

2021年9月 第9卷 第3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

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9月 第9卷 第3期

综述

- 黄体酮对更年期女性皮肤毛发影响的综合评价
Impact of progesterone on skin and hair in menopause – a comprehensive review
CLIMACTERIC 2021;24:229–235.....阴春霞 译校..... 1
- 绝经激素治疗中孕激素对绝经后女性正常乳腺和良性乳腺疾病的影响
Effects of progestogens used in menopause hormone therapy on the normal breast and benign breast disease in postmenopausal women
CLIMACTERIC 2021;24:236–245.....刘湘 敖凯 译 穆玉兰 校..... 9

论著

- 香芍颗粒缓解更年期女性情绪症状的随机对照试验
Xiangshao granules can relieve emotional symptoms in menopausal women: a randomized controlled trial
CLIMACTERIC 2021;24:246–252.....唐瑞怡 译 陈蓉 校.....19
- 围绝经期和绝经后女性的干眼病症状和生活质量
Dry eye disease symptoms and quality of life in perimenopausal and postmenopausal women
CLIMACTERIC 2021;24:261–266.....陈姣 译 舒宽勇 校.....26
- 中国围绝经期及绝经后女性的绝经泌尿生殖综合征
Genitourinary syndrome of menopause in Chinese perimenopausal and postmenopausal women
CLIMACTERIC 2021;24:297–304.....陈欧 译 林元 校.....33

摘要

- 甘草酸苷通过抑制NF- κ B信号改善去卵巢小鼠骨代谢
CLIMACTERIC 2021;24:253–260.....张雪玉 译..... 41
- 染料木黄酮对绝经后女性糖脂代谢的影响：一项荟萃分析
CLIMACTERIC 2021;24:267–274.....符书馨 校..... 41
- FLAMENCO项目：客观测量的身体素质与中年女性健康相关生活质量的相关性
CLIMACTERIC 2021;24:282–288.....曹媛 译..... 42
- 中国更年期女性的头痛状况：一项前瞻性队列研究结果
CLIMACTERIC 2021;24:289–296.....高颖 罗敏 译..... 42
- 使用生殖衰老分期标准STRAW +10在巴西HIV感染女性队列中评价绝经过渡期（2015–2016年）
CLIMACTERIC 2021;24:305–312.....金敏娟 译..... 43
- 中老年女性新型冠状病毒肺炎住院患者的严重程度及死亡率
CLIMACTERIC 2021;24:313–315.....李东红 译..... 43

综述

黄体酮对更年期女性皮肤毛发影响的综合评价

Impact of progesterone on skin and hair in menopause – a comprehensive review

S. Gasser^a, K. Heidemeyer^b, M. von Wolff^a and P. Stute^a 

^aDepartment of Obstetrics and Gynecology, University Clinic Inselspital, Bern, Switzerland; ^bDepartment of Dermatology, University Clinic Inselspital, Bern, Switzerland

阴春霞 译校

摘要

在临床实践中, 微粉化黄体酮 (micronized progesterone, MP) 常被推荐用于治疗更年期女性皮肤毛发衰老的体征和症状。本综述的目的是评估局部或全身应用MP是否可以有效预防或减缓皮肤毛发衰老的体征。6项已确定的研究中有3项报告了MP对更年期女性皮肤老化标志物的影响。其中, 两项研究均报告了一种获益: 一项是局部应用MP, 另一项是全身应用含MP的联合绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT), 其中MP作为孕激素用于保护子宫内膜。MP的耐受性和安全性良好。然而, 没有研究调查MP对更年期头皮毛发的影响。总而言之, 延缓皮肤老化包括调整生活方式、抗氧化剂和一些美容程序。在更年期女性中, MHT显示出对皮肤老化的获益作用。MP在更年期女性中显示的抗皮肤衰老的科学证据虽然质量不佳, 但很有希望。然而, 还需要高质量的研究。

ARTICLE HISTORY

Received 27 March 2020
Revised 23 September 2020
Accepted 9 October 2020
Published online 2 February 2021

关键词

黄体酮; 更年期;
皮肤; 毛发; 抗衰老;
激素治疗; 睡眠

引言

类固醇激素黄体酮 (progesterone, P) 在女性生殖中起关键作用^[1], 并且对几种生殖器外的身体组织也有影响。其作用是通过属于核类固醇激素受体超家族的两种受体介导的, 即孕酮受体 (progesterone receptor, PR) -A和PR-B。PR-A是一种转录激活因子, 而PR-B则作为抑制因子发挥作用^[2]。其中, PR在角质形成细胞^[3]、成纤维细胞^[4]、皮脂腺、毛囊^[5]和朗格汉斯细胞^[6]中均有表达。

出于治疗原因, 微粉化黄体酮 (micronized progesterone, MP) 可用于有完整子宫的更年期女性应用雌激素时的子宫内膜保护^[7]。虽然目前绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 的适应症包括缓解更年期症状和预防骨质疏松症^[8,9], 但MHT也已被证明对皮肤发育和成分有影响^[10], 并减缓绝经后女性皮肤的衰老过程^[11,12]。外在因素 (例如吸烟、污染、紫外线辐射)

和内在因素 (例如遗传、炎症、激素失衡) 均可引起皮肤老化^[13]。因此, 许多女性在绝经期间会突然出现皮肤老化体征, 例如皮肤干燥加剧、紧致度下降、弹性下降、皱纹和色素沉着异常^[14]。绝经相关激素变化也会对头皮毛发产生影响, 例如头发直径减少, 从生长期到休止期的转换速度加快, 导致头发生长期缩短^[15]。因此, 头皮毛发似乎处于长期脱发增加的状态。在普遍的女性脱发 (雄激素性脱发) 的情况下, 更年期会促进毛囊的小型化。到50岁时, 四分之一的女性受到女性脱发的影响^[16,17]。

西方国家的女性一生中有三分之一的时间是在绝经后度过的。对抗皮肤毛发衰老对许多女性来说非常重要^[18], 体现于全球庞大的美容行业。在这种情况下, 通常将性激素视为有效的抗衰老药物, 许多未发表的口头交流将皮肤紧致和抗衰老特性归因于局部或全身应用(M)P。然而, 有效性和安全性的科学证据并不充分。因此, 本综述的目的是研究(M)P治疗对女性皮肤毛发的影响。

材料和方法

本综述是按照系统评价和Meta分析的优先报告条目 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA) 指南进行的。在分析和选择过程之前, 指定了标准。纳入的受试者为任何年龄的健康女性。纳入研究中检测的药物是生物同质性P或MP。使用(M)P以外的孕激素治疗是排除标准。选择任何类型的皮肤毛发属性的变化 (例如皮肤紧致度、皱纹计数、刺激、微血管系统的改变) 作为主要结局, 而报告的不良反应被选为次要结局。纳入不同方法学的研究设计, 如定性研究 (访谈、焦点小组) 和定量研究 [随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT)、队列研究]。检索中纳入非英文文献, 但由于翻译问题, 仅对以英语、德语或法语撰写的文章进行了全面分析。通过检索电子数据库 [MEDLINE、EMBASE、Cochrane Library、

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)] 确定相关研究。1980年之前发表的研究被排除在外。使用的检索词是“female-女性” (MeSh) 和“progesterone-孕酮”和“skin-皮肤” (MeSh) / “hair-毛发” (MeSh), 分别对皮肤和毛发进行检索。动物研究和体外研究被排除在外。对所有选定研究的参考文献列表以及与该主题相关的系统或叙述性综述进行了扫描, 以获取相关文献。选择过程分为两部分。首先, 所有检索结果的标题和摘要都由审稿人筛选符合预定纳入标准的文献。其次, 检查剩余文献的全文以决定纳入或排除 (数字1和2)。使用建议、评估、开发和评价分级 (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, GRADE) 指南评估研究质量^[19]。

此外, 独立于全面文献检索还确定了另外一项 RCT^[20]。

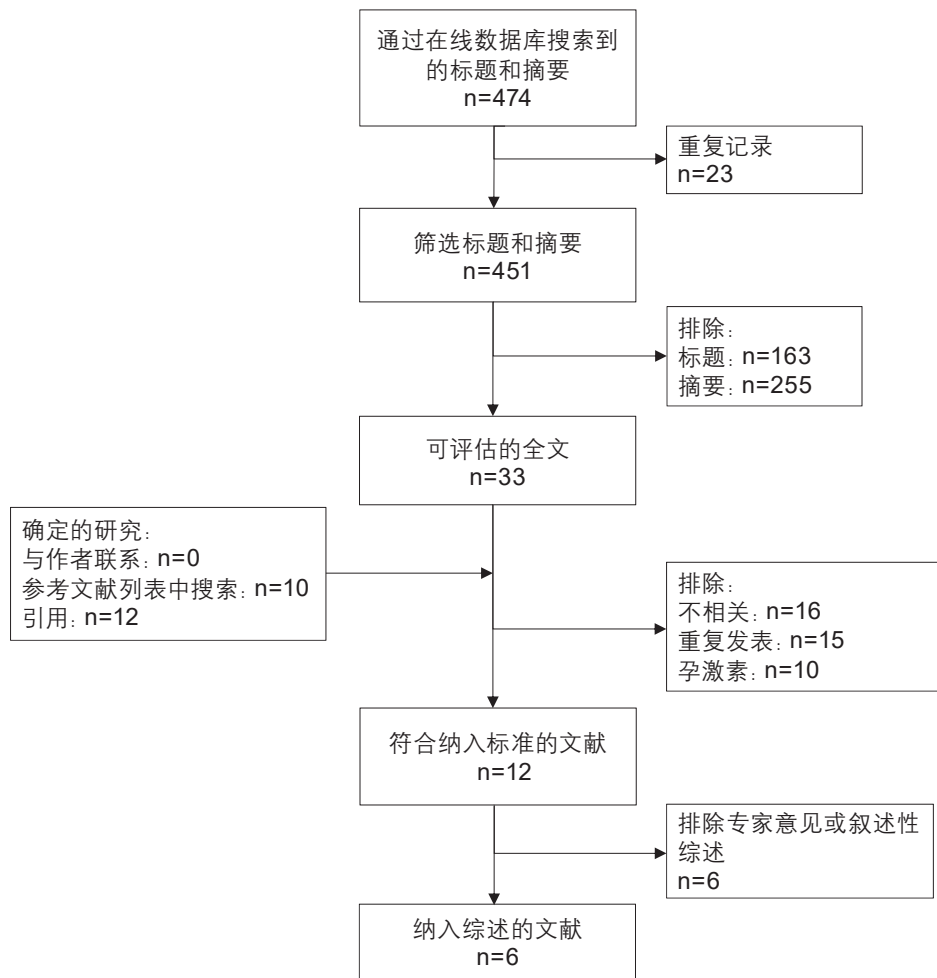


图1 通过全面文献检索确定黄体酮对皮肤影响研究的选择过程。

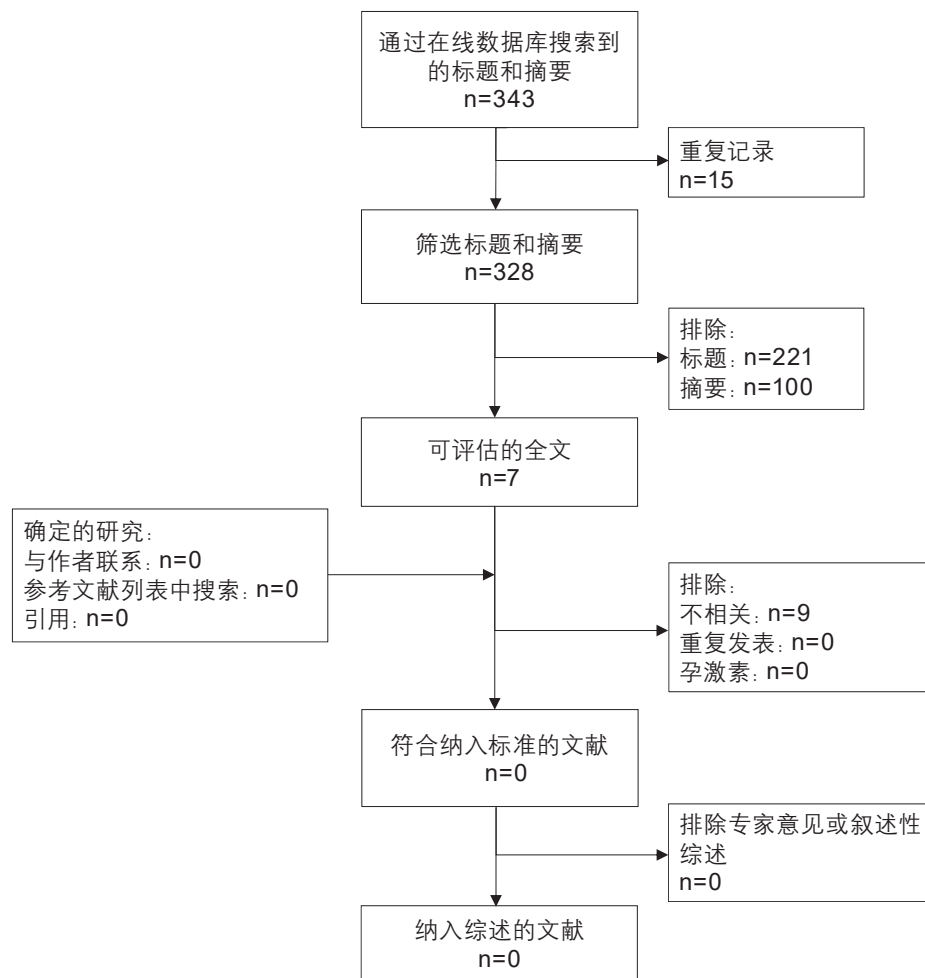


图2 通过全面文献检索确定黄体酮对毛发影响研究的选择过程。

结果

总体而言,有6项原创性研究^[12,20-24]和一项系统性评价^[25]确定了(M)P对皮肤的影响。然而,只有3项研究涉及(M)P对皮肤老化参数^[12,20,21]的影响,因此将在下文详细描述(表1)。其他研究重点关注更年期血管舒缩症状的缓解。尚无研究调查(M)P对毛发生长、脱发或定性毛发参数的影响,未发现定性研究。

在第一项研究中,一项为期16周的双盲RCT,40名围绝经期和绝经后女性局部使用2%的P乳膏($n=20$)或安慰剂面霜($n=20$),每晚1g,涂抹于面部和颈部^[21]。主要终点是通过皮肤测量仪(Cutometer[®] SEM575)评估的16周后右太阳穴的粘弹性皮肤特性(总弹性、净弹性、生物弹性)从基线到治疗结束时的变化。次要终点包括右前额和颈部右甲状旁腺区域的表皮水合作用(a.u.)[通过皮肤水份测量仪(Corneometer[®] CM 820)评估]和皮

肤表面脂质(a.u.)[通过皮脂测量法评估(Sebumeter[®] SM 810)]。其他次要终点是临床监测(右眼周围的皱纹数量和深度、皮肤紧致度、鼻唇沟皱纹的深度、皮肤干燥性和油性情况)、受试者的自我评估(紧致度、鼻唇沟皱纹、皮肤健康)和血清激素水平。在基线和4、12和16周后进行测量。16周后,使用2%的P乳膏每晚1g局部涂抹于面部和颈部的女性皮肤弹性显著增加(生物弹性除外, $p \leq 0.05$),但对照组皮肤弹性无增加。相反,两组的表皮水合作用和皮肤表面脂质均无显著变化。临床监测显示右眼周围的皱纹计数[2%的P乳膏:平均29.1% (SD 25.5) vs.对照组:平均16.5% (SD 16.9); $p > 0.05$]和皱纹深度[2%的P乳膏:平均9.7% (SD 11.8) vs.对照组:平均7.4% (SD 15.4); $p > 0.05$],和鼻唇沟皱纹深度[2%的P乳膏:平均9.7% (SD 10.1) vs.对照组:平均6.6% (SD 7.8); $p > 0.05$],在治疗组中皮肤紧致度显著增加[2%的P乳膏:平均23.6% (SD 14.8) vs.对照组:平均13.2%

表1 纳入研究特征

研究者 (年)	设计	研究队列 (n)	研究队列 特征	干预	随访时间	主要终点	评估主要终点的工具	次要终点	评估次要终点的工具	副作用
Holzer et al. (2005) ²¹	DB, RCT	40	围绝经期和绝经后女性	局部外用2%的P乳膏 (n=20) / 安慰剂乳膏 (n=20) 1 g/晚涂抹于面部和颈部	16周	外用2%的P乳膏治疗女性的皮肤弹性显著增加 (p≤0.05)	Cutometer® SEM575 (皮肤弹性测试仪)	在表皮水合作用和皮肤表面脂质方面无显著变化。临床监测显示, 皱纹数量 (p>0.05)和皱纹深度的减少幅度不显著。受试者的自我评估显示, 与安慰剂相比, 外用2%的P乳膏总体改善	皮肤水份测量仪 Corneometer® CM 820, 皮脂测量法Sebumeter® SM 810, 临床监测, 自我评估	炎症病变 (n=16), 粉刺形成 (n=5), 以及面部毛发和面部色素沉着客观上无增加
Sator et al. (2001) ²²	RCT	24	主要是绝经后女性	MHT (标准剂量 雌二醇贴剂 50 µg/d单药治疗或与阴道MP 0.4 mg/d序贯联合, 持续10天, 或 2 mg/d的标准剂量雌二醇药丸与阴道MP 0.4 mg/d序贯联合, 持续10天), 或者无治疗	4个月	所有MHT组的表皮水分、皮肤弹性和皮肤厚度均显著增加。联合MHT治疗女性的皮肤表面脂质显著增加, 但单独使用雌激素治疗女性的皮肤表面脂质显著减少	皮脂测量法 Sebumeter® SM 810, 皮肤水份测量仪 Corneometer® CM 820, Dermaflex® A, Osteoson® D III	临床自我评估的 大多数参数在MHT后显著改善, 而在对照组中保持不变。在研究期间, 平均血清性激素水平增加, 提示存在全身吸收	未经验证的5分李克特量表 (皮肤干燥、皮肤张力、脱屑、皮肤松弛、肿胀、紧致度、弹性、水分、皮肤脂质)	贴片部位暂时性乳房压痛 (n=5) 和皮肤刺激 (n=2)
Owen et al. (2016) ²⁰	DB, RCT	116	早期绝经后女性	联合标准剂量 MHT (口服 0.45 mg/d的结合雌激素或 50 µg/d的雌二醇贴剂与口服 200 mg/d的MP联合治疗, 每月1-12天	4年	在基线或4年的随访中, 皱纹总分无显著差异。随着时间的推移, 所有组的皮肤总硬度均有所下降, 并且治疗组之间无显著差异	视觉评分系统 李克特量表 分级, Acor Orthopaedic®	(M)P单药治疗最常见的副作用包括嗜睡、轻度头痛、阴道分泌物、点滴出血或短时间出血		

DB, 双盲; MHT, 绝经激素治疗; (M)P, (微粉化)黄体酮; P, 孕酮; RCT, 随机对照试验。

(SD 13.6); $p=0.03$]。治疗组的皮肤干燥(减少9.7%)和皮脂溢出(减少15.3%)也无显著减少。受试者的自我评估显示,与安慰剂相比,外用2%的P乳膏的总体改善(皮肤紧致度改善14.6% vs. 12.5%,鼻唇沟皱纹减少9.0% vs. 8.0%,皮肤健康增加27.8% vs. 25.0%; $p>0.05$)。研究期间的平均P血清水平在统计学上升高,表明存在全身吸收,但保持在生理性围绝经期范围内。两组的副作用都很轻微;例如,炎性病变($n=16$),治疗组的炎性病变计数平均增加0.44,安慰剂组平均减少0.29($p>0.05$),粉刺形成($n=5$),以及面部毛发和面部色素沉着客观上无增加。

第二项研究是一项为期6个月的双盲RCT,包括24名主要为绝经后女性,接受MHT治疗($n=21$)或无治疗(对照组, $n=3$)^[12]。MHT包括标准剂量雌二醇贴剂50 $\mu\text{g}/\text{d}$ 单药治疗(第1组, $n=6$)或标准剂量雌二醇贴剂50 $\mu\text{g}/\text{d}$ 序贯联合阴道MP 0.4 mg/d,持续10天(第2组, $n=7$),或标准剂量雌二醇药丸2 mg/d序贯联合阴道MP 0.4 mg/d,持续10天(第3组, $n=8$)。主要终点是以标准化方式按月间隔测量的客观皮肤参数:皮肤表面脂质(a.u.) [皮脂测量法(Sebumeter[®] SM 810)]、表皮皮肤水合作用(a.u.) [皮肤水份测量仪(Corneometer[®] CM 820)]、皮肤弹性(%) [真空诱导的皮肤提升装置(Dermaflex A[®])]和表皮和真皮总厚度(mm) [高频超声(Osteoson[®] D III)]。次要终点包括对未经验证的临床自我评估每月一次的5分李克特量表(皮肤干燥、皮肤张力、脱屑、皮肤松弛、丰盈度、紧致度、弹性、水分、皮肤脂质),以及每3个月一次的血清激素水平。6个月后,所有MHT组的表皮水分、皮肤弹性和皮肤厚度均有统计学意义的显著增加,对照组则无增加。具体而言,MHT组所有测量部位(额叶、左上臂内侧、胸骨上区)的表皮水分均显著增加($p=0.03$),而在对照组中保持不变。同样,MHT组诱导所有测量部位(右下颌区、右上臂内侧、胸骨上区)的皮肤弹性百分比显著增加($p=0.03$),而对照组显示非显著性减少。在身体某部位测量的皮肤厚度(左上臂内侧)发现,MHT组6个月后的平均值显著增加0.17 mm ($p=0.03$) (对照组无变化)。对于皮肤表面脂质而言,接受联合MHT治疗组(第2组和第3组)女性显著增加($p<0.05$),但雌激素单药治疗组女性(第1组)显著降低(除胸骨上区外, $p<0.05$)。临床自我评估的大多数参数在MHT组中显著改善,而在对照组中保持不变。研究期间的平均血清性激素水平增加,表明存在全身吸收。暂时性乳房压痛($n=5$)和敷贴部位皮肤刺激($n=2$)分别为MHT组报告的副作用。

第三项研究是为期4年的安慰剂对照的RCT,即Kronos早期雌激素干预研究(Kronos Early Estrogen Prevention Study, KEEPS),调查序贯联合标准剂量的MHT(口服结合雌激素0.45 mg/d或50 $\mu\text{g}/\text{d}$ 的雌二醇贴剂与口服MP 200 mg/d,每月1~12天)对心血管终点的主要影响^[26]。在116名早期绝经后女性中评估面部皱纹和皮肤硬度作为辅助皮肤研究^[20]。使用客观视觉评分系统对面部和颈部11个不同部位的皱纹评分进行评估,并根据6分李克特量表对每个部位的严重程度进行分级。硬度计(Acor Orthopaedic[®])用于评估前额和面颊的皮肤硬度。在基线和4年的随访中每年测量皮肤参数。无论是在个体受试者中还是在随机接受口服结合雌激素、透皮雌二醇贴剂或安慰剂的受试者之间,皱纹总评分在基线或4年的随访中没有显著差异。随着时间的推移,所有组的皮肤总硬度均下降,且治疗组间无显著差异。按治疗组和人种分类时,治疗4年后存在显著的组间差异($p=0.05$),在白人而非黑人女性和Fitzpatrick皮肤分型(编者注:将皮肤颜色根据对日光照射后的灼伤或晒黑的反应特点分为I-VI型) I-III/IV-VI型中,经皮雌二醇治疗后鼻唇沟皱纹评分较低($p=0.05$)。

根据中年和更年期女性使用P的系统性评价($n=13$ 项研究, $n=606$ 名患者), (M)P治疗副作用的发生率和严重程度较低^[27]。(M)P单药治疗最常见的副作用分别包括嗜睡、轻微头痛和阴道分泌物、点滴出血或短时间出血。同样,Whelan等的系统性评价仅报道了局部(M)P应用的轻微和自限性副作用^[25]。

