

理性看待绝经激素治疗与乳腺癌发病风险

阮祥燕, 王月姣

首都医科大学附属北京妇产医院内分泌科, 北京 100020

通信作者: 阮祥燕 电话: 010-52273303, E-mail: ruanxiangyan@ccmu.edu.cn

【摘要】随着当代女性对绝经认知的不断提高,越来越多的女性开始进行绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT), 以缓解绝经相关症状, 如月经紊乱、潮热、多汗、睡眠障碍、情绪波动、泌尿生殖道萎缩以及骨质疏松等, 进而提高生活质量。但在应用 MHT 的过程中, 乳腺癌的发病风险一直是困扰女性的重要问题之一, 而 MHT 与乳腺癌发病风险的争论亦成为妇科内分泌领域的热点问题。本文基于循证医学证据, 阐述如何理性看待二者之间的关系。

【关键词】绝经激素治疗; 乳腺癌; 绝经; 绝经相关症状; 雌激素; 孕激素

【中图分类号】 R71 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2021)02-0163-04

DOI: 10.12290/xhyxzz.20200281

Rational Evaluation of Menopausal Hormone Therapy and the Risk of Breast Cancer

RUAN Xiang-yan, WANG Yue-jiao

Department of Gynecological Endocrinology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University,
Beijing 100020, China

Corresponding author: RUAN Xiang-yan Tel: 86-10-52273303, E-mail: ruanxiangyan@ccmu.edu.cn

【Abstract】 With the increasing awareness of women about menopause, an increasing number of women are taking menopausal hormone therapy (MHT) to relieve relevant symptoms (such as irregular bleeding, hot flashes, sweating, sleep disorder, etc.), genitourinary tract atrophy, and osteoporosis. But the risk of breast cancer has always been one of the major concerns for women using MHT. The main safety issue in MHT is breast cancer. The conflict between MHT and the risk of breast cancer has been a hot topic in the field of gynecological endocrinology. This article aims to tell us how to rationally view the relationship between the two based on evidence-based medicine.

【Key words】 menopausal hormone therapy; breast cancer; menopause; symptoms of menopause; estrogen; progesterone

Funding: National Natural Science Foundation of China (81671411); Beijing Natural Science Foundation (7162062); Beijing Municipal Administration of Hospitals' Ascent Plan (DFL20181401)

Med J PUMCH, 2021,12(2):163-166

中国女性的平均寿命约为 76.2 岁, 自然绝经年龄约为 49 岁^[1], 因此大多数女性一生中有 1/3 的时光在绝经后度过。绝经是一种自然生理过程, 但会导

致许多病理性结果, 影响女性中晚年的生活质量。绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Adminis-

基金项目: 国家自然科学基金 (81671411); 北京市自然科学基金 (7162062); 北京市医院管理中心“登峰”计划专项经费 (DFL20181401)

引用本文: 阮祥燕, 王月姣. 理性看待绝经激素治疗与乳腺癌发病风险 [J]. 协和医学杂志, 2021, 12 (2): 163-166. doi: 10.12290/xhyxzz.20200281.

tration, FDA) 认证为治疗绝经期血管舒缩症状等绝经相关症状, 以及性功能障碍最为有效的方法^[2]。MHT 还可预防骨质疏松^[3]。预防和缓解绝经相关慢性疾病的发生, 提高绝经女性的生活质量。MHT 方案包括雌孕激素联合治疗和单独雌激素治疗, 单独雌激素治疗适用于子宫切除的女性, 雌孕激素联合治疗主要用于未切除子宫者, 以预防长期单用雌激素导致子宫内膜增生和癌变, 但 MHT 与乳腺癌的发病风险一直是 MHT 治疗中最重要的安全问题, 亦是本领域最具争议的热点问题。本文结合循证医学证据, 对二者之间的关系加以论证。

1 绝经激素治疗与乳腺癌发病风险

2019 年, 一篇发表于 *Lancet* 的荟萃报告对 58 项相关研究中的 108 647 例乳腺癌患者进行数据分析, 结果提出“除阴道应用雌激素外, 任何方式、任何剂量 MHT 均会增加乳腺癌的发病风险”^[4]。该文一经发出, 国际绝经学会等学术组织立即进行了理性分析与评价, 指出文中结果大多来源于对老旧数据的再分析, 如近 50% 的数据来自“百万妇女研究”, 而该研究设计存在较大偏倚, 且研究用的药物较老 [口服雌激素联合醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone, MPA) /炔诺酮 (合成孕激素)], 并未采用最新推荐的 MHT 方案。此外, 该荟萃报告中最新指南建议采用的药物亦极少, 如 108 647 例乳腺癌女性患者中仅 50 例用过黄体酮, 253 例用过地屈孕酮, 因此得出任何种类的激素均可引起乳腺癌发病风险增高的结论并不正确。该荟萃报告虽未在国内外妇产科或绝经领域产生巨大波澜, 但可能会对患者及某些医生特别是乳腺专科医生产生误导, 甚至造成不必要的恐慌。

