

综述

更年期脑雾：医疗保健专业人员的认知决策和咨询指南

翻译：首都医科大学附属北京妇产医院 程姣姣，王泽铖，阮祥燕

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

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

通讯

Pauline M. Maki, Department of Psychiatry, Psychology and OB/GYN, University of Illinois College of Medicine, 912 S. Wood St., Chicago, IL 60612, USA; pmaki1@uic.edu

关键词：更年期；围绝经期；认知；记忆；绝经激素治疗；痴呆症

摘要

中年女性在绝经过渡期时通常会经历认知功能的变化，并对这些变化是否代表更严重的认知障碍的初始阶段表示关注。卫生保健人员在向女性提供中年认知变化的咨询和使女性经历的变化正常化方面发挥着重要作用。这份受委托编写的国际绝经学会认知白皮书的目的是为从业人员提供有关更年期女性临床保健的数据概述，并为临床咨询和决策提供框架。提供的内容包括绝经期发生的具体认知变化，这种变化的持续时间及其严重程度。综述了雌激素的作用和更年期症状。我们提供了关于激素疗法对女性认知和痴呆症风险影响的临床咨询的谈话要点，包括对绝对风险的讨论。最后，简要阐述了与年龄有关的认知下降和痴呆症的可改变的风险因素，并指导患者在中年及以后如何改善其大脑健康。

前言

认知主诉在中年女性中很常见，并与生活质量下降相关¹。这些认知主诉在绝经过渡期（MT）都得到了可靠的验证和记录。基础和临床研究表明，雌二醇在调节与绝经

相关的认知变化中发挥作用²。此外，更年期症状，包括血管舒缩症状（VMS）、睡眠障碍和情绪变化都会导致中年认知困难³，但这一时期的认知困难是否能预测痴呆风险，以及绝经激素治疗（MHT）是对晚发性痴呆有保护作用还是会增加风险，数据存在严重差异。2022年世界绝经关怀日的主题是认知和情绪，这份国际绝经学会委托编写的关于认知的白皮书的目的是为更年期从业者提供有关绝经女性临床保健的数据概述，以及为其患者提供临床咨询和决策框架。

关键部分着重于临床保健中经常提出的问题，包括：

- 我们所说的认知功能和脑雾是什么？
- 绝经期认知功能如何改变？
- 哪些与绝经有关的因素似乎会影响到认知？
- MHT发挥着怎样的作用？
- 还有哪些其他可改变的风险因素会影响中年认知？
- 临床医生可以与病人分享的优化大脑健康的普遍认同的建议是什么？

认知和绝经期脑雾定义

认知被定义为“所有形式的认识和意识，如感知、构思、记忆、推理、判断、想象和解决问题”⁴。绝经期的认知问题包括难以回忆单词和数字，日常生活受到干扰（找不到物品，如钥匙），注意力难以集中（心不在焉，失去思路，更容易分心），以及忘记约会和活动⁵。认知困难的另一个表现是注意力缺陷/多动障碍的症状⁶。绝经的一系列认知变化通常被称为“脑雾”（定义见图1）。这些症状的严重程度在不同女性之间差异很大，最常见的是在轻微范围内¹。

一些主要基于基础科学研究的研究表明，MT中的认知问题与持续到晚年的大脑变化有关，并可能最终导致痴呆症⁷⁻⁹。但这是否意味着绝经“导致”痴呆，以及女性一旦进入绝经期就会走上痴呆的道路？所有女性都会经历绝经期，但大多数女性不会患痴呆症。以美国为例，45岁时阿尔茨海默病（AD）痴呆症的终身风险为19.5%，65岁时为21.1%¹⁰。AD的患病率取决于生物性别和地理位置，女性的发病率高于男性，欧洲和北美的发病率高于亚洲、非洲和南美¹¹。然而，应该让女性放心，除非她们有早发性AD家族史，否则中年痴呆症非常罕见，全球每10万名女性中有293.1人患痴呆症^{11,12}。

指导临床咨询和决策的重要信息

- 绝经期脑雾是指女性在绝经期前后出现的一系列认知症状，经常表现为记忆和注意力困难。
- 绝经期的认知变化不应该与痴呆症混淆；64岁以前的痴呆症很少见。
- 尽管一些研究表明，与绝经期有关的认知问题可能最终导致晚年痴呆，但值得注意的是， these 问题是常见的，尽管所有女性都要经历绝经期，但绝大多数女性不会患痴呆症。

受绝经影响的认知领域

为了解 MT 中哪些认知领域受到影响，有必要对大量女性进行纵向的从绝经前基线到绝经后的神经心理学评估。在 MT 中变化证据最可靠的认知领域是语言学习和记忆，对精神运动速度和工作记忆/注意力的影响较小或不太可靠¹³⁻¹⁸。工作记忆是指在短期记忆中保持和处理项目的的能力，如在输入电子邮件的主题时记住一个新的电子邮件地址。语言学习和记忆分别是指对单词、词组、短篇小说或其他语言材料的编码和回忆。在语言学习和记忆方面有可靠的性别差异，女性在整个生命周期中更有优势^{19,20}。研究证实了中年女性健忘的严重程度与语言记忆测试的表现有关^{21,22}。在纵向研究中，更高的认知功能，如执行功能（如战略思维、规划）在 MT 中没有变化¹⁸。