讨论

我们的全面综述发现,①局部应用P乳膏和②含MP的全身MHT至少显示出一些通过客观和主观测量评估的皮肤抗衰老特性,同时③与良好的耐受性和安全性相关。然而,④鉴于研究数量和质量较低,现在普遍推荐(M)P用于更年期女性的抗衰老皮肤治疗还为时过早。我们的综述还显示,到目前为止,⑤关于(M)P对更年期头皮毛发数量和质量以及对女性脱发的影响没有科学数据。然而,本综述的局限性在于只有一名审稿人进行了系统性文献检索,这可能使检索结果产生偏倚。

局部应用P乳膏对皮肤老化标志物的积极影响可能是由于P对组织降解酶、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的抑制作用。通过与其受体结合,研究发现P可降低体外光老化和自然老化过程中

最重要的导体MMP-1和MMP-9的表达和活性^[28-30]。全身应用MHT客观上改善了表皮水合作用^[12]，但局部应用2%的P乳膏未改善皮肤水合作用^[21]。然而，当使用主观标志物进行评估时，2%的P乳膏也可减少皮肤干燥^[21]。同样，局部应用2%的P乳膏对皮肤表面脂质的客观评估无变化，而主观评估显示皮肤油性降低^[21]。相反，全身应用MHT对皮肤表面脂质有影响^[12]。然而，它的影响取决于MHT类型，联合MHT显著增加皮肤表面脂质，雌激素单药治疗显著降低皮肤表面脂质^[12]。这种差异有些令人惊讶，因为MP每月仅应用10天，且以极小剂量(0.4 mg/d)经阴道给药。尽管如此，在治疗期间血清P水平升高，表明至少存在一些全身效应。虽然雌激素已被证明具有皮脂抑制活性^[12,31-33]，但P对皮脂腺活性的影响仍存在争议。在临床实践中，皮脂产生的潜在改变可能与子宫完整的痤疮易感性或特异性女性相关^[34,35]。与前两项研究^[12,21]相比，RCT KEEPS研究并未发现含口服MP的全身序贯联合MHT对皮肤老化标志物的显著影响^[20]。这一观察结果也与之之前关于全身MHT对皮肤影响的研究结果^[36,37]相矛盾。然而，这一矛盾的发现可能是由于评估皮肤老化的方法不同；KEEPS研究仅使用主观方法来评估皱纹^[20]。

重要的是，尽管MHT对皮肤老化有积极影响，但它尚未被批准用于该适应症。因此，在更年期女性中考虑应用MHT时，应遵循国际指南开具处方^[8,9,38]。如果给出了MHT的适应症，预防皮肤老化也是治疗目标，那么根据目前的科学数据，对于子宫完整的女性而言，最佳的MHT可能是透皮雌二醇贴剂联合口服MP。选择口服MP作为孕激素的理由不仅要考虑MP对皮肤的直接作用，还要考虑其睡眠支持作用。口服MP被代谢为神经甾体类孕酮与脑GABA_A受体结合，诱导睡眠^[39]。MP还可作为一种有效的呼吸兴奋剂，并已被证明可以减少中枢性和阻塞性睡眠呼吸暂停发作的次数^[40]。这种对睡眠的多模式效应可能是MP对皮肤参数有影响的替代方式。睡眠剥夺和睡眠质量不足不仅被证明是许多慢性非传染性疾病和死亡率增加的危险因素^[41]，而且也是皮肤老化的危险因素。睡眠剥夺影响面部美观。例如，睡眠剥夺的短期影响可能是眼睑下垂、眼睛发红、肿胀、黑眼圈、皮肤苍白、皱纹/细纹增多以及嘴角下垂^[42]。此外，一项横断面研究发现，每晚睡眠时间少于5小时的女性表现出更多的内在皮肤老化体征^[43]。先前研究的局限性在于他们关注雌激素对皮肤老化的影响。因此，关于单独局部或全身应用(M)P对皮肤的影响的信息很少。基于我们全面的文献搜索发现，只有一项研究使用局部MP^[21]，但均未单独使用全身MP。

总体而言，根据GRADE指南的标准，纳入研究的质量较低或非常低。这主要是由于样本量小、参与者的生殖阶段特征不佳(例如，将围绝经期和绝经后女性作为一组进行分析)以及未调整皮肤老化的混杂因素(例如吸烟、紫外线照射、皮肤病、遗传、使用药妆和营养化妆品)引起的不精确性。因此，尽管讨论的结果很有希望，但目前不可能推荐使用局部或全身(M)P来对抗可见的皮肤老化体征。

结论

延缓皮肤老化包括不同的策略，例如防晒、不吸烟、减压、抗氧化剂和一些美容程序。在更年期女性中，MHT显示出对皮肤老化的获益作用。关于(微粉化)黄体酮在更年期女性中显示出的抗皮肤衰老的科学证据虽然有限，但很有希望。

Acknowledgements

The authors are grateful for the support of Ms Beritan Polat, secretary, helping with ordering the identified publications.

Potential conflict of interest S.G., K.H., and M.v.W. have no conflict of interest. P.S. has been part of a German speaking expert board funded by DR. KADE/BESINS Pharma GmbH. The authors alone are responsible for the content and writing of the article.

Source of funding The publication was not funded.

ORCID

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

参考文献

1. Csapo AI, Pulkkinen M. Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy. Luteectomy evidence. *Obstet Gynecol Surv* 1978;33:69-81
2. Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev* 1997;18:502-19
3. Im S, Lee ES, Kim W, et al. Expression of progesterone receptor in human keratinocytes. *J Korean Med Sci* 2000;15:647-54
4. Mercier I, Colombo F, Mader S, Calderone A. Ovarian hormones induce TGF-beta(3) and fibronectin mRNAs but exhibit a disparate action on cardiac fibroblast proliferation. *Cardiovasc Res* 2002;53:728-39
5. Schmidt JB, Lindmaier A, Spona J. Hormone receptors in pubic skin of premenopausal and postmenopausal females. *Gynecol Obstet Invest* 1990;30:97-100
6. Gruber CJ, Wieser F, Gruber IM, Ferlitsch K, Gruber DM, Huber JC. Current concepts in aesthetic endocrinology. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:431-41
7. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316-37

8. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017;24:728–53
9. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
10. Raine-Fenning NJ, Brincat MP, Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause: implications for treatment. *Am J Clin Dermatol* 2003;4: 371–8
11. Dunn LB, Damesyn M, Moore AA, Reuben DB, Greendale GA. Does estrogen prevent skin aging? Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Arch Dermatol* 1997;133:339–42
12. Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, Huber JC, Hönigsmann H. The influence of hormone replacement therapy on skin ageing: a pilot study. *Maturitas* 2001;39:43–55
13. Yadav T, Mishra S, Das S, Aggarwal S, Rani V. Anticedants and natural prevention of environmental toxicants induced accelerated aging of skin. *Environ Toxicol Pharmacol* 2015;39:384–91
14. Schmidt JB, Binder M, Macheiner W, Kainz C, Gitsch G, Bieglmayer C. Treatment of skin ageing symptoms in perimenopausal females with estrogen compounds. A pilot study. *Maturitas* 1994;20:25–30
15. Williams R, Pawlus AD, Thornton MJ. Getting under the skin of hair aging: the impact of the hair follicle environment. *Exp Dermatol* 2020 May 2. doi: 10.1111/exd.14109. Online ahead of print
16. Vary JC. Selected disorders of skin appendages-acne, alopecia, hyperhidrosis. *Med Clin North Am* 2015;99:1195–211
17. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Andriolo RB, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(5):CD007628
18. Kligman AM, Koblenzer C. Demographics and psychological implications for the aging population. *Dermatol Clin* 1997;15:549–53
19. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the journal of clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol* 2011;64:380–2
20. Owen CM, Pal L, Mumford SL, et al. Effects of hormones on skin wrinkles and rigidity vary by race/ethnicity: four-year follow-up from the ancillary skin study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Fertil Steril* 2016;106:1170–5.e3
21. Holzer G, Riegler E, Hönigsmann H, Farokhnia S, Schmidt JB, Schmidt B. Effects and side-effects of 2% progesterone cream on the skin of peri- and postmenopausal women: results from a double-blind, vehicle-controlled, randomized study. *Br J Dermatol* 2005;153:626–34
22. Leonetti HB, Longo S, Anasti JN. Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1999;94:225–8
23. Wren BG, Champion SM, Willetts K, Manga RZ, Eden JA. Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipid levels, bone metabolic markers, moods, and quality of life for postmenopausal women. *Menopause* 2003;10:13–18
24. Benster B, Carey A, Wadsworth F, Vashisht A, Domoney C, Studd J. A double-blind placebo-controlled study to evaluate the effect of progesterone cream on postmenopausal women. *Menopause Int* 2009;15:63–9
25. Whelan AM, Jurgens TM, Trinacty M. Bioidentical progesterone cream for menopause-related vasomotor symptoms: is it effective? *Ann Pharmacother* 2013;47:112–16
26. 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
27. Spark MJ, Willis J. Systematic review of progesterone use by mid-life and menopausal women. *Maturitas* 2012;72:192–202
28. Philips N, Devaney J. Beneficial regulation of type I collagen and matrixmetalloproteinase-1 expression by estrogen, progesterone, and its combination in skin fibroblasts. *J Am Aging Assoc* 2003;26: 59–62
29. Khalkhali-Ellis Z, Seftor EA, Nieva DR, et al. Estrogen and progesterone regulation of human fibroblast-like synoviocyte function *in vitro*: implications in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27: 1622–31
30. Henriot P, Cornet PB, Lemoine P, et al. Circulating ovarian steroids and endometrial matrix metalloproteinases (MMPs). *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:119–38 discussion 57–8, 396–406
31. Piérard GE. The quandary of climacteric skin ageing. *Dermatology* 1996;193:273–4
32. Strauss JS, Kligman AM, Pochi PE. The effect of androgens and estrogens on human sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 1962;39: 139–55
33. Pochi PE, Strauss JS. Effect of cyclic administration of conjugated equine estrogens on sebum production in women. *J Invest Dermatol* 1966;47:582–5
34. Callens A, Vaillant L, Lecomte P, Berson M, Gall Y, Lorette G. Does hormonal skin aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology* 1996;193:289–94
35. Sator PG, Sator MO, Schmidt JB, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the influence of a hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women. *Climacteric* 2007;10:320–34
36. Rzepecki AK, Murase JE, Juran R, Fabi SG, McLellan BN. Estrogen-deficient skin: the role of topical therapy. *Int J Womens Dermatol* 2019;5:85–90
37. Wilkinson HN, Hardman MJ. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. *Maturitas* 2017;103:60–4
38. 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
39. Schumacher M, Mattern C, Ghomari A, et al. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors. *Prog Neurobiol* 2014; 113:6–39
40. Andersen ML, Bittencourt LR, Antunes IB, Tufik S. Effects of progesterone on sleep: a possible pharmacological treatment for sleep-breathing disorders? *Curr Med Chem* 2006;13:3575–82
41. Yin J, Jin X, Shan Z, et al. Relationship of sleep duration with all-cause mortality and cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc* 2017;6(9):e005947
42. Sundelin T, Lekander M, Kecklund G, Van Someren EJ, Olsson A, Axelsson J. Cues of fatigue: effects of sleep deprivation on facial appearance. *Sleep* 2013;36:1355–60
43. Oyetakin-White P, Suggs A, Koo B, et al. Does poor sleep quality affect skin ageing? *Clin Exp Dermatol* 2015;40:17–22

文后点评

本篇文章就孕激素应用对更年期女性皮肤毛发的影响进行综述。对有子宫的更年期女性进行绝经激素治疗 (MHT) 雌孕激素联合用药的全身获益, 尤其研究的重点是缓解血管舒缩症状, 毋庸置疑, 但对皮肤毛发的益处, 认为也理所应当。其中雌激素的研究很多, 而孕激素的作用, 尚待明确, 由此, 本文就文献研究进行了综述。

通过数据库检索, 研究孕激素对女性皮肤毛发属性的变化指标的影响, 局部应用黄体酮乳膏和全身MHT通过一些客观和主观评估对皮肤抗衰老的特性, 同时有良好的耐受性和安全性。然而, 鉴于研究的数量和质量较低, 现在普遍推荐孕激素用于更年期女性的抗皮肤衰老治疗还为时过早。

到目前为止, 没有关于黄体酮对更年期女性头皮毛发数量和质量以及女性脱发的影响的科学数据。因此, 在更年期女性中考虑应用MHT时, 应遵循指南开具处方。

如果给出MHT的适应症, 预防皮肤老化也是治疗目标, 那么根据目前的科学数据, 对于完整子宫的女性, 最佳的MHT可能是透皮雌二醇联合口服孕激素。总体而言, 根据指南标准, 纳入的研究质量较低或非常低。因此, 目前不可能推荐局部或全身应用(微粉化) 黄体酮来对抗可见的皮肤老化体征。

(长春市妇产医院 阴春霞)

综述

绝经激素治疗中孕激素对绝经后女性正常乳腺和良性乳腺疾病的影响

Effects of progestogens used in menopause hormone therapy on the normal breast and benign breast disease in postmenopausal women

C. Rueda Beltz^{a,b}, A. Rojas Figueroa^a, S. Hinestroza Antolinez^a and A. Bastidas^c

^aGynaecology and Obstetrics, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia; ^bClínica del Country and Clínica La Colina, Bogotá, Colombia;

^cEpidemiology, Research Unit, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

刘湘 敖凯 译 穆玉兰 校

摘要

绝经期激素补充疗法可用于改善生活质量受影响的女性更年期综合征。然而，鉴于可用的孕激素种类繁多，评估其对乳腺的不同良性变化（放射学、细胞学和临床）显得尤为重要。本综述旨在确定用于绝经后联合激素治疗的孕激素在有无乳腺病理的女性中的不同良性变化（放射学、细胞学和临床），以确定其安全性。使用平衡检索策略对截至2019年11月的MEDLINE、BVSsalud、EMBASE、ProQuest和Cochrane数据库中的相关参考文献进行了系统回顾。使用的检索词是“menopause-围绝经期”、“hormonal replacement therapy-激素补充疗法”、“progestins-孕激素”、“estrogen-雌激素”、“mastodynia-乳房痛”、“benign breast disease-乳腺良性疾病”或“mammography-钼靶检查”。两位研究人员（ARF和SHA）从“eligible-符合条件的”文献中收集了数据，并通过共同商讨解决了纳入资料中可能存在的差异。共识别出1886篇文献；回顾分析了60篇全文文献，其中符合纳入标准的17篇文献被纳入定性分析。总之，联合激素补充疗法与乳腺的良性影响有关，例如乳房痛和钼靶检查的乳腺密度增加。

ARTICLE HISTORY

Received 3 April 2020
Revised 8 January 2021
Accepted 17 January 2021
Published online 18 March 2021

关键词

绝经；更年期；激素补充疗法；联合治疗；合成孕激素；孕激素；乳腺密度；乳房痛

引言

绝经激素治疗（Menopause hormone therapy, MHT）用于改善因激素剥夺而影响生活质量的女性更年期综合征^[1-3]。这些患者的临床表现包括绝经前的异常子宫出血^[1]、血管舒缩症状如潮热（47%）和出汗（46%）、情绪变化或情绪不稳定、继发外阴阴道萎缩的泌尿生殖系统症状[阴道干燥、性交疼痛、复发性尿路感染和与排尿困难相关的阴道灼痛（泌尿生殖系统综合征）和生殖器脱垂等^[2-5]。高达70%的女性会经历这些症状，但症状持续时间较短（2~3年）且在5年内消失^[2,4-7]。低雌激素血症还与骨和脂质代谢的重要变化有关，可造成骨质疏松症和心血管疾病等有害影响^[2,4,5,8]。

需要强调的是，这些生理变化的严重程度和进展以

及绝经后患者的临床表现直接取决于遗传倾向^[2-4,9]。只要这些症状影响生活质量，就应该在了解其禁忌症和注意事项的情况下开始治疗^[4,10]。一般而言，有两种治疗方法可供选择，即雌激素治疗和联合治疗（在雌激素治疗中添加孕激素）^[2,4,5,10-14]，后者用于有子宫的女性，以预防子宫内膜增生和随之而来的子宫内膜恶性疾病^[10,15-18]。尽管联合治疗有效，但临床研究观察到，与仅接受雌激素治疗的女性（子宫切除后女性）相比，联合治疗对乳腺的影响更大^[5,15,19]。此外，这些临床试验未能阐明对良性乳腺疾病的可能影响。鉴于上述结果以及可用于联合MHT的孕激素种类繁多^[10,15,20]，评估各种孕激素在人群中的作用，以及根据个体需求和临床病史调整治疗方案的可能性显得尤为重要，并在使用孕激素的特定情况下，来确定不同孕激素对乳腺的良性影响^[12,15,20,21]。

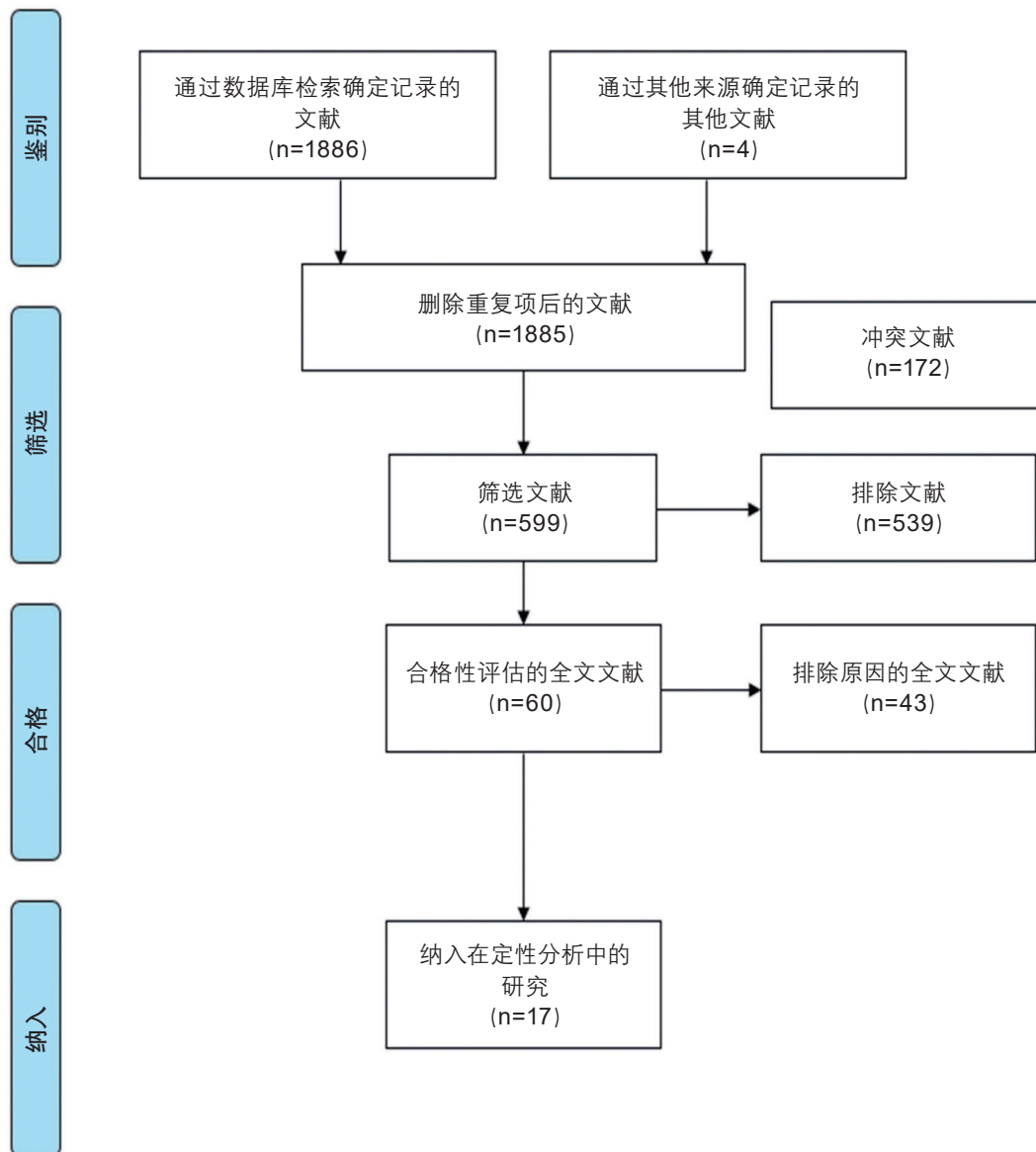


图1 用于文献选择和筛选的系统综述和荟萃分析的优选报告条目 (PRISMA) 算法。

本文是对文献的系统回顾，试图评估联合MHT中使用的孕激素对乳腺的不同良性影响，以确定其安全性，并为临床医生对于更年期女性患者的护理提供科学的证据支持。

材料与方 法

该综述是根据系统性评价和Meta分析的优选报告项目 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses PRISMA) 声明进行的^[22]。采用平衡检索策略在MEDLINE、BVS salud、EMBASE、ProQuest和

Cochrane数据库确定截至2019年11月的相关参考文献。使用的检索词是“menopause-围绝经期”、“hormonal replacement therapy-激素补充疗法”、“progestins-孕激素”、“estrogen-雌激素”、“mastodynia-乳房痛”、“benign breast disease-乳腺良性疾病”或“mammography-钼靶检查”。由该领域专家提出的符合纳入标准的文献也被整合纳入。

使用英文、西班牙文或葡萄牙文发表的文献根据以下纳入标准进行筛选：人群类型 (40~60岁的绝经后女性且无乳腺癌或良性乳腺疾病史)；干预类型 (联合MHT)；研究类型 [临床对照试验 (controlled clinical trial, CCT)、准

实验和队列研究]; 以及评估乳腺病理或对乳腺的良性影响(细胞增殖、钼靶检查乳腺密度、乳房痛)。

排除标准是: 评估以乳腺癌为结局的研究; 不包括相关结局的研究; 以及无法获得全文的研究。

两位研究人员(ARF和SHA)确定了“符合条件”的文献, 并通过共同协商分析被任一研究人员认为“不合格”的文献(“冲突”文献)以解决差异(图1)。

对于每一篇入选文献, 两位审稿人独立提取以下数据: 人口特征(样本量和年龄); 治疗特性(类型和参数); 治疗计划(持续时间和频率)以及结局变量(检测类型、评估时间点和结局指标)(附录1)。

结果

研究特征和偏倚风险

排除重复项后, 对所有数据库和专家建议的初步检索确定了1885篇潜在文献。随后, 两位研究人员(ARF和SHA)以配对和独立的方式进行了标题和摘要筛选。筛选标准是研究人群、研究类型和相关的干预措施, 共筛选出599篇文献, 其中172篇文献存在分歧并通过协商一致解决。随后, 获得60篇文献进行标题和全文审查, 审议该文献是否符合人群、干预、比较、结果和时间(population, intervention, comparison, outcome and time, PICOT)问题中设定的标准和合格性以及排除标准。因此, 43篇文献因以下原因被排除: 14篇未具体说明MHT类型, 26篇包括乳腺癌患者, 3篇未具体说明使用的药物剂量。总共有17篇文章被纳入定性分析(图1)。然而, 鉴于MHT方案的异质性、所使用的孕激素和雌激素疗法以及用于评估结局的测量方法不同, 无法进行定量分析(荟萃分析)。

纳入了3项随机CCT, 评价了27,463名使用两种不同孕激素[醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate, MPA)和微粒化黄体酮(micronized progesterone, MP)]的女性总人群中以乳房痛为结局的情况。第二个评估结果是在4项随机CCT中上皮增殖引起的组织学变化, 共有16,868名女性主要使用4种孕激素(地诺孕素、炔诺酮、MP和MPA)。另一个评估结果是乳腺密度, 6项随机CCT中共有17,921名女性使用MPA、地诺孕素、左炔诺孕酮、甲地孕酮、炔诺酮(炔诺孕酮)和MP。此外, 还审查了三项队列研究: 一项在86名使用MPA的女性中通过表达生物标志物来评估诱导的增殖组织学变化; 以及两项使用MPA、炔诺酮和左炔诺孕酮评估206名女性乳腺

