

2022年1月 第9卷 第4期

ISSN 1369-7137 (print)

International Menopause Society

Climacteric

The Journal of Adult Women's Health and Medicine

Editor-in-Chief:
Rodney J. Baber

更年期 (中文版)

主编：郁琦



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

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 唐良茜

黄 薇 曹 媛 常 青

符书馨 惠 英 舒宽勇

谢梅青 雷小敏 蔡金凤

穆玉兰

更年期 (中文版) 编辑部地址

北京市西城区阜外大街2号
万通金融中心B座1504室, 100037

联系电话:

86(0)10-6801 5996

邮 箱:

Maggie.meng@contentednet.com

CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

更 年 期 (中文版)

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

© 2022 by International Menopause Society.

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

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

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

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

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

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

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

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 2022年1月 第9卷 第4期

社论

早发性卵巢功能不全(卵巢功能低下)的认识和治疗进展

Progress in understanding and management of premature ovarian insufficiency

CLIMACTERIC 2021;24:423-424.....杨晶 译 舒宽勇 校..... 1

综述

早发性卵巢功能不全:需要关于激素治疗有效性的证据

Premature ovarian insufficiency: the need for evidence on the effectiveness of hormonal therapy

CLIMACTERIC 2021;24:453-458.....庞娜 译 徐春琳 校..... 4

绝经前和早发性卵巢功能不全女性的雄激素

Androgens in premenopausal women and women with premature ovarian insufficiency

CLIMACTERIC 2021;24:459-465.....阴春霞 译校.....11

过早或早期双侧卵巢切除术:2021年更新

Premature or early bilateral oophorectomy: a 2021 update

CLIMACTERIC 2021;24:466-473.....马颖 张瑶 译 张淑兰 校.....19

早发性卵巢功能不全女性的心脏健康及代谢情况

Cardiometabolic health in premature ovarian insufficiency

CLIMACTERIC 2021;24:474-480.....曹杨 王新颖 译 吕淑兰 校.....27

对早发性卵巢功能不全女性骨骼健康的诊断和管理的新见解

New insights into the diagnosis and management of bone health in premature ovarian insufficiency

CLIMACTERIC 2021;24:481-490.....刘湘 译 穆玉兰 校.....35

摘要

预测早发性卵巢功能不全:愚蠢的谬论还是可行的预见?

CLIMACTERIC 2021;24:438-443.....唐秦 译 唐良菡 校.....46

早发性卵巢功能不全需要建立一个基因组图谱

CLIMACTERIC 2021;24:444-452.....贺笑 译 符书馨 校.....46

早发性卵巢功能不全患者生育力恢复的新策略

CLIMACTERIC 2021;24:491-497.....吴庆华 译 史惠蓉 校.....47

中国女性特发性早发性卵巢功能不全患者MCL-1基因表达分析

CLIMACTERIC 2021;24:521-525.....王惠兰 译校.....47

社论

早发性卵巢功能不全 (卵巢功能低下) 的认识和治疗进展

Progress in understanding and management of premature ovarian insufficiency

Nick Panay 

Queen Charlotte's & Chelsea and Chelsea & Westminster Hospitals, Imperial College, London, UK

杨晶 译 舒宽勇 校

对早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 的命名、病因、诊断、影响和治疗仍有争议, 且缺乏证据。国际绝经学会 (International Menopause Society, IMS) 2020年POI白皮书^[1]对“最新技术进展”进行了概述, 本期特刊则对每个关键主题进行了更全面的综述, 侧重于当前和未来研究, 这将推进我们对POI的了解。在本期《更年期》(*Climacteric*) 特刊中, 我们通过向POI领域的权威专家约稿呈现出的论文, 这些论文将给*Climacteric*读者带来对这一令人苦恼的疾病的最新认识。

要想有效地诊断和治疗这一疾病, 医务人员 (health-care professional, HCP), 特别是基层HCP, 具备相关知识至关重要。本期《POI工具包》的目的是尽可能多地向更广泛的读者传达这一信息。因此, IMS与欧洲更年期协会的权威专家合作, 在*Climacteric*和*Maturitas*两本杂志上共同发表。我们希望HCP在初级和二级保健中都将本文为模板, 以指导POI女性护理的最佳实践。

能够在POI发生前很好地预测POI将可预防许多潜在的后遗症。例如: 它可帮助女性对她们计划生育做规划, 但POI一经确诊, 她们便无从选择。同时尽早开始治疗还可以预防生活质量明显下降, 并降低长期后遗症的风险。不幸的是, 要使这一预防策略成为现实, 还有很长的路要走。此文作者强调, POI的个体化病因和症状表型限制了个体检测的通用性, 无法准确预测POI。然而, 抗苗勒管激素 (anti-Müllerian Hormone, AMH) 水平的连续评估与现代遗传学方法相结合, 在未来可能提供一个有用的预测模型。增强HCP和公众对月经异常原因的认识, 也有助于尽早诊断这一疾病。

在许多女性中, POI的病因仍是一个谜。在未来, 若想要充分认识和预防POI, 可能需在此领域付出极大的科研努力^[2]。尽管大多数病例仍被认为是特发的, 但在绘

制POI基因组图谱时发现的新候选基因, 揭示了许多POI病例与遗传相关。关于POI遗传学的论文阐明了已取得的可观进展, 并确定了进一步的研究领域, 这必将使“特发性”一词在POI病因学层面成为过去式。

POI治疗领域中存在的一个争议是应该选取哪种激素进行替代治疗。普遍认为, 除非确实存在禁忌证, 否则应建议POI女性进行替代治疗, 并且应至少持续至平均绝经年龄。然而, 对于替代治疗是采用绝经激素治疗 (menopause hormone therapy, MHT) 还是联合口服避孕药 (combined oral contraceptive pill, COCP) 仍存在争议。迄今为止的小型研究表明, MHT对骨骼和代谢的结果更好, 但对年轻女性开具COCP处方更实用, 尤其是有避孕需求时。由于这个选择仍处于势均力敌的状态下, 因此需要进行一项大规模的、长期随机试验进一步验证, 与本期所述的POISE试验计划相一致。该试验还将为研究乳腺癌等长期风险提供机会, 以证实与年龄相匹配的卵巢功能正常的女性相比, 接受MHT的POI女性并不会额外的风险。

雄激素在女性中的作用仍是一个有争议的话题。但毫无疑问, 自发性和医源性POI的女性体内睾酮分泌的大幅减少是导致性欲丧失的重要原因。这对夫妻双方来说, 都非常痛苦。雄激素相关论文阐述了雄激素不仅在POI女性中, 而且在年轻女性、其他健康女性和绝经前女性中生理学 and 药理学作用的现有证据。悬而未决的关键问题是: 雄激素替代是否应作为POI女性MHT的常规部分。在此文作者看来, 它至少应当成为常规咨询程序的一部分。

由于卵巢激素过早的断崖式丢失所致医源性POI的影响是深远的, 特别是在进行双侧输卵管卵巢切除术 (bilateral salpingo-oophorectomy, BSO) 后。关于BSO论文的作者, 要求我们仔细考量人工绝经带来的生理和社会心理生活质量的显著降低和对长期健康的影响^[3]。即使

是已自然绝经的女性,也决不应“例行”将健康的卵巢预防性摘除。另外还应充分认识到,接受预防性BSO治疗的BRCA基因突变女性,仍可作为激素替代疗法的候选人,因为MHT并不会削弱手术的益处。

众所周知,POI与骨质疏松症、心血管疾病和神经系统疾病(如痴呆)的风险显著增加有关。现有证据表明,POI患者存在多重发病,这已远超公众认知^[4]。关于心血管疾病的论文由一组心脏病学家、内分泌代谢相关的医师和妇科医师撰写,强调了密切合作在规划针对POI女性的研究和临床策略方面中的重要性。并非所有研究都表明使用激素治疗POI女性的心血管结果是积极的;这可能是由于剂量不足、持续时间短或孕激素代谢不良所致。在认识如何通过结合生活方式、饮食和现代激素替代疗法来优化心脏代谢结果,还有很多的工作要做。

对年轻POI女性患者的骨骼健康评估一直存在问题,这是因为年轻女性的骨密度直到20岁中后期才会达到峰值。根据年轻女性的个人遗传潜能去预测其骨密度峰值是很困难的。双能X线吸收仪测量骨矿物质密度(bone mineral density, BMD)存在局限性。正如骨骼健康论文的作者所述,它不能区分皮质骨和骨小梁骨,也不能提供骨骼质量的信息,而且在年轻队列中,BMD和骨折风险之间的关系还没有得到很好的确定。因此,为POI人群开发高分辨率定量计算断层扫描等新技术非常重要。回顾POI患者的骨骼数据可发现,大多数来自短期试验和观察性分析,但骨骼和肌肉健康都需要更高质量的数据。与此同时,POI患者的临床管理应侧重于通过饮食、生活方式和激素干预等方面,以最大限度地提高骨骼健康。由于缺乏对年轻女性的有效性和长期安全性的数据,使用非激素的骨保护药物,例如双膦酸盐、地诺单抗和选择性雌激素受体调节剂等仍存在不确定性。

与之相关的不孕症是POI最令人痛苦的原因之一^[5]。对于POI女性,虽然接受卵母细胞捐献及体外受精是成功孕育下一代的有效方法,但出于个人、伦理及文化层面,很大一部分女性是难以接受的。因此,对于恢复POI女性生育力的新方法的研究势在必行。最后一篇文章讨论了未来可能促进使用剩余的自体卵母细胞和创造新的自体卵母细胞的干预措施。原始卵泡刺激和间充质干细胞疗法似乎最有望成为新技术,但在数年内不太可能产生常规的临

床方法。此文作者强调,需要进行适当的临床对照研究,以初步证实这些新方法的有效性。

本期关于POI的*Climacteric*特刊表明,为克服这种疾病带来的负担,人们正在开展大量的研究。然而想要解决诊断和治疗方面剩余的难题还需要时间。在此之前,本文编辑认为应采用以下方法:首先,应通过系统回顾和Meta分析更新循证医学指南,以明确我们对POI各方面的最新认识。2015年的欧洲人类生殖与胚胎学学会POI综合指南将通过持续的合作努力进行修订^[6];其次,应使用系统回顾的证据,为POI的管理和未来的研究策略制定一份全球共识声明;最后,应继续将所有被诊断为POI女性的数据匿名应继续前瞻性上传到全球POI登记册(如<https://poiregistry.net>),以便于分析诊断和治疗方法及其对临床结果的影响^[7]。

Potential conflict of interest Dr Panay has lectured and/or acted in an advisory capacity for Abbott, Besins, Lawley, Kora, Mithra, Mylan, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, SeCur, Shionogi, and Theramex.

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

ORCID

Nick Panay  <http://orcid.org/0000-0001-6662-1334>

参考文献

- [1] Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426–446.
- [2] Mishra GD, Chung HF, Cano A, et al. EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas*. 2019;123:82–88.
- [3] Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action! *Climacteric*. 2016;19(1):1–2.
- [4] Xu X, Jones M, Mishra GD. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort. *Hum Reprod*. 2020;35(1):203–211.
- [5] Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric*. 2011;14(4):428–437.
- [6] European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926–937.
- [7] Panay N, Fenton A. Premature ovarian insufficiency: working towards an international database. *Climacteric*. 2012;15(4):295–296.

文后点评

早发性卵巢功能不全 (POI) 对女性的生理、心理、生活、生育以及长期健康都有深远的影响, 应作为公共卫生问题。

本篇社论对国际绝经学会 (IMS) 2020年的POI白皮书进行回顾: (1) 病因尚不明确, 或与遗传因素有关; (2) 诊断和预测标准需进一步确定; (3) 新的骨质检测技术还需开发; (4) 提高POI女性生育力的研究势在必行; (5) 对于治疗, 激素种类的选择尚存在争议, 但激素治疗是必要的, 且应持续至平均绝经年龄。绝经激素治疗 (MHT) 的骨骼与代谢结果更好, 但联合口服避孕药 (COCP) 实用性高; (6) 雄激素是否作为常规替代手段还有待商榷; (7) 疾病的管理应综合生活、饮食和药物多方面; 并提出相关医护人员应具备专业知识以及完善全球数据库的必要性。

虽然POI白皮书已对目前的研究成果做了总结, 但对于疾病的命名、病因、诊断、影响和治疗等方面都存在争议, 因此, 关于POI的研究, 我们依然任重道远!

(江西省妇幼保健院 舒宽勇)

综述

早发性卵巢功能不全:需要关于激素治疗有效性的证据

Premature ovarian insufficiency: the need for evidence on the effectiveness of hormonal therapy

C. E. Upton^a , J. P. Daniels^a  and M. C. Davies^{b,c} 

^aNottingham Clinical Trials Unit, University of Nottingham, Nottingham, UK; ^bReproductive Medicine Unit, University College London Hospitals, London, UK; ^cInstitute for Women's Health, University College London, UK

庞娜 译 徐春琳 校

摘要

早发性卵巢功能不全 (Premature ovarian insufficiency, POI) ——是指在40岁之前卵巢功能丧失 (比自然绝经早10年) ——对女性来说, 这是一种改变人生的疾病诊断。POI可导致与雌激素缺乏相关的短期和长期的疾病状态。该病症可通过提供外源性雌激素替代来治疗, 通常是口服避孕药或激素疗法。这些制剂含有不同的雌激素配方, 可能具有不同的获益和风险。目前, 没有强有力的数据来告知临床建议和女性关于她们可能接受多年治疗的决策。基于激素疗法提供了更多天然雌激素的生理性持续激素补充的假设, POISE研究 (早发性卵巢功能不全激素治疗的有效性研究) 旨在确定激素治疗在重要临床结局和患者报告的症状方面是否优于复方口服避孕药。这是一项开放、实用、平行的随机对照试验。主要结局是在治疗2年后通过双能X线吸收仪评估的腰椎骨密度绝对值。该研究还将探讨心血管标志物、症状的缓解和治疗的可接受性, 并将继续收集关于骨折和心血管事件的长期数据。结果将为未来POI的管理提供指导。

ARTICLE HISTORY

Received 2 December 2020
Revised 3 February 2021
Accepted 4 March 2021
Published online 30 April 2021

关键词

早发性卵巢功能不全;
激素治疗; 生殖健康;
骨健康; 心血管健康

背景

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 是一种临床综合征, 定义为40岁前卵巢功能丧失, 至少有1/100的女性受到该疾病的影响^[1,2]。POI的特征是没有月经或出现非常不规则的月经周期。许多女性会出现更年期症状, 如潮热、盗汗、性欲减退、性交疼痛、认知和情绪变化以及疲劳。自然受孕的能力大大降低。这些症状和不孕症会影响女性的人际关系、工作和日常活动, 并可能给她们造成心理困扰^[3]。

从长远来看, 患有POI的女性由于雌激素缺乏而存在健康风险。骨矿物质流失使她们处于骨质疏松和骨折的高危发病风险状态^[4-6]。与在正常年龄绝经的女性相比, 她们更可能出现早发性心血管疾病^[7,8]。据报道, 她们患退行性神经疾病 (痴呆和帕金森病) 的风险也比在正常年龄绝经的女性有所增加^[9,10]。这些患者的预期寿命略有下降,

主要原因归结于心脏病^[11-13]。而有效治疗雌激素缺乏对于以上这些所有的疾病状态都有潜在的益处。

早发性卵巢功能不全的治疗现状

应该为患有POI的女性提供关于促进骨骼健康和降低心血管疾病风险的健康生活方式的建议, 包括负重锻炼、避免吸烟、保持正常体重以及推荐钙和维生素D的摄入量。然而, 单纯的生活方式措施是不够的, 所有专业机构均建议至少在正常绝经年龄前, 都要进行长期系统的雌激素治疗^[14-19]。没有任何干预措施可以提高自然受孕的几率, 但使用捐赠卵子进行辅助生殖的成功几率很高^[20,21]。

雌激素替代疗法是POI治疗的基石。治疗的目的是控制短期症状和预防长期不良结局^[22]。在英国, 作为雌激素替代疗法被广泛用于POI女性的两种治疗方法是复方口服避孕药 (combined oral contraceptive pill, COC) 和激素

疗法 (hormone therapy, HT)。对于年轻女性来说, COC 可能被社会所接受, 并可能减少与绝经相关的耻辱感。在英国, COC 易获得, 价格低廉, 并可以免费提供给患者。与大多数 HT 不同, COC 在必要时会有避孕的功效。然而, HT 提供了雌激素的生理替代, 因此可能是维持长期健康的更好选择。由于患 POI 的女性需要长年使用雌激素, 即使治疗方法之间微小的差异也可能对长期的健康结局产生很大的影响, 因此与 COC 相比, 确定 HT 的有效性非常重要。

雌激素替代治疗的结局

关于雌激素替代治疗 POI 的长期结局的证据非常少。从中年女性绝经治疗研究得出的推断^[23]可能不适用于年轻女性; 例如, 骨折的发生率受年龄相关的跌倒风险的影响。治疗的不良反应在较年轻的年龄组中也不同; 例如, 年轻人群的血栓形成风险较低; 而 40 岁以下的女性中, HT 并未显示出增加乳腺癌的风险。

2017 年的一项系统性综述回顾了四项随机试验和八项队列研究, 研究对象为接受 HT 治疗的特发性或医源性 POI 女性^[24]。该综述受到研究质量的限制: 所有四项随机试验都有较高的偏倚风险, 而且所有研究都是小型的和短期的。因为使用了不同的激素制剂, 并且结果不一致, 无法进行 meta 分析。在这篇系统回顾中, 三项研究报告骨密度 (bone mineral density, BMD) 显著增加, 而两项研究发现应用 HT 后骨密度没有改变。一项涉及 Turner 综合征女性的研究综述^[25]也具有类似的局限性, 该综述报告了 BMD 显著增加的差异与雌激素的类型不同有关, 但与给药途径无关; 与经皮雌激素相比, 口服雌激素的高密度脂蛋白血浆水平增加。

在卵巢功能减弱后的头几年, 防止 BMD 丢失与降低骨质疏松和骨折的风险有关^[26]。一些有限的证据表明, HT 在维持或增加 POI 女性 BMD 方面优于 COC^[27,28]。然而, 这一证据的力度不足以改变当前的临床实践。一项为期 2 年的 HT 与 COC 对比的开放随机试验, 对拒绝治疗的 POI 女性进行了非随机观察, 共招募了 59 名女性, 其中 36 名完成了试验; COC 和 HT 的治疗效果均优于不治疗, 结果支持 HT 在 2 年时腰椎骨密度的结局方面具有优势 (+0.05 g/cm²; 95% 可信区间 0.007~0.092; $P=0.025$)^[28]。一项比较生理性 HT 与 COC 的交叉随机试验发现, 与 COC 相比, HT 显著降低了收缩压和舒张压^[29]。然而, 34 名参与者中只有 18 人完成了两种治疗方案为期 12 个月的试验期。

POISE 研究的基本原理

日益增长的健康需要

现行研究的需求是因为人们对 POI 的认识和诊断水平不断提高, 尚未满足的需求正在增长。癌症存活率的提高, 特别是儿童期癌症, 导致女性因化疗和放疗的医源性损害而患有 POI。细胞毒性疗法也越来越多地用于良性疾病 (例如, 用于血红蛋白病的干细胞移植)。随着对卵巢癌遗传易感性的更好鉴别, 越来越多的女性选择降低风险的双侧卵巢切除术, 其中大多数将采用雌激素替代疗法。随着寿命的延长, POI 的长期结局将更加明显。

现有证据的缺乏

英国国家卫生与临床优化研究所 (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 仅使用两项小型前瞻性随机对照试验的数据^[29,30]制定了关于 HT 与 COC 治疗 POI 的指南建议, 因此, NICE 提出了一项研究建议: “尽管从对生活质量、骨密度和心血管健康方面的影响来考虑, 复方口服避孕药可能不是最好的治疗方法, 但通常还是会使用。因此, 需要在早发性卵巢功能不全的女性中研究 HT 与复方激素避孕药的短期和长期结局。”^[17]欧洲人类生殖与胚胎学学会 (The European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) 关于 POI 的指南也指出, 经皮雌二醇优于口服雌激素, 特别是对有潜在疾病的女性, 但缺乏关于疗效、患者满意度和不良反应的证据^[15]。事实上, 在迄今为止的文献中, 几乎没有关于以患者为中心的重要结局的信息, 例如症状控制和生活质量方面。

临床医生的反馈

在英国, 进行了一项由英国绝经协会和英国生育协会联合发布的在线调查, 该调查由 66 名临床医生参与完成, 其中 38% 是绝经专家, 14% 是普通妇科医生, 14% 是全科医生。总体而言, 87% 的医生同意或强烈同意需要进行随机对照试验, 只有 1 人持反对意见。

目前推荐 HT 作为首选药物的临床医生比例为 64%, 高于 2014 年的 56%^[31], 尽管这一比例在从事不孕症或内分泌科的医生人群中更高。对女性健康感兴趣的全科医生同样有可能处方 HT 或 COC, 尽管这可能是由于应答者的偏见认为社区的全科医生倾向于处方 COC。

先前的临床医生调查显示这两种治疗方法的应用是平衡的, 但英国的专家意见正在逐渐偏向 HT 的使用, 而

COC在社区中的应用则更为广泛。专业团体也强调了需要有证据表明口服和经皮HT治疗POI的相对有效性^[32]。现在是在进行试验的时候了,在舆论变得强硬和一边倒之前。

患者的参与

患有POI的女性经常报告在获得诊断方面出现延迟,在获得适当的医疗建议和治疗方面遇到困难^[33]。对专家服务的审核表明,女性会寻求有关其治疗选择的信息^[34]。

英国两个最大的患者群体对患有POI的女性进行了一项调查,收到了242名女性的回复。结果显示,这项计划性研究得到了有力支持,骨质疏松症是女性最关心的长期问题。所以选择腰椎BMD作为主要研究结局。情绪变化和精力不足被女性认为是最麻烦的症状,因此也被纳入研究结局。

在设计阶段形成的患者组将在整个研究期间继续提供支持和投入。

POISE研究的目的

POISE研究(早发性卵巢功能不全激素治疗的有效性研究)的主要目的是确定HT与COC在BMD方面的相对有效性。其他目的是确定症状和生活质量治疗的相对有效性(这对女性来说是重要结局)。此外,该研究还将考察HT口服和经皮给药途径的相对有效性。最后,该研究旨在记录治疗的长期结局。

研究设计

POISE研究是一项在英国妇科诊所进行的多中心、前瞻性、开放、两组、平行随机对照的优效性研究。符合条件的女性将以1:1的比例被单独随机分配到HT组或COC治疗组,并要求继续接受分配的治疗至少2年,如果可能,可以持续5年。

主要结局是治疗2年后通过双能X线吸收仪评估的腰椎BMD绝对值。研究需要招募480名女性以达到 $\geq 90\%$ 的效力来检验HT和COC之间腰椎BMD的平均差异为 0.05 g/cm^2 。该试验还应有足够的效力来检验口服和经皮HT制剂之间 0.075 g/cm^2 的平均差异。次要结局包括心血管标志物、症状控制、不良反应和治疗的可接受性。

入选研究资格

目标人群将是被诊断为POI的女性,无论是特发性、自身免疫性、染色体异常还是医源性。诊断将基于更年期

症状,包括没有月经或月经稀发,以及间隔4~6周两次血样中卵泡刺激素的升高^[17]。随机分组时年龄在18至40岁之间的女性将被纳入研究。18岁的年龄下限是为了确保卵巢生殖功能与内分泌功能已经成熟,出现月经初潮和达到最终身高,40岁的年龄上限是基于POI的公认定义^[17,35]。

计划在下一年内妊娠的女性将被排除。患有POI的女性生育能力受损,可能需要借助捐赠卵子的体外受精辅助技术受孕。这些程序必须经过规划,并依赖于临床时间表,捐赠者的可用性和资金情况,这意味着,即使是那些在进入研究时就开始考虑妊娠选择的女性,也不太可能在一年内怀孕。希望通过排除计划在一年内妊娠的女性,能够最大限度地增加可能继续接受POI治疗并在第二年获得主要结局数据的参与者人数。排除期限的任何延长预计都将进一步减少主要结局的损失,并对招募产生负面影响,因为女性对未来生育计划的不确定性会导致自己不符合标准。

如果已经接受HT或COC治疗的女性愿意停止治疗一段时间(药物洗脱),并可能再次接受相同类别的治疗,则她们有资格参加该研究。洗脱期至少为4周,以使其激素水平有时间恢复到治疗前水平,从而能够在基线时对症状和生活质量进行实际的评估。入组前6个月内需进行BMD测量。

有任何HT或COC禁忌证的女性、服用其他影响BMD药物的女性以及接受性类固醇激素诱导青春期发育的女性将被排除在外。

研究治疗

该研究为两组设计,参与者随机接受HT或COC治疗。该研究定义HT为一种连续制剂,每日口服 17β -雌二醇 2 mg 、贴片 $50 \mu\text{g}$ 或透皮凝胶 1.5 mg (这些被视为临床等效剂量)。药物剂型没有限制,但限定了雌二醇的每日起始剂量。如果女性需要孕激素,可周期性或连续服用,药物剂型不作要求。

