

2021年5月 第9卷 第1期

ISSN 1369-7137 (print)

International Menopause Society

Climacteric

The Journal of Adult Women's Health and Medicine

Editor-in-Chief:
Rodney J. Baber

更年期 (中文版)

主编：郁琦



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

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 唐良菘

黄 薇 曹 媛 常 青

符书馨 惠 英 舒宽勇

谢梅青 雷小敏 蔡金凤

穆玉兰

更年期 (中文版) 编辑部地址

北京市西城区阜外大街2号

万通金融中心B座1504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5月 第9卷 第1期

特邀社论

国际绝经学会的宏伟蓝图策划

The IMS: charting a course forward

CLIMACTERIC 2020;23:528-529.....赖晓英 林思婷 译 林元 校..... 1

回顾过去, 展望未来

Reflecting back and looking forward

CLIMACTERIC 2020;23:530-531.....曹杨 王新颖 译 吕淑兰 校..... 3

综述

有效治疗血管舒缩症状的非激素疗法

Managing vasomotor symptoms effectively without hormones

CLIMACTERIC 2020;23:532-538.....韩如雪 译 杨欣 校..... 5

失眠与绝经: 发病机制和治疗的叙述性综述

Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments

CLIMACTERIC 2020;23:539-549.....罗敏 译校.....12

绝经后女性激素治疗的子宫出血问题: 一项系统性综述

Uterine bleeding with hormone therapies in menopausal women: a systematic review

CLIMACTERIC 2020;23:550-558.....张多多 译 陈蓉 校.....24

激光疗法在当代循证医学下的研究进展

Lasers in the era of evidence-based medicine

CLIMACTERIC 2020;23 (Suppl 1):S6-S10.....舒宽勇 译校.....34

论著

卵巢组织冻存与移植预防医源性早发性卵巢功能不全: 中国前10例报道

Ovarian tissue cryopreservation and transplantation prevents iatrogenic premature ovarian insufficiency: first 10 cases in China

CLIMACTERIC 2020;23:574-580.....程姣姣 谷牧青 译 阮祥燕 校.....39

摘要

中枢性腺功能减退女性体内矿物质稳态失衡和骨密度受损的影响因素

CLIMACTERIC 2020;23:597-602.....彭红发 译 王惠兰 校.....46

扩展的更年期评定量表II—回顾性数据分析

CLIMACTERIC 2020;23:608-613.....李岩蒙 译 徐春琳 校.....46

中国大陆地区医务人员对绝经管理的态度和认识

CLIMACTERIC 2020;23:614-621.....田婷婷 译 史惠蓉 校.....47

重度阴道萎缩女性接受非剥脱性Er:YAG激光治疗后的组织学结果

CLIMACTERIC 2020;23 (Suppl 1):S11-S13.....马颖 译校.....47

特邀社论

国际绝经学会的宏伟蓝图策划

The IMS: charting a course forward

Steven R. Goldstein, MD, NCMP, CCD, FACOG, FRCOG(H)

PRESIDENT, INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY

Obstetrics and Gynecology, New York University Grossman School of Medicine, New York, USA

赖晓英 林思婷 译 林元 校

当我写这篇文章的时候，我住在纽约市，七个月前这里曾是世界上COVID-19病毒感染最严峻的城市之一。现在它是最安全的城市之一。我的前任办公室主任的72岁母亲，是一位注重仪表、健康，爱运动的女性，在感染病毒后5天内撒手人寰。她80岁的父亲，伴有心脏功能严重受损，从重症监护室出来，在既存疾病允许的情况下恢复如初。这真的是一种不常见病毒引起的非同寻常的时期，我们任何人这一生中都从未经历过的。当你阅读到这篇文章时，谁也不知道会发生什么？第二波疫情？疫苗？到处都有人在谈论COVID-19后的“新常态”。在我担任主席期间，这对国际绝经学会 (the International Menopause Society, IMS) 意味着什么？这对所有的医学会意味着什么？这对社会本身意味着什么？这些都是很沉重的问题。我们当然处于未知领域。在我升任IMS主席之际，主编Rob Baber让我像历任前主席一直做的那样，在*Climacteric*《更年期》期刊上谈谈对IMS的愿景和目标。我想在这里重复COVID之前所写的如下内容。

我非常荣幸成为IMS的第15任主席。这既具有挑战性，其实又令人敬畏、也令人兴奋，尤其对未来的憧憬。有时，医学上的变化就像冰川的移动，虽然缓慢，但速度不断增加。这就是为什么我们需要基础建设，其目标比一个主席任期更长远。我站在前人们的肩膀上—Susan Davis, Mary Ann Lumsden, Rodney Baber, Tobie de Villiers, David Sturdee, Amos Pines, Hermann Schneider, Andrea Genazzani, Henry Burger, Wulf Utian, Malcolm Whitehead, Pieter van Keep, David Serr以及Robert Greenblatt，他们在帮助IMS成为真正的全球性组织方面做了令人瞩目的工作。绝经学会的使命，明确声明是在全球范围内促进，并以最好的保健服务支持女性度过绝经过渡期、以及生育后的岁月，使其达到最佳的健康和幸福状态。互联网、社交媒体等数字世界的崛起，理论上意味着世界上几乎没有无法触及的角落。学会的挑

战在于，不同地区、不同国家、不同语言、不同价值观，以及不同方式来为女性提供预防性和治愈性的医疗保健服务，都存在着多样性。甚至在IMS的理事会上，人们也能领略到不同国家的医疗实践模式有多么的不同。显然，大多数第一世界的国家都有充满活力的社团组织致力于更年期和中年女性的健康。在这些地区，IMS几乎不需要传播直接用于医疗保健的知识。由Susan Davis教授领衔发表的关于睾酮使用的全球共识立场声明显示，IMS所能做的就是，联合多个国家、多学科相关专家，创立类似的立场声明。在声明中，确定意见一致的部分，并考虑潜在的，由于医疗实践模式、药物的批准、获得医疗保健途径、成本问题等所带来的分歧。就欠发达国家而言，如果可能的话，IMS必须搭建一个学会网络平台，或者组织相关活动，如果当地没有强大的社团组织，就要以专业的教育资源支持他们，以及尽可能进行患者宣教。显然，其中许多都是长远目标，但是正如俗语所说，先学走后学跑，循序渐进，按部就班。

我们很幸运，有了一个由多个国家和多学科参与的理事会。我们的成员由Rebecca Cheshire领导，虽然她被推选为首席执行官，但对她来说并不意味着“马到成功”，“冲刺”是比较适合她的描述。我们的《更年期》杂志兴盛不衰，充满活力，Rod Baber在Nick Panay和Anna Fenton的帮助下，工作的也很出色。

那么，作为主席，我在未来两年的工作中具体要努力做些什么呢？我本人相信，做事需要遵循一定的章法和过程。我不确定你们中的许多人是否意识到，志愿性质的社团组织发展，如IMS及其理事会，有一个可预测的生命周期。人们在这方面做过硕士论文和博士论文研究。IMS在优秀的领导者领导下逐渐成长和发展，我希望能继续保持这种势头。我曾担任北美绝经学会和美国医学超声学会等国家学会主席，我已看到过新的理事会是如何诞生，并提出相同的问题，最终是多此一举。在一些天赋异禀的

理事会成员和首席执行官Rebecca Cheshire的帮助下,我希望建立和改进各种流程,包括理事会和官员选举、资金来源、网站开发和维护、将关系触及难以举办世界大会的国家、继续使IMS在不同地区和国家的会议上发挥重要作用。

最后,我恳请大家积极参与进来。如果你是会员,请加入委员会。如果你不是会员,请成为会员。如果你能把英语翻译成本国语,请自告奋勇。如果您有什么想法或问

题,请与我联系。这是我们大家的学会;我们都为了一个共同的目标--改善中老年女性的健康。让我们一起并肩前行,共同进步。

当我反复阅读这篇文章时,它仍是那么真实而有意义。是的,尽管未来将是一个未知的领域,对IMS也还是个挑战,但我对这个由自己领导的,具备优秀成员的理事会和一流的办公中心的学会充满信心,它将迎接挑战,并且变得比以往任何时候都更加强大。

文后点评

国际绝经学会 (IMS),这一具有志愿性质的社团组织是个什么组织?它要做些什么工作,尤其在COVID-19后的“新常态”情况下该怎么做?新当选的IMS第15任主席在《更年期》杂志上,发表了他所策划的IMS宏伟蓝图。IMS的使命,是在全球范围内促进,并以最好的医疗保健服务支持改善中老年女性的健康。Goldstein主席希望建立和改进各种流程,包括理事会和官员选举、资金来源、网站开发和维护等,重视欠发达国家的相关宣传教育工作,继续使IMS在不同地区和国家发挥重要作用。

(福建省妇幼保健院 林元)

特邀社论

回顾过去, 展望未来

Reflecting back and looking forward

Susan R. Davis 

PRESIDENT, INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY, June 2018–October 2020

Women's Health Research Program, Department of Epidemiology and Preventative Medicine, School of Public Health and Preventative Medicine, Monash University, Melbourne, Australia

曹杨 王新颖 译 吕淑兰 校

当我应邀分享担任国际绝经学会 (International Menopause Society, IMS) 主席期间的感想时, 最初, 我不知该如何作答。但是, 经过深思熟虑后意识到, 我是在IMS重大变革和发展时期担任了该学会的委员。

在我担任IMS委员的第一个任期内, 在主席Tobie de Villiers博士的领导下, IMS而非东道国专业学会组织首次主办了IMS的第一届世界大会。我有幸和David Archer博士共同主持筹办了这项工作。这个项目我们是从零开始的, 既没有举办任何国际性会议的经验, 也没有可参考的日程安排和重要规划。从零开始, 我们可以为这次及以后的会议创立一个模板, 但坎昆会议遇到了许多意想不到的挑战。这些挑战包括从人们认为坎昆是旅游胜地而非庄严的大会场所, 到我们第一次现场视察时酒店游泳池里出现的海豚。举个具体的例子, 我记得在坎昆大会开幕的前一天晚上, 我和大会的组织者David Genazzani 站在空旷的会场里, 因为当时所有的会议标牌和重要的注册材料仍在海关扣留。尽管如此, David和他的团队奇迹般地设法获取了所有会议材料并将整个会场布置妥当, 我怀疑他们整晚都在工作, 第二天早晨, 会场似乎一点意外都没发生过。随后, IMS在布拉格 (2016年) 和温哥华 (2018年) 再次成功举办了属于自己的世界大会, 回想起来, IMS对世界大会管理的进步有积极的贡献。

直到2014年, IMS的教育重心一直是医生教育, 社区教育则仅限于在世界更年期日分享关键信息。回顾过去, 似乎令人感到惊讶, 实际上, IMS实施的社区教育与以往的理念有非常大的差别。在学会委员的支持下, 我得到批准为女性制作了一系列You Tube短视频, 这些视频为女性提供有关更年期的信息, 不但简洁明了, 而且有循证依据。视频于2015年1月在You Tube上发布, 浏览量超过5万, 并且被翻译成为越南语和中文。为了发布这些视频, 我们建立了一个IMS You Tube“频道”, 为医生教育以及社区教

育提供一个非常好的平台。继You Tube频道之后, 很快, 我们将推出IMS Facebook页面以及新的IMS网站等社交媒体。

卫生专业人员的教育计划也已逐步扩展, 最初通过与东道主学会合作, 在孟买 (2013年)、台北 (2015年) 及贝尔格莱德 (2017年) 举办区域性会议。随后, Duru Shah博士和MaryAnn Lumsden博士在Rod Baber担任IMS主席期间启动了IMS专业进修培训活动 (IMS Professional Activity for Refresher Training, IMPART) 项目, 在这个过程中我们汲取了许多经验教训。例如, 尽管区域合作计划有很多特点, 但项目花费金额昂贵, 且参加该项目的大多数人都是在该领域受过良好教育的专业人员。与之相比, IMPART项目提供的受教育人群范围更广。最近, 我们又对IMPART项目进行了改进, 使其更适合于专题讨论会的形式, 并已在巴西、印度、俄罗斯和哥斯达黎加的大批临床医生中开展, 其中许多人并不是绝经医学领域的专家。目前, IMPART通过IMS网站以英语和西班牙语进行发布, 并且它的使用次数呈指数增长。

必须意识到, 作为一个国际组织, IMS应该为其他国际组织提供帮助和支持。就成员人数来说, 我们可能不是一个大的组织, 但就拥有独特的多学科、多国专家而言, 我们是一个大的组织, 并且在专业领域内影响着每一个中年女性。因此, 我担任主席的主要目的之一就是建立IMS与其他有共同利益的相关专业组织之间的紧密关系。首先, 优先支持以下4个地区的绝经学会: 亚太绝经联盟 (the Asia Pacific Menopause Federation, APMF)、北美绝经学会 (the North American Menopause Society, NAMS)、欧洲男女更年期学会 (the European Menopause and Andropause Society, EMAS) 及拉丁美洲绝经学会联盟 (the Federation of Latin American Menopause Societies, FLASCYM)。2019年, IMS提供了奖学金支持

年轻人参加这些学会举办的每一届会议，并且在每场会议上都有IMS的专题学术会议，包括FLASCYM的IMPART研讨会。其次，在绝经领域以外，巩固IMS在其他有关女性健康的专业组织中的地位。2019年，我代表IMS与国际内分泌学会签署了一份学术合作备忘录，从而可以相互共享网络研讨会资源和其他成果。我们在其他大会上都有IMS的讲座，例如在开普敦（国际内分泌学会，2018年）、迪拜（皇家妇产科学院，2018年）、加尔各答（印度更年期学会全国会议，2019年）会议，我们希望在2021年FIGO（国际妇产科联盟）举办其他的IMPART研讨会。

IMS具有特定的专业范围，可以很好地在制定国际临床护理指南中发挥领军作用。这些指南包括过去的全球立场声明，以及最近IMS制定的女性使用睾酮的共识立场声明（2019年）。我认为，IMS保持这种引领作用至关重要。这不仅仅是为了保证IMS作为国际组织的地位，更重要的

是IMS具有独特的定位，可以将所有关注女性健康的不同组织团结在一起，以实现共同统一的认知。

展望未来，IMS能够继续履行其使命。现在，我们有一个确保代表全球性的委员会选举流程和一个具有明确职责的委员会组织结构。关于IMS的成员人数一直存有争议，但我认为重要的是IMS的影响力，而不是学会的组织规模。IMS是一个由专家和卫生保健人员组成的学会，特别关注更年期相关的健康问题以及健康老龄化，并在全球具有代表性及影响力。因此，IMS十分愿意与其他组织合作，以实现其愿景：全世界所有女性都能容易地、公平地获取相关循证知识和医疗保健，让她们能够做出充分知情的中年保健选择。

ORCID

Susan R. Davis  <http://orcid.org/0000-0002-2955-0415>

文后点评

应IMS官方杂志*Climacteric*之邀，前国际绝经学会（IMS）主席（2018年6月--2020年10月）Susan R. Davis博士撰写了一篇题为“回顾过去，展望未来”的专栏文章。从受邀开始的不知如何作答，到深思熟虑后的有感而发，Susan R. Davis博士将自己任职前后的工作，结合IMS的变革和发展进行了回顾和展望。

IMS自身的发展、理念认知的变革和国际影响力的壮大，每一步都体现了IMS各任主席及委员们的艰辛付出和高度的使命感、责任感。从坎昆首届世界大会的零基础筹办到之后多届会议的顺利召开；从专业医生的继续教育到社区医生教育及受众群体的逐渐扩大；从现场研讨会议到线上短视频直播；从由专业协会主办学术会议到相关专业团体的广泛关注并加入；等等，无不体现了IMS工作的改革发展和进步。在担任主席一职之后，Susan R. Davis博士更加关注IMS与其他相关专业学会之间良好关系的建立；在绝经领域以外，注重维护IMS在其他相关女性健康专业组织中的地位；并且能有机的相互结合扩大宣传绝经相关知识；制定相关指南共识；这些卓有成效的工作不仅仅是为了保持IMS在国际组织中的地位，更重要的是依托IMS，将世界上所有关注女性健康的学术组织凝聚在一起，为女性健康事业做贡献。最终，让全世界所有的中年女性都能简单的、公开的、正确的获取绝经相关知识和医疗保健，充分让她们为自己的健康做出正确的选择。

（西安交通大学第一附属医院 吕淑兰）

综述

有效治疗血管舒缩症状的非激素疗法

Managing vasomotor symptoms effectively without hormones

C. A. McCormick, A. Brennan and M. Hickey 

Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne and the Royal Women's Hospital, Parkville, VIC, Australia

韩如雪 译 杨欣 校

摘要

血管舒缩症状（潮热和/或夜间多汗）在围绝经期会影响约80%的女性，可能对生活质量和工作效率和人际关系造成影响。血管舒缩症状是绝经过渡期寻求治疗的主要原因。尽管绝经激素治疗（menopausal hormone therapy, MHT）对症状管理有效，但是大多数有症状的女性未进行MHT。在本文中，我们回顾了非激素治疗血管舒缩症状的证据，包括药物治疗和非药物治疗方法，并提供了治疗有症状女性的临床法则。

ARTICLE HISTORY

Received 24 February 2020
Revised 29 April 2020
Accepted 5 May 2020
Published online 22 July 2020

关键词

绝经；血管舒缩；
潮热；非激素；
绝经激素治疗；
非药物治疗；乳腺癌

引言

绝经是正常的生殖阶段，标志着生殖生命的结束。卵巢生成性激素的变化会导致月经出血方式的改变，且常常诱发一系列症状，可能会影响生活质量、工作效率以及亲密关系^[1]。血管舒缩症状（vasomotor symptoms, VMS；潮热和/或夜间多汗）会影响约80%的绝经过渡期女性，是患者就医的主要原因，并且是患者治疗的重点^[2]。目前，VMS被认为是由雌激素缺乏继发的神经激肽B的上调引起的^[3]。神经激肽B与自主性体温调节神经通路相互作用，直接作用于该神经通路的治疗方法在VMS的非激素治疗中日益引起临床关注^[4]。

VMS往往开始于绝经过渡期早期，平均持续7~10年，但部分女性症状会持续数十年^[5]。与一般人群相比，癌症患者的VMS可能更严重^[6]，但是VMS的测量和报告的差异限制了两类人群之间的症状和治疗效果的比较^[7]。

含雌激素的绝经激素治疗（menopausal hormone therapy, MHT）是VMS的最有效治疗方法，也可改善泌尿生殖系统症状^[8]。但是MHT不适合某些女性使用，另一部分女性则不愿使用，因此需要安全有效的非激素治疗^[9]。对MHT安全性的担忧导致国际上开具处方和患者需求减少^[10,11]，尽管有证据支持在正常绝经年龄的健

康女性中使用MHT是安全的，但这种情况持续存在^[12]。对MHT增加患乳腺癌风险的担忧很大程度导致国际上MHT使用的减少^[13]。

探究MHT替代疗法治疗绝经期症状的临床试验数量已大幅增加。这篇综述将探讨这些治疗的安全性和有效性，并提出一种在临床环境中可实施的非激素治疗法则。

血管舒缩症状的非药物治疗

西方国家约有50%的女性使用非药物治疗法（表1）来治疗VMS，但其中许多干预措施并没有高质量的证据支持^[17]。

认知行为疗法

一级证据支持专业设计的认知行为疗法（cognitive behavioral therapy, CBT）对VMS治疗的功效^[24-26]。CBT与未治疗组的随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）显示，超过4周的治疗后VMS的等级评分显著降低，可持续至第26周^[14]。与常规患者相比，在接受乳腺癌治疗的女性中也证明了CBT的益处（第9周和第26周时潮热和夜间多汗问题明显改善）^[27]。存在VMS和抑郁症状的女性的RCT中，CBT组减少了因VMS引起的困扰和干

表1 血管舒缩症状的非药物治疗

治疗	疗效证据
认知行为疗法 (CBT)	团体和个人CBT可减少血管舒缩症状 (VMS) 引起的困扰 ^[14]
催眠	减少VMS的次数和严重程度 ^[16] , 并改善睡眠、焦虑和抑郁情绪 ^[16]
膳食补充剂	植物雌激素对VMS有较小改善 ^[17] ; 然而, 目前的证据不足以推荐这种治疗方法
维生素	平均每天减少一次VMS ^[18]
减重	体脂增加会导致更严重的VMS ^[19,20] ; 不能确定减重是否会减少VMS ^[21]
针灸	与未治疗相比, 每周进行5次针灸后VMS显著改善 ^[22] , 与假针灸组相比则无差异 ^[23]

扰, 减少了自我报告的抑郁症状, 重度抑郁症的患病率降低50%, 睡眠和性功能得到改善^[26]。北美绝经学会推荐使用CBT治疗绝经相关症状^[28]。

催眠

两项RCT已经证明, 每周行催眠治疗, 5周后VMS得到了改善。187名绝经后女性的潮热评分(频率和严重程度的复合指标)降低了56%^[15], 而有乳腺癌史的女性则降低了68%^[16]。同时也证明其对睡眠、焦虑和抑郁具有改善作用。催眠得到了国际绝经学会和北美绝经学会在更年期管理方面的支持^[28]。

正念/放松

2014年发表的Cochrane综述得出的结论是, 没有证据表明放松术可有效降低潮热的严重程度或频率^[30]。总体而言证据质量较差, 这一干预方法目前不建议用于VMS^[9]。

锻炼

尚缺乏高质量的证据证明锻炼在管理VMS中的功效^[31]。运动与非运动组的RCT未能通过基于运动的干预证明VMS的显著改善^[32]。虽然一些国际准则建议将运动作为绝经期改变生活方式的一部分^[33], 但证据不支持将运动作为VMS的有效治疗方法^[28]。

瑜伽

2018年发表的Meta分析(包括来自1306名女性的数据)表明, 与未治疗对照和运动对照相比, 瑜伽组的VMS减少^[34]。

减重

观察性研究数据表明, 较高的体重指数和增加体脂与更频繁和/或更严重的VMS相关^[19,20]。一项针对40名女性的研究将减重组与未干预组进行了比较, 减重组女性

自我报告的VMS严重程度明显降低^[21]。女性减重手术后的一项纵向分析也显示, 与基线相比, 自我报告的“困扰程度”有所降低, 但VMS患病率没有变化^[35]。这些观察性研究结果提出了减重可以减轻VMS的建议^[28]。虽然减重可以改善某些女性的VMS, 但也应鼓励超重的绝经后女性减重以避免其他不良健康结局, 例如糖尿病、心血管疾病、肾功能不全和骨关节炎^[36]。

深慢呼吸

RCT显示深慢呼吸对VMS的治疗无获益^[37]。

生活方式的改变

分层穿衣和避免诱发症状等措施可能有所帮助, 但没有高质量证据支持^[28]。

膳食补充剂和中草药

RCT证据表明, 可能具有雌激素作用的膳食补充剂的获益不大。2013年的一项系统性评价(包含4项研究, 共计601名参与者)证明高剂量的异黄酮(>30 mg/d)可减少VMS^[35,38]。但是其他类型的植物雌激素对VMS无效^[38]。在2016年发表的又一项Meta分析中, 补充植物雌激素可在一定程度上降低VMS的频率, 但证据的总体质量较差^[17]。

许多草药补充剂已被建议作为绝经相关症状的治疗方法, 包括红三叶草, 圣约翰草和银杏。然而, 由于证据之间相互矛盾, 草药目前没有被国际绝经指南推荐^[29,39]。在Cochrane综述中, 中草药在减少潮热频率或降低严重程度方面均未显示优于安慰剂^[40]。服用膳食补充剂的大多数女性(70%)没有向医务人员透露该信息^[41]。由于膳食补充剂质量监管不到位且可能与处方药产生相互作用, 因此临床医生应特别询问VMS相关的膳食补充剂使用。

维生素

RCT证明维生素E对VMS的减少作用较小(每天减少

<1次潮热), 临床意义不确定^[18,43]。目前不推荐维生素E用于VMS的治疗。

星状神经节阻滞

星状神经节阻滞 (stellate ganglion block, SGB) 旨在通过将局部麻醉剂注入星状神经节的交感神经中来破坏体温调节。一项包括40名绝经后女性的RCT比较了SGB和假治疗。两组整体潮热发生率相似, 但治疗组中度至重度VMS数量显著减少^[44]。另有研究比较了具有乳腺癌病史的女性使用帕罗西汀和SGB, 在6周的随访中, 两组患者的VMS均显著降低, 但两组之间没有差异^[45]。SGB在治疗VMS中的作用尚不确定, 还需正在进行的RCT提供安全性和有效性数据。

针灸

一项2019年的RCT将一组中度至重度潮热的女性使用针灸治疗 (n=36) 与未进行针灸治疗 (n=34) 进行了比较。干预组每周接受针灸治疗, 为期5周, 在第3周和第6周时, 针灸组报告的VMS明显减少^[22]。2015年的一项Meta分析 (包括869名女性) 提示针灸治疗后VMS的频率和严重程度降低^[46]。

血管舒缩症状的药物治疗

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂/ 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 是一类抗抑郁药物。它们通过阻止5-羟色胺分子再摄取进入突触前神经末梢来增加5-羟色胺的神经传递。常用的SSRI包括氟西汀、舍曲林和西酞普兰。副作用包括恶心、口干、便秘和性功能障碍。帕罗西汀是唯一获得美国食品与药品监督管理局批准用于治疗更年期症状的SSRI。几项RCT比较了SSRI与安慰剂对VMS的疗效^[47-52], 两项试验将SSRI和低剂量雌激素进行对比^[53,54]。

总体来说, SSRI可能对VMS有一定的改善, 但疗效低于平均剂量的MHT^[53,54]。乳腺癌后不建议使用帕罗西汀和氟西汀, 因为它们可能影响他莫昔芬的代谢^[55]。使用任何新药的治疗目标是使用尽可能小的剂量控制症状以最大程度地减少药物副作用。国际绝经学会支持的常用剂量包括帕罗西汀10~15 mg, 艾司西酞普兰10~20 mg, 西酞普兰10~20 mg, 以及5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂去甲文拉法辛100~150 mg和文拉法辛37.5~150 mg/天^[28]。

SSRI/5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂已证明VMS频率总体降低25%~69%, 严重程度降低27%~61%^[28]。

艾司米氮平

艾司米氮平是促进睡眠的抗抑郁药米氮平的对映体, 对组胺、5-羟色胺和肾上腺素能受体起拮抗作用。艾司米氮平对组胺受体5-HT_{2A}具有更强且更具选择性的亲和力。两项双盲3期RCT表明, 当剂量大于4.5 mg时, 中度至重度VMS可一定程度降低, 每日频率降低1.4~2.4次^[56]。使用超过18 mg的艾司米氮平时, 第12周时与安慰剂组相比, VMS严重程度得分改善情况仍然保持显著。不良事件包括嗜睡、疲劳和体重增加。在高剂量 (18 mg) 下, 由于不良反应而导致的停药人数超过19%, 这表明在VMS的治疗剂量下, 艾司米氮平可能没有很好的耐受性^[56]。

