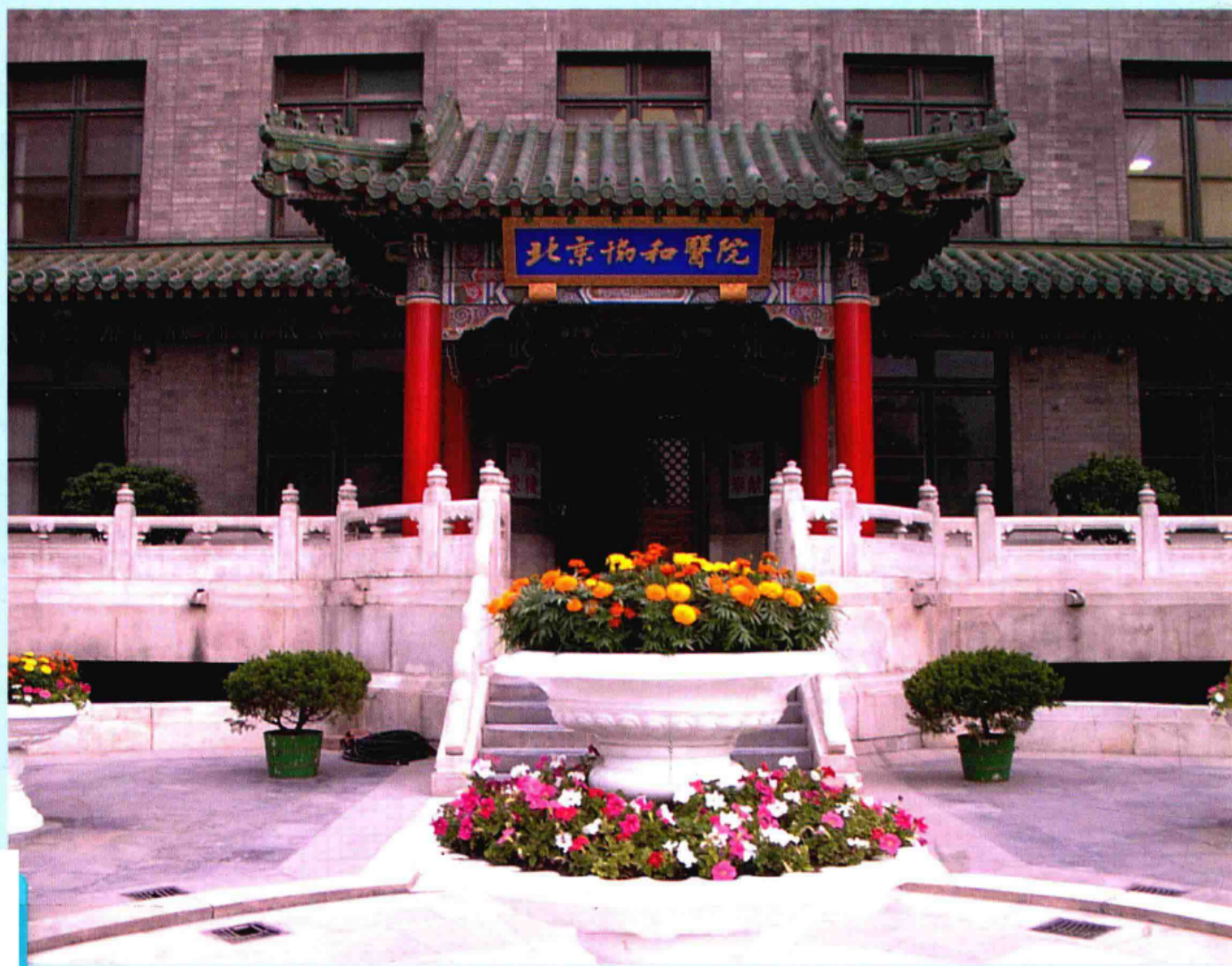


北京 2007

第四届实用妇科内分泌学习班

4th Workshop of Gynecologic Endocrinology, Beijing 2007



主办单位：北京协和醫院 妇产科

目 录

1. 妇科内分泌与性激素.....	林守清 (1)
2. 更年期性激素治疗.....	林守清 (12)
3. 性激素补充治疗与妇科恶性肿瘤.....	沈 铿 (24)
4. 绝经后泌尿道疾患和处理对策.....	朱 兰 (33)
5. 高孕酮血症(Hyperprogesteroneimia).....	田秦杰 (42)
6. 男性不育的治疗策略.....	李宏军 (49)
7. 多囊卵巢综合征的诊断.....	郁 琦 (72)
8. 多囊卵巢综合征的诊断和治疗.....	徐 苓 (79)
9. 多囊卵巢综合征中不育问题的处理.....	何方方 (84)
10. 功能性下丘脑性闭经的诊断及治疗.....	张以文 (90)
11. 辅助生育中的卵巢刺激.....	邓成艳 (94)
12. 骨质疏松症的诊治.....	徐 苓 (98)
13. 青春期附件囊肿.....	张以文 (107)
14. 不育的检查和治疗.....	何方方 (113)
15. 新技术：常见妇科内分泌手术介绍.....	孙爱军 (120)
16. 不育和辅助生育技术.....	郁 琦 (140)
17. 子宫内膜异位症的诊治规范.....	郎景和 (146)

欢 迎

妇科内分泌 与 性激素

北京协和医院妇产科 林守清

PUMCH 1 in 50

- 一、妇科内分泌亚专业内容
- 二、妇科内分泌与性激素
 - (一) 妇科内分泌正常是女性健康的基础
 - (二) 通过性激素的生理作用
展现妇科内分泌功能
 - (三) 性激素在妇科内分泌失调/疾病中的应用

PUMCH 1 in 50

一、妇科内分泌亚专业内容

- ✦ 物种繁衍依赖于生殖
妇科内分泌
以女性生殖为中心展开
- ✦ 女性生殖主要涉及以下几方面：
卵巢 产生健康卵子（卵巢的生殖功能）
生殖器官——子宫 孕育胚胎
生殖轴系内分泌激素的作用及调节

