

2020年9月 第8卷 第2期

ISSN 1369-7137 (print)

International Menopause Society

# Climacteric

The Journal of Adult Women's Health and Medicine

Editor-in-Chief:  
Rodney J. Baber

## 更年期 (中文版)

主编：郁琦



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 唐良菝

黄 薇 曹 媛 常 青

符书馨 惠 英 舒宽勇

谢梅青 雷小敏 蔡金凤

穆玉兰

致谢:

感谢拜耳医药保健有限公司  
对更年期 (中文版) 的出版  
提供支持

更年期 (中文版) 编辑部地址

北京市西城区阜外大街2号

万通金融中心B座2008室, 100037

联系电话:

86(0)10-6801 5996

邮 箱:

Maggie.meng@contentednet.com

# CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

更 年 期 (中文版)

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

© 2020 by International Menopause Society.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

## Editorial Board

### EDITOR-IN-CHIEF

Rod Baber Australia

### ASSOCIATE EDITORS

Robin Bell Australia

Peter Chedraui Ecuador

Tim Hillard UK

Jim Pickar USA

Tevfik Yoldemir Turkey

Qi Yu China

### EDITORIAL BOARD

Farook Al-Azzawi UK

Peter Alexandersen Denmark

Henry Burger Australia

Camil Castelo-Branco Spain

Aila Collins Sweden

Susan Davis Australia

Tobie de Villiers South Africa

Anna Fenton New Zealand

Marco Gambacciani Italy

Ulysse Gaspard Belgium

Andrea Genazzani Italy

Steve Goldstein USA

Anne Gompel France

Franco Guidozzi South Africa

Chris Haines Australia

Victor Henderson USA

Rakibul Islam Australia

Elaine Jolly Canada

Jessica Kasza Australia

Sheryl Kingsberg USA

Beverly Lawton New Zealand

Marc L'Hermite Belgium

Roger Lobo USA

Mary Ann Lumsden UK

Jo Marsden UK

Tomi Mikkola Finland

Alfred Mueck Germany

Rossella Nappi Italy

Santiago Palacios Spain

Nick Panay UK

Faustino Perez-Lopez Spain

Amos Pines Israel

JoAnn Pinkerton USA

Giuseppe Rosano Italy

Serge Rozenberg Belgium

Hermann Schneider Germany

Duru Shah India

Marla Shapiro Canada

Lee Shulman USA

Frank Stanczyk USA

John Stevenson UK

John Studd UK

Cynthia Stuenkel USA

David Sturdee UK

Delfin Tan Philippines

Lian Ulrich Denmark

Wulf Utian USA

Paulina Villaseca Chile

Amanda Vincent Australia

Salvatore Vitale Italy

### 目录 2020年9月 第8卷 第2期

#### 社论

人工智能与女性健康

Artificial intelligence and women's health

CLIMACTERIC 2020;23:1-2.....谢梅青 译校..... 1

#### 综述

女性早发性卵巢功能不全的个体化激素治疗

Tailored hormonal approach in women with premature ovarian insufficiency

CLIMACTERIC 2020;23:3-8.....张秀娟 译 穆玉兰 校..... 3

B3类乳腺异型性病变的评估和处理：一篇回顾性研究

Assessment and management of B3 breast lesions with atypia: a focused review

CLIMACTERIC 2020;23:17-23.....刘旭丽 译 王琳 校..... 9

与多囊卵巢综合征有关的中年女性的健康后果

Midlife women's health consequences associated with polycystic ovary syndrome

CLIMACTERIC 2020;23:116-122.....顾超 译 张绍芬 校.....17

维生素D、绝经期和老龄化的现状如何？

Vitamin D, menopause, and aging: *quo vadis?*

CLIMACTERIC 2020;23:123-129.....陈佳仑 李瑞雪 译 徐春琳 校.....25

中年肥胖：生活方式和饮食策略

Obesity in midlife: lifestyle and dietary strategies

CLIMACTERIC 2020;23:140-147.....朱其舟 译 舒宽勇 校.....33

#### 摘要

中国中年女性的血管舒缩症状：一项前瞻性队列研究结果

CLIMACTERIC 2020;23:46-52.....李佳忆 译 陈蓉 校.....42

血清同型半胱氨酸与更年期各阶段间的关系

CLIMACTERIC 2020;23:59-64.....贺笑 译 符书馨 校.....42

rs12742784多态性与中国老年女性的髌部骨折、骨密度以及EPHB2 mRNA表达水平之间的关系

CLIMACTERIC 2020;23:93-98.....曹杨 吕淑兰 译.....43

配偶对女性更年期的认知和态度：一种混合方法的系统评价

CLIMACTERIC 2020;23:148-157.....曹媛 译.....43

外科手术对绝经前与绝经后女性术后认知功能障碍的影响

CLIMACTERIC 2020;23:165-172.....方超英 译.....44

17β-雌二醇联合运动干预可改善去卵巢小鼠的骨骼肌能量代谢

CLIMACTERIC 2020;23:192-200.....雷小敏 译.....44

女型脂肪水平高与骨矿密度增加之间的相关性

CLIMACTERIC 2020;23:206-210.....罗敏 译.....45

针灸对乳腺癌相关的绝经症状的主要作用：一项系统回顾

CLIMACTERIC 2020;23:130-139.....马颖 译.....45

## 社论

# 人工智能与女性健康

## Artificial intelligence and women's health

Tevfik Yoldemir 

ASSOCIATE EDITOR

Department of Obstetrics and Gynecology, Marmara University Hospital, Istanbul, Turkey

谢梅青 译校

当前,人工智能在医学领域的应用是一个广受关注的热点话题,尤其是用于医学诊断及其预测分析。随着医疗保健中信息技术的不断发展,已经产生了大量临床医学数据,并且数据量与日俱增。诊断数据、临床试验数据和医务人员行为健康数据一起构成了最大数据组。人工智能技术已能够推导出可用于疾病诊断和治疗以及医学研究的算法<sup>[1]</sup>。

人工智能已经具备学习和自我校正能力,可以根据反馈进一步提高其准确性。一个人工智能系统可以通过期刊、教科书、临床实践经验等各方面为医生提供最新的医疗信息以告知患者合适的治疗方案。此外,人工智能可能有助于减少临床实践中不可避免的诊断和治疗错误。人工智能系统从大量患者人群中提取信息,允许他们提供关于健康风险的实时建议,从而预测健康结果<sup>[1]</sup>。

人工智能设备主要分为两组。第一组包括机器学习技术,它分析结构化数据,试图对患者特征进行聚类,从而预测疾病结局的概率。第二组包括从非结构化数据(如临床笔记和医学期刊)中提取信息的自然语言处理方法,以补充和丰富结构化医疗数据。自然语言处理程序将文本转换为机器可读的结构化数据,然后机器学习技术可以对这些数据进行分析<sup>[1]</sup>。

人工智能在医疗领域的应用中至少有4种不同方式:  
①在开始治疗前评估疾病发作风险和估计治疗成功率;  
②尝试管理或减少并发症;  
③在积极治疗或手术恢复阶段协助患者护理;  
④研究旨在阐明疾病的病理或者发病机制和/或疾病的理想治疗方法<sup>[2]</sup>。

人工智能被广泛应用于对躯体各系统进行健康结果预测(即疾病风险评估)。心血管系统、乳腺、骨骼系统、宫颈及子宫内膜一直是人工智能女性健康研究中备受关注的领域。

人工神经网络(artificial neural networks, ANN)以

及分类回归树已被应用于预测绝经后女性子宫内膜癌研究。同样,人工智能估计了人类乳头瘤病毒类型对宫颈不典型增生复发风险的影响。

人工智能已被广泛应用于乳腺成像,其图像来源于乳腺钼靶检查、乳腺超声及乳腺磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)。人工智能可自动识别正常的乳腺钼靶检查以减少乳腺癌筛查的阅片量,研究还发现基于人工智能的决策支持系统与超声图像分析相结合可提高诊断性能。

基于普遍流行的机器学习算法:如向量机、随机森林、ANN和基于简单调查的logistic回归,可以创建骨质疏松症的预测模型。创建的机器学习模型将与4种传统的临床决策工具进行比较:骨质疏松症自我评估工具,骨质疏松症风险评估工具,简单计算的骨质疏松症风险估算,以及骨质疏松症风险指数。同样,也有报道ANN在优化亚洲人骨质疏松自我评估工具评分中的应用。而且,应用人工智能可有数种方法帮助筛查骨质疏松症或骨折风险人群。然而,这些筛查系统仅限于特定的种族、性别或年龄。

此外,利用机器学习算法比较分析MRI数据预测脆性骨折的性能得出:在众多的分类器中,随机采样不足的树、logistic回归和线性判别是预测骨质疏松性骨折的最佳方法。此外,人工智能方法已被应用于研究骨的形态、拓扑和力学特征。有临床试验研究了自适应神经模糊推理系统、支持向量机及遗传算法对关节炎及骨质疏松骨样本的识别效果。最后,人工智能用于评估内分泌和代谢紊乱疾病患者的骨龄。

近年来,人工智能技术已被应用于脑卒中影像数据的解码,并显示出一些有前景的结果。最近,机器学习被引入用于开发预后分类模型,用于预测癌症患者个体的预后。所谓的基于机器学习的决策支持系统从常规收集的乳腺癌患者的人口统计学、临床和生化数据中提取预后信

息。使用该模型将检验集数据分层为乳腺癌进展风险高或低两组，风险比为10.9。

ANN也被用于心脏病学，对非ST段抬高心肌梗死和非心源性胸痛进行分层，以预测急性冠状动脉综合征患者的风险，并确定机器学习是否能进一步提高预测性能。支持向量机和logistic回归也被用于卒中、心力衰竭和肾衰竭的风险预测模型。

ANN已被用于预测孕期胎儿患先天性心脏病的风险。研究发现，该模型在孕早期识别出可能罹患先天性心脏病的高危胎儿。

机器学习已被用于预防医学，以预测患心血管疾病、结直肠癌和2型糖尿病并发症如视网膜病变、神经病变和肾病的高风险人群。

人工智能在不孕个体化治疗中也发挥了重要作用，包括预测活产、胚胎着床潜力、子宫内膜异位症对辅助生殖技术结局的影响等<sup>[3]</sup>。

缺乏精确注释的医疗数据是机器学习方法应用于临床问题的重要挑战。研究人员在精心设计的回顾性或前瞻性临床试验中努力构建相应的组群或对照组，从而避免偏倚和混淆因素。机器学习研究通常使用从个人设备中获取的真实世界数据，这些个人设备用于非研究目的，包括电子健康记录和保险索赔<sup>[4]</sup>。当然，个人设备不足的人群将拥有更少的数据，因此数据推导的模型可能无法推广到这类人群中。此外，公认和未公认的偏倚以更复杂的方式扭曲了医疗保健服务。临床工作流程数据很好地反映了这些偏倚<sup>[4]</sup>。

由于药物治疗方案和指南通常基于对白人群体的研究数据外推得出，从这些来源获得的数据不能代表一般人群。因此，减少数据工程中的偏倚的第一步应该包括对

数据源中潜在偏倚的识别和警惕<sup>[4]</sup>。虽然禁止重复使用任意数据，尽量减少高质量相关数据的收集，以及将数据收集的目的明确为特定研究方向似乎是理想的做法，但在数据库构建时，这些可能并不实用。

总之，必须根据患者数据的处理分析以及是否应用人工智能的可能情况制定正式的法规和指南。为了量化和定义该技术的能力和局限性，在开发中的人工智能系统还应该人类临床人员中完成全面测试<sup>[2]</sup>。最后，同样重要的是，在医学中使用人工智能必须符合社会、法律和伦理的许可。

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

**Source of funding** Nil.

## ORCID

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

## 参考文献

1. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol* 2017;2:230
2. Becker A. Artificial intelligence in medicine: what is it doing for us today? *Health Policy Technol* 2019;8:198-205
3. Vogiatzi P, Pouliakis A, Siristatidis C. An artificial neural network for the prediction of assisted reproduction outcome. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:1441-8
4. Cui C, Chou SS, Brattain L, Lehman CD, Samir AE. Data engineering for machine learning in women's imaging and beyond. *Am J Roentgenol* 2019;213:216-26

Further references may be requested from the author.

## 文后点评

人工智能在医学领域的发展日益受到重视，人们开始逐渐意识到人工智能在医学各领域的广阔前景。本文着重介绍了人工智能在医学领域应用的技术前提、医学人工智能具体应用方法以及其在脆性骨检测、骨质疏松判别、脑卒中影像数据的解码、乳腺癌患者预后、卒中、心力衰竭和肾衰竭的风险预测模型、预防医学等领域的应用成果。同时本文还指出人工智能在不孕症个体化治疗中也发挥了重要作用，包括预测活产、胚胎着床潜力、子宫内膜异位症对辅助生殖技术的影响等。另外此文也指出人工智能应用的相关局限性以及社会、伦理、法律等方面可能受到的一些挑战。

(中山大学孙逸仙纪念医院 谢梅青)

## 综述

# 女性早发性卵巢功能不全的个体化激素治疗

## Tailored hormonal approach in women with premature ovarian insufficiency

F. Fruzzetti, G. Palla, M. Gambacciani and T. Simoncini 

UO Gynecology and Obstetrics I, University of Pisa, Pisa, Italy

张秀娟 译 穆玉兰 校

### 摘要

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 对于育龄女性来说可能是最具毁灭性的诊断之一。主要影响生育能力、更年期症状和生活质量等,对骨质流失和心血管健康等长期结局也产生巨大影响,但目前缺乏系统和共享的临床方法,使得选择正确的激素疗法面临挑战。在这篇综述中,我们提出了一种综合的、以患者为基础的激素方法来治疗青春期到育龄晚期的POI的女性。

### ARTICLE HISTORY

Received 14 April 2019  
Revised 11 June 2019  
Accepted 11 June 2019  
Published online 26 July 2019

### 关键词

卵巢功能不全; 激素疗法; 青春期诱导; 生育能力; 心血管健康; 骨丢失

### 引言

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 是指女性在40岁以前由于卵巢功能丧失而导致的高促性腺激素功能减退<sup>[1]</sup>。这是一种临床综合征,其主要特征是月经紊乱(月经过少)和高水平的促性腺激素,但发病年龄、临床症状和健康结局因患者而异。POI的病因多样,大多数情况下为特发性闭经,表现为原发性或继发性闭经,并可伴随严重的令人烦恼的绝经症状。POI对患者健康的长期影响包括骨密度丢失、骨折风险增加、心血管风险增加、认知障碍和痴呆<sup>[2]</sup>。此外,许多确诊为POI的女性会患上抑郁和焦虑,其部分原因与POI诊断有关<sup>[3]</sup>,但很大程度上是由于卵巢功能丧失带来的高风险不孕所致。

人们普遍认为POI的一线治疗是激素补充疗法,其目的是缓解症状并使性激素水平恢复到正常的生殖范围<sup>[4]</sup>。由于健康结局可能与雌激素剥夺相关,因此应该及时启动治疗<sup>[5]</sup>。使用激素疗法 (hormonal therapy, HT) 可以治疗低雌激素血症引起的大多数症状,并可以预防POI的长期结局。

因此,早期诊断和以患者为中心的综合疗法对所有POI患者都至关重要。

### 管理: 初步意见

雌激素分泌减少的后果包括血管舒缩症状和睡眠障碍,阴道干燥,性欲低下,情绪变化,以及关节痛<sup>[6,7]</sup>。然而,原发性闭经的青年女性通常缺乏相关症状<sup>[8]</sup>。多项研究表明,POI对骨骼、心血管健康以及神经功能都有长期影响<sup>[9,10]</sup>。主要风险是由于心血管疾病导致的过早死亡<sup>[11]</sup>。

因此,POI的管理应该根据患者的年龄、需要和偏好进行制定,预防潜在的发病率,并提供咨询和情感支持。就年龄而言,从青春期到育龄早期和育龄晚期的HT剂量不同,这对于理解患有POI的女孩/女性个体的最佳治疗方法至关重要。正如已经提到的,在确诊后尽快开始激素治疗也很重要,以便最大限度地维持骨骼和心血管的健康。

### 复方口服避孕药或生理HT对策: 做出正确的选择

目前,POI处方治疗包括绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 或复方口服避孕药 (combined oral contraceptive, COC)。大多数情况下,选择使用何种雌激素替代品并没有循证依据。

COCs是一种改善症状的治疗选择,可能受到患有POI的年轻女性的心理青睐。此外,由于能抑制排卵,因此可以将与意外自发排卵(稍后讨论)相关的妊娠风险降

表1 使用不同的雌激素制剂后血雌激素水平

| 给药途径   | 药物类型      | 日剂量 (mg) | 雌二醇 (pg/ml) |
|--------|-----------|----------|-------------|
| 口服给药   | 微粒化雌二醇    | 1        | 30-50       |
|        |           | 2        | 65-110      |
| 经皮给药   | 戊酸雌二醇     | 1        | 50          |
|        |           | 2        | 60-80       |
|        | 17β-雌二醇贴片 | 0.025    | 30-40       |
|        |           | 0.05     | 30-65       |
|        | 雌二醇凝胶     | 0.1      | 50-90       |
|        |           | 1.5      | 30-60       |
| 雌二醇喷雾液 | 3.0       | 60-140   |             |
|        | 1.53      | 11-36    |             |
|        |           | 3.06     | 16-57       |

到最低。

COCs中的雌激素剂量范围有限,故应用不够灵活。另一方面,可以根据女性的需要对MHT的雌激素剂量进行修改和调整,以更好地满足患者需求。表1列出不同MHT制剂方案中常见的血清雌二醇水平<sup>[12-16]</sup>。然而,由于吸收、代谢和稳定状态的不同,女性个体之间也存在很大差异。使用HT诱导一个“正常”青春期将需要逐渐增加雌激素剂量,并进行一系列血清水平监测。然而,在青春期之后,重要的是要关注治疗的效果,无论年龄大小,都应该通过症状缓解和定期测量骨骼和心血管健康指标进行评估。

对于患有POI的女性来说,激素治疗的严重副作用是罕见的。主要的是口服雌激素对凝血因子的影响,以及由此而增加的血栓栓塞性疾病的风险。口服雌激素可增加多种凝血因子和肝蛋白,如血管紧张素原和性激素结合球蛋白<sup>[17]</sup>。炔雌醇(ethinyl estradiol, EE)的影响比雌二醇更大<sup>[18]</sup>。最近的巢式病例对照研究分析发现,口服雌二醇引起静脉血栓栓塞的风险低于口服结合雌激素。同一位作者证实,由于避免了肝脏的首过效应,经皮雌激素无论是否联用孕激素的治疗与静脉血栓栓塞风险增加无关<sup>[19]</sup>。出于安全考虑,经皮治疗的方法似乎更可取。

### 从青春前期到青春期后期

在这个年龄段,患者通常无症状。对正常生活的需求(“与他人平等”)是该年龄段患者的主要诉求,这包括正常的月经周期,正常的乳房发育和良好的身高。

必须及时开始激素治疗,诱导上述这些变化并促进子宫发育,这对未来生育至关重要。

### 青春期诱导与子宫发育

青春期前的POI女孩应该在10~11岁开始使用HT,这是第二性征发生的年龄,根据青春期的不同阶段,剂量在4年或更长时间内逐渐增加。一般不建议使用口服避孕药,

2002年的一项研究表明,使用EE(每天1~2 μg,服用1年,然后5~6年后逐步增加到每天20 μg)可以满意地诱导和维持青春期,但半数女孩的子宫未能完全诱导发育成熟<sup>[20]</sup>。

基于上述情况,首选通过全身途径给予低剂量雌二醇,证据支持其有效性和理论获益。即便雌二醇的类型、剂量和给药途径尚未确定,大多数作者建议应优先选用经皮雌二醇给药<sup>[21,22]</sup>。

用药剂量将根据年龄、体重、乳腺发育的Tanner分期和血清中雌二醇水平来选择。对于年龄尚小(10~11岁)且乳腺还未发育的女孩,开始雌二醇经皮给药的最佳剂量为每天0.05~0.07 μg/kg;如果乳腺已经发育,推荐剂量为0.08~0.11 μg/kg。实际上,市面上销售的25 μg或50 μg的雌二醇贴片,可以分成六分之一或八分之一,从而获得所需的剂量<sup>[23,24]</sup>。专家建议治疗过程中的前12~24个月仅每天晚上用药<sup>[22,23]</sup>。贴片治疗的替代方案包括每日口服0.3 mg微粒化雌二醇和0.5 mg的微粒化戊酸雌二醇。大约每6个月增加一次剂量,可以模拟正常的青春期剂量,直到经过2~3年达到成人剂量为止。从开始剂量起至9~12个月后,经皮雌二醇剂量应增加到0.13~0.16 μg/kg,同时监测血清中雌二醇水平和乳腺的发育情况。再过6~9个月,雌二醇的剂量会进一步增加至0.18~0.21 μg/kg。一旦乳房发育完成,经皮雌二醇可以增加至25 μg。综上所述,表2根据体重提出了使用17β-雌二醇25 μg贴片的可能治疗方案。该方案表示,从晚上10点到次日早上8点贴片应贴于患者皮肤。

另一种替代方案是使用25 μg的17β-雌二醇/24 h贴片,等大小切成4片,睡前贴一片,早上移去。4~6个月后,可增加剂量至夜间两片,一片早上移去,另一片全天贴于皮肤。剂量每4~6个月逐渐增加一次,每次25~100 μg<sup>[25]</sup>。

当超声检查发现有足够的子宫内膜引起阴道开始出血时或雌激素治疗2年后,应该加入孕酮。每个周期循环使用14天,口服或阴道使用剂量为每天200 mg的微粒化孕酮或每天10 mg的地屈孕酮。最近的一项系统综述表明,即使是基于少数病例的研究,阴道微粒化孕酮每天100 mg、每月连续使用至少10天或每月隔天使用也可达到子宫内膜保护的作用;然而,这一点还需要进一步的研究<sup>[26]</sup>。

青春后期可持续使用,逐步增加至1片(25 μg)到1.5片,6~12个月后增加至2片,每周2次,直到成年,此时雌二醇透皮给药剂量为100 μg或200 μg。若经皮给药的雌二醇没有买到,或存在使用方面的依从性问题,则证据显示更倾向于口服微粒化雌二醇。只有无法获得这些形式的雌二醇时,才需要开具其他形式的雌激素处方。获得成人剂量的等效剂量,可以口服2~4 mg微粒化雌二醇或口服20 μg EE。



表2 青春期诱导治疗方案

| 体重 (kg) | 开始剂量 ( $\mu\text{g}/24\text{h}$ ) | 6~9个月后剂量 ( $\mu\text{g}/24\text{h}$ ) | 12~15个月后剂量 ( $\mu\text{g}/24\text{h}$ ) |
|---------|-----------------------------------|---------------------------------------|---|
| <40     | 3.1 (1/8 patch)                   | 6.2 (1/4 patch)                       | 12.3 (1/2 patch)                        |
| 40~55   | 4.2 (1/6 patch)                   | 6.2 (1/4 patch)                       | 12.3 (1/2 patch)                        |
| >55     | 6.2 (1/4 patch)                   | 12.3 (1/2 patch)                      | 25 (1 patch)                            |

详情请参阅文本内容, patch, 贴片。

## 从20多岁到30多岁

这一年龄阶段的POI患者, 出现血管舒缩症状会随着阴道干涩加重而更常见。许多年轻女性将因丧失生育能力而痛苦不堪, 仔细讨论这一敏感问题, 包括现有的选择, 对这些女性未来的幸福和心理健康至关重要。在如此年轻的时候, 与POI相关的雌激素分泌的显著减少对骨骼、心血管和认知健康也至关重要, 必须彻底认真地讨论这些问题的处理措施。

## 从40岁到自然绝经年龄

在这个年龄段, 之前的治疗措施仍然有效。临床医生应注重预防心血管和骨骼并发症。然而, 这也是重新评估生活方式和公共卫生措施的时候, 包括达到健康体重、定期锻炼、正常血压, 以及戒烟、适度(如果有的话)饮酒和适当的中年筛查测试。

虽然在无禁忌证的情况下可以使用COC, 但应首选使用天然雌激素。建议剂量列于表3。任何关于自然绝经年龄后延长使用MHT的决定都应该基于患者的偏好、血管舒缩症状的出现或消失、骨骼健康情况以及相关的并发症。根据围绝经期协会建议, 自然绝经年龄后, 应根据控制症状的最小有效剂量调整剂量<sup>[27,28]</sup>。

## 具体项目

### 妊娠

患有特发性POI的女性自然妊娠的机会很小。总的来说, 自然受孕的可能性大概是5%<sup>[29,30]</sup>。因此, 女性也必须采取避孕措施确保不受孕。希望妊娠的女性中, 尚未证明有任何辅助生殖技术可提高妊娠率。有关POI的大多数研究报告表明, 可能已经错过辅助生殖技术的机会, 特纳综合征女性在青春期和成年早期是否有机会获得卵母细胞或卵巢组织的冷冻保存仍然存在争议<sup>[31,32]</sup>。

总的来说, 大多数POI患者受益于卵母细胞或胚胎捐赠。这项技术的成功必须具备良好的子宫和子宫内膜, 这很大程度上受HT和年龄的影响。最近, 在一项大型随机试验中, POI女性先口服EE和炔诺酮, 然后再经皮雌二醇和阴道黄体酮循环使用, 反之亦然。雌二醇经皮给药后子

宫内膜厚度增加, 对子宫发育也有较好的影响<sup>[33]</sup>。

## 骨骼健康

雌激素对于女性30岁前的骨量增加峰值至关重要。雌激素缺乏导致早期骨流失。一些研究表明, 与对照组相比, POI和早绝经的女性骨密度较低, 骨折的风险增加<sup>[34,35]</sup>。对于患有POI的女性来说, 除了运动外, 足够的MHT, 足够的膳食钙和维生素D对骨骼健康是必不可少的。很少有研究比较MHT与COC对POI女性骨骼的影响。Crofton等<sup>[36]</sup>的研究中, 34名患有POI的女性随机接受100~150  $\mu\text{g}$ 经皮雌二醇加阴道孕酮, 或者口服30  $\mu\text{g}$  EE和1.5 mg炔诺酮, 每日一次连续3周, 停药一周, 持续12个月。这项研究发现, 与COC相比, MHT对骨骼标志物和骨密度的影响更有利<sup>[36]</sup>。

一项开放标记的随机试验将未治疗、使用MHT(雌二醇2 mg/d+左炔诺孕酮75  $\mu\text{g}$ , 12天/月)治疗和使用COC(EE 30  $\mu\text{g}$ 和左炔诺孕酮150  $\mu\text{g}$ , 21天/月)治疗POI女性的骨密度进行比较。经过1和2年的治疗后, MHT治疗组相比COC治疗组的腰椎骨密度显著增加, 而COC治疗组的骨密度保持稳定, 未治疗组骨密度全部下降<sup>[37]</sup>。雌二醇经皮给药的获益作用可能是由于17 $\beta$ -雌二醇避免了肝脏的首过效应, 也不抑制胰岛素样生长因子-1, 一种由COCs下调的骨营养激素。此外, EE对性激素结合球蛋白的刺激作用大于经皮雌二醇, 从而降低雌二醇的生物利用度<sup>[37,38]</sup>。