加巴喷丁和普瑞巴林

加巴喷丁最初开发可作为抗惊厥药, 也可用于神经性疼痛^[57]。在两项RCT中以证明加巴喷丁对VMS疗效优于安慰剂组^[58,59]。最近的一项Meta分析 (包括3519名参与者) 发现, 在绝经后女性和乳腺癌患者中, 加巴喷丁在减少VMS的频率和严重程度方面优于安慰剂。但是加巴喷丁的疗效不及MHT^[60]。加巴喷丁300 mg/d比氟西汀20 mg/d能更有效地减少VMS^[61]。因此, 多个国际准则支持使用加巴喷丁治疗VMS^[28,62,63], 起始剂量100 mg, 每日3次, 之后每天逐渐增加至900~2400 mg^[28,62]。不良反应增加与剂量增加相关, 不良反应包括头晕和嗜睡^[28]。

在每周至少发生28次潮热的成年女性中, 普瑞巴林相比安慰剂更有效地降低了VMS的频率和严重程度, 这部分女性在为期6周的研究结束时, 几乎有70%接受普瑞巴林的患者对潮热控制感到满意 (对照组为33%)^[64]。尽管迄今为止对普瑞巴林的研究不及加巴喷丁多, 但是普瑞巴林的使用得到了北美绝经学会的支持, 该学会建议每日使用剂量为150~300 mg^[28]。

可乐定

可乐定是一种 α_2 肾上腺素能激动剂, 在澳大利亚批准用于高血压和VMS。两项RCT显示可乐定对乳腺癌后VMS的疗效优于5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂文拉法辛。一项比较文拉法辛75 mg、可乐定0.1 mg和安慰剂的RCT显示, 与安慰剂对照组相比, 潮热减少分别为41%和26%, 尽管安慰剂效应较大, 为29%^[65]。可乐定对VMS的疗效在健康绝经后女性中也被证实^[28,66-68]。建议低剂



图1. 血管舒缩症状患者非激素治疗方案的管理原则建议。改编自Hickey等。

量起始治疗, 25 μg每日两次, 逐渐增加至75~150 μg, 每日两次^[62]。

奥昔布宁

奥昔布宁用于治疗急迫性尿失禁。它具有抗毒蕈碱和抗胆碱能的作用, 也具有解痉作用, 可以为口服或透皮贴制剂。副作用包括口干、排便习惯改变、尿路感染和鼻咽炎。已有两项研究证明, 奥昔布宁给药剂量在2.5~15 mg之间时对VMS的改善优于安慰剂组^[69,70]。一项针对148例女性的奥昔布宁组(15 mg)与安慰剂组的RCT结果显示, 治疗组VMS的频率降低(每天发作次数-9.48和-4.69)。但奥昔布宁组的不良事件较常见, 治疗组中超过50%的人报告口干, 停药率为6.8%^[69]。进一步的RCT显示, 在较低剂量的奥昔布宁(每日5~10 mg)治疗下, 潮热评分、潮热频

率和生活质量均有改善, 且无显著停药率^[70]。尚无奥昔布宁与其他非激素药物的头对头试验, 但使用类似的VMS评分系统, 奥昔布宁的疗效与SSRI和加巴喷丁相似^[70]。目前奥昔布宁在澳大利亚尚未获得治疗VMS的许可。

神经肽3受体拮抗剂

大脑中的体温调节中枢被神经肽3受体激活, 被雌激素抑制^[71]。围绝经期雌激素的减少会影响该系统的体内平衡, 并被认为是发生VMS的机制。神经肽3受体拮抗剂, 来自安斯泰来的fezolinetant试验提示, 在12周内, VMS的发生频率较基线降低了93%^[71]。与安慰剂相比, VMS的发生频率和严重程度均有所降低(-26.5, 安慰剂组为-12.2)。起效时间也很短, 从第1天起fezolinetant开始起效(雌激素起效需要2~4周), 其他获益包括改

善睡眠质量、减少日常干扰、改善功能和减少不良事件。停用fezolinetant后症状复发,提示该药具有生理作用。Fezolinetant目前正在进行3期试验^[72]。

非盲法安慰剂

非盲法安慰剂试验是在受试者完全了解的情况下研究非药理学活性物质(安慰剂)。在既往试验中,安慰剂被用作对照。在探究MHT疗效的研究中,已证实安慰剂组使VMS降低了58%^[73]。多项处方安慰剂的试验表明,肠易激综合征、腰背痛、抑郁和与癌症相关的疲劳症状减轻了^[74]。一项正在进行的试验是在比较在非盲法安慰剂和未经治疗的VMS在两组之间的差异^[74]。

结论

越来越多的RCT和Meta分析的证据支持选择性抗抑郁药加巴喷丁和奥昔布宁对VMS有效。此外,CBT可减少VMS带来的困扰/干扰,并可能对睡眠和情绪产生额外获益。针对神经激肽3受体的新兴疗法表现出高水平的疗效和耐受性,并有可能在未来几年改变临床实践。

图1所示的管理原则为VMS患者提供了非激素治疗选择^[9]。

Potential conflict of interest M Hickey has received funding from QUE oncology for a clinical trial of non-hormonal treatments for vasomotor symptoms.

Source of funding Nil.

ORCID

M. Hickey  <http://orcid.org/0000-0002-3941-082X>

参考文献

- Davis SR, Lambrinouadaki I, Lumsden M, et al. Menopause. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15004
- Carpenter JS, Woods NF, Otte JL, et al. MsFLASH participants' priorities for alleviating menopausal symptoms. *Climacteric* 2015;18:859-66
- Prague JK, Dhillo WS. Treating hot flushes with a neurokinin 3 receptor antagonist. *Oncotarget* 2017;8:106153-4
- Prague JK, Dhillo WS. Neurokinin 3 receptor antagonism - the magic bullet for hot flushes? *Climacteric* 2017;20:505-9
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015;175:531-9
- Marino JL, Saunders CM, Emery L, Green H, Doherty DA, Hickey M. Nature and severity of menopausal symptoms and their impact on quality of life and sexual function in cancer survivors compared with women without a cancer history. *Menopause* 2014;21:267-74
- Iliodromiti S, Wang W, Lumsden MA, et al. Variation in menopausal vasomotor symptoms outcomes in clinical trials: a systematic review. *BJOG* 2020;127:320-33
- Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD004143
- Hickey M, Szabo RA, Hunter MS. Non-hormonal treatments for menopausal symptoms. *BMJ* 2017;359:j5101
- Kim N, Gross C, Curtis J, et al. The impact of clinical trials on the use of hormone replacement therapy: a population-based study. *J Gen Intern Med* 2005;20:1026-31
- de Jong-van den Berg LT, Faber A, van den Berg PB. HRT use in 2001 and 2004 in The Netherlands-a world of difference. *Maturitas* 2006;54:193-7
- 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
- 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
- Ayers B, Smith M, Hellier J, Mann E, Hunter MS. Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial. *Menopause* 2012;19:749-59
- Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, Carpenter JS, Keith TZ. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2013;20:291-8
- Elkins G, Marcus J, Stearns V, et al. Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2008;26:5022-6
- Franco OH, Chowdhury R, Troup J, et al. Use of plant-based therapies and menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;315:2554-63
- Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998;16:495-500
- Gold EB, Crawford SL, Shelton JF, et al. Longitudinal analysis of changes in weight and waist circumference in relation to incident vasomotor symptoms: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2017;24:9-26
- Thurston RC, Sowers MR, Sternfeld B, et al. Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2009;170:766-74
- Thurston RC, Ewing LJ, Low CA, Christie AJ, Levine MD. Behavioral weight loss for the management of menopausal hot flashes: a pilot study. *Menopause* 2015;22:59-65
- Lund KS, Siersma V, Brodersen J, Waldorff FB. Efficacy of a standardised acupuncture approach for women with bothersome menopausal symptoms: a pragmatic randomised study in primary care (the ACOM study). *BMJ Open* 2019;9:e023637
- Dodin S, Blanchet C, Marc I, et al. Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7):CD007410
- Kauffman RP. Telephone-based CBT reduced insomnia severity more than menopause education in menopausal women. *Ann Intern Med* 2016;165:JC30
- Guthrie KA, Larson JC, Ensrud KE, et al. Effects of pharmacologic and nonpharmacologic interventions on insomnia symptoms and self-reported sleep quality in women with hot flashes: a pooled analysis of individual participant data from four MsFLASH trials. *Sleep* 2018;41:zsx190

26. Green SM, Donegan E, Frey BN, *et al.* Cognitive behavior therapy for menopausal symptoms (CBT-Meno): a randomized controlled trial. *Menopause* 2019;26:972–80
27. Mann E, Smith MJ, Hellier J, *et al.* Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:309–18
28. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015;22:1155–72
29. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
30. Saensak S, Vutyavanich T, Somboonporn W, Srisurapanont M. Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(7):CD008582
31. Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, MacArthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(11):CD006108
32. Daley AJ, Thomas A, Roalfe AK, *et al.* The effectiveness of exercise as treatment for vasomotor menopausal symptoms: randomised controlled trial. *BJOG* 2015;122:565–75
33. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Treatment for symptoms of the menopause. 2018. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/patients/patient-information-leaflets/gynaecology/pi-treatment-symptoms-menopause.pdf>. [last accessed May 11, 2020]
34. Cramer H, Peng W, Lauche R. Yoga for menopausal symptoms—a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2018;109:13–25
35. Goughnour SL, Thurston RC, Althouse AD, *et al.* Assessment of hot flushes and vaginal dryness among obese women undergoing bariatric surgery. *Climacteric* 2016;19:71–6
36. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, *et al.* The science of obesity management: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2018;39:79–132
37. Carpenter JS, Burns DS, Wu J, *et al.* Paced respiration for vasomotor and other menopausal symptoms: a randomized, controlled trial. *J Gen Intern Med* 2013;28:193–200
38. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(12):CD001395
39. Mintziari G, Lambrinouadaki I, Goulis DG, *et al.* EMAS position statement: non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms. *Maturitas* 2015;81:410–13
40. Zhu X, Liew Y, Liu ZL. Chinese herbal medicine for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD009023
41. Mahady GB, Parrot J, Lee C, Yun GS, Dan A. Botanical dietary supplement use in peri- and postmenopausal women. *Menopause* 2003;10:65–72
42. National Institute for Health Care and Excellence [ng23]. Menopause: diagnosis and management. November 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23> [last accessed May 11, 2020]
43. Biglia N, Sgandurra P, Peano E, *et al.* Non-hormonal treatment of hot flushes in breast cancer survivors: Gabapentin vs. vitamin E. *Climacteric* 2009;12:310–18
44. Walega DR, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women. *Menopause* 2014;21:807–14
45. Rahimzadeh P, Imani F, Nafissi N, Ebrahimi B, Faiz S. Comparison of the effects of stellate ganglion block and paroxetine on hot flashes and sleep disturbance in breast cancer survivors. *Cancer Manag Res* 2018;10:4831–7
46. Chiu HY, Pan CH, Shyu YK, Han BC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2015;22:234–44
47. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, *et al.* Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:267–74
48. LaCroix AZ, Freeman EW, Larson J, *et al.* Effects of escitalopram on menopause-specific quality of life and pain in healthy menopausal women with hot flashes: a randomized controlled trial. *Maturitas* 2012;73:361–8
49. Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM, *et al.* Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. *Menopause* 2013;20:1027–35
50. Pae CU, Park MH, Marks DM, Han C, Patkar AA, Masand PS. Desvenlafaxine, a serotonin-norepinephrine uptake inhibitor for major depressive disorder, neuropathic pain and the vasomotor symptoms associated with menopause. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:75–90
51. Simon JA, Chandler J, Gottesdiener K, *et al.* Diary of hot flashes reported upon occurrence: results of a randomized double-blind study of raloxifene, placebo, and paroxetine. *Menopause* 2014;21:938–44
52. Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:77–87
53. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, *et al.* Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1058–66
54. Caan B, LaCroix AZ, Joffe H, *et al.* Effects of estrogen and venlafaxine on menopause-related quality of life in healthy postmenopausal women with hot flashes: a placebo-controlled randomized trial. *Menopause* 2015;22:607–15
55. Cobin RH, Goodman NF, American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on MENOPAUSE-2017 UPDATE. *Endocr Pract* 2017;23:869–80
56. Birkhaeuser M, Bitzer J, Braat S, Ramos Y. Esmirtazapine treatment of postmenopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. *Climacteric* 2019;22:312–22
57. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, *et al.* Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD007938
58. Pinkerton JV, Kagan R, Portman D, *et al.* Phase 3 randomized controlled study of gastroretentive gabapentin for the treatment of moderate-to-severe hot flashes in menopause. *Menopause* 2014;21:567–73
59. Saadati N, Mohammadjafari R, Natanj S, Abedi P. The effect of gabapentin on intensity and duration of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Glob J Health Sci* 2013;5:126–30
60. Shan D, Zou L, Liu X, Shen Y, Cai Y, Zhang J. Efficacy and safety of gabapentin and pregabalin in patients with vasomotor symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;222:564–579.e12
61. Rahmanian M, Mohseni A, Ghorbani R. A crossover study comparing gabapentin and fluoxetine for the treatment of vasomotor symptoms among postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131:87–90
62. Australasian Menopause Society. Non-hormonal treatments for menopausal symptoms. 2017. Available from: https://www.menopause.org.au/images/stories/infosheets/docs/AMS_Nonhormonal_Treatments_for_Menopausal_Symptoms.pdf [last accessed May 11, 2020]
63. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal

- symptoms. *Obstet Gynecol* 2014;123:202–16
64. Loprinzi CL, Qin R, Balcueva EP, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol* 2010;28:641–7
 65. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, et al. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3862–8
 66. Edington RF, Chagnon JP, Steinberg WM. Clonidine (Dixarit) for menopausal flushing. *Can Med Assoc J* 1980;123:23–6
 67. Bolli P, Simpson FO. Clonidine in menopausal flushing: a double-blind trial. *N Z Med J* 1975;82:196–7
 68. Wren BG, Brown LB. A double-blind trial with clonidine and a placebo to treat hot flushes. *Med J Aust* 1986;144:369–70
 69. Simon JA, Gaines T, LaGuardia KD. Extended-release oxybutynin therapy for vasomotor symptoms in women: a randomized clinical trial. *Menopause* 2016;23:1214–21
 70. Leon-Ferre RA, Novotny PJ, Wolfe EG, et al. Oxybutynin vs placebo for hot flashes in women with or without breast cancer: a randomized, double-blind clinical trial (ACCRU SC-1603). *JNCI Cancer Spectr* 2019;4:pkz088
 71. Depypere H, Timmerman D, Donders G, et al. Treatment of menopausal vasomotor symptoms with fezolinetant, a neurokinin 3 receptor antagonist: a phase 2a trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:5893–905
 72. Astellas. Astellas Initiates Phase 3 Clinical Trials for Fezolinetant in Postmenopausal Women with Vasomotor Symptoms 2019. Available from: www.astellas.com/en/news/14866 [last accessed 23 Feb 2020]
 73. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002978
 74. Pan Y, Meister R, Löwe B, et al. Non-concealed placebo treatment for menopausal hot flashes: study protocol of a randomized-controlled trial. *Trials* 2019;20:508

文后点评

含雌激素的绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 是VMS的最有效治疗方法, 也可改善泌尿生殖系统症状。但是MHT不适合某些女性使用, 另一部分女性则不愿使用, 因此需要安全有效的非激素治疗。

血管舒缩症状的非药物治疗

认知行为疗法: 一级证据支持专业设计的认知行为疗法 (CBT) 对VMS治疗的功效。北美绝经学会推荐使用CBT治疗更年期症状。**催眠:** 得到了国际绝经学会和北美绝经学会在更年期管理方面的支持。**正念/放松:** 没有证据表明放松术可有效降低潮热的严重程度或频率。**锻炼:** 虽然一些国际准则建议将运动作为更年期改变生活方式的一部分, 但证据不支持将运动作为VMS的有效治疗方法。**植物雌激素:** 对VMS有较小改善; 目前的证据不足以推荐这种治疗方法。**针灸:** 与未治疗相比, 每周进行5次针灸后VMS显著改善, 与假针灸组相比则无差异。

血管舒缩症状的药物治疗

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI): 可能对VMS有一定的改善, 但疗效不及平均剂量的MHT。**加巴喷丁和普瑞巴林:** 加巴喷丁最初开发可作为抗惊厥药, 也可用于神经性疼痛。在两项随机对照试验中以证明加巴喷丁对VMS的疗效优于安慰剂组。普瑞巴林的使用得到了北美绝经学会的支持, 该学会建议每日剂量为150~300 mg。**可乐定:** 对VMS的疗效优于5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂文拉法辛。**神经激肽3受体拮抗剂:** 神经激肽3受体拮抗剂来自安斯泰来的fezolinetant试验提示, 在12周内, VMS的频率较基线降低了93%。

结语: 越来越多的随机对照研究和Meta分析的证据支持选择性抗抑郁药加巴喷丁和奥昔布宁对VMS有效。此外, CBT可减少VMS带来的困扰, 并可能对睡眠和情绪有益。针对神经激肽3受体的新兴疗法表现出高水平的疗效和耐受性, 并有可能在未来几年改变临床实践。

(北京大学人民医院 杨欣)

综述

失眠与绝经：发病机制和治疗的叙述性综述

Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments

P. Proserpio^a, S. Marra^b, C. Campana^a, E. C. Agostoni^a, L. Palagini^c , L. Nobili^{b,d} and R. E. Nappi^e

^aCenter of Sleep Medicine, Department of Neuroscience, Niguarda Hospital, Milan, Italy; ^bDINOGLMI, University of Genoa, Genoa, Italy; ^cDepartment of Clinical Experimental Medicine, Psychiatric Unit, School of Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy; ^dIRCCS G. Gaslini Institute, University of Genoa, Genoa, Italy; ^eResearch Center for Reproductive Medicine, Gynecological Endocrinology and Menopause, Obstetrics and Gynecology Unit, IRCCS S. Matteo Foundation, Department of Clinical, Surgical, Diagnostic and Paediatric Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy

罗敏 译校

摘要

绝经过渡期与睡眠障碍频率增加有相关性。失眠是更年期女性最常见的症状之一。根据其发病模型(3-P模型),各种潜在因素(如慢性失眠史、衰老本身)会增加更年期失眠的风险。此外,多重诱发因素和长期存在的影响因素与更年期失眠相关。这些因素包括激素变化、绝经过渡期症状(例如潮热、夜间多汗)、情绪障碍、健康状况不佳和疼痛、其他类型的睡眠障碍以及昼夜节律变化等。因此,失眠的诊治需要多学科团队对更年期女性的心理和躯体症状进行细致评估。治疗方案包括各种药物以及行为干预。实际上,无论患者是否合并情绪障碍和/或血管舒缩症状(vasomotor symptoms, VMS),行为认知治疗是针对一般人群失眠的一线治疗。各种抗抑郁药似乎能够改善睡眠障碍。如果患者合并VMS,从风险-获益方面考虑,应进行绝经激素治疗以缓解VMS相关的失眠。最后,鉴于褪黑素良好的耐受性、安全性以及对患者多种睡眠觉醒参数的疗效,缓释褪黑素可以作为≥55岁女性的一线药物。

ARTICLE HISTORY

Received 12 February 2020
Revised 29 June 2020
Accepted 14 July 2020
Published online 3 September 2020

关键词

失眠; 睡眠障碍;
褪黑素; 激素补充治疗;
认知行为疗法;
昼夜节律系统

引言

当前的研究证据表明,睡眠时发生的神经生理现象展现为人体的不同功能。睡眠确实对大脑的多种功能至关重要,例如学习和记忆的巩固;睡眠也有助于代谢和激素调节。男性与女性之间睡眠有所不同,这可能跟两性之间激素分泌的差异有关。在整个生命周期,女性抱怨睡眠质量越来越差,而某些“易感阶段”与月经周期、妊娠、更年期等特殊状况有关^[1,2]。

本篇叙述性综述旨在总结更年期睡眠障碍发病机制的最新理论。实际上,深入了解绝经过渡期及绝经后睡眠的影响因素对于有效治疗睡眠障碍也很重要。最后,在本文的末尾部分,我们会总结更年期失眠的主要治疗措施,并提供流程图以便临床医生选择更加合理的药物或行为治疗策略。

方法

以“menopause”和“sleep disturbances/disorders”

或“insomnia”为检索词,查询美国国家医学图书馆(Medline Database, Google scholar, Scopus)收录的发表于1980年1月至2020年1月间关于更年期失眠的文献。纳入有关绝经过渡期睡眠障碍的患病率、更年期和失眠发病机制之间的相关性、更年期失眠的治疗等相关研究。排除标准:非英文文献、无法获得全文的文献、毕业论文、信件。两位团队成员(C.C.和R.E.N.)分别提取文献数据。

失眠:定义和流行病学

失眠指即使具备良好的睡眠环境,仍然存在入睡困难和睡眠维持障碍,并导致患者日间社会功能障碍。如果连续3个月内每周至少有3个晚上发生失眠,即为“慢性失眠”^[3]。慢性失眠导致患者社交、工作、生活受到严重干扰^[4]。失眠的日间症状包括疲乏、困倦、情绪障碍、记忆力和注意力变化进而发生意外事故。最近有证据支持失眠与心血管疾病(例如高血压、心血管病)、糖尿病和死亡率增加有关^[5]。

从流行病学角度,失眠是非常常见的健康问题。各国的大型队列研究结果中,失眠的患病率区间宽泛。不同区域和文化差异,以及评估工具的异质性导致了患病率的极大差异。2006年一项人群研究发现,6%~33%的受访者患有失眠^[6]。

各种研究提示,女性较男性更易主诉失眠^[2]。失眠会随着年龄增长而增加^[6]。失眠似乎在女性生殖周期的不同阶段中都很常见,并随月经周期而变化,提示性激素波动在几种睡眠障碍中起重要作用^[7,8]。

更年期失眠

睡眠变化是绝经过渡期的一个关键症状^[7],受许多因素影响:包括许多生物和生物钟因素,例如衰老相关的躯体变化、更年期症状[例如血管舒缩症状(vasomotor symptoms, VMS)]、健康状况不佳感、情绪症状;亦有并发的慢性健康问题(腰背痛、骨骼肌肉疾病、骨关节炎)^[9];还有社会经济学、社会心理学、民族种族等因素^[10]。排除衰老和其他混杂因素,更年期分期与睡眠障碍之间的独立相关性已经被证实^[8]。与阻塞性睡眠呼吸暂停(16%~20%)或不宁腿综合征(20%~24%)等其他类型相比,失眠是更年期睡眠障碍最常见的类型^[11-16](表1)。

一项多种族调查研究[跨国女性健康研究(the Study of Women's Health Across the Nation, SWAN研究)]对受访女性进行包括度过更年期的10年随访,46%~68%的更年期女性患有失眠,绝经前女性的失眠患病率为38%^[17,18]。另外一项针对拉美女性的大型调查发现,随着女性年龄和更年期阶段递进,失眠患病率上升^[19]。

绝经前睡眠情况是更年期失眠的主要预测因素。既往的慢性失眠状态与未来发生睡眠障碍密切相关^[20,21]。在失眠的各种亚型中,与早醒和非恢复性睡眠不同,睡眠维持障碍是最常见的亚型^[22-24]。在一般人群中,更年期失眠引发多种负面效应,例如健康状态相关的生活质量差、工作效率降低、健康照护增加等^[25];并导致焦虑、抑郁、心血管疾病的患病率升高^[26-28]。

失眠与更年期:病理生理的联系

引起更年期女性失眠的机制是多方面的,其中包括激素变化、绝经过渡期症状(例如潮热、夜间多汗)和情绪障碍,也包括在中年和衰老过程中并存的其他因素例如抑郁^[25]、肥胖^[29]、健康状况不佳、其他类型睡眠障碍增加等^[16,23]。

性激素变化

许多研究都报道了性激素对睡眠的影响^[30-34]。黄体酮

具有抗焦虑和镇静作用,通过刺激苯二氮卓类受体有助于非快速动眼睡眠。雌激素似乎可以缩短睡眠潜伏期和减少早醒次数^[34]。事实上,有研究发现低雌激素水平与更严重的早醒有关^[26]。此外,雌激素调节夜间体温最低的时间点。有证据表明,终止雌激素治疗后,夜间体温最低的时间点前移,体温降低的幅度也发生变化^[35]。目前关于雌激素对睡眠影响方面了解有限。一项横断面观察性研究显示,硫酸脱氢表雄酮与一般女性群体入睡后觉醒呈正相关^[36]。关于甾体激素水平与更年期睡眠问题的其他研究提示,卵泡刺激素、雌二醇变化、雌二醇/总睾酮比值与绝经过渡期及育龄晚期的低质量睡眠有关^[37]。

尽管开展了深入研究,仍然没有证实多导睡眠图特征、更年期阶段、激素水平之间的相关性。这可能归因于更年期存在多个影响因素,包括期间测量值的高度异质性。因此导致性激素的相关影响被质疑,例如未证实更年期失眠的女性卵泡刺激素水平与入睡后觉醒(这部分人群中常见的一种睡眠变化)之间的相关性^[32]。

潮热

潮热是进入更年期的常见症状(近80%女性会发生^[38]),潮热被认为是睡眠障碍的重要原因之一^[39,40]。潮热一直被认为与自我报告睡眠质量下降有相关性,潮热与夜间觉醒亦可能有关联^[17,41]。更年期女性VMS与睡眠之间相互影响的研究结果有差异;这种差异可能与根据强度和干扰睡眠连续性对潮热的分类有关。Campbell和Murphy^[42]提出,29%的更年期潮热的女性存在失眠症状。他们发现,即使不合并VMS,入睡前和睡眠期身体核心温度高与睡眠效率差、黄体生成素偏高显著相关。近期研究发现近80%的潮热会干扰睡眠^[43]。纵向研究的数据表明,与无潮热的女性相比,患有中/重度潮热的女性夜间频繁觉醒的风险更高^[13]。令人烦恼的潮热和其他症状可能与睡眠障碍有关^[8]。最近的一项研究表明,客观监测的潮热增加在入睡早期和早醒过程中最常见,典型发生是在早醒之前或同时发生;夜间潮热次数与睡眠障碍指标的恶化相关^[44]。对潮热进行绝经激素治疗(menopausal hormone therapy, MHT)似乎可以改善睡眠质量^[11,45]。

情绪障碍

关于更年期、情绪障碍与失眠之间的关系已经有许多研究报道。抑郁是睡眠不佳的危险因素^[21];更年期女性(尤其是合并潮热者)重度抑郁发作的风险增高^[9]。根据“多米诺效应理论”,睡眠会受到潮热或其他绝经相关因

