

激素替代疗法治疗更年期综合征的研究进展

曾春燕^{1*}, 叶云^{1,2#} (1. 泸州医学院药学院, 四川 泸州 646000; 2. 泸州医学院附属医院药剂科, 四川 泸州 646000)

中图分类号 R984;R977.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)18-1696-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.18.23

摘要 目的:为激素替代疗法(HRT)治疗更年期综合征提供参考,解决妇科内分泌改变引发的更年期问题,提高更年期妇女生活质量。方法:就近年来更年期综合征的发病机制及HRT的临床进展进行综述。结果与结论:激素水平的改变是引起更年期综合征的主要原因,临床采用外源性雌孕激素替代补充治疗能够取得一定的治疗效果。同时需加强对妇产科及其他科室医护人员的HRT教育培训,增加媒体对大众绝经相关知识的宣传,提高人群的重视程度,并开展更多相关的临床药理学试验研究,为临床的实际操作提供更多有力的证据。

关键词 激素替代疗法;更年期;绝经;雌激素

每个女性在生命的进程中都会经历一个生理衰变的过渡期,其本质是女性卵巢功能逐渐衰退从而影响雌激素水平与原有生理状况的偏差,产生一系列以神经功能调节紊乱、内分泌紊乱、生理代谢功能障碍等为主的症状,称为更年期综合征。主要临床表现:阵发性潮热、月经紊乱、尿频、尿失禁、情绪改变、失眠多梦、心烦不宁、骨质疏松、皮肤干燥及生殖系统的改变。激素替代疗法(Hormone replacement therapy, HRT)是目前缓解更年期综合征最有效的治疗方法之一,它主要是通过补充外源激素替代原本机体激素分泌的不足,改善更年期妇女的生活质量(QOL),延缓衰老,提高神经认知,同时也是绝经后妇女保健不可缺失的有效措施^[1]。现将近几年HRT的研究进展综述如下,以为临床制订合理的治疗方案提供参考。

1 更年期综合征发病机制

1.1 内分泌学说

更年期是女性性成熟期向老化期转化的过渡点,目前学者们一般认为更年期的本质是卵巢-下丘脑-垂体系统发生老化,卵巢激素分泌功能下降,下丘脑-垂体功能亢进引起了雌二醇(E₂)下降后的促卵泡成熟激素(FSH)、促黄体生成素(LH)上升,引起体内内分泌系统平衡的改变。处于这个时期的妇女一时无法适应体内内分泌系统失去的平衡,从而引起与自主神经功能紊乱有关的不适应症状。黄薇等^[2]认为雌激素水平及代谢的异常是导致更年期妇女心理和生理不适的主要原因。罗跃嘉^[3]和他的团队通过系统回顾心理学、神经科学和内分泌学领域内的研究成果,认为更年期女性情绪的变化

是神经、内分泌、免疫三个系统之间相互影响及调控的关系。近年来研究证实,更年期妇女体内激素水平改变的同时能够导致中枢神经系统神经递质如去甲肾上腺素、肾上腺素、阿片肽等的活性发生变化^[4],导致促性腺激素释放激素分泌异常和血管舒缩不稳定,诱发一系列症状的产生。

1.2 细胞凋亡

细胞的凋亡对机体内雌激素浓度的环境有着一定依赖性,所以更年期妇女体内激素水平的改变与细胞的凋亡有着密切的关系,因为处于这一生理阶段的卵巢颗粒细胞的凋亡是受Bcl-2、Bax基因调控的^[5],卵巢颗粒细胞的凋亡会导致卵泡发育的停止。更年期综合征便是由这种颗粒细胞的凋亡产生的雌激素减少导致促性腺激素受体的减少引起的。相关研究结果提示,不同浓度的雌激素对细胞凋亡有着不同的影响,高浓度的雌激素水平可以降低细胞的增殖反应能力,而生理水平的雌激素则可以保护细胞免于凋亡,而孕激素能够促进Bax基因的表达对细胞的凋亡起调控作用。

1.3 自由基

目前越来越多的学者从基础研究中开始关注自由基在细胞损伤中的作用,自由基的产生和清除是随机体的生理代谢呈现动态平衡,这个平衡一旦被破坏,则可诱发一系列导致细胞损伤的反应。这也是英国学者Harman提出自由基含量与衰老有着密切的关系。有试验证明更年期血清中脂质过氧化物的存在量高,超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性都有显著降低。这些都体现了围绝经期内分泌的改变,相关器

况严重者,采取相应的急救措施。注射完后留院观察30 min,未出现急性ADR方可离开。

参考文献

[1] 胡仙林.人狂犬病免疫球蛋白注射后反应16例分析[J].浙江预防医学,2009,21(3):29.