基于上述证据, 我们应该鼓励POI患者在COC前选择MHT以长期保护骨骼健康。

## 泌尿生殖系统问题和性健康

与年龄匹配的对照组相比, POI女性患者的性功能障碍患病率更高<sup>[39]</sup>。阴道润滑剂、保湿剂和MHT(全身和局部两种方案)可以用来治疗泌尿生殖系统症状。当存在全身治疗禁忌或即使应用适当剂量的HT仍然存在泌尿生殖系统问题的患者应当选择阴道润滑剂和保湿剂。此外, 尽管自发POI女性患者的随机对照试验尚未进行, 但局部和全身的HT似乎对泌尿生殖系统的症状均有效。

对于性欲减退的POI女性, 还必须讨论睾酮经皮治疗的可能性。

表3 对不同年龄段女性建议的雌二醇剂量

| 年龄(岁)     | 经皮雌二醇21~28天( $\mu\text{g/d}$ ) | 口服雌二醇21~28天( $\text{mg/d}$ ) | 口服黄体酮12~14天( $\text{mg/d}$ ) |
|-----------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 14~30     | 50~200                         | 2~4                          | 200                          |
| >30 ~ <45 | 50~100                         | 1~2                          | 200                          |
| >45       | 50                             | 1                            | 200                          |

详情请参阅文本内容。

## 心血管健康

最近的一项荟萃分析表明, 45岁以前绝经的女性患冠状动脉性心脏病和心血管死亡率的风险高于50岁以后绝经的女性<sup>[40]</sup>。与年龄匹配的对照组相比, POI女性的甘油三酯更高和高密度脂蛋白水平更低<sup>[41]</sup>。此外, 在POI女性中动脉粥样硬化似乎发生得更早, 这可以从血管内皮功能减退的早期迹象中得到证实<sup>[42,43]</sup>。

目前还没有POI患者使用MHT后心血管结局的长期数据。大多数证据表明MHT对POI患者的心血管健康有益, 这一结论是从自然绝经后女性的数据推断出来的。口服MHT对老年[末次月经(last menstrual period, LMP)后10年以上]绝经女性的心脏保护作用的试验没有显示总体心血管受益, 但确实报告了静脉血栓栓塞事件的风险增加。然而, 根据定义, POI的女性与随机对照试验中的老年女性患有真正的雌激素缺乏症的年龄至少年轻20岁。同样在有关年轻女性的随机对照试验的文献回顾中得知, 如果不用MHT治疗则会增加心血管疾病的风险<sup>[44-46]</sup>。与正常年龄经历绝经的女性一样, 在LMP绝经后尽快开始MHT是至关重要的。基于实验动物模型的数据表明, 雌激素只在健康血管中保护作用对抗动脉粥样硬化, 而在动脉粥样硬化血管中无此作用<sup>[47,48]</sup>, 这表明LMP绝经后立即开始的MHT治疗获益存着, 但如果开始治疗处于动脉粥样硬化的晚期, 雌激素可能对心血管健康产生包括斑块不稳定等的不利影响<sup>[48,49]</sup>。丹麦的一项大型队列研究还发现, 40岁和45岁以下的手术医源性绝经与心脏病风险的增加有关, 在这一特定群体中, 早期给予MHT可阻止心脏病风险的增加<sup>[50]</sup>。

在推荐使用何种形式的MHT时, 通过开放标记试验对比经皮雌二醇联合微粒化孕酮与标准剂量COC治疗的疗效, 结果发现生理性性激素替代治疗能降低平均收缩压和舒张压, 同时可降低血浆血管紧张素II和血清肌酐浓度<sup>[51]</sup>。

需要特别关注POI亚组患者中的特纳综合征女性患者, 其心血管疾病死亡率是健康女性的4倍<sup>[52]</sup>。患有特纳综合征的成年女性应按其他类型POI患者采用生理替代剂量的雌二醇和周期性孕酮进行治疗。特纳综合征女性的首选MHT方案为100  $\mu\text{g}$ 经皮或经阴道雌二醇和200 mg微粒

化孕酮每月持续12~14天。这个方案模拟正常卵巢功能的生理模式且拥有最佳证据支持。MHT对特纳综合征女性的益处包括骨骼保护、缓解与雌激素缺乏有关的更年期症状, 以及可能预防心血管疾病的发生<sup>[53]</sup>。此外, HT可使特纳综合征女性的舒张压显著降低, 但对动脉僵硬度指数没有影响<sup>[54]</sup>。

## 神经系统健康

患有POI的女性更多表现出抑郁症状, 社交焦虑症, 以及自我评价的下降<sup>[55]</sup>。POI对认知功能有负面影响。同样地, 在绝经前接受单侧或双侧卵巢切除术的女性患认知功能障碍、痴呆<sup>[56]</sup>和帕金森病<sup>[57]</sup>的风险是对照组的两倍。

雌激素治疗对神经系统健康的作用尚有争议, 可能取决于治疗开始的时间、绝经类型(自然绝经或手术绝经)或绝经期所处阶段。MHT在绝经开始后5年内使用, 至少持续10年, 这与整体认知的保护作用有关<sup>[58]</sup>。因此, 一些权威人士建议, 接受外科手术或自发性POI的女性, 应考虑接受激素治疗直至51岁左右, 以便保护神经和认知功能<sup>[59]</sup>。

## 结论

尽管我们做了很多努力, 但是POI仍然是令人难以理解的疾病, 具有不同且多样化的病因和多系统结局, 迅速启动HT治疗和多学科研究需要被视为有效地管理该综合征的基石, 并保证POI女性的短期和长期获益得到最大优化。

POI概念应该在青春期前的女孩中得到充分肯定。HT治疗应该从10~11岁开始。首选通过全身途径给予低剂量雌二醇, 并且根据青春期的不同年龄阶段调整剂量, 在之后的4年或更长时间内逐渐增加。当超声波观察到足够厚度的子宫内膜, 阴道开始出血时; 或者经过2年的雌激素个体化治疗后, 加用孕酮保护子宫内膜。此治疗方案将是获得一个满意的青春期诱导治疗的基础, 使子宫充分发育成熟并获得满意的骨量峰值积累。

在青春期后的POI女性中, 适当的MHT加上运动、充足的膳食钙和维生素D对骨骼健康至关重要, 并对心血管健康发挥有益作用。

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

**Source of funding** Nil.

## ORCID

T. Simoncini  <http://orcid.org/0000-0002-2971-0079>

## 参考文献

- Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2014;124:193–7
- Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010;67:91–3
- Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000;21:167–74
- Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:129–40
- Christ JP, Gunning MN, Palla G, et al. Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2018;109:594.e1–600.e1
- Conway GS. Premature ovarian failure. *Br Med Bull* 2000;56:643–9
- Davis SR, Jane F. Sex and perimenopause. *Aust Fam Physician* 2011;40:274–8
- Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990;53:804–10
- Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010;65:161–6
- Maclaran K, Horner E, Panay N. Premature ovarian failure: long-term sequelae. *Menopause Int* 2010;16:38–41
- Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009;16:15–23
- Scott RT, Jr, Ross B, Anderson C, Archer DF. Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: a crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. *Obstet Gynecol* 1991;77:758–64
- Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005;8:3–63
- Morton TL, Gattermeir DJ, Petersen CA, Day WW, Schumacher RJ. Steady-state pharmacokinetics following application of a novel transdermal estradiol spray in healthy postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1037–46
- Jarvinen A, Backstrom A, Elfstrom C, Viitanen A. Comparative absorption and variability in absorption of estradiol from a transdermal gel and a novel matrix-type transdermal patch. *Maturitas* 2001;38:189–96
- Yen SS, Martin PL, Burnier AM, Czekala NM, Greaney MO, Jr, Callantine MR. Circulating estradiol, estrone and gonadotropin levels following the administration of orally active 17beta-estradiol in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:518–21
- Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013;27:13–24
- Toorians AW, Thomassen MC, Zweegman S, et al. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5723–9
- Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810
- Paterson WF, Hollman AS, Donaldson MD. Poor uterine development in Turner syndrome with oral oestrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:359–65
- Davenport ML. Moving toward an understanding of hormone replacement therapy in adolescent girls: looking through the lens of Turner syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135:126–37
- Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3039–44
- Norjavaara E, Ankarberg-Lindgren C, Kristrom B. Sex steroid replacement therapy in female hypogonadism from childhood to young adulthood. *Endocr Dev* 2016;29:198–213
- Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty. *Eur J Endocrinol* 2014;170:R229–39
- Tonnes Pedersen A, Cleemann L, Main KM, Juul A. Transition in pediatric and adolescent hypogonadal girls: gynecological aspects, estrogen replacement therapy, and contraception. *Endocr Dev* 2018;33:113–27
- Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric* 2016;19:316–28
- Baber RJ, Panay N, Fenton A, Group I. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
- Gambacciani M, Biglia N, Cagnacci A, et al. Menopause and hormone replacement therapy: the 2017 Recommendations of the Italian Menopause Society. *Minerva Ginecol* 2018;70:27–34
- van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999;5:483–92
- Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3864–72
- Borgstrom B, Hreinsson J, Rasmussen C, et al. Fertility preservation in girls with turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:74–80
- Balen AH, Harris SE, Chambers EL, Picton HM. Conservation of fertility and oocyte genetics in a young woman with mosaic Turner syndrome. *BJOG* 2010;117:238–42
- O'Donnell RL, Warner P, Lee RJ, et al. Physiological sex steroid replacement in premature ovarian failure: randomized crossover trial of effect on uterine volume, endometrial thickness and blood flow, compared with a standard regimen. *Hum Reprod* 2012;27:1130–8
- Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2277–83
- Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1517–26
- Crofton PM, Evans N, Bath LE, et al. Physiological vs. standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:707–14
- Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J. Hormone replacement therapy vs. the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomized controlled trial of the effects on bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3497–505
- Harel Z, Johnson CC, Gold MA, et al. Recovery of bone mineral

- density in adolescents following the use of depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injections. *Contraception* 2010;81:281–91
39. de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011;18:262–6
  40. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A, Collaborators Of The Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group On C, Risk Management After Reproductive Disorder. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:178–86
  41. Knauff EA, Westerveld HE, Goverde AJ, et al. Lipid profile of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008;15:919–23
  42. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907–13
  43. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007;14:373–84
  44. Rees MC. Premature menopause: hormone replacement therapy is indeed indicated. *BMJ* 2008;336:1148
  45. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD002229
  46. Tsiligiannis S, Panay N, Stevenson JC. Premature ovarian insufficiency and long-term health consequences. *Curr Vasc Pharmacol* 2019 Jan 21. Epub ahead of print
  47. Mikkola TS, Clarkson TB. Coronary heart disease and postmenopausal hormone therapy: conundrum explained by timing? *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:51–3
  48. Clarkson TB. Estrogens, progestins, and coronary heart disease in cynomolgus monkeys. *Fertil Steril* 1994;62:1475–515
  49. Walsh BW, Paul S, Wild RA, et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:214–18
  50. Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas* 2006;53:226–33
  51. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension* 2009;53:805–11
  52. Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA, et al. Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet* 2001;65:177–88
  53. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril* 2016;106:1588–99
  54. Trolle C, Hjerrild B, Cleemann L, Mortensen KH, Gravholt CH. Sex hormone replacement in Turner syndrome. *Endocrine* 2012;41:200–19
  55. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA* 2006;295:1374–6
  56. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074–83
  57. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2008;70:200–9
  58. Bove R, Secor E, Chibnik LB, et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology* 2014;82:222–9
  59. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity. *Brain Res* 2011;1379:188–98

## 文后点评

早发性卵巢功能不全 (POI) 患者属于特殊群体, 不仅应该受到妇科内分泌医师的重视, 也应该受到多学科全社会的关爱, 而且要注意长期管理, 包括生育、心理健康、骨骼管理、心血管疾病、神经系统以及泌尿生殖系统等等。治疗原则因年龄而异, 因不同时期而异, 但总体原则遵循早治疗而且坚持治疗直至自然绝经年龄 (约51岁), 青春期早期给予低剂量, 逐渐加量, 经皮雌激素给药是首选。复方口服避孕药 (COC) 也是一种治疗选择, 尤其对于POI不愿意妊娠的年轻女性, 但炔雌醇的副作用要比雌二醇明显, 故首选天然雌激素。该文详细地介绍了不同年龄段、不同类型雌激素的用量和血中雌激素的浓度, 相信大家会受益匪浅!

尽管做了很多努力, 但POI仍然是一个令人难以了解的疾病, 具有不同且多样化病因和多系统结局, 必须迅速启动激素治疗和多学科研究, 并保证POI女性终生获益得到最大优化, 提高生命质量。

(山东省立医院 穆玉兰)

## 综述

# B3类乳腺异型性病变的评估和处理：一篇回顾性研究

## Assessment and management of B3 breast lesions with atypia: a focused review

M. U. Ugurlu<sup>a</sup>, T. Yoldemir<sup>b</sup>  and B. M. Gulluoglu<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of General Surgery, Breast and Endocrine Surgery Unit, Marmara University Hospital, Istanbul, Turkey; <sup>b</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Marmara University Hospital, Istanbul, Turkey

刘旭丽 译 王琳 校

### 摘要

乳腺异型性病变是乳腺癌风险增加的疾病谱，因为切除后发现伴随癌症的可能性增加，或长期演变为原位癌或浸润性癌。近年来，由于影像学检测和乳腺核芯针活检的广泛应用，使乳腺异型性病变的诊断增加。与此同时，这些病变的分类和发病机制也有所改善。目前的证据表明，活检和手术切除后对组织学异型性患者的识别和治疗需要多学科方法来降低过度诊断和过度治疗的风险。本文重点回顾了导管不典型增生、小叶肿瘤、扁平上皮异型和导管内乳头状瘤伴不典型增生的争议和治疗现状以及降低风险的策略。

### ARTICLE HISTORY

Received 2 May 2019  
Revised 14 August 2019  
Accepted 23 August 2019  
Published online 30 September 2019

### 关键词

B3类乳腺病变；  
异型性病变；不确定的潜在恶性病变；  
乳腺癌；乳腺手术

## 引言

乳腺“异型性”病变是指一组被归类为“高危”病变的异常情况，这可能是由于手术切除后发现伴发癌症的可能性增加，或者可能因长期演变为原位癌或浸润性癌。

在世界范围内，影像指导下针刺活检如核芯针活检 (core needle biopsy, CNB)、真空辅助活检 (vacuum-assisted core needle biopsy, VAB) 和乳腺X线立体定位针刺活检被用于诊断乳腺病变。根据欧洲乳腺癌筛查和诊断质量保证指南的建议，活检标本分为五大类 (B1类，不满意/正常组织；B2类，良性病变；B3类，不确定的潜在恶性病变；B4类，可疑恶性病变；B5类，恶性病变)<sup>[1,2]</sup>。B3类不确定的潜在恶性病变包括导管不典型增生 (atypical ductal hyperplasia, ADH)、小叶不典型增生 (atypical lobular hyperplasia, ALH)、小叶原位癌 (lobular carcinoma in situ, LCIS)、扁平上皮异型 (flat epithelial atypia, FEA) 和乳头状病变 (papillary lesions, PL) 伴异型和放射状瘢痕<sup>[2]</sup>。由于不同的B3类病变在恶性程度上存在异质性，这些病变可根据无异型 (B3a类) 和存在异型 (B3b类) 进一步分类<sup>[3]</sup>。有证据表明，这些病变是恶性

肿瘤的前兆或风险指标，这意味着乳腺癌的发展不一定在发现异型的部位<sup>[4-6]</sup>。病理学家遇到的诊断挑战包括在解释不典型性时观察者之间的高度变异<sup>[7]</sup>。

在了解B3类病变时，必须澄清“不一致”和“升级”两个术语。不一致是指CNB结果与影像学检查结果不一致。升级是CNB结果定义为不典型病变或钙化后，切除标本和组织学检查被诊断为原位癌或浸润性癌时使用的术语。根据活检技术和组织学异型性，已发表文献中报告的不一致率并不相同。据报道，在引导CNB和磁共振成像引导真空辅助活检期间，基于影像学诊断和随后的组织病理学诊断之间的不一致率分别为0.9%~6.2%和7%<sup>[8,9]</sup>。诊断升级为恶性肿瘤 (16%~20%) 可能发生在较大尺寸的再活检样本中<sup>[10]</sup>。最近的一项荟萃分析使用了129项研究，显示15%~19%的B3类异型性病变在手术切除后升级为恶性肿瘤<sup>[11]</sup>。

诊断不一致和升级现象使这些病变的处理更具挑战性。从外科医生的角度来看，了解适当的策略和管理方法很重要。在此，我们将重点关注循证个体化方案来处理乳腺不确定的潜在恶性病变。

## 开放性手术切除的基本原理是什么?

B3类病变在影像学和形态学方面存在异质性,在乳腺钼靶筛查中常表现为病理性微钙化、局灶性不对称或结构扭曲。大约10%的乳腺活检含不典型增生病变,其中大多数病变见于绝经前女性<sup>[12]</sup>。用适当的活检技术取样和取出足量材料在诊断中至关重要。有限的材料可用性可能使活检解释的挑战变得复杂,活检结果的假阴性可能导致诊断延迟。以前,细针穿刺活检是组织取样的主要方法,尤其是对可触及的乳腺病变。如今,随着弹簧加载大芯针的引入,图像引导CNB已成为一种成熟的技术。使用自动针头或真空辅助定向活检的立体定向活检也将允许采集足量的材料进行取样<sup>[13]</sup>。大多数情况下,采样是在实时进行的超声波引导下完成的,速度更快,并且不涉及电离辐射<sup>[14]</sup>。

进行CNB的放射科医生必须了解到进行样本影像学检查以确认充分采样,并将由钙化组成的核心与无钙化的核心分离,然后将其提交进行病理学检查。病理实验室检查通常使用苏木精和伊红染色的切片来评估活检样本。此外,石蜡包埋材料的保存对于进一步分层和/或免疫组化至关重要。所有的CNB结果必须与活检前的乳腺成像相关联,以确定一致性<sup>[15]</sup>。

尽管活检技术和标本处理技术都有了进步,但CNB与采样误差有关,可能导致假阴性的诊断。超声引导下CNB的假阴性率为0%~12.5%。立体定向引导核芯穿刺的假阴性率为1.2%~8.9%。活检针的大小(14~16 G与真空辅助样品,如7、8或11 G)也会影响材料的取样量。多项研究表明,在取样组织量和准确度方面,使用7、8或11 G针头的活检优于14~16 G针头的活检<sup>[17,18]</sup>。

目前,人们仍关注理想的诊断技术,以避免漏诊一些异质性病变。如果临床诊断、影像学 and 病理结果内部不一致,患者将被转诊到VAB或开放手术进行更大标本的取样。历史上,当CNB或VAB结果与B3b类病变一致时,患者因病变的异质性和相关恶性肿瘤的不同风险而接受切除手术。现在很明显,有些手术是不必要做的,有些患者已经被过度治疗,因为最近的小组讨论同意用治疗性VAB而不是一线手术切除对选定的(而非所有)B3类病变进行微创治疗。

## B3类异质性病变

### 导管不典型增生

ADH本质上是一种排除性诊断,而不是基于阳性标准,其特征是末端导管小叶单位(terminal ductal lobular

units, TDLUs)的上皮增生,其细胞异型性和结构改变与导管原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)相似,但局限于一个或两个直径小于2 mm的导管<sup>[20]</sup>。ADH通常与可疑的聚集性钙化相联系,或靠近这些钙化点CNB<sup>[21]</sup>。对治疗性外科手术切除ADH患者的长期随访表明,任一乳腺未来发生乳腺癌的风险增加了4倍<sup>[4,20,22]</sup>,25年随访时的绝对风险为30%<sup>[23,24]</sup>。

在CNB材料中很难区分ADH和DCIS。ADH的一个重要问题是,它是一种与DCIS和浸润性乳腺癌分子具有相似性的前体病变。手术切除后升级为DCIS或浸润性癌的比率为15%~30%,这取决于切除标本的大小<sup>[25]</sup>。14-G CNB的恶性肿瘤漏诊率较高(高达65%)<sup>[26]</sup>。尽管发生率较低,但也低估了VAB高达22%的风险<sup>[26,27]</sup>。早期的数据确定了恶性肿瘤升级的可能性增加的危险因素为年龄>59岁、ADH涉及3个及以上病灶、使用更大号的针头、病灶大小>10 mm以及成像时存在肿块<sup>[28]</sup>。

2016年德国妇科肿瘤工作组指南建议,如果CNB/VAB在病理学上为ADH,则进行开放手术切除。然而,众所周知,CNB或VAB诊断为ADH的患者亚组有利,漏诊浸润性乳腺癌的风险很小。当影像学评估无占位性病变或影像学异常完全清除时,对于VAB累及≤2个TDLU的小病灶,可不进去手术切除<sup>[29]</sup>。因为在符合无占位性病变/不一致性、VAB清除≥90%的钙化、≤2个TDLU受累和无坏死标准的女性中,癌症漏诊的可能性为5%<sup>[28]</sup>。美国国家综合癌症网络乳腺癌筛查和诊断指南重点关注CNB,建议对CNB诊断的ADH进行手术切除<sup>[30]</sup>。根据第一届B3类病变的国际共识会议,在ADH的诊断情况下建议开放手术<sup>[19]</sup>。国际共识会议关于ADH的治疗指南以及美国国家综合癌症网络指南都允许对通过放射学完全切除病变的VAB女性患者进行非手术监测,并且只允许对样本中存在钙化的局灶性ADH患者进行检测。

在治疗性VAB后接受监测但未经手术治疗的的患者中,浸润性乳腺癌的风险增加了3%~5%<sup>[31]</sup>。因此,需要进行仔细的个案评估。否则,手术切除仍然是一线治疗<sup>[19,29]</sup>。

### 小叶肿瘤

术语小叶瘤形成(lobular neoplasia, LN)于1978年提出,描述了包括ALH和LCIS在内的疾病谱<sup>[32]</sup>。根据小叶受累程度和/或核异型性(LIN1、LIN2或LIN3),LN也被世界卫生组织称为小叶上皮内瘤变(lobular intraepithelial neoplasia, LIN),LIN1表示ALH,LIN2表示LCIS,LIN3表示多形性/广泛性有或无坏死的LN<sup>[2]</sup>。LN和LIN的命名并没有被广泛采用,尽管LCIS中指定了焦虑诱导术语“癌

症”，但术语ALH和LCIS在文献中的使用仍然很普遍<sup>[33]</sup>。

LN在绝经前女性中更常见，在白人女性中比黑人女性更常见<sup>[34,35]</sup>。它通常是对异常的乳腺X线片、局灶性不对称和乳腺肿块进行乳腺活检时偶然发现的，是指由充满受累叶的小的、单形的发育不良细胞组成的非典型上皮病变<sup>[36]</sup>。ALH和LCIS具有相同的细胞学和结构学发现；ALH在数量上的增殖程度较小，不典型细胞群扩张不到50%的腺泡间隙<sup>[37]</sup>。ALH和LCIS实际上并不是不同的实体；它们是分子学和细胞学水平系列变化的一部分。在这两种情况下，大约80%~90%的细胞表现出由于细胞膜粘附分子E-钙粘蛋白（一种质膜细胞粘附分子）表达减少或缺失而导致的凝聚力丧失。

诊断为ALH发生乳腺癌的相对风险是3~6倍<sup>[20,24,38,39]</sup>。在早期的研究中，VAB后的诊断升级率范围为0%~50%。在这些试验中，一些选择性病例在VAB后进行手术，这导致了选择偏倚和广泛的升级<sup>[40]</sup>。

当小叶单位超过50%的腺泡被核小而均匀的非粘连细胞扩张和扭曲时，即可诊断为LCIS。这是一个相当罕见的发现，真正的发病率尚未知。在大多数情况下，LCIS不能通过临床、钼靶或大体病理检查进行鉴别。1941年当Foote和Stewart首次报道时，假设LCIS是浸润性癌症的前驱病变，建议进行乳房切除术<sup>[41]</sup>。后来的数据显示，浸润性癌症发展的风险是每年1%，而且这种风险存在于双侧。诊断LCIS后10年、20年和35年发生原位癌或浸润性癌的概率分别为13%、26%和35%<sup>[32,42,43]</sup>。LCIS被认为是乳腺癌的危险因素，而不是前驱病变。在有LCIS病史的患者中，大多数后续癌症具有导管组织学特征（49%），但浸润性小叶癌的发生频率（23.1%）高于普通人群（6.5%）<sup>[44]</sup>。LCIS在60%~80%的患者中是多中心的，而在20%~60%的患者中是双侧的<sup>[45,46]</sup>。

如前所述，ALH、LCIS更常见于44~47岁的绝经前女性中<sup>[35]</sup>。绝经前女性发病率较高可能与筛查乳房X光检查的广泛使用有关。这也可能与绝经前女性需要活检的良性乳腺异常数量增加有关，LCIS也可能依赖于激素的影响<sup>[47]</sup>。

组织学上，LCIS分为典型变异和多形性变异。多形性变异由较大的细胞组成，具有明显的核多形性，但与经典变异型LCIS相比，其细胞粘附障碍和胞浆内空泡的特征相似；此外，它还表现出中心粉刺和钙化<sup>[48]</sup>。经典的LCIS多为雌激素受体（estrogen receptor, ER）和孕激素受体（progesterone receptor, PR）阳性，很少过度表达表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）和p53蛋白，增殖率低。经典的LCIS和低级别

DCIS的特征可能存在细胞学重叠。值得一提的是，多形性变异LCIS具有高度的结构特征，ER阴性，HER2和p53蛋白阳性，Ki-67增殖指数较高<sup>[49]</sup>。

当CNB或VAB诊断为经典型LN时，世界卫生组织建议手术切除。如果影像学 and 病理学诊断一致，但没有并存的病变或肿块，则可以对患者进行非常谨慎地随访，谨记手术切除后升级为导管内癌或浸润性癌的风险为10%~35%<sup>[2]</sup>。如果对经典型LN进行手术，则无需考虑边缘清晰的完全切除<sup>[44,49]</sup>。国家综合癌症网络指南还建议对影像学不一致的患者在CNB诊断为LN后进行手术切除；然而，对于影像学-病理学一致的患者，也建议积极监测，采用多学科方法作为手术切除的替代方案<sup>[30]</sup>。德国妇科学指南工作组倾向于在多形性或花色性LN、粉刺样坏死和放射病理不一致的情况下，在CNB或VAB后进行手术切除<sup>[29]</sup>。根据第一届关于B3类病变的国际共识会议，在治疗性切除伴有VAB的经典LN后，无需进一步开放手术的积极监测是合理的<sup>[19]</sup>。根据这些建议，对于CNB或VAB诊断为LN的患者，合适的方法可能不是常规的手术切除；必须重新检查放射学靶点，如果影像学-病理学结果一致显示没有残留的微钙化或邻近的病变，积极的监测可能是一种选择。对于经典型LN的手术切除，在这些指南或小组讨论中，获得阴性的手术切缘并不重要。

对于CNB或VAB的多形性变异LCIS，建议这些患者应与DCIS一样治疗（即手术切缘为阴性的手术切除）<sup>[29,30]</sup>。由于多形性LCIS被认为是一种独特的实体和侵袭性的LN，它有更大潜能发展为浸润性乳腺癌<sup>[50]</sup>。然而，关于多形性LCIS患者的结果和监测数据仍然缺乏，获得阴性切缘可能会导致更高的乳房切除率和未经证实的临床获益。

