

激素补充治疗

杨欣

一、激素补充治疗的概念

雌激素补充治疗(Estrogen replacement therapy ,简称 ERT)是指给予绝经后妇女以适量雌激素 ,以缓解雌激素缺乏造成的血管舒缩功能异常和生殖道、泌尿道萎缩等症状。雌激素与孕激素补充治疗为激素补充治疗(Hormone replacement therapy 简称 HRT ,或 Hormone therapy 简称 HT)。

二、HT 的益处

- 1. 调整围绝经期紊乱的月经周期 ,防止发生阴道大出血。
- 2. 缓解或根除更年期的潮热、出汗等症状。
- 3. 治疗泌尿生殖道的萎缩症状。
- 4. 减少雌激素缺乏引起的骨量过度丢失 ,从而延缓或防止骨质疏松症的发生。

三、HT 的禁忌症

- 1. 绝对禁忌症 :不明原因的阴道出血 ;急性肝病 ,慢性肝功能损害 ;急性血管栓塞(有或无栓子形成) ,眼神经血管性疾病 ;近期发生的子宫内膜癌及乳腺癌。

- 2. 相对禁忌症 :癫痫发作史 ;严重高血压 ;乳腺囊性纤维性疾病 ;子宫肌瘤 ;胶原病 ;家族性高脂血症 ;糖尿病 ;偏头痛 ;慢性血栓栓塞性静脉炎 ;胆囊疾病 ;子宫内膜异位症 ;慢性囊性乳腺炎。

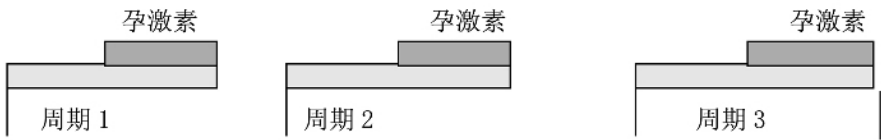
四、HT 方案的选择

(一)单用雌激素(ERT) :仅适用于子宫全切除不需要保护子宫内膜的妇女。主要为连续用药方式。应注意对子宫完整的妇女 ,即使周期性使用雌激素(如每周期 30 天 ,用雌激素 25 天 ,停药 5 天) ,也不能防止子宫内膜增生。

(二)雌、孕激素联合使用(HT) :适用于子宫完整的妇女 ,加用孕激素的目的除对抗雌激素促子宫内膜的过度生长作用外 ,对增进新骨形成可能有协调作用。可分为以下 2 种方式。

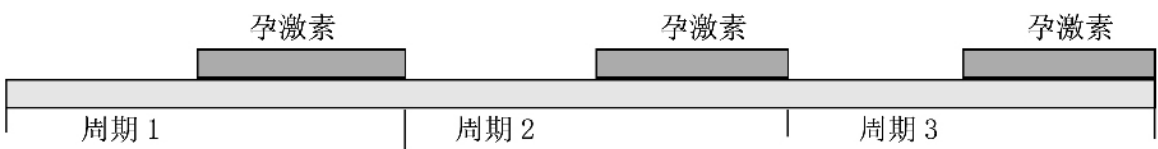
1. 雌、孕激素序贯应用 :模拟生理周期 ,在用雌激素的基础上每月加用孕激素 10 ~ 14 天 ,又分为周期性及连续性两种方案。

(1)周期性方案 :在每月的的前 25 天每日使用雌激素 ,孕激素通常加用在周期的第 12 ~ 16 天之间 , 25 天之后雌孕激素均停用 ,患者通常发生阴道出血。



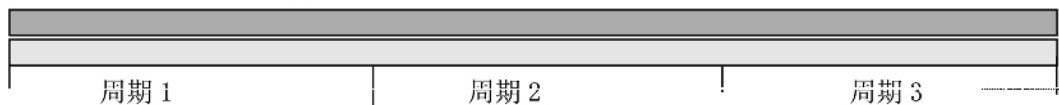
(2)连续性方案 :雌激素每日使用 ,在每月的第 1 ~ 14 天或每月最后的 10 ~ 14 天之间加用孕激素 ,正常的撤退性出血通常发生在孕激素使用 10 天以

