

中國婦女衛生保健成果展示會

# 論文匯編



中華人民共和國衛生部  
全國婦女聯合會  
中華醫學會  
上海華聯制藥有限公司

# 前 言

妇幼卫生工作是我国卫生事业三大支柱之一。近 10 多年来,我国妇女保健工作进展很迅速,除加强了妇幼卫生工作机构和提高了保健专业队伍的水平外,围绕计划生育措施落实:妇女病的防治、积极开展青春期、女工劳动和更年期的保健工作。为了加强妇女保健工作,提高妇女身心健康,药品是防病治病保健工作必不可缺的一个手段。同时,药品的疗效、质量的优劣、品种的齐全、数量的多少、管理得当、应用合理,对保障妇女健康是很重要的。为此卫生部、中华医学会、全国妇女联合会借第 4 届世界妇女大会的东风举办了这次“中国妇女卫生保健成果展示暨学术研讨会”。

本次大会共收到论文 488 篇,经有关专家评审。选出了 27 篇全文作为大会交流,108 篇摘要作为小会交流,156 篇列题目作为信息交流。主要内容刊载了治疗更年期综合症药物——维尼安;抗早孕药物——息隐(米非司酮);卡孕栓(卡前列甲酯);促宫颈成熟药物——蒂洛安等;抗妇女生殖道细菌、霉菌、原虫等药物:斯皮仁诺(伊曲康唑)、达克宁栓、丽珠快服净(替硝唑)等;其它药物如减少药物流产后阴道出血药物:安坤宁血颗粒剂等中药及波姆光理疗等。

此次会议论文征稿得到了全国各个阶层的科研、医疗、生产企业的各级工作者踊跃投稿;来稿经协和医院、北京妇产医院等有关计划生育专家审稿;单爱莲、宁田海副编审等整理成册,在此一并致谢!

编 者

1995 年 9 月 12 日

## 一、大会发言

1. 妇女用新药在我国的研究进展 ..... 赵秀文(1)
2. 新药临床研究的要点和意义 ..... 乌毓明(2)
3. 绝经后妇女口服尼尔雌醇(Nylestriol)的前瞻性研究 ..... 程国钧等(4)
4. 绝经后激素替代疗法的重要性和药物选择——雌激素与妇女健康的关系 ..... 陈留村等(9)
5. 激素补充疗法提高绝经后生命质量 ..... 林守清(14)
6. 雌激素与骨质疏松 ..... 金毓翠等(18)
7. 念珠菌性外阴阴道炎 ..... 李 莪等(22)
8. 维尼安(Nylestriol)的临床合理应用 ..... 陆湘云(26)
9. 维尼安(Nylestriol)用于绝经后取器的探讨 ..... 范慧民等(28)
10. 绝经后妇女维尼安(Nylestriol)替代治疗的远期随访 ..... 张俊慧等(34)
11. 伊曲康唑一日疗法治疗真菌性外阴、阴道炎的多中心临床观察 ..... 李 莪等(37)
12. 米非司酮(Mifepristone)与双炔失碳酯应用于紧急事后避孕 ..... 韩学军等(43)
13. 性发育异常的进展 ..... 葛秦生(49)
14. 药物终止10~16周妊娠的多中心筛选研究 ..... 范慧民等(53)
15. 米非司酮(Mifepristone)治疗子宫内膜异位症和子宫肌瘤 ..... 杨幼林等(62)
16. 小剂量孕激素拮抗米非司酮(Mifepristone)治疗子宫肌瘤的临床研究 ..... 李克敏等(66)
17. 经阴道超声及彩色多普勒监测药物流产及临床意义 ..... 陈欣林等(69)
18. 卡前列甲酯栓用于晚期妊娠促宫颈成熟的临床试验总结 ..... 翁梨驹等(72)
19. 蒂洛安(DHA-S)在晚期妊娠引产中应用方法及时机的探讨 ..... 陈韻仙等(77)
20. 尼尔雌醇(Nylestriol)防治绝经后骨质疏松症和血脂紊乱的研究进展 ..... 王志清等(82)
21. 卡孕栓预防产后出血的临床研究 ..... 王德智(85)
22. 卡孕栓预防产后出血的临床研究(附230例临床病例分析) ..... 王德智等(88)
23. 计划生育服务网络应用BPM红外光疗仪治疗宫颈炎的疗效 ..... 黄振球等(92)
24. 米非司酮(Mifepristone)、丙酸睾丸酮分别配伍卡孕栓及米索前列醇终止10~16周妊娠的随机对比研究 ..... 李 坚等(98)
25. 丽珠快服净(替硝唑片)治疗阴道滴虫三期多中心临床研究试验 ..... 吴照瑞等(102)
26. “治糜灵栓”临床及实验研究 ..... 李光荣等(112)
27. 海波瑞纳治疗更年期综合症临床疗效观察 ..... 曹继孙等(115)

## 二、论文摘要

1. 维尼安(Nylestriol)治疗更年期综合征临床观察 ..... 姜惠中等(118)
2. 维尼安(Nylestriol)在绝经后妇女取节育环困难者中的应用研究 ..... 阳光珍(118)
3. 维尼安(Nylestriol)对妇女骨质疏松的预防研究 ..... 田冬珍(119)
4. 维尼安(Nylestriol)配合抗菌素治疗老年性阴道炎43例临床观察 ..... 周双庆(119)
5. 尼尔雌醇(Nylestriol)治疗绝经后妇女冠心病的临床疗效观察 ..... 李书娴等(120)
6. 维尼安(Nylestriol)预防皮下埋置术后月经紊乱的探讨 ..... 孟 凡等(120)

7. 维尼安(Nylestriol)治疗绝经后妇女高脂血症 29 例报告 ..... 关中宪等(121)
8. 维尼安(Nylestriol)对兔的抗着床作用及对子宫胞液雌二醇和孕酮受体的影响  
..... 解 文等(121)
9. 卡孕栓小剂量宫颈口放药促进产程 ..... 张梅英(122)
10. 卡孕栓在临床上的应用(附 2181 例分析) ..... 武 军等(122)
11. 卡孕栓用于各妊期引产效果观察 ..... 高丽珍(122)
12. 卡孕栓在产科止血应用体会 ..... 蔺丽英等(123)
13. 卡孕栓用于剖宫产预防产后出血初探 ..... 刘毓敏等(123)
14. 卡孕栓(PG<sub>05</sub>)干预产后出血的临床研究 ..... 周 艳等(124)
15. 卡孕栓预防产后出血的临床观察 ..... 周 辉(124)
16. 应用卡孕栓防治产后大出血的临床用药观察 ..... 关蕴秀(124)
17. 卡孕栓在妇产科临床的应用 ..... 苏亚一等(125)
18. 米索及卡孕栓对子宫颈扩张作用的探讨 ..... 张 卉等(125)
19. 卡孕栓在产科领域中的优势 ..... 项赛娟(125)
20. 卡孕栓在防治产后出血中的应用(附 241 例报告) ..... 王以萍等(126)
21. 蒂洛安对孕期延长引产效果的探讨 ..... 罗月娥(126)
22. 蒂洛安在利凡诺中期妊娠引产中的作用 ..... 郝 岑(127)
23. 中期妊娠引产增效剂——蒂洛安 ..... 丁慧娟(128)
24. 蒂洛安用于足月妊娠催产的临床观察 ..... 钟 梅等(128)
25. 蒂洛安栓剂诱导分娩的疗效观察 ..... 韩志安等(129)
26. 蒂洛安与催产素促宫颈成熟临床对比研究 ..... 赵忠楨等(129)
27. 蒂洛安促宫颈成熟 62 例临床观察 ..... 刘香环等(129)
28. 硫酸普拉酮纳促宫颈成熟 100 例临床分析 ..... 周伟萍(130)
29. 硫酸普拉酮纳在计划分娩中的应用 ..... 李林香(130)
30. 息隐(Mifepristone)合并米索前列醇中止 11~16 周妊娠疗效观察 .....  
..... 沈 浣等(130)
31. 息隐(Mifepristone)不同剂量配伍米索前列醇终止早孕的临床研究 .....  
..... 李 红等(131)
32. 国产息隐(Mifepristone)和法国米非司酮对子宫孕酮受体亲和力比较 .....  
..... 王苏静等(131)
33. 息隐(Mifepristone)配伍米索前列醇治疗稽留产的临床研究 ..... 胡茂兰等(132)
34. 息隐(Mifepristone)配伍米索前列醇终止早孕 4598 例的临床观察 .....  
..... 卢 瑛等(132)
35. 产复康在减轻息隐(Mifepristone)流产后阴道出血的疗效观察 ..... 郑名超(132)
36. 药流安治疗药物流产后阴道不规则性出血的临床研究 ..... 王志春等(133)
37. 息隐(Mifepristone)配伍米索前列醇中止失败 44 例续用卡孕栓引产成功的报告  
..... 王淑敏等(134)
38. 息隐(Mifepristone)配伍米索前列醇终止早孕 470 例临床分析 ..... 陈玉兰等(135)
39. 息隐(Mifepristone)合并米索前列醇终止早孕 960 例临床分析 ..... 王世颖(135)

