【应用评价】 ·综 述·

雌激素在人工周期疗法中的应用

王哲蔚，邵敬於*
（同济大学附属第一妇婴保健院妇科，上海 200040）

摘要：雌激素是维护女性健康和生育的重要的性激素，并和孕激素一起形成月经周期，女性在某些特殊情况下需要补充雌激素。人工周期疗法（ACT）通过雌激素或雌孕激素联合治疗建立人工月经周期，但对 ACT 中的雌激素合理应用，目前尚存争议。本文综述各类雌激素在 ACT 中的应用及其风险。

关键词：雌激素；人工周期疗法（ACT）；生殖健康
中图分类号：R711；R984 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2018）07-0496-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.07.013

Application of estrogen in artificial menstruation cycle treatment

WANG Zhe-wei, SHAO Jing-yu*
（*Department of Gynecologic, First Maternity and Infant Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200040 ,China*）

Abstract: Estrogen is an important female hormone for the maintenance of women health and formatting menstruation cycle with progestin. Women need estrogen supplement in certain exceptional circumstances. However, there is some disagreement in the estrogen application of artificial cyclic treatment（ACT）. This article introduces the estrogen application in ACT and its risk.

Key words: estrogen; artificial cyclic treatment（ACT）; reproductive health

月经是女性性激素周期变化的外部表现，也是女性健康的标志之一。女性体内周期性分泌性激素以维持正常内分泌和生育功能。性激素可用于治疗月经失调、围绝经期综合征等妇科疾病。人工周期疗法（ACT）即通过雌激素或雌孕激素联合的替代疗法，建立人工月经周期，通过使用性激素类药物作用于子宫内膜产生撤药性出血，与正常月经类似，旨在维护女性健康，并有助于孕育。由于个体差异的存在，临床采取 ACT 的用药时间、性激素种类和用药顺序具有一定的灵活性。熟悉并掌握 ACT 是妇产科临床的重要基本技能。本文重点讨论雌激素在 ACT 中的应用及其风险。

收稿日期：2018-01-31；**修回日期：**2018-05-21
作者简介：王哲蔚，副主任医师，研究方向：妇科内分泌。
通信作者：邵敬於，教授，硕士生导师，研究方向：妇科内分泌。

1 雌激素的临床意义

雌激素是女性体内重要的性激素，其中雌二醇（E_2）生物活性最强，是育龄期女性体内主要的雌激素，雌酮（E_1）活性仅相当于 E_2 的 30% ～ 50%，雌三醇（E_3）是 E_1 和 E_2 的最终代谢产物，活性相当于 E_1 的 10%，卵巢分泌的 E_2 占育龄期妇女 E_2 总量的 95%，其余由外周组织转化而来。E_1 与 E_2 在体内相互转化，维持体内动态平衡。E_1 为绝经后女性体内主要的雌激素，其代谢产物具有较强的致癌性。雌四醇（E_4）仅短暂存在于胚胎期。

雌激素在肝脏代谢，天然雌激素制剂对肝脏影响小。雌激素与靶器官细胞上雌激素受体（ER）结合后发挥作用，ER 包括 ER α 和 ER β 两种亚型，ER 亚型的组织分布以及各亚型的生理学功能具有特异性[[1-2]]。ER α 主要分布在生殖器官、乳腺、子宫和

卵巢；ER β 主要分布在非生殖系统[3]。生殖泌尿系统和乳腺是雌激素最主要的靶向器官。除此之外，人体有许多器官和组织亦是雌激素的靶器官，例如大脑、心血管系统和骨骼等，雌激素可促进脑内 5-羟色胺的合成[4]，并能提高认知功能[5-6]，雌激素水平低下是老年女性发生阿尔茨海默病的危险因素[7]；雌激素对于心血管系统具有稳定血压的作用[8]，并可使冠状动脉舒张[9-10]，适量雌激素可维持纤溶因子和凝血因子之间的动态平衡，可降低心血管疾病的发生率[11]；雌激素可直接作用于骨细胞，或通过调节免疫细胞以及细胞因子，促进骨形成[12-13]。总之，雌激素对维持女性健康很重要，E_2 可维持各组织细胞正常的新陈代谢，女性 E_2 水平过低易出现围绝经期症状、生殖器官萎缩和各种老年性疾病。

