

第二次全国绝经相关问题 高级学术研讨会



中华医学会

中国·云南 2006.12.1-5



许多妇女经历着……
却苦在心头口未开……
您的“询问”是最重要的！

倍美力[®]软膏

让自信瞬间绽放

倍美力软膏治疗老年性阴道炎：

- 起效迅速，36小时内起效
- 1周内有效改善症状，
2周内使阴道黏膜恢复正常
- 剂量灵活可控，0.5-1g/天
- 局部用药，安全性更高

Wyeth[®]
Pharmaceuticals
惠氏制药有限公司药品部

Premarin®
倍美力®

天然结合雌激素

60年的信赖

人在更年期

加倍美力



- 迅速降低潮热的发生率和严重度
- 治疗外阴和阴道萎缩
- 有效预防骨质流失和骨折
- 唯一被 **FDA** 批准用于预防骨质疏松症的天然结合雌激素
- 3500 多篇临床文献支持

Wyeth®

Pharmaceuticals

惠氏制药有限公司药品部

第二次全国绝经相关问题高级学术研讨会（简要日程表）

2006-12-2		2006-12-3		2006-12-4	
时间	内容	时间	内容	时间	内容
第 1 单元 (K1)	主持人：郁琦、周红林	第 5 单元 (K4)	主持人：曹缙孙、谢梅菁	第 9 单元 (K7)	主持人：郑淑蓉、杨欣
8:00~8:30	开幕式	8:00~8:50	张以文：绝经过渡期分期的研究	8:00~8:50	林守清：卵巢功能的衰退（老）
8:30~9:20	沈铿：妇科恶性肿瘤与性激素补充治疗	9:00~9:50	梅丹：性甾体激素雌激素和孕激素的构效关系和药物动力学	9:00~9:50	郁琦：围绝经期妇女健康状况及治疗策略
9:30~9:50	茶歇	10:00~10:20	茶歇	10:00~10:20	茶歇
第 2 单元 (K2)	主持人：张淑兰、李尚为	第 6 单元 (K5)	主持人：孙爱军、阴春霞	第 10 单元 (K8)	主持人：林元
10:00~10:50	徐苓：激素治疗临床应用指南介绍	10:20~11:10	李冰：抑郁症	10:20~11:10	邢淑敏：性激素与乳腺
11:00~12:00	专题研讨会	11:20~12:10	专题研讨会	11:20~12:10	专题研讨会
12:20~13:20	午餐	12:20~13:20	午餐	12:20~13:20	午餐
第 3 单元 (K3)	主持人：黄敏丽、张绍芬	第 7 单元 (K6)	主持人：张绍芬、王惠兰	第 11 单元 (K9)	主持人：丁岩、任幕兰
13:30~14:20	吴宜勇：绝经后骨质疏松诊断与治疗的新进展	13:30~14:20	范中杰：女性和冠心病	13:30~14:20	阮祥燕：中老年妇女多学科多层次的综合保健
14:30~15:20	Kittisak Wiawan：HRT 中不同种类孕激素的效果	14:30~15:00	杨冬梓：性激素与皮肤及结缔组织	14:30~14:50	茶歇
15:30~15:50	茶歇	15:10~15:30	茶歇		
		第 8 单元 (P2)	主持人：张以文、徐克惠		
第 4 单元 (P1)	主持人：张淑兰、吕淑兰	15:30~15:50	大会发言 P2	第 12 单元 (P3)	主持人：雷小敏、郭雪桃
15:50~16:40	大会发言 P1	15:50~16:40	朱兰：盆腔器官膨出治疗新进展	14:50~16:10	大会发言 P3
16:50~17:50	专题研讨会	16:50~17:50	专题研讨会	16:10~16:30	大会总结
18:00~	晚餐	18:00~	晚餐	18:00~	

第二次全国绝经相关问题高级学术研讨会（日程表）

2006-12-2		
第 1 单元：专题发言 K1（8:00～9:50），主持人：郁琦、周红林		
8:00～8:30		开幕式 ①云南省卫生厅领导讲话 ②医学会领导讲话 ③大会主席致辞
8:30～9:20	K11	沈铿：妇科恶性肿瘤与性激素补充治疗
9:30～9:50		茶歇
第 2 单元：专题发言 K2（10:00～13:20），主持人：张淑兰、李尚为		
10:00～10:50	K21	徐苓：激素治疗临床应用指南介绍
11:00～12:00		专题研讨会
12:20～13:20		午餐
第 3 单元：专题发言 K3（13:30～15:50），主持人：黄敏丽、郁琦		
13:30～14:20	K31	吴宜勇：绝经后骨质疏松诊断与治疗的新进展
14:30～15:20	K32	Kittisak Wilawan：HRT中不同种类孕激素的效果
15:30～15:50		茶歇
第 4 单元：大会发言 P1（15:50-18:00），主持人：张淑兰、吕淑兰		
15:50～16:40	P11	李亚珍：雌激素和选择性雌激素受体调节剂对卵巢切除大鼠膀胱的影响
	P12	张绍芬：不同浓度的雌二醇对更、老年鼠脾细胞凋亡及雌激素受体亚型表达的影响
	P13	吴宜勇：苯卓昔芬对健康绝经后妇女骨代谢及血脂的影响：一项双盲、随机、安慰剂对照的临床研究
	P14	吕淑兰：HRT 对绝经后妇女甲状腺功能及肾上腺功能的影响
	P15	陈蓉：绝经过渡期妇女雄激素与胰岛素敏感性的改变
	P16	王绍海：长期接受周期连续联合经皮雌二醇与口服孕激素对绝经早期妇女骨量的影响：8 年的随机临床试验结果
16:50～17:50		专题研讨会
18:00～		晚餐

