

# 口服避孕药与克罗恩病患病风险相关性的 Meta 分析

王小云<sup>a</sup>, 范修德<sup>b</sup>, 周亚琼<sup>c</sup>, 王西强<sup>c</sup>, 许君望<sup>a</sup>

(西安交通大学第一附属医院 a. 消化内科; b. 感染性疾病科; c. 心内科, 西安 710061)

**[摘要]** **目的** 评价口服避孕药与克罗恩病患病风险的相关性。**方法** 计算机检索 PubMed、EMBASE、中国知网和万方医学网数据库, 查找关于口服避孕药与克罗恩病相关性的队列研究或病例对照研究, 检索时间均为从建库至 2017 年 11 月 10 日。由两位研究者分别严格按照纳入与排除标准筛选文献、提取资料并评价文献质量, 采用 Stata 13.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终共纳入 17 篇文献, 累计样本量共 308 747 例。Meta 分析结果显示, 口服避孕药可增加克罗恩病患病风险 [比值比=1.42, 95%可信区间(1.24, 1.61),  $P < 0.001$ ], 现在使用口服避孕药发生克罗恩病的风险 [比值比=2.07, 95%可信区间(1.27, 3.38),  $P = 0.004$ ] 高于曾经使用口服避孕药 [比值比=1.36, 95%可信区间(1.07, 1.74),  $P = 0.027$ ]。**结论** 口服避孕药可增加克罗恩病的患病风险, 现在使用组较曾经使用组发病风险增加, 但所纳研究缺乏足够使用时间及剂量相关数据, 未能进行时间-效应和剂量-效应关系的探究。

**[关键词]** 克罗恩病; 口服避孕药; 炎症性肠病; Meta 分析

**[中图分类号]** R574 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.12019/j.issn.1671-5144.2018.02.012

## Association of Oral Contraceptive and Risk of Crohn's Disease: A Meta-Analysis

WANG Xiao-yun<sup>a</sup>, FAN Xiu-de<sup>b</sup>, ZHOU Ya-qiong<sup>c</sup>, WANG Xi-qiang<sup>c</sup>, XU Jun-wang<sup>a</sup>

(*a. Department of Gastroenterology; b. Department of Infectious Disease; c. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China*)

**Abstract:** **Objective** To explore the correlation between the oral contraceptives (OCs) and the risk of Crohn's disease (CD). **Methods** Databases including PubMed, EMBASE, CNKI and Wanfang data were searched from inception to November 10, 2017 to collect the cohort studies and case-control studies on the correlation between oral contraceptives and the risk of Crohn's disease. The studies were screened according to the inclusion and exclusion criteria by two researchers independently, the data was extracted and the quality was evaluated. Meta-analysis was performed using Stata 13.0 software. **Results** A total of 17 literatures involving 308 747 participants were included. The results of meta-analysis showed that the pooled OR for the risk of CD for women taking the OCs was 1.42 [95%CI (1.24, 1.61),  $P < 0.001$ ], in the subgroup analysis, the OR for the risk of CD in women currently taking the OCs was 2.07 [95%CI (1.27, 3.38),  $P = 0.004$ ], and 1.17 [95%CI (1.07, 1.74),  $P = 0.027$ ] for women used in the past. **Conclusion** This study provides evidence of an association between the use of oral contraceptives and the onset risk of CD. The study also showed that the risk for patients who stop using the OCs decreased. But the study did not find time-effect relationship or dose-effect relationship for lack of sufficient data.

**Key words:** Crohn's disease; oral contraceptives; inflammatory bowel disease; meta-analysis

**[作者简介]** 王小云和范修德为共同第一作者。王小云(1991-), 女, 陕西榆林人, 硕士研究生, 从事肝脏疾病研究。范修德(1992-), 男, 山东济宁人, 在读博士研究生, 从事肝脏疾病研究。

**[通讯作者]** 许君望, Tel: 029-85323920; E-mail: xujunwangxjtu@163.com

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种病因尚不明确的可累及消化道各部位的慢性肉芽肿性疾病,好发于末端回肠及邻近结肠,流行病学资料显示CD的发病率在国内外均呈逐年增高的趋势,其病程长,易迁延反复,且肠梗阻、肠瘘及脓肿形成等并发症的发生率也呈上升趋势,需反复手术,严重影响患者生活质量,增加家庭及社会经济负担<sup>[1-2]</sup>。

口服避孕药(oral contraceptives, OCs)是人工合成的雌激素和孕激素的复合制剂,已有50多年的临床使用史,因其高效、方便而在世界范围内被广泛使用<sup>[3]</sup>。有研究报道OCs可增加心肌梗死<sup>[4]</sup>、静脉血栓形成风险<sup>[5-6]</sup>,还会增加乳腺癌及宫颈癌的患病风险<sup>[7]</sup>。20世纪60年代Vessey等<sup>[8]</sup>的研究发现OCs可增加CD的发病率,此后多个研究结果表明OCs与CD的发生发展存在潜在联系,但其样本量较小且均为回顾性研究。Godet等对OCs与炎症性肠病相关性的Meta分析提示OCs可增加CD患病风险,但相关性较弱<sup>[9-10]</sup>。近年来,出现大量探讨OCs与CD相关性的研究,这些研究的结论仍存在争议。本文就1985-2017年间相关研究进行Meta分析,旨在探讨OCs与CD的关系,为CD的预防及临床治疗决策提供参考。

