脂糖代谢研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000944

# 不同途径激素补充治疗对绝经妇女血脂影响的系统评价

刘 媛,沈 静,王玉廷,张丽伟

(重庆医科大学公共卫生与管理学院医学与社会发展研究、健康领域社会风险预测治理协同创新中心,重庆 400016)

【摘 要】**目的**:系统评价不同途径激素补充治疗(hormone replacement therapy,HRT)对绝经妇女血脂影响,指导临床有效安全应用。**方法**:检索已发表的关于比较试验组(经皮 HRT)和对照组 1(口服 HRT)、试验组(经皮 HRT)与对照组 2(空白/安慰剂)对血脂及同型半胱氨酸(homocysteine,HCY)的影响的随机对照试验(randomized controlled trials,RCT);根据 Cochrane 协作网推荐的系统评价方法对总胆固醇(total cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、甘油三酯(triglycerides,TG)、HCY 进行系统评价。**结果**:纳入文献 22 篇,研究对象共 1 507 人,试验组为 609 人,对照组 1 为 589 人,对照组 2 为 309 人。系统评价结果:试验组与对照组 2 相比,试验组 TC 值(*MD*=0.29,95%*CI*=0.03~0.55,*P*=0.030),HCY 值(*MD*=0.71,95%*CI*=0.10~1.32,*P*=0.020)均比对照组明显降低;单用雌激素亚组中,两组 LDL-C 值均降低,且差异有统计学意义(*MD*=0.31,95%*CI*=0.13~0.48,*P*=0.001);两组 TG 值和 HDL-C 值的变化均无统计学差异(*MD*=-0.02,95%*CI*=-0.11~0.06,*P*=0.590),(*MD*=-0.02,95%*CI*=-0.13~0.09,*P*=0.750)。试验组与对照组 1 相比,TC 值、LDL-C 值、TG 值、和 HCY 值的变化均无统计学差异,结果分别为:(*MD*=0.03,95%*CI*=-0.14~0.20,*P*=0.730),(*MD*=-0.04,95%*CI*=-0.13~0.04,*P*=0.270),(*MD*=0.05,95%*CI*=-0.16~0.26,*P*=0.650),(*MD*=0.32,95%*CI*=-0.47~1.11,*P*=0.420)。HDL-C 值的变化无统计学差异(*MD*=0.01,95%*CI*=-0.10~0.12,*P*=0.860),但单用雌激素亚组中,2 组 HDL-C 值均明显降低,且差异有统计学意义(*MD*=0.19,95%*CI*=0.10~0.28,*P*=0.000)。**结论**:经皮 HRT 与口服 HRT 相比,对血脂及 HCY 的影响几乎无差别,但与未接受 HRT 的女性相比,经皮 HRT 对血脂及 HCY 的影响是有益的,可能对心血管疾病有一级预防作用。

【关键词】系统评价;激素补充治疗;心血管疾病;血脂;同型半胱氨酸

【中文分类号】R711 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-04-13

# Effects of hormone replacement therapy to lipid in postmenopausal women: A systemic review

*Liu Yuan, Shen Jing, Wang Yuting, Zhang Liwei*

(*School of Public Health and Management, Center for Research of Medicine and Social Development, the Innovation Center for Social Risk Governance in Health, Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To evaluate the effects of hormonal replacement therapy(HRT) on lipid in postmenopausal women by meta-analysis. ***Methods***: Databases of PubMed, Ovid and Embase were searched from January 1985 to December 2012. Randomized controlled trials(RCTs) assessing the efficacy of different HRT for cardiovascular diseases(CVD) in postmenopausal women were collected. Pooled odds ratio(*OR*) with the 95% confidence interval(*CI*) was calculated using random-effect or fixed-effect model when appropriate.Total cholesterol(TC), high density lipoprotein cholesterol(HDL-C), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C), triglycerides(TG), homocysteine(HCY) were used based on Cochrane's recommend. ***Results***: Twenty-two RCTs involving a total of 1 507 premenopausal or postmenopausal women were included in the meta-analysis.Three group were divided: transdermal HRT group, control 1 group(oral HRT), control 2 group(blank control group).Levels of TC and HCY were decreased significantly in transdermal HRT group than in control 2 group(*MD*=0.29, 95%*CI*=0.03 to 0.55, *P*=0.030), (*MD*=0.71, 95%*CI*=0.10 to 1.32, *P*=0.020). Levels of HDL-C(*MD*=-0.02, 95%*CI*=-0.13 to 0.09, *P*=0.750) and TG(*MD*=-0.02, 95%*CI*=-0.11 to 0.06, *P*=0.590) were not significantly changed in transdermal HRT group and control 1 group. Levels of LDL-C were decreased significantly in transdermal HRT estrogen-only subgroup(*MD*=0.31, 95%*CI*=0.13 to 0.48, *P*=0.001). There was no significant change in level of TC, LDL-C, TG and HCY between transdermal HRT group and control 1 group(*MD*=0.03, 95%*CI*=-0.14 to 0.20, *P*=0.730), (*MD*=-0.04, 95%*CI*=-0.13 to 0.04, *P*=0.270), (*MD*=0.05, 95%*CI*=-0.16 to 0.26, *P*=0.650), (*MD*=0.32, 95%*CI*=-0.47 to 1.11, *P*=0.420). Levels of HDL-C(*MD*=0.01, 95%*CI*=-0.10 to 0.12, *P*=0.860) were not significantly changed, but in estrogen-only subgroup, levels of HDL-C were decreased obviously, and there were significantly statistic dif-

**作者介绍**:刘 媛,Email:18375671316@163.com,
研究方向:妇女保健与生殖健康。

**通信作者**:张丽伟,Email:Zhanglw6652@sina.cn。

**优先出版**:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160513.1009.034.html (2016-05-13)

ferences between transdermal HRT group and control 1 group(*MD*=0.19,95%*CI*=0.10~0.28,*P*=0.000). ***Conclusion***:There is no difference between transdermal HRT and oral HRT concerning lipid and HCY. Compared with females do not receive HRT,females had transdermal HRT had better lipid and HCY;therefore transdermal HRT may be conducive to preventing CVD.

