

绝经激素治疗的获益与风险

谢梅青，谢小倩

中山大学孙逸仙纪念医院妇产科，广州 510120

通信作者：谢梅青 电话：020-81332131，E-mail：xiemq@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 绝经激素治疗（menopausal hormone therapy, MHT）是对卵巢功能衰退的女性进行外源性雌激素补充以解决与雌激素不足相关的健康问题，MHT对于缓解绝经症状、防治泌尿生殖道萎缩相关疾病和预防骨质疏松的获益是毋庸置疑的。近 80 年来，医学界对 MHT 获益与风险的认识经历了跌宕起伏、崎岖发展的过程。特别是 21 世纪初美国大型前瞻性随机对照研究“妇女健康倡议（Women's Health Initiative, WHI）”中期研究报告的发布，对全球 MHT 的应用产生了巨大震动，该项研究报告了老年女性使用 MHT 过程中心脑血管疾病事件及乳腺癌的发生风险升高，在 2002 年之后的 18 年里，医学界对 MHT 获益与风险的再评估从未停止过。目前，较为统一的认识是 MHT 的获益与风险与多种因素相关，包括启用 MHT 的年龄，绝经年限，性激素的种类、剂量、使用途径、用药时长，女性的基础健康状况，MHT 管理是否规范等。本文参考过去 10 年内全球颁布的各项 MHT 指南、共识和发表的重要文献，对 MHT 的获益与风险进行论述。

【关键词】 绝经激素治疗；获益；风险

【中图分类号】 R711.59 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2021)02-0151-06

DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0130

Benefits and Risks of Menopausal Hormone Therapy

XIE Mei-qing, XIE Xiao-qian

Department of Obstetrics and Gynecology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: XIE Mei-qing Tel: 86-20-81332131, E-mail: xiemq@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Menopausal hormone therapy (MHT) is a supplemental treatment with exogenous estrogen for women with ovarian failure to solve health problems related to low sex hormone. It is no doubt that MHT is beneficial for relieving menopausal symptoms, treating genitourinary atrophy of menopause, and preventing osteoporosis. MHT has undergone nearly 80 years of development, and understanding of its benefits and risks has been changing over time. Particularly, the publication of the report of mid-term research of Women's Health Initiative that is a randomized controlled trial in 2002 largely influenced the application of MHT globally. It was reported that the use of conjugated equine estrogens (CEE) and medroxyprogesterone acetate (MPA) was associated with increased risks of cardiovascular disease and breast cancer in old women, which reencouraged the exploration of benefits and risks of MHT to menopausal women in the past 18 years. Today, it is widely accepted that the effects of MHT are related to several factors, including age at which MHT is started, age when menopause occurs, the type, dosage and route of MHT, duration of treatment, health status, and whether MHT is standardized and well-managed. This article discussed the benefits and risks of MHT based on various guidelines,

基金项目：中华预防医学会科研资金支持项目“中国妇女盆底功能障碍防治专项”（201819126）

引用本文：谢梅青，谢小倩. 绝经激素治疗的获益与风险 [J]. 协和医学杂志, 2021, 12 (2): 151-156. doi: 10.12290/xhyxzz.2021-0130.

consensus and articles on MHT published in the past ten years.

【Key words】 menopausal hormone therapy; benefits; risks

Funding: Chinese Preventive Medicine Association Special Research Funding for Prevention and Treatment of Female Pelvic Floor Disorders (201819126)

