

- prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial [J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(4): 683-690.
- [15] Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life [J]. *Menopause*, 2005, 12(1): 12-17.
- [16] Yue Y, Hu L, Tian QJ, et al. Effects of long-term, low-dose sex hormone replacement therapy on hippocampus and cognition of postmenopausal women of different apoE genotypes [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(8): 1129-1135.
- [17] Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study [J]. *BMJ*, 2019, 364: 1665.
- [18] Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2003, 289(20): 2663-2672.
- [19] Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(11): 4152-4161.
- [20] Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study [J]. *JAMA*, 2004, 291(24): 2959-2968.
- [21] Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative [J]. *Circulation*, 2006, 113(20): 2425-2434.
- [22] Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study [J]. *PLoS Med*, 2015, 12(6): e1001833.
- [23] Karim R, Dang H, Henderson VW, et al. Effect of Reproductive History and Exogenous Hormone Use on Cognitive Function in Mid- and Late Life [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64(12): 2448-2456.
- [24] Da MS, Louveau A, Vaccari A, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2018, 560(7717): 185-191.
- [25] Penney J, Tsai L. Elimination of senescent cells prevents neurodegeneration in mice [J]. *Nature*, 2018, 562(7728): 503-504.
- [26] Bussian TJ, Aziz A, Meyer CF, et al. Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline [J]. *Nature*, 2018, 562(7728): 578-582.
- [27] Ising C, Venegas C, Zhang S, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 669-673.
- [28] Dominy SS, Lynch C, Ermini F, et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(1): u3333.
- [29] Minter MR, Zhang C, Leone V, et al. Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30028.
- [30] Minter MR, Hinterleitner R, Meisel M, et al. Antibiotic-induced perturbations in microbial diversity during post-natal development alters amyloid pathology in an aged APPSWE/PS1ΔE9 murine model of Alzheimer's disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10411.

(2019-12-04收稿)

DOI: 10.19538/j.fk2020030110

绝经激素治疗与动静脉血栓 栓塞性疾病

史惠蓉, 李雪茹, 贾艳艳

摘要: 绝经激素治疗(MHT)是缓解女性更年期症状的重要医疗措施,但MHT也存在一定风险,其中,动静脉血栓栓塞性疾病包括静脉栓塞、肺栓塞、卒中的风险有可能增加。不同种类、不同途径应用MHT对人体的凝血、纤溶系统可产生不同的影响。MHT的治疗剂量、启动时间、持续时间、给药途径、用药方案以及孕激素的种类等所导致的血栓栓塞性疾病的风险不同。合理采用个体化MHT方案,有助于预防或降低动静脉血栓栓塞性疾病的相关风险。

关键词: 绝经激素治疗; 静脉血栓栓塞症; 缺血性卒中

中图分类号: R711.75 文献标志码: A

Menopause hormone therapy and arteriovenous thromboembolism diseases. SHI Hui-rong, LI Xue-ru, JIA Yan-yan. Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

E-mail: hrshi2011@163.com

Abstract: Menopause hormone therapy (MHT) is an effective therapeutic measure for climacteric symptoms. A large number of studies have shown that MHT is

基金项目: 河南省科技厅科技攻关项目(22170035/17)

作者单位: 郑州大学第一附属医院妇科, 河南 郑州 450052

电子信箱: hrshi2011@163.com

effective in relieving symptoms, but it also carries certain risks. The risk of arteriovenous thromboembolic diseases including venous embolism, pulmonary embolism and stroke may be increased. The administration of different kinds of hormones in different ways has different effects on coagulation and fibrinolysis system of the body. Therefore, the risk of thromboembolic diseases varies with different dose, initiation time, duration, route, regimens and progesterone types. Individualized menopausal hormone therapy should be used to prevent or reduce its related risks.

Keywords: menopause hormone therapy; venous thromboembolism; ischemic stroke

绝经激素治疗(menopause hormone therapy, MHT)是通过弥补卵巢功能衰竭而采取的一种治疗措施。多年的临床实践证实,科学应用MHT可有效缓解女性绝经相关症状,提高绝经女性的生活质量;在绝经早期采用MHT还可在一定程度上预防老年慢性疾病的发生。关于MHT的安全性,尤其MHT相关的乳腺癌、子宫内膜癌、脑卒中、血栓栓塞性疾病等风险,始终是人们关注的焦点。本文就MHT对动静脉血栓栓塞性疾病的影响以及针对该问题的应对措施等加以阐述。

