

再析绝经妇女激素替代治疗

邓晓杨 赵锦秀 黄燕

中图分类号: R711.59 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)04-0308-03

摘要:近 60 年来 HT(Hormone therapy)的应用已在很多国家展开,并已成为当前研究绝经后妇女生活质量和健康状态的热点,对 HT 的安全性,医患双方都极为关注,在临床医生中仍有不同观点,甚至仍然是个争论的焦点。我们今天讨论的重点不再是绝经后妇女该不该用 HT,而是 HT 可以预防什么病,谁需要用 HT、谁能用 HT 以及如何有效、安全地使用 HT。理想的 HT 应该是能有效缓解绝经前后出现的症状,预防泌尿生殖器官萎缩、预防骨丢失加速、保护心血管、促进心理健康,提高社会交往能力,无不规则的阴道出血,不增加癌的危险。对所有需要用又没有禁忌证的妇女给予规范化、个体化、系统化的 HT 治疗以及定期监测,可以保证所有使用 HT 的妇女冒最小的风险得到最大的利益。

关键词:性激素替代治疗;绝经后;激素

Hormone therapy for postmenopausal women DENG Xiaoyang, ZHAO Jinxiu, HUANG Yan. Department of Gynaecology and Obstetrics, The 1st Hospital Affiliated to Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

Abstract: Hormone therapy(HT) has been used in many countries for 60 years and become the focus of living quality and health status in postmenopausal women. The safety of HT is still a subject of debate. Now what we discuss is who need HT, who can use HT as well as how to use HT. The ideal HT can relieve the symptoms of menopause effectively, including prevention the atrophy of uropoiesis and reproduction organs, prevention bone loss, promotion mental health, improvement social skills, as well as no vaginal bleeding, and no increased cancer risk. If those who need HT with no contraindications can be given standardized, individualized and systematized treatment of HT and monitored regularly, they can get the biggest benefit with minimal risk.

Key words: Hormone therapy(HT); Postmenopausal ; Hormone

随着时代的发展,目前人们对健康的定义逐渐趋向更高的水平,世界卫生组织提出新的健康概念是指“整个身体,包括生理、精神和社会生活的完好状态”,而不仅仅是没有疾病。而随着社会经济的发展,医疗卫生水平的提高,人口老龄化已成为必然趋势,预计到 2025 年全世界 60 岁以上的妇女将达到 6.5 亿,其中发展中国家的老年妇女约有 4.75 亿。而我国 65 岁以上的老年人数几乎以每年 3% 的速度增长,预计到 2040 ~ 2050 年将超过人口总数的 20%^[1]。老龄人口尤其是老年妇女的健康越来越受到人们的重视。关爱老年妇女,除了治疗她们的已患的疾病外,更应以健康保健为中心。随着人类整体寿命延长,女性一生有 1/3 的时间是在绝经后度过的。为了提高老年妇女的健康水平和生活质量,

老年保健工作尤其是中老年妇女的保健日益受到人们的关注。

早在 1816 年即出现更年期综合征这一名词,人们已认识到雌激素不足可引起绝经后的一系列症状,并影响健康。因此,在纯化雌激素问世之前,就有人用干燥的动物卵巢治疗更年期综合征。此后纯化的孕酮和雌激素分别问世,采用雌激素替代治疗(Estrogen replacement therapy, ERT)预防和延缓绝经相关的症状的方法也逐渐增多。20 世纪 50 年代,欧美许多妇女曾把雌激素当作永葆青春的灵丹妙药大量服用。70 年代有学者通过病例对照研究首次发现长期大量单用雌激素会成倍增加子宫内膜癌的发病率,因而“雌激素致癌”之一观点的影响一直延续至今。1971 年国际健康基金会首次召开关于 ERT 的大会,针对当时 ERT 导致子宫内膜癌的发病率明显升高的问题,强调有子宫的妇女在补充雌激素时应周期性地加用孕激素,即性激素替代治疗

(Hormone therapy, HT)^[2]。经过多年的实验室研究、动物实验及临床观察,HT 已在很多国家展开,并已成为当前研究绝经后妇女生活质量和健康状态的热点。因此,对于 HT 的安全性问题,医患双方都极为关注。特别是关于 HT 引起恶性肿瘤风险性的问题一直是研究热点。目前临床医生对此仍持不同观点。有人认为不必要进行常规的预防性雌激素替代疗法,觉得不应为减少心脏病或骨质疏松的发生率而增加乳腺癌的危险,而也有人认为,有理由对所有无特殊禁忌证的绝经期妇女推荐性激素替代治疗,因为这不但不减轻早期更年期综合征的短期症状,并且有利于保持阴道、泌尿道的长期健康,减少骨质疏松,保护牙齿健康,是一项必要的保健措施。近 60 年性激素替代治疗应用情况提示:HT 明显提高了生活质量,降低骨质疏松症所致的骨折发生率 25%~50%,降低老年痴呆症的发病率约 40%,减少结肠癌发生率 20%^[3]。大量的临床观察和基础研究已证实适量地补充雌孕激素,有利于妇女身心健康和延长寿命。因此我们关注的不再是绝经后妇女该不该用 HT,而是 HT 的适用范围,适用人群及合理的用法用量的问题。

