

2020年5月 第8卷 第1期

ISSN 1369-7137 (print)

International Menopause Society

Climacteric

The Journal of Adult Women's Health and Medicine

Editor-in-Chief:
Rodney J. Baber

更年期 (中文版)

主编：郁琦



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

更年期 (中文版)

编辑委员会

Editorial Board of

Chinese Edition

名誉顾问:

郎景和 林守清 刘建力

Rodney J. Baber

主 编:

郁 琦

副主编 (以姓氏笔画为序):

狄 文 张绍芬 张淑兰

陈 蓉 徐 苓

编委 (以姓氏笔画为序):

丁 岩 马 颖 王世宣

王 琳 王惠兰 方超英

史惠蓉 吕淑兰 任慕兰

朱 瑾 阮祥燕 阴春霞

杨 欣 李东红 李佩玲

吴 洁 张治芬 张学红

张雪玉 林 元 罗 敏

金敏娟 周红林 徐克惠

徐春琳 郭雪桃 唐良茜

黄 薇 曹 媛 常 青

符书馨 惠 英 舒宽勇

谢梅青 雷小敏 蔡金凤

穆玉兰

更年期 (中文版) 编辑部地址

北京市西城区阜外大街2号

万通金融中心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; 或将此出版物储存于任何检索库系统内。

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

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

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

CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

Editorial Board

EDITOR-IN-CHIEF

Rod Baber Australia

ASSOCIATE EDITORS

Robin Bell Australia

Peter Chedraui Ecuador

Tim Hillard UK

Jim Pickar USA

Tevfik Yoldemir Turkey

Qi Yu China

EDITORIAL BOARD

Farook Al-Azzawi UK

Peter Alexandersen Denmark

Henry Burger Australia

Camil Castelo-Branco Spain

Aila Collins Sweden

Susan Davis Australia

Tobie de Villiers South Africa

Anna Fenton New Zealand

Marco Gambacciani Italy

Ulysse Gaspard Belgium

Andrea Genazzani Italy

Steve Goldstein USA

Anne Gompel France

Franco Guidozi South Africa

Chris Haines Australia

Victor Henderson USA

Rakibul Islam Australia

Elaine Jolly Canada

Jessica Kasza Australia

Sheryl Kingsberg USA

Beverly Lawton New Zealand

Marc L'Hermite Belgium

Roger Lobo USA

Mary Ann Lumsden UK

Jo Marsden UK

Tomi Mikkola Finland

Alfred Mueck Germany

Rossella Nappi Italy

Santiago Palacios Spain

Nick Panay UK

Faustino Perez-Lopez Spain

Amos Pines Israel

JoAnn Pinkerton USA

Giuseppe Rosano Italy

Serge Rozenberg Belgium

Hermann Schneider Germany

Duru Shah India

Marla Shapiro Canada

Lee Shulman USA

Frank Stanczyk USA

John Stevenson UK

John Studd UK

Cynthia Stuenkel USA

David Sturdee UK

Delfin Tan Philippines

Lian Ulrich Denmark

Wulf Utian USA

Paulina Villaseca Chile

Amanda Vincent Australia

Salvatore Vitale Italy

目录 2020年5月 第8卷 第1期

社论

抗癌战役方休, 艰辛旅程伊始——肿瘤后时代民生之多艰

Ringing the bell and then falling off a cliff...life after cancer

CLIMACTERIC 2019; 22: 533-534.....张多多译 郁琦校..... 1

特邀社论

口服雌二醇/孕酮胶囊会成为绝经激素治疗的最佳选择吗?

Will estradiol/progesterone capsules for oral use become the best choice for menopausal hormone therapy?

CLIMACTERIC 2019; 22: 535-537.....吴玉铃 谢岚婷译 林元校..... 4

综述

癌症治疗后男性和女性患者的性生活质量

Sexual quality of life in men and women after cancer

CLIMACTERIC 2019; 22: 553-557.....王晓林 贺永艳 曹阳译 吕淑兰校..... 7

癌症后绝经症状的管理

Managing menopausal symptoms after cancer

CLIMACTERIC 2019; 22: 572-578.....陈蓉 范宇博译 陈蓉校.....12

癌症治疗后女性幸存者的生育力保存

Fertility preservation in women with cancer and afterward

CLIMACTERIC 2019; 22: 579-583.....刘丹译 张雪玉校.....19

女性乳腺癌患者的骨健康

Bone health in women with breast cancer

CLIMACTERIC 2019; 22: 589-595.....陈佳仑 侯颜君译 徐春琳校.....25

论著

TX-001HR对有血管舒缩症状的绝经期女性心血管及代谢的影响

Metabolic and cardiovascular effects of TX-001HR in menopausal women with vasomotor symptoms

CLIMACTERIC 2019; 22: 610-616.....苏会娜译 杨欣校.....33

摘要

癌症成本和性别: 以澳大利亚为例简述减少不平等的问题、趋势和机会

CLIMACTERIC 2019; 22: 538-543.....张学红译..... 41

癌症后的性功能: 为生存付出代价

CLIMACTERIC 2019; 22: 558-564.....方超英译..... 41

女性癌症幸存者的外阴阴道萎缩

CLIMACTERIC 2019; 22: 565-571.....陈茜译 任慕兰校..... 42

癌症幸存者的心理问题

CLIMACTERIC 2019; 22: 584-588.....李佩玲译..... 42

潮热的严重程度与饮食中摄入的维生素B6和油性鱼类呈负相关

CLIMACTERIC 2019; 22: 617-621.....曹媛译..... 43

中国西北地区绝经女性乳腺良性疾病史的现况调查

CLIMACTERIC 2019; 22: 622-626.....刘新莲译 丁岩校..... 43

一项来自南美的单中心研究: 通过SARC-F量表筛查绝经后女性肌少症

CLIMACTERIC 2019; 22: 627-631.....武海飞 郭雪桃译..... 44

绝经后出血的黑人女性比其他族群女性的子宫内膜癌发病率更低

CLIMACTERIC 2019; 22: 632-636.....谭新莎译 雷小敏校..... 44

社论



抗癌战役方休，艰辛旅程伊始——肿瘤后时代民生之多艰

Ringing the bell and then falling off a cliff ... life after cancer

Robin J. Bell

ASSOCIATE EDITOR

张多多 译 郁琦 校

随着肿瘤发病率的持续升高和病死率的不断下降，有过肿瘤治疗史的人群数量在许多发达国家不断攀升^[1]。2016年美国大约有1550万肿瘤患者处于治愈或带瘤生存状态，占全部人口的4.8%，而这一数字将于2040年达到2610万。2016年肿瘤患者确诊后的5年生存率达67%，10年生存率为44%，有17%则达到20年以上的长期生存^[2]。来自澳大利亚的数据报道1/22国民曾有肿瘤病史，预计2040年将会增加到1/18，届时超过一半以上的肿瘤患者会存活超过70岁，生存率最高的癌种是乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌和黑色素瘤^[3]。这里患病率中的肿瘤病例包括了新发肿瘤（包括筛查发现的肿瘤）以及与肿瘤发现后治疗相关的死亡病例^[4]。

何为肿瘤治疗的“终点响铃”机制呢？这一现象最早出现在美国，然后逐渐被其他国家所采纳^[5]，对于儿童和成人的肿瘤治疗均适用^[6]。“终点响铃”是一种公共纪念行为，鼓励整个肿瘤治疗团队、患者的家庭、亲友都参与进来，对患者终于结束肿瘤治疗这一里程碑式的事件送上美好的祝福。“终点响铃”标志着患者从此结束了肿瘤治疗对身心的折磨（高强度的放疗化疗等），本是一件充满喜悦的事情，但现实中其实另一段充满挑战的征途才刚刚开始。

在肿瘤治疗结束后，这些患者却无法彻底抛开肿瘤独善其身，曾经的患癌经历或肿瘤治疗带来的创伤仍似迷雾笼罩着他们前方的生活道路。在英国对肿瘤患者进行的网络调查中，2/5的受访者表示肿瘤治疗后的2年她们承受着中重度疼痛或各种不适的煎熬^[7]，生活质量一落千丈；没有这类感受的患者认为这得益于治疗结束后获得了充分的身心支持。对肿瘤复发的恐惧支配几乎所有的癌症幸存者^[8]，他们在规避风险和自我忏悔的思想负担下渴望全面的健康管理^[9]。在肿瘤综合治疗结束后，肿瘤患者需要全面的长期随访，但是目前缺乏对合理频率和合适执行者的共识，这也是患者焦虑的重要来源。被治愈的患者在随

访时既担心肿瘤专科医生无暇处理他们琐碎的生活问题，又觉得基层保健医生缺乏专业知识来解决他们的困扰^[10]。限于这些客观条件，未来长期一段时间肿瘤专科医生都将相对短缺（至少在美国如此^[11]）。因此家庭医生必将承担更多的肿瘤随访工作，以期释放更多肿瘤医生的精力投入到肿瘤的治疗当中。

对于有肿瘤病史者来说，除了存活率之外还有很多问题需要考虑。在英国，肿瘤治愈者因经济压力拨打求助热线的比例超过因死亡求助人数的25倍之多，而且经济负担涉及的问题通常也十分复杂^[12]。譬如雇主可能会认为这部分人员对单位来说是一种潜在负担，而金融部门则对他们提供贷款或保险等产品顾虑重重。为消除这种歧视现象，法国和比利时近期立法帮助肿瘤幸存者争取贷款和保险。根据法国“有权去忘记”的法律条款，申请上述金融产品时允许不提及10年以前的肿瘤治疗史^[13]。这个所谓的10年期限还可随着不同肿瘤治愈情况作出细化调整，比如对于早期乳腺癌等预后好的肿瘤时限可以缩短至5年。在比利时，如果保险公司拒绝提供保险或征收超过正常标准75%以上的额外费用时，其必须给出合理的解释。这些政策迫使保险公司必须了解关于肿瘤生存率的最新数据，从而对营销模式做出调整。

各项政策规定必须要兼顾到不断变化的肿瘤生存趋势，许多肿瘤患者的生存期已经接近正常人群的一般水平，而其最终死因也趋于相似而非癌症。比如尽管可能存在一定的偏倚，包括抗乳腺癌药物的心脏毒性，女性确实更易卒于心血管疾病而非乳腺癌^[14]。因此医务工作者有必要对于肿瘤幸存者提供一些健康帮助来预防心血管疾病的发生，例如戒烟、多运动和保存体重^[15]。对已经完成治疗的患者定期筛查是一种早期识别复发、进一步降低死亡率的有效方法，其必要性已经获得了越来越多临床证据的支持。因此抗癌治疗后，患者可能会过于迫切的要求

医生开具各项化验检查,而医生甚至也只能通过开出不必要检查来缓解患者的焦虑情绪。这些现象更加强调了在开展肿瘤随访过程中医务工作者要有据可依。除了抗癌治疗阶段,患者在肿瘤治疗完成后的各项医疗资源消耗也远多于非肿瘤患者^[16]。随着社会老龄化的进程,更多的人将实现带瘤生存,这也使得健康从业者必须学会面对这一日益普遍和严峻的卫生经济学问题。

目前对肿瘤长期生存者的管理方法仍存在诸多困惑,比如在研发一些新的肿瘤治疗方法时,对其长期副作用研究的投入相对会少很多。以后应该更多开展以患者为中心的研究方法,整合多中心资源对肿瘤幸存者长期的生存管理经验进行汇总分析^[17]。根据美国国立肿瘤中心肿瘤患者生存情况办公室的意见,肿瘤患者的生存状况包括了家庭、朋友和职业等诸多方面,这些都对肿瘤的治疗有着重要的影响^[18]。未来对于肿瘤幸存者长期管理的研究更需要集中在如何进一步优化其长期健康生活和职业的幸福感上。

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

Source of funding Nil.

参考文献

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Fact Sheets: All cancers excluding non-melanoma skin cancer. [cited 2019 Jan 18]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/pdf/fact-sheets/cancers/cancer-fact-sheets-29.pdf>
2. National Cancer Institute. Office of Cancer Survivorship. Statistics. [cited 2019 Jan 18]. Available from: <https://cancercontrol.cancer.gov/ocs/statistics/statistics.html>
3. Cancer Council Victoria. Australians living with and beyond cancer in 2040. [cited 2019 Jan 18]. Available from: <https://www.cancervic.org.au/research/registry-statistics/statistics-data/cancer-prevalence-in-2040.html>
4. International Agency for Research on Cancer. Cancer today. [cited 2019 Jan 18]. Available from: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=40&type=2&statistic=0&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmisc=1&include_nmisc_other=1&projection=globe&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%252C0%255D
5. Children with Cancer UK. The story of the end of treatment bell. [cited 2019 Jan 18]. Available from: <https://www.childrenwithcancer.org.uk/stories/the-end-of-treatment-bell/>
6. Mayo Clinic Health System. The Survivor Bell. [cited 2019 Jan 18]. Available from: <https://mayoclinichealthsystem.org/hometown-health/patient-stories/the-survivor-bell>
7. We are MacMillan Cancer Support. Am I meant to be okay now? [cited 2019 Jan 18]. Available from: https://www.macmillan.org.uk/_images/LWBC-Report-2017_tcm9-317400.pdf
8. Lebel S, Tomei C, Feldstain A, et al. Does fear of cancer recurrence predict cancer survivors' health care use? *Support Care Cancer* 2013;21:901-6
9. Katz SJ, Morrow M. The challenge of individualizing treatments for patients with breast cancer. *JAMA* 2012;307:1379-80
10. Hudson SV, Miller SM, Hemler J, et al. Adult cancer survivors discuss follow-up in primary care: 'not what I want, but maybe what I need'. *Ann Fam Med* 2012;10:418-27
11. Fierce Healthcare. Industry voices - Increased demand and an aging workforce create worry of a shortage of oncologists. [cited 2019 Jan 18]. Available from: <https://www.fiercehealthcare.com/practices/industry-voices-another-worry-a-shortage-oncologists-doximity-amit-phull>
12. BBC News. In debt with cancer: is your bank listening? [cited 2019 Jan 18]. Available from: <https://www.bbc.com/news/business-40751939>
13. Cancerworld. Gathering long-term data on what happens next. [cited 2019 Jan 18]. Available from: <http://cancerworld.net/spotlight-on/gathering-long-term-data-on-what-happens-next/>
14. Daher IN, Daigle TR, Bhatia N, et al. The prevention of cardiovascular disease in cancer survivors. *Tex Heart Inst J* 2012;39:190-8
15. Reuters Health News. Many breast cancer survivors may die of heart disease, doctors warn. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-cancer-breast-heart/many-breast-cancer-survivors-may-die-of-heart-disease-doctors-warn-idUSKBN1FR3AL>
16. Chitnis X, Steventon A, Glaser A, Bardsley M. Use of health and social care by people with Cancer. [cited 2019 Jan 18]. Available from: <https://www.nuffieldtrust.org.uk/files/2017-01/social-care-for-cancer-survivors-full-report-web-final.pdf>
17. Rowland JH, Kent EE, Forsythe LP, et al. Cancer survivorship research in Europe and the United States: where have we been, where are we going, and what can we learn from each other? *Cancer* 2013;119:2094-108
18. Shapiro CL. Cancer survivorship. *N Engl J Med* 2018;379:2438-50

文后点评

美国癌症协会报道自1991年以来美国癌症死亡率下降了29.0%，而仅2017年一年，这一数字就下降了2.2%。这些充满希望的数字说明医学在与肿瘤抗争当中已经取得了巨大的胜利，并且继续大步前进，也就意味着将来恶性肿瘤真正可以实现全面慢性病化，不再是让人闻风丧胆的绝症。但随着可治愈的肿瘤患者以及带瘤生存者的逐渐增多，肿瘤患者的生活质量并没有随着治疗的结束而改善，往往呈现一种断崖式下降，因为恐惧和治疗的并发症让未来的生活困难重重。所以对于传统肿瘤治疗观念来说，亟需一种从单纯提供抗癌治疗到对这部分人群实施长期医学管理和社会关爱的转变。

作为医务工作者，我们需要思考如何更规范的对患者进行长期的随访管理，除了治愈身体的疾病，更要帮助他们摆脱心理上对疾病的恐惧，回归到正常的生活轨道。进一步具体到我们妇科内分泌从业者，由于这部分患者中老年人居多，手术或放化疗可能提前终止了女性患者的卵巢功能，她们在完成抗癌治疗后是否有条件进行绝经激素治疗（menopause hormone therapy, MHT）或相关缓解雌激素缺乏症状的治疗将是后肿瘤时代研究的热点。现有的证据已经充分表明，MHT对于缓解卵巢功能丧失后的近期血管舒缩和神经精神症状，治疗雌激素缺乏后带来的多器官萎缩问题，以及预防长期雌激素缺乏所造成的老年慢性代谢性疾病，均具有无以伦比的效果。而且从理论上讲，大多数恶性肿瘤都不是雌孕激素依赖性的，可以按照常规指南在排除禁忌证之后，针对有适应证的人群，依据医生的指导使用MHT。但性激素依赖性肿瘤中，除了子宫内膜癌有一定的有限证据的研究之外，是否可以开展MHT尚缺乏强有力的证据，MHT在大多数恶性肿瘤患者人群中的长期安全性的研究确实较少，能否使用、何时使用是亟待回答的问题。但文中已经提到，肿瘤患者的死亡原因和非肿瘤人群逐渐趋于一致，所以心血管事件、骨质疏松造成的骨折等仍然是肿瘤幸存者必须面对的问题，希望我们能通过科学的手段合理的在这部分人群中做好绝经症状和并发症的管理，帮助她们渡过肿瘤治疗后的又一难关，享受肿瘤治愈后的健康生活。

（北京协和医院妇产科 郁琦）

特邀社论

口服雌二醇/孕酮胶囊会成为绝经激素治疗的最佳选择吗？

Will estradiol/progesterone capsules for oral use become the best choice for menopausal hormone therapy?

A. O. Mueck^{a,b} and X. Ruan^{a,b}

^aDepartment of Women's Health, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany; ^bDepartment of Gynecological Endocrinology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing, China

吴玉铃 谢岚婷 译 林元 校

2018年10月，美国食品药品监督管理局批准了含1 mg雌二醇和100 mg孕酮的胶囊，作为对保留子宫的绝经后女性血管舒缩症状的连续联合绝经激素治疗（menopausal hormone therapy, MHT）。这个批准主要基于REPLENISH研究，即一项3期随机、双盲、安慰剂对照的多中心研究，研究的是4种组合的雌二醇/孕酮，每日应用的安全性和有效性。主要疗效终点和安全性终点指标是从基线到第4周和第12周，中重度血管舒缩症状的发生频率和严重程度，以及12个月时子宫内膜增生的发生率。关于该研究的两个主要终点的积极结果已有报道^[1]。REPLENISH研究进一步通过更年期专用生活质量问卷，调查了其他诸如生活质量^[2]的有效终点，该问卷经过验证评估了4个方面（血管舒缩、社会心理、生理以及性），显示在前3个治疗月中患者生活质量有所提升。作为附加的安全性终点，心血管代谢指标同时也被评估，并发表于2019年第22卷第6期的《更年期》（*Climacteric*）杂志。

共有1835名参与者接受药物治疗（安全性人群），其中1684名绝经后女性接受4种口服雌二醇/孕酮（E2/P4）剂量中的一种治疗[1/100 mg (n=415)、0.5/100 mg (n=424)、0.5/50 mg (n=421)、0.25/50 mg (n=424)]，151名女性接受安慰剂治疗。各治疗组的人口统计学和基线特征相当。参与试验的女性总体上健康，平均10年Framingham冠心病风险评分约为2.5%。共有1275名（69.5%）在52周时完成了这项研究。30%的中止率是本研究的一个设定。但是，应该考虑到为了确保研究人员和参与者对治疗过程的不知情，必须使用双模拟盲法-意味着所有女性每天均需要服用两粒胶囊，而这可能会降低参与者的依从性。只有5位女性由于血脂或凝血因子变化出现的不良事件而中止研究。

作者从他们的研究结果中得出结论，与安慰剂相比，该胶囊对血脂、血糖或凝血因子没有临床意义的影响^[3]。

值得注意的是，他们没有对临床心血管结局做出结论。事实上，他们报告了大约4例“血管不良事件”：0.5 mg E2/50 mg P4组中有3例冠心病和1例深静脉血栓（deep vein thrombosis, DVT），这可能与治疗有关，尽管这名参与者有DVT家族史。正如作者所讨论的，这些发生率与绝经人群的预期一致。

在REPLENISH研究中，所评估的心脏代谢指标是常用于内科筛选的实验室参数，因此可以得出结论：对于心血管健康状况良好的绝经后女性，口服E2/P4组合药物在脂代谢、糖代谢以及凝血系统方面的影响是中性的。该结论在经皮雌二醇联用口服微粒化黄体酮的研究中也有报道^[4,5]。而在联合使用口服雌激素和合成孕激素的许多研究中则显示有负面影响：如高密度脂蛋白胆固醇的降低（特别是使用雄激素活性的孕激素时），甘油三酯的增加，以及在一些使用更高剂量的合成孕激素的研究中，同时出现的糖代谢紊乱^[4,6]。

在其他精心设计的研究中也发现了代谢方面的负面影响；例如，在绝经后女性的雌/孕激素干预（Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention, PEPI）研究中，观察到结合雌激素在单独使用或与醋酸甲羟孕酮或微粒化黄体酮联合使用时，甘油三酯水平显著增加^[7]。在REPLENISH研究中，凝血因子在很大程度上保持在正常范围内，而联合使用口服雌激素和合成孕激素的研究通常显示出高凝状态或凝血激活^[4]。

已发表的经皮雌二醇（剂型为贴片、凝胶或喷雾）联用口服微粒化黄体酮的临床结局研究显示，其与口服MHT制剂相比没有DVT和脑卒中的风险，这种组合被认为是降低心血管风险的最佳选择，还可以降低胆囊疾病、某种类型的糖尿病和代谢综合征以及高血压的风险^[4,8,9]。但是为了比较不同的风险分层状况，我们需要对新的E2/P4口服制剂进行临床终点研究。然而，从病理生理学和药

理学的角度来看,我们不期待未来使用口服E2/P4联合治疗的临床终点研究会比已经使用口服雌激素的研究带来更好的临床结果。由于肝脏首过效应对止血系统的影响,预期DVT的风险可能显著增加。此外炎症标记物的剂量依赖性作用也可能导致不良反应,例如动脉斑块不稳定有缺血性脑卒中的风险,尽管这些效应可以通过使用微粒化黄体酮而非合成的孕激素来改善^[4,9]。

对于许多绝经后女性而言,选择雌激素口服给药还是经皮给药后在健康结局方面可能不是特别显著。然而,许多女性可能受益于使用孕酮而非合成的孕激素。中性血管效应在有高血压和其他血管风险的患者中很重要,许多更年期患者喜欢孕酮的镇静特性,甚至常只使用口服微粒化黄体酮而不联用任何雌激素。正如观察性研究所建议的,最重要的是需进一步研究以确认可以降低乳腺癌的风险^[10,11]。我们已从体外研究和动物研究中得出结论,与某些合成孕激素相比,使用微粒化黄体酮可能有助于避免与特殊膜结合受体的表达相关的乳腺癌类型的发生^[12,13],当在乳腺癌患者的血液或血清中检测到这些受体表达时,则意味着预后较差^[14,15]。

REPLENISH研究最重要的结果可能是证实了使用孕酮作为孕激素成分对于子宫内膜的安全性^[1]。多年来,这一直是一个有争议的讨论焦点。一项系统回顾甚至得出结论,任何方案的孕酮都会增加子宫内膜癌的风险^[16],但仅在两项研究得出这一结论,其中孕激素的使用剂量和持续时间不太明确[法国国民教育互助会中女性的流行病学研究(E3N研究)和欧洲癌症和营养学前瞻性调查研究(EPIC研究)]。根据REPLENISH研究的数据,这一结论是错误的!另一项综述研究表明,孕酮首选经阴道给药,以达到较高的子宫内膜水平^[17]。在REPLENISH研究中,没有发现子宫内膜癌,只有较低的子宫内膜增生发生率(2.9%或更低)。因此,REPLENISH研究是第一项具有充分统计学把握度的大型研究,证实连续联合使用孕酮和不同剂量的雌二醇不会引起子宫内膜增生。

目前,尚不清楚孕酮经皮给药是否具有任何相关优势。经皮使用孕激素的唯一选择是含合成孕激素(醋酸炔诺酮或左炔诺孕酮作为孕激素成分)的复合贴片,有关其临床结局的数据极少。不幸的是,我们从现有的文献中得出结论,经皮孕酮的各种测试制剂尚未充分证实其疗效,特别是子宫内膜的安全性^[18]。回顾所有经皮雌二醇联用口服孕激素的研究数据^[19],我们建议,尤其是高风险患者,在序贯方案中每月使用200 mg孕酮12天,或者若使用剂量为50~60 μg/d的经皮雌二醇(即50 μg贴片,约相当于压两

下凝胶剂或喷两下喷雾剂的量),在连续联合治疗方案中每天孕酮使用量为100 mg。这接近美国食品药品监督管理局新批准的口服1 mg E2/100 mg P4配方的剂量。然而,根据我们科在北京的经验,每天500多门诊患者,发现使用天然孕酮的出血问题比合成孕激素略多。对于年轻患者的出血问题(AUB-O型)或子宫内膜增生的治疗,可使用合成孕激素(如地屈孕酮)代替微粒化黄体酮。对于MHT,我们根据出血模式和经阴道超声检查结果,对雌二醇和/或孕酮的剂量进行个体化。如果不能在序贯方案中保持定期撤退出血或在连续联合方案中保持闭经,我们也建议使用门诊宫腔镜检查^[18]。我们对于用药仍然保持谨慎,因为对子宫内膜的影响可能会有所不同,这可能是由于孕酮的个体肝脏代谢不同所致。在没有超声或组织学异常的持续性不规则出血的病例中,我们增加孕酮剂量作为一线治疗,因为它具有良好的耐受性。我们有时每年使用一次或两次强效的合成孕激素来诱导“药物刮宫”,这通常会阻止不规则出血,特别是在连续联合治疗方案期间。

新的E2/P4固定配方可能会增加患者依从性,因为大多数女性会首选口服雌-孕激素一种制剂。的确,如果未来的临床实践证实了我们从现有数据中可以得出的结论,与合成激素产品相比,将“体内相同”激素(女性期望的)以标准剂量混合的新配方,可能成为需要MHT治疗患者的重要选择。然而,它仍不能取代经皮雌二醇(贴片、凝胶、喷雾剂)联用口服微粒化黄体酮,在我们看来,这仍然是降低DVT、卒中和胆囊疾病等风险的理想选择^[20]。

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

Source of funding Nil.

