



更年期综合征

吕肖锋 岳玉文 叶雪清 编著

科学出版社

96
R588
1
2

更年期综合征

吕肖锋 岳玉文 叶雪清 编著

Y495.9/07

科学出版社

1995



3 0109 3600 7

C515237



内 容 简 介

更年期综合征是困扰中老年人的常见疾病,患者和医务工作者都需要了解更年期的各种变化和症状及行之有效的防治方法。

本书是作者通过较长时间的行医和研究,并综合了国内外最新研究进展编纂而成。书中对更年期综合征的发病机理、临床表现、诊断、预防和治疗作了详细描述。主要内容分为九章:一、概况;二、绝经的原因和类型;三、更年期生理病理改变;四、更年期的临床表现;五、更年期综合征的诊断;六、预防;七、治疗;八、男性更年期;九、研究进展。

本书可供广大医务工作者及中老年人阅读、参考。

更年期综合征

吕肖锋 岳玉文 叶雪清 编著

责任编辑 尚久方

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

北京市怀柔县黄坎印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经销

*

1995年8月第一版 开本:787×1092 1/32

1995年8月第一次印刷 印张:4

印数:1—2 000 字数:89 000

ISBN 7-03-004726-5/R·245

定价:4.80元

前 言

每个人（包括男性与女性）都有由中年进入老年的过渡时期，叫更年期。在这段时间里，由于身体神经-内分泌-免疫系统功能的变化而出现一系列的临床症状，叫更年期综合征。如果更年期处理不当，将会对社会、家庭发生重要影响。

鉴于目前国内尚无全面地系统地介绍更年期综合征的书籍，特别是介绍男性更年期的书更为少见，因此，编写了这本《更年期综合征》。本书对男女更年期的病理生理改变、临床表现、预防与治疗都作了详细的阐述，同时收集了近几年来国内外在更年期研究中的一些进展，对作者在更年期综合征发病机理及治疗方面的研究作了介绍。本书可作为广大医务工作者的参考书，也适合广大中老年人阅读。

本书部分资料由黄燕红、冷雯、陈亚群提供，在此一并致谢。

限于编者的学识水平，书中难免有不足之处，希望广大读者批评指正。

吕肖锋

1994年12月于北京

目 录

第一章 概况	1
一、妇女更年期	1
二、男性更年期	2
第二章 绝经的原因和类型	3
一、生理性绝经	3
二、病理性绝经	4
三、人工绝经	4
第三章 更年期生理病理改变	5
一、促性腺激素变化	5
二、性激素变化	6
三、神经内分泌的改变	9
四、植物神经系统和微循环的改变	21
第四章 更年期的临床表现	27
一、血管舒缩综合征	28
二、精神神经症状	35
三、生殖道变化	36
四、尿道症状	37
五、皮肤和毛发变化	38
六、关节与肌痛	39
七、骨质疏松	39

八、脂代谢与心血管疾病·····	53
第五章 更年期综合征的诊断·····	56
第六章 预防·····	57
第七章 治疗·····	62
一、非激素治疗·····	62
二、激素治疗·····	72
第八章 男性更年期·····	80
一、老年男性性激素的改变·····	81
二、老年男性生育力的改变·····	83
三、老年男性性功能的改变·····	84
四、雄激素替代治疗·····	89
五、老年性阳痿的治疗·····	90
第九章 研究进展·····	98
一、更年期综合征发病机理的初步探讨——内 源性鸦片肽的作用·····	98
二、更年期综合征发病机理及治疗的系列研究·····	109
缩略语·····	122

第一章 概 况

每个人（包括男性与女性）都有由中年进入老年的过渡时期，叫更年期。妇女一生中要经历三个重要阶段：发身期、生育期和更年期。妇女更年期是人生老化过程中，自生殖年龄过渡到无生殖能力年龄的重要生命阶段。

一、妇女更年期

（一）妇女更年期的三个阶段

1. 绝经前期（premenopause）

此期由绝经前 2—5 年开始，月经周期不规则，各种神经、精神症状出现。

2. 绝经期（menopause）

指更年期中停经已达一年者，临床上表现为月经完全停止。

3. 绝经后期（postmenopause）

指绝经一年后的生命时期，一般持续 6—8 年，临床上除了神经、精神症状外，还出现因雌激素缺乏和年老所引起的一系列交织在一起的症状。

更年期综合征是指妇女由于卵巢功能衰竭，分泌性腺激素减少，而引起的一系列症候群。可分为生殖道征群和生殖道外征群两组：生殖道征群比较明确，月经自正常周期变为

不规则，出血量增多，生育力消失，月经停止，以至绝经后生殖道萎缩等症状，发生于每个妇女，主要由激素变化引起。而生殖道外症状不一定每个妇女都发生，可能由植物神经系统、精神因素和激素等多种原因共同作用的结果。

