

Hormone Replacement Therapy and Cognitive Function

Chun-Ping Huang¹, Chi-Tzong Hong¹, and I-Tsan Huang²

Abstract- Observational studies have suggested that postmenopausal hormone replacement therapy (HRT) may improve cognitive function, but data from randomized clinical trials have been sparse and inconclusive. The effects of HRT on dementia and mild cognitive impairment were assessed in a subgroup of participants in the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) (a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial). There were two study arms, one involved 4,532 postmenopausal women who received continuous combined estrogen (conjugated equine estrogens [CEE] plus medroxyprogesterone acetate [MPA]) or placebo, and the other involved 2,947 hysterectomized women randomized to continuous unopposed CEE or placebo. All participants were aged 65 years or older. CEE with or without MPA did not protect against (but substantially increased the risk of) dementia of any cause or cognitive decline. Incidence of probable dementia in the estrogen-alone trial was statistically similar to that in the estrogen plus progestin trial. When data from both trials were pooled, the overall risk for probable dementia was increased by 76% (HR, 1.76; 95% CI, 1.19 to 2.60; P = 0.005). A second report from WHIMS suggested that cognitive decline in women aged 65 years and older was greater in those receiving hormone therapy than in those receiving placebo (HR, 1.25; 95% CI, 0.97-1.60).

The WHIMS results clearly indicate that CEE with or without MPA should not be used to prevent dementia or enhance cognition in women older than 65 years.

Key Words: Hormone replacement therapy, Women's Health Initiative, Women's Health Initiative Memory Study, Dementia, Mild cognitive impairment, Alzheimer's disease

From the ¹Department of Neurology, Taipei Medical University, Wan Fang Hospital, Taipei, Taiwan; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Taipei City Hospital, Branch for Women and Children, Taipei, Taiwan.

Received November 9, 2005. Revised December 9, 2005.

Accepted April 17, 2006.

Reprint requests and correspondence to: Chi-Tzong Hong, MD, Department of Neurology, Taipei Medical University, Wan Fang Hospital, No. 111, Sec. 3, Hsing-Long Road, Taipei, Taiwan.

E-mail: jayhuang1976@yahoo.com.tw

賀爾蒙補充療法和停經婦女認知功能

黃鈞平¹ 洪啓宗¹ 黃奕燦²

摘要

觀察性研究指出賀爾蒙補充療法可以改善認知功能，但是隨機臨床試驗報告卻不多又得不到結論。WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study) 是多中心、隨機雙盲臨床試驗，美國國家衛生研究院主導之婦女健康關懷 WHI (Women's Health Initiative hormone therapy trials) 的一部份研究計劃，主要比較和評估停經婦女單獨使用雌激素或結合雌激素和黃體素治療是否能降低所有原因的失智症和輕度認知功能障礙試驗。研究以 65 歲以上停經婦女為對象，分為二分支：其中一支是有子宮的停經婦女共 4,532 名，使用結合雌激素和黃體素治療或給予安慰劑；另外一支是無子宮的停經婦女共 2,947 名，單獨使用雌激素治療或給予安慰劑。結果顯示，雌激素單獨或合併使用黃體素不但不能預防失智症或降低認知功能。反而大體上會增加失智症和認知功能降低的危險。將雌激素單獨或合併使用黃體素之資料一起分析時，可能失智症總危險性增高 76% (危險比, 1.76; 95% 信賴區間, 1.19-2.60; P = .005)。

賀爾蒙補充療法不應處方給予 65 歲以上更年期婦女，來改善認知功能或預防失智症。WHIMS 之結果是否可延伸適用於 65 歲以下停經婦女尚不清楚，因此我們建議將 WHIMS 之結果警告較年青的停經婦女。但是要認知在這些較年青的停經婦女失智症的絕對危險性很低，同時賀爾蒙補充療法臨床利大於弊。

關鍵字：賀爾蒙補充療法，Women's Health Initiative, Women's Health Initiative Memory Study, 失智症，輕度認知功能障礙，阿茲海默症

Acta Neurol Taiwan 2006;15:274-277

前言

有關賀爾蒙補充療法的醫學報告汗牛充棟，但

累積數十年的觀察證據，大都指向一個方向：補充賀爾蒙只有好處。在各藥廠大力行銷，醫師和婦女界也熱切採用下，原本賀爾蒙療法旨在有效舒緩更

¹臺北醫學大學·市立萬芳醫院神經內科，²台北市立聯合醫院婦幼院區婦產部。
受文日期：2005 年 11 月 9 日。修改日期：2005 年 12 月 9 日。
接受日期：2006 年 4 月 17 日。