## 1 资料及方法

### 1.1 资料来源

计算机检索PubMed、EMBASE、CNKI数据库和万方数据库,收集所有OCs与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、OCs与CD的观察性研究,检索时间从建库至2017年11月10日。英文检索式:(“Inflammatory Bowel Disease” or “Crohn's Disease”) and (“Oral Contraceptives” or “Contraceptives”);中文检索式:(“炎症性肠病” or “克罗恩病”) and (“口服避孕药” or “避孕药”)。

### 1.2 文献的纳入与排除

1.1.1 纳入标准 (1)纳入的每篇文献均为自建库以来国内外公开发表的观察性研究文献;(2)纳入研究类型为队列研究或病例对照研究;(3)队列研究要求研究开始时所有研究对象均无CD病史,且未患CD及胃肠道疾病;(4)病例对照研究要求病例组为临床确诊的CD,对照组无IBD病史且未患CD及胃肠道疾病;(5)暴露因素为OCs;(6)结局指标为CD的患病风险;(7)每篇文献均能提供确切反映OCs与CD的患病关系的统计指标,即比值比(odds ratio, OR)及其95%可信区

间(confidence interval, CI),或者原文中能提原始数据。

1.1.2 排除标准 (1)基础研究及动物实验;(2)只有摘要,没有全文的文献;(3)未将溃疡性结肠炎与CD分开研究的文献;(4)研究人群缺乏代表性的文献;(5)无法提取数据的文献。

### 1.3 文献筛选、资料提取与纳入研究质量评价

由两位研究者独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的质量,并交叉核对,如遇分歧,则与第三位研究者协商解决。将在PubMed、EMBASE、CNKI和万方数据库检索到的相关文献导入文献管理软件EndNote X7中,通过软件功能剔除重复文献,然后通过浏览题目及摘要剔除不相关文章、病例报道、邮件、综述性文章等,最后通过阅读全文纳入最终文献。逐篇仔细阅读纳入文献,提取资料,提取内容包括:第一作者、发表日期、研究类型、研究地区、研究时间、总样本量、CD人数、OR及其95%CI、OCs暴露情况、校正因素。应用纽卡斯尔-渥太华量表(New Castle-Ottawa scale, NOS)就研究对象的选择、可比性及结局三个方面对纳入文献进行评估,一颗星计1分,最终评分 $\geq 7$ 分者为高质量文献<sup>[11]</sup>。

### 1.4 统计分析

本文采用Stata 13.0软件对数据进行Meta分析。本研究所涉及数据均为二分类变量,虽然CD的发病率近年来处于上升趋势,但现有流行病学资料提示发病率仍很低<sup>[12]</sup>,可认为OR与相对危险度(relative risk, RR)有良好的相似性<sup>[13]</sup>,故采用合并OR值(pooled ORs)为效应指标。异质性采用基于 $\chi^2$ 检验的 $I^2$ 统计量判断异质性大小,一般认为 $I^2 > 50\%$ 为研究间存在明显异质性,采用随机效应模型合并数据,而 $I^2 \leq 50\%$ 为研究间无明显异质性,采用固定效应模型进行合并分析<sup>[14]</sup>。采用Meta回归分析及亚组分析寻找异质性来源。采用漏斗图法(funnel plots)和Egger法评估潜在的发表偏倚<sup>[15]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

计算机分别检索PubMed、EMBASE及CNKI数据库后共得677篇文献,导入文献管理软件EndNote中,利用软件功能,剔除重复文献68篇,通过阅读文章题目及摘要排除案例报道、综述、会议报道等,纳入31篇文献,阅读全文进一步筛选文献,最后共纳入文献17篇(见图1)。

