

2021年2月 第8卷 第4期

ISSN 1369-7137 (print)

International Menopause Society

Climacteric

The Journal of Adult Women's Health and Medicine

Editor-in-Chief:
Rodney J. Baber

更年期 (中文版)

主编：郁琦



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

更年期 (中文版)

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

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

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 2021年2月 第8卷 第4期

社论

您为何要阅读《更年期》关于研究设计的内容?

Why are you reading about study design in *Climacteric*?

CLIMACTERIC 2020;23:317–318.....陈彪译 王世宣校..... 1

名称的蕴涵? 用人名命名、首字母缩略词和早发性卵巢功能不全 (POI)

What's in a name? Eponyms, acronyms and POI

CLIMACTERIC 2020;23:421–422.....陈心 吴庆华译 史惠蓉校..... 3

评论: 研究方法学

为什么我们需要队列研究?

Why do we need cohort studies?

CLIMACTERIC 2020;23:321–322.....范宇博译 陈蓉校..... 5

如何理解系统综述和Meta分析

Understanding systematic reviews and meta-analyses

CLIMACTERIC 2020;23:323–324.....陈茜译 任慕兰校..... 8

综述

早发性卵巢功能不全: 国际绝经学会白皮书

Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper

CLIMACTERIC 2020;23:426–446.....苏婵 吕梦潇 张秀娟译 穆玉兰校.....11

绝经激素治疗对总体死亡率的影响—综合评价

The impact of menopausal hormone therapy on overall mortality –a comprehensive review

CLIMACTERIC 2020;23:447–459.....刘旭丽译 王琳校.....32

社论

您为何要阅读《更年期》关于研究设计的内容？

Why are you reading about study design in *Climacteric*?

Robin J. Bell

ASSOCIATE EDITOR

陈彪译 王世宣校

鉴于《更年期》是国际绝经学会 (International Menopause Society, IMS) 的期刊, 我预期大多数《更年期》杂志的读者都是从事妇女健康工作的繁忙的临床医生。为什么《更年期》杂志包含关于临床研究设计文章呢? 临床医生究竟需要了解多少研究设计的细节或更广泛的流行病学?

我最近有过一次这样的经历, 一位临床医生在谈起某个特定的医疗方法时告诉我他确信这是基于证据的, 因为有一个关于它的系统评价。我读了这篇评论后, 却发现它仅纳入了一些小的临床试验, 并且所有这些试验其本身都具有高度的偏倚。我意识到, 对这位临床医生来说, 一个系统评价即是治疗方法获得认可的标志, 即使它所包括的试验质量很差。因此, 我们需要用批判的眼光来阅读文献, 而识别研究设计优缺点的背景知识是其中不可或缺的一部分。

我不是临床医生。我选择的公共卫生职业经历了流行病学的黄金时代。1972年, 我开始上医学院的那一年, 阿奇·科克伦 (Archie Cochrane) 出版了他的书。除了其他内容以外, 其中包括使用随机试验来确定哪些干预措施可能更有益而不是有害^[1]。在1979年, 他写道: “我们没有按专业或亚专业定期对所有相关随机对照试验进行批判性总结, 这无疑是对我们职业的极大批评”^[2]。1992年, 在伊恩·查默斯 (Iain Chalmers) 的领导下, 第一个循证医学中心在牛津成立。然而, 他的工作早在1989年就开始, 一个志愿者团队通过手工搜索医学期刊, 并写信联系个体职业医师, 将已发表和未发表的关于妊娠和分娩领域600种不同干预措施的数据结果汇总在一起^[3]。在过去的 (近) 50年里, 我们见证了研究方法的演变和强化, 它们正支撑着现代循证医学的基础。我印象中医学生们认为流行病学很大程度上是不言而喻的, 诸如随机对照试验之类的研究一直都是以现在的方式进行的……但是我们现在所认识的流行病学, 虽然有着非常古老的起源, 例如1747年詹姆斯·林德 (James Lind) 关于坏血病的研究^[4], 却是一门相对现代的科学, 而且还在不断发展。

医学一年级的学生偶尔会问我为什么不再从事临床医疗工作, 这种问法清楚地表明, 临床医生才是所有医学毕业生职业生涯的顶峰——言外之意是在公共卫生领域浪费时间。我对这个问题有多种回应, 其中包括一个虚构的故事: 一个人站在河岸上看到一个小女孩从河面漂过, 尖叫着呼救, 他跳下去营救。这时另一个孩子尖叫着漂过, 因此另一个人也需要被拯救, 然后更多需要被营救的孩子出现了。我解释说, 流行病学家是那个跑去上游, 看为什么孩子会掉进河里而尽其所能去阻止这一切的人。所以, 这就是工作在“上游”而不是“下游”的概念。另一个值得思考的答案是临床医生对某例患者所做的医疗决策通常只影响个体患者的健康。然而, 公共卫生实践可以影响很多人的生活。一个当下的例子就是在COVID-19 (编者注: 2019新型冠状病毒感染的肺炎) 背景下, 根据公共卫生专家所建模型确立的社交距离已经改变了数百万人的生活。

谁会想到2020年出现了COVID-19大流行? 谁曾想到一场流行病会让我们看到空谈流行病学的爆发呢? 最近, 我在街上路过时听见几个人正在讨论有效R值 (相距1.5米)! 谁曾设想这会成为新的常态? 我很高兴看到人们积极地讨论“平缓曲线”, 但更高兴的是听到他们使用R值这样的术语! 我怀疑对于2021年入学的医学生来说, 我在大一医学课上所讲的关于为什么公共卫生很重要的课程可能不是必要的了, 更不用说关于疫情调查和流行曲线的教程了。

2017年, 我在《更年期》杂志上发表了一篇题为“医学文献有什么问题”的社论^[5]? 当时, 我写道, 多年来我们培训临床医生如何从事临床医疗, 但他们被允许在没有任何正式培训的情况下进行科学研究, 这也正是道格拉斯·奥特曼 (Douglas Altman) 强烈抱怨的^[6]。随意地做研究的缺点包括浪费资源、“搅浑水”或无法重现的结果, 这可能会让其他研究人员陷入“兔子洞”, 从而使研究进展推迟数年。并非每位临床医生都积极参与研究。但即使是不断阅读文献以确保其临床实践是基于循证证据的临床医生

们,也需要了解他们所读内容的优点及局限性。

我鼓励您留出一点时间来参加我们的研究设计系列活动。我们的目的是为临床医生撰写一系列关于研究设计的短文,重点将放在最新的进展上。我们希望这些对您有用。

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

Source of funding Nil.

参考文献

1. Cochrane AL. *Effectiveness and Efficiency: random reflections on health services*. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1972
2. Cochrane AL. *1931-1971: a critical review with particular reference to the medical profession*. Medicines for the Year 2000. London: Office of Health Economics; 1979:1-11
3. Ault A. Climbing a medical Mount Everest. *Science* 2003;300:2024-5
4. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspect Clin Res* 2010;1:6-10
5. Bell RJ. What is wrong with the medical literature? *Climacteric* 2017;20:22-4
6. Altman DG. The scandal of poor medical research. *BMJ* 1994;308:283-4

文后点评

不同于传统医学以经验医学为主,循证医学作为一种新的医疗行为模式强调任何医疗决策应建立在科学研究证据的基础上,其核心思想是医疗决策应在现有的最好的临床研究依据基础上做出,同时也重视结合医生个人的临床经验。循证医学的主要方法与内容来源于临床流行病学,后者将现代流行病学及统计学等原理和理论引入到临床医学的研究和实践。因此,证据的优劣决定了循证医学的可靠性和科学性,而证据的主要来源正是临床医生开展的各类临床研究。

学习临床研究设计知识对临床医生非常重要。不同的研究内容需要采用相应的研究设计,同一课题采用不同的研究设计可提供不同等级的证据,临床研究的方法也在不断的发展,且每一项临床研究都具有一定的偏倚或局限性,这就要求临床医生必须学习临床研究设计知识,如此才能开展高科学价值的临床研究,为循证医学的发展增添高质量证据;同时也才能批判性阅读相关文献,从而做出最有益于患者的医疗决策。

临床实践充满挑战,研究方法也在不断发展以适应临床研究的需要。只有坚持不懈的学习,才能掌握临床研究方法的最新进展,进而开展适应新时代新需求的临床研究,不断丰富循证医学的内涵,为临床工作的进步提供源源不断的动力!

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 王世宣)

社论

名称的蕴涵? 用人名命名、首字母缩略词和早发性卵巢功能不全(POI)

What's in a name? Eponyms, acronyms and POI

Rod Baber

EDITOR-IN-CHIEF

陈心 吴庆华 译 史惠蓉 校

Fuller Albright (1900–1969) 即使不被认为是内分泌学之父,但他无疑是现代内分泌学的奠基人。Albright首次描述或提出了14种重要的临床综合征概念,有几种以他的名字命名,并亲自命名了一些,其中包括1942年其命名的原发性卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI)。

Albright于1900年在纽约州布法罗市(Buffalo, NY)出生,在哈佛大学学习和培训后曾在巴尔的摩的约翰·霍普金斯大学工作,后前往维也纳跟随病理学家Jacob Erdheim工作(这位病理学家最先描述了甲状旁腺和钙代谢之间的关系)。Albright称Erdheim为“当代最伟大的病理学家”,并深受Erdheim的影响,以至于将钙代谢研究作为他毕生研究的主要方向。1929年,他回到麻省总医院(Massachusetts General Hospital)并在此度过余下的职业生涯。

Albright看起来既幸运又有天赋,然而他在36岁时患上了帕金森病,其职业生涯因帕金森病的进展而受阻,进而缩短职业生涯。56岁时,Albright的语言和运动功能严重受损,他说服纽约一位著名的神经外科医生尝试对他的脑部进行实验性手术以使他能够继续工作,尽管这位外科医生和许多同事都表示反对,但他坚决要求手术的意愿使手术得以进行。在遭受了一次严重脑出血后的13年里,Albright一直处于植物人状态。

Albright首先是一名临床医生和研究人员,他每周出诊三次,一次内分泌全科门诊,一次所谓的“结石”门诊或“取石中心”,以及一次卵巢功能障碍专科门诊。他作为一名副教授,以参与太多的行政工作为由拒绝职称晋升。

Albright致力于血钙磷调控、原发性甲状旁腺功能亢进症和肾脏钙磷排泄方面的研究奠定了我们对矿物质代谢的理解基础。矿物质代谢是他早期职业生涯中的研究重点,后期逐渐将研究重点转向垂体、肾上腺和性腺轴方面。他是最早描述和定义与库欣综合征相关疾病的学者之一。他首先描述了绝经后骨质疏松症和雌激素缺乏之间的

联系,然后证明了这种情况可以用雌激素补充疗法进行治疗。他在1942年描述了Klinefelter综合征(以当时他的一位学生名字命名),后来在对征兵委员会的男性新兵进行研究后,发现该综合征患者有乳腺发育和小睾丸的特点。

同年,他提出特纳综合征的病因并非源于垂体,而是由于卵巢疾病:原发性卵巢功能不全(POI)^[1]。Albright选择用原发性卵巢功能不全(POI)这一术语来强调卵巢功能异常是该病的主要缺陷,而不是因分泌促性腺激素的中枢缺陷导致(继发性卵巢功能不全)。然而,其命名上仍然存在争议,包括许多其他名称,如性腺发育不良、低促性腺激素性腺功能减退、卵巢发育不良、过早绝经和卵巢早衰。

国际绝经学会(International Menopause Society, IMS)每年都会发布一份科学白皮书来纪念世界更年期关怀日,该白皮书的主题为女性、临床医生和研究人员均感兴趣的话题。本白皮书与所有参与IMS的国家通过绝经学会附属委员会(Council of Affiliated Menopause Societies, CAMS)发布的与该主题相关的新闻和媒体发布稿互为补充。我们今年的主题是早发性卵巢功能不全,白皮书被发表在本期《更年期》(Climacteric)杂志上^[2]。

IMS和其他相关机构选择使用早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency)一词,因为它涵盖了导致卵巢功能不全的自发性和医源性原因,其中小部分明确诊断的女性中仍可以存在一些间歇性的卵巢活性。

POI并不少见。传统上估计这种情况可能会影响1%的40岁以下女性,但最近研究表明,在一些国家有更高的发生率。关键的诊断标准是青少年女性或40岁以下女性月经不规律或无月经与血清促性腺激素的绝经期水平相关^[2]。虽然对大多数女性来说,更年期是一种“正常”的生理现象(即使结果远非正常),但对于被诊断为POI的女性来说,情况并非如此。该综合征与性类固醇激素缺乏的症状、代谢影响以及与明确诊断后引起的情绪后遗症有关,尤其是患者突然失去生育能力时。

关于术语和诊断标准缺乏确定性,伴随着病情相对少

见,常导致典型的长期延误诊断和错误诊断、患者咨询意愿减弱且得不到支持,以及不恰当的治疗,特别是与老年女性相关的所谓更年期激素治疗方案风险被应用于这群真正存在雌激素缺乏的年轻女性中。这种诊断延误已被证明是这组年轻女性常见骨密度降低的一个重要因素。

研究表明,许多女性对自己的医疗保健表示不满,例如诊断延误、信息提供不畅、治疗混乱和过程不协调^[3]。

这份关于早发性卵巢功能不全的白皮书并不是一本“睡前”读物,而是由国际专家团队提出的关于这种重要疾病所有已知知识的升华。我把它强烈推荐给您,希望您能读一读,推荐给您的同事,并用它来指导您的诊断和治疗管理。最重要的是,请记住,当您看到有3~4个月出现月经不规律的年轻女性时,更不用说没有月经了,大多数时候她是因为下丘脑功能障碍、多囊卵巢、高泌乳素血症、妊娠等原因而出现排卵障碍,然而,出乎你意料之外的是这位年轻女性可能是一个POI患者。

POI研究、教育和患者护理领域确实需要改变。我们

需要一个协调统一的方法来解决这个问题。已经在建立增加POI患者的国际数据库上做出了行动^[4],但还需要做更多的工作。

或许POI可以作为一个例子,证明物联网(the Internet of Things)^[5]可以用来建立对疾病诊断、管理、治疗和长期护理的协调性全局反应。

参考文献

1. Kleeman CR, Levine BS, Felsenfeld AJ, Fuller Albright: The consummate clinical investigator. *CJASN* 2009;4:1541-6
2. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2020;23:426-46
3. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, et al. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2011;95:1890-7
4. Panay N, Fenton A. Premature ovarian insufficiency: Working towards an international database. *Climacteric* 2012;15:295-6
5. Yoldemir T. The Internet of Things and women's health. *Climacteric* 2020;23:423-5

文后点评

该文章总结了Fuller Albright博士短暂而富有成就的职业生涯,他是20世纪美国最重要的临床内分泌学奠基人之一,一生致力于解决临床实践中所遇到的病患难题,发现并命名14余种经典且在当今仍然是临床重要且常见的疾病综合征,能够在临床诊疗和科学研究两方面齐头并进是他获得巨大成就的主要原因。至今为止,Fuller Albright博士在1942年提出的原发性卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI)仍然是我们描述特纳综合征等的病理缺陷时最恰当的名词,他客观准确地提出该状况非中枢障碍而是因卵巢自身功能缺陷,为月经不规律女性患者的临床诊断开拓了更多思路,也解决了激素补充治疗在POI患者中应用的相关认识误区。本年度国际绝经学会的白皮书主题是早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency),旨在指导POI患者的诊断和管理。但是POI患者的长期科学管理和基础研究仍需完善,建立POI患者的国际数据库和未来物联网的应用将促成全球专家在该领域携手规范、统一和加强对该疾病的诊疗及长期健康管理。

(郑州大学第一附属医院 吴庆华 史惠蓉)

评论：研究方法学

为什么我们需要队列研究？

Why do we need cohort studies?

R. J. Bell 

Women's Health Research Program, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

范宇博 译 陈蓉 校

摘要

队列研究在医学研究中发挥着重要作用，但有必要了解其局限性。一些正在进行的大型队列研究持续为慢性病的病因提供重要信息。混杂是队列研究面临的重大挑战，但在队列研究设计和分析阶段都可以对其进行处理。计划在研究分析中纳入潜在混杂因素应是研究方案的一部分。STROBE指南改进了队列研究的呈现和报告方式。

ARTICLE HISTORY

Received 21 April 2020
Accepted 24 April 2020
Published online 18 May 2020

关键词

队列研究；混杂因素；
振动效应

引言

病因研究设计的金标准是随机对照研究。如果暴露是有害的，或者是一种不能随机分配的特征或行为，那么进行随机对照研究可能不符合伦理。在这种情况下，暴露的影响只能通过观察性研究来评估。

横断面观察研究可以评估关联，但其确定关联方向的能力有限。如果需要因果关系方面的证据，则需要进行队列研究，以确定在研究开始时未发生目标结局的暴露或非暴露受试者中，其结局随时间的发展情况。队列研究以社区研究为代表，尤其是针对罕见暴露的研究，可以在暴露人群中扩充受试者。减少失访对于降低队列研究中的偏倚至关重要。

队列研究从暴露到结局的方向是前瞻性的

队列研究有两种基本类型（前瞻性和回顾性），两者均需明确在研究开始时未发生目标结局受试者的暴露状态。大多数队列研究是前瞻性研究，受试者由研究人员确定并在将来进行随访，尽管这种研究设计具有挑战性，需要在长时间随访条件下观察结局的发生情况。在特殊情况下可行回顾性队列研究，比如在过去的某个时间点某群体有明确的暴露状态。随访过程中可以确定哪些受试者发生了目标结局。特定职业群体或军队服役期间档案为回

顾性队列研究创造了条件。

著名队列研究

有一些非常著名的队列研究。美国弗雷明翰心脏研究（the Framingham Heart Study）^[1]始于1948年，在马萨诸塞州的弗雷明翰镇招募了5000多名受试者，目的是确定引起心脏病的危险因素。许多更大规模的队列研究正在进行中，其中有：始于1976年的护士健康研究（the Nurses' Health Study）^[2]，该研究目前已纳入超过28万名受试者，旨在评估一系列特征和生活方式因素与心血管疾病及癌症等健康结局之间的关系；英国“百万妇女研究”（the Million Women study）^[3]始于1996年，旨在评估绝经激素治疗对乳腺癌发生的影响。

队列研究给出了与随机对照研究相同的结果吗？

针对同一研究问题既有观察性研究，也有干预性研究，使得我们可以评估不同研究设计之间的差异。Ewald等^[1]确定了19项进行了观察性研究和随机对照研究的临床问题，对比其研究结果，发现19项研究中有8项（42%）的效应估计是相反的。还有，19项研究中的另外9项（47%）中，观察性研究治疗效应的95%可信区间不包括随机对照研究的治疗效应。这些发现表明，我们需要谨慎解读在观

察性研究中所发现的治疗效应。

多变量模型的混杂与校正

队列研究的一个主要缺点是混杂。混杂因素与暴露和目标结局相关,但不影响暴露和结局之间的因果路径。常见混杂因素是社会经济变量。有必要对混杂因素进行管理,以便剖析出目标暴露的真正因果成分。

混杂可以在研究设计阶段(使用条件、分层或配对等方式)或分析时进行处理。处理多个潜在混杂因素的常用方法是使用多变量模型。这种方法的难点在于要决定包含哪些潜在的混杂因素,以及剩余混杂因素的处理。控制混杂因素的技术并不完善,我们只能控制已知的混杂因素,而不能控制未知的混杂因素。

观察性研究的作者可能只是提到混杂问题,但在其具体研究中觉得它无关紧要而忽视^[1]。最近提出一种描述剩余混杂因素的处理方法是“E”值,是指在已知协变量情况下,能充分解释观察到的关联的未知混杂因素与暴露因素及结局的最小关联强度^[2]。然而,Blum等研究发现,在87篇引用E值的文章中,14篇认为剩余混杂有影响的文章与认为剩余混杂无甚影响的文章中E值相似。这表明E值本身可能并不会影响我们对混杂问题的处理和认识。

振动在多变量模型中的主要影响

研究人员通常会在分析中呈现一个最终模型,包括一系列对模型有重要影响的混杂变量,而没有具体说明其它被考虑和测试的变量。Serghiou等^[1]整理了60项包括65种与发生翼状胬肉相关的危险因素的研究,包含多变量分析的32项研究使用了不同风险因素组合,其报道的效应范围甚广。模型中的变量决定了由暴露因素导致的效应量变化称为振动。2015年,Patel等^[5]描述了一系列振动效应。主效应的方向(增加或降低结局发生的可能性)也许会保持不变,但随着模型中调整变量增多,该效应大小可能会增减。在一些模型中可以发现Janus效应,随着更多协变量的引入,主效应的方向反转。

这些研究表明,模型分析中需纳入的变量应在研究方案中预先确定并证明是合理的。或者,正如Patel及其共同作者^[5]所建议的那样,提出的具体模型应作为可能的结局

范围之一呈现。

加强流行病学观察性研究的报告

队列研究应使用STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology, 加强流行病学观察性研究的报告)指南中的队列研究清单进行规范报告^[6]。清单的重点在于:明确定义暴露与结局,描述潜在的偏倚来源,失访和缺失值的处理,控制混杂因素,纳入混杂因素的理由,以及对结果中可能存在的剩余偏倚的讨论。STROBE指南的应用有助于优化观察性研究的设计、执行及报告过程,以便在详细描述其局限性的同时实现此研究设计的价值。

Potential conflict of interest Professor Bell has no relevant conflicts of interest.

Source of funding Nil.