表1 其他类型更年期睡眠障碍的患病率、病理生理、症状和治疗

睡眠障碍	患病率 (%)	病理生理	症状/体征	治疗
阻塞性睡眠呼吸暂停	16-20	女性激素 (孕酮) 的保护作用丧失; 体重增加和脂肪分布变化	肥胖 打鼾和被目击有呼吸暂停 口干 窒息 夜尿 夜间出汗 白天嗜睡 早晨或夜间头痛	减重 CPAP
RLS/PLM	20-24	衰老; 女性激素的未知作用 (高雌激素水平通常会增加RLS的风险)	行走冲动, 通常伴有下肢不愉快感。必须是如下症状: • 休息或不活动期间开始或恶化 • 可通过运动部分或全部缓解 • 仅发生或主要发生在晚上或夜间	多巴胺激动剂加巴喷丁、普瑞巴林

CPAP, 持续正压通气; PLM, 周期性腿部运动; RLS, 不宁腿综合征。

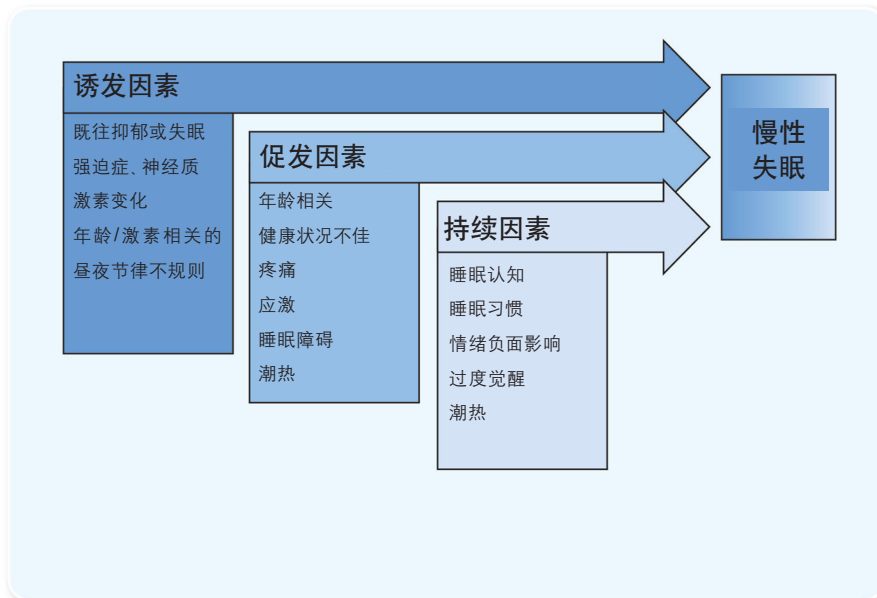


图1. 围绝经期失眠模型 (3-P模型)。

素的影响, 夜间频繁觉醒会让患者感到数次突然发作的焦虑 (也会使已经存在的焦虑或抑郁情绪加重)。反复觉醒接下来可能导致整夜都表现出焦虑。最后, 睡眠碎片化可能引起日间情绪症状。由此而论, 睡眠中断引发失眠, 失眠引发抑郁, 由此形成一个恶性循环^[46] (图1)。

昼夜节律变化

睡眠/觉醒的交替受两种生理机制调节, 分别是昼夜节律和自我平衡^[47]。自我平衡系统负责调节睡眠深度, 昼夜节律生物钟控制睡眠时间。昼夜节律受到下丘脑视交叉上核的内分泌起搏器控制。视交叉上核通常受日间相关的

各种刺激信号控制, 其中光线是哺乳动物最重要的刺激信号。松果体是根据光线水平合成褪黑素的神经核。缺乏光线是松果体分泌褪黑素的主要刺激信号。褪黑素通过其催眠和对昼夜节律的同步化作用有助于睡眠。最近研究发现这种激素在调节情绪、免疫应答、肿瘤发生、生殖等方面也扮演重要角色^[48]。

昼夜节律系统变化、褪黑素分泌减少通常与衰老有关, 二者密切相关。有限的研究数据显示, 绝经后女性昼夜节律改变 (生物钟时相后移) 可能加重失眠症状, 特别是睡眠碎片化和早醒^[49]。尽管还存在许多知识空白, 动物模型提示生殖激素分泌变化会改变昼夜节律^[50]。昼夜节律对于睡

眠/觉醒和情绪调节十分关键。人群研究进一步发现,更年期女性焦虑和抑郁增加与睡眠/觉醒节律改变有关^[51,52]。

更年期雌激素水平骤降和褪黑素水平逐渐降低似乎对失眠进展起重要作用。实际上,这些激素的变化最终导致睡眠障碍和更年期生活质量下降^[53]。Toffol等研究发现绝经后女性夜间血清褪黑素浓度低于围绝经期女性^[51]。有趣的是,在完全绝经时可以观察到一个短暂的褪黑素高峰。此时,尽管雌激素水平很低,女性仍可以感到短暂的睡眠质量改善^[9]。在此之后,褪黑素分泌持续减少,有些女性可能患睡眠时相前移综合征。

一些作者提出褪黑素和性激素环境之间复杂的相互作用依赖于性激素对褪黑素作用的影响,而不是褪黑素本身的水平^[54]。短时摄入褪黑素会降低体温、糖耐量和胰岛素敏感性,增加促甲状腺激素,刺激黄体生成素。受月经周期调节的性激素变化会影响上述大部分作用,绝经后这些作用减少^[54]。褪黑素通过扩张外周血管、调节体温,进而有助于睡眠。这些作用受性激素调节,在绝经后这些作用可能减少^[54],从而加速失眠进展。此外,褪黑素水平的变化导致几乎所有器官生物功能发生重要变化,这些变化有可能影响睡眠质量^[55]。

近年来大量研究从不同机制上证实睡眠障碍和睡眠/觉醒节律紊乱是痴呆的危险因素。事实上,昼夜节律系统似乎有助于清除一些蛋白质,而这些蛋白质与痴呆的多种发病机制有关。流行病学研究证实女性患痴呆的风险更高,提示性激素对认知有调节作用^[34,56]。因此,更年期卵巢分泌激素减少,可以直接或间接通过增加睡眠障碍影响认知储备,加速认知能力下降^[57]。

更年期失眠的治疗

对于更年期女性而言,失眠可能是睡眠障碍的主要症状,也可能是掺杂在其他类型睡眠障碍中的次要症状。因此,在开始治疗之前,必须先鉴别诊治这些疾病。最近,意大利睡眠医学协会发布了一份立场声明,为绝经后睡眠障碍管理提供了循证支持^[58]。在评估睡眠问题的过程中,临床医生应该通过询问睡眠史或利用特定评估问卷,判断与更年期症状、月经模式改变、更年期其他问题有关系的睡眠困难发生时间;此外,还应询问与呼吸睡眠暂停或运动障碍有关的症状^[58](表1)。

失眠的诊断通常是依据临床评估,不推荐多导联睡眠监测。但是,治疗无反应或考虑存在其他类型睡眠障碍时,建议进行多导联睡眠监测^[59]。

通常,识别失眠风险相对较高的患者对于失眠一级预防(即压力管理教育)和二级预防(即改善睡眠相关行

为)策略是很重要的。在绝经过渡期,有失眠风险的女性(即重度经前期综合征和神经质人格类型)也可能从同样的预防干预中获益^[60,61]。

根据欧洲失眠诊疗指南,在一般人群中,任何年龄的成年人慢性失眠的一线治疗方案是失眠行为认知疗法(cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I)。当CBT-I效果不佳或无法实施时,可以考虑进行药物干预^[62]。

表2总结了更年期失眠管理最相关的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)。

行为认知治疗

CBT-I代表针对失眠的认知和行为因素进行多元化治疗。它在一般人群中的有效性已被多个对照研究证实^[63]。

更年期症状长期管理策略和健康研究协作网(Menopause Strategies Finding Lasting Answers for Symptoms and Health research network, MsFLASH)有两项研究。第一项研究是RCT^[64],对比分析通过电话进行的CBT-I干预和更年期宣教之间疗效差异。在这项研究中,CBT-I在改善自主报告的失眠症状、睡眠质量、入睡延迟、入睡后觉醒时间、睡眠有效性方面效果显著优于宣教组。此外,CBT-I组比宣教组在减少自主报告潮热发生方面更有效。第二项研究^[65]比较分析一些RCT结果,这些RCT旨在研究不同干预方法对严重程度类似的失眠和VMS女性的治疗效果。通过分析各试验纳入的546名围绝经期女性发现,在治疗伴有潮热的中重度失眠方面,通过电话进行CBT-I比其他常用的药物治疗或改善生活方式更有效。如果没有条件进行CBT-I,健康锻炼和使用抗抑郁药文拉法辛可以让睡眠质量得到中度改善^[65]。

最近的一项对照试验^[66]对150名绝经后失眠女性进行了健康宣教、睡眠限制疗法(sleep restriction therapy, SRT)或CBT-I。SRT要求患者将卧床时间限制在与平均总睡眠时间相等的范围内。这种有意识地限制卧床时间可能导致轻度的睡眠剥夺,但会有利于更快入睡和更深度睡眠。SRT的最终结果也是减少影响睡眠的消极观念和态度。与睡眠宣教相比,CBT-I和SRT对于治疗失眠更加有效。虽然CBT-I和SRT治疗失眠效果相当,但是CBT-I在改善睡眠维持方面优于SRT,而睡眠维持障碍恰恰是常见的围绝经期问题。

绝经激素治疗

长期以来,MHT被视为治疗更年期失眠的有效方案^[67-76]。但是,最近的荟萃分析提示,MHT只能改善合并

表2 更年期女性失眠治疗的随机对照研究

治疗方案	研究	研究对象	干预方法	睡眠结局	结果
CBT-I	McCurry <i>et al.</i> ⁶⁴	106例围绝经期和绝经后女性	CBT-I, 电话更年期宣教	ISI, PSQI	CBT-I改善自我报告失眠症状和VMS
	Guthrie <i>et al.</i> ⁶⁵	546例围绝经期和绝经后女性	CBT-I, 艾司西酞普兰、瑜伽、有氧运动、 ω 3脂肪酸、口服E2、文拉法辛	ISI, PSQI	CBT-I对ISI的降幅最大。运动和文拉法辛对ISI的影响相似; 艾司西酞普兰、瑜伽和E2组观察到ISI小幅降低。CBT-I对PSQI的降低幅度最大。艾司西酞普兰、运动、瑜伽、雌二醇和文拉法辛对PSQI的降低明显优于对照组。 ω -3补充剂未改善失眠症状
	Drake <i>et al.</i> ⁶⁶	150例绝经后女性	CBT-I, 睡眠卫生教育, 睡眠限制疗法	ISI, 睡眠日记	CBT-I和睡眠限制均可有效治疗失眠。CBT-I在改善睡眠维持方面优于睡眠限制
MHT	Hays <i>et al.</i> ⁶⁸	16 608例绝经后女性	0.625 mg CEE+2.5 mg MPA vs 安慰剂	WHIIRS	CEE+MPA在睡眠障碍方面产生了具有统计学意义但较小且无临床意义的获益。在50~54岁VMS女性中, CEE+MPA改善了VMS, 在睡眠障碍方面的获益较小
	Saletu-Zyhlarz <i>et al.</i> ⁶⁹	51例绝经后女性	2 mg EV+3 mg DNG vs 2 mg EV vs 安慰剂	PSG参数和PSQI	EV+DNG显著改善了主观睡眠质量, 并略微改善了客观睡眠和觉醒质量相关变量
	Sherman <i>et al.</i> ⁷⁰	246例绝经后女性伴心脏病	0.625 mg CEE vs CEE+2.5 mg/day MPA vs 安慰剂	WHIIRS	MHT与任何健康相关生活质量的更有利结局均无显著相关性
	Heinrich and Wolf ⁷¹	51例子宫切除女性	2 mg EV vs EV+100 mg MP vs 安慰剂	ADSK睡眠项目+来自绝经期指数的睡眠项目(合并)	EV或EV+MP治疗对情绪、健康、更年期症状、睡眠质量和抑郁症状无影响
	Savolainen-Peltonen <i>et al.</i> ⁷⁴	150例绝经后女性(半数重度VMS, 半数无症状)	经皮给药1 mg E2 vs 口服E2 2 mg伴或不伴5 mg MPA vs 安慰剂	WHQ睡眠项目	在基线VMS女性中, MHT显著改善了睡眠评分
	Cintron <i>et al.</i> ⁷⁵	727例围绝经期和绝经后女性	口服CEE vs 经皮E2+MP (200 mg) vs 安慰剂	PSQI	两种MHT方案都使睡眠质量改善
	LeBlanc <i>et al.</i> ⁷⁶	37例绝经后女性	2 mg E2	OHSU SL睡眠日记	接受E2治疗的女性在更年期症状和睡眠方面改善更好
抗抑郁药	Ensrud <i>et al.</i> ⁸⁸	205例围绝经期和绝经后女性伴有VMS	艾司西酞普兰(10~20 mg/d) vs 安慰剂	ISI, PSQI	10~20 mg/d的艾司西酞普兰在随访8周时可减轻失眠症状, 改善主观睡眠质量
	DeFronzo <i>et al.</i> ⁸⁹	25例更年期女性	艾司西酞普兰(10~20 mg/d) vs 安慰剂	PSQI	艾司西酞普兰诱导VMS频率和严重程度降低, 并改善烦躁不安、焦虑、生活质量和睡眠

(转下表)

表2 续

治疗方案	研究	研究对象	干预方法	睡眠结局	结果
	Davari-Tanha <i>et al.</i> ⁹⁰	20例绝经后女性	文拉法辛 (75mg/d) vs 西酞普兰 (20 mg/d) vs 安慰剂	PSQI	西酞普兰和文拉法辛在降低睡眠障碍和VMS严重程度方面的疗效与安慰剂相当。西酞普兰在降低VMS频率方面比文拉法辛更有效。文拉法辛治疗抑郁症疗效优于西酞普兰
	Suvanto-Luukkonen <i>et al.</i> ⁹¹	150例绝经后女性	氟西汀(10~30 mg/d) vs 西酞普兰 (10~30 mg/d) vs 安慰剂	患者报告	仅西酞普兰组失眠明显改善; 3组VMS均无改善
BDZ和Z-药物	Dorsey <i>et al.</i> ¹¹⁰	141例围绝经期或绝经后女性	唑吡坦 (10 mg/d) vs 安慰剂	基于日记的睡眠参数和GSDS	唑吡坦诱导TST增加、WASO和觉醒次数减少以及日间功能睡眠相关困难改善
	Soares <i>et al.</i> ¹¹¹	410例围绝经期或绝经后女性	埃佐匹克隆 (3mg/d) vs 安慰剂	医生对绝经、GCS、MADRS和SDS的总体评估	埃佐匹克隆显著改善睡眠并对情绪、生活质量和绝经相关症状产生积极影响
	Joffe <i>et al.</i> ¹¹²	46例围绝经期或绝经后女性	埃佐匹克隆 (3mg/d) vs 安慰剂	ISI和基于日记的睡眠参数	埃佐匹克隆降低了ISI评分, 改善了所有睡眠参数、抑郁症状、焦虑症状、生活质量和夜间而非日间VMS
加巴喷丁	Yurcheshen <i>et al.</i> ¹¹⁹	141例围绝经期女性伴VMS	加巴喷丁 (300 mg, 每日三次) vs 安慰剂	PSQI	加巴喷丁诱导睡眠质量因子评分、睡眠效率因子评分和总体PSQI评分改善

ADSK, 德文版流行病学研究中心抑郁量表; BDZ, 苯二氮卓类; CBT-I, 失眠认知行为治疗; CEE, 结合雌激素; DNG, 地诺孕素; E2, 雌二醇; EV, 戊酸雌二醇; GCS, 格林更年期量表; GSDS, 一般睡眠障碍量表; ISI, 失眠严重程度指数; MADRS, Montgomery Asberg抑郁评定量表; MHT, 绝经激素治疗; MP, 微粒化黄体酮; MPA, 醋酸甲羟孕酮; OHSU SL, 俄勒冈健康与科学大学睡眠实验室; PSG, 多导睡眠描记术; PSQI, 匹兹堡睡眠质量指数; SDS, 席汉残疾量表; TST, 总睡眠时间; VMS, 血管舒缩症状; WASO, 入睡后觉醒时间; WHIIRS, 女性健康倡议失眠评定量表; WHQ, 女性健康问卷。

VMS症状的患者生活质量^[73]。实际上, MHT可能通过改善其他影响更年期睡眠的症状而起作用。雌激素通过去甲肾上腺素和组胺通路发挥抗抑郁作用, 并直接作用于睡眠和体温调节^[33,35,77,78]。孕激素有直接镇静作用, 它通过刺激苯二氮卓类受体, 引起非快速动眼睡眠期 γ -氨基丁酸受体合成增加。另外, 作为 γ -氨基丁酸激动剂, 孕激素具有抗焦虑作用, 这方面具体机制不详^[33,37]。不同孕激素的代谢产物不同, 对睡眠的具体影响也不一样。最近一项研究显示, 口服微粒化黄体酮对治疗VMS和改善睡眠特别有效, 研究强调了更年期女性的用药安全性^[79]。如果为了缓解失眠决定开具MHT处方, 应评估收益是否大于MHT相关风险^[80-83]。最近的研究数据显示, 经皮雌激素联合微粒化黄体酮不会增加卒中或其他血栓栓塞事件的风险。因此, 考虑到静脉血栓的风险, 经皮雌激素治疗似乎是最安全的MHT^[84]。随着用药时间延长, MHT相关风险增加的唯一疾病是乳腺癌。2014年的一项荟萃分析总

结了大豆异黄酮对潮热和其他绝经相关症状的相关研究, 结果表明这些非传统治疗对潮热无效, 但对睡眠障碍有一定缓解^[85]。

抗抑郁药

除了MHT, 治疗伴失眠的VMS最常用方案为抗抑郁药, 对存在性激素使用禁忌的患者尤为适用^[86]。艾司西酞普兰是有效的, 尤其适用于共病抑郁症的女性^[87]。一项纳入205名围绝经期和绝经后潮热女性的大型RCT研究结果提示, 与安慰剂相比, 艾司西酞普兰每天10~20 mg可以缓解失眠症状、改善主观睡眠质量^[88]。另一项单盲安慰剂对照研究发现, 艾司西酞普兰 (10~20 mg) 可以改善情绪、睡眠指标、VMS和整体生活质量^[89]。一项RCT研究显示, 与安慰剂相比, 西酞普兰和文拉法辛对治疗睡眠障碍和减轻潮热严重程度均有效。具体来说, 西酞普兰似乎在缓解潮热方面更有效, 而文拉法辛在治疗绝经后抑郁

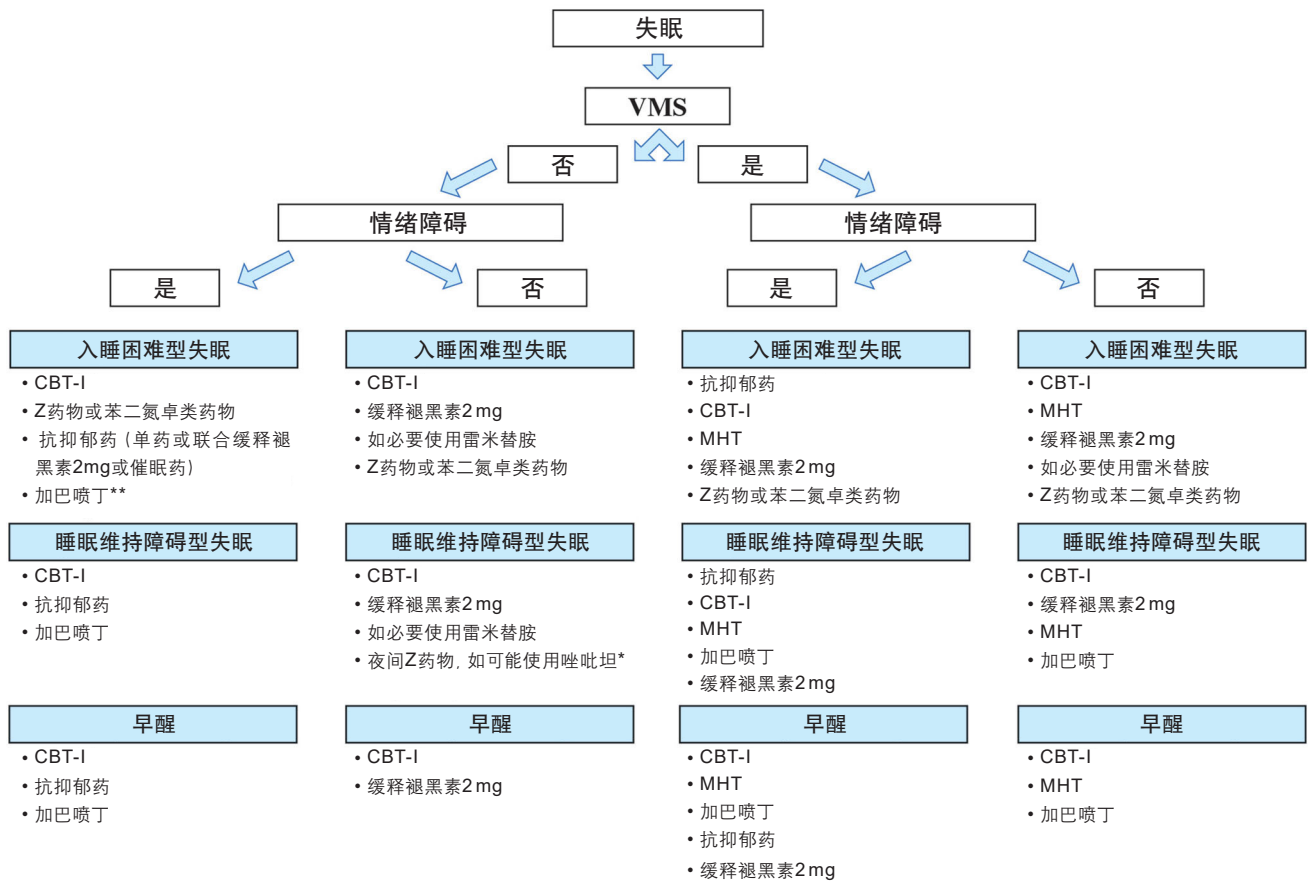


图2. 更年期女性失眠治疗的临床实践推荐。此推荐是基于更年期女性治疗的RCT证据（见表2）和在普通人群^[103,104]以及更年期女性^[58]中的近期失眠治疗指南

*适应证外的抗抑郁药曲唑酮可能有效

**如果没有效果，考虑MHT（转诊更年期专家）。

CBT-I, 失眠认知行为治疗; MHT, 绝经激素治疗; VMS, 血管舒缩症状。

症方面更有效^[90]。另一项RCT比较了氟西汀、西酞普兰与安慰剂之间的有效性。只依据患者报告评价睡眠结局。失眠仅在西酞普兰组得到显著缓解，而VMS在三组中均没有得到改善^[91]。一项包含11名更年期失眠女性的小规模病例研究提示，单独使用米氮平或米氮平联合缓释褪黑素（prolonged release melatonin, PRM）可以显著改善主观睡眠质量。大多数女性反映在服用米氮平后体重增加；有趣的是，停用米氮平并改用PRM后，出现体重下降^[92]。对VMS和失眠都有潜在疗效的新型抗抑郁药，其治疗效果有待进一步研究。例如，S-米氮平（米氮平的S型异构体）的两项RCT研究发现，这种药物降低了更年期中重度VMS的发作频率和严重程度，且普遍耐受性良好^[93]。但是，厂家在这些研究之后却停止了对S-米氮平的进一步研发。

褪黑素

以往研究证实，褪黑素治疗能改善绝经后失眠女性的主观睡眠问题和情绪障碍。褪黑素治疗有轻微的催眠作用，并且不会在早晨引起宿醉症状^[94-96]。

在过去的几年中，一种PRM制剂（2 mg）已被批准用于治疗≥55岁人群中以睡眠质量差为特征的原发性失眠^[97,98]。它是唯一获得许可的含有褪黑素药物，其缓释剂通过缓慢释放褪黑素来模拟内源性褪黑素分泌。这种制剂已被证明可以保持睡眠结构^[99]，不会产生戒断效应^[100]，没有对心理活动、记忆唤起、姿态稳定性的负面影响^[101,102]。

已经证实PRM（2 mg）对55~80岁患者的多项睡眠和日间功能指标有效，包括改善睡眠质量、早醒、生活质量、睡眠潜伏期等。这些药效可以在用药后6个月内持续存在或增强^[97]。使用催眠药物的大多数安全问题在PRM

(2 mg) 中没有发生。因此, 遵循新版《英国精神药理学协会关于失眠、睡眠障碍和昼夜节律紊乱循证治疗的共识声明》^[103], 最近意大利对失眠症诊治临床实践的共识建议指出, 鉴于其疗效和有限的副作用, PRM 2 mg 可以作为年龄>55岁患者的首选治疗^[104]。以PRM (2 mg) 作为首选方案连续13周每天用药, 可以避免长期使用催眠剂的风险, 亦不存在反弹效应。而且, 如前面讨论所述, 绝经过渡期褪黑素分泌减少和昼夜节律系统的变化在引发失眠症状和睡眠调节障碍方面起关键作用^[105]。

因此, 尽管尚无更年期RCT研究, 但是由于其良好的耐受性和与降压、降糖、降脂、抗炎药物联合使用时不存在安全问题^[100], PRM (2 mg) 是对更年期女性的一个有治疗价值的方案, 可以作为苯二氮卓类或z-药物的安全替代品^[106]。

另一类褪黑素激动剂——MT1和MT2褪黑素受体激动剂雷美替胺, 已被证明能有效改善失眠患者的客观睡眠变化^[107]。长期研究已经证实该药物的安全性^[108,109]。

苯二氮卓类药物和Z-药物

使用短效苯二氮卓类药物(三唑仑、溴唑仑)或Z-药物(唑吡坦、唑吡酮、扎来普隆)的短期治疗(2~4周)是有效的治疗方案^[11,62]。稀释唑吡坦舌下制剂已被批准用于治疗普通人群中以夜间觉醒后难以再次入睡为特征的失眠症状, 该药在午夜服用, 要求服药时间距离计划起床时间至少有4个小时。只有Z-药物进行了更年期RCT研究。唑吡坦可以使围绝经期和绝经后女性的总体睡眠时间延长、减少入睡后觉醒时间和觉醒次数, 不会产生耐药性^[110]。两项埃佐匹克隆RCT研究显示, 埃佐匹克隆对失眠和VMS均有效^[111,112]。

尽管苯二氮卓类药物和Z-药物在促进入睡方面均有效, 但考虑长期使用相关的副作用, 应谨慎使用上述药物。这些副作用包括: 姿态不稳定和夜醒时跌倒、认知障碍、耐受性、停药后失眠复发、车祸和药品滥用^[113]。然而, 目前尚不明确镇静催眠药对更年期失眠的影响有多大^[113]。因为老年女性更容易骨折, 所以跌倒风险增加对老年妇女的健康影响会更严重^[102]。不同的荟萃分析结果也提示, 使用苯二氮卓类^[114]或Z-药物^[115]显著升高骨折风险。此外, 使用苯二氮卓类药物是50~65岁女性骨质疏松症的主要危险因素, 仅次于钙摄入量低^[116]。另一方面, 黄体酮可能放大苯二氮卓类药物的行为效应, 从而引发女性苯二氮卓类药物使用增加和滥用^[117]。

加巴喷丁

加巴喷丁已被建议用作更年期失眠的替代方案或联合

用药之一。使用加巴喷丁300~900 mg能使潮热症状减少至66%^[118]。特别是在一项RCT队列研究中, 围绝经期伴有潮热的慢性失眠患者每日3次使用加巴喷丁300 mg后, 睡眠质量显著改善^[119]。最近, 这种药物的正向作用在“LUNA综合征”上得到了验证; LUNA是一种与低雌激素和夜间觉醒有关, 伴或不伴潮热症状的综合征。在这些病例中, 加巴喷丁可以缩短睡眠潜伏期、增加慢波睡眠和快速动眼睡眠、延长睡眠时间^[120]。加巴喷丁可能引起运动不协调、嗜睡和液体滞留等副反应。

结论

失眠是更年期最常见的症状之一。绝经过渡期及绝经后的性激素变化可能引起失眠, 但这种睡眠障碍的高患病率也可能受衰老过程中情绪变化或其他调节系统(例如昼夜节律)改变的影响。目前尚无更年期失眠治疗的公认指南。考虑到药物耐受性、安全性、对多种睡眠和日间功能指标的有效性, 如果需要催眠治疗时, 应该首先尝试PRM (2 mg)。考虑到更年期综合征的多米诺效应, 我们认为多学科团队仔细评估患者的心理和躯体症状对给出更合适的治疗方案至关重要(图2)。

Potential conflict of interest The authors declare no conflict of interest concerning the manuscript contents. Dr Nobili reports personal fees from Eisai, others from Fidia Pharma, outside the submitted work.