Med J PUMCH, 2021, 12(2):151-156

绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 既往被称为激素替代治疗 (hormone replacement therapy, HRT)，其作为一种临床医疗措施，是对卵巢功能衰退的女性进行外源性雌激素补充以解决与雌激素不足相关的健康问题。自 2002 年妇女健康倡议 (Women's Health Initiative, WHI) 公布结合雌激素与醋酸甲羟孕酮连续联合治疗增加心血管疾病和乳腺癌发病风险的中期研究结果后，2001 至 2008 年间，美国 45~74 岁女性的 MHT 使用率从 43% 降至 11%，全球 MHT 的使用量亦急剧下降，此间相当一部分绝经过渡期和绝经后早期女性丧失了尽早开始 MHT 的健康获益，饱受绝经症状困扰。基于对 WHI 临床试验数据进行的分层分析，以及后续发表的大型临床研究结果，目前已有较充分的循证医学证据表明，乳腺癌发病风险主要与 MHT 中孕激素的种类有关，使用微粒化黄体酮及地屈孕酮不增加乳腺癌的发病风险^[1]，在绝经后早期开始 MHT 不仅不增加心脑血管疾病风险反而使冠状动脉粥样硬化性心脏病 (简称“冠心病”) 风险降低^[2]。经历了近 80 年的坎坷发展历程，全球在该领域的研究已日趋成熟，故而我们应重新认识 MHT 的获益与风险，科学合理地应用 MHT。

1 绝经激素治疗的肯定获益

对于进入绝经过渡期及绝经后的女性，只要存在 MHT 适应证，无禁忌证，无论何时开始 MHT，使用者均存在以下几方面的肯定获益。

1.1 缓解绝经症状

绝经前后由于性激素水平波动或下降可导致血管舒缩症状 (vasomotor symptoms, VMS) 及一系列躯体及精神心理症状。绝经相关症状不但发病率高，且严重影响更年期女性的工作和生活。中国一项多中心横断面调查研究结果显示，妇科内分泌与更年期门诊患者中，40~60 岁绝经过渡期患者 VMS 的发生率为 59.2%，绝经后女性 VMS 的发生率为 65.4%^[3]。对于无禁忌证的女性，MHT 是治疗 VMS 最有效的措施，同时可改善睡眠障碍、情绪不稳定等其他绝经症

状，提高绝经女性健康相关的生活质量^[4-6]。国际绝经学会 (International Menopause Society, IMS)、北美绝经学会 (North American Menopause Society, NAMS) 关于 MHT 的共识声明以及中国绝经期管理和 MHT 指南均明确阐明，MHT 是缓解 VMS 及其他绝经相关症状最快速有效的治疗措施。因此，缓解绝经相关症状是全球统一的 MHT 三大适应证之一 (A 级推荐)，也是 MHT 的最佳适应证^[7-9]。

1.2 防治绝经泌尿生殖综合征

来自我国 31 个省份 40~83 岁女性的横断面调查显示，泌尿生殖综合征 (genitourinary syndrome of menopause, GSM) 是我国中老年女性最常见的绝经问题^[7]。GSM 是指一系列与绝经后雌激素缺乏相关的泌尿生殖道萎缩导致的泌尿生殖道症状，包括阴道干痛、灼热、干涩、性交困难、反复发作的萎缩性外阴阴道炎、尿频、尿急、尿痛、夜尿增多、急迫性尿失禁和反复泌尿系感染。局部雌激素治疗对 GSM 疗效显著。对于以 GSM 为主的绝经后女性，若无 MHT 禁忌证，应首选阴道局部雌激素治疗^[8-9]。全身症状明显同时合并 GSM 者，全身性应用 (口服或经皮) MHT 可使 GSM 得到缓解；若局部缓解不明显，可在全身性应用 MHT 的同时加用阴道局部低剂量雌激素治疗^[10]。GSM 是 MHT 的适应证 (A 级推荐)。

1.3 预防绝经后骨量丢失及骨质疏松症

绝经后由于机体雌激素水平降低，骨转换增加，骨吸收大于骨形成致骨量丢失加速，导致骨质疏松症发生风险明显增加。MHT 通过抑制破骨细胞活动和降低骨转化以减缓绝经后女性骨量丢失。随机对照试验的 Meta 分析结果表明，MHT 对所有部位的骨密度均具有保护作用^[11]。WHI 试验的分析结果显示，雌孕激素联合治疗的骨保护作用在用药后不久就开始出现，且随用药时间延长保护作用更加显著，在平均用药随访 5.6 年后，髋部骨折风险减少了 33%^[12]。一项针对中国人群的随机、双盲、安慰剂对照试验也表明，使用雌激素和孕激素序贯联合治疗 5 年可增加或维持绝经过渡期或绝经早期女性的骨密度^[13]。预防绝经后骨量丢失及骨质疏