* 硕士研究生。研究方向:临床药物抗肿瘤药物方向。E-mail:450268828@qq.com

通信作者:主任药师,教授,硕士研究生导师。研究方向:临床药物抗肿瘤药物方向。电话:0830-3161611。E-mail:yeyun8622@163.com

[2] 邱银玲,王培英,臧永运.人狂犬病免疫球蛋白注射发生血管迷走神经反射的处理体会[J].医学信息,2011,24(3):1418.

[3] 李朝宏,柯昌显.注射狂犬病人免疫球蛋白致过敏性休克1例[J].中国医药前沿,2013,8(4):69.

[4] 喻红玲,杨玉蓉.接种狂犬病人免疫球蛋白致过敏性休克1例[J].公共卫生与预防医学,2008,19(4):43.

[5] 彭文彬.肌注加伤口封闭抗狂犬病免疫球蛋白引起血尿1例[J].江苏预防医学,2008,19(1):53.

(收稿日期:2013-10-19 修回日期:2013-11-20)

官功能的衰退,出现了自由基清除酶类活性降低,体内激素的存在和浓度的多少对自由基的清除酶活性有着重要的影响。更年期女性卵巢功能的衰老,激素水平紊乱,增大了脂质的过氧化作用,自由基清除酶活性受到影响,体内自由基水平出现紊乱,从而引起更年期综合征的发生^[6]。

1.4 血管舒缩因子

主要的血管舒缩因子有内皮素、一氧化氮和降钙素基因相关肽。内皮素是一个具有很强大而持久的缩血管平滑肌的多肽,它对下丘脑-垂体-卵巢轴能够起到一定的调节作用。一氧化氮在体内的作用是使血管舒张、平滑肌松弛、增加腺体的分泌。有研究发现它的产生效应与性别有关,在雌激素水平高的环境下它的合成与释放有所增加,所以在更年期综合征女性体内雌激素水平降低的同时伴随着一氧化氮的降低^[7]。

1.5 神经递质

资料证实,更年期综合征精神症状发生机制与性激素和多种神经多肽及神经递质之间复杂的相互作用有关。更年期女性在绝经期间卵巢功能衰退,体内激素水平紊乱,引起多种神经递质如鸦片肽的活性降低,导致其对去甲肾上腺素的进展性抑制作用减弱而引起更年期潮热症状的发生。更年期综合征的发生与体内吲哚类物质存在水平有关,激素水平的变化、精神症状、植物神经症状均与神经递质的代谢改变有相关性^[8]。

2 更年期综合征的主要症状

2.1 月经紊乱

更年期时会出现卵巢内卵泡数目的减少和卵泡对垂体促性腺激素敏感性的降低,导致卵泡不能发育为成熟的卵泡进行排卵,无排卵月经周期增加。表现为周期延长长期缩短,月经稀发,经量逐渐减少直至绝经;也有经量增多,甚至有大出血的发生,周期不规则。

2.2 自主神经紊乱

自主神经因其分布较为广泛,其功能的紊乱能引起较为复杂的全身性特征,也是更年期综合征最为常见最为明显感受的症状,如心慌、胸闷、畏寒、潮热、易怒、忧郁、焦虑、失眠、多疑、情绪低落等外周血管舒张及收缩功能障碍。

