

癌转移的新靶点药物研究进展

李庆

石家庄市中医院功能科, 河北 石家庄 050051

摘要: 癌症已成为世界人口的第一死因。绝大多数癌症患者均死于肿瘤转移。传统的临床治疗试验推测癌症是一个系统性疾病,因此能够抑制肿瘤生长的药物也能抑制肿瘤转移。有许多研究者对药物治疗转移有怀疑,原因在于这些药物的作用均为细胞抑制的,而非细胞毒性的。本文通过分析调控肿瘤转移的分子通路,阐述一些针对转移的有效的新的药物靶点及治疗进展,并重点讨论一些新的细胞毒性类靶向药物的治疗进展。

关键词: 癌转移; 靶向药物; 临床前试验; 临床试验

中图分类号: R 969 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)08-1134-04

癌症已成为世界人口的第一死因。绝大多数癌症患者死于肿瘤转移。目前临床上治疗肿瘤转移的目的主要包括缩小肿块,防止无转移患者的转移及已转移患者的再转移。传统的临床治疗试验推测癌症是一个系统性疾病,因此能够抑制肿瘤生长的药物也能抑制肿瘤转移。有许多研究者对药物治疗转移有怀疑,原因在于这些药物的作用均为细胞抑制性的,而非细胞毒性的。另有观点不同的研究者也强调即使对于终末阶段的转移,其所调控的分子通路仍然可以识别,有效的药物靶向治疗也能建立。本文通过分析调控肿瘤转移的分子通路,重点阐述一些针对转移有效的药物靶点及治疗进展,并且说明在合理时间内药物的临床治疗效果,能否形成一个有效的标准化治疗(stand of care, SOC)。

1 在临床试验中已取得临床疗效的药物

1.1 地诺单抗(Denosumab) 在癌的骨转移恶性循环中,到达骨组织的癌细胞分泌的甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)可刺激成骨细胞表达核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL),后者与破骨细胞分泌的核因子 κ B受体活化因子(RANK)结合后会不断促进破骨细胞降解骨组织,降解后剩余的骨基质细胞又分泌转化生长因子 β (TGF β),进一步刺激癌细胞加入下一轮的恶性循环中^[1]。地诺单抗是一个人源化的单克隆抗体,与RANKL有高度亲和力,二者结合后阻断RANK/RANKL相互作用,从而瓦解转移的恶性循环。临床试验显示,地诺单抗与SOC药物(二磷酸盐药物)在降低前列腺癌及乳腺癌患者骨转移后的骨折事件发生率的作用相似,患者服用两种药物后的总生存期(OS)相似^[2]。药物辅助试验也显示,地诺单抗能够延迟去势抵抗性前列腺癌患者、服用芳香酶抑制剂的绝经后乳腺癌患者的骨转移的最初发生时间^[3]。

1.2 贝伐单抗(Bevacizumab) 在癌细胞生长及转移过程中,需要新生的毛细血管生成来提供氧与营养。血管内皮生长因子(VEGF)是毛细血管内皮细胞生长及向周围渗透的主要促进因子。贝伐单抗为人源化的抗VEGF单克隆抗体,可促进

血管重建及正常化,阻断由于VEGF作用而抑制癌转移。贝伐单抗疗效在临床试验中有待证实。一些试验显示,贝伐单抗仅有限提高卵巢癌患者的无进展生存期(PFS)^[4],并不提高非小细胞肺癌患者的中位生存期^[5]。另有辅助试验证实贝伐单抗也不提高三阴乳腺癌及直肠癌患者的OS^[6]。有研究表明,贝伐单抗可刺激补体系统加速癌细胞运动及侵入^[7]。更有研究认为,在转移中新生血管的生成是不必要的,已存在的血管系统足够提供营养,并且癌细胞自身也可诱导血管网络系统改变^[8]。

