

· 临床指南 ·

中国绝经管理与绝经激素治疗指南 2023 版

中华医学会妇产科学分会绝经学组

通信作者: 郁琦, 中国医学科学院北京协和医院妇产科, 北京 100730, Email: yuqi2008001@sina.com

【摘要】 绝经的本质是卵巢功能衰竭, 雌激素波动性下降和缺乏导致多种相关症状, 并增加女性代谢性疾病的风险。绝经管理的理念是在缓解绝经相关症状的同时“治未病”, 预防中老年女性的慢性疾病, 改善其健康水平和生命质量。绝经健康管理应从绝经过渡期开始, 包括全面的生活方式调整, 并在专业医务工作者指导下对适宜人群开展包括绝经激素治疗(MHT)在内的各项医疗保健措施。由中国绝经学领域的各位专家对国内外最新循证医学证据进行了深入分析, 并参考最新国际相关指南后, 结合我国的具体情况, 制定了《中国绝经管理与绝经激素治疗指南 2023 版》, 为各级医师临床实践提供指导性意见。

前 言

由于人类寿命的延长, 可出现各种器官功能衰退, 引发相关疾病。绝经的本质是卵巢功能衰竭, 雌激素波动性下降及缺乏导致女性绝经相关症状, 如月经紊乱、潮热出汗、睡眠障碍、情绪变化及全身肌肉关节痛等; 而且长期缺乏雌激素可增加代谢性疾病的风险, 包括钙代谢及糖、脂代谢异常, 如骨质疏松症和心脑血管疾病等。绝经管理的理念是在缓解绝经相关症状的同时“治未病”, 预防中老年慢性疾病的发生, 加强绝经管理势在必行。

由于传统观念、文化程度等多种因素的影响, 大众并未充分认识到绝经所带来的各种危害。中国女性预期寿命接近 80 岁, 为人民群众提供全生命周期的健康保健是医务工作者的使命。根据我国 2018 年人口统计资料, 50 岁以上的女性人口已超过 2 亿。绝经后期已经成为女性整个生命周期中最长的一个阶段。绝经健康管理应从绝经过渡期开始进行全面的 lifestyle 调整, 并在适宜人群中开展包括绝经激素治疗(menopausal hormone therapy, MHT)在内的各项医疗干预。

目前的证据表明, MHT 是唯一能够一揽子解决由于绝经后雌激素缺乏所带来的各种相关问题

的方案, MHT 的本质就是弥补增龄引起的卵巢功能衰竭而采取的一项治疗措施。经过国内外近几十年来不断研讨和实践后, MHT 已日趋成熟。在医生指导下应用 MHT 既可以缓解绝经相关症状, 也能在一定程度上延缓或避免中老年慢性代谢性疾病的发生, 改善和提高中老年女性的生命质量。MHT 必须遵循医疗规范, 严格掌握适应证并排除禁忌证, 在适宜人群中推广使用但又要避免滥用, 才能使绝经过渡期和绝经后期女性在低风险下获得最大的受益。

为了使各级医师能更好地管理和防治绝经相关症状及疾病, 更新知识, 并与国际进展接轨, 中国绝经学领域的各位专家对国内外最新的循证医学证据进行了深入分析、参考最新的国际绝经学会(International Menopause Society, IMS) 2016 版指南^[1]、北美绝经学会(North American Menopause Society, NAMS) 2022 版指南^[2]等重要的相关指南后, 结合我国的具体情况, 在 2018 年“中国指南”^[3]的基础上进行讨论和修改, 形成了《中国绝经管理与绝经激素治疗指南 2023 版》。希望在全球老龄化的社会变迁中, 为医务工作者提供指导性意见, 也为促进中国广大绝经女性的健康做出相应的贡献。

本指南采用的推荐级别见表 1。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20221118-00706

收稿日期 2022-11-18 本文编辑 沈平虎

引用本文: 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 2023 版[J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(1): 4-21. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20221118-00706.



中华医学出版社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



表 1 本指南的推荐级别

推荐级别	含义
1 类	基于高级别临床研究证据, 专家意见高度一致
2A 类	基于低级别临床研究证据, 专家意见高度一致; 或基于高级别证据, 专家意见基本一致
2B 类	基于低级别临床研究证据, 专家意见基本一致
3 类	无论基于何种级别临床证据, 专家意见明显分歧

指 南

一、绝经的诊断及生殖衰老分期

1. 诊断: 绝经是指月经的永久性停止, 属回顾性临床诊断。40 岁以上的女性停经 12 个月, 排除妊娠及其他可能导致闭经的疾病后, 即可临床诊断为绝经。绝经的本质是卵巢功能的衰竭, 单纯子宫切除的女性, 虽然不再有月经来潮, 若卵巢功能未衰竭, 则不属于绝经的范畴。

中国女性开始进入围绝经期的平均年龄为 46 岁, 绝经的平均年龄在 48~52 岁, 约 90% 的女性在 45~55 岁之间绝经^[4]。40~45 岁之间绝经称为早绝经。绝经年龄受多种因素影响, 体重、教育程度、饮食、运动等对绝经年龄的影响在不同研究中并不完全一致, 但各研究一致发现, 吸烟使绝经年龄提前, 产次≥2 次使绝经年龄略推后^[4]。

传统的“更年期”是广范围的女性生理期定义, 指女性从生育期过渡到老年期的特殊阶段, 多数出现在 40~65 岁之间, 其标志性事件是绝经, 目前词语“更年期”更多用于大众的科普教育。在绝经前后的一系列相关症状统称为绝经综合征(旧称更年期综合征)。

约 80% 的女性经历过至少 1 种绝经相关症状的困扰, 常见症状包括乏力虚弱、易激惹、睡眠障碍、肌肉骨骼关节疼痛和潮热出汗等^[5]。目前, 中国女性因绝经相关症状主动就诊的比例仍较低, 2020 年上海的社区调查, 有症状者中仅 25.97% 就诊^[5], 众多绝经女性未得到充分指导和治疗。睡眠障碍是促使就诊的第一位原因。潮热出汗作为特征性症状, 持续的中位时间是 4.5 年^[6]。有抑郁症病史的女性在围绝经期和绝经后期抑郁症更易加重或复发, 而抑郁和焦虑症状也是绝经门诊的常见主诉。女性在围绝经期易新发代谢障碍, 并且骨质丢

失量大, 进而可发生骨质疏松症甚至骨折。

2. 生殖衰老分期: 随着临床和科研的进步, 需对生殖衰老过程进一步细分。2011 年发表的“生殖衰老研讨会 +10 (stages of reproductive aging workshop+10, STRAW+10)”分期系统^[1]是目前公认的生殖衰老分期“金标准”。STRAW+10 分期系统主要依据月经周期变化, 并结合生殖内分泌和超声指标将女性生殖衰老过程分为生育期、绝经过渡期和绝经后期 3 个阶段, 然后又进一步细分为 10 个亚阶段, 见图 1。在生殖衰老的不同时期, 症状具有阶段性特征, 潮热出汗最常见于绝经过渡期晚期和绝经后期早期, 绝经生殖泌尿综合征(genitourinary syndrome of menopause, GSM)^[7]在绝经后期发生率升高。STRAW+10 分期系统适用于大多数女性, 但不适用于多囊卵巢综合征、子宫内腺切除或子宫切除术后等特殊情况下, 这些情况应采用生殖内分泌指标和窦卵泡计数等支持标准确定生殖衰老分期。

二、绝经健康管理策略和 MHT 的指导原则

1. 绝经健康管理策略: 卵巢功能衰退是女性衰老的突出表现, 女性将经历月经改变直至绝经, 并伴随多种绝经相关症状。绝经对心血管、骨骼、认

初潮					最终月经(0)					
分期	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
术语	生育期				绝经过渡期		绝经后期			
	早期	峰期	晚期		早期	晚期	早期		晚期	
					围绝经期					
持续时间	可变				可变	1~3年	2年 (1年+1年)	3~6年	余生	
主要标准										
月经周期	可变为规律	规律	规律	经量、周期、长度轻微变化	邻近周期长度变异≥7 d，10个月经周期内重复出现	月经周期长度≥60 d				
支持标准										
内分泌										
FSH			正常	可变 ^a	↑可变	↑≥25IU/L ^b	↑可变	稳定		
AMH			低	低	低	低	低	极低		
抑制素 B			低	低	低	低	低	极低		
窦卵泡数			少	少	少	少	极少	极少		
描述性特征										
症状						血管舒缩症状	血管舒缩症状		泌尿生殖道萎缩症状	

注: ^a在月经周期第 2~5 天取血检测; ^b依据目前采用的国际垂体激素标准的大致预期水平; ↑ 表示升高; FSH 表示卵泡刺激素; AMH 表示抗苗勒管激素

图 1 生殖衰老研讨会分期+10 (STRAW+10) 分期系统



知将产生持续的不良影响。绝经女性需要开展全面的健康管理,包括每年健康体检、推荐合理饮食、增加社交及脑力活动和健康锻炼。中国幅员辽阔、地域差别大,结合各地的饮食习惯,基于《中国居民膳食指南(2022)》,建议多吃蔬果、奶类、全谷物、大豆,适量吃鱼、禽、蛋、瘦肉,控糖 $\leq(25\sim50)$ g/d、少油 $(25\sim30)$ g/d、少盐 (≤ 5) g/d、限酒(乙醇量 ≤ 15 g/d)、戒烟、足量饮水 $(1\ 500\sim1\ 700)$ ml/d。每周规律有氧运动 3~5 次,每周累计 150 min,另加 2~3 次抗阻运动,以增加肌肉量和肌力(1类)。

2. MHT 的指导原则:

(1) MHT 属医疗措施,启动 MHT 应在有适应证,无禁忌证,且绝经过渡期和绝经后期女性本人有通过 MHT 提高生命质量主观意愿的前提下尽早开始(1类)。

(2) 绝经过渡期和绝经后期早期女性与老年女性使用 MHT 的风险和获益不同。对于年龄 <60 岁或绝经 10 年内无禁忌证的女性,MHT 用于缓解血管舒缩症状(vasomotor symptoms, VMS)、减缓骨质丢失和预防骨折的获益风险比最高(1类)。

(3) 有子宫的女性在补充雌激素时,应加用足量足疗程孕激素以保护子宫内膜;已切除子宫的女性,通常不必加用孕激素(1类)。

(4) MHT 必须个体化。根据治疗症状的需求、获益风险的评估、相关检查结果、个人偏好和治疗期望等因素,选择性激素的种类、剂量、配伍、用药途径和使用时间(1类)。

(5) 使用 MHT 的女性每年应至少接受 1 次全面的获益风险评估,包括绝经症状评分、新发疾病筛查、全面查体、必要的辅助检查,讨论生活方式和防控慢性疾病的策略,根据评估结果个体化调整 MHT 方案。目前,尚无证据支持限制 MHT 应用的时间,只要有适应证、获益风险评估的结果提示获益大于风险即可继续使用 MHT(1类)。

(6) 不推荐乳腺癌生存者全身应用 MHT(1类)。

(7) 当全身应用 MHT 不能完全改善 GSM 症状时,可同时加用局部雌激素治疗;仅为改善 GSM 时建议首选阴道局部雌激素治疗(1类)。

(8) 围绝经期及绝经后期腹部脂肪的增加与雌激素水平降低有关。雌激素治疗可减少绝经相关腹部脂肪堆积,减少总体脂肪量,改善胰岛素敏感性,降低 2 型糖尿病的发生风险(1类)。

三、MHT 的适应证、禁忌证及慎用情况

(一) 适应证

1. 绝经相关症状:月经紊乱, VMS(潮热、出汗),睡眠障碍(入睡困难、多梦易醒、夜间觉醒、缺乏深睡眠),疲乏无力,情绪障碍(如易激动、烦躁、焦虑、紧张、情绪低落、常感孤独、敏感多疑)(1类),躯体症状(如胸闷、气短、心悸、肌肉关节痛、咽部异物感、皮肤异常感觉等)(2A类),但需排除器质性疾病后再考虑与绝经相关,必要时可请相关专科会诊。

