

2023年4月 第11卷 第1期

ISSN 1369-7137 (print)

International Menopause Society

Climacteric

The Journal of Adult Women's Health and Medicine

Editor-in-Chief:
Rodney J. Baber

更年期 (中文版)

主编：郁琦



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

更年期 (中文版)

编辑委员会

Editorial Board of
Chinese Edition

名誉顾问:

郎景和 林守清 刘建力

Rodney J. Baber

主 编:

郁 琦

副主编 (以姓氏笔画为序):

狄 文 张绍芬 张淑兰

陈 蓉 徐 苓

编委 (以姓氏笔画为序):

丁 岩 马 颖 王世宣

王 琳 王惠兰 方超英

史惠蓉 吕淑兰 任慕兰

朱 瑾 阮祥燕 阴春霞

杨 欣 李东红 李佩玲

吴 洁 张治芬 张学红

张雪玉 林 元 罗 敏

金敏娟 周红林 徐克惠

徐春琳 郭雪桃 唐良茜

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.

© 2023 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。



23RT206

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 2023年4月 第11卷 第1期

综述

运动对绝经期女性血管舒缩症状的影响: 系统综述和Meta分析

Effects of exercise on vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review and meta-analysis

CLIMACTERIC 2022;25:552-561张雪玉 译校..... 1

绝经期脑雾: 医疗保健专业医生的认知决策和咨询指南

Brain fog in menopause: a health-care professional's guide for decision-making and counseling on cognition

CLIMACTERIC 2022;25:570-578.....刘湘 译 穆玉兰 校.....11

绝经后女性睾酮与认知能力的关系: 一项观察性研究的系统综述

Association between testosterone and cognitive performance in postmenopausal women: a systematic review of observational studies

CLIMACTERIC 2023;26:5-14.....谢梅青 译校.....20

睾酮对女性的影响: 利或弊?

Testosterone for women: certainties and uncertainties

CLIMACTERIC 2023;26:21-24.....王新颖 译 吕淑兰 校.....30

论著

绝经激素治疗对绝经后女性情绪障碍的影响

Impacts of menopause hormone therapy on mood disorders among postmenopausal women

CLIMACTERIC 2022;25:579-585.....冯鹏辉 译 郁琦 校.....35

摘要

雌激素对使用子宫托所引起的阴道并发症的效果: 系统综述及Meta分析

CLIMACTERIC 2022;25:533-542金敏娟 译 43

在更年期治疗中使用涉及虚拟现实应用程序的技术的干预措施: 一项系统综述

CLIMACTERIC 2022;25:543-551阴春霞 译 43

46岁女性的更年期状态是否影响其自主神经系统的调节?

CLIMACTERIC 2022;25:586-594贺笑 译 符书馨 校 44

绝经激素治疗中的肺栓塞: 一个基于人群的注册登记研究

CLIMACTERIC 2022;25:615-621吴庆华 译 史惠蓉 校 44

超轻型I型经阴道补片: 复发性重度阴道后壁脱垂的替代方法

CLIMACTERIC 2022;25:622-626刘梅梅 译 李佩玲 校 45

社会经济地位在妊娠史与后期生活认知关系中的介导作用

CLIMACTERIC 2022;25: 627-633范丽丽 译 王艳, 任慕兰 校 45

基于人群的更年期症状和治疗使用率调查研究

CLIMACTERIC 2023;26:47-54曹媛 译 46

雌四醇对绝经后女性凝血功能、代谢和骨转换的影响

CLIMACTERIC 2023;26:55-63周聪 译 罗敏 校 46



综述

运动对绝经期女性血管舒缩症状的影响：系统综述和Meta分析

Effects of exercise on vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review and meta-analysis

T. Liu^a , S. Chen^b, G. I. Mielke^c , A. L. McCarthy^d and T. G. Bailey^{d,e}

^aThe Nethersole School of Nursing, Faculty of Medicine, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong; ^bDepartment of Exercise Physiology, Sport Science School, Beijing Sport University, Beijing, China; ^cCentre for Research on Exercise, Physical Activity and Health, School of Human Movement and Nutrition Sciences, Faculty of Health and Behavioural Sciences, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia; ^dSchool of Nursing, Midwifery and Social Work, Faculty of Health and Behavioural Sciences, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia; ^ePhysiology and Ultrasound Laboratory in Science and Exercise, School of Human Movement and Nutrition Sciences, Faculty of Health and Behavioural Sciences, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia

宁夏医科大学总医院 张雪玉 译校

摘要

绝经期女性血管舒缩症状的频率和严重程度对其生活质量有负面影响，本系统综述评价了运动缓解血管舒缩症状主观频率和严重程度的潜力，我们检索了4个数据库，以确定随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)，这些试验评估了结构化运动 (如有氧训练) 对绝经期女性血管舒缩症状的严重程度和 (或) 频率的影响。两名审稿人有独立筛选记录的资格，提取数据并使用Cochrane工具和推荐分级的评价、制定与评估 (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) 来评估偏倚风险和证据确定性。在合适的情况下，使用随机效应Meta分析汇总数据。评估了21项RCT，包括2884例参与者，与未接受治疗的对照者相比，运动显著改善了血管舒缩症状的严重程度[10项研究，标准化均数差 (standardized mean difference, SMD) = 0.25; 95%置信区间 (confidence interval, CI) : 0.04~0.47, $p=0.02$, 证据的极低确定性]; 排除偏倚风险高的研究后，效应量减少 (SMD=0.11, 95% CI: 0.03~0.26, $p=0.13$)。运动组和对照组的血管舒缩频率无显著变化 (SMD=0.14, 95% CI: -0.03~0.31, $p=0.12$, 证据的高度确定性)。总之，运动可能改善血管舒缩症状的严重程度。我们需要在未来开展严格的RCT，以解决当前综述的局限性，探索针对降低血管舒缩症状严重程度的最佳运动处方原则。

ARTICLE HISTORY

Received 4 February 2022
Revised 12 June 2022
Accepted 25 June 2022
Published online 29 July 2022

关键词

潮热；夜间多汗；
有氧运动；训练；
绝经

引言

绝经期即卵巢卵泡功能丧失，通常在45~55岁的中年时期自然发生^[1]，以潮热和夜间多汗为特征的血管舒缩症状 (vasomotor symptoms, VMS) 是最常见的症状，在绝经期的某个时间点影响高达85%的女性^[2,3]。潮热表现为面部、头颈部的主观感觉强烈发热，并伴有大量出汗、潮红和发冷，可持续几分钟至一个小时^[4]。VMS可达20次/昼夜^[5]，严重影响生活质量。它们与不良健康结局有关^[6]，包括心血管健康状况不佳^[7]、睡眠中断和疲劳加剧，而且经常干扰工作、日常活动、家庭关系和社会生活^[3]。

激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT) 可使VMS发生频率降低50%~72%^[8,9]，严重程度降低约

87%^[10]。然而，对特定绝经女性群体的安全考虑，阻止了临床医生开具HRT的处方^[10]。例如，绝经时开始的HRT与癌症 (包括浸润性乳腺癌) 风险增加相关^[11]。此外，HRT禁忌证为有乳腺癌病史或心血管高危特征的女性^[12]，倾向于治疗更年期症状的女性，自然需要安全有效的HRT的替代方案^[13]。

有计划的结构化运动是VMS潜在的替代治疗^[13]。之前的一项包括5项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 的系统综述 (2014更新的) 报告的证据不足以确定运动是否显著减轻VMS^[14]。新的证据表明，包括有氧和抗阻干预在内的结构化运动和瑜伽对减轻更年期症状方面有积极的^[15-19]或有限的效果^[14,20,21]。因此，本研究的主要目的是更新关于运动对绝经期女性VMS发生频率和严重程度影

响的证据；次要目的是评估运动的频率、强度、类型及时间 (frequency, intensity, type or time, FITT) 对VMS管理的重要影响。

方法

数据来源和检索策略

我们遵循系统评价和Meta分析优先报告条目 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis, PRISMA) [22]指南和Cochrane协作网建议[23]。该协议已注册 (PROSPERO CRD42020173708)。

我们检索了Medline的4个数据库 (通过PubMed, Scopus, Embase和CINAHL截至2022年4月)。Medline最初是通过分析标题和摘要中的主题和关键词进行检索的。Medline检索中使用的初始关键词为更年期、绝经前期、绝经期、绝经后期、围绝经期、过早绝经、运动、身体活动、身体健康、运动、强度训练、重量训练、阻力训练、抗阻运动、力量训练、拉伸、肌肉力量、有氧、耐力、散步、慢跑、步行、骑车、游泳、普拉提、瑜伽、太极、潮热、血管舒缩症状、夜间多汗以及更年期症状。然后根据确定的主题标题和关键词对所有数据库进行全面检索。最后, 对检索到的文章进行参考文献列表搜索, 以查找其他参考文献。在补充材料的表1提供了在4个数据库中的完整检索。

纳入和排除标准

纳入标准涵盖了人群、干预、比较、结局 (population, intervention, comparison, outcome, PICO) 格式: 人群, 自发性或医源性绝经的女性; 干预, 使用运动干预的研究, 包括 >1个时段的结构化运动 (指定频率、强度、时间或类型), 其中运动的直接影响可以与其他干预效果分开。运动被定义为“有计划、有组织、重复的身体活动的一个子类别, 旨在改善或维持身体健康的一个或多个组成部分” [24]; 比较, 对控制的类型没有限制; 结局, VMS的发生频率、严重程度和严重度指数 (严重程度乘以总频率)。次要结局是运动干预的不良反应。本综述仅包括RCT, 论文以全文发表, 协议中不包括全文的研究, 大会摘要或致编辑的信件被排除在外, 语言仅限于英语, 对出版年份没有限制。

研究选择

两名研究人员 (T.L.和T.G.B) 独立筛选所识别文章的

标题和摘要, 并根据选择标准删除不相关的引用, 检索潜在相关研究的全文, 两位研究人员独立评估全文。

偏倚风险

两名研究人员 (T.L.和S.C.) 独立使用Cochrane偏倚风险工具 (RoB2) [25]。该工具评估5个领域的偏倚: 随机化过程、偏离预期干预措施、缺失结局数据、结局指标测量和报告结果的选择。每个领域都被评分为低风险, 一些担忧 (中风险) 或高风险, 每项研究的总评分评估如下: ①低偏倚风险, 如果所有领域均为低风险或② (中风险) 一些担忧, 如果 ≥1个领域范围是一些担忧, 但对于任何区域都不是高偏倚风险; 以及③高偏倚风险, 如果 ≥1个领域是高风险的, 或者对多个领域的一些担忧, 在某种程度上大大降低了对结果的信心。如果有任何分歧, 这些都是由第三方研究人员 (T.G.B) 来协商解决。

数据提取

两位审稿人 (T.L.和S.C.) 独立提取了数据 (表1和补充材料表2), 其中包括以下研究信息: 研究的原始数据 (作者姓名和年份), 参与者特征、干预特征、比较、结局测量和主要结果。

在报告中心提取了平均值和标准差 (干预前和干预后或对照)。用干预前的平均值减去干预后即刻的平均值, 计算各组各结局 (VMS的发生频率、严重程度和严重度指数) 的平均变化, 并假设保守相关系数为0.5来计算变化的标准差。

数据合成

使用随机效应模型估计合并效应量, 该模型使用各结局自基线变化的平均值和标准差。由于在所有研究中使用不同的量表来衡量相同的结构, 总体效应在组间以标准化平均差 (standardized mean difference, SMD) 表示以及相应的95%置信区间 (95% confidence intervals, 95% CI) 和 p 值[44]。SMD小于0.2视为小效应量, 0.5为中等效应量, 0.8为大效应量[45]。纳入研究的统计异质性通过 I^2 统计量进行量化, 25%、50%或75%分别反映低、中或高异质性[44]。

在可能的情况下, 将纳入研究的数据用于以下比较: 运动组 vs. 无治疗对照组; 运动类型的比较 (例如有氧运动 vs. 瑜伽); 以及运动对照组与非运动对照组的比较。我们还

表1 运动干预的特点

研究	类型和模式	频率	强度	监测(强度)	时长	持续时间	依从性
Atiello et al., 2004 ^[26]	有氧运动(步行、骑自行车、有氧训练) 拉伸运动	5次/周	中等	未监测	≥45分钟	48周	每周171分钟(规定每周225分钟时间的76%) 未提及
Lindh-Åstrand et al., 2004 ^[27]	有氧运动	1次/周 ≥2次/周	未提及 中等	未提及	45分钟 ≥60分钟	48周 12周	未提及 未提及
Elavsky and McAuley, 2007 ^[28]	有氧运动(步行)	3次/周	中等到剧烈	通过心率储备监测: 从50%开始;结束时为60%~75%	60分钟	16周	70%
Chattha et al., 2008 ^[29]	瑜伽	2次/周	未提及	未提及	90分钟	16周	63%
Hanahchi and Golkho, 2008 ^[30]	瑜伽	5次/周 5次/周	未提及 未提及	未提及	60分钟 60分钟	8周 8周	未提及 未提及
Moriyama et al., 2008 ^[31]	有氧运动(步行)	7次/周	未提及	未提及	60分钟	12周	未提及
Carson et al., 2009 ^[32]	有氧运动(骑自行车)	3次/周	中等	通过最大耗氧量检测: 通过心率监测	60分钟	24周	未提及
Ogumike et al., 2011 ^[33]	瑜伽	1次/周 3次/周	未提及 剧烈	未提及	120分钟 未提及	8周 12周	未提及 未提及
Duijts et al., 2012 ^[34]	有氧运动(游泳、跑步和骑自行车)	2.5~3小时/周	中等到剧烈	通过最大心率监测: 60%~80%	2.5~3小时/周	12周	64%没有达到最少的24次
Luoto et al., 2012 ^[35]	有氧运动(步行、慢跑、骑自行车等)	4次/周	中等到剧烈	通过自感劳累分级监测: 13~16分	50分钟	24周	未提及
Moljanen et al., 2012 ^[36]	有氧运动(步行、慢跑、骑自行车等)	4次/周	中等到剧烈	通过自感劳累分级监测: 13~16分	50分钟	24周	未提及
Hayes et al., 2013 ^[37]	有氧运动和拉伸运动	≥4次/周	第1~4周:轻度到中等; 第5~8周:中等; 第9~32周:中等到剧烈	未监测	45分钟	32周	81%~88%
Avis et al., 2014 ^[38]	瑜伽	中心课程: 1次/周 家庭: ≥3次/周	未提及	未提及	中心课程: 90分钟 家庭: 15分钟	10周	50%的受试者参加了10次课程中的8次及以上;61%的受试者参加了6次及以上;
Newton et al., 2014 ^[20]	瑜伽	中心课程: 1次/周 家庭:其他 6天/周	未提及	未提及	中心课程: 90分钟 家庭: 20分钟	12周	68.6%的受试者完成了12周计划课程中的8.5±3.5次,在家练习4.1±2.3次/周
Sternfeld et al., 2014 ^[21]	有氧运动(跑步机、骑自行车等)	3次/周	第1~4周:中等; 第5~12周:剧烈	通过心率储备监测: 第1~4周: 50%~60%,第5~12周: 60%~70%	40~60分钟	12周	69.8%的受试者完成度≥80%;62.2%的受试者达到80%的每周能量消耗目标;70.8%达到目标心率的运动时间≥50%
Zhang et al., 2014 ^[39]	有氧运动(步行)	≥3次/周	未提及	未提及	≥30分钟	12周	未提及
Daley et al., 2015 ^[40]	有氧运动(散步、慢跑、有氧运动、游泳等)	第1~12周: ≥3次/周 第13~24周: 3~5次/周	轻度到中等	未监测	第1~12周: 达到30分钟 第13~24周: ≥30分钟	24周	48%的干预队列完成运动日志;其中,女性每天完成了40~42分钟中

(续)

表1 续表

研究	类型和模式	频率	强度	监测(强度)	时长	持续时间	依从性
Kai et al., 2016 ^[16]	拉伸运动	居家: 1次/天; 分组: 1次/周	未提及	未提及	居家: 10分钟 分组: 30分钟	3周	75.80%
Lee et al., 2016 ^[41]	普拉提	3次/周	第1阶段: 轻度; 第2阶段: 轻度到中等; 第3阶段: 轻度	通过自感劳累分级评分监测: 第1阶段: 9~11分; 第2阶段: 9~13分; 第3阶段: 9~11分	50分钟	8周	未提及
Asghari et al., 2017 ^[42]	有氧运动(步行)	3次/周	剧烈	通过心率储备监测: 60%~70%	30~45分钟	12周	未提及
Elhosary et al., 2018 ^[17]	有氧运动(步行)	3次/周	中等	通过最大心率监测: 60%~70%	40分钟	8周	未提及
Berlin et al., 2019 ^[19]	抗阻训练	3次/周	中等	通过最大重复次数监测: 8~12	45~60分钟	15周	2.2/周 (73.3%)
Baena-Garcia et al., 2022 ^[43]	抗阻训练和有氧运动	3次/周	中等到剧烈	通过自感劳累分级监测: 12~16分	60分钟	16周	参加训练项的平均百分比为 81.2%

进行了探索性分析,以评估我们的次要目标,评估结构化运动FITT原则对VMS结局的影响,包括运动干预的频率、强度、时间(持续时间)(>12周vs. ≤12周,基于中位分组)。

我们进行了敏感性分析,以探讨在无乳腺癌的女性中进行锻炼对VMS的影响;排除了高偏倚风险的研究;并将每项研究从模型中移除一次,以评估单个研究对合并效应量的影响。所有分析均采用RevMan5.4进行, $p < 0.05$ 视为有统计学意义。

证据质量

对于每项结局,2名审稿人(T.L.和S.C.)建议使用推荐分级的评价、制定和评估(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)方法来评估证据的确定性^[46]。由于RCT设计,每一结局的GRADE评分从“高”开始,降级由偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚等因素决定^[47]。当至少有10项研究被纳入相同结果时,通过检查漏斗图不对称性来评估偏倚,因为当研究较少时,检验效能太低,无法区分概率和真正的不对称性^[23]。

结果

系统检索过程的结果如图1所示,并纳入21项RCT研究的23篇文献进行综述。

偏倚风险

偏倚风险估计见补充材料图1a和b。总体而言,只有一项RCT(2篇文章)在5个领域的总体偏倚风险较低^[20,21]。6项RCT显示总体偏倚风险较高^[17,27,28,31,33,41],其余14项RCT(15篇文献)都被归类为所关注的问题。

干预特点

研究特征见表1和补充材料表2。2004~2022年间共发表21项RCT,涉及2884例参与者。研究在15个国家进行,其中29%来自亚洲(中国、日本、韩国、印度和伊朗);24%来自北美(美国);3项研究纳入了在乳腺癌治疗后出现更年期症状的女性^[32,34,37]。运动干预的细节(表1),包括频率、强度、疗程时间、干预持续时间、类型和依从性,如下所述。

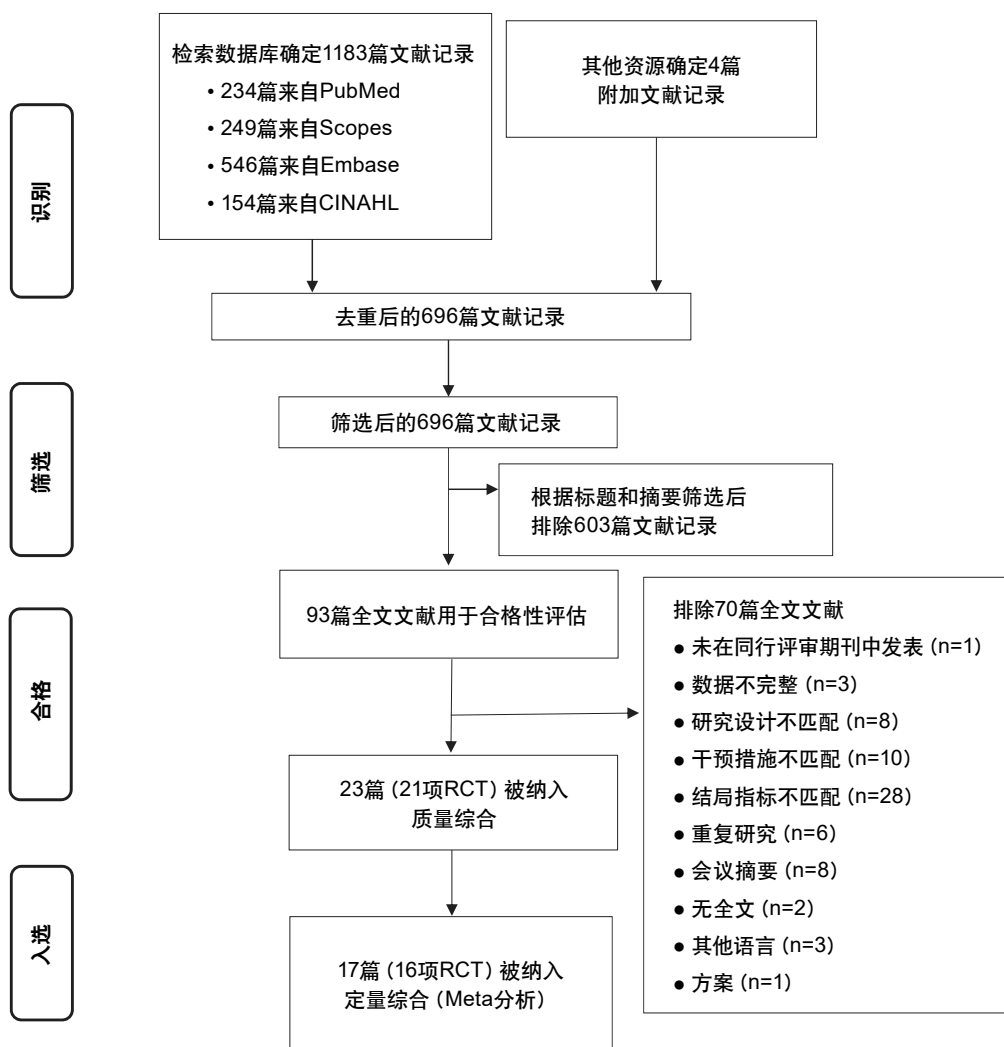


图1. 系统检索和研究选择的流程图。RCT, 随机对照研究。

运动干预的频率

20项RCT描述了每周运动时间段及次数 (范围为1~7次/周), 运动干预时间在一项RCT中报告了规定的运动时间为每周总小时数 (2.5~3小时/周)^[34]。在18项RCT研究中提及每周≥3个时段^[17-21,26,28-31,33,35-43]。

运动强度

16篇文章涉及到运动强度信息。5篇使用了中等强度的干预^[17,19,26,27,31], 2篇为剧烈运动^[33,42], 2篇为轻中等强度运动^[40,41], 6篇为中等至剧烈强度运动^[21,28,34-36,43]。其余研究采用渐进式运动强度, 从轻度到中等再到剧烈强度运动^[37]。运动强度以多种方式呈现。例如, 6项研究^[17,21,28,33,34,42]规定使用心率来描述运动强度, 3项研究 (包括3篇文章)^[35,36,41,43]规

定相对于感知运动强度的评级。4项研究^[26,27,37,40]没有规定, 报告或测量的运动强度。

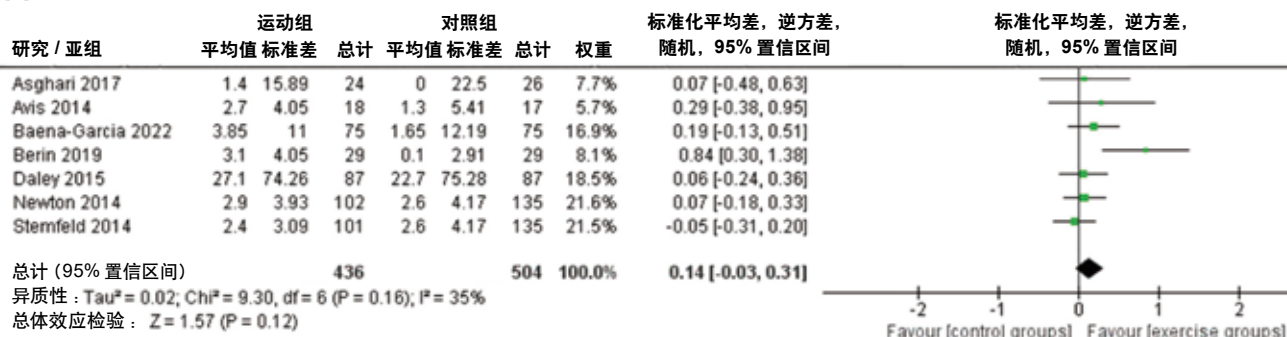
运动干预的时间

一项RCT中, 规定的运动时间为每周总小时数 (2.5~3小时/周)^[34]。一项RCT没有报告锻炼时间的长短^[33]。在其余的研究中, 14项RCT (15篇文章) 总结了≥45分钟/每次运动的时长^[19,20,26-32,35-38,41,43], 干预时间为3~48周。14篇文章中规定的干预时间为12周或更短^[17,18,20,21,27,29,30,32-34,38,39,41,42], 其他的则在15~48周之间^[19,26,28,31,35-37,40,43]。