1.3 西仑吉肽(Cilengitide) 西仑吉肽是环肽类的整合素 α v β 5及 α v β 3抑制剂。整合素通过调节癌细胞与细胞外基质的粘附,介导癌细胞的生存、侵入、移植、新生血管生成。一项临床前试验显示,西仑吉肽单独或联合用药均可抑制恶性胶质瘤细胞的癌转移发生^[9]。另有一些II期的临床试验显示,西仑吉肽在转移性前列腺癌、晚期非小细胞肺癌^[10]、转移性黑色素瘤患者中没有显示有效的临床价值。推测治疗失败的原因是由于西仑吉肽的半衰期太短所致,不能据此怀疑整合素在癌转移中的调控功能。

1.4 达沙替尼(Dasatinib)和塞卡替尼(Saracatinib) 二者均为BCR-ABL融合蛋白抑制剂及非受体酪氨酸激酶SRC抑制剂。SRC是多种受体的下游磷酸化反应物,这些受体包括粘附分子、细胞因子、酪氨酸激酶受体、G蛋白偶联受体等。当SRC被激活,它与粘附斑激酶(FAK)结合形成复合体,进而形成黏合斑、板状伪足、应力纤维,引发肌动蛋白细胞骨架的收缩,介导癌细胞运动、侵入。临床前试验显示,塞卡替尼联合多烯紫杉醇能够抑制去势抵抗性前列腺癌小鼠的骨更新及癌细胞侵入骨的生长,防止骨转移发生^[11]。但诸多临床试验显示令人失望的疗效,包括人表皮生长因子受体-2(HER2)阳性的晚期乳腺癌患者^[12]、持续复发性卵巢癌患者、晚期非小细胞肺癌患者^[13]、难治性直肠癌患者^[14]、复发及转移性头颈癌患者^[15],单独用药或联合用药均未获益。比较前期临床试验,推测临床试验失败的原因有两个:一是临床前试验药物剂量都较小,而临床试验均采用大剂量;二是临床前试验的动物均无抗药性病史,而临床试验的患者均有服各类药物的病史,同时反复长期的做试验也会形成抗药病史。

2 新 药

2.1 诱导癌细胞休眠的药物 原发的前列腺癌及乳腺癌患者有时会延迟数十年发生远隔器官转移,此阶段称为癌细胞休眠,即癌细胞会长期驻留在转移器官处于休眠状态。癌细胞的细胞周期停滞、增殖及凋亡的平衡,宿主细胞的免疫激活或新生血管生成均可能是休眠的机理。癌细胞休眠也是免疫编辑的结果^[16],即免疫原性强的新生抗原被免疫系统清除,相对弱的保留并逃逸免疫监视。一个抑制溶血磷脂酸受体 1 (LPAR1) 的小分子抑制剂 Debio-0719 已在乳腺癌的临床前试验中^[17]发现。虽然目前研究没有证实 LPAR1 与休眠有关,但它是细胞因子分泌的闸门,抑制它可开放闸门,引发细胞因子释放而激活 p38 应激信号通路(与休眠有关),诱导大多数已散播的癌细胞停滞在 G0 期,从而防止转移的发生。今后的临床前试验应重点试验 Debio-0719 在有高危转移倾向的乳腺癌患者中的治疗效果。

2.2 趋化因子抑制剂 多种趋化因子通过与 G 蛋白偶联受体相互作用,调节免疫细胞在机体感染及代谢过程中的迁移。趋化因子促进转移的作用主要通过提高巨噬细胞的浸润及存活率,调节 T 细胞依赖的抗肿瘤免疫反应来完成。如 CXCL12 与它的受体 CXCR4 在多个器官转移中均有广泛表达;CCR9 可刺激恶性黑色素瘤患者的肠道转移等^[17]。一些趋化因子抑制剂目前在临床前试验中。如一个抗 CXCL12 中和抗体能够防止非小细胞肺癌的癌转移发生^[18];人工的嵌合蛋白 TRAC-arp (CCL17 与反义的乙肝病毒衣壳抗原单股 RNA 结合区寡核苷酸的嵌合体)可诱导小干扰 RNA(与寡核苷酸结合)进入免疫细胞内^[19],沉默 IL-10 及 FoxP3⁺ 基因,防止癌转移的发生;CXCR4 的小分子抑制剂 AMD3100,商品名普乐沙福,已被美国 FDA 批准用于增加非霍奇金淋巴瘤患者血液循环中的干细胞数量^[20]。药物在临床前试验中对卵巢癌、血液系统恶性肿瘤、晚期胰腺癌、直肠癌等的癌转移均有拮抗作用^[20]。

