

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.15.035

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200305.1525.010.html\(2020-03-05\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200305.1525.010.html(2020-03-05))

绝经期泌尿生殖综合征治疗及健康管理的研究进展*

舒 涵 综述,熊正爱[△]审校

(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

[摘要] 绝经期泌尿生殖综合征(GSM)发病率高,严重影响绝经后女性生活质量。自 GSM 的概念提出以来,关于如何提高其诊疗规范并在原有的基础上寻求更安全有效的治疗方式,国内外的研究从未间断,近年来对泌尿道症状的治疗也逐渐成为研究热点。目前激素补充仍是 GSM 的经典治疗方法,但考虑到长期用药的安全性且激素使用存在禁忌,一些新兴治疗如选择性雌激素受体调节剂、阴道脱氢表雄酮及激光治疗等,也成为可供选择的治疗方案。更重要的是,GSM 的治疗并非仅限于短期干预,还应加强患者的自我认知,并对其进行长期健康管理,从而达到满意的治疗效果。该文就 GSM 的治疗进展及健康管理策略作一综述。

[关键词] 绝经期泌尿生殖综合征;性功能;激素治疗;健康管理;综述

[中图法分类号] R711.59 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)15-2572-05

Advances in treatment and health management genitourinary syndrome of menopause*

SHU Han, XIONG Zheng'ai[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Genitourinary syndrome of menopause (GSM) seriously affects the quality of life of postmenopausal women with high incidence. Since the concept of GSM was put forward, researches on how to improve its diagnosis and treatment norms and seek more safe and effective treatments have never been stopped. In recent years, the treatment of urinary tract symptoms has attracted increasing attention. Hormone therapy is still the standard treatment for GSM now. Considering the safety of long-term use and contraindications of hormone therapy, however, some emerging treatments such as selective estrogen receptor modulator, vaginal dehydroepiandrosterone and laser therapy have also become alternative options. More importantly, the treatment of GSM shouldn't be limited to short-term intervention, and it does make sense to improve self-awareness of patients and carry out long-term health management, which can contribute to a satisfactory result. This article reviews the advances in the treatment of GSM and introduces some health management strategies.

[Key words] genitourinary syndrome of menopause; sexual function; hormone therapy; health management; review

绝经期泌尿生殖综合征(genitourinary syndrome of menopause, GSM)是由北美绝经学会和国际女性健康研究学会于 2014 年正式通过的新术语,用来全面、准确地定义绝经过渡期及绝经后期女性因雌激素水平降低而出现的一系列泌尿生殖道症状,如外阴瘙痒、阴道干涩、灼痛、性交不适、尿频尿急、反复尿路感染等^[1]。目前对于 GSM 尚无统一的诊断标准,主要依据绝经相关的泌尿生殖道症状和体征,同时需排除特异性感染引起的炎症、疼痛、瘙痒及外阴皮肤病

变等可能出现类似症状的疾病。

GSM 是一种慢性疾病,影响着绝经过渡期和大多数绝经后女性,其患病率为 36%~90%^[2]。如果不及早、正确地加以干预,绝经后女性的泌尿生殖道症状往往进行性加重,严重影响其生活质量甚至伴侣关系。此外,在全球人口老龄化的形势下,女性预期寿命持续增长,大多数女性处于绝经后的时间约占生命的 40%。因此,这类群体的健康管理需要引起临床医师的足够关注及重视。本文复习近年文献,GSM 的

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81671415)。 作者简介:舒涵(1994—),在读硕士研究生,主要从事围绝经期综合征研究。

[△] 通信作者, E-mail: 300534@hospital.cqmu.edu.cn。

治疗进展及健康管理策略进行综述。

1 雌激素治疗

全身雌激素水平降低是引起 GSM 的关键因素,因此雌激素补充是 GSM 最有效的治疗方法。全身绝经症状明显且合并 GSM 的女性,应首选系统绝经相关激素治疗(menopause hormone therapy, MHT),若局部症状持续存在或缓解不明显,可同时加用低剂量阴道雌激素;对于以 GSM 表现为主要的女性,若无系统 MHT 禁忌,首选阴道雌激素治疗^[3]。

