



華 聯 製 藥

WEINIAN
維尼安

中老年妇女保健用药

上海華聯製藥公司

SHANGHAI HUA LIAN PHARMACEUTICAL CORP

产品宣教资料

产品宣教资料

产品宣教资料

产品宣教资料

编写说明

中老年妇女保健药物——维尼安七十年代后期研制合成甾体激素药物。经十余年的临床使用,对治疗中老年妇女的更年期综合症,预防心血管系统疾病,骨质疏松等症的发生有显著疗效,是补充雌激素的首选良药。

为了让更多的患者及医务工作者,了解、熟悉中老年妇女的生理变化及维尼安药物的性质,使用方法,我们上海华联制药公司新药推广办公室,比较系统地编写了绝经前、后妇女体内雌激素的变化,以及由此产生的各种病症的资料,重点介绍了因雌激素缺乏,易导致骨质疏松症,心血管系统疾病高发与危险性。希望引起医务工作者及患者的重视。

本文叙述了使用雌三醇系列药物——维尼安不致癌的理论及临床依据,旨在消除患者对补充雌激素易致癌的恐惧。总结了十余年来维尼安药物在临床上使用的情况,治疗的结果。从已收集到的这些资料来看,充分说明维尼安是一种非常安全,有效,使用方便的药物,值得向广大医务工作者及患者推广,使用。

在编写过程中,如有错误或不妥之处,请各位专家,医务工作者提出,宝贵意见帮助改进。

上海华联制药公司
张继业 陈留村整理
一九九五年一月三日

前 言

随着社会经济和医疗事业的发展,人民生活水平的提高,人类的平均寿命已从过去的 50 岁左右延长至 80 岁。从妇女平均绝经年龄 50 岁算起,她们将近有三分之一左右的生命在绝经后这一漫长的时间度过,如何提高后三分之一生命的质量,对她们的疾病进行预防和治疗,越来越受到医学界的关注。如何使中老年妇女健康、愉快、幸福地安度晚年成为医学界研究的重要课题。

妇女在 50 岁左右绝经,(有的年轻妇女,因患有疾病,过早地切除了卵巢、子宫使卵巢功能衰退和消失),绝经后体内雌激素分泌量减少,这一缺乏引起植物神经的紊乱(11、12),使心血管系统的心肌、冠状动脉、颈动脉等正常功能受到影响,导致心血管系统发病率上升与未绝经的妇女相比上升了 2.7 倍(4—7),雌激素的缺乏同时使骨骼、皮肤、脂肪、泌尿道、肾脏与肝脏代谢受到影响,将近有二分之一的绝经妇女受到因骨折卧床引起死亡的威胁(1)。绝经后妇女雌激素水平下降,导致对雌激素敏感器官萎缩、性交发生困难、生殖系统感染、阴道炎尿路感染时常发生,精神抑郁、激动等症,不能控制(2、3)使她们在精神上痛苦极大,生活上带来很大的不方便,研究开发治疗绝经后妇女病的药物,成为医药界的当务之急。

众所周知,补充雌激素,能改善及治疗绝经妇女种种病

症。而运用雌、孕激素替代疗法。对绝经妇女更年期综合症治疗、预防心血管系统疾病、骨质疏松等已取得可喜的成就,但人们担心长期使用雌激素治疗会使子宫内膜增生,会增加子宫内膜癌发病率。现已证明合理使用雌孕激素治疗(8—10),可使子宫内膜癌及乳腺癌发病率大幅度下降,一种更安全、更可靠治疗绝经妇女病症的药物,已为广大医务工作者重视。

近年来,医药界在筛选安全、合理的雌激素、孕激素种类上做了大量的研究工作,临床研究表明维尼安(11、12)——雌三醇的衍生物,对治疗更年期综合症,改善绝经妇女血脂紊乱,减少冠心病的发生和死亡、预防骨质疏松、治疗生殖系统疾病等症,有非常明显的效果,尤其对子宫内膜刺激微弱。十年多的临床使用的结果显示,尚未发现致癌作用这一特点已受到广大学者、专家的认可。

配伍使用的孕激素中筛选出甲孕酮(39)(安宫黄体酮)因其对血脂代谢影响最小,也受到专家的好评。

现已认为维尼安与甲孕酮替代疗法,对绝经后妇女的多种疾病有明显的治疗作用,是一组有效,长效,可靠,安全、而且使用简便的首选药物。(45、46)。

编写说明

中老年妇女保健药物——维尼安七十年代后期研制合成甾体激素药物。经十余年的临床使用,对治疗中老年妇女的更年期综合症,预防心血管系统疾病,骨质疏松等症的发生有显著疗效,是补充雌激素的首选良药。

