

2023年9月 第11卷 第2期

ISSN 1369-7137 (print)

International Menopause Society

Climacteric

The Journal of Adult Women's Health and Medicine

Editor-in-Chief:
Rodney J. Baber

更年期 (中文版)

主编：郁琦



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

更年期 (中文版)

编辑委员会

Editorial Board of

Chinese Edition

名誉顾问:

郎景和 林守清 刘建力

Rodney J. Baber

主 编:

郁 琦

副主编 (以姓氏笔画为序):

狄 文 张绍芬 张淑兰

陈 蓉 徐 苓

编委 (以姓氏笔画为序):

丁 岩 马 颖 王世宣

王 琳 王惠兰 方超英

史惠蓉 吕淑兰 任慕兰

朱 瑾 阮祥燕 阴春霞

杨 欣 李东红 李佩玲

吴 洁 张治芬 张学红

张雪玉 林 元 罗 敏

金敏娟 周红林 徐克惠

徐春琳 郭雪桃 唐良茜

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。



23RT209a

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9月 第11卷 第2期

综述

激素替代疗法对绝经后女性微生物组的影响

The effects of hormone replacement therapy on the microbiomes of postmenopausal women

CLIMACTERIC 2023;26:182-192张秀娟 译 穆玉兰 校..... 1

绝经激素治疗对卵巢激素缺乏患者长期健康结局的影响

The impacts of menopausal hormone therapy on longer-term health consequences of ovarian hormone deficiency

CLIMACTERIC 2023;26:193-197.....郭婷 李斌 译 张绍芬 校.....12

优化绝经过渡期的睡眠

Optimizing sleep across the menopausal transition

CLIMACTERIC 2023;26:198-205.....罗敏 译校.....18

环境是否影响绝经? 内分泌干扰物对绝经的影响综述

Does the environment affect menopause? A review of the effects of endocrine disrupting chemicals on menopause

CLIMACTERIC 2023;26:206-215邓卫平 译 舒宽勇 校.....26

接受癌症治疗后女性的绝经激素治疗

Menopause hormone treatment after cancer

CLIMACTERIC 2023;26:240-247.....庞娜 译 徐春琳 校.....37

摘要

同步运动对中年女性健康相关生活质量的影响

CLIMACTERIC 2023;26:88-94胡春霞 译 45

外界睡眠干扰对围绝经期和绝经后女性睡眠结构的影响

CLIMACTERIC 2023;26:103-109.....罗敏 译 45

激素替代疗法对椎间盘高度的影响

CLIMACTERIC 2023;26:110-113雷小敏 译 46

老年女性的雌酮、性激素结合球蛋白和脂质谱：一项观察性研究

CLIMACTERIC 2023;26:114-120杨莹莹 译 周红林 校 46

阴道给氧加透明质酸对乳腺癌幸存者生殖泌尿系统症状的影响

CLIMACTERIC 2023;26:129-134.....林元 译 47

绝经后性功能与类固醇激素水平：一项基于医院的横断面研究

CLIMACTERIC 2023;26:143-148王新颖 译 吕淑兰 校 47

BRCA基因突变的健康携带者预防性双侧输卵管卵巢切除术后：患者对绝经激素治疗相关知识水平的差距，以及医生建议的影响

CLIMACTERIC 2023;26:154-160.....方超英 译 48

中年女性脂肪质量指数与潮热及瘦体质量指数与失眠的关系

CLIMACTERIC 2023;26:161-166贺笑 译 符书馨 校 48

综述

激素替代疗法对绝经后女性微生物组的影响

The effects of hormone replacement therapy on the microbiomes of postmenopausal women

M. I. Dothard^{a,b}, S. M. Allard^{a,b} and J. A. Gilbert^{a,b}

^aBiomedical Sciences Graduate Program, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA; ^bDepartment of Pediatrics, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA

山东第一医科大学附属省立医院 张秀娟 译 穆玉兰 校

摘要

性类固醇激素雌激素在女性发育中发挥着一系列调节作用。更年期卵巢中的雌激素合成减少,导致不利的生理重塑和疾病风险增加。在此期间,会出现骨密度降低、肠道和阴道微生物群落组成发生变化、情绪波动和阴道环境变化。为了缓解这些变化,绝经后女性可通过外源性雌二醇与孕激素联合治疗进行激素替代疗法 (hormone replacement therapy, HRT), 在全身重新诱导产生雌激素作用。肠道微生物群和雌激素在肠道中具有双向调节关系,而在阴道环境中,雌激素通过恢复阴道组织环境,间接作用于微生物组,从而使体内微生物平衡。这篇综述讨论了绝经后女性肠道和阴道微生物群对HRT的反应,以及基于微生物对绝经症状治疗的潜在前景。

ARTICLE HISTORY

Received 22 December 2022
Revised 17 January 2023
Accepted 19 January 2023
Published online 13 April 2023

关键词

微生物组; 激素替代疗法; 更年期; 雌激素代谢基因 (estrobolome)

本综述于2022年10月在葡萄牙里斯本举行的第18届IMS世界大会上作为会议论文发布。

更年期

绝经是女性从生育期向生育后期转变的标志,定义为月经停止后12个月^[1,2]。随着女性步入中年并进入围绝经期,剩余的卵泡数量会减少^[3]。这种下降导致卵巢中发生一系列复杂的内分泌调节事件,包括卵巢雌激素合成下降^[4]。一旦卵巢中可检测到的卵泡完全耗尽,月经停止,女性便进入更年期^[4]。

除了停经,更年期还与女性生理的广泛变化有关^[4] (图1)。情绪和认知的变化、皮肤弹性降低、体重增加、血管舒缩症状 (潮热)、关节痛、性功能障碍和阴道萎缩都是绝经后女性的常见报告^[5-9]。绝经后女性患心血管疾病、代谢综合征和骨质疏松症的风险也会增加^[1,5,10]。这些变化是由于卵巢内雌激素合成停止进而导致雌激素信号丢失而发生的,因为卵巢是女性体内雌激素的主要来源^[11]。雌激素作用通过遍布大脑、皮肤、肌肉骨骼系统、胃肠道、泌尿生殖系统和心血管系统的雌激素受体转录调节许多生理过程^[11-13]。雌激素还通过表观遗传发挥作用^[14]。因此,更年期是一个意义深远的生理重塑期,它会诱发许多不良和痛苦的副作用。

由于近年来人类预期寿命的增加,女性绝经时间延长,因此继续寻求有效的治疗途径以改善绝经后女性的健康是至关重要的。

肠道微生物群

肠道微生物群与广泛的生物过程相关,包括大脑认知和功能、代谢功能、情绪调节和免疫功能^[15-19]。肠道中的微生物负责分解复杂的膳食碳水化合物^[20]。这种微生物代谢所产生的短链脂肪酸被黏膜内的上皮细胞吸收,并分布到身体的其他部位,以调节肝脏、大脑和心脏等系统^[20]。许多肠道微生物产生的次级代谢物能够与我们的神经系统相互作用,直接连接大脑和胃肠道的迷走神经长段被认为是微生物影响大脑的途径,反之亦然:这被称为肠道-大脑轴^[21,22]。由于肠道微生物群极度敏感,并随着时间的推移而波动,以适应饮食、年龄和疾病状态等,肠道微生物群的群落组成越来越多地被用作反映健康的生物标志物^[20,23,24]。当肠道微生物群处于稳态失衡时,称为“生物失调”。尽管个人的肠道微生物群是可变的,因此没有单一微生物群落特征表明健康状况,但关键微生物的比例 (如中厚壁菌/拟杆菌)

更年期的预期变化

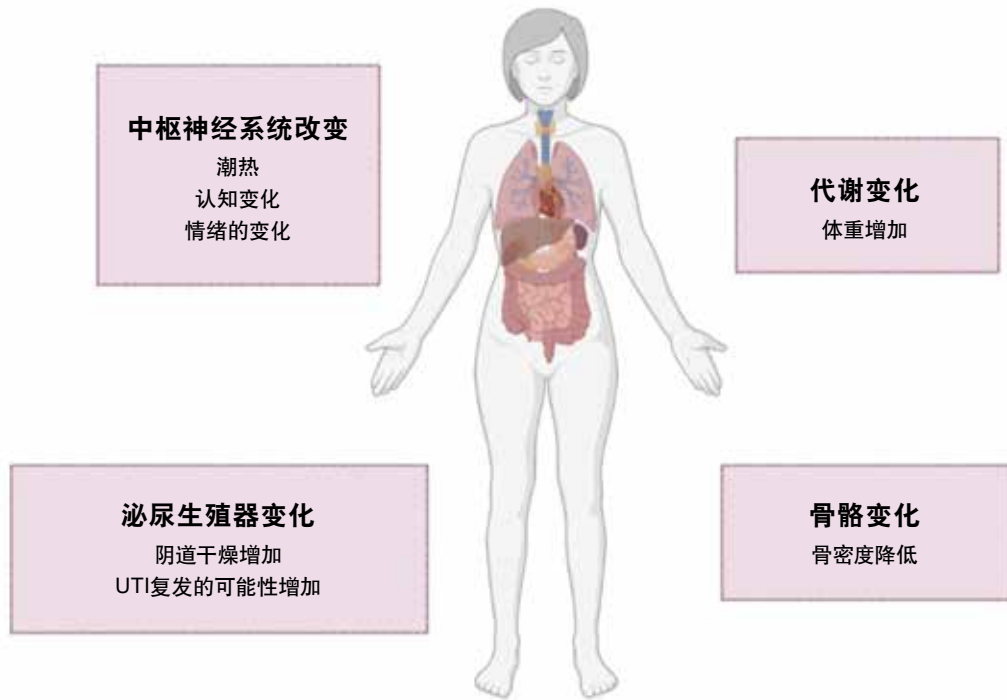


图1. 更年期的症状。雌激素合成缺失和随后雌激素活性下降对整个身体具有深远的影响, 影响生理、认知、情绪和疾病风险。UTI, 尿路感染。

可以表明生物群失调^[25]。某些微生物的增长会导致整体细菌物种多样性的减少, 影响肠道微生物群正常运作的能力, 并诱发下游炎症和调节失调。因此, 开发相应治疗方法以维持肠道微生物群的平衡是目前微生物组研究的一个重点。

性激素和肠道微生物群

雌激素及其前体分子睾酮是肠道组织环境和肠道微生物群的公认的调节因子^[12,26,27]。雌激素 (ER α 、ER β 和G蛋白偶联受体GPER) 和睾酮 (雄激素受体) 的受体遍布整个肠道上皮内层, 使得这些性激素能够以性别依赖的方式指导和调节上皮细胞的增殖、分化和细胞-细胞连接完整性^[28,29]。这些受体的性别依赖性激素的活性水平, 以及通过表观遗传沉默的间接调节性激素活性, 是肠道组织和肠道微生物群性别差异的原因^[26]。雌激素的增殖作用被认为是通过减少损伤修复的时间来提供保护, 一项比较雌性和雄性大鼠从肠道损伤中恢复的能力的研究表明, 雌性大鼠可通过雌激素依赖的方式更快地恢复^[30]。绝经后循环雌激素的减少可能对女性肠道受伤后的修复能力产生负面影响。如果在低雌激素环境下,

如绝经后, 肠道内膜的雌激素增殖受损, 可能会导致肠道通透性增加, 从而增加细菌易位的可能性, 即肠道细菌通过血液转移到肠道外的器官, 如肾脏^[31]。因此, 因雌激素作用丧失导致的肠道组织环境的绝经期重塑, 可能使绝经期女性对损伤的抵抗力下降, 微生物易位的情况增加, 可能增加代谢紊乱和其他疾病的发生风险。

除了对肠道组织环境的作用外, 雌激素与肠道微生物群之间存在复杂的双向调节关系^[12,26,32]。雌激素在卵巢合成后, 以共轭 (失活) 形式在体内血液中循环, 到达大脑、肝脏和心脏等器官来发挥其功能。接着, 雌激素被解聚成其活性形式, 与受体结合。由微生物分泌的分解雌激素的酶 (β -葡萄糖醛酸酶), 可直接调节循环雌激素的数量^[32,33], 能够在肠道内进行这种转换的肠道微生物和微生物基因的联合体被称为雌激素代谢基因 (estrobolome)^[32]。像在埃希氏菌属、阿利斯特菌属、拟杆菌属和乳酸菌属中发现的某些细菌都含有 β -葡萄糖醛酸酶活性的代谢基因, 这表明肠道微生物群能够激活雌激素并增加肠道中的局部雌激素作用^[12,26,34]。雌激素活性的微生物循环及其对调节局部和循环浓度的作用,

可能在绝经后女性保持肠道组织功能完整性甚至肠道外雌激素作用中起关键作用。然而，除了几项验证研究外，我们对雌激素代谢基因如何影响绝经后女性，或如何用于绝经后女性治疗仍存在研究空白。

更年期和肠道微生物群

肠道微生物群在调节健康方面的重要性已被充分描述，越来越多的女性在其一生中会经历更年期，但目前只有少量 ($n < 200$) 关于更年期的肠道微生物群的研究被发表。这是一个需要填补的复杂的文献空白，因为雌激素作用丧失所诱导的全身效应深刻地改变了绝经后女性的生理学，并可能混淆雌激素合成减少单独影响肠道微生物群的功能和组成的实验可信度。事实上，随着更年期的到来，通常观察到的合并症，如肥胖^[35]、骨密度水平^[36]和抑郁症^[37]，都与肠道微生物群的变化有关。衰老也是一个需要考虑的关键因素，因为肠道微生物群在任何个体的一生中都会发生变化，无论其生理性别如何^[38]。现有的有关肠道更年期微生物群文献，尽管样本量较小，但可以为我们的初步的见解，指导我们了解雌激素作用对肠道环境的深远影响。关于更年期对肠道微生物群的影响的深入研究以前已经发表过^[34,39]，但是，简言之，绝经后女性的肠道微生物群的多样性较差，与年龄匹配的男性样本在组成上更相似，产生短链脂肪酸的细菌的丰度较低。重要的是，绝经后女性的肠道微生物图谱与男性肠道相似，并不必然意味着绝经后菌群失调；肠道微生物群中两性异形体的缺失反映了雌激素在调节肠道组织中的多种作用并不意味着绝经后的菌群失调；肠道微生物群的性别二形性的丧失反映了雌激素在调节肠道组织的许多作用，并可能暗示了肠道-雌激素相互作用的双向性的变化，这是绝经后特有的，可能在下游失调中发挥作用。然而，研究设计的局限性，如在月经周期的同一阶段缺乏绝经前对照，需要进一步研究以确认肠道微生物群如何对绝经引起的复杂变化作出反应。

阴道微生物组

阴道微生物群是栖息在阴道空间的细菌、古细菌、真菌和病毒的群落，已被证明可以保护阴道免受病原入侵并加强体内平衡^[40]。在女性发育过程中，阴道微生物群会随着雌激素和孕酮水平的波动而发生变化，从而塑造阴道组织和黏膜环境，为性成熟女性的妊娠做准备^[41]。在青春期

和体内高水平循环雌激素前，阴道微生物群是高度多样化的，由细菌属如小杆菌属、埃希氏菌和葡萄球菌^[42]占主导地位。青春期开始时卵巢产生雌激素，阴道环境就会发生重塑，导致位于上皮基底层的阴道上皮干细胞增殖^[43]。这种增殖导致上皮分层和增厚，同时通过释放糖原沉积的局部 α -淀粉酶使鳞状细胞脱落^[44]。一旦这些游离糖原水平增加，乳酸杆菌属消耗糖原，并开始通过释放其乳酸副产物和抗菌肽控制阴道环境^[44]。由于这些副产品创造不适合致病菌居住的环境，乳酸杆菌优势通常被认为是阴道健康的标志。阴道微生物群落概况往往分为5个一致的分组，即所谓的“群落状态类型”，其中4个分组由不同的乳酸杆菌物种主导^[45]。剩下的一组，即群落状态类型IV (community state type IV, CST-IV)，其特点是乳酸杆菌丰度低，微生物多样性高^[45]。虽然CST-IV不是乳酸杆菌属占主导地位，但被归类为CST-IV的人不一定是阴道菌群失调^[45]。西班牙裔和非裔美国女性更有可能被归类为CST-IV，因此微生物主导阴道黏膜的复杂因素起作用。随着女性年龄的增长和更年期的到来，雌激素产生减少，上皮细胞增殖减缓，细胞脱落减少，乳酸杆菌可利用的游离糖原量减少^[44]。因此，阴道微生物群在成熟女性的一生中是动态的，并且通过组织环境中激素驱动变化的共生调节，使微生物谱被用作从青春期到更年期的一般阴道健康的标志。

更年期与阴道微生物群

虽然传统上绝经与CST-IV有关，CST-IV主要由乳酸杆菌以外的物种组成^[46,47]，但最近的研究表明，乳酸杆菌的相对丰度与阴道萎缩症状的严重程度呈负相关^[48-50]，与绝经后女性的游离糖原水平呈正相关^[51]。由于游离糖原仅在组织健康和增殖时可用，这表明雌激素调节阴道组织环境和微生物群之间的共生关系。尽管只对肠道环境中的雌激素代谢基因进行了详细的研究，但乳酸菌是一种产生 β -葡萄糖醛酸酶的微生物，因此乳酸菌可能调节阴道内的局部雌激素水平。然而，需要进行研究来验证这一点。

激素替代疗法

由于雌激素合成和循环的缺失是绝经后症状的主要原因，绝经后女性经常服用一定量的外源性雌二醇作为治疗选择^[52,53]。这被称为激素替代疗法 (hormone replacement therapy, HRT) 或更年期激素疗法。HRT是一个总括术语，用于描述绝经后女性的两种不同治疗方法。

接受了子宫切除术的绝经后女性给予的处方是无对抗雌激素,或单独雌激素治疗^[52]。为了降低增殖性疾病如乳腺癌和(或)子宫内膜癌的风险,对子宫完整的绝经后女性实施雌激素和孕激素的组合。HRT可以经口服,透皮,局部凝胶,局部洗液和乳膏或通过阴道环等方式使用^[53]。全身使用HRT治疗潮热,局部使用低剂量雌激素治疗阴道萎缩等生殖泌尿系统症状^[53]。接受HRT治疗的女性通常每日口服或经皮给予17 β -雌二醇^[53]。口服HRT不适用于患有高甘油三酯血症、活动性胆囊疾病或已知的血栓形成症等疾病的女性^[53,54]。绝经后女性先给予低剂量的雌二醇或雌二醇和黄体酮,然后调整剂量,直到看到预期的效果^[53,54]。对于有完整子宫的女性,黄体酮可以每天服用或以12天/月的周期服用,旨在与绝经前女性的黄体期相吻合^[53,54]。

使用外源性雌激素作为缓解更年期症状的治疗手段有复杂的历史^[55]。雌激素和孕激素作为HRT方案的历史的详细总结已在前面描述过^[55]。简言之,1942年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准Premarin(第一种非合成雌激素HRT)用于治疗潮热^[55]。倍美力(Premarin)由从孕母马尿液中提取的雌激素组成,然后结合到硫酸盐基团,即结合雌激素(conjugated equine estrogen, CEE)^[56]。直到20世纪70年代,倍美力一直被广泛用于绝经后女性,在此期间,研究报告称子宫完整的绝经后女性使用CEE,患子宫内膜癌的风险增加^[57,58]。为对抗子宫内膜的增殖效应,孕激素被添加到子宫完整的绝经后女性的HRT方案中^[55]。20世纪80~90年代关于HRT是否利大于弊的研究进一步复杂化了,一些研究报告认为雌激素HRT可以改善骨骼健康^[59],而其他研究发表了关于雌激素HRT和冠心病风险之间相互矛盾的结果^[60-63]。妇女健康倡议(Women's Health Initiative, WHI)的两项里程碑式的研究进一步导致了基于雌激素和孕激素的HRT的下滑:一项是2002年对16 000多名子宫完整的绝经后女性进行雌激素/孕激素治疗的纵向研究^[64],另一项是2004年对10 000多名接受子宫切除术的绝经后女性进行的纵向研究^[65],这两项研究的结论表明心脏事件的风险超过了增加骨骼健康的益处。多年来,口服HRT对绝经期女性疾病风险的影响研究揭示了一个复杂的平衡:骨折、糖尿病、食管癌、胃癌和结直肠癌的风险降低,但卒中、静脉血栓栓塞、胆囊疾病、乳腺癌和卵巢癌的风险增加^[66]。由于这些风险,自WHI研究发布以来,美国绝经后女性口服HRT的使用减少了80%;只有4%~5%的围绝经期/绝经后女性接受HRT治疗^[67,68]。当今,不建议绝经超过10年的女性开始HRT^[69]。

HRT和肠道微生物群

尽管对于许多绝经后女性来说,处方全身雌激素治疗存在风险,但HRT作为缓解更年期症状的主要治疗方法,因此了解HRT对肠道环境和微生物群的影响是很重要的。由于缺乏这方面的大规模研究,因此无法彻底了解肠道微生物组对HRT的反应是如何变化的,而且大多数研究采用的是动物模型^[34]。表1显示了探索HRT对绝经后女性或动物模型的肠道微生物群的影响的研究,这些研究涉及相关疾病,如肥胖、动脉粥样硬化风险和短链脂肪酸产生。

女性和男性在代谢综合征中存在性别差异风险—代谢综合征在男性中更为普遍,而在女性更年期开始时,这种情况似乎会逆转^[70]。肠道微生物群与代谢综合征有关^[71],2018年的一项研究旨在确定雌激素在绝经后代代谢综合征中的作用以及对肠道微生物群的后续影响。研究人员比较了雌性和雄性小鼠与卵巢切除的(ovariectomized, OVX)雌性小鼠,并用雌激素治疗雄性小鼠和OVX小鼠^[74]。使用16S rRNA扩增子测序预测微生物功能,这项研究表明,雌激素治疗显著降低了OVX女性中变形菌和脂多糖生物合成的比例。由于变形菌比例的增加和脂多糖浓度的增加与肠道菌群失调相关的肥胖有关,这一结果表明雌激素治疗可减少更年期肠道菌群失调^[72]。十二指肠组织中肠道碱性磷酸酶的表达和活性(肠道释放的一种关键的內源性抗菌肽)在OVX小鼠中显著降低,在卵巢切除和雌二醇治疗的(OVX+E2)小鼠中显著升高。在卵巢完整的小鼠中抑制这种蛋白导致肠道微生物群中的代谢综合征特征。这些结果一致表明,雌激素作用似乎通过减少代谢综合征标记物(如增加的变形菌比例)来影响OVX大鼠的肠道微生物群,这可能是通过组织介导的作用(如增加內源性肽肠道碱性磷酸酶的释放)来实现的^[74]。

除了肥胖发病率增加外,绝经后女性患动脉粥样硬化的风险也增加了,因此了解肠道微生物群如何在绝经后动脉粥样硬化发病机制中发挥作用非常重要^[75]。在2021年的一项检测了动脉粥样硬化、雌激素和围绝经期之间关系的研究中,Meng等^[75]对C57BL对照小鼠、高脂饮食的动脉粥样硬化倾向载脂蛋白E缺乏(ApoE^{-/-})小鼠和高脂饮食并接受雌激素治疗的ApoE^{-/-}小鼠的脂质分析与肠道微生物群数据进行了关联。与未经雌激素治疗的ApoE^{-/-}小鼠相比,OVX+E2 ApoE^{-/-}小鼠的肠道微生物群中变形菌相对丰度降低,乳酸菌相对丰度增加,普氏菌相对丰度降低。乳酸菌通过调节肠道屏障的完整性与肠道健康改善相关^[76],并且在大量发现产生 β -葡萄糖醛酸酶的乳酸杆菌

表1 HRT对肠道微生物群影响的研究

| 作者, 年份 | 人群 | 研究问题 | 研究设计 | 排序方法 | 雌激素摄入方法 | 在QVX+E2组或绝经后女性使用HRT的结果 |
|--------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|--|------|---------|--|
| Kaliannan 等. 2018 ^[74] | 小鼠 | 是什么导致了肠道中的两性异形? 雌激素如何介导肠道微生物群的相互作用? | 雄性 =5 雄性 +E2=5 雌性 =5 OVX=5 OVX+E2=5 | 16S | E2 溶于水 | <ul style="list-style-type: none"> ● 变形菌显著减少 ● 增加双歧杆菌/肠杆菌的比率 ● 肠道碱性磷酸酶增加 |
| Meng 等. 2021 ^[75] | ApoE ^{-/-} 小鼠 | 在动脉粥样硬化的情况下, 肠道微生物群对雌激素的反应如何? | ApoE ^{-/-} OVX=8 ApoE ^{-/-} OVX+E2=8 对照组野生型雌性 =8 | 16S | 灌胃 | <ul style="list-style-type: none"> ● 变形菌显著减少 ● 乳酸杆菌显著增加, 普氏菌减少 ● 逆转脂质积聚 ● 雌激素逆转动脉粥样硬化的加速 ● OVX+E2 组的 FMT 改善了脂质谱和微生物群 |
| Zeibich 等. 2021 ^[73] | 大鼠 | 雌激素疗法如何驱动代谢健康、记忆和肠道/黏膜微生物群的变化? | OVX= 20 OVX+ 大剂量 E2= 9 OVX+ 小剂量 E2=10 假手术组 =10 | 16S | 注射 | <ul style="list-style-type: none"> ● 厚壁菌门分类群增加 ● 相较于对照组异丁酸盐和甲酸盐水平增加 ● 在大剂量 E2 组, 降低了预测的β-葡萄糖醛酸酶活性, 在小剂量 E2 组, OVX 组和假手术组之间没有差异 ● 在大剂量 E2 和小剂量 E2 组中阴道上皮完整性的修复 ● OVX 组肥胖增加, OVX+E2 组肥胖降低 |
| Leite 等. 2022 ^[78] | 人 | 雌激素疗法如何影响小肠微生物群? | 绝经后女性使用 HRT=12 绝经后女性不使用 HRT=13 不使用激素的育龄女性 =10 | 16S | 未列出 | <ul style="list-style-type: none"> ● 变形菌减少 ● 与对照组相比, HRT 组十二指肠微生物群更接近于对照组 ● 乳酸杆菌和克雷伯氏菌的相对丰度降低 |

ApoE: 载脂蛋白 E; E2: 雌二醇; FMT: 粪便微生物群移植; HRT: 激素替代疗法; OVX: 卵巢切除。

物种的情况下, 始终存在雌激素样作用的可能性, 尽管这一假设在本文中并没有具体测试。此外, 普氏菌属物种已被证明会加剧肠道炎症, 因此雌激素作用可能能够减少绝经后女性肠道内的炎症^[77]。将OVX+E2 ApoE^{-/-}雌性小鼠的粪便微生物群移植到OVX ApoE^{-/-}小鼠体内, 恢复了微生物群, 减少了动脉粥样硬化病变和血浆脂质谱。综上所述, 这些结果表明HRT可以减少绝经后肠道微生物群的菌群失调和脂质代谢^[75]。

在一项检查HRT对肠道微生物群和肥胖、记忆和短链脂肪酸生成的影响的研究分析中, Zeibich等^[73]对OVX大鼠、OVX+E2大鼠和接受假手术的雌性大鼠进行了16S测序和其他几项分析, 为了确定HRT更细微的作用, 对OVX动物施用大剂量或小剂量的雌激素。该研究未观察到各组间黏膜或粪便样本中α或β多样性的显著差异。然而, 这项研究在其设计中增加了两个关键因素, 将从更年期肠道微生物群研究中受益匪浅: 肠道样本中β-葡萄糖醛酸酶途径的功能微生物分析; 并分析全身HRT对阴道环境的影响。为了预测β-葡萄糖醛酸酶途径中的功能基

因比例, Zeibich等^[73]对所有实验组的粪便和黏膜样本进行了PICRUST分析。这项研究是对HRT肠道相互作用中β-葡萄糖醛酸酶活性分析的唯一报道。据报道, 粪便样本中没有差异, 但在黏膜样本中, OVX+大剂量E2组的β-葡萄糖醛酸酶活性明显低于假对照组、OVX组和OVX+小剂量E2组。有趣的是, 单独切除卵巢似乎对β-葡萄糖醛酸酶活性的预测没有影响。然而, 此处仅进行了预测性分析, 因此在未来的绝经肠道微生物群研究中包括β-葡萄糖醛酸酶的实验性功能分析, 将对雌激素代谢基因如何对绝经和随后的全身HRT产生反应形成更清晰的图像。重要的是, Zeibich等^[73]进行了肠道HRT对阴道环境的影响的研究。研究表明, 实验组的细胞学涂片显示接受HRT的OVX动物具有适当上皮分层的发情期涂片, 表明全身HRT可以改善阴道症状。未来对绝经期女性肠道的研究应考虑增加阴道微生物取样, 以了解全身雌激素治疗如何影响机体微生物群落。总的来说, Zeibich等^[73]研究表明, 全身HRT治疗可诱导阴道上皮完整性的改善, 并提供了HRT影响β-葡萄糖醛酸酶预测活性的首个证据。