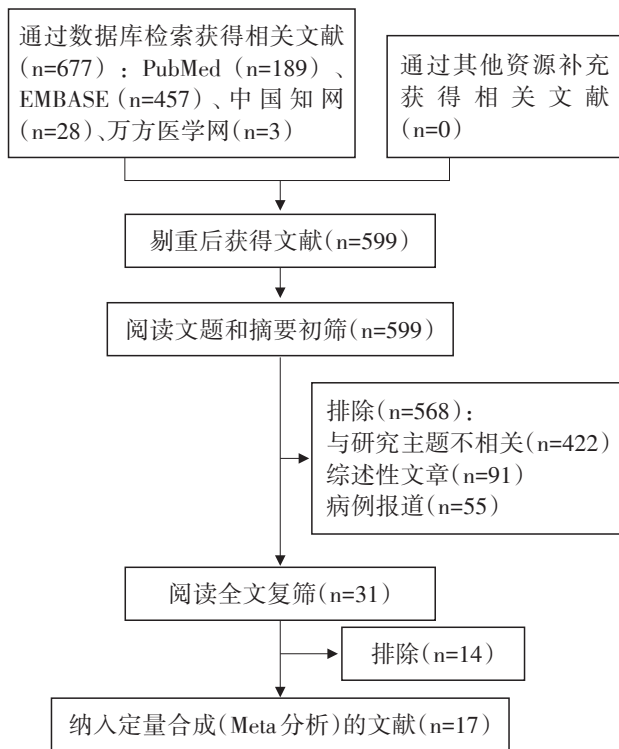


图1 文献筛选流程及结果

## 2.2 纳入研究的基本特征

纳入17篇文献<sup>[8, 16-31]</sup>的基本特征如表1所示,3篇<sup>[8, 19, 30]</sup>为队列研究(cohort, Co),14篇<sup>[16-18, 20-29, 31]</sup>为病例对照研究(case-control, Cc),累计样本量共308 747例,CD病例数1 822例,其中有5个研究<sup>[18, 23-24, 27, 30]</sup>对OCs的使用时间段进行了定义。

## 2.3 Meta分析结果

### 2.3.1 OCs对CD的影响

纳入的17个研究间存在轻中度异质性,采用固定效应模型合并效应量,结果显示OCs组CD的患病风险是对照组的1.42倍[OR=1.42, 95% CI (1.24, 1.61),  $P<0.001$ ],见图2。

### 2.3.2 Meta回归分析

17个研究间异质性检验 $I^2=36.2%$ ,  $P=0.068$ ,为探索异质性的可能来源,对所纳入研究就研究类型、研究地域、研究质量、是否调整吸烟、是否调整年龄进行单因素及多因素Meta回归分析,结果见表2,提示地域不同是异质性来源之一( $P<0.10$ )。

### 2.3.3 亚组分析

为进一步寻找可能的异质性来源并探讨OCs的使用时间段与CD的相关性,就是否调整吸烟因素、研究质量及OCs的使用时间段进行亚组分析,结果见表3所示:(1)根据 $Q$ 统计量检验中的 $P$ 值可知,未调整吸烟因素及低质量研究分别是异质

性来源之一;(2)曾经使用OCs及现在使用OCs组患病风险均较对照组增加,但现在使用OCs组与CD患病风险相关性较曾经使用OCs组增加。

### 2.3.4 敏感性分析

为明确小样本研究及低质量研究对合并效应量的影响,逐一剔除单个研究再合并效应量,结果如表4:Meta分析结果较稳健,均显示OCs组患CD的风险增加,且发现剔除Han等的研究后异质性明显降低( $I^2=13.7%$ ,  $P=0.296$ ),剔除Zhang等的研究后异质性有所下降( $I^2=26%$ ,  $P=0.162$ ),而将Han等和Zhang等的研究一并剔除后异质性消失( $I^2=0.0%$ ,  $P=0.546$ )。

### 2.3.5 发表偏倚分析

应用“漏斗图”及Egger法对所纳入研究进行发表偏倚分析,漏斗图显示无明显不对称性(见图3),Egger法得 $P>0.05$ ( $P=0.397$ ),均提示无明显发表偏倚。

## 3 讨论

CD是一种可累及消化道各部位的慢性透壁性炎症性肠病,肠梗阻、肠瘘及脓肿形成、消化道大出血等并发症发生率高达68.2%,且亚洲国家CD手术率与西方国家相近,为70%~90%<sup>[2]</sup>,而我国CD发病高峰年龄为育龄期<sup>[32-33]</sup>,OCs自1963年在国内开始使用以来,已成为广大育龄妇女最有效的避孕方式之一<sup>[34]</sup>。大量研究提示OCs与CD之间存在潜在联系,但结论仍存在争议。现为探讨OCs与CD的相关性,以供临床治疗决策参考,本研究对已发表的探讨OCs与CD相关性的观察性研究采用系统评价及Meta分析的方法进行检索、质量评估及定量分析。

研究结果显示OCs组患CD的风险是对照组的1.42倍。亚组分析中发现现在使用OCs患病风险较曾经使用的风险性增加,提示停用OCs后疾病相关风险减弱,但缺乏相关数据无法进行间隔时间与风险性关系的探讨,此与Cornish等<sup>[10]</sup>的Meta分析结果相一致。Meta回归发现地域因素是异质性来源之一,而亚组分析发现低质量研究及未调整吸烟因素分别是异质性来源之一,敏感性分析在逐一剔除各项研究再次行Meta分析的结果稳定,而在剔除Han等<sup>[28]</sup>的研究后异质性明显降低,而在同时剔除Han等<sup>[28]</sup>和Zhang等<sup>[29]</sup>的研究后异质性消失,此二者的NOS评分提示均为低质量研究且均未调整吸烟因素,故考虑低质量研究及未