【Key words】system review;hormonal replacement therapy;cardiovascular disease;blood lipid;homocysteine

研究表明,45 岁~60 岁女性人群中,有围绝经期症状者可高达 90%[1]。激素补充治疗(hormone replacement therapy,HRT)是针对绝经相关健康问题而采取的一种医疗措施,可有效缓解绝经相关症状,改善生活质量。大型临床试验心脏与雌/孕激素替代研究[2](Heart and Estrogen/Progestin Placement Study,HERS)以及一些小型的临床实验都没有支持 HRT 对心脏具有保护作用,妇女健康促进计划(Women's Health Initiative,WHI)雌孕激素联合用药组的研究结果报告冠心病的风险升高。据此,HRT 对心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)的影响引起热议。虽然一些实验室研究已提出雌激素存在心脏保护的机制[3-4],但人群研究仍没有肯定这一结果。本研究按照 Cochrane 协作网推荐的系统评价方法,全面收集已发表的关于经皮 HRT 与口服 HRT、经皮HRT 或安慰剂/空白对照对血脂、同型半胱氨酸(homocysteine,HCY) 影响的随机对照试验(randomized controlled trials,RCT)。目的是比较不同用药途径 HRT 对血脂、HCY 的影响,研究 HRT 对 CVD 的影响,并为临床合理应用 HRT 提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 纳入比较经皮 HRT 与口服 HRT、经皮 HRT 与安慰剂/空白对照的 RCT,无论是否使用盲法,是否进行分配方案隐藏,语言类型定义为英文和中文。

1.1.2 研究对象 有围绝经综合征症状,距末次月经 12 个月以上及子宫切除术后 1 年以上者,不限国籍、种族。排除半年内有激素类药物史,严重肝肾疾病,高血压,糖尿病,心血管疾病,胃肠道疾病,内分泌或代谢性疾病,妇科恶性肿瘤,血栓性疾病,子宫内膜疾病,酒精或药物滥用史者。

1.1.3 干预措施 实验组为经皮给药途径给予 17β-雌二醇(包括贴剂和凝胶)。对照组为口服 HRT[包括天然雌激素,结合雌激素,添加或不添加孕激素,及 19 去甲睾酮衍生物(替勃龙)]或安慰剂/空白对照。研究时间为 8 周及以上。

1.1.4 观察指标 包括总胆固醇(total Cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein Cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、甘油三酯(triglycerides,TG)、HCY 中 1 项或多项生化检测数据。

1.1.5 排除标准 与上述纳入标准不符即为排除标准。

### 1.2 方法

1.2.1 文献检索 检索的数据库包括:Pubmed、The Cochrane Library、Web of Knowledge、EBSCO、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CBM CNKI)、维普中国科技期刊数据库(VIP)和万方数据库;检索主题词和检索策略:(transdermal hormone replacement therapy) OR transdermal hormone therapy) OR transdermal estrogen) OR transdermal estradiol ((((((((cardiovascular) OR vascular) OR cerebrovascular disease) OR stroke) OR coronary heart disease) OR ischaemic heart disease) OR venous thromboemb*) OR deep vein thrombosis) OR pulmonary embolism OR lipid) OR metabolic OR homocysteine ((clinical) OR control) OR randomized.时间均为 1985 年至 2012 年 12 月。

1.2.2 文献筛选和文献信息提取 通过 Endnote 进行初筛,之后进行人工筛选。确定纳入文献后,按照预先制定的信息提取表提取信息。提取的信息内容包括:(1)纳入研究的一般情况;(2)纳入文献方法学的信息;(3)受试者的情况;(4)干预措施;(5)观察指标包括 TC、HDL-C、LDL-C、TG、HCY 等实验数据。

1.2.3 文献质量评价 文献的质量评价由两位研究者独立阅读纳入文献(当两者意见不统一时,参照第 3 位研究者的意见);通过以下两种方法对文献的质量进行评价:(1)参考 Cochrane 系统评价手册推荐的评价方法对纳入的研究进行方法学评价,评价标准包括以下几方面:①随机系列的产生;②分配方案的隐藏;③受试者与实施者的盲法、对结果评估的盲法;④结果的完整性;⑤选择性报告结果;⑥其他偏倚来源;以上 6 项内容,回答"是"评为"低偏倚风险"(Low risk,L);回答"否"评为"高偏倚风险"(High risk,H);"不清楚"表示"偏倚风险不明确"(Unclear risk,U)。(2)采用 Jadad 改良评分量表对纳入的研究评分,总分 7 分:1~3 分视为低质量,4~7 分值为高质量。

1.2.4 数据分析 采用 RevMan5.2.3 软件进行数据分析。本研究纳入的指标均为计量资料,对纳入的观察指标进行 Meta 分析时采用加权均数差(mean difference,*MD*)和 95%置信区间(confidence interval,*CI*)表示。采用 Q 检验对文献的异质性进行检验,当异质性检验结果为 $P\geq0.10$ 或 $I^2\leq50\%$时,则认为各研究间同质性较好,采用固定效应模型计算合并统计量。当 $P<0.10$ 或 $I^2>50\%$,则认为各研究间存在异质性,此时可尝试通过亚组分析或转换为随机效应模型消除异质性的影响。采用漏斗图的不对称程度分析可能存在的发表偏倚。文章结果较稳定,故未做漏斗图分析。

## 2 结 果

### 2.1 检索结果

本研究共检索到相关文献 1 504 篇，其中英文 1 406 篇，中文共 98 篇，分别来自 Pubmed 424 篇，EBSCO 329 篇，Cochrane 图书馆 113 篇，Web of Knowledge 540 篇，VIP 13 篇，CBM 47 篇，万方数据库 18 篇，CNKI 20 篇。通过初步筛查，对可能符合纳入标准的文献进行全文查找，认真阅读全文后严格按照排除标准进一步筛查，最终纳入文献 22 篇。如图 1 所示。