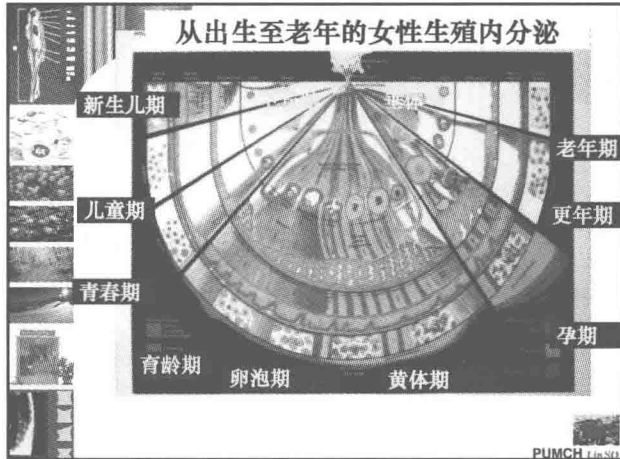
PUMCH 1 in 50

- ✦ 妇科内分泌亚专业的内容包括：
 - ✓ 生殖轴系各部位和生殖器官的发生发育、成熟和衰退的生理
 - ✓ 临床相关疾病的发病机制
诊断和处理
 - ✓ 对上述生理、病理的研究
和专业领域的拓展
如性激素的非生殖作用

PUMCH 1 in 50

- 一、妇科内分泌亚专业内容
- 二、妇科内分泌与性激素
 - (一) 妇科内分泌正常是女性健康的基础
 - (二) 通过性激素的生理作用
展现妇科内分泌功能
 - (三) 性激素在妇科内分泌失调/疾病中的
应用

PUMCH 1 in 50



一、妇科内分泌亚专业内容
二、妇科内分泌与性激素

(一) 妇科内分泌正常是女性健康的基础
(二) 通过性激素的生理作用
展现妇科内分泌功能
(三) 性激素在妇科内分泌失调/疾病
中的应用

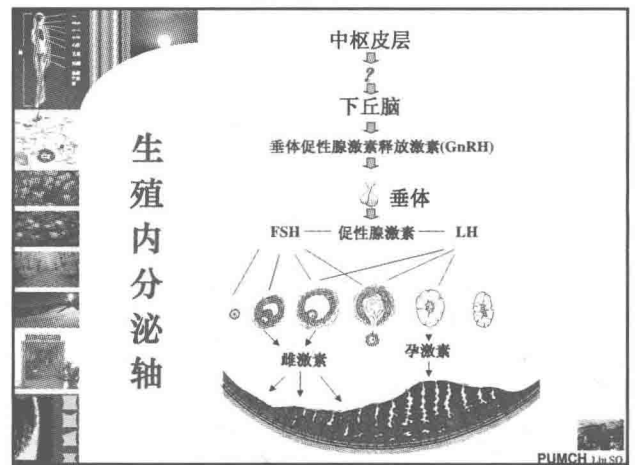
PUMCH 1.10.50

卵巢——女性的生殖腺

成熟期主要的生理功能

- 每个月排出一个有受精能力的卵细胞
- 分泌性激素及多种肽类物质
为受精及孕卵着床作准备
支持早期胚胎的发育
参与全身生理功能的协调

PUMCH 1.10.50



本讲的性激素指性甾体激素

- 在卵巢功能建立和维持过程中
必然要产生性激素
- 性激素正常
是产生正常卵子的一个要素

PUMCH 1.10.50

性激素(生理、非孕状态)

- 雌激素
主要来自卵巢(95%的 E_2)
部分来自雄激素在周围组织的芳香化
- 孕激素 来自卵巢的黄体
- 雄激素 来自卵巢、肾上腺和
周围组织的转化

PUMCH 1.10.50

女性性激素

◆ 传达卵巢发出的信息

主宰子宫内膜

调整器官生理功能

◆ 通过性激素的生理功能

展现妇科内分泌状态

◆ 胎儿及女性育龄期都在高性激素环境中生存

(二) 通过性激素的生理作用 展现妇科内分泌功能

1. 性激素在正常女性绝经前期的生理功能

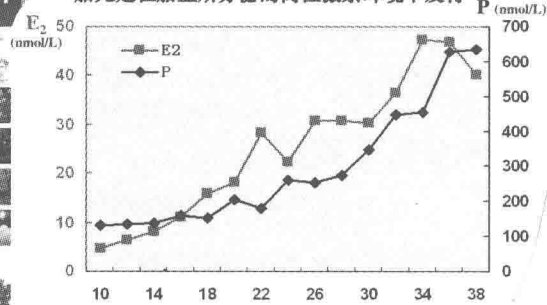
- (1) 雌激素
- (2) 孕激素(孕酮)
- (3) 雄激素
- (4) 雌、孕激素与子宫内膜

2. 与性激素失调有关的常见病理情况

- (1) 雌激素产生时机不当
- (2) 雌激素不足(含比例失调)
- (3) 孕激素不足(含比例失调)
- (4) 雄激素过多(含比例失调)
- (5) 如何在临床实践中应用妇科内分泌的基础知识判断(如育龄期)性激素的失调

(1) 雌激素在正常女性的主要生理功能

胎儿是在胎盘所分泌的高性激素环境中发育



正常孕妇各孕周血清E₂、P的平均值^[1]

[1] 贾利娟等, 郑州市正常孕妇血清雌二醇、游离雌二醇、孕酮和垂体泌乳素测定. 河南医学研究. 1994.

正常孕妇各孕周血清E₂的参考值(nmol/L)^[1]

孕周	例数	参考值(Mean±SD)	范围
9~	15	4.4 ± 3.5	0.9 ~ 9.6
11~	35	4.7 ± 3.8	1.5 ~ 19.0
13~	56	6.5 ± 5.5	1.6 ~ 19.6
15~	42	8.1 ± 8.1	2.3 ~ 36.3
17~	30	11.2 ± 10.6	3.0 ~ 34.0
19~	23	15.9 ± 13.0	3.5 ~ 43.5
21~	20	18.1 ± 18.8	3.7 ~ 64.7
23~	10	28.1 ± 24.4	4.8 ~ 69.9
25~	10	22.2 ± 22.9	4.4 ~ 72.9
27~	8	30.8 ± 25.5	3.4 ~ 64.8
29~	13	30.8 ± 28.7	3.3 ~ 74.1
31~	8	30.1 ± 27.7	4.1 ~ 85.5
33~	12	36.3 ± 29.2	4.9 ~ 98.4
35~	11	47.4 ± 34.8	4.9 ~ 98.5
37~	45	46.7 ± 21.5	8.9 ~ 80.1
39~40	23	40.0 ± 17.2	17.5 ~ 71.0

正常月经周期
黄体中期 E₂
200-300 pg/ml

附注: E₂ 1 nmol/L × 1000 = 1000 pmol/L / 3.67 = 272.5 pg/ml
比黄体中期约高 50 倍

正常孕妇各孕周血清P的参考值(nmol/L)^[1]