（二）绝经年龄

我国城市妇女绝经年龄平均为 49.5 岁，95% 的正常范围在 39—58 岁，农村绝经年龄平均为 47.5 岁，95% 的正常范围在 39—54 岁。绝经年龄和周围环境无明显关系，如教育、体形、初潮年龄、妊娠次数、末次妊娠年龄、长期服避孕药等。生活条件改善有使绝经年龄推迟的趋势，100 年前绝经的平均年龄是 40 岁。吸烟能使绝经提前。中国妇女的平均寿命在过去 40 年中有了很大的增长，更年期大约占一个妇女一生中三分之一的时间。

虽然更年期综合征由妇女生理变化所致，但它对妇女的生活、工作具有重要影响。因此应积极预防更年期综合征，以享受健康安乐的老年。

二、男性更年期

男性更年期是近几年才认识的问题，它是指男性 45—50 岁后出现一系列症状。主要表现为性功能和行为的改变。

与妇女相反，男性生育力可持续到极高龄，与年龄相关的雄激素水平下降具有高度的个体差异。许多老年人的雄激素水平在年青人的正常范围内。目前，对雄激素替代治疗男性更年期的利弊尚有争论。

第二章 绝经的原因和类型

绝经分为生理性、病理性与人工绝经。

一、生理性绝经

在人类胚胎的卵巢中，卵子发生开始于胎龄第三周，原始生殖细胞出现于卵黄囊壁上，在第五周移行到生殖脊，在那里进行一系列的核分裂，成为卵原细胞，在第八到十三周，部分卵原细胞转变为卵母细胞。在胎龄 20 周时，胚胎卵巢含有约 7 百万卵原细胞。从这时起到出生后的绝经期，生殖细胞数不断减少。在胎龄 7 个月后无新的卵母细胞形成。出生时约有 70 万卵母细胞，都关闭于小泡内，在发身期仅有 30 万。在生育年龄又不断减少，主要由于两种因素：排卵与闭锁。事实上 仅有 400—500 个卵子排出，其余都闭锁而消失，到绝经期仅留极少数。绝经期的来临主要由于卵巢衰老，卵巢中对促性腺激素有反应的卵母细胞几已耗尽，而残留的卵母细胞对促性腺激素不发生反应。绝经后卵巢内还可有少数卵母细胞，虽然这时促性腺激素很高，但发育很差。

随着妇女年龄的增长，卵巢中卵母细胞不断减少。减少速度与初潮年龄、妊娠次数无关联。在生育期最后 4 年，生育率迅速下降，无排卵周期越来越常见，而且在有排卵周期中，排卵常延迟，卵子的生活力明显下降。至今尚不能预测一个妇女的绝经期，也不能保证停经数月不再生育，所以在绝经前还要注意避孕。

衰老的卵巢本身也出现各种变化：表面上皮显著增生，

造成很深的陷窝与囊肿,将滤泡自卵巢表面带到卵巢组织内,带有色素的吞噬细胞增加,卵巢出现结节与管道。性成熟期妇女卵巢大小约 $4 \times 2.5 \times 2\text{cm}$,重量 6—12g,至更年期卵巢萎缩变小,质地变硬,绝经前期卵巢 $3.5 \times 2 \times 1.5\text{cm}$ 大小,绝经后早期(绝经后 1—2 年),为 $2 \times 1.5 \times 0.5\text{cm}$,绝经后晚期(绝经后 2—5 年),仅为 $1.5 \times 0.75 \times 0.5\text{cm}$ 。卵巢重量自 30 岁起已开始下降,至 60 岁时降至 3—5g。

二、病理性绝经

在 40 岁以前自然绝经者,为过早绝经或卵巢功能早衰。卵巢病变,如感染与肿瘤,有时能严重破坏卵巢组织,造成过早绝经。性腺发育不全呈现 45, X/46, XX 嵌合组型者,有时能有若干程度的女性发育,甚至月经来潮和生育,由于受异常染色体组型的影响,而致功能性滤泡数目减少,而发生过早绝经。