参考文献

1. Lobo RA, Archer DF, Kagan R, et al. A 17β-estradiol-progesterone oral capsule for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2018;132:161-70
2. Simon JA, Kaunitz A, Kroll R, Graham S, Bernick B, Mirkin S. Oral 17b-estradiol-progesterone (TX-001HR) and quality of life in postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Menopause* 2019; 26:506-12
3. Lobo RA, Kaunitz AM, Santoro N, Bernick B, Graham S, Mirkin S. Metabolic and cardiovascular effects of TX-001HR in menopausal women with vasomotor symptoms. *Climacteric* 2019;22:610-16
4. L'Hermite M, Simoncini T, Fuller S, Genazzani AR. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. *Maturitas* 2008;60:185-201
5. Mueck AO. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric* 2012;15:11-17

6. Lobo RA. Clinical review 27: effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:925–30
7. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995;273:199–208
8. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on blood pressure in normotensive and hypertensive women. *Maturitas* 2004;49:189–203
9. Mueck AO, Seeger H. Progestogens and target tissues: vascular systems. *Maturitas* 2009;62:356–61
10. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1260–8
11. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLOS One* 2013;8:e78016
12. Zhao Y, Ruan X, Wang H, et al. The presence of membrane-bound progesterone receptor induces growth of breast cancer with norethisterone but not with progesterone: a xenograft model. *Maturitas* 2017;102:26–33
13. Ruan X, Gu M, Cai G, et al. Progestogens and PGRMC1-dependent breast cancer tumor growth: an in-vitro and xenograft study. *Maturitas* 2019;123:1–8. Epub ahead of print Jan 31
14. Ruan X, Zhang Y, Mueck AO, et al. Increased expression of progesterone membrane component 1 is associated with aggressive phenotype and poor prognosis in ER-positive and -negative breast cancer. *Menopause* 2017;24:203–9
15. Ruan X, Cai G, Wei Y, et al. Association of circulating progesterone receptor membrane component-1 (PGRMC1) with breast tumor characteristics and comparison with known tumor markers. *Menopause* 2020;27. In press
16. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: a systematic review. *Maturitas* 2016;91:25–35
17. Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric* 2016;19:316–28
18. Ruan X, Mueck AO. Systemic progesterone therapy: oral, vaginal, injections and even transdermal? *Maturitas* 2014;79:248–55
19. Mueck AO, Römer T. Choice of progestogen for endometrial protection in combination with transdermal estradiol in menopausal women. *Horm Mol Biol Clinical Investig* 2018;37:1–22. pii:/j/hmbci.2019.37.issue-2/hmbci-2018-0033/hmbci-2018-0033.xml
20. L'Hermite M. Bioidentical menopausal hormone therapy: registered hormones (non-oral estradiol ± progesterone) are optimal. *Climacteric* 2017;20:331–8

文后点评

子宫内膜的安全性一直是绝经激素治疗 (MHT) 的讨论热点。已经有研究证明, 孕酮首选经阴道使用, 以达到较高的子宫内膜水平。

本文通过REPLENISH研究分析了4种剂型雌二醇/孕酮联合应用口服胶囊的安全性和有效性, 对于心血管健康状况良好的绝经后女性, 结果证明本研究使用的孕酮对于子宫内膜是安全的, 且对血脂、血糖以及凝血系统方面的影响为中性, 甚至可能避免与特殊膜结合受体表达相关的乳腺癌类型的发生。这无疑对于保留子宫的绝经女性的MHT带来了新的选择。那么, 它将成为MHT的最佳选择吗? 研究表明, 经皮雌二醇联用口服微粒化黄体酮是降低心血管风险的最佳选择, 但是对于健康的绝经女性, 新配比的口服E2/P4胶囊不失为一种更好的选择, 一方面是因为其中性血管效应以及对子宫内膜的安全性, 另一方面是因为其一种制剂含有两种激素成分, 可以提高患者依从性。如何为绝经女性选择最佳的MHT方案取决于临床医生对患者的评估, 用药的安全性必须排在首位, 对于心血管高风险的女性, 依然选择经皮雌二醇联用口服微粒化黄体酮, 而对于健康的绝经女性, 可以使用新配比的口服E2/P4胶囊。

(福建省妇幼保健院妇产科 吴玉铃 林元)

综述

癌症治疗后男性和女性患者的性生活质量

Sexual quality of life in men and women after cancer

L. R. Schover 

Will2Love, LLC, Houston, TX, USA

王晓林 贺永艳 曹阳 译 吕淑兰 校

摘要

超过60%的癌症患者接受治疗后有长期性功能障碍。然而，只有不到25%的患者向专业人员寻求帮助。尽管与癌症相关的性生活问题通常始于癌症治疗造成的生理损害，但患者的应对技巧以及性关系的质量对于性康复至关重要。癌症患者治疗的障碍包括缺乏与肿瘤治疗团队的充分沟通。经过反复调查，即使在知情同意的前提下，也仅有不到一半的患者与治疗团队讨论过性或生育相关问题。2017年美国临床肿瘤学会 (American Society for Clinical Oncology, ASCO) 和美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 共同发布了性与癌症实践指南。双方就以下内容达成共识：

- 肿瘤治疗团队在对患者进行治疗和随访期间，应该就性与癌症进行讨论。
- 如果发现性生活相关问题，应进行社会心理学和医学评估。
- 性生活相关问题的原因常包括社会心理和生理两个方面，应转诊进行多学科治疗。

本文介绍了一种既符合指南要求又可提供可持续收入的医疗体系。

ARTICLE HISTORY

Received 27 August 2018
Accepted 16 September 2018
Published online 30 October 2018

关键词

肿瘤学；
性功能障碍；
勃起功能障碍；
性欲障碍；性交困难；
绝经期泌尿生殖系统
综合征

癌症患者治疗后性功能障碍的患病率和类型

性生活相关问题是癌症治疗中常见的、严重且持续的副作用^[1,2]。其发病率因癌症的发生部位和治疗方式不同而有所差别，平均为50%~60%^[1-3]。性功能的损害在高危人群中普遍存在，包括因前列腺癌进行治疗的男性^[4,5]、乳腺癌治疗后闭经的绝经前女性^[6]、或使用芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌的女性^[7]。若在儿童或青少年时期患有恶性肿瘤的幸存者^[8,9]，或者患有血液系统恶性肿瘤^[10]，性生活相关问题的发病率在男性和女性中接近33%。

尽管癌症相关的性生活问题常常不为人知，但患者仍将其列为待满足的首要需求^[1]。在一项针对平均年龄为48岁的癌症幸存者的调查中，仅26%的性生活相关问题患者得到治疗^[3]。在美国，40岁以上有性生活相关问题的人群中，仅有不到25%的成人获得专业帮助^[11,12]。在一项对大型癌症中心接受治疗的253名患者的调查中发现，有24%的男性和21%的女性希望在来年能得到性方面的帮

助^[13]。一项生存计划中，性是患者第三常见的问题，约为27%^[14]。

大多数与癌症相关的性功能障碍是由于健康性反应所需的生理系统受损所致。健康性反应的生理系统具体指：生殖激素反馈周期，在性唤起过程中引导血液流向生殖区域的自主神经、盆腔血管床本身、或较少见的调节情感的感觉神经。表1和表2总结了男性和女性最常见的性功能障碍类型、可增加性功能障碍风险的癌症治疗及引起障碍的生理机制。

社会心理因素在性生活相关问题中也发挥重要作用，主要表现为僵化的性态度，性沟通能力差，因身体形象受损而自卑，因癌症而感到羞辱，以及亲密关系中的矛盾冲突和不满^[1,2,15]。

为癌症相关的性生活问题提供最佳治疗的障碍

一项针对肿瘤治疗过程中有关性与癌症的知晓率回

表1 癌症治疗和女性性功能障碍的风险

性生活相关问题	增加风险的癌症治疗	机制
性欲缺乏及性兴奋困难	<ul style="list-style-type: none"> 高剂量化疗 芳香化酶抑制剂 免疫疗法 	<ul style="list-style-type: none"> 大脑中枢可能受损 大脑中可能缺乏雌激素 继发性内分泌改变 慢性疲劳、慢性疼痛综合征、恶心、痛苦、身体形象受损
泌尿生殖系统萎缩、干燥、疼痛	<ul style="list-style-type: none"> 突发卵巢早衰(化疗、盆腔X线治疗、促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂、双侧卵巢切除术) 正常绝经恶化(芳香化酶抑制剂) 盆腔放疗 生殖器移植抗宿主综合征 	<ul style="list-style-type: none"> 严重雌激素缺乏和泌尿生殖系统萎缩 直接导致疤痕、缺乏弹性、生殖器血供不足 盆腔手术的疤痕组织 移植抗宿主综合征引起的炎症和粘连
难以体验快感和达到性高潮	<ul style="list-style-type: none"> 肿瘤、手术或辐射对脊髓的损害 乳腺愉悦感丧失 	<ul style="list-style-type: none"> 生理感觉丧失 低性欲/性唤起和疼痛的继发效应
大小便失禁	<ul style="list-style-type: none"> 创建造口术 盆腔放疗 盆腔癌症手术 	<ul style="list-style-type: none"> 性生活时造口术的影响 器官的疤痕及收缩 解剖学改变

表2 癌症治疗和男性性功能障碍的风险

性相关问题	增加风险的癌症治疗	机制
性欲缺乏及性兴奋困难	<ul style="list-style-type: none"> 高剂量化疗 头颅照射 免疫疗法 	<ul style="list-style-type: none"> 大脑中枢可能受损 可能的性腺机能减退 继发性内分泌改变 慢性疲劳、慢性疼痛综合征、恶心、痛苦、身体形象受损
勃起功能障碍	<ul style="list-style-type: none"> 损伤盆腔自主神经束(神经毒性化疗、盆腔手术) 盆腔放疗或全身照射 	<ul style="list-style-type: none"> 神经损伤限制勃起时的血液流动 勃起时静脉渗漏 直接导致阴茎供血不足 阴茎弯曲及疤痕
难以体验快感和达到性高潮	<ul style="list-style-type: none"> 肿瘤、手术或辐射对脊髓的损害 生殖器移植抗宿主综合征 	<ul style="list-style-type: none"> 生理感觉丧失 低性欲/性唤起和疼痛的继发效应
大小便失禁	<ul style="list-style-type: none"> 创建造口术 盆腔放疗 盆腔癌症手术 	<ul style="list-style-type: none"> 性生活时造口术的影响 器官的疤痕及收缩 解剖学改变

顾分析,涉及10个不同国家/地区的29项研究,结果表明有60%的男性与28%的女性在接受癌症治疗时被告知可能有性方面的副作用^[16]。仅22%的男性与17%的女性报告说他们因性相关问题接受了治疗。然而,有关癌症治疗后性康复的研究表明,成功的干预措施不仅可以改善性功能和满意度,还可以相应地提高一般生活质量、减轻抑郁,这也是成功干预的常见结局^[12,17-20]。

影响癌症治疗后性相关问题的识别和治疗的因素包括:患者不愿在就诊时提及个人隐私或可能引人非议的问题^[12,16];缺乏肿瘤专业人员关于如何讨论和治疗与癌症治疗相关的性功能障碍的专业培训;在医院就诊时,人们担心进行关于性方面的咨询会延长和干扰就诊时间,保险公司将不会承担这部分费用。

患者教育材料也很缺乏。网络上的大部分信息都是浅显的、重复的,几乎没有为预防和解决问题提供实用性建议。自助类书籍常仅关注一个部位的癌症,例如乳腺癌或者前列腺癌,并提供许多患者的奇闻轶事,但少有能让个人及夫妻尝试的策略。

患者想要在一系列性生活相关问题上得到帮助,包括

对性有吸引力、在癌症治疗期间和之后性行为的安全性,以及如何应对性功能的损害^[12,16]。然而,卫生专业人员往往狭隘地把自己的角色看作是告知患者可能妨碍完成异性性交的潜在的性生活相关问题^[21,22]。此外,许多临床医生,包括初级保健医师、妇科医生、肿瘤学家和心理学家,他们认为讨论性生活相关问题是其他卫生保健专业的工作^[21,23-25]。临床医生甚至更不愿意为非传统的异性恋^[26]或者来自不同文化和国籍的患者提供性相关信息和建议^[27]。性成为肿瘤学中医患沟通的“烫手山药”(译者注:棘手问题)。

性与癌症新实践指南的作用

NCCN在2013年发布了生存实践指南,其中有一份是关于性^[28]。该指南意图是好的,但不太切合实际,提倡通过口头问卷来评估,可能要花费5~20分钟。一旦发现问题就会立即采集性史以及进行一系列的实验室检查和临床体检,这就很容易增加30~45分钟的访视时间。在常规肿瘤临床随诊中,对于如何培训临床医生、如何分配工作人员的时间、如何为这些服务获得保险补偿等问题,没有提

供任何指导。

2017年底发布了2017年NCCN更新指南^[29]以及ASCO的性与癌症指南^[30]。ASCO文档是根据安大略癌症护理中心的建议修改的。这两个实践指南有相当大的重叠。双方都认为肿瘤治疗团队在对患者进行治疗和随访期间，应该就性与癌症进行讨论；如果发现有问题，应进行社会心理学和医学评估；性生活相关问题的原因常包括社会心理和生理两个方面，应转诊至多学科治疗。

ASCO指南建议，最初的讨论应与患者单独进行，包括仅由患者自己决定的陪同者。两个指南只是对性生活相关问题的治疗建议稍有不同。两个指南还一致认为，针对癌症相关的性功能障碍的心理和医学治疗的证据基础都是有限的。

符合性生活相关问题的实践指南并优化诊疗系统

机构在符合新的实践指南时面临的挑战是如何构建一个可持续的项目。尤其在美国，包括确保向患者提供的服务大部分将由公共和私人保险公司报销，以证明医生和卫生专业人员分配的时间是合理的。许多临床医生认为性仅仅是与生存相关的问题，但这是错误的观点。从治疗计划开始，包括在积极治疗期间及之后，不仅是指南，而且包括肿瘤治疗的本质都要求在治疗过程的多个点评估性功能问题：

- 担心性功能的损害会导致一些患者选择低效的癌症治疗，因此这个问题要尽早解决。
- 在癌症治疗期间或之后，阴茎或阴道的“康复”会预防一些生理损伤。努力唤起性欲或使用性辅助方式，如阴茎注射疗法、真空勃起装置、振动器或阴道扩张器，可以防止阴茎或阴道壁和外阴的血管系统萎缩^[31,32]。
- 由于癌症治疗通常在三级护理中心进行，所以有些患者的居住距离超过了通勤距离。临床医师可能需要在一次会议中提供大量的患者咨询，并通过电话或视频会议进行远程健康随访。
- 许多患者的问题只有在癌症诊断和治疗多年后才被卫生专业人员发现。虽然通过早期评估他们可以免受很多痛苦，但成功治疗性功能障碍可能还为时不晚。

确认性关注点和性生活相关问题

许多肿瘤科仅通过给每个患者提供检查表来识别潜在的性障碍，这些检查表可能包含一个或几个问题，以找出影响日常生活质量的各种问题。不幸的是，这种方法大

大低估了这些问题^[33]。许多年长的男性和女性在与癌症有关的性生活问题方面寻求帮助时常感到尴尬^[34,35]。负责检查表的临床医生也可以跳过有关性方面的问题，以避免不适或使话题最小化。更好的选择是肿瘤科医生或护士可以口头提出问题，与正常聊天环境结合起来，并允许患者提出性相关问题；比如，许多患者担心癌症治疗会损害其性生活或生育能力，您对此担忧或有疑问吗？

与其让这些一线临床医生花一些额外的时间来描述问题并提供咨询，不如让每个肿瘤科都培训一名“性专家”，以便其进行随访评估。如果患者居住地较远，可以保留一些当日预约空档。负责评估的临床医生应熟悉临床中常见的癌症类型和治疗方法在性方面的副作用。培训可以通过在线资源如Will2Love.com网站^[36]、资助支持的培训计划^[37]或参加由专业协会如“女性性与癌症的科学网络”赞助的继续教育计划来提供^[38]。将经验丰富的临床医生的临床指导作为学习经验的一部分也是有帮助的。负责评估的临床医生可以是一名高级执业医师（高级执业护士或助理医师），这可能是保险费用报销的最佳选择，因为可以对随访进行计费，不仅可以包括详细的病史记录，还包括体检和整理相关的实验室检查。内科医师当然也是一个理想的选择，但成本更高。其他可能包括临床或健康心理学家或导医。

评估随访结果

评估随访结果后应提出一个多学科治疗计划。在性生活相关问题的具体治疗方面，临床医生应该为患者提供一些简短的咨询（如果初次评估随访时包括夫妇双方，有时也可能包括伴侣）。可以为患者提供一些在家中使用的教育资料，其中包括性生活相关问题的癌症特定部位的信息，对一些相关问题作分步说明，如因疾病禁欲后恢复性生活；应对身体形象的变化；提高性沟通能力；增强性欲的方法；使用阴道保湿剂和润滑剂；勃起功能障碍的药物治疗以及处理失禁或造口技术等。对于能够上网并具备基本健康知识的患者，在不增加工作人员时间或费用的情况下提供此类教育可能是基于网络干预的最佳方式^[17-19]。其他选择方式为印刷宣传册^[20]或系统的结构化电话访问程序^[39]。

除了评估随访外，大多数患者还需要专业帮助。有些人可能想使用自助程序，但也要安排一次后续访问，以确保问题得到解决。有些人则可以从男性或女性的性医学评估和性生活相关问题治疗中受益^[28,29,40]，治疗方法包括激素替代疗法；口服、注射或手术治疗勃起功能障碍；妨碍性快感的生殖器疼痛的治疗；生殖器损伤（如尿道或阴

道狭窄或疤痕以及生殖器移植抗宿主综合征的刺激)的诊疗^[41,42]。将一种新的治疗方法纳入到夫妻的性生活中,通常还需要心理健康专家在性沟通、身体形象问题和性关系冲突方面提供帮助^[17-20,39]。

建立转诊网络以治疗癌症相关的性生活问题

大型医院系统或综合性癌症中心可能会配备专业的临床医生,他们可以为癌症相关的性生活问题提供医学、手术和心理健康治疗。如果大型医疗系统中有专科医生,转诊增加所带来的收入将鼓励人们开展生殖健康和肿瘤学计划,尤其是在美国,医院收入是至关重要的问题。

然而,通常有必要与周边社区的专家建立转诊网络。如果肿瘤科诊所远离市区,这可能会很困难。在这种情况下,可能有必要与当地的专家面谈,比如妇科医生、泌尿科医生或心理健康专家,并鼓励他们接受与癌症相关的性生活问题诊疗方面的额外培训,这样做的优势是可以获得更多的患者转诊。

在本地转诊网络中可用的优选专家包括:

- 接受过肿瘤心理学和性治疗培训的心理健康专业人员;
- 接受过治疗绝经相关症状和盆腔疼痛培训的妇科医生;
- 接受过治疗男性的性生活问题培训的泌尿科医生或男科医生;
- 骨盆康复认证物理治疗师。

结论

肿瘤治疗经常忽视性健康作为患者和伴侣生活质量要素的重要性。新的实践指南寻求优化与癌症相关的性功能障碍的识别和治疗。如果肿瘤学专业人员的能够迅速发现问题,并有一个训练有素的“性专家”临床医生对其进行评估,就可以制定适当的治疗计划。多学科治疗可能包括为患者制定详细的自助计划,提供后续咨询以监测进展情况,并根据患者或夫妇双方的需要转诊,由受过专业培训的心理卫生专业人员和/或由妇科医生、泌尿科医生、男科医生或骨盆康复认证的物理治疗师对性功能障碍进行医学评估和治疗。

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

Source of funding Nil.

ORCID

L. R. Schover  <http://orcid.org/0000-0001-7225-987X>

参考文献

1. Schover LR, van der Kaaij M, van Dorst E, et al. Sexual dysfunction and infertility as late effects of cancer treatment. *Eur J Cancer Suppl* 2014;12:41-53
2. Goldfarb S, Mulhall J, Nelson C, et al. Sexual and reproductive health in cancer survivors. *Semin Oncol* 2013;40:726-44
3. Beckjord EB, Reynolds KA, van Londen GJ, et al. Population-level trends in posttreatment cancer survivors' concerns and associated receipt of care: results from the 2006 and 2010 LIVESTRONG surveys. *J Psychosoc Oncol* 2014;32:125-51
4. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:436-45
5. Adam S, Feller A, Rohrmann S, et al. Health-related quality of life among long-term (≥ 5 years) prostate cancer survivors by primary intervention: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2018; 16:22
6. Shoshana M, Rosenberg, Rulla M, et al. Treatment-related amenorrhea and sexual functioning in young breast cancer survivors. *Cancer* 2014;120:2264-71
7. Streicher L, Simon JA. Sexual function post-breast cancer. *Cancer Treat Res* 2018;173:167-89
8. Ford JS, Kawashima T, Whitton J, et al. Psychosexual functioning among adult female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2014;32:3126-36
9. Kenney LB, Cohen LE, Shnorhavorian M, et al. Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30: 3408-16
10. Behringer K, Müller H, Görgen H, et al. Sexual quality of life in Hodgkin lymphoma: a longitudinal analysis by the German Hodgkin Study Group. *Br J Cancer* 2013;108:49-57
11. Laumann EO, Glasser DB, Neves RC, GSSAB Investigators' Group, et al. A population-based survey of sexual activity, sexual problems and associated help-seeking behavior patterns in mature adults in the United States of America. *Int J Impot Res* 2009;21: 171-8
12. Flynn KE, Lin L, Bruner DW, et al. Sexual satisfaction and the importance of sexual health to quality of life throughout the life course of U.S. adults. *J Sex Med* 2016;13:1642-50
13. Huyghe E, Sui D, Odensky E, et al. Needs assessment survey to justify establishing a reproductive health clinic at a comprehensive cancer center. *J Sex Med* 2009;6:149-63
14. Rosales AR, Byrne D, Burnham C, et al. Comprehensive survivorship care with cost and revenue analysis. *J Oncol Pract* 2014;10: E81-E85
15. Flynn KE, Reese JB, Jeffery DD, et al. Patient experiences with communication about sex during and after treatment for cancer. *Psychooncology* 2012;21:594-601
16. Reese JB, Soric K, Beach MC, et al. Patient-provider communication about sexual concerns in cancer: a systematic review. *J Cancer Surviv* 2017;11:175-88
17. Schover LR, Canada AL, Yuan Y, et al. A randomized trial of internet-based versus traditional sexual counseling for couples after localized prostate cancer treatment. *Cancer* 2012;118:500-9
18. Schover LR, Yuan Y, Fellman BM, et al. Efficacy trial of an internet-based intervention for cancer-related female sexual dysfunction. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1389-97
19. Hummel SB, van Lankveld JJDM, Oldenburg HSA, et al. Internet-based cognitive behavioral therapy realizes long-term improvement in the sexual functioning and body image of breast cancer survivors. *J Sex Marital Ther* 2018 Jan 3: 1-12. Epub ahead of print
20. El-Jawahri A, Fishman SR, Vanderklis J, et al. Pilot study of a