1 绝经女性血栓栓塞性疾病的发生风险

女性内源性雌激素具有保护血管内皮和抗血栓的作用。生理状态下,雌激素可以调节血管内皮中舒张血管活性物质与收缩血管活性物质的产生和释放,促使舒张血管内皮因子一氧化氮(NO)、前列腺素 I_2 (PGI $_2$)的生成增加,减少血栓素 A_2 (TXA $_2$)及收缩血管活性物质内皮素-1的生成,保护血管内皮免受损伤,减少血栓形成倾向。同时,雌激素可以增加PGI $_2$ /TXA $_2$ 的比值,从而有效抑制血小板黏附聚集,并分离已形成的血栓,抑制胆固醇在血管壁的沉积以及血管内皮泡沫细胞的形成,发挥抗血栓作用。围绝经期及绝经后女性卵巢功能衰退,体内雌激素水平急剧下降,导致雌激素保护血管内皮及抗血栓的作用明显降低,血管舒缩活性物质比例失调,纤溶凝血功能及血脂代谢紊乱,此时血液处于高凝状态,血栓栓塞性疾病发生风险增加。

2 MHT方案与血栓栓塞性疾病的关系

2.1 MHT启动时间与血栓栓塞性疾病的风险 采用MHT[既往称为激素补充治疗(HRT)]治疗绝经综合征半个多世纪以来,在全球范围内针对HRT的疗效和安全性进行了大量的临床研究。2002年的妇女健康倡议(women's health initiative, WHI)研究发现,短期应用HRT会增加卒中、静脉血栓、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)

的风险。心脏疾病与雌孕激素补充治疗研究(Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, HERS)将绝经已达10年或10年以上、已确诊为冠心病的女性作为研究对象,采用雌孕激素连续联合方案治疗,平均随访4.1年,结果显示,应用HRT组的血栓发生风险增高,尤其是在开始应用HRT的最初2年内,单独服用雌激素者发生血栓栓塞性疾病的风险最高^[1];2012年丹麦骨质疏松症预防研究(DOPS)显示:MHT使心肌梗死和心力衰竭的风险降低,且未增加静脉血栓栓塞症(VTE)和卒中风险;之后,有学者提出:“为什么同样的治疗对一些女性有益,但对另一些女性有害?”,即在临近绝经期应用HRT的情况下,是否存在一个使效益与风险比值最大的“机会窗”^[2]? 早、晚期雌二醇干预试验(Early versus Late Intervention Trial with Estradiol, ELITE)研究结果显示,年龄<60岁、绝经时间<10年且无心血管疾病的绝经期女性应用MHT不增加冠状动脉粥样硬化和卒中的风险;年龄≥60岁、绝经时间≥10年的女性,MHT可增加缺血性卒中的风险。因此,在当时形成了著名的应用MHT的“窗口期”理论。之后,WHI的长期随访数据及Cochrane分析显示,缺血性卒中的发生风险与年龄相关,<60岁和(或)绝经10年内开始MHT治疗不增加卒中发生风险,低剂量口服MHT发生缺血性卒中的风险可能较小,而经皮MHT则无明显风险^[3]。

2.2 MHT给药途径与血栓栓塞性疾病的风险 MHT对血栓栓塞性疾病的影响机制与生理性雌激素作用不同,MHT对血栓形成的影响主要与补充外源性雌激素的途径相关。口服雌激素经过肝脏的首过效应,影响肝内凝血因子与抗凝物质的合成,导致凝血系统活性升高而纤溶系统活性相对降低,使血液处于高凝状态。有研究发现,绝经后女性口服雌激素后血中凝血酶原片段F1+2和纤维蛋白原升高,血凝块形成明显加速,促使血栓前状态的形成;而其他途径补充雌激素时此现象不明显^[4]。Smith等^[5]发现,口服途径MHT会显著降低蛋白C、蛋白S的活性,而造成凝血因子Va、VIIIa灭活减少,出现高凝状态。而经皮雌激素通过人体皮肤吸收后,储存在皮下脂肪,缓慢释放入血,由于避免了肝脏的首过效应,其生物利用度高、血清雌激素水平稳定,不影响抗凝血酶Ⅲ、蛋白C、蛋白S、F1+2的活性,并且降低了纤维蛋白原、凝血因子Ⅲ的活性,从而降低血栓形成的风险^[6]。Stachowiak等^[7]发现,经皮雌激素连续联合方案可减少凝血过程中血小板聚集、血小板与纤维蛋白聚集,降低血栓的形成风险。而口服孕激素同样会增加凝血系统的活性,从而增加发生血栓的风险^[8]。瑞典进行的病例对照研究显示,目前使用任何口服的MHT药物都与VTE风险增加相关,但经皮与局部雌激素似乎与VTE风险无关^[9]。

综上,口服途径MHT会不同程度增加凝血系统活性,降低纤溶系统活性,增加血栓发生风险;经皮途径MHT则不影响或可以降低凝血系统的活性。

2.3 MHT激素种类与血栓栓塞性疾病的风险 妇女绝经后雌激素国际研究(WISDOM)直接比较使用雌激素与雌激素+醋酸甲羟孕酮(MPA)对绝经后女性VTE的影响,结果表明,联合应用雌孕激素的VTE风险大于单用雌激素。另有研究表明,不同类型孕激素引起的血栓形成风险不同,天然孕激素相对安全而MPA显著增加了VTE的风险^[9]。