密度的研究。最后, 仅确定了一项准实验性研究, 该研究分析了202名使用醋酸炔诺酮的女性的乳腺密度。大多数人群使用的孕激素是MPA, 因为它用于妇女健康倡议(Women's Health Initiative, WHI)研究, 这是4项纳入研究的基础样本。共审查了17篇文章, 每项研究的特征在附录1中描述。

偏倚评估的质量和风险

使用Cochrane协作网的偏倚风险工具评估每项研究(CCT)的方法学质量以确定内部有效性^[23], 该工具将偏倚风险的6个领域分为三类(高、低、不清楚)(图2)。此外, 使用非随机研究的干预偏倚风险(Risk of Bias in Non-randomized Studies – of Interventions, ROBINS-I)量表对非随机研究的队列研究进行了评估(图3)。

讨论

研究发现多种孕酮和合成孕激素即MHT-MP、孕酮衍生物(MPA等)、睾酮衍生物(醋酸炔诺酮、左炔诺孕酮等)和螺内酯衍生物(屈螺酮)等^[15,16]——与靶组织中的受体结合时具有不同的生物学效应^[15,16]。

自WHI研究发表以来, 关于孕激素在MHT联合治疗中的影响一直存在很大争议, 尤其是对乳腺的影响。这是由于两个混杂事件造成的: 第一个是基于MPA的继发效应外推所有孕激素的作用; 第二个是孕酮与孕激素的混淆, 鉴于其合成来源不同, 孕激素已被证明具有不同的个体效应, 与其结构类别无关, 这解释了其后果与天然黄体酮的不同^[15,21]。

因此, 该系统综述发现, 孕激素与乳腺的三种结局有关: 乳房痛^[24-26]、细胞增殖增加^[27-31]和钼靶检查乳腺密度^[32-40]。

乳房痛通过三项CCT评估, 其中两项是基于WHI试验人群进行的, 样本为16,608名女性。Crandall^[24]基于结合雌激素(conjugated equine estrogens, CEE)和孕激素-MPA(CEE 0.625mg/MPA 2.5 mg/d)的联合治疗, 评估了来自初始样本的8506名女性在联合MHT后存在乳房痛。当将结果与安慰剂($n=8102$)进行比较时, 该研究发现该组中有11.8%的女性出现乳房痛, 而MHT组中的这一比例为36.1%, 因此他们认为MPA治疗可能与新发的乳腺敏感性相关, 相对风险为3.07[95%置信区间(confidence interval, CI) 2.85–3.30, $p<0.001$]^[24]。然而, 作者在报告中明确指出, 患者报告的乳房痛77%是



图2 根据Cochrane工具进行的随机临床试验的偏倚风险图。

轻微的^[24]。值得注意的是，在对此结局的1年随访期间，42%的干预组停止治疗，11%的对照组开始活性药物治疗^[24]，这可能会导致定义结论的偏倚。后来，Manson等^[25]使用相同的样本对乳房痛进行了9年的随访，显示该结局的风险比 (hazard ratio, HR) 为3.93 (95% CI 3.34–

4.63)^[25]。上述结果表明MPA与乳房痛有关，但如果不进行多重定量分析，则很难确定其患病率或严重程度。

最近，Files等^[26]对Kronos早期雌激素预防研究 (Kronos Early Estrogen Prevention Study, KEEPS) (116名绝经后女性) 在MHT联合MP (每天200 mg, 每月12天) 和

	混淆	患者选择	干预分类	干预偏倚	干预日期缺失	测量结果	报告选择
Lundström, E. et al, 1999	严重 不同的随访期可能会改变结果。被评估的部分人群的随访时间长于其他人群;显然会改变乳房密度的结果。	中等 并非所有患者的干预开始时间和随访开始时间都相同,但平均值的变异性最小(10~13个月)。	低 干预一开始就明确定义,按照开始时的设定进行变量和信息的采集。	低 与最初的干预措施没有偏差(周期性、连续联合MHT和雌激素类药物治疗)。	低 分析患者的完整数据。	低 这些片子由一位具有乳腺钼靶检查专业知识的独立放射科医师进行编码和分析,并对治疗进行设盲。所有患者均通过Wolfe分类和比Wolfe给出的更多离散差异进行评估。	中等 该工作是事先开发的,没有根据获得的结果选择患者指征或实现方法论。
Hofseth, L. et al, 1999	低 MHT绝经后组(手术vs.自然绝经)的干预时间是其两倍,这可能改变结果。	严重 预随访干预时间(两倍)可能会影响结果。通过在非既定时间预先暴露于COC的异质性人群,观察到差异并没有统计学意义(数据未提供)。	低 干预一开始就明确定义,按照开始时的设定进行变量和信息采集。	低 与最初的干预没有任何偏差(二个具有不同激素流量、细胞增殖、IQ和乳房密度的乳房区域的群体)。	不确定 通过表格数据呈现,结果中不清楚是否分析了所有患者样本以及由于乳腺恶性肿瘤排除了多少样本。	低 用于评估细胞增殖和乳房密度(活组织检查、IQ和组织学)的测量对两组来说是相同的。	中等 该工作是事先开发的,没有根据获得的结果选择患者指征或实现方法论。
Soares, P. et al, 2010	中等 不存在任何因素或混杂因素(胎产次差异不影响结局,要比较的两个人群预期年龄)。干预时间的平均值相似,并进行了描述。	中等 在干预指导下选择患者,但进行统计分析,其他变量无显著差异。预随访干预时间,但结果亦无统计学差异。	低 干预一开始就明确定义,按照开始时的设定进行变量和信息采集。	低 与最初的干预没有任何偏差(相同的药物用于人群和乳腺钼靶检查以评估乳房密度)。	低 分析患者的完整数据。	低 两组(POF和PW)与平均乳房密度%和Wolfe分类(致密和非致密)乳腺钼靶检查和乳房密度测量均由放射科医师盲法进行。	中等 该工作是事先开发的,没有根据获得的结果选择患者指征或实现方法论。

图3 根据非随机研究的干预偏倚风险(ROBINS-I)量表确定非随机研究的偏倚风险。COC,口服复方避孕药;MHT,绝经激素治疗;POF,卵巢早衰;PW,绝经后女性。

CEE(每天0.45 mg)或经皮给药17 β -雌二醇(每天50 μ g)的人群进行了4年的非周期性乳房痛评估,发现干预组(CEE 32% vs. 17 β -雌二醇50%)与安慰剂组(35%)的新发症状相似^[26]。差异变量是雌激素成分,这可能表明在这种情况下MP在乳房痛的发作中没有发挥作用。关于严重程度,视觉模拟疼痛量表评分1-10无显著差异,乳房痛归类为轻度(17 β -雌二醇为0.53 \pm 1.21, CEE为0.32 \pm 0.78, 安慰剂为0.23 \pm 0.87; $p < 0.39$)^[26],与其他研究中观察到的相似。然而,在该试验中,因为34名患者没有完成标准化的随访时间,所以该报告的数据也存在混杂因素^[26]。

在乳腺证实的良性组织学改变中,有和无异型增生的细胞增殖是主要报告结果。Conner等^[27]分析了50名绝经后女性MHT治疗后的样本, MHT由戊酸雌二醇(每天2 mg)和地诺孕素(每天2 mg)或醋酸炔诺酮(每天1 mg)组成,并在治疗3个月和6个月后下进行乳腺活检(共135次细针穿刺活检),测量细胞增殖的免疫组化标记物(Ki-67/MIB-1,一种与人类核抗原反应的单克隆抗体)^[27]。两种孕激素均显示细胞分裂的风险增加3~4倍

(MIB-1阳性:6个月时第1组为6.8%vs.第2组为9%),但两者之间无显著差异^[27]。对这些结论的分析而言,最重要的是,34%的活检由于细胞计数低而未进行分析,而且试验中包括的5名患者停止了干预治疗并被纳入了分析^[27]。在分析这些结果后出现的问题是,哪种MHT组分[雌激素或孕激素(地诺孕素和醋酸炔诺酮)]对细胞增殖的开始具有更大的影响。Conner等^[28]描述了炔诺酮在乳腺增生中的类似结果,其表现为Ki-67/MIB-1百分比增加。

同样,Rohan等^[29]也基于WHI人群进行了良性乳腺疾病的评估。经过5.5年的随访,他们发现乳腺增生性疾病增加,伴有或不伴有异型增生,HR为2.15(95% CI 1.58-2.94)。然而,当单独分析这些变量时,发现无异型的良性增生性乳腺疾病的风险显著增加(HR 2, 95% CI 1.5-2.66),而有异型增生性乳腺疾病的风险并没有增加(HR 0.76, 95% CI 0.38-1.52)^[29]。

Hofseth的一项队列研究还试图评估一组接受雌激素治疗的绝经后女性与联合治疗(MPA作为孕激素)相比的细胞增殖情况^[30]。该研究发现,与雌激素治疗相

比, 联合治疗组 ($p=0.003$) 的细胞分裂免疫组化标记物 (Ki-67) 的比率更高^[30]。尽管有这些发现, 但所获得结果的价值还是值得怀疑的, 因为在严格评估该研究的质量时, 患者的选择有几个混杂因素, 例如: 不同的干预治疗时间、以前在不同时间段内接触过MHT和复方口服避孕药、以及对后一种可能性的假设结果并没有显著不同, 但并没有报告这些数据^[30] (参见质量评估)。尽管如此, Murkes等^[31]进行的一项随机临床试验证实, 使用MPA作为孕激素可增加Ki-67/MIB-1的百分比。

最近的研究是在6项CCTs^[32-36,38]和1项准实验研究^[39]中评估乳腺密度的研究。Peterson等^[32]对487名绝经后女性进行了为期2年的随访, 对经鼻低剂量周期性雌二醇联合MP与口服雌二醇联合曲美孕酮两项试验进行了分析比较。放射科医生根据乳腺影像报告和数据库系统 (Breast Imaging Reporting and Data System, BIRADS) 将乳腺密度分为4类。与经鼻低剂量雌激素相比, 口服雌激素的乳腺X线检查密度增加更大, 因此作者得出结论, 前者可能是一种对乳腺组织更安全的激素补充疗法。然而, 在MP推断的有利结果中, 必须考虑使用不同类型雌激素和不同给药途径所涉及的混杂因素^[32]。

Greendale等^[33]在针对571名绝经后女性进行的CCT中, 比较了4个干预组 (CEE、CEE+周期性MPA、CEE+连续性MPA和CEE+MP) 和安慰剂。在这项研究中, 研究开始和随访12个月时, 通过乳腺钼靶检查评估乳腺密度的变化^[33]。CEE+周期性MPA组的乳腺密度增加百分比最高, 为4.76% (95% CI 3.29–6.23%), 按降序排列依次为CEE+连续性MPA组的4.58% (95% CI 3.19–5.97%), 最后是CEE+MP组的3.08% (95% CI 1.65–4.51%)。因此, 作者得出结论, 尽管应该注意MP与乳腺密度的较小变化相关, 但无论使用何种孕激素, MHT联合组的钼靶检查乳腺密度增加均显著较高^[33]。

Cheng等^[34]对56名绝经后女性进行了一项CCT研究, 比较了雌二醇和雌二醇+炔诺酮之间的差异。评估结果是通过引导细针穿刺活检获得的雌激素和孕激素受体的表达, 以及根据BIRADS分类的乳腺密度。结果发现, 在接受雌二醇单药治疗组中, 有一名患者的BIRADS乳腺密度增加。在雌二醇+炔诺酮组, 5例患者出现乳腺密度增加, 但差异无显著性^[34]。值得注意的是, 该研究的随访期非常短 (12周), 乳腺密度的变化可能需要较长的MHT暴露时间来衡量其表现。

在CCT^[35,36]中发现了类似的结果, 在绝经后人群中评价以地诺孕素和醋酸炔诺酮为孕激素接受MHT治疗后的钼靶检查乳腺密度增加。在这两项试验中, 女性的

乳腺密度均有所增加。在其中一项研究中, 地诺孕素和炔诺酮的Wolfe分类分别提高了45%和50%, 但两组之间没有显著统计学差异^[35]; Lundström等^[36]证实, 与替勃龙、安慰剂和黑升麻相比, 炔诺酮的乳腺密度增加了14.3%, 具有明显的统计学差异。此外, 在这项研究的前几年, Lundström等^[37]分析了175名接受MHT治疗的绝经后女性队列, 这些女性分布在与连续和周期性炔诺酮、周期性左炔诺孕酮和雌二醇一致的MHT组中, 再次证实, 炔诺酮 (连续给药) 组显示接受该疗法的女性有52%乳腺密度增加^[37]。

最后一项试验是McTiernan等^[38]根据WHI人群进行的以乳腺密度为结局的分析。在该试验中, 随访1年和2年时, 通过对照乳腺钼靶检查评估乳腺密度增加的百分比^[38]。研究的主要发现是联合MHT组 (MPA为孕激素) 中, 乳腺密度的百分比每年增加6% (95% CI 5.3–8.5%), 在2年对照中增加减弱, 仅增加4.9% (95% CI 4.3–7.3%)。因此, 作者得出结论, 使用联合MHT长达2年可使乳腺密度增加6%, 但与乳腺钼靶检查的异常改变增加无关^[38]。这项研究的优势在于它的样本量很大, 且涉及不同民族和种族, 但只是评估了一种雌激素和孕激素方案。

最近, Eilertsen等^[39]对202名采用低剂量和常规剂量的17 β -雌二醇+醋酸炔诺酮方案的绝经后女性进行了准试验研究, 并与替勃龙和雷洛昔芬进行比较。对基线时和用药12个月后的钼靶检查乳腺密度图像进行了分析比较。结果显示, 常规剂量MHT、低剂量MHT和替勃龙组的乳腺密度分别增加了17.2% (95% CI 1.1–28%)、15% (95% CI 4.8–28.6%) 和0.7% (95% CI -9.2–7.3%), 而雷洛昔芬组的密度减少了4.1% (95% CI -6.9–2.1%)。因此, 作者得出结论, 与替勃龙等其他治疗方法相比, 联合MHT可显著增加乳腺密度, 而雷洛昔芬的使用可降低乳腺密度^[39]。

此外, Soares^[40]等的一项横断面研究比较了接受为期12个月的CEE和MPA的MHT联合治疗的31名绝经后女性和31名卵巢早衰女性。使用Wolfe分类法测量乳腺密度来评估结局。结果显示, 根据Wolfe分类法, 29%的绝经后女性有乳腺密度增加, 但与诊断为卵巢早衰组相比无显著差异 ($p=0.171$)^[40]。这项研究表明, 乳腺密度确实可能有所增加, 但研究的局限性 (由40岁以下的女性组成的对照组) 可以解释这一结果^[40]。此外, 本研究仅部分符合本系统综述的纳入标准, 因此认为其证据可能产生混杂因素。

综上所述, 根据所用治疗方法的不同, 联合MHT的使用与乳腺密度增加、轻度乳房痛和无异型增生性病变具有不同程度的相关性。关于细胞增殖方面, 研究结果表明雌激素成分对这些结果的影响比联合MHT中使用的孕

激素类型更大。然而必须注意的是,作为方法学局限性,由于使用的雌激素种类繁多,剂量不同,在不同的随访时间测量方法也不同,因此无法进行定量分析,而且没有高质量的研究发现用单一类型的雌激素评估不同的孕激素。本综述的另一个局限性是,因为没有发现评估另一种药物的证据,所有这些分析结果都是基于某些种类孕激素,而不是基于联合MHT中的全部可用范围。

这篇综述的结果证实了迄今为止关于开始MHT的证据所支持的建议:根据每例患者的症状和风险状况对其进行个体化治疗,目的是始终开具处方能有效改善症状的最低剂量并且持续时间大约为5年^[1,3]。此外,必须了解禁忌症(不明原因的异常子宫出血、雌激素依赖性肿瘤、静脉或动脉血栓栓塞病史等),并评估在这个年龄阶段因肥胖和糖尿病患病率增加而导致的心血管风险^[4,10]。最后,关于本综述讨论的主题,应始终估计乳腺癌的风险,同时考虑乳腺癌个人史或一级家族史、乳腺活检有异型增生个人史以及患者是否为BRCA1和BRCA2基因的携带者。应始终向准备开始MHT的患者提供完整的信息,特别是那些已经有证据支持的良性乳腺病理学结果(轻度乳房痛和乳腺密度增加),以便能够在考虑可能出现的各种情况下有助于患者做出有意义的决定^[4,10]。

结论

联合MHT,特别是MPA作为孕激素的方案,与轻度乳房痛和乳腺钼靶密度增加有关,这是对乳腺的良性影响。关于细胞增殖方面,MPA可能与细胞分裂增加和无异型增生性病变有关。然而,值得注意的是,由于雌激素在乳腺组织中产生的变化,很难估计雌激素成分对结果的影响程度。

毋庸置疑,没有证据表明MHT中包含了所有可用的孕激素,从而可以进行更全面的比较对照。然而,本综述纳入的CCT研究中检验了6种孕激素,偏倚风险较低。

最后,值得注意的是,MP似乎与乳腺良性临床结局(如乳房痛和乳腺钼靶密度)的关系最小;因此,建议后续的研究和回顾分析应侧重于该成分及其对乳腺的长期安全性。

Potential conflict of interest The authors of this systematic review declare themselves free of conflicts of interest. No laboratory or pharmaceutical company was involved in the scientific or economic development of this study.

Source of funding Nil.

参考文献

1. NICE Guideline, No. 23 Menopause. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health 2015:162-171. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261>
2. Ensari TA, Pal L. Update on menopausal hormone therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:475-82
3. Blumel J, Chedraui P, Baron G, et al. A large multinational study of vasomotor symptom prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women. *Menopause* 2011;18:778-85
4. Duffy OK, Iversen L, Hannaford PC, et al. The impact and management of symptoms experienced at midlife: a community-based study of women in northeast Scotland. *BJOG* 2012;119:554-64
5. Perez E, Rojas I. Menopausia: panorama actual de manejo. *Revista Med* 2011;19:56-65
6. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am* 2015;99:521-34
7. Greenblum CA, Rowe MA, Neff DF, et al. Midlife women: symptoms associated with menopausal transition and early postmenopause and quality of life. *Menopause* 2013;20:22-7
8. Fischer C, Kallen AN, Pal L, et al. Hormone therapy: A to Z. *Menopause* 2013;20:1204-6
9. Castelo-Branco C, Blümel JE, Chedraui P, et al. Age at menopause in Latin America. *Menopause* 2006;13:706-12
10. Stuenkel C. Menopausal hormone therapy: current considerations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2015;44:565-85
11. Shoupe D. Hormone replacement therapy: reassessing the risks and benefits. *Hosp Pract (1995)* 1999;34:97-114
12. Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberger EP, et al. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after publication of clinical trial results. *Ann Intern Med* 2004;140:184-8
13. Strothmann A, Schneider HPG. Hormone therapy: the European women's perspective. *Climacteric* 2003;6:337-46
14. Sievert LL, Saliba M, Reher D, et al. The medical management of menopause: a four-country comparison care in urban areas. *Maturitas* 2008;59:7-21
15. Sitruk-Ware R, El-Etr M. Progesterone and related progestins: potential new health benefits. *Climacteric* 2013;16(Suppl 1):69-78
16. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, et al. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev* 2013;34:171-208
17. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2008;61:151-7
18. Nath A, Sitruk-Ware R. Parenteral administration of progestins for hormonal replacement therapy. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009;14:88-96
19. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F, et al. 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
20. Lange CA, Yee D. Progesterone and breast cancer. *Womens Health (Lond Engl)* 2008;4:151-62
21. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. The Women's health initiative hormone therapy trials: update and overview of health outcomes during the intervention and post-stopping phases. *JAMA* 2013;310:1353-68
22. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
23. Hróbjartsson A, Boutron I, Turner L, et al. Assessing risk of bias in randomised clinical trials included in Cochrane Reviews: the why is easy, the how is a challenge. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; ED000058. <https://doi.org/10.1002/14651858.ED000058>

24. Crandall C. New-onset breast tenderness after initiation of estrogen plus progestin therapy and breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2009;169:1684–91
25. 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
26. Files JA, Miller VM, Cha SS, et al. Effects of different hormone therapies on breast pain in recently postmenopausal women: findings from the Mayo clinic KEEPS breast pain ancillary study. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23:801–5
27. Conner P, Söderqvist G, Skoog L, et al. Breast cell proliferation in postmenopausal women during HRT evaluated through fine needle aspiration cytology. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78:159–65
28. Conner P, Christow A, Kersemaekers W, et al. A comparative study of breast cell proliferation during hormone replacement therapy: effects of tibolone and continuous combined estrogen–progestogen treatment. *Climacteric* 2004;7:50–8
29. Rohan TE, Negassa A, Chlebowski RT, et al. Estrogen plus progestin and risk of benign proliferative breast disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2337–43
30. Hofseth LJ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4559–65
31. Murkes D, Lalitkumar PGL, Leifland K, et al. Percutaneous estradiol/oral micronized progesterone has less-adverse effects and different gene regulations than oral conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in the breasts of healthy women in vivo. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:12–15
32. Peterson P, Raundahl J, Loog M, et al. Parallel assessment of the impact of different hormone replacement therapies on breast density by radiologist- and computer-based analyses of mammograms. *Climacteric* 2008;11:135–43
33. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, et al. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:30–7
34. Cheng G, Butler R, Warner M, et al. Effects of short-term estradiol and norethindrone acetate treatment on the breasts of normal postmenopausal women. *Menopause* 2013;20:496–503
35. Conner P, Svane G, Azavedo E, et al. Mammographic breast density, hormones, and growth factors during continuous combined hormone therapy. *Fertil Steril* 2004;81:1617–23
36. Lundström E, Hirschberg AL, Söderqvist G, et al. Digitized assessment of mammographic breast density – Effects of continuous combined hormone therapy, tibolone and black cohosh compared to placebo. *Maturitas* 2011;70:361–4
37. Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z, et al. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:348–52
38. McTiernan A, Martin CF, Peck JD, et al. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1366–76
39. Eilertsen AL, Karssemeijer N, Skaane P, et al. Differential impact of conventional and low-dose oral hormone therapy, tibolone and raloxifene on mammographic breast density, assessed by an automated quantitative method. *BJOG* 2008;115:773–9
40. Soares PM, Cabello C, Magna LA, et al. Breast density in women with premature ovarian failure or postmenopausal women using hormone therapy: analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2010;128:211–14

文后点评

研究表明高达70%的女性会经历绝经综合征，只要这些症状影响生活质量，就应该开始治疗。围绝经期激素补充疗法（MHT）用于改善遭受绝经综合征影响的女性的生活质量。一般而言，有两种治疗方法可选择，即雌激素治疗和MHT联合治疗，且临床研究观察到，与仅接受雌激素治疗的女性（子宫切除女性）相比，联合治疗对乳腺的影响更大。因可用于联合MHT的孕激素种类繁多，故评估它们对乳腺的不同良性变化显得尤为重要。

本篇文章旨在评估联合MHT中使用的孕激素对乳腺的不同良性影响，以确定其安全性，并为临床医生对于围绝经期患者的治疗提供科学的证据支持。各种孕酮和合成孕激素与靶组织中发现的受体结合时具有不同的生物学效应。根据所用治疗方案的不同，联合MHT中孕激素的使用与乳腺密度增加、轻度乳房痛和无异型增生性病变有不同程度的相关性。并且，在细胞增殖方面的结果表明雌激素成分对这些结果的影响比联合MHT中使用的孕激素类型更大。由于使用的雌激素种类繁多，剂量不同，在不同的随访时间测量方法也不同，并且没有研究发现用单一类型的雌激素评估不同的孕激素，因此联合MHT中使用的孕激素对乳腺产生的不同影响无法进行定量分析。但是值得注意的是微粒化孕酮（MP）似乎与乳腺良性临床结果（如乳房痛和乳腺钼靶密度）的关系最小，因此，后续的研究可侧重于该成分及其对乳腺的长期安全性。

