

女性绝经综合征的研究进展

张凡, 张广美

哈尔滨医科大学附属第一医院妇科, 黑龙江 哈尔滨 150001

关键词: 绝经综合征; 围绝经期; 发病机制; 临床表现; 激素补充治疗; 获益-风险

中图分类号: R 271.11⁺6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)08-1131-04

女性生殖衰老研讨会的分期(stages of reproductive aging workshop-10, STRAW-10)^[1]将女性生殖衰老分为 10 个阶段, 其中将围绝经期(perimenopausal period)定义为女性出现月经紊乱至绝经后 1 年这一时期, 此时期是女性进入生殖衰老的生理变化时期的标志。绝经可分为自然绝经(natural menopause)和人工绝经(induced menopause)两种。据世界卫生组织统计, 女性发生自然绝经的年龄通常在 45~55 岁, 我国目前约有 1.3 亿围绝经期妇女, 预计到 2030 年将达 2.8 亿, 全球将增长到 12 亿^[2], 而这其中超过 90% 的女性出现与绝经相关的症状^[3]。这些症状往往轻重不一, 持续时间或长或短。在绝经前后出现的如月经紊乱、血管舒缩症状、心血管系统症状与代谢异常、泌尿生殖综合征以及骨质疏松等症称为绝经综合征(menopausal syndrome)。临床研究表明围绝经期影响着妇女的心理、生活质量, 且绝经综合征的发生在一定程度上与人口老龄化有关^[4]。对绝经综合征的发病机制及临床症状的研究发展迅速, 但关于其治疗仍存在一定争议。目前认为维持绝经期及绝经后女性健康的全部有效措施包括饮食、运动、戒烟、限酒等生活方式的调节及激素补充治疗(hormone replacement therapy, HRT), 其中 HRT 是缓解绝经综合征的有效方式^[5], 但对于 HRT 的获益及风险分析仍有待进一步研究。本文对绝经综合征的发病机制、临床表现、治疗的最新进展进行如下综述, 以期对围绝经期妇女保健及绝经综合征的临床治疗提供参考。

1 绝经综合征的发病机制

1.1 卵巢及性激素的改变 进入围绝经期后, 女性的卵巢开始萎缩, 卵泡数目出现不可逆的减少, 卵泡储备功能不断衰竭, 从而出现女性激素的不稳定变化, 最显著的变化包括抑制素-B(inhibin B)、抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone)的降低以及促卵泡激素(follicle stimulating hormone)的升高。抑制素-B及抗苗勒管激素都是由卵泡颗粒细胞产生, 围绝经期卵泡数目及功能的减弱, 出现抑制素-B及抗苗勒管激素的降低。促卵泡激素的升高是围绝经期最敏感指标, 其可伴随着抑制素-B的降低和颗粒细胞对促卵泡激素敏感性降低而升高^[6],

而随着促卵泡激素的升高及抑制素-B的降低, 雌激素水平可保持相对不变或随着卵泡完全停止发育后出现雌激素水平的迅速降低, 随着雌激素水平的降低, 一些妇女可出现绝经综合征^[7]。

1.2 神经内分泌的改变 女性进入围绝经期, 卵巢功能衰退出现雌激素水平过度降低, 从而引起下丘脑-垂体-卵巢轴或肾上腺等功能紊乱, 使之与之相关的神经递质、激素、细胞因子等代谢产生失衡, 从而出现围绝经期相关症状^[8]。由激素水平变化引起的围绝经期症状为一系列以自主神经功能失调、泌尿生殖系统、心血管系统、骨和感觉系统障碍为主的表现^[9]。

1.3 其他 绝经综合征发病机制还包括免疫功能变化、自由基影响、血管舒缩因子影响、细胞凋亡学说^[8]。一项对围绝经期相关风险因素的分析研究表明, 绝经综合征的发生也与体力活动的减少, 热量摄入的增多以及吸烟饮酒等一些负性生活方式的有关^[10]。

2 绝经综合征的临床表现

绝经综合征是指女性绝经前后出现性激素波动或减少所致的一系列以自主神经系统功能紊乱为主, 伴有心理症状的一序列症状, 其主要表现为月经的紊乱、血管舒缩症状的出现、心血管系统症状及代谢综合征、泌尿生殖综合征以及骨质疏松等。