妇女健康倡议 (Women's Health Initiative, WHI)^[5]研究是目前国际唯一一项大型随机、双盲安慰剂对照研究。该研究在美国 40 多个中心对 27 347 名绝经后女性进行分析, 此研究分为两个分支: 一组保留子宫的女性口服结合雌激素 (conjugated equine estrogen, CEE) 连续联合 MPA ($n=16\ 608$); 另一组子宫切除的女性单用 CEE 治疗 ($n=10\ 739$)。结果表明, 治疗 5 年后, 连续联合组的乳腺癌相对风险增加 ($HR=1.26$, 95% CI: 1.00~1.59); 治疗 7 年后, 单用 CEE 组的绝经女性乳腺癌风险明显降低; 随访 20 年后, 乳腺癌风险依然明显降低。但也有报道单用雌激素治疗引起乳腺癌风险增加^[6], 可能与研究人群相关。

WHI 研究发表后, 引发各界关注, 但该研究有

其局限性, 最为重要的是仅研究了 CEE 和 MPA, 并未研究其他种类的雌激素和孕激素。WHI 结果报道后, 引起了随后至少 10 年全球对激素治疗的恐慌。此后专家对 WHI 的研究结果进行了深入分析与讨论, 认为 MHT 与乳腺癌的发病风险主要与孕激素相关。

2 雌激素与乳腺癌发病风险

雌激素是否可导致乳腺癌, 至今仍饱存争议。2020 年, *JAMA* 发表一篇文章^[7], 对 WHI 研究人群随访了 20 年, 研究结果表明, 单用 CEE 组 ($n=10\ 739$) 随访 9 年、10.7 年、13 年、20 年发生乳腺癌的风险比 (hazard ratio, HR) 分别为 0.82 (95% CI: 0.65~1.04)、0.75 (95% CI: 0.51~1.09)、0.79 (95% CI: 0.67~0.97) 和 0.78 (95% CI: 0.65~0.93)^[13]。这一结果表明, 仅应用 CEE 未增加乳腺癌的风险, 甚至在研究结束后仍然坚持服药的女性中 HR 显著下降。关于雌激素致癌, 目前最广为接受的观点如下: (1) 细胞增殖导致基因突变增强, DNA 修复时间不足。足够数量的“驱动”基因突变的积累导致新发肿瘤的产生, 雌激素通过内质网直接刺激增殖基因和生长因子的产生, 从而协同提高细胞生长速率^[8]。(2) 雌激素也可能通过诱导基因转录启动有丝分裂形成, 促进癌细胞增殖。特殊条件下, 如环境污染、自身免疫代谢缺陷、氧化应激、某些雌激素代谢产物 (如儿茶酚代谢产物为醌类或半醌类物质), 均可导致基因突变, 产生癌细胞并逐渐发展为临床癌^[9]。(3) 雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 的依赖和独立效应亦可能起到一定作用, ER 通过影响细胞核内外活动而产生致癌作用, 越来越多的证据表明 ER 独立作用于雌激素的致癌过程^[10]。笔者的前期研究结果^[11]表明, 在 T47D 细胞系中雌激素有剂量依赖性, 高浓度 (0.1 nM) 可促进乳腺癌细胞系的明显增殖, 而低浓度 (0.001 nM) 则无此作用, 因此建议采用低剂量的经皮或口服雌激素。由此可见, 单用雌激素可能并不增加乳腺癌的发病风险, 但对于已有乳腺癌的患者, 应用雌激素会促进乳腺癌的快速增殖。