表1 纳入研究的基本特征及质量评估

作者/发表年份	研究类型	研究地区	研究时间	总样本量	CD病例数	OCs使用情况	OR(95%CI)	调整因素	NOS评分
Lesko/1985 <sup>[16]</sup>	Cc	美国和加拿大(北美洲)	1977-1983	2 246	57	服用过	1.70(1.00, 3.20)	年龄、种族、宗教、教育、吸烟、随访时间、地理区域、总住院次数	5
Galkins/1986 <sup>[17]</sup>	Cc	美国(北美洲)	1977-1979	309	66	诊断之前已经在服用	1.31(0.62, 2.72)	未调整	5
Vessey/1986 <sup>[8]</sup>	Co	英国(欧洲)	1968-1974	17 032	18	服用过	1.49(0.58, 3.85)	吸烟	7
Logan/1989 <sup>[19]</sup>	Co	英国(欧洲)	1968-1969	46 000	42	服用过	1.51(0.75, 3.05)	吸烟	7
Lashnev/1989 <sup>[18]</sup>	Cc	美国(北美洲)	1981-1985	102	51	服用过,现在使用定义为症状出现前12个月之内使用过,过去使用定义为症状出现前12个月之前且至少使用3个月	1.00(0.46, 2.16)	未调整	7
Sandler/1992 <sup>[20]</sup>	Cc	美国(北美洲)	NA	495	186	服用过	1.30(0.85, 2.01)	吸烟	8
Katschinski/1993 <sup>[21]</sup>	Cc	德国(欧洲)	1986-1988	167	90	诊断之前服用过	3.10(1.30, 7.20)	吸烟	5
Persson/1993 <sup>[22]</sup>	Cc	瑞典(欧洲)	1980-1984	265	76	服用过	1.70(0.90, 3.20)	年龄	8
Boyoko/1994 <sup>[23]</sup>	Cc	美国(北美洲)	1989-1992	812	91	至少使用1个月,入组前6个月开始视为现在,入组6个月前使用且不持续至6个月内视为以前服用过	2.00(1.00, 3.70)	未调整	9
Carrao/1998 <sup>[24]</sup>	Cc	意大利(欧洲)	1989-1992	692	106	服用过,现在使用定义为症状出现前12个月内,过去使用定义为症状出现前12个月之前	3.10(1.00, 6.80)	吸烟、母乳喂养史	8
Sicilia/2001 <sup>[25]</sup>	Cc	西班牙(欧洲)	1992-1995	206	42	诊断之前服用过	4.25(0.85, 21.30)	吸烟、阑尾手术、IBD家族史	8
Cardi/2004 <sup>[26]</sup>	Cc	英国(欧洲)	NA	2 047	334	服用过	1.48(1.00, 2.17)	年龄、吸烟	7
Garcia Rodriguez/2005 <sup>[27]</sup>	巢式Cc	英国(欧洲)	1995-1997	5 350	92	服用过,现在使用定义为诊断前至少1个月前已停用,现在使用定义为诊断前1个月内仍有服用	1.28(0.98, 1.67)	未调整	9
Han/2010 <sup>[28]</sup>	Cc	新西兰(大洋洲)	NA	395	214	服用过	0.66(0.38, 1.15)	未调整	5
Zhang/2012 <sup>[29]</sup>	Cc	中国(亚洲)	2009-2010	62	31	服用过	7.90(1.70, 36.64)	未调整	6
Khalti/2013 <sup>[30]</sup>	Co	美国(北美洲)	1976-2008	232 452	315	服用过,现在使用定义为问卷返回日期1个月内,过去使用定义为问卷返回日期至少停用1个月	1.43(1.08, 1.90)	年龄、两个研究之间、吸烟、体质量指数、分娩次数、初潮年龄、激素替代疗法、绝经状态	8
Vcev/2015 <sup>[31]</sup>	Cc	克罗地亚(欧洲)	1991-2010	115	11	服用过	0.35(0.05, 2.41)	未调整	6

