
激素替代治疗

Hormone Replacement therapy

邵敬於编著

上海市第一妇婴保健院
WHO 妇婴保健研究和培训中心
南京欧加农制药有限公司

代 序

从生理角度来看,人们不但要求长寿,同时要求有令人满意的生活质量。妇女从绝经期开始,卵巢功能逐渐减退,出现一系列内分泌激素失衡的病理改变,适当补充一些性激素,不但可以防治更年期症状、预防骨质疏松症和心血管疾病,且对稳定情绪和保持认知功能有一定裨益。

邵敬於教授数十年来悉心研究妇女内分泌,积累了丰富的临床经验,本资料系全院性业务讲座内容,结合国内外文献,以病理生理为基础,扼要阐述补充性激素的作用机理、常用方法、剂量及注意事项,供广大医务人员参阅,是一本难得的好书。

诚然医学在不断进步,文中难免有不足之处,有待充实与修缮。

陈如钧

上海市第一妇婴保健院

上海医科大学教授主任医师

WHO 女婴保健研究培训合作中心主任

於 1999 年 10 月国庆 50 周年

目录

代序

一、HRT 历史	1
二、有关绝经的定义	2
三、HRT 的意义	3
四、有关绝经的病理生理	4
(一)正常月经周期中卵巢激素变化	4
(二)绝经前后雌激素的来源	4
(三)绝经期综合征的临床表现	6
(四)常用雌、孕激素效价和代谢	7
1. 雌激素效价	7
2. 雌激素的相互转化	8
3. 雌激素和受体结合力	8
4. 雌激素受体的新发现与新型组织特异性的 HRT	8
5. 性激素作用机理	15
6. 孕激素活性和作用	17
7. 给药途经	18
五、常用性激素简介	22
六、HRT 治疗方案	36
(一)HRT 的理想剂量和方案	36
(二)加用孕激素合适时间	37
(三)HRT 用多久?	37

(四)雄激素的应用	38
七、某些绝经期综合征症状	40
(一)HRT 与皮肤	40
(二)心血管疾病	41
(三)老年性痴呆	43
(四)骨质疏松症	47
(五)尿失禁	53
八、HRT 副作用	53
宫体癌	54
(一)历史和现状	54
(二)子宫内膜病理和病理生理	54
(三)子宫内膜病变的形成机理	57
(四)孕激素对子宫内膜病变的作用	59
乳房癌	65
九、HRT 依从性	67
十、结论	68

性激素补充疗法

绝经期是长寿女性之必经之路，随着经济繁荣，生活安宁和医疗保健日趋完善。人的期望寿命 (Life expectancy) 不断提高，但绝经期综合症、心血管疾病、骨松症、老年性痴呆等常困扰她们，因此合理应用 HRT，提高老年妇女生活质量 (Quality of life) 是临床各科大夫都要面临和切需解决的新课题。HRT 旨在：既要长寿，又要健康，更要安全。这本小册子的目的是希望临床各科都来重视本症，造福于妇女。

一、HRT 历史

1935 年纯化雌二醇(E_2)问世

1942 年雌激素替代疗法 (ERT) 时代，结合雌激素 (Conjugate Equine Estrogen, CEE) 上市

1971 年 HRT 时代，那年在日本召开《老年和雌激素》大会上指出 ERT 导致子宫内膜癌上升，提出加用孕激素并探索其制剂、剂量和用法等。

1984 年第一个雌 - 孕激素复合片 (Kligest 诺更宁) 在欧洲问世

1988 年组织特异性 HRT 利维爱 (Livial) 在欧洲上市

90 年代重点研究 HRT 可治疗哪些疾病和如何安全用药。

鉴于绝经后体内仍分泌雌激素，微量短少，故采用性激素补充疗法 (Hormone Supplement Therapy, HST) 较性激素替代疗法 (Hormone Replacement therapy, HRT) 命名为宜。近亦称绝经

后激素治疗 (Postmenopausal Hormone therapy
PHY)