2006-12-3		
第 5 单元：专题发言 K4 (8:00~10:20)，主持人：曹缙孙、谢梅菁		
8:00~8:50	K41	张以文：绝经过渡期分期的研究
9:00~9:50	K42	梅丹：雌激素和孕激素的构效关系和药物动力学
10:00~10:20		茶歇
第 6 单元：专题发言 K5 (10:20~13:20)，主持人：孙爱军、阴春霞		
10:20~11:10	K51	李冰：女性和冠心病
11:20~12:10		专题研讨会
12:20~13:20		午餐
第 7 单元：专题发言 K6 (13:30~15:50)，主持人：张绍芬、王惠兰		
13:30~14:20	K61	范中杰：女性和冠心病
14:30~15:00	K62	杨冬梓：性激素与女性皮肤和结缔组织
15:10~15:30		茶歇
第 8 单元：大会发言 P2 (16:20-16:40)，主持人：张以文、徐克惠		
15:30~15:50	P21	白文佩：黑升麻与 7—甲基异炔诺酮治疗更年期症状的疗效和安全性比较
	P22	史彦君：食用大豆预防“更年期综合征”1000 例临床分析
15:50~16:40	K63	朱兰：盆腔器官膨出治疗新进展
16:50~17:50		专题研讨会
18:00~		晚餐

2006-12-4

第 9 单元：专题发言 K7 (8:00~10:20)，主持人：郑淑蓉、杨欣

8:00~8:50	K71	林守清：卵巢功能的衰退（老）
9:00~9:50	K72	郁琦：围绝经期妇女健康状况及治疗策略
10:00~10:20		茶歇

第 10 单元：专题发言 K8 (10:20~13:20)，主持人：林元

10:20~11:10	K81	邢淑敏：性激素与乳腺
11:20~12:10		专题研讨会
12:20~13:20		午餐

第 11 单元：专题发言 K9 (13:30~15:50)，主持人：丁岩、任慕兰

13:30~14:20	K91	阮祥燕：中老年妇女多学科多层次的综合保健
14:30~14:50		茶歇

第 12 单元：大会发言 P3 (14:50-18:00)，主持人：雷小敏、郭雪桃

14:50~16:10	P31	李颖：北京市城区 45—59 岁妇女抑郁症状发生及影响因素
	P32	孙爱军：更宝芬胶囊用于治疗妇女绝经后萎缩性阴道炎的安全性及疗效的临床观察
	P33	陈瑛：绝经过渡期分期研究的进展
	P34	程娇影：激素替代治疗与卵巢癌的关系
	P35	刘永平：腹腔镜术后卵巢早衰 1 例
	P36	丁岩：HRT、三苯氧胺、米非司酮子宫内膜影响的研究
	P37	杨欣：曼月乐环（左旋十八甲基炔诺酮宫内节育系统）治疗围绝经期子宫内膜单纯增生的疗效观察
	P38	陈秀娟：口服短效避孕药在绝经过渡期功能失调性子宫出血中的应用
16:10~16:30		大会总结
18:00~		晚餐

专题发言

- 有效消除抑郁，改善躯体症状⁶
- 抑郁症长期治疗的经典之选⁷
- 分散片新剂型，更耐受⁸，更方便⁹

百优解® 简单处方资料

【通用名】

盐酸氟西汀分散片

【性状】

本品为白色椭圆形片

【适应症】

本品适用于抑郁症及其伴发之焦虑的治疗。也可用于治疗神经性贪食症和强迫性障碍。

【用法用量】

本药应由医生处方。因此，剂量和服用方法如未与医生协商，则不得擅自更改。

抑郁症--建议其实剂量为晨服20mg。如果经数周治疗后，临床症状没有改善，医生会考虑增加剂量，比如改为一天两次，早、午各服20mg。

神经性贪食症--建议治疗剂量为每天60mg。

强迫性障碍--建议治疗剂量为每天20-60mg。

以上任何状况下治疗剂量均不能超过每天80mg。

氟西汀为口服用药。片剂可溶于一杯水中或直接吞服。

(详细处方资料备索)

【不良反应】

与使用氟西汀有关的常见的不良反应为：焦虑、紧张、失眠、困倦、疲劳、震颤、多汗、厌食、恶心、腹泻、头晕。

如果患者显示任何其它的不良反应，应与医生或药剂师协商。

【禁忌】

本品禁用于对本品和/或本品中任何成分过敏的病人

【药物相互作用】

本品与单胺氧化酶抑制剂(MAOI)不能同时服用，也不能在中断MAOI治疗后14天内使用。请注意，中断氟西汀治疗和应用MAOI治疗的间隔期限应严格遵守5周的时间。

【规格】20mg/片(以氟西汀计)

【贮藏】室温(15-25℃)保存。

【包装】铝塑包装，28片/盒。

【有效期】2年



Zung抑郁自评量表

姓名：_____ 年龄：_____	没有或 很少时间	小部分 时间	相当多 时间	绝大部或 全部时间	评分 结果
性别：_____ 日期：_____					
我觉得闷闷不乐，情绪低沉	1	2	3	4	
我觉得一天之中早晨最好	4	3	2	1	
我一阵阵哭出来或觉得想哭	1	2	3	4	
我晚上睡眠不好	1	2	3	4	
我吃的和平常一样多	4	3	2	1	
我与异性接触时和以往一样感到愉快	4	3	2	1	
我发觉我的体重在下降	1	2	3	4	
我有便秘的苦恼	1	2	3	4	
我心跳比平常快	1	2	3	4	
我无缘无故地感到疲乏	1	2	3	4	
我的头脑跟平常一样清楚	4	3	2	1	
我觉得经常做的事情并没有困难	4	3	2	1	
我觉得不安而平静不下来	1	2	3	4	
我对将来抱有希望	4	3	2	1	
我比平常容易生气激动	1	2	3	4	
我觉得作出决定是容易的	4	3	2	1	
我觉得自己是个有用的人，有人需要我	4	3	2	1	
我的生活过的很有意思	4	3	2	1	
我认为如果我死了别人会生活得好些	1	2	3	4	
平常感兴趣的事我现在照样感兴趣	4	3	2	1	
				总分	