2. GSM 相关症状(1类):GSM 包括与绝经雌激素缺乏相关的生殖道及泌尿系统的症状及体征。生殖系统症状包括生殖道干燥、烧灼、刺激以及阴道缺乏润滑导致的性问题和疼痛;泌尿系统症状包括尿急、尿频、尿痛和反复泌尿系统感染。

3. 存在骨质疏松症高危因素,低骨量,绝经后骨质疏松症及有骨折风险(1类):高危因素包括:绝经尤其是早绝经,早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI),脆性骨折(即非暴力或轻微外力后骨折)家族史,维生素 D 及钙等营养摄入不足,低体重[体重指数(BMI) < 18.5 kg/m²],缺乏运动、吸烟、过度饮酒等不良的生活习惯,一些影响骨代谢的慢性疾病及长期服用糖皮质激素等药物。临床常用骨质疏松症一分钟试题及亚洲人骨质疏松症自我筛查工具(OSTA)来判断是否存在骨质疏松症的高危因素^[8]。

基于骨密度的测定结果诊断低骨量及绝经后骨质疏松症,WHO 推荐双能 X 线吸收法(DXA)检查,绝经女性测定值低于同性别同种族健康成年人骨峰值 2.5 个标准差(即 T 值 ≤ -2.5 SD)诊断骨质疏松症,T 值在 $-1\sim -2.5$ SD 诊断低骨量。如发生过脆性骨折,无论骨密度测定是否到达诊断标准也可诊断骨质疏松症。对于 POI 及未绝经女性,建议以测定值低于同性别同年龄健康人均值 2.0 个标准差(即 Z 值 ≤ -2.0 SD)定义低骨量^[9]。

WHO 推荐可使用骨折风险预测工具(FRAX)评估患者未来 10 年发生髋骨骨折及任何主要部位发生骨质疏松性骨折的概率^[10-11]。

4. 过早的低雌激素状态:如 POI、下丘脑垂体性闭经、手术绝经等。由于这类患者较正常绝经女性更早出现雌激素水平下降,其相关问题如骨质疏松症、心血管疾病、泌尿生殖道萎缩症状及认知功能减退的风险更大^[12-13]。因此,经评估后如无禁忌证应尽早开始激素补充治疗(hormone replacement therapy, HRT),并需要给予相对于 MHT 标准剂量较高的雌激素(2A类)。



【要点】MHT 是医疗措施, 只在有适应证时才考虑应用。

(二) 禁忌证

1. 已知或可疑妊娠: 围绝经期女性, 月经紊乱时应注意排除妊娠相关问题如宫内妊娠、异位妊娠、滋养细胞疾病等。

2. 原因不明的阴道流血: 阴道流血病因包括肿瘤性、炎症、医源性、创伤性和卵巢功能失调等, 在予以性激素治疗围绝经期月经失调前应仔细鉴别。

3. 已知或可疑患有乳腺癌。

4. 已知或可疑患性激素依赖性恶性肿瘤。

5. 最近 6 个月内患有活动性静脉或动脉血栓栓塞性疾病。

6. 严重肝肾功能不全。对于肝肾功能异常的患者, 应用 MHT 时推荐经皮途径; 若重复测定肝肾功能高于正常值的 2~3 倍, 建议先行内科诊疗。

【要点】评估存在 MHT 禁忌证者, 不建议全身应用 MHT。

(三) 慎用情况

1. 子宫肌瘤: 子宫肌瘤是雌孕激素依赖性良性疾病, 有手术指征者应进行手术治疗^[14], 但其并非 MHT 禁忌证。MHT 使用中子宫肌瘤可能稍增大, 因此需密切随访。子宫肌瘤患者应用 MHT, 雌激素口服比经皮途径更安全, 替勃龙比雌孕激素连续联合方案更安全(2A 类)。

2. 子宫内膜异位症及子宫腺肌病: 子宫内膜异位症是雌激素依赖性良性疾病, 易复发, 有恶变风险^[15], 尚无证据表明有子宫内膜异位症病史的围绝经期及绝经后期女性使用 MHT 可能增加复发和恶变的风险^[16], 建议子宫内膜异位症的绝经后期女性首选雌孕激素连续联合方案或替勃龙治疗, 且 MHT 过程中应密切随访, 手术切除子宫的子宫内膜异位症女性开始 MHT 至少应用雌孕激素连续联合方案或替勃龙治疗 2 年(1 类)。子宫腺肌病患者 MHT 是否加重病情或者增加恶变风险目前尚无相关证据, 建议首选连续联合方案或替勃龙治疗。

3. 子宫内膜增生病史: 子宫内膜增生不伴非典型性的患者在内膜转化后, 应用 MHT 时需足量足疗程加用孕激素, 首选雌孕激素连续联合方案, 并按子宫内膜增生指南^[17]进行内膜监测随访。子宫内膜不典型增生者, 无生育要求建议先行子宫全切除+双侧输卵管切除术, 术后可进行 MHT, 无明确证据表明此类无子宫患者进行 MHT 时需加用孕激素(2A 类)。

4. 血栓形成倾向: 所有围绝经期和绝经后期女性开始 MHT 前均需对血栓形成的危险因素(如抗磷脂综合征、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、慢性心肺疾病、慢性肾病、肥胖、手术、肢体制动或长期卧床、多发性外伤、骨折等)、血栓栓塞病史及家族史进行详细了解和评价, 有阳性病史者建议专科就诊咨询。亚洲女性的静脉血栓风险相对较低^[1,18]。有血栓形成危险因素者采用经皮雌激素时血栓风险显著低于口服雌激素^[19-21](1 类)。

5. 胆石症: MHT 可能促进胆囊结石形成, 增加胆囊手术的概率^[22]。经皮雌激素和局部雌激素治疗, 可避免药物的肝脏首过效应, 对胆石症的影响相对较小, 可能具有较高的安全性(1 类)。

6. 免疫系统疾病: (1) 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE): SLE 患者易较早出现动脉粥样硬化和骨质疏松症, 静脉血栓风险较高。对于病情稳定或处于静止期的 SLE 患者, 可在严密观察下行 MHT, 推荐首选经皮雌激素, 以降低血栓风险。虽然有一些证据显示 MHT 与轻至中度 SLE 发作的风险增加有关, 但未发现 MHT 与重症 SLE 发作的风险存在关联。(2) 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA): 由于使用糖皮质激素, RA 患者骨质疏松症的发病率显著高于同龄同性别健康人群。尚未见 MHT 导致 RA 病情加重的文献报道, 在治疗 RA 相关的骨质丢失时, 可以使用 MHT(1 类)。

7. 乳腺良性疾病及乳腺癌家族史: 乳腺良性疾病的诊断取决于组织活检。乳腺良性疾病不是 MHT 的禁忌证。MHT 不增加乳腺良性疾病恶变为乳腺癌的风险^[23](2B 类)。家族史和 MHT 与乳腺癌的风险之间的关系相互独立, 即 MHT 不会进一步增加有乳腺癌家族史女性的乳腺癌风险^[24](2A 类)。

8. 癫痫、偏头痛、哮喘: MHT 剂量的增加可导致癫痫发作的频率上升(2A 类), 因 MHT 可降低抗癫痫药拉莫三嗪的血清浓度^[25]; 目前的大多数研究数据来源于口服避孕药, 缺乏 MHT 的直接证据。偏头痛原因很多, 当治疗效果欠佳时, 应警惕血栓。雌激素水平的波动与偏头痛的发作密切相关, 连续联合方案对偏头痛的发作影响最小^[26](1 类)。MHT 可能增加哮喘的发作频率^[27](1 类)。

9. 血卟啉症、耳硬化症: (1) 血卟啉症的发作可能与血雌、孕激素水平密切相关, 有少数口服避孕药引起血卟啉症发作的报道。经皮雌激素通常不会引起血卟啉症发作^[28](2A 类)。在血卟啉症稳定

期,可考虑放置左炔诺孕酮宫内释放系统(levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS)后加雌激素治疗。(2)耳硬化症属于半显性遗传,遗传因素在疾病的发病过程中发挥着重要作用,女性发病率高于男性,提示该病可能与雌激素有关,但有研究提示妊娠及口服避孕药并不加重耳硬化症^[29-30](2A类)。如需MHT,建议用药时加强随访,如无耳硬化症加重,可继续用药。人工镫骨置换术后MHT不增加复发风险。

10. 现患脑膜瘤:脑膜瘤与雌激素无关。现患脑膜瘤患者禁用孕激素。暂无证据支持脑膜瘤患者可以使用LNG-IUS,建议参照乳腺癌术后使用LNG-IUS的证据,持审慎态度个体化处理。脑膜瘤术后复发主要与手术彻底性及分型有关(2A类)。

【要点】 有MHT慎用情况的女性,应权衡利弊选择个体化的MHT方案,并加强监测和随访,力争获益大于风险。

四、MHT的常用药物和方案

(一)常用的口服药物

1. 雌激素:

(1)17 β -雌二醇:目前17 β -雌二醇无单一产品,仅在复方制剂(17 β -雌二醇片/17 β -雌二醇地屈孕酮片复合包装、雌二醇屈螺酮复方制剂)中含有,每片剂量为1 mg或2 mg。

(2)戊酸雌二醇:是微粉化和酯化的雌二醇,口服后水解为雌二醇和戊酸,剂量为1 mg/片。

(3)结合雌激素:是一种天然水溶性混合制剂,从孕马尿中分离提取,成分以雌酮为主,另含有少量其他具有多种性激素活性的甾体类激素,剂量为0.625 mg/片、0.45 mg/片或0.3 mg/片。

(4)尼尔雌醇:是合成的长效雌激素制剂,主要成分为尼尔雌醇,是雌激素作用较弱的雌三醇。口服后在脂肪中储存,长期使用对肝脏功能有一定的影响,剂量为1 mg/片、2 mg/片。

2. 孕激素:

(1)天然孕激素:微粒化黄体酮,剂量为100 mg/粒、50 mg/粒。

(2)合成孕激素:①地屈孕酮:是逆转孕酮衍生物,最接近天然孕激素,口服生物利用度高,10 mg/片。②17 α -羟孕酮衍生物:醋酸甲羟孕酮(medroxy progesterone acetate, MPA),2 mg/片。③19-去甲睾酮衍生物:有不同程度的雄性激素活性,如炔诺酮,0.625 mg/片。④17 α -螺内酯衍生物:屈螺酮,目前无单方制剂,只在复方制剂中含有(雌二醇屈螺酮

片),屈螺酮具有较强的抗盐皮质激素作用和一定的抗雄激素作用。

3. 雌、孕激素复方制剂:

(1)雌、孕激素序贯制剂:①17 β -雌二醇片/17 β -雌二醇地屈孕酮片:每盒28片,前14片仅含17 β -雌二醇,后14片每片含17 β -雌二醇和10 mg地屈孕酮,依17 β -雌二醇含量不同分为两种剂型1/10和2/10(即每片分别含17 β -雌二醇1 mg或2 mg)。②戊酸雌二醇片/戊酸雌二醇醋酸环丙孕酮片:每盒21片,前11片每片含2 mg戊酸雌二醇,后10片每片含2 mg戊酸雌二醇和1 mg醋酸环丙孕酮。

(2)雌、孕激素连续联合制剂:雌二醇屈螺酮片:每盒28片,每片含雌二醇1 mg和屈螺酮2 mg。

4. 替勃龙:替勃龙属于组织选择性雌激素活性调节剂,2.5 mg/片,其有效成分为7-甲基-异炔诺酮,口服后代谢为3 α -羟基替勃龙、3 β -羟基替勃龙和 Δ 4-异构体3种化合物,可在不同组织中产生雌激素、孕激素和较弱的雄激素活性,应用过程中无需添加孕激素。