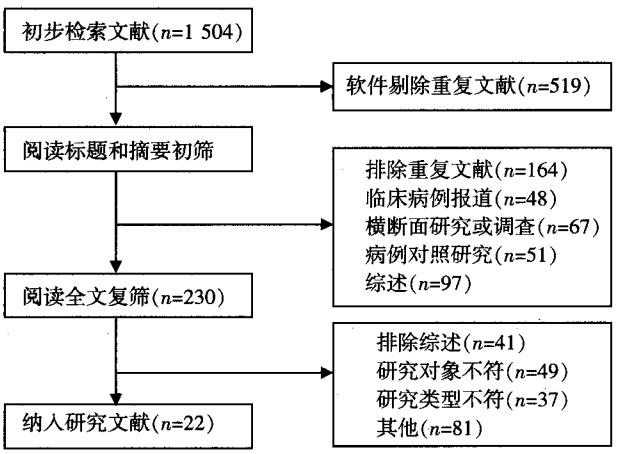



**图 1 文献筛选流程图**

Fig.1 Literature screening process and results

### 2.2 文献基本信息及质量评价

2.2.1 文献基本信息 22 篇入选的文献均为英文。其中两篇文献为同一研究的不同部分，选取记录较为详细的 1 篇文献提取基本信息并进行质量评价，另一篇文献只提取分析所需要的结果部分。21 篇文献的研究地点包括 14 个国家，发表时间为 1993~2012 年，共纳入研究对象 1 507 例。所有研究都报告了研究对象的年龄、体质量、围绝经期时间等基本情况，并进行了基线比较。如表 1 所示。

2.2.2 文献质量评价 文献质量评价采用了 Cochrane 手册推荐的评价标准和 Jadad 改良评分标准。在 21 篇文献，有 8 篇文献说明了随机序列产生的方法且方法正确，其余文献提及随机但未描述具体随机方法或随机方法不正确；5 篇文献提及随机分配方案隐藏或具体方法，其余多数均未提及该项内容；8 篇文献采用了合适的盲法；17 篇文献描述对象的退出、失访；大多数文献对结局评价是否实施盲法，是否存在选择性发表难以判断。Jadad 评分大于或等于 4 分的文献共 13 篇，文献总体质量较好。如表 2 所示。

### 2.3 经皮 HRT 组与口服 HRT 组比较的结果

2.3.1 TC 15 篇文献结果纳入试验组与对照组 1 的 TC 变化情况。研究间存在异质性（$I^2$=83%，$P$=0.000）。采用随机效应模型分析，结果为（$MD$=0.03，95%$CI$=-0.14~0.20，$P$=0.730），2 组干预前后 TC 的差异无统计学意义。去掉口服替勃龙的 2 篇文献后，其余研究同质性较好（$I^2$=0%，$P$=0.47），采用固定效应模型分析，结果显示（$MD$=0.01，95%$CI$=-0.08~0.10，$P$=0.810）。剔除质量评分小于 4 分的文献进行敏感性分析，结果未发生变化，提示结果稳定性好。如图 2。

**表 1 纳入研究的基本情况**

Tab.1 Characteristics of included studies

| 纳入研究 | 国家 | 研究时间 | 干预措施 / 人数 | | | 纳入分析的指标 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 试验组 | 对照组 1 | 对照组 2 | |
| Bukowska 2005[5] | 波兰 | 3月 | 24 | 21 | 0 | HCY |
| Dansuk 2004[6] | 土耳其 | 3月 | 70 | 70 | 16 | TC HDL-C |
| Eviö 2000[7] | 芬兰 | 12月 | 21 | 21 | 0 | HCY |
| Hemelaar 2003[8] | 荷兰 | 13月 | 33 | 37 | 0 | TC HCY HDL-C LDL-C |
| Ho 2006[9] | 中国台湾 | 6月 | 18 | 51 | 49 | TC TG HCY |
| Kawano 2003[10] | 日本 | 3月 | 12 | 12 | 30 | TC TG HDL-C LDL-C |
| Kilic 2010[11] | 土耳其 | 6月 | 0 | 46 | 39 | TG HDL-CHCY |
| Kunnari 2008[12] | 芬兰 | 6月 | 38 | 35 | 0 | TC TG HDL-C LDL-C |
| Castelo-Branco 2000[13] | 西班牙 | 12月 | 30 | 30 | 0 | TC TG HDL-C LDL-C |
| Schram 1995[14] | 荷兰 | 12月 | 60 | 27 | 30 | TC TG HDL-C LDL-C |
| Seed 2000[15] | 英国 | 6月 | 33 | 45 | 0 | TC HDL-C LDL-C |
| Sendag 2002[16] | 土耳其 | 6月 | 42 | 42 | 83 | TC TG HDL-C LDL-C |
| Stevenson 2004[17] | 英国 | 6月 | 28 | 0 | 27 | TC HDL-C LDL-C |
| Teede 2002[18] | 澳大利亚 | 12月 | 17 | 0 | 17 | TC HDL-C LDL-C TG |
| Vehkavaara 2001[19] | 瑞典 | 3月 | 11 | 9 | 0 | TC TG HDL-C LDL-C |
| Zacharieva 2002[20] | 保加利亚 | 3月 | 16 | 12 | 7 | TC TG HDL-C LDL-C |
| Zagura 2003[21] | 德国 | 7月 | 21 | 20 | 0 | TC HDL-C LDL-C |
| Campagnoli 2002[22] | 意大利 | 6月 | 58 | 59 | 0 | TC TG HDL-C LDL-C |
| Del Agua 2011[23] | 法国 | 6月 | 21 | 0 | 21 | TC HDL-C TG |
| Strandberg 2003[24] | 芬兰 | 6月 | 32 | 32 | 0 | TC TG HDL-C LDL-C |
| Adami 1993[25] | 意大利 | 12月 | 24 | 20 | 0 | TC TG HDL-C LDL-C |

