

2021年7月 第9卷 第2期

ISSN 1369-7137 (print)

International Menopause Society

Climacteric

The Journal of Adult Women's Health and Medicine

Editor-in-Chief:
Rodney J. Baber

更年期 (中文版)

主编：郁琦



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 唐良蓓

黄 薇 曹 媛 常 青

符书馨 惠 英 舒宽勇

谢梅青 雷小敏 蔡金凤

穆玉兰

致谢:

感谢欧加隆 (上海) 医药科技有限
公司对更年期 (中文版) 的出版提
供支持

更年期 (中文版) 编辑部地址

北京市西城区阜外大街2号
万通金融中心B座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.

© 2021 by International Menopause Society.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

Editorial Board

EDITOR-IN-CHIEF

Rod Baber Australia

ASSOCIATE EDITORS

Robin Bell Australia

Peter Chedraui Ecuador

Tim Hillard UK

Jim Pickar USA

Tevfik Yoldemir Turkey

Qi Yu China

EDITORIAL BOARD

Farook Al-Azzawi UK

Peter Alexandersen Denmark

Henry Burger Australia

Camil Castelo-Branco Spain

Aila Collins Sweden

Susan Davis Australia

Tobie de Villiers South Africa

Anna Fenton New Zealand

Marco Gambacciani Italy

Ulysse Gaspard Belgium

Andrea Genazzani Italy

Steve Goldstein USA

Anne Gompel France

Franco Guidozzi South Africa

Chris Haines Australia

Victor Henderson USA

Rakibul Islam Australia

Elaine Jolly Canada

Jessica Kasza Australia

Sheryl Kingsberg USA

Beverly Lawton New Zealand

Marc L'Hermite Belgium

Roger Lobo USA

Mary Ann Lumsden UK

Jo Marsden UK

Tomi Mikkola Finland

Alfred Mueck Germany

Rossella Nappi Italy

Santiago Palacios Spain

Nick Panay UK

Faustino Perez-Lopez Spain

Amos Pines Israel

JoAnn Pinkerton USA

Giuseppe Rosano Italy

Serge Rozenberg Belgium

Hermann Schneider Germany

Duru Shah India

Marla Shapiro Canada

Lee Shulman USA

Frank Stanczyk USA

John Stevenson UK

John Studd UK

Cynthia Stuenkel USA

David Sturdee UK

Delfin Tan Philippines

Lian Ulrich Denmark

Wulf Utian USA

Paulina Villaseca Chile

Amanda Vincent Australia

Salvatore Vitale Italy

目录 2021年7月 第9卷 第2期

社论

绝经管理: 循证医学依据

Managing the menopause: the question of evidence

CLIMACTERIC 2021;24:1-2.....刘新莲 译 丁岩 校..... 1

综述

性激素补充治疗: 今夕是何夕

Hormone replacement therapy – where are we now?

CLIMACTERIC 2021;24:3-10.....罗敏 译 陈蓉 校..... 3

复合生物同质性绝经激素治疗——医生视角

Compounded bioidentical menopausal hormone therapy – a physician perspective

CLIMACTERIC 2021;24:11-18.....雷小敏 译校..... 11

睾酮在绝经后女性中的使用

Testosterone use in postmenopausal women

CLIMACTERIC 2021;24:46-50.....张秀娟 译 徐春琳 校..... 20

激素补充治疗及宫颈癌相关文献的系统评价

Hormone replacement therapy and cervical cancer: a systematic review of the literature

CLIMACTERIC 2021;24:120-127.....李男 译 徐春琳 校..... 25

KEEPS的启示: Kronos早期雌激素预防研究

Lessons from KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study

CLIMACTERIC 2021;24:139-145.....刘旭丽 译 王琳 校..... 34

摘要

中国女性绝经过渡期至绝经晚期促卵泡激素和雌二醇的变化轨迹

CLIMACTERIC 2020;24:80-88.....陈蓉 译..... 42

双酚A与早发性卵巢功能不全的关系: 一项病例对照研究

CLIMACTERIC 2020;24:95-100.....贺笑 译 符书馨 校..... 42

绝经后女性盆腔器官脱垂可否用激光治疗?

CLIMACTERIC 2020;24:101-106.....唐秦 译 唐良茜 校..... 43

中国中年女性血管舒缩症状与代谢综合征的关系

CLIMACTERIC 2020;24:151-156.....徐克惠 译..... 43

口服雌孕激素治疗中血雌二醇水平的影响因素

CLIMACTERIC 2020;24:194-199.....傅璟 译..... 44

激光治疗压力性尿失禁引起的首个主要并发症: 简短报告

CLIMACTERIC 2020;24:206-209.....曹媛 译..... 44

社论

绝经管理：循证医学依据

Managing the menopause: the question of evidence

James H. Pickar and Rodney J. Baber

ASSOCIATE EDITOR and EDITOR-IN-CHIEF

刘新莲 译 丁岩 校

在本期 *Climacteric* (《更年期》杂志) 中, 我们邀请了各个领域的作者提交了一系列与“绝经管理”相关的治疗主题方面的手稿。我们特别感谢在“COVID-19”疫情严峻的时期, 这些作者提交了他们的书稿。本期讨论的绝经管理治疗主题涉及东西方文化, 从最古老的概念延伸至目前最新的概念。因此, 我们编辑部慎重决定: 采取自由式选择支持某些诊疗方法, 以期更包容性地理解该主题。近三十年, 加拿大麦克马斯特医学院, 将循证医学作为一种新的学习策略, 成为全球医疗界的核心标准, 尤其体现在西方医学实践中。循证医学取代了其他有缺陷的学习方法, 包括“权威认证”、“激烈争论”、“雄辩理论”和“基于神经”的医学(其中决策是基于对诉讼而非证据的恐惧)^[1]。 *Climacteric* (杂志的编辑和审稿人是循证医学的强烈支持者, 本期中的多篇论文也反映了这一立场。

我们有幸收录了一些关于阴道润滑剂和保湿剂的优秀文章, 也有描述了绝经相关症状的认知行为疗法、绝经后女性的睾酮使用和神经激肽-3受体拮抗剂的使用。最重要的是, 我们也为读者提供了关于绝经激素治疗的最新进展。

当回顾过去二十年来我们对更年期激素治疗的认识时, 我们想起了黑格尔的辩证法, 在某种程度上我们可能达到了读者们认为的一个更高水平的认知。本期刊选 Langer 等的论文为我们提供了这方面的指导^[2]。

药物制剂的配制已有多年历史, 然而, 在绝经后女性健康倡议时代, 绝经激素治疗药物制剂的配制呈指数增加。本期 *Climacteric* 杂志试图从多个视角来探讨这一话题。此外, 我们有幸解决独立因素但又与生物同质性激素相关的问题。关于复方制剂我们应该充分考虑到: 各州和国家对复方制剂生产的规定可能不同。

在一些领域, 循证医学并不完美, 还面临着诸多挑战。最重要的是当证据不足时该怎么做, 在东西方医学中

仍有许多类似的例子, 当前的建议是, 在这种情况下, 我们可以接受同行共识小组的意见。也许这并不比其他针对循证医学或所谓传统医学的拙劣模仿好多少。

另一个主要挑战是对数据的正确解读, 循证医学是系统性评价和荟萃分析 (systematic reviews and meta-analyses, SRMA) 发展的基石, 旨在提供稳健的可靠的证据来指导临床实践。在过去的二十年里, 随着 SRMA 激增, 临床医生常被评论综述淹没, 常常是针对同一个主题, 但却有不同的结果, 因为大多数在方法论上是不完整的或多余的, 导致了无用的或潜在的偏倚信息^[3]。因此, 临床医生可能会根据阅读特定的 SRMA (一级证据) 来修订临床实践, 而没有意识到结果是有偏差的。我们必须始终以批判的眼光来阅读文献^[4]。

几乎所有的绝经激素治疗文献都是基于西方女性的研究。尽管如此, 东方文化在医学和更年期治疗方面也做出了巨大贡献, 我们很高兴能够为读者提供涉及其中一些问题的文章, 包括可能被称为传统医疗实践的讨论。

世界卫生组织制定了一项传统医学战略, 建议进一步研究, 以了解传统医药的效果和安全性, 本杂志支持这种努力, 并尽可能地应用循证医学。要充分发挥循证医学的潜力, 需研究传统医学, 而且要考虑到患者的愿望和信念。大多数人并不熟悉双盲、随机对照研究以及它们的优势和劣势。在一些地方, 患者可能从未接受过传统的循证治疗。鉴于真理的概念是由我们的教养、价值观、信念和我们先前的知识决定的, 许多患者在未经适当咨询情况下选择传统治疗, 而不是我们今天人所共识的循证医学^[5]。

作为卫生保健专业人员, 我们必须学会在循证医学领域内思考, 同时理解我们患者的意愿和想法。要持怀疑态度, 但也要保持开放的心态, 不断寻找新的证据来帮助

助我们的患者。我们希望您能在*Climacteric*这本杂志中找到一些证据。

Potential conflict of interest J.H.P. has served as a consultant to Pfizer, Shionogi, Sojournix, and TherapeuticsMD; and has stock options with TherapeuticsMD.

Source of funding Nil.

参考文献

1. Margolis SA. Evidence-based medicine. *Aust J Gen Pract* 2018;47:325
2. Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, Allison MA. Hormone replacement therapy – where are we now? *Climacteric* 2021;24:3–10
3. Islam RM. Understanding systematic reviews and meta-analyses. *Climacteric* 2020;23:323–5
4. Bell RJ. Why are you reading about study design in *Climacteric*? *Climacteric* 2020;23:317–18
5. Baber R. What is scientific truth? *Climacteric* 2017;20:83–4

文后点评

绝经是由于卵巢功能衰退、性激素水平下降所致的一系列绝经相关健康问题或疾病，严重威胁绝经后女性的生活质量及健康。世界卫生组织（WHO）倡导多层次的干预，除了应用绝经激素治疗（MHT）及其他药物，还推荐合理饮食、运动定量指导，生活习惯指导，心理精神辅导，保健品摄入的控制，环境激素或有害物质控制等，逐步建立绝经女性健康管理体系。绝经女性的管理已涉及内分泌科、妇科、内科、心血管科、精神科、神经科、骨科、老年科、康复科等临床多学科内容。

循证医学（EBM）是指在疾病的诊治过程中，结合医师个人的临床经验和现有最好的临床研究证据，并将患者的价值观考虑进去，最后为每例患者制定出最佳诊治方案。因此，EBM意味着参酌最好的研究证据、临床经验和患者意见，并将三者有机统一。EBM强调，任何医疗决策的制定都应基于临床研究所取得的最佳证据，即在临床医师明确治疗方案、专家制订诊疗指南、政府制定各类卫生政策的过程中，都应依据现有的最佳证据进行。而最佳证据主要来源于三个途径，即，大样本的随机对照临床试验（RCT）、系统性评价（SR）及荟萃分析（Meta分析）。当然，经验也是证据，但他们是不可靠的、低质量的证据。然而，当高质量的研究证据不存在时，前人或个人的实践经验也是最好的证据。

联合国提出将健康老龄化社会作为解决全球老龄化问题的目标。建议并联合多学科共同建立和开展围绝经期专科门诊，建立保健综合指导中心，才能全面解决绝经的相关健康问题。提倡健康锻炼，鼓励绝经女性增加社交活动和脑力活动。将健康老龄化社会作为解决全球老龄化问题的目标。

（新疆医科大学第一附属医院 丁岩）

综述

性激素补充治疗：今夕是何夕

Hormone replacement therapy – where are we now?

R. D. Langer^a, H. N. Hodis^b, R. A. Lobo^c and M. A. Allison^a

^aDepartment of Family Medicine and Public Health, University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA; ^bDepartment of Medicine, University of Southern California Keck School of Medicine, Los Angeles, CA, USA; ^cDepartment of Obstetrics and Gynecology, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA

罗敏 译 陈蓉 校

摘要

性激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT) 曾经是更年期管理的标准方案。2002年妇女健康研究 (Women's Health Initiative, WHI) 初步结果公布后, 这个观点发生了变化。该研究引起的对乳腺癌和心脏病的恐慌并没有得到后续证据证实, 尤其在刚绝经不久的女性中更是如此。临床上通常在绝经前后启用HRT, 而WHI是研究绝经10年以上才启用HRT的效果, 两者有很大的差异。事实证明, 启用HRT的年龄是决定获益/风险的关键因素。2002年WHI之后, HRT使用量骤降并持续处于低水平, 迫使更年期治疗热点转向其他替代方法。但没有任何方法能像雌激素那样在多个器官系统中发挥作用, 并且多数治疗本身就存在副作用。HRT能够有效缓解一系列健康问题, 并且可避免因不同问题进行的多重治疗。很遗憾, 很多女性和临床医生对HRT的获益/风险存在偏见, 不愿意使用HRT, 因此导致不必要的苦恼。许多临床医生在WHI后没有接受充分的培训帮助他们能够自信的开具HRT处方。在绝经10年内启用HRT可以降低全因死亡率和发生冠心病、骨质疏松和痴呆的风险。

ARTICLE HISTORY

Received 17 September 2020
Revised 27 October 2020
Accepted 4 November 2020
Published online 6 January 2021

关键词

激素补充治疗;
更年期管理;
血管舒缩症状;
女性健康;
冠状动脉性疾病;
骨质疏松; 绝经生殖
泌尿系统综合征;
乳腺癌

HRT在更年期管理策略中的处境

对大多数希望缓解更年期症状的女性而言, 性激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT) 的风险被过分夸大了; 与之相对的是, 其他替代方案的收益被夸大、而风险却被忽略或低估^[1]。有明确的证据支持雌激素是治疗更年期血管舒缩症状^[2]和绝经生殖泌尿系统综合征^[3]的高效方案。60岁之前 (或绝经10年内) 开始使用HRT, 可以有效降低全因死亡率^[4-8]。在此年龄段使用HRT可以预防冠状动脉性心脏病 (coronary heart disease, CHD) ^[4,5,9,10]。另外, HRT可以预防髌部骨折^[11]; 髌部骨折是在绝经后女性中发病率高且病死率高的重大问题, 但未被充分重视。妇女健康研究 (Women's Health Initiative, WHI) 在2002年首次发表了结合雌激素 (conjugated equine estrogens, CEE) + 醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate, MPA) 的试验结果

后, HRT使用量在2001~2008年之间骤降, 45~74岁女性的使用率由43%降至11%^[12,13]。

在过去20年中, 由于女性对HRT的恐惧和医务人员对HRT风险/获益的误解和宣教不充分, 导致绝经后女性没有充分使用HRT, 从而忍受了不必要的痛苦和慢性疾病、病死率增加^[14-17]。为什么脱节如此普遍而持久?

乳腺癌相关的恐惧

在对关注的健康问题进行排序时, 女性和医务人员总是把乳腺癌放在首要位置^[18,19]。由于药物成分、剂量和使用时间的不同, HRT可能使乳腺癌发病率减少或增加^[20]。WHI是这方面的最大规模临床试验, 初步报告提出, 使用CEE单药降低了乳腺癌风险, 尽管这一结果没有统计学意义^[21]; 而使用CEE+MPA方案与乳腺癌风险增加相关, 同样亦无统计学意义^[22]。后续研究发

现,在持续服用CEE单药的女性中,浸润性乳腺癌发病率显著减少^[23]。在WHI最近发表的文献中,CEE单药显著降低了22%的乳腺癌风险,CEE+MPA在调整协变量前增加了28%的乳腺癌风险^[24],但是,在调整协变量后再分析数据,CEE+MPA对乳腺癌的影响没有统计学意义^[25]。即便乳腺癌与CEE+MPA显著相关,乳腺癌发病率也是罕见的,约为1例/1200女性-治疗年^[22]。使用雌二醇和各种孕激素的大型观察性队列研究也得出类似结果,微粒化黄体酮与乳腺癌风险无关,合成孕激素增加乳腺癌风险,具体情况因合成孕激素类别而异^[26,27]。这些乳腺癌相关研究提示,孕激素成分可以调控雌激素的作用,并表明乳腺癌风险关键取决于使用的特定治疗方案中用来保护子宫内膜的孕激素成分。

关于HRT和乳腺癌的绝大部分已发表文献来自观察性研究,这些研究受到各种偏倚和残余混杂的影响。一篇2019年发表的文章,荟萃了几乎所有相关研究数据,涉及58项观察性研究中的568,859名女性和108,647例浸润性乳腺癌。该研究对50岁开始HRT并使用5年的研究对象建模,包含各种雌激素和孕激素。在连续联合HRT、序贯HRT和单用雌激素方案中,20年后每100名女性中分别额外增加乳腺癌2例、1.4例和0.5例^[28]。数据换算后,三种方案在每1000女性-年中分别增加乳腺癌1.0例、0.7例、0.25例;根据世界卫生组织的标准,这属于罕见的不良事件^[29]。需要注意的是,研究报告中乳腺癌的中位诊断年份是2005年,在过去的20年中,该研究的很多药物治疗已被新药方案取代。尽管没有刊登在文章正文,该协作组对随机临床试验的结果也做了整合分析。WHI以外的5项临床试验中单用雌激素的汇总数据,包含近2850女性使用年和17,000女性随访年。统计结果提示,单用雌激素的乳腺癌风险下降39% (风险比0.61; 95% CI 0.34–1.09),但没有统计学差异^[28]。另外的4项雌激素加孕激素的临床试验,包含13,350女性使用年和30,500女性随访年。统计结果提示,雌-孕激素方案的乳腺癌风险增加14% (风险比1.14; 95% CI 0.78–1.65),也没有统计学差异。雌-孕激素临床试验中乳腺癌风险大大低于一些观察性研究汇总的乳腺癌相对风险 (风险比>2)^[28]。随机试验和观察性研究结果的差异提示,设计欠严谨的研究结果可靠性差^[20]。

关于年龄、HRT和心血管病风险之间关系的误解

第二个争议热点是HRT对心血管疾病 (cardiovascular

disease, CVD) 发生率、特别是CHD和卒中发生率的影响。WHI研究仍然是关于这个问题的最大规模临床研究。与乳腺癌类似,WHI研究发现,CEE单药和CEE+MPA对CVD的影响有所不同。WHI研究设计之初研究者并未意识到启用HRT时的年龄和绝经时间是重要的混杂因素。WHI的主要研究目标是评价HRT对绝经很长时间的老年女性的影响,其原因是设计研究时已经有明确证据支持接近绝经时间启动HRT有良好的获益/风险比。所以,WHI主要纳入绝经很久的女性 (平均年龄63岁、平均绝经时间12年),只有30%的受试者年龄小于60岁^[30–32]。

在WHI的所有CEE单药研究中,对于基线年龄为50~79岁的女性,先验调整后的多重比较提示,CHD (下降9%) 和卒中 (增加39%) 发病率的变化无统计学差异^[21]。但是,在50~59岁年龄段的女性中,CHD和相应冠状动脉疾病诊断^[9]的复合终点发病率下降了40%,且有统计学意义;但卒中的发病率没有增加^[21]。在WHI的CEE+MPA研究中,对于基线年龄为50~79岁的女性,先验调整后的多重比较提示,CHD (增加29%) 和卒中 (增加41%) 变化无统计学差异^[22]。与CEE单药研究结果类似,CEE+MPA研究中绝经10年内的女性CHD发病率下降11%,但无统计学差异;50~59岁伴有血管舒缩症状的女性CHD风险下降,亦无统计学差异^[33];50~59岁女性卒中风险增加,但无统计学差异^[11]。丹麦骨质疏松研究 (The Danish Osteoporosis Study, DOPS) 分析了HRT过程中住院治疗心力衰竭、心肌梗死和死亡的复合终点事件,该研究纳入了1006例45~58岁女性 (平均绝经后7个月)。对于有子宫的女性,随机给予雌二醇+醋酸炔诺酮或不治疗;对于子宫已切除的女性,给予雌二醇或不治疗。10年后,复合终点事件发病率在HRT组显著下降52%,对卒中无影响^[10]。心脏与雌/孕激素补充治疗研究 (The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, HERS) 是研究CEE+MPA对曾经患有CHD的老年绝经后女性 (平均年龄67岁) 二级预防的随机对照试验。在HERS研究中,CEE+MPA治疗第一年心肌梗死发病率增加,提示HRT增加斑块破裂的风险。在随后4年里,与安慰剂相比,HRT组的CHD发病率显著降低^[34]。HERS研究的结果表明,HRT对易破裂斑块作用较早,导致HRT治疗一年内发生心肌梗死。WHI研究发现绝经10年内和绝经10年后开始启用HRT对心血管的影响截然不同,提示已经存在动脉粥样硬化斑块时启用HRT可能激发斑块破裂^[35]。这些研究结果提示,HRT启用时机和血管内皮健康相关,这是HRT对血管

影响的关键因素,即“时机假说”^[36,37]。

雌二醇早期vs.晚期干预7年试验(The 7-year Early vs. Late Intervention Trial with Estradiol, ELITE) 是唯一的直接验证“时机假说”的临床试验。绝经<6年或>10年的健康女性每天口服微粒化雌二醇1 mg (有完整子宫者加微粒化黄体酮阴道凝胶),并与安慰剂对照进行分析。ELITE研究发现,绝经<6年的受试者亚临床动脉粥样硬化(颈动脉内膜-中层厚度)进展延缓,但绝经>10年的女性无获益(相互作用 P 值为0.007)^[38]。研究人员利用芬兰全国死亡登记处资料(1994-2009)也验证了时机假说,涉及489,105名绝经后女性、330万HRT治疗年的资料。研究者根据开始HRT的年龄,评估CHD致死风险。与≥60岁启用者相比,60岁前启用雌二醇单药或雌二醇/孕激素治疗的CHD标准化死亡率比更低。HRT降低全因死亡风险与激素暴露时间之间几乎呈线性关系^[7]。需要注意,WHI的CEE+MPA研究对象包含1298例既往有CVD的女性。在这部分女性中,HRT与CHD的相关性可能受CVD因素的干扰,从而造成CEE+MPA在一级预防中会增加CHD的影响。WHI研究没有根据基线CVD情况进行人群分层分析,缺乏对既往有/无CVD女性中HRT与CHD相关性的明确分析。

根据年龄或绝经时间对临床试验数据分层的荟萃分析提示,女性在小于60岁和/或绝经10年内启用HRT,可以降低30%~48%的CHD和全因死亡率^[4,5,39,40]。关于相对年轻的绝经后女性(平均年龄55岁)的HRT和全因死亡率的贝叶斯荟萃分析也有近似结果,随机临床试验和观察性研究中全因死亡率降低22%~27%^[40]。一项Cochrane系统性综述表明,小于60岁和/或绝经10年内开始使用HRT,CHD风险大约降低一半[相对风险(relative risk, RR) 0.52; 95% CI 0.29-0.96],全因死亡率降低30% (RR 0.70; 95% CI 0.52-0.95)^[5];反之,60岁以后和绝经10年后开始使用HRT,不影响CHD或全因死亡率,静脉血栓栓塞形成显著增加,但没有证据支持HRT会增加卒中风险。

预防骨折

雌激素是骨代谢的有效调节剂,绝经与骨密度(bone mineral density, BMD)快速下降和下肢骨折风险增加有关。几乎所有预防骨质疏松性骨折的干预试验都是在骨量减少或骨质疏松女性中进行的。绝经后雌-孕激素干预研究(The Postmenopausal Estrogen

Progestins Interventions, PEPI)和WHI是少数的关于HRT对未筛选骨折风险的一般女性的骨健康影响的相关研究。PEPI研究对875名45~64岁(平均56岁)、绝经<10年的女性,分组对照进行CEE单药、CEE+MPA连续联合、CEE+MPA序贯、CEE+微粒化黄体酮序贯与安慰剂对照的一系列代谢指标研究^[41]。所有治疗方案均增加了约2% (髌关节)和5% (脊椎)的BMD,各方案之间没有统计学差异^[42]。WHI不仅评估BMD,还进一步研究了骨折发生率。WHI平均年龄(63岁)比PEPI平均年龄大7岁,WHI的CEE单药和CEE+MPA试验均发现,治疗3年后髌关节BMD增加约3.5%^[43,44]。总体来讲,WHI中CEE单药和CEE+MPA对骨健康的益处近似,两种方案均使髌部骨折减少33% (髌部骨折是骨质疏松最灾难性的结果),分别减少36%和32%的脊椎骨折;各种骨折的总体发生率降低近25%^[11]。

