

2022年5月 第10卷 第1期

ISSN 1369-7137 (print)

International Menopause Society

Climacteric

The Journal of Adult Women's Health and Medicine

Editor-in-Chief:
Rodney J. Baber

更年期 (中文版)

主编：郁琦



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

更年期 (中文版)

编辑委员会

Editorial Board of

Chinese Edition

名誉顾问:

郎景和 林守清 刘建力

Rodney J. Baber

主 编:

郁 琦

副主编 (以姓氏笔画为序):

狄 文 张绍芬 张淑兰

陈 蓉 徐 苓

编委 (以姓氏笔画为序):

丁 岩 马 颖 王世宣

王 琳 王惠兰 方超英

史惠蓉 吕淑兰 任慕兰

朱 瑾 阮祥燕 阴春霞

杨 欣 李东红 李佩玲

吴 洁 张治芬 张学红

张雪玉 林 元 罗 敏

金敏娟 周红林 徐克惠

徐春琳 郭雪桃 唐良莠

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

CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

更 年 期 (中文版)

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

© 2022 by International Menopause Society.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

Editorial Board

EDITOR-IN-CHIEF

Rod Baber Australia

ASSOCIATE EDITORS

Robin Bell Australia

Peter Chedraui Ecuador

Tim Hillard UK

Jim Pickar USA

Tevfik Yoldemir Turkey

Qi Yu China

EDITORIAL BOARD

Farook Al-Azzawi UK

Peter Alexandersen Denmark

Henry Burger Australia

Camil Castelo-Branco Spain

Aila Collins Sweden

Susan Davis Australia

Tobie de Villiers South Africa

Anna Fenton New Zealand

Marco Gambacciani Italy

Ulysse Gaspard Belgium

Andrea Genazzani Italy

Steve Goldstein USA

Anne Gompel France

Franco 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 2022年5月 第10卷 第1期

特邀社论

我们是否正确评估绝经生殖泌尿综合征了?

Are we assessing genitourinary syndrome of menopause properly?

CLIMACTERIC 2021;24:529–530.....林元 译校..... 1

观点

临床医生对更年期、衰老和盆底功能障碍的观点

Menopause, aging and the failing pelvic floor: a clinician's view

CLIMACTERIC 2021;24:531–532.....张赞 杨晶 译 舒宽勇 校..... 3

学会报告

国际女性性健康研究协会临床实践指南: 应用系统性睾酮治疗女性性欲减退症

International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women

CLIMACTERIC 2021;24:533–550.....敖凯 译 穆玉兰 校..... 6

综述

经阴道雌激素治疗绝经生殖泌尿综合征的可持续性: 一项系统综述

Sustainability of vaginal estrogens for genitourinary syndrome of menopause – a systematic review

CLIMACTERIC 2021;24:551–559.....刘旭丽 译 王琳 校.....24

透明质酸在外阴和阴道给药中的应用: 来自系统综述文献的证据

Hyaluronic acid in vulvar and vaginal administration: evidence from a literature systematic review

CLIMACTERIC 2021;24:560–571.....李岩蒙 译 徐春琳 校.....33

摘要

使用大麻对围绝经期和绝经后女性的血管舒缩症状、情绪、失眠和性欲的影响: 系统综述

CLIMACTERIC 2021;24:572–576.....方超英 译校.....46

骨质疏松症患者评估时双能X线吸收测定法结果错误判读的临床影响

CLIMACTERIC 2021;24:577–586.....杨灵津 译 陈蓉 校.....46

子宫内膜异位症相关癌症

CLIMACTERIC 2021;24:587–592.....许琳娜 译 张绍芬 校.....47

尿失禁作为女性衰老标志的一项定性研究

CLIMACTERIC 2021;24:605–611.....黄祯 译 唐良莪 校.....47

中年女性的年龄、更年期对血清抗苗勒管激素水平的影响

CLIMACTERIC 2021;24:618–623.....阴春霞 译校.....48

中国首例卵巢组织冻存移植预防早发性卵巢功能不全后妊娠

CLIMACTERIC 2021;24:624–628.....阮祥燕 译校.....48

特邀社论

我们是否正确评估绝经生殖泌尿综合征了？

Are we assessing genitourinary syndrome of menopause properly?

C. Castelo-Branco*  and E. Mensión*

Clinic Institute of Gynecology, Obstetrics and Neonatology, Faculty of Medicine, University of Barcelona, Hospital Clinic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain

林元 译校

ARTICLE HISTORY Received 23 May 2021; Accepted 3 June 2021; Published online 6 July 2021

关键词: 绝经生殖泌尿综合征; 阴道健康指数; 评估工具; 阴道成熟指数; 女性性功能指数; 视觉模拟量表

绝经生殖泌尿综合征 (genitourinary syndrome of menopause, GSM) 包括发生在外生殖器、盆底组织、膀胱和尿道的一系列与低雌激素有关的症状, 其中泌尿道症状、阴道干燥、性交疼痛和性功能丧失尤为突出。27%~84%的绝经后女性受GSM影响, 导致她们的性生活和生活质量受损^[1]。在过去十年中, 出现了治疗GSM症状的新疗法, 从奥培米芬和普拉睾酮到阴道激光, 所有这些都被定位为对于不推荐雌激素疗法或保湿剂和润滑剂缓解效果不佳的患者的潜在替代方案^[2]。

最近, 我们看到大量研究性论文讨论GSM的治疗, 评估这些新方法的安全性和有效性, 大多与阴道激光有关。不幸的是, 学界对于能量疗法在GSM治疗中的作用尚无明确共识, 正如《北美绝经协会2020年立场声明》所述, 该声明指出, 基于能量的疗法需要进行长期、模拟对照的安全性和有效性研究, 才能推荐常规使用^[3]。

2020年, Mitchell提出一个问题: “我们如何衡量GSM治疗的成功?”^[4], 强调了文献中缺乏关于如何评估GSM的临床相关症状改善的共识。关于这个问题, 美国食品药品监督管理局在2003年概述了评估局部雌激素治疗GSM可能的研究终点: 症状严重程度的变化、阴道pH值的变化和阴道成熟指数的变化^[5]。迄今为止, 量化GSM严重程度和改善程度的最常用评估工具是GSM症状的视觉模拟量表、阴道健康指数 (Vaginal Health Index, VHI) 和女性性功能指数。从我们的视角出发来看, GSM评估工具可分为两类: 主观结果和客观结果。

关于主观结果, 我们必须区分那些依赖于患者对问题的感知的结果和那些依赖于问题的医学主观量化的结果。在第一类中, 包括GSM症状的视觉模拟量表和



不同的测试, 如女性性功能指数或简表-12等。其次, 关于临床医学评估的某些方面是主观还是客观测试存在争议。一些文章将VHI报告为一种客观指标, 但从我们的视角出发来看, 这是生殖道状况的一个医学主观评价, 包括5个指标变量中的4个变量 (阴道弹性、分泌物量、上皮完整性和润滑度) 和1个客观变量 (阴道pH值的测量)^[6]。

关于客观结果, 最常用的是阴道pH值测量, 这是VHI计算的一部分, 并不总是表示为个体结果, 当纳入到VHI时, 可能会受其他变量的偏倚影响^[7]。

阴道成熟指数评估阴道细胞学样本中基底层、中层和表层阴道上皮细胞类型的相对比例, 定义为女性绝经前和绝经后是否患有外阴阴道萎缩的临界指标^[8]。

其他客观结果也被提及, 如阴道上皮厚度、前膜成分和阴道顺应性^[9], 但它们很少被使用, 报告的结果相互矛盾, 仅在病例系列研究中使用。最终, 鲜有作者试图通过超声客观评估GSM患者的阴道壁厚度, 尽管这种测量方法可能与组织学测量方法一样有效^[10]。

总之, 我们开始看到评估GSM的新的、有趣的目标结果, 但仍迫切需要新的一致性研究, 以促进系统评价和荟萃分析, 并在这一问题上提供最佳的证据。总体上现有文献缺乏评估GSM的有意义的客观结果也是令人担忧。有必要评估目前的pH值测量和阴道成熟指数是否足以客观科学地评价GSM, 或者是否需要其他客观评估方法来达到这一目标。最后, 从我们的视角出发, 评价GSM的主客观变量应该有所区别。某些疗法可能只表现出主观改善, 当主观改善没有得到客观改善评估的支持时, 表明这些疗法可能体现出安慰剂效应。

CONTACT C. Castelo-Branco  castelobranco@ub.edu  Clinic Institute of Gynecology, Obstetrics and Neonatology, Faculty of Medicine, University of Barcelona, Hospital Clinic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Villarroel 170, Barcelona 08036, Spain
*These authors contributed equally to this work. Both have equal responsibilities and are presented in alphabetical order.

Potential conflict of interest Nil.

Source of funding Nil.

ORCID

C. Castelo-Branco  <http://orcid.org/0000-0002-9860-8318>

参考文献

- [1] Portman DJ, Gass ML, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric*. 2014;17(5): 557–563.
- [2] Mension E, Alonso I, Castelo-Branco C. Genitourinary syndrome of menopause: current treatment options in breast cancer survivors – systematic review. *Maturitas*. 2021;143:47–58.
- [3] The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976–992.
- [4] Mitchell CM. How do we measure success in the treatment of genitourinary syndrome of menopause? *Menopause*. 2020;27(8): 844–845.
- [5] US Food and Drug Administration. Estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms-Recommendations for clinical evaluation; [cited 2021 Jun 18]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estrogen-and-estrogenprogestin-drug-products-treat-vasomotor-symptoms-and-vulvar-and-vaginal-atrophy>.
- [6] Di Pace R, Portuesi R. Vaginal health index score and urogenital syndrome of menopause. *Gazz Med Ital – Arch Sci Med*. 2018; 177(12):741–744.
- [7] Roy S, Caillouette JC, Roy T, et al. Vaginal pH is similar to follicle-stimulating hormone for menopause diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1272–1277.
- [8] Meisels A. The maturation value. *Acta Cytol*. 1967;11(4):249.
- [9] Mackova K, Mazzer AM, Mori Da Cunha M, et al. Vaginal Er:YAG laser application in the menopausal ewe model: a randomised estrogen and sham-controlled trial. *BJOG*. 2021;128(6):1087–1096.
- [10] Panayi DC, Digesu GA, Tekkis P, et al. Ultrasound measurement of vaginal wall thickness: a novel and reliable technique. *Int Urogynecol J*. 2010;21(10):1265–1270.

文后点评

绝经生殖泌尿综合征 (GSM) 严重影响27%~84%绝经女性的生活质量。在过去的十年中, 出现从奥培米芬和普拉睾酮到阴道激光治疗GSM症状的新疗法, 但这些治疗方法都是针对不推荐雌激素疗法或保湿剂和润滑剂治疗效果欠佳患者的替代方案。目前评估这些新方法安全性和有效性的研究性文章, 大多与阴道激光治疗相关。《北美绝经协会2020年立场声明》指出, 需要对激光疗法的安全性和有效性进行长期、模拟对照研究, 才能推荐常规使用。该文提出一个关键问题: “如何衡量GSM治疗的成功?” 强调目前缺乏关于评估GSM的临床相关症状改善的共识, 迫切需要建立支持评价GSM的主客观变量指标。

(福建省妇幼保健院 林元)

观点

临床医生对更年期、衰老和盆底功能障碍的观点

Menopause, aging and the failing pelvic floor: a clinician's view

M. Caretto, G. Misasi, A. Giannini, E. Russo and T. Simoncini 

Division of Obstetrics and Gynecology, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy

张赞 杨晶 译 舒宽勇 校

摘要

盆底功能障碍性疾病的治疗是一项常见而富有挑战性的工作。如今, 中年女性比过去更有活力, 而盆腔器官脱垂 (pelvic organ prolapse, POP) 的发生降低了女性的生活质量, 影响了社会 and 个人的活动。衰老过程和激素变化影响了下泌尿道和生殖道的结构和功能。正确诊断盆底功能障碍性疾病和识别女性相关症状是个体化治疗的依据。治疗是多模式和 multidisciplinary 的, 它需要医生具备盆底相关的医学知识和外科手术能力。当保守治疗失败时, 对有症状的 POP 女性患者可以进行盆底重建手术: 最佳治疗方案的选择需要临床医生在熟练掌握所有的盆底治疗方案的基础上, 为患者选出最佳的个体化方案。对 POP 诊治的了解和掌握应纳入专业从事更年期保健人员的日常工作。

ARTICLE HISTORY

Received 5 March 2021
Revised 15 May 2021
Accepted 26 May 2021
Published online 25 June 2021

关键词

衰老; 绝经生殖泌尿综合征; 绝经; 盆腔器官脱垂

这篇论文涉及的内容原本将在主题为“盆腔器官脱垂, 选择最佳的治疗方式”的研讨会上呈现, 原计划于2020年5月在澳大利亚墨尔本举行的第17届IMS世界大会, 但会议因新冠病毒 (COVID-19) 疫情而取消。

衰老和更年期

衰老和更年期是盆底功能障碍性疾病出现或加重的危险因素^[1]。由于衰老导致的雌激素减少在疾病发展中的具体影响机制尚难明确。衰老会引起下泌尿道和生殖道的结构和功能的改变。膀胱的感觉和排空能力随着年龄的增长而下降, 这可能是下尿路神经元丧失和重塑的结果^[2,3]。骨盆底松弛主要因为肌肉损伤和骨盆底在衰老过程中功能逐渐减弱。结缔组织退化、盆腔去神经、血液供应减少和解剖改变导致机械强度下降和盆底功能失调, 进而导致盆腔器官脱垂 (pelvic organ prolapse, POP) 和肠功能障碍^[4]。此外, 尿失禁、排尿功能障碍、反复尿路感染、性交困难、POP等大部分泌尿生殖系统功能问题随着雌激素撤退而加重。盆腔器官及其肌肉和结缔组织支持对雌激素敏感。雌激素受体存在于膀胱、三角区、尿道和阴道黏膜的上皮组织, 以及子宫-骶韧带的支撑结构、肛提肌和耻骨-颈筋膜中。下生殖道的胶原蛋白、逼尿肌和尿道肌层的肌纤维的合成和代谢

受雌激素的控制。它们也可能影响中枢神经系统对排尿的神经控制从而改变盆腔中交感神经纤维的密度^[5]。尽管有一些盆底功能障碍性疾病随着衰老和更年期而加重, 但本文的重点是POP的管理。

女性盆底的临床评估

对于中年女性, 盆腔检查关注的重点始终应是外阴阴道健康, 以评估是否存在外阴阴道萎缩 (vulvovaginal atrophy, VVA) 和解剖缺陷。评估盆腔脏器支持应首先通过用力Valsalva动作 (译者注: 即屏气后向下用力, 类似分娩, 期间观察患者有无漏尿、盆底脱垂的情况) 来观察在开口处是否有凸出。在过去的15年里, 评价POP的措施得到了改善: 盆腔器官脱垂定量分析法 (Pelvic Organ Prolapse Quantification, POP-Q)、症状问卷调查和健康相关的生活质量评价工具是国际上用于女性POP分期的方法^[6]。一般通过触诊肛提肌收缩来评估盆底肌: 根

据对高张性或低张性的判断,可评估肌张力是否正常,最大自主收缩、肌力、局部肌肉耐力和肌肉协调是重要的参数。评估盆底肌肉或有助于确定患者是否适合进行盆底试验。可以通过嘱患者咳嗽(咳嗽压力测试)来观察压力性尿失禁(stress urinary incontinence, SUI)是否客观存在,如果存在SUI,在考虑手术干预时,确定膀胱颈的活动度非常重要。评估排空后的残尿量是必要的:这对阴道前壁脱垂的患者是一个关键的操作,对于没有POP问题困扰但有排空不全或复发性尿路感染问题的女性也是一个关键的操作。尿流测定是临床上诊断排尿量、尿流速和尿流类型的有效工具。最后,尿液细胞学和膀胱镜检查通常只用于有刺激性症状、反复感染或持续血尿的患者,以排除膀胱中恶性肿瘤或异物的存在^[5]。

绝经及盆底衰竭:针对性处理

POP的治疗应针对有症状的女性,并根据个人症状进行个体化调整。它包括保守治疗(生活方式改变和物理疗法)、手术或子宫托。POP的一线干预是保守治疗,对于轻度脱垂或症状轻微的妇女,保守治疗通常是有效的选择。生活方式的改变包括:改变饮食,减轻体重,减少对盆底造成压力的活动,治疗便秘和戒烟。物理疗法(包括体育活动、认知行为疗法、膀胱训练、排便习惯训练、生物反馈和肌肉电刺激)以改善POP症状,帮助恢复盆底功能^[7]。盆底肌肉训练涉及到盆底肌肉的收缩,以提高肌力、耐力和收缩的时间,以便更好地支持盆底器官。

VVA的一线治疗是阴道局部使用雌激素^[5,7]。激光治疗是一种有争议的针对VVA的治疗方法,目前正在研究其改善尿失禁和盆腔支撑的潜力。微消融CO₂点阵激光和非消融阴道Er:YAG激光通过生成新的胶原蛋白,诱导阴道组织的形态学改变^[8]。鉴于其对胶原和盆底组织的影响,激光治疗或可作为治疗轻度POP和SUI的非手术方案。

保守治疗失败的有症状的POP女性可以进行重建手术^[9]。有几个因素会影响手术计划,主要是结合解剖学缺陷的复杂性以及存在手术并发症的风险。最佳方案需要临床医生熟悉所有诊治方案的优缺点,并能个体化地选出最佳治疗策略。阴道前壁、后壁或阴道穹窿部脱垂的单纯修复通常经阴道进行。对于重度多腔室脱垂(译者注:全盆底脱垂)患者的治疗,经腹腔镜手术更为有效和安全。VVA是盆底重建中风险较高的并发症,特别是当需要经阴道植入补片时。在过去的几年里,阴道网片的使用一直

存在争议,一些国家倾向于限制它的使用。阴道萎缩时,网孔侵蚀的风险更高,假体材料的收缩会导致阴道萎缩的女性出现难治性性交困难。盆底外科医生经常在术前和术后使用局部雌激素制剂来克服这些问题。虽然阴道雌激素疗法可以缓解泌尿生殖系统萎缩的症状,但没有证据表明它对预防或限制POP的进展有益。阴道雌激素的使用提高了手术时阴道成熟指数,增加了阴道上皮厚度,但这并不意味着增加了阴道上皮/肌层厚度^[7],因此任何可能的手术优势都有待证实。手术后使用雌激素有一些获益,如降低尿频和尿急的发生率或严重程度,减少肉芽组织^[7]。

盆底衰竭的进展会使生活质量受损,影响社会和个人活动:熟练了解和掌握盆底功能障碍性疾病的诊治应纳入专业从事更年期保健人员的日常工作。

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

Source of funding No funding was received for the preparation of this review.

ORCID

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

参考文献

- [1] Tinelli A, Malvasi A, Rahimi S, et al. Age-related pelvic floor modifications and prolapse risk factors in postmenopausal women. *Menopause*. 2010;17(1):204–212.
- [2] Tyagi P, Tyagi V, Qu X, et al. Association of inflammaging (inflammation + aging) with higher prevalence of OAB in elderly population. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(5):871–877.
- [3] Ghoniem G, Faruqi N, Elmissiry M, et al. Differential profile analysis of urinary cytokines in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J*. 2011;22(8):953–961.
- [4] Rociu E, Stoker J, Eijkemans MJ, et al. Normal anal sphincter anatomy and age- and sex-related variations at high-spatial-resolution endoanal MR imaging. *Radiology*. 2000;217(2):395–401.
- [5] Gambacciani M, Russo E, Guevara M, et al. 2020. Pelvic floor, urinary problems and the menopause. In N. Panay, P. Briggs, & G. Kovacs (Eds.), *Managing the menopause*. Cambridge: Cambridge University Press; pp. 112–123.
- [6] Digesu GA, Khullar V, Cardozo L, et al. P-QOL: a validated questionnaire to assess the symptoms and quality of life of women with urogenital prolapse. *Int Urogynecol J*. 2005;16(3):176–181.
- [7] Giannini A, Russo E, Cano A, et al. Current management of pelvic organ prolapse in aging women: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018;110:118–123.
- [8] 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(5):681–685.
- [9] Mannella P, Giannini A, Russo E, et al. Personalizing pelvic floor reconstructive surgery in aging women. *Maturitas*. 2015;82(1):109–115.

文后点评

随着人类文明的进步和寿命的延长,人们对自身生活质量的要求也越来越高。而盆底功能障碍性疾病作为与衰老伴随的疾病之一,已经对很多中老年女性造成了困扰。本文意在提供关于盆腔器官脱垂 (POP) 的诊治观点。

女性盆底支持组织因退化、创伤等因素导致其支持薄弱,从而发生盆底功能障碍。而盆底功能障碍性疾病,特别是POP成为影响很多女性生活质量的问题。对于POP,首先需要具备正确识别和诊断的能力。目前盆腔器官脱垂定量分析法 (POP-Q)、症状问卷调查法和健康相关的生活质量评价工具是国际上用于女性POP分期的方法,Valsalva动作有助于临床医师快速评估POP的严重程度。对于存在该疾病症状的女性,需要采取相应手段来解决问题,治疗有手术和保守治疗两种选择,保守治疗是一线干预措施。但由于各种方案均存在利弊,因此需要专业从事人员熟悉并掌握诊治POP的所有方案,并且能够针对个体化患者选出最适宜的治疗方案。

尽管已总结出一些关于POP的诊治策略,但要以最优的方案诊治该病并充分改善绝经后女性的生活质量,依然存在挑战。因而在这方面,我们仍需付出更多的努力。

(江西省妇幼保健院 南昌大学附属妇幼保健院 舒宽勇)

学会报告

OPEN ACCESS

 Check for updates

国际女性性健康研究协会临床实践指南： 应用系统性睾酮治疗女性性欲减退症

International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women

Sharon J. Parish, MD^a, James A. Simon, MD^b, Susan R. Davis, MBBS, PhD^c, Annamaria Giralaldi, MD, PhD^{d,e}, Irwin Goldstein, MD^{f,g}, Sue W. Goldstein, BA, CSE^g, Noel N. Kim, PhD^h, Sheryl A. Kingsberg, PhDⁱ, Abraham Morgentaler, MD^j, Rossella E. Nappi, MD, PhD^k, Kwangsung Park, MD, PhD^l, Cynthia A. Stuenkel, MD^m, Abdulmaged M. Traish, PhDⁿ and Linda Vignozzi, MD^{o,p}

^aDepartment of Psychiatry & Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA; ^bIntimMedicine Specialists, George Washington University School of Medicine, Washington, DC, USA; ^cWomen's Health Research Program, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia; ^dSexological Clinic, Psychiatric Center, Copenhagen, Denmark; ^eDepartment of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ^fSexual Medicine, Alvarado Hospital, San Diego, CA, USA; ^gSan Diego Sexual Medicine, San Diego, CA, USA; ^hInstitute for Sexual Medicine, San Diego, CA, USA; ⁱUniversity Hospitals Cleveland Medical Center, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA; ^jMen's Health Boston, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Chestnut Hill, MA, USA; ^kDepartment of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, Center for Reproductive Medicine, Gynecological Endocrinology and Menopause, Obstetrics and Gynecology Unit, IRCCS S. Matteo Foundation, University of Pavia, Pavia, Italy; ^lDepartment of Urology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea; ^mDepartment of Medicine, UC San Diego School of Medicine, La Jolla, CA, USA; ⁿDepartments of Biochemistry and Urology, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA; ^oAndrology, Women's Endocrinology & Gender Incongruence Unit, Department of "Excellence" Experimental and Clinical Biomedical Sciences "Mario Serio", Careggi Hospital-University of Florence, Florence, Italy; ^pConsorzio Interuniversitario I.N.B.B., Rome, Italy

敖凯 译 穆玉兰 校

摘要

目的：本文旨在为性欲减退症 (hypoactive sexual desire disorder, HSDD) 女性使用睾酮提供临床实践指南，包括患者的识别、实验室检测、给药剂量、治疗后监测和后续随访治疗。

方法：国际女性性健康研究学会 (International Society for the Study of Women's Sexual Health, ISSWSH) 任命了一个多学科专家小组，他们对有关女性睾酮使用的原创研究、荟萃分析、综述论著和共识指南进行文献回顾。使用改进的Delphi方法最终达成共识。

结局：根据生物心理社会评估和治疗方法，为女性HSDD患者安全有效地使用睾酮制定了一份临床有用的指南，包括检测、适应证、剂型、处方、剂量、监测和随访。



结果：尽管全球立场声明支持睾酮治疗仅用于绝经后女性，但有限的证据也支持在晚期育龄绝经前女性中使用，这与ISSWSH管理HSDD的治疗过程一致。对于与可改变因素或合并症（如人际关系或心理健康问题）无关的HSDD女性，建议使用全身透皮睾酮。当前可用的研究支持适度的治疗获益。安全性数据显示使用生理性睾酮没有严重的不良事件，但长期安全性尚未确定。在治疗之前，临床医生应提供知情同意书。共同决策涉及对超适应证使用以及获益和风险的全面讨论。总睾酮水平不应用于诊断HSDD，

ARTICLE HISTORY

Received 2 July 2020
Accepted 19 October 2020
Published online 1 April 2021

关键词

系统性睾酮；性欲减退症；临床实践指南；女性性功能障碍；ISSWSH

CONTACT Sharon J. Parish, MD  shp9079@med.cornell.edu  New York Presbyterian Hospital/ Westchester Behavioral Health Center, 21 Bloomingdale Rd, White Plains, NY 10605, USA

© 2021 The Author(s). Published by Elsevier Inc. on behalf of International Society for Sexual Medicine; Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group, on behalf of International Menopause Society, and Journal of Women's Health; Mary Ann Liebert, Inc., publishers
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, and is not altered, transformed, or built upon in any way.