孕周	例数	参考值(Mean±SD)	范围
9~	15	125.8 ± 42.6	0.9 ~ 9.6
11~	78	131.5 ± 56.3	1.5 ~ 19.0
13~	78	136.0 ± 52.2	1.6 ~ 19.6
15~	58	137.3 ± 56.3	2.3 ~ 36.3
17~	36	158.1 ± 60.5	3.0 ~ 34.0
19~	30	154.2 ± 69.8	3.5 ~ 43.5
21~	28	204.8 ± 75.8	3.7 ~ 64.7
23~	17	179.2 ± 85.4	4.8 ~ 69.9
25~	20	259.2 ± 123.2	4.4 ~ 72.9
27~	8	252.8 ± 117.8	3.4 ~ 64.8
29~	14	275.2 ± 126.1	3.3 ~ 74.1
31~	6	345.6 ± 87.0	4.1 ~ 85.5
33~	7	448.0 ± 178.6	4.9 ~ 98.4
35~	11	452.5 ± 217.6	4.9 ~ 98.5
37~	35	628.2 ± 239.4	8.9 ~ 80.1
39~40	10	633.3 ± 90.9	17.5 ~ 71.0

正常月经周期
黄体中期 P
>10 ng/ml

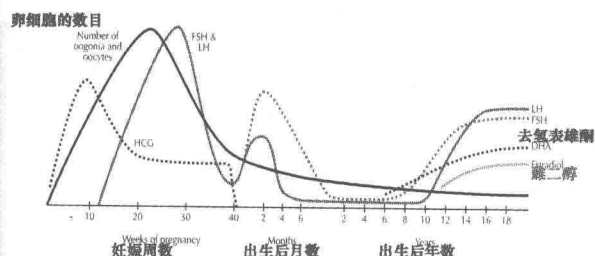
199.2 ng/ml

附注: P nmol/L / 3.18 = 0.314 ng/ml
比黄体中期约高 13 倍

(1) 雌激素在正常女性的主要生理功能

◆ E₂是体内发挥雌激素活性的主要雌激素

◆ 从青春前期起, 卵巢合成与分泌E₂量逐渐增加
在达到 20pg 左右, 启动女性生殖器官及第二性征发育



(1) 雌激素在正常女性的主要生理功能

在育龄期
即下丘脑—垂体—卵巢轴成熟期
卵巢合成和分泌的 E_2
占全身总量的95%



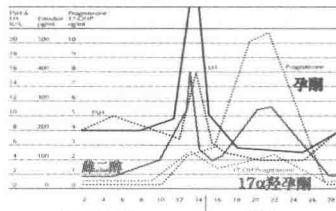
PUMCH (Jan 30)

(1) 雌激素在正常女性的主要生理功能

在每一个卵巢周期内
随着卵泡的发育 E_2 产量逐渐增加
早卵泡期血 E_2 平均为 40pg/mL
排卵前达到其峰水平, 约为 300-400pg/mL
黄体中期约为 200-300pg/mL

与孕酮共同作用于子宫内膜
接纳受精卵

为维持女性的生殖能力
需要有周期性的
高水平雌激素和孕激素

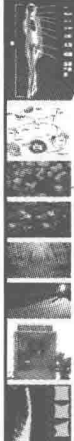


月经 排卵 黄体 孕酮 17α孕酮

(1) 雌激素在正常女性的主要生理功能

育龄期
每日产生 60—600ug E_2
绝经后
每日产生 15—25ug E_2

↓ 雌激素的生理功能除了与血浓度有关外
还与其转运、代谢、在靶组织中的作用
环节及影响因素等有关



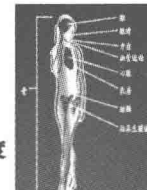
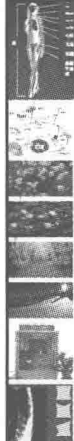
PUMCH (Jan 30)

(1) 雌激素在正常女性的主要生理功能

生殖功能
生殖能力
周期性变化 高浓度
与垂体Gn的正负反馈
卵巢周期的完整性

非生殖功能
性征发育
低浓度雌激素

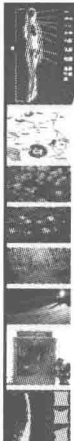
器官生理功能
稳定内外
环境的因素
持续性 低浓度



(1) 雌激素在正常女性的主要生理功能

生殖系统
✓ 子宫: 肌层增厚; 刺激内膜修复与增殖
✓ 卵巢: 与LH及FSH协同, 促进卵泡发育
✓ 下丘脑、垂体: 通过正、负反馈
调节控制垂体促性腺激素的分泌

其他系统
✓ 泌尿系统: 维持泌尿生殖道上皮
✓ 乳腺: 刺激乳腺腺管生长发育
✓ 骨骼: 促进成骨-长骨生长
促进骨垢闭合
平衡骨转换, 保持骨量
✓ 其他: 代谢、心血管、神经、皮肤……



PUMCH (Jan 30)

(1) 雌激素在正常女性的主要生理功能

✓ 代谢
* 刺激肝脏合成SHBG—
降低雄激素活性
* 水钠潴留
* 糖代谢

✓ 血管
* 调整血管舒缩功能
* 促进血管舒张, 抑制血管收缩
* 抗动脉粥样硬化作用

✓ 血脂代谢
* ↑HDL
* ↓LDL LDL代谢 ↓胆固醇
* 甘油三酯?

✓ 体成分及分布



PUMCH (Jan 30)

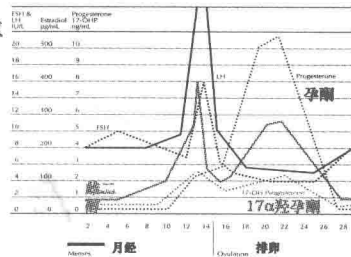
(2) 孕酮在正常女性的主要生理功能

在育龄期正常月经周期中

卵泡早、中期血浓度 < 1ng/ml
晚卵泡期至围排卵期 1-3ng/ml
黄体中期 > 10ng/ml

育龄妇女孕酮的生成率

卵泡期为 2mg/日
黄体期达 25mg/日



(2) 孕酮在正常女性的主要生理功能

生殖功能

- 协同雌激素参与和维持下丘脑垂体卵巢轴功能的完整性
- 育龄期

卵巢周期的完整性
内膜成熟 接纳胚胎
维持女性的生殖能力
促进乳腺腺泡发育

非生殖功能

- 青春期
- 绝经过渡期

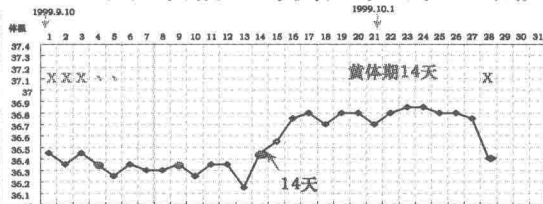
使增殖的内膜分化成熟
避免内膜异常生长

- 其它？
脑膜痛、情绪、骨骼

体温调节
水钠调节

PUMCH, Lin SQ

(2) 孕酮在正常女性的主要生理功能



- ✓ 每一个长达 28 天的月经周期中受孕激素影响 14 ± 2 天
- 在育龄期, 青春期和绝经过渡期, 避免子宫内膜的异常生长
- ✓ 协同雌激素参与调节各器官功能
- ✓ 对一位需要给予雌激素的有子宫的绝经后妇女加用孕激素目的在于避免子宫内膜的异常生长