二、有关绝经的定义

1994 年以前的妇科教科书中“更年期”又称围绝经期,为妇女从生殖功能旺盛的状态向老年衰萎过渡的时期,分绝经前期,绝经和绝经后三个阶段:世界卫生组织人类生殖特别规划委员会于 1994 年 6 月 14 日在日瓦召开有关 90 年代绝经研究进展工作会议,提出为避免混淆,不宜用“更年期”这一术语。废除并推荐绝经有关的术语定义如下:

(一) 绝经前期 (premenopause) 包括自青春发育至绝经,也就是绝经前的整个生育阶段。

(二) 围绝经期 (peri - menopause) 卵巢功能衰退的征兆 (40 岁左右) 到最后一次月经后一年。

(三) 绝经过渡期 (menopausal transition) 卵巢功能开始衰退的征兆到最后一次月经。

(四) 绝经 (menopause) 指妇女一生中的最后一次月经。(Final menstrual period FMP)

(五) 绝经后期 (postmenopause) 人生中最后一次月经以后一直到生命终止这一整个时期 (见图 1)



图 1 有关绝经术语示意图

(六)过早绝经(premature menopause)指 40 岁前绝经者亦称卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF)。

三、HRT 的意义

世界上除疫苗外, HRT 是最广泛地应用于预防性治疗的方法。妇女一生中有 1/3 时间在绝经期度过, 而绝经期是人生中的“金色的秋天”, 意味着经过大半人生的努力耕耘正是收获的季节;

其特点: *事业有成 *子孙绕膝

 *经验丰富 *摆脱避孕和生育之累

 *一定的经济基础

但亦有人认为“夕阳无限好, 只是近黄昏”, 因为一些老年性疾病跟踪而至, 如绝经期综合症、心血管疾病、骨松症、老年性痴呆、糖尿病、肿瘤等, 因此做好老年妇女的保健工作是医务工作者的天职。

要不要用 HRT, 一直是争论的热点。

鉴于糖尿病人用胰岛素; 甲状腺功能低下者用甲状腺补充, 人们从道理上讲 HRT 是毫无疑问的。

问题就在于用 HRT 会产生一定副作用, 甚至引发癌肿, 因此应坚持:

*在医生指导下用药

*摸索适合病人的某种药物——个别化治疗

*预防和治疗的副作用

当今世界潮流已由传统的治疗转向疾病的预防和控制, 重视生活质量。(Quality of Life, QOL)。人口老年趋势, 毋庸置疑。据统计

1960 年 全世界> 60 岁人口 2.5 亿
2000 年 全世界> 60 岁人口 10 亿
2000 年 中国> 60 岁人口 1.32 亿
2001 年 上海> 60 岁人口 234.57 万

因此,作为医保工作者面对艰巨的保健任务,重在开发研究;

面对卫生资源重支区,重在开发有效安全的综合疗法;

面对看好的医疗市场,重在节约卫生资源。

四、有关绝经的病理生理

绝经期综合症涉及多系统的全身性变化,病理生理过程十分复杂,尚待进一步探究,而掌握这些基本知识对诊治本症十分重要。

(一)正常月经期中卵巢激素变化

卵巢激素分为两类:甾体激素主要是雌二醇和孕酮。肽类激素主要是抑制素和激活素。雌二醇和肽类激素由卵巢颗粒细胞分泌,而孕酮则由黄体产生。肽类激素的主要生物学特性,已通过其命名说明,抑制素抑制垂体合成和分泌促卵泡激素,而激活素则刺激 FSH 分泌。

除 FSH 外,另一有关的垂体激素是黄体生成激素(Luteinizing hormone, LH)。LH 的分泌主要受甾体激素所控制,而 FSH 则由甾体和肽类激素进行调节。(表 1)可知月经周期中雌、孕激素有明显变化,而雄激素变化不甚明显。