40. 息隐(Mifepristone)合并丙酸睾酮配伍米索前列醇抗早孕的研究 ..... 文娜女原(136)
41. 息隐(Mifepristone)配伍卡孕栓终止高危早孕的临床观察 ..... 王伟等(136)
42. 息隐(Mifepristone)配伍米索前列醇终止早孕 600 例临床观察 ..... 孙晓兰等(137)
43. 卡孕栓与息隐(Mifepristone)或宫颈扩张棒配伍用于中期引产的比较 ..... 左文莉等(137)
44. 息隐(Mifepristone)药物流产 140 例临床观察及分析 ..... 李晶等(138)
45. 抗早孕剂量含珠停(Mifepristone)对血清免疫指标及肝功等作用的研究 ..... 林宁等(138)
46. 高原地区应用息隐(Mifepristone)终止早孕临床观察 ..... 珍曲等(139)
47. 息隐(Mifepristone)配伍米索前列醇终止早孕的临床应用 ..... 孟凡珍等(139)
48. 息隐(Mifepristone)和米索前列醇抗早孕 1000 例 ..... 孙新华(140)
49. 米非司醇(Mifepristone)配伍米索前列醇终止早孕不同用法的临床观察 ..... 常素雯(140)
50. 息隐(Mifepristone)用于事后避孕 30 例临床分析 ..... 辛平(141)
51. 息隐(Mifepristone)合并米索前列醇房事后避孕临床多中心研究 ..... 吴学浙等(141)
52. 息隐(Mifepristone)用于事后避孕 ..... 黄美芳等(142)
53. 息隐(Mifepristone)合并丙酸睾酮配伍米索前列醇终止中期妊娠的研究 ..... 宋文耀等(142)
54. 息隐(Mifepristone)配伍米索前列醇终止早孕对不同大小妊娠囊的疗效观察 ..... 侯少林等(142)
55. 息隐(Mifepristone)配伍米索前列醇终止早中期妊娠 50 例临床分析 ..... 徐乃亮等(143)
56. 息隐(Mifepristone)配伍米索前列醇终止中期妊娠的探讨 ..... 郝桂莲(143)
57. 米索前列醇用于晚期妊娠促宫颈成熟和引产 ..... 成黛丽等(144)
58. 米索前列醇扩张早孕子宫颈效果观察 ..... 潘丽英(144)
59. 甲蓉片治疗更年期综合的研究 ..... 第四军医大学妇产科教研室(145)
60. 黄体酮治疗药物流产后阴道出血 49 例疗效观察 ..... 邢玲佑等(145)
61. 自然流产绒毛组织的分子生物学和免疫组化研究 ..... 张运哲等(146)
62. 国产黄体生成素释放激素-A 治疗子宫内膜异位症的临床研究 ..... 杨帆等(147)
63. 三苯氧胺诱发绝经后子宫内膜息肉一例 ..... 杜经英(147)
64. 胎儿先天性肾畸形一例 ..... 周淑梅等(148)
65. 三苯氧胺治疗子宫肌瘤 43 例临床观察 ..... 栗厚仪等(148)
66. 孕妇记忆力变化调查 ..... 关铮等(148)
67. 药物流产所致子宫出血原因探讨和防治 ..... 俞炳阳(149)
68. 彩色多普勒超声对药物流产妇女子宫血流量检测的临床意义 ..... 丁晓蓉等(149)
69. 波姆光治疗宫颈糜烂 290 例 ..... 宋艳等(149)
70. 伊曲康唑一日疗法夫妻同服治疗念珠菌性外阴、阴道炎 98 例疗效观察 ..... 晁岱薇(150)

71. 妇科疾病发生情况与五种因素的关系 ..... 刘玉洁等(151)
72. 用人绝经期尿促性腺激素治疗无排卵性不孕症 110 例分析 ..... 邵敬於等(151)
73. 替硝唑治疗滴虫性阴道炎的临床分析 ..... 周小环(151)
74. 达可宁栓剂在碱性环境下治疗霉菌性阴道炎的疗效观察 ..... 李书娴(152)
75. 口服小剂量丹那唑对减少药物性流产阴道出血的临床观察 ..... 兰秀玲(152)
76. 血康口服液在息隐、卡孕栓终止早孕中的临床应用 ..... 李春娇(153)
77. 安坤宁血颗粒防治米非司酮所致流产后异常出血的初步研究 ..... 冯学中(153)
78. 生化汤加减治疗药流不全临床观察 ..... 李克湘等(155)
79. 安坤冲剂治疗息隐(Mifepristone)流产后阴道出血的机理探讨(附 89 例临床观察)  
..... 王三虎等(155)
80. 药流术后阴道出血原因分析及治疗 ..... 陈雪红等(155)
81. 宫腔镜在计划生育工作中的应用价值 ..... 张春风(156)
82. 国产替硝唑治疗阴道滴虫病 50 例临床观察 ..... 胡玉泉等(156)
83. 国产替硝唑治疗阴道滴虫病有效性及安全性的临床观察 ..... 郝桂莲(157)
84. B 超引导下经腹 5-FU 局部注射治疗输卵管妊娠 12 例报告 ..... 叶新民等(157)
85. 氨甲蝶呤(MTX)提高药物流产率的临床研究 ..... 薛秀珍等(157)
86. 伊曲康唑治疗霉菌性阴道炎临床疗效观察—377 例分析 ..... 王友芳(158)
87. 伊曲康唑一日疗法治疗真菌性外阴阴道炎临床研究 ..... 焦鲁霞等(160)
88. 伊曲康唑治疗霉菌性阴道炎 105 例观察 ..... 闵和近(160)
89. 伊曲康唑治疗霉菌性阴道炎 50 例观察 ..... 陈家运(161)
90. 伊曲康唑治疗念珠菌性阴道炎 50 例观察 ..... 黎志刚(161)
91. 伊曲康唑治疗霉菌性阴道炎 100 例观察 ..... 李静贞(162)
92. 伊曲康唑治疗霉菌性阴道炎 44 例观察 ..... 邵真琦等(162)
93. 伊曲康唑治疗阴道念珠菌 30 例临床观察 ..... 郭 邑等(163)
94. 伊曲康唑治疗霉菌性阴道炎 250 例临床观察 ..... 上海医科大学妇产科医院(163)
95. 伊曲康唑治疗阴道念珠菌病的临床观察 ..... 林秋华等(164)
96. 达克宁栓治疗霉菌性阴道炎的疗效观察 ..... 张锦平(164)
97. 达克宁栓治疗霉菌性阴道炎 57 例疗效观察 ..... 向定珠(165)
98. 达克宁栓治疗霉菌性阴道炎 150 例疗效观察 ..... 贾爱英(165)
99. 卡前列甲酯栓合并丙酸睾酮终止早孕 ..... 樊明祯等(166)
100. 尼尔雌醇(Nylestriol)治疗更年期综合征临床观察 ..... 樊明祯等(166)
101. 中医治疗药物流产后阴道不规则出血 50 例 ..... 龚娟娟(166)
102. 丽珠快服净(替硝唑片)治疗阴道滴虫的临床研究 ..... 刘 莹(167)
103. 丽珠快服净(替硝唑片)治疗阴道滴虫—50 例临床疗效观察 ..... 何 平等(167)
104. 丽珠快服净(替硝唑片)抗原虫、抗厌氧菌的研究 ..... 林 芬(167)
105. 中药治疗妇女更年期综合症 ..... 张 香(168)
106. 中药防治息隐(Mifepristone)药物流产后出血的研究 ..... 宋岩峰(168)
107. 妇女绝经后雌激素的补充 ..... 赵 萍(168)
108. 雌激素对骨质的影响 ..... 乔根梅(169)