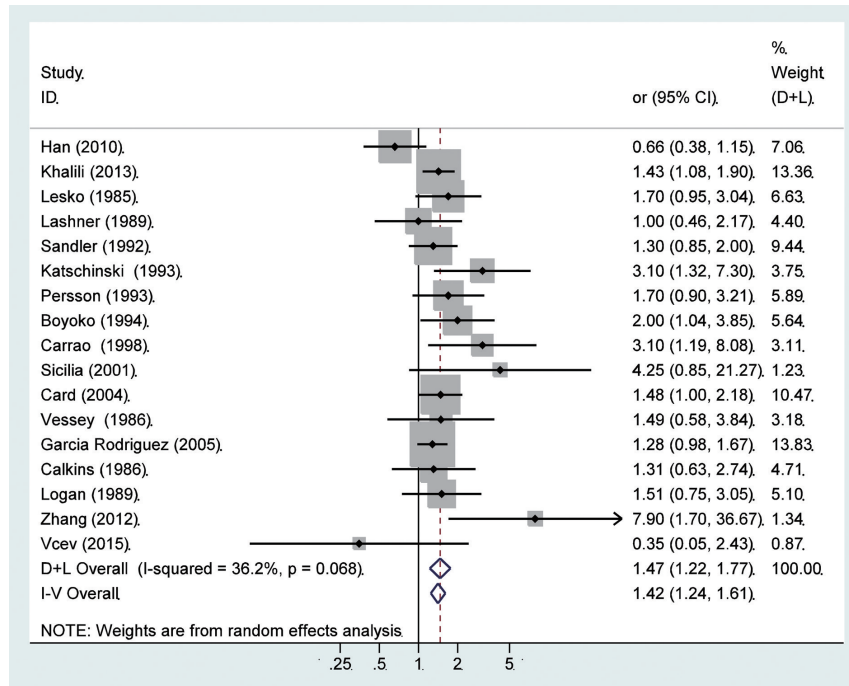


图2 OCs与CD风险相关性的Meta分析森林图

表2 OCs与CD风险相关性的Meta回归分析结果

协变量	回归系数	t值	P值*	95%CI
<b>单因素回归分析</b>				
吸烟(调整对未调整)	-0.204 83	-1.25	0.23	(-0.55, 0.14)
研究类型(病例对照对队列研究)	0.002 769	0.01	0.99	(-0.51, 0.51)
研究质量(低质量对高质量)	0.080 171	0.35	0.73	(-0.41, 0.57)
年龄(调整对未调整)	-0.097 02	-0.57	0.58	(-0.46, 0.27)
地域(亚洲对大洋洲)	2.482 378	2.98	0.01	(0.68, 4.28)
地域(欧洲对大洋洲)	0.813 855	2.73	0.02	(0.17, 1.46)
地域(北美洲对大洋洲)	0.774 019	2.59	0.02	(0.13, 1.42)
<b>多因素回归分析</b>				
吸烟(调整对未调整)	-0.216 51	-1.12	0.30	(-0.65, 0.22)
研究类型(病例对照对队列研究)	-0.052 6	-0.24	0.81	(-0.54, 0.44)
研究质量(低质量对高质量)	-0.156 12	-0.62	0.55	(-0.73, 0.41)
年龄(调整对未调整)	0.020 559	0.11	0.91	(-0.39, 0.43)
地域(亚洲对大洋洲)	2.482 378	2.78	0.02	(0.46, 4.50)
地域(欧洲对大洋洲)	0.880 417	2.16	0.06	(-0.04, 1.80)
地域(北美洲对大洋洲)	0.769 544	1.94	0.08	(-0.13, 1.67)

\*Meta回归分析中,当P<0.10时,表明研究间存在明显异质性

调整吸烟因素为异质性主要来源之一。漏斗图及 Egger法均提示无明显发表偏倚。

本研究结果提示OCs可使患CD的风险轻度增加,但OCs增加CD风险的机制尚不十分明确,有研究提示无论何种配方的OCs均可使内源性雌激素增长60%,且使性激素结合蛋白增高2~3倍<sup>[35-36]</sup>,相反可减低睾酮及硫酸睾酮,通过调整免疫功能及细

胞因子的产生,改变肠道通透性、导致肠道微生物紊乱、增强Th-1细胞及Th-2细胞介导的炎症反应、促使肠道微血管血栓形成,从而促进肠道炎症性疾病的发生发展,但具体的病理生理机制尚不明确<sup>[37]</sup>。

另外,有研究对OCs与CD的病程进展及复发进行探讨<sup>[38-41]</sup>,其中Sutherland等<sup>[38]</sup>及Cosnes等<sup>[40]</sup>的研究提示OCs与CD复发无关,Timmer等<sup>[39]</sup>的研

表3 OCs与CD风险相关性因素的亚组分析

因素	亚组	纳入研究项目	Meta分析结果			异质性检验	
			OR	95%CI	P值	I <sup>2</sup> (%)	P值*
吸烟	调整	9	1.55	(1.30, 1.84)	<0.001	0	0.52
	未调整	14	1.48	(1.20, 1.83)	<0.001	40.20	0.059
研究质量	低质量	6	1.52	(0.79, 2.93)	0.21	71.60	0.004
	高质量	11	1.44	(1.25, 1.65)	<0.001	0	0.698
使用时间	现在	5	2.07	(1.27, 3.38)	0.004	45.40	0.12
	曾经	5	1.36	(1.07, 1.74)	0.012	0	0.946