ORCID

R. J. Bell  <http://orcid.org/0000-0003-1935-7627>

参考文献

1. Framingham Heart Study. <https://www.framinghamheartstudy.org/>. Accessed April 20, 2020
2. Nurses' Health Study. <https://www.nurseshealthstudy.org/>. Accessed April 20, 2020
3. The Million Women Study. <http://www.millionwomenstudy.org/introduction/>. Accessed April 20, 2020
4. Ewald H, Ioannidis JPA, Ladanie A, et al. Nonrandomized studies using causal-modeling may give different answers than RCTs: a meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 2020;118:29-41
5. Hemkens LG, Ewald H, Naudet F, et al. Interpretation of epidemiologic studies very often lacked adequate consideration of confounding. *J Clin Epidemiol* 2018;93:94-102
6. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity analysis in observational research: introducing the E-value. *Ann Intern Med* 2017;167:268-74
7. Serghiou S, Patel CJ, Tan YY, et al. Field-wide meta-analyses of observational associations can map selective availability of risk factors and the impact of model specifications. *J Clin Epidemiol* 2016; 71:58-67
8. Patel CJ, Burford B, Ioannidis JP. Assessment of vibration of effects due to model specification can demonstrate the instability of observational associations. *J Clin Epidemiol* 2015;68:1046-58
9. STROBE Statement. <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>. Accessed April 20, 2020

文后点评

队列研究的目的是验证某种暴露因素对某种疾病发病率或死亡率的影响,有助于了解疾病的自然史;由于结局发生于暴露之后,故其证实病因联系的能力较强;同时可以观察某种暴露因素对人群健康的多方面影响。队列研究分为前瞻性和回顾性两种。前瞻性队列研究的最大优点是研究者可以直接获取数据且偏倚较小,但若纳入大量受试者或疾病的潜伏期很长,则会影响其可行性。回顾性队列研究节省时间、人力和物力,适用于潜伏期长的疾病,也常用于具有特殊暴露的职业人群的研究;但此类研究常常缺乏影响暴露与疾病关系的混杂因素的资料,以致影响暴露组与未暴露组的可比性。混杂系指外部变量(非研究因素)全部或部分掩盖或夸大了所研究的暴露因素和结果间的真实联系。这类偏倚可在设计时采用配对,或在资料分析时用统计学的方法发现并加以消除。STROBE声明是流行病学观察性研究的报告指南,有助于优化观察性研究的设计、执行及报告过程。在这篇文章中作者还特别指出针对同一问题,采用队列研究和随机对照研究,其结果可能有差异甚至是相反的,因此对于观察性研究中发现的效应,需谨慎解读。

(北京协和医院 陈蓉)

评论：研究方法学

如何理解系统综述和Meta分析

Understanding systematic reviews and meta-analyses

R. M. Islam 

Women's Health Research Program, Monash University, Australia

陈茜 译 任慕兰 校

ARTICLE HISTORY Received 28 April 2020; Accepted 2 May 2020; Published online 26 May 2020

关键词：系统综述；荟萃分析；固定效应；随机效应；异质性

系统综述和Meta分析呈指数增长

过去的20年里，包括个体受试者/患者资料的Meta分析和网状Meta分析在内的系统综述和Meta分析（systematic reviews and meta-analyses, SRMA）呈指数增长趋势^[1,2]。SRMA旨在提供可靠的证据来指导临床实践。但在解读SRMA结果时需要考虑重叠、冗余、重复和不完整等一系列问题^[3,4]。用“Meta分析（Meta-Analysis）”作为自由词在Medline上进行检索，1999年之前检索到8039篇，2000~2009年间检索到29,959篇，2010~2019年间检索到111,663篇，几乎每10年增长373%。用“Individual Participant Data Meta-Analysis（个体受试者资料Meta分析）”或“Individual Patient Data Meta-Analysis（个体患者资料Meta分析）”进行检索，在1999年之前的文章中仅检索到4篇，2000~2009年间为128篇，2010~2019年间为700篇，增长了547%。同样用“Network Meta-Analysis（网状Meta分析）”作为自由词进行检索，1999年之前未检索到文章，2000~2009年间有21篇，2010~2019年间为2647篇，近10年增长了12605%。Ioannidis把SRMA这种增长趋势描述为一种“灾难性”的流行病^[4]，因为临床医生、研究人员和政策制定者被许多同一研究主题但结论不同的文献所困扰。

个体受试者资料Meta分析和网状Meta分析

受试者/患者个体数据的Meta分析和网状Meta分析近年来越来越流行。在个体受试者/患者资料的Meta分析中，从每项研究中获得每个研究对象的原始数据并重新合并分析，而传统Meta分析的数据则是从研究出版物中获得，汇总和合成的。相比之下，个体受试者/患者资料是Meta分析的金标准，与传统Meta分析相比在数据和临床上更具优势。例如，它提高了试验中检测个体间不同治疗效果差异

的能力，并允许在观察性研究中对混杂因素进行调整^[5]。网状Meta分析是“一种对于多种治疗方法采用随机对照试验中干预措施的直接比较与基于同一标准的间接比较相结合的Meta分析”。网状Meta分析的一个主要挑战在于间接比较和相关的偏倚风险评估。

进行SRMA的要求

在解释Meta分析结果时，了解所使用的不同方法的优点和局限性是至关重要的。首先，需要有针对性内容和方法学方面的专业知识来进行有效的SRMA。知晓内容方面的专家可以设定评论的问题、资格（纳入/排除）标准和结局定义，擅长方法学方面的专家可以进行数据库检索、数据分析及偏倚风险的评估。需要两位专家对结果进行诠释。

举一个方法学方面问题的简单例子，当两组数据以平均值和标准差的形式报告时该如何恰当表示效应量？如果所有研究使用相同的量表、问卷或测量单位，那么适合使用原始的平均差；如果不同研究使用不同的量表（如不同的调查问卷来评价绝经期症状），效应量需要使用标准化的均差来检验。

固定效应或随机效应

Riley等^[6]描述了Meta分析时使用的两种基本方法：固定效应模型和随机效应模型，以及何时使用两种模型。固定效应模型假设Meta分析中每项研究/试验干预的真实效果是相同的或固定的。换句话说，它假设所有样本来自同一总体。固定效应模型试验之间观察到的治疗效应差异（异质性）是由于随机抽样所致。随机效应模型考虑不同试验间治疗效应的实际差异，因为假定每份样本并非来自同一总体。由于非随机性差异（试验人群的差异）和随机抽样的不同，不同试验间观察到的干预或治疗效应估计值

存在差异^[6,7]。但是,无论使用的是固定效应模型还是随机效应模型,常以相同的方式描述和解读Meta分析的结果。另一个问题是,即使是不恰当使用,由于固定效应模型更有可能显示群体之间的显著差异,所以仍被经常使用^[6]。

异质性

异质性在临床和统计学中均是Meta分析的重要概念。当试验特征(如受试者年龄、接受的干预、研究持续时间、药物剂量等)有显著差异则可观察到临床异质性。因此纳入的试验结果很可能不一致,这种定量结果的差异被称为统计学异质性^[7]。最常用的异质性检验指标是 I^2 统计量,它描述了由于纳入研究的异质性而非偶然导致的试验间总变异百分比^[8]。

异质性检验并非总存在相关性,因为纳入少量试验的Meta分析检验效力常常受限。此外,任何Meta分析纳入的试验都必然具有临床异质性。因此,不应简单地描述 I^2 统计量,而应通过亚组分析或Meta回归来研究各试验间的具体临床差异。

置信区间 vs. 预测区间

在Meta分析中,采用随机效应模型进行数据合并和分析时应描述纳入研究效应量的置信区间(confidence interval, CI)。CI表示总体参数(例如均值)的不确定性程度范围。此外,当某一特定分析的异质性较大时,预测区间比CI更能反映效应量的不确定性^[6,10]。预测区间指当对结局进行新的研究时,预计均值下降的区间。

更新系统综述和Meta分析

定期更新SRMA对于维持现有证据至关重要,尤其当一个新发表的试验可能影响总体效应的大小或方向时。何时及如何更新取决于具体情况。若新证据和/或新方法的使用能够对研究结果产生影响时为最重要的考虑因素。可以由作者团队、负责系统评价汇总的机构或具有系统评价更新服务的期刊编辑做出更新SRMA的决定^[11]。“实时”SRMA是一个不断更新,并纳入可用相关新证据的系统评价,在研究较热的领域意义重大。但由于缺乏资源,“实时”SRMA并非总是可行。

关键信息

近年来发表的SRMA数量呈爆炸式增长。然而,估计97%的SRMA在方法学上是不完整的,并呈“冗余”状态,且提供了无用或潜在偏倚的临床信息^[4]。由于SRMA的方法涉及对研究结果有深远影响的一系列决策,因此对临床医生来说,了解SRMA所使用的方法并基于此做出临床决策,是非常重要的。

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

Source of funding Nil.

ORCID

R. M. Islam  <http://orcid.org/0000-0002-0889-8658>

参考文献

1. Niforatos JD, Weaver M, Johansen ME. Assessment of publication trends of systematic reviews and randomized clinical trials, 1995 to 2017. *JAMA Intern Med* 2019;179:1593–4
2. Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K, Ad Hoc Network Meta-analysis Methods Meeting Working Group. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. *BMC Med* 2011;9:79
3. Siontis KC, Ioannidis JP. Replication, duplication, and waste in a quarter million systematic reviews and meta-analyses. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e005212
4. Ioannidis JP. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q* 2016; 94:485–514
5. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: Rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 2010;340: c221
6. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ* 2011;342:d549
7. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook
8. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–60
9. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis*. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley and Sons, Ltd., Publication; 2009
10. Higgins JP, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2009;172: 137–59
11. Garner P, Hopewell S, Chandler J, et al. When and how to update systematic reviews: Consensus and checklist. *BMJ* 2016;354:i3507

文后点评

现代临床医学和技术的发展,需要在本领域内对更多的疾病诊疗实施个体化与标准化相结合的策略,因此近年来相关各种疾病和各类诊疗问题的指南和共识越来越多地被颁发。这些指南和共识中所建议的临床策略的可信度和可行性多是基于系统综述和Meta分析(SRMA)提供的数据分析而得出的循证级别。但相同领域和临床问题的不同的指南和共识,结论并非一致。对此,本文分析和提供了对系统综述和Meta分析的正确理解和合理分析结果的建议。作为临床医生,了解文献中的SRMA所使用的不同方法的优点和局限性,可以有效剔除无用或潜在偏倚的临床信息,并基于此做出更合理的临床决策。

(东南大学附属中大医院 任慕兰)

综述

早发性卵巢功能不全：国际绝经学会白皮书

Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper

N. Panay^a , R. A. Anderson^b , R. E. Nappi^c , A. J. Vincent^{d,e} , S. Vujovic^f , L. Webber^g and W. Wolfman^h

^aQueen Charlotte's & Chelsea and Chelsea & Westminster Hospitals, Imperial College, London, UK; ^bMRC Centre for Reproductive Health, Queens Medical Research Institute, University of Edinburgh, Edinburgh, UK; ^cResearch Center for Reproductive Medicine, Gynecological Endocrinology and Menopause, Obstetrics and Gynecology Unit, IRCCS S. Matteo Foundation, Department of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; ^dDepartment of Endocrinology, Monash Health, Clayton, VIC, Australia; ^eMonash Centre for Health Research and Implementation, School of Public Health and Preventative Medicine, Monash University, Clayton, VIC, Australia; ^fFaculty of Medicine, Clinic of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical Center of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ^gSt. Mary's Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK; ^hDepartment of Obstetrics and Gynaecology, Mt. Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

苏婵 吕梦潇 张秀娟 译 穆玉兰 校

摘要

国际绝经学会白皮书旨在提供有关早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 这一令人痛苦情况的最新信息。POI对一般心理和性生活质量、生育前景以及长期的骨骼健康、心血管健康和认知健康方面具有深远影响。到目前为止，由于病情的复杂性和研究结果的碎片化，在充分了解病因、诊断和最佳治疗方案方面进展缓慢。流行病学和遗传学研究的最新进展提高了我们对这种疾病的认识，目前正在计划进行随机化前瞻性试验，以确定干预策略，并达到优化生活质量和长期获益的目的。国际绝经学会已经委托了一些处于其专业前沿的专家来定义对这种情况理解的最新状态，就实用的管理策略提供建议，并提出未来的研究策略。希望随后将召集一个全球工作队，以便在各主要群体之间制定一项协商一致的声明，加快全球POI数据库的数据收集和分析，并促进其在确定的关键研究领域取得进展。

ARTICLE HISTORY

Received 20 July 2020
Accepted 23 July 2020
Published online 8 September 2020

关键词

早发性卵巢功能不全；
激素治疗；心脏代谢健康；
骨骼健康；
认知健康；生殖健康；
生育；卵子捐献

引言

年轻女性早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 的发生和诊断可能会改变患者一生的生理和情感后果。因此，令人惊讶的是，在充分了解导致这种情况的原因以及如何以最佳方式处理卵巢活动过早停止导致慢性雌激素低下状态的许多后遗症方面，全球资源的花费相对较少。对用来描述这种情况的术语命名法仍然存在争议。哈佛大学内分泌学家富勒·奥尔布赖特 (Fuller Albright) 首先将这种情况描述为原发性卵巢功能不全，以表明“原发性”缺陷位于卵巢内。国际绝经学会 (the International Menopause Society, IMS) 和其他组织的观点是，应该被称为“早发性卵巢功能不全”，尽管许多人仍将其称为原发性卵巢功能不全、卵巢早衰和过早

绝经。建议使用术语“早发性卵巢功能不全”，因为“早发性”既包括自发性疾病，也包括医源性疾病，并且“功能不全”（而不是失败）反映的是卵巢间歇性活动的可能性，这可能导致排卵甚至怀孕。关于准确的诊断标准和最佳的管理方案也存在争议。所有这些因素往往导致POI的诊断和有效治疗的延迟。因此，IMS委任一些专家为这份白皮书定义了解这种情况的最新进展，并提出实用的管理和未来的研究战略。

本白皮书讨论的主题包括：人口学和病因学；病理生理学和病因；症状表现和诊断；性心理和社会心理健康；心血管代谢健康；骨骼健康；认知健康；生殖健康；实践管理；POI注册登记；行动纲要；结论。

POI的人口学和病因学

POI或高促性腺激素减退症,指的是40岁以下的卵巢活动丧失。它可能与超过25%的女性卵巢活动间歇性恢复有关^[1],并导致闭经和雌激素过少。使用40岁的年龄界值是因为它比自然绝经平均年龄低两个标准差。据估计,POI发生在大约1%的人群中^[2],但不同国家之间可能有所不同:瑞典的发病率为1.9%,其中0.2%是由于医源性干预所致^[3]。最近一项关于POI和早绝经的全球罹患率研究得出结论,POI的总罹患率高达3.7% [95%可信区间(confidence interval, CI) 3.1~4.3],在人类发展指数中等或较低的国家,POI的罹患率更高^[4]。30岁以下的妇女中每1000人有1人发生POI,20岁以下的妇女中每1万人有1人发生POI^[5]。70%~90%的确诊女性的病因不明^[6],其他原因包括遗传(X染色体相关和常染色体)、自身免疫、感染、代谢、毒素相关和医源性(包括化疗、放疗或手术)^[7,8]。

POI的病理生理学

女性出生时原始卵泡内有70万至100万个卵母细胞。这个卵泡池的存活时间决定了生殖寿命,通常是通过400个排卵周期。POI的发生是由于这些卵泡丢失,继而导致不孕和卵巢雌激素分泌的丧失。POI的原因可能包括卵泡闭锁加速、破坏导致原始卵泡池减少,或者原始卵泡或生长卵泡的支持、补充或成熟出现问题。遗传、娱乐性药品的应用、自身免疫性疾病、骨盆手术或化学暴露等多种因素的综合作用最终可能导致这种疾病^[9]。“卵巢抵抗综合征”是一种罕见的疾病,其特征是卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平升高,而抗缪勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)和窦卵泡计数(antral follicle count, AFC)正常。由于FSH或LH受体的遗传或免疫失活,卵巢对内源性和外源性FSH都没有反应(见“遗传因素”部分)^[10]。

在一些女性中,自发性POI也可能作为衰老综合征的一部分发生。越来越多的证据表明,表观遗传衰老最早可以开始于受孕后几周的胎儿组织^[11]。早衰,以前认为是由于POI女性的激素缺乏所致,因此使用激素治疗可能只能部分纠正。考虑到POI的长期后遗症,如骨质疏松症、心血管疾病和痴呆症,这是一个重大的公共卫生问题。更令人担忧的是,最近对11,000多名澳大利亚女性进行的一项研究表明,调整了一些慢性疾病的基线和相关的风险因素后发现,POI女性在60多岁时患多种病症的几率几乎高出3倍^[12]。因此,POI的病理生理机制,包括卵巢等发育器

官中的表观遗传衰老现象,值得更多的法医学鉴定结果和科学探索。

遗传因素

多达30%的患有特发性POI的女性有早绝经或POI家族史,这表明这是一种遗传病因^[13]。当发生原发性闭经时,21%的人会有核型异常,而继发性闭经的这一比例为11%^[14]。最近通过全基因组测序发现了更多的基因突变^[15]。已确定的可靠基因主要影响X染色体,或较少见的常染色体遗传变异。这些可能通过DNA复制和修复、减数分裂、激素、免疫或代谢途径影响性腺的发育和功能^[16]。

X连锁染色体异常

特纳(Turner)综合征 每2500例新生儿中就有1例发生特纳综合征,该综合征涉及一个X染色体的完全或部分丢失(缺失、易位、倒置、等臂染色体,有时嵌合体)^[17]。X连锁基因的丢失导致重要的X相关基因产物的X失活,这些产物在第二条X染色体逃脱失活^[18]。这些女性出生时通常会有正常数量的原始卵泡,这些原始卵泡会加速闭锁^[19]。一些患有原发性闭经的女性,特别是那些染色体核型中含有Y物质的女性,可能会有性腺退化。具有X嵌合体的女性更有可能在月经初潮后的不同时间出现^[20]。她们可能有表型特征,包括身材矮小、淋巴水肿、蹼颈、视力障碍、斜视、中耳炎、高腭弓、乳头间距宽、盾胸、多发性痣、肘外翻、第四掌骨较短,以及心脏(狭窄或主动脉畸形)和肾脏异常。特纳综合征女性由于存在可能的长期健康问题,包括潜在的妊娠风险、听力和学习困难、糖尿病、乳糜泻、甲状腺功能减退、肝功能障碍、血脂异常、冠状动脉疾病和脑血管疾病,最好在多学科综合医院进行治疗^[21]。如果一些细胞中存在Y染色体物质,建议切除性腺^[22]。

脆性X染色体综合征 每250例女性中有1例携带脆性X染色体智力低下1号基因(fragile X mental retardation 1 gene, FMR1)的前突变,影响该基因X染色体5'区CGG三核苷酸重复序列的拷贝数^[23]。正常结果是5~45次重复。精神残疾和自闭症的全部症状发生在男性身上,重复200次。当存在55~200次重复(称为前突变)时,发生POI的几率为20%,随着年龄的增长,患共济失调的风险也增加^[24],这种情况可发生在8%~16%的携带者中。建议包括家庭成员在内进行基因筛查,以防止男性后代出现严重的智力残疾,也可防止可能考虑储存卵子或计划妊娠的受影响的女性家庭成员出现智力残疾^[25]。

其他X连锁突变和常染色体突变 X染色体上的遗传变异,如BMP-15和DIAPH2,以及GDF9、ESR 1、NOBOX、FSHR、LHR、FSH、抑制素A、GALT、AIRE、NOGGIN、POLG(线粒体疾病)、CYP19A1、FOXL2(与睑裂狭小/上睑下垂/内眦赘皮综合征相关)、FOXO3和类固醇生成因子1等基因的常染色体缺陷是POI的罕见原因。一些罕见的突变可能与神经学、综合征和癌症风险增加有关,POI是其中一个方面。其它病例有共济失调毛细血管扩张症(与小脑变性、毛细血管扩张、动眼功能障碍和免疫缺陷有关),以及Bloom综合征(身材矮小、明显的皮疹和早衰)和Perrault综合征(感觉神经性听力障碍和卵巢发育不全)^[18]。如果存在其它的与POI相关的表型异常,应立即转到遗传咨询师以考虑进行附加的基因检测^[18]。

极少见的是,原发性高促性腺激素性性腺功能减退症可由促性腺激素受体突变的遗传原因引起。尽管有卵泡生长但因为LH基因的失活变异和类固醇生成酶缺陷(StAR突变、CYP17和芳香化酶)阻止雌二醇的产生,从而导致低雌激素和高FSH水平。

自身免疫性疾病的病因/关联性

在4%~30%的病例中,自发性POI与自身免疫性疾病有关,如桥本甲状腺炎、1型糖尿病、肾上腺功能不全、干燥综合征、类风湿性关节炎、炎症性肠病、多发性硬化症、乳糜泻、重症肌无力和脱发。然而,没有证据表明自身免疫性疾病与POI的明显聚集性,表明其原因是炎症性卵母细胞破坏。

POI可能发生在遗传性自身免疫疾病、I型(AIRE突变)和II型多腺性自身免疫综合征的病例中。I型自身免疫性多腺性内分泌综合征通常在儿童时期表现为皮肤黏膜念珠菌病、艾迪森病(Addison's disease)和甲状旁腺功能减退症,它是由21号染色体上的自身免疫调节基因AIRE突变引起的,与多种内分泌和其他器官的类固醇生成细胞自身抗体相关的POI可导致60%的患者发生卵巢淋巴细胞性卵巢炎。II型可导致肾上腺功能不全、1型糖尿病、甲状旁腺功能减退症或Graves病,发生POI的几率并不常见^[17]。

自身免疫性POI女性可能有肾上腺或21-羟化酶自身抗体(约占所有POI女性的4%)。自身抗体对卵巢组织启动免疫反应,包括细胞因子、B细胞和T细胞,这些细胞因子与淋巴细胞浸润有关,破坏卵泡导致卵巢炎^[26],以及在疾病早期与卵巢囊性增大有关。POI可能发生在肾上腺功能不全进展之前,因此,如果肾上腺抗体存在,建议转至内分泌科医生就诊^[27,28]。

感染性原因

由于抗病毒药物或病毒本身^[30],POI可能很少与腮腺炎病史^[29]或人类免疫缺陷病毒有关,也可能很少与结核病、疟疾、巨细胞病毒和水痘病毒有关。

中毒原因

POI与接触多环芳烃(如香烟烟雾)有关^[31,32]。在塑料生产和其他环境污染物中发现的邻苯二甲酸盐和双酚A的暴露被认为是可能的原因^[33]。

代谢原因

这种常染色体遗传缺陷称为半乳糖血症,由半乳糖-1-磷酸尿苷转移酶(galactose-1-phosphate uridylyltransferase, GALT)缺乏引起,与高GALT表达的器官(肝、肾、卵巢和心脏)中半乳糖的积聚有关,并可能导致卵母细胞摄入过量的半乳糖,从而导致POI^[34]。

医源性原因

POI的发生可能是化疗、放疗或手术治疗的结果。化疗的效果取决于给药的类型、既往的卵巢储备、剂量和年龄^[35,36]。最常见的已经明确的化疗药物包括环磷酰胺、顺铂和阿霉素^[37]。促性腺激素释放激素类似物可能在化疗期间对卵巢起到一定的保护作用,但结果往往是不一致的^[38]。接受过蒽环类药物和烷化剂的患者、接受异体干细胞移植的女性发生POI的风险很高(>90%)^[39]。用于一些儿童恶性肿瘤的低至1 Gy的辐射剂量,无论是局部照射还是外照射,也可能导致POI^[40]。接受过子宫动脉栓塞术和盆腔手术,包括扭转、子宫内膜异位症、卵巢囊肿和盆腔恶性肿瘤的治疗,或者选择性的遗传BRCA携带者,也是可能发生POI的重要原因。

POI的表现和诊断

历史--主要特点

仔细记录个人史和家族史是很重要的。最近的一份立场声明^[41]得出结论,以下是POI的预测因素(尤其是斜体字部分):

- 基因异常。
- 有过早绝经或早绝经的家族史。
- 多胎妊娠。
- 月经初潮早。

- 未产妇/少产妇。
- 吸烟(剂量-反应效应)。
- 体重不足。

症状和生物指标

POI的表现通常是继发性闭经或月经稀发、生育能力低下和雌激素缺乏症状之一。然而,自发性POI的表型可能非常不同,一些女性除了不同程度的闭经外,几乎没有症状。多种因素都可以影响症状,包括POI的病因;症状可能更严重并且性质上可能不同(例如,医源性POI中的心理/性心理)^[42-44]。POI患者的症状也可能比自然年龄绝经患者的症状更严重。

