

# 2024 年绝经和 MHT：解决关键争议—国际绝经学会白皮书

Nick Panay<sup>a</sup>, Seng Bin Ang<sup>b</sup>, Rebecca Cheshire<sup>c</sup>, Steven R. Goldstein<sup>d</sup>, Pauline Maki<sup>e</sup>, Rossella E. Nappi<sup>f,g</sup> 代表国际绝经学会执行委员会

<sup>a</sup>Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, Imperial College London, London, UK; <sup>b</sup>Family Medicine Service, KK Women's and Children's Hospital, Singapore, Singapore; <sup>c</sup>International Menopause Society, Totnes, Devon, UK; <sup>d</sup>Grossman School of Medicine, New York University, New York, NY, USA; <sup>e</sup>Psychiatry, Psychology & Ob/Gyn, University of Illinois, Chicago, IL, USA; <sup>f</sup>Department of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; <sup>g</sup>Research Center for Reproductive Medicine, Gynecological Endocrinology and Menopause, IRCCS San Matteo Foundation, Pavia, Italy

## 摘要

国际绝经学会 (IMS) 的愿景是让全球所有女性都能轻松且公平地获得循证知识和医疗保健，从而使她们能够在中年健康选择上做出充分知情的决定。这份白皮书的目的是为即将到来的 2024 年世界绝经日提供一个由 IMS 专家撰写的、平衡的教育叙事，内容涵盖绝经及绝经后激素治疗 (MHT)。为实现这一目标，本文探讨了绝经的人类学与历史背景、MHT 的处方原则与争议，并将其置于相关监管和绝经学会的背景中。此外，本文为即将更新的 IMS 建议奠定了基础，并将作为未来从实际和理想角度出发的绝经伦理管理蓝图。本文的一个重要部分是“MHT 处方的 5 个 W”：MHT 适用于谁？MHT 的类型和剂量是什么？什么时候应该开始和停止 MHT？MHT 为何重要？MHT 可以在哪里获得？本文还为医疗保健专业人员和公众提供了这些信息的要点总结。总结提供了针对于最近数个有争议的 MHT 处方问题的“便捷获取”建议，这些问题已经成为医疗保健人员和媒体关注的热点。

## 关键词

绝经，绝经后激素治疗，国际绝经学会，IMS，国际绝经日，MHT 争议

## 前言

2024 年白皮书的目的是提供一份关于绝经和绝经激素治疗 (MHT) 的国际绝经学会 (IMS) 立场声明，特别是针对一些关键争议进行探讨。其目的是作为一个蓝图，从实际和理想的角度为未来绝经的伦理管理奠定基础。

国际绝经学会 (IMS) 的使命是通过全球性的工作，促进和支持女性在绝经过渡期和生

育后阶段获得最佳的医疗保健，从而使她们能够得到最佳的健康和福祉。通过有效的沟通和循证的绝经教育，女性可以获得根据个人目标做出知情且个体化选择的权力。

在被忽视许多年之后，绝经问题终于在大众媒体中得到了空前的关注，这使得女性有能力寻求缓解绝经症状的治疗。然而，媒体甚至学术文献中对绝经管理的观点两极分化。这些对立的观点常常让女性感到困惑和无助，而不是在绝经过渡期中得到支持，因此容易受到未经证实的市场化产品的影响。

很少有医疗措施能引发如此多的争议，也很少有像 MHT 这样在流行度上起伏不定的治疗措施。对 MHT 的意见似乎不仅受到临床试验新证据的推动，也受到社会文化氛围的影响。这些社会文化因素包括人口统计、教育、宗教、信仰、价值观、社会阶层、性别取向和态度。

寻找绝经的均衡叙事的势头仍在继续<sup>1</sup>。本论文旨在通过明确绝经和绝经激素治疗（MHT）的历史和当前背景，为这一均衡叙事奠定基础。

这份白皮书的目标并不是提供一个涵盖治疗选项和疗效与安全性证据的全面工具包；这些内容在推荐、指南和共识声明中已有充分涵盖。本文主要探讨以下内容：

- 影响绝经是自然生命阶段还是现代疾病这一看法的关键人类学、进化论、历史、社会人口统计和文化问题
- 对绝经治疗的期望以及治疗方法
- 对治疗有效性和安全性的期望
- 导致女性失望和医疗保健专业人员（HCPs）困惑的因素
- 如何在未来避免观点两极分化，以实现一种平衡的 MHT 叙事，使 HCPs 和处于中年及绝经期的女性都能受益。

### 人类学和进化论的视角下看绝经

绝经和 MHT 仍是备受争议和争论的话题，损害了许多女性和社会的整体利益。围绕绝经的争议可以通过人类学、进化论、历史和现代医学的角度来理解。

绝经的阶段已由生殖衰老分期工作组（STRAW）+10 小组明确定义<sup>2</sup>，主要依据月经规律性进行分类，激素标志物为次要依据。尽管在一些地区，如欧洲，自然绝经的平均年龄常被认为 51 岁，但全球数据的荟萃分析表明，自然绝经的平均年龄实际上为 48.8 岁<sup>3</sup>。美国全国妇女健康研究（SWAN）<sup>4</sup>和其他地区（如撒哈拉以南非洲）<sup>5</sup>的研究表明，绝经年龄因社会经济等诸多因素如艾滋病等因素而异，而且在相当一部分人口中也可能提前或过早出现<sup>3-5</sup>。

令人痛苦的症状通常在围绝经期开始，甚至在女性进入 STRAW+10 标准定义的围绝经期之前就已开始。然而，政府批准的疗法仅适用于绝经后的女性，而没有针对围绝经期女性的特定批准疗法。更“以症状为导向”而非“以阶段为导向”的绝经医疗保健系统和治疗方法能够更好地满足女性的需求<sup>6</sup>。

更进一步，采取“生命历程方法”可以识别出有早绝经和早发性卵巢功能不全风险的个体，这与骨质疏松、心血管疾病和认知问题相关。例如，童年和成年早期的吸烟与早绝经有关，而定期锻炼和少量饮酒与降低早绝经风险有关<sup>7</sup>。

如今许多女性的一半以上的生命时间处于绝经后状态，并且鉴于全球人口普遍老龄化，预计到 2025 年，全球将有超过十亿女性处于围绝经或绝经后期。

因此，必须制定健康策略以优化女性在此生命阶段的健康和生活质量。绝经是导致女性非传染性疾病的关键因素，包括心血管、骨骼和认知健康。因此，有必要在联合国健康老龄化十年计划中将绝经考虑在内<sup>8-9</sup>。

### **绝经是人类物种独有的吗？**

有三个特点使“自然”绝经成为人类女性所独有的现象。绝经普遍发生在个体进入老年后，它发生在人类最大寿命的中途，并且具有相当明确的年龄特征，尽管在不同人群和地理区域之间存在一些差异，但自然绝经的平均年龄范围在 46 岁至 52 岁之间<sup>3</sup>。

生殖衰老（生物老化）在动物界并非人类独有。一些恒河猴和猕猴在达到最大寿命的 1-2 年前停止月经，也有一些灵长类动物在生命末期出现绝经的零星案例，如侏儒黑猩猩、倭黑猩猩和一些鲸类物种<sup>10-11</sup>。关键的区别在于绝经时间，黑猩猩和鲸类的生殖衰老发生在其最大寿命的末期，而人类的生殖衰老则发生在生命中期。

其中一个关键问题是，绝经在人类（智人）中是否具有目的？有许多假说试图解释人类的绝经，其中最为广泛认可的是：

- 祖母假说：进化出一个长时间的绝经后期，以便祖母们专注于抚养女儿的后代，而不是继续抚养自己的孩子。这使得她们的女儿可以生育更多孩子，祖母因此将其长寿基因传递给更多后代，这些后代因为这种基因优势而拥有更长的成年寿命。这个假说解释了绝经的适应性价值，但没有解释这种特征的起源<sup>14</sup>。
- 多效性[来自希腊语 *pleio* “许多”和 *tropic* “影响”]（自然选择）假说：在生命早期具有高适应价值的特征会自然地被选择如产生卵子并储存。这可能是优化生殖质量的最佳设计，而 50 年左右的限制是所有哺乳动物生殖的内在特征<sup>15</sup>。

- 附带现象（非选择论）假说：绝经可能只是我们在过去几个世纪中最大寿命不断延长的副产品，特别是通过减少传染病的发生<sup>16</sup>。

### 历史视角下的绝经及其治疗

早在公元前 5 世纪，希波克拉底就描述了月经的停止和女性生育能力的丧失，但当时并没有针对绝经的特定治疗方法。

中国古代医学典籍《黄帝内经》（公元前 475-221 年）描述了女性的 7 年生命周期。第五个周期，即 35 岁时，肤色开始衰退并频繁流产；第七个周期，即 49 岁时，月经停止，导致无法生育，进入绝经阶段。在公元 1 世纪的罗马帝国时期，老普林尼在其著作《自然史》中叙述，月经与一些特定的性质相关，这种观点进一步推动了月经禁忌的形成<sup>17</sup>。

在中世纪，人们认为紊乱的子宫会上升或下降，导致难以忍受的症状，如心脏衰弱、胸闷、呼吸困难、呃逆和其他令人烦恼的症状<sup>18</sup>。

绝经在 19 世纪初期成为一种医学术语，并逐渐与病理和疾病联系在一起。绝经与衰老的影响之间的界限变得模糊，医生们将一系列不愉快，甚至致命的症状与这一“状态”联系在一起。根据当时的男性医生的观点，绝经与各种疾病有关，需要通过多种策略进行治疗，包括药物、使用水蛭放血和手术。

维多利亚时代的医生 Edward John Tilt 博士在诊断绝经后，推荐苏打水、鸦片和在腹部放置大剂量的颠茄贴膏，以及使用醋酸铅溶液进行阴道注射，随后开具盐酸吗啡、氯乙醚和蒸馏水的处方<sup>19</sup>。

直到 1923 年，科学家 Edgar Allen 和 Edward A. Doisy 首次分离出雌激素类固醇<sup>20</sup>；1942 年，结合雌激素（孕马尿）首次获得专利。1966 年，Robert Wilson 在其著作《Feminine Forever》中推荐雌激素作为治疗“绝经悲剧”的“良药”。

1968 年，当时最杰出的妇产科医生之一， Dame Josephine Barnes 在英国热门电台节目《妇女时间》（Women's Hour）中谈到了围绝经期的激素变化。当时认为在下午两点听到关于潮热的讨论是“极其尴尬”的！然而，到 1970 年，女权主义者开始挑战绝经的传统医学模式，并将其视为一种积极的转变。