一项单一研究检测了人类HRT的绝经后肠道微生物群的状况^[78]。由于这项研究的动力是揭示整个肠道微生物群及其与遗传、免疫和神经内分泌生态系统 (REIMAGINE) 组的关联, 因此这些样本不是取自粪便, 而是取自十二指肠抽吸物, 最能代表小肠状态。未服用外源性激素的育龄女性和接受HRT (n=13) 或未接受HRT (n=12) 的绝经后女性通过十二指肠抽吸取样, 并测量空腹血糖和激素水平。Shannon- α 多样性分析显示, 接受HRT的绝经后女性的十二指肠微生物群比未接受HRT的绝经后女性更类似于育龄女性。此外, 与未进行HRT的绝经后女性相比, 绝经后女性十二指肠微生物群中变形菌的相对丰度较低。接受HRT的绝经后女性与未接受HRT的女性相比, 空腹血糖显著降低。这项研究发现HRT导致绝经后女性十二指肠微生物群中乳酸杆菌的相对丰度降低, 这与之前列出的动物研究结果相反, 在动物研究中, HRT通常增加肠道中乳酸杆菌的相对丰度。缺乏对绝经后女性十二指肠微生物群的其他研究, 且样本量小, 排除了结论性结果。然而, 总的来

说, 这项研究给出了HRT对十二指肠微生物群有积极作用的初步证据。虽然这项研究确实有身体质量指数匹配的对照, 但作为一项回顾性研究, 它没有考虑雌激素和孕激素水平的变化, 而雌激素和孕激素水平在整个月经周期中波动很大。此外, 没有列出HRT的类型或持续时间。

总的来说, 虽然有关动物和人类的研究有限, 但也提供了初步证据, 表明HRT能够通过相对减少变形菌来改善绝经相关的肠道菌群失调^[74,75,78], 这可能是通过雌激素活性的直接作用来影响肠道碱性磷酸酶等内源性抗菌剂的释放^[74] (图2)。这种作用反过来可能介导肠道微生物群调节脂质代谢和产生短链脂肪酸的能力, 从而调节代谢综合征和心血管风险的下游风险^[75]。然而, 所描述的研究受到样本量小和研究间设计多样性的限制, 如雌激素摄入方法和 (或) 在月经周期的同一时间缺乏对照组。为提供更多的信息, 未来的研究将需要更大的样本量、适当的对照、更严格地测试雌激素代谢基因对绝经反应的检测方法, 以及可能增加的阴道微生物组元素, 以确定HRT对全身的影响。

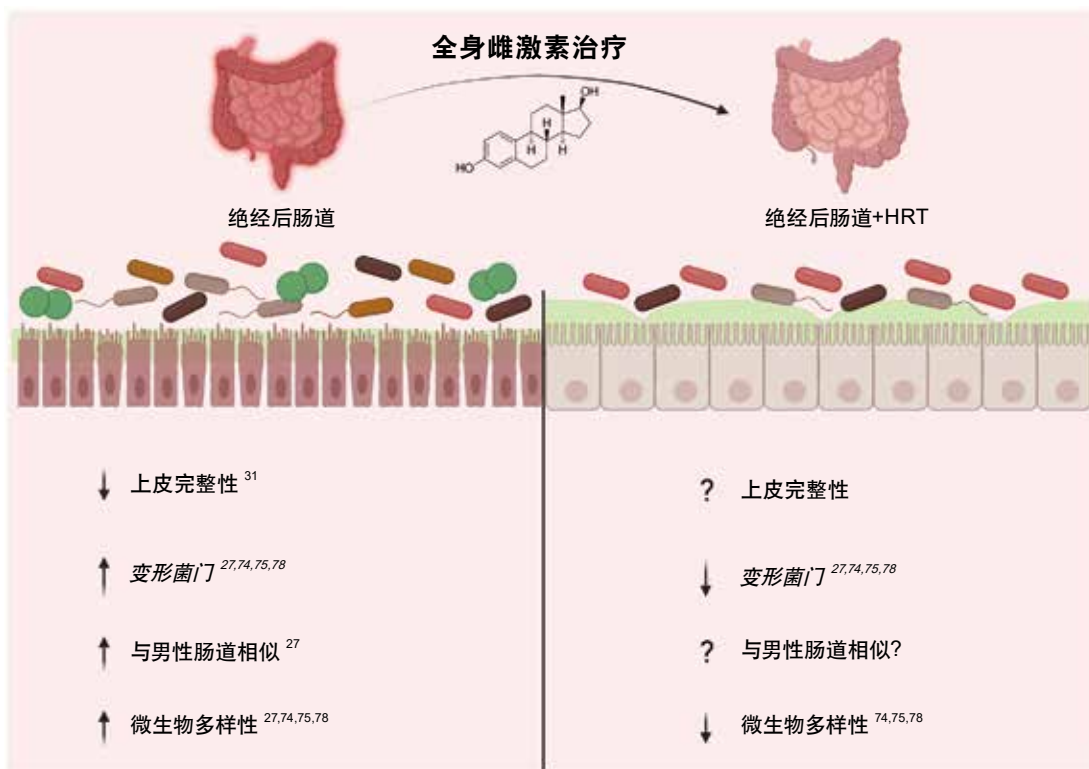


图2. 激素替代疗法 (HRT) 对肠道微生物群的影响模式。描述更年期肠道微生物群特征的研究很少, 但这些研究表明, 肠道会对雌激素作用的消失做出反应, 增加变形菌和微生物多样性。分析HRT恢复绝经相关菌群失调的能力的研究更少, 但是这些研究表明变形菌减少和微生物多样性降低。关键的文献空白是, 即全身使用HRT后, 肠道环境中的上皮完整性和 (或) 两性异形是否得到恢复。

HRT和阴道微生物群

患有阴道萎缩的绝经后女性可使用局部HRT，与未患有萎缩的绝经后女性相比，绝经后女性也更有可能出现微生物菌群失调^[49,52]。局部HRT不足以增加血浆中雌二醇的浓度，因此患有阴道萎缩的女性使用更安全，无论是否存在可能妨碍其接受全身HRT的既存疾病^[52]。尽管有使用HRT的历史，但迄今为止，只有4项相对较小样本量（20~60名绝经后女性）的研究完成了绝经后HRT对绝经后人类阴道微生物群的影响（表2）。Ratten等^[80]深入研究了HRT对阴道微生物群的影响。简而言之，该荟萃分析的结果显示，局部雌激素对阴道微生物群影响的研究均表明乳杆菌优势增加，物种多样性减少，这与绝经后女性阴道微生物群的积极变化有关^[79,81-83]。然而，所有这些研究都是使用相同的局部结合雌激素乳膏（局部Premarin），而没有研究使用局部治疗，如雌激素环或局部凝胶，测试它们对阴道微生物群的影响。当雌激素重新进入阴道环境时，阴道基底层的上皮干细胞增殖并增加分层的数量^[43]。基底层分层导致上皮细胞脱落增加，然后被 α -淀粉酶溶解，导致游离糖原增加。这种游离糖原可被乳酸菌属物种代谢，从而增加乳酸菌和组织的体内平衡^[44]。因此，局部雌激素HRT通过间接的、组织介导的作用来改善阴道微生物群（图3）。阴道微生物组可能在雌激素循环中发挥作用，但在绝经后阴道微生物组的背景下检查这些乳酸菌属物种的 β -葡萄糖醛酸酶活性目前尚无研究。需要更多的研究来关注阴道微生物组和局

部HRT之间的双向机制，以确定阴道微生物（如乳杆菌）是否可能通过雌激素再循环在维持组织稳态中发挥作用，类似于肠道中发生的假设^[12,33]。

微生物疗法缓解更年期相关症状的未来

已证明绝经重塑和后续症状的普遍治疗较为复杂：由于与HRT相关的风险，并非所有绝经后女性都将被处方全身雌激素，并且局部雌激素仅对局部症状有效^[52]。目前正在研究的更年期症状的治疗策略包括使用异黄酮和益生菌。异黄酮是一种多酚化合物，具有雌激素激动剂和雌激素拮抗剂的特性，正在被开发作为HRT的替代疗法^[84,85]。益生菌也有助于缓解更年期症状，因为益生菌可以口服（影响肠道，也可能影响阴道微生物群）或阴道内使用，甚至可以添加到结合雌激素阴道乳膏中^[86]。在动物OVX模型中，几种乳杆菌和双歧杆菌菌株已经显示出减少骨密度损失^[87-91]，改善阴道角质化^[87]，恢复肠道微生物群体内平衡^[87-89]，改善认知障碍和情绪^[88,92]以及在动物模型和人类中挽救心血管风险的前景。因此，益生菌应被视为改善更年期相关疾病和微生物菌群失调的一种途径，但需要更多的临床试验和更大的样本量来验证其效果。

目前，没有临床研究探索微生物粪便或阴道移植，但最近的一项动物研究采用健康雌性大鼠的粪便微生物群移植（fecal microbiota transplantation, FMT）到OVX雌性大鼠，诱导阴道上皮完整性和肠道微生物组的显著恢复，

表2 HRT对阴道微生物群影响的研究

| 作者, 年份 | 人群 | 研究问题 | 研究设计 | 排序方法 | 雌激素摄入方法 | 绝经后女性使用HRT的结果 |
|--|---------------------------------------|---|---------------------------------|------------------|--------------|--------------------------------------|
| Dahn 等 . 2008 ^[82] | 使用 Premarin MHT > 2 个月的绝经后女性与年龄匹配的对照组 | Premarin 对乳杆菌和菌种流行有什么影响? | 绝经后女性服用 HRT=20, 绝经后女性未服用 HRT=10 | DGEE 和微阵列 | Premarin MHT | MHT 与乳杆菌的恢复有关 |
| Devillard 等 . 2004 ^[79] | 41~66 岁的无泌尿生殖道感染的绝经后女性 | 绝经后女性 HRT 后阴道微生物群的患病率 (存在 / 不存在) 和检测到的物种数量 (多样性) 是什么? | 绝经后女性服用 HRT=20, 绝经后女性未服用 HRT=10 | DGEE 和 Sanger 测序 | Premarin MHT | 所有接受 HRT 的女性都检测到了乳杆菌 |
| Heinemann and Reid, 2005 ^[81] | 41~82 岁的绝经后女性 | 绝经后女性接受 HRT 后阴道内特定菌种的患病率是多少? | 绝经后女性服用 HRT=60, 绝经后女性未服用 HRT=20 | DGEE 和 Sanger 测序 | Premarin MHT | MHT 增加了乳杆菌的覆盖, 增加了阴道微生物群的稳定性, 减少了多样性 |
| Shen 等 . 2016 ^[83] | 有生殖器症状的绝经后女性, 无滴虫或念珠菌的不吸烟者 | 绝经后女性 HRT 后阴道微生物群的种型丰度是多少? | 绝经后女性服用 HRT=59, 绝经后女性未服用 HRT=29 | 16S MiSeq V1-V3 | Premarin MHT | MHT 与乳杆菌丰度的增加和多样性的降低有关 |

HRT, 激素替代疗法; MHT, 绝经激素治疗; DGEE, 梯度凝胶电泳技术。

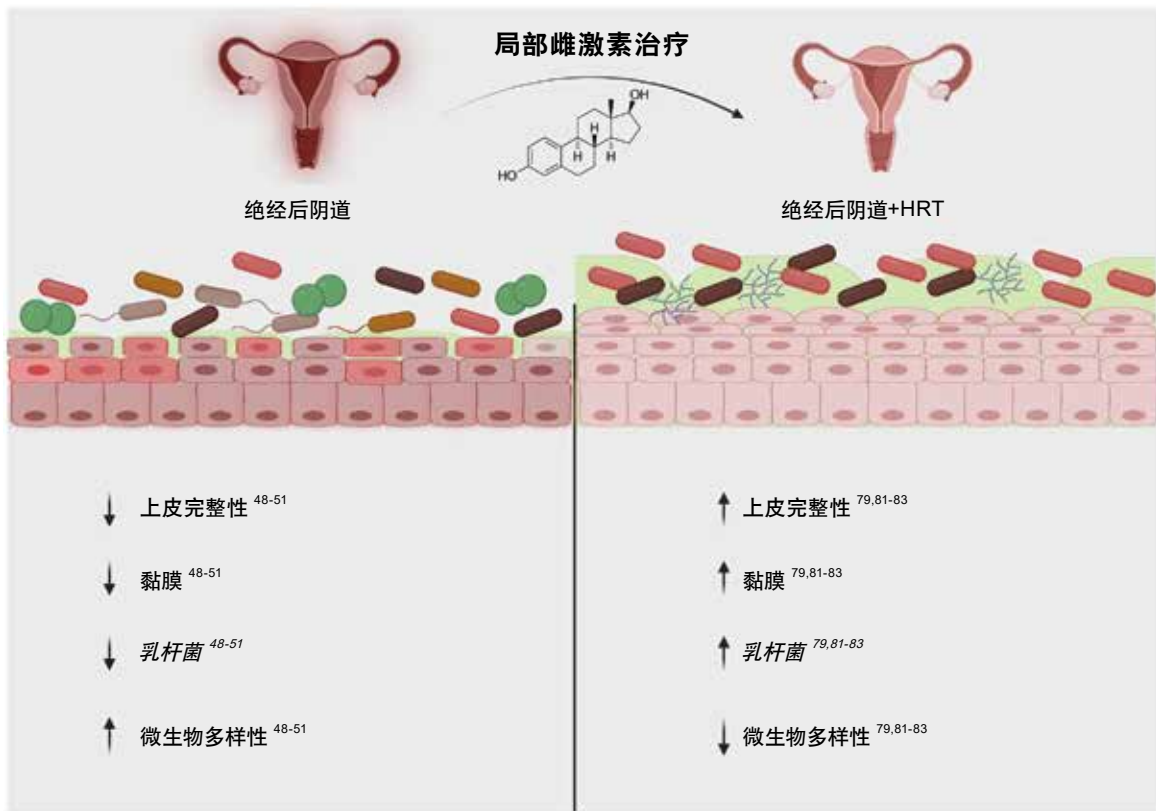


图3. 局部激素替代疗法 (HRT) 对阴道微生物群的影响模式。研究表明, 当阴道环境中失去雌激素作用时, 可能发生阴道萎缩, 并且阴道萎缩的严重程度会影响微生物多样性和乳杆菌的流行。使用局部雌激素重新诱导雌激素作用, 缓解萎缩和增加乳酸菌, 这是阴道健康的关键标志。

这表明FMT可能是改善肠道和阴道环境的有效治疗方法^[93]。当今, FMT是持续性难辨梭状芽孢杆菌感染发生率的标准治疗, 因此在医学领域有先例^[94]。缓解绝经期症状的FMT可能是绝经后女性未来需要考虑的复发治疗方法的途径。此外, 首次成功的阴道微生物移植已被用于缓解患有难治性复发性尿路感染的女性的细菌性阴道病^[95]。这与绝经后女性尤其相关, 因为65~70岁女性中15%~20%和80岁以上女性中20%~50%有菌尿^[96]。像益生菌和微生物转移这样的微生物疗法可能会通过不需要雌激素的免疫和细胞机制, 就能为未来更年期女性提供环节多种症状的方法。

结论

越来越多的绝经后女性表现雌激素缺乏的相关生理重塑。更年期雌激素作用的丧失可能会导致肠道微生物群与男性肠道相似, 提示性激素驱动微生物群落的性别二态性的研究尚缺乏。然而, 需要更多的研究来充分了

解HRT是否能改善肠道微生物组的两性异形和体内平衡。阴道微生物组以萎缩依赖的方式对阴道上皮增生的丧失做出反应, 其多样性增加, 乳杆菌相对丰度减少。尽管HRT在增加一些健康风险和减少其他风险方面具有复杂的平衡, 但初步证据表明, 绝经后女性的HRT具有改善肠道和阴道微生物菌群失调的能力, 推测其机制涉及刺激上皮细胞功能和完整性中的雌激素作用。肠道和阴道微生物群可能参与调节循环雌激素, 从而可能影响机体对HRT的反应, 但需要完成更多的大规模研究和机制研究, 以了解这是否属实以及如何实现。由于健康问题, 不能给所有绝经后女性处方HRT, 未来绝经疗法可能包括乳杆菌和(或)双歧杆菌的益生菌菌株, 以及潜在的微生物群移植。

Potential conflict of interest. The authors report no conflict of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the article.

Source of funding. Nil.

参考文献

- [1] Minkin MJ. Menopause: hormones, lifestyle, and optimizing aging. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019;46(3):501–514.
- [2] Santoro N, Roeca C, Peters BA, et al. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):1–15.
- [3] Kim N, Ascher SM. MR imaging of the ovaries: from puberty to menopause. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2023;31(1):1–10.
- [4] Burger HG. The endocrinology of the menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999;69(1–6):31–35.
- [5] Knowlton AA, Lee AR. Estrogen and the cardiovascular system. *Pharmacol Ther.* 2012;135(1):54–70.
- [6] Al-Safi ZA, Polotsky AJ. Obesity and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(4):548–553.
- [7] Mosconi L, Berti V, Dyke J, et al. Menopause impacts human brain structure, connectivity, energy metabolism, and amyloid-beta deposition. *Sci Rep.* 2021;11(1):10867.
- [8] Zouboulis CC, Blume-Peytavi U, Kosmadaki M, et al. Skin, hair and beyond: the impact of menopause. *Climacteric.* 2022;25(5):434–442.
- [9] Cucinella L, Martini E, Tiranini L, et al. Menopause and female sexual dysfunctions. *Minerva Obstet Gynecol.* 2022;74(3):234–248.
- [10] Karlamangla AS, Burnett-Bowie SM, Crandall CJ. Bone health during the menopause transition and Beyond. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):695–708.
- [11] Vrtačnik P, Ostanek B, Mencej-Bedrač S, et al. The many faces of estrogen signaling. *Biochem Med.* 2014;24(3):329–342.
- [12] Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas.* 2017;103:45–53.
- [13] Almey A, Milner TA, Brake WG. Estrogen receptors in the Central nervous system and their implication for dopamine-dependent cognition in females. *Horm Behav.* 2015;74:125–138.
- [14] Frick KM, Zhao Z, Fan L. The epigenetics of estrogen: epigenetic regulation of hormone-induced memory enhancement. *Epigenetics.* 2011;6(6):675–680.
- [15] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55–71.
- [16] Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut microbiota and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2020;127(4):553–570.
- [17] Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The Gut-Brain axis and the microbiome: mechanisms and clinical implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(2):322–332.
- [18] Huttenhower C, Gevers D, Knight R, et al. Human microbiome project consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207–214.
- [19] Shi N, Li N, Duan X, et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res.* 2017;4:14.
- [20] Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell.* 2021;184(16):4137–4153.
- [21] Erny D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat. Neurosci.* 2015;18:965–977.
- [22] Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The microbiota-gut-brain axis: from motility to mood. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1486–1501.
- [23] Temraz S, Nassar F, Nasr R, et al. Gut microbiome: a promising biomarker for immunotherapy in colorectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4155.
- [24] Ghosh TS, Shanahan F, O'Toole PW. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(9):565–584.
- [25] Shanahan F, Ghosh TS, O'Toole PW. The healthy microbiome—What is the definition of a healthy gut microbiome? *Gastroenterology.* 2021;160(2):483–494.
- [26] Yoon K, Kim N. Roles of sex hormones and gender in the gut microbiota. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(3):314–325.
- [27] Mayneris-Perxachs J, Arrioriaga-Rodríguez M, Luque-Córdoba D, et al. Gut microbiota steroid sexual dimorphism and its impact on gonadal steroids: influences of obesity and menopausal status. *Microbiome.* 2020;8:136.
- [28] Dart DA, Waxman J, Aboagye EO, et al. Visualising androgen receptor activity in male and female mice. *PLoS One.* 2013;8(8):e71694.
- [29] Alemany M. The roles of androgens in humans: biology, metabolic regulation and health. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11952.
- [30] Homma H, Hoy E, Xu DZ, et al. The female intestine is more resistant than the male intestine to gut injury and inflammation when subjected to conditions associated with shock states. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005;288(3):G466–72.
- [31] Shieh A, Epeldegui M, Karlamangla AS, et al. Gut permeability, inflammation, and bone density across the menopause transition. *JCI Insight.* 2020;5(2):e134092.
- [32] Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe.* 2011;10(4):324–335.
- [33] Ervin SM, Li H, Lim L, et al. Gut microbial β -glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens. *J Biol Chem.* 2019;294(49):18586–18599.
- [34] Peters BA, Santoro N, Kaplan RC, et al. Spotlight on the gut microbiome in menopause: current insights. *Int J Womens Health.* 2022;14:1059–1072.
- [35] Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science.* 2018;362(6416):776–780.
- [36] Ohlsson C, Sjögren K. Effects of the gut microbiota on bone mass. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26:69–74.
- [37] Capuco A, Urits I, Hasoon J, et al. Gut microbiome dysbiosis and depression: a comprehensive review. *Curr Pain Headache Rep.* 2020;24:36.
- [38] Xu C, Zhu H, Qiu P. Aging progression of human gut microbiota. *BMC Microbiol.* 2019;19(1):236. Erratum in: *BMC Microbiol.* 2021;21(1):129.
- [39] Yang M, Wen S, Zhang J, et al. Systematic review and meta-analysis: changes of gut microbiota before and after menopause. *Dis Markers.* 2022;2022:3767373.
- [40] Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas.* 2016;91:42–50.
- [41] Chen X, Lu Y, Chen T, et al. The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:631972.
- [42] Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol.* 2017;595(2):451–463.
- [43] Ali A, Syed SM, Jamaluddin MFB, et al. Cell lineage tracing identifies hormone-regulated and Wnt-Responsive vaginal epithelial stem cells. *Cell Reports.* 2020;30:1463–1477.
- [44] Amabebe E, Anumba DOC. The vaginal microenvironment: the physiologic role of *Lactobacilli*. *Front Med.* 2018;5:181.
- [45] Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(Suppl 1):4680–4687.
- [46] Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas.* 1995;22(suppl):S1–S5.
- [47] Gustafsson RJ, Ahrné S, Jeppsson B, et al. The *Lactobacillus* flora in vagina and rectum of fertile and postmenopausal healthy Swedish women. *BMC Womens Health.* 2011;11:17.
- [48] Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause.* 2018;25(11):1321–1330.
- [49] Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE, et al. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One.* 2011;6(11):e26602.

- [50] Mitchell CM, Ma N, Mitchell AJ, et al. Association between postmenopausal vulvovaginal discomfort, vaginal microbiota, and mucosal inflammation. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(2):159.e1–159.e15.
- [51] Mironsef P, Modur S, Burgad D, et al. Exploratory comparison of vaginal glycogen and lactobacillus levels in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause.* 2015;22(7):702–709.
- [52] Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, et al. Hormone replacement therapy – Where are we now? *Climacteric.* 2021;24(1):3–10.
- [53] Davis SR, Baber RJ. Treating menopause – MHT and beyond. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(8):490–502.
- [54] Armeni E, Paschou SA, Goulis DG, et al. Hormone therapy regimens for managing the menopause and premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(6):101561.
- [55] Stefanick ML. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US food and drug administration. *Am J Med.* 2005;118(Suppl 12B):64–73.
- [56] Petrone AB, Simpkins JW, Barr TL. 17 β -estradiol and inflammation: implications for ischemic stroke. *Aging Dis.* 2014;5:340–345.
- [57] Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, et al. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med.* 1975;293(23):1164–1167.
- [58] Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med.* 1975;293(23):1167–1170.
- [59] Genant HK, Cann CE, Ettinger B, et al. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Intern Med.* 1982;97:699–705.
- [60] Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1985;313(17):1044–1049.
- [61] Wilson PW, Garrison RF, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular mortality in women over 50: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1985;313(17):1038–1043.
- [62] The Writing Group For The PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the post-menopausal estrogens/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA.* 1995;273:199–208.
- [63] Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) Research group. *JAMA.* 1998;280(7):605–613.
- [64] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing group for the women's health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321–333.
- [65] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Women's health initiative steering committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(14):1701–1712.
- [66] Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: an umbrella review. *PLoS Med.* 2021;18(8):e1003731.
- [67] Salagame U, Kliewer EV, Demers A, et al. Trends in prescribing menopausal hormone therapy and bisphosphonates in Australia and Manitoba, Canada and adherence to recommendations. *J Womens Health.* 2020;29(2):177–186.
- [68] Sood R, Faubion SS, Kuhle CL, et al. Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach. *Int J Womens Health.* 2014;6:47–57.
- [69] Faubion S, Crandall CJ, Davis L, et al. The 2022 hormone therapy position statement of the North American menopause society. *Menopause.* 2022;29(7):767–779.
- [70] Regitz-Zagrosek V, Lehmkühl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol.* 2006;95(3):136–147.
- [71] Aoun A, Darwish F, Hamod N. The influence of the gut microbiome on obesity in adults and the role of probiotics, prebiotics, and synbiotics for weight loss. *Prev Nutr Food Sci.* 2020;25(2):113–123.
- [72] Magne F, Gotteland M, Gauthier L, et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients.* 2020;12(5):1474.
- [73] Zeibich L, Koebele SV, Bernaude VE, et al. Surgical menopause and estrogen therapy modulate the gut microbiota, obesity markers, and spatial memory in rats. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:702628.
- [74] Kaliannan K, Robertson RC, Murphy K, et al. Estrogen-mediated gut microbiome alterations influence sexual dimorphism in metabolic syndrome in mice. *Microbiome.* 2018;6(1):205.
- [75] Meng Q, Ma M, Zhang W, et al. The gut microbiota during the progression of atherosclerosis in the perimenopausal period shows specific compositional changes and significant correlations with circulating lipid metabolites. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1–27.
- [76] Dempsey E, Corr SC. Lactobacillus spp. for gastrointestinal health: current and future perspectives. *Front Immunol.* 2022;13:840245.
- [77] Ilijazovic A, Roy U, Gálvez EJC, et al. Perturbation of the gut microbiome by prevotella spp. enhances host susceptibility to mucosal inflammation. *Mucosal Immunol.* 2021;14:113–124.
- [78] Leite G, Barlow GM, Parodi G, et al. Duodenal microbiome changes in postmenopausal women: effects of hormone therapy and implications for cardiovascular risk. *Menopause.* 2022;29(3):264–275.
- [79] Devillard E, Burton JP, Hammond JA, et al. Novel insight into the vaginal microflora in postmenopausal women under hormone replacement therapy as analyzed by PCR-Denaturing gradient gel electrophoresis. *Eu J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004;117:76–81.
- [80] Ratten LK, Plummer EL, Bradshaw CS, et al. The effect of exogenous sex steroids on the vaginal microbiota: a systematic review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:732423.
- [81] Heinemann C, Reid G. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Can J Microbiol.* 2005;51(9):777–781.
- [82] Dahn A, Saunders S, Hammond JA, et al. Effect of bacterial vaginosis, lactobacillus and premarin estrogen replacement therapy on vaginal gene expression changes. *Microbes Infect.* 2008;10(6):620–627.
- [83] Shen J, Song N, Williams CJ, et al. Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. *Sci. Rep.* 2016;6:24380.
- [84] Jeong SY, Kang S, Hua CS, et al. Synbiotic effects of β -glucans from cauliflower mushroom and Lactobacillus fermentum on metabolic changes and gut microbiome in estrogen-deficient rats. *Genes Nutr.* 2017;12:31.
- [85] Lambert MNT, Thorup AC, Hansen ESS, et al. Combined red clover isoflavones and probiotics potentially reduce menopausal vasomotor symptoms. *PLoS One.* 2017;12(6):e0176590.
- [86] Mei Z, Li D. The role of probiotics in vaginal health. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:963868.
- [87] Lee S, Jung DH, Park M, et al. The effect of Lactobacillus gasseri BNR17 on postmenopausal symptoms in ovariectomized rats. *J Microbiol Biotechnol.* 2021;31(9):1281–1287.

- [88] Lim EY, Song EJ, Kim JG, et al. Lactobacillus intestinalis YT2 restores the gut microbiota and improves menopausal symptoms in ovariectomized rats. *Benef Microbes*. 2021;12(5):503–516.
- [89] Britton RA, Irwin R, Quach D, et al. Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. *J Cell Physiol*. 2014;229(11):1822–1830.
- [90] Sapra L, Shokeen N, Porwal K, et al. Bifidobacterium longum ameliorates Ovariectomy-induced bone loss via enhancing anti-Osteoclastogenic and immunomodulatory potential of regulatory B cells (bregs). *Front Immunol*. 2022;13:875788.
- [91] Parvaneh K, Ebrahimi M, Sabran MR, et al. Probiotics (*Bifidobacterium longum*) increase bone mass density and upregulate *sparc* and *bmp-2* genes in rats with bone loss resulting from ovariectomy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:897639.
- [92] Sawada D, Sugawara T, Hirota T, et al. Effects of *Lactobacillus gasseri* CP2305 on mild menopausal symptoms in middle-aged women. *Nutrients*. 2022;14(9):1695.
- [93] Huang J, Shan W, Li F, et al. Fecal microbiota transplantation mitigates vaginal atrophy in ovariectomized mice. *Aging*. 2021;13(5):7589–7607.
- [94] Kumar V, Fischer M. Expert opinion on fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridioides difficile* infection and beyond. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(1):73–81.
- [95] Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med*. 2019;25(10):1500–1504.
- [96] Raz R. Urinary tract infection in postmenopausal women. *Korean J Urol*. 2011;52(12):801–808.