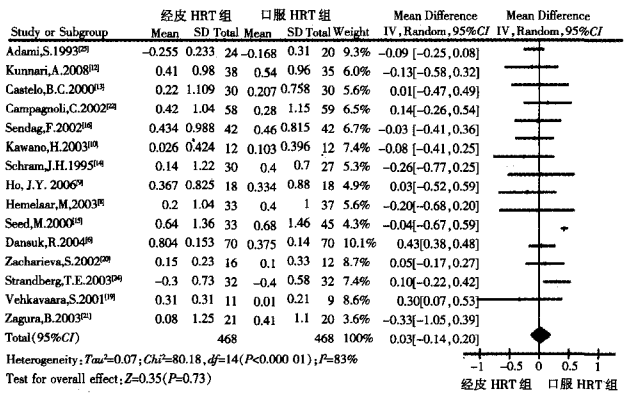



**图 2 试验组与对照组 1 干预前后 TC 差值的森林图**

**Fig.2 Comparison on TC' s level among transdermal HRT group and control 1 group**

2.3.2 HDL-C 14 项研究纳入试验组与对照组 1 的 HDL-C 变化情况。研究间存在异质性($I^2$=95%,$P$=0.000)。采用随机效应模型分析,结果为($MD$=0.01,95%$CI$=−0.10~0.12,$P$=0.860),2 组干预前后 HDL-C 变化的差异无统计学意义。去掉口服替勃龙的 2 篇文献后,另有 1 项研究口服 HRT 组加用避孕药而经皮给药途径组未加,其余按照是否加用孕激素可分为两组,进行亚组分析,其中单用雌激素亚组提示两组治疗前后 HDL-C 变化的差异无统计学意义($MD$=0.19,95%$CI$=0.10~0.28,$P$=0.000),经皮 HRT 组降低明显。剔除质量评分小于 4 分的文献进行敏感性分析,结果显示($MD$=0.06,95%$CI$=−0.07~0.20,$P$=0.340),提示结果稳定。如图 3 所示。

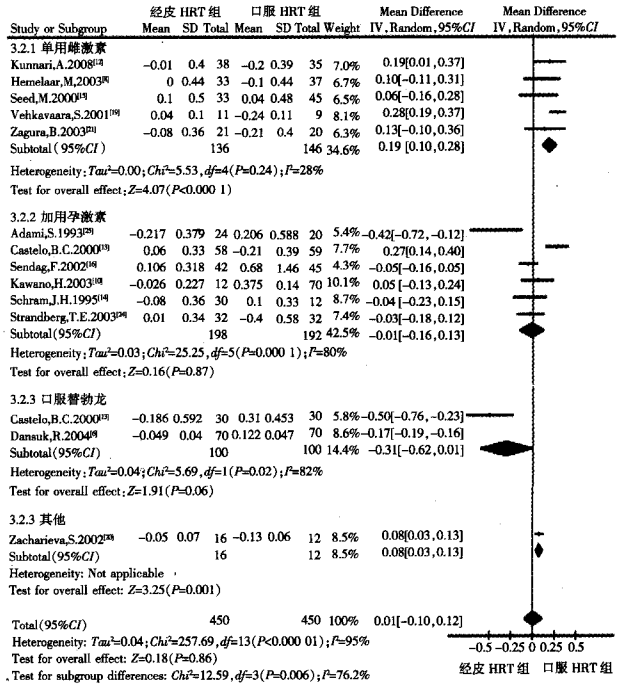



**图 3 试验组与对照组 1 干预前后 HDL-C 差值的森林图**

**Fig.3 Comparison on HDL-C' s level among transdermal HRT group and control 1 group**

2.3.3 LDL-C 12 篇文献结果纳入经皮 HRT 组与对照组 1 的 LDL-C 变化情况。研究间同质性较好($I^2$=46%,$P$=0.040)。采用固定效应模型分析,结果为($MD$=−0.04,95%$CI$=−0.13~

**表 2 纳入文献的质量评价**

**Tab.2 Quality of the studies included**

| 纳入文献 | 随机序列 | 分配隐藏 | 受试者与实施者的盲法 | 评估结果的盲法 | 结果完整性 | 选择性报告结果 | 其他偏倚 | Jadad评分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bukowska 2005[5] | U | U | L | L | L | U | L | 5 |
| Dansuk 2004[6] | U | U | H | U | L | U | U | 2 |
| Eviö 2000[7] | U | U | H | U | U | U | U | 2 |
| Hemelaar 2003[8] | L | L | L | L | L | L | L | 7 |
| Ho 2006[9] | U | U | L | L | U | L | L | 4 |
| Kawano 2003[10] | U | U | H | U | U | U | U | 3 |
| Kilic 2010[11] | L | U | U | U | L | L | L | 5 |
| Kunnari 2008[12] | L | L | L | L | L | L | L | 7 |
| Castelo 2000[13] | U | U | U | U | L | L | L | 4 |
| Schram 1995[14] | U | U | H | U | L | U | U | 3 |
| Seed 2000[15] | U | U | H | U | L | U | L | 3 |
| Sendag 2002[16] | L | L | H | U | L | L | L | 6 |
| Stevenson 2004[17] | U | U | L | L | L | L | L | 5 |
| Teede 2002[18] | L | L | L | L | L | L | L | 7 |
| Vehkavaara 2001[19] | L | U | L | L | L | L | L | 6 |
| Zacharieva 2002[20] | H | H | H | U | L | U | U | 1 |
| Zagura 2003[21] | U | U | L | L | L | U | L | 4 |
| Campagnoli 2002[22] | L | U | U | L | L | U | L | 5 |
| Del Agua 2011[23] | U | U | H | U | L | U | U | 2 |
| Strandberg 2003[24] | L | L | H | U | L | U | L | 5 |
| Adami 1993[25] | H | H | H | U | U | U | U | 2 |

0.04，$P$=0.270），2 组治疗前后 LDL-C 的差异无统计学意义。剔除低质量的文献，转化为随机效应模型进行敏感性分析，结果未发生实质性变化，提示结果稳定。如图 4。