2.3 赖氨酰氧化酶 (LOX) 抑制剂 LOX 在细胞外基质中交联胶原蛋白及弹性蛋白。当癌细胞缺氧时,可分泌 LOX,通过改变周围微环境而形成转移前微环境,驱动骨髓造血干细胞的体内运动、聚集到即将转移位置。癌细胞可过表达整合素(受体),与细胞外基质的配体蛋白(纤维连接蛋白、胶原蛋白、肌腱蛋白 C 等)结合并与其相互作用,介导基质的重建。在临床前试验中,一个小分子抑制剂 (shRNA),能够在转移晚期降低转移进展^[21]。有研究显示癌细胞可分泌类赖氨酰氧化酶 2 (LOXL2),在细胞内与核转录因子 E47 结合,上调自身的纤维连接蛋白及细胞因子表达,从而招募骨髓造血干细胞运动到转移位置^[22]。在人源化的抗 LOXL2 单克隆抗体 Simtuzumab II 期临床试验中^[23],难治性直肠癌患者服药后其 PFS 没有提高,显示 LOXL2 在转移中的作用有待进一步评估,或许患者的选择是一个关键因素。

2.4 外泌体 (Exosomes) 相关药物 外泌体是一种能够被大多数细胞分泌的微小囊泡,它的功能是刺激细胞间的讯息传递。外泌体在转移前微环境形成、癌细胞与周围微环境的交流、癌细胞新生血管生成、肿瘤免疫等方面均有促转移作用。

通过新兴的液体活检技术检测外泌体及它所运输的物质含量或许能够预测转移早期的微小病变^[24],以便早期干预。外泌体在转移的治疗应用主要是通过基因工程技术进行药物递送。通过质粒载体将小干扰 RNA 包装进入外泌体^[25],后者可转运小干扰 RNA 进入靶细胞,最后达到抑制转移的疗效。有临床前试验显示^[26],用血浆置换平台装置进行的体外血液过滤疗法消除癌细胞分泌的外泌体(装置的亲和底物为单抗、凝集素、适配子等),也能达到抑制转移的目的。

2.5 TGF β 抑制剂 TGF β 是一个控制细胞分化及增殖的分泌蛋白。它与它的受体复合物结合后,导致其下游的 Smad 家族蛋白磷酸化后被激活,后者进入细胞核内,调节靶基因的转录。TGF β 在转移中的作用在于它影响多个与转移相关的分子通路,包括细胞外基质重建、癌细胞与周围微环境的相互作用、转录、免疫、新生血管生成、癌细胞存活等。需要强调的是 TGF β 在正常细胞内属于抑癌基因,为何在癌细胞中转换成为促癌因子目前知之甚少。有研究显示,真核细胞翻译起始因子 (eIF) 蛋白的高表达与晚期乳腺癌的肺转移正相关,TGF β 抑制剂可上调 eIF 的表达,暗示 eIF 在 TGF β 促癌过程中的调节作用^[27]。TGF β 的小分子抑制剂 SD-208^[28] 及抗骨形态发生蛋白 (BMP, TGF β 超家族成员) 多克隆抗体^[29] 在临床前试验中显示能够防止转移发生,前者可防止恶性黑色素瘤骨转移中的骨溶解发生;后者可降低前列腺癌骨转移的肿块大小。TGF β 的双重作用将使 TGF β 治疗的临床前试验面临挑战。