三、人工绝经

指手术切除卵巢或放射破坏卵巢使卵巢功能永久性停止,称为人工绝经。

第三章 更年期生理病理改变

正常生殖功能需要卵巢与下丘脑-垂体之间反馈系统的精密平衡。反馈系统如发生结构和功能紊乱，就能打乱平衡，破坏功能完整性，最终导致功能失常以致衰竭。在人类，更年期妇女的下丘脑-垂体功能似不因衰老而受影响，但卵巢中原始滤泡数明显下降，因此，原发性卵巢功能衰竭为人类生殖功能衰竭的关键事件。

对于 45—50 岁妇女，卵巢功能开始衰竭的标志是促卵泡激素（FSH）上升而促黄体激素（LH）仍正常。当卵巢滤泡群明显减少，接连发生的滤泡生长周期的间隔越来越长，月经越来越不规则。在卵巢相对不活动期，雌激素低落。FSH 和 LH 升高，处于正常与绝经后之间的水平。当滤泡又生长时，FSH 和 LH 又降至正常水平。当卵巢内功能性滤泡全部消失后，雌二醇低落，促性腺激素水平上升到绝经期水平。育龄妇女受到外放射和接受细胞毒素制剂治疗时，也可出现围绝经期激素变化与月经周期失调的现象，提示卵巢受到损伤后，因卵巢功能衰竭而引起的一系列类似更年期的变化，并证明绝经期的最初变化发生于卵巢，而促性腺激素分泌上升则继发于卵巢退化。

一、促性腺激素变化

更年期由于雌激素不足，对下丘脑-垂体不能进行有效的负反馈作用，使下丘脑分泌促性腺释放激素增加，于是垂

体促性腺激素也增加。更年期综合征并非突然发生，在46—56岁间，表面上仍有排卵的妇女，虽然LH还正常，但FSH在多数周期中升高。在绝经后则LH与FSH明显升高。前者在40mIU/ml以上，后者在30mIU/ml以上。FSH/LH比值倒置。正常青年妇女FSH/LH从不超过1.0。

促性腺激素变化可分为以下几个阶段：绝经前期，多数月经周期中，FSH浓度明显升高，而LH浓度在正常范围，FSH的过度分泌刺激卵泡迅速成熟，使卵泡期缩短；绝经期FSH及LH均升高，FSH/LH大于1.0，在自然绝经后一年内，FSH能上升13倍，而LH仅上升3倍；在绝经后2—3年内，FSH与LH继续上升，但以后则随着年龄增大而逐渐下降；绝经后30年，血促性腺激素仅为其高峰时的40—50%，但还较生育年龄时高。绝经后促性腺激素上升是由于分泌量增加，因FSH和LH的代谢清除率在绝经前后相同。绝经后，促性腺激素的分泌和青年妇女一样，呈波动性，约1—2小时发生一次脉冲式释放。临床上，如要诊断卵巢功能衰竭而仅作单次测定，则以FSH较可靠，因为即使在排卵高峰期，FSH一般 $<20\text{mIU/ml}$ ，如 $\text{FSH}>40\text{mIU/ml}$ ，可诊断卵巢衰竭。

二、性激素变化

更年期是雌激素占优势向雄激素占优势的过渡。绝经前期妇女主要表现为雌激素减少，孕酮水平也比性成熟期妇女为低，而睾丸酮、脱氢表雄酮、去氢表雄酮硫酸盐和皮质醇均无变化。绝经后期妇女所有性激素分泌水平均见降低，而以雌激素减少最为明显。进入老年期后性激素水平进一步全面下降。

1. 雌激素的变化

正常妇女血雌激素主要是雌二醇及雌酮，两者均呈周期性波动。绝经后妇女主要表现为雌二醇低落，低于青年妇女月经周期中任何一期的水平，而与切除双侧卵巢者类似。绝经后，血流中雌二醇不再出现昼夜变化，代谢清除率减少30%，平均产量为 $12\mu\text{g}/24$ 小时。绝经后，卵巢仅分泌极微量或不再分泌雌二醇，肾上腺也不直接分泌。但雌酮与睾酮能在外周组织中转变为雌二醇。由于绝经后雌二醇量与雌酮紧密相关，故认为此时雌二醇主要由雌酮转变而来。睾酮转变为雌二醇的转变率极低，不起重大作用。