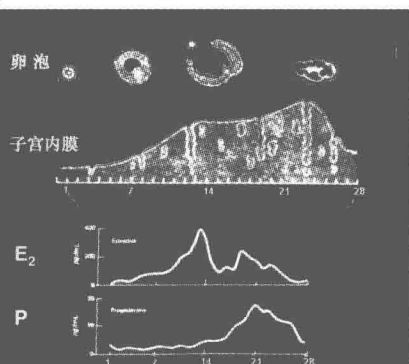
PUMCH, Lin SQ

(3) 雄激素的主要生理功能 (女性体内)

- ↓ 为雌激素合成提供底物
- ↓ 刺激腋毛、阴毛的生长
- ↓ 促进蛋白合成及骨髓造血
- ↓ 骨骼肌肉
- ↓ 可能与性欲有关

PUMCH, Lin SQ

(4) 雌、孕激素与子宫内膜

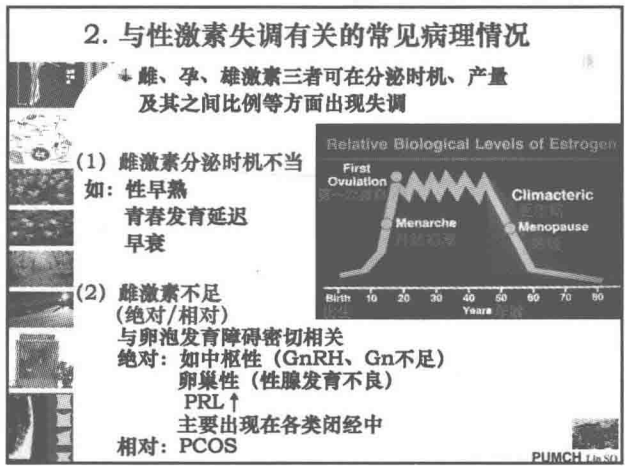
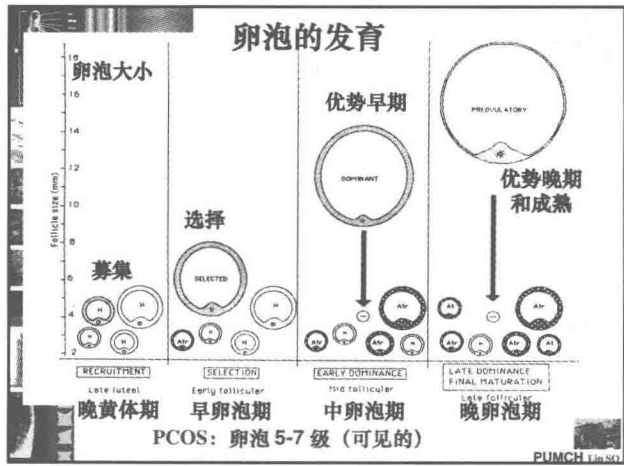
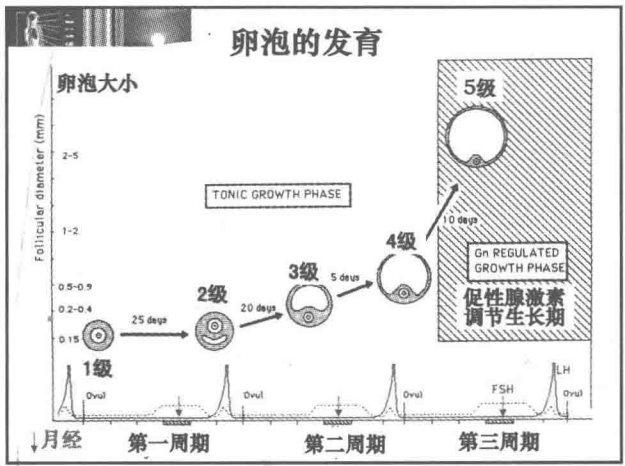
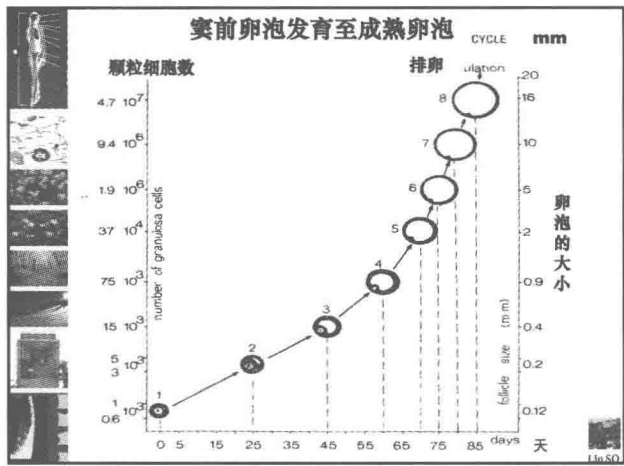
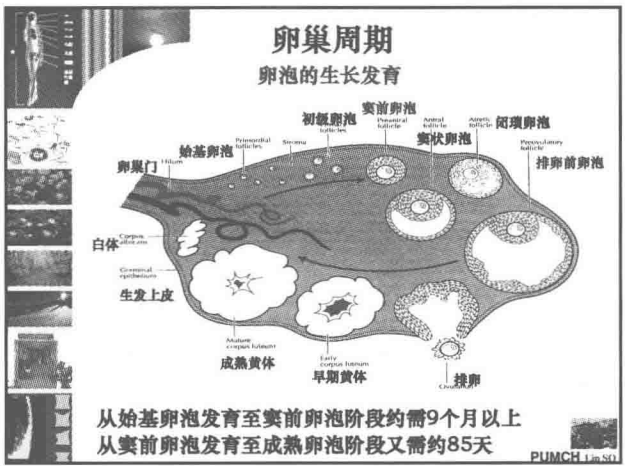
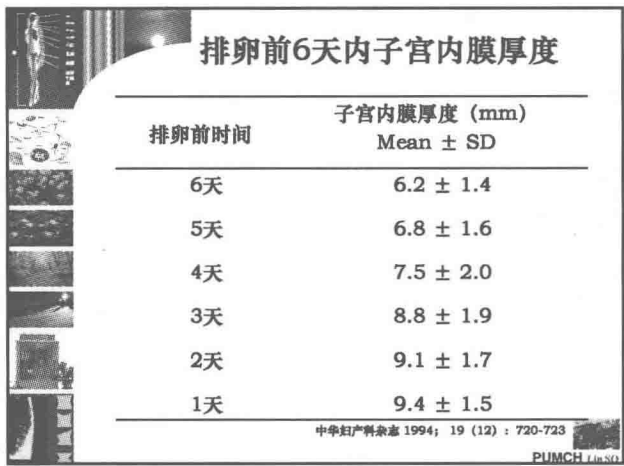


