



徐苓 教授

近日，丹麦学者在《新英格兰医学杂志》上发表了《现代激素避孕与乳腺癌风险》的研究。研究显示，与不使用激素避孕药者相比，使用者乳腺癌发生风险轻度增加，使用激素避孕药>5年者，停用后乳腺癌风险仍略有增加。（N Engl J Med 2017; 377:2228）

该研究引起一些读者对激素避孕安全性的困惑。现就此项研究做一简单介绍并分享对激素避孕安全性的思考。



## 徐苓教授评《新英格兰杂志》“现代激素避孕与乳腺癌的风险”研究 如何正确看待激素避孕与乳腺癌的风险？

▲北京协和医院妇产科 徐苓

### 研究结果

### 避孕药增加乳腺癌风险？

该研究为前瞻性队列研究，丹麦研究者对国内育龄女性进行了多年追踪研究，在纳入的1797 932名女性中，观察期间诊断出新发乳腺癌11 517例。结果表明：

第一，与不使用激素避孕药者相比，使用者乳腺癌发生风险轻度增加，绝对风险为罕见级别（ $1/10000 < P < 1/1000$ ，表1）。

★曾使用激素避孕药>6个月，乳腺癌绝对风险为每10万人年增加3

例（95% CI, 1~6）。

★现在使用和停用不到6个月，乳腺癌发生的绝对风险为每10万人年增加13例（95% CI, 10~16），相当于每7690名妇女中每年增加1例。

★使用时间越长，风险略有提高。使用超过10年，乳腺癌发生的绝对风险为每10万人年增加19例（95% CI, 13~25）。

第二，使用激素避孕药<5年者，停用后10年内均未发现乳腺癌风险增加。但对使用激素避孕

药>5年者，停用后乳腺癌风险仍略有增加。

第三，不同避孕药对乳腺癌风险的影响可能不同。本研究中显示含炔诺酮和屈螺酮，这二种孕激素的避孕药乳腺癌风险未增加（表2）。

该研究从国家登记系统获取激素避孕使用信息，共纳入1797 932名15~49岁的丹麦妇女，进行了平均10.9年的随访，比较使用激素避孕药的妇女与未使用者乳腺癌的发生风险。

### 权威解读

### 因“两大硬伤”而对其结果存疑

#### 乳腺癌相关影响因素考虑不周

该研究属于大数据、前瞻性队列研究，结果有一定的参考价值。但该研究也存在一些局限，或许对结果有所影响。正如作者在讨论

中提到的，因信息缺乏，该研究并没有包括初潮年龄、哺乳、酒摄入、体力活动等内容进行校正，这些都有可能与乳腺癌的发生风险有关。

另外，肥胖被普遍认为

是该研究中妇女体质指数的数据不完整，只包括了已生育妇女的资料，而占该研究人群半数以上的未生育妇女体质指数资料是缺失的，在不用避孕药和现用避孕药队列中未生育妇女的比例分别是84%和75%。

#### 研究队列的药物使用率与实际不符

还有，在文章的前言中

提到，在丹麦，1955~2012年间15~49岁妇女中使用激素避孕的比例是39%，即不用激素避孕的妇女占61%。但在本研究共包括1 797 932名妇女，其中未用激素避孕队列为7815 180人年，曾用队列4348 722人年，现用队列7308

437人年。

未用激素避孕队列所比例仅是全部队列的40%，这一比例远远低于整个人群中不使用激素避孕（61%）的比例，即未用激素避孕队列是否经过了选择？而这种选择是否会影响分析结果？

表1 激素避孕药及其使用年限对乳腺癌风险的影响

|           | 人年数       | 乳腺癌例数 | 年龄标化发病率例/10万人年 | 相对危险(RR)         | 年龄标化绝对风险变化例/10万人年 |
|-----------|-----------|-------|----------------|------------------|-------------------|
| 未用激素避孕    | 7 815 180 | 5955  | 55             | 1.00 (参照)        |                   |
| 曾激素避孕>6个月 | 4 348 722 | 2883  | 58             | 1.08 (1.03~1.13) | 3 (1~6)           |
| 现用或停用<6个月 | 7 308 437 | 2679  | 68             | 1.20 (1.14~1.26) | 13 (10~16)        |
| 使用<1年     | 1 170 657 | 266   | 58             | 1.09 (0.96~1.23) | 3 (-5~10)         |
| 使用1~<5年   | 3 339 451 | 909   | 64             | 1.18 (1.10~1.27) | 9 (4~13)          |
| 使用5~10年   | 2 118 912 | 899   | 69             | 1.24 (1.15~1.34) | 14 (9~19)         |
| 使用>10年    | 679 417   | 605   | 74             | 1.38 (1.26~1.51) | 19 (13~25)        |

表2 含不同孕激素的避孕药对乳腺癌风险的影响

|                      | 人年数       | 乳腺癌例数 | 年龄标化发病率例/10万人年 | 相对危险(RR)         | 年龄标化绝对风险变化例/10万人年 |
|----------------------|-----------|-------|----------------|------------------|-------------------|
| 未用激素避孕               | 7 815 180 | 5955  | 55             | 1.00 (参照)        |                   |
| 曾激素避孕>6个月            | 4 348 722 | 2883  | 58             | 1.08 (1.03~1.13) | 3 (1~6)           |
| 含EE20~40ug+          |           |       |                |                  |                   |
| Norethisterone (炔诺酮) | 153 603   | 39    | 67             | 1.09 (0.80~1.50) | 12 (-12~35)       |
| Drospirenone (屈螺酮)   | 503 700   | 102   | 60             | 1.05 (0.86~1.28) | 6 (-8~20)         |

## 世上没有零风险的完美药物

### 切忌孤立某一器官谈论治疗效果

就像没有绝对完美的研究一样，世界上也没有零风险的完美药物。药物用来解决临床问题的同时，总不可

避免有或多或少的副作用。临床决策的原则就是首先明确是否有要解决的临床问题（即适应症），选择解决这

一临床问题的策略（药物或其它）应全面评估整体的受益和风险，而不是将某一局部器官孤立出来论风险。

### 激素类避孕药在避孕效果之外 还有额外获益

乳腺是女人全身所有器官之一，在谈论任何药物对其风险时不应离开全身的受益和风险评估。激素避孕药的主要作用是避孕，有效地避免了千千万万非意愿妊娠，从而避免了各种与妊娠相关的疾病和死亡，大大地保

护了众多妇女的身体和心理健康。

除避孕外，激素避孕药对妇女还有很多额外益处。比如，激素避孕药可以肯定地、明显地降低卵巢癌、子宫内膜癌以及结肠癌风险，这些优势都远远大于激素避孕药对

乳腺的影响；激素避孕药还能有效地调整月经周期，治疗异常子宫出血、痛经、子宫内膜异位症、子宫腺肌症，降低盆腔炎风险等。所以激素避孕药问世半个世纪以来，被誉为二十世纪最伟大的发明之一。

### 选择药物时要全面权衡利弊得失

总之，乳腺癌是一种多因素疾病，病因不清。最好的预防措施是早发现、早治疗。激素避孕药可能只是众多乳腺癌相关风险因素之一，但和激素

避孕药给妇女带来的更多、更强、更肯定的受益相比，这一风险是很微弱的。所以，当妇女需要避孕或需要用激素避孕药解决临床问题时，只要没有

激素避孕药禁忌证，经全面权衡各种受益和风险以及进行整体健康评估后，激素避孕药仍不失为一种受益远远大于风险的明智选择。