该研究定义COC为含有 $30 \mu\text{g}$ 乙炔雌二醇的单方制剂。为了匹配HT连续服用的治疗方案,将使用延长的COC方案(3个周期共63天,然后有7天的无激素间隔)作为对照。

HT和COC的使用剂量以专业指南作为依据,是目前在临床上广泛用于POI的治疗剂量^[36]。在与参与者讨论后,临床医生可自行决定修改这些研究治疗的剂量和配方,并记录所有变化。参与者将留在研究中,并按计划完成所有剩余的评估和问卷调查。

主要结局的选择

腰椎的BMD绝对值被选为主要结局，反映了患者的调查反馈，因为POI、骨丢失和骨折风险之间的关联已得到公认^[4]。POI中雌激素缺乏导致的骨矿物质丢失在1年后可检测到^[37]，POI患者更容易发生骨折^[6]。此外，使用双能X线吸收仪扫描的BMD测量准确且可重复，与其他测量手段（如心血管标志物等）相比，受混杂因素影响的可能性较小，在临床实践中易于获得且患者可接受。它与长期的最终结局相关，并与硬终点（骨折）相关。

选择2年作为主要研究终点。在以往的雌激素替代研究中，1年时即可检测到反应，随着时间的推移会出现进一步改善^[38,39]。出现治疗转换、其他类型的不依从（如因生育治疗而暂停治疗）和失访的情况可能会在2年后增加。尽管更长随访期内的疗效更值得被关注，但预计大多数参与者可接受指定分配治疗的情况下，2年的治疗效果将对临床实践最有帮助。

短期和长期结局

目前，没有为POI设定核心结局；为绝经期症状设定的核心结局（Core Outcome Set for Menopausal Symptoms, COMMA）有待确定^[40]。在整个POISE研究中，还将评估一些其他的短期和长期结局，包括5年后对BMD的重新评估。

为了确定对骨代谢和心血管健康的早期影响，将在选定的研究中心采集POI女性的血液样本。这将用于深入了解骨转换的即时反应，空腹血脂、血糖、胰岛素、肾功能、肝功能和血栓标志物的测量将有助于评估激素治疗的心血管效应。在整个研究过程中，将通过测量血压和体重来评估所有女性的心血管健康状况。5年后，该研究将继续从集中的常规数据中收集有关癌症、心血管疾病、认知障碍、骨折和死亡率的长期数据。

在患者调查中，情绪变化和精力不足被认为是最麻烦的症状。MENQOL干预问卷^[41]将用于整个研究中，以测量治疗对血管舒缩、生理、性生活和社会心理的影响。

性生活是生活质量的一个重要方面，特别是在那些可能对生育感到焦虑的年轻人中。选择性生活问卷（Sexual Activity Questionnaire, SAQ）^[42]被用来报告这一结果。POI症状还可能影响女性的工作和社会生产力，具有经济意义。工作效率和活动损伤（Work Productivity and Activity Impairment, WPAI）^[43]问卷将根据POI量身定制，并与MENQOL和SAQ一起分发给参与者。

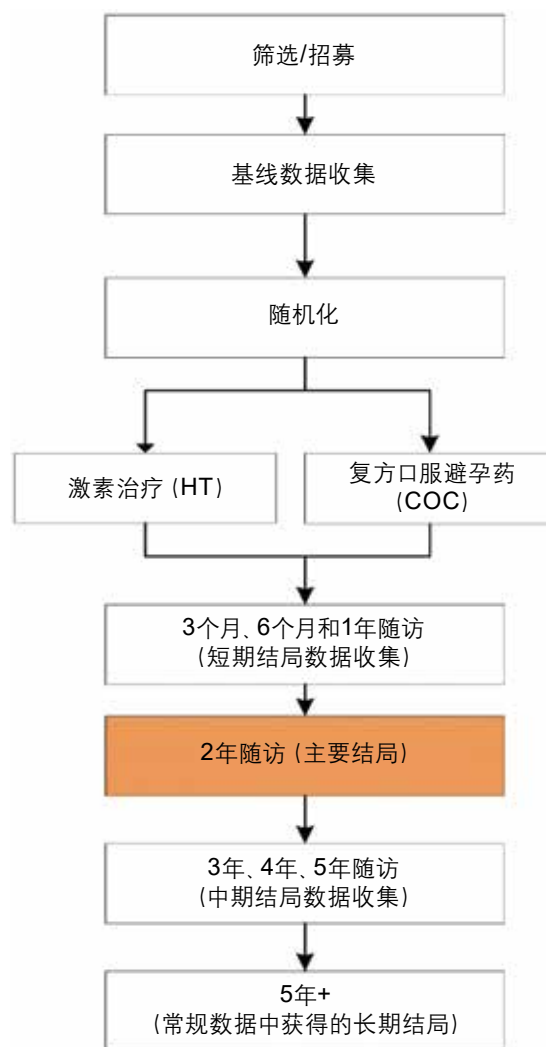


图1 POISE研究的概述。

数据收集和分析

对随访时间点进行了安排，尝试与常规门诊访视时间一致，以帮助收集结局数据（表1）。参与者可以选择以电子形式完成研究问卷，这些问卷包括与治疗依从性和不良反应相关的问题。

主要结局指标（2年的腰椎BMD绝对值）的分析将使用混合效应模型进行，涉及所有可用的随访数据（1年，2年），根据基线BMD评分和最小变量进行调整，招募中心作为随机效应输入。该模型将包括按时间交互作用的治疗，用以估计每个随访时间点的组间差异，2年的时间点作为主要治疗比较。将根据随机分组对参与者进行分析，不考虑实际接受的治疗。分析将不会根据HT/COC内的剂量变化或孕激素类型进行调整。众所周知，雌激素给药途径和孕激素类型也可能影响一些次要结局。

长期随访

该研究将在5年的随访后转化为一项有效的队列研究，利用一些患者报告结局以及常规数据源继续收集长达10年的结果。该设计承认，由于患者偏好和生活环境，随机分配的依从性将随着时间的推移而降低，使得意向治疗比较不太可能维持治疗之间的任何差异（如果存在）。然而，对这一年轻女性队列的持续随访将为POI的长期健康结局添加有价值的信息。

总结

需要更好的证据来优化POI年轻女性的管理，改善其短期生活质量和长期发病率及死亡率。雌激素治疗已经施行多年；对一些女性来说，选择COC还是HT可能主要取决于避孕的需求，但如果两者都是可接受的选择，我们需要让女性在知情的情况下做出决定。POISE研究旨在为患有POI的女性确定最有效的治疗方案，以缓解症状、改善生活质量和性功能，并预防雌激素缺乏导致的长期不良后果。通过向英国和国际上的初级和二级保健临床医生提供信息和改进指导，并通过与专业组织和患者群体的联系，POISE研究旨在对这种慢性病的管理产生重大影响。

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

Source of funding This project is funded by National Institute for Health Research (NIHR) HTA Programme [project reference NIHR128757]. The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the National Institute of Health Research or the Department of Health and Social Care.

ORCID

C. E. Upton  <http://orcid.org/0000-0003-2352-6315>
 J. P. Daniels  <http://orcid.org/0000-0003-3324-6771>
 M. C. Davies  <http://orcid.org/0000-0001-6907-5527>

参考文献

- [1] Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986;67(4):604–606.
- [2] Golezar S, Tehrani FR, Khazaei S, et al. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric.* 2019;22(4):403–411.
- [3] Liao KLM, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2000;21(3):167–174.
- [4] Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2277–2283.
- [5] Conway GS, Kaltsas G, Patel A, et al. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 1996;65(2):337–341.
- [6] Sullivan SD, Lehman A, Thomas F, et al. Effects of self-reported age at nonsurgical menopause on time to first fracture and bone mineral density in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause.* 2015;22(10):1035–1044.
- [7] Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause.* 2009;16(1):15–23.
- [8] Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 1999;159(10):1061–1066.
- [9] Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of Parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology.* 2008;70(3):200–209.
- [10] Bove R, Secor E, Chibnik LB, et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology.* 2014;82(3):222–229.
- [11] Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol.* 2006;7(10):821–828.
- [12] Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology.* 2005;16(4):556–562.
- [13] van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet.* 1996;347(9003):714–718.
- [14] Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109–150.
- [15] Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926–937.
- [16] Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. *Maturitas.* 2010;67(1):91–93.
- [17] Menopause: diagnosis and management NICE guideline [NG23]: National Institute of Health and Clinical Excellence; 2015. [cited Dec 2019]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/chapter/recommendations-for-research#5-premature-ovarian-insufficiency>.
- [18] The British Menopause Society consensus statement on the management of women with premature ovarian insufficiency. British Menopause Society; April 2017; [cited 2021 Mar 12]. Available from: <https://thebms.org.uk/publications/consensus-statements/premature-ovarian-insufficiency/>.
- [19] Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177:G1–G70.
- [20] van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update.* 1999;5(5):483–492.
- [21] Fraison E, Crawford G, Casper G, et al. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(3):467–476.
- [22] Webber L, Anderson RA, Davies M, et al. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open.* 2017;2017(2):hox007
- [23] Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;290(13):1729–1738.

- [24] Burgos N, Cintron D, Latortue-Albino P, et al. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine*. 2017;58(3):413–425.
- [25] Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(2):366–375.
- [26] Prior JC, Vigna YM, Wark JD, et al. Premenopausal ovariectomy-related bone loss: a randomized, double-blind, one-year trial of conjugated estrogen or medroxyprogesterone acetate. *J Bone Miner Res*. 1997;12(11):1851–1863.
- [27] Crofton PM, Evans N, Bath LE, et al. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol*. 2010;73(6):707–714.
- [28] Cartwright B, Robinson J, Seed PT, et al. Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomized controlled trial of the effects on bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(9):3497–3505.
- [29] Langrish JP, Mills NL, Bath LE, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension*. 2009;53(5):805–811.
- [30] Guttmann H, Weiner Z, Nikolski E, et al. Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol*. 2001;54(2):159–164.
- [31] Mittal M, Savvas M, Narvekar N, et al. A cross-sectional national questionnaire survey assessing the clinical attitudes of members of the British Menopause Society to the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health*. 2014;20(3):90–97.
- [32] Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426–446.
- [33] Alzubaidi NH, Chapin HL, Vanderhoof VH, et al. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 2002;99:720–725.
- [34] Cartwright B, Holloway D, Grace J, et al. A service evaluation of women attending the menopause/premature ovarian failure clinic of a tertiary referral centre. *J Obstet Gynaecol*. 2012;32(4):357–361.
- [35] Moretto de Oliveria MR, Cristiane da Silva C, Kurokawa CS, et al. Bone mineral density in healthy female adolescents according to age, bone age and pubertal breast stage. *Open Orthop J*. 2011;5:324–330.
- [36] The British Menopause Society Tool for Clinicians. HRT – practical prescribing [Internet]. British Menopause Society; July 2020; [cited 2021 Mar 12]. Available from: <https://thebms.org.uk/wp-content/uploads/2020/07/03-BMS-TFC-HRT-Practical-Prescribing-JULY2020-01E.pdf>.
- [37] Davies MC, Hall ML, Jacobs HS. Bone mineral loss in young women with amenorrhoea. *BMJ*. 1990;301(6755):790–793.
- [38] Hergenroeder AC, Smith EO, Shypailo R, et al. Bone mineral changes in young women with hypothalamic amenorrhea treated with oral contraceptives, medroxyprogesterone, or placebo over 12 months. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(5):1017–1025.
- [39] Gulekli B, Davies MC, Jacobs HS. Effect of treatment on established osteoporosis in young women with amenorrhoea. *Clin Endocrinol*. 1994;41(3):275–281.
- [40] Iliodromiti S, Wang W, Lumsden MA, et al. Variation in menopausal vasomotor symptoms outcomes in clinical trials: a systematic review. *BJOG*. 2020;127(3):320–333.
- [41] Lewis JE, Hilditch JR, Wong CJ. Further psychometric property development of the Menopause-Specific Quality of Life questionnaire and development of a modified version, MENQOL-Intervention questionnaire. *Maturitas*. 2005;50(3):209–221.
- [42] Thirlaway K, Fallowfield L, Cuzick J. The Sexual Activity Questionnaire: a measure of women's sexual functioning. *Qual Life Res*. 1996;5(1):81–90.
- [43] Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(5):353–365.

文后点评

早发性卵巢功能不全 (POI) 是指女性在40岁之前卵巢功能衰退的临床综合征, 以月经紊乱 (如停经或稀发月经) 伴有高促性腺激素和低雌激素为特征, 同时伴生育能力降低。

雌激素缺乏会导致许多女性出现更年期症状, 如潮热、多汗、性欲减退、性交痛、认知和情绪变化以及疲劳; 远期健康风险还包骨质疏松、血脂异常、血压波动及心血管疾病的发病增加。其中心脏病是其预期寿命减少的主要原因。

由于患者较为年轻, 一旦被诊断为POI, 将会影响女性的人际关系、工作和日常活动, 并可能给她们造成心理困扰。POI是一种改变女性一生的诊断, 我们必须关注POI女性的长期管理。除应向POI女性提供关于促进骨骼健康和降低心血管疾病风险的健康生活方式的建议外, 所有专业机构都建议对POI女性进行长期的全身雌激素治疗, 以控制短期症状和预防可能发生的长期不良结局。常用的补充激素的两种方法是激素治疗 (HT) 或复方口服避孕药 (COC)。HT提供了雌激素的生理替代物, 更符合生理需要, 可能是维持长期健康的更好选择, 被许多指南推荐。但对于年轻女性来说, COC可能更易被接受, 并可能减少与更年期相关的耻辱感, 且易得, 便宜, 同时有避孕功效, 也被一些指南推荐。

由于患者需要服用雌激素多年, 所以即使治疗方法之间的微小差异也可能对长期的健康状况产生很大的影响, 但这方面还缺乏可靠的数据支持。

由于POI的患病人数较少, 通过大量的全球POI登记分析不同的治疗方案的结果, 为POI患者的最佳治疗方案提供确凿证据可能是一种理想的方法, 但这需要漫长的时间。

本文详细介绍了POISE研究 (早发性卵巢功能不全激素治疗的有效性研究)。POISE研究是一项开放、实用、平行的随机对照试验。主要结果是比较应用HT和COC治疗2年后通过双能X线骨密度仪评估腰椎绝对骨密度。同时, 该研究还将调查心血管标志物、症状的缓解和治疗的可接受性, 并将继续收集关于骨折和心血管事件的长期数据, 结果将为未来POI管理提供指导。

(河北医科大学第二医院 徐春琳)

综述

绝经前和早发性卵巢功能不全女性的雄激素

Androgens in premenopausal women and women with premature ovarian insufficiency

S. R. Davis 

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

阴春霞 译校

摘要

早发性卵巢功能不全 (Premature ovarian insufficiency, POI) 会导致雌激素和睾酮分泌不足。睾酮治疗是否对POI女性有益尚不确定。目前, 女性睾酮治疗的唯一基于证据的适应证是用于治疗性欲低下伴有精神压力的绝经后女性。同样, 现有证据并不支持睾酮治疗来预防心血管代谢疾病、骨质丢失、肌肉减少症或认知功能下降, 或者用来改善绝经后女性的幸福感和情绪低落。睾酮治疗POI女性的数据有限。本文回顾了绝经前女性的雄激素生理学以及POI对循环雄激素浓度的影响, 总结了绝经前女性和POI女性接受睾酮治疗的观察性研究和临床试验的结果, 并给出了POI女性使用睾酮治疗的建议。

ARTICLE HISTORY

Received 2 November 2020
Revised 2 December 2020
Accepted 8 December 2020
Published online 1 February 2021

关键词

睾酮; 雄激素; 早发性卵巢功能不全; 绝经

引言

无论何种原因, POI女性都会出现卵巢功能减退^[1], 导致卵巢性激素分泌不足, 而性激素对于女性的身体健康至关重要。女性可能会出现不孕或绝经期症状, 如潮热、焦虑、情绪低落、疲劳和性功能低下^[1,2]。这些症状会严重影响生活质量^[3]。POI女性还可能出现体重增加和血脂异常, 使其易患2型糖尿病和早期心血管疾病, 进行性骨质丢失导致骨质疏松和脆性骨折, 以及过早死亡^[4,5]。雌激素替代疗法 (Estrogen replacement therapy, ERT) 联合或不联合孕激素, 可以缓解大多数症状, 且可能预防早发性心血管代谢疾病^[1]。预防POI相关的骨质丢失的最佳治疗方案仍不确定^[1]。此外, 尽管使用ERT治疗, 许多POI女性仍报告有性功能障碍^[2,4]。持续的性功能障碍会导致夫妻关系紧张、不和谐, 并影响生活质量^[6]。

众所周知, POI女性雌激素分泌不足, 但鲜为人知的是POI女性存在雄激素相对缺乏^[7]。这引发了以下问题: ERT (联合或不联合孕激素) 治疗是否可以提供足够的性激素替代, 以及雄激素替代是否应作为POI治疗方案的一部分。本篇叙述性综述总结了目前对健康女性和POI女性

雄激素的认知, 以及在POI女性中雄激素替代治疗效果的现有数据。

绝经前女性雄激素生理

雄激素是C19类固醇, 对女性的生殖和非生殖健康都很重要。睾酮通常被认为是绝经前女性体内主要的循环雄激素, 因为它可以直接作为雄激素, 也可以在靶组织中经芳香化酶转化为雌二醇 (E_2), 从而产生多重效应^[8]。绝经前女性血液中检测到的睾酮约有一半来自卵巢^[9,10]。另一半来自卵巢和肾上腺分泌的雄激素前体 [脱氢表雄酮 (Dehydroepiandrosterone, DHEA) 和雄烯二酮, 也称为“前雄激素”]。总循环雄激素库还包括 11-氧合C19类固醇, 如11-雄烯二酮和11-睾酮, 它们来源于肾上腺^[11]。这些已被证明在体内循环雄激素中占相当大的比例^[12,13]; 然而, 它们的生物活性仍不确定^[14,15]。

作为一种激素前体 (激素原), 睾酮在骨、脂肪、血管组织和大脑等靶组织局部产生 E_2 中具有关键作用。虽然这些组织中由睾酮合成的 E_2 总量较小, 但在组织局部 E_2 浓度

很高,可起到重要的局部生物学效应^[8]。因此,维持足够的血液睾酮和雄激素前体浓度对非卵巢部位睾酮产生组织特异性E₂很重要^[8]。

在正常月经周期中,睾酮和雄烯二酮浓度随E₂变化,因此,与早卵泡期相比,月经中期和黄体期睾酮和雄烯二酮浓度更高^[12,16,17]。相反,DHEA和11-氧合C19类固醇的血液浓度不随月经周期变化^[12]。值得注意的是,在整个周期中,通过液相色谱-串联质谱法测量的血清睾酮中位浓度值与E₂ (300~400 pmol/L) 相似^[12]。使用免疫分析法的早期研究表明,在整个生育年龄期间,睾酮水平随着年龄的增长而下降50%^[18,19]。这些研究没有考虑月经周期和体重指数 (body mass index, BMI) 的影响。最近使用液相色谱-串联质谱法的研究表明,校正BMI和月经周期的影响,女性的睾酮浓度在30岁至50岁之间下降约25%, DHEA浓度下降36% (图1)^[12,20]。

大多数循环睾酮以高亲和力与血浆结合蛋白结合,主要与性激素结合球蛋白 (Sex hormone binding globulin, SHBG) 结合。35%~60%的睾酮与白蛋白松散结合,大约4%与皮质类固醇结合球蛋白结合,较少与类粘蛋白结合^[21]。SHBG有两个结合位点,睾酮与这些位点的结合受一系列因素的影响,包括结合SHBG的其他性激素的浓度,例如E₂和雌酮^[21]。睾酮似乎不以相同的亲和力与两个SHBG结合位点结合,因此睾酮与SHBG的结合呈非线性^[21]。虽然已经提出了几种不同的方程来估计循环中非蛋白结合睾酮 (游离睾酮) 的量,但它们均假设结合是线性的,从而导致结果不一致^[21]。此外,游离睾酮的生物学活性还不确定。游离睾酮是否具有生物活性,以及循环睾酮容易降解的比例均有待确定^[22]。因此,关于女性睾酮的国际共识建议,总睾酮应该作为女性的临床生物标志物^[23]。了解外周靶组织内睾酮的生物合成和代谢也很重要,这意味着女性循环中血液睾酮浓度可能无法准确反映组织浓度或组织效应^[24]。这限制了从血清睾酮浓度与健康结果之间的相关性研究得出的结论。

POI和循环雄激素浓度

据估计,POI与血液睾酮和雄激素前体浓度下降高达50%有关^[25]。最近的一项荟萃分析证实,POI女性的睾酮浓度显著低于年龄和BMI匹配的生育对照组 (标准化均数差为0.75; 95%可信区间为-0.92~-0.55; $P<0.0001$)^[7]。同样,与健康对照组相比,POI女性血液雄烯二酮浓度显著降低 (标准化均数差为-0.82; 95%可信区间为-1.16~-0.47;

$P<0.0001$), 而DHEA硫酸盐的浓度则中度降低 (标准化均数差为-0.46; 95%可信区间为-0.74~-0.17; $P=0.002$)^[7]。后者反映了DHEA硫酸盐几乎完全来自于肾上腺,而卵巢和肾上腺则直接分泌雄烯二酮^[26,27]。POI女性的睾酮浓度下降,与之相比,平均年龄51岁自然绝经女性的血液睾酮浓度没有任何有意义的变化,因为自然绝经后的卵巢在绝经过渡期后继续为循环提供雄激素^[19,28,29]。

POI女性产生的睾酮量将取决于肾上腺素前体的可用性 (反映肾上腺功能) 和外周组织睾酮生物合成中重要酶的活性。因此,女性之间血液睾酮浓度存在相当大的差异,并且血液睾酮浓度不会低于诊断为“睾酮缺乏症”的浓度^[7,23]。然而,值得注意的是,自身免疫性肾上腺功能衰竭合并POI的女性,肾上腺和卵巢雄激素生物合成均完全丧失,因此雄激素严重耗竭,全垂体功能减退症女性患者也是如此^[30]。同样,长期糖皮质激素治疗导致肾上腺抑制的POI女性,例如在骨髓移植后,也会出现雄激素严重耗尽^[10]。

睾酮和肌肉骨骼健康

睾酮通过雄激素受体直接介导在肌肉和骨骼中具有合成代谢作用^[8]。睾酮还通过在骨内转化为E₂而间接影响骨生物学^[8]。骨内E₂的产生似乎是用于维持骨骼矿化的E₂的主要来源。同样,低血清睾酮,而不是低血清E₂,与健康女性育龄晚期髌部骨密度 (bone mineral density, BMD) 的下降显著相关^[31]。在绝经后女性中,较高的血液睾酮浓度与较大的髌部和腰椎BMD、较低的髌部骨折风险以及较低的肌肉减少症发生率显著相关,与E₂无关^[32,34]。现有数据不足以表明在ERT的基础上加用睾酮是否可以使绝经后女性的髌部和腰椎BMD高于单独使用ERT^[35]。

Anasti等人报道,在一项针对89例核型正常、有生育需求的自发性POI女性进行的研究中,三分之二的股骨颈BMD低于参考组平均值一个标准差以上^[36]。大多数纳入的女性在某一时间点接受过ERT治疗。然而,关于睾酮治疗对POI女性骨骼影响的数据很少。三项针对卵巢功能不全女性的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT) 评估了ERT基础上加用睾酮对肌肉骨骼健康的影响。这些均没有为临床治疗提供信息。一项在14例因特纳综合征导致POI的女性 (正在服用口服避孕药) 中进行的口服甲基睾酮的小型交叉初步研究表明,甲基睾酮可能会改善BMD和瘦体重^[37]。该研究统计学效力不足。此外,口服甲基睾酮的吸收不可预测,对脂质代谢有