后 ,连续序贯方案较便于患者使用。雌、孕激素序贯疗法阴道出血率高但较规律 ,适应于年龄较轻 ,绝经早期 ,能够接受周期性阴道出血的妇女。



2. 雌、孕激素连续联合应用 :雌、孕激素每日联合使用 ,适应于年龄较长 ,不愿有周期性阴道出血的妇女 ,但在用药半年内常有难以预料的阴道出血。

雌激素和孕激素



(三) 单用孕激素 : 有周期性和连续性使用 , 前者适用于绝经过渡期 , 常被称为孕激素撤退实验 , 如用 MPA 每天 10mg , 共用 5 ~ 7 天 , 如果阴道出血发生在停药后 7 ~ 10 天 , 说明患者体内雌激素水平不低 , 暂不需使用雌激素。且对月经不规律的患者 , 每 3 月使用孕激素一次 , 可防止子宫内膜增生及判断体内雌激素状态。连续性短期使用孕激素适用于绝经后症状重 , 需要用 HRT 但又存在雌激素禁忌症的妇女。

(四) 合用雄激素 : 加用雄激素的目的是促进蛋白合成 , 增强肌肉力量 , 增加骨密度 , 增加患者对外界事物的兴趣。

五、HT 方案的选择

(一) 绝经过渡期

1. 无更年期症状 , 而有月经失调

(1) 月经频多或周期不规则 , 经量偏多时 : 以孕激素或新一代口服避孕药 (马富隆、敏定偶等) 为主 , 可调节及避孕。

① 孕激素调经 : 首先除外内膜器质性病变后 , 可每月月经第 15 天开始使用孕激素 , 如安宫黄体酮 6 ~ 10mg/d × 12 ~ 14d , 停孕激素等待出血。可一直使用至停孕激素后不再发生出血 , 提示内源性雌激素水平已低下。

② 避孕药调经 : 开始于月经第一至第五天 , 周期性使用。

(2) 月经稀发或闭经 : 定期孕激素撤退出血 , 判断体内雌激素水平。

2. 有月经失调 , 又有更年期症状 :

(1) 月经量偏少 , 雌、孕激素序贯联合治疗

(2) 月经量偏多可用口服避孕药

3. 月经正常 , 有类似更年期综合征症状 , 判断症状是否是卵巢功能下降引起 , 可试用雌、孕激素序贯或口服避孕药治疗。

(二) 绝经后

1. 年轻且希望有月经 : 雌、孕激素序贯联合治疗。

2. 不希望有月经 , 绝经一年以上 : 雌、孕激素连续联合治疗。

3. 全子宫切除后 , 单纯使用雌激素。

六、HRT 的用药途径

1. 口服 : 方便 , 是临床中最常用的用药方式。药物口服后经肝肠循环后进入血循环 , 再作用于靶器官 , 故血中雌激素浓度易于波动。类固醇类激素对肝脏的碳水化合物、脂代谢均有影响 , 对胆汁的产生和排泄也有影响。肝脏通过调节性激素结合蛋白的产生影响性激素的活性 , 同样 , 吸收入血的性激素水平也影响性激素结合蛋白的浓度。

2. 非肠道使用 : 主要包括经皮肤使用 (皮贴、皮埋及涂抹霜剂或胶) 和经阴道使用 (霜、片、栓、硅胶环)。其优点为可用天然雌、孕激素 , 不需肝肠循环 , 药物可直接进入系统循环。皮贴用药可使患者达到稳定的激素浓度 , 皮肤霜剂及阴道霜剂均较难控制用药剂量 , 易污染衣物。阴道用药剂量小 , 局部生效快 , 适用于泌尿生殖道萎缩症状为主且不宜全身用药的妇女。

七、HRT 的用药原则

1. 尽可能选用天然雌激素及对血脂影响较小的孕激素。

2. 短效制剂 : 长效制剂作用时间长 , 有积累作用 , 不易短期消除 , 且雌激素长效制剂的孕激素配伍如何保护子宫内膜尚无资料。短效制剂如有副反应可随时停止使用。