# 一、大会报告

## 1. 妇女用新药在我国的研究进展

卫生部药品审评办公室,北京(100050) 赵秀文

卫生部根据《中华人民共和国药品管理法》第二十一条、第二十二条关于新药临床、生产“必须经国务院卫生行政部门批准”的规定,制定了《新药审批办法》。此《办法》随前《管理法》均于1985年7月1日起开始执行,至今已有10年。其间已经由卫生部批准生产、临床的妇女用药中、西药新药已有30余个,涉及避孕药、终止妊娠药、妇产科治疗药等。

众所周知,我国是一人口多的国家,育龄妇女自然亦不少。为使国富民强,计划生育就成了我国的基本国策。卫生行政主管部门在审批避孕药等这类新药时,掌握的要点是有益于妇女和下一代健康的新药要帮和促,不利于她(他)们安全有效的新药,会在开发过程中的不同阶段予以淘汰。现已批的避孕药有杀精子药壬苯醇醚避孕栓、胶冻、膜和片的不同剂型;一月一次的复方庚酸炔诺酮注射液;还有可五年一更换的试产新药左旋炔诺孕酮硅胶棒埋植剂,其中有6根型和2根型。这些新的避孕药,可根据育龄妇女的自身情况,选择应用,其效果可靠、安全。

妇女妊娠后,由于各种不同的原因,没有条件接受这个妊娠事实时,可做流产,终止妊娠。我国于1991、1992年先后批产了卡前列甲酯栓,其主要用于抗早孕,为了提高流产率,常与丙酸睾酮等药物合并使用;米非司酮片(息隐)是一终止不足49天的妊娠药,临床上将前列腺素药物序贯合并使用,提高全流产率达95%以上。用于中期引产的新药,其要求比终止早孕新药更为严格,对妇女的安全考虑很慎重。现已批产过的天花粉针剂,其作用机制主要是对胎盘绒毛的形态和功能产生严重损伤而萎缩流产,另外其还有过敏性。为此,在目前尚无较理想的中期引产新药的条件下,希望孕妇想终止妊娠时应尽早做出决断,以确保自身的安全。

妇女生殖道的细菌、霉菌、原虫等的感染发生率,在某些地区受社会 and 卫生条件的影响,有上升的趋势。现已批上市的有替硝唑、甲硝唑制剂、复方甲硝唑栓、双唑泰制剂、黄腾素栓和洁尔阴洗剂、达克宁栓、伊曲康唑(斯波仁诺)等,这类疾病的重点,应以预防为主为妥。

另外,为减轻妇女分娩时的一些痛苦,还批产了用于晚期妊娠的促进子宫颈成熟药注射用硫酸普拉睾酮钠。又为了缓解妇女更年期综合症或调节妇女血清中雌激素水平,批产了雌二醇控释贴片(更乐)等。

从上述的简单概况可见,10年来我国医药界的科技人员尽快吸收国外经验,结合国内实际开发了各类妇女用新药,取得了不小的成绩。相信今后在不断总结经验的基础上,开拓剂型好、安全、有效和不良反应小的优质新药,为国内、外妇女的健康作出新贡献。

## 2. 新药临床研究的要点和意义

北京协和医院 北京(100730) 乌毓明

药品是一种特殊商品,药品的质量好坏、疗效高低、药物不良反应作用大小直接关系到人民的身体健康和生命安全。当前我国新药的研究和开发事业非常活跃,为使我国的新药临床研究工作逐步达到国际规范化的要求,促进我国医药事业的发展,卫生部药政管理局组织有关临床和药理专家们根据国内实践、参考国际经验汇编了“新药(西药或中药)临床前和临床研究指导原则”(简称原则),供新药研究、临床、审评、生产及检验单位参阅。旨在帮助和指导新药研究单位注意应用科学试验方法进行新药临床前和临床研究工作,以期得到可靠的研究结果,研制出安全有效的新药。

现就与临床医师有关的妇产科和生育调节药物临床研究的要点和意义,加以说明供参考。

### 1 新药的分类:共分五类。

第一类:我国创制的原料药及其制剂,也即国外没有的或仅有文献报道尚未批准生产的药品,如卡前列甲酯栓。

第二类:国外已批准生产,但未列入一个国家药典的原料药及其制剂。即仿制国外的药品,如米非司酮。

第三类:西药或中西药复方制剂。已批准的二种或多种药品组合在一起的一种制剂称为复方制剂。原则上应研究两种有协同或互补作用的药物,如复方短效避孕药。

第四类:天然药物中已知有效单体用合成或半合成方法制取者;或国外已批准生产,并已列入一国药典的原料药及其制剂;或改变剂型或改变给药途径的药品,如雌激素口服片改成贴片或胶冻或栓剂等。

第五类:增加适应症的药品,如米索前列醇原是治疗胃溃疡药品,现用作终止妊娠。

### 2 药品为什么要分类?

“新药审批办法”规定不同类别的新药有不同的申报技术资料内容的要求。如规定研制单位研制的新药在进行临床试验前,凡属第一、二、三类新药及第四、五类新药中的麻醉、精神、放射性、计划生育药品,由卫生厅(局)初审后报卫生部审批临床和生产。其他第四、五类新药由卫生厅(局)审批临床卫生部审批生产。为此,生育调节药物如避孕药,终止妊娠药比妇产科用药要求更严格。又如第一、二、三类新药需进行临床试验,一般分三期进行;第四、五类新药进行临床验证或生物利用度即可。每一种新药的临床研究单位由卫生部或卫生厅(局)指定,不得少于三个。

### 3 新药临床研究的技术要求

#### 3.1 临床试验:分三期。

3.1.1 I 期临床试验是研究正常健康成年人 10~30 人应对新药的耐受性,提出安全有效的给药方案包括给药剂量和途径等,一般不进行疗效评价。试验必须由有经验的临床药理研究人员根据临床前药理研究结果进行周密的设计,在有急救设备条件的临床基地进行。同时研究单剂量给药的药代动力学,是了解药物的几项主要参数如达峰时间、最高

