

雌激素替代疗法的利与弊

王莉 孔德诚

与卵巢合成的激素降低有关的绝经后骨质疏松(PMO)是危及老年妇女健康的一种常见病和多发病,也是骨质疏松症的常见类型。近年来采用激素替代疗法(HRT)防治PMO,受到广泛关注。本文就HRT的利与弊做一探讨。

一、HRT的益处

Albright^[1]于40年代就提出PMO与雌激素(E)不足有关,补充E可以预防这种骨质疏松。60年代补充E正式成为一种疗法为雌激素替代疗法(ERT),得到临床广泛应用。由于单用E导致子宫内膜癌发生率增加,曾经引起临床的恐慌。70年代改进为以补充E为主同时加用孕激素(P)的激素替代疗法(HRT)。根据临床应用经验和其机制有如下几个优点:

1. 改善更年期症状

随着闭经的来临,85%~90%的妇女出现轻重不等的症状,有的持续达绝经后2~3年甚至更长,如:泌尿生殖道症状、潮热、出汗等,尤其是卵巢早衰(40岁前闭经或手术摘除双侧卵巢)若早期采用HRT的周期方案,仍保留有定期的阴道出血,对治疗疾病及生理和心理上都有益处。子宫切除的病人虽然保留了部分卵巢,但由于子宫切除影响了卵巢的血液供应,一般在短时间内会出现不同程度卵巢功能减退的情况,提早出现更年期症状。总之,围绝经期及早应用HRT可以获得益处。

2. 降低缺血性心血管病的危险性和病死率

心血管病被认为是绝经后妇女最严重的健康问题和头号杀手。55岁以下的妇女很少发生心肌梗死和心绞痛,仅为男性的1/10~3/10。随着绝经时间的延长这个差异逐渐减少或消失。对患有严重的冠心病妇女进行10年跟踪发现,接受HRT和未接受HRT的妇女生存率分别为98%、60%^[2]。妇女在绝经前低密度脂蛋白(LDL)低于男性,绝经后迅速增加,主要因为LDL受体活性降低,经过氧化修饰后的LDL,更具有致动脉粥样硬化作用。绝经后心血管疾病发病率增加其原因虽未完全清楚,但E对心血管具有保护作用确是肯定的,E可降低LDL;提高冠心病保护因子、抗动脉粥样硬化的高密度脂蛋白(HDL);增加乳糜微粒残粒在肝内清除速度,使胆酸分泌增加,从而加速胆固醇从机体的清除;减少脂蛋白进入动脉内膜。同时E可降低血管张力增加心排量^[3];降低血浆纤维蛋白原、抗血小板聚集^[4]、对血管平滑肌细胞(VSMC)增殖和移行也有影响^[5]。对于围绝经期妇女的研究表明^[6]给予E可减少全身去甲肾上腺素(NE)以及NE的反应性,同时降低动脉收缩压和舒张压,降低NE的血浆浓度。

儿茶酚胺影响血管反应这对于决定心血管疾病的危险性是非常重要的。E在保护程度与使用时间及剂量的关系尚待进一步研究。

3. 预防早老性痴呆即阿尔茨海默病(Alzheimer Disease AD)

脑老化是不可避免的生命过程。女性更年期后大脑功能也会有一定的变化。由于E缺乏可能使这一变化加重。国外流行病学研究发现随着人口老化,老年性痴呆的发病率明显增加,女性和男性之比2:1~3:1。现知E能增加锥体细胞的树突侧棘密度^[7]刺激轴突生长,促进突触发生。在绝经后妇女应用E后词汇记忆力有了明显提高^[8],有助于减少与年龄有关的记忆力和识别力下降^[9],绝经后妇女应用E,AD的发病危险要比未用者低35%。随E剂量增加应用时间延长而下降,长期大剂量服用者危险性最低^[10],服用10年AD的发病危险降低约40%^[11]。因此,E可能延迟脑老化的发生,减轻脑功能衰退的程度。