而应作为监测的基线。可谨慎使用获批的透皮男性制剂，且剂量适用于女性。应评估患者雄激素过多的体征，监测总睾酮水平，并将浓度维持在生理性绝经前范围内。由于缺乏有效性和安全性数据，不推荐复合制剂。

临床意义：本临床实践指南为HSDD的女性安全使用睾酮提供了标准，包括确定合适的患者、给药剂量和监测。

优势和局限性：这一循证指南建立在最近发表的综合荟萃分析和众多学会认可的全球立场声明的基础上。局限性在于大多数监管机构未批准女性使用睾酮治疗，从而使处方用药并使用适当剂量具有挑战性。

结论：尽管在安全性、有效性和临床应用方面有大量证据，但在女性中使用睾酮治疗HSDD仍然是一个未得到满足的重要需求。

引言

睾酮一直是一种重要的、基于证据的、尽管有争议的治疗女性的性欲减退症 (hypoactive sexual desire disorder, HSDD) 女性的方法。在过去的二十年中，由原创研究、综述和荟萃分析组成的多篇出版物支持使用睾酮治疗绝经后女性的HSDD^[1-5]。关于女性使用睾酮治疗的全球共识立场声明 (全球立场声明) 最近在4本期刊上同时发表，作者代表了包括国际女性性健康研究协会 (International Society for the Study of Women's Sexual Health, ISSWSH) 在内的10个学会，并得到了ISSWSH和其他10个性医学、内分泌、妇产科和绝经学会的认可^[6-9]。全球立场声明是迄今为止最全面、以证据为基础的指南，取代了之前的所有指南。它提供了有关在女性中使用睾酮疗法的临床指导，检查对性功能的影响；幸福感、情绪和认知；肌肉骨骼效应；心血管和乳腺健康；以及雄激素副作用和不良事件。结论是基于对女性睾酮治疗的获益和风险的系统评价和荟萃分析^[5]，临床实践建议基于专家意见和小组成员的共识。根据全球立场声明，睾酮治疗的唯一循证适应证是绝经后女性的HSDD，使用生物心理社会学评估和治疗模型^[6]。全球立场声明提供了女性使用睾酮的证据和标准治疗，并作为本临床指导文件的基础，但仍然需要一个具有一致性的临床实践指南，为HSDD女性系统性使用睾酮提供全面的管理策略。本文的目的是在考虑使用睾酮治疗女性HSDD时提供关于患者识别、实验室检查、剂量、监测和后续随访治疗的具体建议。

监管问题的背景

政府获批用于治疗女性HSDD的睾酮产品目前在美国不可用，也未获得除澳大利亚以外的任何国家监管机

构的批准。两种睾酮透皮产品 (贴剂和透皮凝胶) 在十多年前接受了美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的评估。凝胶 (LibiGel, BioSante Pharmaceuticals, Inc, Lincolnshire, IL) 没有显示出比安慰剂更好的疗效；高于预期的安慰剂反应归因于定期门诊访视、每日日记提醒和受试者对改善的期望^[10]。已成功证实贴剂 (Intrinsa, Procter & Gamble, Cincinnati, OH) 治疗HSDD的疗效比安慰剂更优。然而，FDA基于其咨询委员会提出的安全问题拒绝了批准，尽管其在提交的监管文件中没有支持这些安全问题的信号^[10]。虽然在对绝经后HSDD女性进行的睾酮随机、安慰剂对照临床试验^[11,12]中缺乏心血管事件或乳腺癌的证据，但考虑到妇女健康倡议的结果^[13,14]，监管机构对这些风险表示担忧。在FDA做出决定后不久，欧洲药物评估机构 (现称为欧洲药物管理局) 批准了用于HSDD的睾酮贴剂 (Intrinsa)，但将其适应证限制在同时接受雌激素治疗的手术后绝经女性。不幸的是，由于销售不佳，厂商将其从欧洲市场撤出。因此，由于缺乏政府批准的用于女性的睾酮产品，临床医生通常会使用批准用于男性的超适应证产品和没有明确临床治疗标准的复合制剂。

方法

本指南是在ISSWSH的行政支持和多学科国际专家小组的贡献下制订的。该小组由16名研究人员和临床医生组成，属于ISSWSH成员和非成员，通过召开会议审查和讨论，使用改进的Delphi方法归总使用睾酮的临床管理策略^[15]。在准备过程中，小组成员进行了基于证据的文献回顾，其中包括有关女性睾酮的原创研究、荟萃分析、综述以及临床实践和共识指南。如果全球立场声明中未提供

指导方针,则使用了之前发布的指导方针。在共识会议上,小组成员对当前文献进行了总结;讨论睾酮测量方法、剂型和治疗适应证,最终对此临床指南达成共识。

HSDD分类

在《精神障碍诊断和统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) IV-TR中, HSDD被定义为“持续或反复缺乏性幻想和渴望性活动,有明显的痛苦或人际关系困难,不能用一般医学或精神疾病解释。” HSDD可以是原发性或继发性、终身性或获得性、广义性或情境性的^[16]。在DSM-5中,将HSDD和女性性唤起障碍合并为一个单一的诊断,即女性性兴趣和性唤起障碍^[17]。然而,女性性兴趣和性唤起障碍作为诊断实体一直存在争议,迄今为止尚未用于女性睾酮的药理学干预临床试验^[18]。尽管HSDD可能与其他性健康障碍重叠,但它是一个独特的诊断类别^[19]。基于这一证据, HSDD属于ISSWSH命名法、第四次国际性医学磋商会分类、国际疾病分类10和即将发布的国际疾病分类11中指定的欲望功能障碍^[18-21]。所有已发表的睾酮与安慰剂的随机对照临床试验都使用了与DSM IV一致的HSDD定义^[18,19,21-23]。在本文中,我们深入探讨了睾酮治疗广义性、获得性HSDD的适应证和使用方法。

绝经期流行病学及其对性健康的影响

围绝经期和绝经后女性的数量正在增加, HSDD是人群中普遍存在并值得特别关注的一个重大问题^[24,25]。在随机人口研究3350名40~80岁的女性的问卷报告,分布在中国,中国台湾地区、韩国、日本、泰国、新加坡、马来西亚、印度尼西亚和菲律宾,调查在过去的12个月内性功能障碍的发生率,总体而言, 27% (17%~50%) 的女性自称对性缺乏兴趣^[26]。在英国、德国、法国和意大利进行的一项社区横断面研究显示, 20~29岁女性的性欲低下的患病率从11%增加到60~70岁女性的53%,而在同一年龄段,痛苦指数则从65%下降到22%;因此, 20~70岁女性的HSDD患病率(6%~13%)保持相对稳定^[27]。在美国, 45~64岁的女性中,自我报告的性欲下降和痛苦的患病率为12%^[25],澳大利亚报告的40~64岁女性中为32%^[28], 65~79岁女性中为14%^[29]。

到2030年,用50岁作为绝经的代名词,世界绝经后女性人口将达到12亿左右,每年有4700万人步入更年期^[30]。此外,越来越多的女性更早地经历绝经,其不良健康后果影响

多个系统,包括与性健康相关的系统,通常与严重的痛苦有关。早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI) (40岁以下)和早绝经(45岁以下)这两个术语描述了与自然绝经前卵巢功能丧失相关的各种情况。POI和早绝经包括自发性原发性卵巢功能不全(特发性;由染色体和遗传缺陷引起;与自身免疫性疾病、感染、代谢紊乱、环境因素有关)和医疗干预导致的诱发性卵巢功能衰竭(盆腔放疗、化疗、卵巢切除术,包括对BRCA突变女性行降低癌症风险的双侧输卵管卵巢切除术)^[31,32]。与自然绝经相比,手术绝经后,雌激素和雄激素的循环卵巢激素水平都会突然下降,而且下降幅度更大^[33,34]。40岁以下女性的原发性卵巢功能不全患病率约为1%, 30岁以下为0.1%, 20岁以下为0.01%,种族差异不大^[33,35,36]。40~45岁的女性中,约有5%的人会发生自发性早绝经^[37]。尽管子宫切除术的比率正在下降,但其中相当数量(约40%)的女性由于子宫切除联合卵巢切除术或单纯卵巢切除术而提前进入更年期^[38-40]。因此,有必要进行标准化治疗,以避免因过早丧失性激素和与年龄有关的性激素下降的短期和长期后果^[24,32,41]。

女性雄激素的生理学

睾酮是女性体内的一种代谢、血管和生殖激素^[42-44]。据估计,绝经前女性的睾酮生成量约为0.2~0.25 mg/d^[45]。在绝经前女性中,中位循环睾酮水平与雌二醇和雌酮相似,范围为300~400 pmol/L^[46]。睾酮在女性中以纳摩尔浓度循环,而雌二醇以皮摩尔浓度循环^[47]。睾酮及其前体由卵巢和肾上腺合成,约50%的循环睾酮由这些雄激素前体的外周转化产生(图1)^[48]。

睾酮直接或通过其代谢为5 α -二氢睾酮(5 α -DHT)或芳香化为雌二醇,调节许多生化和生理途径,从而调节细胞代谢(图2)^[49,50]。睾酮影响生殖器和大脑的性别分化,决定发育和性成熟期间的第二性征,有助于维持成年期的功能状态,并调节性行为^[44]。5 α -DHT是最有效的雄激素,对雄激素受体(androgen receptor, AR)具有最高的结合亲和力^[4],而睾酮前体雄烯二酮和脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)仅具有弱雄激素作用。在循环中,睾酮与白蛋白(~30%~45%)松散结合,与性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)(~65%)结合更紧密,其中一小部分(1%~3%)作为“游离睾酮”循环。

睾酮和5 α -DHT通过基因组和非基因组机制调节细胞功能^[51-53]。基因组机制涉及睾酮或5 α -DHT与AR结合,同时

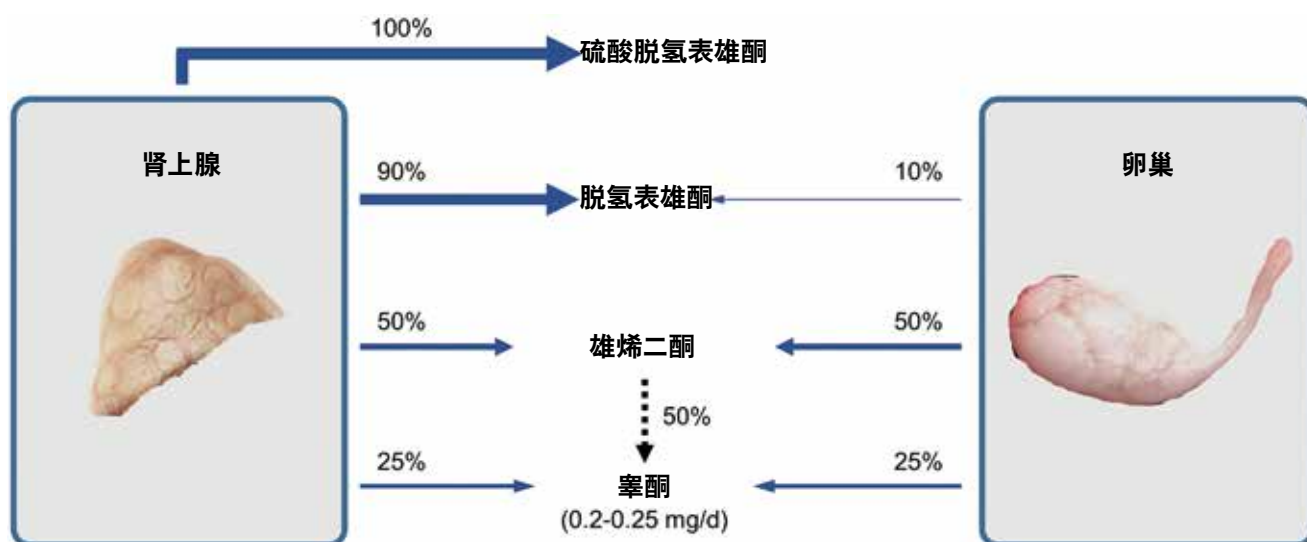


图1.肾上腺和卵巢中循环雄激素的相对产生。雄烯二酮对循环睾酮的重要贡献由虚线箭头显示, 并涉及外周组织转化。

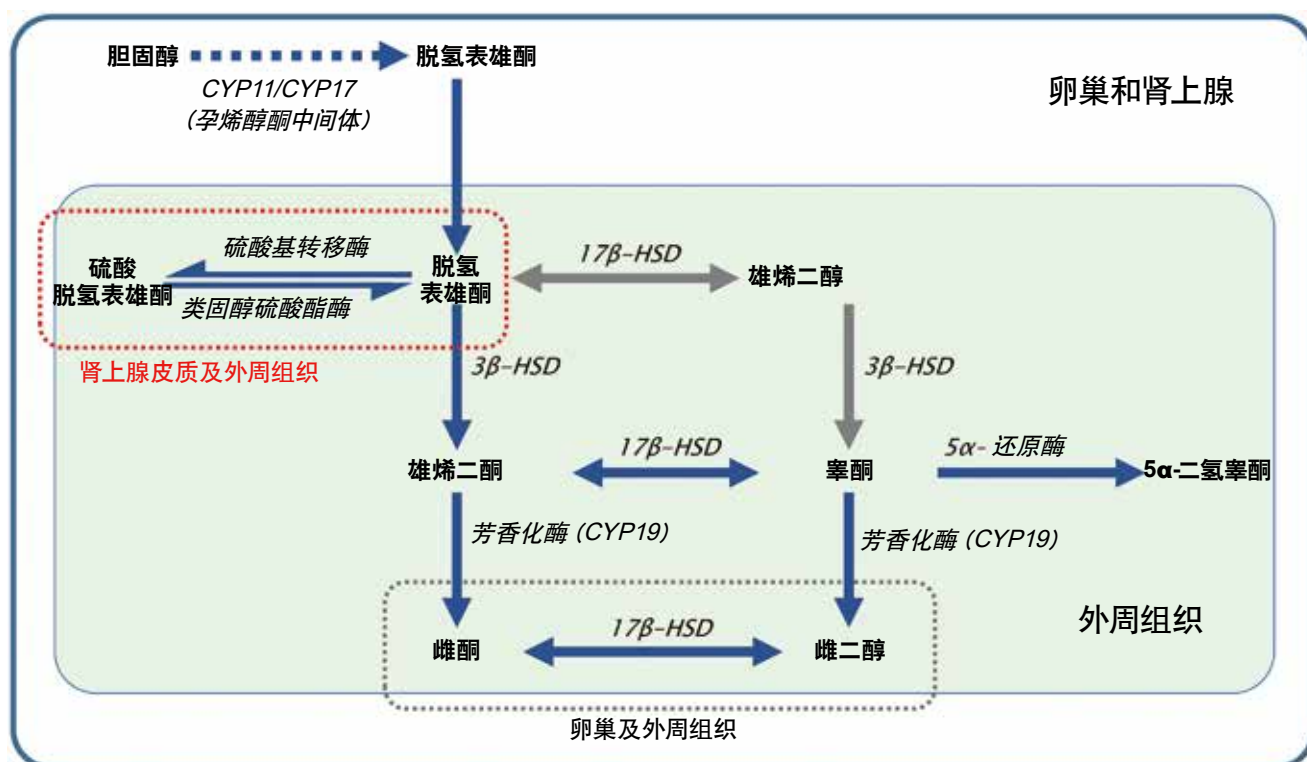


图2.性激素的合成途径。涉及胆固醇转化为脱氢表雄酮的中间步骤没有显示。卵巢和肾上腺有大量的酶辅助产生雄激素和雌激素。此外, 循环中的脱氢表雄酮可以在外周组织(绿色阴影区域)转化为睾酮和雌二醇。脱氢表雄酮向硫酸脱氢表雄酮的转化仅限于肾上腺皮质, 而硫酸脱氢表雄酮可以在外周组织中转化为脱氢表雄酮(红点区)。人类的主要合成途径用蓝色箭头表示, 次要途径用灰色箭头表示(改编自Traish等人^[74])。

激活和转运AR-激素复合物进入细胞核, 并将复合物与靶基因上的雄激素反应元件结合(图3)。这种反应导致转录因子的募集以及与受体共激活剂或共抑制剂的相互作用,

导致基因激活或抑制和细胞代谢的改变^[54,55]。雄激素的非基因组作用被认为部分通过睾酮或5α-DHT与假定的膜AR或与经典AR结合而发生。这些相互作用引起G蛋白偶联受

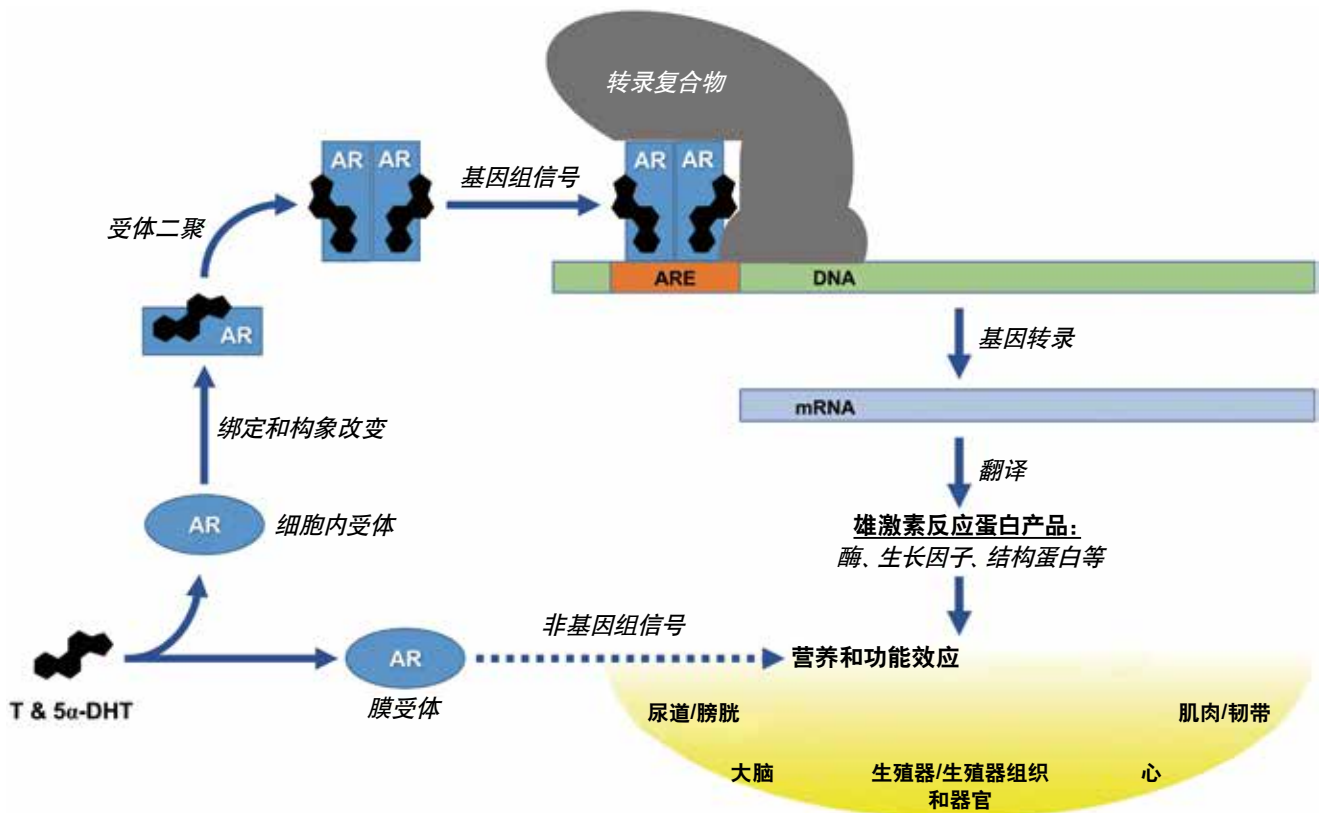


图3.雄激素受体 (AR) 的作用机制 (改编自Traish等人^[74])。ARE, 雄激素反应元件; DHT, 二氢睾酮; T, 睾酮。

体的激活和/或细胞内激酶的刺激, 同时第二信使的合成增加^[49,50]。这些非基因组信号事件可能调节中枢神经系统中的神经活性, 如人脑成像研究所示^[56,57]。然而, 还没有直接在性功能背景下的直接研究。尽管如此, AR在包括女性中枢神经系统和生殖器及其他生殖组织在内的各种组织中的广泛表达表明雄激素在女性性功能中起着重要的生理作用^[58]。

性激素的作用机制

动物模型的中枢机制

关于睾酮在性欲中的作用, 人类研究的相关数据可能比实验室动物研究提供更多信息, 因为动物研究中对性欲的评估仅限于监测食欲行为。然而, 来自动物研究的观察可以提供额外的见解。在一项对雌性激素水平低的没有性经验的雌性的研究中, 将丙酸睾酮植入内侧视前区或下丘脑背内侧会诱发性行为^[59]。睾酮而不是雌性激素调节前额叶皮层内特定神经元的活动, 这些神经元投射到腹侧被盖区的多巴胺能神经元, 以调节成年大鼠的爆发性放电活

动^[60]。腹侧被盖区是中脑边缘系统的一部分, 它调节动机过程和对奖励的敏感性。性腺切除术导致海马神经可塑性改变, 这些改变与抑制性动机的抑郁样行为有关^[61]。雌激素也可能延长睾酮的作用, 观察到雌二醇通过5α-DHT在内侧视前区 (调节性行为的关键大脑区域) 中增加AR占据的持续时间就证明了这一点^[62]。然而, 最近的一项研究表明, 用非芳香化雄激素5α-DHT治疗去卵巢大鼠可增强雌性性活动, 同时显著改善食欲和接受行为^[63]。因此, 调节动机和奖励的关键大脑区域的功能是依赖于睾酮的, 主要由AR的激活介导。

女性的中枢机制

大脑是一生中性激素最重要的靶标之一。一些研究支持雌二醇在性欲中枢调节中的作用^[64,65]。其他研究表明, 睾丸激素通过基因组和非基因组作用对许多神经和行为功能具有持久影响^[66]。睾丸激素对女性性行为影响的神经内分泌机制仍不完全了解。尚不清楚睾丸激素是否通过直接刺激AR或通过其转化为雌激素并随后与雌激素受体结合来

积极调节女性的性欲^[67]。与临床前期数据一致,两个证据指向了直接的AR介导的睾酮对女性性行为的影响。其一是基于这样一个事实,即绝经后女性给予单独雌激素治疗与性功能小到中度的改善有关,特别是在疼痛方面,但对性冲动、性欲和兴趣没有影响^[68]。其次,在一项对绝经后女性使用经皮雌二醇和睾酮凝胶随机分配到芳香化酶抑制剂或安慰剂的研究中,生理范围内的总睾酮和游离睾酮与性满意度、幸福感和情绪的改善相关^[69]。芳香化酶抑制剂似乎没有影响结果。因此,现有证据表明,睾丸激素转化为雌二醇对于发挥其对性行为的有益作用不是必需的。

外周机制

女性性唤起时的外周反应包括生殖器血管充血和阴道润滑,阴蒂、外阴、阴唇和阴道的血流量增加^[70,71]。这些血流动力学过程的基本机制尽管也涉及性类固醇激素的调节但主要是肾上腺素能和一氧化氮信号传导^[58,72]。雄激素和雌激素通过以下机制调节生殖器官的结构和功能,并改变女性生殖器官的性唤起反应^[58,73]: ①调节性类固醇受体; ②维持生殖器官组织的结构和功能; ③调节阴道润度。

管理

AR已在整个泌尿生殖组织中检测到,例如阴道、阴蒂、阴唇、前庭、膀胱和盆底的支撑结构^[74-76]。睾酮和雌二醇调节它们自己的受体,也可以交叉调节其他受体^[74]。睾酮在外周组织中代谢为5 α -DHT。

维持

雌二醇调节生殖器官的血流动力学,与固有层胶原纤维的密度有关,并调节阴道的肌肉厚度,与阴蒂的血管松弛机制有关^[77,78]。雄激素维持阴道非血管平滑肌功能和阴蒂血管平滑肌功能,并对阴道神经密度有刺激作用^[58,77,79]。

调节

阴道润滑是基础黏液分泌和阴道血管渗出的结合^[79]。性类固醇激素调节阴道上皮的黏液化、角质化和通透性^[58]。阴道上皮的黏液化是雄激素作用,阴道上皮的增殖是雌激素作用^[77,79]。因此,黏液分泌受雄激素调节,而阴道血管渗出是雌激素依赖性作用。

雄激素在生殖器性反应中起重要作用。本指南将阐述系统性睾酮治疗的影响和适应证,而不关注阴道内雄激素。

实验室评估雄激素水平在HSDD管理中的作用

睾酮是如何测量的?

放射免疫分析 (radioimmunoassay, RIA) 技术直接测定女性的总睾酮。尚未在国家或国际水平对试验分析用试样进行标准化,不同实验室报告单个样品的总睾酮浓度存在显著差异。因此,直接测定总睾酮和游离睾酮在女性范围内是极度不可靠的。

使用液相色谱 (liquid chromatography, LC) /气相色谱 (gas chromatography, GC) 和LC串联质谱 (LC-tandem mass spectrometry, MS/MS) 分析方法测量总睾酮可以达到高精度性和可重复性^[6,80]。但是,值得注意的是,LC-GC和LC-MS/MS也尚未在国际上标准化。如果既没有LC-GC也没有LC-MS/MS,则使用临床实验室常用的直接测定法测量总睾酮亦是合适的。

雄激素水平与衰老之间有什么联系?

雄激素水平随着年龄的增长而下降,在双侧卵巢切除术后突然下降^[47]。绝经后女性雄激素水平的下降似乎与年龄、卵巢功能的老化和肾上腺前体类固醇的减少有关^[81]。对健康女性的横断面研究表明,在生育期雄激素水平显著下降,而在绝经过渡期(45~54岁)没有显著变化^[42,46]。在一项研究中,与年龄匹配的自然绝经女性相比,接受双侧卵巢切除术(55岁或以上)且未服用外源性类固醇的女性,RIA测定的血清总睾酮和游离睾酮浓度减少了40%~50%^[42]。最近一项通过LC-MS/MS测量性类固醇的横断面研究表明,在70岁以上的女性中,DHEA(一种睾酮前体)的血清浓度低于绝经前女性,并随着年龄的增长而继续下降,但总睾酮水平与绝经前女性相似,并且在70岁以后似乎略有增加^[82]。

雄激素水平是否与性功能相关并预测HSDD?

确定雄激素(睾酮及其代谢物5 α -DHT)之间相关性的研究一直受到女性体内睾酮水平低,免疫测定法的敏感性和特异性不足以评估这些低水平的限制,而且,最近又发现睾酮和其他循环类固醇之间存在高度交叉反应。有限的可用数据表明,在绝经前女性中^[83,84],睾酮(通过LC-MS/MS测量)与性欲、性高潮和自我形象之间、睾酮(RIA测量)与中年女性的性欲、性唤起和手淫频率的关系存在微弱的独立关联^[85]。在未使用激素避孕的25~44岁绝经前女性中,早卵泡期总睾酮和游离睾酮、雄烯二酮和硫酸脱氢表雄酮

(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS) 水平与自我报告的性欲呈正相关^[83],而在患有HSDD的女性中未发现相关性^[86]。最近一项针对18~39岁、月经周期正常、未使用任何性类固醇治疗、使用LC-MS/MS测量性类固醇的女性的研究发现,性欲和性快感与DHEA和雄烯二酮之间存在微弱的正相关^[84]。性高潮与睾酮和雄烯二酮呈正相关。所有分析都针对年龄、体重指数、月经周期阶段、吸烟、产次、性伴侣状态和精神药物使用进行了调整。

在一项调查绝经后女性的HSDD研究中,在20~49岁的手术绝经女性中的HSDD患病率(26%)明显高于年龄匹配的绝经前女性(14%)^[87]。50~70岁的手术绝经和自然绝经女性之间的HSDD患病率无显著差异。这些不同的发生率归因于年轻的手术绝经女性卵巢雄激素的突然丧失和明显增加的个人痛苦,表明睾酮可能在很大程度上促进性欲^[87]。

一项大型流行病学调查发现,任何通过免疫测定法测量的类固醇激素与低性欲或性功能之间的相关性较差^[88]。尽管在45~75岁的老年女性中,DHEAS水平低于第十个百分位数与低性反应的相关性最好,但大多数DHEAS低的女性没有任何性功能障碍^[88]。因此,尚不存在任何可预测HSDD的雄激素绝对水平。

雄激素代谢和测量的复杂性^[88]以及循环睾酮水平不能充分反映组织浓度已解释了性功能与雄激素水平下降之间缺乏明确的相关性^[47,89]。虽然循环激素水平已被用作组织接触的指标,但雄激素合成的很大一部分可能是在体内,例如循环前体和睾酮作为激素前体,并在靶细胞内转化为活性激素。AR表达的复杂调节在雄激素效应中起关键作用。此外,雄激素效应因5 α -还原酶和芳香化酶的数量和活性的个体差异以及AR反应的个体差异而有所不同^[89,90]。然而,仍不清楚AR活性是否是雄激素对性欲影响的调节剂^[90],或者雄激素的内分泌活性水平是否是雄激素对性欲影响的更好参数^[83]。

女性睾酮治疗的基本原理是什么?

虽然血清睾酮浓度与是否患有HSDD或HSDD的严重程度无关^[88],但接受治疗时的睾酮浓度与其改善性功能障碍的获益之间存在松散的相关性^[47]。尽管睾酮对性欲作用的中枢和外周机制的复杂性尚不完全清楚,但研究和临床证据表明,在维持绝经前生理水平的情况下,睾酮治疗对性欲有积极影响^[47]。当补充睾酮超过绝经前正常范围(这是推荐的最佳治疗阈值)时,性欲实际上可能会降低,这表明存在双峰效应^[91]。

是否有正常值和治疗目标?