雌激素对主要器官系统的影响,并与其他药物治疗的比较

雌激素对绝大多数主要器官系统具有重要的作用。雌激素维持阴道和泌尿道内环境稳态^[3],促进动脉血供^[45],抑制亚临床动脉粥样硬化^[37,38],提高非动脉粥样硬化相关血脂比例^[41],降低糖尿病发病率^[46],预防骨量丢失促进骨重建^[47],抑制破骨细胞的过度活性^[48],通过促进生长和减轻炎症反应,维持中枢神经系统和脊髓的神经元健康^[49]。拒绝HRT导致需要增加特殊药物来预防或治疗内源性雌激素减少产生的影响。例如,使用他汀类药物预防冠状动脉疾病;使用双膦酸盐、选择性雌激素受体调节剂、核因子- κ B受体活化因子配体抑制剂和各种其他方案治疗骨量减少;使用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂治疗潮热。但是,没有任何方法能对雌激素的所有靶器官发挥生理作用;所有方法都存在各自的副作用。

在绝经前后不久启动HRT可以降低CHD发病率和全因死亡率;他汀类降脂药对CHD的一级预防无作用,对全因死亡率的一、二级预防无作用^[50]。不同于HRT可以减少新发糖尿病,他汀类药物增加糖尿病发病风险、特别是增加绝经后女性的糖尿病风险^[50]。此外,至少有4项随机对照试验结果提示,他汀类药物治疗的绝经后女性乳腺癌风险高于安慰剂组^[51-54]。其他心血管病药物的乳腺癌相关风险甚至高于HRT。例如,有研究提示治疗高血压和心绞痛的钙通道阻滞剂显著增加乳腺导管癌风险 (RR=2.4)和乳腺小叶癌风险 (RR=2.6);相比之下,HRT与乳腺癌之间的风险比通常小于1.3^[55]。与

HRT不同,双膦酸盐与骨折(特别是股骨干非典型性螺旋骨折和下颌骨坏死)、心房颤动和心血管病死率显著有关^[56-58]。HRT是改善潮热最有效的治疗方法;虽然选择性5-羟色胺再摄取抑制剂能缓解近50%的潮热症状,但是该药物增加了骨折相关风险^[59,60]。

痴呆

早在WHI之前就有一些大型观察性研究发现,HRT与降低阿尔茨海默病和其他痴呆症发病率有关^[61-63]。为了探索这个问题,WHI在主要试验之外增加了记忆研究(WHI Memory Study, WHIMS),但需要注意的是WHIMS研究对象是≥65岁的女性。研究者之所以这样限定,是因为他们认为65岁以下女性的痴呆发病率极低,在约8年的第一阶段试验中无法分析治疗对痴呆的影响。不仅没有受益,WHIMS还发现65岁以上女性轻度认知障碍和痴呆症发病率在CEE和CEE+MPA两组中均有所增加^[64,65]。就像WHI发现60岁以上女性启动HRT会意外增加心血管事件一样,这些结果可以解释为HRT启动较晚导致雌激素的正性作用发生逆转。在WHI长达18年的随访研究中,对于基线平均年龄为63岁的整个人群队列,CEE或CEE+MPA与痴呆相关病死率显著降低相关。其中,CEE单药的相关性最强^[8]。女性雌激素对卒中的影响研究(the Women's Estrogen for Stroke Trial, WEST)发现,对患有脑血管疾病的女性接受雌二醇治疗3年后,入组时简易智能量表测试结果正常者的认知功能减退发生率明显低于入组时测试结果异常者(RR=0.46; 95% CI 0.24-0.87)^[66]。

HRT的目前观点与信息

基于WHI研究中CEE+MPA组发现的乳腺癌和CHD风险有所增加(但无统计学差异),美国食品和药品监督管理局在2002年对所有HRT方案发出黑框警告。虽然后续研究的数据与前期有所不同,包括CEE单药研究中两个终点的不同结果,这个警告至今仍未发生重大变化。这个警告和主流媒体对WHI最初结果空前持久的关注导致了患者抵触HRT,医务人员不愿接受临床培训。在被普遍误解的证据基础上发生的一连串事件,导致目前更年期治疗严重不合理。用未经验证的方法治疗更年期症状的患者逐渐增多,其中许多治疗缺乏监管而且本身存在风险。适合HRT的患者在科学证据和个人观念之间存在严重脱节。一代临床医生在HRT风险/获益评估和

HRT治疗方面缺乏足够培训。因为培训不充分,一些临床医生采纳大众媒体的负面观点,不更新学习文献。结果导致许多医生在临床实践中不使用HRT,对于适宜患者不做HRT选择告知。

在美国,对HRT风险/获益的正确认知匮乏引起了医疗保险对方限制——即使医生愿意开具HRT处方,患者也会面临费用问题。美国一项普遍投保的保险计划中,一个月HRT费用大约200美元^[67];相比之下,阿托伐他汀预防冠心病和阿仑膦酸钠治疗骨量减少的用药费加起来不到10美元^[67]。美国的其他保险计划中这些药物的费用也是类似的。前文提到过,他汀类和双膦酸盐联合用药比CEE单药的不良反应严重,可能比CEE和孕激素联合用药的不良反应也严重。保险计划导向使用的各种药物在作用机制上不能通过模仿雌激素的生理作用来预防疾病,而且不良反应多。

经皮雌激素的推广普及

更年期其他补充或替代治疗方法增加的同时,HRT的药物种类和给药剂型也增多了。最大的变化是口服雌激素发展到透皮吸收雌激素。在各类透皮雌激素中,未经监管机构批准的合成“生物同质性雌激素”很受欢迎。经皮激素中除了雌二醇,还包括雌酮和雌三醇,以及孕激素和雄激素的复合物。医学会一直反对这类产品。这些产品尽管被标榜为“天然的”,实际是在实验室里合成的^[68]。它们不受调控,激素释放也不稳定,其中一些激素成分没有标注。关于这类药物的安全性宣传没有理论基础。实际上,有证据支持生物同质性雌激素产品可能导致子宫内膜癌^[69]。

尽管如此,可以获得通过了药物分级和FDA批准的经皮生物同质性雌激素贴剂或凝胶。需要注意的是,经皮雌激素只有雌二醇,而口服雌激素有很多,其中研究最多的口服雌激素是CEE(一种雌激素混合物,以雌酮硫酸钠与马烯雌酮硫酸钠为主,雌二醇含量极少)。更年期常用的其他口服雌激素包括雌二醇、酯化雌激素、雌酮硫酸酯哌嗪。与雌二醇和一些其他口服雌激素制剂相比,CEE中混合雌激素代谢转化使循环中的雌激素与多种受体存在亲和性,有雌激素受体激动作用和拮抗作用,或类似选择性雌激素受体调节剂的活性。

经皮雌激素推广使用后的观察性数据提示,用药相关血栓并发症风险有所下降^[70]。经皮贴剂每星期更换1至2次,使用更加方便;而口服雌激素需要每日用药。也有雌激素和孕激素的复合贴剂上市;否则,对于有子宫的

女性,经皮剂型使用便捷的优势会被每天额外使用孕激素而抵消。经皮凝胶和膏剂也需要每日用药,因此不如贴片更受欢迎。在一项对93,676名绝经后女性的WHI观察性研究发现,经皮雌二醇比口服CEE的CHD、卒中和心血管死亡率略有降低(无显著差异趋势),但全因死亡率未下降^[71]。美国的一项1999年至2011年健康保险理赔配对队列研究提示,经皮雌激素比口服雌激素的心血管并发症更低(包括CHD、心绞痛、心力衰竭,卒中、短暂性脑缺血发作,肺栓塞和其他静脉血栓),发生率为0.81(95% CI 0.67–0.99),不考虑使用的雌激素类型^[72]。英国的两项大型病例对照研究发现,口服HRT方案增加静脉血栓风险,而经皮用药不增加相关风险。CEE比雌二醇的风险更高;在口服剂型中,CEE+MPA方案的相关风险最高,雌二醇+地屈孕酮方案的相关风险最低^[73]。

经皮雌激素的临床试验数据仅限于一些受试者不足1000人的相对小规模研究。这些试验的研究终点是中间指标,而非患病率差异。Kronos早期雌激素预防研究(Kronos Early Estrogen Prevention Study, KEEPS)评价了727名健康新近绝经女性使用经皮雌激素(雌二醇50 μg/日)、低剂量口服雌激素(CEE 0.45 mg/日)和安慰剂用药4年后颈动脉内膜-中层厚度。治疗组之间的颈动脉内膜-中层厚度没有显著差异^[74]。

早期的一项观察性研究报告也提出经皮雌激素给药乳腺癌风险更低^[26]。但是,对同一群受试人群的后续研究报道提示,单用雌激素增加乳腺癌风险(RR 1.29; 95% CI 1.02–1.65);雌激素+微粒化黄体酮(RR 1.00; 95% CI 0.83–1.22)、雌激素-地屈孕酮(RR 1.16; 95% CI 0.94–1.43)方案中的孕激素成分中和了这些风险,但无统计学差异;雌激素+其他孕激素方案的乳腺癌风险显著增加(RR 1.69; 95% CI 1.50–1.91)^[27]。

各种孕激素研究结果的对比

更年期治疗中孕激素的唯一作用是预防子宫内膜增生和子宫内膜癌。所以,孕激素不适用于子宫切除后的女性。所有临床试验和大多数观察性研究发现多种孕激素的代谢效应对疾病结局的重要差异。PEPI临床试验发现,序贯使用微粒化黄体酮、连续使用MPA、序贯使用MPA均可以有效保护子宫内膜。在升高高密度脂蛋白胆固醇方面,CEE单药和CEE+微粒化黄体酮有相似的作用,比CEE+MPA更有效。与此类似,CEE单药和CEE+微粒化黄体酮对餐后2小时血糖没有影响,

而CEE+MPA轻度升高餐后2小时血糖^[41]。WHI研究和HERS研究中,包含CEE+MPA在内的以CEE为基础的方案降低2型糖尿病的发生率^[11,75]。一项对107项HRT随机对照试验的荟萃分析提出强有力的证据,表明HRT显著减少了新发糖尿病^[46]。

各种孕激素在临床上最重要的区别也许是对乳腺组织的影响。一项对71名绝经后女性的临床试验中,CEE+MPA序贯治疗或经皮雌二醇+微粒化黄体酮(TDE+MP)序贯治疗2个周期后进行评价。对Ki-67/MIB核抗原表达进行分析,结果发现与基线($p=0.003$)和TDE+MP组($p=0.05$)相比,CEE+MPA组的细胞增殖显著增加。而TDE+MP组相对基线的细胞增殖并无显著增加^[76]。该结果与一项对卵巢切除后的食蟹猕猴进行的长期实验结果一致。在这个动物模型中,与安慰剂相比,雌二醇+黄体酮没有显著增加乳腺上皮细胞的增殖(以Ki-67表达反映, $p=0.47$ 乳腺小叶上皮; $p=0.72$ 乳腺导管上皮)。相反,与安慰剂相比,雌二醇+MPA显著增加194%的乳腺小叶上皮增殖($p=0.009$)和544%的乳腺导管上皮增殖($p=0.006$)^[77]。

现代HRT是更年期管理的治疗选择之一

必须结合每位女性关注的临床表现和体格检查结果进行个体化更年期评估。对于需要缓解血管舒缩症状的女性,雌激素是最有效的治疗方法,尽管其他方法或许也会有效。对于合并有血管舒缩症状和其他问题的女性(例如绝经生殖泌尿系统综合征、骨量减少),HRT作为一种方案能解决多种问题,其有效性逐渐凸显。即使没有明显的血管舒缩症状,HRT对于有慢性病高风险的绝经10年内健康女性也是很好的选择^[78]。HRT可以有效改善生活质量,与其他不含雌激素的药物相比优势显著^[79]。目前临床上可选择的雌激素包括CEE、口服雌二醇、经皮雌二醇,每种雌激素都有多个剂量以达到不同的治疗目标。WHI研究提示CEE单药治疗可降低乳腺癌风险。对于有子宫的女性,微粒化黄体酮比MPA具有更有利的代谢特征,并降低乳腺的增殖效应。尽管缺乏与其他孕激素进行头对头比较的数据结果,地屈孕酮、炔诺酮、屈螺酮是其他可选择的孕激素。

临床数据提示,女性在60岁之前或绝经10年内启动HRT,全因死亡率下降。根据治疗药物方案的不同,CHD风险可能降低,骨折风险会降低,对痴呆可能有保护作用。在停止HRT后,即使年龄超过60岁,一部分女性可能会出现血管舒缩症状和绝经生殖泌尿系统综合征的

复发,并且发生骨量快速丢失。当停用有效治疗后,血管疾病和骨折风险再次增加^[14,16,17]。因此,在对每例患者用药获益风险进行长期个体化评估的前提下,没有必要强制性限定MHT的使用期限^[68]。

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

Source of funding Nil.

参考文献

1. Women's Health Concern. Complementary/alternative therapies for postmenopausal women. 2020. Available from: <https://www.womens-health-concern.org/help-and-advice/factsheets/complementaryalternative-therapies-menopausal-women/>
2. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002978
3. North American Menopause Society. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015;22:1155–74
4. Salpeter S, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804
5. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(3):CD002229
6. Salpeter SR, Buckley NS, Liu H, Salpeter EE. The cost-effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122:42–52
7. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 2015;22:976–83
8. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2017;318:927–38
9. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357–65
10. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: Randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409
11. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68
12. Stagnitti MN, Lefkowitz D. Trends in hormone replacement therapy drugs utilization and expenditures for adult women in the U.S. Civilian Noninstitutionalized Population, 2001–2008. Medical Expenditure Panel Survey, Statistical Brief #347, US Agency for Healthcare Research and Quality, November 2011
13. Centers for Disease Control. Health U.S. Resident population, by age, sex, race, and Hispanic origin: United States, selected years 1950–2016. 2017. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/2017/001.pdf>
14. Karim R, Dell RM, Greene DF, Mack WJ, Gallagher JC, Hodis HN. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011;18:1172–7
15. Sarrel PM, Njike VY, Vinante V, Katz DL. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women aged 50 to 59 years. *Am J Public Health* 2013;103:1583–8
16. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4588–94
17. Venetkoski M, Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, et al. Increased cardiac and stroke death risk in the first year after discontinuation of postmenopausal hormone therapy. *Menopause* 2018;25:375–9
18. Wang C, O'Neill SM, Rothrock N, et al. Comparison of risk perceptions and beliefs across common chronic diseases. *Prev Med* 2009;48:197–202
19. Covello VT, Peters RG. Women's perceptions of the risks of age-related diseases, including breast cancer: reports from a 3-year research study. *Health Commun* 2002;14:377–95
20. Stevenson JC, Farmer RDT. HRT and breast cancer: a million women ride again. *Climacteric* 2020;23:226–8
21. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Women's health initiative steering committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12
22. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing group for the women's health initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin for healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321–33
23. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647–57
24. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA* 2020;324:369–80
25. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's health initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103–15
26. Fournier A, Berrino F, Riboli E, et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005;114:448–54
27. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: Results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103–11
28. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159–68
29. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Working Groups III and IV. Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, Second Edition. Geneva, 1999. ISBN 92 9036 070 4
30. Women's Health Initiative Investigators. Protocol for the clinical trial and observational study components. Available from: <https://www.whi-org.s3.us-west-2.amazonaws.com/wp-content/uploads/Protocol-1993-2005.pdf>
31. Langer RD. On the need to clarify and disseminate contemporary knowledge of hormone therapy initiated near menopause. *Climacteric* 2010;13:303–6

32. Langer RD. The evidence base for HRT: what can we believe? *Climacteric* 2017;20:91–6
33. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–34
34. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) research group. *JAMA* 1998;280:605–13
35. Hwang J, Hodis HN, Hsiai TK, Asatryan L, Sevanian A. Role of annexin II in estrogen-induced macrophage matrix metalloproteinase-9 activity: The modulating effect of statins. *Atherosclerosis* 2006;189:76–82
36. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003;349:535–45
37. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939–53
38. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, ELITE Research Group, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–31
39. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363–6
40. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122:1016–22
41. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273:199–208
42. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density, results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996;276:1389–96
43. Cauley J, Robbins J, Chen Z. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729–38
44. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:817–28
45. Langer RD, Criqui MH, Barrett-Connor EL, Denenberg JO, Fronck A. Estrogen is associated with greater arterial flow velocities in older women. *Can J Cardiol* 1997;13:330B
46. Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538–54
47. Christiansen C, Christensen MS, Transbøl I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981;1:459–61
48. Shevde NK, Bendixen AC, Dienger KM, Pike JW. Estrogens suppress RANK ligand-induced osteoclast differentiation via a stromal cell independent mechanism involving c-Jun repression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:7829–34
49. Brinton RD, Chen S, Montoya M, Hsieh D, Minaya J. The estrogen replacement therapy of the Women's Health Initiative promotes the cellular mechanisms of memory and neuronal survival in neurons vulnerable to Alzheimer's disease. *Maturitas* 2000;34:S35–S52
50. Faubion SS, Kapoor E, Moyer AM, Hodis HN, Miller VM. Statin therapy: does sex matter? *Menopause* 2019;26:1425–35
51. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–30
52. Clearfield M, Downs JR, Weis S, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS): efficacy and tolerability of long-term treatment with lovastatin in women. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:971–81
53. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–9
54. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, 4S Group, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004;364:771–7
55. Li CI, Daling JR, Tang MTC, Haugen KL, Porter PL, Malone KE. Use of antihypertensive medications and breast cancer risk among women aged 55 to 74 years. *JAMA Intern Med* 2013;173:1629–37
56. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22
57. Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;364:1728–37
58. Bhuriya R, Singh M, Molnar J, Arora R, Khosla S. Bisphosphonate use in women and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010;142:213–17
59. Hodis HN, Mack WJ. The timing hypothesis and hormone replacement therapy: a paradigm shift in the primary prevention of coronary heart disease in women. Part 2: Comparative risks. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1011–18
60. Sheu Y, Lanteigne A, Stürmer T, Pate V, Azrael D, Miller M. SSRI use and risk of fractures among perimenopausal women without mental disorders. *Inj Prev* 2015;21:397–403
61. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 1996;156:2213–17
62. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997;48:1517–21
63. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:429–32
64. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative memory study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651–62
65. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947–58
66. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:387–93
67. Humana formulary accessed 08.14.20. Available from: <https://drug-pricing.humana.com/drug-search>
68. Baber RJ, Panay N, Fenton A. IMS 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
69. Constantine GD, Kessler G, Graham S, et al. Increased incidence of endometrial cancer following the Women's Health Initiative: an assessment of risk factors. *J Womens Health (Larchmt)* 2019;28:237–43

70. Scarabin P-Y, Oger E, Plu-Bureau G. Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428–32
71. Shufelt CL, Merz CN, Prentice RL, et al. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: Findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2014;21:260–6
72. Simon JA, Laliberté F, Duh MS, et al. Venous thromboembolism and cardiovascular disease complications in menopausal women using transdermal versus oral estrogen therapy. *Menopause* 2016; 23:600–10
73. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810
74. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:249–60
75. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:1–9
76. Murkes D, Conner P, Leifland K, et al. Effects of percutaneous estradiol-oral progesterone versus oral conjugated equine estrogens-medroxyprogesterone acetate on breast cell proliferation and bcl-2 protein in healthy women. *Fertil Steril* 2011;95:1188–91
77. Wood CE, Register TC, Lees CJ, Chen H, Kimrey S, Cline JM. Effects of estradiol with micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on risk markers for breast cancer in postmenopausal monkeys. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:125–34
78. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014;17:540–56
79. Utian WH, Woods NF. Impact of hormone therapy on quality of life after menopause. *Menopause* 2013;20:1098–105

文后点评

从上世纪40年代开始,以结合雌激素为基础的绝经激素治疗(MHT)曾经盛兴半个多世纪。2002年WHI结果公布后,MHT的接受度跌入谷底。此后,无论是广大民众还是非妇科内分泌专业的临床医生,对于MHT缺乏了解,甚至存在恐慌和偏见。事实上,性激素补充治疗有效缓解一系列更年期症状的近期获益和坚持用药对骨健康和代谢等的远期获益从未被质疑;舆论争议的焦点主要还是对乳腺癌、心血管等副作用的担忧。乳腺癌作为最受关注的风险,主要与孕激素的种类(人工合成孕激素)和用药时长有关。因此,目前国内外更年期管理领域的指南/专家共识中,均推荐使用天然黄体酮或接近天然的地屈孕酮。充分的循证证据表明:性激素补充治疗对心血管健康的影响取决于开始启用的年龄和/或绝经时间。在60岁以前或绝经10年以内,启用性激素补充治疗可以降低全因死亡率和发生冠心病、骨质疏松和痴呆的风险。

人口老龄化时代已经到来,中国女性有长达1/3以上的生命时间处于围绝经期和绝经后期。应重视这部分女性的生命质量,医务人员加强自身业务培训的同时,进行科普宣传以提高大众对性激素补充治疗的科学认识。医务工作者有义务向更年期女性充分告知性激素补充治疗的获益/风险,让患者在充分知情的前提下进行更年期管理的治疗决策。

(北京协和医院 陈蓉)

综述

复合生物同质性绝经激素治疗——医生视角

Compounded bioidentical menopausal hormone therapy – a physician perspective

C. A. Stuenkel

University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, CA, USA

雷小敏 译校

摘要

2002年妇女健康倡议 (Women's Health Initiative, WHI) 临床试验联合激素治疗组的初步结果是揭示女性绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 80年发展史的关键节点。MHT的批准从监管部门及时退出, 伴随而来的是合成制药“生物同质性”激素治疗行业的快速发展。早在WHI研究之前, 制药公司招募了开具处方者, 有效地推广了复合生物同质性激素治疗 (compounded bioidentical hormone therapy, cBHT)。其惊人的结果起到了催化剂的作用, 使复合激素的生产实现飞跃。它们有不同的调节, 基本上未经研究, 并且标记不一致。在这篇综述中, 直到2020年被美国国家科学、工程和医学研究院发现和推荐时, cBHT的崛起和监管的双重标准才显得黯然失色。调查是由美国食品和药品监督管理局委托进行的, 其任务是: 提供cBHT的临床效果的循证总结; 评估安全性和有效性的证据是否支持cBHT的使用; 并确定可能需要cBHT来替代经批准的药物产品的患者人群。他们的结论与严谨的科学相一致, 他们的建议也与全球更年期学会相一致。

ARTICLE HISTORY

Received 14 August 2020
Accepted 8 September 2020
Published online 19 October 2020

关键词

复合型; 生物同质性;
更年期; 激素治疗;
风险和获益

绝经激素治疗 (MHT) 的现状

过去二十年, 全球专家最终达成共识, 绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 在精心挑选的患者中是一种安全、有效缓解更年期症状的方法^[1-4]。妇女健康倡议 (Women's Health Initiative, WHI) 明显改进了对年龄的分层, 随机临床试验 (randomized clinical trial, RCT) 结果更好地定义了MHT在年龄小于60岁或绝经后10年内的女性中有更好的获益和风险^[5-7]。此外, 由于最早的临床结局RCT几乎只关注口服结合雌激素联合或不联合醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate, MPA) 的作用效果^[6,8,9], 因此, 最近对不同制剂、不同给药方式和较低剂量^[10-13]进行了评估。

美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和世界各地的类似注册机构的监管批准显著扩大了MHT的可用选择。批准过程需要安慰

剂对照的RCT证实有效缓解症状 (通常持续12周) 和评估安全性 (主要是对子宫内膜的1年评估)^[14]。MHT制剂是由已获得许可和批准的工厂遵循现行药品生产质量管理规范生产的, 以确保清洁度, 内容物纯度和配料一致性。要求批准的产品包括患者包装说明书, 详细说明MHT的含量、风险和获益, 以及加框警告, 并建议指定类别的效应。因为, 根据FDA, 所有产品都被认为有类似的风险。FDA批准的现有MHT的选择从未如此广泛。