- multimodal intervention to enhance sexual function in survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2018;124:2438–46
21. Ussher JM, Perz J, Gilbert E, et al. Talking about sex after cancer: a discourse analytic study of health care professional accounts of sexual communication with patients. *Psychol Health* 2013;28:1370–90
 22. Julien JO, Thom B, Kling NE. Identification of barriers to sexual health assessment in oncology nursing practice. *Oncol Nursing Forum* 2010;37:E186–E190
 23. Abdolrasulnia M, Shewchuk RM, Roepke N, et al. Management of female sexual problems: perceived barriers, practice patterns, and confidence among primary care physicians and gynecologists. *J Sex Med* 2010;7:2499–508
 24. Miller SA, Byers ES. Practicing psychologists' sexual intervention self-efficacy and willingness to treat sexual issues. *Arch Sex Behav* 2012;41:1041–50
 25. Sobacki JN, Curlin FA, Rasinski KA, et al. What we don't talk about when we don't talk about sex: results of a national survey of U.S. obstetrician/gynecologists. *J Sex Med* 2012;9:1285–94
 26. Tamargo CL, Quinn GP, Sanchez JA, et al. Cancer and the LGBTQ population: Quantitative and qualitative results from an oncology providers' survey on knowledge, attitudes, and practice behaviors. *J Clin Med* 2017;6:E93
 27. Wray A, Ussher JM, Perz J. Constructions and experiences of sexual health among young, heterosexual, unmarried Muslim women immigrants in Australia. *Cult Health Sex* 2014;16:76–89
 28. Ligibel JA, Denlinger CS. New NCCN guidelines for survivorship care. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:640–4
 29. Denlinger CS, Baker KS, Baxi S, et al. Survivorship Version 2.2017. *J Natl Compr Cancer Netw* 2017;15:1140–63
 30. Carter J, Lacchetti C, Andersen BL, et al. Interventions to address sexual problems in people with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Adaptation of Cancer Care Ontario Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:492–511
 31. Jo JK, Jeong SJ, Oh JJ, et al. Effect of starting penile rehabilitation with sildenafil immediately after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy on erectile function recovery: A prospective randomized trial. *J Urol* 2018;199:1600–6
 32. Gandhi J, Chen A, Dagur G, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:704–11
 33. Bradford A, Fellman B, Urbauer D, et al. Effect of routine screening for sexual problems in a breast cancer survivorship clinic. *Psychooncology* 2016;25:1375–8
 34. Shaffer KM, Nelson CJ, DuHamel KN. Barriers to participation in a sexual health intervention for men following treatment for rectal and anal cancer. *Psychooncology* 2018;27:1082–5
 35. Jennings S, Philip EJ, Nelson C, et al. Barriers to recruitment in psycho-oncology: unique challenges in conducting research focusing on sexual health in female survivorship. *Psychooncology* 2014; 23:1192–5
 36. Will2Love For Health Professionals [Internet]. Houston (TX): Will2Love, LLC. [Cited 2018 Aug 27]. Available from: <https://www.will2love.com/personalized-services/health-professionals.dot>
 37. Vadaparampil ST, Gwede CK, Meade C, Enrich Research Group, et al. ENRICH: A promising oncology nurse training program to implement ASCO clinical practice guidelines on fertility for AYA cancer patients. *Patient Educ Couns* 2016;99:1907–10
 38. Scientific Network on Female Sexual Health and Cancer [Internet]. [Cited 2018 Aug 27]. Available from: <http://www.cancersexnetwork.org/>
 39. Reese JB, Porter LS, Somers TJ, et al. Pilot feasibility study of a telephone-based couples intervention for physical intimacy and sexual concerns in colorectal cancer. *J Sex Marital Ther* 2012;38:402–17
 40. Simon JA, Davis SR, Althof SE, et al. Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2018;21:415–27
 41. Kornik RI, Rustagi AS. Vulvovaginal graft-versus-host disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2017;44:475–92
 42. Hamilton BK, Goje O, Savani BN, et al. Clinical management of genital chronic GvHD. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:803–10

文后点评

随着医学科学技术的进步和发展,虽然肿瘤发病率在升高,但死亡率却在不断下降,有过肿瘤治疗史的人群在全世界多数国家不断增加。那么,随之而来的问题就不单单是只关注存活率了,最主要的是如何提高该群体癌症治疗后的生活质量,愉悦身心健康,特别是性生活及质量。另外,从肿瘤治疗模式来讲,应该有一种从单一抗癌治疗转变成一种依从性好,可操作性强,长期的、多学科参与的社会或社区综合随访管理模式,真真实实地提高患者的生活质量,当然也包括性生活。

性生活相关问题是男性和女性癌症治疗后常见的副作用,严重影响患者和伴侣的生活质量,其发生率因癌症的生长部位和治疗方式不同(如化疗、放疗、手术)而有差别,约为60%。而在美国,寻求专业帮助的人也不足25%。可能的原因有:癌症治疗前知情选择不够;对于癌症的治疗,肿瘤医生和患者往往重视手术的彻底性和患者的无瘤生存期,生活质量次之,而对性生活及质量的关注则少之又少,甚至都不愿提及;患者自身因身体形象受损而自卑;因癌症而感到羞辱;亲密关系中的矛盾和不满;以及获取专业信息的渠道不足等。而有关癌症治疗后性功能恢复的研究表明,有效的干预措施不仅可以改善性功能和满意度,还可以大大提高生活质量、减轻焦虑抑郁症的发生。

2017年美国临床肿瘤学会(ASCO)和美国国家综合癌症网络(NCCN)共同发布了性与癌症实践指南。认为肿瘤医生在对患者进行治疗和随访期间,应该就性与癌症进行讨论;如果发现有问題,应进行社会心理学和医学评估;性生活相关问题的原因常包括社会心理和生理两个方面,应推荐多学科协同治疗。同时,医疗机构应该建立规范的长期管理体系和转诊机制,除了治愈癌症,更应该帮助该群体摆脱心理恐惧,恢复性生活。尤其是对于因癌症治疗切除了卵巢,或是放疗化疗导致卵巢功能衰竭的女性,排除禁忌证后,恰当的绝经激素治疗(MHT),不但可以有效缓解绝经症状,而且可以改善性生活质量。希望癌症患者经过痛苦的治疗后不但能坚强的活下来,而且能快乐的生活,并享受优质的性生活。

(西安交通大学医学院第一附属医院妇产科 吕淑兰)

综述



癌症后绝经症状的管理

Managing menopausal symptoms after cancer

R. A. Szabo^{a,b} , J. L. Marino^{a,c,d} and M. Hickey^a

^aDepartment of Obstetrics and Gynaecology, Royal Women's Hospital, University of Melbourne, Melbourne, Australia; ^bDepartment of Medical Education, University of Melbourne, Melbourne, Australia; ^cMurdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia; ^dDepartment of Paediatrics, University of Melbourne, Melbourne, Australia

陈蓉 范宇博 译 陈蓉 校

摘要

全球有数百万女性同时受到癌症和绝经的影响。这篇综述提供了各种情况下癌症后绝经症状的管理方法,包括针对癌症后血管舒缩症状和阴道干燥的激素与非激素疗法的最新资料。全身绝经激素治疗可有效控制症状,可用于大多数癌症后患者,但雌激素受体阳性的乳腺癌和其它雌激素依赖性癌症患者应避免使用。针对患癌女性的非激素疗法研究甚少,现有的研究通常针对的是乳腺癌女性。控制血管舒缩症状的非激素疗法包括认知行为疗法、催眠、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂、可乐定与加巴喷丁。阴道用雌激素有助于缓解阴道干燥,但仍缺乏在乳腺癌患者中的安全性数据,并且目前尚无共识。润滑剂有助于缓解性交痛。癌症后绝经症状的治疗可能具有挑战性,包括了解引起绝经的原因、可能出现的症状以及可行的治疗方法。治疗需要采用全面和多学科协作的方法,并进行个体化治疗。

ARTICLE HISTORY

Received 10 March 2019
Revised 30 June 2019
Accepted 9 July 2019
Published online 21 August 2019

关键词

绝经; 绝经相关症状;
癌症; 化疗; 放疗;
内分泌治疗;
非激素治疗;
激素治疗;
血管舒缩症状;
萎缩性阴道炎

引言

绝经即人生中最后一次月经,是女性的正常生理事件,大多数女性不会寻求医疗干预^[1]。西方女性在51岁左右自然绝经^[2]。癌症治疗可能导致绝经提前或症状加重。围绝经期与绝经后正在使用绝经激素治疗(menopause hormone therapy, MHT)的女性,如患乳腺癌,将被建议停止MHT,但这可能导致其绝经症状复发^[3]。

绝经症状包括血管舒缩症状(潮热和多汗)、外阴阴道症状(干燥、瘙痒和不适)和性交痛^[1]。在绝经过渡期,睡眠、情绪和生活质量可能变差,这可能会加剧癌症及其治疗的后果^[4]。癌症后绝经症状的管理可能具有挑战性,包括了解引起绝经的原因、可能出现的症状以及可行的治疗方法。治疗需采用全面和多学科协作的方法,并进行个体化治疗。

“癌症”是一种异质性疾病的统称。因此,不同癌症对女孩与成年女性的影响不同,每个女性都经历着自己独特的疾病和绝经。全球有数百万女性同时受到癌症和绝

经的影响。在世界范围内,尤其是在中低收入国家中,治疗绝经症状的方法并不一样。在资源有限的中低收入国家,对长期医疗和心理社会需求的关注较少^[5,6]。即使在高收入国家之间,绝经症状的治疗方法的可及性也有所不同。

这篇综述提供了所有情况下癌症后绝经症状的管理方法,包括针对癌症后血管舒缩症状和阴道干燥的激素与非激素疗法的最新资料。在可获得充分证据的情况下,则提供临床建议^[1]。

当前全球癌症负担和趋势

癌症是全球发病和死亡的重要原因^[7],2018年全球新增癌症病例1810万例,960万人死于癌症^[7]。乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,位居第二的肿瘤在高收入国家是结直肠癌,而在中低收入国家是宫颈癌^[7]。

2018年,全球约有210万新增女性乳腺癌病例,占女性癌症病例的近四分之一^[7]。大约20%的新增乳腺癌确诊患者在45岁以下,几乎所有患者都需要化疗与辅助内分泌

治疗。随着早期检测和治疗方法的改善,尤其是在高收入国家,乳腺癌确诊女性患者的生存期明显延长。

在针对40岁前确诊癌症的幸存者的荟萃分析中,纳入了45项研究,结果显示这些女性绝经中位年龄为44岁^[8]。这对治疗效果和包括绝经症状在内的生活质量有重大影响。乳腺癌后的绝经症状最为持久且疗效不佳,比自然绝经者更加严重且持久^[9,10]。

虽然对包括绝经在内的女性生殖分期已有明确诊断标准^[11],但因为长期闭经和促卵泡激素升高后仍可能恢复排卵数年,因此癌症后绝经的诊断变得困难^[12]。这对于寻求这些患者绝经症状的建议或治疗具有潜在影响。而对患癌女性因绝经症状的就医及其治疗状况知之甚少。1/3的患癌女性对癌症治疗之前医患关于生殖健康(包括绝经)谈话的质量和时长不满^[13]。

癌症后绝经症状的机制

癌症后的绝经症状可能是由于化疗或放疗引起的卵巢衰竭、双侧卵巢切除或抗雌激素治疗引起(表1)^[3]。

绝经症状的管理

绝经激素治疗(MHT)

全身MHT是治疗绝经症状最有效的方法^[14],但对一些女性来说是禁忌,另一些女性则避免使用^[1]。对MHT安全性的担忧,包括:癌症进展或复发,以及静脉血栓栓塞性疾病的风险,后者在癌症患者中更为普遍,与激素受体状态无关。一些女性在癌症治疗后可安全使用MHT,但那

些激素受体阳性的乳腺癌、雌激素依赖的妇科恶性肿瘤或有静脉血栓栓塞病史的女性则不能使用。癌症后使用MHT的益处包括有效管理症状和改善骨骼健康^[14]。对于年轻的绝经后女性,含雌激素的避孕药是MHT的有效替代品,禁忌证同上。若无禁忌,建议早绝经或卵巢早衰的女性应用MHT至预期自然绝经年龄(即50岁)^[15]。

对于保留子宫的女性,应使用雌-孕激素联合治疗来预防子宫内膜增生或子宫内膜癌^[16]。替勃龙是一种选择性雌激素受体调节剂,在子宫内膜具有抗雌激素活性。替勃龙可用于治疗血管舒缩症状,但疗效不如含雌激素的MHT^[17],且有证据表明其可增加乳腺癌复发的风险^[18]。其它癌症后使用替勃龙的安全性未知。

MHT的使用因癌症类型而异(表2),考虑因素包括癌症是否对雌激素敏感、以及是否有临床证据表明雌激素治疗导致肿瘤生长或复发。

对于无个人癌症史但具有高遗传性癌症风险的女性(例如BRCA1/2基因突变携带者),当前证据表明MHT是安全的^[24]。然而在降低癌症风险的预防性双侧输卵管卵巢切除术后的绝经前女性中,绝经症状和性功能障碍仍可能持续存在,不一定能通过MHT得到缓解^[25,26]。

生物同质性激素组合法

尚未确定MHT组合法的安全性和疗效,且治疗方案的组成未标准化^[27]。这些药物通常不受治疗产品、药物或管理机构的监管,因此无法确保生产质量和剂量。因此不建议使用。

阴道雌激素

低级别证据表明,局部(阴道)雌激素可有效治疗绝经后女性的阴道干燥症状^[28]。另有研究表明,使用低剂量阴道雌激素制剂不增加女性的乳腺癌复发风险^[29-33],但尚无对其安全性和有效性的前瞻性研究。阴道雌激素被少量吸收入血(全身吸收水平低),这引起了人们对服用芳香化酶抑制剂的乳腺癌患者用药安全性的担忧^[34]。因为阴道雌激素存在少量全身作用,因此影响了其长期应用^[34]。尚不清楚乳腺癌患者中阴道雌激素的使用情况,仍应采用个体化、患者依赖性方法。对于所有患者,均建议与其肿瘤治疗团队沟通,并尽可能使用最低剂量。

非激素疗法

目前,针对癌症后绝经症状的大多数非激素疗法的证据还很少,无论是非药物疗法还是药物疗法,甚至后者证据更少;有限的非激素疗法研究通常是针对乳腺癌女性。

表1 导致癌症患者绝经或绝经症状的机制(改编自Marino等^[3])

癌症治疗方法	治疗适应证
化疗(特别是环磷酰胺、甲基苄胂和其它烷化剂)	绝经前/围绝经期乳腺癌的辅助治疗 血液系统癌症的化疗 干细胞移植前的化疗
手术:切除所有卵巢组织,通常是双侧输卵管卵巢切除术(伴或不伴子宫切除术)	卵巢癌和子宫内膜癌的诊断和/或治疗 绝经前女性雌激素应答性乳腺癌的内分泌治疗 卵巢癌高危女性降低癌症风险的预防性手术(例如BRCA1和BRCA2基因突变携带者)
抗雌激素内分泌治疗	雌激素应答性乳腺癌的辅助治疗 乳腺癌遗传风险高的绝经前女性为降低乳腺癌风险的药物治疗(如BRCA1和BRCA2基因突变携带者)
放疗	盆腔:子宫、宫颈阴道、外阴、膀胱、肛门和结肠直肠癌的辅助和/或主要治疗;盆腔肉瘤和累及膈下淋巴结的霍奇金淋巴瘤 干细胞移植前全身照射 头颅和脊柱:中枢神经系统肿瘤

表2 癌症类型、激素状态和绝经激素治疗建议

癌症类型	激素受体状态	MHT的使用
乳腺癌	ER ⁺ /PR ⁺	避免使用MHT ^[14,19] , 避免使用替勃龙 ^[18] , 对阴道雌激素使用尚无共识
结直肠癌	阴性	可使用MHT ^[20,21]
肺癌	ER ⁺	尚无共识
妇科癌症		
外阴、阴道和宫颈鳞状细胞癌	阴性	可使用MHT ^[22]
宫颈腺癌	ER ⁺ /PR ⁺	避免使用MHT ^[23]
子宫内膜癌	ER ⁺ /PR ⁺	晚期避免使用MHT; 有限证据提示早期患者应用MHT安全 ^[23]
子宫肉瘤	ER ⁺	避免使用MHT ^[23]
上皮性卵巢癌	ER ⁺ /PR ⁺	避免使用MHT ^[23]
其它卵巢癌 (生殖细胞和性索间质瘤)	不确定	避免使用MHT ^[23]
血液肿瘤 (如淋巴瘤、白血病)	阴性	可使用MHT ^[20]
恶性黑色素瘤	可能ER ⁺	尚无共识

ER: 雌激素受体; MHT: 绝经激素治疗; PR: 孕激素受体。

因此, 后续内容中的大量证据是来源于无癌症诊断女性的相关研究。本综述主要关注癌症后绝经症状的管理, 但在临床实践中, 除非有明确的禁忌证, 许多在健康女性中被证明安全且有效的疗法被用于癌症女性中。需进一步研究患癌女性中应用的证据。

血管舒缩症状的非药物治疗

认知行为疗法 在团体或自助情况下, 认知行为疗法可降低乳腺癌后血管舒缩症状的影响, 但不降低其发生频率^[35]。然而关于夜间血管舒缩症状, 有证据表明认知行为疗法可减少健康女性夜间盗汗的主观发生频率和客观测量的血管舒缩症状, 而乳腺癌患者中则无此作用^[36]。

临床催眠 基于对有或无乳腺癌病史女性进行的随机对照试验, 临床催眠可减少自我报告 (主观) 和生理学测量 (客观) 的血管舒缩症状, 降低潮热评分, 并改善情绪和睡眠^[37,38]。研究表明, 每周5次的长达1小时临床催眠治疗和在家进行练习后, 主观和客观血管舒缩症状的频率均显著减少^[38]。

针灸 针灸是将细针刺入患者体内, 是一种中医治疗方法, 已经广泛测试用于治疗血管舒缩症状。2013年发表的一篇系统综述认为, 针灸相比无治疗更有效, 但其改善血管舒缩症状也可能是安慰剂效应^[39]。

运动与瑜伽 尽管运动和瑜伽均可改善有绝经症状女性的睡眠质量^[40], 运动还可改善情绪^[41], 但现有证据尚不支持通过瑜伽^[42]或运动^[42]来治疗血管舒缩症状。

正念与放松 目前的证据不支持以正念为基础的减压或放松方法来治疗血管舒缩症状^[43]。

饮食与补充剂 小样本研究表明, 补充植物雌激素和异黄酮可减轻血管舒缩症状和阴道干燥^[44]。值得注意的是, 异黄酮可与雌激素受体结合, 因此雌激素受体阳性的

乳腺癌患者应避免使用^[45]。还未有证据能证实黑升麻是安全或有效的, 因此不推荐使用^[44]。

改变生活方式与减重 在一些可以确定其血管舒缩症状的特定诱因的女性中, 避免诱因并促进散热 (例如分层穿着) 可能会改善症状, 但尚无高质量的证据支持这一点^[46]。纵向研究表明, 高体质指数是血管舒缩症状的危险因素 (比值比1.03)^[47]。

星状神经节阻滞 星状神经节阻滞是将局部麻醉药注射到交感神经纤维中以破坏温度调节的方法, 这属于有创操作且价格昂贵, 尚无足够证据表明星状神经节阻滞治疗血管舒缩症状有效^[46]。星状神经节阻滞治疗被推荐用于血管舒缩症状之前, 仍需更多的试验证据^[46]。

血管舒缩症状的药物治疗

以下药物可有效缓解棘手的血管舒缩症状: 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 (西酞普兰、艾司西酞普兰、舍曲林、氟西汀、帕罗西汀), 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (文拉法辛、去甲文拉法辛), 可乐定和加巴喷丁 (表3)^[1,46]。

可乐定 可乐定是一种中枢活性的 α_2 -肾上腺素能激动剂, 一直用于降压和治疗血管舒缩症状。在英国, 它是唯一被批准用于治疗血管舒缩症状的非激素药物^[1]。可乐定疗效优于单用安慰剂, 但一些女性可能不耐受其头晕、低血压、头痛、便秘和口干的副作用^[57]。

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂 西酞普兰 (每日10~20 mg) 可减少乳腺癌患者的血管舒缩症状发生频率长达7周^[48]。尚未深入研究舍曲林在乳腺癌患者中的应用, 因此不建议使用^[57]。使用他莫昔芬的患者应避免使用氟西汀和帕罗西汀, 因为它们可能妨碍他莫昔芬向其活性代谢物的转化^[58]。文拉法辛

表3 非激素药物治疗用于癌症后血管舒缩症状 (VMS) 的疗效比较 (改自Hickey等^[1])

药物治疗	VMS频率降低 (除非另作说明)	其它益处	不良反应
选择性5-羟色胺再摄取抑制			
西酞普兰(10~20 mg/d) ^[48]	43%~50% vs. 安慰剂23%	减轻焦虑, 对性欲无影响	嗜睡, 口干心悸
艾司西酞普兰(1~20 mg/d) ^[49]	50%~60% vs. 安慰剂30%	不影响性功能, 改善生活质量和睡眠, 减少对VMS的影响	停药后VMS加重
帕罗西汀(7.5~20 mg/d) ^[50,51]	41%~60% vs. 安慰剂14%~38%	对性功能的影响较小, 改善睡眠	口干, 胃肠道不适 ^[52]
氟西汀(20 mg/d) ^[48]	50% vs. 安慰剂 36%	对性欲、生活质量和情绪改善无影响	口干, 胃肠道不适 ^[52]
5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂			
文拉法辛(缓释剂, 37.5~150 mg/d) ^[52]	37%~61% vs. 安慰剂27%	改善睡眠、生活质量和情绪	口干, 胃肠道不适、头痛、性功能减退
去甲文拉法辛(100 mg/d) ^[53]	64% vs. 安慰剂51%	夜间觉醒减少, 对性功能无影响	胃肠道不适, 头晕, 失眠, 治疗第一周更明显。可能出现高血压
抗惊厥药和中枢作用药物			
加巴喷丁(分次给药, 300~2700 mg/d, 或在夜间显著VMS时夜间单次给药) ^[54,55]	比安慰剂高35%~38%	改善生活质量和睡眠, 减轻疼痛	头晕、嗜睡、食欲增加、体重增加
普瑞巴林(分次给药, 150~300 mg/d) ^[56]	66%~71% vs. 安慰剂50%		头晕, 大剂量导致嗜睡、认知问题、体重增加
可乐定(0.1~0.15 mg/d) ^[54]	26%~49%	改善生活质量	口干、疲劳、睡眠不宁, 与降压药相互作用

(每日75 mg缓释剂) 可使乳腺癌患者的潮热发生频率降低10%~40%, 改善症状所需的时间比可乐定更短。并且, 与加巴喷丁相比, 患者更喜欢使用文拉法辛^[54]。

加巴喷丁和普瑞巴林 加巴喷丁是一种抗惊厥药, 也可用于治疗神经性疼痛。加巴喷丁(300 mg, 每日3次) 和普瑞巴林(75 mg, 每日2次) 可降低乳腺癌女性血管舒缩症状的严重程度和频率^[54]。患者对加巴喷丁高达900 mg/d (分次给药) 通常耐受良好, 但副作用与剂量相关, 包括嗜睡、头晕和疲劳^[55,58]。夜间加巴喷丁可减轻夜间血管舒缩症状并有助于睡眠^[54]。在英国, 加巴喷丁和普瑞巴林未被批准用于治疗血管舒缩症状^[1]。

阴道干燥的非激素疗法

润滑剂和保湿剂 尽管保湿剂和润滑剂被广泛推荐用于治疗阴道干燥, 但几乎没有证据能证实其有效性^[59]。阴道润滑剂的益处是减少性生活时的摩擦, 从而减轻不适和疼痛。润滑剂的常见基质包括水、矿物油、植物油和聚合硅氧烷(即硅油润滑剂)。油性润滑剂不能与乳胶避孕套一起使用, 油性产品和硅油产品的干燥速度比水溶性产品慢, 因此在性生活时的作用时间更长^[60]。在水溶性润滑剂中添加二醇类物质(例如甘油和丙二醇) 可减缓干燥, 但可能会使症状加重, 因为它们使渗透压升高, 增加上皮细胞损伤的风险^[59], 从而引起微损伤和疼痛。

一项对水溶性和硅油润滑剂的随机对照试验表明, 硅油润滑剂可以更有效地减轻乳腺癌患者的性交痛^[61]。初步研究显示橄榄油(作为润滑剂)、阴道保湿剂和盆底肌肉松弛能显著改善乳腺癌患者的性交困难、性功能和生活质量^[62]。

阴道利多卡因 性交前外阴局部应用利多卡因(4%) 3分钟, 可减轻乳腺癌术后患者的性交痛^[63]。

其它 目前尚无充分证据表明阴道激光治疗的安全性和有效性。目前正在评估乳腺癌患者中这种治疗方法的效果^[64]。

运用多学科模式管理癌症后绝经症状

在澳大利亚, 一种用于管理女性绝经症状的新模型已开发并实施, 该模型可提供多学科协作医疗(图1)。该模型汇集妇科医生、内分泌科医生和全科医生共同管理癌症后绝经症状、性功能障碍、情绪和睡眠障碍^[65-67]。与肿瘤科和乳腺外科医生的协作可确保提供有关治疗安全性与有效性的一致信息。

结论

全球癌症负担如此沉重, 有数百万女性受累。我们须知, 并非所有治疗方法都可用于全世界的女性。对于很多患癌或曾患癌的女性, 绝经症状持续存在, 通常还伴随着癌症治疗的不良影响。

应向女性提供有关绝经的循证教育信息, 以及癌症后绝经症状的有效疗法, 包括激素和非激素治疗。治疗应着重于最影响生活质量的症状; 需要不同的方法来管理血管舒缩症状和阴道干燥。非激素疗法, 特别是对非药物疗法的证据, 主要来自于健康女性的研究。仍需进一步研究其在癌症后女性中的应用。

应为所有女性提供全面的、多学科协作基础上的个性化治疗, 以综合管理癌症后的绝经症状。

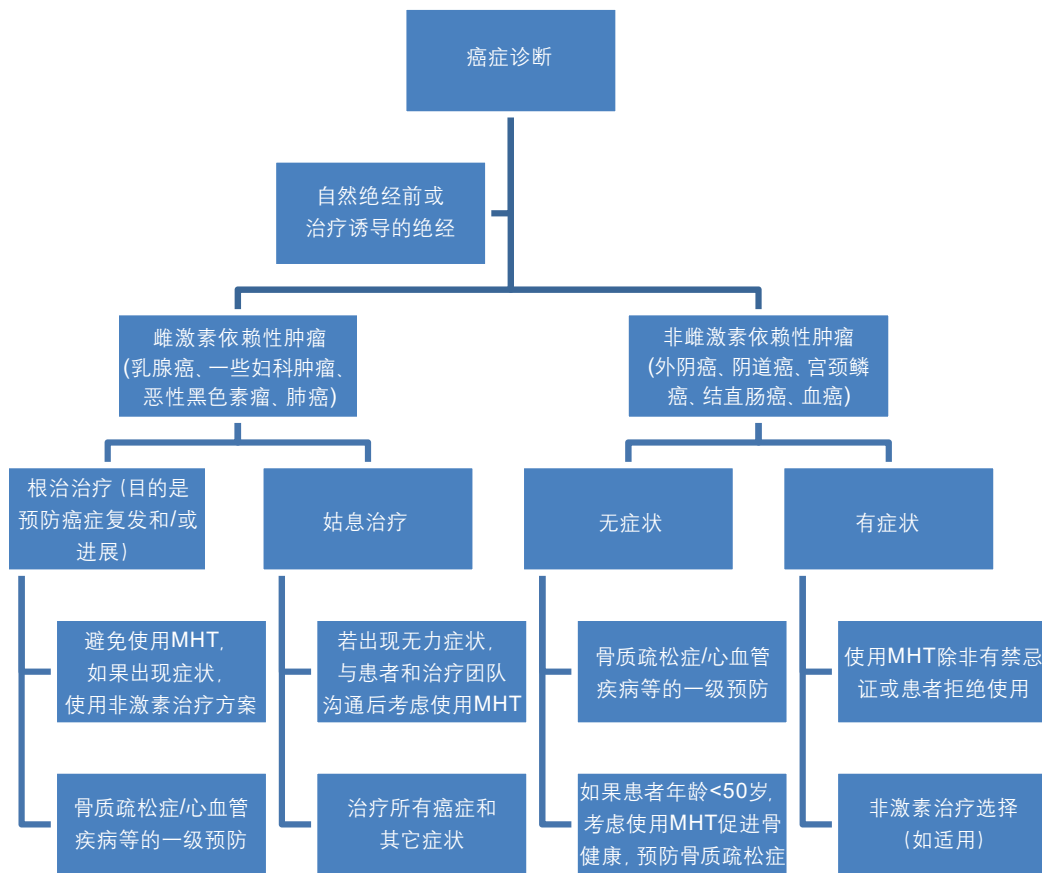


图1. 癌症后绝经症状的管理。MHT, 绝经激素治疗。

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

Source of funding Nil.