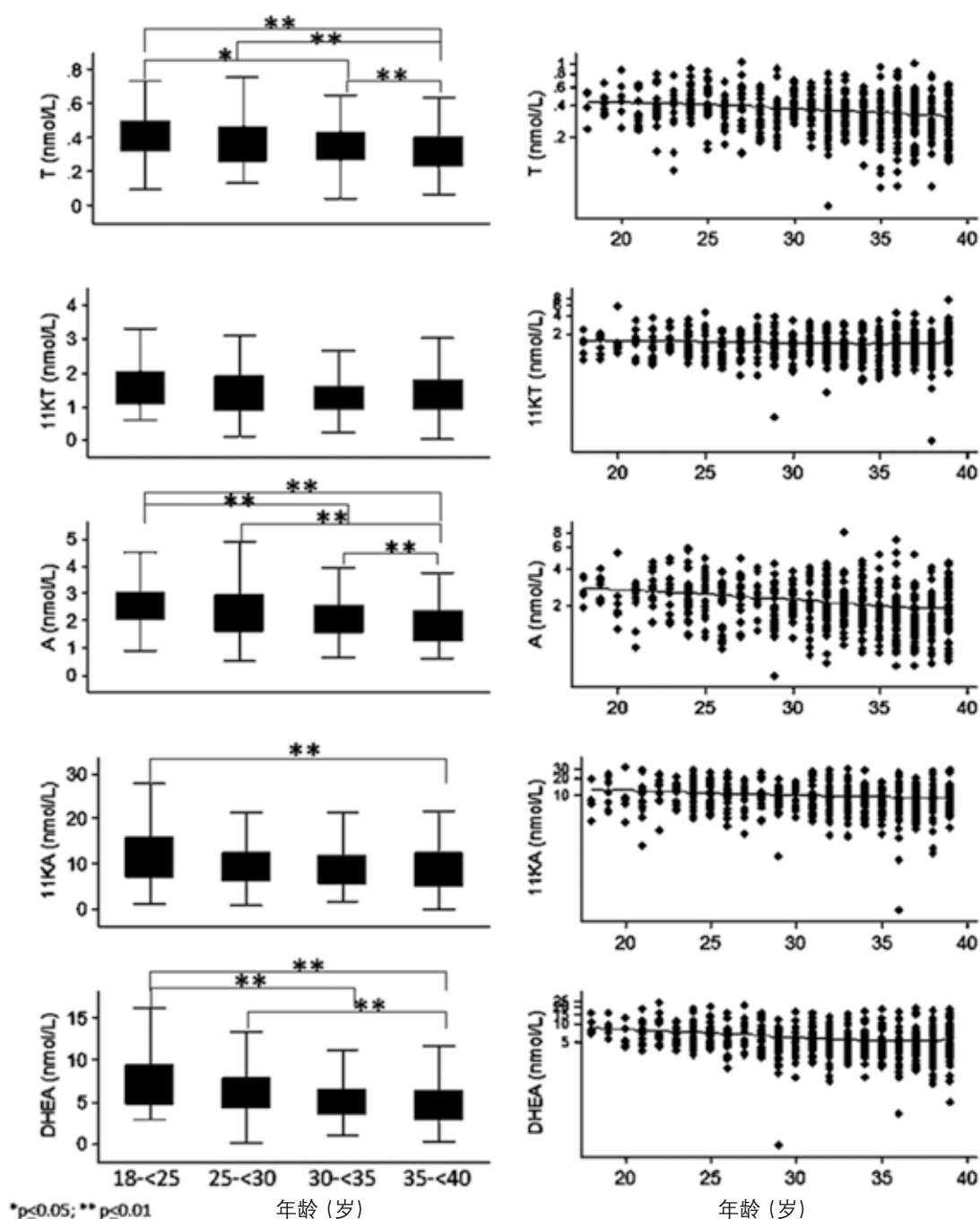


图1 绝经前女性不同年龄组的C-19类固醇水平^[12]。原始数据显示为散点图，带有拟合的局部加权散点图平滑曲线（y轴在 \log_{10} 标度上）。在箱线图中，箱代表四分位距（Interquartile range, IQR）；箱上的线代表中位数；胡须延伸至上下相邻值（上相邻值定义为最大数据点 \leq 第75百分位 $+1.5 \times$ IQR；下相邻值定义为最小数据点 \geq 第25百分位 $-1.5 \times$ IQR）；离群值是指任何超出胡须的值。因析方差因子分析后 $*P < 0.05$ 和 $**P < 0.01$ ，根据体重指数和周期阶段进行调整，并进行Bonferroni校正。A，雄烯二酮；DHEA，脱氢表雄酮；11KA，11-酮雄烯二酮；11KT，11-酮睾酮；T，睾酮。经牛津出版社许可转载。

不利影响，并且具有肝毒性，因此不推荐使用^[38]。一项纳入51例垂体功能减退症（包括卵巢和肾上腺功能不全以及严重睾酮耗竭）年轻患者的研究报道，在12个月治疗期

间，与单独使用ERT相比，ERT联合经皮睾酮贴剂（释放300 μ g/d睾酮）治疗可显著增加髌部和桡骨BMD^[39]。两治疗组通过平衡透析测量的平均游离睾酮水平在基线时

均较低 (0.6 pg/ml), 并且在研究期间睾酮治疗组游离睾酮水平恢复至绝经前范围的上半部分 (1.1~6.3 pg/ml)^[39]。睾酮治疗组的平均瘦体重和大腿肌肉面积也有所增加, 但脂肪量没有变化^[39]。

相比之下, 一项针对145例自发性POI女性的RCT研究比较了ERT联合经皮睾酮贴剂 (仅释放150 μg/d睾酮) 和单独使用ERT治疗3年, 结果发现在完成研究的99位女性中, 加用睾酮对BMD没有获益^[40]。在与垂体功能减退女性研究相同的实验室中, 通过平衡透析测量的平均游离睾酮, 在对照组基线和研究期间均较高 (2.1 pg/ml), 并且在睾酮治疗组恢复到绝经前范围的上半部分^[39]。对所有参与者的研究数据分析估计, 与单独ERT相比, 睾酮可能会导致髌骨BMD增加, 但未达到统计学差异。本研究的睾酮剂量是第2项研究使用剂量的一半, 也是绝经后女性治疗性欲低下已证实疗效的剂量的一半^[38]。尽管睾酮治疗在POI女性中提供骨骼保护具有生物学合理性, 但在ERT基础上添加睾酮是否可以预防POI后的骨质丢失并改善肌肉质量, 目前仍不确定。所以, 将睾酮纳入POI女性的激素治疗方案中仅用于预防骨质丢失是不合理的^[23]。

绝经前女性和POI患者的睾酮和性功能

睾酮对性功能的影响涉及中枢和外周机制。睾酮替代治疗可增加雌激素充足的卵巢切除女性与性功能相关大脑区域的激活^[41]。此外, 睾酮通过阴道雄激素受体介导的直接生殖器效应增强了绝经后女性的性欲和性高潮, 并增加阴道血流量^[42-44]。

针对绝经前女性的研究表明, 性欲与DHEA、DHEA硫酸盐和雄烯二酮均呈正相关, 而与SHBG呈负相关^[15,19,45]。一个基于社区的大样本调查结果可见, 在校正了年龄、BMI、胎次、伴侣状态和精神药物使用后, 睾酮与性高潮和性自我形象具有统计学意义的正相关^[15]。但在我们的研究中, 每一种性激素所解释的性功能变异比例都很小, 没有一种激素能解释性功能任何方面超过5%的变异^[15]。相比之下, 纳入社会人口学因素, 如胎次、伴侣状况和精神药物使用, 使某些性功能的变异性增加到11%^[15]。未发现11-氧合C19类固醇、11-酮雄烯二酮和11-酮睾酮与性功能任何方面存在关联^[15]。总之, 现有证据支持传统雄激素, 而非11-氧化C19类固醇, 在绝经前性功能中的作用, 性功能的主要决定因素是其他生物心理社会因素。

一项系统评价和荟萃分析表明, 机能减退的性欲障碍 (Hypoactive sexual desire dysfunction, HSDD; 性

欲低下伴精神压力) 的绝经后女性中, 睾酮治疗可显著改善绝经后女性的性欲、性唤醒、快感、性高潮频率和反应性, 并减少性问题, 以及改善女性性功能障碍的性欲^[38]。纳入系统评价中的绝经前女性研究都是小规模, 并且在性功能任何方面或令人满意的性事件频率方面均未证明睾酮治疗优于安慰剂^[38]。因此, 一个国际专家组建议可以考虑对患有HSDD或女性性功能障碍的绝经后女性进行睾酮治疗试验, 但目前不能证明对绝经前女性的治疗是合理的^[23]。

与年龄匹配的对照组相比, POI女性似乎有性功能受损, 主要表现为性欲低下和性唤醒受损^[2]。尽管使用系统ERT治疗, 但POI女性在性交时仍有阴道干涩和疼痛^[46]。大多数睾酮治疗HSDD的RCT研究仅限于40岁及以上的女性, 因此没有提供睾酮治疗对POI女性有益的证据^[23]。在一项针对垂体功能减退症女性的研究中, 与安慰剂相比, 经皮睾酮治疗可以改善性满足感^[39]。缺乏单纯POI女性的RCT数据。然而, 作者认为, 由于POI女性循环睾酮水平低于健康女性, 而且睾酮治疗已被证明对老年绝经后HSDD女性有效, 开展POI女性睾酮治疗的试验也是合理的, 因为这些患者虽然接受足够的ERT治疗却仍存在HSDD。根据2019年《关于女性使用睾酮治疗的全球共识立场声明》的指导意见, 睾酮治疗应采用非口服, 并且血清睾酮浓度不应超过绝经前的生理范围^[23]。

情绪和幸福感

与健康对照组相比, POI女性的整体幸福感受损^[47], 且终生患重度抑郁症的风险更高^[48]。尽管性激素不足可能是原因之一, 但心理社会因素 (包括POI诊断和不孕症的病耻感) 在很大程度上影响了患者的情绪和幸福感^[47]。现有数据并不支持睾酮治疗比安慰剂更有利于改善绝经前或绝经后女性的心理健康状况^[38]。因此, 睾酮治疗不应起始治疗POI女性的抑郁症状或改善其整体健康状况。

睾酮和心血管代谢安全性

有人提出低雄激素状态对女性的心血管健康有害^[49]。这是因为睾酮可直接改善血管内皮功能, 改善血管舒缩, 并降低外周血管阻力^[50,51]。这些作用不需要睾酮芳香化为E₂^[52]。在绝经后女性中急性给予的睾酮是一种血管扩张剂, 可引起收缩压平均下降10 mmHg^[53]。虽然对绝经后女性的观察性研究报告表明, 血清睾酮浓度较低的女性发

生全因死亡和心血管事件的风险更高^[54,55]，但在绝经前女性中未观察到血清睾酮与心血管疾病之间存在关联^[56]。

对女性睾酮治疗的心血管代谢安全性的担忧主要来自多囊卵巢综合征女性数据的外推，多囊卵巢综合征是一种以胰岛素抵抗、肥胖和睾酮过多为特征的绝经前女性疾病^[57]。然而，将具有内在代谢异常的多囊卵巢综合征女性的结果外推至睾酮替代治疗对睾酮不足女性的潜在影响或外推至一般人群是不可靠的。总体而言，睾酮治疗老年绝经后HSDD女性的RCT表明，经皮睾酮治疗可将血清睾酮浓度恢复到绝经前参考范围内，未见不良的心血管代谢影响^[38]。

处方睾酮

目前缺乏支持睾酮治疗用于健康绝经前女性任何适应证的证据^[23]。睾酮治疗POI女性的唯一潜在适应证是尽管进行了充分的雌激素治疗但仍发生且已被正式诊断的HSDD^[23]。由国际女性健康研究协会编写的*A Process of Care*，为临床医生评估和管理HSDD提供了极好的指导，并可免费获得^[58]。如果处方，睾酮应经皮或非口服给药，因为口服睾酮治疗吸收不可预测，并可能对脂质产生不良影响^[38,59]。在大多数国家，缺乏专门针对女性的已批准上市的睾酮制剂是一个治疗障碍。澳大利亚有1%的女性睾酮透皮霜已获批准上市。不推荐睾酮注射剂、皮下微丸以及任何导致超生理血清睾酮浓度的制剂，2019年共识强烈建议反对使用复合睾酮制剂^[23]。在一些国家，睾酮可用于皮下植入。根据专家意见，推荐剂量为50 mg。疗效通常持续4~6个月，但存在显著的个体内和个体间差异^[60]。需要告知女性，在开始治疗后数周内可能看不到性欲的改善^[61]。并非所有女性都会受益；因此，如果6个月内未见获益，则应停止治疗^[61-64]。雄激素不良反应与剂量相关，如果避免超生理睾酮浓度，则不太可能发生。对于治疗获益且继续接受睾酮治疗的女性必须定期复查雄激素过量的体征，并定期监测其睾酮水平^[65]。

结论

POI可能由遗传、自身免疫、医源性和环境因素引起。对于大多数受影响的女性，病因不明。无论病因如何，POI女性均会出现严重的性激素缺乏。由于POI女性在平均绝经年龄前卵巢功能衰竭至少持续10年，因此有必要采用激素替代治疗方案，以提高其生活质量、预防早发骨质疏松

和心血管代谢疾病。虽然目前缺乏专门评估睾酮治疗POI女性HSDD效果的研究，但对于尽管接受了系统性ERT治疗后仍发生HSDD的女性，睾酮治疗试验是合理的。

全球共识建议，POI女性应至少接受ERT治疗直至平均绝经年龄，以预防骨质丢失、心血管疾病和过早死亡^[1]。据报道，POI女性中断ERT治疗的比例高达43%，原因是没有潮热的女性缺乏感知获益，以及当处方推荐的高剂量时出现的副作用，如阴道出血和乳房胀痛^[66]。如果加用睾酮可以减少ERT治疗剂量，睾酮可能作为骨和其他组织内局部产生E₂的前体药物，治疗依从性可能会提高。但是，虽然睾酮对骨骼健康有潜在益处，但睾酮治疗对骨骼和肌肉健康影响的数据并不足以作为临床实践提供支持。迫切需要稳健的RCT来确定将睾酮治疗纳入POI女性标准激素治疗方案中的获益和风险。

Potential conflict of interest The author reports having received honoraria from Besins Healthcare, Biofemme, and Pfizer Australia and has been a consultant to Mayne Pharmaceuticals, Lawley Pharmaceuticals, Roche Pharmaceuticals, Astellas Pharmaceuticals, Theramex, and Que Oncology.

Source of funding Nil.

ORCID

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

参考文献

1. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926-37
2. Benetti-Pinto CL, Soares PM, Giraldo HP, Yela DA. Role of the different sexuality domains on the sexual function of women with premature ovarian failure. *J Sex Med* 2015;12:685-9
3. Gartoulla P, Bell RJ, Worsley R, Davis SR. Moderate-severely bothersome vasomotor symptoms are associated with lowered psychological general wellbeing in women at midlife. *Maturitas* 2015;81:487-92
4. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010;65:161-6
5. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:767-76
6. Biddle AK, West SL, D'Aloisio AA, Wheeler SB, Borisov NN, Thorp J. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: quality of life and health burden. *Value Health* 2009;12:763-72
7. Soman M, Huang LC, Cai WH, et al. Serum androgen profiles in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2019;26:78-93

8. Simpson ER, Davis SR. Minireview: aromatase and the regulation of estrogen biosynthesis-some new perspectives. *Endocrinology* 2001;142:4589–94
9. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SSC. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:1020–4
10. Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:340–6
11. Pretorius E, Arlt W, Storbeck KH. A new dawn for androgens: novel lessons from 11-oxygenated C19 steroids. *Mol Cell Endocrinol* 2017;441:76–85
12. Skiba MA, Bell RJ, Islam RM, Handelsman DJ, Desai R, Davis SR. Androgens during the reproductive years, what's normal for women? *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:5382–92
13. Nanba AT, Rege J, Ren J, Auchus RJ, Rainey WE, Turcu AF. 11-Oxygenated C19 steroids do not decline with age in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:2615–22
14. Skiba MA, Bell RJ, Islam RM, Karim N, Davis SR. Distribution of body hair in young Australian women and associations with serum androgen concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:1186–95
15. Zheng J, Islam RM, Skiba MA, Bell RJ, Davis SR. Associations between androgens and sexual function in premenopausal women: a cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:693–702
16. Sinha-Hikim I, Arver S, Beall G, et al. The use of a sensitive equilibrium dialysis method for the measurement of free testosterone levels in healthy, cycling women and in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1312–18
17. Rothman MS, Carlson NE, Xu M, et al. Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids* 2011;76:177–82
18. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1429–30
19. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847–53
20. Haring R, Hannemann A, John U, et al. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:408–15
21. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, Krishna M, Matsumoto AM, Jasuja R. A reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 2017;38:302–24
22. Handelsman DJ. Free testosterone: pumping up the tires or ending the free ride? *Endocr Rev* 2017;38:297–301
23. Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *Climacteric* 2019;22:429–34
24. Labrie F. Intracrinology. *Mol Cell Endocrinol* 1991;78:C113–18
25. Doldi N, Belvisi L, Bassan M, Fusi F, Ferrari A. Premature ovarian failure: steroid synthesis and autoimmunity. *Gynecol Endocrinol* 1998;12:23–8
26. Judd HL, Lucas WE, Yen SSC. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:793–8
27. Ushiyama T, Sugimoto O. Endocrine function of the peri- and postmenopausal ovary. *Horm Res* 1995;44:64–8
28. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2832–8
29. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson RJ. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3040–3
30. Miller K, Sessimo G, Schiller A, Schonfeld D, Burton S, Klibanski A. Androgen deficiency in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:561–7
31. Slemenda C, Longcope C, Peacock M, Hui S, Johnston CC. Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women. *J Clin Invest* 1996;97:14–21
32. Rariy CM, Ratcliffe SJ, Weinstein R, et al. Higher serum free testosterone concentration in older women is associated with greater bone mineral density, lean body mass, and total fat mass: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:989–96
33. Lee JS, LaCroix AZ, Wu L, et al. Associations of serum sex hormone-binding globulin and sex hormone concentrations with hip fracture risk in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1796–803
34. Yuki A, Ando F, Otsuka R, Shimokata H. Low free testosterone is associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. *Geriatr Gerontol Int* 2015;15:326–33
35. Davis SR, McCloud PI, Strauss BJG, Burger HG. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995;21:227–36
36. Anastasi JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1998;91:12–15
37. Zuckerman-Levin N, Frolova-Bishara T, Militianu D, Levin M, Aharon-Peretz J, Hochberg Z. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4820–7
38. Islam MR, Bell RJ, Green S, Page M, Davis SR. Efficacy and safety of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:754–66
39. Miller KK, Biller BM, Beauregard C, et al. Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1683–90
40. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3418–26
41. Archer JS, Love-Geffen TE, Herbst-Damm KL, Swinney DA, Chang JR. Effect of estradiol versus estradiol and testosterone on brain-activation patterns in postmenopausal women. *Menopause* 2006;13:528–37
42. Baldassarre M, Perrone AM, Giannone FA, et al. Androgen receptor expression in the human vagina under different physiological and treatment conditions. *Int J Impot Res* 2013;25:7–11
43. Heard-Davison A, Heiman JR, Kuffel S. Genital and subjective measurement of the time course effects of an acute dose of testosterone vs. placebo in postmenopausal women. *J Sex Med* 2007;4:209–17
44. Davis SR. Supplementary data-Intra-vaginal testosterone improves sexual satisfaction and vaginal symptoms associated with aromatase inhibitors. 2018.pdf. figshare. Dataset 2018. <https://doi.org/10.26180/5b6517ab522f4>
45. Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, et al. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med* 2015;12:358–73

46. Pacello PC, Yela DA, Rabelo S, Giraldo PC, Benetti-Pinto CL. Dyspareunia and lubrication in premature ovarian failure using hormonal therapy and vaginal health. *Climacteric* 2014;17:342–7
47. Davis M, Ventura JL, Wieners M, et al. The psychosocial transition associated with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency: illness uncertainty, stigma, goal flexibility, and purpose in life as factors in emotional health. *Fertil Steril* 2010;93:2321–9
48. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, et al. Depression in women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E278–87
49. Spoletini I, Vitale C, Pelliccia F, Fossati C, Rosano GM. Androgens and cardiovascular disease in postmenopausal women: a systematic review. *Climacteric* 2014;17:625–34
50. Jones RD, Hugh Jones T, Channer KS. The influence of testosterone upon vascular reactivity. *Eur J Endocrinol* 2004;151:29–37
51. Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H, McGrath BP, Davis SR. Evidence that parenteral testosterone may improve endothelium-dependent and -independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:158–61
52. Navarro-Dorado J, Orensanz LM, Recio P, et al. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries. *Life Sci* 2008;83:569–73
53. Davison S, Thippahawong J, Blanchard J, et al. Pharmacokinetics and acute safety of inhaled testosterone in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2005;45:177–84
54. Sievers C, Klotsche J, Pieper L, et al. Low testosterone levels predict all-cause mortality and cardiovascular events in women: a prospective cohort study in German primary care patients. *Eur J Endocrinol* 2010;163:699–708
55. Davis SR, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women—the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:980–92
56. Schaffrath G, Kische H, Gross S, et al. Association of sex hormones with incident 10-year cardiovascular disease and mortality in women. *Maturitas* 2015;82:424–30
57. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456–88
58. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health process of care for management of hypoactive sexual desire disorder in women. *Mayo Clin Proc* 2018;93:467–87
59. Floter A, Carlstrom K, von Schoultz B, Nathorst BJ. Administration of testosterone undecanoate in postmenopausal women: effects on androgens, estradiol, and gonadotrophins. *Menopause* 2000;7:251–6
60. Buckler HM, Kalsi PK, Cantrill JA, Anderson DC. An audit of oestradiol levels and implant frequency in women undergoing subcutaneous implant therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:445–50
61. Advisory Committee Briefing Document Intrinsa® (testosterone transdermal system) 2 December 2004. NDA No. 21-769 Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc. Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. 2009. Available from: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170405114619/> https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4082B1_01_A-P&G-Intrinsa.pdf [accessed 20 April 2019]
62. Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen therapy. *N Engl J Med* 2008;359:2005–17
63. Panay N, Al-Azzawi F, Bouchard C, et al. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric* 2010;13:121–31
64. Shifren J, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 study. *Menopause* 2006;13:770–9
65. Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3489–510
66. Bachelot A, Nicolas C, Gricourt S, et al. Poor compliance to hormone therapy and decreased bone mineral density in women with premature ovarian insufficiency. *PLoS One* 2016;11:e0164638

文后点评

早绝经和早发性卵巢功能不全(POI)的女性是早于平均绝经年龄卵巢功能丧失,卵巢不再产生足够的对身体健康至关重要的性激素,包括雌孕激素和雄激素,进而可能提早出现更年期症状,如潮热、焦虑、情绪低落、疲劳、体力下降、记忆力减退、注意力不集中和性功能受损,以及生育困难甚至不孕等局部、全身症状和神经精神症状,严重影响生活质量。早绝经和POI女性随时间进展,还可能出现体重增加、糖脂代谢异常,使她们易患2型糖尿病和早期心血管疾病,进行性骨质流失导致骨质疏松症和脆性骨折,以及过早死亡。其机制和最佳治疗方案仍不确定。但目前的研究已证实,激素补充治疗(HRT)可缓解早绝经和POI女性的大多数症状,并可预防早发性代谢异常、心血管疾病、骨质流失和骨折风险,因此早发现、早诊断和早治疗对这部分人群及早干预显然尤其重要。

同时由于低雄激素状态,报告有性功能障碍的患者,持续的性功能障碍会导致人际关系紧张、不和谐,并影响生活质量。目前女性睾酮治疗的唯一循证适应证是治疗绝经后性欲低下并伴有相关个体痛苦的女性。本文就早绝经和POI女性的睾酮不足,雄激素应用进行了文献综述,临床研究数据显示,证据不支持使用睾酮处方来预防心血管疾病和代谢异常、骨质流失、肌肉减少症或认知能力下降,或改善绝经后女性的幸福感和情绪低落。有关用睾酮治疗早绝经和POI女性的数据有限。虽然在POI女性中,缺乏评估睾酮治疗性欲减退(HSDD)效果的研究,但对全身HRT仍存在HSDD的女性,进行试验性睾酮治疗是合理的。并且建议如果处方,睾酮应通过透皮或非口服制剂给药,口服睾酮治疗吸收后不可预测的全身反应,并可能产生不良的脂质效应,故不推荐任何超生理睾酮浓度的制剂。强烈反对使用复合睾酮制剂和注射用药。需要注意的是,药物吸收存在显著个体间差异,在治疗后数周内可能看不到性欲改善的效果,且并非所有女性都会受益。因此,如果在6个月内没有获益,则应停止治疗。不良反应与雄激素作用和剂量有关,因此避免超生理睾酮浓度,获得益处并继续使用睾酮的女性必须定期检查雄激素过多的迹象,并定期监测其睾酮水平。此外,睾酮对骨骼健康有潜在益处,但关于睾酮治疗对骨骼和肌肉健康影响的数据不足以为临床实践提供信息。迫切需要稳健的随机对照研究来确定在POI女性的标准激素治疗方案中纳入睾酮治疗的获益和风险。

由于早绝经和POI病因不同,需要进一步证实,特别是在不同原因诱发早绝经和POI的女性中,HRT和雄激素疗法的长期影响更值得研究。

(长春市妇产医院 阴春霞)



综述

过早或早期双侧卵巢切除术：2021年更新

Premature or early bilateral oophorectomy: a 2021 update

W. A. Rocca^{a,b,c}, M. M. Mielke^{a,b,c}, L. Gazzuola Rocca^a and E. A. Stewart^{c,d,e}

^aDivision of Epidemiology, Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ^bDepartment of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ^cWomen's Health Research Center, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ^dDepartment of Surgery, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ^eDivision of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

马颖 张瑶 译 张淑兰 校

摘要

在这篇受邀综述中，我们讨论了一些关于过早（<40岁）或早期（40~45岁）双侧卵巢切除术尚未解决和有争议的问题。首先，我们阐明了一些术语。第二，总结了双侧卵巢切除术的远期有害后果。第三，讨论了目前科学证据证明的绝经前女性双侧卵巢切除术预防卵巢癌的限制性适应证。第四，解释了双侧卵巢切除术后进行雌激素替代治疗的重要性。激素替代治疗适用于双侧卵巢切除术后直至预期自然绝经年龄，与早发性或早期原发性卵巢功能不全一样。第五，讨论了童年不良经历，成年不良经历，心理健康，妇科症状与双侧卵巢切除术之间的关系。几十年来，双侧卵巢切除术的接受和普及，以及即使在缺乏科学证据支持的情况下仍持续存在，表明涉及与性、性别、生殖、文化信仰和社会经济结构等相关的非医学因素。我们讨论了其中一些非医学因素以及在这一领域进行更多研究的必要性。