尽管这些纵向研究中有可靠证据表明绝经期相关认知能力下降，但认知能力的平均水平仍保持在正常范围^{13-17,23}。唯一一项针对 MT 期间新发认知障碍频率的纵向研究涉及低收入有色人种女性，其中一半感染人类免疫缺陷病毒（HIV）¹⁶。其中 11-13% 的女性表现出新的认知障碍，这一比率与 HIV 血清状态无关。在 MT 中，区分易患新的认知障碍的女性的因素尚不清楚。有些人由于生活经验，如教育、职业和休闲活动水平低，对认知的要求有限，易患认知障碍和痴呆症²⁴。据说这些人的认知储备很低²⁴。也可能是持续的更年期症状，特别是睡眠障碍，也包括遗传易感性、身体健康、心理健康和生活压力等其他因素造成了这种易感性。另一个关键的临床问题是这些认知变化能否解决。全国妇女研究的研究结果表明，任何认知变化都仅限于围绝经期¹³。宾夕法尼亚州卵巢衰老研究的结果表明，语言学习困难在绝经后仍然存在，而语言记忆困难则在绝经后解决¹⁴。关键是这些参与者在绝经后没有被很好地随访。低收入有色人种女性表现出语言学习和记忆的变化，以及持续到绝经后的注意力/工作记忆的更

微妙的变化¹⁶。总而言之，这些发现表明，记忆困难对许多女性来说已经解决，但对一些女性来说会持续到绝经后。一般情况下，语言学习困难可能会持续到绝经后。

更广泛地说，这些发现有助于缓解女性的担忧，即她们的认知困难是即将发生的认知障碍（如AD）的迹象。这些变化从围绝经期开始，通常在绝经后恢复正常。总的来说，绝经期认知变化的自然进程表明，病因与性激素的变化和更年期症状的开始有关，而不是痴呆的早期阶段。

指导临床咨询和决策的重要信息

- 研究证实了绝经期患者的认知主诉。
- 学习和语言记忆方面的困难尤其常见。
- 这些困难出现在围绝经期，此时月经周期变得不规律，周期被跳过。
- 虽然这些主诉对女性来说很麻烦，但通常能保持正常的功能范围；大约 11-13% 的女性表现出临床上的严重损害。
- 这些变化的时机表明，病因与激素和更年期症状有关，而不是目前罕见的AD。

哪些与绝经有关的因素可能会影响到认知？

雌激素受体在大脑辅助记忆和其他认知功能的区域中非常丰富，包括海马体和前额皮质²⁵。研究表明雌二醇（E2）与绝经期有关的记忆变化存在因果关系，切除卵巢或用促性腺激素释放激素类似物抑制 E2 会导致语言学习和记忆能力下降，而这种衰退因雌激素治疗而逆转²⁶⁻²⁸。因此，在纵向研究中观察到的语言记忆和工作记忆的变化可能与 E2 水平的下降有关。

更年期症状似乎也会导致中年记忆困难，特别是用可穿戴设备客观测量时。在此类研究中，频繁的 VMS 与记忆困难密切相关，在控制自我报告的睡眠困难和客观睡眠的情况下，记忆困难仍然存在^{29,30}。脑成像研究将 VMS 与大脑结构和功能的不利变化联系起来³¹⁻³³。初步证据表明，即使干预措施不以雌激素为基础，这些变化也可能被逆转³⁴。睡眠困难和情绪低落也与绝经期的认知困难有关^{21,35}。尽管睡眠障碍与绝经期认知困难因果关系尚未确定，但从睡眠剥夺研究中得到的有力证据表明，睡眠障碍在语言学习和记忆困难中起因果作用³⁶。抑郁和焦虑症状也与更年期的认知症状有关，尽管目前还不知道治疗这些症状是否会导致记忆力的好转²¹。图 2 展示了 E2 和更年期症状在中年记忆困难中的作用的基本框架。