为了让更多的患者及医务工作者,了解、熟悉中老年妇女的生理变化及维尼安药物的性质,使用方法,我们上海华联制药公司新药推广办公室,比较系统地编写了绝经前、后妇女体内雌激素的变化,以及由此产生的各种病症的资料,重点介绍了因雌激素缺乏,易导致骨质疏松症,心血管系统疾病高发与危险性。希望引起医务工作者及患者的重视。

本文叙述了使用雌三醇系列药物——维尼安不致癌的理论及临床依据,旨在消除患者对补充雌激素易致癌的恐惧。总结了十余年来维尼安药物在临床上使用的情况,治疗的结果。从已收集到的这些资料来看,充分说明维尼安是一种非常安全,有效,使用方便的药物,值得向广大医务工作者及患者推广,使用。

在编写过程中,如有错误或不妥之处,请各位专家,医务工作者提出,宝贵意见帮助改进。

上海华联制药公司
张继业 陈留村整理
一九九五年一月三日

前 言

随着社会经济和医疗事业的发展,人民生活水平的提高,人类的平均寿命已从过去的 50 岁左右延长至 80 岁。从妇女平均绝经年龄 50 岁算起,她们将近有三分之一左右的生命在绝经后这一漫长的时间度过,如何提高后三分之一生命的质量,对她们的疾病进行预防和治疗,越来越受到医学界的关注。如何使中老年妇女健康、愉快、幸福地安度晚年成为医学界研究的重要课题。

妇女在 50 岁左右绝经,(有的年轻妇女,因患有疾病,过早地切除了卵巢、子宫使卵巢功能衰退和消失),绝经后体内雌激素分泌量减少,这一缺乏引起植物神经的紊乱(11、12),使心血管系统的心肌、冠状动脉、颈动脉等正常功能受到影响,导致心血管系统发病率上升与未绝经的妇女相比上升了 2.7 倍(4—7),雌激素的缺乏同时使骨骼、皮肤、脂肪、泌尿道、肾脏与肝脏代谢受到影响,将近有二分之一的绝经妇女受到因骨折卧床引起死亡的威胁(1)。绝经后妇女雌激素水平下降,导致对雌激素敏感器官萎缩、性交发生困难、生殖系统感染、阴道炎尿路感染时常发生,精神抑郁、激动等症,不能控制(2、3)使她们在精神上痛苦极大,生活上带来很大的不方便,研究开发治疗绝经后妇女病的药物,成为医药界的当务之急。

众所周知,补充雌激素,能改善及治疗绝经妇女种种病

症。而运用雌、孕激素替代疗法。对绝经妇女更年期综合症治疗、预防心血管系统疾病、骨质疏松等已取得可喜的成就,但人们担心长期使用雌激素治疗会使子宫内膜增生,会增加子宫内膜癌发病率。现已证明合理使用雌孕激素治疗(8—10),可使子宫内膜癌及乳腺癌发病率大幅度下降,一种更安全、更可靠治疗绝经妇女病症的药物,已为广大医务工作者重视。

近年来,医药界在筛选安全、合理的雌激素、孕激素种类上做了大量的研究工作,临床研究表明维尼安(11、12)——雌三醇的衍生物,对治疗更年期综合症,改善绝经妇女血脂紊乱,减少冠心病的发生和死亡、预防骨质疏松、治疗生殖系统疾病等症,有非常明显的效果,尤其对子宫内膜刺激微弱。十年多的临床使用的结果显示,尚未发现致癌作用这一特点已受到广大学者、专家的认可。