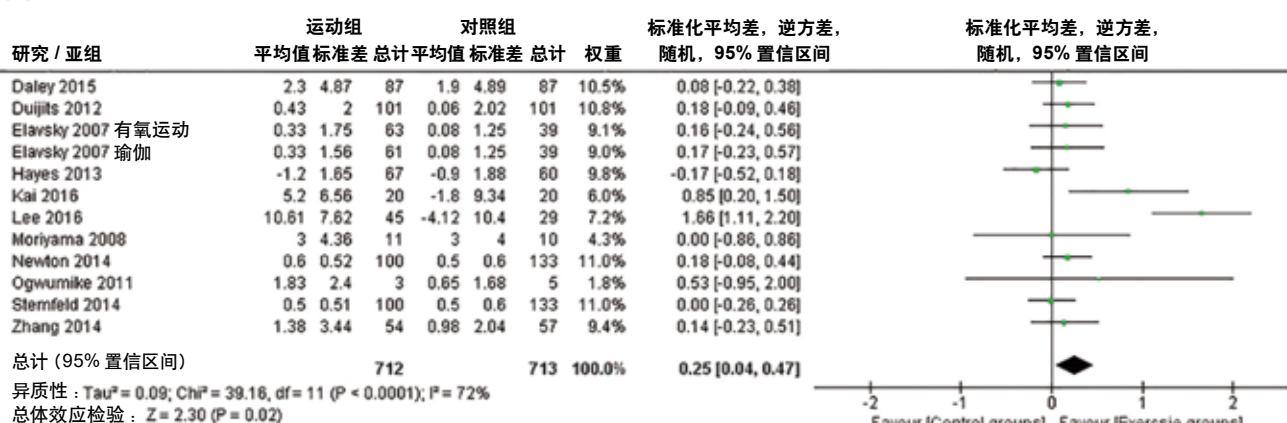
运动类型

所有文章都描述了运动类型。有氧运动发表在11篇文

(a)



(b)



(c)

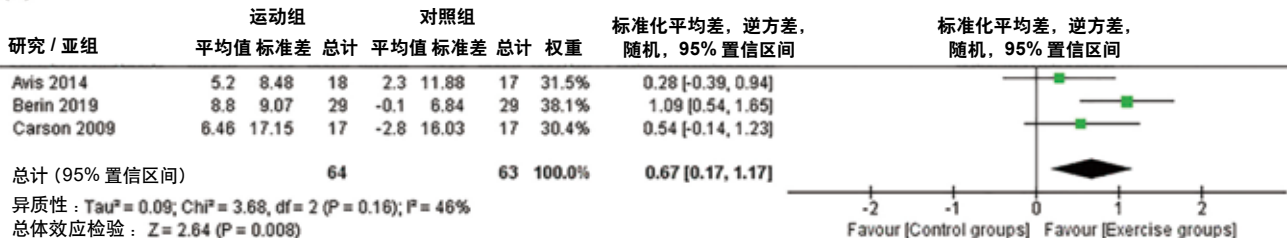


图2. 运动组与无治疗对照组对血管舒缩症状频率和严重程度变化的合并效应: a, 血管舒缩症状的频率; b, 血管舒缩症状的严重程度; c, 血管舒缩症状的严重度指数。

章中^[17,21,27,30,31,34-36,39,40,42], 瑜伽发表在3篇文章^[20,32,38]中, 阻力训练发表在一篇文章^[19], 拉伸发表在一篇文章^[18], 普拉提发表在一篇文章^[41]。有氧和拉伸/阻力为基础同时进行的运动, 分别由Hayes等^[37]、Cgwumike等^[33]和Baena-García等^[43]描述。另有两篇文章^[28,29]将有氧运动与瑜伽进行了比较。

依从性和安全性

11篇文章报告了对运动干预的依从性。例如, 5篇文章

报告了坚持运动的时间[范围为处方总运动时间(分钟/每周)的63%~76%]^[18-20,26,28]。

4项RCT报道了不良事件的发生率^[18-21,40], 未报道不良事件^[18,40]和严重不良事件^[19-21]。轻微不良事件包括肌肉疼痛和劳损、关节痛、手臂或腿部力量和(或)感觉的变化。

结局指标

VMS的自我报告结局指标包括日记/日志^[17,19-21,27,32,35,36,38]、

检查表^[26]、希腊更年期量表^[28,29,37,42]、潮热评分量表^[34,40]、Kupperman指数^[30,31,39]、简化绝经指数^[18]、更年期症状问卷^[41]、潮热强度量表^[33]和经验证的塞万提斯量表的塞万提斯绝经与健康分量表^[43]。这些测量方法被广泛用于评估VMS,并具有良好的信度和效度。

运动对血管舒缩症状影响的全面分析

运动组与无运动对照组

血管舒缩症状的发生频率 10项RCT报告了运动对VMS发生频率的影响,6项RCT汇总了运动对VMS频率的影响,但未观察到显著变化(SMD=0.14, 95% CI: -0.03~0.31, $p=0.12$, 证据的高确定性;图2a和补充材料表3),4项RCT因2项^[32,34]缺乏具体数据报告和其他2项因二进制数据^[18,35]而被排除了Meta分析。

血管舒缩症状的严重程度 12项RCT研究了运动对VMS严重程度的影响。10项研究中存在高度异质性($I^2=72%$)。与未治疗对照组相比,运动对VMS严重程度有显著影响(SMD=0.25, 95% CI: 0.04~0.47, $p=0.02$, 证据的极低确定性)(图2b)。漏斗图不对称(补充材料图2),表明有潜在的发表偏倚。证据的确定性水平被评定为极低(补充材料表3)。由于缺乏报告VMS严重程度的具体数据,2项RCT被排除在Meta分析之外^[32,42]。

血管舒缩症状严重度指数 3项RCT计算了VMS严重度指数^[19,32,38]。合并效应量也显示运动后VMS严重度指数与未治疗对照相比有显著改善(SMD=0.67, 95% CI: 0.17~1.17, $p=0.008$, 证据的低确定性,图2C和补充材料表3)。

运动方式的比较

有氧运动vs.瑜伽 3项RCT比较了有氧运动和瑜伽对VMS严重程度的影响^[20,21,28,29]。合并效应量显示有氧运动和瑜伽对VMS严重程度的影响无显著差异(SMD=0.15, 95% CI: -0.06~0.35, $p=0.15$, 证据的中等确定性;补充材料图3和补充材料表4)。

有氧运动vs.拉伸运动 一项双臂RCT研究了12个月的有氧运动与拉伸运动对照相对VMS的影响^[26],结果显示与对照组相比,有氧运动的VMS严重程度显著增加($p=0.02$)。

运动训练组与无运动对照组比较

在纳入的RCT中,运动与HRT^[27,31]、豆浆^[30]、认知行为疗法^[34]、教育^[38]、营养^[42]、激光针灸^[17]进行比较。仅在与针灸相比较时观察到运动组的VMS严重程度有显著改善。

二次分析和敏感性分析

我们的二次分析结果显示在补充材料图4~7中。VMS频率在不同运动类型的亚组间差异有统计学意义($p=0.04$)。在比较运动组和无治疗对照组时(补充材料图4a),具体而言,抗阻运动训练显著改善了VMS频率(SMD=0.84, 95% CI: 0.30~1.38, $p=0.002$),尽管是在单一研究中^[19]。

当去除了纳入因乳腺癌接受治疗的女性的研究,但是我们发现对VMS严重程度的分析没有变化(补充材料图8a)。我们发现运动后严重度指数有所改善但未达到显著性($p=0.08$, 补充材料图8b)。在排除高偏倚风险的研究后(补充材料图9和图10),与无治疗对照组相比,运动对VMS严重程度影响的效应量有所降低(SMD=0.11, 95% CI: -0.03~0.26, $p=0.13$)。

影响力分析并没有真正改变结果,所有的离群值效应都在汇总的置信区间范围内(补充材料表5)。

讨论

自上次全面回顾综述^[14]后,本综述纳入的RCT增加了4.2倍($n=21$),参与者增加了3.8倍($n=2884$)。总的来说,我们观察到运动对VMS严重程度的积极影响,尽管证据的确定性非常低。我们发现运动训练对VMS频率无显著影响,这一证据的确定性被评为高。然而,关于坚持锻炼和处方原则的报告存在异质性,而且往往不完整。亚组分析发现显示,抗阻训练显著改善VMS频率,尽管是在单一研究中^[19]。运动处方原则的相对有效性,如运动类型(如瑜伽vs.有氧)和运动强度(中等vs.高强度)对绝经期女性的血管舒缩结局指标的影响仍需进一步探索。

Deley等^[14]之前的一篇综述由于研究数量有限,无法区分VMS的严重程度和频率。我们能够分析VMS的频率、严重程度和总体严重度指数。考虑到VMS的频率和严重程度对生活质量和健康的不利影响这一点很重要^[48,49]。

我们观察到纳入研究在方法学质量上存在很大的局限性,例如,只有一项RCT(2篇文章)提及总体偏倚风险较低^[20,21]。1项RCT在随机化过程中因缺乏分配隐藏而被

归类为高危^[28]。由于运动干预的性质,所有纳入的参与者都无法对他们的小组分配进行设盲,这可能会通过偏离预期的干预措施而导致偏倚,例如对照组的参与者在知道体育锻炼对VMS的潜在优势后,可能希望参加体育活动。4项纳入的研究(6篇文章)报告了避免偏差的策略,因此被评为低风险^[20,21,35-38]。15项研究报告没有关于这方面的信息,被评为一些担忧(中风险),因为如果对照组开始某种体育活动,运动的效果可能会被稀释^[17-19,26-30,32-34,39,40,42,43]。其余两项研究被列为高风险,因为数据分析不恰当,信息不足,可能对研究结果产生重大影响^[31,41]。5项RCT因缺失结果数据而被列为高风险,主要有两个原因:退出率高,缺失结果可能取决于其真实值^[27,31,33];以及缺失判断结果是否因缺失结果数据而有偏见的信息^[17,41]。对于“结局指标测量”领域,所有纳入的结局指标都具有可接受的效果和信度。然而,一个常见的问题是,对于VMS频率和严重程度的自我报告结局,参与者自己是结局指标评估者。鉴于参与者对他们的分组分配并未设盲,其对干预状态的了解可能会影响对干预的反应。因此,大多数研究都被评为在该领域有一些担忧。只有3×2的试验被判定为低风险^[20,21]。由于运动的显著安慰剂效应^[27]和运动的有限信息^[41],这两项研究被归类为高风险。有关运动干预不良反应的数据仍然不足,并不是所有研究报告的数据都可以纳入Meta分析。

在采用既定运动处方原则方面的差异限制了我们的解释,为什么一些研究改善、加重了VMS,而一些几乎对VMS没有影响。与运动训练对健康结局的获益一致,运动训练的频率、强度、时间和类型可以介导VMS的获益程度。对于文献中矛盾且明确的结果,一种解释是运动刺激可能不够高。例如,在16项单独研究有氧运动训练或同时进行抗阻运动的RCT中,有5项研究使用了轻至中等强度或中等强度的有氧运动^[17,26,27,31,40]。在研究质量可接受(有些担忧)的两项研究中,VMS无显著改善^[26,40]。在纳入中至高强度剧烈训练的5项研究中^[21,28,34-36,43]。一项研究报告VMS有显著改善^[35,36]。根据符合方案分析(仅纳入干预依从性高的参与者),另一项研究显著改善了VMS频率^[43]。尽管基于符合方案分析的结果需要谨慎解释,但结果表明,如果可以提高依从性水平,运动的有效性将会被提高。在包括高强度(剧烈)运动的两篇文章中^[33,42],一篇研究质量公认的文章报告了VMS的改善^[42],高强度间歇训练因能更大程度地改善有氧运动而颇为流行,包括绝经后女性^[50]。据我们所知,目前还没有研究探讨高强度间歇运动训练对绝经女性VMS的影响。

虽然是探索性的,但一个有趣的观察结果是抗阻运动训练显著改善了VMS的频率^[19]。抗阻训练在内的各种类型的运动可能通过诱导中枢 β -内啡肽的产生来降低VMS频率,而中枢 β -内啡肽的产生可能通过激活大肌肉群来稳定体温调节^[17,19,27,34,35]。但据我们所知,这是检测抗阻训练对VMS影响的唯一研究,还需要进一步研究。

局限性

本综述中分析的研究在研究设计(偏倚风险)、不一致性和不精确性方面存在很大的局限性。研究间的异质性(运动频率、强度、类型、持续时间的可变性)排除了进行更多亚组分析以确定适当的运动类型和次数的可能性。结果之间比较的另一个局限性是一些研究的样本量较小。少于50名参与者的样本量应该是检验效能不足。因此,需要更大的高质量RCT。此外,目前的证据是自我报告的数据汇集起来的。自我报告结局可能受到参与者主观判断的影响,因此客观VMS评估可能为运动的获益提供进一步的证据^[15]。

对临床实践和研究的启示

目前运动缓解VMS症状的效果可能较低。然而,运动是安全的,再加上运动带来了广泛的健康获益,还是应该被推荐。在我们的综述中,大多数研究没有提及或没有详细报道参与者对运动干预的依从性。参与者的不依从性会影响干预效果的检测能力。未来的研究有助于提高锻炼依从性的策略,以及详细测量和报告的依从性。未来的研究可能有助于了解改善心肺适应性的有氧运动(包括高强度有氧训练)是否VMS的减少相关。

考虑到迄今为止研究的各种方法局限性,更多的严格研究设计的RCT是至关重要的。了解哪种类型的运动(有氧、抗阻、瑜伽、拉伸或组合),以及什么水平的基本原则(频率、强度和时间)对VMS的潜在管理最优也很重要。未来的研究可能还会考虑采用客观结局指标来评估运动对VMS的总体影响,以增加研究结果的可信度。

结论

运动训练似乎明显改善了VMS的严重程度,但还需要更多的证据。目前,运动并不能缓解症状频率。目前仍缺乏证据来揭示运动处方原则,即运动强度和运动类型对症状的潜在影响。未来针对本综述局限性的严格研究必须探索

最佳运动处方原则, 并报告干预的依从性, 以针对绝经女性的VMS。

Potential conflict of interest The authors report there are no competing interests to declare.

Source of funding This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial or not-for-profit sectors.

ORCID

T. Liu  <http://orcid.org/0000-0002-8248-2968>

G. I. Mielke  <http://orcid.org/0000-0002-3043-2715>

参考文献

- [1] Brockie J, Lambrinouadaki I, Ceausu I, et al. EMAS position statement: menopause for medical students. *Maturitas*. 2014;78(1):67–69.
- [2] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):202–216.
- [3] Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. Menopausal hot flashes and night sweats: where are we now? *Climacteric*. 2011;14(5):515–528.
- [4] Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:115–120.
- [5] Avis NE, Crawford SL, Green R. Vasomotor symptoms across the menopause transition: differences among women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):629–640.
- [6] Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531–539.
- [7] Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(6):898.e1–898.e16.
- [8] MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(4):Cd002978.
- [9] Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150.
- [10] Utian WH, Lederman SA, Williams BM, et al. Relief of hot flashes with new plant-derived 10-component synthetic conjugated estrogens. *Obstet Gynecol*. 2004;103(2):245–253.
- [11] Simin J, Tamimi R, Lagergren J, et al. Menopausal hormone therapy and cancer risk: an overestimated risk? *Eur J Cancer*. 2017;84:60–68.
- [12] Anagnostis P, Paschou SA, Katsiki N, et al. Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk: Where are we now? *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):564–572.
- [13] Thomas A, Daley AJ. Women's views about physical activity as a treatment for vasomotor menopausal symptoms: a qualitative study. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):203.
- [14] Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, et al. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2014;28(11):CD006108.
- [15] Bailey TG, Cable NT, Aziz N, et al. Exercise training reduces the acute physiological severity of post-menopausal hot flashes. *J Physiol*. 2016;594(3):657–667.
- [16] Bailey TG, Cable NT, Aziz N, et al. Exercise training reduces the frequency of menopausal hot flashes by improving thermoregulatory control. *Menopause*. 2016;23(7):708–718.
- [17] Elhosary EAM, Ewida MM, Ahmed HAH, et al. Effect of aerobic exercises versus laser acupuncture in treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci*. 2018;30(2):328–331.
- [18] Kai Y, Nagamatsu T, Kitabatake Y, et al. Effects of stretching on menopausal and depressive symptoms in middle-aged women: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2016;23(8):827–832.
- [19] Berin E, Hammar M, Lindblom H, et al. Resistance training for hot flashes in postmenopausal women: a randomised controlled trial. *Maturitas*. 2019;126:55–60.
- [20] Newton KM, Reed SD, Guthrie KA, et al. Efficacy of yoga for vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2014;21(4):339–346.
- [21] Sternfeld B, Guthrie KA, Ensrud KE, et al. Efficacy of exercise for menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2014;21(4):330–338.
- [22] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):e1–e34.
- [23] Chandler J, Cumpston M, Thomas J, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- [24] World Health Organization. Physical activity. 2019; [cited 2021 Apr 29]. Available from: <https://www.who.int/ncds/prevention/physical-activity/introduction/en/>.
- [25] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898.
- [26] Aiello EJ, Yasui Y, Tworoger SS, et al. Effect of a yearlong, moderate-intensity exercise intervention on the occurrence and severity of menopause symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2004;11(4):382–388.
- [27] Lindh-Åstrand L, Nedstrand E, Wyon Y, et al. Vasomotor symptoms and quality of life in previously sedentary postmenopausal women randomised to physical activity or estrogen therapy. *Maturitas*. 2004;48(2):97–105.
- [28] Elavsky S, McAuley E. Physical activity and mental health outcomes during menopause: a randomized controlled trial. *Ann Behav Med*. 2007;33(2):132–142.
- [29] Chattha R, Raghuram N, Venkatram P, et al. Treating the climacteric symptoms in Indian women with an integrated approach to yoga therapy: a randomized control study. *Menopause*. 2008;15(5):862–870.
- [30] Hanachi P, Golkho S. Assessment of soy phytoestrogens and exercise on lipid profiles and menopause symptoms in menopausal women. *J Biol Sci*. 2008;8(4):789–793.
- [31] Moriyama CK, Oneda B, Bernardo FR, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the effects of physical exercises and estrogen therapy on health-related quality of life in postmenopausal women. *Menopause*. 2008;15(4 Pt 1):613–618.
- [32] Carson JW, Carson KM, Porter LS, et al. Yoga of Awareness program for menopausal symptoms in breast cancer survivors: results from a randomized trial. *Support Care Cancer*. 2009;17(10):1301–1309.
- [33] Ogwumike OO, Sanya AO, Arowojolu AO. Endurance exercise effect on quality of life and menopausal symptoms in Nigerian women. *Afr J Med Med Sci*. 2011;40(3):187–195.

- [34] Duijts SF, van Beurden M, Oldenburg HS, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4124–4133.
- [35] Luoto R, Moilanen J, Heinonen R, et al. Effect of aerobic training on hot flushes and quality of life—a randomized controlled trial. *Ann Med*. 2012;44(6):616–626.
- [36] Moilanen JM, Mikkola TS, Raitanen JA, et al. Effect of aerobic training on menopausal symptoms – a randomized controlled trial. *Menopause*. 2012;19(6):691–696.
- [37] Hayes SC, Rye S, Disipio T, et al. Exercise for health: a randomized, controlled trial evaluating the impact of a pragmatic, translational exercise intervention on the quality of life, function and treatment-related side effects following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(1):175–186.
- [38] Avis NE, Legault C, Russell G, et al. A pilot study of integral yoga for menopausal hot flashes. *Menopause*. 2014;21(8):846–854.
- [39] Zhang J, Chen G, Lu W, et al. Effects of physical exercise on health-related quality of life and blood lipids in perimenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *Menopause*. 2014; 21(12):1269–1276.
- [40] Daley AJ, Thomas A, Roalfe AK, et al. The effectiveness of exercise as treatment for vasomotor menopausal symptoms: randomised controlled trial. *BJOG*. 2015;122(4):565–575.
- [41] Lee H, Caguicla JM, Park S, et al. Effects of 8-week Pilates exercise program on menopausal symptoms and lumbar strength and flexibility in postmenopausal women. *J Exerc Rehabil*. 2016;12(3): 247–251.
- [42] Asghari M, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, et al. Effect of aerobic exercise and nutrition education on quality of life and early menopause symptoms: a randomized controlled trial. *Women Health*. 2017;57(2):173–188.
- [43] Baena-García L, Flor-Aleman M, Marín-Jiménez N, et al. A 16-week multicomponent exercise training program improves menopause-related symptoms in middle-aged women. The FLAMENCO project randomized control trial. *Menopause*. 2022;29(5):537–537.
- [44] Higgins JP, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: John Wiley & Sons; 2019. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2019.
- [45] Faraone SV. Interpreting estimates of treatment effects: implications for managed care. *P T*. 2008;33(12):700–711.
- [46] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–926.
- [47] Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):407–415.
- [48] Blümel JE, Chedraui P, Baron G, et al. A large multinational study of vasomotor symptom prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women. *Menopause*. 2011;18(7):778–785.
- [49] Nisar N, Sohoo NA. Frequency of menopausal symptoms and their impact on the quality of life of women: a hospital based survey. *J Pak Med Assoc*. 2009;59(11):752–756.
- [50] Nio AQX, Rogers S, Mynors-Wallis R, et al. The menopause alters aerobic adaptations to high-intensity interval training. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(10):2096–2106.

文后点评

绝经女性卵巢功能衰退，发生于40~45岁以后，以潮热和夜间多汗为特征的血管舒缩症状（VMS）是最常见的症状（发生率为85%）。VMS可达20次/昼夜，对心血管影响不良、出现睡眠中断和疲劳加剧，干扰工作和生活。

激素补充治疗（HRT）可降低VMS的发生频率及严重程度。然而，对特定绝经女性群体（侵袭性乳腺癌、乳腺癌病史或心血管高危因素）的安全考虑，限制了HRT的处方，需要寻找安全有效的HRT替代方案。

本文系统评价了运动缓解血管舒缩症状主观频率和严重程度的潜力，检索了4个数据库，以确定评估结构化运动的效果。随机对照试验（RCT）评价有氧训练对绝经期女性VMS的严重程度和（或）频率的影响，评估了21项RCT，包括2884例参与者，与治疗对照相比，运动显著改善了VMS的严重程度（10项研究），排除偏倚风险高的研究后，运动组和对照组的VMS无显著变化。

结构化运动是针对VMS的潜在治疗方法，运动的类型、时间、频率、强度及依从性和安全性，对绝经期女性VMS发生频率和严重程度都有影响。目前认为运动缓解VMS症状的效果可能较低。然而，运动是安全的，再加上运动带来广泛的健康获益，还是应该被推荐。

考虑到迄今为止各种方法学研究的局限性，设计更多严格研究的RCT是至关重要的。了解哪种类型的运动（有氧、抗阻、瑜伽、拉伸或组合）以及什么水平的训练强度和持续时间对VMS的潜在管理也很重要。未来的研究要采用客观指标来评估运动对VMS的总体影响，以增加研究结果的可信度。

运动训练似乎明显改善了VMS的严重程度，但还需要更多的证据。目前，运动并不能缓解症状频率，仍缺乏证据来揭示运动强度和运动类型对症状的潜在影响。总之，运动可能改善VMS的频率和严重程度，但我们需要在未来开展严格的RCT，以解决当前综述的局限性，探索针对降低VMS严重程度和频率的最佳运动处方原则。

（宁夏医科大学总医院 张雪玉）



综述

绝经期脑雾：医疗保健专业医生的认知决策和咨询指南

Brain fog in menopause: a health-care professional's guide for decision-making and counseling on cognition

P. M. Maki^a and N. G. Jaff^b 

^aDepartment of Psychiatry, Psychology and OB/GYN, University of Illinois College of Medicine, Chicago, IL, USA; ^bDepartment of Chemical Pathology, National Health Laboratory Service and University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

山东第一医科大学附属省立医院 刘湘 译 穆玉兰 校

摘要

中年女性在绝经期通常会经历认知功能的变化，并担心这些变化是否代表了更严重的认知障碍的初始阶段。医疗保健专业人员在咨询中年女性认知变化和规范妇女治疗的经验方面发挥着重要作用。《国际绝经学会认知白皮书》旨在为医生提供更年期女性临床保健数据概述，以及临床咨询和决策框架。主题包括绝经期发生的特定认知变化、这种变化的持续时间及其严重程度。本文就雌激素与更年期症状的作用作一综述。我们提出了关于激素治疗对女性认知和痴呆风险的影响的临床咨询要点，包括绝对风险的讨论。最后，简要回顾了与年龄相关的认知功能下降和痴呆的可改变的危险因素，并指导患者在中年及以后如何优化大脑健康。

ARTICLE HISTORY

Received 31 August 2022
Revised 3 September 2022
Accepted 3 September 2022
Published online 30 September 2022

关键词

绝经期；围绝经期；
认知；记忆力；绝经
激素治疗；痴呆

引言

认知问题在中年女性中很常见，并且与生活质量下降有关^[1]。这些认知问题在绝经过渡期（menopause transition, MT）中得到了可靠的验证和记录。基础和临床研究表明雌二醇（estradiol, E2）在介导绝经相关认知变化中发挥了作用^[2]。此外，更年期（绝经过渡期和绝经后期）症状，包括血管舒缩症状（vasomotor symptoms, VMS）、睡眠障碍和情绪变化会导致中年时期的认知困难^[3]，但关于这一时期的认知功能障碍是否可以预测痴呆风险，以及绝经激素治疗（menopausal hormone therapy, MHT）是否可以预防迟发性痴呆或增加风险，数据存在很大差异。2022年“世界更年期关怀日”的主题是认知和情绪，这份由国际绝经学会委托编写的认知白皮书的目标是为更年期医护从业者提供更年期女性临床护理的数据概述，以及为患者提供临床咨询和决策的框架。

重点关注临床护理中常见的问题，包括以下内容：

- 认知功能和脑雾的定义是什么？
- 绝经期认知功能如何变化？
- 哪些绝经期相关因素似乎会影响认知功能？
- MHT扮演什么角色？
- 还有哪些可改变的危险因素会影响中年女性的认知功能？