Source of funding Nil.

ORCID

L. Palagini  <http://orcid.org/0000-0003-1676-629X>

参考文献

1. Lee KA, Baker FC. Sleep and women's health across the lifespan. *Sleep Med Clin* 2018;13:xv-xvi
2. Zhang B, Wing Y-K. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep* 2006;29:85-93
3. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders-third edition (ICSD-3)*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014
4. Edinger JD, Bonnet MH, Bootzin RR, et al. Derivation of research diagnostic criteria for insomnia: report of an American Academy of Sleep Medicine Work Group. *Sleep* 2004;27:1567-96
5. Khan MS, Aouad R. The effects of insomnia and sleep loss on cardiovascular disease. *Sleep Med Clin* 2017;12:167-77
6. Morin CM, LeBlanc M, Daley M, et al. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med* 2006;7:123-30
7. Baker FC, Lampio L, Saarenta T, et al. Sleep and sleep disorders in the menopausal transition. *Sleep Med Clin* 2018;13:443-56
8. Xu Q, Lang CP, Rooney N. A systematic review of the longitudinal relationships between subjective sleep disturbance and menopausal stage. *Maturitas* 2014;79:401-12

9. Bruyneel M. Sleep disturbances in menopausal women: aetiology and practical aspects. *Maturitas* 2015;81:406–9
10. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40–55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000;152:463–73
11. Joffe H, Massler A, Sharkey KM. Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. *Semin Reprod Med* 2010;28:404–21
12. Guidozi F. Sleep and sleep disorders in menopausal women. *Climacteric* 2013;16:214–19
13. Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38:567–86
14. Westrom J, Nilsson S, Sundstrom-Poromaa I, et al. Restless legs syndrome among women: prevalence, co-morbidity and possible relationship to menopause. *Climacteric* 2008;11:422–8
15. Galvan T, Camuso J, Sullivan K, et al. Association of estradiol with sleep apnea in depressed perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary study. *Menopause* 2017;24:112–17
16. Zolfaghari S, Yao C, Thompson C, et al. Effects of menopause on sleep quality and sleep disorders. *Canadian Longitudinal Study on Aging. Menopause* 2019;27:295–304
17. Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, et al. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause* 2003;10:19–28
18. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2019;26:1213–27
19. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, et al. Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: a detailed analysis of a multinational study. *Climacteric* 2012;15:542–51
20. LeBlanc M, Mérette C, Savard J, et al. Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. *Sleep* 2009;32:1027–37
21. Freeman EW, Sammel MD, Gross SA, et al. Poor sleep in relation to natural menopause: a population-based 14-year follow-up of midlife women. *Menopause* 2015;22:719–26
22. Kravitz HM, Zhao X, Bromberger JT, et al. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep* 2008;31:979–90
23. Woods NF, Mitchell ES. Sleep symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Sleep* 2010;33:539–49
24. Lampio L, Polo-Kantola P, Polo O, et al. Sleep in midlife women: effects of menopause, vasomotor symptoms, and depressive symptoms. *Menopause* 2014;21:1217–24
25. Yazdi Z, Sadeghniaat-Haghighi K, Ziaee A, et al. Influence of sleep disturbances on quality of life of Iranian menopausal women. *Psychiatry J* 2013;2013:907068
26. Cray LA, Woods NF, Herting JR, et al. Symptom clusters during the late reproductive stage through the early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2012;19:864–9
27. Brown JP, Gallicchio L, Flaws JA, et al. Relations among menopausal symptoms, sleep disturbance and depressive symptoms in midlife. *Maturitas* 2009;62:184–9
28. Javaheri S, Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease. *Chest* 2017;152:435–44
29. Da Fonseca AM, Bagnoli VR, Souza MA, et al. Impact of age and body mass on the intensity of menopausal symptoms in 5968 Brazilian women. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:116–18
30. Carrier J, Semba K, Deurveilher S, et al. Sex differences in age-related changes in the sleep-wake cycle. *Front Neuroendocrinol* 2017;47:66–85
31. Deurveilher S, Seary ME, Semba K. Ovarian hormones promote recovery from sleep deprivation by increasing sleep intensity in middle-aged ovariectomized rats. *Horm Behav* 2013;63:566–76
32. de Zambotti M, Colrain IM, Baker FC. Interaction between reproductive hormones and physiological sleep in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1426–33
33. Manber R, Armitage R. Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep* 1999;22:540–55
34. Gervais NJ, Mong JA, Lacroix A. Ovarian hormones, sleep and cognition across the adult female lifespan: an integrated perspective. *Front Neuroendocrinol* 2017;47:134–53
35. Freedman RR, Woodward S. Core body temperature during menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 1996;65:1141–4
36. Kische H, Ewert R, Fietze I, et al. Sex hormones and sleep in men and women from the general population: a cross-sectional observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3968–77
37. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, et al. Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3478–83
38. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015;175:531–9
39. Pinkerton JV, Abraham L, Bushmakin AG, et al. Relationship between changes in vasomotor symptoms and changes in menopause-specific quality of life and sleep parameters. *Menopause* 2016;23:1060–6
40. Bonanni E, Schirru A, Di Perri MC, et al. Insomnia and hot flashes. *Maturitas* 2019;126:51–4
41. Ohayon MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med* 2006;166:1262–8
42. Campbell SS, Murphy PJ. The nature of spontaneous sleep across adulthood. *J Sleep Res* 2007;16:24–32
43. de Zambotti M, Colrain IM, Javitz HS, et al. Magnitude of the impact of hot flashes on sleep in perimenopausal women. *Fertil Steril* 2014;102:1708–15.e1
44. Bianchi MT, Kim S, Galvan T, et al. Nocturnal Hot Flashes: relationship to Objective Awakenings and Sleep Stage Transitions. *J Clin Sleep Med* 2016;12:1003–9
45. Polo-Kantola P. Sleep problems in midlife and beyond. *Maturitas* 2011;68:224–32
46. Thurston RC, Bromberger JT, Joffe H, et al. Beyond frequency: who is most bothered by vasomotor symptoms? *Menopause* 2008;15:841–7
47. Achermann P. The two-process model of sleep regulation revisited. *Aviat Space Environ Med* 2004;75:A37–43
48. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, et al. Melatonin: pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol* 2017;15:434–43
49. Walters JF, Hampton SM, Ferns G, Skene DJ. Effect of menopause on melatonin and alertness rhythms investigated in constant routine conditions. *Chronobiol Int* 2005;22:859–72
50. Mong JA, Cusmano DM. Sex differences in sleep: impact of biological sex and sex steroids. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 2016;371:20150110
51. Toffol E, Kalleinen N, Haukka J, et al. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause* 2014;21:493–500

52. Parry BL, Meliska CJ, Martínez LF, *et al.* Late, but not early, wake therapy reduces morning plasma melatonin: relationship to mood in Premenstrual Dysphoric Disorder. *Psychiatry Res* 2008; 161:76–86
53. Carranza-Lira S, García López F. Melatonin and climactery. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2000;6:1209–12
54. Cagnacci A. Role of melatonin in circadian rhythm at menopause. *Climacteric* 2017;20:183
55. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, *et al.* Melatonin-a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol* 2011;93: 350–84
56. Hajali V, Andersen ML, Negah SS, *et al.* Sex differences in sleep and sleep loss-induced cognitive deficits: the influence of gonadal hormones. *Horm Behav* 2019;108:50–61
57. Guarnieri B. Sleep disorders and cognitive alterations in women. *Maturitas* 2019;126:25–7
58. Silvestri R, Ricò I, Bonanni E, *et al.* Italian Association of Sleep Medicine (AIMS) position statement and guideline on the treatment of menopausal sleep disorders. *Maturitas* 2019;129:30–9
59. Caretto M, Giannini A, Simoncini T. An integrated approach to diagnosing and managing sleep disorders in menopausal women. *Maturitas* 2019;128:1–3
60. Jarrin DC, Chen IY, Ivers H, *et al.* The role of vulnerability in stress-related insomnia, social support and coping styles on incidence and persistence of insomnia. *J Sleep Res* 2014;23:681–8
61. Kline CE, Irish LA, Kraft RT, *et al.* Consistently high sports/exercise activity is associated with better sleep quality, continuity and depth in midlife women: the SWAN sleep study. *Sleep* 2013; 36:1279–88
62. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, *et al.* European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26: 675–700
63. Morin CM, Vallières A, Guay B, *et al.* Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2005–15
64. McCurry SM, Guthrie KA, Morin CM, *et al.* Telephone-based cognitive behavioral therapy for insomnia in perimenopausal and postmenopausal women with vasomotor symptoms: a MsFLASH randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:913–20
65. Guthrie KA, Larson JC, Ensrud KE, *et al.* Effects of pharmacologic and nonpharmacologic interventions on insomnia symptoms and self-reported sleep quality in women with hot flashes: a pooled analysis of individual participant data from four MsFLASH trials. *Sleep* 2018; 41:41
66. Drake CL, Kalmbach DA, Arnedt JT, *et al.* Treating chronic insomnia in postmenopausal women: a randomized clinical trial comparing cognitive-behavioral therapy for insomnia, sleep restriction therapy, and sleep hygiene education. *Sleep* 2019;42:42
67. Baber RJ, Panay N, Fenton A, 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
68. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, *et al.* Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348: 1839–54
69. Saletu-Zyhlarz G, Anderer P, Gruber G, *et al.* Insomnia related to postmenopausal syndrome and hormone replacement therapy: sleep laboratory studies on baseline differences between patients and controls and double-blind, placebo-controlled investigations on the effects of a novel estrogen-progestogen combination (Climodien, Lafamme) versus estrogen alone. *J Sleep Res* 2003;12: 239–54
70. Sherman AM, Shumaker SA, Sharp P, *et al.* No effect of HRT on health-related quality of life in postmenopausal women with heart disease. *Minerva Ginecol* 2003;55:511–17
71. Heinrich AB, Wolf OT. Investigating the effects of estradiol or estradiol/progesterone treatment on mood, depressive symptoms, menopausal symptoms and subjective sleep quality in older healthy hysterectomized women: a questionnaire study. *Neuropsychobiology* 2005;52:17–23
72. Kalleinen N, Polo O, Himanen S-L, *et al.* Sleep deprivation and hormone therapy in postmenopausal women. *Sleep Med* 2006;7: 436–47
73. Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, *et al.* Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55:702–11
74. Savolainen-Peltonen H, Hautamäki H, Tuomikoski P, *et al.* Health-related quality of life in women with or without hot flashes: a randomized placebo-controlled trial with hormone therapy. *Menopause* 2014;21:732–9
75. Cintron D, Lahr BD, Bailey KR, *et al.* Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause* 2018;25:145–53
76. LeBlanc ES, Neiss MB, Carello PE, *et al.* Hot flashes and estrogen therapy do not influence cognition in early menopausal women. *Menopause* 2007;14:191–202
77. Empson JA, Purdie DW. Effects of sex steroids on sleep. *Ann Med* 1999;31:141–5
78. Antonijevic IA, Stalla GK, Steiger A. Modulation of the sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:277–82
79. Prior JC. Progesterone for treatment of symptomatic menopausal women. *Climacteric* 2018;21:358–65
80. Polo-Kantola P, Erkkola R, Irjala K, *et al.* Effect of short-term transdermal estrogen replacement therapy on sleep: a randomized, double-blind crossover trial in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999;71:873–80
81. Polo-Kantola P, Erkkola R, Helenius H, *et al.* When does estrogen replacement therapy improve sleep quality?. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1002–9
82. Grady D, Yaffe K, Kristof M, *et al.* Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the heart and estrogen/progestin replacement study. *Am J Med* 2002;113:543–8
83. Geiger PJ, Eisenlohr-Moul T, Gordon JL, *et al.* Effects of perimenopausal transdermal estradiol on self-reported sleep, independent of its effect on vasomotor symptom bother and depressive symptoms. *Menopause* 2019;26:1318–23
84. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810
85. Thomas AJ, Ismail R, Taylor-Swanson L, *et al.* Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: a systematic review. *Maturitas* 2014;78:263–76
86. Biglia N, Bounous VE, De Seta F, *et al.* Non-hormonal strategies for managing menopausal symptoms in cancer survivors: an update. *Ecancermedicalscience* 2019;13:909
87. Attarian H, Hachul H, Guttuso T, *et al.* Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature. *Menopause* 2015;22:674–84
88. Ensrud KE, Joffe H, Guthrie KA, *et al.* Effect of escitalopram on insomnia symptoms and subjective sleep quality in healthy perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2012;19:848–55

89. DeFronzo Dobkin R, Menza M, Allen LA, *et al.* Escitalopram reduces hot flashes in nondepressed menopausal women: a pilot study. *Ann Clin Psychiatry* 2009;21:70–6
90. Davari-Tanha F, Soleymani-Farsani M, Asadi M, *et al.* Comparison of citalopram and venlafaxine's role in treating sleep disturbances in menopausal women, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:1007–13
91. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, *et al.* Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12:18–26
92. Dolev Z. Case series of perimenopausal women with insomnia treated with mirtazapine followed by prolonged-release melatonin add-on and monotherapy. *Arch Womens Ment Health* 2011;14:269–73
93. Birkhaeuser M, Bitzer J, Braat S, *et al.* Esmirtazapine treatment of postmenopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. *Climacteric* 2019;22:312–22
94. Bellipanni G, Bianchi P, Pierpaoli W, *et al.* Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: a randomized and placebo controlled study. *Exp Gerontol* 2001;36:297–310
95. Bellipanni G, Di Marzo F, Blasi F, *et al.* Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: our personal experience. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1057:393–402
96. Gursoy AY, Kiseli M, Caglar GS. Melatonin in aging women. *Climacteric* 2015;18:790–6
97. Wade AG, Crawford G, Ford I, *et al.* Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin* 2011;27:87–98
98. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, *et al.* British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2010;24:1577–601
99. Arbon EL, Knurowska M, Dijk D-J. Randomised clinical trial of the effects of prolonged-release melatonin, temazepam and zolpidem on slow-wave activity during sleep in healthy people. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2015;29:764–76
100. Lemoine P, Nir T, Laudon M, *et al.* Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res* 2007;16:372–80
101. Otmani S, Demazières A, Staner C, *et al.* Effects of prolonged-release melatonin, zolpidem, and their combination on psychomotor functions, memory recall, and driving skills in healthy middle aged and elderly volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:693–705
102. Otmani S, Metzger D, Guichard N, *et al.* Effects of prolonged-release melatonin and zolpidem on postural stability in older adults. *Hum Psychopharmacol* 2012;27:270–6
103. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, *et al.* British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: an update. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2019;33:923–47
104. Palagini L. Expert opinions and consensus recommendations for the evaluation and management of insomnia in clinical practice: joint statements of Five Italian scientific societies. *Front Psychiatry* 2020;11
105. Jehan S, Jean-Louis G, Zizi F, *et al.* Sleep, melatonin, and the menopausal transition: what are the links? *Sleep Sci Sao Paulo Braz* 2017;10:11–18
106. Jehan S, Masters-Isarilov A, Salifu I, *et al.* Sleep disorders in postmenopausal women. *J Sleep Disord Ther* 2015;4:1000212
107. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, *et al.* Ramelteon: a review of its therapeutic potential in sleep disorders. *Adv Ther* 2009;26:613–26
108. Mayer G, Wang-Weigand S, Roth-Schechter B, *et al.* Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia. *Sleep* 2009;32:351–60
109. Richardson G, Wang-Weigand S. Effects of long-term exposure to ramelteon, a melatonin receptor agonist, on endocrine function in adults with chronic insomnia. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:103–11
110. Dorsey CM, Lee KA, Scharf MB. Effect of zolpidem on sleep in women with perimenopausal and postmenopausal insomnia: a 4-week, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26:1578–86
111. Soares CN, Joffe H, Rubens R, *et al.* Eszopiclone in patients with insomnia during perimenopause and early postmenopause: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:1402–10
112. Joffe H, Petrillo L, Viguera A, *et al.* Eszopiclone improves insomnia and depressive and anxious symptoms in perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:171.e1–171.e11
113. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e000850
114. Xing D, Ma XL, Ma JX, *et al.* Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2014;25:105–20
115. Treves N, Perlman A, Kolenberg Geron L, *et al.* Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults—a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2018;47:201–8
116. Luz Rentero M, Carbonell C, Casillas M, *et al.* Risk factors for osteoporosis and fractures in postmenopausal women between 50 and 65 years of age in a primary care setting in Spain: a questionnaire. *Open Rheumatol J* 2008;2:58–63
117. Babalonis S, Lile JA, Martin CA, *et al.* Physiological doses of progesterone potentiate the effects of triazolam in healthy, premenopausal women. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;215:429–39
118. Loprinzi L, Barton DL, Sloan JA, *et al.* Pilot evaluation of gabapentin for treating hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1159–63
119. Yurcheshen ME, Guttuso T, McDermott M, *et al.* Effects of gabapentin on sleep in menopausal women with hot flashes as measured by a Pittsburgh Sleep Quality Index factor scoring model. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18:1355–60
120. Guttuso T. Nighttime awakenings responding to gabapentin therapy in late premenopausal women: a case series. *J Clin Sleep Med* 2012;8:187–9

文后点评

正常的睡眠对维持大脑功能及身心健康至关重要。随着年龄增长和机体衰老,非快速动眼睡眠(NREM)和神经元慢波活动(SWA)减少,导致夜间睡眠依赖性长期记忆受损。大量研究均证实睡眠障碍和睡眠/觉醒节律紊乱是痴呆的高危因素。长期慢性失眠还可以导致心血管疾病、糖尿病和死亡率增加。女性比男性更容易失眠,这可能与两性之间激素分泌的差异有关。对于女性而言,更年期失眠患病率有上升趋势。各种易感因素(如抑郁或失眠史)、诱发因素(如更年期潮热或情绪障碍)、持续因素(如睡眠态度和习惯等)都会导致更年期失眠风险增高。

失眠的行为认知治疗(CBT-I)是对睡眠认知和行为因素进行多元化干预治疗。无论患者是否合并情绪障碍和/或血管舒缩症状(VMS),CBT-I可以作为更年期失眠的一线治疗选择。绝经激素治疗(MHT)是治疗更年期相关症状的一揽子方案。但需要注意的是,从治疗失眠的角度,MHT仅对合并VMS的失眠有确切疗效。性激素可能是通过改善其他更年期相关症状,而间接起到治疗失眠的作用。褪黑素通过模拟补充因衰老、环境改变等因素导致的内源性褪黑素减少,改善患者睡眠问题和情绪障碍。但文中提及的长效褪黑素剂型PRM(2 mg)尚未引入国内,对更年期人群的疗效亦有待RCT研究。其他药物如镇静催眠药物、抗抑郁药物、抗癫痫药加巴喷丁等,虽然可能对更年期失眠有缓解,但应谨慎考虑长期用药的各种副反应。总之,更年期失眠固然与性激素变化有关,但应全面考虑机体衰老本身对大脑功能及睡眠的影响。因此,需要多学科诊治提出更合适患者个体的治疗方案。

(北京协和医院 罗敏)

综述

OPEN ACCESS



绝经后女性激素治疗的子宫出血问题：一项系统性综述

Uterine bleeding with hormone therapies in menopausal women: a systematic review

J. H. Pickar^{a,b}, D. F. Archer^c, S. R. Goldstein^d, R. Kagan^e, B. Bernick^f and S. Mirkin^f

^aDepartment of Obstetrics and Gynecology, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA; ^bKMITL Faculty of Medicine, Bangkok, Thailand; ^cClinical Research Center, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, USA; ^dDepartment of Obstetrics and Gynecology, New York University School of Medicine, New York, NY, USA; ^eDepartment of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco and Sutter East Bay Medical Foundation, Berkeley, CA, USA; ^fTherapeuticsMD, Boca Raton, FL, USA

张多多 译 陈蓉 校

摘要

子宫出血是导致患者终止绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 的常见原因。本综述旨在比较在北美和欧洲获批、用于治疗有子宫的绝经后女性中重度血管舒缩症状的连续激素联合治疗中的子宫出血数据。非头对头的研究资料提示, MHT 的药物组合方案及给药途径会对子宫出血症状产生不同的影响, 口服给药较经皮给药途径的出血问题少。累积闭经率在口服给药组为 18%~61%, 经皮给药组则为 9%~27%。研究报道的雌孕激素连续联合治疗方案 (不同组合) 的累积闭经率分别是: 17 β 雌二醇 (17 β -estradiol, E2) /孕酮 (progesterone, P4) 为 56%, E2/醋酸炔诺酮 (norethisterone acetate, NETA) 为 49%, E2/屈螺酮为 45%, 结合雌激素 (conjugated equine estrogens, CEE) /醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate, MPA) 为 18%~54%, 炔雌醇 (ethinyl estradiol, EE) /NETA 为 31%~61%, E2/左炔诺孕酮皮贴为 16%, E2/NETA 皮贴为 9%~27%。闭经率和出血/点滴出血的平均天数随用药时间延长而不断改善。口服 E2/P4 的组合是所有药物组合中出血率最低, 因此对于数百万寻求生物同质性激素治疗的女性和/或对其他激素治疗有出血问题的女性, 可作为一种适当的替代方案。

ARTICLE HISTORY

Received 15 June 2020
Revised 27 July 2020
Accepted 31 July 2020
Published online 7 September 2020

关键词

闭经; 出血;
雌孕激素连续联合
治疗方案; 激素治疗;
绝经; 子宫出血;
血管舒缩症状;
生物同质性

引言

绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 是治疗绝经后潮热、外阴阴道萎缩相关症状及延缓骨质丢失的有效方法。虽然单纯补充雌激素治疗可有效缓解上述症状, 但对于有完整子宫的女性还必须补充孕激素以拮抗雌激素对子宫内膜的刺激, 从而保护内膜^[1]。然而, 加用孕激素却给绝经后女性带来激素治疗中的内膜非预期出血问题^[2]。

非预期子宫出血会给女性的日常活动带来不便, 并对其生理健康产生负面影响, 降低其生活质量^[3]。子宫出血问题同时也是造成激素治疗停药的最主要因素^[4]。一项大型为期 1 年的国际性研究评估了激素联合治疗方案对女性

健康状况和生活质量的影响, 子宫出血是停药的最常见因素, 在提前退出研究的女性中占 32%^[5]。还应进一步评估开始激素联合治疗后子宫出血 ≥ 6 个月的绝经后女性^[1]。但内膜评估和其他临床检查会消耗医疗资源, 并增加患者的焦虑情绪^[6]。患者对激素治疗期间子宫出血耐受性的可接受度与治疗的依从性息息相关, 治疗依从性对于充分发挥激素治疗获益至关重要^[7]。

为了改善绝经后女性症状、使耐受性可接受, 提高依从性, 不断研发激素连续联合治疗的组合方案、孕激素种类和给药剂量。本系统综述评价了在北美和欧洲可用于治疗有完整子宫的绝经后女性的中重度血管舒缩症状的研