由于睾酮是通过多种方法以不同的参考标准进行测量的,因此无法为绝经前女性建立通用的参考范围。以往,评估绝经前血清睾酮治疗效果是通过游离雄激素指数(free androgen index, FAI)和晨间总睾酮和SHBG^[92]。将这些值“代入”如下方程式进行计算: $FAI = 100 \times [\text{总睾酮 (ng/dl)}] / \text{SHBG (nmol/l)}$ ^[93]。游离或生物可利用睾酮浓度是近似的,但这种方法有局限性,因为它假设在所有浓度下预测睾酮与SHBG可以结合^[92,93]。

Guay等^[92]在2004年发表了一项尝试扩展该方法以确定与性功能和功能障碍相关的鉴别水平。他们研究了60名健康的经期女性,无激素避孕,年龄20~49岁,无性功能障碍,通过有效的问卷和详细访谈进行评估。RIA测定晨间睾酮、SHBG及其他多种雄激素;计算出FAI。基于这个小的队列,研究者提出了一个临床上有用的范围,用于表明无性功能障碍女性的正常雄激素水平。

这种方法在临床实践中的适用性受到限制,原因如下:①原创论文的样本量小;②RIA睾酮测量的准确性和精确度不足^[94,95];③临床使用的更好方法学的可用性;④在整个范围内更好地理解血清中睾酮的结合特征^[96]。

为什么要测量睾酮?

尽管总睾酮测量在临床实践中存在局限性,但全球立场声明和本共识小组建议将总睾酮作为最佳可用测量,而不是游离或生物可利用睾酮或FAI。治疗不应以总睾酮浓度超过绝经前女性生理水平为目标。目前还没有明确的睾酮临界值水平用于诊断包括HSDD在内的性功能障碍女性^[6]。血液水平不是睾酮治疗的治疗目标,因为血清浓度不能预测治疗效果。测量睾酮的主要原因是:①排除具有提示抗雄激素水平与患者症状相关的中到高值的女性(根据所使用的化验方法);②监测睾酮治疗,以确保其不受超生理值和相关雄激素过量副作用的影响。

有关睾酮疗效的临床试验数据

来自安慰剂对照随机临床试验(randomized clinical trials, RCT)的一致证据表明,睾酮治疗比安慰剂更有效地治疗绝经后女性的HSDD^[6,97,98]。早期的研究评估了睾酮植入物^[99,100]和口服睾酮制剂^[101,102];然而,这些睾酮给药方式通常会导致超生理浓度^[100,103]。相比之下,女性使用睾酮

透皮贴剂每日释放300 µg睾酮^[104]或使用人造乳膏含5 mg睾酮每天0.5 ml (10 mg/ml) 可使体内游离睾酮水平处于绝经前的正常范围内^[105]。经皮睾酮治疗可改善自然和手术绝经女性的性欲并减少HSDD相关的个人痛苦, 无论是否同时进行雌激素±孕激素治疗^[5,98,104]。在患有HSDD的女性研究中, 经皮睾酮治疗也提高了令人满意的性事件的频率、性唤起、性高潮频率、愉悦感、反应性和自我形象, 同时减少了性顾虑^[5]。在两项研究中, 与接受安慰剂的患者相比, 接受经皮睾酮治疗的HSDD手术绝经女性的治疗获益更大且具有统计学意义, 正如面对面访谈中所报告的那样。与那些没有从治疗中获益的女性相比, 被认定具有临床获益的女性在性欲、满意性行为和痛苦方面也取得了更大的统计学显著性改善^[106]。

睾酮对绝经前女性的影响的数据仅限于生育晚期女性。尽管3项有关睾酮应用于绝经前女性的安慰剂对照RCT表明, 经皮睾酮治疗对性欲低下的绝经前女性的性功能有良好的作用^[107-109], 但每项研究中的女性人数都很少。最近的一项荟萃分析表明, 需要进一步研究以确定绝经前女性HSDD的睾酮治疗效果^[5]。

睾酮安全性的临床试验数据

短期安全性

睾酮制剂, 特别是肌肉注射、皮下植入物和口服制剂(甲基睾酮 1.25~2.5 mg 或十一酸睾酮40 mg), 通常与雌激素疗法联合使用, 已在参与者相对较少且随访时间相对较短的RCT中进行了评估。最长的(24个月)安慰剂对照试验包括331例受试者^[110,111]。这些制剂目前不常用。肌肉注射与血清睾酮浓度远远超出生理水平的大幅波动有关; 皮下植入物偶尔会产生明显升高的睾酮水平, 随着时间的推移其释放不稳定, 并且在必要时难以定位移除。口服十一酸睾酮制剂与男性范围内不可预测的吸收及血液水平相关, 即使在最低剂量下的研究也是如此^[103]。

在一项纳入8480名女性、持续时间为12周至2年的36项试验的荟萃分析中, 睾酮给药(大约一半试验为口服制剂; 其余试验为肌肉注射、皮下丸剂和透皮制剂)增加了患痤疮的风险[相对风险1.46; 95%可信区间(confidence interval, CI) 1.11~1.92]和毛发生长(相对风险1.69; 95% CI 1.33~2.14)^[5]。结果与之前的荟萃分析相似^[111]。尽管睾酮治疗组的总体体重有所增加, 但在骨密度、身体成分或认知衡

量指标方面都没有显著改善^[5]。口服睾酮制剂者出现的脂质效应包括总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平的降低, 同时低密度脂蛋白胆固醇的显著增加, 而经皮睾酮制剂则没有此效应^[5,97,111]。此外, 由于担心会对肝脏产生不良影响, 如肝紫癜和肝肿瘤, 包括肝细胞癌, 故不再推荐既往使用的这些口服制剂^[112,113]。

在过去20年里, 大多数临床研究都集中在睾酮透皮贴剂上, 其释放率分别为150 µg和300 µg/24 h。一项来自7项试验的安全结果和不良事件的荟萃分析报告, 共招募了3035名参与者, 随机接受透皮睾酮300 µg或安慰剂(用或不用雌激素-孕酮激素)治疗, 并随访24周, 结果发现总的雄激素不良事件增加(危险比1.37; 95% CI 1.12~1.69), 包括痤疮(危险比1.41; 95% CI 1.05~1.88)和毛发生长(风险比1.56; 95% CI 1.17~2.09), 无脱发、阴蒂肿大或声音变粗的迹象^[98]。治疗组和对照组的血脂、碳水化合物代谢、心脏代谢标志物以及肝肾功能相似^[5,98]。在几项小型试验中, 通过透皮睾酮治疗, 乳腺钼靶检查结果没有改变, 但没有足够的数据来评估长期乳腺癌风险^[5,6]。尽管数据有限, 但总体不良事件、严重不良事件或研究退出率没有显著差异^[5]。尚没有治疗超过24个月使用生理剂量睾酮的RCT的安全性数据^[6]。

长期安全性

一项为期4年的开放性临床研究, 967名接受卵巢切除术并同时接受雌激素治疗的女性中, 使用300 µg/d睾酮透皮贴剂, 为期6个月, 未显示严重不良事件发生率增加^[114]。2008年开展了一项3期心血管和乳腺安全RCT研究, 纳入了3656名50岁以上的绝经后女性参与者, 每日使用1%睾酮透皮凝胶, 300 µg/d, 基线至少有两种心血管危险因素(如高血压、血脂异常), 临床诊断为HSDD^[115]。心血管事件复合终点包括死亡、非致命性心肌梗死、非致命性卒中、冠状动脉血运重建、因不稳定型心绞痛住院和静脉血栓栓塞事件^[115]。4年后, 超过7300患者年暴露于这种药物下, 该公司(BioSante Pharmaceuticals, Inc)报告了53起已确认的心血管事件, 低于预期的发生率, 而乳腺癌的数量则是根据研究对象的年龄预测的结果^[116]。研究结果已在新闻发布会上发表, 但未在同行评议的出版物上发表。尽管有这些结果令人放心, 但长期(超过2年)的安全性数据, 尤其是关于乳腺癌和心血管事件(急性心肌梗死、卒中、深静脉血栓形成和死亡)的数据有限且不确定^[5,6,15117-120]。

评估安全性的未来策略

最近的几项荟萃分析和为期4年的开放性扩展试验为绝经后女性使用睾酮透皮剂治疗提供了安全保障,其剂量接近绝经前女性的生理水平^[114]。然而,迄今为止,已报道的RCT的规模和时间都不足以确定睾酮治疗对关注的安全性结局的影响:心血管事件、乳腺癌风险、子宫内膜和卵巢影响、认知健康、情绪和肌肉骨骼健康。

一种暂行的方法是建立纵向观察研究和患者登记,以补充已完成的RCT。将安全性数据按绝经状态、卵巢状态(完整vs.卵巢切除)以及同期的雌激素和孕激素治疗进行分层登记管理在临床上是有意义的。与雌激素和孕激素治疗的研究一样,通过对心血管结果(静脉血栓-栓塞事件、卒中、心肌梗死)按年龄、绝经年限和代谢特征进行分层管理,以加强对安全性的保证,从而为处于不同基线风险的女性提供建议。

指南管理

表1中描述了本临床实践指南的关键临床建议概要。支持这些关键信息的证据水平在全球立场声明中进行了讨论^[6]。在没有证据的情况下,该小组依靠专家意见和广泛确立的临床原则^[19]。

HSDD的诊断

在对HSDD进行ISSWSH治疗过程(Process of Care, POC)之后,性欲低下的评估包括使用经过验证的自我报告筛查和性欲减退筛查诊断工具^[121],它可以诊断广泛性、获得性HSDD并识别相关的生物心理社会因素。临床医生和患者应讨论性欲减退筛查结果以确定这些因素的相对重要

性。推荐的策略还包括详细的性生活史,其中包含有关性欲、性唤起、性高潮和性交疼痛以及性行为和功能的其他方面的信息^[15]。性生活史采集可能涉及伴侣和非伴侣的性行为以及过去和现在的伴侣关系和性体验。关于患者和她的伴侣之间的欲望差异,只有当这种差异造成痛苦时,患者才应被诊断为HSDD^[15]。

应充分探索正常欲望的混杂因素,例如伴随药物(例如抗抑郁药、抗高血压药)、生活事件(例如妊娠、哺乳、手术)和人际关系问题。对于被诊断为全身获得性HSDD的女性,建议在适当的情况下进行全面的身体和妇科检查,并进行实验室检查(睾酮和SHBG除外),如果需要进行其它测定(如催乳素、甲状腺功能、雌二醇、孕酮、黄体生成素),以最终确定任何可改变的因素^[15]。

生物心理社会治疗模式

女性性功能障碍(如HSDD)具有多种病因,涵盖众多生物心理社会因素,包括神经内分泌失衡、身体健康状况、疾病、人际关系困难、心理困扰以及性压抑的文化和宗教价值观^[6,122]。用于HSDD的ISSWSH POC提供了一种有效的方法来诊断HSDD并确定病因和后续治疗路径^[6,15]。

治疗应遵循生物心理社会模型,并包括药理学选择(激素和非激素药物),心理治疗或联合药物和非药物治疗的多模式治疗。最佳方法包括确定哪些生物心理社会因素受到损害,可能导致令人痛苦的症状,并适合针对诱发因素量身定制基于证据的解决方案^[15,122]。如果心理社会因素已经改变,或者如果这些因素存在但似乎不是性功能障碍发作的主要来源,或者如果没有心理社会因素,则应考虑生物学病因。针对中枢神经系统和神经内分泌机制的系统性睾酮治疗对绝经后女性的HSDD具有明显的疗效^[15]。即使主要病因是生物学上的,症状也可能因心理社会 and 人际关系因素持续而加重,导致生物学上的女性性功能障碍的

表1 关键信息

- 包括睾酮在内的雄激素是发育和维持女性性解剖学和生理学以及调节性行为的必要激素。
- 睾酮在女性种有许多生理作用,直接通过其细胞特异性受体,通过非受体介导作用,并通过转化为5 α -DHT和雌激素。
- 睾酮和5 α -DHT通过基因组和非基因组机制调节细胞功能。
- 不应将睾酮水平用于诊断HSDD或作为治疗目标。
- 在开始治疗前应测量总睾酮水平和SHBG。
- 适当的剂量应达到并维持绝经前生理范围内的总睾酮水平。
- 如果没有批准的女性配方制剂,标准男性剂量1%睾酮透皮剂的十分之一或约300 μ g/d通常可以达到绝经前的正常生理范围。
- 不推荐复合睾酮、小丸、肌肉注射和口服制剂。
- 可能需要额外的测试或替代策略来评估对典型睾酮治疗无效的情况,特别是当睾酮或SHBG水平较高时。

5 α -DHT, 5 α -二氢睾酮; HSDD, 性欲减退症; SHBG, 性激素结合球蛋白; IM, 肌肉注射。

严重后果。此外,当全身获得性HSDD的病因是多因素的而没有确定主要因素时,可以考虑药物治疗。在所有这些情况下,联合治疗(心理和药物治疗)可能都是有益的。

何时治疗

睾酮治疗应在全面的生物心理社会评估和对其他可能导致性欲减退的条件进行适当处理后开始,如性交困难、继发于血管舒缩症状的疲劳、贫血、甲状腺疾病、焦虑和抑郁、药物副作用和关系问题^[15]。只要存在这些症状就应同时得到治疗,也不妨碍睾酮开始使用,如前所述,在适当的时候可以联合使用心理治疗和药物治疗。

哪些人需要治疗

睾酮的治疗对象是绝经后女性,表现为性兴趣下降,伴有或不伴有性唤起减弱,引起足够的个人或人际关系关注(痛苦),从而寻求治疗。如果女性有临床雄激素过多的迹象(即痤疮、多毛症、雄激素性脱发)或正在使用抗雄激素药物(例如非那雄胺、度他雄胺),则不应接受睾酮治疗。激素依赖性肿瘤女性患者的睾酮治疗只能在咨询提供癌症治疗的专家后推荐。SHBG浓度高的女性不太可能获得治疗益处^[123]。

尽管全球立场声明支持睾酮疗法仅适用于绝经后女性,但ISSWSH POC认为对HSDD的治疗也包括处于育龄晚期的女性,这一建议得到了雄激素下降生理学和之前讨论的疗效数据的支持^[6,15]。

特殊人群

抗抑郁药治疗与急性性功能障碍

在唯一的RCT女性(n=44)中,主要是绝经前女性,经历了选择性5-羟色胺再摄取抑制剂或5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂治疗过程中发生急性性欲减退,透皮睾酮增加了满意性事件的频率,但在性功能和性困扰的测量上没有显示统计学上的显著变化^[108]。因此,与选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂相关的急性性功能障碍进行睾酮治疗的证据是不足的。

早发性卵巢功能不全(POI)和早绝经

绝经激素疗法(menopausal hormone therapy, MHT)被强烈推荐用于绝经前期的女性,至少在自然绝经年龄之

前,以缓解症状和预防长期的疾病^[124,125]。雌激素的生理性补充(如子宫完整,则同时使用黄体酮)对健康和生活质量至关重要。围绕使用MHT的获益和风险的争议不应该适用于过早和提前绝经的人群^[126-129]。尽管有证据支持在POI人群和早绝经女性中使用雌激素和孕激素(当有子宫时)充分保护子宫内膜,但在这一人群中使用时MHT治疗性功能障碍的证据不足^[130]。指导原则是使用透皮雌二醇而不是口服雌激素来避免降低睾酮,因为透皮制剂对SHBG和游离睾酮水平的影响很小^[131]并且对绝经后女性早期的性功能有适度的改善^[132]。维持睾酮水平的另一种方法是在需要避免的生育晚期女性中使用生物相同的(生物学上与体内产生的激素相同)含雌二醇的避孕药(戊酸雌二醇和地诺孕素、雌二醇和醋酸诺美孕酮),同时考虑到一些具有雄激素样的合成孕激素^[133,134]。第四届国际性医学咨询会建议对伴有性欲和其他性问题的POI女性进行睾酮治疗研究^[73]。在获得指导临床治疗的数据之前,专家意见和临床原则表明,对这些女性的评估和管理应与任何其他出现HSDD的绝经后女性相同^[32,73]。尽管这些年轻女性妊娠的机会极其罕见,但不建议对已妊娠或可能妊娠的女性使用睾酮,因为女性胎儿可能会男性化,尽管只有在高雄激素状态下才会发生^[135]。POI和手术诱发早绝经的女性是考虑睾酮治疗的一个特别重要的人群,因为她们经历过卵巢雄激素的突然丧失和HSDD的高患病率^[83,87,136]。该人群被纳入24~70岁的绝经后女性睾酮治疗的RCT研究^[11,12,136]。结果显示包括性欲的性功能有所改善;然而,没有进行进一步的年龄分析。

配方制剂

尽管有数据支持透皮睾酮治疗HSDD的疗效,且没有证据表明严重的不良反应,但提供适合女性治疗剂量的睾酮制剂通常尚未获得国家药物监管机构的批准。当对患有HSDD的绝经后女性实施睾酮治疗时,如果没有批准的女性制剂,处方适应证外的男性配方是合理的^[6],大约是男性剂量的十分之一。复合制剂缺乏有效性和安全性的证据,并且睾酮浓度可能存在差异,导致对质量的担忧。与美国国家科学院、工程院和医学院最近的报告一致,不推荐复合制剂用于治疗HSDD^[6,137,138]。

男性睾酮制剂的生产质量受到政府的监管。如果使用复合制剂,复合药剂应符合活性药物成分纯度的行业标准

和良好生产规范^[6]。

在过去已有一些针对女性的配方制剂得到批准。睾酮植入物 (Testosterone Implant, Organon) 先前在澳大利亚获批使用过,但现已不再批准使用。在美国,口服甲基睾酮与结合雌激素或酯化雌激素联合使用从未被正式批准用于治疗绝经后女性的性功能障碍。这些制剂未针对HSDD进行专门评估,并且不再提供甲基睾酮产物和结合雌激素。睾酮透皮贴剂 (Intrinsa) 是为治疗HSDD而开发的,在欧洲获得批准,但仅用于手术绝经女性的HSDD,并同时给予适当的雌激素治疗。由于欧洲药品管理局拒绝将治疗适应症扩大到自然绝经女性,该产品被撤出市场。1%睾酮乳膏 (AndroFeme, Lawley Pharmaceuticals, Perth, Australia) 在澳大利亚可通过处方获得,2020年经澳大利亚注册机构批准,用于治疗绝经后女性的HSDD。

透皮治疗为女性提供了最生理性的替代疗法,以贴剂^[98]、凝胶^[69,139]、乳膏^[105]或喷雾剂^[109]形式给药。尽管睾酮植入物已被广泛使用,但因为它们可能会导致超生理水平,且不允许剂量调整,因此不推荐使用^[99,100,103,138]。由于前面讨论的与短期安全性相关的不良反应,也不推荐肌肉注射和口服制剂。复方口腔含片和片剂在口腔内吞咽唾液时,会导致肠道大量吸收,因此应视为口服睾酮治疗。

剂量

在开具睾酮治疗处方之前,临床医生应获得患者知情同意。他们应该向患者解释,对于女性来说,这是一种超适应证治疗,通过,识别患者的目标和顾虑的共同决策,提供关于获益和风险的具体建议,并提供详细的讨论文件^[140,141]。

剂量应以达到绝经前生理范围内的睾酮浓度为目标。在一项没有性功能障碍的绝经前女性的研究中,旨在定义正常的女性雄激素值,年龄在20~29岁,30~39岁和40~49岁的女性的睾酮值范围为45.5~57.5 ng/dl, 27.6~39.8 ng/dl, 和27.0~38.6 ng/dl^[142]。该范围约为健康男性全身睾酮值的1/15~1/10 (范围300~800 ng/dl)^[143]。因此,对于女性使用任何男性产品的治疗应使用男性推荐起始剂量的1/10开始。

患有性腺机能减退症的男性每天使用1%通用睾酮凝胶,每月使用30支或30包;HSDD女性的起始剂量应为每天一支或一包的十分之一,或每月3支/包。可密封的试管优于

其他包装,可避免蒸发及其导致凝胶中睾酮浓度的变化;处方睾酮凝胶时会使用指定试管。在室温下使用可密封的管,十分之一的男性剂量约为每天4滴。在澳大利亚使用1%乳膏时,推荐的起始剂量为每天5 mg睾酮 (0.5 ml),根据需要可以滴定到每天10 mg睾酮 (1.0 ml)^[105]。

这些外用制剂应涂抹在皮肤表面,通常是小腿后部或大腿外侧上部 (脱毛后至少一小时) 或臀部。应告知患者睾酮可能从应用部位转移到与女性密切接触的人 (幼儿、女性伴侣) 或宠物的皮肤,而与男性伴侣接触时风险很小^[144]。有关产品FDA对男性的警告也应该向女性解释,包括在使用凝胶后需要立即用肥皂和水洗手。如果确实发生接触,残留的睾酮可以用肥皂和水冲洗掉。长期持续的接触可能导致男性化的迹象,体毛的变化和痤疮,尽管这些不良反应是在男性转移到女性和儿童病例的报告中被描述的^[144]。

应监测患者对治疗的临床反应,包括性欲的增加和个人痛苦的减少^[140]。根据临床试验数据,应告知她们平均疗效出现在治疗开始后6~8周,但许多女性在4周后感觉有所改善^[123]。性欲和令人满意的性生活发生最大改善是在用药大约12周后^[109,123]。与性相关的个人痛苦在大约4周时就会减少,而且在接下来的5~6个月的治疗中,这种痛苦会继续得到改善^[123]。

尽管自我报告验证了类似于临床试验中使用的评估结局的工具 (例如女性性功能指数、女性性痛苦量表修订版)^[145,146]并可用于评估性欲和相关的痛苦,但临床反应通常基于临床医生和患者的对话以及关于主观、定性改善的结论。

如果女性没有出现具有临床意义的改善,则治疗不应持续超过6个月^[6,73,117]并且应重新调查症状的其他原因。在对睾酮治疗无反应的女性中,可以考虑测定5 α -还原酶,因为一些专家提出,5 α -还原酶活性降低的女性可能对生理剂量的透皮睾酮没有反应^[147]。如果睾酮治疗导致HSDD改善,专家小组建议该女性持续治疗6~12个月,然后考虑停药期以判定是否还需要治疗。此外,专家组得出结论,尽管缺乏长期安全性数据,但可能需要持续的睾酮治疗来维持HSDD的改善。

监测

在开始治疗前应测量总睾酮水平,以排除基线睾酮浓度处于中高水平的女性。SHBG水平高于正常范围的女性

不太可能从治疗中获益,因此也应测量SHBG^[148]。在健康女性中可以看到高SHBG,但也与使用口服雌激素有关,包括含雌激素的激素避孕药、甲状腺素替代^[149,150]和未经治疗的甲状腺功能亢进^[151]。对于SHBG高且存在不可改变因素(如必需甲状腺素替代)的女性,睾酮治疗试验仍然是值得的。

在开始治疗后3~6周应评估总睾酮水平,以使滴定生效,并确保患者没有使用过量。如果根据临床反应和血液水平需要增加剂量,总睾酮应在6周内重复检测。不同的制剂具有不同的吸收率,因此决定何时达到峰值血药浓度的药代动力学也不同。由于这对大多数女性产品来说是未知的,因此检测血液水平的目的是防止给药过量,而不是将睾酮治疗到血液中的目标水平。临床医生应确保总睾酮不会显著超过患者实验室指示的正常绝经前女性参考范围的上限。当睾酮水平维持在绝经前范围内时,雄激素性副作用很少见。在超生理水平下,睾酮可导致痤疮、多毛、声音变粗和雄激素性脱发^[73]。根据现有的安全性数据,如果睾酮浓度是超生理水平的,即使没有出现雄激素性副作用,也应指导患者在2~3周后通过重复验血来降低剂量。一旦达到稳定水平,应每4~6个月监测一次血清睾酮浓度,以筛查超生理水平睾酮导致的雄激素性相关的特征性变化^[15,73]。

对于总睾酮水平处于生理范围上限且未经历HSDD症状改善的女性,计算游离睾酮可能提供对治疗无反应的见解。在线游离睾酮和生物可利用睾酮计算器,利用总睾酮和SHBG值,可在<http://www.issam.ch/freetesto.htm> 获得^[152]。如果SHBG升高(以及由此导致的游离睾酮降低)被认为与睾酮治疗无效有关,则应解决影响因素;如果影响因素无法改变,临床医生应使用不同的方法来管理女性的HSDD^[15]。增加女性的睾酮剂量和总睾酮水平,使其超出生理范围,以“克服”SHBG升高,这是一种临床策略,但目前没有雄激素代谢、AR和内分泌效应以及短期和长期安全性的证据支持^[83,89,90]。在使用替勃龙的国家,它可以作为高SHBG女性的替代MHT,因为替勃龙可以降低SHBG约45%。

应评估患者雄激素过量的体征,包括痤疮(油性皮肤)、多毛症(面部毛发增多)和雄激素性脱发(头皮毛发稀疏)。如果出现上述副作用,通常应该减少睾酮的剂量。偶尔,尽管标准剂量或血清总睾酮水平正常,或两者兼而有之,仍可能发生雄激素性副作用。这种情况可能发生在SHBG浓度较低的情况下,这可能与2型糖尿病、代谢综合征和/或肥胖有关^[153,154]。

建议在开始治疗前检测肝功能和空腹血脂。尽管这些测试不受生理剂量的透皮睾酮的影响,但肝脏疾病和高脂血症是睾酮治疗的禁忌证。

早期的指南建议每年进行乳腺和盆腔检查,每年进行钼靶检查,评估异常出血,以及定期监测血脂、肝功能和全血细胞计数^[155]。鉴于现有的安全性数据,合理的做法是,按照当前国家特定指南和实验室检测,每半年进行一次临床监测,第一年再进行一次,此后每年进行一次。

睾酮产品的成本和采购

由于除澳大利亚外,没有任何国家监管机构批准的系统性睾酮产品,开具的睾酮处方通常被认为是超适应使用的,患者将被要求“自掏腰包”支付费用。事实上,使用保险可能会导致更高的成本。尽管许多产品未经仔细审查或事先批准就进行超适应证使用,但当给女性开处方时,睾酮经常被排除在此类使用之外。全球范围内的保险覆盖范围和报销情况各不相同,这取决于医疗系统对超适应证处方药的支付。鉴于这些保险范围问题,患者使用节省成本的策略(例如下载优惠券或移动应用程序来寻找折扣)可能是有利的。在美国最受欢迎的两家网站是GoodRx (www.goodrx.com)和SingleCare (www.singlecare.com)。尽管如此,当患者试图在单个可重新密封的管中获得1%的睾酮凝胶时,可能会遭遇“标价冲击波”,因为最低购买量是30支(男性每月一盒),而女性可能没有意识到这个数量通常会持续用10~12个月。AndroFeme是一种在澳大利亚获批用于绝经后女性的1%睾酮乳膏(10 mg/ml),可通过互联网获得。澳大利亚境外的持牌执业医师需要在www.doctordirect.com.au上注册才能开具直接交付给患者的处方。

DHEA治疗HSDD有效吗?