- 临床医生可以与患者分享的优化大脑健康的普遍认可的
建议是什么？

认知和绝经期脑雾的定义

认知被定义为“所有形式的认知和意识，例如感知、构想、记忆、推理、判断、想象和解决问题”^[4]。绝经期的认知问题包括难以回忆单词和数字、日常生活障碍（钥匙等物品放错地方）、注意力不集中（心不在焉、思路不清、更容易分心）以及忘记约会和事情^[5]。认知问题的另一种表现涉及注意力缺陷多动障碍的症状^[6]。绝经期的一系列认知变化通常被称为“脑雾”（定义见图1）。这些症状的严重程度在女性之间有很大差异，大多数在轻度范围内^[1]。

一些主要基于基础科学的研究表明，MT中的认知问题与持续到晚年的大脑变化有关，最终可能导致痴呆^[2,7,8]。但这是否意味着绝经期“引起”痴呆，以及女性一旦步入绝经期就会走向痴呆的道路？所有女性都会经历绝经期，但大多数女性不会患上痴呆症。例如，在美国，阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）痴呆的终生风险在45岁时为19.5%，65岁时为21.1%^[9]。AD的患病率取决于生理性别和地理位置，女性患病率高于男性，欧洲和北美的患病率高于亚洲、非洲和南美洲^[10]。但是，女性也无需过于担心，除非

绝经期脑雾的定义：绝经前后女性经历的一系列认知症状，最常见的表现为记忆力和注意力问题，包括难以编码和回忆单词、名字、故事或数字，难以保持思路、注意力分散、忘记意图（进入特定房间的原因）以及在任务之间切换困难等症状。

图1. 绝经期脑雾的定义

她们有早发性AD家族史，否则中年痴呆非常罕见，全球每100 000名女性中仅有293.1人受到影响^[10,11]。

指导临床咨询和决策的要点

- 绝经期脑雾是指女性在绝经前后经历的一系列认知症状，经常表现为记忆力和注意力障碍。
- 绝经期的认知改变不应与痴呆相混淆；64岁之前的痴呆很少见。
- 尽管一些研究表明，与绝经期相关的认知问题最终可能导致老年痴呆，值得注意的是，这些问题是普遍存在的，尽管所有女性都会经历绝经期，但绝大多数女性不会患上痴呆症。

受绝经期影响的认知领域

要了解MT中哪些认知领域受到影响，就有必要对从绝经前到绝经后的大量女性进行纵向神经心理学评估。MT中变化最可靠的认知领域是言语学习和记忆能力，对心理运动速度和工作记忆/注意力的影响较为温和或不太可靠^[12-17]。工作记忆是指在短期记忆中保存和操作项目的的能力，例如在输入电子邮件主题时记住新的电子邮件地址。言语学习和记忆分别是指单词、词组、短篇小说或其他言语材料的编码和回忆。在整个生命周期中，在言语学习和记忆方面存在明显的性别差异，有利于女性^[18,19]。中年女性的健忘问题得到了证实，研究表明问题的严重程度与言语记忆测试中的表现相关^[20,21]。在纵向研究中，高级认知功能，如执行功能（战略思维、计划）在MT中不会改变^[17]。

尽管在这些纵向研究中有可靠的证据表明与绝经期相关的认知能力下降，但认知能力的平均水平仍处于正常范围内^[12-16,22]。唯一一项针对MT期间新发认知障碍发生频率的纵向研究涉及低收入的有色人种女性，其中一半携带人

类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）^[15]。该研究发现11%~13%的女性表现出新发认知障碍，这一比率没有因HIV血清状态而有所不同。在MT中区分易受新发认知障碍影响的女性的因素尚不清楚。一些人由于受教育水平低、职业和休闲活动等生活经历，对认知的要求有限，容易出现认知障碍和痴呆^[23]。据说这些人群的认知储备能力较低^[23]。也可能是持续的更年期症状，尤其是睡眠障碍，导致了这种问题，其他因素包括遗传缺陷、身体健康、心理健康和生活压力等。

另一个重要临床问题是这些认知功能变化是否会消退。全国妇女研究（Study of Women Across the Nation, SWAN）的结果表明，任何认知功能变化都仅限于围绝经期^[12]。宾夕法尼亚大学卵巢衰老研究的结果表明，言语学习的问题在绝经后持续存在，而言语记忆问题在绝经后得到解决^[13]。但是至关重要是，这些参与者并没有被很好地随访到绝经后。低收入的有色人种女性表现出言语学习和记忆力的变化，并且持续到绝经后的注意力/工作记忆的更细微变化^[15]。总之，这些研究结果表明，许多女性的记忆力问题会得到解决，但对于部分女性来说，记忆力问题会持续到绝经后。言语学习问题可能通常会持续到绝经后。

更广泛地说，这些发现有助于缓解女性的担忧，即认知困难是AD等即将发生的认知障碍的体征。这些变化自围绝经期开始，通常在绝经后期正常。总体而言，绝经期认知变化的自然史提示，病因学与性激素变化和更年期症状的出现有关，而不是痴呆的早期阶段。

指导临床咨询和决策的要点

- 研究证实了绝经期患者的认知问题。
- 言语学习和记忆力问题尤为常见。
- 这些问题出现在围绝经期（即月经周期变得不规律）和闭经时。
- 虽然这些问题对女性来说很麻烦，但通常可以维持在正常的功能范围；约11%~13%的女性临床表现出明显的损伤。
- 这些变化发生的时间表明病因与激素和更年期症状有关，而不是AD，后者目前很少见。

哪些绝经期相关因素似乎会影响认知能力？

雌激素受体在负责记忆和其他认知功能的大脑区域中充足，包括海马体和前额叶皮层^[24]。研究证实，E2在绝经

期相关记忆变化中的因果作用, 切除卵巢或用促性腺激素释放激素类似物抑制E2可导致言语学习和记忆力下降, 而雌激素治疗则可以逆转这种变化^[25-27]。因此, E2下降可能导致纵向研究中观察到的言语记忆和工作记忆的变化。

更年期症状, 可能也会导致中年时期的记忆问题, 尤其是使用可穿戴设备进行客观测量时。在此类研究中, 频繁的VMS与在控制自我报告的睡眠问题和客观睡眠时持续存在的记忆问题密切相关^[28,29]。大脑成像研究将VMS与大脑结构和功能的不良变化联系起来^[30-32]。初步证据表明, 即使干预不是基于雌激素, 这些变化也可能得到逆转^[33]。睡眠问题和情绪低落也与绝经期的认知问题有关^[16,20]。虽然睡眠障碍与绝经期认知问题的因果关系尚未确定, 但睡眠障碍在言语学习和记忆困难中因果关系的睡眠剥夺研究给出了强有力的证据支持^[34]。抑郁和焦虑症状也与绝经期的认知症状有关, 尽管尚不清楚治疗这些症状是否会导致记忆力恢复^[20]。图2显示了理解E2和更年期症状在中年记忆问题中的作用的一般模式。

指导临床咨询和决策的要点

- 中年时期的认知问题与E2、VMS、睡眠和情绪的变化有关。
- 治疗这些症状可能有益于认知功能。

MHT扮演什么角色?

MHT与认知

从前面提到的证据可以明显看出, MHT可能对出现认知困难的围绝经期女性和被VMS困扰的女性有益。不

幸的是, 尚不清楚MHT在这两种情况下的影响, 因为没有MHT或口服避孕药对围绝经期女性认知能力的随机临床试验, 也没有MHT对中重度VMS女性认知能力的临床试验^[3]。已经研究的是MHT对绝经后早期和晚期的女性认知功能的影响。在4项大型临床试验中, MHT对绝经后早期女性认知能力的影响呈中性作用^[35-38]。这些研究在各种MHT方案中如口服E2、经皮E2、结合雌激素加醋酸甲羟孕酮 (conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate CEE/MPA) 和单用CEE, 得出了相似的结果。联合MHT对绝经后晚期女性认知功能的影响可能取决于治疗方案; CEE/MPA可能对65岁及以上的女性有负面影响^[39], 而口服E2加阴道黄体酮对自然绝经或手术绝经10年以上的女性具有中性作用^[37]。在手术绝经女性中进行的小型试验表明, 雌激素疗法 (estrogen therapy, ET) 有益于记忆力^[25]。在老年女性中, ET对认知能力的影响呈中性作用^[40-44]。

MHT与痴呆

许多女性担心, 服用MHT是否会增加个体患痴呆的风险。妇女健康倡议 (Women's Health Initiative, WHI) 研究的5年数据表明, CEE/MPA导致全因痴呆的风险增加了两倍^[45], 单用CEE对全因痴呆的风险没有影响^[46]。WHI的18年随访数据报告了对比结果, 其中CEE使AD死亡风险降低了26%, 而CEE/MPA对AD死亡没有影响^[47]。WHI的5年和18年随访数据结果存在差异的原因尚不完全清楚。如果这两个结果都代表事实, 则可能提示, 对于易感女性 (基线认知能力低下的女性^[48]或糖尿病患者^[49-50]) 来说, HT对痴呆有早期风险, 然后是长期获益。

目前还没有大规模的研究来为认知终点的MHT治疗方

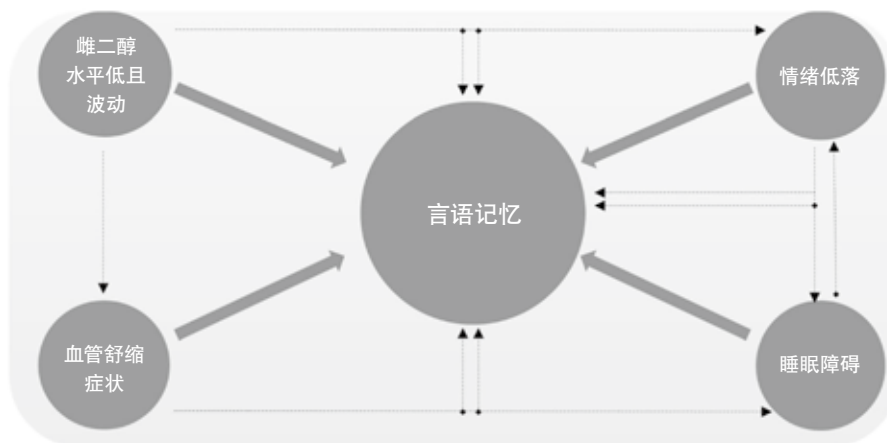


图2. 将雌二醇和更年期因素与言语记忆功能障碍联系起来的模型。

案的选择提供信息。因此,我们必须依靠大规模的、基于人群的研究,而这些研究,如WHI,提出了相互矛盾的研究结果。两项研究强调了这一矛盾结果。一项是芬兰的大型病例对照研究(>84 000名女性),结果发现无论具体治疗方案如何,全身使用MHT[单用ET或雌激素加孕激素疗法(estrogen plus progestin therapy, EPT)]与更高的AD风险相关;即使使用CEE也与AD风险增加有关^[51]。相比之下,另一项是来自英国临床实践的巢式病例对照研究(118 501名55岁及以上的女性),该研究表明,MHT与痴呆或AD的风险增加或减少没有关联^[52]。长期使用ET 10年或更长时间与发生痴呆的几率降低相关,而使用MHT 5~9年与痴呆风险增加10%相关,使用10年以上与痴呆风险增加20%相关^[52]。关于治疗方案,使用E2 1~5年但不是持续更长时间与AD风险降低相关^[52]。尽管与其他孕激素相比,地屈孕酮引起痴呆的风险略低,但总的来说,黄体酮制剂不会影响结果。因此,关于雌激素制剂和痴呆风险的文献没有一致的结论。

对于卵巢切除的女性,建议至少使用ET治疗至平均绝经年龄。与术后立即接受ET治疗且持续至50岁自然绝经年龄的女性相比,未接受ET治疗的卵巢切除女性在术后30年出现认知功能下降或痴呆的风险更大^[53]。这项研究和其他研究提供了令人信服的证据,表明双侧卵巢切除术应谨慎进行,应考虑获益和长期风险,并应制定适当的持续治疗和监测策略^[54,55]。

关于MHT和痴呆的咨询:风险和潜在获益

在为患者提供MHT和痴呆的咨询时,用绝对风险和伤害所需的数量来表达女性健康倡议记忆研究(Women's

Health Initiative Memory Study, WHIMS)中观察到的全因痴呆风险可能会有所帮助。表1根据WHIMS的CEE/MPA组研究结果列出了全因痴呆的风险^[45]。在这种情况下,CEE/MPA治疗导致1例全因痴呆所需的女性数量为436例。这一数据可能会让想使用MHT缓解VMS的女性放心。女性可能意识到关于痴呆风险和MHT的相互矛盾的数据,并可能表示有兴趣通过MHT预防痴呆。临床医师在了解使用MHT预防痴呆的任何感知获益方面发挥着重要作用。使用WHI的18年随访数据(发现CEE使痴呆死亡风险降低了26%)作为最佳情况^[47],为预防1例AD死亡,需要治疗的女性人数为2004例;换句话说,在这种最佳情况下^[47],2004例接受MHT治疗的女性中只有1例会降低她死于AD的风险。这些统计数据可能有助于传达这样的信息:女性个体不太可能通过使用MHT降低其因AD死亡的个人风险。相反,建议使用以下描述的其他干预措施来降低AD风险。

指导临床咨询和决策的要点

- 根据当前指南,不建议在任何年龄使用MHT来治疗绝经期的认知问题或预防认知功能减退或痴呆。
- 科学文献中存在两个临床相关的重大空白——MHT是否能改善被VMS困扰女性的认知功能,以及MHT或口服避孕药是否能改善围绝经期的认知功能。
- 在绝经后早期使用MHT似乎对认知功能是安全的。
- 在早绝经的女性中使用ET可能有助于维持认知功能和降低痴呆风险。
- 即使在绝经后晚期使用ET似乎对认知功能也是安全的。
- 如果治疗方案是CEE/MPA,则在绝经后晚期使用MHT是有风险的,但如果治疗方案是口服E2加阴道黄体酮,

表1 根据妇女健康倡议(WHI)的研究结果,采用绝经激素治疗导致痴呆和阿尔茨海默病死亡的绝对风险

结局	CEE/MPA组的 比率,每1万名 女性-年发生的事件	安慰剂组的比率, 每1万名 女性-年发生的事件	比率差异,每1万名 女性-年发生的事件	伤害所需病例数	危险比 (95%置信区间)
全因痴呆事件 ^a	45例	22例	>23例	436	2.05 (1.21–3.48)
	CEE组,每1万名 女性-年发生的事件	安慰剂组的比率, 每1万名 女性-年发生的事件	比率差异,每1万名 女性-年发生的事件	需治疗数	危险比 (95%置信区间)
因阿尔茨海默病 死亡 ^b	15例	20例	<5例	2004例	0.74 (0.59–0.94)

^aShumaker等的研究^[45]。

^bManson等的研究^[47]。

CEE: 结合雌激素; MPA: 醋酸甲羟孕酮。

则作用似乎是中性的。

- 文献中MHT对痴呆的影响程度,无论是有益的还是不利的,都很小。
- 文献中没有可靠的结果来指导关于MHT方案或使用持续时间对痴呆风险的治疗决策。

痴呆的可改变危险因素

绝经期有认知问题的患者通常担心晚年生活有痴呆的风险。需要向这些患者传达的一个重要信息是,可以通过解决某些健康问题来推迟或预防痴呆。痴呆的某些危险因素如年龄和性别是不可改变的,但据估计全世界约40%的痴呆是由于可改变的危险因素导致的^[56]。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)和2020年柳叶刀委员会的指南^[56,57]就具体的可改变的危险因素达成一致,其中包括体育活动、吸烟、认知活动、社交互动、肥胖、高血压、糖尿病、听力障碍和抑郁。柳叶刀委员会还将创伤性脑损伤和空气污染列为潜在可改变的危险因素^[56]。

中年是干预痴呆可改变危险因素的理想时期,因为最近的一项Meta分析显示,中年时有5个因素会使痴呆风险增加41%~78%,包括肥胖、糖尿病、当前吸烟、高胆固醇血症和高血压(临界血压)^[58]。一项相关的系统综述发现,另外3个因素——高同型半胱氨酸血症、心理压力和大量饮

酒——与痴呆风险升高有关^[58]。图3为临床医生提供了基于可改变的痴呆危险因素优化认知健康策略的建议。

建议采用多管齐下的方法来降低痴呆风险,因为一个危险因素增加20%痴呆风险,2个危险因素增加65%,3个危险因素增加200%^[59]。一项针对有痴呆风险的个体的大型随机临床试验发现,通过饮食、运动、认知训练和血管风险监测等多领域生活方式干预可以改善认知功能^[60]。

将中年高血压作为痴呆的危险因素进行干预尤为重要^[61]。一项针对50岁及以上成年人的临床试验的数据表明,将目标血压降至120 mmHg可预防轻度认知障碍,即痴呆的临床前阶段^[62]。中年时收缩压大于130 mmHg与认知功能障碍和痴呆风险增加34%相关,而舒张压与痴呆风险之间的关系呈U形,舒张压在90~100 mmHg之间与AD风险降低相关^[61]。

让中年患者参与体育活动和体重管理策略对认知健康很重要。女性似乎更应该通过体育活动来降低痴呆风险^[63]。在一项针对中年女性的纵向人群研究中,高水平的心脏健康与较低的痴呆风险相关^[64]。WHO建议老年人每周至少进行150分钟中等强度的有氧运动,或每周进行75分钟相当高强度的有氧运动,或两者的同等组合^[57]。

社会关系和社会参与度是一生幸福感的重要决定因素,而社会孤立、孤独、社会活动少和缺乏社会支持会增

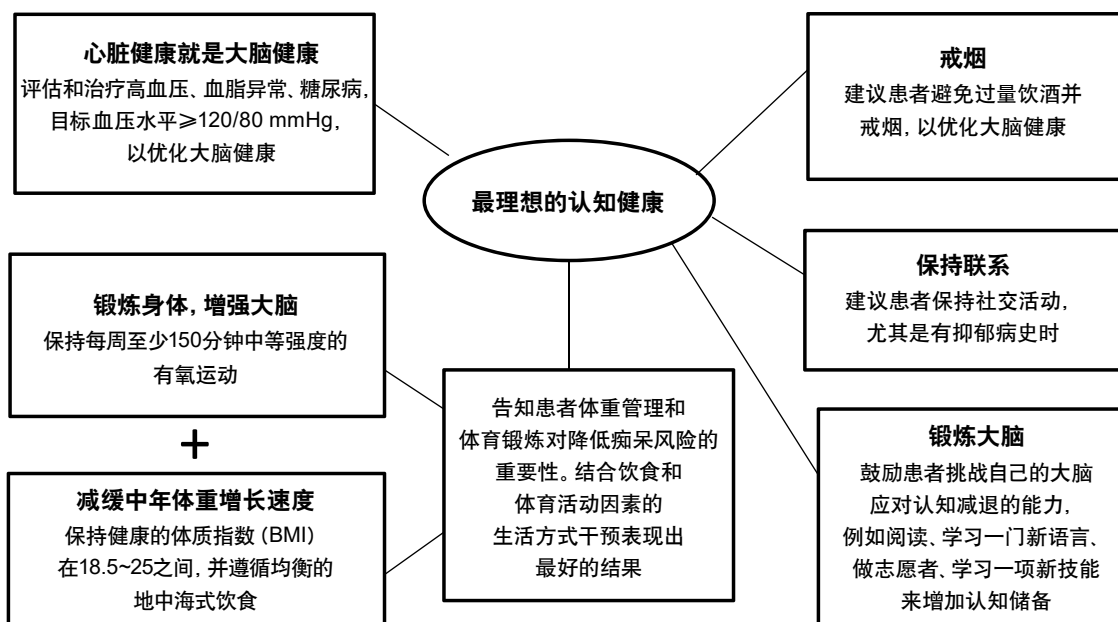


图3. 根据可改变的痴呆危险因素优化大脑健康的患者小贴士。来自世界卫生组织(WHO)2019年指南和2020柳叶刀委员会预防痴呆的可改变危险因素^[56,57]。

加老年人认知功能减退和痴呆的风险^[65]。社会参与度与联系已被确定为有助于预防认知功能减退的干预措施，特别是因为如果抑郁伴发社会参与度不足，患痴呆的风险会增加^[56,57,65]。

指导临床咨询和决策的要点

- 一些可改变的危险因素与更好的认知健康有关，包括肥胖、高血压、糖尿病、体育活动、吸烟、认知活动、社交互动、听力障碍和抑郁。
- 因为可改变的痴呆危险因素是累加的，所以建议采用多管齐下的方法来预防痴呆。
- 心脏健康就是大脑健康。评估和治疗高血压、血脂异常和糖尿病，目标血压为 $\geq 120/80$ mmHg，以优化大脑健康。
- 告知患者体重管理和体育锻炼对降低痴呆风险的重要性。女性应保持每周至少150分钟中等强度有氧运动的锻炼方案。
- 建议患者保持社交活动，尤其是有抑郁病史时。
- 建议患者避免过量饮酒并戒烟以优化大脑健康。

文化和种族差异

在全世界每年步入绝经期的600万女性中，有76%的人生活在发展中国家^[66]。高收入国家的绝经研究不能不加思索地应用于低收入和中等收入国家 (low and middle-income countries, LMIC) 的女性^[56,59]。低收入的美籍有色人种女性与中低收入国家的女性有相似之处，与高收入的美国女性相比，更容易出现与绝经期相关的认知变化，包括工作记忆/注意力和言语记忆的持续下降^[15]。关于绝经或可改变的危险因素对LMIC女性认知测试表现的影响数据很少^[56,59]。由于与教育水平低、儿童早期创伤、营养不良、心理健康挑战、身体健康障碍、生活中的压力性事件和各国之间存在显著差异的其他因素相关的认知缺陷，她们在整个MT中的认知表现可能与高收入国家的女性有所不同。HIV等传染病在LMIC中也更为常见，美国HIV研究的结果不能推广到那些使用抗逆转录病毒疗法并不普遍的LMIC。绝经期的认知表现取决于多种因素，包括VMS的严重程度、睡眠障碍、心理症状、绝经年龄和手术绝经等，这些因素可能因文化差异而有所不同。最后，许多国家缺乏针对更年期症状的药物治疗方案，因此需要采取以生活方式为中心的方法来维持大脑健康，但要认识到改善生活方式的选择可能是有限的^[67,68]。

指导临床咨询和决策的要点

- 一般来说，关于认知和绝经期的证据是基于西方社会的发现，可能无法推广到其他社会的女性。
- 认知表现取决于许多因文化而异的因素，例如教育水平、营养、儿童早期创伤、心理健康、身体健康、生活中的压力性事件、更年期症状的严重程度、绝经年龄和手术绝经。
- 在LMIC中，对于正在经历绝经期认知变化的女性可以给予指导，以心脏代谢健康、饮食、社会关系和体育活动为重点的生活方式干预。

长时间的COVID、脑雾、记忆力问题和注意力不集中

感染SARS-CoV-2后会出现持续的认知困难，这种情况似乎对女性的影响尤为严重^[69]。虽然有报道称感染SARS-CoV-2后会出现记忆力和注意力障碍^[70,71]，但是可能与之有最强关联性的是执行功能障碍，英国生物库研究参与者的SARS-CoV-2感染前/后研究证据证明了这一点^[72]。虽然执行功能障碍可能是MT的症状之一，但纵向研究并未显示该认知领域在整个MT中的可靠变化。不幸的是，考虑其他症状，甚至可能是月经周期不规律，可能对区分绝经引起的认知困难和SARS-CoV-2感染引起的认知困难没有特别帮助。长期COVID最常见的症状包括呼吸短促、疲劳或疲惫以及睡眠障碍或失眠^[73]。夜间多汗和体温失调也已有报道。月经周期不规律与SARS-CoV-2急性感染和疫苗接种有关^[74]，这可能是由于性激素功能的短期中断，而这反过来可能会急剧恶化围绝经期和绝经后症状^[75]。目前还没有足够的证据来指导识别与绝经期相关的和与SARS-CoV-2相关的认知问题和干预措施。

指导临床咨询和决策的要点

- 更年期症状和COVID长期症状非常相似，可能导致误诊。
- 尽管执行功能障碍可能是SARS-CoV-2而不是绝经的显著特征之一，但目前没有足够的证据来区分是绝经引起的认知问题，抑或是SARS-CoV-2引起的认知问题。

结论

绝经期的认知问题很常见，并且与许多女性的焦虑有关，她们担心这些变化预示着老年痴呆。更年期医务工作者在规范这些问题并为优化患者的认知健康提供循证指

导方面发挥着重要作用。受绝经期影响最大的认知功能包括对言语材料的学习和回忆,以及较小程度上的工作记忆和注意力。大多数女性的认知功能表现在MT期间保持在正常范围内。许多绝经后女性的记忆问题得到解决,但由于教育程度低、社会差异和其他因素导致认知功能较差的女性可能会继续存在记忆问题。E2下降和更年期症状如VMS、睡眠障碍和情绪问题,影响中年女性的认知功能。治疗这些问题可能有助于增强认知功能,尽管尚无临床试验数据可明确推荐该方法。绝经期的记忆问题不应与痴呆混淆,后者在64岁之前很少见。一些研究表明,围绝经期认知问题可能会影响晚年生活中患痴呆的风险,但这项工作还处于早期阶段。不建议在任何年龄段使用MHT来治疗绝经期的认知问题或预防晚年的认知功能下降或痴呆。MHT包装说明书中指出WHIMS的研究数据发现痴呆风险增加;这种风险意味着436名需要接受治疗的女性才会出现一例新的痴呆病例。WHI的长期随访数据与WHIMS的数据相冲突,并且表明AD死亡风险降低。但是即使在最好的情况下,雌激素对AD死亡的有益影响也意味着需要2004名女性接受治疗才降低AD死亡风险,这一比率反对女性使用MHT预防痴呆。文献中没有可靠的结果来指导有关治疗方案或治疗持续时间的治疗决策。临床咨询应侧重于多管齐下的方法,通过可改变的危险因素,如肥胖、高血压、糖尿病、体育活动、吸烟、认知活动、社交互动、听力障碍和抑郁等来减少痴呆。

Potential conflict of interest. P.M. Maki has received consulting honoraria from AbbVie, Astellas, Bayer, Johnson & Johnson, Pfizer and Mithra, and has stock options in Alloy, MidiHealth and Estrigenix. N.G. Jaff has no conflict of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the article.