近期的Meta分析显示,黄体酮较其他孕激素导致VTE的风险更低,因此推荐使用天然雌、孕激素进行MHT^[10]。雌孕激素联合用药的VTE及卒中的风险大于单独应用雌激素。

2.4 MHT激素剂量与血栓栓塞性疾病的风险 VTE的风险与口服雌激素剂量成正相关。近期的荟萃分析显示,缺血性卒中发生的风险随口服雌激素剂量的增加而增加^[11]。病例对照研究显示,应用高剂量经皮雌激素增加了卒中风险,但低剂量经皮雌激素与卒中风险无相关性。

3 关于MHT与血栓栓塞性疾病的风险相关建议

MHT的应用风险具有个体化差异,需要充分考虑绝经女性的绝经时间、年龄、身体健康情况及心理状态等方面因素,采用“个体化治疗”。

相关指南均指出了关于预防或降低血栓栓塞风险的风险MHT方案及措施,国际绝经学会(IMS)最新指南指出,口服雌激素治疗禁用于有VTE病史的女性;对于有更年期症状的肥胖女性,应首选经皮雌激素治疗;在使用激素治疗之前,需要对VTE患者的个人和家族病史进行全面评估;VTE事件的风险与口服MHT的剂量相关,其绝对风险在60岁以下的女性中很少见^[12]。中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)指出:(1)对于年龄<60岁、绝经10年内、无心血管系统疾病的绝经期女性启用MHT不增加冠心病和卒中的风险,且能够降低冠心病死亡率和全因死亡率。(2)对于年龄≥60岁、绝经时间≥10年的女性,MHT增加冠心病和卒中风险,其中缺血性卒中发生风险可能轻度增加,但与出血性卒中无相关性。低剂量经皮雌激素(<50μg/d)不增加卒中风险。(3)MHT相关VTE的风险随年龄增长而增加,且与肥胖程度呈正相关,有VTE高风险(包括BMI>30、吸烟、易栓症家族史等)的女性经皮雌激素可能更安全。(4)口服MHT可能增加VTE事件风险,有VTE个人史的女性禁用口服雌激素治疗,近6个月内有动静脉血栓栓塞性疾病是MHT应用的禁忌证^[13]。

总之,对于人工绝经的年轻女性或自然绝经、无冠心病、无VTE高发风险的更年期女性,可视情况尽早采用口服雌激素治疗。年龄≥60岁、绝经时间≥10年、有易栓症家族史、VTE高发风险的有绝经期症状的女性可采用经皮雌激素联合口服天然孕激素(黄体酮)治疗。有VTE高发风险、MHT禁忌证的绝经症状女性可考虑非激素类制剂治疗。

4 结语

MHT可能会增加动静脉血栓栓塞性疾病及卒中的风

险,但是在60岁以前、绝经10年之内该风险很低,并且该风险与MHT的启动时间、给药途径、激素种类及给药剂量相关。绝经早期尽早使用MHT,可以很大程度规避血栓形成的风险。对于具有血栓栓塞性疾病高危因素(BMI>30、有易栓症家族史、吸烟、近期大手术或创伤等)的绝经女性,在使用MHT时应充分考虑其绝经时间、年龄、身体健康状况等,综合评估,个体化选择合适的MHT治疗方案,以达到最佳的获益与风险比。

参考文献

- [1] Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, et al. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial [J]. *JAMA*, 2002, 287(5): 591-597.
- [2] Hawkes N. HRT increases risk of blood clots and stroke, finds new analysis [J]. *BMJ*, 2015, 350: h1336.
- [3] 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 [J]. *JAMA*, 2017, 318(10): 927-938.
- [4] Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(4): e385.
- [5] Smith NL, Blondon M, Wiggins KL, et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens [J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(1): 25-31.
- [6] Canonico M. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women [J]. *Maturitas*, 2015, 82(3): 304-307.
- [7] Stachowiak G, Pertyński T, Pertyńska-Marczewska M. Effect of transdermal hormone therapy on platelet haemostasis in menopausal women [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2015, 22(1): 167-171.
- [8] 史惠蓉. 复方雌孕激素制剂临床应用中的安全性 [J]. *实用妇产科杂志*, 2011, 27(1): 14-16.
- [9] Bergendal A, Kieler H, Sundström A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with local and systemic use of hormone therapy in peri- and postmenopausal women and in relation to type and route of administration [J]. *Menopause*, 2016, 23(6): 593-599.
- [10] Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis [J]. *Climacteric*, 2018, 21(4): 341-345.
- [11] Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review [J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(2): 257-271.