- 填表注意事项：上面有20条文字，请仔细阅读每一条，把意思弄明白。
- 然后根据您最近一星期的实际情况在适当的方格里划个✓。
- 每一条文字后有4个格，表示：没有或很少时间；小部分时间；相当多时间；绝大部分或全部时间。
- 将20道所有方格内的数字相加为总得分，通常抑郁症总得分大于40分。

百优解® 激活内在动力 重现美好生活

氟西汀(商品名：百优解®)由美国礼来公司生产

欢迎登录百优解全新网站：www.baiyoujie.com

目 录

一、日程表

二、专题发言

绝经与妇科肿瘤	沈铿	P1-4
围绝经绝经后激素治疗指南介绍	徐苓	P5, P105~
绝经后盆底问题的诊断和处理	朱兰	
孕激素与血脂代谢	Kittisak Wilawan	
绝经过渡期研究新进展	张以文	
性甾体激素与植物雌激素	梅丹	P13-25
更年期情绪障碍的诊断和治疗	李冰	
绝经后骨质疏松症的诊治进展	吴宜勇	P29
女性和冠心病	范中杰	
生理性和病理性卵巢功能衰退	林守清	
围绝经期妇女健康状况及治疗策略	郁琦	P31
性激素与乳腺	邢淑敏	
性激素与皮肤及结缔组织	杨冬梓	
中老年妇女多学科多层次的综合保健	阮祥燕	

三、大会发言

四、汇编收录

五、附件

激素补充治疗临床应用指南(2003年)
美国妇产科学会(ACOG)特别工作组关于激素治疗的总结
亚洲妇女绝经过渡期及绝经后激素治疗指南
绝经后激素治疗的实践指南
更年期医学：欧洲男女更年期协会2004/2005关于围绝经期和绝经后激素补充治疗的立场声明
绝经过渡期与绝经后激素治疗指南国际绝经协会执行委员会的立场声明
绝经后妇女骨质疏松症的处理：北美绝经学会2006年立场声明
绝经过渡期和绝经后激素治疗临床应用指南(2006年)

妇科恶性肿瘤与性激素补充治疗

北京协和医院妇产科 沈 铿

2002年7月9号美国国立卫生研究院发表新闻公报, 宣布终止一项激素替代疗法(HRT)的临床试验。7月17日美国医学杂志(JAMA)公布了这项雌激素加孕激素的妇女健康倡议(Women's Health Initiative WHI)的研究结果, 该研究显示: 与安慰剂相比, 雌孕激素联合疗法的转归包括: (1). 卒中的发生率增加2倍, (2). 心脏病发作增加27%, (3). 静脉血栓发生率增加2倍, (4). 总的心血管疾病增加22%; (5) 乳腺癌增加26%; (6). 结直肠癌减少37%, (7). 髌关节骨折减少1/3, (8). 总的骨折率减少24%。而两组的总死亡率并无差异。最后结论为: 激素替代疗法预防疾病, 弊大于利。一石激起千层浪, 这一结果的公布在医学界引起广泛的震惊, 对HRT的治疗者也造成了很大恐慌。然而, 国内的很多专家则认为激素替代治疗不能一概否定。北京协和医院著名生殖内分泌专家葛秦生教授在2002年7月30日的健康报上指出激素替代治疗是治疗妇女更年期综合症和骨质疏松的有效方法。美国研究中出现的使用者心脑血管疾病发生率增加的情况可能与雌激素和孕激素的使用比例有关, 对于HRT治疗利和弊的问题还有待于更为深入和更大规模的研究来证实。妇科恶性肿瘤的患者术后能否使用HRT也一直存有争议, 但是目前研究结果并未发现HRT可使妇科恶性肿瘤复发或进展的确凿证据。对于每一位妇科恶性肿瘤的患者可根据其年龄、肿瘤的组织类型及分期等不同因素, 权衡利弊, 在患者知情同意的情况下, 因人而异、个体化的进行HRT。另外, 还应注意HRT具体启用的时机、应用HRT时间、方案及静脉血栓等副作用, 以提高患者生存质量。

众所周知, 性激素补充治疗(Hormone Replacement Therapy, HRT)可以缓解绝经相关症状、预防绝经后骨质疏松症及冠心病等。而妇科恶性肿瘤, 尤其是雌激素相关恶性肿瘤如子宫内膜癌及乳腺癌等一直被视为HRT禁忌。随着对恶性肿瘤治疗水平的逐渐提高, 恶性肿瘤生存者越来越多, 生存期延长。这些肿瘤患者中有相当一部分为育龄期妇女, 由于肿瘤的治疗导致人工绝经, 其较自然绝经的症状如潮热出汗、易怒及泌尿生殖道症状等更严重, 骨质疏松等绝经相关疾病出现也较早[1], 严重影响了患者生活质量。近年对妇科恶性肿瘤患者是否可以HRT进行了较为广泛的研究, 介绍如下。