绝经的医学化被认为是由老年统治阶层策划的阴谋，目的是“制造可以通过药物治疗的顺从女性病人。” Germaine Greer 在她的《The Change》一书中表示，“绝经是哀悼的时刻。绝经后女性应该被允许有平静和忧郁的时刻。”<sup>21</sup>

在 2010 年出版的《Hot Flushes, Cold Science》一书中，Louise Foxcroft 指出，人们是通

过数千年猖獗的沙文主义、勾结、反复试验、错误和隐秘处理后才形成了现在对于绝经的观点<sup>22</sup>。

在新世纪的开始，随着一系列大型 MHT 试验结果的公布，关于绝经和 MHT 管理的争议和观点分歧进一步加深。

### **大型 MHT 研究的影响**

2002 年在美国发布的《女性健康倡议》(WHI) 研究<sup>23</sup>的初步报告和 2003 年在英国发布的《百万女性研究》(MWS)<sup>24</sup>结果表明，由于对心血管事件和乳腺癌风险的担忧，MHT 的使用量显著减少（下降了 80%）。

这两项研究的报道对传统认知来说是一个冲击。在此之前，由于观察性研究的有利结果，MHT 被认为是非常积极的，这导致妇女经常被告知可以出于预防使用 MHT，以及为缓解症状而使用 MHT<sup>25</sup>。

尽管根据常规标准，WHI 研究中 MHT 对健康结果的绝对风险从罕见到极其罕见不等，但媒体以百分比变化而非绝对数字的形式呈现数据，令人感到惊慌，并声称这些风险适用于所有年龄段。这导致 MHT 的处方量大幅下降，尤其是在初级诊疗中，许多女性因此“默默忍受”，并寻求其他方法来缓解症状。

在最初报告之后，WHI 的众多后续出版物表明，问题主要集中在老年群体中<sup>26</sup>，可能与 WHI 中使用的特定类型和剂量的激素治疗有关。然而，许多女性及其医生仍然过于担忧，无法重新接受 MHT 的使用。

进一步的随机临床试验，如 Kronos 早期雌激素预防研究 (KEEPS)<sup>27</sup>、雌二醇早期与晚期干预试验 (ELITE)<sup>28</sup> 和丹麦骨质疏松预防研究 (DOPS)<sup>29</sup>，专注于在正常的围绝经期女性中采用更现代的 MHT，这些试验显示在这一年龄组中的风险很低。然而，这些研究的规模不及 WHI，因此无法对心血管事件、骨折和痴呆等主要结局指标的影响进行明确评估。

其他 MHT 研究的结果与 WHI 相矛盾，但未被纳入具有影响力的指南。例如，大型观察性研究如法国 E3N 队列研究<sup>30</sup>等主要观察性研究显示，使用传统的生物同质性 MHT 的乳腺癌风险较低<sup>31</sup>，但这些数据未被协作组关于乳腺癌相关的激素因素的最新分析所包含<sup>32</sup>。相反，该协作组强调了 MHT 对于乳腺癌风险大于益处，排除了大部分包含微粒化黄体酮（而非孕激素）的激素替代疗法 (MHT) 研究数据。

一些最新的指南在某些问题上，尤其是关于主要预防方面的观点，与被认为是金标准的 Cochrane 荟萃分析结果形成了对比。例如，一项 Cochrane 综述显示，与安慰剂或不治疗相

比，那些在绝经后不到 10 年开始使用 MHT 的女性，死亡率较低（RR 0.70, 95% CI 0.52 至 0.95, 中等质量证据）以及冠心病（包括心血管原因导致的死亡和非致命心肌梗塞）风险较低（RR 0.52, 95% CI 0.29 至 0.96; 中等质量证据），尽管她们面临静脉血栓栓塞风险增加的情况（RR 1.74, 95% CI 1.11 至 2.73, 高质量证据）<sup>33</sup>。

由于争议一直存在，显然需要进行一项决定性的长期随机临床试验，该试验应在女性正常绝经的年龄开始，使用常规应用的生物同质性/生物相似性 MHT，并跟踪足够长的时间和足够多的受试者，以评估心血管事件和乳腺癌等主要结局指标。不幸的是，这类试验的成本过高，使得基于当前文献的无偏倚建议变得尤为重要。持续收集高质量的前瞻性观察性登记数据可能是最好的折中方案。

绝经专家现在应努力实现数据收集和整合的协调。像 IMS 这样的组织可以协调数据“搜集”。这一重要的计划可以由 IMS 教育和研究捐赠基金（EER）资助，IMS 可以作为这类信息的全球存储库。这也将有助于向医疗保健专业人员和公众传播信息，以积极影响临床实践。同时，将进行全面的系统回顾和荟萃分析，并配合更新 2016 年 IMS 关于 MHT<sup>34</sup> 的建议，预计在 2025 年发布。

### 绝经管理的理论依据

尽管绝经是自然生命进程的一部分，但它可能伴随令人苦恼的症状，这些症状会影响个人、社交和职业生活质量。虽然绝经的经典症状是血管舒缩症状（VMS），如潮热和盗汗，以及泌尿生殖系统症状（外阴、阴道和泌尿系统），但可能还有许多其他症状在这一阶段出现。这些症状可能由雌激素缺乏所引起或加重，但也可能取决于其他相关因素，例如基因/表观遗传因素，就像 TACR3 位点的基因变异与血管舒缩症状 VMS 相关联一样<sup>35</sup>。对于亚洲女性来说，身体疼痛和关节痛等身体症状以及心理症状被认为比血管舒缩症状更为普遍<sup>36</sup>。一项最近的全球系统评价和荟萃分析发现，关节和肌肉不适是最常见的绝经相关症状，发生率为 65.43%（95% CI: 62.51-68.29）<sup>37</sup>。

关于什么构成真正的绝经症状一直存在相当大的争议，这导致了在临床试验中对于评估哪些指标和最佳测量方法的不一致。为此，最近在 COMMA 全球倡议中开发了一套用于评估与绝经相关的血管舒缩和泌尿生殖系统症状的核心结果集<sup>38-39</sup>。

目前也有充分的证据表明，严重血管舒缩症状（VMS）的女性患心血管疾病的几率更高<sup>40</sup>。尽管这种关联是否具有因果关系尚不清楚，但在“绝经评估”中评估血管舒缩症状和心脏健康是很重要的，这是一个筛查的机会，可以在初级保健中使用标准化的程序和算法进行

常规检查，例如 IMS 工具包中提出的那些<sup>41</sup>。

各种与绝经相关的症状会显著影响个体的身体、心理和认知健康，以及她们的个人和职业关系。近年来，人们越来越认识到这些症状对职场表现可能产生深远影响，导致个体和公司生产力下降、效率降低，甚至失去工作<sup>42</sup>。

一部分女性在绝经期很少出现或没有症状，因此从这个角度来看，她们不需要治疗。然而，广泛传播的错误信息和虚假信息可能会鼓励其中一些女性向她们的医疗保健专业人员（HCPs）要求使用 MHT，仅仅是为了维持皮肤、指甲和头发的质量，或者出于潜在的初级预防益处，如心血管和大脑健康，而这些目前还没有明确的适应证。这是近年来引发争议的关键问题之一，因为目前 MHT 并不推荐仅用于初级预防，尽管在一些国家，MHT 也获得了预防骨质疏松症的许可。

使用 MHT 不应被视为一种抗衰老策略。这突显了女性需要获取可信的信息，了解 MHT 可以或不可以提供的原因和目的。

在女性生命中的这一关键时刻，采用生物-心理-社会方法的整体管理能够优化健康状况，从而提升生活质量。这种方法包括通过健康饮食、积极的生活方式和预防性免疫（如肺炎球菌疫苗、带状疱疹疫苗）进行慢性疾病的初级预防，及时和适当的慢性疾病和癌症筛查，避免有害物质如吸烟、过量饮酒，保持社交参与，并注重心理健康。

在某些国家和地区，这可能是实现健康老龄化所需要的全部，或者是唯一可用的手段。女性做出这种选择时，不应感到需要将绝经医疗化的压力，正如最近关于绝经管理的一篇综述中所描述的<sup>43</sup>。然而，同样重要的是，不应轻视绝经引发的令人痛苦的症状及其潜在后遗症<sup>1</sup>。

绝经还可以通过循证的认知行为疗法、催眠疗法以及非激素药物进行有效管理，女性应该了解这些选择。鉴于越来越多的证据表明这些方法的益处，尤其是对于那些无法或不愿使用 MHT 的女性，这些选择应更容易获得<sup>41, 43-45</sup>。

目前，许多女性在寻求专业帮助之前，会首先使用各种辅助疗法来管理绝经，但这些疗法的有效性和安全性往往缺乏足够证据。虽然这些补充药物不太可能造成伤害，但有时可能会引发显著的副作用，而且通常缺乏疗效。鉴于一些小型临床试验提供了有利的数据，进一步研究辅助疗法是有必要的。然而，对这些产品销售的适当监管至关重要，以确保绝经管理的伦理性、安全性和成本效益。

### **MHT 处方的五个要点**

本白皮书的这一部分旨在探讨近年来出现的一些关键争议问题，这些问题引发了医疗保健 HCPs 和寻求治疗绝经相关问题的女性的广泛困惑。本文的目标是澄清这些疑问<sup>34, 41, 46</sup>，而非重复已经在各种指南和立场声明中提供的 MHT 实践指导，这些指南将在 2025 年由国际绝经学会（IMS）更新，并在后续的全球共识更新中提供<sup>47</sup>。

### **MHT 适用于谁？**

MHT 通常适用于自然绝经或手术绝经后出现显著血管舒缩症状或外阴阴道症状的女性。

#### ***无症状的女性应当使用 MHT 吗？***

无症状女性是否应当应用 MHT 一直存在较大争议。虽然 MHT 主要用于缓解绝经引起的症状，但它往往被错误地宣传为“青春长生不老药”。

现有充分证据表明，MHT 能够降低骨质疏松症及其相关骨折的发生率，在一些国家（如美国和澳大利亚），这也是 MHT 的主要适应证。

此外，数据还支持 MHT 在降低心血管疾病风险方面的作用，从而对延长寿命产生积极影响，但目前 MHT 尚未在全球范围内针对这些适应证广泛应用。

许多女性尽管不符合标签上的适应证，但仍可能从 MHT 中获益。例如，早发性卵巢功能不全和早绝经的女性可能需要 MHT 来缓解症状，并用于预防性治疗。

然而，关于 MHT 对认知功能和痴呆症影响的研究结果不一致，仍需进一步研究。

上述问题在最近四次世界绝经日 IMS 白皮书中已得到全面综述，这些白皮书涵盖了早发性卵巢功能不全<sup>48</sup>、骨健康<sup>49</sup>、认知健康<sup>50</sup>和心血管健康<sup>51</sup>。