\* Q 统计量检验中,当  $P < 0.10$  时,表明研究间存在明显异质性

表4 OCs与CD风险相关性的敏感性分析

敏感性分析	Meta分析结果			异质性检验	
	OR	95%CI	P值	I <sup>2</sup> (%)	P值*
剔除研究					
Lesko <sup>[16]</sup>	1.46	(1.20, 1.78)	<0.001	39.30	0.054
Calkins <sup>[17]</sup>	1.48	(1.22, 1.80)	<0.001	40.20	0.049
Vessey <sup>[8]</sup>	1.47	(1.21, 1.79)	<0.001	40.30	0.049
Lashner <sup>[18]</sup>	1.5	(1.24, 1.81)	<0.001	38.30	0.06
Logan <sup>[19]</sup>	1.47	(1.21, 1.79)	<0.001	40.20	0.049
Sandler <sup>[20]</sup>	1.5	(1.22, 1.83)	<0.001	39.90	0.051
Katschinski <sup>[21]</sup>	1.42	(1.19, 1.70)	<0.001	31.30	0.112
Persson <sup>[22]</sup>	1.46	(1.20, 1.78)	<0.001	39.50	0.053
Boyoko <sup>[23]</sup>	1.44	(1.19, 1.75)	<0.001	37.50	0.065
Carrao <sup>[24]</sup>	1.43	(1.19, 1.71)	<0.001	33.30	0.095
Sicilia <sup>[25]</sup>	1.45	(1.21, 1.74)	<0.001	35.70	0.078
Card <sup>[26]</sup>	1.48	(1.20, 1.81)	<0.001	40.10	0.049
Garcia Rodriguez <sup>[27]</sup>	1.51	(1.22, 1.87)	<0.001	38.50	0.059
Han <sup>[28]</sup>	1.51	(1.30, 1.77)	<0.001	13.70	0.296
Zhang <sup>[29]</sup>	1.42	(1.21, 1.68)	<0.001	26.00	0.162
Khalili <sup>[30]</sup>	1.49	(1.20, 1.84)	<0.001	40.30	0.04
Veev <sup>[31]</sup>	1.48	(1.24, 1.78)	<0.001	35.00	0.082

\* Q 统计量检验中,当  $P < 0.01$  时,表明研究间存在明显异质性

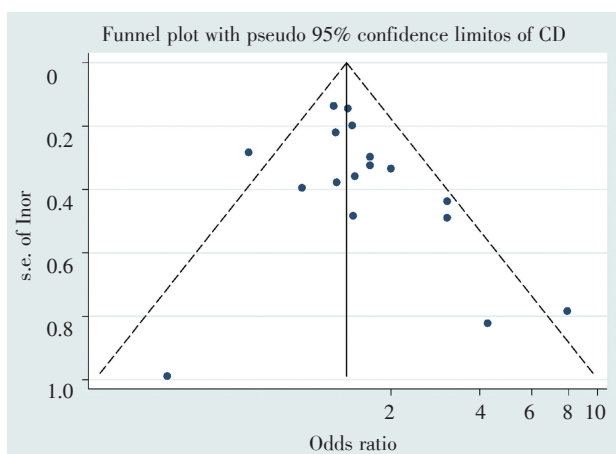


图3 OCs与CD风险相关性的漏斗图

究提示OCs可使CD复发风险增加,Sutherland等和Timmer等的研究均为小样本,Sutherland等的研究为

回顾性研究,Cosnes等的研究未确定OCs的种类,Khalili等<sup>[41]</sup>分别对OCs与CD进行长期队列研究,得出结论提示OCs增加CD需行手术治疗的风险。

本研究的局限性:(1)所纳研究多为病例对照研究,且其中约50%为回顾性研究,可能存在回忆性偏倚;(2)所纳入研究中不乏一些小样本低质量研究,对结果可能有所影响;(3)虽然研究的异质性为轻中度,仍不能完全避免选择偏倚;(4)漏斗图及Egger法均提示无发表偏倚,但有研究提示阳性结果的研究更易被发表<sup>[42]</sup>,故仍有可能存在潜在发表偏倚;(5)由于所纳研究数据有限,无法对药物种类、剂量、时间、具体间隔时间进行亚组分析。

综上所述,OCs可增加CD的患病风险,可能是CD的危险因素之一,建议对明确诊断CD的患者可根据临床症状的严重程度、避孕的需求等综合考虑后慎重选择使用。鉴于本次研究的局限性,希望未来能有更多大样本前瞻性研究,同时希望能就OCs的类型、剂量、使用时间、间隔时间等进行研究,也希望能进一步针对OCs与CD的病程进展及预后开展大样本的前瞻性研究,能有更明确的结果指导临床治疗。

### [参 考 文 献]

- [1] MALIK T A. Inflammatory bowel disease: Historical perspective, epidemiology, and risk factors [J]. Surg Clin North Am, 2015, 95(6): 1105-1122.
- [2] 王玉芳,欧阳钦,胡仁伟,等. 炎症性肠病流行病学研究进展[J]. 胃肠病学, 2013, 18(1):48-51.
- [3] CHRISTIN-MAITRE S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2013, 27(1): 3-12.
- [4] ROACH R E, HELMERHORST F M, LIJFERING W M, et al. Combined oral contraceptives: The risk of myocardial infarction and ischemic stroke [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015,