全身及局部雌激素补充均可增加阴道弹性、阴道壁厚度和血液流动性,降低阴道 pH 随之重建健康的乳杆菌群,从而逆转因雌激素缺乏而引起的萎缩性改变,提高患者性功能。阴道低剂量雌激素还能明显改善尿频、尿急症状,降低反复尿路感染的频率,可与抗胆碱能药物联用作为治疗膀胱过度活动征的一线用药,但不推荐系统 MHT 治疗压力性尿失禁^[3]。阴道雌激素相比系统 MHT 更安全有效,其全身雌激素吸收极少,血清雌二醇仍保持在绝经后水平^[4]。

多种阴道雌激素产品如乳膏、环及片剂均经食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准用于治疗 GSM,其疗效无明显差异,可根据患者的需求自由选择。乳膏类制剂还有舒缓保湿的作用,但因未被包装成给药单位,易出现取用过量的情况,所以不适于严格低剂量的阴道雌激素治疗,而片剂在该情形下可能是更好的选择^[5];雌激素环每日释放定量雌二醇,可由患者自行取放,更适于不愿频繁使用阴道雌激素产品的患者。

在理想情况下,GSM 患者应接受能有效控制症状的最低剂量和频率的阴道雌激素治疗,大多数研究证实了其安全性,通常不需加用孕激素保护子宫内膜,然而,对于有子宫内膜癌或使用较高剂量阴道雌激素等高危因素者,应定期监测子宫内膜或考虑使用孕激素^[5]。目前尚无证据表明长期使用低剂量阴道雌激素治疗的危害,但临床试验安全性的数据仅限于 1 年。对于激素依赖型癌症幸存者,从非激素治疗开始相对更安全,若症状顽固、严重影响其生活质量,在谨慎评估后可于严密观察下短期使用低剂量阴道雌激素^[4]。

2 润滑剂和保湿剂

阴道润滑剂和保湿剂是 GSM 非激素治疗的一线用药,能有效缓解轻至中度阴道干燥及性交疼痛^[5]。润滑剂起效迅速,于性生活前使用可减少因组织摩擦引起的刺激感,尤其适用于仅仅或主要在性交过程中存在阴道干燥的女性,但不能引起阴道萎缩的组织学改变^[6]。保湿剂作用时间相对持久,应定期使用以维持阴道湿润环境,其通过改变阴道上皮细胞内的液体含量和降低阴道 pH 值来维持水分和酸度,从而更长效地缓解症状。因此,保湿剂不仅对存在性交疼痛的

女性有益,更对那些不一定性活跃却有日常阴道不适感的女性有益^[7]。

润滑剂和保湿剂能为大多数症状较轻的患者提供有效缓解,尤其适用于不宜或不愿使用雌激素治疗的女性,但仅能短期对症治疗,无法从根本上改变绝经后泌尿生殖道的长期低雌激素状态,对症状较重的患者效果欠佳。患者应根据年龄、症状严重程度等,尽可能选择渗透性与 pH 值达到最佳平衡的产品,使之在生理上与阴道分泌物最为接近,防止不良反应发生。

3 选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)

SERMs 是一种人工合成的非甾体类药物,对靶组织可选择性产生雌激素激动和拮抗的双重作用。在目前可用的 SERMs 中,只有奥培米芬经 FDA 批准用于治疗 GSM 引起的中至重度性交困难。奥培米芬不仅可对外阴阴道组织产生雌激素效应,降低阴道 pH、提高阴道成熟指数、改善阴道干燥及性交困难的状况,对缓解泌尿道不适也有明显效果^[8]。

在临床试验中,奥培米芬的耐受性通常较好,最常见的不良反应是潮热,但因严重潮热而停药的事件极少。一项持续长达 52 周的随机对照研究对奥培米芬的子宫内膜安全性进行了评估,在每日服用奥培米芬 60 mg 治疗的 1 242 例女性中,子宫内膜增生的发病率不到 1%,未见子宫内膜癌的报道^[9]。