文后点评

本文就更年期女性激素替代疗法 (HRT) 后的肠道微生物群和阴道微生物群进行了系统论述, 并提出缓解更年期相关症状的微生物疗法的设想。研究证明微生物群在减少骨密度损失、改善阴道萎缩, 恢复体内肠道微生物群平衡, 改善认知障碍和情绪紊乱以及挽救动物和人类的心血管风险方面具有巨大前景。益生菌可视为改善更年期相关疾病和微生物菌群失调的一种途径, 但需要更多的临床试验和更大的样本量来验证其效果。

更年期女性表现雌激素缺乏的相关生理重塑, 寻求有效的治疗途径以改善绝经后女性健康是至关重要的。阴道微生物组对阴道上皮增殖, 多样性, 乳杆菌丰度以萎缩依赖性方式降低。雌激素作用的丧失导致肠道微生物群与男性肠道相似, 探索HRT是否改善肠道微生物群的两性异形和稳态具有重要意义。

研究表明HRT在增加健康风险和降低其他风险中存在着复杂的平衡, 绝经后女性HRT能够改善肠道和阴道微生物群的菌群失调, 可通过雌激素刺激上皮细胞功能及其完整性。肠道和阴道微生物群可通过参与调节雌激素, 影响机体对HRT的反应。以上仍需妇科内分泌学者进行深入研究, 探索其相关机制。


此外, 并非所有更年期女性均适用HRT, 因此相关益生菌菌株, 以及潜在的微生物群移植作为干预措施提供了新的研究思路, 值得关注。

(山东第一医科大学附属省立医院 穆玉兰)

综述

绝经激素治疗对卵巢激素缺乏患者长期健康结局的影响

The impacts of menopausal hormone therapy on longer-term health consequences of ovarian hormone deficiency

B.-K. Yoon 

Department of Obstetrics, Gynecology, and Women's Health, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

复旦大学附属妇产科医院 郭婷 李斌 译 张绍芬 校

摘要

有关卵巢激素缺乏 (ovarian hormone deficiency, OHD) 的长期健康结局的研究获得了2022年的亨利伯格 (Henry Burger) 奖。骨质疏松症、心血管疾病和痴呆症这些退行性疾病与OHD有着密切的因果关系。两项随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT) 结果显示, 对正在接受绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 的女性添加阿仑膦酸盐治疗或在MHT起始时就联用阿仑膦酸盐, 其骨密度并没有显著性差异。另一项研究对髌部骨折女性骨折复发和总死亡率影响的RCT显示, 经皮雌二醇凝胶 (percutaneous estradiol gel, PEG) 和微粉化黄体酮 (micronized progesterone, MP4) 的MHT方案与利塞膦酸盐的作用相当。基础研究显示17 β -雌二醇在细胞增殖、纤维蛋白溶解和细胞凋亡方面对血管平滑肌具有直接益处。第4项RCT表明MP4对于PEG对血压和动脉硬化产生的效应具有中性影响。第五项RCT表明, 结合马雌激素和MP4的联合疗法在对阿尔茨海默女性的日常生活活动能力的保护方面优于他克林。此外, 在第6项RCT中, PEG联合MP4可以使轻度认知障碍女性的认知能力下降减轻。最后, 4项RCT的Meta分析更新了近期使用MHT的绝经女性全因死亡率的数据。

ARTICLE HISTORY

Received 7 January 2023
Accepted 19 January 2023
Published online 4 April 2023

关键词

绝经激素治疗;
骨质疏松症;
髌部骨折;
心血管疾病;
动脉硬化;
阿尔茨海默病;
轻度认知障碍;
雌激素; 血管平滑肌

本综述于2022年10月在葡萄牙里斯本举行的第18届IMS世界大会上作为论文展示。

引言

随着社会老龄化进展, 退行性疾病越来越受到关注。有报道指出女性常见的退行性疾病包括骨质疏松症^[1]、冠状动脉性心脏病 (coronary heart disease, CHD)^[2] 和卒中^[3,4] 等心血管疾病以及痴呆症^[5] 与绝经导致的雌激素水平下降密切相关, 故这些疾病被称为卵巢激素缺乏 (ovarian hormone deficiency, OHD) 的“晚期问题”。

妇女健康倡议 (Women's Health Initiative, WHI) 研究 (受试者平均年龄63岁) 表明, 使用结合马雌激素 (CEE) 和醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate, MPA) 的绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 可预防健康绝经后女性的骨密度 (bone mineral density, BMD) 下降和骨折的发生^[6,7]。然而, 随着启动MHT时绝经年数的增加, CHD风险呈显著增加的时间趋势^[8], 且无论

招募入组时的年龄如何, 卒中风险均升高^[9,10]。一项WHI记忆研究还显示, 老年女性患痴呆症的风险增加^[11]。值得注意的是, 一项对先前随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 的Meta分析报告称, 使用口服雌激素的MHT可显著降低48%的CHD风险, 且不影响绝经小于10年的女性的卒中风险^[12]。而一项前瞻性研究结果也提示, 当绝经后早期开始MHT可能会降低患痴呆症的风险^[13]。因此针对MHT的使用和CHD和痴呆的风险提出了“时间窗”假说。尽管OHD与这些疾病关系密切, 但目前的数据显示MHT在预防OHD的晚期问题方面的功效有限。

MHT最初是为治疗围绝经期问题而开发的, 例如血管舒缩症状和生殖泌尿综合征, 通常被称为OHD的“早期问题”。目前, 基于对乳腺癌、心血管疾病和痴呆的潜在副作用的考量, 使用MHT治疗绝经相关症状时建议使用持续时

间最短的最低有效雌激素剂量,由非口服雌激素和天然黄体酮组成的新方案有望提高MHT的疗效和安全性^[14]。

本研究于2022年获得了亨利伯格奖,本文将简要回顾本课题组关于MHT对OHD相关晚期问题影响的研究成果。

骨质疏松症和骨折

在严重骨质疏松症或对骨质疏松症治疗反应不佳的情况下,使用具有不同药理作用的药物联合治疗可能是有益的。一项芬兰研究显示,高达26%的女性在使用MHT后其骨密度测定无明显改善^[15]。据报道,MHT联合双膦酸盐对脊柱BMD存在有益影响^[16]。然而,MHT和双膦酸盐联合使用是否比单独使用MHT能更好地提高BMD仍存在争议^[17]。

我们开展了一项安慰剂对照的RCT,以研究在BMD较低(T 值 <-2.0)的绝经后女性($n=139$,平均年龄60岁)中加用阿仑膦酸盐1年对MHT的影响^[18],然而在韩国女性中使用阿仑膦酸盐对BMD的益处并未得到重现。另一项多中心、开放标签RCT研究,目的是探讨MHT和阿仑膦酸盐联

合治疗对BMD低的绝经后女性($n=344$,平均年龄59岁)BMD的影响^[17],然而在韩国女性中使用一年的联合治疗疗效并不优于单独使用MHT。

根据WHI研究,MHT降低了绝经后女性的骨折风险,且与年龄、骨折风险评估工具及跌倒史无关^[6,7,19]。值得一提的是,患有髌骨骨质疏松症的WHI参与者的比例约为5%。但迄今为止,MHT在骨质疏松症女性中的抗骨折疗效仍未确定。

我们设计了一项开放标签RCT,以评估使用4年MHT与口服利塞膦酸盐(每周35 mg)相比对近期发生髌部骨折的绝经后女性($n=223$,平均年龄75岁)的骨折复发率和总死亡率的影响^[20]。MHT组每天接受经皮雌二醇凝胶(percutaneous estradiol gel, PEG; 0.1% 1.5 g)和口服微粒化黄体酮(micronized progesterone, MP4; 100 mg)。Kaplan-Meier分析显示两组间骨折复发(图1A)和死亡(图1B)无显著差异。利塞膦酸盐组的全髌BMD没有变化,但MHT组显著增加了2.8%(图1C)。

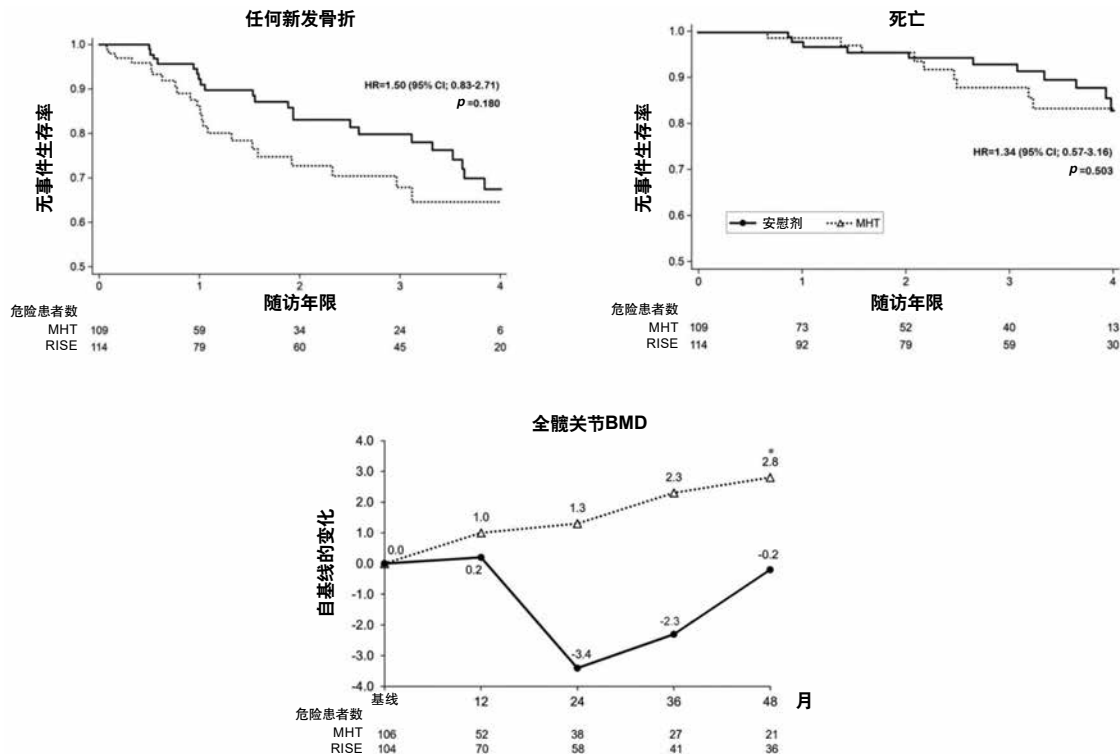


图1. 任何新发骨折 (A) 或因任何原因死亡 (B) 的Kaplan-Meier生存曲线以及全髌关节骨密度 (BMD) (C)。评估绝经激素治疗 (MHT) 组参与者与利塞膦酸盐 (RISE) 组参与者的风险比。使用对数秩检验计算 p 值。CI, 置信区间; HR, 风险比。* $p < 0.01$, 与基线相比。经Yoon许可使用^[20]。

心血管疾病

尽管尚未完全了解相关机制,但目前认为雌激素通过对动脉的直接影响从而发挥心脏保护作用,该作用大于其对主要危险因素(包括血脂异常、高血压和糖尿病)的全身有益作用^[21]。我们进一步研究了雌激素对大鼠模型中培养的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)的直接影响。VSMC使用一种氧化低密度脂蛋白的活性成分溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, lysoPC)对VSMC进行处理。

VSMC的异常增殖是动脉粥样硬化和冠状动脉再狭窄的标志之一。通过加入^[3H]-胸苷评估细胞增殖。研究结果表明,17 β -雌二醇(17 β -E2)通过非基因组抗氧化机制抑制了lysoPC诱导的DNA合成^[22]。

血栓形成在动脉粥样硬化的病理生理学中起着至关重要的作用。我们的研究提示,17 β -E2通过抗氧化活性以及受体介导/非受体介导的机制降低了lysoPC刺激的1型纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1)的表达。此外,17 β -E2抑制PAI-1活性并同时增强组织型PA活性,通过纤维蛋白覆盖酶谱法评估后发现17 β -E2对纤维蛋白溶解存在有利作用^[23]。

VSMC的凋亡与动脉粥样硬化的所有阶段均密切相关,且与动脉老化有关。通过lysoPC诱导细胞凋亡,并使用碘化丙啶染色进行检测,发现17 β -E2通过下调外在和内在细胞凋亡途径的抗氧化机制减少凋亡细胞^[24]。

根据WHI研究,MPA抵消了CEE对CHD的有利影响^[8]。就卒中而言,CEE单独使用和与MPA联合使用都会增加缺血性卒中的风险,但不会增加出血性卒中的风险^[9,10]。一项法国观察性研究显示,MHT对缺血性卒中风险的影响可能因雌激素剂量和给药途径以及孕激素类型而异;而使用低剂量口服雌激素、透皮雌激素或天然黄体酮的MHT不会增加风险,这可能是由于对凝血的刺激较少^[25]。

尽管CHD和卒中有相同的主要危险因素,但口服MHT对两者的影响在近期绝经后女性中有很大不同^[12]。危险因素中血脂异常在CHD中占主导地位,而高血压在卒中疾病中占主导地位。危险因素对雌激素的反应取决于给药途径,雌激素的首过效应主要由肝脏介导。据报道,肠外(非口服)雌激素可使血压降低^[26]。

我们进行了一项安慰剂对照RCT,以研究口服MP4(100 mg/d)联合PEG(0.1% 1.0 g/d)共12周对患有高血压1级的绝经后女性($n=52$,平均年龄57岁)的血流动力学的影响^[26]。在这项研究中,PEG对24小时动态血压没有影响,MP4不影响PEG的效果。我们还研究了MHT对全身动脉僵

硬度的影响,这是使用臂踝脉搏速度进行评估的。控制基线值后,线性回归分析表明PEG通过显著降低脉搏传导速度来改善动脉僵硬度,而MP4对PEG的影响为中性。这些发现为研究肠外雌激素和MP4对绝经后早期女性卒中风险的影响提供了更多的理论依据。

阿尔茨海默病

痴呆症是指进行性和严重到足以导致日常生活活动(activities of daily living, ADL)受损的多种认知缺陷。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆症的一种主要类型。轻度认知障碍是正常衰老和痴呆之间的中间阶段,其特征是尽管存在客观的认知障碍,但ADL仍然存在。但不幸的是,迄今为止没有药物在这两种情况下兼具临床效果。

CEE对子宫切除的患有轻度至中度AD女性的认知或ADL没有影响^[27]。有趣的是,据报道,更大剂量(100 μ g/d)的E2经皮给药治疗对认知有积极影响^[28]。孕激素也显示出不同制剂的不同效果:MPA对认知造成不利影响^[11,29],而MP4可能是有益的^[30]。

我们小组进行了一项开放标签RCT,以探索与胆碱酯酶抑制剂他克林相比,CEE和MP4治疗6个月对患有轻度至中度AD的绝经后女性($n=55$,平均年龄70岁)的治疗潜力^[31]。结果显示两组之间的认知没有差异。经 t 检验显示他克林组的ADL显著恶化,但MHT组的ADL保持不变。重要的是,分别通过重复测量方差分析和 t 检验进行分析,两组之间的ADL在时间趋势上存在显著差异(图2A),用药6个月相对于基线有明显的变化(图2B)。

我们还进行了另一项安慰剂对照RCT,以测试PEG(0.1% 2 mg/d)加口服MP4治疗24个月对多域、遗忘亚型轻度认知障碍的绝经后女性($n=37$,平均年龄70岁)的治疗效果^[32]。使用广义估计方程分析,使用蒙特利尔认知评估(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)测试评估轻度认知障碍整体认知,结果显示安慰剂组的认知呈显著恶化,但MHT组没有恶化(图2C)。调整 $\epsilon 4$ 等位基因后,在时间趋势上两组之间存在显著差异。此外,MHT组的MoCA评分在18个月和24个月时均明显优于安慰剂组。

全因死亡率

全因死亡率(all-cause mortality, ACM)是可用于评估获益-风险复杂平衡的明确研究终点。我们通过对4项MHT临床试验^[34]进行适应性Meta分析^[33]更新了60岁以下绝经后

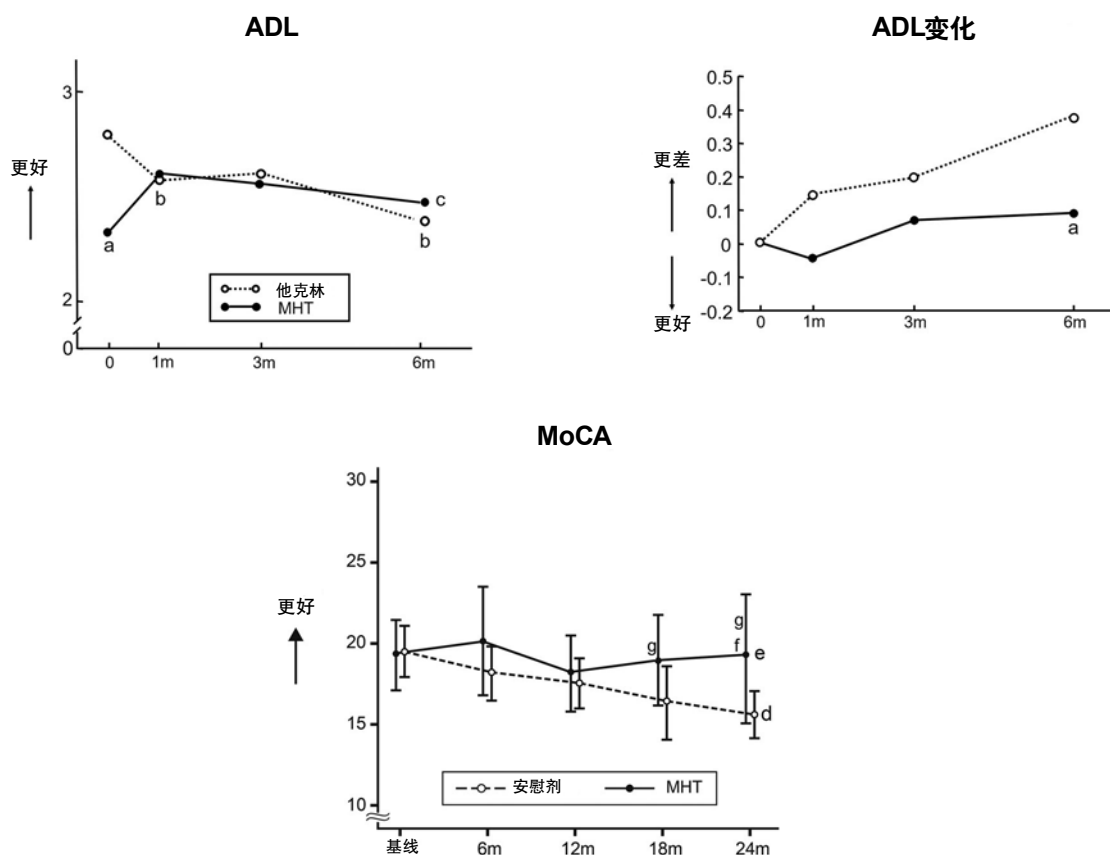


图2. 绝经激素治疗 (MHT) 对阿尔茨海默病女性日常生活活动 (ADL) 和轻度认知障碍女性一般认知的影响。ADL的平均变化 (A)、ADL自基线的变化 (B) 和蒙特利尔认知评估 (MoCA) 的平均变化 (C)。^a $p < 0.05$, 与他克林相比。^b $p < 0.05$, 与组内基线相比。^c与他克林相比, 在时间趋势上有显著差异。^d组内的显著时间趋势。^e在控制 $\epsilon 4$ 等位基因后, 时间趋势与安慰剂相比有显著差异。^f $p < 0.05$, 与安慰剂相比。调整 $\epsilon 4$ 等位基因后, ^g $p < 0.05$, 与安慰剂相比。垂直条表示95%置信区间。经Yoon许可使用^[31,32]。

女性的ACM数据。2项临床试验^[35,36]在健康女性中进行, 另外2项^[37,38]在具有特定诊断的女性中进行。我们还使用了包括干预和干预后随访的累积数据^[35,36,38], 可以提供更有力的证据。

在干预阶段, 使用MHT使ACM显著降低了41%。值得注意的是, 患有慢性疾病^[37]和CHD^[38]的围绝经期年轻女性的死亡率似乎有所降低。对数据的分析显示, 雌激素治疗可使ACM显著降低20%, 但雌激素-孕激素治疗未达到统计学上的显著性。我们的结果与最近关于MHT对总体死亡率影响的综述是一致的^[39]。

讨论与结论

育龄期女性的E2水平波动很大, 正常月经周期内的波动范围为20~400 pg/mL。目前用于预防OHD晚期问题的E2

治疗水平尚未确定。未来研究需要进一步完善在剂量、给药途径和用药前准备, 以达到最佳的MHT方案, 进而使接受MHT的老年绝经后女性也能受益。

由于样本量大和所需的随访时间长, AD的一级预防试验在实践中并不可行。值得注意的是, 绝经后不久启动经皮E2和口服MP4治疗可能会减少认知正常女性大脑中的淀粉样蛋白 β 的沉积^[40]。WHI研究也显示CEE治疗可降低痴呆死亡率^[36]。以上这些发现与用药时间窗相结合, 强烈建议可将MHT作为近期绝经后女性AD预防的可能策略。

基于20年的随访, WHI证实CEE在发病率和死亡率方面降低了乳腺癌的风险, 而乳腺癌是MHT临床应用主要障碍之一^[41]。CEE联合MPA 虽然增加了乳腺癌发病率, 但并未增加乳腺癌死亡率^[41]。而使用其他孕激素如醋酸炔诺酮^[35]和MP4^[42]的雌激素-孕激素治疗对乳腺癌发病率没有影响。

MHT可改善绝经相关生活质量^[43]并降低年轻绝经后女性的ACM^[34,39]。现在是时候谨慎地重新考虑将绝经后早期女性的MHT作为OHD晚期问题的初级预防策略^[44-46]。

Acknowledgements

The author would like to thank the following major collaborators: Yong-Ki Min and Duk-Kyung Kim at the Department of Medicine, Youn-Soo Park at Orthopedic Surgery and Duk L. Na at Neurology at the Samsung Medical Center for Clinical Research and Jong-Myon Bae at the Department of Preventive Medicine at Jeju National University School of Medicine for the adaptive meta-analysis, and Chi-Duck Kang at the Department of Biochemistry at Pusan National University School of Medicine for basic research.

Potential conflict of interest The author reports no conflict of interest.

Source of funding None.

ORCID

B.-K. Yoon  <http://orcid.org/0000-0002-1326-6102>

参考文献

- [1] Khosla S, Melton LJ, 3rd, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed? *J Bone Miner Res.* 2011;26(3):441–451.
- [2] Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016;1(7):767–776.
- [3] Lisabeth L, Bushnell C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. *Lancet Neurol.* 2012;11(1):82–91.
- [4] Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an international menopause society white paper. *Climacteric.* 2020;23(5):426–446.
- [5] Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology.* 2007;69(11):1074–1083.
- [6] Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the women health initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;290(13):1729–1738.
- [7] Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2006;21(6):817–828.
- [8] Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297(13):1465–1477.
- [9] Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Marian Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the women’s health initiative: a randomized trial. *JAMA.* 2003;289(20):2673–2684.
- [10] Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the women’s health initiative. *Circulation.* 2006;113(20):2425–2434.
- [11] Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: women’s health initiative memory study. *JAMA.* 2004;291(24):2947–2958.
- [12] Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3: CD002229.
- [13] LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, et al. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2001;285(11):1489–1499.
- [14] L’Hermite M. HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronized progesterone, a safer HRT. *Climacteric.* 2013;16(Suppl 1):44–53.
- [15] Komulainen M, Kröger H, Tuppurainen MT, et al. Identification of early postmenopausal women with no bone response to HRT: results of a five-year clinical trial. *Osteoporos Int.* 2000;11(3):211–218.
- [16] Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(9):3076–3081.
- [17] Yoon BK, Lee DY, Park MC, et al. Effects of combination therapy of alendronate and hormonal therapy on bone mineral density in postmenopausal Korean women: multicenter, randomized controlled clinical trial. *J Korean Med Sci.* 2017;32(6):992–998.
- [18] Min YK, Lee DY, Suk-Joo Choi SJ, et al. Effects of adding alendronate to ongoing hormone therapy on bone mineral density in postmenopausal Korean women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Menopause.* 2013;20(7):761–766.
- [19] Lorentzon M, Johansson H, Harvey NC, et al. Menopausal hormone therapy reduces the risk of fracture regardless of falls risk or baseline FRAX probability—results from the women’s health initiative hormone therapy trials. *Osteoporos Int.* 2022;33(11):2297–2305.
- [20] Park CW, Lim SJ, Moon YW, et al. Fracture recurrence in hip fracture with menopausal hormone therapy versus risedronate: a clinical trial. *Climacteric.* 2021;24(4):408–414.
- [21] Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science.* 2005;308(5728):1583–1587.
- [22] Yoon BK, Oh WJ, Kessel B, et al. 17β-Estradiol inhibits proliferation of cultured vascular smooth muscle cells induced by lysophosphatidylcholine via a nongenomic antioxidant mechanism. *Menopause.* 2001;8:58–64.
- [23] Yoon BK, Kang YH, Oh WJ, et al. Effects of 17β-Estradiol on the plasminogen activator system in vascular smooth muscle cells treated with lysophosphatidylcholine. *J Menopausal Med.* 2020;26(1):9–17.
- [24] Yoon BK, Kang YH, Oh WJ, et al. 17β-Estradiol Inhibits Lysophosphatidylcholine-Induced apoptosis in cultured vascular smooth muscle cells. *J Menopausal Med.* 2020;26(1):1–8.
- [25] Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. *Stroke.* 2016;47(7):1734–1741.
- [26] Yoon BK, Sung J, Song YM, et al. Effects of menopausal hormone therapy on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in postmenopausal Korean women with grade 1 hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Hypertens.* 2021;27(1):18.
- [27] Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;283(8):1007–1015.
- [28] Asthana S, Baker LD, Craft S, et al. High-dose estradiol improves

- cognition for women with AD: results of a randomized study. *Neurology*. 2001;57(4):605–612.
- [29] 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.
- [30] Berent-Spillson A, Briceno E, Pinsky A, et al. Distinct cognitive effects of estrogen and progesterone in menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;59:25–36.
- [31] Yoon BK, Kim DK, Kang Y, et al. Hormone replacement therapy in women with Alzheimer's disease: a randomized, prospective study. *Fertil Steril*. 2003;79(2):274–280.
- [32] Yoon BK, Chin J, Kim JW, et al. Menopausal hormone therapy and mild cognitive impairment: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2018;25(8):870–876.
- [33] Bae JM, Kim EH. Citation discovery tools for conducting adaptive meta-analyses to update systematic reviews. *J Prev Med Public Health*. 2016;49(2):129–133.
- [34] Bae JM, Yoon BK. The role of menopausal hormone therapy in reducing all-cause mortality in postmenopausal women younger than 60 years: an adaptive meta-analysis. *J Menopausal Med*. 2018;24(3):139–142.
- [35] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409.
- [36] 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.
- [37] Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, et al. Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol*. 1979;54:74–79.
- [38] Cherry N, McNamee R, Heagerty A, et al. Long-term safety of unopposed estrogen used by women surviving myocardial infarction: 14-year follow-up of the ESPRIT randomised controlled trial. *BJOG*. 2014;121(6):700–705; discussion 705.
- [39] Stute P, Stadler A, Heufelder A. The impact of menopausal hormone therapy on overall mortality – a comprehensive review. *Climacteric*. 2020;23(5):447–459.
- [40] Kantarci K, Lowe VJ, Lesnick TG, et al. Early postmenopausal transdermal 17 β -estradiol therapy and amyloid- β deposition. *J Alzheimers Dis*. 2016;53(2):547–556.
- [41] Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA*. 2020;324(4):369–380.
- [42] Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161(4):249–260.
- [43] Schneider HPG, Birkhäuser M. Quality of life in climacteric women. *Climacteric*. 2017;20(3):187–194.
- [44] American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med*. 1992;117:1038–1041.
- [45] Col NF, Eckman MH, Karas RH, et al. Patient-specific decisions about hormone replacement therapy in postmenopausal women. *JAMA*. 1997;277(14):1140–1147.
- [46] Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, et al. Back to the future: hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis*. 2016;254:282–290.