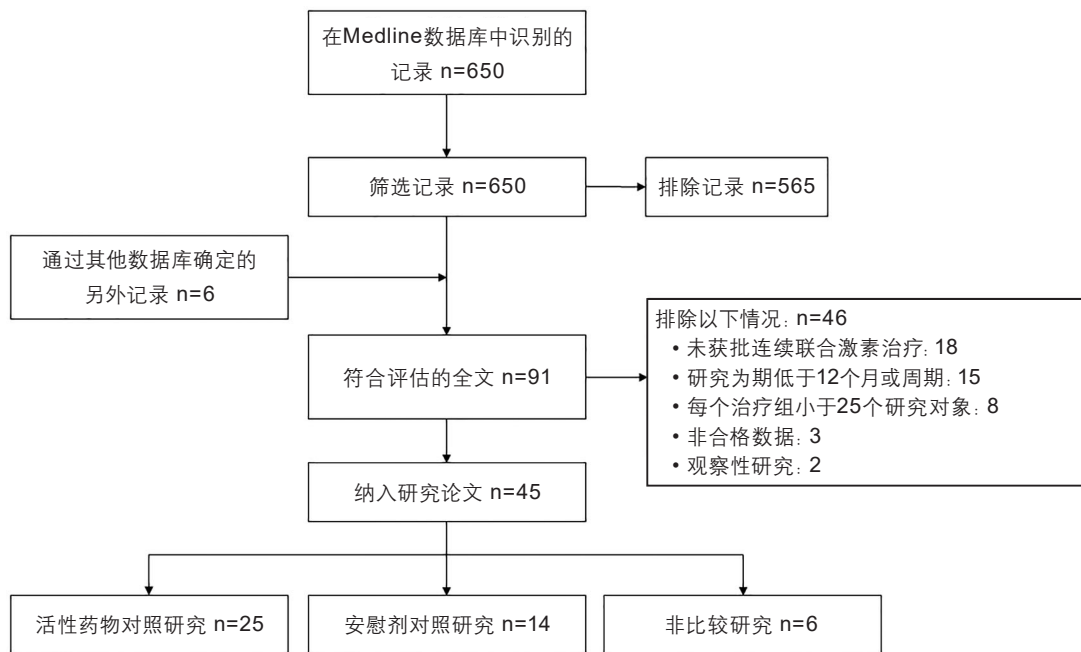


图1. 本系统综述中的原始研究入选流程图。HT, 激素治疗。

究, 重点对比了口服和经皮给药的激素连续联合治疗方案中引起的子宫出血情况。

方法

凡在北美和欧洲获批上市、适用于治疗子宫完整的绝经后女性的中重度血管舒缩症状或雌激素缺乏症状的雌孕激素连续联合方案的药物都被纳入, 同时也采集了其处方信息和药物说明。按照预先报告的系统综述和荟萃分析的推荐说明 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA) 进行本文的综述 (图1)。我们在Medline数据库 (PubMed) 中用关键词“绝经 (menopause) 和出血 (bleeding) 联合 (结合雌激素 (conjugated estrogen or estradiol, CEE或E2))”检索了以英语发表的研究。所有关于获批药物的干预研究 (包括随机对照研究和非对照研究) 都被纳入本综述。

本研究观察口服或经皮给药的雌孕激素连续联合治疗方案中的出血相关数据, 纳入标准: 研究时间超过1年 (≥ 48 周, 或12~13个28~30天的月经周期), 对比研究或单一研究, 且每个治疗组中至少25名女性。我们从相关的处方信息或药品说明中采集了累积闭经率和其他出血相关数据。闭经定义为无出血或点滴出血。点滴出血定义为不需要卫生用品的出血; 出血定义为需要使用卫生用品。本综述的主要研究目标为对比不同激素治疗药物从第1周期到第12/13周期的累积闭经率, 在最后一个周期或最后一个季度中的闭经率。其他研究指标还包括平均出血/点滴出血天

表1 在北美和欧洲获批的连续激素联合药物治疗血管舒缩症状

活性成分	药物名称	日剂量 (mg/mg)	给药途径
E2/P4	Bijuva	1/100	口服
E2/NETA	Activella, Actiwellle, Elleste Duet Conti, Kliofem, Kliogest, Kliovance	0.5/0.1 1/0.5 2/1	口服
E2/DRSP	Angeliq	0.5/0.25 1/0.5 1/1 1/2	口服
E2/DYD	Femoston-conti	0.5/2.5 1/5	口服
CEE/MPA	Prempro, Premique	0.3/1.5 0.45/1.5 0.625/2.5 0.625/5	口服
EE/NETA	femHRT	0.005/1 0.0025/0.5	口服
E2V/DNG	Climodien	2/2	口服
E2V/MPA	Indivina	1/2.5 1/5 2/5	口服
E2/LNG	Climara Pro	0.045/0.015	经皮
E2/NETA	CombiPatch, Estalis, Evorel Conti	0.025/0.125 0.05/0.14 0.05/0.17 0.05/0.25	经皮

CEE, 结合雌激素; DNG, 地诺孕素; DRSP, 屈螺酮; DYD, 地屈孕酮; E2, 17 β 雌二醇; E2V, 戊酸雌二醇; EE, 炔雌醇; LNG, 左炔诺孕酮; MPA, 醋酸甲羟孕酮; NETA, 醋酸炔诺酮; P4, 孕酮。

数, 以及因不规则出血导致的停药率。

结果

表1总结了在北美和欧洲被批准用于雌孕激素连续

表2 使用不同的连续联合激素治疗方案获批药物的出血情况总结

激素类型或参考文献	剂量 (mg/mg)	闭经 (女性比例)			平均出血/点滴出血天数			因出血停药 (女性比例)
		累积发生率 (第1周期至 第12/13周期)	第12/13 周期	1年 以上 ^a	第1周期至 第12/13周期	Q1至Q4	1年以上	
E2/P4 (口服)								
Bijuva PI ⁵³	1/100 安慰剂	56 79						
REPLENISH ⁵⁴	1/100 安慰剂				1.2 ~ 0.7 0.4 ~ 0.1	4.2 ~ 2.6 0.8 ~ 0.2		
Mirkin <i>et al.</i> 2020 ⁴⁵	1/100 安慰剂	56 79	90 98					1.4 0
E2/NETA (口服)								
Mattsson <i>et al.</i> 2015 ⁵¹	0.5/0.1		88					
Activella PI ⁵⁵	1/0.5	49	86					
Kliovance SPC ⁵⁶	1/0.5		90 (Q4)					
Archer <i>et al.</i> 1999 ⁸	1/0.5		90 ^b					1.7
Yildirim <i>et al.</i> 2006 ⁹	1/0.5		88 (Q4)					
Hammar <i>et al.</i> 2007 ¹⁰	1/0.5		86 (Q4)					1.9 ^c
Samsioe <i>et al.</i> 2007 ¹¹	1/0.5		97			4.9 ~ 1.8		1.8
Genazzani <i>et al.</i> 2013 ¹²	1/0.5		85					3.5
Bouchard <i>et al.</i> 2005 ¹³	1/0.5		75		6.5 (cy13) ^d			
	2/1		78		8.6 (cy13) ^d			
Kliofem SPC ⁵⁷	2/1		94 (Q4)					
Haines <i>et al.</i> 1997 ⁴⁷	2/1		84 (Q4) ^b					
Hammar <i>et al.</i> 1998 ¹⁴	2/1		92				12.6	12.8
Mattsson <i>et al.</i> 1999 ¹⁵	2/1		79 (Q4)	36				0.7
Doren <i>et al.</i> 1999 ¹⁶	2/1		74 ^b	41				
Graser <i>et al.</i> 2000 ¹⁷	2/1							
Rozenberg <i>et al.</i> 2001 ¹⁸	2/1		84					7.0
Odmark <i>et al.</i> 2001 ¹⁹	2/1		82	32	4.2 ~ 1.8 ^b			13.5
Jirapinyo <i>et al.</i> 2003 ³⁴	2/1 安慰剂		68 (Q4) 100 (Q4)			11.5 ~ 7.7 0.1 ~ 0		
Bassol <i>et al.</i> 2005 ⁴⁸	2/1		87-100					1.7-6.1
Limpaphayom and Bunyavejchevin 2000 ⁴⁴	2/1 安慰剂		74 100			10.3 ~ 8.5 ^b 0		
Rozenberg <i>et al.</i> 2009 ⁴⁶	2/1 安慰剂		72 (wk36-52) 97 (wk36-52)	28 62				
E2/DRSP (口服)								
Genazzani <i>et al.</i> 2013 ¹²	0.5/0.25		85					1.0
Angeliq PI ⁵⁸	1/0.5	45	74					
Archer <i>et al.</i> 2005 ²⁰	1/0.5		83 ^b					
	1/1		88 ^b					
	1/2		88 ^b					
Angeliq SPC ⁵⁹	1/2		73 (Q4)					
E2/DYD (口服)								
Bergeron <i>et al.</i> 2010 ⁵²	0.5/2.5		88 (Q4)	68	0.6 ~ 0.2		5.8	0.2
Stevenson <i>et al.</i> 2010 ²¹	0.5/2.5		91 (Q4)	81	0.1 ~ 0.5			
	1/5		88 (Q4)	75	0.6 ~ 0.2			
Stevenson <i>et al.</i> 2001 ³¹	1/5		76					
Quereux <i>et al.</i> 2006 ⁴⁹	1/5		77	41	1.5 ~ 1.5			2.4
CEE/MPA (口服)								
Prempro PI ⁶⁰	0.3/1.5	45	88					
	0.45/1.5	42	80					
	0.625/2.5	23, 24	78, 79					
	0.625/5	26	86					
Archer <i>et al.</i> 2001 ³⁵	0.3/1.5	45	89					
	0.45/1.5	44	82					
	0.625/2.5	22	76					
	安慰剂	68	96					
Mirkin <i>et al.</i> 2013 ³⁶	0.45/1.5	49	83					
	安慰剂	82	95					
Pinkerton <i>et al.</i> 2014 ³⁷	0.45/1.5	54	91					2.3
	安慰剂	90	95					0.2
Kagan <i>et al.</i> 2018 ³⁸	0.45/1.5		86			5.0 ~ 4.0		
	安慰剂		97			1.0 ~ 1.0		
Simon <i>et al.</i> 2003 ³⁹	0.625/2.5	18	65		3.9 ~ 2			
	安慰剂	65	91		0.2 ~ 0.4			
Yildirim <i>et al.</i> 2006 ⁹	0.625/2.5		82					

(转下表)

表2 续

激素类型或参考文献	剂量 (mg/mg)	闭经 (女性比例)			平均出血/点滴出血天数			因出血停药 (女性比例)
		累积发生率 (第1周期至 第12/13周期)	第12/13 周期	1年 以上 ^a	第1周期至 第12/13周期	Q1至Q4	1年以上	
Kazerooni and Zolghadri 2004 ⁴⁰	0.625/2.5	18	70					17.5
	安慰剂	67	93					11.8
Barnabei <i>et al.</i> 2005 ⁴¹	0.625/2.5		68					2.8
	安慰剂		97					0.1
AinMelk 1996 ³²	0.625/2.5		93					7.4
Archer <i>et al.</i> 1994 ³³	0.625/2.5						9.8 ^b	
	0.625/5						8.0 ^b	
	安慰剂						11.2 ^b	
Pickar <i>et al.</i> 1998 ²²	0.625/2.5	24	79					
	0.625/5	22	85					
Archer and Pickar 2000 ²³	0.625/2.5		90 ^b					
	0.625/5		94 ^b					
Baracat <i>et al.</i> 2002 ²⁴	0.625/5		90					2.2
Odmark <i>et al.</i> 2001 ¹⁹	0.625/5		92	33	3.8 ~ 0.4 ^b			5.3
EE/NETA (口服)								
Rowan <i>et al.</i> 2006 ⁴²	0.0025/0.5	61	90					
	0.005/1	36	82					
	安慰剂	80	93					
Simon <i>et al.</i> 2003 ³⁹	0.005/1	31	87		2.6 ~ 0.9			
	安慰剂	65	91		0.2 ~ 0.4			
E2V/DNG (口服)								
Climodien SPC ⁶¹	2/2		83-86 (Q4)					
Graser <i>et al.</i> 2000 ¹⁷	2/2						40.8 ^d	
Grase <i>et al.</i> r 2001 ⁵⁰	2/2		86				31.1 ^d	7.5
E2V/MPA (口服)								
Heikkinen <i>et al.</i> 2004 ²⁵	1/2.5		98		1.4 ~ 0.1			
	1/5		97		0.9 ~ 0			
	2.5		91		1.8 ~ 0.5			
Mattsson <i>et al.</i> 2007 ²⁶	1/2.5		94 ^b		1.9 ~ 0.5			
	1/5		88 ^b		2.2 ~ 0.5			
	2/5		90 ^b		3.5 ~ 0.9			
E2/LNG (TD)								
Climara Pro PI ⁶²	0.045/0.015	16	40					
Shulman <i>et al.</i> 2002 ²⁷	0.045/0.015		41		3.6 (cy13) ^b			12.3
E2/NETA (TD)								
Brynhildsen and Hammar 2002 ⁴³	0.025/0.125		92 (Q4)	50				1.7
			90 (Q4)	73				
Samsioe <i>et al.</i> 2007 ¹¹	0.025/0.125		86			5.8 ~ 2.4		3.6
Mattsson <i>et al.</i> 1999 ¹⁵	0.025/0.125		86 (Q4)	60				1.4
	0.05/0.25		65 (Q4)	28				12.0
Archer <i>et al.</i> 1999 ²⁸	0.05/0.14	27	65					
	0.05/0.25	9	54					
Evorel Conti SPC ⁶³	0.05/0.17		63 (Q4) ^b					
Ylikorkala and Rozenberg 2000 ²⁹	0.05/0.17		47 (Q4)	~20		15 ~ 11-14		
Oosterbaan <i>et al.</i> 1995 ³⁰	0.05/0.25		88	24	3.6 ~ 0.2			30

CEE, 结合雌激素; DNG, 地诺孕素; DRSP, 屈螺酮; DYD, 地屈孕酮; E2, 17 β 雌二醇; E2V, 戊酸雌二醇; EE, 炔雌醇; LNG, 左炔诺孕酮; MPA, 醋酸甲羟孕酮; NETA, 醋酸炔诺酮; P4, 孕酮。

PI, 处方信息; Q1, 用药的第1~3个月或1~3周期; Q4, 用药第10~12个月的第10~12周期; SPC, 产品信息总结; TD, 经皮给药; wk, 周。

a 报告用药者全年发生闭经的女性比例; 在已发表研究中未明确定义闭经。

b 仅发生点滴出血的数据被排除。

c 最初6个月内停药。

d 数据来自有出血/点滴出血的用药者。

联合治疗方案的药物, 其中的雌激素成分为17 β 雌二醇 (17 β -estradiol, E2)、结合雌激素 (conjugated equine estrogens, CEE)、炔雌醇 (ethinyl estradiol, EE) 和戊酸雌二醇 (estradiol valerate, E2V); 孕激素成分为孕酮 (progesterone, P4)、醋酸炔诺酮 (norethisterone acetate, NETA)、地屈孕酮 (dydrogesterone, DYD)、

屈螺酮、醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate, MPA)、左炔诺孕酮和地诺孕素。绝大多数激素治疗药物为口服给药 (表1)。连续联合方案大部分含有合成孕激素, 只有一种产品含有天然孕激素 (E2/P4)。

45项研究符合纳入标准, 进入本研究 (图1)^[8-52]。大多数为活性药物对照的随机对照研究 (n=25)^[8-32],

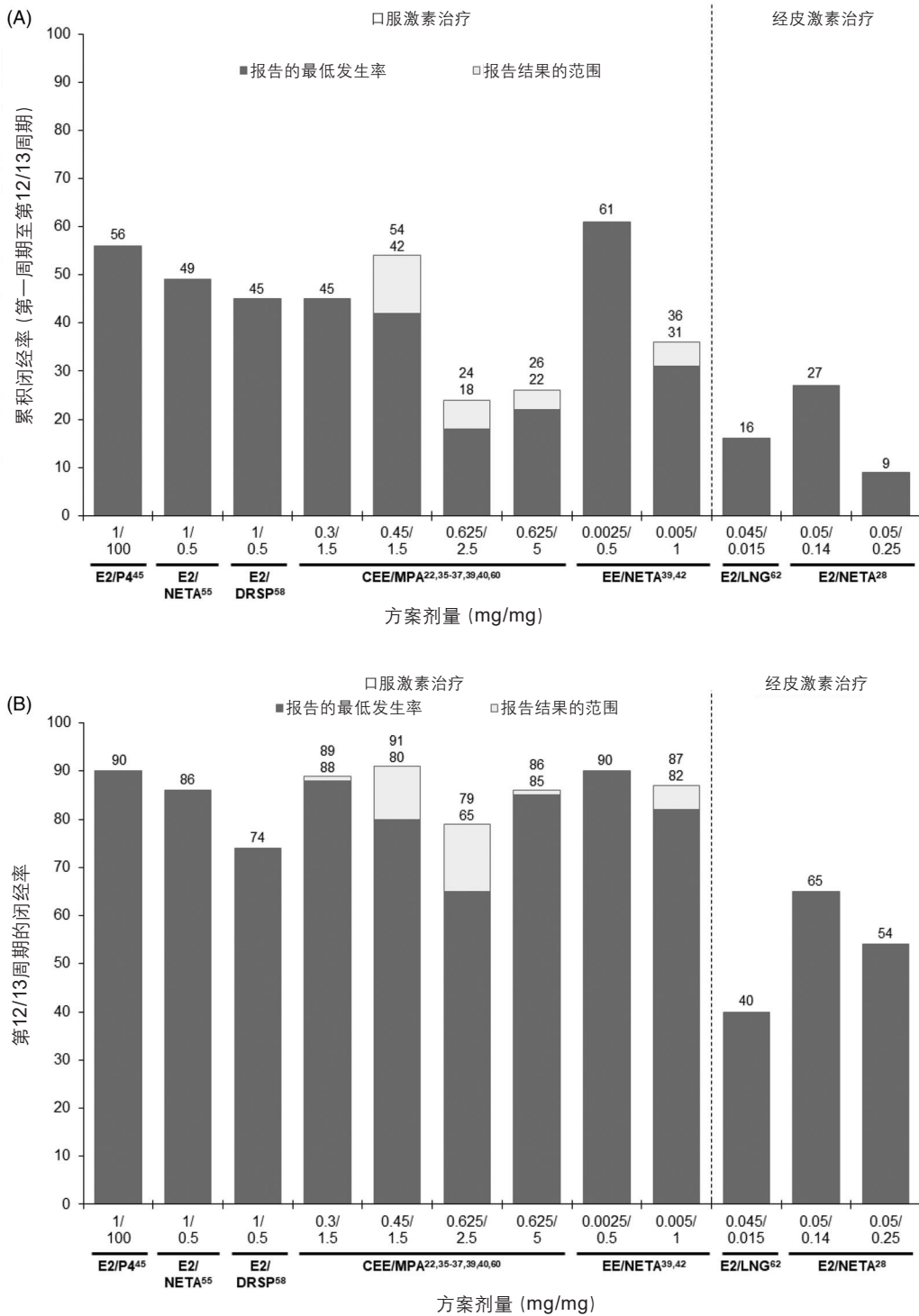


图2. 绝经激素治疗不同药物非头对头比较试验所报道的 (A) 从第1周期到第12/13周期的累积闭经率和 (B) 第12/13周期的闭经率。柱状图顶端的数字代表不同试验报道的最小值 (低值) 和最大值 (高值); 单个数据表示仅报道了1个百分比。CEE, 结合雌激素; DNG, 地诺孕素; DRSP, 屈螺酮; DYD, 地屈孕酮; E2, 17β雌二醇; E2V, 戊酸雌二醇; EE, 炔雌醇; LNG, 左炔诺孕酮; MPA, 醋酸甲羟孕酮; NETA, 醋酸炔诺酮; P4, 孕酮。

其次为安慰剂对照研究 (n=14)^[33-46], 少数为非对照研究 (n=6)^[47-52]。本综述涉及的激素联合治疗比较大部分为

非头对头研究。原始研究中报道的出血数据、处方信息和产品说明信息都被总结在表2中^[8-63]。

从第1周期至第12/13周期的累积闭经率

表2中列出了1年(12个激素联合治疗周期)的累积闭经率^[22,28,35-40,42,45,55,58,60,62]。在非头对头研究中经皮给药的累积闭经率(9%~27%)通常比口服给药(18%~61%)低。报告的累积闭经率最高的治疗方案为口服1 mg/100 mg的E2/P4^[45]和0.0025 mg/0.5 mg的EE/NETA^[42](图2A)。此外,根据对比了CEE/MPA^[35,60]、EE/NETA^[42]和经皮E2/NETA^[28]不同剂量的研究,低剂量激素有更高的累积闭经率(图2A)。雌孕激素连续联合治疗的累积闭经率早在用药2~3个周期后开始改善,并随用药时间而持续增加,在用药的最后1个周期或季度观察到最高发生率^[22,28,35-37,39,40,42,45,55,58,60,62]。

第12/13周期的闭经率

口服给药激素治疗的出血率低于大多数经皮给药激素治疗制剂。研究中报告的累积闭经率在口服给药激素治疗组中观察到第12/13周期的闭经率范围为65%~91%,经皮给药激素治疗的闭经率范围为40%~65%(图2B)。在第12/13周期观察到的高闭经率(≥90%)发生于口服给药1 mg/100 mg的E2/P4^[45]、0.45 mg/1.5 mg的CEE/MPA^[37]和0.0025 mg/0.5 mg的EE/NETA^[42],接近各自相同研究中的安慰剂组观察到的发生率(表2)。

总体闭经情况

数项研究报道了在用药1年期间从未有过出血或点滴出血的病例情况,但是,总体来说,研究本身并未明确定义闭经,所以不能将其纳入累积闭经。报告的女性总体闭经比例相对高的治疗方案为0.5 mg/2.5 mg的E2/DYD^[21,52]、1 mg/5 mg的E2/DYD^[21]和0.025 mg/0.125 mg的E2/NETA透皮贴剂^[15,43](表2)。其中与不同剂量经皮给药的E2/NETA的研究比较结果显示低剂量给药的总体闭经率更高^[15]。

平均出血/点滴出血天数

大部分研究都观察到,随着激素治疗时间的延长,平均出血/点滴出血的天数逐渐下降(表2),最后1周期的平均出血天数≤2天^[19,21,25,26,30,39,49,52,54]或最后1季度≤5天^[11,34,38,54],口服E2/NETA^[13]和经皮0.05 mg/0.17 mg E2/NETA^[29]这两种方案观察到的出血时间均更长。用药1年后,1 mg/100 mg的E2/P4^[54]、0.5 mg/2.5 mg的E2/DYD^[21,52]、1 mg/5 mg的E2/DYD^[21]、0.005 mg/1 mg的EE/NETA^[39]、全部3种剂量的E2V/MPA^[25,26]和经皮给药

0.05 mg/2.5 mg的E2/NETA^[30]观察到的平均出血时间都<1天。

因出血导致的停药率

在单一研究中,14种激素联合治疗因不规则出血而终止的研究比例在0.2%~30%范围内(表2)。一些研究报告了因出血终止研究比例<2%的6种激素联合治疗药物,包括口服1 mg/100 mg的E2/P4^[45]、1 mg/0.5和2 mg/1 mg的E2/NETA^[8,10,11,15,48]、0.5 mg/0.25 mg的E2/屈螺酮^[12]、0.5 mg/2.5 mg的E2/DYD^[52]和经皮0.025 mg/0.125 mg的E2/NETA^[15,43]。

讨论

对1年以上报告的子宫出血数据进行的系统综述显示,使用激素治疗后随时间延长非预期出血问题会趋于好转,口服激素治疗者较经皮给药者引起的出血问题更少。在非头对头的研究中,观察到口服药物中含1 mg/100 mg的E2/P4和0.0025 mg/0.5 mg的EE/NETA两种治疗方案相比于其他一些含合成孕激素的口服激素治疗复方制剂或者经皮给药透皮贴剂的出血问题更少见,子宫出血在激素治疗用药2~3个周期后会开始逐渐减少,随时间推移,持续闭经的女性比例则不断增加。

非头对头比较研究显示,口服激素治疗组在用药1年后保持闭经的女性高于经皮激素治疗组。而口服激素治疗组的累积闭经率为18%~61%,而所有报告的经皮给药激素治疗组的闭经率均<30%。大多数透皮贴剂的子宫出血的高发生率可能会影响或限制这种经皮给药激素治疗在出血方面具有可接受的耐受性的选择。在一项直接比较口服和经皮给药途径的随机研究中,观察到即使是低剂量的经皮E2/NETA(0.025 mg/0.125 mg),也比口服的大剂量E2/NETA(1 mg/0.5 mg)有更高的因出血而停药的比例(3.6% vs 1.8%)^[11]。

经皮雌激素治疗同时口服P4并不是普遍获批的组合形式,但在一些国家被广泛使用^[644]。然而,在我们的研究综述中,没有找到直接观察经皮雌激素联合口服P4这种连续联合方案的出血率和内膜安全性的研究。

不同激素治疗方案引起出血的几率不尽相同^[65]。在非头对头的研究中,相较于多数其他含合成孕激素的口服或经皮给药激素治疗方案,口服E2/P4的出血症状最轻微。尽管确切的机制尚不明确,可能是有些孕激素能够引起内膜的微血管重构,造成内膜出血^[2,66]。体外研究表明,与合成孕激素相比,P4对内膜腺体和间质中促血管生成和抗血

管生成物质的比例影响更小^[67,68]。本综述纳入的部分研究还证实, 较低剂量的激素治疗出血较轻^[15,35,42,60], 尽管他们在一些研究中使用了相似的雌孕激素联合给药方案^[15,42]。

雌孕激素连续联合治疗时间越长, 子宫出血的发生率通常越小。因非预期出血而中断激素治疗的情况一般多发生在用药的前6个月^[10,15,25]。此外, 在治疗的前几个周期出现出血可以预测后续周期的出血, 因为研究显示, 研究早期出血的大多数女性更有可能在后续周期中报告出血^[29,69]。

绝经年限是与子宫出血发生率相关的另一个因素。研究显示, 与围绝经期女性相比较, 报告的不规则出血在绝经后女性中更为少见^[70,71]。绝经后女性的累积闭经率通常高于那些接近绝经的女性^[35]。在E2/P4治疗方案中, 也观察到闭经年龄和绝经年限与非预期出血显著相关, 研究同样显示, 年龄较大、绝经年限较长的女性出血较少^[45]。

本综述基于一项交叉研究的比较, 因而存在一些局限性。每项研究采用的出血数据分析方法并不一致。并非所有研究都计算了用药1年后的累积闭经率, 因此将一些口服激素治疗制剂(如0.5 mg/0.1 mg的E2/NETA、E2V/地诺孕素和所有剂型的E2V/MPA)从闭经率比较中排除。计算闭经率的人群在不同研究中有不同的设定, 例如意向性治疗分析、安全性、完成研究或疗效可评价人群。一些研究比较分析了报告出现出血/点滴出血事件的女性的平均出血/点滴出血天数, 但在其他研究则分析了所有受试者的这部分数据。上述这些原始数据采集和分析过程中的不一致性都会影响到本综述对数据的解读。此外, 大多数研究都关注的是口服激素治疗药物, 对经皮给药激素治疗的出血的研究较少, 数据有限。本综述的优势在于对雌孕激素连续联合治疗方案中出现不规则出血的研究进行了全面回顾, 尤其是对已发表的非头对头研究的对比很有意义。

结论

将已发表的出血数据与单一研究中各种激素连续联合治疗方案进行比较, 结果显示, 口服给药的激素连续联合治疗方案的闭经率通常高于大多数经皮给药激素治疗的闭经率。此外, 在相同的激素联合治疗方案中, 激素剂量越低, 越容易出现闭经。最后, 子宫出血随着用药时间的延长减少, 表现为闭经率增加, 平均出血/点滴出血天数减少, 这提示持续使用激素联合治疗可改善子宫出血问题。口服的E2/P4组合在所有药物组合中出血率最低, 因此对于数百万寻求生物同质性激素治疗的女性和/或对其他激

素治疗有出血问题的女性, 可作为一种适当的替代方案。

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the medical writing assistance of H. Zhang, PhD, D. Verlaan, PhD, and K. Ohleth, PhD, of Precise Publications, LLC.