因此, 很难理解MHT-复合生物同质性激素治疗 (compounded bioidentical hormone therapy, cBHT) 完全独立、不同调节、基本未经研究、标记不一致来源的医学理由。“生物同质性”一词在很多方面被使用: 作为一个营销术语, 暗示激素是天然的或更安全的; 或者作为一个技术术语, 暗示化学结构与内源性激素的化学结构相同^[15]。无论原料的来源如何, 必须通过生化方法合成

“生物同质性”激素。“生物同质性”激素治疗有FDA批准的BHT (FDA-BHT) 和合成BHT (cBHT) 制剂。

cBHT行业的演变

这种分歧是如何产生的? cBHT行业的扩张通常归因于在2002年宣布WHI联合治疗初步结果后被批准的MHT的外流^[16]。许多研究已经追踪了在美国^[17-20]与其他国家^[21-23]FDA批准的MHT处方量, 结果发现, 与WHI前水平相比, 显著下降了70%~80%。

然而, 合成药剂师对cBHT的推广早在几年前就开始了。1995年, 绝经后女性的雌-孕激素干预研究 (Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention Study, PEPI) 证实, 微粒化黄体酮 (micronized progesterone, MP) 相对于MPA在代谢方面的获益^[8]。由于MP还没有得到FDA的批准, 从业者转型到制药公司。随后, 1998年心脏与雌-孕激素的研究 (the Heart and Estrogen Progestin Study, HERS) 的中期报告指出, 结合雌激素和MPA的联合治疗并不能如预期一样提供冠状动脉性心脏病的二级预防^[9], 由此产生了一个假设, 如果研究的是MP而不是MPA^[24], HERS研究可能会产生一个积极的结果。尽管MP在1998年底获得了FDA的批

准, 但cBHT行业已经认识并利用了MHT市场上的差距, 努力远离WHI中使用的制剂。2013年, 在100个网站上对cBHT进行网络推广和营销, 其中包括关于安全性的误导性声明, 特别是关于降低乳腺癌风险的宣传^[25]。cBHT产品最终扩展到包括雌激素——雌三醇单独或与雌二醇 (双雌激素) 的联合使用, 或与雌二醇、雌酮 (三雌激素) 和孕酮的联合使用; 还有孕激素和雄激素类——孕烯醇酮、脱氢表雄酮和睾酮。除雌二醇和孕酮外, 没有一种药物被FDA批准用于女性的系统性使用 (表1)。2019年, 复合型药房在开出复方处方时向患者分发问卷, 激素治疗 (50.1%) 是最常见的适应证之一^[28]。

选择cBHT: 患者/处方者的视角

为什么选择cBHT而不是FDA-BHT?在2007~2008年间, 21位女性的访谈和焦点小组数据提供了一些见解^[29]。出现了两个主题: 推动女性远离传统的MHT的“推动动机”; 以及吸引女性进入cBHT的“拉动动机”。在WHI初步报告之后, 女性希望避免传统激素疗法, 因为她们对其安全性感到恐惧和不确定, 对结合雌激素有强烈的厌恶以及对医疗系统的整体不信任。他们认为医疗系统无视他们的担忧, 过于依赖药物而忽视了更多的临床治疗。对

表1 用于治疗更年期症状的全身性生物同质性激素治疗制剂^[26]

激素	BHT合成制剂	FDA-BHT
雌激素 雌二醇	不同剂量的胶囊、含片、乳膏、凝胶、溶液、药丸、注射剂	口服片剂: (0.5, 1.0, 2.0 mg); 经皮贴片: (14, 25, 37.5, 50, 75, 100 µg); 凝胶、乳剂、喷剂 (多个剂量)
雌三醇 ^a 双雌激素 (20%雌二醇; 雌三醇80%) 三雌激素 (10%雌二醇; 雌 三醇80%; 10%雌酮)	胶囊、乳膏、凝胶、药膏	阴道环 (全身水平, 持续 90 天) n/a
孕激素	胶囊、乳膏、凝胶、含片、油、药丸、溶液、喷雾剂、栓剂、混悬剂、片剂;	口服微粒化黄体酮 (100、200 mg) 阴道孕酮凝胶 (4%、8%) ^b 黄体酮阴道用药 (100 mg) ^b
联合治疗	雌二醇+孕酮 雌二醇、雌三醇、孕酮、脱氢表雄酮、睾酮、任何组合	口服雌二醇 1 mg+ 微粒化黄体酮 100 mg
雄激素 睾酮 DHEA ^d	胶囊、乳膏、乳液、含片、软膏、药丸、溶液、喷剂等 胶囊、乳膏、凝胶、插入剂、溶液、栓剂	睾酮凝胶 ^c 阴道用药局部治疗 (脱氢表雄酮)

BHT, 生物同质性激素治疗; FDA, 美国食品和药品监督管理局; n/a, 不可用。

^a 雌三醇是一种内源性雌激素, 在妊娠期间表现突出。目前还没有FDA批准的雌三醇制剂。在美国, 因为雌三醇纳入美国药典专著, 故允许合成雌三醇。在其他国家, 阴道用雌三醇制剂可用于治疗绝经泌尿生殖系统综合征的症状。

^b 没有被FDA批准用于绝经; 批准用于支持辅助生殖技术。

^c FDA批准的用于男性的制剂可以用于女性的滴定法测量^[27]; 没有FDA批准的制剂被正式批准用于女性。

^d DHEA是一种肾上腺雄激素, 在美国它被批准用于局部阴道治疗。

cBHT的“吸引”反映了一种信念，即它能有效地控制他们的症状，并认为cBHT更安全，且定制个体化，并伴随着加强临床护理和关注^[29]。一项针对美国医生的调查发现，cBHT最有可能是由健康医生而不是全科医生或产科/妇科医生处方的药物^[30]。抗衰老医学专家对患者的访谈强调了cBHT是一种“自然”疗法的总体观点^[31]；在另一项调查中，医生们认为“定制化”是证明cBHT合理性的重要因素^[32]。

另一个考量是，在没有标签的情况下，女性可能并不总是知道FDA批准的BHT和cBHT之间的区别。10%^[33]至50%^[34]的受访女性错误地认为cBHT已获FDA批准，76%的女性不确定^[33]。处方者的误解也可能导致使用cBHT。在对参加2012年5月至2013年4月初级保健医学继续教育会议的卫生保健从业者进行调查时，有1/3的人认为BHT只能从制药公司获取^[35]。

cBHT制药行业的监管

在美国，对合成制药行业的监管是复杂的，因此，我们通过一个简要的历史概述来强调持续面临的挑战。美国最初是在1938年，联邦食品、药品和化妆品法案签署通过了药品安全和标签说明^[14,36]。1962年，凯福弗-哈里斯修正案要求药品制造商也要证明其有效性。由于预期合成药物量少，州药品委员会负责监管合成药品，并在一定程度上得到FDA的监督。1992年FDA发布了一份合规政策指南，明确了何时合成制药为非法制药。

1997年，FDA现代化法案包括了一个新的组成部分，第503A条款^[36]。它明确地将传统的、患者专用制药商置于国家监管之下，同时需要有效的患者专用处方，并对市售药品复制品的合成药物进行限制。第503A条款免除了制药企业的新药配方规定。1998年至2002年间，包括美国最高法院在内的一系列诉讼和法院判决都裁定，第503A条款中的广告限制是违宪的，违反了《第一修正案》中规定的复合型药房言论自由的权利。这一裁决实际上宣告了第503A条款全部无效。

2012年，在FDA发出最初警告的10年后，新英格兰药物配置中心分发的鞘内甲基泼尼松龙真菌污染导致20个州出现了751例确认或可能的真菌性脑膜炎，导致9个州的64例死亡^[36,37]。作为回应，2013年药品质量和安全法案 (Drug Quality and Security Act, DQSA) 通过重新颁布第503A条款解决产品无菌问题，对制药公司进一步监管^[38,39]。

DQSA增加了一个新的条款，第503B条款，为合成制

药“外包设施”创建了自愿许可证，该设施可以大规模操作，不需要患者专用处方来合成药物产品。与第503A条款相反，第503B条款要求外包设施遵守现行药品生产质量管理规范，接受FDA的检查，报告与其产品相关的严重不良事件，并向FDA提供生产和销售信息^[38,39]。然而，与药品制造商相比，外包设施仍然免除上市前批准要求（安全性、有效性或生产质量的证据），标签的要求和适当的使用说明，以及药品供应链的安全要求^[39]。DQSA为合成制药行业提供了一个双层架构。

FDA总结了维持对合成制药的负责监督所做的努力^[40,41]，2016年，皮尤慈善信托组织与州监管机构组建了一个咨询委员会，以确定各州综合监管的最佳做法^[42]。其中包括美国药典公约 (US Pharmacopeia Convention, USP) 关于合成制药质量标准的应用和无菌配药的培训。2018年，皮尤慈善信托基金与全美制药委员会协会合作报告称，许多州已经在合成制药监管的建议方面取得了进展，并“有机会更好地保护患者”^[43]。尽管有监管努力，合成制药行业仍在继续增长，放大监管双重标准的影响^[44]。

cBHT使用的估计值

提倡发展和执行更严格的合成制药行业监管的挑战之一是缺乏对所规定和分发的cBHT量的精确跟踪。在美国，没有公开可访问的销售和库存分布的信息。2016年对美国药剂师的一项调查估计，每年有2600万到3300万张cBHT处方被配药，总销售额约为13~16亿美元^[45]。

在一项针对美国女性的调查中，估计有100~250万≥40岁的女性使用cBHT^[33]。这将占到MHT年处方量的28%~68%，收入可达10~20亿美元^[33]。北美绝经学会对3725名绝经后女性进行的一项在线调查发现，9%的女性使用MHT，1/3的女性使用cBHT^[34]。在40~44岁的女性中，40%的女性使用cBHT，几乎与FDA批准的MHT持平^[34]。另外估计，澳大利亚女性目前使用为1.1%^[46]，美国女性早期调查为14%^[47]。

应国家科学、工程和医学研究院 (the National Academies of Science, Engineering, and Medicine, NASEM) 的要求，FDA提供了来自注册503B外包设施的数据；2017年，他们生产了3,777,663件单独包装的cBHT产品，2018年生产了4,215,899件^[26]。私人营销报告估计，全球复合制剂的市场收入在20亿到90亿美元之间^[26]。预计未来几年将增长3%~7%，到2022~2024年，全球复合制剂的市场规模预计将达到100~140亿美元^[26]。

新出现的cBHT安全问题

由于各州制药委员会的监测不一致，不良事件报告缺乏透明度和可及性，识别cBHT的安全问题一直具有挑战性。随着cBHT使用量的增加，出现了一些令人担忧的问题。

cBHT含量不一致

2001年FDA对cBHT含量进行分析时，药效变化较大；31%的样品低效^[14]。FDA在2006年进行的第二次评估显示，33%的样品要么是低效，要么是高效^[14]。在2013年的一项调查研究中，*MORE*杂志的一名记者填写了各州的12份cBHT处方。分析发现，胶囊中雌激素含量增加高达2.5倍，但孕酮含量只有约80%^[48]。在最近的一份报告中，对13家药房含有雌二醇和孕酮的胶囊和霜剂的处方进行分析时，其含量因强弱不一而有所不同^[49]。

子宫内膜的可能后果

调查结果和病例报告提供了有限但可信的证据，表明使用cBHT的女性子宫内膜癌风险增加，这可能是雌激素过量 and/或孕激素使用不足的后果^[14,34,50]。在2006~2012年期间，FDA批准的MHT使用持续下降，而cBHT的使用增加，子宫内膜癌的发病率增加了10%^[50]。

药丸中超生理浓度的激素水平

2019年的一项回顾性队列研究测量了539名绝经后女性的血清雌二醇和睾酮浓度（384名使用cBHT药丸，155名使用FDA-BHT），在那些使用cBHT药丸的女性中^[51]，雌二醇浓度237.70 pg/ml；872.36pmol/l）和睾酮浓度（192.84 ng/dl；6.69 nmol/l）升高^[51]。4例女性的雌二醇水平>1000 pg/ml（3670 pmol/l）；9例女性的睾酮水平>400 ng/dl（13.88 nmol/l）^[51]。轶事报道证实了与cBHT药丸治疗相关的显著和持续的睾酮水平升高^[52]。2019年关于女性使用睾酮的全球共识中建议不要使用cBHT制剂，特别是导致超生理浓度的药丸和注射剂^[27]。

不良事件报告不完整

在DQSA中规定，不良事件报告在503B条款中作为外包设施的要求。但各州药事委员会对不良事件的处理并不一致，各州之间又缺乏整合，提交后无法查阅现有报告，以及缺乏向FDA报告，使观察到的风险沟通变得复杂化。2018年，在对一家销售cBHT药丸公司的例行检查中，FDA发现了4202份不良事件的汇编记录从未报告

给FDA^[53]。这些报告涉及到cBHT的药丸治疗（主要是睾酮，由外包设施合成）与癌症（包括子宫内膜癌和前列腺癌）、卒中、心脏病、深静脉血栓形成、蜂窝织炎的相关性可能与药丸的释放有关。超治疗浓度的激素治疗与精神性不良事件和症状性室性早搏相关^[53]。

cBHT乳霜意外转移

一些FDA批准的皮肤雌二醇和睾酮制剂的包装标签提醒可能意外转移到幼童和宠物身上，并提供了尽量减少这种情况发生的指导。病例报告强调了皮肤雌二醇产品（主要是cBHT乳霜）从成人转移到儿童^[54-56]和宠物^[57-60]的例子。并发症包括在评估儿童男性乳房发育症状时延误正确诊断，以及评估动物性发育（乳头和外阴扩大）的不必要且昂贵的诊断程序，特别是在绝育后。

监管双重标准的后果

问题是，cBHT和FDA批准的MHT的双重标准是否对女性有害^[44]。cBHT产品尚未在RCT中进行疗效和安全性评估，除了轶闻证据和一些观察性研究支持其使用外，“完全缺乏科学证据”^[61]。此外，在调查中，女性（和一些临床医生）错认为cBHT是经FDA批准的^[33,34]。cBHT产品缺乏与FDA-MHT要求的相同加框警告的患者说明书，给患者提供了安全性错觉，cBHT的不良事件报告也不一致^[53]。

国家科学、工程和医学研究院（NASEM）的评估

2018年9月，FDA委托NASEM进行以下指控：

基于现有的证据，总结研究结果并就复合生物同质性激素补充治疗（Bioidentical Hormone Replacement Therapy, BHRT）药品的临床应用提出建议；现有的安全性和有效性证据是否支持使用复合BHRT药物治疗患者；以及可能需要一种用复合BHRT药物代替FDA批准的药物的患者群体^[62]。

一个由12名成员组成的委员会召集并邀请了包括更年期专家、法律专家、女性健康临床医生、合成药剂师、cBHT处方者和使用cBHT的患者在内的利益攸关方提供证词。他们利用以前没有的资源和数据进行了严格的调查。这使我们能够全面分析和制定基于证据的建议。

2020年7月1日，委员会发布了353页的报告“复合生物同质性激素治疗的临床应用：安全性、有效性和使用回顾”^[26]。六项主要建议解决了委员会关于cBHT临床效用的结论（表2）。底线是使用cBHT应限于对FDA批

表2 国家科学、工程和医学科学院2020年的建议^[26]**建议1:限制cBHT制剂的使用**

- 对FDA批准的产品的活性药物成分或赋形剂有过敏的记录
- 不同剂型的书面要求

警告

- 单纯患者偏好不应决定cBHT制剂的使用
- cBHT剂量的效力不应超过FDA批准的激素治疗
- 任何cBHT的使用都应符合已建立的临床指导, 并需要共享决策和严格监测长期风险的文件

建议2:审查作为FDA难于合成的候选生物同质性激素治疗和剂型清单

- 药品调配咨询委员会 (Pharmacy Compounding Advisory Committee, PCAC) 应审查cBHT的候选药物: 雌二醇、雌酮、戊酸雌二醇、雌三醇、脱氢表雄酮、孕诺酮、孕酮、睾酮、环丙酸睾酮和丙酸睾酮

警告

- 由于药物配方差异、稳定性和质量控制, 这些候选药物存在与缺乏生物利用度数据和产品间变异性相关的安全性和有效性问题
- 考虑以药丸剂型配制的所有cBHT制剂作为FDA疑难化合物清单的候选品

建议3:加强对销售、处方、配制和分发cBHT制剂的处方人员和药剂师的教育

- 州医疗委员会、州医疗委员会联合会以及医疗专业学会和协会应倡导为寻求开始或继续处方cBHT的个人提供州一级的认证
- 医疗部门内的非营利专业协会和组织应扩大和促进为处方或cBHT复方制剂的临床医生制定的循证指南和最佳治疗方案。
- 药事委员会、地方和区域性药学院以及非营利性专业医疗和制药协会应制定途径, 更深入支持和鼓励实现关于激素制剂复杂配制的培训

建议4:需要增加联邦和州级的监督, 以更好地解决与cBHT的安全性和有效性相关的公共卫生和临床关注

- 全国药事委员会协会 (National Association of Boards of Pharmacy, NABP) 和各州委员会应扩大和改善其对第503A条复合型药房的监督和审查
 - 为分发的cBHT制剂提供标准化说明书
 - 配方的详细说明
 - 明确标注该制剂尚未获得FDA批准, 因此, 无法获得严格的生物利用度数据
 - 适应证和使用说明、剂量强度和形式、符合现行药品生产质量规范或美国药典的声明标准、使用日期、禁忌证、副作用、潜在不良反应的警告, 以及如何报告不良事件的说明
 - 包括负责分发的cBHT质量和安全性人员的信息以及药房名称和联系信息
 - 包括像FDA批准的药品中使用的加框警告
 - 加强监测能力: 监测、记录和年度报告cBHT制剂的种类、配方、支付者和配药率, 每年向国家战略规划中央储存库提交, 并向公示于大众
 - 监测并报告所有不良事件到州药事委员会, 同时向MedWatch和FDA不良事件报告系统报告
- FDA应继续将公共卫生考虑纳入其对503B部分外包设施的cBHT生产、检测和配药的监管。考虑应该包括:
 - 提供常用cBHT制剂的生物利用度和有效性信息, 并关注质量、纯度和无菌性
 - 为分发的cBHT制剂提供标准化说明书
 - 包括像FDA批准药品中使用的加框警告
 - 修改MedWatch表单, 充分收集和跟踪不良事件数据

建议5:收集和披露利益冲突

- 财务关系 (例如, 在特定的cBHT配方制剂或公司中持有的所有权或投资权益)
- 冲突应该是透明的, 对公众开放, 并在床旁向患者披露
- 州授权委员会应该收集和归档有关财务关系的信息, 并将其保存在一个公众可访问的存储库中

建议6:加强和扩大有关cBHT安全性、有效性和使用的证据

- 评价制剂中所有活性成分的生物利用度
- 资助机构应建立、提供或增加对临床、流行病学和卫生服务研究的资助
- 优先研究目标应包括:
 - 数据收集和监控
 - 不良事件报告 (通过使用由配方和制药商制备的cBHT制剂)
 - 准确确定cBHT的数量、范围和财务成本
- 临床研究
 - 对治疗更年期症状的安全性和有效性影响的临床试验
 - 生成所有活性成分的生物利用度数据
 - cBHT反应中遗传和生活方式差异的观察性研究

cBHT, 复合生物同质性激素治疗; FDA, 美国食品和药品监督管理局。

准产品的某一成分过敏或需要额外剂量或制剂的人群。配药分发时, 制药公司应提供一份包括药物含量的标准化说明书, 并注明该制剂未获FDA批准, 且生物利用度数据不可用。此外, 对于潜在的不良反应, 如FDA批准的产品中使用的加框警告, 包括应该告知潜在的健康风

险。此外, 应向公众提供有关cBHT数量和类型的数据。处方人员、药剂师和药房的财务披露应被收集、合并和提供。应遵循不良事件报告指南。他们的建议在很大程度上与过去10~15年相关医学学会发表的建议大体一致并有所扩展 (表3)。

表3 医学学会推荐声明支持FDA批准的绝经激素治疗而非生物同质性激素合成制剂。

医学会	声明日期 ^a
美国	
美国内分泌医师协会	007, 2011, 2017 ⁶³
美国临床药学会	201464, 2019 ⁶⁵
美国产科医师学院和妇科医生 和美国生殖医学协会	2005, 2007, 2012, 2016, 2018, 2020 ⁶⁶
美国医师协会	2006, 2016 ⁶⁷
美国内分泌学会	2006, 2009, 20153, 201615, 2017, 2019 ⁶⁸
北美绝经学会	2004, 2007, 2012, 2017 ¹
国际	
国际绝经学会	2013, 2016 ⁶⁹
睾酮使用全球共识	2019 ²⁷
英国更年期学会	2019 ⁷⁰
欧洲女性和男性更年期学会	2015 ⁷¹
国家卫生护理研究所	2015 ⁴ , 2019 ⁷²
南非更年期学会	2014 ⁷³

cBHT, 复合生物同质性激素治疗; FDA, 美国食品和药品监督管理局。

^a 除非手稿中已经被引用, 否则引用最新声明的参考文献。先前声明的日期是为了说明这些社团对cBHT关注的持续时间。国际名单并不包罗万象, 但许多国际社会已经认可了国际绝经学会和北美绝经学会的声明。

cBHT: 新的篇章

问题仍然是监管机构(州或联邦政府)、药学委员会和药学会专业协会将如何回应NASEM的建议。虽然州药事委员会对单个制药商负责, 但FDA的额外监督能力超出了目前合法授权和联邦资助的能力, 这可能促进监管的力度。这明确的建议也可能激励从业者立即推进相关措施。

第二个问题是患者是否会受到NASEM结果的影响。《新英格兰医学杂志》(*New England Journal of Medicine*)最近的一篇社论警告说:

……呼吁一个中立或独立“裁判”(个人或专业知识和经验证明他们在某一特定主题上的权威的团体)来证明真相, 是不会改变人们想法的。事实上, 在某些情况下, 专家试图纠正错误信息可能会进一步加深错误的信念^[74]。

NASEM报告包括类似的观察结果:

从这些医患沟通中可以清楚地看到, 许多临床医生、合成药剂师和使用cBHT的患者对药物的安全性和有效性(如果存在)持有最低限度的担忧。证据表明, 混杂因素, 包括未经证实的营销宣传、普遍的错误信息、对制药和保健行业的不信任以及成本, 可能影响患者对cBHT整体临床效用的看法^[26]。

总结

对过去25年的回顾表明, cBHT作为一种替代方案的兴起, 未经测试也未经批准用于治疗更年期症状。cBHT的独特定位突出了传统医疗实践、临床医生和患者视角、药品投入、媒体影响、营销活动、监管机构和立法努力的交叉挑战。至少在过去的15年里, 更年期医疗领域的医学会专家一直建议不要使用cBHT。NASEM的独立科学评估大大提高了对cBHT市场的认识, 并强调了未受监管的cBHT使用存在着未知和潜在危险。他们的结论和由此产生的建议确定了当前合成药物状况的解决步骤。今后, 有责任心的从业人员可以执行NASEM的许多建议。加强政府监管是一个持续的挑战。最终目标是继续提高更年期女性的治疗安全性和护理质量, 同时满足她们的医疗需求。

Potential conflict of interest C. A. Stuenkel, MD, is a founding member of the North American Menopause Society and has served as President (2009–2010), Scientific Chair for the NAMS Annual Meeting (2012), and Contributor to the North American Menopause Society Hormone Therapy Position Statements (2007–2017), chaired the Writing Group for the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Treatment of Symptoms of Menopause (2015), was an invited speaker for The National Academies of Science, Engineering, and Medicine Task Force on Clinical Utility of Compounded Bioidentical Hormone Therapy, *Context for the Current Study*, 6 May 2019, Washington, DC, and on the Data and Safety Monitoring Board, ICON Clinical Research, LLC, on behalf of Mithra Pharmaceuticals, Liege, Belgium since December 2019.

Source of funding Nil.

