

MHT治疗绝经综合征的现状概括

范莹莹¹, 任玉环^{2*}

¹青海大学临床医学院妇产科学, 青海 西宁

²青海大学附属医院妇科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年3月9日; 录用日期: 2023年4月5日; 发布日期: 2023年4月14日

摘要

目的: 探讨如何更好地运用绝经激素治疗(Menopausal hormone therapy, MHT)治疗绝经综合征。方法: 广泛查阅近5年文献, 汇总了目前国内外对绝经综合征及MHT的认识。结果: MHT有雌激素, 孕激素, 复方雌激素 + 孕激素, 给药途径包括口服及透皮途径给药等多种方式, 应针对患者症状选择个体治疗。结论: MHT对绝经期女性利远远大于弊, 但大对数女性对MHT认识不足, 过于恐惧其风险而对于其益处却熟视无睹, 这显然需要医生及医学生做出更大努力来指导广大妇女了解更年期的病理生理及激素治疗的作用, 希望在与健康生活方式的协同作用下, MHT可以改善女性更年期的症状和体征, 促进健康长寿。

关键词

MHT, 绝经综合征, 现况

Current Status of MHT Treatment for Menopausal Syndrome

Yingying Fan¹, Yuhuan Ren^{2*}

¹Obstetrics and Gynecology, School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

²Gynecology Department of Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Mar. 9th, 2023; accepted: Apr. 5th, 2023; published: Apr. 14th, 2023

Abstract

Objective: To explore how to better use postmenopausal hormone therapy (Menopausalhormonotherapy, MHT) treatment of menopausal syndrome. **Methods:** The literature of the past 5 years was reviewed extensively, and the understanding of menopausal syndrome and MHT at home and abroad was summarized. **Results:** MHT has estrogen, progesterone and compound estrogen +

*通讯作者。

progesterone. The administration routes include oral administration and transdermal administration. Individual treatment should be selected according to patients' symptoms. Conclusion: The advantages of MHT in menopausal women far outweigh the disadvantages, but most women do not know enough about MHT. They are too afraid of its risks and turn a blind eye to its benefits. It is obviously necessary for doctors and medical students to make greater efforts to guide women to understand the pathophysiology of menopause and the role of hormone therapy. MHT can improve the symptoms and signs of female menopause and promote healthy longevity.

Keywords

MHT, Menopause Syndrome, Present Situation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 绝经综合征的概念与危害

1.1. 概念

绝经综合征是指女性在绝经转变时由于卵巢功能的下降或衰退,引起下丘脑-垂体-卵巢内分泌轴功能失调,使雌激素水平下降或波动,促卵泡激素升高等,导致出现潮热盗汗、睡眠问题、焦虑抑郁、烦躁易怒和情绪低落等一系列绝经综合征,主要包括躯体症状(潮热盗汗,心脏不适,睡眠问题和关节肌肉不适)、心理症状(焦虑抑郁,烦躁易怒,情绪低落及身体和精神疲劳)和泌尿生殖道症状(性生活改变,排尿困难和阴道干涩)三个方面[1] [2]。

1.2. 危害

绝经过渡早期以潮热出汗、易激动、疲乏无力、抑郁及疑心、心悸、失眠等症状为主;绝经过渡晚期各症状的发生率均较绝经过渡早期明显升高;而绝经后期则主要以性生活障碍、骨关节痛、疲乏无力、失眠、眩晕等症状为主[3] [4]。

2. MHT

2.1. 概述

MHT 是通过对存在雌孕激素缺乏的围绝经期及绝经后妇女补充相应激素已缓解其围绝经期症状的治疗,是目前国内外公认的治疗围绝经期综合征的重要手段[5]。

2.2. MHT 的发展过程

在 2000 年之前,激素疗法被广泛用于治疗更年期症状,如潮热及外阴、阴道萎缩。在 1990 年代后期,进行了妇女健康倡议(WHI)试验,以确定 HT 是否对绝经后影响妇女的某些慢性疾病(例如冠心病(CHD))提供保护[6]。中期分析引起了对相关不良结局的担忧,主要是雌激素 + 孕激素联合组乳腺癌风险增加,以及仅使用雌激素组的卒中风险增加。研究人员得出结论,激素疗法的风险-获益状况不支持其用于绝经后妇女慢性病的一级预防,该研究被终止。随后媒体的密集报道导致全球 HT 的使用急剧和持续下降。但在过去几年中,大量的临床研究的出现,致使更新了一些指南和立场声明,以反映当前的