2.6 针对已明显转移的药物 明显转移包含成百上千万癌细胞,它们通常有扭曲的血管系统和很高的静水压,造成药物很难进入病灶,因此临床上缩小一个已明显转移肿块的大小要比防止一个明显转移困难的多。药物必须能够是细胞毒性的(直接杀死癌细胞),而不仅仅是细胞抑制性的。研究显示 T 细胞对癌细胞的毒性作用取决于抗原提呈细胞的 MHC 分子与 T 细胞受体结合,这种结合有赖于第二信号的协调作用,即抗原提呈细胞的 B7 受体与 T 细胞表面的共刺激分子 CD28 (一种糖蛋白) 结合^[30]。T 细胞表面表达的 CTLA-4 可与 B7 竞争性结合并阻碍后者与 CD28 的结合,从而降低 T 细胞的活化及细胞毒性作用。临床前试验证实,抗 CTLA-4 抗体可提高效应性 T 细胞数量及降低抑制性 T 细胞数量^[31]。依匹木单抗 (Ipilimumab) 为人源化的抗 T 细胞 CTLA-4 单克隆抗体,临床试验显示,依匹木单抗单独或联合用药可延长恶性转移性黑色素瘤患者的 OS^[32]。

活化的 T、B 细胞及骨髓细胞表面可表达程序性死亡受体 1 (PD1, 为 CD28 超家族成员)。PD1 在 T 细胞的高表达为 T 细胞已耗竭的标志,当其与与癌细胞分泌的程序性死亡受体配体 1 (PDL1) 结合后,可明显抑制免疫细胞的细胞毒性反应。临床前试验证实,抗 PD1 抗体单独或联合用药可降低恶性转移性黑色素瘤的发生及侵入^[33]。帕母单抗 (Pembrolizumab) 及纳武单抗 (Nivolumab) 均是新型的人源化抗 PD1 单抗。临床试验显示,二者单独用药均可显著提高转移性肺癌^[34] 及恶性黑色素瘤患者^[35] 的 PFS。帕母单抗对有错配修复缺陷的直肠癌患者疗效也明显^[36]。有研究显示,抗 PD1 抗体及抗 CTLA-4 抗体联合应用于不能治疗的恶性转移性黑色素瘤患者,

其疗效优于二者单独用药^[37]。

第二个途径是放射性核素治疗。放射性核素可聚集高能量直接杀死癌细胞,因其穿透力较弱,对周围正常组织损伤较小。一个临床 III 期试验显示,镭-223 治疗可提高转移性前列腺癌患者的 OS^[38]。目前放射性核素更广泛的应用是将其与一个单抗偶联的嵌合治疗。由于单抗仅针对含量丰富的特异性肿瘤抗原,因此相比单独应用核素治疗,嵌合治疗与癌细胞的结合力更高,与正常组织结合力更低,更能有效的杀死癌细胞。临床试验显示,西妥昔单抗(Cetuximab,抗表皮生长因子受体单抗)偶联核素治疗可提高患转移性腹膜癌小鼠的中位生存期^[39]。一种曲妥珠单抗(Trastuzumab,抗 HER2 单抗)与细胞毒物 DM1(一种微管抑制剂)偶联的药物 Trastuzumab emtansine,可显著提高转移性乳腺癌患者的 PFS^[40]。