鉴于DHEA是绝经后女性在性腺外合成雌激素和睾酮的重要前体,随着年龄的增长而生成下降,并且研究表明DHEA水平低与性欲低有关^[4,83],因此口服系统性DHEA已被研究作为绝经后女性HSDD的可能治疗方法。然而,证据稀少且结果不一致,这是由异质性研究设计造成的,其中也受到样本量小和使用未经验证的工具来测量性功能的许多限制^[73]。使用经过验证的仪器测量性功能的更大规模研究未显示出接受DHEA治疗的绝经后女性的性功能有所改善^[73,156]。

2014年的一项荟萃分析发现, DHEA治疗对肾上腺功能正常的绝经后女性的性欲或其他性功能方面没有改善^[118]。因此, 口服DHEA不推荐用于肾上腺功能正常的绝经后女性的HSDD治疗^[6]。

相反, 由于外阴阴道萎缩, 局部阴道用DHEA仅对性交困难治疗有效。一种阴道用DHEA制剂普拉睾酮 (Intrarosa, Endoceutics) 已被FDA和加拿大卫生部批准用于治疗绝经后引起的性交困难^[157,158]。

结论

政府批准的女性睾酮疗法目前还没有在全球范围内使用, 可能是因为缺乏长期疗效和安全性数据, 以及产品开发和批准的障碍。全球立场声明建议对绝经后女性进行全身透皮睾酮治疗; 在本临床实践指南中, 推荐睾酮用于提高绝经后和生育晚期女性的性欲。目前的研究支持适度的治疗效益。现有的安全性数据显示, 使用生理性睾酮没有严重的不良事件, 但长期安全性尚未确定^[5]。使用已制订的临床指南, 如ISSWSH POC用于管理HSDD^[15], 诊断应包括全面的生物心理社会临床评估, 从而在考虑睾酮治疗之前识别、修改和管理促成因素。在开始治疗前, 患者应获得知情同意, 共享决策应包括对超说明书用药的全面讨论, 以及获益和风险^[140]。不应使用总睾酮临界值水平来诊断HSDD。建议使用总睾酮作为最佳可用测量方法, 而不是游离或生物可利用的睾酮或FAI。透皮制剂可以谨慎使用, 且剂量适合女性, 并且必须定期监测雄激素过多的迹象和总睾酮水平, 以维持在绝经前的生理范围内。全球立场声明、美国国家科学、工程和医学研究院报告以及本临床实践指南建议不要使用复合睾酮^[6,138]。

尽管FDA和其他政府机构承认绝经后女性的HSDD治疗是一个重大的未满足的需求, 但女性睾酮产品的监管审批障碍是巨大的。最重要的是, 与男性睾酮产品的明确途径相比, 缺乏关于研究类型、终点、结果和批准所需安全性数据的指导^[159]。更多的临床试验证据, 更长、更可靠的睾酮安全性数据, 对于专为女性设计的睾酮制剂的开发、提交和监管批准是不可或缺的。

Acknowledgements

These Guidelines have been copublished with permission in *The Journal of Sexual Medicine*, *Journal of Women's Health*, and *Climacteric*. The authors would like to thank Tessa Benitez, Executive Director of ISSWSH.

Potential conflict of interest SJP: Consultant: AMAG Pharmaceuticals, Strategic Science & Technologies; Writing support, no compensation: AMAG Pharmaceuticals, Sprout Pharmaceuticals, TherapeuticsMD; JAS: AbbVie, Inc, AMAG Pharmaceuticals, Inc, Bayer Healthcare LLC, CEEK Enterprises, LLC, Covance Inc, Daré Bioscience, Duchesnay USA, Endoceutics, Inc, GTx, Inc, Hologic Inc, Ipsen, KaNDy/NeRRe Therapeutics Ltd, Mitsubishi Tanabe Pharma Development America, Inc, Madorra Pty Ltd, Myovant Sciences, ObsEva SA, Shionogi Inc, Sprout2 Inc, TherapeuticsMD, Viveve Medical; Stockholder (direct purchase) in Sermonix Pharmaceuticals; SRD: Honoraria: Besins Healthcare, Pfizer Australia; Consultant: Mayne Pharmaceuticals, Lawley Pharmaceuticals, Que Oncology; Institutional Grant: Que Oncology research; AG: Consultant: Eli Lilly, Palatin. Speakers Bureau: Pfizer, Astellas; IG: Research: Marius, AbbVie, Consultant: Lipocine, Speakers Bureau: Clarus; SWG: Research: Marius, AbbVie; NNK: None; SAK: AMAG, Astellas, Daré, Duchesney, Emotional Brain, Endoceutics, Ovoca, Lupin, Materna, Palatin Technologies, Pfizer, Sprout, Strategic Science Technologies, TherapeuticsMD, Viveve, Mitsubishi Tanabe NA; AM: Acerus, Antares, Clarus, Research: Endo; REN: Consultant/speaker: Astellas, Bayer HealthCare AG, Exceltis, Fidia, Merck Sharpe & Dohme, Novo Nordisk, Palatin Technologies, Pfizer Inc, Shionogi Limited and Theramex; KP: None; CAS: None; AT: None; LV: Research: Lipocine, Bayer, Kyowa Kirin.

Source of funding ISSWSH, a portion of which came from an unrestricted educational grant from Lawley Pharmaceuticals. Susan R. Davis is an NHMRC Senior Principal Research Fellow (Grant No. 1135843).

Statement of authorship Sharon J. Parish: Conceptualization, Investigation, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing, Supervision, Project Administration; James A. Simon: Conceptualization, Investigation, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing, Supervision, Project Administration; Susan R. Davis: Investigation, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing; Annamaria Giraldi: Investigation, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing; Irwin Goldstein: Investigation, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing; Sue W. Goldstein: Investigation, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing, Supervision, Project Administration, Funding Acquisition; Noel N. Kim: Investigation, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing; Sheryl A. Kingsberg: Investigation, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing; Abraham Morgentaler: Investigation, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing; Rossella E. Nappi: Investigation, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing; Kwangsung Park: Investigation, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing; Cynthia A. Stuenkel: Investigation, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing; Abdulmageed M. Traish: Investigation, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing; Linda Vignozzi: Investigation, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing.

参考文献

- [1] Abdallah R, Simon JA. Testosterone therapy in women: its role in the management of hypoactive sexual desire disorder. *Int J Impot Res*. 2007;19:458–463.
- [2] Hubayter Z, Simon JA. Testosterone therapy for sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric*. 2008;11:181–191.
- [3] Krapf J, Simon JA. The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009;63:213–219.
- [4] Davis S, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women – the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:980–992.

- [5] Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7: 754–766.
- [6] Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *J Sex Med.* 2019;16:1331–1337.
- [7] Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric.* 2019;22:429–434.
- [8] Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:4660–4666.
- [9] Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Maturitas.* 2019;128:89–93.
- [10] Simon JA, Kapner MD. The saga of testosterone for menopausal women at the Food and Drug Administration (FDA). *J Sex Med.* 2020;17:826–829.
- [11] Braunstein G, Sundwall DA, Katz M, et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 2005;165:1582–1589.
- [12] Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5226–5233.
- [13] Rossouw J, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321–333.
- [14] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1701–1712.
- [15] Clayton A, Goldstein I, Kim NN, et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health process of care for management of hypoactive sexual desire disorder in women. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:467–487.
- [16] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV, text revision (DSM-IV-TR). Washington DC: American Psychiatric Association; 2003.
- [17] American Psychological Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. DSM-5. Arlington (VA): American Psychological Association; 2013.
- [18] Parish SJ, Goldstein AT, Goldstein SW, et al. Toward a more evidence-based nosology and nomenclature for female sexual dysfunctions-part II. *J Sex Med.* 2016;13:1888–1906.
- [19] McCabe M, Sharlip ID, Atalla E, et al. Definitions of sexual dysfunctions in women and men: a consensus statement from the fourth international consultation on sexual medicine 2015. *J Sex Med.* 2016;13:135–143.
- [20] World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization. [cited 2020 Jan 25]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37958>.
- [21] Reed GM, Drescher J, Krueger RB, et al. Disorders related to sexuality and gender identity in the ICD-11: revising the ICD-10 classification based on current scientific evidence, best clinical practices, and human rights considerations. *World Psychiatry.* 2016;15:205–221.
- [22] Derogatis LR, Clayton A, Rosen R, et al. Do multiple convergent measures of female sexual dysfunction (FSD) support sexual desire and arousal disorders as distinct diagnoses? *J Sex Med.* 2010;7:S142.
- [23] Clayton A, DeRogatis IR, Rosen R, et al. Do clinical research data support sexual desire and arousal disorders as distinct diagnoses? *J Sex Med.* 2011;7:S143.
- [24] Simon JA, Davis SR, Althof SE, et al. Sexual well-being after menopause: an International Menopause Society white paper. *Climacteric.* 2018;21:415–427.
- [25] Shifren J, Monz BU, Russo PA, et al. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol.* 2008;112:970–978.
- [26] Nicolosi A, Glasser DB, Kim SC, et al. Sexual behaviour and dysfunction and help-seeking patterns in adults aged 40–80 years in the urban population of Asian countries. *BJU Int.* 2005;95: 609–614.
- [27] Hayes RD, Dennerstein L, Bennett CM, et al. Relationship between hypoactive sexual desire disorder and aging. *Fertil Steril.* 2007;87:107–112.
- [28] Worsley R, Bell RJ, Gartoulla P, et al. Prevalence and predictors of low sexual desire, sexually related personal distress, and hypoactive sexual desire dysfunction in a community-based sample of midlife women. *J Sex Med.* 2017;14:675–686.
- [29] Zeleke B, Bell RJ, Billah B, et al. Hypoactive sexual desire dysfunction in community-dwelling older women menopause. *Menopause.* 2017;24:391–399.
- [30] Hill K. The demography of menopause. *Maturitas.* 1996;23: 113–127.
- [31] Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond).* 2015;11:169–182.
- [32] Kingsberg SA, Larkin LC, Liu JH. Clinical effects of early or surgical menopause. *Obstet Gynecol.* 2020;135:853–868.
- [33] Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, et al. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod.* 2003;18:199–206.
- [34] Soman M, Huang LC, Cai WH, et al. Serum androgen profiles in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2019;26:78–93.
- [35] Judd HL, Judd GE, Lucas WE, et al. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39:1020–1024.
- [36] Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas.* 2010;65:161–166.
- [37] Santoro N. Mechanisms of premature ovarian failure. *Ann Endocrinol (Paris).* 2003;64:87–92.
- [38] Mahal AS, Rhoads KF, Elliott CS, et al. Inappropriate oophorectomy at time of benign premenopausal hysterectomy. *Menopause.* 2017;24:947–953.
- [39] Moore B, Steiner CA, David PH, et al. Trends in hysterectomies and oophorectomies in hospital inpatient and ambulatory settings, 2005–2013. Statistical Brief #214 (November). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2016.
- [40] Novetsky AP, Boyd LR, Curtin JP. Trends in bilateral oophorectomy at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol.* 2011;118:1280–1286.
- [41] Sarrel PM, Sullivan SD, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with surgical primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2016;106:1580–1587.
- [42] Davison S, Bell R, Donath S, et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3847–3853.
- [43] Arlt W. Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:

- 1–11.
- [44] Hodgson T, Braunstein GD. Physiological effects of androgens in women. In: Azziz R, Nestler JE, Dequailly D, editors. *Contemporary endocrinology: androgen excess disorders in women: polycystic ovary syndrome and other disorders*. 2nd ed. Totowa (NJ): Totowa: NJ Humana Press Inc; 2007. p. 49–61.
- [45] Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv*. 2001;56:361–376.
- [46] Skiba MA, Bell RJ, Islam RM, et al. Androgens during the reproductive years: what is normal for women? *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:5382–5392.
- [47] Davis S, Braunstein GD. Efficacy and safety of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med*. 2012;9:1134–1148.
- [48] Braunstein GD, Reitz RE, Buch A, et al. Testosterone reference ranges in normally cycling healthy premenopausal women. *J Sex Med*. 2011;8:2924–2934.
- [49] Bertin J, Dury AY, Ouellet J, et al. Localization of the androgen-synthesizing enzymes, androgen receptor, and sex steroids in the vagina: possible implications for the treatment of postmenopausal sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2014;11:1949–1961.
- [50] Berman JR, Almeida FG, Jolin J, et al. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5- α reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil Steril*. 2003;79:925–931.
- [51] Chang C, Lee SO, Wang RS, et al. Androgen receptor (AR) physiological roles in male and female reproductive systems: lessons learned from AR-knockout mice lacking AR in selective cells. *Biol Reprod*. 2013;89:21.
- [52] Davey RA, Grossmann M. Androgen receptor structure, function and biology: from bench to bedside. *Clin Biochem Rev*. 2016;37:3–15.
- [53] Thomas P. Membrane androgen receptors unrelated to nuclear steroid receptors. *Endocrinology*. 2019;160:772–781.
- [54] Bulldan A, Dietze R, Shiha M, et al. Non-classical testosterone signaling mediated through ZIP9 stimulates claudin expression and tight junction formation in Sertoli cells. *Cell Signal*. 2016;28:1075–1085.
- [55] Huo YN, Yeh SD, Lee WS. Androgen receptor activation reduces the endothelial cell proliferation through activating the cSrc/AKT/p38/ERK/NF κ B-mediated pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;194:105459.
- [56] Höfer P, Lanzenberger R, Kasper S. Testosterone in the brain: neuroimaging findings and the potential role for neuropsychopharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23:79–88.
- [57] Celec P, Ostatnikova D, Hodosy J. On the effects of testosterone on brain behavioral functions. *Front Neurosci*. 2015;9:12.
- [58] Traish AM, Botchevar E, Kim NN. Biochemical factors modulating female genital sexual arousal physiology. *J Sex Med*. 2010;7:2925–2946.
- [59] Sharma UR, Rissman EF. Testosterone implants in specific neural sites activate female sexual behaviour. *J Neuroendocrinol*. 1994;6:423–432.
- [60] Locklear MN, Michaelos M, Collins WF, et al. Gonadectomy but not biological sex affects burst-firing in dopamine neurons of the ventral tegmental area and in prefrontal cortical neurons projecting to the ventral tegmentum in adult rats. *Eur J Neurosci*. 2017;45:106–120.
- [61] Wainwright SR, Lieblich SE, Galea LA. Hypogonadism predisposes males to the development of behavioural and neuroplastic depressive phenotypes. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36:1327–1341.
- [62] Roselli CE, Resko JA. Aromatase activity in the rat brain: hormonal regulation and sex differences. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1993;44:499–508.
- [63] Maseroli E, Santangelo A, Lara-Fontes B, et al. The non-aromatizable androgen dihydrotestosterone (DHT) facilitates sexual behavior in ovariectomized female rats primed with estradiol. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;115:104606.
- [64] Dennerstein L, Randolph J, Taffe J, et al. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. *Fertil Steril*. 2002;77(Suppl 4): S42–8.
- [65] Roney JR, Simmons ZL. Hormonal predictors of sexual motivation in natural menstrual cycles. *Horm Behav*. 2013;63:636–645.
- [66] Bramen JE, Hranilovich JA, Dahl RE, et al. Sex matters during adolescence: testosterone-related cortical thickness maturation differs between boys and girls. *PLoS One*. 2012;7:e33850.
- [67] Cappelletti M, Wallen K. Increasing women's sexual desire: the comparative effectiveness of estrogens and androgens. *Horm Behav*. 2016;78:178–193.
- [68] Nastri C, Lara LA, Ferriani RA, et al. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD009672.
- [69] Davis SR, Goldstat R, Papalia MA, et al. Effects of aromatase inhibition on sexual function and well-being in postmenopausal women treated with testosterone: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2006;13:37–45.
- [70] Levin RJ, Both S, Georgiadis J, et al. The physiology of female sexual function and the pathophysiology of female sexual dysfunction (Committee 13A). *J Sex Med*. 2016;13:733–759.
- [71] Park K, Kim N. Anatomy and physiology of arousal. In: Goldstein I, Clayton AH, Goldstein AT, et al., editors. *Textbook of female sexual function and dysfunction: diagnosis and treatment*. Oxford: Wiley Blackwell; 2018. p. 107–125.
- [72] Levin R. The pharmacology of the human female orgasm - its biological and physiological backgrounds. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;121:62–70.
- [73] Davis S, Worsley R, Miller KK, et al. Androgens and female sexual function and dysfunction – findings from the fourth international consultation of sexual medicine. *J Sex Med*. 2016;13:168–178.
- [74] Traish A, Vignozzi L, Goldstein I, et al. Role of androgens and estrogens in female genitourinary tract structure and function: implications in the genitourinary syndrome of menopause. *Sex Med Rev*. 2018;5:558–571.
- [75] Simon JA, Goldstein I, Kim NN, et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause*. 2018;25:837–847.
- [76] Vignozzi L, Filippi S, Morelli A, et al. Testosterone/estradiol ratio regulates NO-induced bladder relaxation and responsiveness to PDE5 inhibitors. *J Sex Med*. 2012;9:3028–3040.
- [77] Labrie F, Martel C, Pelletier G. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? *Menopause*. 2017;24:452–461.
- [78] Comeglio P, Cellai I, Filippi S, et al. Differential effects of testosterone and estradiol on clitoral function: an experimental study in rats. *J Sex Med*. 2016;13:1858–1871.
- [79] Traish AM, Kim N, Min K, et al. Role of androgens in female genital sexual arousal: receptor expression, structure, and function. *Fertil Steril*. 2002;77(Suppl 4): S11–S18.
- [80] Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition,

- classification, and assessment. *Fertil Steril*. 2002;77:660–665.
- [81] Burger HG, Dudley EC, Cui J, et al. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2832–2838.
- [82] Davis SR, Bell RJ, Robinson PJ, et al. Testosterone and estrone increase from the age of 70 years: findings from the sex hormones in older women study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:6291–6300.
- [83] Wählin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, et al. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med*. 2015;12:358–373.
- [84] Zheng J, Islam R, Skiba MA, et al. Associations between androgens and sexual function in premenopausal women; a cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:693–702.
- [85] Randolph JF, Jr., Zheng H, Avis NE, et al. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:258–266.
- [86] Wählin-Jacobsen S, Kristensen E, Pedersen AT, et al. Androgens and psychosocial factors related to sexual dysfunctions in premenopausal Women*: *2016 ISSM Female Sexual Dysfunction Prize. *J Sex Med*. 2017;14:366–379.
- [87] Leiblum S, Koochaki PE, Rodenberg CA, et al. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the women's international study of health and sexuality (WISHeS). *Menopause*. 2006;13:46–56.
- [88] Davis S, Davison SL, Donath S, et al. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA*. 2005;294:91–96.
- [89] Labrie F. Extragonadal synthesis of sex steroids: intracrinology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2003;64:95–107.
- [90] Wählin-Jacobsen S, Flanagan JN, Pedersen AT, et al. Androgen receptor polymorphism and female sexual function and desire. *J Sex Med*. 2018;15:1537–1546.
- [91] Krapf JM, Simon JA. A sex-specific dose-response curve for testosterone: could excessive testosterone limit sexual interaction in women? *Menopause*. 2017;24:462–470.
- [92] Guay A, Jacobson J, Munarriz R, et al. Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part B: Reduced serum androgen levels in healthy premenopausal women with complaints of sexual dysfunction. *Int J Impot Res*. 2004;16:121–129.
- [93] Wilke TJ, Utley DJ. Total testosterone, free-androgen index, calculated free testosterone, and free testosterone by analog RIA compared in hirsute women and in otherwise-normal women with altered binding of sex-hormone-binding globulin. *Clin Chem*. 1987;33:1372–1375.
- [94] Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:405–413.
- [95] Rosner W, Vesper H. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4542–4548.
- [96] Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, et al. A reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications. *Endocr Rev*. 2017;38:302–324.
- [97] Somboonporn W, Davis S, Seif M, et al. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;4:CD004509.
- [98] Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, et al. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;107:475–82.e415.
- [99] Burger HG, Hailes J, Nelson J, et al. Effect of combined implants of oestradiol and testosterone on libido in postmenopausal women. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294:936–937.
- [100] Davis SR, McCloud PI, Strauss BJG, et al. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas*. 1995;21:227–236.
- [101] Lobo R, Rosen RC, Yang H-M, et al. Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyl testosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. *Fertil Steril*. 2003;79:1341–1352.
- [102] Floter A, Nathorst-Boos J, Carlstrom K, et al. Addition of testosterone to estrogen replacement therapy in oophorectomized women: effects on sexuality and well-being. *Climacteric*. 2002;5:357.
- [103] Buckler HM, Robertson WR, Wu FC. Which androgen replacement therapy for women? *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3920–3924.
- [104] Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen therapy. *N Engl J Med*. 2008;359:2005–2017.
- [105] Fooladi E, Reuter SE, Bell RJ, et al. Pharmacokinetics of a transdermal testosterone cream in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2015;22:44–49.
- [106] Kingsberg S, Shifren J, Wekselman K, et al. Evaluation of the clinical relevance of benefits associated with transdermal testosterone treatment in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med*. 2007;4:1001–1008.
- [107] Goldstat R, Briganti E, Tran J, et al. Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women. *Menopause*. 2003;10:390–398.
- [108] Fooladi E, Bell RJ, Jane F, et al. Testosterone improves antidepressant-emergent loss of libido in women: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med*. 2014;11:831–839.
- [109] Davis SR, Papalia MA, Norman RJ, et al. Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treatment of decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a placebo-controlled randomized, dose-ranging study. *Ann Intern Med*. 2008;148:569–577.
- [110] Barrett-Connor E, Young R, Notelovitz M, et al. A two-year, double-blind comparison of estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women. Effects on bone mineral density, symptoms and lipid profiles. *J Reprod Med*. 1999;44:1012–1020.
- [111] Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, et al. Clinical review: the benefits and harms of systemic testosterone therapy in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3543–3550.
- [112] Boyd PR, Mark GJ. Multiple hepatic adenomas and a hepatocellular carcinoma in a man on oral methyl testosterone for eleven years. *Cancer*. 1977;40:1765–1770.
- [113] Pharmaceuticals V. Android C-III package insert. [cited 2020 May 8]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/083976s032lbl.pdf.
- [114] Nachtigall L, Casson P, Lucas J, et al. Safety and tolerability of testosterone patch therapy for up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal oestrogen. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27:39–48.
- [115] White WB, Grady D, Giudice LC, et al. A cardiovascular safety study of LibiGel (testosterone gel) in postmenopausal women

- with elevated cardiovascular risk and hypoactive sexual desire disorder. *Am Heart J*. 2012;163:27–32.
- [116] Pharmaceuticals B. BioSante Pharmaceuticals announces positive LibiGel phase III safety data review and decision to conclude the safety study. [cited 2019 Jun 21]. Available from: <https://www.businesswire.com/news/home/20120904005404/en/BioSante-Pharmaceuticals-Announces-Positive-LibiGel%C2%AE-Phase-III>.
- [117] Wierman M, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2489–3510.
- [118] Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, et al. Clinical review: the benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3536–3542.
- [119] Jayasena CN, Alkaabi FM, Liebers CS, et al. A systematic review of randomized controlled trials investigating the efficacy and safety of testosterone therapy for female sexual dysfunction in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90:391–414.
- [120] Glaser RL, Dimitrakakis C. Reduced breast cancer incidence in women treated with subcutaneous testosterone, or testosterone with anastrozole: a prospective, observational study. *Maturitas*. 2013;76:342–349.
- [121] Clayton A, Goldfischer ER, Goldstein I, et al. Validation of the decreased sexual desire screener (DSDS): a brief diagnostic instrument for generalized acquired female hypoactive sexual desire disorder (HSDD). *J Sex Med*. 2009;6:730–738.
- [122] Kingsberg SA, Althof S, Simon JA, et al. Female sexual dysfunction-medical and psychological treatments, Committee 14. *J Sex Med*. 2017;14:1463–1491.
- [123] Advisory Committee Briefing Document Intrinsa® (testosterone transdermal system) 2 December 2004. NDA No. 21–769 Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc. Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. Food and Drug Administration, USA. [cited 2019 Apr 20]. Available from: http://wayback.archive-it.org/7993/20170405114619/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4082B1_01_A-P&G-Intrinsa.pdf.
- [124] Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19:109–150.
- [125] The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24:728–753.
- [126] Hamoda H. The British Menopause Society and women's health concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health*. 2017;23:22–35.
- [127] Committee opinion no. 698: hormone therapy in primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2017;129:e134–e141.
- [128] Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31:926–937.
- [129] Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2010;67:91–93.
- [130] Nappi RE, Cucinella L, Martini E, et al. Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 2019;22:289–295.
- [131] Shifren JL, Desindes S, McIlwain M, et al. A randomized, open-label, crossover study comparing the effects of oral versus transdermal estrogen therapy on serum androgens, thyroid hormones, and adrenal hormones in naturally menopausal women. *Menopause*. 2007;14:985–994.
- [132] Taylor HS, Tal A, Pal L, et al. Effects of oral vs transdermal estrogen therapy on sexual function in early postmenopause: ancillary study of the kronos early estrogen prevention study (KEEPS). *JAMA Intern Med*. 2017;177:1471–1479.
- [133] Davis SR, Bitzer J, Giralaldi A, et al. Change to either a nonandrogenic or androgenic progestin-containing oral contraceptive preparation is associated with improved sexual function in women with oral contraceptive-associated sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2013;10:3069–3079.
- [134] Both S, Lew-Starowicz M, Luria M, et al. Hormonal contraception and female sexuality: position statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med*. 2019;16:1681–1695.
- [135] Braunstein GD. Safety of testosterone treatment in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2007;88:1–17.
- [136] Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med*. 2000;343:682–688.
- [137] Grober ED, Garbens A, Božović A, et al. Accuracy of testosterone concentrations in compounded testosterone products. *J Sex Med*. 2015;12:1381–1388.
- [138] National Academies of Sciences Engineering and Medicine. The clinical utility of compounded bioidentical hormone therapy: a review of safety, effectiveness, and use. The National Academies Press; 2020. [cited 2020 Sep 23]. Available from: <https://www.nap.edu/catalog/25791/the-clinical-utility-of-compounded-bioidentical-hormone-therapy-a-review>.
- [139] Nathorst-Boos J, Floter A, Jarkander-Rolff M, et al. Treatment with percutaneous testosterone gel in postmenopausal women with decreased libido-effects on sexuality and psychological general well-being. *Maturitas*. 2006;53:11–18.
- [140] Vegunta S, Kling JM, Kapoor E. Androgen therapy in women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29:57–64.
- [141] Parish SJ, Nappi RE, Kingsberg S. Perspectives on counseling patients about menopausal hormone therapy: strategies in a complex data environment. *Menopause*. 2018;25:937–949.
- [142] Guay A, Munarriz R, Jacobson J, et al. Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: part A. Serum androgen levels in women aged 20–49 years with no complaints of sexual dysfunction. *Int J Impot Res*. 2004;16:112–120.
- [143] Platz EA, Barber JR, Chadid S, et al. Nationally representative estimates of serum testosterone concentration in never-smoking, lean men without aging-associated comorbidities. *J Endocr Soc*. 2019;3:1759–1770.
- [144] Lewis T, Goldstein I. Transfer of topical testosterone preparations to children or spouses. *J Sex Med*. 2009;6:2649–2652.
- [145] Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000;26:191–208.
- [146] Derogatis L, Clayton A, Lewis-D'Agostino D, et al. Validation of the female sexual distress scale-revised for assessing distress in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med*. 2008;5:357–364.
- [147] Kennedy RG, Davies T, Al-Azzawi F. Sexual interest in postmenopausal women is related to 5alpha-reductase activity. *Hum Reprod*. 1997;12:209–213.
- [148] Shifren J, Davis S, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 study. *Menopause*. 2006;13:770–779.
- [149] Schmidt U, Nygaard B, Jensen EW, et al. Peripheral markers of

- thyroid function: the effect of T4 monotherapy vs T4/T3 combination therapy in hypothyroid subjects in a randomized crossover study. *Endocr Connect*. 2013;2:55–60.
- [150] Selva D, Hammond GL. Thyroid hormones act indirectly to increase sex hormone-binding globulin production by liver via hepatocyte nuclear factor-4alpha. *J Mol Endocrinol*. 2009;43:19–27.
- [151] Hampl R, Kancheva R, Hill M, et al. Interpretation of sex hormone-binding globulin levels in thyroid disorders. *Thyroid*. 2003;13:755–760.
- [152] Hormonology Department, University Hospital of Ghent, Belgium, Belgium. Free & bioavailable testosterone calculator. [cited 2020 Mar 29]. Available from: <http://www.issam.ch/free-testo.htm>.
- [153] Muka T, Nano J, Jaspers L, et al. Associations of steroid sex hormones and sex hormone-binding globulin with the risk of type 2 diabetes in women: a population-based cohort study and meta-analysis. *Diabetes*. 2017;66:577–586.
- [154] Kische H, Gross S, Wallaschofski H, et al. Clinical correlates of sex hormones in women: the study of health in Pomerania. *Metabolism*. 2016;65:1286–1296.
- [155] Basson R, Wierman ME, van Lankveld J, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. *J Sex Med*. 2010;7:314–326.
- [156] Peixoto C, Carrilho CG, Barros JA, et al. The effects of dehydroepiandrosterone on sexual function: a systematic review. *Climacteric*. 2017;20:129–137.
- [157] Portman DJ, Goldstein SR, Kagan R. Treatment of moderate to severe dyspareunia with intravaginal prasterone therapy: a review. *Climacteric*. 2019;22:65–72.
- [158] Sauer U, Talaulikar V, Davies MC. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) for symptomatic women in the perior postmenopausal phase. *Maturitas*. 2018;116:79–82.
- [159] Simon JA. Implementing a successful clinical development program for female sexual dysfunctions (aka how to navigate a regulatory minefield). *Maturitas*. 2011;69:97–98.