正常排卵周期子宫内膜厚度

排卵周期	子宫内膜厚度 (mm)	
	Mean $\pm$ SD	范围
整个周期	9.1 $\pm$ 1.5	3—19
卵泡期	7.8 $\pm$ 2.1	3—13
排卵日	10.4 $\pm$ 1.9	8—13
黄体期	10.4 $\pm$ 2.3	8—19

中华妇产科杂志 1994; 19 (12): 720-723

PUMCH, Lin SQ



2. 与性激素失调有关的常见病理情况

(3) 孕激素不足（雌激素相对/绝对过多）
如无排卵性功血、黄体功能不足
(包括：青春期、育龄期、绝经过渡期)

(4) 雄激素过多/活性过高
如 分泌雄激素肿瘤
PCOS
PCOS样（其他内分泌失调）

(5) 如何在临床实践中应用妇科内分泌的基础知识判断(如育龄期)性激素失调

判断患者就诊时的妇科内分泌状态

- 熟知、牢记正常参照值
- 患者病史

如：

- ① 月经史：14；5-15/15-40
- ② 根据患者末次月经的日期
将其与正常周期的时相进行比较
假如正常，则与正常周期的某个时相相对应
但是，患者提供的信息是……

(5) 如何在临床实践中应用妇科内分泌的基础知识判断(如育龄期)性激素失调

③ 末次月经，前次月经

根据末次与前次两次月经的状况
并与正常月经周期相比
可以粗略判断就诊近期的月经问题
……

如何将患者的检查结果 —与正常周期相应时相进行比较

举例

XXX 27岁 % 末次月经：2006.5.2
妇科初诊日期：2006.5.13
主诉：结婚3年未孕
……

检查日期：2006.5.15

E₂ 50 pg/ml

超声检查：

子宫内膜厚度 5mm

卵泡大小 < 8mm 多个

问题：对病史，还要了解的重点内容？
如何判断该患者妇科内分泌状态？
雌二醇的生理活性？

如何将患者的检查结果 —与正常周期相应时相进行比较

举例

XXX 27岁 % 末次月经：2006.5.2
妇科初诊日期：2006.5.13 (Day 12)
主诉：结婚3年未孕
……

检查日期：2006.5.15 (Day 14)

E₂ 50 pg/ml

超声检查：

子宫内膜厚度 5mm

卵泡大小 < 8mm 多个

问题：对病史，还要了解的重点内容？
如何判断该患者妇科内分泌状态？
雌二醇的生理活性？

阅读检查报告还应注意单位的转换

举例1 雌二醇水平

重量浓度	单位	转换系数
pg/ml		3.671
克分子浓度	pmol/L	

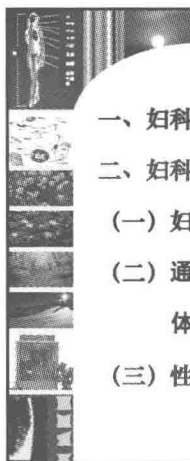
从重量浓度单位转换为克分子浓度单位
50 pg/ml × 3.671 = 183.6 pmol/L

举例2 睾酮的水平

重量浓度	单位	转换系数
ng/dl		3.467
克分子浓度	nmol/L	

从重量浓度单位转换为克分子浓度单位
100 ng/dl = 1 ng/ml × 3.467 = 3.47 nmol/L

➤ 转换系数由分子量决定



一、妇科内分泌亚专业内容

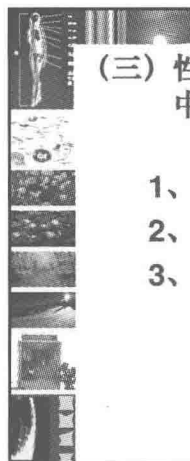
二、妇科内分泌与性激素

(一) 妇科内分泌正常是女性健康的基础

(二) 通过性激素的生理作用
体现妇科内分泌功能

(三) 性激素在妇科内分泌失调/疾病中的应用

PUMCH Lin SQ



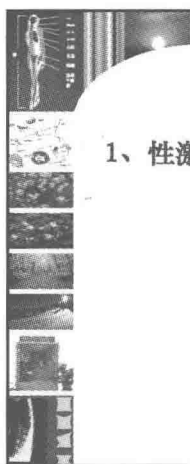
(三) 性激素在妇科内分泌失调/疾病中的应用

1、性激素药物

2、绝经问题

3、青春期/育龄期

PUMCH Lin SQ



1、性激素药物：

种类、药物、剂量
方案、剂型、途径

PUMCH Lin SQ



治疗常用的激素药物

↓ 雌激素

- * 天然：结合雌激素、戊酸雌二醇
17 β 雌二醇、雌三醇
- * 合成：尼尔雌醇、乙炔雌二醇
普罗雌醚、己烯雌酚
- * 剂型：片剂、贴剂、凝胶剂、霜剂
栓剂、针剂、环
- * 途径：口服、肌注、经皮、经阴道
经鼻/口腔粘膜、经直肠
皮内埋置

PUMCH Lin SQ

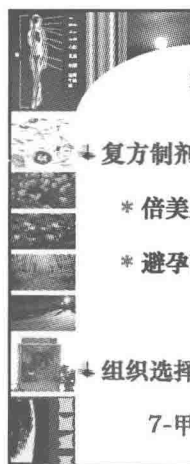


治疗常用的激素药物

↓ 孕激素

- * 天然：黄体酮
- * 合成：地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮
醋酸炔诺酮、醋甲地孕酮
- * 剂型：片剂、胶丸、针剂、霜剂
- * 途径：口服、肌注、经阴道、经皮

PUMCH Lin SQ



治疗常用的激素药物

↓ 复方制剂（商品名）

- * 倍美盈、克龄蒙、诺康律、诺更宁、倍美安
- * 避孕药：敏定偶、达英-35、妈富隆、特居乐
国产口服短效避孕药 I、II、III

↓ 组织选择性雌激素活性调节剂

7-甲基炔诺酮

PUMCH Lin SQ

性激素治疗的使用途径

- ✚ 口服：一般以片剂为主，口服方便可长期坚持
- ✚ 经皮吸收：直接从皮肤吸收进入血液循环无肝脏首过效应（辨证地认识肝脏首过效应）
- ✚ 经外阴皮肤：外阴涂抹，局部作用
- ✚ 经阴道吸收：阴道黏膜局部的直接作用/少量入血适用于萎缩性阴道炎
- ✚ 经鼻粘膜：进入血液循环