指导临床咨询和决策的重要信息

- 中年时的认知困难与雌二醇、VMS、睡眠和情绪的变化有关。
- 治疗这些症状可能有助于认知。

MHT 发挥怎样的作用？

MHT 和认知

从上述证据可以明显看出，在围绝经期出现认知困难时，MHT 可能会带来好处，而且对被 VMS 困扰的女性也有好处。遗憾的是，MHT 在这两种情况下的效果尚不清楚，因为目前还没有 MHT 或口服避孕药对围绝经期女性认知影响的随机临床试验，也没有 MHT 对中度至重度 VMS 女性认知影响的临床试验³。已经研究的是 MHT 对绝经早期和晚期女性认知的影响。在 4 项大型临床试验中，MHT 对绝经早期女性的认知有中性影响³⁷⁻⁴⁰。多种 MHT 方案经过研究得出了类似的结果-口服 E2、经皮 E2、结合雌激素加醋酸甲羟孕酮（CEE/MPA）和单独 CEE。联合 MHT 对绝经晚期女性认知的影响可能取决于方案；CEE/MPA 对 65 岁及以上的妇女似乎有负面影响⁴¹，而口服 E2 加阴道黄体酮对自然绝经或手术绝经超过 10 年以上的女性有中性影响³⁹。对绝经女性的小型试验表明，雌激素疗法有利于记忆⁴²。在老年女性中，雌激素疗法对认知的影响是中性的⁴³⁻⁴⁷。

MHT 和痴呆

许多女性担心应用 MHT 会增加患痴呆症的风险。妇女健康倡议（WHI）的 5 年数据表明，应用 CEE/MPA 导致全因痴呆症的风险增加了 2 倍⁴⁸。单用 CEE 对全因痴呆症的风险没有影响⁴⁹。WHI 的 18 年随访数据中报告了相反的结果，CEE 导致 AD 死亡风险下降 26%，CEE/MPA 对 AD 死亡没有影响⁵⁰。WHI 的 5 年和 18 年的随访数据的结果出现差别的原因尚不完全清楚。如果这两个结果都是真实的，它们可能表明易感女性（基线认知能力低的女性⁵¹或糖尿病患者^{52,53}）在 MHT 早期痴呆风险增加，随后会长期受益。

目前还没有大规模的研究为认知终点选择 MHT 方案选择提供依据。因此，我们必须依靠大规模的、基于人群的研究，而这些研究，如 WHI，提出了相互矛盾的结论。有两项这样的研究强调了这种冲突。第一项是芬兰的一项大型病例对照研究（>

84,000 名女性) 发现, 全身应用 MHT (单用雌激素疗法或雌孕激素疗法) 与 AD 风险增加有关, 而与具体的方案无关; 甚至 CEE 也与 AD 风险增加有关⁵⁴。相比之下, 第二项研究, 即来自英国各地临床实践的巢式病例对照研究 (118501 名 55 岁及以上的女性) 发现, 总体而言, MHT 与痴呆症或 AD 的风险没有增加或减少⁵⁵。长期应用雌激素疗法 10 年或更长时间与患痴呆症的几率降低相关, 而应用 MHT 5-9 年与痴呆风险增加 10% 相关, 应用超过 10 年与增加 20% 相关⁵⁵。关于方案, 雌二醇应用 1-5 年而不是更长时间与 AD 的风险降低有关⁵⁵。总的来说, 黄体酮制剂并不影响研究结果, 尽管与其他孕激素相比, 应用地屈孕酮的患者痴呆症风险略低。因此, 关于雌激素配方和痴呆症风险的文献中没有一致的发现。

对于卵巢切除的女性, 建议应用雌激素疗法至少到自然绝经年龄。与卵巢切除术后立即接受雌激素疗法的女性和在自然绝经后接受雌激素疗法至少到 50 岁的女性相比, 未接受雌激素疗法的女性在术后 30 年内发生认知下降或痴呆症的风险更大⁵⁶。本研究和其他研究提供了令人信服的证据, 表明应谨慎进行双侧卵巢切除术, 应考虑其益处和长期风险, 并制定合适的持续治疗和监测策略^{57,58}。

关于 MHT 和痴呆症的咨询: 风险和潜在好处

在向患者提供有关 MHT 和痴呆症的咨询时, 将妇女健康倡议记忆研究 (WHIMS) 中观察到的全因痴呆症的风险从绝对风险和伤害所需数量方面传达出来可能是有帮助的。Table 1 显示了基于 WHIMS 的 CEE/MPA 研究结果的全因痴呆症的风险⁵⁹。在这种情况下, 需要接受 CEE/MPA 治疗的女性, 436 人中有 1 例全因痴呆症。这些数据可能会让想要应用 MHT 缓解 VMS 的女性放心。女性可能意识到关于痴呆症风险和 MHT 的相互矛盾的数据, 并可能表示有兴趣应用 MHT 预防痴呆症。临床医生在阐明应用 MHT 预防痴呆症的任何感知益处情景化方面发挥着重要作用。应用 WHI 的 18 年跟踪数据, 发现 CEE 导致的痴呆症死亡风险降低 26%, 作为最好的情况⁶⁰, 需要治疗以防止一人死于 AD 的女性人数是 2004。换句话说, 在最好的情况下, 2004 人中只有 1 名接受 MHT 治疗的女性可以降低她死于 AD 的风险。这些统计数据可能有助于传达这样的信息, 即单个女性不太可能通过应用 MHT 来降低她个人死于 AD 的风险。相反, 下面描述的其他干预措施被推荐用来降低 AD 风险。