### 扁平上皮不典型性

扁平上皮异型性（flat epithelial atypia, FEA）是乳腺增生性病变（柱状细胞改变、柱状细胞增生和FEA）的一部分，称为柱状细胞病变。在组织学上，这组病变的特点是TDLUs的可变扩张、单层到多层上皮衬里、管腔分泌物、钙化和管腔上皮细胞的异常更年期极化。具体来说，FEA是由上皮细胞组成的，通常是立方形的，有圆形的单形核，类似于低级的DCIS<sup>[51]</sup>。发展为未来浸润性癌症的相对风险约为1.5，但关于绝对风险的数据仍然缺乏<sup>[52]</sup>。

FEA在组织学上与其他不典型病变（ADH和LN）不同，在影像学上常伴有微钙化，没有任何其他特殊的临床或影像学征象。影像学与病理学的一致性是有限的分析管理的重要内容。只有不到5%的CNB样本被诊断为FEA，而在高达15%的病例中可能升级为导管内癌或浸润

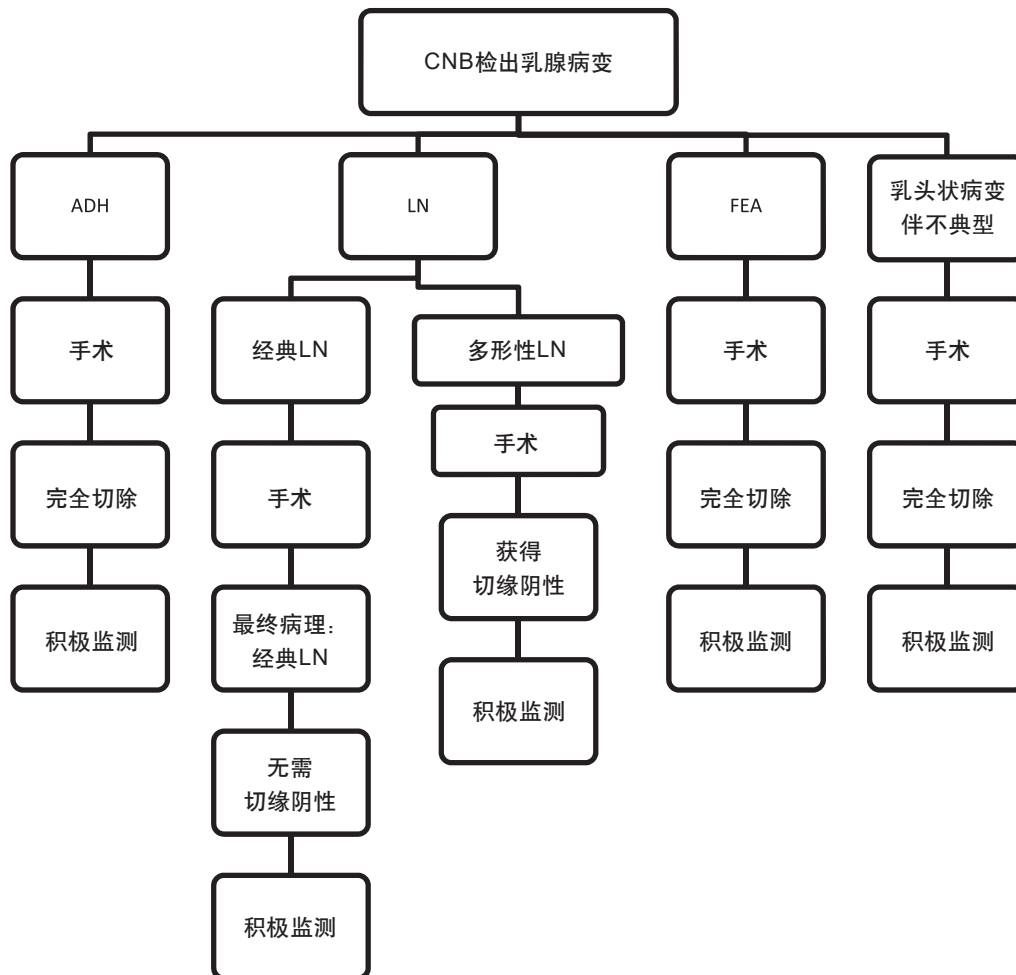


图1. 核心针活检 (CNB) 诊断为B3类异型性病变的处理流程图。ADH: 导管不典型增生; FEA: 扁平上皮异型性; LN: 小叶瘤样病变。

性癌<sup>[53-55]</sup>。

对于FEA患者的最佳临床治疗存在不确定性。德国妇科学肿瘤指南工作组建议在CNB或VAB诊断FEA后进行手术切除,但也省略了VAB上 $\leq 2$ 个TDLU小病变的手术或完全切除影像学异常<sup>[29]</sup>。由于合并恶性肿瘤的风险在FEA患者中处于较低的风险范围,专家组证明在治疗性VAB后无需进一步手术切除是安全合理的<sup>[19]</sup>。如果在切除标本中遇到FEA,则无需进一步处理<sup>[11]</sup>。

### 异型性乳头状病变

乳头状病变 (papillary lesions, PL) 包括一系列乳腺增生性病变,从有/无异型性的导管内乳头状瘤到伴有ADH、DCIS、包膜乳头状癌和浸润性乳头状癌的导管内乳头状瘤。不具异型性的导管内乳头状瘤是一种由上皮

和肌上皮构成的纤维血管核心良性病变,通常为孤立性,位于乳腺中央,但也可发生在外周<sup>[2]</sup>。PL可表现为浆液性/血性分泌物或可触及/放射学肿块形成。病理学家在解释CNB或VAB材料时面临的主要挑战是排除不典型性的存在,并且可能诊断很困难,尤其是CNB,因为CNB通常比VAB提供小片段。这一区别很重要,因为对于CNB或VAB无异型性的PL,当活检具有足够的代表性时,在小病灶中,当与影像学不一致时,不建议进一步治疗<sup>[11,29,56]</sup>。

然而,研究表明,手术切除后伴有异型性的PL升级为浸润性癌的比率可高达35%<sup>[52]</sup>。完全切除VAB上伴有异型性的PL可能是手术的替代选择,但由于这些病变的罕见(占B3b类病变的5%),目前仍缺乏强有力的证据。因此,根据目前的指南建议,活检显示异型性PL应该手术切除,并根据最终的病理情况计划进一步的治疗<sup>[29]</sup>。



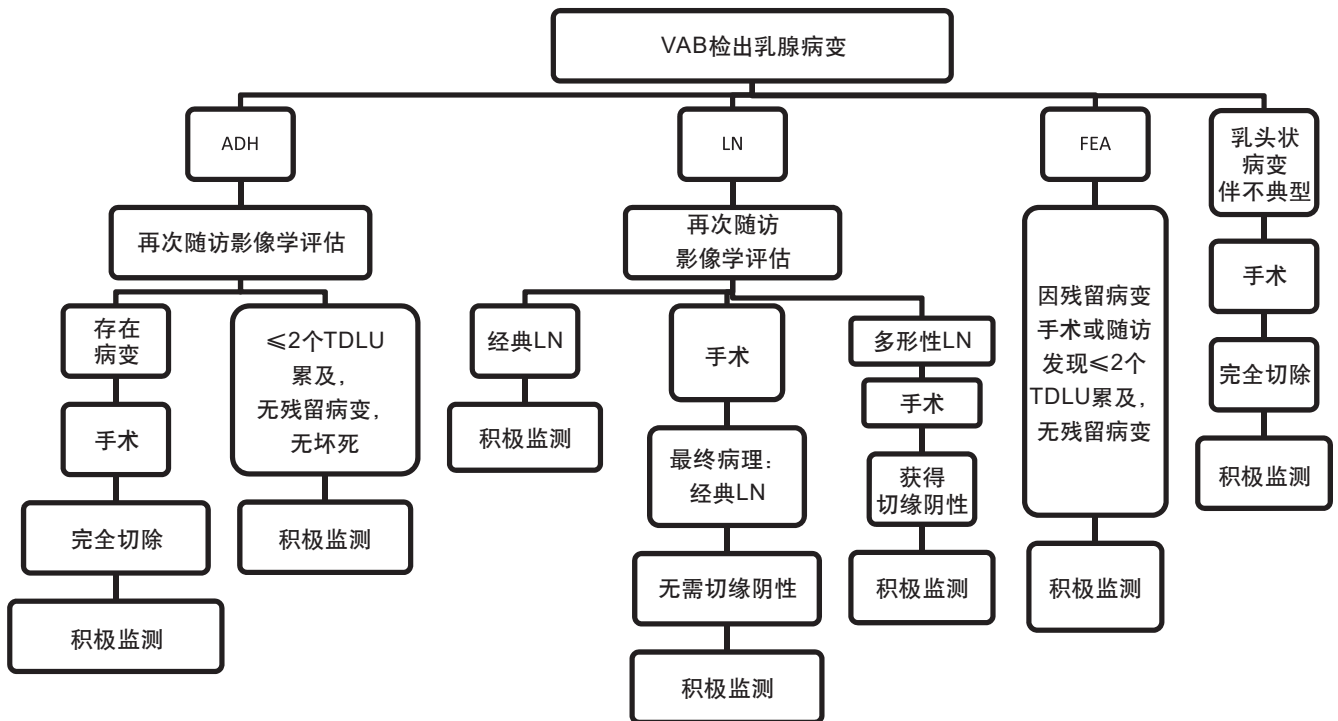


图2. 真空辅助活检 (VAB) 诊断B3类异型性病变的处理流程图。ADH: 导管不典型增生; FEA: 扁平上皮异型性; LN: 小叶瘤样病变; TDLU: 导管终末小叶单位。

### B3类病变的处理

图1显示了一种用于处理诊断为CNB的异型B3类病变的流程图。图2所示为诊断为VAB异型B3类病变的处理方法。

### 降低风险的干预措施

B3类病变与不典型病变的鉴别可能对监测、手术和未来的乳腺癌预防有一定的意义。就化疗药物预防或预防性降低风险手术等干预措施而言, 对这些病变的最佳管理仍缺乏共识。在已知基因突变导致乳腺癌发生风险增加的女性中, 通常考虑降低风险的乳腺切除术。

对于患有乳腺不典型病变的女性, 行为特征可以通过日常改变和风险预测模型的辅助来改变; 对于风险较高的女性, 可以向乳腺专家提供进一步的咨询<sup>[30]</sup>。

在诊断为B3b类病变的患者中, 通过遗传咨询, 乳腺癌的风险可以通过国家癌症研究所乳腺癌风险评估工具Gail模型<sup>[57]</sup>来确定 (可在<http://www.cancer.gov/bcrisktool>获得) Tyrer-Cuzick模型<sup>[58]</sup>、BOADICEA模型<sup>[59]</sup>或其他经过验证的模型<sup>[60]</sup>或者根据各种乳腺癌化学干预试验<sup>[61]</sup>中使用的合格标准。将种族/民族、良性乳腺疾病诊断、乳腺

癌家族史、乳腺密度和体质指数与年龄和绝经状态交互作用的风险模型可以改善ER亚型的预测<sup>[62]</sup>。除种族/民族和非增殖性良性乳腺疾病外, 这些因素包括在Tyrer-Cuzick模型中, 而除绝经期状态和体质指数之外的这些因素也包括在乳腺癌监测联盟模式中<sup>[58]</sup>。应相应改进标准风险模型, 以便更好地预测和识别哪些女性将受益于有针对性的预防战略<sup>[62]</sup>。

诊断为LN或ADH的患者可能会选择化学干预来降低乳腺癌的风险。乳腺不典型病变显著增加女性患乳腺癌的风险。对所有异型进行化学干预可显著降低5年和10年的患癌风险。因此, 任何诊断为ADH和LN的患者, 如果年龄小于35岁, 并且没有治疗禁忌证, 就应该考虑进行化学预防<sup>[55]</sup>。

他莫昔芬、雷洛昔芬和依西美坦的化学干预效果已在大型前瞻性随机对照试验中得到证实<sup>[63-66]</sup>。在国家外科辅助乳腺和肠道项目P-1试验中, 与安慰剂相比, 服用他莫昔芬5年后, 浸润性和非浸润性乳腺癌的数量显著减少了约50%<sup>[63]</sup>。当进行亚组分析时, 有不典型增生史女性的风险降低86%, 有LCIS病史的女性风险降低56%<sup>[63]</sup>。全国外科手术辅助乳腺和肠道项目研究他莫昔芬和雷洛昔芬试验表明, 在绝经后女性中, 雷洛昔芬治疗5年的疗效几乎与

三苯氧胺相当,将浸润性和非浸润性乳腺癌风险降低约38%<sup>[65]</sup>。

研究了芳香化酶抑制剂在乳腺癌预防中对高危女性的预防作用3试验在绝经后女性中比较依西美坦与安慰剂。中位随访3年后,依西美坦显著降低了所有乳腺癌的发病率53%,使浸润性乳腺癌的发病率降低了65%<sup>[66]</sup>。有学者认为,芳香化酶抑制剂是预防乳腺癌最有效的药物<sup>[67]</sup>。国际乳腺癌干预研究Ⅱ试验的随访时间比乳腺预防3试验和辅助试验时间长<sup>[66]</sup>。在国际乳腺癌干预研究Ⅱ试验中,发现大多数与雌激素剥夺相关的副作用不能归因于治疗,然而大多数副作用也在安慰剂组中增加。由于阿那曲唑和依西美坦的疗效比他莫西芬和雷洛昔芬更高,并且有不同但总体上减少的副作用,如子宫内膜癌和静脉血栓形成,阿那曲唑或依西美坦可能成为大多数乳腺癌高风险的绝经后女性降低风险的首选治疗方法,尽管乳腺癌患者因关节痛和骨痛不耐受<sup>[67]</sup>。

对于≥35岁的乳腺癌风险增加的女性,应该讨论使用他莫昔芬(每天20 mg治疗5年)作为降低ER阳性乳腺癌风险的一种选择<sup>[49]</sup>。在绝经后女性中,还应讨论雷洛昔芬(每天60 mg治疗5年)和依西美坦(每天25 mg治疗5年)作为降低乳腺癌风险的选择。那些乳腺癌风险增加的患者被定义为5年预测乳腺癌绝对风险为≥1.66%(基于国家癌症研究所乳腺癌风险评估工具或同等衡量标准)<sup>[30]</sup>。美国临床肿瘤学会特别工作组建议,除了他莫昔芬和雷洛昔芬外,还可以考虑使用依西美坦进行预防,美国国家卫生保健优化研究所建议,他莫昔芬和雷洛昔芬可用于乳腺癌高危妇女<sup>[30,61]</sup>。

综上所述,对B3类病变伴异型性病变的认识和治疗需要多学科的方法来降低过度治疗的风险。强烈推荐量身定制的管理策略,并且必须在个案的基础上讨论备选方案。

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

**Source of funding** Nil.

## ORCID

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

## 参考文献

1. Perry N, Broeders M, de Wolf C. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edi-

- tion-summary document. *Ann Oncol* 2007;19:614–22
- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon: IARC; 2012
  - de Beca FF, Rasteiro C, Correia A, et al. Improved malignancy prediction by B3 breast lesions subclassification. *Ann Diagn Pathol* 2013;17:434–6
  - Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146–51
  - Palli D, Rosselli del Turco M, Simoncini R, et al. Benign breast disease and breast cancer: a case-control study in a cohort in Italy. *Int J Cancer* 1991;47:703–6
  - Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL, et al. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:297–301
  - Houssami N, Ciatto S, Bilous M, et al. Borderline breast core needle histology: predictive values for malignancy in lesions of uncertain malignant potential (B3). *Br J Cancer* 2007;23:1253–7
  - Liberman L, Drotman M, Morris EA, et al. Imaging-histologic discordance at percutaneous breast biopsy. *Cancer* 2000;15:2538–46
  - Lee JM, Kaplan JB, Murray MP, et al. Imaging histologic discordance at MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *Am J Roentgenol* 2007;189:852–9
  - Bianchi S, Caini S, Renne G, et al. Positive predictive value for malignancy on surgical excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) diagnosed by stereotactic vacuum-assisted needle core biopsy (VANCB): a large multi-institutional study in Italy. *Breast* 2011;20:264–70
  - Forester ND, Lowes S, Mitchell E, et al. High risk (B3) breast lesions: what is the incidence of malignancy for individual lesion subtypes? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:519–27
  - Arpino G, Laucirica R, Fau-Elledge RM, et al. Premalignant and in situ breast disease: biology and clinical implications. *Ann Intern Med* 2005;20:446–57
  - Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, et al. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. *Radiology* 1991;180:403–7
  - Mainiero MB, Gareen IF, Bird CE, et al. Preferential use of sonographically guided biopsy to minimize patient discomfort and procedure time in a percutaneous image-guided breast biopsy program. *J Ultrasound Med* 2002;21:1221–6
  - Corben AD, Edelweiss M, Brogi E. Challenges in the interpretation of breast core biopsies. *Breast J* 2010;16:55–59
  - Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, et al. The accuracy of ultrasound, stereotactic, and clinical core biopsies in the diagnosis of breast cancer, with an analysis of false-negative cases. *Ann Surg* 2005;242:701–7
  - Sohn V, Arthurs Z, Herbert G, et al. Atypical ductal hyperplasia: improved accuracy with the 11-gauge vacuum-assisted versus the 14-gauge core biopsy needle. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2497–501
  - Houssami N, Ciatto S, Ellis I, et al. Underestimation of malignancy of breast core-needle biopsy: concepts and precise overall and category-specific estimates. *Cancer* 2007;1:487–95
  - Rageth CJ, O'Flynn EA, Comstock C, et al. First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat* 2016;159:203–13
  - Page DL, Dupont WD, et al. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985;1:2698–708
  - Rakha EA, Lee AH, Jenkins JA, et al. Characterization and outcome of breast needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Int J Cancer* 2011;15:1417–24
  - Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;21:229–37

23. Hartmann LC, Radisky DC, Frost MH, *et al.* Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study. *Cancer Prev Res* 2014;7:211–17
24. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, *et al.* Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003;11:125–9
25. Ma XJ, Salunga R, Tuggle JT, *et al.* Gene expression profiles of human breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;13:5974–9
26. Jang M, Cho N, Moon WK, *et al.* Underestimation of atypical ductal hyperplasia at sonographically guided core biopsy of the breast. *Am J Roentgenol* 2008;191:1347–51
27. Grady I, Gorsuch H, Wilburn-Bailey S. Ultrasound-guided, vacuum-assisted, percutaneous excision of breast lesions: an accurate technique in the diagnosis of atypical ductal hyperplasia. *J Am Coll Surg* 2005;201:14–17
28. Racz JM, Degnim AC. When does atypical ductal hyperplasia require surgical excision? *Surg Oncol Clin N Am* 2018;27:23–32
29. Guidelines of the AGO breast committee: lesions of uncertain malignant potential (B3). 2016. Available from: [https://www.agoonline.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/en/2016E%2006\\_Lesions%20of%20Uncertain%20Malignant%20Potential%20%28B3%29.pdf](https://www.agoonline.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/en/2016E%2006_Lesions%20of%20Uncertain%20Malignant%20Potential%20%28B3%29.pdf)
30. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, *et al.* Breast cancer screening and diagnosis, version 3.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2018;16:1362–89
31. Forgeard C, Benchaib M, Guerin N, *et al.* Is surgical biopsy mandatory in case of atypical ductal hyperplasia on 11-gauge core needle biopsy? A retrospective study of 300 patients. *Am J Surg* 2008;196:339–45
32. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, *et al.* Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978;42:737–69
33. Jorns J, Sabel MS, Pang JC. Lobular neoplasia: morphology and management. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:1344–9
34. Rosner D, Bedwani RN, Vana J, *et al.* Noninvasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980;192:139–47
35. Page DL, Kidd TE, Jr, Dupont WD, *et al.* Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991;22:1232–9
36. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, *et al.* Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol* 2004;57:897–902
37. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:227–38
38. Collins LC, Baer H, Tamimi RM, *et al.* Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2007;15:180–7
39. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, *et al.* Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *JCO* 2007;1:2671–7
40. Berg WA. Image-guided breast biopsy and management of high-risk lesions. *Radiol Clin North Am* 2004;42:935–46
41. Foote FW, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941;17:491–3
42. Rosen PP, Kosloff C, Lieberman PH, *et al.* Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978;2:225–51
43. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R. Lobular neoplasia. Long term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996;1:1024–34
44. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, *et al.* Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *JCO* 2005;20:5534–41
45. Hutter RV. The management of patients with lobular carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1984;1:798–802
46. Powers RW, O'Brien PH, Kreutner A. Jr., Lobular carcinoma in situ. *J Surg Oncol* 1980;13:269–73
47. Li CI, Anderson BO, Daling JR, *et al.* Changing incidence of lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75:259–68
48. Frost AR, Tsangaris TN, Silverberg SG. Pleomorphic lobular carcinoma in situ. *Pathol Case Rew* 1996;1:27–30
49. Wen HY, Brogi E. Lobular carcinoma in situ. *Surg Pathol Clin* 2018;11:123–45
50. Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL. Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. *J Natl Compr Cancer Netw* 2006;4:511–22
51. Collins LC. Precursor lesions of the low-grade breast neoplasia pathway. *Surg Pathol Clin* 2018;11:177–97
52. Degnim AC, King TA. Surgical management of high-risk breast lesions. *Surg Clin North Am* 2013;93:329–40
53. Khoumais NA, Scaranelo AM, Moshonov H, *et al.* Incidence of breast cancer in patients with pure flat epithelial atypia diagnosed at core-needle biopsy of the breast. *Ann Surg Oncol* 2013;20:133–8
54. Lamb LR, Bahl M, Gadd MA, *et al.* Flat epithelial atypia: upgrade rates and risk-stratification approach to support informed decision making. *J Am Coll Surg* 2017;225:696–701
55. Lavoue V, Roger CM, Poilblanc M, *et al.* Pure flat epithelial atypia (DIN 1a) on core needle biopsy: study of 60 biopsies with follow-up surgical excision. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:121–6
56. Boufelli G, Giannotti MA, Ruiz CA, *et al.* Papillomas of the breast: factors associated with underestimation. *Eur J Cancer Prev* 2018;34:1304–8
57. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, *et al.* Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;20:1879–86
58. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004;15:111–30
59. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, *et al.* BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med* 2019;21:1708–18
60. Amir E, Evans DG, Shenton A, *et al.* Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet* 2003;40:807–14
61. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, *et al.* Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013;1:4383
62. Kerlikowske K, Gard CC, Tice JA, *et al.* Risk factors that increase risk of estrogen receptor-positive and -negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016;31:109
63. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, *et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;16:1371–88
64. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, *et al.* The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *JAMA* 1999;16:2189–97
65. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, *et al.* Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:696–706
66. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, Ales-Martinez JE, *et al.* Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;23:2381–91

67. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, *et al.* Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;22:1041-8

### 文后点评

乳腺癌是威胁女性死亡的第一癌症，我国每年就约有1.33万人死于乳腺癌，多数乳腺病变，如明确的良性病变和典型的癌，诊断都比较容易，但有些病例不易诊断，如乳腺不典型增生，对于乳腺是否存在不典型增生、形态学、诊断学标准如何，是否为临界性或癌前病变等，尚有不同的认识。

长期以来对乳腺是否存在导管或小叶上皮不典型增生一直存有争论，有两种不同的观点：①增生和导管内癌之间不存在中间型，即不存在不典型增生。②乳腺与其他器官（如宫颈、食管、胃、肠道等）一样，肿瘤的形成呈现各阶段连续渐进的过程，是较长期演变的结果，不典型增生是癌前必经阶段，从一般性增生到原位癌之间增殖过程是客观存在的一个重要组织学阶段。

最近一篇由土耳其伊斯坦布尔马尔马拉大学医院妇产科M. U. Ugurlu等发表的《B3类乳腺异型性病变的评估和处理：一项回顾性研究》的研究表明：不确定的潜在恶性病变（B3类病变）包括导管不典型增生（ADH）、小叶不典型增生（ALH）、小叶原位癌（LCIS）、扁平上皮异型性（FEA）和乳头状病变（PL）伴异型性和放射状瘢痕。由于不同B3类病变在恶性程度上存在异质性，这些病变根据无异型（B3a类）和存在异型（B3b类）进一步分类。有证据表明，这些病变是恶性肿瘤的前兆或风险指标，这意味着乳腺癌的发展不一定在发现异型性的部位。那么问题来了，如何对患者选择合适检查以避免最小的漏诊或者最小化观察期癌症风险，又或者如何才能选择最适合的治疗方案，而不是一味地过度治疗，这成了很多临床医师面对的棘手问题。

在进行一系列的回顾性研究后作者表明：对B3类病变伴异型性病变的认识和治疗需要多学科的方法来降低过度治疗的风险。强烈推荐量身定制的管理策略，并且必须在个案的基础上讨论备选方案。

对于女性，乳房不仅仅承载了哺乳后代、传承生命的意义，也是女性重要的第二性征，是体现女性形体美和性感美不可或缺的重要标志。在乳腺疾病来临的时候，通过多种手段筛查明确诊断仅仅是第一步，如何去选择一种最适合的治疗方式，既不过度治疗让女性失去形体美，又不会因为一个“不舍得”造成遗憾，可能是医生要一直思考的问题。

（新疆维吾尔自治区人民医院 王琳）

## 综述

# 与多囊卵巢综合征有关的中年女性的健康后果

## Midlife women's health consequences associated with polycystic ovary syndrome

A. T. Ali<sup>a</sup> and F. Guidozzi<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Chemical Pathology, NHLs, Tygerberg Hospital and Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; <sup>b</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

顾超 译 张绍芬 校

### 摘要

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是最常见的女性内分泌疾病之一。其症状最早出现在青春期,可能包括月经不调、闭经、多毛和肥胖。无论其外观表型如何,PCOS患者均存在代谢性肥胖。PCOS与代谢综合征、2型糖尿病、抑郁症、心血管疾病和妇科肿瘤存在相关性。对于患有PCOS的肥胖女性来说,其代谢紊乱主要归因于胰岛素抵抗,除代谢紊乱以外,炎症、氧化应激和环境因素的相互作用特征也与PCOS相关。本综述旨在强调PCOS与中年女性健康并发症之间的关系。

### ARTICLE HISTORY

Received 9 February 2018  
Revised 3 September 2019  
Accepted 6 October 2019  
Published online 28 October 2019

### 关键词

多囊卵巢综合征;  
代谢综合征; 肥胖;  
2型糖尿病; 抑郁症;  
心血管疾病;  
子宫内膜癌

### 引言

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是最常见的女性内分泌疾病之一。根据鹿特丹 (Rotterdam) 标准,诊断PCOS至少需要满足三个特征中的两个。这些特征包括无排卵、高雄激素和超声下多囊卵巢形态改变。PCOS的临床特征在不同的女性中可能有所不同<sup>[1]</sup>。在患有PCOS的中年女性中倾向存在各种心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的潜在危险因素,例如代谢综合征、肥胖、血脂紊乱、高血压、葡萄糖不耐受、2型糖尿病、焦虑症和促炎性细胞因子的增加<sup>[2,3]</sup>。