松症是 MHT 的适应证 (A 级推荐)。

1.4 其他获益

1.4.1 降低结直肠癌发生风险

WHI 随机对照试验结果显示, 使用结合雌激素与醋酸甲羟孕酮联合治疗, 平均随访 5.6 年后, 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 的绝对风险从 9/1000 降至 6/1000 ($RR = 0.64$, 95% CI: 0.44~0.91)^[14]。挪威的全国性队列研究显示, 在 4.8 年的中位随访期间, 138 655 名 (30%) 女性接受了 MHT 治疗, 3799 人 (0.8%) 发生了 CRC, 正在使用 MHT 与较低的 CRC 风险相关 ($RR = 0.88$, 95% CI: 0.80~0.98)^[15]。观察性研究的荟萃分析结果也显示, MHT 可使总 CRC 风险降低 38% ($OR = 0.62$, 95% CI: 0.56~0.69)^[16]。

1.4.2 改善糖代谢和 2 型糖尿病

虽然目前尚无以研究 MHT 对 2 型糖尿病的预防作用作为主要终点的临床研究, 但几乎所有临床研究的次要分析结果均显示 MHT 可增加胰岛素敏感度, 有助于血糖控制, 可减少或延缓发展为 2 型糖尿病。口服雌激素与经皮给药相比, 能更大程度减少糖尿病的发展, 可能与肝脏的首过效应相关。法国的 E3N 队列研究发现, 与从未应用过 MHT 的女性相比, 曾经应用过 MHT 的女性患新发糖尿病的风险较低 ($HR = 0.82$, 95% CI: 0.72~0.93); 与经皮给药 ($HR = 0.87$, 95% CI: 0.75~1.00) 相比, 口服雌激素 ($HR = 0.68$, 95% CI: 0.55~0.85) 降低新发糖尿病风险的作用更强^[17]。当然, 不提倡 MHT 用于 2 型糖尿病的一级或二级预防。

1.4.3 减少肌肉丢失

肌肉减少症是一种以进行性骨骼肌质量减少和力量降低、功能下降为特征, 进而引起相关衰弱、跌倒、残疾等不良事件的综合征。体内性激素水平降低可能是肌肉减少症发生的关键机制之一, 睾酮和雌激素水平下降加速肌肉减少及骨骼肌质量下降。临床随机对照试验的 Meta 分析指出, 绝经后女性应用 MHT 可减慢和减少肌肉量的丢失^[18]。

2 绝经激素治疗与启用时间、药物种类、用药途径相关的获益与风险

多项 MHT 的大型研究数据分析结果均显示, MHT 的获益与风险和 MHT 启用时间有关, 对于有适应证的绝经期女性, 只要无禁忌证, 应尽早开始 MHT。

2.1 心脑血管获益与风险

MHT 对于心脑血管是把双刃剑, 获益与风险取决于启用时间。随机对照试验的荟萃分析指出, 在绝经后 10 年内或 60 岁之前开始 MHT, 可降低全因死亡率和冠心病的发生风险, 且不增加卒中风险; 在绝经后超过 10 年或 ≥ 60 岁才开始 MHT 对全因死亡率或冠心病的影响不大, 但卒中的风险却增加^[2]。冠心病和卒中主要发生在启用 MHT 的第一年, 随着治疗时间延长, 风险逐渐降低, 绝经后早期启用 MHT 者的冠心病风险甚至显著低于未启用 MHT 的同龄对照组女性^[19]。经皮雌激素及低剂量雌激素的卒中风险更低。一旦启用 MHT, 不建议随意中断, 反复中断 MHT, 启用后将再次经历增加的卒中风险。