ARTICLE HISTORY

Received 22 January 2021
Revised 9 February 2021
Accepted 12 February 2021
Published online 15 March 2021

关键词

双侧卵巢切除术；
早发性卵巢功能不全；
早期卵巢功能不全；
雌激素替代治疗；
基因变异；卵巢癌；
癌症预防

引言和术语

在这篇受邀综述中，我们讨论了一些有关过早或早期双侧卵巢切除术尚未解决和有争议的问题。这不是一项系统综述，而是基于直接临床或研究经验来进行评论。绝经前女性双侧卵巢切除术的部分困惑源于用词不准确。如果我们认为卵泡活动在46岁或以上自然停止是生理现象或“正常”的，那么在46岁之前发生的卵泡活动停止可以被认为是早发（<40岁）或早期（40~45岁）的。卵巢功能过早或早期停止可能是原发性的，即没有已知的原因（特发性），也可能继发于已知疾病或内外科的干预。双侧卵巢切除术导致卵巢功能突然完全丧失，后果可能比自然发生的过早或早期卵巢功能不全更严重。

双侧卵巢切除术常被错误地称为手术绝经。因为绝经是指月经连续停止12个月及以上，所以绝经这一术语被错误地暗示为子宫是关键器官^[1,2]。历史上引用绝经一词是因为当时推断卵巢功能的唯一方法通过卵巢对子宫

（子宫内膜）的影响。事实上，如果切除子宫，但保留卵巢，女性将经历手术绝经，但卵巢功能不会停止。在没有子宫和月经的情况下来确定卵巢功能停止的时间是很困难的^[2]。因此，明确区分卵巢功能的停止和子宫功能的停止可能对临床医生和普通民众非常有帮助。

我们使用术语双侧卵巢切除术而不是双侧输卵管卵巢切除术，因为后者意味着同时切除卵巢和输卵管，我们认为，手术切除每个器官必须基于科学证据。近年来，有人提倡切除输卵管而不是切除卵巢来预防卵巢癌^[3,4]。然而，这种所谓的“机会性输卵管切除术”的癌症预防效果仍有争议^[5,6]。本文将重点讨论双侧卵巢切除术联合或不联合其他盆腔器官（子宫、输卵管或其他结构）的切除，因为我们最感兴趣的是生殖系统内分泌部分的破坏。

与大多数生物学事件一样，卵巢功能不全从早发到早期以及从早期到生理性（或“正常”）的转变是连续而非独立的。因此，所有的年龄界值都是任意的，并基于

医学文献中5岁为一年龄组的常规使用。与大多数作者一致,当卵巢功能不全发生在40岁之前(<40岁),我们使用早发性卵巢功能不全这一术语。另一方面,我们使用年龄≤45岁作为“早期”和“生理性”绝经的临界值。有些作者使用<45岁作为临界值,而在一些研究中45岁是否包括在内还不明确。我们希望报告未来研究的作者,精确确定他们使用的年龄临界值。

在双侧卵巢切除术的背景下,我们使用雌激素替代疗法(Estrogen replacement therapy, ERT)这一术语。如果因手术导致卵巢功能停止并接受雌激素治疗(如果子宫也被切除,则最常使用非对抗性雌激素),这种卵巢切除术后的治疗应该被认为是雌激素的“替代”治疗。在这些女性中雌激素的应用相当于给接受甲状腺切除术治疗甲状腺癌的女性补充甲状腺激素。相反,当女性达到自然绝经年龄46岁或以上并被处方雌激素治疗更年期症状时,使用术语雌激素治疗可能更正确^[7,8]。

双侧卵巢切除术的远期有害后果

子宫切除术时行“择期”、“附带的”或者“预防性”双侧卵巢切除术,在二十世纪和二十一世纪的前十年非常常见。选择这种手术的基本原理是卵巢是卵子的来源,除了生殖以外不是必须的。这个错误在于认为卵巢主要是生殖器官而不是内分泌器官。认为卵巢激素,主要是雌激素和孕激素只对生殖器官(如子宫或乳房)有重要影响,而对生殖系统以外的组织、器官和系统的影响并不重要(例如对心血管系统、骨骼或大脑的影响)。此外,无论是在绝经前还是绝经后均未考虑卵巢雄激素的作用^[6]。

由于卵巢癌通常发现较晚,预后较差,因此预防性切除卵巢被认为是合理的,即使卵巢是完全健康的。如果在绝经前双侧卵巢切除术没有内分泌方面的不良后果,则该手术具有极好的成本效益比。然而,在2005年左右,Parker等人提出了成本效益比可能不支持双侧卵巢切除术,因为卵巢切除术后总生存率显著降低^[9,10]。随后在三项主要研究中证明了双侧卵巢切除术的有害并发症,这里按时间顺序列出:梅奥诊所卵巢切除术和衰老队列研究(2006年起),护士健康研究(Nurses'Health Study, NHS)(2009年起)和英国国家数据库(2017年)^[11-16]。尽管这三项研究在方法上存在重大差异,但它们提供了大量一致的证据,反对在卵巢癌一般风险的女性中使用预防性双侧卵巢切除术。

梅奥诊所项目包括两项独立的研究,即梅奥诊所卵巢切除术与衰老队列研究-1(MOA-1)和卵巢切除术与衰老队列研究-2(MOA-2)。MOA-1纳入1950~1987年期间行双侧卵巢切除术的女性,MOA-2纳入1988~2007年期间行双侧卵巢切除术的女性^[17]。在这两项研究中,接受双侧卵巢切除术的女性和参照女性均来自同一个地区(Olmsted County, MN, USA)。参照女性是采样时(索引日期)未接受双侧卵巢切除术的一般人群中所有女性的随机样本。因此,大部分参照女性未接受任何妇科手术。从医疗记录中提取有关手术适应证、手术实际情况和病理学的详细信息^[17,18]。

MOA-1结果显示,<45岁的双侧卵巢切除术显著增加总死亡率、心血管病死亡率、神经和精神疾病死亡率^[11,19,20]。此外,双侧卵巢切除术与认知障碍或痴呆(≤48岁)、帕金森病、抑郁症状、焦虑症状和青光眼(<43岁)的发生率增加相关^[21-24]。ERT治疗可以部分降低总死亡率、心血管死亡率,以及认知障碍或痴呆的发生风险,但不降低帕金森病、抑郁症状、焦虑症状或青光眼的发生风险(提示性差异:样本不足以进行正式的统计学检验)。

MOA-2结果显示,<46岁的双侧卵巢切除术与发生抑郁症、高脂血症、心律失常、冠状动脉疾病、关节炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病和骨质疏松症的发生风险增加相关。此外,双侧卵巢切除术与18种慢性病(被视为共病评分)的加速积累有关^[12,13]。在接受ERT治疗至46岁或更长时间的女性中,部分相关性降低(提示性差异;仅对骨质疏松症的影响有统计学意义)。单独考虑慢性疾病的分析显示,与慢性肾脏疾病和不宁腿综合征相关^[25,26]。在接受ERT治疗至46岁或更长时间的女性中,慢性肾病的相关性部分降低,但不宁腿综合征的相关性未降低(提示性差异)。最后,在脑成像研究中,双侧卵巢切除术与内侧颞叶结构异常相关^[27]。

NHS纳入了来自美国各地的大样本志愿女性。将接受子宫和双侧卵巢切除术的女性与接受子宫切除术但保留卵巢的参照女性进行比较。手术类型为自行报告。平均随访时间为24年。双侧卵巢切除术与总死亡率和致死性非致死性冠心病的风险增加显著相关。作者还报告乳腺癌、卵巢癌和总体癌症的发病率显著降低;然而,肺癌的发病率和癌症总死亡率增加。年龄<50岁接受双侧卵巢切除术且未接受ERT治疗的女性全因死亡率、冠心病和卒中的风险显著增加^[14]。

在NHS关注长期死亡率(随访28年)的第二份报告

中,作者报告了与较低的卵巢癌和乳腺癌死亡风险相关(<47.5岁)。然而,所有年龄段的双侧卵巢切除术都与全因死亡率、肺癌、结直肠癌、总体癌症、冠心病和心血管疾病等死亡率显著增加相关。在年龄<50岁接受双侧卵巢切除术且从未接受ERT的女性全因死亡风险增加^[15]。一些相关性被ERT治疗减弱(提示性差异)。

英国的研究是在全国范围内进行的,使用了英国医疗事件统计数据库和全国死亡和贫困登记库。接受子宫及双侧卵巢切除的女性与子宫切除并保留至少一个卵巢(卵巢保留)的对照女性进行比较。保留卵巢的女性因缺血性心脏病和癌症住院的风险较低。此外,她们的全因死亡率、心脏病和癌症的死亡率均较低^[16]。没有关于ERT治疗的数据。

总之,绝经前女性双侧卵巢切除术是一个独特的医源性事件,导致突然和完全的内分泌紊乱。据推测,卵巢激素的突然丧失会导致细胞、组织、器官和系统水平上的一些基本衰老过程发生改变,从而导致如多种疾病、虚弱和生存率降低等临床表现。临床显示并使用DNA生物标记物(DNA甲基化)证实,绝经前女性的雌激素剥夺加速了整体衰老进程^[6,8,12,13,28-32]。

何时应行双侧卵巢切除术?

我们的建议是,未达到自然绝经,尤其是年龄小于46岁的女性,不应考虑双侧卵巢切除术,但患有原发性或转移性卵巢癌以及具有较高卵巢癌遗传风险的女性除外。最常见的高危变异是在*BRCA-1*或*BRCA-2*基因。幸运的是,这些变异在一般人群中很少见。有卵巢癌阳性家族史被认为不足以证明卵巢切除术是合理的,但进行基因检测可能是合理的。图1简单总结了做双侧卵巢切除术决策所涉及的步骤。三个关键问题仍有部分未得到回答^[31]:

- (1) 哪些人应该接受基因检测?
- (2) 哪些人应该接受双侧卵巢切除术?
- (3) 哪些人应该接受雌激素替代疗法?

在一般人群中对所有女性筛查*BRCA-1*或*BRCA-2*变异是有争议的,目前不推荐。事实上,2014年,美国预防服务工作组(US Preventive Services Task Force)建议,不要对没有阳性家族史的女性进行基因检测和咨询^[8,33]。不幸的是,阳性家族史的定义并不精确。例如,一级亲属中的阳性家族史取决于有风险亲属的数量,在疾病仅限

于女性的情况下,则取决于姐妹的数量。一些作者建议使用明确的阳性病史操作性定义,例如,两名或两名以上确诊为上皮性卵巢癌的一级亲属^[34]。不幸的是,女性可能不知道诊断时的确切年龄或组织学类型。有乳腺癌或卵巢癌阳性家族史的女性是否应该接受基因检测仍然不明确,女性的个人特征(如生育史、婚姻状况、教育、个人喜好)或医生的偏好(如培训、对已发表指南的接受情况、既往患者的经验、经济奖励)可能会影响决定。

如果基因检测呈阳性,则该女性必须决定是否采取预防措施以降低患乳腺癌和卵巢癌的风险(图1)。但女性很难对假设的疾病(有一定比例的风险)而不是已患的疾病采取措施。到70岁时,携带*BRCA-1*变异的女性患乳腺癌的风险为72%,患卵巢癌的风险为44%;对于*BRCA-2*变异,患乳腺癌的风险为69%,患卵巢癌的风险为17%^[8,31]。推荐*BRCA-1*突变和*BRCA-2*突变的女性分别在35~40岁和40~45岁时进行双侧卵巢切除术,可显著降低患癌症风险。不幸的是,46岁前接受双侧卵巢切除术的女性发生癌症外长期发病率和死亡率的风险最高^[12,13,29,31]。

基因检测阳性的女性和她们的医生必须权衡两组疾病的发病和死亡风险,即癌症和非癌症(主要是心血管疾病和痴呆)。从总体人群的角度来看,预防措施的设计应该最大限度地减少癌症或其他慢性疾病结局,或两者兼而有之。这些目标可以结合在正式的成本效益分析中^[35]。然而,就个体而言,将一定比例的患癌风险转化为可能导致严重长期影响的手术,仍然是困难和违反直觉的。例如,携带*BRCA-2*突变的女性到70岁时患卵巢癌的风险为17%,是否足以证明在40~45岁时进行双侧卵巢切除术是合理的?双侧卵巢切除术具有成本效益的风险百分比是多少^[6]?

在这种复杂的情况下,通过确定其他因素来预测哪些携带*BRCA-1*或*BRCA-2*变异的女性会患上癌症,以及确定可以预测手术后除癌症外主要并发症的其他因素,个体化进行双侧卵巢切除术的决定将是有益的^[8,29,31]。或者更根本的解决方案是开发出早期和非侵袭性的早期卵巢癌生物标志物(例如非常敏感的血液标志物或影像技术)。这些生物标志物的开发是未来工作的重要领域。

是否推荐雌激素替代治疗?

如果女性和她的医生决定进行双侧卵巢切除术,那么他们需要对卵巢激素突然丧失所造成的有害后果采

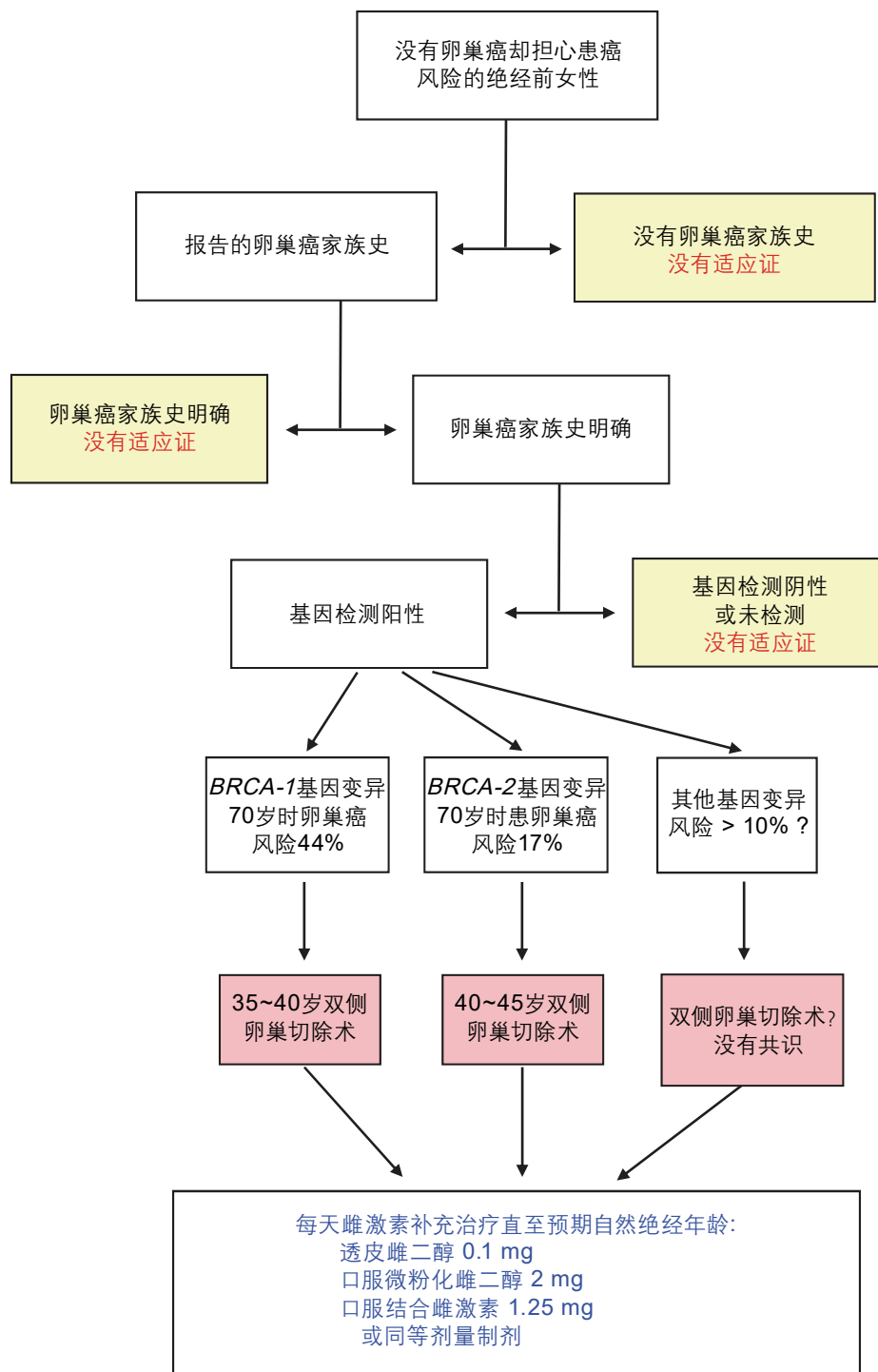


图1. 考虑双侧卵巢切除预防卵巢癌的女性决策流程图。

取预防措施。一种方法是在足够长的时间内使用足够剂量的 ERT (图1)。然而, 女性很难应用10年或更长时间的ERT来预防目前不存在, 以及将来可能会发生也可能不会发生的疾病。接受这种治疗的障碍可能包括费用、

对生活方式的干扰、副作用以及对ERT可能导致其他疾病的担忧。使用ERT的两个主要问题是血栓栓塞和癌症(主要是乳腺癌)的风险增加。癌症阳性家族史或对癌症的普遍恐惧是双侧卵巢切除术的主要决定因素, 同样

的恐惧可能是ERT遵从性的障碍。

不幸的是，妇女健康倡议（Women's Health Initiative, WHI）临床试验的结果对雌激素治疗的应用产生了深远而持久的影响，即使是在早发性或早期绝经的女性中也是如此^[36,37]。此外，将WHI中雌激素加孕激素试验的结果推广到接受子宫切除术后进行非对抗性雌激素治疗的女性，掩盖了数据。事实上，在WHI试验中，接受双侧卵巢切除术和子宫切除术的女性在60岁之前开始使用非对抗性雌激素降低了总体长期死亡率并具有良好的安全性^[38]。然而，困惑和不确定性仍然存在，长期依从性可能较低^[39-41]。

此外，尚无关于ERT最佳剂量、给药途径或治疗时长的科学证据。经过一些主要的简化，通常建议在双侧卵巢切除术后使用透皮17-雌二醇100 μg/d（或更高），或等效性治疗药物，手术后立即开始并持续到50~51岁（图1）^[32]。ERT的最佳剂量应使血液中的雌二醇水平接近早卵泡期的生理水平。然而，最佳剂量可能因人而异（个体化最佳剂量）^[32,42,43]。

这些建议是基于判断和外推，但尚未经过充分的临床试验验证。此外，还需要研究以确定基因变异或其他个人特征来预测预防有害后遗症的ERT最佳剂量（个体化预防）。50~51岁后继续接受雌激素治疗的成本效益比仍然不清楚，遵循治疗自然绝经后更年期症状的一般指南^[7,8,31]。

心理健康与双侧卵巢切除术有关吗？

尽管越来越多的证据表明双侧卵巢切除术有严重的后遗症，而且对于患癌风险平均的女性来说，成本收益比是不可接受的，但许多女性及其医生仍继续选择双侧卵巢切除术^[6,9,10,29]。因此，重要的是要理解这种做法的历史依据，以及为什么即使在没有科学依据的情况下它仍然存在。

从妇科医生的角度来看，他们的培训和实践主要集中在其他妇科疾病上（如卵巢癌）。此外，由于妇科是一门外科专业，远期后遗症可能在手术10年之后出现，这些女性将在社区医生、内科、精神病科或更年期诊所报告其后遗症^[6]。从历史上看，妇科医生并没有意识到手术的远期后遗症。

从女性的角度来看，有一些因素可能会影响她们接受大手术和切除生殖器官的意愿。其中包括非医学因素，可能与性、性别、生殖、心理健康、文化信仰和社会经济结构有关。例如，心理健康问题和妇科手术之间可能存

在某种相互作用。一项研究表明，童年经历过不良事件的女性接受双侧卵巢切除术的风险更高^[44,45]。同样，焦虑、抑郁、躯体形式障碍和人格障碍，无论是单独还是联合，被发现与接受双侧卵巢切除术的风险较高有关^[46]。

不幸的是，这些女性可能意识到也可能没有意识到心理健康和妇科健康之间可能存在相关性。此外，女性常常对过去创伤经历处于经验性回避状态。这种情况在精神分析文献中被称为否认^[44]。此外，初级保健医生、妇科医生和精神科医生通常没有接受足够的培训和经验，无法识别情绪体验、心理健康和妇科健康之间的联系。根据我们的工作，我们建议在一般人群中可能有四个主要的女性群体接受双侧卵巢切除术，如图2所示。

在第一组（图2，组1）中，女性没有公认的精神疾病史或童年不良事件，并决定进行手术，因为她们症状严重，对可用的治疗无效或未得到充分治疗。其中一些女性确诊患有可以解释这些症状的子宫或盆腔疾病（如子宫肌瘤或子宫内膜异位症）。在这些情况下，手术可能被认为是解决症状的唯一办法。然而，妇科症状的可能控制必须与长期躯体和神经后遗症的风险进行权衡。

在第二组（图2，组2）中，女性经历了一次或多次童年不良事件，一些女性后来也经历了成年不良事件。例如，童年时期遭受过情感、身体或性暴力的女性，可能在以后的生活中选择实施同样暴力的伴侣。其中一些女性以后可能出现精神障碍，童年或成年不良事件和精神障碍的结合可能导致出现妇科症状、对妇科症状（如大出血）的过度反应或疼痛阈值降低。

在第三组（图2，组3）中，有童年不良事件的女性没有发生精神疾病，或者疾病未被护理人员识别。在这些女性中，童年事件似乎与妇科症状的发展、对妇科症状的过度反应或者对疼痛的耐受性降低直接相关，而不需要精神疾病的介导。其中很多女性在转诊时被直接询问妇科症状或疼痛时，可能不会报告曾遭受过童年不良事件。一些不良事件可能仅在重大精神疾病的背景下报告，如重度抑郁发作或企图自杀。因此，这些事件可能只能通过查看既往病历来识别^[44,45]。

最后，在第四组（图2，组4）中，女性没有经历过童年不良事件或从未报告过这些事件。其中一些女性后来发生了精神疾病，这些疾病可能导致出现妇科症状，对症状的反应过度或疼痛阈值降低。这一机制在患有躯体形式障碍的女性身上得到了很好的说明，她们因症状不符合公认的临床状况而反复向数位医护人员寻求治疗。其中很多女性接受了腹部和盆腔的反复手术^[46]。

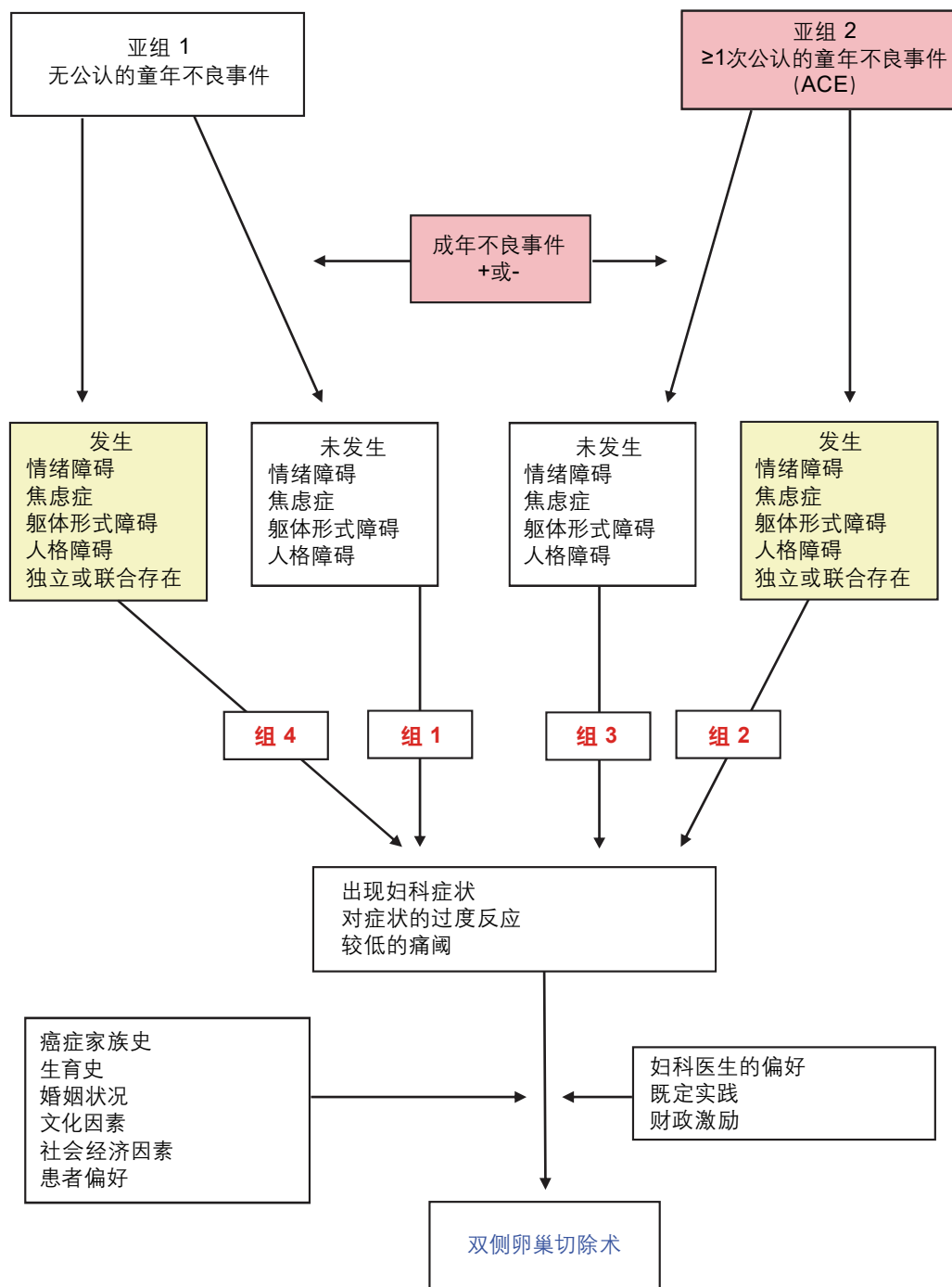


图2. 确定具有不同心理健康状况和妇科症状的四组女性。组1, 既无童年不良经历, 也无确诊的精神疾病; 组2, 有童年不良经历和确诊的精神疾病; 组3, 有童年不良经历, 但没有确诊的精神疾病; 组4, 无童年不良经历, 但有确诊的精神疾病。

结论

双侧卵巢切除术的历史是一个很好的例子, 证明随着时间的推移, 需要持续评估内科和外科实践^[6]。今天可能被认为是适当的内科或外科治疗, 明天就可能变得过

时或被认为是有害的。不幸的是, 医学史有一长串这样的“错误”, 应该为患有妇科疾病的女性提供更安全、侵入性更小的治疗选择^[10]。

Potential conflict of interest E. A. Stewart has no conflicts of interest directly related to the subject of this article. However, over the past 36 months she has the following conflicts of interest related to uterine fibroids: she has been a consultant for AbbVie, Bayer, ObsEva and Myovant; she has received research support from the National Institutes of Health related to uterine fibroids (P50HS023418) and holds a patent for Methods and Compounds for Treatment of Abnormal Uterine Bleeding (US 6440445), which has no commercial activity; and she has received royalties from UpToDate and payments for the development of educational content from the Med Learning Group, PER, Massachusetts Medical Society and Peer View. M. M. Mielke has no conflicts of interest directly related to the subject of this article. However, she has consulted for Biogen and Brain Protection Company related to blood-based biomarkers of Alzheimer's disease.