性功能障碍在乳腺癌幸存者中也十分常见,但奥培米芬在患乳腺癌或乳腺癌高风险女性中的安全性尚未确定。最新研究表明,对于乳腺癌患者来说,无论是手术的方式、化疗还是放疗都不影响其性功能,而接受芳香化酶抑制剂(AI)治疗的乳腺癌幸存者性功能障碍的发生率是无内分泌治疗组的 1.6 倍^[10]。然而,即使是低剂量的阴道雌激素也可能使乳腺癌幸存者的血清雌二醇高于绝经后范围,降低 AI 治疗的效果^[11]。因此,还需要更多研究进一步评估奥培米芬在接受 AI 治疗女性中的潜在用途。

其他 SERMs 如他莫昔芬、雷洛昔芬和苯卓昔芬,均未获得 FDA 批准用于治疗 GSM。他莫昔芬可能会增加乳腺癌患者出现性交困难、阴道干涩的风险;雷洛昔芬和苯卓昔芬单独使用对外阴阴道并无积极作用,但因其明显的雄激素作用不会引起子宫内膜增生,临床上常与结合雌激素联用来治疗 GSM,以减少雌激素相关不良反应的发生。

4 阴道用脱氢表雄酮

卵巢在绝经后停止产生雌激素,而脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)作为睾酮和雌二醇生物合成途径中的类固醇激素原,是绝经后所有性激素的唯一来源^[12]。DHEA 的分泌随年龄的增长而明显减少,30~50 岁平均减少约 60%,导致外周靶组织

中雄激素和雌激素的形成也同步减少^[13]。因此,绝经期的激素补充也应包括雄激素在内。补充 DHEA 可通过内分泌机制,向具有转化 DHEA 所需酶的细胞或组织提供活性较高的雌激素和雄激素而发挥相应作用。

DHEA(普拉睾酮,6.5 mg/d)已获得 FDA 批准用于治疗 GSM。一项 3 期临床试验表明,经过连续 12 周的阴道 DHEA 治疗,受试者的阴道细胞成熟指数、pH、阴道干涩及中至重度性交困难均有明显改善^[13]。可能因为在局部靶组织内代谢失活,尚未发现阴道 DHEA 增加血清类固醇激素水平,且由于子宫内膜中缺乏芳香化酶,DHEA 不能在子宫内膜中转化为雌二醇而产生内膜增殖效应,安全性高于阴道雌激素^[6]。除增加局部雌激素水平外,阴道补充 DHEA 产生的雄激素还能有效增强性欲,进一步改善患者性功能障碍。

5 激 光

近年来激光已成为 GSM 非激素治疗的研究热点,它通过激活机体自身的修复机制来促进组织的修复、生长及愈合^[14]。现阶段已有不同类型的激光投入医学使用,其中微消融点阵式 CO₂ 激光和非消融钬激光(Er:YAG)是研究最深入的激光类型。

目前 CO₂ 激光的应用最为广泛。研究证实,CO₂ 激光能修复阴道上皮,使胶原蛋白增加、复层鳞状上皮增厚、阴道上皮细胞中的糖原、成纤维细胞和血管增多^[14]。2015 年苗娅莉等^[15]首次在国内将 CO₂ 激光用于治疗外阴阴道萎缩,30 例患者经过阴道激光治疗 3 次(每次间隔 1 个月)后,外阴瘙痒、阴道干涩、灼痛、性交痛及阴道健康指数评分明显改善,且疗效在治疗完成后 3 个月依然存在。一项前瞻性研究发现,CO₂ 激光治疗可能有助于绝经后女性完全缓解性交困难和阴道干燥、恢复正常的性功能,这种效应可能是以剂量反应的方式产生的,在 3 个疗程结束后,额外的第 4 个或第 5 个疗程可能会进一步提高 GSM 的无症状率^[16]。最新研究表明,CO₂ 激光治疗在长达 12 个月的随访期内对所有 GSM 症状高度有效,而第 3 次激光治疗后 1 个月可能是需要根据症状类型和严重程度决定是否停止或延长激光治疗的关键节点^[17]。