2.2 静脉血栓栓塞风险

MHT 使静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 风险增加。年龄越大, 基础疾病越多, VTE 风险越大^[20]。VTE 的风险还与雌激素的给药途径及孕激素的种类有关。口服雌激素增加 VTE 风险, 而经皮雌激素几乎不增加 VTE 事件^[21]。微粉化黄体酮的血栓风险低于合成孕激素^[22]。

2.3 认知与阿尔茨海默病

有关 MHT 与神经保护作用的研究结果仍存在矛盾。部分研究已经证实, 65 岁以上女性使用 MHT 在认知方面并无获益。Cache County 研究数据显示, 在绝经 5 年内使用任何类型 MHT 的女性患阿尔茨海默病的风险降低 ($HR = 0.70$, 95% CI: 0.49~0.99), 尤其是使用 10 年或更长时间。相比之下, 绝经后 5 年或以上开始 MHT 者阿尔茨海默病风险并未降低^[23]。

3 绝经激素治疗的肿瘤风险

3.1 乳腺癌

WHI 是迄今为止最大型的 MHT 随机对照试验, 分别纳入了 16 067 名未切除子宫的绝经后女性和 10 739 名切除子宫的绝经后女性, 年龄为 50~79 岁。未切除子宫组女性使用结合雌激素加醋酸甲羟孕酮联合治疗, 经过平均 5.2 年的随访后, 乳腺癌风险增加 ($HR = 1.26$, 95% CI: 1.00~1.59), 绝对风险为每万人年增加 8 例^[24]。切除子宫组女性单用结合雌激素治疗, 经过平均 6.8 年的随访后, 乳腺癌风险降低 ($HR = 0.77$, 95% CI: 0.59~1.01)^[25]。MHT 导致的乳腺癌绝对风险增加, 主要与雌激素治

疗中添加孕激素有关，并与孕激素种类及应用持续时间有关。但也有文献报道，全身性 MHT 无论是否使用孕激素，乳腺癌风险均增加，但雌孕激素联合治疗的乳腺癌风险高于单纯雌激素治疗^[26]。与合成孕激素相比，微粒化黄体酮或地屈孕酮导致乳腺癌的风险可能更低。法国 E3N 队列研究报告雌激素与微粉化黄体酮或地屈孕酮联合治疗 5 年内不增加乳腺癌风险 ($RR = 0.9$, 95% CI: 0.7~1.2)，而合成孕激素与乳腺癌风险增加显著相关 ($RR = 1.4$, 95% CI: 1.2~1.7)。该队列的近期随访结果显示，随着 MHT 时间的延长（超过 5 年，平均 8.7 年），即使使用微粉化孕酮也会增加乳腺癌风险 ($RR = 1.31$, 95% CI: 1.15~1.48)，而合成孕激素的乳腺癌风险更高 ($RR = 2.02$, 95% CI: 1.86~2.26)^[27]。替勃龙 (tibolone) 是一种人工合成的类固醇，经口服吸收后可产生雌、孕激素活性和弱的雄激素活性。随机对照试验的 Meta 分析结果显示，对于无乳腺癌病史的女性使用替勃龙不增加乳腺癌风险 ($OR = 0.52$, 95% CI: 0.21~1.25)，但对于乳腺癌幸存者，使用替勃龙会增加其复发风险 ($OR = 1.5$, 95% CI: 1.21~1.85)^[28]。

3.2 生殖系统肿瘤

3.2.1 子宫内膜癌

对于子宫未切除的绝经后女性，进行 MHT 时规范添加孕激素不额外增加子宫内膜癌风险。雌孕激素联合连续方案比序贯方案的子宫内膜癌风险更低，MHT 雌孕激素序贯方案中孕激素的使用时间不应短于 10~14 d^[29]。尽管微粉化孕酮对乳腺更安全，但常规剂量使用时对于子宫内膜的保护效率可能低于合成孕激素及地屈孕酮^[30]。