配伍使用的孕激素中筛选出甲孕酮(39)(安宫黄体酮)因其对血脂代谢影响最小,也受到专家的好评。

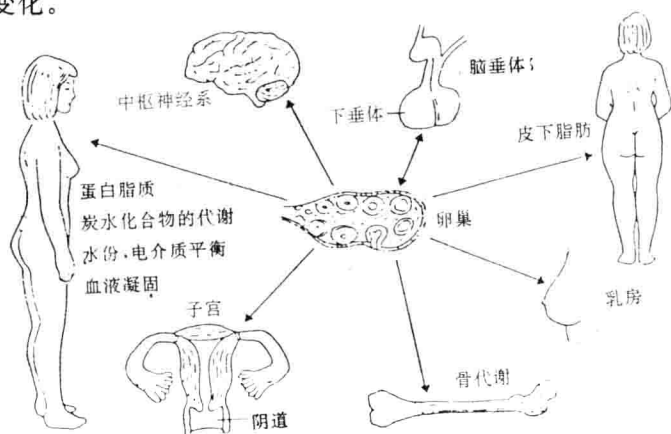
现已认为维尼安与甲孕酮替代疗法,对绝经后妇女的多种疾病有明显的治疗作用,是一组有效,长效,可靠,安全、而且使用简便的首选药物。(45、46)。

绝经前后妇女的生理变化(13)。

绝经妇女在二个方面表现很突出,一是卵巢功能衰退,体内雌激素水平下降所产生的影响,另一方面是机体老化的变化。二者常交织在一起。更年期的突出表现为神经血管功能不稳定的综合症群。

1. 雌激素的生理作用

妇女体内雌激素主要来源于卵巢。少量来源于肾上腺。从下图可以看出,卵巢参与妇女体内重要器官的代谢,直接影响到妇女的生理及神经系统,绝经后卵巢功能衰退会引起一系列变化。



1. 卵巢变化

绝经前后排卵逐渐减少,以至停止。卵巢体积逐渐缩小、变薄、卵巢萎缩变小变硬,最后重量仅为成熟期卵巢的 $\frac{1}{3} \sim \frac{1}{2}$,皮质内的卵泡,随着年龄的增长,而逐渐减少。初潮时,每个卵巢约有 20 万个不成熟的卵子,随着年龄的增长卵子逐渐减少,绝经期后消失,卵泡细胞能分泌性激素——主要是雌激

素、孕激素和少量的雄激素,对维持月经周期和保持女性特征至关重要,一旦卵巢随年龄增长逐渐萎缩,所分泌的上述激素也随之减少。

2. 促性腺激素的分泌

更年期卵巢分泌的性激素减少,负反馈作用降低。从而使垂体分泌的促性腺激素水平提高。在绝经初期,FSH 水平升高,LH 变动不明显。随着雌激素水平的进一步降低,反馈作用的周期性消失,FSH 及 LH 均升高。绝经后 3 年,FSH 升高约 14 倍,LH 升高约 3 倍,以后垂体的功能随着年龄老化而减退,促性腺激素,水平降至最高值 40~50%。

3. 性激素的变化

育龄妇女性激素的主要来源是卵巢,以雌二醇为主。卵泡期水平可达 550pmol/L。绝经前分泌的个体差异甚大,约 183~440mol/L,绝经后可降至 48mol/L 左右,在更年期卵巢功能逐渐下降,卵泡逐渐衰落萎缩,逐渐停止分泌雌激素,而卵巢的间质细胞,仍有一定的分泌雄激素的功能,这时体内出现低水平的雌二醇及雌酮,据认为是由血浆中的雄烯二酮及少量的雄烯二醇在腺外组织中转化为雌酮的结果。雌酮、雌二醇也可互相转化,转化的部位主要是脂肪、脑、皮肤等组织,因此绝经后妇女体内的雌激素以雌酮为主。

4. 下丘脑释放激素

绝经后 GnRH 的分泌升高与 LH 平行,说明下丘脑继续合成释放 GnRH。

总之,更年期群体统计大约在 45~52 岁之间,首先是卵巢功能的衰退,逐渐下降,虽能维持月经,但雌激素的分泌量减少,FSH 升高,LH 水平正常或略升高。FSH/LH 仍 <1 。至绝经后(定为绝经一年以上为绝经群体统计 52~53 岁之间)

卵巢雌激素的分泌渐趋停止,仍分泌雄激素,促性腺激素逐步升高, $FSH/LH > 1$,至老年期(60岁以上)雄激素稳定于低水平,促性腺激素亦略下降。

血清生成素

	黄体期	卵泡期	排卵期	绝经期
LH	3—40	5—30	75—100	30—200

血清促卵泡成熟素

	绝经前	绝经期	妊娠期	排卵期
FSH	4—30	40—250	极度减少	10—90

绝经前后,妇后绝经综合症临床表现^[14]