#### ***高风险女性是否应使用 MHT？***

在处理这种情况时，需将治疗困扰性症状对女性生活质量的影响与 MHT 可能带来的风险进行权衡。“可接受风险”的定义在 HCPs 和患者之间可能存在显著差异。

例如，MHT 通常禁用于激素受体阳性的乳腺癌和子宫内膜癌患者。然而，基于生活质量的影响程度，以及非激素替代疗法的疗效和耐受性，一些女性可能愿意承担使用或恢复使用 MHT 的风险，特别是那些早期癌症患者<sup>52</sup>。

对于有静脉血栓栓塞（VTE）病史的女性，如果 VTE 是由特定情况引发（如大手术或长期卧床），可以考虑使用 MHT，并考虑同时使用抗凝剂以预防 VTE。

目前正在开发医学适用性标准（MEC），以便根据世界卫生组织（WHO）的避孕指导原则，为 MHT 提供具体分级的临床指导。这些 MEC 指南在未来可能会有所帮助，但仍在开发中，且需要广泛共识和应用<sup>53, 54</sup>。



## MHT 的类型和剂量

影响 HCPs 选择 MHT 类型和剂量的因素包括：

- 患者偏好
- 子宫是否存在
- 避孕需求
- 症状类型和严重程度
- 合并症

最近发布的指南中提供了明确的处方算法<sup>41</sup>，帮助 HCPs 基于上述因素做出决策。

本节的目的是批判性地审视有关推荐 MHT 类型和剂量的最新争议。

### **雌激素的类型是否重要？**

人体内自然存在四种雌激素：雌酮、雌二醇、雌三醇和雌四醇。尤其是在推广复合生物同质激素治疗的支持者中，有观点认为按正确比例补充这些雌激素对优化 MHT 的疗效和安全性至关重要。然而，这一说法尚未得到证实，并且仍存在对复合生物同质激素治疗安全性和有效性的诸多担忧。

传统的全身 MHT 通常包含结合雌激素、雌二醇和戊酸雌二醇。最近，雌四醇在临床试验中作为治疗血管舒缩症状（VMS）的候选药物进行研究，并有望像避孕药一样进入市场。阴道用 MHT 通常含有雌二醇、雌三醇或最近引入的脱氢表雄酮（普拉雄酮）。

此外，一种全身口服选择性雌激素受体调节剂（奥培米芬）和二氧化碳及铒激光也被用于治疗外阴阴道萎缩（VVA）/绝经泌尿生殖系统综合征（GSM）的症状。尽管观察性和非对照研究结果令人鼓舞，但激光疗法对 VVA/GSM 的随机对照临床试验尚未证实其相比于假激光的显著优势。

很少研究针对性地评估 MHT 中常用的一种全身或局部雌激素，如结合雌激素（CEE）与雌二醇相比，在缓解绝经症状方面是否优于另一种。雌酮和雌三醇是生物学上弱于结合雌激素和雌二醇的雌激素，但它们并不典型地用于全身 MHT。

近年来，使用经皮雌二醇（贴片、凝胶、喷雾剂）越来越普遍。这种趋势得到观察性和病例对照研究的支持，这些研究表明其可降低静脉血栓栓塞的风险<sup>55</sup>。然而，相同经皮制剂在不同女性中的血清雌二醇浓度差异显著（可能相差 10 倍），个体间差异也较大。因此，难以预测相同剂量的反应。

经皮 MHT 的疗效取决于激素通过皮肤的渗透性。饮食、酒精、药物、吸烟、体力活动

和压力可能引起外周血流、吸收和代谢的快速和暂时性变化。皮肤血流可能存在昼夜节律变化，晚上血流增加时吸收更佳<sup>56</sup>。

鉴于所有这些因素，经皮制剂可能并非总是最佳选择。如果没有特殊的风险因素（如肥胖、VTE 病史），口服雌激素也是合理的选择。应始终尊重患者的知情选择。

### **孕激素的类型是否重要？**

现在有相当多的证据表明，微粒化黄体酮和天然的孕激素（如地屈孕酮）似乎比雄激素类孕激素具有代谢和可能的乳腺安全优势<sup>30,55,57,58</sup>。虽然这还没有体现在常规指南或处方说明书中，但它可以在治疗的个体化方面产生相当大的差异。

从心理学角度来看，对于有经前期综合征/经前期焦虑障碍病史的女性来说，孕激素的选择也尤为重要，这些女性往往对孕激素不耐受<sup>59</sup>。在这些患者中，也可能需要减少微粒化黄体酮的剂量和持续时间，如在序贯 MHT 方案中，每月 7-10 天使用 100mg (而不是 200mg)。然而，对于这些孕激素不耐受且选择这些次优剂量和方案的女性，定期超声和/或子宫内膜活检监测对于排除子宫内膜增生或癌变至关重要<sup>60</sup>。

微粒化黄体酮阴道给药可能更容易被“孕激素敏感”的患者所耐受，但在大多数国家，微粒化黄体酮阴道给药不适合用于 MHT。其他选择包括宫内节育器子宫给药孕激素（左炔诺孕酮）和口服组织选择性雌激素复合物（结合雌激素/巴多昔芬），尽管后者目前仅在少数国家获得许可。

### **雌激素和孕激素的剂量重要吗？**

**雌激素。**最近，越来越多的令人担忧的病例报告表明，妇女服用的雌激素剂量远远超出了许可剂量范围。全身性雌二醇贴剂和凝胶最大推荐剂量的 3-4 倍并不少见，有时用于多种给药途径的组合。

虽然有一些证据表明，为了实现经前综合征/经前烦躁症(PMS/PMDD)和围绝经期抑郁症妇女的内源性循环稳定和抑制，需要更高的剂量<sup>61,62</sup>，但重要的是在可能的情况下坚持以最小完全有效剂量开具处方的原则。对于 POI 和早绝经的女性，通常也需要更高的雌激素剂量，以达到充分的症状缓解和最佳的骨矿化<sup>48</sup>。

达到适合常规血管舒缩症状缓解和骨保护所需的雌二醇剂量实际上很低（口服 1-2 毫克的雌二醇、25-50 微克的贴片或 1-2 泵的雌激素凝胶），尽管存在剂量反应效应，但即使使用超低剂量的 MHT 制剂（如口服 0.5 毫克雌二醇或经皮 14 微克）也能获得一定的益处<sup>63-65</sup>。

使用较低剂量 MHT 的原则是降低雌激素的不良反应（如乳房触痛、腹胀、出血问题）

的可能性,包括口服雌激素甚至经皮雌激素的静脉血栓栓塞(VTE)风险和中风风险较低<sup>66</sup>。虽然尚未证明激素依赖性乳腺癌的风险与剂量相关,但过量使用 MHT 可能增加风险。缺乏证据并不等于证据的缺失。

超生理水平的雌激素还可能由于雌激素受体的不敏感性而带来治疗效果突然下降的风险(“速耐性”)。尽管这种情况不常见,但即使应用高剂量的经皮雌激素<sup>67</sup>或皮下雌激素置入物,也可能发生。此风险可以通过开具最低有效剂量的雌激素处方来减轻。雌激素置入物在一些国家尚未获批,需要更好的监管,但在某些国家,对于那些对口服和经皮制剂无反应的女性,在谨慎监测雌激素水平的情况下,它们可能是一种选择。

**孕激素。**需要重申的是,应用的孕激素剂量应根据标准指南提供足够的子宫内膜保护<sup>41</sup>,除非在孕激素不耐受的女性中需要减少剂量<sup>68</sup>。这对于序贯联合 MHT 方案尤为重要,即使在标准剂量方案中,长期使用子宫内膜增生的发生率也往往较高<sup>69</sup>。标准剂量 MHT 方案中,通常包括 200 毫克微粒化黄体酮/10 毫克地屈孕酮,连续使用 12-14 天,或在连续方案中使用 100 毫克黄体酮/5 毫克地屈孕酮。

左炔诺孕酮宫内节育器是提供有效的子宫内膜保护(EP)以及避孕的另一种方式,尽管并非在所有国家都被批准用于 EP。其他可能避免或减少孕激素不耐受的选项包括含有 CEE/巴多昔芬组合的组织选择性雌激素复合物(TSEC)<sup>70</sup>和选择性组织雌激素受体调节剂(STEAR)替勃龙<sup>71</sup>。不幸的是,尽管个性化 MHT 有很多选择,但这些产品仅在少数国家获得批准。

最新的 ELITE 研究发现表明,即使应用相对较低的 1mg 雌二醇,序贯应用阴道黄体酮凝胶也可能增加子宫内膜增生的风险<sup>72</sup>。尽管阴道黄体酮凝胶不再被批准用于 EP,但如果通过阴道给予黄体酮,无论何种制剂,应使用与口服孕酮相似的剂量,并应如前所述及时监测任何不规则出血。

如果增加雌激素剂量,重要的是相应地增加孕激素的剂量以提供足够的子宫内膜保护,尽管对于超出产品说明的高剂量孕激素应用证据很少<sup>73</sup>。需要更多的研究来指导在使用高剂量雌激素时正确的孕激素剂量,如在 POI 女性中。

### **监测 MHT 剂量**

这里的用药原则是“先治患者,不求结果”。因此,如果正常年龄绝经的患者使用 MHT 纯粹是为了缓解症状,并且症状完全缓解而没有任何副作用,那么就没有必要定期检查她们的激素水平。

激素水平测定可能有助于“监测 MHT”的情况如下

- 开始 MHT 6~12 周后症状缓解不足
- 开始 MHT 6~12 周后持续出现不良反应
- 患有 POI 和早期绝经的女性使用 MHT（特别是存在上述一个或两个问题，或者如果在 DEXA 扫描中发现骨矿化不足的情况时，应予以关注）。

值得注意的是，雌二醇水平最好通过经皮制剂来解释，因为口服雌激素部分代谢为雌酮。质谱法是测量雌二醇水平的最佳方法，但可能并不总是可用的。

### **为什么在一些国家，女性仍然选择使用复合生物同质性 MHT？**

WHI 和其他研究以令人震惊的方式公开报道了 MHT 的风险，这导致女性转而寻求其他选择来缓解令人痛苦的绝经症状，尽管在 WHI 中女性在被招募时的平均年龄已超过正常绝经年龄 10 多年（平均年龄 63 岁）<sup>23</sup>。

这些选项之一是复合生物同质性激素疗法，它被宣传为与传统监管的 MHT 有实质性不同且更天然，并由各种媒体名人和功能医学医生推广。

这些未获许可的制剂的推广通常集中于这样一种观念，即通过预先测定血清和唾液中各种激素水平，可以精确个性化剂量和种类。然而，这种观念并没有得到实证研究的支持，研究表明女性的卵巢激素水平，尤其是在围绝经期，可能在一个月经周期内发生显著变化<sup>74</sup>。此外，唾液性激素测定的准确性和可靠性尚未得到认证。