3.2.2 宫颈癌

大多数研究结果显示 MHT 与宫颈癌无显著相关性。但也有研究报道，接受 MHT 治疗的绝经后女性患宫颈鳞状细胞癌的风险显著降低，而腺癌的发病率却稍有增加^[31]。

3.2.3 卵巢癌

MHT 可能使卵巢癌发病风险略有增加，主要病理类型为卵巢浆液性癌和子宫内膜癌^[32]。一篇纳入 6 项研究、1521 例卵巢癌术后患者的 Meta 分析显示，卵巢癌幸存者接受 MHT 与未接受 MHT 治疗的肿瘤复发率无显著性差异 ($OR = 0.71$, 95% CI: 0.45~1.14)^[33]。

3.3 消化系统肿瘤

瑞典一项基于全国性的配对队列研究^[34]表明，

与 290 186 名应用 MHT 的女性和 870 165 名未应用的女性相比，MHT 不增加胆道癌风险；使用 MHT 者胆囊癌的风险明显降低 ($OR = 0.58$, 95% CI: 0.43~0.79)，但在调整了胆石症后，这种关联性消失 ($OR = 0.84$, 95% CI: 0.60~1.15)；MHT 使用者肝外胆管癌的 OR 值为 0.83 (95% CI: 0.61~1.15)，但 MHT 增加了胆石症的风险 ($OR = 6.95$, 95% CI: 6.64~7.28)，胆囊癌风险降低的原因可能为 MHT 使用者中因胆结石行胆囊切除术者增加。此外，该研究还发现，单纯雌激素治疗或雌孕激素联合治疗的胆囊疾病风险无显著差异。

观察性研究的 Meta 分析结果^[35]显示，MHT 与更低的原发性肝癌风险相关 ($RR = 0.60$, 95% CI: 0.37~0.96)。然而，由于研究数量有限且可能存在偏倚，应谨慎解释这些发现，结论尚需大样本研究加以验证。

4 小结

MHT 对于缓解绝经症状、防治 GSM、预防骨质疏松症的获益是肯定的，其对于绝经后女性的整体健康益处也是无可替代的。除此之外，MHT 还可使绝经后女性获得优化糖脂代谢和减低 CRC 风险的益处。为避免或减少 MHT 的潜在风险，临床医生应把握好以下几点：(1) 选择适宜的使用人群，严格把握适应证，排除禁忌证；(2) 优化雌激素给药途径；(3) 选择合适的孕激素种类和给药方案；(4) 在绝经后尽早启用（绝经 10 年内或 60 岁之前）。MHT 最适宜的人群为有绝经相关症状、无 MHT 禁忌证和心脑血管基础疾病的绝经过渡期及绝经后早期女性（包括早发性卵巢功能不全及早绝经女性），对于此类人群，应用 MHT 的获益远大于风险。经皮雌激素由于不存在肝脏的首过效应，与口服雌激素相比，其 VTE 风险与卒中风险均较低，安全性可能更好。天然孕激素或地屈孕酮对乳腺较安全，且血栓风险较低，但近年来也有研究发现，天然孕激素对子宫内膜的保护效应不及合成孕激素和地屈孕酮，如何平衡乳腺癌与子宫内膜癌风险可能成为今后该领域的研究热点之一。