2.1 月经周期改变 最新的 STRAW-10 指出月经周期变化仍是女性生殖衰老变化中最重要的临床指标^[1]。有研究表明月经周期改变可表现为月经期的长短改变及月经量多少的变化^[11]。如可出现以月经周期不规则、经量增多或月经淋漓为表现的子宫异常出血, 但约 15%~25% 女性可无明显的月经异常表现, 更大部分的围绝经期女性则出现月经周期延长及月经量增多。而月经量增多则多见于临近末次月经之后的肥胖及患子宫肌瘤的女性, 表明月经周期的改变与激素水平的波动相关。长期或大量的阴道流血可能刺激子宫内膜的异常增生, 增加子宫内膜癌的风险, 而不可预知的异常出血亦可导致围绝经期女性生活质量的降低^[12]。

2.2 血管舒缩症状 血管舒缩症状是围绝经期女性最常见感受最明显的围绝经期症状^[13], 其中“潮热”或“盗汗”是围绝经期最常见的血管舒缩症状, 并困扰 80% 的围绝经期女性^[14]。血管舒缩症状的机制尚不清楚, 但有研究认为是雌激素暴露撤退后下丘脑体温调节系统反射障碍导致^[15]。最近

研究表明血管舒缩症状平均持续时间约 7.4 年,最后一次月经之前出现潮热的女性很可能出现持续症状^[13],约 10% 女性症状持续长达 12 年^[16],且在一些女性中此症状可持续数年^[17]。

2.3 心血管系统症状与代谢异常 流行病学研究显示,绝经前女性的心脑血管疾病的发生率较同年龄组男性低,但围绝经期女性发生心脑血管疾病、代谢综合征及中风的风险较男性及绝经前女性增加^[18]。相关调查表明围绝经期女性糖脂代谢异常增加,血管舒缩功能不稳定,可出现以收缩压升高为主的血压变化,部分女性可出现心悸不适感,并发阵发性心动过速或心动过缓^[19]。如能够对血脂异常、血糖增高、血压增高、肥胖等风险因素进行有效控制,可在一定程度上减少心血管系统症状及代谢综合征的发生风险。

2.4 泌尿生殖系统综合征 泌尿生殖系统综合征(genitourinary syndrome of menopause)是一种描述更年期外阴阴道变化及尿频、尿急、夜尿增多、排尿困难和复发性尿路感染症状的相对新的术语。外阴、阴道及下尿路是由上皮组织组成,这些部位对于激素变化敏感,当出现性激素水平的减少或者波动时可出现相应部位的变化,如阴道干涩、性交疼痛等生殖系统症状。同时尿道及膀胱组织弹性的降低,可出现相应的泌尿系统症状,如尿频、排尿困难、尿失禁等。泌尿生殖系统综合征在超过 40% 的围绝经期女性中存在^[20]。另一项关于围绝经期女性泌尿生殖系统综合征的研究指出,阴道干涩是绝经后较为常见的症状,触之易造成刺激和损伤,从而机体产生不适,且不像血管舒缩症状,其通常持续存在或随时间推移症状而加重^[21]。

2.5 骨质疏松 围绝经期女性激素水平持续下降,骨矿物质密度(bone mineral density)大量丢失,使女性骨质明显疏松并逐渐脆弱,跌跤或受伤时极易发生骨折,据估计,全球骨质疏松影响 2 亿名妇女,其中约 20% ~ 25% 将经历骨折或其他形式的受伤^[22]。

3 绝经综合征的治疗

有关绝经妇女使用 HRT 的全球(包括我国指南)共识均一致认为:HRT 与饮食、运动、戒烟、限酒等生活方式的调节,是维持围绝经期和绝经后妇女健康的全部策略,其中 HRT 是缓解绝经综合征最重要的组成部分^[2]。

3.1 一般治疗 对围绝经期女性进行生活方式(饮食、运动、戒烟、限酒等)的调节,饮食结构上增加蛋白质及纤维素类食物的摄入,平时注意清淡饮食及低盐饮食,减少脂肪摄入,保持正常的体重。鼓励患者坚持身体锻炼,增加日晒时间,有助于防止老年性骨质疏松。我国围绝经期指南提倡戒烟,避免接触二手烟,每日饮酒量不应超过 20 g^[23]。对心理焦虑者给予心理疏导以消除顾虑,使其保持一个良好的心态,从而促进整体的身心健康。

