

雌激素补充治疗更年期综合征的临床探讨

韦 静, 曾定元

作者单位: 545005 柳州, 广西医科大学第四附属医院

作者简介: 韦 静(1973-), 女, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 主要从事妇科内分泌诊治工作。电话: 0772-3815413, E-mail: wjxf2007@163.com

通讯作者: 曾定元, 主任医师。

[摘要] 目的 探讨小剂量倍美力补充治疗女性更年期综合征的治疗效果。方法 将 63 例出现典型更年期综合征的妇女随机分为两组, 倍美力组 42 例, 给予倍美力 + 醋酸甲羟孕酮片治疗; 对照组 21 例, 给予中成药逍遥丸 + 中成药六味地黄丸治疗。比较两组妇女更年期症状的改善、性激素的改变、血脂的变化、用药后安全性监测指标的变化。结果 两组的更年期症状经治疗后均有一定疗效, 倍美力组尤为明显, 两组之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组用药前促卵泡生成素 (FSH)、雌激素 (E_2) 水平差异无统计学意义, 治疗 6 个月及 1 年时差异有统计学意义 ($P < 0.01$); A 组和 B 组用药前及用药后第 5 周期所有对象的血脂的变化, 两组与用药前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 子宫内膜厚度的变化, 两组用药前后, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); A 组撤退性阴道出血为 35 例 (83.3%), 对照组未见典型的撤退性阴道出血; 两组均有部分观察对象有轻微乳房胀痛, 用药前及第 5 周期体重均无显著变化 ($P > 0.05$), 用药后均未见血压明显改变; 对肝、肾功能均无影响 ($P > 0.05$)。结论 倍美力改善潮热等更年期综合征的疗效优于中成药逍遥丸。

[关键词] 倍美力; 逍遥丸; 更年期综合征

[中图分类号] R 749.99 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)04-0393-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2009.04.024

Effects of estrogen supplementary treatment in climacteric syndrome WEI Jing, ZENG Ding-yuan. Department of Obstetrics and Gynecology, Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545005, China

[Abstract] **Objective** To study the effect of low dose premarin supplementary treatment in climacteric syndrome. **Methods** Sixty-three patients with climacteric syndrome were randomly divided into the study group (42 patients) and the control group (21 patients). Patients of the study group were treated with premarin and medroxyprogesterone acetate. Patients of the controlled group intake Chinese patent medicines xiaoyao pill and liuweidihuang pill. The general score of climacteric symptom, the change of E_2 , FSH blood-fat in blood, and the reaction of medicine before and after treatment were observed and compared. **Results** Two groups showed improvement in climacteric symptom. Compared with the control group in the study group, reduction in Kupperman score and FSH and elevation in E_2 after 6 months and one year treatment were remarkable ($P < 0.01$). There were no significant change in blood pressure, thickness of endometrium, blood-fat, liver function and renal function among two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Premarin is more better than xiaoyao pill in improving climacteric symptom, such as hectic fever et al.

[Key words] Premarin; Xiaoyao pill; Climacteric syndrome

众所周知, 妇女进入围绝经期后卵巢功能逐渐衰退, 雌激素合成明显减少, 临床上常出现的潮热、多汗、急躁、抑郁、失眠、失控、头晕、头痛、心悸、压

抑、疲乏、关节肌痛、阴道干痛和皮肤瘙痒等一系列症状(即更年期综合征), 明显降低了妇女生活质量。大量的研究证实, 补充天然结合型雌激素(倍美力)

治疗女性更年期综合征可以获得良好的疗效^[1-5]。本文通过合理地短期使用小剂量倍美力补充治疗女性更年期综合征的临床观察,并以中成药逍遥丸作为对照组,初步评价倍美力改善潮热等更年期综合征的疗效及其副反应。现报告如下。

1 资料和方法

自 2007 - 02 ~ 2008 - 02, 通过在某院进修期间,在该院老师指导下,对门诊就诊的患者有目标的选择自愿者作为治疗对象 63 例,按 2:1 的比例随机分为倍美力组 42 例和对照组 21 例。

1.1 对象选择 45~62 岁凡出现典型更年期综合征的妇女,绝经 1 年或停经 6 个月以上但血清水平符合 FSH >40IU/L, EZ <73.2 pmol/L 者,有完整子宫,无 HT 禁忌证,一般健康状况良好的女性。排除条件为心、肝、肾功能严重异常者;高血压、糖尿病未控制者;卵巢早衰者;有甲状腺、甲状旁腺等内分泌疾病史者。