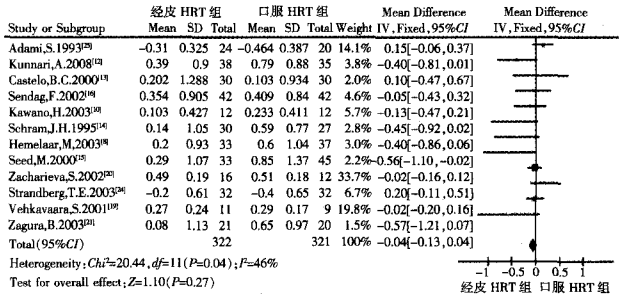



**图 4 试验组与对照组 1 干预前后 LDL-C 差值的森林图**

**Fig.4 Comparison on LDL-C's level among transdermal HRT group and control 1 group**

2.3.4 TG 12 项研究结果报告经皮 HRT 组与对照组 1 的 TG 的情况。研究间异质性检验结果（$I^2$=94%，$P$=0.000），表明研究间存在明显异质性。按照用药时间、是否加用孕激素进行亚组分析均未能降低异质性。故采用随机效应模型分析，结果为提示 2 组治疗前后 TG 差值没有统计学差异（$MD$=0.05，95%$CI$=−0.16~0.26，$P$=0.650），见图 5。剔除质量评分小于 4 分的文献，进行敏感性分析，结果显示（$MD$=0.03，95%$CI$=−0.12~0.19，$P$=0.670），提示结果稳定。

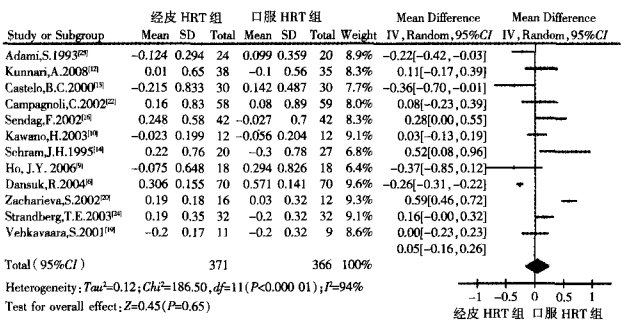



**图 5 试验组与对照组 1 干预前后 TG 差值的森林图**

**Fig.5 Comparison on TG's level among transdermal HRT group and control 1 group**

2.3.5 HCY 4 篇文献结果纳入经皮 HRT 组与对照组 1，治疗前后 HCY 的情况。异质性检验结果（$I^2$=0%，$P$=0.920），各研究之间无异质性，采用固定效应模型。2 种给药途径对 HCY 的影响差异无统计学意义（$MD$=0.32，95%$CI$=−0.47~1.11，$P$=0.420）。将各项研究逐一剔除分析结果均未见明显改变，显示结果稳定较好。如图 6 所示。

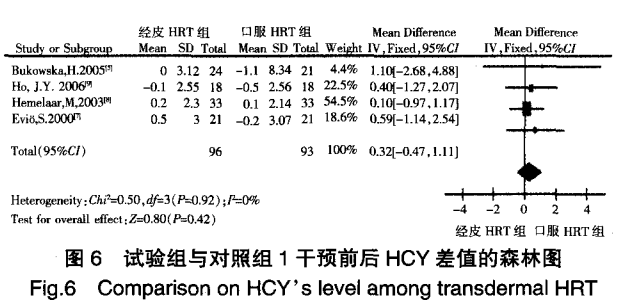



**图 6 试验组与对照组 1 干预前后 HCY 差值的森林图**

**Fig.6 Comparison on HCY's level among transdermal HRT group and control 1 group**

2.4 经皮 HRT 组与对照组 2 的比较结果

2.4.1 TC 九项研究结果报告经皮 HRT 组与安慰剂/空白对照组干预前后 TC 的情况。异质性检验（$I^2$=92%，$P$=0.000），提示研究间存在明显异质性。采用随机效应模型分析，结果显示经皮 HRT 组比安慰剂/空白对照组 TC 明显降低，差异有统计学意义（$MD$=0.29，95%$CI$=0.03~0.55，$P$=0.030）。按经皮 HRT 组是否加用孕激素进行亚组分析，结果显示单用雌激素亚组 TC 变化无统计学意义（$MD$=0.33，95%$CI$=−0.02~0.68，$P$=0.070）；加用孕激素组同质性较好（$I^2$=0%，$P$=0.610），加用孕激素亚组 TC 变化有统计学意义（$MD$=0.24，95%$CI$=0.12~0.37，$P$=0.000）。敏感性分析时，去掉 Jadad 评分<4 分的 5 项研究，其中 2 项均为加用孕激素亚组的研究，分析结果（$MD$=0.31，95%$CI$=−0.07~0.70，$P$=0.110），提示 9 项研究合并分析结果不稳定，可能存在发表偏倚。见图 7。

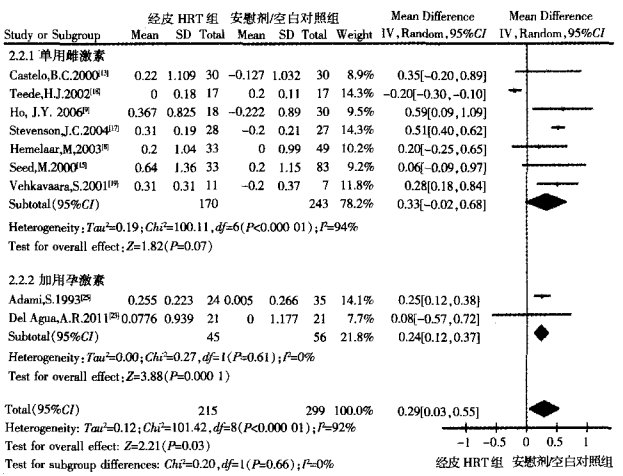



**图 7 试验组与对照组 2 干预前后 TC 差值的森林图**

**Fig.7 Comparison on TC's level among transdermal HRT group and control 2 group**

2.4.2 HDL-C 9 篇文献结果纳入经皮 HRT 组与安慰剂/空白对照组干预前后 HDL-C 的情况。研究间存在异质性（$I^2$=84%，$P$=0.000），按经皮 HRT 组是否加用孕激素进行亚组分析，未能消除异质性，故采用随机效应模型分析，结果为（$MD$=−0.02，95%$CI$=−0.13~0.15，$P$=0.750）。去掉 5 篇低质量的文献进行敏感性分析，结果未从实质上发生改变（$MD$=0.00，95%$CI$=−0.15~0.15，$P$=0.970），提示结果稳定性好，未见发表偏倚。如图 8。

