

围绝经期和绝经后妇女的性激素替代疗法

王凤英

[关键词] 围绝经期;更年期综合征;激素替代疗法

中图分类号:R711.75,R458.7 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2002)10-0589-03

卵巢功能减退,内分泌失调,最终导致雌激素不足是绝经前后心理及器官功能失调的基本病因^[1]。补充雌激素是缓解上述问题的病因性治疗。自 1932 年起,临床上就应用雌激素防治更年期综合征。到 20 世纪 60 年代人们认识到,预防性雌激素治疗可延缓或阻止因卵巢功能衰竭导致的更年期综合征、泌尿生殖道萎缩、骨质疏松、动脉硬化等一系列退化性改变。至今,关于围绝经期和绝经后妇女雌激素、孕激素替代治疗(estrogen replacement therapy, ERT; hormone replacement therapy, HRT)的基础、临床、流行病学研究发展很快,极大地丰富了人们对激素替代疗法的了解和认识。虽然,目前有些国家和地区对 HRT 有异议和争论,但是小剂量个体化治疗对缓解更年期综合症,提高生活质量,防止骨质疏松仍是一种有效的方法。

1 HRT 对围绝经期和绝经后妇女的益处

1.1 HRT 可以缓解或完全消除潮热、盗汗、失眠、心悸等症状。有报道,50%以上绝经后妇女有潮热、盗汗及失眠等症状,用药 8 周的有效率为 90%—95%^[2]

1.2 HRT 可以降低黄斑性视网膜退化的发生率,并可以改善眼睛干涩症状。

1.3 HRT 对绝经过渡期的月经失调有调节作用。

1.4 HRT 可以预防阴道萎缩、干涩,避免性交疼痛的困扰。

1.5 HRT 可以预防尿道萎缩、尿失禁及尿道感染。

1.6 HRT 可以增加骨密度,如增加股骨密度 5.5%、脊椎骨密度 10.6%,并可降低骨折危险性达 50%—60%。Albright 等(1941)首先认识到雌激素缺乏是绝经期骨质疏松症的重要原因。此后许多研究都证实雌激素能预防骨质疏松症。妇女在绝经后的前几年骨丢失现象最为严重,每年约丢失 1%—3%,而且这种快速丢失可一直持续到 75 岁。雌激素替代疗法可防止骨量过快丢失,从而稳定了骨密度,减少骨质疏松性骨折的发生。采用 HRT 6 年以上者,髌骨或腕骨骨折危险可减少 50%,椎骨畸形发生率减少 90%,一旦 HRT

停止,骨量丢失又会加速。有研究认为,维持骨量的最佳雌激素剂量是联结雌激素 0.625 mg/日、雌二醇 2 mg/日。

1.7 HRT 可使心血管疾病的死亡率降低 60%。大量流行病学研究显示,绝经后妇女采用天然雌激素替代治疗者发生缺血性心血管疾病的危险性可降低 35%—45%,心肌梗死危险性减少约 60%^[3]。在雌激素降低冠心病危险的机制中,改善血脂作用约占 25%—50%,其他作用包括改善心功能、扩张冠状动脉及脑动脉、降低血管阻力、增加心输出量、减少动脉粥样硬化斑等。对已经患缺血性心脏病者,雌激素可改善其缺血性心电图变化、降低心脏前负荷等,因而雌激素可能成为女性绝经后冠心病患者治疗方案的组成部分。

但 Humphrey 博士指出,以往研究显示 HRT 可降低心脏病危险,而最近的分析提示,该结果是其他因素所致,如妇女的社会经济地位。因为富有、时间充裕的妇女获得预防保健的机会越大,采取健康生活方式的可能性也越大,罹患心脏病的危险就越低,当然,这些妇女也是 HRT 的最早使用者。