参考文献

1. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2017;24:728–53
2. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:313–15
3. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3975–4011
4. Sarri G, Davies M, Lumsden MA. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. *BMJ* 2015;351:h5746
5. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77
6. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68
7. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, WHI Investigators, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific Mortality: the women's health initiative randomized trials. *JAMA* 2017;318:927–38
8. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estro-

- gen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273:199–208
9. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–13
 10. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:249–60
 11. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–30
 12. Pinkerton JV, Conner EA. Beyond estrogen: advances in tissue selective estrogen complexes and selective estrogen receptor modulators. *Climacteric* 2019;22:140–7
 13. Lobo RA, Archer DF, Kagan R, et al. A 17β-estradiol-progesterone oral capsule for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2018;132:161–70
 14. Pinkerton JV, Pickar JH. Update on medical and regulatory issues pertaining to compounded and FDA-approved drugs, including hormone therapy. *Menopause* 2016;23:215–23
 15. Santoro N, Braunstein GD, Butts CL, et al. Compounded bioidentical hormones in endocrinology practice: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1318–43
 16. Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321–33
 17. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356:1670–4
 18. Steinkellner AR, Denison SE, Eldridge SL, et al. A decade of postmenopausal hormone therapy prescribing in the United States: long-term effects of the Women's Health Initiative. *Menopause* 2012;19:616–21
 19. Crawford SL, Crandall CJ, Derby CA, et al. Menopausal hormone therapy trends before versus after 2002: impact of the Women's Health Initiative Study results. *Menopause* 2019;26:588–97
 20. Weissfeld JL, Liu W, Woods C, et al. Trends in oral and vaginally administered estrogen use among US women 50 years of age or older with commercial health insurance. *Menopause* 2018;25:611–14
 21. MacLennan AH, Gill TK, Broadbent JL, et al. Continuing decline in hormone therapy use: population trends over 17 years. *Climacteric* 2009;12:122–30
 22. Farmer R, Fenton A. Time trends in breast cancer and menopause hormone therapy use in New Zealand. *Climacteric* 2016;19:42–8
 23. Natari RB, McGuire TM, Baker PJ, et al. Longitudinal impact of the Women's Health Initiative study on hormone therapy use in Australia. *Climacteric* 2019;22:489–97
 24. Clarkson TB. Progestogens and cardiovascular disease. A critical review. *J Reprod Med* 1999;44:180–4
 25. Yuksel N, Treseng L, Malik B, et al. Promotion and marketing of bioidentical hormone therapy on the internet: a content analysis of websites. *Menopause* 2017;24:1129–35
 26. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *The Clinical Utility of Compounded Bioidentical Hormone Therapy: A Review of Safety, Effectiveness, and Use*. Washington, DC: The National Academies Press; 2020
 27. Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric* 2019;22:429–34
 28. McPherson T, Fontane P, Bilger R. Patient experiences with compounded medications. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2019;59:670–7
 29. Thompson JJ, Ritenbaugh C, Nichter M. Why women choose compounded bioidentical hormone therapy: lessons from a qualitative study of menopausal decision-making. *BMC Womens Health* 2017;17:97
 30. Constantine GD, Archer DF, Graham S, et al. Prescribing of FDA-approved and compounded hormone therapy differs by specialty. *Menopause* 2016;23:1075–82
 31. Fishman JR, Flatt MA, Settersten RA. Jr. Bioidentical hormones, menopausal women, and the lure of the “natural” in U.S. anti-aging medicine. *Soc Sci Med* 2015;132:79–87
 32. Dubaut JP, Dong F, Tjaden BL, et al. Prescribing bioidentical menopausal hormone therapy: a survey of physician views and practices. *J Womens Health (Larchmt)* 2018;27:859–66
 33. Pinkerton JV, Santoro N. Compounded bioidentical hormone therapy: identifying use trends and knowledge gaps among US women. *Menopause* 2015;22:926–36
 34. Gass ML, Stuenkel CA, Utian WH, et al. Use of compounded hormone therapy in the United States: report of the North American Menopause Society survey. *Menopause* 2015;22:1276–84
 35. Files JA, Kransdorf LN, Ko M, et al. Bioidentical hormone therapy: an assessment of provider knowledge. *Maturitas* 2016;94:46–51
 36. Utterson K. Regulating compounding pharmacies after NECC. *N Engl J Med* 2012;367:1969–072
 37. Drazen JM, Curfman GD, Baden LR, Morrissey S. Compounding errors. *N Engl J Med* 2012;367:2436–7
 38. Utterson K. The drug quality and security act-mind the gaps. *N Engl J Med* 2014;370:97–9
 39. FD&C Act Provisions that apply to human drug compounding. Current 14 Jul 2020. Available from: www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/fdc-act-provisions-apply-human-drug-compounding [accessed 21 Jul 2020]
 40. Woodcock J, Dohm J. Toward better-quality compounded drugs – an update from the FDA. *N Engl J Med* 2017;377:2509–12
 41. FDA's Human Drug Compounding Progress Report: Three years after enactment of the drug quality and security act. January 2017. Available from: www.fda.gov/media/102493/download [accessed 29 Jul 2020]
 42. The Pew Charitable Trusts. 2016. National assessment of state oversight of sterile drug compounding. https://www.pewtrusts.org/~media/assets/2016/02/national_assessment_of_state_oversight_of_sterile_drug_compounding.pdf [accessed 9 Jan 2020]
 43. The Pew Charitable Trusts and NABP (National Association of Boards of Pharmacy). State oversight of drug compounding. Major progress since 2015, but opportunities remain to better protect patients. 2018. Available from: <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/reports/2018/02/state-oversight-of-drug-compounding> [accessed 5 Feb 2020]
 44. Stuenkel CA, Manson JE. Compounded bioidentical hormone therapy: does the regulatory double standard harm women? *JAMA Intern Med* 2017;177:1719–20
 45. Pinkerton JV, Constantine GD. Compounded non-FDA-approved menopausal hormone therapy prescriptions have increased: results of a pharmacy survey. *Menopause* 2016;23:359–67
 46. Worsley R, Bell RJ, Gartoulla P, Davis SR. Low use of effective and safe therapies for moderate to severe menopausal symptoms: a cross-sectional community study of Australian women. *Menopause* 2016;23:11–17
 47. Iftikhar S, Shuster LT, Johnson RE, Jenkins SM, Wahner-Roedler DL. Use of bioidentical compounded hormones for menopausal concerns: cross-sectional survey in an academic menopause center. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;20:559–65
 48. Ramin CJ. The hormone hoax thousands fall for. Available from: <https://static1.squarespace.com/static/5821fcd579fb3ff43e5876c/t/58ae0bc41b10e3128533d7d4/1487801284953/MORE-Hormone-Hoax.pdf> [accessed 20 Jul 2020]

49. Stanczyk FZ, Niu C, Azen C, Mirkin S, Amadio JM. Determination of estradiol and progesterone content in capsules and creams from compounding pharmacies. *Menopause* 2019;26:966–71
50. Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased incidence of endometrial cancer following the Women's Health Initiative: an assessment of risk factors. *J Womens Health (Larchmt)* 2019;28:237–43
51. Jiang X. Postmenopausal pellet vs. FDA approved hormonal therapy: an assessment of serum estradiol and testosterone levels. Abstract S-14. North American Menopause Society Annual Meeting; 2019 Sep 25–28; Chicago, IL
52. Seaborg E. Targeting patients with pellets: a look at bioidentical hormones. October 2019. Available from: <https://endocrinenews.endocrine.org/targeting-patients-with-pellets-a-look-at-bioidentical-hormones> [accessed 21 Jul 2020]
53. Dohm J, Kim J, Woodcock J. Improving adverse event reporting for compounded drugs. *JAMA Intern Med* 2019;179:1461–2
54. De Pinho JC, Aghajanova L, Herndon CN. Prepubertal gynecomastia due to indirect exposure to nonformulary bioidentical hormonal replacement therapy: a case report. *J Reprod Med* 2016;61:73–7
55. Franklin SL. Effects of unintentional exposure of children to compounded transdermal sex hormone therapy. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011;8:208–12
56. Felner EI, White PC. Prepubertal gynecomastia: indirect exposure to estrogen cream. *Pediatrics* 2000;105:E55
57. Schwarze RA, Threlfall WR. Theriogenology question of the month. Follicular cysts. *J Am Vet Med Assoc* 2008;233:235–7
58. Lau E. Hormone replacement skin products affect users' pets, confound veterinarians. Available from: <http://news.vin.com/VINNews.aspx?articleID=115950>
59. Stuenkel CA, Pion PD, Lau E. Inadvertent transfer of cutaneous estrogens from women to cats and dogs. P1-326. *93rd Annual Meeting of The Endocrine Society*; 2011 Jun 4–7; Boston, MA
60. Stuenkel CA, Gass MLS. Results from 2010 NAMS Survey on Secondary Transfer of Transdermal Estrogen Preparations. P-85. *The North American Menopause Society's 22nd Annual Meeting*; 2011 Sep 21–24; Washington, DC
61. Grant MD, Marbella A, Wang AT. *Menopausal symptoms: comparative effectiveness of therapies*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015. Mar Report no.: 15-EHC005-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews
62. US Food and Drug Administration. FDA announces new and expanded compounding research projects [press release]. September 26, 2018. Available from: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm621776.html [Updated 3 Oct, 2018; accessed 21 Jul 2020]
63. Cobin RH, Goodman NF. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on MENOPAUSE-2017 UPDATE. *Endocr Pract* 2017;23:869–80
64. McBane SE, Borgelt LM, Barnes KN, et al. Use of compounded bio-identical hormone therapy in menopausal women: an opinion statement of the Women's Health Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2014;34:410–23
65. McBane SE, Coon SA, Anderson KC, et al. American College of Clinical Pharmacy. Rational and irrational use of nonsterile compounded medications. *J Am Coll Clin Pharm* 2019;2:189–97
66. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Gynecologic Practice and the American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Committee opinion number 532. Compounded bioidentical menopausal hormone therapy. 2012; Reaffirmed 2020
67. American Medical Association. Hormone therapies: Off-label uses and unapproved formulations (resolution 512-a-15). Chicago, IL: American Medical Association; 2016. Available from: <https://www.ama-assn.org/sites/ama-assn.org/files/corp/media-browser/2016-interim-csaph-report-4.pdf> [accessed 11 Aug 2020]
68. Endocrine Society Position Statement. Compounded bioidentical hormone therapy, September. 2019. https://www.endocrine.org/-/media/endocrine/files/advocacy/positionstatement/position_statement_compound_biomedical_hormone_therapy.pdf [accessed 11 Aug 2020]
69. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
70. British Menopause Society. Bioidentical HRT. 2019. <https://thebms.org.uk/publications/consensus-statements-bioidentical-hrt> [accessed 17 Apr 2020]
71. Neves-e-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: the ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015;81:88–92
72. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management. Published 12 November 2015. Last updated 5 December 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-pdf-1837330217413> [accessed 14 Aug 2020]
73. Guidozi F, Alperstein A, Bagratee JS, et al. South African Menopause Society revised consensus position statement on menopausal hormone therapy, 2014. *S Afr Med J* 2014;104:537–43
74. Baron RJ, Berinsky AJ. Mistrust in science – a threat to the patient-physician relationship. *N Engl J Med* 2019;381:182–5

文后点评

复合生物同质性激素治疗 (cBHT) 早在1995年就已开始推广, 其迅速发展得利于2002年妇女健康倡议 (WHI) 绝经激素治疗初步结果的发布。利用市场对WHI中应用的结合雌激素和安宫黄体酮的不良反应引起的恐惧心理和对医疗系统的不信任, 以及女性希望避免传统激素疗法, 制药公司、经销商和处方者大力宣传cBHT是最接近人体天然的激素, 副作用更小, 剂型的多样性更能满足不同的需求者。一种完全独立的、不同调节并基本上未经研究的、标记不一致未获FDA批准的复合生物同质性激素治疗 (cBHT) 得到迅猛地发展。由于缺乏基础研究, cBHT使用过程中出现了很多问题, 如含量不一致导致药效变化较大, 要么是低效, 要么是高效。雌激素过量或者孕激素量不足导致子宫内膜癌患病率增加了10%; 超生理水平激素的升高出现的副作用增多。很多的使用者并不知道cBHT没有得到FDA的批准, 在没有FDA批准的cBHT和FDA批准的MHT的双重标准的状态下, 药品使用者并没有得到安全、有效和公平的信息和治疗。

2018年9月, FDA委托国家科学、工程和医学研究院 (NASEM) 对该产业存在的问题进行指控, 并于2020年由NASEM对该产业进行了要求和建议, 使该产业进入监控之下。2020年7月1日相关部门颁布了《复合生物同质性激素治疗的临床应用: 安全性、有效性和使用回顾》。底线是使用cBHT应限于对FDA批准产品的某一成分过敏或需要额外剂量或制剂的人群。制药商对使用者应提供标准说明书, 包括含量, 说明该制剂未获FDA批准, 以及生物利用度数据不可用。应告知潜在的健康风险。此外, 应向公众提供有关cBHT数量和类型的数据。处方人员、药剂师和药房的财务披露应被收集、合并和提供。应遵循不良事件报告指南。

回顾过去的25年, cBHT作为一种未经批准的治疗更年期症状的替代疗法正在兴起。cBHT的独特定位在传统医疗实践、临床医生和患者视角、药品投入、媒体影响、营销活动、监管机构和立法努力的交叉挑战中不断地得到发展壮大和完善。但过去15年中, 更年期医疗领域的医学会专家一直建议不要使用cBHT。NASEM也强调了未受监管的cBHT使用存在着未知和潜在危险。因此, 加强政府监管仍面临挑战, 最终目标是继续提高更年期女性的治疗安全性和护理质量, 同时满足她们的医疗需求。

(三峡大学附属仁和医院 雷小敏)

综述

睾酮在绝经后女性中的使用

Testosterone use in postmenopausal women

A. Martínez-García^{a,b}  and S. R. Davis^a 

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

^bDepartment of Endocrinology, Division of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

张秀娟 译 穆玉兰 校

摘要

睾酮对女性健康的生理、临床和治疗仍然是一个存在争议和争论的问题。临床试验的高质量数据支持对引起痛苦的性功能障碍的绝经后女性使用经皮睾酮。睾酮的剂量应接近女性绝经前的生理睾酮水平，避免使患者暴露在可能引起不良事件的超生理浓度。短期治疗对患有性欲减退/性功能障碍的绝经后女性安全有效。然而，必须确定长期使用睾酮的安全性。

ARTICLE HISTORY

Received 1 July 2020

Accepted 10 July 2020

Published online 24 July 2020

关键词

睾酮; 绝经后女性; 女性性功能障碍

引言

70多年来，临床医生一直使用雄激素补充剂治疗女性性欲低下^[1-3]。绝经后女性雄激素治疗的首次临床试验发表于20世纪50年代初^[4]。然而，随着时间的推移，女性雄激素治疗仍然是一个有争议的话题，部分原因是缺乏长期安全性数据^[5]。此外，在大多数国家，只有为男性设计的睾酮制剂，可能会使女性暴露于超生理血液水平，导致在这种情况下发生不良事件的风险增加^[6]。

目前，睾酮疗法的唯一循证依据是治疗绝经后女性伴有与个人痛苦相关的性欲低下[性欲减退/性功能障碍 (hypoactive sexual desire disorder/dysfunction, HSDD)]^[7]。在这篇文章中，我们回顾了睾酮在女性中的生理作用，睾酮使用的适应症，以及现在我们与所研究主题的关系。

女性的雄激素生理学-从育龄期到衰老

在绝经前女性中，循环系统中的睾酮由卵巢产生，也由卵巢或肾上腺分泌的前体激素转化而来。这些前体包括脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) 和硫酸脱氢表雄酮，后者几乎全部来自肾上腺，以及由肾上腺和卵巢分泌的雄烯二酮。据估计，在绝经前，卵巢和肾上腺分泌各占循环睾酮的50%^[8,9]。睾酮前体几乎没有生物活性。分泌到循环系统中后，它们靶向分布于外周组织，主

要是脂肪组织和皮肤，被局部细胞内类固醇生成酶激活。雄烯二酮也是由外周DHEA产生的，在靶组织中进一步转化为睾酮或雌酮^[10]。反过来，睾酮可能会在细胞内转化为最有效的雄激素-双氢睾酮，或者转化为雌二醇。外周靶组织中的这些生物合成途径是绝经后女性雌激素和睾酮的主要来源^[11]。

据估计，在绝经前女性中，三分之一的循环睾酮是由卵巢产生的，其余的由来自靶组织的外周前体转化^[12,13]。然而，包括卵巢释放的雄激素前体转化为睾酮进入血液循环，绝经前女性每天产生的睾酮几乎有一半来自卵巢^[14,15]。

在育龄期，自然月经周期规律的女性循环雄激素浓度随着年龄的增长而稳步下降^[16]，绝经后女性的循环雄激素浓度在大约62~63岁时达到最低水平^[17]。从70岁开始，血睾酮浓度有小幅上升，因此老年女性的睾酮浓度接近绝经前女性的睾酮浓度^[18,19]。相反，老年女性循环中的DHEA浓度随着年龄的增长而持续下降^[17,18,20]。值得注意的是，当通过液相色谱串联质谱法测量时，健康的绝经前女性的睾酮浓度与雌二醇和雌酮浓度的数量级水平相同^[16]。

了解睾酮是如何循环的，对于了解其他因素如何影响睾酮生理至关重要。循环中睾酮的绝大部分 (66%) 与性激素结合球蛋白 (sex hormone binding globulin, SHBG) 高度结合，三分之一的睾酮与白蛋白和其他血浆蛋白结合较弱，1%~2%的睾酮不与血浆蛋白结合而自由循环 (游离

睾酮)^[21]。游离睾酮通常被认为是具有生物活性的睾酮部分。最近,这一点受到了质疑。有人提出,游离睾酮可能是易于快速降解的部分,而不是生物活性成分^[22],这造成了循环中睾酮究竟哪些部分真正起作用产生了不确定性。曾有数学公式被用来估算和确定游离睾酮浓度,但这些公式产生了不一致的结果^[23]。此外,它们都依赖于睾酮与SHBG的结合是线性的假设,因此对游离睾酮的估算缺乏有效性^[23]。由于上述限制,最近发表的关于女性睾酮的全球共识声明建议,目前的研究应该集中于总睾酮水平,而不是游离睾酮水平^[7]。

女性的睾酮治疗

性功能

多种生物-心理-社会因素决定女性的性功能^[24]。在生命的各个阶段,与伴侣有关的HSDD的概率都会增加^[25-27]。尽管已有报道称绝经前^[17,28,29]和绝经后女性^[17,30]的雄激素水平与性功能有关,但用血液中睾酮及其前体浓度的变化来解释性功能的变化量却是很小的^[28]。

2019年,国际专家小组得出结论,睾酮治疗的唯一循证适应症是HSDD的治疗,这是最常见的女性性功能障碍^[7]。诊断HSDD的CARE算法是由国际妇女性健康研究学会(International Society for the Study of Women's Sexual Health, ISSWSH)开发的,为医生诊断这种疾病提供了一个全面、方便和实用的工具^[24]。

关于估计的HSDD患病率的数据很少。已发表的美国中年女性和老年女性的估计患病率分别为12.4%和7.4%,澳大利亚中年女性和老年女性分别为32.4%和13.7%^[26,27,31]。这两个国家之间的差异可能不仅是社会文化背景的不同,也与不同的研究方法有关。此外,美国PRESIDE研究和澳大利亚研究相隔十多年,这可能影响女性谈论自己性功能的信心。

睾酮对性健康的积极治疗作用似乎与对中枢神经系统和生殖器反应的影响有关。一项对接受雌激素治疗的手术绝经后女性补充睾酮的初步研究发现,睾酮增强了与性唤醒相关的大脑区域的激活,如边缘系统^[32]。在生殖器反应方面,睾酮治疗增加阴道雄激素受体基因表达和阴道血流量,并调节阴道平滑肌活动^[33-35]。因此,阴道内睾酮已经成为治疗外阴阴道萎缩的一种很有前景的替代药物,不仅对一般女性,而且对服用芳香化酶抑制剂的乳腺癌患者也是如此^[33]。有限的证据表明,阴道内睾酮可以改善服用芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌的女性的性功能,减少个人痛苦^[36]。但仍需进行更大规模的双盲安慰剂对照临

床试验,以确定阴道内睾酮治疗的有效性和安全性^[33]。

睾酮的使用:有效性和安全性

最近发表的一项对女性睾酮治疗临床试验的全面系统综述和荟萃分析显示,无论是否同时接受雌激素治疗,睾酮对绝经后HSDD女性的益处明显优于安慰剂^[6]。在满足性行为、性欲、性唤醒、性高潮、反应性、自我感知和减少与性有关的痛苦频率上都有益处。但是,由于已发表的研究缺乏睾酮治疗对女性的其他影响的有力证据,这意味着对这些结果中的任何一个都不能得出结论^[6]。因此,需要具有标准化终点的高质量随机对照试验来阐明睾酮对肌肉骨骼健康和认知能力等结果的影响。绝经前女性的可用数据较少,因此不推荐绝经前女性出于任何目的使用睾酮治疗HSDD^[6,7]。一项重要的发现是支持对患有HSDD的绝经后女性进行睾酮治疗试验的有力证据。建议处方剂量不要超过绝经前女性的血清睾酮浓度生理水平,避免暴露于可能引起不良反应的超生理浓度^[6,7,37]。

口服睾酮可导致低密度脂蛋白胆固醇升高和高密度脂蛋白胆固醇降低^[6]。由于睾酮经皮给药不会对脂质产生不良影响,因此推荐使用。皮下微球、可注射睾酮和复合“生物同质性”睾酮等制剂缺乏有效性和安全性的证据,可能使女性暴露在超生理水平,并有男性化风险。因此,全球共识专家小组强烈建议不使用这些制剂^[7]。

就使用睾酮治疗的相关副作用而言,临床试验中只描述了轻微的雄激素效应,包括多毛和粉刺^[6]。当睾酮治疗剂量达到绝经前女性的生理水平时,未发现严重不良事件^[6,7]。据报道^[6],睾酮治疗期间,子宫内膜厚度^[38]和乳腺钼靶检查的乳腺密度^[39,40]保持不变。

女性睾酮治疗的主要问题之一是心脏代谢的安全性。与此相关的是,所有心血管疾病高危女性都被排除在随机对照试验之外;因此,研究结果和分析不能推广到这类女性中。患有乳腺癌的女性也是如此,她们没有被纳入研究范围。患有激素敏感型乳腺癌的女性不推荐使用睾酮,因为在乳腺中睾酮可转化为雌二醇。在一项开放标记性研究中,低质量证据表明,单独植入睾酮或与芳香化酶抑制剂微球联合使用可降低乳腺癌风险^[41]。然而,没有足够的随机对照试验数据来支持这些说法。因此,睾酮治疗作为植入剂或注射剂,均不应用于乳腺癌的预防/治疗^[7]。

长期使用睾酮治疗的安全性尚未确定^[7]。然而,短期(<24个月)使用睾酮治疗HSDD,与不良心血管事件、癌症或任何其他严重不良事件无关^[6]。

睾酮处方

对于患有HSDD的绝经后女性,包括因自发性或医源性原因导致的早发性卵巢功能不全的女性,应考虑睾酮治疗^[42]。只有在进行了全面的临床和生物心理社会评估(包括病史、性史和社会史)之后,才可开具睾酮处方,以便识别和管理潜在的可变因素。如上所述,ISSWSH召集的专家小组制定了实用护理流程,以帮助临床医生诊断及管理HSDD,这是开放获取、公开可用的^[24]。正如护理过程中强调的那样,必须确定患者是否遭受心理、身体或性虐待、人际关系问题,并确定其性经历,包括他们是否受到充分的性刺激,以及他们对性欲的理解和信念。评估的一个关键要素是确定性欲低下是终身的,还是后天获得性的,是普遍的还是情境性的。详细的病史应该包括所有可能影响性功能的处方药和非处方药,以及是否存在药物滥用。体格检查可发现导致性欲低下的其他因素,例如高泌乳素血症引起的溢乳、贫血引起的粘膜苍白、甲状腺功能减退或甲亢的迹象,以及妇科检查和发现导致性欲低下的原因,如外阴阴道萎缩,这可以通过适当的治疗得到缓解^[24]。重要的是要认识到,任何血清雄激素临界水平均不能用来区分女性是否具有性功能障碍^[7]。

管理的第一步通常是性和/或关系咨询。出现终身和/或情境障碍的女性应该转而接受性咨询,因为这表明存在强烈的潜在心理社会和关系问题。

当需要进行睾酮治疗试验时,应使用经皮睾酮制剂^[7]。这通常是一个挑战,因为在大多数国家,针对女性的睾酮产品没有获得批准或许可。唯一例外的是,澳大利亚有一种1%的睾酮透皮乳膏(0.5 ml剂量=5 mg睾酮),专门为女性提供并获得批准。小规模研究表明其药代动力学稳定并且有效^[43,44]。全球共识专家小组建议,若无批准针对女性的疗法,应使用已批准的男性配方,估计睾酮的剂量应与绝经前女性生理水平相近^[7]。必须建议女性不要使用超过规定剂量的药物,以避免超生理水平。使用经皮睾酮可以初步改善HSDD的症状可能需要4~6周左右;在12~16周性欲的改善达到高峰,这将确保他们有足够的时间继续进行睾酮试验。若6个月后仍无改善,则必须停止治疗,因为超过该时间继续治疗将无益处^[45-47]。

开始治疗前应测量基线总睾酮和SHBG水平,这将避免那些意外高水平的女性接受不当的治疗。它还将确定SHBG水平较低的女性,由于睾酮从循环中清除更快,因此在使用睾酮时从较低起始剂量开始。研究发现,SHBG水平高于正常范围的绝经后女性,如口服雌激素的女性,对经皮睾酮疗法的反应较差^[47]。对于任何给定的透皮睾

酮剂量,SHBG浓度较高的女性比SHBG浓度较低的女性具有更高的血清总睾酮浓度^[45,48,49]。因此,建议在开始睾酮治疗前,将SHBG升高的女性转为先给予经皮雌激素,以降低SHBG水平。应在开始治疗的6周内重复测量总睾酮和SHBG水平,以确定患者是否意外过量使用睾酮^[7]。

应该在治疗12周后对治疗效果进行临床监测和评估,包括性欲低下/幸福感的改善情况,并通过每6个月测量总睾酮和SHBG水平,来判断雄激素是否过多,以避免过量用药^[7]。

最后要考虑的是:几十年来,男性已经使用多种睾酮制剂,而没有任何国家监管机构正式批准女性睾酮疗法。因此需要纠正一点,以消除在一些国家为女性处方男性制剂的必要性,及她们面临超生理剂量的副作用,并确保在治疗性功能障碍时实现性平等。

总之,当剂量接近绝经前女性的生理睾酮水平时,已证实经皮睾酮疗法在治疗绝经后女性HSDD的有效性和安全性。然而,我们需要进一步研究睾酮治疗对认知能力、肌肉骨骼和心血管健康以及长期安全使用的影响。

Potential conflicts of interest Dr Davis reports having received honoraria from Besins Healthcare and Pfizer Australia and has been a consultant to Mayne Pharmaceuticals, Lawley Pharmaceuticals and Que Oncology.

