性激素药物的合理使用专题

·综 述·

性激素在绝经激素治疗中的应用及展望

马菱蔚[1]，冯源原[1,2]，孙鑫萌[1]，吴志勇[1]，张 炜[1,2]，夏和霞[1,2]*
（1. 复旦大学附属妇产科医院妇科，上海 200011；2. 上海市女性生殖内分泌相关疾病重点实验室，上海 200011）

摘要：随着女性卵巢功能的衰退，全身其他重要器官功能也逐步下降，部分围绝经期女性出现躯体、精神症状或疾病，影响女性生活质量。绝经激素治疗（menopause hormone therapy，MHT）通过添加外源性性激素，改善并缓解卵巢功能下降甚至衰竭所导致的相关症状。该文就孕激素、雌激素以及雌孕激素复方制剂等各类性激素在 MHT 中的应用范围、常用方案及风险获益进行探讨、总结，以期对围绝经期女性用药提供参考。

关键词：绝经激素治疗；雌激素；孕激素；女性健康
中图分类号：R173 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)02-0107-05
DOI：10.13683/j.wph.2024.02.001

Application and prospects of sex hormones in menopausal hormone therapy

MA Lingwei[1], FENG Yuanyuan[1,2], SUN Xinmeng[1], WU Zhiyong[1], ZHANG Wei[1,2], XIA Hexia[1,2]*
(*1. Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China;*
2. Department of Reproductive Endocrinology, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai Key Laboratory of Female Reproductive Endocrine Related Disease, Shanghai 200011, China)

Abstract: With the failure of ovarian function, the function of other important organs is also gradually decreased. Some perimenopausal women experience physical, mental symptoms or illnesses, which affect their quality of life. Menopausal hormone therapy (MHT) improves and alleviates the symptoms caused by decline or even failure of ovarian function by adding exogenous sex hormones. This paper reviewed the application scope, commonly regimens and the risks and benefits of various sex hormones, including progestogens, estrogens, combined estrogen-progestogens preparations in MHT, in order to provide a reference for drug use in perimenopausal women.

Key words: menopausal hormone therapy; estrogen; progesterone; women's health

女性绝经后的身心健康问题近年来越来越受到关注[1]。卵巢功能衰竭导致永久性无月经的现象被称为绝经（menopause），同时还伴随全身其他系统或器官功能的变化，导致部分女性出现躯体或精神心理相关的症状或疾病[2]，如阴道干涩、潮热、烦躁、焦虑以及骨质疏松等。激素治疗是针对围绝经期和绝经后女性相关问题的治疗措施之一，称作“绝经激素治疗（menopausal hormone therapy，MHT）”，其可缓解绝经相关症状，提高和改善女性生活质量。

1 MHT 背景

1932 年 Geist 和 Spielman 首次采用雌激素制剂来防治围绝经期综合征（perimenopausal syndrome）[3]，该制剂是雌激素补充治疗（estrogen replacement，ERT）或雌激素治疗（estrogen therapy，ET）。MHT 缓解围绝经期相关症状的效果卓越。研究表明，每周期使用孕激素 10 ～ 14 天，可降低子宫内膜癌（endometrial carcinoma）的发病风险[4]。

收稿日期：2023-09-20
作者简介：马菱蔚，住院医师，研究方向：妇科生殖内分泌疾病。
通信作者：夏和霞，副主任医师，硕士生导师，研究方向：妇科生殖内分泌疾病。

2 MHT 常用药物及方案

2.1 常用口服药物及方案

周期性应用孕激素类药物适用于因卵巢功能衰退导致的排卵障碍性异常子宫出血（abnormal uterine bleeding，AUB）但尚未出现低雌激素症状的围绝经早期患者。孕激素类药物包括天然和人工合成两类。黄体酮类是天然孕激素类药物。地屈孕酮（dydrogesterone），19- 去甲睾酮衍生物［炔诺酮（norethisterone）、左炔诺孕酮（levonorgestrel）及地诺孕素（dienogest）］、19- 去甲孕酮衍生物［诺美孕酮（nomegestrol）］、螺内酯衍生物［屈螺酮（drospirenone）］及 17α- 羟孕酮衍生物［醋酸甲羟孕酮（medroxyprogesterone acetate）］等是人工合成孕激素药物 [5]。目前，屈螺酮主要被用于雌孕激素连续联合疗法，而地屈孕酮是一种最接近天然孕激素的药物 [6]。合理应用孕激素可预防内膜过度增生或异常增生。