对于PCOS中年女性患者 (年龄40~60岁) 的研究表明,她们更有可能出现代谢综合征<sup>[2,4,5]</sup>、2型糖尿病<sup>[2,3,6-8]</sup>、CVD<sup>[2,3,6,7,9]</sup>、包括抑郁症在内的精神性并发症<sup>[3,10]</sup>和妇科肿瘤<sup>[3,11-13]</sup>。这些疾病是PCOS的直接后果还是由其他代谢并发症所致目前尚不清楚,因为一些研究报道心血管疾病风险<sup>[14,15]</sup>或死亡率<sup>[16,17]</sup>在此两者间没有显著差异。与对照组相比<sup>[18,19]</sup>,患有PCOS的中年女性往往有更高的体质指数 (body mass index, BMI) 和腰围,尽管并不完全源于这些研究<sup>[3,10-13]</sup>。这篇综述目的在于针对合并某些特定中年女性健康并发症的PCOS患者进行详细说明,并进一步阐

明将这些并发症与PCOS联系在一起的潜在机制。

### 代谢综合征与PCOS

代谢综合征是一组代谢紊乱症候群,其直接增加冠状动脉性心脏病 (coronary heart disease, CHD)、CVD和2型糖尿病的患病风险<sup>[20]</sup>。虽然目前代谢综合征的定义有很多,但目前最为广泛接纳的定义是国家胆固醇教育计划成人治疗专家组III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III) 所定义的代谢综合征的概念,在临床实践和科研中兼具简洁性与实用性。由于该定义不再考虑BMI,而认为腹型肥胖 (以腰围作为衡量标准: 男性 $\geq 102$  cm, 女性 $\geq 88$  cm) 对于代谢综合征的发展至关重要。此定义中包含的其他参数: 高甘油三酯血症 $\geq 150$  mg/dl (1.695 mmol/L), 低高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) (男性 $< 40$  mg/dl, 女性 $< 50$  mg/dl), 血压 $> 130/85$  mmHg以及空腹血糖 $> 110$  mg/dl<sup>[20]</sup>。

在年龄大于40岁的PCOS患者中有超过50%的女性存在发展为代谢综合征的风险<sup>[4]</sup>。尽管一些研究报道,与对照组相比代谢综合征在超重和肥胖的PCOS患者中更加流

表1 关于PCOS患者发生CVD的两种不同观点及相应支持证据

| CVD是由PCOS引起的   | CVD是由代谢综合征引起的  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>与对照组相比, 在PCOS患者中CVD发病的危险因素更常见<sup>[2,3,6,7,9]</sup></li> <li>PCOS患者颈动脉IMT升高<sup>[9,33]</sup></li> <li>PCOS患者雄激素增高。高雄激素性PCOS患者的心脏代谢情况最差并且CVD风险因素发生率最高<sup>[33,39,40]</sup></li> <li>PCOS患者冠状动脉钙化(CAC)增加<sup>[9]</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>所有这些危险因素也与代谢综合征有关, 有研究证实, 炎症标志物会随着体重减轻而减少<sup>[19]</sup>。此外, 代谢标志物与肥胖密切相关而非PCOS状态<sup>[18]</sup>。调整健康的生活方式可以显著减少这些并发症<sup>[19,23-27]</sup></li> <li>在以往大多数的研究中, PCOS患者比对照组体重更高, 腰围也更粗<sup>[18,21,22]</sup>, 而许多研究没有测量腰围</li> <li>体重与腰围的显著下降可明显改善CVD的生物标志物<sup>[19,28-31]</sup></li> <li>当患者和对照组BMI相似时, CVD的危险因素在两者间无差异<sup>[32]</sup></li> <li>PCOS患者与对照组的CVD死亡率无差异<sup>[14,16,32]</sup></li> <li>无论是否患有PCOS, 超重和肥胖患者通常表现为颈动脉IMT增高<sup>[34,35]</sup></li> <li>代谢综合征的症状如血压、总胆固醇、高密度脂蛋白、甘油三酯、腰围<math>\geq 85</math> cm和异常的体质指数是IMT的独立长期预测因子<sup>[36-38]</sup></li> <li>PCOS的高雄激素血症与腹型肥胖的严重程度密切相关<sup>[41]</sup>, 与胰岛素抵抗和高血压共同构成了CVD的代谢核心<sup>[42]</sup>。体重减轻和腰围减少与改善代谢指标和恢复正常雄激素水平相关<sup>[19,28-31]</sup></li> <li>最近的一项研究表明, 高雄激素水平对动脉粥样硬化和CVD无显著影响<sup>[42]</sup></li> <li>CAC与腹型肥胖相关<sup>[43]</sup>, 腹型肥胖的持续时间较长与亚临床冠状动脉性心脏病有关<sup>[44]</sup></li> </ul> |

ER: 雌激素受体; MHT: 绝经激素治疗; PR: 孕激素受体。

行<sup>[4,5,21,22]</sup>, 但这可能是腹型肥胖的影响<sup>[21]</sup>。一项纳入1223例PCOS患者的研究表明, PCOS患者代谢综合征的患病率(15.8%)高于对照组(10.1%)<sup>[21]</sup>。然而, 在对BMI进行控制后两组间并未发现显著差异。在关于CVD的发展情况方面代谢综合征与PCOS的相互作用见表1。

## 代谢紊乱与PCOS

在PCOS患者中, 代谢紊乱包括2型糖尿病<sup>[2,3,6-8]</sup>、CVD<sup>[2,3,6,7,9]</sup>、抑郁症<sup>[3,10]</sup>和子宫内膜癌<sup>[11-13]</sup>。据报告, 在不同种族的群体中, 这些疾病存在差异。与白种人和高加索女性相比, 患有PCOS的非洲女性患代谢综合征和CVD的风险更高<sup>[23,26,45]</sup>。

2型糖尿病是胰岛素抵抗和肥胖的直接结果, 特别是腹型肥胖。特点是胰岛素分泌和功能异常, 导致高血糖。2型糖尿病经常在患有PCOS的肥胖女性中被报道<sup>[46]</sup>, 尽管它可能与PCOS无直接联系。生物化学可能包括甘油三酯、总胆固醇、细胞因子、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的升高和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的下降<sup>[47]</sup>。

在女性肥胖PCOS患者中可以观察到, 胰岛素抵抗不仅是糖耐量受损和2型糖尿病的预测因子, 而且是发生CVD的预测因子<sup>[48]</sup>, 以及将高血压、葡萄糖不耐受、肥胖、血脂异常和冠状动脉疾病联系在一起的关键因素<sup>[49]</sup>。相反, 在促炎细胞因子和氧化应激水平升高的女性中<sup>[50,51]</sup>, 无论BMI异常与否或是否患有PCOS, CVD风险均可增加。氧化应激的特点是独立于胰岛素抵抗之外的活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加和抗氧化水平降低。氧化应激与年龄增加、腹部脂肪、高血压、血糖、胰岛

素、甘油三酯和胰岛素抵抗有关。因此, ROS的过度生成和/或持续增加在CVD的发展中起着至关重要的作用<sup>[52]</sup>。这是因为ROS的持续存在将导致心血管、肾脏以及神经系统的抗氧化能力降低, 从而导致高血压。ROS诱导的DNA突变参与了肿瘤的发生、发展和转移, PCOS患者罹患恶性肿瘤的风险亦增加<sup>[53]</sup>。

氧化应激也可能将PCOS患者与2型糖尿病和恶性肿瘤的发生联系在一起<sup>[53,54]</sup>。2型糖尿病合并高血压如果控制不好, 可导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESDR), ESDR也可促进CVD的发展。内脏脂肪与血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)升高有关。CRP检测已被用于判断PCOS患者的代谢成分以及预测CVD风险<sup>[55]</sup>。PCOS女性即使腹部有少量脂肪, 也可能对肥胖相关代谢风险因素(如胰岛素抵抗、足以导致动脉粥样硬化的血脂紊乱和血压升高)的产生和发展起到关键作用, 而这些都是CVD风险的主要特征<sup>[56]</sup>。

内脏脂肪过多或腰围增加与胰岛素抵抗、2型糖尿病、CVD和某些类型的恶性肿瘤存在相关性<sup>[49,57]</sup>。PCOS患者CVD患病率的增加可能是由于一系列原因, 包括腹型肥胖和其他相关风险, 如高甘油三酯血症、高血压、高胆固醇血症和2型糖尿病。一些患有PCOS的中年女性BMI正常, 但患有胰岛素抵抗以及代谢不稳定应归于脂肪分布的异常和/或内脏脂肪的增加<sup>[58,59]</sup>。

如果没有糖代谢紊乱, 严重的血脂异常或动脉高血压在PCOS的年轻女性中并不常见<sup>[60]</sup>。而在瘦体型PCOS女性患者中, 自身固有的胰岛素抵抗、高脂血症、高雄激素血症以及遗传易感性和/或与环境因素的相互作用可能部分性解释CVD患病率增加的原因。另一个可能的原因是, 在临床上, 瘦体型或正常体重(BMI正常)的女性内脏脂

肪的微小增加可能是非常重要的,并会导致短暂的代谢紊乱<sup>[61]</sup>。而这些代谢紊乱可能促进PCOS以及高血压、2型糖尿病、动脉粥样硬化和CVD的发生。

PCOS女性与对照组相比抑郁症的发病率增加<sup>[3,10]</sup>。合并包括抑郁症在内的精神并发症的PCOS患者最常见症状为月经不规则。此外,PCOS也是导致不孕、多毛和体重增加的最常见原因<sup>[62]</sup>。并且,与PCOS相关的如体重增加、多毛、痤疮、脱发等身体特征可能会导致自尊心下降并对心理健康和性生活满意度产生消极影响<sup>[63]</sup>。

抑郁症可能增加患糖尿病的风险<sup>[64,65]</sup>,反之亦然<sup>[66]</sup>。不良饮食习惯和功能障碍均与抑郁症的严重程度相关,且均会促进体重增加,胰岛素抵抗,并最终发展为2型糖尿病<sup>[67]</sup>。

乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌曾在PCOS的女性中被报道<sup>[3,11-13]</sup>,其中子宫内膜癌最为常见<sup>[3]</sup>。非对抗雌激素对子宫内膜的长期刺激可能是将PCOS与子宫内膜癌联系在一起的可能机制。PCOS中常见的月经周期紊乱、无排卵和不孕,都与无拮抗的高雌激素水平有关。如果不进行治疗,与胰岛素抵抗相关的血液学变化可能导致雄激素、黄体生成素和胰岛素样生长因子-1的过度分泌,结合持续的炎症环境为DNA突变、恶性肿瘤生长与侵袭提供了适宜条件<sup>[68,69]</sup>。PCOS和卵巢癌发生风险之间未发现显著关联<sup>[12,13]</sup>。

## 流行病学证据

### 抑郁症

PCOS会使压力、焦虑和抑郁增加两倍以上<sup>[3]</sup>。一项系统性综述以及包括了不同国家总计10项研究的荟萃分析和5个以BMI配对的亚分析表明<sup>[10]</sup>,与对照组相比,PCOS患者更容易抑郁。与年龄匹配的对照组相比,PCOS女性抑郁症状的患病率增加了4倍(OR=4, 95% CI: 2.96~5.5)。Dokras及其同事进行了另一项荟萃分析<sup>[67]</sup>,PCOS女性出现焦虑症状的风险明显高于对照组(OR=6.88, 95% CI: 2.5~18.9)。

### 2型糖尿病

既往研究表明,PCOS女性患者无论年龄与BMI如何,其2型糖尿病的发病率显著高于普通人群<sup>[7,8]</sup>。与年龄和BMI匹配的对照组相比,PCOS患者发生2型糖尿病的风险增加4~7倍<sup>[4,7,8]</sup>,并且在更年轻的人群中匹配后发现PCOS患者发生糖尿病的风险高了2倍<sup>[7]</sup>。此外,尽管大多数PCOS女性患者的β细胞功能未见明显异常,但糖耐量试验或膳

食中相当多比例的PCOS女性患者表现出β细胞反应不足,尤其是在其一级亲属患有2型糖尿病的情况下<sup>[70]</sup>。在糖耐量正常的PCOS女性患者中,每年有16%的患者将逐步出现糖耐量受损;而在已经出现糖耐量受损的PCOS女性患者中,每年将有2%发展为2型糖尿病<sup>[71]</sup>。大约有30%~40%的PCOS女性患者同时存在糖耐量受损,约有7.5%~10%患者同时合并2型糖尿病<sup>[72,73]</sup>。

荷兰的一项基于自我报告研究的随访表明,在瘦体型PCOS女性患者中2型糖尿病的患病率是相同体型对照组的4倍<sup>[73]</sup>。矛盾的是,最近丹麦的一项研究显示<sup>[74]</sup>,在诊断为PCOS瘦体型女性患者中2型糖尿病的患病率低于1%,而且在随访期间与年龄匹配的对照组相比也与既往报道的情况类似——这种风险并没有增加<sup>[75]</sup>。这强调了两点:第一,对于瘦体型PCOS女性患者来说,PCOS和2型糖尿病间无直接联系;第二,对于PCOS患者而言,拥有正常体重或正常腰围对于降低2型糖尿病的风险十分重要。

### 心血管疾病

与年龄匹配的对照组相比,PCOS女性患者发生CVD的风险更高,发病年龄也更早<sup>[76]</sup>。在按不同类型对CVD进行研究时,Zhao等<sup>[77]</sup>报告了PCOS和CHD之间存在显著相关性(OR=1.44, 95% CI: 1.13~1.84)。然而,心肌梗死与PCOS之间则无显著相关性(OR=1.01, 95% CI: 0.68~1.51)。一项在澳大利亚进行长期随访的大型研究中,Hart和Doherty发现PCOS患者与对照组相比,其发生缺血性心脏病的风险增加了2倍多[危险比(hazard ratio, HR) 2.89, 95%: 1.68~4.97]<sup>[3]</sup>。意外的是,与对照组相比,PCOS女性患者CVD风险导致的死亡率并没有显著增加<sup>[16,78]</sup>。

颈动脉内中膜厚度(intima media thickness, IMT)是一种简单可靠的预测和监测中老年人CVD进展的指标,主要用于PCOS患者CVD的研究。与对照组相比,PCOS女性患者颈动脉IMT显著增加<sup>[9,79,80]</sup>,提示这些患者出现早期动脉粥样硬化风险将大大增加,从而强调了筛查和监测PCOS女性患者CVD危险因素的重要性<sup>[9,33,79,80]</sup>。

### 妇科肿瘤

多项研究一致表明PCOS和子宫内膜癌存在强相关性(表2)。与对照组相比,PCOS女性患者发生子宫内膜癌的风险增加了2~5倍<sup>[11-13,81,82]</sup>。一项澳大利亚的大型研究<sup>[3]</sup>强有力地证实了子宫内膜癌与PCOS的关系。与对照组相比,PCOS女性患者子宫内膜癌的患病风险增加了22倍(HR 22.52, 95% CI: 6.94~73.14),这提示PCOS的治疗是预防

表2 乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌和PCOS之间的关系

| 第一作者与发表年份                       | 研究类型   | 肿瘤类型  | 报告的风险比                 |
|---------------------------------|--------|-------|------------------------|
| Brinton等2010年 <sup>[82]</sup>   | 队列研究   | 乳腺癌   | 1.3 (95% CI: 1.1-1.6)  |
| Barry等2014年 <sup>[12]</sup>     | Meta分析 | 乳腺癌   | 1.0 (95% CI: 0.6-1.4)  |
| Shen等2015年 <sup>[11]</sup>      | 队列研究   | 乳腺癌   | 1.6 (95% CI: 0.9-2.8)  |
| Gottschau等2015年 <sup>[13]</sup> | 队列研究   | 乳腺癌   | 1.1 (95% CI: 0.8-1.4)  |
| Brinton等2010年 <sup>[82]</sup>   | 队列研究   | 卵巢癌   | 1.8 (95% CI: 0.9-1.3)  |
| Bodmer等2011年 <sup>[83]</sup>    | 病例对照研究 | 卵巢癌   | 1.6 (95% CI: 0.7-4.1)  |
| Barry等2014年 <sup>[12]</sup>     | Meta分析 | 卵巢癌   | 1.4 (95% CI: 0.9-2.2)  |
| Shen等2015年 <sup>[11]</sup>      | 队列研究   | 卵巢癌   | 1.0 (95% CI: 0.2-4.6)  |
| Gottschau等2015年 <sup>[13]</sup> | 队列研究   | 卵巢癌   | 1.8 (95% CI: 0.8-3.2)  |
| Fearnley等2010年 <sup>[81]</sup>  | 病例对照研究 | 子宫内膜癌 | 2.2 (95% CI: 0.9-5.7)  |
| Brinton等2010年 <sup>[82]</sup>   | 队列研究   | 子宫内膜癌 | 2.0 (95% CI: 1.1-3.3)  |
| Barry等2014年 <sup>[12]</sup>     | Meta分析 | 子宫内膜癌 | 2.8 (95% CI: 1.3-6.0)  |
| Shen等2015年 <sup>[11]</sup>      | 队列研究   | 子宫内膜癌 | 4.7 (95% CI: 1.6-14.1) |
| Gottschau等2015年 <sup>[13]</sup> | 队列研究   | 子宫内膜癌 | 3.9 (95% CI: 2.2-6.3)  |

子宫内膜癌和优化健康功能的关键窗口。

### 生活方式改变和PCOS

生活方式的改变包括锻炼、健康饮食和减重，这是改善长期预后的关键，如图1所示<sup>[25,38-40]</sup>。生活方式的改变是一个可以实现的方法，可持续将BMI和腰围控制在正常范围内，如体育活动和健康饮食，减少饮酒和戒烟。先前的研究已经表明，健康的生活方式建立在不吸烟、满意的BMI、水果和蔬菜的摄入量增加、规律的体育锻炼的基础上，从而起到降低心脏代谢风险因素，改善内分泌指标的作用<sup>[36,84]</sup>。因此，某些特定的慢性病包括2型糖尿病、CVD和恶性肿瘤的发病率将会下降。此外，健康的生活方式干预也可以减轻压力、改善情绪和增强自尊心<sup>[85]</sup>。

### 既往研究的局限性

以往研究中存在的主要问题之一是存有混杂变量，如肥胖和代谢综合征。肥胖是2型糖尿病、CVD和子宫内膜癌的确切危险因素<sup>[20]</sup>。大多数的PCOS女性患者是超重或肥胖的，说明其与PCOS的发病机制有关。腹型肥胖与包括胰岛素抵抗和IMT增加在内的CVD危险因素密切相关<sup>[86,87]</sup>，还与动脉粥样硬化和CVD炎症标志物——C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和血清白介素 (serum interleukin, IL-18) 相关<sup>[86,88]</sup>。对代谢综合征的不同定义会高估或低估其相关风险，包括2型糖尿病和CVD<sup>[5,20]</sup>。以往另一个缺陷是大多数关于PCOS女性患者代谢性疾病的研究中的对照组都使用了低于PCOS组的BMI<sup>[4,5,14,18,19]</sup>和腰围<sup>[4,5,18]</sup>。虽然BMI的差异可能对血液参数的影响较小，但腰围的细微差异对于研究而言则可能是至关重要

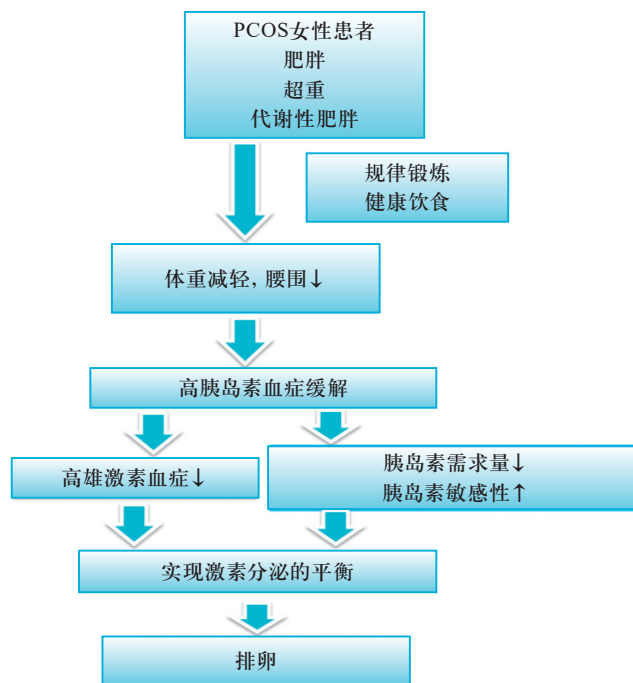


图1. 生活方式改变在PCOS管理中的作用。

的<sup>[79]</sup>。当某项研究对混杂变量进行控制时，人们希望与PCOS相关的风险被尽可能的减弱（如果没有完全去除的话）。以往研究报告的健康风险多是基于小样本的<sup>[18,32]</sup>。此外，之前的一些研究甚至没有使用对照组<sup>[6,89]</sup>，因此其证据不足以得出一个可信的结论。在荷兰的PCOS人群的随访研究中，对病例的访谈是电话随访的形式<sup>[7]</sup>，而电话采访与报道偏倚存在相关性——受访者往往受到社会因素的影响提供较轻的体重和偏高的身高数据。其他局限性还包括缺乏纳入患者的医疗个人史的细节及家族史。家族史是糖尿病、CVD与恶性肿瘤的确切危险因素。还应该提供其他风险因素如胆固醇水平，酒精摄入量、吸烟史、代谢综合征以及生育史方面的数据<sup>[11]</sup>。此外，如何选择研究方式是PCOS研究中的另一个挑战，例如采用病例对照研究来评价PCOS与代谢性疾病易于出现回忆偏倚，并且通常情况下对混杂因素的控制也十分有限<sup>[12]</sup>。最后，以往的大多数研究中缺乏亚组分析（例如，肥胖体型与瘦体型患者的比较，腹型肥胖与非腹型肥胖患者的比较，胰岛素抵抗与非胰岛素抵抗患者的比较）。由于以上种种局限性，亟需设计良好的前瞻性研究来证实PCOS与代谢紊乱存在直接相关性。

### 结论

在世界范围内，PCOS作为女性最常见的内分泌疾病



影响十分广泛。与对照组相比,患有PCOS女性更容易受到中年女性特有的健康威胁。PCOS女性患者发生肥胖,代谢综合征、2型糖尿病、抑郁症、CVD和妇科恶性肿瘤的比例更高。然而,以往的研究往往存在较大的局限性包括样本量小,没有对照组,以及无法控制诸如肥胖和代谢综合征等的混杂因素。此外,先前大量研究多是基于BMI和腰围高于对照组的PCOS女性患者。因此,很难认定2型糖尿病和CVD在PCOS人群中患病率的增加是由PCOS直接造成的——因为大多数的PCOS患者存在超重、肥胖、胰岛素抵抗,所有这些反过来本身也都是2型糖尿病和CVD的风险因素。抑郁症和子宫内膜癌均与PCOS直接相关。治疗PCOS和控制肥胖可能会对中年女性健康以及其与健康和老龄化的关系产生影响。通过实行有侧重点的生活方式改变,包括锻炼、膳食结构改变、戒烟、限制饮酒、减轻压力、治疗抑郁症和正确管理所有相关的合并症,大部分PCOS女性患者的情况有望逆转。

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

**Source of funding** Nil.

## 参考文献

- Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014;171:1–29
- Sirmans SM, Parish RC, Blake S, Wang X. Epidemiology and comorbidities of polycystic ovary syndrome in an indigent population. *J Investig Med* 2014;62:868–74
- Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:911–19
- Cheung LP, Ma RC, Lam PM. Cardiovascular risks and metabolic syndrome in Hong Kong Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:1431–8
- Cussons AJ, Watts GF, Burke V, Shaw JE, Zimmet PZ, Stuckey BG. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: a comparison of different approaches to defining the metabolic syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:2352–8
- Mani H, Levy MJ, Davies MJ, et al. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2013;78:926–34
- Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2001;16:556–60
- Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:347–3
- Calderon-Margalit R, Siscovick D, Merkin SS, et al. Prospective association of polycystic ovary syndrome with coronary artery calcification and carotid-intima-media thickness: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Women's study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2688–94
- Dokras A, Clifton S, Futterweit V, Wild V. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;117:145–52
- Shen C-C, Yang AC, Hung J-H, Hu L-Y, Tsai S-J. A nationwide population-based retrospective cohort study of the risk of uterine, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome. *Oncologist* 2015;20:45–9
- Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:748–58
- Gottschau M, Kjaer S, Jensen A, Munk C, Mellenmkjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol* 2015;136:99–103
- Iftikhar S, Collazo-Clavell ML, Roger VL, et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *Neth J Med* 2012;70:74–80
- Anderson SA, Barry JA, Hardiman PJ. Risk of coronary heart disease and risk of stroke in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;176:486–7
- Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil* 2000;3:101–5
- Zhou Y, Wang X, Jiang Y, et al. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of stroke and all-cause mortality: insights from a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2017;33:904–10
- Cassar S, Teede HJ, Harrison CL, Joham AE, Moran LJ, Stepto NK. Biomarkers and insulin sensitivity in women with PCOS: characteristics and predictive capacity. *Clin Endocrinol* 2015;83:50–8
- Moran LJ, Noakes M, Wittert GA, Clifton PM, Norman RJ. Weight loss and vascular inflammatory markers in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2012;25:500–3
- Ali AT. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Ceska Gynekol* 2015;80:279–89
- Panidis D, Macut D, Tziomalos K, et al. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2013;78:586–92
- Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, et al. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;106:131–7
- Nybacka Å, Carlström K, Ståhle A, Nyrén S, Hellström PM, Hirschberg AL. Randomized comparison of the influence of dietary management and/or physical exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;96:1508–13
- Franklin BA, Kahn JK, Gordon NF, Bonow RO. A cardioprotective “polypill”? Independent and additive benefits of lifestyle modification. *Am J Cardiol* 2004;94:162–6
- Kuchenbecker WKH, Groen H, van Asselt SJ, et al. In women with polycystic ovary syndrome and obesity, loss of intra-abdominal fat is associated with resumption of ovulation. *Hum Reprod* 2011;26:2505–12
- Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 2009;92:1966–82
- Shi L, Morrison JA, Wiecha J, Horton M, Hayman LL. Healthy lifestyle factors associated with reduced cardiometabolic risk. *Br J Nutr* 2011;105:747–54
- Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review