Source of funding W. A. Rocca and M. M. Mielke are funded by the National Institutes of Health [U54 AG044170], [RF1 AG055151]; L. Gazzuola Rocca and E. A. Stewart do not receive external funding.

参考文献

- [1] Utian WH. Semantics, menopause-related terminology, and the STRAW reproductive aging staging system. *Menopause*. 2001;8:398–401.
- [2] Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity. *Brain Res*. 2011;1379:188–98.
- [3] ACOG Committee Opinion No. 774: Opportunistic salpingectomy as a strategy for epithelial ovarian cancer prevention. *Obstet Gynecol*. 2019;133:e279–e284.
- [4] Nezhat C, Vang N, Tanaka PP, et al. Optimal management of endometriosis and pain. *Obstet Gynecol*. 2019;134:834–839.
- [5] van Lieshout LAM, Steenbeek MP, De Hullu JA, et al. Hysterectomy with opportunistic salpingectomy versus hysterectomy alone. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8:CD012858.
- [6] Stewart EA, Missmer SA, Rocca WA. Moving beyond reflexive and prophylactic gynecologic surgery. *Mayo Clin Proc*. 2021;96:291–294.
- [7] The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24:728–753.
- [8] Kingsberg SA, Larkin LC, Liu JH. Clinical effects of early or surgical menopause. *Obstet Gynecol*. 2020;135:853–868.
- [9] Parker WH, Broder MS, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol*. 2005;106:219–226.
- [10] Olive DL. Dogma, skepticism, and the analytic method: the role of prophylactic oophorectomy at the time of hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 2005;106:214–215.
- [11] Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7:821–828.
- [12] Rocca WA, Gazzuola-Rocca L, Smith CY, et al. Accelerated accumulation of multimorbidity after bilateral oophorectomy: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:1577–1589.
- [13] Rocca WA, Gazzuola Rocca L, Smith CY, et al. Bilateral oophorectomy and accelerated aging: cause or effect? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72:1213–1217.
- [14] Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol*. 2009;113:1027–1037.
- [15] Parker WH, Feskanich D, Broder MS, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol*. 2013;121:709–716.
- [16] Mytton J, Evison F, Chilton PJ, et al. Removal of all ovarian tissue versus conserving ovarian tissue at time of hysterectomy in premenopausal patients with benign disease: study using routine data and data linkage. *BMJ*. 2017;356:j372.
- [17] Rocca WA, Gazzuola Rocca L, Smith CY, et al. Cohort profile: the Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging-2 (MOA-2) in Olmsted County, Minnesota (USA). *BMJ Open*. 2017;7:e018861.
- [18] Rocca WA, Gazzuola Rocca L, Smith CY, et al. Personal, reproductive, and familial characteristics associated with bilateral oophorectomy in premenopausal women: a population-based case-control study. *Maturitas*. 2018;117:64–77.
- [19] Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased mortality for neurological and mental diseases following early bilateral oophorectomy. *Neuroepidemiology*. 2009;33:32–40.
- [20] Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2009;16:15–23.
- [21] Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007;69:1074–1083.
- [22] Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2008;70:200–209.
- [23] Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2008;15:1050–1059.
- [24] Vajaranant TS, Grossardt BR, Maki PM, et al. Risk of glaucoma after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2014;21:391–398.
- [25] Kattah AG, Smith CY, Gazzuola Rocca L, et al. CKD in patients with bilateral oophorectomy. *CJASN*. 2018;13:1649–1658.
- [26] Huo N, Smith CY, Gazzuola Rocca L, et al. Association of premenopausal bilateral oophorectomy with restless legs syndrome. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2036058.
- [27] Zeydan B, Tosakulwong N, Schwarz CG, et al. Association of bilateral salpingo-oophorectomy before menopause onset with medial temporal lobe neurodegeneration. *JAMA Neurol*. 2019;76:95–100.
- [28] Levine ME, Lu AT, Chen BH, et al. Menopause accelerates biological aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113:9327–9332.
- [29] Rocca WA, Gazzuola Rocca L, Smith CY, et al. Loss of ovarian hormones and accelerated somatic and mental aging. *Physiology (Bethesda)*. 2018;33:374–383.
- [30] Lu S, Xu F, Hu W, et al. SCD1 methylation in subcutaneous adipose tissue associated with menopausal age. *Climacteric*. 2019;22:395–402.
- [31] Rocca WA. Difficult decisions in women at high genetic risk for cancer: toward an individualized approach. *Menopause*. 2020;27:727–729.
- [32] Kaunitz AM, Faubion S. Surgical menopause: health implications and hormonal management. *Menopause*. 2020;28:1–3.
- [33] Moyer VA. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;160:271–281.
- [34] Sutcliffe S, Pharoah PD, Easton DF, et al. Ovarian and breast cancer risks to women in families with two or more cases of ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2000;87:110–117.
- [35] Manchanda R, Legood R, Antoniou AC, et al. Specifying the ovarian cancer risk threshold of 'premenopausal risk-reducing salpingo-oophorectomy' for ovarian cancer prevention: a cost-effectiveness analysis. *J Med Genet*. 2016;53:591–599.
- [36] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321–333.

- [37] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-1712.
- [38] Manson JE, Aragaki AK, Bassuk SS, et al. Menopausal estrogen-alone therapy and health outcomes in women with and without bilateral oophorectomy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2019;171:406-414.
- [39] Donneyong MM, Chang TJ, Roth JA, et al. The Women's Health Initiative Estrogen-alone Trial had differential disease and medical expenditure consequences across age groups. *Menopause*. 2020;27:632-639.
- [40] Chubaty A, Shandro MT, Schuurmans N, et al. Practice patterns with hormone therapy after surgical menopause. *Maturitas*. 2011;69:69-73.
- [41] Domchek S, Kaunitz AM. Use of systemic hormone therapy in BRCA mutation carriers. *Menopause*. 2016;23:1026-1027.
- [42] Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, et al. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*. 2015;18:483-491.
- [43] Faubion SS, Files JA, Rocca WA. When lowest dose for shortest amount of time does not apply. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016;25:416-417.
- [44] Gazzuola Rocca L, Smith CY, Grossardt BR, et al. Adverse childhood or adult experiences and risk of bilateral oophorectomy: a population-based case-control study. *BMJ Open*. 2017;7:e016045.
- [45] Gazzuola Rocca L, Smith CY, Stewart EA, et al. Adverse childhood experiences and adult abuse are predictors of hysterectomy and oophorectomy. *Maturitas*. 2017;106:95-96.
- [46] Gazzuola Rocca L, Smith CY, Bobo WV, et al. Mental health conditions diagnosed before bilateral oophorectomy: a population-based case-control study. *Menopause*. 2019;26:1395-1404.

文后点评

卵巢对女性来说除了生殖功能外，其所分泌的雌激素对心血管、骨骼或大脑等生殖系统以外的组织器官的影响同样非常重要。但并非所有妇科医生均意识到这一点，他们关注的主要是妇科疾病本身。而普通民众对此更知之甚少。因此作为预防卵巢癌和乳腺癌的双侧卵巢切除术经常被应用于临床，甚至在没有科学依据的情况下仍然存在。而绝经前女性双侧卵巢切除术导致雌激素的突然丧失，可能会引起细胞、组织、器官和系统水平上的一些基本衰老过程发生改变，从而引起各种临床问题的发生。



多项研究已证实绝经前女性，尤其46岁之前行双侧卵巢切除术后总生存率显著降低，远期并发症如心血管疾病、神经精神疾病、认知障碍等多种疾病风险显著增加，甚至肺癌，结直肠癌，总体癌症的风险亦增加。而术后ERT可减少这些不良后果。但目前尚无关于ERT最佳剂量、给药途径或治疗时长的科学证据。通常建议双侧卵巢切除术后应立即开始ERT并持续到预期自然绝经年龄50-51岁，推荐最佳剂量应使E2水平接近早卵泡期的生理水平。

对于绝经前尤其是年龄小于46岁的女性，除非患有卵巢癌或具有较高卵巢癌遗传风险，不应考虑双侧卵巢切除术。最常见的高危变异是BRCA-1或BRCA-2基因。推荐BRCA-1突变和BRCA-2突变的女性分别在35~40岁和40~45岁时进行双侧卵巢切除术，可显著降低患癌症风险，但术后其远期并发症和死亡率风险又显著增加。因此应该综合考虑各种因素识别出哪些携带BRCA-1或BRCA-2变异的女性会患上癌症，个体化进行双侧卵巢切除术的决定是更合理的。当然更好的解决方案是开发出非侵袭性的早期卵巢癌生物标志物，这将是未来工作的重要领域。

双侧卵巢切除术的认知过程很好地证明了医学在不断的发展，今天正在实践的合理治疗明天就可能被证明是有缺陷的，因此需要不断地探索人体的奥秘，为患有妇科疾病的女性开发出更安全、更合理、侵入性更小的治疗方案。



(中国医科大学附属盛京医院 张淑兰)

综述

 OPEN ACCESS 

早发性卵巢功能不全女性的心脏健康及代谢情况

Cardiometabolic health in premature ovarian insufficiency

J. C. Stevenson^a , P. Collins^a, H. Hamoda^b, I. Lambrinoudaki^c, A. H. E. M. Maas^d, K. Maclaran^e and N. Panay^f 

^aNational Heart & Lung Institute, Imperial College London, Royal Brompton Hospital, London, UK; ^bDepartment of Gynaecology, King's College Hospital, London, UK; ^cSchool of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; ^dDepartment of Cardiology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; ^eDepartment of Gynaecology, Chelsea & Westminster Hospital, London, UK; ^fDepartment of Gynaecology, Queen Charlotte's and Chelsea & Westminster Hospitals, Imperial College London, London, UK

曹杨 王新颖 译 吕淑兰 校

摘要

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 的患病率现已接近4%，成为日益严重的公共健康问题。POI对骨骼和中枢神经系统有不良影响，并且可导致代谢及心血管功能紊乱，致使心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的风险大大增加。本文回顾了过早出现的卵巢功能减退对血脂和脂蛋白、葡萄糖和胰岛素代谢、体成分、凝血和血压的影响以及对代谢综合征和糖尿病发生的影响；研究了POI对血管内皮功能及导致动脉疾病的炎症的影响；回顾了激素补充疗法 (hormone replacement therapy, HRT) 对这些不同的代谢过程和心血管结局的影响。至关重要的一点是，POI女性接受激素治疗有助于预防CVD发生，且治疗至少应持续至正常绝经年龄。初步看来HRT的效果优于复方口服避孕药，但还需要通过更大规模的临床试验来确定最佳治疗方案。可能需要增加其他治疗措施来纠正POI女性现有的代谢异常，特别是必须鼓励患者关注饮食和体育锻炼等生活方式因素。

ARTICLE HISTORY

Received 9 January 2021
Revised 23 February 2021
Accepted 20 March 2021
Published online 25 June 2021

关键词

早发性卵巢功能不全；
血脂；葡萄糖和胰岛素；
体成分；凝血；
代谢综合征；糖尿病；
血压；内皮功能；炎症；
动脉粥样硬化；
激素补充疗法

引言

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 是一种40岁以下年轻女性患的高促性腺激素、低雌激素的疾病，是日益严重的公共卫生健康问题^[1]。以往引述POI患病率为1%，可能被低估了，最近的全球数据表明汇总后的POI患病率为3.7%，在中或低水平人类发展指数国家中可能会更高^[2]。POI与心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD)、骨质疏松症和神经系统疾病 (如痴呆症和帕金森病) 的风险增加有关。最近一项针对澳大利亚POI女性的大型研究证实，POI女性中过早出现的雌激素下降带来的疾病负担，她们到60多岁时患多种疾病的风险是50~51岁绝经女性的3倍^[3]。该研究纳入11种疾病，其中心血管代谢结局包括糖尿病、高血压、心脏病和卒中。Meta分析已经表明，POI是冠状动脉性心

脏病 (coronary heart disease, CHD)^[4]和CVD死亡^[5]的独立危险因素。澳大利亚这项研究^[3]进一步证实了POI增加心血管代谢性疾病的风险。

随着对危及生命疾病的医源性干预越来越成功，主要由手术和化疗/放疗引起的医源性POI发生率也将增加，相关的发病率和死亡率也将增加^[6]。最近一项针对POI女性的大型研究发现，与自发POI (8.8/1000女性-年) 和无POI (5.7/1000女性-年) 相比，手术POI女性 (11.3/1000女性-年) 的心血管风险主要复合结局指标更高^[7]。因此，需要特别关注医源性POI女性的潜在心血管代谢并发症。

本文的主要目的是：

- 回顾过早的低雌激素状态对心血管代谢风险因素的影响如何使POI女性易患CVD
- 提出如何将POI女性的心血管代谢风险降到最低，特别是通过激素补充疗法 (HRT)。

CONTACT J. C. Stevenson  j.stevenson@imperial.ac.uk  Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London SW3 6NP, UK.

© 2021 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, and is not altered, transformed, or built upon in any way.

尽管建议所有POI女性应补充激素至少至平均绝经年龄,但并非所有的研究都证实激素治疗的获益。这可能是由于研究的局限性或HRT的类型、持续时间、给药途径并未达到最佳方案。在英国开展的一项激素治疗有效性卵巢早衰研究(Premature Ovarian Insufficiency Study of Effectiveness of hormonal therapy, POISE)随机试验中,除骨骼健康和其他问题外,还应提供关于HRT与复方口服避孕药(combined oral contraceptive, COC)相比在心血管健康方面的优劣势的有用信息^[8]。未来的研究对确定POI女性长期影响心血管风险的所有决定因素,优化POI女性心血管和总体健康的关键战略干预措施至关重要^[9]。

代谢因素

血脂

绝经过渡期与血脂谱变化有关,低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平较高,高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)较低^[10],同样,POI女性的血脂谱也不理想。在一项英国的144 260例绝经后女性的队列研究中,4904例(3.4%)为自然早绝经,644例(0.4%)为手术早绝经。在调整了年龄、种族、体重指数(body mass index, BMI)、高血压和2型糖尿病的模式发现,与正常绝经年龄的绝经后女性相比,自发POI女性[危险比(hazard ratio, HR) 2.36, 95%可信区间(confidence interval, CI) 1.16~1.61; $P < 0.001$]和手术早绝经女性(HR 2.13, 95% CI 1.50~3.04; $P < 0.001$)的高脂血症风险都增加^[7]。一项对98例平均年龄49岁的POI女性的横断面病例对照研究显示,POI与总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的明显升高有关,对甘油三酯没有影响。但是该研究还发现,POI女性的HDL-C升高。而较高的血浆HDL-C可能对CHD有保护作用,不过有推测HDL-C的保护作用在绝经后女性中较弱^[11]。这与既往研究数据一致,即使校正了年龄和BMI,POI女性的血脂状况仍不理想^[12-14]。

体成分

绝经与体脂分布的变化以及中心和内脏脂肪的堆积有关。一些病例对照研究表明,尽管POI女性的总体BMI通常较低^[11],但与年龄匹配的绝经前女性(对照组)相比,POI女性的腰围和腰臀比均增加^[11,15-17]。与对照组

(注:卵巢功能正常的女性)相比,接受HRT的POI女性体成分的变化不太明显,肌肉脂肪含量或腰臀比没有显著差异^[18]。

葡萄糖

关于POI对血糖和胰岛素代谢影响的数据相互矛盾,但相关研究通常为小型队列研究。目前报道的两项最大规模的研究表明,尽管POI女性的BMI较低,但血糖水平显著高于对照组^[11],胰岛素敏感性显著低于对照组^[19]。但其他较小的研究未检测到POI女性的糖代谢差异^[14,20]。

凝血

即使在调整激素使用、年龄、BMI、既往静脉血栓栓塞史和吸烟状况后,与40~49岁的绝经女性相比,POI女性发生非手术相关静脉血栓栓塞的风险明显增加(HR 1.8, 95% CI 1.2~2.7)^[21]。手术早绝经(平均年龄43.6岁)与凝血因子、血小板功能和血管内皮功能标志物的改变有关^[22]。POI患者的系统性凝血和纤溶蛋白活化程度较低,表现为D-二聚体、白细胞、平均血小板体积和凝血酶原水平升高^[23]。

HRT对POI女性的代谢影响

目前还缺乏评估HRT对POI女性代谢影响的前瞻性数据,现有的数据通常是从其他原因引起的性腺功能低下或Turner综合征女性外推而来。大多数数据表明,雌激素替代治疗在脂质和葡萄糖代谢以及体成分方面可获益。在一组25例性腺功能低下的年轻女性(平均年龄31.9岁;范围18.5~42.2岁)的研究中发现,增加HRT的剂量(17 β -雌二醇1mg、2mg和4mg)可减少颈动脉内-中膜厚度,同时增加血清HDL-C,降低血糖水平^[24]。在一项对17例患有Turner综合征和POI女性的小型随机交叉研究中发现,口服结合雌激素或炔雌醇6个月均可以改善患者的高胰岛素血症^[25]。对25项研究涉及771例Turner综合征患者的Meta分析显示,与经皮治疗相比,接受口服雌激素替代治疗女性的HDL-C水平增幅更大(加权均数差为9.33 mg/dL, 95% CI 4.82~13.85),而对其他脂类无明显影响^[26]。在体成分方面,接受HRT的POI女性与卵巢功能正常的女性的肌肉和脂肪含量及脂肪分布方面相似^[18]。

代谢综合征和2型糖尿病

代谢综合征是一组共同起源于胰岛素抵抗的心血管代谢危险因素,包括向心性肥胖、高血压、低HDL-C、高血清甘油三酯和糖耐量受损或显性糖尿病^[27]。绝经过渡期女性与代谢综合征患病率增加相关,与同龄的绝经前女性相比,绝经后女性的比值比(odds ratio, OR)范围为2~4(95% CI 2.92~4.30)^[27]。POI女性中也可能存在类似的情况,Ates等报道,与年龄匹配和BMI匹配的对照组比较,平均年龄为35岁的POI女性的代谢综合征患病率为14.3%,而月经正常女性的患病率为3.4%^[20]。Gunning等的一项病例对照研究发现,POI女性和年龄匹配的对照组的代谢综合征的患病率分别为16%和3%,也印证了这一结果^[15]。

POI女性在晚年患糖尿病的风险增加。如InterAct研究[一项嵌套在欧洲癌症和营养前瞻性调查(European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC)中的前瞻性病例队列研究]所示,在中位11年的观察期内,POI女性患糖尿病的风险比50岁后绝经的女性高32%^[28]。在最近一项包括191 762名女性和21 664例糖尿病病例的Meta分析显示,POI女性发生糖尿病的风险比45岁后绝经的女性高53%^[29]。此外,女性健康倡议(Women's Health Initiative, WHI)研究对124 379名50~79岁的绝经后女性进行了前瞻性队列研究,随访时间超过974 714人年,结果显示,较短的生育期(<30年)与晚年糖尿病发病率高出23%相关^[30]。最后国家健康与营养调查I(National Health and Nutrition Examination Survey I, NHANES I)评价了2597名基线时无糖尿病的绝经后女性,结果显示在中位9.2年的观察期间,双侧卵巢切除的女性罹患糖尿病的风险较未行手术的女性高56%^[31]。除了雌激素下降对糖代谢和2型糖尿病发病有影响,POI通常与其他内分泌自身免疫性疾病共存,因而POI女性患1型糖尿病的风险也会增加^[32]。

雌激素通过减少腹部脂肪沉积、增加脂质氧化和能量消耗、改善胰岛素敏感性以及可能的胰岛素分泌来对葡萄糖代谢发挥作用^[33]。大多数随机对照试验和流行病学研究表明,HRT可以降低基线时无糖尿病女性的2型糖尿病的发生率(Mauvais-Jarvis等对这些研究进行综述)^[34]。法国E3N队列研究^[35]和护士健康研究(Nurses' Health Study, NHS)^[36]均纳入早绝经和POI女性,结果提示,HRT对纳入分析的各年龄段女性的糖尿病发生率的有益作用是明显的。在抑制肝糖生成方面,口服雌激素优于经皮给药。而经皮给予雌激素与血栓形成风险降

低相关。关于孕激素,微粒化黄体酮、地屈孕酮和经皮炔诺酮不太可能削减雌激素对葡萄糖代谢的有益作用。HRT方案的选择必须基于伴随的心血管代谢危险因素及患者偏好^[37]。

血压

血压在120~129/80~84 mmHg或以下为正常血压,超过140/90 mmHg即为高血压^[38]。高血压的发病率随年龄的增长而增加,年轻女性的血压低于同龄男性,但随着女性进入更年期,血压逐渐上升,55岁以上女性的血压高于同龄男性^[39]。最近一项Meta分析显示,与正常年龄的绝经女性(>45岁)相比,早绝经女性(<45岁)的高血压患病率明显更高(约30%)^[40]。高血压会增加CHD和卒中的风险,如果不加以控制,会导致终末期肾病。准确测量血压至关重要,所有POI女性在初次就诊时都应测量血压,如果发现血压升高,则建议转心血管医师处进行确认、检查和治疗。与一些CVD不同,没有证据表明高血压女性开始药物治疗的血压阈值、治疗目标、初始降压药物的选择或降压药物组合与男性不同^[41,42]。(对高血压的)管理包括调整生活方式和进行药物治疗,可选择的药物主要有五大类:血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素-2受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂及利尿剂(噻嗪类和噻嗪样利尿剂)^[38]。女性在使用(其中一些降压)药物时需要注意的事项是妊娠。尽管POI女性妊娠的可能性很低,但医师在处方降压药物治疗时仍需考虑这一点^[38]。

血管的影响

在动脉粥样硬化的发病机制中,内皮功能障碍与血管炎症关系密切已被广泛证实^[43,44]。由于动脉粥样硬化、斑块破裂或糜烂和心肌梗死都是炎症进程,因此女性CHD与男性CHD的炎症浸润存在重要差异^[45]。衰老和绝经与细胞因子白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6(IL-1 β 引起IL-6水平上升)、IL-18、肿瘤坏死因子以及C反应蛋白水平的增加有关,以上指标都是炎症反应的生物标志物,且与动脉粥样硬化患者心力衰竭风险的增加有关。但是雌激素对炎症系统有双向作用,既有抗炎作用,也有促炎作用,在女性绝经后其促炎作用增强^[46,47]。炎症衰老引起炎症细胞因子网络失衡在POI的发病机制中起重要作用^[48]。目前尚不清楚抗炎治疗是否能阻止甚至逆转这种动脉粥样硬化增强的风险。