(二)常用的非口服药物

1. 经皮雌激素:①雌二醇凝胶,每2.5克凝胶含雌二醇1.5 mg,每天经皮涂抹。②半水合雌二醇皮贴,每片贴剂含半水合雌二醇1.5 mg,每贴每天释放17 β -雌二醇50 μ g,每周更换。③苯甲酸雌二醇乳膏,每1.5克含苯甲酸雌二醇1.35 mg,相当于17 β -雌二醇0.98 mg,每天经皮涂抹。雌激素经皮给药避免了口服的肝脏首过效应,减少了对肝脏合成蛋白质及凝血因子生成的影响。相对于口服,经皮雌激素的静脉血栓、心血管事件、胆囊疾病的风险显著降低^[21](1类)。

2. 经阴道激素:①普罗雌烯胶丸:每粒含普罗雌烯10 mg。②普罗雌烯乳膏:每支15 g,每克乳膏含普罗雌烯10 mg。③氯喹那多-普罗雌烯阴道片:每片含普罗雌烯10 mg和氯喹那多200 mg。④雌三醇乳膏:每支15 g,每克乳膏含雌三醇1 mg。⑤结合雌激素乳膏:每支14 g,每克乳膏含结合雌激素0.625 mg。⑥普拉睾酮阴道栓:活性成分为脱氢表雄酮(DHEA),每粒含6.5 mg DHEA。普罗雌烯属于严格局部作用的雌激素,不刺激子宫内膜增生;雌三醇对子宫内膜刺激小,对血浆雌二醇水平基本无影响;结合雌激素轻微升高血浆雌二醇水平,可轻度影响子宫内膜。

3. 注射用雌激素:苯甲酸雌二醇注射液:1 mg/1 ml或5 mg/1 ml,肌肉注射,每次1~2 mg,每周



2~3 次。

4. LNG-IUS: 含左炔诺孕酮(LNG)52 mg, 每天向宫腔释放 LNG 20 μ g, 维持 5~7 年。LNG-IUS 使子宫内膜腺体萎缩、间质蜕膜化、内膜变薄, 可预防和治疗子宫内膜增生(1类), 也可用于 MHT 的子宫内膜保护^[31](1类)。

【要点】 MHT 优先选择天然或最接近天然的雌孕激素。

(三)MHT 的具体方案

1. 单孕激素方案: 适用于绝经过渡期早期尚未出现低雌激素症状, 但因卵巢功能衰退导致的排卵障碍性异常子宫出血(AUB-O), 需用足量足疗程孕激素调整月经周期及保护子宫内膜。

(1) 后半周期孕激素治疗: 地屈孕酮 10~20 mg/d 或微粒化黄体酮 200~300 mg/d, 于月经周期或撤退性出血的第 14 天后, 连续用 10~14 d。

(2) 长周期或连续孕激素治疗: 适合有子宫内膜增生病史或月经量多的患者。LNG-IUS 对子宫内膜的保护作用最强, 可优先选用。当出现低雌激素相关症状后, 建议转为雌激素联合孕激素方案。

2. 单雌激素方案: 适用于子宫已切除的女性, 通常连续用药。

(1) 口服: 戊酸雌二醇 0.5~2 mg/d 或 17 β -雌二醇 1~2 mg/d 或结合雌激素 0.3~0.625 mg/d。

(2) 经皮: 雌二醇凝胶每天 0.5~1 计量尺(每计量尺为 2.5 g 凝胶, 含 1.5 mg 17 β -雌二醇), 涂抹于手臂、大腿、臀部等处的皮肤(避开乳房和会阴)。半水合雌二醇贴每 7 天 0.5~1 帖。

3. 雌孕激素序贯方案: 适用于有完整子宫, 仍希望有月经样出血的女性。

(1) 连续序贯方案: 在治疗过程中雌激素每天用药, 孕激素周期用药。可采用连续序贯复方制剂, 如 17 β -雌二醇片/17 β -雌二醇地屈孕酮片(1/10 或 2/10 剂型), 1 片/d, 每周 28 d, 连续应用。也可连续口服或经皮使用雌激素, 每 28 天后半程加用孕激素 10~14 d。

(2) 周期序贯方案: 在治疗过程每周有 3~7 d 停药期。可采用周期序贯复方制剂, 如戊酸雌二醇片/戊酸雌二醇醋酸环丙孕酮片, 1 片/d, 共 21 d, 停药 7 d 后开始下一周期。也可采用连续口服或经皮使用雌激素 21~25 d, 后 10~14 d 加用孕激素, 停药 3~7 d 再开始下一周期。

4. 雌孕激素连续联合方案: 建议绝经 1 年以上, 有子宫但不希望有月经样出血的女性采用本

方案。

可连续口服雌激素(雌二醇 1~2 mg/d、结合雌激素 0.3~0.625 mg/d)或经皮使用雌激素(雌二醇凝胶 0.75~1.5 mg/d、雌二醇皮贴 25~50 μ g), 同时口服地屈孕酮(5~10 mg/d)或微粒化黄体酮(100~200 mg/d)。也可采用复方制剂如雌二醇屈螺酮片(每片含 1 mg 雌二醇, 2 mg 屈螺酮)1 片/d, 连续给药。对于已经放置 LNG-IUS 的女性, 只需每天口服或经皮使用雌激素。

为了获得孕激素对子宫内膜的充分保护, 孕激素用量应该与雌激素用量相匹配。

5. 替勃龙方案: 1.25~2.5 mg/d, 连续应用, 非预期出血较少, 适用于绝经 1 年以上, 且服药期间不希望有月经样出血的女性。

6. 阴道局部雌激素方案: GSM 的首选方案。普罗雌烯胶丸或乳膏、雌三醇乳膏和结合雌激素乳膏均可选择, 阴道用药胶丸 1 粒/d、乳膏 0.5~1 g/d, 连续使用 2~3 周, 症状缓解后改为 2~3 次/周, 或根据疗效逐渐递减每周使用次数。短期局部应用雌激素阴道制剂, 无需加用孕激素, 但缺乏超过 1 年使用的安全性数据, 长期使用(6 个月以上)者应监测子宫内膜。

7. 其他 MHT 方案:

(1) 尼尔雌醇: 口服尼尔雌醇 2 mg, 每 15 天 1 次, 每 3 个月加用孕激素 10 d, 以避免尼尔雌醇对子宫内膜的刺激。

(2) 巴多昔芬 20 mg/结合雌激素 0.45 mg, 可用于有完整子宫的女性预防骨质丢失和缓解绝经相关症状, 不用额外添加孕激素, 在北美地区常用。

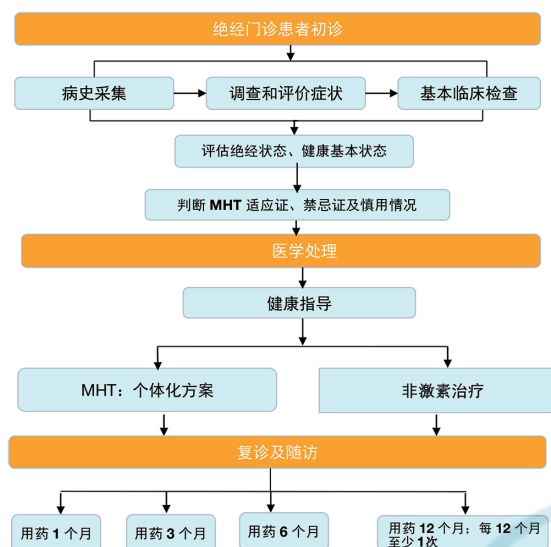
(3) 普拉睾酮(活性成分为 DHEA): 已经美国食品药品监督管理局(FDA)批准作为 GSM 用药。

【要点】 全身应用 MHT 时, 有子宫者需用足量足疗程的孕激素保护子宫内膜, 每周孕激素使用不短于 10 d。使用替勃龙者不需额外加用孕激素。低剂量阴道雌激素短期治疗原则上不需加用孕激素。

五、规范的 MHT 诊疗流程

1. 总体诊疗流程: 所有绝经过渡期和绝经后期女性就诊均应先行 MHT 适应证、禁忌证和慎用情况的评估, 并进行绝经健康指导^[32]。经知情选择, 愿意接受 MHT 者, 有适应证、无禁忌证、慎用情况控制良好者可予以个体化的 MHT; 存在禁忌证或有慎用情况尚未控制但需治疗绝经相关症状者, 给予非激素治疗。见图 2。





注: MHT 表示绝经激素治疗

图 2 MHT 的规范诊疗流程

2. 绝经门诊初次接诊流程: 初次接诊流程包括采集病史、全身查体和妇科检查以及必要的辅助检查以判断就诊对象的健康状态, 并进行医学处理前的基本临床检查, 见图 3。初次接诊的重要目的是判断是否有 MHT 的适应证、禁忌证和(或)慎用情况, 所有患者均应进行绝经健康指导。

3. 方案的选择:

(1) MHT 方案个体化原则: 根据女性的生理年龄、是否绝经及绝经年限、绝经相关症状的评估、基础病史、体格检查、辅助检查等综合评估 MHT 的获益与风险, 并结合本人的意愿, 选择最适宜的 MHT 方案, 以达到获益最大化、风险最小化; 不能或不愿接受 MHT 的患者, 推荐非激素治疗。见图 4。

(2) 不同人群的个体化全身方案推荐:

① 过早的低雌激素状态: 以雌孕激素序贯方案为主, 雌激素剂量应高于正常绝经女性的 MHT 常规用量。孕激素用量与雌激素用量匹配。

② 围绝经期和绝经后期早期的健康女性: 推荐使用标准剂量或低剂量的雌激素+地屈孕酮或黄体酮序贯方案。绝经 1 年之后, 如不愿有月经样出血, 也可选择连续联合方案或替勃龙方案。

③ 绝经后期晚期的健康女性: 选择低剂量的雌激素+地屈孕酮或黄体酮连续联合方案或替勃龙方案。雌激素用药优先选择经皮途径。

④ 超重或肥胖 (BMI>25 kg/m²) 且患有代谢综合征或高血压女性: 优先使用低剂量或超低剂量经皮雌激素+地屈孕酮或黄体酮方案。绝经过渡期和绝经后期早期可以使用周期序贯或连续序贯方案,

绝经后期晚期使用连续联合方案。

【要点】 个体化方案原则上随着年龄增长及绝经时限延长, 需要适当调整雌激素剂量及给药途径, 以达到最低有效剂量和较低风险。

4. 复诊和随访: MHT 的复诊和定期随访非常重要。复诊主要目的: 评估治疗效果, 解释并处理不良反应及非预期症状, 如乳房不适或非预期出血等; 评估 MHT 的获益和风险, 个体化调整方案; 针对患者诉求健康宣教。MHT 的使用期限无特殊限定, 长期使用应按规范随访。见图 5。具体内容参看“九、MHT 的随访”。

六、绝经相关症状的治疗策略

1. VMS:

(1) MHT: 对于无禁忌证的女性, 雌激素是 VMS 最有效的治疗措施, 同时可改善睡眠障碍、情绪障碍等症状, 提高绝经女性健康相关的生命质量^[33] (1 类)。

生物同质激素是指化学结构与内源性激素相同的外源性激素, 主要成分包括雌二醇、雌三醇、孕酮、睾酮等; 其复合制剂通常称为复合生物同质激素治疗 (compounded bioidentical hormone therapy, cBHT), cBHT 未通过 FDA 安全性或有效性的检验, 一般不推荐用于治疗 VMS (1 类)。