2.4.3 LDL-C 共 6 篇文献报告经皮 HRT 组与安慰剂/空白对照组干预前后 LDL-C 的情况。研究间存在异质性（$I^2$=92%，$P$=0.000），按经皮 HRT 组是否加用孕激素进行亚组分析，结果显示单用雌激素亚组 LDL-C 变化有统计学意义（$MD$=0.31，95%$CI$=0.13~0.48，$P$=0.001），经皮 HRT 组 LDL-C 降低显著；加用孕激素亚组只有 1 篇文献（$MD$=−0.39，95%$CI$=−0.58~ −0.20，$P$=0.000）。敏感性分析时，去掉 Jadad 评分<4 分的 2 项研究，其中 1 项为加用孕激素的研究，分析结果显示 2 组治疗前后差值有统计学差异（$MD$=0.34，95%$CI$=0.15~0.52，$P$=0.000），提示 6 项研究合并分析结果不稳定，未见发表偏倚。如图 9。

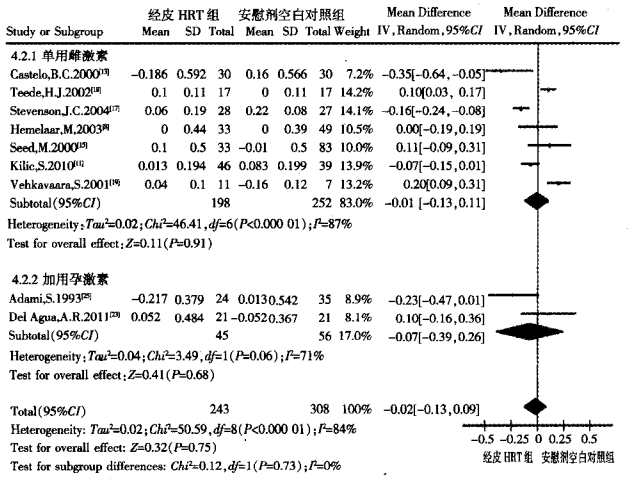



**图 8 试验组与对照组 2 干预前后 HDL-C 差值的森林图**

Fig.8 Comparison on HDL-C's level among transdermal HRT group and control 2 group

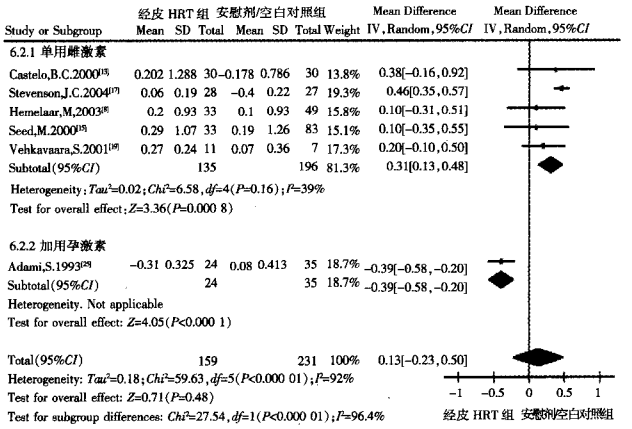



**图 9 试验组与对照组 2 干预前后 LDL-C 差值的森林图**

Fig.9 Comparison on LDL-C's level among transdermal HRT group and control 2 group

2.4.4 TG 6 篇文献结果纳入经皮 HRT 组与安慰剂/空白对照组干预前后 TG 的情况。异质性检验结果($I^2$=0%,$P$=0.920),各研究之间无异质性,采用固定效应模型。结果显示两组对 TG 的影响差异无统计学意义($MD$=−0.02,95%$CI$=−0.11~0.06,$P$=0.590)。用剔除低质量文献和变换为随机效应模型的方法进行敏感性分析均未发生实质性变化,表明分析结果稳定。如图 10。

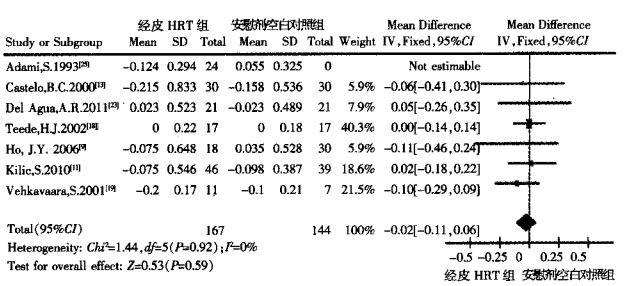



**图 10 试验组与对照组 2 干预前后 TG 差值的森林图**

Fig.10 Comparison onTG's level among transdermal HRT group and control 2 group

2.4.5 HCY 4 篇文献结果纳入了经皮 HRT 组与安慰剂/空白对照组干预前后 HCY 的情况。异质性检验结果($I^2$=49%,$P$=0.120),各研究之间无异质性,采用固定效应模型。按经皮 HRT 组 HCY 下降明显,2 组对 HCY 的影响差异有统计学意义($MD$=0.76,95%$CI$=0.01~1.52,$P$=0.120)。用剔除低质量文献和变换随机效应模型的方法进行敏感性分析,显示结果稳定。如图 11。

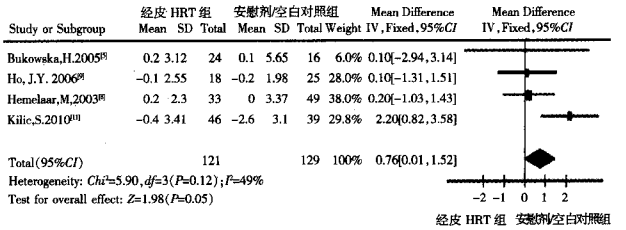



**图 11 试验组与对照组 2 干预前后 HCY 差值的森林图**

Fig.11 Comparison on HCY's level among transdermal HRT group and control 2 group

## 3 讨 论

围绝经期 HRT 的应用对女性健康的影响一直是颇有争议的问题,尤其是心血管疾病的风险成为人们关注的焦点之一。血脂是 CVD 独立的危险因素。HCY 可能通过损伤心血管内皮、促血管平滑肌细胞增殖等作用导致心血管病变,也越来越受到关注[26]。因此本研究将血脂和 HCY 的变化作为观察 CVD 的风险指标。