阴道钬激光治疗 GSM 同样有效。研究发现,阴道钬激光副作用极小,与阴道内雌三醇治疗相比效果更明显、作用时间更长^[14]。GAMBACCIANI 等^[18]发现,阴道钬激光治疗改善了 114 例绝经后女性轻至中度压力性尿失禁,少于 3% 的患者因不良事件而停止治疗。此外,钬激光与抗胆碱能药物、β₃-肾上腺素受体激动剂这两种传统药物相比,其通过不同的机制有效改善了膀胱过度活动症,并显示出良好的安全性^[19]。

激光治疗操作简便,可于门诊进行,无需麻醉及

镇痛,短期内即有明显疗效,很有发展前景。大多数数据在短期研究内呈现了激光治疗的安全性,但一些并发症如纤维化、瘢痕、粘连和穿透伤等已有记录。在激光被推荐作为 GSM 的标准治疗之前,其安全性和有效性还需要随访时间更长的前瞻性研究证实。

6 其他治疗

6.1 阴道菌群调节剂

绝经后女性雌激素水平降低,阴道乳酸杆菌明显减少甚至消失,导致阴道微生态环境紊乱,易引起各种阴道炎症,也增加了泌尿道感染的概率^[20]。雌激素治疗与阴道菌群重建对于改善阴道微生态有着相辅相成的作用,此外,对于绝经后反复尿路感染的患者,使用菌群调节剂可有效降低复发频率^[21]。然而,如何确定给药的最佳剂量、持续时间及给药方式,达到增加阴道和(或)尿道周围乳酸杆菌定植的目的,目前尚缺乏临床研究。

6.2 植物雌激素

植物雌激素包括异黄酮、木脂素、香豆雌酚 3 大类,其结构和功能同内源性雌激素相似,可选择性地结合于雌激素受体,发挥较弱的雌激素样作用^[22]。

近年来研究表明,植物雌激素能有效缓解血管舒缩症状、调节血脂及减少骨质疏松,甚至在一定程度上改善 GSM 症状^[23]。其中,异黄酮是被研究最多的植物雌激素,经大量研究证实,口服异黄酮对激素敏感组织没有任何有害影响,健康的绝经过渡期和绝经后女性可耐受高达 150 mg/d 的剂量长达 3 年^[23]。流行病学资料则表明,摄入大量异黄酮还与许多癌症的发病率降低有关,包括那些高雌激素受体表达的癌症^[24]。

异黄酮阴道给药能有效缓解阴道萎缩症状,LI-MA 等^[25]发现,异黄酮阴道凝胶能降低阴道 pH、增加阴道上皮厚度及阴道上皮 ER 阳性细胞数,有效改善阴道干涩及性交疼痛,但与对照组相比,血清促卵泡激素、雌二醇水平及子宫内膜厚度均无明显差异。除异黄酮外,野葛根、茴香、黑升麻等植物提取物对 GSM 也有部分缓解作用,但在改善阴道成熟指数方面与阴道雌激素相比效果较弱^[26]。

6.3 催产素凝胶

近年来研究发现,催产素也可作为阴道萎缩激素治疗的替代方案,其作用机制在于催产素可通过某些途径刺激多种生长因子的分泌,诱导细胞增殖^[27]。阴道使用催产素凝胶有助于阴道上皮的修复,可明显改善萎缩相关症状,且不增加血清雌二醇水平,但长期使用的有效性还需更多后续研究进一步验证。

7 健康教育及自我管理

对患者进行健康教育、提高患者对 GSM 的认知应成为所有治疗的前提。患者应当了解泌尿生殖道的萎缩性改变是由于雌激素水平降低引起,如果不给

予治疗很难自行缓解,且治疗前咨询应包括激素治疗和非激素治疗两类方案。除临床干预外,患者还可通过调整生活方式来延缓疾病的进展。

规律的无痛性行为或阴道刺激有助于绝经后女性维持性功能。精液中含有类固醇、前列腺素和必需脂肪酸,有助于维持阴道功能;无论有无性伴侣,都可使用振动器来刺激血流并维持阴道弹性和柔韧性^[5];对于长期无性生活或有阴道痉挛症状的患者,在放松状态下逐步使用阴道扩张器拉伸外阴阴道组织,有助于无痛的深入性行为重新启动^[28];而盆底理疗对于因性交疼痛导致不能放松或高张力盆底肌肉功能障碍的患者可能有效^[6]。