- (8): CD011054.
- [5] de BASTOS M, STEGEMAN B H, ROSENDAAL F R, et al. Combined oral contraceptives: Venous thrombosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (3): CD010813.
- [6] STEGEMAN B H, DE BASTOS M, ROSENDAAL F R, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis [J]. *BMJ*, 2013, 347: f5298.
- [7] GIERISCH J M, COEYTAUX R R, URRUTIA R P, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: A systematic review [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(11): 1931-1943.
- [8] VESSEY M, JEWELL D, SMITH A. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: Findings in a large cohort study of women of childbearing age [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986, 292(6528): 1101-1103.
- [9] GODET P G, MAY G R, SUTHERLAND L R. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 1995, 37(5): 668-673.
- [10] CORNISH J A, TAN E, SIMILLIS C, et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: A meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(9): 2394-2400.
- [11] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [12] APDW Chinese IBD Working Group. Retrospective analysis of 515 cases of Crohn's disease hospitalization in China: Nationwide study from 1990 to 2003 [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(6): 1009-1015.
- [13] DAVIES H T, CROMBIE I K, TAVAKOLI M. When can odds ratios mislead? [J]. *BMJ*, 1998, 316(7136): 989-991.
- [14] HIGGINS J P, TOMPSON S G, DEEKS J J. Measuring inconsistency in meta-analyses [J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560.
- [15] EGGER M, DAVEY SMITH G, SCHNEIDER M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629-634.
- [16] LESKO S M, KAUFMAN D W, ROSENBERG L. Evidence for an increased risk of Crohn's disease in oral contraceptive users [J]. *Gastroenterology*, 1985, 89(5): 1046-1049.
- [17] CALKINS B M, MENDELOFF A I, GARLAND C. Inflammatory bowel disease in oral contraceptive users [J]. *Gastroenterology*, 1986, 91(2): 523-524.
- [18] LASHNER B A, KANE S V, HANAUER S B. Lack of association between oral contraceptive use and Crohn's disease: A community-based matched case-control study [J]. *Gastroenterology*, 1989, 97(6): 1442-1447.
- [19] LOGAN R F, KAY C R. Oral contraception, smoking and inflammatory bowel disease—findings in the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study [J]. *Int J Epidemiol*, 1989, 18(1): 105-107.
- [20] SANDLER R S, WURZELMANN J I, LYLES C M. Oral contraceptive use and the risk of inflammatory bowel disease [J]. *Epidemiology*, 1992, 3(4): 374-378.
- [21] KATSCHINSKI B, FINGERLE D, SCHERBAUM B. Oral contraceptive use and cigarette smoking in Crohn's disease [J]. *Dig Dis Sci*, 1993, 38(9): 1596-1600.
- [22] PERSSON P G, LEIJONMARCK C E, BERNELL O. Risk indicators for inflammatory bowel disease [J]. *Int J Epidemiol*, 1993, 22(2): 268-272.
- [23] BOYKO E J, THEIS M K, VAUGHAN T L. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use [J]. *Am J Epidemiol*, 1994, 140(3): 268-278.
- [24] CARRAO G, TRAGNONE A, CAPRILLI R. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breast feeding in Italy: A nationwide case-control study [J]. *Int J Epidemiol*, 1998, 27(3): 397-404.
- [25] SICILIA B, LOPEZ MIGUEL C, ARRIBAS F. Environmental risk factors and Crohn's disease A population-based, case-control study in Spain [J]. *Dig Liver Dis*, 2001, 33(9): 762-767.
- [26] CARD T, LOGAN R F, RODRIGUES L C, et al. Antibiotic use and the development of Crohn's disease [J]. *Gut*, 2004, 53(2): 246-250.
- [27] GARCÍA RODRÍGUEZ L A, GONZÁLEZ - PÉREZ A, JOHANSSON S, et al. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(4): 309-315.
- [28] HAN D Y, FRASER A G, DRYLAND P, et al. Environmental factors in the development of chronic inflammation: a case-control study on risk factors for Crohn's disease within New Zealand [J]. *Mutat Res*, 2010, 690(1/2): 116-122.
- [29] 张伟,董涛,刘真真,等. 陕西地区人群克罗恩病发病危险因素病例对照研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(34): 6674-6676.
- [30] KHALILI H, HIGUCHI L M, ANANTHAKRISHNAN A N, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 2013, 62(8): 1153-1159.
- [31] VCEV A, PEZEROVIC D, JOVANOVIĆ Z, et al. A retrospective, case-control study on traditional environmental risk factors in inflammatory bowel disease in Vukovar-Srijem County, north-eastern Croatia, 2010 [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2015, 127(9/10): 345-354.
- [32] 黄娟,魏艳玲,王军,等. 294例炎症性肠病临床特点及随访分析 [J]. *第三军医大学学报*, 2015, 38(8): 835-839.
- [33] 吕小平,王丽莎,詹灵凌,等. 炎症性肠病858例临床分析 [J]. *内科*, 2011, 6(3): 202-206.
- [34] 黄立冬,吴玉英,柳杨,等. 复方口服避孕药的临床应用进展 [J]. *中国临床新医学*, 2015, 8(5): 480-483.
- [35] WILKE T J, UTLEY D J. Total testosterone, free-androgen index, calculated free testosterone, and free testosterone by analog RIA compared in hirsute women and in otherwise-normal women with altered binding of sex-hormone-binding globulin