3.2 非激素治疗 我国绝经期管理与 HRT 临床应用指南提出,对于尚不适合使用 HRT(月经尚规律但有症状者),不愿接受 HRT 或存在 HRT 禁忌证的妇女,可选择非激素治疗来缓解或改善绝经综合征^[23]。非激素治疗:如黑升麻提取物——莉

芙敏、替勃龙等;中医药治疗如中药膳、理疗、针灸等治疗方法。王茜等^[24]对 80 例出现更年期综合征的围绝经期女性应用利维爱治疗表明,小剂量、短周期治疗对于更年期症状的缓解具有显著疗效,且不良反应的发生相对较低,但其安全性还有待进一步研究。Zheng 等^[25]对 96 名围绝经期女性进行前瞻性随机对照实验发现,应用黑升麻提取物 3 个月后围绝经期女性的血管舒缩症状有较大缓解,但其对于缓解绝经综合征的机制尚不清楚,还有待进一步研究。张海燕等^[26]对 20 例出现绝经综合征的绝经过渡期女性进行电针治疗后发现其能明显缓解绝经综合征相关症状,表明电针结合治疗具一定疗效,但其进一步疗效还有待大样本辩证分型。非激素治疗虽然在一定程度上能缓解围绝经期症状,但目前尚无有效证据表明其效果明显^[27]。因此,对于长期使用上述治疗方式的安全性及疗效还有待进一步研究。

3.3 HRT

3.3.1 HRT 应用背景 尽管更年期症状不尽相同,但引发这些症状的根源主要是雌激素缺乏,有研究表明围绝经期女性虽然内源性激素不足,但对于外源性激素治疗敏感^[28],因此补充雌激素来治疗更年期综合征是最直接的做法。HRT 自 1932 年由 Geist 和 Spielman 提出并用于临床以来,已由单纯补充雌激素发展到雌激素和孕激素合用,多种激素同时使用,常用激素类药物主要有雌二醇、雌二醇 + 孕激素等。HRT 主要是通过补充外源激素替代自身机体激素分泌的不足,提高更年期妇女的生活质量,延缓女性衰老,是绝经及绝经后期女性保健不可缺失的有效措施^[29]。

3.3.2 HRT 应用总体原则 国际绝经学会关于 HRT 治疗原则:HRT 仍是治疗更年期综合征最有效的治疗措施;HRT 可改善更年期相关症状,如血管舒缩症状、泌尿生殖综合征、关节肌肉疼痛、睡眠障碍、性功能障碍等症状;HRT 可提高围绝经期女性生活质量;应用 HRT 时应结合生活质量、健康状况和年龄、绝经时间等个体危险因素以及综合考虑发生静脉血栓栓塞、脑卒中、缺血性心脏病和乳腺癌等风险,从而制定个体化方案^[5]。

3.3.3 HRT 应用适应证及禁忌证 应用 HRT 治疗绝经综合征时应掌握其适应证及禁忌证^[23]。其适应证包括:(1)自主神经系统等绝经相关症状,如月经周期紊乱、潮热盗汗、睡眠及情绪障碍等;(2)泌尿生殖综合征:阴道干涩及疼痛、泌尿系统症状,如尿频尿急尿痛等;(3)低骨量及骨质疏松症。治疗的绝对禁忌证有雌激素依赖性肿瘤、肝肾功能不全、近 6 个月内血栓栓塞性疾病、脑膜瘤等;相对禁忌证有心脏病、肝胆病史、原因不明的阴道出血、乳腺癌家族史等。

3.3.4 HRT 获益 - 风险分析 在对有应用 HRT 适应证的绝经综合征的女性应用 HRT 进行治疗一直存在争议,早在 2002 年,女性健康协会研究者在一项为期 1 年的跟踪调查中发现,与未使用 HRT 的女性相比,HRT 治疗的患者中,其患冠状动脉、中风、乳腺癌及静脉血栓栓塞的风险增加^[30]。2004 年女性健康协会的实验表明,在切除子宫的围绝经期女性中,单纯服用雌激素的患者发生冠心病、乳腺癌、中风及静脉血栓栓塞等风险与联合应用雌孕激素无明显区别^[31]。2013 年女性健