3. 使用最小的安全有效剂量。

4. 用药个体化。

八、不良反应

1. 较常发生 , 但常在继续用药后减轻 (1) 腹部绞痛或胀气 (2) 胃纳不佳 (3) 恶心 (4) 踝及足水肿 (5) 乳房胀痛和 (或) 肿胀 (6) 体重增加或减少。

2. 不常见或罕见的但应注意的不良反应 (1) 不规则阴道出血、点滴出血、突破性出血、长期出血不止、或闭经 (2) 困倦 (3) 尿频或小便疼痛 (4) 严重的或突发的头痛 (5) 行为突然失去协调 , 不自主的急动作 (舞蹈病) (6) 胸、上腹 (胃)、腹股沟或腿痛 , 尤其是腓肠肌痛 , 臂或腿无力或麻木 (7) 呼吸急促 ,

突然发生 ,原因不明 (8)突然语言或发言不清 (9)
视力突然改变 (眼底出血或血块) (10)血压升高 ;
(11)乳腺出现小血块 (12)精神抑郁 (13)眼结膜或
皮肤黄染 ,注意肝炎或胆道阻塞 (14)皮疹。

九、HT 的子宫内膜和乳腺的安全性问题

1. HT 的子宫内膜问题 :HT 中不能避免子宫内
膜出血 ,雌激素能促进子宫内膜细胞的有丝分裂 ,促
进子宫内膜的增生。孕激素能增加子宫内膜 17 α -E₂
脱氢酶的活性 ,促进 E₂ 的代谢 ;同时下调胞核雌激
素受体浓度及抑制 DNA 合成 ,故能使呈增殖状态的
子宫内膜分化 ,达到抑制子宫内膜增生的作用。目
前认为孕激素每周使用的时间(10 天以上)较剂
量更重要。大量文献研究证实 ,长期使用雌激素 5
年以上 ,定期加用孕激素 ,妇女患子宫内膜癌的危险
性无明显增加。且雌激素治疗所致的子宫内膜癌恶
性度低、组织分化好、早期易发现 ,故不增加子宫
内膜癌的病死率。在应用 HRT 时 ,应定期监测子宫
内膜厚度 ,对有不规则子宫出血的患者或 B 超显示子
宫内膜厚度 5mm 以上 ,应行子宫内膜活检。

2. 乳腺问题 :部分妇女在使用 HRT 时发生乳房
胀痛 ,和雌、孕激素均有关。在除外乳腺有器质性
病变外 ,可减低雌激素剂量。应用 HRT 和乳腺癌的
关系目前仍有争议 ,一般认为使用 HRT 5 年以上 ,可
能增加乳腺癌的风险 ,加用孕激素是否能增加或减
低乳腺癌的风险 ,研究结果不一致 ,一般不主张子宫
切除的妇女用孕激素预防乳腺癌。所以定期检查乳
腺至关重要 ,早期发现、早期治疗可降低乳腺癌的
死亡率。

十、雌激素的种类

1. 天然雌激素 :主要包括雌二醇(Estradiol ,E₂)
雌酮(Estrone ,E₁) 雌三醇(Estriol ,E₃) 结合雌激
素(conjugated estrogen ,CE)及戊酸雌二醇(estradiol
valerate)。天然雌激素的优点是对肝代谢影响较弱 ,
比较符合生理 ,易于监测血雌激素水平。

E₂ 的雌激素活性最强 ,是体内起主要作用的雌
激素。E₂ 在胃肠道很少吸收并易被灭活 ,故多采用
经皮肤使用。17 α -E₂ 微粒化(micronized estradiol)后
可在消化道迅速吸收。E₁ 的雌激素活性弱于 E₂ ,纯
E₁ 目前不用作 HRT。E₃ 为 E₂ 和 E₁ 的代谢产物 ,雌
激素活性弱 ,经阴道使用可达到较高血浓度 ,如阴道
用 E30.5mg ,其血 E₃ 浓度与口服 8-12mg 时相似。

2. 合成雌激素 :已稀雌酚(Diethylstilbestrol ,DES)

是非甾体类具有强雌激素活性的药物 ,目前不用于
HRT。乙炔雌二醇(17-ethinyl-estradiol ,EE)是目前避
孕药的主要成分 ,对肝代谢影响较大 ,不宜用于
HRT。乙炔雌三醇环戊醚(尼尔雌醇)是雌三醇的衍
生物 ,口服吸收后储存于脂肪 ,缓慢释放 ,为长效雌
激素 ,用于 HRT 应定期加用孕激素防止内膜增生。