- and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008;15:57–68
29. Marsh KA, Steinbeck KS, Atkinson FS, Petocz P, Brand-Miller JC. Effect of a low glycemic index compared with a conventional healthy diet on polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:83–92
  30. Vause TDR, Cheung AP, Sierra S, *et al.* Ovulation induction in polycystic ovary syndrome: No. 242, 2010. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 111:95–100
  31. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:502–5
  32. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3794–803
  33. Luque-Ramírez M, Álvarez-Blasco F, Mendieta-Azcona C, Botella-Carretero JI, Escobar-Morreale HF. Obesity is the major determinant of the abnormalities in blood pressure found in young women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2141–8
  34. Leite A, Santos A, Monteiro M, Gomes L, Veloso M, Costa M. Impact of overweight and obesity in carotid intima-media thickness of portuguese adolescents. *Acta Paediatr* 2012;101:e115–21
  35. Kollias A, Psilopatis I, Karagiaouri E, *et al.* Adiposity, blood pressure, and carotid intima-media thickness in Greek adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:1013–17
  36. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Change in body mass index from adolescence to young adulthood and increased carotid intima-media thickness at 28 years of age: the Atherosclerosis Risk in Young Adults study. *Int J Obes* 2003;27:1383–84
  37. Aydin M, Bulur S, Alemdar R, *et al.* The impact of metabolic syndrome on carotid intima media thickness. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:2295–301
  38. Shen Y, Zhang L, Zong WH, *et al.* Correlation between waist circumference and carotid intima-media thickness in women from Shanghai, China. *Biomed Environ Sci* 2013;26:531–8
  39. Chen MJ, Yang WS, Yang JH, Chen CL, Ho HN, Yang YS. Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension* 2007; 49:1442–7
  40. Daan NM, Louwers YV, Koster MP, *et al.* Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertil Steril* 2014;102:1444–51
  41. Dong Z, Chen X, Li L, Huang J, Yin Q, Yang D. Free testosterone level correlated with the metabolic abnormalities dependent on central obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:355–60
  42. Meun C, Franco OH, Dhana K, *et al.* High androgens in postmenopausal women and the risk for atherosclerosis and cardiovascular disease: the Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103: 1622–30
  43. Lee CD, Jacobs DR, Jr, Schreiner PJ, Iribarren C, Hankinson A. Abdominal obesity and coronary artery calcification in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:48–54
  44. Reis JP, Loria CM, Lewis CE, *et al.* Association between duration of overall and abdominal obesity beginning in young adulthood and coronary artery calcification in middle age. *JAMA* 2013;310:280–8
  45. Hillman JK, Johnson LN, Limaye M, Feldman RA, Sammel M, Dokras A. Black women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have increased risk for metabolic syndrome and cardiovascular disease compared with white women with PCOS. *Fertil Steril* 2014; 101:530–5
  46. Vrbikova J, Fanta M, Cibula D, Vondra K, Bendlova B. Impaired glucose metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68:186–90
  47. Zadhoush F, Sadeghi M, Pourfarzam M. Biochemical changes in blood of type 2 diabetes with and without metabolic syndrome and their association with metabolic syndrome components. *J Res Med Sci* 2015;20:763–70
  48. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanism linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;444:875–80
  49. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, *et al.* The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2–5
  50. Boersma W, Snijder MB, Nijpels G, *et al.* Body composition, insulin sensitivity, and cardiovascular disease profile in healthy Europeans. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:2696–701
  51. Desai V, Prasad NR, Manohar SM, Sachan A, Narasimha SR, Bitla AR. Oxidative stress in non-obese women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Diagn Res* 2014;8:CC01–3
  52. Csányi G, Miller FJ Jr. Oxidative stress in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci* 2014;15:6002–8
  53. Zuo T, Zhu M, Xu W. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:1
  54. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress – a concise review. *Saudi Pharm J* 2016;24:547–53
  55. Ün B, Dolapçioğlu KS, Güler Okyay A, Şahin H, Beyazıt A. Evaluation of hs-CRP and visceral adiposity index in patients with polycystic ovary syndrome by clinical and laboratory findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;204:16–20
  56. Tola EN, Yalcin SE, Dugan N. The predictive effect of inflammatory markers and lipid accumulation product index on clinical symptoms associated with polycystic ovary syndrome in nonobese adolescents and younger aged women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;214:168–72
  57. Peppia M, Koliaki C, Papaefstathiou A. Body composition determinants of metabolic phenotypes of obesity in nonobese and obese postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:1807–14
  58. Carmina E, Bucchieri S, Esposito A, *et al.* Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2500–5
  59. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290: 898–904
  60. Barcellos CR, Lage SH, Rocha MP, *et al.* Polycystic ovary syndrome and obesity do not affect vascular parameters related to early atherosclerosis in young women without glucose metabolism disturbances, arterial hypertension and severe abnormalities of lipid profile. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:370–4
  61. Frayer CD, Chen T, Li X. Prevalence of uncontrolled risk factors for cardiovascular disease: United States, 1999–2010. *NCHS Data Brief* 2012;103:1–8
  62. Lanzo E, Monge M, Trent M. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Pediatr Ann* 2015;44: e223–30
  63. Hahn S, Janssen OE, Tan S, *et al.* Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005;153:853–60
  64. Dokras A. Mood and anxiety disorders in women with PCOS. *Steroids* 2012;77:338–41
  65. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan, a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31:2383–90
  66. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, *et al.* Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2010;53:2480–6

67. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;97:225–30
68. Klaunig JE, Wang Z, Pu X, Zhou S. Oxidative stress and oxidative damage in chemical carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;254:86–99
69. Giudice LC. Endometrium in PCOS: implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:235–44
70. Ehrmann DA, Breda E, Corcoran MC, et al. Impaired beta-cell compensation to dexamethasone-induced hyperglycemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E241–6
71. Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3236–42
72. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165–9
73. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141–6
74. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:37
75. Ollila ME, West S, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of type 2 diabetes mellitus—a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod* 2017;32:423–31
76. Akram T, Hasan S, Imran M, Karim A, Arslan M. Association of polycystic ovary syndrome with cardiovascular risk factors. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:47–53
77. Zhao L, Zhu Z, Lou H, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7:33715–21
78. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998;51:581–6
79. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:112–26
80. Allameh Z, Rouholamin S, Adibi A, Mehdipour M, Adeli M. Does carotid intima-media thickness have relationship with polycystic ovary syndrome? *Int J Prev Med* 2013;4:1266–70
81. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case–control study. *Cancer Causes Control* 2010;21:2303–8
82. Brinton L, Moghissi K, Westhoff C, Lamb E, Scoccia B. Cancer risk among infertile women with androgen excess or menstrual disorders (including polycystic ovary syndrome). *Fertil Steril* 2010;94:1787–92
83. Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of metformin and the risk of ovarian cancer: a case–control analysis. *Gynecol Oncol* 2011;123:200–4
84. Haqq L, McFarlane J, Dieberg G, Smart N. Effect of lifestyle intervention on the reproductive endocrine profile in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect* 2014;3:36–46
85. Sarris J, O’Neil A, Coulson CE, Schweitzer I, Berk M. Lifestyle medicine for depression. *BMC Psychiatry* 2014;10:107
86. Cascella T, Palomba S, De Sio I, et al. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007;23:153–9
87. Karabulut A, Yaylali GF, Demirelenk S, Sevkett O, Acun A. Evaluation of body fat distribution in PCOS and its association with carotid atherosclerosis and insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:111–14
88. Kaya C, Pabuccu R, Berker B, Satiroglu H. Plasma interleukin-18 levels are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship of carotid intima-media wall thickness and cardiovascular risk factors. *Fertil Steril* 2010;93:1200–7
89. McCook JG, Bailey BA, Williams SL, Anand S, Reame NE. Differential contributions of polycystic ovary syndrome (PCOS) manifestations to psychological symptoms. *J Behav Health Serv Res* 2015;42:383–94

## 文后点评

多囊卵巢综合征 (PCOS) 是青春期常见的女性内分泌疾病之一。其特征包括无排卵、高雄激素和超声下卵巢多囊形态改变。在患有PCOS的中年女性中倾向存在各种心血管疾病 (CVD) 的潜在危险因素, 例如代谢综合征、肥胖、血脂紊乱、高血压、葡萄糖不耐受、2型糖尿病、焦虑症和促炎性细胞因子的增加。

对于PCOS中年女性患者 (年龄40~60岁) 的研究表明, 除了存在上述CVD的各种潜在危险因素外, 她们更有可能出现CVD、以及含抑郁症在内的精神性并发症和妇科肿瘤。这些疾病是PCOS的直接后果还是由其他代谢综合征所致, 目前尚不清楚, 因为一些研究报告CVD风险或死亡率在此二者间没有显著差异。与对照组相比, 患有PCOS的中年女性往往有更高的体质指数和腰围。

颈动脉内中膜厚度 (IMT) 是一种简单可靠的预测和监测中老年人CVD进展的指标, 主要用于PCOS女性患者CVD的研究。与对照组相比, PCOS女性患者的颈动脉IMT显著增加, 提示这些患者出现早期动脉粥样硬化风险将大大增加, 从而强调了筛查和监测PCOS女性患者CVD危险因素的重要性。

多项研究一致表明PCOS和子宫内膜癌存在强相关性, 与对照组相比, PCOS女性患者发生子宫内膜癌的风险增加了2~5倍。一项澳大利亚的大型研究结果证实: 与对照组相比, PCOS女性患者子宫内膜癌的患病风险增加了22倍 (HR 22.52, 95% CI: 6.94~73.14), 这提示针对PCOS的治疗具有预防子宫内膜癌和优化健康功能的关键窗口地位。

生活方式的改变包括锻炼、健康饮食、减重、减少饮酒和戒烟, 这是改善长期预后的关键。满意的体质指数、水果和蔬菜的摄入量增加、规律的体育锻炼, 可降低心血管的代谢风险因素, 改善内分泌指标。某些特定的慢性病包括2型糖尿病、CVD和恶性肿瘤的发病率将会下降。此外, 健康的生活方式干预也可以减轻压力、改善情绪和增强自尊心。

在世界范围内, PCOS作为女性最常见的内分泌疾病影响十分广泛。患有PCOS的女性更容易受到中年女性特有的健康威胁。然而, 以往的研究往往存在较大的局限性, 包括样本量小, 没有对照组, 以及无法控制诸如肥胖和代谢综合征等的混杂因素。因此, 很难认定2型糖尿病和CVD在PCOS人群中患病率的增加是由PCOS直接造成的。由于该研究意义重大, 本人设想可考虑设计多中心、随机、纵向的前瞻性系列对照研究, 对象选择可从青春期末起, 经历性成熟期、绝经过渡期诸阶段。需有妇科内分泌学、代谢综合征、统计学等相关学科专家共同讨论, 努力控制各种混杂因素, 制定正确的研究方案, 有望获得成功的结局。

(复旦大学附属妇产科医院 张绍芬)

## 综述

# 维生素D、绝经期和老龄化的现状如何？

## Vitamin D, menopause, and aging: *quo vadis?*

M. T. López-Baena<sup>a,\*</sup> , G. R. Pérez-Roncero<sup>a,\*</sup> , F. R. Pérez-López<sup>a</sup> , E. Mezones-Holguín<sup>b,c</sup>  and P. Chedraui<sup>d,e</sup> 

<sup>a</sup>Red de Investigación de Ginecología, Obstetricia y Reproducción, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Aragón, Zaragoza, Spain;

<sup>b</sup>Centro de Excelencia en Investigaciones Económicas y Sociales en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú; <sup>c</sup>Epi-gnosis Solutions, Piura, Perú; <sup>d</sup>Instituto de Investigación e Innovación en Salud Integral, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador; <sup>e</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica 'Nuestra Señora de la Asunción', Asunción, Paraguay

陈佳仑 李瑞雪 译 徐春琳 校

### 摘要

绝经期和老龄化与循环中的性腺类固醇激素、胰岛素敏感性、身体组分以及生活方式和社会角色的变化有关。除了钙-磷和骨代谢外，维生素D状态还影响不同的代谢调节。用于测量内源性维生素D状态的主要血液标志物是25-羟基维生素D。老龄化与血清甲状旁腺激素和碱性磷酸酶的增加，以及血清钙、磷和维生素D代谢产物的减少有关。25-羟基维生素D的状态也受到日光照射的循环节律的影响。关于维生素D在女性后半生不同结局中的作用，以及改善临床终点所需的维生素D补充剂量的临床相关的研究结果与干预试验、实验研究和/或荟萃分析没有相关性。不一致的结果与测量维生素D的方法、研究人群（即社会人口学和种族）、研究设计和分析偏倚有关。在年轻的绝经后女性或老年女性中用胆钙化醇或骨化二醇来补充维生素D可改善某些代谢变量和临床结局。研究表明，与其他形式的维生素D补充剂相比，骨化二醇可能具有一些优势。需要进一步的研究来确定补充剂和有效食物强化的干预措施。

### ARTICLE HISTORY

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

### 关键词

维生素D；  
25-羟基维生素D；  
绝经期；老龄化；  
胆钙化醇；骨化二醇；  
麦角钙化醇

### 引言

更年期是与卵巢雌激素合成衰退有关的过渡期。进行性低雌激素血症对年轻的绝经后女性（年龄<60岁）生活质量造成了负面影响，原因在于更年期症状（如潮热、失眠、情绪波动、自卑、肌肉关节痛）的存在和严重程度、社会角色和职业方面的重新调整、睡眠障碍、身体组分的变化、代谢综合征（metabolic syndrome, METS）及其相关后果的风险增加。在≥60岁的女性中，泌尿生殖系统症状（如外阴阴道萎缩、膀胱过度活动症、性交困难、性功能障碍）、肌肉骨骼痛的发生率和严重程度增加，神经退行性病变和心血管疾病以及与体重增加有关的问题如胰岛素抵抗和2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）的风险也增加。此外，肌肉力量和协调能力会减弱，肌少症、骨质疏松症及其相关并发症如低强度骨折发生的风险增加<sup>[1]</sup>。

维生素D是一种脂溶性激素原，影响了200多种人类基因的表达。其内源性状态与通过日光和膳食成分（营养）在皮肤诱导的合成有关<sup>[2]</sup>。维生素D通常与骨代谢的改变、骨质疏松症和骨折风险有关。这些风险部分与维生素D缺乏、低雌激素和与年龄相关的甲状旁腺激素（parathyroid hormone, PTH）分泌的重新调整有关。近几十年来的研究表明，所有有核细胞都有维生素D的特异性受体，这些受体对维生素D内源性状态的变化敏感；因此，几乎没有一个器官或系统能免于与维生素D缺乏相关的不同疾病和综合征<sup>[2,3]</sup>。然而，在大多数情况下，维生素D缺乏与这些临床表现或分析结果之间已被证明没有因果关系。此外，许多困惑的产生与不同等级和质量的研究的不恰当混合有关：“就像把苹果和桔子放在一起”而不考虑证据的性质或等级。另一个可能产生矛盾立场的方面是，为了维持不同的功能，特定的组织或细胞类型对维生

素D的需求量不一定相同。

近年来,我们在夸大的乐观主义和虚无主义者之间摇摆,前者认为维生素D是预防衰老的灵丹妙药,后者则认为少量的阳光(使用防晒霜)就足够了,或者仅仅是少量的牛奶或奶酪就足够了。尽管有这些考虑,我们还是想简单地讨论一下,对于绝经后女性,达到足够的内源性维生素D状态,哪些临床状况可以得到改善或维持。

## 维生素D和甲状旁腺激素

在自然界中,维生素D的两种主要形式是麦角钙化醇(维生素D<sub>2</sub>),蔬菜和无脊椎动物所特有,以及胆钙化醇(维生素D<sub>3</sub>),脊椎动物所特有。维生素D<sub>2</sub>是麦角固醇在紫外线的帮助下由几种生物体(浮游植物、真菌和无脊椎动物)产生。维生素D<sub>3</sub>的主要天然来源是皮肤通过阳光照射与少量食用动物性食物如多脂鱼、鸡蛋和牛奶合成7-脱氢胆固醇。活性激素的内源性合成需经过两个羟基化反应,一个在肝脏(25-羟基化),另一个在肾脏(1- $\alpha$ -羟基化)<sup>[2-4]</sup>。

在20~89岁的健康受试者中,血清PTH和碱性磷酸酶水平随年龄增长而升高,而钙、磷、25-羟基维生素D<sub>3</sub>(25(OH)D; 钙二醇、骨化二醇)和1,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>(1,25(OH)<sub>2</sub>D; 骨化三醇)水平则降低。此外,在 $\geq 38$ 岁的受试者中,PTH与Ca<sup>2+</sup>( $r=-0.223$ )、25(OH)D( $r=-0.178$ )、年龄( $r=0.322$ )之间存在显著相关性<sup>[5]</sup>。因此,PTH的分泌受25(OH)D和Ca<sup>2+</sup>水平的调节。阳光紫外线辐射的季节性变化决定了维生素D状态的正弦趋势或周期性节律。此外,体质指数(body mass index, BMI)也调节了19~80岁女性体内维生素D的循环水平<sup>[6]</sup>。

维生素D的作用机制是由核受体介导的,核受体对存在于所有人类细胞类型中的异二聚体骨化三醇-维甲酸X几乎都有反应<sup>[2-4,7]</sup>。维生素D的骨骼外效应与人体器官和细胞中普遍存在的维生素D受体有关,这些受体负责调节正常和异常的细胞增殖、免疫功能以及血管和代谢机制<sup>[4,7]</sup>。

维生素D代谢物对全身钙稳态至关重要,使血清钙水平维持在一个狭窄的范围内,其调节过程是在肠、肾、骨和甲状旁腺中进行的。活性激素1,25(OH)<sub>2</sub>D的产生受饮食中钙摄入量和一般情况(如生长、妊娠、老龄化或绝经)的影响。1,25(OH)<sub>2</sub>D对钙调节组织的作用是通过维生素D受体介导的,增加肠道钙的吸收以用于骨矿化<sup>[8]</sup>。最初,维生素D被认为是钙和磷稳态的主要调节因子,与骨代谢有关。此外,有相当多的证据表明25(OH)D的缺乏与骨质疏松症有关<sup>[7,9]</sup>。

## 体重与代谢综合征

METS是一组至少包括以下三个或更多因素的疾病:腹型肥胖、低高密度脂蛋白胆固醇,高血清甘油三酯、空腹血糖和/或血压水平。腹型肥胖是该综合征最常见的组成部分,易产生胰岛素抵抗,并伴有促炎反应和血栓前状态,是发展为糖尿病、高血压和其他慢性病的危险因素<sup>[10]</sup>。在绝经过渡期,女性体重往往会增加,这与METS的发病率增加有关<sup>[11]</sup>。另一方面,与正常女性相比,肥胖、高胆固醇血症者其高血糖和胰岛素抵抗与血清低维生素D水平有关<sup>[12]</sup>。

METS的发生率也与激素状态(围绝经期与绝经后相比)、生活方式的改变和内分泌调节有关。最近的研究表明维生素D缺乏与METS有关,而雌激素与维生素D联合对METS有保护作用。因此,服用钙和维生素D补充剂的绝经后女性体内充足的维生素D水平与良好的血脂水平、较低的血糖和血压水平相关。维生素D缺乏与正常水平相比,METS患者的比值比(odds ratio, OR)为2.19(95% CI: 1.19~4.01,  $P=0.009$ )<sup>[13]</sup>。此外,患有维生素D缺乏和T2DM的绝经后女性甘油三酯水平升高<sup>[14]</sup>。

在18~69岁的日本劳动人口中,Akter等<sup>[15]</sup>报告了循环25(OH)D水平与METS之间的一个反向趋势。事实上,与血清25(OH)D水平 $< 20$  ng/ml的患者相比,血清25(OH)D水平为20~29 ng/ml和 $\geq 30$  ng/ml的患者对METS校正后的OR值分别为0.79(95% CI: 0.55~1.15)和0.52(95% CI: 0.25~1.04)。此外,在 $\geq 44$ 岁的受试者中也检测到了这些关联,且在高钙摄入的受试者中,血清25(OH)D与METS之间的反向关联更为明显。

年龄在45~75岁、闭经至少1年(不服用维生素D补充剂)并被诊断为心血管疾病的巴西绝经后女性,当循环25(OH)D水平低于20 ng/ml时,METS患病率更高。此外,与未患有METS的女性相比,患有METS的女性具有高甘油三酯和较低的低密度脂蛋白胆固醇水平<sup>[11]</sup>。在对年龄、体质指数、绝经年限和体力活动进行调整后,循环25(OH)D水平较低的女性与25(OH)D水平充足的女性相比,患METS的几率翻倍<sup>[11]</sup>。同一个巴西研究小组<sup>[16]</sup>最近在一项双盲安慰剂对照研究报告说,维生素D的补充(每天1000 IU,持续9个月)改善了绝经后女性患METS的风险,该研究组发现治疗组循环25(OH)D水平显著升高(45%),相比之下未治疗组降低(-12%)。接受治疗女性的甘油三酯(-12.2%,  $P=0.001$ )、胰岛素(-13.7%,  $P=0.008$ )和胰岛素抵抗(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-1R)稳态模型评估值(-17.9%,  $P=0.007$ )显著降低。与安慰剂组相比,补充维生素D的女性患METS(OR 0.42, 95% CI: 0.21~0.83)、

高甘油三酯血症 (OR 0.43, 95% CI: 0.22~0.85) 和高血糖 (或0.23, 95% CI: 0.10~0.52) 的风险更低 ( $P<0.05$ )<sup>[16]</sup>。

一项对22个随机对照研究的荟萃分析研究了补充维生素D对患有METS和相关疾病的受试者内皮功能的影响,发现补充维生素D增加了血流介导性舒张而对其他血管内皮功能(脉搏波传导速度和反射波增强指数)无影响<sup>[17]</sup>。

维生素D对METS作用的确切机制尚不清楚。在小鼠体内,维生素D信号传导通过潘氏细胞防御素似乎可以维持肠道微生物群,从而改善代谢紊乱和肝脏脂肪变性<sup>[18]</sup>。潘氏细胞维持了微生物抗菌肽的多样性表达,特别是人 $\alpha$ -防御素-5,已在肥胖者中表现出分泌能力被抑制<sup>[19]</sup>。

## 胰岛素抵抗和2型糖尿病

有实验性研究和临床数据表明,维生素D缺乏可能是胰岛素抵抗的起始和进展因素之一,尽管没有结果支持维生素D补充在预防T2DM和相关风险方面的获益。实验性研究表明,1,25(OH)<sub>2</sub>D刺激胰腺 $\beta$ 细胞分泌胰岛素,维生素D缺乏可促进胰岛素抵抗和炎症反应。事实上,维生素D缺乏与炎症标志物增多和脂肪量的增加有关<sup>[20]</sup>。在胰腺 $\beta$ 细胞功能、胰岛素敏感性和全身炎症发生改变之前,糖耐量异常和T2DM的发生与糖耐量的改变有关。维生素D缺乏可导致早期的胰岛素抵抗和后来的胰腺 $\beta$ 细胞死亡。维生素D可能通过减少炎症(有利于胰岛素抵抗)、维持表观基因组和增加中和超甲基化的DNA去甲基化酶而起作用。当这些机制不起作用或降低时,T2DM的风险也会降低<sup>[21]</sup>。

在健康绝经前女性中,补充维生素D可改善胰岛素功能的生化指标。在一项随机对照研究中,血清25(OH)D水平较低的奥地利健康绝经前女性,以2:1比例随机分组接受每周一次20000 IU的胆钙化醇或安慰剂治疗共24周<sup>[22]</sup>。尽管治疗对血糖水平和一些次要结局没有显著影响,但对HOMA-IR评分和定量胰岛素敏感性检查指数有显著影响。对其他次要结局参数无显著影响。

一项随机对照研究报告了大剂量维生素D治疗糖尿病前期和维生素D缺乏症患者6个月的效果,发现血清25(OH)D水平显著升高,HOMA-IR评分降低,提示维生素D可能改善了胰岛素敏感性<sup>[23]</sup>。另一项研究T2DM和维生素D缺乏症患者6个月内补充维生素D的随机对照研究报告了类似的结果<sup>[24]</sup>。干预措施改善了血糖控制,通过对HbA<sub>1c</sub>、空腹血糖和餐后血糖平均值进行评估。此外,在接受维生素D治疗的患者中,测量出其收缩压、舒张压和总胆固醇水平均有改善。

有几个关于补充维生素D和T2DM个体的不同终点的

荟萃分析。一项对24个前瞻性临床试验的荟萃分析报告了改善25(OH)D状态对T2DM患者血糖和胰岛素抵抗的影响<sup>[25]</sup>。每天至少4000 IU的治疗与HbA<sub>1c</sub>、空腹血糖和HOMA-IR值的显著降低以及血清25(OH)D水平的显著升高有关。

Song等<sup>[26]</sup>对前瞻性观察研究进行了荟萃分析,评估了血液中25(OH)D水平与发生T2DM风险之间的关系。当对25(OH)D最高水平与最低水平进行比较时,T2DM的相对危险度为0.62 (95% CI: 0.54~0.70),与性别、随访时间、样本量、糖尿病诊断标准或25(OH)D的测量方法无关。然而,在不同人群中,血清25(OH)D之间的这种相反且显著的关系与Pittas等<sup>[27]</sup>的D2d试验结果不符。这项研究随机分配那些至少符合糖尿病早期可疑诊断标准三条中的两条和不符合糖尿病诊断标准的成年人每天服用4000 IU的维生素D3或安慰剂,不考虑基线血清25(OH)D水平。分析了508例糖尿病事件的指标。治疗2个月后,干预组25(OH)D平均水平从27.7 ng/ml增加到54.3 ng/ml,对照组(基线时为28.2 ng/ml)无显著变化<sup>[27]</sup>。在同一研究中,维生素D治疗组与安慰剂组的危险比为0.88 (95% CI: 0.75~1.04,  $P=0.12$ ),这表明在有糖尿病危险因素的患者中补充维生素D可能无法逆转持续的内分泌代谢风险。还有一种可能是安慰剂组的25(OH)D水平在研究开始时(28.8 ng/ml)和两年后研究结束时(28.2 ng/ml)已经“足够”。这组被选中的人群与Song等<sup>[26]</sup>研究的人群有很大的不同,该研究显示25(OH)D与男性和女性糖尿病风险之间呈负相关。在D2d试验<sup>[27]</sup>中,治疗组24个月时血清25(OH)D从27.7 ng/ml增加到54 ng/ml,提示更多的循环维生素D水平,并不一定说明胰腺内分泌功能“更好”;如果维生素D水平在正常或足够的范围内,则更是如此。Song等<sup>[26]</sup>和Pittas等<sup>[27]</sup>的研究人群在基线维生素D状况和T2DM风险方面没有可比性。

关于补充维生素D对T2DM患者糖代谢的影响,目前存在相互矛盾的结果。最近的一项荟萃分析报告了补充维生素D与安慰剂对比的效果,结果显示维生素D补充剂组降低了胰岛素抵抗和HbA<sub>1c</sub>以及胰岛素值。然而,在使用维生素D干预的长期随访中,两组没有明显的差异<sup>[28]</sup>。

在低循环维生素D水平的T2DM人群中,短期干预补充维生素D可以改善HbA<sub>1c</sub>、胰岛素抵抗和胰岛素值,提示维生素D可以与其他治疗T2DM的药物一起被认为是一种辅助治疗药物。

## 肌肉质量和功能

骨骼肌疼痛是绝经后女性最常见的主诉之一。人们

很早就认识到维生素D在肌肉合成代谢和恢复功能中具有相关作用<sup>[29-30]</sup>。维生素D在维持中年女性的手握力方面有特殊的作用<sup>[31]</sup>。在人的后半生,肌无力或运动障碍很常见,这种现象在一定程度上与雌二醇分泌减少、身体组分的变化以及维生素D代谢改变有关。维生素D缺乏症会改变肌肉细胞的分化,细胞内钙代谢和基因组机制<sup>[29]</sup>。在绝经后女性中观察到久坐生活方式导致的胰岛素抵抗也与肌肉功能的缺陷有关<sup>[32]</sup>。

肌肉质量和功能受年龄、性别、体重、体力活动和营养的影响。男性的骨量大于女性,性别的差异在身体上部大于下部。在50岁年龄段末期检测到骨骼肌量显著减少<sup>[33]</sup>。在维生素D水平正常的年轻绝经后女性中,手握力下降与年龄和绝经后的时间有关<sup>[34]</sup>。