通訊作者：洪啓宗醫師，萬芳醫院神經內科。台北市興隆路三段 111 號。
E-mail: jayhuang1976@yahoo.com.tw

年期症狀，諸如失眠、心悸、盜汗、熱潮紅等，但在賀爾蒙補充療法風行全球的過程中，卻意外衍生出許多過度誇大療效，例如可以預防心血管疾病、中風與失智症等。本文旨在分析賀爾蒙補充療法最新發展，特別是對大腦功能（失智症，認知功能）之效益。

台灣失智症的流行病學

由於台灣老年人口的快速增加，失智症也隨之增加。目前各種失智症都逐漸發展出特異性的治療方式，早期診斷就十分重要。台灣失智症的盛行率，在 65 歲以上老人約為 2~4%，80 歲以上老人失智症的盛行率增加到 15~20%。

台灣失智症的盛行率遠低於已開發國家，可能的原因有：老年人口結構以 65~75 歲較低齡之老人為主，或是失智老人死亡率較高，因而診斷較不容易而被低估，以及台灣人有脂蛋白 E4 基因 (Apolipoprotein E4) 之頻率較低之族群的特性等。依據 1998 年高雄大學林醫師等人在南臺灣的調查報告，失智症之類型以阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease, AD) 為主，約佔半數；其次為血管型失智症 (Vascular dementia, VaD) 約佔 20~25%，混合型失智症 (Mixed dementia, mixed AD and VaD) 約佔 5-10%，其他類型則約佔 15~20% (包括其他退化性失智症，例如：巴金森氏症，巴金森氏症候群等；其他可治療性失智症，例如：水腦症，甲狀腺低下等；以及其他原因，例如：外傷等原因)。1998 年高雄大學林醫師等人之研究也顯示，台灣 65 歲以上老人，每年失智症發生率為 3.7%：65-69 歲失智症發生率為 1.3%，85 歲以上失智症發生率增高至 16.5%⁽¹⁾。新發生的失智病人，仍以阿茲海默症居多，約佔 40%；血管型失智症者雖仍居次，但比率提高為 35%；混合性的比率也佔了 15%。由於血管型失智症與混合型失智症之死亡率明顯高於阿茲海默症，所以在盛行率調查中前兩者之比率相對較低⁽²⁾。

性激素和認知功能

1975 年 Naftolin 等發現下視丘能將睪丸素轉化

為雌激素，以及神經系統能合成大部分類固醇激素，其作用不限於生殖系統，也和行為學習和記憶等有關，故稱這些由神經系統合成或分布在神經系統的類固醇激素稱為神經類固醇。雌激素接受器包括 α 和 β 接受器位於整個大腦，特別是學習和記憶區，如海馬和杏仁區，這些區域內發現性激素合成必需的酶，提示雌激素在暫時記憶中的作用，雌激素對大腦保護作用還包括促進膽鹼酶的活性，減少神經的丟失，刺激軸突長芽和樹狀突的形成，改善腦血流以減少腦缺血和膽固醇的水平，調節載脂蛋白 E 基因的表達，營養神經，減少 β 類澱粉的沉積，對神經傳遞物質和神經連接有調節作用。增加神經傳遞物質的釋放，防止氧化的損傷^(3,4)。

關於黃體素對認知功能的作用，所知不多；生理學上，黃體素有增強、調節和拮抗雌激素的作用。在少數鼠和猴的細胞培養實驗中，同時使用雌激素和黃體素會中和與逆轉雌激素的好處。

賀爾蒙補充療法和失智症或認知功能障礙

停經後雌激素下降是否和失智症有關，支持雌激素缺乏是失智症病因之一的證據如下：(1) 未患失智症老婦女使用雌激素可以改善認知功能。(2) 病例對照研究、觀察性研究或前瞻性研究都報告停經雌激素治療會降低失智症發生率。14 個流行病調查報告中，估計使用雌激素後的阿茲海默症總危險比為 0.56，但也有幾個前瞻性觀察研究發現雌激素沒有保護失智症或認知功能。研究上出現正反之矛盾，可能研究追蹤時間太短，或樣本數偏低。