Source of funding Nil.

ORCID

N. G. Jaff  <http://orcid.org/0000-0002-6349-0946>

参考文献

- Greendale G, Karlamangla AS, Maki PM. The menopause transition and cognition. *JAMA Insights*. 2020;323(15):1495.
- Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(1):8–30.
- Maki P, Thurston R. Menopause and brain health: hormonal changes are only part of the story. *Front Neurol*. 2020;11:562275.
- APA Dictionary of Psychology. APA dictionary of psychology. 2nd ed. Washington (DC): American Psychological Association; 2022. Available from: <https://dictionary.apa.org/cognition>
- Sullivan Mitchell E, Fugate Woods N. Midlife women's attributions about perceived memory changes: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gen Based Med*. 2001;10(4):351–362.
- Epperson C, Shanmugan S, Kim D, et al. New onset executive function difficulties at menopause: a possible role for lisdexamfetamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(16):3091–3100.
- Jett S, Malviya N, Schelbaum E, et al. Endogenous and exogenous estrogen exposures: how women's reproductive health can drive brain aging and inform Alzheimer's prevention. *Front Aging Neurosci*. 2022;16(83):1807.
- Scheyer O, Rahman A, Hristov H, et al. Female sex and Alzheimer's risk: the menopause connection. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(4):225–230.
- Chêne G, Beiser A, Au R, et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimers Dement*. 2015;11(3):310–320.
- Cao Q, Tan C, Xu W, et al. The prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(3):1157–1166.
- Hendriks S, Peetoom K, Bakker C, et al. Global prevalence of young-onset dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021;78(9):1080–1090.
- Greendale GA, Huang MH, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology*. 2009;72(21):1850–1857.
- Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW. Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3829–3838.
- Kilpi F, Soares ALG, Fraser A, et al. Changes in six domains of cognitive function with reproductive and chronological ageing and sex hormones: a longitudinal study in 2411 UK mid-life women. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):177.
- Maki PM, Springer G, Anastos K, et al. Cognitive changes during the menopausal transition: a longitudinal study in women with and without HIV. *Menopause*. 2021;28(4):360–368.
- Weber MT, Rubin LH, Schroeder R, et al. Cognitive profiles in perimenopause: hormonal and menopausal symptom correlates. *Climacteric*. 2021;24(4):401–407.
- Maki P, Weber M. A research primer for studies of cognitive changes across the menopause transition. *Climacteric*. 2021;24(4):382–388.
- Kramer J, Yaffe K, Lengsfelder J, et al. Age and gender interactions on verbal memory performance. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9(1):97–102.
- Kramer J, Delis D, Daniel M. Sex differences in verbal learning. *J Clin Psychol*. 1988;44(6):907–915.
- Drogos LL, Rubin LH, Geller SE, et al. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause*. 2013;20(12):1236–1242.
- Weber M, Mapstone M. Memory complaints and memory performance in the menopausal transition. *Menopause*. 2009;16(4):694–700.
- Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, et al. A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas*. 2006;53(4):447–453.
- Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47(10):2015–2028.
- Osterlund M, Keller E, Hurd Y. The human forebrain has discrete estrogen receptor alpha messenger RNA expression: high levels in the amygdaloid complex. *Neuroscience*. 2000;95(2):333–342.

- [25] Sherwin B. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 1988;13(4):345–357.
- [26] Georgakis M, Beskou-Kontou T, Theodoridis I, et al. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: a systematic review and Meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;106:9–19.
- [27] Grigorova M, Sherwin B. No differences in performance on test of working memory and executive functioning between healthy elderly postmenopausal women using or not using hormone therapy. *Climacteric*. 2006;9(3):181–194.
- [28] Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, et al. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause*. 2008;15(5):848–856.
- [29] Fogel J, Rubin LH, Kilic E, et al. Physiologic vasomotor symptoms are associated with verbal memory dysfunction in breast cancer survivors. *Menopause*. 2020;27(11):1209–1219.
- [30] Maki PM, Wu M, Rubin LH, et al. Hot flashes are associated with altered brain function during a memory task. *Menopause*. 2020;27(3):269–277.
- [31] Thurston RC, Aizenstein HJ, Derby CA, et al. Menopausal hot flashes and white matter hyperintensities. *Menopause*. 2016;23(1):27–32.
- [32] Thurston RC, Maki PM, Derby CA, et al. Menopausal hot flashes and the default mode network. *Fertil Steril*. 2015;103(6):1572–1578 e1571.
- [33] Maki PM, Rubin LH, Savarese A, et al. Stellate ganglion blockade and verbal memory in midlife women: evidence from a randomized trial. *Maturitas*. 2016;92:123–129.
- [34] Newbury CR, Crowley R, Rastle K, et al. Sleep deprivation and memory: meta-analytic reviews of studies on sleep deprivation before and after learning. *Psychol Bull*. 2021;147(11):1215–1240.
- [35] Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, et al. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology*. 2007;69(13):1322–1330.
- [36] Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-cognitive and affective study. *PLoS Med*. 2015;12(6):e1001833.
- [37] Henderson VW, St John JA, Hodis HN, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause: a randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology*. 2016;87(7):699–708.
- [38] Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Intern Med*. 2013;173(15):1429–1436.
- [39] Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1802–1810.
- [40] Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, et al. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA*. 1998;279(9):688–695.
- [41] Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women’s Estrogen for Stroke Trial (WEST). *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):387–393.
- [42] Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S, et al. A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiol Aging*. 2006;27(1):141–149.
- [43] Pefanco MA, Kenny AM, Kaplan RF, et al. The effect of 3-year treatment with 0.25 mg/day of micronized 17beta-estradiol on cognitive function in older postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(3):426–431.
- [44] Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4152–4161.
- [45] Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(20):2651–2662.
- [46] Shumaker S, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women’s Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291(24):2947–2958.
- [47] Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women’s Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017;318(10):927–938.
- [48] Espeland M, Rapp S, Shumaker S, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women’s Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291(24):2959–2968.
- [49] Resnick S, Espeland M, Jaramillo S, et al. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. *Neurology*. 2009;72(2):135–142.
- [50] Espeland M, Brinton R, Hugenschmidt C, et al. Impact of type 2 diabetes and postmenopausal hormone therapy on incidence of cognitive impairment in older women. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2316–2324.
- [51] Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer’s disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ*. 2019;364(1665):l665.
- [52] Vinogradova Y, Denning T, Hippisley-Cox J, et al. Use of menopausal hormone therapy and risk of dementia: nested case-control studies using QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2021;374:n2182. (
- [53] Rocca W, Bower J, Maraganore D, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007;69(11):1074–1083.
- [54] Georgakis M, Petridou E. Long-term risk of cognitive impairment and dementia following bilateral oophorectomy in premenopausal women-time to rethink policies? *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2133016.
- [55] Rocca W, Mielke M, Gazzuola RL, et al. Premature or early bilateral oophorectomy: a 2021 update. *Climacteric*. 2021;24(5):466–473.
- [56] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413–446.
- [57] Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019.
- [58] Li X, Zhang M, Xu W, et al. Midlife modifiable risk factors for dementia: a systematic review and meta-analysis of 34 prospective cohort studies. *Curr Alzheimer Res*. 2019;16(14):1254–1268.
- [59] Peters R, Booth A, Rockwood K, et al. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):e022846.
- [60] Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–2263.
- [61] Ou Y, Tan C, Shen X, et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and Meta-analysis of 209 prospective studies. *Hypertension*. 2020;76(1):217–225.

- [62] Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(6):553–561.
- [63] Oliveira D, Knight H, Jones K, et al. Motivation and willingness to increase physical activity for dementia risk reduction: Cross-sectional UK survey with people aged 50 and over. *Aging Ment Health*. 2022;26(9):1899–1908.
- [64] Hörder H, Johansson L, Guo X, et al. Midlife cardiovascular fitness and dementia: a 44-year longitudinal population study in women. *Neurology*. 2018;90(15):e1298–e1305.
- [65] Penninkilampi R, Casey A, Singh M, et al. The association between social engagement, loneliness, and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2018;66(4):1619–1633.
- [66] OlaOlorun F, Shen W. Menopause. In: *Oxford research encyclopedia of global public health*. 2020 Nov 19 [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://oxfordre.com/publichealth/view/10.1093/acrefore/9780190632366.001.0001/acrefore-9780190632366-e-176>.
- [67] Drew S, Khutsoane K, Buwu N, et al. Improving experiences of the menopause for women in Zimbabwe and South Africa: co-producing an information resource. *Soc Sci*. 2022;11(4):143.
- [68] Jaff N, Crowther N. The association of reproductive aging with cognitive function in Sub-Saharan African women. *Methods Mol Biol*. 2022;2343:71–91.
- [69] Thompson E, Williams D, Walker A, et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun*. 2022;13(1):3528.
- [70] Vanderlind W, Rabinovitz B, Miao I, et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34(4):420–433.
- [71] Ziauddeen N, Gurdasani D, O'Hara ME, et al. Characteristics and impact of long Covid: findings from an online survey. *PLoS ONE*. 2022;17(3):e0264331.
- [72] Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604(7907):697–707.
- [73] Nasserie T, Hittle M, Goodman S. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e2111417.
- [74] Muhaidat N, Alshrouf M, Azzam M, et al. Menstrual symptoms after COVID-19 vaccine: a cross-sectional investigation in the MENA region. *IJWH*. 2022;14:395–404.
- [75] Stewart S, Newson L, Briggs T, et al. Long COVID risk – a signal to address sex hormones and women's health. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;11:100242.

文后点评

中年女性在进入绝经期后通常会经历认知功能的变化，经常表现为记忆力和注意力障碍，这些变化被称为“绝经期脑雾”。其病因可能与性激素的变化和更年期症状如血管舒缩症状、睡眠障碍和情绪变化等有关。绝经期的认知改变不应与痴呆相混淆，所有女性都会经历绝经期，但绝大多数女性不会患上痴呆症。

根据目前的指南，不建议在任何年龄段使用绝经激素治疗（MHT）来治疗绝经期的认知问题或预防晚年的认知功能下降或痴呆。绝经期的认知表现取决于多种因素，例如血管舒缩症状（VMS）的严重程度、睡眠障碍、心理症状、绝经年龄和手术绝经等，这些因素可能因文化差异而有所不同。

目前关于认知和绝经期的证据都是基于西方社会的发现，不能推广到其他社会的女性。应当建议患者通过干预与痴呆相关可改变的危险因素例如体育活动、吸烟、认知活动、社交互动、肥胖、高血压、糖尿病、听力障碍和抑郁等，来推迟或预防痴呆的发生。这些可改变的痴呆危险因素的作用效应是累加的，所以建议采用多管齐下的方法来干预。

MHT是治疗更年期症状最有效的方法，应用MHT治疗更年期症状可能会改善脑雾，但指南和文献中尚没有可靠的决策来指导有关预防痴呆的治疗方案或治疗持续时间，值得进一步研究，而且意义重大。

（山东第一医科大学附属省立医院 穆玉兰）



综述

绝经后女性睾酮与认知能力的关系：一项观察性研究的系统综述

Association between testosterone and cognitive performance in postmenopausal women: a systematic review of observational studies

F. Sultana^{a,b} , S. R. Davis^{a,c} , R. J. Bell^a , S. Taylor^a  and R. M. Islam^a 

^aWomen's Health Research Program, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, VIC, Australia; ^bEnvironmental Interventions Unit, Infectious Diseases Division, icddr,b, Dhaka, Bangladesh; ^cDepartment of Endocrinology and Diabetes, Alfred Health, Melbourne, VIC, Australia

中山大学孙逸仙纪念医院 谢梅青 译校

摘要

本综述旨在探讨社区绝经后女性内源性血清睾酮浓度与认知能力的关系。我们检索了Ovid MEDLINE、EMBASE、PsycINFO和Web of Science数据库中至少纳入了100名绝经后受试者的观察性研究。结果按照研究设计、报告总睾酮或游离睾酮和偏倚风险评估进行叙述分类。在检索到的26篇文献中，有10篇文献符合纳入标准，6篇文献提供了横断面数据，7篇文献提供了纵向数据，1篇文献提供了病例对照数据。不同研究的认知能力测试存在差异。8项研究采用免疫分析法测定睾酮，1项研究采用液相色谱-串联质谱法 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) 测定，1项研究未说明方法学。11个不同的认知领域由37种不同的工具进行测试。无论研究设计如何，研究结果均不一致且无定论。对于每个整体认知、瞬时和延迟言语记忆，正向和反向的关联都有报告。大多数研究报告总睾酮或游离睾酮与认知能力之间没有关联。尽管本综述未显示睾酮与绝经后女性认知能力之间的关联，但由于睾酮测量的不精确性和纳入研究方法学的异质性，研究结果应被认为是不确定的。

ARTICLE HISTORY

Received 30 August 2022
Accepted 15 October 2022
Published online 11 November 2022

关键词

绝经后；睾酮；雄激素；痴呆；认知功能；认知能力

引言

痴呆是全球死亡的主要原因，2019年估计有162万人死于痴呆^[1]。目前尚无预防痴呆的已知干预措施，一旦确诊，现有的治疗方法对疾病进展的影响有限^[2]。痴呆对女性的影响不成比例，部分原因是由于女性的预期寿命较高。然而，由于阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 在同龄女性中的发病率比男性高43%，表明女性对痴呆这种疾病具有更高的易感性^[3]。

有生物学证据表明，睾酮对神经退行性变具有保护作用，并可能在发展成痴呆之前保护认知功能下降^[3]。基于实验室和临床的研究表明，内源性睾酮在大脑中表现出神经保护和抗炎作用^[4,5]。淀粉样β肽的过度产生和(或)清除减少被认为是AD发病机制中的关键事件^[6]。在动物模型中，内源性睾酮可能通过雄激素受体依赖性机制减少脑内β淀粉样蛋白沉积^[7]。绝经后女性体内较高的内源性睾酮浓度对认知功能下降是否有保护作用尚不确定^[5,8-14]。

为了确定观察性研究的结果，我们系统地回顾了已发表的文献，以探讨内源性血清睾酮浓度与社区绝经后女性人群的认知能力之间的关系。

材料与方法

我们按照《系统综述和Meta分析优先报告的条目》(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA) 声明进行了本次系统综述^[15]。

信息来源与搜索策略

在Ovid Medline, Embase, Psycinfo和Web of Science核心数据库搜索已发表的和“拟印刷”的有关内源性睾酮与绝经后女性认知能力之间关系的研究报告。为保证检索的全面性，纳入所有与雄激素相关的术语。补充材料表1提供了在Ovid MEDLINE检索策略中包含的MeSH (医学主题词) 术语和关键词。我们排除了动物研究，文献的语言限制

为英语, 时间限制为1990至今, 最后一次检索时间为2022年4月26日。

研究选择

本综述纳入的研究要求为基于社区居民、最小样本量为100名绝经女性的观察性研究。此外, 总睾酮血清浓度可通过气相色谱或液相色谱-串联质谱 (gas or liquid chromatography-tandem mass spectrometry, GC或LC-MS/MS) 法或免疫分析法测定, 游离睾酮值需通过平衡透析法计算或测定。认知能力需要经过验证的工具来进行评估。

数据提取

去除重复后, 由2名作者 (F.S.和S.R.D.) 对文献的标题和摘要进行审阅, 确定可能纳入的相关文献。对所有相关文献均进行全文检索, 并由除S.T.外的所有作者进一步评估纳入。第一作者将数据提取成预先设计的格式, 包括作者姓名、年份、国家、研究人群和招募、样本量、年龄范围或平均年龄 \pm 标准差)、结局指标、使用的工具和截点值、统计方法、变量的调整、结论和相关性。提取的数据由所有作者审查并交叉核对。

偏倚风险评估

采用改良Hoy工具^[16]评估横断面研究的偏倚风险, 采用修订版乔安娜·布里格斯研究所 (Joanna Briggs Institute, JBI) 评估量表评估队列研究和病例对照研究的偏倚风险 (补充材料表2)^[17]。

Hoy工具由10个条目组成, 第1~4项评价外部真实性, 第5~10项评价内部真实性。条目9 (最短流行期的长度) 和条目10 (参数的分子和分母的适当性) 与本综述纳入的文章不相关, 分别用以有效和可靠的方式测量暴露因素”和在设计和 (或) 分析中控制/调整相关混杂因素”代替。

病例对照研究的JBI评估量表包括10个条目, 队列研究的JBI评估量表包括11个条目。但对纳入的队列研究的纵向数据的评估中, 条目8 (调整为“随访是否适当”) 采取了小幅调整。两位作者 (F.S.和S.T.) 独立进行偏倚风险评估。

统计分析

我们对数据进行了描述性地综合和总结。研究样本的多样性、不同的统计分析方法、有无激素值的转换、使用不

同的方法评价认知能力和痴呆以及应用不同的截点值来定义认知能力, 导致无法进行Meta分析。

结果

纳入研究的特点

经对6513篇文献进行确定并去除重复后, 剩余3962篇文献 (图1)。在对标题和摘要进行审查后, 排除了另外3936篇文章。其余26篇文献中, 4篇为会议摘要。对22篇文献进行全文检索。对全文审查后又排除了12篇文章, 最终纳入10篇文章。全文审查后排除的12篇文献的详细信息见补充材料表3。所选10篇文献中, 5篇来自美国^[18-22]。其余来自澳大利亚^[23]、波兰^[24]、日本^[25]、英国^[26]和爱尔兰^[27]。

不同研究中评估认知能力的工具存在差异。3项研究使用了简易精神状态筛查量表 (Mini-Mental Status Examination, MMSE) 或改良或电话版本的MMSE, 而其他研究则使用了一系列包含或不包含MMSE的量表 (表1-5)。8项研究采用免疫分析法测定总睾酮, 1项研究采用LC-MS/MS^[18], 1项研究未指明方法^[21], 尽管Yaffe等报道了色谱分离纯化法的结果优于免疫分析法^[19]。3项研究从总睾酮中计算游离睾酮, 1项研究通过色谱纯化后平衡透析法测量游离睾酮^[19]。

总睾酮与认知能力的横向关联

6项研究提供了总睾酮与认知能力之间横向关联数据, 共纳入2688名受试者 (范围100~1347) (表1)。纳入的研究应用了一系列参与者排除标准和认知能力测试。

其中3项研究发现总睾酮与认知能力之间具有统计学意义的关联, 其中1项研究显示为正相关, 2项研究显示为负相关^[23,24,26]。显示正相关的研究中排除了严重认知障碍的个体, 并报告纳入的女性中52%的血清睾酮低于检测下限^[26]。另一项将分析范围限定在无认知障碍女性的研究报道, 纳入的女性中21%患痴呆的风险增加, 因为她们是apoe4等位基因携带者^[24]。Ryan等进行了全面维度的认知测试, 但睾酮只有和瞬时记忆之间具有统计学意义的反向关联^[23]。

另外3项横断面研究未发现睾酮与认知评估^[18,19,25]之间存在显著关联。其中, Dong等的研究通过LC-MS/MS测定睾酮, 排除已知影响睾酮浓度的药物使用者 (睾酮、糖皮质激素和芳香化酶抑制剂), 使用全面的认知测试, 并调整了多个混杂因素^[18]。另外两项研究将评估限定为认知功能单

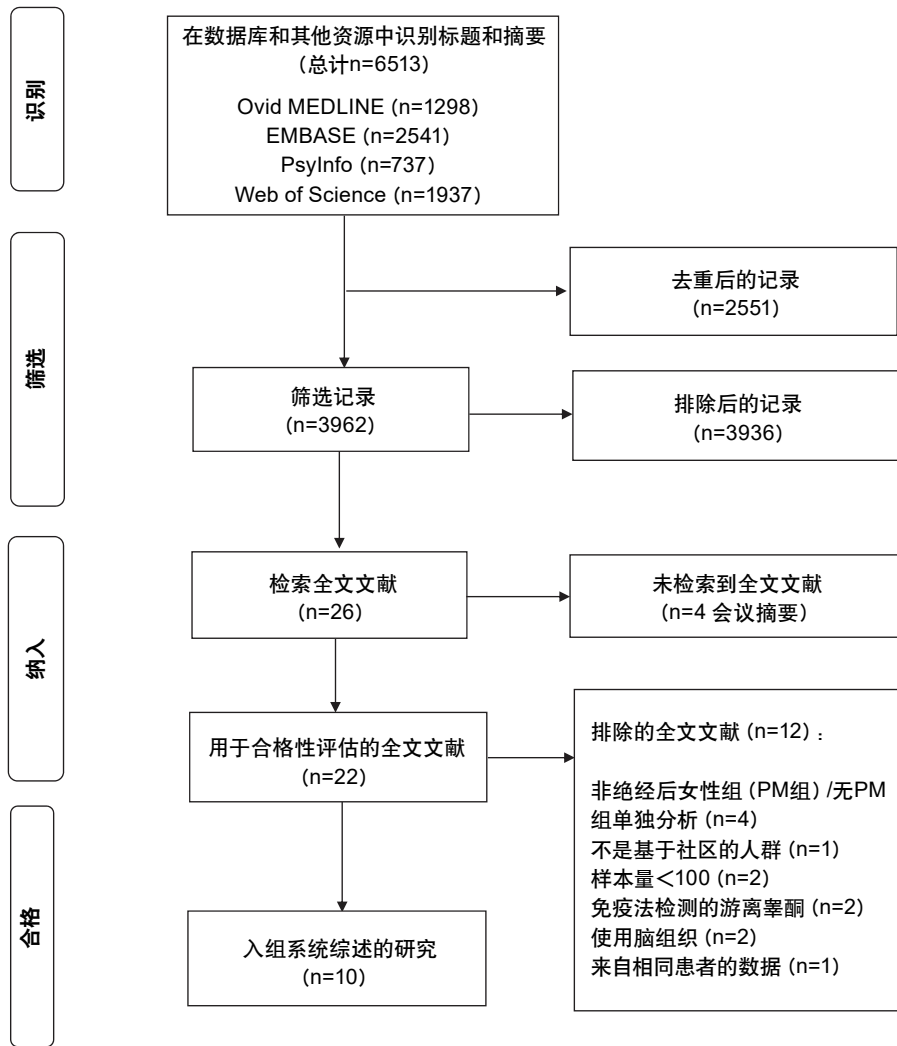


图1. 根据系统综述和Meta分析的优先报告条目 (PRISMA) 选择纳入的研究。

项整体测试。

总体而言, 总睾酮与认知能力之间的关系尚无定论。

总睾酮与认知能力的纵向关联

5项纵向研究共纳入3243名参与者 (范围108~2053) (表2), 随访时间在2年至9.5 [标准差 (standard deviation, SD) ± 1.4]年不等。

3项研究在基线时测量了睾酮和认知能力, 然后检验基线与随访期的睾酮和认知变化的关系^[19,23,26]。其余2项研究分别在4年^[22]和9.5年^[21]后测量睾酮并评估认知能力。

Barrett-Connor和Goodman-Gruen报告了睾酮与总体认知 (MMSE) 之间正相关, 并对年龄和受教育程度进行了调整, 但与其他任何特定的认知能力测试无关^[22]。Ryan

等报告了总睾酮与13项认知测试中的两项反向关联——瞬时记忆和和延迟记忆^[23]。

3项研究未发现关联。这些研究中其中一项研究仅使用了多项认知测试^[21], 一项研究未提供任何效应估计值或p值^[26], 一项研究报告了改良MMSE在6年内平均下降了0.5分, 在睾酮三分位数上得分相似^[19]。