更年期管理方法[7]。指南组普遍认为, 对于在 50~59 岁之间或绝经后 10 年内开始治疗的女性, 激素疗法具有有利的风险 - 获益比。

2.3. MHT 的优势

激素疗法可减少或消除潮热, 改善睡眠质量、情绪和记忆力; 它减轻了更年期泌尿生殖系统综合征的症状和体征, 改善阴道干燥, 减少性交痛, 缓解尿急和后膀胱炎的症状; 它减轻关节疼痛并延缓更年期骨关节炎的进展; 它减少了与年龄相关的肌肉质量损失, 优化了外周胰岛素的使用, 并降低了 2 型糖尿病的风险和进展。虽然现有证据不支持仅将激素疗法用于慢性病的一级预防, 但相关研究证明在绝经早期开始激素疗法的有症状女性可能会获得某些慢性疾病的保护, 例如老年痴呆及心血管疾病, 提高老年妇女的生活质量[8] [9] [10]。

2.4. MHT 治疗方法的选择及给药途径

1) 雌激素: 雌激素是激素疗法的主要活性成分, 是治疗更年期症状, 尤其是血管舒缩症状的公认“金标准”。用于激素疗法的雌激素包括结合雌激素(CEEs), 合成结合雌激素, 微粉化 17 β -雌二醇, 雌三醇, 戊酸雌二醇和雌二醇半水合物[9]。

2) 孕激素: 内源性黄体酮在月经周期中起着至关重要的作用, 诱导子宫内膜的分泌转化并维持妊娠。由于子宫内膜长期无拮抗地暴露于雌激素会增加子宫内膜增生和癌症的风险, 孕激素是子宫完整绝经期妇女全身性激素疗法的一部分[11]。孕激素包括天然孕激素、孕酮和一系列与黄体酮或孕酮在结构上相关的合成化合物(统称为孕激素), 它们对心血管和神经系统、乳房和骨骼具有不同的潜在有益作用[12]。

3) 复方雌激素 + 孕激素: 周期性或序贯性激素疗法包括每日给予雌激素, 每月加用孕激素 10~14 天(每月出血)或每 13 周加用 10~14 天(每 3 个月出血一次)。该方案可最大限度地降低与无拮抗雌激素相关的子宫内膜癌风险[9]。另一种方法是连续给予雌激素和孕激素, 但孕激素剂量较低, 这可能会将相关的乳腺癌风险降至最低; 该方案可消除撤退性出血并促进闭经[13]。

4) 给药途径: 在 >60 岁的女性中, 经皮激素疗法或超低剂量口服产品很有可能比常规剂量全身性激素疗法更合适。在肥胖女性中, 首选透皮途径。口服雌二醇对胰岛素抵抗的积极影响大于透皮激素疗法, 是糖耐量受损的非肥胖患者的首选[8] [14]。

2.5. MHT 的启动与停止

国际指南建议, 一旦出现绝经期体征或症状, 大多数女性年龄在 45 至 55 岁之间, 应立即开始激素疗法。原发性卵巢功能不全的女性需要更早和持续使用激素疗法(至少在绝经的正常年龄之前), 以防止相关的绝经后慢性疾病[15] [16] [17]。

目前激素疗法的使用者可以无限期地继续接受治疗(如果需要, 可以终生接受治疗), 或者至少直到患者要求停止治疗。然而, 建议定期监测激素疗法, 并根据患者不断变化的情况和治疗目标调整类型、剂量和/或给药途径, 范围从症状缓解到预防中期/晚期体征和绝经的退行性后果[18]。

3. 绝经激素治疗所面临的难点问题

1) 大众对绝经概念的理解不清, 很多人错误的认为绝经是人生的必经阶段, 是自然现象, 无需与不该加以任何医疗手段干预;