但在类风湿关节炎的治疗中使用抗炎治疗也同样可能通过血压升高、血脂升高、肾衰竭甚至充血性心力衰竭而诱发心血管并发症^[49]。此外,在及时和充分接受HRT的POI女性中还没有发现血管加速老化的迹象。

健康血管内皮的标志是血管内皮细胞在血管舒张刺激下能合成并释放适当的一氧化氮^[47]。POI女性中动脉粥样硬化的发生可能比较早,因此内皮功能是血管健康的晴雨表,也是动脉粥样硬化的预测指标。由于遗传易感性更高和心血管危险因素更多,自然POI女性的动脉粥样硬化的风险可能高于手术早绝经女性^[50,51]。在非人类灵长类POI动物模型中已发现早期动脉粥样硬化,但在人体研究中,通过测量颈动脉内-中膜厚度和计算机断层扫描冠状动脉钙化评分评估POI患者的亚临床动脉粥样硬化,并没有得到相同的结果^[11,17]。Kalantaridou等^[52]评估了18例POI女性HRT6个月与治疗前的内皮功能:在充血期测量肱动脉直径,以评估内皮依赖性血管舒张;在三硝酸甘油酯作用时测量肱动脉直径,以评估非内皮依赖性血管舒张。结果发现与20例年龄和BMI相匹配的绝经前女性(对照组)相比,POI患者血流介导的血管舒张基线值明显低于对照组,而两组三硝酸甘油酯诱导的血管舒张基线值没有差异。给予HRT6个月后,POI女性组的血流介导的血管舒张增加了2倍以上,并恢复至与对照组相似的正常值。

在最近的一项研究中,通过测量颈动脉内-中膜厚度和脉搏波传导速度对在预防性降低风险的输卵管卵巢切除术后的BRCA1/2基因突变携带者进行评估:术后5~24年后未发现过早的亚临床动脉粥样硬化迹象^[53]。与50岁或以上绝经的女性相比,40岁前自然绝经或手术绝经的女性在心肌梗死后1年内发生心绞痛的风险是前者的两倍,心绞痛的严重程度也更高^[54]。一项Meta分析发现,POI是CVD的独立中等风险因素或标志物(HR 1.61, 95% CI 1.22~2.12, $P=0.0007$),但不是卒中的风险因素(HR 1.03, 95% CI 0.88~1.19, $P=0.74$)^[4]。由于对POI患者的长期随访的数据仍然有限,建议POI患者进行个体化的CVD风险管理,最好加行冠状动脉钙化评估,尤其是家族风险升高时。无冠状动脉钙化是POI患者10年内发生CVD低风险的高有力预测指标,有助于进行风险分层和针对性的预防治疗^[55]。

心血管结局

众所周知,内源性雌激素对心血管健康具有保护作用,因观察发现早期手术绝经增加心血管死亡率,故绝

经年龄与心血管风险相关^[56]。可以确定的是,POI女性罹患CVD的风险增加,大多数研究认为这一风险增加了50%~60%^[57,58]。

多项人群研究表明,POI与CVD增加、心血管死亡率增加和CVD发病年龄提前有关^[4,59-61]。截止目前最大规模的Meta分析^[58]是对15项观察性研究纳入的301 438例女性进行的汇总分析,在校正了最后一次随访的年龄、种族、BMI、吸烟状况、受教育水平、高血压状况和激素治疗的使用情况后,分析发现POI女性(HR 1.55, 95% CI 1.38~1.73)和早绝经女性(40~44岁; HR 1.30, 95% CI 1.22~1.39)的CVD(CHD和卒中)风险增加;绝经年龄与CVD发病风险呈近似线性关系:绝经每提前1年,CVD风险增加3%。

英国生物样本库(UK Biobank)队列研究分析了POI与CVD的相关性^[7]。在充分校正模型中,手术POI(HR 1.87, 95% CI 1.36~2.58)和自发POI(HR 1.36, 95% CI 1.19~1.56)的总体CVD诊断率均有增加。几种CVD(包括CHD、缺血性卒中、主动脉瓣狭窄、心房颤动和静脉血栓栓塞)风险增加与自发POI有关,且风险随着绝经年龄的提前而增大。

脑血管疾病风险的增加似乎也与POI和早绝经有关^[7,58,62,63]。护士健康研究(Nurses' Health Study, NHS)对73 814例无CVD的研究对象的前瞻性数据显示,CHD(相对风险1.37, 95% CI 1.14~1.63)以及卒中(相对风险1.25, 95% CI 1.04~1.51)高发风险可能与POI有关^[63]。Zhu等^[58]的近期Meta分析发现,POI(HR 1.72, 95% CI 1.43~2.07)和早绝经(HR 1.32, 95% CI 1.18~1.48)都会增加卒中风险。并非所有研究均将POI与脑血管疾病风险相关联^[4,60,61],然而,这可能是由于多数研究的随访时间不够长,不足以观察到晚于冠状动脉疾病的卒中事件。

HRT对心血管结局的影响

目前还没有前瞻性的随机研究明确HRT对POI女性心血管的长期影响。现有数据通常是从年长的绝经后女性或队列研究中外推而来的,其中很少有足够的说服力和充分的持续时间。梅奥诊所的数据显示,雌激素补充可能有助于减少早期手术绝经女性的总体死亡率和心血管死亡率^[64,65]。前瞻性队列研究表明,早期和过早绝经与缺血性心脏病的高风险有关^[66]。手术绝经女性中,使用过HRT者患缺血性心脏病的风险明显低于从未使

用HRT者。在自然绝经女性中没有观察到HRT的这一作用,然而评估此结果可能由于样本量小,无法得出明确的结论^[66]。在一项对385例POI女性的横断面研究^[67]中,根据Framingham 30年风险评估,患者终生使用雌激素与低密度脂蛋白胆固醇、非HDL-C和CVD风险呈负相关。独立于年龄、种族、吸烟状况和BMI因素,POI患者雌激素使用时间每少1年,其CVD事件的风险增加0.18%~0.20%,雌激素暴露时间每长1年,其CVD事件的风险会减少0.15%~0.16%。

POI女性的心血管结局也可能因为HRT期间使用的雌激素类型不同而异。一项随机对照交叉试验^[68]中,经皮雌二醇100~150 μg联合阴道黄体酮400 mg/d(每月2周),与COC(炔雌醇30 μg+炔诺酮1.5 mg)进行比较。研究纳入34例POI女性,其中18例完成研究。结果显示,在12个月的治疗期间,与COC组相比,HRT组显著降低24小时平均收缩压和舒张压。两组间的动脉僵硬度没有差异。此外,HRT还降低了POI患者血浆血管紧张素II和血清肌酐的浓度,而不影响血浆醛固酮的浓度,这表明与COC相比,HRT对肾素-血管紧张素系统的激活较少,对肾功能的有益作用更大。最近Zhu等^[58]的Meta分析中,针对其中7项研究的亚型分析表明,接受10年以上HRT的POI或早绝经女性的CVD发病率降低幅度最大。确诊后1年内开始使用HRT者患CVD的风险最低,这突出了及时和长期使用激素治疗对POI患者的重要性。当前指南推荐POI女性持续使用HRT至少到平均绝经年龄^[1,69,70]。一项小型随机试验比较了HRT与COC或不治疗对卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)女性的影响^[71],结果发现HRT与COC相比有更好的骨骼效应。需要注意的是,该研究中接受HRT的女性中完成研究的比例为80%,而接受COC的女性中完成研究的比例仅为60%,而且如果不在临床试验环境中,患者依从性很可能更低。与HRT不同,COC并不代表类固醇激素类型和剂量的生理替代选择,但是HRT是为绝经后老年妇女设计的方案,相对来说COC可能对年轻的POI女性患者更具吸引力。

结论

POI无疑会导致不良健康结局,不仅会引起CHD,还可导致包括骨质疏松、骨关节炎和认知功能障碍。由于POI女性人数相对较少,因此,对正常年龄绝经的女性的症状表现进行研究,并将研究结果应用于POI女性

必要且合理。毫无疑问,POI与正常年龄绝经引起的不良代谢变化相似,这些代谢变化导致CHD、代谢综合征、2型糖尿病和过早死亡的风险增加。建立大型的POI女性数据库(如<https://poiregistry.net>^[72])有助于更好地了解POI,并确定(或确认)POI导致的代谢异常。HRT似乎在很大程度上可以逆转这些代谢异常,且效果优于COC。要确定HRT治疗POI的临床结局,需要进行一项大规模的前瞻性随机临床试验,而达到必要的参与试验人数需要多中心、国际间的合作。在以上成果达成之前,谨慎的做法是将HRT治疗作为POI女性的必要选择并持续至正常绝经年龄(51岁)乃至更久。还应鼓励改善生活方式(如调整饮食结构和加强体力活动),对那些可能对治疗干预不依从的患者尤为重要。

Potential conflict of interest J. C. Stevenson reports grants from Abbott, Mylan and Pfizer, and personal fees from Abbott, Bayer, Gideon Richter, Menarini, Mitsubishi Tanabe, Mylan and Pfizer, outside the submitted work. N. Panay has lectured and/or acted in an advisory capacity for Abbott, Bayer, Besins, Lawley, Mithra, Mylan, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, SeCur, Serelys, Shionogi, Theramex, Viatrix and the Yes Company. P. Collins has received grant funding from the Victor Phillip Dahdaleh Charitable Foundation. H. Hamoda, I. Lambrinouadaki, K. Maclaran and A. H. E. M. Maas have no disclosures.

Source of funding Nil.

ORCID

J. C. Stevenson  <http://orcid.org/0000-0002-5901-5974>

N. Panay  <http://orcid.org/0000-0001-6662-1334>

参考文献

- [1] Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426-446.
- [2] Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, et al. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 2019;22(4):403-411.
- [3] Xu X, Jones M, Mishra GD. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort. *Hum Reprod*. 2020;35(1):203-211.
- [4] Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, et al. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(2):178-186.
- [5] Wu X, Cai H, Kallianpur A, et al. Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One*. 2014;9:e89597.
- [6] Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action! *Climacteric*. 2016;19(1):1-2.
- [7] Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular

- disease. *JAMA*. 2019;322(24):2411–2421.
- [8] Upton CE, Daniels JP, Davies MC. Premature ovarian insufficiency: the need for evidence on the effectiveness of hormonal therapy. *Climacteric*. 2021;1–6. DOI:10.1080/13697137.2021.1902496
- [9] Tsiligiannis S, Panay N, Stevenson JC. Premature ovarian insufficiency and long-term health consequences. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):604–609.
- [10] Choi Y, Chang Y, Kim BK, et al. Menopausal stages and serum lipid and lipoprotein abnormalities in middle-aged women. *Maturitas*. 2015;80(4):399–405.
- [11] Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, et al. Coronary artery calcification in middle-aged women with premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(2):314–322.
- [12] Knauff EA, Westerveld HE, Goverde AJ, et al. Lipid profile of women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2008;15(5):919–923.
- [13] Gulhan I, Bozkaya G, Uyar I, et al. Serum lipid levels in women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2012;19(11):1231–1234.
- [14] Podfigurna A, Męczekalski B. Cardiovascular health in patients with premature ovarian insufficiency. Management of long-term consequences. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(3):109–111.
- [15] Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, et al. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: a case-control study. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229576.
- [16] Luo X, Cheng R, Zhang J, et al. Evaluation of body composition in POF and its association with bone mineral density and sex steroid levels. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(12):1027–1030.
- [17] Daan NM, Muka T, Koster MP, et al. Cardiovascular risk in women with premature ovarian insufficiency compared to premenopausal women at middle age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(9):3306–3315.
- [18] Freitas ATA, Donovan Giraldo AE, Rezende GP, et al. Body composition in women with premature ovarian insufficiency using hormone therapy and the relation to cardiovascular risk markers: a case-control study. *Clin Endocrinol*. 2021;94(1):111–118.
- [19] Corrigan EC, Nelson LM, Bakalov VK, et al. Effects of ovarian failure and X-chromosome deletion on body composition and insulin sensitivity in young women. *Menopause*. 2006;13(6):911–916.
- [20] Ates S, Yesil G, Sevket O, et al. Comparison of metabolic profile and abdominal fat distribution between karyotypically normal women with premature ovarian insufficiency and age matched controls. *Maturitas*. 2014;79(3):306–310.
- [21] Canonico M, Plu-Bureau G, O’Sullivan MJ, et al. Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Hormone Therapy clinical trials. *Menopause*. 2014;21(3):214–220.
- [22] Lip GY, Blann AD, Jones AF, et al. Effects of hormone-replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors, and endothelial function in women undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis. *Am Heart J*. 1997;134(4):764–771.
- [23] Kebapçilar AG, Kulaksizoglu M, Ipekci SH, et al. Relationship between mean platelet volume and low-grade systemic coagulation with vitamin D deficiency in primary ovarian insufficiency. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(1):207–212.
- [24] Ostberg JE, Storry C, Donald AE, et al. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(4):557–564.
- [25] Guttmann H, Weiner Z, Nikolski E, et al. Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(2):159–164.
- [26] Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(2):366–375.
- [27] Hallajzadeh J, Khoramdad M, Izadi N, et al. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. *Menopause*. 2018;25(10):1155–1164.
- [28] Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, et al. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1012–1019.
- [29] Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM, et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(1):41–50.
- [30] LeBlanc ES, Kapphahn K, Hedlin H, et al. Reproductive history and risk of type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women: findings from the Women’s Health Initiative. *Menopause*. 2017;24(1):64–72.
- [31] Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2014;37(3):725–733.
- [32] Sharif K, Watad A, Bridgwood C, et al. Insights into the autoimmune aspect of premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33:1013–1023.
- [33] Jelenik T, Roden M. How estrogens prevent from lipid-induced insulin resistance. *Endocrinology*. 2013;154(3):989–992.
- [34] Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, et al. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications. *Endocr Rev*. 2017;38(3):173–188.
- [35] de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l’Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia*. 2009;52(10):2092–2100.
- [36] Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol*. 1992;2(5):665–673.
- [37] Slopian R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018;117:6–10.
- [38] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management Of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041.
- [39] Wenger NK. Coronary heart disease: an older woman’s major health risk. *BMJ*. 1997;315(7115):1085–1090.
- [40] Anagnostis P, Theocharis P, Lallas K, et al. Early menopause is associated with increased risk of arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2020;135:74–79.
- [41] Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med*. 1997;126(10):761–767.
- [42] Turnbull F, Woodward M, Neal B, et al. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J*. 2008;29(21):2669–2680.
- [43] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129–2138.

- [44] Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res*. 2015;116(2):307–311.
- [45] Fairweather D. Sex differences in inflammation during atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8(Suppl 3):49–59.
- [46] Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007;28(5):521–574.
- [47] Stanhewicz AE, Wenner MM, Stachenfeld NS. Sex differences in endothelial function important to vascular health and overall cardiovascular disease risk across the lifespan. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(6):H1569–H1588.
- [48] Huang Y, Hu C, Ye H, et al. Inflamm-aging: a new mechanism affecting premature ovarian insufficiency. *J Immunol Res*. 2019;2019:8069898.
- [49] Agca R, Heslinga SC, van Halm VP, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease in patients with chronic inflammatory joint disorders. *Heart*. 2016;102(10):790–795.
- [50] Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):1976–1983.
- [51] Laven JSE, Visser JA, Uitterlinden AG, et al. Menopause: genome stability as new paradigm. *Maturitas*. 2016;92:15–23.
- [52] Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3907–3913.
- [53] Van Bommel MHD, de Jong MA, Steenbeek MP, et al. No signs of subclinical atherosclerosis after risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers. *J Cardiol*. 2020;50914-5087(20)30364–6.
- [54] Parashar S, Reid KJ, Spertus JA, et al. Early menopause predicts angina after myocardial infarction. *Menopause*. 2010;17(5):938–945.
- [55] Joshi PH, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. The 10-year prognostic value of zero and minimal CAC. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(8):957–958.
- [56] Johansson BW, Kaij L, Kullander S, et al. On some late effects of bilateral oophorectomy in the age range 15–30 years. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1975;54(5):449–461.
- [57] Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ*. 2020;371:m3502.
- [58] Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019;4(11):e553–e564.
- [59] Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006;13(2):265–279.
- [60] Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016;1(7):767–776.
- [61] Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, et al. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric*. 2016;19(1):27–36.
- [62] Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007;69(11):1074–1083.
- [63] Ley SH, Li Y, Tobias DK, et al. Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006713.
- [64] Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):821–828.
- [65] Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2009;16(1):15–23.
- [66] Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. *Maturitas*. 2006;53(2):226–233.
- [67] Christ JP, Gunning MN, Palla G, et al. Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2018;109(4):594–600.E1.
- [68] Langrish JP, Mills NL, Bath LE, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension*. 2009;53(5):805–811.
- [69] Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926–937.
- [70] Hamoda H. The British Menopause Society and Women’s Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health*. 2017;23(1):22–35.
- [71] Cartwright B, Robinson J, Seed PT, et al. Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomized controlled trial of the effects on bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(9):3497–3505.
- [72] Panay N, Fenton A. Premature ovarian insufficiency: working towards an international database. *Climacteric*. 2012;15(4):295–296.

文后点评

早发性卵巢功能不全 (POI) 不仅严重影响生殖健康, 更重要的是能降低女性生活质量甚至寿命。目前被公认为是一个日益严重的公共健康问题, 患病率常常被低估, 近来的资料表明, 其患病率已近4%。POI由于过早的低雌激素状态, 对机体的长期影响非常大, 不但对骨骼和中枢神经系统有不良影响, 而且可导致代谢及心血管功能的紊乱, 使心血管疾病 (CVD) 风险大大增加。

POI对血脂、脂蛋白、葡萄糖和胰岛素代谢、体成分、凝血及血压均有显著的影响, 尤其是可以促发代谢综合征和糖尿病的进展。

临床医生在面对POI患者时, 需进行多学科会诊交流, 制定切实可行的管理方案, 一定要明确我们能做什么, 不能做什么! 生育功能固然重要, 但是方法有限, 更多的是需要供卵辅助生殖 (实际也比较困难)。然而, 能显著改善生活质量, 提高幸福指数的激素补充疗法 (HRT), 应该是每位POI患者优先选择的长期有效方法。

患POI的女性接受激素治疗, 对防治CVD至关重要, 这种治疗至少要持续到正常绝经的年龄。HRT比复方口服避孕药有更好的效果, 但还需要更大规模的临床试验来确定最佳的个体化治疗方案。需要增加其他治疗措施来纠正现有的代谢异常, 特别鼓励POI患者注重心理、饮食结构及体育锻炼等生活方式的调整。未来相关POI的研究工作非常重要, 需要确定长期影响心血管的风险因素和改善POI女性心血管健康的关键技术和干预措施。

(西安交通大学第一附属医院 吕淑兰)

综述

对早发性卵巢功能不全女性骨骼健康的诊断和管理的新见解

New insights into the diagnosis and management of bone health in premature ovarian insufficiency

H. H. Nguyen^{a,b,c} , F. Milat^{a,b,d}  and A. J. Vincent^{b,e} 

^aDepartment of Medicine, School of Clinical Sciences, Monash University, Clayton, VIC, Australia; ^bDepartment of Endocrinology, Monash Health, Clayton, VIC, Australia; ^cDepartment of Endocrinology and Diabetes, Western Health, St. Albans, VIC, Australia; ^dMetabolic Bone Research Group, Hudson Institute of Medical Research, Clayton, VIC, Australia; ^eMonash Centre for Health Research and Implementation, Monash University, Clayton, VIC, Australia

刘湘 译 穆玉兰 校

摘要

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI), 定义为40岁之前出现卵巢功能减退, 并对其生活诸多方面有长期影响, 一经诊断将改变女性的人生。肌肉骨骼并发症 (包括骨质疏松症和骨折) 是POI女性的一个关键问题。骨质流失的风险受POI女性的潜在病因以及雌激素缺乏的程度和持续时间的影响。雌激素和雄激素缺乏导致的肌肉质量下降可能导致骨骼脆性, 但尚未在POI患者中检查证实。本文旨在回顾POI女性的肌肉骨骼健康; 总结可用于筛查骨骼脆性和肌肉功能障碍的传统模式和新型方法, 并提供现有管理策略的最新证据。

ARTICLE HISTORY

Received 24 December 2020
Revised 30 March 2021
Accepted 4 April 2021
Published online 6 May 2021

关键词

早发性卵巢功能不全; 过早绝经; 骨质疏松症; 骨折; 双能X线吸收测定法; 骨矿密度; 肌肉

引言

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 对女性身体和心理有重大影响, 一经诊断, 将改变女性的人生。POI是指女性在40岁前出现卵巢功能减退^[1], 以促性腺激素水平升高, 性腺功能减退为特征, 通常表现为原发性/继发性闭经或不孕症, 其病程可能是永久性的、波动性的或短暂的。POI与多种长期后果有关, 包括肌肉骨骼退化、心血管疾病加速、自身免疫性疾病 (肾上腺/甲状腺) 和神经认知障碍。骨骼并发症包括骨质疏松症和骨折, 是患有POI女性的一个重要关注点^[2,3]。

POI的病因很多, 大致分为自发性和继发于化疗/放疗或手术的医源性。自发性POI最常见的是特发性的, 或与遗传 [如特纳综合征 (turner syndrome, TS)]、自身免疫、感染、代谢疾病或暴露于环境毒素相关^[1,4]。最近的一份白皮书对POI的病因、诊断标准和管理策略进行了全面更新^[4]。本综述将重点关注POI女性的肌肉骨骼健康, 包括当前对研究方式和治疗选择的见解。

POI女性骨质疏松和骨折问题

骨质疏松以低骨量和骨组织微观结构退化为特征, 导致骨骼脆性增加, 加重骨折风险^[5]。骨折不仅对生活质量问题产生负面影响, 导致慢性疼痛和残疾, 而且在绝经后女性中, 骨折后12个月内死亡率增加, 带来巨大的经济负担^[6]。通常采用双能X线吸收测定法 (dual-energy X-ray absorptimetry, DXA) 测量骨量, DXA是一种对局部骨矿密度 (bone mineral density, BMD) 的二维测量法。

无论POI潜在病因如何, 骨质疏松都是POI女性的重要并发症, 并且与雌激素缺乏的程度和持续时间直接相关^[7]。与年龄匹配的绝经前女性相比, 自发性或手术导致POI女性的腰椎和股骨颈BMD更低^[8-10]。与自然绝经女性相比, POI女性的骨质疏松风险增加 (优势比 2.54; 95%信区间 1.63~3.96)^[11], 尤其是在<70岁的女性中^[8,11]。患有TS (POI的最常见遗传病因) 的女性因脆性骨折住院的人数是普通人群的两倍^[12]。根据所使用的POI定义和病因, POI中低骨量的估计患病率为8%~27%^[8,10,11,13,14]。

患POI的女性对骨质疏松症认知存在差距,这对健康相关行为有负面影响。一项澳大利亚的调查研究显示,316例POI/更年期提前的女性对骨质疏松症认知的得分较低(骨质疏松症认知评估工具得分中位数为8/19),与骨质疏松症和钙摄入相关的不良行为相关的得分较低^[15]。与大都市地区相比,农村/偏远地区的女性得分较低,这表明POI女性的骨质疏松症认知存在地区差异^[16]。

POI女性骨骼脆性的发生机制

卵巢功能衰竭导致的雌激素缺乏是POI女性骨密度低和骨折的主要原因。雌激素分别通过骨细胞、成骨细胞和破骨细胞实现抑制骨重建、维持骨形成和减少骨吸收^[17,18](图1),是骨代谢的关键激素。因此,雌激素缺乏将导致骨吸收增加、骨形成减少和骨转换加速,从而导致骨量和强度的净丢失。

雌激素影响人体整个生命周期的骨量变化(图2)。在青春期发育期间骨量迅速增加并达到峰值骨量;然后进入成年期骨骼稳态的巩固期^[18];随着自然绝经期的到来,雌

激素缺乏导致骨丢失加速^[18]。因此,POI发病的年龄会影响骨骼生长的轨迹,导致峰值骨量不足,或导致巩固期缩短而出现早发性骨丢失。

POI特定的潜在病因可能是导致低骨量的独立危险因素。例如,放疗引起的POI女性中,其骨骼退化的可能是受辐射对骨组织的直接影响,而与雌激素缺乏无关^[19]。对于患有TS的女性,其潜在的遗传异常^[20,21]、较高的TS相关性听力/视觉/认知功能障碍风险^[22-25],以及TS相关合并症(炎症性肠病、乳糜泻、肝/甲状腺功能异常)^[26]的出现都有可能对骨骼健康产生不利影响。POI相关的自身免疫性疾病包括乳糜泻、甲状腺功能亢进、1型糖尿病和艾迪生病也可能直接导致骨丢失,而艾迪生病(肾上腺皮质功能减退症)在糖皮质激素治疗过程中也存在此问题。

已经明确的自发性正常核型的POI女性低BMD的危险因素包括:POI诊断延迟>1年;月经不规则开始时年龄<20岁;血清维生素D浓度低;低钙膳食;不遵循雌激素治疗;久坐不动;吸烟史;以及非裔美国人或亚洲人^[9,13,27]。保护因素包括当前或既往使用激素补充疗法(hormone