因此, 对于总睾酮与认知能力之间的关系, 纵向研究提供了相互矛盾和不确定的数据。

病例对照研究中总睾酮与认知能力的关系

一项女性患者的回顾性病例对照研究, 在排除雌激素制剂和皮质类固醇激素的使用, 调整潜在的混杂因素后, 发现睾酮和AD之间没有关系 (表3)^[27]。

表1 总睾酮与认知功能的横向关联

作者(年份) 国家	研究对象 和招募	样本量	年龄区间 (岁)	结局指标	使用的工具和 截点值	统计学方法	变量调整	结果和(或) 关联性
Bojar, I., et al. (2017) 波兰	绝经后, 社区样本 排除轻度、中度、重度认知 障碍, 21% 已知的 apoε4 等位基因携带者	402	50-65	认知功能	CNS-VS(波兰语版)	Pearson 相关性	无	记忆 ($r=-0.132$, $p=0.008$) 精神运动速度 ($r=-0.213$, $p<0.001$) 视觉记忆 ($r=-0.096$, $p=0.054$) 与 9 项认知测试中的两项呈 反向关联
Dong, X., et al. (2021) 美国	绝经后, 基于社区的随机样 本 (NHANES) 排除补充睾酮、芳香化酶抑 制剂或使用糖皮质激素者	1349	>60	认知能力	CERAD 词语学习子测验, 动 物流畅性测验, DSST 截点值: 所有测验的 第 25 百分位	Logistic 回归	绝经年龄, 种族, 受教育程 度, 居住方式, CCI, BMI, 就业, 饮酒, 吸烟, 工作及 娱乐活动, 收入, 抑郁症状, 血红蛋白, 子宫切除术, 卵 巢切除术	无显著性结果及关联
Fukai et al. (2009) 日本	绝经后, 老年卫生服务中心 就诊者 排除合并营养不良或内分泌 疾病的女性	100	70-93	功能 / 认知 功能	HDS - 修订版 (30 点量表)	线性回归	年龄和 BMI	$\beta=-0.110$ 无显著性关联
Hogenvorst, E., et al. (2010) 英国	基于社区的随机样本 排除严重认知障碍	264	64-94	整体认知 功能	MMSE 逻辑记忆, 修订韦氏记忆量表 (即时和延迟记忆 能力)	线性回归 (细节不清楚/ 不充分)	年龄, 受教育程度, 吸烟, 糖尿病, BMI, SHBG, FT4, TSH 水平	MMSE 总睾酮水平 (四分位数) 与 MMSE 相关 ($p=0.01$), Q3 总睾酮水平有较高的 MMSE 评分 总睾酮三分位水平与 MMSE 显著相关 ($p=0.02$), 总睾酮水平与更高的 MMSE 评分正相关
Ryan, J., et al. (2012) 澳大利亚	绝经后, 基于社区的样本 无外源性性激素治疗	148	45-55	认知功能: 言语、视觉 情景记忆、 语义记忆、 执行功能、 视空间技能	CVLT, 无关词表 (即时和延迟回忆), 面孔 (即时和延迟再 认), 波士顿命名测 验, 分类流畅性, 连 线测验, 符号-数字 通道测验, 字母-数 字排序, 线条朝向判 断, 区组设计	线性回归	年龄, 绝经年龄, 受教育程度, 抑郁症状	CVLT 瞬时记忆 ($\beta=-0.35$, $SE=0.18$, $p=0.05$) 与 13 个认知测验之一 (仅 CVLT 瞬时记忆) 反向关联
Yaffe, K., et al. (2000) 美国	绝经后人群, 以挂牌招 募为主 排除黑人女性, 无法行 走双膝关节置换术	425	>65	认知功能 减退	mMMSE, 范围 0~26	Logistic 回归	年龄, 受教育程度, BMI, 目前雌激素使用 情况, 手术绝经史	基线得分不存在三分位数 差异 ($p>0.1$) (数据未提供) 无关联性报告

BMI: 体质指数; CCI: Charlson 合并症指数; CERAD: 建立阿尔茨海默病登记联盟; CI: 置信区间; CNS-VS: 中枢神经系统-生命体征; CVLT: 加州言语学习测试; DSST: 数字符号替换测试; FT4: 游离甲状腺素; HDS: 长谷川痴呆量表; mMMSE: 改良简易精神状态量表; MMSE: 简易精神状态量表; NHANES: 全国健康与营养调查; OR: 比值比; SE: 标准误; SEM: 平均值的标准误; SHBG: 性激素结合球蛋白; TSH: 促甲状腺激素。

表2 纵向评估总睾酮与认知功能的相关性

作者(年份) 国家	研究对象 和招募	样本量	年龄区间 (岁)	结局指标	使用的工具和 截点值	统计学方法	变量调整	结果和(或) 关联性
Barrett-Connor, E., et al. (1999); 美国	绝经后, 社区样本 无替代雌激素	393	55-89	认知功能	BIMC, Buschke- Fluid 选择联想测试 (≤ 13), Buschke 单 词识别 (≤ 13), 分类 流畅性测试 (≤ 13), 视觉再现测试 (瞬时记 忆 ≤ 8 , 延迟记忆 ≤ 3), MMSE (≤ 23), 倒背 测验, 连线测验 (B 部 分 ≤ 132)	线性回归 (细节不清楚/ 不充分)	年龄, 受教育程度	MMSE ≤ 23 (0.36, SEM 0.09, $p \leq 0.02$) MMSE ≥ 23 (0.61, SEM 0.01, $p \leq 0.009$) 与 MMSE 评分正相关
Hogervorst, E., et al. (2010); 英国	绝经后, 基于社区的 随机样本 严重认知障碍除外	264	64-94	认知功能	MMSE 截点值: 2 年 内 MMSE 下降至少 4 分 (最高分 24)	Logistic 回归	年龄, BMI, 受教育 程度, 吸烟, 血管疾 病, 糖尿病, 甲状腺 功能和 SHBG, FT4 和 TSH 水平以及基 线 MMSE	与记忆和 MMSE 下降之间 没有显著性关联 (未提供数据) 无报告显著关联
Koyama, A. K., et al. (2016); 美国	绝经后社区注册护士	2053	70	认知功能	电话评估认知状态 (电话版 MMSE), 东波士顿记忆测验, 分类流畅性测试, 倒 背数字广度, SCC	线性回归 Logistic 回归	年龄, 受教育程度/ 职业, BMI, 饮酒, 体育活动, 绝经年龄, 抑郁症状, 抗抑郁药 的使用	无报告显著性结果和关联
Ryan, J., et al. (2012); 澳大利亚	绝经后, 基于社区的样本 无外源性激素治疗	108	45-55	认知功能 (领域/因素 包括言语视 觉情景, 语 义记忆, 执 行功能和视 觉空间技能)	CVLT, 无关词表 (瞬时和延迟记忆), 面孔 (瞬时和延迟再 认), 波士顿命名测验, 分类流畅性, 连线测 验, 符号-数字形式 测验, 字母-数字排序, 线条朝向判断, 区组 设计	线性回归	年龄, 绝经年龄, 受 教育程度, 抑郁症状 和基线认知评分	无关词表瞬时记忆 ($\beta = -0.57$, SE 0.21, $p = 0.008$) 无关词表延迟记忆 ($\beta = -0.59$, SE 0.21, $p = 0.005$) 与无关词表记忆反向关联
Yaffe, K., et al. (2000); 美国	绝经后, 以挂牌招募为主 排除黑人女性, 无法行走 和接受双侧髋关节置换术 的患者	425	>65	认知功能 下降	mMMSE, 范围 0~26 (损伤定义 较基线 mMMSE 下降 ≥ 3 分)	线性回归 Logistic 回归	年龄, 受教育程度, BMI, 当前雌激素的 使用情况, 手术绝经 史和基线认知评分	mMMSE 在 6 年内下降了 0.5 分 (SD 2.0) 低、中、高三分位数的得分 相似 [-0.4(2.3) - 0.2(1.9), -0.7 (1.9), 趋势 p 值为 0.34] 中 (OR: 0.9, CI: 0.4~2.3) 高 (OR: 1.5, CI: 0.6~3.5) 无显著性关联

BIMC: 常识-记忆力; 注意力评定量表; BMI: 体质指数; CI: 置信区间; CVLT: 加州言语学习测试; FT4: 游离甲状腺素; HDS: 长谷川痴呆量表修订版; mMMSE: 改良简易精神状态筛查量表; OR: 比值比; SCC: 主观认知问题; SE: 标准误; SEM: 平均值的标准误; SHBG: 性激素结合球蛋白; TSH: 促甲状腺激素

表3 病例对照评估总睾酮与认知功能的相关性

作者(年份) 国家	研究对象 和招募	样本量	年龄区间 (岁)	结局指标	使用的工具和 截点值	统计学方法	变量调整	结论和(或) 相关性
Cunningham, C. J., et al. (2001); 爱尔兰	绝经后, 方便取样 未使用雌激素制剂 (口服、肠外或外用) 或皮质类固醇	112	病例: 77.1±6.0 对照: 69.8±6.3	性激素/ 睾酮	MMSE	线性回归	年龄, BMI, 吸烟, 饮酒, 采样时间, 用药情况, 血清皮 质醇水平	对照 (27.8±1.7) vs 病例 (20.8±3.2), $p < 0.0001$ ($\beta = 0.072$, SE 0.041, $p = 0.086$) 无关联

BMI: 体质指数; MMSE: 简易精神状态筛查量表; SD: 标准差; SE: 标准误。

游离睾酮与认知能力

2项研究评估了游离睾酮与认知能力之间的横向关联^[18,20], 2项研究使用一系列工具评估了游离睾酮与认知能力之间的横向和纵向关联^[19,23] (表4)。

一项针对健康绝经女性的研究, 平均年龄为60岁, 平均绝经后7年, 该研究排除了激素治疗的使用者, 参与者分别在两年内进行了两次全面的神经心理测试, 结果报告游离睾酮与瞬时记忆和延迟记忆的改善之间存在反向的纵向联系^[23]。

在使用多重检验、调整不同的混杂因素后, 其他研究均未发现任何显著的横向或纵向关联。2项研究排除了激素治疗使用者^[20,23], Dong等排除了已知影响游离睾酮水平的药物使用者。Dong等通过LC-MS/MS测定总睾酮计算游离睾酮^[18], Yaffe等通过平衡透析法测定游离睾酮^[19]。

因此, 这些横断面和纵向研究并不支持游离睾酮与认知能力之间的关联。

纳入研究的偏倚风险

关于总睾酮和游离睾酮的横断面研究的偏倚风险评估显示, 除了Dong等^[18]的研究外, 其余所有研究均缺乏全国人群的代表性, 5项研究可能存在无应答偏倚, 4项研究受试者没有进行随机化选择 (表5)。3项研究的抽样范围没有代表目标人群。由于免疫法测量睾酮缺乏准确性, 所有横断面研究除Dong等^[18]外, 均缺乏有效可靠的睾酮测量方法。1项研究使用色谱纯化后平衡透析法测定睾酮^[19]。其他条目均无偏倚风险。

纵向研究中, 4项研究缺乏有效可靠的暴露测量方法, 1项研究未明确暴露测量方法^[21]。3项研究未描述失访原因, 2项研究未报告基线结果。

对于病例对照数据, 研究组在社会人口学特征方面不具有可比性, 也没有以有效和可靠的方法评估暴露。

讨论

这项系统综述揭示了绝经后女性总睾酮和游离睾酮与认知能力之间的关系仍不确定。

纳入的大多数横断面、纵向和病例对照研究均未发现总睾酮浓度与认知能力之间存在关联^[18,19,21,23,25-27], 但3项研究发现睾酮与认知能力之间存在反向关联^[23,24], 2项研究发现存在正向关联^[22,26]。在一项纵向分析中, 游离睾酮与认知能力之间的关系仅限于健康女性在平均绝经后7年, 进行的两次全面的认知功能测试^[23]。有统计学意义的发现仅限于对认知和瞬时或延迟记忆的整体测试, 其中每个结果都报告了正向和反向的联系。

大多数纳入研究的一个主要局限性在于与男性相比, 女性在睾酮低水平状态下缺乏区分不同浓度睾酮的精确性。Dong等使用的LC-MS/MS法, 被认为是测量性激素类固醇的金标准方法^[18], 而Yaffe等通过纯化后再使用免疫分析法测量总睾酮以提高测量的准确性^[19]。其余研究依靠免疫分析法不足以研究这种性质^[28]。一项研究显示, 52%的受试者总睾酮浓度低于检测下限^[26]。几乎所有的研究都无法准确测定血清总睾酮的浓度, 因此其研究结果是不太能解释的。这种通过免疫法测定总睾酮估计游离睾酮的研究, 存在方法学上的局限性。

认知是与感知、记忆、学习、视空间能力、注意力、问题解决能力、决策力和语言能力相关的认知能力和认知过程的综合术语^[29]。认知能力包括执行功能、言语、视觉和语义记忆、处理速度等多个功能领域^[29]。我们无法直接比较纳入的大多数研究的结果, 因为在纳入的10个研究中, 使

表4 横断面和纵向研究评估游离睾酮与认知能力的相关性

作者(年份) 国家	研究对象 和招募	样本量	年龄区间 (岁)	结局指标	使用的工具和 截点值	统计学方法	变量调整	结果和(或) 关联性
Dong, X., et al. (2021); 美国	绝经后, 社区样本 未使用睾酮、芳香化酶 抑制剂或糖皮质激素	1349	>60	认知能力	CERAD 词语学习子测验, 动 物流畅性测验, DSST 截点值: 所有测验的 第25百分位	Logistic 回归	种族, 受教育程度, 居住情况, 职业, CCI, BMI, 饮酒, 吸烟, 工作及娱乐 活动, 收入, 抑郁 症状, 血红蛋白, 子宫切除术, 卵巢 切除术和绝经年龄	无显著性结果及关联
Henderson, V. W., et al. (2013); 美国	绝经后, 随机样本 无激素治疗	643	41-84	认知	综合神经心理测验 (来源于加权标准化 评分)	线性回归 Logistic 回归	年龄, 种族/民族, 吸烟, 饮酒和载脂 蛋白 ε 基因型	言语情景记忆 ($\beta=0.11$, SE=0.10, $p=0.28$) 执行功能 ($\beta=-0.03$, SE=0.09, $p=0.75$) 整体认知 ($\beta=0.02$, SE=0.12, $p=0.57$) 无显著性关联
Ryan, J., et al. (2012); 澳大利亚	绝经后, 基于社区的 样本 无外源性激素治疗	148	45-55	认知功能(领 域/因素包括 言语视觉情 节、语义记 忆、执行功 能和视觉空 间技能)	CVLT, 无关词表 (即时和延迟回忆), 面孔(即时和延迟再 认), 波士顿命名测验, 分类流畅性, 连线测 验, 符号-数字通道 测验, 字母-数字排序, 线条朝向判断, 区组 设计	线性回归	年龄, 绝经年龄, 受教育程度, 抑郁 症状	言语情景记忆 ($\beta=-0.21$, SE=0.13, $p=0.12$) 视觉情景记忆 ($\beta=-0.19$, SE=0.16, $p=0.24$) 语义记忆 ($\beta=0.07$, SE=0.14, $p=0.64$) 执行功能视觉空间技 能 ($\beta=0.04$, SE=0.12, $p=0.73$) 无显著性关联
Yaffe, K., et al. (2000); 美国	绝经后人群, 以挂牌招 募为主 排除黑人女性, 无法行 走双侧髌关节置换术	425	>65	认知减退	mMMSE, 范围 0~26	Logistic 回归	年龄, 受教育程度, BMI, 目前雌激素 使用情况, 手术绝 经史	基线评分无三分位数差异 ($p>0.1$) (数据未提供) 无报告关联
纵向评估游离睾酮与认知相关性 Ryan, J., et al. (2012); 澳大利亚	绝经后, 基于社区的随 机样本 无外源性激素治疗	108	45-55	认知功能(领 域/因素包 括言语视觉 情节、语义 记忆、执行 功能和视觉 空间技能)	CVLT, 无关词表 (瞬时和延迟回忆), 面孔(瞬时和延迟再 认), 波士顿命名测验, 分类流畅性, 连线测 验, 符号-数字形式 测验, 字母-数字排序, 线条朝向判断, 区组 设计	线性回归	年龄, 绝经年龄, 受教育程度, 抑郁 症状, 基线认知评 分	言语情景记忆 ($\beta=-0.27$, SE=0.13, $p=0.04$) 无关词表瞬时记忆 ($\beta=-0.50$, SE=0.20, $p=0.01$) 无关词表延迟记忆 ($\beta=0.60$, SE=0.19, $p=0.003$) 与13项认知测试中的两项 反向关联
Yaffe, K., et al. (2000); 美国	绝经后人群, 以挂牌招 募为主 排除黑人女性, 无法行 走双侧髌关节置换术	425	>65	认知减退	mMMSE, 范围 0~26 (损伤定义较基 线 mMMSE 下降3分)	线性回归 Logistic 回归	年龄, 受教育年限, BMI, 目前雌激素 的使用情况, 手术 绝经史和基线认知 评分(变化)	mMMSE 在6年内下降了 0.5分 (SD 2.0) 低、中、高三分位数的得分相 似 [-0.6 (2.1), -0.2 (2.1) -0.6 (1.9)], 趋势 p 值为 0.96 中 (OR : 1.0, CI : 0.4-2.5) 高 (OR : 1.2, CI : 0.5-2.8) 无关联

BMI: 体质指数; CCI: CERAD; 建立阿尔茨海默病登记处联盟; CI: 置信区间; CVLT: 加州言语学习测试; DSST: 数字符号替换测试; mMMSE: 改良简易精神状态筛查量表; OR: 比值比; SD: 标准差; SE: 标准误.

表5 横断面研究数据的偏倚风险表

指标	条目1	条目2	条目3	条目4	条目5	条目6	条目7	条目8	条目9	条目10	条目11
横断面研究, 改良 Hoy 工具 ^{a,b}											
Bojar, I., et al. (2017)	否	否	否	否	是	是	是	是	否	否	-
Dong, X., et al. (2021)	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	-
Fukai, S., et al. (2009)	否	否	否	否	是	不适用	是	是	否	是	-
Henderson, V. W., et al. (2013)	否	否	否	否	是	不适用	是	是	否	是	-
Hogervorst, E., et al. (2010)	否	是	是	是	是	不适用	是	是	否	是	-
Ryan, J., et al. (2012)	否	是	是	是	是	不适用	是	是	否	是	-
Yaffe, K., et al. (2000)	否	是	是	否	是	不适用	是	是	否	是	-
关于游离睾酮											
Dong, X., et al. (2021)	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	-
Henderson, V. W., et al. (2013)	否	否	否	否	是	不适用	是	是	否	是	-
Yaffe, K., et al. (2000)	否	是	是	否	是	不适用	是	是	是	是	-
纵向研究, JBI 工具 ^a											
Barrett-Connor, E., et al. (1999)	是	是	不清楚	是	是	否	是	是	是	不适用	是
Hogervorst, E., et al. (2010)	是	是	不清楚	是	是	否	是	是	是	否	是
Koyama, A. K., et al. (2016)	是	是	否	是	是	不适用	是	是	是	不适用	是
Ryan, J., et al. (2012)	是	是	否	是	是	不适用	是	是	是	否	是
Yaffe, K., et al. (2000)	是	是	是	是	是	否	是	是	否	否	是
关于游离睾酮											
Ryan, J., et al. (2012)	是	是	否	是	是	不适用	是	是	否	否	是
Yaffe, K., et al. (2000)	是	是	是	是	是	否	是	是	否	否	是
回顾性(病例对照)研究, JBI 工具											
Cunningham, C. J., et al. (2001)	否	否	否	否	是	是	是	是	不适用	是	-

JBI: 乔安娜·布里格斯研究所;^a 改良后的 Hoy 工具和 JBI 工具, 以及每个项目的相关解释, 均包含在补充材料表中;^b 改良后的 Hoy 工具条目 1~4 表示外部真实性, 条目 5~10 表示内部真实性。

用了37种不同的工具测试了大约11个不同的认知功能域。MMSE是认知能力的全局性筛查测试^[30], 是唯一同时报道显著^[22,26]和不显著^[19,21,27]关联的测试方法。不建议将MMSE作为诊断认知障碍和痴呆的唯一标准, 评分低时, 需要进一步评估和考虑年龄、受教育程度和文化背景的影响^[31]。一项研究^[19]将定向力从改良MMSE中剔除, 可能会影响研究结果, 因为已知AD等认知障碍会在时间和地点上对定向力产生不利影响^[32-34]。

研究设计、潜在混杂因素调整和统计方法的差异也是导致研究结果不确定的原因。将研究人群限制在认知功能未受损的女性中, 会降低识别出总睾酮与认知^[26,35]之间真实关系的可能性。同样, 在一项研究中纳入相对较高数量的Apoε4等位基因携带者, 这是已知的痴呆危险因素, 也可能影响研究结果^[36]。

部分研究报告了与分析时不一致的数据, 或未提供效应估计值或未调整混杂因素^[19,22,25,26,35]。半数研究没有考虑可能影响血清睾酮浓度、认知功能或两者都受影响的患者特征, 如性激素治疗、使用糖皮质激素或乳腺癌内分泌治疗。所有研究都没有排除服用抗雄激素药物的女性, 这些药物通常用于治疗绝经后雄激素性脱发。

据我们所知, 这是第一篇仅在绝经后女性中研究内源

性睾酮与认知功能关系的系统评价。其他综述有的纳入成年男性和女性, 研究多种激素, 参与者合并多种疾病, 并和不同设计的研究组合^[37-41]。我们的研究结果与Boss等的系统评价相同, 但该系统评价纳入了较小样本量的研究^[37]。而且, Boss等并不认为睾酮测量的准确性很重要^[37]。

本系统评价具有许多优点, 包括使用基于社区的样本, 最小样本量超过100名绝经后女性, 并分别报告横断面研究、纵向研究和病例对照研究的结果。

本综述的局限性在于, 符合纳入标准的研究较少, 且现有研究存在异质性, 无法进行Meta分析。我们排除了通过免疫分析法测量唾液中睾酮的研究, 因为这种方法缺乏可靠性和有效性^[42]。虽然LC-MS/MS测定唾液中睾酮的方法很新颖, 但唾液睾酮在生理和病理状态下的临床意义还需要进一步研究^[42]。

综上所述, 血清睾酮浓度与绝经后女性的认知能力是否存在有意义的关联尚不确定。未来针对这一问题的研究必须采用精确的睾酮测量方法、全面的认知功能测试以及谨慎考虑研究样本的代表性和样本量。

Potential conflict of interest F.S. is the recipient of the Monash Graduate Scholarship and Monash International Tuition scholarship. S.R.D. reports unrelated support including grants from the NHMRC

Australia; honoraria for educational activities from Besins Healthcare, Abbott, BioFemme, Biosyent, Theramex and Mayne Pharma; personal Advisory Board/consultancy fees from Theramex, Gedeon Richter Abbott, Astellas, Mayne Pharma, Roche Diagnostics, Lawley Pharmaceuticals and Que Oncology; and has received institutional grant funding from Que Oncology and Ovoca research. R.M.I. has received support from Lawley Pharmaceuticals for conference attendance. All other authors have no potential conflicts of interest to declare.

Source of funding This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial or not-for-profit sectors. F.S. holds a Monash University Graduate Research Scholarship; S.R.D. is an NHMRC Senior Principal Research Fellow [Grant No. 1135843].

ORCID

F. Sultana  <http://orcid.org/0000-0002-0714-7262>
 S. R. Davis  <http://orcid.org/0000-0002-2955-0415>
 R. J. Bell  <http://orcid.org/0000-0003-1935-7627>
 S. Taylor  <http://orcid.org/0000-0002-4703-7885>
 R. M. Islam  <http://orcid.org/0000-0002-0889-8658>

参考文献

- Nichols E, Abd-Allah F, Abdoli A, et al. Global mortality from dementia: application of a new method and results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Alzheimers Dement* (NY). 2021;7(1):e12200.
- Tisher A, Salardini A. A comprehensive update on treatment of dementia. *Semin Neurol*. 2019;39(2):167–178.
- Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, et al. Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*. 2000;54(11):2072–2077.
- Zonderman AB. Predicting Alzheimer's disease in the Baltimore longitudinal study of aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005;18(4):192–195.
- Pike CJ, Carroll JC, Rosario ER, et al. Protective actions of sex steroid hormones in alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2009;30(2):239–258.
- Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*. 1987;325(6106):733–736.
- Yao M, Nguyen TV, Rosario ER, et al. Androgens regulate neprilysin expression: role in reducing beta-amyloid levels. *J Neurochem*. 2008;105(6):2477–2488.
- Drake EB, Henderson VW, Stanczyk FZ, et al. Associations between circulating sex steroid hormones and cognition in normal elderly women [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Neurology*. 2000;54(3):599–603.
- Wolf OT, Kirschbaum C. Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. *Horm Behav*. 2002;41(3):259–266.
- Lv W, Du N, Liu Y, et al. Low testosterone level and risk of Alzheimer's disease in the elderly men: a systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol*. 2016;53(4):2679–2684.
- Davis SR, Jane F, Robinson PJ, et al. Transdermal testosterone improves verbal learning and memory in postmenopausal women not on oestrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(4):621–628.
- Shah S, Bell RJ, Savage G, et al. Testosterone aromatization and cognition in women: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2006;13(4):600–608.
- Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):754–766.
- Davis SR, Bell RJ, Robinson PJ, et al. Testosterone and estrone increase from the age of 70 years: findings from the sex hormones in older women study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):6291–6300.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1):1–11.
- Hoy D, Brooks P, Woolf A, et al. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):934–939.
- Aromataris E, Fernandez RS, Godfrey C, et al. Methodology for JBI umbrella reviews. *Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2014 edition / Supplement* (pp. 1-34). Australia: The Joanna Briggs Institute; 2014.
- Dong X, Jiang H, Li S, et al. Low serum testosterone concentrations are associated with poor cognitive performance in older men but not women. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:712237.
- Yaffe K, Lui LY, Grady D, et al. Cognitive decline in women in relation to non-protein-bound oestradiol concentrations. *Lancet*. 2000;356(9231):708–712.
- Henderson VW, St. John JA, Hodis HN, et al. Cognition, mood, and physiological concentrations of sex hormones in the early and late postmenopause. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(50):20290–20295.
- Koyama AK, Tworoger SS, Eliassen AH, et al. Endogenous sex hormones and cognitive function in older women [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Alzheimers Dement*. 2016;12(7):758–765.
- Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. Cognitive function and endogenous sex hormones in older women [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(11):1289–1293.
- Ryan J, Stanczyk FZ, Dennerstein L, et al. Hormone levels and cognitive function in postmenopausal midlife women. *Neurobiol Aging*. 2012;33(7):1138–1147.
- Bojar I, Pinkas J, Gujski M, et al. Postmenopausal cognitive changes and androgen levels in the context of apolipoprotein E polymorphism. *Arch Med Sci*. 2017;13(5):1148–1159.
- Fukai S, Akishita M, Yamada S, et al. Association of plasma sex hormone levels with functional decline in elderly men and women [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Geriatr Gerontol Int*. 2009;9(3):282–289.
- Hogervorst E, Matthews FE, Brayne C. Are optimal levels of testosterone associated with better cognitive function in healthy older women and men? *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(10):1145–1152.
- Cunningham CJ, Sinnott M, Denihan A, et al. Endogenous sex hormone levels in postmenopausal women with Alzheimer's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1099–1103.
- Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):405–413.
- Kiely KM. Cognitive function. In: Michalos AC, editor. *Encyclopedia of quality of life and well-being research*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. p. 974–978.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–198.