2) 对于 MHT, 大多数老百姓过于恐惧其风险而对于其益处却熟视无睹。

a) 绝经激素治疗与乳腺癌: 对于 MHT 与乳腺癌的关系一直争议不断, 目前主流观点认为乳腺癌风

险与 MHT 的关系尚不能下明确的结论, 大量研究表明单用雌激素治疗发生乳腺癌风险很低, 虽孕激素与乳腺癌风险相关, 但风险程度主要与激素的种类及用药时间有关, 天然黄体酮、近似天然的地屈孕酮几乎不增加乳腺癌风险[19]。

b) 绝经激素治疗与子宫内膜癌: 各国指南中均已指出已行子宫切除的女性可单独使用雌激素; 为保护子宫内膜, 拮抗雌激素对子宫内膜的作用, 具有子宫的患者行 MHT 必需有孕激素, 不增加子宫内膜癌风险[20]。

c) 大众对绝经激素治疗发胖的担心: 传统观念认为口服激素会令人发胖, 其实大众所认为的激素多指糖皮质激素, 糖皮质激素能促进蛋白质的分解, 使糖异生增加, 机体内血糖升高, 增加了胰岛素抵抗的风险, 故易引起发胖。女性到绝经年龄, 由于雌激素缺乏会导致糖和脂肪代谢的紊乱, 从而绝经女性更容易变胖, 而激素治疗本身并不使其发胖, 相反激素治疗会降低体内的血脂水平, 辅助调节体内脂肪分布[19]。

3) 心理因素也会影响对激素疗法的信念和态度。由于围绕 MHT 使用挥之不去的社会耻辱感, 女性也可能感到不安全甚至羞耻。对于需要使用 MHT 治疗的患者来说, 感觉需要向朋友和家人隐瞒使用, 或者感觉没有得到医疗保健专业人员的充分支持, 可能会在生命中的脆弱时期造成巨大的压力[11]。

4. MHT 的展望

从上述争议可以看出, 虽然目前的主流观点是 MHT 在医生指导下, 在适宜人群中尽早开始, 是利大于弊的, 但 MHT 还有一些不足, 只有更多、更充分的临床证据才能给与临床工作者正确的指导, 尽量减少 MHT 的弊端, 给广大的妇女带来最大的收益。

正确的临床决策基于强有力的临床证据, 在 MHT 的应用方面, 以下几方面的循证医学证据需要继续探索。1) 寻找 MHT 的机会窗, 在此期间 MHT 对健康女性的益处超过任何风险; 2) 低剂量的研究: 探讨对各系统均有保护作用的最小弊端的雌激素和孕激素最佳剂量, 并探讨减少剂量后是否依然能带来治疗效果并能减少不良作用; 3) 非激素类药物开发: 不断开发能解决绝经相关问题的非激素替代品, 以适应禁用激素或不愿使用者的需求。

绝经的相关症状在不同程度上影响着绝经期女性的身心健康, MHT 不仅是缓解绝经期症状最有效的措施还可有效地预防骨质疏松和心血管疾病从而整体改善绝经期妇女的生命质量。随着中国社会老龄化的不断加剧, 有越来越多的绝经期女性希望寻求 MHT 在适宜人群中开展, MHT 的应用既可以缓解更年期相关症状, 也能在一定程度上预防代谢性疾病, 提高和改善其生活质量从而造福于广大的中老年妇女。

参考文献

- [1] Ali Farid, A., El Bambi, M., El Dali, O., *et al.* (1996) The Menopause Rating Scale (MRS1 II)-Clusters of Menopausal Symptoms. *Maturitas*, 27-201.
- [2] 赵迪. 积极心理学视角下农村中年女性绝经前期、围绝经期和绝经后期绝经综合征的对比研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2019.
- [3] 周彦吟. 新加坡华人妇女绝经综合征中医证型研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2021. <https://doi.org/10.27044/d.cnki.ggzuz.2021.000898>
- [4] 吴卓, 吴佳聪, 万春花. 2000 例围绝经期妇女绝经综合征及相关因素分析[J]. 河南预防医学杂志, 2016, 27(7): 485-487+538. <https://doi.org/10.13515/j.cnki.hnjpm.1006-8414.2016.07.002>
- [5] 奚鑫, 冉海龙, 陈诚, 杜倩, 李文军, 徐驰宇, 曾婷婷, 李阳美, 雷迅, 范尧, 刘松青, 俞丽丽. 围绝经期一日门诊多学科健康宣教模式对女性绝经激素治疗认知的影响[J]. 中国药房, 2022, 33(5): 628-634.
- [6] Lobo, R.A. (2017) Hormone-Replacement Therapy: Current Thinking. *Nature Reviews Endocrinology*, 13, 220-231. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.164>

