

基础研究

DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2012.05.006

绝经后患者雌酮及其代谢物与乳腺癌的相关性

李 焰, 厉红元, 闵 捷, 王颖建

(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨循环雌酮(Estrone, E1)、2-羟雌酮(2-hydroxyestrone, 2-OHE1)、16 α -羟雌酮(16 α -hydroxyestrone, 16 α -OHE1)水平及 2-OHE1:16 α -OHE1 比值与绝经后乳腺癌的相关性。方法:采用 ELISA 法检测绝经后 40 例乳腺癌、21 例乳腺纤维腺瘤和 19 例乳腺病患者循环 E1、2-OHE1 和 16 α -OHE1 水平并计算 2-OHE1:16 α -OHE1 比值。结果:3 组患者循环 E1、16 α -OHE1 水平和 2-OHE1:16 α -OHE1 比值差异无统计学意义($P>0.05$), 3 组患者 2-OHE1 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。乳腺癌组较乳腺病组低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。循环 E1、2-OHE1、16 α -OHE1 水平和 2-OHE1:16 α -OHE1 比值与雌激素受体(Estrogen receptor, ER)、人表皮生长因子受体 2(HER2)情况、腋窝淋巴结转移情况以及肿瘤大小无关($P>0.05$)。乳腺癌危险性 与 2-OHE1:16 α -OHE1 比值无相关性[OR, 0.828; 95% CI for exp(B), 0.425 ~ 1.611; $P=0.578$], 与 2-OHE1 呈负相关性[OR, 0.418; 95% CI for exp(B), 0.180 ~ 0.971; $P=0.043$]。结论:实验结果提示 2-OHE1 水平与乳腺癌危险性呈负相关, 未发现 2-OHE1:16 α -OHE1 比值预示乳腺癌危险性。

【关键词】乳腺癌; 绝经后; 雌激素; 2-羟雌酮(2-OHE1); 16 α -羟雌酮(16 α -OHE1)

【中国图书分类法分类号】R655.8

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-04-22

Correlation among estrone, its metabolites and breast cancer in postmenopausal women

LI Yan, LI Hongyuan, MIN Jie, WANG Yingjian

(Department of Endocrine Surgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To study the correlation among circulating estrone (E1), 2-hydroxyestrone (2-OHE1), 16 α -hydroxyestrone (16 α -OHE1), the ratio of 2-hydroxyestrone to 16 α -hydroxyestrone (2-OHE1:16 α -OHE1) and breast cancer in postmenopausal women. **Methods:** Serum levels of E1, 2-OHE1, 16 α -OHE1 were measured by ELISA method in 40 cases of breast cancer, 21 cases of breast fibroadenoma and 19 cases of mastopathy in postmenopausal women; the ratio of 2-OHE1 to 16 α -OHE1 was calculated. **Results:** There were no significant difference in circulating levels of E1, 16 α -OHE1 and the ratio of 2-OHE1 to 16 α -OHE1 in three groups ($P>0.05$). The levels of 2-OHE1 were significantly different in three groups ($P<0.05$); its level in breast cancer group was significantly lower than that in mastopathy group ($P<0.05$). Circulating levels of E1, 2-OHE1, 16 α -OHE1 and the ratios of 2-OHE1 to 16 α -OHE1 were not associated with ER, HER2, axillary lymph node status or tumor size ($P>0.05$). Breast cancer risk was not associated with the ratio of 2-OHE1 to 16 α -OHE1 (Odds ratio was 0.828, 95% confidence interval was 0.425 ~ 1.611, $P>0.05$), but it was negatively associated with the level of 2-OHE1 (Odds ratio was 0.418, 95% confidence interval was 0.180 ~ 0.971, $P<0.05$). **Conclusion:** The results suggest that the level of 2-OHE1 is negatively associated with breast cancer risk, and do not support that the ratio of 2-OHE1 to 16 α -OHE1 predicts breast cancer risk.