参考文献

- Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(8): 584 - 593.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study [J]. *Lancet*, 2011, 377(9768): 813 - 822.
- Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSC-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9992): 433 - 443.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26): 2484 - 2496.
- Herbst RS, Ansari R, Bustin F, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9780): 1846 - 1854.
- Cameron D, Brown J, Dent R, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 933 - 942.
- Fan F, Samuel S, Gaur P, et al. Chronic exposure of colorectal cancer cells to bevacizumab promotes compensatory pathways that mediate tumour cell migration [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(8): 1270 - 1277.
- Kienast Y, von Baumgarten L, Fuhrmann M, et al. Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation [J]. *Nat Med*, 2010, 16(1): 116 - 122.
- Yamada S, Bu XY, Khankaldyyan V, et al. Effect of the angiogenesis inhibitor Cilengitide (EMD 121974) on glioblastoma growth in nude mice [J]. *Neurosurgery*, 2006, 59(6): 1304 - 1312.
- Manegold C, Vansteenkiste J, Cardenal F, et al. Randomized phase II study of three doses of the integrin inhibitor cilengitide versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Investigational New Drugs*, 2013, 31(1): 175 - 182.
- Yang JC, Bai L, Yap S, et al. Effect of the specific Src family kinase inhibitor saracatinib on osteolytic lesions using the PC-3 bone model [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(6): 1629 - 1637.
- Mayer EL, Baurain JF, Sparano J, et al. A phase 2 trial of dasatinib in patients with advanced HER2 - positive and/or hormone receptor-positive breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(21): 6897 - 6904.
- Molina JR, Foster NR, Reungwetwattana T, et al. A phase II trial of the Src-kinase inhibitor saracatinib after four cycles of chemotherapy for patients with extensive stage small cell lung cancer: NCCTG trial N-0621 [J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(2): 245 - 250.
- Sharma MR, Wroblewski K, Polite BN, et al. Dasatinib in previously treated metastatic colorectal cancer: a phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium [J]. *Investigational New Drugs*, 2011, 30(3): 1211 - 1215.
- Fury MG, Baxi S, Shen R, et al. Phase II study of saracatinib (AZD0530) for patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(1): 249 - 253.
- Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy [J]. *Science*, 2015, 348(6230): 69 - 74.
- Marshall JC, Collins JW, Nakayama J, et al. Effect of inhibition of the lysophosphatidic acid receptor 1 on metastasis and metastatic dormancy in breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(17): 1306 - 1319.
- Phillips RJ, Burdick MD, Lutz M, et al. The stromal derived factor-1/CXCL12-CXC chemokine receptor 4 biological axis in non-small cell lung cancer metastases [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(12): 1676 - 1686.
- Biragyn A, Bodogai M, Olkhanud PB, et al. Inhibition of lung metastasis by chemokine CCL17-mediated in vivo silencing of genes in CCR4 + Tregs [J]. *J Immunother*, 2013, 36(4): 258 - 267.
- Kajiyama H, Shibata K, Terauchi M, et al. Involvement of SDF-1 α /CXCR4 axis in the enhanced peritoneal metastasis of epithelial ovarian carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2007, 122(1): 91 - 99.
- Erler JT, Bennewith KL, Nicolau M, et al. Lysyl oxidase is essential for hypoxia-induced metastasis [J]. *Nature*, 2006, 440(7088): 1222 - 1226.
- Canesin G, Cuevas EP, Santos V, et al. Lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) and E47 EMT factor: novel partners in E-cadherin repression and early metastasis colonization [J]. *Oncogene*, 2015, 34(8): 951 - 964.
- Hecht JR, Benson AB 3rd, Vyushkov D, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study of simtuzumab in combination with FOLFIRI for the second-line treatment of metastatic KRAS mutant colorectal adenocarcinoma [J]. *Oncologist*, 2017, 22(3): 243 - 223.
- Valencia K, Luis-Ravelo D, Bovy N, et al. miRNA cargo within exosome-like vesicle transfer influences metastatic bone colonization [J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(3): 689 - 703.
- Pan Q, Ramakrishnaiah V, Henry S, et al. Hepatic cell-to-cell transmission of small silencing RNA can extend the therapeutic reach of RNA interference (RNAi) [J]. *Gut*, 2012, 61(9): 1330 - 1339.
- Marleau AM, Chen CS, Joyce JA, et al. Exosome removal as a therapeutic adjuvant in cancer [J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 134.
- Sato M, Matsubara T, Adachi J, et al. Differential proteome analysis i-

- 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