当排除禁忌证后，已行全子宫切除术的患者适合单一、连续使用雌激素治疗，无需加用孕激素来保护子宫内膜。雌激素药物包括天然和人工合成两类。天然雌激素药物的代表性成分有戊酸雌二醇、17β- 雌二醇、雌三醇及结合雌激素等；人工合成雌激素药物主要是尼尔雌醇（nilestriol）。17β- 雌二醇是雌二醇的结合形式，目前仅在复方制剂中使用，每片剂量为 1 或 2 mg。戊酸雌二醇是 17β- 雌二醇的前体，在吸收和首次通过肝脏的过程中分解为雌二醇和戊酸，每片剂量为 1 mg。结合雌激素为雌酮硫酸钠与马烯雌酮硫酸钠的混合物，每片剂量为 0.3 和 0.625 mg。尼尔雌醇每片剂量为 1 和 2 mg[7]。

雌孕激素复方制剂适合保留子宫的女性，必须将雌激素与孕激素联合使用。围绝经期女性需连续使用雌激素的周期为每月 12 ～ 14 天，在前 1 ～ 2 年内进行治疗。而绝经后女性可采用连续治疗的方式 [8]，选择序贯方案或连续联合方案开展治疗。雌孕激素序贯方案：在周期的前半段单独使用雌激素，而在后半段联合使用雌孕激素，以调节月经周期。该方案适用于绝经期有子宫的女性。常用药物包括戊酸雌二醇片（estradiol valerate）/ 雌二醇环丙孕酮片和 17β- 雌二醇 /17β- 雌二醇地屈孕酮片。雌孕激素连续联合方案常用药物为雌二醇 / 屈螺酮片，每片含雌二醇 1 mg 和屈螺酮 2 mg。

替勃龙（tibolone）是一种具有组织选择性雌激素活性的孕激素，具有较弱的雌激素、孕激素和雄激素活性。推荐剂量为一日 2.5 mg，改善阴道萎缩、情绪和性欲，对骨量丢失也有保护作用，但不影响子宫内膜厚度，是既往有子宫内膜异位症（endometriosis）和传统 MHT 不良反应女性的首选治疗方法 [9]。然而，老年女性长期使用替勃龙与脑卒中（stroke）发生风险增加有关，也有证据表明，替勃龙可能会略增加乳腺癌（breast cancer）患者的复发风险 [10]。

2.2 常用非口服药物及方案

经皮肤途径的雌激素药物主要有雌二醇凝胶（estradiol gel）和苯甲酸雌二醇乳膏（estradiol benzoate），每天经皮涂抹。半水合雌二醇皮贴通过经皮给药途径使用雌激素可减少肝脏首过效应，并减轻肝脏负担。此外，经皮肤给药途径还可稳定雌激素在血液中的浓度，降低静脉血栓、心血管事件、乳腺癌（breast cancer）和胆囊疾病的发生风险 [11]。

经阴道用雌激素主要包括结合雌激素软膏、普罗雌烯阴道胶丸（prostaglandin vaginal capsules）、雌三醇乳膏及氯喹那多 - 普罗雌烯阴道片（chlorquinaldol-promestriene vaginal tablets）等。经阴道给药方案适用于处理绝经生殖泌尿综合征（genitourinary syndrome of menopause，GSM）相关问题，如性交痛、阴道干涩以及反复发作的泌尿系统感染和阴道炎（vaginitis）。此外，该方案不仅可改善泌尿生殖道的萎缩情况，还可直接作用于子宫等靶器官，不仅避免胃肠道吸收及肝脏的首过效应，还可避免雌二醇在肠、肝脏转化为雌酮，使雌二醇 / 雌酮更接近生理比值。

左炔诺孕酮宫内缓释系统（levonorgestrel

intrauterine system，LNG-IUS）含有 52 mg 左炔诺孕酮，每天释放 20 μg，有效持续 5 ～ 7 年。通过持续释放左炔诺孕酮使子宫内膜间质蜕膜化及腺体萎缩，以预防和治疗子宫内膜增生（endometrial hyperplasia），特别适用于保护 MHT 时的子宫内膜 [9, 12]。

3 特殊人群 MHT 使用方案

3.1 合并妇科良性疾病

子宫肌瘤（hysteromyoma）是一种依赖雌孕激素的良性病变，需手术治疗的患者应该接受手术。合并子宫肌瘤患者在子宫切除术后或肌瘤剔除术后均可行 MHT。与经皮给药相比，口服雌激素的安全性更高；在治疗方案方面，替勃龙安全性优于雌孕激素连续联合方案。