文后点评

本指南探讨的是系统性睾酮治疗女性获得性欲减退症 (HSDD) 的适应证、并发症、监测、剂量等多个问题。HSDD具有多种病因, 涵盖众多生物心理社会因素, 一直没有得到重视和关注。在围绝经期和绝经后女性中患病率为27% (17%~50%), 且逐年上升; 早发性卵巢功能不全 (POI) 和手术诱导过早绝经的女性是考虑睾酮治疗的一个特别重要的人群, 具有HSDD更高的患病率, 虽然及时给予了绝经激素治疗, 但对改善HSDD证据不足。本指南提供了大量数据支持透皮睾酮治疗HSDD的疗效, 且无严重的不良反应。

截止到2030年, 世界绝经后女性人口将达到12亿左右, 每年有4700万人进入更年期, 这意味着越来越多的女性需要进行睾酮治疗, 但目前临床提供适合女性治疗剂量的睾酮制剂通常尚未获得绝大多数国家药物监管机构的批准, 只能开具经核准的男性配方, 故在开始治疗前, 患者应获得全面知情同意。

路漫漫其修远兮! 本指南为治疗女性HSDD提供了有利的理论依据, 促进更多的临床工作者关注HSDD人群, 推进女性睾酮制剂的开发, 尝试获得更多的临床试验证据和更长期、更可靠的睾酮安全性数据, 全面提高女性生活质量。

(山东第一医科大学附属省立医院 穆玉兰)



综述

经阴道雌激素治疗绝经生殖泌尿综合征的可持续性：一项系统综述

Sustainability of vaginal estrogens for genitourinary syndrome of menopause – a systematic review

S. Weidlinger^a, C. Schmutz^a, H. Janka^b , C. Gruetter^c and P. Stute^a

^aDepartment of Obstetrics and Gynecology, University of Bern, Bern, Switzerland; ^bMedical Library, University Library Bern, University of Bern, Bern, Switzerland; ^cGeneral Medicine Practice, Luterbach, Switzerland

刘旭丽 译 王琳 校

摘要

绝经生殖泌尿综合征 (genitourinary syndrome of menopause, GSM) 是一种非常普遍的非自限性疾病, 对性功能和情感健康产生重大负面影响。有多种非激素和激素治疗可供选择。许多女性认为GSM治疗是短期的间歇性治疗, 而不是长期或终身的治疗。该文献系统综述旨在评估停药后经阴道雌激素治疗GSM的可持续性。结果发现, 客观的GSM体征大多在经阴道雌激素治疗停止后大约4周内发生恶化, 而经阴道雌激素治疗对主观GSM症状的影响更持久 (长达3~6个月)。然而, 总体而言, 关于经阴道雌激素治疗可持续性的科学证据很少。因此, GSM治疗不应限于短期的间歇性治疗, 而应考虑长期治疗。需要在国际统一的背景下[更年期核心结局指标 (Core Outcomes in Menopause, COMMA)]进行进一步研究。

ARTICLE HISTORY

Received 27 September 2020
Revised 9 February 2021
Accepted 10 February 2021
Published online 12 March 2021

关键词

绝经生殖泌尿综合征;
持续性;
经阴道雌激素;
系统综述

引言

绝经生殖泌尿综合征 (genitourinary syndrome of menopause, GSM) 一词描述了更年期女性的外阴、阴道和膀胱-尿道区域发生的低雌激素变化。GSM是一个新的更准确和更全面的术语, 取代了外阴阴道萎缩和阴道萎缩这两个术语, 因为这两个术语不一定导致患者就医, 不包括尿路症状, 而且在非专业领域中不太容易被接受^[1]。GSM的症状包括生殖器症状 (干涩、灼热感、刺激)、性症状 (缺乏润滑、不适或疼痛、性功能受损) 和泌尿症状 (尿急、排尿困难、反复尿路感染)^[2]。在40岁以上的女性中, 高达85%的女性有阴道干涩, 高达80%的女性有阴道瘙痒, 高达60%的女性主诉与阴道干涩相关的性交困难^[3,4]。一项包括4000多名更年期女性的国际调查报告了52%的有症状的GSM女性的生活质量 (quality of life, QoL) 下降^[5]。最近一项涉及50万名女性的病例对照研究发现, 与无GSM的女性相比, 有症状的GSM女性的抑郁和焦虑的风险显著增加。

根据国际指南^[7], 对有症状的GSM女性的一线治疗包括性交时使用非激素润滑剂, 如果有需要, 还应定期使用长效阴道保湿剂。对于有症状的中重度阴道萎缩的女性, 以及那些对润滑剂和保湿剂无效的轻度阴道萎缩的女性, 低剂量或系统性雌激素治疗仍然是标准治疗。当阴道萎缩是唯一的更年期症状时, 首选低剂量的雌激素阴道给药。对于接受雌激素系统性治疗其他更年期症状 (如潮热) 的女性, 如果萎缩症状的缓解不充分, 可以增加低剂量的雌激素阴道给药治疗。最近的GSM治疗选择包括阴道脱氢表雄酮和奥培米芬 (一种口服的选择性雌激素受体调节剂)^[7]。然而, 两种药物并不是在各个国家都有可及性和获得批准, 另外也有一些缺点^[8]。此外, 基于能量的疗法, 如正在研究中的用于治疗GSM的不同阴道激光疗法, 但由于缺乏相关有效性和安全性的证据, 目前尚未被推荐^[7]。国际上有多种经阴道雌激素制剂类型, 分别含有雌二醇 (E2)、雌三醇 (E3) 或结合型雌激素

(conjugated equine estrogens, CEE)。在最初2~3周内可使用的经阴道雌激素剂型包括乳膏、凝胶、胶丸和片剂，每日一次，然后每周两次，而阴道环每3个月使用一次。它们都具有良好的疗效和安全性特征^[8]。与血管舒缩症状（随时间推移减轻）相反，如果不对GSM症状进行治疗，其将在持续的雌激素低水平下持续存在，甚至随时间推移恶化。因此，长期治疗适用于GSM女性。然而，一些女性不愿意定期使用阴道产品，而更愿意考虑将GSM治疗作为一种需要不断重复的短期间歇性治疗。因此，问题出现了：对于GSM治疗，经阴道雌激素治疗的可持续性如何？^[9]。为了回答这一问题，我们进行了系统的文献检索。

材料和方法

为了发现与这一主题有关的所有可能文献，伯尔尼大学医学图书馆的一名医学信息专家设计了复杂文献

检索策略，于2020年8月7日对以下信息源执行该检索策略：Medline (Ovid)（包括印刷前的epub、正在进行的和其他非索引引用）、Medline Daily和Ovid Medline版本（1946~2020-8-6）、Embase (Ovid)（1974~2020-8-6）、Cochrane图书馆（1996~2020-8-6）和ClinicalTrials.gov（补充文件1-4）。起草Medline的初步检索策略后，对照核心参考文献列单进行测试，以确定这些参考文献是否都包含在检索结果中。对检索策略进行调整，并与研究小组协商后，根据特定于数据库的专业词汇（词库术语/主题词）和文本词（包括同义词和缩略语），为每个信息源制定了复杂的检索策略。检索策略集中在以下主题词：更年期（包括围绝经期、绝经后、过早绝经）、生殖泌尿综合征和经阴道雌激素。我们没有在检索中具体说明可持续性方面的问题，以获得结果的最大灵敏度。只考虑英语、德语或法语文章。考虑到研究类型和发表年份，任何数据库都没有任何限制。提供了关于经阴道雌激素治疗

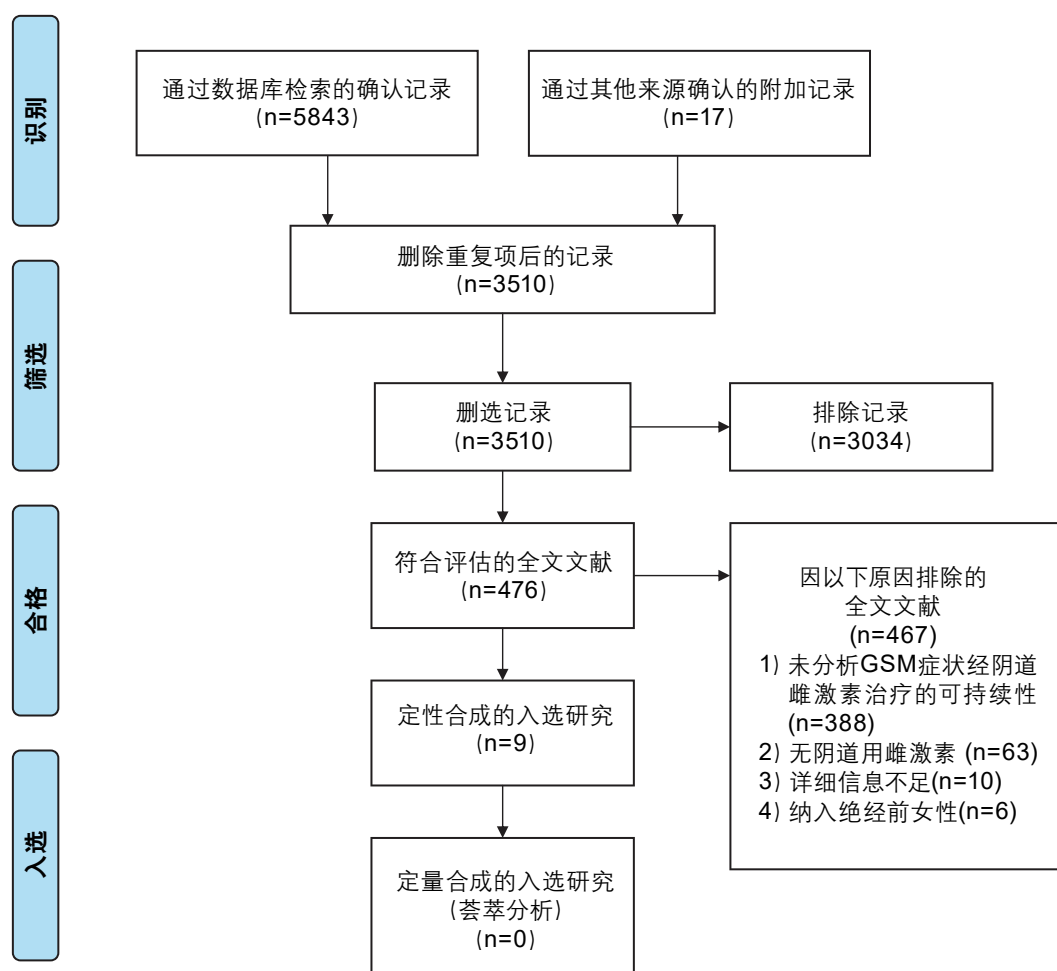


图1. 系统文献检索策略。GSM, 绝经生殖泌尿综合征; PRISMA, 系统综述和荟萃分析的优选报告条目。

表1 系统综述内所含文献概览

发表年份	第一作者	国家	研究类型	研究目标	接受治疗的患者数量	治疗时间	随访时间
2017	A. Gaspar	阿根廷	前瞻性队列研究	阴道钬的疗效：YAG激光与阴道雌三醇治疗GSM的疗效比较	25	8周	18个月
2020	S. Caruso	意大利	随机对照试验	小剂量阴道用雌三醇治疗盆腔器官脱垂手术前后GSM的疗效观察	19	12周	13周
2015	A. M. Abdelbary	埃及	随机对照试验	阴道盆底电刺激联合经阴道雌激素治疗膀胱过度活动症疗效观察	105	6周	6个月
2015	M. Gambacciani	意大利	前瞻性队列研究	经阴道钬激光与经阴道雌三醇治疗GSM的疗效比较	25	3个月	6个月
2001	C. Maloney	美国	回顾性病例对照研究	小剂量经阴道CEE对阴道pH值的影响	213	6周	12周
1993	P. Smith	瑞典	前瞻性队列研究	释放雌二醇阴道环治疗GSM的疗效、安全性和可接受度	222	24周	3周
1992	C. Felding	丹麦	随机对照试验	小剂量雌二醇阴道给药的临床和组织病理学效应	22	3周	4周
1982	G. I. Dyer	英国	前瞻性队列研究	经阴道CEE治疗GSM的最小有效剂量的确定	24	4周	4周
1979	W. E. Gordon	美国	随机对照试验	经阴道雌二醇治疗停止后潜在复发的评估	27	1~2个月	8周

CEE, 结合型雌激素; GSM, 绝经生殖泌尿综合征。

GSM症状的可持续性数据的所有类型的临床试验都可纳入。除了检索电子数据库外, 还检索了相关出版物的参考文献列单和参考书目, 查看是否有相关研究。此外, 还通过电子邮件直接联系销售经阴道雌激素药品的世界各地的制药公司, 以获取相关的、可能未发表的文献。通过这一检索策略, 发现1952~2020年期间发表的文章共5843篇, 排除了重复文献后剩余3510篇单一文献。根据上述纳入和排除标准, 对标题和摘要进行筛选。不确定时, 则通读全文进行评估(图1)。

结果

本系统综述共纳入9篇文献^[10-18](表1和表2)。研究设计包括随机对照试验^[11,14,16,18]、前瞻性^[10,12,13,15]或回顾性^[17]队列研究。使用所关注药品治疗的队列样本量从19名受试者^[11]~222名受试者^[13]不等。治疗时间为3周^[14]~24周^[13], 随访期为3周^[13]~18个月^[12]。

阴道用雌激素类型包括E3^[10-12]、E2^[13,14,18]或CEE^[15-17]。阴道用雌激素剂型有凝胶^[10,11]、胶丸^[12]、乳膏^[15-18]、阴道环^[13]或阴道栓剂^[14]。雌激素阴道给药剂量为超低剂量^[10,11,15]、低剂量^[13-15]、标准剂量^[12,15]或高剂量^[15-18]。研究终点为客观GSM体征[阴道健康指数(vaginal health index, VHI)^[10,11]、改良VHI^[18]、阴道pH值^[11,12,17]、基底层与表层的阴道成熟指数(vaginal maturation index,

VMI)^[18]、VMI^[11,13]、阴道成熟值(vaginal maturation value, VMV)^[12]和雌激素指数(estrogen index, EI)^[14,15]]或主观GSM症状(阴道干涩^[12,18]、阴道刺激^[12]、瘙痒^[18]、排尿困难^[12,18]、慢性阴道白带异常^[12]、尿急发作次数、尿失禁次数、每日排尿次数、夜尿次数, QoL^[16])。

VHI是一项客观的GSM评分系统, 包括5个阴道参数(弹性、pH值、分泌物、黏膜完整性、黏膜湿润度), 通过Likert 5分量表法赋值(1=最差, 5=最佳)^[19]。VMI、VMV和EI都可用于描述阴道涂片中基底层、中层和表层上皮细胞的百分比组成。然而, 不同指数其计算方法不同; 例如, VMI=[1(%表层细胞)]+[0.6(%中层细胞)]+[0.2(%基底层细胞)]^[11,13]; VMV^[12]/EI^[14]=[1(%表层细胞)]+[0.5(%中层细胞)]+[0(%基底层细胞)]或EI^[14]=固缩核型嗜酸性鳞状细胞的百分比^[15]。一项较早的研究分别报道了基底旁和表层上皮细胞的百分比(分别为MIP%和MIS%)^[18]。

阴道用雌三醇

超低剂量(50 μg/次)的E3阴道给药治疗3个月后, VHI有明显改善, 停止治疗后, VHI逐渐下降^[10], 但停止治疗3个月后的VHI仍明显优于治疗前^[11]。

正如预期的那样, E3阴道给药治疗显著降低了阴道pH值(50 μg/次^[11]和500 μg/次^[12])。停止治疗后, 阴道

表2 系统综述中纳入文献的干预类型和研究结果

可持续性参数			治疗前结果	治疗后结果	可持续性结果
阴道雌三醇 雌三醇凝胶 50 μg ^[10] • 每周2次, 持续3个月 雌三醇凝胶 50 μg ^[11] • 每天一次, 连续12周 • 之后进行盆腔器官脱垂的手术治疗	阴道健康指数 (VHI)	阴道健康指数 (VHI) VHI 用于评估阴道弹性、pH、分泌物、黏膜完整性 和润滑度, 通过 Likert 5 分量表赋值 (1=最差, 5=最佳)	11 \pm 2.8	22.4 \pm 4.0 ($p<0.01$) ^a	• 4周: 20.1 \pm 3.1 ^b • 12周: 15.3 \pm 1.5 ^b • 24周: 16.2 \pm 1.7 ^b
	阴道萎缩的定义为总分 ≤ 15	阴道萎缩 (轻度、中度、重度)	轻度 3 (7.9%) 中度 4 (10.5%) 重度 31 (81.6%)	无症状 31 (81.5%) ($p<0.001$) ^a 轻度 7 (18.5%) ($p<0.001$) ^a	13周: “恶化” ($p<0.01$) ^c
	排尿困难 (无、轻度、中度、重度)	排尿困难 (无、轻度、中度、重度)	无 5 (13.2%) 轻度 1 (2.6%) 中等 2 (5.2%) ^a 重度 30 (79%) 45.4	无 9 (23.7%) ($p<0.001$) ^a 轻度 14 (36.8%) ($p<0.001$) ^a 中度 5 (13.2%) ($p<0.001$) ^a 重度 10 (26.3%) ($p<0.001$) ^a 60.1 ($p<0.001$) ^a (术前)	13周: “恶化” ($p<0.01$) ^c
雌三醇凝胶 500 μg ^[12] • 第1~2周: 每天一次 • 第2~4周: 每周3次 • 第4~8周: 每周2次	阴道成熟指数 (VMI)	阴道成熟指数 (VMI) VMI=1(%表层细胞)+0.6(%中层细胞)+0.2(% 基底层细胞)	6.1 \pm 0.6 8 \pm 1.9	4.4 \pm 0.5 ($p<0.001$) ^a (术前) 15 \pm 2.1 ($p<0.001$) ^a (术前)	13周: 5.1 \pm 0.4 ^b (术后) 13周: 13 \pm 1.8 ($p<0.01$) ^a (术后)
	评分 20~49= 阴道上皮低水平雌激素刺激 • 评分 40~64= 阴道上皮中度水平雌激素刺激 • 评分 65~10= 阴道上皮高水平雌激素刺激 阴道 pH	评分 20~49= 阴道上皮低水平雌激素刺激 • 评分 40~64= 阴道上皮中度水平雌激素刺激 • 评分 65~10= 阴道上皮高水平雌激素刺激 阴道 pH	22.5 \pm 7.1	—	• 1个月: 26.8 \pm 7.1 ($p<0.001$) ^a • 3个月: 32.6 \pm 13.9 ($p<0.001$) ^a • 6个月: 24.7 \pm 13.2 (不显著) ^a • 12个月: 25.0 \pm 6.37 ($p<0.05$) ^a • 3个月: 4.5 \pm 0.7 ($p<0.01$) ^a • 12个月: 4.9 \pm 0.6 (不显著) ^a
	阴道成熟值 (VMV) VMI=1(%表层细胞)+0.5(%中层细胞)+0.1(% 基底层细胞) • 评分 <50= 阴道萎缩 阴道 pH	阴道成熟值 (VMV) VMI=1(%表层细胞)+0.5(%中层细胞)+0.1(% 基底层细胞) • 评分 <50= 阴道萎缩 阴道 pH	4.9 \pm 0.6 1.00 \pm 0.74	—	• 1个月: 1.80 \pm 0.82 ($p<0.001$) ^a • 3个月: 1.60 \pm 0.96 ($p<0.001$) ^a • 6个月: 1.88 \pm 0.83 ($p<0.01$) ^a • 12个月: 2.24 \pm 0.72 (不显著) ^a • 18个月: 2.36 \pm 0.70 (不显著) ^a • 1个月: 1.48 \pm 0.59 ($p<0.001$) ^a • 3个月: 1.20 \pm 0.82 ($p<0.001$) ^a • 6个月: 1.32 \pm 0.85 ($p<0.01$) ^a • 12个月: 2.12 \pm 0.53 (不显著) ^a • 18个月: 2.28 \pm 0.61 ($p<0.01$) ^a
性交困难 (VAS 0~3) VAS 0= 无 VAS 1= 轻度 VAS 2= 中度 VAS 3= 重度 阴道刺激 (VAS 0~3) VAS 0= 无 VAS 1= 轻度 VAS 2= 中度 VAS 3= 重度 阴道干涩 (VAS 0~3) VAS 0= 无 VAS 1= 轻度 VAS 2= 中度 VAS 3= 重度	性交困难 (VAS 0~3)	性交困难 (VAS 0~3) VAS 0= 无 VAS 1= 轻度 VAS 2= 中度 VAS 3= 重度	2.00 \pm 0.65	—	• 1个月: 1.32 \pm 0.85 ($p<0.001$) ^a • 3个月: 1.20 \pm 0.96 ($p<0.001$) ^a • 6个月: 1.68 \pm 0.80 ($p<0.01$) ^a • 12个月: 2.36 \pm 0.49 (不显著) ^a • 18个月: 2.40 \pm 0.50 ($p<0.05$) ^a
	阴道刺激 (VAS 0~3)	阴道刺激 (VAS 0~3) VAS 0= 无 VAS 1= 轻度 VAS 2= 中度 VAS 3= 重度	2.28 \pm 0.46	—	• 1个月: 1.32 \pm 0.85 ($p<0.001$) ^a • 3个月: 1.20 \pm 0.96 ($p<0.001$) ^a • 6个月: 1.68 \pm 0.80 ($p<0.01$) ^a • 12个月: 2.36 \pm 0.49 (不显著) ^a • 18个月: 2.40 \pm 0.50 ($p<0.05$) ^a
	阴道干涩 (VAS 0~3)	阴道干涩 (VAS 0~3) VAS 0= 无 VAS 1= 轻度 VAS 2= 中度 VAS 3= 重度	—	—	• 1个月: 1.32 \pm 0.85 ($p<0.001$) ^a • 3个月: 1.20 \pm 0.96 ($p<0.001$) ^a • 6个月: 1.68 \pm 0.80 ($p<0.01$) ^a • 12个月: 2.36 \pm 0.49 (不显著) ^a • 18个月: 2.40 \pm 0.50 ($p<0.05$) ^a

表2 (续表)

可持续性参数			治疗前结果	治疗后结果	可持续性结果
阴道雌激素					
慢性阴道白带异常 (VAS 0~3) VAS 0= 无 VAS 1= 轻度 VAS 2= 中度 VAS 3= 重度			1.71±0.64	—	• 1个月: 0.95±0.74 ($p<0.001$) ^a • 3个月: 0.62±0.74 ($p<0.001$) ^a • 6个月: 0.86±0.96 ($p<0.01$) ^a • 12个月: 1.48±0.82 (不显著) ^a • 18个月: 1.76±0.83 ($p<0.01$) ^a
雌二醇阴道环 2 mg: 每天 释放雌二醇 5~10 µg • 24周: 每天 5~10 µg	阴道成熟指数 (VMI) VMI=1 (% 表层细胞) +0.6 (% 中层细胞) +0.2 (% 基底表细胞) • 评分 20~49= 阴道上皮低水平雌激素刺激 • 评分 40~64= 阴道上皮中度水平雌激素刺激 • 评分 65~10= 阴道上皮高水平雌激素刺激 雌激素指数 (EI) EI=1 (% 浅层细胞) +0.5 (% 中层细胞) +0 (% 基底细胞)		23	56.5 ($p<0.0004$) ^a	3周: 24.5 ^b
雌二醇栓剂 25 µg ^[14] • 每天一次, 持续3周 • 之后进行生殖器脱垂的 手术治疗 雌二醇乳膏 100 µg/g ^[18] • 每天 1g, 持续2个月	成熟指数基底水平细胞 (MIP%) 成熟指数表皮细胞 (MIS%)		51.02	54.97 ($p<0.001$) ^a (术前) 1天: 安慰剂乳膏: 4.36±3.26 未治疗: 0.77±0.77 1天: 安慰剂乳膏: 69.29±4.58 未治疗: 72.77±2.76	4周: 51.96 (不显著) ^a (术后) 29天: 安慰剂乳膏: 16.43±4.51 ($p<0.005$) ^c 未治疗: 28.85±5.88 ($p<0.005$) ^c 57天: 安慰剂乳膏: 30.77±5.66 ($p<0.05$) ^c 未治疗: 51.78±5.94 ($p<0.05$) ^c 29天: 安慰剂乳膏: 37.86±6.07 ($p<0.005$) ^c 未 治疗: 18.85±3.61 ($p<0.005$) ^c 57天: 安慰剂乳膏: 20.38±5.00 ($p<0.05$) ^c 未治疗: 4.44±1.09 ($p<0.05$) ^c 29天: 安慰剂乳膏: 1.50±0.20 ($p<0.005$) ^c 未治疗: 2.15±0.10 ($p<0.005$) ^c 57天: 安慰剂乳膏: 2.33±0.23 ($p<0.05$) ^c 未治疗: 2.89±0.11 ($p<0.05$) ^c 29天: 安慰剂乳膏: 0.21±0.15 ^b 未治疗: 1.54±0.27 ^b 57天: 安慰剂乳膏: 0.15±0.10 ^b 未治疗: 1.89±0.11 ^b
	萎缩性阴道炎 (AV) 通过视检用于评价阴道黏膜苍白程度、压痛程 度、脆性及弹性 评分 0= 无症状或正常 评分 1= 轻度 评分 2= 中度 评分 3= 重度 阴道干涩 评分 0= 无症状或正常 评分 1= 轻微 评分 2= 中度 评分 3= 重度		—	1天: 安慰剂乳膏: 0.21±0.15 未治疗: 0.23±0.17 1天: 安慰剂乳膏: 0.00±0.00 ^b 未治疗: 0.00±0.00	