(下转第121页)

- [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(18): 2631-2632.
- [9] DAVIES C, PAN H, GODWIN J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant Tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor - positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9869): 805-816.
- [10] GOSS P E, INGLE J N, MARTINO S, et al. Randomized trial of Letrozole following Tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: Updated findings from NCIC CTG MA.17 [J]. *J Natl Cancer Inst.*, 2005, 97(17): 1262-1271.
- [11] MAMOUNAS E P, JEONG J H, WICKERHAM D L, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant Tamoxifen: Intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12): 1965-1971.
- [12] FILIPITS M, POHL G, RUDAS M, et al. Clinical role of multidrug resistance protein 1 expression in chemotherapy resistance in early-stage breast cancer: The Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(6): 1161-1168.
- [13] GOSS P E, INGLE J N, PRITCHARD K I, et al. Extending Aromatase-Inhibitor adjuvant therapy to 10 Years [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(3): 209-219.
- [14] MAMOUNAS E P, BANDOS H, LEMBERSKY B C, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy (tx) with Letrozole (L) in postmenopausal women with hormone - receptor ( + ) breast cancer (BC) who have completed previous adjuvant tx with an aromatase inhibitor (AI): Results from NRG Oncology/ NSABP B - 42 [EB/OL]. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2016: Abstr S1-05.
- [15] BLOK E J, van de VELDE C J H, MEERSHOEK - KLEIN KRANENBARG E M, et al. Optimal duration of extended Letrozole treatment after 5 years of adjuvant endocrine therapy; results of the randomized phase III IDEAL trial (BOOG 2006- 05) [EB/OL]. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2016: Abstr S1-04.
- [16] TJAN-HEIJNEN V C, van HELLEMOND I E, PEER P G, et al. First results from the multicenter phase III DATA study comparing 3 versus 6 years of Anastrozole after 2-3 years of Tamoxifen in postmenopausal women with hormone receptor - positive early breast cancer [EB/OL]. San Antonio Breast Cancer Symposium: Abstr S1-03.
- [17] ROSELL J, NORDENSKJÖLD B, BENGTSSON N O, et al. Effects of adjuvant Tamoxifen therapy on cardiac disease: Results from a randomized trial with long-term follow-up [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 138(2): 467-473.
- [18] ONITILLO A A, KAR P, ENGEL J M, et al. Long-term cardiac and vascular disease outcomes following adjuvant Tamoxifen therapy: Current understanding of impact on physiology and overall survival [J]. *Minerva Med*, 2013, 104(2): 141-153.
- [19] YONEHARA Y, IWAMOTO I, KOSHA S, et al. Aromatase inhibitor - induced bone mineral loss and its prevention by bisphosphonate administration in postmenopausal breast cancer patients [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2007, 33(5): 696-699.
- [20] ABDEL - QADIR H, AUSTIN P C, LEE D S, et al. A population - based study of cardiovascular mortality following early-stage breast cancer [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(1): 88-93.
- [21] WOLMARK N, MAMOUNAS E P, BAEHNER F L, et al. Prognostic impact of the combination of recurrence score and quantitative estrogen receptor expression (ESR1) on predicting late distant recurrence risk in estrogen receptor-positive breast cancer after 5 years of Tamoxifen: Results from NRG Oncology/ National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-28 and B-14 [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(20): 2350-2358.
- [22] COLLEONI M, LUO W, KARLSSON P, et al. SOLE (Study of Letrozole Exresion): A phase III randomized clinical trial of continuous vs intermittent Letrozole in postmenopausal women who have received 4-6 years of adjuvant encrine therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(Suppl): Abstr 503.

[收稿日期] 2017-09-06

(上接第 112 页)

- [J]. *Clin Chem*, 1987, 33(8): 1372-1375.
- [36] COENEN C M, THOMAS C M. Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives [J]. *Contraception*, 1996, 53(3): 171-176.
- [37] KHALILI H. Risk of Inflammatory bowel disease with oral contraceptives and menopausal hormone therapy: Current evidence and future directions [J]. *Drug Saf*, 2016, 39(3): 193-197.
- [38] SUTHERLAND L R, RAMCHARAN S, BRYANT H, et al. Effect of oral contraceptive use on reoperation following surgery for Crohn's disease [J]. *Dig Dis Sci*, 1992, 37(9): 1377-1382.
- [39] TIMMER A, SUTHERLAND LR, MARTIN F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(6): 1143-1150.
- [40] COSNES J, CARBONNEL F, CARRAT F, et al. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study [J]. *Gut*, 1999, 45(2): 218-222.
- [41] KHALILI H, GRANATH F, SMEDBY K E, et al. Association between long-term oral contraceptive use and risk of Crohn's disease complications in a nationwide study [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(7): 1561-1567.
- [42] GILBODY S M, SONG F. Publication bias and the integrity of psychiatry research [J]. *Psychol Med*, 2000, 30(2): 253-258.

[收稿日期] 2017-08-22