虽然这些症状可能由于卵巢激素的间歇性产生而有所不同,但一致的特征是发现卵巢储备不足与闭经或月经过少有关。到目前为止,大多数指南都建议间隔4~6周通过检测两次升高的FSH水平来确认这一点^[5,45-47]。最广泛使用的诊断限值是>40 IU/L,尽管英国国家卫生与保健优化研究所指南建议>30 IU/L^[47],欧洲人类生殖与胚胎学协会指南建议更低的界值>25 IU/L^[5]。如果仍有月经,这些检查应该在月经周期的第2~3天进行。然而,重要的是,对于那些周期规律且没有相关月经紊乱病史的患者,不要过度诊断POI。

目前,卵巢窦卵泡发育所产生的AMH被认为是检测卵巢储备受损的最可靠的方法,特别是现在超灵敏的标准化检测方法已经变得更加广泛。可以进行AMH检测来支持POI的诊断,尽管没有建立诊断界值,而且AMH在周期停止之前可能长达5年都无法检测到;此外,由于缺乏普遍的可适用性(特别是在基层医疗中),以及费用昂贵,使其无法作为POI的常规诊断测试指标^[47]。

据推测,AMH可以用来预测自发性POI和自然绝经的时间,但是,尽管进行了复杂的建模,用于预测POI的程序还没有得到证实^[47]。另一方面,有数据表明,AMH可用于诊断和预测医源性干预(如乳腺癌化疗)后卵巢功能的衰竭^[48]。经阴道超声扫描,以及检查解剖异常,也有助于评估卵巢体积和AFC。POI的这些预测指标会较低,通常与AMH水平相关^[49],偶尔可以看到相对正常的AFC,尽管AMH水平较低。在辅助生殖治疗中,AMH似乎比AFC更能预测卵巢对促性腺激素治疗的反应^[50];由此推断,它可能是POI发生的更好的预测因子,尽管这还需要证实。

其他关键诊断性检测

如果有可能诊断为自发性POI,则应提供染色体组型和FMR1基因前突变的评估。在资源有限的地方,对于早

发POI(<30岁)、有学习障碍和有POI家族史的女性,可以优先进行基因检测,尽管理想情况下所有POI女性都应该接受基因检测。其他基因检测通常在研究中心进行。全基因组测序可能使新的致病基因因子的鉴定成为可能,而靶向基因测序尚未鉴定出这些致病因子。

鉴于POI中自身免疫性疾病的发病率增加,应进行自身抗体检测。进行的测试将一定程度上取决于其个人史和家族史。临床上,POI最显著的自身免疫性关联是与肾上腺功能不全有关;2.5%~20%的POI女性有肾上腺自身免疫的证据和自身免疫性卵巢炎的组织学证据,而10%~20%的Addison病患者有POI^[51]。检测外周血中的肾上腺皮质或21-羟化酶抗体是最敏感的检测,应该在所有POI患者中进行筛查。如果呈阳性,则应进行肾上腺功能测试。由于常共病自身免疫性甲状腺疾病,甲状腺过氧化物酶自身抗体和甲状腺功能也应该检测。卵巢抗体检测不被推荐,因为它与临床症状和激素生物标记物相关性差,而且假阳性率还很高^[51]。

一般健康检查

考虑到POI对心血管代谢和骨骼的影响,对这种情况的最佳处理应该包括胰岛素抵抗的基线评估[例如,糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂谱和双能X射线吸收法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)扫描]。这些检测的重要性以及在每个人身上重复检测的频率将取决于当地的资源以及患病前的个人史和家族史。尽管缺乏成本效益的证据,但每年对心血管风险标记物进行评估似乎是合乎逻辑的,尽管这可以根据个体的年龄和风险状况进行判断。骨密度仪测量的频率应该根据是否存在危险因素(除了POI)、基线DXA骨密度仪测量以及骨矿物质密度(bone mineral density, BMD)随时间的变化来判断(见“骨骼健康”部分)。

POI女性的性心理和社会心理健康状况

POI是一种改变人生的诊断,具有很高的性心理和社会心理后果风险^[52]。早期激素缺乏导致性反应的中枢和外周成分受损,导致性欲减退和症状性外阴阴道萎缩(vulvovaginal atrophy, VVA)/更年期泌尿生殖系统综合征^[53]。由于POI的多重影响,包括不孕不育、潜在的早衰和自尊降低^[54],需要进行重大的情感和认知“重建”。在POI女性中,雄激素水平较低并不是单独解释性功能障碍的数量和较差的幸福感和性满意度的唯一原因^[55]。事实上,性行为的刺激也起到了一定作用^[56],尽管性幻想减少,手淫频率减少,性唤醒减少,润滑减少,性接触时生殖器疼

痛增加,这可能会因缺乏雄激素而加剧^[55]。雌激素对性通路途径的重要作用的缺失^[57]很可能是POI女性性功能障碍风险增加2.8倍的原因^[58]。然而,系统的激素治疗并不能完全消除POI女性的性症状^[59]。雌激素和雄激素在大脑和泌尿生殖系统生理上有协同作用^[60],应根据绝经后女性的建议,强烈建议从生物-心理-社会的角度出发,恢复激素水平的不足^[61]。

医疗保健专业人员应该意识到,在POI诊断之后,出现了高水平的抑郁和感知到的压力,以及低水平的自尊和生活满意度^[62,63]。此外,POI女性感知到较低的社会支持^[64],并显示出功能和心理健康呈正相关^[65]。此外,不同POI群体的女性在情绪、身体形象和自信方面都有缺陷^[43,66]。不孕不育是POI最令人不安的方面,其次是身体和心理健康的其他方面^[44]。在另一项研究中,与典型的老年绝经期女性相比,POI女性的心理社会功能较差,生活质量受损,情感角色受限的比率较高,活力较低,心理健康状况较差^[67]。年龄、潮热和/或夜间多汗、患者满意度预示着心理社会功能。

最近有证据表明,在自然绝经开始之前实施的双侧卵巢切除^[68],甚至是保留卵巢的子宫切除手术^[69],与抑郁和焦虑症状的长期风险增加有关,后者可能是由于激素补充不足的卵巢过早衰竭所致。

优化性心理和社会心理健康

POI女性应该比较容易接触到能够满足自己需要的专家咨询师,包括非自愿无子女和暗示咨询,以促进知情选择。对于绝经后女性基本的咨询是性治疗的基础^[70],应该持续不断地向POI女性提供咨询,因为她们中的大多数人没有得到足够的信息,尤其是关于性症状方面的信息,由于她们年龄较小而非非常令人苦恼^[44]。此外,许多专家和工作小组认为,POI女性在情感上对诊断并未做好准备,因此需要有组织的干预来克服众多后果^[71,72]。

在绝育和手术治疗前后咨询非常重要,特别是对于良性或降低癌症风险的手术适应症。将认知行为疗法与性健康教育相结合在降低癌症风险的预防性输卵管卵巢切除术的女性中得到了成功的测试^[73],为了获得管理性功能障碍的技能,这种干预咨询范例应该在POI患者中推广应用。

POI的性心理和社会心理症状值得更多的研究,以便理解这种疾病负担所涉及的复杂因素,并建立一种长期的激素和非激素策略方案的个体化治疗^[53,74]。临床判定必须指导治疗方案的选择,其目的是尽可能地对抗雄激素不足^[53],通过处方足够剂量的经皮雌二醇^[75],和/或使用绝经前生理范围内标准剂量的经皮睾酮^[76,77]。其他药

理和非药理疗法与绝经后女性使用的经典疗法相同。应根据POI女性的具体需求设计认知、行为和性干预治疗措施^[53]。

POI女性的心血管代谢健康

目前公认的是,POI与心脑血管疾病发病率的增加有关,甚至发现基础FSH水平 >7 IU/L也与不良心血管风险标志物变化相关^[78]。Tao等^[79]发现,与末次月经为50岁的女性相比,POI女性患缺血性心脏病的风险高出48%。一项对190,588名女性9440次事件的10项观察性研究(1966~2012)的荟萃分析表明,POI是缺血性心脏病和冠心病的独立危险因素^[80]。有文献报道,未经治疗的POI女性死亡率较高^[81-83]。上海妇女健康研究发现,1003例POI女性的死亡风险增加了1.29 (95% CI 1.08~1.54)^[84]。

在这项迄今为止规模最大的研究中,数据汇集了来自5个国家和地区的15项观察性研究的数据,这些研究来自301,438名女性^[85]。与50~51岁绝经的女性相比,POI女性患心血管疾病(冠心病或卒中)的风险更大(危险比1.55, 95% CI 1.38~1.73; $p<0.0001$),几乎呈线性剂量-反应关系。绝经年龄每减小1岁,患心血管疾病的风险就增加3%^[85]。

自发性POI vs. 手术后POI与心血管疾病

最近一项关于自发性和手术后POI的研究证实,绝经年龄与冠状动脉疾病、心力衰竭、主动脉狭窄、二尖瓣返流、心房颤动、缺血性卒中、外周动脉疾病和静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的主要复合终点指标之间具有统计学意义^[86]。在这项研究的144,260名女性中,4904名(3.4%)为自发性POI,644名(0.4%)为手术后POI。与5415名(3.9%)无POI的女性(5.70/1000女性-年)相比,主要研究终点发生在292名(6.0%)自发性POI女性(8.78/1000女性-年)和49名(7.6%)手术后POI女性(11.27/1000女性-年)中。对于主要研究终点,在调整心血管疾病危险因素和使用的激素治疗后,自发性POI和外科手术后POI的风险比分别为1.36 (95% CI 1.19~1.56; $p<0.001$)和1.87 (95% CI 1.36~2.58; $p<0.001$)。两项荟萃分析^[86,87]试图检验自发性POI和手术后POI之间的风险差异。其中一项研究不能证明这些类型的POI在心血管风险方面存在显著差异^[87]。这可能是由于差异并不存在,也可能是由于研究病例数量和方法的限制导致了假阴性结果。另一项荟萃分析指出,由于在他们的一些分析中可用的研究数量很少,妨碍了他们在研究结果中评估绝经类型的能力^[88]。

激素治疗对自发性和医源性POI的影响

低雌激素血症在多个相关水平上发挥作用,包括对脂质、胰岛素抵抗、肥胖、炎症、高血压、血管收缩、内皮功能障碍、自主神经系统功能障碍、一氧化氮紊乱和血流介导的舒张功能受损^[89]。近期对自然绝经和手术绝经女性进行的许多试验和荟萃分析都证实了早期开始激素治疗的获益。开始激素治疗时的使用剂量和类型似乎对冠心病的获益至关重要^[90]。在POI女性中,荟萃分析显示与不使用激素治疗的女性相比,那些长期使用激素治疗,特别是超过10年的女性患心血管疾病的风险最低^[85,91]。

雌激素降低胆固醇水平,增加高密度脂蛋白和载脂蛋白A1,降低低密度脂蛋白胆固醇水平和甘油三酯,并上调载脂蛋白B100受体。在雌激素的影响下,易受氧化损伤的小而致密的低密度脂蛋白颗粒通过清道夫机制被清除,并嵌入内皮下间隙。口服激素治疗,特别是以屈螺酮为孕激素化合物,和经皮激素治疗降低血管紧张素转换酶的活性,从而降低血压^[92]。雌激素治疗还具有抗氧化作用,通过增加内皮型一氧化氮合酶水平和一氧化氮的产生,降低内皮素-1,调节血压、血小板功能、血管平滑肌增殖和黏附分子的表达。17 β -雌二醇治疗可通过抑制钙通道发挥抗心律失常作用^[93]。

在一项关于内皮功能的研究中^[94],对18名POI女性激素治疗前和治疗6个月进行了评估。研究结果与20名绝经前有规律月经的女性作为对照组进行了比较。基线时POI女性血流介导的肱动脉扩张显著低于对照组。在POI组进行了6个月的激素治疗后,血流介导的肱动脉扩张恢复到对照组的水平。在另一项针对性腺机能减退的年轻女性研究中,增加口服雌二醇的剂量(1 mg、2 mg和4 mg)可以减少内中膜厚度^[95]。

心血管结局似乎因使用的雌激素类型而异。POI女性被随机分为经皮雌二醇联合阴道或口服黄体酮组,或30 μ g已炔雌二醇复方口服避孕药组(combined oral contraceptive, COC)。在12个月治疗结束时,激素治疗组的平均收缩压(组间差异7.3 mmHg, 95% CI 2.5~12.00 mmHg)和舒张压(7.4 mmHg, 95% CI 2.5~12.00 mmHg)、血浆血管紧张素II和血肌酐均显著低于COC组^[96]。

尽管一些研究表明,POI女性的激素治疗,尤其是在使用10年以上时,与较低的心血管风险有关,但并不是所有的研究都观察到这一点^[86-88]。在队列研究中,很难全面评估POI女性激素治疗与心血管风险之间的关系,因为关于激素治疗的开始时间、剂量、类型和持续时间,并不总是有准确的数据可用。长期前瞻性随机试验将是理想的,

但如若没有前瞻性随机试验,高质量的前瞻性整理的全球注册数据库应该能提供有用的信息^[71,72]。

代谢变化

雌二醇可以调节线粒体生物能量学中的许多关键酶,包括葡萄糖转运蛋白,这是调节细胞葡萄糖摄取所必需的。雌激素过低会导致向心性肥胖、脂肪组织炎症、脂肪肝和循环中葡萄糖摄取的变化,而不会改变“从头开始”的游离脂肪酸合成。Kuyuksizoglu等^[97]证实雌激素过低的POI患者存在胰岛素抵抗。雌激素有益于葡萄糖和胰岛素的新陈代谢,从而提高胰岛素敏感性^[91]。虽然应激源会增加胰岛素和皮质醇^[98],但二甲双胍对代谢参数也有潜在的有益影响,如胰岛素抵抗、糖异生和免疫功能^[99-101]。对17例特纳综合征女性进行了一项非盲法随机试验^[102],受试者分别给予结合雌激素0.625 mg或已炔雌二醇30 μ g孕激素联合治疗6个月,结果发现两者均能有效改善高胰岛素血症。

POI女性的骨骼健康

骨质疏松症是POI女性关注的主要问题^[43,44],根据定义(BMD或骨折)和POI的原因,估计罹患率介于8%~27%之间^[12,103-105]。与正常绝经年龄的女性相比,POI女性的BMD明显降低^[105,106],骨质疏松的风险增加(优势比2.54; 95% CI 1.63~3.96)^[12],尤其是70岁以下的女性^[12,105]。低骨量的潜在机制包括:骨量累积峰值不足;雌激素缺乏引起的骨吸收增加;存在增加骨质疏松风险的共病;以及特定病因导致POI的潜在缺陷^[107]。

已确定的低BMD的危险因素包括一般公认的和特异性病因的因素,在核型正常的自发性POI女性中,包括月经不规则发作时年龄<20岁,诊断延迟1年多,血清维生素D浓度低,饮食中钙含量低,激素治疗不依从和缺乏运动^[103,106]。患有特纳综合征的女性可能有额外的导致骨骼丢失的因素,包括遗传相关的骨骼脆性,乳糜泻风险增加,以及听力丧失和视觉空间异常导致的跌倒风险增加^[107]。乳糜泻也与自身免疫性POI有关。重要的是,像FRAX这样的骨折风险评估工具对于40岁以下的女性是无效的。

POI的骨骼健康管理可概括如下:骨健康评估,包括临床危险因素、生物化学和影像学(DXA);及时接受激素治疗(除非有禁忌);适当的生活方式干预措施;教育;和持续的监测(图1)。然而,多种因素,包括患者和临床医生的专业知识差距,不理想的筛查,对年轻人骨质疏松症定义的混淆,延迟治疗和不遵医嘱,导致了POI女性骨

骼健康的管理不理想^[97,108-112]。

研究证实, POI女性存在骨质疏松知识缺口, 这对筛查行为和钙摄入产生了负面影响^[110]。包括基层保健医生、妇科医生和内分泌科医生在内的各种临床医生都参与了对POI女性的护理, 他们在骨骼健康方面的专业知识各不相同^[111,112]。

40岁以下女性的低BMD和骨质疏松症的诊断是具有挑战性的, 因为利用DXA衍生的BMD *T*-评分诊断骨质疏松症通常只有在达到骨量峰值后才能使用^[113]。此外, 在身材矮小的个体中, BMD可能被低估, 如患有特纳综合征的女性^[107]。然而, 新的评估方式, 如骨小梁评分测量, 可能克服了这一问题^[114]。2019年国际临床骨密度测量学会的立场声明建议, *Z*-评分 <-2 用于定义绝经前女性的低骨量; 然而, 这并不特指POI女性^[115]。

国际骨质疏松症基金会针对年轻人骨质疏松症的综述, 提出*Z*-评分 <-2 (指低于年龄调整平均值的两个标准偏差的骨密度) 可用于定义未达到峰值骨量的年轻成人的低骨量。骨量减少这一术语应该避免使用。然而, 该综述建议继续使用*T*-评分 <-2.5 (骨密度低于年轻人峰值骨量校正平均值2.5个标准差) 诊断患有影响骨代谢的慢性疾病的年轻人骨质疏松症, 包括性腺机能减退症, 也包括POI, 从而符合世界卫生组织对骨质疏松症的定义^[113]。总之, 存在脆性骨折, 特别是椎体骨折, 和/或*T*-评分 <-2.5 (除非她仍在发育) 青少年/女性POI患者可诊断骨质疏松症。

对POI女性骨健康管理临床指南的系统评估显示, 研究质量良莠不齐, 缺乏高质量的证据来指导管理^[116]。所有指南一致认为应开始激素治疗并至少持续至正常绝经年龄, 但由于筛查和监测方面存在差异, 对于最佳激素治疗方案没有达成共识。尽管受到样本量小、人群异质性和方法学差异的限制, 但对涉及不同病因的POI女性的系统研究的综述表明, 在接受安慰剂的女性中观察到, 激素治疗维持或增加了BMD和骨丢失^[117,118]。然而, POI的病因或激素治疗的类型影响BMD反应。随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 结果表明, 在脊柱BMD增加和骨转换标记物反应方面, 100~150 μg 经皮或2 mg口服雌二醇的额外“生理”剂量的治疗可能优于30 μg 乙炔雌二醇^[119,120]。迄今为止, 在使用含有雌二醇的口服避孕药的POI女性中, BMD研究仍未开展。在对20名特纳综合征女性的RCT中, 接受4 mg与2 mg口服雌二醇5年的BMD增加没有差异, 尽管瘦质量随剂量增加而增加^[121]。对60名因干细胞移植而继发POI的女性进行了为期1年的随访研究^[122], 报告称仅补充钙/维生素D时BMD显著降低, 口服2 mg雌二醇无明显BMD变化, 但每周口服35 mg

利塞膦酸盐或3次注射唑来膦酸可显著增加BMD。

关于增加睾酮治疗, 结果喜忧参半。在一项对14名接受1.5 mg甲基睾酮治疗的特纳综合征女性的初步研究中, 观察到了BMD的积极效果^[123], 然而, 在一项涉及145名特发性POI女性的RCT中, 没有观察到添加经皮睾酮的益处^[124]。

对于有激素治疗禁忌的POI女性 (如乳腺癌患者) 的处理, 需要专家转诊, 以考虑采用其他的抗吸收疗法、双膦酸盐或地诺单抗^[5]。

建议在开始激素治疗后的5年内对BMD进行重复评估^[5], 虽然关于监测的最佳方法和频率缺乏证据。血清骨转化标志物的升高和对治疗的反应在不同的研究中有所不同^[119,124,125], 在推荐常规使用之前需要进一步的研究。

POI女性的认知健康

由于POI患者长期处于低雌激素状态, 患认知功能障碍、卒中和帕金森病的风险增加; 然而, 本报告的大部分数据来自于手术后POI人群^[126-129]。在早期给予适当的激素治疗似乎可以改善疾病进程。

Rocca等^[126]报道了长期低雌激素状态和认知障碍/痴呆之间的联系。使用来自梅奥诊所关于卵巢切除术和衰老的研究数据。在一项对813名接受单侧卵巢切除术的女性、676名接受双侧卵巢切除术的女性和1472名对照组的研究中发现, 与对照组相比, 绝经前接受手术的女性患认知障碍或痴呆症的风险更高 (HR 1.46; 95% CI 1.13~1.90), 卵巢切除术中年轻患者的风险增加 ($p<0.0001$)。

Rocca等^[127]在对三项观察性研究的综述中也报道, 50岁前接受双侧卵巢切除术的女性与保留卵巢的女性相比, 发生缺血性卒中的风险增加。在其中一项研究中, 雌激素补充似乎可以降低风险。来自两项评估认知衰退的纵向研究 (宗教秩序研究和快速记忆和衰老项目) 的数据证实, 手术绝经年龄与认知能力下降和阿尔茨海默病神经病理学相关^[129]。手术绝经年龄越早, 整体认知能力下降越快 ($p=0.0007$), 包括特定情景记忆 ($p=0.0003$) 和语意记忆 ($p=0.002$)。绝经年龄越早也与阿尔茨海默病神经病理学的增加有关 ($p=0.038$), 特别是神经炎斑块 ($p=0.013$)。只要在围绝经期的5年窗口时间内及时给予激素治疗, 使用至少10年的激素治疗就能减缓认知能力下降。