表2

可持续性参数			治疗前结果	治疗后结果	可持续性结果
阴道结合型雌激素					
CEE 乳膏 100 µg ^[15] • 每天一次, 持续 4 周	阴道瘙痒	评分 0= 无症状或正常 评分 1= 轻度 评分 2= 中度 评分 3= 重度	—	1 天: 安慰剂乳膏: 0.07±0.07 ^b 未治疗: 0.54±0.27 ^b	29 天: 安慰剂乳膏: 0.14±0.10 ^b 未治疗: 0.38±0.14 ^b 57 天: 安慰剂乳膏: 0.23±0.12 ^b 未治疗: 1.00±0.17 ^b
	性交困难	评分 0= 无症状或正常 评分 1= 轻度 评分 2= 中度 评分 3= 重度	—	1 天: 安慰剂乳膏: 0.00±0.00 ^b 未治疗: 0.00±0.00 ^b	29 天: 安慰剂乳膏: 0.07±0.07 ^b 未治疗: 0.23±0.12 ^b 57 天: 安慰剂乳膏: 0.08±0.08 ^b 未治疗: 0.33±0.17 ^b
	雌激素指数 (EI): 固缩核型嗜酸性鳞状细胞占比		4.7	23.8 (p<0.05) ^a	• 1 周: 9.0 (p<0.05) ^a • 2 周: 13.5 (p<0.05) ^a • 3 周: 13.4 (p<0.05) ^a • 4 周: 13.1 (p<0.05) ^a • 1 周: 24.5 (p<0.05) ^a • 2 周: 7.0 (不显著) ^a • 3 周: 5.3 (不显著) ^a • 4 周: 1.2 (不显著) ^a • 1 周: 28.2 (p<0.005) ^a • 2 周: 6.8 (不显著) ^a • 3 周: 2.5 (不显著) ^a • 4 周: 1.6 (不显著) ^a
	雌激素指数 (EI): 固缩核型嗜酸性鳞状细胞占比		3.1	50.2 (p<0.005) ^a	• 1 周: 33.9 (不显著) ^a • 2 周: 29.6 (不显著) ^a • 3 周: 7.5 (不显著) ^a • 4 周: 5.0 (不显著) ^a
CEE 乳膏 400 µg ^[16] • 每天一次, 持续 4 周	雌激素指数 (EI): 固缩核型嗜酸性鳞状细胞占比		2.7	33.3 (p<0.005) ^a	• 3 个月: 4.5±15 (p<0.001) ^d • 6 个月: 4±1.3 (p<0.001) ^d • 3 个月: 0.5±0.6 (p=0.045) ^d • 6 个月: 0.4±0.6 (p=0.045) ^d • 3 个月: 5.3±0.9 (p<0.001) ^d • 6 个月: 5.0±0.8 (p<0.001) ^d • 3 个月: 1.5±0.8 (p<0.001) ^d • 6 个月: 5.0±0.8 (p<0.001) ^c • 3 个月: 6±2 (p<0.001) ^d • 6 个月: 6±2 (p<0.001) ^d • 6 个月: 6.79±1.04 ^b • 12 个月: 7.40±1.17 (不显著) ^a
	雌激素指数 (EI): 固缩核型嗜酸性鳞状细胞占比		10.4	47.0 (不显著) ^a	
CEE 乳膏 1250 µg ^[17] • 每天一次, 持续 4 周	雌激素指数 (EI): 固缩核型嗜酸性鳞状细胞占比		10.4	47.0 (不显著) ^a	
	尿急发作次数		5.6±1.9	4.0±1.3 (p<0.001) ^d	
	尿失禁发作次数		0.6±0.9	0.4±0.6 (p=0.045) ^d	
	排尿次数 / 日		6.6±1.3	5.0±0.9 (p<0.001) ^d	
CEE 乳膏 500,000 µg ^[17] • 每周 3 次, 持续 6 周	排尿次数 / 夜		2.1±0.8	1.4±0.8 (p<0.001) ^d	
	QoL 评分		8.3±3.3	5±1.8 (p<0.001) ^d	
	阴道 pH 值		7.43±0.63	6.74±0.77 (p<0.05) ^a	

AV, 萎缩性阴道炎; CEE, 结合型雌激素; QoL, 生活质量; VAS, 视觉模拟评分。
^a: 与治疗前结果进行比较。
^b: 没有关于显著性水平的信息。
^c: 与治疗前结果进行比较。
^d: 仅比较每个症状的与时间相关的组内差异。

pH值逐渐升高,随访1年时的阴道pH值与基线值相比,无显著差异^[12]。

如同预期,超低剂量(50 μg/次)的E3阴道给药治疗12周后,VMI显著改善。然而,停止治疗后的3个月,VMI恢复到治疗前水平^[11]。

与之相反,标准剂量(500 μg/次)的E3阴道给药治疗8周可诱导产生对VMV的持续影响,甚至在12个月后仍存在^[12]。

E3(每个胶丸500 μg)阴道给药治疗8周后,所有主观GSM症状(干涩、刺激、性交困难、慢性阴道白带异常)在长达6个月的随访期内显著减少。然而,在12个月的随访和18个月的随访中,E3的疗效减弱。一些指标(干涩、刺激、慢性阴道白带异常)甚至比治疗前更差^[12]。相比之下,超低剂量(50 μg/次)E3的长期效果更短,阴道干涩和排尿困难在停止治疗的3个月后显著恶化^[11]。

阴道雌二醇

与E3相似,高剂量(100 μg/次)的E2经阴道治疗2个月停药,通过改良VHI评估发现,萎缩性阴道炎在4周后显著恶化,8周后更严重^[18]。

如同预期,小剂量(5~10 μg/d)的E2经阴道治疗24周后,VMI显著改善。然而,停止治疗后,3周后的VMI恢复到治疗前水平^[13]。

同样,低剂量(25 μg/次)^[14]和高剂量(100 μg/次)^[18]的E2经阴道治疗停药4周后,EI^[14]、MIP%和MIS%^[18]水平与治疗前相当。

停用高剂量(100 μg/次)的E2经阴道治疗对主观GSM症状的影响比E3更明显,高剂量(100 μg/次)的E2经阴道治疗停药仅1个月后,性交困难、阴道干涩和瘙痒症状会出现恶化^[18]。

阴道结合型雌激素

与E3类似,CEE(0.5 g/次)经阴道治疗后,阴道pH值显著降低,停药后又逐渐升高,3个月后阴道pH值与基线水平无显著差异^[17]。

不同剂量(100~800 μg/d)的CEE经阴道治疗4周内可显著改善EI。停药1周后,EI仍显著高于治疗前水平,之后逐渐下降,停药2周后,与治疗前相比无显著差异。有趣的是,最高剂量(1250 μg/d)对EI没有任何显著影响^[15]。

使用1.25 mg/d的CEE乳膏经阴道治疗6周对尿路症状(尿急发作次数、尿失禁次数、日间排尿次数、夜尿次数)和QoL有积极影响。尤其是6个月随访时每晚尿频次

数、尿急发作次数和QoL出现恶化[方差分析显示,每种症状在组内存在显著的时间相关组内差异;但在各时间点(随访)未进行统计学比较]^[16]。

讨论

GSM是一种非常普遍的非自限性疾病,对性功能和情绪健康产生重大负面影响。有几种治疗方案可供选择;例如,阴道用非激素药品、阴道用雌激素以及阴道用脱氢表雄酮和口服奥培米芬(至少在一些国家)。然而,由于缺乏阴道激光治疗数据,目前还没有相关建议。一般来说,建议对有症状的女性进行长期治疗。然而,尚缺乏停止治疗后GSM体征和症状复发率的相关结局数据^[7]。

因此,本系统综述的目标是评估经阴道雌激素治疗在GSM女性患者中的可持续性。我们发现,客观的GSM体征大多在经阴道雌激素治疗停止后约4周内出现恶化,而经阴道雌激素治疗对主观GSM症状的影响更持久(长达3~6个月)。然而,总体而言,有关经阴道雌激素治疗可持续性的科学证据仍很少。

由于GSM的客观体征和主观症状没有很好的相关性^[7],建议在临床试验中对两者进行评估。然而,仅三项研究完成了两种评估^[11,12,18]。此外,研究设计、队列特征、样本量、干预措施、治疗时间和随访都存在很大差异,这使得阴道用雌激素产品之间不可能进行直接比较。同样,没有足够的数据来进一步细化分析不同的局部雌激素剂量是否会不同程度地影响所达到的可持续性。最重要的是,到目前为止,国际上对经阴道雌激素剂量分类还没有达成共识。例如,北美更年期协会(North American Menopause Society, NAMS)最新的GSM管理的立场文件提到了各种低剂量的阴道用雌激素^[7](表2)。然而,0.01%的E2阴道乳膏(100 μg/次)和10 μg/次的E2阴道片都被归类为低剂量的阴道用雌激素,尽管血清E2水平和潜在的全身效应可能不同。在欧洲更常使用E3阴道给药,并不在这份清单中,因为它没有得到美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的批准。

我们只能推测长期经阴道雌激素治疗依从性差的原因。首先,许多女性可能没有认识到GSM的慢性特征,可能会错误地认为这种情况类似于生育期间的阴道酵母菌感染,而这种感染可通过阴道短期治疗得到治愈。由于GSM症状经阴道雌激素治疗可得到迅速改善,长期使用的动机随之减少,需要医生持续监督。其次,给药方式(阴道涂抹器或指尖;乳膏、片剂、栓剂、阴道环、凝胶)

可能会给一些女性带来不便。例如, 女性通常认为阴道片剂的使用舒适度高于阴道乳膏, 可提高治疗依从性^[20,21]。此外, 依从性差也可能是对更年期一般激素疗法副作用的普遍但毫无根据的恐惧和偏见所致。这些担忧也可能得到阴道用雌激素的药品说明书的支持, 这些说明书经常错误地将口服雌激素-孕激素系统性治疗的所有风险列在安全事项中。

事实上, 几乎没有头对头直接比较, 也缺乏与停用局部雌激素有关的数据。可能原因与监管机构[例如FDA、欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA)]批准治疗GSM新药的要求有关。根据机构的相关指南共识, 必须证明, 与安慰剂相比, 新药在治疗GSM预定义的客观体征和主观症状方面的效果更好。因此, 制药公司没有必要进行疗效持续性的头对头直接比较或研究, 因为其可能会承担这类研究可能得出“令人不快”结果的风险。例如, 如果一种新药的批准取决于患者是否可获得(与市售标准药品相比)更多的获益, 那么科学前景可能也会改善。

在这种背景下, 有效性试验核心结局指标测量 (core outcome measures in effectiveness, COMET) 工作组 (其成立旨在促进使研究设计同质化, 便于在未来改善系统综述和荟萃分析^[22]) 非常受欢迎, 尤其是在更年期领域[更年期核心结局指标测量 (COMMA)]^[23]。

结论

GSM是一种非常普遍的非自限性疾病, 对生活质量 and 情绪健康有重大负面影响。有多种非激素和激素治疗可供选择。停止经阴道雌激素治疗后, GSM的客观体征和主观症状分别在大约1个月(客观体征)和3个月(主观症状)后恢复到治疗前水平。因此, GSM治疗不应限于短期的间歇性治疗, 而应考虑长期治疗。需要在国际统一的背景下 (COMMA) 进行进一步研究。

Acknowledgements

The authors are grateful for the support of secretary Lorella Gerber for helping to format the manuscript.

Potential conflict of interest S.W., C.S., H.J. and C.G. declare no conflict of interest. P.S. has received financial support for an investigator-initiated trial from Medinova AG, Switzerland. The authors alone are responsible for the content and writing of the article.

Source of funding The systematic literature search performed by the University library of Bern was funded by Medinova AG, Switzerland.

ORCID

H. Janka  <http://orcid.org/0000-0002-8677-4036>

参考文献

- [1] Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21:1063–1068.
- [2] Kim H-K, Kang S-Y, Chung Y-J, et al. The recent review of the genitourinary syndrome of menopause. *J Menopausal Med*. 2015; 21:65–71.
- [3] Krychman M, Graham S, Bernick B, et al. The women's EMPOWER survey: women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate. *J Sex Med*. 2017;14:425–433.
- [4] Huang AJ, Gregorich SE, Kuppermann M, et al. Day-to-day impact of vaginal aging questionnaire: a multidimensional measure of the impact of vaginal symptoms on functioning and well-being in postmenopausal women. *Menopause*. 2015;22:144–154.
- [5] Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas*. 2010;67:233–238.
- [6] Moyneur E, Dea K, Derogatis LR, et al. Prevalence of depression and anxiety in women newly diagnosed with vulvovaginal atrophy and dyspareunia. *Menopause*. 2020;27:134–142.
- [7] The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27:976–992.
- [8] Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD001500.
- [9] Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17:25–54.
- [10] Gambacciani M, Levancini M, Cervigni M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2015;18:757–763.
- [11] Caruso S, Cianci A, Sarpietro G, et al. Ultralow 0.03 mg vaginal estriol in postmenopausal women who underwent surgical treatment for stress urinary incontinence: effects on quality of life and sexual function. *Menopause*. 2020;27:162–169.
- [12] Gaspar A, Brandi H, Gomez V, et al. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers Surg Med*. 2017; 49:160–168.
- [13] Smith P. Estrogens and the urogenital tract. Studies on steroid hormone receptors and a clinical study on a new estradiol-releasing vaginal ring. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993;72: 5–26.
- [14] Felding C, Mikkelsen AL, Clausen HV, et al. Preoperative treatment with oestradiol in women scheduled for vaginal operation for genital prolapse. A randomised, double-blind trial. *Maturitas*. 1992;15:241–249.
- [15] Dyer GI, Young O, Townsend PT, et al. Dose-related changes in vaginal cytology after topical conjugated equine oestrogens. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284:789.
- [16] Abdelbary AM, El-Dessoukey AA, Massoud AM, et al. Combined vaginal pelvic floor electrical stimulation (PFS) and local vaginal estrogen for treatment of overactive bladder (OAB) in perimenopausal females. Randomized Controlled Trial (RCT). *Urology*. 2015;

- 86:482–486.
- [17] Maloney C, Oliver ML. Effect of local conjugated estrogens on vaginal pH in elderly women. *J Am Med Dir Assoc*. 2001;2: 51–55.
- [18] Gordon WE, Hermann HW, Hunter DC. Treatment of atrophic vaginitis in postmenopausal women with micronized estradiol cream—a follow-up study. *J Ky Med Assoc*. 1979;77:337–339.
- [19] Nachtigall LE. Comparative study: replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril*. 1994;61:178–180.
- [20] Weissmann-Brenner A, Bayevsky T, Yoles I. Compliance to vaginal treatment-tablets versus cream: a retrospective 9 years study. *Menopause*. 2017;24:73–76.
- [21] Shulman LP, Portman DJ, Lee WC, et al. A retrospective managed care claims data analysis of medication adherence to vaginal estrogen therapy: implications for clinical practice. *J Womens Health (Larchmt)*. 2008;17:569–578.
- [22] Williamson PR, Altman DG, Bagley H, et al. The COMET Handbook: version 1.0. *Trials*. 2017;18:280.
- [23] Hickey, M. COMMA (core Outcomes in Menopause): international collaboration to measure core outcomes in menopause; 2016. Available from: <http://www.comet-initiative.org/studies/details/917>.
- [24] Smith P, Heimer G, Lindskog M, Ulmsten U. Oestradiol-releasing vaginal ring for treatment of postmenopausal urogenital atrophy. *Maturitas* 1993;16:145–154.

文后点评

随着人类平均寿命的不断延长,女性一生约有1/3的时间是在绝经后度过的,由于绝经后女性的性激素减少,因此会出现泌尿生殖道症状、骨质疏松、心血管病变等,其中泌尿生殖道萎缩带来的一系列症状非常普遍且持续时间长。

绝经生殖泌尿综合征(GSM)一词描述了雌激素水平较低时,绝经女性外阴、阴道和膀胱-尿道区发生的变化。GSM是一种非常普遍的非自限性疾病,对生活质量 and 情绪健康有重大负面影响。GSM的症状可能包括生殖器症状(干涩、灼热感、刺激)、性症状(缺乏润滑、不适或疼痛、性功能受损)和泌尿症状(尿急、排尿困难、反复尿路感染)。有多种非激素和激素治疗可供选择。

润滑剂和保湿剂可以短期缓解症状,特别适用于阴道轻中度干涩及不能使用经阴道雌激素治疗的患者。选择性雌激素受体调节剂、脱氢表雄酮等可以改善GSM症状、阴道pH值及阴道细胞成熟指数。激光治疗GSM的有效性已在小范围的临床试验中得到证实。

阴道局部使用低剂量的雌激素是首选治疗。在初始治疗的几周内,患者症状可能有所改善,但许多患者需要治疗8~12周才能充分缓解。

系统综述的目标是评估经阴道雌激素在GSM女性患者中的可持续性。客观的GSM体征大多在经阴道雌激素治疗停止后约4周内恶化,而经阴道雌激素治疗对主观GSM症状的影响更持久,长达3~6个月。

停止经阴道雌激素治疗后,GSM的客观体征和主观症状分别在大约1个月(客观体征)和3个月(主观症状)后恢复到治疗前水平。然而,总体而言,关于经阴道雌激素治疗的可持续性的科学证据很少。


因此,GSM治疗不应限于短期的间歇性治疗,而应考虑长期治疗。没有足够的数据来进一步细化分析不同的局部雌激素剂量是否会不同程度地影响所达到的可持续性,需要在国际统一的背景下(COMMA)进行进一步研究。

(新疆维吾尔自治区人民医院 王琳)

综述

透明质酸在外阴和阴道给药中的应用：来自系统综述文献的证据

Hyaluronic acid in vulvar and vaginal administration: evidence from a literature systematic review

G. Buzzaccarini^a , L. Marin^a , M. Noventa^a , A. Vitagliano^b , A. Riva^a, F. Dessole^c , G. Capobianco^c , L. Bordin^d, A. Andrisani^a and G. Ambrosini^a

^aGynaecologic and Obstetrics Clinic, Department of Women's and Children's Health, University of Padua, Padua, Italy; ^bOspedale di Chioggia, ULSS 3 Serenissima, Chioggia, Italy; ^cGynecologic and Obstetric Clinic, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Sassari, Sassari, Italy; ^dDepartment of Molecular Medicine – Biological Chemistry, University of Padova, Padova, Italy

李岩蒙 译 徐春琳 校

摘要

外阴阴道病变会降低绝经女性和非绝经女性的生活质量。目前针对外阴阴道病变已提出不同的治疗方法，主要与绝经后女性的雌激素治疗有关。然而，一些禁忌证限制了雌激素的使用，对多种保湿剂或润滑剂进行了研究。透明质酸是一种有前景且广泛使用的阴道药物治疗，具有保湿作用，似乎提供了一种解决方案。为此，我们对文献进行了系统综述。我们检索了2020年4月30日之前的原创性研究论文，纳入了外阴或阴道局部使用透明质酸的所有临床试验。仅英文研究和在人体进行的研究符合条件入选。本系统综述入选了17项原创研究（从随机对照试验到纵向研究）。普遍发现透明质酸可有效改善外阴阴道症状（性交困难、瘙痒、烧灼感、干涩）和体征（出血、萎缩、阴道pH值）。总而言之，对于患有外阴阴道萎缩且有雌激素治疗禁忌症，以及影响性健康的外阴阴道体征和症状的女性来说，透明质酸是一种有效的保湿剂。然而，需要一个设计良好的随机对照试验来阐明其有效性和安全性特征。

ARTICLE HISTORY

Received 5 November 2020
Revised 17 February 2021
Accepted 26 February 2021
Published online 24 March 2021

关键词

透明质酸；外阴阴道萎缩；绝经；放疗；性交困难

引言

透明质酸（hyaluronic acid, HA）是细胞外基质的基本成分，在整个动物进化过程中基本保持不变，具有保湿和润滑的特性。具体地说，它是一种糖胺聚糖，由通过 β -(1-4)和 β -(1-3)连接的二糖、D-葡萄糖醛酸和N-乙酰氨基葡萄糖分子的重复单元组成。在美容医学方面，由于HA的保水特性，可对组织起润滑和保湿作用而得到广泛应用^[1]。事实上，交联型HA和非交联型HA是面部年轻化最受欢迎和赞誉的美容医学程序之一。具体地说，它既用于生物刺激，也用于面部塑形，填充因骨、脂肪或皮下组织重吸收而导致的面部塌陷^[2-4]。目前，HA在与美容医学相关的不同临床领域（如妇科美容）中得到了广泛应用，并被考虑用于许多不同的创新目的。

外阴阴道萎缩（vulvovaginal atrophy, VVA）是一种常见疾病，影响多达50%的中老年女性，绝经后1年的患病率为25%^[5,6]。其病理生理学主要是雌激素的缺乏，雌激素受体广泛存在于外阴、阴道前庭和膀胱三角^[7]。然而，不仅是绝经，而且肿瘤女性的放疗也可能导致雌激素的缺乏^[8,9]。在临床上，VVA表现为性交困难、干涩、瘙痒、烧灼感、白带异常、排尿困难和出血等阴道症状，还可观察到黏膜萎缩、炎症、阴道pH值升高和上皮脱落等临床体征^[10,11]。此外，泌尿系统体征和症状如尿频、尿急、夜尿症、排尿困难和反复尿路感染被归类为该综合征的一部分。最近，引入了一个新的术语，即绝经生殖泌尿综合征^[6,12-14]。VVA可影响女性的生活质量和性关系^[15,16]，其治疗关键点在于改善症状和逆转组织学特征^[17]。尽管推荐使用最低有效剂量的局部雌激

素,但耐受性差或禁忌证可能会限制其使用^[18]。

考虑到所有这些问题,对绝经和性健康的妇科研究已将注意力转向潜在效果和安全性较高的新佐剂,这些佐剂可以恢复外阴和阴道健康。维生素、天然提取物、氧气和HA似乎是有希望的治疗方法。

因此,我们通过系统综述,目的是总结所有关于HA用于治疗外阴和阴道症状的证据。特别是,我们评估了HA治疗VVA(由自然绝经或医源性绝经或放疗所致)的症状(干涩、性交困难、瘙痒、烧灼感、出血)和体征(如阴道pH值降低、炎症、阴道细胞成熟改变、擦伤和微生物群改变)的有效性和安全性。

方法

研究设计

该系统综述用于评估局部HA给药在缓解外阴/阴道症状方面的有效性和安全性。我们关注女性的生活质量和性健康,涵盖了与外阴和阴道健康相关的所有方面。

我们计划在研究方案注册和数据收集后,通过综合数据荟萃分析的方法进行定量分析。然而,由于可用数据的异质性,不可能进行荟萃分析。在文献检索开始之前,该研究方案已经在国际前瞻性系统评价登记(International Prospective Register of Systematic Reviews, PROSPERO)上注册(CRD42020172929)。该综述书写遵循系统综述和荟萃分析的首选报告条目(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses, PRISMA)指南原则。由于这项研究是对汇总的已发表数据的系统评价,因此不需要伦理批准。

作者根据HA的临床应用情况进行了系统回顾。特别是,结果部分根据以下标准进行划分:绝经后VVA女性中的HA应用;接受放疗VVA女性中HA的应用;HA的其他应用(即有外阴和阴道体征和症状的所有年龄段女性,但不一定与VVA有关)。

纳入标准

纳入了所有评价HA局部(外阴/阴道)治疗效果的原论论文,不限制研究设计类型和发表日期。纳入标准如下:

- 语言:研究以英语语言发表。
- 研究设计:没有限制。

- 人群:患有VVA的绝经后女性、出现影响生活质量和性生活的阴道症状和体征的所有年龄段女性以及接受放疗的宫颈癌女性。
- 干预:局部应用HA,有或没有佐剂(即维生素或其他天然产品)。
- 对照:应用雌激素,没有干预或安慰剂。

本综述排除了那些不把HA作为主要效应药物,而是作为药物载体的文章。由于我们的兴趣主要集中在临床,排除了HA非临床应用的研究,例如细胞测试或动物模型研究。最后,还排除了未将HA用于外阴或阴道的研究以及没有足够数据来详细说明和报告结果的研究。

信息来源和检索策略

从接受研究方案到2020年4月30日我们检索了电子数据库ScienceDirect、MEDLINE、Scopus、Embase、the Cochrane图书馆、ClinicalTrials.gov、欧盟临床试验注册中心和世界卫生组织国际临床试验注册中心。我们使用了以下关键词:透明质酸[网]和外阴或阴道和填充剂和生物刺激和(外阴或阴道),透明质酸和(外阴或阴道),填充剂和阴道,生物刺激和阴道,水合作用和阴道。为防止文献遗漏,先后对纳入的研究和综述类文章的参考文献列表进行了人工检索。我们从上述电子数据库中搜索已发表的(全文研究和会议摘要)和未发表的研究或灰色文献(仅可用于注册的方案)。

研究选择和数据提取

通过搜索策略得到论文后,三位作者(G.B., M.N.和L.M.)对这些论文的标题和摘要进行独立筛选。其中两位作者(G.B.和M.N.)对可能纳入综述的所有可能相关研究的内容进行独立审查。这两位作者还从已纳入研究中独立提取数据。另一作者(A.V.)独立审查选择和数据提取过程。对结果进行了比较,对任何分歧进行了讨论并达成共识。

系统综述的终点

系统综述的终点是与无干预/安慰剂/其他治疗相比,评估局部应用HA(外阴和/或阴道应用)在治疗外阴阴道体征和症状方面的有效性和安全性。

评估的主要症状包括性交困难(或疼痛)、瘙痒、烧灼感、干涩、尿急和出血。视觉模拟量表和个人问卷适用于症状评估。

临床体征主要表现为阴道炎、阴道上皮脱落或擦伤、

阴道pH值和阴道纤维化。然而,我们也考虑了提供的其他临床或实验室数据。此外,我们还试图收集有关审美外观的数据。任何评分或指数,除非所提供的数据可说明单一症状或体征的严重程度,否则无法作为单一参数。

偏倚风险(纳入研究的质量)

两位评审员(G.B.和M.N.)独立判定纳入系统综述和荟萃分析的研究的方法学质量。对于随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),采用了Cochrane协作组织的偏倚风险评估工具。特别是对7个特定领域进行评估:序列生成和分配隐蔽性(选择偏倚),参与者和提供者的盲法(实施偏倚),结果评估的盲法(检测偏倚),不完整的结果数据(损耗偏倚),选择性的结果报告(报告偏倚)和其他来源的偏倚。

另一方面,通过纽卡斯尔-渥太华量表对观察性研究中涉及的选择、可比性和结果参数等方面的质量进行评估。如果两位评审员判断的任何分歧都提交给第三位评审员(A.V.),并以协商方式达成一致来解决。

结果

研究选择

电子检索共获得776条引文。删除重复记录(613篇)后,剩余163篇研究。经过标题筛选,剩下45篇研究。之后,作者通过摘要进行了筛选,选择了22篇全文。在全文阅读结束时,有12项研究符合纳入和排除标准。10项研究不符合标准,因为它们是综述或非临床研究(关于HA的生化特性、动物模型),1项研究使用法语,1项研究采用非常简短的概述,不足以提取任何有用的信息。此外,作者通过筛选参考文献列表发现了另外5篇文献。在筛选结束时,系统评价共纳入17项研究:Serati等人^[19], Morali等人^[20], Le Donne等人^[21], Origoni等人^[22], Ekin等人^[23], Chen等人^[24], Condemi等人^[25], Delia等人^[26], Jokar等人^[27], Hersant等人^[28], Quaranta等人^[29], Grimaldi等人^[30], Dinicola等人^[31], Costantino & Guaraldi^[32], Palmieri^[33], González等人^[34]以及Carter等人^[35]。PRISMA流程图显示了文献筛选过程(图1)。

研究特征

研究类型

在纳入的17项临床试验中,有8项是随机对

照试验^[21,23,24,26,27,30,31,34],9项是没有对照的纵向研究^[19,20,22,25,28,29,32,33,35]。作者没有发现任何回顾性系列研究。

纳入的人群

关于研究人群的特征,有11项研究的招募对象是有VVA症状和体征的绝经后女性患者^[20-24,27,29,30,32-34]。一项研究招募了绝经后乳腺癌幸存者^[28],有一项研究招募了同时患有乳腺癌和子宫内膜癌的绝经后幸存者^[35],有一项研究招募了具有外阴阴道体征和症状的所有年龄段女性^[25],而另一项研究招募了使用复方口服避孕药并主诉有新发性性交痛的性活跃女性^[19]。

最后,两项研究招募了接受放疗的宫颈癌患者,无论是否出现阴道症状^[26,31]。为此,我们的研究人群涵盖了影响生活质量和性健康的外阴阴道病变的所有可能原因,获得了外阴阴道体征和症状的完整样本。