Potential conflict of interest J.H.P. has served as a consultant to Pfizer, Shionogi, Sojournix, and TherapeuticsMD; and has stock options with TherapeuticsMD. D.F.A. has served as a consultant to AbbVie, Actavis, Agile Therapeutics, Bayer Healthcare, Endoceutics, Exeltis, InovaGyn, Merck, Pfizer, Radius Health, Sermonix, Shionogi, Teva Women's Healthcare, and TherapeuticsMD; and has received research support from Actavis, Bayer Healthcare, Endoceutics, Glenmark, Merck, Radius Health, Shionogi, and TherapeuticsMD. S.R.G. has served as a consultant to Cook ObGyn, Cooper Surgical, and IBSA; is on the advisory board of AbbVie, AMAG, and TherapeuticsMD; and has also served on the speaker's bureau of AMAG, Duchesnay, and TherapeuticsMD. R.K. has served as a consultant to Amgen, Astellas, Cooper Surgical, Jazz Pharma, Lupin, Radius Health and TherapeuticsMD; and also serves on the speaker's bureau of AMAG, Cooper Surgical, and TherapeuticsMD. B.B. and S.M. are employees of TherapeuticsMD with stock/stock options.

Source of funding Medical writing assistance provided by H. Zhang, D. Verlaan, and K. Ohleth of Precise Publications, LLC was supported by TherapeuticsMD.

参考文献

1. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017;24:728-53
2. Archer DF. Endometrial bleeding in postmenopausal women: with and without hormone therapy. *Menopause* 2011;18:416-20
3. Arbuckle R, Humphrey L, Abraham L, et al. Qualitative cross-cultural exploration of vaginal bleeding/spotting symptoms and impacts associated with hormone therapy in post-menopausal women to inform the development of new patient-reported measurement tools. *Maturitas* 2014;78:219-27
4. Newton KM, Reed SD, Nekhlyudov L, et al. Factors associated with successful discontinuation of hormone therapy. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23:382-8
5. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1190-a1190
6. Munro MG, Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations. *Perm J* 2014;18:55-70
7. Papaioannou A, Kennedy CC, Dolovich L, Lau E, Adachi JD. Patient adherence to osteoporosis medications: problems, consequences and management strategies. *Drugs Aging* 2007;24:37-55
8. Archer DF, Dorin MH, Heine W, Nanavati N, Arce JC. Uterine bleeding in postmenopausal women on continuous therapy with estradiol and norethindrone acetate. Endometrium Study Group. *Obstet Gynecol* 1999;94:323-9
9. Yildirim G, Tugrul S, Uslu H, Pekin O, Eren S. Effects of two different regimens of continuous hormone replacement therapy on endometrial histopathology and postmenopausal uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 2006;273:268-73
10. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pernel B, von Mauw EM, Nijland EA. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG*

- 2007;114:1522–9
11. Samsioe G, Dvorak V, Genazzani AR, *et al.* One-year endometrial safety evaluation of a continuous combined transdermal matrix patch delivering low-dose estradiol-norethisterone acetate in postmenopausal women. *Maturitas* 2007;57:171–81
 12. Genazzani AR, Schmelter T, Schaefers M, Gerlinger C, Gude K. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17 β -estradiol in postmenopausal women. *Climacteric* 2013;16:490–8
 13. Bouchard P, De Cicco-Nardone F, Spielmann D, Garcea N, Trimegestone 3, Study G. Bleeding profile and endometrial safety of continuous combined regimens 1 mg 17beta-estradiol/trimegestone versus 1 or 2 mg 17beta-estradiol/norethisterone acetate in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:142–8
 14. Hammar M, Christau S, Nathorst-Boos J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *BJOG* 1998;105:904–11
 15. Mattsson LA, Bohnet HG, Gredmark T, Torhorst J, Hornig F, Hüls G. Continuous, combined hormone replacement: randomized comparison of transdermal and oral preparations. *Obstet Gynecol* 1999;94:61–5
 16. Doren M, Rubig A, Bennink C, Holzgreve HJ. Impact on uterine bleeding and endometrial thickness: tibolone compared with continuous combined estradiol and norethisterone acetate replacement therapy. *Menopause* 1999;6:299–306
 17. Graser T, Koytchev R, Muller A, Oettel M. Comparison of the efficacy and endometrial safety of two estradiol valerate/dienogest combinations and klogest for continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Climacteric* 2000;3:109–18
 18. Rozenberg S, Caubel P, Lim PC. Constant estrogen, intermittent progestogen vs. continuous combined hormone replacement therapy: tolerability and effect on vasomotor symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72:235–43
 19. Odmark IS, Jonsson B, Backstrom T. Bleeding patterns in postmenopausal women using continuous combination hormone replacement therapy with conjugated estrogen and medroxyprogesterone acetate or with 17beta-estradiol and norethindrone acetate. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1131–8
 20. 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
 21. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Pertynski T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17beta-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas* 2010;67:227–32
 22. Pickar JH, Bottiglioni F, Archer DF. Amenorrhoea frequency with continuous combined hormone replacement therapy: a retrospective analysis. Menopause Study Group. *Climacteric* 1998;1:130–6
 23. Archer DF, Pickar JH. Hormone replacement therapy: effect of progestin dose and time since menopause on endometrial bleeding. *Obstet Gynecol* 2000;96:899–905
 24. Baracat EC, Barbosa IC, Giordano MG, *et al.* A randomized, open-label study of conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone: effects on symptom control, bleeding pattern, lipid profile and tolerability. *Climacteric* 2002;5:60–9
 25. Heikkinen J, Vaheri R, Timonen U. Long-term safety and tolerability of continuous-combined hormone therapy in postmenopausal women: results from a seven-year randomised comparison of low and standard doses. *J Br Menopause Soc* 2004;10:95–102
 26. Mattsson LA, Skouby S, Rees M, *et al.* Efficacy and tolerability of continuous combined hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Menopause Int* 2007;13:124–31
 27. Shulman LP, Yankov V, Uhl K. Safety and efficacy of a continuous once-a-week 17 α -estradiol/levonorgestrel transdermal system and its effects on vasomotor symptoms and endometrial safety in postmenopausal women: the results of two multicenter, double-blind, randomized, controlled trials. *Menopause* 2002;9:195–207
 28. Archer DF, Furst K, Tipping D, Dain MP, Vandepol C. A randomized comparison of continuous combined transdermal delivery of estradiol-norethindrone acetate and estradiol alone for menopause. CombiPatch Study Group. *Obstet Gynecol* 1999;94:498–503
 29. Ylikorkala O, Rozenberg S. Efficacy and tolerability of fully transdermal hormone replacement in sequential or continuous therapy at two doses of progestogen in postmenopausal women. *Maturitas* 2000;37:83–93
 30. Oosterbaan HP, van Buuren AH, Schram JH, *et al.* The effects of continuous combined transdermal oestrogen-progestogen treatment on bleeding patterns and the endometrium in postmenopausal women. *Maturitas* 1995;21:211–19
 31. Stevenson JC, Teter P, Lees B. 17beta-estradiol (1 mg/day) continuously combined with dydrogesterone (5, 10 or 20 mg/day) increases bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas* 2001;38:197–203
 32. AinMelk Y. Comparison of two continuous combined estrogen progestogen regimens in postmenopausal women: a randomized trial. *Fertil Steril* 1996;66:962–8
 33. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. Menopause Study Group. *Obstet Gynecol* 1994;83:686–92
 34. Jirapinyo M, Theppisai U, Manonai J, Suchartwatnachai C, Jorgensen LN. Effect of combined oral estrogen/progestogen preparation (klogest) on bone mineral density, plasma lipids and postmenopausal symptoms in HRT-naive Thai women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:857–66
 35. Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril* 2001;75:1080–7
 36. Mirkin S, Komm BS, Pan K, Chines AA. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women. *Climacteric* 2013;16:338–46
 37. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, *et al.* Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E189–E98
 38. Kagan R, Abreu P, Andrews E. Vaginal bleeding/spotting with conjugated estrogens/bazedoxifene, conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate, and placebo. *Postgrad Med* 2018;130:687–93
 39. Simon JA, Liu JH, Speroff L, Shumel BS, Symons JP. Reduced vaginal bleeding in postmenopausal women who receive combined norethindrone acetate and low-dose ethinyl estradiol therapy versus combined conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:92–9
 40. Kazerooni T, Zolghadri J. The comparison of bleeding patterns with high-dose and low-dose hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2004;19:64–8
 41. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, *et al.* Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005;105:1063–73
 42. Rowan JP, Simon JA, Speroff L, Ellman H. Effects of low-dose norethindrone acetate plus ethinyl estradiol (0.5 mg/2.5 microg) in women with postmenopausal symptoms: updated analysis of three randomized, controlled trials. *Clin Ther* 2006;28:921–32
 43. Brynhildsen J, Hammar M. Low dose transdermal estradiol/norethisterone acetate treatment over 2 years does not cause endometrial proliferation in postmenopausal women. *Menopause* 2002;

- 9:137–44
44. Limpaphayom KK, Bunyavejchevin S. Clinical effects of 17 beta-estradiol and norethisterone acetate in postmenopausal Thai women. *J Med Assoc Thai* 2000;83:410–17
 45. Mirkin S, Goldstein SR, Archer DF, Pickar JH, Graham S, Bernick B. Endometrial safety and bleeding profile of a 17 β -estradiol/progesterone oral softgel capsule (TX-001HR). *Menopause* 2020;27:410–7
 46. Rozenberg S, Pornel B, Koninckx PR, Palacios S, Christiansen C. Endometrium protection and acceptability of nasally administered continuously combined hormone therapy: a multicentre, multinational, double-blind trial in post-menopausal women evaluating three regimens of 17beta-estradiol and norethisterone when compared with an orally administered 17beta-estradiol norethisterone regimen. *Hum Reprod* 2009;24:1739–47
 47. Haines CJ, Chung TK, Lau TK. Sonographic measurement of endometrial thickness as a predictor of vaginal bleeding in women using continuous combined hormone replacement therapy. *Gynecol Obstet Invest* 1997;44:187–90
 48. Bassol S, Carranza-Lira S, Celis-Gonzalez C, et al. The impact of a monophasic continuous estrogen-progestogenic treatment on Latin American menopausal women. *Maturitas* 2005;50:189–95
 49. Quereux C, Pornel B, Bergeron C, Ferenczy A. Continuous combined hormone replacement therapy with 1 mg 17beta-oestradiol and 5 mg dydrogesterone (Femoston-conti): endometrial safety and bleeding profile. *Maturitas* 2006;53:299–305
 50. Graser T, Romer T, Wiedey KD, Janaud A. Climodien (estradiol valerate 2 mg plus dienogest 2 mg) is safe and effective in the treatment of postmenopausal complaints. *Climacteric* 2001;4:332–42
 51. Mattsson LA, Ipsen HE, Granqvist CJ, Kokot-Kierepa M, Study G. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: bleeding patterns and other outcomes over 52 weeks of therapy. *Climacteric* 2015;18:419–25
 52. Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T, Tatarchjuk T, Zipfel L. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5mg 17beta-oestradiol and 2.5mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas* 2010;66:201–5
 53. Bijuva[®] (estradiol and progesterone) capsules, for oral use Prescribing Information. Boca Raton, FL: TherapeuticsMD; 2019
 54. TherapeuticsMD. Data on file; 2019
 55. Activella[®] (estradiol/norethindrone acetate) tablets. Princeton, NJ: Novo Nordisk Inc; 2006
 56. Kliovance (1 mg/0.5 mg film-coated tablets) summary of product characteristics. Gatwich, UK: Novo Nordisk Limited; 2016
 57. Kliofem (film-coated tablets) summary of product characteristics. Gatwich, UK: Novo Nordisk Limited; 2016
 58. Angeliq[®] (drospirenone and estradiol) tablets, for oral use Prescribing Information. Bayer Healthcare. Whippany, NJ; 2005
 59. Angeliq (film-coated tablets) summary of product characteristics. Bayer plc; 2018
 60. Prempro[™]/Premphase[®] (conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate tablets) Prescribing Information. Wyeth Pharmaceuticals Inc. Philadelphia, PA. 2008
 61. Climodien (2 mg/2mg coated tablets) summary of product characteristics. Berlin, Germany: Bayer Pharma; 2017
 62. Climara Pro[®] (estradiol/Levonorgestrel transdermal system) Prescribing Information. Northridge, CA; 3M Drug Delivery Systems; 2007
 63. Evorel conti summary of product characteristics. London, UK: Theramex UK Unlimited; 2019
 64. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005;114:448–54
 65. Mirkin S, Archer DF, Taylor HS, Pickar JH, Komm BS. Differential effects of menopausal therapies on the endometrium. *Menopause* 2014;21:899–908
 66. Mirkin S, Navarro F, Archer DF. Hormone therapy and endometrial angiogenesis. *Climacteric* 2003;6:273–7
 67. Mirkin S, Wong BC, Archer DF. Effect of 17 beta-estradiol, progesterone, synthetic progestins, tibolone, and tibolone metabolites on vascular endothelial growth factor mRNA in breast cancer cells. *Fertil Steril* 2005;84:485–91
 68. Mirkin S, Archer DF. Effects of levonorgestrel, medroxyprogesterone acetate, norethindrone, progesterone, and 17beta-estradiol on thrombospondin-1 mRNA in Ishikawa cells. *Fertil Steril* 2004;82:220–2
 69. Perry W, Wiseman RA, Cullen NM. Combined oral estradiol valerate-norethisterone treatment over three years in postmenopausal women. 1. Clinical aspects and endometrial histology. *Gynecol Endocrinol* 1998;12:109–22
 70. von Holst T, Lang E, Winkler U, Keil D. Bleeding patterns in peri and postmenopausal women taking a continuous combined regimen of estradiol with norethisterone acetate or a conventional sequential regimen of conjugated equine estrogens with medrogestone. *Maturitas* 2002;43:265–75
 71. Rouskova D, Mittmann K, Schumacher U, Dietrich H, Zimmermann T. Effectiveness, tolerability and acceptance of an oral estradiol/levonorgestrel formulation for the treatment of menopausal complaints: a non-interventional observational study over six cycles of 28 days. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:712–16

文后点评

绝经激素治疗 (MHT) 能够很好地帮助绝经后女性缓解潮热、出汗、疲乏、失眠等症状, 并且还有保护骨骼和心血管等方面的远期获益, 受到广大女性的欢迎。要得到MHT的满意获益, MHT的依从性非常重要, 需要应用MHT较长时间才能达到满意预期, 尤其是为了达到骨骼和心血管方面的获益时。但是在MHT中发生的非预期出血问题却严重影响了绝经后女性MHT的依从性, 32%患者因为出血问题而提前结束MHT。

在这篇系统综述研究了雌孕激素连续联合方案中的非预期出血情况, 纳入的是在北美和欧洲获批上市的药物, 结果发现:

(1) 总体来说, 连续联合MHT治疗中的非预期出血率较高, 经皮给药的出血率相对口服给药更高, 应用1年或12/13个周期的累积闭经率在口服给药组仅18%~61%, 经皮给药组则均低于30%。(2) 随着用药时间延长, 非预期出血率会降低, 在第12/13个周期大部分口服给药方案的闭经率在80%以上, 但经皮雌激素方案则仍然较低。(3) 激素剂量较低时非预期出血率低, 绝经年限长者的非预期出血率低。口服药中的1 mg/100mg E2/P4组合在全部药物中出血率最低, 尤其适用于希望使用天然激素并担心出血症状的女性。

这是一项很好的研究, 但其纳入的是在北美和欧洲应用的适用于绝经后女性的MHT方案, 并且作为系统综述, 其质量很大程度上受到原始研究的影响。该研究没有能够回答其他一些我们关心的问题, 比如绝经多久后采用连续联合方案非预期出血率较低? 非预期出血女性中子宫内膜或子宫本身疾病的比例? 序贯方案在绝经时间不太久的患者中应用时非预期出血的情况如何? 在中国的绝经后女性中广泛使用替勃龙的非预期出血率如何?

这篇综述提示我们, 在临床实践中应重视MHT非预期出血问题, 但也不必过于恐慌。不恐慌的前提是在启动MHT前对子宫内膜进行很好的评估。随着用药时间的延长, MHT的非预期出血问题大部分可以得到自然缓解, 并且可以采用降低药物剂量, 或更换药物方案, 或更换药物给药途径等方法来减少非预期出血。绝经近期女性采用序贯方案而不是连续联合方案也是减少非预期出血的重要举措。当然, 更期望未来可以在中国开展关于MHT中非预期出血的相关研究, 对中国目前广泛采用的药物方案、给药途径和剂量积累我们自己的数据, 以期更好地指导我们的临床实践。

(北京协和医院 陈蓉)

综述

激光疗法在当代循证医学下的研究进展 Lasers in the era of evidence-based medicine

T. C. Hillard

Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospitals Dorset, Poole, UK

舒宽勇 译校

摘要

经阴道激光疗法 (transvaginal laser therapies, TLT) 的适用指征越来越广泛, 尤其是在绝经期泌尿生殖系统综合征和压力性尿失禁等方面。本篇文章回顾了目前关于这些疗法在当前临床实践中应用的数据。尽管在过去的几年里, 相关研究的数量迅速增加, 但大多规模小、周期短、质量差, 且设备由赞助商提供。有证据表明, 阴道激光疗法[掺铒钇铝石榴石激光 (FotonaSmooth®) 或二氧化碳激光 (MonaLisa Touch®)]是缓解有症状女性外阴阴道萎缩症状的有效干预措施。三次激光治疗的疗效可以持续至少12个月, 并且患者普遍耐受性良好, 而最常见的不良事件是短暂的轻微不适。对于某些不能进行阴道雌激素治疗的女性群体, 如乳腺癌患者, 阴道激光疗法或有潜力作为其替代疗法, 但在临床实践中, 阴道激光疗法的应用范围及作用, 特别是与标准保守治疗对比, 仍存在许多未解的问题。经阴道激光疗法在用于治疗压力性尿失禁等方面的疗效尚不清楚, 几项正在进行的随机试验结果或许有助于回答其中的一些问题。但目前, 阴道激光设备的使用应限于临床试验。

ARTICLE HISTORY

Received 8 May 2020
Accepted 16 May 2020
Published online 30 October 2020

关键词

外阴阴道萎缩;
绝经期泌尿生殖系统
综合征;
压力性尿失禁;
阴道激光治疗;
能源设备

引言

经阴道激光疗法的适用指征越来越广泛, 尤其是在绝经期泌尿生殖系统综合征 (genitourinary syndrome of the menopause, GSM) 和压力性尿失禁 (stress urinary incontinence, SUI) 等方面。本文回顾了当前的研究数据, 主要是针对激光疗法用于治疗GSM的效果。尽管市场上有许多不同的激光设备, 但大多数已发表的文章使用的是掺铒钇铝石榴石 (the erbiumdoped yttrium aluminum garnet, Er:YAG) 激光 (FotonaSmooth®) 或二氧化碳 (CO₂) 激光 (MonaLisa Touch®)。

绝经期泌尿生殖系统综合征 (GSM)

在几个小型的短期研究^[1–3]中, Er:YAG激光器和CO₂激光器都证明了可以出现逆转萎缩并使组织胶原蛋白重塑的变化。然而这些变化与热损伤后的代偿性变化一致, 它们是否代表功能重塑尚不清楚^[4], 还需要长期研究。

现有近100篇发表的临床论文涉及激光治疗外阴阴

道萎缩 (vulvovaginal atrophy, VVA) 和GSM。主要是应用CO₂激光器和Er:YAG激光器。然而, 在近期发表的一篇综述中谈到在现有研究中, 只有8项研究符合高质量的标准^[5]。其中, 7项是前瞻性观察研究^[6–12], 只有1项是包含安慰剂组^[13] (假设备) 的随机对照试验。但是大多数研究的样本数量少, 且随访时间相对较短 (3~6个月)。有4项研究的随访时间达12个月或者更久 (最长达24个月)^[9–12]。在此之后发表的3项随机试验中, 2项将CO₂阴道激光与阴道雌三醇的疗效进行对比^[14,15], 另一项将CO₂阴道激光与普罗雌烯软膏和阴道润滑剂进行对比^[16]。结果主要是通过阴道症状评分 (使用视觉模拟评分) 或阴道健康指数评分等进行评估, 其中6项研究还使用女性性功能指数评估性功能。尽管一些研究只包括乳腺癌治疗后的患者^[17], 但研究人群通常是异质性的。

从目前公布的数据中得出的总体结论是: 阴道激光治疗确实提高了阴道症状评分, 正如视觉模拟评分和阴道健康指数评分所评估的, 且副作用最小。效果似乎能持续12~18个月, 甚至可达24个月。然而, 正如近期的综述^[5,17–20]

表1 关于我们未知的阴道激光与绝经期泌尿生殖系统综合征

- 与阴道雌激素的关系
- 最佳剂量、治疗次数和治疗间隔
- 是否存在长期并发症, 重复治疗效果怎样?
- 不同的激光疗效是否相同?
- 是否有某些女性更合适激光治疗?

中所强调的, 目前的数据有明显的局限性, 所以在常规临床实践中, 阴道激光疗法在治疗GSM的作用还有待确定。本文提出了一些尚未解决的问题, 以进一步探讨(表1)。

与阴道雌激素的关系

阴道雌激素通常作为治疗VVA和GSM^[21,22]的一线用药。尽管普遍认为使用阴道雌激素是安全的, 但并非对每位女性都适用或有效, 因此有些女性不会选择使用它们。

阴道激光和雌激素的效果一样吗?

一些研究将这两种措施进行了直接比较。Gaspar等报道了两种措施在前6个月的效果相同, 但在这个阶段, 雌激素已停止使用, 因此很难得出进一步的结论^[10]。Cruz等在激光(CO₂)、阴道雌激素、激光和阴道雌激素联合这三种疗法的随机试验中发现了相似的效果^[13]。同样, 其他三项随机试验也发现激光和阴道雌激素是等效的。因此, 激光的疗效相当于阴道雌激素, 对无法采用阴道雌激素的女性而言, 激光疗法可能是一种合理的替代方法。而对于可以使用阴道雌激素的女性, 考虑到与激光疗法相关的额外后续问题(临床随访, 侵入性操作, 经济成本等), 在现阶段似乎并不支持激光治疗作为合理的一线干预措施。

同时使用雌激素效果会更好吗?

前面提及的Cruz等^[13]的随机试验表明, 联合治疗并没有更好的效果, 但还需要进一步的数据。到目前为止, 还没有报道过与其他非激素产品的比较数据, 如奥培米芬、脱氢表雄酮等临床中阴道雌激素的替代药物。

最佳剂量、治疗次数和治疗间隔

大多数报导的研究进行了3次治疗, 每次间隔4~6周。但尚不清楚这是否是最佳方案: 2次是否足够? 4次是否效果更佳? 无应答者是否应接受第3次治疗? 非常有限的数字尚不能解决这个问题。在一项小型研究中, Athanasiou等得出结论: 治疗次数越多, 效果越好^[23]。总之, 疗效可以持续12~18个月, 但除此之外的治疗方案尚不清楚。三次治疗是否足够? 之后是否还需要进一步的治疗? 或许许

多激光治疗经验丰富的临床医生有自己的时间安排处理这些问题, 但这些问题仍需要前瞻性解决。

有长期并发症吗? 重复治疗的效果怎样?

总体而言, 阴道激光治疗是一种耐受性良好的治疗措施, 在视觉模拟评分上疼痛程度低。通常伴随短暂性阴道水肿、肿胀、灼伤、刺激感和尿频尿急等不适反应, 但通常都很轻微且2周内即可消退。只有不超过3%的患者因这些不适而选择放弃治疗, 当前任何研究中都没有长期不良事件的报道。80%~85%的女性认为此疗法极好或十分有效^[2,5]。

美国食品与药品监督管理局在2018年发布了一篇有关阴道激光治疗的安全通讯^[24], 其中指出: “我们尚未批准将任何能源设备(energy based devices, EBD)推向市场……用EBD治疗阴道或将导致严重的不良事件, 包括阴道烧伤、疤痕形成、性交痛以及反复或慢性疼痛。”这在很大程度上是对各种EBM的蓬勃发展和使用现状做出的回应, 其中大多设备没有经过严格的测试, 而且经常用于护肤行业。这是对所有能源设备产品的普遍警告, 应注意, 绝大多数已发表的文献都涉及本文中提及的两种设备, 即CO₂激光器(MonaLisa Touch[®])和Er:YAG激光器(Fotona Smooth[®])。现加拿大食品与药品监督管理局已批准Er:YAG激光器用于治疗GSM和SUI。

长期安全性仍是需要关注的问题。制造商和用户设施设备体验(Manufacturer and User Facility Device Experience, MAUDE)数据库向美国食品与药品监督管理局报告的数据表明, 过度使用激光会导致长期疼痛、性交困难和纤维化^[25], 并且最近已有报道称激光治疗后出现4例性交困难加重, 阴道纤维化或狭窄^[26]。在此阶段, 反复热损伤对阴道表皮的长期影响目前尚不知, 但我们担心后期可能出现诸如慢性纤维化或疼痛等并发症。这些问题只能通过持续收集前瞻性数据以及标准化技术和培训来解决。

就疗效而言, 所有激光都一样吗?

激光疗法通过刺激组织修复机制, 诱导胶原蛋白重塑、新血管形成、胶原蛋白收缩、生长因子浸润, 从而恢复

组织弹性和色泽。不同激光具有不同的组织穿透性,造成的热损伤和纤维化程度亦不同^[3,4,20]。消融激光器通过在深层组织中建立热损伤显微柱来产生短脉冲、高频率、聚焦的微消融,因而不会破坏浅表组织。Er:YAG激光吸水亲和性是其15倍。平滑模式脉冲是非消融性的,产生渐进热效应。组织学和疗效数据能证明这两种激光器的效果,但目前尚无数据提示两种激光的疗效和安全性哪个更好。会不会有一些女性可能更适合一种或另一种类型的激光?一项对比CO₂激光和Er:YAG激光的随机试验正在进行中,将于今年晚些时候报告^[27]。

是否有某些女性更适合激光治疗?