文后点评

随着社会老龄化进展，退行性疾病越来越受到关注。有报道指出女性常见的退行性疾病包括骨质疏松症、冠状动脉性心脏病 (CHD) 和卒中等心血管疾病以及痴呆症，与围绝经期的雌激素水平下降密切相关，故这些疾病被称为卵巢激素缺乏 (OHD) 的“晚期问题”。

当绝经后早期开始绝经激素治疗 (MHT) 可能会降低患痴呆症的风险，因此针对MHT的使用及其与CHD和痴呆的风险，提出了“时间窗”假说。尽管卵巢激素的缺乏与上述疾病关系密切，但目前数据显示MHT在预防OHD的晚期问题方面的疗效有限。

MHT最初是为治疗围绝经期问题而开发的，例如血管舒缩症状和生殖泌尿综合征，通常被称为OHD的“早期问题”。目前，基于对乳腺癌、心脑血管疾病和痴呆的潜在副作用的考量，MHT治疗绝经相关症状时建议使用持续时间较短的最低有效剂量的雌激素。由非口服途径雌激素和天然黄体酮组成的MHT新方案有望提高MHT的疗效和安全性。

(复旦大学附属妇产科医院 张绍芬)

综述

优化绝经过渡期的睡眠

Optimizing sleep across the menopausal transition

F. C. Baker^{a,b} 

^aCenter for Health Sciences and Human Sleep Research Program, SRI International, Menlo Park, CA, USA; ^bBrain Function Research Group, School of Physiology, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

北京协和医院 罗敏 译校

摘要

女性在绝经过渡期和绝经后经常受到各种睡眠障碍尤其是夜醒的困扰。睡眠对良好的器官功能和身体健康至关重要。更年期持续存在的睡眠障碍对日间功能和工作效率产生负面影响,并增加躯体和心理疾病风险。睡眠可能受很多因素的影响,血管舒缩症状和性激素水平的变化是更年期睡眠的独立影响因素。血管舒缩症状与睡眠障碍有关,血管舒缩症状会显著增加夜醒次数和夜间觉醒时间。在调整血管舒缩症状和抑郁情绪因素后,雌激素水平降低和促卵泡激素水平升高与睡眠障碍尤其早醒有相关性,提示性激素水平可能直接影响睡眠。临床上对更年期睡眠障碍的治疗策略包括失眠的行为认知治疗,这种治疗是针对更年期失眠的有效且长久的治疗方法。性激素治疗可以缓解睡眠障碍,特别是伴有血管舒缩症状的睡眠障碍。睡眠障碍对女性器官功能和身体健康有重大影响,有必要进一步研究其潜在机制,推进有效防治策略,保障中年女性的身心健康。

ARTICLE HISTORY

Received 29 December 2022

Accepted 19 January 2023

Published online 4 April 2023

关键词

绝经; 更年期; 主观睡眠质量; 多导睡眠监测; 血管舒缩症状; 潮热; 抑郁症状

本综述于2022年10月在葡萄牙里斯本举行的第18届IMS世界大会上作为论文展示。

引言

绝经是女性在自然衰老过程中生育力从有到无过渡的重要节点。女性绝经年龄介于40~58岁之间,平均绝经年龄51.4岁^[1]。女性在绝经过渡期和绝经后期可能表现包括睡眠障碍在内的一系列症状,这些症状将会对长期健康、医疗资源占用、生活质量和工作效率产生显著影响。睡眠障碍可能由多种因素引发,包括自身身心健康、药物使用、个人生活压力、社会经济因素以及绝经特殊的相关因素(例如血管舒缩症状)。一部分女性育龄期已存在睡眠障碍可能会在这个阶段加重。既往研究发现,手术绝经比自然绝经引发更严重的睡眠障碍^[2]。本文旨在综述自然绝经过渡期睡眠障碍,重点关注血管舒缩症状和性激素变化与睡眠障碍的关系。同时,本文关注睡眠障碍的治疗进展。睡眠障碍显著影响更年期女性的功能状态和身心健康,为了保障中年女性的健康幸福,有必要进一步研究潜在致病机制,促进疾病的有效预防和治疗策略。

绝经过渡期

自然绝经指最后一次月经,以停经12个月确认绝经;绝经是卵巢内卵泡耗尽的结果。中枢神经系统和内分泌系统在更年期将发生复杂的变化,因此更年期不是一个事件,而是包括最后一次月经前后几年的一个过渡阶段^[3]。根据生殖衰老研讨会分期系统(Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW)标准^[4,5]划定绝经过渡期。绝经过渡早期以持续发生的临近月经周期变异 ≥ 7 天为标志,绝经过渡晚期以停经 ≥ 60 天、月经周期延长和促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH) ≥ 25 IU/L为标志^[5]。绝经后早期指绝经后的前2年,在此阶段FSH逐渐升高、雌二醇水平下降,直至性激素水平最终稳定^[5]。虽然性激素的变化大致遵循STRAW分期,但是随时间发展的性激素变化不是线性的^[6],仍有可能发生有排卵的月经来潮^[7],补充说明了绝经过渡期性激素变化模式存在个体间差异^[8,9]。血管舒缩症状(潮热、夜间多汗)通常出现在育

龄期晚期或绝经过渡早期,并且在绝经过渡晚期和绝经后前两年达到高峰^[10]。围绝经期包括绝经过渡期和绝经后第1年。

睡眠健康

睡眠对身心健康至关重要^[11,12]。睡眠健康是促进身心健康的多维概念^[13],其中包括6个关键维度:睡眠规律性(每天在近似时间上床和起床),主观满意度(对自己的睡眠感到满意),清醒时的警觉性(白天保持清醒而不打瞌睡的能力),适宜时间睡眠(凌晨2点到4点之间的睡眠),高效率睡眠(每晚在30分钟内入睡)和睡眠时间(每晚6到8小时睡眠)^[13]。良好的睡眠健康与优化身心健康及生活质量相关^[14],对身心健康具有一系列积极作用,包括增强免疫功能^[15]、改善大脑功能和认知功能^[16]、调节能量代谢^[17](图1)。反之,睡眠障碍代表睡眠健康状况不佳,会对生理系统产生负面影响,睡眠障碍与心血管疾病^[18]、肥胖和糖尿病^[19]、全因死亡^[20]和心理障碍如抑郁^[21]等不良健康结局有关。

可以通过一系列方法对睡眠进行评估,其中包括调查问卷和睡眠日记、可穿戴设备、研究级别的体动记录仪、多导睡眠图(polysomnography, PSG)。PSG通过测量大脑活动(脑电图)、眼球运动和肌肉活动,客观评估睡眠并量化睡眠阶段,包括快速眼动睡眠和慢波睡眠。这些连续而且详细的数据可以展现睡眠机制和睡眠生理。即便如此,问卷调查和睡眠日记评估在个人对自身睡眠评价方

面的作用仍然是不可忽视的^[22],而且可以引导患者主动就医。使用可穿戴设备和体动记录仪可以提供使用者长达几个星期或数月的睡眠-觉醒活动模式的重要动态数据。PSG、自我报告、可穿戴设备/体动记录仪的联合使用可以获取更年期睡眠的全面信息。对于阻塞性睡眠呼吸暂停和不宁腿综合征等类型的睡眠障碍,需要进一步进行其他临床评估。

绝经过渡期的睡眠质量

40%~60%的女性在绝经过渡期和绝经后期存在睡眠障碍^[23-28]。几项横断面研究和纵向队列研究(在参考文献29中综述)的结果证实,绝经过渡期患病率相比育龄期显著升高;在调整年龄和人口种群因素后,这种显著差异仍然存在^[30]。睡眠障碍是导致绝经过渡期女性主动就诊的常见症状^[31],与功能障碍、生活质量下降、医疗保健费用增加相关^[32,33]。中年女性的睡眠障碍与失业风险以及由此导致的每年22亿美元的生产力损失相关^[34]。睡眠障碍还会对心理健康产生长期的负面影响,导致持续抑郁的风险增加^[35],健康状况下降,尤其是心血管健康状况不佳^[36]。根据美国心脏协会生命简单七法则^[37],绝经后女性睡眠时间缩短、睡眠质量下降、失眠程度加重都与心血管健康状况恶化有关。

最常见的睡眠障碍类型是夜醒。包括全国妇女健康研究(Study on Women's Health Across the Nation, SWAN)研究在内的几项队列研究均证实,调整人口统计

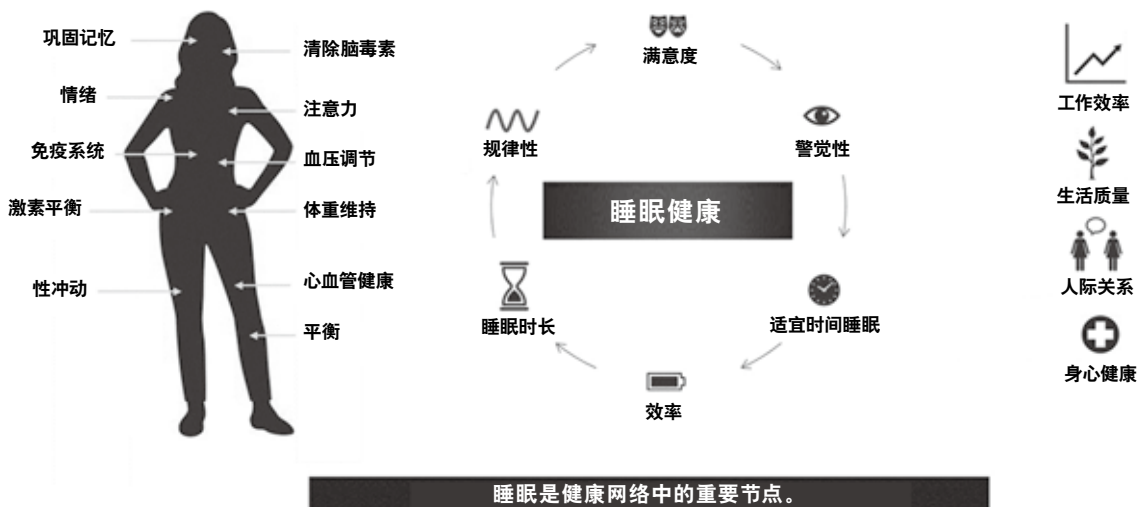


图1. Buysse^[13]定义的睡眠健康多个维度的示意图。睡眠健康对多个器官功能至关重要,包括体重维持、心血管健康、认知功能和情绪。睡眠障碍会影响机体多个系统功能。

学和健康相关因素后,女性步入绝经过渡期后比育龄期多次夜醒的发生率更高^[25,38-40]。40%的绝经过渡晚期女性主诉多次夜醒,这一比例在绝经后仍然存在^[41]。绝经过渡期的睡眠障碍可能是几条因素叠加作用的结果^[2],这些因素包括:衰老相关因素、情绪压力、社会经济因素、心理和躯体合并症,以及绝经相关的血管舒缩症状因素^[25,27]和性激素变化(雌激素下降,FSH升高)^[25]。

尽管众多迹象表明女性在绝经过渡期睡眠障碍的平均患病率升高,但是通过PSG研究不一定能找到不同于其他生命阶段睡眠障碍的客观证据。一些研究提出绝经前后女性的睡眠结构没有显著差异^[42-44],而其他研究则发现围绝经期/绝经后期女性比育龄期女性存在更多的深度慢波睡眠^[45-47],或绝经过渡晚期/绝经后期和育龄期/绝经过渡早期相比仅仅在睡眠脑电图存在差异(更多的高频 β 波,提示大脑皮质亢奋)^[42]。在针对绝经过渡期PSG变化的队列研究中,Lampio等^[46]提出在调整血管舒缩症状、体重指数和情绪症状因素后,入组随访6年过程中,总睡眠时间减少、入睡后清醒时间(wakefulness after sleep onset, WASO)延长。这些睡眠变化与年龄增长有关,与FSH水平升高无关。睡眠障碍严重程度的个体差异、性激素变化模式的差异、绝经过渡期时间和生活经历的差异可能解释主观和客观睡眠评估结果不一致的现象。这些因素之间互相作用并影响睡眠,进一步淡化了PSG小样本研究中潜在的群体差异。SWAN研究发现,绝经过渡期频繁夜醒次数 ≥ 3 晚/周的变化趋势分析显示,有4种表现类型:第1组(37.9%)患病率保持低水平,第2组(28.4%)患病率中等,第3组(15.3%)患病率逐渐增加,第4组(18.4%)患病率保持高水平^[48]。并非所有女性在更年期睡眠情况相同,有些女性在最后一次月经前就已经存在中重度睡眠障碍。

四分之一的女性在绝经过渡期经历严重睡眠障碍并影响日间功能,符合失眠的诊断标准^[29]。绝经后失眠女性的睡眠障碍并不孤立于自我报告的症状,因为与睡眠正常的对照组相比,这部分女性PSG监测提示WASO增加、睡眠效率差、睡眠持续时间短^[49]。夜间潮热是PSG监测到睡眠障碍的相关因素之一,这符合慢性失眠症状和更严重潮热有关的文献报道^[27]。

血管舒缩症状与睡眠障碍的关系

近80%的绝经过渡期和绝经后女性存在血管舒缩症状^[50]。根据SWAN研究提示血管舒缩症状持续的中位时

间为7.4年^[51],症状开始时间、持续时间和每日发作频率存在普遍的个体差异^[52,53]。潮热是一种持续3~10分钟的烘热汗出、面部潮红、情绪焦虑、继而发冷的感觉^[54],以外周血管舒张和出汗增加散热为特点,是典型的散热反应^[55]。雌激素水平下降时开始发生潮热,但其机制更复杂。有证据支持中枢性去甲肾上腺素能活动^[50,56,57]和下丘脑吻肽-神经激肽B-运动啡肽(hypothalamic kisspeptin, neurokinin B and dynorphin, KNDy)神经元活性^[58]与潮热发生相关。KNDy神经元作为体温调节关键结构在体温调节过程中对雌激素非常敏感^[59]。这一发现将推动抑制神经激肽B/神经激肽3受体(neurokinin-3 receptor, NK3R)信号通路治疗血管舒缩症状的非激素治疗^[60]。

自我报告的血管舒缩症状始终与自我报告睡眠质量不佳以及慢性失眠有关^[2]。SWAN队列研究数据显示,中-重度潮热女性的睡眠障碍(频繁夜醒)风险是无潮热症状者的3倍^[41]。性激素治疗可以在有效改善血管舒缩症状的同时,缓解睡眠障碍^[23,28,31,61]。

血管舒缩症状与客观睡眠障碍(PSG或活动图)的相关性尚不明确^[23]。在一些研究中,没有发现血管舒缩症状和整体客观睡眠质量之间的相关性^[43,47,62-65]。另外一项关于潮热和PSG觉醒的研究提示,二者之间存在夜间时间效应:在前半夜,生理性潮热(通过胸骨前皮肤电导测量)可能早于PSG觉醒;在后半夜,PSG觉醒更可能早于潮热^[66]。在包括笔者团队的其他研究中,发现多数的夜间生理性潮热事件与PSG觉醒有相关性,这种相关性不受夜间时间和(或)WASO增加的影响^[67-69]。例如,作者团队发现69%的夜间潮热与觉醒/清醒有关(图2),与潮热相关的觉醒时间平均占总WASO的27%^[68]。同样,在一项对年轻女性通过GnRHa模拟更年期新发潮热的模型实验中,66%的客观血管舒缩症状与觉醒有关^[69]。多数潮热和觉醒的发作时间有重叠,表明中枢神经系统对雌激素下降可能存在共同机制,未来需要进一步研究这种可能性。

综上所述,夜间潮热对睡眠障碍起着关键作用。更年期睡眠障碍存在很大的个体差异,并不是所有存在更年期睡眠问题的女性都有潮热^[23],也不是所有潮热都会引发夜间觉醒。因此,探讨睡眠障碍的其他相关因素(包括性激素变化的直接作用)是非常重要的。

性激素与睡眠障碍的关系

动物模型研究表明雌二醇等卵巢激素可以调节女性

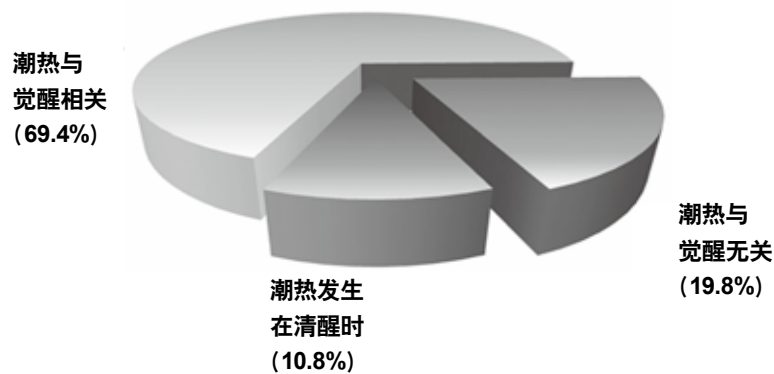


图2. 在34名围绝经期女性样本的夜间多导睡眠监测记录期间, 通过胸骨皮肤电导测量检测到生理性潮热 ($n=222$ 潮热事件)。69.4%的事件是在潮热开始后时间窗内 (3分钟) 发生觉醒。19.8%的潮热事件睡眠不受干扰, 其余 (10.8%) 发生在女性清醒时。数据来自de Zambotti等^[68]。

睡眠^[70]。但是具体神经生物学机制和通路尚未明确^[71], 需要进一步研究确定相关神经信号传递通路^[72], 要考虑到昼夜节律和生殖衰老分期的影响^[73], 特别是雌二醇对睡眠-觉醒的影响在啮齿动物和人类女性之间不尽相同。雌二醇是有神经活性的类固醇, 在下丘脑视前区、视交叉上核和蓝斑核等区域负责睡眠和觉醒调节的神经元上有雌激素受体^[71]。因此, 雌二醇 (以及下丘脑-垂体-卵巢轴的其他激素) 可能直接影响睡眠-觉醒调节, 例如通过影响视前区 (促进睡眠的神经元) 的腺苷能作用来影响睡眠稳态^[73]或者影响下丘脑外侧区的觉醒系统 (富含保持觉醒的促下丘脑激素释放素的神经元)^[71]或者作用于蓝斑区 (参与唤醒的去甲肾上腺素能神经元主要部位)^[71]。雌二醇也可以通过作用于下丘脑的温度感觉和体温调节区域等其他系统从而对睡眠起到间接影响作用, 这些区域恰巧与睡眠控制区域重叠^[74]。

性激素对中年女性睡眠的影响主要来源于一些观察性和干预性研究, 包括激素治疗的随机对照试验。上述研究的结果不一致, 许多研究在样本量、性激素采样频度、协变量控制、睡眠评价方式 (自我报告或PSG) 等方面存在局限性^[72]。SWAN队列研究规避了这些研究局限性, 发现绝经过渡期雌二醇水平降低和FSH水平升高与自我报告的频繁夜醒患病率更高相关^[25]; FSH变化幅度越大, 睡眠质量越差^[75]。连续13年的墨尔本中年女性健康前瞻性研究发现, 雌二醇下降幅度越大, 睡眠问题越严重^[6]。与这些结果相反, SWAN队列研究的PSG子研究中, FSH变化幅度越大, 慢波睡眠时间越长, 总睡眠时间越长^[75], 提示睡眠连续性和睡眠结构与女性性激素变化之间可能存

在不同的影响作用。一项育龄期和绝经过渡期尚有月经周期女性的横断面研究发现, 在调整年龄和体重指数后, FSH水平越高, PSG测量到的WASO时间越长^[76]。最近, Coborn等对围绝经期女性进行为期8周的每日睡眠评估和每周性激素水平测定, 进一步揭示了性激素变化与睡眠之间的关系^[77]。研究结果显示, 更多的自我报告的夜间觉醒次数与较低的雌二醇 (特别是在绝经后范围内)、较高的FSH水平之间存在相关性, 与血管舒缩或抑郁症状无关^[77]。这些结果提示绝经过渡期的性激素水平与睡眠连续性中断相关^[77]。

睡眠障碍的治疗

绝经过渡期和绝经后睡眠障碍很常见, 但是并非所有女性都会经历睡眠障碍; 不同女性间慢性睡眠障碍和睡眠障碍严重程度有所不同。有些女性可能既往存在睡眠问题, 在绝经过渡期和绝经后这些睡眠问题会加重。需要加强科普和宣教, 让女性充分了解到更年期睡眠障碍的可能性以及相关治疗选择。医疗健康从业人员应该关心患者睡眠情况, 应该意识到睡眠是健康的窗口、改善睡眠对患者的日间功能、情绪和躯体健康有长期积极影响。可以通过以往的睡眠情况^[78]或睡眠日记^[79]来评估睡眠情况, 对于女性应该询问其睡眠障碍的患病时间与月经变化、潮热和夜间多汗等更年期症状的关系。如果睡眠障碍影响了日间功能和生活质量, 应考虑治疗。女性应接受潜在疾病和原发性睡眠障碍的筛查, 这些疾病在绝经后发病率增加^[2]。随着年龄的增长, 疾病和药物治疗日渐普遍, 这些因素可能导致睡眠障碍^[80]。在调整了年龄、体重指数和吸烟等混杂因素后, 绝经后与绝经前相比严重阻塞性睡眠呼吸

暂停的患病风险高3倍^[81]。呼吸暂停和周期性肢体运动会打断睡眠,是有睡眠障碍主诉的围绝经期和绝经后女性能够通过PGS监测睡眠质量不佳的最合适预测因素^[82]。持续性气道正压通气是阻塞性睡眠呼吸暂停的首选治疗方法,除此之外还应进行健康生活方式调整(如减重和运动)。伴有睡眠呼吸障碍和失眠的患者可能通过失眠的认知行为治疗(cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I)改善症状^[83]。

更年期睡眠障碍的治疗方案越来越多,其中包括失眠的认知行为疗法、激素和非激素药物治疗以及非药物治疗和自我管理策略等^[23,29,32,84]。CBT-I包括行为、认知和教育三部分,是慢性失眠患者的主要干预方案^[85]。从长远来看,CBT-I优于单纯睡眠药物治疗^[86]。一些随机对照试验已经证明,CBT-I对围绝经期和(或)绝经后女性失眠的治疗有效^[87,88]。在MsFlash研究中,与更年期健康教育相比,通过电话进行8周的CBT-I治疗后失眠症状得到更明显缓解,同时也减少了潮热对睡眠的干扰,治疗后6个月疗效仍然持续^[88]。另一项CBT-I的对照试验由专家当面向在绝经后6个月内出现失眠或失眠加重的女性进行,结果提示CBT-I组相比对照组(睡眠卫生教育)更有效^[87]。接受CBT-I治疗的女性失眠症状明显缓解、总睡眠时间增加、症状缓解率高(>50%),在6个月后疗效仍然保持。CBT-I的单项治疗(睡眠限制治疗2周)在缓解失眠症状方面也非常有效,尽管CBT-I具有更好的长期疗效^[87]。在这一组中,CBT-I和睡眠限制治疗还缓解了抑郁症状,纠正了对睡眠的错误观念以及睡眠前躯体过度觉醒,改善了日间功能、生活质量和工作表现,其中CBT-I的效果更好^[89,90]。综上所述,这些研究结果证实使用CBT-I可以有效治疗更年期失眠和伴随的亚临床抑郁症状。

性激素治疗(雌激素/孕激素,或子宫切除术后单用雌激素)是治疗重度血管舒缩症状等绝经相关症状最有效的方案;然而,其风险特征在女性之间存在差异,现行指南推荐个体化治疗,以达到获益最大化、风险最小化的目的^[91]。多项研究评价了激素治疗对睡眠的影响。虽然一些研究未发现获益,但大多数高质量的随机对照试验发现激素治疗可减轻睡眠障碍^[72]。性激素治疗可能对伴有夜间潮热的睡眠障碍效果更好。最近一项对照试验提出经皮雌激素+周期性孕激素治疗在12个月治疗期间减少了围绝经期女性的睡眠障碍,疗效与是否伴有血管舒缩症状和抑郁症状无关^[92]。当存在性激素用药禁忌或患者不愿接受治疗时,可以选择非激素的药物治疗潮热和与之相关的

失眠症状,包括低剂量选择性血清素/血清素去甲肾上腺素再摄取抑制剂。在使用这些药物前需要充分考虑药物的副作用^[2]。

结论

女性在绝经过渡期和绝经后期,睡眠障碍尤其是睡眠维持障碍经常出现或加重。如果睡眠障碍令人痛苦并持续存在,将对日间功能、生活质量、生产力和长期的身心健康产生负面影响。血管舒缩症状是影响围绝经期和绝经后女性睡眠的关键因素,尤其会导致睡眠维持障碍。绝经过渡期性激素水平的变化(雌激素下降和FSH升高)与睡眠障碍直接相关,即使在平衡血管舒缩症状和抑郁症状之后这种相关性依然存在。除了这些更年期相关因素对睡眠连续性的干扰影响,睡眠障碍还可能由原发性睡眠障碍、情绪障碍、疾病状态、药物治疗或生活压力因素引起。应该告知女性更年期相关的睡眠障碍情况,并使其了解存在令人痛苦的症状时可选择的治疗方案。这些睡眠障碍在严重程度、长期病程和病因上各不相同,治疗方案需要根据个体情况量身定做。

Potential conflict of interest The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health. Dr Baker holds stocks and consults for Lisa Health. She also is a consultant for Bayer Consumer Care. Dr Baker has received research funding from Noctrix Health, Inc. and Verily Life Sciences LLC.

Source of funding This work is supported by National Institutes of Health [Grant RF1AG061355].

ORCID

F. C. Baker  <http://orcid.org/0000-0001-9602-6165>

参考文献

- [1] Santoro N. The menopausal transition. *Am J Med.* 2005;118(12):8–13.
- [2] Baker FC, Lampio L, Saareanta T, et al. Sleep and sleep disorders in the menopausal transition. *Sleep Med Clin.* 2018;13(3):443–456.
- [3] Lobo RA, Kelsey J, Marcus R. Menopause: biology and pathobiology. New York: New York Academic Press; 2000.
- [4] Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertil Steril.* 2001;76(5):874–878.
- [5] 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.

- [6] Dennerstein L, Lehert P, Burger HG, et al. New findings from non-linear longitudinal modelling of menopausal hormone changes. *Hum Reprod Update*. 2007;13(6):551–557.
- [7] Hale GE, Zhao X, Hughes CL, et al. Endocrine features of menstrual cycles in Middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the staging of reproductive aging workshop (STRAW) staging system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3060–3067.
- [8] El Khoudary SR, Thurston RC. Cardiovascular implications of the menopause transition: endogenous sex hormones and vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):641–661.
- [9] Tepper PG, Randolph JF, Jr., McConnell DS, et al. Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the study of women's health across the nation (SWAN). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2872–2880.
- [10] Bacon JL. The Menopausal transition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44(2):285–296.
- [11] Chow CM. Sleep and wellbeing, now and in the future. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2883.
- [12] Haack M, Mullington JM. Sustained sleep restriction reduces emotional and physical well-being. *Pain*. 2005;119(1–3):56–64.
- [13] Buysse DJ. Sleep health: can we define it? Does it matter? *Sleep*. 2014;37(1):9–17.
- [14] Dalmases M, Benitez ID, Mas A, et al. Assessing sleep health in a European population: results of the catalan health survey 2015. *PLoS One*. 2018;13(4):e0194495.
- [15] Zielinski MR, Krueger JM. Sleep and innate immunity. *Front Biosci*. 2011;3(2):632–642.
- [16] Eugene AR, Masiak J. The neuroprotective aspects of sleep. *MEDtube Sci*. 2015;3(1):35–40.
- [17] Laposky AD, Bass J, Kohsaka A, et al. Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS Lett*. 2008;582(1):142–151.
- [18] Brindle RC, Yu L, Buysse DJ, et al. Empirical derivation of cutoff values for the sleep health metric and its relationship to cardiometabolic morbidity: results from the midlife in the United States (MIDUS) study. *Sleep*. 2019;42(9):zsz116.
- [19] Grandner MA, Patel NP, Perlis ML, et al. Obesity, diabetes, and exercise associated with sleep-related complaints in the American population. *J Public Health*. 2011;19(5):463–474.
- [20] Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, et al. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*. 2010;33(5):585–592.
- [21] Zhai L, Zhang H, Zhang D. Sleep duration and depression among adults: a meta-analysis of prospective studies. *Depress Anxiety*. 2015;32(9):664–670.
- [22] Perlis ML, Giles DE, Mendelson WB, et al. Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *J Sleep Res*. 1997;6(3):179–188.
- [23] Joffe H, Massler A, Sharkey KM. Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. *Semin Reprod Med*. 2010;28(5):404–421.
- [24] Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, et al. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause*. 2003;10(1):19–28.
- [25] Kravitz HM, Zhao X, Bromberger JT, et al. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep*. 2008;31(7):979–990.
- [26] Nowakowski S, Meliska CJ, Martinez LF, et al. Sleep and menopause. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(2):165–172.
- [27] Ohayon MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med*. 2006;166(12):1262–1268.
- [28] Polo-Kantola P. Sleep problems in midlife and beyond. *Maturitas*. 2011;68(3):224–232.
- [29] Baker FC, de Zambotti M, Colrain IM, et al. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:73–95.
- [30] Xu Q, Lang CP. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2014;21(12):1301–1318.
- [31] Pinkerton JV, Abraham L, Bushmakin AG, et al. Relationship between changes in vasomotor symptoms and changes in menopause-specific quality of life and sleep parameters. *Menopause*. 2016;23(10):1060–1066.
- [32] Attarian H, Hachul H, Guttuso T, et al. Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature. *Menopause*. 2015;22(6):674–684.
- [33] Kloss JD, Tweedy K, Gilrain K. Psychological factors associated with sleep disturbance in menopausal women. *Behav Sleep Med*. 2004;2(4):177–190.
- [34] Kagan R, Shiozawa A, Epstein AJ, et al. Impact of sleep disturbances on employment and work productivity among midlife women in the US SWAN database: a brief report. *Menopause*. 2021;28(10):1176–1180.
- [35] Bromberger JT, Kravitz HM, Youk A, et al. Patterns of depressive disorders across 13 years and their determinants among midlife women: SWAN mental health study. *J Affect Disord*. 2016;206:31–40.
- [36] El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2020;142(25):e506–e532.
- [37] Makarem N, St-Onge MP, Liao M, et al. Association of sleep characteristics with cardiovascular health among women and differences by race/ethnicity and menopausal status: findings from the American heart association go red for women strategically focused research network. *Sleep Health*. 2019;5(5):501–508.
- [38] Berecki-Gisolf J, Begum N, Dobson AJ. Symptoms reported by women in midlife: menopausal transition or aging? *Menopause*. 2009;16(5):1021–1029.
- [39] Tom SE, Kuh D, Guralnik JM, et al. Self-reported sleep difficulty during the menopausal transition: results from a prospective cohort study. *Menopause*. 2010;17(6):1128–1135.
- [40] Woods NF, Mitchell ES. Sleep symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle midlife women's health study. *Sleep*. 2010;33(4):539–549.
- [41] Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):567–586.
- [42] Campbell IG, Bromberger JT, Buysse DJ, et al. Evaluation of the association of menopausal status with Delta and beta EEG activity during sleep. *Sleep*. 2011;34(11):1561–1568.
- [43] Freedman RR, Roehrs TA. Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes. *Fertil Steril*. 2004;82(1):138–144.
- [44] Kalleinen N, Polo-Kantola P, Himanen SL, et al. Sleep and the menopause – do postmenopausal women experience worse sleep than premenopausal women? *Menopause Int*. 2008;14(3):97–104.
- [45] Hachul H, Frange C, Bezerra AG, et al. The effect of menopause on objective sleep parameters: data from an epidemiologic study in Sao Paulo, Brazil. *Maturitas*. 2015;80(2):170–178.
- [46] Lampio L, Polo-Kantola P, Himanen SL, et al. Sleep during menopausal transition: a 6-year follow-up. *Sleep*. 2017;40(7):zsz090.
- [47] Young T, Rabago D, Zgierska A, et al. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin sleep cohort study. *Sleep*. 2003;26(6):667–672.