最后，对于拟行MHT治疗的绝经后女性，应当根据每例患者的症状、评估各种禁忌症和相关风险，尤其是对于乳腺的影响，并且充分知情告知后，再对其进行个体化治疗。

（山东第一医科大学附属省立医院 穆玉兰）

表A1 研究特征

标题	作者	年份	研究类型	研究对象数量	干预	剂量	干预期	结果	评论
乳腺密度 激素补充治疗期间的钼靶乳腺密度: 因治疗而不同	Lundström <i>et al.</i>	1999	队列研究	175	- 连续E2+醋酸炔诺酮 (E2/NETA) - 戊酸E2 11天 - 戊酸E2 + 左炔诺孕酮10天 - E2 12天 - E2/NETA 10天 - E2 6天 - 连续戊酸E2或CEE	2 mg+1 mg 2 mg+2 mg/250 µg 2 mg+2 mg/1 mg 2 mg-0.625 mg	10~13个月	在接受连续联合MHT (52%) 的女性中, 乳腺密度的增加比接受周期性MHT (13%) 和仅接受雌激素 (18%) 的女性更为常见。30%连续MHT联合治疗的乳腺密度增加, 符合Wolfe分类升级变化的标准	Wolfe分类的乳腺密度评估 (不致密<25%和致密>25%)。在Wolfe分类中, 记录的薄膜片之间的差异为10%~25%
连续联合激素治疗期间钼靶乳腺密度、激素和生长因子	Schultz <i>et al.</i>	2003	RCT	45	- 连续戊酸E2 + 地诺孕素 - 连续E2+NETA	- 2 mg+2 mg - 2 mg+1 mg	6个月	地诺孕素组和炔诺酮组分别有45%和50%的Wolfe分类升级	Wolfe分类的乳腺密度评估和平均乳腺密度
绝经后激素治疗与钼靶乳腺密度变化	Greendale <i>et al.</i>	2003	RCT	571	- 周期CEE+MPA - 连续CEE+MPA - CEE+MP - CEE - 安慰剂	0.625 mg+10 mg 0.625 mg+200 mg	1年	周期性AM组, 连续性AM组和PM组分别增加4.76%、4.58%和3.08%	平均乳腺密度百分比
绝经后女性雌-孕激素的使用和钼靶乳腺密度: WHI随机研究	McTiernan <i>et al.</i>	2005	RCT	16,608	- CEE+MPA - 安慰剂	0.625 mg+2.5 mg	2年	干预组平均乳腺密度增加6%, 而对照组为0.9%。75%的干预组乳腺密度增加。表明相对风险3.9 (95%置信区间1.5-10.2)	基于WHI人群
通过自动定量方法评估常规和小剂量口服激素治疗、替勃龙和雷洛昔芬对钼靶乳腺密度的差异影响	Eilertsen <i>et al.</i>	2008	准实验	202	- 17β-雌二醇+NETA (低剂量 vs. 常规) 替勃龙 雷洛昔芬	1 mg+0.5 mg (低剂量) 2 mg+1 mg (常规剂量) 2.5 mg 60 mg	12周	在使用常规剂量、低剂量MHT和替勃龙治疗时, 各组的钼靶乳腺密度分别增加了17.2%、15%和0.7%, 而在雷洛昔芬组中观察到减少了4.15	无安慰剂组并与替勃龙和达洛昔芬进行比较
通过放射科医生和基于计算机的乳腺X线分析, 平行评估不同激素补充疗法对乳腺密度的影响	Peterson <i>et al.</i>	2008	RCT	487	- E2+曲美孕酮 - E2+MP	1 mg+0.125 mg 150-300 µg+200 mg	2年	目前尚不清楚如何评估乳腺密度的增加	已使用的BIRADS分类
卵巢早衰女性或绝经后女性激素治疗后的乳腺密度: 分析性横断面研究	Soares <i>et al.</i>	2010	队列研究	31	- CEE+MPA	0.625 mg+2.5 mg	50个月	两组之间Wolfe分类无统计学差异。绝经后组有29%被归类为致密乳腺	通过Wolfe分类进行的乳腺密度评估 (非致密<25%, 致密>25%)。对照组为卵巢早衰的女性

(续下页)

表A1 续表

标题	作者	年份	研究类型	研究对象数量	干预	剂量	干预期	结果	评论
钼靶乳腺密度的数字化评估——与安慰剂相比,连续联合激素治疗,替勃龙和黑升麻的效果	Lundström <i>et al.</i>	2011	RCT	154	- E2/醋酸炔诺酮 (E2/NETA) - 替勃龙 - 安慰剂 - 黑升麻, 20 mg草药	2 mg+1 mg 2.5 mg	6个月	数字化乳腺密度平均增加14.3%, $p < 0.001$ (E2/NETA); 2.3%, $p < 0.001$ (替勃龙); 安慰剂或黑升麻没有增加	乳腺密度增加的百分比
短期雌二醇和醋酸炔诺酮治疗的效果	Cheng <i>et al.</i>	2013	RCT	56	- E2 - E2+炔诺酮	1 mg 1 mg+0.5mg	12周	与联合MHT的5/27女性相比,1/29接受雌二醇的女性增加了这一类别	短期随访时间内乳腺密度评估为BIRADS分类的增加
雌激素或雌激素加醋酸甲羟孕酮的激素补充疗法与正常人上皮细胞增殖增加有关	Hofseth	1999	队列研究	86	- CEE, 微粒化雌二醇, 乙炔雌二醇 - MPA	0.3-2.5 mg, 0.5-1 mg, 0.05 mg 2.5-5 mg	3年	MHT联合治疗患者的上皮密度较高	免疫组化用于评估上皮增殖情况 (PCNA, Ki67, ER, PR), 使用不同的雌激素之间没有差异
针吸细胞学检测绝经后女性MHT期间的乳腺细胞增殖	Conner <i>et al.</i>	2003	RCT	50	- 戊酸E2+地诺孕素 - E2+醋酸炔诺酮	2 mg+2 mg 2 mg+1 mg	6个月	MIB-1从2.2%平均增至9.1%, 两组间无统计学差异	对活检组织进行免疫细胞化学分析, 评估细胞增殖情况
比较替勃龙与雌激素-孕激素连续联合用药在激素补充治疗期间对乳腺细胞增殖的影响	Conner <i>et al.</i>	2004	RCT	83	- E2+醋酸炔诺酮 - 替勃龙 - 安慰剂	2 mg+1 mg 2.5 mg	6个月	MHT治疗组中MIB-1的平均增长率从2.2%增至6.4%。替勃龙和安慰剂组没有增加	使用Ki-67/MIB-1单克隆抗体评估乳腺细胞增殖
经皮雌二醇/口服微粒化孕酮相比口服结合雌激素/醋酸甲羟孕酮在体内对健康女性乳腺的不良反应较小, 基因调控不同	Murkes <i>et al.</i>	2012	RCT	71	E2 (凝胶) +MP (14天) CEE+MPA (14天)	1.5 mg+200 mg 0.625 mg+5 mg	2个月	Ki-67/MIB-1阳性细胞数平均比基线增加1%~10% (MPA) 和3.1%~5.8% (MP)。MPA组和MP组的至少一种BIRADS分类分别增加18%和6.3%	使用Ki-67/MIB-1单克隆抗体评估乳腺增生此外,通过BIRADS分类评估乳腺密度。短期随访
短期雌二醇和醋酸炔诺酮治疗的效果	Cheng <i>et al.</i>	2013	RCT	56	- E2 - E2+醋酸炔诺酮	1 mg 1 mg+0.5 mg	12周	Ki-67表达率0.5%~2.5%	通过Ki-67表达评估细胞增殖。短期随访
雌激素加孕激素与良性增生性乳腺疾病的风险	Rohan <i>et al.</i>	2008	RCT	16,608	- CEE+MPA - 安慰剂	0.625 mg+2.5 mg	5.5年	无异型的良性增生性乳腺疾病 (HR 2.95% CI 1.5-2.66)。有异型增生的良性增生性乳腺疾病 (HR 0.76, 95% CI 0.38-1.52)	评估有无异型增生性病变。基于WHI人群
雌激素加孕激素治疗后新发乳房疼痛与乳房癌风险	Crandall	2009	RCT	16,608	- CEE+MPA - 安慰剂	0.625 mg+2.5 mg	1年	MHT组新发乳房疼痛发生率为36%, 对照组为11%	自我报告问卷基于WHI人群
WHI随机研究中的干预和延长停药后阶段的绝经激素治疗和健康结局	Manson <i>et al.</i>	2013	RCT	27,347	- CEE+MPA - 安慰剂	0.625 mg+2.5 mg	9年	将乳房疼痛作为次要结局进行评估HR3.93 (95% CI 3.34-4.63)	自我报告的乳房痛基于扩展评价至2002年的WHI人群
不同激素疗法对绝经后女性乳房痛的影响: 来自梅奥诊所 KEEPS 乳房痛辅助研究的结果	Files <i>et al.</i>	2014	RCT	116	- CEE+MPA - 17β-雌二醇+MP - 安慰剂	0.45 mg/d+200 mg 50 μg/d+200 mg	4年	MHT发病前有10%的乳房痛。开始治疗后没有显著增加	第1、第2和第4年的疼痛评估问卷

AM, MPA, 醋酸甲羟孕酮; BIRAD5, 乳腺成像报告和数据库系统; CEE, 结合雌激素; CI, 置信区间; E2, 雌二醇; ER, 雌激素受体; HR, 危险比; Ki67, Ki67抗体; Ki-67/MIB-1, Ki-67/MIB-1单克隆抗体; MHT, 绝经激素治疗; MP, 微粒化孕酮; MPA, 醋酸甲羟孕酮; PCNA, 增殖细胞核抗原; PM, 微粒化孕酮; PR, 孕酮受体; RCT, 随机对照研究; WHI, 妇女健康倡议。

论著



香芍颗粒缓解更年期女性情绪症状的随机对照试验

Xiangshao granules can relieve emotional symptoms in menopausal women: a randomized controlled trial

R. Chen^{a*}, R. Tang^{a*}, S. Zhang^b, Y. Wang^a, R. Wang^c, Y. Ouyang^d, X. Xie^e, H. Liu^f, S. Lv^g, H. Shi^h, Y. Zhangⁱ, M. Xie^j, Y. Luo^k and Q. Yu^a

^aDepartment of Obstetrics and Gynecology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science, Beijing, China; ^bDepartment of Obstetrics and Gynecology, Obstetrics & Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai, China; ^cDepartment of Obstetrics and Gynecology, Langfang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Langfang, China; ^dDepartment of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Chengdu, China; ^eDepartment of Obstetrics and Gynecology, 2nd Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, China; ^fDepartment of Obstetrics and Gynecology, Women and Children's Hospital, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen, China; ^gDepartment of Obstetrics and Gynecology, First-Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, China; ^hDepartment of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, China; ⁱDepartment of Obstetrics and Gynecology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, China; ^jDepartment of Obstetrics and Gynecology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, China; ^kDepartment of Obstetrics and Gynecology, Chongqing University Affiliated Three Gorges Hospital, Chongqing, China

唐瑞怡 译 陈蓉 校

摘要

目的: 本研究旨在探讨香芍颗粒治疗围绝经期及绝经后女性情绪障碍的安全性和有效性。

方法: 本研究采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心试验, 纳入300名40~60岁围绝经期和绝经后中国女性。受试者或接受安慰剂 (n=150例), 或接受香芍颗粒 (n=150) 治疗, 持续8周。观察指标包括汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Rating Scale, HAMD) 和汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA) 得分, 分别在基线、4周和8周进行评估。主要疗效指标为8周后HAMD和HAMA评分的变化。

结果: 治疗8周后, 香芍组的HAMD平均分从15.0下降到7.9, 安慰剂组的HAMD平均分从16.3下降到10.0; 香芍组的HAMA平均分从16.0下降到8.5, 安慰剂组的HAMA从17.1下降到10.9。治疗8周后, 两组患者抑郁和焦虑症状的临床改善均有显著性差异 ($p < 0.05$)。香芍组治愈率明显高于对照组。两组不良事件发生率无显著差异。

结论: 香芍颗粒能明显缓解抑郁和焦虑症状, 并且安全性好。

ARTICLE HISTORY

Received 6 July 2020
Revised 24 August 2020
Accepted 3 September 2020
Published online 5 October 2020

关键词



焦虑症状; 抑郁症状;
更年期; 中药; 香芍
颗粒


引言

更年期是人生的一个重要转变期, 在绝经过渡期会出现各种症状。焦虑和抑郁症状是更年期情绪障碍的最常见形式。总的来说, 女性的情绪障碍发生率大约是男性的两倍^[1,2], 并且在绝经过渡期女性情绪障碍发病率会明显增加^[3-6]。对中年女性而言, 抑郁会直接影响生活质量、睡眠、性功能、社会适应能力和生活满意度, 并且增加认

知功能低下、心血管疾病^[7]、骨质疏松症^[8]、骨折^[9]和代谢综合征^[10]等发生的风险性。多项纵向研究和横断面研究表明, 绝经过渡期及绝经后女性抑郁症状和抑郁障碍的发生率比绝经前女性更高^[3,4,11,12]。焦虑症状也普遍存在于绝经过渡期和绝经后早期^[6,12]。

目前主要通过抗焦虑药物和抗抑郁药物来治疗情绪症状。然而, 这些药物常伴随一些不良反应, 包括头晕、

CONTACT Q. Yu  yuqi2008001@sina.com  Department of Obstetrics and Gynecology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science, No 1 Shuaifuyuan, Wangfujing, DongCheng District, Beijing 100730, People's Republic of China
*These authors contributed equally to this work.

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

嗜睡和便秘,而且目前的可用药物并不能对所有患者均有效^[13],因此需要探寻副作用少的新型药物。更年期情绪障碍在传统中医诊断中属于“百合病”、“瘵病”和“郁证”^[14]。有研究表明,中药可以安全、经济地缓解更年期症状,提高生活质量^[14]。

香芍颗粒是根据张珍玉教授治疗情绪障碍的经验方总结而成的纯中药制剂,君药为香附、白芍,臣药为柴胡、川芎、川楝子。有报道称,香芍颗粒对更年期症状及经前综合征症状改善均有较好的疗效,且安全性好^[15]。一项抑郁小鼠模型的研究表明,香芍颗粒具有有效的抗抑郁作用^[13],在临床应用中可能成为一种有效的抗抑郁治疗方法。本研究将对香芍颗粒治疗围绝经期和绝经后女性症状的安全性和有效性进行研究。

方法

研究设计

本研究为一项随机、安慰剂对照、双盲、多中心试验,随访时间为8周,于2014年9月至2016年8月在中国11个临床中心进行。本研究的目标对象是300名有情绪症状的围绝经期或绝经后女性。研究对象被随机分配到香芍组或安慰剂组,并在基线、治疗4周后和治疗8周后进行评估。在基线和每次后续随访时进行一次医学审查,包括标准化问卷的管理。伦理审批由每个参与医疗中心的机构审查委员会批准,所有参与者提供书面知情同意。

受试者

入选标准是处于围绝经期(相邻月经周期改变超过7天并连续发生或停经超过60天)或绝经后(连续闭经 ≥ 12 个月)的40~60岁女性,以上均根据2011生殖衰老分期标准(Stages of Reproductive Aging Workshop+10, STRAW+10)进行判定^[16]。同时受试者需有焦虑或抑郁症状表现[满足汉密尔顿抑郁量表^[17,18](Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)评分 ≥ 7 分或汉密尔顿焦虑量表^[19](Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA)评分 ≥ 7 分],且情绪症状持续超过2周。若受试者在过去3个月内使用外源性生殖激素类药物、精神类药物、或其他治疗情绪问题的药物,以及患有严重的全身性疾病(如糖尿病、甲状腺功能减退/甲状腺功能亢进、冠心病、高血压、嗜铬细胞瘤、恶性肿瘤),或酗酒、吸毒,或有焦虑、抑郁或其他精神疾病的需排除。

受试者被随机分为香芍组和安慰剂组。随机序列通过SAS软件(SAS Institute, Cary, NC, USA)生成,区组长度

为6。随机计划由不参与本研究的一名统计师独立产生。在整个研究过程中,受试者和研究者对分组保持盲态。

研究药物

香芍组的女性每日3次、饭后30分钟服用冲泡的香芍颗粒(四川海蓉药业有限公司),每次4克/一袋,连续服用8周。安慰剂组服用香芍颗粒模拟剂,其主要由玉米糊精、可溶性淀粉、食用色素和气味校正剂组成,外观和味道与香芍颗粒相同,但不含任何药物成分。

疗效观察指标

采用含17个条目的HAMD量表量化评估抑郁症状,含14个条目的HAMA量表量化评估焦虑症状。HAMD是评估抑郁症状最常用的工具之一,而HAMA通常用于评估焦虑症状。本研究使用的HAMD和HAMA的中文版已通过验证,与英文原版具有良好的一致性^[17,18]。HAMD和HAMA的所有项目都以5分制进行评分,从0(无痛苦)到4(最高级别的痛苦)。这两种量表均以 ≥ 7 分被认为有症状^[19]。

主要疗效指标是治疗8周后HAMD和HAMA评分与基线评分相比的变化。使用基于HAMD或HAMA评分变化程度的分类变量来分析临床改善情况,减分率 $< 30\%$ 表示治疗“无效”,减分率在 $30\% \sim 50\%$ 之间为“缓解”,减分率在 $50\% \sim 80\%$ 之间表示治疗“中度有效”,减分率 $> 80\%$ 表示治疗“非常有效”。此外,除这些分类外,认为第8周时间点的HAMD和HAMA评分 < 7 则表明症状已经痊愈。次要疗效指标是治疗4周后HAMD和HAMA评分的变化。通过问卷调查获得社会人口学数据,同时会记录受试者年龄、绝经状态、身高、体重、血压、就业状况、受教育程度、婚姻状况、月收入、促卵泡激素和雌二醇水平。

安全性评估

在基线和8周随访时对受试者进行生命体征评估,并行血液和尿液常规检查、肝肾功能检查、心电图、盆腔超声检查、乳腺超声检查和体格检查。所有不良事件都在随访期间进行监测、评估和记录,包括实验室测试。同时将香芍组与安慰剂组的不良事件发生率进行比较。

统计分析

研究前的样本量计算表明,假设香芍组情绪症状改善 50% ,安慰剂组改善 20% ,则每组113名受试者将提供

80%的把握度检测到组间差异, 双侧 α 值为0.025。同时考虑到最大潜在脱落率为20%, 最终确定每组入组150人。

正态分布的连续变量用均数 \pm 标准差表示。分类变量以数字和百分比表示。组间连续变量比较采用方差分

析。根据样本大小, 采用Pearson卡方检验或Fisher精确检验对分类数据频率进行比较。对于非正态分布数据集的比较, 则采用非参数Mann-Whitney检验或Kruskal-Wallis检验。所有统计分析均采用SAS软件进行, $p < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

结果

基线特征

整个研究过程中的受试者流程如图1所示。香芍组平均年龄为 50.8 ± 3.9 岁, 安慰剂组平均年龄为 50.6 ± 4.5 岁。两组在基线特征中任何一项中均无显著统计学差异(表1)。香芍组的HAMD基线平均分为 15.0 ± 6.8 , 安慰剂组为 16.3 ± 6.6 ; HAMA基线平均分在香芍组和安慰剂组分别为 16.0 ± 7.9 和 17.1 ± 6.9 ($p > 0.05$)。研究完成情况: 香芍组为130/150 (86.7%), 安慰剂组为135/150 (90%)。最终分析包括了香芍组的136名受试者和安慰剂组的140名受试者。

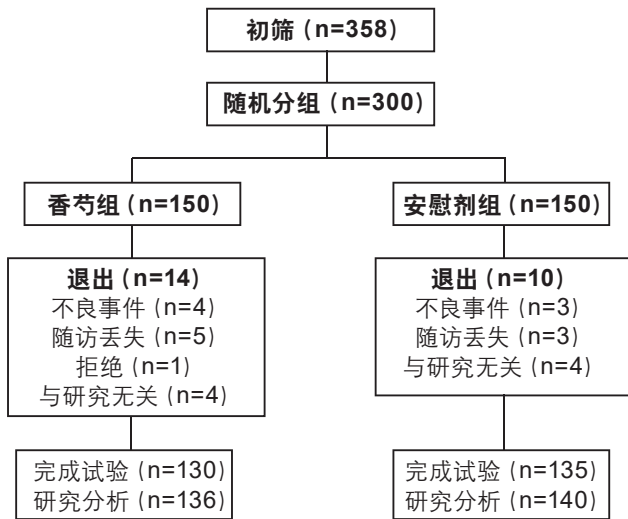


图1 受试者流程图。

表1 受试者基线特征

特征	安慰剂组 (n=140)	香芍组 (n=136)	P值
年龄 (岁)	50.6 \pm 4.5	50.8 \pm 3.9	0.77
身高 (cm)	159.8 \pm 5.2	156.0 \pm 5.0	0.78
体重 (kg)	60.6 \pm 8.0	60.2 \pm 9.2	0.73
收缩压 (mmHg)	116.9 \pm 11.4	116.7 \pm 12.0	0.90
舒张压 (mmHg)	75.7 \pm 9.1	75.0 \pm 9.4	0.51
雌二醇 (pg/ml)	71.6 \pm 139.7	88.0 \pm 160.1	0.66
FSH (IU/L)	67.3 \pm 88.1	67.2 \pm 91.1	0.98
种族			0.37
汉族	136 (97.1)	135 (99.3)	
其他	4 (2.9)	1 (0.7)	
绝经状况			0.81
绝经过渡期	69 (49.3)	69 (51.5)	
绝经后期	71 (50.7)	65 (48.5)	
就业状况			0.33
全职	87 (62.1)	78 (57.8)	
退休	37 (26.4)	33 (24.4)	
家庭主妇	16 (11.4)	24 (17.8)	
受教育程度			0.29
高中以下	14 (10.0)	15 (11.2)	
高中	80 (57.1)	64 (47.8)	
本科及以上	46 (32.9)	55 (41.0)	
婚姻状况			0.58
已婚	138 (98.6)	132 (97.1)	
丧偶	1 (0.7)	1 (0.7)	
离异	1 (0.7)	3 (2.2)	
月收入			0.92
\leq 2000 元	13 (9.3)	15 (11.2)	
2000-6000 元	73 (52.1)	64 (47.8)	
\geq 6000 元	54 (38.6)	54 (40.3)	
HAMD 评分	16.31 \pm 6.6	14.97 \pm 6.8	0.10
HAMA 评分	17.05 \pm 6.9	16.04 \pm 7.9	0.26

数据以均数 \pm 标准差或n (%)表示。FSH, 促卵泡激素; HAMA, 汉密尔顿焦虑量表; HAMD, 汉密尔顿抑郁量表。

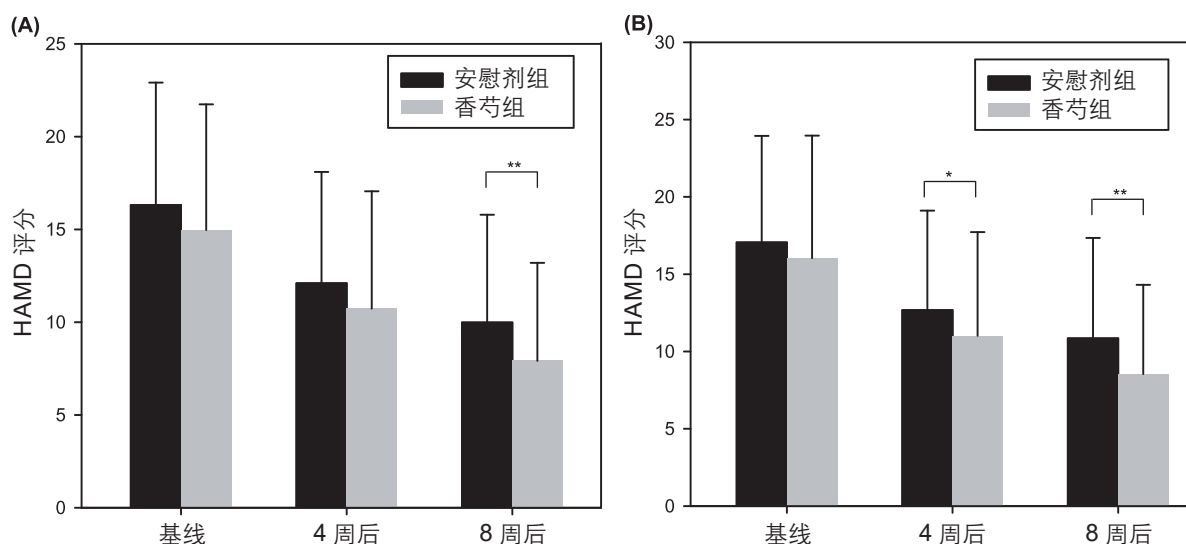


图2 平均 (A) 汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 和 (B) 汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 在基线、治疗4周后和治疗8周后的评分。
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 。