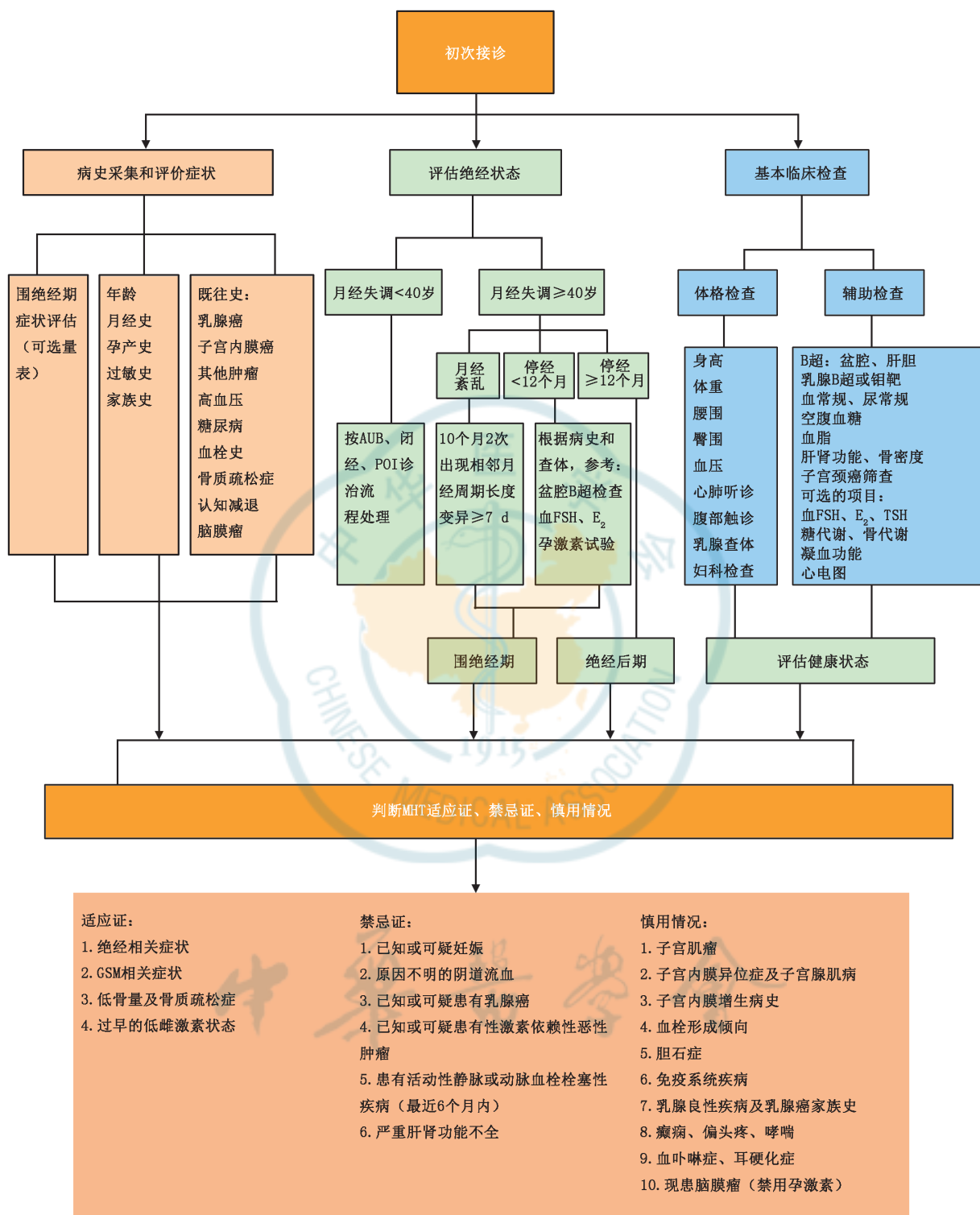
(2) 非激素治疗: 主要用于有治疗诉求但存在 MHT 禁忌证、暂不适合 MHT 或对 MHT 有顾虑不愿意使用者。

① 中成药或植物药: 随机对照试验证实, 有些中成药如坤泰胶囊和香芍颗粒等, 或植物药如黑升麻对缓解 VMS 及其他绝经相关症状可能有效。但这些药物的长期安全性仍需更多的循证医学研究数据支持^[34] (2A 类)。

② 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI)、选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂 (SNRI) 以及可乐定对缓解 VMS 有一定的效果, 可用于有 MHT 禁忌证的女性 (1 类)。SSRI 和 SNRI 均为抗抑郁药, 副作用呈剂量依赖性, 尚可导致性功能障碍, 也可增加中老年人髋部骨折的风险, 故不宜长期使用。加巴喷丁是一种钙离子拮抗剂, 主要用于抗癫痫治疗, 对 VMS 有效, 但副作用较多 (1 类)。

③ 植物雌激素: 常见的有大豆异黄酮, 与雌激素有相似结构。因具有雌激素活性有助于减少潮热, 但各项研究的结果存在很大异质性, 且缺乏长期的安全性研究数据支持, 不推荐长期使用。





注: AUB 表示异常子宫出血; POI 表示早发性卵巢功能不全; FSH 表示卵泡刺激素; E₂ 表示雌二醇; TSH 表示促甲状腺素; MHT 表示绝经激素治疗; GSM 表示绝经生殖泌尿综合征

图 3 绝经门诊初次接诊流程

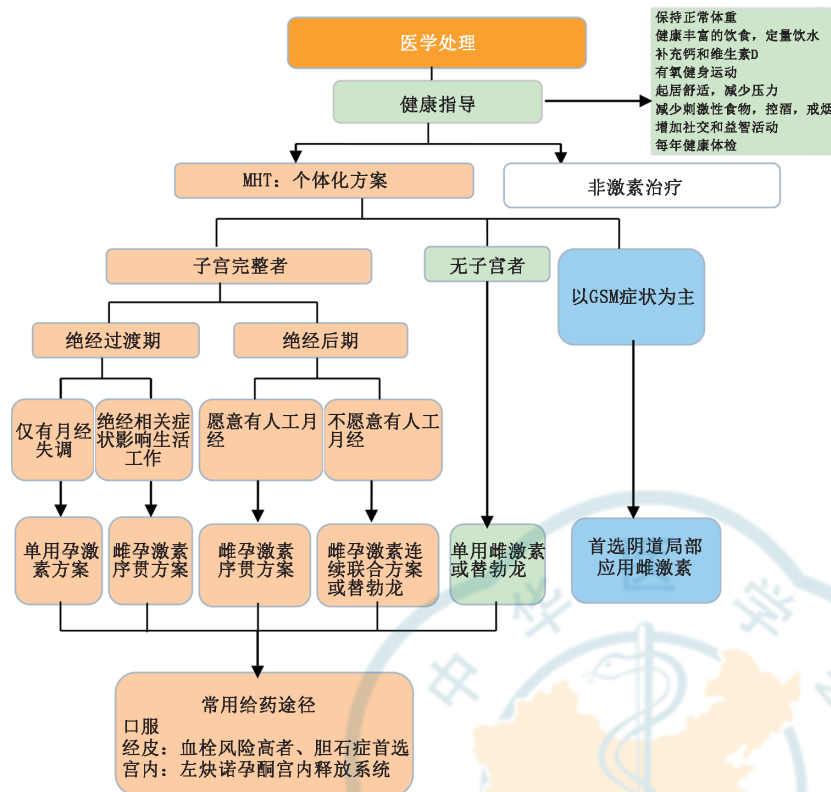
(2A 类)。

④其他:近年新上市或进入临床研究阶段的药物较多,如选择性神经激肽 3 受体拮抗剂对 VMS 等相关症状有一定的疗效,有望进入临床使用。

(3)非药物治疗:针灸、认知行为疗法、正念减压疗法、星状神经节阻滞、催眠等可能起到辅助治疗作用(1 类)。

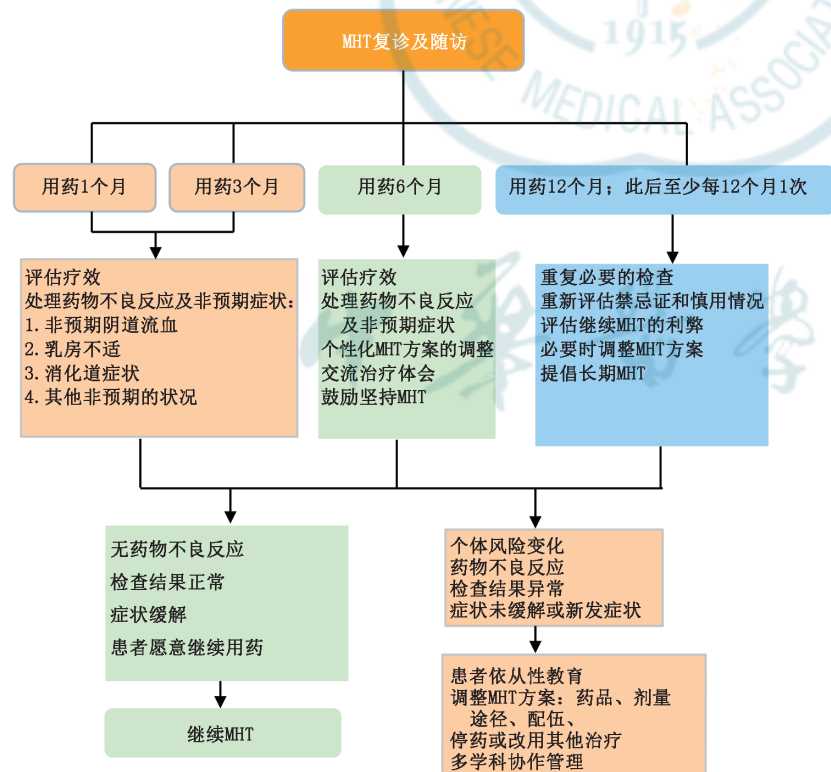
【要点】 MHT 是 VMS 最有效的治疗措施。





注: MHT 表示绝经激素治疗; GSM 表示绝经生殖泌尿综合征

图 4 MHT 方案的选择策略



注: MHT 表示绝经激素治疗

图 5 MHT 的复诊及随访

2. GSM: GSM 呈慢性进展, 雌激素补充治疗 (ET) 改善 GSM 症状效果良好, 尤其是阴道局部使

用雌激素; 但须持续治疗, 停止使用后, 症状可能再次出现。全身和局部雌激素通过恢复阴道菌群正常化, 诱导毛细血管增生, 提高阴道上皮细胞的成熟指数, 从而改善中或重度阴道萎缩等 GSM 症状。各种剂型的局部雌激素药物对减轻阴道萎缩的症状和体征均有效, 然而某些雌激素 (如结合雌激素乳膏、雌三醇乳膏) 局部应用仍有增加血雌激素水平的潜在风险。乳腺癌生存者特别是需要使用芳香酶抑制剂来降低体内雌激素水平的女性如需用药, 必须咨询乳腺科专家^[35-36]。无临床资料证实应用阴道局部雌激素 1 年以上的子宫内膜安全性, 因此, 阴道低剂量 ET 长期用药应监测子宫内膜安全性^[37] (1 类)。

阴道局部 ET 可通过恢复绝经后阴道内发生的微生态变化和降低阴道 pH 值, 有效预防反复尿路感染^[38]。

阴道 DHEA 通过恢复上皮细胞的厚度、降低阴道 pH 值以及增加阴道分泌物以减少阴道干燥和性交困难症状^[39]。

阴道使用润滑剂和保湿剂, 可以改善阴道干燥的症状, 在性交过程中减少阴道不适。研究证实, 使用阴道保湿剂、润滑剂和定期性交有助于治疗阴道萎缩^[37] (1 类)。

二氧化碳及钕激光也可应用于 GSM 的各类阴道不适和性交困难, 但 FDA 在 2018 年 7 月对激光治疗的安全性和有效性提出了警告, 未来还需要更多的研究结果^[40-41]。