- [48] Kravitz HM, Janssen I, Bromberger JT, et al. Sleep trajectories before and after the final menstrual period in the study of women's health across the nation (SWAN). *Curr Sleep Medicine Rep.* 2017;3(3):235–250.
- [49] Baker F, Willoughby AR, Sassoon S, et al. Insomnia in women approaching menopause: beyond perception. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;60:96–104.
- [50] Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. Menopausal hot flashes and night sweats: where are we now? *Climacteric.* 2011;14(5):515–528.
- [51] 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.
- [52] Mishra GD, Kuh D. Health symptoms during midlife in relation to menopausal transition: British prospective cohort study. *BMJ.* 2012;344:e402.
- [53] Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF, Jr., et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause.* 2016;23(10):1067–1074.
- [54] Kronenberg F. Menopausal hot flashes: a review of physiology and biosociocultural perspective on methods of assessment. *J Nutr.* 2010;140(7):1380S–1385S.
- [55] Freedman RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *Am J Med.* 2005;118(12):124–130.
- [56] Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med.* 2005;23(2):117–125.
- [57] Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;142:115–120.
- [58] Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, et al. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. *Front Neuroendocrinol.* 2013;34(3):211–227.
- [59] Mittelman-Smith MA, Williams H, Krajewski-Hall SJ, et al. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(48):19846–19851.
- [60] Modi M, Dhillon WS. Neurokinin 3 receptor antagonism: a Novel treatment for menopausal hot flashes. *Neuroendocrinology.* 2019;109(3):242–248.
- [61] Moe KE. Hot flashes and sleep in women. *Sleep Med Rev.* 2004;8(6):487–497.
- [62] Shaver J, Giblin E, Lentz M, et al. Sleep patterns and stability in perimenopausal women. *Sleep.* 1988;11(6):556–561.
- [63] Polo-Kantola P, Erkkola R, Irljalla K, et al. Effect of short-term transdermal estrogen replacement therapy on sleep: a randomized, double-blind crossover trial in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 1999;71(5):873–880.
- [64] Sharkey KM, Bearpark HM, Acebo C, et al. Effects of menopausal status on sleep in midlife women. *Behav Sleep Med.* 2003;1(2):69–80.
- [65] Thurston RC, Santoro N, Matthews KA. Are vasomotor symptoms associated with sleep characteristics among symptomatic midlife women? Comparisons of self-report and objective measures. *Menopause.* 2012;19(7):742–748.
- [66] Freedman RR, Roehrs TA. Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance. *Menopause.* 2006;13(4):576–583.
- [67] Bianchi MT, Kim S, Galvan T, et al. Nocturnal hot flashes: relationship to objective awakenings and sleep stage transitions. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(7):1003–1009.
- [68] de Zambotti M, Colrain IM, Javitz HS, et al. Magnitude of the impact of hot flashes on sleep in perimenopausal women. *Fertil Steril.* 2014;102(6):1708–1715.
- [69] Joffe H, Crawford S, Economou N, et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist model demonstrates that nocturnal hot flashes interrupt objective sleep. *Sleep.* 2013;36(12):1977–1985.
- [70] Brown AMC, Gervais NJ. Role of Ovarian hormones in the modulation of sleep in females across the adult lifespan. *Endocrinology.* 2020;161(9):bqaa128.
- [71] Dorsey A, de Lecea L, Jennings KJ. Neurobiological and hormonal mechanisms regulating women's sleep. *Front Neurosci.* 2020;14:625397.
- [72] Haufe A, Baker FC, Leeners B. The role of ovarian hormones in the pathophysiology of perimenopausal sleep disturbances: a systematic review. *Sleep Med Rev.* 2022;66:101710.
- [73] Smith PC, Phillips DJ, Pocivavsek A, et al. Estradiol influences adenosinergic signaling and nonrapid eye movement sleep need in adult female rats. *Sleep.* 2022;45(3):zsab225.
- [74] Szymusiak R. Body temperature and sleep. *Handb Clin Neurol.* 2018;156:341–351.
- [75] Sowers MF, Zheng H, Kravitz HM, et al. Sex steroid hormone profiles are related to sleep measures from polysomnography and the Pittsburgh sleep quality index. *Sleep.* 2008;31(10):1339–1349.
- [76] de Zambotti M, Colrain IM, Baker FC. Interaction between reproductive hormones and physiological sleep in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1426–1433.
- [77] Coborn J, de Wit A, Crawford S, et al. Disruption of sleep continuity during the perimenopause: associations with female reproductive hormone profiles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(10):e4144–e4153.
- [78] Morin CM, Espie CA. *Insomnia: a clinical guide to assessment and treatment.* New York: kluwer cademic/Plenum Publishers 2003.
- [79] Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, et al. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep.* 2012;35(2):287–302.
- [80] Tom SE, Kuh D, Guralnik JM, et al. Patterns in trouble sleeping among women at mid-life: results from a British prospective cohort study. *J Epidemiol Community Health.* 2009;63(12):974–979.
- [81] Young T, Finn L, Austin D, et al. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin sleep cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9):1181–1185.
- [82] Freedman RR, Roehrs TA. Sleep disturbance in menopause. *Menopause.* 2007;14(5):826–829.
- [83] Lack L, Sweetman A. Diagnosis and treatment of insomnia comorbid with obstructive sleep apnea. *Sleep Med Clin.* 2016;11(3):379–388.
- [84] Caretto M, Giannini A, Simoncini T. An integrated approach to diagnosing and managing sleep disorders in menopausal women. *Maturitas.* 2019;128:1–3.
- [85] Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, et al. Clinical guidelines committee of the American college of physicians., clinical guidelines committee of the American college of physicians. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American college of physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165(2):125–133.
- [86] Riemann D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep Med Rev.* 2009;13(3):205–214.
- [87] Drake CL, Kalmbach DA, Arnedt JT, et al. Treating chronic insomnia in postmenopausal women: a randomized clinical trial comparing cognitive-behavioral therapy for insomnia, sleep restriction therapy, and sleep hygiene education. *Sleep.* 2019;42(2):zsy217.
- [88] McCurry SM, Guthrie KA, Morin CM, et al. Telephone-Based cognitive behavioral therapy for insomnia in perimenopausal and

- postmenopausal women with vasomotor symptoms: a MsFLASH randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(7):913–920.
- [89] Kalmbach DA, Cheng P, Arnedt JT, et al. Treating insomnia improves depression, maladaptive thinking, and hyperarousal in postmenopausal women: comparing cognitive-behavioral therapy for insomnia (CBTI), sleep restriction therapy, and sleep hygiene education. *Sleep Med.* 2019;55:124–134.
- [90] Kalmbach DA, Cheng P, Arnedt JT, et al. Improving Daytime functioning, work performance, and quality of life in postmenopausal women with insomnia: comparing cognitive behavioral therapy for insomnia, sleep restriction therapy, and sleep hygiene education. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(7):999–1010.
- [91] The Hormone Therapy Position Statement of the North American Menopause society advisory P. The 2022 hormone therapy position statement of the North American menopause society. *Menopause.* 2022;29(7):767–794.
- [92] Geiger PJ, Eisenlohr-Moul T, Gordon JL, et al. Effects of perimenopausal transdermal estradiol on self-reported sleep, independent of its effect on vasomotor symptom bother and depressive symptoms. *Menopause.* 2019;26(11):1318–1323.

文后点评

从进入绝经过渡期开始，随着卵巢来源的雌激素波动性下降，女性会出现一系列绝经相关症状，睡眠障碍是最常见的症状之一，绝经相关的其他症状与睡眠障碍存在相互影响。失眠或早醒是促使患者到更年期门诊就诊的主要原因。慢性睡眠障碍严重影响中年女性的生活质量和身心健康，增加心脑血管疾病、代谢性疾病、精神系统疾病的风险。临床医生应重视绝经过渡期睡眠障碍的筛查和诊治。

健康生活方式是更年期女性健康管理策略的重点，失眠的行为认知治疗 (CBT-I) 普遍适用于各种类型的睡眠障碍。需要对更年期女性进行健康睡眠认知和睡眠行为习惯的科普宣教。中国传统中药和针灸、推拿等中医治疗，对围绝经期睡眠障碍也起到一定疗效。绝经过渡期和绝经后发生的睡眠障碍是绝经激素治疗 (MHT) 的适应证。MHT可能通过缓解夜间频繁发作的血管舒缩症状引发的觉醒进而改善睡眠，因此对合并血管舒缩症状的睡眠障碍患者可能更有效。对于育龄期存在慢性失眠以及其他MHT不能达到满意疗效的睡眠障碍患者，应考虑到合并神经精神系统器质性疾病的可能，必要时与神经内科、心理医学科等多学科协作诊治。

(北京协和医院 罗敏)

综述

环境是否影响绝经? 内分泌干扰物对绝经的影响综述

Does the environment affect menopause? A review of the effects of endocrine disrupting chemicals on menopause

L. Levine^{a,b}  and J. E. Hall^a

^aClinical Research Branch, Division of Intramural Research, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health (NIH), Research Triangle Park, NC, USA; ^bPerelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

江西省妇幼保健院 邓卫平 译 舒宽勇 校

摘要

内分泌干扰物广泛分布于环境中, 人类不仅通过职业暴露接触到这些化合物, 而且还可以通过饮食和受污染的水、个人护理产品和纺织品接触到这些化合物。在我们的身体和环境中持久存在的化学物质包括二恶英和多氯联苯。此外, 包括双酚A、邻苯二甲酸酯和对羟基苯甲酸酯在内的非持久性化学物质也同样重要, 因为它们在环境中无处不在。另外重金属包括铅和镉, 也可能具有干扰内分泌的特性。尽管由于内分泌干扰物的暴露来源和作用机制的多样性而难以研究, 但这些化学物质与提前绝经、血管舒缩症状频率增加、类固醇激素水平改变和卵巢储备减退的标志物有关。由于内分泌干扰物可能影响表观遗传修饰的潜力, 改变基因功能并导致多代效应, 因此了解这些暴露的影响十分重要。这篇综述总结了过去十年来关于人类和动物或基于细胞模型的研究发现。未来还需要对内分泌干扰物继续进行研究, 以评估化学混合物、长期接触和新化合物的影响, 并且不断开发新的替代品以逐步淘汰有毒的化学用品。

ARTICLE HISTORY

Received 17 March 2022
Revised 1 April 2022
Accepted 19 April 2022
Published online 31 May 2022

关键词

内分泌干扰物;
绝经; 卵巢衰老

本综述基于2022年10月在葡萄牙里斯本举行的第18届IMS世界大会上的报告。

引言

绝经期回顾性定义为末次月经后12个月仍未来月经, 美国女性绝经的平均年龄为51.4岁, 全球为48.8岁, 绝经年龄也受地理、种族/民族和社会经济因素的影响^[1], 卵巢衰老的特征是原始卵泡减少, 卵巢类固醇激素(雌二醇和孕酮)、多肽类[抑制素A和抑制素B, 抗缪勒管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)]和窦卵泡计数[(antral follicle count, AFC), AFC指经阴道超声检测到的发育中充满液体腔的卵泡总数]减少以及促卵泡激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 增加^[2,3]。绝经期与血管舒缩症状、睡眠障碍、抑郁和泌尿生殖系统症状有关, 而绝经后状态与患慢性疾病的风险增加有关。因此, 提前绝经不是一种良性状况, 绝经年龄与随后的心血管疾病、骨质疏松症、糖尿病和抑郁症等疾病风险之间存在关联^[4,5]。

在环境中我们接触到的许多化学物质都是内分泌干扰物 (endocrine disrupting chemicals, EDC)。目前已提出的内分泌干扰的作用机制包括细胞膜和核激素受体 (即雌激素受体) 的激动作用或拮抗作用, 类固醇生成途径中酶的表达或活性的改变和表观遗传学的改变^[6,7] (图1)。正是通过DNA甲基化或组蛋白修饰等表观遗传变化, EDC不仅可以改变蛋白质功能, 而且可以早在产前就对机体产生多代和跨代的影响^[8]。EDC在人体和环境中无处不在, 由于在脂肪或骨骼等组织中储存和 (或) 消除减少, 有些EDC (如铅和杀虫剂) 在体内持续存在^[9]。EDC可存在于塑料如食品包装、个人护理产品如化妆品、医疗设备、阻燃剂和杀虫剂中。人类通过多种途径接触到EDC, 包括吸入、摄入或通过皮肤吸收, 暴露可能发生在家庭中、职业环境中或污染的环境中。

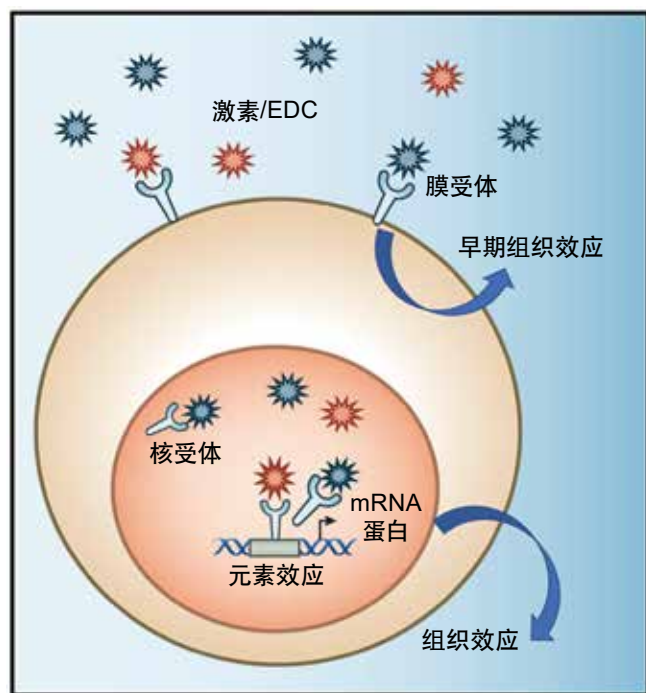


图1. 受体是激素(蓝色)和内分泌干扰物(EDC; 红色)影响组织的主要机制。激素和EDC也可以通过膜受体产生快速的组织效应。

原型EDC是己烯雌酚(diethylstilbestrol, DES),这是一种合成的非甾体雌激素,从20世纪40年代到1975年用于孕妇以防止反复流产^[7]。DES最终发现不仅在预防流产方面无效,而且与暴露母亲的多代后代的不良生殖结局相关,包括阴道透明细胞腺癌、生殖道畸形、生育能力低下、流产和提前绝经^[10]。

绝经年龄可能受到内在和外在因素的影响,如遗传、自身免疫性疾病^[5]或吸烟^[11]。由于绝经是一个激素依赖的过程,暴露于EDC可破坏正常卵巢衰老的过程。流行病学和动物研究集中在各种EDC(单一化学物质和混合物)与绝经相关结局之间的联系,如绝经时间或绝经年龄、激素水平[包括雌激素、孕激素、黄体生成素(luteinizing hormone, LH), FSH和AMH]和围绝经期血管舒缩症状的频率、睡眠障碍或体重变化。

本综述总结了过去10年(自2012年以来)关于EDC暴露、绝经和生殖衰老的文献,使用流行病学研究来了解人口水平的趋势,以及基础和动物研究来了解生物学上的合理性(图2)。我们只纳入了最后一次月经期是前瞻性确定的或绝经年龄是数据收集的一个特定部分的研究。虽然流行病学研究对于理解EDC对人类的影响至关重要,

但它们的价值取决于收集到的关于绝经时间数据的准确性,这至少在一定程度上解释了文献中结果的可变性。

内分泌干扰物

邻苯二甲酸酯

暴露

虽然邻苯二甲酸酯代谢和排泄迅速,但在我们的环境中无处不在^[12]。邻苯二甲酸酯通常用于聚氯乙烯(polyvinyl chloride, PVC)塑料,然而,在化学性质上其不与PVC相结合,因此很容易从塑料中渗出到周围的空气、食物或其他材料中^[13]。邻苯二甲酸酯及其盐可以在建筑材料、家具、服装、化妆品、药品、医疗器械、假牙、儿童玩具、食品包装、汽车、清洁材料和杀虫剂中找到^[13]。低分子量邻苯二甲酸酯多见于化妆品,可被皮肤吸收,而高分子量邻苯二甲酸酯用于制造塑料的柔韧性^[13]。有许多邻苯二甲酸酯在使用,邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(di-2-ethylhexyl phthalate, DEHP)是一种较老的化合物,因此也是研究最多的化合物,而对较新的化合物如1,2-环己烷二羧酸二异壬基酯(1,2-cyclohexane dicarboxylic acid di-isononyl ester, DINCH)、邻苯二甲酸二异壬酯(di-iso-nonyl phthalate, DINP)和对苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(di-2-ethylhexyl terephthalate, DEHTP)知之甚少^[14]。在EDC中,邻苯二甲酸酯类与绝经的关系研究最多。

流行病学研究

虽然研究工作最初集中在邻苯二甲酸酯的雄激素特性及其对男性生殖健康的影响上,但最近的工作主要集中在它们对女性的类固醇生成作用上。在流行病学研究中,邻苯二甲酸酯通常作为这类化学物质的混合物进行研究。

1999年至2008年,国家健康和营养状况调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)的横断面调查数据包括31 575名绝经女性,发现邻苯二甲酸酯暴露前十分位数的女性绝经年龄提前3.17~3.8岁^[15]。在2013年至2016年NHANES数据中,DEHP作为一种老一代的邻苯二甲酸酯,在一些地区被淘汰,与绝经后女性血清雌二醇降低有关^[16]。新一代邻苯二甲酸酯DINCH和DEHTP,似乎也具有激素活性,尽管在这项研究中发现与雄激素变化相关而不是雌激素。

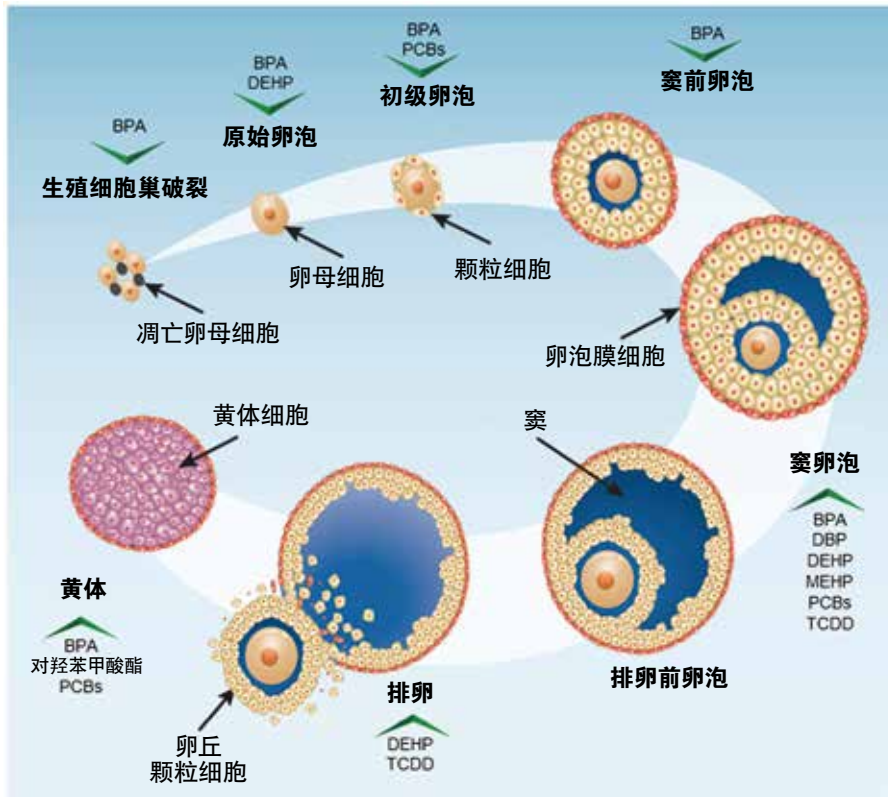


图2. 内分泌干扰物可以在卵泡形成的多个阶段发挥作用。BPA, 双酚A; DBP, 邻苯二甲酸二丁酯; DEHP, 邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯; MEHP, 邻苯二甲酸单乙基己基酯; PCB, 多氯联苯; TCDD, 2, 3, 7, 8-四氯二苯并-p-二恶英。

在中年妇女健康研究 (Midlife Women's Health Study, MWHs) 前瞻性队列研究中, 包括绝经前和围绝经期女性, 在个人护理产品和塑料中发现的邻苯二甲酸酯与潮热的风险增加相关^[17]。有趣的是, 这些结果并没有因绝经前和绝经后状态而不同, 但因体重过轻/正常女性的体重指数和种族/民族存在差异 (非西班牙裔白人女性邻苯二甲酸酯增加时潮热的几率较高, 而黑人/其他女性的几率较低)^[18]。这些发现很重要, 不仅因为血管舒缩症状影响生活质量, 而且因为潮热的严重程度本身与绝经年龄提前有关^[19]。在该队列的另一项研究中, 在吸烟者中, 即使个人护理产品中少量接触邻苯二甲酸酯以及9种邻苯二甲酸酯混合物, 都与睡眠不良的主观测量有关^[20], 而一项较小的关于邻苯二甲酸盐较高暴露的研究与较差的客观睡眠有关^[21]。

在体内和体外的研究

大多数关于邻苯二甲酸酯和生殖衰老的基础科学研究都评估了老一代邻苯二甲酸酯DEHP, 并发现邻苯二甲

酸盐和卵巢衰老之间的联系。在一项产前暴露于DEHP的多代小鼠研究中, 发情周期的改变与F1代的卵泡总计数减少有关, 而发情周期的改变与未直接暴露于子宫内的F3代的卵泡发生减少有关。此外, 在多代中, 产前DEHP暴露导致雌二醇升高, 可能是由于持续发情、孕酮降低和FSH变化, FSH在F1代较低, 在F3代较高^[22]。一项类似的研究检测了6种邻苯二甲酸酯的混合物, 发现FSH增加, 窦卵泡数减少和发情无周期性^[23]。另外的研究表明, 子宫内暴露于DEHP导致卵泡组装和发育进程受损, 相应下调*Figla*和*Lhx8* (两者都参与原始卵泡组装), 并通过上调促凋亡标志物*TP53*抑制颗粒细胞增殖活性^[24]。

在成年后暴露于DEHP的小鼠中, 原始卵泡数量减少, 并在晚期发情周期发生改变。暴露于DINP也与原始卵泡数量减少有关, DEHP和DINP暴露会导致生育能力下降、流产率增加和幼崽的性别比例改变 (雌性减少)^[25]。

综上所述, 这些结果支持了邻苯二甲酸酯可能加速生殖衰老过程的假设。虽然人们对DEHP的有害影响已经了解得更多, 但还需要进一步的研究来阐明新一代邻苯二甲酸酯的影响。

双酚类

暴露

双酚A (bisphenol A, BPA) 是一种增塑剂, 用于聚碳酸酯塑料、环氧树脂内衬金属罐和其它塑料消费品, 包括玩具、饮用容器、眼镜镜片、运动安全设备、牙科材料单体、医疗设备、消费电子产品^[26]和纸质收据^[27]。人类大多通过食用受污染的食物而接触这些物质^[26]。BPA结合雌激素受体, 并被认为具有与雌二醇相同的功效和效能^[26]。根据BPA危害的规定, 已经引入了替代品 (BPAF、BPS、BPF)^[27]。不幸的是, 与BPA本身相比, 这些BPA类似物可能具有更多的雌激素和抗雌激素特性, 但仍存在显著的知识鸿沟^[27]。

流行病学研究

虽然BPA对生育力等的生殖结局的影响已得到确认^[28], 但对绝经的影响知之甚少。中国一项针对被诊断为卵巢储备减少的女性的研究发现, 与健康对照相比, 卵巢储备减少的女性卵泡液中测得的BPA水平更高, 卵泡液BPA水平与卵泡液AMH和雌二醇水平呈负相关^[29]。来自环境和生殖健康研究的数据分析, 在美国的不孕患者队列中, 发现尿BPA和FSH水平之间没有关联, 但确实发现BPA和AFC之间的负相关, 表明BPA在加速卵泡消耗中起作用^[30]。

在体内和体外的研究

关于BPA对生殖衰老影响的动物研究相对较少。小鼠在哺乳期间通过母乳接触BPF或BPS对幼崽卵巢的原始卵泡储备没有影响, 对成年卵巢的初级卵泡、窦前卵泡、窦卵泡或闭锁卵泡池也没有影响^[31]。在同一研究中, 对生发囊泡 (卵巢储备的标记物) 的数量没有影响, 但在BPS暴露的卵母细胞中存在纺锤体形成和染色体排列异常, 这意味着可能对不孕症有影响, 但对生殖衰老没有影响^[31]。相比之下, 通过连续灌洗BPA 28天给5周龄小鼠, 导致发情周期改变, 最低和最高剂量降低AMH和雌二醇水平, 尽管不是中间剂量, 这表明在非单调剂量-反应关系中, 与卵巢储备减少有关^[29]。需要更多的研究来确定与BPA及其替代品相关的生殖风险。

全氟烷基和多氟烷基物质

暴露

全氟烷基和多氟烷基物质 (perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances, PFAS) 是一种含有强碳氟键的化学物质, 因此应用广泛, 包括个人护理产品、化妆品、纺织品、食品接触材料和医疗器械上的水和染色剂以及其它工业用途^[32]。PFAS是持久性和可渗出性的^[32], 因此人类可通过食品包装和水和 (或) 土壤而接触该物质^[33]。尽管对一些PFAS化学品的使用进行了管制, 但它们在环境中仍然存在, 其它较新的化合物仍在使用, 导致全氟烷基和多氟烷基物质持续暴露^[32,33]。

流行病学研究

大量的文献表明PFAS与提前绝经之间有联系。在NHANES横断面分析中, PFAS水平较高的女性比PFAS水平较低的女性绝经更早, 具有单调剂量-反应关系, 特别是全氟己烷磺酸盐 (perfluorohexane sulfonate, PFHxS)^[34]。在全国女性健康前瞻性研究 (Study of Women's Health Across the Nation, SWAN, 1999-2017) 中, 3302名绝经前女性每年完成问卷调查, 直到她们绝经^[35]。在有血清PFAS测量的女性 (N=1120) 中, 与最低的3分位数相比, PFAS最高位数与绝经风险增加相关^[36]。当比较最高和最低的PFAS浓度时, 所有测量的PFAS化学品的风险比为1.63 (95%置信区间: 1.08~2.45), 相当于绝经发生早了2年^[36]。较早的研究也支持PFAS和早期绝经期之间的这些联系^[37,38]。与上述的研究相比, 一项回顾性和前瞻性队列研究分析了在美国俄亥俄河谷8745名女性长期暴露于高水平的全氟辛酸 (perfluorooctanoic acid, PFOA) 受污染的饮用水, 没有发现PFAS化学物PFOA暴露和自然绝经年龄之间的关联^[39]。此外, 在最近一项针对育龄期女性的相对较小的研究中, 所分析的9种PFAS化合物中没有一种与卵巢储备标记物相关, 尽管与其它类别的环境化合物相关^[40]。

在PFAS的研究中, 由于停经可能导致PFAS水平增加, 因此出现了反向因果关系的问题, 一些研究已经试图解决这个问题。在俄亥俄河谷队列中, 绝经状态与建模的PFOA水平相关 (不受反向因果关系影响), 但与测量的水平 (受反向因果关系影响) 无关, 测量PFOA水平在绝经后前7年增加, 提供了一些证据表明测量的PFOA水平受反向