ORCID

R. A. Szabo  <http://orcid.org/0000-0002-7426-0978>

参考文献

- Hickey M, Szabo RA, Hunter MS. Non-hormonal treatments for menopausal symptoms. *BMJ* 2017;359:j5101
- Mishra GD, Kuh D. Health symptoms during midlife in relation to menopausal transition: British prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e402
- Marino JL, McNamara HC, Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer: an evidence-based approach for primary care. *Med J Aust* 2018;208:127–32
- Pinkerton JV, Abraham L, Bushmakina AG, et al. Relationship between changes in vasomotor symptoms and changes in menopause-specific quality of life and sleep parameters. *Menopause* 2016;23:1060–6
- Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer in women: burden and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:444–57
- Ganz PA, Yip CH, Gralow JR, et al. Supportive care after curative treatment for breast cancer (survivorship care): resource allocations in low- and middle-income countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statement. *Breast* 2013;22:606–15
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424
- Overbeek A, van den Berg MH, van Leeuwen FE, et al. Chemotherapy-related late adverse effects on ovarian function in female survivors of childhood and young adult cancer: a systematic review. *Cancer Treatment Rev* 2017;53:10–24
- Davis SR, Panjari M, Robinson PJ, et al. Menopausal symptoms in breast cancer survivors nearly 6 years after diagnosis. *Menopause* 2014;21:1075–81
- Marino JL, Saunders CM, Emery LI, et al. Nature and severity of menopausal symptoms and their impact on quality of life and sexual function in cancer survivors compared with women without a cancer history. *Menopause* 2014;21:267–74
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15:105–14
- Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, et al. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study. *Cancer* 2010;116:3102–11
- Scanlon M, Blaes A, Geller M, Majhail NS, Lindgren B, Haddad T. Patient satisfaction with physician discussion of treatment impact on fertility, menopause and sexual health among pre-menopausal women with cancer. *J Cancer* 2012;3:217–25

14. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, *et al.* Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2016;19: 313–15
15. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management. NICE guideline (NG 23), 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/chapter/Recommendations-for-research> [last accessed 16 Jul 2019]
16. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, *et al.* Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;15:CD000402
17. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, *et al.* Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD008536
18. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart J-M, *et al.* Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:135–46
19. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment: NICE Clinical Guideline [CG80], 2009. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg80> [last accessed 16 Jul 2019]
20. Kuhle CL, Kapoor E, Sood R, *et al.* Menopausal hormone therapy in cancer survivors: a narrative review of the literature. *Maturitas* 2016;92:86–96
21. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Trial does not change the conclusions of Cochrane review of long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *BMJ* 2012;345:e8141
22. Del Carmen MG, Rice LW. Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 2017;146: 427–35
23. O'Donnell RL, Clement KM, Edmondson RJ. Hormone replacement therapy after treatment for a gynaecological malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016;28:32–41
24. Domchek S, Kaunitz AM. Use of systemic hormone therapy in BRCA mutation carriers. *Menopause* 2016;23:1026–7
25. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, *et al.* The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2011;121:163–8
26. Chan JL, Senapati S, Johnson LNC, *et al.* Risk factors for sexual dysfunction in BRCA mutation carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Menopause* 2019;26:132–9
27. Gaudard A, Silva de Souza S, Puga MES, *et al.* Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(8);CD010407
28. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(8);CD001500
29. Ponzzone R, Biglia N, Jacomuzzi ME, *et al.* Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe? *Eur J Cancer* 2005;41:2673–81
30. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, *et al.* Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3975–4011
31. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 2003;6:45–52
32. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, *et al.* Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:754–62
33. Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, *et al.* Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:603–19
34. Melisko ME, Goldman ME, Hwang J, *et al.* Vaginal testosterone cream vs estradiol vaginal ring for vaginal dryness or decreased libido in women receiving aromatase inhibitors for early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3: 313–19
35. Hunter MS, Griffiths A, Mann E, *et al.* NICE guidance on Menopause: cognitive behavioural therapy is an effective non-hormonal intervention for managing vasomotor symptoms. *BMJ* 2015; 351:h6434
36. Stefanopoulou E, Hunter MS. Does pattern recognition software using the Bahr monitor improve the sensitivity, specificity, and concordance of ambulatory skin conductance monitoring of hot flushes?. *Menopause* 2013;20:1133–8
37. Elkins G, Marcus J, Stearns V, *et al.* Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. *JCO* 2008;26:5022–6
38. Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, *et al.* Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes. a randomized controlled trial. *Menopause* 2013;20:291–8
39. Dodin S, Blanchet C, Marc I, *et al.* Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(7);CD007410
40. Newton KM, Reed SD, Guthrie KA, *et al.* Efficacy of yoga for vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* 2014; 21:339–46
41. Sternfeld B, Guthrie KA, Ensrud KE, *et al.* Efficacy of exercise for menopausal symptoms. a randomized controlled trial. *Menopause* 2014;21:330–8
42. Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, *et al.* Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11):CD006108
43. Saensak S, Vutyavanich T, Somboonporn W, *et al.* Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(7):CD008582
44. Franco OH, Chowdhury R, Troup J, *et al.* Use of plant-based therapies and menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;315:2554–63
45. Sarri G, Davies M, Lumsden MA. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. *BMJ* 2015;351:h5746
46. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015;22:1155–72
47. Gold EB, Colvin A, Avis N, *et al.* Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of Women's Health Across the Nation. *Am J Public Health* 2006;96:1226–35
48. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA, *et al.* Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol* 2010;28:3278–83
49. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, *et al.* Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:267–74
50. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, *et al.* Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2827–34
51. Stearns V, Slack R, Greep N, *et al.* Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *JCO* 2005;23:6919–30
52. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, *et al.* Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059–63
53. Archer DF, Seidman L, Constantine GD, *et al.* A double-blind, randomly assigned, placebo-controlled study of desvenlafaxine efficacy and safety for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200: 172.e1–10

54. Johns C, Seav SM, Dominick SA, et al. Informing hot flash treatment decisions for breast cancer survivors: a systematic review of randomized trials comparing active interventions. *Breast Cancer Res Treat* 2016;156:415–26
55. Hervik JB, Stub T. Adverse effects of non-hormonal pharmacological interventions in breast cancer survivors, suffering from hot flashes: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2016;160:223–36
56. Loprinzi CL, Qin R, Baclueva EP, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *JCO* 2010;28:6417
57. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD004923
58. Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *Springerplus* 2015;4:65
59. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016;19:151–61
60. Andelloux M. Products for sexual lubrication: understanding and addressing options with your patients. *Nurs Womens Health* 2011; 15:253–7
61. Hickey M, Marino JL, Braat S, et al. A randomized, double-blind, crossover trial comparing a silicone- versus water-based lubricant for sexual discomfort after breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016;158:79–90
62. Juraskova I, Jarvis S, Mok K, et al. The acceptability, feasibility, and efficacy (phase I/II study) of the OVERcome (Olive Oil, Vaginal Exercise, and MoisturizeR) intervention to improve dyspareunia and alleviate sexual problems in women with breast cancer. *J Sex Med* 2013;10:2549–58
63. Goetsch MF, Lim JY, Caughey AB. A practical solution for dyspareunia in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *JCO* 2015;33:3394–400
64. Song S, Budden A, Short A, et al. The evidence for laser treatments to the vulvo-vagina: making sure we do not repeat past mistakes. *Obstet Gynecol Surv* 2018;3:150
65. Hickey M, Emery LI, Gregson J, et al. The multidisciplinary management of menopausal symptoms after breast cancer: a unique model of care. *Menopause* 2010;17:727–33
66. Hickey M, Saunders C, Partridge A, et al. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1669–80
67. Cohen PA, Brennan A, Marino JL, et al. Managing menopausal symptoms after breast cancer – A multidisciplinary approach. *Maturitas* 2017;105:4–7

文后点评

全球癌症发病率日益增加，并且随着早期筛查和治疗方法的改进，有更多患者可以成为癌症幸存者而长期存活。这些患者可能由于癌症治疗导致绝经提前或症状加重，一方面因症状重、持续时间长，她们的绝经症状治疗需求更大；但由于原发病的影响，会担心治疗绝经症状时肿瘤进展或加重，同时癌症后血栓风险增加也对绝经症状治疗有所影响，因此，如何管理癌症后女性绝经症状成为困扰临床医生的一个难题。

这篇文章系统综述了癌症后绝经症状的治疗方法，针对血管舒缩症状和阴道干燥的治疗都提供全面的最新资料，既包括了激素治疗，也包括了非激素治疗的资料。激素治疗分别阐述了全身绝经激素治疗和阴道局部雌激素治疗。全身绝经激素治疗可有效控制症状，可用于大多数癌症后患者，但雌激素受体阳性的乳腺癌和其它雌激素依赖性癌症患者应避免应用。阴道雌激素可有效治疗绝经后女性的阴道干燥症状，但在乳腺癌女性中应用的安全性及有效性相关证据仍不够充分，还需进一步研究。

非激素治疗包括非药物治疗和药物治疗。针对患癌女性的非激素治疗研究甚少，大部分证据来自健康女性，今后还需进一步积累癌症患者中的证据。针对血管舒缩症状的非药物治疗，目前仅认知行为疗法和临床催眠有一定的证据，其他方法如针灸、正念等还无充分证据支持；针对血管舒缩症状的非激素药物治疗，相关资料主要源于乳腺癌患者，但总体证据仍有限，选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂、可乐定和加巴喷丁等药物均可有效缓解棘手的血管舒缩症状，但可能因副作用而影响应用。针对阴道干燥的非激素治疗包括保湿剂和润滑剂，尽管保湿剂和润滑剂被广泛推荐用于治疗阴道干燥，但几乎没有证据能证实其具有有效性。

总之，癌症患者的绝经症状治疗较健康女性更为复杂，需要把患者作为一个完整的人对待，整体化考虑，必须多学科共同协作，并且与患者的肿瘤治疗团队及患者本人充分沟通，提供适宜患者的个体化治疗。

(北京协和医院妇产科 陈蓉)

综述

癌症治疗后女性幸存者的生育力保存

Fertility preservation in women with cancer and afterward

S. Hunt^{a,b,c} and B. Vollenhoven^{a,b,c}

^aDepartment of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Clayton, Australia; ^bWomen's and Newborn Program, Monash Health, Clayton, Australia; ^cMonash IVF, Clayton, Australia

刘丹 译 张雪玉 校

摘要

罹患癌症的女性幸存者越来越多。对这一群体而言，生育将成为治疗前必须讨论的重要问题，以确保治疗后最大化保存生育力。生育力保存的选择包括卵子或胚胎的冻存，卵巢组织冻存以及使用促性腺激素释放激素类似物。个体患者的选择要取决于癌症的类型，癌症的侵袭性、开始治疗前的预留时间，治疗的方法，患者的健康状态以及男性伴侣的情况。

ARTICLE HISTORY

Received 11 February 2019
Revised 19 March 2019
Accepted 1 April 2019
Published online 10 May 2019

关键词

保存生育力；卵子；
胚胎；组织冷冻保存；
促性腺激素释放激素
类似物

引言

随着肿瘤治疗的发展和改进，越来越多的治疗后幸存者存在生育问题，需对这一群体的生育问题进行评估和管理，对这一人群生育力保存的认可和管理的整体治疗的重要组成部分。

在儿童和青少年中，癌症发病率在过去5年内似乎保持稳定。2018年，估计美国有10,590名(0~14岁)儿童被诊断罹患癌症。儿童和青少年的5年存活率分别从20世纪70年代的58%和68%提高到2007~2013年间的83%和84%^[1]。2012年，澳大利亚有421,124人癌症确诊后5年内带癌生存^[2]。

总的来说，在过去的10年中，女性的癌症发病率相对稳定。肺癌、结直肠癌的发病率有所下降，但乳腺、子宫、甲状腺的恶性肿瘤和黑色素瘤发病率增加，相互抵消使得发病率仍保持稳定^[1]。在40岁以下的女性中，最常见保留生育力的指征包括血液系统恶性肿瘤(霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、白血病)、乳腺癌、肉瘤和一些盆腔癌^[3]。

卵巢损伤机制

女性的胚胎拥有一生全部的原始生殖细胞，原始生殖细胞数量的下降是由怀孕16~20周和到达排卵前大量卵

泡闭锁引起的，老年女性中大多数卵泡变性是在促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)依赖的早期卵泡期。一旦卵泡池降至约750~1000的临界阈值以下，就会出现绝经，在此事件之前出现生育力低下，反映卵泡储备功能的定量和定性变化^[4,5]。

癌症治疗中，化疗、放疗、手术或这些方法组合治疗都可能导致早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)，其结果是原始卵泡池或卵巢储备耗竭^[3]。不同的化疗药物通过不同的机制直接和间接作用于卵巢^[6]。由成熟卵泡和间质损伤所致的化疗相关性闭经通常是一过性的，停药后6~12个月内可恢复。然而，在多数病例中，低于阈值水平的原始卵泡池耗竭导致POI^[7]。在治疗后月经周期恢复的女性中，重要的是要认识到，绝经发生年龄仍可能早于未进行治疗的年龄(译者注：治疗后月经周期恢复的女性比正常女性更早进入更年期)，同样，前几年卵母细胞数量和质量的下降可能导致临床生育力低下或不孕^[8]。

卵巢对烷化剂特别敏感，经烷化剂治疗后POI的风险较高。这类药物的代谢产物与细胞DNA交联，导致DNA的合成和功能受到抑制。此外，可诱导DNA双链断裂，若在细胞内无法修复，则导致细胞凋亡。铂类化合物与DNA

表1 化疗药物对卵巢功能的影响

与卵巢功能风险相关的药物	卵巢功能低风险
烷化剂	抗代谢物
环磷酰胺	甲氨蝶呤
异环磷酰胺	5-氟尿嘧啶
亚硝酸胺	6-巯基嘌呤
氮介	
苯丁酸氮芥	
美法仑	
白消安	
甲基苄肼	
苯丙氨酸	
长春碱类	长春碱类
长春碱	长春新碱
抗代谢物	足叶草毒素
阿糖胞苷	依托泊苷
铂类药物	蒽环类抗生素
顺铂	多柔比星
	博来霉素
	放线菌素
蒽环类抗生素	
阿霉素	
紫杉烷类	
紫杉醇	
单克隆抗体	
贝伐单抗	

注：许多新的治疗方法（包括免疫调节和靶向细胞疗法）对卵巢功能的影响仍尚不清楚。

结合形成DNA交联，导致复制过程中DNA断裂。随后，DNA的转录、合成和功能受到抑制，尽管这一毒性在人类原始卵泡中没有被证实，这些药物对未来的POI有中度风险。除多柔比星外，抗代谢物、长春碱类和蒽环类抗生素都被认为是相对低风险的药物^[6]（表1）。

化疗药物通过对卵巢血管和间质的间接损伤导致治疗后卵巢组织功能下降^[6]。除了血管损伤和局灶性皮质纤维化外，可能的并发症还包括血流改变和血管痉挛。血管损伤可能间接导致原始卵泡的丢失。也有人推测，化疗破坏了生长卵泡，来自这些卵泡的反馈丧失可能导致侵袭性代偿性原始卵泡募集，加速原始卵泡的丢失。卵泡激活学说以及与卵巢损伤相关的机制，仍有待于进一步阐明^[6]。

化疗对卵巢储备的最终影响（译者注：化疗对卵巢的损害程度）取决于当时的卵巢储备，患者年龄和具体的治疗方案，包括药物剂量、持续时间和药物类型。对药物阈值效应的估计也各不相同；然而，美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncologists, ASCO）建议，年龄小于20岁的女性服用 $\geq 7.5 \text{ g/m}^2$ 的环磷酰胺或年龄大于40岁的女性服用 $\geq 5 \text{ g/m}^2$ 的环磷酰胺是继发性闭

经的高风险。年龄介于30~40岁之间的女性，服用 $\geq 5 \text{ g/m}^2$ 剂量后可能存在中度风险^[9,10]。

放疗也对生育力有影响，而综合治疗可能会产生累加效应^[11]。成年女性 $>6 \text{ Gy}$ 、青春期后女孩 $>10 \text{ Gy}$ 、青春期前女孩 $>15 \text{ Gy}$ 的腹部或盆腔照射剂量有很高的不孕风险^[10]。卵巢中的所有细胞系均易受电离辐射的影响，颗粒细胞分裂被认为是导致细胞死亡的初始效应，缺乏颗粒细胞和卵母细胞之间的信息传递，卵泡的完整性和存活受损。辐射损伤卵巢间质脉管系统引起萎缩和纤维化。卵母细胞本身在成熟卵泡状态时对辐射最敏感，原始卵泡表现出相对的抗辐射能力。除了放疗对原始卵泡池的影响外，腹部和盆腔照射还会影响子宫的生长、发育、脉管系统和后续安全怀孕的能力。子宫损伤的风险与较高的照射剂量、较长时间的子宫暴露和治疗时处于青春期前状态相关^[11-13]。子宫和子宫内膜发育不良可妨碍成功受孕。孩童时因癌症接受全身照射或盆腔放疗，成年后怀孕就可能会出现先兆流产、早产和宫内生长受限^[11]。通常颅内照射超过 35 Gy 就会引起促性腺激素性能减退，导致下丘脑-垂体-性腺轴受损。这种放疗的最终结果是不孕，未来可使用促性腺激素（FSH和促黄体生成素）诱导排卵^[13]。

保存生育力的选择

对生育力保存的关注和讨论是当代肿瘤治疗的重要组成部分。

促性腺激素释放激素类似物

促性腺激素释放激素（gonadotropin releasing hormone, GnRH）类似物的使用仍有争议。GnRH激动剂的作用是诱导暂时性卵巢抑制和低雌激素状态。由于原始卵泡对激素不敏感，这种作用的生物学合理性尚不确定^[14]。所提出的对随后卵巢功能具有保护作用的机制包括FSH的分泌中断和细胞毒性反应下可能发生的卵泡激活加速，子宫和卵巢的灌注减少，卵母细胞上GnRH受体的激活，抗凋亡分子的上调或对未分化种系生殖干细胞的保护^[15]。

已发表的试验表明了人群中的显著异质性，并因使用卵巢功能的替代终点而非临床妊娠率而受到质疑^[8]。很少有随机对照试验说明这一点，那些已经进行的试验确实存在一些方法学问题。最近一项对现有试验数据的荟萃分析表明，GnRH激动剂组POI（定义为闭经）发生率降低。证据质量分级为低，用此方法在乳腺癌患者中观察到显著获益，而在淋巴瘤患者中未观察到^[16]。Hickman等^[17]在最近的荟萃分析中报告了类似的发现，其中包括对治疗后随访2年的患者进行的亚组分析。在治疗2年后，卵巢功能没

有什么变化,此时POI被定义为闭经或生化指标都符合于绝经,然而这个亚组分析仅基于三项随机对照试验。

GnRH激动剂治疗因可以预防化疗诱导的月经过多而受到欢迎,引起的潜在副作用包括血管舒缩症状、阴道干涩和骨丢失的低雌激素症状^[8]。不确定的症状可酌情加用反向激素治疗。

ASCO目前还不支持GnRH激动剂用于保存生育力,2017年国际生育保护学会工作组建议,需要进一步的高质量研究来确定该药物在生育力保存环境中的效用^[18,19]。在澳大利亚,可使用此类药物保存生育力。对于那些在治疗前没有足够时间进行卵母细胞冷存和/或结合更成熟的生育力保存技术的女性来说,这仍然是一个可行的选择。

卵巢组织保存

美国生殖医学学会和欧洲人类生殖与胚胎学学会将卵巢组织冷冻保存 (ovarian tissue cryopreservation, OTC) 列为生育力保存的实验技术^[19]。这种分类可能处于再评价的风口浪尖(译者注:这是一种重新分类的标准),目前在某些国家被认为是一种成熟的生育力保存的选择,全世界范围内大约有100个OTC中心^[18,20,21]。OTC可与其它生育保护策略联合使用,但一般在紧急治疗并排除受控卵巢过度刺激 (controlled ovarian hyperstimulation, COH) 时使用。对青春期前女孩来说,这仍然是目前保存生育力的唯一选择^[22]。

理想的卵巢皮质活检是经微创手术获得并冷冻保存。活检标本的取出并不会损害剩余卵巢未来的激素分泌功能^[22,23]。尽管切除单侧卵巢可将绝经期提前2年,但在某些情况下也是优选^[22,24,25]。

在需要生育时,冻存的卵巢组织部分被解冻,并直接放入剩余的卵巢组织中或腹膜袋中。据报道,前腹壁异位移植后有一例妊娠^[26]。移植的卵巢组织不能无限期地发挥作用,但可以暂时恢复卵巢的功能,使之能够自发地或借助辅助生殖技术成功受孕。移植的卵巢95%以上能恢复卵巢功能,一般持续4~5年^[21,22]。卵巢功能持续时间与冷冻保存时的卵泡密度有关^[27]。因此,一些作者提议,组织冷冻保存之前要有良好的卵巢储备,否则对35岁以上的女性来说,这不是一种有效的技术^[28]。

由于卵巢组织需要在体内进行替换以重建功能,因此这项技术持续关注的问题是恶性细胞可能随移植再次引入,进入人体的可能性。评价用于筛查组织中潜在恶性细胞沉积的方法包括组织学,免疫组织化学和/或分子生物学技术,包括定量聚合酶链反应。一些研究人员将组织移植到免疫缺陷小鼠,观察是否有任何残留异常细胞的潜在

效应。虽然足以导致疾病复发的潜在细胞数量尚不清楚,但对于筛出分子生物标记物阴性的早期非播散性疾病患者,通常认为其组织移植复发的风险较低。由于预存的卵巢标本有疾病风险,对于白血病、卵巢癌、晚期乳腺癌和宫颈腺癌的患者来说,OTC则不是一种安全可行的生育力保存技术。2018年的一项系统性综述报告了230名在进行OTC时患有恶性肿瘤的女性,继续接受卵巢组织再植术,其中9例发生复发性恶性肿瘤,但没有1例可直接归因于移植组织内的恶性肿瘤^[21,26]。

因为没有明确的公认标准,很难解释这种治疗结局。推测低温保存卵巢组织的利用率可能较低^[28]。在2004年首次报道了OTC后的第一个新生儿,截至2017年6月,系列研究和会议摘要报道大约出生了130例新生儿^[3,20]。在来自5个主要中心的111例系列患者中,卵巢组织再植术的妊娠率为29%,活产率23%^[27],大约一半的妊娠是卵巢组织再植术后自发性受孕^[21]。