【Key words】breast cancer; postmenopausal; estrogen; 2-hydroxyestrone(2-OHE1); 16 α -hydroxyestrone(16 α -OHE1)

乳腺癌是女性最常见恶性肿瘤之一, 雌激素在乳腺癌发生、发展过程中起着重要作用。雌激素作为雌激素受体(Estrogen receptor, ER)的配体, 通过雌激素受体刺激细胞增殖、基因表达; 同时作为代谢底物通

过形成氧化产物引起 DNA 损伤^[1]。雌酮(Estrone, E1)在细胞色素 P450(CYP450)家族成员的介导下形成儿茶酚雌酮:2-羟雌酮(2-hydroxyestrone, 2-OHE1)、4-羟雌酮(4-hydroxyestrone, 4-OHE1)和 16 α -羟雌酮(16 α -hydroxyestrone, 16 α -OHE1)^[2,3]。雌酮代谢物具有不同的雌激素活性和基因毒性。本实验利用酶联免疫法(ELISA)检测绝经后 40 例乳腺癌患者、21 例

作者介绍:李 焰(1983-),男,硕士,

研究方向:乳腺外科基础与临床。

通信作者:厉红元,男,主任医师,Email:hongy_li@hotmail.com。

乳腺纤维腺瘤患者和 19 例乳腺病患者循环 E1、2-OHE1 和 16α-OHE1 水平,并计算 2-OHE1: 16α-OHE1 比值,探讨它们在预示乳腺癌危险性方面的临床意义。

1 材料与方法

1.1 实验对象

收集我院 2010 年 6 ~ 10 月的初诊绝经后患者。绝经定义依据美国国立综合癌症网络肿瘤临床实践指南(2010 年)(National comprehensive cancer network,NCCN):①双侧卵巢切除术后;②年龄大于或等于 60 岁;③年龄小于 60 岁,且在 没有接受化疗和服用三苯氧胺、托瑞米芬和卵巢功能抑制治疗的情况下停经 1 年以上,同时血促卵泡激素(Follicle-stimulating hormone,FSH)及雌二醇水平符合绝经后的范围;正在服用三苯氧胺、托瑞米芬,年龄小于 60 岁的停经患者,必须连续检测血 FSH 及雌二醇水平符合绝经后的范围。实验分组:乳腺癌患者组:40 例;乳腺纤维腺瘤患者组:21 例;乳腺病患者:19 例。所有病例均由手术标本组织学证实。

1.2 标本收集

所有受试对象于清晨 6:00 ~ 8:00 抽静脉血 5 ml,2 h 内送实验室,4 ℃下 2 000 r/min 离心 20 min,分离血清,如有沉淀者再次离心,分装后于 - 80 ℃ 保存备用。

1.3 主要试剂和仪器

E1、2-OHE1 和 16α-OHE1 ELISA 试剂盒购于上海活乐生物科技有限公司(一抗来源于 BT-BIOASSAY),全自动酶标仪(Thermo,德国),指标检测按试剂盒操作说明进行。

1.4 统计学方法

所有数据使用 SPSS 16.0 分析,对所检测指标数值进行自然对数转化,在此基础上符合正态分布、具有方差齐性的前提下,3 组比较用方差分析(两两比较用 LSD 法),2 组比较用 *t* 检验;不符合正态分布或不具有方差齐性用秩和检验

(两两比较用秩变换结合方差分析)。用 Logistic 回归估计比值比(OR)和 95% 可信区间(CI),所有 *P* 值来源于双侧检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

乳腺癌患者平均年龄 60.00 岁,相对乳腺纤维腺瘤患者(平均年龄 56.50 岁)和乳腺病患者(平均年龄 56.00 岁)年龄较大(*P* < 0.05)。3 组患者平均体重指数、初潮年龄和绝经年龄大致一致(*P* > 0.05)。实验入组时已经剔除激素替代治疗患者,所以 3 组患者均没有长期激素使用史;3 组患者均没有一级乳腺癌家族史,非酒精、烟草使用者(见表 1)。

3 组患者循环 E1、16α-OHE1 和 2-OHE1: 16α-OHE1 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05),3 组患者 2-OHE1 差异有统计学意义(*P* = 0.043),乳腺癌组较乳腺病组低,差异有统计学意义(*P* = 0.028),乳腺癌组与乳腺纤维腺瘤组、乳腺纤维腺瘤组与乳腺病组 2-OHE1 差异无统计学意义(*P* > 0.05)(见表 2)。