4. 防治PMO的首选药物

骨骼是一种活的组织,30岁左右骨量达到峰值,35岁以后骨形成减慢,骨吸收增加,骨量开始下降。绝经以后由于卵巢功能逐渐下降,内源性E分泌减少,骨吸收和骨形成之间的偶联出现缺陷,骨丢失加速,特别以小梁骨丢失更为明显。绝经5年内小梁骨丢失率达5%~8%左右。1987年Eriksen等首次证实了成骨细胞上存在着雌激素受体(ER),E可直接调节骨代谢。最近的研究证实破骨细胞是E的靶细胞^[12],E通过促进破骨细胞的凋亡而调节部分骨代谢(ER调节机制)^[13]。并且这一机制可能是通过一些影响破骨细胞活性的因子,如:转化生长因子、白介素-1、白介素-6等的转化调节来实现的^[14,15]。破骨细胞的E应答性可以被破骨细胞ER水平的变化所控制^[16]。还经ER阻止环磷腺苷(cAMP)调节的甲状旁腺素刺激的破骨细胞形成^[17]。Notelovitz^[18]报道了长期适当地使用E使髌骨骨折的危险性降低了50%~60%,并且使脊柱变形的危险性降低了约90%,动物实验也证实E阻止了卵巢切除鼠的骨丢失。一个强有力的证据来自瑞士一大型病例对照实验^[19],其结果证明目前正在接受HRT的人髌骨骨折的危险降低了65%。大量的临床资料显示出E加用P替代治疗,有效地阻止了绝经后妇女的骨丢失,增加了骨密度,而又有效地防止了子宫内膜的过度增生及子宫内膜癌发生。

二、HRT的弊端

HRT在临床应用受限的主要原因就是顾虑到致癌,体重增加和阴道出血等问题。使患者顺从性下降。

出血:应用HRT后的阴道出血常发生在开始使用的2~

作者单位:300211 天津医院骨研所

3个月内。采用持续的HRT一般出血率低,即使有少量出血,经持续服药会自然停止出血。对于那些绝经后不愿采用序贯序法使阴道规律出血的妇女,应改用持续HRT,使病人从心理上顺利地接受治疗。如持续出血时间长,应采用B超监测子宫内膜厚度或做子宫内膜活体组织检查。

体重增加:女性闭经后会出现体重增加,如在用HRT前就已体重增加,应采用健康的摄食和适当的体育锻炼。开始时用低剂量的HRT。如在用HRT期间体重增加,就可考虑减少E剂量也同时做相应的体育锻炼。

致癌问题:似乎是恐惧HRT应用的焦点。幸运的是临床研究已证实,在HRT中增添P,可使子宫内膜癌的相对危险性基本下降到从未采用激素替代治疗病人的程度。尽管有多项研究探讨HRT与乳腺癌之间潜在联系,虽然这些研究的结果不同,但一致的看法是持续使用HRT5年不会使乳腺癌的危险性增加。再长的时间持续使用HRT10~15年可能导致这种危险性增加。但最近Marsden^[20]报导倾向于HRT可能使处于乳腺癌前期的妇女发展为癌,并不会导致新乳腺癌的出现。国外文献报导^[21]:一般妇女死亡情况中因心血管病死亡的比例大约为22%,大于乳腺癌死亡的比例(3.3%)。而HRT治疗使心血管病死亡比例由22%降为15%,大大高于HRT对乳腺癌死亡危险性的增加(由3.3%增加到4.1%)。总的来说,一般妇女因使用HRT获得的生命延长年限大于可能减少的年限。

尽管HRT对治疗PMO是有效的,且对组织(包骨骼和心脏),具有积极作用,但国外的资料报导有增高肺栓塞和深静脉栓塞危险的副作用,有血凝障碍史的妇女需慎用。

三、HRT的原则

HRT的原则是进行生理性补充,保持健康的生理状况,预防心血管病和PMO。

原则上HRT适用于无禁忌症的任何年龄段的绝经后妇女,但对于基础骨量低绝经早期骨丢失速度快的妇女应及早采用HRT。在临床应用中,根据个体差异采用能达到目的的最小剂量,不良反应少,提高病人的依从性。防治PMO需长期用药,以选择长效、缓释的天然雌激素为宜。长效的皮肤贴剂用药方便,病人依从性高,国外报导^[22]接受经皮制剂的患者,胆囊炎、胆汁淤积发生率为接受口服制剂的1/2。

