grant no 1152778), NHMRC Senior Principal Research Fellow (Grant no 1135843), NHMRC Project Grant (Grant no 1105305), a National Breast Foundation: Accelerator Grant and the Grollo-Ruzzene Foundation. Dr Davis reports having received honoraria from Besins and Pfizer Australia and has been a consultant to Besins Healthcare, Mayne Pharmaceuticals, Lawley Pharmaceuticals and Que Oncology. She is an investigator for Que Oncology (money paid to her institution).

Dr Baber has received funding from Que Oncology for a clinical research trial. Dr Baber reports having received honoraria or consultation fees from Besins Pharmacology and Pfizer Australia for educational lectures and participated in speaker's bureaus for Besins Pharma and Pfizer.

Dr Bitzer reports having received honoraria or consultation fees from Bayer AG, Libbs, Gedeon Richter, Jenapharm, Ava, Natural Cycles, Exeltis, Theramex, Mithra, Effik, Merck and Mitsubishi. Dr Bitzer has participated in company-sponsored speaker's bureaus for Bayer AG, Libbs, Gedeon Richter, Jenapharm, Ava, Exeltis, Theramex and Effik.

Dr Kingsberg is a consultant who has participated in investigator or on scientific advisory boards for AMAG, Daré, Duchesney, Emotional Brain, Valeant, Endoceutics, IVIX, Palatin Technologies, Mitsubishi and has stock options with Viveve. Dr Kingsberg is in receipt of grants/research support from Endoceutics, Palatin, receives honoraria from the above listed and has participated in a company-sponsored speaker's bureau for TherapeuticsMD.

Dr Liu has received funding from AbbVie, AMAG, Femsys for clinical trials. Dr Liu also reports having received honoraria or consultation fees as a Consultant to Allergan, TherapeuticsMD, Ferring, Daré and Mitsubishi-Tanabe.

Dr Panay has received funding for the following: Abbot/Mylan (OPTIMISE study), Asarina (SEPRANOLONE study), Lawley Pharmaceuticals (T-BONE study), Pharm Olam/NeRRe (SWITCH 1 study), PregLem (ESMYA study), Yes Company (REVIVE Me study). He has received honoraria or consultation fees from Abbott, Bayer, Besins, Glenmark, Kora, Meda, Mithra, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Pfizer, SeCur and Shionogi. Dr Panay has participated in company-sponsored speaker's bureaus for Abbott, Bayer, Besins, Glenmark, Meda, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Pfizer, Shionogi and Theramex.

Dr Parish reports having received honoraria or consultation fees for participating in Scientific Advisory Boards for Allergan, AMAG, Valeant, Duchesnay Pharmaceuticals and scientific consultancy for AMAG, Daré Bioscience, JDS Therapeutics, Strategic Science Technologies, Proctor and Gamble, and TherapeuticsMD. Dr Parish has participated in sponsored speaker's bureaus for AMAG Pharmaceuticals – two lectures, and Valeant Pharmaceuticals – two lectures. Dr Parish's partner is the recipient of a Valeant Pharmaceuticals unrestricted grant to develop HSSD

educational materials.

Dr Rymer is a recipient of a KHP/GSTT Grant, Rosetree's Foundation Grant and a 100,000 Genomes Project Grant. Dr Rymer reports having received honoraria from Gilead to be on an advisory board.