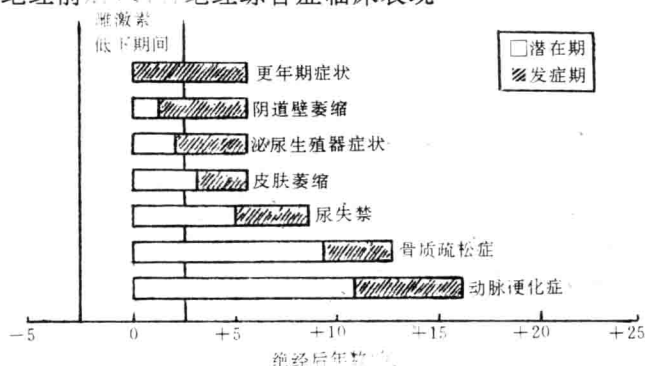


图1 老年女性发病状况

(1)潮热(2)出汗(3)头眩(4)蚁走感(5)疲劳(6)关节痛(7)失眠(8)忧郁(9)烦燥(10)神经过敏(11)阴道干燥(12)阴道萎缩(13)尿路感染(14)皮肤萎缩(15)尿失禁(16)冠心病(17)骨质疏松(18)心悸、早博、动脉硬化(19)肥胖

1. 绝经妇女综合症^[11,12]主要表现为潮热、多汗、容易疲

劳、情绪烦躁、神经过敏、易发生泌尿、生殖系统感染、生活无乐趣、精神无寄托、时常感到空虚,甚至会产生轻身等杂念。

进入更年期的妇女,将近有 75% 的人会产生一些不适症状,其中 5~10% 的人症状严重,影响到生活和工作,其主要表现为潮热、情绪不稳定等等。潮热出汗为血管舒缩功能不稳定的表现。潮热从胸前开始涌向头部,面部发红然后出汗,持续时间短者数秒,长者数分钟,轻者每日数次,重者一天十余次或者更多。由于雌激素的缺少,引起植物神经系统的紊乱情绪不稳定,时常发生激动易发脾气,吵架和好哭症状,这些症状自己不能控制,心情非常的苦恼。卵巢功能的衰退,雌激素的分泌量减少,使得外阴部萎缩,阴道干燥疼痛,外阴瘙痒等症时常发生,尿路缩短,粘膜变薄,括约肌松弛,常有尿频急或尿失禁,尿道口易产生红色肉阜,膀胱也因粘膜变薄使膀胱炎反复发作。

(2) 雌激素下降与血脂紊乱及冠心病发生率的关系^[15]

冠心病是人类主要死亡原因之一,尤其是妇女绝经后发病率和死亡率明显上升。这主要是雌激素的分泌量下降,引起血脂紊乱所致,使血液中胆固醇(TC)低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)甘油三脂(TG)上升,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)下降,TC、LDL-C 上升,HDL-C 下降,使低密度脂蛋白胆固醇进入血管后在血管壁沉淀,使得冠动脉变狭窄、变硬,冠心病(CHD)发病率增加。研究表明 TC、LDL-C 每上升 10% 则 CHD 增加 2%。

国外临床统计报道,Gorden 研究人员^[7]对 2873 例妇女连续 24 年的随访,发现 45—54 岁的妇女中,绝经后 CHD 发病率是绝经前的 2.7 倍。绝经前以心绞痛为主,无一例心肌梗塞,而绝经后心绞痛和心肌梗塞分别为 58%、30%。Farish^[17]

等研究表明 31 例月经规律妇女,因良性疾患切除子宫,双侧卵巢后连续观察 18 个月,发现 TC 和 LDL-C 显著上升,而 TG、HDL-C 均无显著变化。

102 例汉族妇女的血脂测定也发现绝经后的 TC、LDL-C 显著上升,HDL-C 显著下降,这与白人绝经妇女情况相似。说明绝经妇女血脂变化无种族差异。

人体一生的骨量随着年龄的增长发生变化。10—20 岁骨骼发育最快,到 35 岁左右,骨量的增加达到顶峰而后逐渐下降,这时体内控制骨钙和骨胶原吸收和合成的机制逐渐发生改变,进入骨内的钙和有机物质(胶原)不如从骨流向血液并经尿液排出的多,这样骨内所含钙的密度降低,骨质变稀,特别是松质骨的减少发生较早,骨的支撑力减弱,硬度下降。加上骨胶原减少,骨经不住甚至轻微的压力就会断裂,成骨细胞的减少,使得愈合也慢。在 45 岁左右下降的速度最快。