患维生素D缺乏症的老年女性(平均年龄 $66.9 \pm 8.5$ 岁)与正常25(OH)D水平的老年女性相比,在阑尾瘦体重/BMI、总脂肪量、内脏脂肪组织、手握力等方面有显著差异<sup>[35]</sup>。与正常25(OH)D水平的受试者相比,维生素D缺乏症女性的上下肢肌力和体能表现较差<sup>[36]</sup>。肌无力或疲劳是与维生素D缺乏症相关的主诉,特别是当血清25(OH)D水平 $< 15$  ng/ml时。一般来说,每天补充800~1000 IU的维生素D可以改善肌肉功能<sup>[37,38]</sup>。建议在体力活动/锻炼的同时进行富含蛋白质的饮食和补充维生素D,以维持绝经后女性的肌肉骨骼健康<sup>[39]</sup>。

Bolland等<sup>[40]</sup>的荟萃分析包括补充维生素D效果的临床试验,并没有证实相关研究的一些预测结果。他们得出的结论是补充维生素D并不能预防跌倒和骨折,对骨矿密度也没有显著影响。然而,对于25(OH)D水平低于10 ng/ml的受试者,在每日补充400 IU和1000 IU维生素D的情况下,腰椎骨密度显著增加,在每日补充1000 IU维生素D的情况下,髌部骨密度显著增加<sup>[41]</sup>。此外,70%的治疗使用1000 IU/天或更低剂量的维生素D,这似乎不足以促进循环中的25(OH)D达到足够的水平<sup>[41]</sup>。Bolland等荟萃分析的其他局限性,与25(OH)D的测量方法、种族的影响以及荟萃分析过程中所谓的p-hacking效应有关<sup>[42-44]</sup>。

一项对46项队列研究的荟萃分析评估了 $\geq 60$ 岁的社区居民中基线时的虚弱前期状态和虚弱的发生率<sup>[45]</sup>。在3年的中位随访时,有13.6%的非虚弱受试者在随访结束时处于虚弱状态,其发病率为每年每千人43.4例。在虚弱前期状态受试者中虚弱的发生率较高。此外,女性的虚弱和虚弱前期状态发生率明显高于男性:虚弱的发生率分别为每年每千人44.8%和24.3%;虚弱前期状态的发生率分别为每年每千人173.2例和129例<sup>[45]</sup>。因此,虚弱前期状态和虚弱的发生率存在性别差异,绝经后女性和老年女性的发

病风险更高。

## 维生素D补充

已经多次报道过,维生素缺乏症与不同危险因素或临床疾病之间的许多关联与生活方式有关,主要与户外活动和饮食习惯有关,而与疾病和代谢改变无关。此外,与男性相比,绝经后女性有骨质疏松症、跌倒、身体组分变化等一些性别相关风险。由于许多代谢过程和调节机制受到维生素D缺乏症的干扰,因此应鼓励旨在改善内源性维生素D状况的干预。当然,维生素D本身并不是T2DM、肌肉功能障碍或任何其他健康状况的唯一预防因素。但维生素D可以改善不同的代谢功能。补充维生素D应考虑基础健康状况和25(OH)D水平、年龄、生活方式、BMI和合并症。

内分泌医师协会实践指南<sup>[46]</sup>指出,在大多数情况下25(OH)D水平至少达到150 ng/ml才会发生维生素D过多(维生素D中毒)的风险。

## 胆钙化醇

欧洲男女更年期协会和其他科学组织建议从50岁或绝经后开始每天补充少量维生素D<sup>[37,47]</sup>。在老年受试者中,使用胆钙化醇或麦角固醇(1600 IU/天或50 000 IU/月)治疗1年不会产生毒性,且在20%的个体中测得持续存在25(OH)D $< 30$  ng/ml。此外,在达到正常血清25(OH)D水平方面存在个体差异<sup>[48]</sup>。虽然可以在补充维生素D治疗3~6个月后测量25(OH)D水平以调整治疗剂量,但由于维生素D的治疗指数大,因此在治疗期间没有强制性的常规监测25(OH)D的水平<sup>[49]</sup>。

维生素D<sub>3</sub>(胆钙化醇)在提高血清25(OH)D水平方面似乎比维生素D<sub>2</sub>(麦角钙化醇)更有效,前者被认为是最佳选择<sup>[50,51]</sup>。此外,使用麦角钙化醇会给常规测定血清25(OH)D带来一些问题,应该优先选择胆钙化醇(D<sub>3</sub>)而不是麦角钙化醇(D<sub>2</sub>)。另外,每日补充维生素D比每月补充大剂量维生素D更好,因为如果受试者暴露在阳光下,每日补充维生素D可能更容易达到正常预期值,而大剂量可能会诱导24-羟基化<sup>[42]</sup>。

将老年人随机分为安慰剂组和两种剂量胆钙化醇组(750 μg或1500 μg)每月服用一次为期12个月,测得C-反应蛋白、白细胞介素-10、瘦素和脂联素水平没有明显变化<sup>[52]</sup>。

## 骨化二醇

口服骨化二醇提高血清25(OH)D水平的速度比口服胆钙化醇快。骨化二醇的效力也是胆钙化醇的3倍,具有



更高的肠道吸收速率,并且具有与基础25(OH)D水平无关的线性剂量-反应曲线。这与胆钙化醇相反,当25(OH)D接近正常水平时,胆钙化醇的肠道吸收较低。另一方面,口服胆钙化醇由乳糜微粒转运并通过淋巴途径到达体循环,而骨化二醇几乎100%被肠道吸收,然后通过门静脉进入血流,这可能解释了血浆骨化二醇达到峰值的速度比口服胆钙化醇更快和更高的原因。此外,使用骨化二醇可能对肠道吸收减少的受试者、体重超标受试者(因为与其他维生素D化合物相比,它在脂肪组织中的吸收能力较低),以及接受干扰肝细胞色素酶p-450治疗的受试者(这可能会减少骨化二醇的合成)有特别的意义<sup>[53]</sup>。

在低血清25(OH)D水平的健康绝经后女性中,与胆钙化醇治疗(20 μg/d=800 IU/d 维生素D3)相比,骨化二醇治疗(20 μg/d)虽然不能证明对躯体摆动有益但在步态速度上有更大的改善,这与血液25(OH)D水平显著相关<sup>[54]</sup>。据报道,接受6个月骨化二醇(20 μg/d)治疗的老年绝经后女性血清25(OH)D水平、四肢肌力和体能显著增加。在6个月时,跌倒的百分比降低,虽然并不显著( $P=0.078$ ),而反复跌倒的百分比和平均跌倒的次数都有显著的下降<sup>[36]</sup>。

在众多骨质疏松症临床实践指南中,建议血清25(OH)D水平应高于20 ng/ml,甚至超过30 ng/ml<sup>[55]</sup>。大剂量的骨化二醇可以间断使用[每月一次或更频繁(每2或3周使用一次)]<sup>[56,57]</sup>。每15天或30天接受骨化二醇治疗(0.266 mg=15,960 IU)至少1年的患者血清25(OH)D通常达到或超过正常水平。事实上,每15天给予一次骨化二醇,25(OH)D水平高于20和30 ng/ml的受试者的百分比分别为100%和92%;每30天给予一次骨化二醇,25(OH)D水平高于20和30 ng/ml的受试者的百分比分别为97%和80%<sup>[58]</sup>。

在慢性肾衰竭患者中,骨化二醇可中和维生素D缺乏,减少继发性甲状腺功能亢进,而不伴有钙、磷或其他安全参数的改变<sup>[59]</sup>。与其他临床情况一样,应根据临床指南和卫生部门的建议监测维生素D的补充以预防高钙血症<sup>[60]</sup>。

### 食品强化

通过户外活动和食用富含维生素D的食物来促进健康的措施可能是不够的。在普通人群特别是在女性的后半生中,几乎流行的维生素D缺乏症不太可能通过常规的维生素D补充而减少。维生素D的补充计划应该考虑气候条件、种族和生活方式<sup>[61]</sup>。一般而言,特别是在购买力最低的人群中应鼓励坚持消费营养补充剂。另一方面,在某些情况下也不能排除用药过量的风险。尽管维生素D食品强化有诸多好处,但我们必须记住这一措施应该在分析人

口学特征后制定,并且应像芬兰、加拿大和印度等一些国家所做的那样成为一项公共卫生决定<sup>[62,63]</sup>。

鱼和鸡蛋是少数几种天然富含维生素D的食物。目前,有人建议给动物补充富含维生素D的食物从而间接从“天然”饮食产品中增加维生素D的摄入量。似乎从饲料中添加骨化二醇(而不是胆钙化醇)可以增加鸡蛋中25(OH)D的含量,并且提高维生素D含量的幅度更大。这种提高食物中维生素D含量的方法目前正在研究中<sup>[64]</sup>。

### 结论

绝经后和老年女性面临着不同的代谢变化和健康因素的风险,这可能会降低与低维生素D水平相关的生活质量和身体自主能力。通过维持足够的内源性维生素D状态,可能使绝经后和老年女性改善骨骼肌功能和维持不同的代谢结果在正常范围内。胆钙化醇和骨化二醇可用于维持足够的内源性维生素D状态。维生素D食品强化只有在一些拥有统一卫生规程和适当卫生保健系统的国家才有可能实现。关于维生素D在女性后半生不同结局中的作用的临床相关的研究结果与干预试验、实验研究和/或荟萃分析没有相关性,这主要与血液测量方法、不同的研究设计、种族以及可能影响皮肤维生素D产生和个人健康状况的各种社会经济因素有关。

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

**Source of funding** This review was partially supported by the Sistema de Investigación y Desarrollo and Vice-Rectorado de Investigación & Postgrado of Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador [grant No. SIU-318-853-2014 (The Omega II, Women's Health Project 2014) provided to Peter Chedraui].

### ORCID

M. T. López-Baena  <http://orcid.org/0000-0002-9890-8003>  
G. R. Pérez-Roncero  <http://orcid.org/0000-0001-8137-4837>  
F. R. Pérez-López  <http://orcid.org/0000-0002-2801-416X>  
E. Mezones-Holguín  <http://orcid.org/0000-0001-7168-8613>  
P. Chedraui  <http://orcid.org/0000-0002-1556-3979>

### 参考文献

1. Chedraui P, Blümel JE, Baron G, et al. Impaired quality of life among middle aged women: a multicentre Latin American study. *Maturitas* 2008;61:323-9
2. Pérez-López FR. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: an update. *Maturitas* 2007;58:117-37
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81
4. Pérez-López FR, Chedraui P, Fernández-Alonso AM. Vitamin D and aging: beyond calcium and bone metabolism. *Maturitas* 2011;69:

- 27–36
- Ferrone F, Pepe J, Danese VC, *et al.* The relative influence of serum ionized calcium and 25-hydroxyvitamin D in regulating PTH secretion in healthy subjects. *Bone* 2019;125:200–6
  - Delle Monache S, Di Fulvio P, Iannetti E, *et al.* Body mass index represents a good predictor of vitamin D status in women independently from age. *Clin Nutr* 2019;38:829–34
  - Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, *et al.* Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev* 2019;40:1109–51
  - Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 2017;453:36–45
  - Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, *et al.* Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5266–73
  - Chedraui P, Pérez-López FR. Metabolic syndrome during female midlife: what are the risks? *Climacteric* 2019;22:127–32
  - Schmitt EB, Nahas-Neto J, Bueloni-Dias F, *et al.* Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas* 2018;107:97–102
  - Contreras-Manzano A, Villalpando S, García-Díaz C, *et al.* Cardiovascular risk factors and their association with vitamin D deficiency in Mexican women of reproductive age. *Nutrients* 2019;11:1211
  - Huang H, Guo J, Chen Q, *et al.* The synergistic effects of vitamin D and estradiol deficiency on metabolic syndrome in Chinese postmenopausal women. *Menopause* 2019;26:1171–7
  - Branco J, Smoraog DC, Bentes CM, Netto CC, Marinheiro L. Association between vitamin D status and glycemic profile in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13:1685–8
  - Akter S, Eguchi M, Kurotani K, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D and metabolic syndrome in a Japanese working population: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition* 2017;36:26–32
  - Ferreira PP, Cangussu L, Bueloni-Dias FN, *et al.* Vitamin D supplementation improves the metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women. *Climacteric* 2019 May 28. Epub ahead of print
  - Tabrizi R, Vakili S, Lankarani KB, *et al.* The effects of vitamin D supplementation on markers related to endothelial function among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Horm Metab Res* 2018;50:587–96
  - Su D, Nie Y, Zhu A, *et al.* Vitamin D signaling through induction of Paneth cell defensins maintains gut microbiota and improves metabolic disorders and hepatic steatosis in animal models. *Front Physiol* 2016;7:498
  - Larsen IS, Fritzen AM, Carl CS, *et al.* Human Paneth cell  $\alpha$ -defensin-5 treatment reverses dyslipidemia and improves glucoregulatory capacity in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019;317:E42–E52
  - Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, *et al.* Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:280–5
  - Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochem J* 2017;474:1321–32
  - Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, *et al.* Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in healthy premenopausal women: A randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2019;pii:S0261-5614(19)30120-7
  - Niroomand M, Fotouhi A, Irannejad N, *et al.* Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;148:1–9
  - Upreti V, Maitri V, Dhull P, *et al.* Effect of oral vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with coexisting hypovitaminosis D: a parallel group placebo controlled randomized controlled pilot study. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12:509–12
  - Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, *et al.* The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3097–110
  - Song Y, Wang L, Pittas AG, *et al.* Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013;36:1422–8
  - Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, *et al.* D2d Research Group. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:520–30 (Comment in *N Engl J Med* 2019;381:581–2)
  - Hu Z, Chen J, Sun X, *et al.* Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of interventional studies. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14970
  - Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, *et al.* The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev* 2013;34:33–83
  - Girgis CM. Vitamin D and skeletal muscle: emerging roles in development, anabolism and repair. *Calcif Tissue Int* 2019 Jul 16. Epub ahead of print
  - von Hurst PR, Conlon C, Foskett A. Vitamin D status predicts hand-grip strength in young adult women living in Auckland, New Zealand. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:330–2
  - Bueno-Notivol J, Calvo-Latorre J, Alonso-Ventura V, *et al.* Health Outcomes and Systematic Analyses (HOUSAY) Project. Effect of programmed exercise on insulin sensitivity in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2017;24:1404–13
  - Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, *et al.* Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *J Appl Physiol* (1985) 2000;89:81–8 (Erratum in: *J Appl Physiol* (1985) 2014;116:1342)
  - García-Alfaro P, García S, Rodríguez I, *et al.* Factors related to muscle strength in postmenopausal women aged younger than 65 years with normal vitamin D status. *Climacteric* 2019;22:390–4
  - Iolascon G, Mauro GL, Fiore P, *et al.* Can vitamin D deficiency influence muscle performance in postmenopausal women? A multicenter retrospective study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2018;54:676–82
  - Iolascon G, Moretti A, de Sire A, *et al.* Effectiveness of calcifediol in improving muscle function in post-menopausal women: a prospective cohort study. *Adv Ther* 2017;34:744–52
  - Pérez-López FR, Brincat M, Erel CT, *et al.* EMAS position statement: vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas* 2012;71:83–8
  - Dawson-Hughes B. Vitamin D and muscle function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:313–16
  - Hita-Contreras F, Bueno-Notivol J, Martínez-Amat A, *et al.* Effect of exercise alone or combined with dietary supplements on anthropometric and physical performance measures in community-dwelling elderly people with sarcopenic obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas* 2018;116:24–35
  - Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:847–58
  - Gallagher JC. Vitamin D and bone density, fractures, and falls: the end of the story? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:834–5
  - Binkley NC, Wiebe DA. It's time to stop prescribing ergocalciferol. *Endocr Pract* 2018;24:1099–102
  - Binkley N. Clinical evaluation of vitamin D (and metabolite) assay

- results. *AAAC/The Endocrine Society Joint Symposium*; August 6, 2019; Anaheim
44. Pérez-López FR, Chedraui P, Pérez-Roncero GR, *et al.* Health Outcomes and Systematic Analyses (HOUSSAY) Project. Effectiveness of the cervical pessary for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies with a short cervix: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299:1215–31
  45. Ofori-Asenso R, Chin KL, Mazidi M, *et al.* Global incidence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e198398
  46. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–30 (Erratum in *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3908)
  47. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, *et al.* Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin* 2013;29:305–13
  48. Binkley N, Gemar D, Engelke J, *et al.* Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:981–8
  49. Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, *et al.* Italian AACE Chapter. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults. *Nutrients* 2018;10:546
  50. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387–91
  51. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, *et al.* Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1357–64
  52. Waterhouse M, Tran B, Ebeling PR, *et al.* Effect of vitamin D supplementation on selected inflammatory biomarkers in older adults: a secondary analysis of data from a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2015;114:693–9
  53. Cesareo R, Falchetti A, Attanasio R, *et al.* Hypovitaminosis D: is it time to consider the use of calcifediol? *Nutrients* 2019;11:E1016
  54. Meyer O, Dawson-Hughes B, Sidelnikov E, *et al.* Calcifediol versus vitamin D3 effects on gait speed and trunk sway in young postmenopausal women: a double-blind randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2015;26:373–81
  55. Compston J, Cooper A, Cooper C, *et al.* National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2017;12:43
  56. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, *et al.* Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. *Bone* 2014;59:14–19
  57. Vaes AMM, Tieland M, de Regt MF, *et al.* Dose-response effects of supplementation with calcifediol on serum 25-hydroxyvitamin D status and its metabolites: a randomized controlled trial in older adults. *Clin Nutr* 2018;37:808–14
  58. Olmos JM, Arnaiz F, Hernández JL, *et al.* Calcifediol mensual frente a calcifediol quincenal en el tratamiento de pacientes osteoporóticos. Estudio en la vida real. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2018;10:89–95
  59. Strugnell SA, Sprague SM, Ashfaq A, *et al.* Rationale for raising current clinical practice guideline target for serum 25-hydroxyvitamin D in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2019;49:284–93
  60. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Vitamina D: Casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría. Available from: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI\\_MUH\\_FV-2-2019-vitamina-D.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-2-2019-vitamina-D.pdf) [last accessed 14 Aug 2019]
  61. Cashman KD, Kazantzidis A, Webb AR, *et al.* An integrated predictive model of population serum 25-hydroxyvitamin D for application in strategy development for vitamin D deficiency prevention. *J Nutr* 2015;145:2419–25
  62. Iltkonen ST, Skaffari E, Saaristo P, *et al.* Effects of vitamin D2-fortified bread v. supplementation with vitamin D2 or D3 on serum 25-hydroxyvitamin D metabolites: an 8-week randomised-controlled trial in young adult Finnish women. *Br J Nutr* 2016;115:1232–9
  63. Pilz S, März W, Cashman KD, *et al.* Rationale and plan for vitamin D food fortification: a review and guidance paper. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:373
  64. Guo J, Lovegrove JA, Givens DI. 25(OH)D3-enriched or fortified foods are more efficient at tackling inadequate vitamin D status than vitamin D3. *Proc Nutr Soc* 2018;77:282–91

### 文后点评

维生素D 是一种维持生命所必须的脂溶性维生素, 属类固醇激素。包括动物来源的维生素 D3 (胆钙化醇) 和植物来源的维生素D2 (麦角钙化醇)。维生素D在体内经肝脏25羟化酶的催化合成 25(OH)D, 是体内的主要贮存形式, 反映体内维生素D的营养状态。25(OH)D经过肾脏1 $\alpha$ 位羟化成为1,25(OH)<sub>2</sub>D, 是体内维生素D的主要活性代谢物, 与组织中广泛存在的维生素 D受体结合, 发挥激素样作用, 又称D 激素, 影响了200多种人类基因的表达。经典的维生素D及其代谢产物的主要作用是促进钙和磷的肠道吸收, 并抑制甲状旁腺激素释放, 维持正常的血钙、磷水平, 保证骨骼健康和正常的神经肌肉功能。

近几十年来研究表明, 人体内几乎所有细胞内都有维生素D的特异性受体, 1,25(OH)<sub>2</sub>D与这些受体结合发挥调节正常和异常的细胞增殖、免疫功能以及血管和代谢机制的作用。这些受体对维生素D内源性状态的变化敏感。因此, 体内几乎没有一个器官或系统能免于与维生素D缺乏相关的不同疾病和综合征。近年来, 维生素D与骨健康及多种疾病如2型糖尿病、心血管疾病、肿瘤及代谢综合征等骨外疾病的联系受到了广泛重视。

当今随着社会经济的发展和生活方式的改变, 人们的户外活动逐渐减少, 维生素D缺乏已成为全球性的公共健康问题。我国人群中普遍存在维生素D缺乏, 绝经后女性和老年女性还同时面临着不同的代谢变化及健康因素的风险, 这可能会降低与低维生素D水平相关的生活质量和身体自主能力。通过维持足够的内源性维生素D状态, 可能使绝经后女性和老年女性改善骨骼肌功能并维持正常范围内的不同代谢结果。

(河北医科大学第二医院 徐春琳)

## 综述

# 中年肥胖：生活方式和饮食策略

## Obesity in midlife: lifestyle and dietary strategies

S. Khandelwal

Department of Obstetrics and Gynaecology, Fortis Escort Hospital, Jaipur, India

朱其舟 译 舒宽勇 校

### 摘要

随着全球性的肥胖率上升，其他非传染性疾病（例如糖尿病、心血管疾病、癌症、骨质疏松症、骨关节炎和痴呆）的发病率也在增加，这些疾病被称为“以肥胖为基础的慢性病”。通过及时改变生活方式，例如行为转变、健康饮食和适当体育锻炼，上述疾病大多可以预防。体重增加是中年人面临的主要健康问题之一。衰老和更年期，以及其他影响健康生活方式的更年期女性特有因素共同导致中年女性的身体发生改变。代谢水平的降低会导致能量储备水平降低，使得人们不愿进行体力活动。此外，随着骨质流失的发生，更年期女性开始出现肌量减少及脂肪堆积，最终导致骨量肌量减少性肥胖综合征。在针对女性中年身体变化的治疗中，首选健康的生活方式疗法。生活方式医学提供了广泛的基于网络的干预措施，应该在预防和管理肥胖的各个阶段中引起重视。本项综述重点关注基于循证医学的生活方式改变及其对于降低女性中年及以后肥胖相关疾病的发病率和死亡率，以及并发症患病率方面的益处。

### ARTICLE HISTORY

Received 8 May 2019  
Revised 26 July 2019  
Accepted 12 August 2019  
Published online 2 October 2019

### 关键词

肥胖；绝经；  
中年体重增加；  
生活方式疗法；  
饮食策略；  
体力活动；  
行为支持

### 引言

肥胖已被视为21世纪的全球流行病<sup>[1]</sup>。这是一种严重、复杂的慢性病，不仅会对个人健康和生活质量产生极大负面影响，而且会造成沉重的社会负担<sup>[2-6]</sup>。尽管肥胖的病因存在多种病理生理学机制，但主要归因于“被动过度消耗能量”<sup>[7,8]</sup>。

体重增加和内脏脂肪增加是中年女性的常见问题，严重影响她们的身体、情绪和心理健康。横向调查研究数据显示，围绝经期的数年中肥胖发生率较高<sup>[9]</sup>。作为一种经济有效的方法，改变生活方式愈发被循证医学所推崇；临床研究显示，通过改变生活方式可以使初始体重平均降低8%~10%<sup>[10,11]</sup>。确立和实施可持续的生活方式干预措施（需要进行准确的风险评估、患者教育和转化项目），是临床医师面临的重要挑战。本项综述总结了中年女性的生活方式干预策略及其对体重管理的影响。

### 患病率和发病率

全球肥胖（“Globesity”，由世界卫生组织创造的一个名词）<sup>[12]</sup>在发达国家和发展中国家<sup>[13]</sup>均构成了重大的

公共卫生威胁，并且在过去的40多年中呈现出大幅增长的趋势<sup>[14]</sup>。2016年，报告女性肥胖率最高的地区是中东（埃及50%）和美国（41.5%），其次是澳大利亚（32.1%）。相比之下，加拿大（27%）、地中海东部地区（24%）、欧洲（23%）、中国（11%）和东南亚（5%）的比例较低，而日本则最低（3.4%）<sup>[15]</sup>。

总体经济增长、现代化、城市化和粮食市场全球化，是肥胖流行的主要驱动力<sup>[8]</sup>。然而，在采纳西方生活方式（体力活动减少，以及增加摄入糖分和饱和脂肪含量较高的廉价、高能量、营养贫乏食物）的发展中国家中，肥胖率呈现显著增加的趋势。毫不奇怪，全球肥胖人口中有62%生活在发展中国家<sup>[16]</sup>。贫穷、教育水平低、幼年营养不足、多孕多产和早婚是导致女性肥胖的其他因素<sup>[17]</sup>。

### 以肥胖为基础的慢性病：肥胖的新名称

美国临床内分泌医师协会和美国内分泌学会创建了一个新的肥胖诊断术语——以肥胖为基础的慢性病（adiposity-based chronic disease, ABCD）。ABCD明确提出慢性病的定义，包含确切的病理生理基础，并且避免

了“肥胖”一词的不同用法和多种含义相关的污名化和混乱<sup>[18]</sup>。“以肥胖为基础”部分指出了脂肪组织的质量、分布和/或功能异常，而“慢性病”部分则强调了导致发病率和死亡率增加的相关并发症，例如代谢性疾病<sup>[18]</sup>。

ABCD这一名词不仅基于体重、身高和腰围，而且还基于人体成像和分子生物学<sup>[3,4]</sup>，因此具有更强的诊断作用。使用ABCD有助于阐明并不精确的“肥胖”这一术语，将其识别为一种复杂的疾病状态，从而针对肥胖及其相关并发症采取结构性的综合治疗计划，进而改善整体健康状况和生活质量。

在这种“以并发症为中心”的框架下，生活方式医学手段是第一步，可以在所有预防阶段提供干预措施：包括零级预防（通过在人群水平上预防导致肥胖环境而降低疾病风险）、一级预防（减少高危患者发病）、二级预防（减少早期疾病患者的并发症）和三级预防（降低存在并发症患者和/或晚期疾病患者的发病率和死亡率）<sup>[19]</sup>。上述四个等级的预防措施是一种以患者为中心的新范例，有助于全科医师避免针对肥胖的污名化、过度医疗、过度诊断和过度治疗（可能会产生“弊大于利”的影响）<sup>[20,21]</sup>。

### 中年体重增加：原因及共病

更年期被认为是体重增加的高风险时期（接近0.5公斤/年），并且对其关键影响因素一直存在争议。一些研究提示，中年体重增加仅为衰老的一种表现，不应归因于更年期的激素变化<sup>[17]</sup>。

评估手段包括确定肥胖程度和总体健康状况。体质指数（body mass index, BMI）是常用的评估肥胖的筛查工具，但其存在固有的局限性（不同种族的临界值存在差异、无法体现骨骼肌减少的影响，以及独立于心脏代谢风险）。BMI仅是一个人体测量指标，因此无法指导临床决策的制定<sup>[19]</sup>。腰围是腹型肥胖的关键指标，并且与心脏代谢风险密切相关<sup>[17,22]</sup>。使用腰围指标可以获取所有BMI水平的肥胖风险，目前已被推荐作为绝经后女性肥胖的最佳

测量方法<sup>[19,23]</sup>。

最近的一项荟萃分析（纳入201项横断面研究和11项纵向研究）表明，在大多数相关指标（包括BMI、体重、体脂百分比、臀围、腰臀比、内脏脂肪和躯干脂肪）中，脂肪量及其分布会随年龄增长发生显著变化<sup>[24]</sup>。

