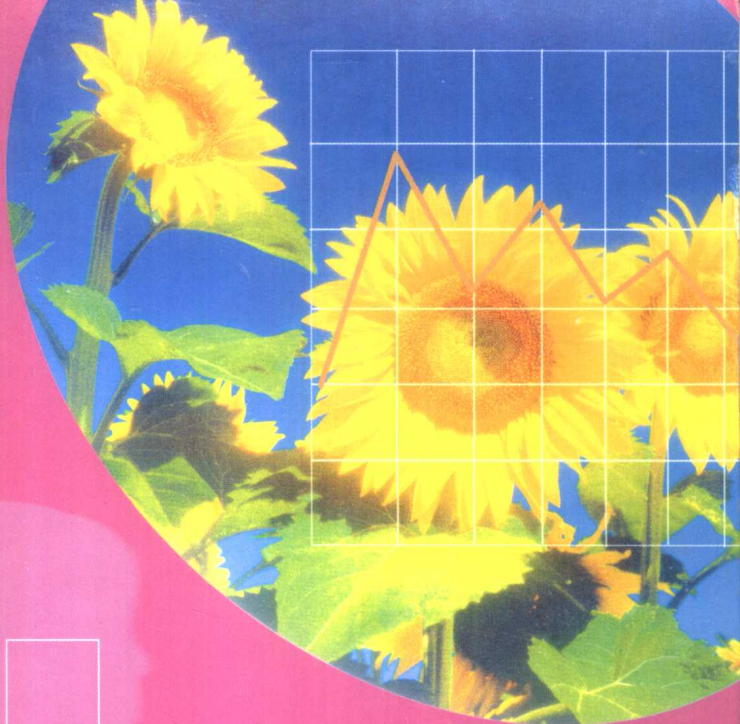




编著 陈秉枫



中老年妇女疾病 与性激素替代治疗

北京医科大学出版社

中老年妇女疾病 与性激素替代治疗

编著 陈秉枫

北京医科大学出版社

ZHONGLAONIAN FUNÜ JIBING YU XINGJISU TIDAI ZHILIAO

图书在版编目(CIP)数据

中老年妇女疾病与性激素替代治疗/陈秉枫编著.
北京:北京医科大学出版社,2002.2

ISBN 7-81071-292-6

I. 中... II. 陈... III. 绝经期综合征—性激素—
激素疗法 IV. R588

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 003241 号

北京医科大学出版社出版发行

(100083 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内)

责任编辑:许立 李小云

责任校对:焦 娟

责任印制:张京生

怀柔师范学校印刷厂印刷 新华书店经销

开本:787mm×1092mm 1/32 印张:5.5 字数:102 千字

2002 年 3 月第 1 版 2002 年 3 月第 1 次 印数:1—23000 册

定价:9.00 元

版权所有 不得翻印

本书由
北京大学医学部科学出版基金
资助出版

前 言

妇女约占人口总数的一半。随着人类寿命的延长,大多数妇女的一生将有 $1/4 \sim 1/3$ 甚至 $1/2$ 的时间是在绝经后渡过的。围绝经期和绝经后的妇女由于缺乏雌激素,可引起多器官、多系统的功能失调与疾病。给予性激素补充治疗可以防治多种疾病,从而使妇女获得健康的长寿和提高生活的质量。

性激素补充治疗的历史已有 70 年,部分西方发达国家应用该疗法已近半个世纪。我国近十余年来,在临床应用上发展较为迅速,性激素补充治疗已成为我国广大医务工作者和中老年妇女所关注的问题。为了提高医疗水平,进一步推广和正确应用性激素补充治疗,本书介绍了妇女在绝经过渡期和绝经后机体的变化、疾病和性激素补充治疗有关的新理论、新概念、新知识、新药物和新方法。

本书可供各级妇产科和老年病科的专科医师、研究生及全科医师的临床、研究工作和学习的参考。文化教育水平高,保健意识强的中老年妇女阅读本著作后可从中获益。

本书中的“心理改变和性欲变化”及“抑郁症”的内容,由北京大学第一医院心理科汪士昌教授执笔。

由于编者水平有限,时间仓促,编写内容有不足

或失误之处,欢迎广大的同道们提出批评指正。

本书的出版得到北京大学医学部科学出版基金的资助,也得到了北京麦迪海药业有限责任公司和南京欧加农制药有限公司的支持,谨此表示感谢。

陈秉枫

2001.10.7

目 录

1 围绝经期和老年期的变化	(1)
一、绝经术语简介	(1)
二、绝经年龄	(4)
三、老年期	(5)
四、卵巢的变化	(7)
五、内分泌变化	(9)
六、形体变化	(14)
七、心理改变和性欲变化	(16)
2 围绝经期和老年期的疾病	(18)
一、围绝经期征候群	(18)
二、绝经后生殖泌尿系统病变	(35)
三、绝经后骨质疏松症	(40)
四、绝经与心血管疾病	(63)
五、雌激素与脑的功能及其疾病	(75)
3 性激素补充治疗	(87)
一、性激素补充疗法的进展	(87)
二、性激素补充治疗的原则	(103)
三、HRT 的利与弊	(105)
四、适应证与禁忌证	(128)
五、药物种类、制剂及其用法	(132)
六、孕激素在 HRT 中的作用	(144)