尽管近年来对传统监管的激素疗法的信心有所提高，但在一些国家，尤其是美国、英国、南非和澳大利亚，复合种类的处方仍在继续。

修订后的全球 MHT 共识声明中指出<sup>47</sup>：“由于缺乏监管、严格的安全性和有效性测试、批次标准化和纯度措施，不建议使用自制复合激素疗法。”

最近，内分泌学会和美国国家科学院、工程院和医学院的科学声明指出，常规开具未监管、未经测试且可能有害的自制复合生物同质性激素疗法没有合理依据，且已报告了由于孕激素不足导致的子宫内膜癌病例<sup>75-77</sup>。

因此，监管机构、医学会和 HCP 们必须告知女性，复合 MHT 的潜在益处可以通过受监管的生物同质性 MHT 来实现，并且这些 MHT 已经过严格的有效性和安全性测试。

### **女性使用睾酮的处方是否过于激进？**

直到最近，睾酮还被视为一种专属的男性激素，不推荐用于女性，尽管睾酮在女性体内也会内源性产生。

事实上，直到最近，澳大利亚治疗用品管理局才批准了一种 1%浓度的睾酮乳膏用于治疗患有性欲低下症（HSDD），即被性欲低下困扰的女性，此前并没有任何制剂被批准用于绝经女性。

目前全球范围内女性使用睾酮的处方大多仍是超说明书的，通常是将男性睾酮制剂按比例调配成女性剂量，通常为男性剂量的 1/10，以使总睾酮水平维持在女性生理范围内。

现在有大量的研究数据支持在自然或手术绝经的绝经女性应用睾酮治疗 HSDD 的疗效和安全性，无论是否与“标准 E + P MHT”联合使用，均有多项随机对照试验（RCTs）、系统评价和荟萃分析提供了证据<sup>78, 79</sup>。

尽管有证据表明在绝经期单独应用睾酮的安全性和有效性，但一般建议在睾酮治疗 HSDD 症状之前，先开始常规 MHT 治疗，以确保妇女在性欲增强之前雌激素分泌充足，尤其是阴道雌激素分泌充足。关于女性使用睾酮的全球共识声明建议，在决定是否需要开具睾酮处方时，应遵循生物-心理-社会方法<sup>80</sup>。

然而，对于使用睾酮治疗其他绝经相关问题（如认知、情绪、精力和整体生活质量）的潜在益处，仍然缺乏证据，尽管媒体在宣传这些益处<sup>81</sup>。在我们等待良好设计的研究数据以更好地评估这些结果的同时，睾酮在女性中的主要适应证仍然是 HSDD，而任何其他益处都应被视为次要的<sup>82</sup>。

### **何时开始和停止 MHT?**

MHT 开始的时机也是绝经管理中的一个争议性问题。MHT 的研究主要集中在已经绝经的女性（即通常在最后一次月经后 12 个月）和围绝经期晚期女性（即闭经 6 个月后伴有显著升高的 FSH 水平）。

### ***是否应在绝经前开始 MHT?***

在最后一次月经前 10 年或更早的时间开始，围绝经期是女性生命历程中常被忽视且管理不善的阶段。围绝经期的女性通常会经历各种绝经和月经周期改变相关症状的共现，这些症状可能在卵巢储备减少的情况下从 30 多岁中期开始。最近的一项调查显示，在“非预期时间”出现症状，即围绝经期相关的月经周期变化或症状发生在预期时间之前，可能出现压力、生活满意度和健康状况的评分较差<sup>83</sup>。

在围绝经期开具 MHT 处方可能比较困难，因为激素水平的波动可能会导致雌激素迅速缺乏，随后又出现雌激素过剩的情况。绝经过渡期的雌二醇增加和周期不规则可能是由于黄体期外事件（LOOP）引起的，而黄体期外事件似乎是由卵泡期 FSH 长期处于高水平并同时

募集多个卵泡引发的<sup>84</sup>。

如果这些女性出现症状，MHT 仍然是一个选项，尽管在这一生命阶段使用 MHT 是超说明书的。需要更多的研究来确定围绝经期女性的最佳 MHT 方案。序贯治疗是首选，但即使采取这些方案，仍可能出现不规则出血。

对于没有禁忌症的围绝经期妇女，另一种选择是传统的炔雌醇类复方口服避孕药或较新的雌二醇或雌三醇类复方口服避孕药。此时，左炔诺孕酮宫内节育器是另一种非常有用的选择，如果需要进行 MHT，可以与雌激素联合使用。

另一种方法是将抑制残余卵巢活动的促性腺激素释放激素（GnRH）激动剂或拮抗剂与“反向添加”MHT 结合使用。目前已经有此类联合产品用于治疗与子宫肌瘤和子宫内膜异位症相关的出血问题，但也可以对单个成分进行调整<sup>85</sup>。

理论上也可以考虑非激素类替代品，如神经激肽（NK）受体拮抗剂，但这些替代品尚未在围绝经期妇女中进行研究，也无法解决月经周期不规律或避孕需求的问题。

### ***是否应在过了绝经过渡期的老年女性中启动 MHT？***

大多数学会建议在 60 岁或以上的女性中初次启用 MHT 处方要谨慎<sup>34,46</sup>。这一建议源于 WHI 研究的结果，发现 60 岁-69 岁，特别是 70 岁及以上的女性在开始使用 MHT 时，心血管和静脉血栓栓塞事件、中风和乳腺癌的发生率较 50 岁-59 岁的女性更高<sup>23</sup>。

在这一年龄组的大多数女性中，很少或没有出现 VMS，并且任何 VVA/GSM 症状都可以通过阴道局部雌激素疗法有效治疗。同时，重要的是认识到，60 岁-69 岁的女性中有 30% 至 40%，而 70 岁以后的女性中有 10% 至 15% 报告有困扰性的 VMS<sup>86,87</sup>。这些年龄段中新出现的 VMS 应根据临床表现进行排查，以排除如甲状腺功能亢进和嗜铬细胞瘤等病因。

一些 60 岁以上的女性由于希望避免使用具有副作用的非激素类骨质保护制剂，期望通过 MHT 治疗骨质疏松症。在做出知情决定时，应仔细权衡所有制剂的利益与风险平衡<sup>49</sup>。

特别是在以下情况会出现问题：一些女性可能有症状，也可能没有症状的，但她们向 HCPs 要求开始使用 MHT，因为她们认为自己因 WHI/MWS 研究提出的问题错过了在 50 多岁时使用 MHT 的机会，或者她们的 MHT 被她们的 HCPs “过早”中止。

应告知这些女性，此时再启动 MHT 并不是常规推荐的。然而，如果要启动 MHT，应开具非常低的剂量，最好使用经皮雌激素，以避免不良反应，例如使用 25 微克的雌二醇贴片、1 泵雌二醇凝胶或 1 喷雌二醇喷雾剂，以及 100 毫克微粒化黄体酮或 5 毫克地屈孕酮以保护子宫内膜。

## 何时应停止 MHT?

很多常规监管机构如药品与医疗产品管理局 (MHRA)、欧洲药品管理局 (EMA) 和美国食品药品监督管理局 (FDA) 仍建议 MHT 应以最低剂量使用, 并在最短时间内缓解症状, 因为 MHT 可能增加某些癌症、静脉血栓栓塞、中风的风险, 并且使用时间越长, 风险越大。

然而, 现在国家和国际绝经学会普遍认为, 不应对 MHT 的使用时间施加任意限制<sup>34,46,47</sup>。

IMS 关于 MHT 的管理原则指出: “没有理由对 MHT 的使用时间进行强制性限制。”“是否继续治疗应由充分知情的女性和其医疗保健专业人员自行决定, 取决于特定的目标和对持续的个体利益与风险的客观评估”。<sup>34</sup>

因此, 现代绝经的管理应包括对 MHT 使用时间的个体化处理。

## 为什么 MHT 很重要?

### *我们对绝经是否过度治疗?*

绝经本身不需要治疗, 但是因绝经引起的严重症状是需要治疗的。目前 MHT 适应证是 VMS、VVA/GSM。据统计, 约 80% 女性经历 VMS, 其中 25% 的女性会患有更严重的 VMS, 且症状持续的中位数时间为 8-10 年 (这意味着 50% 的女性经历这种症状长达 8-10 年)<sup>88</sup>。在一些国家, MHT 作为治疗骨质疏松二线用药, 可以用至 80 岁, 如果不及时治疗, 超过 50% 女性将出现骨质疏松。

重要的是从一开始就告知女性: 绝经症状, 如 VMS、睡眠障碍<sup>89</sup>、情绪波动和脑雾通常会随着时间的推移而改善, 可能不需要治疗<sup>50</sup>。难点在于很难确定这些症状何时会改善, 因此如果采取保守疗法, 重点的是不要让女性无限期地忍受这些症状。

众所周知, 绝经过渡期常伴随一系列痛苦症状, 如疲倦及肌肉骨骼痛, 而 MHT 可以积极有效改善这些症状。在用药之前应确定主要症状, 目标是实现预期改善程度及治疗反应时间。其最终目标是为女性提供基于循证的信息, 以便做出适合自己的个体化选择。

### *我们是否应该建议使用非激素方案来代替或作为 MHT 的补充?*

治疗选择越多, 个体化治疗就越容易。如前所述, 任何医学治疗都应以优化生活方式, 合理饮食及运动, 减少饮酒和减少或戒烟为基础。

作为治疗方案的一部分, 应向所有出现绝经相关问题的妇女提供循证、安全、有效的激素和非激素治疗方案<sup>41</sup>。应根据个人的意愿和病史制定个体化治疗方案——有些女性可能拒绝使用激素治疗, 或者存在激素治疗禁忌症。

难点在于非激素治疗选择缺乏许可, 导致超说明书用药, 如抗抑郁药用于治疗 VMS。

2015 年 NICE 指南明确指出，5-羟色胺、5-羟色胺再摄取抑制剂和去甲肾上腺素再摄取抑制剂不应作为无 MHT 禁忌症女性 VMS 的一线治疗药物<sup>90</sup>。

最近研究发现一类新的药物，即 NK 受体拮抗剂，该药已在一些国家获得治疗 VMS 的许可<sup>91,92</sup>。这为针对绝经症状的治疗提供了另一种选择，从而促进治疗的个体化。