卵母细胞或胚胎冷冻保存

在时间和病人条件允许的情况下,卵母细胞冷冻保存是维持生育力的最佳选择,并应作为一线治疗考虑^[19]。卵母细胞玻璃化冷冻后解冻是目前首选的技术^[29],与胚胎冷冻保存相比,卵母细胞玻璃化不需要男性伴侣或可使用捐赠的精子,因此也保存了女性的生殖自主权^[30]。

卵母细胞冻存的患者需要进行COH,因此,至少要延迟10~12天开始化疗。并发症包括卵巢过度刺激、血栓栓塞和盆腔感染,这些都有可能造成肿瘤治疗的延迟。肿瘤涉及初次外科手术,在开始辅助治疗前可能有时间保存卵母细胞^[10]。在随机方案启动时,冷冻的前提是卵泡募集以波的形式发生在整个月经周期中,这意味着较短的肿瘤治疗时间延迟和以往传统固定方案治疗的结果相当^[33]。COH随机启动方案的成功进一步促成了双重刺激方案的开发,最初是针对卵巢低反应者^[34,35]。在此之前,已经有报道在双重刺激的情况下有更多的卵母细胞和胚胎用于化疗前的保存,包括一批最初手术治疗的乳腺癌队列患者。在这一队列人群中,58周时,延迟化疗开始时间后并没有增加疾病或疾病的复发^[36]。

COH导致生理性雌二醇浓度升高,并且可能对激素癌产生不利影响。在COH方案中使用芳香化酶抑制剂将雌二醇的浓度维持在正常的生理范围内,而不会影响卵母细胞数^[37]。在生育力保存方案或其它方案中添加GnRH激动剂触发因素可降低卵巢过度刺激的风险^[38]。

目前有关卵母细胞保存结果的数据有限,而且往往是根据辅助生殖技术在非肿瘤人群中推算出来的。卵母细

胞保存基于三项随机对照试验的汇总结果, 玻璃化卵母细胞保存技术将卵母细胞的低温存活期提高到82.3%^[29]。与新鲜卵母细胞相比, 玻璃化卵母细胞的性能在临床妊娠和活产结局方面没有差异^[29,39]。卵母细胞保存后的妊娠结局与收集的卵母细胞数量和冻存时的年龄有关。据报道, 接受择期卵母细胞玻璃化技术治疗的非恶性肿瘤患者, 年龄小于35岁的妇女, 其累计活产率为50%^[39]。

OTC技术继之以COH和卵母细胞保留术可能是增加累积妊娠机会的一个选择。OTC似乎不妨碍卵母细胞的冻存^[40]。

特别关注

青春期前女孩的生育力保存只能选择OTC。个案研究已证实了这种移植组织能够诱导青春期^[41,42]。迄今为止已有报道单胎活产, 移植的组织取自一名11岁的女孩, 该女孩在接受造血干细胞移植预处理前, 已开始青春期发育, 但在治疗时处于初潮前期^[43,44]。到目前为止, 没有采用青春期前冷冻保存的卵巢组织有活产的报道, 这项技术仍处于实验阶段^[19,45]。在青春期前和青春后期人群中, 卵巢卵泡的激活、体外卵泡培养和开发人工卵巢为研究和开发提供了更多途径^[19]。

理想情况下, 如果需要, 希望在开始性腺毒性治疗前提供并保留生育能力。但在某些情况下, 临床环境、时机和/或患者偏好可能会放弃生育力。但重新评估生育能力作为长期癌症治疗的一个组成部分仍然是可能的和重要的, 并讨论卵巢储备检测和潜在的卵母细胞冻存用于那些保留卵巢的幸运儿的实用性。

考虑何时受孕, 癌症治疗后理想受孕的间隔时间尚不明确, 应该由患者和多学科治疗团队共同决定。须清除女性体内的化疗药物以消除其任何潜在的致畸作用。受孕时机应根据患者个体情况考虑其年龄、卵巢储备、癌症治疗和复发的风险。

结论

随着癌症生存率的增加, 未来生育力低下越来越成为现代肿瘤治疗后的长期并发症。要进一步阐明卵巢损伤的机制, 为癌症治疗的改进和发展奠定基础。目前, 生育力保存策略包括使用GnRH激动剂、OTC、卵母细胞和/或胚胎冻存。考虑到其中一些技术处于实验阶段以及长期随访数据的缺乏, 心理咨询或疏导有一定难度。无论是诊疗阶段还是治疗后缓解, 心理咨询或疏导应个体化, 并作为癌症整体治疗的必要组成部分。

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

Source of funding Nil.

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7–30
2. Australian Institute of Health and Welfare. Cancer in Australia 2017. February 3 2017. <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer/cancer-in-australia-2017>
3. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2017;377:1657–65
4. Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 2002;8:141–54
5. Vollenhoven B, Hunt S. Ovarian ageing and the impact on female fertility. *F1000Research* 2018;7:1835
6. Bedoschi G, Navarro PA, Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncol* 2016;12:2333–44
7. Codacci-Pisanelli G, Del Pup L, Del Grande M, Peccatori FA. Mechanisms of chemotherapy-induced ovarian damage in breast cancer patients. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2017;113:90–6
8. Bedoschi G, Turan V, Oktay K. Utility of GnRH-agonists for fertility preservation in women with operable breast cancer: is it protective? *Curr Breast Cancer Rep* 2013;5:302–8
9. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *JCO* 2006;24:2917–31
10. Levine JM, Kelvin JF, Quinn GP, Gracia CR. Infertility in reproductive-age female cancer survivors. *Cancer* 2015;121:1532–9
11. Hudson MM. Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116:1171–83
12. Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Instit Monogr* 2005; 2005:64–8
13. Marci R, Mallozzi M, Di Benedetto L. Radiations and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;16:112
14. Falcone T, Moore HC. GnRH agonist for gonadal protection during chemotherapy. *Hum Reprod* 2015;30:2711–12
15. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treatment Rev* 2014;40:675–83
16. Senra JC, Roque M, Talim MCT, Reis FM, Tavares R. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:77–86
17. Hickman LC, Llarena NC, Valentine LN, Liu X, Falcone T. Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of the potential role for gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:571–81
18. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *JCO* 2018;36:1994–2001
19. Martinez F, Andersen CY, Barri PN, et al. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril* 2017;108:407–15.e11
20. Christianson MS, Lindheim SR. Pediatric ovarian tissue cryopreservation: time to lift the experimental label? *Fertil Steril* 2018;109:805–6

21. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, *et al.* Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:561–70
22. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2018;378:400–1
23. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, *et al.* Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update* 2006;12:519–35
24. Bjelland EK, Wilkosz P, Tanbo TG, Eskild A. Is unilateral oophorectomy associated with age at menopause? A population study (the HUNT2 Survey). *Hum Reprod* 2014;29:835–41
25. Wilkosz P, Greggains GD, Tanbo TG, Fedorcsak P. Female reproductive decline is determined by remaining ovarian reserve and age. *PLoS One* 2014;9:e108343
26. Stern CJ, Gook D, Hale LG, *et al.* First reported clinical pregnancy following heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy. *Hum Reprod* 2013;28:2996–9
27. Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril* 2015;104:1097–8
28. Forman EJ. Ovarian tissue cryopreservation: still experimental? *Fertil Steril* 2018;109:443–4
29. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, *et al.* Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update* 2017;23:139–55
30. Rienzi L, Ubaldi FM. Oocyte versus embryo cryopreservation for fertility preservation in cancer patients: guaranteeing a women's autonomy. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1195–6
31. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril* 2003;80:116–22
32. Benard J, Duros S, El Hachem H, *et al.* Freezing oocytes or embryos after controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients: the state of the art. *Future Oncol* 2016;12:1731–41
33. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2013;100:1673–80
34. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, *et al.* Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online* 2014;29:684–91
35. Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, *et al.* Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertil Steril* 2016;105:1488–95.e1
36. Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2013;100:1681–5.e1
37. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *JCO* 2005;23:4347–53
38. Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online* 2010;20:783–8
39. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, *et al.* Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril* 2016;105:755–64.e8
40. Dolmans MM, Marotta ML, Pirard C, Donnez J, Donnez O. Ovarian tissue cryopreservation followed by controlled ovarian stimulation and pick-up of mature oocytes does not impair the number or quality of retrieved oocytes. *J Ovarian Res* 2014;7:80
41. Ernst E, Kjaersgaard M, Birkebaek NH, Clausen N, Andersen CY. Case report: stimulation of puberty in a girl with chemo- and radiation therapy induced ovarian failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed ovarian tissue. *Eur J Cancer* 2013;49:911–14
42. Poirot C, Abirached F, Prades M, *et al.* Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2012;379:588
43. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, *et al.* Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod* 2015;30:2107–9
44. Ladanyi C, Mor A, Christianson MS, Dhillon N, Segars JH. Recent advances in the field of ovarian tissue cryopreservation and opportunities for research. *J Assist Reprod Genet* 2017;34:709–22
45. Irene Su H, Lee YT, Barr R. Oncofertility: Meeting the Fertility goals of adolescents and young adults with cancer. *Cancer J* 2018;24:328–35
46. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016;14:1
47. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, *et al.* Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24: vi160–70

文后点评

罹患癌症的女性幸存者越来越多，全程评估和管理生育力，使其在治疗后有最大的生育机会，是目前肿瘤治疗中最未关注和值得考虑的重要问题。

癌症治疗中，化疗、放疗、手术或上述方法组合治疗都可能导致早发性卵巢功能不全（POI），损害卵巢的原始卵泡池和储备功能。

化疗药物对卵巢有损害，烷化剂风险最大，铂类药物为中风险，抗代谢药和蒽环类抗生素为低风险。药物通过损伤卵巢血管和间质导致卵巢功能下降，这种作用是短暂性的，可逆的，一般停药后6~12个月内可恢复。

卵巢中各阶段的卵泡极易受到电离辐射的影响，导致卵巢间质脉管出现萎缩和纤维化，卵母细胞受损。照射还会影响子宫的生长、发育、脉管系统和安全怀孕的能力。

因此，肿瘤治疗的同时要关注生育力。生育力保存可采用促性腺激素释放激素（GnRH）类似物。GnRH激动剂诱导暂时性卵巢抑制和低雌激素状态，为随后的卵巢功能起保护作用。

卵巢组织冻存（OTC）这一生育力保存技术，被一些国家认为是一种成熟的保护生育的选择，采用微创手术进行OTC效果好，这也是青春期前女孩生育力保存的唯一选择。

若治疗时间和患者条件允许，卵母细胞冻存是生育力保存的最佳选择，应考虑作为一线治疗。与胚胎冷冻相比，卵母细胞玻璃化冻存不需要男性伴侣并可使用捐赠的精子，显示了女性的生殖自主权。

癌症治疗后女性的受孕时机应根据个体情况考虑年龄、卵巢储备、癌症治疗和复发的风险。但必须明确化疗的任何潜在致畸作用消失和恢复生殖系统正常的时间。

目前对肿瘤治疗的长期关注是要考虑提高患者未来的生育力。需要进一步阐明卵巢损伤的机制，为改进肿瘤治疗和提高生育力奠定基础。生育力保存策略包括使用GnRH激动剂、OTC、卵母细胞和/或胚胎保存。

（宁夏医科大学总医院妇科 张雪玉）

论著

女性乳腺癌患者的骨健康

Bone health in women with breast cancer

S. K. Ramchand^{a,b}, Y. M. Cheung^{a,b} and M. Grossmann^{a,b}

^aDepartment of Endocrinology, Austin Health, Heidelberg, VIC, Australia; ^bDepartment of Medicine, Austin Health, The University of Melbourne, Heidelberg, VIC, Australia

陈佳伦 侯颜君 译 徐春琳 校

摘要

雌激素受体阳性的早期乳腺癌患者使用芳香化酶抑制剂或选择性雌激素受体调节剂如他莫昔芬进行辅助内分泌治疗,以消除雌激素对乳腺组织的不良影响,从而改善长期预后。芳香化酶抑制剂以及在绝经前女性中应用的他莫昔芬会加速骨流失并增加骨折风险。因此,所有开始内分泌治疗的女性都需要行针对性检查来评估基线骨折风险,并且在内分泌治疗期间应根据基线风险进行个体化的骨健康监测。虽然缺乏针对早期乳腺癌的高水平证据,但应在所有女性中实施维持最佳骨骼健康的非药物措施,如负重锻炼、充足的钙和维生素D。在既往存在脆性骨折(包括椎体形态学骨折)的女性中应开始抗骨吸收治疗,并且对于面积骨矿物质密度(bone mineral density, BMD) T值<-2.0(或年龄<50岁的女性的Z值)的女性或基于基线BMD和其他骨折危险因素考虑正在经历快速骨流失的患者(每年≥5%),应考虑抗骨吸收治疗。需要进一步的临床试验证据来提供关于开始抗骨吸收治疗标准、药物选择和治疗持续时间标准的明确指导,同时应考虑到抗骨吸收治疗对乳腺癌相关结局的潜在肿瘤学获益。

ARTICLE HISTORY

Received 27 November 2018
Revised 12 January 2019
Accepted 3 February 2019
Published online 22 March 2019

关键词

骨密度;
乳腺癌;
雌激素剥夺;
骨折

引言

乳腺癌是澳大利亚女性中最常见的癌症,估计占2018年澳大利亚女性所有新发癌症的28.4%^[1]。虽然乳腺癌诊断的平均年龄为61岁,但20%的乳腺癌是在绝经前女性中确诊的。

大约80%的乳腺癌表达雌激素受体(estrogen receptor, ER),并且对内分泌治疗有反应,内分泌治疗旨在对抗乳腺癌进展中雌激素介导的效应。由于早期诊断以及改善治疗,如今诊断后的10年相对生存率为83%,估计2012年澳大利亚带乳腺癌生存的女性有19万^[1]。这些澳大利亚的流行病学数据在全球具有代表性,尤其是对欧美等发达国家。鉴于总体预后良好,优化众多乳腺癌幸存者的长期健康状况至关重要。

乳腺癌治疗诱导的骨流失由多种治疗方式所致,包括内分泌治疗诱导的雌激素剥夺,即本综述的主题,化疗和相关药物如糖皮质激素,以及放疗^[2,3]。在绝经前女性中,化疗诱导的骨丢失加速程度是由于40%~90%的女性发生早发性卵巢功能不全所致,这取决于女性年龄和治疗方

案^[4],而不是由于治疗的直接毒性,目前机制尚不完全清楚。对绝经后女性的有限研究表明,化疗可能是导致骨流失的独立因素^[5],但缺乏明确的证据。

在这篇综述中,我们将关注接受内分泌辅助治疗的早期(非转移性)ER阳性乳腺癌患者的骨健康。讨论的材料是基于1970至2018年11月在PubMed数据库中索引的同行评议的期刊,使用各种组合,检索词“乳腺癌”、“骨健康”、“骨质疏松症”、“芳香化酶抑制剂”、“他莫昔芬”和“选择性雌激素受体调节剂”。原创性研究,权威评论和学会指南也考虑在内。这里提出的建议是基于代表几个澳大利亚权益相关者协会的专家组,就接受内分泌治疗的ER阳性乳腺癌女性患者骨健康的评估和管理的最近立场声明,该协会包括澳大利亚内分泌学会、澳大利亚和新西兰骨与矿物质学会、澳大利亚绝经学会和澳大利亚临床肿瘤学会^[6]。

内分泌治疗的原理

雌二醇通过两种方式来抑制乳腺肿瘤的进展和生

长：第一，通过阻断芳香化酶（即雄激素底物合成雌激素的限速酶）；第二，通过使用拮抗乳腺ER的选择性雌激素受体调节剂（selective estrogen receptor modulator, SERM），通常为他莫昔芬，阻断乳腺组织中雌激素与ER的结合。

值得注意的是，在绝经前女性中，循环中90%的雌二醇是由卵巢产生的，只有10%来自肾上腺雄激素的性腺外芳香化^[7]。在绝经后女性中，当卵巢基本停止产生雌二醇时，外周组织中雄烯二酮芳香化所形成的雌酮是主要的循环雌激素^[8]。在绝经后女性中，芳香化酶抑制剂能足够有效地抑制低水平的性腺外芳香化酶活性，并阻止雄烯二酮合成雌酮和睾酮合成雌二醇。因此，可作为绝经后女性的单药疗法，以实现95%以上的循环雌激素全身剥夺^[9]。而绝经前女性的情况则不同，其雌激素介导的下丘脑-垂体负反馈是完整的。在这里，芳香化酶抑制剂通过最初引起雌二醇的相对减少，去除这种负反馈，导致性腺轴激活^[7]。这种芳香化酶抑制剂介导的性腺轴的激活导致卵巢雄激素生成增加，芳香化酶活性增加，从而不能抑制雌二醇的产生。因此，在乳腺癌绝经前女性中，芳香化酶抑制剂不能作为单药治疗，而必须与卵巢功能抑制（ovarian function suppression, OFS）相结合，OFS可采用促性腺激素释放激素类似物或双侧卵巢切除术。

他莫昔芬是最常用的SERM，在乳腺组织中起ER拮抗剂的作用，其作用与循环雌二醇的浓度无关。因此，他莫昔芬可作为单药治疗用于绝经前和绝经后女性^[10]。

内分泌治疗的肿瘤获益

绝经后女性

芳香化酶抑制剂被认为是绝经后女性的一线辅助治疗，在9855例早期ER阳性乳腺癌女性的荟萃分析中，与他莫昔芬相比，芳香化酶抑制剂减少了乳腺癌复发率和死亡率，10年绝对获益分别为3.6%和2.1%，与之相应的需要治疗患者数（numbers needed to treat, NNT）约为25~50^[11]。然而，这些获益的临床意义取决于潜在的乳腺癌特征，并且值得注意的是，就绝对值而言，芳香化酶抑制剂相对他莫昔芬的额外获益与他莫昔芬相对安慰剂相比降低了4倍^[11,12]。因此，他莫昔芬可能是一种合理的选择，尤其是针对低风险的女性，如因关节痛等不良反应而不能耐受芳香化酶抑制剂的女性。

将芳香化酶抑制剂的治疗时间从5年延长到10年可使无病生存率增加3.8%，这主要是由于降低了局部复发的风险^[13]，对于高危女性尤其是那些淋巴结阳性乳腺癌患者是值得的^[14]。然而，这是以增加骨毒性为代价的，

骨质疏松发病率几乎翻倍（11% vs. 6%）以及骨折发生率绝对增加3.5%，尽管本研究中几乎半数女性接受了双膦酸盐治疗^[13]。最近一项包括16,349名女性的系统回顾证实，超过5年的芳香化酶抑制剂治疗与骨折几率增加有关[比值比1.34, 95%可信区间（confidence interval, CI），1.16~1.55]^[15]。因此，内分泌治疗的时间长短必须谨慎个体化。肿瘤内分泌治疗的获益及其不良反应证实了绝经后低残留雌二醇浓度在生理学上是很重要的。

绝经前女性

在两个关键的Ⅲ期试验中，将4690名女性随机分为OFS与他莫昔芬或者芳香化酶抑制剂两组，OFS和芳香化酶抑制剂联合治疗组使无病生存率增加3.8%（需治疗患者数为26），5年时远处转移率轻微减少（绝对风险降低1.8%， $P=0.02$ ），但与OFS和他莫昔芬联合治疗组相比，则以骨质疏松发病率翻倍（13.6% vs. 6.4%）为代价^[16]。最近发表的一项对绝经前女性长达8年随访的队列研究报告显示，与较低强度的雌激素剥夺相比，更高强度的雌激素剥夺在总生存和远处转移等更明确的肿瘤学结局方面可获益^[17]，因此OFS联合芳香化酶抑制剂的使用可能更多见，特别是在高风险的绝经前女性中^[18]。

内分泌治疗-骨相关效应原理

SERMs如他莫昔芬虽然在乳腺组织中可作为纯ER拮抗剂，而在骨骼水平上具有部分ER激动作用，但不如天然雌二醇作用强^[10]。因此，在绝经前女性中，其内源性雌二醇水平高，他莫昔芬与雌二醇竞争ER结合位点并作为部分拮抗剂，导致了净骨流失^[19]。

在接受治疗性OFS（医源性雌激素剥夺）的年轻女性中，与OFS联合芳香化酶抑制剂相比，OFS联合他莫昔芬所导致骨矿物质密度（bone mineral density, BMD）流失更少。这可能是因为他莫昔芬作为部分激动剂，减缓了过早绝经随之而来的骨流失加速，尽管这一假说尚未得到直接证实^[20]。在绝经后雌激素水平自然降低的女性中，他莫昔芬在骨组织中的部分激动剂活性导致骨量的净增加^[21]。芳香化酶抑制剂，由于临床上仅在卵巢雌二醇生成缺乏的情况下（由于自然绝经或医源性绝经）用于乳腺癌辅助治疗，会导致严重的全身性（包括骨骼）雌二醇缺乏，从而加速骨流失。

加速骨流失和骨折的证据

在大多数女性中，不论绝经状况如何，在内分泌治疗

的第一年骨流失最为明显,在腰椎处尤为明显[使用双能X射线吸收测定法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)]。

绝经后女性

在一项针对肿瘤学终点研究的荟萃分析中,纳入了30,032例绝经后早期ER阳性乳腺癌患者,以DXA为测量方式,与他莫昔芬相比,以芳香化酶抑制剂为主的治疗手段加速了约3倍的骨流失且骨折风险几乎翻倍(比值比1.47, 95% CI: 1.34~1.61),发生1例骨折需要治疗的病例数是46^[22]。然而,鉴于骨折并没有按照专门的骨折终点试验的惯例进行统一的收集或前瞻性的判断,这些肿瘤试验中的芳香化酶抑制剂相关骨折风险几乎可以肯定是被低估了。在这项荟萃分析^[22]所入选的个别试验中,报告的骨折发生率差异很大,范围从0.9%到11%不等,这与检测不足相一致。事实上,在一项专门针对绝经后早期乳腺癌女性的骨折终点试验中(稍后讨论),惊人的10%的安慰剂治疗的女性3年内持续临床骨折^[23],这个骨折率与HORIZON 复发性骨折试验中纳入安慰剂治疗的女性^[24]以及FREEDOM 试验组^[25]的报道相似,尽管这些试验^[24,25]的入组女性已经患有骨质疏松症并且年长5~10岁。

然而,在迄今为止所讨论的试验中,明确证实了芳香化酶抑制剂可加速大约3倍的骨流失,甚至与安慰剂相比增加了30%的骨折风险,尽管在这些研究中^[13],多达50%的女性接受了双膦酸盐治疗,但芳香化酶抑制剂的骨分解代谢作用可能被夸大了,因为其比较对象为他莫昔芬,而乳腺癌预防^[26]和延长的内分泌治疗^[13]试验是将芳香化酶抑制剂与安慰剂相比,而不是他莫昔芬。

由于已经讨论过原因,他莫昔芬对骨骼的影响取决于绝经状态。在绝经后女性中,与安慰剂相比,他莫昔芬增加了面积BMD,并减少约三分之一的骨折风险(相对危险度0.68, 95% CI: 0.51~0.92)^[21]。

绝经前女性

在绝经前女性中,内分泌治疗期间相对骨流失率比绝经后女性更显著。总的来说,DXA测量的骨流失程度与内分泌治疗降低骨骼中雌二醇作用的程度平行:在对照研究中,据报告,他莫昔芬单药治疗的年骨流失率为1.4%^[19],OFS和他莫昔芬联合治疗^[20]的年骨流失率为5.6%,化疗相关的卵巢早衰治疗的年骨流失率为7.7%^[27],单用促性腺激素释放激素治疗的年骨流失率为8.2%^[28],OFS和芳香化酶抑制剂联合治疗的年骨流失率为9.3%^[20]。

然而,有证据表明DXA可能低估了内分泌治疗对骨

骼的负面影响。在一项对健康绝经后女性进行乳腺癌预防的纵向研究中,用高分辨率外周定量计算机断层扫描评价骨微结构,与安慰剂相比,芳香化酶抑制剂治疗2年,分别与4.3%和6.8%的桡骨体积骨密度和皮质厚度下降有关,而所有部位通过DXA测量的骨流失率均<2%^[29]。此外,在一项对患有早期乳腺癌的绝经前女性(平均年龄43岁)的横向研究中,与健康的年龄匹配的绝经前对照组相比,中位时间17个月(范围6~120个月)的雌二醇缺乏与显著降低的体积BMD有关,这些女性与那些自然绝经开始至少10年后的足够老的女性(平均年龄62岁)的骨微结构相似^[30]。

非药物治疗和药物治疗的疗效

运动对乳腺癌女性骨骼健康的影响尚未得到很好的研究。在未患乳腺癌的绝经前和绝经后女性中,随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)和荟萃分析已经证实,通过单独或联合(多模式项目)进行某些形式的负重锻炼和/或渐进式抵抗力训练,可改善骨健康结局^[31,32]。在大多数研究中,骨骼获益轻微(BMD增加1%~3%)^[33]。一项为期12个月的针对早期乳腺癌女性的研究表明,采用有氧阶梯训练和循环训练相结合的方法(n=498)对绝经前女性的股骨颈BMD(+1.2%, 95% CI 0.2~2.2)有一定获益,但对绝经后女性无获益^[34]。然而,对7项RCT(n=1199例早期乳腺癌女性)进行的更大规模的荟萃分析显示,在至少12个月的时间内纳入各种运动计划,并没有证实运动对BMD的获益^[35]。