一、子宫内膜癌与HRT

在所有妇科恶性肿瘤中, 雌激素与内膜癌的关系是最明确的。自1975年阐明了单用雌激素补充治疗可增加子宫内膜癌的危险性以来[2], 尽管加用孕激素明显降低了子宫内膜癌的发生率[3], 子宫内膜癌也一直被列为HRT的禁忌证。然而子宫内膜癌治疗后HRT增加复发率及影响预后的观点一直缺乏科学依据。Creasman等[4]首次对221例I期子宫内膜癌患者进行了回顾性研究, 其中47例在平均术后15个月开始口服或经阴道应用倍美力0.625~1.25mg; 174例未用性激素。两组间肿瘤细胞的分化、侵及子宫肌层的深度及淋巴结转移等均无显著差异。平均随访60个月, 结果显示: 应用倍美力患者复发率低, 无瘤生存时间长($P<0.05$)。由于此研究为非随机回顾性分析, 术后15个月开始应用倍美力可能已筛除了短期内易复发病例, 应用倍美力者较年轻, 倍美力应用时间及量均不统一等, 结论可能有一定偏差。但至少说明HRT未增加早期子宫内膜癌(I期)的复发率, I期子宫内膜癌并非HRT禁忌。Lee等[5]也对143例I期子宫内膜癌术后患者进行回顾性研究, 选择44例低危(I期、高中分化、侵及子宫肌层 $<1/2$ 、无淋巴结转移、腹腔细胞学阴性)患者予口服雌激素, 34%加用孕激素, 随访87个月无复发。对照组8例复发, 7例为高危患者, 1例(1/62, 1.6%)低危患者。比较两组低危患者的复发率无显著差异, 因此作者认为低危子宫内膜癌患者可以考虑雌激素补充治疗。Chapman等[6]于1996年对I、II期子宫内膜癌术后患者进行回顾性研究, 62例接受了雌激素治疗(其中33例加用了孕激素), 61例未用患者为对照。结果应用HRT者中34例(54.8%)未并发其它疾病, 2例(3.2%)复发, 平均无瘤生存时间28(24~32)个月, 对照组中17例(27.9%)无其它并发症, 6例(9.8%)复发, 平均无瘤生存时间28(12~53)个月。用Kaplan-Meier分析HRT组无瘤生存优于未HRT组($P=0.07$), 在年龄 ≤ 70 岁、高中分化患者中HRT组无瘤生存显著优于未HRT组。作者认为雌激素不降低早期子宫内膜癌术后无瘤生存时间, 不增加复发危险。Suriano等[7]于2001年对249例I-III期子宫内膜癌中1:1配对(诊断时的年龄、产次、并发症、手术方式、术后辅助治疗、FIGO分期、肿瘤的组织学类型、细胞分化、侵及肌层深度、淋巴结是否转移、及术前应用雌激素)选择HRT与未HRT患者75对进行病例对照研究, 57%术后6个月内开始应用HRT, 73%于1年内, 多数患者口服倍美力0.625mg/日, 49%加用醋甲羟孕酮(安宫黄体酮)2.5mg/日。平均随访83个月, 结果HRT组2例(2.6%)复发, 对照组11例(14.6%)复发, log rank 检验HRT组无瘤生存期明显优于对照组($P=0.006$), 孕激素加用与否未影响预后。近年常有子宫内膜异位症术后由于单用雌激素或内源性高雄激素等引起残余异位灶恶变的报道[8-10], 主张子宫内膜异位症术后HRT应雌、孕激素并用。因此子宫内膜癌术后HRT是否加用孕激素仍需进一步研究。

综合对子宫内膜癌患者术后HRT的小样本回顾性研究, 目前尚无HRT增加子宫内膜癌治疗后复发的证据。早期子宫内膜癌在成功的治疗基础上, 无高危复发因素(高中分化、侵及子宫肌层 $<1/2$ 、无淋巴结转移、腹腔细胞学阴性)者可以HRT以提高患者的生存质量。术后HRT开始应用的时机、是否加用孕激素及对远期生存率的影响仍有待于长期大样本随机前瞻性研究。

二、乳腺癌与HRT

1. HRT与乳腺癌的危险性

1997年对21个国家的51个研究共52705名妇女分析表明[11]，HRT5年内每年诊断乳腺癌的危险性为1.023 (95%可信限：1.011-1.036)，而随着年龄的增长，未用HRT每年诊断乳腺癌的危险性为1.028 (1.021-1.034)；HRT5年以上(平均11年)相对危险性为1.35 (95%可信限：1.21-1.49)。Seiler等[12]随机选择41837名55-69岁妇女，前瞻性随访8年，结果12.2%有乳腺癌家族史者中应用HRT5年以上者患乳腺癌(61/10000人年)稍高于未用HRT者(46/10000人年)，但无统计学差异，并且HRT者死亡率明显低于未HRT者。Schairer等[13]对46355例平均58岁绝经后妇女进行研究，平均随访10.2年，结果单用雌激素和雌孕激素并用均增加乳腺癌的危险性。

2. 乳腺癌患者与HRT

由于乳腺癌患者中1/4为生育期妇女，而辅助化疗使其中70%失去卵巢功能[14]，因此乳腺癌患者的HRT问题引起高度重视。Col等[15]分析了1966-1999年间各国有关乳腺癌生存患者HRT对预后影响的研究共11项，其中4项为配对的对照研究。在4项对照研究中，接受HRT的214例乳腺癌患者中近80%为I或II期，70%淋巴结阴性，20%雌激素受体阳性，HRT前平均无瘤生存时间为52个月，HRT后平均随访30个月。结果，共有17例复发，占8%，每年复发率为4.2%，复发的RR为0.64 (95%CI: 0.36-1.15)；而623例未用HRT者中66例复发，占11%，每年复发率为5.4%。而综合所有11项研究(包括7项无对照研究)的结果与上述基本相同。据此，HRT对乳腺癌患者的预后似乎无不良影响。但作者认为，由于目前的研究均为小样本、非随机研究，因此数据可能有一定的偏差；HRT应用及随访的时间均较短，还不足以说明长期HRT对乳腺癌复发的影响。

三苯氧胺是治疗乳腺癌的主要药物，当有低雌激素症状需要HRT时，三苯氧胺与雌激素合用对乳腺癌的影响尚未明了。Powles等[16]对523例三苯氧胺与HRT合用患者的研究认为其对乳腺癌无交互影响。总之，有关乳腺癌患者HRT启用时机及应用时间、应用剂量及方案、是否可以和三苯氧胺合用等问题均需大样本前瞻性随机研究来明确。