3 孕激素与乳腺癌发病风险

既往观点认为雌激素可刺激乳腺癌的发展, 并导致乳腺癌发病风险增加。但 WHI 研究结果^[5]表明, 在绝经激素治疗中, 单用雌激素并不增加乳腺癌的发

病风险，其发病风险增加主要与孕激素相关，但具体机制尚不清楚。因此，国际绝经学会号召进行进一步深入研究。

法国一项纳入 54 548 名绝经后女性的 E3N-EPIC 队列研究表明，应用天然孕激素（ $RR = 1.16$ ，95% CI ：0.94~1.43）和地屈孕酮（ $RR = 1.69$ ，95% CI ：1.50~1.91）比人工合成的孕激素如安宫黄体酮、炔诺酮（ $RR = 3.35$ ，95% CI ：1.07~10.4）的乳腺癌发病风险更低^[12]。由此可见，人工合成的孕激素与乳腺癌的发病风险似乎更密切。该团队研究^[13]发现，采用不同种类和浓度的孕激素处理乳腺癌细胞，人工合成的孕激素如 MPA 和炔诺酮，可显著促进乳腺癌细胞增殖，炔诺酮即使在低浓度刺激下也会促进乳腺癌细胞增殖，且促增殖作用最强；而醋酸氯地孕酮、诺美孕酮和天然孕酮即使在高浓度刺激下也未见促进乳腺癌细胞增殖。2015 年，由英国剑桥大学联合多国癌症研究中心对裸鼠乳腺癌荷瘤模型进行的激素刺激实验结果表明，天然孕激素可抑制雌激素诱导的乳腺癌异种移植瘤的增长，由此提出孕激素受体（progesterone receptor, PR）能够发挥分子变阻器作用，控制 ER- α 染色质结合和转录活性^[14]。但人工合成的孕激素促进乳腺癌增殖的原因至今尚不明确，可能存在除 PR 之外的其他途径在发挥作用。

近 10 年，国内外研究均发现，孕激素并非仅通过经典的细胞核途径的 PR 发挥作用，孕激素导致乳腺癌增殖可能与细胞膜上特殊的孕激素结合位点——孕激素受体膜组分 1（progesterone receptor membrane components, PGRMC1）有关。纪树峰等^[15]根据免疫组织化学检测结果初步发现，PGRMC1 在正常乳腺腺体中不表达，但在乳腺癌组织中的表达强度从弱至强不等。笔者所在团队进行了系统的体内外研究，结果发现，在雌激素诱导下，添加黄体酮和地屈孕酮不额外诱导裸鼠移植乳腺癌的快速增殖；临床试验则表明，某些合成的孕激素可刺激 PGRMC1 过表达的乳腺癌细胞系快速增殖^[16-18]。这进一步证明在 MHT 应用过程中，合理选择孕激素的重要性，对于 PGRMC1 乳腺组织表达阳性或血液水平较高的女性，这一点尤为重要。临床研究^[16-18]发现，正常人乳腺组织及血液中亦存在 PGRMC1，但水平明显低于乳腺癌患者，乳腺癌患者术后病理组织中 PGMRC1 的表达与常见预后因子如肿瘤直径、淋巴结转移呈负相关，且 PGRMC1 表达越高，患者疾病复发率越高，远期生存情况越差。单因素分析结果显示，PGRMC1 阳性表达越强，乳腺癌复发的可能性越大；PGRMC1 表达与患

者远期生存呈负相关，即 PGRMC1 阳性表达越强，患者远期生存越差。随后研究者对血液中 PGRMC1 进行了研究，发现乳腺癌患者血液中 PGRMC1 水平明显高于正常对照组，且血液中 PGRMC1 水平与乳腺癌组织中的表达呈正相关。PGRMC1 是否可作为乳腺癌风险的标志物及预后评价指标，期待进一步深入研究。

4 小结

绝经是女性一生所必经的阶段，此阶段女性会出现多种绝经相关症状，导致一系列的身心健康问题。而 MHT 是缓解绝经相关症状最为有效的方法，绝经早期应用 MHT 还可预防绝经相关老年慢性疾病的发生^[19]。乳腺癌相关危险因素较多，如年龄、饮食、生活方式、家族史、遗传史等^[20]。其中年龄是已知的重要危险因素之一，乳腺癌好发年龄为 40~50 岁，正处于女性围绝经期，相关研究亦表明绝经后女性乳腺癌的患病风险增加约 50%^[21]。由此可见，围绝经期女性乳腺癌发病风险增加，并非全部由 MHT 导致。MHT 与乳腺癌发病风险的关系尚无定论，目前相关研究表明天然黄体酮、近似天然的地屈孕酮及替勃龙基本不会增加乳腺癌的发病风险；其他某些合成的孕激素如炔诺酮会导致乳腺癌的发病风险增加。绝经女性在应用 MHT 时，需在医生指导下，权衡利弊，并遵循指南中的适应证和禁忌证，科学应用 MHT。

作者贡献：阮祥燕负责设计文章框架、修订和终审论文；王月姣负责整理文献、撰写初稿、修订论文。

利益冲突：无

参 考 文 献

[1] Parker M, Bucknall M, Jagger C, et al. Population-based estimates of healthy working life expectancy in England at age 50 years: analysis of data from the English Longitudinal Study of Ageing [J]. Lancet Public Health, 2020, 5: e395-e403.