Source of funding Nil.

ORCID

A. Martínez-García  <https://orcid.org/0000-0002-8484-8126>
S. R. Davis  <http://orcid.org/0000-0002-2955-0415>

参考文献

- Burger HG, Hailes J, Menelaus M. The management of persistent symptoms with estradiol-testosterone implants: clinical, lipid and hormonal results. *Maturitas* 1984;6:351
- Davis SR, McCloud PI, Strauss BJG, et al. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995;21:227-36
- Greenblatt RB. Testosterone propionate pellet implantation in gynecic disorders. *JAMA* 1943;121:17-24
- Greenblatt RB, Barfield WE, Garner JF, et al. Evaluation of an estrogen, androgen, estrogen-androgen combination, and a placebo in the treatment of the menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1950;10:1547-58
- Davis SR, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women—the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:980-92
- 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;7:754-66

7. Davis SR, Baber R, Panay N, *et al.* Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *Climacteric* 2019;22:429–34
8. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, *et al.* Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev* 2003;24:152–82
9. Judd HL, Lucas WE, Yen SS. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:793–8
10. Labrie F. Intracrinology. *Mol Cell Endocrinol* 1991;78:C113–8
11. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, *et al.* DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology. *Front Neuroendocrinol* 2001;22:185–212
12. Bardin CW, Lipssett MB. Testosterone and androstenedione blood production rates in normal women and women with idiopathic hirsutism or polycystic ovaries. *J Clin Invest* 1967;46:891–902
13. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, *et al.* *Disorders of the Female Reproductive System. Williams Textbook of Endocrinology* 12th edition. Philadelphia, USA: Saunders, Elsevier; 2011. 610–33
14. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev* 2016;37:467–520
15. Horton R, Tait JF. Androstenedione production and interconversion rate measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone. *J Clin Invest* 1966;45:301–13
16. Skiba MA, Bell RJ, Islam RM, *et al.* Androgens during the reproductive years, what's normal for women? *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:5382–92
17. Davison SL, Bell R, Donath S, *et al.* Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847–53
18. 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;104:6291–300
19. Cappola AR, Ratcliffe SJ, Bhasin S, *et al.* Determinants of serum total and free testosterone levels in women over the age of 65 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:509–16
20. Labrie F, Belanger A, Cusan L, *et al.* Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2396–402
21. Dunn JF, Nisula BC, Rodboard D. Transport of steroid hormones. Binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and cortico-steroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:58–68
22. Handelsman DJ. Free testosterone: pumping up the tires or ending the free ride? *Endocr Rev* 2017;38:297–301
23. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, *et al.* A Reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 2017;38:302–24
24. Clayton AH, 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;93:467–87
25. Zheng J, Skiba MA, Bell RJ, *et al.* The prevalence of sexual dysfunction and sexually-related distress in young women: a cross-sectional survey. *Fertil Steril* 2020;113:426–34
26. 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;14:675–86
27. Zeleke B, Bell RJ, Billah B, Davis SR. Hypoactive sexual desire dysfunction in community-dwelling older women. *Menopause* 2017;24:391–9
28. Zheng J, Islam MR, Skiba MA, *et al.* Associations between androgens and sexual function in premenopausal women: a cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;in press
29. Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, *et al.* Is There a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med* 2015;12:358–73
30. 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;100:258–66
31. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, *et al.* Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2008;112:970–8
32. Archer JS, Love-Geffen TE, Herbst-Damm KL, *et al.* Effect of estradiol versus estradiol and testosterone on brain-activation patterns in postmenopausal women. *Menopause* 2006;13:528–37
33. Bell RJ, Rizvi F, Islam RM, *et al.* A systematic review of intravaginal testosterone for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2018;25:704–9
34. Baldassarre M, Perrone AM, Giannone FA, *et al.* Androgen receptor expression in the human vagina under different physiological and treatment conditions. *Int J Impotency Res* 2013;25:7–11
35. Berman JR, Almeida FG, Jolin J, *et al.* Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil Steril* 2003;79:925–31
36. Davis SR. Intra-vaginal testosterone improves sexual satisfaction and vaginal symptoms associated with aromatase inhibitors. *Supplementary data*. 2018.pdf. figshare. Dataset. Figshare2018. Available from: <https://doi.org/10.26180/5b6517ab522f4>
37. Simon JA, Davis SR, Althof SE, *et al.* Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2018;21:415–27
38. ClinicalTrials.gov. Endometrial safety study of transdermal testosterone (300 mcg/d) in naturally postmenopausal women. 2011 Dec 15
39. Davis SR, Hirschberg AL, Wagner LK, *et al.* The effect of transdermal testosterone on mammographic density in postmenopausal women not receiving systemic estrogen therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4907–13
40. Hoffling M, Lundstrom E, Azavedo E, *et al.* Testosterone addition during menopausal hormone therapy: effects on mammographic breast density. *Climacteric* 2007;10:155–63
41. Glaser R, Dimitrakakis C. Testosterone and breast cancer prevention. *Maturitas* 2015;82:291–5
42. Guerrieri GM, Martinez PE, Klug SP, *et al.* Effects of physiologic testosterone therapy on quality of life, self-esteem, and mood in women with primary ovarian insufficiency. *Menopause* 2014;21:952–61
43. Fooladi E, Reuter SE, Bell RJ, *et al.* Pharmacokinetics of a transdermal testosterone cream in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2015;22:44–9
44. El-Hage G, Eden JA, Manga RZ. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the effect of testosterone cream on the sexual motivation of menopausal hysterectomized women with hypoactive sexual desire disorder. *Climacteric* 2007;10:335–43
45. Davis SR, Moreau M, Kroll R, *et al.* Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen therapy. *N Engl J Med* 2008;359:2005–17
46. Panay N, Al-Azzawi F, Bouchard C, *et al.* Testosterone treatment of

- HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric* 2010;13:121–31
47. Shifren J, Davis SR, 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;13:770–9
48. Braunstein G, Shifren J, Simon J, *et al.* Testosterone patches for the treatment of low sexual desire in surgically menopausal women. Proceedings of the 14th Annual Meeting of the North American Menopause Society. 2003
49. Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RHW, *et al.* The efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2006;13:387–96

文后点评

本篇文章对绝经后女性睾酮的应用进行了详尽阐述，绝经前卵巢或肾上腺产生或转化睾酮，睾酮的产生在不同年龄阶段发生变化，且睾酮水平与女性性欲减退或性功能障碍（HSDD）有关，并表明睾酮适用于患有HSDD的女性。不推荐绝经前女性出于任何目的使用睾酮治疗HSDD，对于绝经后女性，睾酮的使用剂量应接近绝经前女性的生理睾酮水平，避免使患者暴露于可能引起不良事件的超生理浓度。口服睾酮可导致低密度脂蛋白胆固醇升高和高密度脂蛋白胆固醇降低，短期（≤24个月）使用睾酮治疗HSDD，与不良心血管疾病事件、癌症及任何其他严重不良事件无关，而长期使用睾酮治疗的安全性尚未确定。需要进一步研究睾酮治疗对认知能力、肌肉骨骼和心血管健康以及长期安全使用的影响。

（山东第一医科大学附属省立医院 穆玉兰）

综述



激素补充治疗及宫颈癌相关文献的系统评价

Hormone replacement therapy and cervical cancer: a systematic review of the literature

V. Vargiu^a , I. D. Amar^a, A. Rosati^a, G. Dinoi^a, L. C. Turco^{b,c}, V. A. Capozzi^d , G. Scambia^{a,e} and P. Villa^{a,e}

^aDepartment of Women's and Children's Health, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome, Italy; ^bGynecology and Breast Care Unit, Mater Olbia spa, Olbia, Italy; ^cDivision of Gynecologic Oncology, Gemelli Molise spa, Università Cattolica del Sacro Cuore, Campobasso, Italy; ^dDepartment of Gynecology and Obstetrics, University of Parma, Parma, Italy; ^eDepartment of Women's and Children's Health, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

李男 译 徐春琳 校

摘要

包括宫颈癌在内的妇科肿瘤的治疗往往会导致医源性过早绝经。由于诊断和治疗的不断进步,多年来大多数患者不得不对癌症治疗的后遗症,这表明了研究激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT) 适应症的重要性。本系统综述旨在概述目前关于HRT和宫颈癌风险的知识。特别是调查HRT是否能增加宫颈癌的发生率,并评估其在宫颈癌幸存者中的风险。根据PRISMA指南,对PubMed和SCOPUS中现存的英语文献进行了系统性回顾。共筛选2805篇文章,其中10篇符合条件。几项研究表明,接受HRT治疗的绝经后女性发生宫颈鳞状细胞癌的风险显著降低,而腺癌的发病率有轻微增加。没有证据表明HRT对肿瘤学结局有不良影响,但其在减少代谢风险和um提高生活质量方面的一些获益已有记载。因此得出结论,应该向年轻的宫颈癌幸存者提供HRT来管理过早绝经。

ARTICLE HISTORY

Received 7 June 2020
Revised 8 August 2020
Accepted 17 September 2020
Published online 25 November 2020

关键词

激素补充治疗; 宫颈癌; 过早绝经

引言

宫颈癌是全球第四大常见癌症,也是女性因癌症死亡的第四大原因^[1]。由于宫颈癌筛查的开展和人类乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 疫苗的接种,宫颈癌的发病率和死亡率在过去几十年一直在下降^[2,3]。5年生存率主要取决于疾病的分期,局部病变的5年生存率为92%^[4]。

宫颈癌最常见于35~44岁的女性^[5]。得益于诊断和治疗的不断改进,越来越多的患者成为癌症幸存者。妇科肿瘤治疗常导致医源性过早绝经。这些患者,不仅要应对使人虚弱的治疗所需的恢复期,还需要处理更年期症状。因为大多数患者在癌症治疗后仍可生存多年,在这期间患者不得不面对癌症治疗带来的后遗症,这就突出了研究激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT) 适应症的必要性。

只有早期宫颈癌特别是宫颈鳞癌 (squamous cervical cancer, SCC) 亚型^[7-9]的患者可选择保留生育能力的治疗 [国际妇产科联盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) IA1-IB1期]^[6],而晚期宫颈癌的标准治疗包括盆腔外照射治疗 (约40-50 Gy) 同时进行含铂化疗和近距离放射治疗 (30-40 Gy)^[6]。

辐射对卵巢有极强的毒性,且呈剂量依赖性。2 Gy的辐射剂量可对半数卵母细胞造成致命损害,而≥6 Gy剂量可引起不可逆的性腺功能减退^[10]。

接受肿瘤治疗所引起的过早绝经会导致更年期状态的突然出现,这可能与严重的症状以及代谢、心血管和骨质疏松风险增加有关^[11]。此外,癌症的诊断也会增加心理负担、加重更年期症状、降低整体生活质量^[12]。值得注意的是,已有研究表明40岁之前雌激素缺乏会增加骨质疏松和心血管疾病的风险^[13-15]。

虽然更年期非激素治疗已被证明有效^[16]，但是HRT仍是改善更年期体征和症状最有益的治疗方法。然而医生和患者，特别是患有妇科癌症史的患者，对摄入激素仍有顾虑^[17-19]。事实上，尽管宫颈癌通常被认为不是激素依赖性肿瘤，但文献数据显示，医源性绝经女性中只有一小部分接受咨询和/或HRT处方治疗^[18,19]。因此，有必要加强我们对HRT和宫颈癌之间关系的认识。

本系统综述旨在概述目前关于HRT的风险和获益及与宫颈癌的关系。特别是调查HRT是否能增加宫颈癌的发生率，并评估其在宫颈癌幸存者使用过程中的肿瘤风险和可能获益。

方法

针对HRT对宫颈癌的影响，我们通过PubMed和SCOPUS进行了系统的文献检索。本文检索符合系统综述和荟萃分析优先报告的条目 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA) 规范^[20,21]。

把“激素治疗与宫颈癌”和“激素补充治疗与宫颈癌”作为关键词制定搜索策略。同时对可能相关的文章和符合纳入条件的文章的参考文献进行了检索。不限制出版时间，但只考虑以英文形式发表的研究。检索工作于2020年3月结束。

检索到的研究标题和摘要已由两名复审作者 (V.V.和A.R.) 独立筛选。重复项已被删除。两位作者对潜在合格研究的全文各自进行了评估。双方的任何分歧都通过与第三位高级审查员 (P.V.) 讨论得以解决。

数据提取包括HRT使用者中宫颈癌的发生风险和HRT对宫颈癌患者肿瘤转归的影响。

围绕着HRT与宫颈癌相关的风险对研究结果进行了叙述性描述。

病例报告、文献综述、无摘要的研究，以及和主题不相关研究均被排除在外。

结果

经过交叉匹配研究，筛选出2805篇文章。排除重复和偏离主题的研究后，评估合格的全文文章数量为95篇。使用排除标准后，85篇文章被删除。最后，有10篇文章被认为适合进行分析 (图1)。

从两个方面对HRT在宫颈癌女性中的使用进行了评估：作为围绝经期和绝经后女性宫颈癌的风险因素 (表1)；以及作为年轻女性宫颈癌治疗的风险因素 (表2)。

HRT作为围绝经期和绝经后女性宫颈癌的危险因素

Hunt等^[22]在1987年发表了第一篇研究，分析HRT对宫颈癌发生影响的研究。主要终点是监测使用HRT的绝

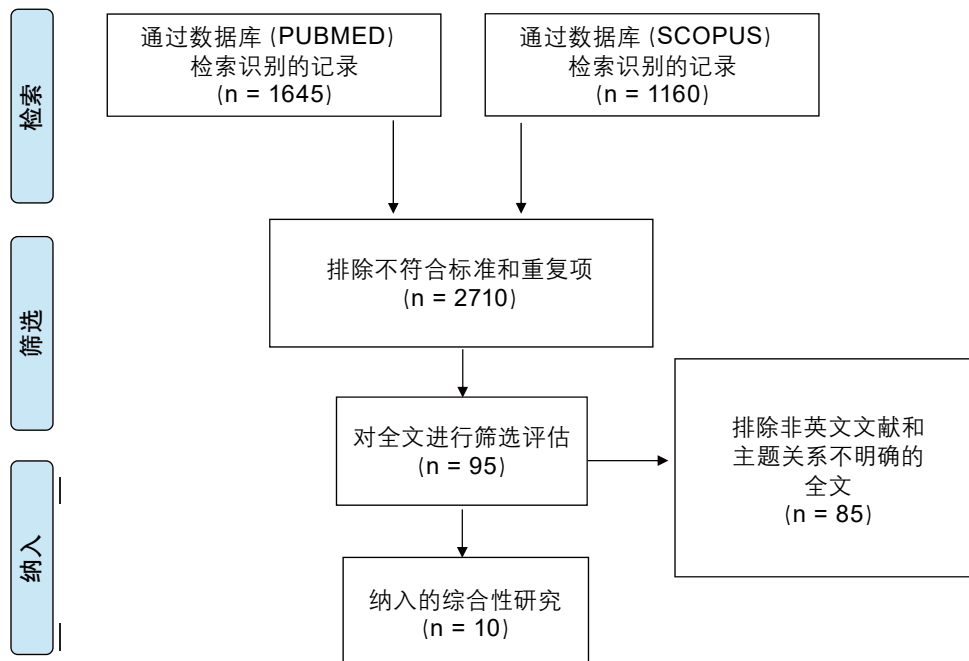


图1 研究流程图

表1 HRT作为围绝经期和绝经后女性宫颈癌(CC)的危险因素

作者, 年份	研究类型	研究对象总数 (HRT人数)	年龄 (岁)	发生宫颈癌的病例数	组织学 HRT+/HRT-	终点	研究结果/结论	P值/95%可信区间
Hunt et al., 1987 ²²	观察性队列研究	接受HRT治疗的女性 4544 (4544) 对照组: 伯明翰癌症登记册	45-54	O/E 2/4.25	-	监测死亡率和癌症发生率	CC RR: 0.47	0.05-1.70
Adami et al., 1989 ²³	人群队列研究	接受HRT治疗的女性 23,244 (23,244) 对照组: 瑞典癌症和死亡原因登记册	平均54.5	O/E 27/34.05	-	评估使用HRT的癌症风险	CC RR: 0.79	0.52-1.15
Parazzini et al., 1997 ²⁴	病例对照研究	CC女性: 645 (40) 对照组: 749 (86)	40-75	-	-	评估HRT的使用和CC的风险	曾使用HRT OR: 0.5 使用HRT<1年 OR: 0.6 使用HRT>1年 OR: 0.5	0.3-0.8 0.4-1.1 0.2-1.0
Persson et al., 1996 ²⁵	观察性队列研究	接受HRT治疗的女性 22,597 (22,597) 对照组: 瑞典癌症和死亡原因登记册	平均54.5	O/E 38/49.2	-	评估癌症发生率和死亡率	≥5年 FUP SIR: 0.5 ≥5年 FUP SIR: 0.3	0.6-1.1 0.1-0.8
Lacey et al., 2000 ²⁶	多中心病例对照研究	CC女性: 263 (20) 对照组: 370 (20)	18-69	-	腺癌: 13/111 SCC: 7/132	评估腺癌的危险因素	HRT-腺癌 OR: 2.1 HRT-SCC OR: 0.85	0.95-4.6 0.34-2.1
Anderson et al., 2003 ²⁷	随机双盲安慰剂对照研究	绝经后女性 16,608 (8506)	>50	13HRT+/ HRT-: 8/5	-	评估使用HRT的癌症风险	CC-HRT+ vs CC-HRT-HR: 1.44, 95%CI 0.47-4.42	>0.05, 0.47-4.42
Schneider et al., 2009 ²⁸	巢式病例对照分析的随访研究	三组: 组1: E/D组 (4658) 组2: 其他HRT (30,048) 组3: 未使用HRT (34,076)	<70	58 E/D: 1 其他HRT: 21 无HRT: 36	-	评估E/D、其他HRT和无HRT使用者的妇科癌症风险	无HRT使用者OR: 1.00 (参考), 1.00 (参考) E/D OR: 0.25 其他HRT OR: 0.58	0.21, 0.03-2.17 0.09, 0.31-1.08
Jaakkola et al., 2011 ²⁹	观察性队列研究	接受HRT治疗的女性 243,857 (243,857) 对照组: 芬兰癌症统计数据	>50	O/E 97/126.75	O/E SCC: 32/77.30 腺癌: 65/49.45 HRT使用 5年后 SCC: 9/26.21 腺癌: 31/16.97	评估使用HRT和癌前病变、SCC和宫颈腺癌的风险	任何使用HRT SCC SIR: 0.41 腺癌 SIR: 1.31 使用HRT<5年 SCC SIR: 0.66 腺癌 SIR: 0.73 使用HRT>5年 SCC SIR: 0.34 腺癌 SIR: 1.83	0.28-0.58 1.01-1.6 0.38-1.08 0.38-1.27 0.16-0.65 1.24-2.59

(续下页)

表1 HRT作为围绝经期和绝经后女性宫颈癌(CC)的危险因素(续表)

作者, 年份	研究类型	研究对象总数 (HRT人数)	年龄 (岁)	发生宫颈癌的病例数	组织学 HRT+/HRT-	终点	研究结果/结论	P值/95%可信区间
Roura et al., 2015 ³⁰	前瞻性队列研究	在EPIC研究中的女性 308,036; 围绝经期和更年期女性: 178,390 (6,4001)	35-70	ICC: 125 HRT+/HRT- 31/94 ICC HPV+: 85 HRT+/HRT- 18/67	-	评估激素因素与 ICC发生风险的联系	HR: 0.5 调整HPV和STI HR: 0.3	0.05, 0.4-0.8 <0.05, 0.1-0.6

CC, 宫颈癌; CI, 置信区间; E/D, 雌二醇/地屈孕酮; EPIC, 《欧洲癌症与营养前瞻性调查》; FUP, 随访; HPV, 人乳头瘤病毒; HRT, 激素补充疗法; ICC, 浸润性宫颈癌; O/E, 观察/预期; OR, 优势比; RR, 相对风险; SCC, 宫颈鳞癌; SIR, 标准化发病率比; SMR, 标准化死亡率比; STIs, 性传播感染。

经女性的癌症发病率并评估其死亡率。与全国死亡率相比, 总体死亡率是令人放心的, 明显低于预期[相对风险 (relative risk, RR) : 0.58]。关于宫颈癌发病率, 结果也是令人鼓舞的, 因为HRT和宫颈癌之间没有统计学上的显著联系(宫颈癌的RR: 0.47, 95% CI 0.05-1.70)。

在随后的一项基于瑞典人群的队列研究中^[23], 分析了HRT治疗后的癌症风险。在不同类型的癌症中, 也评估了宫颈癌风险, 未发现其与HRT使用相关(宫颈癌的RR: 0.79, 95% CI 0.52-1.15)。

随后, Parazzini等^[24]专门研究了使用HRT与宫颈癌风险之间的关系。这项病例对照研究涉及645例40~75岁的宫颈癌女性和749例与宫颈癌无关的其他疾病女性。结果显示研究组中宫颈癌合并使用HRT的病例为40例, 而对照组为86例, 多变量比较优势比(odds ratio, OR)为0.5 (95% CI 0.3-0.8)。此外, 随着使用HRT的持续时间延长, 宫颈癌的OR值降低。作者得出的结论是, HRT不会增加宫颈癌的风险, 反而可以降低宫颈癌的风险。