康协会实验随访 13 年的研究表明,雌孕激素联合用药的女性发生乳腺癌及静脉血栓风险显著增加,但骨折风险相对降低。与 2004 年的研究结果相反的是单独服用雌激素的女性发生乳腺癌的风险降低^[32]。

但对于围绝经期及绝经后女性而言,HRT 是缓解绝经综合征最有效的治疗,因此应用 HRT 时应考虑其绝对风险而非相对风险,Roberts 等^[21]认为绝经过渡期或绝经后 10 年内健康女性绝对风险很低,围绝经期 HRT 的全球共识表明其治疗的获益大于风险^[33]。对于血管舒缩症状明显的女性,HRT 可缓解 75% 的潮热、盗汗等血管舒缩症状,并可有效提高有症状女性的生活质量^[34]。对于围绝经期骨质疏松女性,应用 HRT 可有效预防骨质丢失、降低骨质疏松和其相关骨折的风险^[35]。针对以外阴萎缩伴随尿路症状的泌尿生殖综合征,可给予局部使用低剂量雌激素,不仅可缓解阴道干涩和相关的性交不适,对于尿频尿急等泌尿系症状亦有较好疗效^[36-37]。但有临床试验表示,应用 HRT 超过 1 年的患者缺乏子宫内膜安全性,因为子宫内膜增生随着雌激素暴露剂量及持续时间增加而增加,因此,用药期间还需对子宫进行全面评估^[38],且虽然 60 岁以下女性 HRT 过程中发生脑卒中的绝对风险罕见,但口服 HRT 仍会增加静脉血栓栓塞和缺血性脑卒中的风险^[39]。但在 HRT 结束后,静脉血栓栓塞及缺血性脑卒中的风险消失,且一定程度上骨折风险相对降低。

4 结 语

围绝经期是女性生理周期的重要阶段,也是保障老年女性生活质量的重要过渡阶段,绝经综合征在不同程度上影响着围绝经期女性的身心健康,所以对绝经综合征早期预防和治疗具有重要意义。因绝经综合征不仅是简单的内分泌疾病,其亦与社会、文化因素和妇女本身性格因素密切相关。因此在进行围绝经期治疗时,需根据不同个体制定不同方案,同时应加强心理、医疗护理和社会支持。虽然目前 HRT 对于绝经综合征的缓解具有一定疗效,但对于 HRT 的获益-风险还存在一定的争议,还有待进一步的研究探讨。

参 考 文 献

- [1] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging [J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(4): 843-851.
- [2] 张绍芬, 包蕾. 绝经期健康管理策略 [J]. *实用妇产科杂志*, 2015, 31(5): 333-334.
- [3] 马堃, 陈燕霞. 中西医治疗围绝经期综合征策略的探讨 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(20): 3899-3906.
- [4] Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67(6): 598.
- [5] 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.

- [6] Santoro N, Randolph JF Jr. Reproductive hormones and the menopause transition [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2011, 38(3): 455-466.
- [7] Burger HG, Hale GE, Robertson DM, et al. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne women's midlife health project [J]. *Human Reproduction Update*, 2007, 13(6): 559-565.
- [8] 秦尔奇, 鲁凌云, 贾必燕, 等. 针刺治疗围绝经期综合征现代分子机制研究综述 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(3): 951-953.
- [9] Ouzounian S, Christin-Maitre S. What is menopause? [J]. *Rev Prat*, 2005, 55(4): 363-368.
- [10] ESHRE Capri Workshop Group. Perimenopausal risk factors and future health [J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(5): 706-717.
- [11] Harlow SD, Paramsothy P. Menstruation and the menopause transition [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2011, 38(3): 595-607.
- [12] Chaudhry S, Berkley C, Warren M. Perimenopausal vaginal bleeding: diagnostic evaluation and therapeutic options [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2012, 21(3): 302-310.
- [13] Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of vasomotor symptoms over the menopause transition [J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(4): 531-539.
- [14] Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. Menopausal hot flashes and night sweats: where are we now [J]. *Climacteric*, 2011, 14(5): 515-528.
- [15] Reid R, Abramson BL, Blake J, et al. Managing menopause [J]. *Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*, 2014, 36(9): 830-833.
- [16] Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis [J]. *J Gen Intern Med*, 2008, 23(9): 1507-1513.
- [17] North American Menopause Society. The north american menopause society statement on continuing use of systemic hormone therapy after age 65 [J]. *Menopause*, 2015, 22(7): 693.
- [18] Valdiviezo C, Lawson S, Ouyang P. An update on menopausal hormone replacement therapy in women and cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 20(2): 148-155.
- [19] Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of european cardiologists and gynaecologists [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(16): 2028-2040.
- [20] Ward K, Deneris A. Genitourinary syndrome of menopause: A new name for an old condition [J]. *Nurse Pract*, 2016, 41(7): 28-33.
- [21] Roberts H, Hickey M. Managing the menopause: An update [J]. *Maturitas*, 2016, 86: 53-58.
- [22] Janiszewska M, Firlie J, Dziedzic M, et al. Health beliefs and sense of one's own efficacy and prophylaxis of osteoporosis in peri- and postmenopausal women [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2016, 23(1): 167-173.
- [23] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经期管理与激素补充治疗临床应用指南 (2012 版) [J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(10): 795-799.