Dr Simon has received funding from AbbVie, Inc. (North Chicago, IL), Allergan, Plc (Parsippany, NJ), Agile Therapeutics (Princeton, NJ), Bayer Healthcare LLC (Tarrytown, NY), Endoceutics, Inc. (Quebec, Canada), GTx, Inc. (Memphis, TN), Ipsen (Paris, France), Myovant Sciences (Basel, Switzerland), New England Research Institute, Inc. (Watertown, MA), ObsEva SA (Geneva, Switzerland), Palatin Technologies (Cranbury, NJ), Symbio Research, Inc. (Port Jefferson, NY), TherapeuticsMD (Boca Raton, FL), Viveve Medical (Sunnyvale, CA). He reports having received honoraria or consultation fees from AbbVie, Inc. (North Chicago, IL), Allergan, Plc (Parsippany, NJ), AMAG Pharmaceuticals, Inc. (Waltham, MA), Amgen (Thousand Oaks, CA), Ascend Therapeutics (Herndon, VA), Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. (Whippany, NJ), CEEK Enterprises, LLC (Cambridge, MA), Covance Inc. (Princeton, NJ), Daré Bioscience (La Jolla, CA), Duchesnay USA (Rosemont, PA), Hologic Inc. (Marlborough, MA), KaNDy/NeRRe Therapeutics Ltd. (Stevenage, UK), Mitsubishi Tanabe Pharma Development America, Inc. (Jersey City, New Jersey), ObsEva SA (Geneva, Switzerland), Sanofi S.A. (Paris, France), Shionogi Inc. (Florham Park, NJ), Sprout2 Inc. (Raleigh, NC), TherapeuticsMD (Boca Raton, FL). Dr Simon reports participation in speaker's bureaus for AbbVie, Inc. (North Chicago, IL), AMAG Pharmaceuticals, Inc. (Waltham, MA), Duchesnay USA (Rosemont, PA), Novo Nordisk (Bagsværd, Denmark), Shionogi Inc. (Florham Park, NJ) and is a stock shareholder of Sermonix Pharmaceuticals (Columbus, OH) (direct purchase).

Dr Vignozzi reports an affiliation or financial interest with TEVA-Theramex for scientific support, Bayer for scientific support and consultancy activity and IBSA for scientific support.

Dr Wierman is a Professor in Medicine who has received funding from: VA Merit Review 001 9U54AG062319-06 CO-SCORE, Corcept Therapeutics, Inc., Novartis LC1699C2301, Cancer League of Colorado. Dr Wierman has received honoraria or consultation fees from Pfizer to review ASPIRE grant applications for studies of acromegaly and an Endocrine Society honorarium for teaching in the Endocrine board review and Clinical Endocrine Update. Dr Wierman is a consultant to the National Hockey League and a consultant to the UDADA US Anti-doping Association.

No other potential conflicts to declare.

Source of funding The development of the Position Statement was supported by the Societies listed above. There was no other external funding to report. SRD is an NHMRC Senior Principal Research Fellow (1135843).

参考文献

- Islam RM, Bell RJ, Green S, Page M, Davis SR. Efficacy and safety of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 July 25. Epub ahead of print
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999;170:348–51
- Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847–53
- Haring R, Hannemann A, John U, et al. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:408–15
- Cappola AR, Ratcliffe SJ, Bhasin S, et al. Determinants of serum total and free testosterone levels in women over the age of 65

- years. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:509–16
6. Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:534
 7. Groenestegte WM, Bui HN, ten Kate J, et al. Accuracy of first and second generation testosterone assays and improvement through sample extraction. *Clin Chem* 2012;58:1154–6
 8. Rosner W, Vesper H. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4542–8
 9. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, Krishna M, Matsumoto AM, Jasuja R. A reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 2017;38:302–24
 10. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc* 2018;93:467–87
 11. Simon JA, Davis SR, Althof SE, et al. Sexual well-being after menopause: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2018;21:415–27
 12. Parish SJ, Meston CM, Althof SE, et al. Toward a more evidence-based nosology and nomenclature for female sexual dysfunctions-Part III. *J Sex Med* 2019;16:452–62
 13. Parish SJ, Goldstein AT, Goldstein SW, et al. Toward a more evidence-based nosology and nomenclature for female sexual dysfunctions-Part II. *J Sex Med* 2016;13:1888–906
 14. Sexual dysfunctions, in 17 Conditions related to sexual health. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics: World Health Organisation; 2019
 15. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005;294:91–6
 16. Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, Sabatini L, Hamoda H, Panay N. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;107:475–82 e15
 17. Kingsberg SA, Althof S, Simon JA, et al. Female Sexual Dysfunction-Medical and Psychological Treatments, Committee 14. *J Sex Med* 2017;14:1463–91
 18. Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, et al. Clinical review: The benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3536–42

文后点评

尽管尚无明确适应证应用睾酮制剂来治疗女性性功能障碍 (female sexual dysfunction, FSD) 或其他不适症状, 但是对女性使用睾酮超适应证用药行为, 已有数十年之久, 所带来的益处和风险并不确定。本文是源自随机对照试验的关于睾酮用于女性治疗的全球共识立场声明, 提出哪些妇女可能从睾酮治疗中受益, 哪些情况不适用睾酮治疗, 甄别在用睾酮处方中的潜在危害。