治疗后抑郁症状的变化

两组女性的HAMD平均评分在治疗4周后 (香芍组为 10.7 ± 6.3 , 安慰剂组为 12.1 ± 6.0 ; $p = 0.066$) 和治疗8周后 (香芍组 7.9 ± 5.3 , 安慰剂组 10.0 ± 5.8 ; $p = 0.003$) 均有所降低 (图2A, 补充表1)。治疗8周后, 香芍组的HAMD评分显著低于安慰剂组。在8周时间点, 香芍组62.5%最初有抑郁症状的女性的HAMD评分 < 7 (视为被治愈), 高于安慰剂组的相应比率 (47.9%) (图3C, 补充表2)。8周后被认为治疗无效的比例在香芍组为19.9%, 安慰剂组为30.7%。两组在4周后 ($p < 0.001$; 图3A, 补充表2) 和8周后 ($p = 0.012$; 图3C, 补充表2) 删除的均有临床改善, 且差异有统计学显著性。

治疗后焦虑症状的变化

两组女性患者的HAMA平均分在治疗4周后 (香芍组为 11.0 ± 6.7 , 安慰剂组为 12.7 ± 6.4 ; $p = 0.038$) 和治疗8周后 (香芍组 8.5 ± 5.8 , 安慰剂组 10.9 ± 6.5 ; $p = 0.002$) 均有所降低 (图2B, 补充表1)。在8周时间点, 香芍组中52.9%最初有焦虑症状的女性被治愈, 显著高于安慰剂组的相应比率 (38.6%) ($p = 0.005$; 图3D, 补充表2), 但仅在治疗4周时两组差异不显著 ($p = 0.269$; 图3B, 补充表2)。

不良事件

在安慰剂组, 共报告23起不良事件, 涉及21名受试者 (15.0%, 21/140)。与之相比, 香芍组共报告了26起不良

事件, 涉及26名受试者 (19.1%, 26/136) ($p = 0.33$; 表2)。安慰剂组和香芍组分别有14人和16人因不良事件而中止治疗。在所有报告的不良事件中, 安慰剂组15例、香芍组18例无需特殊治疗。同时有35起不良事件被认为与干预措施无关, 其中安慰剂组15例, 香芍组20例。共上报有3起不良事件可能与治疗相关, 包括安慰剂组1例轻度胃痛, 香芍组1例中度口腔溃疡, 1例丙氨酸转氨酶升高 (84U/L)。研究期间未发生严重不良事件。

讨论

我国处于人口老龄化阶段, 老龄人口数量不断增加, 其身心健康状况影响着其家庭和社会的稳定。围绝经期的生理和心理变化是需要进行针对性研究的重要领域。抑郁和焦虑是绝经过渡期非特异性心理综合征的主要特征。更年期女性情绪障碍的发病率高于育龄期女性。在最近一项针对中国中年妇女的追踪调查纵向研究中, 焦虑和抑郁症状在围绝经期和绝经后女性中比在绝经前女性中更常见^[12]。

有诸多研究对绝经过渡期情绪问题增多的病因进行了探索。研究充分证明情绪障碍和潮热之间存在联系^[20,21]。研究还表明, 情绪障碍的发生可能与卵巢功能下降和血清雌二醇水平的渐进性下降有关, 这可能导致神经系统相关问题。雌激素对5-羟色胺和去甲肾上腺素神经传递的调节作用与抑郁症状的发展有关^[22]。雌二醇水平的降低可导致多巴胺、去甲肾上腺素和5-羟色胺降解和代谢

(A) 4周后 HAMD 减分率情况

(B) 4周后 HAMA 减分率情况

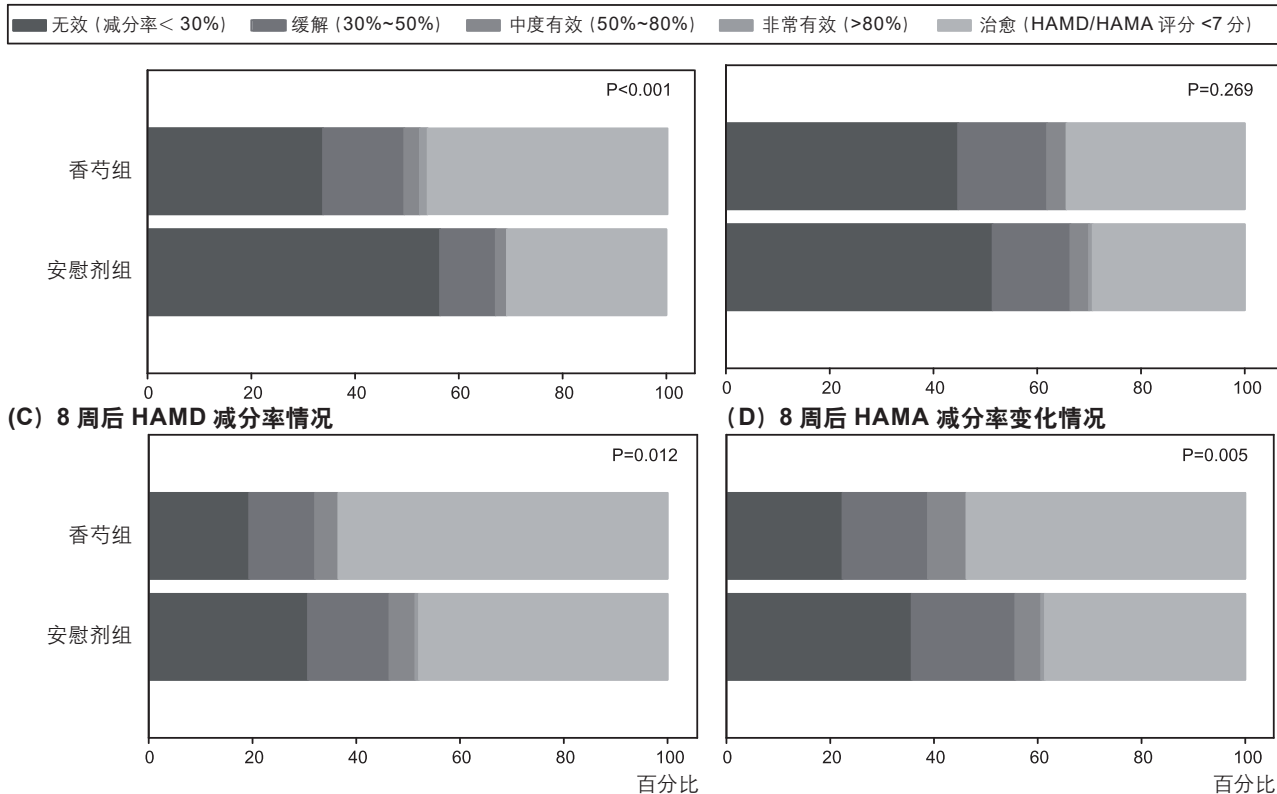


图3 治疗后情绪症状的临床改善情况。(A) 4周后汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 结果。(B) 4周后汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 结果。(C) 8周后HAMD结果。(D) 8周后HAMA结果。与基线评分相比, 减分率<30%表示治疗无效, 30~50%表示缓解, >50~80%表示治疗中度有效, >80%表示治疗非常有效。治疗后评分<7表示症状已治愈。

表2 研究期间报告的不良事件

不良事件	安慰剂组 (n=140)	香芍组 (n=136)
生殖系统相关(如平滑肌瘤、盆腔积液、卵巢囊肿、宫颈囊肿)	8	9
阴道出血	1	1
乳腺增生/乳腺结节	5	6
疼痛(如胃痛、腹痛、头痛、牙痛)	3	4
感染, 包括尿路感染或上呼吸道感染	4	3
皮炎	1	0
呕吐	0	1
胸部不适	1	0
口腔溃疡	0	1
丙氨酸转氨酶升高	0	1
合计	23	26

失活, 以及使单胺类神经递质活性降低^[23]。有报道称, 大脑内如杏仁核中5-羟色胺的传导、结合、代谢等变化可选择性地被雌激素诱导^[22]。此外, 雌激素可明显选择性地增加含雌激素受体的脑区如下丘脑、视前区和杏仁核的5-羟色胺受体密度^[22]。

目前针对更年期情绪症状的治疗方法主要有药物治疗、激素治疗和心理治疗^[24,25]。激素疗法是否对治疗围绝经期抑郁或焦虑症状有效尚存争议^[26]。目前广泛使用的抗精神药物有苯二氮卓类药物和5-羟色胺再摄取抑制剂, 但抗精神药物常见的副作用限制了它们在部分患者中的应用。5-羟色胺再摄取抑制剂可引起胃肠道反应、头痛、体重增加、多汗症和性功能障碍等副作用, 一些女性会出现身体依赖和戒断症状^[24]。因此, 一些患者寻求替代疗法, 如中药和针灸, 以避免副作用。抑郁症和焦虑症的辅助治疗研究也在不断发展。

中药可能是更年期女性的一个很好的选择。近期一项包含了6项比较中药和抗抑郁药效果的随机对照试验的荟萃分析表明, 与抗抑郁药相比, 中药可以减轻抑郁症的严重程度^[27]。香芍颗粒是一种传统中药, 研究循证充分, 由香附、白芍、柴胡、川芎和其他天然产品成分, 临床证实可缓解经前综合征^[15]。在当前的研究中, 这些组份在临床实践中表现出有效的抗抑郁和抗焦虑活性。安慰剂组与香芍组的不良事件发生率也无显著差异, 研究期间

未发生严重不良事件,表明香芍颗粒用于治疗情绪问题的安全性。

有研究针对香芍颗粒减轻抑郁症状的作用机制进行了探索。王旭等研究报道^[28],香芍颗粒可调节血清中5-羟色胺、去甲肾上腺素、肾上腺素等神经递质水平,提示香芍颗粒可通过平衡神经内分泌系统改善更年期抑郁症。抑郁症的神经营养假说中,假定雌激素作为神经营养因子的能力水平可能与脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)信号系统的激活有关。BDNF可以通过激活同源高亲和性原肌球蛋白受体激酶B来促进神经元的形成,调节突触可塑性,使其作为抗抑郁药发挥作用^[29]。据报道,抑郁症患者的几个脑区和血清中BDNF水平均异常低下^[30]。在患者和动物模型中,BDNF水平的下降与压力相关的抑郁症有关^[31,32]。一项探索香芍颗粒在小鼠模型中的抗抑郁作用的研究表明,其可能通过上调海马BDNF、原肌球蛋白受体激酶B表达及下调血清促肾上腺皮质激素释放激素、皮质酮和促肾上腺皮质激素水平从而发挥治疗作用^[13]。因此,香芍颗粒可能作为一种新型抗抑郁药在今后的临床实践中发挥作用。

柴胡是抑郁症中药方剂中的常用草药^[27]。包括香芍颗粒在内的中药方剂的抗抑郁作用所涉及的机制可能与柴胡中的有效成分柴胡皂苷A有关。柴胡皂苷A具有抗炎和抗惊厥的作用,并能延长睡眠时间,且在一项研究中表明,其能增强大鼠BDNF的表达^[33],提示其抗抑郁作用的潜在机制。另一项研究显示,柴胡皂苷A对暴露于慢性不可预知的轻度应激的大鼠有抗抑郁作用,有人认为这种作用可能是由围绝经期女性海马体的神经内分泌、神经炎症和嗜神经系统的恢复介导的^[34]。

除有抑郁症状的女性外,本研究还纳入了有焦虑症状的女性,香芍颗粒治疗8周后HAMA评分下降显著优于安慰剂。绝经过渡期的焦虑可能与激素变化以及重大的生活转变有关。研究多集中在抑郁症状上,香芍颗粒缓解围绝经期焦虑症状的机制有待进一步研究。

许多研究已经明确了更年期情绪症状的各种风险因素,其中包括社会、生物和心理因素^[12,35]。在当前的研究中,我们收集了基线时的身高、体重、血压、绝经状况、受教育程度、婚姻状况等数据,香芍组与安慰剂组在基线特征上均无统计学显著性差异。由于本研究随访时间为8周,我们认为两组上述因素在随访期间相似,不影响试验结果。

本研究的主要优势在于其随机设计。其他优势包括使用可靠的、经过验证的情绪症状测量方法(量表)——HAMD和HAMA,以及相对较高的保留率。这项研究也有一些局限性。随访时间只有8周,同时纳入了

有抑郁或焦虑症状的女性,而不是只有同一类型情绪障碍的女性。因此,若将香芍颗粒用于治疗重度抑郁症或焦虑症患者还需谨慎。另一个局限性是我们没有排除一些影响月经周期的其他疾病,如高泌乳素血症,这可能会影响试验结果。

综上所述,本研究中香芍颗粒缓解更年期女性抑郁和焦虑症状明显优于安慰剂治疗,两组不良事件发生率相似。香芍颗粒治疗更年期情绪症状疗效显著,安全性好,研究表明香芍颗粒可能是治疗更年期情绪症状的一种合适的替代疗法。

Acknowledgements

The authors are deeply grateful to all participants involved in this study and all of the doctors and researchers who participated in the study.

Potential conflict of interest All authors confirm that there are no conflicts of interest associated with the article.

Source of funding This study was supported by the National Key Research and Development Program [grant number 2018YFC1002105; 2018YFC1004801]; National Natural Science Foundation of China Project [grant number 81871141]; CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS) [grant number 2017-I2M-1-002; 2016-I2M-1-008].

ORCID

R. Chen  <http://orcid.org/0000-0001-8751-9590>

R. Tang  <http://orcid.org/0000-0001-7091-7832>

Q. Yu  <http://orcid.org/0000-0001-9737-5957>

参考文献

1. Bromberger JT, Kravitz HM. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38:609–25
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593–602
3. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF, et al. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med* 2011;41:1879–88
4. Freeman EW, Sammel MD, Boorman DW, et al. Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause. *JAMA Psychiatry* 2014;71:36–43
5. Hepgul N, Cattaneo A, Zunszain PA, et al. Depression pathogenesis and treatment: what can we learn from blood mRNA expression? *BMC Med* 2013;11:28
6. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang Y, et al. Does risk for anxiety increase during the menopausal transition? Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2013;20:488–95
7. Perez-Lopez FR, Chedraui P, Gilbert JJ, et al. Cardiovascular risk in menopausal women and prevalent related co-morbid conditions: facing the post-Women's Health Initiative era. *Fertil Steril* 2009;92:1171–86
8. Cizza G, Primma S, Csako G. Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20:367–73

9. Zong Y, Tang Y, Xue Y, *et al.* Depression is associated with increased incidence of osteoporotic thoracolumbar fracture in postmenopausal women: a prospective study. *Eur Spine J* 2016;25:3418–23
10. Goldbacher EM, Bromberger J, Matthews KA. Lifetime history of major depression predicts the development of the metabolic syndrome in middle-aged women. *Psychosom Med* 2009;71:266–72
11. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, *et al.* Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause* 2018;25:1069–85
12. Tang R, Luo M, Li J, *et al.* Symptoms of anxiety and depression among Chinese women transitioning through menopause: findings from a prospective community-based cohort study. *Fertil Steril* 2019;112:1160–71
13. Chen Y, Liu J, Wu X, *et al.* Xiangshao granule exerts antidepressive effects in a depression mouse model by ameliorating deficits in hippocampal BDNF and TrkB. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM* 2013;2013:1–6
14. Yu Q. Traditional Chinese medicine: perspectives on and treatment of menopausal symptoms. *Climacteric* 2018;21:93–5
15. Wang FR, Xue L, Zhang HY. Effects of Xiangshao granule on mRNA and protein expression of mu opioid receptor in perimenstrual syndrome gan-qi invasion rats. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2012;32:1275–9
16. Harlow SD, Gass M, Hall JE, *et al.* Executive summary of the stages of reproductive aging workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15:105–14
17. Zheng Y, Zhao J, Phillips M, *et al.* Validity and reliability of the Chinese Hamilton Depression Rating Scale. *Br J Psychiatry* 1988;152:660–4
18. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, *et al.* Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord* 2013;150:384–8
19. Bai R, Liu S, Zhao Y, *et al.* Depressive and anxiety disorders in systemic lupus erythematosus patients without major neuropsychiatric manifestations. *J Immunol Res* 2016;2016:2829018
20. Freeman EW, Sammel MD. Anxiety as a risk factor for menopausal hot flashes: evidence from the Penn Ovarian Aging cohort. *Menopause* 2016;23:942–9
21. Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, *et al.* The role of sleep difficulties in the vasomotor menopausal symptoms and depressed mood relationships: an international pooled analysis of eight studies in the InterLACE consortium. *Psychol Med* 2018;48:2550–61
22. Soares CN, Frey BN. Challenges and opportunities to manage depression during the menopausal transition and beyond. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33:295–308
23. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, *et al.* Individual differences in changes in mood and platelet monoamine oxidase (MAO) activity during hormonal replacement therapy in menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1996;21:575–92
24. Siegel AM, Mathews SB. Diagnosis and treatment of anxiety in the aging woman. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:93
25. Hantsoo L, Epperson CN. Anxiety disorders among women: a female lifespan approach. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2017;15:162–72
26. Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, *et al.* Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. *Depress Anxiety* 2015;32:539–49
27. Di YM, Yang L, Shergis JL, *et al.* Clinical evidence of Chinese medicine therapies for depression in women during perimenopause and menopause. *Complement Ther Med* 2019;47:102071
28. Wang X. The effects of Jingqianping Granules on serum neurotransmitter levels in patients with premenstrual syndrome with liver Qi invasion. *J Liaoning University Tradit Chin Med* 2012;14:45–7
29. Li J, Zhou Y, Liu B-B, *et al.* Nobiletin ameliorates the deficits in hippocampal BDNF, TrkB, and synapsin I induced by chronic unpredictable mild stress. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:359682
30. Martinotti G, Pettorruso M, De Berardis D, *et al.* Agomelatine increases BDNF serum levels in depressed patients in correlation with the improvement of depressive symptoms. *IJNPY* 2016;19:pyw003
31. Gong M-J, Han B, Wang S-m, *et al.* Icariin reverses corticosterone-induced depression-like behavior, decrease in hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and metabolic network disturbances revealed by NMR-based metabolomics in rats. *J Pharm Biomed Anal* 2016;123:63–73
32. Mandolini GM, Lazzaretti M, Delvecchio G, *et al.* Association between serum BDNF levels and maternal perinatal depression: a review. *J Affect Disord* 2020;261:271–6
33. Jichao S, Xinmin H, Xianguo R, *et al.* Saikosaponin A alleviates symptoms of attention deficit hyperactivity disorder through downregulation of DAT and enhancing BDNF expression in spontaneous hypertensive rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017;2017:2695903
34. Chen X-Q, Chen S-J, Liang W-N, *et al.* Saikosaponin A attenuates perimenopausal depression-like symptoms by chronic unpredictable mild stress. *Neurosci Lett* 2018;662:283–9
35. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, *et al.* The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2019;26:1213–27

文后点评

情绪症状是更年期诸多症状中非常受到重视的问题，直接影响女性本人的生活质量、社会适应能力和生活满意度等，并且增加认知功能低下、心血管疾病、骨质疏松症、骨折和代谢综合征等疾病发生的风险性。目前主要通过抗焦虑药物和抗抑郁药物来治疗情绪症状。然而，这些药物常伴随一些不良反应，包括头晕、嗜睡和便秘等，因此需要探寻副作用少的新型治疗药物。

中医中药是中国文明的瑰宝，有研究表明中药可以安全有效地缓解女性更年期症状，尤其是情绪症状，在中国有广泛的接受度。但长期以来对中药的诟病主要集中于缺乏高水平的疗效和安全性的证据。

这项研究是前瞻性随机、安慰剂对照的多中心研究，研究设计严谨，完成质量较好，研究结果表明香芍颗粒可以有效且安全治疗围绝经期和绝经后女性的抑郁和焦虑症状。这项研究为临床应用香芍颗粒治疗更年期综合征提供了非常好的证据。



(中国医学科学院北京协和医院 陈蓉)

论著



围绝经期和绝经后女性的干眼病症状和生活质量

Dry eye disease symptoms and quality of life in perimenopausal and postmenopausal women

P. Garcia-Alfaro^a , S. Garcia^a, I. Rodriguez^a  and C. Vergés^b 

^aDepartment of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Dexeus Woman, Hospital Universitario Dexeus, Barcelona, Spain; ^bDepartment of Ophthalmology, Area Oftalmologica Avanzada, Hospital Universitario Dexeus, Barcelona, Spain

陈姣译 舒宽勇校

摘要

目的: 本研究旨在根据眼表疾病指数 (Ocular Surface Disease Index, OSDI) 问卷来评估一组围绝经期和绝经后女性的干眼病症状和生活质量 (quality of life, QoL)。

方法: 对1947名围绝经期和绝经后女性进行一项观察性研究, 年龄在45至79岁之间。收集受试者的个人数据如年龄、更年期状态、绝经年龄和OSDI评分。

结果: 受试者的平均年龄为 54.18 ± 6.84 岁, 平均绝经年龄为 49.45 ± 4.02 岁。OSDI平均评分为 29.20 ± 19.4 。干眼病症状的总体患病率为79%, 绝经后女性干眼病的患病率显著高于围绝经期女性 (80.5% vs. 76.4%, $p=0.029$)。研究数据显示, 有37.7%的女性有重度干眼病症状。眼部症状、视觉相关功能和环境触发因子3项子量表评分在绝经后女性中较高, 导致患者QoL较低。OSDI评分的严重程度随着年龄的增长而升高 (β 系数: 0.15 [95%置信区间: 0.02; 0.28]), 而随着绝经年龄的推迟而降低 (β 系数: -0.27 [95%置信区间: -0.55; -0.01])。

结论: 干眼病症状在围绝经期和绝经后女性中的患病率高。绝经后女性干眼病症状的患病率和OSDI评分均高于围绝经期女性。干眼病症状和视觉相关功能的严重程度导致患者的QoL下降。

ARTICLE HISTORY

Received 24 June 2020
Revised 15 October 2020
Accepted 24 October 2020
Published online 7 December 2020

关键词

干眼病症状; 生活质量; 眼表疾病指数; 围绝经期; 绝经后

引言

干眼病常被描述为“一种多因素的眼表疾病, 其主要表现为泪膜动态平衡丧失并伴有眼部不适症状, 病因包括泪膜不稳定和高渗透压、眼表炎症损伤以及感觉神经异常等^[1]”。干眼病在人群中非常常见, 其症状主要表现为眼部不适、视物模糊、烧灼感、刺激感、眼红和畏光。干眼病会影响日常生活活动, 对身心健康造成极大的负面影响。由于干眼病对总体生活质量 (quality of life, QoL) 有不良影响, 已构成重大公共健康问题^[1-3]。干眼症的一个主要影响是对视觉相关功能的影响。多项研究报告称, 重度干眼病症状可能导致日常活动能力下降, 从而对QoL产生重大影响^[4,5]。