指导临床咨询和决策的重要信息

- 根据目前指南，任何年龄的人都不建议应用 MHT 来治疗绝经后认知障碍或预防认知功能减退或痴呆。
- 在科学文献中有两个巨大的临床相关缺口-MHT 是否改善了患有烦人的 VMS 的女性的认知，以及 MHT 或口服避孕药是否改善了围绝经期的认知。
- 在绝经后早期应用 MHT 对认知功能似乎是安全的。
- 在绝经早期女性中应用 ET 可能有助于维持认知功能，降低痴呆症的风险。
- 即使在绝经后期应用 ET 对认知功能似乎也是安全的。
- 如果制剂是 CEE/MPA，则在绝经后晚期应用 MHT 是有风险的，但如果制剂是口服 E2 加孕酮阴道给药，则似乎是中性的。
- 文献中 MHT 对痴呆症的影响程度很小，无论是有益的还是有害的。
- 文献中没有可靠的发现来指导关于 MHT 配方或应用时间对痴呆症风险的治疗决策。

痴呆症的可改变危险因素

绝经期有认知主诉的患者通常担心她们以后的生活中患痴呆症的风险。要向这些患者传达的一个重要信息是，痴呆症可以通过解决某些健康问题来推迟或预防。痴呆症的某些危险因素，如年龄和性别，是不可改变的，但据估计，全世界约40%的痴呆症是由于可改变的风险因素⁶¹。来自世界卫生组织（WHO）和2020年柳叶刀委员会的指南^{61,62}同意具体的可改变的风险因素，包括体力活动、吸烟、认知活动、社交、肥胖、高血压、糖尿病、听力障碍和抑郁症。柳叶刀委员会还将创伤性脑损伤和空气污染列为潜在的可改变的风险因素⁶¹。

中年是干预痴呆症的可改变的风险因素的理想时机，因为最近的一项Meta分析显示，中年有5个因素使痴呆症的风险增加41%~78%，包括肥胖、糖尿病、目前吸烟、高胆固醇血症和高血压（临界血压）⁶³。一项配套的系统回顾发现，另外三个因素-高同型半胱氨酸血症、心理压力和大量饮酒-与痴呆症风险升高有关。图3为临床医生根据痴呆症的可改变风险因素优化认知健康的策略提供建议。

建议采取多管齐下的方法来降低痴呆症风险，因为一个风险因素会增加痴呆症风险20%，两个风险因素会增加65%，三个风险因素会增加200%⁶⁴。一项针对痴呆症风险个体的大型随机临床试验发现，通过多领域的生活方式干预，包括饮食、运动、认知训练和血管风险监测，可以改善认知能力⁶⁵。

对中年高血压进行干预尤为重要，因为它是痴呆症的一个危险因素⁶⁶。一项对50岁及以上成年人进行的临床试验的证据表明，将血压（BP）降至120 mmHg的目标可以预防轻度认知障碍，这是痴呆症的临床前阶段⁶⁷。中年时收缩压超过130 mmHg与认知功能障碍和痴呆症风险增加34%相关，而舒张压与痴呆症风险之间呈U型关系，舒张压在90~100 mmHg之间与AD风险降低相关⁶⁶。

让中年患者参与体力活动和体重管理策略对认知健康很重要。女性似乎尤其希望通过体育活动来降低患痴呆症的风险⁶⁸。在一项对中年女性的纵向人群研究中，心血管健康水平高与较低的痴呆症风险相关⁶⁹。WHO建议老年人每周至少进行150 min的中等强度有氧运动，或者整个星期进行75 min的同等强度的有氧运动，或者相当于两者的混合⁶²。

社会关系和参与是一生幸福的基本决定因素，而社会孤立、孤独、社交活动少和社会支持不足会增加老年人认知能力下降和痴呆症的风险⁷⁰。社会参与和联系被认为是预防认知退化的有益干预措施，特别是如果抑郁与社交参与不足相结合会增加患痴呆症的风险^{61,62,70}。

指导临床咨询和决策的重要信息

- 一些可改变的风险因素与更好的认知健康有关，包括肥胖、高血压、糖尿病、体力活动、吸烟、认知活动、社交、听力障碍和抑郁。
- 建议采取多管齐下的方法预防痴呆症，因为痴呆症的可改变的危险因素是相加的。
- 心脏健康就是大脑健康。评估和治疗高血压、血脂异常和糖尿病，目标是**保持健康的血压**，以优化大脑健康。
- 向患者咨询体重管理和体育锻炼对降低痴呆症风险的重要性。女性应该保持每周至少150分钟的中等强度有氧运动。
- 建议患者保持社交参与，特别是有抑郁症病史的患者。
- 建议患者避免过量饮酒，戒烟以优化大脑健康。

文化和种族差异

全世界每年有 600 万女性进入绝经期，其中 76%将生活在发展中国家⁷¹。高收入国家的绝经期研究不能不加批判地用于低收入和中等收入国家（LMICs）的女性^{61,64}。