[2] North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society [J]. Menopause, 2012, 19: 257-271.

[3] 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会妇产科专业委员会与围绝经期骨质疏松防控培训部. 围绝经期和绝经后妇女骨质疏松防治专家共识 [J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48: 903-908.

- [4] 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 [J]. *Lancet*, 2019, 394: 1159-1168.
- [5] 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: 321-333.
- [6] McTiernan A, Chlebowski RT, Martin C, et al. Conjugated equine estrogen influence on mammographic density in postmenopausal women in a substudy of the Women's Health Initiative randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 6135-6143.
- [7] Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials [J]. *JAMA*, 2020, 324: 369-380.
- [8] Mello ML, Vidal BC, Russo IH, et al. DNA content and chromatin texture of human breast epithelial cells transformed with 17-beta-estradiol and the estrogen antagonist ICI 182,780 as assessed by image analysis [J]. *Mutat Res*, 2007, 617: 1-7.
- [9] Ruan X, Mueck AO. The choice of progestogen for HRT in menopausal women: breast cancer risk is a major issue [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2018, 37: 1-22.
- [10] Cavalieri E, Chakravarti D, Guttenplan J, et al. Catechol estrogen quinones as initiators of breast and other human cancers: implications for biomarkers of susceptibility and cancer prevention [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1766: 63-78.
- [11] Li X, Ruan X, Gu M, et al. PGRMC1 can trigger estrogen-dependent proliferation of breast cancer cells: estradiol vs. equilin vs. ethinylestradiol [J]. *Climacteric*, 2019, 22: 483-488.
- [12] Fournier A, Berrino F, Riboli E, et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort [J]. *Int J Cancer*, 2005, 114: 448-454.
- [13] Ruan X, Neubauer H, Yang Y, et al. Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells [J]. *Climacteric*, 2012, 15: 467-472.
- [14] Mohammed H, Russell IA, Stark R, et al. Progesterone receptor modulates ERalpha action in breast cancer [J]. *Nature*, 2015, 523: 313-317.
- [15] 纪树峰, 吴爱国, 杨华峰. 黄体酮受体膜成分-1 的表达与乳腺癌的恶性表型有关 [J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32: 635-63.
- [15] Ji SF, Wu AG, Yang HF. Expression of progesterone receptor membrane component-1 is associated with the malignant phenotypes of breast cancer [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2012, 32: 635-638.
- [16] Zhao Y, Ruan X, Wang H, et al. The presence of a membrane-bound progesterone receptor induces growth of breast cancer with norethisterone but not with progesterone: A xenograft model [J]. *Maturitas*, 2017, 102: 26-33.
- [17] Ruan X, Gu M, Cai G, et al. Progestogens and PGRMC1-dependent breast cancer tumor growth: An *in-vitro* and xenograft study [J]. *Maturitas*, 2019, 123: 1-8.
- [18] Ruan X, Zhang Y, Mueck AO, et al. Increased expression of progesterone receptor membrane component 1 is associated with aggressive phenotype and poor prognosis in ER-positive and negative breast cancer [J]. *Menopause*, 2017, 24: 203-209.
- [19] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南 (2018) [J]. *协和医学杂志*, 2018, 9: 512-525.
- [19] Menopause Group, Obstetrics and Gynecology Branch, Chinese Medical Association. 2018 Chinese Guideline on Menopause Management and Menopause Hormone Therapy [J]. *Xie He Yi Xue Za Zhi*, 2018, 9: 512-525.
- [20] 张雪, 董晓平, 管雅喆, 等. 女性乳腺癌流行病学趋势及危险因素研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48: 87-92.
- [20] Zhang X, Dong XP, Guan YZ, et al. Research Progress on Epidemiological Trend and Risk Factors of Female Breast Cancer [J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2021, 48: 87-92.
- [21] Giordano SH. Breast Cancer in Men [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378: 2311-2320.

(收稿: 2020-11-30 录用: 2021-02-04)

(本文编辑: 李娜)