

小剂量 HRT 在临床中的应用及监测

杨池荪 姜彦彬 王振红

摘要：目的 观察小剂量激素替代治疗(HRT)的应用及监测。方法 观察更年期门诊 117 例围绝经期及绝经后妇女使用小剂量倍美力利维爱及安宫黄体酮治疗更年期相关症状及骨质疏松的效果,并通过 B 超等方法监测其安全性。结果 通过 3 个月至 5 年的治疗,潮热出汗等症状均得到改善,骨质疏松或骨丢失者骨量丢失减缓,在治疗过程中未见子宫内膜增生,伴子宫小肌瘤者未见肌瘤增大。结论 小剂量 HRT 应用于围绝经期及绝经后妇女的治疗是安全有效的。

关键词：激素替代治疗;小剂量;绝经;更年期

Observation and surveillance for low-dose HRT YANG Chisun, JIANG Yanbing, WANG Zhenhong.

Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing University Third Hospital, Beijing 100083, China

Abstract : Objective To observe the effect of low-dose of HRT in perimenopausal and postmenopausal women.

Methods Fifty-two perimenopausal women, aged (48.5 ± 2.9) years and 65 postmenopausal women, aged (53.6 ± 6.0) years, were given low-dose of HRT for three months to five years. Livial 1.25 mg per day, or combined estrogen and progesterone containing conjugated equine estrogen(CEE) 0.3 mg per day and medroxy progesterone acetate 1.25 mg continuous combinations or 2.5 mg per day were given respectively. **Results** For those women with primary complain of the vasomotor symptoms (hot flash, sleepless), sleep disturbances and mood changes were ameliorated after low-dose HRT and the bone loss was reduced as well. No changes in the endometrial thickness and other sideeffects were detected post-therapy. **Conclusions** Low-dose HRT is effective in preventing and treating menopausal symptoms and osteoporosis.

Key words : Hormone Replacement therapy (HRT); Low-dose; Menopause

激素替代治疗(HRT)对于治疗更年期的相关症状及预防绝经后骨质疏松的作用已众所周知,在中国 HRT 也已经使用了近 20 年。近几年国际上的几个大型 HRT 的临床观察材料对 HRT 的安全性、副作用等均提出不同的意见^[1]。由于对乳腺癌的恐惧及其他副作用的存在,曾一度使 HRT 治疗受到质疑。我们观察了 117 例绝经前后妇女使用小剂量 HRT 的疗效,总结几点体会,指导今后的工作。

1 材料和方法

1.1 观察对象

收集更年期门诊使用小剂量 HRT 治疗的围绝经期及绝经后患者 117 例。围绝经期:大于 40 岁,闭经时间 < 1 年,平均年龄为(48.5 ± 2.9)岁;绝经后:闭经时间 ≥ 1 年的妇女,平均年龄为(53.6 ± 6.0)

岁。

用药时间最短为 3 个月,最长为 5 年。

1.2 方法

1.2.1 围绝经期:序贯疗法,使用倍美力(合成雌激素) 0.3 mg/d 21 ~ 28 d,后 12 ~ 14 d 加服安宫黄体酮 2 mg/d。绝经后:连续联合用法,倍美力 0.3 mg/d,隔日服用安宫黄体酮 2 mg/d,或同时服用安宫黄体酮 2 mg/d,或使用利维爱 1.25 mg/d。

1.2.2 监测方法:①用药前详细询问病史,排除使用 HRT 的禁忌症,向病人交代药物的副作用,根据病人情况制定用药方案。②用药前做好全面体检,妇科盆腔检查,宫颈防癌检查,阴道 B 超测量子宫内膜厚度,乳腺检查等;6 个月至 1 年复查上述指标。③用药前测定血 FSH、 E_2 及阴道细胞成熟度;用药后 2 ~ 3 个月复查 E_2 及阴道细胞成熟度。

2 结果

2.1 患者一般临床表现

围绝经期妇女常伴有出汗、潮热、烦躁等更年期症状,通过 HRT 治疗后,这些症状全部有所改善。由于本组病人闭经时间短,我们均给于序贯疗法,约 1/2 的人有少量月经,无子宫出血者可改为连续联合法。绝经后妇女主要因为骨质疏松或骨丢失而服用雌激素,另外 19 人有老年性阴道炎或伴泌尿系症状,这组病人使用连续联合治疗,见表 1。