低收入的美国有色人种女性与 LMICs 中的女性有相似之处，她们比高收入的美国家女性更容易出现与绝经期相关的认知变化，包括工作记忆/注意力和言语记忆的持久下降⁷²。关于绝经或可改变的风险因素对 LMICs 的女性认知测试表现的影响的数据很少。由于与教育水平低、儿童早期创伤、营养不良、心理健康挑战、身体健康障碍、压力性生活事件和其他因素有关的认知脆弱性，他们在绝经过渡期的认知表现可能与较高收入国家的女性不同，这些因素在不同国家之间存在很大差异。HIV 等传染病在 LMICs 中也更常见，美国 HIV 研究的结果不能推广到 LMICs 中的那些人，在那里，抗逆转录病毒治疗的应用并不普遍。绝经期的认知表现取决于各种因素，包括 VMS 的严重程度、睡眠障碍、心理症状、绝经年龄和手术绝经，这些因素可能在不同的文化中有所不同。最后，许多国家缺乏针对更年期症状的药物治疗选择，因此有必要采取注重生活方式的方法来维持大脑健康，同时认识到改善生活方式的选择可能是有限的^{73,74}。

指导临床咨询和决策的重要信息

- 一般来说，关于认知和绝经期的证据是基于西方社会的发现，可能不会推广到其他社会的女性。
- 认知表现取决于许多因文化而异的因素，如教育水平、营养、儿童早期创伤、心理健康、身体健康、压力性生活事件、更年期症状的严重程度、绝经年龄和手术绝经。
- 在中低收入国家中，在绝经期经历认知变化的女性可以被引导考虑以心脏代谢健康、饮食、社会关系和身体活动为重点的生活方式干预。

慢性 COVID，脑雾，记忆问题和注意力不集中

感染 SARS-CoV-2 后出现持续性的认知困难，这种情况似乎不成比例影响女性⁷⁵。据报道，SARS-CoV-2 感染后出现了记忆力和注意力的缺陷^{76,77}，也许最强烈的联系是执行功能障碍，英国生物库研究的参与者在 SARS-CoV-2 感染前/感染后的研究证明了这一点⁷⁸。尽管执行功能障碍可能是绝经过渡期的一个症状，但纵向研究并未显示绝经过渡期的认知领域发生了可靠的变化。不幸的是，考虑其他症状，甚至可能是月经周期不规律，可能不是特别有助于区分由于更年期引起的认知困难和由于 SARS-CoV-2 感染引起的认知障碍。慢性 COVID 最常见的症状包括呼吸急促、疲劳或疲惫，以及睡眠障碍或失眠⁷⁹。此外，还有盗汗和体温失调的报道。月经周期异常与急性 SARS-

CoV-2 感染和接种疫苗有关⁸⁰，这可能是由于性类固醇激素功能的短期中断，而这反过来又可能急剧恶化围绝经期和绝经后症状⁸¹。没有足够的数据来指导识别与更年期和 SARS-CoV-2 相关的认知问题和干预措施。

指导临床咨询和决策的重要信息

- 更年期症状和慢性 COVID 的症状非常相似，可能会导致误诊。
- 目前还没有足够的数据来区分绝经期引起的认知问题和 SARS-CoV-2 引起的认知问题，尽管执行功能障碍似乎是 SARS-CoV-2 的显著特征，而不是绝经期。

结论

绝经期的认知主诉在许多女性中很常见，并与焦虑有关，她们担心这些变化预示着未来的痴呆。更年期从业者在正常化这些主诉并为优化患者的认知健康提供循证指导方面发挥着重要作用。受绝经影响最大的认知能力包括对言语材料的学习和回忆，以及较小程度的工作记忆和注意力。在绝经过渡期间，大多数女性的认知能力保持在正常范围内。对于许多绝经后的女性来说，记忆困难可以解决，但由于受教育程度低、社会差异和其他因素，认知脆弱的女性可能会继续存在记忆困难。E2 水平的下降和更年期症状-VMS、睡眠障碍和情绪问题-会影响中年女性的认知。治疗这些问题可能有助于提高认知，尽管目前还没有临床试验数据来明确推荐这种方法。绝经期的记忆问题不应与痴呆症混淆，痴呆症在 64 岁之前很少见。一些研究表明，围绝经期认知问题可能会影响晚年患痴呆症的风险，但这项研究还处于早期阶段。任何年龄的人都不建议应用 MHT 来治疗绝经期的认知问题，或者防止以后的认知衰退或痴呆症。MHT 包装说明书指出，在 WHIMS 中发现痴呆症风险增加；这一风险也就是需要接受治疗的 436 名女性中有一例新发痴呆症病例。来自 WHI 的长期随访数据与 WHIMS 的数据相矛盾，表明 AD 死亡风险降低。然而，即使在最好的情况下，雌激素对因 AD 死亡的有益影响，也就是 2004 名女性需要接受治疗以降低 AD 死亡风险，这一比率反对女性应用 MHT 预防痴呆症。文献中没有可靠的发现来指导有关配方或疗程的治疗决策。临床咨询应侧重于多管齐下，通过肥胖、高血压、糖尿病、体力活动、吸烟、认知活动、社交、听力障碍和抑郁等可改变的风险因素来减少痴呆症。