下图为脊椎骨骨的变化图^[18-20]

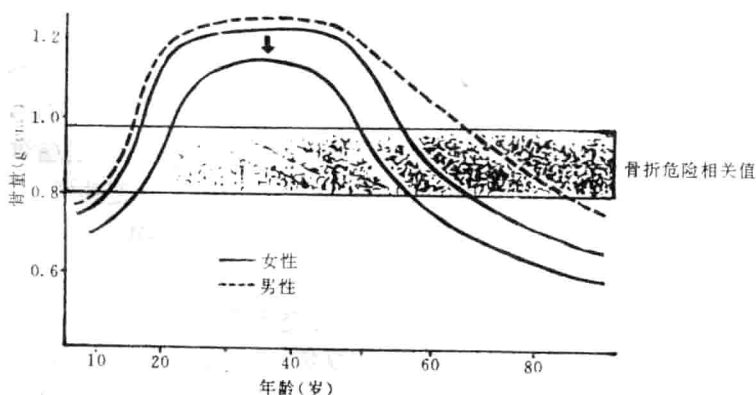


图 2 人一生腰椎骨量变化的概念图

B 值的低下,老年后,骨折的危险率增加

(3) 绝经妇女骨质变化

绝经妇女雌激素的缺乏,使骨骼对甲状旁腺素更敏感,使骨吸收加快而骨形成减少,二者的作用,加速了骨钙的丢失,造成的骨质疏松,临床上表现为全身尤其是背部骨骼及膝关节疼痛易骨折。

据美国临床统计表明^[22],白人约有 $\frac{1}{3} \sim \frac{1}{2}$ 的绝经妇女受到骨折的威胁。50岁左右发生脊椎骨折的危险率是25%,到75岁则为50%。最常见是严重髌骨骨折,每年约12万老年妇女发生髌骨骨折,约15—17%的患者在3个月内死于骨折后并发症。美国每年用于的医疗费为 6×10^9 美元。新加坡的统计表明^[14],绝经10年者50%患骨质疏松症,10年后增加到70%,北京对部分妇女检查发现绝经一年的骨密度下降9.16—16.21%。50岁左右妇女的骨质疏松发生率为40%。

1984年美国调查的130万因骨质疏松症而骨折的病人中椎骨的53万8千人,髌骨的22万7千人,前臂17万2千人,其余的共36万3千人。妇女30—35岁^[22]骨质密度达到高峰,40岁以后,骨质开始溶解平均每年以10%的速度溶解,皮质骨每年净脱矿物质0.13%—0.5%。绝经妇女每年丢失2%—3%皮质骨5%—8%髓质骨(小梁骨,绝经后3—6年骨丢失加快,65岁以后丢失减慢。绝经后15—20年约有50%的髓质骨和30皮质骨丢失。

通过测量,骨矿含量可以看出,未绝经妇女为 $0.752 \pm 0.021\text{g/cm}^2$,绝经1—6年为 $0.671 \pm 0.021\text{g/cm}^2$,绝经7—12年为 $0.621 \pm 0.017\text{g/cm}^2$,绝经13—20年为 $0.585 \pm 0.020\text{g/cm}^2$,绝经后前6年每年下降2.6%,以后逐渐减慢。

临床研究还表明,骨质疏松与非外伤性死亡有一定的联

系,特别是中风,表现为桡骨骨密度低于同年龄 1sd,其中风的危险性比高于 1sd 的人高 3 倍^[22]

(4) 绝经后性器官变化^[13]。

随着雌激素的丧失,使生殖道系统发生显著的变化:阴唇不丰满,阴毛减少,阴道黏膜变薄、变脆、干燥,性交发生困难。雌激素的减少使得妇女阴道口和阴道穹窿变小和狭窄。同时膀胱膨出,直肠膨出和尿道的萎缩,这些变化使得性功能衰退,尿道瘙痒,感染反复发作,尿失禁等时常发生。

雌激素的补充治疗法^[24-26]

上述绝经妇女的种种病症,都是由雌激素缺乏引起的。国外医学工作者早在 60 年代左右,想通过补充雌激素的方法来治疗或改善由绝经引起的种种病症,通过临床应用补充雌激素对绝经期综合症治疗,预防骨质疏松、冠心病等取得了较好的效果。