据估计, 成年人干眼症的患病率为5%~50%不等, 这种变异性取决于对于干眼症的定义不同、使用的诊断方法不同及研究的人群不同^[6]。患病率随着年龄的增长而增加, 且观察到女性的发病率高于男性^[7-10]。事实上, 女性性别是干眼症发生的一个重要危险因素, 尤其是绝经后女性^[4,11]。

对于干眼病的初步评估, 建议使用患者报告结果 (patient reported outcome, PRO) 问卷^[12], 例如眼表疾病指数量表 (Ocular Surface Disease Index, OSDI)、标准干眼症状患者评估问卷 (Standardized Patient Evaluation of Eye Dryness, SPEED)、McMonnies干眼问卷量表或5项干眼调查问卷 (Dry Eye Questionnaire 5, DEQ-5)。OSDI调查问卷是经过验证的PRO问卷, 也是最

广泛用于评估是否存在干眼相关症状以及该症状对视觉功能状况和QoL影响的问卷之一^[13]。问卷是关于在前一周完成的活动情况的12个问题,提供对干眼病症状、严重程度及其对受试者功能和活动能力影响的快速评估^[14]。

既往病历和症状问卷可指导干眼病的诊断,但确诊还需一系列的眼部客观检查数据。评估泪膜稳定性最常用的方法是泪膜破裂时间 (tear break-up time, TBUT),眼表损伤可以用荧光素和丽丝胺绿染色剂进行角结膜染色检查,而泪液分泌情况可以通过Schirmer试验进行评估。通过检测腺体分泌物的量(体积)、质(脂质异常)和分泌物排出的难易程度以及用睑板腺测量法测量分泌物中的脂质体积来评估睑板腺的功能^[12]。

QoL指标是患者报告干眼病的另一个组成部分,这无法通过客观的临床检查获得,因此在干眼病的补充诊断和评估治疗效果方面具有重要意义^[15]。

本研究旨在调查围绝经期女性和绝经后女性组间干眼病的发生率、严重程度和与视力相关的QoL问题,以及两组之间可能存在的差异。该研究是在德克修斯大学医院 (Barcelona, Spain) 的妇产科人群中根据OSDI问卷量表的结果完成的。

材料与方法

研究设计

我们通过SurveyMonkey (Menlo Park, CA, USA) 问卷表进行这项调查性研究,调查对象是曾在我们中心进行过妇科咨询的女性,这些调查于2018年10月至2019年1月期间完成,共有1947名年龄在45~79岁之间的女性同意参与研究^[16]。

我们根据调查结果对OSDI问卷的总分和子量表的得分进行分析。对该评分作为连续变量和分类变量进行分析。

根据OSDI总分情况,我们将受试者分成4组(正常眼、轻度干眼病、中度干眼病和重度干眼病),并根据更年期状态进行分类。

根据女性生殖衰老标准,更年期状态被分为围绝经期(绝经前至最后一次月经后12个月)和绝经后(研究开始前已闭经1年以上)^[17]。

本研究的研究方案经我院伦理委员会批准。

问卷调查

在调查中,除了使用翻译为西班牙语的OSDI问卷并加以验证外^[18],还包括以下患者数据:年龄、更年期状态和绝经时年龄。

OSDI问卷由Allergan公司 (Irvine, CA, USA) 的结果研究小组于1997年研发,用于评估是否存在眼干相关症状以及该症状对视觉功能和QoL的影响^[13]。问卷由12个问题组成,主要根据前一一周的活动情况完成。这些问题又分为3个子量表,分别用于评估眼部症状、视觉相关功能和受限情况以及环境触发因子。OSDI问卷的每个问题都按0~4分进行分级,其中0分表示没有症状,1分表示有时有症状,2分表示一半时间有症状,3分表示大部分时间有症状,4分表示所有时间均有症状。最后在0~100量表上评估,评分越高代表残疾和症状越高。

OSDI总分的计算公式为:OSDI总分=[(所有已回答问题的得分总和)×100]/[(回答的问题总数)×4]。根据得到的总分分为4组:正常眼(0~12分)、轻度干眼病(13~22分)、中度干眼病(23~32分)或重度干眼病(33~100分)。每个分数的计算方式类似,但是每个子量表的问题用于各自生成子量表的分数^[14]。

生活质量(QoL)量表

OSDI问卷中有关QoL的评估主要是与视力相关的功能及受限情况的分量表。这个分量表主要评估视力问题及视觉相关活动(如阅读、看电视、驾驶及使用电子屏幕等)的严重程度及频率^[12]。

统计分析

连续变量用平均值和标准差分析,分类变量用百分比和计量进行分析。所有女性被分为围绝经期和绝经后两组。根据正态分布标准,使用Student *t*检验或Wilcoxon-Mann-Whitney检验比较组间的连续变量。使用卡方检验或Fisher精确检验比较分类变量。建立线性回归模型以估计OSDI得分与年龄或绝经年龄之间的关系。 β 系数和95%置信区间(confidence interval, CI)均有显示。

对于以上所有的对比结果, $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。本文使用IBM® SPSS® Statistics 22版(IBM Corp., Armonk, NY, USA)和SAS 2014 Base SAS® 9.4程序指南(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)进行统计分析。

结果

有1947名女性以电子邮件形式发给SurveyMonkey要求参与我们的研究,她们都填写了完整的问卷,并且回答了所有问题,没有留下未答的问题,因此我们可以从中得到完整的信息并分析。

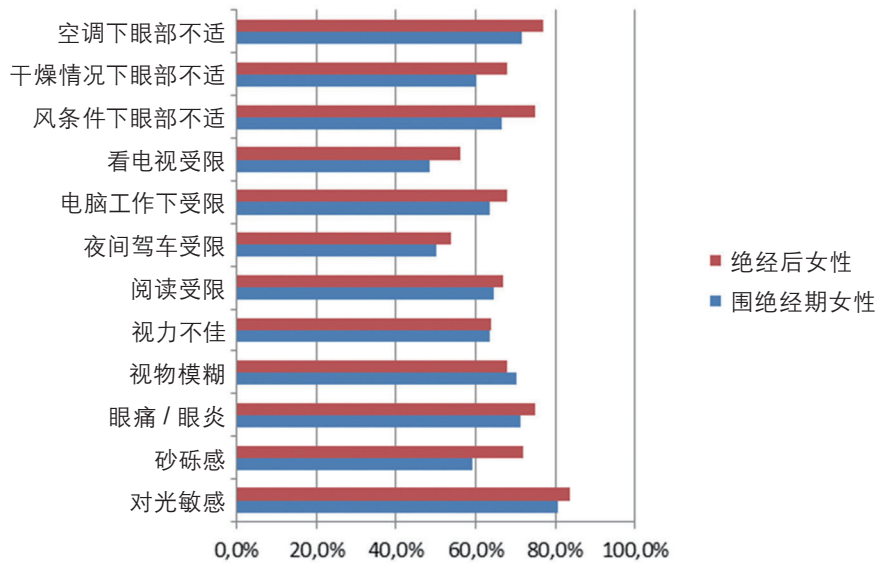


图1 围绝经期与绝经后女性的OSDI每项问卷频率的百分比。OSDI, 眼表疾病指数。

表1 正常眼与干眼病在OSDI各分项量表中的分数汇总

OSDI评分	正常眼 (n=458)	干眼病症状 (n=1489)	P值
总分	7.56 ± 3.93	35.87 ± 17.30	<0.001
眼部症状	9.72 ± 6.57	35.01 ± 17.64	<0.001
视觉相关功能	4.12 ± 5.79	32.62 ± 22.85	<0.001
环境触发因子	8.53 ± 9.18	41.63 ± 26.48	<0.001

OSDI, 眼表疾病指数。

表2 围绝经期女性与绝经后女性在OSDI各分项量表中的分数汇总

OSDI评分	围绝经期女性 (n=719)	绝经后女性 (n=1228)	P值
总分	26.81 ± 18.19	30.61 ± 19.97	<0.001
眼部症状	26.79 ± 17.86	30.39 ± 19.62	<0.001
视觉相关功能	24.24 ± 22.98	26.89 ± 23.79	0.016
环境触发因子	30.26 ± 25.97	35.95 ± 28.07	<0.001

OSDI, 眼表疾病指数。

参与者的平均年龄为54.18 ± 6.84岁。在参与者中, 36.9% (n=719) 是围绝经期女性, 63.1% (n=1228) 是绝经后女性, 平均绝经年龄为49.45 ± 4.02岁。

我们评估了OSDI问卷中的每个条目, 并将每个条目得到的分数以0~4分的等级量化, 记录每个条目出现分数 ≥ 1 的次数。我们在眼部症状子量表中发现, 82.6% 的女性对光敏感, 67.1% 有砂砾感, 73.5% 出现眼痛或酸痛, 68.8% 视物模糊, 63.7% 视力不佳。在视觉功能子量表中, 阅读受限的女性占66.2%, 夜间驾驶受限的女性占52.5%, 电脑工作受限的女性占66.3%, 看电视受限的

表3 线性回归分析评估重度干眼病与年龄 (模型1) 和绝经年龄 (模型2) 之间的关系

分析	β系数	95%置信区间
模型1: 按年龄划分总分	0.15	[0.02; 0.28]
模型2: 按绝经年龄划分总分	-0.27	[-0.55; -0.01]

女性占53.4%。而对于环境触发因子引起的眼睛不适症状, 71.8% 的女性在有风条件下出现, 65% 在干燥环境下出现, 75.1% 处在空调条件下出现。不同的更年期状态下OSDI各子量表的问卷结果比较如图1所示。

OSDI问卷的平均总分为29.21 ± 19.41分; 其中围绝经期女性得分为26.81 ± 18.19, 而绝经后女性为30.61 ± 19.97, $p < 0.001$, 差异有统计学显著性。根据OSDI问卷的总分情况得出: 23.5% (458/1947) 的女性无眼部症状, 23.3% (453/1947) 为轻度干眼病, 15.5% (302/1947) 为中度干眼病, 37.7% (734/1947) 为重度干眼病。

我们根据有无症状进行评定OSDI总的和各分项量表的分值。我们观察到在有干眼病症状的女性组 (OSDI评分 ≥ 13) 的所有分值均显著高于 ($p < 0.001$) 问卷正常的女性组 (OSDI评分 ≤ 12) (表1)。

另外根据更年期状态来看, 我们发现与围绝经期女性组相比, 绝经后女性组的OSDI总分明显更高 ($p < 0.001$)。在同一组中, 我们还观察到与围绝经期女性相比, 眼部症状分项评分 ($p < 0.001$)、视觉功能分项评分 ($p = 0.016$) 和环境触发因子分项评分 ($p < 0.001$) 也都具有统计学显著性差异 (表2)。

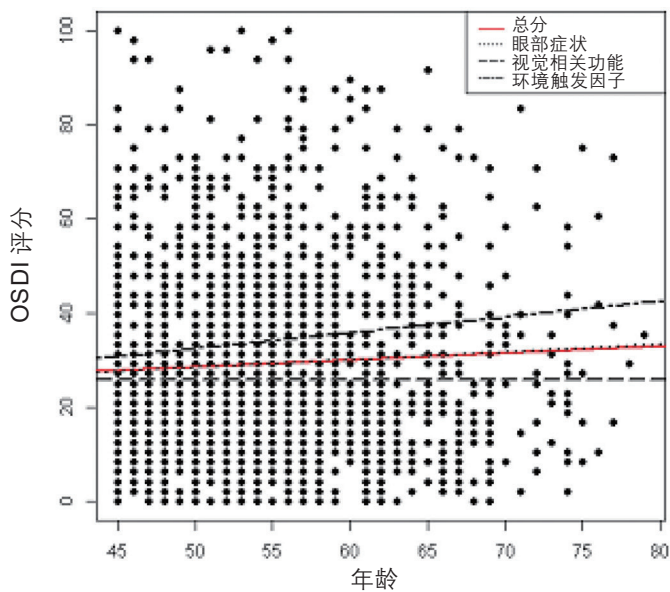


图2 线性回归分析估计OSDI总分及眼部症状、视觉相关功能和环境触发因子4项与年龄之间的关系。OSDI, 眼表疾病指数。

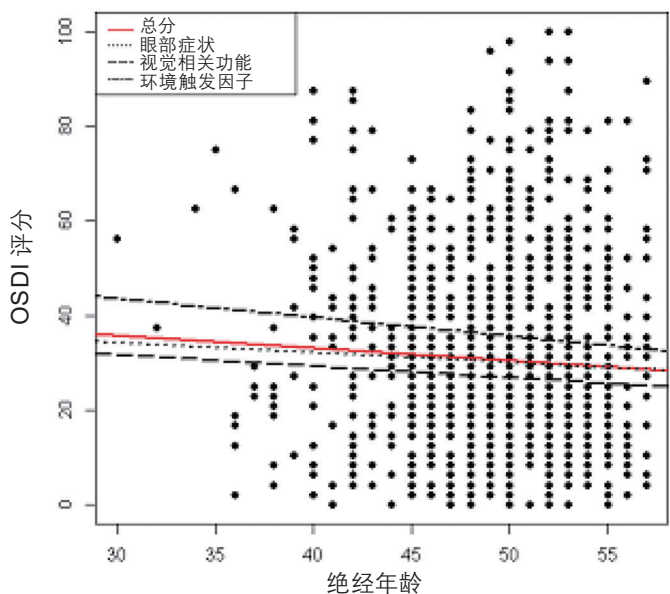


图3 线性回归分析估计OSDI总分及眼部症状、视觉相关功能和环境触发因子4项与绝经年龄之间的关系。OSDI, 眼表疾病指数。

干眼病症状的总体患病率为79% (1538/1947), 围绝经期女性患病率为76.4% (549/719), 绝经后女性患病率为80.5% (989/1228), 差异具有统计学意义 ($p=0.029$)。

我们使用线性回归分析评估重度干眼病与年龄和绝经年龄之间的关系, 观察到重度干眼病的症状评分随年

龄增长而增高 [β 系数: 0.15 (95% CI: 0.02; -0.28)], 但是重度干眼病的症状评分随着绝经时年龄越大而下降 [β 系数: -0.27 (95% CI: -0.55; -0.01)] (表3)。我们还根据年龄 (图2) 和绝经年龄 (图3) 分析了各分项量表中的得分情况。

讨论

干眼病可能由泪液产生减少 (水性泪液缺乏型) 或泪液蒸发过强 (如脂质缺乏型) 的病因引起的。这就会导致暴露在角膜表面的泪膜不稳定, 使上皮下神经丛受累, 加重炎症反应, 从而引发干眼病陷入恶性循环^[19]。干眼病会引起眼部疼痛和刺激, 会影响眼部的一般健康状况、视觉功能的感知以及视觉表现。因此, 干眼病对整体的QoL有不良影响^[6]。

在本研究中, 我们观察到在围绝经期女性组尤其是绝经后女性组中干眼病症状的高患病率, 而且干眼病的严重症状表明干眼症对视觉功能有很大影响, 可能会降低日常活动功能。在绝经过渡期和绝经后期, 激素水平发生变化, 这对干眼病的进展有很大影响。同时雌激素和雄激素合成也减少, 这将导致年龄相关的肾上腺分泌产生的脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) 的减少。DHEA是外周组织中通过内分泌合成雌激素和睾酮的主要前体。雌激素和雄激素 (尤其是DHEA) 产生的减少会引起泪腺和睑板腺功能障碍, 从而导致泪液缺乏、脂质分泌减少以及角膜结膜发生改变^[20]。这些事实可以解释我们研究中发现的女性干眼病症状的高患病率。

症状性疾病的患病率存在异质性, 这取决于所使用的干眼症的定义。一些研究根据干眼症或临床诊断测试来评估干眼症的患病率, 而有些研究则同时使用这两种方法。大多数研究显示, 女性干眼症的患病率普遍高于男性 (1.33~1.74倍), 并且发病率随着年龄的增长而升高^[6,21-23]。本研究结果显示干眼病症状的患病率高, 79%的女性有症状。此外, 绝经后女性组干眼病症状的患病率高于绝经前女性组。

PRO问卷是获得症状对QoL、日常活动能力或功能的影响的相关信息适当工具^[12]。在这项研究中, 我们使用了OSDI问卷, 旨在评估是否存在眼干相关症状以及该症状对视觉功能和QoL的影响。它是评估症状严重程度分级的有效工具^[24]。OSDI问卷在区分干眼病症状的严重程度 (正常、轻度、中度和重度) 方面是有效的, 这4组的OSDI总分和各项子量表评分有显著统计学差异。该问卷调查在区分有症状和无症状受试者方面也很有效, 可信

度高、内部一致性信度好并且成本低^[14,25]。在我们的研究中, OSDI问卷总分的平均值为29.21, 此分值考虑中度干眼病, 但当我们采用OSDI问卷对女性进行干眼病诊断评估时, 总分的平均值却是35.86, 这将被归类为重度干眼病, 与OSDI问卷中得分正常的女性组相比有显著性统计学差异。

女性健康研究和医生健康研究报告称, 有症状的干眼病与阅读、日间和夜间驾驶、使用电脑工作、从事相关专业活动和看电视等受限有显著关联^[26]。干眼病症状不影响视力, 但是明显影响从事的与视觉相关日常活动^[27]。当对视觉相关功能的结果分析时, 我们认为所有组的得分均为中度干眼病。然而与绝经前女性相比, 绝经后女性组的干眼病平均得分更高, 有显著差异。

一些使用视力相关问卷的研究报告了干眼与阅读困难和驾驶困难之间的主观关系^[26,28]。几项研究报告称, 使用计算机的受试者的OSDI评分显著升高, 并且OSDI评分与每天使用计算机的持续时间相关, 主要是年轻人多见^[29-31]。而在其他一些研究中, 我们发现超过一半的女性在夜间驾驶或使用电脑时存在问题。

一些环境因素(如污染、湿度低和使用空调)在干眼病症状的发展中发挥重要作用。暴露于干燥环境(例如空调)会使干眼病症状明显加重, 尤其会引起视物模糊^[6,32]。在所研究的女性组中, 75.1%使用空调眼睛不适, 多达63.7%出现视物模糊。数据提示: 暴露于这种干燥类型的环境似乎是大部分围绝经期和绝经后女性出现眼部症状的触发因子。

重度干眼病症状女性组对受试者的QoL有很大影响。两项效用评估研究的结果表明, 重度干眼病的效用与中度至重度(III/IV级)心绞痛报告的效用相似, 其对QoL的影响可能大于轻度慢性银屑病^[33-35]。本研究结果中观察到37.7%的女性有重度干眼病症状; 因此, 我们可以认为, 这组患者的眼干症状对QoL有很大影响。关于症状的严重程度, 我们发现在绝经后女性中出现重度干眼病症状的趋势更大, 且具有统计学意义。研究中需要强调的额外数据是: 我们观察到干眼病症状的严重程度随年龄的增长和绝经年龄的提前而加重。这些证据意味着, 在年龄相仿的女性中, 绝经后每年发生重度干眼病的风险都会成比例地增加, 而与她们的年龄无关。在研究中, 我们还观察到, 无论干眼病的严重程度如何, 眼部症状、视觉相关功能和环境诱因均与进入更年期的年龄也同样有关。这些结果可能表明卵巢激素会产生相关的保护作用。

最后, 我们不要忘记干眼病是一种慢性疾病, 其诊断、严重程度和对QoL的影响经常被低估。受试者的QoL和视觉功能的下降会造成巨大的经济负担, 包括直接成本如医疗费用和处方治疗, 以及间接成本如缺勤和工作效率低^[36,37]。治疗干眼症的年费用从757美元到809美元不等, 轻度或重度干眼症患者平均每年缺勤8.4~14.2天^[38]。

干眼病的治疗因多因素病因而变得复杂, 且干眼病中常见的临床体征和症状之间没有一致性。在诊断之前, 重要的是将病因问题进行分类, 以便排除疑似干眼病及评估风险因素的情况。使用OSDI或DEQ-5问卷进行症状筛查, 在确认患者可能患有干眼病后进行诊断性检查。在诊断性检查中, 我们将通过泪膜破裂时间(理想情况下是非侵入性的)、渗透压变异性试验以及荧光素和丽丝胺绿染色剂的眼表染色(观察角膜、结膜和睑缘)检查来评估泪膜的稳定性。我们根据睑板腺功能障碍、脂质厚度和动力学情况、泪液量情况及其严重程度将干眼病分为蒸发过度型或泪液缺乏型。在确定诊断干眼病后, 根据疾病的严重程度和类型制定适当的治疗计划^[39]。

这项研究的优势有两个: 一是本研究纳入围绝经期和绝经后女性的样本数量较大; 二是问卷中的所有问题均完整填写, 因此没有遗漏数据, 结果具有更大的一致性。本研究也存在一些局限性。首先, 该研究仅是基于PRO问卷调查。其次, 这项研究没有提供受试者的其他详细信息, 比如患者有无其他合并症、吸烟状况以及是否使用导致干眼症的全身或眼科药物、有无近期眼科手术、有无自身免疫性疾病及隐形眼镜佩戴和过敏情况的信息。第三, 我们认为最好在OSDI问卷提供的干眼病症状与眼科临床评估提供的客观数据之间建立相关性, 以便更准确地确定干眼病的严重程度, 这是我们未来研究将考虑的目标。

结论

本研究中79%的围绝经期和绝经后女性有干眼病症状。而最常见的干眼病症状是对光敏感。与围绝经期女性组相比, 绝经后女性组的干眼病症状患病率更高, OSDI评分也更高。干眼病症状的严重程度、视觉相关功能和环境触发因子随着年龄的增长而增加, 并随绝经年龄的推迟而降低。这些发现表明, 更年期状态可能与女性干眼病的患病率和症状的严重程度有关, 并导致QoL较差。OSDI问卷量表提供的数据似乎是干眼病早期诊断的有效工具, 结合新技术和早期干预, 干眼病可得到成功的治疗管理。

Acknowledgements

This study has been done under the auspices of the Professorship in Obstetrics and Gynaecological Research of Hospital Universitario Dexeus, Universidad Autónoma de Barcelona.

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

Source of funding This research was not funded by any commercial or non-profit organization or public agency.