潜在的利益冲突 Pauline Maki 接受了来自 AbbVie, Astellas, Bayer, Johnson & Johnson, Pfizer 和 Mithra 的咨询酬金, 以及拥有 Alloy, MidiHealth 和 Estrigenix 的股票期权。Nicole Jaff 没有利益冲突。论文的内容和写作由作者单独负责。

基金支持 无

参考文献

1. Greendale G, Karlamangla AS, Maki PM. The menopause transition and cognition. *JAMA Insights*. 2020;323(15).
2. Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Estrogen: A master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(1):8–30.
3. Maki P, Thurston R. Menopause and brain health: hormonal changes are only part of the story. *Front Neurol*. 2020;11(562275).
4. APA Dictionary of Psychology. In *APA Dictionary of Psychology*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychological Association; 2022.
5. Sullivan Mitchell E, Fugate Woods N. Midlife women's attributions about perceived memory changes: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gen Based Med*. 2001;10(4):351–362.
6. Epperson C, Shanmugan S, Kim D, et al. New onset executive function difficulties at menopause: a possible role for lisdexamfetamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(16):3091–3100.
7. Rettberg J, Yao J, Brinton R. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(1):8–30.
8. Jett S, Malviya N, Schelbaum E, et al. Endogenous and exogenous estrogen exposures: how women's reproductive health can drive brain aging and inform Alzheimer's prevention. *Front Aging Neurosci*. 2022;16(83):1807.
9. Scheyer O, Rahman A, Hristov H, et al. Female sex and Alzheimer's risk: the menopause connection. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(4):225–230.
10. Chêne G, Beiser A, Au R, et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimers Dement*. 2013;11(3):310–320.
11. Cao Q, Tan C, Xu W, et al. The prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(3):1157–1166.

12. Hendriks S, Peetoom K, Bakker C, et al. Global prevalence of young-onset dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2021;78(9):1080–1090.
13. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology.* 2009;72(21):1850–1857.
14. Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW. Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3829–3838.
15. Kilpi F, Soares ALG, Fraser A, et al. Changes in six domains of cognitive function with reproductive and chronological ageing and sex hormones: a longitudinal study in 2411 UK mid-life women. *BMC Women's Health.* 2020;20(1):177.
16. Maki PM, Springer G, Anastos K, et al. Cognitive changes during the menopausal transition: a longitudinal study in women with and without HIV. *Menopause.* 2021;28(4):360–368.
17. Weber MT, Rubin LH, Schroeder R, Steffenella T, Maki PM. Cognitive profiles in perimenopause: Hormonal and menopausal symptom correlates. *Climacteric.* 2021;24(4):401–407.
18. Maki P, Weber M. A research primer for studies of cognitive changes across the menopause transition. *Climacteric.* 2021;24(4):382–388.
19. Kramer J, Yaffe K, Lengsfelder J, Delis D. Age and gender interactions on verbal memory performance. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003;9(1):97–102.
20. Kramer J, Delis D, Daniel M. Sex differences in verbal learning. *J Clin Psychol.* 1988;44:907–915.
21. Drogos LL, Rubin LH, Geller SE, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause.* 2013;20(12):1236–1242.
22. Weber M, Mapstone M. Memory complaints and memory performance in the menopausal transition. *Menopause.* 2009;16(4):694–700.
23. Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, Lu SR, Juang KD. A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas.* 2006;53(4):447–453.
24. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia.* 2009;47(10):2015–2028.
25. Osterlund M, Keller E, Hurd Y. The human forebrain has discrete estrogen receptor alpha messenger RNA expression: high levels in the amygdaloid complex. *Neuroscience.* 2000;95(2):333–342.