国际专家组得出结论, 女性睾酮疗法的唯一循证适应证是用于绝经后女性性欲减退/性功能障碍 (Hypoactive sexual desire disorder/dysfunction, HSDD) 的治疗, 现有数据支持其具有中等疗效。没有足够的证据支持睾酮可以用于治疗任何其他症状或临床疾病, 或用于疾病预防。据现有数据的Meta分析显示, 在使用生理剂量睾酮治疗期间未发生严重的不良事件。但需要注意的是, 具有心血管代谢高风险的女性被排除在研究人群之外。长期睾酮治疗的安全性也尚未确定。

诊断HSDD前进行全面的临床评估尤为重要, 在开始睾酮治疗之前, 必须确定并处理导致FSD的其他因素。血清总睾酮水平不能用于诊断HSDD。治疗应只使用接近绝经前生理睾酮浓度的睾酮制剂。由于目前国家监管机构尚未批准任何女性睾酮制剂, 在女性生理剂量范围内可以审慎地使用男性睾酮制剂, 但必须定期监测血睾酮浓度。专家组不推荐使用复合睾酮。

此外专家组强调迫切需要女性睾酮疗法进行更多的研究, 并开发和许可专供女性使用的睾酮制剂。

(福建省妇幼保健院妇产科 林元)

综述 (摘要)

黑升麻 (异丙醇升麻提取物) ± 圣约翰草治疗乳腺癌患者的获益-风险特征

Benefit-risk profile of black cohosh (isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract) with and without St John's wort in breast cancer patients

X. Ruan, A. O. Mueck, A.-M. Beer, B. Naser and S. Pickartz

王雪译 唐良菘 审校

对乳腺癌患者采用内分泌治疗可能产生严重的“更年期”症状,这将导致患者对内分泌治疗的依从性下降。本文通过系统文献检索,试图确定单独采用异丙醇升麻提取物 (isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract, iCR) 的黑升麻植物药或与圣约翰草 [贯叶连翘 (*Hypericum perforatum*, HP)] 联合治疗 (iCR+HP) 更年期相关症状是否有效。结果显示内分泌治疗后的临床实验数据和药物代谢具有相关性。大多数接受内分泌治疗的乳腺癌患者,采用iCR/iCR+HP治疗后更年期症状有所减轻,对于他莫昔芬产生的副作用可以采用更高剂量的iCR或者iCP+HP来缓解。在乳腺组织中并未发现药物具有类雌激素样或激素样作用。包括他莫昔芬治疗在内的乳腺癌患者,采用iCR/iCR+HP治疗与未采用iCR/iCR+HP的患者相比,无复发生存率有显著提高。大量实验数据及结果显示:iCR在乳腺癌细胞中具有抗增殖和抗侵袭作用,同时可以增强他莫昔芬的抗肿瘤作用。目前iCR和HP与乳腺癌内分泌治疗之间的临床关系尚不清楚,iCR+HP中采用的HP提取物与临床的相关性也不明确。对iCR/iCR+HP临床应用的获益风险评估显示,iCR/iCR+HP有望成为乳腺癌患者内分泌治疗的一种安全非激素药物选择。

CLIMACTERIC 2019; 22: 339–347

综述 (摘要)

奥培米芬对绝经后女性骨的影响

Effects of ospemifene on bone in postmenopausal women

T. J. de Villiers, C. Altomare, M. Particco and M. Gambacciani

高敏 张学红 译

奥培米芬是一种选择性雌激素受体调节剂 (激动剂),在美国,被批准用于治疗绝经相关的中重度性交困难、阴道干燥和外阴道萎缩等症状。在欧洲,有症状的外阴道萎缩女性不适于使用局部雌激素治疗。

本文综述了奥培米芬对骨的影响,包括一项Ⅲ期临床试验——阴道干燥研究的骨生物标志物数据。对绝经后女性的早期临床研究表明,与安慰剂相比,奥培米芬剂量依赖性地降低了骨转换标志物,作用类似于雷洛昔芬。