三、卵巢癌与HRT

1. HRT与卵巢癌的危险性

许多学者对HRT是否增加卵巢癌的危险性进行了研究，Garg等[17]对1966-1997年间有关上皮性卵巢癌研究的327篇文献共4392例妇女行Meta分析，HRT<1年、1-5年、6-10年、10年以上的相对危险性(RR)分别为1.12、0.95、1.02、1.27 (95%可信限：1.00-1.61)，提示绝经后妇女应用HRT10年以上会轻度增加上皮性卵巢癌的危险性。Purdie等[18]对793例上皮性卵巢癌患者及855例非患者进行病例对照研究，将卵巢癌分5种不同组织学类型(浆液性、子宫内膜样/透明细胞型、粘液型、未分化及恶性混合性苗勒氏管肿瘤)，结果显示单用雌激素可明显增加卵巢子宫内膜样或透明细胞癌的危险性 (OR: 2.56, 95%CI: 1.32-4.94)。

2. 卵巢癌患者与HRT

Eeles等[19]对373例I-IV期上皮性卵巢癌术后患者进行回顾性研究，其中有78例接受HRT，295例未用HRT。HRT者中46例(59%)于术后6个月内开始应用，17例(22%)持续6年以上。结果显示HRT对上皮性卵巢癌的死亡危险性 & 无瘤生存时间均无影响。Guidozzi等[20]对绝经前或围绝经期的130例I-IV期上皮性卵巢癌手术+化疗患者随机前瞻性对照研究，肿瘤细胞减灭术后6-8周开始单用倍美力0.625mg/日，结果59例应用倍美力者32例(54%)复发，无瘤生存期34个月，总生存期44个月；66例未用者中41例(62%)复发，无瘤生存27个月，总生存期34个月。该随机前瞻性研究说明术后雌激素治疗不影响上皮性卵巢癌患者的无瘤生存及总生存时间。Ursic-Vrscaj等[21]对24例卵巢浆液性囊腺癌进行1:2配对(包括肿瘤诊断时的年龄、分期、细胞分化、手术切净程度及HRT前的无瘤生存时间)的病例对照研究，结果平均随访49个月，HRT者中5例(21%)复发，死亡的危险性为0.9 (OR=0.9, 95%可信限：0.24-5.08)；未HRT者15例(31%)复发。目前未见对卵巢子宫内膜样癌及透明细胞癌术后HRT研究的报道。

由于HRT应用10年以上轻度增加卵巢上皮癌的危险性，而上皮性卵巢癌的5年生存率较低。因此，在上皮性卵巢癌患者有限的生存时间里，HRT的益处远多于其10年后可能带来的危险性。对于卵巢子宫内膜样癌及透明细胞癌患者HRT是否影响预后有待研究。

四、宫颈癌与HRT

1. HRT与宫颈癌的危险性

Parazzini等[22]对645例40-75岁宫颈癌(57%鳞癌、18%腺癌、25%组织分类不明)进行病例对照研究，结果显示，应用雌激素<1年者OR为0.6 (95%CI: 0.4-1.1)，一年以上者OR为0.5 (95%CI: 0.2-1.0)，说明雌激素不增加宫颈癌的危险，并且具有保护作用。而Lacey等[23]将宫颈癌的组织学类型分开，分别对124例腺癌与139例鳞癌进行病例对照研究发现，曾经用过性激素者腺癌OR为2.1 (95%CI: 0.95-4.6)，而鳞癌OR为0.85 (95%CI: 0.34-2.1)。单用雌激素OR为2.7 (95%CI: 1.-6.8)，加用孕激素OR为1.1 (95%CI: 0.26-5.0)。因此HRT尤其单用雌激素可增加宫颈腺癌的危险性。

2. 宫颈癌患者与HRT

Ploch等[24]于1987年对120例手术及(或)放疗后早期(I、II)宫颈鳞癌患者进行研究，HRT的80例中无瘤生存5年64例(80%)，复发16例(20%)，未用HRT的40例中无瘤生存26例(65%)，复发13例(32%)。而且应用HRT的患者放疗后阴道等局部的合并症明显减少。

5年生存率30-40% 复发率70% (复发的比例高)
鳞癌Ca术后早期HRT
腺癌Ca术后不用HRT而用孕激素

因此主张早期宫颈鳞癌应给予HRT。尽管Lacey等研究结果表明雌激素增加宫颈腺癌危险, 如同早期子宫内膜癌术后HRT。早期宫颈腺癌成功治疗后是否可以HRT以提高生存质量, 仍有待研究。

五、其它妇科恶性肿瘤与HRT

目前HRT与其它妇科恶性肿瘤如子宫平滑肌瘤、原发性输卵管癌、阴道癌及外阴癌等危险性的报道较少, Burger等[25]认为HRT对外阴、阴道鳞癌无明显影响, 可以HRT。有关子宫平滑肌瘤术后HRT, Ursic-Vrscaj[26]报告2例, 1例每高倍视野12个有丝分裂, 术后HRT随访61个月无复发; 另1例每高倍视野40个有丝分裂, 因局部扩散术后化疗+放疗, HRT3个月后复发停药。