ORCID

P. Garcia-Alfaro  <http://orcid.org/0000-0003-1790-7752>

I. Rodriguez  <http://orcid.org/0000-0002-6586-0111>

C. Vergés  <http://orcid.org/0000-0002-4444-1321>

参考文献

- Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017;15:276–83
- Lemp MA. Advances in understanding and managing dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146:350–6
- Friedman NJ. Impact of dry eye disease and treatment on quality of life. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:310–16
- Schaumberg DA, Uchino M, Christen WG, Semba RD, Buring JE, Li JZ. Patient reported differences in dry eye disease between men and women: impact, management and patient satisfaction. *PLoS One* 2013;8:e76121
- Brown MM, Brown GC. Utility assessment and dry eye disease. *Ophthalmology* 2004;111:852–3
- Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf* 2017;15:334–65
- Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318–26
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci* 2008;85:668–74
- Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol* 2009;16:15–21
- Farrand KF, Fridman M, Stillman IO, Schaumberg DA. Prevalence of diagnosed dry eye disease in the United States among adults aged 18 years and older. *Am J Ophthalmol* 2017;182:90–8
- Matossian C, McDonald M, Donaldson KE, Nichols KK, MacIver S, Gupta PK. Dry eye disease: consideration for women's health. *J Womens Health (Larchmt)* 2019;28:502–514
- Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539–74
- Walt JG, Rowe MM, Stern KL. Evaluating the functional impact of dry eye: the ocular surface disease index. *Drug Inf J* 1997;31:1436
- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615–21
- Mizuno Y, Yamada M, Miyake Y, and the Dry Eye Survey Group of the National Hospital Organization of Japan. Association between clinical diagnostic tests and health-related quality of life surveys in patients with dry eye syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54:259–65
- Garcia-Alfaro P, Bergamaschi L, Marcos C, Garcia S, Rodriguez I. Prevalence of ocular surface disease symptoms in peri- and postmenopausal women. *Menopause* 2020;27:993–8
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* 2012;19:387–95
- Beltran F, R, Betancourt N, Martinez J, et al. Transcultural validation of ocular surface disease index (OSDI) questionnaire for Mexican population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:6050
- Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of Meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2016;100:300–6
- Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, et al. TFOS DEWS II sex, gender, and hormones report. *Ocul Surf* 2017;15:284–333
- Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi study. *Ophthalmology* 2011;118:2361–7
- Malet F, Le Goff M, Colin J, et al. Dry eye disease in French elderly subjects: the Alienor Study. *Acta Ophthalmol* 2014;92:429–36
- Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1712–17
- Özcura F, Aydin S, Helvacı MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15:389–93
- Simpson TL, Situ O, Jones LW, et al. Dry eye symptoms assessed by four questionnaires. *Optom Vis Sci* 2008;85:692–9
- Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2007;143:409–15
- Tong L, Waduthantri S, Wong TY, et al. Impact of symptomatic dry eye on vision-related daily activities: the Singapore Malay Eye Study. *Eye (Lond)* 2010;24:1486–91
- Deschamps N, Ricaud X, Rabut G, Labbé A, Baudouin C, Denoyer A. The impact of dry eye disease on visual performance while driving. *Am J Ophthalmol* 2013;156:184–9
- Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 2013;156:759–66
- Kawashima M, Yamatsuji M, Yokoi N, et al. Screening of dry eye disease in visual display terminal workers during occupational health examinations: the Moriguchi study. *J Occup Health* 2015;57:253–8
- Courtin R, Pereira B, Naughton G, et al. Prevalence of dry eye disease in visual display terminal workers: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e009675
- Iyer JV, Lee SY, Tong L. The dry eye disease activity log study. *Sci World J* 2012;2012:1–7
- Harris RA, Nease RF, Jr. The importance of patient preferences for comorbidities in cost-effectiveness analyses. *J Health Econ* 1997;16:113–19
- Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, et al. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2003;110:1412–19
- Buchholz P, Steeds CS, Stern LS, et al. Utility assessment to measure the impact of dry eye disease. *Ocul Surf* 2006;4:155–61
- Uchino M, Uchino Y, Dogru M, et al. Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: The Osaka study. *Am J Ophthalmol* 2014;157:294–300
- McDonald M, Patel DA, Keith MS, Snedecor SJ. Economic and humanistic burden of dry eye disease in Europe, North America, and Asia: a systematic literature review. *Ocul Surf* 2016;14:144–67
- Uchino M, Schaumberg DA. Dry eye disease: impact on quality of life and vision. *Curr Ophthalmol Rep* 2013;1:51–7
- Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575–628

文后点评

干眼病是由多种因素所导致的、以眼睛干涩为主要症状的泪液分泌障碍性眼病,常伴有双眼痒感、异物感、烧灼感,或畏光、视物模糊、视力波动等表现。严重的干眼病主要会对患者的视觉相关功能造成影响,导致日常活动能力下降,进而影响患者的生活质量。

这项对1947名围绝经期和绝经后女性的观察性研究发现,在围绝经期尤其是绝经后女性中干眼病症状的患病率很高,绝经后女性的干眼病症状的患病率和眼表疾病指数(Ocular Surface Disease Index, OSDI)评分均高于围绝经期女性。干眼病症状的严重程度、视觉相关功能和环境触发因子随着年龄的增长而增加,并随绝经年龄的推迟而降低。这表明,更年期状态可能与女性干眼病的患病率和症状的严重程度有关。

在绝经过渡期和绝经后期,激素水平发生变化,女性的雌激素和雄激素合成减少,会引起泪腺和睑板腺功能障碍,从而导致泪液缺乏、脂质分泌减少以及角结膜发生改变,致使干眼病症状的患病率更高。考虑到女性性别是干眼症发生的一个重要危险因素,应对围绝经期和绝经后女性,尽早通过OSDI量表及眼部客观检查,对干眼病作出早期诊断,及时给予绝经激素治疗或其它相关治疗手段加以干预,才能更成功的管理好干眼病患者,提高她们的生活质量。

(江西省妇幼保健院 舒宽勇)

论著

 Check for updates

中国围绝经期及绝经后女性的绝经泌尿生殖综合征

Genitourinary syndrome of menopause in Chinese perimenopausal and postmenopausal women

X. Ruan^a , L. Zhang^a, Y. Cui^a, M. Gu^a and A. O. Mueck^{a,b}

^aDepartment of Gynecological Endocrinology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing, China;

^bDepartment of Women's Health, University Women's Hospital and Research Centre for Women's Health, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

陈欧 译 林元 校

摘要

目的: 本研究是一项大型队列研究,旨在分析绝经泌尿生殖综合征 (genitourinary syndrome of menopause, GSM) 与年龄和绝经状态的相关性,以及未切除子宫和切除子宫的女性之间可能存在的差异。

方法: 对2年内中国31个省所有符合条件并就诊我们“更年期门诊”的女性进行问卷调查,并对有效的调查问卷进行数据分析。采用单因素非条件logistic回归分析,并对所有分析因素进行调整。

结果: 共纳入女性4063例,平均年龄 50.53 ± 6.57 岁,其中围绝经期女性2107例,绝经后女性1956例。绝经后女性的GSM症状更为频繁和严重。相较于未切除子宫的女性,GSM症状在切除子宫的女性中更为常见。不考虑绝经状态时,性欲低下 (92.78%)、尿失禁 (91.65%) 和阴道干燥 (91.60%) 是GSM的三大症状。最严重的表现是性欲低下 (21.01%)、阴道疼痛 (20.10%) 和性快感下降 (17.13%)。GSM的患病率和严重程度与年龄无关,但与绝经状态有关,且随绝经后时间的延长而增高。

结论: 2年内,4000多名女性因GSM从全国各地来我们专科门诊就诊,充分证明了GSM的重要性。子宫切除术可增加GSM的风险,GSM症状从围绝经期到绝经后,随绝经后时间的延长而加重,提示其与卵巢功能衰竭密切相关。

ARTICLE HISTORY

Received 11 August 2020
Revised 30 January 2021
Accepted 6 February 2021
Published online 11 March 2021

关键词

绝经泌尿生殖综合征;
围绝经期;
绝经后;
危险因素

引言

国际女性健康研究学会和北美更年期学会于2014年提出了绝经泌尿生殖综合征 (genitourinary syndrome of menopause, GSM) 这一术语^[1]。GSM包括生殖器、性功能和泌尿系统症状^[2]。最常见的症状是外阴阴道干燥,灼烧感或刺激感,润滑不足引起的性交痛,尿急,排尿困难或复发性尿路感染^[1]。GSM是一种慢性、进展性疾病,大多开始于绝经过渡期,经治疗才能改善^[3]。

更年期症状的发作频率和严重程度因年龄、种族、地域文化、个人经历、个人特征、更年期类型、生活方式、合并症、社会心理因素、生育史和不同更年期阶段而异^[4]。大多

数绝经后女性体检时发现GSM的体征,尤其是阴道干燥症状为主诉时^[5]。已报道有GSM症状患者的患病率在西方国家约为50%^[5,6]。值得注意的是,生殖器、性功能和泌尿系统症状可能共存并相互影响,60%~85%的女性主诉外阴阴道不适造成的负面后果^[7]。尽管GSM症状对生活质量影响重大,但由于个人的心理和文化原因,许多女性不愿提及这些问题。因此,中年女性的GSM相关问题诊断不足,缺乏客观的诊断标准,从而导致治疗不足^[8]。

GSM综合评估包括两个客观指标:阴道pH值和阴道成熟度。在研究和临床实践中,GSM对生活质量的负面影响仍然是一个难以解决的问题,它仍然需要临床试验结果的验证和发表^[8]。为了避免外阴、阴道、尿道解剖活检等不必要

的侵入性检查, GSM的诊断多以症状结合临床检查为依据。然而, 以这些终点指标评估GSM的研究缺乏一致性, 并且大多研究是在西方国家进行的。本研究旨在通过有效的问卷调查和我们门诊治疗的来自全国各地的数千名女性的丰富经验, 比较中国围绝经期和绝经后女性的GSM患病率和严重程度, 从而研究GSM患病率与年龄和绝经后时间 (time since menopause, TSM) 的相关性, 以及子宫未切除女性和子宫切除女性之间是否存在差异。

研究对象和方法

患者和研究设计

基线数据分析在首都医科大学附属北京妇产医院妇科内分泌科进行 (注册号: In ChiCTR2000035047)。在2018年1月至2020年1月期间, 来自中国31个省份的4063名符合纳入和排除标准的女性GSM患者在我们的新“更年期中心门诊”就诊, 进行了经验证的问卷调查并参加了所有标准化的更年期检查。其中围绝经期女性2107人 (51.86%), 绝经后女性1956人 (48.14%)。

根据《赫尔辛基宣言》, 所有研究对象均提供了书面知情同意书, 该研究获得了首都医科大学北京妇产医院伦理委员会批准 (2020-KY-008-01)。

纳入标准和排除标准

纳入标准如下: (1) GSM的症状。本文着重描述GSM的患病率和严重程度, 比较中国大规模人群中围绝经期和

绝经后女性与绝经状态相关的性功能障碍和阴道不适症状的区别。同样大样本的数据已经在其他地方发表, 例如更年期其他症状的发生频率和严重程度^[9], 以及不同更年期症状与社会和环境因素的关系^[10]。依据2011年生殖衰老研讨会分期系统 (Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW+10) 选择符合标准的女性^[11]。(2) a: 围绝经期, 月经周期不规则, 有/无围绝经期症状; 或b绝经后, 入组前连续≥12个月无自发性月经或双侧卵巢切除≥6周 (伴或不伴子宫切除), 促卵泡激素>40 IU/l。(3) 同意参加本研究并了解问卷, 包括回答有关自己性生活的问题。

排除标准如下: (1) 既往或现有精神障碍, 经精神疾病诊断与统计手册第5版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, DSM-5) 量表诊断的抑郁、焦虑、睡眠障碍或昼夜节律紊乱 (不包括失眠症)、阿尔茨海默病和神经科医生诊断的其他精神疾病; (2) 心脏病; (3) 美尼尔病; (4) 系统性红斑狼疮或类风湿关节炎引起的关节痛。

社会人口学调查问卷

调查问卷由经过培训认证的医务人员进行, 收集被调查者的社会人口学特征信息, 包括年龄、国籍、地区、婚姻状况、受教育程度、绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT)、绝经原因 (自然绝经或手术绝经)、体重、身高和体质指数 (body mass index, BMI)。医生在开始任何治疗前进行常规检查 (包括妇科检查)。

表1 中年女性GSM症状的严重程度 (n=4063)

GSM症状	严重程度		
	轻度	中度	重度
外阴瘙痒	偶尔	经常, 可忍受	经常, 不可忍受
外阴烧灼感	偶尔	经常, 可忍受	经常, 不可忍受
阴道烧灼感	偶尔	经常, 可忍受	经常, 不可忍受
性欲低下	偶尔	经常, 性欲降低	经常, 无性欲
尿失禁	偶尔	频繁, 不需要尿垫	频繁, 需要尿垫
阴道干涩	轻度干涩	明显干涩	很干涩
尿频	偶尔	频繁, 可自控	频繁, 不可控
性交困难	轻度	中度	严重
性快感下降	偶尔	经常	很难达到快感
尿急	偶尔	频繁, 可自控	频繁, 不可控
排尿困难	偶尔	频繁, 可自控	频繁, 不可控
阴道疼痛	偶尔	频繁, 可自控	频繁, 不可控
外阴疼痛	偶尔	频繁, 可自控	频繁, 不可控

GSM, 绝经泌尿生殖综合征。

GSM和更年期症状的评估

应用经验证的电子问卷评估GSM和更年期症状。问卷的验证已在别处进行^[9,10]。GSM的评估包括几个具体项目,问题更详细。每个问题的严重程度为0~4级:无/轻微、轻度、中度和重度(相应评分0~3)。GSM的严重程度定义见表1。大多数患者自己回答问题,但如果需要帮助,可以询问医生。

统计分析

采用SPSS 22.0进行统计分析。用单样本Kolmogorov-Smirnov检验评估分布的正态性。正态分布数据以均数±标准差表示。GSM和更年期症状以患病率百分比来描述。采用*t*检验对两组间的年龄、BMI进行比较;采用卡方检验对国籍、地区、MHT、婚姻状况进行比较;采用秩和检验对

表2 围绝经期及绝经后女性的人口统计学特征 ($n=4063$)

人群特征	所有女性 ($n=4063$)	围绝经期女性 ($n=2107$)	绝经后女性 ($n=1956$)	统计值 <i>P</i> 值
年龄 (岁)	50.53 ± 6.57	48.32 ± 6.08	52.88 ± 6.25	-23.387 0.000 ^a
民族				
汉族	2820 (69.41)	1477 (70.10)	1343 (68.66)	
非汉族	200 (4.92)	108 (5.13)	92 (4.70)	0.198 0.657
未回答	1043 (25.67)	522 (24.77)	521 (26.64)	
地区				
北京	1409 (34.68)	761 (36.12)	648 (33.13)	
非北京	252 (6.20)	147 (6.98)	105 (5.37)	1.612 0.204
未回答	2402 (59.12)	1199 (56.91)	1203 (61.50)	
MHT				
是	1298 (31.95)	514 (24.39)	784 (40.08)	
否	2188 (53.85)	1217 (57.76)	971 (49.64)	83.660 0.000 ^a
未回答	577 (14.20)	376 (17.85)	201 (10.28)	
医源性绝经	-	-	564 (28.83)	
自然绝经	-	-	1062 (54.29)	-
未回答	-	-	330 (16.87)	
受教育程度				
初中及以下	900 (22.15)	432 (20.50)	468 (23.93)	
高中	467 (11.49)	231 (10.96)	236 (12.07)	-4.348 0.000 ^a
专科	695 (17.11)	333 (15.80)	362 (18.51)	
本科及以上	1964 (48.34)	1093 (51.87)	871 (44.53)	
未回答	37 (0.91)	18 (0.85)	19 (0.97)	
BMI (kg/m^2)	24.19 ± 3.78	24.18 ± 4.20	24.20 ± 3.32	-0.128 0.898
婚姻状态				
已婚	2462 (60.60)	1218 (57.81)	1244 (63.60)	
未婚	951 (23.41)	536 (25.44)	415 (21.22)	13.036 0.000 ^a
未回答	650 (16.00)	353 (16.75)	297 (15.18)	

数据用平均值±标准差或n (%)表示。BMI, 体质指数; MHT, 绝经激素治疗。

^a $p < 0.05$ 视为有统计学意义。

表3 比较围绝经期和绝经后女性的GSM症状发生率 ($n=4063$)

GSM症状	全体 (%)	围绝经期女性 (%)	绝经后女性 (%)	<i>P</i> 值
GSM	98.27	98.09	98.46	0.375
外阴瘙痒	91.55	91.27	91.88	0.706
外阴烧灼感	86.67	86.10	87.27	0.013 ^a
阴道烧灼感	85.63	84.90	86.40	0.038 ^a
性欲低下	92.78	92.69	92.90	0.042 ^a
尿失禁	91.65	91.54	91.77	0.002 ^a
阴道干涩	91.60	91.42	91.82	0.696
尿频	91.12	90.32	91.97	0.004 ^a
性交困难	90.03	89.84	90.24	0.000 ^a
性快感低	89.66	89.51	89.93	0.000 ^a
尿急	88.35	87.66	89.11	0.006 ^a
排尿困难	85.50	84.81	86.24	0.007 ^a
阴道疼痛	85.48	84.77	86.26	0.000 ^a
外阴疼痛	85.26	84.53	86.05	0.071

数据以n (%)表示。GSM, 绝经泌尿生殖综合征。

^a $p < 0.05$, 围绝经期与绝经后女性之间的差异有统计学意义。

表4 比较围绝经期和绝经后女性GSM症状的严重程度 (n=4063)

GSM症状	严重程度	全体 (%)	围绝经期女性 (%)	绝经后女性 (%)	P值
外阴瘙痒	轻度	2427 (65.24)	1257 (65.37)	1170 (65.11)	0.924
	中度	1091 (29.33)	551 (28.65)	540 (30.05)	
	重度	202 (5.43)	115 (5.98)	87 (4.84)	
外阴烧灼感	轻度	3046 (86.51)	1593 (87.82)	1453 (85.12)	0.016 ^a
	中度	385 (10.93)	184 (10.14)	201 (11.78)	
	重度	90 (2.56)	37 (2.04)	53 (3.10)	
外阴疼痛	轻度	3198 (92.32)	1646 (92.42)	1552 (92.22)	0.793
	中度	219 (6.32)	115 (6.46)	104 (6.18)	
	重度	47 (1.36)	20 (1.12)	27 (1.60)	
阴道干涩	轻度	2906 (78.08)	1494 (77.57)	1412 (78.62)	0.427
	中度	579 (15.56)	305 (15.84)	274 (15.26)	
	重度	237 (6.37)	127 (6.59)	110 (6.12)	
阴道烧灼感	轻度	3120 (89.68)	1618 (90.44)	1502 (88.88)	0.120
	中度	295 (8.48)	144 (8.05)	151 (8.93)	
	重度	64 (1.84)	27 (1.51)	37 (2.19)	
阴道疼痛	轻度	2298 (66.17)	1253 (70.16)	1045 (61.94)	<0.001 ^a
	中度	477 (13.73)	276 (15.45)	201 (11.91)	
	重度	698 (20.10)	257 (14.39)	441 (26.14)	
性欲低下	轻度	2381 (63.16)	1256 (64.31)	1125 (61.92)	0.036 ^a
	中度	597 (15.84)	325 (16.64)	272 (14.97)	
	重度	792 (21.01)	372 (19.05)	420 (23.12)	
性快感下降	轻度	2205 (60.53)	1203 (63.79)	1002 (57.03)	<0.001 ^a
	中度	814 (22.34)	416 (22.06)	398 (22.65)	
	重度	624 (17.13)	267 (14.16)	357 (20.32)	
性交困难	轻度	2420 (66.16)	1307 (69.04)	1113 (63.06)	<0.001 ^a
	中度	836 (22.85)	413 (21.82)	423 (23.97)	
	重度	402 (10.99)	173 (9.14)	229 (12.97)	
尿频	轻度	2355 (63.61)	1240 (65.16)	1115 (61.98)	0.032 ^a
	中度	873 (23.58)	437 (22.96)	436 (24.24)	
	重度	474 (12.80)	226 (11.88)	248 (13.79)	
尿急	轻度	2704 (75.32)	1421 (76.94)	1283 (73.61)	0.023 ^a
	中度	584 (16.27)	280 (15.16)	304 (17.44)	
	重度	302 (8.41)	146 (7.90)	156 (8.95)	
排尿困难	轻度	3149 (90.64)	1643 (91.94)	1506 (89.27)	0.006 ^a
	中度	287 (8.26)	132 (7.39)	155 (9.19)	
	重度	38 (1.09)	12 (0.67)	26 (1.54)	
尿失禁	轻度	2253 (60.50)	1215 (62.99)	1038 (57.83)	0.001 ^a
	中度	1152 (30.93)	570 (29.55)	582 (32.42)	
	重度	319 (8.57)	144 (7.47)	175 (9.75)	

数据以n (%)表示。GSM, 绝经泌尿生殖综合征。

^ap < 0.05, 围绝经期和绝经后女性之间的差异有统计学意义。

表5 未切除子宫女性和切除子宫女性的GSM患病率比较 (n=4063)

全体	有症状	无症状	总计	统计值	P值
子宫未切除	138 (3.80)	3490 (96.20)	3628 (89.29)	12.130 ^a	0.002 ^b
子宫切除	8 (1.84)	427 (98.16)	435 (10.71)		
总计	146 (3.59)	3917 (96.41)	4063 (100)		

数据以n (%)表示。GSM, 绝经泌尿生殖综合征。

^aPearson卡方检验。

^bp < 0.05视为有统计学意义。

受教育程度进行比较。采用卡方检验进行GSM患病率的比较。将所有分析因素进行调整后, 使用单因素非条件logistic回归分析评估GSM与绝经状态、年龄和TSM之间的比值比及95%可信限期间。p值<0.05视为有统计学意义。

结果

人口学特征和更年期特征

围绝经期女性和绝经后女性的人口学特征和更年期特征如表2所示。两组间仅年龄、受教育程度、婚姻状况及

使用MHT有显著性差异。

中年女性GSM的严重程度

表1列出了用于评估GSM典型症状严重程度的问卷。GSM症状的严重程度分为轻度、中度和重度三个级别。

围绝经期和绝经后女性GSM症状发生率的比较

如表3所示, 大多数典型GSM症状在绝经后女性的发生率高于围绝经期女性。1.73%的女性因GSM症状无法诊断而排除。

表6 单因素非条件logistic回归分析GSM的患病率与年龄和TSM的关系 (n=4063)

GSM	粗比值比 (95% CI)	P值	调整比值比 (95% CI)	P值
是否绝经	1.191 (1.004, 1.412)	0.045 ^a	2.067 (1.601, 2.669)	0.001 ^a
年龄 (岁)		0.001 ^a	0.991 (0.976, 1.006)	0.242
≥61	1			
51-60	0.551 (0.343, 0.886)	0.014		
41-50	0.451 (0.282, 0.723)	0.001		
≤40	0.422 (0.242, 0.738)	0.002		
TSM (年)		0.001 ^a		0.001 ^a
>10	1		1	
6-10	48.705 (21.781, 108.908)	0.001	0.006 (0.001, 0.016)	0.001
1-5	0.613 (0.441, 0.853)	0.004	0.004 (0.001, 0.009)	0.001
<1	0.544 (0.379, 0.780)	0.001	0.002 (0.001, 0.017)	0.001

绝经与否、年龄和绝经后时间 (TSM) 调整后的估计值。CI, 置信区间; GSM, 绝经泌尿生殖综合征。

^a $p < 0.05$ 视为有统计学意义。

围绝经期和绝经后女性GSM症状的严重程度比较

如表4所示, 绝经后女性的大多数症状比在围绝经期女性更为严重。所有轻度症状的发生率均超过50%。围绝经期女性最严重的三个症状是性欲低下 (19.05%)、阴道疼痛 (14.39%) 和性快感下降 (14.16%)。然而, 绝经后女性的前三个症状为阴道疼痛 (26.14%)、性欲低下 (23.12%) 和性快感下降 (20.32%)。

子宫未切除与切除的女性GSM患病率比较

如表5所示, 与子宫未切除的女性相比, 子宫切除的女性更容易出现GSM。

GSM的患病率与年龄和TSM有关

GSM与绝经状态、年龄和TSM之间的关系如表6的粗比值比和调整比值比所示。对所有项目的每个分析因素进行了调整。GSM的患病率和严重程度与年龄无关, 与绝经状态和TSM有关。绝经后及TSM的延长可加重GSM。

讨论

据我们所知, 本研究是目前最大规模的一项前瞻性队列研究, 研究对象是就诊于同一专业的中心、来自中国各地的女性, 评估及比较围绝经期和绝经后GSM的表现。大多数GSM症状在绝经后女性中的发生率和严重程度均高于围绝经期女性。相反, 我们没有发现GSM与年龄的关系, 但发生率随TSM的增加而升高。GSM的分析包括性生活不满意, 我们发现性欲低下是最常见的症状。

我们的研究发现32%的女性使用MHT (绝经后女性高于围绝经期女性, 40.1% vs. 24.4%), 而53.9%的女性没有使用MHT。据报道这一使用率高于欧洲的MHT使用率16%^[12], 例如瑞典或意大利, MHT的使用率分别为6%^[13]和4%^[14]。我们中心MHT的使用率高得多的原因可能是, 我们有第一个被中国卫生当局正式承认的“更年期诊疗中心”。此外, 这些发现也可能表明, 不同种族和文化对更年期症状的看法不同。我们使用的MHT方案包括口服或经皮雌二醇联合孕激素 (中国现有产品为黄体酮、地屈孕酮或屈螺酮)。子宫切除的女性仅接受雌激素治疗, 我们使用口服或经皮雌二醇 (贴剂或凝胶)。在我们的研究中MHT至少使用6个月; 在这一疗程中, 大多数患者都达到预期的效果。