乳腺癌组根据 ER、孕激素受体(Progesterone receptor,PR)、人表皮生长因子受体(Human epidermal growth factor 2,HER2)、腋窝淋巴结转移情况及肿瘤大小分型后:循环 E1、2-OHE1、16α-OHE1 和 2-OHE1: 16α-OHE 比值水平与 ER、HER2 受体情况、腋窝淋巴结转移情况以及肿瘤大小无关(*P* > 0.05)。循环 E1、2-OHE1 PR(+) 组比 PR(-) 高(*P* < 0.05),循环 16α-OHE1 和 2-OHE1: 16α-OHE 比值与腋窝淋巴结转移情况以及肿瘤大小无关(*P* > 0.05)(见表 3)。

根据乳腺病组 2-OHE1、2-OHE1: 16α-OHE1 比值范围确定界值,依序分为三等级进行逻辑回归分析:乳腺癌危险性与 2-OHE1: 16α-OHE1 比值无相关性[OR, 0.828;95% CI for exp(B),0.425 ~ 1.611;*P* = 0.578],乳腺癌危险性与 2-OHE1 呈负相关性[OR, 0.418;95% CI for exp(B),0.180 ~ 0.971;*P* = 0.043](见表 4)。

表 1 乳腺癌、纤维腺瘤和乳腺病患者基本特征描述

| Tab.1 Basic characteristics of patients in breast cancer group, breast fibroadenoma group and breast mastopathy group | | | | |
|---|--------------|--------------------------|--------------|--------------|
| 组别 | 年龄(岁) | BMI (kg/m ²) | 初潮年龄(岁) | 绝经年龄(岁) |
| 乳腺癌组(<i>n</i> = 40) | 60.00 ± 5.25 | 23.94 ± 3.50 | 13.08 ± 1.87 | 51.00 ± 2.24 |
| 乳腺纤维腺瘤组(<i>n</i> = 21) | 56.52 ± 4.89 | 23.75 ± 2.82 | 13.57 ± 1.69 | 50.05 ± 2.27 |
| 乳腺病组(<i>n</i> = 19) | 56.05 ± 4.06 | 23.45 ± 2.77 | 14.05 ± 2.22 | 49.63 ± 2.63 |

表 2 乳腺癌组、乳腺纤维腺瘤组和乳腺病组循环雌激素代谢物及比值

| Tab.2 Circulating estrone, its metabolites and the ratio of 2-hydroxyestrone to 16α-hydroxyestrone in breast cancer group, breast fibroadenoma group and breast mastopathy group | | | | |
|--|-------------|-------------|-------------|------------------|
| 组别 | E1 | 2-OHE1 | 16α-OHE1 | 2-OHE1: 16α-OHE1 |
| 乳腺癌组(<i>n</i> = 40) | 5.21 ± 0.18 | 5.06 ± 0.14 | 6.10 ± 0.41 | 0.38 ± 0.15 |
| 纤维腺瘤组(<i>n</i> = 21) | 5.31 ± 0.33 | 5.17 ± 0.29 | 6.28 ± 0.45 | 0.35 ± 0.13 |
| 乳腺病组(<i>n</i> = 19) | 5.31 ± 0.38 | 5.20 ± 0.30 | 6.27 ± 0.27 | 0.35 ± 0.07 |
| 双侧 <i>P</i> 值 | 0.128 * | 0.043 * | 0.241 ** | 0.923 ** |

注:循环代谢物水平检测值自然对数转换;*,3 组比较方差分析,2-OHE1 3 组内两两比较(LSD 法),乳腺癌组与纤维腺瘤组相比,*P* = 0.059;乳腺癌组与乳腺病组相比,*P* = 0.028;纤维腺瘤组与乳腺病组相比,*P* = 0.733;**,3 组比较秩和检验