- [12] Baber RJ, Panay N, Fenton A, et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy[J]. Climacteric, 2016, 19(2): 109-150.
- [13] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018版)[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(11): 729-739.

(2019-12-01 收稿)

DOI: 10.19538/j.ik2020030111

早发性卵巢功能不全激素补充治疗利弊评价

曹金翔, 吴洁

摘要:早发性卵巢功能不全(POI)指女性在40岁之前卵巢活动衰退的临床综合征,以月经紊乱伴高促性腺激素及低雌激素为特征。POI患者可出现潮热、出汗等绝经期症状,远期可发生骨质疏松、心血管疾病等问题。激素补充治疗(HRT)是POI患者的有效治疗方法。文章对POI患者应用HRT的获益及可能存在的风险进行综合分析评价。

关键词:早发性卵巢功能不全;激素补充治疗;利弊

中图分类号:R711.75 **文献标志码:**A

Evaluation of benefits and risks of hormone replacement therapy for the women with premature ovarian insufficiency. CAO Jin-xiang, WU Jie. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210036, China
Corresponding author: WU Jie, E-mail: wujiemd@126.com

Abstract: Premature ovarian insufficiency (POI) is a clinical syndrome of decreased ovarian activity in women before the age of 40 years old, characterized by menstrual disorders with high gonadotropin and low estrogen. The women with POI may have hot flashes, night sweats and other menopausal symptoms, and they may have osteoporosis, cardiovascular diseases and

other problems in the long term. Hormone replacement therapy (HRT) is an effective treatment for patients with POI. We will analyze and evaluate the benefits and possible potential risks of HRT in women with POI.

Keywords: premature ovarian insufficiency; hormone replacement therapy; benefits and risks

早发性卵巢功能不全(POI)指女性40岁之前出现月经改变、卵泡刺激素(FSH)水平升高(>25U/L)的状态^[1]。POI严重影响患者的健康及生活质量。激素补充治疗(HRT)则是为弥补卵巢功能不全而采取的治疗措施,经过多年临床实践证实,科学应用HRT不仅可有效缓解POI患者的低雌激素相关症状,在一定程度上还能预防远期慢性疾病的发生,包括骨质疏松症、心血管疾病及认知功能减退等^[2]。然而,长期采用HRT可能存在相关风险,本文对POI患者行HRT的利弊进行评价。

1 HRT对POI患者的益处

1.1 月经和生长发育 POI患者最早出现的症状多为月经紊乱,如月经稀发、经量减少、闭经。其中一部分患者为原发性闭经,即年龄超过14周岁无乳房发育、无月经来潮,如能早期发现并进行HRT以诱导青春期,对该类患者来说非常关键。因大剂量雌激素会加速骨骼成熟,当骨龄片显示身高尚有增长空间时,应结合患者的意愿,从小剂量雌激素开始进行补充,以促进其生长发育。随后进行增加雌激素剂量的HRT,调整POI患者的月经。

特纳综合征是POI最常见的遗传病因,卵巢功能丧失或不全,因此患有特纳综合征的年轻女性在诱导青春期和月经初潮时需要雌激素治疗,并促进早期和晚期骨质的积累,维持一定的骨量^[3]。在这一人群中及时开展HRT至关重要,如果在青春开始接受HRT,成年后她们可拥有与正常成年人相同的骨骼质量。

1.2 血管舒缩症状 POI患者因雌激素分泌不足,会出现类似绝经期的血管舒缩症状(vasomotor symptoms, VMS),如潮热、出汗,表现为突发的胸背部与颈面部燥热继而大量出汗,然后蔓延至全身。这些症状可能出现在月经开始紊乱之前,并且易发生于月经即将来潮前,因为此时体内的雌激素水平最低,年轻女性可能无症状或症状轻微。此外,有些POI患者会出现睡眠障碍,如入睡困难、多梦、易醒等,此外会出现一些情绪心境的改变,如易激惹、忧伤、对身边的事情不感兴趣等。HRT应用可提高POI患者体内雌激素水平,缓解绝经期的相关症状,明显改善患者的生活质量。

1.3 泌尿生殖系统绝经后综合征 POI患者常伴有的类似泌尿生殖系统绝经后综合征(genitourinary syndrome of menopause, GSM),即泌尿生殖道萎缩的相关问题,如阴道干涩、外阴阴道疼痛、瘙痒,性交痛,反复发作的萎缩性阴道炎,反复下尿路感染,夜尿、尿频、尿急等,对其生活产生很大

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81771540);江苏省医学创新团队(CXTDA2017004)

作者单位:南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院,江苏 南京 210036

通讯作者:吴洁,电子信箱:wujiemd@126.com