几年后的流行病学调查结果,却发现了经补充雌酮、雌二醇激素治疗的妇女,子宫内膜癌的发病率较未用雌酮、雌二醇激素治疗的妇女高出 5 倍左右^[27-29]。这一情况引起了医学界极大的重视,通过大量的动物实验发现,引起子宫内膜癌,上升的主要原因有二个方面:(1)体内雌激素过多剩余,极易诱发子宫内膜癌,雌二醇在体内经氧化酶的作用生成雌酮。(2)子宫内膜在雌激素的长期作用下,内膜增厚,当达到一定的厚度后,不能转变成为分泌期时会引起病变,生成子宫内膜癌。

70 年代时期,大量的研究发现,孕激素具有拮抗雌激素的作用。利用孕激素抑制间质中酸性粘蛋白多糖的合成,使得子宫增生的内膜转化成分泌期进而脱落,出血排出体外,起到保护子宫内膜的作用,阻止了癌变的发生,降低了子宫内膜癌

的发病率,从而产生了雌孕激素的替代疗法^[8-10,24]。

由于孕激素能抵消一部分雌激素对血脂的改善,选用拮抗作用小的甲孕酮(MAP)。

雌、孕激素替代疗法

雌、孕激素改善血脂机理为^[30]

[1] 促进肝脏对 LDL 的摄取(2)改变 LDL 的成份(3)抑制肝脂肪酶对 HDL 的分解代谢,增加 HDL₂-C(4)增加 APO 的合成(5)抑制血小板在血管壁的粘附,改变动脉管壁上的沉积。由于雌激素的替补疗法有上述作用,国外常用小剂量的雌激素治疗,炔雌醇(EE2)联结雌激素(Conjugated equine estrogen CEE)和天然雌激素。(17- β E2),都有提高 HDL-C 和降低 LDL-C 的作用。而以 CEE 的应用最多^[8-10]。经 1 年的 CEE 治疗,每日口服 0.625mg、1.25mg 者,分别为 59 例、43 例,5 例服安慰剂。发现服用 1.25mg 组的 HDL-C、HDL-C/LDL-C 显著上升,LDL-C、TC/HDL-C 显著下降,($P<0.05$)TC 和 TG 变化不大($P>0.05$),而服用 0.625mg 组的血脂变化无统计学意义($P>0.05$)。

[2] 雌孕激素替代疗法对冠心病的治疗作用

Sullivan 等^[31-33]研究的分析报道 2268 例,55 岁以上妇女行冠状动脉造影后,10 年随访结果,446 例无血管狭窄的妇女中 339 例无 ERT 史和 69 例,接受 ERT 者的存活率分别 91%、98%,644 例血管狭窄 5-69%程度的妇女中,545 例无 ERT 史和 99 例接受 ERT 的存活率分别为 85%、96%。1178 例血管阻塞 70%的妇女中 1108 例无 ERT 史和 70 例接受 ERT 的存活率分别为 67%、97%。8881 例通信随访,死亡 1447 例接受 ERT 治疗死亡率下降 20%,连续采用 ERT 补充疗法者 15 年以上者下降 40%。死亡于 CHD 的危险度

(RR)为 0.4—0.7,死于脑血管病的 RR 为 0.4~0.9。

以上数据充分地说明接受 ERT 治疗可以减少 CHD 的发病率及死亡率。

[3] 雌激素对预防骨质丢失的作用^[34-36]

表 1 未绝经与绝经组 ALP 等比较($\bar{x} \pm SI$)

组别	例数	ALP (IU/L)	BGP ($\mu\text{g/L}$)	Ca/Cr (mg/mg)	Hpr/Cr ($\mu\text{g/mg}$)
未绝经	11	68.18 $\pm$ 4.69	4.88 $\pm$ 0.23	0.03 $\pm$ 0.003	4.92 $\pm$ 0.82
绝经(年)					
1~6	44	82.70 $\pm$ 8.26	5.97 $\pm$ 0.60	0.04 $\pm$ 0.005	6.65 $\pm$ 0.96
7~12	39	85.23 $\pm$ 6.59	5.73 $\pm$ 0.75	0.04 $\pm$ 0.004	6.56 $\pm$ 0.59
13~20	26	83.32 $\pm$ 8.09	5.65 $\pm$ 0.88	0.04 $\pm$ 0.008	6.39 $\pm$ 1.41