参考文献

1. Reeve J. Bone turnover and trabecular plate survival after artificial menopause. Br Med J (Clin Res Ed). 1987;295(6601):757-60.
2. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, et al. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. N Eng J Med. 1975; 293:1164-1167.
3. Feeley KM, Wells M. Hormone replacement therapy and the endometrium. J Clin Pathol. 2001; 54:435-440.
4. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, et al. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. Obstet Gynecol. 1986;67:326-330.
5. Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial cancer. Gynecol Oncol. 1990; 36:189-191.
6. Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. Am J Obstet Gynecol. 1996;175(5):1195-200.
7. Suriano KA, McHale M, McLaren CE, et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. Obstet Gynecol. 2001;97(4):555-60.
8. Lavery S, Gillmer M. Malignant transformation of residual endometriosis in women on unopposed oestrogen hormone replacement therapy. BJOG 2001;108(10):1106-7
9. Zanetta GM, Webb MJ, Li H, et al. Hyperestrogenism: a relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis. Gynecol Oncol. 2000;79(1):18-22
10. Gucer F, Pieber D, Arikan MG. Malignancy arising in extraovarian endometriosis during estrogen stimulation. Eur J Gynaecol Oncol. 1998;19(1):39-41
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy: Collaborative Reanalysis of Data from 51 Epidemiological Studies of 52 705 Women with Breast Cancer and 108 411 Women without breast cancer. Lancet. 1997; 350: 1047-1059.
12. Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR, et al. The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. Ann Intern Med. 1997;127(11):973-80.
13. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. JAMA. 2000;283(4):485-491.
14. Bonadonna G, Valagussa P, Rossi A, et al. CMF adjuvant chemotherapy in operable breast cancer, in Jones SE, Saimon SE(eds): Adjuvant Therapy of Cancer II. New York, NY, Grune & Stratton, 1979, pp 227-235.
15. Col NF, Hirota LK, Orr RK, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. J Clin Oncol. 2001;19(8):2357-63.
16. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. Lancet. 1998; 352:98-101.
17. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, et al. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 1998;92(3):472-479.
18. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, et al. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian cancer. British journal of cancer. 1999;81(3):559-563.
19. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. BMJ. 1991;302(6771):259-62.

年轻妇女慎用HRT
用HRT-a 作中功能!!

知情同意书!!

20. Guidozi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer*. 1999;86(6):1013-8.
21. Ursic-Vrscaj M, Bebar S, Zakelj MP. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause*. 2001;8(1):70-5.
22. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. *BMJ*. 1997;315(7100):85-8.
23. Lac y JV Jr, Brinton LA, Barnes WA, et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2000;77(1):149-54.
24. Ploch E. Hormone replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol*. 1987;26(2):169-177.
25. Burger CW, van Leeuwen FE, Scheele F, et al. Hormone replacement therapy in women treated for gynaecological malignancy. *Maturitas*. 1999;32(2):69-76.
26. Ursic-Vrscaj M. Hormone replacement therapy after uterine leiomyosarcoma treatment. Case reports. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1999;20(5-6):379-82.
27. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*. 2000;132(9):689-96.

p53 抑癌基因, 乳腺癌. 宫颈癌. MMPS. VEGF

$p \rightarrow \text{HERT} \rightarrow E$
 $p \rightarrow p53 \leftarrow E$

① 抑制对 Ca 的 HT

② 含孕激素

孕激素:

1. 孕激素

孕激素: provera

孕激素: 3mg bid/d.

Megace

Tamoxifen (TAM)

DDP + ADM + TAM

DDP + ADM
 孕激素

GnRH-a.

孕激素与 GnRH-a 联合应用

FSH/LH 中. 孕激素与 GnRH-a 联合

FSH/LH 中!!

✓ FSH 升高, 孕激素的靶点

✓ VEGF

① 孕激素的 HT.

② 孕激素的 HT.

OV CAR3-FSHR
 C 靶点与 PR 靶点
 孕激素

PKC2.

PKC3.

孕激素靶点 (孕激素)

孕激素靶点
 孕激素靶点
 孕激素靶点

激素治疗临床应用指南介绍

北京协和医院妇产科 徐 苓

绝经过渡期和绝经后激素治疗临床应用指南

修订稿草案（2006年）

中华医学会妇产科学分会绝经学组

编者按 2006年5月13日，中华医学会妇产科学分会绝经学组在北京召开了对"HT临床应用指南（2003）"修订研讨会，会上来自全国10个省市24位该领域专家共同研讨了WHI后的绝经后激素治疗、低剂量性激素治疗、性激素的临床应用、国际学术团体对绝经过渡期和绝经后激素治疗的指导意见、或立场声明、或指南。对"HT临床应用指南（2003）"提出了修订建议。本文将专家们的建议综合为"绝经过渡期和绝经后激素治疗临床应用修订稿草案（2006）"。