血药浓度、消除半衰期……等,对指导临床安全有效用药具有特殊重要意义。各项实验采用灵敏的性能良好的仪器方法本身应具有灵敏、准确和可重复性,结果进行统计学处理,有完整的记录。最终写出正式书面报告。汇总人体药理、毒理和药代动力学的资料,提出能否进入Ⅱ期临床试验,并对预期的给药途径、剂量和使用方法提出建议。

3.1.2 Ⅱ期临床试验:是评价新药最重要的一期,可分为二期进行。目的在有对照条件下考察新药的疗效、适应症和不良反应,临床试验需符合下列要求。

(1) 科学的试验设计对取得完整和可信的数据是至关重要的,必需严格执行。

(2) 试验在2个以上中心进行,最好在不同省市。一般为300例,避孕药不少于1000例。观察时期一般为一个疗程加随访期,避孕药不得少于12个周期。

(3) 必需设相应的对照组,病例数按病种和统计学要求而定,少见病种可酌情而定。

(4) 每个中心按随机化和盲法进行试验。随机化即对象按已安排好的随机分组的顺序号接纳对象,并服用顺序号规定的药品。试验药品和对照药品(或安慰剂)的外形一致,以达到双盲法试验的要求(无条件时进行单盲法)。随机化目的是保证不同组对象的特征基本一致;双盲法是避免偏见的有效措施。

(5) 制定统一的设计要求、观察指标、质量控制如接收和排除对象标准、观察和检查项目、随访、疗效判断标准等,指定统计方法,书写统一的设计表格。

(6) 最后,依据试验结果,对新药的效果、不良反应、剂量、给药方法和可接受性等作出评价。汇同临床Ⅰ期和临床药理毒理试验结果上报卫生部新药审评中心。

3.1.3 Ⅲ期临床试验:新药取得卫生部颁发的试生产文号后,即应进行第Ⅲ期临床试验。目的是在实际应用情况下评价药物的有效率及长期和更大规模患者应用时的安全性。观察例数和时期,参加单位均需大于Ⅱ期临床试验。不设对照组。主要是继续观察药物的疗效及罕见不良反应。所用方法主要为长期前瞻性队列研究、回顾性病例研究及病人自身不良反应报告等。

### 3.2 临床验证

主要考察第四、五类新药的疗效和不良反应;与原药品对照进行对比验证,在原药品无法解决时,亦可与同疗效的药品对比。妇产科生殖道炎症所用药品一般属第四、五类药品。临床验证的要求基本上与Ⅱ期临床试验相同。病例数一般不少于100例,避孕药不少于300例,另设对照组,可不要求双盲对照。

研制单位在新药临床研究结束后,附有关资料和样品,向所在卫生厅(局)提出生产申请,经审查同意后转报卫生部审核批准,发给新药证书及批准文号。未取得批准文号的药品一律不得生产和销售。第一、二类新药先发给“试”字批准文号,试产期两年。试产期内继续考虑药品质量和稳定性,临床试验单位进行Ⅲ期临床试验。试产期满,汇总Ⅲ期临床研究和有关材料,向卫生厅(局)提出转正式生产报告,经卫生部审查批准发给正式生产的“准”字批准文号。其他类药物批准后一律为正式生产的“准”字文号“卫药准字\_\_\_\_号”。

当前随着进口药品的大量涌入,我国的新药事业面临激烈的品种和质量竞争,一旦恢复加入“关贸总协定”后,可能会有更多质优价廉的进口药品进入我国医药市场,竞争将更加激烈。为此,提倡制药企业和科研院校合作,加快新药开发步伐,在提高新药质量上下功夫,为保证人民健康、防病治病研制安全有效的,价廉物美的国产新药品作贡献。

### 3. 绝经后妇女口服尼尔雌醇(Nylestriol)的前瞻性研究

解放军总医院妇产科,北京(100853) 程国钧 刘建立 张全 樊薇 叶惠方

军事医学科学院二所,北京(100853) 王志清 潘和平

绝经后妇女接受雌激素替代治疗(ERT)可以缓解更年期症状、预防血脂紊乱、减少冠心病的发生、预防骨质疏松症及骨折。因此,能提高生活质量,延长寿命。国外常用的短效雌激素制剂,需每天服用,为保护子宫内膜需每月加用13天孕激素,用法繁琐,易导致阴道出血,不易长期坚持。因此,不能被广泛接受。近年的研究在于寻找有效、方便和安全的方法<sup>[1~3]</sup>。本文总结283例绝经后妇女,口服尼尔雌醇(CEE<sub>3</sub>)3年的前瞻性研究结果,以探讨其作为雌激素替代治疗的可行性。

#### 对象与方法

##### 1 对象与分组

对象为1989年1月至1992年7月,283例年龄40~78岁、绝经1~26年的健康妇女,志愿参加本研究最少为6个月。均无影响骨代谢的疾病及激素等药物服用史,无ERT禁忌证。随机分为3组,均为每2周服药1次。A组每次CEE<sub>3</sub>2mg,共136例,年龄54.4±5.7岁,绝经6.1±4.9年;B组每次CEE<sub>3</sub>1mg,共97例,年龄54.8±5.2岁,绝经6.6±5.4年;对照组50例,给予特制安慰剂,年龄55.9±5.0岁,绝经6.8±5.0年。

##### 2 标本收集与保存

禁食12小时以上,于晨8~10时取静脉血10ml,2小时内分离血清。弃去晨起第一次尿,收集1小时后的空腹尿10ml,连续2天,-20℃冻存,集中检测。

##### 3 测定指标及方法

3.1 血脂测定:总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)采用酶法,用日立705自动生化分析仪测定。高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)采用磷钨酸-镁法。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)采用Friedwald公式计算<sup>[4]</sup>。质控血清批内和批间误差,分别小于8.1%和11.2%。

3.2 骨代谢生化指标:钙采用邻甲酚酞络合酮法,以日本岛津DV-120型紫外分光光度仪比色测定。尿肌酐(Cr)采用碱性苦味酸法,血碱性磷酸酶(ALP)采用连续监测法,以日立705自动生化分析仪测定。尿羟脯氨酸(Hpr)采用氯胺T法<sup>[5]</sup>。各指标的质控批内和批间误差,分别小于8.4%和14.5%。

3.3 骨密度测定:采用丹麦生产1100A型单光子骨密度仪,测定非优势侧前臂尺桡骨。受试者前臂固定在有机玻璃水槽中,以消除软组织的干扰。仪器能自动定位,从尺桡骨间距8mm处开始向近端每4mm扫描一次,共6个断面,计算近端骨矿含量(PBMC),向远端每2mm扫描一次,共4个断面,计算远端骨矿含量(DBMC),重复测定误差为1.79%。

3.4 子宫内膜观察:A、B组共139例,在治疗前后共取子宫内膜205例次,HE染色,

由专人进行光镜观察。

3.5 乳腺近红外线检查:采用北京生产 LX-H767E 型乳腺近红外线扫描仪。于服药 6~36 个月共检查 251 例,假阳性率及假阴性率均小于 2.5%。

#### 4 更年期症状评分

根据改良的 Kupperman 评分法,即根据症状及其程度进行的综合评分。症状评分为:潮热出汗 4 分,失眠、皮肤感觉障碍、急躁、性生活困难、泌尿系感染各 2 分,抑郁、眩晕、疲乏、骨关节痛、头痛、心悸各 1 分。每种症状的评分按其程度分别乘以 0、1、2、3 后,计算总分。满分为 63 分<sup>[6]</sup>。