表 2 不同雌激素治疗后 ALP、BGP、Ca/Cr、Hpr/Cr 和 BMC 变化

组 别	例数	ALP/(IU/L)	BGP ($\mu\text{g/L}$)	Ca/Cr (mg/mg)
对照				
治疗前	14	83.86 $\pm$ 4.36	5.43 $\pm$ 0.28	0.04 $\pm$ 0.006
治疗后	14	83.21 $\pm$ 5.88	5.54 $\pm$ 0.36	0.04 $\pm$ 0.005
尼尔雌醇				
治疗前	20	82.22 $\pm$ 3.41	5.23 $\pm$ 0.25	0.05 $\pm$ 0.004
治疗后	20	71.75 $\pm$ 3.06	4.42 $\pm$ 0.54	0.03 $\pm$ 0.004**
己烯雌酚				
治疗前	10	80.00 $\pm$ 7.51	5.93 $\pm$ 0.45	0.04 $\pm$ 0.005
治疗后	10	69.60 $\pm$ 5.00	5.00 $\pm$ 0.46	0.03 $\pm$ 0.003***
泰舒滴丸				
治疗前	6	82.00 $\pm$ 4.76	4.83 $\pm$ 0.44	0.05 $\pm$ 0.007
治疗后	6	71.60 $\pm$ 7.61	4.47 $\pm$ 0.49	0.03 $\pm$ 0.002*

组 别	例数	Hpr/Cr ($\mu\text{g/mg}$)	BMC (g/cm ²)
对照			
治疗前	14	6.85 $\pm$ 0.39	0.640 $\pm$ 0.027
治疗后	14	6.59 $\pm$ 0.23	0.638 $\pm$ 0.030
尼尔雌醇			
治疗前	20	6.62 $\pm$ 0.48	0.636 $\pm$ 0.026
治疗后	20	4.92 $\pm$ 0.37**	0.637 $\pm$ 0.024
己烯雌酚			
治疗前	10	6.39 $\pm$ 0.49	0.635 $\pm$ 0.036
治疗后	10	4.08 $\pm$ 0.59**	0.636 $\pm$ 0.035
泰舒滴丸			
治疗前	6	5.61 $\pm$ 0.71	0.636 $\pm$ 0.040
治疗后	6	3.99 $\pm$ 0.59	0.636 $\pm$ 0.033

注:与治疗前比较^P<0.05,^P<0.01,***<0.001

从表 1 中可以看出绝经后 $\text{Alp}(\text{IU/L})$ $\text{BGP}(\text{ug/L})$ $\text{Ca/Cr}(\text{mg/mg})$ $\text{Hpr/Cr}(\text{ug/mg})$ 明显地上升。

从表 2 中, 可以看出各种雌激素对 ALP 、 BGP 、 Ca/Cr 、 Hpr/Cr 和 BMC 均有作用, 治疗 3 个月后, 碱性磷酸酶等均有明显下降, 说明骨吸收受抑制, 骨量得到保存。

[4] 孕激素对骨质疏松的预防作用

用安宫黄体酮对犬的实验中可以看出, 犬骨缝宽度和骨小梁表面类骨质百分比增加, 成骨细胞和破骨细胞可增加 30%, 新骨的激活灶增多^[13]。说明孕激素积极参与骨的重建立, 可以促进骨的形成。

80 年代以来, 对雌酮、雌二醇的代谢物, 雌三醇进行了大量的研究工作发现, 补充雌三醇后, 尿中雌酮或雌二醇含量均未增加, 雌三醇可与雌酮、雌二醇竞争性地与体内雌激素受体结合, 并可将来雌二醇从子宫内膜受体蛋白复合体中置换出来, 雌三醇与受体蛋白复合体结合时间较短, 具有抗雌酮、雌二醇的特性对子宫内膜具有保护作用^[38-40]。动物实验表明, 雌三醇对大鼠诱发性乳腺癌和膀胱癌抗癌作用最明显, 雌三醇对子宫颈、阴道和外阴等受体的作用最强, 但不引起子宫内膜增生。雌三醇能降低血液中的促性腺激素含量, 并且与 FSH 发生反馈联系, 根据雌三醇的这一作用故可治疗更年期综合症。

雌三醇有如此功效, 使广大学者、研究人员为之振奋。并因此为了研制使用方便、疗效长的雌三醇衍生物他们进行了大量的筛选工作, 最终发现 17 位引进乙炔基, 3 位引入环戊醚的雌三醇药物——维尼安, 它对更年期综合症治疗, 对预防