(二)绝经前后雌激素的来源

早在 1816 年就明确本症和雌激素缺乏有关,生殖年龄雌激素主要来自发育的卵泡和排

表 1 月经周期性激素变化

性激素		日分泌量		
		早卵泡期	排卵期	黄体中期
雌激素	雌酮(ug)	50	350	250
	雌二醇(ug)	36	380	250
孕激素	黄体醇(ug)(孕酮)	1	4	25
	17 羟孕酮(mg)	0.5	4	4
雄激素	脱氢表雄酮(mg)	7	7	7
	雄烯二酮(mg)	2.6	4.7	3.4
	睾酮(ug)	200	240	170

卵后的黄体，天然雌激素主要结构是雌二醇(E₂)，雌酮(E₁)与雌三醇(E₃)。E₂主要由睾酮转化而来，E₁多由雄烯二酮转化来，E₁、E₂可相转化，E₃为它们的代谢产物。雌激素的作用强弱与受体结合后停留的时间有关。停留时间长作用强。E₂在靶细胞核中停留时间最长，为6-24h，因此作用最强。E₃仅停留1-4h，作用最弱。

在 28 天的月经周期中

E₂ 水平第一周波动于 40-80pg/ml，

第二周波动 80-40pg/ml，

第三与第四周 100-150pg/ml，

经前下降至 40pg/ml。

周期内平均 E₂ 水平为 60-80pg/ml。

绝经后 E₂ 水平低于 20pg/ml。

绝经后的雌激素补充的有效剂量以维持在血清 E₂ 60-100pg/ml，平均 80pg/ml 为佳，因> 150pg/ml 并不增加对减少骨量丢失等效

果。绝经后的妇女,体内雌激素水平急速下降,促卵泡生长激素(FSH)急剧上升,据知,妇女绝经后十年左右,E2的水平与绝经前比较下降二分之一至三分之二。体内激素大幅度变化引起植物神经系统的紊乱。75%的绝经后妇女有较明显的绝经期综合症状,25%的绝经妇女虽无明显症状,但由于雌激素水平下降,如果不及时补充,同样将对今后数十年的生活质量产生严重危害。

(三)绝经期综合症的临床表现

由于雌激素下降($<20\text{pg/ml}$),促性腺激素(FSH LH)大幅度上升($\geq 40\text{pg/ml}$)睾酮相对上升,甲状腺肾上腺功能紊乱。绝经前后妇女体内激素发生极大的变化,由于这一变化,将引起一系列的病变:

- *植物神经紊乱,情绪多变、孤僻、多疑、抑郁、潮热、出汗、失眠、疲劳、头眩。

- *血脂升高、动脉粥样硬化、血管腔。变窄、心血管疾病显著上升。

- *体内的骨质丢失至原来的三分之一左右。骨质的大量流失,极易引起椎骨压缩性骨折及股骨、手臂等处的骨折,而且愈合极缓慢。

- *生殖系统发生极大的变化,阴道萎缩,性交困难,尿失禁,泌尿道极易感染,瘙痒等时常发生,使得她们的生活受到干扰。

- *脑动脉、颈动脉的粥样硬化,老年性痴呆症发生率上升。

- *内分泌紊乱,糖尿病、高血压、肥胖。

按症状发生早晚可分早、中和晚期三种(表2)

表 2 绝经期综合症早、中、晚期临床表现

早期	中期	晚期
潮热 出汗 头痛 头晕 眼花 耳鸣 忧郁 失眠 心悸 记忆减退 易激动 情绪不稳	尿路感染 阴道干燥 排尿症状(尿 频、急、痛…) 压力性尿失禁 性交痛	代谢障碍 关节痛 骨质疏松、 血管硬化、 心肌梗塞、

(四)常用雌、孕激素效价和代谢

1、雌激素效价 天然雌激素分 E_1 、 E_2 、 E_3 若以雌二醇(E_2)为基准, E_1 、 E_3 作用强度均较 E_2 差,以 E_3 为最弱。在雌二醇 F_2 部位加乙炔基生成,炔雌醇(EE_2)作用最强,故常用于避孕药,各种雌激素对阴道上皮,抗促性腺激素、抗着床和抗排卵不尽相同(见表 3)

表 3 各种雌激素强度比较表

种类	阴道角化指数	抗促性腺激素	抗着床	抗排卵
E_2	100	100	100	100
E_1	130	30	301	150
E_3	3	10	2	15
EE_2	150	300	70	170
Mestranol	10	100	20	85