2.3 心血管系统症状

更年期血管舒缩功能不稳定,血压主要以收缩压升高为主且波动明显,并伴有潮热、心悸不适应感,同时伴有阵发性心动过速或心动过缓、动脉粥样硬化和冠心病的发生^[9]。

2.4 生殖系统的改变

受雌激素影响,绝经后因雌激素减少更年期妇女外生殖器开始萎缩,出现尿频、尿急、尿失禁甚至耻骨上区疼痛等症状。HRT是防止生殖、泌尿道萎缩症状的首选,用雌激素软膏经阴道给药效果显著且快速^[10]。

2.5 骨质疏松

随着年龄增长绝经后,我们发现脊椎变形伴有身体变矮或驼背的情况,骨质明显变得疏松并逐渐脆弱,跌倒或受伤时极易发生骨折,这均与雌激素的缺乏有关^[11]。

2.6 其他

皮肤干燥、弹性消失、少数唇毛及下颏毛增多、声音低沉、水肿、体质量增加,均与雌激素水平的降低、雄激素相对增多等内分泌失调有关。

3 HRT治疗更年期综合征

3.1 历史背景

20世纪40年代,HRT在美国开始用于治疗更年期综合

征。起初人们治疗更年期综合征是使用雌激素替代(ERT),到20世纪末在欧美国家中年妇女中使用率很高,但与此同时美国有8个地区发现子宫内膜癌的发生率增加了4.5~13.9倍^[12]。我国应用HRT治疗更年期综合征始于20世纪90年代。随着HRT使用的患者增加,对HRT的研究了解也越来越深入,通过对雌激素受体的研究发现HRT具有一定的免疫调节作用^[13-14];同时发现雌激素受体广泛分布于全身各组织器官,所以更年期症状是全身性的。缓解更年期综合征最有效的方法是HRT^[15],比如有效治疗潮热^[16]等血管舒缩功能异常、阴道萎缩症状,还能有效降低骨转换指标以保护骨骼^[17-18]。

3.2 常用的激素类药物

常用激素类药物主要有雌二醇、雌二醇+孕激素等。虽然长期使用HRT可导致生殖系统增殖、水钠潴留、增加心血管疾病危险性^[19]等不良反应,但HRT治疗更年期综合征可明显改善更年期症状。其症状缓解效果明显迅速,还具有起效快、成功率高等优势,仍作为临床治疗更年期综合征的首选药。

3.3 给药途径

3.3.1 口服给药。口服给药因其给药方便、经济、安全、患者依从性好而成为临床上最为常见的给药方式。但口服给药受多种因素的影响,激素的血药浓度水平也影响到性激素结合蛋白的浓度。同时激素药物通过口服对胃肠道的刺激很大,胃肠道反应明显,所以激素类药物口服给药有一定的局限性。

3.3.2 非肠道给药。主要包括经皮肤使用(皮贴、皮埋及涂抹霜剂或凝胶)和经阴道使用(霜、片、栓、硅胶环)。其优点为可用天然雌、孕激素,无肝肠循环,药物可直接进入循环系统。经皮贴剂给药可使药物缓慢释放进入血液循环,使患者体内血药浓度呈现稳定的状态。皮肤霜剂及阴道霜剂均较难控制用药剂量,且易污染衣物和受接触面积的影响。阴道环可控制药物剂量及使用时间,欧洲已用于临床,依从性良好。

3.4 HRT治疗原则

激素治疗是妇产科治疗更年期综合征常用的一种医疗手段,它的发展既曲折又充满争议。妇女健康研究(WHI)通过对雌孕激素对绝经后健康妇女利弊的分析和讨论,肯定了HRT的可靠性和临床意义^[20],它的使用须根据国际国内的使用建议^[21-22]。HRT用于治疗更年期症状和体征有利于提高更年期妇女的生命质量,临床使用HRT药物时要应用和掌握好HRT的治疗原则^[23]。临床使用HRT的基本原则是:熟练掌握HRT适应证,把握好HRT的应用时机、禁忌证和慎用情况;低剂量、个体化(依据不同个体选择最小有效剂量和给药途径)、规范化、系统化;不能滥用,也不必禁用,权衡利弊而行;与其他健康措施联合使用、治疗的益处和风险权衡考虑,使用剂量和方案^[24]须定期评估。