### **MHT 尚未满足需求的治疗领域**

绝经医学仍有许多领域的需求未得到满足，原因可能是这些主题被视为禁忌和研究与开发未集中于这些方面而受到忽视，而 MHT 治疗可以在这些领域发挥巨大作用。

- **VVA/GSM/性健康：**虽然现在许多药物可以用于治疗 VVA/GSM 相关症状，但因患者自觉尴尬、HCP 不愿公开提及以及这些症状被忽视，所以很多女性不愿意接受这些症状治疗<sup>92</sup>。HSDD 等性健康问题的管理同样重要，予以提供足够的专业知识和资源，以充分利用生物心理方法管理这些问题，并在需要的情况下允许女性使用雄激素产品<sup>93</sup>。
- **POI/早绝经：**这仍然是令人关心的领域，因为公众和一般 HCP 们缺乏对这些疾病产生的影响的认识，不止是生活质量，对远期健康也有影响。以往患有 POI 的女性被称为“失落的部落”，必须鼓励可能有 POI/EM 问题的女性尽早就诊，有效诊断，并在除外禁忌症的情况下予以 MHT 治疗。白皮书和最新的指南很重要，但这些信息只有在全球范围内得到充分的传播和翻译才有效。欧洲人类生殖与胚胎学会（ESHRE）正在更新 POI 指南，并将很快发布<sup>95</sup>。
- **围绝经期：**虽然这个问题得到了解决，但是必须强调的是，除了绝经相关症状外，还可能出现令人痛苦的月经紊乱、PMS/PMDD 及性健康问题，而这些问题需要周全、精准的治疗方案<sup>96</sup>。
- **医源性绝经原因：**
  - 良性疾病/非激素依赖性癌症需要关注的是许多良性或非激素依赖性疾病、医源性绝经患者仍可使用 MHT。POI 和早绝经对患者生活质量、患病率及死亡率等近远期风险已经得到充分认识，尤其是在双侧卵巢切除术后<sup>97</sup>。长期以来，癌症治疗的重点仅仅是延长寿命，虽然延长寿命很重要，但是如果没有生活质量的长寿毫无意义<sup>98</sup>。
  - 激素依赖性癌症针对激素依赖性恶性肿瘤的治疗方案的研究早该实施<sup>98</sup>。令人欣慰的是，目前正在进行一些非激素治疗的研究，例如，NK 受体拮抗剂有可能用于有激素受体阳性恶性肿瘤病史的女性，而这些女性是 MHT 治疗的禁忌人群。



## MHT 可以在哪里获得?

*在低收入和中等收入国家的女性 MHT 治疗的机会有限或根本没有—我们能做些什么呢?*

许多关于 MHT 的文章都是假设它是普及的，但事实不是这样的。在一些国家，很少或没有 MHT 可以选择。即使在可以获得 MHT 的地方，往往也缺乏有效性、安全性及伦理的相关知识。因此，重要的是采用实用的，采取符合区域/国家/文化的方法来管理绝经<sup>99</sup>。

国家和国际的绝经学会在提供 MHT 和绝经护理培训方面发挥着重要的作用。IMS 目前通过绝经学会附属理事会 (CAMS) 与 63 个附属绝经协会和 90 个国家的成员建立联系，这些成员可以就在国家和区域内绝经管理的最佳方法提供建议。

CAMS 提供了创办绝经的工具包，一个大学会支持小学会的牵手计划。每月的“绝经时刻”网络研讨会以当地语言提供教育，涵盖国家和地区重要问题。这些项目为全球绝经学会的形成和持续发展提供了重要的指导信息。

在非洲和中东等世界上很少或没有绝经学会的地区，该学会正在兴起。全球绝经学会的持续发展对于满足 HCP 们在绝经护理方面的培训需求以及教育中年女性绝经对其健康和福祉的影响至关重要。

*有影响力的人 (医疗、政治和社会) 是否创造了不切实际的期望，还是恢复到应有的平衡?*

最近在一些国家，特别是在英国，绝经管理出现了“复兴”，在英国对绝经潜在影响的认知终于引起了公众、HCPs 和最重要决策者的注意。

在英国，已经任命了绝经和 HMT 的政策“沙皇”和妇女健康大使监督 MHT 的提供情况，以确保公平公正的分配治疗。

虽然鼓励妇女寻求绝经帮助在很大程度上是一种积极的行为，但也产生了一些意想不到的后果，这些是不可取的，其中包括

- 对包括 MHT 在内的现有治疗方案所能取得的效果抱有不切实际的期望；
- 如果 MHT 没有达到缓解症状的预期效果，特别是对情绪和认知相关问题，会感到失望；
- 出现意外的副作用时感到失望；
- 难以获得 MHT 治疗或治疗中断；
- 由于缺乏资源或专业知识，难以获得初级或次级绝经保健知识；
- 绝经管理的商业化，有导致过度调查和过度治疗的风险；

- 来自几乎没有受过培训及不受监管的自称“专家”的建议和支持。

总的来说，这些后果部分是因为“复兴”，是由公众和媒体名人而不是政府卫生部门推动的。因此，卫生部门必须制定充分、协调一致的绝经管理办法，以确保充足的临床和教育资源，公平地获得循证建议、MHT 和替代方法。

### 潜在的利益冲突

潜在的利益冲突和制药业角色问题一直是绝经医学领域中棘手的问题——也许比其他医学领域更为棘手。制药公司对绝经保健的影响，尤其让那些持有以下观点的人难以接受：绝经是妇女生命过程中的一个自然阶段，不需要治疗，甚至那些认为与绝经相关的痛苦症状确实需要治疗的人也是这样认为的。

虽然可以理解为什么有些人认为与制药业合作是不合乎伦理的，但实际上，政府卫生部门和研究机构不可能承担所有随机试验的费用。如果没有制药业，大量药物的研究和开发以及非促销教育将无法进行。

IMS 和大多数绝经学会的观点是，只要符合以下目标，与制药业的合作就是合乎伦理的：

- 合作的主要受益者是女性/病人/大众
- 任何合作都是完全透明的，所有的潜在利益冲突都是公开的
- 药物研发旨在解决未满足的治疗需求，而不仅仅是为了提高经济效益
- 任何教育的支持由绝经学会而不是中制药公司决定，其导向是不受限制、非促销性的。

如果要减少对营利性组织支持的依赖，全球政府卫生部门当然必须为独立研究者领导的研究和开发提供足够的资源，并为医疗保健专业人员提供管理绝经相关问题的教育，特别是在低收入和中等收入国家。当然，政府资助的研究也必须遵守同样的伦理标准<sup>100</sup>。

### 监管机构的作用

EMA(人用医药产品委员会)、FDA 和 MHRA 等监管机构的主要作用是保护和改善公众健康。在作为引进新药品的安全看门人的同时，重要的是他们需要拥有或利用足够的专业知识，以便能够对他们评估的产品做出平衡的判断。

因此，如果这些机构能够与代表负责女性 HCPs 的国家和国际绝经学会常规合作，这将是非常有利的，有助于确保设计的产品更好地满足女性的需求。

这种合作可以使绝经医学领域受益的例子包括

- 在一些国家，尽管有常规监管的 MHT，但复方生物同质性激素处方医师/诊所数量激增

- 在一些国家，尽管没有证据表明低剂量局部雌激素治疗存在危害，但仍拒绝去除“标准”黑框警告标签，例如心血管疾病、痴呆症、乳腺癌、子宫内膜癌
- 全球监管机构的方法不一致授予产品许可，例如，在美国和加拿大，左炔诺孕酮宫内节育器未作为 MHT 的一部分获得许可
- 不愿允许女性使用睾丸激素，目前只有澳大利亚允许使用
- 倾向于关注 MHT 风险的一个方面，例如乳腺癌，而不考虑整体利益风险平衡<sup>101</sup>。除非有特定原因需要国家或地区间存在差异，否则在全球范围内对这些问题和其他问题采取一致的做法是非常重要的。这有助于建立信任和促进普遍获得安全有效的产品，避免地域或种族歧视。

### **IMS 和其他绝经学会的重要性**

绝经学会在促进对绝经和中年妇女健康的理解、治疗和管理方面发挥着重要作用。这些学会的工作包括:

- 研究的进步;
- 发展和传播对医务人员、妇女和社区的教育;
- 倡导政府政策和资金支持;
- 促进公平包容和获得治疗的机会;以及
- 消除错误信息和污名化。

有一些国家和区域性的学会侧重于地方问题和提供服务，国际绝经学会作为唯一的全球性绝经学会，通过 CAMS 将它们聚集在一起，以支持实现其愿景。

作为 CAMS 的成员，各学会共同开发资源、共享信息，并相互推广，以便其重要工作能够惠及国家/地区之外的医疗保健专业人员和女性。IMS 通过 CAMS 的“携手同行”计划，与医疗保健专业人员合作，在尚无更年期组织的地区建立新的组织。妇女超越其国家/地区的界限。IMS 通过 CAMS 牵手方案，正在与 HCPs 合作，在没有绝经学会的地区建立绝经学会。

IMS 与 CAMS 成员合作，创建最先进的教育资源和活动。这些资源由世界领先的绝经和中年妇女健康专家开发和支持，确保最新的科学成果和全球新兴趋势得以推广，并对 HCPs 和女性开放。

这些广泛的活动和教育资源被翻译成多种语言，其中许多是免费提供的，它们增加了知识，促进了不同文化之间的认识，并提高了欠发达地区的可及性。MHT 是这一组合的关键

主题，包括：

- 两年一次的世界绝经大会
- 世界绝经日
- 学会双月刊《Climacteric》
- IMPART，一门免费的 HCPs 在线课程
- 关键科学论文的专家评论(Menopause Live)
- 每月一次的网络研讨会系列
- 每月一次的访谈系列
- 每月一次的 CAMS 网络研讨会
- 临床研讨会系列，未来绝经专家和顶尖专家之间的专题圆桌讨论
- 更新国际医学监测系统关于妇女中年健康和绝经的建议，随后将发布关于妇女健康和绝经的全球共识声明的进一步修订
- IMS 与欧洲人类生殖与胚胎学会(ESHRE)、美国生殖医学学会(ASRM)以及莫纳什健康研究与实施中心（MCHRI）的合作，促成了最近对 ESHRE POI 指南的更新。
- 绝经信息，为女性提供循证的可靠信息

至关重要，国家和全球各级的所有绝经学会和卫生组织必须合作解决关于绝经的两极分化观点，这种观点往往使妇女感到困惑和无力。从实际和理想的角度出发，发展和促进未来绝经伦理管理的唯一途径是作为一个绝经团体共同努力。