体重增加可能是由于热量摄入过多、久坐不动的生活方式、代谢改变或上述各因素的综合结果<sup>[25]</sup>。肥胖家族史、轮班工作、睡眠不足、使用精神药物和化学治疗也会导致体重增加<sup>[26]</sup>。有证据表明，在低收入国家中，向心性肥胖与富有和更高的教育水平有关<sup>[27]</sup>。然而，在高收入国家中，肥胖则与贫困和教育水平较低相关<sup>[28,29]</sup>。

中年时期的肥胖相关不良代谢改变会使心血管疾病（cardiovascular disease, CVD）和卒中风险增加3倍，CVD死亡风险增加4倍，2型糖尿病风险增加5倍。即使仅减重5%~10%，也足以改善许多代谢异常<sup>[17,30]</sup>。

最近一项纳入85,256例25~42岁女性的前瞻性队列研究<sup>[31]</sup>发现，肥胖女性（BMI≥30 kg/m<sup>2</sup>）罹患早发性结直肠癌的风险几乎是BMI为18.5~22.9 kg/m<sup>2</sup>女性的两倍。在另一项前瞻性研究中，与体重正常的女性相比，超重女性因日光暴露增加而罹患非黑色素瘤皮肤癌的危险率也更高<sup>[32]</sup>。

肥胖会对情绪健康、自我形象和性伴侣关系产生不利影响，并导致性功能障碍<sup>[17,33]</sup>。鉴于与ABCD相关疾病的发病率和死亡率高趋势，因此需要对产生肥胖的原因进行针对性改善<sup>[25,30]</sup>。在所有BMI水平人群的预防中，均需要控制体重增加、维持体重，并实施生活方式干预（表1）<sup>[34]</sup>。

### 预防体重增加的生活方式策略

高危人群机会性干预是预防的第一步。对于处于重要生物学过渡阶段（青春期、妊娠期和更年期）女性、有多囊卵巢病史的绝经前女性<sup>[17,35]</sup>，以及存在妊娠期糖尿病的患者，均需要接受肥胖的预防和风险教育，并提倡积极筛查肥胖相关并发症<sup>[36]</sup>。一项纳入5145例超重或肥胖2型糖尿

表1 女性肥胖评估和管理指南，其中1=关于健康体重和生活方式的一般建议；2=饮食和体育锻炼；3=饮食和体育锻炼，考虑药物；4=饮食和体育锻炼，考虑药物，考虑手术

| 基于体质指数 (kg/m <sup>2</sup> ) 的肥胖分类 | 指南推荐处理方式          |                     |                     | 存在共病 |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|------|
| 偏轻 (<18.5)                        | -                 |                     |                     | -    |
| 正常 (18.5~24.9)                    | -                 |                     |                     | -    |
|                                   | 低腰围女性<br>(<80 cm) | 高腰围女性<br>(80~88 cm) | 极高腰围女性<br>(> 88 cm) |      |
| 超重 (25.0~29.9)                    | 1                 | 2                   | 2                   | 3    |
| 肥胖 I (30.0~34.9)                  | 2                 | 2                   | 2                   | 3    |
| 肥胖 II (35.0~40.0)                 | 3                 | 3                   | 3                   | 4    |
| 肥胖 III (>40.0)                    | 4                 | 4                   | 4                   | 4    |

改编自英国国家健康与临床优化研究所指南<sup>[34]</sup>。

病患者的长期观察性研究(中位随访时间为9.6年)显示,通过强化生活方式干预,即使仅适度降低体重(与基线体重相比降低 $\geq 5\%$ ),也可以减少新发疾病的发生率和/或改善代谢风险因素<sup>[37]</sup>。在动脉粥样硬化多种族研究中,经过中位时间12.2年的随访后,近一半代谢健康肥胖参与者出现代谢综合征。因此,代谢健康或不健康的肥胖人群均应优先考虑使用生活方式医学治疗肥胖<sup>[38]</sup>。

为了防止体重增加,将生活方式和饮食习惯,以及运动训练干预措施相结合是关键策略<sup>[17,19,39]</sup>。一项系统综述表明,将运动与减少热量干预措施相结合时,可以中断更年期过渡阶段女性体重增加和脂肪分布的过程和模式<sup>[40]</sup>。尽管如此,仍需要进行更多高质量研究来评估针对更年期女性体重变化干预措施的有效性。

## 生活方式疗法用于治疗体重增加

将肥胖作为一种慢性病概念时,对于临床医师而言,重要的是进行积极交流、分析体重增加的生活过程、并讨论患者的医疗史、社交史和药物史,以及当前的压力源和应对办法。理想情况下,结构化减肥计划的建立应基于动机和行为技能模型的相关信息。总体目标是在行为模式、生活方式或生存环境中找到能够有效解决问题的关键。

生活方式医学是对慢性病的非药物、非手术管理方式,是个人选择参与并坚持定期进行预防、改善或控制医学状态的活动。它可以帮助建立健康的饮食习惯,坚持体育锻炼以维持身体成分、改善睡眠状况,并为减轻压力、戒烟和适度饮酒提供咨询。通过社区参与和接纳不同文化来进行情绪和行为的心理治疗,是值得重点关注的重要

领域<sup>[41]</sup>。

生活方式疗法包括三个组成部分:通过饮食计划、体育锻炼和行为改变来实现最佳减重计划(循证医学建议,表2)<sup>[19]</sup>。

## 临床医师在生活方式疗法中的关键作用

梅奥诊所强调了医师在生活方式疗法中的以下关键作用<sup>[42]</sup>:

- 对中年女性的超重/肥胖进行机会性筛查,并提供适当的建议和转诊;
- 为生活方式改变、行为改变和心理支持提供咨询;
- 解决采用健康生活方式措施的独特障碍(存在血管舒缩症状、情绪障碍和睡眠障碍);
- 评估实施生活方式改变的医学障碍(关节痛、尚未得到识别的阻塞性睡眠呼吸暂停或影响体重的药物);
- 提供适当的教育、鼓励、支持和切实可行的目标设定,以避免失望;
- 以强化生活方式干预计划为目标,在6~12个月内平均体重减轻约6%~8%(体重减轻5%或更多被认为具有临床意义)。

在中低收入国家/地区,支持性环境和社区对于人们的选择影响至关重要。通过持续实施基于人群的循证医学策略,使得定期进行体育锻炼和选择健康饮食在最贫穷的人群中变得可用、易用并且可负担,进而预防超重和肥胖<sup>[43]</sup>。

高收入国家战略上应侧重于教育和行为干预(这一方法已被证实对于低收入国家人群而言作用并不充分)<sup>[44]</sup>,

表2 生活方式疗法(三个组成部分)

| 饮食计划  | 体育锻炼  | 行为模式  |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 低热量健康饮食计划</li> <li>• 约500~750千卡/天的热量赤字</li> <li>• 根据个人和文化偏好制定个性化计划</li> <li>• 饮食计划可以包括:地中海饮食、控制高血压饮食模式方案、低碳水化合物、低脂、容量测定、高蛋白、素食、亚洲饮食</li> <li>• 饮食替代方案</li> <li>• 极低热量饮食仅限于部分患者选择,需要医学指导</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 自行将有氧体育锻炼逐步增加至<math>&gt;150</math>分钟/周(每周3~5天内完成)</li> <li>• 阻力运动:每周2次或3次,包含主要肌群的单组重复训练</li> <li>• 减少久坐行为/根据喜好的个性化计划并考虑身体上的限制</li> </ul> | 包含以下任何各项的干预措施 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 自我监测(食物摄入、运动、体重)</li> <li>• 设定目标</li> <li>• 教育(面对面会议、小组会议、远程技术)</li> <li>• 解决问题的策略</li> <li>• 刺激控制</li> <li>• 行为契约</li> <li>• 减轻压力</li> <li>• 必要时进行心理评估、咨询和治疗</li> <li>• 认知重建</li> <li>• 动机访谈</li> <li>• 动员社会支持组织</li> </ul> |
| 团队成员或专家<br>营养师、健康教育者  | 团队成员或专家<br>运动训练员、体育锻炼教练、理疗师/职业治疗师   | 团队成员或专家<br>运动训练员、体育锻炼教练、理疗师/职业治疗师   |

改编自美国临床内分泌医师协会和美国内分泌学会指南<sup>[19]</sup>。

包括通过大众媒体宣传活动(例如“为健康而运动”的宣传活动)、包装盒标签(例如标注营养评分、警示标签和健康星级评定)、运用社交媒体和在线公共健康宣传工具、加强广告法规(例如禁止酒精和垃圾食品广告),以及推动进行体育活动(例如将自行车分配到办公室)等措施来提高公众意识<sup>[45]</sup>。

补充和替代方法(例如针灸、瑜伽和草药补充剂),也可能有助于减轻体重<sup>[17]</sup>。当然,药物治疗和减肥手术在某些病例中也有作用<sup>[34]</sup>。需要指出的是,更年期激素疗法可以减少向心性肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病的发生,而不会引起体重增加<sup>[16,22]</sup>。

### 减肥的最佳饮食?

热量限制对于减肥的根本重要性已得到明确证明。美国心脏病学会/美国心脏协会实践指南工作组和肥胖学会的肥胖指南均建议,对于大多数女性而言,摄入热量控制在1200~1500 kcal/d(热量赤字500~750 kcal/d),可以实现每周平均减重0.5~0.75 kg的效果<sup>[46-48]</sup>。间歇性能量限制是一种新颖的策略(断食和进食交替进行),其减肥效果可与连续热量限制相媲美。然而,目前尚无关于其持续疗效及对CVD影响的长期研究<sup>[49]</sup>。多种饮食限制对于患者而言难以实施;因此,只要有可能,就可以考虑用代餐饮食来控制结构化的部分。就整体营养成分而言,低脂、低碳水化合物饮食或高蛋白饮食在发挥持续减重作用方面并无明显差异。坚持低热量饮食计划才是关键,无需考虑饮食类型<sup>[50]</sup>。

地中海饮食对CVD的一级预防研究表明,地中海饮食在慢性病的一级和二级预防(主要是CVD和癌症、肥胖和2型糖尿病)中优于低脂饮食<sup>[51,52]</sup>。

越来越多的科学证据支持在现代减重项目中引入亚洲饮食,以降低血糖和改善心脏健康状态。最近,一项在亚洲城市地区进行的多族裔横向队列研究(n=8433,年龄介于21~94岁之间)评估了治疗模式与预防模式[替代性健康饮食指数-2010(Alternate Health Eating Index-2010, aHEI-2010)、替代性地中海饮食(Alternate Mediterranean Diet, aMEDC)和控制高血压饮食模式(Dieting Approaches to Stop Hypertension, DASH)]之间的关联,报告饮食模式与BMI和腰围呈负相关,并且与危险因素直接相关。“健康”饮食方式(在所有族裔中都相似)的特点是摄入全谷物、水果、乳制品、蔬菜、坚果、草药、香料、低热量饮料(例如绿茶,红茶)和不饱和食用油;少摄入西方快餐、含糖饮料、家禽、加工肉类和调味米<sup>[53]</sup>。2018年,Oldways推出的更新指导中综合展示了

有关亚洲饮食的大量数据,并通过描述更好的食物和食物类别的相对比例来指导饮食<sup>[54]</sup>。

最近,生酮饮食减重引起了人们的关注。在典型的生酮饮食中,75%的卡路里来自脂肪,20%来自蛋白质,仅5%来自碳水化合物,迫使人体在大约3~4天后进入酮症状态。生酮饮食的益处包括抑制食欲(由于较低的胃泌素水平)、减轻体重、降低血糖和胆固醇水平,以及减少腹部脂肪(由于脂肪氧化率极高)<sup>[55]</sup>。生酮饮食的风险则包括体重反弹、疲劳、头痛、脑雾现象和营养缺乏<sup>[56]</sup>。虽然通过生酮饮食维持减重的作用仍需要进行更多研究,但已有研究显示短周期的生酮饮食再加上较长周期的标准地中海饮食可以帮助维持体重减轻<sup>[57]</sup>。

女性健康倡议观察性研究针对绝经后女性进行的分析表明,饮食能量密度与较高的BMI和腰围有关,会使肥胖相关癌症风险增加10%,因此需要对其进行饮食行为干预<sup>[58]</sup>。

以关注饮食和零食的进食时机和频率为重点的控制性饮食方案是健康生活方式的基础,并且可以改善风险因素的管理<sup>[59]</sup>。通过向注册营养师咨询,可以制定适合患者需求、喜好和生活方式的个性化饮食计划<sup>[60]</sup>。在女性健康倡议饮食调整研究中发现,体重减轻( $\geq 10\%$ )作为健康饮食调整的一部分,减轻体重( $\geq 10\%$ )可帮助消除绝经后女性的血管舒缩症状<sup>[61]</sup>。此外,还应鼓励女性使用体重管理工具,例如免费/低成本的卡路里在线计算资源<sup>[62]</sup>。

最后,还可以采纳以下一般性营养建议来控制体重,以达到最佳的饮食控制效果<sup>[61]</sup>:

- 食用富含水果和蔬菜的食物;
- 选择 $>30$  g/d的全谷物、高纤维食物;
- 食用鱼类每周两次,特别是油性鱼类;
- 胆固醇 $<200$  mg/d;
- 每天的酒精摄入量不应超过1杯;
- 钠摄入量 $<2.3$  g/d;
- 低反式脂肪酸消耗(能量 $<1\%$ );
- 植物固醇/甾烷醇的摄入量应为2 g/d;
- 坚果30 g/d;
- 蛋白质(占总热量的15%),并用大豆蛋白替代动物蛋白,而碳水化合物摄入量应不超过总热量的50%~60%;
- 将饱和脂肪酸的摄入量限制为 $<10\%$ 所需能量水平,并且如果可能的话,进一步限制为 $<7\%$ (多不饱和脂肪酸,最多占总热量的10%;单不饱和脂肪酸,最多占总热量的20%)。

超重人群的热量摄入应受到限制(减少至500~750



kcal/d)。建议每周体重减轻0.5~1 kg (每月不超过4 kg)<sup>[39]</sup>。

## 体育锻炼

体育锻炼是所有年龄段(包括绝经后)人群体重减轻的基石。体育锻炼已被证明可以降低死亡率,减少CVD、高血压、糖尿病和癌症的发生,并且可以改善情绪<sup>[63,64]</sup>。在中年女性群体中,体育锻炼水平较高并保持这种状态的女性,或者在绝经后每天增加运动量(每天超过12,500步)的女性,其体重增加的趋势比活动较少的同龄人更低。EPIC队列研究分析了体育锻炼、BMI和腰围与死亡率之间的综合关联。结果显示,与被归类为不爱活动的人相比,中度不活动者的全因死亡率降低16%~30%,表明不爱活动的人即使少量增加活动,也可能对提升公共健康有益<sup>[65]</sup>。

针对超重或肥胖者的综合运动计划建议,包括有氧体育锻炼、耐力训练以及在医师咨询之后增加积极的休闲活动<sup>[19]</sup>。美国心脏病学会/美国心脏协会实践指南工作组和肥胖学会建议每周进行150~175分钟的体育锻炼(轻快步行或类似有氧运动)3~5次以减轻体重<sup>[66]</sup>。来自英国大样本量Biobank数据的横向观察性研究证据表明,主动出行与BMI(n=83,667)和体脂(n=82,788)之间存在可靠且独立的正相关,因此,将积极旅行提升为人群水平策略可以预防或减轻中年肥胖<sup>[67]</sup>。

瑜伽运动也被证明对减轻体重和保持体重有益。一项随机对照研究显示,瑜伽对向心性肥胖女性的人体测量学指标( $P=0.001$ )和自我评估参数( $P<0.25$ )均有正面影响(尽管仅为中等程度),并且没有观察到不良事件<sup>[68,69]</sup>。

## 体育锻炼要点

进行体育锻炼的要点如下<sup>[17,70]</sup>:

- 体育锻炼的类型应包括有氧运动和耐力训练,并根据个人能力(步行、慢跑、游泳、骑自行车、有氧舞蹈)进行量身定制。
- 在运动强度方面,年龄较大的初始锻炼者可以低至最大心率[220减去年龄(岁)]的40%,这相当于快走(5~6 kcal/min)。
- 体育锻炼的最低频率为每周3次,然后逐渐增加到一周的大部分时间或每天。
- 建议使用计步器作为对日常生活运动的及时反馈(一天内完成10,000步,容易实现且可以减轻体重)。
- 最好一次完成锻炼,但这对于大多数人来说非常困难,因此建议通过一些具有可行性的微小习惯改变,从惯于久坐的生活方式转换到更积极的生活方式,尽量白天

进行锻炼。

- 随着时间的推移,产生训练效果后将使锻炼变得更加容易,因此应不断增加锻炼的强度、持续时间和频率。

## 行为支持

体重管理与行为改变相关,因此需要多学科团队的综合干预措施(A级)。然而,来自大规模系统综述的建议表明,应根据患者的种族、文化、社会经济水平和教育背景来调整行为生活方式干预措施(B级)<sup>[19]</sup>。可通过个人或通过小组会议的形式进行咨询,积极参与会议将可以加强自我监控,从而减少脂肪摄入和减轻体重。来自PREMIER随机研究结果表明,生活方式干预可以通过这些行为过程促进体重减轻,并降低CVD风险<sup>[71,72]</sup>。

心理支持是减轻体重的重要组成部分。应努力识别行为改变的障碍、监测行为、解决问题、制定策略,并积极强化。解决自尊心不足、抑郁和焦虑问题至关重要,因为这些因素均可能会影响患者坚持健康生活方式。此外,还应筛查女性的睡眠障碍、压力和精神药物使用情况,并提供适当的治疗策略来管理这些问题。

“正念饮食”的模式已被用于降低食欲、分量控制、BMI和体重<sup>[73]</sup>。最近一项关于使用“正念饮食”策略的观察性研究表明,患者自我报告的进食行为显著改善( $P=0.009$ ),并且在6个月时的体重减轻程度( $3.06\pm 5.2$  g,  $P=0.002$ )优于对照组(估计的治疗差异为0.21 kg;  $P=0.036$ )。小组讨论旨在解决不良饮食行为(情绪化进食、加餐、暴饮暴食、盲目饮食、反应性饮食和不健康饮食摄入)<sup>[74]</sup>。

临床医师可通过在临床实践中为患者提供包含简单技巧的手册去帮助他们<sup>[75]</sup>(详见附录)。

## 减肥中的长期体重维持

体重减轻会导致总能量消耗的持续减少,这可能会持续数年。因此,为了保持体重,有必要在改变生活方式方面加倍努力。尽管强化生活方式干预措施可以相对轻松地帮助减轻初始体重,但即使在持续努力下,大多数患者仍难以保持体重:大约50%的女性会在3~5年内恢复至基线体重水平。一项基于1827例年龄为34.4~61.1岁女性的系统综述和荟萃分析显示,那些体重显著减轻的女性更有可能出现体重反弹,甚至比原来更重<sup>[76,77]</sup>。

维持体重的预测因素包括遵循饮食计划、良好的社会支持以及解决问题的能力。情绪化进食、有限的体育活动,以及缺乏社会支持都可以预测体重反弹。坚持行为咨

询和强化体育锻炼(200~300分钟/周)有助于避免此类情况<sup>[78,79]</sup>。应告知患者初始体重减轻后的体重平台期及潜在的体重反弹(这可能是由于食欲的多种代偿性变化,以及促进体重增加的能量调节通路所致)相关信息,并让患者做好应对准备。在结构化饮食和运动方案中添加药物治疗可以大大增加成功减肥者和维持体重的人数<sup>[79]</sup>。

长期频繁的随访(至少16周内每月1次或2次)对于建立维持治疗所需的行为改变最为有效。

## 关键信息

- 更年期是讨论女性风险状况、确保风险感知、筛查体重增加或肥胖,以及制定长期预防计划的理想机会。
- 推广具有成本效益的教育方案以改变生活方式,包括适当和健康的饮食,增加体育锻炼和减轻体重。
- 临床医师需要评估价值观和激励因素,因为尽管改变生活方式需要做出巨大努力,但能否持续则与激励因素密切相关。责任、自爱和诚实等价值观可能是制定和调整计划的关键。
- 为了实现目标,需要一种非评判性、以患者为中心、重点突出、且易于理解的方法。
- 辅助卫生专业人员是最合适的病例管理者,并且应与患者共同决策。小组治疗是最具成本效益的治疗模式,需要多学科合作。
- 如有可能,应协助所有年龄段的肥胖者达到负能量平衡以实现减重。即使不为追求美,健身也可以积极改善健康状况。

## 未来发展方向

国际绝经学会是发起旨在减少中年女性肥胖病流行的可持续、及时和有针对性并兼具成本效益方案的重要组织。应提倡在发达国家和发展中国家,从个人、人际、组织和社区层面,采用多学科和多方面的方法来推动实施这些建议。

其他一些新兴领域包括代谢正常的肥胖、心肺适能和整体疗法(例如精准医学、功能医学和营养学)。使用遗传分析、表观遗传学或肠道微生物组数据等进行个性化的系统性疗法,仍远远不能取代传统的对抗疗法,特别是在以人群饮食为重点的发展中国家。然而,我们或许可以使用更具个性化的整体疗法来获得更好的结果。我们期待看到更多有关预防和治疗更年期体重增加的研究。最后,仍需要从卫生政策和立法议程层面,对有关结构性生活方式疗法的补偿机制做出持续、协调的积极努力。

## Acknowledgement

The author would like to acknowledge Dr Stutee Khandelwal MD, Assistant Clinical Professor, at the Department of Medicine, University of California San Francisco, Fresno Medical Educational Program, for providing editorial support for preparation of the manuscript.

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

**Source of funding** Nil.

## 参考文献

1. World Health Organization; Obesity and overweight. *Fact Sheets* No 311. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> [last accessed 26 Aug 2019] [Updated May 2014]
2. American Medical Association. Recognition of obesity as a disease. 2013. Available from: <https://www.ama-assn.org/ssl3/ecommm/PolicyFinderForm.pl?site=www.ama-assn.org&uri=/resources/html/PolicyFinder/policyfiles/HnE/H-440.842> [last accessed 21 May 2019]
3. Mechanick JL, Garber AJ, Handelsman Y, Garvey WT. American Association of Clinical Endocrinologists' position statement on obesity and obesity medicine. *Endocr Pract* 2012;18:642-8
4. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology consensus conference on obesity: building an evidence base for comprehensive action. *Endocr Pract* 2014;20:956-76
5. Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev* 2011; 12:131-41
6. Cawley J, Meyerhoefer C. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. *J Health Econ* 2012;31:219-30
7. Kaplan LM, Golden A, Jinnett K, et al. Perceptions of barriers to effective obesity care: results from the national ACTION study. *Obesity (Silver Spring)* 2018;26:61-9
8. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011;378: 804-14
9. Keller C, Larkey L, Distefano JK, et al. Perimenopausal obesity. *J Womens Health (Larchmt)* 2010;19:987-96
10. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet* 2016;387:1947-56
11. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, et al. Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation* 2012;125:1157-70
12. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet. Geneva. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight> [last accessed 26 Aug 2019][Updated Jun 2016]
13. Globesity. Blend of *globe* and *obesity* term coined by the World Health Organization in 2001. Available from: <https://www.yourdictionary.com/globesity> [last accessed 26 Aug 2019]
14. Chedraui P. Obesity during female midlife. *Climacteric* 2018;21:1-2
15. Global Obesity observatory. Obesity prevalence worldwide. 2016. Available from: <https://www.worldobesitydata.org/map/overview-women> [last accessed 26 Aug 2019]
16. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014;17:540-56
17. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al. The Writing Group

- of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012; 15:419–29
18. Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT, *et al.* Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement. ABCDs of Obesity. *Endocr Pract* 2017;23:372–8
  19. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016;22:1–203
  20. Charles DT. Why quaternary prevention is important? *Rev Saude Publica* 2017;51:116
  21. Carlos M, Maciek G, Bruno H, John B. Quaternary prevention: reviewing the concept. *Eur J Gen Pract* 2018;24:106–11
  22. Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
  23. Meeta S, Digumarti L, Agarwal N, *et al.* Clinical practice guidelines on menopause: an executive summary and recommendations. *J Mid-Life Health* 2013;4:77–106
  24. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, *et al.* Fat mass changes during menopause: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019 Apr 26. pii: S0002-9378(19)30588-5. doi: 10.1016/j.ajog.2019.04.023. [Epub ahead of print]
  25. Hernandez-Angeles C, Castelo-Branco C. Cardiovascular risk in climacteric women: focus on diet. *Climacteric* 2016;19:215–21
  26. Hajian-Tilaki KO, Heidari B. Prevalence of obesity, central obesity and the associated factors in urban population aged 20–70 years, in the north of Iran: a population-based study and regression approach. *Obes Rev* 2007;8:3–10
  27. Kinge JM, Strand BH, Vollset SE, *et al.* Educational inequalities in obesity and gross domestic product: evidence from 70 countries. *J Epidemiol Community Health* 2015;69:1141–6
  28. Samal S, Panigrahi P, Dutta A. Social epidemiology of excess weight and central adiposity in older Indians: analysis of study on global ageing and adult health (SAGE). *BMJ Open* 2015;5:e008608
  29. Levine JA. Poverty and obesity in the U.S. *Diabetes* 2011;60:2667–8
  30. Teede HJ, Lombard A, Deeks A. Obesity, metabolic complications and the menopause: an opportunity for prevention. *Climacteric* 2010;13:203–9
  31. Liu PH, Wu K, Ng K, *et al.* Association of obesity with risk of early-onset colorectal cancer among women. *JAMA Oncol* 2019;5:37–44
  32. Chan AA, Noguti J, Pak Y, *et al.* Interaction of body mass index or waist-to-hip ratio and sun exposure associated with nonmelanoma skin cancer: a prospective study from the Women's Health Initiative. *Cancer* 2019;125:1133–42
  33. Van Dijk GM, Kavousi M, Troup J, *et al.* Health issues for menopausal women: the top 11 conditions have common solutions. *Maturitas* 2015;80:24–30
  34. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline CG43. Obesity: The prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. London, 2006. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG43/NICEGuidance/pdf/> [last accessed 26 Aug 2019] [Last updated 2015]
  35. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 162–8
  36. Tsai Y-J, Wu M-P, Hsu Y-W. Emerging health problems among women: inactivity, obesity, and metabolic syndrome. *Gynecol Minimally Invasive Therapy* 2014;3:12–14
  37. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:145–54
  38. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, *et al.* Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1857–65
  39. Brończyk-Puzoń A, Piecha D, Nowak J, *et al.* Guidelines for dietary management of menopausal women with simple obesity. *Prz Menopauzalny* 2015;14:48–52
  40. Jull J, Stacey D, Beach S, *et al.* Lifestyle interventions targeting body weight changes during the menopause transition: a systematic review. *J Obes* 2014;2014:1
  41. Mechanick JI, Kushner RF, Mechanick JI, *et al.* Why lifestyle medicine? *Lifestyle Medicine*. New York, NY: Spring; 2016:1–8
  42. Kapoor E, Collazo-Clavell ML, Faubion SS. Weight gain in women at midlife: a concise review of pathophysiology and strategies for management. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1552–8
  43. Obesity and overweight 16 February 2018 key facts. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Last accessed 21 Jul 2019]
  44. Holdsworth M, El Ati J, Bour A, *et al.* Developing national obesity policy in middle-income countries: a case study from North Africa. *Health Policy Plan* 2013;28:858–70
  45. Obesity update Available from: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf> [last accessed 26 Aug 2019]
  46. Barnard ND, Scialli AR, Turner-McGrievy G, *et al.* The effects of a low-fat, plant-based dietary intervention on body weight, metabolism, and insulin sensitivity. *Am J Med* 2005;118:991–7
  47. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, *et al.* 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Am Coll Cardiol* 2014;63:2985–3023
  48. Dunneram Y, Greenwood DC, Burley VJ, *et al.* Dietary intake and age at natural menopause: results from the UK Women's Cohort Study. *J Epidemiol Community Health* 2018;72:733–40
  49. Thom G, Lean M. Is there an optimal diet for weight management and metabolic health? *Gastroenterology* 2017;152:1739–51
  50. Kerksick CM, Wismann-Bunn J, Fogt D, *et al.* Changes in weight loss, body composition and cardiovascular disease risk after altering macronutrient distributions during a regular exercise program in obese women. *Nutr J* 2010;9:59–77
  51. Babio N, Toledo E, Estruch R, *et al.* Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ* 2014;186:649–57
  52. Di Daniele N, Petramala L, Di Renzo L, *et al.* Body composition changes and cardiometabolic benefits of a balanced Italian Mediterranean Diet in obese patients with metabolic syndrome. *Acta Diabetol* 2013;50:409–16
  53. Whitton C, Rebello SA, Lee J, Tai ES, van Dam RM. A healthy Asian a posteriori dietary pattern correlates with a priori dietary patterns and is associated with cardiovascular disease risk factors in a multiethnic Asian population. *J Nutr* 2018;148:616–23
  54. Frank HU. OLDWAYS a food and nutrition non-profit helping people live healthier, happier lives. 2018. Available from: <https://oldwayspt.org/traditional-diets/asian-heritage-diet>; <https://oldwayspt.org/traditional-diets/asian-diet/asian-diet-advisors> [last accessed 26 Aug 2019]
  55. Bezerra Bueno N, Vieira de Melo IS, Lima de Oliveira S, da Rocha Ataíde T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2013;7:1178–87
  56. Dashti HM, Mathew TC, Hussein T, *et al.* Long-term effects of a ketogenic diet in obese patients. *Exp Clin Cardiol* 2004;9:200–5
  57. Abbasi J. Interest in the ketogenic diet grows for weight loss and type 2 diabetes. *JAMA* 2018;319:215