尽管阴道雌激素被认为是目前的一线治疗,但有些女性(如有乳腺癌病史的女性)无法服用。这类女性易感VVA且超过70%有VVA相关症状,她们或许非常适合激光疗法。多项研究已将乳腺癌患者纳入队列研究观察^[28]。5项专注于乳腺癌患者的小型研究发现,激光治疗有效且普遍耐受性佳^[29-33]。在最新研究中,26例患有早期乳腺癌且有VVA症状的绝经后女性接受了3次激光治疗,每次间隔4周^[33]。在第12周,她们的VVA症状和女性性功能指数显著改善。为了充分了解激光治疗是否能作为这些女性可行的选择方案,需要对目前的非激素药物疗效(如阴道保湿剂和润滑剂以及潜在的奥培米芬)进行随机试验。

压力性尿失禁(SUI)

激光治疗SUI的目的是加强下尿道吊床和周围支持结构的结缔组织。迄今为止,已发表了18篇关于评估Er:YAG激光和CO₂激光在SUI中疗效的研究结果,主要是使用Er:YAG激光^[17]。大多数是小型前瞻性观察研究或病例系列研究随访时间为3~6个月。只有3项研究的随访时间达12个月或更久^[34-36]。使用国际失禁问卷调查-尿失禁简表或类似的关于下尿路症状的调查表对效果进行评估,结果通常较为主观。总之,症状评分在6~12个月左右有轻微改善,但是如果不进行重复治疗,之后便会逐渐恢复至基线水平。同样根据基线评分,我们从数据中得出,轻度SUI症状的患者比中至重度SUI患者的情况要好^[17]。

然而,解释这些结果应当谨慎,现在就得出激光在临床应用方面的任何适应证结论还为时尚早。只有少数研究使用用于评估SUI其他干预措施的公认标准作为客观结果(如尿动力学或尿垫试验)。所有患SUI的女性都应首先进行盆底肌肉训练干预措施^[37],轻度SUI患者最可能会出现一个较好的疗效。同样,阴道用药是一种低风险、微

创、疗效佳的干预措施^[38]。欲考虑将阴道激光疗法作为治疗SUI的微创干预措施,需要针对标准干预措施作适当的进一步试验研究。两项还在进行中的随机试验将有助于解释其中的部分问题^[39,40]。总之,前文提及的有关治疗GSM的问题在SUI的治疗中也同样存在。

其他疾病

关于利用激光治疗其他妇科疾病的研究十分有限。护肤应用和阴道松弛综合征也不包含在内,因为它们被认为是非医学适应证^[20]。

两项研究专门针对盆腔器官脱垂^[41,42]。两篇文章均报告了器官脱垂评分和症状在6个月时会得到改善,其中一项研究指出这一效果持续了3年。主要观察指标通过Baden-Walker分类评估对患者症状评分和脱垂程度进行评估,而没有采用更客观的盆腔器官脱垂量化分类指标。目前还没有针对保守治疗(一线治疗措施)疗效的评估^[37]。Er:YAG激光与抗脱垂设备效果对比的随机试验正在进行中^[43]。

3项关于膀胱过度活动症女性的研究,两项是观察性研究,随访1~12个月^[44,45],另一项是随机对照试验,对比激光疗法抗胆碱药以及β₃激动剂的疗效^[46]。12个月时,根据膀胱过度活动症症状评分,3组的症状都有明显改善。尽管这表明了激光治疗的有效性,但仍需要更多数据才能得出结论。

还有两项研究是关于外阴硬化性苔藓^[47,48],其中一项是随机对照试验,将阴道铥激光(FotonaSmooth[®])和局部皮质类固醇两种疗法进行比较。两种治疗方案都改善了组织学分析和患者症状。但这些都是些小型研究,目前尚无证据能证明激光治疗的有效性^[4]。

总结

已发表的文献表明:使用CO₂消融激光器(MonaLisa Touch[®])或Er:YAG激光器(FotonaSmooth[®])的阴道激光疗法是缓解有症状女性VVA症状的有效干预措施。3次激光治疗的效果可持续至少12个月,患者普遍耐受性良好,最常见的不良事件是一过性轻微不适。对于无法使用阴道雌激素的女性患者群体,如乳腺癌患者,阴道激光疗法或可作为其替代治疗。但是,大多数证据质量相对较差,关于阴道激光治疗在临床实践中的适应证也尚不清楚,特别是与标准保守治疗相比。全球目前在进行中的各种随机试验或许能回答其中某些问题,但需要确保反复热损伤不会造成长期的组织损伤。

有关激光治疗SUI疗效的证据相当有限,还需要更多

的客观结果数据。随机试验的结果还需要时间,在此之前,不应将阴道激光疗法作为治疗SUI的常规实践。使用阴道激光治疗盆腔器官脱垂、膀胱过度活动症和外阴硬化性苔藓等相关症状的数据还不足以得出任何结论。

结论

在得到更多可信的数据之前,阴道激光设备的使用应仅限于临床试验。数据包括使用激光设备的标准化方法、结果报告和人员培训情况。因而所有的治疗都应该详细记录激光设备的使用技术和设置,并维持前瞻性的长期结果数据。

Potential conflict of interest The author's travel and subsistence expenses to the Vaginal Erbium Laser Academy (VELA) conference, March 2020 in Florence, were covered by Fotona. The author has received remuneration for presentations from Theramex and Shionogi.

Source of funding Nil.

参考文献

- Salvatore S, Maggiore ULR, Athanasiou S, et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO₂ laser on atrophic vaginal tissue: an *ex vivo* study. *Menopause* 2015;22:845–9
- Gambacciani M, Levancini M, Cervigni M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of the menopause. *Climacteric* 2015;18:757–63
- Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: consensus and controversies. *Lasers Surg Med* 2017;49:137–59
- Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu G, et al. The clinical role of LASER for vulvar and vaginal treatments in Gynecology and Female Urology: an ICS/ISSVD best practice consensus document. *J Low Genit Tract Dis* 2019;23:151–60
- Abbas Shobeiri S, Kerkhof MH, Minassian VA, et al. IUGA Committee opinion: laser-based vaginal devices for treatment of stress urinary incontinence, genitourinary syndrome of menopause, and vaginal laxity. *Int Urogynecol J* 2019;30:371–6
- Pitsouni E, Grigoriadis T, Tsiveleka A, et al. Microablative fractional CO₂-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause: an observational study. *Maturitas* 2016;94:131–6
- Siliquini GP, Tuninetti V, Bounous VE, et al. Fractional CO₂ laser therapy: a new challenge for vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric* 2017;20:379–84
- Sokol ER, Karram MM. An assessment of the safety and efficacy of a CO₂ laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2016;23:1102–7
- Sokol ER, Karram MM. Use of a novel fractional CO₂ laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes. *Menopause* 2017;24:810–14
- Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers Surg Med* 2017;49:160–8
- Behnia-Willison F, Sarraf S, Miller J, et al. Safety and long-term efficacy of fractional CO₂ laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;213:39–44
- Pieralli A, Bianchi C, Longinotti M, et al. Long-term reliability of fractioned CO₂ laser as a treatment for vulvovaginal atrophy. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296:973–8
- Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, et al. Randomized double-blind placebo controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO₂ laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2018;25:21–8
- Paraiso MF, Ferrando CA, Sokol ER, et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: the VeLVET Trial. *Menopause* 2020;27:50–6
- Filippini M, Luvero D, Salvatore S, et al. Efficacy of fractional CO₂ laser treatment in postmenopausal women with genitourinary syndrome: a multicenter study. *Menopause* 2020;27:43–9
- Politano CA, Costa-Palva L, Aguiar LB, et al. Fractional CO₂ laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. *Menopause* 2019;26:833–40
- Phillips C, Hillard TC, Salvatore S, et al. Lasers in gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol* 2020;213:39–44
- Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, et al. Laser therapy for genitourinary syndrome of the menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017;103:78–88
- Arunkalaivanan A, Kaur H, Onuma O. Laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause: a critical appraisal of evidence. *Int Urogynecol J* 2017;28:681–5
- Jha S, Hillard T. Energy devices in vaginal therapy. *Obstet Gynecol* 2019;21:233–6
- Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
- Shrifren JL, Gass M. The North American menopause society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause* 2014;21:1038–62
- Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME, et al. CO₂ laser for genitourinary syndrome of the menopause. How many laser sessions? *Maturitas* 2017;104:24–8
- Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/fda-warns-against-use-energy-based-devices-perform-vaginal-rejuvenation-or-vaginal-cosmetic> [last accessed 27 May 2020]
- Ahluwalia J, Avram MM, Ortiz AE. Lasers and energy-based devices marketed for vaginal rejuvenation: a cross-sectional analysis of the MAUDE database. *Lasers Surg Med* 2019;51:671–7
- Gordon C, Gonzales S, Krychman ML. Rethinking the techno vagina: a case series of patient complications following vaginal laser treatment for atrophy. *Menopause* 2019;26:423–7
- Flint R, Cardozo L, Grigoriadis T, et al. Rationale and design for fractional microablative CO₂ laser versus photothermal non-ablative erbium: YAG laser for the management of genitourinary syndrome of menopause: a non-inferiority, single-blind randomized controlled trial. *Climacteric* 2019;22:307–11
- Jha S, Wyld L, Krishnaswamy PH. The impact of vaginal laser treatment for genito-urinary syndrome of the menopause in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2019;19:556–62
- Pagano T, De Rosa P, Vallone R, et al. Fractional microablative CO₂ laser for vulvovaginal atrophy in women treated with chemotherapy and/or hormonal therapy for breast cancer: a retrospective study. *Menopause* 2016;23:1108–13
- Bojanini J. Treatment of genitourinary syndrome of menopause with Erbium:YAG laser: a prospective study of efficacy and safety of the treatment for women after menopause of natural origin and therapy-induced menopause in breast cancer survivors.

- J Laser Health Acad* 2016;1:35–40
31. Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, et al. Fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294:841–6
 32. Gambacciani M, Levancini M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. *Menopause* 2017; 24:316–19
 33. Pearson A, Booker A, Tio M, Marx G. Vaginal CO₂ laser for the treatment of vulvovaginal atrophy in women with breast cancer: LAAVA pilot study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;178:135–40
 34. Isaza PG, Jaguszewska K, Cardona JL, Lukaszuk M. Long-term effect of thermoablative fractional CO₂ laser treatment as a novel approach to urinary incontinence management in women with genitourinary syndrome of menopause. *Int Urogynecol J* 2018;29: 211–15
 35. Gambacciani M, Levancini M, Russo E, et al. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2018;21:148–5
 36. Okui N. Comparison between erbium-doped yttrium aluminum garnet laser therapy and sling procedures in the treatment of stress and mixed urinary incontinence. *World J Urol* 2019;37:885–9
 37. NICE guidance NG 23. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23> [last accessed 27 May 2020]
 38. Serati M, Mancini V, Balzarro M. Urethral bulking agents for the treatment of female stress urinary incontinence. *Int J Urogynecol* 2020;30:1413–17
 39. VESPER: Stress Urinary Incontinence (VESPER-SUI). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03996070> [last accessed 27 May 2012]
 40. The efficacy and safety of FotonaSmooth[®] Device for treatment of stress urinary incontinence. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03098992> [last accessed 27 May 2012]
 41. Bizjak-Ogrinc U, Sencar S. Non-ablative vaginal erbium YAG laser for the treatment of cystocele. *Ital J Gynaecol Obstet* 2017;29: 19–25
 42. Bizjak-Ogrinc U, Sencar S, Vizintin Z. 3 years follow-up of pelvic organ prolapses treated with Er:YAG laser. *Lasers Surg Med* 2017; 49:63
 43. VESPER: Pelvic Organ Prolapse Study (VESPER:POP). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03995797?term=VESPER&draw=2&rank=1> [last accessed 27 May 2012]
 44. Lin YH, Hsieh WC, Huang L, Liang CC. Effect of non-ablative laser treatment on overactive bladder symptoms, urinary incontinence and sexual function in women with urodynamic stress incontinence. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017;56:815–20
 45. Perino A, Cucinella G, Gugliotta G, et al. Is vaginal fractional CO₂ laser treatment effective in improving overactive bladder symptoms in post-menopausal patients? Preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:2491–7
 46. Okui N. Efficacy and safety of non-ablative vaginal erbium: YAG laser treatment as a novel surgical treatment for overactive bladder syndrome: comparison with anticholinergics and β_3 -adrenoceptor agonists. *World J Urol* 2019;37: 2459–66
 47. Bizjak Ogrinc U, Senčar S, Luzar B, Lukanović A. Efficacy of non-ablative laser therapy for lichen sclerosus: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Can* 2019;41:1717–25
 48. Gómez-Frieiro M, Laynez-Herrero E. Use of Er:YAG laser in the treatment of vulvar lichen sclerosus. *Int J Womens Dermatol* 2019; 5:340–4

文后点评

绝经期泌尿生殖系统综合征 (GSM) 对广大更年期女性的生活质量、心理及性生活等各方面产生了严重的负面影响。阴道用雌激素作为目前的一线干预措施, 可有效地缓解GSM相关症状, 提高绝经女性的幸福指数。但对于乳腺癌等激素禁忌人群, 则需要另一种有效的干预措施来改善其生活质量。

本文介绍的阴道激光疗法, 在现阶段研究中, 对缓解女性GSM相关症状的效果短期内几乎与阴道用雌激素等效。或许对于激素禁忌却深受GSM相关症状困扰的女性, 这有望成为其良好的选择。但关于确切的使用方案及长期使用安全性仍存在许多问题, 因此尚无法将阴道激光疗法作为推荐干预措施。激光疗法的适应范围也远不止于此, 许多关于激光用于SUI以及其他妇科疾病方面的研究表明, 激光疗法有一定的疗效。

总之, 激光疗法有望成为有效的干预措施, 但考虑到长期安全性以及目前数据有限等问题, 目前激光疗法应限于临床试验研究。进一步的研究十分必要。

(江西省妇幼保健院 舒宽勇)

论著

卵巢组织冻存与移植预防医源性早发性卵巢功能不全：中国前10例报道 Ovarian tissue cryopreservation and transplantation prevents iatrogenic premature ovarian insufficiency: first 10 cases in China

X. Ruan^{a,b}, J. Cheng^a, M. Korell^c, J. Du^a, W. Kong^d, D. Lu^e, Y. Wu^d, Y. Li^a, F. Jin^a, M. Gu^a, W. Duan^d, Y. Dai^a, C. Yin^a, S. Yan^a and A. O. Mueck^{a,b}

^aDepartment of Gynecological Endocrinology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing, China; ^bUniversity Women's Hospital and Research Centre for Women's Health, Department of Women's Health, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany; ^cDepartment of Obstetrics and Gynecology, Johanna Etienne Krankenhaus, Neuss, Germany; ^dDepartment of Gynecological Oncology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing, China; ^eDepartment of Gynecology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing, China

程姣姣 谷牧青 译 阮祥燕 校

摘要

目的：本研究旨在报道中国前10例卵巢组织冻存与移植 (ovarian tissue cryopreservation and transplantation, OTCT) 病例。

方法：采用回顾性和描述性的研究方法，对中国首个人卵巢组织冻存库的前10例进行OTCT的不同疾病患者病例及其卵巢功能和生育力随访情况进行报道。

结果：10例患者中包括宫颈癌5例，子宫内膜癌、乳腺癌、直肠癌、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血各一例。实施卵巢组织冻存时患者的平均年龄为33.70岁。从卵巢组织冻存到卵巢组织移植的时间平均为15个月。平均卵巢组织移植片数为4.9片，剩余冻存的组织片数平均为9.5片。9例患者卵巢组织移植于右侧卵巢窝对应的腹膜袋内，一例移植于双侧卵巢窝对应的腹膜袋内。卵巢组织移植后卵巢功能恢复的时间平均为3.4个月。卵巢组织移植一年后，所有卵巢功能仍正常。首例移植患者至今卵巢功能良好，已超过了3年。到目前为止，有生育意愿的女性还未妊娠。

结论：在我国首个人卵巢组织冻存库中，卵巢组织冻存与移植在恢复卵巢功能方面是成功和可靠的。我们希望在不久的将来实施更多的冻存卵巢组织再移植，同时增加全球相关数据。

ARTICLE HISTORY

Received 4 February 2020
Revised 31 March 2020
Accepted 5 May 2020
Published online 8 June 2020

关键词

卵巢组织冻存；
卵巢组织再移植；
生育力保护；
早发性卵巢功能不全；
慢速冷冻；
卵巢组织移植

引言

近年来，随着肿瘤筛查和治疗技术的进步，显著提高了育龄期女性肿瘤患者的长期生存率和长期生活质量^[1]。然而，放疗和/或化疗会导致早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI)^[2]，POI不仅会导致女性不孕，还会增加心血管疾病、骨质疏松症和痴呆等慢性病的发病率，并增加早死风险^[3]，通过外源性激素补充疗法 (hormone replacement therapy, HRT) 可以降低这些不良结局的风险。卵巢组织冻存 (ovarian tissue cryopreservation, OTC) 和后续的卵巢组织冻存与移植 (ovarian tissue cryopreservation and transplantation,

OTCT) 可能为这些女性提供另一种恢复正常激素水平的方法^[4]。

与卵母细胞冻存或胚胎冻存等其他生育力保护方法相比，OTC与OTCT技术具有一定的优势^[5]，一片卵巢组织中包含了成百上千个卵泡。因此，OTC/OTCT不仅可以恢复女性的生育力，还可以恢复卵巢的内分泌功能。OTC/OTCT是青春期前女童的唯一的生育力保护选择，也是无法推迟放疗和/或化疗患者的最佳选择。OTC可以在月经周期的任何时间进行，从而不会延误抗癌治疗^[4]。

2004年全球首例OTCT后活产儿报道^[6]和2005年第二例的活产儿报道^[7]大大加速了这一生育力保护方法的实施。

随着妊娠率和活产率的稳步上升,全球报告的活产数超过140例,OTC/OTCT后卵巢功能恢复率超过95%^[8,9]。据报道,妊娠率和分娩率分别为46.7%和43.3%,在63%~93.3%的病例中,移植后1年以上卵巢功能仍然良好^[8]。卵巢组织移植后卵巢功能平均维持时间为4~5年,也可持续长达10年^[10],这取决于卵巢中的卵泡密度^[9]。OTC/OTCT不应再被认为是试验性方案^[8,11]。

2015年首都医科大学附属北京妇产医院建立中国首个国际生育力保护中心^[12,13]。2018年,我们在*Climacteric*杂志上报道了中国首个移植冻存卵巢组织的成功病例^[12],并与中国专家及国际资深专家制定了中国首个OTC/OTCT专家共识^[5]。本中心已对来自北京15家医院的300多例患者进行了卵巢组织冻存。本文旨在研究我国不同疾病(主要为恶性肿瘤)在化疗/放疗前进行OTC随后进行组织再移植以预防医源性POI的前10例成功病例。

方法

卵巢组织的取材、转运及冻存

对北京两家医院来自我国不同省份的10例患者进行手术切除部分卵巢组织进行冻存。将离体的卵巢组织置于4~8℃的Custodial® HTK转移液中,再放置于4~8℃的转运箱中并2 h内转运到首都医科大学附属北京妇产医院中心化卵巢组织冻存库中。与国际文献报道的一样^[5,12,14],于手术当日或次日进行卵巢组织冻存,每一步骤都有严格的标准操作程序。简而言之,用刀片(金环医学,21号,中国上海,)在无茵条件下去除卵巢组织的髓质,处理为厚度1 mm的皮质,再切成大小为4 mm-8 mm的组织片,用直径为3 mm的取样器(Kai Medical,德国)获取圆形组织片进行活性检测。

卵巢组织冻存采用慢速冷冻(Slow freezing, SF),按照之前发表的方案^[15,16],将处理好的皮质片放入含有冷冻保护剂的低温冻存管中达到预冷平衡,并采用冷冻仪(PLANER Kryo 360-1.7, UK)根据计算机程序设置的降温梯度开始冷冻。当温度达到零下120℃,将冻存管转移到零下196℃的液氮罐中。

冷冻卵巢组织复苏和再移植

将直径3 mm的圆形组织片在OTCT前1天复苏,检测组织活性并进行卵泡计数,移植的组织片数根据卵泡的数量、患者年龄和移植目的来确定。冻存管保存在室温下30 s后放入37℃水浴箱中2 min,将组织片倒入无茵培养皿中,随后将组织片依次放入不同浓度的复苏液中,目的是

使得水置换细胞内的冷冻保护剂。复苏后的卵巢组织在10 min内送入手术室,腹腔镜下放置于卵巢窝对应的腹膜袋内,髓质面朝下,以建立良好的血供,其中9例移植到右侧,一例移植到双侧。

卵泡活性评估质量控制(活性检测)

卵泡活性通过Calcein-AM (Sigma) 染色进行评估,采用之前发表的方案^[15]。Calcein-AM是一种可穿透细胞的无荧光化合物,可用于测定大多数真核细胞的细胞活力。只有在活细胞中被溶酶体中的细胞内酯酶水解后转化为能发出绿色荧光的钙黄绿素^[17]。分别于普通光学显微镜和荧光显微镜(激发波长/发射波长~495/515 nm, Leica, 德国)下观察和计数所有活卵泡。

OTCT前后激素水平和移植后超声监测

分别于OTC前、OTCT前、OTCT后3、4、6个月,1、2、3年测定卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇(estradiol, E2)等激素水平。盆腔超声检查移植卵巢组织的卵泡,定期监测卵泡生长情况。

统计分析

采用SPSS23.0版(SPSS, 芝加哥,伊利诺伊州,美国)对所有数据进行分析。值以平均值±标准差(范围:最小值~最大值)表示。

伦理批准

首都医科大学北京妇产医院伦理委员会批准该项目(伦理编号:2017-KY-020-01),所有患者均签署了知情同意书。

结果

卵巢组织再移植女性患者的特点

表1列出了疾病类型、OTC时的年龄,OTC和OTCT日期、冻存和移植组织片数、移植位置和OTC与OTCT间隔时间。OTC后,6例患者接受放疗和化疗,2例接受了放疗,2例接受了子宫和双侧输卵管切除术。所有10例患者在恶性肿瘤治疗后都出现了POI和更年期症状,改良Kupperman评分^[18]从OTCT前的15分(平均)下降到OTCT后的6分以下。随后,所有患者的评分都保持在较低水平。最常见的主诉是潮热和出汗,通常潮热次数在OTCT前每天超过10次(评分为“重度”)或3~9次(评分为“中度”),这些症状在OTCT后都有很大的改善。4例患者在

表1 10例OTC/OTCT患者的一般情况

序号	OTC时的 年龄(岁)	疾病类型	OTC的日期	OTC的 组织片数	OTC的日期	OTCT的 组织片数	移植部位
1	35	宫颈癌	2015.06.12	7	2016.09.09	4	右侧卵巢窝腹膜袋
2	40	宫颈癌	2016.09.14	10	2017.09.06	6	右侧卵巢窝腹膜袋
3	38	宫颈癌	2016.09.19	14	2017.09.06	6	双侧卵巢窝腹膜袋
4	37	乳腺癌	2016.11.10	13	2018.04.16	6	右侧卵巢窝腹膜袋
5	27	再生障碍性贫血	2017.04.18	25	2018.09.06	4	右侧卵巢窝腹膜袋
6	31	骨髓增生异常综合征	2016.09.27	23	2018.09.06	6	右侧卵巢窝腹膜袋
7	27	宫颈癌	2017.03.15	10	2018.09.06	3	右侧卵巢窝腹膜袋
8	32	直肠癌	2017.09.06	16	2019.04.16	5	右侧卵巢窝腹膜袋
9	36	宫颈癌	2018.04.03	15	2019.04.16	5	右侧卵巢窝腹膜袋
10	34	子宫内膜癌	2018.11.01	11	2019.09.05	4	右侧卵巢窝腹膜袋

OTC后和OTCT前期间因为非常严重的绝经症状而开始HRT, 2例无子宫女性患者仅应用E2凝胶贴片, 一例有子宫的患者应用替勃龙(无出血), 另一例有子宫的女性患者应用雌二醇和地屈孕酮片序贯治疗(规律孕激素撤退性出血)。其余6例患者由于恐惧HRT, 仅给予传统中药治疗。4例应用HRT的患者, 在OTCT后停止了HRT。10例OTCT前后患者均服用中药, 且均接受同类型中药。

新鲜和冻融的卵巢组织

每直径3 mm的新鲜卵巢组织片中卵泡数为 25.40 ± 23.646 个(范围: 1~75个), 每直径3 mm的冻融组织中卵泡数为 31.10 ± 19.604 个(范围: 9~79个), 无显著性差异($p > 0.05$)。新鲜和冻融卵巢组织中卵泡存活率无显著性差异。荧光显微镜和普通光学显微镜下的典型卵泡照片如图1所示。

OTCT术后的月经恢复及卵泡超声监测

10例患者中, 有3例因妇科恶性肿瘤接受了子宫切除术。剩余7例未行子宫切除术的患者在OTCT术后3~6个月恢复了月经周期。所有10例患者在OTCT后定期随访, 并通过超声观察到卵泡生长情况。10例患者中只有一例有生育意愿, 但仍未妊娠。超声下移植的卵巢组织和卵泡的典型图片如图2所示。

OTC/OTCT前后FSH和E2的变化

卵巢组织冻存(OTC)前FSH水平为 4.44 ± 1.9 IU/L(范围: 1.8~7.17), OTC后OTCT前的间隔时间为 65.42 ± 53.15 个月(范围: 15.05~174.88)。OTCT后3个月FSH水平为 17.78 ± 8.11 IU/L(范围: 5.55~29.74), OTCT后1年FSH水平为 15.29 ± 11.35 IU/L(范围: 5.14~36.84)。

OTC前E2水平为 102.89 ± 57.11 pg/ml(范围:

11.80~183.00), OTC后OTCT前的间隔时间为 36.65 ± 28.05 个月(范围: 11.80~86.65)。OTCT后3个月E2水平为 77.80 ± 56.53 pg/ml(范围: 11.80~171.43), OTCT后1年E2水平为 113.16 ± 84.94 pg/ml(范围: 13.99~254.92)。

讨论

所有10例患者OTC/OTCT全部成功

本报道中涵盖10例中国女性, 患有8种不同类型的癌症, 一例骨髓增生异常综合征患者和一例再生障碍性贫血患者, 这些患者均在中国首个专科中心接受OTC/OTCT, 并随访卵巢功能和生育情况。OTCT后卵巢功能恢复的指标包括: 卵巢组织移植前后的实验室内分泌指标(尤其是通过检测FSH和E2水平来观察移植后卵巢功能的恢复情况); 卵泡的存活和生长情况; 月经周期的恢复; 绝经相关症状的消失情况。根据国际文献^[1,5,9,12-14]和中国首个OTC/OTCT指南^[4], 如果这些指标在3~6个月后卵巢功能恢复, 则移植可以认为是成功的。根据这些标准, 所有这10例患者均在2~4个月内恢复卵巢功能。因此, OTC/OTCT可预防10例患者的医源性POI。