### **对绝经保健的展望**

自从第一批商用雌激素和孕激素问世以来，我们已经走过了漫长的道路。目前，常规许可的生物同质性 MHT 似乎比结合雌激素和合成雄激素类孕激素有一些优势。令人失望的是，监管指南没有认识到更“自然”类型的常规许可 MHT 在生物学和临床效果上的差异。扩大对绝经研究的资助对于进一步评估现代类型 MHT 的益处和安全性以及开发和确定新的治疗方案以最大限度地减少不良反应和最大限度地提高益处至关重要。研究的一个关键优先事项是批判性地评估一些机构和媒体所传播的观点，即所有类型的 MHT 对绝经相关健康问题具有相同的影响。

通过与制药行业的研究合作，TSECs 和选择性雌激素受体调节剂(SERMS)已被开发为在保持益处的同时最大限度地减少不良反应的治疗方法。对于不能或选择不使用 MHT 的妇女，继续研究和开发补充疗法、认知疗法和许可的非激素治疗方法至关重要。与制药行业合

作的另一个例子是提高了对导致令人痛苦的绝经症状起源的下丘脑病理生理过程的理解。这些合作已经产生了新的治疗选择，如 NK 受体拮抗剂，可用于选择不使用 MHT 或有 MHT 禁忌症的妇女，以及根据正在进行的试验的结果，也可用于有激素敏感性恶性肿瘤史的妇女，这些女性可能最需要这些治疗。

对药物遗传学的进一步了解将有助于对绝经相关症状进行真正个体化的治疗选择，并改变风险收益比，有利于对被认为存在自然绝经长期并发症风险的女性进行初级预防。尽管有利的证据表明 MHT 对骨骼和心血管有益，并且长期以来受到绝经专家的批评<sup>103,104</sup>，咨询机构如 USPSTF 目前仍不推荐 MHT 作为一级预防<sup>102</sup>。

## 结论

绝经是女性生命历程中的一个重要阶段，在人类进化中可能具有重要意义。尽管从希波克拉底时代开始，这一阶段就被承认，但它已经变得更加重要，因为它已经成为许多女性的中年阶段，因此不应该被视为衰老过程的一部分。

虽然最近的重点是赋予妇女主动管理令人痛苦的绝经症状的能力，但同样重要的是，要促进对绝经的积极看法，将其视为妇女生命中的一个自然阶段，并将其视为重新评估和解决当前和未来健康问题的机会。

卵巢活动的停止可以使女性从痛苦的周期相关症状中解脱出来，如 PMS/PMDD、经期偏头痛和令人痛苦的痛经<sup>105</sup>。它也为女性摆脱怀孕担忧提供了机会，为女性提供了在生命历程中探索新机遇的机会。

在全球范围内，迫切需要容易获取的循证信息和安全有效的治疗选择，以满足需要治疗的人的需求。在保健人员培训和中年妇女教育方面的持续进展，不仅将优化个人健康和生产力，而且将优化社会健康和生产力，并减少 21 世纪主要关注的非传染性疾病的负担。

在全球范围内推进绝经护理和教育也有助于消除对绝经和女性衰老的误解，降低耻辱感，从而鼓励更多女性寻求必需的护理，以优化其中年及以后的健康状况。世界各地的医疗保健提供者有责任提供一个支持性的、信息丰富的环境，使妇女可以自由地讨论绝经对她们个人的影响，表达她们在护理方面的关切和优先事项，并接受个体化护理，以优化她们后半生的健康和福祉。

## 重点说明

虽然大多数与绝经相关的个人经验涉及顺性别女性（出生时为女性并认同为女性），但跨性别男性和一些认为自己既不是男性也不是女性的人也会经历绝经。本白皮书提到“女性”

现有数据中的一致，这些数据并未常规识别性别认同。

关于跨性别者和多元性别者的绝经经历，现成数据缺乏。跨性别者和多元性别者有独特的与年龄相关的健康需求，临床医生应予以考虑，包括在必要时转诊到专科服务机构<sup>106</sup>。

### 利益声明

**N Panay** 曾获得 Abbott, Astellas, Bayer, Besins, Gedeon Richter, Mithra, Theramex and Viatris 的咨询工作和演讲者酬金。

**SB Ang** 曾获得 Organon, Novo Nordisk, Pfizer, Amgen 的酬金和差旅补助，现任 IMS 秘书长。

**R Cheshire** 没有潜在的利益冲突需要报告

**SR Goldstein** 报告了当前潜在的利益冲突:他曾代表 Astellas Pharma and Pfizer 参加妇产科顾问委员会; Bayer and Mithra, DSMB; Mylan, 临床仲裁委员会; Cook OB/GYN, 顾问

**PM Maki** 是 Astellas and Bayer 的顾问委员会成员，并拥有 Estrigenix, MidiHealth and Respin 的股份。

**RE Nappi** 获得了 Abbott, Astellas, Bayer, Besins, Exeltis, Fidia, Gedeon Richter, Merck & Co, Novo Nordisk, Shionogi, Theramex, Viatris, and Vichy Laboratories 的咨询工作及演讲薪酬。

基金：无

**This White Paper has been translated by – Xiangyan Ruan and her team including Jiaojiao Cheng, Zecheng Wang, Lingling Jiang, Youjuan Pei, Mingzhen Zhang, Jun Ma, Anming Liu, Muqing Gu and Chinese Society of Gynecological Endocrinology affiliated to ISGE; Beijing Society of Obstetrics and Gynecology for Endocrinology; Fertility Protection and Preservation Committee, China Association for Promotion of Health Science and Technology**  
这份白皮由首都医科大学附属北京妇产医院阮祥燕教授及其团队成员：程姣姣、王泽铖、蒋玲玲、裴友娟、张明珍、马郡、柳岸鸣、谷牧青 翻译，以及国际妇科内分泌学会中国妇科内分泌分会；北京妇产学会内分泌分会；中国人体健康科技促进会生育力保护与保存专业委员会。

## 参考文献

- [1] Nappi RE, Panay N, Davis SR. In search of a well-balanced narrative of the menopause momentum. *Climacteric*. 2024;27(3):223–225. doi: 10.1080/13697137.2024.2339129.
- [2] 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. *Climacteric*. 2012;15(2):105–114. doi: 10.3109/13697137.2011.650656.
- [3] Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542–1562. doi: 10.1093/ije/dyu094.
- [4] Gold EB, Crawford SL, Avis NE, et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):70–83. doi: 10.1093/aje/kws421.
- [5] Chikwati RP, Jaff NG, Mahyoodeen NG, et al. The association of menopause with cardiometabolic disease risk factors in women living with and without HIV in sub-Saharan Africa: results from the AWI-Gen 1 study. *Maturitas*. 2024; 187:108069. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.108069.
- [6] Coslov N, Richardson MK, Woods NF. Symptom experience during the late reproductive stage and the menopausal transition: observations from the Women Living Better survey. *Menopause*. 2021;28(9):1012–1025. doi: 10.1097/GME.0000000000001805.
- [7] Peycheva D, Sullivan A, Hardy R, et al. Risk factors for natural menopause before the age of 45: evidence from two British population-based birth cohort studies. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):438.
- [8] Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145–2154. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
- [9] Keating N. A research framework for the United Nations Decade of Healthy Ageing (2021–2030). *Eur J Ageing*. 2022;19(3):775–787. doi: 10.1007/s10433-021-00679-7.
- [10] Wood BM, Negrey JD, Brown JL, et al. Demographic and hormonal evidence for menopause in wild chimpanzees. *Science*. 2023;382(6669): eadd5473. doi: 10.1126/science. add 5473.
- [11] Ellis S, Franks DW, Nielsen MLK, et al. The evolution of menopause in toothed whales. *Nature*. 2024;627(8004):579–585. doi: 10.1038/s41586-024-07159-9.
- [12] Johnstone RA, Cant MA. Evolution of menopause. *Curr Biol*. 2019;29(4):R112–R115. doi: 10.1016/j.cub.2018.12.048.
- [13] Takahashi M, Singh RS, Stone J. A theory for the origin of human menopause. *Front Genet*. 2016;7:222. doi: 10.3389/fgene.2016.00222.

- [14] Hawkes K. Human longevity: the grandmother effect. *Nature*. 2004;428(6979):128–129. doi: 10.1038/428128a.
- [15] Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*. 1957;11(4):398–411. doi: 10.2307/2406060.
- [16] Shaw LM, Shaw SL. Menopause, evolution and changing cultures. *Menopause Int*. 2009;15(4):175–179. doi: 10.1258/mi.2009.009044.
- [17] Pliny the Elder. *Natural history*. Vol. 1. Rackham H, trans. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1961. p. 33.
- [18] Marinello G. *The beatification of the ladies*. 1562.[19] Tilt EJ. *The change of life in health and disease. A practical treatise on the nervous and other affections incidental to women at the decline of life*. London: Churchill; 1857.
- [20] Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone: preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. *JAMA*. 1923;81(10):819–821. doi: 10.1001/jama.1923.02650100027012.
- [21] Greer G. *The change: women, ageing and the menopause*. London: Bloomsbury Press; 1991.
- [22] Foxcroft L. *Hot flushes, cold science: a history of the modern menopause*. London: Granta Books; 2010.
- [23] Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288(3):321–333.
- [24] Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419–427.
- [25] Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet*. 1999;353(9152):571–580. doi: 10.1016/S0140-6736(98)05352-5.
- [26] Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, et al. The women’s health initiative randomized trials and clinical practice: a review. *JAMA*. 2024;331(20):1748–1760. doi: 10.1001/jama.2024.6542.
- [27] Miller VM, Taylor HS, Naftolin F, et al. Lessons from KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2021;24(2):139–145. doi: 10.1080/13697137.2020.1804545.
- [28] Karim R, Xu W, Kono N, et al. Effect of menopausal hormone therapy on arterial wall echomorphology: results from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). *Maturitas*. 2022;162:15–22. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.02.007.
- [29] 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(oct09 2):e6409–e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.



- [30] Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(1):103–111. doi: 10.1007/s10549-007-9523-x.
- [31] Panay N. Body-identical hormone replacement. *Climacteric.* 2012;15 Suppl 1:1–2. doi: 10.3109/13697137.2012.669126.
- [32] 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. *Lancet.* 2019;394(10204):1159–1168.
- [33] Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(3):CD002229. doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
- [34] Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- [35] Ruth KS, Beaumont RN, Locke JM, et al. Insights into the genetics of menopausal vasomotor symptoms: genome-wide analyses of routinely-collected primary care health records. *BMC Med Genomics.* 2023;16(1):231. doi: 10.1186/s12920-023-01658-w.
- [36] Islam MR, Gartoulla P, Bell RJ, et al. Prevalence of menopausal symptoms in Asian midlife women: a systematic review. *Climacteric.* 2015;18(2):157–176. doi: 10.3109/13697137.2014.937689.
- [37] Fang Y, Liu F, Zhang X, et al. Mapping global prevalence of menopausal symptoms among middle-aged women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2024;24(1):1767. doi: 10.1186/s12889-024-19280-5.
- [38] Lensen S, Archer D, Bell RJ, et al. A core outcome set for vasomotor symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause.* 2021;28(8):852–858. doi: 10.1097/GME.0000000000001787.
- [39] Lensen S, Bell RJ, Carpenter JS, et al. A core outcome set for genitourinary symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause.* 2021;28(8):859–866. doi: 10.1097/GME.0000000000001788.
- [40] Thurston RCA, Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident cardiovascular disease events in SWAN. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(3):e017416.
- [41] Davis SR, Taylor S, Hemachandra C, et al. The 2023 Practitioner’s Toolkit for Managing Menopause. *Climacteric.* 2023;26(6):517–536. doi: 10.1080/13697137.2023.2258783.