58. Thomson CA, Crane TE, Garcia DO, *et al.* Association between dietary energy density and obesity-associated cancer: results from the Women's Health Initiative. *J Acad Nutr Diet* 2018;118:617–26
59. St-Onge MP, Ard J, Baskin ML, *et al.* Meal timing and frequency: implications for cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:96–121
60. Kaur H, Kochar R. Obesity and menopause: a new nutritional concern. *ARC J Nutrition Growth* 2015;1:8–13
61. Kroenke CH1, Caan BJ, Stefanick ML, *et al.* Effects of a dietary intervention and weight change on vasomotor symptoms in the Women's Health Initiative. *Menopause* 2012;19:980–8
62. Bedell S, Nachtigall M, Naftolin F. The pros and cons of plant estrogens for menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;139:225–36
63. Pines A. Lifestyle and diet in postmenopausal women. *Climacteric* 2009;12:62–5
64. Neves-e-Castro M, Birkhäuser M, Samsioe G, *et al.* EMAS position statement: the ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015;81:88–92
65. Ekelund U, Ward HA, Norat T, *et al.* Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2015;101:613–21
66. Alamuddin N, Bakizada Z, Wadden TA. Management of obesity. *J Clin Oncol* 2016;34:4295–305
67. Flint E, Cummins S. Active commuting and obesity in mid-life: cross-sectional, observational evidence from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:420–35
68. Holger C, Meral ST, Dennis A, *et al.* Yoga in women with abdominal obesity—a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:645–52
69. Khandelwal S. Is yoga beneficial for menopausal symptoms? *Climacteric* 2013;16:398–404
70. Dubnov-Raz G, Pines A, Berry EM. Diet and lifestyle in managing postmenopausal obesity. *Climacteric* 200;10:38–41
71. Fitzpatrick S, Bandeen-Roche K, Stevens VJ, *et al.* Examining the behavioral processes through which lifestyle interventions promote weight loss: results from the PREMIER Trial. *Obesity (Silver Springs)* 2014;22:1002–7
72. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, *et al.* Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003;289:2083–93
73. Dunn C, Haubenreiser M, Johnson M, *et al.* Mindfulness approaches and weight loss, weight maintenance, and weight regain. *Curr Obes Rep* 2018;7:37–49
74. Hanson P, Shuttlewood E, Halder L, *et al.* Application of mindfulness in a tier 3 obesity service improves eating behaviour and facilitates successful weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:793–800
75. Durrer SD, Busetto L, Dicker D, *et al.* European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obes Facts* 2019;12:40–66
76. Khera R, Murad MH, Chandar AK, *et al.* Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;315:2424–34
77. Marta SM, Jaroslaw W. Dietary interventions and changes in cardio-metabolic parameters in metabolically healthy obese subjects: a systematic review with meta-analysis. *Nutrients* 2016;8:455
78. Sumithran P, Proietto J. The defence of body weight: a physiological basis for weight regain after weight loss. *Clin Sci* 2013;124:231–41
79. Montesi L, El Ghoch M, Brodosi L, *et al.* Long-term weight loss maintenance for obesity: a multidisciplinary approach. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2016;9:37–46

## 附录: 患者手册

### 营养

- 以均衡饮食为目标
- 注意可见和隐藏的脂肪和糖
- 避免加糖饮料
- 多吃蔬菜和水果
- 避免食用高能量食物
- 阅读食品标签
- 对多余的盐和酒精说不
- 在餐厅、节假日和商务旅行中注意饮食

### 体力活动

- 减少静止不动的时间 (久坐时间)
- 融入日常体育锻炼
- 参加有组织的体育运动和休闲活动
- 通过锻炼强化肌肉
- 尝试在假期或商务旅行中保持活跃

### 饮食行为和心理方面

- 关注饥饿感和饱腹感
- 缓慢、专注的进食
- 避免情绪化进食以控制压力 (例如零食)
- 与医师讨论饮食失调问题
- 保持自尊

## 文后点评

“千金难买老来瘦”，这是从长期生活实践中得来的经验之谈，说明人到中年，要保持正常体重着实不是一件易事。据WHO统计，2016年世界范围内约有19亿人处于超重范围，其中6亿5千万人为肥胖，超重和肥胖已成为全球公共卫生问题；2017年发表在NEJM的GBD研究发现，近25年来，高体质指数（BMI）与全球400万人口死亡相关，约占全因死亡人数的7.1%。女性更年期肥胖带来的问题涵盖心血管疾病（CVD）、糖尿病、癌症、骨质疏松症、骨关节炎和痴呆等，严重威胁女性的生命健康。围绝经期这一特殊阶段恰逢女性更年期，此阶段性激素水平的改变，会加剧女性肥胖，并增加发生代谢综合征的风险，导致相关并发症发生率和死亡率上升，使“以肥胖为基础的慢性病（ABCD）”逐渐构成了各国重大公共卫生威胁。

像我国这样的发展中国家，由于公共卫生理念和人群健康管理的水平与欧美发达国家尚存在不小差距，不论在专业医疗群体还是在大众百姓层面上，疾病预防与治疗博弈还基本停留在以治疗为主的局限境地。如何在“防病胜于治病”的宗旨下，通过一系列预防医学、生活方式医学、饮食医学及运动医学手段来控制包括女性中年肥胖在内的各种健康问题，是现阶段的主要矛盾。超重和肥胖是能量摄入超过消耗导致体内脂肪过量堆积。尽管遗传因素起一定作用，但最终仍是环境因素、饮食策略、生活方式等多种因素互动的结果，因此本文凝练出将生活方式改变、饮食结构优化以及运动训练干预措施相结合，可能是应对中年女性肥胖问题的关键策略这一重要结论。文中还谈到：营养师、健康教育者、体育锻炼教员、妇科内分泌专家、行为学家、临床心理学家、精神科医师等在内的多学科治疗团队综合管理女性肥胖患者的理念，已逐渐成为共识，但长期维持女性健康的最佳临床策略仍在不断探索中。

国际绝经学会主张遏制中年女性肥胖的流行，并提倡可持续、及时性、针对性及经济性。在其引领下，在女性全生命周期范畴内运用各种手段开展以患者、并发症为中心的四级预防措施，将极大地改善女性的整体健康状况和生活质量水平。我们应主动面对当前突出的女性健康问题，积极前移关口，采取有效措施，努力提高女性生活质量，延长健康寿命。以较低成本取得较高健康绩效，为实现“健康中国2030”目标添利加油。

（江西省妇幼保健院 舒宽勇）

论著 (摘要)

## 中国中年女性的血管舒缩症状：一项前瞻性队列研究结果

Vasomotor symptoms in aging Chinese women: findings from a prospective cohort study

J. Li, M. Luo, R. Tang, X. Sun, Y. Wang, B. Liu, J. Cui, G. Liu, S. Lin and R. Chen

李佳忆 译 陈蓉 校

**目的:** 本研究旨在在中国的纵向队列中前瞻性确定中国中年女性血管舒缩症状的患病率、持续时间和严重程度。

**方法:** 这项纵向队列研究从一个中国社区招募了187名参与者, 对其出现血管舒缩症状 (潮热和多汗) 的频率、程度和持续时间进行调查和长达12年的随访。

**结果:** 83.4%的女性曾经出现过潮热症状, 82.9%的受试女性出现多汗症状, 其中将近一半的女性曾经出现过中至重度的血管舒缩症状 (每天3次以上, 在严重程度为1~8级的量表中评分4分以上)。潮热和多汗症状的中位持续时间均为4.5年。在一个广义线性混合模型中, 有血管舒缩症状与绝经分期、血清促卵泡激素浓度、情绪 (一般痛苦水平) 和基线体质指数显著相关。

**讨论和结论:** 该纵向队列研究发现, 中国女性绝经前后血管舒缩症状的患病率高于既往中国横向研究, 但与以往对西方女性的研究结果一致; 而症状年的持续时间比西方女性短。本研究结果表明, 中国和西方女性在绝经前后血管舒缩症状的差异主要是症状持续时间不同, 而不是患病率方面。

*CLIMACTERIC* 2020;23:46–52

论著 (摘要)

## 血清同型半胱氨酸与更年期各阶段间的关系

Relationship between serum homocysteine and different menopausal stage

Z. Zhu, S. Jiang, C. Li, J. Liu and M. Tao

贺笑 译 符书馨 校

**目的:** 这项研究旨在调查绝经女性血清中同型半胱氨酸的水平, 并探讨更年期的不同阶段、血脂以及同型半胱氨酸浓度之间的关系。

**方法:** 该研究招募了40~60岁未接受绝经激素治疗的女性。其人口统计学特征和更年期状况以问卷形式收集。该研究使用二元对数逐步回归分析了高同型半胱氨酸血症和变量之间的关联。

**结果:** 在366名入选研究对象中, 绝经状态分为四个阶段: 绝经前期 (n=135), 绝经过渡期 (n=91), 绝经后早期 (n=87) 和绝经后晚期 (n=53)。绝经前期、绝经过渡期和绝经后期女性中发生高同型半胱氨酸血症的比例分别为43%, 26.4%和45% ( $X^2=8.999$ ,  $P=0.011$ )。所有研究者血清中同型半胱氨酸的平均浓度为9.75 mmol/L。绝经后期女性的同型半胱氨酸水平高于其他女性 ( $P=0.043$ ), 绝经后和绝经过渡期女性之间同型半胱氨酸水平的差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )。在二元逻辑分析中, 绝经过渡期与绝经后期比较的比值比=2.027 (95%置信区间=1.117~3.679,  $P=0.005$ )。

**结论:** 血清中同型半胱氨酸水平与绝经状态有关。同型半胱氨酸浓度在绝经后期逐渐升高。在绝经过渡期女性体内发生的转变可能导致绝经后期女性的同型半胱氨酸水平升高。

*CLIMACTERIC* 2020;23:59–64

论著 (摘要)

## ***rs12742784*多态性与中国老年女性的髌部骨折、骨密度以及 *EPHB2* mRNA表达水平之间的关系**

Association between *rs12742784* polymorphism and hip fracture, bone mineral density, and *EPHB2* mRNA expression levels in elderly Chinese women

Z. Ruan, Y. Zhu, Z. Lin, H. Long, R. Zhao, B. Sun, L. Cheng and S. Zhao

曹杨 吕淑兰 译

**目的:** 本研究旨在确定非编码区*rs12742784*多态性与中国老年女性的髌部骨折、骨矿密度 (bone mineral density, BMD) 和*EPHB2* mRNA表达水平之间的关系。

**方法:** 我们调查了250名中国女性 (平均年龄:  $63.5 \pm 8.3$ 岁), 包括123例髌部骨折病例组和127例无骨折对照组。对所有参与者进行临床检查, 符合入选标准。采用双能x线吸收测量法检测腰椎和髌部的BMD。*rs12742784*多态性由限制片段长度多态性决定, 同时利用实时聚合酶链反应检测*EPHB2* mRNA表达水平。

**结果:** *rs12742784*基因型分布符合哈迪-温伯格平衡定律。在调整年龄和体质指数后, CT+TT基因型频率与髌部骨折的风险减少显著相关 (调整OR=0.57,  $P < 0.01$ ), 与BMD和*EPHB2* mRNA表达水平的升高也有显著关联。*rs12742784*单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 的T等位基因是髌部骨折的保护因子 (OR= 0.56,  $P < 0.01$ )。

**结论:** *rs12742784*多态性与*EPHB2* mRNA表达水平、BMD及中国女性的髌部骨折相关。*rs12742784* SNP的T等位基因是骨质疏松症和髌部骨折的保护因子。

CLIMACTERIC 2020;23:93–98

论著 (摘要)

## **配偶对女性更年期的认知和态度: 一种混合方法的系统评价**

Spouses' perceptions of and attitudes toward female menopause: a mixed methods systematic review

X. Zhang, G. Wang, H. Wang, X. Wang, T. Ji, D. Hou, J. Wu, J. Sun and B. Zhu

曹媛 译

**目的:** 更年期女性在生理和心理上会感到不适, 这可能受到其配偶对更年期的认知和态度的影响。这篇综述的目的是总结不同文化背景下的男性对女性更年期的认知和态度。

**方法:** 在这种混合方法的系统评价中使用了顺序整合设计方法。搜索PubMed, Web of Science, PsycINFO, Cochrane, Embase, 中国知网和万方数据库。纳入配偶对女性更年期的认知和态度的相关研究进行统计分析。

**结果:** 共有12篇文章符合纳入标准。男性对更年期和保健状况知之甚少。对于更年期期间妻子的变化, 男性有不同的态度。其中很大一部分无法应对这些变化, 可能是由于对更年期的了解不足、衰老和疾病、心理变化、宗教和其他内部和外部因素, 包括家庭生活、工作压力和妻子的更年期症状。此外, 配偶对更年期的认知和态度可能会影响女性的更年期症状、对更年期的态度以及婚姻关系。

**结论:** 尽管相关证据有限, 但结果看起来男性配偶对女性更年期的认知和态度是影响更年期女性生活质量的重要因素。

CLIMACTERIC 2020;23:148–157

论著 (摘要)

## 外科手术对绝经前与绝经后女性术后认知功能障碍的影响

Postoperative cognitive dysfunction in premenopausal versus postmenopausal women

Y.-C. Chen and W.-Z. Sun

方超英 译

**目的:** 研究全麻手术对绝经前和绝经后女性术后认知功能障碍的影响。

**方法:** 这是一项横向观察研究,共纳入了30例绝经前女性患者和28例绝经后女性患者(年龄40~60岁),既往无激素补充治疗史、无子宫切除术或卵巢切除手术史。停经至少1年为绝经后患者。两组患者分别于术前及术后第1天和第7天使用平板电脑进行符号数字模式(T-SDMT)和计算机数字警戒(C-DVT)两个测试量表测试,以此进行神经心理学状态的评估。

**结果:** 两组术前和术后第7天的测试结果显示:绝经后患者组的T-SDMT反应时间明显高于绝经前患者组。绝经后患者组的T-SDMT和C-DVT评分在术前和术后有差异,但经年龄校正后差异不再显著。在术后第1天和术后第7天,绝经后患者组C-DVT冲击反应时间明显高于绝经前患者组。术后第7天与术前T-SDMT冲击反应时间相比,绝经前患者无变化,绝经后患者有10.7%术后测试结果比术前更差。Pearson相关分析显示:基线T-SDMT测试结果与年龄、绝经年限显著相关。C-DVT测试结果仅与绝经时间相关。

**结论:** 术后第7天,绝经状态对接受普外科手术的中年女性患者的认知功能无明显影响。

*CLIMACTERIC 2020;23:165-172*

论著 (摘要)

## 17 $\beta$ -雌二醇联合运动干预可改善去卵巢小鼠的骨骼肌能量代谢

Combined intervention of 17  $\beta$ -estradiol and treadmill training ameliorates energy metabolism in skeletal muscle of female ovariectomized mice

X. Li, L. Fan, M. Zhu, H. Jiang, W. Bai and J. Kang

雷小敏 译

**目的:** 绝经期女性因卵巢功能下降引起雌激素缺乏而出现各种更年期症状。雌激素在调节女性机体代谢中起着关键作用。然而,它对骨骼肌代谢的影响还有待阐明。本研究的目的是研究17 $\beta$ -雌二醇(E2)和/或跑步运动对去卵巢(ovariectomized, OVX)小鼠骨骼肌代谢的影响。

**方法:** 雌性C57BL/6J小鼠分为假手术组、OVX组、OVX+跑步组、OVX+E2组、OVX+跑步组+E2组。观察手术后小鼠动情周期、体重和体成分变化。治疗7周后处死。收集血清和组织标本。

**结果:** OVX小鼠骨骼肌脂肪质量增加,非脂质含量降低,线粒体功能受损,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1(mammalian target of rapamycin complex 1, Mtorc1)信号通路被抑制。用E2+跑步运动治疗OVX小鼠比单纯运动或E2治疗对改善这些损伤有更好的效果。

**结论:** E2和跑步运动联合干预可改善OVX小鼠骨骼肌能量代谢和体成分,明显优于E2治疗或单纯跑步运动。

*CLIMACTERIC 2020;23:192-200*



## 论著 (摘要)

## 女型脂肪水平高与骨矿密度增加之间的相关性

Association between high levels of gynoid fat and the increase of bone mineral density in women

*S. Aedo, J. E. Blümel, R. M. Carrillo-Larco, M. S. Vallejo, G. Aedo, G. G. Gómez and I. Campodónico*

罗敏 译

**引言:** 对于女性而言, 骨矿密度 (bone mineral density, BMD) 与年龄、雌激素活性、四肢骨骼肌肌肉含量 (appendicular skeletal muscle mass, ASMM) 相关。女型脂肪分布与雌激素活性存在相关性。

**目的:** 本研究旨在评价无论年龄与ASMM如何, 女型脂肪水平增加是否与BMD高相关。

**方法:** 针对20~79岁的女性进行观察性研究, 应用双能X线吸收测定法测量脂肪含量、ASMM、BMD。通过散点图、多元线性回归模型研究髌部BMD与年龄、身高、男型脂肪、女型脂肪、ASMM之间的相关性。

**结果:** 673名女性受邀者中, 596名同意参与研究。受访者的平均年龄 $55.4 \pm 12.8$ 岁, 体重 $63.4 \pm 9.4$  kg, 身高 $1.61 \pm 0.06$  m, BMI  $24.54 \pm 3.59$  kg/m<sup>2</sup>, 髌部BMD  $0.914 \pm 0.122$  g/cm<sup>2</sup>, 女型脂肪 $4.54 \pm 1.07$  kg, ASMM  $15.15 \pm 1.97$  kg。最终的回归模型中包括年龄 (线性系数  $-0.004$ ; 95% CI  $-0.005 \sim -0.004$ ;  $P < 0.001$ )、ASMM (线性系数  $0.013$ ; 95% CI  $0.009 \sim 0.018$ ;  $P < 0.001$ ) 和女型脂肪 (线性系数  $0.013$ ; 95% CI  $0.005 \sim 0.022$ ;  $P < 0.002$ )。

**结论:** 无论年龄和ASMM如何, 女型脂肪水平与髌部BMD相关。

*CLIMACTERIC 2020;23:206-210*

## 综述 (摘要)

## 针灸对乳腺癌相关的绝经症状的主要作用: 一项系统回顾

The maintenance effect of acupuncture on breast cancer-related menopause symptoms: a systematic review

*T.-J. Chien, C.-Y. Liu, C.-J. Fang and C.-Y. Kuo*

马颖 译

**背景:** 针灸已经被用于治疗许多乳腺癌相关的问题, 但是作用持续多长时间仍不确定。本Meta-分析主要目的是评价针灸对于乳腺癌相关的潮热和绝经症状作用持续多长时间。

**方法:** 本研究设计遵循综述和Meta分析的优先报告的条目, 没有语言限制。共访问了七个数据库从创库始至2019年2月份数据; 仅纳入了研究针灸对乳腺癌治疗后潮热或绝经症状的维持作用的随机临床试验 (RCT)。遵循Cochrane标准, 并使用RevMan 5.2软件进行分析。

**结果:** 共分析了13项RCT研究中的943例患者。Meta分析显示结束治疗后3个月内开始针灸治疗对于潮热的频率和严重程度没有明显的长期作用 ( $P=0.29$ ;  $P=0.34$ ), 但是对于减轻绝经症状作用明显, 持续时间为3个月 ( $P=0.001$ )。未见明显的副作用报道。

**结论:** 针灸可以显著减轻绝经症状, 至少持续3个月, 但对潮热没有作用。针灸可以作为一种替代方案, 以解决乳腺癌患者所担心的激素治疗的副作用相关问题。可以考虑在初始治疗后3个月内开始针灸治疗。但仍需要大规模研究才能确定最佳方案。

*CLIMACTERIC 2020;23:130-139*





优思悦®

# 屈螺酮炔雌醇片(II)

## 采用24+4不间断给药模式

- 有效避孕
- 可治疗中度寻常痤疮
- 含屈螺酮，有效对抗与雌激素相关的水钠潴留



【药品名称】通用名称：屈螺酮炔雌醇片(II)；英文名称：Drospirenone and Ethinylestradiol Tablets (II)【成份】24片含有激素的浅粉色薄膜包衣片；每片含有0.02mg炔雌醇(以β-环糊精包合物形式存在)和3mg屈螺酮。4片不含激素的白色薄膜包衣片。【适应症】女性口服避孕。中度寻常痤疮，适用于≥14岁、没有口服避孕药已知禁忌的已初潮女性。只有在患者希望使用口服避孕药作为避孕措施时才能使用本品治疗痤疮。【用法用量】在月经来潮的第1天开始服用本品，每日1片，连续服用28天。必须按照包装所标明的顺序，每天约在同一时间服用。服完一盒药后的次日即开始服用下一盒药。具体用法用量详见说明书。【不良反应】本品不良反应主要见于不规则子宫出血、恶心、乳房触痛、头痛等，详见说明书。【禁忌】已知有下列情况的妇女不能使用本品：肾功能损害；肾上腺功能减退；动脉或静脉血栓栓塞疾病风险升高者。包括已知有下列情况的妇女：吸烟并且大于35岁；现在或过去有深静脉血栓或肺栓塞；脑血管疾病；冠心病；血栓形成性心脏瓣膜病或血栓形成性心脏节律疾病(例如亚急性细菌性心内膜炎伴瓣膜疾病或心房纤颤)；遗传性或获得性高凝疾病；未控制的高血压；糖尿病伴血管疾病；伴局灶性神经症状的头痛；或伴有或不伴有先兆的偏头痛，并且年龄超过35岁；未诊断的异常子宫出血；现在或既往有乳腺癌或其它雌激素或孕激素敏感的癌症；肝脏良、恶性肿瘤或肝脏疾病；妊娠，因为在妊娠中没有理由使用COCs 复方；对本品活性成份或其任何赋形剂过敏；服用的丙型肝炎药物组合中含有奥比他韦(ombitasvir)，帕利普韦/利托那韦(paritaprevir /ritonavir)，合用或者不合用达萨布韦(dasabuvir)，由于潜在的ALT升高的风险。【注意事项】1. 血栓栓塞疾病和其它血管问题：如果发生了动脉或静脉血栓(VTE)事件，停止服用本品。使用COCs可升高静脉血栓栓塞风险。但在怀孕期间的VTE发生率更高，尤其在产后阶段。VTE的风险在使用前6个月风险升高最大，在最初开始COC或重新开始(≥4周的未服药间隔) VTE风险最大。在开始使用本品之前，应从其静脉血栓栓塞风险的角度考虑含屈螺酮的复方口服避孕药的风险与获益。静脉血栓栓塞的已知风险因素包括吸烟、肥胖和静脉血栓栓塞的家族史以及禁止使用复方口服避孕药的其他因素；2. 高钾血症：本品含有3 mg孕激素屈螺酮，它具有抗盐皮质激素活性，可能在高风险患者中有导致高钾血症的可能，这一作用与25 mg 螺内酯相似。在有促发高钾血症情况的患者中，不应使用本品。对于每天接受有可能升高血钾浓度药物的长期治疗的女性，在第1个治疗周期中应监测血清钾浓度。在长期伴随使用强效CYP3A4抑制剂的高风险患者中，应考虑对血清钾浓度进行监测；3. 乳腺和生殖器肿瘤：当前有或曾经有乳腺癌的女性不应使用本品，尽管过去的某些研究提示，COCs可能升高乳腺癌的发生率，但是，近期的多项研究并没有确认这些发现。一些试验表明，COCs伴宫颈瘤或上皮内瘤样变风险升高。但是，关于这些发现与性行为和其它因素差异的相关程度仍存在争议；4. 肝病：如果发生黄疸应停用本品。如果有急性或慢性肝功能障碍，可能需要中止COC，直到肝功能标志物恢复到正常并排除与COC的相关性之后。在有妊娠相关胆汁淤积病史的女性中，可能会发生口服避孕药相关性胆汁淤积。有COC相关胆汁淤积史的女性在后来使用COC时可能再次发生胆汁淤积；5. 合并丙型肝炎治疗的肝酶升高的风险：开始奥比他韦/帕利普韦/利托那韦(ombitasvir/paritaprevir /ritonavir)合用或不合用达萨布韦(dasabuvir)的联合药物治疗之前，停用本品【禁忌】。在丙型肝炎联合药物治疗结束大约2周之后，可以重新服用本品。其它注意事项详见说明书。

【药物分类】处方药【生产企业】企业名称：Bayer Weimar GmbH und Co. KG；生产地址：Dobereinerstraße 20, 99427 Weimar, Thuringia, 德国

【国内联系单位】拜耳医药保健有限公司；北京市朝阳区东三环北路27号拜耳中心；邮政编码：100020；电话：010-5921 8282；传真：010-5921 8161

【说明书版本】核准日期：2014年12月23日；修改日期：2018年08月28日；关于本产品完整的处方信息请参阅产品说明书。

进口药品注册证号：H20140972 京药广审(文)第240530-00183号 本广告仅供医学药学专业人士阅读