3.5 个体化治疗注意事项

3.5.1 更年期妇女使用HRT前检查:常规妇科检查、血脂、肝功、肾功、血糖及凝血指标。

3.5.2 观察HRT的疗效:包括主诉更年期症状的改善情况,骨密度、体内激素含量的测定。

3.5.3 HRT的安全性及年龄的相关性:小于60岁的患者使用HRT治疗安全性高^[25]。就大多数妇女而言,在围绝经期初期且有明确用药指征的情况下使用HRT的潜在益处更多、风险更小^[26-27]。

3.6 治疗方案的选择

对需要进行激素替代治疗的妇女,要使用个体化给药方案,即根据其自身生理情况、绝经时期、有无子宫,采用不同的给药方案(给药药物、给药周期、给药方式、给药剂量)。

4 结语

HRT的临床使用技术虽然已比较成熟,但并没有达到完善的程度,还需要更多、更充分的基础研究数据和临床证据,才能在正确的指导下使用HRT,减少HRT在临床使用过程中的弊端,使更年期妇女获益。目前HRT的使用最需要以下几点循证医学证据。

(1)HRT治疗更年期综合征的过程中,在预防骨折、心血管疾病和神经系统的保护作用方面绝经初期使用HRT的疗效优于绝经晚期或绝经后多年开始HRT的妇女。目前需对HRT进行更为长期的临床研究以获得充分的临床研究数据,确定HRT治疗“窗口期”。

(2)探索以最小的副作用,对更年期均有治疗效果,且对各系统均有保护作用的最佳有效剂量。

(3)在最初单一使用雌激素发现弊端并加入孕激素的使用后发现,乳腺癌的发生率有所降低,对心血管还有一定的保护作用。孕激素种类繁多,需进一步充分的临床试验数据支持。

(4)探索非激素类药物,以用于治疗具有激素禁忌证又不愿使用激素的患者或不耐受激素而更年期症状明显不得不缓解的更年期综合征患者。

目前在我国信息量高速传播的社会,最严峻的问题在于患者在网对大量非专业信息的收集,导致对医护工作人员的误导,对医师的治疗原则不信任,药物副作用的夸大其词。患者持有极度恐慌的情绪,难以遵从医嘱,药物疗效也达不到相应治疗目的。与此同时,医护工作者对HRT的认识还不算完善和全面,需加强对妇产科及其他科室医护人员的HRT教育培训,增加媒体对大众绝经相关知识的宣传,提高人群的重视程度;展开更多相关的临床药理学试验研究,为临床的实际操作提供更多有力的证据,目的是解决妇科内分泌改变引发的更年期问题,提高更年期妇女生活质量。总之,HRT的发展还有许多未知的领域等着我们去探究,还需要医务工作者在临床实践及药理学研究中不断前进探索。

参考文献

[1] Holloway D. An overview of the menopause: assessment and management[J]. *Nurs Stand*, 2011, 25(30):47.

[2] 黄薇,郭春. 雌激素在围绝经和绝经后妇女的应用[J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26(9):647.

[3] 陈春萍,程大志,罗跃嘉. 雌激素对情绪的影响:心理、神经、内分泌研究[J]. *中国科学:生命科学*, 2011, 41(11):1 049.

[4] 陈巾,陈健,何国欢,等. 更年期女性抑郁症与心血管疾病[J]. *中国城乡企业卫生*, 2011(5):52.

[5] 李颖,王瑚. 雌、孕激素对人卵巢癌细胞增殖及凋亡的影响[J]. *辽宁医学院学报*, 2010, 31(1):16.

[6] 王亚凡,封纪珍. 围绝经期综合症的治疗进展[J]. *河北医药*, 2010, 1(3):223.

[7] 魏占荣. 围绝经期综合症发病机理及药物治疗的研究进展[J]. *中国初级卫生保健*, 2009, 7(1):36.

[8] Reman HU, Masson EA. Neuroendocrinology of female aging[J]. *Gene Med*, 2005, 2(1):41.

[9] Compel A, Rozenberg S, Barlow DH, et al. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy[J]. *Maturitas*, 2008, 61(3):227.