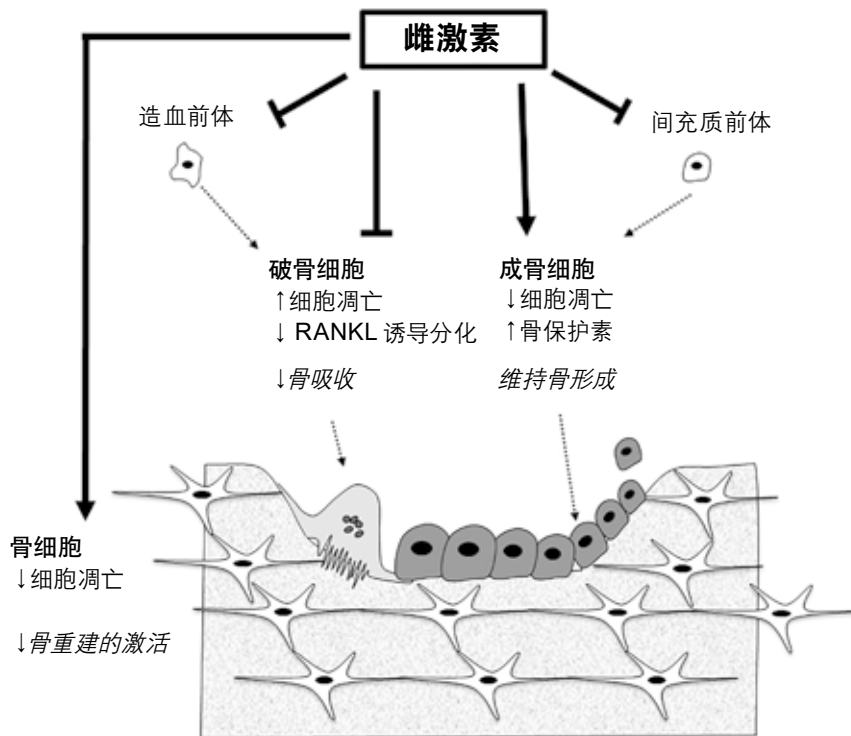


图1. 雌激素对骨重建细胞寿命及其前体细胞分化的多效性作用。雌激素通过抑制破骨细胞和成骨细胞祖细胞的生成和分化来抑制骨重建的速率,并通过其对破骨细胞的促凋亡作用和对成骨细胞和骨细胞的抗凋亡作用促进并维持骨形成,从而防止骨丢失。雌激素通过不同的细胞类型(分别是成骨细胞祖细胞和破骨细胞)对皮质骨和骨小梁进行调节。箭头,刺激作用;条,抑制作用。

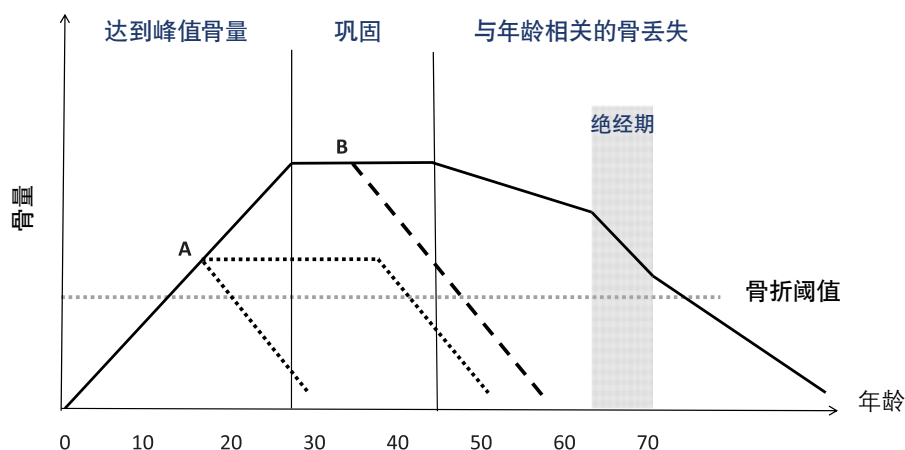


图2.早发性卵巢功能不全 (POI) 发病时间及其对整个生命周期骨量的影响。黑实线代表女性一生中骨量的正常生理变化。A (点线), 青春期或青年期POI发病可能导致峰值骨量增加不足±过早骨丢失; B (虚线), 成年期POI发病导致骨丢失过早±骨丢失加速。图改编自Compston JE. Clin Endo, 1990;33(5):653-82^[98]。

replacement therapy, HRT) 和肥胖^[27]。对于患有TS的女性, 延迟启动诱导青春期的HRT和常年的雌激素不持续使用会对其成年后的脊柱和股骨颈骨密度产生不利影响^[7,28]。纵向研究显示, 足量HRT可以维持或改善成年TS患者的BMD^[29-31], 而且接受足量HRT治疗女性的骨折发生率与对照组相似^[32]。

肌肉骨骼的相互作用

通过机械和生化信号传导, 肌肉和骨骼形成一个高度整合的运动单位^[33]。卵巢功能衰竭引起的雌激素和雄激素缺乏导致肌肉质量下降, 可能导致骨骼脆性, 但尚未在患POI的女性中检查证实^[34]。

雌激素和雄激素受体在骨骼肌中均有表达, 雌激素对骨骼肌代谢和稳态起作用, 而雄激素具有合成代谢作用^[35-38]。从20岁开始健康女性的肌肉质量以每10年0.4~0.8 kg缓慢下降, 绝经后则下降加速^[39-41], 这表明雌激素缺乏状态可能导致早期肌肉丢失。在POI未成年女性中尤其是双侧卵巢切除术后可能发生的雄激素缺乏, 与绝经后女性的肌肉质量和功能下降有关^[38]。

关于POI成年女性的肌肉功能的数据很少, 有限的研究表明, TS未成年女性的肌肉协调性受损^[42], 这是否与潜在的染色体异常或卵巢激素缺乏有关尚不清楚。

肌肉减少症的定义将低肌肉力量、肌肉数量/质量和身体机能值作为反映严重程度的指标^[43]。最近的肌肉减少症定义和结局联盟 (Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium, SDOC) 将肌肉减少症定义为同时存在肌无力

(男性绝对握力<35.5 kg, 女性<20 kg) 和行动缓慢 (步行速度<0.8 m/s), 且从描述中排除了肌肉质量这一指标^[44-46]。

“骨肌减少症”这一术语则涵盖了肌肉减少症/骨质疏松症范畴内的肌肉减少和低骨密度^[47]。然而, “骨肌减少症”主要是面向老年人群, 对<50岁人群的肌肉质量降低的诊断还缺乏有效的标准。因此, “骨肌减少症”一词是否可用于POI女性仍存在争议。

POI女性的骨骼脆性评估

骨强度继而骨折风险受骨的质量、几何结构和微结构的影响^[48]。各参数都有多种评估方法, 下文描述这些方法在POI女性队列中的适用性和局限性。

双能X线吸收测量法

临床上通常采用DXA检测骨量, 其提供了脊柱 (L1-L4 腰椎骨)、股骨 (全髌和股骨颈) 和前臂 (桡骨远端) 的二维测量BMD (g/cm^2)。根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 标准, BMD低于年轻成年人群的2.5个标准差 (即T值<-2.5) 时, 可诊断为骨质疏松症, 而T值介于-2.5和-1.05则诊断为骨质减少。

虽然DXA费用相对较低、辐射小、无侵入性, 但有很多局限性。DXA测量的BMD不能区分骨皮质和骨小梁; 不能提供骨质量或骨几何结构的相关信息; 而且身材矮小者需要调整高度, 这对TS女性来说特别成问题。事实上, DXA得到的BMD只能解释骨骼中60%~80%的变异^[49,50]。

此外, 由于在年轻队列中尚未确立BMD与骨折风险之间的关系^[51], 所以在年轻成人人群 (如POI) 中BMD这一指

标的使用也存在问题。因此,国际临床密度测量学会建议,对年龄小于50岁的绝经前女性,尽量避免使用“骨质减少”和“骨质疏松症”描述,当BMD低于年龄匹配和性别匹配人群2.0个标准差时(Z 值 <-2.0),改为用“低骨量”描述;但是没有针对POI年轻女性骨量描述的专门术语^[52]。相比之下,国际骨质疏松症基金会仍然提议使用BMD T 值 <-2.5 作为患有影响骨代谢的慢性疾病的年轻人骨质疏松的诊断标准^[51]。

根据欧洲人类生殖与胚胎学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)指南,所有女性均应考虑在POI初诊时测量BMD,特别是具有骨骼脆性额外危险因素的女性中的低BMD者应连续5年测量BMD^[1]。

骨折风险评估

FRAX[®]等工具可以根据BMD结果结合人口统计学资料和临床数据计算10年内骨质疏松性骨折发生的大致概率,包括(脊柱、髌部、腕部、肱骨)或髌部骨折,从而指导骨折风险管理^[53]。但是由于FRAX[®]在40岁以下的成年人群的作用尚未得到验证,因此其在患POI的年轻女性中的作用有限。

骨小梁评分

骨小梁评分(trabecular bone score, TBS)是由DXA软件确定,软件分析基于常规腰椎DXA图像的灰度纹理指数,是小梁结构/质量的间接测量^[52,54]。低TBS与绝经后女性的椎骨、髌部和主要骨质疏松性骨折有关,与BMD无关,在老年男性和其他继发性骨质疏松症相关疾病中也有类似的发现。鉴于雌激素缺乏与松质骨部位的骨折相关,且TBS可能与身高无关^[54],因此对POI女性特别是身材矮小较普遍的TS人群来说,TBS是一个极具吸引力的骨成像工具。有限的文献表明,POI女性TBS分值低是由于受到HRT启动延迟的影响^[28,55]。我们最近发表一篇文章,发现58例TS女性的低TBS与骨折患病率之间存在很强的相关性^[28]。因此,TBS可能是DXA测量BMD评估POI队列骨骼风险的有用的辅助工具;但是,该软件需要进一步验证。

髌部几何形状

DXA软件中的髌部深度分析(Advanced Hip Analysis)和髌部结构分析(Hip Structural Analysis),可以提供髌部几何参数和评估髌部力量。参数包括髌轴长度(hip axis length, HAL)、横截面积、外径、截面模量、屈曲

比、横截面惯性矩和颈杆角度。HAL是大转子底部和骨盆内缘之间沿股骨颈轴线的距离,经验证是除BMD外唯一与髌部骨折风险相关的参数^[56]。目前,还缺乏关于HAL在POI队列研究中应用的可靠数据。

外周定量计算机断层扫描(pQCT)和高分辨率pQCT

外周定量计算机断层扫描(peripheral quantitative computed tomography, pQCT)和高分辨率pQCT是非侵入性成像工具,可以提供桡骨和胫骨的骨骼信息^[57]。二者都可以将骨皮质与骨小梁区分开;可以量化体积BMD,避免了因身材矮小BMD评估量过低的问题;并且还可以评估骨质量,包括骨小梁分离度、皮质厚度和孔隙率。另外,pQCT还有量化肌肉质量和骨骼肌脂肪浸润的额外益处。然而,这些检查方式价格昂贵,在临床环境中不易获得,并且涉及较高的辐射暴露。一些研究已经在主要为TS的POI女性队列研究中采用pQCT,可以观察到小梁结构受损和皮质缺陷的情况^[32,58]。

骨转换标志物

骨转换标志物(bone turnover marker, BTM)包括骨吸收标志物(C-端肽和尿N-端肽)和骨形成标志物(骨钙素、I型原胶原N-端前肽和骨特异性碱性磷酸酶)。关于年轻POI女性中BTM的作用及其与BMD关系的研究还比较少。在TS队列中检测到骨吸收标记物水平升高,骨形成标记物水平正常或降低,表明出现破骨细胞增加和骨重建不平衡,这有利于骨骼发生净丢失^[59-61]。然而,在临床实践中,BTM主要用于监测骨质疏松症药物反应和依从性^[62]。BTM可能用于监测HRT剂量的充分性,因为在POI女性的HRT临床试验中观察到BTM降低,尽管这并不构成现行POI指南建议的一部分^[1,63,64]。

尽管评估骨骼健康的非侵入性方法很多,但DXA测量BMD仍然是评估骨骼强度的金标准,广泛应用于普通人群和POI女性。然而,其在身材矮小的女性(例如TS)中使用仍然存在问题,也缺乏根据身体高度进行调整的标准化方法,这种情况下使用TBS可能有用。如上所述,DXA在骨骼健康的评估中存在局限性,这可能会被新的辅助工具(如TBS、HAL、pQCT和高分辨率pQCT)替代,但这需要在大型前瞻性研究中进一步验证。

POI女性的肌肉健康状况评估

肌肉特性的评估基于对骨骼质量和功能的分析。尽管有多种工具可用于老年人群的健康评估,但目前还没有针对

POI女性的肌肉健康评估的建议, 相关研究也非常少。

肌肉质量评估方法可分为成像技术和非成像技术。DXA是最常用的成像技术, 可提供肌肉量的间接评估。四肢骨骼肌质量优先用于肌肉健康的评估, 并且其与健康成人全身骨骼肌的磁共振成像测量相关^[43]。与DXA相比, 磁共振成像可以提供软组织的全面细节, 并可以精确量化横截面积、体积和组织质量^[65-67]。然而, 其临床可行性受到费用、专业知识、可及性和时间因素的限制。肌肉分析也可以通过计算机断层扫描进行, 但由于其辐射剂量和费用均高, 目前在常规肌肉评估中的使用受限。肌肉质量评估的非成像技术包括生物电阻抗分析、氘标记肌酸稀释试验和人体测量学。当DXA不可用时, 可以采用生物电阻抗分析, 这为评估肌肉质量和成分提供了一种方便且经济的选择^[68]。

使用测力计测握力是评估肌肉力量的最常用的方法^[69]。握力与身体其他部位的力量密切相关, 可作为更复杂的手臂和腿部力量的可靠替代指标^[43]。身体性能可以通过短期体能训练、日常步态速度、定时起跑测试、6分钟步行测试、爬楼梯力量测试等进行评估。然而, 值得注意的是, 这些方法是为老年人群设计和使用的, 年轻POI女性肌肉功能的相关数据很少, 需要进一步研究。

管理策略

POI女性的骨折预防需要特别关注雌激素缺乏状态, 并解决可能对骨骼产生直接影响的潜在POI病因。此外, 其他管理骨质疏松症的常规措施也应进行, 包括优化钙摄入量和维生素D水平、戒烟、负重锻炼、保持健康的体质指数和避免过量饮酒。尽管有许多已发表的POI女性骨骼健康管理指南, 但最近一项对指南的系统评估显示, 指南的质量存在差异, 并且缺乏供指南实践采用的高质量证据^[70]。尽管人们普遍认为雌激素补充的HRT (酌情添加孕激素) 是标准治疗方案, 但还缺乏最佳HRT方案的有力证据, 并且DXA筛查和监测的共识各不相同。图3总结了高质量临床实践指南的管理策略。

激素补充疗法

除非有禁忌证 (如乳腺癌), 在POI发病时就应使用含雌激素±孕激素的HRT, 并至少持续到患者自然绝经的年龄^[1]。这不仅对于患者骨骼结局很重要, 而且对于其更年期症状的管理、青春期诱导和心血管并发症的预防也很重要。

最近的系统评价表明, HRT可维持或提高POI女性

腰椎、股骨颈和全髌部的BMD, 其幅度取决于POI病因或HRT方案, 而安慰剂组患者骨密度降低^[31,71]。最近一项对造血干细胞移植后医源性POI女性的回顾性研究发现, HRT应用1年和2年 (n=170) 后腰椎BMD分别显著增加4.16%和5.42%, 二者具有显著相关性^[72]。然而在一项早期的研究中, Tauchmanova等观察发现, 15例造血干细胞移植相关POI的女性接受12个月以上HRT, 其脊柱和髌部的BMD没有显著下降^[73]。后一项研究结果为阴性的可能原因较前一项研究的病例数量更少和随访时间更短。目前, HRT预防骨折的证据还比较有限。

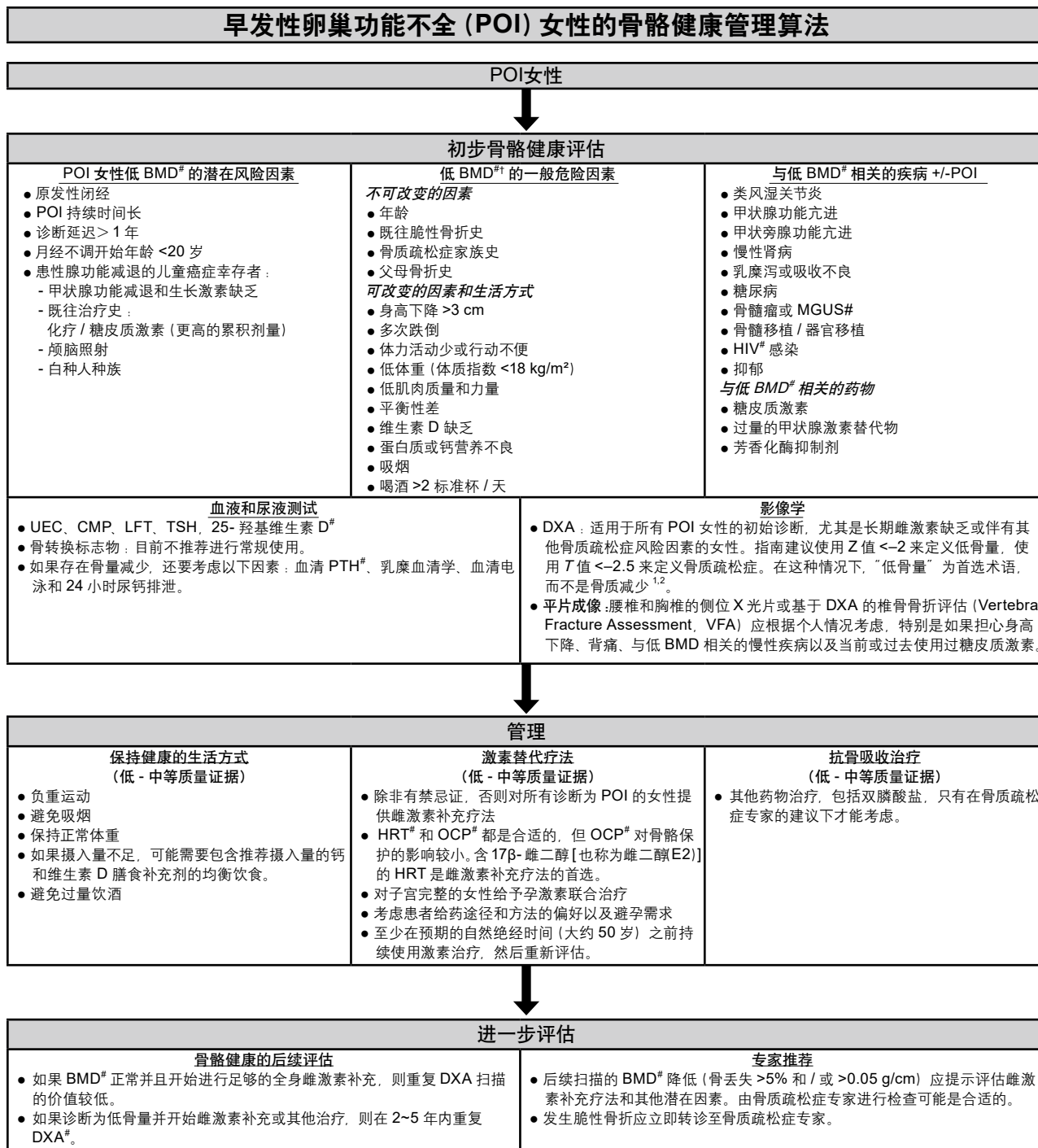
有关骨骼健康结局的最佳HRT方案还在研究中, 目前针对该主题的少数几项对照试验研究结果已总结在表1中。最近的一项Meta分析表明, 生理性雌二醇可能比合成雌激素获益更大^[31]。与低剂量雌激素组或21/7周期的联合口服避孕药 (combined oral contraceptive pill, COCP) 组相比, 高剂量雌激素组 (口服2 mg或100~150 μ g经皮雌二醇) 在增加BMD方面效果更好^[74-76]。然而, 最近一项纵向观察性研究的真实世界数据表明, 30 μ g炔雌醇联合COCP持续治疗与高剂量雌激素治疗对骨骼健康的影响相似^[76]。根据Cleemann等^[77]一项为期5年的对照试验 (n=20) 报告, 即使更高剂量的4 mg雌二醇治疗比2 mg在骨骼结局方面并不占优势, 但在瘦体重女性中4 mg剂量获益更大, 这表明剂量可能对肌肉质量有影响。POI研究激素治疗的有效性试验 (Premature Ovarian Insufficiency Study of Effectiveness of hormone therapy, POISE) 根据BMD对比生理性雌激素与COCP的有效性, 这项多中心随机对照试验的结果有望为改善骨骼结局的最佳HRT方案提供指导^[78]。

骨骼对HRT的反应可能受POI女性病因和相关自身免疫疾病的影响, 需要注意改善肌肉骨骼健康。例如, 对于乳糖不耐患者, 无麸质饮食有益于BMD增加, 是治疗骨丢失最重要的方法, 对于POI女性, 还应联合HRT治疗^[79]。

选择合适的HRT方案以确保持续治疗至关重要, 因为间断HRT治疗可能会导致进一步的骨丢失。对于有静脉血栓栓塞或卒中危险因素的女性, 经皮制剂可以避免肝脏首过效应, 降低高凝的风险, 可能比口服雌激素更受青睐^[80,81]。女性可能更喜欢COCP, 因为这被认为是一种“与同龄人相似”和可被社会接受的选择。

其他药物治疗

卵巢雄激素缺乏在POI女性特别是卵巢切除患者的骨骼健康中的作用尚不明确, 雄激素替代疗改善POI骨骼健康的证据不一。一项对14例TS女性的初步研究显示, 口服甲基睾酮 (1.5 mg) 对BMD和瘦体重有益; 然而, 因其吸收不可预测、



[#]FRAX 风险评估工具对于 40 岁以下的女性应用价值有限。

[#]BMD, 骨矿密度; MGUS, 意义未明的单克隆丙种球蛋白病; HIV, 人类免疫缺陷病毒; CMP, 钙、镁、磷酸盐; UEC, 尿素、电解质、肌酐; LFT, 肝功能测试; TSH, 促甲状腺激素; PTH, 甲状旁腺激素; HRT, 激素补充疗法; OCP, 口服避孕药; FRAX, 骨折风险评估工具。

1.ESHRE Guideline Group on POI, et al. "ESHRE Guideline; management of women with premature ovarian insufficiency." *Human Reproduction* 31.5 (2016):926-937.

2.Ferrari, S., et al, "Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management." *Osteoporosis International* 23.12 (2012): 2735-2748.