2　雌激素制剂在 ACT 中的应用

ACT 中的雌激素制剂应用原则为：有效、安全和不良反应小。首先为减少对肝脏的不良反应，宜选择使用天然雌激素制剂，药源困难时可选择使用合成雌激素制剂；其次，考虑到药物的致癌性，尽量不用含雌酮为主的雌激素，如含有妊马雌酮的马结合雌激素；再者，雌激素剂量方面宜用最低有效剂量[16]。目前国内雌激素制剂大多为国外进口药品，针对我国女性身高、体质量平均水平制定的适合国内女性的雌激素制剂及其最低有效剂量尚有待进一步研究。

国内目前市售雌激素制剂分为天然及合成两大类。天然雌激素如 17β- 雌二醇（商品名：诺坤复）、戊酸雌二醇（商品名：补佳乐）或结合雌激素（商品名：倍美力），合成雌激素如炔雌醇和尼尔雌醇。给药途径包括口服、经皮和经阴道给药等。药物摄入体内后，均可转化为 E_2、E_1 或 E_3。临床给药方案依据性腺部位或给药间隔时间以及性激素种类等分为不同的治疗方案，所用药物也有各自的推荐用法和剂量。

2.1　给药方案按性腺轴部位分类

根据性腺轴异常的发生部位，治疗方案分为以下 3 种：卵巢水平周期疗法，是最为普遍的雌孕激素周期疗法；垂体水平促性腺激素周期疗法，应用人绝经促性腺激素 (HMG)- 人绒毛膜促腺激素 (HCG) 疗法（代替自然的促卵泡生成素和促黄体素）诱发排卵和月经，该疗法始于 1953 年，目前已为临床常用的促排卵周期疗法，虽有技术难度，但临床效果佳，缺点是常并发卵巢过度刺激征和多胎妊娠；下丘脑水平周期疗法，通过脉冲式分泌促性腺激素释放激素 (GnRh)，促使垂体释放促卵泡生成素和促黄体素，该法需使用注射泵，临床普及受限，但相比于垂体水平促性腺激素周期疗法，下丘脑水平周期疗法治疗后患者卵巢过度刺激征和多胎妊娠发生率较低。

2.2　给药方案按用药时间长短分类

按用药时间长短分，治疗方案有季周期疗法、月周期疗法和旬周期疗法。3 种疗法中，月周期疗法最常用，旬周期疗法一般只用于催经，而季周期疗法因其费用低，更适合用于需要接受长期 ACT 的患者。

季周期法针对需长期使用激素替代疗法的患者，可选择使用长效雌激素制剂如尼尔雌醇。绝经后女性使用激素替代疗法可选择口服尼尔雌醇 5 mg/ 月或 2 mg/ 半月，连用 3 个月，无论停药或继续用药，需在第 4 个月初服用甲地孕酮 5 mg/d，连用 10 ～ 14 d；也可选择另一种激素替代疗法：分别含雌激素和雌孕激素的两种药物治疗，初始给予含戊酸雌二醇的药片 2 mg/d，持续给药 70 d，之后在此基础上联合醋酸甲羟孕酮 20 mg/d（即口服含雌孕激素的药片），持续 14 d[14]。

月周期疗法是模拟正常月经周期中雌、孕激素分泌的序贯给药方法，即从月经第 5 d 起，每天给予 17β- 雌二醇或戊酸雌二醇 1 ～ 2 mg，连用 21 d，最后 5 ～ 10 d 加服醋酸甲羟孕酮或甲地孕酮，停药 3 ～ 7 d 月经来潮。邵敬於等[15] 选用国产尼尔雌醇联合甲地孕酮治疗闭经，患者于月经周期第 5 d 服用尼尔雌醇 2 mg，2 周后重复一次，每次 2 mg，3 周

后加服甲地孕酮 5 mg/d，连用 5 d，停药后撤退性出血，待月经周期第 5 d 继续重复该疗法。结果显示，患者治疗后可恢复正常月经周期。该方法简单方便，不良反应少，经济实用，尤适用于长期用药者，如 Turner 综合征者。

旬周期疗法目的是使闭经患者子宫内膜按期脱落，并且防止其过度增生，适用于月经稀发或闭经者。个别患者治疗后出现月经未来潮而自然得孕，可能因为使用性激素后发生正反馈而自发排卵。可选用戊酸雌二醇 2 mg/d（或 17β- 雌二醇 2 mg/d）+ 醋酸甲地孕酮 8 ～ 10 mg/d 或甲地孕酮 5 mg/d，连用 10 ～ 15 d。