[10] Michael DV, Thomas RG, Felicia C, et al. The effect of hormone replacement on the biomechanical properties of the uterosacrol and round ligaments in the monkey mode [J]. *J Am J Obstetr Gynecol*, 2005, 192(5):1 741.

[11] Yoldemir T, Erenus M, Durmusoglu F. The impact of serum FSH and estradiol on postmenopausal osteoporosis related to time since menopause[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(11):884.

[12] DeLancey JO, Trowbridge ER, Miller JM, et al. Stress urinary incontinence: relative importance of urethral support and urethral closure pressure[J]. *J Urol*, 2008, 179(6):2 286.

[13] Xia X, Zhang SF, Liu R Z, et al. Effect of oral transdermal estrogen replacement therapy on perimenopausal symptoms and estrogen receptor expression of the surgical menopausal women[J]. *J Reprod Med*, 2009, 18(2):101.

[14] Zhang J, Chen X, Zhang S. Effects of transdermal estrogen therapy on expressions of estrogen receptors and T-lymphocyte apoptosis in surgically menopausal women [J]. *Cell Mol Immunol*, 2009, 6(4):277.

[15] North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society[J]. *Menopause*, 2010, 17(2):242.

[16] Ettinger B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy[J]. *Maturitas*, 2007, 57(1):81.

[17] Bachmann GA, Schaefer M, Uddin A, et al. Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 110(4):771.

[18] Banks E, Beral V, Reeves G, et al. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women[J]. *JAMA*, 2004, 291(18):2 212.

[19] Bolego C, Rossoni G, Fadini GP, et al. Selective estrogen receptoralpha agonist provides widespread heart and vascular protection with enhanced endothelial progenitor cell mobilization in the absence of uterotrophic action[J]. *FASEB J*, 2010, 24(7):2 262.

[20] Writing Group for the WHI Investigators. 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.

[21] Van deWeijer PH, Mattsson LA, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy[J]. *Maturitas*, 2007, 56(3):231.

[22] Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, et al. North Amer-

大环内酯类药物的非抗菌作用研究进展

杨 华*(解放军第89医院,山东潍坊 261021)

中图分类号 R978.1*5;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)18-1699-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.18.24

摘要 目的:为大环内酯类药物的非抗菌应用提供参考。方法:对近年来国内外有关大环内酯类药物非抗菌作用的研究文献进行检索、分析和归纳。结果:在慢性炎症性呼吸道疾病治疗方面,大环内酯类药物除抗菌作用外,其抗炎和免疫调节作用凸显。结论:长期使用低剂量大环内酯类药物副作用小,研发具有抗炎和免疫调节活性而不具抗菌活性的药物,具有更加乐观的应用前景。
关键词 大环内酯类;非抗菌作用;气道炎症

大环内酯类药物(MA)是一类分子结构中具有12-16碳内酯环的抗菌药物的总称,通过阻断50s核糖体中肽酰转移酶的活性来抑制细菌蛋白质合成,属于快速抑菌剂。抗菌谱主要为革兰阳性菌、厌氧菌、部分革兰阴性菌及非典型病原体。近年来的研究发现,MA在治疗呼吸系统非感染性疾病方面的应用日趋广泛,其中抗炎活性及免疫调节作用较强的药物有红霉素(EM)、罗红霉素(RTM)、克拉霉素(CAM)、阿奇霉素(AZM)等。本文就MA在呼吸系统疾病中的非抗菌作用作一综述。

1 对哮喘的作用

哮喘是一种以气道高反应性(AHR)和慢性气道炎症为特征的变态反应性疾病,炎性介质和炎症细胞浸润在哮喘的发病中起着重要作用,主要有T淋巴细胞、嗜酸性粒细胞(EOS)、中性粒细胞(PMN)、肥大细胞、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、内皮素1(ET-1)、白三烯(LT)、白细胞介素(IL)等。