- [31] Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40(9):922–935.
- [32] Palmqvist S, Hansson O, Minthon L, et al. Practical suggestions on how to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease with common cognitive tests. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009;24(12):1405–1412.
- [33] Jefferson AL, Cosentino SA, Ball SK, et al. Errors produced on the mini-mental state examination and neuropsychological test performance in Alzheimer's disease, ischemic vascular dementia, and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(3):311–320.
- [34] Ala TA, Hughes LF, Kyrouac GA, et al. The Mini-Mental State exam may help in the differentiation of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17(6):503–509.
- [35] Bojar I, Owoc J, Raczkiwicz D, et al. Postmenopausal cognitive deficit in relation to androgens' level as well as apolipoprotein E polymorphism. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016;24(3):S143–S144.
- [36] Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IH, et al. Predictive value of APOE-ε4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(10):1149–1156.
- [37] Boss L, Kang DH, Marcus M, et al. Endogenous sex hormones and cognitive function in older adults: a systematic review. *West J Nurs Res.* 2014;36(3):388–426.
- [38] Hogervorst E, Bandelow S, Moffat S. Increasing testosterone levels and effects on cognitive functions in elderly men and women: a review. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2005;4(5):531–540.
- [39] Ma LH, Lin GZ, Wang M. Association between estrogen and female patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2017;10(1):135–141.
- [40] Xu J, Xia LL, Song N, et al. Testosterone, estradiol, and sex hormone-binding globulin in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(3):215–222.
- [41] Somboonporn W, Davis S, Seif MW, et al. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD004509.
- [42] Mezzullo M, Fazzini A, Gambineri A, et al. Parallel diurnal fluctuation of testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone and 17OHprogesterone as assessed in serum and saliva: validation of a novel liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for salivary steroid profiling. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(9):1315–1323.

文后点评

这是一篇研究社区绝经后女性内源性睾酮与认知能力关系的系统评价。纳入了6项横断面研究数据、7项纵向研究数据和1项病例对照研究数据。然而由于研究人群、统计分析方法、激素检测方法、认知能力评价方法的差异，导致无法进行Meta分析，仅进行了描述性地综述和总结。

研究总睾酮与认知能力之间关联的数据包括6项横断面数据、5项纵向数据和1项病例对照数据。纳入的大多数研究数据均未发现血清总睾酮浓度与认知能力之间存在关联，但3项研究数据（2项横断面数据、1项纵向数据）发现睾酮与认知能力之间存在反向关联，2项研究数据（1项横断面数据、1项纵向数据）发现它们之间存在正相关。Ryan等报告了总睾酮与13项认知测试中的两项（瞬时记忆和延迟记忆）存在反向关联。Barrett-Connor和Goodman-Gruen报告了睾酮与总体认知（MMSE）之间存在正相关，并对年龄和受教育程度进行了调整，但与其他任何特定的认知能力测试无关。

2项研究评估了游离睾酮与认知能力之间的横断面关联，2项研究使用一系列工具评估了游离睾酮与认知之间横向和纵向的关联。一项针对健康绝经女性的纵向研究中，研究人群为平均年龄60岁、平均绝经后7年的健康女性，该研究排除了激素治疗的使用者，参与者分别在两年内进行了两次全面的神经心理测试，结果报告游离睾酮与瞬时记忆和延迟记忆的改善之间存在反向的纵向联系。

纳入的大多数研究的主要局限性在于睾酮的测量方法不够精确。8项研究采用免疫分析法测定睾酮，1项研究采用液相色谱-串联质谱法（LC-MS/MS）测定，1项研究未说明方法学。不同研究的认知能力测试方法亦存在差异。11个不同的认知领域由37种不同的工具进行测试。由于睾酮测量的不精确性和纳入研究方法学的异质性，这篇系统综述的结论为：绝经后女性总睾酮和游离睾酮与认知之间的关系仍不确定。未来针对这一问题的研究必须采用精确的睾酮测量方法、全面的认知能力测试以及谨慎考虑研究样本的代表性和样本量大小。

（中山大学孙逸仙纪念医院 谢梅青）

综述

睾酮对女性的影响：利或弊？

Testosterone for women: certainties and uncertainties

S. R. Davis^{a,b} 

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

^bDepartment of Endocrinology and Diabetes, Alfred Health, Melbourne, VIC, Australia

西安交通大学第一附属医院 王新颖 译 吕淑兰 校

摘要

关于睾酮对女性的临床影响，已从高雄激素领域延伸到睾酮生理作用及不足后的替代作用。本文不是对大量文献的综述，而是总结作者在大会报告中有关雄激素的重点内容，希望提供指导性信息，但是并非结论性观点。

ARTICLE HISTORY

Received 20 October 2022
Accepted 3 November 2022
Published online 5 December 2022

关键词

睾酮；雄激素治疗；
激素治疗

本综述于2022年10月在葡萄牙里斯本举行的第18届IMS世界大会上作为全体会议文件发表。

历史回顾

在古希腊神话中，大地之母盖娅派她的儿子克洛诺斯（罗马神话中的萨杜恩即农业之神）用一把弯刀去阉割他的父亲天神乌拉诺斯，被割掉的乌拉诺斯的睾丸掉入了大海，随即掀起巨大的浪花，在浪花中诞生了阿芙罗狄忒（阿芙是泡沫的意思，而阿芙罗狄忒也就是罗马神话中的维纳斯）。因此，代表了美丽爱情与青春永恒的女神诞生于没有与卵子进行受精的睾丸，由此创造了睾丸/睾酮与生殖之间的首次联系。

直到许多世纪后，人们才发现了性激素睾酮。首先，1931年Butenandt从柏林15 000 L警察的尿液中分离出了雄性甾酮^[1]。随后1935年，Ernst Laqueur从100 kg公牛睾丸中提取出了睾酮^[2]。20世纪40年代末，结晶睾酮丸问世^[3]，50年代末，又有庚酸睾酮丸问世^[4]。Robert Greenblatt开创了应用睾丸激素治疗女性的先河。1943年，Greenblatt提出了这样的假设：“在某些妇科疾病的治疗中，使用所谓的‘男性’激素可能看似矛盾，但确有生理意义^[5]。”

睾酮在女性中的早期治疗应用

令人惊讶的是，睾酮最早的应用之一是治疗绝经后女性的外阴阴道萎缩症状。Greenblatt报道了19~53岁、卵巢切除和绝经后女性使用睾酮治疗的研究^[5]显示，“在卵巢切

除的两名更年期患者中，使用大剂量（400 mg）雄激素，提示丙酸睾酮具有雌激素效应”^[5]。他还描述到患者的食欲和总体幸福感有所改善^[5]。1950年，Salinger报告了睾丸激素颗粒治疗对阴道上皮细胞的增殖作用^[6]。他的研究表明，12名年龄为54~85岁、患有萎缩性阴道炎的绝经后女性，肌肉注射总量50 mg的睾酮，可使其阴道组织恢复至绝经前水平，即阴道表层上皮细胞增加，大型嗜糖细胞数量增多^[6]。

直至1981年，有关用睾酮颗粒治疗绝经后女性的研究才发表。一个英国研究小组报告了皮下埋植100 mg或50 mg雌二醇，或50 mg雌二醇+100 mg睾酮，或200 mg睾酮的女性的血液激素水平^[7]。在开放式治疗研究中，有几项研究报道了雌激素和睾酮联合植入对绝经后女性的临床效果，表现在血管舒缩症状、抑郁和性欲的改善^[8-10]。毫无意外的是，研究表明当治疗停止时，症状则会再次出现^[9]。1995年发表了第一项关于单独植入雌二醇与雌二醇+睾酮埋植效果比较的随机对照研究^[11]。研究表明，在统计学意义上，加用睾酮相比于单独补充雌二醇会显著改善性功能，而对身体成分或血脂水平没有明显的不利影响^[11,12]。

该领域的另一个重大研究成果是美国科技公司在20世纪90年代开发了首个用于女性的睾酮透皮贴剂。宝洁公司随后在他们的研究中使用睾酮药物来治疗绝经后女性性欲低下的问题。首项安慰剂对照研究检验了两种不同剂量的透皮贴剂效果^[13]。这些早期的研究都是在使用“女性雄激

素缺乏”这一术语时进行的,而其定义完全是基于专家的假设意见^[14]。

Shifren等^[13]的研究提供了研究方案的基础,该研究应用每天释放300 μg睾酮的透皮贴剂,治疗已经接受口服雌激素治疗的卵巢切除后女性的性欲低下问题^[15,16]。随后,这项研究扩大到包括接受经皮雌二醇^[17]治疗的绝经后女性、自然绝经女性^[18,19]和未同时接受雌激素治疗的女性^[20]。

女性的睾丸激素分泌情况

当“雄激素缺乏综合征”这一术语被接受时^[14],女性体内睾酮的生理学机制仍然不确定,并且没有根据年龄或绝经状态对应的血浆浓度参考范围标准。据了解,女性体内循环中的睾酮来自卵巢的直接分泌,以及由其前体脱氢表雄酮和雄烯二酮经外周产生^[21]。人们还认识到,绝经后血液循环中的睾酮,主要由外周组织中的肾上腺脱氢表雄酮和雄烯二酮生物合成的^[22]。

Zumoff等率先证明20至40岁之间女性血液中睾酮浓度下降,估计下降约50%^[23]。一项基于澳大利亚社区的大型研究首次提供了按年龄划分的女性睾酮参考范围^[24]。Davison等报告血清睾酮浓度在18至62岁之间下降了大约55%,但没有与自然绝经相关的急剧变化^[24]。Burger等也报道了绝经对血液睾酮浓度没有任何影响^[25]。Davison等还注意到,从62岁起女性的血液睾酮浓度明显增加^[24],Cappola等注意到老年绝经后女性的睾酮水平具有相似的变化趋势,即随着年龄的增长而明显增加^[26]。然而,所有上述研究均是通过免疫法测定睾酮水平,会受到与其他类固醇(如脱氢表雄酮、孕激素等)激素交叉反应的影响^[27]。即使是最新用于测量睾酮的免疫分析法,其检测限度也高于健康女性的浓度,并且在低水平女性范围内表现出较差的精确度^[28,29]。相比之下,使用液相、气相色谱串联质谱法(liquid and gas chromatography tandem mass spectrometry, LCMS)可以精确量化女性体内低浓度的睾酮水平^[30]。因此,LCMS被视为临床研究中测量性激素和测量睾酮的金标准^[30]。

Haring等报告了基于社区人群,通过LCMS测定的血液睾酮浓度^[31]。Haring等从研究中排除了使用已知影响睾酮浓度药物的女性,但并没有考虑月经周期不同时间段的影响或月经失调的女性(例如患有多囊卵巢综合征的女性)。尽管如此,正如之前报道的那样,他们报告睾酮随着年龄的增长而下降^[31],这些数据还表明,在60岁以后,睾酮浓度可能会略有增加^[31]。Skiba等使用LCMS检测了

588名月经正常、且未使用已知影响睾酮浓度药物的女性睾酮水平^[32]。结果证明,与月经周期卵泡期相比,中期和黄体期的睾酮浓度中位值更高,在调整月经周期不同时间段和体质指数(body mass index, BMI)后,18至40岁之间的睾酮浓度中位值下降了约25%^[32]。使用相同的LCMS分析,Davis等发现70~94岁女性的睾酮浓度中位值与绝经前月经正常女性的相似^[33],且70岁以上女性的浓度往往略有上升^[33,34]。综上所述,我们可以确定,育龄期女性血液中的睾酮浓度会随年龄增长而下降,不会随自然绝经而变化,女性睾酮水平似乎从大约80岁开始增加,除非在一些特殊情况下可能会出现得更早。

观察性证据表明:女性血液中睾酮浓度与良好的临床效果呈正相关

丹麦的一项横断面研究表明,对于绝经前女性,LCMS测量的睾酮水平与未使用激素避孕的45岁以下女性的性欲呈正相关^[35]。然而,这项研究没有对其他可能影响性功能的因素进行调整。Zheng等探索了通过LCMS测量的睾酮与绝经前月经正常女性性功能的几个方面之间的关联(这些女性未使用任何已知影响睾酮血液水平的药物)^[36]。在对年龄、BMI、吸烟、性伴侣状况、产次、月经周期和精神类药物使用情况进行调整后,提示睾酮与性欲或性唤醒无关,但与性高潮和性自我感觉有关,并解释了这些因素中每个方面仅1%的变异^[36]。在另一项研究中,血液中雄烯二酮水平(而非睾酮)与绝经前女性自我报告的面部和体毛生长有关^[37]。在绝经后女性中,两项流行病学研究未发现睾酮与性欲相关,一项使用免疫法测定睾酮水平^[38],另一项则使用LCMS^[35]。

已证实睾酮与良好的血管内皮功能相关^[39],是绝经后女性的一种急性血管扩张剂^[40]。在年龄≥70岁、既往未发生缺血性心血管事件的女性中,在中位随访4.4年期间,结果提示睾酮水平低的女性发生缺血性心血管事件的可能性约为2倍^[41]。在年龄≥65岁的女性中,较高的内源性睾酮与较高的椎骨和髌部骨密度显著相关^[42],髌部骨折的可能性较低,且与雌二醇和性激素结合球蛋白无关^[43]。

虽然具有挑战性,但观察结果应该被认为是假设生成的,而非确定性结论。观察到的一些因素与睾酮的关联可能是由于反向因果关系,尽管大多数研究调整了潜在的混杂因素,但不能排除残留混杂。目前也不确定血液中的睾酮浓度是否对组织产生有意义的影响。

睾酮治疗的获益和风险

一项系统综述和Meta分析的文献报道了睾酮在女性中的随机临床试验结果,该试验持续时间至少3个月,采用盲法对照,全面总结了睾酮治疗的获益和风险证据^[44]。这项工作也为一些国际社会认可的关于女性使用睾酮的共识声明等提供了理论基础^[45]。主要发现是,目前女性睾酮治疗的唯一循证指征是导致女性非常痛苦的绝经后性欲低下(性欲减退功能障碍)^[45]。

针对现有临床试验证据的Meta分析并未显示出睾酮全身治疗对其他症状的获益,特别是情绪低落、抑郁、认知功能、骨密度或肌肉力量等^[44]。值得注意的是,迄今为止对肌肉骨骼健康和认知的研究规模较小,而且许多研究持续时间较短^[44]。此外,对认知表现和肌肉功能的研究使用了多种不同的临床测量方法,限制了Meta分析。因此,这些研究的结果尚无定论,需要更大规模、更长时间的研究进一步探索^[44]。

继Greenblatt和Salinger的早期著作之后^[5,6],有关阴道内睾酮(intra-vaginal testosterone, IVT)的近期临床试验报告表明,接受芳香化酶抑制剂治疗的乳腺癌女性外阴阴道萎缩症状得到缓解^[46-48]。此外,大多数研究结果的解释受到其开放标签研究设计和使用超生理剂量的睾酮导致全身吸收的限制^[49]。一项针对44名接受芳香化酶抑制剂治疗的女性进行的IVT双盲、随机、安慰剂对照试验发现,IVT对于外阴阴道症状的改善明显优于安慰剂组,阴道干涩和性交困难显著减少,性满意度和反应性显著改善^[50]。后续仍需要进行更大规模的IVT临床试验。

关于安全性,现有数据表明,经皮睾酮疗法会使血液中的睾酮浓度接近绝经前女性水平,可能会导致痤疮和毛发发生增加,但不会产生其他雄激素效应^[44]。长达2年的治疗未发生严重不良事件^[44],但需要注意的是临床试验通常排除了心血管疾病风险增加的女性和既往患有癌症的女性^[45]。

结论

睾酮是女性体内必需的一种性激素。它在卵泡发生和生殖方面具有关键作用,本文未对此进行讨论。目前接受的睾酮治疗适应证是绝经后女性性欲减退功能障碍,用于绝经前女性和原发性卵巢功能不全女性的数据很少。睾酮疗法在保持肌肉骨骼、心血管和认知健康以及治疗外阴阴道萎缩方面的作用仍不确定,有必要进一步研究睾酮对性欲减退功能障碍以外的影响。

Potential conflict of interest S.R.D. has been paid for developing and delivering educational presentations for Besins Healthcare, BioFemme, Biosynt and Abbott; has been on Advisory Boards for Astellas Pharma, Theramex, Mayne Pharma, Gedeon Richter and Roche Diagnostics; has been a consultant to Lawley Pharmaceuticals and Que Oncology; and has received has received institutional research funding from Que Oncology and Ovocario.

Source of funding S.R.D. is an Australian NHMRC Senior Principal Research Fellow [Grant 1135843].

ORCID

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

参考文献

- [1] Butenandt A. The chemical investigation of the sex hormone. *Z Angew Chem*. 1931;44(46):905–908.
- [2] David K, Dingemanse E, Freud J, et al. Uber krystallinisches mannliches Hormon aus Hoden (Testosteron) wirksamer als aus harn oder aus Cholesterin bereitetes Androsteron. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*. 1935;233(5–6):281–283.
- [3] Nieschlag E, Nieschlag S. Testosterone deficiency: a historical perspective. *Asian J Androl*. 2014;16(2):161–168.
- [4] Junkmann K. Long-acting steroids in reproduction. *Recent Prog Horm Res*. 1957;13:389–419. discussion -28.
- [5] Greenblatt RB. Testosterone propionate pellet implanation in gynec disorders. *JAMA*. 1943;121(1):17–24.
- [6] Salinger SL. Proliferative effect of testosterone propionate on human vaginal epithelium. *Acta Endocrinol*. 1950;4(3):265–284.
- [7] Barton DL, Pugh SL, Ganz PA, et al. Randomized controlled phase II evaluation of two dose levels of bupropion versus placebo for sexual desire in female cancer survivors: NRG-CC004. *J Clin Oncol*. 2022;40(4):324–334.
- [8] Cardozo L, Gibb DM, Tuck SM, et al. The effects of subcutaneous hormone implants during the climacteric. *Maturitas*. 1984;5(3):177–184.
- [9] Brincat M, Magos A, Studd JW, et al. Subcutaneous hormone implants for the control of climacteric symptoms: a prospective study. *Lancet*. 1984;1(8367):16–18.
- [10] Burger HG, Hailes J, Menelaus M, et al. The management of persistent symptoms with estradiol-testosterone implants: clinical, lipid and hormonal results. *Maturitas*. 1984;6(4):351–358.
- [11] Davis SR, McCloud PI, Strauss BJG, et al. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas*. 1995;21(3):227–236.
- [12] Davis SR, Walker KZ, Strauss BJ. Effects of estradiol with and without testosterone on body composition and relationships with lipids in post-menopausal women. *Menopause*. 2000;7:395–401.
- [13] Shifren JL, Braunstein G, Simon J, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med*. 2000;343(10):682–688.
- [14] Bachmann GA, Bancroft J, Braunstein G, et al. Female androgen insufficiency: the princeton consensus statement on definition, classification and assessment. *Fertil Steril*. 2002;77(4):660–665.
- [15] Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2005;105(5 Pt 1):944–952.
- [16] Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5226–5233.

- [17] Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RHW, et al. The efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, Placebo-Controlled trial. *Menopause*. 2006;13(3):387–396.
- [18] 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(5):770–779.
- [19] Panay N, Al-Azzawi F, Bouchard C, et al. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric*. 2010;13(2):121–131.
- [20] 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(19):2005–2017.
- [21] Labrie F. Intracrinology. *Mol Cell Endocrinol*. 1991;78(3):C113–C118.
- [22] Labrie F. Extragonadal synthesis of sex steroids: intracrinology. *Ann Endocrinol*. 2003;64(2):95–107.
- [23] Zumoff B, Strain GW, Miller LK, et al. Twenty-four hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(4):1429–1430.
- [24] Davison SL, Bell R, Donath S, et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3847–3853.
- [25] Burger HG, Dudley EC, Cui J, et al. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2832–2838.
- [26] Cappola AR, Ratcliffe SJ, Bhasin S, et al. Determinants of serum total and free testosterone levels in women over the age of 65 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):509–516.
- [27] Benton SC, Nuttall M, Nardo L, et al. Measured dehydroepiandrosterone sulfate positively influences testosterone measurement in unextracted female serum: comparison of 2 immunoassays with testosterone measured by LC-MS. *Clin Chem*. 2011;57(7):1074–1075.
- [28] Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an endocrine society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):405–413.
- [29] Debeljak Z, Markovic I, Pavela J, et al. Analytical bias of automated immunoassays for six serum steroid hormones assessed by LC-MS/MS. *Biochem Med*. 2020;30(3):030701.
- [30] Rosner W, Vesper H. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4542–4548.
- [31] 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(2):408–415.
- [32] Skiba MA, Bell RJ, Islam RM, et al. Androgens during the reproductive years, what's normal for women? *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5382–5392.
- [33] Davis SR, Bell RJ, Robinson PJ, et al. Testosterone and estrone increase from the age of 70 years; findings from the sex hormones in older women study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):6291–6300.
- [34] Islam RM, Bell RJ, Handelsman DJ, et al. Longitudinal changes over three years in sex steroid hormone levels in women aged 70 years and over. *Clin Endocrinol*. 2021;94(3):443–448.
- [35] Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, et al. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med*. 2014;12(2):358–373.
- [36] Zheng J, Islam RM, Skiba MA, et al. Associations between androgens and sexual function in premenopausal women: a cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(8):693–702.
- [37] Skiba MA, Bell RJ, Islam RM, et al. Distribution of body hair in young Australian women and associations with serum androgen concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):1186–1195.
- [38] Davis SR, Davison SL, Donath S, et al. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA*. 2005;294(1):91–96.
- [39] Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H, et al. Parental testosterone improves endothelium-dependent and independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):158–161.
- [40] Davison S, Thippawong J, Blanchard J, et al. Pharmacokinetics and acute safety of inhaled testosterone in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(2):177–184.
- [41] Islam RM, Bell RJ, Handelsman DJ, et al. Associations between blood sex steroid concentrations and risk of major adverse cardiovascular events in healthy older women in Australia: a prospective cohort substudy of the ASPREE trial. *Lancet Healthy Longev*. 2022;3(2):e109–e18.
- [42] 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(4):989–996.
- [43] 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(5):1796–1803.
- [44] Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):754–766.
- [45] Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric*. 2019;22(5):429–434.
- [46] Melisko ME, Goldman ME, Hwang J, et al. Vaginal testosterone cream vs estradiol vaginal ring for vaginal dryness or decreased libido in women receiving aromatase inhibitors for Early-Stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(3):313–319.
- [47] Witherby S, Johnson J, Demers L, et al. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist*. 2011;16(4):424–431.
- [48] Apperloo M, Midden M, van der Stege J, et al. Vaginal application of testosterone: a study on pharmacokinetics and the sexual response in healthy volunteers. *J Sex Med*. 2006;3(3):541–549.
- [49] Bell RJ, Rizvi F, Islam MR, et al. A systematic review of intra-vaginal testosterone for the treatment of vulvo-vaginal atrophy. *Menopause*. 2018;25(6):704–709.
- [50] Davis SR, Robinson PJ, Jane F, et al. Intravaginal testosterone improves sexual satisfaction and vaginal symptoms associated with aromatase inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4146–4154.