1.8 HRT 可使患阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease, AD)的危险性降低 50%—60%。老年性痴呆症是最常见的一种痴呆症,以女性多见^[4]。现已发现,脑内具有记忆功能的海马状突起中含有雌激素受体及雌激素,AD 患者血中的硫酸雌酮(绝经后妇女体内主要的雌激素)水平较同龄妇女低。双侧卵巢切除术后的绝经前妇女、65 岁以上的老年妇女以及因子宫肌瘤应用促性腺素释放激素 a(gonadotrophin releasing hormone-a, GnRH-a)引起体内雌激素水平降低的年轻女性应用雌激素后,其语言记忆的积分增加,不用者明显降低,提示外源性雌激素有帮助维持及增强脑功能的作用。美国有人对 472 名绝经后或围绝经期妇女随诊 16 年,发现使用雌激素者的 AD 危险性降低了 54%,从未使用者 AD 的发病率增加了 2.2 倍。已患 AD 的妇女应用雌激素治疗后,其定向力及计算力得到改善,心理测验积分增加。因此,雌激素可能成为治疗及预防 AD 的有效药物之一,其机理可能是改善抑郁状态,改善脑血流,刺激中枢神经系统的乙酰胆碱代谢,增加发育型

的胶质细胞数量,从而支持神经功能。

1.9 HRT 可使患结肠癌的危险降低 40%—50%。

2 与 HRT 有关的疾病

2.1 子宫内膜癌 在任何时候,如果单一使用雌激素,患子宫内膜癌的相对危险性(relative risk, RR)为 3.0 或更高。随着用药时间延长,危险性逐渐增加,如结合雌激素 0.625 mg/d,使用 5 年以上时,子宫内膜癌的相对危险性为 4.8;使用 8 年以上时,子宫内膜癌相对危险性为 8.22;使用 10—15 年以上,子宫内膜癌的相对危险性可达 10.0。但这种内膜癌多为早期,恶性程度低,预后较好。加用孕激素后,子宫内膜转变为分泌期,而且子宫内膜的生长延缓,可显著减少子宫内膜癌的发生,其发生率与不用 HRT 的患者相同或更低。孕激素预防子宫内膜癌的作用是通过减少细胞核的 E₂ 受体、抗脱氧核糖核酸合成物以及抑制细胞增殖来实现的。接受无对抗的雌激素疗法(单纯应用雌激素而不加用孕激素)的妇女 20%—30% 发生子宫内膜增殖,加用孕激素 7 天,其发生率降至 4%,10 天时降至 2%,12 天时降至 0%^[5]。

2.2 乳腺癌 HRT 与乳腺癌的关系仍有争议。目前大多数的研究结果显示,使用雌激素 10—15 年后可增加患乳腺癌的危险。Colditz 等综合了 31 个流行病学研究发现,正在应用 HRT 的妇女乳腺癌 RR 为 1.02—1.40,疗程 ≥5—10 年者 RR 为 1.46,年龄 60—64 岁者 RR 为 1.71,提示正在应用 HRT 者应监测乳腺,尤其是年龄大、疗程长者^[6]。尚无证据表明有乳腺癌家族史者接受 HRT 会增加乳腺癌的发生,但一般仍应慎重使用。接受 HRT 期间发生的乳腺癌预后较未接受 HRT 者好,存活时间长,但已患乳腺癌者接受 HRT 是有风险的。

2.3 血栓性疾病 以往认为,口服避孕药(主要是某些合成雌激素)会减少体内的抗凝血酶 III 和纤维蛋白溶解酶原而易致血栓形成。但对目前临床上主张采用的最小有效剂量的 HRT,迄今尚无研究证实会增加血栓性疾病的发生。亦无证据显示天然雌激素与栓塞形成有因果关系。

2.4 糖尿病 大剂量炔诺酮类孕酮有抗胰岛素作用,使糖耐量降低,雌激素替代治疗有对抗孕酮的作用,故可降低血糖,增加胰岛素的敏感性。

2.5 高血压 口服雌激素时,肾素皮质素增加伴血管紧张素 II 及醛固酮增加。而经皮应用 E₂ 无此作用。大量研究显示,持续激素替代疗法对血压无明显影响或有降低趋势。