GSM作为围绝经期和绝经后女性的最常见主诉

泌尿生殖道中有丰富的雌激素受体, 因此内源性雌二醇的自然减少可导致或加重GSM^[15]。一项研究发现, 在围绝经期, GSM的患病率为4%, 绝经后1年上升到25%, 3年后上升到47%^[16]。另一项研究观察到绝经后女性的GSM高达80%^[17]。

GSM症状是中国中年女性最常见的更年期主诉, 血管舒缩症状 (vasomotor symptoms, VMS) 的发生率最低, 我们的相关研究已在别处发表^[9]。相反, VMS是西方国家的主要更年期主诉 (约85%)^[18]。在我国, 仅发现一项 (最近发表的) 研究, 显示在自然绝经女性中VMS的高发生率 (78.8%), 而且是10年随访的结果^[19]。因此, 更年期症状的不同发生率与不同的种族和国家有关。

本研究显示绝经后女性的GSM症状发生率和严重程度均高于围绝经期女性, 这与我们之前的研究^[20]一致。本

研究发现GSM的患病率和严重程度与年龄无关,与绝经状态有关,随TSM的增加而增加。

严重GSM的前三大症状为性欲低下、阴道疼痛和性快感下降,但在围绝经期和绝经后女性的发生率不同。有趣的是,我们发现与绝经状态无关,性欲低下是GSM最常见的症状。

中年女性GSM的三大症状

美国的一项对3046例绝经后GSM女性进行的“绝经阴道变化治疗选择的女性真实观点调查”(REal Women's VIEWS of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs, REVIVE)发现,最常见的症状为阴道干燥(55%)、性交困难(44%)和阴道刺激(37%)^[7]。在女性健康倡议试验中,绝经后女性自我报告的泌尿生殖症状为阴道干燥(27%)、阴道刺激或瘙痒(18.6%)和阴道分泌物异常(11.1%)^[21]。相比之下,我们的绝经后女性性欲低下(92.90%)、尿频(91.97%)、外阴瘙痒(91.88%)是GSM的前三大症状。在不考虑年龄和绝经状态的情况下,排在前三位的症状分别是性欲低下(92.78%)、尿失禁(91.65%)和阴道干燥(91.60%)。

关于性欲,有人认为这可能不是性反应周期中的一个独特阶段,而是存在于所有不同的阶段中^[22]。一项针对绝经状态的全国妇女健康前瞻性研究(Study of Women's Health Across the Nation, SWAN)中观察到,随着女性绝经期的进展,性欲显著下降^[23]。最近一项基于社区的横断面研究发现,2020年澳大利亚女性(40~65岁)性欲低下的发生率为69.3%^[24]。另一项在几个欧洲国家进行的电话调查研究也显示出类似的结果,性欲低下的发生率为71%。这一结果远低于我们的研究(92.78%),因此,中国的医生应该更加重视性功能管理,要考虑到个体心理社会因素和环境因素如何有助于维持更年期女性的健康性生活。

第二常见的症状是尿失禁(91.65%),几乎与性欲低下的高发生率相同,我们无法明确区分压力性尿失禁、急迫性尿失禁和混合性尿失禁三种主要类型。在西方国家,多达70%的女性将尿失禁的发生与她们的最后一次月经周期联系在一起,其中15%~20%的女性主诉有严重的急迫性,近50%的女性主诉有压力性尿失禁^[26,27]。急迫性尿失禁在绝经后晚期更为普遍,并且发生率随着雌激素缺乏年数的增加而上升^[28]。我们的研究发现,在不考虑年龄和绝经状态的情况下,尿失禁发生率高于西方研究,可能有两个原因:一是三种类型的尿失禁无法区分;其次,种族、民族和生活方式显然存在差异。

在我们的研究中第三个常见症状是阴道干燥(91.60%),这可能是由于绝经过渡期阴道润滑液减少和阴道萎缩引起的,并可能导致其他GSM症状,如烧灼、瘙痒、出血、白带异常、性交困难和排尿困难^[29]。拉丁美洲横断面更年期研究(The Latin American cross-sectional study Research of the Climacteric in Latin America, REDLINC)显示,40~44岁的绝经前女性(绝经过渡早期)的有28.7%出现阴道干燥,≥45岁的绝经前女性阴道干燥的比例上升到37.5%,而围绝经期(绝经过渡晚期)/绝经后早期女性阴道干燥的比例上升到49.8%^[30]。在17年的美国SWAN调查中,1470名女性(60%)报告了阴道干涩^[31]。而我们的研究中发生率明显较高,可能是因为REDLINC研究未评估绝经后女性的发生率,SWAN调查中仅询问近2周的女性阴道干涩情况,这可能导致回忆倚倚,不能反映真实的发生率。

GSM其他症状的发生率

据报道,老年女性外阴瘙痒和刺激的发生率约为30%^[32]。而本研究中外阴瘙痒的发生率为91.55%,外阴灼烧感为86.67%,阴道灼烧感为85.63%,阴道疼痛和外阴疼痛分别为85.48%和85.26%(非炎症原因除外)。尽管这些症状的发生频率很高,但50%以上是轻度的,但与其他研究相比,本研究的发生率仍较高,这可能因为我们是单一专业中心,而研究中招募来自全国各地的女性。大多数其他研究是多中心试验,研究对象是由不同中心招募的。

下尿路萎缩引起的症状包括尿频、夜尿、尿失禁和尿路感染。在我们的研究中,尿频的患病率为91.12%,尿急为88.35%,排尿困难为85.5%。总的来说,除尿失禁外,关于下尿路萎缩问题的资料较少,需要更多的研究。据我们所知,我们的结果是首次发表的大样本研究。

要详细调查女性性功能障碍的发生率,需要使用客观的工具,如女性性功能指数,在本研究中没有使用。我们发现性交困难的患病率为90.03%,高于与绝经状态相关的女性性功能障碍调查研究。然而,这些报告差别很大;在澳大利亚的一项研究中^[33],女性性功能障碍的发生率约42%~88%;在一项亚洲调查中^[34],71%的女性性功能和/或性欲下降,75%的女性在性交过程中感到不适。

结论

在2年内,超过4000名符合我们研究条件的GSM女性长途跋涉从中国31个省份来到我们的专业诊所,并同意回答

关于她们性生活的敏感问题。考虑到在中国,大多数人都非常保守,这很了不起了。这表明了GSM的重要性,它在中国更年期女性中最常见。

不考虑绝经状态,性欲低下、尿失禁和阴道干涩是GSM的前三大症状。意想不到的是,我们发现,对于围绝经期和绝经后女性,性欲低下是最为严重和最常见的症状。与西方研究相比,这种高发病率表明中国患者和医生之间需要更开放的沟通,从而增加他们对GSM的了解。具体来说,使用绝经相关协会发布的指南,在妇科常规检查中,医疗保健人员应主动询问GSM症状,这也可以提高医生和患者对GSM的认识。多亏有多种治疗方法(如全身和阴道雌激素、非激素疗法和多种辅助疗法,如保湿剂、润滑剂和激光疗法),女性可以享受更好的生活质量。

优势和局限性

据我们所知,这是关于中国中年女性GSM患病率和严重程度的最大样本量的前瞻性队列研究。由于这些患者来自全国各地,本研究应该能够代表所有中国中年女性的泌尿生殖健康状况。所有女性都是来自同一中心的患者,在此收集数据并进行所有临床检查,并且这是专门研究绝经的中心,这是一种优势。

局限性在于,可能存在选择偏倚,有更多的GSM女性来到我们的专科门诊,且症状更严重的女性可能参与了这项研究。另一个局限性是,我们的结果是基于前瞻性队列研究的基线数据,更可靠的结果需要长期随访。

尽管存在这些局限性,我们认为这项调查对中国中年女性GSM的患病率、严重程度和各种症状之间的差异提供了重要的见解,有助于临床医生提高对GSM诊断和治疗的认识。

Acknowledgements

This study received statistical support from Xingming Li, a statistical expert from Capital Medical University, Beijing, China.

Potential conflict of interest The authors report that they have no conflicts of interest.

Source of funding This study was supported by Beijing Municipal Health Commission [No. (2017)35]; Beijing Municipal Administration of Hospitals' Ascent Plan [No. DFL20181401]; Beijing Municipality Health Technology High-level Talent [No. 2014-2-016].

ORCID

X. Ruan  <http://orcid.org/0000-0001-7777-247X>

Data availability statement

Because this cohort study is ongoing, the data are not available to readers.

参考文献

- [1] Portman DJ, Gass ML, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21:1063–1068.
- [2] Alvisi S, Gava G, Orsili I, et al. Vaginal health in menopausal women. *Medicina*. 2019;55:615.
- [3] Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ. Practical treatment considerations in the management of genitourinary syndrome of menopause. *Drugs Aging*. 2019;36:897–908.
- [4] Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, et al. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:199–215.
- [5] Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018;21:286–291.
- [6] Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, et al. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *J Womens Health*. 2013;5:437–447.
- [7] Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, et al. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med*. 2013;10:1790–1799.
- [8] Panay N. Genitourinary syndrome of the menopause – dawn of a new era? *Climacteric*. 2015;18:13–17.
- [9] Zhang L, Ruan X, Cui Y, et al. Menopausal symptoms among Chinese peri- and postmenopausal women: a large prospective single-center cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2020;15:1–5.
- [10] Zhang L, Ruan X, Cui Y, et al. Menopausal symptoms and associated social and environmental factors in midlife Chinese women. *Clin Interv Aging*. 2020;15:2195–2208.
- [11] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19:387–395.
- [12] Strothmann A, Schneider HP. Hormone therapy: the European women's perspective. *Climacteric*. 2003;6:337–346.
- [13] Lindh-Åstrand L, Hoffmann M, Hammar M, et al. Hot flushes, hormone therapy and alternative treatments: 30 years of experience from Sweden. *Climacteric*. 2015;18:53–62.
- [14] Donati S, Satolli R, Colombo C, et al. Informing women on menopause and hormone therapy: Know The Menopause a multidisciplinary project involving local healthcare system. *PLoS One*. 2013;8:e85121.
- [15] Alperin M, Burnett L, Lukacz E, et al. The mysteries of menopause and urogynecologic health: clinical and scientific gaps. *Menopause*. 2019;26:103–111.
- [16] Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000;96:351–358.
- [17] Palma F, Volpe A, Villa P, et al. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study:

- the AGATA study. *Maturitas*. 2016;83:40–44.
- [18] Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med*. 2005;118:24.
- [19] Tang R, Luo M, Li J, et al. Relationships between vasomotor symptoms and mood in midlife urban Chinese Women: observations in a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:dgaa554.
- [20] Ruan X, Cui Y, Du J, et al. Prevalence of climacteric symptoms comparing perimenopausal and postmenopausal Chinese women. *J Psychosomat Obstet Gynecol*. 2017;38:161–169.
- [21] Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, et al. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas*. 2004;49:292–303.
- [22] Baumeister RF, Catanese KR, Vohs KD. Is there a gender difference in strength of sex drive? Theoretical views, conceptual distinctions, and a review of relevant evidence. *Pers Soc Psychol Rev*. 2001;5:242–273.
- [23] Avis NE, Brockwell S, Randolph JF, et al. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009;16:442–452.
- [24] Worsley R, Bell RJ, Gartoulla P, et al. Prevalence and predictors of low sexual desire, sexually related personal distress, and hypoactive sexual desire dysfunction in a community-based sample of midlife women. *J Sex Med*. 2017;14:675–686.
- [25] Nappi RE, Nijland EA. Women's perception of sexuality around the menopause: outcomes of a European telephone survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;137:10–16.
- [26] Cardozo L, Robinson D. Special considerations in premenopausal and postmenopausal women with symptoms of overactive bladder. *Urology*. 2002;60:64–71.
- [27] Townsend MK, Danforth KN, Lifford KL, et al. Incidence and remission of urinary incontinence in middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:161–167.
- [28] Calleja-Agius J, Brincat MP. Urogenital atrophy. *Climacteric*. 2009;12:279–285.
- [29] Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric*. 2012;15:36–44.
- [30] Blümel JE, Chedraui P, Baron G, et al. Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: a detailed analysis of a multinational study. *Climacteric*. 2012;15:542–551.
- [31] Waetjen LE, Crawford SL, Chang P, et al. Factors associated with developing vaginal dryness symptoms in women transitioning through menopause: a longitudinal study. *Menopause*. 2018;25:1094–1104.
- [32] Kingston A. The postmenopausal vulva. *TOG*. 2009;11:253–259.
- [33] Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril*. 2001;76:456–460.
- [34] Sturdee DW, Panay N, International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13:509–522.

文后点评

绝经泌尿生殖综合征 (genitourinary syndrome of menopause, GSM) 是由北美绝经学会和国际妇女性健康研究学会 2014 年通过的新术语, 全面、准确地定义围绝经期及绝经后女性因雌激素水平降低而出现的泌尿生殖道症状, 如外阴瘙痒、阴道干涩、灼痛、性交不适、尿频尿急、反复尿路感染等。尽管这些问题不致命, 但严重影响绝经后女性的生命质量。国内相关研究起步较晚, 大范围调查相对较少, 尤其 GSM 各种症状发生情况了解更少。本文是关于我国围绝经期及绝经后女性 GSM 患病率和严重程度的最大样本量的前瞻性队列研究。结果显示性功能减退 (92.78%)、尿失禁 (91.65%) 和阴道干燥 (91.60%) 是 GSM 的三大症状。首次提出性欲低下是 GSM 最常见的症状, 其最严重的表现是性欲低下 (21.01%)、阴道疼痛 (20.10%) 和性快感下降 (17.13%)。绝经后 GSM 症状更为频繁和严重, 在切除子宫的女性中更为常见, 患病率和严重程度与年龄无关, 但与绝经状态有关, 且随着绝经时间的延长而增高。这表明了 GSM 的重要性, 它是中国绝经期女性最常见的症状。考虑到个体心理社会因素和环境因素, 中国的医务人员应主动询问 GSM 症状, 以提高医生和患者对 GSM 的认识。转变观念重视性功能管理, 及时治疗帮助女性提高生活质量, 增进身心健康。

(福建省妇幼保健院 陈欧 林元)

论著 (摘要)

甘草酸苷通过抑制NF-κB信号改善去卵巢小鼠骨代谢

Glycyrrhizin improves bone metabolism in ovariectomized mice via inactivating NF-κB signaling

Y. Tang, X. L. Lv, Y. Z. Bao and J. R. Wang

张雪玉 译

目的: 绝经后骨质疏松症是一种常见的代谢性骨病, 发病率高, 并发症严重。本实验采用去卵巢小鼠模型研究了甘草酸苷对骨代谢的影响。

方法: 采用实时定量聚合酶链反应和骨吸收实验在RAW264.7细胞和骨髓衍生单核细胞 (bone marrow-derived monocytes, BMMs) 中评价破骨细胞相关基因的表达和破骨细胞功能。在动物研究中, 雌性C57BL/6J小鼠随机分为假手术组、去卵巢组和去卵巢加甘草酸苷组。采用显微计算机断层扫描、双能X线吸收测量仪、组织形态学分析法评估了骨质量和骨小梁的微结构。分别用抗酒石酸酸性磷酸酶染色和蛋白质印迹法研究了核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 受体激活因子配体诱导的破骨细胞生成和NF-κB信号通路。

结果: 甘草酸苷抑制RAW264.7细胞中RANKL诱导的*Nfatc-1*、*c-Fos*、*Trap*、*Ds-stamp*和*Ctsk*的表达。此外, 当BMMs在甘草酸苷共同作用时, 骨吸收陷窝形成较少。甘草酸苷能改善去卵巢小鼠的骨质流失, 改善骨小梁参数。从去卵巢小鼠中分离得到的BMMs显示出较高的RANKL诱导的破骨细胞生成的能力, 甘草酸苷逆转了这一能力。去卵巢小鼠BMMs中Ser32的IκB-α和Ser536的NF-κB p65磷酸化水平明显升高, c-FOS和NFATc-1蛋白水平也明显升高, 甘草酸苷对以上指标有明显的抑制作用。

结论: 研究表明, 甘草酸苷是一种潜在的、有效的用于绝经后骨质疏松症的辅助治疗药物。

Climacteric 2021;24: 253–260

论著 (摘要)

染料木黄酮对绝经后女性糖脂代谢的影响: 一项荟萃分析

Genistein for glycolipid metabolism in postmenopausal women: a meta-analysis

X.-Y. Yi, Z.-H. Wang and Y. Wang

符书馨 译

目的: 本研究旨在评估染料木黄酮对绝经后女性糖脂代谢的影响。

方法: 检索电子数据库, 手工筛选相关研究报告。我们仅纳入单纯研究染料木黄酮对糖脂代谢影响的随机对照试验。脂质代谢的主要观察指标包括低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的变化值, 而葡萄糖代谢的观察指标是稳态模型评估的胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR) 的变化值。次要观察指标包括总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、空腹血胰岛素 (fasting blood insulin, INS) 和体重指数 (body mass index, BMI) 的变化值。

结果: 共纳入11篇文献, 包含10项研究。与安慰剂组相比, 染料木黄酮组的LDL-C水平并无明显降低[标准化均数差 (standardized mean difference, SMD) = -0.58; 95%置信区间 (confidence interval, CI) -1.19, 0.02; $p=0.06$]。亚组分析无统计学意义。染料木黄酮组的HOMA-IR明显改善 (SMD = -0.51, 95% CI -0.88, -0.14; $p=0.006$)。亚组分析发现, BMI <30 kg/m²且无代谢紊乱的女性, 其HOMA-IR改善更加显著 ($p < 0.0001$)。至于次要观察指标, 总胆固醇、HDL-C、FBG和INS有显著差异, 但甘油三酯或BMI无显著差异。

结论: 染料木黄酮可通过提高HDL-C水平、降低总胆固醇水平和改善胰岛素敏感性而有效地改善糖脂代谢。

Climacteric 2021;24: 267–274

论著 (摘要)

FLAMENCO项目: 客观测量的身体素质与中年女性健康相关生活质量的相关性

Association of objectively measured physical fitness with health-related quality of life of mid-life women:
the FLAMENCO project

P. J. Ruiz-Montero, N. Marín-Jiménez, M. Borges-Cosic and V. A. Aparicio

曹媛 译

目的: 本研究旨在探讨中年女性身体素质与健康相关生活质量 (health-related quality of life, HRQoL) 之间的关系, 并分析身体素质成分与该人群36项健康调查简表 (36-Item Short-Form Health Survey, SF-36) 中的生理和心理成分之间的潜在独立相关性。

方法: 这项横断面研究以来自西班牙南部地区参加FLAMENCO项目的183名中年女性为研究对象, 应用阻抗计、测距仪和双能X线吸收仪对身体成分进行测量, 采用高级体能测试 (心肺能力、柔韧性、动态平衡/敏捷性) 联合握力检测 (肌肉力量) 客观测量身体素质, 使用SF-36问卷对参与者HRQoL进行评估。

结果: 除下肢柔韧性外, 其余身体素质成分指标均与SF-36生理功能相关 (p 值均小于0.05)。其余的身体素质成分显示出与大多数SF-36维度相关 (p 值均小于0.05)。动态平衡/敏捷性和上肢柔韧性与SF-36生理成分量表独立相关, 分别占SF-36生理成分量表的15%和17%。任何身体素质成分都与SF-36心理成分量表存在独立相关性。

结论: 身体素质水平越高, 中年女性的HRQoL越好。动态平衡/敏捷性和上肢柔韧性是与SF-36生理成分量表相关的最密切独立的身体素质成分。

Climacteric 2021;24: 282–288

论著 (摘要)

中国更年期女性的头痛状况: 一项前瞻性队列研究结果

Generalized headache among Chinese climacteric women: findings from a prospective cohort

Y. Gao, R. Tang, J. Li, H. J. Li, J. Lang, G. Liu, S. Lin and R. Chen

高颖 罗敏 译

目的: 本研究旨在前瞻性研究分析中国中年女性头痛的患病率及其相关危险因素。

方法: 从一个中国城市社区队列中筛选411位符合条件的女性受试者, 收集这些女性的随访资料共计2544人次, 统计头痛的总体患病率。通过广义线性混合模型分析绝经相关症状及其他可能与头痛相关的危险因素。

结果: 头痛患病率与生殖衰老分期有关。虽然在多因素分析中生殖衰老分期与头痛患病率无独立相关性, 但相比于绝经后晚期女性 (37.8%), 围绝经期尤其是+1a期 (59.0%) 女性的头痛患病率相对高。基线时即存在头痛和抑郁症状的女性更容易在更年期患头痛。对基线时无头痛的女性进行单因素及多因素分析后发现, 步入更年期、失眠、多汗及抑郁与新发头痛独立相关。

结论: 头痛症状在绝经后晚期女性中较少见。本研究强调头痛与更年期变化之间存在关联。

Climacteric 2021;24: 289-296

论著 (摘要)

使用生殖衰老分期标准STRAW +10在巴西HIV感染女性队列中评价绝经过渡期 (2015~2016年)

Evaluating the menopausal transition with the STRAW + 10 in a Brazilian cohort of women with HIV, 2015–2016

E. M. Jalil, R. M. Domingues, M. Derrico, M. B. Dias, A. C. V. Andrade, V. S. O. Rocha, S. Nazer, M. Feitosa, S. W. Cardoso, V. G. Veloso, R. K. Friedman and B. Grinsztejn

金敏娟 译

背景: 绝经过渡期是一个生理过程, 包括影响女性健康和生活方式的激素和身体变化。绝经过渡期可以用生殖衰老分期标准 (STRAW +10) 根据月经模式来描述其特征。STRAW +10 在HIV感染中者的应用尚不确定。我们旨在使用STRAW +10标准、激素测量和绝经相关症状来描述HIV感染女性 (women with HIV, WWH) 的绝经过渡期。

方法: 我们在巴西里约热内卢的HIV感染女性队列中进行了一项横断面研究。符合条件的女性包括年龄 ≥ 30 岁、没有临床或手术绝经、激素避孕、替代疗法和卵巢疾病的女性。我们进行了面对面访谈并收集了血液标本用来测量促卵泡激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 和雌二醇水平。

结果: 我们招募了328名WWH (队列中28.3%的女性)。每个STRAW + 10阶段的年龄、激素水平和报告症状的分布与绝经过渡期的预期分布一致。从-2阶段 (月经推迟7天以上) 到+2阶段 (闭经8年多), 年龄和FSH显著增加, 雌二醇下降。

结论: 目前的结果支持使用STRAW +10来描述WWH的绝经过渡期, 并具有良好的临床和免疫控制。

Climacteric 2021;24: 305–312

简报 (摘要)

中老年女性新型冠状病毒肺炎住院患者的严重程度及死亡率

Women and COVID-19: severity and mortality in hospitalized middle-aged and older patients

L. Balcázar-Hernández, C. Martínez-Murillo, C. Ramos-Peñañiel, K. Pellón Tellez, B. Li, L. Manuel-Apolinar and L. Basurto

李东红 译

目的: 评价住院的中老年女性2019新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease-2019, COVID-19) 的临床特点、严重程度及死亡率, 以及与女性严重程度和死亡率相关的危险因素。

方法: 对COVID-19住院患者进行回顾性分析。以年轻的 (年龄小于45岁) COVID-19女性住院患者作为对照, 回顾性分析中老年女性患者 (年龄 ≥ 45 岁) COVID-19的临床特点、严重程度及死亡率。

结果: 在中老年女性住院患者中, 高血压、有创性机械通气的使用及死亡率相对较高。年龄 ≥ 45 岁 (比值比2.7; 95%置信区间1.21–6.27; $p=0.01$) 和有创性机械通气的使用 (比值比3.0; 95%置信区间1.34–6.76; $p=0.004$) 可预测死亡率。

结论: 与小于45岁的COVID-19女性患者相比, 中老年女性患者的疾病严重程度及死亡率较高。

Climacteric 2021;24: 313–315