表 3 乳腺癌组内不同临床病理分型雌激素代谢物及比值比较

Tab.3 Circulating estrone, its metabolites and the ratios of 2-hydroxyestrone to 16 α -hydroxyestrone in breast cancer group with different chinal pathological subtypings

| 项目 | 分型 | E1 | 2-OHE1 | 16 α -OHE1 | 2-OHE1: 16 α -OHE1 |
|------|-----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|
| ER | (+) (n = 16) | 5.25 \pm 0.17 | 5.09 \pm 0.11 | 6.19 \pm 0.41 | 0.36 \pm 0.16 |
| | (-) (n = 24) | 5.18 \pm 0.15 | 5.04 \pm 0.16 | 6.04 \pm 0.42 | 0.39 \pm 0.14 |
| | P | 0.248 [#] | 0.257 [#] | 0.267 [#] | 0.214 [*] |
| PR | (+) (n = 15) | 5.31 \pm 0.16 | 5.15 \pm 0.06 | 6.21 \pm 0.34 | 0.37 \pm 0.14 |
| | (-) (n = 25) | 5.15 \pm 0.13 | 5.00 \pm 0.14 | 6.04 \pm 0.45 | 0.38 \pm 0.15 |
| | P | 0.001 [#] | 0.001 [*] | 0.216 [#] | 0.796 [#] |
| HER2 | (+) (n = 8) | 5.22 \pm 0.24 | 5.00 \pm 0.22 | 5.95 \pm 0.36 | 0.40 \pm 0.12 |
| | (-) (n = 32) | 5.21 \pm 0.13 | 5.07 \pm 0.11 | 6.14 \pm 0.42 | 0.37 \pm 0.15 |
| | P | 0.735 [*] | 0.510 [*] | 0.239 [#] | 0.590 [#] |
| 淋巴结 | (+) (n = 22) | 5.20 \pm 0.13 | 5.06 \pm 0.13 | 6.14 \pm 0.43 | 0.37 \pm 0.16 |
| | (-) (n = 18) | 5.23 \pm 0.19 | 5.05 \pm 0.16 | 6.06 \pm 0.40 | 0.39 \pm 0.14 |
| | P | 0.765 [*] | 0.694 [#] | 0.538 [#] | 0.744 [#] |
| 肿瘤大小 | \leq 2 cm (n = 20) | 5.23 \pm 0.15 | 5.07 \pm 0.15 | 6.10 \pm 0.37 | 0.38 \pm 0.13 |
| | >2 cm, \leq 5 cm (n = 11) | 5.15 \pm 0.12 | 5.02 \pm 0.11 | 6.14 \pm 0.52 | 0.36 \pm 0.18 |
| | >5 cm (n = 9) | 5.26 \pm 0.20 | 5.07 \pm 0.16 | 6.06 \pm 0.40 | 0.40 \pm 0.16 |
| P 值 | 0.259 [*] | 0.601 ^{&} | 0.905 ^{&} | 0.841 ^{&} | |

注: #, 源于 t 检验; *, 源于秩和检验; &, 源于方差分析

表 4 Logistic 回归分析

Tab.4 Logistic regression analysis

| 因素 | B | S. E. | Wald | Sig. | exp (B) | 95% CI for exp (B) |
|---------------------------|--------|-------|-------|-------|---------|--------------------|
| 2-OHE1: 16 α -OHE1 | -0.189 | 0.340 | 0.309 | 0.578 | 0.828 | 0.425 ~ 1.611 |
| 2-OHE1 | -0.872 | 0.430 | 4.115 | 0.043 | 0.418 | 0.180 ~ 0.971 |

注: B 为回归系数 b 值大小, S. E. 为标准误, Wald 为标准 b 值的大小, Sig. 为 P 值大小, exp(B) 为比数比, 95% CI. for exp(B) 为比数比的可信区间