1.2 研究方法

1.2.1 分组及用药方法 倍美力(Premarin)组:倍美力由爱尔兰惠氏药厂(Wyeth Medica Ireland)生产,每天口服 0.625 mg,28 d 为 1 疗程,第 15~28 d 加服醋酸甲羟孕酮片(由浙江仙据制药股份有限公司生产),每天口服 2 mg,下次月经来潮后第 5 d 开始第 2 周期,如无月经来潮者则紧接开始第 2 周期,连服 4 个周期;第 5~12 个周期,倍美力减少一半的剂量。对照组用中成药逍遥丸,每次口服 10 粒,3 次/d,共服 28 d;第 15~28 d 加服中成药六味地黄丸,每次口服 10 粒,3 次/d,连服 12 个周期。

1.2.2 疗效的观察指标

1.2.2.1 更年期症状的改善:采用改良 Kupperman 评分法进行改善更年期症状的评价,按无、轻度、中度、重度(分别以 0、1、2、3 分表示)的标准,再乘以存在相应症状的系数,获得该症状的分数,所有分数相加得到总分数。症状系数如下:潮热 4;失眠、失控各为 2;头晕、头痛、心悸、压抑、疲乏、关节肌痛、阴道干痛和皮肤瘙痒均为 1。采取治疗前及治疗 1、6、12 个月后至医院随诊并进行 1 次评分。治疗效果按以下标准分为完全缓解、显效、有效和无效;总评分下降 ≥80% 为完全缓解;下降 ≥50% 为显效;下降

≥20% 为有效;下降 <20% 为无效。

1.2.2.2 性激素的改变:两组均在治疗前与治疗 6、12 个月后,取静脉血,用放射免疫法检测血清 FSH 和 E₂ 水平。

1.2.2.3 血脂的变化:治疗前用日立 7080 全自动生化分析仪测定血总胆固醇(TCHO)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL),治疗 12 个月后复查相同项目。

1.2.3 用药后安全性指标监测 两组所有对象,用药前都测量体重、血压,进行妇科、乳房、血尿常规、肝功能、薄层液基细胞学(TCT)进行宫颈防癌等检查,并通过做盆腔 B 超观察子宫内膜厚度。用药 12 个月后,监测检查以上相关指标的变化。

1.2.4 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验及两因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般情况 倍美力组与对照组的年龄分别为(50.4 ± 3.7)岁、(50.5 ± 3.6)岁,绝经年限分别为(4.1 ± 3.7)年、(3.8 ± 2.9)年,两组比较无统计学意义(P > 0.05)。本项观察,倍美力组和对对照组全部完成 12 个周期的疗效观察。

2.2 更年期症状的改善和治疗效果比较 两组药物均有一定疗效,倍美力组尤为明显,患者潮热、失眠、失控、头晕、头痛、心悸、阴道干痛等症状有明显改善,其次为压抑、疲乏、关节肌痛及皮肤瘙痒。两组每个周期用改良 Kupperman 评分,显示两组 K 评分均有显著改善(P < 0.01);治疗 1 年后 K 评分下降的幅度分别为 A(79.21 ± 20.35)%, B(35.47 ± 31.23)%,两组之间差异有统计学意义。第 1 周期末,用改良 Kupperman 总评分(两组分别为 10.573 ± 4.320、13.054 ± 5.479)时潮热症状的改善尤为明显,精神性和躯体性紊乱的更年期症状亦有非常明显的降低(P < 0.001);倍美力组的大多数对象在治疗 1 个疗程明显改善,甚至消失。见表 1。两组在治疗第 5 周期末的治疗效果,其更年期症状均有不同程度改善,两组疗效比较,总显效率倍美力组显著高于对照组($\chi^2 = 31.89, P < 0.01$)。见表 2。

表 1 两组治疗前后 Kupperman 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 1 月	治疗 6 月	治疗 12 月
倍美力组	42	19.795 ± 6.674	10.573 ± 4.320	8.465 ± 5.780*	4.742 ± 3.875*
对照组	21	18.147 ± 6.325	13.054 ± 5.479	12.375 ± 5.750	10.747 ± 4.823

注:与对照组比较 * P < 0.01

表2 两组的治疗效果比较(%)

组别	例数	完全缓解		显效		有效		无效		总显效率	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
倍美力组	42	35	83.3	6	14.3	1	2.4	0	0	41	97.6
对照组	21	2	9.5	5	23.8	11	52.4	3	14.3	7	33.3

注:两组总显效率比较 $\chi^2=31.89, P<0.01$

2.3 血清 FSH 与 E₂ 的改变 两组用药前 FSH、E₂ 个月及 1 年时差异有统计学意义(P<0.01), 对照组治疗水平差异无统计学意义(P>0.05), 倍美力组治疗 6 组治疗后差异无统计学意义(P>0.05)。见表 3。