- [42] Safwan N, Saadedine M, Shufelt CL, et al. Menopause in the workplace: challenges, impact, and next steps. *Maturitas*. 2024;185:107983. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107983.
- [43] Hickey M, LaCroix AZ, Doust J, et al. An empowerment model for managing menopause. *Lancet*. 2024;403(10430):947–957. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02799-X.
- [44] Djapardy V, Panay N. Alternative and non-hormonal treatments to symptoms of menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:45–60. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.09.012.
- [45] “The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573–590.
- [46] “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*. 2022;29(7):767–794.
- [47] de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313–315. doi: 10.1080/13697137.2016.1196047.
- [48] Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426–446. doi: 10.1080/13697137.2020.1804547.
- [49] de Villiers TJ, Goldstein SR. Update on bone health: the International Menopause Society White Paper 2021. *Climacteric*. 2021;24(5):498–504. doi: 10.1080/13697137.2021.1950967.
- [50] Maki PM, Jaff NG. Brain fog in menopause: a health-care professional’s guide for decision-making and counseling on cognition. *Climacteric*. 2022;25(6):570–578. doi: 10.1080/13697137.2022.2122792.
- [51] Stuenkel CA. Reproductive milestones across the lifespan and cardiovascular disease risk in women. *Climacteric*. 2024;27(1):5–15. doi: 10.1080/13697137.2023.2259793.
- [52] Rozenberg S, Panay N, Gambacciani M, et al. Breaking down barriers for prescribing and using hormone therapy for the treatment of menopausal symptoms: an experts’ perspective. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2023;16(6):507–517. doi: 10.1080/17512433.2023.2219056.
- [53] 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. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.08.008.
- [54] Laing A, Thomas L, Hillard T, et al. Exploring the potential for a set of UK hormone replacement therapy eligibility guidelines: a suggested proposal on the topic of venous thromboembolism. *Post Reprod Health*.

2024;30(1):39–54. doi: 10.1177/20533691231223682.

[55] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810.

Erratum in: *BMJ*. 2019 Jan 15;364:1162. doi: 10.1136/bmj.k4810.

[56] Rohr UD, Ehrly AM, Kuhl H. Plasma profiles of transdermal 17 beta-estradiol delivered by two different matrix patches. A four-way cross-over study in postmenopausal women. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(6):761–767.

[57] 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. *BMJ*. 2020;371:m3873. doi: 10.1136/bmj.m3873.

[58] Panay N, Nappi RE, Stute P, et al. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice. *Maturitas*. 2023;172:23–31. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.04.004.

[59] Premenstrual disorders including premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tog.12848>.

[60] Manley K, Hillard T, Clark J, et al. Management of unscheduled bleeding on HRT: a joint guideline on behalf of the British Menopause Society, Royal College Obstetricians and Gynaecologists, British Gynaecological Cancer Society, British Society for Gynaecological Endoscopy, Faculty of Sexual and Reproductive Health, Royal College of General Practitioners and Getting it Right First Time. *Post Reprod Health*. 2024;30(2):95–116. doi: 10.1177/20533691241254413.

[61] Soares CN, Almeida OP, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):529–534. doi: 10.1001/archpsyc.58.6.529.

[62] Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric*. 2004;7(4):338–346. doi: 10.1080/13697130400012262.

[63] Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000;95(5):726–731. doi: 10.1097/00006250-200005000-00019.

[64] Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric*. 2007;10(2):120–131. doi: 10.1080/13697130701298107.

[65] Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultra low-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):443–451. doi: 10.1097/01.AOG.0000137833.43248.79.

- [66] Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340(jun03 4):c2519–c2519. doi: 10.1136/bmj.c2519.
- [67] Briggs P. Possible tachyphylaxis with transdermal therapy? *Post Reprod Health*. 2019;25(2):111–112. doi: 10.1177/2053369119853123.
- [68] Panay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update*. 1997;3(2):159–171. doi: 10.1093/humupd/3.2.159.
- [69] Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG*. 2000;107(11):1392–1400. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11654.x.
- [70] Yue W, Wang J, Atkins KA, et al. Effect of a tissue selective estrogen complex on breast cancer: role of unique properties of conjugated equine estrogen. *Int J Cancer*. 2018;143(5):1259–1268. doi: 10.1002/ijc.31401.
- [71] Del Río JP, Molina S, Hidalgo-Lanussa O, et al. Tibolone as hormonal therapy and neuroprotective agent. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(10):742–759. doi: 10.1016/j.tem.2020.04.007.
- [72] Sriprasert I, Mert M, Mack WJ, et al. Use of oral estradiol plus vaginal progesterone in healthy postmenopausal women. *Maturitas*. 2021;154:13–19. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.09.002.
- [73] Hamoda H. British Menopause Society tools for clinicians: progestogens and endometrial protection. *Post Reprod Health*. 2022;28(1):40–46. doi: 10.1177/20533691211058030.
- [74] Santoro NA, Brown JR, Adel TO, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(4):1495–1501. doi: 10.1210/jcem.81.4.8636357.
- [75] Santoro N, Braunstein GD, Butts CL, et al. Compounded bioidentical hormones in endocrinology practice: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1318–1343. doi: 10.1210/jc.2016-1271.
- [76] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Committee on the Clinical Utility of Treating Patients with Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy. The clinical utility of compounded bioidentical hormone therapy: a review of safety, effectiveness, and use. Jackson LM, Parker RM, Mattison DR, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020.
- [77] Eden JA, Hacker NF, Fortune M. Three cases of endometrial cancer associated with “bioidentical” hormone replacement therapy. *Med J Aust*. 2007;187(4):244–245. doi: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb01210.x.
- [78] Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, et al. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*.

2017;107(2):475–482.e15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.028.

[79] Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Effects of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev*. 2019;8(1):19. doi: 10.1186/s13643-019-0941-8.

[80] Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric*. 2019;22(5):429–434. Erratum in: *Climacteric*. 2019 Dec;22(6):637. doi: 10.1080/13697137.2019.1637079.

[81] Sultana F, Davis SR, Bell RJ, et al. Association between testosterone and cognitive performance in postmenopausal women: a systematic review of observational studies. *Climacteric*. 2023;26(1):5–14. doi: 10.1080/13697137.2022.2139600.

[82] Panay N. British Menopause Society Tool for clinicians: testosterone replacement in menopause. *Post Reprod Health*. 2022;28(3):158–160. doi: 10.1177/20533691221104266.

[83] Woods NF, Coslov N, Richardson M. Anticipated age of perimenopausal experiences, stress, satisfaction, and health and well-being: observations from the Women Living Better Survey. *Menopause*. 2023;30(8):807–816. doi: 10.1097/GME.0000000000002206.

[84] Hale GE, Hughes CL, Burger HG, et al. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause*. 2009;16(1):50–59. doi: 10.1097/GME.0b013e31817ec0c2.

[85] Arjona Ferreira JC, Migoya E. Development of relugolix combination therapy as a medical treatment option for women with uterine fibroids or endometriosis. *F S Rep*. 2022;4(2 Suppl):73–82. doi: 10.1016/j.xfre.2022.11.010.

[86] Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924–932. doi: 10.1097/GME.0000000000000196.

[87] Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, et al. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause*. 2015;22(7):694–701. doi: 10.1097/GME.0000000000000383.

[88] Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008;23(9):1507–1513. doi: 10.1007/s11606-008-0655-4.

[89] Maki PM, Panay N, Simon JA. Sleep disturbance associated with the menopause. *Menopause*. 2024;31(8):724–733. doi: 10.1097/GME.0000000000002386.

[90] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.

[91] Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi RE, Panay N, Soares CN, Thurston RC, Caetano C, Haberland C, Haseli Mashhadi N, Krahn U, Mellinger U, Parke S, Seitz C, Zuurman L. Elinzanetant for the treatment

of vasomotor symptoms associated with menopause: OASIS 1 and 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2024 Aug;22:e2414618. doi: 10.1001/jama.2024.14618.

[92] Elnaga AAA, Alsaied MA, Elettrey AM, Ramadan A. Effectiveness and safety of fezolinetant in alleviating vasomotor symptoms linked to menopause: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Jun;297:142–152. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.04.017.

[93] Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, et al. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019;26(5):485–491. doi: 10.1097/GME.0000000000001260.

[94] Cucinella L, Tiranini L, Cassani C, et al. Insights into the vulvar component of the genitourinary syndrome of menopause (GSM). *Maturitas*. 2024;186:108006. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.108006.

[95] Panay N, Anderson R, Bennie A, et al. O-111 Premature ovarian insufficiency: new data and updated guidance. *Hum Reprod*. 2024;39(Suppl\_1):deae108.122. doi: 10.1093/humrep/deae108.122.

[96] 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. doi: 10.1210/clinem/dgaa764.

[97] Mielke MM, Kapoor E, Geske JR, et al. Long-term effects of premenopausal bilateral oophorectomy with or without hysterectomy on physical aging and chronic medical conditions. *Menopause*. 2023;30(11):1090–1097. doi: 10.1097/GME.0000000000002254.

[98] Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action!. *Climacteric*. 2016;19(1):1–2. doi: 10.3109/13697137.2015.1127640.

[99] Koysombat K, Mukherjee A, Nyunt S, Pedder H, Vinogradova Y, Burgin J, Dave H, Comminos AN, Talaulikar V, Bailey JV, Dhillon WS, Abbara A. Factors affecting shared decision-making concerning menopausal hormone therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2024 Aug;1538(1):34–44. doi: 10.1111/nyas.15185.

[100] Pickar JH. Conflicts of interest in government-funded studies. *Climacteric*. 2015;18(3):339–342. doi: 10.3109/13697137.2015.1012154.

[101] Hamoda H, Davis SR, Cano A, et al. BMS, IMS, EMAS, RCOG and AMS joint statement on menopausal hormone therapy and breast cancer risk in response to EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee recommendations in May 2020. *Post Reprod Health*. 2021;27(1):49–55. doi: 10.1177/2053369120983154.