七、HRT 的给药方案及适用对象	(146)
八、给药途径及其优缺点	(150)
九、首次诊查及随诊与处理	(153)
十、性激素替代治疗的注意事项	(158)
参考文献	(162)

1 围绝经期和老年期的变化

妇女的一生分为 6 个时期,即新生儿期、幼年期、青春期、性成熟期、围绝经期和老年期。在性成熟期卵巢功能最旺盛,其产生的性激素含量也最高。性激素周期性的变化,参与调节妇女机体的生理性变化,当妇女步入绝经过渡期和绝经后尤其是老年期,卵巢功能逐渐减退至消失,性激素水平下降,导致妇女内分泌功能失调,并影响和促使机体的形态结构及生理功能发生(退行性)变化和(退行性)的疾病。

一、绝经术语简介

有关绝经术语的定义及应用尚未取得一致,为了便于理解和学术交流,需要统一术语。WHO 于 1994 年在日内瓦召开的有关 90 年代绝经问题的研究进展会议,建议使用的术语介绍如下:

(一) 绝经(menopause)

指妇女月经的最后停止,又可分为自然绝经和人工绝经。

1. 自然绝经(natural menopause) 由于卵巢内卵泡自然耗竭,或剩余的卵泡对促性腺激素的刺激丧失了反应,卵泡不再发育和分泌雌激素,因此不能刺激子宫内膜生长,导致月经永久停止。临床上,连续

12个月无^{一年}月经方可判定为绝经， >40 岁自然绝经为生理性绝经。

2. 人工绝经(induced menopause) 指手术切除双侧卵巢或医疗性终止卵巢功能，如化疗、放疗等。单独切除子宫而保留一侧或双侧卵巢功能者不能列为人工绝经。没有月经，何时判定为绝经，主要根据临床表现与激素的测定，促卵泡素 $>40\text{IU/L}$ 及雌二醇 $<150\text{pmol/L}$ 为绝经。

(二) 绝经前期(premenopause)

过去通常指绝经前1年~5年，现改为绝经前的整个生殖期。有的学者认为从月经初潮到月经的终止。在绝经前期卵巢内卵泡数明显减少，容易发生卵泡发育不全，不排卵，月经周期不规律。

(三) 绝经后期(postmenopause)

为绝经以后的生命阶段。此期终点为生命的终止。在此期卵巢进一步萎缩，其内分泌功能逐渐消退。生殖器官萎缩。

(四) 绝经过渡期(menopause transition)

通常指40岁后月经周期开始改变至绝经前的一段时期，平均持续4年。

(五) 围绝经期(perimenopause)

指40岁后任何时期开始出现与绝经有关的内分泌、生物学及临床表现至停经12个月内的时期。

(六) 更年期(climacteric) 过渡期

为妇女由性成熟期逐渐进入老年期的过渡时期,即卵巢功能逐渐减退至完全消失,最突出的表现为绝经。此期包括绝经前期、绝经期和绝经后期。这时期可始于40岁而历时10余年至20年。由于更年期的定义不十分明确,1994年WHO正式建议停用“更年期”这一术语,并建议采用概念比较明确的“围绝经期”、“绝经过渡期”等术语。绝经过渡期和围绝经期的定义虽然比较明确,但是划分时期的始点均较模糊,二者的终点明确,然而与老年期之间缺乏连续性。因为妇女平均绝经年龄为49岁~50岁,绝经1年即为围绝经期的终点,那么从围绝经期的终止到60岁老年期的开始这一段时期如何划分?因此笔者建议划分为绝经过渡期、绝经后和老年期。“更年期”一词自1896年提出以来,已沿用百余年,而且简练、生动、形象、容易理解,便于医患交流,因此临床实践中可能继续应用(表1-1生命时期与绝经各期的划分)。