2.6 胆石症 有研究表明,雌激素可降低胆汁中的鹅脱氧胆酸,因而可能增加胆石症形成的机会。

3 HRT 的适应证及禁忌症

3.1 适应证

3.1.1 严重的更年期症状影响生活质量,患者要求治疗更年期症状。

3.1.2 患有骨质疏松症或具有骨质疏松症高危因素(人工绝经、长期使用糖皮质激素、甲状腺素等)。

3.1.3 具有动脉硬化、冠心病、缺血性心血管疾病的高危因素。

3.1.4 手术或疾病引起的卵巢功能过早衰竭。

过去认为,高血压、高血脂、糖尿病、有心肌梗死病史是服用雌激素的禁忌症;现在认为,如果其他指征强,患者理解 HRT 的作用和副作用,则这些病症可以是适应证,但需严密监测。

3.2 禁忌症 雌激素依赖性肿瘤、不明原因阴道出血、急性严重肝、肾功能障碍、血卟啉症、现患栓塞性疾病、红斑狼疮、镰刀形红细胞贫血症等为 HRT 的禁忌症。

如有子宫肌瘤、子宫内膜异位症、偏头痛、静脉曲张或栓塞史、胆囊疾病、癫痫、哮喘、乳腺癌高危因素(家族史、良性乳腺病等)、高血压、高甘油三酯血症、糖尿病等,则应慎用 HRT。

4 个体化治疗

由于每位妇女的健康状况、体内雌激素的基础水平,以及社会经济条件各不相同,因此,目前 HRT 多提倡实行个体化(或个性化)治疗。为此,需注意以下几点:

4.1 详细了解病史、治疗情况,做必要的检查。

4.2 建立随诊安全性及有效性指标 安全性主要指对雌激素副作用发生部位的监测,如盆腔内生殖器、乳腺和肝胆等。监测的要点是子宫内膜,可吸取子宫内膜组织做病理学检查,或做 B 超检查子宫内膜厚度。乳房监测可自查,或做 B 超、乳腺 X 线检查等。

4.3 现病史 指服药后的副反应、适应证的改变或禁忌症的出现。应定期分析病史和治疗中的变化,做必要的调整。

4.4 针对个体具体情况,权衡利弊,制定 HRT 方案。

5 HRT 的临床应用

5.1 制剂、剂量及给药途径

5.1.1 雌激素 用于 HRT 的雌激素可分为天然和合成两类。口服天然制剂及使用方法有结合雌激素(倍美力) 0.625 mg/d;戊酸雌二醇或微粒化雌二醇 1—2 mg/d。合成雌激素乙炔雌二醇的使用方法是 5—20 μg/d,但其在体内灭活慢,对肝脏影响较大,国外已不用于 HRT。国产合成雌激素制剂有尼尔雌醇,使用方法为 1—2 mg/2 周。