#### 5 统计学处理

数据均经计算机,用 SPSS/PC 统计软件,进行自身对照配对  $t$  检验。

### 结果与分析

1 血脂的变化:A、B 组服药 3 个月后的 HLD-C 显著升高,LDL-C 显著下降( $P < 0.01$ ),而 TC 和 TG 无明显变化( $P > 0.05$ )。对照组均无变化( $P > 0.05$ ),见表 1。

2 骨代谢生化指标的变化:A、B 组血 ALP 和尿 Ca/Cr、Hrp/Cr 显著下降( $P < 0.05$ ),对照组变化不大( $P > 0.05$ ),见表 2。

3 前臂骨密度的变化:A、B 组的 DBMC 和 PBMC 在服药前和服药后 6、12、24 和 36 个月的价值均无显著意义( $P > 0.05$ ),而对照组 DBMC 和 PBMC 服药 6 个月后即明显下降( $P < 0.01$ ),36 个月时分别下降 6.3% 和 3.0%,其中绝经 5 年内妇女,分别下降 8.7% 和 3.3%;绝经 5 年以上妇女,分别下降 4.3% 和 2.2%。

表 1 三组服药前后的血脂变化(mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间(月) | 例数  | TC              | TC              | HDL-C             | LDL-C             |
|-----|-------|-----|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| A 组 | 0     | 127 | 5.65 $\pm$ 0.15 | 1.44 $\pm$ 0.06 | 1.36 $\pm$ 0.04   | 3.55 $\pm$ 0.11   |
|     | 3     | 91  | 5.50 $\pm$ 0.10 | 1.39 $\pm$ 0.06 | 1.58 $\pm$ 0.04*  | 3.27 $\pm$ 0.10** |
|     | 6     | 99  | 5.47 $\pm$ 0.10 | 1.53 $\pm$ 0.07 | 1.70 $\pm$ 0.04** | 2.99 $\pm$ 0.10** |
|     | 12    | 121 | 5.34 $\pm$ 0.10 | 1.35 $\pm$ 0.05 | 1.75 $\pm$ 0.05** | 2.90 $\pm$ 0.10** |
|     | 24    | 40  | 5.70 $\pm$ 0.22 | 1.58 $\pm$ 0.12 | 1.69 $\pm$ 0.07** | 3.15 $\pm$ 0.19** |
|     | 36    | 31  | 5.99 $\pm$ 0.17 | 1.76 $\pm$ 0.12 | 1.72 $\pm$ 0.07** | 3.19 $\pm$ 0.16** |
| B 组 | 0     | 77  | 5.89 $\pm$ 0.13 | 1.41 $\pm$ 0.07 | 1.25 $\pm$ 0.04   | 4.01 $\pm$ 0.11   |
|     | 3     | 43  | 5.75 $\pm$ 0.14 | 1.47 $\pm$ 0.10 | 1.41 $\pm$ 0.04   | 3.68 $\pm$ 0.12** |
|     | 6     | 53  | 5.70 $\pm$ 0.17 | 1.39 $\pm$ 0.12 | 1.58 $\pm$ 0.04   | 3.48 $\pm$ 0.15   |
|     | 12    | 61  | 5.61 $\pm$ 0.14 | 1.44 $\pm$ 0.08 | 1.76 $\pm$ 0.06** | 3.17 $\pm$ 0.14** |
|     | 24    | 16  | 4.95 $\pm$ 0.34 | 1.35 $\pm$ 0.13 | 1.63 $\pm$ 0.20** | 2.65 $\pm$ 0.31** |
| 对照组 | 0     | 50  | 5.82 $\pm$ 0.19 | 1.61 $\pm$ 0.14 | 1.44 $\pm$ 0.05   | 3.58 $\pm$ 0.19   |
|     | 3     | 50  | 5.50 $\pm$ 0.16 | 1.64 $\pm$ 0.13 | 1.44 $\pm$ 0.04   | 3.23 $\pm$ 0.12   |
|     | 6     | 50  | 5.41 $\pm$ 0.13 | 1.74 $\pm$ 0.12 | 1.52 $\pm$ 0.04   | 3.35 $\pm$ 0.10   |
|     | 12    | 50  | 5.83 $\pm$ 0.13 | 1.46 $\pm$ 0.10 | 1.59 $\pm$ 0.05   | 3.46 $\pm$ 0.11   |
|     | 24    | 27  | 6.42 $\pm$ 0.22 | 1.84 $\pm$ 0.18 | 1.38 $\pm$ 0.05   | 4.00 $\pm$ 0.20   |
|     | 36    | 27  | 5.92 $\pm$ 0.19 | 1.70 $\pm$ 0.15 | 1.53 $\pm$ 0.06   | 3.74 $\pm$ 0.17   |

\*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ (与治疗前作自身对照,  $t$  检验),下同

表2 三组服药前后的骨代谢生化指标变化

| 组别  | 时间(月) | 血 ALP(IU/L) |                  | 尿 Ca/Cr |                   | 尿 Hpr/Cr |                  |
|-----|-------|-------------|------------------|---------|-------------------|----------|------------------|
|     |       | 例数          | $\bar{x} \pm s$  | 例数      | $\bar{x} \pm s$   | 例数       | $\bar{x} \pm s$  |
| A 组 | 0     | 126         | 44.0 $\pm$ 1.4   | 113     | 0.53 $\pm$ 0.02   | 70       | 18.2 $\pm$ 1.0   |
|     | 3     | 91          | 35.7 $\pm$ 1.3** | 91      | 0.49 $\pm$ 0.02** | 49       | 12.7 $\pm$ 0.6** |
|     | 6     | 97          | 34.6 $\pm$ 1.3** | 95      | 0.44 $\pm$ 0.02** | 51       | 11.6 $\pm$ 0.6** |
|     | 12    | 121         | 37.1 $\pm$ 1.0** | 102     | 0.39 $\pm$ 0.02** | 60       | 11.8 $\pm$ 0.5** |
|     | 24    | 37          | 36.7 $\pm$ 2.1*  | 36      | 0.42 $\pm$ 0.04** | 33       | 14.4 $\pm$ 1.1*  |
|     | 36    | 27          | 31.6 $\pm$ 2.1** | 31      | 0.48 $\pm$ 0.03** | 25       | 13.6 $\pm$ 1.1*  |
| B 组 | 0     | 75          | 41.9 $\pm$ 1.3   | 64      | 0.46 $\pm$ 0.03   | 21       | 19.5 $\pm$ 2.5   |
|     | 3     | 42          | 30.4 $\pm$ 1.3** | 42      | 0.42 $\pm$ 0.03*  | 3        | 9.2 $\pm$ 3.4*   |
|     | 6     | 50          | 31.2 $\pm$ 1.9** | 47      | 0.38 $\pm$ 0.02*  | 10       | 9.4 $\pm$ 3.2*   |
|     | 12    | 64          | 33.7 $\pm$ 1.5*  | 55      | 0.44 $\pm$ 0.02*  | 15       | 11.1 $\pm$ 1.8*  |
|     | 24    | 15          | 34.6 $\pm$ 2.8*  | 10      | 0.38 $\pm$ 0.05*  | 9        | 11.4 $\pm$ 1.6*  |
| 对照组 | 0     | 50          | 46.9 $\pm$ 1.9   | 50      | 0.54 $\pm$ 0.03   | 41       | 18.4 $\pm$ 1.5   |
|     | 3     | 50          | 43.6 $\pm$ 1.5   | 50      | 0.62 $\pm$ 0.03   | 41       | 17.2 $\pm$ 1.4   |
|     | 6     | 50          | 43.5 $\pm$ 1.7   | 50      | 0.57 $\pm$ 0.03   | 41       | 16.5 $\pm$ 1.1   |
|     | 12    | 50          | 45.9 $\pm$ 1.8   | 50      | 0.51 $\pm$ 0.03   | 41       | 18.1 $\pm$ 1.1   |
|     | 24    | 24          | 48.1 $\pm$ 2.6   | 27      | 0.66 $\pm$ 0.05   | 24       | 20.4 $\pm$ 1.8   |
|     | 36    | 24          | 49.5 $\pm$ 2.6   | 26      | 0.68 $\pm$ 0.05   | 25       | 20.8 $\pm$ 1.9   |