给药途径

HA具有不同的给药途径。特别是阴道凝胶(7项研究)^[19,20,24,27,29,30,35],液体制剂(1项研究)^[22]或含HA的阴道胶囊(5项研究)^[21,23,26,31,32]。然而,我们的纳入标准允许使用HA佐剂,因此,还会有一些特殊的治疗方法。事实上,一项研究使用由插管和压缩机组成的特殊医疗设备将HA与氧气结合使用^[25],另一项研究将HA与富含血小板的血浆结合使用^[28]。此外,一项研究通过注射多核苷酸作为引物,以HA作为巩固期使用^[33],另一项研究是注射非交联HA+羟基磷灰石钙/微钙粒子(CaHA)^[34]。每种佐剂(即维生素、油或其他)的详细内容见表1。重要的是,在评估HA的有效性时,添加到HA中的佐剂会大大降低研究效用。然而,由于文献中尚无研究通过注射给予HA,这些结果强烈表明有必要进行一项设计良好的研究,其中HA是主要的也是唯一的有效成分。

对照

作者确定了9项研究,将对照组与HA用药组进行了比较。本系统综述的对照是安慰剂、雌激素治疗或无治疗。其中5项使用阴道雌激素治疗的研究^[19,21,23,24,27],2项无治疗的研究^[26,31]和2项使用安慰剂作为对照的研究^[30,34]。

干预时机

不同的HA研究方案,干预时间不一样。特别是,在绝经后女性组中,我们发现一项研究每3天使用一次HA,共

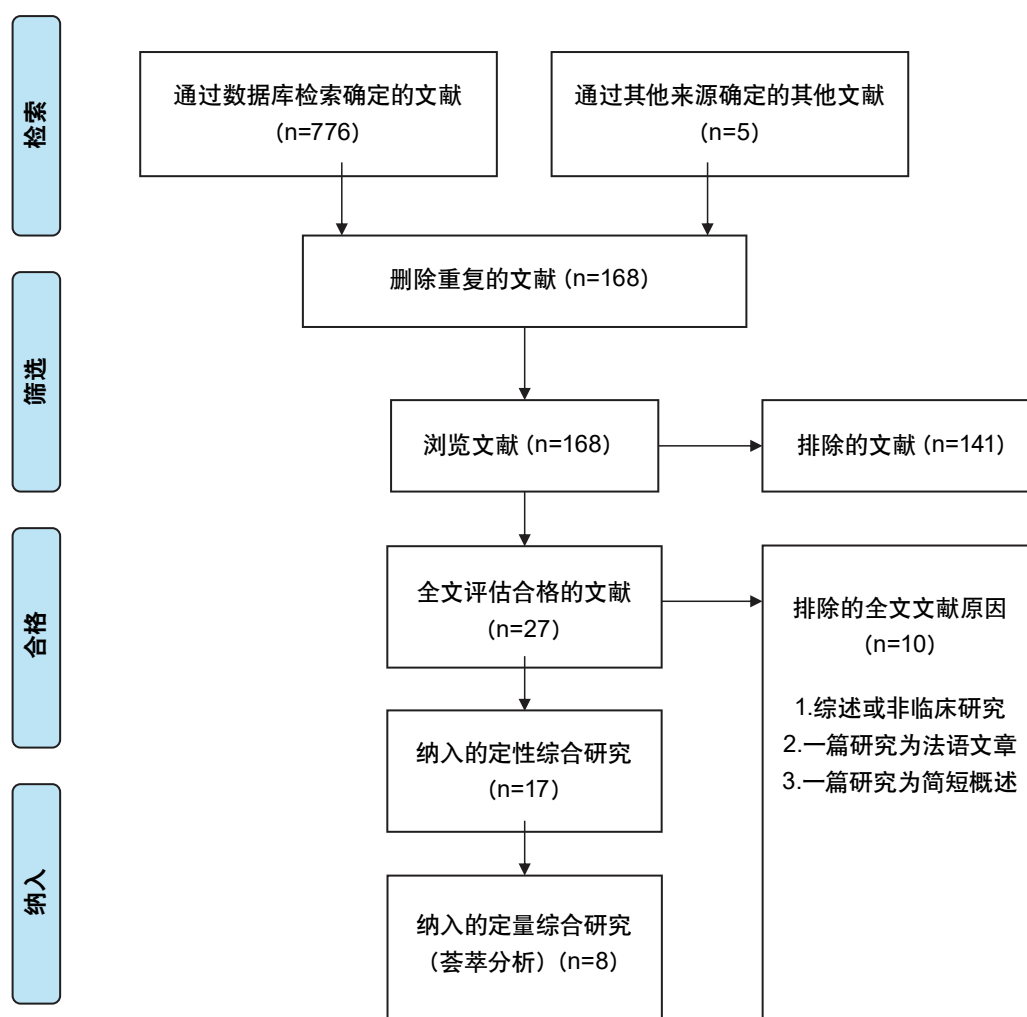


图1.系统综述和荟萃分析首选项目 (PRISMA) 流程图。

30天^[24]；一项研究每天使用一次HA，持续14天，然后每2天使用一次，持续14天^[32]；4项研究每天给予HA，持续2个月^[23,27]、1个月^[30]或3周^[29]；一项研究每天给予HA治疗1周，然后每周两次，持续11周^[20]；一项研究每天给予HA，每月连续用药15天，持续3个月^[21]；一项研究每周给药3次，共8周^[22]；一项研究在多核苷酸给药后注射两次HA，1次/2周^[33]；还有一项研究是单次注射^[34]。接受放疗的癌症患者每日一次给药^[26]或每日两次给药^[31]，持续4个月。此外，在一组乳腺癌幸存的绝经后女性特定组中，仅接受一次注射给药^[28]。相比之下，在另一组乳腺癌和子宫内膜癌幸存的绝经后女性特定组中，HA在最初的2周内每天使用，之后每天使用3次，持续12~14周。对于无应答者，剂量随后增加到每天5次^[35]。最后，对于其他类型的HA使用，我们发现一项研究HA每两周给药5次^[25]，另一项研究HA每天一次，持续3个月^[19]。

这些结果有助于理解不可能对文献中所有可用研究进行比较。不仅荟萃分析实际上不可能进行，而且巨大的研究异质性显示了HA用药的不精确和非标准化的方法。

不良反应

HA具有生物相容性，但没有预料到，有作者描述了一些不良反应。在Condemni等人的研究^[25]中，只有1名女性在第一次治疗后的首次同房后出现轻微出血，这可能是由于组织新生血管形成。在Chen等人的研究^[24]中，144名参与者共有13个不良反应，但只有4个可能与HA给药有关：2名女性报告了外阴阴道假丝酵母菌病，1名细菌性阴道炎在没有接受治疗的情况下自愈，另1名外阴阴道假丝酵母菌病通过治疗得到解决。相反，有8项研究没有报告不良事件^[19-22,28-30,34]。

表1 随机对照试验的偏倚风险：Cochrane协作工具偏倚风险评估的结果

作者和年份	随机序列生成	分配隐藏	对受试者和研究者设盲	对结局评估设盲	结局数据不完整	选择性报告	其他偏倚
Chen 等 . 2013 ^[24]	低	低	未报告	低	低	高	高风险 缺乏功效分析
Delia 等 . 2019 ^[26]	低	低	高	中	中	高	高风险 缺乏功效分析
Dinicola 等 . 2015 ^[31]	低	低	未报告	高	中	高	高风险 缺乏功效分析
Ekin 等 . 2011 ^[23]	未报告	未报告	中 (病理学医师设盲)	低	中	高	高风险 缺乏功效分析
González 等 . 2019 ^[34]	高	未报告	双盲	低	高	高	高风险 缺乏功效分析
Grimaldi 等 . 2012 ^[30]	低	未报告	低	低	中	低	高风险 缺乏功效分析
Grimaldi 等 . 2012 ^[30]	高	低	中 (病理学医师设盲)	低	低	高	低 高风险 缺乏功效分析
Le Donne 等 . 2011 ^[21]	未报告	未报告	未报告	低	低	高	高风险 缺乏功效分析

最后, 有7项研究没有分析和报告副作用^[23,26,27,31-33,35]。然而, Delia等人^[26]和Dinicola等人^[31]将重点放在接受放疗的女性这一特定人群中。在这种情况下, 由于以外阴阴道症状为主, 可能的轻微副作用可能没有被发现。总而言之, 对HA安全性不能得出结论, 尽管这种积极的趋势可以支持新的随机对照研究。

结果汇总

所有纳入的研究都描述了HA用药可带来一定程度的积极效果^[19-35]。具体来说, 只有9项研究使用了仅包括HA给药 (即不使用佐剂) 的方案^[19,21-24,26,27,32,35]。由于使用了不同的方法和评估来评价HA的效果, 我们报告了所有显示出统计学意义的测量参数。出于这个原因, 部分研究中的一些评分或指标可能包括其他研究中单独评估的一些体征或症状。

我们根据纳入的人群总结了干预的效果, 包括:

- HA在患有VVA的绝经后女性中的应用。
- HA在接受放疗的VVA女性中的应用。
- HA的其他应用 (即具有与VVA不相关的外阴和阴道体征和症状的任何年龄段的女性)。

为了通过定量分析来阐明HA的有效性, 我们收集了所有随机对照试验的数据, 并将其作为补充材料进行提供。然而, 方法上的不一致严重阻碍了对HA有效性的明确定义。不过, 也出现了积极的趋势。

患有VVA的绝经后女性

在绝经后女性组中, 下列所有研究都发现阴道干涩有统计学上的显著改善。Morali等人^[20]、Origoni等人^[22]、Quaranta等人^[29]、Costantino & Guaraldi^[32]、Carter等人^[35]和Palmieri^[33]都通过视觉模拟量表评估阴道干涩度, 结果发现有显著改善。同样, 3项RCT^[24,27,30]结果显示阴道干涩有所改善。9项研究发现瘙痒有所改善^[20,22,24,27,29,30,32,33,35]。6项研究表明阴道烧灼感有所改善^[20,22,24,29,30,32]。然而, 只有Grimaldi等人^[30]、Chen等人^[24]和Jokar等人^[27]的研究是RCT。考虑到外阴阴道体征中的阴道pH值是阴道萎缩的标志, 故对阴道pH值进行评估。4项研究发现HA给药后阴道pH值降低^[23,27-29], 2项研究没有发现变化^[24,35]。

在绝经后女性中, 通过性交困难^[20,22,24,27,29,32-34]或女性性困扰得分^[28]对性健康进行分析。González等人^[34]和Carter等人^[35]通过女性性功能指数评估性健康, 在性欲望、唤醒、润滑、性高潮、满意度和疼痛减轻方面有统计学意义。

表2 队列研究内的偏倚风险：纽卡斯尔-渥太华量表（每个星号表示是否符合该小节的单个标准）

作者和年份	选择	可比性	结局
Carter 等 . 2020 ^[35]	**	—	*
Condemni 等 . 2018 ^[25]	*	—	*
Costantino & Guaraldi. 2008 ^[32]	*	—	*
Hersant 等 . 2018 ^[28]	**	—	*
Morali 等 . 2006 ^[20]	*	—	***
Origoni 等 . 2016 ^[22]	*	—	*
Palmieri. 2019 ^[33]	*	—	*
Quaranta 等 . 2014 ^[29]	*	—	*
Serati 等 . 2015 ^[19]	**	—	***

的改善。此外，Carter等人^[35]通过PROMIS性功能（PROMIS SxF）项目（对性活动的兴趣、阴道不适、外阴唇和阴蒂不适）、性自评量表（Sexual Self-Schema Scale, SSS）（激情-浪漫，开放-直接，尴尬-保守）和性活动问卷（Sexual Activity Questionnaire, SAQ）评估性功能和性项目。尽管PROMIS SxF和SQA显示出显著改善，但HA治疗后，SSS项目无变化。

一些研究还评估了阴道成熟指数，为阴道上皮细胞类型（基底层、中层和表层）之间的比率。正常情况下，在生育期，表层细胞明显且阴道拭子中看不到基底层细胞。使用HA可改善阴道成熟指数^[21,23,27]，为HA的生物刺激特性提供了组织学证据。此外，联合注射HA+CaHA在组织学评估中显示胶原合成的改善，随着成纤维细胞数量的增加，阴道上皮增厚^[34]。

其他经评估显示有所改善的特殊外阴阴道体征包括阴道黏膜炎症或水肿^[20,30,32]、黏膜炎^[32]或黏膜皮疹^[20]、上皮脱落^[20,23,28]和外阴阴道擦伤^[20]。

接受放疗的VVA女性

在接受放疗的受试者女性组中，其中一项RCT研究发现阴道干涩在统计学上有所改善^[26]，其中宫颈癌女性接受了手术，然后接受了放疗。疼痛是这组受试者最明显的症状，HA治疗后明显减轻^[26,31]。我们发现外阴阴道体征中的阴道黏膜炎症或水肿^[26,31]，出血^[31]和黏膜炎^[31]有所改善。此外，Dinicola等人^[31]对阴道纤维化进行了评估，发现HA给药后阴道纤维化有所减少。

其他应用

在其他应用组中，我们认为，如前所述，每个年龄段的女性都会出现影响其生活质量和性健康的阴道体征和症状。关于性健康，Serati等人研究了两个结果（性交困难和疼痛）。两者都因HA的使用得到显著改善^[19]。相比之下，

Condemni等人的研究中显示阴道烧灼感有显著改善^[25]。此外，通过HA给药还提高了阴道成熟指数^[19]。

研究中的偏倚风险

随机对照实验 (RCT)

我们通过Cochrane协作工具对队列研究进行偏倚风险评估。总的来说，纳入的研究质量中等。RCT的偏倚风险评估结果如下：首先，只有一项研究进行了功效分析^[27]。其次，一些研究没有报道随机排序和类似的分配隐蔽性^[21,23]。不幸的是，除Grimaldi等人^[30]和González等人^[34]的研究特别说明双盲外，其他所有研究都未报告盲法或存在高/中风险。表1列出了纳入的所有RCT研究的各个部分的偏倚风险。

观察性研究

我们通过纽卡斯尔-渥太华量表对一项队列研究进行了偏倚风险评估。必须提及的是，所有被考虑的研究都只进行了一次队列试验。因此，我们没有可比性判断。结果显示了准确的报告和分析，几乎所有女性都完成了这项研究。选择是充分的，因为主要的偏倚是在研究开始时出现外阴阴道症状。然而，对Hersant等人^[28]、Carter等人^[35]和Serati等人^[19]的研究评估后，给予两颗星，因为我们发现这些案例具有连续的代表性。表2列出了纳入的所有队列研究的各个部分的偏倚风险。

讨论

我们的系统综述主要关注受外阴阴道体征和症状影响的女性在接受HA治疗后生活质量和性健康的改善情况。首先，我们必须考虑到，HA是一种较新的医疗方法，现已在多个医学专业领域广泛使用，从美容医学到整形外科，再到现在的妇科。平均体重70 kg的女性体内HA大约15 g，主要分布在皮肤（50%）和滑液、玻璃体、脐带、关节、肌腱、鞘、胸膜和心包^[36-39]。HA链有不同的长度，分为低分子量HA和高分子量HA。不同分子量的HA的具有不同作用，低分子量HA具有促炎特性，高分子量HA具有抗炎特性^[40,41]。这可能与依赖于不同的分子量HA激活不同的巨噬细胞有关^[42]。

HA是一种具有保湿和润滑特性的天然物质，可考虑用于组织填充，同时避免使用化学药物。事实上，VVA是一种具有特定解剖和生理模式的疾病，因为其病理生理学

依赖于雌激素缺乏。在解剖学上表现为胶原和弹性蛋白减少、上皮变薄、平滑肌细胞活性降低、结缔组织密度增加而血管化减少、小阴唇退缩、阴道口回缩和处女膜内陷。生理上表现为阴道血流量、润滑性、柔韧性和弹性降低以及阴道pH值升高^[13,43,44]。尤其是,较高的阴道pH值易引起微生态改变,导致阴道感染^[45,46]。此外,在性交过程中阴道脆性可能易于擦伤,导致疼痛和出血^[47]。

然而,对于那些因宫颈癌进行放疗的女性来说,VVA也可能是医源性的。在这种情况下,萎缩是由于雌激素分泌减少和雌激素难以到达阴道受体所致。此外,放疗诱发的阴道纤维化会阻碍雌激素活性并改变阴道上皮和细胞外基质^[8,9]。症状类似于VVA,但性交困难是有害的,严重影响性健康^[48]。

证据总结

本系统综述的结果表明,对于具有外阴阴道症状和体征的女性,HA似乎是一种很有前景的治疗方法。然而,研究异质性极大地限制了得出明确结论的可能性(表3)。

对于所有HA给药途径,我们发现阴道乳膏、凝胶、胶丸和栓剂在效果方面相似。然而,由于评估了不同的给药时间和剂量(从微克到克),很难找到共同的使用概况。此外,少量研究没有报告HA的剂量。一些研究还使用了佐剂,这大大降低了结论的重要性。

少数研究使用了不同的给药方法,但它们涉及更复杂的途径,并不常规适用,例如富含血小板的血浆或压缩机^[25,28]。有趣的是,没有一项研究设法单独使用HA注射技术。Palmieri是将多核苷酸引物注射后,再将HA作为固定剂注射。有趣的是,该研究发现注射HA后比注射多核苷酸后有更好的改善^[33]。此外,González等人^[34]注射非交联HA+CaHA,发现组织胶原合成和阴道壁增厚得到改善。因此,HA通过不同的注射技术在美容医学中得到广泛使用,似乎理论上在阴道黏膜中也能提供益处^[2,3,49]。血管丰富的阴道黏膜易导致出血和可能的感染,可能会限制美容妇科医师的使用。然而,生物医学工程已经可以提供细到34号的针以及可以减轻疼痛、出血和动脉阻塞的套管^[50,51]。

有必要进行设计良好的随机对照研究,且必须指出的是,这种研究必须确定HA剂量。因此,避免使用阴道凝胶,因为HA凝胶其浓度在不同的应用中不同。相反,阴道片或小瓶装的HA应该是首选。应避免使用佐剂,因为它们会影响HA的疗效评估,导致很强的偏倚。

关于荟萃分析部分,我们没有实现我们的荟萃分析目标。事实上,对结局进行全面评估是不可能的。这是因为有

太多和不同的结局被评估;每个结局都是单一中心的研究结果,分析方法与个人偏好有关。出于这个原因,接下来的RCT必须使用一种共同的分析方法。特别是,根据系统综述部分的定性分析,我们建议对主观症状(即性交困难、疼痛、干涩、瘙痒和烧灼感)使用视觉模拟量表,对客观体征使用阴道拭子和活检。我们认为应始终对pH值指标、微生物培养、阴道成熟指数和阴道湿润度进行评估,以便作出全面的评估。

就雌激素疗法与HA比较而言,我们发现了整体效果相似的研究^[24],雌激素治疗效果更好的研究^[19,23],以及HA给药效果更好的研究。有趣的是,尽管VVA病理学主要依赖于雌激素缺乏^[7],但HA的使用似乎有望成为具有相似功效的有效替代方法。事实上,HA不局限于保湿作用。有趣的是,HA似乎也具有生物刺激特性^[52],这可能产生不同的治疗方法。

尽管事先肯定需要进行临床试验,对于患有严重VVA和雌激素治疗禁忌证的女性,HA可能是一个有效的替代方案。特别是,未确诊的生殖道异常出血,已知、怀疑或有乳腺癌病史,蛋白C、蛋白S或抗凝血酶缺乏或其他已知的血栓性疾病,肝功能障碍或疾病,已知或怀疑雌激素依赖性肿瘤,曾有活动性深静脉血栓形成或肺栓塞的病史都是阴道雌激素治疗的禁忌证。这与Crandal的声明是一致的,他建议首先尝试阴道保湿剂,随后考虑雌激素疗法^[18]。

优势和局限性

我们的系统综述包括所有关于HA缓解外阴阴道体征和症状的研究。然而,在我们的数据提取过程中,我们发现所有研究都针对不同的终点并使用不同的分析方法。此外,研究集中在不同类型的受试者,主要是绝经后但也包括因肿瘤接受放疗的女性或其他主诉VVA症状的受试者。此外,HA的给药时间、给药途径和数量亦各有不同。出于这些原因,尽管HA似乎是一种很有前途的治疗方法,但文献中仍然没有荟萃分析,由于数据的异质性,我们无法进行这项研究。然而,我们的系统综述是第一个与此论述相关的研究,包含了所有关于外阴和阴道HA用药的研究。

结论

本研究表明,外阴和阴道HA局部用药已在具有外阴阴道症状和体征(主要与VVA有关)的女性中得到广泛

表3 纳入研究的定性分析：结果综合

作者及发表年份	设计	研究对象	药物治疗	评估方法	主要结果
Carter 等, 2020 ^[35]	单臂、前瞻性、纵向试验 2013.6~2017.12. 美国	107 例绝经后女性接受芳香化酶抑制剂治疗的 HR+ 乳腺癌患者或者接受手术和术后放疗的 HR+ 子宫内膜癌患者	HA 阴道凝胶：最初 2 周内每日 1 次，之后每周 3 次，直到第 12~14 周，对于无应答者，之后将剂量增加到每周 5 次	在 4 个时间点 [基线 (T1)、4~6 周 (T2)、12~14 周 (T3) 和 22~24 周 (T4)] 评估外阴阴道症状和体征 (上皮萎缩程度、外阴萎缩和 / 或外阴前庭刺激和 pH)。使用临床评价 VAS 对干涩、疼痛、刺激和性交困难) 进行评估，通过 VuAS 对干涩、疼痛、刺激和刺激后外部疼痛进行评估；通过 MSCL 进行评估。通过 FSFI、SAQ 和 PROMIS SxP 评估性功能。通过 SSS 来评估性行为的组分	阴道保湿剂 HA 可改善绝经后癌症幸存者的外阴阴道健康 / 性功能
Chen 等, 2013 ^[24]	多中心、随机对照、开放标签、平行分组临床试验。 2009.5~2010.5。 中国	144 例有阴道干涩症状的绝经后女性	A 组 (71 例)：HA 阴道凝胶 5 g，每 3 天 1 次，30 天内共用 10 次 B 组 (71 例)：雌三醇乳膏 0.5 g，每 3 天 1 次，30 天内共用 10 次 HA 和局部高压氧治疗。每 2 周一次，共 5 次。氧流量为 2 L/min，每次 15min	使用视觉模拟量表评估 (阴道干涩、瘙痒、性交困难和烧灼感)。实验室评估：阴道微生态系统，阴道 pH 值，超声子宫内膜厚度。评估时间：0、第 3 次给药后、治疗结束时 性健康评估，如无性交困难、阴道干涩、外阴和 / 或阴道瘙痒、阴道烧灼感。评估存在的液体和阴道弹性并评价阴道壁上皮。通过 VAS 评价。评估时间：第 0、14、28、42、56 天和末次治疗后 30 天	HA 阴道凝胶和雌三醇乳膏均可改善绝经后女性阴道干涩的临床症状
Condemi 等, 2018 ^[25]	纵向非对照研究。 2017.9~2018.5。 意大利	25 例诊断为严重 VVA 的女性	HA 栓剂、维生素 E 和维生素 A。每日 1 次，持续 14 天，然后每 2 天用药一次，持续 14 天	主要终点：由研究者和受试者通过 VAS 评估阴道干涩程度 次要终点：评估与阴道萎缩有关的所有其他症状和体征 (用 4 分量表评估瘙痒、烧灼感、性交困难、阴道炎症或肿胀、刺激；有无阴道擦伤和刺激)，并记录试验期间发生的不良事件 巴氏试验、原检、阴道拭子和妇科检查。第 0、7、14 和 28 天评估 进行妇科评估以及使用 AERQ 和 VAS 进行干涩、炎症、性交困难和疼痛方面的评估 评估时间：第 0、15 和 35 天 (RT 结束)	HA 给药可显著改善阴道症状
Costantino & Guaraldi, 2008 ^[32]	纵向、开放、非对照试验，意大利，未提供干预时间	150 例女性，年龄 44~64 岁，均为手术或自然绝经 1 年以上，出现阴道干涩及相关症状 符合方案人群：130 例	HA 栓剂、维生素 E 和维生素 A。每日 1 次，持续 14 天，然后每 2 天用药一次，持续 14 天	主要终点：由研究者和受试者通过 VAS 评估阴道干涩程度 次要终点：评估与阴道萎缩有关的所有其他症状和体征 (用 4 分量表评估瘙痒、烧灼感、性交困难、阴道炎症或肿胀、刺激；有无阴道擦伤和刺激)，并记录试验期间发生的不良事件 巴氏试验、原检、阴道拭子和妇科检查。第 0、7、14 和 28 天评估 进行妇科评估以及使用 AERQ 和 VAS 进行干涩、炎症、性交困难和疼痛方面的评估 评估时间：第 0、15 和 35 天 (RT 结束)	HA 给药可显著改善阴道症状
Delia 等, 2019 ^[26]	随机对照试验。 2014.1~2017.4。 意大利	180 例 35~70 岁的宫颈癌女性患者接受手术随后 RT 治疗	A 组：在放疗的第 1 天开始使用含 HA 5 mg，维生素 E 1 mg 和维生素 A 1 mg 的阴道栓剂 B 组：无治疗。	与对照组相比，所有接受治疗的女性都报告其症状 (干涩、性交困难和炎症) 有所改善和疼痛严重程度有所减轻	与对照组相比，所有接受治疗的女性都报告其症状 (干涩、性交困难和炎症) 有所改善和疼痛严重程度有所减轻

(续)

表3 续表

作者及发表年份	设计	研究对象	药物治疗	评估方法	主要结果
Dinicola 等, 2015 ^[31]	前瞻性随机研究, 2006.10~2008.10, 意大利	45 例接受手术治疗, 随后接受了 RT 和 BRT 的宫颈癌患者	A 组: 含低分子量 HA(290 KDa) 5 mg、维生素 A 1 mg、维生素 E 1 mg 的阴道栓剂。每天 2 次, 连续 4 个月 B 组: 无治疗	进行 3 次活检: 第一次 RT 后, BRT 后和 BRT 后 2 个月。评估: 炎症、细胞异型性、黏膜水肿、上皮棘皮症和纤维化。另外, 通过 VAS 评估出血、黏膜炎百分比以及疼痛严重程度	治疗组在疼痛、炎症、细胞异型性、纤维化、黏膜炎和出血方面有显著改善
Ekin 等, 2010 ^[23]	随机对照试验, 未提供干预时间, 土耳其	42 例有萎缩性阴道炎症状的绝经后女性。主要纳入标准: 血清 E2 浓度 ≤ 20 pg/ml; 阴道浅层细胞数 $\leq 5\%$; 绝经 12 个月以上; 经阴道超声检查子宫内厚度 ≤ 5 mm	A 组 (21 例): 雌二醇阴道片 25 μ g, 每日 1 片, 持续 2 周, 之后每周 2 次, 持续 6 周 B 组 (21 例): 透明质酸钠片 5 mg, 持续 8 周	通过阴道干涩、疼痛、刺激、分泌物和性交困难评估阴道评分。通过上皮萎缩、阴道 pH 值和阴道细胞学来评估阴道健康状况。阴道成熟指数的评估。评估时间: 开始治疗前和治疗 8 周时	两种治疗方法均能改善阴道症状, 改善上皮萎缩, 降低阴道 pH 值, 提高阴道成熟指数。这些改善在 A 组更明显
González 等, 2019 ^[34]	双盲随机对照研究, 2017.10~2018.3, 哥伦比亚	20 例伴有绝经生殖泌尿综合征的绝经后女性	A 组 (10 例): 非交联 HA+ 羟基磷灰石钙 2 ml 通过 27-G 钝头微导管注射到阴道壁 B 组 (10 例): 2 ml 生理盐水通过 27-G 钝头微导管注射到阴道壁	评估阴道趋向性相关变化。阴道活检时间为注射前和注射后 3 个月 通过 FSFI 和 VHI 评估性健康状况。在 T0 和治疗方案结束时通过 QUISF 和 VAS 对症状进行评估	阴道壁上 1/3 处注射 HA 和 CaHA, 可激活胶原和弹性蛋白的生成。能恢复阴道分泌、吸收、弹性和润滑性。可改善 VVA 症状
Grimaldi 等, 2012 ^[30]	随机对照研究, 2009.12~2010.8, 意大利	36 例有 VVA 体征或症状的绝经后女性	A 组: HA 阴道凝胶 + 甲基磺酞甲烷 + 茶树油, 每日 2.5 ml, 持续 4 周 B 组: 安慰剂	通过 VAS 评估体征和症状的严重程度 (萎缩、水肿、红斑、阴道干涩和阴道分泌物、瘙痒、烧灼感)。评价整体疗效。在第 0 天和第 30 天进行评估	与安慰剂相比, 高剂量 HA 显著增加 VVA 的阴道体征和症状
Hersant 等, 2018 ^[28]	前瞻性、可比性 (之前 / 之后) 试点研究, 2016.5~2017.6, 法国	20 例有 VVA 的绝经后乳腺癌幸存者, 有激素治疗禁忌证和 Gloria Bachman VHI 评分 < 15	黏膜内注射 APRP (2 ml) + HA (2 ml)。注射于前庭和阴道前 3 cm 处, 使用 27-G 口径针头注射, 间隔距离 5 mm。点对点技术	通过 VHI (阴道 pH 值、弹性、分泌物的液体量、上皮完整性和湿润度) 评价外阴阴道黏膜变化。通过 FSD 评分评估性交困难和性功能障碍。评估时间: 第 0、1、3、6 个月	所有参与者的阴道干涩和性交困难的临床症状都有改善。VHI 评分在 6 个月时明显升高。FSD 评分显著下降