阴道雌激素通过增加膀胱颈和尿道周围的供血减少了膀胱肌肉的收缩, 从而减少尿急、尿频、膀胱过度活动症和尿失禁。局部雌激素联合抗毒蕈碱药物、 β -受体激动剂是绝经过渡期女性膀胱过度活动症的主要药物治疗。全身应用 MHT 对阴道萎缩有效, 但对复发性尿路感染、膀胱过度活动症和压力性尿失禁无明确疗效^[38] (1 类), 还可能增

加新发急迫性尿失禁和压力性尿失禁的发生,加重已有的尿失禁症状^[42-43],局部使用雌激素不增加风险。

【要点】 阴道局部雌激素治疗可改善中或重度阴道萎缩症状,预防反复尿路感染,减少尿急、尿频、膀胱过度活动症和尿失禁。

3. 精神心理问题(焦虑、抑郁、易激惹、睡眠障碍等):中重度 VMS 可导致睡眠障碍,MHT 可以通过减少 VMS 导致的夜间觉醒次数进而改善睡眠(1类),各种类型的 MHT 均能改善绝经过渡期和绝经后期女性的慢性失眠症。MHT 单雌激素方案或雌激素联合孕激素方案可以改善绝经过渡期和绝经后期女性的情绪障碍。有限的数据显示,替勃龙在改善绝经过渡期和绝经后期情绪低落、抑郁等症方面更有优势^[44-46],且不增加乳腺密度(2A类)。尚无临床证据支持单用 MHT 治疗抑郁症。

4. 其他躯体症状:绝经相关症状涉及多个系统,部分女性表现为躯体症状并反复出现,同时伴有焦虑和抑郁情绪。常见症状包括呼吸循环系统症状(如胸闷、气短、心悸、心慌等)、胃肠道症状(吞咽困难、口苦咽干、咽部异物感、便秘等)、肢体疼痛(腰背痛、肌肉关节痛等)和假性神经系统症状(肌肉麻木、皮肤异常感觉等)。出现躯体症状时应首先在相关专科就诊,排除器质性疾病后再考虑与绝经相关,可进行 MHT(2A类)。如果症状缓解不满意,需返回专科重新进行评估或多学科协作诊疗。

5. 绝经过渡期异常子宫出血:绝经过渡期是异常子宫出血(AUB)的高发时期,在围绝经期女性的所有妇科疾病咨询中,AUB 占 70% 以上^[47]。主要病因是卵巢功能衰退导致的 AUB-O,相关诊疗流程可参考中华医学会妇产科学分会绝经学组《围绝经期异常子宫出血诊断和治疗专家共识》^[47]和妇科内分泌学组《异常子宫出血诊断与治疗指南(2022 更新版)》^[48]。需特别注意:年龄≥45 岁、长期不规律子宫出血、有子宫内膜癌高危因素以及药物治疗效果不显著者应行子宫内膜病理检查以排除异常病变。在中国 14 家医院妇科门诊 40~60 岁患者绝经相关特征的调查中,76.5% 的患者在月经变化的过程中出现了绝经相关症状,因此在绝经过渡期 AUB 诊疗中,要综合考虑绝经相关症状的治疗。

七、POI

POI 指女性在 40 岁前出现卵巢功能衰退的临床综合征,其发生与遗传、环境、不良生活方式、免疫系统疾病及医源性等多种因素有关,部分不能明

确病因者为特发性 POI。POI 的发病率为 1%~4%。POI 的 HRT 治疗需要相对于 MHT 标准剂量较高的雌激素用药。推荐戊酸雌二醇 2~4 mg/d、结合雌激素 0.625~1.25 mg/d 或经皮雌二醇 75~100 μg/d,有完整子宫者雌激素治疗时应添加足量足疗程孕激素以保护子宫内膜,也可使用雌孕激素复合制剂如 17β-雌二醇片/17β-雌二醇地屈孕酮片(2/10 剂型)。HRT 用至平均自然绝经年龄,之后按照 MHT 原则进行(1类)。有关 POI 治疗和随访详见《早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识》。与复方口服避孕药(COC)相比,HRT 对骨骼及代谢更有利^[49]。POI 在治疗过程中应注意患者长期健康问题的评估,原发病的评估和治疗,必要时联合专科诊疗。

【要点】 POI 患者只要无禁忌证应尽早开始 HRT,并需要相对于 MHT 标准剂量较高的雌激素用药。

八、MHT 的长期获益与风险

1. 绝经后骨质疏松症:循证医学证据证实,MHT 对骨健康具有保护作用。MHT 通过抑制破骨细胞活性及降低骨转化,预防绝经后骨质快速丢失及骨质疏松症,降低骨折的风险。绝经后或在雌激素缺乏的任何阶段,尽早启动 MHT 获益更大,可获得骨质疏松性骨折的一级预防^[2]。对骨的保护,使用 MHT 的时间至少需 3~5 年,停用后作用逐渐消失。标准剂量 MHT 可降低股骨、脊椎及非椎骨的骨折风险;低剂量和超低剂量 MHT 可增加骨密度,但降低骨折风险未被证实^[50](1类)。

2. 心脑血管疾病:对于年龄<60 岁、绝经 10 年内且无心血管疾病的女性启动 MHT 不增加冠状动脉粥样硬化性心脏病(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(1类);对于年龄≥60 岁、绝经超过 10 年的女性,启动 MHT 增加冠心病风险,缺血性卒中的发生风险可能轻度增加,但与出血性卒中无相关性^[51](1类)。低剂量经皮雌激素(<50 μg/d)不增加卒中风险^[52-53]。不建议单纯为预防冠心病启动 MHT(1类)。DOPS^[54]、KEEPS^[55]、ELITE^[56]等随机临床研究证实了围绝经期及绝经早期启动 MHT 可降低心血管损害并可能是获益的“机会窗”(1类)。高血压病是心血管疾病的危险因素,高血压病患者应在内科进行专科治疗,在血压稳定后进行 MHT,MHT 不增加其心血管疾病风险^[57-58](1类)。

MHT 相关的静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的风险随着年龄增长而增加,且与肥胖程度呈正相关。口服 MHT 增加 VTE



的风险,有 VTE 个人史的女性禁用口服雌激素治疗(1类);经皮雌激素不增加 VTE 风险(1类),有 VTE 高风险(包括 BMI>30 kg/m²、吸烟、易栓症家族史)的女性,经皮雌激素可能更安全^[53](1类)。不同类型孕激素引起的血栓风险不同:天然孕激素比合成孕激素的 VTE 风险小,某些合成孕激素如 MPA 导致 VTE 风险增加^[59](1类)。

3. 中枢神经系统:抑郁是围绝经期及绝经后期女性的常见症状,MHT 可改善围绝经期女性的抑郁症状,当仅用 MHT 改善抑郁症状不明显时,建议酌情加用抗抑郁药或联合专科诊疗^[60-61]。不推荐 MHT 单独用于绝经女性抑郁症的一线治疗(1类)。有围绝经期抑郁症(perimenopausal depression, PMD)病史的女性在停止激素治疗时应警惕抑郁症复发或加重的风险。尽早开始 MHT 对降低认知减退和阿尔茨海默症的风险有益,特别是对于手术绝经者^[62]。年龄≥60 岁或绝经超过 10 年才启动 MHT 会对认知功能产生不利影响,增加痴呆的风险^[63-64](1类)。MHT 可能会增加癫痫患者的发作频率^[25](1类)。MHT 与帕金森病、多发性硬化症关系不明确(1类)。

4. 糖尿病和代谢综合征:围绝经期和绝经后女性易发生胰岛素抵抗、糖调节异常及 2 型糖尿病。雌激素可降低绝经后女性空腹血糖水平和胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性,改善代谢,有助于血糖控制,减少或延缓发展为 2 型糖尿病^[1,50]。雌激素口服与经皮给药相比,能更大程度减少或延缓糖尿病的发展,尤其在绝经 10 年内获益更明显。不提倡 MHT 用于预防 2 型糖尿病,对于有绝经相关症状且无糖尿病并发症的女性可在内分泌科治疗控制血糖的基础上进行 MHT(1类)。围绝经期及绝经后女性也易出现腹部脂肪堆积,且胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白水平升高的风险增加。MHT 可改善脂代谢异常,减少腹部脂肪堆积和总体脂肪量,并有助于改善代谢综合征的多种风险因素。伴有代谢综合征的肥胖女性有更高的血栓风险,应优先选择经皮雌激素治疗。

5. 绝经后骨关节症状:绝经后骨关节症状主要表现为肩、膝、腰骶关节和手指关节等部位的疼痛及僵硬,常伴有骨关节炎(osteoarthritis, OA)。雌激素与关节组织表面的雌激素受体结合,保护其生物结构和功能(1类)。绝经后女性 OA 发病与雌二醇缺乏有关(1类);绝经后,血清和关节滑液中炎症因子水平升高可能促进和加重 OA^[65]。雌激素相关药物可能对软骨下骨产生直接作用,并对周围组织

(关节软骨、滑膜和肌肉等)产生直接和(或)间接作用^[66]。目前并无充分证据证实雌激素对关节炎的作用(1类),ET 临床试验的荟萃分析结果也不一致,WHI 等研究发现与安慰剂比较,激素治疗组较少发生关节痛和僵硬(1类)。

6. 肌肉减少症:是一种以进行性骨骼肌质量减少和力量降低、功能下降为特征进而引起相关衰弱、跌倒、残疾等不良事件的综合征^[67]。如果同时存在骨质量减少和肌肉量减少,称为骨肌肉减少症(osteosarcopenia)^[68]。体内性激素水平降低可能是肌肉减少症发生的关键机制之一。睾酮和雌激素水平下降可加速骨质疏松、骨骼肌减少及肌肉功能下降^[69-70]。目前,对于绝经后女性应用 MHT 治疗肌肉减少症的作用仍存在争议,但 MHT 在改善或预防骨质疏松症的同时,对防治肌肉减少症可能会产生有益的影响^[71](2A 类)。最新的文献表明,肌肉强化运动与充足的营养(蛋白质、钙、维生素 D 等)是治疗骨质疏松症-肌肉减少症的重要策略^[72](1类)。

7. 乳腺癌:乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤。我国女性乳腺癌发病的中位年龄为 48~50 岁,恰好是绝经管理的目标人群;无论是否进行 MHT,均需充分重视中年女性乳腺健康,尤其是乳腺癌筛查(2A 类)。

MHT 与乳腺癌的关系复杂,具体的方案、药物、用药持续时间以及患者的本身特征均可能产生影响。单独应用结合雌激素不额外增加乳腺癌风险^[73],但尚不明确不同雌激素对乳腺癌风险是否存在差异^[74-75](1类)。多数研究证明,雌、孕激素联合应用轻度增加乳腺癌风险(属于罕见级别,<1/1 000),增加的风险略高于每天 1 杯葡萄酒但低于每天 2 杯葡萄酒,与肥胖和活动少的风险相当^[2](1类)。乳腺癌风险与孕激素种类有关,含天然孕激素或地屈孕酮的 MHT 方案相关的乳腺癌风险较含其他合成孕激素的方案低^[1,75](1类)。乳腺癌风险还与 MHT 的使用时限有关,随着 MHT 时间延长,应用合成孕激素的 MHT 所致乳腺癌风险有所增加,但长期 MHT 的数据仍较少^[74-75](1类)。

根据 WHI 研究,在干预阶段,与安慰剂相比,雌孕激素治疗(结合雌激素+MPA)的女性乳腺癌发病率升高(连续联合:每 10 000 人每年的治疗会增加 9 例乳腺癌病例),ET 治疗(结合雌激素)的女性发病率降低(每 10 000 人每年乳腺癌的病例数减少了 7 例),但无统计学意义($HR=0.79$, $95\%CI$ 为 $0.61\sim1.02$)。经过长达 20 年的中位随访^[73](包括干