4 对子宫内膜的影响:A、B组服药前共取子宫内膜59例,6例阳性(10.2%),其中萎缩性和增殖期各3例。服药6个月时取子宫内膜28例,6例阳性(21.4%),3例增殖期,3例有纤毛上皮增生;12个月时取子宫内膜86例,18例阳性(20.9%),12例为增殖期,14例有纤毛上皮增生。无1例非典型增生及子宫内膜癌。其中A组服药后取子宫内膜70例,18例阳性(25.7%),增殖期12例,纤毛上皮增生14例;B组服药后取子宫内膜44例,6例阳性(13.6%),增殖期和纤毛上皮增生各3例。

A组7例服用CEE<sub>3</sub>12个月后,子宫内膜为增殖期者,加服安宫黄体酮(MPA),每日6mg,服用7~10日,于撤退出血的12小时内取子宫内膜,3例服7日者,子宫内膜均为增殖期;4例服10日者,3例子宫内膜为分泌期,1例为增殖期。A组25例服用CEE<sub>3</sub>12个月后,每半年加服MPA每日6mg,共服用7日,36个月无1例刮出子宫内膜。

5 对乳腺的影响:A、B组和对照组分别有76例、55例和120例接受乳腺近红外线检查,未发现1例乳腺癌。乳腺增生的发生率分别为18.4%、18.2%和15.8%( $P > 0.05$ )。A、B组以CEE<sub>3</sub>累积量分为6mg~、50mg~、100mg~三组,乳腺增生的发生率分别为17.5%、22.8%和15.2%( $P > 0.05$ )。

6 对更年期症状的影响:A组86例,服药前Kupperman评分为19.4 $\pm$ 1.7分,服药后3、6、12和18个月后分别下降59.1%、73.0%、82.1%和85.2%( $P < 0.05$ )。B组68例,服药前Kupperman评分20.9 $\pm$ 1.2分,服药后3、6、12和18个月分别下降50.8%、65.0%、79.7%和82.5%( $P < 0.05$ )。

## 讨 论

CEE<sub>3</sub>是国内研制的新型雌激素制剂,为雌三醇衍生物。我们以往的研究发现,每2周口服CEE<sub>3</sub>2mg,对防治绝经后妇女血脂紊乱和骨质丢失有效,具有长效、强效和服用简便的优点<sup>[4,5]</sup>。本研究旨在观察减少剂量的疗效及对子宫内膜和乳腺等的影响。

### 1 CEE<sub>3</sub> 对血脂的影响

绝经后妇女血脂紊乱,是冠心病(CHD)发病率上升的主要诱因之一。绝经后的 TC、LDL-C 明显上升,HDL-C 显著下降,高脂血症的人数也明显增多,反映发生动脉粥样硬化的危险增加,与雌激素水平下降有关<sup>[2,7]</sup>。

本研究显示,A、B 组服用 CEE<sub>3</sub> 后,HDL-C 显著上升和 LDL-C 显著下降,TC 和 TG 的变化较小,说明患 CHD 的危险性降低。A、B 组的 HDL-C 和 LDL-C 的变化相似。绝经 5 年内和绝经 5 年以上妇女的变化也相似。说明无论绝经 5 年以上妇女的变化也相似。说明无论绝经时间长短,每 2 周服 1mgCEE<sub>3</sub> 即可产生对血脂同样的影响,其结果和每日口服 1.25mg 结合雌激素(Premarin)对血脂的影响相似<sup>[8]</sup>。孕激素可以拮抗雌激素改善血脂的作用,以 MPA 的影响最小<sup>[2]</sup>,本研究部分病例每 6 个月加用 MPA,7~10 天,说明血脂的改变主要受 CEE<sub>3</sub> 的影响。

### 2 CEE<sub>3</sub> 对骨代谢的影响

骨质疏松症多见于老年妇女,主要原因是绝经后雌激素缺乏导致骨代谢加速,骨吸收大于骨形成。ALP 反映骨的合成代谢,空腹尿 Ca/Cr 和 Hpr/Cr 是常用的骨分解代谢指标,分别反映骨的无机盐和有机质代谢<sup>[3,9]</sup>。A、B 两组治疗后各阶段的血 ALP、空腹尿 Ca/Cr 和 Hpr/Cr 均显著低于服药前,而对照组无明显变化,说明 CEE<sub>3</sub> 能抑制绝经后骨代谢。

骨密度是监测 ERT 疗效的一个可靠指标,PBMC 值的 90%代表密质骨,DBMC 的 25%~50%代表松质骨<sup>[5]</sup>。本研究中,对照组的 DBMC 和 PBMC 测定值说明松质骨的丢失量大于密质骨,以绝经早期的骨质丢失速度最快。服用 CEE<sub>3</sub> 的 A、B 组的 DBMC 和 PBMC 在服药前后无显著变化,A 组的效果稍优于 B 组,尤以绝经 5 年以上妇女明显,说明 CEE<sub>3</sub> 可以预防绝经后骨质疏松症。

### 3 CEE<sub>3</sub> 对子宫内膜的影响

ERT 的主要危险是增加子宫内膜癌,Gambrell 等<sup>[10]</sup>报道未接受 ERT、单纯雌激素和雌孕激素联合治疗者,子宫内膜癌的发生率分别为 248/10 万、359/10 万、56/10 万,加用孕激素可以减少子宫内膜癌发生。

本研究发现,CEE<sub>3</sub> 对子宫内膜有轻度刺激作用。单纯服用 CEE<sub>3</sub> 6 个月后,子宫内膜的刮出率增加 1 倍,且与剂量有关,但并不随时间的延长而增加。子宫内膜病理检查多为正常的增殖期子宫内膜,部分内膜的腺上皮有明显的纤毛生长,而无 1 例非典型增生及子宫内膜癌,提示 CEE<sub>3</sub> 对子宫内膜的影响是向成熟性转化。

加用孕激素可以避免雌激素对子宫内膜的过度刺激,但易导致阴道出血,并抵消雌激素改善血脂的作用<sup>[2]</sup>。本组对 7 例增殖期子宫内膜妇女加用 MPA,每日 6mg,7~10 日后的子宫内膜改变及 A 组 25 例每半年加用 7 天 MPA 后 36 个月均未刮出子宫内膜,提示服用 CEE<sub>3</sub> 者可以不必每月加用 10 天以上的孕激素,从而减少阴道出血率和减轻孕激素对血脂的拮抗作用,利于患者长期服用雌激素。

### 4 CEE<sub>3</sub> 对乳腺的影响

ERT 与乳腺癌的关系并未得到肯定,多数认为不增加乳腺癌的危险<sup>[11]</sup>。本组 251 例中,无 1 例乳腺癌,仅见 43 例乳腺增生。A、B 组的乳腺增生率和对对照组接近,服用 CEE<sub>3</sub>