(续)

表3 续表

作者及发表年份	设计	研究对象	药物治疗	评估方法	主要结果
Jokar 等, 2015 ^[27]	随机对照临床试验, 2013.9~2014.3, 伊朗	56 例伴有阴道萎缩症状的绝经期女性, 超声检查子宫内膜厚度最大为 5 mm	A 组: 结合型雌激素乳膏, 0.058 mg, 每日 1 次, 持续 2 周, 在接下来的 6 周内每周 2 次 B 组: HA 阴道乳膏, 每日 5 mg, 持续 8 周	通过 VAS 评估症状 (干涩、瘙痒、性交困难和尿失禁)。同时考虑了压力性尿失禁和尿急。通过阴道拭子和 pH 测定评估 VMI 评估时间: 开始治疗前和治疗 8 周时	HA 乳膏治疗组对绝经期女性尿失禁、细胞成熟和阴道干涩症状的改善作用明显优于雌激素治疗组
Le Donne 等, 2011 ^[21]	前瞻性、随机、双盲研究, 未提供干预时间, 意大利	62 例有症状且细胞阴道镜下所见明显阴道萎缩的绝经后女性	A 组: 阴道使用金雀异黄酮 97 µg, 每日 1 次, 连续 15 天/月, 共 3 个月 B 组: HA 5 mg, 每日 1 次, 连续 15 天/月, 共 3 个月	在研究前和研究结束时进行阴道和宫颈涂片、阴道镜检查 and 阴道活检。计算 VMI。流式细胞术检测 DNA 倍体 (DNA ploidy, DI) 和 S 期细胞比例 (S-phase fraction, SPF)。用生殖器评分来评估症状 初步研究: 评估生殖泌尿系统症状 (瘙痒和烧灼感); 评估生殖泌尿系统体征 (红斑、水肿和阴道分泌物); 安全性全面评估。评估时间: 第 0 和 30 天	两组生殖器症状和阴道镜检查评分均有显著改善; 金雀异黄酮的改善效果比 HA 更有效, 尤其是在生殖器评分方面
Morali 等, 2006 ^[20]	两项开放的非对照临床试验, 其中一项为初步研究, 另一项为核心研究, 均未提供干预时间, 意大利	初步研究: 10 例有生殖泌尿系统萎缩症状的绝经后女性, 年龄 45~70 岁 核心研究: 100 例绝经后女性, 年龄 45~65 岁, 有阴道干涩和相关症状	初步研究: 由 HA、维生素 E、脂质体和植物雌激素 (蛇麻草) 组成的阴道凝胶。每日 1 次, 每次 1~2 g, 持续 30 天 核心研究: 阴道涂抹凝胶, 每日 1 次, 剂量为 2.5 g, 连续 7 天, 然后每周 2 次, 每次 2.5 g, 共 11 周	初步研究: 评估生殖泌尿系统症状 (瘙痒和烧灼感); 评估生殖泌尿系统体征 (红斑、水肿和阴道分泌物); 安全性全面评估。评估时间: 第 0 和 30 天 核心研究: 使用 VAS 评估阴道干涩程度并报告其他症状 评估时间: 第 0、8、28、56 和 84 天	初步研究: 检测到对外阴瘙痒和烧灼感有显著的积极作用。安全性特征 核心研究: 有效减少绝经后女性阴道干涩及相关症状, 且自治疗第一周起效果显著。安全性特征
Origoni 等, 2016 ^[22]	前瞻性观察研究, 2015~2016, 意大利	46 例主诉生殖器不适的绝经后女性	以 HA 为基础的阴道用液体制剂, 每周 3 次, 共 8 周	评估: 阴道 VHI, 包括弹性、液体量、pH、上皮完整性和湿润度; 视觉 VAS 评估阴道干涩、烧灼感、瘙痒和性交痛。干预时间: 研究开始前和研究结束后 1 个月 评估: 通过 VAS 评估主要外阴阴道症状 (阴道干涩; 刺激; 瘙痒; 酸痛、触痛和刺痛; 性交困难)。评估时间: 基线和 21、35、50、70 天和 90 天后	在研究方案结束时, 评估生殖器症状的 VHI 和 VAS 都有显著改善
Palmieri, 2019 ^[33]	前瞻性队列研究, 2017~2019.5, 意大利	19 例患有阴道干涩、黏膜萎缩及其他症状的自然或手术绝经的女性, 年龄为 50~65 岁	渗透式生物活化法: 用来自鲑鱼性腺的高浓度 PN (40 mg/2 ml; 1 次/2 周或 1 次/3 周浸润) 启动 3 次, 然后用透明质酸钠 (40 mg/2 ml) 巩固 2 次, 1 次/2 周	临床客观评价: 外阴会阴部脂肪、组织水化、毛发密度及分布、大小阴唇整体形态、白带、外阴皮肤纹理、裂隙及其他病变。评估时间: T0 和 T90	VVA 症状和外观受损可能受益于生物活化治疗, 分别以 PN 和 HA 为初始治疗和巩固治疗

(续)

表3 续表

作者及发表年份	设计	研究对象	药物治疗	评估方法	主要结果
Quaranta 等, 2014 ^[29]	前瞻性观察研究。 2010.1~2010.12, 意大利	31例主诉生殖器不适且 VHI<14、VAS>5的绝 经后女性	给予外用HA联合乳过氧 化物酶、黄原胶和葡萄 糖氧化酶, 每日1次, 连续20天 A组: 雌三醇凝胶50 mg/g, 每周2次, 12周为一 疗程 B组: HA阴道凝胶治疗, 每日1次	通过VAS评估阴道症状。通过VHI 评估阴道萎缩程度。评估指标包 括弹性、液体分泌量、pH、上皮 完整性和湿润度 评估: 用VAS评估性交困难程度; 用FSFI评估性功能; 同VMI评 分评价阴道萎缩程度。治疗前后 评分比较 (12周)	HA阴道给药显著改善 生殖器不适的绝经 后女性的阴道症状和 VHI 阴道补充雌三醇50 mg/g 凝胶或HA可减少 与COC相关的新发 性交困难。此外, 这 两种疗法都改善了性 欲。然而, 与HA相比, 雌三醇50 mg/g凝胶 明显更有效
Serati 等, 2015 ^[19]	纵向非随机双臂研究, 2013.8~2014.8, 意大利	31例使用COC且主诉新 发性交困难的性活跃女性			

AERQ: 不良事件报告问题; BRT: 近距离放射疗法; CaHA: 微钙粒子; COC: 复方口服避孕药; E2: 雌二醇; FSD: 女性性困扰; FSFI: 女性性功能指数; HA: 透明质酸; HR: 激素受体; MSCL: 绝经症状清单; PN: 多核苷酸; PROMIS Sx F: PROMIS性功能; PRP: 富含血小板的血浆; QUISEF: 尿失禁问卷简表; RT: 放疗; SAQ: 性行为问卷; SSS: 性自评量表; VAS: 阴道健康量表; VHI: 阴道成熟指数; VMI: 阴道成熟指数; VuAS: 外阴评估量表; VVA: 外阴阴道萎缩。

用。HA给药似乎很有应用前景。然而, 由于数据的异质性, 对于HA的作用还不能得出确切的结论。为此, 需要一个设计良好的随机对照试验充分阐明其疗效和安全性。

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

Source of funding Nil.

ORCID

G. Buzzaccarini  <http://orcid.org/0000-0002-9466-0178>
L. Marin  <http://orcid.org/0000-0003-4771-031X>
M. Noventa  <http://orcid.org/0000-0002-7809-6001>
A. Vitagliano  <http://orcid.org/0000-0002-2824-5435>
F. Dessole  <http://orcid.org/0000-0003-3581-2503>
G. Capobianco  <http://orcid.org/0000-0002-5523-8943>

Data availability statement

Quantitative data from RCTs are available upon request.

参考文献

- Nicoletti G, Ghilardi CG, Scevola S, et al. Hyaluronan-induced cosmetic reconstruction of the nostril. *Facial Plast Surg*. 2014;30(1): 81–83.
- Cotofana S, Schenck TL, Trevidic P, et al. Midface: clinical anatomy and regional approaches with injectable fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(5 Suppl):219S–234S.
- Sykes JM, Cotofana S, Trevidic P, et al. Upper face: clinical anatomy and regional approaches with injectable fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(5 Suppl):204S–218S.
- de Maio M, DeBouille K, Braz A, et al. Facial assessment and injection guide for botulinum toxin and injectable hyaluronic acid fillers: focus on the midface. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(4): 540e–550e.
- Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000;96(3):351–358.
- Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888–902.
- Tulchinsky D, 1987. *Reproductive endocrinology*. 2nd ed. Yen SSC, Jaffe RB, editors. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1986. p. 806. \$79.50. *Teratology*, 35:158–158.
- Abitbol MM, Davenport JH. The irradiated vagina. *Obstet Gynecol*. 1974;44(2):249–256.
- Hofsjö A, Bohm-Starke N, Blomgren B, et al. Radiotherapy-induced vaginal fibrosis in cervical cancer survivors. *Acta Oncol*. 2017 May;56(5):661–666.
- Ettinger B, Hait H, Reape KZ, et al. Measuring symptom relief in studies of vaginal and vulvar atrophy: the most bothersome symptom approach. *Menopause*. 2008;15(5):885–889.
- Oge T, Hassa H, Aydin Y, et al. The relationship between urogenital symptoms and climacteric complaints. *Climacteric*. 2013;16(6): 646–652.

- [12] Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas*. 2014;79(3):349–354.
- [13] Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric*. 2014;17(1):3–9.
- [14] Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology*. 2003;62(4 Suppl 1):45–51.
- [15] Avis NE, Brockwell S, Randolph JF, Jr, et al. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009;16(3):442–452.
- [16] Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause*. 2008;15(4 Pt 1):661–666.
- [17] Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(6):509–522.
- [18] Crandall CJ. Treatment of vulvovaginal atrophy. *JAMA*. 2019;322(19):1910.
- [19] Serati M, Bogani G, Di Dedda MC, et al. A comparison between vaginal estrogen and vaginal hyaluronic for the treatment of dyspareunia in women using hormonal contraceptive. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;191:48–50.
- [20] Morali G, Polatti F, Metelitsa EN, et al. Open, non-controlled clinical studies to assess the efficacy and safety of a medical device in form of gel topically and intravaginally used in postmenopausal women with genital atrophy. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(3):230–238.
- [21] Le Donne M, Caruso C, Mancuso A, et al. The effect of vaginally administered genistein in comparison with hyaluronic acid on atrophic epithelium in postmenopause. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(6):1319–1323.
- [22] Origoni M, Cimmino C, Carminati G, et al. Postmenopausal vulvovaginal atrophy (VVA) is positively improved by topical hyaluronic acid application. A prospective, observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(20):4190–4195.
- [23] Ekin M, Yaşar L, Savan K, et al. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):539–543.
- [24] Chen J, Geng L, Song X, et al. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med*. 2013;10(6):1575–1584.
- [25] Condemi L, Di Giuseppe J, Delli Carpini G, et al. Vaginal natural oxygenation device (VNOD) for concomitant administration of hyaluronic acid and topical hyperbaric oxygen to treat vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(23):8480–8486.
- [26] Delia P, Sansotta G, Pontoriero A, et al. Clinical evaluation of low-molecular-weight hyaluronic acid-based treatment on onset of acute side effects in women receiving adjuvant radiotherapy after cervical surgery: a randomized clinical trial. *Oncol Res Treat*. 2019;42(4):217–223.
- [27] Jokar A, Davari T, Asadi N, et al. Comparison of the hyaluronic acid vaginal cream and conjugated estrogen used in treatment of vaginal atrophy of menopause women: a randomized controlled clinical trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2016;4(1):69–78.
- [28] Hersant B, SidAhmed-Mezi M, Belkacemi Y, et al. Efficacy of injecting platelet concentrate combined with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with history of breast cancer: a phase 2 pilot study. *Menopause*. 2018;25(10):1124–1130.
- [29] Quaranta L, Ottolina J, Parma M, et al. An alternative approach for the treatment of vaginal atrophy. *Minerva Ginecol*. 2014;66(4):377–381.
- [30] Grimaldi EF, Restaino S, Inglese S, et al. Role of high molecular weight hyaluronic acid in postmenopausal vaginal discomfort. *Minerva Ginecol*. 2012;64(4):321–329.
- [31] Dinicola S, Pasta V, Costantino D, et al. Hyaluronic acid and vitamins are effective in reducing vaginal atrophy in women receiving radiotherapy. *Minerva Ginecol*. 2015;67(6):523–531.
- [32] Costantino D, Guaraldi C. Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non-controlled clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008;12(6):411–416.
- [33] Palmieri IP. Biorevitalization of postmenopausal labia majora, the polynucleotide/hyaluronic acid option. *Obstet Gynecol Rep*. 2019;3(2):1–5. DOI: [10.15761/OGR.1000135](https://doi.org/10.15761/OGR.1000135).
- [34] González IP, Leibaschoff G, Esposito C, et al. Genitourinary syndrome of menopause and the role of biostimulation with non-cross-linked injectable hyaluronic acid plus calcium hydroxyapatite. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019;33(6):1961–1966.
- [35] Carter J, Goldfarb S, Baser RE, et al. A single-arm clinical trial investigating the effectiveness of a non-hormonal, hyaluronic acid-based vaginal moisturizer in endometrial cancer survivors. *Gynecol Oncol*. 2020;158(2):366–374.
- [36] Juhlin L. Hyaluronan in skin. *J Intern Med*. 1997;242(1):61–66.
- [37] Hamerman D, Schuster H. Hyaluronate in normal human synovial fluid. *J Clin Invest*. 1958;37(1):57–64.
- [38] Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. *J Biol Chem*. 1934;107(3):629–634.
- [39] Weissmann B, Meyer K. The structure of hyalobiuronic acid and of hyaluronic acid from umbilical cord. *J Am Chem Soc*. 1954;76(7):1753–1757.
- [40] Black KE, Collins SL, Hagan RS, et al. Hyaluronan fragments induce IFN β via a novel TLR4-TRIF-TBK1-IRF3-dependent pathway. *J Inflamm (Lond)*. 2013;10(1):23.
- [41] Heldin P. Chemistry and biology of hyaluronan. Edited by Hari G. Garg and Charles A. Hales. *ChemBioChem*. 2005;6(7):1288–1289.
- [42] Rayahin JE, Buhman JS, Zhang Y, et al. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation. *ACS Biomater Sci Eng*. 2015;1(7):481–493.
- [43] Tan O, Bradshaw K, Carr BR. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: an up-to-date review. *Menopause*. 2012;19(1):109–117.
- [44] Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):87–94.
- [45] Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE, et al. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One*. 2011;6(11):e26602.
- [46] Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014 May;21(5):450–458.
- [47] Kingsberg S, Kellogg S, Krychman M. Treating dyspareunia caused by vaginal atrophy: a review of treatment options using vaginal estrogen therapy. *Int J Womens Health*. 2010;1:105–111.
- [48] Hofsjö A, Bergmark K, Blomgren B, et al. Radiotherapy for cervical cancer – impact on the vaginal epithelium and sexual function. *Acta Oncol*. 2018;57(3):338–345.
- [49] de Maio M, Swift A, Signorini M, et al. Facial assessment and injection guide for botulinum toxin and injectable hyaluronic acid fillers: focus on the upper face. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(2):265e–276e.
- [50] Leonardi L, Viganò M, Nicolucci A. Penetration force and cannula

- sliding profiles of different pen needles: the PICASSO study. MDER. 2019;12:311–317.
- [51] Tansatit T, Apinuntrum P, Phetudom T. A dark side of the cannula injections: how arterial wall perforations and emboli occur. Aesthetic Plast Surg. 2017;41(1):221–227.
- [52] Greco RM, Iacono JA, Ehrlich HP. Hyaluronic acid stimulates human fibroblast proliferation within a collagen matrix. J Cell Physiol. 1998;177(3):465–473.

文后点评

绝经生殖泌尿综合征 (GSM) 是绝经过渡期及绝经后期女性因雌激素和其他性激素水平降低引起的生殖道、泌尿道萎缩以及性功能障碍等症状和体征的集合。自2014年提出该名词后, 已替代了之前临床广泛应用的外阴阴道萎缩 (VVA)。GSM影响了超过50%的中年女性。国内外指南和共识推荐的治疗方法包括: (1) 阴道保湿剂和润滑剂; (2) 阴道雌激素制剂; (3) 激光治疗; (4) 其他药物。其中, 阴道雌激素制剂通过促进阴道黏膜上皮增生、腺体分泌及间质细胞胶原蛋白合成, 治疗GSM的相关症状, 疗效明确, 方便易行。但对于有雌激素应用禁忌证的患者则限制了该药的使用。

透明质酸 (HA), 又名玻尿酸, 是一种酸性黏多糖, 是人体的一种成分, 主要分布在皮肤 (50%) 和滑液、玻璃体、韧带、关节、肌腱、鞘、胸膜和心包, 是一种具有强效保湿和润滑特性的天然物质, 已被广泛应用于临床医学和医学美容行业。HA也是GSM治疗中推荐的一种阴道保湿剂。但其在临床中的应用效果应如何评价, 目前尚无答案。基于此, 本文综述了经过严格检索筛选的17项研究, 所有研究都显示HA用药对GSM症状的改善带来了一定程度的积极效果。HA可有效改善外阴阴道症状 (性交困难、瘙痒、烧灼感、干涩) 和体征 (出血、萎缩、阴道pH值)。包括接受放疗的患者, HA对该组患者阴道疼痛、阴道黏膜炎症或水肿、出血和黏膜炎, 阴道纤维化等症状都有所改善。而这部分患者的GSM是雌激素分泌减少和雌激素难以到达阴道受体所致。同时放疗诱导的阴道纤维化也会阻碍雌激素活性, 致使雌激素局部治疗的效果不理想。

但所纳入研究中有许多指标都不统一, 尚不能得出一个清晰明确的结论, 需要一个设计良好的随机对照试验, 以充分阐明其疗效和安全性。根据目前现有结果提示, 对使用雌激素有限制的GSM患者, HA是一种有效的保湿剂, HA的应用不失为一种选择。

(河北医科大学第二医院 徐春琳)

综述 (摘要)

使用大麻对围绝经期和绝经后女性的血管舒缩症状、情绪、失眠和性欲的影响： 系统综述

The impact of cannabis use on vasomotor symptoms, mood, insomnia and sexuality in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review

J. Mejia-Gomez, N. Phung, E. Philippopoulos, K. E. Murphy and W. Wolfman

方超英 译校

目的：这项研究旨在通过分析已发表的文章，评估围绝经期和绝经后女性使用大麻对改善更年期症状、失眠和焦虑症状的影响。

方法：在Ovid, MEDLINE, PubMed, Ovid Embase, Web of Science, Scopus, CINAHL, PsycINFO, Cochrane, LILACS和AMED数据库中进行检索。选定的研究评估了有更年期症状的围绝经期或绝经后女性使用大麻的相关研究。

结果：共检索到564项研究。其中有3项研究符合入选标准。其中一项是针对参与使用大麻者的研究，该研究比较了大麻与安慰剂烟雾对10名绝经后女性情绪的影响。另一项研究评估了120名感染艾滋病毒的女性吸毒与潮热和失眠之间的关系，发现更年期潮热症状与大麻的使用有直接关系。最近一项研究对115名赞成长期使用大麻的更年期患者的预期效果评估，并报告说，女性期望通过大麻改善抑郁症、焦虑症、潮热和睡眠等问题。但这些研究未将生活质量作为研究结局进行评估。

结论：关于使用大麻在更年期女性中的影响的文献很少。但对更年期吸食大麻的研究是必不可少的，因为它经常被用来缓解各种症状，而没有证据显示其可获益。

CLIMACTERIC 2021;24:572-576

综述 (摘要)

骨质疏松症患者评估时双能X线吸收测定法结果错误判读的临床影响

Clinical impact of misinterpretation of dual-energy X-ray absorptiometry during the evaluation of osteoporotic patients

S. Cerdas Pérez, L. E. Herrera and E. González

杨灵津 译 陈蓉 校

骨质疏松症是一种非常常见的系统性骨骼疾病，这种疾病会导致骨强度下降，并增加脆性骨折的易感性。骨质疏松症的疾病负担对世界各国的卫生系统都造成了负面影响。据估计，2010年骨折高风险人群有数百万人，这一数字预计将在2040年前翻倍。评估骨密度的方法有很多种，但临床中首选的是双能X线吸收测定法 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)。尽管DXA有很多优点，但没有考虑到某些临床和技术因素，就可能导致错误诊断。这篇综述的目的在于分析临床医生解读骨密度报告时必须考虑的各个方面，包括影响DXA结果的技术因素和限制DXA结果解读的患者情况。

CLIMACTERIC 2021;24:577-586

综述 (摘要)

子宫内膜异位症相关癌症

Endometriosis-associated cancer

F. Guidozzi

许琳娜 译 张绍芬 校

子宫内膜异位症 (也称“内异症”) 会影响约10%的女性人群, 不仅严重影响患者的生活质量, 导致不孕, 而且越来越多的数据表明, 恶性病变也是一个非常重要的考虑因素。子宫内膜异位症在组织学上可表现为典型或不典型, 卵巢、腹膜浅表或深层浸润。不典型卵巢子宫内膜异位症是内异症相关肿瘤的癌前病变。卵巢癌是最重要的内异症相关肿瘤, 主要类型为子宫内膜样癌和透明细胞癌, 这些是唯一两个被证实与不典型内异症 (作为癌前病变) 癌症之间存在直接克隆关系的亚型。而在卵巢交界性肿瘤、浆液性卵巢癌和乳腺癌、子宫内膜癌或宫颈癌, 目前还没有实质性的证据支持与内异症相关肿瘤有关联。这篇综述提供了与不典型子宫内膜异位症转化为恶性肿瘤的分子和遗传异常有关的流行病学资料, 以及支持这种相关性的大量的流行病学累积证据。

Climacteric 2021;24:587–592

论著 (摘要)

尿失禁作为女性衰老标志的一项定性研究

Urinary incontinence as a marker of temporality in women: a qualitative study

E. Million, E. Vexlard, B. Lognos and M. Cayrac

黄祯 译 唐良菡 校

背景: 尿失禁在绝经后女性中很常见, 改进筛查识别尿失禁的方法, 有利于对尿失禁患者进行管理。本研究旨在提供识别和管理女性尿失禁的经验。

方法: 我们采用半结构式访谈法, 对从市区全科诊所滚雪球的方式招募的绝经后女性 (年龄大于50岁) 进行了定性研究, 收集相关数据, 采用扎根理论方法对患者的数据进行分析归纳并得出结论。

结果: 在进行了8次访谈后, 数据达到饱和。额外的两次访谈后证实了收集数据无新增信息, 停止采样。得出4个概念化结论: 1) 尿失禁是女性衰老的标志, 也是社会认为女性衰老的标志; 2) 女性认识尿失禁是进行筛查的前提, 媒体信息会影响女性对尿失禁的认知; 3) 患尿失禁的女性有时忌讳谈论尿失禁 (女性往往认为尿失禁是小病且羞于启齿, 害怕被污名化); 4) 鉴于筛查尿失禁较为复杂, 建议由全科医师和妇科医师对患者进行尿失禁的系统筛查, 并优化其管理。

结论: 女性普遍对尿失禁缺乏认识, 建议在儿童时期就开始普及有关女性生殖道解剖学的相关知识。

Climacteric 2021;24:605–611

论著 (摘要)

中年女性的年龄、更年期对血清抗苗勒管激素水平的影响

Impact of age and menopausal stage on serum anti-Müllerian hormone levels in middle-aged women

J. Zhang, X. Wang, Z. Ren, S. Shao, Z. Hou, Z. Wang, J. Xi and W. Bai

阴春霞 译校

目的: 本研究旨在评估中年女性的年龄、更年期与血清抗苗勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 水平之间的关系。

方法: 在这项横断面研究中, 对288名40~55岁健康女性的血清AMH水平 (按年龄分组为40~44岁、45~49岁和50~55岁) 进行评估。生殖衰老研讨会分期+10系统将女性的更年期分为: 生殖晚期、绝经过渡期和绝经后早期阶段。采用多因素方差分析法分析年龄、更年期和激素补充治疗对血清AMH水平的影响。同时考虑吸烟状况、口服避孕药的使用和体重指数的影响。

结果: AMH水平中位值为0.140 ng/ml。AMH水平对数值因年龄组 (方差=20.113, $F=88.538$, $p<0.001$) 和更年期 (方差=5.543, $F=24.501$, $p<0.001$) 不同而异。定义 $AMH=227.421.757 \times e^{(-0.301 \times \text{年龄})}$ 为适合描述AMH水平随年龄下降的指数模型。在上述更年期三个阶段AMH水平的第5~第95百分位分别为小于0.020~3.150 ng/ml、小于0.020~1.944 ng/ml和小于0.020~0.030 ng/ml。

结论: 年龄和更年期与AMH水平有关; 在中年女性中, 年龄对AMH的影响大于更年期。

CLIMACTERIC 2021;24:618–623

病例报告 (摘要)

中国首例卵巢组织冻存移植预防早发性卵巢功能不全后妊娠

First pregnancy in China after ovarian tissue transplantation to prevent premature ovarian insufficiency

X. Ruan, J. Du, D. Lu, W. Duan, F. Jin, W. Kong, Y. Wu, Y. Dai, S. Yan, C. Yin, Y. Li, J. Cheng, C. Jia, X. Liu, Q. Wu, M. Gu, R. Ju, X. Xu, Y. Yang, J. Jin, M. Korell, M. Montag, J. Liebenthron and A. O. Mueck

阮祥燕 译校

目的: 本文报道中国首例卵巢组织冻融移植预防早发性卵巢功能不全后自然妊娠的病例。

方法: 对1例骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 患者在联合化疗和造血干细胞移植前行卵巢组织冻存。2年后, 患者MDS完全缓解, 复苏6片卵巢组织并移植至患者腹膜袋。

结果: 患者移植术后3个月恢复卵巢功能, 移植后27个月自然妊娠。至2021年6月, 患者孕30周, 定期产检超声显示胎儿发育正常。

结论: 这是中国首例卵巢组织冻存移植后妊娠。

CLIMACTERIC 2021;24:624–628