3 讨 论

大量研究表明雌激素在绝经后乳腺癌发病中发挥重要作用, 雌激素为脂溶性甾类性激素, 可直接进入细胞内, 与核受体—雌激素受体结合而调节细胞转录; 同时作为代谢底物产生雌激素代谢物, 作用于基因表达, 共同增加基因突变率, 促进突变细胞增殖^[4]。然而众多的雌激素代谢物具有不同的雌激素活性和基因毒性^[1,5]。16 α -OHE1 具有比雌二醇更强的雌激素活性^[6,7], 16 α -OHE1 在乳腺 MCF-7 细胞系中增加了 cyclin D1 的表达^[8], 增加增殖细胞比, 通过基因毒性作用触发肿瘤形成, 通过诱导细胞异常增殖而加速肿瘤发展进程。早期研究发现 2-OHE1 具有阻止细胞增殖的作用^[9,10], 随后发现它具有微弱的促有丝分裂作用^[11,12]。2-OHE1 在 CYPs 的介导下进入活化通路而形成半醌、醌, 由此形成稳定的雌激素-DNA 加合物, 但不导致 DNA 损伤^[13,14]。2-OHE1 在动物模型中不能诱导肿瘤形成^[15], 正是由于这些差异, 雌激素代谢物是否可以用于临床以筛查部分高危人群? 1995 年 Bradlow 等^[16]提出 2-OHE1: 16 α -OHE1 的比值与乳腺癌危险性负相关, 由此展开了关于这个比值预示乳

腺癌危险性的探讨。以 Eliassen 等^[17]为代表的研究结果认为 2-OHE1: 16 α -OHE1 的比值水平与总体乳腺癌危险性无相关性; 但 Im 等^[18]人认为低 2-OHE1: 16 α -OHE1 比值预示高乳腺癌危险性。

本研究没有发现循环 16 α -OHE1、2-OHE1: 16 α -OHE1 的比值水平与乳腺癌危险性相关, 随着比值的升高, 乳腺癌危险性变化没有统计学意义, 与 Eliassen 等^[17]的结果一致。就代谢物的活性方面而言, 雌酮向 2-OHE1 的代谢倾斜将减少乳腺癌发病危险, 但是 2-OHE1: 16 α -OHE1 比值除与临床诊断有关外还受体重指数、生活习惯等因素的影响^[18,19]。雌酮在细胞色素 P450 (CYP450) 不同亚型的介导下在不同 C 位上发生氧化, 继而在儿茶酚氧位甲基转移酶的介导下甲氧化^[20], 因此不同细胞色素 P450 (CYP450) 亚型、儿茶酚氧位甲基转移酶 COMT 的表达水平和活性将改变代谢物的水平和 2-OHE1: 16 α -OHE1 比值水平, 2-OHE1: 16 α -OHE1 比值水平是否能够单独预示乳腺癌危险性还需要进一步研究, 因此出现了与报道结果的不一致。

Eliassen 等^[17]认为 2-OHE1 水平与乳腺癌危险性无相关性, 但是本实验发现 2-OHE1 水平与乳腺

癌危险性呈负相关,2-OHE1 水平升高,乳腺癌危险性降低,2-OHE1 为乳腺癌保护因子。Im 等^[18]的结果显示乳腺癌患者尿液 2-OHE1 水平较正常对照明显降低,与结果一致。这体现了 2-OHE1 具有阻止细胞增殖的作用,应证了动物实验中 2-OHE1 不能诱导肿瘤形成的结论。

关于代谢物水平及比值与乳腺癌原发肿瘤临床病理特征的相关性少有报道, Eliassen 等^[17]发现 2-OHE1、2-OHE1:16 α -OHE1 比值与 ER(-)/PR(-) 乳腺癌正相关,但是与 ER(+)/PR(+) 乳腺癌无相关性。本次实验没有发现循环 E1、2-OHE1、16 α -OHE1 和 2-OHE1:16 α -OHE 比值水平与 ER、PR、HER2 受体情况、腋窝淋巴结转移情况以及肿瘤大小有关。由于报道较少,无法得到更多参考。雌激素代谢物在体内是否只参与肿瘤形成,还是与肿瘤的发展、进程、预后有关,有待于机制学的进一步阐明。

雌激素代谢是在多种关键酶的介导下进行的多路径的复杂代谢过程,由此产生多种中间和最终代谢物。由于众多代谢物生物活性的差异,代谢途径以及代谢物之间的平衡将改变体内雌激素的暴露水平。因此,随着对雌激素及其代谢物生物活性研究的深入,将能为乳腺癌内分泌治疗提供更多的新的靶点。