绝经后，血雌酮高于雌二醇，达到月经周期滤泡水平，并有昼夜变化，高峰在早晨，低点在下午或黄昏，但不及雄激素明显。绝经后雌酮代谢清除率减少20%，平均产量为 $55\mu\text{g}/24$ 小时。卵巢与肾上腺直接分泌很少的雌酮，绝大部分雌酮系由雄烯二酮在外周组织中转变而来，正常妇女的转变率为1.5%，绝经后，转变率可增加一倍。脂肪、肌肉、肝、肾、脑、肾上腺都是转变部位。脂肪与肌肉可转变30—40%。转变率与体积相关，矮胖者的转变率与血雌激素量都较纤瘦者为高。

总之，更年期妇女，雌激素变化有以下特点：

- (1) 绝经前妇女的雌激素水平随滤泡发育与成熟而波动；
- (2) 切除卵巢后，雌二醇与雌酮显著减少；
- (3) 绝经后妇女雌二醇水平明显减少，较绝经期前切除卵巢后更低；
- (4) 绝经后妇女年老者虽切除卵巢，雌激素也无再下降情况；

(5) 绝经后妇女患子宫内膜癌者其雌二醇与雌酮水平和同年龄、同体重而不患癌的对照组无区别;

(6) 绝经后妇女患子宫内膜癌者其雌二醇与雌酮水平和体重相关, 而不是和年龄相关。

2. 孕酮的变化

青年妇女的孕酮主要来自排卵后的黄体, 在滤泡期, 孕酮量很低。绝经后妇女的孕酮量仅为滤泡期的 30%, 可能来源于肾上腺。

3. 雄激素的变化

在生育年龄来源于卵巢的雄烯二酮主要由生长中的滤泡分泌。绝经后, 血流中的雄烯二酮减少一半。雄烯二酮有昼夜波动, 晨 8 时到中午是高峰, 下午 3 时到清晨 4 时为低点。在绝经前后雄烯二酮的清除率相同。绝经后雄烯二酮产生率为绝经前的一半, 约 $1500\mu\text{g}/24$ 小时, 其中 85% 来自肾上腺, 15% 来自卵巢。在外周组织中, 没有甾体可转变为雄烯二酮, 年龄及切除卵巢对雄烯二酮代谢无影响。

绝经后睾酮量略下降, 但较切除卵巢者为高, 同样有日夜波动, 晨 8 点为高峰, 下午 4 点为低点。绝经前后睾酮清除率相同, 绝经后睾酮产生率为绝经前的 $2/3$, 约 $150\mu\text{g}/24$ 小时。

在老年时, 去氢表雄酮和去氢表雄酮硫酸盐分别下降 60% 及 80%, 这两种雄激素都来源于肾上腺, 卵巢分泌量少于 25%。因此, 这两种激素下降反映肾上腺分泌雄激素不足。

综上所述, 绝经后雄激素发生以下主要改变:

- (1) 卵巢分泌雄烯二酮下降;
- (2) 卵巢分泌睾酮上升;

(3) 肾上腺分泌去氢表雄酮和去氢表雄酮硫酸盐下降。

三、神经内分泌的改变

神经内分泌虽是一门新兴学科，但发展异常迅速。人们已注意到它在老化过程中的变化。更年期是老化过程中的重要阶段，此时神经内分泌的改变无疑是令人瞩目的。我们对神经内分泌改变在更年期综合征中的作用，作了较系统的研究，现介绍如下：

资 料 和 方 法

(一) 观察对象

(1) 无慢性病的围绝经期妇女 74 例，年龄 50 ± 4.6 岁，按绝经前、后及绝经前后有无症状和症状类型分组，检测血浆 β -内腓肽 (β -EP)。促黄体激素 (LH) 和雌二醇 (E_2) 水平。32 例育龄妇女为对照，年龄 35 ± 3 岁。另 5 名在潮热发作时和发作停止半小时分别检测血浆 β -EP。

(2) 无慢性病的更年期妇女 77 例和育龄期妇女 12 例 (作为对照)，分别检测血浆色氨酸 (Trp)，5-羟色胺酸 (5-HTP)，5-羟色胺 (5-HT)，5-羟乙酸吲哚 (5-HIAA)，LH， E_2 的水平。另 16 例妇女同时检测血浆和脑脊液的吲哚类物质^[2]。