表 1-1 生命时期与绝经各期的划分

	青春 期 ↓	40 岁 ↓	末 次 月 经 ↓	停 经 一 年 ↓	60 岁 ↓	65 岁 ↓	生 命 终 止 ↓
传统的概念与划分				更年期		老年期	
新的概念与划分		绝经前期	绝经		绝经后期		
			围绝经期			老年期	
			绝经过渡期			老年期	
笔者建议划分为			绝经过渡期		绝经后	老年期	

二、绝经年龄

卵巢功能的衰退导致绝经,意味着卵巢生殖功能的终止。人类绝经年龄相对稳定,多发生在 45 岁~55 岁,45 岁绝经占 30%,50 岁前绝经占 60%,55 岁前绝经占 98%,60 岁前绝经为 100%。平均绝经年龄城市妇女为 49.5 岁,农村妇女为 47.5 岁,英美国家妇女为 50 岁。绝经年龄 >55 岁为晚发绝经,<40 岁绝经为过早绝经 (premature menopause), 又称为早发卵巢功能衰竭 (premature ovarian failure), 其比例约占 1%~3%。卵巢早衰的主要原因是胚胎期卵泡发育较少或(生殖期卵泡消耗多,提早耗尽卵子。)生殖功能的终止明显早于生命的终止,这是人类的生物学

绝经年龄

特征之一。

影响绝经年龄的因素有遗传、卵泡发育的数量、卵泡消耗量、营养、体重、居住地区、环境、吸烟、切除子宫等。有报道服用避孕药、多次妊娠可能推迟绝经。有关绝经年龄与月经初潮年龄的关系说法不一,有些学者认为初潮早者绝经也早、初潮迟者绝经也晚,但多数学者认为初潮和绝经年龄之间无任何固定的关系。

三、老年期

关于老年期年龄的划分,目前尚无一致的意见。国际老年学会规定 60 岁~65 岁为老年前期,65 岁以后为老年期。欧美等国家按此年龄来划分;而亚太地区规定 60 岁以上为老年人,我国暂以 60 岁作为划分标准。随着人类寿命的延长,世界上 ≥ 100 岁的老寿星已达数万人,长寿的最高纪录者为珍妮·卡尔门特,出生于 1875 年,以 122 岁零 164 天的高龄于 1997 年逝世。由于 20 世纪生物医学的迅猛发展,人类基因图谱的天书已被读出,可以预期在新的世纪中,随着医学的发展,估计人的寿命可能达到 120 岁~175 岁。因此有的学者提出,65 岁以前为中年人,65 岁~74 岁为年轻的老年人,75 岁~89 岁为老年人,90 岁以上为高龄老年人。有的学者认为将来老年人的年龄界限是在 85 岁以上,而不是 60 岁或 65 岁以上。

根据 WHO 的规定,60 岁及 60 岁以上的老年人口系数大于 10% 为老年型人口。中国人口平均预期

寿命从 1949 年以前的 35 岁上升到 1988 年的 70 岁。据 2000 年调查,北京市 60 岁以上老年人已达 188 万,占全市总人口的 17%。WHO 规定,衡量老龄社会的另一个标准是根据 65 岁及以上老年人口占总人口的比例,达到 7% 即被认为已成为老年型人口或进入老龄社会。在 2000 年第五次全国人口普查资料中显示,我国总人口达到 12.953 3 亿。我国人口老龄化的发展速度很快,65 岁及以上人口占总人口比例:1953 年为 4.41%,1964 年为 3.56%,1982 年为 4.91%,1990 年为 5.57%,1995 年为 6.21%,1998 年为 7.4%,2000 年为 6.96%,基本上呈直线上升趋势,说明我国基本达到老年型人口标准或已基本进入老龄社会。

2000 年全国人口男女性别比为 106.74 比 100。一般来说,在世界各国,同一时期的出生人口中,男婴要多于女婴,但是由于女性人口的死亡率低于同龄男性,因此人口按年龄分组,其性别比随着年龄的增长而呈现持续性下降的势态;到人口的老年阶段,女性人数超过男性,使各高龄组的性别比低于 100。女性长寿者多,WHO 1986 年的资料表明,女性平均寿命比男性长 (8) 年。我国妇女人均预期寿命已超过 70 岁,50 岁左右绝经的妇女 1/3 的生命历程是在缺乏雌激素和退化性疾病好发的时期渡过的。随着人口老龄化过程即老龄人口不断增加的过程,退行性疾病

的发病率会逐渐上升,因此绝经后退化性疾病的防治,如骨质疏松症、心脑血管疾病等已成为大家所关注的跨学科的公共医学。本文从妇科内分泌角度,就绝经过渡期和绝经后的机体变化,及其相关的疾病和性激素替代治疗进行介绍和探讨,以利于提高妇女的生命质量,延长健康预期寿命,缩短老年人寿终前的依赖期,从而获得健康的长寿。