表3 两组治疗前后血清 FSH 与 E₂ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	检测项目	治疗前	治疗 6 月	治疗 12 月	F	P
倍美力组 (n=42)	FSH(IU/L)	44.66±26.97	27.35±21.22*	26.77±21.26*	13.608	0.001
	E ₂ (pmol/L)	14.31±10.22	189.45±137.13*	185.47±126.36*		
对照组 (n=21)	FSH(IU/L)	55.66±33.21	56.48±34.18	59.76±32.17	33.916	0.001
	E ₂ (pmol/L)	17.61±17.11	16.58±14.42	18.21±17.67		

注:与对照组比较* P<0.01

2.4 血脂的比较 A 组和 B 用药前及用药后第 5 异均无统计学意义(P>0.05)。见表 4。
周期所有对象的血脂的变化, 两组与用药前比较, 差

表4 两组治疗前后血脂的比较(mmol/L)

组别	时段	TG	TCHO	HDL	LDL
倍美力组	用药前	1.33±0.59	5.59±1.15	1.48±0.35	3.39±1.17
	用药后	1.17±0.68* [△]	5.12±1.22* [△]	1.53±0.29* [△]	3.31±0.97* [△]
对照组	用药前	1.21±0.52	5.61±1.31	1.53±0.39	3.61±1.17
	用药后	1.26±0.62*	5.67±1.48*	1.62±0.45*	3.46±1.21*

注:组内与用药前比较* P>0.05, 组间比较[△] P>0.05

2.5 子宫内膜厚度的变化 倍美力组用药前后分别为(3.1±1.4) mm 和(2.8±1.1) mm, 倍美力组用药前后分别为(3.6±1.5) mm 和(3.2±1.3) mm, 两组用药前后, 差异均无统计学意义(P>0.05)。在用药后的观察过程中共发现子宫内膜厚度>5mm 有 4 例(倍美力组 3 例, 对照组 1 例), 取子宫内膜活检, 病理报告为形态未见异常的增殖期子宫内膜。

2.6 撤退性阴道出血的变化 倍美力组各个周期中使用醋酸甲羟孕酮后撤退性阴道出血为 35 例(83.3%), 大多数妇女出血少于平常的月经量, 故决定不需停药; 倍美力组未见典型的撤退性阴道出血。

2.7 用药后其他安全性指标的变化 (1) 两组均有部分观察对象有轻微乳房胀痛, 第 1 周期倍美力组占 42.9%, 对照组占 38.1%; 第 5 周期两组分别占 33.3% 和 28.6%。由此可见随服药时间的延长, 两组的乳房胀痛均未见加重; 在倍美力组中有 3 例用药前存在乳腺增生, 用药后乳腺增生也未见加重。(2) 两组用药前及第 5 周期体重均无显著变化(P>0.05), 倍美力组分别为(61.3±7.2) kg 和(60.5±6.9) kg; 对照组分别为(59.8±6.7) kg 和(58.6±6.5) kg。(3) 两组所有观察对象用药后均未见血压明显改变; 倍美力组用药前有 2 例收缩压>135

mmHg, 用药后正常; B 组用药前仅有 1 例收缩压>135 mmHg, 舒张压>85 mmHg, 用药后恢复正常。(4) 两组所用药物对肝、肾功能均无影响(P>0.05)。

3 讨论

3.1 众多研究显示, 妇女进入更年期后, 可因长期缺乏雌激素导致增加心血管疾病和骨折的危险性。补充天然结合型雌激素——倍美力可以用于治疗女性更年期综合征, 可以获得改善潮热等更年期症状的良好疗效; 并可减缓生殖泌尿道萎缩, 减少排钙量, 预防绝经后骨质疏松症等疾病; 还可降低心血管疾病和老年性痴呆症的发生率。服用小剂量倍美力 1 个月内即能有效降低潮热等更年期综合征症状的发生率和严重程度, 如果继续减半量长期使用可持续缓解血管舒缩症状, 并可有效地降低绝经妇女髌部骨折的危险度, 还能有效治疗因雌激素不足或依赖雌激素治疗而引起的各种妇科疾病和内分泌问题^[1-5]。本研究显示, 倍美力改善潮热等更年期综合征的疗效优于中成药逍遥丸。

3.2 用于补充疗法的倍美力为天然雌激素, 其对肝功能的影响明显比合成雌激素如炔雌醇(乙炔雌二醇)要轻微得多, 长期服用对血压影响不大, 并可明显减少血栓性疾病发生的危险性, 还可在治疗过程