- identifies TGF- β -related pro-metastatic proteins in a 4T₁ murine breast cancer model[J]. *Plos One*, 2015, 10(5): e0126483.
- [28] Mohammad KS, Javelaud D, Fournier PG, et al. TGF-beta-RI kinase inhibitor SD-208 reduces the development and progression of melanoma bone metastases[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(1): 175 - 184.
- [29] Dai J, Keller J, Zhang J, et al. Bone morphogenetic protein-6 promotes osteoblastic prostate cancer bone metastases through a dual mechanism[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(18): 8274 - 8285.
- [30] McCoy KD, Le Gros G. The role of CTLA-4 in the regulation of T cell immune responses[J]. *Immunol Cell Biol*, 1999, 77(1): 1 - 10.
- [31] Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, et al. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(8): 1717 - 1725.
- [32] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711 - 723.
- [33] Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(19): 12293 - 12297.
- [34] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2018.
- [35] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 320 - 330.
- [36] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509.
- [37] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2006 - 2017.
- [38] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(3): 213 - 223.
- [39] Milenic DE, Baidoo KE, Kim YS, et al. Evaluation of cetuximab as a candidate for targeted α -particle radiation therapy of HER1-positive disseminated intraperitoneal disease [J]. *mAbs*, 2015, 7(1): 255.
- [40] Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(9): 1157 - 1163.

收稿日期: 2017-03-15 编辑: 王宇

(上接第 1133 页)

- [24] 王茜, 王艳华. 不同剂量利维爱治疗更年期综合症的短期疗效和安全性分析 [J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2016, 3(7): 21 - 22.
- [25] Zheng TP, Sun AJ, Xue W, et al. Efficacy and safety of cimicifuga foetida extract on menopausal syndrome in Chinese women [J]. *Chin Med J*, 2013, 126(11): 2034 - 2038.
- [26] 张海燕, 秦黎虹, 朱庆军. 电针治疗绝经过渡期相关症状的临床研究 [J]. *中国医学创新*, 2014, 11(9): 91 - 92.
- [27] Hill DA, Crider M, Hill SR. Hormone therapy and other treatments for symptoms of menopause [J]. *Am Fam Physician*, 2016, 94(11): 884 - 889.
- [28] McCarthy MM. What can development teach us about menopause [J]. *Brain Res*, 2011, 1379: 109 - 118.
- [29] Holloway D. An overview of the menopause: assessment and management [J]. *Nurs Stand*, 2011, 25(30): 47 - 58.
- [30] 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.
- [31] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the women's health initiative randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, 291(14): 1701 - 1712.
- [32] 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.
- [33] de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopause hormone therapy [J]. *Climacteric*, 2013, 16(2): 203 - 204.
- [34] Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(11): 3975 - 4011.
- [35] Zhu L, Jiang X, Sun Y, et al. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Menopause*, 2016, 23(4): 461 - 470.
- [36] Portman DJ, Gass ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the international society for the study of women's sexual health and the north american menopause society [J]. *Climacteric*, 2014, 17(5): 557 - 563.
- [37] Stuenkel CA, Santen RJ. An introduction to the endocrine society clinical practice guideline on treatment of symptoms of the menopause [J]. *Post Reprod Health*, 2016, 22(1): 6 - 8.
- [38] North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society [J]. *Menopause*, 2005, 12(5): 497 - 511.
- [39] Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4): 220 - 231.

收稿日期: 2017-03-23 修回日期: 2017-04-28 编辑: 石嘉莹