累积量不同妇女的乳腺增生率差异也不明显( $P > 0.05$ ),说明 CEE<sub>3</sub> 对乳腺无明显影响,但长期效果还有待观察。

### 5 CEE<sub>3</sub> 控制更年期症状的作用

陆湘云等<sup>[12]</sup>报道,每月口服 5mg CEE<sub>3</sub>,可有效控制妇女更年期症状。本研究减少 CEE<sub>3</sub> 剂量后仍能有效地控制症状,A、B 组在治疗 3 个月时,分别有 93% 和 88% 的患者症状减轻,6 个月时分别有 100% 和 97% 的患者 Kupperman 评分下降,其中以潮热出汗的改善最为明显。许多患者服用 CEE<sub>3</sub> 10 天左右,潮热症状复现,再次服用后症状消失。推测可能服用 CEE<sub>3</sub> 1~2mg 后 10 天左右,药物在体内已基本代谢消失。因此,每 2 周口服 1~2mg 的 CEE<sub>3</sub>,可避免其在体内的蓄积,有利于长期服药。

### 6 对 CEE<sub>3</sub> 替代治疗的评价

本研究显示,A、B 组两种剂量都有改善血脂、延缓骨质丢失和缓解更年期症状的作用,对子宫内膜有轻度刺激作用,对乳腺无明显影响,A 组的作用稍强。我们认为,对于长期接受 CEE<sub>3</sub> 替代治疗的妇女,可选用每 2 周 1mg;症状明显者,可选用每 2 周 2mg;有子宫者应定期加用孕激素。服用 CEE<sub>3</sub> 3 个月后加服 MPA,每日 6mg,共 10 日,如无撤退出血,可每 6 个月重复 1 次,如有撤退出血,则应每 3 个月重复 1 次。

(本研究得到我院陈乐真、沈文梅、王成彬、董振南、解英俊和王新华同志的协助,特此致谢)。

## 参 考 文 献

- 1 Harlap S. The benefits and risks of hormone replacement therapy: an epidemiologic overview. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1986.
- 2 程国钧. 雌激素与血脂的关系在妇女冠心病发病中的作用. *中华妇产科杂志* 1992;27:174.
- 3 Riggs BL, Melton LJ. The prevention and thretment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992; 327:620.
- 4 程国钧,刘建立,叶惠芳,等. 尼尔雌醇防治绝经后妇女血脂紊乱的前瞻性研究. *中华妇产科杂志* 1991;26:349.
- 5 Cheng GJ, Liu JL, Zhang Q, et al. Prospective double-blind study of CEE<sub>3</sub> in peri-and postmenopausal women: effects on bone loss and lipoprotein lipids. *Chin Med J (Engl)* 1992;105:929.
- 6 叶惠芳主编. 妇女更年期保健 70 问. 北京:金盾出版社,1992,62-64.
- 7 程国钧,叶惠芳,王劼,等. 绝经前后性激素与妇女血脂增高的关系. *中华妇产科杂志* 1990;25:202.
- 8 Notchovitz M, Katz-Kaop S, Jennings D, et al. Effect of Cyclic estrone sulfate treatment on lipid profiles of postmenopausal women with elevated cholesterol level. *Obstet Gynecol* 1990; 76:65.
- 9 程国钧,刘建立,王劼,等. 绝经与年龄影响妇女骨质丢失的比较. *中华医学杂志* 1992;72:436.
- 10 Gambrell RD, Massey FM, Castaneda TA, et al. Use of the progesterone challenge test to reduce the risk of endometrium cancer. *Obstet Gynecol* 1980; 55:732.
- 11 Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA*. 1991; 265:1985.
- 12 陆湘云,颜本元. 尼尔雌醇治疗更年期综合症 339 例. *新药与临床* 1989;8:183.

## 4. 绝经后激素替代疗法的重要性和药物选择

### ——雌激素与妇女健康的关系

中华医学会华联技术推广中心(100710) 陈留村 张继业

20世纪90年代,随着医学科学的进步,人们更进一步认识到雌激素对妇女健康与延缓衰老的重要性。近年来的研究发现,雌激素受体存在于生殖系统与第二性器官中及全身很多部位,如心血管的心肌、冠状动脉、颈动脉、脑膜、主动脉、骨骼、皮肤、脂肪、泌尿道、肾脏和肝脏。

雌激素参与了脂肪、糖、蛋白质与骨的代谢,因此雌激素对妇女维持健康和延缓衰老有特殊的重要性。由于人类寿命延长,妇女在绝经后1/3的生命在雌激素缺乏的情况下生活,如何提高这个阶段妇女生活的质量,使她们在健康愉快的情况下生活。是近十多年来,世界各国医学科学工作者研究的重点领域之一。

国际上包括国内已有很多研究单位,从事流行病学与临床和基础研究,研究结果表明绝经妇女,由于体内雌激素水平急剧下降,会出现以下方面症状:

1 神经内分泌系统不适应雌激素水平骤然减少,而发生机能紊乱。出现一系列神经内分泌系统失调症状,这些症状临床命名为更年期综合症。常见的一些症状是女性性器官及功能变化:如月经停止、阴道分泌物减少、干痛、阴道萎缩、易发生萎缩性阴道炎、外阴白色病变、搔痒、性功能减退、性交痛、泌尿道萎缩、尿应力性失禁、萎缩性膀胱炎;植物神经系统功能紊乱,表现为易激动、多疑、消沉、对生活失去信心、焦虑、不能摆脱烦恼、过度自尊或自卑、不能入睡多梦易惊醒、记忆力衰退、思想不易集中,易掉泪甚至厌世;个别的发生精神症状。雌激素的缺乏,使真皮层细胞分裂率下降,真皮层萎缩,结合水的容量减少,易出现皱纹与黑斑,皮肤干燥,消失弹性和光泽。搔痒易患神经性皮炎、色素细胞代谢失调,色素沉淀增加。

2 绝经前后心血管功能出现明显变化:常见的症状有心律不齐、早搏、周围血管阻力增大,心电图可产生缺血现象。冠心病(CHD)是人类的主要死亡原因之一,好发于男士。但妇女在绝经后的发病率明显上升,流行病学资料显示,绝经后雌激素减少造成血脂紊乱是CHD上升的主要原因。Gordon报道对2873例妇女连续24年随访,发现45~54岁妇女中绝经后的CHD发病率是绝经前的2.7倍。绝经后动脉粥样硬化的发生明显上升。Wittmen调查了613例45~55岁女性,主动脉钙化的X线现象,发现绝经前后的发生率分别为3%(8/294),12%(38/319),而双侧卵巢切除者的发生率是绝经前的5.5倍。更年期妇女胆固醇升高糖尿病发生率增加。45岁以前的女性胆固醇、血糖、血压均低于男性。而45岁以后的女性糖尿病、高血压发病率高于男性。

3 绝经与骨质疏松:骨质疏松属多种病因学疾病,性别及种族上的差异明显。出现骨质疏松的年龄男性比女性晚十年以上,前臂骨折疏松的年龄男性比女性晚十年以上,前臂骨折45岁时,男女之比为1:1;60岁时为1:10;随着社会老龄人口显著增加。1972年至1973年美国统计了135000例髋骨骨折妇女中有10000例(7.4%)以上,因骨折后并发症

死亡,其中80%是绝经后的妇女。日本统计45岁以后骨质疏松男性占总人口的3.7%,女性占人口的13.07%。美国每年有150万人因雌激素缺乏而造成骨折。每年用于这方面医疗费用高达60亿美元。还有些骨折是不易被发现,骨头长期受到外力作用后,骨的基本结构单位——骨小梁会出现少量断裂,当尚未修复时又受外力作用,便又产生新的损伤,久而久之,会发生骨折。这种骨折不易发现,Fir认为是肌腱韧带等软组织损伤,而且愈合较慢。常见的疲劳性骨折有:多走路引起的第二、三节椎骨骨折,久坐引起坐骨骨折、背部椎骨压迫性骨折等。