一项为期12周的绝经后女性Ⅲ期研究结果指出,与安慰剂相比,接受奥培米芬60 mg/d治疗女性的所有外阴道萎缩参数都有改善,9种骨生物标志物中有7种有明显的降低。无论绝经年限长短 (<5年或>5年) 和骨密度基线如何 (正常18例,骨质减少164例,骨质疏松21例),奥培米芬组均观察到较低的骨吸收标记物。因此,生物标志物研究结果 (565例服用奥培米芬者) 支持奥培米芬治疗绝经后女性的外阴道萎缩时有潜在的骨保护作用 (并可能降低骨折风险)。但数据仅限于生化指标,而不是骨折和骨密度。尽管研究证实骨转换可预测骨密度和骨折,但任何关于奥培米芬的骨保护作用的假说都需要在严格、长期、监测骨折和骨密度的Ⅲ期临床研究中进一步验证。

CLIMACTERIC 2019; 22: 442–447

论著 (摘要)

对因癌症治疗导致早发性卵巢功能不全高风险患者进行卵巢组织冻存: 最佳方案

Ovarian tissue cryopreservation for patients with premature ovary insufficiency caused by cancer treatment: optimal protocol

Y. Li, X. Ruan, J. Liebenthron, M. Montag, Q. Zhou, W. Kong, J. Du, F. Jin, S. Li, J. Cheng, H. Wang and A. O. Mueck

李扬璐 阮祥燕 译

目的: 早发性卵巢功能不全在癌症患者放疗/化疗后经常发生。卵巢组织冻存及再移植在欧洲已成为临床常规, 最近已在中国第一个中心实施。我们研究了抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸 (N-acetyl-L-cysteine, NAC) 在关键性冷冻-复苏步骤中的保护作用。

方法: 13名癌症患者的卵巢组织取材后, 每位患者取15片卵巢组织样本前瞻性随机分配入1个对照组和4个不同NAC浓度的研究组 (组1, 0 mM NAC; 组2, 0.5 mM NAC; 组3, 1 mM NAC; 组4, 5 mM NAC; 组5, 25 mM NAC)。复苏后, 评估卵泡活性、DNA断裂水平、活性氧类物质 (reactive oxygen species, ROS) 水平和总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, TAC)。

结果: 采用25 mM NAC (组5) 冻存和复苏的卵巢组织基质细胞凋亡比例最少, 但卵泡活性最低。其余4组显示了相似的抗凋亡水平和良好的卵泡活性。组4中ROS水平最低而TAC水平最高。

结论: 在冻存液和复苏液中添加5 mM NAC显示了最高的抗氧化水平和最低的ROS水平, 良好的抗凋亡水平和卵泡活性。我们的结果在被接受为标准方案之前需要在较大样本量患者中得到证实。

CLIMACTERIC 2019; 22: 383–389

论著 (摘要)

与维生素D水平正常的65岁以下绝经后年轻女性肌肉力量相关的因素

Factors related to muscle strength in postmenopausal women aged younger than 65 years with normal vitamin D status

P. Garcia-Alfaro, S. Garcia, I. Rodríguez, F. Tresserra and F. R. Pérez-López

贺笑 译 符书馨 审校

目的: 研究旨在确定维生素D水平正常的绝经后年轻女性的年龄、绝经年龄、体质指数 (body mass index, BMI), 腰椎和髌部骨密度 (bone mineral density, BMD) 对肌肉力量的影响。

方法: 这是一项针对392名年龄<65岁, 血清25-羟维生素D水平 (≥ 30 ng/ml) 正常且无身体残疾的绝经后女性进行的横断面研究。记录以下变量: 年龄、绝经年龄、BMI、BMD (通过双能X射线吸收法[DXA]扫描测量, 并表示为腰椎和髌部T值), 以及优势手握力 (通过数字测力计测量)。结果报告为均值 \pm 标准差或比值比 (OR) 和95%置信区间 (CI)。

结果: 全组平均年龄为 57.30 ± 3.69 岁, 平均绝经年龄为 50.46 ± 2.16 岁, 平均BMI为 24.93 ± 3.78 。DXA平均结果是腰部T值为 1.16 ± 1.18 , 髌部T值为 0.98 ± 0.93 。平均优势手握力为24.10 kg。总共有12.2% (48/392例) 的女性被诊断为活动力下降, 其截断值为优势手握力小于20 kg。优势手握力与年龄之间存在弱而显著的负相关关系 ($r = -0.131$, $P = 0.009$)。多变量logistic回归分析确定, 早绝经 (50岁或50岁以下) 与活动力下降的高风险显著相关 (OR 2.741, 95% CI: 1.23~6.11, $P = 0.014$)。没有发现其他变量与其显著关联。