26. Sherwin B. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 1988;13(4):345–357.
27. Georgakis M, Beskou-Kontou T, Theodoridis I, Skalkidou A, Petridou E. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;106:9–19.
28. Grigороva M, Sherwin B. No differences in performance on test of working memory and executive functioning between healthy elderly postmenopausal women using or not using hormone therapy. *Climacteric*. 2006;9(3):181–194.
29. Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Geller SE. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause*. 2008;15(5):848–856.
30. Fogel J, Rubin LH, Kilic E, Walega DR, Maki PM. Physiologic vasomotor symptoms are associated with verbal memory dysfunction in breast cancer survivors. *Menopause*. 2020;27(11):1209–1219.
31. Maki PM, Wu M, Rubin LH, et al. Hot flashes are associated with altered brain function during a memory task. *Menopause*. 2020;27(3):269–277.
32. Thurston RC, Aizenstein HJ, Derby CA, Sejdic E, Maki PM. Menopausal hot flashes and white matter hyperintensities. *Menopause*. 2016;23(1):27–32.
33. Thurston RC, Maki PM, Derby CA, Sejdic E, Aizenstein HJ. Menopausal hot flashes and the default mode network. *Fertil Steril*. 2015;103(6):1572–1578 e1571.
34. Maki PM, Rubin LH, Savarese A, et al. Stellate ganglion blockade and verbal memory in midlife women: Evidence from a randomized trial. *Maturitas*. 2016;92:123–129.
35. Weber MT, Rubin LH, Schroeder R, Steffenella T, Maki PM. Cognitive profiles in perimenopause: hormonal and menopausal symptom correlates. *Climacteric*. 2021;24(4):401–407.
36. Newbury CR, Crowley R, Rastle K, Tamminen J. Sleep deprivation and memory: Meta-analytic reviews of studies on sleep deprivation before and after learning. *Psychol Bull*. 2021;147(11):1215–1240.
37. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology*. 2007;69(13):1322–1330.
38. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: Findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med*. 2015;12(6):e1001833.

39. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause: A randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology*. 2016;87(7):699–708.
40. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 Years. *JAMA Intern Med*. 2013;173(15):1429–1436.
41. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1802–1810.
42. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 1988;13(4):345–357.
43. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA*. 1998;279(9):688–695.
44. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):387–393.
45. Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S, Leedman P, Gelavis A, Flicker L. A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiol Aging*. 2006;27(1):141–149.
46. Pefanco MA, Kenny AM, Kaplan RF, et al. The effect of 3-year treatment with 0.25 mg/day of micronized 17beta-estradiol on cognitive function in older postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(3):426–431.
47. Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4152–4161.
48. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:2651–2662.
49. Shumaker S, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291:2947–2958.
50. 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.

51. Espeland M, Rapp S, Shumaker S, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291(24):2959–2968.
52. Resnick S, Espeland M, Jaramillo S, et al. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. *Neurology*. 2009;72(2):135–142.
53. Espeland M, Brinton R, Hugeschmidt C, et al. Impact of type 2 diabetes and postmenopausal hormone therapy on incidence of cognitive impairment in older women. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2316–2324.
54. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ*. 2019;364(1665).
55. Vinogradova Y, Denning T, Hippisley-Cox J, Taylor L, Moore M, Coupland C. Use of menopausal hormone therapy and risk of dementia: nested case-control studies using QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2021;374(n2182).
56. Rocca W, Bower J, Maraganore D, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007;69(11):1074–1083.
57. Georgakis M, Petridou E. Long-term risk of cognitive impairment and dementia following bilateral oophorectomy in premenopausal women-time to rethink policies? . *JAMA Netw Open*. 2021;4(11).
58. Rocca W, Mielke M, Gazzuola RL, Stewart E. Premature or early bilateral oophorectomy: a 2021 update. *Climacteric*. 2021;24(5):466–473.
59. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2003;289(20):2651–2662.
60. Manson J, Aragaki A, Rossouw J, 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.
61. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413–446.
62. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization. 2019.

63. Li X, Zhang M, Xu W, et al. Midlife modifiable risk factors for dementia: a systematic review and meta-analysis of 34 prospective cohort studies. *Curr Alzheimer Res.* 2019;16(14):1254–1268.
64. Peters R, Booth A, Rockwood K, Peters J, D'Este C, Anstey K. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(1).
65. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9984):2255–2263.
66. Ou Y, Tan C, Shen X, et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies. *Hypertension.* 2020;76(1):217–225.
67. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson J, Pajewski N, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;321(6):553–561.
68. Oliveira D, Knight H, Jones K, Ogollah R, Orrell M. Motivation and willingness to increase physical activity for dementia risk reduction: Cross-sectional UK survey with people aged 50 and over. *Aging Ment Health.* 2022;26(9):1899–1908.
69. Hörder H, Johansson L, Guo X, et al. Midlife cardiovascular fitness and dementia: A 44-year longitudinal population study in women. *Neurology.* 2018;90(15):e1298–e1305.
70. Penninkilampi R, Casey A, Singh M, Brodaty H. The association between social engagement, loneliness, and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2018;66(4):1619–1633.
71. OlaOlorun F, Shen W. *Oxford Research Encyclopedia of Global Public Health.* 2020.
72. Maki P, Springer G, Anastos K, et al. Cognitive changes during the menopausal transition: a longitudinal study in women with and without HIV. *Menopause.* 2021;28(4):360–368.
73. Drew S, Khutsoane K, Buwu N, et al. Improving experiences of the menopause for women in Zimbabwe and South Africa: co-producing an Information resource. *Soc Sci.* 2022;11(143).
74. Jaff N, Crowther N. The association of reproductive aging with cognitive function in sub-Saharan African women. *Methods Mol Biol.* 2022;2343:71–91.
75. Thompson E, Williams D, Walker A, et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun.* 2022;13(1):3528.