澳大利亚运动和体育科学部最近的一份关于预防和管理普通人群骨质疏松症的运动处方的立场声明,提供了一个包括负重锻炼、增强抵抗力训练和平衡训练的定制化处方,该处方同时考虑到个体的BMD和功能以及跌倒和骨折的临床危险因素^[36]。

根据普通人群的证据外推,以及根据锻炼对于早期乳腺癌女性的不限于骨健康的多种潜在获益,包括生活质量、芳香化酶抑制剂相关关节痛和肿瘤学结局^[37],应常规推荐锻炼。鉴于缺乏针对乳腺癌的证据,确保钙和维生素D充足的原理(见下文)是基于乳腺癌以外的证据。

绝经后女性的药物治疗

对于绝经后女性的抗骨吸收治疗,相比于在发生临床骨折或BMD的T值降至<-2.0时启动使用唑来膦酸的延迟策略,在开始使用芳香化酶抑制剂时立即给予唑来膦酸,剂量为4 mg每6个月1次能增加芳香化酶抑制剂治疗期间的BMD。BMD的5年累积差异为10%(早期唑来膦酸

治疗组腰椎BMD增加4.3% vs. 延迟治疗组腰椎BMD流失5.4%)^[38]。总的来说, RCT证据表明, 对于使用芳香化酶抑制剂治疗的女性来说, 在绝经后骨流失的双膦酸盐相关预防治疗中, 唑来膦酸效果最好, 目前约有3000名女性参加了长达5年的研究(查阅参考文献6)。相比之下, 口服双膦酸盐的RCT证据虽然相似, 但仅限于大约650名女性为期3年的研究^[6], 而且治疗依从性可能更不稳定。

虽然双膦酸盐能持续预防芳香化酶抑制剂诱导的骨流失, 但在唯一一项针对绝经后女性骨折解决设计的研究中给予了地诺单抗(剂量为60 mg, 每6个月一次)^[23]。在这项研究中, 使用地诺单抗36个月时, 临床骨折风险降低了一半, 绝对风险降低了5% (估计地诺单抗组的骨折发生率为9.6% vs. 安慰剂组为5.0%)^[23]。这种获益随着时间的推移而增加, 估计地诺单抗组84个月时的骨折发生率约为11.1%, 对应的安慰剂组骨折发生率为26.2%。有趣的是, 无论基线骨密度是正常还是减少(T 值 <-1.5), 其获益相似, 尽管这项研究在此分析中的把握度不足^[23]。

绝经前女性的药物治疗

在接受内分泌治疗的绝经前女性($n=404$)的最大规模RCT中, 经DXA评估, 早期唑来膦酸治疗(4 mg/6个月)可预防骨流失^[20], 而安慰剂组的女性在内分泌治疗期间有明显的骨流失(OFS联合芳香化酶抑制剂治疗超过3年的骨流失率为13.6%)。然而, 在绝经前女性中进行的所有研究均未考虑骨折结局, 目前没有地诺单抗相关信息。对于绝经前女性, 停止内分泌治疗后, 骨密度似乎有恢复^[20]。目前尚不清楚这种BMD的增加是由于与月经恢复有关的骨量增加所致, 还是由于重塑率的降低使现有骨基质有更

多的时间进行二次矿化。

骨健康的评估及管理

国际学会针对接受内分泌治疗的ER阳性乳腺癌女性的骨健康评估和管理已经制订了一些指南和立场声明^[39-46]。此处提供的建议是基于一个专家工作组提出的立场声明, 该专家组代表着几个澳大利亚的权益相关者协会^[6], 总结内容见表1及表2。

对于所有即将开始使用芳香化酶抑制剂的女性和开始使用他莫昔芬的绝经前女性, 针对骨健康进行个性化的临床和生化评估是必要的。评估包括以骨健康为中心的病史和检查以及基线时DXA测定, 尽管澳大利亚目前对该指征检查DXA不能报销。应在内分泌治疗开始后1年内重复DXA测定, 随后复检频率个体化(表1)。

所有绝经后和有骨量减少的绝经前女性均应考虑行脊柱成像, 以评估是否有椎体形态学骨折, 这种骨折可能无临床表现(表1)。实际上, 绝经后女性的横向研究($n=156,497$)显示, 形态学骨折的患病率相对较高: 在内分泌治疗开始前约有20%^[47], 若在芳香化酶抑制剂治疗期间评估则为31%^[48], 曾接受芳香化酶抑制剂治疗的女性与未接受芳香化酶抑制剂治疗的女性的比值比的范围为1.9至4.7^[48,49]。

常规应用的骨折风险评估工具(例如FRAX和GARVAN骨折风险计算器)并未将化疗或芳香化酶抑制剂治疗作为骨折风险因素的一部分包含在内, 可能低估了接受这些治疗的女性的骨折风险。此外, 这些评估工具尚未经过验证可用于40岁以下的女性。

常规推荐负重运动, 包括冲击和阻力训练, 同时达

表1 所有女性的骨健康初步评估

病史	血/尿检查	影像学检查
既往单发或多发脆性骨折年龄 >50 岁	UEC, LFT, 25OHD, TSH, 钙, 镁, 磷酸盐	1. 通过DXA测定基线BMD
父母髋部骨折史	若存在骨量减少 ^a , 考虑:	在开始AI治疗后1年复测, 若出现以下情况, 则每2年或每年复测
既往代谢性骨病	血清PTH, 腹腔血清学	任一部位的年骨流失率 $>5\%$
绝经年龄	若年龄 >60 岁或存在骨髓瘤危险因素, 则行	开始/更换抗骨吸收治疗后任一部位的 T 值 ^b ≤-1.5
吸烟状况	血和尿电泳分析	2. 胸腰部X射线或通过DXA进行VFA
饮酒量 >3 SD/天	尿钙排泄率分数(用于评估高钙血症)	基线时: 仅绝经后女性或 Z 值 <-1.5 的绝经前女性。随访时: 如果 T 值
跌倒风险评估		<-1.5 , 背部疼痛或身高降低4 cm则需进一步检查
长期使用糖皮质激素 ≥ 5 mg (≥ 3 个月)		注: VFA可能会遗漏与轻度身高降低相关的椎体骨折, 因此, 有背部疼痛或身高降低患者首选侧位X线片检查
糖尿病(1型或2型)		
营养不良/吸收不良		
类风湿关节炎		
低BMI (20 kg/m^2)		

改编自Grossaann等^[6]。25OHD, 25羟基维生素D; AI, 芳香化酶抑制剂; BMD, 骨矿密度; BMI, 体质指数; DXA, 双能X线吸收测定法; LFT, 肝功能检查; PTH, 甲状旁腺素; SD, 标准饮酒单位; TSH, 促甲状腺素; UEC, 尿素、电解质、肌酐; VFA, 椎骨骨折评估。

^a T 值或 Z 值 <-1.0 。^b年龄 <50 岁的女性使用 Z 值。

表2 骨健康管理

改变生活方式	抗骨吸收治疗
负重运动：每天至少30分钟，一周持续多天	如果满足以下任一条件：
钙	• 初发或再发的脆性骨折或形态学骨折
每日 1000~1200 mg	• 任何部位的T值 ^a <-2.0
最佳来源为膳食摄入	• 年BMD降低≥5%和/或≥0.05 g/cm ² ，同时考虑基线BMD和其他骨折危险因素
如果仅通过膳食摄入无法达到目标，则应考虑补充钙元素	FRAX ^c 示发生严重骨折的10年风险 ^b >20%或发生腕部骨折的10年风险>3%
25羟基维生素D	
目标水平75 nmol/L (不超过150 nmol/L)	

改编自Grossmann等。BMD，骨矿密度。

^a年龄<50岁的女性使用Z值。

^b仅适用于绝经后女性。对年龄<40岁女性的FRAX未经验证。因未将芳香化酶抑制剂治疗纳入计算，所以可能低估骨折风险。

^cFRAX工具是一种根据多种临床危险因素和股骨颈骨密度进行计算的骨折风险计算器。

到充足的钙和维生素D。建议所有女性戒烟，少饮酒，尽可能避免使用对骨密度有不良影响的药物。对于已存在脆性骨折（包括椎体形态学骨折）的女性，应开始抗骨吸收治疗作为二级预防。那些任意部位T值<-2.0（若年龄≤50岁则为Z值）的女性，如果每年BMD下降≥5%和/或≥0.05 g/cm²，同时考虑基线BMD和其他骨折危险因素，或绝对骨折风险增加的女性，也应考虑给予抗骨吸收治疗（表2）。值得注意的是，各国政府针对抗骨吸收治疗的补助各不相同，目前澳大利亚没有针对这一治疗的补助。

对于绝经前女性，指导其治疗的证据相对有限，讨论也应谨慎个体化，同时要考虑未来的生育诉求。基于有限的证据，开始抗骨吸收治疗的潜在阈值可能包括Z值≤-2.0或Z值≤-1.0，存在BMD年下降率≥5%时^[50]。当然还需要更多的相关研究。

针对接受内分泌治疗的早期乳腺癌女性，目前没有高水平的证据指导其抗骨吸收治疗的持续时间。近期澳大利亚发表的一项立场声明^[6]回顾了多个指南，尽管证据有限，但仍建议至少在内分泌治疗完成之前继续抗骨吸收治疗。据报道^[6]，绝经后女性在停用芳香化酶抑制剂后，BMD会轻微增加，而停用他莫昔芬后，BMD却会轻微下降，这与之前提到的对BMD的不同作用相一致。此外，一项为期5年的针对早期乳腺癌的绝经后女性辅助芳香化酶抑制剂或他莫昔芬治疗的随机研究证实，在活性药物治疗期间，相比他莫昔芬，芳香化酶抑制剂的骨折风险增加（组间骨折发病率比值为1.55，95% CI: 1.31~1.83），但在内分泌治疗完成后的随访阶段（中位数100个月）却非如此（发病率比值为1.03，95% CI: 0.81~1.31）^[51]。这些研究结果表明，内分泌治疗相关的骨折影响（芳香化酶抑制剂诱导的骨折风险增加和/或他莫昔芬治疗相关的保护作用）在停止内分泌治疗后可能不会持续存在。总体而言，这些数据表明，除非持续存在骨折高风险（例如T值显示持续的骨质疏松，近期的脆性骨折^[52]），否则应在内分泌治疗

完成时停止抗骨吸收治疗（至少是双膦酸盐疗法，其他的详见随后所述的有关地诺单抗注意事项），并根据个体化要求持续监测BMD。

尽管有关抗骨吸收治疗风险的详细内容超出了本文的范畴，但总的来说，其发生严重不良反应（如颌骨坏死或不典型股骨骨折）的风险极低，相对来说获益远大于风险，特别是在应用骨质疏松症的推荐剂量时，延长治疗时间（>5~10年）需要被谨慎考虑^[6]。

在乳腺癌女性中应该特别关注地诺单抗延迟给药或停止治疗后快速骨重塑的可能性。首先，虽然绝对风险低，但在地诺单抗停止后不久可能会增加多发性椎体骨折的风险。最近一项地诺单抗停药后出现相关“骨折反弹”的24名女性系列病例中，其中5名女性接受了芳香化酶抑制剂治疗^[53]。其次，临床前数据表明，骨重塑的增加会促进破骨细胞释放刺激肿瘤生长的因子，而肿瘤相关因子反过来会刺激骨重塑，这就可能建立了一个自我维持的刺激转移灶发展的循环^[54]。因此，根据目前的证据，在一个疗程的地诺单抗之后应给予双膦酸盐，尽管缺乏有关地诺单抗停药后双膦酸盐治疗的模式和持续时间的确切数据^[55]。

将加速的骨重塑与乳腺癌进展联系起来来的临床前研究发现^[54]得到了临床试验报告结果的支持，在早期乳腺癌女性中，双膦酸盐治疗改善了包括骨复发（相对风险0.72，95% CI: 0.60~0.86）和乳腺癌死亡率（相对风险0.82，95% CI: 0.73~0.93）在内的肿瘤学结局，这一实验结果仅针对雌激素剥夺的女性（自然绝经或乳腺癌治疗相关的绝经）而不包括绝经前女性^[54,56]。但在最近完成的、尚未通过同行评议的Ⅲ期D-CARE研究中却报告了相反的结果，与接受安慰剂的女性相比，没有观察到接受地诺单抗（骨重塑的强效抑制剂）辅助治疗的早期乳腺癌女性的乳腺癌复发率或死亡率的减少^[57]。由于双膦酸盐特别是氯膦酸盐和唑来膦酸4 mg/6个月可改善肿瘤学结局，因此专家协会（例如美国临床肿瘤学会）提出将这些药物作

为绝经后早期乳腺癌女性的辅助治疗, 不考虑其在优化这些女性骨健康中的应用^[58]。

悬而未决的问题和未来的研究

正如之前所述的有限证据所示, 仍然存在许多重要的问题, 例如使用何种抗骨吸收药物及使用持续时间, 特别是针对年轻的绝经前女性。虽然RCT评估的对于早期乳腺癌女性的唑来膦酸使用方案为每6个月4 mg, 但另一种方案每12个月5 mg已经被证明对绝经后骨质疏松症有抗骨折效果^[59], 尚不知其对早期乳腺癌女性是否同样有效。此外, 在骨折风险评估和治疗反应监测方面, 骨重塑标志物和DXA替代性骨成像(例如高分辨率外周定量计算机断层扫描)的临床应用还需要进一步研究。绝经后女性抗骨吸收治疗的理想选择也尚未确定。例如, 虽然已证实双膦酸盐具有肿瘤学获益^[56], 但目前尚不能证明它有抗骨折效果, 地诺单抗已被证实有抗骨折效果, 却无证据显示其存在肿瘤学获益^[23]。尽管在绝经后女性中, 他莫昔芬治疗可能对骨健康有一定获益^[21], 但给予抗骨吸收治疗的时机尚不明确, 对骨折高风险的女性可予以考虑。

总之, 激素敏感性乳腺癌的治疗性性腺功能减退不仅是了解雌二醇严重缺乏对骨骼影响的独特模型, 而且也是一项权衡内分泌治疗和抗骨吸收治疗之间利弊的临床挑战。需要风险适配的个体化方法选择辅助内分泌治疗的强度和持续时间, 最好在多学科治疗模式下指导。

Potential conflict of interest M. Grossmann has received speaker honoraria and conference support from Besins and Amgen Australia, has been an advisory board member for Otsuka, and has received research support from Bayer, Novartis, Weight Watchers, and Eli Lilly. S. K. Ramchand has received speaker honorarium from Counterpart (breast cancer support organization). Y.-M. Cheung has nothing to disclose.

Source of funding Nil.

参考文献

1. Australia BCN. Current breast cancer statistics in Australia. <https://www.bca.org.au/media/6101/bcna-2018-current-breast-cancer-statistics-in-australia-31jan2018pdf>
2. Ramchand SK, Lim E, Grossmann M. Adjuvant endocrine therapy in women with oestrogen-receptor-positive breast cancer: how should the skeletal and vascular side effects be assessed and managed? *Clin Endocrinol* 2016;85:689–93
3. Milat F, Vincent AJ. Management of bone disease in women after breast cancer. *Climacteric* 2015;18:47–55
4. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89:27–42
5. Rodriguez-Rodriguez LM, Rodriguez-Rodriguez EM, Oramas-Rodriguez JM, et al. Changes on bone mineral density after adjuvant treatment in women with non-metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;93:75–83
6. Grossmann M, Ramchand SK, Milat F, et al. Assessment and management of bone health in women with oestrogen receptor-positive breast cancer receiving endocrine therapy: Position statement of the Endocrine Society of Australia, the Australian and New Zealand Bone & Mineral Society, the Australasian Menopause Society and the Clinical Oncology Society of Australia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;89:280–96
7. Simpson E, Santen RJ. Celebrating 75 years of oestradiol. *J Mol Endocrinol* 2015;55:T1–20
8. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2431–42
9. Geisler J, King N, Dowsett M, et al. Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 1996;74:1286–91
10. Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice. *Curr Clin Pharmacol* 2013;8:135–55
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Dowsett M, Forbes JF, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;386:1341–52
12. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011;12:1101–8
13. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375:209–19
14. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018;37:423–38.
15. Goldvaser H, Barnes TA, Seruga B, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:31–9.
16. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107–18
17. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:122–37
18. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update on ovarian suppression. *JCO* 2016;34:1689–701
19. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *JCO* 1996;14:78–84
20. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008;9:840–9
21. Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:852–6
22. Amir E, Seruga B, Niraula S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1299–309
23. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:433–43
24. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid

- and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799–809
25. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, *et al.* Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–65
 26. Sestak I, Singh S, Cuzick J, *et al.* Changes in bone mineral density at 3 years in postmenopausal women receiving anastrozole and risedronate in the IBIS-II bone substudy: an international, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1460–8
 27. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *JCO* 2001;19:3306–11
 28. Fogelman I, Blake GM, Blamey R, *et al.* Bone mineral density in premenopausal women treated for node-positive early breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF). *Osteoporos Int* 2003;14:1001–6
 29. Cheung AM, Tile L, Cardew S, *et al.* Bone density and structure in healthy postmenopausal women treated with exemestane for the primary prevention of breast cancer: a nested substudy of the MAP.3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:275–84
 30. Ramchand SK, Seeman E, Wang XF, *et al.* Premenopausal women with early breast cancer treated with estradiol suppression have severely deteriorated bone microstructure. *Bone* 2017;103:131–5
 31. Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM. Exercise and bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2013;2013:741639
 32. Zhao R, Zhao M, Xu Z. The effects of differing resistance training modes on the preservation of bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2015;26:1605–18
 33. Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM. Effects of ground and joint reaction force exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Dis* 2012;13:177
 34. Saarto T, Sievanen H, Kellokumpu-Lehtinen P, *et al.* Effect of supervised and home exercise training on bone mineral density among breast cancer patients. A 12-month randomised controlled trial. *Osteoporos Int* 2012;23:1601–12
 35. Fornusek CP, Kilbreath SL. Exercise for improving bone health in women treated for stages I-III breast cancer: a systematic review and meta-analyses. *J Cancer Surviv* 2017;11:525–41
 36. Beck BR, Daly RM, Singh MA, *et al.* Exercise and Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise prescription for the prevention and management of osteoporosis. *J Sci Med Sport* 2017;20:438–45
 37. Peterson LL, Ligibel JA. Physical activity and breast cancer: an opportunity to improve outcomes. *Curr Oncol Rep* 2018;20:50
 38. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, *et al.* Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol* 2013;24:398–405
 39. Hadji P, Coleman RE, Wilson C, *et al.* Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Ann Oncol* 2016;27:379–90
 40. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, *et al.* NCCN task force report: bone health in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:S1–S50
 41. Paterson AH, Shea-Budgell MA. Bone health in patients with breast cancer: recommendations from an evidence-based Canadian Guideline. *JCM* 2013;2:283–301
 42. Tremollieres FA, Ceausu I, Depypere H, *et al.* Osteoporosis management in patients with breast cancer: EMAS position statement. *Maturitas* 2017;95:65–71
 43. Coleman R, Body JJ, Aapro M, *et al.* Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014;25:iii124–37
 44. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, *et al.* Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol* 2017;7:1–12
 45. Juozaityte E, Aleknavicius E, Janciauskiene R, *et al.* Guidelines for diagnostics and treatment of aromatase inhibitor-induced bone loss in women with breast cancer: a consensus of Lithuanian medical oncologists, radiation oncologists, endocrinologists, and family medicine physicians. *Medicina* 2014;50:197–203
 46. Singapore Cancer Network Breast Cancer Workgroup. Singapore Cancer Network (SCAN) guidelines for bisphosphonate use in the adjuvant breast cancer setting. *Ann Acad Med Singapore* 2015;44:368–78
 47. Bouvard B, Hoppe E, Soulie P, *et al.* High prevalence of vertebral fractures in women with breast cancer starting aromatase inhibitor therapy. *Ann Oncol* 2012;23:1151–6
 48. Pedersini R, Monteverdi S, Mazziotti G, *et al.* Morphometric vertebral fractures in breast cancer patients treated with adjuvant aromatase inhibitor therapy: a cross-sectional study. *Bone* 2017;97:147–52
 49. Villa P, Lassandro AP, Amar ID, *et al.* Impact of aromatase inhibitor treatment on vertebral morphology and bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *Menopause* 2016;23:33–9
 50. Hadji P, Gnani M, Body JJ, *et al.* Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? *Cancer Treat Rev* 2012;38:798–806
 51. Arimidex TAOiCTG, Forbes JF, Cuzick J, *et al.* Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45–53
 52. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, *et al.* Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016;31:1910
 53. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, *et al.* Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res* 2017;32:1291–6
 54. Croucher PJ, McDonald MM, Martin TJ. Bone metastasis: the importance of the neighbourhood. *Nat Rev Cancer* 2016;16:373–86
 55. Reid IR, Horne AM, Mihov B, *et al.* Bone loss after denosumab: only partial protection with zoledronate. *Calcif Tissue Int* 2017;101:371–4
 56. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Coleman R, Powles T, *et al.* Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386:1353–61
 57. Coleman RE, Finkelstein D, Barrios CH, *et al.* Adjuvant denosumab in early breast cancer: First results from the international multicenter randomized phase III placebo controlled D-CARE study. *JCO* 2018;36:501
 58. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, *et al.* Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: a cancer care ontario and american society of clinical oncology clinical practice guideline. *JCO* 2017;35:2062–81
 59. Black DM, Delmas PD, Eastell R, *et al.* Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22

文后点评

据2020年发表的美国《2020癌症数据报告》显示,乳腺癌仍是女性癌症中发病率最高的一种恶性肿瘤。虽然乳腺癌诊断的平均年龄为61岁,但20%的乳腺癌是在绝经前诊断的。由于大约80%的乳腺癌表达雌激素受体(ER),并且对内分泌治疗有效,所以辅助内分泌治疗在这部分患者中具有重要作用。目前辅助内分泌治疗的方式依据患者诊断时的绝经状态而定。绝经前女性采用他莫昔芬单药或加用卵巢抑制或消融术,绝经后女性采用芳香化酶抑制剂或他莫昔芬,治疗的时间长达5~10年。由于早期诊断以及治疗的改善,欧美等发达国家诊断后的10年相对生存率为83%,使许多乳腺癌患者能长期生存。虽然内分泌治疗可以给患者带来长期生存获益,但同时也导致患者体内雌激素剥夺严重化,造成对心脑血管、骨骼、泌尿生殖系统等不良影响,从而严重影响患者的生活质量。本文主要关注了乳腺癌患者的骨健康,提出芳香化酶抑制剂以及在绝经前女性中应用的他莫昔芬会加速骨流失并增加骨折风险。因此,所有开始内分泌治疗的女性都需要行靶向检查来评估基线骨折风险,并且在内分泌治疗期间应根据基线风险进行个体化的骨健康监测。并应在所有女性中实施维持骨健康的理想的非药物措施,如负重锻炼、充足的钙和维生素D。对既往存在脆性骨折(包括椎体形态学骨折)的女性应开始抗骨吸收治疗,并且对于面积骨密度 T 值 <-2.0 (或年龄 <50 岁的女性的 Z 值)的女性或基于基线骨密度和其他骨折危险因素考虑正在经历快速骨流失的患者(每年 $\geq 5\%$),应考虑抗骨吸收治疗。

(河北医科大学第二医院妇产科 徐春琳)

论著



TX-001HR对有血管舒缩症状的绝经期女性心血管及代谢的影响

Metabolic and cardiovascular effects of TX-001HR in menopausal women with vasomotor symptoms

R. A. Lobo^a, A. M. Kaunitz^b, N. Santoro^c, B. Bernick^d, S. Graham^d and S. Mirkin^d

^aDepartment of Obstetrics and Gynecology, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA; ^bDepartment of Obstetrics and Gynecology, University of Florida College of Medicine-Jacksonville, Jacksonville, FL, USA; ^cDepartment of Obstetrics and Gynecology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA; ^dTherapeuticsMD, Boca Raton, FL, USA

苏会娜 译 杨欣 校

摘要

目的: 本研究旨在评价TX-001HR (含有17 β -雌二醇[E2]和孕酮[P4])的单粒口服胶囊对心脏代谢指标和心血管结局的影响。

方法: 比较4种剂量的E2/P4 (1 mg/100 mg, 0.5 mg/100 mg, 0.5 mg/50 mg, 0.25 mg/50 mg) 与安慰剂, 用于治疗有血管舒缩症状、子宫完整的绝经期女性的III期 REPLENISH临床研究 (ClinicalTrials.gov, NCT01942668)。总结了基线后6个月、9个月和12个月时血脂、凝血参数和血糖的变化以及心血管事件。

结果: 1835名受试者每日服用 ≥ 1 粒含E2/P4的胶囊; 其中1684名接受了E2/P4治疗, 151名接受了安慰剂治疗。治疗组间血脂、凝血因子、血糖等指标未见临床显著变化。观察到12个月时, 在E2/P4组的总胆固醇、甘油三酯和血糖出现轻微升高 (分别为1%~4%、6%~11%和1%) 和安慰剂组 (分别为3%、7%和2%) 中, 具有潜在的临床意义。研究期间观察到1例深静脉血栓形成和3例心血管疾病, 与普通人群的预期发生率相似。