※ Mestranol 属非类固醇雌激素类

目前各种常用雌激素相对效价以硫酸哌嗪雌酮为基准,对抗 FSH,皮质激素结合蛋白,性激素结合蛋白,血清肾素底物作用各不相同,其中以 EE_2 为最强(见表 4)

表 4 激素制剂的相对效价

雌激素制剂	血清 FSH	血清 CBG-BC	血清 SHBG-BC	血清肾 素底物	相当量
硫酸哌嗪雌酮	1.1	1	1	1	
微粒化雌二醇	1.3	1.9	1	0.7	1.0mg
结合马雌激素	1.4	2.5	3.2	3.5	0.625mg
己烯雌酚	3.8	70	28	13	
乙炔雌二醇	80 - 200	1000	614	232	0.050mg
雌二醇经皮贴剂					1.2mg
7 - 甲异炔诺酮					2.5mg

2、雌激素相互转化,其转化比值各不相同,受诸多因素影响(见图2)

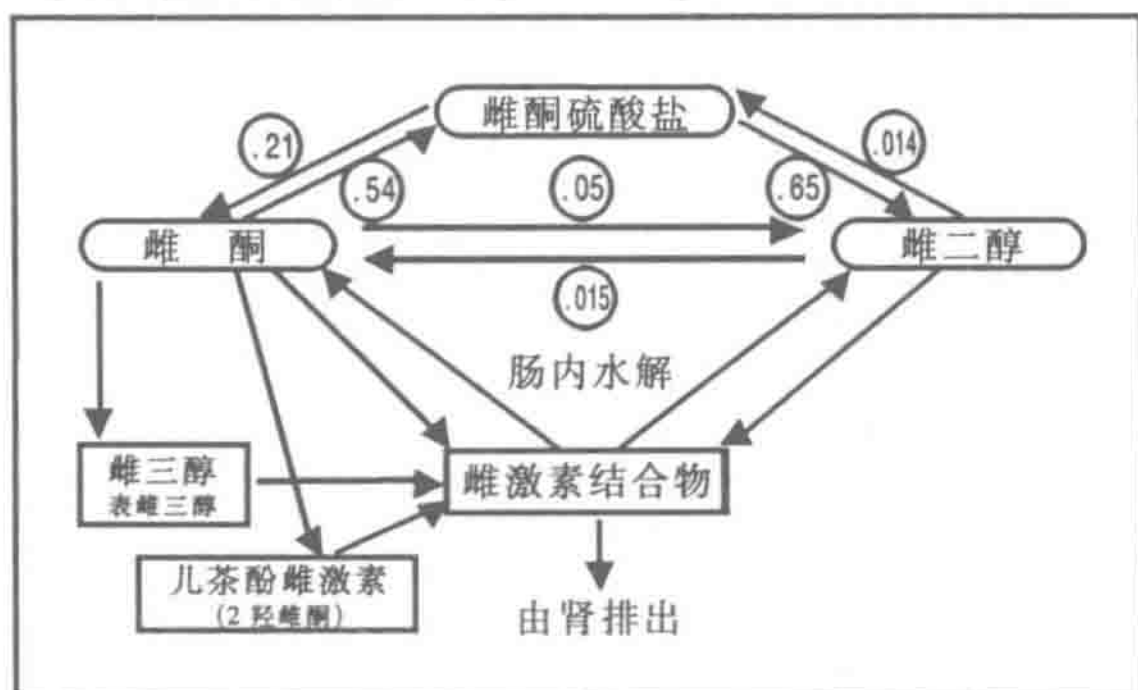


图2 雌激素的代谢及转化比值

影响雌激素作用因素:

*通过细胞膜张力

*和受体结合量

* 激活受体能力

*游离雌激素量

*血清 SHBG 水平

3、雌激素和受体结合力：以 17β 雌二醇为基准(见表 5)