预和干预后随访),与安慰剂组相比,结合雌激素+MPA 的女性乳腺癌发病率仍升高($HR=1.28$, $95\%CI$ 为 $1.13\sim1.45$),但乳腺癌死亡率无显著差异($HR=1.35$, $95\%CI$ 为 $0.94\sim1.95$);ET 治疗的女性乳腺癌发病率降低($HR=0.78$, $95\%CI$ 为 $0.65\sim0.93$),乳腺癌死亡率也降低($HR=0.60$, $95\%CI$ 为 $0.37\sim0.97$)。

大部分的研究证据证明,对于绝经后无个人恶性肿瘤史的 BRCA1 基因阳性女性, MHT 不会增加其乳腺癌的风险^[76] (2A 类),然而针对绝经后 BRCA2 基因阳性女性的数据较为缺乏。对于进行了预防性卵巢切除术的 BRCA1 或 BRCA2 基因阳性的女性,大部分研究认为 MHT 同样不增加其乳腺癌风险;但有两项研究则发现,预防性卵巢切除术后 MHT 与其乳腺癌发病风险之间的关系可能与年龄有关^[77] (2A 类)。

对乳腺癌生存者,应重视低雌激素相关症状的管理,但不建议全身应用 MHT。有多项研究尝试给乳腺癌生存者应用 MHT^[78],但结果并不一致。乳腺癌仍应被视为全身应用 MHT 的禁忌证^[1] (2A 类)。对于其潮热出汗等全身症状,首选非激素治疗;有 GSM,首选阴道润滑剂和保湿剂,如不能缓解,建议选择阴道局部应用普罗雌烯胶丸或乳膏^[7] (2A 类)。

【要点】

中年女性为乳腺癌高发年龄段,应加强乳腺癌筛查。

MHT 与乳腺癌的关系复杂。单独应用雌激素基本不额外增加乳腺癌风险,雌、孕激素联合应用轻度增加乳腺癌风险(属于罕见级别),低于不良生活方式造成的乳腺癌风险。乳腺癌风险与 MHT 中的孕激素种类有关,应用合成孕激素的风险有所增加。乳腺癌风险还与 MHT 使用时限有关。

已知或怀疑乳腺癌,通常不建议全身应用 MHT;乳腺癌患者有 GSM 首选阴道润滑剂和保湿剂。

8. 子宫内膜增生和子宫内膜癌:子宫内膜增生和 I 型子宫内膜样腺癌的发生与无孕激素拮抗的雌激素长期持续作用相关。绝经后有子宫的女性,单用雌激素 1~3 年导致子宫内膜增生和子宫内膜癌风险显著增加^[79-80];为避免雌激素对子宫内膜的过度刺激,应加用足量足疗程的孕激素保护子宫内膜^[81]。MHT 方案中孕激素使用的持续时间、种类、剂量、用药途径均为子宫内膜增生和子宫内膜癌风险的影响因素。

MHT 序贯治疗(每月孕激素使用天数不短于

10 d)5 年之内不增加子宫内膜癌风险,5 年以上的风险逐年增加;MHT 连续联合治疗不增加子宫内膜癌风险^[82-86] (1 类)。建议自然绝经 1 年以上的女性,如果无月经样出血需求, MHT 逐步过渡为连续联合方案,以减少子宫内膜增生和子宫内膜癌风险 (2A 类)。使用替勃龙 2 年内不增加子宫内膜增生和子宫内膜癌的风险,2 年以上的风险尚无定论 (1 类)。阴道低剂量雌激素单药治疗的安全性缺乏超过 1 年的数据支持。

尽管合成孕激素对子宫内膜的保护优于天然孕激素,但天然孕激素和地屈孕酮对乳腺的安全性优于合成孕激素。为兼顾乳腺的安全性,推荐在序贯方案中选择微粒化黄体酮 200~300 mg/d,或地屈孕酮 10~20 mg/d,每月用 12~14 d;在连续联合方案中选择微粒化黄体酮 100 mg/d,或地屈孕酮 5 mg/d,能获得良好的子宫内膜保护作用^[84-85, 87-88] (1 类)。LNG-IUS 能提供良好的子宫内膜保护作用,可用于 MHT 连续联合方案^[89] (1 类)。

有绝经相关症状的早期子宫内膜样腺癌手术后患者可考虑应用 MHT,现有的证据表明不增加肿瘤复发风险、新发肿瘤风险和死亡风险^[90-92] (1 类)。

9. 子宫颈癌:目前的研究表明 MHT 不增加子宫颈鳞癌的发生风险,同时可改善子宫颈鳞癌患者手术或放化疗后的生命质量,不增加复发风险及死亡率^[93-94]。子宫已切除的子宫颈鳞癌患者,出现绝经相关症状时排除 MHT 禁忌证可单雌激素治疗,放化疗后仍保留子宫的患者 MHT 需采用连续联合方案^[93]。MHT 与子宫颈腺癌的风险关系尚不明确,建议参照子宫内膜癌处理 (1 类)。

10. 卵巢恶性肿瘤:MHT 是否增加卵巢上皮性癌(卵巢癌)风险并无一致结论 (1 类)。目前认为,卵巢癌生存者使用 MHT 不增加卵巢癌的复发风险,但低级别浆液性和子宫内膜样卵巢癌不推荐 MHT^[95-96] (2A 类)。荟萃分析显示, MHT 组卵巢癌相关死亡率更低($HR=0.63$, $95\%CI$ 为 $0.44\sim0.90$),复发率无显著差异($OR=0.71$, $95\%CI$ 为 $0.45\sim1.14$)。一般认为, MHT 不增加卵巢生殖细胞肿瘤复发风险,卵巢性索间质肿瘤如颗粒细胞瘤可分泌甾体激素,通常不建议 MHT,因其可能刺激残余癌灶生长。

11. 肺癌:包括数项大型荟萃分析在内的观察性研究的结果并不一致,总体上未发现 MHT 与肺癌风险之间存在明确的联系。WHI 研究数据中单雌激素或雌孕激素治疗均不增加肺癌的发病率^[97]



(1类)。吸烟者中雌孕激素治疗 ≥ 10 年其肺癌风险增加^[98](1类)。WHI研究数据再分析中,与安慰剂组相比,雌孕激素治疗者非小细胞肺癌的发病风险虽无增加,但死亡人数显著增加^[98],停用雌孕激素后风险降低;单用雌激素组死亡风险未见增加^[99]。缺乏肺癌生存者MHT安全性的研究资料。

12. 消化系统肿瘤:

观察性研究表明,应用MHT者结肠直肠癌发病率及死亡率降低^[100-102](1类)。在WHI研究中,雌孕激素方案与单雌激素方案在结直肠癌死亡率方面无差异^[97]。

绝经后应用雌激素与胆结石症及相关的胆囊切除术的风险增加有关。MHT不增加胆道癌(包括胆囊癌和肝外胆管癌)的风险,可能与MHT者胆囊切除手术增加相关^[103]。荟萃分析显示,MHT的各种方案均与胃癌风险降低相关^[104]。MHT者食管癌(包括食管腺癌和鳞癌)和胃腺癌的发生风险降低^[105]。荟萃分析显示,MHT可能降低原发性肝癌的风险,但样本量较小,仍需要进一步的研究^[106]。

13. 血液系统肿瘤:现有的文献未显示MHT增加血液系统恶性肿瘤的风险,绝经前女性接受造血干细胞移植发生POI的风险 $>90\%$,MHT不增加原发血液病复发的风险,但MHT启动时机建议待原发疾病情况稳定后再开始^[107]。

九、MHT的随访

按照MHT的规范流程,第1年分别在用药后1、3、6及12个月随访,以后每年应至少进行1次个体化风险与获益评估,根据评估情况调整给药方案。评估的内容应包括病史的更新、全面健康体检特别是乳腺和盆腔检查、必要的实验室和辅助检查以及生活方式的调查等。若有慎用情况,可增加随访次数,必要时多学科会诊。此外还应与患者讨论继续或停止MHT的利弊。当出现其他新发的非禁忌证疾病时,可在控制新发疾病的同时继续个体化MHT。

MHT使用年限无限制,每年随访时评估,若有适应证、利大于弊,可长期应用(2A类)。当MHT过程中出现下列情况,需及时停用MHT:(1)出现了MHT的禁忌证;(2)继续应用弊大于利;(3)患者拒绝或无法坚持规范用药。无月经方案可随时停药。序贯方案非紧急者建议待周期结束停药。

MHT过程中出现非预期出血时,处置的关键问题在于查找病因和子宫内膜监测。MHT开始前常规评估子宫内膜,可采用经阴道超声(transvaginal ultrasonography, TVUS),对于TVUS测

量子宫内膜 ≥ 4 mm的患者建议使用孕激素1个疗程后再开始MHT,以减少非预期出血的发生(2B类)。MHT启动后6个月内出现非预期子宫出血,可以通过调整雌、孕激素的剂量、使用时长、或更换孕激素种类等方法减少出血发生率。MHT超过6个月,连续联合治疗仍有点滴或少量子宫出血,或序贯治疗发生了非预期出血,建议TVUS评估,必要时宫腔镜检查(或)子宫内膜活检^[108](1类)。绝经后接受MHT的女性子宫内膜的厚度及子宫出血发生率显著高于未用MHT的绝经后女性。以TVUS子宫内膜厚度 ≥ 8 mm,作为MHT不伴异常出血的子宫内膜评估[宫腔镜检查(或)子宫内膜活检]阈值较合适^[109-110];如果内膜厚度 < 8 mm,但TVUS提示子宫内膜回声异常、异常血流等图像,需具体评估,必要时宫腔镜检查(或)子宫内膜活检^[109](1类)。

MHT过程中出现一些乳腺相关问题时的处理:临床应用MHT前应详细评估患者的乳腺状况和患病风险,MHT方案尽量选择天然或最接近天然的药物,鼓励自我监测和定期随访评估。乳腺的筛查和异常处理参见《中国女性乳腺癌筛查指南(2022年版)》^[111],必要时暂停MHT,于乳腺专科等进一步检查诊断。

【要点】MHT使用需规范随访以评估利弊。

十、围绝经期及绝经后女性性健康及避孕

1. 围绝经期及绝经后女性的性健康:绝经后因性激素水平下降导致的性欲减退、性反应降低、性生活频率下降、阴道干涩、性交困难、性交痛等性相关问题明显增加。绝经过渡期女性性功能障碍(female sexual dysfunction)的发病率高达42%~88%,绝经后女性发病率更高^[112]。对绝经女性性健康的保健,除健康指导以外,应该给予药物治疗以改善和促进性健康,治疗包括激素和非激素治疗两大类。

(1)激素治疗:①MHT:全身应用MHT可改善轻至中度性交痛相关性功能障碍(1类)。多项荟萃分析显示,替勃龙对女性性功能有改善作用(1类)。②局部治疗:阴道局部雌激素治疗可改善阴道内环境,有效减少阴道干燥和性交困难,有助于改善女性性功能。③雄激素:雄激素类药物治疗对绝经后女性性功能的改善有一定的益处,需在医生指导下使用(1类)。

(2)非激素治疗:阴道保湿剂和润滑剂、激光治疗,对改善性功能有一定的效果,具体见“六、2. GSM”部分。目前尚无中枢神经系统药物可用于治



疗绝经后女性的性功能障碍。

2. 围绝经期避孕:40 岁及以上女性在完成生育后仍需长期避孕至绝经,避孕方法的选择与生育旺盛期女性有所不同,原则上应满足高效避孕需求的同时,又能兼顾防治月经相关疾病及缓解围绝经期症状等获益需求。首先推荐长效可逆避孕方法,根据使用者的自身健康状况选择含铜宫内节育器、LNG-IUS、长效激素注射、皮下埋植剂等;其次推荐避孕套;不常规推荐复方甾体激素避孕方法、自然避孕法、外用避孕药;不推荐紧急避孕药^[113]。