中个体化调整临床用药以更好地减轻副作用;从而证实天然雌激素明显优于合成雌激素,尤其适合绝经妇女长期使用;同时在补充使用倍美力治疗时,应注意加服孕激素,以拮抗雌激素对子宫内膜的增殖作用,预防子宫内膜癌的发生^[3~5]。国外研究显示,天然雌激素的药动学、药效及临床使用剂量等与合成雌激素相同,可取代以往长期使用的口服、短效合成类甾体结构雌激素类药己烯雌酚等,后者因其不良反应在国外早已不用于性激素补充疗法^[6,7]。

3.3 本研究中用倍美力补充治疗第6个周期末血清E₂水平升高,由用药前14.31±10.22 pmol/L升至用药后189.45±137.13 pmol/L,达到激素补充治疗中有效雌激素浓度(220 pmol/L左右),相当于正常早、中卵泡期的平均雌激素水平^[3~5]。由于倍美力对垂体FSH的释放有抑制作用,在用药第6个周期末血清FSH水平明显下降,由用药前44.66±26.97 IU/L至用药后27.35±21.22 IU/L,这些均与国外报道相一致^[6,7]。本研究再次证实,倍美力对于雌激素缺乏引起的更年期症状,有很明显的疗效,尤其是对潮热等症状的缓解在第1疗程就有明显的效果,并随服药时间的延长而疗效递增,用药6个周期所有对象的更年期症状均达到有效的治疗;同时,还通过对部分对象有针对性的观察发现阴道细胞成熟指数提高,阴道干燥和性交困难明显缓解,这些也与国内外文献报道相一致^[3~8]。

3.4 已有的研究表明,绝经后雌激素水平下降将影响脂代谢,增加心血管疾病的发生率^[3~8],其中以HDL的下降和LDL的上升与心血管疾病的发生密切相关;然而倍美力不会引起TG和β脂蛋白增高,可使HDL增高和LDL降低,通过对HDL/LDL比例的调节而起到保护心脏的作用^[6~8]。本研究中倍美力用药后TG下降12.1%,TCHO降低8.4%,HDL升高3.4%,LDL降低2.4%,虽然对照组的血脂也有变化,但用药前后差异无统计学意义,这可能与用药时间短有关。

3.5 本研究还观察到,倍美力组在观察期间有35例(83.3%)出现撤药性阴道少量出血,个别病例出现乳房胀痛,说明服用同样剂量的雌激素,在个体间存在差异。对于绝经已有数年的妇女,大多数人不愿意接受每个月发生的撤退性出血^[3~5],为此笔者建议可以采用连续联合用药方法,如每日服用雌激素和小剂量孕激素,这样便可减少撤退性出血的发生。本研究中倍美力组加用了醋酸甲羟孕酮以对抗雌激素对子宫内膜的增殖作用,用药前及第5周期子宫内膜厚度无明显变化,起到了对子宫内膜的保护作用,说明倍美力是治疗更年期综合征安全、有特效的理想用药,且人体对其耐受性好,不良反应发生率低,因此容易被更年期妇女所接受,值得同行们推广使用。但长期用药时仍应注意随诊,重点观察其对乳腺和子宫内膜的不良反应,有利于适当调整个体化用药剂量^[3~5]。

参考文献

- 1 Marslew U, Overgaard K, Riis BJ, et al. Two new combinations of estrogen and progestogen for prevention of post menopausal bone loss: long-term effects on bone, calcium and lipid metabolism, climacteric symptoms, and bleeding [J]. *Obstet Gynecol*, 1992, (2) 79:202-210.
- 2 Crona N, Samsioe G, Lindberg UB. Treatment of climacteric complaints with Org OD14: a comparative study with oestradiol valerate and placebo [J]. *Maturitas*, 1988, 9(4):303-308.
- 3 林守清. 正确应用性激素有益更年期妇女健康 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2007, 23(9):731-732.
- 4 孙爱军, 林守清. 临床应用倍美力指导建议 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2007, 23(8):651-652.
- 5 葛秦生. 绝经后激素替代疗法 [J]. *生殖医学杂志*, 1993, 2(4):195-197.
- 6 Düsterberg B, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate [J]. *Maturitas*, 1982, 4(4):315-324.
- 7 Kuhl H. Pharmacokinetic of oestrogens and progestogens [J]. *Maturitas*, 1990, 12(3):171-197.
- 8 程国钧. 雌激素与血脂的关系在妇女冠心病发病中的作用 [J]. *中华妇产科杂志*, 1992, 27(3):174.

[收稿日期 2009-03-04][本文编辑 韦捍德 黄晓红]