经皮肤使用制剂有:①爱斯妥凝胶,每日涂抹 1.25—2.50g(含雌二醇 0.75—1.50 mg);②雌二醇贴

剂,每 3.5—7 天更换 1 贴,雌二醇经皮透入体内,剂量为 50—100 mg/d;③皮下埋植雌二醇,含雌二醇 50 mg,定期更换。

经阴道制剂国外有雌三醇栓剂,每日 0.5 mg,吸收完全,适用于以阴道症状为主诉的患者。

非口服 HRT 是近年来 HRT 在临床应用方面取得的重要进展,以其特有的药代动力学特征提供了优于口服给药的形式,而且因其避免肝脏代谢,具有较好的安全性,尤其适用于患有慢性肝胆、骨、肠道疾患,或凝血功能障碍不能耐受口服给药的绝经妇女。雌二醇在肠道和经肝脏的首过效应快速代谢和失活,故口服雌激素替代治疗必须采取相当大的给药剂量,在肝脏转化为雌酮及其生理性失活的结合物—硫酸雌酮。非口服途径避开了肠肝循环,不仅使雌二醇与雌酮水平接近生理绝经前水平,而且减少了肝脏酶的合成。传统的口服 ERT 对心血管的保护作用部分是由于雌激素的肝脏首过效应使循环中脂蛋白浓度呈有益改变。非口服途径对心血管的最有利方面为显著降低甘油三酯水平,且能降低总胆固醇(total cholesterol, Tch)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平,但对高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)影响较小。Lufkin 证实,经皮给药者腰椎和桡骨密度显著增高,血清骨钙(osteocalcin)浓度明显下降,尿中羟脯氨酸的排量也显著降低,提示雌激素可抑制骨吸收,预防骨质疏松性骨折,甚至可治疗已形成的骨质疏松症^[7]。

5.1.2 孕激素 亦分为天然和合成两类。天然孕激素有微粒化孕酮(安琪坦),每日剂量为 200—300 mg,每月服用 10—14d(或 100 mg 连续服用)可有效保护子宫内膜,不抑制高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,不引起液体潴留症状。

合成孕激素有 19-去甲基睾酮衍生物如醋酸炔诺酮(1 mg/d) 18-甲基炔诺酮(0.15 mg/d) 17 α -羟孕酮衍生物和安宫黄体酮(5—10 mg/d) 环丙孕酮(1 mg/d)等。

5.1.3 雄激素 有经各种途径给药的制剂。欧洲市场已有 A、T 和 T 双氢的涂抹皮肤的凝胶、口服甲基睾丸素(1.25—2.5 mg/d)。动物试验及绝经前妇女应用雄激素均显示有提高性欲的作用。雄激素有肝脏损害、水钠潴留、男性化及对血脂的不利影响,可小剂量与雌激素联合应用。

5.1.4 其他 利维爱的结构为 7-甲异炔诺酮,含雌、孕、雄 3 种激素活性,其雌激素活性为炔雌醇的 1/5,孕激素活性为炔诺酮的 1/8,雄激素活性为睾酮的 1/3;欧洲国家的使用剂量为 2.5 mg/d,国内的使用剂量为欧洲剂量的 1/2—1/4。

5.2 HRT 方案

5.2.1 单用雌激素 适用于不需要保护子宫内膜的情况,如子宫已切除的患者,疗程 5 年以上可增加患乳腺癌的危险性(RR=1.56)。

5.2.2 单用孕激素 有周期性使用及连续性使用两种。前者适用于绝经过渡期;后者可短期用于症状重、需要用 HRT 又存在有雌激素禁忌症者。

5.2.3 雌、孕激素合用 用于有完整子宫的妇女,主要目的是防止子宫内膜增生及子宫内膜腺癌,具体方案有:①周期序贯法:模拟生理周期,用雌激素 25 天,后期加孕激素 10—14 天,停药后有撤退性出血;②连续序贯法:连续应用雌激素,每月加孕激素 10—14 天,大多有撤退性出血;③周期联合方案:连续应用雌、孕激素 25 天,每月停药 4—6 天,停药撤退后再重复;④连续联合法:连续应用雌、孕激素而不间断,因孕激素剂量可减少,避免了周期性出血,且方法简便,阴道出血率低,依从性较好,更适用于绝经年限较长的妇女。

5.2.4 雌、雄激素合用 适用于不需要保护子宫内膜,需加用雄激素者,如少数具有骨质疏松、乏力、性欲减低的妇女可选用此方法。

5.2.5 雌、孕、雄三种激素合用 适用于有完整子宫,并需加用雄激素者。英国应用利维爱 8 年的经验显示,该药较适用于绝经 1 年以上的妇女,其优点为使用方便,可增加骨量,阴道出血率为 13%,依从性为 80%(1—8 年);主要副作用是约 11%的使用者有体重增加和水肿,7.5%有乳房胀痛。该药对总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平无影响,有降低甘油三酯作用,不增加栓塞的发生率。