结论: 在REPLENISH研究中, 与安慰剂相比, 有VMS症状的绝经后女性接受E2/P4治疗后对血脂、血糖或凝血参数的影响无临床意义。

ARTICLE HISTORY

Received 18 June 2019
Accepted 23 June 2019
Published online 31 July 2019

关键词

心血管疾病;
凝血因子;
雌二醇;
潮热; 血脂;
绝经期; 孕酮

许多绝经后女性在绝经期间会经历令人烦恼的症状, 包括血管舒缩症状 (vasomotor symptoms, VMS) 和外阴阴道萎缩^[1-3], 已证实这些症状会对这些女性的生活质量^[1,4]、睡眠^[1,5]和工作效率^[4,6]产生负面影响。口服激素疗法 (hormone therapy, HT) 可以有效地治疗VMS, 降低潮热的频率和严重程度^[7]。然而, HT有增加不良事件 (adverse event, AE) 的风险, 如心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 和静脉血栓栓塞 (venous thrombo-embolism, VTE)^[8-10]。

CVD包括高血压、冠状动脉性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 和卒中, 是美国女性的主要死因, 约占女性死亡的三分之一^[11]。根据美国心脏协会的统计, CVD的发病率在绝经后一般随年龄的增长而迅速上升, 以致70%的绝经后女性患CVD。在接近绝经的年轻女

性中, HT对冠状动脉疾病和总死亡率有保护作用^[12]; 然而, 对于这些现象, 有几种可能的机制, 但是我们并未发现血脂和凝血标志物的变化与获益事件或AE有关。众所周知, 一些口服HT制剂可引起代谢变化包括降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL), 增加高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL) 和甘油三酯^[13-16]。一些口服HT制剂还会引起止血因子失调, 从而导致凝血激活和高凝状态^[13-17]。一些孕激素减弱了雌激素对脂质代谢的有益作用, 而雄激素性强的孕激素对脂质代谢的影响更大^[18-21]。此外, 一些证据表明, 与HT中使用的合成孕激素相比, 孕酮 (P4) 可能不会对VTE风险或CVD结局产生不良影响^[22-24]。

TX-001HR (TherapeuticsMD, Boca Raton, FL,

US) 是一种含17 β -雌二醇 (E2) 和P4成分的单粒口服软胶囊^[25]。2018年10月, 美国食品和药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准了BijuvaTM (TherapeuticsMD) (1 mg E2/100 mg P4剂量的复合药物) 可用于治疗子宫完整的绝经后女性的中重度VMS, 这是FDA批准的首个E2/P4口服复合制剂^[26]。在REPLENISH研究中, 我们评估了4种剂量的E2/P4 (1 mg/100 mg, 0.5 mg/100 mg, 0.5 mg/50 mg, 0.25 mg/50 mg) 治疗子宫完整的绝经后女性的中重度VMS的安全性和有效性。E2/P4的两个高剂量 (1 mg/100 mg和0.5 mg/100 mg) 达到了研究预先设定的4个复合终点, 自基线至第4周 (所有 P 值 <0.05) 及第12周 (所有 P 值 <0.001) 时^[25], 中至重度VMS的发生频率和严重程度比安慰剂有统计学意义的更大改善, 并证实了FDA定义的子宫内膜保护作用^[27]。

本篇分析旨在确定REPLENISH研究中E2/P4对心脏代谢风险指标的影响, 并评估CVD结局。

材料和方法

研究机构和参与者

REPLENISH研究 (临床试验注册号: ClinicalTrials.gov, NCT01942668) 是一项3期、随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究, 评估了4种剂量的E2/P4每日给药与安慰剂对中重度VMS的治疗效果。TX-001HR是一种含E2/P4成分的单粒口服软胶囊。有关纳入和排除标准的研究细节在先前的研究中已有报道^[25]。简而言之, 患有中重度潮热的女性 (≥ 7 次/天或 ≥ 50 次/周) 入组VMS子研究, 并按1:1:1:1随机分配至每日口服给药的E2/P4 (1 mg/100 mg, 0.5 mg/100 mg, 0.5 mg/50 mg, 0.25 mg/50 mg) 或安慰剂治疗12个月。不符合VMS子研究资格的女性按1:1:1:1被随机分配到具有相同活性的E2/P4剂量组, 作为子宫内膜增生的主要安全终点分析和一般安全性分析的一部分^[25]。总的来说, E2/P4与安慰剂的随机比例约为11:1。在每个试验点使用可重现的计算机生成的区组随机化方案在每个研究中心进行随机化; 所有的研究人员和参与者对治疗均不知情。研究采用双模拟盲法, 因为不同剂量以两种不同的胶囊规格呈现, 因此所有女性每天服用2粒胶囊 (睡前与食物同服)。研究方案得到了中央或地方机构审查委员会的批准, 研究是按照药物临床试验质量管理规范进行。参与研究前均需提供书面知情同意书。

入组标准包括因绝经相关VMS寻求治疗的绝经后女性, 并且满足以下条件: 40~65岁, 有完整的子宫, 体质指

数 ≤ 34 kg/m²。绝经后女性定义: 自发性闭经 ≥ 12 个月, 或自发性闭经 ≥ 6 个月伴血清促卵泡激素水平 >40 mIU/ml, 或双侧输卵管-卵巢切除术后 ≥ 6 周。在研究期间, 参与者在研究期间必须避免使用含有雌激素或孕激素的产品。符合条件的女性还必须总体健康, 体格检查正常或无临床意义。

排除标准包括血栓栓塞性疾病史; 冠状动脉或脑血管病; 慢性肝肾疾病; 吸收障碍或营养不良; 胆囊疾病; 恶性肿瘤; 子宫/子宫内膜疾病, 包括未明确诊断的阴道出血; 有糖尿病、甲状腺疾病或其他内分泌疾病病史的女性, 以及筛选时饮食控制糖尿病或甲状腺功能减退得到控制的患者除外。如有下列任何一项临床实验室检查异常也应排除研究: 空腹甘油三酯 ≥ 300 mg/dl和/或总胆固醇 ≥ 300 mg/dl, 凝血因子V的Leiden突变阳性, 天门冬氨酸氨基转移酶或丙氨酸氨基转移酶 ≥ 1.5 倍正常上限, 或空腹血糖 >125 mg/dl。允许使用稳定的降胆固醇药物, 如他汀类药物。如果参与者服用了至少1粒研究治疗胶囊, 则将其纳入安全性研究人群中。

REPLENISH研究的主要疗效和安全性终点是在中重度VMS子研究中, 患者接受E2/P4与安慰剂治疗时VMS的发生频率和严重程度自基线至第4周和第12周时的变化, 以及E2/P4治疗12个月时子宫内膜增生的发生率。其他安全终点是评价TX-001HR对心脏代谢指标和CVD结局的影响。

安全性评估

在基线、第12周和第6、9、12个月 (或提前终止) 时收集空腹 (≤ 8 h) 血液样本进行血生化和凝血检查, 并将其送往中心实验室。血生化检查包括总胆固醇、HDL、LDL、甘油三酯和血糖。凝血因子检测包括测定凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间 (the activated partial thromboplastin time, aPTT)、纤维蛋白原、蛋白C (XIV因子)、蛋白S、抗凝血酶III和凝血因子V的Leiden位点状况 (仅筛查时)。

总结各时间点及自基线变化的临床实验室数据 [包括均值和标准差 (SD)、中位数、最小值和最大值], 并进行协方差分析。删除缺失数据或无效数据。如果受试者在规定的访视间隔内进行了多次访视 (计划或计划外), 则在分析时使用首次访视后30天内获得的重复值。潜在的临床重要 (potentially clinically important, PCI) 变化预先定义为总胆固醇和甘油三酯较基线水平增加 ≥ 50 mg/dl (≥ 1.29 mmol/l) 且高于正常范围, 血糖升高 ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l)。血脂和血糖水平依据停经年

限 (<6年 vs. ≥6年) 和是否使用降脂药物进行分析。使用 SAS[®] 9.2版软件进行分析 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA)。

研究药物末次给药后15天内 (非严重AE) 和30天内 (严重AE) 收集研究期间发生的AE, 除非认为可能或很可能与研究药物有关。AE的严重程度分为轻度、中度、重度。使用不相关、可能、很可能或明确来描述研究药物与AE的因果关系。按剂量计算发生AE受试者的总数和比例。

结果

人口学资料及其分布

共有1845名女性随机参与研究; 安全性人群入组1835名, 52周时1275 (69.5%) 名完成了研究。总体而言, 1684名女性接受了4种E2/P4剂量其中之一治疗 (1 mg/100 mg, n=415; 0.5 mg/100 mg, n=424; 0.5 mg/50 mg, n=421; 0.25 mg/50 mg, n=424), 151名女性接受了安慰剂治疗。在52周最常见的中断治疗原因是AE (8.9%), 撤销知情同意 (8.2%), 治疗无效 (安慰剂7.9% vs. E2/P4 1.4%), 失访 (7.5%)。5名服用E2/P4的女性出现了治疗相关AE导致的血脂或凝血因子变化, 因此中断了研究。4名女性服用0.25 mg E2/50 mg P4; 1名女性在第86天血脂 (LDL、胆固醇和HDL) 升高, 2名女性aPTT延长, 1名女性血纤维蛋白原降低。1名服用1 mg E2/100 mg P4的女性血糖升高, 但是其基线血糖水平略高。

参与者的平均年龄为54.6岁 (40~66岁), 平均体质指数为26.7 kg/m² (14.0~34.5 kg/m²), 大部分是白人 (65.4%) 或非洲裔美国人 (32.1%)。在各治疗组中观察到参与者人口学资料和基线特征相当 (表1)。参与研究的女性基本健康, 平均Framingham的10年CHD风险约为2.5%; 14%~19%的女性在基线时使用降脂药物。

血脂和血糖指标

E2/P4组空腹总胆固醇、LDL、HDL和甘油三酯水平自基线至第12个月的平均变化百分比与安慰剂组无显著差异 (表2)。总的来说, 总胆固醇、LDL、HDL和甘油三酯水平接近或保持在各自的正常范围内。未使用降脂药物的女性中, E2/P4组与安慰剂组在血脂、血糖变化百分比上无显著差异 (表2)。

当依据停经年限 (<6年 vs. ≥6年) 进行分析时, 所有测量的血脂指标在基线和第12个月之间均没有观察到显著的平均百分比差异。停经年限≥6年的女性相比<6年的女性, 胆固醇 (-2.3% vs. -1.1%) 和LDL的降低幅度略大 (-4.5% vs. -3.3%), HDL (1.0% vs. 1.3%) 和甘油三酯 (10.1% vs. 12.4%) 水平出现小幅升高。

12个月时, 胆固醇PCI升高 (高于正常值且自基线升高≥50 mg/dl) 的发生率在E2/P4组中为2.8% (33/1178), 安慰剂组中的比例 (3.3%, 3/91) 与之相似。甘油三酯PCI升高 (高于正常值且自基线升高≥50 mg/dl) 的发生率在E2/P4

表1 安全性人群的研究参与者人口学及基线特征

特征	雌二醇/孕酮				安慰剂
	1 mg/100 mg	0.5 mg/100 mg	0.5 mg/50 mg	0.25 mg/50 mg	
n	415	424	421	424	151
年龄 (岁)	54.7 ± 4.4	54.5 ± 4.5	54.9 ± 4.3	54.4 ± 4.0	54.5 ± 4.3
种族, n (%)					
白人	271 (65.3)	281 (66.3)	276 (65.6)	273 (64.4)	100 (66.2)
非洲裔美国人	134 (32.3)	136 (32.1)	133 (31.6)	140 (33.0)	46 (30.5)
其他 ^a	10 (2.4)	7 (1.6)	12 (2.8)	11 (2.6)	5 (3.3)
BMI (kg/m ²)	26.8 ± 4.1	26.7 ± 4.3	26.7 ± 4.0	26.7 ± 4.0	26.6 ± 3.9
绝经年限 (年)	5.8 ± 4.9	6.0 ± 5.1	5.7 ± 4.6	5.6 ± 4.9	6.0 ± 5.3
吸烟状况, n (%)					
从未吸烟	220 (53.0)	209 (49.3)	216 (51.3)	212 (50.0)	74 (49.0)
既往吸烟	105 (25.3)	104 (24.5)	115 (27.3)	111 (26.2)	38 (25.2)
当前吸烟 ^b	90 (21.7)	111 (26.2)	90 (21.4)	101 (23.8)	39 (25.8)
血压 (mmHg)					
舒张压	75.7 ± 8.2	76.2 ± 8.0	76.3 ± 8.1	76.2 ± 8.1	75.9 ± 7.7
收缩压	119.5 ± 12.0	120.3 ± 11.7	120.5 ± 11.9	119.8 ± 11.2	118.9 ± 10.9
是否使用降脂药物, n (%)					
是	64 (15)	79 (19)	71 (17)	71 (17)	21 (14)
否	351 (85)	345 (81)	350 (83)	353 (83)	130 (86)
Framingham CHD 评分					
总评分 (分)	12.8 ± 3.3	13.0 ± 3.1	13.0 ± 3.3	12.9 ± 3.3	13.0 ± 3.4
10年CHD风险 (%)	2.4 ± 2.2	2.4 ± 2.1	2.5 ± 2.1	2.4 ± 2.1	2.5 ± 2.5

除非另有说明, 数据以均数±标准差表示。BMI, 体质指数; CHD, 冠状动脉性心脏病。

^a: 包括其他 (n=20), 亚洲 (n=12), 美洲印第安人或阿拉斯加土著 (n=6), 夏威夷本土或太平洋岛民 (n=5) 和未知的 (n=2)。

^b: 每天吸烟少于15支; 每天吸烟≥15支或使用电子烟为研究排除标准。

表2 治疗后血生化参数

参数	1 mg E2/100 mg P4		0.5 mg E2/100 mg P4		0.5 mg E2/50 mg P4		0.25 mg E2/50 mg P4		安慰剂	
	n	均值±SD	n	均值±SD	n	均值±SD	n	均值±SD	n	均值±SD
安全性人群										
胆固醇 (mg/dl)										
基线	414	206.2±34.7	423	208.3±34.6	421	210.3±36.3	422	207.2±35.7	148	208.0±35.0
第12个月	283	200.5±34.4	303	203.0±36.3	311	204.3±35.1	281	202.0±36.9	91	199.2±36.9
变化百分比	283	-1.4±14.1	303	-1.4±14.4	311	-2.1±12.9	281	-1.1±14.5	91	-1.2±14.4
HDL (mg/dl)										
基线	414	62.5±15.5	423	63.5±15.8	421	64.1±15.7	422	61.8±15.5	148	63.1±15.7
第12个月	283	63.7±15.2	303	62.9±14.9	311	64.4±15.7	281	61.2±15.3	91	63.5±16.2
变化百分比	283	2.7±14.5	303	0.11±14.3	311	1.8±14.1	281	-0.18±14.6	91	2.2±14.7
LDL (mg/dl)										
基线	414	125.5±31.0	423	125.9±31.4	421	127.7±34.2	422	127.2±32.9	148	127.1±32.1
第12个月	283	116.6±31.3	303	120.4±32.0	311	120.2±33.1	281	120.9±33.2	91	117.4±29.7
变化百分比	283	-4.7±20.7	303	-2.6±20.0	311	-4.4±17.9	281	-3.3±19.1	91	-3.2±20.2
甘油三酯 (mg/dl)										
基线	414	103.9±49.3	423	109.6±52.3	421	103.3±42.4	422	106.2±49.5	148	106.2±48.5
第12个月	283	113.5±60.0	303	113.7±64.5	311	107.4±49.8	281	111.5±65.7	91	103.5±69.6
变化百分比	283	15.8±44.9	303	10.9±50.6	311	8.7±38.6	281	12.8±43.6	91	6.4±46.2
血糖 (mg/dl)										
基线	414	87.7±8.6	422	88.2±9.6	421	87.8±8.7	422	87.7±9.1	148	87.8±8.9
第12个月	283	89.0±11.4	303	90.4±15.6	311	88.9±10.4	281	90.4±10.8	91	90.0±12.6
变化百分比	283	2.2±12.4	303	2.5±14.4	311	1.5±10.6	281	3.3±11.4	91	4.2±17.8
不使用降脂药物的参与者										
胆固醇 (mg/dl)										
基线	350	205.4±34.8	344	207.0±33.0	350	209.8±36.6	351	207.7±35.1	127	205.4±34.8
第12个月	235	200.5±34.3	244	202.9±34.1	249	205.3±36.3	227	203.8±35.9	77	198.0±33.3
变化百分比	235	-1.0±13.0	244	-1.1±12.1	249	-1.5±12.0	227	-0.5±13.6	77	-0.5±12.3
HDL (mg/dl)										
基线	350	62.5±15.7	344	64.2±16.1	350	63.9±16.2	351	62.0±16.0	127	63.6±15.9
第12个月	235	63.7±15.4	244	63.4±15.2	249	64.0±15.5	227	61.1±15.5	77	63.9±16.3
变化百分比	235	2.9±14.2	244	-0.1±13.6	249	1.3±13.7	227	-0.6±12.6	77	2.2±13.7
LDL (mg/dl)										
基线	350	125.0±31.2	344	124.0±29.3	350	127.8±34.2	351	127.6±32.3	127	124.9±32.0
第12个月	235	116.7±31.0	244	119.7±30.4	249	121.4±33.5	227	122.2±32.2	77	115.7±26.5
变化百分比	235	-4.5±17.6	244	-2.0±17.4	249	-3.6±16.0	227	-2.8±17.9	77	-2.9±17.2
甘油三酯 (mg/dl)										
基线	350	104.0±48.2	344	108.0±52.8	350	102.6±41.7	351	105.6±49.5	127	104.1±48.4
第12个月	235	113.4±59.4	244	112.3±64.5	249	106.2±49.3	227	115.0±69.6	77	105.3±74.1
变化百分比	235	15.0±43.0	244	11.7±52.5	249	9.5±39.4	227	16.7±44.5	77	9.1±46.9
血糖 (mg/dl)										
基线	350	87.2±8.6	344	87.8±9.7	350	87.8±8.8	351	87.2±9.0	127	87.7±8.9
第12个月	235	88.6±11.0	244	89.9±14.8	249	88.9±10.3	227	89.7±10.9	77	90.4±13.3
变化百分比	235	2.4±12.6	244	2.2±12.9	249	1.6±10.7	227	3.1±11.9	77	5.2±18.8

与安慰剂组相比,所有的平均变化百分比为 $P>0.05$ 。实验室正常值:胆固醇,143~200 mg/dl; HDL,40~60 mg/dl; LDL,63~130 mg/dl。甘油三酯,82~150 mg/dl; 血糖,70~100 mg/dl。E2,17 β -雌二醇; HDL:高密度脂蛋白-胆固醇; LDL:低密度脂蛋白-胆固醇; P4:孕酮,SD:标准差。

组中为8.9% (105/1178),在安慰剂组中为6.6% (6/91)。

12个月时的空腹血糖水平与基线相似,保持在正常范围内,E2/P4和安慰剂组之间的平均百分比变化无显著性差异(表2)。血糖PCI升高(≥ 7.0 mmol/L)的发生率在E2/P4组中为1.0% (12/1178),在安慰剂组为2.2% (2/91)。

凝血因子

凝血结果如表3所述。任一E2/P4组和安慰剂组的aPTT、蛋白S和蛋白C自基线至第12个月观察到的平均百分比变化无显著差异。第12个月时,与安慰剂组相比,3个高剂量E2/P2组观察到抗凝血酶活性和PT自基线的显著变化;最低剂量E2/P2组观察到纤维蛋白原自基线的显著

变化。然而,12个月时,所有平均值均接近或保持在各自的正常范围内。

CVD结局

研究期间共发生4例血管AE。研究报告了3例CHD。在0.5 mg E2/50 mg P4组中,1名女性发生深静脉血栓,且被认为可能与治疗有关;该参与者有深静脉血栓家族史。没有其他治疗相关的CVD事件报道。

讨论

在REPLENISH研究中,有VMS且子宫完整的绝经后女性接受12个月治疗后,与安慰剂组相比,含有E2/P4的

表3 各治疗组的凝血参数

参数	1 mg E2/100 mg P4		0.5 mg E2/100 mg P4		0.5 mg E2/50 mg P4		0.25 mg E2/50 mg P4		安慰剂	
	n	均值±SD	n	均值±SD	n	均值±SD	n	均值±SD	n	均值±SD
抗凝血酶活性 (%)										
基线	415	117.0±14.3	422	117.4±14.7	420	117.3±14.0	423	116.3±13.4	149	115.7±13.5
第12个月	282	109.6±13.9	300	111.5±15.3	308	111.2±15.8	279	112.4±13.4	91	115.6±13.5
变化百分比	282	-5.5±13.3 ^c	300	-4.6±13.5 ^b	308	-4.5±14.0 ^b	279	-2.5±12.0	91	-0.3±11.6
aPTT (s)										
基线	412	36.3±5.7	419	36.7±6.9	420	36.1±6.0	419	36.5±5.9	148	36.5±5.7
第12个月	281	38.5±9.1	293	38.8±9.7	301	38.5±7.1	280	38.7±7.6	89	39.2±7.1
变化百分比	280	5.8±22.3	291	6.6±18.1	301	8.5±19.9	280	8.2±19.1	89	8.0±20.6
凝血酶原时间 (s)										
基线	412	11.3±0.9	419	11.2±0.9	420	11.3±1.0	419	11.3±0.9	147	11.0±0.9
第12个月	281	11.2±1.0	293	11.1±1.0	301	11.2±0.8	280	11.3±0.8	89	11.4±1.1
变化百分比	280	-0.4±8.7 ^a	291	-0.2±8.4 ^b	301	0.5±8.1 ^a	280	1.0±9.7	89	2.6±10.7
凝血酶原时间的INR										
基线	411	1.0±0.1	419	1.0±0.1	420	1.0±0.1	418	1.0±0.1	147	1.0±0.1
第12个月	281	1.0±0.1	292	1.0±0.1	301	1.0±0.1	280	1.0±0.1	89	1.0±0.1
变化百分比	279	-0.03±9.3	290	-0.48±8.9 ^b	301	0.40±9.3	279	1.32±9.5	89	2.05±11.2
蛋白S (%)										
基线	415	101.4±21.5	421	101.5±22.1	421	101.3±21.9	423	101.2±21.4	149	99.8±19.1
第12个月	282	97.1±18.3	299	99.6±21.3	308	99.3±18.7	278	98.4±19.1	92	100.4±19.6
变化百分比	282	-2.3±19.7	298	-0.8±16.7	308	-0.5±17.5	278	-1.4±17.8	92	1.1±16.0
蛋白C (%)										
基线	388	135.7±30.7	389	135.7±31.9	396	136.3±31.9	396	136.1±33.2	142	133.3±31.2
第12个月	269	121.8±31.3	287	123.7±30.4	296	124.8±31.1	274	125.4±32.4	89	123.6±32.5
变化百分比	252	-6.9±26.3	271	-7.7±24.4	280	-4.4±48.1	262	-4.3±29.2	85	-2.4±26.5
纤维蛋白原 (Umol/L)										
基线	412	9.5±2.2	419	9.4±2.2	419	9.3±2.1	419	9.5±2.1	148	9.5±2.1
第12个月	280	9.1±2.2	292	9.3±2.7	299	9.3±2.4	280	9.6±2.2	89	9.1±2.0
变化百分比	279	-1.3±23.2	290	1.0±26.0	299	1.5±20.9	280	4.2±22.5 ^a	89	-1.9±21.6

实验室正常值: 抗凝血酶活性: 80%~120%; aPTT, 22~36s; 凝血酶原时间, 9.4~12.9s; 凝血酶原时间INR, 0.9~1.1; 蛋白S, 60%~140%; 蛋白C, 70%~180%; 纤维蛋白原, 6.6~16.4 Umol/L。aPTT, 活化部分凝血活酶时间; E2, 17 β -雌二醇; INR, 国际标准化比值; P4, 孕酮; SD, 标准差。
粗体值表示, 与安慰剂相比, 自基线的变化有统计学显著性意义。^a与安慰剂组比较, $P<0.05$ 。^b与安慰剂组比较, $P<0.01$ 。^c与安慰剂组比较, $P<0.001$ 。

TX-001HR对血脂指标、凝血因子或血糖水平无临床显著影响, 心血管AE发生率较低。

一些口服雌激素对血脂的作用已得到证实, 如降低总胆固醇和LDL, 升高甘油三酯和HDL。虽然TX-001HR观察到相应趋势, 但与安慰剂相比没有显著变化。在我们的研究中发现, TX-001HR对甘油三酯水平有中性影响, 与E2和/或P4在其他研究中的中性作用相似; 相比之下, 绝经后雌-孕激素干预 (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions, PEPI) 研究^[14]中单独使用结合雌激素或连续使用醋酸甲羟孕酮、周期性使用醋酸甲羟孕酮或周期性使用P4的甘油三酯显著升高 (11.4~13.7 mg/dl vs. 安慰剂-3.2 mg/dl)。

在4年的Kronos早期雌激素预防研究 (Kronos Early Estrogen Prevention Study, KEEPS) 中^[28], 女性 (既往无CVD事件, 低冠状动脉钙化指数) 每周使用E2贴剂且周期性使用P4, 其甘油三酯水平与安慰剂相似 (0.1 mg/dl vs. -2.0 mg/dl)。尽管与安慰剂相比, 口服结合雌激素/周期性P4的女性, 甘油三酯水平相比安慰剂显著增加 (13.1 mg/dl vs. -2.0 mg/dl)。在使用雌激素预防动脉粥样