文后点评

雌激素和孕激素对女性诚然非常重要,但是,适量的雄激素对她们也很有益。以往,人们更多地关注高雄激素血症对女性的影响(如多囊卵巢综合征),而今,睾酮对女性的生理作用及其临床影响也逐渐受到广泛热议。古希腊神话对睾丸/睾酮神秘而浪漫的描述,加之雄激素因微量检测的困难,开启了研究者们饶有兴趣的临床研究。

女性体内的睾酮主要来自卵巢的分泌,以及脱氢表雄酮和雄烯二酮的转化。绝经后女性的睾酮,主要由肾上腺产生的脱氢表雄酮和雄烯二酮转化而来。睾酮的测定受其分泌量少的影响较大,所以检测方法很重要。目前,LCMS被公认为临床研究中检测性激素和睾酮的金标准。女性一生的睾酮水平具有一定的变化趋势,即育龄期女性血睾酮水平会随着年龄的增长而下降,且不受绝经的影响,大约80岁以后会有一定程度的增加。

睾酮最早应用的临床适应证是绝经后女性的外阴阴道萎缩症状,研究结果显示睾酮联合雌激素治疗对绝经后女性的血管舒缩症状、抑郁和性欲均有明显的改善,但治疗停止后,症状会再次出现。更多观察性研究表明,女性的睾酮水平与良好的临床效果有关,其中包含性功能的改善、缺血性心血管事件发生率降低及骨密度增加等。但是,系统性Meta分析结果认为,女性睾酮治疗的唯一循证指征是绝经后女性性欲减退功能障碍,而对于肌肉骨骼健康、心血管、认知健康、外阴阴道萎缩症状改善等领域尚缺乏强有力的循证证据,这也为未来更多的临床研究指明了方向。

睾酮是女性体内必需的一种性激素。雄激素水平的高低会对女性产生一些影响,恰当的雄激素治疗很有必要。但是,雄激素治疗的利弊还需要大量的临床研究提供强有力的循证证据,为患者临床用药提供理论依据。



(西安交通大学第一附属医院 吕淑兰)



论著

绝经激素治疗对绝经后女性情绪障碍的影响

Impacts of menopause hormone therapy on mood disorders among postmenopausal women

P. Feng^{a*}, L. Lin^{b*}, Y. Wang^a , L. Chen^c, J. Min^d, Y. Xie^a, M. Liu^a, S. Wei^e, S. Lin^a and Q. Yu^a 

^aDepartment of Obstetrics and Gynecology, National Clinical Research Center for Obstetric & Gynecologic Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, China; ^bDepartment of Obstetrics and Gynecology, the Maternal & Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guangxi, China; ^cDivision of Prevention and Community Health, Fuwai Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China; ^dBeijing Municipal Key Laboratory of Child Development and Nutriomics, Capital Institute of Pediatrics, Beijing, China; ^eDepartment of Obstetrics and Gynecology, Fangchenggang Maternal and Child Health Care Hospital, Guangxi, China

中国医学科学院北京协和医院 冯鹏辉 译 郁琦 校

摘要

目的: 本研究旨在探讨绝经激素治疗 (menopause hormone therapy, MHT) 对绝经后女性情绪障碍的调节作用。

方法: 这项横断面研究招募了绝经后女性, 包括MHT管理3年以上的用药组女性和非MHT健康对照组。所有参与者都被要求完成流行病学研究中心抑郁量表 (Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CES-D) 和广泛性焦虑障碍筛查量表 (Generalized Anxiety Disorder Screener, GAD-7) 问卷, 以评估她们的抑郁和焦虑状态。

结果: 根据绝经年龄和绝经年限配对的倾向评分匹配分析, 确定两组共230例。我们发现MHT在绝经后女性的抑郁状态中起到了正向调节作用。在CES-D问卷的4个因素中, 我们的数据表明两组之间的差异主要体现在抑郁情绪和躯体症状或活动迟缓两个方面。MHT主要参与改善超重女性的抑郁状态。然而, 我们并没有观察到MHT对焦虑的调节有实质性的作用。

结论: 绝经后女性特别是超重人群应用MHT后抑郁状态有所改善, 但焦虑状况并未得到改善。

ARTICLE HISTORY

Received 14 August 2021
Revised 2 December 2021
Accepted 29 December 2021
Published online 1 October 2022



关键词


绝经激素治疗; 绝经管理; 情绪; 横断面研究; 绝经后女性

引言

绝经是女性的自然生理过程。从围绝经期开始, 性激素的变化使得女性开始承受异常子宫出血、更年期症状、泌尿生殖道萎缩症状及老年代谢性疾病等一系列问题, 这些严重影响了女性身体健康及生活质量^[1]。女性在性激素波动明显的时期, 如经前期和围绝经期更容易出现情绪障碍^[2]。此外, 女性比男性患情绪障碍的概率更高^[3]。情绪障碍最主要的两种形式包括焦虑和抑郁。在各种更年期症状相互影响下, 女性更容易出现情绪问题, 这些问题可能更严重、复发风险更高^[4,5]。例如, 与育龄期相比, 绝经过渡期患者出现情绪障碍的可能性高出2~4倍^[6]。抑郁症一直被世界卫生组织视为2030年疾病负担的三大主要

原因之一^[7], 女性抑郁症的危险因素不同于男性, 感知健康状况不佳和肥胖是其危险因素^[8]。情绪障碍会加重影响绝经过渡期及绝经早期女性的生活质量。在中国, 北京协和医院第一个针对中年女性老龄化纵向队列 (the Peking Union Medical College Hospital Aging Longitudinal Cohort of Women in Midlife, PALM) 研究的数据分析得出: 抑郁症状比焦虑症状更加常见。抑郁症状的患病率从绝经过渡期到绝经早期逐步递增。焦虑症状的患病率虽然在绝经过渡期到绝经早期也有小幅度增加, 但是变化并不明显^[9]。另一项来自中国上海的针对绝经过渡期人群进行的横断面研究表明抑郁和焦虑的发病率与PALM队列研究的结论基本相符^[10]。全国女性健康研究 (the Study of

CONTACT Qi Yu  yuqi2008001@sina.com  Department of Obstetrics and Gynecology, National Clinical Research Center for Obstetric & Gynecologic Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, China
*These authors contributed equally.

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

This article has been republished with minor changes. These changes do not impact the academic content of the article.

Women's Health Across the Nation, SWAN) 是一项关于卵巢老化的大型纵向、多种族、社区研究,其结果表明,抑郁在绝经过渡期和绝经后普遍存在^[6]。

近期一项包含172名参与者的研究发现,12个月绝经激素治疗(menopause hormone therapy, MHT) 干预措施能有效地预防绝经过渡期和绝经早期的抑郁症状,既往也有证据支持雌激素补充可以直接或间接改善抑郁状态^[11,12]。焦虑被定义为对未来威胁的预期或对日常生活中多种情况的担忧^[13]。目前关于MHT对于焦虑的影响结论并不一致。Kronos早期雌激素预防研究-认知和情感研究KEEPS-cog临床研究(Kronos Early Estrogen Prevention Cognitive and Affective Ancillary Study) 是一项探索MHT对于绝经后女性情绪影响的临床研究。研究者发现经过48个月的治疗后女性的抑郁和焦虑症状得到了改善^[14]。而另外一项研究观察6个月后却发现MHT对焦虑影响无明显改善^[15]。中国开展MHT已有20余年的时间^[16],目前大多数研究在观察雌激素对于改善绝经过渡期及绝经早期情绪影响。然后,中国尚缺乏足够的研究阐释绝经后长期进行MHT管理对情绪的调节作用。

因此,在这项研究中,我们纳入了有或无MHT平均用药时间超过3年的绝经后女性人群,进行了关于焦虑和抑郁的问卷调查,并采用广义线性回归模型(generalized linear regression model, GLM) 和倾向评分匹配(propensity score matching, PSM) 等综合分析方法进行评价。进一步探究MHT对绝经后女性情绪障碍的调控作用。

方法

研究设计

本研究的参与者来源于2019年1月至2021年6月门诊接受MHT管理的绝经后女性定期体检时志愿招募。入选标准:符合生殖衰老分期系统(Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW) +10分期绝经后期+1C阶段及之后阶段女性^[17];绝经后接受MHT治疗超过3年;MHT方案符合指南规范,而且经过两名妇科内分泌专家审核。排除标准包括近半年服用精神类药物;无重大疾病影响日常生活。无MHT的对照病例主要由用药组成员推荐(推荐符合绝经年龄、居住地点及受教育程度相似的人),其绝经时间符合前述要求。

方案制定遵循了2016年国际绝经学会(International Menopause Society, IMS) 共识^[18]及中国内地绝经管理及绝经激素治疗指南的原则,每位绝经后女性根据年龄及每年

体检结果制定个性化用药方案,并根据有无子宫选择是否加用孕激素,近10年加用口服天然孕激素,如微粒化黄体酮和地屈孕酮。用药组纳入的115名患者有1/3的用药时长超过10年,目前大多数接受经皮雌激素治疗。同时,为绝经5~10年的女性安排了替勃龙、普乐可复(戊酸雌二醇片0.5~1 mg/d) 或经皮雌激素(每天0.5~1卡尺) 治疗。在绝经时间少于5年的女性组中,对绝经年龄小于平均水平的女性使用戊酸雌二醇片(2 mg) 和Femoston(雌二醇片/雌二醇和地屈孕酮片复合剂,2 mg/10 mg);相反,其余患者(译者注:绝经年龄大于平均绝经年龄) 采用序贯激素替代方案治疗1~2年后改用连续激素替代方案。

本研究的研究方案已经通过北京协和医院伦理委员会审查和批准,伦理审查编号:S-K1525。完成及提交问卷表明参与者同意参与本研究,答题过程中无论任何原因,均可无条件终止答题。我们的调查问卷由流行病学研究中心抑郁量表(Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CES-D)^[19]和广泛性焦虑障碍筛查量表(Generalized Anxiety Disorder Screener, GAD-7)^[20]的27个条目组成。问卷内容还包括了年龄、受教育程度、绝经年龄、MHT时长以及其他相关个人信息。为了更好验证问卷的完整性和结构性,我们经过两位妇科内分泌专家进行审核后,邀请10名绝经后女性(5名接受MHT治疗的绝经后女性,5名非MHT的绝经后女性) 进行预调查。

CES-D问卷用于识别普通人群中的抑郁状况。近些年被广泛用于评估绝经过渡期与抑郁障碍之间的关系^[21]。该问卷已由中国科学院心理健康研究所研究小组对中国21个省的16 047名受试者(年龄范围11~100岁) 进行了验证,证明了CES-D问卷适用于所有年龄,具有良好的信度和效度^[22]。CES-D的20个项目用于评估过去7天内各种症状和行为出现的频率。主要指标为总分。其中总分 ≤ 15 分为无抑郁症状,16~19分为可能有抑郁症状, ≥ 20 分为有抑郁症状。GAD-7问卷调查是目前临床实践中使用最广泛的焦虑自评量表之一^[23],GAD-7主要询问在过去的2周内受访者被每个症状困扰的情况。其中总分0~4分为正常,总分5~9分轻度焦虑(可以自我调节),总分10~14分为中度焦虑(无法自我调节,需要就诊接受医生帮助),15~21分重度焦虑(建议正规精神心理专科就诊)。体质指数(body mass index, BMI) 根据中华人民共和国卫生部疾病预防控制司标准分为BMI < 24 kg/m²(非超重人群) 和BMI ≥ 24 kg/m²(超重人群)^[24]。

数据收集

采用在线问卷系统 (<https://www.wjx.cn/>) 来协助完成调查, 以确保问卷的完整性, 问卷可在所有问题完成后提交。此外, 数据是自动提取的, 从而避免输入错误。值得一提的是, 无纸化调查问卷对避免纸张浪费有很大帮助。在整个过程中, 两名研究人员负责检查所有收集到的信息的可靠性和完整性。在接下来的分析中, 利用PSM分析^[25]以1:1的比例匹配MHT组和非MHT组之间的绝经年龄和绝经年限来减少偏倚。

统计分析

采用PASS软件 (version 11.0; NCSS Statistical Software) 计算两组所需的合适样本量 ($\alpha=0.05$, $\beta=0.20$, 统计检验效能=0.80), 用药组 and 对照组之间比例为1:1, 可能的无效问卷率为5%。数据采用SPSS统计软件进行统计分析。Shapiro-Wilk检验用于正态分布的估计。对于分类变量, 数据以数量 (百分比) 表示; 对于连续变量, 数据以均值±标准差或中位值 (四分位距) 表示。采用*t*检验或Mann-Whitney *U*检验及卡方检验进行两组间比较。同时, 通过调整年龄、受教育程度、BMI、绝经年龄和绝经年限等不同混杂因素, 利用GLM分析建立了3个回归模型, 以进一步证实MHT对情绪障碍的影响。 $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

结果

所有受试者的基线特征

如流程图所示 (补充材料图1), 根据纳入和排除标准共筛选出315份具有完整基线信息的问卷。在所有入选病例中, MHT组和对照组在年龄、受教育程度和BMI水平上都观察到有显著差异。更重要的是, MHT组患者的两个绝经相关参数 (更早的绝经年龄和更长的绝经年限) 与非MHT组相比有显著差异 (补充材料表1)。为了减少潜在的偏差, 通过匹配MHT和非MHT参与者的绝经年龄和绝经年限来进行PSM分析。在此基础上, 确定每组115例进行进一步统计分析。两组受试者的平均年龄都在58岁左右 ($P=0.623$)。此外, 在绝经年限方面, 用药组和非MHT组之间没有统计学差异。如表1所示, 用药组和非MHT组的中位绝经年限都在9年左右。

同样, MHT组与非MHT组的绝经年龄无显著差异 ($P>0.05$)。正如先前报道的那样, 大多数研究表明, 绝经年龄约为49岁^[26-28]。此外, 我们纳入的用药组人群中接近一半的人接受激素治疗时间范围为5~10年, 其次 (29.6%) 是3~5年, 但也有较多人使用激素治疗>10年。值得注意的是, 两组中绝大部分女性都是非吸烟者。相反, 有部分人有饮酒习惯, 但绝大多数人没有饮酒习惯, 两组间在饮酒方面也无统计学差异。值得注意的是, 受教

表1 所有应答者的基线特征。

特征	非MHT健康对照组 (n=115)	MHT患者 (n=115)	总数 (n=230)	P值
年龄 (岁) ^a	57.9±5.9	58.2±6.3	58.1±6.1	0.623
受教育程度 (%)				<0.001
未接受教育	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	-
初中及以下学历	27 (23.5)	2 (1.7)	29 (12.6)	-
高中或大学	85 (73.9)	109 (94.8)	194 (84.3)	-
研究生及以上学历	2 (1.7)	4 (3.5)	6 (2.6)	-
绝经年龄 (岁)	49.0 (4.0)	48.0 (4.0)	48.0 (4.0)	0.350
绝经年限 (年)	9.3 (8.8)	9.9 (7.8)	9.9 (8.2)	0.344
MHT用药时间 (年)				
3~5	-	34 (29.6)	-	-
5~10	-	55 (47.8)	-	-
> 10	-	26 (22.6)	-	-
吸烟 (%)				0.233
不吸烟	108 (93.9)	113 (98.3)	221 (96.1)	-
吸烟史	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (1.7)	-
当前吸烟	4 (3.5)	1 (0.9)	5 (2.2)	-
饮酒				0.858
不饮酒	91 (79.1)	94 (81.7)	185 (80.4)	-
饮酒史	19 (16.5)	16 (13.9)	35 (15.2)	-
当前饮酒者	5 (4.3)	5 (4.3)	10 (4.3)	-
BMI (kg/m ²)	24.2 (3.5)	22.9 (4.3)	23.4 (3.8)	<0.001

除特别说明外, 分类变量数据以数量 (百分比) 表示, 连续变量数据以中位数 (四分位距) 表示。

除特别说明外, 两组之间的比较采用 Mann-Whitney *U* 检验 (连续变量) 和卡方检验 (分类变量)。BMI, 体质指数; MHT, 绝经激素治疗。

^a 数据以平均值 ± 标准差表示。使用 Student *t* 检验对组间进行比较。

育程度方面MHT用药组受教育程度高于非MHT组, MHT用药组人群高中及以上学历高达98.3%, 相较而言, 对照组初中及以下学历远高于用药组人群 (24.4% vs. 1.7%)。另一个有意思的现象, 在用药组和非MHT组人群中, 我们发现两组之间BMI存在显著差异, 中位BMI分别为22.9 kg/m²和24.2 kg/m²。

受试者抑郁和焦虑水平评估

接下来我们根据CES-D和GAD-7的问卷评估了这些参与者的抑郁和焦虑状况的结果进行分析。CES-D问卷共20个项目, 每一个选项评定为0~3分。包括了4个因素结构, 即抑郁情绪、积极情绪、躯体症状或活动迟缓以及人际关系。CES-D得分范围在0~60分, 以16分为分界值表示可能有临床抑郁。根据总体得分, 我们发现这两组人群中, 非MHT组中有12.2%的人有抑郁状态, 5.2%的人可能有抑郁状态; 而用药组人群中存在抑郁状态或可能有抑郁状态的为4.3%, 如图1A所示。非MHT组有抑郁状态的人群远高于用药组。相反MHT组无抑郁人群占91.3%, 而对照组无抑郁人群占82.6% ($P=0.044$)。CES-D问卷调查内容包含4个因素: 抑郁情绪 (问卷中第1、3、6、9、10、14、17、18题)、积极情绪 (第

4、8、12、16题)、躯体症状或活动迟缓 (第2、5、7、11、13、20题)、人际关系 (第15、19题)。将这4个因素的得分分别进行统计分析。我们发现两组之间CES-D得分差异主要在抑郁情绪和躯体症状或活动迟缓两个方面。在非MHT组中相比用药组, 抑郁情绪和躯体症状或活动迟缓方面得分相对偏高 (补充材料图2)。

GAD-7问卷的7个项目中每一选项评定为0~3分, 所以GAD-7评估得分范围为0~21。GAD-7评估总分为5、10、15分别代表轻度、中度和重度焦虑水平的临界值。与CES-D的结果不同, 在GAD-7问卷中并未观察到两组在受试者焦虑水平方面的任何差异 (图1B)。尽管超过2/3的人群处于第一阶段, 也就是说无焦虑状态, 也有接近1/5人群处于潜在轻度焦虑, 剩下两组不足5%的人群处于中度到重度的焦虑水平。

为了进一步揭示MHT干预与情绪障碍之间的潜在相关性, 本研究采用GLM方法建立了不同的回归模型, 以年龄、受教育程度、BMI、绝经年龄与绝经年限几种变量为基础建模。如补充材料表2所示, 在没有调整或调整过这些潜在混杂因素的情况下, MHT对于绝经后女性的抑郁状态均有改善作用 (对照组和接受MHT治疗组的患者中, 无抑郁的

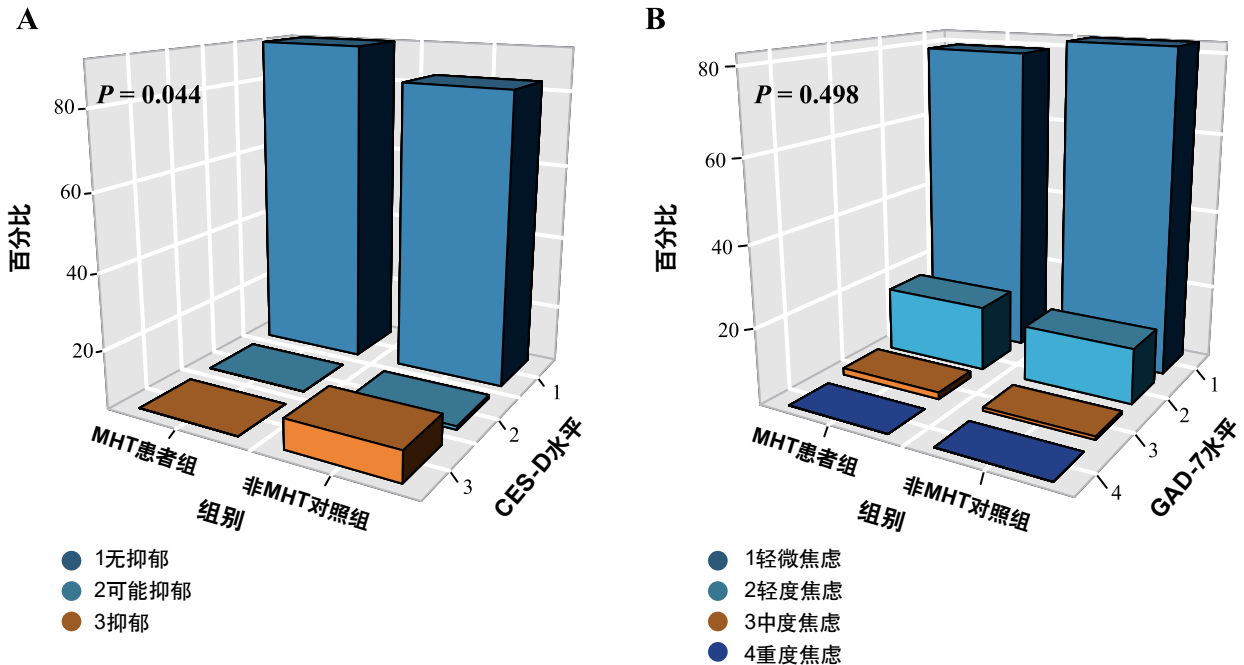


图1. MHT患者组和非MHT对照组焦虑和抑郁水平的差异。(A) MHT患者组和非MHT对照组之间的CES-D评分水平 (分别为无抑郁或可能抑郁和抑郁) ($p < 0.05$)。 (B) MHT患者组和非MHT对照组之间的GAD-7评分水平 (轻度、轻度、中度或重度焦虑)。CES-D, 流行病学研究中心抑郁量表; GAD-7, 广泛性焦虑障碍筛查量表; MHT, 绝经激素治疗。

比例分别为81.0%和91.3%)。相反,基于这3种GLM模型,我们观察到在焦虑状况的改善方面并无显著差异。总的来说,GLM分析的结果与PSM评估的结果是一致的。这些结果充分表明,MHT更多地与抑郁而非焦虑的调节有关。

BMI分层分析揭示MHT对情绪调节的影响

肥胖一直被视为抑郁的风险因素^[29]。假定对照组BMI水平远高于MHT患者,我们进一步检测了不同BMI水平人群的CES-D和GAD-7评分的差异。我们进一步按BMI<24 kg/m²和BMI≥24 kg/m²的人群划分为两组进行了比较(如补充材料图3A所示),我们发现超重亚组人群CES-D的平均得分高于另一组,但无统计学差异($P=0.295$,补充材料图3A)。此外,我们特别关注了分层亚组。我们发现BMI<24 kg/m²这一亚组人群中,MHT组和非MHT组人群的CES-D得分没有明显差异(补充材料图3B)。有趣的是,在BMI≥24 kg/m²超重亚组人群中,我们发现非MHT组CES-D的得分是远高于用药组2倍以上水平,且组间差异具有统计学显著性($P=0.018$)(补充材料图3C)。

同样我们针对GAD-7的得分,从BMI亚组的角度也进行了分层分析,如补充材料图4A所示,并未观察到两个亚组间的统计学差异。与此同时,在两个BMI亚组人群中,用药组和对照组之间的GAD-7评分差异似乎没有显著性(非超重病例的补充材料图4B,以及BMI≥24 kg/m²病例的补充材料图4C)。

讨论

关于MHT、肥胖和情绪问题之间潜在关系的研究仍然有限。按照STRAW+10标准,进入+1C阶段,促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)水平稳定升高,雌激素持续维持在低水平^[17]。因此我们招募了绝经后3年以上的人来探讨MHT对情绪障碍的调节作用。

在这个特殊的时期,人们习惯于强调由组织退化引起的疾病的影响,可能忽视了处于这个阶段的女性情绪问题^[30]。从我们的结果来看,这个阶段女性非MHT组中有近1/5的女性可能存在焦虑和抑郁状态,随着年龄的增加这一比例还会增加,并且未接受治疗的患者可能恢复的更慢^[31]。据统计15%~25%的65岁以上的人会出现抑郁症状,虽然可能大部分未达到临床诊断标准^[32]。还有大约1/10老年人会被诊断为焦虑障碍^[33]。由于老年人群的特殊性,更多

的隐匿性焦虑障碍尚未被有效识别^[34]。抑郁症状可能进一步加重认知障碍,这可能与杏仁核连接异常有关^[35,36]。当她们面对内科疾病时,不可避免经历更高的发病率和死亡率^[37]。在我们的研究中通过对CES-D问卷中的4个因素进一步分析,也证实了躯体疾病与抑郁之间存在关联,和以往的研究结果相一致^[38]。焦虑与生活质量的各个方面显著相关,随着焦虑症状的严重程度增加,生活质量下降^[39]。在全球范围内,到2050年,60岁及以上人口将会达到20亿^[40],这意味着关注老年女性精神健康是一项至关重要的需求。

MHT是绝经后女性健康管理的一项重要医疗措施。性激素波动时期易出现情绪障碍,但是也有观点认为绝经不会直接导致情绪问题,认为神经递质是导致情绪障碍的原因^[3]。现有的研究也更多关注于绝经过渡期及绝经早期阶段的情绪障碍以及MHT在情绪障碍改善中的作用。目前,大多数研究证实MHT对围绝经期的情绪障碍有改善作用^[11,14]。杏仁核、海马体和一些非内侧颞叶结构是参与情绪调节的中心区域^[3]。雌激素治疗可以保护绝经期和绝经后期上述结构发生的变化,从而改善抑郁状态^[41]。雌激素受体(estrogen receptor, ER)亚型主要包括ER α 和ER β 。不同受体亚型对于焦虑具有不同的影响。ER α 具有普遍的焦虑作用,ER β 具有普遍的抗焦虑作用^[2,42]。我们还发现,长期使用MHT可以改善绝经后女性的情绪问题。就抑郁而言,两组间的CES-D评分差异有统计学意义。而在焦虑状态方面,两组间差异无统计学意义。据报道,抑郁女性的血浆雌激素水平显著降低,这表明低雌激素可能会导致情绪障碍或相关症状^[43]。

在本研究中,两组的人口统计学相当,但在基线信息中我们发现了一个有趣的现象,两组之间的BMI存在显著差异。身体形象是更年期抑郁和焦虑的重要相关因素^[44]。雌激素是通过ER α 信号传导发挥作用。ER α 在脂肪细胞上使得女性脂肪氧化能力增加。人和动物实验证明雌激素在白色脂肪调节中起重要作用。绝经后女性白色脂肪组织增加,经MHT治疗后则减少^[45]。ER基因敲除研究表明,去除ER α 将增加白色组织并减少能量消耗,而雌激素替代将促进能量消耗并降低肥胖发生率^[46]。一项全国性调查发现,女性患重度抑郁的可能性是男性的1.5~3倍,肥胖女性更容易受到抑郁的困扰^[47,48]。在绝经后肥胖小鼠中也发现了类似的观察结果;它们表现出焦虑和抑郁行为,补充雌激素后症状有所缓解^[49]。我们的研究中,在绝经后女性中,超重组或正常体重组的焦虑和抑郁评分之间没有

显著差异。但我们发现在超重人群中, 用药组和非MHT组的CES-D评分存在显著差异, 证实MHT主要改善超重患者的抑郁状态, 但不能改善焦虑状态。这提示MHT可能是一种有效的抑郁调节方式, 有必要寻找其他可靠的方法来缓解绝经后女性的焦虑症状。

在本项研究中, 基于PSM和BMI分层分析后进行了一系列综合分析, 以证实MHT对绝经后女性情绪障碍的影响。GLM分析进一步确定了MHT的作用。据我们所知, 在中国大陆招募的用药组人群已经被安排接受了很长时间的MHT。然而, 有必要强调本研究的局限性。未来需要招募更多的患者以提高研究的质量和可靠性。此外, 进行一项多中心前瞻性队列研究来调查MHT和情绪障碍之间的潜在因果关系也是非常有意义的。

结论

在本研究中, 接受MHT \geq 3年的绝经后女性, 特别是超重人群, 表现出抑郁状态有所改善, 但焦虑感未见好转。

Acknowledgements

The authors would like to thank all participants for their support of this study.