1 理想的 HT

(1)能有效缓解绝经前后出现的症状,预防泌尿生殖器官萎缩,预防骨丢失加速,保护心血管,促进心理健康,提高社会交往能力。(2)无不规则的阴道出血。(3)不增加癌的危险。

应用 HT 的目的是使那些内分泌失调,处于不健康或亚健康状况的绝经后妇女恢复健康状况,而并非恢复到绝经前的激素水平。因此选择适宜的 HT 制剂、剂量及用药方式非常重要。

2 HT 的益处

总体来说,HT 的益处体现在调整绝经过渡期已紊乱的月经周期,缓解或根除绝经前后出现的症状:如血管运动功能不稳定,泌尿生殖道萎缩等。这与 HT 减少绝经后骨量过度丢失,延缓或防止骨质疏松症及与其相关骨折的发生,减低 70 岁后骨折率有关,还与 HT 保护神经系统功能、减少摔倒有关,除此之外,HT 还降低冠心病发病率,可能延迟或防止老年性痴呆症的发生^[4]。具体可归纳为“五减少、五预防”:减少潮热,减少睡眠障碍,减少情绪及认知功能改变,减少泌尿生殖道的萎缩,减少骨量丢失,预防骨质疏松造成的骨折,预防神经退行性改变,预防

牙齿脱落,预防成人失明(降低罹患黄斑变性的危险),预防结肠癌。另外 HT 还对受伤的皮肤有直接作用,对创伤,如静脉溃疡、压迫、烧伤等愈合有促进作用,可延长结肠癌患者的存活期。

3 HT 的适应证

HT 的适用对象为卵巢功能开始衰退及已经衰退,绝经症状严重影响生活质量,需要防治骨质疏松症和心血管疾病的妇女。当老年妇女有以下三方面问题应考虑应用 HT:

(1)绝经症状严重影响生活质量:血管运动功能不稳定症状,潮红、潮热、出汗等,泌尿生殖道萎缩症状以及神经精神症状。

(2)预防绝经后骨质疏松症^[5]:绝经后妇女中 1/3~1/4 可发生骨质疏松,单纯补钙不能有效阻止绝经后的骨质丢失。对有骨质疏松高危因素的人群(如消瘦、摄钙不足、嗜烟、酗酒、缺少运动、绝经早、有骨质疏松家族史等)使用 HT 可减少绝经近期及远期骨量过度丢失。

(3)预防心血管疾病:对有动脉硬化、冠心病高危因素的人(如高血压、血脂异常、糖耐量减低、抽烟、缺少运动、直系亲属有心血管病史等)长期使用 HT 者冠心病的发生率下降 35%~45%。

4 HT 的禁忌证

HT 的禁忌证主要有以下几个方面:①性激素依赖性肿瘤:乳腺癌、子宫内膜癌、黑色素瘤;②原因不明的阴道出血;③严重的肝肾疾病;④近 6 个月内血栓栓塞性疾病;⑤红斑狼疮、硬化病;⑥血卟啉症(血红素代谢中卟啉酶缺乏,为一种遗传病,有急性腹痛、呼吸肌麻痹史等);⑦孕激素禁忌证:脑膜瘤。

绝经后妇女有以下情况时慎用 HT:①子宫肌瘤、子宫内膜异位症;②严重高血压及糖尿病;③血栓栓塞史及血栓形成倾向者;④胆囊疾病、偏头痛、癫痫、哮喘、垂体 PRL 瘤等;⑤乳腺癌家族史。

5 治疗原则

HT 的治疗原则体现在其规范化、个体化、系统化,目的在于保证所有应用 HT 治疗的妇女风险利益比最低。其中,个体化治疗应涉及的项目有:①HT 用前应详细了解既往病史及其治疗情况。患者目前生理、心理健康状况,患者的要求。体格检查:身高、体重、血压。常规妇科检查,B 超测量子宫、子宫内膜厚度,双附件情况。监测乳腺,必要的实验室