- [7] Burger, H.G., MacLennan, A.H., Huang, K.-E. and Castelo-Branco, C. (2012) Evidence-Based Assessment of the Impact of the WHI on Women's Health. *Climacteric*, **15**, 281-287. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.655564>
- [8] Baber, R.J., Panay, N. and Fenton, A. (2016) 2016 IMSR Recommendations on Women's Midlife Health and Menopause Hormone Therapy. *Climacteric*, **19**, 109-150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
- [9] Gambacciani, M., Biglia, N., Cagnacci, A., et al. (2018) Menopause and Hormone Replacement Therapy: The 2017 Recommendations of the Italian Menopause Society. *Minerva Ginecologica*, **70**, 27-34.
- [10] Palacios, S., Stevenson, J.C., Schaudig, K., Lukasiewicz, M. and Graziottin, A. (2019) Hormone Therapy for First-Line Management of Menopausal Symptoms: Practical Recommendations. *Women's Health*, **15**, Article ID: 1745506519864009. <https://doi.org/10.1177/1745506519864009>
- [11] Rarick, L. (2007) United States Regulatory Considerations for Intrauterine Progestins for Hormone Replacement Therapy. *Contraception*, **75**, S140-S143. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.12.011>
- [12] de Villiers, T.J., Pines, A., Panay, N., Gambacciani, M., Archer, D.F., Baber, R.J., Davis, S.R., Gompel, A.A., Henderson, V.W., Langer, R., Lobo, R.A., Plu-Bureau, G. and Sturdee, D.W. (2013) Updated 2013 International Menopause Society Recommendations on Menopausal Hormone Therapy and Preventive Strategies for Midlife Health. *Climacteric*, **16**, 316-337. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.795683>
- [13] Stute, P., Neulen, J. and Wildt, L. (2016) The Impact of Micronized Progesterone on the Endometrium: A Systematic Review. *Climacteric*, **19**, 316-328. <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1187123>
- [14] The North American Menopause Society (2017) The 2017 Hormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause*, **24**, 728-753. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>
- [15] Christ, J.P., Gunning, M.N., Palla, G., et al. (2018) Estrogen Deprivation and Cardiovascular Disease Risk in Primary Ovarian Insufficiency. *Fertility and Sterility*, **109**, 594-600. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.035>
- [16] Gupte, A.A., Pownall, H.J. and Hamilton, D.J. (2015) Estrogen: An Emerging Regulator of Insulin Action and Mitochondrial Function. *Journal of Diabetes Research*, **2015**, Article ID: 916585. <https://doi.org/10.1155/2015/916585>
- [17] Renoux, C., Dell'Aniello, S., Garbe, E. and Suissa, S. (2010) Transdermal and Oral Hormone Replacement Therapy and the Risk of Stroke: A Nested Case-Control Study. *BMJ*, **340**, Article No. c2519. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2519>
- [18] Løkkegaard, E., Nielsen, L.H. and Keiding, N. (2017) Risk of Stroke with Various Types of Menopausal Hormone Therapies: A National Cohort Study. *Stroke*, **48**, 2266-2269. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017132>
- [19] Anderson, G.L., Chlebowski, R.T., Rossouw, J.E., et al. (2006) Prior Hormone Therapy and Breast Cancer Risk in the Women's Health Initiative Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin. *Maturitas*, **55**, 103-115. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.05.004>
- [20] 郁琦, 崔小娟. 绝经激素治疗临床应用争议及展望[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(1): 3-6+28.