自然绝经后合并子宫内膜异位症或子宫腺肌症（adenomyosis）者若行 MHT，建议雌激素应保持最低有效剂量，MHT 方案建议替勃龙或雌孕激素连续联合方案，不推荐使用雌孕激素序贯方案。切除子宫及双侧附件后的 MHT，建议在替勃龙或雌孕激素连续联合方案治疗至少 2 年后，再改为单独使用雌激素 [13]。

子宫内膜增生分为子宫内膜不典型增生及不伴非典型子宫内膜增生。子宫内膜不典型增生患者若无生育要求者，通常建议全子宫切除术＋双侧输卵管切除术 [14]，于术后行 MHT，目前无明确证据表明此类患者进行 MHT 时需加用孕激素。对于不伴非典型子宫内膜增生者，应在子宫内膜完全逆转后才考虑行 MHT。对于保留子宫者，雌孕激素连续联合方案更安全，且需要按照子宫内膜增生指南进行内膜监测。所有患者均需密切随访，保留子宫者需定期进行子宫内膜活检 [13]。

3.2 合并乳腺良性肿瘤

乳腺良性疾病不是 MHT 的禁忌证，MHT 不会增加良性乳腺疾病恶变风险 [15]。

3.3 合并交界性或者早期恶性妇科肿瘤

对于年轻有生育要求的交界性或早期恶性妇科肿瘤术后患者，需根据肿瘤组织的病理类型进行安全性评估。暂无证据证实 MHT 对宫颈癌（cervical cancer）患者的预后有不良影响 [16]。目前认为 MHT 不会增加卵巢癌（ovarian cancer）的复发风险，但对于低级别的子宫内膜样和浆液性卵巢癌不推荐使用 MHT[17]。有研究主张对于非上皮性卵巢肿瘤应考虑浆液性肿瘤和颗粒细胞瘤对激素的依赖性，在进行全身和局部 MHT 时均应谨慎，建议将非激素治疗作为初始治疗 [18—19]。

4 MHT 的风险及获益

4.1 乳腺癌

目前认为 MHT 诱发乳腺癌的风险较低。有乳腺癌家族史的女性，MHT 后未增加乳腺癌的发生风险，携带 *BRCA1* 和 *BRCA2* 基因突变的女性行双侧卵巢切除术后再行 MHT，乳腺癌的发生风险也未增加；与人工合成孕激素相比，微粒化黄体酮或地屈孕酮可能会降低乳腺癌发生风险 [20]。现有研究显示，口服或经皮雌激素给药途径之间对于乳腺癌的发生风险无差异。

4.2 妇科恶性肿瘤

子宫内膜癌者合理应用孕激素行 MHT 并不增加甚至可降低内膜癌风险。研究显示，应用 MHT ＜ 5 年患者，雌孕激素序贯治疗或连续联合治疗以及雌激素 /LNG-IUS 均能降低子宫内膜癌风险，其中雌孕激素连续联合治疗和雌激素 /LNG-IUS 的应用可持续降低内膜癌的风险长达 10 年 [21]。对于保留子宫的女性，在 MHT 方案中应添加足够剂量和持续时间的孕激素以保护子宫内膜。尽管宫颈组织中存在雌孕激素受体，但均属于非激素依赖性肿瘤，研究表明，接受激素替代治疗的绝经后女性发生宫颈鳞癌的风险显著降低，而腺癌的发病率则略有增加 [16]。对于卵巢癌患者，MHT 与新发卵巢癌的风险关系仍不明确。Liu 等 [17] 通过纳入 36 项研究进行分析，发现 MHT 与卵巢癌的综合风险比值为 1.29（95% 置信区间：1.19 ～ 1.40，I^2 ＝ 57.4%）。

4.3 心脑血管疾病的风险

对于无心血管系统疾病且年龄＜ 60 岁的绝经过渡期女性来说，MHT 不会带来早期危害，并能改善

血脂情况，减低颈动脉内中膜厚度，延缓动脉粥样硬化的发生[22]。

4.4 其他疾病

MHT可改善绝经相关抑郁状态[23]，围绝经期行MHT可降低阿尔茨海默病（Alzheimer's disease）的患病风险。Wu等[24]分析结果表明，MHT与绝经后阿尔茨海默病、痴呆（dementia）和帕金森病（Parkinson's disease）之间的直接关联。绝经晚期应用MHT可能对阿尔茨海默病无明显作用，甚至有不利影响，进一步提示神经退行性病变和神经保护的关键窗口的重要性。

研究表明，MHT可降低绝经后女性的空腹血糖水平，增加胰岛素敏感性，并减少胰岛素抵抗，有助于控制血糖水平，减少或延缓发展为2型糖尿病（diabetes mellitus type 2）的风险[25]。但MHT不可用于预防2型糖尿病，由于糖尿病患者患冠状动脉粥样硬化性心脏病（coro-nary atherosclerotic heart disease）的风险较高，使用时应慎重权衡MHT的利弊。