2.3 给药方案按性激素种类分类

2.3.1 雌激素周期疗法

雌激素周期疗法适用于 Turner 综合征、Kallman 综合征，低促性腺激素性性腺功能减退等原发性闭经患者。用于年满 13 周岁尚无第二性征发育者，临床上常选用天然雌激素如戊酸雌二醇或 17β- 雌二醇（0.3 ～ 0.5 mg/d），连续不间断使用，旨在发育生殖器官和第二性征，且不会加速骨骺闭合，至患者骨龄达 12 周岁后，剂量增至 1 mg/d 连续治疗半年，促使子宫充分发育后可改为雌孕激素周期疗法。此外，因子宫肌瘤和子宫肌腺症等良性疾病切除子宫并需要补充性激素的患者，也可采用单用雌激素疗法，即口服戊酸雌二醇 1 ～ 2 mg/d 或结合雌激素 0.3 ～ 0.625 mg/d，连续不间断，治疗至正常绝经期。

2.3.2 雌孕激素序贯周期疗法

雌孕激素序贯周期疗法常选用戊酸雌二醇或 17β- 雌二醇 1 ～ 2 mg/d，从月经周期的第 5 d 起，连用 21 d，后 5 ～ 10 d 加用醋酸甲地孕酮 10 mg/d，停药后 3 ～ 7 d 月经来潮，3 个月为 1 个疗程，如月经量较多可用炔诺酮 5 mg 代替醋酸甲地孕酮，以减少月经量。对于子宫肌瘤、子宫内膜异位症患者应慎用雌激素治疗，可选择较低剂量的雌激素，如戊酸雌二醇 1 mg/d 或结合雌激素 0.3 mg/d。有研究提出雌激素阈值假说[16]，认为人体内各组织对雌激素的敏感性不同，其中骨及钙代谢对其较敏感，而多数子宫内膜异位症病灶的敏感性则较低，体内 E_2 水平维持 110.1 ～ 165.2 pmol/L 时，多数子宫内膜异位症病灶不受影响，水平很低时（＜ 73.4 pmol/L），绝大多数子宫内膜异位症病灶可发生退化。提示，对这类患者，低剂量雌激素治疗即能维护健康，也不会导致原疾病加重。如微粒型 E_2 一日 1 mg，即能预防骨质疏松等低雌激素疾病，也可防止疾病进展。

低剂量雌孕激素序贯周期疗法也适用于下丘脑垂体功能不足的闭经。例如先用戊酸雌二醇 0.5 mg/d 共 21 d，后 5 ～ 10 d 加用黄体酮。大剂量雌孕激素序贯周期疗法适用子宫发育不良者在接受辅助生殖技术前的内膜准备。如先用戊酸雌二醇 4 ～ 8 mg/d 或炔雌醇 30 ～ 50 μg/d 共 21 d，后 5 ～ 10 d 加黄体酮，连续至少 3 个周期，使子宫充分发育，待经前内膜厚度达到 8 mm 后再接受辅助生殖技术。

雌孕激素联合周期疗法适用于以下情况：子宫内膜增厚；合并子宫内膜异位症或肌腺症；不希望月经来潮；避孕等几类需接受周期疗法的患者。对不希望月经来潮者，采用低剂量雌激素，如戊酸雌二醇 0.5 mg/d 口服，同时加服醋酸甲地孕酮 2 ～ 4 mg/d，一日 1 次；对希望月经来潮者，可从月经的第 3 ～ 5 d 起，口服避孕药（内含炔雌醇 20 ～ 30 μg 和孕激素）连续 21 d，停药 3 ～ 7 d 后有撤退性出血。

ACT 对女性内分泌和生育均有重要作用，如用于功能性子宫出血的治疗原则是：止血、调整周期和诱发排卵（有生育要求）。患者接受含雌孕激素的 ACT，在调整周期的同时，可使子宫内膜按时脱落，也可预防子宫内膜癌的发生。在辅助生殖技术实施前进行含大剂量雌激素的周期疗法，可促进子宫发育，改善子宫内膜容受性，提高受孕率。尤其适用于因遗传性疾病而导致的原发性闭经、生殖器官发育幼稚的患者。全身多个器官都是雌激素的靶器官，周期疗法可用于缓解围绝经期综合征、改善生活质量以及骨质疏松和萎缩性阴道炎等老年女性妇科疾病治疗。月经通常作为女性健康指标，因某些先天