PUMCH (In SO)

剂量参照正常血浓度 雌激素（雌二醇）

- ✚ 早卵泡期：40-60pg/ml
- ✚ 周期中期：250-350pg/ml
- ✚ 黄体中期：100-200pg/ml
- ✚ 每天由卵巢产生的雌二醇：
60-600ug

PUMCH (In SO)

剂量还应参照药物的药理 以戊酸雌二醇为例

- ✚ 生物利用度3%
不考虑影响吸收和代谢的其他因素
- ✓ E_2V 1mg (1000ug) 对再体雌二醇产量的贡献
 $1000ug \times 0.03 (3\%) = 30ug E_2$
- ✓ E_2 产量 60~600ug/日
给药 E_2V 1mg/日 $\approx$ 给体内增加了30ug E_2 /日

PUMCH (In SO)

剂量参照正常血浓度 孕激素（孕酮）

- ✚ 黄体中期 ≥ 10 ng/ml
- ✚ 卵泡期 < 3 ng/ml
- ✚ 育龄妇女孕酮的生成率
卵泡期为 2mg/日
黄体期达 25mg/日

PUMCH (In SO)

剂量还应参照药物的药理

举例：

黄体酮注射液（中效）

20mg/日 im 后24 h，血P平均水平约 20nmol/L

口服微粉化黄体酮胶丸

（琪宁/安琪坦胶丸）

睡前300mg/日 $\times$ 9天，血P平均水平约 68nmol/L

200mg/日 $\times$ 11天，血P平均水平约 44nmol/L

100mg/日 $\times$ 15天，血P平均水平约 15nmol/L

PUMCH (In SO)

如雌、孕激素试验

剂量参考：

✚ 既往教科书

已烯雌酚的雌激素生物活性为
乙炔雌二醇的1/10~20（以重量计算）
即1mg DES相当于50-100 ug EE2

✚ 最初 ET：EE₂ 50-100 ug
倍美力 2.5mg/日
0.625mg $\approx$ 12.5ug EE₂
 $\approx$ 0.25 mg DES

✚ 测定血E₂水平，参照正常月经周期

PUMCH (In SO)

所用剂量与下列因素有关:

- 体内激素及其活性状态
- 应用目的
- 药物的药代特点: 总体、个体

病例介绍: 青春期功能性子宫出血

伊某 女性 15岁 妇泌门—1411 03-06-20初诊
主 诉: 初潮起月经不规律3年
末经持续至今一个月, Hb 7.2g
现病史: 12岁初潮
周期 30-75[±]天, 经期 5-11-30⁺天
中药治疗, 未能控制。
末次月经03-05-20至今
治疗: 6.14-16 安宫黄体酮2mg tid×3天
6.17 出血多
6.18 倍美力0.625mg×3 #出血多
6.19 倍美力0.625mg×3 #tid
既往: 无特殊

治疗过程 -1

日期	主诉	检查	治疗
6.20	出血	贫血貌 Hgb 7.2g 内膜0.3-0.5cm 余(-)	倍美力0.625mg*6# tid Vit C 0.2 速力菲 1# tid
6-22	血减少		同上
6-23	血止		同上
6-24	少许血	Hgb 6.8g 内膜0.4cm	+氟哌酸 0.2tid *3天
6-25	血止		
6-26	食欲增加	Hgb 8.0g 肝功(-) 肝胆超(-)	倍美力0.625mg*4# tid Vit C 0.2 速力菲 1# tid

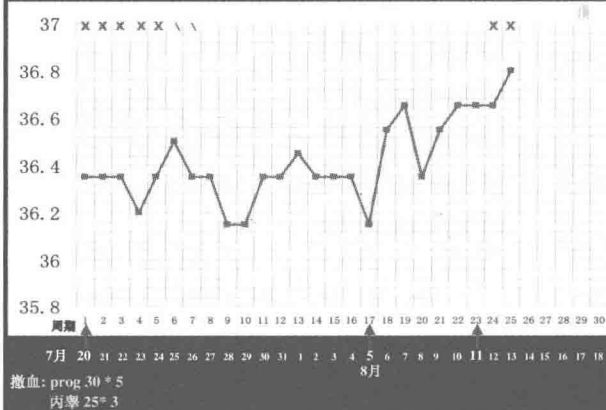
治疗过程 -2

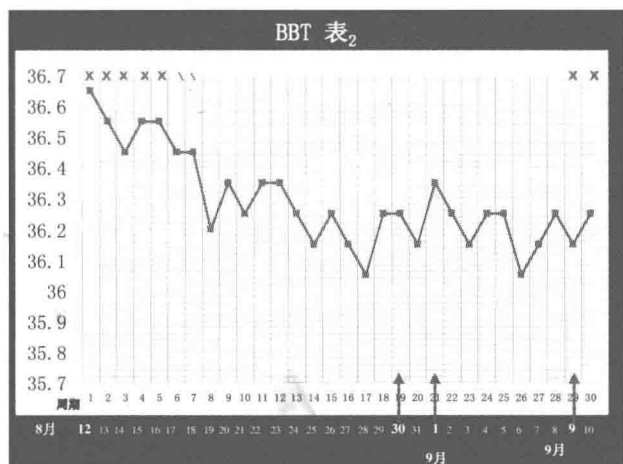
日期	主诉	检查	治疗
6-30	不出血	Hgb8.1g 内膜0.9-1.0cm	倍美力0.625mg*3# tid VC/Fe
7-3	不出血		倍美力0.625mg*2# tid VC/Fe
7-7	不出血	Hgb 8.2g	倍美力0.625mg*2# Bid VC/Fe
7-10	不出血	Hgb 9.9g 内膜0.5cm	倍美力0.625mg tid
7-11	不出血		VC/Fe Prog 30 * 5 丙孕 25 * 3
7-20	撤血量中		福乃德 1# Qd

治疗过程 -3

日期	主诉	检查	治疗
7-26	撤血停		
8-11	day23, BBT升高6天	Hgb 12.6g	福乃德 1#/2日
8-12	day1		CC 50*5
9-9	day1, BBT单		Vit C 0.2 Bid
9-12		Hgb 11.3g	速力菲 1# Bid
9-29	day21, Lmp 9-9 *7天 月经周期21天	Hgb 12.3g	MPA 4mg Bid *7 Vit C 0.2 Qd 速力菲 1# Qd