因果关系的影响^[41]。这些结论得到了上述NHANES研究分析的支持,其中PFAS与手术绝经率和自然绝经率呈正相关,从自然绝经开始的时间与血清PFAS呈正相关^[34]。在青春期和绝经期前,女性的PFAS水平低于男性,这再次支持了PFAS水平和更年期之间关系的反向因果关系的可能性。然而,这种性别差异在PFOS中并没有被发现,因此是否有反向因果关系的问题仍然存在^[42]。

在体内和体外的研究

在培养的小鼠窦卵泡分析中,体外暴露于PFOA显著降低了卵泡生长、雌二醇水平和*StAR*、*Cyp11a1*和*Hsd3b1*的基因表达,这些都参与了类固醇激素途径^[43]。在体内分析中,多剂量的PFOA暴露降低了原始卵泡,增加了窦前和窦卵泡计数,所有这些都与卵巢衰老加速相一致^[43]。

对羟基苯甲酸酯类

暴露

对羟基苯甲酸酯经常出现在化妆品和个人护理产品中,女性一生中常通过皮肤吸收而接触该物质^[44,45]。对羟基苯甲酸酯可具有抗雄激素和雌激素特性^[44]。

流行病学研究

最近只有一项人类研究评估了18~46岁寻求不孕治疗的女性的尿对羟基苯甲酸酯,发现随着对羟基苯甲酸丙酯三分位数的增加,有降低AFC的潜在趋势。还发现对羟基苯甲酸丙酯水平升高和第3天FSH升高的潜在趋势。然而,对羟基苯甲酸酯和对羟基丁基苯甲酸酯与AFC或FSH之间没有一致的关联^[46]。

在体内和体外的研究

对动物的研究越来越多,也越来越有说服力。一项评估产前暴露于不同剂量的对羟基苯甲酸丙酯的成年小鼠(46周,相当于人类40年)结果的研究报告了发情周期规律改变和血清雌二醇和孕酮降低的趋势。在低剂量和高剂量暴露条件下,类固醇生成酶,包括*StAR*和*Cyp11a1*基因表达降低。*Cyp11a1*也被发现容易通过启动子区CpG位点的高甲基化而进行表观遗传修饰。此外,高剂量暴

露组中闭锁卵泡数量增加^[47]。另一项评估慢性低剂量暴露的研究也显示了类似的结果,即暴露小鼠的发情周期发生改变,雌二醇和孕酮水平降低,原始卵泡计数减少,次级卵泡比例增加,*StAR*、*Cyp11a1*和*Cyp19a1*的基因表达降低^[48]。

持久性有机污染物

暴露

在环境中持续存在且很少降解的有机化学物质被称为持久性有机污染物(persistent organic pollutants, POP)。持久性有机污染物是一个广泛而多样的类别,包括有机氯农药、用于阻燃剂的多溴二苯醚(polybrominated diphenyl ethers, PBDE)、用于塑料、油漆和冷却剂的多氯联苯(polychlorinated biphenyls, PCB)和二恶英,以及多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH),它们是化石燃料燃烧的副产品。虽然一些持久性有机污染物,如PCB,已被禁止生产,但一些化学物质的半衰期较长,并在环境中持续存在^[49]。由于它们能够从原材料中渗出并在自然界中持续存在,这些化学物质在我们的环境中无处不在,人类可以通过食用受污染的动物产品和水或吸入空气和室内灰尘而接触该物质^[49]。

流行病学研究

持久性有机污染物经常被作为混合物进行研究;关于它们与更年期的关系的证据有所不同。1999年至2008年的一项NHANES横断面分析发现,一种农药、一种二恶英和9种测量的PCB中的6种与绝经提前1.9~3.08年相关,并存在剂量-反应关系^[15]。在一项对接受选择性剖宫产的女性进行的横断面研究中,特定POP的混合物与较低的非生长卵泡密度和较高的不孕症风险相关^[40]。在女性中,PBDE与表观遗传修饰相关,包括类固醇生物合成途径中一个基因的不同CpG甲基化,以及相应的*Cyp51a1*基因表达降低^[50]。

在体内和体外的研究

POP已经在动物模型中得到了广泛的研究。在出生后暴露于PAH的大鼠中,暴露于苯并[k]荧蒽导致出生后

第23天AFC降低,而暴露于其它PAH导致AFC增加^[51]。PBDE已被证明可导致培养的人颗粒细胞中雌二醇和孕酮分泌减少^[52]。与人类一样,PBDE通过组蛋白修饰在小鼠卵母细胞中触发了表观遗传效应^[53]。在一项慢性产前接触二恶英的研究中,观察到跨代影响,F1和F2代大鼠血清AMH增加,卵巢AMH和AMH受体II型(AMH receptor type II, Amhr2)表达增加,卵泡发育改变(原始卵泡减少和初级、次级卵泡、黄体增加)和颗粒细胞凋亡增加^[54],所有这些都是卵巢衰老加速的迹象。

重金属

镉

暴露

镉是一种有毒的重金属,从工业活动中释放到环境中。因为镉很容易与土壤中的有机物结合,所以它会被植物吸收,当镉被释放到水中时,它会在鱼类和其它水生生物中积累。人类通过饮食摄入受污染的植物(特别是绿叶蔬菜)和鱼类,以及吸入的香烟烟雾(来自烟草植物从土壤中吸收的镉)接触^[55]。镉具有雌激素活性,并在卵巢中蓄积,在吸烟者中蓄积水平较高^[56]。

流行病学研究

虽然人们了解镉可以结合并激活雌激素受体^[57],但很少有研究评估镉和卵巢衰老的关系。来自韩国的一项研究发现,全血镉水平与AMH之间呈反比关系,特别是在30~35岁的女性中^[58]。在一项对428名意大利女性的研究中,女性的红细胞镉水平明显高于男性,有趣的是,镉水平与绝经后期和零胎次有关,这表明激素相关因素可能影响镉水平(尽管烟草使用是该人群中镉水平的更大预测因子)^[59]。这些研究使用了血液镉水平,这是短期(3~4个月)暴露的标志,而尿镉水平是长期暴露的标志,在肾脏中镉的半衰期有10~30年^[60]。在日本人群中,绝经后女性的尿镉水平与雌二醇水平呈负相关^[61]。在一项使用1988年至1994年NHANES的数据分析中,Upson等人评估了1681名35~49岁女性的FSH水平作为卵巢储备减少的标志,用3种不同的方法来纠正镉测量中的尿液稀释度,发现尿镉与FSH升高呈正相关,且升高趋势一致,提示镉可能导致卵巢衰老^[62]。

在体内和体外的研究

最近的动物研究发现表明,上述流行病学关联具有生物学上的合理性。在一项研究中,大鼠通过饮用水亚急性地暴露于有职业暴露的工人体内的镉水平下研究表明,下丘脑-垂体-卵巢轴的所有组织中的镉水平均升高,并与不规则的发情周期相关^[63]。在卵巢中,有卵泡发育异常,AFC减少,闭锁卵泡增加,黄体生成减少^[63]。在其它研究中,镉引起的卵泡形成改变也被证实为闭锁卵泡增加^[64,65],原始卵泡减少和卵泡凋亡增加^[65],提示卵巢衰老加速。

铅

暴露

铅在与红细胞结合时存在于血液中(在这种状态下具有生物活性),但人体90%的铅负荷储存于骨^[66]。在横断面研究中,有人假设绝经后骨转换的增加可以解释铅水平和绝经之间的联系^[67]。从历史上看,油漆、汽油和管道一直是铅的最大来源,而铅污染水平较高的城市社区往往有不成比例的工业和商业活动水平^[68]。含铅涂料于1978年在美国被禁止使用,但据估计,在2000年,仍有3800万个美国住房单元含有含铅涂料^[68]。含铅汽油是环境铅污染的最大因素^[68],在使用铅汽油后,会引起空气铅污染^[66]。在美国,汽油中的铅从1976年到1990年下降了99.8%,血铅水平相应下降了>70%^[66]。人类是通过受污染的水或在受污染的玻璃或陶瓷容器中摄入食物或饮料来接触这些物质^[69]。特别是高风险的职业暴露,包括汽车车身维修、房屋改造和建筑以及管道^[68]。

流行病学研究

最近在世界各地的流行病学研究已经证明了铅和绝经之间的联系。一项来自美国护士健康研究(the Nurses' Health Study, NHS)的434名绝经期女性的前瞻性队列研究显示,胫骨中铅水平的升高(表明长期暴露)与绝经年龄较早相关^[67]。同样,45岁前绝经的几率随着胫骨铅水平的增加而增加^[67]。使用NHANES 1999-2010数据进行的病例对照分析发现,绝经期女性的血铅水平高于绝经前女性,绝经的几率随着血铅水平的四分位数增加而增加^[70]。当调整骨转换标志物以解释绝经相关骨转换预

表1 近期关于EDC和绝经及生殖衰老相关标志物的文献总结

| EDC | 流行病学研究 | | | | | 动物研究 | | | | |
|----------|---------------------------|-----------|--|---------------------|------------------------|-----------|-------------------------------------|---|-----------|--|
| | 提前绝经 | POI | 雌激素 (E2) 和孕酮 (P) 变化 | FSH增加 | AMH减少 | 发情周期改变 | 卵泡生成障碍 | 雌激素 (E2) 和孕酮 (P) 变化 | FSH增加 | |
| 邻苯二甲酸酯 | | + [76,77] | ↑ E2 and P [78] ↓ E2 [16,77] ↓ E2 [29] | + [77] | + [78,79] ^a | + [23,25] | + [22-25] | ↑ E2 ↓ P [22] | + [22,23] | |
| 双酚 | | | | | | | | | | |
| PFAS | + [34,36,81] | + [82] | | + [30] | + [29] | + [29] | + [80] + [43] | ↓ E2 and P [43] ↓ E2 and P [47,48] | | |
| 对苯二甲酸丙酯 | | | | + [46] ^b | + [46] ^b | + [47,48] | + [47,48] | | | |
| POP | | | | | | | | | | |
| PCB | + [15] | | | | | + [83] | | | | |
| 二恶英 / 呋喃 | + [15] | + [84] | | | | | + [54] + [52,86,87] ^c | ↓ E2 [85] ^c ↓ E2 and P [52] ^c ↓ E2 [87] | | |
| PBDE | | | | | | | | | | |
| 有机氯农药 | + [88] ^d | + [84] | | | + [89] | | | | | |
| PAH | + [90] | + [91] | | | + [91] | | + [51,92] | ↓ E2 and P [93] | + [93] | |
| 重金属 | | | | | | | | | | |
| 镉 | + [59] ^d | + [94] | ↓ E2 [61,94] | + [62,94] | + [58,94] | + [63] | + [63] + [72,74] | ↓ E2 and P [73] ↓ E2 [72] | + [73] | |
| 铅 | + [67,70,95] ^e | | | + [71] | | | | | | |

注：除非另有说明，否则研究结果具有统计学意义。AFC，窦卵泡计数；AMH，抗缪勒管激素；EDC，内分泌干扰物；FSH，促卵泡激素；PAH，多环芳烃；PBDE，多溴二噁英；PCB，多氯联苯；PFAS，全氟烷基和多氟烷基物质；POI，早发性卵巢功能不全；POP，持久性有机污染物。

^a 这项研究发现 AMH 增加，而不是减少。

^b 该趋势具有提示性，但无统计学意义 (AFC $p=0.07$, FSH $p=0.16$)。

^c 这些研究是在培养的人颗粒细胞中进行的。

^d 这些研究分别发现了有机氯农药与镉和绝经后之间的联系。

^e 这两项横断面研究表明，绝经的几率增加 (而不是绝经提前)。

期导致的血铅增加时,结果没有变化^[70]。来自中国的研究结果显示,血铅水平与性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG;可影响血液中游离雌二醇水平)、FSH和LH呈正相关^[71]。

在体内和体外的研究

动物研究表明,铅暴露可能破坏正常卵巢功能的多种潜在机制。在鹌鹑^[72]和大鼠^[73]中,铅暴露导致雌激素和孕酮降低,卵泡闭锁增加^[72,74],颗粒细胞紊乱,类固醇生成中断(表现为类固醇生成酶下调,包括*StAR*、*Cyp17*、*3β-羟基类固醇脱氢酶*、*17β-羟基类固醇脱氢酶*和细胞色素P450芳香化酶)^[72]。此外,最近的研究表明,卵巢氧化应激在加速卵巢衰老中起一定作用。铅暴露导致小鼠闭锁卵泡增加,并通过降低谷胱甘肽水平、活性氧水平增加和卵母细胞中抗氧化酶活性降低来触发氧化应激^[74]。铅对塑料具有高亲和力,小鼠共同暴露于聚苯乙烯微塑料中,铅导致卵巢氧化应激增加,卵泡生成中断,继发于颗粒细胞凋亡通路上调的雌激素和孕酮生成减少^[75]。

总结和建议

目前提出的证据表明,来自流行病学和基础研究的环境污染物与卵巢衰老加速/提前绝经之间的重要联系(总结见表1),并表明需要一系列人类暴露相关的其它精心设计的研究证实。虽然流行病学研究中记录的影响相对较小,但我们都接触到的环境毒素混合物很少受到关注。此外,世界各地人口的生育延迟说明了卵巢衰老和绝经年龄的微小变化的重要性。虽然我们可能无法预防所有的暴露,但也可以在个人的^[96]和社区的^[97]水平上采取一些重要的行动。通过使用标记为无BPA的塑料和食品罐,可以减少BPA暴露,使用微波/烹饪和储存食品的玻璃器皿^[98],并避免处理纸质收据。减少邻苯二甲酸酯暴露可以在食品制备和储存中避免使用塑料,并使用无香味的个人护理产品。通过用布替代漂白的纸制品,可以尽量减少二恶英的暴露。通过剥离产品或将产品用碳酸氢钠(小苏打)浸泡15分钟,可以避免在膳食中接触产品上的农药^[99]。虽然均衡的饮食对整体健康至关重要,但重要的是要知道我们的食物,特别是鱼类,来源哪里,并监测高污染的可能性^[100]。最后,重要的是我们都要在减少全球接触有毒化学物质方面发挥作用。

Potential conflict of interest The authors report there are no competing interests to declare. The authors alone are responsible for the content and writing of the article.

Source of funding This work was supported by the Intramural Research Program of the National Institutes of Health, National Institute of Environmental Health Sciences.

ORCID

L. Levine  <http://orcid.org/0000-0003-2207-4310>

参考文献

- [1] El Khoudary SR. Age at menopause onset and risk of cardiovascular disease around the world. *Maturitas*. 2020;141:33–38.
- [2] Nelson HD. Menopause. *Lancet*. 2008;371(9614):760–770.
- [3] Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, et al. Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3478–3483.
- [4] Xu X, Jones M, Mishra GD. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort. *Hum Reprod*. 2020;35(1):203–211.
- [5] Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, et al. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*. 2015;18(4):483–491.
- [6] La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(1):45–57.
- [7] Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al. EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36(6):E1–e150.
- [8] Rissman EF, Adli M. Minireview: transgenerational epigenetic inheritance: focus on endocrine disrupting compounds. *Endocrinology*. 2014;155(8):2770–2780.
- [9] World Health Organization. Human biomonitoring: facts and figures. Copenhagen, Denmark: WHO; 2015.
- [10] Reed CE, Fenton SE. Exposure to diethylstilbestrol during sensitive life stages: a legacy of heritable health effects. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2013;99(2):134–146.
- [11] Bae J, Park S, Kwon JW. Factors associated with menstrual cycle irregularity and menopause. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):36.
- [12] Basso CG, de Araújo-Ramos AT, Martino-Andrade AJ. Exposure to phthalates and female reproductive health: a literature review. *Reprod Toxicol*. 2022;109:61–79.
- [13] Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210(5):623–634.
- [14] Bui TT, Giovanoulis G, Cousins AP, et al. Human exposure, hazard and risk of alternative plasticizers to phthalate esters. *Sci Total Environ*. 2016;541:451–467.
- [15] Grindler NM, Allsworth JE, Macones GA, et al. Persistent organic pollutants and early menopause in U.S. women. *PLoS One*. 2015;10(1):e0116057.
- [16] Long SE, Kahn LG, Trasande L, et al. Urinary phthalate metabolites and alternatives and serum sex steroid hormones among pre- and postmenopausal women from NHANES, 2013–16. *Sci Total Environ*. 2021;769:144560.

- [17] Ziv-Gal A, Gallicchio L, Chiang C, et al. Phthalate metabolite levels and menopausal hot flashes in midlife women. *Reprod Toxicol*. 2016;60:76–81.
- [18] Warner GR, Pacyga DC, Strakovsky RS, et al. Urinary phthalate metabolite concentrations and hot flashes in women from an urban convenience sample of midlife women. *Environ Res*. 2021; 197:110891.
- [19] Edwards BJ, Li J. Endocrinology of menopause. *Periodontol* 2000. 2013;61(1):177–194.
- [20] Hatcher KM, Smith RL, Chiang C, et al. Association of phthalate exposure and endogenous hormones with self-reported sleep disruptions: results from the Midlife Women's Health Study. *Menopause*. 2020;27(11):1251–1264.
- [21] Hatcher KM, Smith RL, Li Z, et al. Preliminary findings reveal that phthalate exposure is associated with both subjective and objective measures of sleep in a small population of midlife women. *Maturitas*. 2022;157:62–65.
- [22] Brehm E, Rattan S, Gao L, et al. Prenatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate causes long-term transgenerational effects on female reproduction in mice. *Endocrinology*. 2018;159(2):795–809.
- [23] Brehm E, Zhou C, Gao L, et al. Prenatal exposure to an environmentally relevant phthalate mixture accelerates biomarkers of reproductive aging in a multiple and transgenerational manner in female mice. *Reprod Toxicol*. 2020;98:260–268.
- [24] Wang JJ, Tian Y, Li MH, et al. Single-cell transcriptome dissection of the toxic impact of di(2-ethylhexyl) phthalate on primordial follicle assembly. *Theranostics*. 2021;11(10):4992–5009.
- [25] Chiang C, Lewis LR, Borkowski G, et al. Late-life consequences of short-term exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and diisononyl phthalate during adulthood in female mice. *Reprod Toxicol*. 2020;93:28–42.
- [26] Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, et al. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*. 2007;24(2):139–177.
- [27] Chen D, Kannan K, Tan H, et al. Bisphenol analogues other than BPA: environmental occurrence, human exposure, and toxicity-A review. *Environ Sci Technol*. 2016;50(11):5438–5453.
- [28] Ziv-Gal A, Flaws JA. Evidence for bisphenol A-induced female infertility: a review (2007–2016). *Fertil Steril*. 2016;106(4):827–856.
- [29] Cao Y, Qu X, Ming Z, et al. The correlation between exposure to BPA and the decrease of the ovarian reserve. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(7):3375–3382.
- [30] Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, et al. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reprod Toxicol*. 2013;42:224–231.
- [31] Nevorál J, Havráňková J, Kolínko Y, et al. Exposure to alternative bisphenols BPS and BPF through breast milk: noxious heritage effect during nursing associated with idiopathic infertility. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2021;413:115409.
- [32] De Silva AO, Armitage JM, Bruton TA, et al. PFAS exposure pathways for humans and wildlife: a synthesis of current knowledge and key gaps in understanding. *Environ Toxicol Chem*. 2021; 40(3):631–657.
- [33] Sunderland EM, Hu XC, Dassuncao C, et al. A review of the pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) and present understanding of health effects. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2019;29(2):131–147.
- [34] Taylor KW, Hoffman K, Thayer KA, et al. Polyfluoroalkyl chemicals and menopause among women 20–65 years of age (NHANES). *Environ Health Perspect*. 2014;122(2):145–150.
- [35] Ding N, Harlow SD, Batterman S, et al. Longitudinal trends in perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances among multiethnic midlife women from 1999 to 2011: the study of Women's Health across the Nation. *Environ Int*. 2020;135:105381. Feb
- [36] Ding N, Harlow SD, Randolph JF, et al. Associations of perfluoroalkyl substances with incident natural menopause: the study of Women's Health across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):e3169–e3182.
- [37] Knox SS, Jackson T, Javins B, et al. Implications of early menopause in women exposed to perfluorocarbons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1747–1753.
- [38] Ding N, Harlow SD, Randolph JF, Jr., et al. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and their effects on the ovary. *Hum Reprod Update*. 2020;26(5):724–752.
- [39] Dhingra R, Darrow LA, Klein M, et al. Perfluorooctanoic acid exposure and natural menopause: a longitudinal study in a community cohort. *Environ Res*. 2016;146:323–330. Apr
- [40] Björvang RD, Hassan J, Stefopoulou M, et al. Persistent organic pollutants and the size of ovarian reserve in reproductive-aged women. *Environ Int*. 2021;155:106589.
- [41] Dhingra R, Winquist A, Darrow LA, et al. A study of reverse causation: examining the associations of perfluorooctanoic acid serum levels with two outcomes. *Environ Health Perspect*. 2017; 125(3):416–421.
- [42] Jain RB, Ducatman A. Serum concentrations of selected perfluoroalkyl substances for US females compared to males as they age. *Sci Total Environ*. 2022;842:156891.
- [43] Yang M, Lee Y, Gao L, et al. Perfluorooctanoic acid disrupts ovarian steroidogenesis and folliculogenesis in adult mice. *Toxicol Sci*. 2022;186(2):260–268.
- [44] Chow ET, Mahalingaiah S. Cosmetics use and age at menopause: is there a connection?. *Fertil Steril*. 2016;106(4):978–990.
- [45] Sandanger TM, Huber S, Moe MK, et al. Plasma concentrations of parabens in postmenopausal women and self-reported use of personal care products: the NOWAC postgenome study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2011;21(6):595–600.
- [46] Smith KW, Souter I, Dimitriadis I, et al. Urinary paraben concentrations and ovarian aging among women from a fertility center. *Environ Health Perspect*. 2013;121(11–12):1299–1305.
- [47] Li M, Zhou S, Wu Y, et al. Prenatal exposure to propylparaben at human-relevant doses accelerates ovarian aging in adult mice. *Environ Pollut*. 2021;285:117254.
- [48] Yan W, Li M, Guo Q, et al. Chronic exposure to propylparaben at the humanly relevant dose triggers ovarian aging in adult mice. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;235:113432.
- [49] Neff AM, Laws MJ, Warner GR, et al. The effects of environmental contaminant exposure on reproductive aging and the menopause transition. *Curr Environ Health Rep*. 2022;9(1):53–79.
- [50] Ding YC, Hurley S, Park JS, et al. Methylation biomarkers of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and association with breast cancer risk at the time of menopause. *Environ Int*. 2021;156: 106772.
- [51] Kummer V, Mašková J, Zralý Z, et al. Ovarian disorders in immature rats after postnatal exposure to environmental polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Appl Toxicol*. 2013;33(2):90–99.
- [52] Lefevre PL, Wade M, Goodyer C, et al. A mixture reflecting polybrominated diphenyl ether (PBDE) profiles detected in human follicular fluid significantly affects steroidogenesis and induces oxidative stress in a female human granulosa cell line. *Endocrinology*. 2016;157(7):2698–2711.
- [53] Sun MH, Li XH, Xu Y, et al. Exposure to PBDE47 affects mouse oocyte quality via mitochondria dysfunction-induced oxidative stress and apoptosis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020;198:110662.
- [54] Yu K, Zhang X, Tan X, et al. Multigenerational and transgenerational effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure on ovarian reserve and follicular development through AMH/AMHR2 pathway in adult female rats. *Food Chem Toxicol*. 2020;140:111309.

- [55] Faroon O, Ashizawa A, Wright S, et al. Toxicological profile for cadmium. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2015. [cited 2022 November 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=48&tid=15>
- [56] Varga B, Zsolnai B, Paksy K, et al. Age dependent accumulation of cadmium in the human ovary. *Reprod Toxicol*. 1993;7(3):225–228.
- [57] Stoica A, Katzenellenbogen BS, Martin MB. Activation of estrogen receptor-alpha by the heavy metal cadmium. *Mol Endocrinol*. 2000;14(4):545–553.
- [58] Lee YM, Chung HW, Jeong K, et al. Association between cadmium and anti-Mullerian hormone in premenopausal women at particular ages. *Ann Occup Environ Med*. 2018;30:44.
- [59] Caini S, Bendinelli B, Masala G, et al. Predictors of erythrocyte cadmium levels in 454 adults in Florence, Italy. *Sci Total Environ*. 2018;644:37–44.
- [60] Järup L, Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;238(3):201–208.
- [61] Nagata C, Konishi K, Goto Y, et al. Associations of urinary cadmium with circulating sex hormone levels in pre- and postmenopausal Japanese women. *Environ Res*. 2016;150:82–87.
- [62] Upson K, O'Brien KM, Hall JE, et al. Cadmium exposure and ovarian reserve in women aged 35–49 years: the impact on results from the creatinine adjustment approach used to correct for urinary dilution. *Am J Epidemiol*. 2021;190(1):116–124.
- [63] da Costa CS, Oliveira TF, Freitas-Lima LC, et al. Subacute cadmium exposure disrupts the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, leading to polycystic ovarian syndrome and premature ovarian failure features in female rats. *Environ Pollut*. 2021;269:116154.
- [64] Cheng Y, Zhang J, Wu T, et al. Reproductive toxicity of acute Cd exposure in mouse: resulting in oocyte defects and decreased female fertility. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019;379:114684.
- [65] Weng S, Wang W, Li Y, et al. Continuous cadmium exposure from weaning to maturity induces downregulation of ovarian follicle development-related SCF/c-kit gene expression and the corresponding changes of DNA methylation/microRNA pattern. *Toxicol Lett*. 2014;225(3):367–377.
- [66] Meyer PA, Brown MJ, Falk H. Global approach to reducing lead exposure and poisoning. *Mutat Res*. 2008;659(1–2):166–175.
- [67] Eum KD, Weisskopf MG, Nie LH, et al. Cumulative lead exposure and age at menopause in the Nurses' Health Study cohort. *Environ Health Perspect*. 2014;122(3):229–234. Mar
- [68] Levin R, Zilli Vieira CL, Rosenbaum MH, et al. The urban lead (Pb) burden in humans, animals and the natural environment. *Environ Res*. 2021;193:110377.
- [69] Rebeniak M, Wojciechowska-Mazurek M, Mania M, et al. Exposure to lead and cadmium released from ceramics and glassware intended to come into contact with food. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2014;65(4):301–309.
- [70] Mendola P, Brett K, Dibari JN, et al. Menopause and lead body burden among US women aged 45–55, NHANES 1999–2010. *Environ Res*. 2013;121:110–113.
- [71] Chen C, Wang N, Zhai H, et al. Associations of blood lead levels with reproductive hormone levels in men and postmenopausal women: results from the SPECT-China study. *Sci Rep*. 2016;6:37809.
- [72] He Y, Wang L, Li X, et al. The effects of chronic lead exposure on the ovaries of female juvenile Japanese quails (*Coturnix japonica*): developmental delay, histopathological alterations, hormone release disruption and gene expression disorder. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020;205:111338.
- [73] Dumitrescu E, Cristina R, Muselin F. Reproductive biology study of dynamics of female sexual hormones: a 12-month exposure to lead acetate rat model. *Turk J Biol*. 2014;38(5):581–585.
- [74] Jiang X, Xing X, Zhang Y, et al. Lead exposure activates the Nrf2/Keap1 pathway, aggravates oxidative stress, and induces reproductive damage in female mice. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;207:111231.
- [75] Feng Y, Yuan H, Wang W, et al. Co-exposure to polystyrene microplastics and lead aggravated ovarian toxicity in female mice via the PERK/eIF2 α signaling pathway. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;243:113966.
- [76] Özel Ş, Tokmak A, Aykut O, et al. Serum levels of phthalates and bisphenol-A in patients with primary ovarian insufficiency. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(4):364–367.
- [77] Cao M, Pan W, Shen X, et al. Urinary levels of phthalate metabolites in women associated with risk of premature ovarian failure and reproductive hormones. *Chemosphere*. 2020;242:125206.
- [78] Chiang C, Pacyga DC, Strakovsky RS, et al. Urinary phthalate metabolite concentrations and serum hormone levels in pre- and perimenopausal women from the Midlife Women's Health Study. *Environ Int*. 2021;156:106633.
- [79] Sacha CR, Souter I, Williams PL, et al. Urinary phthalate metabolite concentrations are negatively associated with follicular fluid anti-müllerian hormone concentrations in women undergoing fertility treatment. *Environ Int*. 2021;157:106809.
- [80] Hu Y, Yuan DZ, Wu Y, et al. Bisphenol A initiates excessive premature activation of primordial follicles in mouse ovaries via the PTEN signaling pathway. *Reprod Sci*. 2018;25(4):609–620.
- [81] Ding N, Harlow SD, Randolph JF, et al. Perfluoroalkyl substances and incident natural menopause in midlife women: the mediating role of sex hormones. *Am J Epidemiol*. 2022;191(7):1212–1223.
- [82] Zhang S, Tan R, Pan R, et al. Association of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances with premature ovarian insufficiency in Chinese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(7):2543–2551.
- [83] Walker DM, Kermath BA, Woller MJ, et al. Disruption of reproductive aging in female and male rats by gestational exposure to estrogenic endocrine disruptors. *Endocrinology*. 2013;154(6):2129–2143.
- [84] Pan W, Ye X, Yin S, et al. Selected persistent organic pollutants associated with the risk of primary ovarian insufficiency in women. *Environ Int*. 2019;129:51–58.
- [85] Baldrige MG, Marks GT, Rawlins RG, et al. Very low-dose (femtomolar) 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) disrupts steroidogenic enzyme mRNAs and steroid secretion by human luteinizing granulosa cells. *Reprod Toxicol*. 2015;52:57–61.
- [86] Feng Y, Hu Q, Meng G, et al. Simulating long-term occupational exposure to decabrominated diphenyl ether using C57BL/6 mice: biodistribution and pathology. *Chemosphere*. 2015;128:118–124.
- [87] Talsness CE, Kuriyama SN, Sterner-Kock A, et al. In utero and lactational exposures to low doses of polybrominated diphenyl ether-47 alter the reproductive system and thyroid gland of female rat offspring. *Environ Health Perspect*. 2008;116(3):308–314.
- [88] Farr SL, Cai J, Savitz DA, et al. Pesticide exposure and timing of menopause: the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol*. 2006;163(8):731–742.
- [89] Björvang RD, Hallberg I, Pikki A, et al. Follicular fluid and blood levels of persistent organic pollutants and reproductive outcomes among women undergoing assisted reproductive technologies. *Environ Res*. 2022;208:112626.
- [90] Huang Y, Guo J, Lv N, et al. Associations of urinary polycyclic aromatic hydrocarbons with age at natural menopause in U.S. women aged 35–65, NHANES 2003–2012. *Environ Pollut*. 2018;

- 243(Pt B):1878–1886.
- [91] Ye X, Pan W, Li C, et al. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and risk for premature ovarian failure and reproductive hormones imbalance. *J Environ Sci (China)*. 2020;91:1–9.
- [92] Luderer U, Meier MJ, Lawson GW, et al. In utero exposure to benzo[a]pyrene induces ovarian mutations at doses that deplete ovarian follicles in mice. *Environ Mol Mutagen*. 2019;60(5):410–420.
- [93] Archibong AE, Ramesh A, Inyang F, et al. Endocrine disruptive actions of inhaled benzo(a)pyrene on ovarian function and fetal survival in fisher F-344 adult rats. *Reprod Toxicol*. 2012;34(4):635–643.
- [94] Pan W, Ye X, Zhu Z, et al. Urinary cadmium concentrations and risk of primary ovarian insufficiency in women: a case-control study. *Environ Geochem Health*. 2021;43(5):2025–2035.
- [95] Caini S, Bendinelli B, Masala G, et al. Determinants of erythrocyte lead levels in 454 adults in Florence, Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(3):425.
- [96] What you can do about EDCs: The Endocrine Society; [cited 2023 January 3]. Available from: <https://www.endocrine.org/topics/edc/what-you-can-do>.
- [97] Endocrine disrupting chemicals (EDCs): A global health concern: The Endocrine Society; [cited 2023 January 2]. Available from: <https://www.endocrine.org/-/media/endocrine/files/advocacy/documents/edcs-factsheet.pdf>.
- [98] Sessa F, Polito R, Monda V, et al. Effects of a plastic-free lifestyle on urinary bisphenol a levels in school-aged children of Southern Italy: a pilot study. *Front Public Health*. 2021;9:626070.
- [99] Yang T, Doherty J, Zhao B, et al. Effectiveness of commercial and homemade washing agents in removing pesticide residues on and in apples. *J Agric Food Chem*. 2017;65(44):9744–9752.
- [100] Álvarez-Muñoz D, Rodríguez-Mozaz S, Maulvault AL, et al. Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in macroalgae, bivalves, and fish from coastal areas in Europe. *Environ Res*. 2015;143(Pt B):56–64.