【要点】 MHT 对围绝经期女性性问题的改善作用。围绝经期女性应避孕至绝经,兼顾高效避孕、规律月经、子宫内膜保护及缓解围绝经期症状。

后 语

长期以来“绝经”或“更年期”常含有贬义,相关人群易被忽视。而实际上,所谓“绝经”,即是到了有一定年龄,身体的一个器官功能丧失了,而这一器官恰好是女性独有,且其所分泌的女性激素在绝经前一直滋润着女性全身;因此,所谓“绝经女性”无非是到了某一个年龄段需要补充其所缺少之激素的女性而已。女性的价值不应因生育力结束而降低,绝经是人生中的一件大事,这一时期应赋予女性新的活力,重新塑造个人的生活、人际关系和未来目标。绝经需要全面健康生活方式的管理,在此基础上经医生指导,针对适宜人群开展 MHT。MHT 是唯一能够一揽子解决绝经女性雌激素缺乏带来之所有问题的医疗措施,是对绝经相关症状最有效的治疗方法。每一位医生均应该懂得利用最好的证据让 MHT 使用者最大化获益,并每年定期对其重新评估,特别应注意到 60 岁以下和 60 岁以上启动 MHT 具有本质上的不同。希望本指南在这些方面可以给相关从业人员带来理论上的依据,增强实践 MHT 的信心,规范诊疗行为,从而使更多的绝经女性获益。

责任执笔专家:郁琦(中国医学科学院北京协和医院)、任慕兰(东南大学附属中大医院)、陈蓉(中国医学科学院北京协和医院)、张淑兰(中国医科大学附属盛京医院)

执笔专家(按姓氏汉语拼音排序):曹媛(郑州大学第一附属医院)、吕淑兰(西安交通大学第一附属医院)、罗敏(中国医学科学院北京协和医院)、马颖(中国医科大学附属盛京医院)、史惠蓉(郑州大学第一附属医院)、舒宽勇(江西省妇幼保健院)、唐良茜(重庆医科大学附属第一医院)、吴洁(南京医科大学第一附属医院)、谢梅青(中

山大学孙逸仙纪念医院)、徐克惠(四川大学华西第二医院)、杨欣(北京大学人民医院)、王艳(东南大学附属中大医院)

指南审核专家(按姓氏汉语拼音排序):曹媛(郑州大学第一附属医院)、陈蓉(中国医学科学院北京协和医院)、丁岩(新疆医科大学第一附属医院)、符书馨(中南大学湘雅二医院)、郭雪桃(山西医科大学第一医院)、惠英(北京医院)、金敏娟(浙江省湖州市妇幼保健院)、雷小敏(三峡大学附属仁和医院)、李佩玲(哈尔滨医科大学附属第二医院)、林元(福建省妇幼保健院)、吕淑兰(西安交通大学第一附属医院)、罗敏(中国医学科学院北京协和医院)、马颖(中国医科大学附属盛京医院)、穆玉兰(山东省立医院)、任慕兰(东南大学附属中大医院)、阮祥燕(首都医科大学附属北京妇产医院)、史惠蓉(郑州大学第一附属医院)、舒宽勇(江西省妇幼保健院)、唐良茜(重庆医科大学附属第一医院)、吴洁(南京医科大学第一附属医院)、王世宣(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、王惠兰(河北医科大学第二医院)、谢梅青(中山大学孙逸仙纪念医院)、徐春琳(河北医科大学第二医院)、徐克惠(四川大学华西第二医院)、徐苓(中国医学科学院北京协和医院)、杨欣(北京大学人民医院)、阴春霞(长春市妇产医院)、郁琦(中国医学科学院北京协和医院)、张淑兰(中国医科大学附属盛京医院)、张学红(兰州大学第一医院)、张雪玉(宁夏医科大学总医院)、张治芬(杭州市妇产科医院)、张绍芬(复旦大学附属妇产科医院)、周红林(昆明医科大学第二附属医院)、朱瑾(复旦大学附属妇产科医院)

秘书:王艳(东南大学附属中大医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。参与指南制定工作的所有成员申明无与本指南主题相关的任何商业的、专业的或其他方面的利益,和所有可能被本指南成果影响的利益

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- [2] "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[J]. Menopause, 2022, 29(7): 767-794. DOI: 10.1097/GME.0000000000002028.
- [3] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经管理与绝经激素治疗中国指南(2018)[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(11): 729-739. DOI: 10.3760/cma.jissn.0529-567x.2018.11.001.
- [4] Wang M, Kartsonaki C, Guo Y, et al. Factors related to age at natural menopause in China: results from the China Kadoorie Biobank[J]. Menopause, 2021, 28(10): 1130-1142. DOI: 10.1097/GME.0000000000001829.
- [5] Du L, Xu B, Huang C, et al. Menopausal Symptoms and Perimenopausal Healthcare-Seeking Behavior in Women Aged 40-60 Years: A Community-Based Cross-Sectional Survey in Shanghai, China[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(8):2640. DOI: 10.3390/ijerph17082640.
- [6] Li J, Luo M, Tang R, et al. Vasomotor symptoms in aging Chinese women: findings from a prospective cohort study [J]. Climacteric, 2020, 23(1): 46-52. DOI: 10.1080/13697137.2019.1628734.
- [7] 绝经生殖泌尿综合征临床诊疗专家共识专家组. 绝经生殖泌尿



- 综合征临床诊疗专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(10): 659-666. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200610-00494.
- [8] Nayak S, Edwards DL, Saleh AA, et al. Systematic review and meta-analysis of the performance of clinical risk assessment instruments for screening for osteoporosis or low bone density[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(5): 1543-1554. DOI: 10.1007/s00198-015-3025-1.
- [9] 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松诊疗指南(2018)[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(11): 2561-2579. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.11.001.
- [10] McCloskey EV, Fitzpatrick LA, Hu MY, et al. Effect of abaloparatide on vertebral, nonvertebral, major osteoporotic, and clinical fractures in a subset of postmenopausal women at increased risk of fracture by FRAX probability[J]. *Arch Osteoporos*, 2019, 14(1): 15. DOI: 10.1007/s11657-019-0564-7.
- [11] Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation[J]. *Arch Osteoporos*, 2016, 11(1): 25. DOI: 10.1007/s11657-016-0278-z.
- [12] Machura P, Grymowicz M, Rudnicka E, et al. Premature ovarian insufficiency-hormone replacement therapy and management of long-term consequences[J]. *Prz Menopauzalny*, 2018, 17(3): 135-138. DOI: 10.5114/pm.2018.78559.
- [13] Webber L, Anderson RA, Davies M, et al. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review[J]. *Hum Reprod Open*, 2017, 2017(2): hox007. DOI: 10.1093/hropen/hox007.
- [14] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(12): 793-800. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2017.12.001.
- [15] 中国医师协会妇产科医师分会, 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(12): 812-824. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20211018-00603.
- [16] Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, et al. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2017, 23(4): 481-500. DOI: 10.1093/humupd/dmx011.
- [17] 李雷, 陈晓军, 崔满华, 等. 中国子宫内膜增生管理指南[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(8): 566-574. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20220628-00418.
- [18] White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California[J]. *Ann Intern Med*, 1998, 128(9): 737-740. DOI: 10.7326/0003-4819-128-9-199805010-00006.
- [19] Sobel TH, Shen W. Transdermal estrogen therapy in menopausal women at increased risk for thrombotic events: a scoping review[J]. *Menopause*, 2022, 29(4): 483-490. DOI: 10.1097/GME.0000000000001938.
- [20] Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, et al. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Thromb Res*, 2018, 168: 83-95. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.06.014.
- [21] 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. DOI: 10.1097/GME.0000000000000611.
- [22] Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force[J]. *JAMA*, 2017, 318(22): 2234-2249. DOI: 10.1001/jama.2017.16952.
- [23] Yenen MC, Dede M, Goktolga U, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with benign fibrocystic mastopathy[J]. *Climacteric*, 2003, 6(2): 146-150.
- [24] Gramling R, Eaton CB, Rothman KJ, et al. Hormone replacement therapy, family history, and breast cancer risk among postmenopausal women[J]. *Epidemiology*, 2009, 20(5): 752-756. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181a71279.
- [25] Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(9): 1447-1451. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00507.x.
- [26] Ornello R, Caponnetto V, Frattale I, et al. Patterns of Migraine in Postmenopausal Women: A Systematic Review[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 859-871. DOI: 10.2147/NDT.S285863.
- [27] Nwaru BI, Shah SA, Tibble H, et al. Hormone Replacement Therapy and Risk of Severe Asthma Exacerbation in Perimenopausal and Postmenopausal Women: 17-Year National Cohort Study[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(7): 2751-2760. e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.052.
- [28] Andersson C, Innala E, Bäckström T. Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden[J]. *J Intern Med*, 2003, 254(2): 176-183. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2003.01172.x.
- [29] Macielak RJ, Marinelli JP, Totten DJ, et al. Pregnancy, Estrogen Exposure, and the Development of Otosclerosis: A Case-Control Study of 1196 Women[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 164(6): 1294-1298. DOI: 10.1177/0194599820966295.
- [30] Vessey M, Painter R. Oral contraception and ear disease: findings in a large cohort study[J]. *Contraception*, 2001, 63(2): 61-63. DOI: 10.1016/s0010-7824(01)00176-7.
- [31] Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T, et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis[J]. *Menopause*, 2011, 18(10): 1060-1066. DOI: 10.1097/gme.0b013e31821606c5.
- [32] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经相关激素补充治疗的规范诊疗流程[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(2): 155-158. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2013.02.018.
- [33] Mehta J, Kling JM, Manson JE. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 564781. DOI: 10.3389/fendo.2021.564781.
- [34] Chen R, Tang R, Zhang S, et al. Xiangshao granules can relieve emotional symptoms in menopausal women: a