表 1 HRT 治疗患者一般情况

| 症状 | 患者(例) | 预后 |
|--------------|-------|------|
| 出汗、潮热 | 40 | 症状改善 |
| 烦躁、心悸 | 12 | 症状改善 |
| 骨质疏松、骨丢失 | 46 | 减缓 |
| 老年性阴道炎、泌尿系症状 | 19 | 改善 |
| 伴有子宫肌瘤 | 22 | 不变 |
| 伴乳腺增生 | 20 | 不变 |

两组患者用药前血 FSH 均 > 40 mIU/ml,仅由于围绝经期组患者闭经时间较短,其血 E₂ 水平稍高,但随着闭经时间延长,治疗后 E₂ 水平明显下降。绝经后组,倍美力组在治疗后,E₂ 水平明显增高,见表 2。

表 2 HRT 治疗各组激素水平变化

| 组别 | 例数 | 年龄 | FSH (mIU/ml) | E ₂ (pmol/L) | E ₂ (pmol/L) |
|------|----|------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|
| | | | | 用药前 | 用药后 |
| 围绝经期 | 52 | 48.5 ± 2.9 | 60.1 ± 28 | 177.9 ± 52.1 | 106 ± 33.5* |
| 绝经后 | 65 | 53.6 ± 6.0 | 85.5 ± 24.6 | 78.7 ± 33.9 | 110.3 ± 38.2* |

(n = 40, 倍美力组)

注:与用药前比较 * P < 0.01

2.2 治疗效果

小剂量 HRT 治疗 3 个月后,出汗、潮热等症状全部得到改善,烦躁、心悸也全部有所改善。骨质疏松组用药超过 1 年者 20 例,重复检查腰椎、股骨的骨密度(使用双型 X 线骨密度仪测定)。治疗后腰椎骨密度由原来的 0.788 g/cm² 增加至 0.845 g/cm²,股骨骨密度由治疗前的 0.718 g/cm² 增至 0.743 g/cm²,差异均无显著性。使用 HRT 治疗后阴道表皮细胞成熟指数有明显上升,见表 3。

表 3 HRT 治疗前后阴道细胞成熟指数变化

| 项目 | n | 用药前 | n | 用药后 |
|------------|----|-------------|----|--------------|
| 成熟指数(MV) | 78 | 32.6 ± 25.5 | 44 | 54.1 ± 13.6* |
| 子宫内膜厚度(cm) | 70 | 0.4 ± 0.1 | 65 | 0.4 ± 0.09 |

注:与用药前比较 * P < 0.01

3 讨论

3.1 围绝经期及绝经后妇女由于卵巢功能衰退,而产生的一系列症状是一种生理现象。随着人民生活水平的提高,对生活质量的要求也逐步提高,这一系

列的更年期症状使部分妇女感到影响工作、生活,因此需要治疗。HRT 这一治疗方法已在数十年的临床实践中证实了它的有效性,特别对血管舒缩症状、泌尿生殖道萎缩症状,及神经精神症状的治疗效果,至今还未有其他药物所能代替,而对骨质疏松的预防作用也得到肯定。我们使用 HRT 治疗剂量为常规剂量的一半,但同样可以明显减轻出汗、潮热等更年期症状,对那些骨丢失、骨质疏松患者有减缓骨丢失的作用,起到了提高老年妇女生活质量的目地。