文后点评

内分泌学会将环境内分泌干扰物 (environmental endocrine disrupting chemicals, EDC) 定义为一种外源性 (非天然) 化学物质, 或多种化学物质的混合物。EDC作为一种广泛存在于环境中的致病因子, 种类繁多, 结构复杂, 通过与相关受体结合, 干扰信号通路, 影响基因转录等多种途径, 严重威胁人类健康。EDC具有低剂量效应, 能够引起神经、免疫和生殖等毒性效应, 广泛应用于杀虫剂、增塑剂、食品添加剂和个人护理产品等的生产中, 包括双酚类、邻苯二甲酸酯类 (phthalic acid esters, PAE) 和多氯联苯类 (polychlorinated biphenyls, PCB) 等。随着这些化学产品的广泛使用, 越来越多的EDC进入环境, 造成污染。人类接触EDC的主要途径有食物摄入、呼吸道吸入和皮肤接触等。大量研究显示EDC的暴露与女性生殖系统疾病的发生发展有着密切关系, EDC的暴露在阻碍女性生殖系统的发育, 损伤卵巢储备功能, 影响女性围绝经期的发生有着重要作用。研究发现双酚A暴露与绝经后女性氧化应激和炎症指标有关, 一项队列研究发现高暴露于全氟辛酸女性的绝经年龄比正常女性提前。EDC在与人类接触相关的浓度下会影响雌激素受体或雄激素受体途径, 其可通过调节雌激素反应基因的表达, 这些基因负责维持下丘脑中的促性腺激素释放激素神经元。EDC还可能在受体水平上干扰雌二醇 (E2) 对促卵泡激素 (FSH) 的负反馈调节, 导致E2水平下降。因此EDC通过与雌-雄激素受体和过氧化物酶体增殖物受体结合, 干扰激素稳态失衡, 引发绝经提前, 对女性生殖健康的影响是重大的、持久的。

(兰州大学第一人民医院 张学红)

综述

接受癌症治疗后女性的绝经激素治疗

Menopause hormone treatment after cancer

A. Gompel

Université Paris Cité, Paris, France

河北医科大学第二医院 庞娜 译 徐春琳 校

摘要

近年来，女性在接受癌症治疗后的生存率不断提高。绝经激素治疗 (menopause hormone therapy, MHT) 仍然是缓解更年期症状和改善有症状女性生活质量的最有效的治疗方法。MHT能够或至少部分预防雌激素缺乏带来的长期影响。然而，在患有肿瘤的情况下使用MHT可能存在禁忌。罹患乳腺癌的患者经常会有严重的更年期症状，但随机试验的结果不赞成在这些女性中使用MHT。卵巢癌后接受MHT的女性中，有三项随机试验可以参考，报告称，积极治疗组的存活率更高。这表明，至少在高级别浆液性卵巢癌中，MHT是允许的。子宫内膜癌后的MHT没有可靠的数据可以参考。根据不同的指南，在预后良好的低级别患者中可以进行MHT。然而，孕激素不是禁忌证，可以帮助缓解更年期症状。宫颈鳞状细胞癌是非激素依赖性的，因此患者可以不受限制地使用MHT，而尽管缺乏强有力的数据，宫颈腺癌可能是雌激素依赖性的，因此只能使用孕激素或黄体酮。在未来，对各种癌症基因组谱进行更好的分子鉴定可能会使MHT能够用于一些患者。

ARTICLE HISTORY

Received 30 November 2022
Revised 20 January 2023
Accepted 25 January 2023
Published online 4 April 2023

关键词

乳腺癌；卵巢癌；
子宫内膜癌；子宫
肉瘤；子宫颈癌

该综述于2022年10月在葡萄牙里斯本举行的第18届IMS世界大会上作为论文展示。

引言

管理绝经及其对健康的影响对女性癌症幸存者尤其重要。无论是外科或内科治疗[化疗和(或)放疗]都可以导致原发性卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI)。大多数癌症的生存率都在提高，这就增加了长期管理因癌症治疗所致各种后果的重要性，包括雌激素的剥夺。

在这篇叙述性综述中，我们将讨论乳腺癌和妇科癌症后女性绝经激素治疗(menopause hormone therapy, MHT)的问题。激素依赖性癌症存在禁忌证，但根据肿瘤背景、患者年龄和性腺功能衰竭的影响，可以为一些患者提出量身定制的决策。

乳腺癌幸存者

乳腺癌是全球女性的主要癌症。有几种类型的乳腺癌亚型，其特征是激素受体(hormone receptor, HR)表达，

癌基因人表皮生长因子受体2型(human epidermal growth factor receptor type 2, HER2+)的扩增或其中任何一种都不存在[三阴性(triple negative, TN)]。大多数乳腺癌含有雌激素受体(estradiol receptor, ER)，有些还含有孕激素受体(progesterone receptor, PR)。分子分型包括luminal A型和luminal B型，前者为ER+和PR+，预后良好(5年生存率为85%)，后者为ER+，可以是HER2-或HER2+。Luminal B HER2-的预后比luminal A差。HER2+和TN乳腺癌亚型预后较差。预后可能因患者的年龄(年轻女性更差)和乳腺癌分期而异；年龄较小的患者TN和HER2+乳腺癌明显高于绝经后女性。

MHT期间发生的乳腺癌亚型多为luminal A型，少数为luminal B型。MHT与TN或HER2+型的增加无关^[1-5]，也与乳腺癌死亡率的增加无关^[6,7]。

由于激素治疗的使用^[8]，乳腺癌幸存者(breast cancer survivors, BCS)比没有乳腺癌的女性有更严重的更年期症状。乳腺癌的治疗如芳香化酶抑制剂(aromatase

inhibitors, AI)^[10]和一些化疗^[11,12] (蒽环类药物、抗HER2、免疫检查点抑制剂等)还可以增加心血管事件、心血管毒性和神经病变、骨质疏松症^[9]、肌肉骨骼^[9]和认知障碍的发生。左乳房放疗也会导致心血管毒性。虽然大多数乳腺癌病例发生在绝经后女性中,但约25%发生在绝经前。根据年龄和环磷酰胺使用的剂量,化疗可能导致POI,但情况并非总是如此,闭经也并非在治疗结束后总是持续存在。

MHT对更年期症状的疗效最好,还能预防骨质疏松症,缓解睡眠障碍和外阴阴道萎缩症状,并且在大多数情况下能改善雌激素缺乏症女性的性功能障碍和整体生活质量。大多数乳腺癌为ER+, MHT与ER+乳腺癌亚型相关。这强烈表明ER+乳腺癌的女性禁忌使用MHT。此外, AI/他莫昔芬激素对乳腺癌的疗效也更坚定了反对这些患者使用雌激素的立场。

接受MHT治疗的女性复发或继发癌症风险的证据

在BCS中接受常规MHT或替勃龙治疗的随机试验(randomized trial, RT)已有5项。

1997年在瑞典开始了两项独立RT,乳腺癌后的激素替代——安全吗?(Hormonal Replacement After BC –

Is it Safe, HABITS) 试验和斯德哥尔摩 (Stockholm) 试验(表1),以评估复发率;联合数据监测委员会成立。中期分析显示复发率显著增加,风险比为1.8 (1.03~3.1),两项研究均于2003年提前停止,但随访仍在继续^[14,16-18]。HABITS试验报告了2.1年治疗后复发的显著风险,而Stockholm试验在平均4.1年治疗后没有发现任何增加。患者的特征和MHT成分的差异可能导致了这些不同的结果。

在Stockholm试验中,治疗计划为5年,试验在4.1年中断,但随访达到10.8年^[18]。在11例使用MHT发生对侧乳腺癌的女性中有10例使用他莫昔芬,因此他莫昔芬未能提供预防作用^[13]。在每3个月一次MPA的女性中4例发生对侧乳腺癌,在序贯方案中发生8例^[18]。

在HABITS试验中,174名MHT患者和171名对照患者完成了随访,中位随访时间为2.1年^[17]。

两项试验的方案不同,因为Stockholm试验中没有连续联合治疗,而HABITS试验中使用了醋酸炔诺酮。

另外两个小型RT没有带来任何关于使用MHT的BCS复发率的任何额外信息。一项研究涉及77名随机接受仅雌激素治疗 (estrogen-only treatment, ET) 的女性,未观察到复发风险增加^[13]。另一项试验研究了在乳腺癌后女性中进

表1 乳腺癌幸存者MHT的复发风险 (随机试验)

| 研究 | 研究设计 | 乳腺癌 | | 说明 |
|---------------------------|--|-------------------|---|---|
| | | 患者数量 | 风险比 (95% CI) | |
| Stockholm ^[13] | RT MHT | 188/190 | 复发: 1.3 (0.9~1.9) | 60 个事件 vs. 48 (MHTvs. 对照) 11 vs.15 局部复发 12 vs.12 转移 10 vs.11 因乳腺癌死亡 淋巴结阳性: 16% 52% 他莫昔芬 在 224 例患乳腺癌后 <2 年接受 MHT 的女性中, 对侧患乳腺癌风险增加, 风险比 = 4.8 (1~2.2) |
| | 55岁以下的女性: E2 2 mg×21天+MPA 10 mg ×10天, 7天空白 55岁以上的女性: E2 2 mg×84天+MPA 14天, 7天空白 子宫切除女性: 连续应用 E2 2 mg | 22% 50% 23% | 在罹患乳腺癌后 <2 年开始使用 MHT 的女性中, 任何首发事件: 风险比 =1.7 (1.0~3.0) | |
| HABITS ^[14] | RT 患乳腺癌不足2年的女性: E2 2 mg/天+炔诺酮序贯使用 患乳腺癌大于2年的女性: E2 2 mg/天+炔诺酮连续应用 子宫切除女性: 连续应用E2 2 mg | 219/215 | 复发: 3.3 (1.5~7.4) | 淋巴结阳性: 26% 21% 他莫昔芬 |
| LIBERATE ^[20] | RCT 替勃龙 | 1556/1542 | 复发: 1.40 (1.14~1.70) | 淋巴结阳性: 58% 71% ER+, 67% 他莫昔芬 AI: 6%, +22% 淋巴结阴性的复发风险较低 他莫昔芬使用者复发风险较低 |
| Meta分析 ^[15] | 包括3项RT | 2022/2023 | 复发: 1.46 (1.12~1.91) | 仅 ER+ 者有显著风险 |

AI, 芳香化酶抑制剂; CI, 置信区间; E2, 雌二醇; ER, 雌二醇受体; HABITS, 乳腺癌后激素替代——是安全的吗?; MHT, 绝经激素治疗; MPA, 醋酸甲羟孕酮; RCT, 随机对照试验; RT, 随机试验。

行RT的可行性,但治疗计划为6个月^[19]。

第三项重要RT是在BCS中使用替勃龙,即LIBERATE试验^[20](表1)。基线时,观察到使用AI患者(数量较低)的复发风险高于他莫昔芬患者:风险比为2.42(1.01~5.79; $P=0.047$) vs. 1.25(0.98~1.59; $P=0.076$)^[20]。替勃龙代谢成具有雄激素和孕激素性质的 $\Delta 4$ -异构体和对ER具有低亲和力的两种雌激素衍生物^[21]。他莫昔芬可拮抗雌激素衍生物,但不拮抗 $\Delta 4$ -异构体,AI不能拮抗替勃龙的轻度雌激素活性。

对这些RT(包括替勃龙)的meta分析发现了整体复发的风险(表1)^[22]。

几项观察性研究表明,使用MHT的BCS患者复发风险没有增加甚至有所降低,但预后较好的女性很可能存在选择偏倚。一些已在最近的综述中进行过讨论^[15,23]。

不确定因素

在HR-乳腺癌中可能使用MHT的问题可能存在争议。与之相对的是,已经经历过乳腺癌的女性,无论是ER+还是ER-,患对侧乳腺癌的风险增加了2~6倍^[24]。异时性乳腺癌可以是相同类型也可以是不同类型^[24]。乳腺癌的激素依赖性是一个复杂的问题,甚至HR-乳腺癌也可以由旁分泌机制控制,如Rank配体(由PR+细胞产生,但作用于缺乏PR的细胞)。如van Barele等人^[25]所讨论的,ER和PR膜受体可能与其他一些机制一起发挥作用。

理论上,降低复发风险的一种可能性是联合使用抗雌激素和雌激素。在没有乳腺癌的绝经后女性中,只有一个RT显示他莫昔芬对luminal A型乳腺癌有好处:纳入1884名接受MHT的绝经后女性,随机分为他莫昔芬5 mg/d组和安慰剂组,为期5年,随访6.2±1.9年。在此期间,安慰剂组诊断出24例乳腺癌,他莫昔芬组诊断出19例乳腺癌,相对危险度为0.80(0.44~1.46)。对luminal A型分层,ET治疗女性的相对危险度为0.32(0.12~0.86),治疗5年以下的相对危险度为0.35(0.15~0.85)。但在5年结束时,安慰剂组和他莫昔芬组的依从性仅为55.6%和52.6%($P=0.19$)。他莫昔芬的副作用增加;更年期症状和因良性疾病的子宫切除术。也许在未来,选择性雌激素受体调节剂在乳房的局部应用可以与BCS中的雌激素给药相结合。

总结

从所有这些证据来看,不建议在BCS中使用MHT,非激素替代品应始终为首选(证据等级I级, E级^[1];表3)。

在生活质量受到严重影响的极少数情况下,作为最后一线治疗,在与肿瘤学家进行个体评估并获得患者的完整信息后,可以讨论是否应用MHT。大多数科学协会都引用了这一看法^[8,26]。与此不同的是,有一组西班牙专家将MHT分为对HR-乳腺癌女性是适应证;对于HR+乳腺癌女性,其弊大于利(3级),但并非禁忌证^[27]。

阴道给予激素治疗

没有RT提供明确结论。局部给药的雌激素扩散到全身总是有可能的,但血浆水平取决于剂量,并且当使用低剂量化合物时会保持非常低的水平^[8]。几项观察性研究未报告任何复发风险增加^[28-30]。一般的共识^[8,31,32]是推荐将非激素治疗作为一线,在必要时,允许使用他莫昔芬的女性局部使用雌激素。在使用AI的女性中,即使是少量的雌激素也可能有一些有害的影响,但不知道这些雌激素水平的阈值^[33]。最近的一项观察性研究首次报道了局部应用雌激素和AI^[34]使复发的风险增加。到目前为止,还没有关于使用普拉睾酮和BCS复发风险相关的数据,普拉睾酮使用期间全身雄激素和雌激素水平似乎较低^[35]。理论上对于使用AI的女性也有同样的限制,因为雄激素的安全性不可预测,尤其是在TN乳腺癌中。

卵巢癌幸存者

虽然卵巢癌的发病率较低,但却是妇科癌症中最严重的疾病。其中超过三分之一(37%)发生在绝经前女性。在大多数情况下,治疗方法是卵巢切除和化疗。卵巢癌的5年生存率为45%,生存率的增加与治疗的进展相关。上皮性卵巢癌有不同的类型。最常见的是高级别浆液性卵巢癌,其次是高级别子宫内膜样卵巢癌。其他类型的上皮性卵巢癌是黏液性、透明细胞性和移行细胞性肿瘤。非上皮性肿瘤包括生殖细胞肿瘤和性索间质肿瘤。

慢性疲劳、抑郁、认知抱怨和睡眠障碍在上皮性卵巢癌幸存者(epithelial ovarian cancer survivors, EOCS)中尤为突出^[36]。我们对166例完成治疗后3年的EOCS进行了一项研究^[37]。所有患者都接受了手术,97%的患者接受了铂和紫杉烷化疗。在治疗结束时他们的平均年龄为55.8±11.5岁(16~79岁),在调查时为62±11岁。在调查时,52%的人仍有血管舒缩症状(72%为手术停经者,41%为自然停经者),62%的人主诉关节痛,65%的人性欲下降,63%的人主诉阴道干燥,45%的人性欲活跃。所有症状在手术绝经后更为严重。

表2 上皮性卵巢癌幸存者复发、死亡风险和总生存率

| 研究 | 研究设计 | 患者数量 | 复发/总生存期 | 说明 |
|------------------------------------|--|------------------------|--|--|
| Guidozzi & Daponte ^[39] | RT 年龄<59岁的女性 CEE vs.无治疗组 随访48个月 | 130 | 复发: 32 vs. 41 OS: 44个月vs. 34个月 | 在活性组vs.对照组: 浆液性39 vs. 46 黏液性16 vs. 11 子宫内膜样2 vs. 7 透明细胞2 vs. 2 |
| Li等 ^[40] | RT CT 随访31.4个月 | 90 | OS无差异 | 浆液性47 黏液性28 |
| Eeles等 ^[41] | RT 中位随访19.1年 43名女性使用ET 19名使用CT | 150 | 复发: 风险比=0.67 (0.47~0.97) OS: 风险比=0.63 (0.44~0.90) | 在活性组vs.对照组: 浆液性29 vs.30 子宫内膜样: 11 vs. 4 黏液性: 8 vs.14 透明细胞性: 9 vs.7 |
| Li等 ^[42] | 前2项RT和4项 队列研究的meta 分析 | 419例使用MHT, 1029例未使用 | 死亡: 风险比 =0.68 (0.54~0.86) 队列研究: 风险比 =0.63(0.49~0.81) 2例RT: 风险比 =1.03 (0.58~1.83) | |

CEE, 结合雌激素; CI, 置信区间; CT, 联合治疗; ET, 仅雌激素治疗; OS, 总生存期; RT, 随机试验。

表3 MHT的适应证和禁忌证总结

| 癌症 | 禁忌证 | 相对禁忌证 | 可能的 |
|------|---|-----------------------|---|
| 乳腺 | ER+和ER- | | 服用他莫昔芬的女性阴道使用雌激素 使用AI? 可能有风险 |
| 卵巢 | 低级别浆液性和子宫内膜样瘤 伴有种植的交界性肿瘤, 侵袭性颗粒细胞瘤 细胞索瘤 | 高级别子宫内膜样瘤增生 缺少数据 | 高级别浆液性 黏液性 预后良好的交界性(缺乏数据) 颗粒细胞瘤中用孕酮孕激素 |
| 子宫内膜 | 高分期 避免阴道用雌激素 | 有治疗间隔的低级别和低分期 缺少数据 | 孕酮/孕激素类 |
| 子宫颈 | HPV相关腺癌? 其他类型? ? 缺少数据 | 原位腺癌 | 鳞状细胞癌 |

AI, 芳香化酶抑制剂; ER, 雌激素受体。

重。尽管阴道干燥普遍存在, 但只有17%的女性使用阴道胚珠, 27%使用润滑凝胶。在85例有血管舒缩症状的EOCS中, 80例(94%) 在癌症治疗后未接受MHT, 依据^[38]共识声明, 这些人中76%的患者没有MHT禁忌证。

这一共识声明由35名法国卵巢癌专家^[38]达成。在癌症后使用MHT的EOCS的观察性研究中, 除一项外, 使用MHT的患者生存率高于未使用MHT的患者。但在这些研究中, 健康患者的选择可能存在偏倚。现在有3项关于EOCS和MHT使用的RT^[39-41]。3项研究均报告MHT没有危害(表2)。

一项meta分析^[42]汇总了前两项RT研究和4项队列研究(表2), 表明死亡风险是降低的(表2)。

根据这一证据和本综述范围之外的其他数据, 结论是MHT可用于高级别浆液性肿瘤和可能的高级别子宫内膜样

肿瘤, 但在低级别浆液性癌和子宫内膜样肿瘤、性索和颗粒细胞肿瘤(高级别浆液性证据等级II级, A级, 低级别为E级, 性索和颗粒细胞肿瘤证据等级为IV级和V级)中禁用。在最后一类型中, 大剂量孕激素被用作辅助治疗, 因此孕酮/孕激素不是禁忌证(证据等级V级)。MHT可用于具有黏液性肿瘤(非激素依赖性)、透明细胞或浆液性交界性肿瘤病史且无高风险组织学标准的女性(证据等级III级; 表3)。关于交界性肿瘤, 仅有一项观察性研究, 还需要更多的信息。对于既往接受治疗的高风险的浆液性交界性肿瘤(微乳头状型、间质微浸润、腹膜转移)的女性, 建议在使用MHT前进行个体风险/获益评估。MHT类型(ET或联合治疗)的选择应考虑子宫切除术史、家族性乳腺癌风险、治疗耐受性等因素。

关于这个问题的现有建议是比较一致的, MHT适应证

不包括低级别浆液性癌和颗粒细胞瘤,并建议获取关于其他类型的更多数据。然而,特别是在年轻女性中,MHT可以在个体化治疗受益后使用^[26,32,43]。

局部雌激素并非禁止使用,但接受AI治疗的女性除外(证据等级V级)。

子宫内膜癌幸存者

子宫内膜癌主要发生在绝经后女性中,25%发生在绝经前女性,2.5%~14.4%的患者年龄小于40岁。在大多数情况下,治疗包括子宫和双侧卵巢切除术。

子宫内膜癌有两种类型。1型分化良好,为激素依赖性,预后良好,占85%;2型侵袭性强,激素依赖性较低。主要的危险因素是非对抗性雌激素和肥胖。雌激素在病理生理学中的重要作用表明,子宫内膜癌幸存者(survivors of endometrial cancer, ECS)的ET可能与较高的复发率有关。观察性研究报告接受MHT的女性复发风险较低。这些研究的大多数显示MHT与子宫内膜癌治疗间隔了一段时间,且是低分期高分化病例。只有一项为期3年的双盲、Ⅲ期非劣效性的ET RT研究^[44]。该试验于1997年开始,由于2002年女性健康倡议(Women's Health Initiative, WHI)试验的发表而提前终止。共有1236名,而非2108名患者被随机分配。在ET组,只有41.1%的患者在整个治疗期间依从性良好,而安慰剂组只有50.1%的患者。59%的患者为1级,30%为2级。ET组14例患者(2.3%)出现疾病复发,安慰剂组12例(1.9%)出现疾病复发。整个组的无复发生存率为94.7%,与安慰剂组相比,ET组的相对复发/死亡风险为1.27(0.9~1.7)。限制因素—试验的过早中断和依从率低—影响了结论。该RT的数据也被用于观察黑人女性的复发情况。ET组56例黑人患者中有5例复发,521例白人患者中有8例复发^[45]。

Cochrane的一项分析得出结论:“没有数据表明MHT是否对EC子宫切除术后总生存有影响”^[46,p.2]。

一项meta分析研究了ECS中^[47]使用MHT后的复发风险。它包括RT和7个观察性研究,包括1801例接受MHT的ECS和6015例对照。总体风险比为0.90(0.28~2.87)。MHT组患者的平均年龄为54.39岁(48.3~60.4岁),比对照组年轻3.3岁。平均随访时间为63.55个月。

复发的因素之一是在诊断后MHT的延迟治疗,因为大多数子宫内膜癌复发发生在随访的前24个月;然而,不同的研究中治疗延迟是不同的,而且在大多数研究中,病例组与对照组患者的特征(年龄、级别)存在差异,从而导致了偏

倚。有一些建议认为联合治疗可能比ET更安全。

关于阴道雌激素治疗,由于有阴道复发的风险,不推荐阴道雌激素治疗作为一线治疗。

孕酮或孕激素可用于ECS,以缓解血管舒缩症状和睡眠障碍(孕酮;表3)。

来自欧洲更年期和男性更年期协会(European Menopause and Andropause Society, EMAS)和国际妇科癌症协会的建议是:“有限的证据表明,低级别、早期子宫内膜癌的女性可以考虑全身或局部使用雌激素”^[32,p.429]。此外,妇科肿瘤学会和北美更年期学会(North American Menopause Society, NAMS)认为可以考虑MHT在I期和II期^[43](证据等级Ⅲ级)使用。

我们的观点是,在ECS中使用ET仍然缺乏证据。推迟3年后,对于生活质量受到影响、分级/分期较低的女性,可以通过与患者和肿瘤专家进行个体评估,考虑MHT的使用。

子宫颈癌

宫颈癌是全球女性第四大常见癌症。它是全球185个国家中的146个国家,45岁以下女性的第三常见癌症,与低收入和筛查力度不够直接有关,而HPV疫苗将改善这一情况。在高收入国家,宫颈癌主要在40岁左右发现,而在低收入国家,发现年龄上升至55~69岁^[48]。

最常见的类型是宫颈鳞状细胞癌(squamous cervical cancer, SCC),占宫颈癌的85%;其余宫颈癌为腺癌(adenocarcinoma, AK)。SCC的5年生存率为74%,因诊断时的分期、年龄和种族而异^[49]。癌症局限的患者5年生存率可达96%,而远处转移的预后较差,5年生存率约为45%^[49]。

所有的数据都表明SCC是非激素依赖的,因此对有症状的绝经期女性的治疗是不受限制的,无论是通过全身MHT还是局部雌激素治疗(表3)。唯一可用的研究没有报道使用MHT对总生存期和复发的任何影响^[50]。

关于AK,问题很复杂。AK现在被分类为HPV相关性或非HPV相关性^[51]。在这两类中,不同的组织学类型与不同的预后相关^[52]。它们被认为是潜在的激素依赖性疾病,但由于不同类型的罕见性,根据新分类没有可用的最新数据。一些证据强度相对较低的研究表明,MHT,尤其是ET可能是禁忌。一项针对124例AK患者和139例SCC患者的病例对照研究报告了ET导致AK风险增加,优势比为2.7(1.1~6.8),但仅基于10例^[53]。一项使用替勃龙的回顾性研究纳入70例AK

患者；其中38例接受替勃龙治疗，32例未接受，风险比为1.71 (0.46~6.37; $p=0.43$)。因此，总生存率和复发率相当，这是相当令人放心的。但对照组预后因素较差（参数多，淋巴血管间隙受侵），难以得出明确结论。

与EC类似，孕酮和孕激素可能可以使用（证据等级V级）。

在AK预后良好的情况下，如果女性的生活质量受到严重影响，在远离治疗的情况下，与肿瘤专家和患者进行商讨可能有助于在某些情况下使用MHT。

因为有局部复发的风险，应避免使用局部雌激素。

妇科肉瘤

子宫肉瘤 (uterine sarcomas, US) 是一种罕见的肿瘤，是很严重的疾病，包括子宫平滑肌肉瘤、低级别子宫内膜间质肉瘤、高级别子宫内膜间质肉瘤、腺肉瘤和高级别未分化肉瘤^[54]。US可以包含HR。抗激素治疗和大剂量孕激素可有效治疗低级别US (II~IV期)^[55]，表明孕激素可用于有症状的女性。患有低级别子宫内膜间质肉瘤的年轻女性保存卵巢预后较差，建议避免使用激素^[56]。

Finish的一项研究调查了使用MHT的US女性的发病率。他们记录到45例 (59%) 平滑肌肉瘤，24例 (32%) 间质肉瘤，7例 (9%) 其他类型。与使用MHT 5年以下的患者相比，使用MHT 5~10年的患者US的观察率/预期率增加2倍，使用10年时增加3倍^[57]。

依据HR+的情况^[32,43]，根据大多数推荐（证据等级V级），对HR+病例禁止使用MHT。

对于这些没有足够证据的罕见肿瘤，建议起始使用MHT之前，肿瘤专家应和患者进行商讨。

其他癌症或肿瘤

一些癌症被认为是MHT的禁忌证，比如脑膜瘤和重度黑色素瘤（证据等级Ⅲ级）。

一些癌症可以表达ER±PR，如肺癌、胃癌和膀胱癌。肺癌异质性很强；根据一些研究^[58-60]，MHT使用者肺癌发病率较低，但死亡率可能较高。目前还没有关于MHT在肺癌幸存者中的数据。与男性相比，女性膀胱癌的发病率较低，但结果更为严重^[61]。研究表明，使用MHT的女性患癌症的几率或高或低。因此，也无法得出结论。在使用MHT的女性中进行的一项观察性研究中发现胃癌和食管癌的发生率较低^[62]。表达ER的胃癌比ER-胃癌预后差。但是没有

关于MHT在胃癌幸存者中的数据。

淋巴瘤、低风险黑色素瘤、肝癌、结直肠癌、胰腺癌、肾癌、甲状腺癌、泌乳素瘤不是使用MHT的禁忌证。

结论

随着治疗的进展，罹患妇科癌症和乳腺癌的女性的总体生存率不断增加。她们的更年期症状、癌症诊断后的心理影响和治疗结局对她们生活质量的影响比未罹患癌症的绝经期女性要大得多。复发和死亡的风险是这些女性中潜在使用MHT的复杂因素。知识在进步，但仍没有足够的证据表明大多数类型的肿瘤可以毫无顾虑地使用MHT。在未来，现代工具很可能有助于更好地根据肿瘤的特征来判断MHT在哪些情况下是合适的。与此同时，大多数情况下，我们能提供的最好的方法是与肿瘤专家包括患者一起进行风险受益评估。

Note

1. Level of evidence and grades for recommendations according to the European Society for Medical Oncology.

Acknowledgements

Thanks to Hedley Hamilton for editing the English.