Persson等^[25]的一项观察性队列研究评估了使用HRT后发生不同类型癌症的风险。经过13年的随访, 该研究没有发现HRT对宫颈癌有不良或保护作用的证据。

2002年妇女健康倡议组织(Women's Health Initiative, WHI)针对HRT和妇科癌症发病率之间的关系进行了一项双盲随机试验, Anderson等在2003年对其进行了重新分析。这项研究纳入了16,608例女性, 其中8506例接受了结合雌激素和醋酸甲羟孕酮(0.625/2.5 mg/d)的治疗。在接受调查的人群中发生妇科肿瘤的总数量相对较低(卵巢癌32例, 子宫内膜癌58例, 宫颈癌13例, 其他妇科肿瘤7例)。

HRT组的宫颈癌发生率与对照组相比, 差异无统计学意义(分别为8例和5例; 风险比1.44, 95% CI 0.47-4.42)。尽管接受HRT治疗的患者接受宫颈活检的数量有统计学意义的增加, 但这并没有转化为恶性病变数量的增加。考虑到妇科癌症的发病率较低, 该研究无法检验HRT在宫颈癌亚型之间的任何统计学显著性差异。作者得出结论, 尽管纳入了大量人群, 但有关宫颈癌的数据太过有限, 不能证明HRT和宫颈癌发病率之间有任何关联。

在随后的一项随访研究中^[28], 评估并比较了雌二醇/地屈孕酮(estradiol/dydrogesterone, E/D)使用者、不同类型HRT使用者和HRT未使用者发生乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌/宫颈癌的风险。研究人群共包括69,412例女性: 其中4658例女性为E/D使用者, 30,048例女性为其他类型HRT使用者, 以及34,706例女性未接受HRT。使用HRT组

表2 HRT 作为年轻女性宫颈癌 (CC) 治疗的危险因素

作者, 年份	研究设计	研究对象 (总数)	平均年龄 (HRT+)	早绝经女性发生 宫颈癌的病例数 (HRT+/HRT-)	组织学 HRT+/HRT-	终点	研究结果/ 结论	P值
Ploch, 1987 ³¹	前瞻性随机 研究	接受手术和/或放疗 (RT) 的I期和II期 CC女性 (120)	34	120 (40-40/40) ^a	-	评价HRT对 生活质量 和肿瘤治 疗的影响	HRT可以控制 大多数更年 期症状 5年OS HRT+vs. HRT-, 80% vs. 65% 复发率 HRT+vs. HRT-, 16 (20%) vs. 13 (32%)	≤0.05 >0.05 >0.05

CC, 宫颈癌; HRT, 激素补充治疗; OS, 总生存率; RT, 放疗。

^a 使用两种不同方案的HRT: 40例患者接受了三相雌激素/孕激素制剂的药物治疗; 40例患者接受了非类固醇合成雌激素(双烯雌酚)和合成孕激素(氯地孕酮)的治疗。

的平均随访时间为6.0年, 未使用HRT组的平均随访时间为5.7年。三组中所有妇科癌症的发生率相似或E/D使用者组的发生率略低于其他HRT组。巢式病例对照分析检测了暴露类型下宫颈癌发生率的RR, 结果发现与非HRT组相比, E/D组和其他HRT组之间差异没有统计学显著性意义(E/D使用者OR: 0.25, 95% CI 0.03-2.17; 其他HRT使用者OR: 0.58, 95% CI 0.31-1.08)。

最近的一项纳入了308,036例女性的前瞻性研究发现^[30], HRT可显著降低浸润性宫颈癌发生率(风险比0.5, 95% CI 0.4-0.8), 在SCC亚组中作用更明显。当分析仅限于HPV阳性组时, 同样的相关性依然存在。由于病例较少, 无法准确评估HRT与腺癌之间的关联。但是已经观察到了弱的非显著性负相关。

Lacey等也报道了类似的结果^[26]。124例宫颈腺癌女性被纳入研究, 并与139例SCC女性和307例健康社区对照女性(均与腺癌病例相匹配)进行了比较。在腺癌患者中只有10.5%曾使用过HRT, 而SCC组有5%, 对照组有6.5%。曾使用HRT与腺癌呈正相关趋势(OR: 2.1, 95% CI 0.95-4.6), 但与SCC无关(OR: 0.85, 95% CI 0.34-2.1), 即使两种结果均未达到统计学显著性。HRT的使用时间没有发现任何趋势。无对抗性雌激素与腺癌呈正相关(OR: 2.7, 95% CI 1.1-6.8), 但当分析仅限于HPV阳性组时, 该结果未保持统计学显著性(OR: 2.0, 95% CI 0.39-10.7)。

另一项观察队列研究^[29]证实, 无论SCC的SIR是否降低(SIR: 0.41, 95% CI 0.28-0.58), 腺癌的发病率随

着HRT的使用而增加[标准化发生率比(standardized incidence ratio, SIR): 1.31, 95% CI 1.01-1.67]。此外, 腺癌的SIR随HRT暴露时间的延长而增加。当使用HRT的随访时间达到10年以上时, 可以证明腺癌的发病率增加, 而SCC与HRT负相关失去了统计学显著性(腺癌SIR: 2.72, 95% CI 1.09-5.59; SCC SIR: 0.26, 95% CI 0.01-1.46)。作者得出结论: 接受HRT治疗的女性中腺癌发病率的增加可以用宫颈腺上皮和子宫内膜之间的相似性来解释, 因此假设宫颈腺癌可能是一种激素依赖性肿瘤。

HRT作为年轻女性宫颈癌治疗的危险因素

Ploch^[31]的研究是唯一一项以HRT对宫颈癌复发率和总生存率的影响为主要结果的研究, 结果表明HRT不影响肿瘤结局。120例接受手术或放射治疗的宫颈癌(FIGO I-II期)患者入选。排除有HRT禁忌症的患者后, 将80例患者随机分为两组: 40例患者接受三相雌激素/孕激素制剂治疗, 40例患者作为对照组。结合最初2年有希望的研究结果, 又招募了40例患者, 使用非类固醇合成雌激素(双烯雌酚)和合成孕激素(氯地孕酮)进行治疗。最后, 80例患者接受HRT治疗, 40例患者接受非激素治疗更年期症状。观察期至少为5年。主要终点是5年随访时HRT对肿瘤治疗的影响及其对患者生活质量的影响。HRT与肿瘤预后的相关性分析显示, 两组患者的5年生存率和复发率无显著差异(HRT组 vs. 对照组: OS 80% vs. 65%, 复发率20% vs. 32%, $p>0.05$)。在放射治疗后并发症的发生

率方面,激素治疗组明显低于对照组,而且并发症更轻,持续时间更短(放疗后并发症持续3年以上17% vs. 45%, $p < 0.01$)。因此,作者认为,可控的HRT似乎不会使宫颈癌的肿瘤结局恶化,而且可有效控制更年期症状。

讨论

本文旨在从多方面评估HRT和宫颈癌的关系。我们研究了HRT是否与宫颈癌风险增加相关,并评估了其在有宫颈癌病史患者中的风险。

在2002年发表了WHI研究结果^[32],报告使用HRT会增加乳腺癌、心脏病、卒中和静脉血栓栓塞的风险,许多女性停止了该治疗。在美国也观察到相关处方迅速减少^[33-35]。欧洲也出现了同样的趋势,一项调查称,由于上述结果,超过61%的患者不愿接受HRT^[36]。

后来的研究已经阐明了HRT在各个领域的风险和获益,但我们对HRT和妇科肿瘤的数据资料仍很少。

我们的研究数据显示HRT和宫颈癌的总体风险之间没有关联^[22-30]。

特别是,据报道,SCC在接受激素治疗的人群中宫颈癌风险降低^[24,29,30]。这种积极效果的原因可以通过更准确的筛查或能够修复癌前病变的更好的生殖上皮状态来解释。然而,这些报道只是假设,需要进一步的研究来证明^[30]。

相反,很少有数据支持HRT和宫颈腺癌之间可能的联系^[29]。这可能是由于宫颈上皮细胞与子宫内膜相似所致。

据报道,宫颈腺癌雌激素受体表达增加(约39%),可归为激素敏感性肿瘤。但令人惊讶的是,受体状态似乎不影响肿瘤学结局,尚不清楚激素刺激和腺癌发展之间的相关性^[37,38]。

事实上,尽管存在激素受体表达,HRT在宫颈癌变中的作用及其对HPV携带或复制的影响仍存在争议。

对HPV转基因小鼠研究^[39-41]和体外研究^[42-46]的结果表明,雌激素可以促进宫颈癌的发生,增强HPV-E6/7癌基因的表达,但是现有的人类数据并不支持相同的结论,不能明确解释雌激素治疗在HPV携带或复制中的作用。

关注HRT和HPV的发生率,Smith等^[47,48]调查了HRT的使用是否与病毒检测或HPV相关疾病的风险增加有关。他们收集了42例绝经后女性的样本(巴氏涂片和HPV DNA),并得出结论:除曾长期使用HRT的患者外,其他患者使用HRT与HPV检测风险增加无关(长期使用者OR: 1.5/年,95% CI 1.0-2.3;曾使用者OR: 1.2/年,95% CI 0.9-1.7)。

尽管存在潜在的危害,HRT仍被强烈推荐给早绝经的女性,至少使用到自然绝经的平均年龄。因为雌激素剥夺的危害远大于激素补充的潜在损害,特别是在骨代谢和脂代谢和心血管疾病方面^[49,50]。

关于HRT对年轻宫颈癌幸存者影响的数据缺乏,但没有科学证据报道HRT对肿瘤学结局的不利影响^[31],而有证据表明,它可以通过减少更年期症状和长期的健康后果(骨质疏松^[51,52]和冠状动脉疾病^[53])来改善生活质量,并增加患者对积极的自我形象和性欲的感知^[54]。两项不同的研究证实了HRT对年轻宫颈癌幸存者骨代谢的积极影响^[51,52]。事实上,两项研究都显示,卵巢切除术后,无HRT组的骨密度显著下降,而在研究期间,HRT治疗组的骨密度没有下降。此外,没有使用HRT的患者的磷酸盐和血清碱性磷酸酶水平明显高于HRT患者,表明骨代谢增强^[51]。

最后,Sun等^[53]证实了HRT在预防宫颈癌患者冠状动脉疾病方面的积极作用,其中接受HRT治疗的宫颈癌患者与未接受雌激素补充治疗的健康人群相比,冠状动脉疾病的风险显著降低。

对于已接受根治性子宫切除术,拟将HRT用于这些手术治疗的患者,由于他们不需要子宫内膜保护,HRT是仅含雌激素的治疗。但接受放疗的患者则与其不同。事实上,子宫内膜对放射具有惊人的抵抗性,而盆腔放疗治疗宫颈癌并没有常规地破坏所有子宫内膜组织^[55-60]。在这些患者中,建议连续联合治疗,因为使用无对抗的雌激素会增加子宫内膜增生和癌变的风险,而连续联合治疗理论上是无风险的^[61-63]。

此外,放疗患者的生活质量通常情况下比手术治疗的差,这可能是由于盆腔放射治疗对泌尿生殖器官的不良反应,如阴道上皮脱落、溃疡形成和坏死,这些可能导致阴道黏膜变薄、纤维化和狭窄^[64]。HRT有助于减少阴道萎缩,即使化疗患者的阴道上皮对雌二醇的反应受损,仍有研究证实循环雌二醇水平和阴道上皮厚度之间的正相关^[65]。此外,局部雌激素对缓解这一特定人群的阴道萎缩非常有效^[66]。因此,局部雌激素治疗与全身治疗相结合可能发挥重要作用。

尽管报告了这些数据,但医生和患者对HRT治疗在肿瘤学上的适用性仍存在一些担忧^[67]。在这种情况下,尽管一些作者强调了HRT的重要性,特别对经历过早绝经的年轻患者,在缺乏明确的指南情况下意味着只有不到一半的患者接受了处方甚或咨询^[18,19]。这可能是由于对肿瘤适应性的担忧,以及临床医生可能低估了这些患者生存护理中早绝经的后果。Everhov等^[18]分析了一项837例小

于45岁的宫颈癌女性的队列研究,结果发现在因双侧输卵管卵巢切除术和/或放疗导致的急性雌激素剥夺的女性(257例)中,仅46%(118/257例)的女性接受了推荐剂量或接近推荐剂量的HRT治疗。此外,在随访期间治疗依从性逐渐减低。在5年的随访中,需要HRT的女性中仅21%得到了有效治疗。Rauh等^[19]也报道了类似的结果。在202例因宫颈癌手术治疗而引发医源性绝经的女性中,大约一半的患者接受HRT处方或咨询。基于这些发现,作者得出结论:临床医生严重缺乏对早绝经负面后果的关注,没有将其视为生存护理的优先事项。

事实上,只有15%~48%的医护人员会给妇科癌症幸存者处方雌激素治疗。此外,可能是由于担心癌症复发、第二恶性肿瘤和不充分的咨询,癌症患者对治疗的依从性低于良性疾病患者^[68,69]。

结论

HRT和宫颈癌的相关性仍然是一个有争议的话题。

文献证据并未表明宫颈癌和接受HRT治疗的绝经后女性之间的联系^[22-30]。很少有研究评估HRT^[24,29,30]可以降低SCC的发生风险,而只有一项研究报告腺癌的风险有略微增加。

尽管缺乏高质量的证据,但应该为年轻的宫颈癌幸存者提供HRT来管理早绝经,因为没有证据表明HRT会影响癌症结局^[31],但获益是显而易见的^[51-54]。出于这些原因,肿瘤医生和妇科医生无疑应该把重点放在获得最大的生存结局上;然而,患者的生活质量不能被忽视,因此临床医生和患者都应该提高意识,并充分了解HRT的风险和获益。

需要进一步的前瞻性和随机试验来评估HRT对宫颈癌幸存者肿瘤学结局的安全性。这些试验还应澄清关于HRT对宫颈癌癌变的影响,特别是关于宫颈腺癌悬而未决的问题。

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

Source of funding Nil.

ORCID

V. Vargiu  <http://orcid.org/0000-0003-4954-719X>

V. A. Capozzi  <http://orcid.org/0000-0003-4720-5663>

参考文献

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424
2. Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011;22:2675-86
3. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8:e191-203
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30
5. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program Cancer stat facts: cervical cancer. (2018) //seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html (Accessed November 11, 2018)
6. NCCN Guidelines Version 1.2020 Cervical Cancer, 2020
7. Tabata M, Ichinoe K, Sakuragi N, et al. Incidence of ovarian metastasis in patients with cancer of uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1987;28:255-61
8. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006;101:234-7
9. Natsume N, Aoki Y, Kase H, et al. Ovarian metastasis in stage IB and II cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;74:255-8
10. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003;18:117-21
11. Ibeanu O, Modesitt SC, Ducie J, et al. Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: why not?. *Gynecol Oncol* 2011;122:447-e454
12. Hinds L, Price J. Menopause, hormone replacement and gynaecological cancers. *Menopause Int* 2010;16:89-93
13. Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2003;157:923-9
14. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1061-6
15. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 1999;52:303-7
16. Villa P, Amar ID, Bottoni C, et al. The impact of combined nutritional supplementation on quality of life and metabolic changes during the menopausal transition: a pilot randomized trial. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296:791-801
17. Vavilis D, Athanatos D, Theodoridis TD, et al. Attitudes of Greek gynecologists to prescription of hormone replacement therapy for survivors of cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;107:66-7
18. Everhov ÅH, Nyberg T, Bergmark K, et al. Hormone therapy after uterine cervical cancer treatment: a Swedish population-based study. *Menopause* 2015;22:633-9
19. Rauh LA, Pannone AF, Cantrell LA. Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: are we adhering to standard of care? *Gynecol Oncol* 2017;147:597-600
20. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P): elaboration and explanation. *BMJ* 2015;349:g7647
21. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6
22. Hunt K, Vessey M, McPherson K, et al. Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:620-35
23. Adami HO, Persson I, Hoover R, et al. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer* 1989;44:833-9
24. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. *BMJ* 1997;315:85-8

25. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, et al. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy—long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996;67:327–32
26. Lacey JV, Jr, Brinton LA, Barnes WA, et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000;77:149–54
27. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739–48
28. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric* 2009;12:514–24
29. Jaakkola S, Pukkala E, K Lyytinen H, et al. Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer* 2012;131:E537–43
30. Roura E, Travier N, Waterboer T, et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC Cohort. *PLoS One* 2016;11:e0147029 eCollection 2016 Erratum in: *PLoS One*. 2016;11(3):e0151427. PMID: 26808155
31. Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 1987;26:169–77
32. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33
33. Chlebowski RR, Anderson GG. Changing concepts: menopausal hormone therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:517–27
34. Hersh AA, Stefanick MM, Stafford RR. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;291:47–53
35. Steinkellner SE, Denison SL, Eldridge LL, et al. A decade of postmenopausal hormone therapy prescribing in the United States: long-term effects of the Women's Health Initiative. *Menopause* 2012;19:616–21
36. Depypere H, Pintiaux A, Desreux J, et al. Coping with menopausal symptoms: an internet survey of Belgian postmenopausal women. *Maturitas* 2016;90:24–30
37. Bodner K, Laubichler P, Kimberger O, et al. Oestrogen and progesterone receptor expression in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix and correlation with various clinicopathological parameters. *Anticancer Res* 2010;30:1341–5
38. Martin JD, Hähnel R, McCartney AJ, et al. The influence of estrogen and progesterone receptors on survival in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1986;23:329–35
39. Riley RR, Duensing S, Brake T, et al. Dissection of human papillomavirus E6 and E7 function in transgenic mouse models of cervical carcinogenesis. *Cancer Res* 2003;63:4862–71
40. Shai A, Brake T, Somoza C, et al. The human papillomavirus E6 oncogene dysregulates the cell cycle and contributes to cervical carcinogenesis through two independent activities. *Cancer Res* 2007;67:1626–35
41. Arbeit JM, Howley PM, Hanahan D. Chronic estrogen-induced cervical and vaginal squamous carcinogenesis in human papillomavirus type 16 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2930–5
42. Pater A, Bayatpour M, Pater MA. Oncogenic transformation by human papillomavirus type 16 deoxyribonucleic acid in the presence of progesterone or progestins from oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1099–103
43. Chan W-K, Klock G, Bernard H-U. Progesterone and glucocorticoid response elements occur in the long control regions of several human papillomaviruses involved in anogenital neoplasia. *J Virol* 1989;63:3261–9
44. Matlashewski G, Schneider J, Banks L, et al. Human papillomavirus type 16 DNA cooperates with activated ras oncogene in transforming primary cells. *Embo J* 1987;6:1741–6
45. Crook T, Storey A, Almond N, et al. Human papillomavirus type 16 cooperates with activated ras and fos oncogenes in the hormone-dependent transformation of primary mouse cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:8820–4
46. Ferenczy A, Gelfand MM, Franco E, et al. Human papillomavirus infection in postmenopausal women with and without hormone therapy. *Obstet Gynecol* 1997;90:7–11
47. Smith EM, Johnson SR, Figuerres EJ, et al. Is use of hormone replacement therapy associated with increased detection of human papillomavirus and potential risk of HPV-related genital cancers? *Eur J Cancer Prev* 1997;65:441–305
48. Smith EM, Ritchie JM, Levy BT, et al. Prevalence and persistence of human papillomavirus in postmenopausal age women. *Cancer Detect Prev* 2003;27:472–80
49. Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010;67:91–3
50. Armeni E, Lambrinoudaki I, Ceausu I, et al. Maintaining postreproductive health: a care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). *Maturitas* 2016;89:63–72
51. Yasuda M, Kurabayashi T, Yamamoto Y, et al. Effect of hormone replacement therapy on bone and lipid metabolism in women oophorectomized for the treatment of gynecologic malignancies. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;47:151–6
52. Kurabayashi T, Yahata T, Honda A, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on the bone in ovariectomized women with cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;60:271–7
53. Sun LM, Liang JA, Chang SN, et al. Estrogen decrease coronary artery disease risk in patients with cervical cancer after treatment. *Gynecol Oncol* 2012;127:186–90
54. Li C, Samsioe G, Iosif C. Quality of life in long-term survivors of cervical cancer. *Maturitas* 1999;32:95–102
55. Habeshaw T, Pinion SB. The incidence of persistent functioning endometrial tissue following successful radiotherapy for cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1992;2:332–5
56. Singh P, Oehler MK. Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas* 2010;65:190–1997
57. Sheehan JF, Schmitz HE, Towne J. Changes in the uterus after eradication of endometrial adenocarcinoma by radiotherapy. *Arch Pathol* 1943;39:237–45
58. Grontoft O, Risberg B, Stenson S, Westholm B. Residual carcinoma after intracavitary irradiation of endometrial carcinoma, Stage I. A study of whole-organ sections. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61:163–72
59. Ferenczy A. Studies on the cytodynamics of human endometrial regeneration. I. Scanning electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:64–74
60. Wachtel MM, Yang S, Dissanaik S, et al. Hormone replacement therapy, likely neither angel nor demon. *PLoS One* 2015;10: e0138556
61. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543–51
62. Sjögren LL, Mørch LL, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: a systematic review. *Maturitas* 2016;91:25–35
63. Jensen PT, Froeding LP. Pelvic radiotherapy and sexual function in women. *Transl Androl Urol* 2015;4:186–e205

64. Hofsjö A, Bergmark K, Blomgren B, *et al.* Radiotherapy for cervical cancer – impact on the vaginal epithelium and sexual function. *Acta Oncol* 2018;57:338–45
65. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD001500
66. Candy B, Jones L, Vickerstaff V, *et al.* Interventions for sexual dysfunction following treatments for cancer in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD005540
67. Hancke K, Foeldi M, Zahradnik HP, *et al.* Estrogen replacement therapy after endometrial cancer: a survey of physician's prescribing practice. *Climacteric* 2010;13:271–7
68. Vavillis D, Chatzigeorgiou K, Goulis D, *et al.* Hormonal replacement therapy in ovarian cancer survivors: A survey among Greek gynaecologists. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32:538–41
69. Vavillis D, Tsolakidis D, Goulis DG, *et al.* Hormone therapy for postmenopausal endometrial cancer survivors: a survey among Greek obstetricians-gynaecologists. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32:81–3

文后点评

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤，其高发年龄在35~44岁之间。与其他妇科恶性肿瘤不同，手术和放疗在宫颈癌的治疗中都占有重要地位。手术治疗的优点是年轻患者可保留卵巢及阴道功能，主要适用于早期宫颈癌（FIGO IA-IIA期）。放疗适用于部分局部晚期和IIB-IVA期患者及全身情况不适宜手术的早期患者。术后病理发现有中、高危因素的患者也需要追加辅助放疗。由于治疗手段的不断改进，早期宫颈癌患者的5年生存率已超过90%。越来越多的患者成为癌症幸存者。但卵巢是对放射线极为敏感的器官，2 Gy的辐射剂量即可对半数卵母细胞造成致命损害，而6 Gy剂量可引起不可逆的性腺功能减退，不可避免地引发医源性早绝经。早绝经会给患病女性身体健康带来近期和远期的诸多不良影响，甚至会影响患者的预期寿命。而激素补充治疗是解决这些问题的有效方法。但目前激素补充治疗和宫颈癌之间的相关性仍然是一个有争议的话题，无论医生还是患者对激素补充治疗与宫颈癌的关系还存在疑惑，主要体现在两方面：1.激素补充治疗后是否会导致宫颈癌发病率的增加？2.激素补充治疗对宫颈癌的预后有无不良影响？

根据随机对照研究（WHI和HERS）的结果，国内外相关的绝经管理指南的观点是：绝经激素治疗不增加宫颈癌的风险，长期队列研究结果类似。本文的观点是：没有证据表明激素补充治疗会影响癌症结局，但其减少代谢风险和提高生活质量是显而易见的。肿瘤医生和妇科医生在考虑患者获得最大的肿瘤生存结局时，也应同时注重患者的生活质量。因此应该向年轻的宫颈癌幸存者提供激素补充治疗来管理早绝经。当然，也建议进一步行前瞻性和随机试验来评估激素补充治疗对宫颈癌幸存者肿瘤学结局的安全性，以获得高质量临床数据，为制定指南提供依据。

（河北医科大学第二医院 徐春琳）

综述

KEEPS的启示: Kronos早期雌激素预防研究

Lessons from KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study

V. M. Miller^{a,b}, H. S. Taylor^c, F. Naftolin^d, J. E. Manson^e, C. E. Gleason^f, E. A. Brinton^g, J. M. Kling^h, M. I. Cedarsⁱ, N. M. Dowling^j, K. Kantarci^k and S. M. Harman^{l,m}