5 结语

MHT是目前最有效、全面的解决围绝经期相关症状的治疗措施，应根据患者自身情况制定个体化MHT方案，选择最合适的性激素药物。为使MHT在患者治疗中更加高效、精准，同时降低MHT的风险，在未来的研究和探索中需要寻找新的突破口，探索新的药物途径，以确保MHT的使用更加安全可靠，将有助于提升女性生活质量，保护女性健康。

参考文献：

[1] Hogervorst E, Craig J, O'Donnell E. Cognition and mental health in menopause: a review[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2022, 81: 69-84.

[2] 中华医学会妇产科学分会绝经学组 . 中国绝经管理与绝经激素治疗指南2023版[J]. 中华妇产科杂志 , 2023, 58(1): 4-21.

[3] Geist SH, Spielman F. Therapeutic value of theelin in the menopause[J]. Am J Obstet Gynecol, 1932, 23(5): 701-707.

[4] Archer DF. The effect of the duration of progestin use on the occurrence of endometrial cancer in postmenopausal women[J]. Menopause, 2001, 8(4): 245-251.

[5] 谢梅青 , 陈蓉 , 任慕兰 . 中国绝经管理与绝经激素治疗指南（2018）[J]. 协和医学杂志 , 2018, 9(6): 512-525.

[6] Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, *et al*. Classification and pharmacology of progestins[J]. Maturitas, 2003, 46 Suppl 1: S7-S16.

[7] 孟彬 , 吕淑兰 . 早发性卵巢功能不全激素补充治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志 , 2023, 39(9): 899-902.

[8] Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy[J]. Climacteric, 2016, 19(2): 109-150.

[9] Depypere H, Inki P. The levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection during estrogen replacement therapy: a clinical review[J]. Climacteric, 2015, 18(4): 470-482.

[10] Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, *et al*. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(2): 135-146.

[11] 田秦杰 . 非口服雌孕激素的药物剂型及临床应用特点[J]. 实用妇产科杂志 , 2011, 27(1): 8-10.

[12] Lundström E, Virijevic I, Söderqvist G. Progestogen addition with low-dose levonorgestrel intrauterine system in menopausal hormone treatment gives less normal breast tissue proliferation than oral norethisterone acetate or medroxyprogesterone acetate[J]. Horm Mol Biol Clin Investig, 2020, 41(3).

[13] 李雷 , 陈晓军 , 崔满华 , 等 . 中国子宫内膜增生管理指南[J]. 中华妇产科杂志 , 2022, 57(8): 566-574.

[14] Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, *et al*. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 260: 70-77.

[15] Yenen MC, Dede M, Goktolga U, *et al*. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with benign fibrocystic mastopathy[J]. Climacteric, 2003, 6(2): 146-150.

[16] Vargiu V, Amar ID, Rosati A, *et al*. Hormone replacement therapy and cervical cancer: a systematic review of the literature[J]. Climacteric, 2021, 24(2): 120-127.

[17] Liu Y, Ma L, Yang X, *et al*. Menopausal hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2019, 10: 801.

[18] Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone replacement therapy in

cancer survivors-review of the literature[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(1): 63-78.

[19] Rees M, Angioli R, Coleman RL, *et al*. European Menopause and Andropause Society(EMAS) and International Gynecologic Cancer Society(IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis[J]. Int Journal Gynecol Cancer, 2020, 30(4): 428-433.

[20] Gramling R, Eaton CB, Rothman KJ, *et al*. Hormone replacement therapy, family history, and breast cancer risk among postmenopausal women[J]. Epidemiology, 2009, 20(5): 752-756.

[21] Jaakkola S, Lyytinen HK, Dyba T, *et al*. Endometrial cancer associated with various forms of postmenopausal hormone therapy: a case control study[J]. Int J Cancer, 2011, 128(7): 1644-1651.

[22] 闫维胜 . HRT 对绝经女性心血管系统的影响 [D]. 北京 : 首都医科大学 , 2017.

[23] Herson M, Kulkarni J. Hormonal agents for the treatment of depression associated with the menopause[J]. Drugs Aging, 2022, 39(8): 607-618.

[24] Wu M, Li M, Yuan J, *et al*. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease, dementia, and Parkinson's disease: a systematic review and time-response meta-analysis[J]. Pharmacol Res, 2020, 155: 104693.

[25] 陈蓉.《中国绝经管理与绝经激素治疗指南2023版》解读[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(3): 514-519.

（编辑：沈佳婕）