哮喘的发生、发展与Th1/Th2免疫应答失衡有密切关系。当Th2细胞受到刺激处于过度亢进反应状态时可以分泌包括IL-4在内的多种细胞因子,IL-4可以促进B细胞合成特异性IgE,当IgE与肥大细胞表面受体结合后,可诱导细胞释放大量的炎性反应介质^[1]。研究^[2]发现,哮喘患儿连续口服EM 10 mg/(kg·d)1个月,其外周血Th1、Th1/Th2显著升高,Th2显著降低,说明EM对Th1/Th2偏移状态有逆转作用。Lin SJ等^[3]发现,哮喘患者IL-5增高,而AZM能抑制Th2细胞产生IL-5。机体还存在一种新型的CD4效应T细胞——Th17细胞亚群,具有与Th1、Th2细胞不同的独立分化和发育调节机制,能够特异性产生IL-17A效应因子。IL-17诱导人类支气管成纤维细胞表达IL-8、IL-6、IL-11和趋化因子配体1/生长调节癌基因 α

(CXCL1/Gro- α)。其中IL-8和CXCL1是有效的中性粒细胞趋化因子,在PMN分化发育中发挥着重要作用,因此哮喘患者肺内IL-17的表达使肺内PMN活化和募集增加。小剂量依托红霉素3~5 mg/(kg·d)可抑制哮喘患儿诱导痰的PMN及血清IL-8、IL-17表达,明显改善以PMN为主的气道炎症^[4]。

EOS凋亡不足在哮喘气道炎症中起重要作用,是哮喘治疗干预中的主要靶点之一。哮喘患者外周血、痰、支气管肺泡灌洗液(BALF)及气道活检组织中EOS数量均明显升高。哮喘发作时EOS凋亡减少,且与哮喘严重程度呈负相关^[5]。动物实验发现^[6],MA可协同糖皮质激素上调哮喘大鼠肺组织的BALF中EOS凋亡相关蛋白cleaved caspase-9、Bak的表达,促进EOS凋亡,从而发挥抗炎作用。

AHR是气道对各种刺激因子出现过强或过早的收缩反应,气道平滑肌收缩引起气道过度狭窄和阻力增加,是哮喘重要的病理生理特征,气道炎症是其重要机制。TNF- α 是重要的炎性介质和细胞因子的启动因子,是气道强有力的刺激剂,可通过内皮细胞表面的黏附因子表达上调招募淋巴细胞、诱导细胞因子和炎症因子合成增加。哮喘患者BALF、肺组织中TNF- α 含量增加,TNF- α 抗体可以减轻气道高反应性和哮喘症状^[1]。动物实验表明,MA可以降低卵清蛋白诱导的哮喘模型小鼠BALF中IgE、IL-4、IL-5、IL-13、趋化因子CXCL2、单核细胞趋化蛋白2(CCL2)的浓度,抑制杯状细胞增生,抑制丝裂原活化蛋白(MAP)激酶和NF- κ B活化,有效控制气道高反应性和气道炎症^[7-8]。

EM还兴奋肾上腺皮质,降低茶碱清除率和气道高反应性,舒张支气管平滑肌,刺激类固醇分泌,延迟类固醇排泄,协

ican Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society[J]. *Menopause*, 2008, 15(4):584.

[23] Woodis CB. Hormone therapy for the management of menopausal symptoms: pharmacotherapy update[J]. *Pharm Pract*, 2010, 23(6):540.

[24] Yue Y, Hu L, Tian QJ, et al. Effects of long-term, low-dose sex hormone replacement therapy on hippocampus and cognition of postmenopausal women of different ap-

oE genotypes[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(8):1129.

[25] Pines A, Sturdee DW, Birkuser M. More data on hormone therapy and coronary heart disease: comments on recent publications from the WHI and nurses health study[J]. *Climacteric*, 2006, 9(2):75.

[26] ACOG Task Force on Hormone Therapy. Executive Summary[J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 104(4):118.

[27] Tan D, Darmase tiawan S, Haines CJ, et al. Guidelines for hormone replacement therapy of Asian women during the menopausal transition and there after[J]. *Maturitas*, 2006, 9(2):146.

*副主任医师,硕士。研究方向:呼吸内科。电话:0536-8439136。E-mail: wf89yh@163.com

(收稿日期:2013-12-08 修回日期:2014-02-26)