绝经后妇女 TC 水平开始升高并在绝经的前 4 年内增加最为明显,至绝经后 6 年左右均维持在较高的水平,TG、LDL-C 的水平趋于升高,HDL-C 则趋于降低,同时绝经后女性血浆 HCY 水平也比绝经前明显升高,这些都可能是绝经后妇女 CVD 发病增加的危险因素[27]。经皮 HRT 能明显降低 TC 和 HCY 水平,在单用雌激素时 LDL-C 的下降也很明显。因此,与不使用 HRT 相比,经皮 HRT 能够改善绝经后女性的血脂、HCY 的水平。雌激素口服后在胃肠道被吸收,部分雌激素经过胃肠道分解吸收以及肝脏的首关消除效应会失活,需要增大服用量以达到治疗效果,从而增大肝脏解毒压力。经皮给药途径使药物通过皮肤进入表皮与真皮血管,避免了肝脏首过效应对药物的降解,相对口服可以减少用药剂量并降低药物的副反应。经皮贴剂还可以每周给药,方便患者使用,能有效提高依从性。

本研究提示,对于联合应用雌孕激素的女性,经皮肤给药与口服给药对血脂、HCY 的影响没有差

异，因此可以根据自己的情况选择合适的给药途径。而对于伴有糖尿病、痛风等慢性代谢性疾病的绝经妇女需要 HRT 者，可优先考虑经皮给药途径。经皮 HRT 能明显降低 TC 和 HCY 水平，在单用雌激素时 LDL-C 的下降也很明显。因此，与不使用 HRT 相比，经皮 HRT 能够改善绝经后女性的血脂、HCY 的水平。本研究纳入的研究对象均要求无 CVD 史，绝经后女性使用经皮 HRT 后血脂与 HCY 水平均得到改善，使 CVD 的危险因素降低，可能对 CVD 有一级预防作用。

本次研究检索全面，严格按照纳入、排除标准进行筛选，最终纳入 22 篇文献，共 21 项研究，研究涉及 14 个国家，代表性较好。对纳入系统评价的每项研究进行质量评价，可以减少偏倚，指导结果的解释。本次研究在选择文献的质量标准时，首先选用 Cochrane 系统评价手册推荐的评价方法，但该评价方法只针对文献的每一方面进行偏倚的评价，未能对研究进行综合评价，为在敏感性分析时便于去除低质量文献，故本次研究还同时采用了 Jadad 评分量表的方法对文献进行评分。纳入的 21 篇文献中 Jadad>4 分的文献共 13 篇，其中有 3 项研究为高质量的 RCT[8,12,18]，文献总体质量较好。

综上所述，HRT 作为临床干预措施，能有效缓解绝经相关症状，提高妇女生活质量。建议对于无 HRT 适应证者，不推荐 HRT 作为心血管疾病的预防性使用；对需要且可以使用 HRT 者应个性化地选择给药方式及用药方案。①无雌、孕激素禁忌证及乳腺癌高危因素，主要表现为绝经相关症状、泌尿生殖道萎缩症状及骨质疏松绝经妇女可首选 HRT，其中有子宫者采用雌孕激素联合治疗，而切除子宫者采用单纯雌激素疗法；②对于无 CVD 的绝经妇女，经皮 HRT 对 CVD 有一级预防作用，尤其是单用雌激素，可能使血脂和 HCY 水平得到改善，降低 CVD 的部分危险因素；③经皮与口服给药对血脂与 HCY 的影响基本没有差别，但单用雌激素时需要注意经皮 HRT 可能使 HDL-C 降低，对于合并代谢性疾病的女性推荐经皮 HRT 以减轻代谢负担。

## 参 考 文 献


[1] Waidyasekera H, Wijewardena K, Lindmark G, et al. Menopausal symptoms and quality of life during the menopausal transition in Sri Lankan women[J]. Menopausal, 2009, 16 (1): 164-170.

[2] Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS Ⅱ)[J]. JAMA, 2002 (288): 58.

[3] Lin J, Steenbergen C, Murphy E, et al. Estrogen receptor-beta activation results in S-nitrosylation of proteins involved in cardio-protection[J]. Circulation, 2009, 120(3): 245-254.

[4] 李 燕. 雌激素受体与其介导的心血管系统的保护作用研究新进展[J]. 公共卫生与预防医学, 2011, 22(4): 64-68.

[5] Bukowska H, Stanosz S, Zochowska E, et al. Does the type of hormone replacement therapy affect lipoprotein (a), homocysteine, and C-reactive protein levels in postmenopausal women[J]. Metabolism, 2005, 54(1): 72-78.

[6] Dansuk R, Unal O, Karageyim Y, et al. Evaluation of the effect of tibolone and transdermal estradiol on triglyceride level in hypertriglyceridemic and normotriglyceridemic postmenopausal women[J]. Gynecol Endocrinology, 2004, 18(5): 233-239.

[7] Eviö S, Tiitinen A, Turpeinen U, et al. Failure of the combination of sequential oral and transdermal estradiol plus norethisterone acetate to affect plasma homocytesine levels[J]. Fertil and Steril, 2000, 74(6): 1080-1083.

[8] Hemelaar M, van der Mooren M J, Mijatovic V, et al. Oral, more than Transdermal, estrogen therapy improves lipids and lipoprotein (a) in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study[J]. Menopause, 2003, 10(6): 550-558.

[9] Ho JY, Chen MJ, Sheu WH, et al. Differential effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen on atherosclerotic vascular disease risk markers and endothelial function in healthy postmenopausal women[J]. Hum Reprod, 2006, 21(10): 2715-2720.