[102]<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/menopausal-hormone-therapy-preventive-medication>.

[103] Langer RD, Simon JA, Pines A, et al. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF

is wrong. Menopause. 2017;24(10):1101–1112. doi: 10.1097/GME.0000000000000983.

[104] Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, et al. Hormone replacement therapy – where are we now? Climacteric. 2021;24(1):3–10. doi: 10.1080/13697137.2020.1851183.

[105] Matina SS, Mendenhall E, Cohen E. Women’s experiences of menopause: a qualitative study among women in Soweto, South Africa. Glob Public Health. 2024;19(1):2326013. doi: 10.1080/17441692.2024.2326013.

[106] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>.

## 附录 1) 绝经后激素治疗 (MHT) 处方原则的关键点——5 个 W

### 1) MHT 适用于谁?

#### ○ MHT 的常见适应证

- 严重的血管舒缩症状 (VMS) 和外阴阴道萎缩/绝经泌尿生殖综合症 (VVA/GSM) 症状
- 预防骨质疏松症 (在某些国家为一线治疗, 在其他国家为二线治疗)

#### ○ 无症状女性

- MHT 主要适用于有症状的女性
- MHT 不应被视为“青春的灵丹妙药”
- MHT 目前不适用于在正常绝经年龄的女性进行心血管疾病或痴呆症的初级预防, 但...
- 对早发卵巢功能不全 (POI) /早绝经 (EM) 的女性, 即使无症状, 也是一种重要的预防疗法

#### ○ 高风险女性

- 需要对益处和风险的平衡进行仔细的评估, 就像其他药物一样
- “可接受风险”的定义会有所不同——需要的处方
- 持续更新适应证将是有益的 (像避孕方法一样)

### 2) MHT 的类型和剂量是什么?

#### ○ 雌激素类型

- 没有证据表明需要复制四种人类雌激素 (雌酮、雌二醇、雌三醇、雌四醇) 的精确比例
- 如果使用足够剂量, 大多数类型的雌激素可以缓解 VMS 和 VVA/GSM 症状
- 尽管 MHT 中的雌激素类型存在生物学差异, 但几乎没有证据表明它们在疗效和安全性上存在临床显著差异
- 给药途径 (如口服与非口服) 具有心脏代谢意义 (如经皮雌激素无静脉血栓风险)
- 正常绝经年龄的健康女性如果更喜欢口服 MHT, 或无法吸收或对经皮雌激素过敏, 可以选择口服 MHT

- **孕激素类型**
  - MHT 中使用孕激素的主要适应证是预防子宫内膜增生/癌症
  - 如果足剂量/足疗程应用，大多数孕激素都能达到这一目的
  - 在开具 MHT 处方时，应考虑孕激素的耐受性和安全性差异
  - 生物同质性的黄体酮和天然的孕激素（如地屈孕酮）对心脏代谢和乳腺风险标志物的负面影响较小
- **雌激素和孕激素的剂量**
  - MHT 的处方应以最低有效剂量为准，以实现最大益处并将不良反应降至最低
  - 如果在非固定剂量的 MHT 制剂中增加雌激素剂量，孕激素剂量也应增加以保持足够的子宫内膜保护
  - 对于孕激素不耐受的女性，可能需要降低剂量和持续时间——必须进行子宫内膜监测，使用超声+/-宫腔镜+/-子宫内膜活检
  - 其他选择（在某些国家可能是非许可/不可用）包括阴道黄体酮、宫内左炔诺孕酮缓释系统和口服组织选择性雌激素复合体（结合马雌激素/巴多昔芬）
- **MHT 的监测**
  - 对于自然绝经年龄的女性，启动或监测 MHT 时不需要常规监测激素水平
  - 在以下情况，激素测定可能有用，特别是当已经尝试更换方案时：
    - 开始/更换 MHT 12 周后症状缓解不充分
    - 开始/更换 MHT 12 周后持续存在不良反应
    - 早发卵巢功能不全（POI）/早绝经（EM）应用 MHT 时，特别是在疗效问题/不良反应或对骨量减少/骨质疏松症的担忧时
  - 注意：使用经皮雌激素疗法时，雌二醇水平最能代表其效果，建议采用质谱技术进行检测（如有可能）。
- **复合生物同质性激素治疗**
  - 由于对监管、严格的安全性和有效性测试、批次标准化和纯度措施的担忧，不推荐自制复合生物同质性激素疗法
  - 复合生物同质性激素疗法的潜在益处可以通过常规监管的生物同质性 MHT 来实现，该疗法已经过严格的效力和安全性测试
- **睾酮**
  - 睾酮是女性的重要激素，其水平在女性生命过程中自然下降
  - 睾酮替代的主要适应证是性欲低下障碍（HSDD）——令人困扰的性欲低下
  - 目前的试验数据尚未证实睾酮对其他症状（如认知、情绪）的益处，不应作为处方的主要适应证
  - HSDD 的诊断和处方应遵循全球共识声明中的生物心理社会方法
  - 在大多数国家，睾酮制剂尚未获得女性使用的许可，通常需要减少男性制剂（如凝胶）的剂量（通常为男性剂量的 1/10）

### 3) MHT 应该什么时候开始和停止？



- **早发性卵巢功能不全(POI)/早绝经 (EM)**
  - 除非有禁忌证，应在诊断 POI/EM 后尽早开始激素治疗（MHT 或复方口服避孕药）
  - 早治疗可以恢复生活质量，并减少长期健康风险（如骨质疏松症/心血管疾病/痴呆症）
  - 治疗应至少持续到自然绝经年龄，并根据益处与风险比考虑个体化继续应用 MHT
- **围绝经期**
  - MHT 目前适用于绝经期/晚期围绝经期女性
  - 绝经相关症状通常在围绝经期或早期围绝经期开始
  - MHT 可以在这些女性中可以超适应证应用，但由于内源性雌激素的间歇性产生，可能会有较高的不良反应发生率
  - 复方口服避孕药（COCs）可以用于无其他禁忌证的女性；新型雌二醇和雌四醇 COC 静脉血栓栓塞（VTE）风险可能更低
  - 迫切需要研究新型围绝经期的治疗方法
- **老年绝经后女性（≥60 岁）**
  - 不建议在 60 岁及以上的女性中常规启动 MHT，因为可能增加风险（如口服 MHT 的 VTE 风险、中风风险）
  - 不建议将 MHT 作为 60 岁及以上女性治疗/预防骨质疏松症的一线选择
  - 基于益处与风险评估的个体化处方可以接受的，特别是对于持续存在 VMS 的女性
  - 建议在这一年龄组中使用局部雌激素治疗 VVA/GSM 症状，并且没有禁忌症
- **MHT 应该什么时候停止**
  - 不对 MHT 的应用时间设置任何限制（例如 5 年）
  - 应采用个体化治疗，赋予女性基于证据做出个人决策的权力
  - 对于≥60 岁的女性，已在持续应用的 MHT 比启动的 MHT 可能具有更有利的心血管/静脉血栓栓塞事件的风险益处比

#### 4) 为什么 MHT 很重要?

- **绝经是否被过度医疗化?**
  - 绝经不一定需要治疗，除了优化生活方式、饮食、锻炼等.....
  - 然而，令人困扰的绝经相关症状和风险应由医疗服务提供者主动识别和解决
  - MHT 和药物替代治疗应始终以健康优化措施和必要时的谈话疗法为基础
  - 全球范围内提供常规的“绝经检查”可以帮助减少痛苦，降低非传染性疾病的发生率，通过筛查早期识别问题，特别是因为 VMS 与心血管疾病风险增加相关
  - IMS 的愿景是全球所有女性都能轻松且公平地获得循证知识和医疗保健，赋予她们做出充分知情的中年健康选择的能力
- **非激素治疗的作用**

- 治疗选择越多，个体化管理绝经就越容易
- 选择不使用激素治疗或症状缓解不足/持续症状/副作用/MHT 禁忌的女性应能选择循证非激素治疗选项
- 不应常规应用 SSRIs/SNRIs 治疗 VMS，特别是对没有激素替代治疗禁忌的女性
- 需要在大多数国家改善对谈话疗法（如认知行为疗法/催眠疗法）的应用
- 必须持续开发和提供针对 VMS 的非激素治疗选项，例如 NK 受体拮抗剂，以扩大治疗选择
- **未满足需求的治疗领域**
  - 尽管对绝经的认识有所提高，但仍存在未满足的需求。这些包括：
    - VVA/GSM——这些症状影响超过 50%的绝经后人群，但只有少数人接受局部 MHT，使许多女性“默默忍受”
    - POI/EM——比最初认为的患病率更高（高达 4%，尤其是在中低收入国家）；许多人仍太晚或根本没有就医，导致可以预防的并发症出现，问题更严重
    - 围绝经期——症状常见且令人困扰，但由于激素水平波动，激素治疗更具挑战性，因此即使可以尝试，也往往未被尝试
    - 医源性绝经由于
      - 良性原因/非激素依赖癌症——通常可以应用 MHT，但经常被忽视，导致痛苦和不必要的非传染性疾病
      - 激素依赖癌症——应积极讨论 MHT 和非激素治疗选项的效益:风险平衡

## 5) MHT 可以在哪里获得?

- **低收入和中等收入国家 (LMICs) 的 MHT 获取**
  - 许多国家，尤其是 LMICs 中的女性，几乎没有或完全没有获取 MHT 和绝经管理替代选项的机会，这种情况需要改善
  - 国家和国际绝经学会在提高对绝经和 MHT 的认识以及提供教育方面发挥着重要作用，这可以通过翻译指南/在线教育工具/应用程序/人工智能等实现
  - 在全球老龄化和非传染性疾病流行的背景下，改善绝经医疗保健服务至关重要，尤其是在联合国健康老龄化十年期间
- **“社会和政治影响者”对 MHT 的影响**
  - 社会和其他媒体中的错误信息和虚假信息导致了女性对绝经和 MHT 的困惑和无力
  - 对 MHT 潜在益处和风险的期望往往与现实不符，可能导致应用 MHT 者的失望
  - 政府, HCPs 和整个社会有责任充分告知女性有关绝经的情况，以便她们做出适合自己的选择
  - 适当的绝经/MHT 建议将带来社会和个人双重好处，包括
    - 减少社会医疗负担
    - 提高功效效率和生产力

**注释:**

- 1) 有关 MHT 类型、剂量、方案、参考文献等的详细信息，请参阅完整的文章
- 2) 链接到 IMS (<https://imsociety.org>)和 Menopause Info (<https://menopauseinfo.org>)网站
- 3) 孕激素 = 孕酮和合成孕激素