一、"激素治疗临床应用指南"修订的背景

激素治疗（HT）是为女性因卵巢功能衰退，性激素不足所影响的健康问题而采用的临床医疗措施，应在有适应证（需要用），而无禁忌证（可以用）的情况下应用。这一治疗方法已在数十年的临床应用及利弊研讨中进步、发展，作为缓解中到重度绝经相关症状的治疗方法，其疗效已得到充分肯定，无其他治疗方法可以取代。但如何提供最好的临床医疗以缓解绝经症状和预防较远期的绝经后退化性疾病，仍在争论之中。观察性研究提示激素疗法（Hormone Therapy, HT）具有心脏保护作用，为验证这一结果的正确性，为得到最佳证据，进行了几项大规模多中心的随机对照临床试验（RCT）。这些RCT主要有：心脏和雌、孕激素补充治疗研究—I期和II期（HERS I, HERS II）及妇女健康基础干预研究中的雌、孕激素（WHI EPT）和单雌激素治疗（WHI ET）。与其他RCT不同的是，它们不是以中间指标，而是以疾病作为研究的终点。这些RCT的结论指出：HT不应该作为一级和二级预防CVD而开始或继续使用；HT用于预防绝经后妇女慢性病，其总体健康并无收益。因此，为预防慢性疾病不推荐绝经后妇女使用HT。关于乳腺癌，HT-EPT 5年轻度增加其危险，每1000名应用HT的妇女，额外增加4名。当这些RCT研究陆续发表，尤其2002年7月美国的WHI-EPT发表后，认为HT的"弊大于利"的观点迅速传播，在妇女、医师和媒体中产生了极大困惑、关注和争论。使妇女和医师对HT担忧、害怕，甚至反对HT用于围绝经期的治疗。为什么HT在临床应用中十分有效，却又如此脆弱？问题在哪？由观察性研究所引发进行了RCT，然而两类研究对心脏保护作用的结果显著不同，这是为什么？国际学术团体包括国际绝经协会对此已达到共识：在这两种不同类型的研究中，试验人群存在至关重要的差异。在观察性研究中，服用激素的是绝经过渡期的妇女，她们大多数都有症状，开始治疗时多在55岁或更年轻。相反，在三个RCTs中，89%的妇女在55岁或年龄更大时开始接受HT。即，在观察性研究中的妇女主要是处于绝经过渡期、具有激素缺乏症状而就诊的妇女；而RCTs中的妇女是通过设计方案募集的对象。由于研究设计所限，这些RCT的研究人群主要是老年人。HERS研究心脏病的II级预防，对象为已有冠心病的妇女，因此，平均年龄为67岁；WHI的设计规定对象入选年龄为50-79岁，平均年龄为63岁。她们中大部分在绝经的第2个10年中或之后，其中约50%以上合并心血管性亚临床问题和心血管性疾病，少有严重的绝经症状。因此，主要问题并非直接与绝经相关。这提示不同生理状况可能与结果差异有关。研究对象的年龄和身体状况不支持WHI是一项针对心血管疾病I级预防的试验。近来（2005，2006）对WHI研究结果再分析后指出，在绝经过渡期和绝经早期使用HT不增加冠心病危险，个体化应用ET可能将会获得在心脏、代谢和乳癌等方面的额外益处。国际学术团体的指导建议强调，这些RCT研究不能完全照搬过来，用于指导最需要HT的绝经过渡期和绝经早期妇女的临床实践。尽管WHI的研究结果给临床医生和患者都带来了观念上的冲击和混乱，但也给我们一个重新认识和评价HT的机会，使对这一治疗方法有了进一步的认识。在占我国总人口约11%的40-59岁的妇女中，50%以上存在不同程度的绝经相关症状或疾病，她们需要HT。为更好地诊断、治疗因卵巢功能衰退而引发的健康问题，科学、合理、规范地应用HT，使我国妇女从HT中获得最大利益、承受最小程度的危险，2006年5月，中华医学会妇产科学分会绝经学组及从事女性内分泌和更年期保健方面研究的资深专家，对应用HT的利弊和临床应用，再次进行了系统分析和充分讨论，在HT临床应用指南（2003）的基础上，并结合我国医疗实际情况及针对绝经相关问题，对围绝经和绝经后妇女应用HT，进一步提出了一些原则性建议，以供医师在临床工作中参考使用。

（详见附件Z08）

0105

盆腔器官膨出治疗新进展

(New surgery concept on pelvic prolapse organ prolapse)

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院妇产科 朱 兰

盆腔器官膨出 (Pelvic Organ Prolapse, POP) 随着人口的老龄化和对生活质量要求的提高, 发病率逐年增高。美国1979年至1997年间, ≥ 50 岁妇女经年龄调整后的行盆腔器官膨出手术的几率为2.7~3.3次/1000妇女。一项英国的研究结果, 需入院治疗的盆腔器官膨出的年发病率在同一范围内, 即2/1000妇女年。而胆囊切除术这一常见手术仅为1.6次/1000人。在70~79岁年龄段妇女咨询有关妇科泌尿学问题的占19次/1000妇女年。依据人口增长和预期人口统计学改变, 到2030年咨询服务的需要将要增高45%。故POP在世界范围内被妇产科同道们重视, 已形成一个新的亚学科—妇科泌尿学 (Urogynecology) 和盆底重建外科 (Pelvic Reconstructive Surgery) 的重要内容。鉴于盆底重建手术复杂性和多样性, 针对膨出妇女人群手术的终身危险率是11%。大约30%的盆腔器官膨出患者接受一次以上手术; 美国一年的盆底重建手术约40万例, 重建修复手术已占到普通妇科大手术的40%~60%。

近年来随着对盆底解剖研究认识的深入, 现代解剖学根据矢状面将盆底结构分为前盆腔 (anterior compartment)、中盆腔 (middle compartment)、后盆腔 (posterior compartment)。前盆腔包括阴道前壁、膀胱及尿道; 中盆腔包括阴道顶部及子宫; 后盆腔包括阴道后壁及直肠。手术器械的改进以及修补材料的发明应用, 盆底修补和重建手术有了突破性的进展, 治疗效果也在不断提高。

(一) 前盆腔组织缺陷

前盆腔组织缺陷主要是指阴道前壁的膨出或脱垂, 同时合并或不合并尿道及膀胱膨出。阴道前壁松弛可发生在阴道下段, 即膀胱输尿管间嵴的远端, 叫前膀胱膨出, 也可发生在阴道上段, 即输尿管间嵴的近端, 又叫后膀胱膨出。临床上两种类型的膨出常同时存在。前膀胱膨出与压力性尿失禁密切相关, 后膀胱膨出为真性膀胱膨出, 与压力性尿失禁无关。重度膀胱膨出可出现排尿困难, 有时需将膨出的膀胱复位来促进膀胱排空。重度膀胱膨出患者可以掩盖压力性尿失禁的症状, 需膨出组织复位后明确诊断。选择手术时一定要明确解剖缺陷的具体部位。

阴道前壁膨出无压力性尿失禁可采用术式:

1. 阴道前壁修补术
2. 阴道旁侧修补术
3. 阴道前壁加补片修补术

阴道前壁膨出伴有压力性尿失禁可采用术式:

- 阴道前壁修补术加尿道中段悬吊带术
阴道前壁修补术加Burch手术

(二) 中盆腔组织缺陷

中盆腔组织缺陷以子宫或阴道穹隆脱垂以及肠膨出, 道格拉斯窝疝形成为特征。除了阴式子宫切除、主、骶韧带缩短、阴道前后壁修补、会阴修补及阴道闭合术等经典手术外, 现在国际上较为流行也被临床证实为有效的手术还有下列几种。传统的子宫切除术后阴道穹隆膨出在临床上是个棘手的问题。子宫切除术后阴道穹隆膨出发生率2%~45%, 尤其是重度子宫脱垂患者单纯子宫切除术后阴道穹隆膨出发生率更高。随着子宫切除术的应用增多和人类寿命的延长, 对阴道穹隆膨出的治疗和预防越来越受到重视。

1. 经阴道后路悬吊带术 (Posterior IVS)

1997年由澳大利亚医生Petros基于整体理论 (Integral theory) 创建并报导了经阴道吊带后路悬吊带术 (Posterior Intra-vaginal slingplasty, Posterior IVS)。这一新术式治疗阴道穹隆膨出。采用该法治疗阴道穹隆脱垂的有效率达91%, 也可以有效地预防重度子宫脱垂切除术后阴道穹隆膨出。手术方法简单、微创, 用手指帮助导入穿刺时, 可以很好地避开血管和神经结构, 同时避免挤压、损伤直肠。病人可于24h内出院。亦可与治疗压力性尿失禁的手术联合应用, 完成女性盆底结构的重建。

2. 骶棘韧带固定术 (Sacrospinous Ligament Fixation SSLF)

适用于子宫脱垂同时伴主、骶韧带松弛者。阴式子宫切除术后, 通过会阴或阴道后壁切口达到直肠阴道间隙, 穿过直肠柱, 即可到达坐骨棘和骶棘韧带。将阴道残端缝合固定于此韧带上, 能较好地保留阴道功能及保持阴道位于肛提肌板上的水平轴向, 且效果持久可靠。一般行单侧SSLF即可达到上述目的, 如阴道顶端组织够宽, 也可行双侧SSLF。

3. 子宫骶骨悬吊术 (Sacral colpexy)

经典的子宫骶骨悬吊术为用一网片, 两头分别缝合在双宫骶韧带与骶骨S2~S4前的坚韧纤维组织即骨膜上。子宫骶骨悬吊术把子宫的上提至正常解剖位置, 使宫颈和阴道顶端在盆底上提平台, 并使阴道轴恢复正常。

4. 骶尾肌筋膜固定术: 类似于SSLF术, 仅固定点位于坐骨棘前方的骶尾肌筋膜上。有学者认为此处固定点更易接近, 且不易损伤血管、神经, 但术后阴道的深度可能略短于SSLF术。

(二) 后盆腔组织缺陷

主要指直肠膨出和会阴体组织的缺陷。近年较以往更关注对后盆腔解剖结构缺陷的手术恢复方法，并认识到了会阴体或直肠阴道膈缺陷可导致整个盆腔连接组织系统的退化。有学者提出因盆腔其它部位病变需行手术时，不论合并何种程度的阴体松弛，最好能同时予以修补，这样有利于盆底的支持及恢复阴道的正常轴向。手术包括经肛门途径和经阴道途径，除经典的阴道后壁修补术和肛提肌加固缝合术外，对于重度阴道后壁膨出和修补术后复发者可加用补片（mesh）的阴道后壁修补术。

1. 肛提肌加固缝合术（levator ani plication）

1961年，由Francis和Jeffcoate提出。经典的术式为横向折叠缝合耻骨直肠肌，但可能导致术后性交痛和便秘的增加，并且无法达到解剖修复的目的。

2. 直肠阴道筋膜加固缝合术（rectovaginal fascia plication）

1969年，Miley和Nichols提出横向折叠缝合直肠阴道筋膜修补直肠膨出的方法。

3. 阴道后壁“桥”式缝合术（vaginal bridge repair）

1997年，澳大利亚Petros医生基于整体理论（integral theory），提出阴道后壁的“桥”式缝合[14]。北京协和医院对“桥”式缝合的设计进行了改革，将其用于阴道后壁膨出的修补术中，达到了很好的效果。具体方法如下：首先，在阴道后壁黏膜层下方注入生理盐水，使阴道后壁局部（即拟行切开的部位）形成“水垫”，在阴道后壁穹窿的顶端与会阴体之间，行1个倒三角形切口（如会阴体无缺陷，则可采用梭形切口），于三角形切口处，全层切开黏膜及其下方的阴道直肠筋膜层，即形成三角形“桥”体，锐性分离“桥”体左右两侧的附带阴道直肠筋膜的阴道黏膜全层，约3~5mm，以利于缝合。采用单极电凝热透法电凝“桥”体表面的黏膜组织，使之丧失分泌功能。用3-0可吸收缝线，内翻缝合电凝热透处理后的“桥”体黏膜，使其形成一管状结构。用4号丝线将阴道后壁“桥”体两侧的筋膜加固缝合于“桥”体上，用延迟可吸收线缝合阴道后壁黏膜。

4. 加用补片（mesh）的阴道后壁修补术

利用人工合成材料补片和生物材料补片加用阴道后壁的修补。目前并未确定应用补片的确切指征，但是为了减少术后复发率，一些学者提出了在复发性直肠膨出的患者、有自体组织薄弱的患者或有高危复发因素，如肥胖和慢性便秘的患者主张加用补片的修补方法。

5. 经阴道后路悬吊带术（Posterior IVS）

同前所述，也可以有效地治疗重度子阴道后壁膨出。

总之，目前手术治疗的术式较多，按其手术路径可分为经阴道手术、经腹手术和腹腔镜途径，没有一种术式可适应所有病人，应根据其年龄、对性功能保留的要求、阴道壁膨出程度、宫颈长度和度和病变、有无子宫和附件疾病、合并症及以往治疗情况等综合分析考虑。

喜

CAPI 和丙酮 (支链氨基酸)

肌酸

地塞米松

Hyper insulinemia / insulin resistend

咖啡因 西药 维生素 E 叶酸