患者在生活中还应避免吸烟及肥胖两大危险因素。吸烟加速雌激素代谢,降低雌激素水平,可加重阴道萎缩;BMI>27 kg/m² 且缺乏体育锻炼会增加出现阴道症状的风险,可能是肥胖引起泌尿生殖区域的血管分布减少所致^[29]。此外,穿着宽松的内衣和内裤有利于空气流通,可抑制病原微生物生长,减少阴道炎的发生。

8 总 结

GSM 作为困扰大多数绝经后女性的常见慢性病,应迫切得到临床医师的关注,提高医师对其认知是该疾病得到规范诊疗的关键。GSM 起病隐匿,进展缓慢,患者在早期多无明显自觉症状,但已发生泌尿生殖道萎缩,随着疾病进展,相关症状日益凸显,严重影响患者生活质量。因此,接诊医师对绝经早期的女性应主动详尽地询问相关症状,仔细地进行阴道检查,同时需与泌尿生殖道特异性感染和器质性病变等相鉴别,从而明显提高 GSM 诊断率,尽早实施临床干预、延缓疾病的发展。

女性在绝经过渡期及绝经后早期多以血管舒缩症状为主,若无禁忌应尽早启动系统 MHT,这可明显改善全身症状并延缓泌尿生殖道萎缩;随着绝经时间延长,绝经后期女性逐渐以 GSM 症状为主,可考虑加用或首选阴道低剂量雌激素治疗。故 GSM 的治疗应进行长期管理并贯穿整个绝经后期,临床医师应根据患者的需求和健康状态,个体化地选择最适宜的治疗方式,从而帮助其改善相关症状,有尊严、有质量地度过长时间的绝经状态。

现阶段 GSM 的治疗仍以改善生殖道症状为主,近年来对泌尿道症状的治疗也逐渐成为研究热点。雌激素制剂、润滑剂和保湿剂已是 GSM 的经典治疗,而 SERMs、阴道 DHEA 等新兴治疗,对于存在激素使用禁忌或高风险的患者来说,相比传统的激素治疗可能是更安全的选择。此外,对卫生保健人员而言,加强绝经期泌尿生殖健康宣教,改变大众对泌尿生殖道萎缩的负面认知,提升绝经后女性的更年期保健意识,更是任重而道远的工作核心。

参考文献

- [1] PORTMAN D J, GASS M L. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society [J]. *Menopause*, 2014, 21 (10): 1063-1068.
- [2] STEFANIA A, GIULIA G, ISABELLA O, et al. Vaginal health in menopausal women [J]. *Medicina*, 2019, 55(10): 615.
- [3] 郁琦. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018) [J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 9(6): 512-525.
- [4] The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society [J]. *Menopause*, 2017, 24 (7): 728-753.
- [5] FAUBION S S, SOOD R, KAPOOR E, et al. Genitourinary syndrome of menopause: management strategies for the clinician [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(12): 1842-1849.
- [6] PHILLIPS N A, BACHMANN G A. Genitourinary syndrome of menopause: common problem, effective treatments [J]. *Cleve Clin J Med*, 2018, 85(5): 390-398.
- [7] EDWARDS D, PANAY N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? [J]. *Climacteric*, 2016, 19(2): 151-161.
- [8] SCHIAVI M C, ZULLO M A, FAIANO P, et al. Retrospective analysis in 46 women with vulvovaginal atrophy treated with ospemifene for 12 weeks: improvement in overactive bladder symptoms [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33 (12): 942-945.
- [9] CONSTANTINE G D, GOLDSTEIN S R, ARCHER D F. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program [J]. *Menopause*, 2015, 22(1): 36-43.
- [10] GANDHI C, BUTLER E, PESEK S, et al. Sexual dysfunction in breast cancer survivors: is it surgical modality or adjuvant therapy? [J]. *Am J Clin Oncol*, 2019, 42(6): 500-506.