4、雌激素受体的新发现与组织特异性新观点

表 5 各种雌激素制剂和受体结合力

制剂	
17 β 雌二醇	100
孕烯雌酮(Equilin)	40
17 α 双氢孕烯雌酮	31
雌酮	11
雌三醇	10
硫酸雌酮	2

雌激素对不同靶器官可能具有不同作用

雌激素对不同靶血管可能有不同作用，美国 Portland 大学 Leon Speroff 教授指出：雌激素受体的机理解释了为什么同样的激素在不同的细胞中可以产生不同的反应，特称为“选择性靶细胞作用”(Selective effect on target cell)即多元反应。这可能可以解释受体调节的雌激素多元性作用。

业已阐明，雌激素受体在于细胞内(细胞质和细胞核)，而不是在细胞膜上。雌激素受体机制因最近发现第二种类型的雌激素受体而变得愈加复杂。两种雌激素受体 α 和 β (ER α 和 ER β) 在全身组织的分布上有一些差异，可能调节着激素对不同细胞的不同反应。

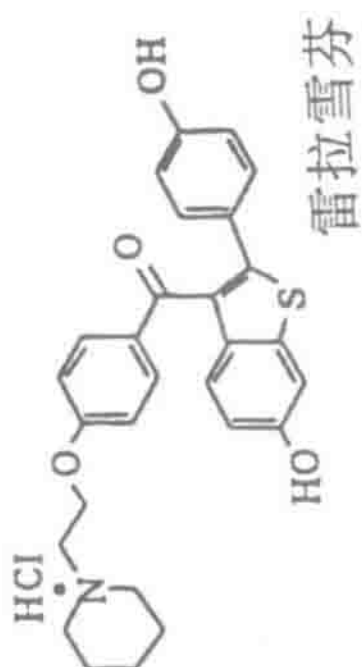
同其它的甾体受体一样，这些雌激素受体在细胞内呈失活状态。其失活与“热休克蛋白(heat shock proteins)”有关，当激素与受体结合以后，此蛋白被激活从而与受体分离。激素-受体复合物就与 DNA 特异区域结合成复合物(即所谓二聚物)Speroff 教授的最新发现表明：

聚物由 ER α - ER α 、ER α - ER β 、ER β - ER β 组成，雌激素的不同作用就与此有关，并且

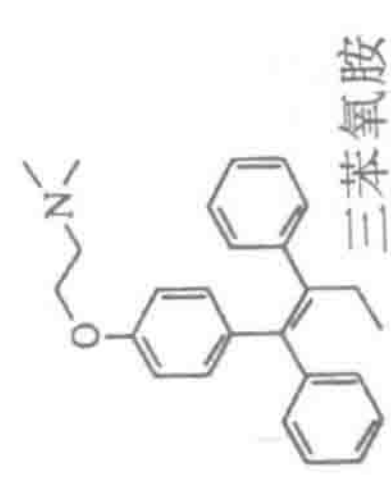
取决于所形成的二聚物种类以及与 DNA 结合的位点。

至于复合物怎样与 DNA 结合以及怎样起激活作用，尤其是复合物中与被称为“转录因子”的核蛋白结合部位，更是一个新的研究领域。雌激素受体复合物也受到辅助激活因子或辅助抑制因子的影响，选择性雌激素受体调节剂 (Selected Estrogen Receptor Modulator, SERM) 就是这种研究的产物之一。三苯氧胺 (Tamoxifen) 是第一代 SERM，它的选择性靶组织的雌激素作用使之可以保持骨量及降低低密度脂蛋白 (LDL)，Speroff 教授报告说三苯氧胺在不同脏器发挥雌激素和雄激素作用。第三代 SERM 雷拉昔芬 (Raloxifene) 受体复合物的形状与雌二醇受体复合物的形状就不相同，这可以解释为什么这些化合物在同样的细胞内可产生相反的作用，而在其它的细胞内又会产生完全一样的效果。进一步的研究表明，在与细胞核中 DNA 结合和引发激活作用之前，这些相同的雌激素受体复合物形成较小的作用，当受体激素复合物形成后，受体要经历形态方面的变化，而正是这种形态变化决定雌激素在不同细胞中所起的不同的生理学效应：对抗或协同。Raloxifene 作用尚在研究中，它可防止骨质丢失，减少总胆固醇和 LDL，对子宫内膜无刺激作用，尤适用于不能用雌激素的患者 (见图 3)。