结论: 维生素D水平正常的绝经后年轻女性中, 共有12.2%的人有运动障碍。握力与年龄之间存在弱的负相关关系, 绝经年龄越早, 活动力下降的风险越高。

CLIMACTERIC 2019; 22: 390–394

论著 (摘要)

TX-004HR对绝经后女性外阴和阴道萎缩症状有临床改善作用

TX-004HR clinically improves symptoms of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women

J. A. Simon, R. Kagan, D. F. Archer, G. D. Constantine, B. Bernick, S. Graham and S. Mirkin

薛婉君 郭雪桃 译

目的: 评估使用17 β -雌二醇阴道软胶囊 (TX-004HR; Therapeutics MD, Boca Raton, FL, USA) 治疗绝经后外阴和阴道萎缩 (vulvar and vaginal atrophy, VVA) 女性性交困难和阴道干燥的临床疗效。

方法: 本研究为期12周, 是随机、双盲、安慰剂对照的REJOICE试验, 入选对象为伴有中重度性交困难的绝经后VVA女性, 分别接受TX-004HR (4 mg、10 mg、25 mg) 和安慰剂治疗。事后分析观察了使用TX-004HR后性交困难和阴道干燥的改善情况, 并评估了患者特征对阴道干燥治疗的影响。

结果: 与安慰剂组相比, TX-004HR (所有剂量) 组 12 周时症状完全消失或显著改善性交困难或阴道干燥 (与性交困难同时发生) 的女性数量显著更多, 大部分剂量组早在第 2 周时即观察到。与安慰剂相比, TX-004HR在第12周时显著改善了同时伴有两种症状女性的性交困难和阴道干燥至少一个水平。亚组分析显示, TX-004HR改善了与性交困难相关的阴道干涩, 且与年龄、体质指数、子宫状态、既往妊娠和阴道分娩次数无关。

结论: 在患有 VVA 的绝经后女性中, TX-004HR改善了性交困难及其相关的阴道干燥症状, 且有临床意义。在讨论患者对使用雌二醇阴道片的症状改善期望时, 临床医生可提供上述信息以供选择。

CLIMACTERIC 2019; 22: 412–418

论著 (摘要)

口服雌激素与睾酮凝胶治疗对改善绝经后女性性功能的有效性

Efficacy of oral estrogen plus testosterone gel to improve sexual function in postmenopausal women

S. Chaikittisilpa, K. Soimongkol and U. Jaisamrarn

罗敏 译

目的: 研究雌激素与低剂量睾酮凝胶治疗对绝经后女性性功能改善的有效性和安全性。

方法: 这是一项双盲、随机、活性对照的临床试验。70例绝经后性功能低下的患者被随机分入两组: 经皮吸收睾酮50 mg/w+口服戊酸雌二醇1 mg/d, 或口服雌激素单药治疗, 持续8周。在治疗前与治疗后, 分别测试受试者女性的性功能指数 (Female Sexual Function Index, FSFI)、红细胞压积、肝功能、血脂、总睾酮、游离/有生物活性的睾酮、游离雄激素指数、性激素结合球蛋白 (sex hormone binding globulin, SHBG)、子宫内膜厚度。

结果: 8周后, 两组患者FSFI分数均得到显著改善。但是, 睾酮组FSFI分数的改善幅度显著高于雌激素单药组 (分别是 7.2 ± 5.5 和 4.6 ± 3.9 , $P=0.02$)。在睾酮组中, 虽然血清总睾酮水平显著增加, 但游离睾酮或有生物活性睾酮没有显著增加。治疗后, 两组间血清SHBG水平无显著差异。部分受试者出现痤疮, 两组均无严重副作用发生。

结论: 低剂量睾酮凝胶+每日雌激素治疗可能改善绝经后女性的性功能。但仍需要更多的研究评价其有效性和安全性。

CLIMACTERIC 2019; 22: 460–465

论著 (摘要)