骨质疏松发病的机理,多数学者认为绝经后雌激素缺乏,骨钙吸收增加,导致骨质疏松,多数学者认为雌激素治疗只能保持相对的骨量,不能补偿已丢失的骨量,尽量补充雌激素,对保持骨量甚为重要,因为雌激素对骨质疏松治疗在一定程度上能纠正钙的负平衡,但不能达到使钙负平衡转为正平衡,说明越早治疗,保存骨量越多。

### 外加补充雌激素对改善症状的效果

随着医学科学的进步,绝经后妇女及时补充雌激素,预防和改善更年期综合症、心血管系统疾病、骨质疏松及妇女老年痴呆症等有了肯定的结论,为世界各国学者认可。

#### 1 对更年期症状的改善

体内补充雌激素,使植物神经系统得到调整,对绝经妇女综合症的各种症状均有显著的疗效(表1)。

表1 尼尔雌醇治疗更年期综合症的效果

| 症 状   | 1-3mo(周期数) |     |     |      | 1-6mo(周期数) |     |      |       |
|-------|------------|-----|-----|------|------------|-----|------|-------|
|       | 有效         | 无效  | 总数  | 有效率% | 有效         | 无效  | 总数   | 有效率%  |
| 潮 热   | 595        | 38  | 733 | 94.8 | 1366       | 22  | 1388 | 98.41 |
| 出 汗   | 745        | 93  | 838 | 88.9 | 1308       | 66  | 1374 | 95.20 |
| 头 眩   | 521        | 529 | 780 | 66.8 | 950        | 215 | 1165 | 81.54 |
| 蚁 走 感 | 228        | 70  | 298 | 76.5 | 399        | 78  | 477  | 83.6  |
| 疲 劳   | 548        | 186 | 734 | 74.7 | 1207       | 100 | 1307 | 92.35 |
| 关 节 痛 | 460        | 173 | 633 | 72.7 | 840        | 237 | 1077 | 77.99 |
| 失 眠   | 470        | 263 | 733 | 6.1  | 787        | 251 | 1038 | 75.82 |
| 忧 郁   | 357        | 211 | 568 | 62.8 | 770        | 140 | 910  | 84.6  |
| 神经过敏  | 216        | 80  | 296 | 73.0 | 393        | 68  | 461  | 85.2  |
| 尿路感染  | 177        | 128 | 305 | 58.0 | 394        | 34  | 428  | 92.0  |
| 阴道干燥  | 348        | 95  | 443 | 78.6 | 729        | 108 | 837  | 87.1  |

#### 2 对心血管系统的保护和症状的改善

国外对绝经后妇女补充雌激素(Estrogen Replacement Therapy, ERT)进行了大量的研究。ERT能降低血液中的LDL-C,提高HDL-C,减少冠心病的发病和死亡。Sullivan等分别对2188,933,345例妇女的冠状动脉造影显示,接受ERT者发生严重血管狭窄(70%以上)的死亡危险性发生率(RR)分别为0.44,0.37和0.50。McFarland等研究结果表明,其它因素的RR分别为:吸烟5.73,糖尿病5.09,高胆固醇血症2.35,家族史2.03。Stampert对48470例绝经后妇女随访10年中,发现接受ERT妇女的RR分别为CHI

56%, 脑出血 97%, 总死亡率为 89% 死亡心血管疾病者 72%, 显示出 ERT 能减少绝经后妇女 CHD 发病和死亡、对心血管系统有保护作用。美国白种妇女经年龄校正后, 死亡于 CHD 要比死亡于乳腺癌和子宫内膜癌者多数倍。而雌激素可以保护免受 CHD 的致命危险, 所以雌激素补充治疗的好处远远超过了人们担心的致癌作用。

### 3 对绝经后妇女骨质的保护

雌激素可以预防骨量丢失的观点, 各国科学家取得一致认同。Jeusen 的研究发现长期用雌激素治疗的 70 岁老人, 其骨量比未接受雌激素补充的对照组高 11.8%, 前者绝经后骨折率比对照组低 13% 证明雌激素对骨折有保护作用。

Aitken 指出切除双侧卵巢的中老年妇女, 2 个月内就要开始使用雌激素, 预防骨量丢失, 这样 2 年内每年骨量减少 0.2%, 而对照组则以 4.5% 速度丢失骨量。

### 4 雌激素补充疗法与致癌问题

综上所述, 对绝经后妇女补充适量的雌激素有助于改善更年期综合征症状, 脂质代谢, 降低 CHD 的发病率和死亡率、预防骨量丢失, 保障绝经后妇女的生活质量。补充雌激素虽有上述优点, 但临床大多数医师顾虑, 长期补充雌激素是否会增加癌症的发生率。大量的研究数据证明, 单独补充雌激素 5~8 年以上者将增加子宫内膜癌的发生率 8.2 倍, 虽然应用了雌激素而致癌, 但比自然产生肿瘤的恶性程度低, 分化好, 易早期发现。手术切除预后良好, 但是即便如此, 仍有很大危险。随着临床医学研究的深入, 近年研究发现, 雌激素加孕激素联合治疗者的子宫内膜癌的发生率, 比流行病学统计的人群更低。瑞典大学医学院妇产科 Holst 教授对皮质雌二醇合并孕激素的绝经后妇女, 三个月后子宫体内膜检查结果说明: 加用极低量的孕激素用于绝经后雌激素替代疗法, 可以预防子宫内膜增殖。补充雌激素对乳腺癌发生的影响。从 Henrich 的研究中看出, 在复习了原著 24 篇, 综合分析后, 其结论是, 应用雌激素五年内, 不会出现乳腺癌的发病危险, Grandy 等复习了 39 个流行病学调查, 并未发现用雌激素后增加乳腺癌的危险性。

雌激素补充疗法(ERT)已成为国内外重点研究课题之一, 由于加用孕激素后, 子宫内膜癌和乳腺癌的发病率比普通人群更低, 又能提高绝经后妇女的生活质量, 因此国外接受 ERT 的妇女越来越多。美国 94% 的妇科医生给绝经后妇女常规使用 ERT, 接受人数超过 200 万。国内 ERT 的观念还刚起步或者还有不同的看法, 害怕致癌而不主张加用。我国据 1992 年人口统计年表, 45~69 岁妇女占总人口的 8.32%, 这个人群组约有 1 亿妇女。如何保障这些妇女的生活质量, 改变人们对 ERT 的错误观念有待于大力宣传。

虽然医学研究已解决了雌激素加孕激素可以减少子宫内膜癌的发生率, 但人们还是担心雌激素对内膜的刺激作用。这里就面临着一个最佳药物选择和给药途径选择问题。

### 5 最佳药物及给药途径的选择

#### 雌激素补充的药物种类

国外经过医学临床多年的研究, 目前已作为 ERT 治疗的药物有, 美国 Wgeth-Ayerst 公司上市的结合雌激素(conjugated estrogens premarin), 荷兰 organon 上市的 LIVIAL(OD)和 Ciba 厂上市的雌二醇透皮贴膏, 以及最早临床应用的戊酸雌二醇, 跟据 A. Volpe 等对 113 名绝经后患有更年期综合征的妇女, 随机分成 7 组, 采用不同的雌激素配伍孕激素治疗比较它们的利弊见表 2。