^aDepartment of Surgery, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA; ^bDepartment of Physiology and Biomedical Engineering, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA; ^cDepartment of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA; ^dDepartment of Obstetrics and Gynecology, New York University Grossman School of Medicine, New York, NY, USA; ^eBrigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ^fDivision of Geriatrics, Department of Medicine, Wisconsin Alzheimer's Disease Research Center, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, WI, USA; ^gUtah Lipid Center, Salt Lake City, UT, USA; ^hDepartment of Internal Medicine, Division of Women's Health Internal Medicine, Mayo Clinic, AZ, USA; ⁱDepartment of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA; ^jDepartment of Acute & Chronic Care, School of Nursing, Department of Epidemiology & Biostatistics, Milken Institute School of Public Health, The George Washington University, Washington DC, USA; ^kDepartment of Radiology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA; ^lKronos Longevity Research Institute, Phoenix, AZ, USA; ^mPhoenix Veterans Administration Health Care System, Phoenix, AZ, USA

刘旭丽 译 王琳 校

摘要

Kronos早期雌激素预防研究 (The Kronos Early Estrogen Prevention Study, KEEPS) 是一项随机、双盲、安慰剂对照试验,旨在确定激素治疗[绝经激素治疗 (menopausal hormone treatment, MHT)]对新近绝经女性颈动脉内膜-中层厚度 (carotid intima-medial thickness, CIMT) 进展的影响。受试者从绝经开始不到3年,没有明显的心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 病史,定义为没有临床CVD事件,冠状动脉钙化 <50 Agatston单位,接受口服结合雌激素 (0.45 mg/d) 或经皮17 β -雌二醇 (50 μ g/d),两者均与孕酮 (200 mg/d, 12天/月) 一起服用,或服用安慰剂药片和贴片,为期4年。虽然MHT并没有减少与年龄相关的CIMT的增加,但KEEPS提供了关于MHT效应的其他重要见解。与安慰剂相比, MHT能减轻更年期症状的严重程度,并维持骨密度,但在情绪/焦虑、睡眠、性功能和大脑中 β -淀粉样蛋白的沉积方面的疗效不同。此外,代谢和摄取雌激素的酶的遗传变异影响MHT对某些方面症状缓解的效果。KEEPS为MHT在临床实践中的应用提供了重要信息,包括绝经后最近MHT的类型、剂量和给药方式,以及激素代谢的遗传变异如何影响MHT对特定结局的疗效。

ARTICLE HISTORY

Received 29 April 2020
Revised 13 July 2020
Accepted 23 July 2020
Published online 3 September 2020



关键词

结合雌激素; 雌二醇;
激素治疗; 更年期

引言

Kronos早期雌激素预防研究 (The Kronos Early Estrogen Prevention Study, KEEPS; NCT00154180) 是在妇女健康倡议 (Women's Health Initiative, WHI) 的结果之后发起的,令人惊讶的是,该研究并不支持观察性研究产生的假说,即使用绝经激素治疗 (menopausal hormone treatment, MHT) 将降低心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的风险^[1,2]。重要的是,WHI的设计被认为与临床实践相当不相关,因为WHI的大多数研究对象远

远超过了女性通常寻求缓解更年期症状的治疗年龄 (平均年龄63岁和绝经后12年),事实上,约61%的女性没有潮热的更年期症状。此外,WHI包括了许多患有CVD^[3-6]高危的女性。KEEPS旨在通过招募绝经3年内的女性,并排除那些已知的临床和亚临床动脉粥样硬化患者,来减轻WHI设计的这些限制。KEEPS的研究对象特征和主要结局已经在其他文献中详细报道了^[5,7,8]。这篇综述将强调这项研究的主要发现,但主要将报告新的观察结果,指出需要进一步研究的地方,并为如何将KEEPS的发现应用于更年期女性的护理提供参考依据。

CONTACT V. M. Miller  miller.virginia@mayo.edu  Departments of Surgery and Physiology and Biomedical Engineering, Mayo Clinic College of Medicine, Medical Science 421, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905, USA

© 2020 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.

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.

研究对象

美国的9个KEEPS中心招募了728名绝经3年内的研究对象,其中544名通过DNA分析被确认为中欧(81%)、亚洲(3%)、黑人(约鲁巴:7%)或西班牙裔(7%)血统^[9]。与其他潜在研究相比,KEEPS的一个主要优势是MHT的临床试验排除了有临床确定的CVD病史或CVD危险因素的女性,包括冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)评分 ≥ 50 个Agatston单位,当前吸烟[自我报告每天吸烟超过10支(半包)],体重指数 $> 35 \text{ kg/m}^2$,血脂异常(低密度脂蛋白胆固醇 $> 190 \text{ mg/dl}$ 或空腹甘油三酯 $> 400 \text{ mg/dl}$),未控制高血压(收缩压 $> 150 \text{ mmHg}$ 和/或舒张压 $> 95 \text{ mmHg}$,或可能的糖尿病(空腹血糖 $> 126 \text{ mg/dl}$)^[2]。因此,KEEPS研究对象是相对健康的、最近绝经的女性(表1)。虽然经过高度筛选不能广泛推广,但这些特征良好的女性代表了一个理想的群体,可以检查MHT对CVD进程以外的多种生理系统的影响。采用随机、双盲、安慰剂对照试验设计,女性接受口服结合雌激素(oCEE; 0.45 mg/d)或经皮17 β -雌二醇(tE2; 50 $\mu\text{g/d}$)治疗,两者均与口服孕酮(200 mg/d, 12天/月)或安慰剂药片和贴片治疗4年。

表1 随机分组前KEEPS研究对象的临床特征

变量	均值 \pm 标准差 (n=727)
年龄(岁)	52.7 \pm 2.6
体重指数(kg/m ²)	26.2 \pm 4.3
收缩压(mmHg)	118.6 \pm 14.9
总胆固醇(mg/dl)	208.1 \pm 33.7
低密度脂蛋白胆固醇(mg/dl)	110.9 \pm 27.8
高密度脂蛋白胆固醇(mg/dl)	72.0 \pm 14.6
甘油三酯(mg/dl)	87.0 \pm 55.9
空腹血糖(mg/dl)	79.6 \pm 10.0
HOMA-IR评分(单位)	1.27 \pm 2.32

源自参考文献7表1中报告的数据。KEEPS, Kronos早期雌激素预防研究; HOMA-IR, 胰岛素抵抗的稳态模型评估。

表2 KEEPS中符合治疗要求的对象在基线和第48个月时的治疗分配的激素水平

	FSH (IU/l)		LH (IU/l)		睾酮 (ng/dl)		雌酮 (pg/ml)		雌二醇 (pg/ml)	
	均值 (SD)	中位值 (IQR)	均值 (SD)	中位值 (IQR)	均值 (SD)	中位值 (IQR)	均值 (SD)	中位值 (IQR)	均值 (SD)	中位值 (IQR)
基线										
安慰剂 (n=148)	84.1 (34)	79.2 (50.0)	38.8 (16)	36.7 (21.9)	17.1 (11)	15.0 (9.0)	35.3 (27)	28.0 (17.0)	18.7 (38)	7.0 (7.0)
tE2 (n=107)	94.1 (41)	88.4 (50.5)	42.0 (16)	40.9 (20.3)	16.6 (8)	15.0 (9.0)	32.3 (21)	26.0 (20.0)	18.2 (32)	6.8 (5.4)
oCEE (n=109)	92.2 (34)	86.2 (46.2)	41.1 (15)	40.0 (20.3)	17.6 (10)	17.0 (9.0)	33.3 (18)	28.0 (20.5)	13.8 (21)	6.5 (7.0)
第48个月										
安慰剂 (n=148)	84.6 (33)	80.0 (47.1)	38.5 (13)	31.75 (15.6)	18.1 (18)	15.0 (10)	28.5 (11)	28.0 (15.0)	7.2 (4)	6.6 (4.0)
tE2 (n=107)	65.2 (30)	60.5 (41.6)	31.2 (11)	31.3 (15.0)	17.0 (9)	15.0 (10.0)	52.4 (26)	50.0 (35.0)	47.1 (40)	41 (53.7)
oCEE (n=109)	69.5 (29)	68.0 (39.4)	35.6 (14)	31.8 (20.6)	20.4 (10)	18.0 (12.0)	106.2 (86)	88.0 (90.0)	15.5 (10)	13.0 (12.3)

KEEPS, Kronos早期雌激素预防研究; FSH, 促卵泡激素; IQR, 四分位数范围; LH, 黄体生成素; oCEE, 口服结合雌激素; SD, 标准差; tE2, 经皮雌二醇。

激素代谢与药理学结果

虽然透皮贴剂将17 β -雌二醇(E2)直接输送到体循环,但oCEE比E2含有更多的雌酮(estrone, E1)和E1硫酸盐,由于被门脉循环吸收,在进入体循环前经肝脏代谢。因此,由于产品剂型、吸收和新陈代谢的这些差异,剂量当量的概念不能应用于这些数据的解释。然而,剂量和剂型两种激素治疗方法与临床使用相同。正如预期的那样,尽管两种治疗方法与安慰剂相比,E2和E1的循环水平都有所升高,但在被分配到tE2或oCEE组的女性中,这两种水平有所不同(表2)。

众所周知,个体间雌激素代谢的遗传变异会影响雌激素受体配体的可用性以及随后的受体介导的反应,这些反应可能会影响更年期的开始、更年期症状的严重程度以及对MHT的反应。E1和E2都是雌激素受体的配体,但这些受体对E2的亲合力高于对E1的亲合力。此外,两者都是SULT1A1的底物,SULT1A1使两种类固醇都磺化。编码SULT1A1的基因具有拷贝数变异和多个单核苷酸多态性(multiple single nucleotide polymorphisms, SNPs)。拷贝数和SNPs都会影响酶的活性。在KEEPS研究对象中,rs92822861处带有G等位基因的基因拷贝数(导致酶活性增加)与较年轻的更年期有关^[10]。酶活性增加,导致循环中的E1和E2磺化增加,降低了生物可利用的E1和E2,这可能会降低MHT的疗效,并可能导致两种MHT剂型之间的疗效差异。不同雌激素代谢物对特定生理参数的相对有效性尚待阐明。

心血管结局

KEEPS的主要心血管结局是B型超声测量的颈动脉内膜-中层厚度(carotid intima-medial thickness, CIMT)的变化。在随机化之前,CIMT平均为0.72 mm,这与参加早期和晚期雌激素干预试验(Early vs. Late

表3 KEEPS研究中颈动脉内膜-中层厚度的基线测量值及其变化

治疗	基线均值 (95%CI) (mm)	4年后进展 (95%CI) (mm/年)
安慰剂	0.72132 (0.7106-0.7319)	0.0072 (0.0058-0.0086)
tE2	0.7368 (0.7152-0.7384)	0.0080 (0.0065-0.0095)
oCEE	0.7176 (0.7058-0.7295)	0.0077 (0.0061-0.0092)

源自参考文献^[7]的表2。CI, 可信区间; oCEE, 口服结合雌激素; TE2, 经皮17 β -雌二醇。

Intervention Trial with Estrogen, ELITE) 的同龄女性的基线值相当(表3)^[11]。在4年治疗期间, 所有三组的CIMT增加相当(表2)^[7]。然而, 有趣的是, 先天性免疫通路基因中的SNP与4年来对CIMT改变的治疗效果相关^[9,12]。遗传分析包括来自抗凝、促凝、纤溶或先天性免疫通路的764个基因内的13,229个SNP。在随机化之前, 两个SNP, 一个位于第2染色体上的MAP4K4基因(rs2236935), 一个位于第5染色体上的IL5基因(rs739318), 与CIMT呈正相关; 位于第17染色体上的两个SNPCCL5(rs4796119、rs2291299)与CIMT呈负相关。然而, 尽管治疗后先天性免疫通路中有20个SNP与CIMT相关, 但没有一个SNP在治疗前与CIMT相关^[9,12]。这些观察强调了遗传变异在评估被认为是“复杂性状”的CVD结局中的潜在影响, 以及激素与这些特征相关的遗传变异的相互作用(即药物基因组效应)。

E2和E1还可以通过激活血管内皮细胞和循环细胞(单核细胞、淋巴细胞、血小板)来影响CIMT, 而这些细胞与炎症和先天性免疫相关。这些与血管壁相互作用的循环细胞被认为是动脉粥样硬化发展的起始步骤^[13-15]。对来自内皮细胞、血小板、白细胞、衰老细胞和脂肪细胞的微囊泡的定量可以为“血管炎症”的一般状态提供一种测量方法。事实上, 在KEEPS研究对象亚组中, CIMT的平均增加与炎症测量相关, 炎症测量由白细胞来源的微泡数量和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)阳性微泡数量定义^[16,17]。

血小板释放的生物活性物质, 如血栓素、前列环素和5-羟色胺(血清素), 除了激活白细胞和内皮细胞外, 还可能影响与动脉粥样硬化相关的血管反应性、血栓形成风险和血管重塑。血栓素和前列环素都存在于血小板的溶出物中, 但在随机接受oCEE的女性中比从随机接受tE2的女性中提取的溶出物中的血栓素和前列环素含量更低。在tE2组, 血小板裂解液中的血栓素值与血清中的血栓素值呈正相关, 且血清中的血栓素值与CIMT的升高呈正相关^[18]。

KEEPS的次要心血管结局是CAC。在570名同时获得基线和48个月CAC评分的女性中, 57.3%显示CAC评分增加。尽管与安慰剂组相比, MHT组的CAC评分有较小的增加趋势, 但这些差异并没有达到统计学意义(风险差异: oCEE vs.安慰剂=-3.6% [95% CI-11.4, -4.1], tE2 vs.安慰剂=-2.1% [95% CI-10.0, 5.7])^[7]。值得注意的是, 在KEEPS中冠脉钙化没有显著减少, 可能并不会使研究前的假设无效, 而可能只是反映了研究的三个局限性: 研究对象的健康状况, 大多数研究对象的Agatston评分为0; 研究对象人数相对较少; 也许最重要的是, 与动脉粥样硬化进展通常需要的多年时间相比, 该试验的持续时间相对较短^[19-21]。

脑-体连接

KEEPS的一项重要辅助研究是KEEPS认知和情感研究, 旨在衡量MHT对全球认知、视觉和语言学习和记忆、语言、注意力和执行功能以及情绪的影响^[22]。与其他显示收缩压和认知之间呈负相关的研究一致(见参考文献23), KEEPS认知研究还发现, 在研究基线时, 收缩压与听觉注意力和工作记忆的表现呈负相关, 尽管所有分数都在正常范围内^[24]。在研究期间, oCEE和tE2都不影响任何测试认知领域的分数, 所有测试的分数都保持在标准范围内^[25]。缺乏对认知的明显影响可能反映出, 这些女性相对年轻, 并不在预期会出现认知衰退的年龄范围内, 或者测试可能缺乏敏感度, 无法在研究的4年中发现认知表现的细微变化。尽管在认知方面的结果是中立的, 但两种MHT疗法都确实影响了大脑进程: 自主性更年期症状(潮热和多汗)减少, 同时睡眠质量得到改善^[26]。oCEE和tE2在大脑的功效上存在有趣的和潜在的重要差异, 这样tE2比oCEE更能减少睡眠障碍的区域^[27], 而oCEE比tE2更能改善情绪和减少焦虑, 这一效果与血小板中5-羟色胺浓度增加^[28]和血清中E1硫酸盐水平升高有关^[25]。在

基因变异导致E2硫酸盐进入肝脏的转运蛋白功能降低的女性中,多汗的减少幅度比转运蛋白功能正常的女性更大^[29]。这一结果表明,磺化形式的E1和E2对中枢或外周自主神经系统具有生物活性。这些作用是否由于组织中硫酸盐局部转化为E1或E2仍有待确定。

正如预期的那样,这两种激素制剂都降低了促卵泡激素 (follicular stimulating hormone, FSH) 和黄体生成素的循环水平,这一反应可能是由于脑垂体中两种激素的释放下调所致(负反馈)。此外,可能正如预期的那样,在随机服用tE2的女性中,观察到较低的FSH水平与较高的E2水平,而在随机服用安慰剂的女性中,也观察到略高的E1水平。有趣的是,这些相关性在随机接受oCEE的女性中较弱,然而,在这些女性中,循环中的总睾酮和FSH之间存在显著的负相关^[30]。oCEE组(E1和E1硫酸盐)对FSH的反馈调节作用的差异可能部分解释了oCEE与tE2相比在改善情绪和降低焦虑方面的有益作用^[30]。

FSH的降低与脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)的小幅增加有关,tE2组比oCEE组更多见。黄体生成素的变化与WMH^[30]无关。FSH也可能直接影响与更年期相关的系统功能,包括肥胖、骨密度和心血管风险^[31]。在KEEPS研究中,FSH水平与各种参数的有趣和潜在的重要联系还有待进一步探索。

其他受MHT影响的大脑结构包括大脑皮质中 β -淀粉样蛋白的蓄积,这是阿尔茨海默病痴呆病理的一个标志。老年女性的血管中也会出现淀粉样斑块^[32]。携带APOE ϵ 4基因变异的女性尤其容易在大脑中发生 β -淀粉样蛋白沉积。在随机分组到tE2组APOE ϵ 4阳性的女性中,与随机分组到oCEE组或安慰剂组的女性相比,脑中 β -淀粉样蛋白的蓄积显著降低^[33]。睡眠改善还与 β -淀粉样蛋白的蓄积减少、WMH体积减少和顶叶皮质增厚有关,但仅在随机分组到tE2组的女性中^[34]。

影响脑血流和血管激活的外周生理因素影响WMH的发生发展。在测量主动脉压的KEEPS研究对象亚组中,即使在正常范围内(这可能预示着肱动脉压的增加),适度的增加也与WMH^[35,36]的增加有关,是单核细胞来源的微囊和内皮来源的微囊的数量^[37]。尽管MHT似乎影响这两组参数,但主动脉压和激活的微囊与WMH之间的相关性与研究治疗无关^[36,38]。回想一下,在随机分组之前,KEEPS研究对象的基线收缩压与听觉注意力和工作记忆呈负相关。在KEEPS认知研究中,在停止治疗7年后,正在对KEEPS研究对象的外周血液生物标记物、大脑结构变化和认知功能进行进一步评估,该研究将进行到2023年。

其他影响: 脂质代谢/脂肪沉积、骨骼和性功能

脂质代谢/脂肪沉积

MHT的心血管保护作用是通过脂质代谢的改变来介导的这一概念是在20世纪80年代中期提出的^[39,40]。与预期的一样,在KEEPS研究中,与安慰剂相比,oCEE组的低密度脂蛋白降低,高密度脂蛋白升高^[7]。两种治疗对脂蛋白作用差异的原因反映了口服药物oCEE对肝脏作用效果更大,尽管与E2相比,它也可能反映了E1或CEE中其他化合物对肝脏脂质代谢的协同效应。其他显示雌二醇对脂质影响的研究使用了一种口服制剂,由于被吸收入门静脉循环中,这种制剂将在肝脏中进行首过代谢,入组这些研究的女性包括一些血脂异常患者^[11,41]。重要的是,在KEEPS研究中,两种治疗均显示出胰岛素抵抗的下降趋势^[7,8]。

心外膜和心包脂肪可能影响心血管疾病的发展。在KEEPS研究中,oCEE组心外膜脂肪组织的增加少于tE2组^[42,43],但心外膜脂肪组织的变化与任一治疗组中CIMT或CAC的变化没有相关性。相反,在激素治疗组之间心包脂肪组织的增加相似。然而,oCEE组心包脂肪组织中CIMT的变化小于tE2组^[42],而CAC增加仅在tE2组心包脂肪组织中呈正相关增加^[43]。颈动脉与冠状动脉相比,导致这些心脏脂肪组织沉积和血管重塑差异的潜在机制有待澄清。

骨骼

先前的研究证明MHT可以维持骨密度,并且MHT被推荐用于预防和治疗骨质疏松症^[44]。与之前的研究一致,正如预期的那样,在一组受试者亚组中,两种MHT制剂与安慰剂相比,在腕部、臀部和脊柱处保持了相似的骨密度,这些受试者在整个研究过程中都接受了双能X射线吸收测量^[45,46]。

性功能

绝经后女性常抱怨性功能下降。评估MHT对性功能的影响是复杂的,因为MHT可能影响相关的生理和心理过程。使用经验证的女性性功能问卷^[47],其中包括欲望、唤起和满足的心理成分,以及润滑、疼痛和高潮的生理反应,tE2而非oCEE与女性性功能问卷总分的改善有关。对于性功能的特定领域,tE2和oCEE都比安慰剂增加了满意度和润滑感,并减少了疼痛。然而,tE2比oCEE更能提高性欲(欲望和唤起),这一效果在随机分组前被认为性功能低下的女性中尤为显著^[48]。此外,考虑到oCEE,而

绝经激素治疗的综合效应-KEEPS HOMA-IR雌激素预防研究

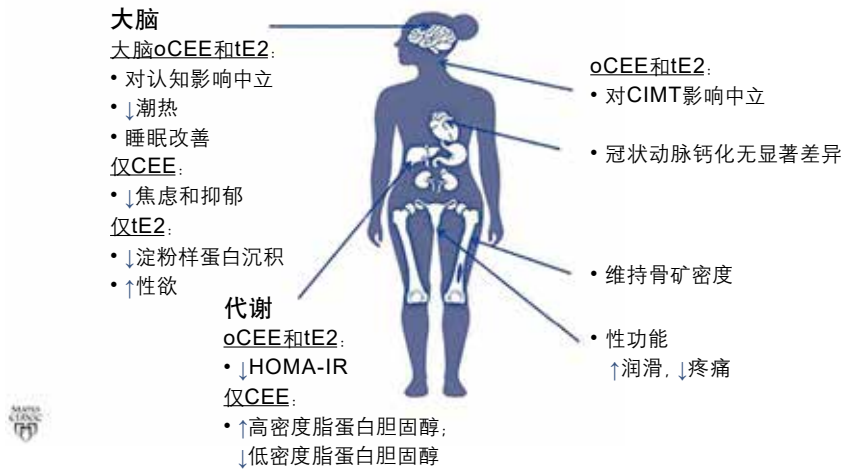


图1. Kronos早期雌激素预防研究 (KEEPS) 激素治疗对新近绝经女性的影响的概括性总结。CIMT, 颈动脉内膜-中层厚度; HOMA-IR, 胰岛素抵抗的稳态模型评估; oCEE, 口服结合雌激素; tE2, 经皮17 β -雌二醇。

不是tE2与情绪改善相关, 性功能的改善很可能与情绪改变无关。两种治疗的润滑改善和相关的疼痛减轻可能反映了雌激素受体在阴道中的分布^[49-51]。这些数据可能有助于临床医生在MHT选项中进行选择, 因为它们可能改善绝经后性功能障碍的特定方面。

总结和展望

KEEPS研究对象是一组有良好特征的近期绝经女性, 其CVD风险相对较低, 研究人员对两种MHT在多个系统中的影响进行了研究 (图1)。未观察到主要心血管或认知不良事件, 各组乳腺癌发生率也无差异^[7]。缺乏不良反应的证据是令人鼓舞的, 但并不明确, 原因如下: 试验持续时间短; 随机化时缺乏基线临床甚至亚临床血管疾病; 与其他研究相比, 研究对象的数量相对较少。根据CIMT或CAC的测量结果, 与安慰剂相比, 尽管在一些代谢危险因素方面有所改善, 但KEEPS研究并未显示MHT组动脉粥样硬化进展显著减少。对较大规模、持续时间较长的群体研究表明, 绝经后不久开始口服雌二醇可以减缓动脉粥样硬化的进展^[11,41]。KEEPS与这些研究的不同之处在于KEEPS的研究对象更年轻 (自然绝经后3年内), 无血脂异常或未使用他汀类药物, 治疗方法因类型和剂量不同而不同^[11,41]。

一般而言, 对于考虑使用MHT减轻绝经后症状的女性, KEEPS数据提供了关于这些特定剂量的oCEE (0.45

mg/d) 或tE² (50 μ g/d) 与口服孕酮 (200 mg/d, 连续12天/月) 的疗效和安全性的保证。与任何随机临床试验一样, 研究结果可能不适用于研究人群以外的患者, 如老年女性或心血管风险较高的女性患者。然而, KEEPS的研究结果似乎证实了积累的数据, 这些数据表明, 当绝经后3年内开始使用MHT, 特别是在临床实践中使用这两种剂型和剂量的MHT时, 一般都有良好的结果。这些有利的结果包括减少绝经后的一般症状, 改善骨骼健康和性功能。据报道, oCEE组有78名研究对象, tE2组有92名, 安慰剂组有25名, 阴道出血超出了预期时间。肿瘤/增生的数量很低, 并且在治疗组之间没有差异 (乳腺癌: 3例oCEE, 3例tE2, 2例安慰剂; 子宫内膜癌: oCEE组2例, tE2组1例, 安慰剂组1例; 子宫内膜增生: 2例oCEE, 1例tE2, 1例安慰剂)^[7]。

有几个领域需要对MHT的作用机制进行额外研究。与tE2相比, oCEE在几个参数上的影响存在着多个明显差异, 这应该引起人们对MHT获益和风险的普遍关注。在对众多MHT方案进行选择时, 需要考虑女性的治疗类型、剂量和分娩方式、关注的结局以及心血管风险。在未来, 有可能考虑雌激素代谢和转运的基因变异, 以帮助指导对女性个体最有效的激素制剂的剂量和类型。

最后, 用于评估KEEPS研究对象的整体方法为未来临床研究的设计提供了一个模型, 并指出了如何实施新技术和信息, 以根据患者的个人需求和健康量身定制MHT的类型和剂量。

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the dedicated efforts of all the investigators and staff at the KEEPS clinical centers, the KEEPS Data Coordinating Center at Kronos Longevity Research Institute, and the National Institutes of Health institutes supporting ancillary studies. Above all, they recognize and thank the KEEPS participants for their dedication and commitment to the KEEPS research program. The manuscript's contents are solely the responsibility of the authors and do not necessarily represent the official views of the National Center for Research Resources, National Institutes of Health, or US Department of Veterans Affairs. Some study medications (Climara® patches and Prometrium®) were kindly donated by Bayer Health Care and by Abbott Pharmaceuticals. The Aurora Foundation did not have input into the design or conduct of the study or the review or approval of any presentations or publications.