性疾病引起原发性闭经以及卵巢早衰的患者，或多或少存在自卑的心理，ACT 有助于她们重获自信。

3　雌激素用于 ACT 的风险

3.1　致癌风险

三种雌激素中，E_1 被认为是子宫内膜癌的主要致癌因素，ACT 中规范应用孕激素治疗并不会增加子宫内膜癌的发生风险。另外，雌激素在体内的主要代谢产物包括非致癌性的 2- 羟基儿茶酚雌激素和致癌性的 4- 羟基儿茶酚雌激素 (4-OHE)[17]。研究发现，4-OHE 通过共价结合的方式与 DNA 结合，形成不稳定的加合物，引发脱嘌呤突变而诱发乳腺癌 [18]。然而，二十世纪七十年代以前的雌激素单用治疗时代，ACT 相关性乳腺癌风险并未引起关注；自二十世纪八十年代以来，女性（子宫未切除者）为保护子宫内膜而接受雌激素联合孕激素疗法后乳腺癌风险增加而逐渐受到重视。

单用雌激素是否增加乳腺癌发生的风险，Anderson 等 [19] 研究评估 10 739 例已切除子宫的绝经后女性单用结合雌激素治疗的疗效和安全性，中位随访 11.8 年，结果显示，与安慰剂组相比，单用雌激素治疗组乳腺癌风险降低。同样是单用雌激素，另一项针对百万女性的研究发现，单用雌激素可增加乳腺癌发生风险 [20]。因此，目前乳腺癌仍然是 ACT 的禁忌证。

关于采用雌孕激素联合周期疗法是否增加乳腺癌发生风险，法国著名研究 E3N 研究和芬兰的另一研究均发现，接受不同种类孕激素治疗，乳腺癌风险差异很大，采用天然黄体酮或地屈孕酮的配伍，乳腺癌的发生风险明显低于含其他合成孕激素的方案 [21-22]。

2013 年“绝经期激素治疗的全球共识声明”指出，ACT 相关性乳腺癌发生风险问题复杂，所增加的乳腺癌患病风险主要与雌激素应用时配伍的孕激素有关，并与治疗时间有关，源于 ACT 的乳腺癌发生风险很低，并且在停止用药后乳腺癌发生风险会下降 [23]。

在致癌风险方面，三种天然雌激素中，E_3 安全性最好。E_3 与 E_2 不同，E_3 与 E_2 受体竞争性结合后，在细胞核内时间较短，不引起细胞增殖，因此当前已把 E_3 列为无致癌作用的安全雌激素。尼尔雌醇属长效雌激素，主要在肝脏代谢。尼尔雌醇在肝脏丰富的药物代谢酶系统作用下依次转化为乙炔雌三醇和 E_3 并发挥药理作用。E_3 虽对子宫内膜作用较小，但仍有促进子宫内膜增生的风险，故应至少每 3 个月加用孕激素诱发撤药性出血。尽管单纯使用 E_3 时作用较弱，但加服维生素 D_3 及维生素 K_2，可增强药效 [24]。

3.2　血栓风险

雌激素可提高各种凝血因子的活性，同时对纤溶系统有影响。其对血凝的总体影响，研究结果不一致，但以促凝作用的报道居多。研究显示，ACT 可使静脉血栓栓塞危险增加 2 ～ 4 倍 [25]。其机制主要包括 [26]：凝血酶产生增加，抗凝血酶水平下降，蛋白 C 和蛋白 S 活性下降和活化蛋白 C 抵抗形成的高凝状态。ACT 增加绝经后女性发生静脉血栓栓塞的危险，其中以治疗第 1 年风险最大，且因雌孕激素的制剂、剂量、给药途径及疗程不同而有所差异。静脉血栓的发生与雌激素的剂量之间可能有一定的关系。对于存在血栓高危风险的女性，建议用经皮雌激素制剂。经皮雌激素制剂给药后首先进入体循环，进入肝脏的比例极小，可避免肝脏首过效应，生物利用度高，患者总需要的药量降低，对以三酰甘油增高为主的血脂异常或合并糖尿病、高血压的患者以及有血栓生成倾向的患者更安全。另外，经皮给药后，血浆 E_2 水平较 E_1 高，可使 E_2/E_1 水平恢复到绝经前水平。E_2 的贴片 / 凝胶制剂可经皮吸收单独适用于子宫切除的患者，也可加服孕激素（序贯或联合）用于子宫未切除的患者。