检查包括血脂、肝功、肾功、血糖及凝血指标等。②观察 HT 疗效的指标包括主诉症状的改善情况,血脂、骨密度等。③对有乳腺良性病变合并症的患者用 HT 前需用乳腺外科明确病变的性质,良性乳腺病变不是 HT 的禁忌证^[6],建议 HT 中定期检查乳腺,HT 时间 < 10 年。④糖尿病患者,高甘油三酯水平常见,使用雌激素补充治疗后则会使风险升高,有可能导致胰腺炎发生,因此对所有绝经后妇女在开始 HT 前应测甘油三酯水平,甘油三酯水平 > 750 mg/dl 为 ERT 的禁忌证。应用经皮吸收的雌二醇加口服孕激素后监测发现不会导致 HDL、LDL 或甘油三酯变化,提示这一高危人群适应经皮吸收的雌二醇加口服孕激素^[7]。⑤随诊频度:一般应在初剂后 4~8 周随诊了解症状变化及不良反应情况。以后若无特殊情况可每半年至 1 年随诊 1 次。慎用 HT 的妇女则酌情增加随诊次数。

6 对 HT 的总体权衡

长期应用 HT 是否致癌,是人们最为关注的问题。目前认为,HT 不增加生殖道鳞癌、非生殖道恶性肿瘤(除脑膜瘤)发生的危险,可能不增加卵巢癌、宫颈与阴道腺癌的发生。HT 与乳腺癌的关系尚未阐明。多数流行病学研究显示,长期应用 HT 可使乳腺癌发病危险略有增高。但上述结果多数来自观察性研究,而非实验性研究。与未用者相比,用 HT 者往往文化层次较高,经济条件较好,自我保健意识较强,所得到的医疗监护较多。因此,对 HT 持反对立场者怀疑上述益处究竟是由 HT 所致,抑或为原来较健康者接受了 HT,更担心 HT 会导致医源性疾病,希望等待大规模前瞻实验性研究结果面世后再行定夺。

冠心病与骨质疏松性骨折患病率远高于乳腺癌及子宫内膜癌。HT 减低高患病率疾病的发生给多数绝经妇女带来的益处,超过其略增加低患病率疾病的发生所带来的危害。因此,宏观上讲,总体权衡 HT,其利多于弊。但并不等于 HT 对每个绝经妇女皆如此。患有雌激素依赖性肿瘤(乳腺癌、子宫内膜癌)、原因不明的阴道流血、严重肝肾疾患、血卟啉病、脑膜瘤、现患血栓栓塞性病、结缔组织病均应禁用 HT。此外,也可因个人自然条件(年龄、体重、绝经时间)、家庭遗传背景、生活方式、既往疾病史等方

面的不同,而产生不同的利弊比例。临床医生在决策前应进行全面的评估,全面了解有无相关疾病的高危因素存在。骨质疏松症高危因素有摄入钙不足、嗜烟、酗酒、消瘦、缺少运动、阳性家族史等。冠心病高危因素有高血压、血脂异常、糖尿病、肥胖、嗜烟、缺少运动、阳性家族史等。乳腺癌高危因素有初潮早、未产或初产迟、母亲姐妹乳腺癌史等。具有最多冠心病与骨质疏松症高危因素及最少乳腺癌高危因素者,将从 HT 中获得最大益处。

此外,某些妇科疾病史(子宫肌瘤、子宫内膜异位症、有无子宫切除史)、内外科疾病史(胆囊疾病、胃肠疾病、哮喘、癫痫、偏头痛等)、患者的意愿(愿否有月经样出血等)都影响 HT 及具体制剂、用药途径、方案及剂量的选择。由于个体间肝脏代谢能力的差异,HT 合适剂量应因人而异。常用剂量可使某些妇女出现乳胀、水肿、不规则出血等症状,从而影响 HT 的依从性^[8]。由于上述众多的复杂因素及 HT 本身某些方面的不肯定性,临床实践中必须强调个体化治疗,并争取患者的理解、合作,进行定期监测。

【参考文献】

- [1] 张以文. 重新认识绝经妇女长期性激素补充治疗的利弊. 中华妇产科杂志, 2003, 38(8): 784-785.
- [2] 赖爱鸾, 姜桂英, 林守清, 等. 激素替代治疗 5 年安全性分析. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(1): 53-54.
- [3] Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease in perspective. Clin Obstet Gynecol. 2008, 51(3): 564-580.
- [4] Martin KA, Manson JE. Approach to the patient with menopausal symptoms. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(12): 4567-4575.
- [5] 刘春梅, 徐苓. 维生素 K2 及其与性激素联合应用对去卵巢大鼠骨的影响. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14(8): 537-542.
- [6] Christante D, Pommier S, Garreau J, et al. Improved breast cancer survival among hormone therapy users is durable after 5 years of additional follow-up. Am J Surg, 2008, 196(4): 505-511.
- [7] Ali I, James T, Meston N, et al. Age and hormone therapy as factors influencing androgen levels in the postmenopausal female. Clin Chem Lab Med, 2009, 47(2): 202-207.
- [8] Hachul H, Bittencourt LR, Andersen ML, et al. Effects of hormone therapy with estrogen and/or progesterone on sleep pattern in postmenopausal women. Int J Gynaecol Obstet, 2008, 103(3): 207-212.

(收稿日期 2008-12-24)