- [11] MELISKO M E, GOLDMAN M E, HWANG J, et al. Vaginal testosterone cream vs estradiol vaginal ring for vaginal dryness or decreased libido in women receiving aromatase inhibitors for early-stage breast cancer: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3: 313-319.
- [12] LABRIE F, BÉLANGER A, PELLETIER G, et al. Science of intracrinology in postmenopausal women [J]. *Menopause*, 2017, 24(6): 702-712.
- [13] LABRIE F, ARCHER D F, KOLTUN W, et al. Efficacy of intravaginal Dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause [J]. *Menopause*, 2018, 25(11): 1339-1353.
- [14] RABLEY A, O'SHEA T, TERRY R, et al. Laser therapy for genitourinary syndrome of menopause [J]. *Curr Urol Rep*, 2018, 19(10): 83.
- [15] 苗娅莉, 李静然, 王建六. 点阵式二氧化碳激光治疗绝经后外阴阴道萎缩近期疗效及可行性分析 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2016, 17(4): 294-297.
- [16] ATHANASIOU S, PITSOUNI E, FALAGAS M E, et al. CO₂-laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser sessions? [J]. *Maturitas*, 2017, 104: 24-28.
- [17] ATHANASIOU S, PITSOUNI E, GRIGORIAS T, et al. Microablative fractional CO₂ laser for the genitourinary syndrome of menopause: up to 12-month results [J]. *Menopause*, 2019, 26(3): 248-255.
- [18] GAMBACCIANI M, LEVANCINI E, RUSSO L, et al. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of Menopause [J]. *Climacteric*, 2018, 21(2): 148-152.
- [19] OKUI N. Efficacy and safety of non-ablative vaginal erbium: YAG laser treatment as a novel surgical treatment for overactive bladder syndrome: comparison with anticholinergics and β 3-adrenoceptor agonists [J]. *World J Urol*, 2019, 37(11): 2459-2466.
- [20] 刘朝晖. 阴道微生态临床治疗策略探讨 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(8): 782-785.
- [21] CARETTO M, GIANNINI A, RUSSO E, et al. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotic [J]. *Maturitas*, 2017, 99: 43-46.
- [22] 陈然然, 张崑, 宋殿荣. 绝经期泌尿生殖综合征治疗研究进展 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(4): 453-457.
- [23] LAMBERT M N T, JEPPESEN P B. Isoflavones and bone health in perimenopausal and postmenopausal women [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2018, 21(6): 475-480.
- [24] KUCUK O. Soy foods, isoflavones, and breast cancer [J]. *Cancer*, 2017, 123(11): 1901-1903.
- [25] LIMA S M, BERNARDO B F, YAMADA S S, et al. Effects of Glycine max (L.) Merr. soy isoflavone vaginal gel on epithelium morphology and estrogen receptor expression in postmenopausal women: a 12-week, randomized double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Maturitas*, 2014, 78(3): 205-211.
- [26] DIZAVANDI F R, GHAZANFARPOUR M, ROOZBEH N, et al. An overview of the phytoestrogen effect on vaginal health and dyspareunia in peri- and post-menopausal women [J]. *Post Reprod Health*, 2019, 25(1): 11-20.
- [27] TORKEY H A, TAHA A, MARIE H, et al. Role of topical oxytocin in improving vaginal atrophy in postmenopausal women: a randomized, controlled trial [J]. *Climacteric*, 2018, 21(2): 174-178.
- [28] ZARSKI A C, BERKING M, FACKINER C, et al. Internet-based guided self-help for vaginal penetration difficulties: results of a randomized controlled pilot trial [J]. *J Sex Med*, 2017, 14(2): 238-254.
- [29] PALACIOS S, MEJÍA A, NEYRO J L. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause [J]. *Climacteric*, 2015, 18: 23-29.