4　妇科恶性肿瘤患者术后含雌激素的 ACT

妇科恶性肿瘤患者术后 ACT 尚缺乏循证医学研究证据，应持慎重态度。卵巢上皮性癌术后接受 ACT 治疗，大部分患者的无进展生存期和总生存期

并不改变[27]。国内研究也显示，不论是早期还是晚期卵巢癌患者，上皮性卵巢癌术后行激素替代疗法（单雌激素或雌孕激素联合）均不增加卵巢癌的复发风险，也不影响卵巢癌患者的生存率[28]。但有少数专家认为，目前仍缺乏足够的证据证实其利弊。然而，对于能够彻底切除病灶的卵巢癌患者，ACT 可能改善患者的预后[29]。

子宫颈癌术后接受 ACT 时应注意，不同病理类型的子宫颈癌需区别对待。宫颈鳞癌术后接受 ACT 未影响无进展生存期和总生存期，同时可能减轻放疗后直肠、膀胱和阴道的不良反应，改善绝经相关症状。但对子宫颈腺癌手术后 ACT 目前尚缺乏相关研究，可参照子宫内膜癌的处理方法。

子宫内膜癌术后给予 ACT 相关临床报道中，大部分临床研究针对的是 1 期和 2 期的子宫内膜癌患者。研究显示，1 期和 2 期子宫内膜癌患者术后使用雌激素替代疗法，并不会显著增加肿瘤的复发风险，且可改善患者的生存质量[30]。研究认为，与使用高剂量雌激素相比，使用低剂量雌激素者生存率更佳[31]。但是否应加用孕激素，目前还有争议。

5 结语

由于雌激素的重要生理作用，含雌激素的 ACT 在妇产科中的应用十分广泛。针对不同人群、不同疾病，含雌激素的 ACT 的用药种类、剂量、顺序以及时间可以不同。同时，含雌激素的 ACT 也存在各种风险，所以它是把双刃剑。随着相关研究的增加，人们认识的不断加深，ACT 有望能更好地造福女性的健康。

参考文献：

[1] 白晓霞, 王文栋. 雌激素受体 α、β 亚型的研究现状[J]. 国外医学(妇产科学分册), 2002, 29(5): 261-264.

[2] 张桂香, 赵学东, 孙春荣. 雌激素受体亚型的研究现状[J]. 国外医学(妇产科学分册), 2002, 29(6): 352-355.

[3] Omoto Y, Iwase H. Clinical significance of estrogen receptor β in breast and prostate cancer from biological aspects[J]. Cancer Sci, 2015, 106(4): 337-343.

[4] Benmansour S, Privratsky AA, Adeniji OS, *et al*. Signaling mechanisms involved in the acute effects of estradiol on 5-HT clearance[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2014, 17(5): 765-777.

[5] 崔翔, 陶诗奇, 徐海伟, 等. ER 调节海马依赖性高级认知功能的研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2012, 28(1): 105-108.

[6] 孔斌, 刘芳, 张文华, 等, 卵巢移植对去势大鼠海马神经元形态及 BDNF 表达的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2012, 28(3): 273-277.

[7] Daniel JM. Estrogens, estrogen receptors, and female cognitive aging: the impact of timing[J]. Horm Behav, 2013, 63(2): 231-237.

[8] 谢梅青, 刘颖. 心血管疾病与激素补充疗法[J]. 中国计划生育和妇产科, 2012, 4(5): 21-25.

[9] Han G, Ma H, Chintala R, *et al*. Nongenomic, endothelium-independent effects of estrogen on human coronary smooth muscle are mediated by type Ⅰ (neuronal) NOS and PI3-kinase-Akt signaling[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(1): 314-321.

[10] Yu X, Ma H, Barman SA, *et al*. Activation of G protein-coupled estrogenreceptor induces endothelium-independent relaxation of coronaryartery smooth muscle[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011, 301(5): 882-888.

[11] 叶元华, 高萍, 郭新华. 激素替代治疗对绝经后妇女凝血功能的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2000, 35(5): 285-285.

[12] Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton[J]. Trends Endocrinol Metab, 2012, 23(11): 576-581.

[13] Almeida M, Iyer S, Martinmillan M, *et al*. Estrogen receptor-α signaling in osteoblast progenitors stimulates cortical bone accrual[J]. J Clin Invest, 2013, 123(1): 394-394.

[14] O'Bryantear G. Tridestra-a new 3-monthly sequential hormone replacement treatment[J]. J Obst Gynaecol, 2009, 16(S1): S12-S14.