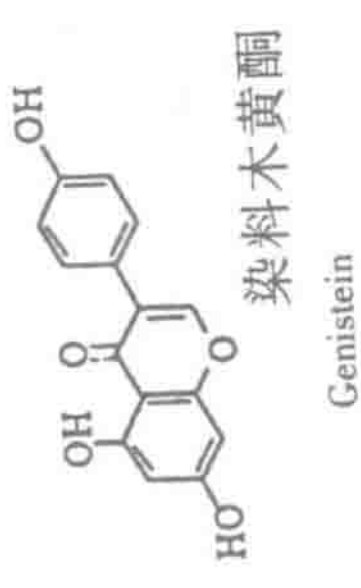
而对于没有激素禁忌的绝经后妇女，利维爱应当是一个非常理想的选择。利维爱的有效成份是 7-甲异炔诺酮，在体内代谢为三种化合物：



Raloxifene



Tamoxifen



Genistein

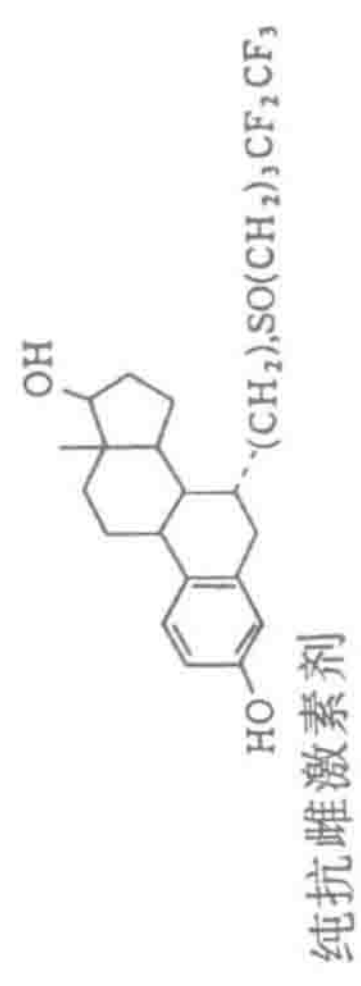
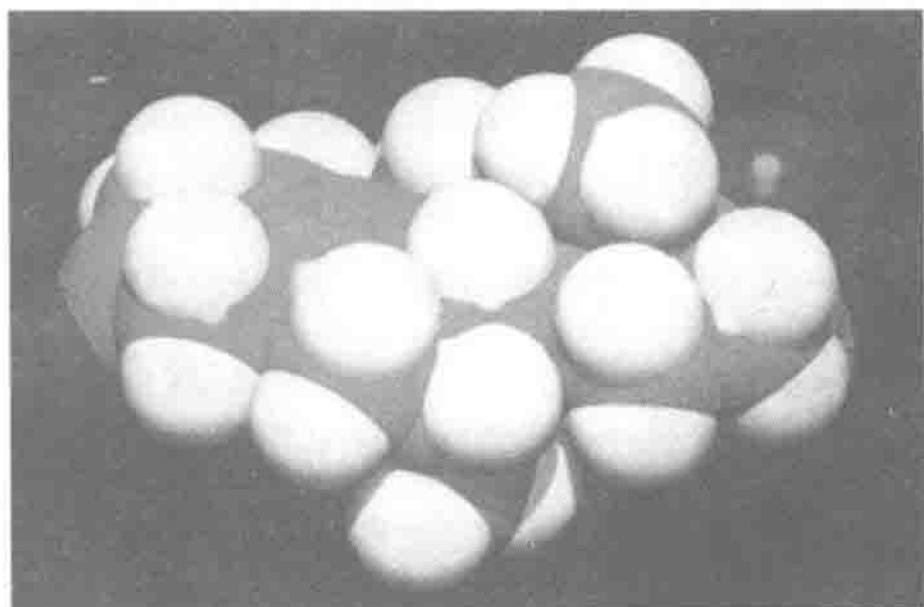
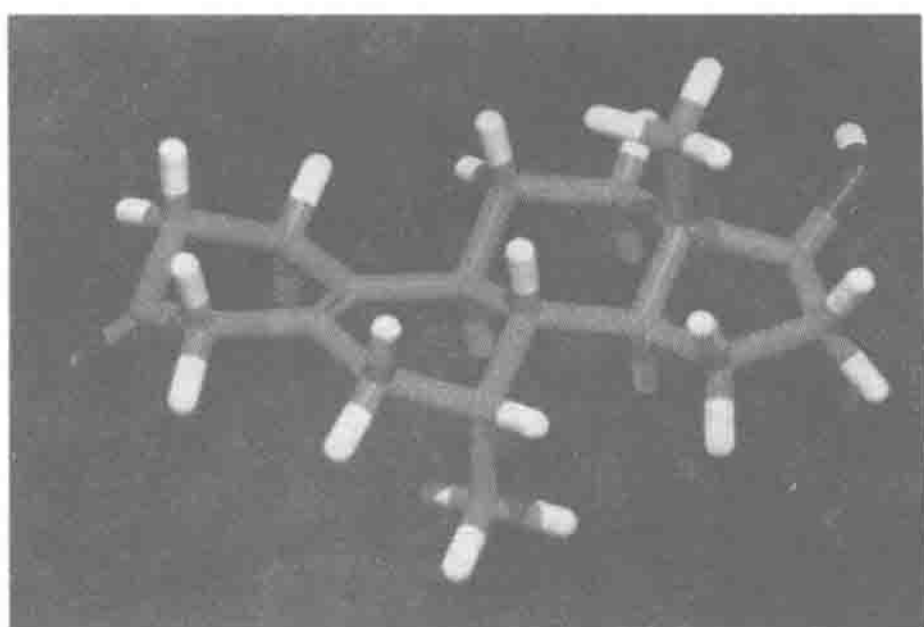