POI女性的生殖健康

对于确诊为POI的女性来说, 非自愿无子女是最重要的后果之一。这不仅会对她们的心理健康产生不利影响,

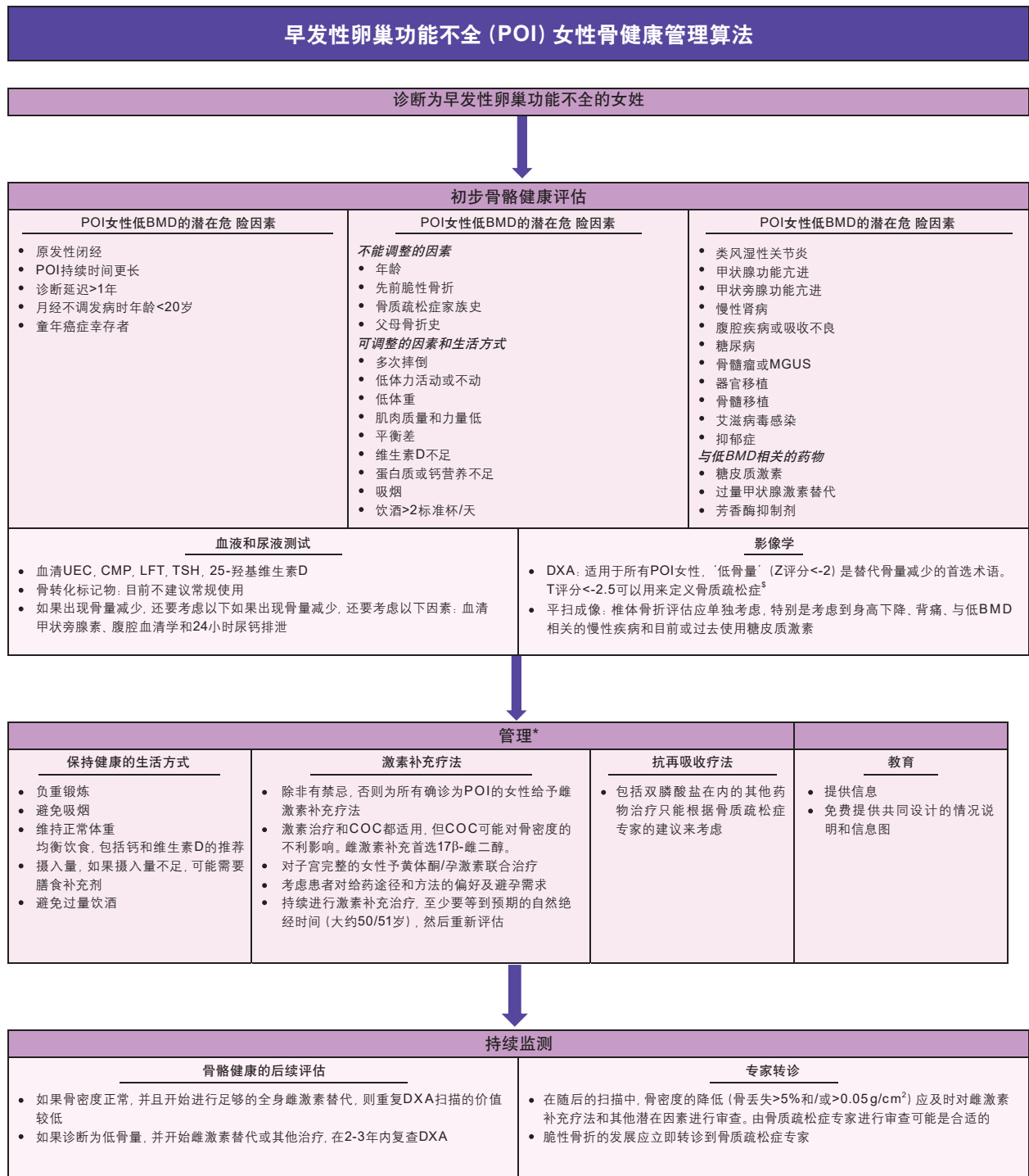


图1. 早发性卵巢功能不全 (POI) 患者骨健康管理的算法。图最初发表在Maturitas^[16] (©Elsevier, 2019); 经允许可使用。BMD, 骨密度; CMP, 钙, 镁和磷酸盐; COC, 复方口服避孕药; DXA, 双能x射线吸收仪; HT, 激素治疗; LFT, 肝功能检查; MGUS, 未明确的单克隆丙球蛋白; PTH, 甲状旁腺激素; TSH, 促甲状腺激素; UEC, 尿素、电解质和肌酐。未经验证的骨折风险评估工具(如FRAX, Garvan), 不适用于<40岁的女性。^{\$}对于POI女性低BMD的诊断存在争议: 国际临床骨密度测量学会推荐使用Z-评分<-2.0定义年龄<50岁女性的低骨量^[16]; 其他指南建议使用T评分<-2.5来诊断骨质疏松症^[14,26]。^{*}管理基于现有的低至中等质量的证据。<https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/research/themes/womens-and-childrens-public-health/early-menopause-research>

而且在全世界范围内,这可能会损害女性在社会中的地位,并影响其经济稳定^[5]。除了促性腺激素受体突变外,POI不孕不育是由于卵母细胞数量极低引起的,所以导致排卵的卵泡发育受阻,尽管促性腺激素水平很高。然而,大约25%的POI患者可以检测到卵巢活动,而在POI女性中,有多达5%的人可以自然怀孕^[130]。这些怀孕大多发生在确诊的一年内,但也可能发生多年后^[131],在诊断时卵巢活动的证据是一个积极的预测因素^[132]。

治疗

20年前发表的两篇系统综述评估了提高自体卵母细胞妊娠率的方法,并没有得到证实^[132,133]。只有三项治疗干预的RCT,而且样本量都很小,两项RCT验证了雌激素治疗降低内源性FSH水平,这可能使FSH受体在长期高FSH暴露下脱敏,从而对水平的变化作出反应。在一项交叉研究中,最古老的随机试验抽取了37名POI女性,接受2 mg口服雌二醇治疗或不治疗6周,以排卵为终点。雌二醇组没有影响,尽管46%的受试者在试验期间至少排卵一次,并有两次妊娠^[134]。另外两项试验是促性腺激素刺激的辅助治疗。50名POI女性被随机分组在促性腺激素刺激前接受14天的已炔雌二醇治疗^[135]。在另一项研究中,58名POI女性被随机分组,在促性腺激素释放激素模拟卵巢抑制之前进行促性腺激素刺激,接受6 mg口服地塞米松或安慰剂28天^[136]。虽然已炔雌二醇试验中有4例妊娠,地塞米松试验中有2例妊娠,所有的孕妇都在干预组,差异没有统计学意义。然而,这两项试验都不是以妊娠为主要终点,干预组的排卵率在统计学上有显著差异。

脱氢表雄酮

一项Cochrane系统综述得出结论,对于接受辅助受孕的低反应者来说,脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)及其衍生物睾酮可能会改善其活产率,尽管作者在排除了具有高偏倚风险的试验因素时,这种明显的益处已不复存在^[137]。雄激素的作用被认为是在窦前和促性腺激素的反应阶段增加了卵泡发育。考虑到这一点,招募了38名POI女性进行为期12个月的DHEA补充剂(25 mg,每天3次)的观察试验。目的是为了有足够的时间让任何对滤泡招募的影响变得明显。31名女性完成此项研究,结果发现对卵巢储备功能的标记物或月经模式没有影响^[138]。

评论

妊娠率与POI相关的背景,以及迄今为止发表的所有试验中招募的少量人员,意味着必须谨慎解释结果,特别

是侵入性更强的治疗。生殖医学从业人员都希望帮助POI女性实现她们想要一个孩子的梦想,而打破界限和错误期望之间的平衡很难找到。最近发表的一篇社论探讨了这些问题,尽管讨论的是子宫内膜搔刮干预实验^[139]。基于小型试验的令人鼓舞的结果,这成为了一项提高着床率的流行发明,但在进行大型多中心RCT时被证明是无效的。

卵母细胞捐献和冷冻

捐献卵母细胞是POI女性的一种公认的生育治疗方法,且治疗周期数正在增加。当然,这是一种不同于任何使用自体卵母细胞的治疗方法,并不是每个人都能接受或者感兴趣的选择。此外,找到合适的捐赠者可能受到诸多因素限制,如供卵、费用或当地的招募数量有限。

卵母细胞冷冻保存生育能力对POI女性来说不是唯一选择。然而,由于医源性绝育手术,有许多POI女性在失去生育能力之前储存卵子或胚胎可成功妊娠。如果有可能在其他情况下预警即将发生POI,那么这可能成为更多女性的选择。有时从小窦卵泡中吸取卵母细胞后进行体外成熟也是一种选择。这强调理解这种令人痛苦的疾病的病因学和自然史的重要性。

POI女性生殖健康研究进展

人们对干细胞治疗的潜力非常感兴趣。有4例在骨髓或外周血干细胞移植后妊娠的报道^[140],有一些小鼠和大鼠模型显示,间充质干细胞输血后卵巢功能恢复^[141]。富含血小板的血浆已被用于原始卵泡和初级卵泡的体外成熟^[142],并且在单次卵巢内注射富含血小板血浆和促性腺激素后,接着通过阴道内注射进行两个周期的促排卵后有一例活产儿(双胞胎)的病例报告^[143]。

原始卵泡活化也被认为是一种治疗POI的新方法。这项重要的研究涉及37名女性,其中20名有组织学鉴定的残余休眠卵泡。将她们切除的卵巢用磷酸酶和张力蛋白同源物抑制剂处理,然后移植到输卵管附近。20名女性中有9名监测有卵泡发育,3例妊娠,2例活产^[144]。这项技术的安全性和可重复性需要确认^[145]。

卵巢组织冷冻保存

为了减轻与医源性POI相关的生育力损失,某些癌症的治疗会对性腺产生损害,故卵巢组织冷冻保存(ovarian tissue cryopreservation, OTC)在世界范围内被越来越广泛地应用。从20世纪90年代最初的病例报告到2004年第一例成功的移植后活产,OTC已应用于世界各地,虽然出生的婴儿数量仍然有限,目前只有大约200个^[146,147]。在没有国

际登记册的情况下,很难获得精确的数字,但数字肯定在不断增加。准确计算成功率同样困难,但较大的中心报告活产率在25%~30%之间。有证据表明,在三十多岁及以后的年龄存储卵巢组织时,其活产成功率会降低至低水平。

当年轻女性因患癌症面临性腺毒性治疗方法时,OTC是最广泛用于保存生育力的方法,但它在POI风险人群中具有更广泛的应用。在特纳综合征中的应用已被考量和报道数年,尽管没有关于成功移植组织与妊娠或活产的报告。最近的一份报告强调,这可能只适用于有X染色体嵌合体的女性,即便如此,很难预测储备良好的卵巢组织学^[148]。在一些年轻女性中,可能有相当正常的健康卵泡群体,但在另一些女性中,可能显示非常少的卵泡或高比例的明显异常卵泡,这些差异在内分泌学或超声中无法检测到。因此,仔细的个体评估至关重要,包括对患者健康和成功怀孕的能力的考虑,因为这是特纳综合征女性的主要风险。

未来的研究无疑将进一步扩展适应症;例如,有POI遗传易感性的女性,如FOXL2基因突变,FOXL2基因突变与睑裂狭小、上睑下垂和内眦赘皮综合征有关,可能是合适的候选人。虽然在这些女性中不存在组织被恶性细胞污染的问题,但这仍是一个值得重视的问题,例如,白血病,问题是明确病变是否存在于卵巢是成功使用这种方法的适当指征。

该领域的进一步发展将与OTC是否继续被视为保持生育力的试验方法有关。重要的是,美国生殖医学协会最近得出结论,“应将OTC视为一种既定的医疗程序,效力有限,应将其提供给精心挑选的患者”^[149]。重要的是要认识到,关于青春期前女孩的数据非常有限,在世界范围内只有2例报告了在青春期前或青春期早期收集组织的患者成功妊娠的文献。这两例患者均患有血液疾病而非恶性病。尽管如此,这种手术状态的改变是一个重要的进展,允许其更广泛应用于那些患者资金需求一直是主要限制的地区。

OTC主要是为了保留生育能力而非任何内分泌获益而开发的。然而,与卵母细胞玻璃化冷冻保存相比,这种保存生育力的方法具有明显的优势,那就是卵巢组织的移植可以使内分泌指标正常化,尽管时间有限且长短不一。已经讨论了OTC专门用于激素获益的潜在用途,但没有任何内分泌获益的客观数据,例如,卵巢组织移植后的骨密度状况。目前,似乎只有在主要指征是恢复生育力的情况下才应进行手术收集卵巢组织,并且仅在生育力与该患者不再相关的情况下才应进行内分泌获益的替代治疗。重要的是,该手术需要腹腔镜技术来切除卵巢组织,需要时再通过进一步手术来移植,并非没有风险。手术过程和恰当的储存需要特定的专业知识,因此只能由具备实验室和临

床专业知识的临床中心提供。

卵原干细胞

男性和女性生殖系统存在重要差别,在男性中,配子形成在整个成年生活中持续进行,几乎没有减少,而女性生殖的特点是其持续时间有限,且在生殖后期配子质量显著下降。这种现象的生物学基础是睾丸内存在精原干细胞,这些精原干细胞经不均等分裂形成子精原细胞,但在该分裂的一个产物中保留了关键的干细胞特征。相比之下,据了解,女性的所有卵母细胞都在胎儿期形成,随后在孕早期晚期和孕中期早期出现减数分裂波。因此,卵巢内的所有卵原细胞进入减数分裂,随后在减数分裂I的前期停止,同时形成原始卵泡池,构成卵巢储备。

卵巢内生殖干细胞池的存在将为预防和治疗POI提供巨大的机会。2004年^[150]和2012年^[151]发表的两篇论文提出了在哺乳动物出生后卵巢中可能存在此类细胞的观点。这引起了巨大的争议^[152]。然而,随后,许多研究小组提供了进一步的证据,证明在包括人类在内的许多物种中,这种常被称之为的“卵原干细胞(oogonial stem cells, OSCs)”确实可以从出生后的哺乳动物卵巢中识别和分离出^[153,154]。

大多数关于其功能能力的研究都是在小鼠中进行的,基本上没有证据表明它们在更大的物种中有发育潜力。在啮齿类动物中的数据表明,在分离和扩增后,它们可以被重新注射到动物卵巢中,其中卵泡池已经用化疗消融,通过细胞标记技术进行鉴定,有证据表明其恢复了生育能力并产生了健康的后代^[155]。已经在人类获得了更多的初步数据,也有一些亚群的证据,这可能表明成熟的不同阶段^[156],但仍没有证据表明这些细胞有助于正常生殖或确实可以被激活以再生卵泡池。

在小鼠中,已经表明OSCs可能确实有助于正常卵泡池,但这种能力随着年龄的增长而下降^[157]。虽然这些细胞可以从衰老的小鼠卵巢中分离出来,但它们似乎不再具有形成卵泡的能力。有趣的是,在其他与化疗引起的卵泡池衰竭相关的实验中,OSCs形成新卵泡的能力随着化疗后时间的延长而降低^[158],这两种证据都表明,影响卵巢内源性发育潜能的很可能不是OSCs的变化,而是卵巢内微环境的变化。然而,必须强调的是,这些实验模型与人工配子生成的其他方法类似,但要在人类和临床应用中得到证实还有很长的路要走^[159]。

POI女性的实践管理

一般管理

POI影响多个系统,对身体和情感都有深远的影响;

因此,其管理应由多学科小组或多专业协作进行。应该提供来自绝经、生育和心理学领域的医疗保健专业人员,最好是提供一站式服务。应该与内分泌学家、青少年妇产科医师、肿瘤科医生、血液科医生、药剂师、营养师和患者权益团体(例:小雏菊网络:<https://www.daisynetwork.org>)保持密切联系。理想情况下,POI的初始管理应在专科中心进行;后续管理将取决于社区中的专业知识。如果无法做到这一点,则应在专科中心进行长期随访,至少要随访至平均绝经年龄。

鉴于对幸福健康和福祉的影响,尤其重要的是,应建议诊断POI的女性注意饮食平衡,进行充分锻炼,并保持健康的体重范围,同时避免吸烟和尽量减少饮酒。除非有钙缺乏证据,否则不需要常规补充钙,建议在补充富含钙和维生素D的食物时,每天补充800~1000IU的维生素D3。尽管缺乏具体的临床试验证据,但这些方法,加上适当的激素治疗,应该可以降低心血管疾病和骨质疏松的风险。

激素治疗

激素治疗在POI中的重要性是多方面的。第一,它促进了原发性闭经的青春前女孩的第二性征(包括子宫生长)的发育。第二,它能有效缓解典型的血管舒缩症状,如潮热、多汗以及由外阴阴道萎缩和膀胱萎缩引起的泌尿生殖系统问题(例如阴道干燥、性交痛、尿频尿急和复发性尿路感染)。第三,它可以对其他影响生活质量的症状(例如情绪/认知问题、精力水平和肌肉骨骼疼痛)产生有益的影响。第四,激素治疗将创造一个有利的激素环境,有利于胚胎移植,并可能增加自然妊娠的机会。最后,激素治疗可以最大程度降低POI的长期风险,例如心血管疾病和骨质疏松症^[160]。

POI的激素治疗原则

如果我们假设尽可能地恢复生理激素环境可以达到POI的最佳效果(获益最大,副作用/风险最小),激素治疗应遵从如下原则:

- (1) 补充的激素应该与缺失激素相同。
- (2) 非口服雌激素给药途径在避免肝脏首过代谢方面具有优势,从而使口服雌激素的促血栓作用最小。
- (3) 使用的雌激素剂量一般应高于自然绝经时使用的剂量。

POI激素治疗:一种实用方法

在实践中,POI的激素治疗因单位和国家/地区而异,原因如下:

- (1) 证实POI特定疗法的症状和生活质量益处的RCT数据很少。
- (2) 在POI中使用更高剂量的雌激素时,对子宫内膜起保护作用的孕激素剂量是否足够仍存在争议。
- (3) 不同国家(甚至同一国家不同区域)的激素种类的可用性和成本差别很大。
- (4) 患者更偏好“同行友好”的制剂,和“更年期”激素治疗相比,更偏好COC药片。

由于这些原因,当前需要对POI中的激素治疗采取务实的方法,这可能仍会在适当的安全范围内提供益处。从青春期到育龄晚期,最近的一项综述提出了一种详细的综合的、以患者为基础的激素治疗POI女性的方法^[71]。实际上,只有通过大量的全球POI登记分析不同治疗方案的结果才能为最佳治疗方案提供确凿的证据^[71,72]。

雌激素

典型的“生理性”雌激素疗法可能包括75~100 μg的雌二醇贴片或3~4次0.75 mg剂量的雌激素凝胶(表1)。口服雌二醇(2~4 mg/d)可以安全地用于被认为不会增加血栓形成风险的非肥胖女性。该剂量可达到相对生理水平的雌二醇200~400 pmol/L。推荐更高剂量的激素治疗的基本原理是,在缓解症状的同时,对心血管和骨骼的获益似乎存在剂量反应效应,尽管在POI中很少有关于激素治疗的剂量反应试验^[95,96,119,121](参见“心血管代谢健康”和“骨骼健康”部分)。尽管较高剂量的雌激素在年轻女性中是生理性的,但由于诸如乳痛或偏头痛等问题,有些人可能无法耐受,在这种情况下,应根据她们的要求进行剂量的个体化调整,并仔细权衡利弊和副作用。在实践中,最初可能需要开始使用较低的剂量来测试耐受性,然后将剂量增加到最佳水平。不需要常规监测雌激素水平,但监测雌激素水平有助于评估症状缓解不足或不良反应。经皮雌激素给药比口服给药更有利于监测准确性,因为药代动力学更稳定。

如果泌尿生殖系统症状持续存在(例如,VVA导致阴道干燥/疼痛,尽管使用系统性激素治疗),则可以在方案中加用低剂量阴道雌激素或普拉睾酮,而无需担心用药过量和副作用。VVA症状在接受恶性肿瘤治疗后的POI年轻女性中可能非常严重,尤其是在乳腺癌后使用芳香酶抑制剂时。即使是超低剂量的阴道雌激素也禁忌用于接受芳香化酶抑制剂治疗的女性。服用他莫昔芬的乳腺癌患者可以超适应症使用雌激素,因为他莫昔芬阻断了雌激素受体^[163]。阴道雌激素也可超适应症用于有其他恶性肿瘤病

史的女性,但在雌激素受体阳性的情况下必须谨慎使用。对于患有乳腺癌或其他恶性肿瘤病史的女性,尚未对普拉睾酮进行充分的研究以提出具体建议。

VVA非雌激素性治疗包括亲水性的生物粘合保湿剂,可补充阴道组织水分,从而提供了阴道雌激素的合理替代品。它们是一种比阴道凝胶/润滑剂(如KY)更符合生理性的阴道分泌物的替代方法。润滑剂和保湿剂的渗透压和pH值应与生理性阴道分泌物的渗透压和pH值相近^[164]。其他用于VVA的非激素治疗,如奥培米芬和阴道激光,尚未在POI女性中进行正式评估,但可能提供替代解决方案。

孕酮/孕激素

非子宫切除术女性的“生理性”子宫内膜保护方案可通过口服或阴道给药200 mg微粒化黄体酮,每个周期12天(表1)。来自自然绝经女性的数据表明,使用微粒化黄体酮在激素联合治疗中更具优势;雌激素的代谢益处得以维持,联合治疗无促血栓形成作用,且在自然绝经女性中,患乳腺癌的风险似乎较低^[165]。然而,标准剂量的微粒化黄体酮可能不足以提供充分的长期子宫内膜保护^[161]。因此,黄体酮的剂量可能需要大于200 mg,特别是那些通常使用较高剂量雌激素的POI女性。与微粒化黄体酮相似,地屈孕酮具有相似的代谢和乳腺优势,然而,数据主要来自自然绝经女性,还需要在POI女性中进行研究进一步确认^[165]。

适当剂量和持续时间的雄激素孕激素(例如醋酸炔诺酮或醋酸甲羟孕酮)似乎可确保子宫内膜保护^[162],典型的治疗方案见表1。尽管与使用雄激素孕激素的方案相比,使用微粒化黄体酮的激素治疗方案治疗似乎具有代谢优势^[166],当在POI中使用更高剂量的雌激素时,这些益处可能不会被雄激素孕激素显著减弱。一项比较孕酮和醋酸甲羟孕酮的研究预计将很快公布数据,该研究针对的是POI女性,但使用的是标准剂量的经皮雌二醇^[167]。

如果愿意,POI女性可以在几年后改用无出血连续联合方案,或者如果她们出现>1年的闭经,可以立即开始。尽管持续联合应用激素治疗能提高子宫内膜安全性^[162],序贯性激素治疗可能与降低乳腺癌风险有关^[168]。如果想妊娠,或者将来打算进行卵母细胞捐献生育治疗,建议女性采用序贯性激素治疗方案。对于连续联合使用高剂量雌激素的女性,微粒化黄体酮的剂量需要增加到100 mg以上。如果由于不耐受而使用较低剂量或较短时间的孕激素,或如果出现计划外出血,建议在序贯或连续激素治疗任何时间撤退性出血后子宫内膜增厚的情况下,进行超声和宫腔镜检查同时伴或不伴活检。如果需要避孕或有

阴道出血问题,左炔诺孕酮宫内释放系统20 μg/d可与经皮或口服雌激素联合使用,即使使用更高剂量的雌激素,也可提供长达5年的子宫内膜保护。低剂量左炔诺孕酮宫内释放系统尚未进行子宫内膜保护评估,尽管与超声监测一起使用,它们可以为孕激素不耐受的女性提供一种选择。

复方口服避孕药作为激素治疗

含有已炔雌二醇的COC已被广泛用于POI患者的青春期诱导和激素治疗。COC通常价格便宜,容易获得,为女性和医疗保健专业人员所熟悉,并在需要时提供避孕。它在需要激素支持的POI年轻女性中特别受欢迎。然而,它的使用在很大程度上是出于实用而不是科学^[169]。已炔雌二醇是一种非常有效的雌激素,即使经皮给药也有很长的肝脏半衰期,从而导致潜在的促血栓形成和高血压。尽管它很有效,但有证据表明它不能促进乳房和子宫的最佳发育,因此不应用于青春期诱导^[5]。也有越来越多的证据表明,它的代谢和骨骼影响使其对POI女性获益不大,这类女性需要激素治疗作为一级预防,而不仅仅是为了缓解症状^[102,119,120](参见“心血管代谢健康”和“骨骼健康”部分)。此外,如果以常规的21/7或24/4方案给药,在无激素治疗间隔期,症状可能会复发,失去一级预防的宝贵治疗时间。目前可以使用的现代COC疗法是连续的或者减少了无激素用药间隔时间。有些给予的是17β-雌二醇而不是已炔雌二醇;尽管对POI女性来说是合理的治疗选择,但这些还没有经过正式检验,并且有人担心当前选择的剂量可能还不够高。节育环是另一种可以持续使用的选择。