WHI 研究

由國家衛生研究院主導之婦女健康關懷 WHI (Women's Health Initiative hormone therapy trials) 是比較和評估單獨雌激素或結合雌激素和黃體素治療停經婦女療效的大型雙盲、隨機對照臨床試驗。因為該研究的計劃周全，並由 40 家醫學中心共同推行，其信賴度高，且是空前（可能也是絕後）的大型研究。共有 27,347 名受試者，其中針對年齡介於 50-79

歲並保有一個完整子宮的更年期婦女 16,608 位，隨機分派 8,506 名使用結合雌激素 premarin 0.625mg 加上黃體素 provera 2.5mg。對照組 8,102 名使用安慰劑。追蹤 5.2 年至 2002 年 4 月 30 日所作的研究發現，長期補充雌激素和黃體素 7,968 名，會增加以下疾病的危險性：冠心病危險比 1.29 (粗 95% 信賴區間 1.02-1.63) 有 286 例，乳癌 1.26 (1.00-1.59) 290 例，中風 1.41 (1.07-1.85) 212 例，肺栓塞 2.13 (1.39-3.25) 101 例；相對地，子宮內膜癌 0.83 (0.47-1.47) 47 例，大腸直腸癌 0.63 (0.43-0.92) 112 例，大腿骨骨折 0.66 (0.45-0.98) 106 例，其他原因死亡 0.92 (0.74-1.14) 331 例死亡。當時對照組 7,608 名活著並提供資料。

絕對危險性可歸因於雌激素和黃體素者每 10,000 人一年增加 7 位冠心病，中風增加 8 位、肺栓塞增加 8 位、乳癌增加 8 位，但絕對危險性每 10,000 人一年大腸直腸癌減少 6 位，大腿骨骨折減少 5 位。原本預計追蹤至 2005 年 3 月，但是因罹患乳癌人數高出預期達 290 例，檢定統計逼近臨界點 (粗 95% 信賴區間 1.00-1.59)，於是決定緊急喊停。保有一個完整子宮的更年期婦女，長期賀爾蒙補充療法不能預防冠心病，且會增加乳癌、心肌梗塞、中風及肺栓塞的危險性，雖然大腿骨骨折及大腸直腸癌減少，但風險和利益評估起來仍弊大於利⁶⁾。另外，子宮切除的停經婦女 10,793 名隨機分派，5,310 名單純使用雌激素 0.625mg。對照組 5,429 名使用安慰劑。單純使用雌激素，會增加中風危險，減少股骨骨折危險，乳癌的發生率減少，同時不會影響冠心病發生率。因此追蹤 6.8 年時，在 2004 年 2 月 29 日提前結束⁶⁾。

WHI 研究是近來最徹底、可靠的研究計劃，但也未免有些照顧不到的事項：如參與婦女年齡偏高 (平均 63.3 歲)；只評估一種藥的單一劑量；中輟人數多 (荷爾蒙組 42%；安慰劑組 10.7% 改荷爾蒙)；有 30% 婦女在參加研究計劃前曾經使用 5 年以上的荷爾蒙補充療法等等。對台灣婦女而言，該計劃中亞太族裔只有 194 人，台灣婦女乳房癌罹患率為美國婦女的五分之一，實際危險性應隨其比率

而減少。該研究到治療的第五年才看到乳癌增加的現象，亦即頭四年並無乳癌的增加。

WHIMS 研究

WHIMS (the Women's Health Initiative Memory Study) 是 WHI 的一部份，由 39 家醫學中心共同推行的大型研究。主要比較和評估停經婦女單獨使用雌激素或結合雌激素和黃體素治療是否能降低 65 歲以上婦女所有原因的失智症或輕度認知功能障礙試驗。它提供了受試者 (7,510 名) 最詳盡的資料，追蹤時間最長，對認知功能評估的指標最全面，記錄性也最完整，質量控制上十分嚴格。WHIMS 研究先由經專業訓練之技術員先以 3MSE (modified mini-Mental state examination) 來評估認知功能和失智症，該評分方式包括 15 部分，46 項目，分數 0~100，平均費時 10~12 分鐘，服藥前後每年進行評估。 ≤ 8 年教育程度：cut point ≤ 72 ； ≥ 9 年教育程度：cut point ≤ 76 。追蹤 16 個月後，改為 ≤ 8 年教育程度：cut point ≤ 80 ； ≥ 9 年教育程度：cut point ≤ 88 。然後由神經內科或精神科專科醫師做診斷⁷⁾。