四、展望

虽然应用HRT利大于弊,但医生应在全面了解病情后,严格合理掌握适应症和禁忌症,并征得病人的配合后再去应用。针对HRT对子宫内膜癌和乳腺癌危险性增加的问题,国外已开发出选择性ER调节剂(SERMs)。由于各种SERMs通过ER作用影响一些组织,诸如骨骼和心血管系统,但缺乏E对子宫的作用。雷洛昔芬(Raloxifene)就是一种对抗骨质丢失和减少ER阳性乳腺癌的发生,而不增加子宫内膜癌危险的SERM。它对某些组织(如骨)中的ER起激动作用,对其他一些ER(如子宫、乳腺)起拮抗作用,它对骨骼的主要作用机制是抑制骨吸收。Raloxifene对某些绝经后妇女有可能作为一

种重要的药物来预防PMO。但是它不能改善绝经症状,因此目前还不能完全替代HRT。绝经后是否采用HRT取决于妇女个体的骨折、心血管病和乳腺癌的发病风险。可能发生心血管病的高危妇女最好用HRT,而那些乳腺癌高危PMO则可能得益于SERMs。另外,雌激素增加骨量的作用也不容忽视。随着HRT的应用,原有的认识和概念也许会有变迁,在应用中使HRT更加完善。

参 考 文 献

- 1 Albright F. Postmenopausal osteoporosis. JAMA, 1941, 116: 2465-2474.
- 2 Endozien GY, Endozien LC, Klimiuk PS, et al. The use of hormone replacement therapy in women with acute myocardial infarction: an audit of current practice. Bri J Obstetrics Gynaecology, 1997, 104: 1322.
- 3 Heribert S, Jan Danaer AH, Hans-werner H, et al. Effects estrogen replacement therapy on the renin angiotensin system in postmenopausal women. Circulation, 1995, 95(1): 39.
- 4 董为人,李进,李福山. 雌激素的心血管保护作用及一氧化氮机制. 国外医学妇产科分册, 1997, 24(2): 81.
- 5 常青,庆大春. 雌激素对女性心血管保护作用的探讨. 国外医学妇产科分册, 1998, 25(5): 259.
- 6 Sidhir K, Ealer MD, Jenning GL, et al. Estrogen supplementation decrease norepinephrine spillover in perimenopausal women. Hypertension, 1997, 30(8): 1538.
- 7 Wolley CS, Loud E, Frankfurt M. Naludally occurring fluctuations in dendritic spine density on adult hippocampal neurons. J Neurosci, 1990, 10: 4035.
- 8 Diane LK, Barbara BS. Estrogen use and verbal memory in healthy postmenopausal women. Obstetrics & Gynecology, 1994, 6: 83.
- 9 毓苓译. 雌激素具有保护老年人记忆力的作用. 国外医学情报, 1998, 8: 44.
- 10 Paganini HA, Henderson VM. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer's disease. Arch Zentr Med, 1996, 156: 2213.
- 11 相洪琴. 雌激素可降低患 Alzheimer's 病的危险. 国外医学情报, 1997, 2: 9.
- 12 Mano H, Yuasa T, Kamada Tiyasawa K, et al. Mammalian mature osteoclasts as estrogen target cell. Biophys Res Commun, 1996, 223: 637-642.
- 13 Kamada T, Mano T. Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone resorbing osteoclasts. J Exp Med, 1997, 186: 489-495.
- 14 Hughes DE, Dai A, Tiffce JC, et al. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. Nat Med, 1996, 2: 1132-1136.
- 15 Vannanen HK, Harkonen PL. Estrogen and bone metabolism. Maturitas, 1996, 23(Suppl): S65-S69.
- 16 Pederson L, Kremer M, Foged NT, et al. Evidence of a correlation of estrogen receptor level and avian osteoclast estrogen responsiveness. J Bone Miner Res, 1997, 12: 742-752.
- 17 Kanstani M, Sugimoto T, Takahashi Y, et al. Estrogen via the estrogen receptor blocks cAMP-mediated osteoclast formation. J Bone Miner Res, 1998, 13: 854-862.
- 18 Notelovits M. Estrogen therapy and osteoporosis: principles and practice. Am J Med Sci, 1997, 313: 2-12.
- 19 Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, et al. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: Population based case-control study. BMJ, 1998, 316: 95-103.
- 20 Marsden J. Hormone replacement therapy and breast cancer. Maturitas, 2000, 34(1), (Suppl): 11.
- 21 Pritchard KI. Estrogen/hormone replacement therapy and the etiology of breast cancer. Recent Results Cancer Res, 1998, 152: 22-31.
- 22 Van Erpecum KJ, Van Berge Hongouwen GP. Different hepatobiliary effect of Oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. Gastroenterology, 1991, 100: 482.