所有这些并非避孕的激素治疗方案用于POI是超适应症范围,需要进一步研究。为了收集更高质量的数据,英国国立卫生研究所资助了一项大规模、长期、前瞻性、多中心的关于激素治疗与COC用于POI的对比研究[激素治疗早发性卵巢功能不全的有效性研究(the Premature Ovarian Insufficiency Study of Effectiveness of hormonal therapy, POISE)],该研究将于2020年底开始。虽然主要终点衡量指标是BMD,但POI女性的健康状况的许多方面都将被研究,包括身体和情感生活质量以及心血管代谢风险标记物。希望在5年后,这项研究将转变为一项长期的观察性研究,以便研究一些远期结局如骨折发生率、心血管疾病和乳腺癌等。

避孕

POI的诊断并不除外卵巢活动和排卵的可能性,自然受孕的机会约为5%。使用激素治疗实际上可能会通过抑制高FSH和LH水平而略微增加妊娠的机会,可能在其他

表1 激素治疗 (HT) 选项: 标准和早发性卵巢功能不全 (POI) 方案

	序贯联合激素治疗		连续联合激素治疗	
	低/标准剂量	更高的POI剂量	低/标准剂量	更高的POI剂量
雌二醇类型				
贴片 (透皮) (μg)	25–50	75–100	25–50	75–100
凝胶小袋 (透皮) (mg)	0.5–1.0	1.5–2.0	0.5–1.0	1.5–2.0
凝胶泵 (1剂量=0.75mg)	1–2	3–4	1–2	3–4
口服 (mg)	1.0–2.0	3.0–4.0	1.0–2.0	3.0–4.0
孕酮/孕激素				
微粒化黄体酮 (口服/pV) (mg)	100–200	≥ 200	100	≥ 200
地屈孕酮 (口服)	10	20	5.0	10
醋酸甲羟孕酮 (口服) (mg)	5.0	10	2.5	5.0
醋酸炔诺酮 (口服) (mg)	2.5–5.0	2.5–10	1.25–2.5*	5.0
E2 /孕激素联合治疗方案				
E2 /微粒化黄体酮 (口服) (mg)	1.0–2.0/100–200	$>2.0/>200$	1.0–2.0/100–200	3.0–4.0/300–400
E2/醋酸炔诺酮 (透皮) ($\mu\text{g}/24\text{h}$)	25–50/85–170	75–100/255–340	25–50/85–170	75–100/255–340
E2/地屈孕酮 (口服) (mg)	1.0–2.0/10	3.0–4.0/20	0.5–1.0/2.5–5.0	3.0–4.0/7.5–10
E2/醋酸炔诺酮 (口服) (mg)	1.0–2.0/1.0	3.0–4.0/2.0–4.0	0.5–2.0/0.1–1.0	3.0–4.0/1.5–2.0
左炔诺孕酮宫内节育系统	n/a	n/a	20 $\mu\text{g}/\text{d}$, 足以应对较高的POI剂量	

表格未显示全球所有可用选项。(至少在一个国家)批准的激素治疗类型/剂量/方案以粗体显示;其他方案是通过将方案减半/加倍/联合实现超适应症使用。E2, 雌二醇; n/a, 不可用; pV, 经阴道。

说明

^aPOI治疗通常需要较高剂量的雌二醇,但为了评估耐受性或出现的不良反应,最初可使用较低剂量的雌二醇。

^b全球范围内的低、中、高剂量存在差异(例如北美0.5mg E2为低剂量,1mg E2为标准剂量,2mg E2为高剂量)。

^c序贯方案需要每个周期使用孕酮/孕激素12天来保护子宫内膜,这可能需要根据耐受性进行个体化调整。

^d使用微粒化黄体酮超过5年,子宫内膜安全性不太有保证^[161]。

^e根据目前的数据,孕酮/孕激素的剂量是保护子宫内膜的最低有效剂量^[162]。

^f雌激素剂量较高时孕酮/孕激素的最小有效剂量缺乏子宫内膜安全性数据。

^{*}A1mg剂量的醋酸炔诺酮足以用于标准剂量的连续联合激素治疗,但不能与E2分开使用,因此剂量为1.25~2.5mg(5mg片剂含0.25~0.5mg)。

方面会下调卵巢受体,导致卵泡过早黄素化,因此促进剩余卵母细胞的排卵^[170,171]。因此,如果不想妊娠,使用恰当的避孕措施很重要。如前所述,这可以通过口服COC或雌激素和左炔诺孕酮宫内缓释系统来实现。最终,当意外妊娠的风险极低时,通常是在确诊后2年以上,COC方案可以改为激素治疗。

治疗时间

咨询指南建议^[5,41,45–47],POI女性的激素治疗至少应该持续到平均绝经年龄(51岁)。在绝经年龄前,构成了真正的激素替代,如果卵巢正常工作,激素就会自然产生,这与自然绝经后的替代形成了鲜明对比。本白皮书中已经讨论的数据表明,接受较短疗程或不曾接受激素治疗的女性,患心血管、骨骼和认知疾病的风险更高。

治疗风险

乳腺癌 根据观察性试验,POI女性患乳腺癌的风险通常比同龄人群要低,这可能是因为减少了雌激素的暴露。Wu等^[84]报道了在36,402名女性队列中1003名POI女性数据,POI组的乳腺癌发病率显著较低(优势比0.59;95%CI 0.38~0.91)。长期激素治疗的POI人群患乳腺癌的风险不认为会比同龄的非POI人群高^[84,172]。最近的数据表明,与那些没有使用激素治疗的POI女性相比,主要使用既往

激素治疗方案的POI女性可能有更高的乳腺癌风险^[168]。然而,如果用年龄相近的绝经前女性作为对照组,会更合适。考虑到这项研究的方法学问题,以及在POI女性中使用激素治疗对生活质量、骨骼、心血管和认知健康方面的显著获益,至少在平均绝经年龄前,长期使用激素治疗的利通常远大于弊^[173]。

在携带BRCA1或BRCA2基因的女性中,只要个体过去没有激素受体阳性的乳腺癌病史,降低癌症风险的预防性双侧附件切除术的获益似乎不会在加用激素治疗后减低^[174]。然而,与接受联合治疗的女性相比,单独使用雌激素的女性患乳腺癌的风险确实较低。考虑到生活质量、骨骼、心血管、认知健康和乳腺癌等多方面因素,超过平均绝经年龄后是否继续激素治疗将取决于患者自身的获益和风险。

静脉血栓栓塞症(VTE) 也有数据表明,POI女性和绝经晚期女性一样使用口服激素治疗与VTE风险增加有关。Canonica等^[175]报道了绝经年龄和VTE风险之间的U型关系,这种关系在多变量分析后仍然存在($p < 0.01$)。与40~49岁绝经女性相比,早绝经(年龄 < 40 岁)或晚绝经(年龄 > 55 岁)发生VTE的风险呈非程序性的显著增加(分别为HR1.8;95%CI 1.2~2.7;HR1.5;95%CI 1.0~2.4)。多项观察性研究和病例对照研究已经证实,主

要是在自然绝经女性中,如果消除肝脏首过效应,那么其影响是中性的,因此重要的是,在认为风险增加的女性中,雌激素治疗应该经皮给药^[176]。

雄激素治疗

除了雌激素和孕酮/孕激素治疗外,POI女性可能会从雄激素替代疗法中受益。越来越多的证据表明,与年龄匹配的对照组相比,POI女性雄激素水平较低,这可能会对性欲、性唤醒和性高潮产生不利影响,并可能导致其他健康问题,如疲倦、体力丧失、骨质缺乏和肌少症等。一项关于不同类型自发性POI女性患者(包括实验组529人和对照组319人)睾酮水平的系统评价和荟萃分析^[177]结果显示,POI女性(自发性和医源性)的血清总睾酮水平显著低于对照组[加权平均差值分别为(-0.38 95%CI-0.55~-0.22) nmol/L和-0.29 (-0.39~-0.18) nmol/L]。除了一些因手术提前绝经女性的数据外,到目前为止还没有前瞻性的RCT来评估睾酮替代治疗对POI女性性行为的影响。雄激素缺乏对POI女性的影响是一个亟待需要研究的领域。IMS主席美国戴维斯(S. Davis)教授和合作者正在计划开展一项新的试验(睾酮与骨密度),研究睾酮补充治疗对骨密度的影响,还将研究其对性生活质量和一般生活质量的影响。

最近,由IMS发布的一份全球共识声明^[76],主要通过系统评价和对所有相关RCT数据的荟萃分析制定出来的^[77],结论是自然绝经和手术绝经的女性接受生理剂量的睾酮可以显著改善性欲,除了毛发过度生长或痤疮之外,没有任何其他不良影响。问题是全球缺乏获得许可的女性治疗选择,以达到所需的生理剂量5 mg/d(相比之下,男性为50 mg/d)。当前需要适应症外的下调剂量的男性凝胶或使用有女性适应症的1%雄激素乳膏(Androfeme),两者的剂量均为0.5 ml/d。共识的结论是,没有足够的证据建议使用口服DHEA可改善女性的性欲^[76]。

补充疗法

在POI女性患者中使用补充疗法没有很好的数据;激素应该是一线治疗,这是在接受全面咨询后做出的循证决策,除非有特定的禁忌症或者根据女性的意愿决定。英国国家健康与护理卓越研究所更年期指南小组进行的一项网状Meta-分析显示,圣约翰草和一些异黄酮制剂可能对自然绝经女性的血管舒缩症状有效,但还需要更多的研究来证实其有效性和安全性^[47]。无论是自然绝经还是POI,对于治疗的远期结局观察指标,如冠心病和骨折,或者子宫内皮的长期安全性,都没有确切的数据。

可供选择的药物

非激素类药物(如帕罗西汀、文拉法辛、加巴喷丁、奥昔布宁和可乐定)仅适用于有激素治疗禁忌的患者来缓解血管舒缩症状,例如激素受体阳性的乳腺癌患者,或者患者对获益和风险进行了足够的咨询后但仍希望避免使用激素治疗的情况^[178,179]。

对于渴望妊娠和由于骨转换减少可能需要长期用药的年轻人应该避免使用双膦酸盐。然而,如果存在激素治疗禁忌症或者单用激素治疗BMD没有改善,尽管激素治疗已增加了剂量,则可能需要使用双膦酸盐。

POI注册资料库

为了充分了解POI问题的规模并避免碎片化研究,全球POI资料收集会使疾病特征和长期结果分析变得容易^[71,72]。该资料收集可用于创建全球基因研究生物库,并定义和描述POI的不同表现特征。这一点对于相对少见的情况尤其重要,例如POI,不太可能发生大规模的、预期的RCT试验(例如,由于恶性肿瘤导致的医源性POI)。全球中心登记和数据收集已经开始使用英国伦敦帝国理工学院调查人员建立的POI资料库(<https://poiregistry.net>)的资源。在撰写本文时,1000多名POI女性的数据已经匿名上传到资料库,北京首都医科大学的同事们做出了大量贡献。希望通过全球特别工作组的合作,在未来几年内加快数据输入和分析,从而有助于制定有循证医学的指南并指导临床实践。

行动纲要执行摘要总结

POI的人口学/病因学/病理生理学

- 专业术语和诊断标准应该标准化,以避免混淆诊断。
- 已知的自发性POI的主要遗传病因包括特纳综合征和脆性X染色体,特发性POI仍然是最大的类型。
- 医源性POI病例的比例正在增加,这是由于儿童和年轻人患癌生存的缘故。
- 充分了解病原学/病理生理学将有助于有效的诊断和管理(例如全球资料库/生物库)。
- POI的罹患率和临床表现的全球、种族和文化差异需要说明澄清。

POI诊断

- 完整的病史(例如月经正常)对诊断很重要。
- 诊断不应仅凭FSH水平。
- AMH检测仅在诊断不确定的情况下进行。

- 建议对自发性POI的病因进行调查（包括核型、脆性X染色体和肾上腺抗体状态）。
- 所有确诊POI女性都应该接受基线DXA扫描。

POI性心理/社会心理影响

- POI女性有很高的性心理和社会心理问题发病率。
- 多学科团队应该常规定期提供有关性心理和心理健康问题的咨询。
- 应公开询问VVA/泌尿生殖系统综合征等绝经期症状，并予以有效处理。
- 性欲低的时候应该考虑雄激素替代治疗。

POI心血管代谢健康

- 应该让女性了解心血管疾病的危险因素以及改变生活方式（戒烟、调节体重、适量饮酒等）的重要性。
- 雌激素缺乏、血脂异常和胰岛素抵抗应该被及时诊断并予以个体化有效治疗。
- 强烈建议激素治疗至少应持续到绝经平均年龄，以降低心血管疾病发病率和死亡率。

POI骨骼健康

- POI女性患骨质疏松症的风险增加。
- 建议进行综合风险评估、教育和激素治疗。
- 对于存在激素治疗禁忌或在服用激素治疗期间发生持续脆性骨折的女性，需要专家的建议。
- 关于最佳治疗方案、监测、骨折结局依然缺乏证据，这凸显了进一步研究的必要性。

POI认知健康/痴呆

- 来自老年女性的研究数据，如女性健康倡议认知研究数据，不能外推到POI女性，这很重要。
- 就像围绝经期早期进行激素治疗对心血管疾病的获益一样，激素治疗机会窗对认知的获益似乎也存在于POI女性中。
- 双侧卵巢切除术后女性POI的发生和结果可能与非手术POI女性不同。
- 由于需要非常大量的研究和长期随访，不太可能进行关于POI女性痴呆风险的前瞻性RCTs。

POI生育力

- 不孕症是POI最令人担忧的方面之一，目前还没有有效的治疗方法来提高自体卵母细胞的妊娠率。

- 在向POI女性提供生育选择方面的咨询时，给予她们正确的信息以使她们能够做出基于循证医学的选择至关重要。
- 目前，卵母细胞捐献为POI女性妊娠提供了最好的机会。
- 干细胞疗法、富血小板血浆和原始卵泡激活都需要进一步研究并确认有效性和安全性。
- 应该告知POI女性关于卵母细胞、胚胎和使用性腺类毒性药物前实施OTC及绝育治疗的可能性。

POI管理

- POI女性的管理应该是多学科参与。
- 患者权益倡导团体应参与制定方案。
- 生活方式、体重、饮食和锻炼都应该调整优化。
- 至少在平均绝经年龄之前，激素治疗应该是一线治疗，除非有禁忌症，或者在仔细咨询后被患者拒绝。
- 关于POI中补充和替代药物以及非激素类骨保护药物的获益和风险的数据很少。
- 如果需要避孕或出于个人喜好，最初可以使用COC进行替代，但从长远来看，建议使用激素治疗来优化骨骼和代谢健康。

POI主要研究重点

- 全球POI资料库协作/扩充/创建生物库。
- 进一步确定POI的病因，特别是遗传因素。
- 发现可靠的预测和诊断POI的生物标志物。
- 激素干预（例如：激素治疗与COC相比、激素治疗/COC的类型）对生活质量、心理/性心理方面以及骨骼、心血管和认知健康方面的影响。
- 在激素治疗雌激素水平较高时需确定足够剂量的黄体酮来保护子宫内膜。
- 补充雄激素对生活质量、心血管、骨骼、认知健康和生育的作用。
- 医源性和自发性POI的不同影响和处理。
- 与激素缺乏导致POI后的衰老相对应，POI可作为衰老综合征的一部分。
- 确认提高生育技术的有效性和安全性。
- 进一步阐明人类OSCs的作用和潜力。

结论

出于多种原因，POI是一种令人关注的疾病。与平均绝经年龄51岁的女性相比，自发性POI、手术后POI和早绝经女性患心血管疾病、骨骼疾病、认知障碍和其他慢性疾病的风险增高。同样不能忘记的是，儿童和年轻女性患癌

存活者越来越多, 她们将伴随着医源性POI渡过一生^[180]。考虑到所有这些严重的健康问题, POI应该成为公共卫生优先考虑的事, 使POI女性得到支持和理解, 并给予卫生保健专业人员足够的教育和资源, 以便在尽可能早的阶段识别、管理和研究有POI风险的女性, 最好是从童年甚至一出生就开始。如果尽早采取预防措施, 如优化生活方式、饮食和锻炼, 并建议至少在自然绝经前对这种内分泌失调进行长期激素替代, 将产生最大最好的影响。

Potential conflict of interest N. Panay has lectured and/or acted in an advisory capacity for Abbott, Besins, Lawley, Mithra, Mylan, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, SeCur, Shionogi, and Theramex. R. A. Anderson has undertaken consultancy work for Merck, IBSA, Roche Diagnostics, KaNDY Therapeutics, and Sojournix Inc. R. E. Nappi had past financial relationships (lecturer, member of advisory boards, and/or consultant) with Boehringer Ingelheim, Ely Lilly, Endoceutics, Gedeon Richter, HRA Pharma, Procter & Gamble Co, TEVA Women's Health Inc., and Zambon SpA; at present, she has an ongoing relationship with Astellas, Bayer HealthCare AG, Exceltis, Fidia, Merck Sharpe & Dohme, Novo Nordisk, Palatin Technologies, Pfizer Inc., Shionogi, and Theramex. A. J. Vincent has received grant funding, speaker honorarium, or travel support from Besins, Amgen, and Merck. S. Vujovic has no declarations relevant to this manuscript. L. Webber has no declarations relevant to this manuscript. W. Wolfman has undertaken advisory board work for Pfizer, Searchlight, and BioSynt.

Source of funding Nil.

ORCID

N. Panay  <http://orcid.org/0000-0001-6662-1334>
 R. A. Anderson  <http://orcid.org/0000-0002-7495-518X>
 R. E. Nappi  <http://orcid.org/0000-0002-5216-9882>
 A. J. Vincent  <http://orcid.org/0000-0002-3760-7266>
 S. Vujovic  <http://orcid.org/0000-0002-9353-5367>

参考文献

- Bachelot A, Nicolas C, Bidet M, *et al.* Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol* 2017;86:223–8
- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604–6
- Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, Bladh M, Sydsjö G. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Womens Health* 2018;18:175
- Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric* 2019;22:403–11
- Webber L, Davies M, Anderson R, *et al.* European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926–37
- Nelson LM. Clinical Practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606–14
- Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2009;113:1355–63
- Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int* 2009;15:72–5
- Ford EA, Beckett EL, Roman SD, McLaughlin EA, Sutherland JM. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction* 2020;159:R15–R29
- Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:561–76
- Hoshino A, Horvath S, Sridhar A, Chitsazan A, Reh TA. Synchrony and asynchrony between an epigenetic clock and developmental timing. *Sci Rep* 2019;9:3770
- Xu X, Jones M, Mishra GD. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort. *Hum Reprod* 2020;35:203–11
- Van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod* 1999;14:2455–9
- Jiao X, Qin C, Li J, *et al.* Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2012;27:2201–7.
- Heddar A, Dessen P, Flatters D, Misrahi M. Novel STAG3 mutations in a Caucasian family with primary ovarian insufficiency. *Mol Genet Genomics* 2019;294:1527–34
- Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, Touraine P, Sinclair AH. Premature ovarian insufficiency: new perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum. *Endocr Rev* 2016;37:609–35
- Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, *et al.* Genes and translocations involved in POF. *Am J Med Genet* 2002;111:328–33
- Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet* 2017;91:183–98
- Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966;155:369–83
- Castronovo C, Rossetti R, Rusconi D, *et al.* Gene dosage as a relevant mechanism contributing to the determination of ovarian function in Turner syndrome. *Hum Reprod* 2014;29:368–79
- Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, *et al.* International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177:G1–70
- Liu AX, Shi HY, Cai ZJ, *et al.* Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod* 2014;29:1413–19
- Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, *et al.* Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMR1 gene and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1995;57:1006–18
- Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000;97:189–94
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG committee opinion. No. 338: screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol* 2006;107:1483–5
- Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997;18:107–34
- Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, *et al.* Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2005;84:958–65
- Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, *et al.* Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev* 2014;13:427–30
- Morrison JC, Givens JR, Wiser WL, Fish SA. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975;26:655–9
- Tariq S, Anderson J, Burns F, Delpech V, Gilson R, Sabin C. The menopause transition in women living with HIV: current evidence and future avenues of research. *J Virus Erod* 2016;2:114–16

31. Ebrahimi M, Asbagh A. F. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril* 2011;5:54–65
32. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol* 1983;117:651–8
33. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health* 2017;16:37
34. Thakur M, Feldman G, Puscheck E. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:3–16
35. Oktem O, Oktay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* 2007;110:2222–9
36. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25:673–93
37. Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, Findlay JK, Hickey M, Hutt KJ. Cisplatin- and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. *Mol Hum Reprod* 2019;25:433–44
38. Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD008018
39. Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Giudice V, Orio F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: an update. *J Ovarian Res* 2016;9:72
40. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:890–6
41. Mishra GD, Chung HF, Cano A, et al. EMAS position statement: predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas* 2019;123:82–8
42. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:386–405
43. Deeks AA, Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects. *Climacteric* 2011;14:565–72
44. Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric* 2011;14:428–37
45. Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010;67:91–3
46. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
47. NICE Guideline[NG23]: Menopause diagnosis and management. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23> [last accessed 13 April 2020].
48. Anderson RA, Mansi J, Coleman RE, Adamson DJA, Leonard RCF. The utility of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2017;87:58–64
49. Nyström A, Mörsé H, Nordlöf H, et al. Anti-müllerian hormone compared with other ovarian markers after childhood cancer treatment. *Acta Oncol* 2019;58:218–24
50. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. *Fertil Steril* 2015;103:923–30
51. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:2207–15
52. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond)* 2015;11:169–82
53. Nappi RE, Cucinella L, Martini E, et al. Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2019;22:289–95
54. Graziottin A. Menopause and sexuality: key issues in premature menopause and beyond. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:254–61
55. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008;15:23–31
56. Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause* 2004;11:766–77
57. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning (CME). *J Sex Med* 2009;6:603–16
58. De Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011;18:262–6
59. Pacello PC, Yela DA, Rabelo S, Giraldo PC, Benetti-Pinto CL. Dyspareunia and lubrication in premature ovarian failure using hormonal therapy and vaginal health. *Climacteric* 2014;17:342–7
60. Simon JA, Goldstein I, Kim NN, et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018;25:837–47
61. Simon JA, Davis SR, Althof SE, et al. Sexual well-being after menopause: an international menopause society white paper. *Climacteric* 2018;21:415–27
62. Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000;21:167–74
63. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, et al. Depression in women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E278–87
64. Orshan SA, Ventura JL, Covington SN, Vanderhoof VH, Troendle JF, Nelson LM. Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women. *Fertil Steril* 2009;92:688–93
65. Ventura JL, Fitzgerald OR, Koziol DE, et al. Functional well-being is positively correlated with spiritual well-being in women who have spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2007;87:584–90
66. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, et al. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA* 2006;295:1374–6
67. Mann E, Singer D, Pitkin J, Panay N, Hunter MS. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric* 2012;15:481–9
68. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2018;25:1275–85
69. Laughlin-Tommaso SK, Satish A, Khan Z, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA. Long-term risk of de novo mental health conditions after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause* 2020;27:33–42
70. Al-Azzawi F, Bitzer J, Brandenburg U, et al. Therapeutic options for postmenopausal female sexual dysfunction. *Climacteric* 2010;13:103–20