Potential conflict of interest The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have influenced the work reported in this article.

Source of funding This work was granted by Special Fund of Chinese Central Government for Basic Scientific Research Operations in Commonweal Research Institutes [grant number 2020-PT320-003].

ORCID

Y. Wang  <http://orcid.org/0000-0003-1508-8618>

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

参考文献

- [1] The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728–753.
- [2] Borrow AP, Handa RJ. Estrogen receptors modulation of anxiety-like behavior. *Vitam Horm*. 2017;103:27–52.
- [3] Wharton W, Gleason CE, Olson SR, et al. Neurobiological underpinnings of the estrogen–mood relationship. *Curr Psychiatry Rev*. 2012;8(3):247–256.
- [4] Sahingoz M, Uguz F, Gezginc K. Prevalence and related factors of mood and anxiety disorders in a clinical sample of postmenopausal women. *Perspect Psychiatr Care*. 2011;47(4):213–219.
- [5] Cavanagh A, Wilson CJ, Kavanagh DJ, et al. Differences in the expression of symptoms in men versus women with depression: a systematic review and meta-analysis. *Harv Rev Psychiatry*. 2017;25(1):29–38.
- [6] Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF, et al. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health across the Nation (SWAN). *Psychol Med*. 2011;41(9):1879–1888.
- [7] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
- [8] Tanaka H, Sasazawa Y, Suzuki S, et al. Health status and lifestyle factors as predictors of depression in Middle-aged and elderly Japanese adults: a seven-year follow-up of the Komo-Ise cohort study. *BMC Psychiatry*. 2011;11:20.
- [9] Tang R, Luo M, Li J, et al. Symptoms of anxiety and depression among Chinese women transitioning through menopause: findings from a prospective community-based cohort study. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1160–1171.
- [10] Li RX, Ma M, Xiao XR, et al. Perimenopausal syndrome and mood disorders in perimenopause: prevalence, severity, relationships, and risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(32):e4466.
- [11] Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, et al. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):149–157.
- [12] Joffe H, Petrillo LF, Koukopoulos A, et al. Increased estradiol and improved sleep, but not hot flashes, predict enhanced mood during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):E1044–E1054.
- [13] Crocq MA. The history of generalized anxiety disorder as a diagnostic category. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):107–116.
- [14] Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-cognitive and affective study. *PLoS Med*. 2015;12(6):e1001833. discussion e1001833.
- [15] Demetrio FN, Renno J Jr, Gianfaldoni A, et al. Effect of estrogen replacement therapy on symptoms of depression and anxiety in non-depressive menopausal women: a randomized double-blind, controlled study. *Arch Womens Ment Health*. 2011;14(6):479–486.
- [16] Yu Q. Population education of menopausal knowledge in China. *Climacteric*. 2019;22(4):323.
- [17] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1159–1168.
- [18] de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313–315.
- [19] Xu W, Sun H, Zhu B, et al. The prevalence of depressive symptoms and its determinants among adults in mainland China: results from a national household survey. *J Affect Disord*. 2021;281:220–227.
- [20] Toussaint A, Husing P, Gumz A, et al. Sensitivity to change and minimal clinically important difference of the 7-item Generalized Anxiety Disorder Questionnaire (GAD-7). *J Affect Disord*. 2020;265:395–401.
- [21] Li Z, Hicks MH. The CES-D in Chinese American women: construct validity, diagnostic validity for major depression, and cultural response bias. *Psychiatry Res*. 2010;175(3):227–232.
- [22] Zhang J, Wu Z-Y, Fang G, et al. Development of the Chinese age norms of CES-D in urban area. *Chin Ment Health J*. 2010;24(2):139–143.
- [23] Dear BF, Titov N, Sunderland M, et al. Psychometric comparison

- of the generalized anxiety disorder scale-7 and the Penn State Worry Questionnaire for measuring response during treatment of generalised anxiety disorder. *Cogn Behav Ther.* 2011;40(3):216–227.
- [24] Zou Q, Su C, Du W, et al. The association between physical activity and body fat percentage with adjustment for body mass index among middle-aged adults: China health and nutrition survey in 2015. *BMC Public Health.* 2020;20(1):732.
- [25] Duhamel A, Labreuche J, Gronnier C, et al. Statistical tools for propensity score matching. *Ann Surg.* 2017;265(6):E79–E80.
- [26] Welten S, Onland-Moret NC, Boer JMA, et al. Age at menopause and risk of ischemic and hemorrhagic stroke. *Stroke.* 2021;52(8):2583–2591.
- [27] Li Y, Yu Q, Ma L, et al. Prevalence of depression and anxiety symptoms and their influence factors during menopausal transition and postmenopause in Beijing city. *Maturitas.* 2008;61(3):238–242.
- [28] Liu M, Wang Y, Li X, et al. A health survey of Beijing middle-aged registered nurses during menopause. *Maturitas.* 2013;74(1):84–88.
- [29] Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, et al. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. *Am J Public Health.* 2000;90(2):251–257.
- [30] de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas.* 2016;91:153–155.
- [31] Oude Voshaar RC, Dhondt TDF, Fluiter M, et al. Study design of the Routine Outcome Monitoring for Geriatric Psychiatry & Science (ROM-GPS) project; a cohort study of older patients with affective disorders referred for specialised geriatric mental health care. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1):182.
- [32] Van Assche L, Van de Ven L, Vandenbulcke M, et al. Ghosts from the past? The association between childhood interpersonal trauma, attachment and anxiety and depression in late life. *Aging Ment Health.* 2020;24(6):898–905.
- [33] de Sousa RD, Rodrigues AM, Gregorio MJ, et al. Anxiety and depression in the portuguese older adults: prevalence and associated factors. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:196.
- [34] Mohlman J, Bryant C, Lenze EJ, et al. Improving recognition of late life anxiety disorders in diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition: observations and recommendations of the Advisory Committee to the Lifespan Disorders Work Group. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27(6):549–556.
- [35] Korten NC, Penninx BW, Kok RM, et al. Heterogeneity of late-life depression: relationship with cognitive functioning. *Int Psychogeriatr.* 2014;26(6):953–963.
- [36] Yue Y, Yuan Y, Hou Z, et al. Abnormal functional connectivity of amygdala in late-onset depression was associated with cognitive deficits. *PLoS One.* 2013;8(9):e75058.
- [37] Ganguli M, Dodge HH, Mulsant BH. Rates and predictors of mortality in an aging, rural, community-based cohort: the role of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(11):1046–1052.
- [38] Lee JM, E JR. The relationship between muscular strength and depression in older adults with chronic disease comorbidity. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(18):6830.
- [39] Brenes GA. Anxiety, depression, and quality of life in primary care patients. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2007;9(6):437–443.
- [40] Zsoldos E, Filippini N, Mahmood A, et al. Allostatic load as a predictor of grey matter volume and white matter integrity in old age: the Whitehall II MRI study. *Sci Rep.* 2018;8(1):6411.
- [41] Krezel W, Dupont S, Krust A, et al. Increased anxiety and synaptic plasticity in estrogen receptor beta-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(21):12278–12282.
- [42] Byrnes EM, Casey K, Bridges RS. Reproductive experience modifies the effects of estrogen receptor alpha activity on anxiety-like behavior and corticotropin releasing hormone mRNA expression. *Horm Behav.* 2012;61(1):44–49.
- [43] Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, et al. Hormonal evidence for altered responsiveness to social stress in major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2000;23(4):411–418.
- [44] Simbar M, Nazarpour S, Alavi Majd H, et al. Is body image a predictor of women's depression and anxiety in postmenopausal women? *BMC Psychiatry.* 2020;20(1):202.
- [45] Tchernof A, Calles-Escandon J, Sites CK, et al. Menopause, Central body fatness, and insulin resistance: effects of hormone-replacement therapy. *Coron Artery Dis.* 1998;9(8):503–511.
- [46] Vieira-Potter VJ, Zidon TM, Padilla J. Exercise and estrogen make fat cells "fit". *Exerc Sport Sci Rev.* 2015;43(3):172–178.
- [47] Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, et al. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord.* 1993;29(2–3):85–96.
- [48] Zhang J. The bidirectional relationship between body weight and depression across gender: a simultaneous equation approach. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(14):7673.
- [49] Wada T, Sameshima A, Yonezawa R, et al. Impact of Central and peripheral estrogen treatment on anxiety and depression phenotypes in a mouse model of postmenopausal obesity. *PLoS One.* 2018;13(12):e0209859.

文后点评

随着女性预期寿命的延长,绝经管理地位愈发重要,更年期相关问题与女性生活质量密切相关,预计到2030年中国绝经女性人数将增长至2.8亿。绝经的本质是雌激素的缺乏,随着性激素的波动,女性开始经受由于雌激素缺乏带来的一系列健康问题。对于大多数医生来说更关注骨质疏松、心血管疾病这些后期严重影响生活质量的代谢性相关问题,但却往往忽略了更年期女性最普遍的精神健康问题。绝经早期女性往往会因为情绪问题寻求帮助,而到绝经中晚期本人都可能没有意识到其反应迟钝也可能是情绪问题。

中国一项针对女性老龄化纵向队列的数据分析研究认为抑郁症状比焦虑症状更加常见,抑郁症状的患病率从绝经过渡期到绝经早期逐步递增,而焦虑症状变化不明显。此外多项临床随机对照(RCT)研究证实绝经激素治疗(MHT)可以直接或间接改善抑郁状态,但对焦虑的影响结论并不一致。目前大多数研究均在观察性激素短期用药对于改善绝经过渡期及绝经早期情绪的影响,尚缺乏针对长期的MHT管理后对女性情绪影响的研究。因此,这项研究聚焦于探索长期的MHT管理对绝经后女性情绪障碍的调节作用。研究采用了横断面研究的方法,招募了接受MHT管理3年以上的用药组女性和非MHT健康对照组,所有参与者都被要求完成流行病学研究中心抑郁量表(CES-D)和广泛性焦虑障碍筛查量表(GAD-7)问卷以评估她们的抑郁和焦虑状态。在研究过程中,通过匹配MHT和非MHT参与者的绝经年龄和绝经年限来进行PSM分析。发现了长时接受MHT管理的绝经后女性抑郁状态得到了很好的改善,在CES-D的4个因素中,两组之间CES-D评分差异主要涉及抑郁情绪和躯体症状及活动迟缓这两个方面。而且主要改善超重人群($BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$)的抑郁状态,但是对于焦虑状态两组之间没有受到影响。

该项研究在一定程度上给予临床工作者对于MHT应用于患者改善抑郁情绪建立信心;也进一步提示我们,在焦虑症状改善方面MHT管理是否能获益尚需要更进一步的探索,从而提供更全面的证据支持。

(中国医学科学院北京协和医院 郁琦)

综述 (摘要)

雌激素对使用子宫托所引起的阴道并发症的效果: 系统综述及Meta分析

Effect of estrogen on vaginal complications of pessary use: a systematic review and meta-analysis

F. Ai, Y. Wang, J. Wang, L. Zhou and S. Wang

首都医科大学宣武医院 金敏娟 译

目的: 针对有盆腔器官脱垂 (pelvic organ prolapse, POP) 的绝经后女性, 我们旨在系统性回顾局部使用雌激素联合子宫托对治疗所引起的阴道并发症的影响。

方法: 我们检索了Medline, Embase, PubMed, 以及临床试验和Cochrane临床对照试验注册中心等数据库中自建库到2021年5月31日所发表的相关英文文献。仅纳入随机对照临床试验 (randomized controlled trial, RCT) 和队列研究。

结果: 总的来说, 共纳入了5个研究 (3个RCT, 1个前瞻性研究和1个回顾性队列研究)。并在亚组间进行了Meta分析。结果显示, 与对照组相比, 绝经后女性使用雌激素治疗的细菌性阴道病 (bacterial vaginosis, BV) 发生率显著减少, 汇总合并的比值比 (odds ratio, OR) 为0.29[95%置信区间 (confidence index, CI) : 0.11~0.72; $I^2=38\%$; $p=0.008$]。对于阴道溃疡、阴道出血和阴道分泌物而言, 雌激素应用组的总OR分别为0.98 (95% CI: 0.59~1.63; $I^2=41\%$; $p=0.95$), 0.80 (95% CI: 0.42~1.54; $I^2=29\%$; $p=0.50$) 和0.74 (95% CI: 0.35~1.58; $I^2=35\%$; $p=0.44$)。

结论: 对于患有POP的绝经后女性, 局部使用雌激素联合子宫托治疗能降低BV发生率。然而, 关于使用雌激素减少其他子宫托并发症的价值还未达成共识。应进行大样本、多中心RCT, 以更好地了解使用雌激素对减少子宫托相关其他并发症方面的影响。

CLIMACTERIC 2022;25:533-542

综述 (摘要)

在更年期治疗中使用涉及虚拟现实应用程序的技术的干预措施: 一项系统综述

Use of interventions involving virtual reality tasks during the climacteric: a systematic review

J. Zangirolami-Raimundo, P. R. e S. Noll, R. D. Raimundo, G. L. Gonçalves, E. Mattos e Urso, G. D. Bech, et al.

长春市妇产医院 阴春霞 译

技术进步已经影响了全世界的医疗保健。我们的研究旨在系统地研究文献, 以确定技术治疗与传统治疗对更年期女性生活质量的影响。这项研究是注册在普洛斯彼罗PROSPERO (注册号CRD42021241638)。我们使用mesh主题词检索了7个数据库, 包括PRISMA。并阅读筛选合格性文献, 选择了5项临床试验, 并应用滚雪球技术, 我们纳入另外4篇文章, 总共有9篇文章在更年期治疗中使用了基于技术的干预 (虚拟现实的应用程序)。研究总人数298名更年期女性。其中两项研究评估了基于应用程序的盆底治疗, 一项针对尿失禁症状, 3项针对姿势平衡, 一项针对心肺功能, 一项针对骨质疏松症, 一项针对下腰痛的研究。研究表明, 与传统治疗相比, 基于应用程序的技术治疗提高了盆底力量、平衡、心肺功能和骨密度。症状改善与坚持训练治疗和训练治疗期间的高满意度有关。基于应用程序技术的治疗方法似乎是一种替代传统治疗方法的可行性治疗, 可以提高健康质量, 对心血管、泌尿生殖系统和骨骼系统有益, 并最终提高整体生活质量。

CLIMACTERIC 2022;25:543-551

论著 (摘要)

46岁女性的更年期状态是否影响其自主神经系统的调节?

Does climacteric status impact regulation of the autonomic nervous system at the age of 46 years?

S. Salin, S. Savukoski, M. Tulppo, P. Pesonen, J. Auvinen, E. Suvanto, et al.

中南大学湘雅二医院 贺笑 译 符书馨 校

目的: 调查研究女性46岁时出现的早发更年期是否与自主神经紊乱有关。

方法: 这项横断面出生队列研究包括2661名46岁女性。根据月经史和促卵泡素水平将受试者分为更年期组(围绝经期晚期和绝经后女性, $n=359$)和更年期前组(绝经前和围绝经期早期女性, $n=2302$)。根据心率变异性记录分析平均心率、低频功率、高频功率和低频/高频比。使用多变量线性回归模型对各组之间的变量进行比较,包括体质指数、吸烟和体育活动。在子分析中评估了激素治疗和潮热对自主神经功能的影响。

结果: 与更年期前组女性相比,更年期女性处于坐姿(71.9 ± 10.5 vs. 72.6 ± 10.4 bpm, $p=0.015$)和站姿(81.2 ± 12.8 vs. 83.6 ± 12.1 bpm, $p=0.002$)时的平均心率较低,调整后差异仍然显著。在子分析中,坐姿状态下,潮热的频率增加导致低频功率和低频/高频比降低。

结论: 目前的研究提示,女性46岁时较晚期的更年期状态与更活跃的副交感神经活动有关。

CLIMACTERIC 2022;25:586-594

论著 (摘要)

绝经激素治疗中的肺栓塞: 一个基于人群的注册登记研究

Pulmonary embolism in menopausal hormone therapy: a population-based register study

M. Sundell, A.-C. Spetz Holm, M. Fredrikson, M. Hammar, M. Hoffmann and J. Brynhildsen

郑州大学第一附属医院 吴庆华 译 史惠蓉 校

目的: 口服而非经皮肤给药的绝经激素治疗(menopausal hormone therapy, MHT)可增加静脉血栓栓塞的风险。而关于是否导致严重的并发症-肺栓塞(pulmonary embolism, PE)发生的风险还没有明确证据。本研究旨在从给药途径、孕激素类型和治疗持续时间方面对应用MHT女性相关PE风险进行研究探讨。

方法: 本研究为基于人群的病例对照研究,涵盖了1 771 253名年龄在40~69岁的女性,研究期间为2006至2015年。诊断为PE的病例($n=13 974$)和药物分配来自瑞典国家登记处。

结果: 当前MHT使用者的PE风险高于不用药者[比值比(odds ratio, OR) 1.15, 95%置信区间(confidence index, CI): 1.05~1.26]。初次用药者风险最高(OR 2.07, 95% CI: 1.23~3.50)。经皮肤给药不增加PE风险。雌激素联合醋酸甲羟孕酮的OR略高于醋酸炔诺酮,但差异未达统计学意义。

讨论: 口服而非经皮肤给药的MHT使用者的PE风险显著增加,以口服雌激素联合醋酸甲羟孕酮的首次使用者的风险最高。而接受反复治疗的女性发生PE的风险要低得多,这可能是由于健康使用者效应。

结论: PE发生与MHT起始口服用药最常见相关。MHT经皮肤给药则不增加PE风险。

CLIMACTERIC 2022;25:615-621

论著 (摘要)

超轻型I型经阴道补片: 复发性重度阴道后壁脱垂的替代方法

Ultralight type I transvaginal mesh: an alternative for recurrent severe posterior vaginal prolapse

W. Tian, Y. Dai, P. Feng, Y. Ye, Q. Gao, J. Guo, Z. Zhang, Q. Yu, J. Chen and L. Zhu

哈尔滨医科大学附属第二医院 刘梅梅 译 李佩玲 校

目的: 本研究旨在分析超轻型I型补片治疗绝经后女性复发性重度阴道后壁脱垂 (posterior vaginal prolapse, PVP) 的中期研究效果。

方法: 所有参与者在2016年4月至2021年4月期间接受了经阴道超轻型I型补片修补术, 并进行随访至2022年5月。评估盆腔器官脱垂量化分期系统 (Pelvic Organ Prolapse Quantification System, POP-Q)、补片相关并发症、患者总体印象改善量表 (Patient Global Impression of Improvement, PGI-I) 和生活质量问卷回答情况。主要结局为最后一次随访时的综合手术成功率, 综合成功定义为没有阴道隆起症状、处女膜或处女膜外没有POP-Q点、POP没有再次治疗。次要结局包括解剖结果 (POP-Q评分)、症状缓解和并发症。

结果: 中位随访时间为37.3个月。在最后一次随访时, 综合成功率为75%, 穹隆和后壁的POP-Q评分及生活质量问卷评分均有显著改善 ($P<0.01$)。主观满意率 (PGI-I ≤ 2) 为83.3%。无补片相关并发症发生。

结论: 超轻型补片治疗重度复发性PVP可获得良好的临床结局, 并在中期显著改善患者的生活质量, 因此可能是一治疗这种疾病的可行替代方案。

CLIMACTERIC 2022;25:622–626

论著 (摘要)

社会经济地位在妊娠史与后期生活认知关系中的介导作用

The mediating role of socioeconomic status on the relationship between pregnancy history and later-life cognition

A. J. Giudicessi, U. G. Saelzler, A. H. Shadyab, A. I. B. Posis, E. E. Sundermann, S. J. Banks and M. S. Panizzon

东南大学附属中大医院 范丽丽 译 王艳 任慕兰 校

目的: 妊娠与晚年认知之间的关系尚不明确。我们在一组绝经后女性样本中, 研究妊娠分娩和流产是否与晚年认知有关, 以及社会经济地位 (socioeconomic status, SES) 因素是否对此相关性有作用。

方法: 对国家健康与营养调查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 研究中1016名认知正常的女性进行测试。认知测试包括数字符号替代测试 (Digit Symbol Substitution Test, DSST)、动物流畅度 (Animal Fluency, AF) 和阿尔茨海默病联合登记协作组织 (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, CERAD) 词汇学习 (CERAD Word Learning, CERAD-WL) 和延迟回忆 (CERAD Delayed Recall, CERAD-DR) 任务。分析了分娩次数和流产次数与认知表现之间的关系, 以及教育和联邦收入与贫困比率的中介效应。

结果: 分娩次数越多, 其在DSST [$\beta=-0.09$, 95%置信区间 (confidence index, CI): $-0.12\sim-0.06$]、AF ($\beta=-0.03$, 95% CI: $-0.07\sim0.00$) 和CERAD-DR ($\beta=-0.04$, 95% CI: $-0.08\sim-0.01$) 上的表现越差。流产次数多与较好的CERAD-DR表现相关 ($\beta=0.07$, 95% CI: $0.01\sim0.13$), 28% (95% CI: $0.17\sim0.42$) 的分娩与DSST的关联是由教育和联邦收入与贫困比率介导的。

结论: 分娩次数越多, 晚年认知表现越差, 而流产次数多, 认知表现相应好。在研究妊娠与认知之间的关系时, 有必要考虑社会经济地位因素。

CLIMACTERIC 2022;25:627–633

论著 (摘要)

基于人群的更年期症状和治疗使用率调查研究

Population-based survey on menopausal symptoms and treatment use

L. Baquedano, P. Coronado, E. De la Viuda, S. Sánchez, B. Otero, I. Ramírez, P. Llana and N. Mendoza

郑州大学第一附属医院 曹媛 译

目的: 本文旨在研究西班牙围绝经期和绝经后女性绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 的使用情况, 更年期症状的现状以及获取有关更年期信息的来源。

方法: 这是一项在2021年8月进行的基于人群调查的观察性流行病学研究, 纳入了年龄在40~70岁之间的西班牙围绝经期或绝经后女性。

结果: 研究共纳入了1254名女性。在绝经后女性组中, 86%的女性有一种或多种更年期症状, 最常见的症状是外阴阴道干涩 (57%)。在有症状的女性中, 15.2%的人接受了某种形式的治疗。血管舒缩症状 ($p=0.001$)、外阴阴道萎缩 ($p<0.001$) 和与性相关的症状 ($p<0.001$) 与更高的治疗措施使用率相关, 仅2.5%的绝经后女性使用MHT。在围绝经期女性组中, 75.1%的女性有症状, 潮热是最常见的症状。只有失眠与更高的治疗措施使用率相关 ($p=0.021$), 有1.6%的围绝经期女性使用MHT。女性拒绝MHT的最常见原因是担心副作用, 尤其是癌症, 其获得更年期相关的信息来源最常见的是妇科专业医生。

结论: 虽然更年期相关症状普遍存在, 但西班牙围绝经期和绝经后女性使用MHT的比例仍然很低。

CLIMACTERIC 2023;26:47-54

论著 (摘要)

雌四醇对绝经后女性凝血功能、代谢和骨转换的影响

Impact of estetrol (E4) on hemostasis, metabolism and bone turnover in postmenopausal women

J. Douxfils, U. Gaspard, M. Taziaux, M. Jost, C. Bouvy, R. A. Lobo, W. H. Utian and J.-M. Foidart

中国医学科学院北京协和医院 周聪 译 罗敏 校

目的: 本研究旨在明确雌四醇 (E4) 对绝经后女性凝血功能、糖脂代谢和骨转换的影响。

方法: 本研究是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的2期临床试验。受试者 ($n=180$, 年龄43~64岁) 随机分组接受口服E4 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg或安慰剂, 每日一次, 治疗12周。分析自基线至第12周时, 各组在凝血指标、性激素结合球蛋白 (sex hormone binding globulin, SHBG)、脂类及糖代谢、骨转换标志物的变化差异。

结果: 各组凝血指标变化很小, 与安慰剂组相比, 只有E4 15 mg组校正的抗活化蛋白C敏感比值略有增加。与安慰剂组相比, E4 5 mg、10 mg和15 mg组的SHBG都有增加。12周后, E4各组的高密度脂蛋白胆固醇与基线值相比均升高; 其他血脂指标没有相应变化。与安慰剂相比, 胰岛素抵抗 (E4 10 mg组) 显著降低, 糖化血红蛋白 (E4 15 mg组) 显著降低, I型胶原C末端肽 (E4 10 mg组和15 mg组) 显著降低。12周后, E4 5 mg、10 mg和15 mg组骨钙素小幅下降, 这些相对于安慰剂组骨钙素增加的结果而言有显著差异。

结论: E4对凝血功能影响有限, 但对糖脂代谢和骨转换指标有潜在获益作用。

CLIMACTERIC 2023;26:55-63