然而, 我们中心还不能做出卵巢组织冻存移植技术对于生育力保护的结论, 因为10例患者中仅有一例有生育意愿, 而且她还未妊娠。另外3例患者如果有生育意愿也有可能妊娠, 其余6例因宫颈癌或子宫内膜癌而行子宫切除术或接受过大剂量的盆腔放疗。10例患者在原发病达到临床治愈后都要求行OTC/OTCT来恢复卵巢内分泌功能。

卵巢组织冻存的遴选标准

第一个遴选标准是由于原发疾病治疗导致POI的高风险, 适用于这10例患者。10例患者在治疗前均未出现POI或卵巢早衰, 这将禁用OTC/OTCT。若预估抗癌治疗后发生POI/卵巢早衰的风险低于50%或存活率低于50%,

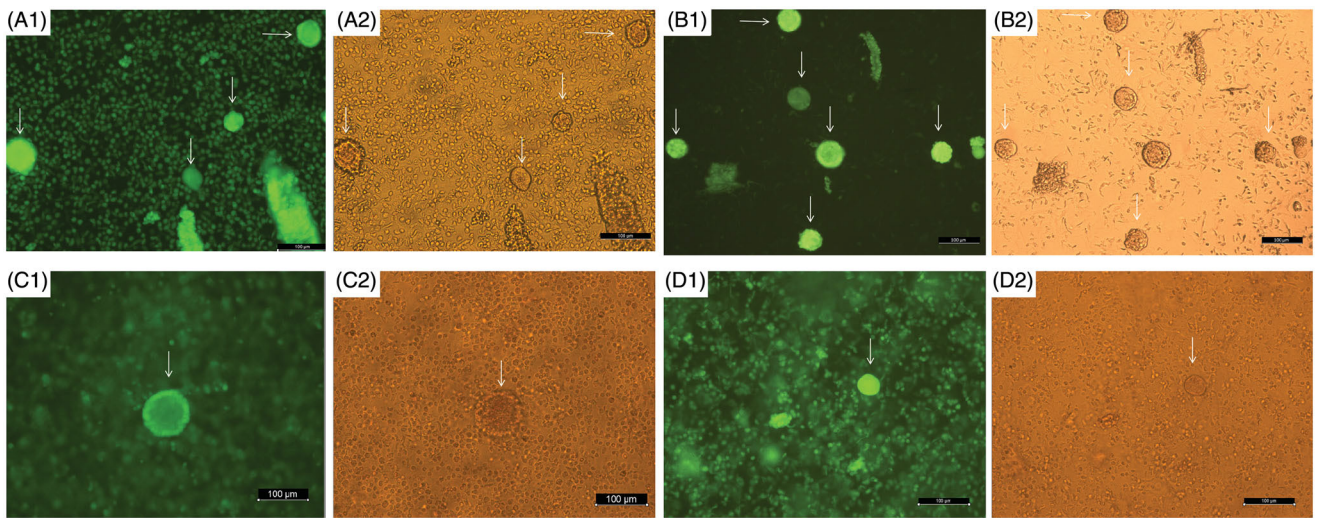


图1. 显微镜下卵泡典型图片

A、B、C和D图是同一例患者新鲜卵巢组织和冻融的卵巢组织的图片

A1、B1、C1和D1是荧光显微镜下图片；A2、B2、C2、D2是普通光学显微镜下图片。新鲜和冻融的卵巢组织中卵泡均存活，白色箭头所指为卵泡。标尺=100 μm

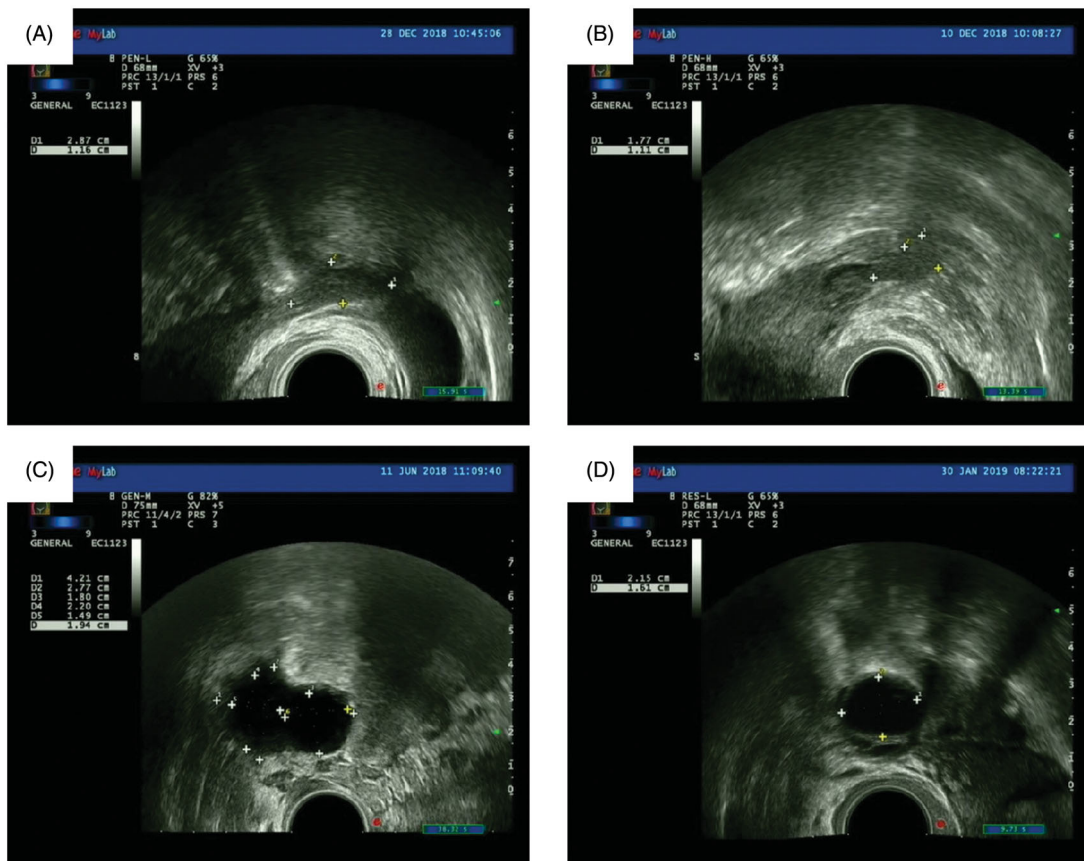


图2. 超声下移植卵巢组织和卵泡的典型图片

A、B: 卵巢组织冻存移植 (OTCT) 后超声检测到移植的卵巢组织;

C、D: OTCT后超声检测到卵泡发育。

也不建议进行OTC/OTCT^[19]。

OTC的另一个遴选标准是年龄, 年龄通常不超过35岁, 但根据卵巢储备功能高的女性可酌情放宽年龄约38岁左右^[4,19]。因此, 我们对10例中年龄超过35岁的4例患者进行了OTC。卵巢癌或卵巢转移高危患者也应排除在外, 对于患有恶性肿瘤的青春前女孩来说, OTC是唯一的生育力保护选择^[8,9,19]。这10个移植病例中不包括青春前女孩, 因为女孩从OTC到OTCT的间隔时间较长。对于那些无法推迟化疗/放疗的人来说^[4], 这项技术也是唯一可用的选择, 这适用于我们的10例患者。

卵巢组织转运

在我们中心, 卵巢组织通常在手术当天被转运到卵巢组织冻存库。本研究中10例患者的卵巢组织在离体后2 h内从手术室转运到卵巢组织冻存库, 并在当日或次日进行冻存。在德国^[8], 大多数组织被运输到一个集中的冻存中心, 如杜塞尔多夫或埃朗根, 大多需要过夜转运。然而, 这似乎不会对冻融卵巢组织的活性和移植后结果产生负面影响^[8]。有OTC/OTCT适应证的女性可以在当地医院接受卵巢组织去除术, 但应将组织冻存在中心冻存库中, 因为这些技术需要极强的专业知识。

冻存: 慢速冷冻与玻璃化冷冻

目前, 慢速冷冻被认为是全球OTC的金标准^[5], 大多数报道的OTCT后的活产都是慢速冷冻后成功案例^[1,9,13], 我们中心也采用慢速冷冻的方法, 玻璃化冷冻是一种可选但有争议的方法^[20,21]。玻璃化冷冻的优点是节省时间, 它不需要特殊的冷冻仪, 并且, 它可以不形成有害冰晶的情况下进行。然而, 玻璃化冷冻需要比慢速冷冻更高浓度的冷冻保护剂, 因此对卵泡和基质细胞的损害风险更高^[22]。截止目前, 只有两例采用玻璃化冷冻后活产的报道, 以及两例玻璃化冷冻后人卵巢皮质体外激活后活产的报道^[23,24]。

移植时机

卵巢组织移植的时机取决于患者的原发病、临床恢复情况、复发风险低和早期妊娠的意愿^[25], 必须与肿瘤学家进行跨学科的沟通, 以确定患者是否适合卵巢组织再移植。本研究中的10例患者在肿瘤治疗(包括双侧卵巢切除、化疗、放疗和骨髓移植)后均出现了绝经相关症状, 可考虑在化疗/放疗结束至少3~6个月后进行移植^[5]。10例患者从OTC到OTCT的时间间隔为 15 ± 4.163 个月(范围: 10~23)。

卵巢组织再移植部位

应将冻融的卵巢组织尽快运至手术室, 将卵巢组织再移植回体内。本研究中的10例均是在20分钟内完成。组织被移植回卵巢窝对应的盆腔腹膜袋中, 有良好的血液供应。在9例中, 组织移植到右侧, 一例移植到双侧。移植手术方法与文献一致^[8], 90%的女性患者冻融的卵巢组织移植于腹膜袋中, 10%移植于腹膜袋和卵巢中^[26], 移植于剩余的卵巢或移植到盆腔腹膜的腹膜袋中(原位移植)可自然妊娠。

异位再移植, 如前臂或腹部皮下组织, 推荐用于严重的盆腔粘连、骨盆解剖扭曲和由于放疗而导致盆腔血管不良的患者^[27]。仅有少数冻融的卵巢组织异位再移植后活产的报道, 一家中心报道了来自同一例患者的4次活产^[28,29]。因此, 原位或异位再移植各有特点, 仍需要进一步研究。

再移植后恶性肿瘤复发或卵巢癌的风险

在我们的10例患者中, OTCT后移植物中无原发癌复发或未发生卵巢癌。据报道, 0.7%~2.5%的宫颈鳞癌患者和0%~6.8%的宫颈腺癌患者可能会发生卵巢转移^[30]。本报道中接受移植的患者中有4例患有宫颈鳞癌。子宫内癌卵巢转移的风险从1.9%(FIGO I期肿瘤)到41.7%(FIGO I~III期肿瘤)^[31], 我们的患者为FIGO I期。OTC/OTCT在早期乳腺癌患者中应用可能是可靠的^[5,9], 本报道中一例乳腺癌患者为ER⁻PR⁻Her2⁺, T1cN2M0型。利用分子分析和异种移植评估的实验研究^[32,33]已经证明, 白血病和卵巢恶性肿瘤, 不包括在我们的冻存库中保存的超过300种冻存组织, 发生卵巢转移的风险最大。

卵巢功能随访

本研究中OTCT术后卵巢功能恢复的平均时间为3.4个月, 与国际数据一致^[34], 有报道OTCT后卵巢组织活性的报道(卵巢功能维持)长达11年^[34]。卵巢的内分泌功能对女性的健康和生活质量至关重要。它有利于预防慢性病, 如心血管疾病和骨质疏松症, 并防止绝经相关症状的发生, 这是本报道10例患者的主要目标。对许多女性来说, OTC是未来再次移植恢复生育力的最后机会^[13]。在我们中心, 只有一例患者有强烈的生育愿望。如果没有其他不孕因素, 患者可自然妊娠。周期性监测卵泡的管理并指导同房可增加受孕的可能性。对于合并其他不育因素的患者, 如输卵管性不孕和男性不育, 须采取辅助生殖技术^[35]。在随访中, 10例患者每3个月都进行了性激素水平评估和超声检查。

局限性

10例患者中6例患者无法生育,目前只有一例患者有生育愿望。因此,我们不能以成功妊娠来评估我们的生育力保护方法的质量,中国目前未见应用OTCT技术的活产报道。未来将有许多有生育意愿的患者进行卵巢组织自体移植。但不应忘记的是,OTCT是一些患者预防医源性POI及其近远期风险的最佳方法,与生育意愿无关。

总结与结论

OTC/OTCT在辅助生殖技术中是一项相对年轻的技术,但不再被认为是试验性的。在欧洲等其他发达国家,它已成为一种有效的常规的生育力保护保存方法。我们的中心是中国首个卵巢组织冻存库,目前已冻存了300多名患者的卵巢组织。最近,我们在Climacteric杂志上报道了中国首例冻存卵巢组织的再移植,当前报道国内前10例再移植,在预防医源性POI方面是成功的。由于只有一例患者有生育愿望但尚未妊娠,目前未见应用OTCT技术的活产报道。我们将在不久的将来进行更多的再移植手术,进一步增加全球数据,并将确认这项技术在某些患者中预防POI以及生育力保护的优势。

Acknowledgements

All authors thank Prof. Markus Montag (ilabcomm GmbH, Sankt Augustin, Germany) and Dr Jana Liebenthron (University Duesseldorf, Germany) for helping the Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University to establish China's first ovarian tissues cryobank, and monitor the innovative technology at least annually. All authors especially also thank Prof. Matthias Korell (coauthor) for helping successfully in the 10 cases with respect to the surgeries.

Potential conflict of interest The authors disclose no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

Source of funding This study was supported by Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical Medicine, Development of Special Funding Support [code: XMLX201710]; Beijing Municipal Administration of Hospitals' Ascent Plan [code: DFL20181401]; Beijing Natural Science Foundation [code: 7202047].

参考文献

- Kim SS, Donnez J, Barri P, et al. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:465–8
- Spath MA, Braat D. Iatrogenic and non-iatrogenic causes of female fertility loss that may indicate fertility preservation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98:559–62
- Tsiligiannis S, Panay N, Stevenson JC. Premature ovarian insufficiency and long-term health consequences. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:604–9
- Ruan X. Chinese Society of Gynecological Endocrinology affiliated to the International Society of Gynecological Endocrinology guideline for ovarian tissue cryopreservation and transplantation. *Gynecol Endocrinol* 2018;34:1005–10
- von Wolff M, Germeyer A, Liebenthron J, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:257–67
- Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364:1405–10
- Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005;353:318–21
- Liebenthron J, Montag M, Reinsberg J, et al. Overnight ovarian tissue transportation for centralized cryobanking: a feasible option. *Reprod Biomed Online* 2015;38:740–9
- Donnez J, Dolmans M. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2017;377:1657–65
- Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT, et al. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Hum Reprod* 2015;30:2838–45
- Jadoul P, Guilmain A, Squifflet J, et al. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. *Hum Reprod* 2017;32:1046–54
- Ruan X, Du J, Korell M, et al. Case report of the first successful cryopreserved ovarian tissue retransplantation in China. *Climacteric* 2018;21:613–16
- Liebenthron J, Montag M. Chapter 15 development of a nationwide network for ovarian tissue cryopreservation. *Methods Mol Biol* 2017;1568:205–20
- Silber SJ, DeRosa M, Goldsmith S, et al. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue: results from one center in the USA. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:2205–13
- Li Y, Ruan X, Liebenthron J, et al. Ovarian tissue cryopreservation for patients with premature ovary insufficiency caused by cancer treatment: optimal protocol. *Climacteric* 2019;22:383–9
- Bastings L, Liebenthron J, Westphal JR, et al. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation in a major European center. *J Assist Reprod Genet* 2014;31:1003–12
- Sanfilippo S, Canis M, Ouchchane L, et al. Viability assessment of fresh and frozen/thawed isolated human follicles: reliability of two methods (Trypan blue and Calcein AM/ethidium homodimer-1). *J Assist Reprod Genet* 2011;28:1151–6
- Tao M, Shao H, Li C, et al. Correlation between the modified Kupperman Index and the Menopause Rating Scale in Chinese women. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:223–9
- Wallace WHB, Smith AG, Kelsey TW, et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol* 2014;15:1129–36
- Isachenko V, Lapidus I, Isachenko E, et al. Human ovarian tissue vitrification versus conventional freezing: morphological, endocrinological, and molecular biological evaluation. *Reproduction* 2009;138:319–27
- Silber S, Kagawa N, Kuwayama M, et al. Duration of fertility after fresh and frozen ovary transplantation. *Fertil Steril* 2010;94:2191–6
- Terren C, Fransolet M, Ancion M, et al. Slow freezing versus vitrification of mouse ovaries: from ex vivo analyses to successful pregnancies after auto-transplantation. *Sci Rep* 2019;9:19668
- Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:17474–9
- 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

25. Meirrow D, Ra'anani H, Shapira M, et al. Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria. *Fertil Steril* 2016;106:467-74
26. Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, et al. Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod* 2016;31:2031-41
27. Kristensen SG, Andersen CY. Cryopreservation of ovarian tissue: opportunities beyond fertility preservation and a positive view into the future. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:347
28. Oktay K. Spontaneous conceptions and live birth after heterotopic ovarian transplantation: is there a germline stem cell connection? *Hum Reprod* 2006;21:1345-8
29. Oktay K, Turkuoglu I, Rodriguez-Wallberg KA. Four spontaneous pregnancies and three live births following subcutaneous transplantation of frozen banked ovarian tissue: what is the explanation? *Fertil Steril* 2011;95:804-7
30. Nakanishi T, Wakai K, Ishikawa H, et al. A comparison of ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2001;82:504-9
31. Pan Z, Wang X, Zhang X, et al. Retrospective analysis on coexisting ovarian cancer in 976 patients with clinical stage I endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:352-8
32. Rosendahl M, Andersen MT, Ralfkiaer E, et al. Evidence of residual disease in cryopreserved ovarian cortex from female patients with leukemia. *Fertil Steril* 2010;94:2186-90
33. Soares M, Saussoy P, Maskens M, et al. Eliminating malignant cells from cryopreserved ovarian tissue is possible in leukaemia patients. *Br J Haematol* 2017;178:231-9
34. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013;99:1503-13
35. Beckmann MW, Lotz L, Toth B, et al. Concept paper on the technique of cryopreservation, removal and transplantation of ovarian tissue for fertility preservation. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019;79:53-62

文后点评

随着医学科学技术的进步和发展,年轻癌症患者的长期生存率明显升高,抗癌治疗如放疗、化疗、手术等会对女性卵巢功能造成影响,导致医源性早发性卵巢功能不全的发生,患者长期生活质量以及生育力管理需要得到越来越多的重视。目前的生育力保护方法主要有胚胎冻存、卵母细胞冻存、卵巢组织冻存、卵巢移位等。胚胎冻存、卵母细胞冻存需要一段时间的促排卵,而且青春期前女孩不适用。卵巢组织冻存对于性腺毒性治疗无法延迟的女性以及青春期前女性是唯一的生育力保护方法,2019年美国生殖医学学会也发布委员会建议称卵巢组织冻存移植不再是试验性技术。全球通过卵巢组织冻存移植技术诞生的婴儿已超过200例,自然妊娠率高达50%以上,活产率和持续妊娠率约40%,卵巢组织冻存不仅能够保护患者的生育力,还能够恢复患者的卵巢内分泌功能。卵巢组织移植后80%~95%的患者卵巢功能可恢复至正常,移植一次的卵巢功能持续约4~5年,最长有报道为11年。

卵巢组织冻存技术在欧洲等发达国家已作为临床常规,在中国,首都医科大学附属北京妇产医院卵巢组织冻存库已成功冻存人卵巢组织300余例,成功移植10例,这篇文章具体报道了10例移植患者的情况,移植部位均为原位移植,即卵巢对应的腹膜袋处,开小口,将卵巢组织皮质片平铺在腹膜窗内,皮质面朝上,髓质面朝下,以更好的使得卵巢组织移植物的血管新生。由于卵巢组织无血管化吻合的特性,卵巢组织冻存与移植的主要损伤是发生在卵巢组织移植后的早期缺血缺氧期,促进卵巢组织移植物的血管新生将能够减少卵泡激活、凋亡闭锁,从而促进卵巢组织移植物的寿命。如何促进移植物的血管新生将是未来的一个重要研究方向。

综上所述,当年轻女性确诊为癌症或者需要性腺毒性治疗且未来发生早发性卵巢功能不全的发生率较高时,应尽快咨询生育力保护方法,根据个体化的情况来建议生育力保护方法,可考虑采用多种生育力保护方法的组合,并注意多种生育力保护方法采用的顺序,以取得最大程度的获益。

(首都医科大学附属北京妇产医院 阮祥燕)

论著 (摘要)

中枢性腺功能减退女性体内矿物质稳态失衡和骨密度受损的影响因素

Factors of mineral homeostasis impairment and bone mineral density loss in women with central hypogonadism

Ilovayskaya, V. Zektser and L. Lazebnik

彭红发 译 王惠兰 校

目的: 通过与年轻的和绝经后的健康女性比较, 估测罹患中枢性腺功能减退 (central hypogonadism, CH) 年轻女性的矿物质转换和骨密度标志物, 并进一步探讨骨密度的相关影响因素。

方法: 本研究共纳入了CH患者73例[平均年龄25岁 (21.2~30.5), 平均绝经年限5年 (2.3~10.1) 年], 年轻的健康女性47例[平均年龄24岁 (23.1~28.0)], 自然绝经的健康女性50例[平均年龄56岁 (53~58), 平均绝经年限6年 (2~10)]。CH女性给予17 β -雌二醇2 mg和地屈孕酮10 mg连续序贯治疗, 分别在治疗前和治疗12个月后进行检查。

结果: 未接受治疗的CH女性的钙、碱性磷酸酶和I型胶原c末端肽水平显著高于年轻的健康女性, 但与绝经后女性没有统计学差异。CH组女性的腰椎和全股骨的T评分 \leq -2.5标准差的患病率均高于绝经后女性。导致年轻CH女性骨密度降低的因素包括低雌激素血症、原发性闭经和低雄激素血症的持续时间。

结论: 与自然绝经者相比, 年轻CH女性骨代谢障碍的风险更高。

CLIMACTERIC 2020;23:597-602

论著 (摘要)

扩展的更年期评定量表II—回顾性数据分析

An extended Menopause Rating Scale II: a retrospective data analysis

L. Honermann, L. Knabben, S. Weidlinger, N. Bitterlich and P. Stute

李岩蒙 译 徐春琳 校

目的: 这项研究旨在讨论在日常临床实践中使用的更年期评定量表II (Menopause Rating Scale II, MRS II) 中纳入附加问题的统计学合理性。

方法: 回顾性数据分析 (州伦理委员会No. 2016-01179)。MRS II扩展了以下参数: “体重变化”, “头痛”, “皮肤变化”, “头发生长变化”, “脱发” 以及是否期望治疗。在2009年4月至2017年4月期间, 我们收集了419名在我们的更年期中心寻求医疗咨询的女性数据。克隆巴哈系数法用于衡量扩展问卷的内部一致性。

结果: 在对于常规的MRS II (N=340/419, 81.1%), 用克隆巴哈系数测得的内部一致性为0.805。如果将这些附加的参数单独增加, 克隆巴哈系数将会升高: 增加“体重的变化” (N=237, 56.6%) 则升高到0.820; 增加“头疼” (N=247, 58.9%) 则升高到0.815; 增加“皮肤变化” (N=236, 56.3%) 则升高到0.815。如果同时增加这些参数, 克隆巴哈系数将从0.805升高到0.835 (N=224, 53.5%)。对治疗的要求从“头发生长变化”的42.1% (N=38, 9.1%) 到“脱发”的60.6% (N=33, 7.9%) 不等。

结论: 我们建议将“体重变化”、“头痛”、“皮肤变化”等参数纳入MRS II中, 根据我们的研究结果显示, 扩展的MRS II的内部一致性更高, 并且人们对这些症状治疗的期望也很高。

CLIMACTERIC 2020;23:608-613

论著 (摘要)

中国大陆地区医务人员对绝经管理的态度和认识

Attitude and knowledge for menopause management among health professionals in mainland China

L. Lin, P. Feng and Q. Yu

田婷婷 译 史惠蓉 校

目的: 本研究旨在了解中国大陆医务人员 (health-care professionals, HPs) 对绝经管理的态度, 以及他们在培训期间接受到的关于绝经管理的知识。

方法: 通过网上调查和专业会议现场访谈, 在全国范围内对3709名医务人员 (包括内科医生、骨科医生、妇产科医生、全科医生) 进行匿名调查。

结果: 在完成的3709份问卷中, 3426份问卷符合纳入标准。在参与者中, 1532名HPs在近1年内没有接受过绝经管理培训。在住院医师和医师助理中, 103名表示不熟悉绝经管理, 98.3%的HPs认为接受绝经管理很重要或很有必要。虽然大多数受访者回答了一些正确的更年期知识, 但近一半的人不能正确识别绝经激素治疗的禁忌证。此外, 73.1%的HPs会建议早发性卵巢功能不全患者接受激素补充治疗至少到女性自然绝经的平均年龄。

结论: 本次调查表明, HPs对绝经管理有一定的了解, 但在掌握绝经激素治疗的基本理论方面还存在一定差距。为了管理中国日益增长的绝经人口, 有必要为HPs创建更深入的绝经管理培训教育项目。

CLIMACTERIC 2020;23:614–621

简报 (摘要)

重度阴道萎缩女性接受非剥脱性Er:YAG激光治疗后的组织学结果

Histological findings after non-ablative Er:YAG laser therapy in women with severe vaginal atrophy

A. Gaspar, J. Silva, A. Calderon, V. Di Placido and Z. Vizintin

马颖 译校

目的: 本研究旨在评价非剥脱性Er:YAG激光治疗对重度阴道萎缩后阴道黏膜组织的治疗效果。

方法: 对10例绝经后重度泌尿生殖系统综合征女性进行2次间隔4周的非剥脱性Er:YAG激光治疗。在第2次治疗前和治疗后3个月均进行阴道活检。在治疗前和治疗后6个月通过多种测量方法评估阴道萎缩的改善情况, 同时评估患者满意度。

结果: 组织学显微镜检查显示经过2次非剥脱性Er:YAG激光治疗后阴道壁黏膜主要结构成分均有明显改善。最后一次激光治疗3个月后测量的上皮厚度从45 μm (10~106 μm) 增加到153 μm (97~244 μm)。测量结果显示所有患者的阴道萎缩均得到改善。患者满意度很高 (李克特4分量表评分为3.6)。在任何疗程中未发现不良事件或并发症。

结论: 对于重度阴道萎缩患者, 非剥脱性Er:YAG激光治疗能安全有效增加阴道黏膜的上皮厚度。

CLIMACTERIC 2020;23(Suppl 1):S11–S13