71. Panay N, Fenton A. Premature ovarian insufficiency: working towards an international database. *Climacteric* 2012;15:295–6
72. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, Ryan ME, Woodruff TK, Nelson LM. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2011;95:1890–7
73. Bober SL, Recklitis CJ, Bakan J, Garber JE, Patenaude AF. Addressing sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy: effects of a brief, psychosexual intervention. *J Sex Med* 2015;12:189–97
74. Yeganeh L, Boyle JA, Wood A, Teede H, Vincent AJ. Menopause guideline appraisal and algorithm development for premature ovarian insufficiency. *Maturitas* 2019;130:21–31
75. Fruzzetti F, Palla G, Gambacciani M, Simoncini T. Tailored hormonal approach in women with premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2020;23:3–8
76. Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric* 2019;22:429–34
77. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:754–66
78. Chu MC, Rath KM, Huie J, Taylor HS. Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk. *Hum Reprod* 2003;18:1570–3
79. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric* 2016;19:27–36
80. Roeters van Lennep JE, Heida KV, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:178–86
81. Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E. Age at menopause and mortality in Japan: the Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol* 2006;16:161–8
82. Gallagher LG, Davis LB, Ray RM, et al. Reproductive history and mortality from cardiovascular disease among women textile workers in Shanghai, China. *Int J Epidemiol* 2011;40:1510–18
83. Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G, et al. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37 year follow up of 19 731 Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2003;157:923–9
84. Wu X, Cai H, Kallianpur A, et al. Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One* 2014;9:e89597
85. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health* 2019;4:e553–e564
86. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA* 2019;322:2411
87. Ley SH, Li Y, Tobias DK, et al. Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women. *J Am Heart Assoc* 2017;6:pil: e006713
88. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular Traits, and All-Cause Mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:767–76
89. Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. The long-term risks of premature ovarian insufficiency. In: Genazzani AR, Tarlatsis B. Ed. *Frontiers in Gynecological Endocrinology*, vol 3. Ovarian Function and Reproduction – from need to possibilities. Switzerland: Springer; 2016:61–6
90. Gervail MO, Stevenson J. Establishing the risk related to hormone replacement therapy and cardiovascular disease in women. *Clin Pharm* 2017;5:7–24
91. Tsiligiannis S, Panay N, Stevenson JC. Premature ovarian insufficiency and long-term health consequences. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:604–9
92. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005;12:716–27
93. Canpolat U, Tokgozoglu L, Yorgun H, et al. The association of premature ovarian failure with ventricular repolarization dynamics evaluated by QT dynamicity. *Europace* 2013;15:1657–63
94. 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
95. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol* 2007;66:557–64
96. 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
97. Kuylaksizoglu M, Ipeka S, Kebapcilar L, et al. Risk factors for diabetes mellitus in women with premature ovarian insufficiency. *Biol Trace Elem Res* 2013;154:312
98. Slijepcevic D, Stozinic S, Vujovic S. Stres i somatizacija. Strucna knjiga. *Ur:Vlahovic Z. Beograd* 1994;33:1223–35
99. Pernicova I, Korbonits M. Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10: 143–56
100. Pearce EL, Walsh MC, Cejas PJ, et al. Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism. *Nature* 2009;460:103–7
101. Marina LV, Ivovic M, Tancic-Gajic M, et al. Luteinizing hormone and insulin resistance in menopausal patients with adrenal incidentalomas: the cause-effect relationship? *Clin Endocrinol* 2018; 88:541–8
102. Guttmann H, Weiner Z, Nikolski E, et al. Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:159–64
103. Bachelot A, Nicolas C, Gricourt S, et al. Poor compliance to hormone therapy and decreased bone mineral density in women with premature ovarian insufficiency. *PLoS One* 2016;11:e0164638
104. Sullivan SD, Lehman A, Nathan NK, Thomson CA, Howard BV. Age of menopause and fracture risk in postmenopausal women randomized to calcium + vitamin D, hormone therapy, or the combination: results from the Women's Health Initiative Clinical Trials. *Menopause* 2017;24:371–8
105. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007;14:567–71
106. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2277–83
107. Shah S, Nguyen HH, Vincent AJ. Care of the adult woman with Turner syndrome. *Climacteric* 2018;21:428–36
108. Mittal M, Kreatsa M, Narvekar N, Savvas M, Hamoda H. Fertility desires, choice of hormone replacement and the effect of length of time since menopause on bone density in women with premature ovarian insufficiency: a review of 223 consecutive new referrals to a tertiary centre. *Post Reprod Health* 2014;20:104–11
109. Vincent AJ, Nguyen HH, Ranasinha S, Vollenhoven B. Increased detection of co-morbidities with evaluation at a dedicated adult Turner syndrome clinic. *Climacteric* 2017;20:442–7

110. Goh M, Nguyen HH, Khan NN, Milat F, Boyle JA, Vincent AJ. Identifying and addressing osteoporosis knowledge gaps in women with premature ovarian insufficiency and early menopause: a mixed-methods study. *Clin Endocrinol* 2019;91:498–507
111. Yeganeh L, Boyle J, Teede H, Vincent A. Knowledge and attitudes of health professionals regarding menopausal hormone therapies. *Climacteric* 2017;20:348–55
112. Richardson A, Haridass S, Ward E, Ayres J, Baskind N. Investigation and treatment of premature ovarian insufficiency: a multi-disciplinary review of practice. *Post Reprod Health* 2018;24:155–62
113. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 2012;23:2735–48
114. Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, Ebeling PR, Milat F, Vincent A. A cross-sectional and longitudinal analysis of trabecular bone score in adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3792–800
115. 2019 International Society for Clinical Densitometry position statement. Available from: <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult> [last accessed 7 February 2020].
116. Kiriakova V, Cooray SD, Yeganeh L, Somarajah G, Milat F, Vincent AJ. Management of bone health in women with premature ovarian insufficiency: systematic appraisal of clinical practice guidelines and algorithm development. *Maturitas* 2019;128:70–80
117. Burgos N, Cintron D, Latortue-Albino P, et al. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine* 2017;58:413–25
118. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, Latortue-Albino P, Erwin PJ, Murad MH. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55:366–75
119. Crofton PM, Evans N, Bath LE, et al. Physiological versus 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
120. Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J. Hormone replacement therapy versus 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
121. Cleemann L, Holm K, Kobbernagel H, et al. Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. *Eur J Endocrinol* 2017;176:233–42
122. Tauchmanova L, De Simone G, Musella T, et al. Effects of various antireabsorptive treatments on bone mineral density in hypogonadal young women after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:81–8
123. Zuckerman-Levin N, Frolova-Bishara T, Militianu D, Levin M, Aharon-Peretz J, Hochberg Z. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4820–7
124. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3418–26
125. Kurtoglu-Aksoy N, Akhan SE, Bastu E, et al. Implications of premature ovarian failure on bone turnover markers and bone mineral density. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41:149–53
126. 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
127. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD Jr. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012;19:272–7
128. Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, et al. Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord* 2001;16:830–7
129. 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
130. 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
131. Sauer MV. Spontaneous pregnancy in women awaiting oocyte donation. *J Reprod Med* 1995;40:630–2
132. 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
133. Fraison E, Crawford G, Casper G, Harris V, Ledger W. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2019;39:467–76
134. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF Jr. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3615–21
135. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, De Salvia MA, Lavopa C, Loverro G. Effects of pre-treatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2007;87:858–61
136. Badawy A, Goda H, Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reprod Biomed Online* 2007;15:215–19
137. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD009749
138. Wong QHY, Yeung TWY, Yung SSF, Ko JKY, Li HWR, Ng EHY. The effect of 12-month dehydroepiandrosterone supplementation on the menstrual pattern, ovarian reserve markers, and safety profile in women with premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:857–62
139. Mol BW, Barnhart KT. Scratching the endometrium in in vitro fertilization – time to stop. *N Engl J Med* 2019;380:391–2
140. Hershlag A, Schuster MW. Return of fertility after autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2002;77:419–21
141. Li J, Yu Q, Huang H, et al. Human chorionic plate-derived mesenchymal stem cells transplantation restores ovarian function in a chemotherapy-induced mouse model of premature ovarian failure. *Stem Cell Res Ther* 2018;9:81
142. Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM, et al. Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage. *Reprod Biomed Online* 2017;35:343–50
143. Hsu CC, Hsu L, Hsu I, Chiu YJ, Dorjee S. Live birth in woman with premature ovarian insufficiency receiving ovarian administration of platelet-rich plasma (PRP) in combination with gonadotropin: a case report. *Front Endocrinol* 2020;11:50
144. Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, et al. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2015;30:608–15
145. Lee HN, Chang EM. Primordial follicle activation as new treatment for primary ovarian insufficiency. *Clin Exp Reprod Med* 2019;

- 46:43–9
146. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2017;377:1657–65
 147. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Björn AM, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:561–70
 148. Mamsen LS, Charkiewicz K, Anderson RA, et al. Characterization of follicles in girls and young women with Turner syndrome who underwent ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril* 2019;111:1217–25 e1213
 149. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112:1022–33
 150. Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004;428:145–50
 151. White YA, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med* 2012;18:413–21
 152. Telfer EE, Gosden RG, Byskov AG, et al. On regenerating the ovary and generating controversy. *Cell* 2005;122:821–2
 153. Martin JJ, Woods DC, Tilly JL. Implications and current limitations of oogenesis from female germline or oogonial stem cells in adult mammalian ovaries. *Cells* 2019;8:93
 154. Telfer EE, Anderson RA. The existence and potential of germline stem cells in the adult mammalian ovary. *Climacteric* 2019;22:22–6
 155. Zou K, Yuan Z, Yang Z, et al. Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat Cell Biol* 2009;11:631–6
 156. Clarkson YL, McLaughlin M, Waterfall M, et al. Initial characterisation of adult human ovarian cell populations isolated by DDX4 expression and aldehyde dehydrogenase activity. *Sci Rep* 2018;8:6953
 157. Wang N, Satirapod C, Ohguchi Y, Park ES, Woods DC, Tilly JL. Genetic studies in mice directly link oocytes produced during adulthood to ovarian function and natural fertility. *Sci Rep* 2017;7:10011
 158. Xiong J, Lu Z, Wu M, et al. Intraovarian transplantation of female germline stem cells rescue ovarian function in chemotherapy-injured ovaries. *PLoS One* 2015;10:e0139824
 159. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, et al. Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature* 2016;539:299–303
 160. Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open* 2017;(2):hox007
 161. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992–2008. *Am J Epidemiol* 2014;180:508–17
 162. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(2):CD000402
 163. Sturdee DW, Panay N, International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509–22
 164. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016;19:151–61
 165. Panay N, Medical Advisory Council of the British Menopause Society. BMS – Consensus statement: bioidentical HRT. *Post Reprod Health* 2019;25:61–3
 166. Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, et al. The postmenopausal estrogen/progestin interventions study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas* 1997;27:261–74
 167. Mittal M, Savvas M, Arya R, et al. A randomised controlled trial comparing the effects of micronized progesterone to medroxyprogesterone acetate on cardiovascular health, lipid metabolism and the coagulation cascade in women with premature ovarian insufficiency: study protocol and review of the literature. *Menopause Int* 2013;19:127–32
 168. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159–68
 169. Conway GS, Davies M, Merry A. Treatment of Turner's syndrome. *Lancet* 1996;348:1590–1
 170. Ben-Nagi J, Panay N. Premature ovarian insufficiency: how to improve reproductive outcome? *Climacteric* 2014;17:242–6
 171. Dragojević Dikić S, Vasiljević M, Jovanović A, et al. Premature ovarian insufficiency – novel hormonal approaches in optimizing fertility. *Gynecol Endocrinol* 2020;36:162–5
 172. Bosze P, Toth A, Torok M. Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2006;355:2599–600
 173. Stevenson JC, Farmer RDT. HRT and breast cancer: a million women ride again. *Climacteric* 2020;23:226–8
 174. Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol* 2019;153:192–200
 175. Canonico M, Plu-Bureau G, O'Sullivan MJ, et al. Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Hormone Therapy clinical trials. *Menopause* 2014;21:214–20
 176. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the Q Research and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810
 177. Janse F, Tanahatoo SJ, Eijkemans MJ, Fauser BC. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:405–19
 178. Sassarini J, Lumsden MA. Non-hormonal management of vasomotor symptoms. *Climacteric* 2013;16:31–6
 179. Szabo RA, Marino JL, Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer. *Climacteric* 2019;22:572–8
 180. Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action! *Climacteric* 2016;19:1–2

文后点评

早发性卵巢功能不全 (POI) 对女性一般生活、心理和性生活质量、生育前景以及长期的骨骼、心血管和认知健康会产生严重的影响, 故更应该成为公共卫生优先考虑的事, 并给予医疗保健专业人员足够的教育和资源, 以便在尽可能早的阶段识别、管理和研究具有POI风险的女性, 最好是从童年开始。该病大多数病因不明, 且发病率有逐年增加的趋势。目前激素治疗是一线治疗, 至少在平均绝经年龄之前, 除非有禁忌症或患者有其他意愿。虽然复方口服避孕药 (COC) 对于不想生育的POI女性有一定疗效, 但从长远来看, 建议使用激素治疗来优化骨骼和促进代谢健康。

白皮书系统且详尽地阐述了POI的人口学和病因学、病理生理学和病因、表现和诊断、性心理和社会心理健康、心血管代谢健康、骨骼健康、认知健康、生殖健康、POI管理等方方面面。但由于病情的复杂性和研究结果的碎片化, 在充分了解病因、诊断和最佳治疗方案方面仍然进展缓慢, 其长远影响仍需要大量研究和长期随访。目前全球正在加快建立POI人群资料库, 这将有助于制定循证医学指南并指导临床实践, 意义深远, 责任重大!

(山东第一医科大学附属省立医院 穆玉兰)

综述

绝经激素治疗对总体死亡率的影响—综合评价

The impact of menopausal hormone therapy on overall mortality – a comprehensive review

P. Stute^a , A. Stadler^a and A. Heufelder^b

^aDepartment of Obstetrics and Gynecology, University of Bern, Bern, Switzerland; ^bEndocrinology and Metabolism Consultant Service, Paphos, Cyprus

刘旭丽 译 王琳 校

摘要

绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 可缓解绝经期症状。但是, MHT也被证实有利于预防长期雌激素缺乏后遗症 (包括死亡)。基于对MHT和死亡率的全面文献综述, 作者建议如下: 在绝经后女性中, MHT似乎可使总体死亡率 (显著) 降低; 该获益尤其适用于在绝经后早期开始长期使用MHT的女性; 在具有一般心血管危险因素的女性中 (除糖尿病外, 结果参差不齐), MHT对总体死亡率的获益更为明显; 然而, 由于研究设计的异质性, 研究结果难以进行比较。

ARTICLE HISTORY

Received 20 December 2019
Revised 16 April 2020
Accepted 5 May 2020
Published online 18 June 2020

关键词

绝经激素治疗; 总体死亡率; 综述; 开始治疗的年龄; 治疗时间

引言

绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 适用于缓解绝经期症状, 至少在一些国家也适用于预防骨质疏松症。然而, 有大量文献涉及MHT在预防慢性非传染性疾病和死亡率方面的获益影响。尽管如此, 美国预防服务工作组建议不要将MHT用于原发性非传染性疾病的预防^[1]。2018年, 与来自不同学科领域的两名作者 [一名德国委员会认证的内科内分泌学专家 (A. H.) 和一名瑞士委员会认证的妇科内分泌学专家 (P. S.)] 举行了一次会议, 旨在根据全面的文献检索和对结果的讨论, 提供关于MHT对围绝经期和绝经后女性总体死亡率影响的经科学验证的声明。

材料与方

2018年8月, 使用Embase数据库进行了全面的文献检索。仅包括英文文献, 不考虑会议摘要、社论或评论。如果女性已经暴露于系统性MHT且死亡率为研究终点, 则所有围绝经期和绝经后女性受试者的观察性研究、临床研究、系统评价和荟萃分析均符合纳入条件。使用了以下

关键字和术语, 包括同义词和从属术语: ‘激素替代’/拓展 (exp) 或 ‘雌激素治疗’:标题 (ti), 摘要 (ab) 或 ‘绝经激素治疗’:ti,ab或 ‘激素替代治疗’:ti,ab或 (‘激素治疗’和 (绝经前*:ti,ab或绝经后*:ti,ab)) 和 (‘全因死亡率’/exp或 ‘全因死亡’/exp或 ‘全因死亡’:ti,ab或 ‘全因死亡率’:ti,ab或 ‘全因死亡率’:ti,ab或 ‘总体死亡率’/exp或 ‘总体死亡率’或 ‘死亡风险’:ti,ab或 ‘总体死亡’:ti,ab或 ‘死亡风险’:ti,ab)。设置“人类”, “文章”, “正在出版的文章”或“简短调查”进行信息过滤检索。使用该检索策略确定了225篇文章。以预先设定的纳入和排除标准 (围绝经期或绝经后女性, 系统性MHT暴露, 死亡率数据, 无会议摘要, 社论或评论) 对标题和摘要进行筛查。在不确定的情况下, 下载全文由两名作者 (P. S.和A. H.) 共同评估。有57篇文献符合评价条件。然后, 筛选荟萃分析中进一步相关的参考文献 (A. H.)。仅纳入对“死亡率”终点进行数据统计分析的文献。结果共有83篇文献符合条件。然后, 排除所有未提供MHT持续时间信息, 未指定激素治疗适应证 (例如激素避孕) 或有选择地纳入合并症患者 (如心血管疾病或癌症) 的文献。

表1 MHT和死亡率的观察性研究概述

参考文献	第一作者 (发表年份)	研究设计	队列大小	基线年龄 (岁)	MHT	MHT 持续时间	死亡率	死亡HR, RR, OR (95%CI)
2	Alexandersen (2006)	前瞻性观察 性研究	总n=1280 (8项RCT中的既往受试者) -研究A, n=226 -研究B, n=154 -研究C, n=11 -研究D, n=160 -研究E, n=338 -研究F, n=70 -研究G, n=314 -研究H, n=185 MHT使用者, n=553 未使用者, n=727	均值: 55.8±6.1	MHT 研究A: 口服17β-雌二醇或口服 戊酸雌二醇酯+口服醋酸炔 诺酮或口服醋酸环丙孕酮 研究B: 口服17β-雌二醇或17β- 雌二醇透皮贴剂+口服醋酸 炔诺酮或环丙孕酮或孕酮 研究C: 口服17β-雌二醇组+口 服醋酸炔诺酮 研究D: 口服17β-雌二醇或戊酸 雌二醇酯+口服醋酸环丙孕 酮或左炔诺孕酮或地塞米松 或醋酸甲羟孕酮 研究E: 口服17β-雌二醇+口服孕 二烯 研究F: 口服17β-雌二醇+口服醋 酸炔诺酮 研究G: 口服17β-雌二醇或派嗪 雌酮硫酸酯+口服醋酸炔诺 酮 研究H: 口服17β-雌二醇+口服 醋酸炔诺酮	2年 (研究A-D和 F-G, n=942), 3年 (研究E, n=338)	总率比: MHT使用者 29.3%, 未使 用者70.7% p=0.024	多变量调整 (针对年龄、 BMI和吸烟), HR MHT使用者 vs. 未使用 者0.7 (0.5~0.97)
4	Cauley (1997)	前瞻性观察 性研究	N=9704	≥65	I: 目前使用MHT者, n=1258 (n=1010 CEE单用, n=248 联合MHT) II: 既往使用MHT者≥1年, n=1949	I: 均值: 15.7±10.2年 短期: 4±2.5年 长期: 21.1±7.5年 II: 均值: 7.4±6.5年	I: 1.54 II: 1.61 III: 1.98	每100患者年的年 龄调整后值 RR I vs. III 0.69 (0.54~0.87) RR II vs. III 0.79 (0.66~0.95)
5	Chen (2017)	前瞻性观察 性研究	N=13,715基线时	I: 均值70.2±4.4 (56.7±9.9MHT起 始治疗时) II: 均值70.7±4.5 (49.3±6.4MHT起 始治疗时) III: 均值72.3±5.6	I: 从未使用MHT者, n=5740 II: 子宫切除术/卵巢切除术: 9% 使用孕激素 (有或无雌激素), 子宫完整者91%仅使用雌激 素, 41%使用孕激素 (有或无 雌激素), 59%仅使用雌激素	新使用MHT至少 2~3年	N/A	多变量调整 (针对年龄、教 育水平 and 自我评估健康水 平), HR (所有试验) I vs. III 0.80 (0.70~0.91), II vs. III 0.69 (0.55~0.87)

转下页

表1 续

参考文献	第一作者 (发表年份)	研究设计	队列大小	基线年龄(岁)	MHT	MHT 持续时间	死亡率	死亡HR, RR, OR (95%CI)
6	Ettinger (1996)	前瞻性观察 性研究	n=454 MHT使用者, n=232 未使用者, n=222	MHT使用者: 均值58.7±3.4 未使用者: 均值58.7±3.2	I: 当前使用MHT者, n=1988 II: 新使用MHT者 (<2~3年), n=813 III: 未使用MHT者, n=5226 I: 当前使用MHT者, n=2224 II: 新使用MHT者, n=1313 III: 未使用MHT者, n=5226 I: 当前使用MHT者, n=3267 II: 新使用MHT者, n=530 III: 未使用MHT者, n=6002 I: 当前使用MHT者, n=2165 II: 新使用MHT者, n=363 III: 未使用MHT者, n=7321 I: 当前使用MHT者, n=1601 II: 新使用MHT者, n=191 III: 未使用MHT者n=7625	均值: 17.1年	每100患者年的总 率比: MHT使用 者, 1.12	多变量调整 (针对年龄、BMI、 当前吸烟、饮酒、高血压、 心电图异常和总血清胆固 醇水平高于260 mg/dl), RR MHT使用者 vs. 未使用 者0.57 (0.38~0.87)
7	Folsom (1995)	前瞻性观察性 研究(爱荷华 州妇女健康 研究)	n=41,070 未使用者, n=232	55~59 (%) :	MHT使用者: ≥0.3 mg/dl的 CEE, 持续≥5年, 绝经后 开始使用MHT≤3年 未使用者: CEE持续≤1年 除非另有说明, 否则MHT	按使用MHT时间分 为≤5年和>5年	未使用者, 1.96 每患者年的死亡事 件数:	排除既往乳腺癌和心脏病后, 多变量调整 (针对年龄、 婚姻状况、体力活动水平、 饮酒、吸烟包年、BMI、腰 臀比、高血压和糖尿病) RR: I vs. III 0.95 (0.76~1.19) II vs. III: 0.87 (0.75~1.00)
8	Grodstein (1997)	前瞻性观察性 研究(护士健 康研究)	n=121,700 当前分析: -病例(死亡), n=3676 -匹配对照(对年龄、绝经 年龄、绝经类型和“病 例患者死亡时期”),	I: 均值46 II: 均值29 III: 均值36 30~55	CEE单独使用或与孕激素联合 使用(未另作说明) 当前分析: I, 当前使用者, 病例组的 15.8% (n=574) 和对照组	当前MHT使用者: -<5年, n=215例 -5~9年, n=163例 -≥10年, n=181例	N/A III: 1232/145,685	经过多变量调整 (针对年龄、 BMI、吸烟、高血压、高胆 固醇、糖尿病、60岁之前的 父母心肌梗死、母亲或姐 妹患有乳腺癌的病史、之 前使用口服避孕药、产次