WHIMS 受試者其中有子宮的 4,532 名，隨機分派 2,229 名使用雌激素 premarin 0.625mg 加上黃體素 provera 2.5mg。對照組使用安慰劑有 2,303 名。經過 4 年的追蹤，在試驗組 2,229 例中有 40 例 (1.8%) 為失智症，對照組 2,303 例中有 21 例 (0.9%) 為失智症。兩組發生率分別為每一萬人年 45 和每一萬人年 22，危險比為 2.05 (95% CI 1.21-3.48, $p = 0.01$)，結果顯示結合雌激素和黃體素治療會增加 2 倍的失智症危險性。危險性增加在使用藥後 1 年即表現出來，因此混合使用雌激素和黃體素不僅不能延後疾病的惡化，反而加速病情進展，在隨後追蹤 5 年間，這種危險性差異持續存在。矯正其他和失智症有關因素後，這種危險性差異仍然增加，而且對所有原因引起的失智症的結果均一致，混合使用雌激素和黃體素增加阿茲海默症之原因不明，由於賀爾蒙補充療法使中風危險性增加，故阿茲海默症的危險性增加可能和小的、未發現的腦血管病變和腔隙

性梗塞壞死有關。但是結合雌激素和黃體素治療不會增加輕度認知功能障礙。其危險比為 1.07 (95% CI 0.74-1.55, $p = .72$)^(8,9)。

1995 年 6 月對無子宮的 65 至 79 歲 2,947 名婦女進行 WHIMS：單獨使用每日雌激素有 1,387 名，對照組有 1,421 名。至 2004 年 2 月研究計劃中止，平均追蹤 5.4 年。使用每日雌激素者比未服用者平均 3MSE 分數低 0.26 (0.13; $p = .04$)，62% 受試者其 3MSE ≥ 95 ，3MSE 低於篩檢值佔受試者 9.6%。將資料和混合雌激素和黃體素者一起分析時，平均 3MSE 分數低 0.21 (0.08; $p = .006$)。

在試驗組 1,464 例中有 28 例 (1.9%) 為失智症，對照組 1,483 例中有 19 例 (1.3%) 為失智症。兩組發生率分別為每一萬人年 37 和每一萬人年 25，危險比為 1.49 (95% CI 0.83-2.66, $p = 0.18$)，結果顯示單獨使用雌激素賀爾蒙補充療法不會增加失智症的危險性。也不會增加輕度認知功能障礙。其危險比為 1.34 (95% CI 0.95-1.89)。如果將資料和混合雌激素和黃體素者一起分析時，輕度認知功能障礙危險比為 1.25 (95% CI 0.97-1.60)，失智症危險比則為 1.76 (95% CI, 1.19-2.60; $P = .005$)^(10,11)。

也就是說賀爾蒙療法不支持有保護老年婦女認知功能的作用，大多數婦女服藥後沒有不好的影響，少數婦女則因服藥會使認知功能有降低的危險；也可以說否定賀爾蒙補充療法，能防止失智症和保護認知功能的論點。如果使用不同廠牌的雌激素和黃體素是否會同樣的結果，將待進一步研究。

結 論

賀爾蒙補充療法的效益在解除更年期症狀，預防陰道萎縮，預防骨質流失，並能降低大腸癌的罹患率。更年期婦女應該可以使用賀爾蒙補充療法，尤其是有更年期症狀的婦女，賀爾蒙的使用必需和醫師商討評估利弊而後實行。不建議長期使用賀爾蒙療法來預防失智症和改善老年人認知功能。

參考文獻

1. Lin RT, Lai CL, Tai CT, et al. Prevalence and subtypes of dementia in southern Taiwan: impact of age, sex, education, and urbanization. *J Neurol Sci* 1998;160:67-75.
2. Liu CK, Tai CT, Lin RT, et al. Epidemiology of Dementia in Taiwan. *Research in Applied Psychology* 2000;7:157-69.
3. Schneider LS, Finch C. Can estrogen prevent neurodegeneration? *Drugs Aging* 1997;11:87-95.
4. Turgeon JL, McDonnell DP, Martin KA, et al. Hormone therapy: physiological complexity belies therapeutic simplicity. *Science* 2004;304:1269-73.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the WHI randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-3.
6. Women's health initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
7. Shumaker SA, Reboussin BA, Espeland MA, et al. The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS): a trial of the effect of estrogen therapy in preventing and slowing the progression of dementia. *Control Clin Trials* 1998; 19:604-21.
8. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-62.
9. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289: 2663-72.
10. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947-58.
11. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2959-68.