参 考 文 献

- [1] Yager J D, Davidson N E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 354(3): 270-282.
- [2] Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human [J]. Cancer Lett, 2005, 227(2): 115-124.
- [3] Lee A J, Cai M X, Thomas P E, et al. Characterization of the oxidative metabolites of 17 β -estradiol and estrone formed by 15 selectively expressed human cytochrome p450 isoforms [J]. Endocrinology, 2003, 144(8): 3382-3398.
- [4] Henderson B E, Feigelson H S. Hormonal carcinogenesis [J]. Carcinogenesis, 2000, 21(3): 427-433.
- [5] Yager J D, Liehr J G. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1996, 36: 203-232.
- [6] Swaneck G E, Fishman J. Covalent binding of the endogenous estrogen 16 α -hydroxyestrone to estradiol receptor in human breast cancer cells: characterization and intranuclear localization [J]. Proc Natl Acad Sci

USA, 1988, 85(21): 7831-7835.

- [7] Lustig R H, Mobbs C V, Pfaff D W, et al. Temporal actions of 16 α -hydroxyestrone in the rat: comparisons of lordosis dynamics with other estrogen metabolites and between sexes [J]. J Steroid Biochem, 1989, 33(3): 417-421.
- [8] Lewis J S, Thomas T J, Pestell R G, et al. Differential effects of 16 α -hydroxyestrone and 2-methoxyestradiol on cyclin D1 involving the transcription factor ATF-2 in MCF-7 breast cancer cells [J]. J Mol Endocrinol, 2005, 34(1): 91-105.
- [9] Schneider J, Huh M M, Bradlow H L, et al. Antiestrogen action of 2-hydroxyestrone on MCF-7 human breast cancer cells [J]. J Biol Chem, 1984, 259(8): 4840-4845.
- [10] Vandewalle B, Lefebvre J. Opposite effects of estrogen and catechol-estrogen on hormone-sensitive breast cancer cell growth and differentiation [J]. Mol Cell Endocrinol, 1989, 61(2): 239-246.
- [11] Seeger H, Wallwiener D, Kraemer E, et al. Comparison of possible carcinogenic estradiol metabolites: effects on proliferation, apoptosis and metastasis of human breast cancer cells [J]. Maturitas, 2005, 54(1): 72-77.
- [12] Gupta M, McDougal A, Safe S. Estrogenic and antiestrogenic activities of 16 α and 2-hydroxy metabolites of 17 β -estradiol in MCF-7 and T47D human breast cancer cells [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1998, 67(5-6): 413-419.
- [13] Mueck A O, Seeger H, Lippert T H. Estradiol metabolism and malignant disease [J]. Maturitas, 2002, 43(1): 1-10.
- [14] Cavalieri E L, Stack D E, Devanesan P D, et al. Molecular origin of cancer: catechol estrogen-3,4-quinones as endogenous tumor initiators [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(20): 10937-10942.
- [15] Lippert T H, Seeger H, Mueck A O. The impact of endogenous estradiol metabolites on carcinogenesis [J]. Steroids, 2000, 65(7): 357-369.
- [16] Bradlow H L, Davis D L, Lin G, et al. Effects of pesticides on the ratio of 16 α /2-hydroxyestrone: a biologic marker of breast cancer risk [J]. Environ Health Perspect, 1995, 103(7s): 147-150.
- [17] Eliassen A H, Missmer S A, Tworoger S S, et al. Circulating 2-Hydroxy- and 16 α -hydroxy estrone levels and risk of breast cancer among postmenopausal women [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(8): 2029-2035.
- [18] Im A, Vogel V G, Ahrendt G, et al. Urinary estrogen metabolites in women at high risk for breast cancer [J]. Carcinogenesis, 2009, 30(5): 1532-1535.
- [19] Jernström H, Klug T L, Sepkovic D W, et al. Predictors of the plasma ratio of 2-hydroxyestrone to 16 α -hydroxyestrone among pre-menopausal, nulliparous women from four ethnic groups [J]. Carcinogenesis, 2003, 24(5): 991-1005.
- [20] Blair I A. Analysis of estrogens in serum and plasma from postmenopausal women: past present, and future [J]. Steroids, 2010, 75(4-5): 297-306.

(责任编辑:唐秋姗)