转下页

表1 续

参考文献	第一作者 (发表年份)	研究设计	队列大小	基线年龄(岁)	MHT 持续时间	死亡率	死亡HR, RR, OR (95%CI)
			n=36,760		II. 过去使用者, 病例组的 27.8% (n=1012) 与对照 组的24.9% III. 从未使用者, 病例组的 56.4% (n=2051) 和对照 组的50.6%		和13岁前的初潮) RR I vs. III: 0.63 (0.56~0.70), I (<5年) vs. III 0.56 (0.48~0.65), I (5~9年) vs. III 0.60 (0.50~0.72), I (≥10年) vs. III, 0.80 (0.67~0.96). II vs. III 1.03 (0.94~1.12)
10	Henderson (1991)	前瞻性观察 性研究	n=8853	44~101	89%的曾经使用MHT者使 用过口服雌激素(至少部 分时间) 62%的曾使用MHT者仅使 用过口服雌激素 I: 曾经使用MHT者, n=4988 (当前, n=1535; 过去, n=3453) II: 从未使用MHT者, n=3865	均值: 10年 每100患者年的年龄 调整后值: I: 2.25 II: 2.87 p<0.0001 全部: 0.14	年龄调整后的RR I vs. II 0.80 (0.70~0.87) 多变量调整(针对年龄、高 血压、心绞痛病史、心 肌梗塞或卒中、饮酒、吸 烟、克氏指数和末次月 经年龄) RR I vs. II 0.79 (0.71~0.88)
11	Holm (2018)	前瞻性观察 性研究	n=29,243	全部: 56 I: 55 II: 57 III: 56	基线时MHT使用者中: -单独使用雌激素, n=2671 -连续联合MHT, n=1867 -序贯联合MHT, n=3212 主要是口服, n=11,559 I: 从未使用MHT者 n=15,904 II: 过去使用MHT者 n=4532 III: 当前使用MHT者 n=8771	≥6个月 I: 0.134 II: 0.162 III: 0.14 N/A	多变量调整(针对年龄、饮酒、 吸烟、BMI、体育锻炼和受 教育程度) HR I vs. II 1.00 (0.92~1.09) HR I vs. III 1.00 (0.93~1.07)
12	Hunt (1987)	前瞻性和回 顾性观察 性研究	n=4544	多数为45~54岁(占 同期队列人群的 60%)	≥1年 完整子宫: 仅雌激素 21.3个月, 联合 MHT 39.2个月 子宫切除和双侧 输卵管卵巢切 除术: 仅雌激素 66.4个月, 联合 MHT 8.6个月	观察到的粗RR vs. 预期0.58 (0.49~0.70)	

表1 续

参考文献	第一作者 (发表年份)	研究设计	队列大小	基线年龄(岁)	MHT	MHT 持续时间	死亡率	死亡HR, RR, OR (95%CI)
13	Hunt (1990)	前瞻性和回顾性观察性研究	n=4544	多数为45~54岁(占同期队列人群的60%)	MHT使用者 n=4544 175种不同制剂和组合	≥1年 均值: 66.9个月 完整子宫: 仅雌激素 21.3个月, 联合MHT 39.2个月 子宫切除术后: 仅雌激素52.6个月, 联合MHT 12.8个月 子宫切除术和双侧卵巢切除术后: 仅雌激素66.4个月, 联合MHT 8.6个月	N/A	观察到的粗RR vs. 预期 0.56 (0.47~0.66)
15	Lokkegaard (2003)	前瞻性观察性研究	n=13,084	≥45	仅雌激素使用者, n=1314 联合MHT, 主要是17β-雌二醇+NETA, n=2154; 未知治疗方案, n=183 I: 基线时当前使用MHT者, n=3651 II: 过去使用MHT者, n=1857 III: 从未使用MHT者, n=7558	I: 6年 II: 2年	N/A	多变量调整(针对家族性倾向、吸烟、饮酒、BMI、体力活动、高血压、心绞痛、糖尿病、甲状腺疾病和自我评估的健康状况); HR MHT使用者 vs. III 0.95 (0.82~1.11) I vs. III 0.93 (0.76~1.12) II vs. III 0.98 (0.81~1.19) I (仅雌激素) vs. III 0.95 (0.74~1.21) I (联合MHT) vs III 0.89 (0.68~1.17)
18	Mikkola (2015)	前瞻性观察性研究	N=489,105	≥40 开始MHT均值: 52.2	MHT使用者, n=489,105 雌激素主要是雌二醇, 所有MHT的90%为口服给药	任何MHT: 6.7年 仅雌激素: 3.9年 雌激素+孕激素: 4.5年	全因死亡率: -任何使用MHT者, 每10,000随访年死亡人数减少 8~60 -仅使用雌激素的MHT者, 每10,000随访年死亡人数减少 12~78年 -使用雌激素+孕激素的MHT者, 每10,000死亡人数减少 8~57	在年龄小于60岁时开始MHT, 观察到粗SMR vs. 预期: -MHT持续时间≤1年, 0.99 (0.95~1.02) -MHT持续时间>1~5年, 0.77 (0.75~0.79) -MHT持续时间>5年, 0.63 (0.62~0.65) 在≥60岁时开始MHT, 观察到粗SMR vs. 预期: -MHT持续时间≤1年, 0.79 (0.77~0.82) -MHT持续时间>1~5年, 0.73 (0.70~0.76)

表1 续

参考文献	第一作者 (发表年份)	研究设计	队列大小	基线年龄(岁)	MHT	MHT 持续时间	死亡率	死亡HR, RR, OR (95%CI)
20	Paganini-Hill (2006)	前瞻性观察 性研究	N=8801		<p>方案: 仅口服, n=3046 口服及其他, n=1355 注射剂、乳膏剂或两者兼 有, n=528 剂量≤ 0.625 mg, n=1461 剂量≥ 1.25mg, n=1698 I: 曾经使用过雌激素的人, n=4961 (主要是口服 CEE) II: 从不使用雌激素, n=3840 不包括过去使用者 I: MHT使用者(≥ 6个月), n=67 (未另行指定) II: MHT未使用者, n=521 I: 使用MHT时间>5年者, n=2203 II: 使用MHT时间≤ 5年者, n=3945 III: 从未使用MHT者, n=5519 MHT不明确 观察队列I: CEE 0.625 mg/ d+MPA 2.5 mg/d A, MHT, 先前未使用MHT 者, n=5710 B, 未使用, 先前未使用 MHT者, n=18,526 C, MHT, 先前使用MHT者, n=1046 D, 未使用者, 先前使用 MHT者, n=5660 观察队列II: CEE 0.625 mg/d A, MHT, 先前未使用MHT 者, n=8677 B, 未使用, 先前未使用 MHT者, n=5106</p>	<p>每100患者年的年龄 调整后: 烟、运动、BMI、高血压病 史、心绞痛、心脏病发作、 卒中、糖尿病、类风湿关 节炎和癌症), RR I vs. II 0.90 (0.85~0.94) -MHT持续时间>5年, 0.61 (0.56~0.66)</p>	<p>每100患者年的年龄 调整后: 烟、运动、BMI、高血压病 史、心绞痛、心脏病发作、 卒中、糖尿病、类风湿关 节炎和癌症), RR I vs. II 0.90 (0.85~0.94) -MHT持续时间>5年, 0.61 (0.56~0.66)</p>	
21	Pasco (2009)	前瞻性观察 性研究	N=588	I: 均值 72 II: 均值 75		8年	I: 5.28 II: 5.64	调整后 (针对年龄和骨折 状况), OR I vs. II 0.79 (0.32~1.97) $p=0.60$
22	Pentti (2006)	前瞻性观察 性研究	N=11,667 (n=10,956)	I: 均值 66.5 II: 均值 71.1 I: 均值 57.6		I: 中位数8.7年 II: 中位数2.2年	I: 0.09 II: 0.165 每100患者年 (7年 随访): I, 0.416 II, 0.337 III, 0.537	多变量调整 (针对年龄、 BMI、产次、慢性健康疾 病、子宫切除术和双侧卵 巢切除术的数量) RR I vs. III 1.06 (0.78~1.46) RR II vs. III 1.05 (0.80~1.36)
23	Prentice (2009)	2项RCT, 2 项观察性 研究	观察队列 I, n=30,942 观察队列 II, n=20,117	观察队列 I, 均值: A, 60.7 B, 64.7 C, 64.3 D, 64.8		<2 年也有长达 ≥ 5 年	每100患者年的年龄 调整后的IR 观察队列: A, 0.471 B, 0.593 C, 0.347 D, 0.545	仅亚组分析 调整后的IR 观察队列II: A, 0.638 B, 0.929 C, 0.655

表1 续

参考文献	第一作者 (发表年份)	研究设计	队列大小	基线年龄 (岁)	MHT	MHT 持续时间	死亡率	死亡HR, RR, OR (95%CI)	
27	Sourander (1998)	前瞻性观察 性研究	n=7944	I: 均值59.9±2.5 II: 均值61.0±2.6 III: 均值60.9±2.5	C, MHT, 先前使用MHT者 n=1905 D, 未使用者, 先前使用 MHT者n=4429 平均口服雌二醇剂量 (基 线): 1.46 mg / d I: 当前使用者, n=988 II: 过去使用者, n=757 III: 从未使用者, n=5572	基线之前 8.2±5.4年	I, 0.39 (0.26~0.56) II, 0.87 (0.64~1.16) III, 0.87 (0.78~0.97)	N/A	
28	Stram (2011)	前瞻性观察 性研究 (加利福 尼亚教师 队列研 究”的一 部分)	n=71,237	均值: 63	MHT主要是仅雌激素 (30.7%) 或仅雌激素+ 孕激素 (30.35%)	<4年也有长达≥17年	I: 0.069 II: 0.179 III: 0.183	HR I vs. III 0.83 (0.79~0.87) HR II vs. III 0.88 (0.83~0.93)	多变量调整 (针对BMI, 吸 烟, 总包年数, 饮酒量, 过 去3年的体育锻炼, 饮食摄 入, 其他激素以及心脏病 发作史, 卒中, 癌症和糖尿 病的既往史)
29	Symer (2018)	前瞻性观 察性研 究 (前列 腺癌、肺 癌、结直 肠癌和卵 巢癌筛查 试验的一 部分)	n=75,587	I: 均值61.4±5 II: 均值63.3±5.5	I: 当前使用者, n=37,912 II: 过去使用者, n=11,426 III: 从未使用者, n=17,874	I: ≤1年, 6% 2~3年, 12.8% 4~5年, 14.1% 6~9年, 21.8% ≥10年, 45.3% II: ≤1年, 49.1% 2~3年, 22% 4~5年, 10.1% 6~9年, 8.1% ≥10年, 10.6%	I: 0.65 II: 1.07	HR I vs. III 0.76 (0.72~0.80) p < 0.001 HR II vs. III 0.91 (0.86~0.97) p < 0.004	多变量调整 (针对年龄, BMI, 合并症, 教育程度, 吸烟, 家族史, 种族, 激素暴露持 续时间和产次)
32	Cooper (2000)	前瞻性观察 性研究	总体, n=826 (18,959患者 年) 幸存者, n=718 死者, n=108	III: 均值63.8±5.5 幸存者: 随访时均值 73岁 死者: 均值67岁	III: 从未使用者, n=25,440 50%的女性使用了雌激素补 充疗法 (未另作说明)	10%的女性使用 MHT超过20年	III: 1.23 N/A	HR III 1.23 (1.19~1.27) 使用雌激素补充疗法vs. 未 使用者, 调整后 (针对 吸烟和年龄), RR 0.40 (0.26~0.62)	

BMI, 体质指数; CEE, 结合雌激素; CI, 置信区间; d, 天; ECG, 心电图; HR, 风险比; IR, 发生率; MHT, 绝经激素治疗; MPA, 醋酸甲羟孕酮; N/A, 不适用; NETA, 醋酸炔诺酮; OR, 比值比; RCT, 随机对照试验; RR, 相对风险; SMR, 标准化死亡率; Y, 岁。

表2 MHT和死亡率的随机对照研究概述

参考文献	第一作者 (发表年份)	研究设计	队列大小	基线年龄 (岁)	MHT	MHT 持续时间	死亡率	死亡HR, RR, OR (95%CI)
3	Anderson (2004)	1项RCT, WHI	单独CEE试验, N=10,739	50~79	I: CEE 0.625 mg/d (n=5310) II: 安慰剂 (n=5429)	均值: 7.2年	年化率 (%) I vs. II 0.81 vs. 0.78	调整后的 (针对年龄、既往病史和饮食调整试验中的随机分组状态) HR 1.04 (调整后的CI 0.81~1.32)
9	Heiss (2008)	RCT, WHI	CEE+MPA试验, N=16,608	50~79	I: CEE 0.625 mg/ d+MPA2.5 mg/d (n=8506) II: 安慰剂 (n=8102)	均值: 5.6年	7.9年随访, 年化率 (%) I vs. II 0.71 vs. 0.68 干预I vs. II 0.52 vs. 0.53 干预后I vs. II 1.20 vs. 1.06	调整后的 (针对年龄、既往病史和饮食调整试验中的随机分组状态) HR 7.9年随访1.04 (0.91~1.18) 干预0.97 (0.81~1.16) 干预后1.15 (0.95~1.39)
14	LaCroix (2011)	RCT, WHI	单独CEE试验, N=10,739	50~79	I: CEE 0.625 mg/d (n=5310) II: 安慰剂 (n=5429)	均值: 7.2年	随访10.7年, 年化率 (%) I vs. II 1.02 vs. 1.00 干预I vs. II 0.80 vs. 0.77 干预后I vs. II 1.47 vs. 1.48	调整后 (针对既往病史、年龄和饮食调整试验中的随机分组状态), HR 10.7年随访1.02 (0.91~1.15) 干预1.04 (0.89~1.22) 干预后1.00 (0.84~1.18)
16	Manson (2013)	2项RCT, WHI	I: CEE+MPA试验, N=16,608 II: 单独CEE试验, N=10,739	50~79	I: CEE+MPA试验: Ia, CEE 0.625 mg/ d+MPA2.5 mg/d (n=8506) Ib, 安慰剂 (n=8102) II: 单独CEE试验: IIa, CEE 0.625 mg/d (n=5310) IIb, 安慰剂 (n=5429)	I: 均值5.6年 II: 均值7.2年	随访13年, 年化率 (%) Ia vs. Ib 0.98 vs. 0.99 IIa vs. IIb 1.14 vs. 1.14 干预: Ia vs. Ib 0.52 vs. 0.53 IIa vs. IIb 0.80 vs. 0.77 干预后: Ia vs. Ib 1.39 vs. 1.39 IIa vs. IIb 1.66 vs. 1.73	调整后 (针对既往病史、年龄和饮食调整试验中的随机分组状态), HR 13年随访: I 0.99 (0.91~1.08) II 0.96 (0.84~1.10) 干预: I 0.97 (0.81~1.16) II 1.03 (0.88~1.21) 干预后: I 1.01 (0.91~1.11) II 0.99 (0.90~1.10)
17	Manson (2017)	2项RCT, WHI	I: CEE+MPA试验, N=16,608 II: 单独CEE试验, N=10,739	50~79	I: CEE+MPA试验: Ia, CEE 0.625 mg/ d+MPA2.5 mg/d (n=8506) Ib, 安慰剂 (n=8102); II: 单独CEE试验: IIa, CEE 0.625 mg/d (n=5310) IIb, 安慰剂 (n=5429)	I: 均值5.6年 II: 均值7.2年	随访18年, 年化率 (%) I: Ia vs. Ib 1.58 vs. 1.57 IIa vs. IIb 1.73 vs. 1.83	调整后 (针对饮食修改试验中的年龄和随机状态), HR 18年随访: 合并, 0.99 (0.94~1.03) I, 1.02 (0.96~1.08) II, 0.94 (0.88~1.01) 干预: 合并+II, 1.01 (0.90~1.14) I, 0.97 (0.82~1.16)

转下页

表2 续

参考文献	第一作者 (发表年份)	研究设计	队列大小	基线年龄(岁)	MHT	MHT 持续时间	死亡率	死亡HR, RR, OR (95%CI)
19	Nachtigall (1979)	RCT, 双盲	N=168	I: 均值55.3 II: 均值54.9	I: 每个周期7天CEE 2.5 mg/d+MPA10 mg/d (n=84) II: 安慰剂 (n=84)	10年	超过10年的发生率: I, 3.6% (n=3) II, 8.3% (n=7) CI 2.4%~14.2%, P值无意义	II, 1.04 (0.89~1.22) 干预后: I, 1.04 (0.97~1.10) II, 1.04 (0.85~0.99) N/A
23	Prentice (2009)	2项RCT, 2项 观察队列	RCT I, N=15,188	RCT I, 均值: A, 63.7 B, 63.6 C, 62.6 D, 63.0	I: CEE 0.625 mg/d+MPA 2.5 mg/d vs. 安慰剂 (N=5450) A, MHT, 先前未使用MHT 者 (N=5427) B, 安慰剂, 先前未使用MHT 者 (N=5427) C, MHT, 先前使用MHT者 (N=2229) D, 安慰剂, 先前使用MHT者 (N=2082)	<2年有高达≥5年	每100患者年的年龄 调整后的IR RCT I: A, 0.542 B, 0.525 C, 0.510 D, 0.559	仅亚组分析
24	Rossouw (2007)	2项RCT, WHI	RCT II, N=9129	RCT II, 均值: A, 63.8 B, 64.1 C, 63.6 D, 63.4	II: CEE 0.625 mg/d vs. 安 慰剂 A, MHT, 先前未使用MHT者 (N=1952) B, 安慰剂, 先前未使用MHT 者 (N=1977) C, MHT, 先前使用MHT者 (N=2541) D, 安慰剂, 先前使用MHT者 (N=2659)	I: 均值5.6年 II: 均值7.2年	每100患者年的年龄 调整后的IR RCT II: A, 0.817 B, 0.850 C, 0.793 D, 0.670	调整后(针对年龄、既往心血 管疾病和饮食调整试验中 的随机分组状态), HR MHT vs. 安慰剂1.02 (0.90~1.15) I 1.00 (0.83~1.19) II 1.04 (0.88~1.22)
25	Rossouw (2002)	1项RCT, WHI	CEE+MPA试验, N=16,608	50~79	I: CEE+MPA试验: Ia, CEE:0.625 mg/ d+MPA2.5 mg/d (n=8506) Ib, 安慰剂 (n=8102) II: 单独CEE试验: IIa, CEE 0.625 mg/d (n=5310) IIb, 安慰剂 (n=5429)	均值: 5.6年	年化率(%), MHT vs. 安慰剂0.63 vs. 0.63 Ia vs. Ib 0.52 vs. 0.52 IIa vs. IIb 0.79 vs. 0.75	5.2年随访: 粗HR 0.98 (标称 CI 0.82~1.18, 调整后CI 0.70~1.37)

表2 续

参考文献	第一作者 (发表年份)	研究设计	队列大小	基线年龄 (岁)	MHT	MHT 持续时间	死亡率	死亡HR, RR, OR (95%CI)
26	Schierbec (2012)	RCT, 开放标签 (丹麦骨质疏松症预防研究的一部分)	N=1006	45~58 I: 均值49.5±2.7	从绝经后平均7个月开始, 22%的患者先前使用 MHT, 平均持续时间为1 年 (0~5年) I: MHT (n=502) 完整子宫; 17β-雌二醇2mg 持续12天, 17β-雌二醇 2mg+NETA1 mg持续10 天, 17β-雌二醇1 mg持续 6天; 子宫切除术后: 17β-雌二醇 2 mg /d II: 安慰剂 (n=504) 比较I: Ia, CEE 0.625 mg/ d+MPA口服2.5 mg/d (n=2196) Ib, 安慰剂 (n=2189) 比较II: IIa, CEE 0.625 mg/d+MPA 口服2.5 mg/d (n=815) IIb, CEE 0.625 mg/d (n=826)	10.1年	N/A	10年随访: 粗HR 0.57 (0.30~1.08) p=0.084 16年随访: 粗HR 0.66 (0.41~1.08) p=0.10
30	Vickers (2007)	RCT, 双盲, 多中心 (WISDOM)	N=5692	II: 均值50.0±2.8 50~69 均值: 62.8±4.8		均值: 11.9个月 (I, 12.8; II, 10.3) WHI结果公布 后, 该试验提 前结束	每100患者年共15例 死亡: Ia, 0.307 Ib, 0.192	I: 粗HR 1.60 (0.52~4.89) p=0.40 II: 粗HR 0.51 (0.05~5.58) p=0.57

CEE, 结合雌激素; CI, 置信区间; d, 天; HR, 风险比; IR, 发生率; MHT, 绝经激素治疗; MPA, 醋酸甲羟孕酮; N/A, 不适用; NETA, 醋酸炔诺酮; OR, 比值比; RCT, 随机对照试验; RR, 相对风险; WHI, 妇女健康倡议。

表3 MHT和死亡率的Meta分析研究概述

参考文献	第一作者 (发表年份)	研究设计	队列大小	基线年龄 (岁)	MHT	MHT 持续时间	死亡率	死亡HR, RR, OR (95%CI)
1	Gartlehner (2017)	针对18项RCT的Meta分析	N=40,058	53~79	与安慰剂相比, 仅全身性雌激素或雌激素+孕激素不同剂量和给药途径	≥1年	WHI试验的每10,000患者年死亡率, 仅雌激素, 1 (95% CI 10~14) 雌激素+孕激素, 1 (95% CI 9~12)	仅雌激素 (3项RCT, n=11,961) vs. 安慰剂的粗 RR 1.01 (0.88~1.17) 雌激素+孕激素 (3项RCT, n=19,580) vs. 安慰剂的粗 RR 1.01 (0.88~1.17)
33	Benkhadra (2015)	针对43项RCT的Meta分析	N=52,068	均值: 62	与安慰剂相比, 仅雌激素或雌激素+孕激素联合使用不同剂量和给药途径	N/A 平均随访: 4.6年	N/A	MHT使用者 vs. 未使用者的粗RR 0.99 (0.94~1.05)
34	Salpeter (2009)	针对9项前瞻性观察性队列研究+19项RCT的贝叶斯Meta分析	队列: N=212,171	N/A	与安慰剂相比, 仅全身性雌激素或雌激素+孕激素+周期性或连续性孕激素不同剂量和给药途径	N/A 平均随访: 13.8年	N/A	观察队列调整标准化混杂因素, RR 0.78 (0.69~0.90) 合并数据, RR 0.72 (0.62~0.82)
			RCT, N=16,283 (干预组 n=8689, 对照组n=7594)	<60 均值54.5		≥6个月	超过5.1年的RCT, 总计: MHT使用者, 1.80%; 未使用者, 2.64%	RCT, MHT使用者vs. 未使用者的粗RR 0.73 (0.52~0.96)