5-羟色胺再摄取抑制剂对绝经后女性阴道上皮的影响

The effect of serotonin reuptake inhibitors on the vaginal epithelium in postmenopausal women

A. K. Shea, D. Meschino and W. Wolfman

阴春霞 译

目的: 对不愿意或者不能接受激素治疗的绝经期女性的血管舒缩症状, 使用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 和5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) 作为替代治疗。目前已知这些药物与性功能障碍和口干有关, 但尚未研究其对阴道的影响。本研究的目的是通过主观和客观方法, 评估SSRIs和SNRIs对绝经后女性阴道上皮和性功能的影响。

材料和方法: 对未使用任何局部或全身雌激素治疗的绝经后女性进行横向研究。主要结果包括女性性功能指数 (Female Sexual Function Index, FSFI)、阴道上皮成熟指数 (maturation index, MI) 和阴道pH值。

结果: 共招募66名女性, 其中30名使用SSRIs/SNRIs, 36名未使用SSRIs/SNRIs。SSRIs/SNRIs组阴道浅表皮细胞比例和总MI均较高 (分别为 $P=0.006$ 和 $P=0.047$)。FSFI评分、阴道pH值和总MI值没有显著差异。

结论: 使用5-羟色胺再摄取抑制药对阴道上皮和相关的阴道萎缩似乎没有负面影响。

CLIMACTERIC 2019; 22: 507-510

论著 (摘要)

绝经年限 (并非年龄) 与骨质疏松风险增加相关

Time since menopause, but not age, is associated with increased risk of osteoporosis

M. Fistarol, C. R. Rezende, A. L. Figueiredo Campos, A. M. Kakehasi and S. Geber

徐克惠 译

目的: 本研究旨在通过年龄、性别和绝经年限指标来确定是否雌激素缺乏是骨质疏松的唯一危险因素, 或是否还与年龄有关。

方法: 对938例绝经后女性的骨密度进行横断面研究, 同时收集年龄、种族、体质指数、吸烟和绝经年限数据。根据股骨和腰椎的骨密度T值 (T-Score) 来探讨骨质疏松发生与这些数据的相关性。

结果: 骨质疏松的患病率为37.8%, 种族 ($P=0.47$) 和吸烟习惯 ($P=0.19$) 与骨质疏松无相关性。骨质疏松患病组平均年龄明显高于非骨质疏松组 ($P<0.001$), 体质指数明显低于非骨质疏松组 ($P<0.001$), 绝经年限明显长于非骨质疏松组 ($P<0.001$)。多因素分析提示: 唯一与骨质疏松独立相关的因素是体质指数和绝经年限。体质指数是保护因子 (比值比为0.80, 95% CI: 0.76~0.84; $P<0.001$), 绝经年限是骨质疏松的危险因素 (比值比为1.04; 95% CI: 1.02~1.06; $P<0.001$)。进一步分类分析发现, 绝经20年后危险因素增加并且每5年逐渐增加。

结论: 绝经年限和体质指数是与骨质疏松相关的最重要因素, 研究证实雌激素缺乏而非年龄是骨质疏松的主要原因。

CLIMACTERIC 2019; 22: 523-526



曼月乐®

多国指南推荐为特发性月经过多的一线治疗选择¹⁻⁵

- ✔ 显著减少月经失血量，缓解痛经²
- ✔ 相比口服药物：全身血药浓度低⁶，更有效减少月经失血量，治疗失败率和脱落率更低⁷
- ✔ 相比手术治疗：减少月经失血量疗效相似，治疗费用更低，并发症更少⁷
- ✔ 一次放置，五年有效⁸



 曼月乐®
左炔诺孕酮宫内节育系统
左炔诺孕酮20微克/24小时

1. 中华妇产科杂志, 2014, 49(11), 801-6. 2. J ObstetGynaecol Can 2018;40(5):e391-e415. 3. RCOG Press for NICE; 2018. 4. E ur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;152:133-7. 5. Spanish Society of Gynecology and Obstetrics 2013, proSEGO.com. 6. Bednarek PH, et al. Int J Womens Health. 2010 Aug 9;1:45-58. 7. Lethaby A, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 30;(4):CD002126. 8. 左炔诺孕酮宫内节育系统中文说明书. 2017年5月23日修订版.