5.3 最佳 HRT 方案选择应注意以下几点:①有无适应症;②有无禁忌症及有关的内、外、妇科合并症;③患者是否愿意使用(应向患者进行全面的介绍,因患者的态度在很大程度上决定于医生的意见、知识及信心);④具体方案的选择应根据患者主诉的类型、治疗目的(缓解症状、预防骨质疏松症或冠心病)、既往病史、妇科情况(绝经年限、有无子宫等)、愿否经受周期性阴道流血及个人希望用何制剂等情况综合而定^[8]。

5.4 HRT 过程中的医疗监护 不论哪种制剂及方案,均需进行医疗监护。初剂 6—8 周复查,以后 3—6 月复查,以了解疗效、顺应性及副作用。一般监测指标包括血压、体重、血脂、骨密度、盆腔和肝胆超声检查等。阴道出血是患者最关心的问题,也是退出治疗的第一位原因,应详细询问。如果接受雌、孕激素序贯治疗者出现规律性出血,可不必进行诊断性刮宫。不规则阴道流血应进行盆腔检查,或阴道超声检查了解子宫内膜厚度,必要时行内膜活检及诊断性刮宫,以排除子宫内膜过度增生或子宫内膜癌。近年(下转第 635 页)

(上接第 591 页)来发现,阴道超声检查有助于子宫内膜增厚的判断。Meuwissen 发现,子宫内膜厚度小于 5 mm 为萎缩,大于 5 mm 或每周增长厚度大于 0.2 mm 为增生过度。

6 HRT 是围绝经期及绝经后妇女综合保健措施中的一项

围绝经期及绝经期是一个正常的生理过程,以乐观与积极的态度对待这个时期的来临,消除无谓的恐惧与忧虑,有利于预防更年期综合征的发生,如果发生了,也可减轻症状,易于治疗。对更年期综合征的治疗措施包括:心理治疗、合理饮食、锻炼、戒烟酒、劳逸合理安排及非激素药物(降糖、降血脂及抗骨质疏松类药物)治疗等。采用 HRT 只是综合保健措施中的一项。采用 HRT 者与未采用 HRT 者比较,往往社会文化层次较高、经济条件较好、得到的医疗监护较多,故有人认为研究样本的选择有一定偏倚,采用 HRT 者冠心病危险度降低,癌瘤危险度也下降,可能与综合保健措施有关。此外,对许多内科复杂疾病如糖尿病、高血脂、冠心病、高雄激素性肥胖等的患者,尚缺乏应用 HRT 的经验,有待进一步探讨。但总的来讲,应用 HRT 利大于弊,应在掌握指征及医生指导下使用。

[参考文献]

- [1]曹泽毅.中华妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,1999. 2272—2310.
- [2]Lauritzen C. Clinical use of oestrogens and progestogens[J]. Maturitas,1990,12(3):199.
- [3]Lip GYN,Beevers G, Zarifis J. Hormone replacement therapy and cardiovascular risk: the cardiovascular physician's viewpoint[J]. J Int Med,1995,238(5):389.
- [4]Honjo H, Tanaka K, Kashiwagi T, et al. Senile dementia - Alzheimer's type and estrogen[J]. Horm Metab Res,1995, 27:204—207.
- [5]周荣庆编译.绝经后妇女雌激素替代序法新概念[J].国外医学妇产科学分册,1994,5:295.
- [6]Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ. The use of oestrogen and progestogens and the risk of breast cancer in post menopausal women[J]. N Engl J Med,1995,332:1589.
- [7]Lufkin EG, Wahner HW, O' Fallon WM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen[J]. Ann Int Med,1992,117(1):1—9.
- [8]Ginsburg J, Prelevic G, Burler D, et al. Clinical experience with tibolone (Livial) over 8 years[J]. Maturitas, 1995, 21: 71.

(收稿日期:2002-09-15)