十一、常用激素

(一) 传统的 HT

1. 结合雌激素(Conjugated estrogens ,CEE)

倍美力 ,是由怀孕的母马尿液中提取的多种雌
激素混合而成 ,含有水溶性雌酮硫酸钠、马烯雌酮硫
酸钠、马萘雌酮硫酸钠等成分。

结合雌激素的药理作用与内生雌激素的药理作
用相似。绝经后的妇女口服倍美力会提高血清高密
度脂蛋白胆固醇(HDL-D)水平 ,并降低低密度脂蛋
白胆固醇(LDL-D)水平 ,从而改善脂状态 ,结合雌激
素为水溶性 ,能被胃肠道充分吸收 ,并经肝脏代谢和
灭活。水溶性结合雌激素为强酸性 ,由肾排泄 ,回吸
收极少。倍美力可连续或周期性使用 ,子宫完整者 ,
应每周期加用十至十四天孕激素 ,以防止子宫内膜
增生(连续序贯或周期序贯法)。

倍美盈 ,Premelle cycle。主要成分 :每片栗色片
剂含结合雌激素 0.625mg ,每片淡蓝色片剂含结合
雌激素 0.625mg 和醋酸甲羟孕酮 5mg。倍美盈为
雌、孕激素连续序贯疗法 ,可产生规律的月经。用于
围绝经期、子宫无器质性病变的妇女 ,希望有定期月
经的妇女。

倍美安 ,正式品名 :复方雌孕片(结合雌激素/醋
酸甲羟孕酮) ;英文名 : Conjugated Estrogens + MPA。
主要成分 :每片含结合雌激素 0.625mg 和醋酸甲羟
孕酮 2.5mg。倍美安为雌、孕激素连续联合疗法 ,可
在短期内达到闭经。

倍美力阴道软膏用于治疗阴道和泌尿系统的内
膜干燥、搔痒和疼痛。

2. 爱斯妥凝胶(Oestrogel)

化学名 :17 α -雌二醇 通用名 :雌二醇 ,Oestradiol ;
为天然雌二醇透皮吸收制剂。涂于皮肤透皮吸收
后 ,暂时储存于皮下组织中缓慢释出 ,用药期间血浆
浓度平稳 ,无首过效应 ,不经肝肠循环 ,避免了对肝
脏的损害 ,适用于肝功能不良者。使用方便 ,无刺激
性 ,干燥快 ,不污衣物。不影响抗凝血酶因子 ,使血
栓栓塞的危险降至最低。适用于糖尿病 ,肝病 ,心血
管疾病及肥胖的患者。用法 :每日早晨或晚间涂于

下列部位:上臂、肩颈、腹壁、大腿。禁用于乳房、外阴部位。用量:已绝经者:每次用爱斯妥凝胶半~1 剂量尺,相当于 2.5g,含雌激素 1.5mg,每日一次,可连续使用或每月用 25 天,停用 5 天。有子宫者应与孕激素合用,具体用药剂量、方法见后。

尚未绝经者:于周期第五天开始用爱斯妥凝胶,每天 1.25~2.5g,连用 25 天,从第 14 天开始加用孕激素,具体剂量见后。本品含少量乙醇,个别病人有局部刺激感,不影响药效,可继续使用。

3. 尼尔雌醇

商品名为维尼安,为雌三醇的衍生物,生物活性低,故对子宫内膜的增生作用也较弱,适用于围绝经期及绝经后期妇女的雌激素替代治疗。因其 3 位上引入环戊醚后增加了亲脂性,有利于肠道吸收并储存在脂肪组织中,以后缓慢释放而起长效作用。其 17 位引入乙炔基而增加了雌激素的活性。尼尔雌醇进入体内后在 17 α -羟基甾体脱氢酶(HSD)及混合功能氧化酶(MFO)作用下,依次转化为乙炔雌三醇和雌三醇,以雌三醇的形式作用于靶器官。主要经肾脏排泄,以原型、乙炔雌三醇和雌三醇三种形式由尿排出。口服,一次 5mg,一月一次或一次 2mg,每 2 周一次。本品的雌激素活性虽较低,但仍有使子宫内膜的危险,故应每 3~6 个月给予孕激素 10~14 日以抑制雌激素的内膜增生作用,孕激素停用后可产生撤退性子宫出血。如使用者已切除子宫,则不需加用孕激素。