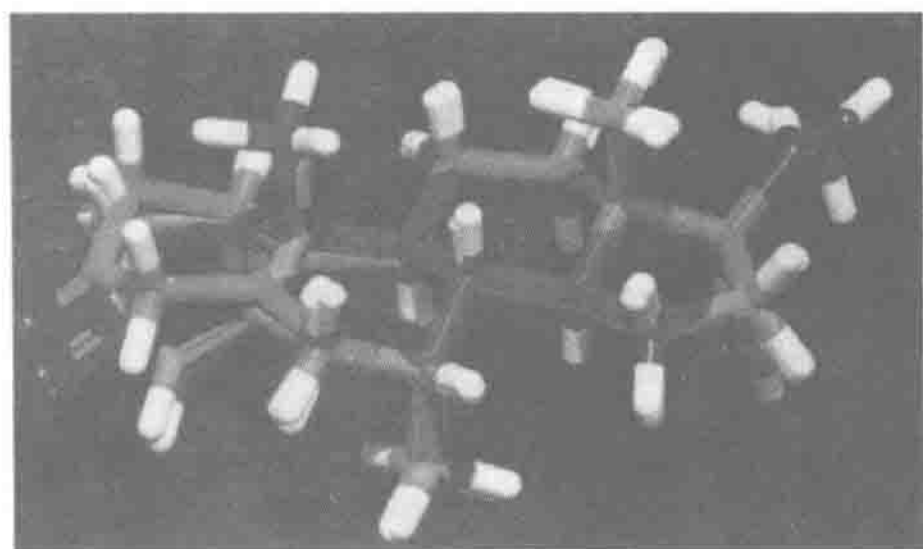
图 3 SERM 类化学结构式



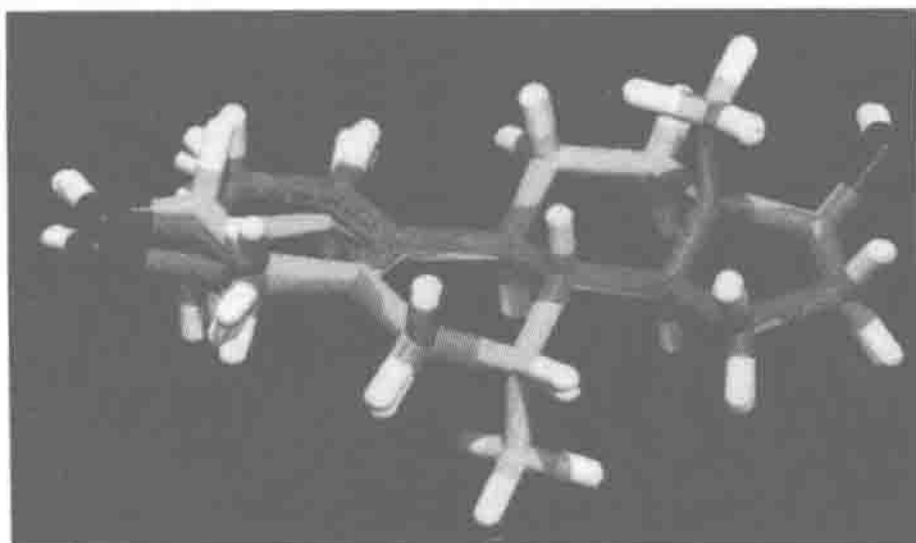
显示利维爱的空间结构图；



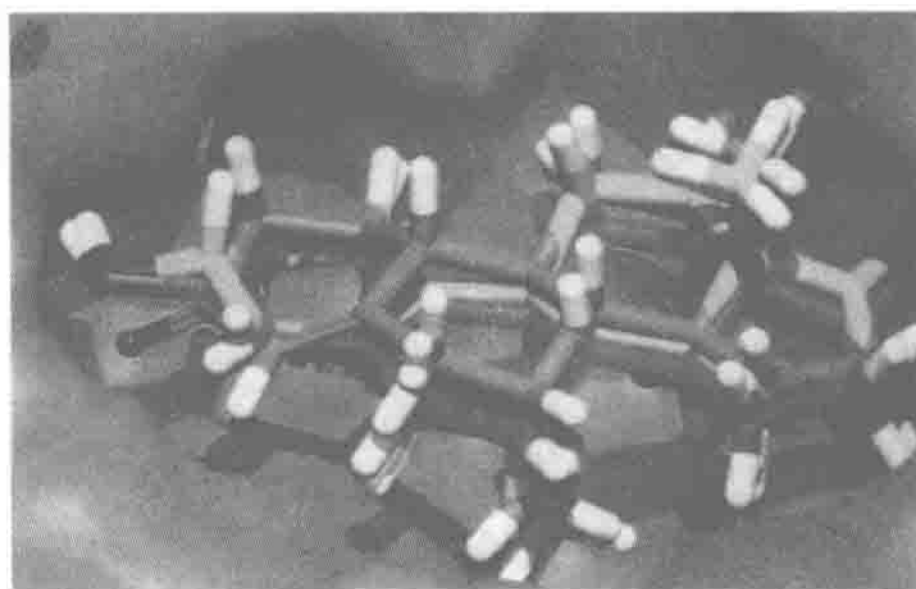
图为棒型模型，只显示了原子的位置和键。碳原子为绿色，氧原子为红色，氢原子为白色。



图为利维爱(绿色)以及 Δ^4 异构体代谢物(棕色)和孕激素结构(紫色)。



图为 3α 羟基代谢物 (黄色) 和 3β 羟基代谢物 (灰色), 蓝色的为雌激素。



显示了利维爱三个代谢产物与雌激素受体的结合位置。图中蓝色的囊状为雌激素受体。图中左侧向左上角方向的是 3α 羟基 3β 羟基代谢物的羟基，它在受体中的位置同雌二醇 (蓝色) 中氧的位置一样，表示这两种代谢物与雌激素受体结合。而 $\Delta 4$ 异构体中氧的位置与雌二醇不一样，说明该代谢物不与雌激素受体结合。