作者贡献：谢梅青负责选题设计、论文审核；谢小倩负责查阅文献、撰写和修订论文。

利益冲突：无

参 考 文 献

- [1] Stute P, Wildt L, Neulen J. The impact of micronized progestrone on breast cancer risk: a systematic review [J]. *Climacteric*, 2018, 21: 111-122.
- [2] Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (3): CD002229.
- [3] 陈蓉, 郁琦, 徐克惠, 等. 中国14家医院妇科门诊40~60岁患者绝经相关特征的调查 [J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48: 723-727.
- [4] Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, et al. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis [J]. *Endocrine*, 2017, 55: 702-711.
- [5] Sarri G, Pedder H, Dias S, et al. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause [J]. *BJOG*, 2017, 124: 1514-1523.
- [6] Geiger PJ, Eisenlohr-Moul T, Gordon JL, et al. Effects of perimenopausal transdermal estradiol on self-reported sleep, independent of its effect on vasomotor symptom bother and depressive symptoms [J]. *Menopause*, 2019, 26: 1318-1323.
- [7] Zhang L, Ruan X, Cui Y, et al. Menopausal Symptoms and Associated Social and Environmental Factors in Midlife Chinese Women [J]. *Clin Interv Aging*, 2020, 15: 2195-2208.
- [8] Biehl C, Plotsker O, Mirkin S. A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause [J]. *Menopause*, 2019, 26: 431-453.
- [9] Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (8): CD001500.
- [10] Gandhi J, Chen A, Dagur G, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215: 704-711.
- [11] Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women [J]. *Endocrine reviews*, 2002, 23: 529-539.
- [12] Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial [J]. *JAMA*, 2003, 290: 1729-1738.
- [13] Ran SY, Yu Q, Chen Y, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis in Chinese women: a 5-year, double-blind, randomized, parallel placebo-controlled study [J]. *Climacteric*, 2017, 20: 391-396.
- [14] Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1: CD004143.
- [15] Botteri E, Støer NC, Sakshaug S, et al. Menopausal hormone therapy and colorectal cancer: a linkage between nationwide registries in Norway [J]. *BMJ Open*, 2017, 7: e17639.
- [16] Labadie JD, Harrison TA, Banbury B, et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Colorectal Cancer Risk by Molecularly Defined Subtypes and Tumor Location [J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2020, 4: a42.
- [17] Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, et al. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications [J]. *Endocr Rev*, 2017, 38: 173-188.
- [18] Javed AA, Mayhew AJ, Shea AK, et al. Association Between Hormone Therapy and Muscle Mass in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2: e1910154.
- [19] Venetkoski M, Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, et al. Increased cardiac and stroke death risk in the first year after discontinuation of postmenopausal hormone therapy [J]. *Menopause*, 2018, 25: 375-379.
- [20] Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 20631.
- [21] Rovinski D, Ramos RB, Fighera TM, et al. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Thrombosis Res*, 2018, 168: 83-95.
- [22] Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis [J]. *Climacteric*, 2018, 21:

- 341-345.
- [23] Shao H, Breitner JC, Whitmer RA, et al. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study [J]. *Neurology*, 2012, 79: 1846-1852.
- [24] 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.
- [25] 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: 1701-1712.
- [26] 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.
- [27] Gompel A, Plu-Bureau G. Progesterone, progestins and the breast in menopause treatment [J]. *Climacteric*, 2018, 21: 326-332.
- [28] Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (10): CD008536.
- [29] Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progestrone on the endometrium: a systematic review [J]. *Climacteric*, 2016, 19: 316-328.
- [30] Gompel A. Progesterone, progestins and the endometrium in perimenopause and in menopausal hormone therapy [J]. *Climacteric*, 2018, 21: 321-325.
- [31] Vargiu V, Amar ID, Rosati A, et al. Hormone replacement therapy and cervical cancer: a systematic review of the literature [J]. *Climacteric*, 2020; 1-8. doi: 10.1080/13697137.2020.1826426.
- [32] Beral V, Gaitskell K, Hermon C, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies [J]. *Lancet*, 2015, 385: 1835-1842.
- [33] Pergialiotis V, Pitsouni E, Prodromidou A, et al. Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis [J]. *Menopause*, 2016, 23: 335-342.
- [34] Kilander C, Lagergren J, Konings P, et al. Menopausal hormone therapy and biliary tract cancer: a population-based matched cohort study in Sweden [J]. *Acta Oncol*, 2019, 58: 290-295.
- [35] Zhong G, Liu Y, Chen N, et al. Reproductive factors, menopausal hormone therapies and primary liver cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies [J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 23: 126-138.

(收稿: 2021-01-29 录用: 2021-02-22)

(本文编辑: 李 娜)