76. Vanderlind W, Rabinovitz B, Miao I, et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34(4):420–433.
77. Ziauddeen N, Gurdasani D, O'Hara M, et al. Characteristics and impact of long Covid: findings from an online survey. *PLoS One*. 2022;17(3).
78. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604(7907):697–707.
79. Nasserie T, Hittle M, Goodman S. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5).
80. Muhaidat N, Alshrouf M, Azzam M, Karam A, Al-Nazer M, Al-Ani A. Menstrual symptoms after COVID-19 vaccine: a cross-sectional investigation in the MENA region. *Int J Womens Health*. 2022;14:395–404.
81. Stewart S, Newson L, Briggs T, Grammatopoulos D, Young L, Gill P. Long COVID risk - a signal to address sex hormones and women's health. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;11(100242).

Table 1. 基于妇女健康倡议的结果，应用绝经激素疗法的女性痴呆症和阿尔茨海默病死亡的绝对风险

结局	CEE/MPA 组的比率，每 10,000 名女性-年事件数	安慰剂组的比率，每 10,000 名女性-年事件数	比率差异，每 10,000 名女性-年事件数	需要伤害的数量	危险比 (95% 置信区间)
突发全因痴呆症 ^a	45 个病例	22 个病例	多 23 个病例	436	2.05 (1.21–3.48)
	CEE 组的比率，每 10,000 名女性-年事件数	安慰剂组的比率，每 10,000 名女性-年事件数	比率差异，每 10,000 名女性-年事件数	需要治疗的数量	危险比 (95% 置信区间)
阿尔茨海默病死亡 ^b	15 个病例	20 个病例	少 5 个病例	2004	0.74 (0.59–0.94)

^aShumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;289(20):2651–62;

^bManson 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.

CEE，结合型马雌激素；MPA，醋酸甲羟孕酮

图 1. 更年期脑雾的定义

绝经期脑雾的定义：女性在绝经期前后出现的一系列认知症状，最常表现为记忆和注意力困难，涉及的症状有：难以编码和回忆单词、名字、故事或数字，难以保持思维的连续性，注意力涣散，忘记目的（进入特定房间的原因），以及难以在不同任务之间转换。

图 2. 将雌激素和更年期因素与言语记忆障碍联系起来的模型。VMS，血管舒缩症状

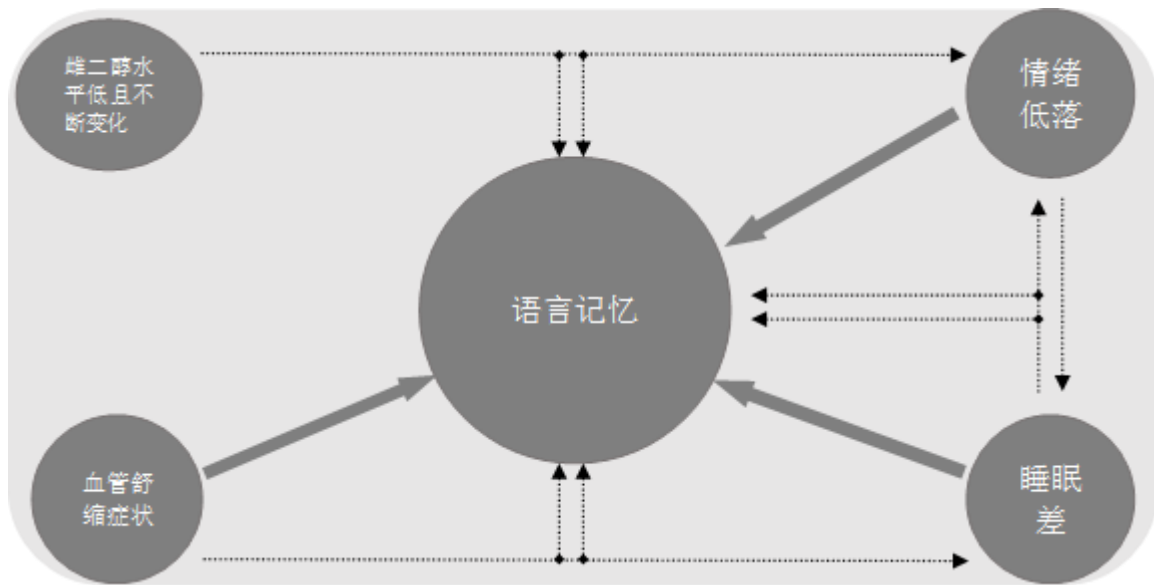


图 3. 根据痴呆症的可改变的危险因素优化大脑健康的患者提示。来自 WHO 2019 年指南和 2020 年柳叶刀委员会的痴呆症预防的可改变的危险因素^{61,62}。