KEEPS clinical centers and staff

Albert Einstein College of Medicine: Genevieve Neal-Perry, Ruth Freeman, Hussein Amin; Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School: JoAnn Manson, Maria Bueche, Marie Gerhard-Herman, Kate Kalan, Jan Lieson, Kathryn M. Rexrode, Barbara Richmond, Frank Rybicki, Brian Walsh; Columbia College of Physicians and Surgeons: Rogerio Lobo, Luz Sanabria, Maria Soto, Michelle P. Warren, Ralf C. Zimmerman; Kronos Longevity Research Institute: S. Mitchell Harman, Mary Dunn, Panayiotis D. Tsitouras, Viola Zepeda; Mayo Clinic: Virginia M. Miller, Philip A. Araoz, Rebecca Beck, Dalene Bott-Kitslaar, Sharon L. Mulvagh, Lynne T. Shuster, Teresa G. Zais (deceased); University of California, Los Angeles, CAC Reading Center: Matthew Budoff, Chris Dailing, Yanlin Gao, Angel Solano; University of California, San Francisco: Marcelle Cedars, Nancy Jancar, Grechen Good; Statistical Reading Center: Lisa Palermo; University of Southern California, Atherosclerosis Research Unit/Core Imaging and Reading Center: Howard Hodis, Yanjie Li; University of Utah School of Medicine: Eliot Brinton, Paul N. Hopkins, M. Nazeem Nanjee, Kirtly Jones, Timothy Beals, Stacey Larrinaga-Shum; VA Puget Sound Health Care System and University of Washington School of Medicine: George Merriam (deceased), Pamela Asberry, SueAnn Brickle, Colleen Carney, Molly Carr, Monica Kletke, Lynna C. Smith; Yale University, School of Medicine: Hugh Taylor, Kathryn Czarkowski, Lubna Pal, Linda MacDonald, Mary Jane Minkin, Diane Wall; others: Frederick Naftolin, Nanette Santoro.

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

Source of funding The Kronos Early Estrogen Prevention Study was funded by grants from the Aurora Foundation to the Kronos Longevity Research Institute; National Institutes of Health [HL90639], [P50 AG44170] to V.M.M., [RF1 AG057547], [R21 NS066147] to K.K.; Mayo Foundation and Mayo Clinical and Translational Science Award (CTSA) [UL1 RR024150]; Harvard Medical School Clinical and Translational Science Award (CTSA) [UL1 RR024139]; National Center for Research Resources UCSF CTSA [UL1 RR024131]; Veterans Health Administration of the US Department of Veterans Affairs. F.N. received support from Pfizer, Inc., for assistance with hormone measurement.

参考文献

1. Writing Group for the Women's Health Initiative randomized controlled trial. Risks and benefits of estrogen plus progestin in

healthy postmenopausal women. principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321–33

2. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. KEEPS: the kronos early estrogen prevention study. *Climacteric* 2005;8:3–12
3. Anderson G, Cummings S, Freedman LS, et al. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Controlled Clin Trials* 1998;19:61–109
4. Tan O, Harman S, Naftolin F. What we can learn from design faults in the Women's Health Initiative randomized clinical trial? *Bull NYU Hosp JT Dis* 2009;67:226–9
5. Miller VM, Black DM, Brinton EA, et al. Using basic science to design a clinical trial: Baseline characteristics of women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *J Cardiovasc Transl Res* 2009;2:228–39
6. Langer RD. The evidence base for HRT: what can we believe? *Climacteric* 2017;20:91–6
7. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:249–60
8. Miller VM, Naftolin F, Asthana S, et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? *Menopause* 2019;26:1071–84
9. Miller VM, Petterson TM, Jeavons EN, et al. Genetic polymorphisms associated with carotid artery intima-media thickness and coronary artery calcification in women of the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Physiol Genomics* 2013;45:79–88
10. Moyer AM, de Andrade M, Weinsilboum RM, Miller VM. Influence of SULT1A1 genetic variation on age at menopause, estrogen levels, and response to hormone therapy in recently postmenopausal white women. *Menopause* 2016;23:863–9
11. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–31
12. Miller VM, Jenkins GD, Biernacka JM, et al. Pharmacogenomics of estrogens on changes in carotid artery intima-medial thickness and coronary arterial calcification: Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Physiol Genomics* 2016;48:33–41
13. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J* 2015;36:482–9
14. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473:317–25
15. Naftolin F, Mehr H, Fadiel A. Sex steroids block the initiation of atherosclerosis. *Reprod Sci* 2016;23:1620–5
16. Miller VM, Lahr BD, Bailey KR, Hodis HN, Mulvagh SL, Jayachandran M. Specific cell-derived microvesicles: linking endothelial function to carotid artery intima-media thickness in low cardiovascular risk menopausal women. *Atherosclerosis* 2016;246: 21–8
17. Jayachandran M, Garovic VD, Mielke MM, Bailey KR, Lahr BD, Miller VM. Characterization of intravascular cellular activation in relationship to subclinical atherosclerosis in postmenopausal women. *PLoS One* 2017;12:e0183159
18. Raz L, Hunter LW, Jayachandran M, Heit JA, Miller VM. Differential effects of oral and transdermal menopausal hormone therapy on prostacyclin and thromboxane in platelets. *Physiol Rep* 2014;2: e00275
19. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357–65.
20. Manson J, Allison M, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591–602

21. Harman SM, Vittinghoff E, Brinton EA, et al. Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. *Am J Med* 2011;124:199–205
22. Wharton W, Gleason CE, Miller VM, Asthana S. Rationale and design of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) and the KEEPS cognitive and affective sub study (KEEPS Cog). *Brain Res* 2013;1514:12–17
23. Papademetriou V. Hypertension and cognitive function. Blood pressure regulation and cognitive function: a review of the literature. *Geriatrics* 2005;60:20–2
24. Wharton W, Gleason CE, Dowling NM, et al. The KEEPS-cognitive and affective study: baseline associations between vascular risk factors and cognition. *J Alzheimers Dis* 2014;40:331–41
25. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-cognitive and affective study. *PLoS Med* 2015;12:e1001833
26. Santoro N, Allshouse A, Neal-Perry G, et al. Longitudinal changes in menopausal symptoms comparing women randomized to low-dose oral conjugated estrogens or transdermal estradiol plus micronized progesterone versus placebo: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Menopause* 2017;24:238–46
27. Cintron D, Lahr BD, Bailey KR, et al. Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause* 2018;25:145–53
28. Raz L, Hunter LV, Dowling NM, et al. Differential effects of hormone therapy on serotonin, vascular function and mood in the KEEPS. *Climacteric* 2016;19:49–59
29. Moyer AM, de Andrade M, Faubion SS, et al. SLC01B1 genetic variation and hormone therapy in menopausal women. *Menopause* 2018;25:877–82
30. Kling JM, Dowling NM, Bimonte-Nelson HA, et al. Impact of menopausal hormone formulations on pituitary-ovarian regulatory feedback. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2019;317:R912–R20
31. Lizneva D, Rahimova A, Kim SM, et al. FSH beyond fertility. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:136
32. Naftolin F, Silva I, Orley A. Reproductive hormones and dementia. In: Schenker JG, Sciarra JJ, Mettler L, Genazzani AR, Birkhauser M, eds. *Reproductive Medicine for Clinical Practice*. Cham Switzerland: Springer; 2018:191–201
33. Kantarci K, Lowe VJ, Lesnick TG, et al. Early postmenopausal transdermal 17 β -Estradiol Therapy and Amyloid- β Deposition. *J Alzheimers Dis* 2016;53:547–56
34. Zeydan B, Lowe VJ, Tosakulwong N, et al. Sleep quality and beta-amyloid deposition in recently menopausal women participating in the Kronos Early estrogen Prevention Study (KEEPS). *Alzheimer's & Dementia* 2019;15:P551–P551
35. Barnes JN, Harvey RE, Zuk SM, et al. Aortic hemodynamics and white matter hyperintensities in normotensive postmenopausal women. *J Neurol* 2017;264:938–45
36. Harvey RE, Johnson MC, Ranadive SM, et al. Aortic hemodynamics in postmenopausal women following cessation of hormone therapy. *Physiol Rep* 2017;5:e13535
37. Raz L, Jayachandran M, Tosakulwong N, et al. Thrombogenic microvesicles and white matter hyperintensities in postmenopausal women. *Neurology* 2013;80:911–18
38. Jayachandran M, Lahr BD, Bailey KR, Miller VM, Kantarci K. Menopausal hormone therapy, blood thrombogenicity, and development of white matter hyperintensities in women of the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Menopause* 2020;27:305–10
39. Bush TL, Barrett-Connor E. Noncontraceptive estrogen use and cardiovascular disease. *Epidemiol Rev* 1985;7:89–104
40. Bush TL, Cowan LD, Barrett-Connor E, et al. Estrogen use and all-cause mortality. Preliminary results from the Lipid Research Clinics Program Follow-Up Study. *JAMA* 1983;249:903–6
41. Hodis H, Mack W, Lobo R, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939–53
42. El Khoudary SR, Venugopal V, Manson JE, et al. Effects of hormone therapy on heart fat and atherosclerosis progression in recently postmenopausal women from the KEEPS Trial. *Menopause* 2020;27:255–62
43. El Khoudary SR, Zhao Q, Venugopal V, et al. Effects of hormone therapy on heart fat and coronary artery calcification progression: secondary analysis From the KEEPS Trial. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012763
44. Bush TL, Wells HB, James MK, et al. Effects of hormone therapy on bone mineral density – Results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996;276:1389–96
45. Farr JN, Khosla S, Miyabara Y, Miller VM, Kearns AE. Effects of estrogen with micronized progesterone on cortical and trabecular bone mass and microstructure in recently postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E249–57
46. Miyabara Y, Camp J, Holmes D, et al. Coronary arterial calcification and thoracic spine mineral density in early menopause. *Climacteric* 2011;14:438–44
47. 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
48. 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;177:1471–9
49. Chen GD, Oliver RH, Leung BS, Lin LY, Yeh J. Estrogen receptor alpha and beta expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999;71:1099–102
50. Fuermetz A, Schoenfeld M, Ennemoser S, Muetzel E, Jeschke U, Jundt K. Change of steroid receptor expression in the posterior vaginal wall after local estrogen therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;187:45–50
51. Xie Z, Shi H, Zhou C, Dong M, Hong L, Jin H. Alterations of estrogen receptor-alpha and -beta in the anterior vaginal wall of women with urinary incontinence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;134:254–8

文后点评

更年期是指生育期到老年期的一个特定转变的过渡时期,在这个特定的转变时期,由于体内性激素水平的变化,女性会受到各种更年期症状的困扰,从而对女性的生活质量以及长期的身体健康造成很大的影响。本研究是一项随机、双盲、安慰剂对照试验,旨在确定激素治疗[绝经激素治疗(MHT)]对新近绝经女性颈动脉内膜-中层厚度(CIMT)进展的影响。此研究在心血管方面:主要结果是B型超声测量的CIMT的变化。次要结果是冠状动脉钙化(CAC)。在脂类代谢方面:与安慰剂相比,oCEE组低密度脂蛋白降低,高密度脂蛋白升高。两种治疗对脂蛋白作用差异的原因反映了口服药物oCEE对肝脏作用效果更大,尽管与E2相比,它也可能反映了E1或CEE中其他化合物对肝脏脂质代谢的协同效应;骨骼系统方面:经过MHT可以维持骨密度,并且MHT被推荐用于预防和治疗骨质疏松症;性功能方面:对于性功能的特定领域,tE2和oCEE都相对于安慰剂增加了满意度和润滑,并减少疼痛。乳腺癌、子宫内膜癌、子宫内膜增生等肿瘤/增生的数量很低,并且在治疗组间无差异。对于考虑使用MHT减轻绝经后症状的女性,KEEPS数据提供了关于这些特定剂量的oCEE(0.45 mg/d)或tE2(50 μg/d)与口服孕酮(200 mg/d,连续12天/月)的疗效和安全性的保证。此外,用于评估KEEPS研究对象的整体方法为未来临床研究的设计提供了一个模型,并指出了如何实施新技术和信息,以根据患者的个人需求和健康量身定制MHT的类型和剂量。

(新疆维吾尔自治区人民医院 王琳)

论著 (摘要)

中国女性绝经过渡期至绝经晚期促卵泡激素和雌二醇的变化轨迹

Follicle stimulating hormone and estradiol trajectories from menopausal transition to late postmenopause in indigenous Chinese women

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

陈蓉 译

目的: 本研究旨在探究中国女性自末次月经 (final menstrual period, FMP) 的前10年至后20年期间的卵巢衰老过程中血清促卵泡激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 和雌二醇 (E2) 水平的变化轨迹。

方法: 本研究是一项基于社区的前瞻性纵向队列研究 (prospective community-based longitudinal cohort study, PALM研究), 包含362名自然绝经的中国女性, 通过月经日记明确FMP, 并每年规律随诊复查激素水平。

结果: 本研究分别利用FMP时间和生殖衰老研讨会分期+10 (the Stages of Reproductive Aging Workshop+10, STRAW+10分期) 系统确定了FSH和E2变化轨迹, 并根据体重指数 (body mass index, BMI) 进一步分组。根据STRAW+10分期, E2水平在-2期至+1c期表现出进行性下降 (也可以说下降相对稳定), 而FSH水平则从-2期至+1a期快速升高至稳定水平。肥胖女性在绝经过渡期有较高的E2水平和较低的FSH水平, 且这一差异在FMP后可持续数十年。在FMP后至少20年, 未观察到FSH水平的显著降低。

结论: 中国女性卵巢衰老过程中的FSH和E2变化轨迹与全国妇女健康研究 (Study of Women's Health Across the Nation, SWAN研究) 具有相似的特征, 但在具体的激素水平上, 仍然存在显著的种族差异。STRAW+10分期标准可用于确定中国女性的卵巢衰老过程。肥胖女性在绝经过渡期可能出现不同水平的激素波动, 而所有女性的血清FSH即使在绝经后晚期仍持续保持在较高水平。

CLIMACTERIC 2021; 24:80-88

论著 (摘要)

双酚A与早发性卵巢功能不全的关系: 一项病例对照研究

The association of bisphenol A exposure with premature ovarian insufficiency: a case-control study

C. Li, M. Cao, T. Qi, X. Ye, L. Ma, W. Pan, J. Luo, P. Chen, J. Liu and J. Zhou

贺笑 译 符书馨 校

背景: 一些流行病学调查和动物研究表明, 双酚A (bisphenol A, BPA) 可能影响女性生殖健康。然而, 既往没有流行病学研究分析BPA暴露量与原发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 风险之间的关系。

方法: 在这项病例对照研究中, 通过测量尿中BPA浓度和血清中生殖激素水平, 来评估BPA浓度与POI风险和POI相关激素水平之间的关系。

结果: 在BPA浓度四分位数中, BPA水平与POI风险之间没有明显关联 ($p=0.603$)。尽管在BPA浓度最高的四分位中, 参与者POI的调整后优势比 (odds ratio, OR) 略有增加, 但其相关性没有统计学意义 (OR=1.282, 最高与最低四分位数的95% CI 0.615-2.049, $p=0.508$)。尽管促卵泡激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 和抗苗勒管激素 (anti-Mullerian hormone, AMH) 水平与BPA无相关趋势 (FSH和AMH分别为 $p=0.941$ 和 $p=0.876$), 但黄体生成素的最高四分位与BPA水平呈显著正相关 (OR=1.333, 95% CI 0.986-1.803, $p=0.042$)。

结论: 本研究中的尿BPA浓度与当前中国女性观察到的暴露量范围一致。然而, 在中国女性中, 暴露于相对较低水平的BPA与POI无关。需要进一步的流行病学研究来证实我们的发现。

CLIMACTERIC 2021;24:95-100

论著 (摘要)

绝经后女性盆腔器官脱垂可否用激光治疗?

Can pelvic organ prolapse in postmenopausal women be treated with laser therapy?

S. Athanasiou, E. Pitsouni, L. Cardozo, D. Zacharakis, E. Petrakis, D. Loutradis and T. Grigoriadis

唐秦 译 唐良菡 校

目的: 本研究旨在评估铒:钇铝石榴石激光 (Er:YAG) 治疗阴道前/后盆腔脱垂的有效性。

方法: 这是一项随机、单盲、分配比为1:1的临床试验,对患有膀胱或/和直肠脱垂2或3期的绝经后女性行Er:YAG激光治疗,并与随访观察组进行比较,这些女性曾因令人烦恼的脱垂症状而选择接受手术治疗。治疗组每月进行一次Er:YAG激光治疗,随访观察组不接受治疗。主要结局为激光治疗后达0期或1期患者的比例,次要结局包括盆腔器官脱垂量化系统评分 (Pelvic Organ Prolapse Quantification System, POP-Q)、盆底功能障碍问卷简表、盆底功能影响问卷简表、患者整体印象改善评分 (Patients Global Impression of Improvement, PGI-I)。所有结果均在基线和基线后4个月进行评估。

结果: 本研究共纳入30名女性 (15 vs.15)。在4个月时,两组均未出现POP-Q分期为0期或1期的患者。而次要结局无变化。在PGI-I中,激光组和随访观察组分别有2/15 (14%) 和0/15 (0%) 的参与者表示更好或非常好。

结论: 本研究结果不支持使用阴道内Er:YAG激光治疗阴道前/后壁脱垂。

临床试验标识号: NCT03714607

CLIMACTERIC 2021;24:101-106

论著 (摘要)

中国中年女性血管舒缩症状与代谢综合征的关系

Relationship between vasomotor symptoms and metabolic syndrome in Chinese middle-aged women

J. Li, B. Liu, R. Tang, M. Luo, H. J. Li, Y. Peng, Y. Wang, G. Liu, S. Lin and R. Chen

徐克惠 译

目的: 本研究旨在通过横断面研究探讨中国中年女性血管舒缩症状 (vasomotor symptoms, VMS) 与代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 之间的相关性。

方法: 研究在中国城市社区共招募657名参与者。MetS定义参照2009年国际糖尿病学会等联合声明的标准。收集参与者的VMS信息,包括潮热和出汗、血压、体重、身高、腰围、血糖、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、雌二醇和促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)。

结果: 潮热的患病率在调整年龄、绝经状态、FSHlog、雌二醇log和体力活动后,与代谢综合征独立相关 (OR: 1.98, 95% CI 1.24-3.24; $P=0.006$)。潮热和出汗均与腰围 (潮热, $P=0.016$; 出汗, $P=0.007$) 或甘油三酯 (潮热 $P=0.041$; 出汗 $P=0.014$) 独立相关。然而VMS与血压、血糖、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白没有显著相关性。

结论: 伴有潮热的中国中年女性具有较高的MetS风险。在中国女性中,潮热和出汗均与腰围指标所示较高的中心性脂肪量和较高的甘油三酯有关,而与血压、血糖和高密度脂蛋白无关。

CLIMACTERIC 2021; 24:151-156

论著 (摘要)

口服雌孕激素治疗中血雌二醇水平的影响因素

Determinants of attained estradiol levels in response to oral estradiol plus progesterone therapy

I. Sriprasert, H. N. Hodis, B. Bernick, S. Mirkin and W. J. Mack

傅璟 译

目的: 在服用激素治疗 (hormone therapy, HT) 的绝经后女性中, 血雌二醇 (estradiol, E2) 水平已被证明与HT治疗血管舒缩症状、骨密度和代谢指标变化的疗效显著相关, 然而, 口服雌二醇剂量和血E2水平因代谢指标的变化而存在差异。本研究评估了HT治疗中血E2水平的影响因素。

方法: 纳入参加REPLENISH研究 (随机双盲、多中心三期临床研究) 的绝经后女性, 将4种口服雌孕激素制剂与安慰剂相比较。线性混合效应模型评估了用药依从性大于80%的女性 (依从性通过药丸计数评估) 影响血E2水平相关的因素, 并根据口服E2剂量和基础E2水平进行调整。

结果: 在平均年龄55岁 (标准差4.3岁), 绝经后5.2年 (标准差4.8年) 的1173名绝经后女性中, 治疗后血E2水平较高与年龄更小、距离绝经时间更近和当前是否饮酒相关, 而E2水平较低与当前是否吸烟相关。绝经年龄和距离绝经的时间均与E2水平显著负相关; 距离绝经的时间与E2水平有更强的相关性。最终的多变量模型显示, E2水平与饮酒呈正相关, 与距离绝经的时间和吸烟呈负相关。

结论: 调整口服雌孕激素剂量和基础E2水平后, HT治疗中血E2水平与距离绝经的时间、吸烟和饮酒显著相关。因此HT治疗期间应个体化评估这些因素, 这将影响女性在治疗中能否达到理想的血E2水平。

CLIMACTERIC 2021;24:194-199

简报 (摘要)

激光治疗压力性尿失禁引起的首个主要并发症: 简短报告

The first major complication due to laser treatment for stress urinary incontinence: a short report

A. Cañadas Molina and R. Sanz Baro

曹媛 译

目的: 压力性尿失禁 (stress urinary incontinence, SUI) 是一种常见的对生活质量有显著负面影响的良性疾病。阴道激光是一种微创的治疗方法, 迄今为止还没有此技术主要并发症的相关报道。本文报道了与阴道激光治疗相关的首个主要的不良事件。

材料和方法: 一位48岁的SUI女性, 应用阴道激光治疗后发生的一个重要相关并发症。

结果: 患者经两次阴道钬:钇铝石榴石激光治疗后, 不仅尿失禁症状仍未完全缓解, 而且出现了阴道横隔和阴道长度的缩短, 需要进行两次手术干预、局部注射以及盆底物理治疗。

讨论和结论: 阴道激光的使用可导致严重的不良事件, 对患者的选择和治疗必须谨慎。

CLIMACTERIC 2021;24:206-209

替勃龙片

绝经后女性MHT优选药物



S 选择作用
Selective Action

S 疗效全面
Sufficient Efficacy

S 耐受良好
Superior Tolerance

S 治疗简单
Simple Treatment

照片中的人物是模特，并非实际患者



INVENTING FOR LIFE