3.2 由于 HRT 的治疗是一个相对较长期的过程,因此在整个治疗过程中,我们必须重视适应症、禁忌症的规定,重视用药的个体化,最大限度地减少其副作用。临床中使用 HRT 治疗的妇女基本上是除有更年期相关症状或骨质疏松外,无明显其他疾病,这样就消除了药物对其他疾病的影响。特别是经过几年实践后,我们认识到 HRT 不再作为心血管疾病的一级和二级预防,所以对于有心血管疾病的患者应用 HRT 时应当谨慎。在治疗过程中大部分患者均无明显副作用。用药初期部分患者有乳房胀痛,围绝经期妇女使用 HRT 序贯疗法时,52 人有 1/2 的人有月经,仅有 5 人为不规则子宫出血,经调整延长用药时间后均有好转;治疗前伴有子宫肌瘤者为 22 人,肌瘤最大为 4.5 × 4.0 cm,用药 2 年后肌瘤为 4.9 × 4.1 cm,增大不明显;有乳腺增生者 20 人,用药后也无明显变化。副作用的减少与我们使用的低剂量有关。对雌激素我们减半使用,对孕激素我们也使用相应减半的剂量。在连续联合方案中我们给予隔日安宫黄体酮 2 mg,部分患者采用序贯疗法给予每日安宫黄体酮 2 mg,12 ~ 14 d,结果并没有子宫内膜的增生,因此是可以使用的。孕激素对乳腺是否存在不利作用,应进一步探讨^[2,3]。

注意治疗中的个体化。根据每个人的反应及时调整剂量,例如:患者 × ×,53 岁,围绝经期,骨质疏松,用药前子宫内膜 0.6 cm,FSH 91.0 mIU/ml,E₂ 82.1 pmol/L,有不规则少量月经;给予倍美力 0.625 mg/d,安宫黄体酮 4 mg 序贯疗法,3 个月后复查 E₂ 高达 2066 pmol/L,即停药,3 个月后查内膜 0.5 cm,又给于倍美力 0.3 mg/d + 安宫黄体酮 4 mg 序贯疗法,2 个月后复查血 FSH 降至 18.4 mIU/ml,E₂ 1006 pmol/L,抽血后 5 d 来月经,月经后 B 超检查子宫内膜 0.3 cm,嘱停药再观察。从治疗过程可看出此患者对雌激素治疗敏感,卵巢反应好,但雌二醇过高,所以要密切观察子宫内膜的厚度及时停药,如症状严重,可在严密观察下再使用 HRT。

3.3 注意监测

由于 HRT 的治疗特点,特别是对骨质疏松的预防需要更长时间,因此定期监测是必要的。我们强调除常规体检外,至少每年作 1 次评估治疗的利弊,进行宫颈的防癌检查,阴道 B 超子宫内膜厚度测定及乳腺的检查。在治疗初期应当监测雌激素水平,以估计用药剂量。由于结合雌激素和利维爱不代谢为雌二醇,因此血中雌二醇基本无明显变化。我们在用药 2~3 个月后测定阴道细胞成熟度(成熟值 $MV = \text{表层细胞} + \text{中层细胞} \times 0.5$)^[4]来估计雌激素的水平,用药后阴道细胞成熟度均有上升,但表皮细胞比例应在 40% 以下,如过高,应当测定血 E_2 水平,根据子宫内膜厚度临床表现调整用药。用药 ≥ 4 年时,相关风险可能会有增加,应告诉患者其利害关系,医患共同重新评估 HRT 的利弊,如患者愿意,仍可继续使用。

通过临床实践及国内外的经验,我们认为对于更年期相关症状及骨质疏松患者,HRT 是一种有效、经济的治疗方法,正像中华医学会妇产科分会的《激素补充治疗临床应用指南》^[5]中说的:科学、合

理、规范地应用 HRT,使我国妇女从 HRT 中获得最大利益,承受最小程度的风险。是一个高效/价比的医疗措施,应当提倡。为了减少其副作用,增加患者用药的依从性,我们建议在临床上使用低剂量的 HRT 治疗同样可以收到预期的效果。

【参 考 文 献】

- [1] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-332.
- [2] Von Schulz B. HRT and breast cancer risk, what to advise? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 71: 205-208.
- [3] Santen RS, Pinkerton J, McCartney C, et al. Risk of breast cancer with progestins in combination with estrogen as hormone replacement therapy. JCEM 2001; 86: 16-23.
- [4] 惠英, 张以文, 刘美芝, 等. 微粉化 17- β 雌二醇阴道片治疗绝经后泌尿生殖道雌激素缺乏症状. 生殖医学杂志, 2001, 10: 208-210.
- [5] 中华医学会妇产科分会绝经学组. 激素补充治疗临床应用指南(2003 年). 中华妇产科杂志, 2004, 39: 286-287.

(收稿日期: 2005-02-21)