BBT表₁





在临床应用激素疗法时

注意

- 区分其生理作用和药理作用
- 分别用于不同的病理情况

用药原则

- 效果最好
- 副作用最少
- 剂量最低
- 接受性最佳
- 价格最适宜

应关注影响妇科内分泌状态的其他因素:

- 良好生活方式
- 合理饮食
- 适量运动
- 心理健康
- 人际交流和谐
- 环境因素



更年期性激素治疗

Sexual Hormone Treatment in Perimenopausal Period

中国医学科学院 北京协和医科大学 北京协和医院 林守清

以性激素的生理作用为切入点,介绍性激素疗法(HT)的定义、名称及更年期 HT 对更、老年期妇女健康的预期作用。长期观察性研究的结果指出更年期 HT 除了缓解更年期症状,预防绝经后骨质疏松症外还有预防全身其它部位慢性衰退性疾病,如冠心病和老年痴呆症等,的远期作用。然而,大规模随机双盲对照研究的结果显示,在慢性衰退性疾病方面,更年期 HT 确切有预防绝经后骨质疏松症的益处,但总体评价未显示利大于弊。两类研究的结果为什么有如此之大的差别?各国专业学术团体进行了深入分析和研讨,指出了问题所在,发布了对更年期 HT 的新指导建议,强调更年期 HT 是个医疗措施。需有明确的适应证,并且无禁忌证的情况下才考虑应用,经个体化权衡利弊,知情同意后选择合适的方案。

背 景

一、性激素是实现女性机体生理功能的基本要素

本文的性激素指的是性甾体激素,在卵巢功能建立、成熟期和维持过程中,必然会合成性激素。正是这些性激素是哺乳动物存在的基本支持要素,它们也是实现女性机体生理功能的基本要求。性激素正常,卵子才能正常,生理功能才能正常,也才有健康的女性。性激素在正常女性绝经前期的生理功能包括以下几种。

1.性激素的种类

性激素主要有三类:雌激素、孕激素和雄激素。生理非孕情况下女性体内雌、孕激素主要来自卵巢。而雄激素约有 50%来自肾上腺和由周围组织中的前体转化而来,随年龄增长,自 25 岁开始,肾上腺来源的雄激素呈线性下降,而在绝经后早期,卵巢基质产生的活性高的雄激素睾酮相对增多。由此可见,卵巢功能的衰退主要影响雌、孕激素的产生,年龄增长的因素主要影响雄激素。对女性生殖和健康至关重要的是雌和孕激素。

2.雌激素在正常女性的主要功能

(1) 生殖功能:雌二醇是体内发挥雌激素活性的主要雌激素。从青春前期起,卵巢合成与分泌雌二醇量逐渐增加,以促进女性生殖器官及性征发育。在育龄期,即下丘脑-垂体-卵巢轴成熟期,卵巢合成和分泌的雌二醇占全身总量的 95%。在每一个卵巢周期内,雌二醇的每日产量为 60~600 μ g。随着卵泡的发育,雌二醇产量逐渐增加,早卵泡期血 E_2 平均为 40 pg/ml,在排卵前达到其峰水平,约为 300~400 pg/ml,

峰水平的雌二醇对下丘脑和垂体的正反馈，使垂体促性腺激素分泌迅速增加达峰水平，以诱导排卵。排卵后，在黄体分泌足够及合适比例的雌、孕激素（黄体中期血 E_2 约为 150 ~ 250 pg/ml，P 约为 20 ng/ml，即 20 000 pg/ml）作用下，子宫内膜成熟分化转变为分泌期，以接纳受精卵。由此可见，为维持女性的生殖能力，需要有周期性的高雌二醇水平；为子宫内膜生长成熟能有分泌功能，需要足够量持续足够时间的孕酮。

（2）非生殖功能：维持性征及参与协调机体生理活动、稳定机体内环境属于雌激素的非生殖功能。基础状态的低雌激素水平可以满足生长发育和基本生理功能的需要。大量的临床研究也已证实，相当于育龄期基础状态早卵泡期水平的雌激素量可以纠正一位绝经妇女与雌激素缺乏相关的生理健康问题。

3. 孕激素（孕酮）在正常女性的主要功能

（1）生殖功能：在育龄期，参与维持女性的生殖能力。与雌二醇一起共同影响下丘脑和垂体，形成 Gn 促排卵峰；具有分泌期内膜，支持孕卵生长。

（2）非生殖功能：在每一个长达 28 天的月经周期中，有 14 ± 2 天受孕酮影响，可在育龄期、青春期和绝经过渡期避免子宫内膜的异常生长。协同雌激素参与调节各器官的功能。对一位需要给予雌激素的有子宫的已完成生育任务的绝经后妇女，加用孕激素目的在于避免子宫内膜的异常生长。其他生理作用如对情绪和骨骼的影响还有待明确。

4. 雄激素在正常女性的主要功能

为雌激素合成提供底物；刺激腋毛、阴毛的生长；促进蛋白合成及骨髓造血；影响骨骼肌肉及其他代谢；可能与性欲有关。

二、性激素疗法

1. 性激素疗法的定义

女性一生各阶段生殖内分泌疾患存在性激素的量、时间、比例的异常。此时，给予外源性性激素以纠正与性激素失调有关的生长、发育、生殖、衰退过程中出现的健康问题，这种疗法即为性激素疗法，是妇产科领域的一个基本治疗手段。

2. 名称

1960⁺ Estrogen Therapy (ET)，中译名：雌激素疗法。1980⁺ Hormone Replacement Therapy (HRT)；中译名：性激素补充（替代）疗法。2000⁺ Hormone Therapy (HT)；中译名：激素疗法（ET，EPT）。2004⁺ Menopausal Hormone Treatment (MHT)；中译名：绝经激素疗法。

3. 作用

从性成熟期到绝经期是每位年龄足够大的妇女都会经历的阶段，在过渡阶段及其后的一段期间，可能有种种身心不适症状及伴发相应健康问题，但每人所表现的症状不同，轻重不等，时间长短不一。轻的可毫无症状，重的可以影响工作和生活，甚至引起其他一些疾病。指导妇女顺利地渡过绝经过渡期和绝经后早期（以下简称该期），缓解更年期症状，以健康的生理、心理状态进入老年期，有助于预防老年期疾病。该期是更年期的一个较早期阶段，其临床表现与卵巢功能衰退更为密切。因此，给予外源性雌、孕、雄