4. 雌二醇控释贴片

国产有更乐和伊尔贴片,进口有得美素,欧适可(原名:妇舒宁),松奇等贴片。透皮用药可使雌二醇恒定地按生理需要量直接进入血液,使雌二醇血浓度升致卵泡早期水平,作用于靶器官,从而使更年期症状减轻或消失。用法:接除贴片上的保护膜后立即贴于清洁干燥、无外伤的下腹补或臀部。更乐及得美素贴片每 3.5 天更换一次,伊尔贴片及松奇贴片每周更换一次。二者均可连续或周期性使用,应每周规范加用孕激素。不良反应可在贴片处皮肤有轻度发红或瘙痒症状,偶见皮疹。

5. 戊酸雌二醇、克龄蒙

协坤(国产),补佳乐(进口)。为天然雌二醇的戊酸盐,具有雌二醇的药理作用,能促进和调节女性生殖器官和第二性征的正常发育。口服:饭后,每日 1~2mg 用水吞服,可酌情增减,按周期序贯疗法,每经过 21 天后,需停药至少一周。

克龄蒙:每板含有 2mg 的戊酸雌二醇 11 片,及

含 2mg 戊酸雌二醇及 1mg 的醋酸环丙孕酮复方片剂 10 片,按顺序服用。克龄蒙是一种高效的雌、孕激素复方制剂,孕激素为醋酸环丙孕酮,有抗雌激素作用,并可维持血清中脂蛋白水平的稳定。药品包装盒内,另附有一个标有星期几的圆形日历贴纸,将其取出贴在药片包装中央,使开始服药的日期对准标有“start”字样处。服药自标有“start”处开始,按箭头方向服用,每日一片,每天在某一特定时间服药,直到服完 21 片,药片宜整片用水送服。克龄蒙自周期第 5 天开始服用,闭经或出血非常不规律的患者只要排出妊娠可随时开始服用,服药 21 天后,停药 7 天,一般停药 2~4 天后会有撤药性出血,停药 7 天后应开始服用另一包克龄蒙。如忘了按时服药,应在 12 小时内补服。

6. 诺坤复、诺康律、诺更宁

诺坤复,英文名:Estrofem。主要成分:每片含 17 β 雌二醇 1mg。

诺康律,英文名:Trisequens。主要成分:三相片,蓝色片剂含 17 β 雌二醇 2mg,白色片剂含 17 β 雌二醇 2mg 和醋酸炔诺酮 1mg,红色片剂含 17 β 雌二醇 1mg。为连续序贯激素替代疗法。

诺更宁,英文名:Kliogest。主要成分:每片含 17 β 雌二醇 1mg 和醋酸炔诺酮 0.5mg。为连续联合激素替代疗法。

17 β 雌二醇与卵巢分泌的雌二醇完全相同,完全符合人体生理。与人工雌激素及结合雌激素相比,它不影响肝脏功能。

用法与用量:诺坤复(1)单纯雌激素替代治疗:对于子宫已切除的妇女,可自任一天开始用药,每日 1 片;(2)连续序贯疗法:第一次治疗从月经的第 5 天开始服用第一片诺坤复,每日 1 片,从服药的第 15~17 天起,在服用的同时加服孕激素,共加 12~14 天孕激素,服完一个周期后,继续下一个周期。(3)每天 1 片诺坤复,同时服用孕激素,连续治疗不间断。

诺康律:每日 1 片。有月经的妇女,从月经第 5 天起服用第 1 片(由蓝片开始);其他妇女可自任一天开始用药。

诺更宁:每日 1 片,连续口服。如果由序贯雌激素疗法转换为本药,则应在序贯激素治疗周期开始当日起用药。

7. 醋酸甲羟孕酮(MPA)

商品名为安宫黄体酮。具有孕激素的一般作

(下转第 555 页)