- randomized controlled trial[J]. *Climacteric*, 2021, 24(3): 246-252. DOI: 10.1080/13697137.2020.1820476.
- [35] Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(6):1147-1156. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000526.
- [36] Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2016(8): CD001500. DOI: 10.1002/14651858.CD001500.pub3.
- [37] Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society[J]. *Menopause*, 2013, 20(9): 888-902; quiz 903-904. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a122c2.
- [38] Dueñas-García OF, Sullivan G, Hall CD, et al. Pharmacological Agents to Decrease New Episodes of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. A Systematic Review[J]. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2016, 22(2): 63-69. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000244.
- [39] Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause[J]. *Menopause*, 2016, 23(3): 243-256. DOI: 10.1097/GME.0000000000000571.
- [40] Sokol ER, Karram MM. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO₂ laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy[J]. *Menopause*, 2016, 23(10): 1102-1107. DOI: 10.1097/GME.0000000000000700.
- [41] FDA. FDA Warns against use of energy-based devices to perform vaginal 'rejuvenation' or vaginal cosmetic procedures: FDA safety communication[EB/OL]. (2018-08-13)[2022-11-18]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-against-use-of-energy-based-devices-to-perform-vaginal-rejuvenation-or-vaginal-cosmetic-procedures-fda-safety-communication>.
- [42] Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10(10): CD001405. DOI: 10.1002/14651858.CD001405.pub3.
- [43] Robinson D, Cardozo L, Milsom I, et al. Oestrogens and overactive bladder[J]. *Neurourol Urodyn*, 2014, 33(7): 1086-1091. DOI: 10.1002/nau.22464.
- [44] Somunkiran A, Erel CT, Demirci F, et al. The effect of tibolone versus 17beta-estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: a randomized, cross-over study[J]. *Maturitas*, 2007, 56(1): 61-68. DOI: 10.1016/j.maturitas.2006.06.004.
- [45] Raj R, Sharma N, Garg R, et al. Comparative safety and efficacy of tibolone and escitalopram in postmenopausal women[J]. *Ind Psychiatry J*, 2021, 30(Suppl 1):S140-S148. DOI: 10.4103/0972-6748.328805.
- [46] Kenemans P, Speroff L, International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group[J]. *Maturitas*, 2005, 51(1): 21-28. DOI: 10.1016/j.maturitas.2005.02.011.
- [47] 中华医学会儿科学分会绝经学组. 围绝经期异常子宫出血诊断和治疗专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(6): 396-401. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.06.007.
- [48] 中华医学会儿科学分会妇科内分泌学组. 异常子宫出血诊断与治疗指南(2022 更新版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(7): 481-490. DOI: 10.3760/cma.j.issn.112141-20220421-00258.
- [49] Cartwright B, Robinson J, Seed PT, et al. Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(9): 3497-3505. DOI: 10.1210/jc.2015-4063.
- [50] Academic Committee of the Korean Society of Menopause, Lee SR, Cho MK, et al. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines[J]. *J Menopausal Med*, 2020, 26(2):69-98. DOI: 10.6118/jmm.20000.
- [51] Hawkes N. HRT increases risk of blood clots and stroke, finds new analysis[J]. *BMJ*, 2015, 350: h1336. DOI: 10.1136/bmj.h1336.
- [52] Shufelt CL, Manson JE. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(5):1245-1254. DOI: 10.1210/clinem/dgab042.
- [53] L'Hermite M. HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronized progesterone, a safer HRT[J]. *Climacteric*, 2013, 16 Suppl 1: 44-53. DOI: 10.3109/13697137.2013.808563.
- [54] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial[J]. *BMJ*, 2012, 345:e6409. DOI: 10.1136/bmj.e6409.
- [55] Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161(4):249-260. DOI: 10.7326/M14-0353.
- [56] Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(13): 1221-1231. DOI: 10.1056/NEJMoa1505241.
- [57] Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women [J]. *Maturitas*, 2004, 49(3): 189-203. DOI: 10.1016/j.maturitas.2004.01.010.
- [58] de Carvalho MN, Nobre F, Mendes MC, et al. Low-dose transdermal hormone therapy does not interfere with the blood pressure of hypertensive menopausal women: a pilot study[J]. *Blood Press Monit*, 2008, 13(5): 277-283. DOI: 10.1097/MBP.0b013e31832830d4b60.
- [59] Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis[J]. *Climacteric*, 2018, 21(4):341-345. DOI: 10.1080/13697137.2018.1446931.
- [60] Shea AK, Wolfman W, Fortier M, et al. Guideline No. 422c: Menopause: Mood, Sleep, and Cognition[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2021, 43(11):1316-1323.e1. DOI: 10.1016/j.jogc.2021.08.009.
- [61] Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, et al. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(2): 149-157. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3998.
- [62] Chaikittisilpa S, Orprayoon N, Santibenchakul S, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in surgical



- menopause: subtypes and associated factors[J]. *Climacteric*, 2021, 24(4): 394-400. DOI: 10.1080/13697137.2021.1889499.
- [63] 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. DOI: 10.1001/jama.291.24.2959.
- [64] 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. DOI: 10.1001/jama.289.20.2663.
- [65] Liu YP, Li J, Xin SB, et al. Study the relevance between inflammatory factors and estradiol and their association with knee osteoarthritis in postmenopausal women[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(2): 472-478. DOI: 10.26355/eurrev_201801_14197.
- [66] Jung JH, Bang CH, Song GG, et al. Knee osteoarthritis and menopausal hormone therapy in postmenopausal women: a nationwide cross-sectional study[J]. *Menopause*, 2018, 26(6): 598-602. DOI: 10.1097/GME.0000000000001280.
- [67] Sayer AA, Cruz-Jentoft A. Sarcopenia definition, diagnosis and treatment: consensus is growing[J]. *Age Ageing*, 2022, 51(10):c220. DOI: 10.1093/ageing/afac220.
- [68] Laskou F, Patel HP, Cooper C, et al. A pas de deux of osteoporosis and sarcopenia: osteosarcopenia[J]. *Climacteric*, 2022, 25(1): 88-95. DOI: 10.1080/13697137.2021.1951204.
- [69] Juppi HK, Sipilä S, Cronin NJ, et al. Role of Menopausal Transition and Physical Activity in Loss of Lean and Muscle Mass: A Follow-Up Study in Middle-Aged Finnish Women[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1588. DOI: 10.3390/jcm9051588.
- [70] Geraci A, Calvani R, Ferri E, et al. Sarcopenia and Menopause: The Role of Estradiol[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 682012. DOI: 10.3389/fendo.2021.682012.
- [71] Kim SW, Kim R. The association between hormone therapy and sarcopenia in postmenopausal women: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008-2011[J]. *Menopause*, 2020, 27(5): 506-511. DOI: 10.1097/GME.0000000000001509.
- [72] Mandelli A, Tacconi E, Levinger I, et al. The role of estrogens in osteosarcopenia: from biology to potential dual therapeutic effects[J]. *Climacteric*, 2022, 25(1): 81-87. DOI: 10.1080/13697137.2021.1965118.
- [73] 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[J]. *JAMA*, 2020, 324(4): 369-380. DOI: 10.1001/jama.2020.9482.
- [74] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204):1159-1168. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X.
- [75] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases[J]. *BMJ*, 2020, 371:m3873. DOI: 10.1136/bmj.m3873.
- [76] Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 155(2):365-373. DOI: 10.1007/s10549-016-3685-3.
- [77] Michaelson-Cohen R, Gabizon-Peretz S, Armon S, et al. Breast cancer risk and hormone replacement therapy among BRCA carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 148: 95-102. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.02.007.
- [78] 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[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 191(2): 269-275. DOI: 10.1007/s10549-021-06436-9.
- [79] Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial[J]. *JAMA*, 1996, 275(5): 370-375. DOI: 10.1001/jama.1996.03530290040035.
- [80] Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis[J]. *Obstet Gynecol*, 1995, 85(2): 304-313. DOI: 10.1016/0029-7844(94)00383-0.
- [81] Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2012(8): CD000402. DOI: 10.1002/14651858.CD000402.pub4.
- [82] Gompel A. Progesterone and endometrial cancer[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020, 69: 95-107. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.003.
- [83] Mørch LS, Kjaer SK, Keiding N, et al. The influence of hormone therapies on type I and II endometrial cancer: A nationwide cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(6): 1506-1515. DOI: 10.1002/ijc.29878.
- [84] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 288(3):321-333. DOI: 10.1001/jama.288.3.321.
- [85] Hamoda H, BMS medical advisory council. British Menopause Society tools for clinicians: Progestogens and endometrial protection[J]. *Post Reprod Health*, 2022, 28(1):40-46. DOI: 10.1177/20533691211058030.
- [86] Tempfer CB, Hilal Z, Kern P, et al. Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8): 2195. DOI: 10.3390/cancers12082195.
- [87] Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review [J]. *Climacteric*, 2016, 19(4): 316-328. DOI: 10.1080/13697137.2016.1187123.
- [88] Fournier A, Dossus L, Mesrine S, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008[J].



- Am J Epidemiol, 2014, 180(5): 508-517. DOI: 10.1093/aje/kwu146.
- [89] Joo JK, Shin JH, Lee JR, et al. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Use in Perimenopausal Women[J]. J Menopausal Med, 2021, 27(2): 49-57. DOI: 10.6118/jmm.20038.
- [90] Londero AP, Parisi N, Tassi A, et al. Hormone Replacement Therapy in Endometrial Cancer Survivors: A Meta-Analysis[J]. J Clin Med, 2021, 10(14): 3165. DOI: 10.3390/jcm10143165.
- [91] O'Donnell RL, Clement KM, Edmondson RJ. Hormone replacement therapy after treatment for a gynaecological malignancy[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2016, 28(1): 32-41. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000238.
- [92] 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]. J Clin Oncol, 2006, 24(4): 587-592. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.8464.
- [93] Vargiu V, Amar ID, Rosati A, et al. Hormone replacement therapy and cervical cancer: a systematic review of the literature[J]. Climacteric, 2021, 24(2): 120-127. DOI: 10.1080/13697137.2020.1826426.
- [94] Lete I, Fiol G, Nieto L, et al. The use of menopausal hormone therapy in women survivors of gynecological cancer: safety report based on systematic reviews and meta-analysis[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2021, 42(5): 1058-1067. DOI: 10.31083/j.ejgo4205155.
- [95] Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, et al. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(10): 1103-1111. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0632.
- [96] Liu Y, Ma L, Yang X, et al. Menopausal Hormone Replacement Therapy and the Risk of Ovarian Cancer: A Meta-Analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 801. DOI: 10.3389/fendo.2019.00801.
- [97] Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials [J]. JAMA, 2013, 310(13): 1353-1368. DOI: 10.1001/jama.2013.278040.
- [98] Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2009, 374(9697): 1243-1251. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61526-9.
- [99] Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(18): 1413-1421. DOI: 10.1093/jnci/djq285.
- [100] Symer MM, Wong NZ, Abelson JS, et al. Hormone Replacement Therapy and Colorectal Cancer Incidence and Mortality in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial[J]. Clin Colorectal Cancer, 2018, 17(2): e281-e288. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.01.003.
- [101] Botteri E, Stør NC, Sakshaug S, et al. Menopausal hormone therapy and colorectal cancer: a linkage between nationwide registries in Norway[J]. BMJ Open, 2017, 7(11): e017639. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017639.
- [102] Mørch LS, Lidegaard Ø, Keiding N, et al. The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer[J]. Eur J Epidemiol, 2016, 31(5): 481-489. DOI: 10.1007/s10654-016-0116-z.
- [103] Kilander C, Lagergren J, Konings P, et al. Menopausal hormone therapy and biliary tract cancer: a population-based matched cohort study in Sweden[J]. Acta Oncol, 2019, 58(3): 290-295. DOI: 10.1080/0284186X.2018.1549367.
- [104] Jang YC, Leung CY, Huang HL. Association of hormone replacement therapy with risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 12997. DOI: 10.1038/s41598-022-17345-2.
- [105] Brusselaers N, Maret-Ouda J, Konings P, et al. Menopausal hormone therapy and the risk of esophageal and gastric cancer[J]. Int J Cancer, 2017, 140(7): 1693-1699. DOI: 10.1002/ijc.30588.
- [106] Zhong GC, Liu Y, Chen N, et al. Reproductive factors, menopausal hormone therapies and primary liver cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies[J]. Hum Reprod Update, 2016, 23(1): 126-138. DOI: 10.1093/humupd/dmw037.
- [107] 中华医学会妇产科学分会绝经学组, 造血干细胞移植患者的妇产科管理专家共识专家组. 造血干细胞移植患者的妇产科管理专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(6): 401-406. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20211225-00749.
- [108] Munro MG, Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations[J]. Perm J, 2014, 18(1): 55-70. DOI: 10.7812/TPP/13-072.
- [109] Saccardi C, Spagnol G, Bonaldo G, et al. New Light on Endometrial Thickness as a Risk Factor of Cancer: What Do Clinicians Need to Know?[J]. Cancer Manag Res, 2022, 14: 1331-1340. DOI: 10.2147/CMAR.S294074.
- [110] Mossa B, Imperato F, Marziani R, et al. Hormonal replacement therapy and evaluation of intrauterine pathology in postmenopausal women: a ten-year study[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2003, 24(6): 507-512.
- [111] 中国研究型医院学会乳腺专业委员会中国女性乳腺癌筛查指南制定专家组. 中国女性乳腺癌筛查指南(2022年版) [J]. 中国研究型医院, 2022, 9(2): 6-13. DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2022.02.003.
- [112] Scavell I, Maseroli E, Di Stasi V, et al. Sexual Health in Menopause[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(9): 559. DOI: 10.3390/medicina55090559.
- [113] 中华医学会计划生育学分会. 40岁及以上女性避孕指导专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 239-245. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200103-00008.