[15] 邵敬於, 吴学浙, 於亢笛. 一种新型的尼尔雌醇与甲地孕酮周期疗法[J]. 中国新药杂志, 1992, 1(6): 36-38.

[16] Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis:the estrogen threshold hypotheseis[J]. Am J Obstet Gynecol, 1992, 166(2): 740-745.

[17] 张岫屏. 雌激素代谢产物与肿瘤的关系研究[J]. 国际妇产科学杂志, 2000, 27(5): 273-276.

[18] Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast

cancer[J]. N Eng Med, 2006, 354(3): 270-282.
[19] Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, *et al*. Conjugate dequineoestrogen and breast cancer incidence and mortality inpostmenopausal women with hysterectomy: extended follow-upof the women's health initiative randomizedtrial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(5): 476-486.
[20] Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormonereplacement therapy in the million women study[J]. Lancet, 2003, 362(9382): 419-427.
[21] Fournier A, Berrino F, Clavel- Chapelon F. Unequal risks forbreast cancer associated with different hormone replacementtherapies: results from the E3N cohort study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 107(1): 103-111.
[22] Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in post-menopausal women using estradiol-progestogen therapy[J]. Obstet Gynecol, 2009, 113(1): 65-73.
[23] de Villiers TJ, GassML, HainesCJ, *et al*. Global consensusstatement on menopausal hormone therapy[J]. Climacteric, 2013, 16(2): 203-204.
[24] 张树丽, 周吉海. 妇科恶性肿瘤术后的卵巢缺失综合征与激素替代治疗[J]. 日本医学介绍, 2003, 24(11): 513-514.
[25] Rosendaal FR，Vessey M，Rumley A，*et al*. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis[J]. Br J Haematol, 2002, 116(4): 851-854.
[26] 赵延华, 吴佳捷. 激素替代疗法与静脉血栓栓塞的研究现状[J]. 国外医学妇产科学分册, 2002, 29(4): 245-247.
[27] Singh P, Oehler MK. Hormone replacement after gynecological cancer[J]. Maturitas, 2010, 65(3): 190-197.
[28] 胡小红, 兰鹰, 陈菊, 等. 上皮性卵巢癌术后激素替代治疗对肿瘤预后的影响[J]. 实用妇科内分泌杂志, 2016, 3(10): 149-150.
[29] Hein A, Thiel FC, Bayer CM. Hormone replacement therapy andprognosis in ovarian cancer patients[J]. Eur J Cancer Prev, 2013, 22(1): 52-58.
[30] Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis[J]. Eur J Cance, 2014, 50(9): 1628-1637.
[31] Kokka F, Brockbank E, Oram D, *et al*. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, (12): CD007926-CD007926.

（责任编辑：雷　玲）

（上接第 495 页）

[20] Renn JH, Yang NP, Chou P. Effects of plasma magnesium and prolactin on quantitative ultrasound measurements of heel bone among schizophrenic patients[J]. Bio Med Central Musculoskelet Disord, 2010, 17(11): 35-35.
[21] Partti K, Heliövaara M, Impivaara O, *et al*. Skeletal status in psychotic disorders: a population-based study[J]. Psychosom Med, 2010, 72(9): 933-940.
[22] Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, *et al*. Plasma total homocysteine level and bone mineral density: the hordaland homocysteine study[J]. Arch Intern Med, 2006, 166(1): 88-94.
[23] Levine J, Belmaker RH. Osteoporosis and schizophrenia[J]. Am J Pchychiatry, 2006, 163(3): 549-550.
[24] 蒲嘉骐, 郝杰. 特殊人群骨质疏松症研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(6): 737-741.
[25] Radaei F, Darvishi A, Gharibzadeh S. The correlation between osteoporosis occurrences in both schizophrenia and Parkinson's disease[J]. Front Neurol, 2014, 5(6): 83-83.
[26] Jeyabalan J, Shah M, Viollet B, *et al*. AMP-activated protein kinase pathway and bone metabolism[J]. J Endocrinol, 2012, 212(3): 277-290.
[27] Jung DU, Kelly DL, Oh MK, *et al*. Bone mineral density and osteoporosis risk in older patients with schizophrenia[J]. J Clin Psychopharmacol, 2011, 31(4): 406-410.
[28] Bonnot O, Inaoui R, Raffin-Viard M, *et al*. Children and adolescents with severe mental illness need vitamin D supplementation regardless of disease or treatment[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2011, 21(2): 157-161.

（责任编辑：王　佳）