硬化研究 (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial, EPAT) 的纵向数据中^[29], 女性每天随机服用1 mg E2 (未使用降脂药物), 甘油三酯水平也保持与安慰剂相似。在另一项研究^[30]中, 使用口服P4治疗绝经后女性的VMS, 甘油三酯水平自基线至3个月无显著变化。总之, 这些数据表明, 与安慰剂组相比, TX-001HR和经皮E2+口服P4均不能升高绝经后女性的甘油三酯水平, 正如REPLENISH研究中观察到的那样。

然而, 我们研究中发现TX-001HR对HDL水平的中性影响与在PEPI^[14]和EPAT^[29]研究中观察到的结果相反。在这两项试验中, 与安慰剂相比, 每一种活性药物治疗都显著提高了HDL的平均值^[14,29]。HDL的变化可以用基线水平的差异来解释, 而基线水平的差异会影响变化的程度。在EPAT研究^[29]中, E2组的HDL平均水平为54 mg/dl, 而在REPLENISH研究中接受TX-001HR (E2/P4) 的女性中, HDL的平均水平更高 (62.5 mg/dl)。与EPAT研究 (每日口服1 mg的E2, 但没有使用孕激素) 相比, 也有可能, 每日持续P4减弱了观察到的部分HDL升高。然而, 众所周知, E2具有独立于血脂变化之外的动脉获益, 与血脂变化无关^[31,32]。在

一项使用E2治疗的芬兰研究中, CVD死亡率和总死亡率均有所下降; 而添加孕激素并没有减弱这种作用^[33]。我们的数据也显示, 与安慰剂相比, 某些凝血参数仅有轻微变化; 这些变化大部分保持在正常范围内。

尽管REPLENISH研究缺乏评估心血管结局或事件(如卒中、VTE和CHD)的统计功效, 但这些终点的发生率与绝经期人群的预期一致。例如, 与同年龄段美国女性相比, 本研究中观察到的CHD事件的发生率(2/1684)略低于预期年发病率(2~3/1000)^[34], 观察到VTE事件发生率(1/1684)略低于预期年发病率(1.7/1000)^[35]。此外, 没有卒中事件的报告。

自从女性健康倡议(Women's Health Initiative)研究结果发表以来, 许多女性担心乳腺癌或心血管事件而停用FDA批准的HT^[36]。随后, 许多女性转向复合药物, 即含有生物同质性激素的E2/P4产品, 认为它们更安全^[37,38]。因此, 未经批准的HT复合制剂在美国的使用量增加了^[37-40], 处方量高达3900万张/年^[41]。不幸的是, 大多数HT复合制剂没有经过严格的研究^[42-46], 许多可能由于不是标准激素制剂, 不能提供足够的子宫内膜保护作用或适当缓解绝经期VMS^[41]。从历史角度来看, 含有E2/P4复合制剂的单粒口服胶囊具有挑战性^[47]。目前, FDA只批准1 mgE2/100 mg P4剂量用于子宫完整的绝经后女性中重度VMS的治疗。对于优先使用生物同质性激素的女性, 这种新配方是一种合适的选择, 经过充分研究和FDA批准, 有文献证明其在改善子宫完整的绝经后女性VMS的发生频率和严重程度方面具有临床效果及安全性, 并能安全保护子宫内膜^[25,48]。此外, REPLENISH研究的数据显示E2/P4显著改善了生活质量^[49]和睡眠结局^[50]。最后, 正如其他治疗领域发现的, 由E2/P4组合的单粒口服胶囊使用方便, 并可能增加依从性, 如在其他治疗领域所见^[51,52]。

虽然REPLENISH研究是一项精心设计的随机对照试验, 评估了E2/P4的疗效和子宫内膜安全性, 但存在一定局限性, 没有足够把握度来检测在最近绝经的女性中发生率相对较低的事件, 如CVD。此外, 结果的普遍化仅限于居住在美国的健康白人和非洲裔美国女性。

总之, REPLENISH研究的12个月数据表明, 经批准的含生物同质性激素的单粒胶囊制剂E2/P4(Bijuva[®], 1 mgE2/100 mgP4)在治疗子宫完整的绝经后女性的中重度VMS时^[26], 没有发生有临床意义包括心脏代谢疾病风险标志物和心血管事件的变化。

Acknowledgements

The authors acknowledge the writing assistance provided by Dominique

J. Verlaan, PhD of Precise Publications, LLC (Bedminster, NJ, USA) and the statistical analysis provided by Chao Wang, PhD of Pharma Data Associates (New York City, NY, USA).

Potential conflict of interest R. A. Lobo has received research grants (to Columbia University) from TherapeuticsMD, Bayer Healthcare, and Ogeda and has served as a consultant (in the last 3 years) to Allergan, AMAG, Mithra Sojournix, and TherapeuticsMD. A. M. Kaunitz has served as a consultant to or on the advisory board of AMAG and Mithra, and has received research support (to University of FL) from Allergan, Bayer Healthcare, and TherapeuticsMD. N. Santoro has served on the advisory board of Astellas/Ogeda and Menogenix with stock options in Menogenix. S. Graham, B. Bernick, and S. Mirkin are current full-time employees of TherapeuticsMD with stock/stock options. B. Bernick is also a board member of TherapeuticsMD.

Source of funding TherapeuticsMD sponsored the REPLENISH study and funded the medical writing support provided by Dominique J. Verlaan, PhD of Precise Publications, LLC (Bedminster, NJ, USA).

参考文献

- women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10,418 British women aged 54–65. *BJOG* 2012;119:40–50
- Duffy OK, Iversen L, Hannaford P. The impact and management of symptoms experienced at midlife: a community-based study of women in northeast Scotland. *BJOG* 2012;119:554–64
- Whiteley J, Wagner JS, Bushmakin A, Kopenhafer L, Dibonaventura M, Racketa J. Impact of the severity of vasomotor symptoms on health status, resource use, and productivity. *Menopause* 2013;20:518–24
- Blumel JE, Cano A, Mezones-Holguin E, et al. A multinational study of sleep disorders during female mid-life. *Maturitas* 2012;72:359–66
- Kleinman NL, Rohrbacker NJ, Bushmakin AG, Whiteley J, Lynch WD, Shah SN. Direct and indirect costs of women diagnosed with menopause symptoms. *J Occup Environ Med* 2013;55:465–70
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2017;24:728–53
- Henderson VW, Lobo RA. Hormone therapy and the risk of stroke: perspectives 10 years after the Women's Health Initiative trials. *Climacteric* 2012;15:229–34
- Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010;8:979–86
- Hale GE, Shufelt CL. Hormone therapy in menopause: an update on cardiovascular disease considerations. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25:540–9
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29–322
- Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, Mack WJ, Hodis HN. Back to the future: hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis* 2016;254:282–304
- Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2001;76:13–24
- Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin

- Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995;273:199–208
15. Scarabin PY, Hemker HC, Clement C, Soisson V, Alhenc-Gelas M. Increased thrombin generation among postmenopausal women using hormone therapy: importance of the route of estrogen administration and progestogens. *Menopause* 2011;18:873–9
 16. Terauchi M, Honjo H, Mizunuma H, Aso T. Effects of oral estradiol and levonorgestrel on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1647–56
 17. Canonico M. Hormone therapy and hemostasis among postmenopausal women: a review. *Menopause* 2014;21:753–62
 18. Lobo RA. Clinical review 27: effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:925–30
 19. Miller VT, Muesing RA, LaRosa JC, Stoy DB, Phillips EA, Stillman RJ. Effects of conjugated equine estrogen with and without three different progestogens on lipoproteins, high-density lipoprotein subfractions, and apolipoprotein A-I. *Obstet Gynecol* 1991;77:235–40
 20. Hirvonen J, Blom M, Tuominen U, et al. Health-related quality of life in patients waiting for major joint replacement. A comparison between patients and population controls. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:3
 21. Jiang Y, Tian W. The effects of progesterones on blood lipids in hormone replacement therapy. *Lipids Health Dis* 2017;16:219
 22. Mirkin S. Evidence on the use of progesterone in menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2018;21:346–54
 23. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *ATVB* 2010;30:340–5
 24. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. *Stroke* 2016;47:1734–41
 25. Lobo RA, Archer DF, Kagan R, et al. A 17 β -estradiol-progesterone oral capsule for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2018;132:161–70
 26. *Bijuva™ (Estradiol and Progesterone) Capsules, for Oral Use Prescribing Information*. Boca Raton, FL: TherapeuticsMD; 2018
 27. Lobo RA, Liu J, Stanczyk FZ, et al. Estradiol and progesterone bioavailability for moderate to severe vasomotor symptom treatment and endometrial protection with the continuous-combined regimen of TX-001HR (oral estradiol and progesterone capsules). *Menopause* 2019;26:720
 28. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women. *Ann Intern Med* 2014;161:249–60
 29. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939–53
 30. Prior JC, Elliott TG, Norman E, Stajic V, Hitchcock CL. Progesterone therapy, endothelial function and cardiovascular risk factors: a 3-month randomized, placebo-controlled trial in healthy early postmenopausal women. *PLoS One* 2014;9:e84698
 31. Mikkola TS, Savolainen-Peltonen H, Venetkoski M, Ylikorkala O. New evidence for cardiac benefit of postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2017;20:5–10
 32. Reslan OM, Khalil RA. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. *Rev Recent Clin Trials* 2012;7:47–70
 33. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 2015;22:976–83
 34. Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from 2 large clinical trials. *Arch Intern Med* 2004;164:482–4
 35. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573–80
 36. Steinkellner AR, Denison SE, Eldridge SL, Lenzi LL, Chen W, Bowlin SJ. A decade of postmenopausal hormone therapy prescribing in the United States: long-term effects of the Women's Health Initiative. *Menopause* 2012;19:616–21
 37. Gass ML, Stuenkel CA, Utian WH, et al. Use of compounded hormone therapy in the United States: report of the North American Menopause Society Survey. *Menopause* 2015;22:1276–84
 38. Fishman JR, Flatt MA, Settersten RA Jr. Bioidentical hormones, menopausal women, and the lure of the 'natural' in U.S. anti-aging medicine. *Soc Sci Med* 2015;132:79–87
 39. American College of Obstetricians and Gynecologists. Compounded bioidentical menopausal hormone therapy. Committee opinion no. 532. *Obstet Gynecol* 2012;120:411–15
 40. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause management – getting clinical care back on track. *N Engl J Med* 2016;374:803–6
 41. Pinkerton J, Santoro N. Compounded bioidentical hormone therapy: identifying use trends and knowledge gaps among US women. *Menopause* 2015;22:926–36
 42. Pinkerton JV, Pickar JH. Update on medical and regulatory issues pertaining to compounded and FDA-approved drugs, including hormone therapy. *Menopause* 2016;23:215–23
 43. Eden JA, Hacker NF, Fortune M. Three cases of endometrial cancer associated with 'bioidentical' hormone replacement therapy. *Med J Aust* 2007;187:244–5
 44. Davis R, Batur P, Thacker HL. Risks and effectiveness of compounded bioidentical hormone therapy: a case series. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23:642–8
 45. Dezman VL, Gersak MZ, Gersak K. Two cases of atypical endometrial hyperplasia associated with 'bioidentical' hormone replacement therapy: IGCS-0084 uterine cancer, including Sarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25: Suppl 1:71
 46. Stuenkel C, Manson J. Compounded bioidentical hormone therapy: does the regulatory double standard harm women?. *JAMA Intern Med* 2017;177:1719–20
 47. Pickar JH, Bon C, Amadio JM, Mirkin S, Bernick B. Pharmacokinetics of the first combination 17 β -estradiol/progesterone capsule in clinical development for menopausal hormone therapy. *Menopause* 2015;22:1308–16
 48. Constantine G, Revicki DA, Kagan R, Simon J, Graham S, Mirkin S. TX-001HR is associated with a clinically meaningful effect on vasomotor symptoms. *Menopause* 2017;24:1428
 49. Simon JA, Kaunitz A, Kroll R, Graham S, Bernick B, Mirkin S. Oral 17 β -estradiol-progesterone (TX-001HR) and quality of life in postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Menopause* 2019; 26:506–12
 50. Kagan R, Constantine G, Kaunitz A, Gasper G, Bernick B, Mirkin S. TX-001HR improved the Medical Outcomes Study-Sleep (MOS-Sleep) questionnaire in menopausal women with vasomotor symptoms (S-17). *Menopause* 2017;24:1431
 51. Sutton SS, Hardin JW, Bramley TJ, D'Souza AO, Bennett CL. Single-versus multiple-tablet HIV regimens: adherence and hospitalization risks. *Am J Manag Care* 2016;22:242–8
 52. Coca A, Agabiti-Rosei E, Cifkova R, Manolis AJ, Redón J, Mancia G. The polypill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective – position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017;35:1546–53

文后点评

心血管疾病 (CVD) 包括高血压、冠心病和卒中, 是美国女性的主要死亡原因, 约占女性死亡的三分之一。根据美国心脏协会的统计, CVD的发病率在绝经后随年龄的增长而迅速上升, 70%的绝经后女性患有CVD。在接近更年期的年轻女性中, 绝经激素治疗 (MHT) 对冠心病和总死亡率有保护作用。众所周知, MHT可引起代谢变化包括降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL), 增加高密度脂蛋白胆固醇 (HDL) 和甘油三酯。一些口服激素治疗 (HT) 制剂也会引起止血因子失调从而导致凝血激活和高凝状态。一些孕激素减弱了雌激素对脂质代谢的获益作用, 而雄激素性更强的孕激素对脂质代谢的影响更大。此外, 一些证据表明, 与HT中使用的合成孕激素相比, 孕酮胶囊不增加静脉血栓栓塞风险或CVD结局, 本文通过比较不同剂量的口服孕酮联合不同剂量的雌激素对血脂、血糖、凝血因子、子宫内膜的影响, 发现MHT对血脂水平、凝血因子或血糖水平没有临床显著影响, 并可降低心血管事件发生率, 显著改善子宫完整的绝经期女性血管舒缩症状 (VMS) 的发生频率和严重程度, 安全保护子宫内膜。说明经批准的含生物同质性激素的单粒胶囊E2/P4 (1 mg E2/100 mg P4) 在治疗子宫完整的绝经后女性的中重度VMS时, 没有发生有临床意义包括CVD风险标志物及心血管事件的变化, 显示了对CVD发生的安全性。

(北京大学人民医院妇产科 杨欣)

综述 (摘要)

癌症成本和性别：以澳大利亚为例简述减少不平等的问题、趋势和机会

Cancer costs and gender: a snapshot of issues, trends, and opportunities to reduce inequities using Australia as an example

E. Feletto, P. Grogan, A. Vassallo and K. Canfell

张学红 译

随着癌症负担的增加,卫生系统、社会经济和个人的成本也在增加。人们对生产力和个人及其照护者的自付费用越来越关注,但仍然知之甚少。人们对女性(通常是护理人员自己)罹患癌症的代价了解得较少。本文分析探讨了有关澳大利亚癌症负担(在类似国家的健康成本),包括整体经济产出和自付费用的支出报告及文献,强调了从社会和个人角度上,女性癌症诊断对社会成本的影响。生产成本数据偏向男性,因为在有偿工作中男性占比超过女性。关于女性癌症的个人花费和社会成本的数据很少。然而,女性在无薪工作中占主导地位,这表明社会成本是巨大的。癌症预防和早期发现的获益表明改善女性的干预措施将会在社会和个人层面上降低成本。需要研究更多癌症对女性及其照护者的具体影响,以便更好地满足公共卫生和社会服务的需求。

CLIMACTERIC 2019; 22: 538–543

综述 (摘要)

癌症后的性功能：为生存付出代价

Sexual function after cancer: paying the price of survivorship

S. L. Bober, S. A. Kingsberg and S. S. Faubion

方超英 译

对于数以百万计的女性癌症患者幸存者来说,性功能障碍是最普遍而令人痛苦的治疗副作用之一,然而,大多数幸存者并没有得到必要的相关支持和治疗以应对这些性功能障碍带来的后果。癌症本身会破坏身体,损害性功能和身体外在形象,同时,治疗癌症的主要方法(手术、放疗、化疗和激素疗法)都有可能对性功能产生负面影响。首先,要承认癌症幸存者中性功能障碍的普遍存在,临床医生可以通过简单有效的方法对其进行评估和判断,如使用调查表的方式而不是直接询问。性问题受到心理、生理和人际关系等因素的影响,当其治疗超出了本专业知识范围时,可通过多学科合作使患者得到及时的咨询、评估和转诊。

CLIMACTERIC 2019; 22: 558–564

综述 (摘要)

女性癌症幸存者的外阴阴道萎缩

Vulvovaginal atrophy in women after cancer

P. Cox and N. Panay

陈茜 译 任慕兰 校

越来越多的女性在确诊癌症后仍有较长的生存期,这意味着需要更全面地了解她们的健康状况。本篇综述将关注继发于癌症治疗后绝经相关症状的外阴阴道萎缩 (vulvovaginal atrophy, VVA) /绝经泌尿生殖综合征,这是更年期最令人苦恼的医源性不良影响之一。诸如放疗、化疗和手术等癌症治疗本身,都对女性下生殖道有直接影响,同时下生殖道又受到因这些治疗而导致的绝经所带来的低雌激素状态的相互影响。尽管VVA对女性生活质量的负面影响深远,但是由于临床医生和患者都不愿意讨论这个问题,所以VVA症状未得到全面的报告和正确的治疗。本综述将探讨VVA各种治疗的不同选择,包括癌症诊疗后的雌激素应用,以及新的治疗方法,如脱氢表雄酮、奥培米芬和激光。女性癌症诊疗后的照护应是多学科综合性的。需要对新的治疗方法及其长期安全性的数据进行进一步研究,以确保所有卫生保健工作者和女性可以充分了解情况,有信心并能有效应对癌症诊疗后的VVA对健康的影响。

CLIMACTERIC 2019; 22: 565–571

论著 (摘要)

癌症幸存者的心理问题

Psychological issues in cancer survivorship

S. Burney

李佩玲 译

值得庆幸的是,由于意识水平、监测技术和治疗手段的进步,女性癌症患者幸存者越来越多。事实上,目前许多肿瘤学临床医生认为癌症是一种慢性疾病。这种生存率的普遍提高意味着更多的患者生活在这种疾病带来的生理和心理副作用中。癌症幸存者所面临的心理影响和情感体验是多种多样的,其中有些问题相对而言更为常见,包括抑郁、焦虑、性功能障碍以及遗弃感、孤独感、悲伤和癌症复发的恐惧感等情绪;这些患者的身体意象和性欲通常也会受到癌症的影响,尤其是对于那些治疗后出现更年期综合征的女性而言;另外癌症幸存者对其存在感和精神上的担忧也会导致心理问题。然而,最终大部分女性适应癌症患者的生活,并在生活中找到新的意义和目标。本文的研究目的是关注那些长期癌症或带癌生存的女性所面临的主要心理问题,与此同时,本文旨在强调在后续的定期随访期间,需要不断评估这些女性的心理状况,从而确保以患者为中心的支持治疗得到优化。

CLIMACTERIC 2019; 22: 584–588

论著 (摘要)

潮热的严重程度与饮食中摄入的维生素B6和油性鱼类呈负相关

Severity of hot flushes is inversely associated with dietary intake of vitamin B6 and oily fish

T. Odai, M. Terauchi, A. Hirose, K. Kato, M. Akiyoshi and N. Miyasaka

曹媛 译

目的: 本研究探讨血管舒缩症状的严重程度与饮食中摄入的各种营养素之间的关系。

方法: 对262例40~65岁女性的首次就诊记录进行横断面分析。分别采用更年期健康生活质量问卷 (Menopausal Health-Related Quality of Life Questionnaire, MHR-QoL) 和简式自填饮食史问卷 (brief-type self-administered Diet History Questionnaire, BDHQ), 评估其潮热 (HF) 和多汗 (NS) 的严重程度以及饮食中营养素的消耗。分别对潮热/多汗的严重程度与43种主要营养素的膳食摄入量的关系进行分析, 然后对不同食物作为营养素的来源进行评估。

结果: 对年龄、体重指数、更年期状况以及与血管舒缩症状显著相关的背景因素进行调整后, 只有维生素B6 (VB6) 与潮热程度显著相关 (维生素B6摄入量每10 $\mu\text{g}/\text{MJ}$ 的校正比值比为0.92; 95%可信区间为0.86~0.97)。此外, 食用作为维生素B6来源的油性鱼类与潮热严重程度呈显著的负相关。

结论: 维生素B6和油性鱼类摄入量与中年女性的潮热严重程度呈负相关。因此, 增加维生素B6的摄入量有助于减轻潮热症状。

CLIMACTERIC 2019; 22: 617-621

论著 (摘要)

中国西北地区绝经女性乳腺良性疾病史的现况调查

A menopause survey of women with benign breast disease history in northwest China

W. J. Gou, J. Z. Zhao, R. Zhang, T. Yang, L. Y. Wang and X. H. Zhang

刘新莲 译 丁岩 校

目的: 本研究旨在确定具有良性乳腺疾病史的女性与没有乳腺疾病的女性相比, 更年期综合征 (menopause syndrome, MPS) 的患病率和绝经相关症状治疗的状况, 并分析因绝经相关症状就诊和激素补充疗法 (hormone replacement therapy, HRT) 应用的影响因素。

方法: 采用面对面问卷调查形式进行问卷调查, 对来自中国甘肃省162个乡镇的8500名45~55岁的中国女性进行了抽样调查。

结果: 良性乳腺疾病史组MPS患病率为76.60%, 与对照组相比没有统计学意义。调研人群中很少有人因绝经相关症状就诊或者接受治疗。良性乳腺疾病史组更愿意去了解绝经相关症状的治疗方案, 而且非常有可能接受HRT。

结论: 与没有乳腺疾病史的女性相比, 大多数具有良性乳腺疾病史的女性在进入生殖衰老时期会经历绝经相关症状, 她们对MPS相关知识了解的更多, 而且会更加积极的接受治疗。

CLIMACTERIC 2019; 22: 622-626

论著 (摘要)

一项来自南美的单中心研究: 通过SARC-F量表筛查绝经后女性肌少症

Screening sarcopenia through SARC-F in postmenopausal women: a single-center study from South America

G. Gómez-Tabares, W. García, E. Bedoya-Dorado and E. Cantor

武海飞 郭雪桃 译

目的: 本研究旨在使用SARC-F量表评估绝经后女性肌少症高风险的发病率, 同时进行生活质量调查, 并将其与低风险女性进行比较。

方法: 对哥伦比亚一家更年期诊所的绝经后女性进行横断面研究。使用SARC-F量表评估肌少症风险: SARC-F评分 ≥ 4 为高风险。应用更年期评定量表、国际体力活动量表和简易体能状况量表 (Short Physical Performance Battery, SPPB) 进行生活质量评估。

结果: 纳入112位绝经后女性, 平均年龄为 68.4 ± 8.5 岁。肌少症高风险女性的发病率为15.2% ($n=17$) (95% CI: 9.7%~23.0%)。相比于低风险组, 高风险组中在躯体、心理及泌尿生殖系统方面有严重症状的女性比例更高 (躯体: 7% vs. 24%, 心理: 15% vs. 44%, 泌尿生殖: 28% vs. 53%; $P < 0.05$); 此外还发现高风险组中有较低的体能状况评分趋势[SPPB: 8四分位距: (6~11) vs. SPPB: 10 (四分位距: 8~11), $P=0.059$]。

结论: 研究结果表明, 肌少症高风险女性的生活质量较差。SARC-F调查量表是一种简单、无创的筛查工具, 用于检测绝经后女性的肌少症高风险。

CLIMACTERIC 2019; 22: 627-631

简报 (摘要)

绝经后出血的黑人女性比其他族群女性的子宫内膜癌发病率更低

Black women with postmenopausal bleeding have lower prevalence of endometrial cancer than other ethnic groups

A. Ghoubara, S. Sundar and A. A. A. Ewies

谭新莎 译 雷小敏 校

目的: 现代医疗实践追求个体化的方法来照护患者。关于子宫内膜癌在不同种族群体中患病率的证据极少且相互矛盾。本研究旨在确定子宫内膜癌在绝经后出血 (postmenopausal bleeding, PMB) 女性中的患病率。

方法: 前瞻性收集了1995名4年来在PMB门诊就诊的女性资料。按自编民族分为“白人”、“黑人”、“南亚人”和“其他人”, 并根据调查结果分为1组 (良性) 和2组 (增生或癌症)。

结果: 黑人种族的校正比值比 (95%可信区间) 为0.35 (0.17~0.72; $P=0.001$)。这意味着黑人女性患子宫内膜增生和癌症的几率比白人女性低65% (28%~83%), 且独立于其他预测因素。与白人女性相比, 所有种族的女性在出现PMB时明显更年轻, 自末次月经后持续时间更短, 患糖尿病的可能性更低 ($P < 0.001$)。

结论: 本研究发现黑人女性子宫内膜癌的患病率明显低于白人女性, 这一发现无法用其他已知的危险因素来解释。有必要进一步研究证实这一结果并探讨其潜在的病因。

CLIMACTERIC 2019; 22: 632-636