激素，即性激素治疗（hormone therapy, HT）成了该阶段临床医学的一个重要医疗手段。

三、观察性研究指出 HT 在治疗更年期综合征之外有额外的预防老年慢性病的效果

绝经后激素治疗是在 20 世纪 60 年代初确立，开始是为缓解更年期症状，很快被扩展到可“永葆女性美丽”和预防慢性衰退性疾病。80 年代证实雌激素可以预防骨质疏松症；加用孕激素可消除单用雌激素所致的子宫内膜癌危险；观察性研究，尤其是 1976 年启动的大型观察性研究——涉及美国 11 个大州 12 万护士的护士健康研究（NHS）和 meta 分析强烈支持；雌激素和雌孕激素对冠心病有一级和二级预防作用；此外，还对其他慢性病如老年痴呆症，及其他全身性退化性问题有预防作用。为了验证 HT 对冠心病的预防作用，于 90 年代启动了几项大规模多中心随机对照临床试验，妇女健康基础干预研究（Women's Health Initiative, WHI）中的性激素干预试验是其中最具影响的一项。

四、HT 的大规模随机对照研究指出 HT 没有预防慢性病的作用

WHI 的研究对象是以人群为基础，主要入选标准：年龄 50~79 岁（平均 63.3 岁）、可在当地继续居住 3 年以上的绝经后妇女。主要排除标准：患有可能使存活时间少于 3 年的疾患，过去 10 年患过其他肿瘤，存在有不能依从研究的情况，如更年期症状严重等。干预是每日口服结合孕马雌激素 0.625 mg（CEE）加醋甲羟孕酮 2.5 mg，即倍美力 CEE + 普维拉（与国内的安宫黄体酮 MPA 相同）的复方制剂（CEE/HT），这是当年最受美国妇女欢迎的 HT 方案，该复方制剂在国内的商品名为倍美安。研究的主要终点指标是：冠心病的非致死性心肌梗死和死亡，主要副作用终点指标是浸润性乳腺癌。总体健康指数是总结利弊关系，包括上述两个主要指标，以及卒中、肺栓塞、子宫内膜癌、结肠癌、髌骨骨折和其他原因引起的死亡。参加 EPT 组的研究对象为 8506 名，安慰剂组 8102 名。于 2002 年 5 月 31 日，当平均随访 5.2 年时，研究安全监控部建议停止该 HT/安慰剂的试验，理由是：浸润性乳腺癌超过了已设定的安全范围，总体健康指标指数显示危险超过益处。截至 2002 年 4 月 30 日，主要临床结局（用相对危险度表示）：冠心病 1.29；乳腺癌 1.26；卒中 1.41；肺栓塞 2.13；结肠癌 0.63；子宫内膜癌 0.83；髌骨骨折 0.66；其他原因引起的死亡 0.92。组合的相对危险：心血管病 1.22；总的癌发生 1.03；所有骨折 0.76；总死亡率 0.98；总指数 1.15。绝对数：在 10 000 妇女年中，冠心病多出 7 例，卒中多出 8 例，肺栓塞多出 8 例，浸润性乳腺癌多出 8 例；而结肠癌减少 6 例，髌骨骨折减少 5 例；总指数：不利的健康事件多出 19 次。在试验过程中，所有原因导致的死亡未受影响。结论：美国健康绝经后妇女使用雌激素联合孕激素平均 5.2 年，总体健康危险超过益处。该试验所发现的危险-益处比与慢性疾病基本预防措施的有效干预原则不符合，对冠心病的一级预防不能启用或继续应用这种 HT 方案。

参加单雌激素（每日口服结合孕马雌激素 0.625 mg，CEE ET）试验的无子宫妇女共 10 739 名，其中安慰剂组 5429 名，ET 组 5310 名。对 ET 研究部分，回顾至 2003 年 11 月 30 日为止的资料，美国国立卫生研究院（NIH）于 2004 年 2 月决定提早终止试验。按照 2004 年 2 月 29 日的结果（平均随访 6.8 年），CEE 相对于安慰剂的危险比率（hazard ratios, HRs）（95%可信区间 CIs）分别是：冠心病 376 例，0.91

(0.75~1.12); 乳腺癌 218 例, 0.77 (0.59~1.01); 卒中 276 例, 1.39 (1.10~1.77); 肺栓塞 85 例, 1.34 (0.87~2.06); 结、直肠癌 119 例, 1.08 (0.75~1.55); 髌部骨折 102 例, 0.61 (0.41~0.91)。综合结局的相应结果有: 总的心血管疾病, 1.12 (1.01~1.24); 癌症总数, 0.93 (0.81~1.07); 骨折总数, 0.70 (0.63~0.79); 总死亡率, 1.04 (0.88~1.22); 综合指数, 1.01 (0.91~1.12)。使用 CEE, 每 10000 妇女年中增加 12 个卒中, 减少 6 个髌部骨折。所有监测事件的总指数显示, 估计总增加风险为 10000 妇女年中 2 例, 无统计学意义。结论: 切除子宫的绝经后妇女平均使用 CEE 6.8 年, 卒中危险增加, 髌部骨折危险降低, 冠心病发生率不受影响。可能降低乳腺癌的危险, 这一点还需要进一步的研究。CEE 组和安慰剂组发生疾病的情况相同, 显示总体上并无收益。因此, 不应该为绝经后妇女预防慢性病的目的而推荐 CEE。

然而, 随后的进一步分析显示了一些与最初报告不同或更详细的结果 (表 1~3)。

表 1 WHI EP 大部分不良结果在治疗 5 年之后扭转 (/10000 妇女年)

事件	HT	安慰剂	相对危险度
冠心病	33	42	0.78
卒中	23	35	0.66
静脉血栓	23	26	0.90
浸润性乳腺癌	53	47	1.12
子宫内膜癌	2	12	0.17
结直肠癌	10	16	0.59
髌骨折	12	21	0.55
总死亡	86	104	0.83
综合指数	195	233	0.84

表 2 WHI EPT 每 10 000 妇女年两个年龄段临床事件的比较 (2005 年发表)

事件	50~59 岁		70~79 岁	
	EP/安慰剂	差值	EP/安慰剂	差值
冠心病	22/17	+ 5	78/55	+ 23
卒中	14/10	+ 4	61/48	+ 13
髌骨折	1/3	- 2	33/48	- 15
全部骨折	111/141	- 30	224/285	- 61
结肠癌	4/5	- 1	14/28	- 14
乳腺癌	31/26	+ 5	54/41	+ 13

表 3 WHI ET 每 10 000 妇女年两个年龄段临床事件的比较 (2005 年发表)

事件	50~59 岁		70~79 岁	
	E/安慰剂	差值	E/安慰剂	差值
冠心病	14/24	- 10	88/84	+ 4
卒中	16/16	0	71/57	+ 14
髌骨折	4/1	+ 3	32/52	- 20