(3) 无慢性病的围更年期妇女 41 人，按绝经前、后有无症状和症状类型分组检测血浆去甲肾上腺素 (NE) 和多巴胺 (DA)，另 14 例育龄期妇女为对照。

(二) 实验方法

(1) 血 β -内啡肽的提取与测定: 抽血前静坐 1—2 小时, 于上午 10—12 时抽血约 5ml, 置于预先冷却的聚乙烯试管中, 内含 0.3mol/L EDTA·2Na 60 μ l, 抑肽酶 2500kIU。离心分离血浆, 每 ml 血浆加 0.1mol/L 乙酸 1.2ml, 乙腈 1.5ml, 在冰浴中作用 30 分钟, 4500 $\times$ g 离心, 4 $^{\circ}$ C, 15 分钟。取上清液冰冻干燥, 保存在 -20 $^{\circ}$ C 待测。测定时样品用放射免疫缓冲液稀释, 按文献进行 β -内啡肽的放射免疫测定^[1, 3], β -内啡肽放射免疫药盒由上海第二军医大学生理教研室提供。

(2) β -内啡肽抗体的测定^[4]: 用酶联吸附分析(ELISA), 包被 β -内啡肽标准品为美国 Sigma 公司产品, 葡萄糖球菌 A 蛋白标记的辣根过氧化物酶由第四军医大学分子病毒研究室提供。预试验测得最适 β -内啡肽的包被浓度为 10 μ g/ml, 待测血清 1:10 稀释时达到最大光密度值, 葡萄糖球菌 A 蛋白标记的辣根过氧化物酶的最适浓度为 1:10000。本方法在测定高浓度和低浓度 β -内啡肽抗体时同一批内不同的 ELISA 板间的变异系数分别为 4.4% ($n=5$) 和 9.9% ($n=5$)。而测定高浓度和低浓度的 β -内啡肽抗体的批间变异系数分别为 4.2% ($n=4$) 和 8.4% ($n=4$)。

(3) 血浆吲哚物质检测: 研究前 15 天内不服用本实验要求以外的药品, 前 1 天禁食香蕉、茄子等, 上午 8—10 时取空腹时静脉血于肝素管中轻轻颠倒数次, 4 $^{\circ}$ C 离心 (1500 转/分) 15 分钟, 取血浆 0.5ml 加 10% 三氯乙酸 0.5ml 旋转振荡 1 分钟, 再 4 $^{\circ}$ C 离心 (1500 转/分) 10 分钟, 取上清液置于四氯乙烯试管 (-20 $^{\circ}$ C) 保存, 2 周内用高效液相色谱仪 (HPLC) 分析^[2]。同一血浆用 RIA 法测 LH。

4. 血浆NE, DA, E₂的研究。室温 15—20℃, 上午 8—10 时空腹静坐 30 分钟后取肘静脉血 5ml 于肝素管中, 冰浴, 0℃ 下离心 (1500 转/分) 10 分钟, 取血浆 2ml 于预冷干燥管中, -20℃ 保存, 二周内用 HPLC 检测。

(5) 以上各实验中 LH, E₂ 均用 RIA 检测, 药盒由天津利科公司提供。

(6) 以上所有对照组 (育龄期妇女) 均于卵泡期第 5—7 天取血。

(三) 动物实验

(1) 分组: 老年雌性 Wistar 大鼠 (25 月龄), 年轻大鼠 (3 月龄), 断头处死测定下丘脑 β -内啡肽的含量。

雌性 Wistar 大鼠, 体重 $180 \pm 15\text{g}$, 分为去卵巢组和假去卵巢组, 于去卵巢后一月, 断头处死, 测定下丘脑 β -内啡肽的含量。

(2) β -内啡肽放射免疫测定盒: 由上海第二军医大学生理教研室提供。

(3) 下丘脑 β -内啡肽的提取与测定^[1, 3]: 将大鼠快速断头后, 取全脑, 置沸生理盐水中, 加热 5 分钟, 可完全破坏肽分解酶, 而 β -内啡肽耐热。然后分离下丘脑, 前端在视交叉前 3mm 处切下, 后端为乳头体后缘, 外侧与内侧下丘脑沟与底丘脑顶盖部、内囊、视束分界, 背侧面为第三脑室的顶部, 分离得到的下丘脑包括视前区、视上核、旁室核、下丘脑后区, 正中隆起、漏斗柄、弓状核、腹正中核及背正中核, 称重下丘脑, 平均为 $23.10 \pm 2.39\text{mg}$, 称重后, 置于含 1ml (1mol/L) 乙酸溶液的玻璃匀浆器中, 匀浆, 充分酸化后, 用 1ml (1mol/L) 氢氧化钠中和, 离心 (3000 转/分), 取上清液, 保存于 -20℃ 待测。