CI, 置信区间; HR, 风险比; MHT, 绝经激素治疗; N/A, 不适用; OR, 比值比; RCT, 随机对照试验; RR, 相对风险; WHI, 妇女健康倡议。

结果

研究特征和总体结果

总体而言, 31项研究^[2-32]和3项荟萃分析^[1,33,34]符合要求, 纳入本综合评价中。其中有前瞻性观察性研究^[2,4-8,10-13,15,18,20,22,23,27-29,32,32]、回顾性观察性研究^[21] (表1) 和随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) ^[3,9,14,16,17,19,23-26,30,31] (表2)。荟萃分析仅包括RCT (n=43^[33], n=18^[1]) 或同时包括前瞻性观察性研究 (n=8) 和RCT (n=19) ^[34] (表3)。样本量范围为168^[19]~489,105^[18]例受试者, 基线年龄为30^[8]~101^[10]岁, 治疗持续时间为至少6个月^[11,34]~>20年^[4,32]或未提供^[5,8]。在RCT [n=8来自妇女健康倡议 (Women's Health Initiative, WHI) 研究中]^[3,9,14,16,17,23-25], 除一项研究 (未使用MHT的对照组) ^[23]外, 其余研究均将MHT与安慰剂进行比较。所有MHT方案均为口服给药。雌激素在子宫切除女性中单独使用 (ET), 或在子宫完整的女性中与孕激素 (EPT) 联合使用。除一项研究每天使用雌二醇1~2 mg外, 所有研究都使用了每天0.625 mg^[3,9,14,16,17,23-25,30]~2.5 mg^[19]的结合雌激素 (CEE)。除了一项研究使用孕激素为醋酸炔诺酮每天1 mg外, 所有研究都选择使用孕激素为醋酸甲羟孕酮每天2.5 mg^[3,9,14,16,17,23-25,30]~10 mg^[19,30]。联合应用MHT时, 孕激素可以序贯^[19,26,30]或连续使用^[3,9,14,16,17,23-25,30]。在观察性研究和荟萃分析中, 由于使用的剂量和应用方案不同, 多数口服给药的不同雌-孕激素类型的MHT方案存在较大异质性。例如, 一项研究统计了175种不同的制剂和组合^[12,13]。大多数观察性研究结果显示, MHT (使用 vs. 未使用^[2,32], 曾经使用 vs. 从未使用^[10,20], 当前使用 vs. 未使用^[5,6], 当前使用 vs. 从未使用^[4,8,28,29], 过去使用 vs. 从未使用^[4,28], 观察病例 vs. 预期病例^[12,13]) 对总体死亡率有显著的有利影响。其余的观察性研究结果显示, MHT (当前使用或过去使用) 对总体死亡率^[7,8,11,15,21,22]的影响是中性的。就RCT而言, 在中位随访时间分别为5.6年 (EPT) 和7.2年 (ET) 后, WHI最先发表的文献报道, EPT和ET对总体死亡率并无显著影响 [EPT: 风险比 (hazard ratio, HR) 0.98, 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 0.70~1.37^[25]; ET: HR 1.04, 95% CI 0.81~1.32^[3]; 合并EPT+ET: HR 1.02, 95% CI 0.90~1.15^[24]]。此后, 区分开干预阶段和干预后阶段, 在中位随访时间分别为7.9年^[9]、10.7年^[14]、13年^[16]和18年^[17], 报告了WHI研究内MHT对总体死亡率的影响。同样, 除一项研究^[17]外, 所有WHI子分析均显示EPT和ET对总体死亡率的影响是中性的。而这项研究是在18年的随访后发现, 7.2年的ET对总体死亡率有显著且可持续的有利影响 (HR 1.04, 95% CI 0.85~0.99) ^[17]。其余3项RCT是比较

EPT与安慰剂^[19,30], EPT与ET^[30], EPT+ET与安慰剂^[26]在随访1^[30]~10年^[19,26]后,未报告MHT对总体死亡率的影响。在荟萃分析中,与未使用者[相对危险度 (relative risk, RR) 0.99, 95% CI 0.94~1.05^[33]]或安慰剂 (RR EP/EPT 1.01, 95% CI 0.88~1.17^[1]) 相比, MHT对总体死亡率的影响是中性的, 抑或存在有利影响 (合并RR 0.72, 95% CI 0.62~0.82)^[34]。

开始使用MHT者的年龄的影响

总体而言, 14项研究 [8项观察性研究, 5项RCT (4项来自WHI研究, 1项荟萃分析)] 分析了MHT使用者/开始使用者的年龄对总体死亡率的影响^[2,4-6,8,14,16-18,20,24,26,28,33]。观察性研究的结果呈现异质性^[2,4-6,8,18,20,28]。例如, 一项研究报告称, 与绝经后晚期 (平均年龄61.3岁) 开始使用MHT^[2]相比, 在绝经后早期 (平均年龄52.1岁) 开始使用MHT对女性的总体死亡有显著获益。在另一项研究中^[20], 与从未使用MHT相比, 如果使用MHT至少2年, 即使在停用MHT 15年后仍可检测到这种获益。当对60岁之前开始使用MHT的女性和≥60岁时开始使用MHT的女性进行比较, 若MHT使用至少1年, 这些女性在总体死亡率方面都有获益^[18]。该结果支持了先前的一项研究, 该研究表明, 无论使用MHT的时间超过还是不足10年^[8], 其对60岁以上的MHT当前使用者的总体死亡率都有显著有利影响 (RR 0.58, 95% CI 0.49~0.68)。相比之下, 其他研究结果未表明围绝经期或绝经后开始使用MHT者和未使用者之间的显著差异^[5]。其余3项观察性研究区分了当前使用MHT的年龄, 但没有考虑MHT开始使用时的年龄。在75岁以下的MHT当前使用者中, 其总体死亡率显著低于MHT未使用者, 而与75岁以上使用者相当^[4,28]。最后, 与未使用者相比, 年龄段在70~79岁之间的雌激素当前使用者的生存机会最佳, 而在此之前和之后都为中性^[6]。RCT的总体死亡率结果更具同质性。与安慰剂相比, 当将开始使用MHT (ET, EPT) 的年龄阈值设为50岁^[26]时, 其总体死亡率没有差别。在WHI研究的子分析中, 对MHT开始使用时的年龄段进行精确定义 (50~59岁, 60~69岁, 70~79岁)。在ET和EPT当前使用者中, 如果MHT开始使用时的年龄段更低 (50~59岁)^[14,24], 则对总体死亡率有更有利的影响趋势。当将ET和EPT治疗组的数据合并后与安慰剂^[24]进行比较时, 其对生存的有利影响变为显著性。此外, 最新两份WHI出版物对干预阶段和累积阶段进行了区分。与早期的研究结果相似, ET和EPT在干预阶段^[16,17]对总体死亡率的影响是中性的。然而, 经过18年的随访 (累积阶段), 发现在50~59岁^[17]开始接受ET治疗7.1年对总体死

亡率有显著且可持续的有利影响。因此, 仅有的一项考虑MHT开始使用时年龄的荟萃分析报告显示, 如果60岁以下或绝经后10年内开始使用MHT, 其对总体死亡率有显著的有利影响 (RR 0.70, 95% CI 0.52~0.95)^[33]。

MHT持续时间的影响

总体而言, 14项研究 [11项观察性研究, 3项RCT (均来自WHI)] 分析了MHT持续时间对总体死亡率的影响^[3,4,6-8,10,13,14,18,20,22,25,28,29]。6项观察性研究未发现MHT持续时间对总体死亡率有影响。然而, MHT持续时间的界值从5^[22,29]~10年^[8]、≤3~≥15年^[10]、≤4~≥15年^[13]和≥4~≥17年^[28]不等。同样, RCT WHI报告了当前使用EPT (HR 0.98, 95% CI 0.70~1.37)^[25]和ET (HR 1.04, 95% CI 0.88~1.22)^[3]对总体死亡率的中性影响。在区分ET治疗组的干预阶段和干预后阶段时, 这一结果依然成立^[14]。5项观察性研究报告了持续MHT对总体死亡率影响的时间依赖性, 持续时间越长, 生存时间越长。同样, MHT持续时间的界值也有所不同, 从≥2年 (如果不是在超过14年前终止)^[20]到5年 (≤5年: 无影响, >5年: RR 0.77, 95% CI 0.61~0.96)^[7]到10年 (<10年: 无影响, ≥10年: RR 0.56, 95% CI 0.40~0.75)。如果早期开始≥10年的MHT (早期开始长期治疗: RR 0.47, 95% CI 0.29~0.75; 晚期开始长期治疗: RR 0.60, 95% CI 0.29~1.30)^[4], 其获益效果尤其显著。当持续时间界值设定为15年, MHT持续时间的有利影响依然存在 (<15年: RR 0.69, 95% CI 0.44~1.07; ≥15年: RR 0.48, 95% CI 0.30~0.77)^[6]。最后, 与一般女性国内人群相比, 在任何MHT^[18]持续时间内, 总体死亡率几乎呈线性下降 (12%~38%)。值得注意的是, 没有研究表明长期使用MHT有不利影响。

MHT的可持续性

总体而言, 17项研究分析了MHT对死亡率的持续影响^[1-17]。具体地说, MHT使用时间 (如过去、最近或当前使用以及自上次使用以来的时间) 的影响具有实际意义。例如, 服用2~3年含有不同雌激素和孕激素组合的MHT使用者的总体死亡率比未使用者降低了30% (调整后RR 0.70, 95% CI 0.50~0.97)^[1]。即使经过十多年的随访甚至长达23年的随访, MHT使用者的总体死亡率也明显低于未使用者 (27% vs. 73%, $p=0.004$)。在另一项涉及9704名年龄≥65岁女性的研究中, 长期使用MHT与患者的总体死亡率显著降低相关, 绝经后早期开始使用MHT者 (RR 0.47, 95% CI 0.29~0.75) 低于较晚开始使用MHT者 (RR 0.60, 95% CI 0.29~1.30)^[2]。与之类似, 与从未使用MHT者相

比,长期联合使用MHT者(平均17.1年)显著降低了当前、最近和过去使用MHT者在停用MHT随访10年后的总体死亡率(RR 0.54, 95% CI 0.38~0.76)^[3]。当进一步区分当前使用和过去使用MHT者时,与从未使用MHT者相比,当前使用者(RR 0.78, 95% CI 0.65~0.94)的死亡风险显著低于过去使用者(RR 0.93, 95% CI 0.84~1.04)^[4]。总的来说,RCT WHI数据库的分析未报告在干预阶段和干预后(累积18年)阶段MHT(ET, EPT)和安慰剂治疗组的总体死亡率有显著差异^[6,9,11,12,14,18]。考虑到年龄调整效应,开始ET时年龄较年轻的女性(50~59岁)在总体死亡率、心肌梗死和全球指数方面有更有利的结果^[12]。同样,与晚期开始使用MHT者(年龄70~79岁)相比,早期开始使用MHT者(50~59岁)在干预期间(合并ET/EPT队列)(HR 0.61, 95% CI, 0.43~0.87)和累积18年随访阶段(HR 0.87, 95% CI, 0.76~1.00)的总体死亡率均降低^[12]。

MHT类型和给药途径的影响

总之,15项研究报告了激素类型、MHT类型(ET、EPT)、联合用药方案(序贯、连续)和给药途径(口服、静脉注射、经皮、经阴道)对总体死亡率的影响^[3,6-15,18-22]。然而,在这种情况下,许多观察性队列研究缺乏重要细节。雌激素主要以单用CEE或与孕激素(主要是醋酸甲羟孕酮)联合口服给药。在少数受试者中,其他激素类型和联合治疗方案的应用频率较低,导致了显著局限性或明显缺乏统计效力。无论是观察性队列研究还是RCT,都没有评估经皮雌激素对总体死亡率的影响。值得注意的是,激素使用的数据通常是通过自我报告的邮寄问卷或电话访谈来回溯和主观收集的,引起人们对这些数据有效性的质疑。两项前瞻性队列研究未发现激素类型和给药途径对总体死亡率的影响^[8,13]。然而,由于大多数女性使用口服制剂,不可能对其他非口服给药途径进行有意义的分析。然而,长期使用ET(>15年)和较低剂量均与较低的年龄调整死亡率相关。在一项安慰剂对照的开放标签RCT中,单独使用雌二醇或与醋酸炔诺酮联合使用的标准剂量和小剂量MHT分别在治疗10年后(RR 0.57, 95% CI 0.30~1.08)和进一步随访6年后(RR 0.66, 95% CI 0.41~1.08)的总体死亡率均显著降低^[15]。因此,就总体死亡率而言,绝经后女性可能从早期开始和长期使用小剂量MHT中获益,但肠外给药相对于口服给药途径无明显获益。

常见合并症与生活方式因素的影响

虽然与临床实践高度相关,但只有少数研究讨论了MHT对罹患常见合并症女性总体死亡率的影响,这些

患者包括超重/肥胖、糖尿病、心血管疾病、生活方式危险因素(如吸烟)以及既往子宫切除/卵巢切除^[5,7,10,23]等情况。在护士健康研究中,当前使用MHT者的总体死亡率显著低于从未使用MHT者(RR 0.63, 95% CI 0.56~0.70)^[5]。有趣的是,有心血管危险因素(吸烟、血脂异常、超重/肥胖、动脉高血压、糖尿病、阳性家族史)的当前使用MHT者的死亡风险降低幅度最大(RR 0.51, 95% CI 0.45~0.57)^[5],而低风险者获益明显较少(RR 0.89, 95% CI 0.62~1.28)。因此,与心血管高风险的女性相比,冠心病风险较低的女性从MHT中获益似乎要多得多。相反,在另一项糖尿病的女性研究中,与从未使用MHT的糖尿病患者相比,当前使用MHT者与死亡风险增加相关(RR 3.2, 95% CI 1.4~7.5),而过去使用MHT者在糖尿病女性(RR 0.50, 95% CI 0.11~2.15)和非糖尿病(RR 0.56, 95% CI 0.34~0.9)女性中均降低了死亡率^[10]。总体而言,与未使用MHT者一样,吸烟对MHT使用者的死亡率也有不利影响^[7,23]。在既往接受子宫/卵巢切除术治疗的女性中,开始使用MHT者(RR 0.47, 95% CI 0.31~0.70)和当前使用MHT者(RR 0.69, 95% CI 0.58~0.82)的总体死亡率均降低。

结论

在绝经后女性中,MHT似乎能显著降低总体死亡率。这种获益尤其适用于绝经后早期开始和长期使用MHT的女性。在具有一般心血管危险因素的女性(糖尿病除外,结果参差不齐)中,MHT对总体死亡率的获益更加明显。由于死亡率是所有人最重要的终点之一,本篇综述也强调了在MHT咨询过程中权衡利弊的必要性,因为许多研究只关注了单一发病率(例如乳腺癌)而扭曲了全貌。然而,由于研究设计的异质性,激素类型、给药方案和途径的多样性,MHT开始使用时的年龄和绝经分期的不同,MHT持续时间不同,自MHT停止后随访时间的长短,以及存在的常见合并症和危险因素,难以对研究结果进行比较。为了克服这一难题,启动了COMET(有效性试验的核心结局指标)倡议以使研究设计均质化^[35],并涉及绝经领域^[36],目的是促进将来改进的系统评价和荟萃分析。

Acknowledgements

The authors are grateful for the support of DR. KADE/BESINS Pharma GmbH in helping with ordering the identified publications. This publication was developed by an expert board from Germany and Switzerland. A. S. is a doctoral student of P. S. Evaluating and extracting scientific publications were part of her doctoral thesis.

Potential conflict of interest P. S. and A. H. have been part of a German-speaking expert board funded by DR. KADE/BESINS Pharma GmbH. The authors alone are responsible for the content and writing of the article.

Source of funding The independent agency (gwd consult) for the literature search and two board meetings (travel expenses, compensation for loss of salary for P. S. and A. H.) were funded by DR. KADE/BESINS Pharma GmbH without influence on the content.

ORCID

P. Stute  <http://orcid.org/0000-0002-5591-1552>

参考文献

- Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2017;318:2234–49
- Alexandersen P, Tanko LB, Bagger YZ, Qin G, Christiansen C. The long-term impact of 2–3 years of hormone replacement therapy on cardiovascular mortality and atherosclerosis in healthy women. *Climacteric* 2006;9:108–18
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12
- Cauley JA, Seeley DG, Browner WS, et al. Estrogen replacement therapy and mortality among older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 1997;157:2181–7
- Chen L, Mishra GD, Dobson AJ, Wilson LF, Jones MA. Protective effect of hormone therapy among women with hysterectomy/oophorectomy. *Hum Reprod* 2017;32:885–92
- Ettinger B, Friedman GD, Bush T, Quesenberry CP. Jr., Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1996;87:6–12
- Folsom AR, Mink PJ, Sellers TA, Hong CP, Zheng W, Potter JD. Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women. *Am J Public Health* 1995;85:1128–32
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769–75
- Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036–45
- Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75–8
- Holm M, Olsen A, Au Yeung SL, et al. Pattern of mortality after menopausal hormone therapy: long-term follow up in a population-based cohort. *BJOG* 2018;126:55–63
- Hunt K, Vessey M, McPherson K, Coleman M. Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:620–35
- Hunt K, Vessey M, McPherson K. Mortality in a cohort of long-term users of hormone replacement therapy: an updated analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:1080–6
- LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305–14
- Lokkegaard E, Pedersen AT, Heitmann BL, et al. Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study. *BMJ* 2003;326:426
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68
- Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the women's health initiative randomized trials. *JAMA* 2017;318:927–38
- Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 2015;22:976–83
- Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979;54:74–9
- Paganini-Hill A, Corrada MM, Kawas CH. Increased longevity in older users of postmenopausal estrogen therapy: the leisure world cohort study. *Menopause* 2006;13:12–18
- Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Sanders KM, Nicholson GC. Health outcomes associated with hormone therapy in Australian women. *Curr Drug Saf* 2009;4:169–72
- Pentti K, Honkanen R, Tuppurainen MT, Sandini L, Kröger H, Saarikoski S. Hormone replacement therapy and mortality in 52- to 70-year-old women: the Kuopio osteoporosis risk factor and prevention study. *Eur J Endocrinol* 2006;154:101–7
- Prentice RL, Manson JE, Langer RD, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170:12–23
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33
- Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409
- Sourander L, Rajala T, Riih a I, M akinen J, Erkkola R, Helenius H. Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy (ERT). *Lancet* 1998;352:1965–9
- Stram DO, Liu Y, Henderson KD, et al. Age-specific effects of hormone therapy use on overall mortality and ischemic heart disease mortality among women in the California Teachers Study. *Menopause* 2011;18:253–61
- Symer MM, Wong NZ, Abelson JS, Milsom JW, Yeo HL. Hormone replacement therapy and colorectal cancer incidence and mortality in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17:e281–e8
- Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007;335:239
- Vickers MR, Martin J, Meade TW, Team W. The Women's international study of long-duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial. *BMC Womens Health* 2007;7:2
- Cooper GS, Baird DD, Weinberg CR, Ephross SA, Sandler DP. Age at menopause and childbearing patterns in relation to mortality.

- Am J Epidemiol* 2000;151:620-3
33. Benkhadra K, Mohammed K, Al Nofal A, et al. Menopausal hormone therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4021-8
 34. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger post-menopausal women. *Am J Med* 2009;122:1016-22 e1
 35. Williamson PR, Altman DG, Bagley H, et al. The COMET handbook: version 1.0. *Trials* 2017;18:280
 36. Hickey, M. COMMA (Core Outcomes in Menopause): International collaboration to measure core outcomes in menopause. 2016. Available from: <http://www.comet-initiative.org/studies/details/917>.

文后点评

更年期女性会出现各种各样更年期症状，其本质是绝经后雌激素的缺乏。补充雌激素是一个合理的治疗方案，从临床的应用效果来看，绝经激素疗法（MHT）可用于缓解更年期症状。根据患者的更年期症状、采用不同的激素类型、MHT类型（ET、EPT）、联合用药方案（序贯、连续）、给药途径（口服、静脉注射、经皮、阴道），MHT显示出对预防长期雌激素缺乏后遗症（包括死亡率）的益处。在18年的随访中发现7.2年的ET对总体死亡率有显著且可持续的有利影响。在荟萃分析中，与未使用MHT[相对危险度（RR）0.99，95% CI 0.94~1.05]或安慰剂相比，MHT对总体死亡率的影响是中性的或有利的。

开始使用MHT者的年龄的影响：在绝经后早期（平均年龄52.1岁）开始服用MHT对总体死亡率有显著获益；MHT在更年轻的年龄段（50~59岁）开始使用，对总体死亡率有更有利的影响趋势。经过18年的随访（累积阶段），发现在50~59岁开始接受ET治疗7.1年对总死亡率有显著且可持续的有益影响。

MHT持续时间的影响：MHT的持续时间对总体死亡率的影响，持续时间越长，生存时间越长，MHT持续10年的效果尤其显著，在任何MHT期间，总体死亡率几乎呈线性下降（从12%至38%）。值得注意的是，没有研究表明长期使用MHT有不利影响。

MHT的可持续性：长期使用MHT和绝经后早期开始使用MHT的总体死亡率均显著降低，MHT早期开始使用者（50~59岁）在干预期间（合并ET/EPT队列）（HR 0.61，95% CI 0.43~0.87）和累积18年随访阶段（HR 0.87，95% CI 0.76~1.00）的总体死亡率均降低。

MHT类型和给药途径的影响：就总体死亡率而言，绝经后女性可能受益于早期开始、长期使用小剂量的MHT，但肠外给药与口服给药相比无明显获益。

常见合并症与生活方式因素的影响：对于有超重/肥胖、糖尿病、心血管疾病、生活方式危险因素（如吸烟）的患者，如果需要治疗应当评估疾病综合危险因素，权衡利弊的必要性。

总之：补充雌激素后更年期症状可以得到有效的缓解；循证医学证据证实其对骨质疏松和骨折的预防明确有效。MHT咨询过程中应对患者综合评估、权衡利弊。对于没有禁忌证、有适应证的更年期女性，心血管疾病的预防则需要在绝经早期开始使用。MHT似乎能显著降低总体死亡率，这种获益尤其适用于绝经后早期开始长期服用MHT的女性。

（新疆维吾尔自治区人民医院 王琳）



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