图3. 早发性卵巢功能不全 (POI) 女性骨骼健康管理算法。DXA, 双能X线吸收测定法。图经Kiriakova等^[70]许可使用。

对脂质的不利影响和肝毒性，不推荐口服甲基睾酮^[82]。但是，一项对145例特发性正常核型POI女性的随机对照试验显示，

经皮睾酮并未给患者带来显著获益，尽管这可能与睾酮剂量有关^[83]。

表1 HRT治疗早发性卵巢功能不全(POI)女性的对照试验总结

	Papagianni等 (2011) ^[89]	Cleemann等 (2017) ^[77]	Popat等 (2014) ^[83]	Tauchmanova等 (2006)	Crofton等 (2010) ^[76]	Cartwright等 (2016) ^[74]
原发性卵巢功能不全的病因	A: 特纳综合征 B: Swyer综合征 C: 特发性	特纳综合征	特发性	干细胞移植	特纳综合征 医源性 特发性	特发性
样本量(n)	40	20	72	60	42	59
随访时间(年)	2	5	3	1	1	2
研究设计	开放随机对照试验	双盲随机对照试验	前瞻性、双盲、安慰剂对照试验	开放随机对照	开放性随机交叉试验	开放随机对照
干预	A+B+C: CEE (0.625 mg)	标准剂量 HRT (口服 E 2 mg) vs. 高剂量 HRT (口服 E 4 mg)	HRT (经皮 E 0.1 mg)	A (维生素 D+钙) vs. B (HRT口服 E 2 mg) vs. C (利塞膦酸盐) vs. D (唑来膦酸)	HRT (经皮 E 0.1-0.015 mg) vs. COCP (30 µg EE)	HRT (口服 E 2 mg) vs. COCP (30 µg E2) vs. 未治疗
结局	CEE: BMD显著增加	HRT使BMD增加,但高剂量和标准剂量之间没有显著差异	HRT显著增加BMD恢复至对照水平	使用维生素D和钙治疗组的BMD显著下降; HRT维持BMD; 利塞膦酸和唑来膦酸治疗增加BMD; 骨折: A (2), B (1)	与COCP相比, HRT显著增加腰椎BMD在交叉试验中不显著)	与COCP相比, HRT显著增加腰椎BMD 无治疗: BMD降低

BMD, 骨矿密度; CEE, 结合雌激素; COCP, 复方口服避孕药; E, 雌二醇; EE, 炔雌醇; HRT, 激素补充疗法。

其他针对骨质疏松症专用疗法的作用主要是从绝经后女性中的使用外推而来的, 在POI女性中的评估非常有限。双膦酸盐广泛用于骨质疏松的抗骨吸收治疗; 但在有生育愿望的妇女中, 如果使用双膦酸盐则有些令人担忧。需要注意的是, 高达5%的自发性POI女性可以自然受孕, 捐献的卵子是POI女性生育的既定选择^[1,84]。双膦酸盐对骨具有高亲和力, 一旦被破骨细胞合并, 就会降低破骨细胞的活性和活力, 最终导致骨质吸收减少^[85,86]。在一项对60例继发于干细胞移植的POI女性的研究中, 双膦酸盐(每周口服35 mg利塞膦酸盐或每年输注唑来膦酸3次)效果优于单独口服2 mg雌二醇和补充钙/维生素D^[73]。由于双膦酸盐可在骨骼内长时间滞留, 故对有生育潜力的女性的安全性仍然是一个问题。目前尚未专门在POI女性中进行地诺单抗、选择性雌激素受体调节剂(他莫昔芬除外)和合成代谢药物(特立帕肽、romosozumab、abaloparatide)的有效性研究。

特殊情况—雌激素敏感性癌症相关POI

患有雌激素敏感性癌症(如乳腺癌)相关POI的女性, HRT是禁忌, 可能因辅助内分泌治疗[包括使用选择性雌激素受体调节剂或芳香酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)]而存在严重的雌激素缺乏, 伴有卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS)(使用促性腺激素释放激素类似物抑制垂体促性腺激素)或有双侧卵巢切除^[87]。辅助内分泌治疗可降低乳腺癌复发的风险, 但会导致骨骼不良结局。

在乳腺组织中, 选择性雌激素受体调节剂竞争性地抑制雌二醇与雌激素受体结合, 其中他莫昔芬是最常用的药物。他莫昔芬对骨骼的影响随患者的绝经情况而异。绝经前女性体内循环雌二醇浓度高, 他莫昔芬与骨组织中的雌激素受体竞争性结合, 导致骨丢失^[88]; 然而, 当与OFS联合使用时, 他莫昔芬可能会改善与OFS单药治疗相关的骨丢失^[89]。在绝经后女性中, 他莫昔芬则作为部分激动剂对骨密度有积极影响^[90,91]。

AI通过阻断芳香化酶防止雄激素芳香化转为雌激素; 在绝经前女性中联合使用OFS和AI可导致严重的雌激素缺乏状态, 对骨丢失有很大的影响。绝经前女性接受OFS+他莫昔芬辅助内分泌治疗、促性腺激素释放激素单药治疗和OFS+AI辅助内分泌治疗估计的每年腰椎骨丢失率分别为5.6%、8.2%和9.3%^[92,93]。

对于乳腺癌患者, 由于不能采用HRT, 应考虑替代

药物治疗。目前的专家组建议，绝经前乳腺癌女性一旦DXA测量的BMD Z值 <-2.0 ，或 <-1.0 且每年骨丢失率超过5%~10%，则应开始双膦酸盐治疗^[94]。唑来膦酸是首选药物，因为研究证明唑来膦酸可以预防OFS联合他莫昔芬/AI治疗^[95]或化疗引起的POI^[96,97]相关的骨丢失。

监测

对于DXA扫描发现低骨量并开始治疗（HRT/其他药物治疗法）的POI女性，建议在2~5年内重复进行DXA扫描以监测治疗的有效性^[1]。如果连续DXA扫描发现骨量显著下降（BMD下降 $>5%$ ），则提示应及时评估HRT的依从性，并考虑更高的HRT剂量（2 mg口服或100~150 μg 经皮雌二醇）和/或转诊至骨质疏松症专家。目前还没有关于监测雌二醇水平或BTM的常规使用的证据^[1]。

结论

肌肉骨骼退化是POI诊断后的一个重要的长期结局，需要早期筛查、预防和持续监测。雌激素缺乏是主要驱动因素，但与POI相关的其他情况可能会导致骨丢失。低骨量的诊断通常通过DXA测量BMD，但DXA的局限性助推了其他诊断方式的探索研究。为防止过早和加速骨丢失，HRT是治疗的基石（除非有禁忌证），但最佳的HRT方案还需要进一步评估。POI中肌肉质量和功能的下降可能导致骨骼脆性，是值得进一步研究的新兴领域。需要国际间合作进行更大规模的前瞻性研究来开发POI注册系统，以便为POI女性肌肉骨骼健康的最佳诊断和管理提供高质量的证据。

Potential conflict of interest A.J.V. is a member of the *Climacteric* Editorial Board, and has received speaker honoraria, travel support and grant funding from Besins and Amgen. F.M. and H.H.N. have no disclosures.

Source of funding Nil.

ORCID

H. H. Nguyen  <http://orcid.org/0000-0002-8846-6168>
 F. Milat  <http://orcid.org/0000-0002-9940-4376>
 A. J. Vincent  <http://orcid.org/0000-0002-3760-7266>

参考文献

[1] Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926–937.

- [2] Deeks AA, Gibson-Helm M, Teede H, et al. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects. *Climacteric.* 2011;14(5):565–572.
- [3] Singer D, Mann E, Hunter MS, et al. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric.* 2011;14(4):428–437.
- [4] Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric.* 2020;23(5):426–446.
- [5] Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organization technical report series. Vol. 843; 1994. p. 1–129.
- [6] Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002;359(9319):1761–1767.
- [7] Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, et al. Delay in estrogen commencement is associated with lower bone mineral density in Turner syndrome. *Climacteric.* 2017;20(5):436–441.
- [8] Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause.* 2007;14(3):567–571.
- [9] Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2277–2283.
- [10] Fakkert IE, Teixeira N, Abma EM, et al. Bone mineral density and fractures after surgical menopause: systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2017;124(10):1525–1535.
- [11] Xu X, Jones M, Mishra GD. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort. *Hum Reprod.* 2020;35(1):203–211.
- [12] Viuff MH, Berglund A, Juul S, et al. sex hormone replacement therapy in Turner Syndrome: impact on morbidity and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(2):dgz039.
- [13] Bachelot A, Nicolas C, Gricourt S, et al. Poor compliance to hormone therapy and decreased bone mineral density in women with premature ovarian insufficiency. *PloS One.* 2016;11(12):e0164638.
- [14] Sullivan SD, Lehman A, Nathan NK, et al. Age of menopause and fracture risk in postmenopausal women randomized to calcium + vitamin D, hormone therapy, or the combination: results from the Women's Health Initiative Clinical Trials. *Menopause.* 2017;24(4):371–378.
- [15] Goh M, Nguyen HH, Khan NN, et al. Identifying and addressing osteoporosis knowledge gaps in women with premature ovarian insufficiency and early menopause: a mixed-methods study. *Clin Endocrinol.* 2019;91(4):498–507.
- [16] Jones AR, Goh M, Langham R, et al. Osteoporosis and premature ovarian insufficiency: geographic variation in clinicians' and consumers' knowledge gaps and barriers to care. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):38.
- [17] Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(11):576–581.
- [18] Manolagas SC, O'Brien CA, Almeida M. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(12):699–712.
- [19] Kondo H, Searby ND, Mojarrab R, et al. Total-body irradiation of postpubertal mice with (137)Cs acutely compromises the microarchitecture of cancellous bone and increases osteoclasts. *Radiat Res.* 2009;171(3):283–289.
- [20] Soucek O, Zapletalova J, Zemkova D, et al. Prepubertal girls with Turner syndrome and children with isolated SHOX deficiency have similar bone geometry at the radius. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):E1241–E1247.
- [21] Frederiksen AL, Hansen S, Brixen K, et al. Increased cortical area and thickness in the distal radius in subjects with SHOX-gene mutation. *Bone.* 2014;69:23–29.

- [22] Cardona Attard C, Cameron-Pimblett A, Puri D, et al. Fracture rate in women with oestrogen deficiency – comparison of Turner syndrome and premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol*. 2019; 91(6):743–749.
- [23] Han TS, Cadge B, Conway GS. Hearing impairment and low bone mineral density increase the risk of bone fractures in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol*. 2006;65(5):643–647.
- [24] Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, et al. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome-importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clinical Endocrinol*. 1999;51(4):497–502.
- [25] Nijhuis-van Der Sanden MWG, Eling PATM, Otten BJ. A review of neuropsychological and motor studies in Turner Syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27(4):329–338.
- [26] Faienza MF, Ventura A, Colucci S, et al. Bone fragility in Turner Syndrome: mechanisms and prevention strategies. *Frontiers Endocrinol*. 2016;7:34.
- [27] Shea AK, Buwembo A, Mayhew A, et al. The association between primary ovarian insufficiency and osteoporosis in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause*. 2021 Mar 1. doi: 10.1097/GME.0000000000001756
- [28] Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, et al. A cross-sectional and longitudinal analysis of trabecular bone score in adults with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(10):3792–3800.
- [29] Cleemann L, Hjerrild BE, Lauridsen AL, et al. Long-term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):251–257.
- [30] Suganuma N, Furuhashi M, Hirooka T, et al. Bone mineral density in adult patients with Turner's syndrome: analyses of the effectiveness of GH and ovarian steroid hormone replacement therapies. *Endocr J*. 2003;50(3):263–269.
- [31] Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Basic Clin Endocrinol*. 2017;55(2):366–375.
- [32] Soucek O, Schönau E, Lebl J, et al. A 6-year follow-up of fracture incidence and volumetric bone mineral density development in girls with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):1188–1197.
- [33] Brotto M, Bonewald L. Bone and muscle: interactions beyond mechanical. *Bone*. 2015;80:109–114.
- [34] Samad N, Nguyen HH, Scott D, et al. Musculoskeletal health in premature ovarian insufficiency. Part One: muscle. *Semin Reprod Med*. 2021;38(4-05):277–288.
- [35] Barros RP, Gustafsson J. Estrogen receptors and the metabolic network. *Cell Metab*. 2011;14(3):289–299.
- [36] Laakkonen EK, Soliymani R, Karvinen S, et al. Estrogenic regulation of skeletal muscle proteome: a study of premenopausal women and postmenopausal MZ cotwins discordant for hormonal therapy. *Aging Cell*. 2017;16(6):1276–1287.
- [37] Li X, Fan L, Zhu M, et al. Combined intervention of 17 β -estradiol and treadmill training ameliorates energy metabolism in skeletal muscle of female ovariectomized mice. *Climacteric*. 2020;23(2):192–200.
- [38] van Geel TACM, Geusens PP, Winkens B, et al. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle mass, muscle strength and bone mineral density in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(4):681–687.
- [39] Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, et al. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol*. 1997;83(1):229–239.
- [40] Phillips SK, Rook KM, Siddle NC, et al. Muscle weakness in women occurs at an earlier age than in men, but strength is preserved by hormone replacement therapy. *Clin Sci*. 1993;84(1):95–98.
- [41] Calmels P, Vico L, Alexandre C, et al. Cross-sectional study of muscle strength and bone mineral density in a population of 106 women between the ages of 44 and 87 years: relationship with age and menopause. *Eur J Appl Physiol*. 1995;70(2):180–186.
- [42] Soucek O, Matyskova J, Anliker E, et al. The muscle-bone interaction in Turner syndrome. *Bone*. 2015;74:160–165.
- [43] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
- [44] Bhasin S, Travison TG, Manini TM, et al. Sarcopenia definition: the position statements of the sarcopenia definition and outcomes consortium. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(7):1410–1418.
- [45] Cawthon PM, Manini T, Patel SM, et al. Putative cut-points in sarcopenia components and incident adverse health outcomes: an SDOC analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(7):1429–1437.
- [46] Cawthon PM, Travison TG, Manini TM, et al. Establishing the link between lean mass and grip strength cut points with mobility disability and other health outcomes: proceedings of the sarcopenia definition and outcomes consortium conference. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(7):1317–1323.
- [47] Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2781–2790.
- [48] Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int*. 2003;14 (53):13–18.
- [49] Engelke K, Adams JE, Armbrecht G, et al. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*. 2008;11(1):123–162.
- [50] Kushida K. [Bone mineral density measurements for diagnosis of osteoporosis and the risk assessment]. *Clin Calcium*. 2004;14(12):11–17.
- [51] Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int*. 2012;23(12):2735–2748.
- [52] 2019 International Society for Clinical Densitometry Official Positions (Adult). Accessed 2021 March 2. Available from: <https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions/>
- [53] Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):118.
- [54] Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular bone score: a non-invasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res*. 2014;29(3):518–530.
- [55] Saito S, Koga E, Okada Y, et al. Effects of age at estrogen replacement therapy initiation on trabecular bone score in Japanese adults with Turner syndrome. *Osteoporos Int*. 2021;32(4):671–680.
- [56] Faulkner KG, Wacker WK, Barden HS, et al. Femur strength index predicts hip fracture independent of bone density and hip axis length. *Osteoporos Int*. 2006;17(4):593–599.
- [57] Whittier DE, Boyd SK, Burghardt AJ, et al. Guidelines for the assessment of bone density and microarchitecture in vivo using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int*. 2020;31(9):1607–1627.
- [58] Nour MA, Burt LA, Perry RJ, et al. Impact of growth hormone on adult bone quality in Turner Syndrome: a HR-pQCT study. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(1):49–59.
- [59] Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K, et al. Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(6):2798–2808.
- [60] Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int*. 2000; 11(4):281–294.

- [61] Faienza MF, Brunetti G, Ventura A, et al. Mechanisms of enhanced osteoclastogenesis in girls and young women with Turner's Syndrome. *Bone*. 2015;81:228–236.
- [62] Lane NE, Saag K, O'Neill TJ, et al. Real-world bone turnover marker use: impact on treatment decisions and fracture. *Osteoporos Int*. 2021;32(5):831–840.
- [63] Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, et al. Premature ovarian insufficiency: a toolkit for the primary care physician. *Climacteric*. 2021;1–13. doi: 10.1080/13697137.2020.1859246
- [64] Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):G1–G70.
- [65] Messina C, Maffi G, Vitale JA, et al. Diagnostic imaging of osteoporosis and sarcopenia: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(1):86–99.
- [66] Boutin RD, Yao L, Canter RJ, et al. Sarcopenia: current concepts and imaging implications. *Am J Roentgenol*. 2015;205(3):W255–66.
- [67] Reeder SB, Hu HH, Sirlin CB. Proton density fat-fraction: a standardized MR-based biomarker of tissue fat concentration. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(5):1011–1014.
- [68] Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004; 23(6):1430–1453.
- [69] Kim M, Shinkai S. Prevalence of muscle weakness based on different diagnostic criteria in community-dwelling older adults: a comparison of grip strength dynamometers. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(11):2089–2095.
- [70] Kiriakova V, Cooray SD, Yeganeh L, et al. Management of bone health in women with premature ovarian insufficiency: systematic appraisal of clinical practice guidelines and algorithm development. *Maturitas*. 2019;128:70–80.
- [71] Burgos N, Cintron D, Latortue-Albino P, et al. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine*. 2017;58(3):413–425.
- [72] Ha J, Park SS, Park S, et al. Effects of hormone replacement therapy on bone mass after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):dgaa406.
- [73] Tauchmanova L, De Simone G, Musella T, et al. Effects of various antireabsorptive treatments on bone mineral density in hypogonadal young women after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(1):81–88.
- [74] Cartwright B, Robinson J, Seed PT, et al. Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomized controlled trial of the effects on bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(9): 3497–3505.
- [75] Crofton PM, Evans N, Bath LE, et al. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol*. 2010;73(6):707–714.
- [76] Gazarra LBC, Bonacordi CL, Yela DA, et al. Bone mass in women with premature ovarian insufficiency: a comparative study between hormone therapy and combined oral contraceptives. *Menopause*. 2020;27(10):1110–1116.
- [77] Cleemann L, Holm K, Kobbernagel H, et al. Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2): 233–242.
- [78] Upton CE, Daniels JP, Davids MC. Premature ovarian insufficiency: the need for evidence on the effectiveness of hormonal therapy. *Climacteric*. 2021;24:00.
- [79] Fouda MA, Khan AA, Sultan MS, et al. Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: position statement. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(11):819–829.
- [80] Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. *Stroke*. 2016;47(7): 1734–1741.
- [81] Mohammed K, Abu Dabrh AM, Benkhadra K, et al. Oral vs Transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11): 4012–4020.
- [82] Zuckerman-Levin N, Frolova-Bishara T, Militianu D, et al. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4820–4827.
- [83] Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3418–3426.
- [84] Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3864–3872.
- [85] Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(6): 551–570.
- [86] Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011;48(4): 677–692.
- [87] Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN task force report: bone health in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11 (Suppl 3):S1–S50.
- [88] Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *JCO*. 1996; 14(1):78–84.
- [89] Sverrisdóttir A, Fornander T, Jacobsson H, et al. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *JCO*. 2004; 22(18):3694–3699.
- [90] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(22):1652–1662.
- [91] Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med*. 1992;326(13):852–856.
- [92] Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol*. 2008;9(9):840–849.
- [93] Fogelman I, Blake GM, Blamey R, et al. Bone mineral density in premenopausal women treated for node-positive early breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF). *Osteoporos Int*. 2003;14(12):1001–1006.
- [94] Grossmann M, Ramchand SK, Milat F, et al. Assessment and management of bone health in women with oestrogen receptor-positive breast cancer receiving endocrine therapy: position statement of the Endocrine Society of Australia, the Australian and New Zealand Bone & Mineral Society, the Australasian Menopause Society and the Clinical Oncology Society of Australia. *Clin Endocrinol*. 2018;89(3):280–296.
- [95] Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol*. 2015;26(2):313–320.

- [96] Shapiro CL, Halabi S, Hars V, et al. Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy: final results from CALGB trial 79809. *Eur J Cancer*. 2011;47(5):683–689.
- [97] Hadji P, Kauka A, Ziller M, et al. Effects of zoledronic acid on bone mineral density in premenopausal women receiving neoadjuvant or adjuvant therapies for HR+ breast cancer: the ProBONE II study. *Osteoporos Int*. 2014;25(4):1369–1378.
- [98] Compston JE. Osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1990;33(5):653–682.
- [99] Papagianni V, Deligeorgiou E, Makrakis E, Botsis D, Creatas G. Response to hormonal treatment of young females with primary or very premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(5): 291–299.

文后点评

早发性卵巢功能不全 (POI) 是一种对身体和心理功能有巨大影响且改变女性生活状态的重大疾病。骨骼并发症包括骨质疏松症和骨折, 是POI女性的一个关键问题。骨质流失的风险受POI的潜在病因以及雌激素缺乏的程度和持续时间的影响。由于雌激素和雄激素缺乏导致的肌肉质量下降可能导致骨骼脆弱, 但尚未在患有POI的女性中检查证实。本文系统地回顾分析POI女性的肌肉骨骼健康, 总结出筛查骨骼脆性和肌肉功能障碍的传统模式和新颖方法, 并提供可用管理策略的最新证据, 具有重要价值和意义。

POI女性作为一类特殊人群, 其肌肉骨骼并发症是一个长期病程, 需要早期筛查、预防和持续监测。低骨量的诊断通常通过DXA衍生的BMD进行测量, 但BMD与骨折风险之间的关系在年轻人群中尚未明确, FRAX也尚未在<40岁的成年人中得到验证, 因此需要启动探索其他方式的研究。HRT是治疗的基石, 以防止过早和加速的骨质流失; 最佳的HRT方案需要进一步评估。POI中肌肉质量和功能的下降可能导致骨骼脆性, 是值得进一步研究的新兴领域。需要与国际合作进行更大规模的前瞻性研究来开发POI登记系统, 以便为POI女性肌肉骨骼健康的最佳诊断和管理提供高质量的证据。

(山东第一医科大学附属省立医院 穆玉兰)

综述 (摘要)

预测早发性卵巢功能不全: 愚蠢的谬论还是可行的预见?

Prediction of premature ovarian insufficiency: foolish fallacy or feasible foresight?

S. M. Nelson and R. A. Anderson

唐秦 译 唐良菡 校

预测早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 对患者有极大益处, 但POI是一种具有异质性和动态变化的疾病, 且POI病因复杂, 缺乏统一的诊断标准, 可能会使预测POI显得不合逻辑。然而, 评估并调查了自然绝经年龄女性和大型POI谱系的近亲和队列的当代和互补遗传策略研究, 结果显示: 调节DNA损伤修复、同源重组和减数分裂的基因存在高度富集, 这些基因对卵子产生和卵泡发育至关重要。通过识别POI的分子结构及对POI患者进行基线基因型风险的评估, 或许可以弥补目前通过对残留卵巢卵泡储备来评估POI的不足。越来越多来自自发性POI和性腺毒性诱导的POI队列研究的数据表明, 抗苗勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 预测POI的价值。本综述介绍了如何结合遗传学和AMH来提高对POI的预测价值。

CLIMACTERIC 2021;24: 438–443

综述 (摘要)

早发性卵巢功能不全需要建立一个基因组图谱

Premature ovarian insufficiency – the need for a genomic map

B. Cloke and J. Rymer

贺笑 符书馨 译

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 是一种病因各异的终身疾病, 最严重的临床表现为青少年原发性闭经, 总发病率为1%。特发性POI占POI女性患者的70%, 基因组学、遗传学、流行病学、家族史和队列研究证实了特发性POI具有遗传成分。目前, 在非综合征性POI中常规进行的唯一基因检测是FMR1前突变和细胞遗传学, 后者是专门针对X染色体异常。然而, 大量的遗传畸变已经被发现并被牵涉其中, 其中一些以单基因孟德尔遗传的方式发挥着作用。由于原始卵母细胞池的胚胎形成、出生后卵子发生和卵泡形成都是高度复杂的途径, 因此多种遗传畸变的存在和POI基因组学的复杂性并不令人惊讶。本综述旨在讨论POI基因组学这一新兴领域, 当前可能的遗传病因, 有希望的候选基因包括*STAG3*、*SYCE1*、*FIGLA*、*NOBOX*、*FSHR*、*BMP15*和*INHA*。鉴于基因组技术的进步, 这一领域具有迅速发展的潜力。POI基因组图谱的开发不仅有助于理解影响卵巢功能的潜在分子机制, 而且对设计预测和诊断基因组以及未来新的治疗策略也至关重要。

CLIMACTERIC 2021;24: 444–452

综述 (摘要)

早发性卵巢功能不全患者生育力恢复的新策略

Novel approaches to fertility restoration in women with premature ovarian insufficiency

R. Rosario and R. A. Anderson

吴庆华 译 史惠蓉 校

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 一经诊断, 伴随而来的是生育能力丧失, 对许多POI育龄患者来说是个当务之急的问题, 也是年轻患者未来需要担心的情况。POI患者的自然受孕率低, 故绝大多数患者只能选择赠卵受孕, 或选择其他可维护家庭关系稳定的办法, 如领养。然而, 目前有许多研究发现增加或恢复POI患者生育力的方法, 我们将在本综述中进行讨论。许多策略方法涉及使用多种来源 (包括骨髓、胎盘和脐带血、以及月经血) 的间充质干细胞, 其在POI动物模型中可见有效, 尽管作用机制还不甚明确。激活残余的始基卵泡也是一个正在探索的方法, 可以通过物理或化学方法改变关键调控途径, 如磷酸肌醇3-激酶 (phosphoinositide 3-Kinase, PI3K) /AKT/雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和Hippo信号通路。许多临床数据经非控制性观察得到, 大多数观察人群为卵巢储备功能降低的女性而非POI女性, 且结果目前主要来自于应用富含血小板血浆的临床疗效观察。选择合适的对照人群进行临床研究可以增加对这些新策略有效性的说服力。

Climacteric 2021;24: 491–497

论著 (摘要)

中国女性特发性早发性卵巢功能不全患者MCL-1基因表达分析

Analysis of the MCL-1 gene in Chinese women with idiopathic premature ovarian insufficiency

J. Cao, Y. He, W. Cai, W. Zhou, J. Cong, R. Tan, H. Ge, D. Pu and J. Wu

王惠兰 译校

目的: 动物实验已证实髓细胞白血病因子-1 (myeloid cell leukemia-1, MCL-1) 缺乏会导致大鼠卵巢早衰以及生育力下降。本研究分析了中国女性MCL-1基因变异和特发性早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 的相关性。

方法: 本研究共收集200位特发性POI患者和100位健康对照组成员的外周血。首先, 提取外周血白细胞基因DNA。然后, PCR法检测整个编码区和剪接位点MCL-1因子的表达。卡方检验比较POI和对照组单核苷酸多态性的基因型分布和等位基因频率。

结果: MCL-1因子的3种变异 (c.-36C>T, c.-131C>T和c.78C>T) 被检测到。数据分析显示POI和对照组5' -非翻译区域均发现c.-36C>T和c.-131C>T表达。两组人群单核苷酸多态性的基因型分布和等位基因频率无显著性差异 ($p>0.05$)。仅一例对照组出现外显子的同义变异 (c.78C>T) 且未导致氨基酸顺序改变 (p.Gly26Gly)。

结论: 在中国女性中, MCL-1基因突变可能与中国女性特发性POI无关。

Climacteric 2021;24: 521–525