Potential conflict of interest Punctual advisory board of dydrogesterone in April 2021.

Source of funding Nil.

参考文献

- [1] Abubakar M, Chang-Claude J, Ali HR, et al. Etiology of hormone receptor positive breast cancer differs by levels of histologic grade and proliferation. *Int J Cancer*. 2018;143(4):746-757.
- [2] Ellingjord-Dale M, Vos L, Tretli S, et al. Parity, hormones and breast cancer subtypes – results from a large nested case-control study in a national screening program. *Breast Cancer Res*. 2017; 19(1):10.
- [3] Salagame U, Banks E, O'Connell DL, et al. Menopausal hormone therapy use and breast cancer risk by receptor subtypes: results from the New South Wales Cancer Lifestyle and Evaluation of Risk (CLEAR) study. *PLoS One*. 2018;13(11):e0205034.
- [4] Sisti JS, Collins LC, Beck AH, et al. Reproductive risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer: results from the nurses' health studies. *Int J Cancer*. 2016;138(10):2346-2356.
- [5] Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(1):1-10.
- [6] Morra A, Jung AY, Behrens S, et al. Breast cancer risk factors and survival by tumor subtype: pooled analyses from the breast can-

- cer association consortium. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2021;30(4):623–642.
- [7] Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA.* 2020;324(4):369–380.
- [8] Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR, et al. Managing menopausal symptoms and associated clinical issues in breast cancer survivors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3647–3661.
- [9] Rachner TD, Coleman R, Hadji P, et al. Bone health during endocrine therapy for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):901–910.
- [10] Khosrow-Khavar F, Filion KB, Al-Qurashi S, et al. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2017;28(3):487–496.
- [11] Porter C, Azam TU, Mohanany D, et al. Permissive cardiotoxicity: the clinical crucible of cardio-oncology. *JACC CardioOncol.* 2022;4(3):302–312.
- [12] Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108–2121.
- [13] Vassilopoulou-Sellin R, Cohen DS, Hortobagyi GN, et al. Estrogen replacement therapy for menopausal women with a history of breast carcinoma: results of a 5-year, prospective study. *Cancer.* 2002;95(9):1817–1826.
- [14] Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(7):475–482.
- [15] Angioli R, Luvero D, Armento G, et al. Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;124:51–60.
- [16] von Schoultz E, Rutqvist LE, Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(7):533–535.
- [17] Holmberg L, Anderson H; HABITS Steering and Data Monitoring Committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet Lond Engl.* 2004;363(9407):453–455.
- [18] Fahlén M, Fornander T, Johansson H, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer.* 2013;49(1):52–59.
- [19] Marsden J, Whitehead M, A'Hern R, et al. Are randomized trials of hormone replacement therapy in symptomatic women with breast cancer feasible? *Fertil Steril.* 2000;73(2):292–299.
- [20] Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(2):135–146.
- [21] Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001;76(1–5):231–238.
- [22] Poggio F, Del Mastro L, Bruzzone M, et al. Safety of systemic hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;191(2):269–275.
- [23] Ugras SK, Layeequr Rahman R. Hormone replacement therapy after breast cancer: yes, no or maybe? *Mol Cell Endocrinol.* 2021;525:111180.
- [24] Mruthyunjayappa S, Zhang K, Zhang L, et al. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: clinicopathologic characteristics and prognostic outcomes. *Hum Pathol.* 2019;92:1–9.
- [25] van Barele M, Heemskerck-Gerritsen BAM, Louwers YV, et al. Estrogens and progestogens in triple negative breast cancer: do they harm? *Cancers.* 2021;13(11):2506.
- [26] “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause N Y N.* 2022;29(7):767–94.
- [27] Mendoza N, Ramírez I, de la Viuda E, et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. *MHT Eligibility Criteria Group. Maturitas.* 2022;166:65–85.
- [28] Shufelt C, Bairey Merz CN, Pettinger MB, et al. Estrogen-alone therapy and invasive breast cancer incidence by dose, formulation, and route of delivery: findings from the WHI observational study. *Menopause.* 2018;25(9):985–991.
- [29] Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause N Y N.* 2019;26(6):603–610.
- [30] Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol.* 2006;108(6):1354–1360.
- [31] Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause.* 2018;25(6):596–608.
- [32] Rees M, Angioli R, Coleman RL, et al. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas.* 2020;134:56–61.
- [33] Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO-ESMO 4th international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY4). *Ann Oncol.* 2020;31(6):674–696.
- [34] Cold S, Cold F, Jensen MB, et al. Systemic or vaginal hormone therapy After early breast cancer: a Danish observational cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(10):1347–1354.
- [35] Barton DL, Shuster LT, Dockter T, et al. Systemic and local effects of vaginal dehydroepiandrosterone (DHEA): NCCTG N10C1 (alliance). *Support Care Cancer.* 2018;26(4):1335–1343.
- [36] Gernier F, Ahmed-Lecheheb D, Pautier P, et al. Chronic fatigue, quality of life and long-term side-effects of chemotherapy in patients treated for non-epithelial ovarian cancer: national case-control protocol study of the GINECO-Vivrovaire rare tumors INCa French network for rare malignant ovarian tumors. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1147.
- [37] Gernier F, Gompel A, Rousset-Jablonski C, et al. Menopausal symptoms in epithelial ovarian cancer survivors: a GINECO VIVROVAIRE2 study. *Gynecol Oncol.* 2021;163(3):598–604.
- [38] Rousset-Jablonski C, Selle F, Adda-Herzog E, et al. Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumours: guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancers. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 2019;116:35–44.
- [39] Guidozi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomized controlled trial. *Cancer.* 1999;86(6):1013–1018.
- [40] Li L, Pan Z, Gao K, et al. Impact of post-operative hormone replacement therapy on life quality and prognosis in patients with ovarian malignancy. *Oncol Lett.* 2012;3(1):244–249.
- [41] Eeles RA, Morden JP, Gore M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4138–4144.
- [42] Li D, Ding CY, Qiu LH. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review

- and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2015;139(2):355–362.
- [43] Sinno AK, Pinkerton J, Febbraro T, et al. Hormone therapy (HT) in women with gynecologic cancers and in women at high risk for developing a gynecologic cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement: this practice statement has been endorsed by The North American Menopause Society. *Gynecol Oncol.* 2020;157(2):303–306.
- [44] Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2006;24(4):587–592.
- [45] Maxwell GL, Tian C, Risinger JI, et al. Racial disparities in recurrence among patients with early-stage endometrial cancer: is recurrence increased in black patients who receive estrogen replacement therapy? *Cancer.* 2008;113(6):1431–1437.
- [46] Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD008830.
- [47] Londero AP, Parisi N, Tassi A, et al. Hormone replacement therapy in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *JCM.* 2021;10(14):3165.
- [48] Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):e191–e203.
- [49] Abdalla E, Troy R, Fall S, et al. Racial differences in 5-year relative survival rates of cervical cancer by stage at diagnosis, between African American (black) and white women, living in the state of Alabama, USA. *BMC Cancer.* 2020;20(1):830.
- [50] Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol.* 1987;26(2):169–177.
- [51] Stolnicu S, Hoang L, Soslow RA. Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix. *Virchows Arch.* 2019;475(5):537–549.
- [52] Stolnicu S, Hoang L, Chiu D, et al. Clinical outcomes of HPV-associated and unassociated endocervical adenocarcinomas categorized by the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC). *Am J Surg Pathol.* 2019;43(4):466–474.
- [53] Lacey JV, Brinton LA, Barnes WA, et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2000;77(1):149–154.
- [54] Kostov S, Kornovski Y, Ivanova V, et al. New aspects of sarcomas of uterine corpus—a brief narrative review. *Clin Pract.* 2021;11(4):878–900.
- [55] Huang X, Peng P. Hormone therapy reduces recurrence in stage II–IV uterine low-grade endometrial stromal sarcomas: a retrospective cohort study. *Front Oncol.* 2022;12:922757.
- [56] Nasioudis D, Ko EM, Kolovos G, et al. Ovarian preservation for low-grade endometrial stromal sarcoma: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(1):126–132.
- [57] Jaakkola S, Lyytinen HK, Pukkala E, et al. Use of estradiol-progestin therapy associates with increased risk for uterine sarcomas. *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):260–263.
- [58] Abdel-Rahman O. Lung cancer incidence and mortality in relationship to hormone replacement therapy use among women participating in the PLCO trial: a post hoc analysis. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(5):885–891.
- [59] Chlebowski RT, Wakelee H, Pettinger M, et al. Estrogen plus progestin and lung cancer: follow-up of the women's health initiative randomized trial. *Clin Lung Cancer.* 2016;17(1):10–17.e1.
- [60] Li W, Lin X, Wang R, et al. Hormone therapy and lung cancer mortality in women: systematic review and meta-analysis. *Steroids.* 2017;118:47–54.
- [61] Daugherty SE, Lacey JV, Pfeiffer RM, et al. Reproductive factors and menopausal hormone therapy and bladder cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer.* 2013;133(2):462–472.
- [62] Simin J, Tamimi R, Lagergren J, et al. Menopausal hormone therapy and cancer risk: an overestimated risk? *Eur J Cancer.* 2017;84:60–68.

文后点评

大约40%患有妇科恶性肿瘤的女性在诊断时处于绝经前或围绝经期，包括手术、化疗和（或）放疗在内的多模式联合治疗常导致人工绝经。与自然绝经相比，人工绝经所致雌激素水平下降的速度更快，常伴有更严重的更年期症状，这些过早雌激素剥夺所致的问题会对女性生活质量产生更大的负面影响。无疑，MHT对更年期症状的治疗具有最佳功效，且MHT能够或至少部分预防雌激素缺乏带来的长期影响。但对曾患妇科肿瘤的患者，肿瘤经过彻底治疗后是否可以用MHT？MHT是否会刺激并激活静止的残余肿瘤细胞？这是医患共同关心的问题。目前现有研究数据的基本观点如下：①乳腺癌幸存者：是使用MHT的禁忌证。研究表明，对于已罹患过乳腺癌的女性，无论是ER+还是ER-，患对侧乳腺癌的风险都增加了2~6倍，异时性乳腺癌可以是相同类型也可以是不同类型。乳腺癌的激素依赖性是一个复杂的问题，甚至HR-乳腺癌也可以由旁分泌机制控制。在生活质量受到严重影响的极少数情况下，作为最后一线治疗，在与肿瘤学家进行个体评估并获得患者的完整信息后，可以讨论是否应用MHT。②卵巢癌幸存者：卵巢肿瘤种类繁多，不同的组织类型是不同的疾病。MHT可用于高级别浆液性肿瘤和可能的早期高级别子宫内膜样肿瘤，禁用于低级别浆液性癌和子宫内膜样肿瘤、性索肿瘤和颗粒细胞肿瘤。对于完全切除肿瘤且没有浸润性病变的交界性肿瘤，可以考虑使用MHT。③子宫内膜癌幸存者：对患有低级别、早期子宫内膜癌可以考虑全身或局部使用MHT。④宫颈癌幸存者：宫颈鳞癌是非激素依赖性肿瘤，MHT的应用不受限制。关于宫颈腺癌，情况较复杂，可参照子宫内膜癌处理。⑤子宫肉瘤：子宫肉瘤可能具有激素依赖性，应进行雌、孕激素受体检测，以指导是否使用MHT或非激素治疗。

总之，对于接受癌症治疗后的女性，在制定MHT决策之前，要根据肿瘤背景、患者年龄和性腺功能衰竭的影响，和肿瘤学家、患者本人一起共同讨论MHT的获益和风险，为患者提出量身定制的治疗方法，以提高其生活质量。

（河北医科大学第二医院 徐春琳）

摘要 (论著)

同步运动对中年女性健康相关生活质量的影响

Effects of concurrent exercise on health-related quality of life in middle-aged women

N. Marín-Jiménez, M. Flor-Aleman, P. J. Ruiz-Montero, I. Coll-Risco and V. A. Aparicio

长春市妇产医院 阴春霞 译

目的: 本研究旨在评估为期16周的同步运动计划对中年女性健康相关生活质量的影响。

方法: 将来自FLAMENCO项目的150名中年女性(年龄45~60岁)随机分为运动组($n=75$)和宣教组($n=75$)两组。运动组进行为期16周的有氧阻抗运动(每周3天,每次60分钟)。宣教组进行健康生活方式的宣教。通过视觉模拟量表(EuroQol plus)和36条目简易健康量表(36-item Short Form Health Survey, SF-36)的调查,评估两组女性的健康指标,其中数值越大表明健康相关生活质量越好。

结果: 运动组的视觉模拟量表增加了9.0%,而宣教组仅增加了3.5%($p=0.040$)。SF-36量表的体能、生理作用、身体疼痛、活力和情绪指标,运动组分别提高5.5%、11.3%、10.8%、9.6%和8.9%,而宣教组的这些指标分别是提高0.6%,降低0.7%,提高1.4%,3.8%和0.6%(所有 p 值均 <0.05)。

结论: 我们的研究结果表明,一项为期16周的同步运动计划,提高了中年女性健康相关的指标,改善了她们生活质量。

临床试验注册号: ClinicalTrials.gov: NCT02358109. 登记日期: 05/02/2015

CLIMACTERIC 2023;26:88-94

摘要 (论著)

外界睡眠干扰对围绝经期和绝经后女性睡眠结构的影响

Effect of external sleep disturbance on sleep architecture in perimenopausal and postmenopausal women

I. Virtanen, P. Polo-Kantola, U. Turpeinen, E. Härmäläinen and N. Kalleinen

北京协和医院 罗敏 译

目的: 本研究旨在通过外界睡眠干扰模型评价更年期女性绝经激素治疗(menopausal hormone therapy, MHT)前后的睡眠结构。

方法: 17位围绝经女性及18位绝经后女性接受了多导睡眠监测。受试者在一个适应夜、一个参照夜和一个睡眠干扰夜里,一只手被松散地捆绑固定在床上并接受采血。比较分析参考夜和干扰夜的睡眠结构。检测受试者的24小时尿游离皮质醇浓度(urinary free cortisol concentration, UFC)。接受MHT或安慰剂6个月治疗后重复上述过程。

结果: 15位围绝经女性及17位绝经后女性完成了本研究。把围绝经组数据和绝经后组数据合并进行分析。在有外界睡眠干扰时,睡眠时间缩短,更加碎片化;2期睡眠时间缩短,慢波睡眠和快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠减少,清醒时间和觉醒次数增加。在基线期和MHT治疗后都观察到上述差异。与安慰剂组相比,外界干扰对MHT组的睡眠影响轻微:总睡眠时间和慢波睡眠时间均没有显著缩短。仅在MHT组检测到睡眠干扰期间24小时UFC升高。

结论: 更年期女性的睡眠很容易受到外界干扰,导致睡眠时间缩短、更加碎片化,深度睡眠和REM睡眠减少。6个月的MHT减轻了外界干扰对睡眠的影响。

CLIMACTERIC 2023;26:103-109

勘误: 更年期(中文版)第10卷第一期 第43页首都医科大学宣武医院 金敏娟 译修改为 湖州市妇幼保健院 金敏娟 译

摘要 (论著)

激素替代疗法对椎间盘高度的影响

Effect of hormone replacement therapy on intervertebral disc height

T. E. J. Stevenson, M. P. Brincat, J. Pollacco and J. C. Stevenson

三峡大学附属仁和医院 雷小敏 译

目的: 椎间盘可以起到减震器的作用,从而有助于降低椎体骨折的风险。先前的研究表明,绝经后雌激素减少与椎间盘高度降低有关,而激素替代疗法 (hormone replacement therapy, HRT) 有助于保持椎间盘高度。本研究通过对一项HRT对骨密度影响的前瞻性随机临床试验的事后分析,报告了HRT对椎间盘高度的影响。

方法: 355名平均年龄为 55.4 ± 4.8 岁的健康绝经后女性被随机分配接受HRT (口服1 mg或2 mg雌二醇加地屈孕酮) 或安慰剂治疗。在基线和治疗后2年分别进行了双能x射线吸收测量 (Lunar DPX)。用骨密度计尺测量T12和L3间椎间盘的高度。

结果: 与基线相比,使用HRT治疗1 mg雌二醇 (0.16 ± 0.65 cm, $p=0.015$) 和2 mg雌二醇 (0.21 ± 0.86 cm, $p=0.006$) 导致总椎间盘高度显著增加,而使用安慰剂时没有显著增加 (0.13 ± 0.65 cm, $p=0.096$)。组间差异无统计学意义。

结论: 这些结果与之前关于雌激素对椎间盘有益作用的研究结果一致。这可能是HRT在椎体骨折中抗骨折疗效的部分原因。

CLIMACTERIC 2023;26:110-113

摘要 (论著)

老年女性的雌酮、性激素结合球蛋白和脂质谱: 一项观察性研究

Estrone, sex hormone binding globulin and lipid profiles in older women: an observational study

Z.N. Azene, S.R. Davis, J.J. McNeil, A.M. Tonkin, D.J. Handelsman and R.M. Islam

昆明医科大学第二附属医院 杨莹莹 译 周红林 校

目的: 我们研究了老年绝经后女性的雌酮和性激素结合球蛋白 (sex hormone binding globulin, SHBG) 浓度是否与脂质浓度相关。

方法: 这是一项横断面研究,在2010年至2014年期间招募了6358名年龄在70~95岁之间、未使用影响雌激素浓度的药物及未使用降脂药物治疗的澳大利亚女性。研究了该人群雌激素、SHBG和脂质浓度之间的关系。线性回归模型变量包括年龄、体重指数、吸烟、饮酒状况、肾功能和糖尿病等,以第一四分位数 (Q1) 表述雌酮和SHBG的参考值。

结果: 本研究中位年龄为74.0岁 (四分位距为71.7~77.9岁) 的3231名参与者,其数据纳入统计分析。雌酮浓度第三四分位数和第四四分位数 (Q3和Q4) 与高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 呈正相关 ($p=0.017$ 和 $p=0.046$)。雌酮Q4与总胆固醇呈负相关 ($p=0.018$), Q2和Q4与非HDL-C呈负相关 ($p=0.045$ 和 $p=0.002$), Q3和Q4与甘油三酯呈负相关 ($p=0.030$ 和 $p=0.001$)。就SHBG而言, Q2、Q3和Q4与HDL-C呈正相关 (p 值均 <0.001), 与非HDL-C呈负相关 (p 值均 $=0.001$), 与甘油三酯呈负相关 (p 值均 <0.001)。

结论: 雌酮和SHBG浓度与老年女性的脂质浓度有关。SHBG, 而不是雌酮, 可能为评估老年女性心脏代谢疾病风险提供额外的临床预测效用。

CLIMACTERIC 2023;26:114-120

摘要 (论著)

阴道给氧加透明质酸对乳腺癌幸存者生殖泌尿系统症状的影响

Vaginal oxygen plus hyaluronic acid on genito-urinary symptoms of breast cancer survivors

C. Massarotti, G. Asinaro, M. G. Schiaffino, C. Ronzini, I. Vacca, M. Lambertini, P. Anserini, L. Del Mastro and A. Cagnacci

福建省妇幼保健院 林元 译

目的: 本研究旨在评估阴道给氧加透明质酸对乳腺癌幸存者泌尿生殖系统症状的疗效。

方法: 纳入在某大学医院更年期门诊就诊的患者。研究对象包括关系稳定的乳腺癌患者, 因雌激素分泌不足而出现阴道萎缩。将氧气导入阴道15分钟, 最后5分钟加入2%透明质酸溶液, 每15天重复治疗5次。

结果: 在40名入选的乳腺癌患者中, 65%因疼痛而无法性生活。治疗期间, 阴道健康指数评分从 9.5 ± 2.2 逐渐提高到 16.8 ± 2.8 ($p < 0.001$), 性交困难视觉模拟评分从 8.9 ± 1.3 下降到 3.4 ± 2.1 ($p < 0.001$), 女性性功能指数从 8.6 ± 6.3 上升到 15.2 ± 8.1 ($p < 0.001$)。在治疗结束时, 只有15%的女性 (与治疗前相比 $p < 0.001$) 因疼痛而无法性交。疗效延续至末次治疗结束后30天。

结论: 每15天阴道给氧加透明质酸治疗可改善乳腺癌患者阴道萎缩、性交痛和泌尿系统症状。除了数据证实外, 还需要进一步的研究来确定最佳治疗间隔、最佳治疗时间和长期受益时间。

CLIMACTERIC 2023;26:129-134

摘要 (论著)

绝经后性功能与类固醇激素水平: 一项基于医院的横断面研究

Postmenopausal sexual function and steroid hormone levels: a hospital-based cross-sectional study

E. Nunes, E. Gallardo, S. Morgado-Nunes and J. Fonseca-Moutinho

西安交通大学第一附属医院 王新颖 译 吕淑兰 校

目的: 类固醇激素水平, 尤其是雄激素水平, 在绝经前女性性功能中起重要作用, 但尚不清楚绝经后的这种关系。本研究旨在评估绝经后女性类固醇激素水平与性功能之间的关系。

方法: 该横断面研究共纳入84例有卵巢、且从未使用过全身激素治疗的绝经后女性。应用女性性功能指数 (Female Sexual Function Index, FSFI) 问卷评估性功能, 采用气相色谱法和串联质谱法测定血清类固醇激素水平。评估雌二醇、睾酮、脱氢表雄酮、雄烯二酮与FSFI评分之间的关系。

结果: 校正混杂因素后, 分析显示雄烯二酮与整体性功能之间存在统计学上的显著关联 ($\beta = 1.23$, 95% CI: 0.37~1.98; $p = 0.010$), 包括性欲 ($\beta = 0.19$, 95% CI: 0.02~0.37; $p = 0.034$), 性高潮 ($\beta = 0.33$, 95% CI: 0.15~0.45; $p = 0.001$) 和满意度 ($\beta = 0.25$, 95% CI: 0.11~0.36; $p = 0.001$)。其他激素与FSFI之间没有关联。

结论: 本研究的主要结果是发现雄烯二酮与绝经后女性性功能的相关性, 而其他类固醇激素的影响尚未得到证实。需要进一步的研究来确定雄烯二酮对绝经后女性性功能的重要作用。

CLIMACTERIC 2023;26:143-148

摘要 (论著)

BRCA基因突变的健康携带者预防性双侧输卵管卵巢切除术后：患者对绝经激素治疗相关知识水平的差距，以及医生建议的影响

BRCA carriers after risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: menopausal hormone therapy knowledge gaps, and the impact of physicians' recommendations

S. Armon, T. Miron-Shatz, P. Mor, A. Tomer, E. Levy-Lahad, R. Michaelson-Cohen and N. Srebnik

湖南省妇幼保健院 方超英 译

目的：携带BRCA1/2基因突变的女性患乳腺癌和卵巢癌的终生风险增加。建议他们在完成生育后接受降低卵巢癌风险的手术，包括双侧输卵管卵巢切除术 (risk-reducing surgery, including bilateral salpingo-oophorectomy, RR-BSO)。RR-BSO手术虽然降低了卵巢癌的发病率和死亡率，但会导致提早绝经。对于健康的BRCA基因突变携带者，尽管绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 被证明是安全的，但未被患者充分接受。此项研究的目的是评估携带BRCA基因突变的健康女性在RR-BSO后影响MHT使用决策的相关因素。

方法：年龄小于50岁、接受过RR-BSO治疗并在多学科诊所接受随访的女性携带者填写了在线选择题和自由文本问卷。

结果：共有142名女性符合纳入标准并填写问卷：83人使用了MHT，59人未使用MHT。MHT使用者比未使用者更早接受RR-BSO治疗 (40.82 ± 3.91 vs. 42.88 ± 4.34 ; $p < 0.0001$)。MHT的使用与否与医生对MHT的正确解释呈正相关 (比值比4.318, 95%置信区间: 1.341~13.902, $p = 0.014$)，并与患者本人对MHT的安全性及手术对健康影响的知识水平成正相关 (比值比2.001, 95%置信区间: 1.443~2.774; $p < 0.0001$)。回顾性评估了MHT使用者和非使用者两组患者对RR-BSO后果的理解程度，结果显示明显低于手术前 ($p < 0.001$)。

结论：RR-BSO术后患者结局，包括对女性生活质量的影响及其通过使用MHT可能产生的治疗效果，均需要医务人员在手术前处理这些问题并进行充分告知。

CLIMACTERIC 2023;26:154-160

摘要 (论著)

中年女性脂肪质量指数与潮热及瘦体质量指数与失眠的关系

Associations of fat mass index with hot flashes and lean mass index with insomnia in middle-aged women

M. Kazama, M. Terauchi, T. Odai, K. Kato and N. Miyasaka

中南大学湘雅二医院 贺笑 译 符书馨 校

目的：这项横断面研究考察了中年女性的身体成分与身心症状严重程度之间的关系。

方法：本项研究纳入了554名年龄在40~64岁之间有首次就诊记录的女性。脂肪质量指数 (fat mass index, FMI) 和瘦体质量指数 (lean mass index, LMI) 分别定义为脂肪质量和瘦体质量除以身高的平方。纳入者根据他们的中间值被分为两组。

结果：根据更年期健康相关生活质量问卷的结果显示，潮热是高FMI组和低FMI组之间唯一严重程度显著不同的更年期症状。采用多元逻辑回归分析研究了与严重潮热相关的因素，调整混杂因素后结果显示，FMI (kg/m^2) 与严重潮热独立正相关 (比值比1.08; 95%置信区间1.02~1.15)。失眠 (阿森斯失眠量表评分 ≥ 10 分) 是LMI组之间唯一严重程度显著不同的更年期症状。采用多元logistic回归分析研究了中重度失眠的相关因素，调整混杂因素后结果显示，LMI (kg/m^2) 与中重度失眠独立负相关 (比值比0.72; 95%置信区间, 0.55~0.94)。

结论：在中年女性中，FMI与严重潮热呈正相关，而LMI与中重度失眠呈负相关。

CLIMACTERIC 2023;26:161-166