四、卵巢的变化

妇女在绝经过渡期和绝经后,生殖器官发生明显的退行性改变,最重要的改变是卵巢,包括卵巢组织结构和卵巢功能的变化。

(一) 卵巢组织结构的变化

卵泡是卵巢的基本结构与功能单位。女性胚胎发育到3个月时卵巢出现始基卵泡,发育到5个月时卵泡数量最多,可高达700万个。以后逐渐减少,新生儿出生时卵泡约有70万~200万个,青春期约有30万~40万个,围绝经期有数十个到数千个的卵泡,绝经时可能残留极少数的卵泡。卵泡减少的途经有两种:即排卵和卵泡闭锁,约有400个始基卵泡于青春期末至绝经前能发育成熟、排卵,而99%以上的始基卵泡是在开始发育后不久即相继衰萎消亡,称为卵泡闭锁。当卵泡明显的减少时,卵巢产生的雌激素量下降,★垂体分泌的促性腺激素升高,促使卵巢间质分泌雄激素增多,加速卵泡闭锁。

性成熟期妇女的卵巢体积为 $4\text{ cm} \times 3\text{ cm} \times 2\text{ cm}$, 重约 $5\text{ g} \sim 6\text{ g}$ 。随着卵泡数量的减少, 卵巢出现退化、老化的改变, 卵巢皮质变薄、表面渐皱、体积逐渐缩小, 绝经后 2 年~5 年体积仅为 $1.5\text{ cm} \times 0.75\text{ cm} \times 0.5\text{ cm}$ 。经阴道超声检查并观察卵巢面积, 围绝经期组、绝经后组和月经正常对照组, 三组的卵巢面积分别为 $3.4\text{ cm} \pm 2.0\text{ cm}$ 、 $2.1\text{ cm} \pm 1.2\text{ cm}$ 和 $5.0\text{ cm} \pm 1.2\text{ cm}$ 。前二组比对照组卵巢面积呈现明显的缩小, 缩小率分别为 32% 和 56%, 绝经 3 年后至绝经 30 年, 卵巢面积无明显继续缩小。围绝经期卵巢的重量为性成熟期的 $1/2 \sim 1/3$ 。老化的卵巢, 切面上未见或少见始基卵泡, 并以间质组织为主, 原有功能的间质细胞逐渐发生纤维化或玻璃样变, 多数高龄老年妇女卵巢皮质完全被无功能的结缔组织替代。

(二) 卵巢功能的变化

1. 生殖功能 生殖功能减退出现较早, 妇女生育能力在 30 岁~35 岁即开始下降, 40 岁左右明显下降, 绝经后遗留的少数卵泡对促性腺激素不敏感, 卵泡发育与成熟发生障碍, 停止排卵, 生殖功能终止。少数妇女在绝经后残留的卵泡偶尔也可发育, 甚至排卵, 但是卵子不具备受精的能力。

2. 内分泌功能 在卵巢生殖功能衰退的同时, 卵巢内分泌功能也衰退, 其表现为卵泡合成、分泌的性激素, 主要是雌激素、孕激素的变化。首先是孕激

素,随后是雌激素浓度的下降。40岁左右,由于卵泡发育不充分,可能导致排卵后的黄体功能不足或不排卵,产生和分泌孕酮(progesterone, P)量减少。在绝经过渡期,无排卵周期频率增高,孕酮含量明显不足,此时,一定程度发育的卵泡仍可合成和分泌雌二醇(estradiol, E_2),绝经后卵泡不发育,基本不产生雌二醇。绝经后卵巢产生雄激素的量减少。

五、内分泌变化

(一) 丘脑下部促性腺激素释放激素

围绝经期妇女由于雌激素不足,对丘脑下部不能进行有效的负反馈作用,导致促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, Gn-RH)分泌增加并与促黄体素相平行,说明丘脑下部—垂体之间仍保持良好的功能关系。有学者报道绝经后妇女丘脑下部弓状核神经元肥大,神经元肥大是继发于雌激素负反馈的减弱。

(二) 垂体促性腺激素

绝经过渡期卵巢分泌的雌激素减少,解除了对丘脑下部的抑制,对丘脑下部、垂体负反馈作用减低,使垂体分泌促性腺激素(gonadotropins, Gn)增加,促卵泡素(follicle-stimulating hormone, FSH)升高,促黄体素(luteinizing hormone, LH)变化不明显,FSH/LH比值仍然 <1 。绝经后雌激素进一步减少,反馈作用的周期性消失,FSH及LH均明显上升,于绝经