[10] Kawano H, Yasue H, Hirai N, et al. Effects of transdermal and oral estrogen supplementation on endothelial function, inflammation and cellular redox state[J]. Int Clin Pharmaco Therap, 2003, 41(8): 346-353.

[11] Kilic S, Yilmaz N, Erdogan G, et al. Effect of non-oral estrogen on risk markers for metabolic syndrome in early surgically menopausal women[J]. Climacteric, 2010, 13(1): 55-62.

[12] Kunnari A, Santaniemi M, Jokela M, et al. Estrogen replacement therapy decreases plasma adiponectin but not resistin in postmenopausal women[J]. Metabolism, 2008, 57(11): 1509-1515.

[13] Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, et al. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women[J]. Maturitas, 2000, 34(2): 161-168.

[14] Schram JH, Boerrigter PJ, The TY, et al. Influence of two hormone replacement therapy regimens, oral oestradiol valerate and cyproterone acetate versus transdermal oestradiol and oral dydrogesterone, on lipid metabolism[J]. Maturitas, 1995, 22(2): 121-130.

[15] Seed M, Sands RH, McLaren M, et al. The effect of hormone replacement therapy and route of administration on selected cardiovascular risk factors in postmenopausal women[J]. Fam Pract, 2000, 17(6): 479-507.

[16] Sendag F, Karadadas N, Ozsener S, et al. Effects of sequential combined transdermal and oral hormone replacement therapies on serum lipid and lipoproteins in postmenopausal women[J]. Arch Gynecol Obstet, 2002, 266(1): 38-43.

[17] Stevenson JC, Oladipo A, Manassiev N, et al. Randomized trial of effect of transdermal continuous combined hormone replacement thera-

综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001111

# CRISPR/Cas9基因剪辑技术在乙型肝炎病毒感染治疗中的应用

罗英英，黄爱龙，胡接力

（重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室，重庆 400016）

【摘 要】CRISPR/Cas9 基因剪辑技术源于细菌及古细菌 CRISPR 介导的后天获得性免疫系统，通过引导 RNA 与靶 DNA PAM 序列特异性识别，引发 Cas9 核酸酶定点切割互补双链 DNA，在基因剪辑方面具有制备简单、剪辑位点特异性高及易于同时剪辑多个基因位点等优势，已被广泛应用于哺乳动物细胞基因剪辑。本文主要从 CRISPR/Cas9 技术作用原理和其抗乙型肝炎病毒感染作用及机制等方面进行综述。

【关键词】CRISPR；基因剪辑；乙型肝炎病毒；共价闭合环状 DNA

【中图分类号】R512.62 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-02-07

# Application of CRISPR/Cas9 technology in hepatitis B virus infection

*Luo Yingying, Huang Ailong, Hu Jieli*

(*Key Laboratory of Molecular Biology on Infectious Diseases, Ministry Education, Chongqing Medical University*)

【Abstract】The clustered regularly interspaced short palindromic repeats(CRISPR)/CRISPR-associated(Cas) 9 system is an adaptive immune system. The sgRNA guides the Cas9 protein to specifically cut target DNA sequence by recognizing the protospacer-adjacent motif(PAM) sequence in target DNA. CRISPR/Cas9 offers several potential advantages, including the ease of customization, higher targeting efficiency and the ability to facilitate multiplex genome editing. Due to these advantages, it has been used in gene editing in several kinds of mammalian cells. In this review, we discuss the mechanism of CRISPR/Cas9, application of CRISPR/Cas9 in hepatitis B virus infection and relevant mechanism.

【Key words】clustered regularly interspaced short palindromic repeats; gene editing; hepatitis B virus; cccDNA

**作者介绍**：罗英英，luoyingying89@163.com，
研究方向：乙肝的基因治疗。

**通信作者**：胡接力，hujieli1977@163.com。

**基金项目**：国家自然科学基金资助项目（编号：81000732）；重庆市研究生科研创新资助项目（编号：CYB15099）。

**优先出版**：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161215.1615.088.html (2016-12-15)

py on cardiovascular risk markers[J]. Bri Hematol, 2004, 124(6): 802-808.

[18] Teede HJ, Liang YL, Kotsopoulos D, et al. Placebo-controlled trial of transdermal estrogen therapy alone in postmenopausal women: effects on arterial compliance and endothelial function[J]. Climacteric, 2002, 5(2): 160-169.

[19] Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M, et al. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on makers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women[J]. Thromb Haemost, 2001, 85(4): 619-625.

[20] Zacharieva S, Kirilov G, Kalinov K, et al. Effect of different hormone replacement therapy regimens on circadian blood pressure profile and active renin in postmenopausal women[J]. Gynecol Endocrinol, 2002, 16(6): 461-467.

[21] Zegura B, Keber I, Sebestjen M, et al. Double blind, randomized study of estradiol replacement therapy on makers of inflammation, coagulation and fibrinolysis[J]. Atherosclerosis, 2003, 168(1): 123-129.

[22] Campagnoli C, Colombo P, De Aloysio D, et al. Positive effects on cardiovascular and transdermal estradiol and norethisterone acetate[J]. Maturitas, 2002, 41(4): 299-311.

[23] del Agua AR, Aurrekoetxea I, Elorriaga MA, et al. Involvement of G-463AMPO gene polymorphism in the response of postmenopausal women to hormone therapy[J]. Menopause, 2011, 18(5): 575-581.

[24] Strandberg TE, Ylikorkala O, Tikkanen MJ. Differing effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women[J]. American Cardiol, 2003, 92(2): 212-214.

[25] Adami S, Rossini M, Zamberlan N, et al. Long-term effects of transdermal and oral estrogens on serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women[J]. Maturitas, 1993, 17(3): 191-196.

[26] 禹 莉，章 尧，陈昌杰. 同型半胱氨酸致心血管疾病机制研究进展[J]. 内科，2007，2(1)：68-71.

[27] 韦晓昱，杨 欣. 激素替代疗法与心血管疾病预防的关系[J]. 中国妇产科临床杂志，2010，11(1)：74-76.

（责任编辑：张辉洁）